(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 114502540 A
(43)申请公布日 2022.05.13

(21)申请号 202080050334.3

(22)申请日 2020.05.29

(30)优先权数据
62/855,082 2019.05.31 US
62/928,931 2019.10.31 US
62/944,567 2019.12.06 US
63/025,336 2020.05.15 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.01.10

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/035111 2020.05.29

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/243423 EN 2020.12.03

(71)申请人 医肯纳肿瘤学公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 A·C·卡斯特罗

(74)专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限责任公司 11287
专利代理师 张世俊

(51)Int.Cl.
C07D 261/04(2006.01)
C07D 257/04(2006.01)
C07D 213/65(2006.01)
C07D 215/38(2006.01)
C07D 213/643(2006.01)
C07D 211/56(2006.01)
C07D 211/58(2006.01)
C07D 207/14(2006.01)
C07D 209/52(2006.01)
C07D 413/12(2006.01)
C07D 413/04(2006.01)
C07D 498/10(2006.01)
C07D 417/04(2006.01)
C07D 413/10(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 417/14(2006.01)
C07C 311/39(2006.01)
C07C 225/22(2006.01)
C07C 233/27(2006.01)
C07C 305/26(2006.01)
C07C 49/84(2006.01)
C07C 233/23(2006.01)
C07C 255/46(2006.01)
C07F 5/02(2006.01)
A61K 31/42(2006.01)
A61K 31/422(2006.01)
A61K 31/18(2006.01)
A61K 31/136(2006.01)
A61K 31/167(2006.01)
A61K 31/255(2006.01)
A61K 31/165(2006.01)
A61K 31/277(2006.01)
A61K 31/12(2006.01)
A61K 31/69(2006.01)
A61K 31/41(2006.01)
A61K 31/44(2006.01)
A61K 31/47(2006.01)
A61K 31/4468(2006.01)
A61K 31/445(2006.01)
A61K 31/403(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 31/4709(2006.01)
A61K 31/428(2006.01)
A61K 31/454(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书6页 说明书288页 附图7页

(54)发明名称

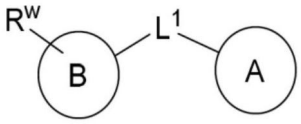
TEAD抑制剂和其用途

(57)摘要

本发明提供化合物、其组合物和其使用方法。

CN 114502540 A

1.一种式I'的化合物，



I'

或其医药学上可接受的盐，其中：

L^1是C_{1-6}二价直链或支链烃链，其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地且任选地被以下置换：-O-、-CH(OR)-、-CH(SR)-、-CH(N(R)$_2$)-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R)-、-C(O)N(R)-、-(R)NC(O)-、-OC(O)N(R)-、-(R)NC(O)O-、-N(R)C(O)N(R)-、-S-、-SO-、-SO_2-、-SO_2N(R)-、-(R)NSO_2-、-C(S)-、-C(S)O-、-OC(S)-、-C(S)N(R)-、-(R)NC(S)-或-(R)NC(S)N(R)-；

环A是选自以下任选地被取代的环：苯基；4元、5元或6元饱和或部分不饱和单环碳环；具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4元、5元或6元饱和或部分不饱和单环杂环；具有1、2、3或4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至6元单环杂芳族环；8至10元双环芳族环；或具有1至5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8至10元双环杂芳族环；

环B是选自以下任选地被取代的环：具有1、2、3、4或5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的6元、7元、8元、9元或10元双环杂环；苯基；4元、5元或6元饱和或部分不饱和单环碳环；具有1至2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4元、5元或6元饱和或部分不饱和单环杂环；具有1、2、3或4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至6元单环杂芳族环；8至10元双环芳族环；具有1至5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳族环；

R^W是弹头基团；其中当R^W是饱和或部分不饱和单环碳环或杂环时，其任选地与环B形成螺双环；且

各R独立地是-H或任选地被取代的-C_{1-6}脂族基团。

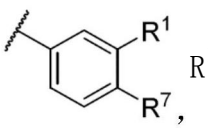
2.根据权利要求1所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其中L^1是C_{1-6}二价直链或支链烃链，其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地且任选地被以下置换：-O-、-CH(OR)-、-CH(N(R)$_2$)-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R)-、-C(O)N(R)-、-(R)NC(O)-、-OC(O)N(R)-、-(R)NC(O)O-或-N(R)C(O)N(R)-。

3.根据权利要求2所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其中L^1是C_{1-6}二价直链或支链烃链，其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地且任选地被-N(R)-置换。

4.根据权利要求3所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其中L^1是-CH_2-。

5.根据权利要求1所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其中环A是任选地被取代的苯基。

6.根据权利要求5所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其中环A是任选地被卤素、-CN、-NO_2或-C_{1-6}脂族基团取代1至2次的苯基，所述-C_{1-6}脂族基团被卤素、-CN或-NO_2取代0至6次。

7.根据权利要求6所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其中环A是 

，R^1是氢，且R^7是被卤素取代0至6次的-C_{1-6}脂族基团。

8.根据权利要求1所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其中环A是具有1、2、3或4个

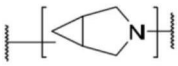
独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至6元单环杂芳族环。

9.根据权利要求8所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其中环A是具有1或2个氮的6元单环杂芳族环。

10.根据权利要求1所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其中环B是具有1、2、3、4或5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的6元、7元、8元、9元或10元双环杂环。

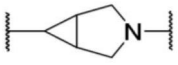
11.根据权利要求10所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其中环B是具有1个氮的任选地被取代的6元双环杂环。

12.根据权利要求11所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其中环B是(连接到R^W)



。

13.根据权利要求12所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其中环B是(连接到R^W)

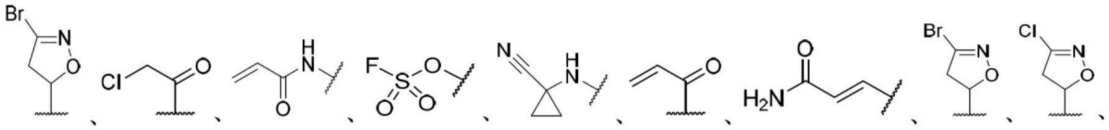


。

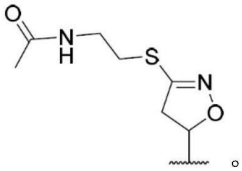
14.根据权利要求1所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其中环B是任选地被取代的4元、5元或6元饱和或部分不饱和单环碳环。

15.根据权利要求1所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其中环B是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的4元、5元或6元饱和或部分不饱和单环杂环。

16.根据权利要求1所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其中R^W是



或



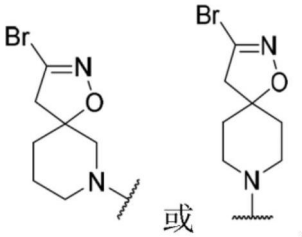
。

17.根据权利要求1所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其中R^W是任选地被取代的



，且其与环B形成螺双环。

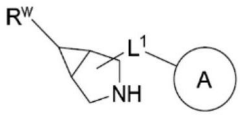
18.根据权利要求17所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其中所述螺双环是



或

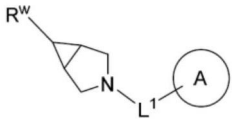
。

19.根据权利要求1所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其中所述化合物具有式(IX)：

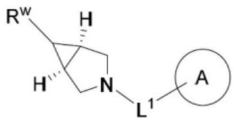


IX 。

20.根据权利要求19所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其中所述化合物具有式(IXa)或(IXb)：

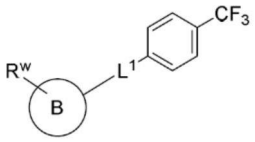


IXa



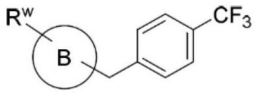
IXb 。

21.根据权利要求1所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其中所述化合物具有式(X)：



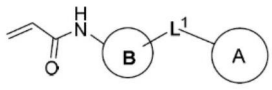
X 。

22.根据权利要求21所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其中所述化合物具有式(Xa)：

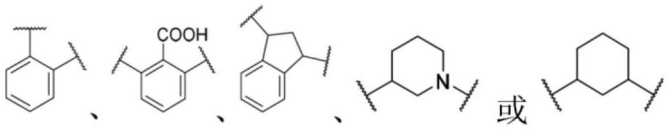


Xa 。

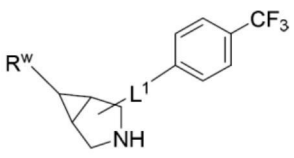
23.根据权利要求1所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其中所述化合物具有式(XI)：



XI ，

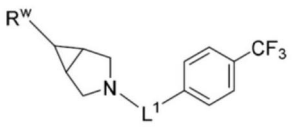
其中环B不是  。

24.根据权利要求1所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其中所述化合物具有式(XII)：

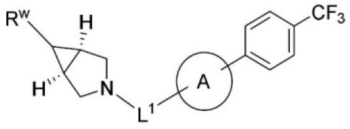


XII 。

25.根据权利要求24所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其中所述化合物具有式(XIIa)或(XIIb)：



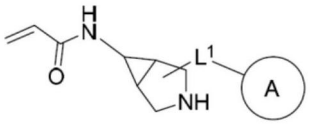
XIIa



XIIb

。

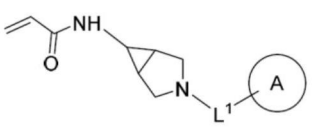
26.根据权利要求1所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其中所述化合物具有式(XIII)：



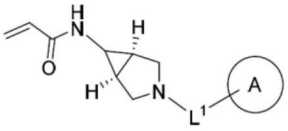
XIII

。

27.根据权利要求26所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其中所述化合物具有式(XIIIa)或(XIIIb)：



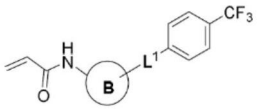
XIIIa



XIIIb

。

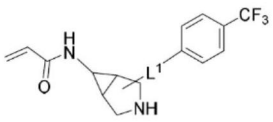
28.根据权利要求1所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其中所述化合物具有式(XIV)：



XIV

。

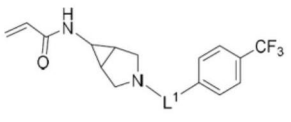
29.根据权利要求1所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其中所述化合物具有式(XV)：



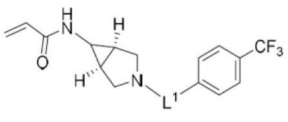
XV

。

30.根据权利要求29所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其中所述化合物具有式(XVa)或(XVb)：



XVa



XVb

。

31.根据前述权利要求中任一权利要求所述的化合物，其是选自表1的化合物或其医药学上可接受的盐。

32.一种医药组合物，其包含根据前述权利要求中任一权利要求所述的化合物或其医药学上可接受的盐和医药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂。

33.一种用于治疗患者中癌症的方法，其包含向所述患者给予根据权利要求1至31中任一权利要求所述的化合物、或其医药学上可接受的盐、或根据权利要求32所述的医药组合物。

34.根据权利要求33所述的方法，其中所述癌症与TEAD表达增加相关。

35.根据权利要求33或34所述的方法，其中所述癌症与TEAD活性增加相关。

36.一种用于抑制患者中癌症进展的方法，其包含向所述患者给予根据权利要求1至31中任一权利要求所述的化合物或其医药学上可接受的盐、或根据权利要求32所述的医药组合物。

37.根据权利要求36所述的方法，其中所述癌症与TEAD表达增加相关。

38.根据权利要求36或37所述的方法，其中所述癌症与TEAD活性增加相关。

39.一种治疗患有与TEAD表达增加相关的疾病或病症的患者的方法，其包含向有需要的患者给予治疗有效量的根据权利要求1至31中任一权利要求所述的化合物或其医药学上可接受的盐、或根据权利要求32所述的医药组合物的步骤。

40.一种治疗患有与TEAD活性增加相关的疾病或病症的患者的方法，其包含向有需要的患者给予治疗有效量的根据权利要求1至31中任一权利要求所述的化合物或其医药学上可接受的盐、或根据权利要求32所述的医药组合物的步骤。

41.一种治疗其中抑制TEAD活性将有益的疾病或病症的方法，其包含向有需要的患者给予治疗有效量的根据权利要求1至31中任一权利要求所述的化合物或其医药学上可接受的盐、或根据权利要求32所述的医药组合物的步骤。

42.一种治疗其中Hippo途径抑制将有益的疾病或病症的方法，其包含向有需要的患者给予治疗有效量的根据权利要求1至31中任一权利要求所述的化合物或其医药学上可接受的盐、或根据权利要求32所述的医药组合物的步骤。

43.根据权利要求39至42中任一权利要求所述的方法，其中所述疾病或病症是细胞增殖性病症。

44.根据权利要求43所述的方法，其中所述细胞增殖性病症是癌症。

45.根据权利要求33至38和44中任一权利要求所述的方法，其中所述癌症是YAP局限于癌症的细胞核中的癌症。

46.根据权利要求34、35和37至41中任一权利要求所述的方法，其中所述TEAD表达增加或TEAD活性增加是TEAD1表达增加或TEAD1活性增加。

47.根据权利要求34、35和37至41中任一权利要求所述的方法，其中所述TEAD表达增加或TEAD活性增加是TEAD2表达增加或TEAD2活性增加。

48.根据权利要求34、35和37至41中任一权利要求所述的方法，其中所述TEAD表达增加或TEAD活性增加是TEAD3表达增加或TEAD3活性增加。

49.根据权利要求34、35和37至41中任一权利要求所述的方法，其中所述TEAD表达增加或TEAD活性增加是TEAD4表达增加或TEAD4活性增加。

50.根据权利要求34、35和37至41中任一权利要求所述的方法，其中所述TEAD表达增加或TEAD活性增加是TEAD1表达增加或TEAD1活性增加；TEAD2表达增加或TEAD2活性增加；

TEAD3表达增加或TEAD3活性增加;TEAD4表达增加或TEAD4活性增加;或其任何组合。

51.一种根据权利要求1至31中任一权利要求所述的化合物或其医药学上可接受的盐、或根据权利要求32所述的医药组合物的用途,其用于治疗患者的癌症。

52.根据权利要求51所述的用途,其中所述癌症与TEAD表达增加相关。

53.根据权利要求51或52所述的用途,其中所述癌症与TEAD活性增加相关。

54.一种根据权利要求1至31中任一权利要求所述的化合物或其医药学上可接受的盐、或根据权利要求32所述的医药组合物的用途,其用于抑制患者的癌症进展。

55.根据权利要求54所述的用途,其中所述癌症与TEAD表达增加相关。

56.根据权利要求54或55所述的用途,其中所述癌症与TEAD活性增加相关。

57.一种根据权利要求1至31中任一权利要求所述的化合物或其医药学上可接受的盐、或根据权利要求32所述的医药组合物的用途,其用于治疗与TEAD表达增加相关的疾病或病症。

58.一种根据权利要求1至31中任一权利要求所述的化合物或其医药学上可接受的盐、或根据权利要求32所述的医药组合物的用途,其用于治疗与TEAD活性增加相关的疾病或病症。

59.一种根据权利要求1至31中任一权利要求所述的化合物或其医药学上可接受的盐、或根据权利要求32所述的医药组合物的用途,其用于治疗其中抑制TEAD活性将有益的疾病或病症。

60.一种根据权利要求1至31中任一权利要求所述的化合物或其医药学上可接受的盐、或根据权利要求32所述的医药组合物的用途,其用于治疗其中Hippo途径抑制将有益的疾病或病症。

61.根据权利要求57至60中任一权利要求所述的用途,其中所述疾病或病症是细胞增殖性病症。

62.根据权利要求61所述的用途,其中所述细胞增殖性病症是癌症。

63.根据权利要求51至56和62中任一权利要求所述的用途,其中所述癌症是YAP局限于癌症的细胞核中的癌症。

64.根据权利要求52、53和55至59中任一权利要求所述的用途,其中所述TEAD表达增加或TEAD活性增加是TEAD1表达增加或TEAD1活性增加。

65.根据权利要求52、53和55至59中任一权利要求所述的用途,其中所述TEAD表达增加或TEAD活性增加是TEAD2表达增加或TEAD2活性增加。

66.根据权利要求52、53和55至59中任一权利要求所述的用途,其中所述TEAD表达增加或TEAD活性增加是TEAD3表达增加或TEAD3活性增加。

67.根据权利要求52、53和55至59中任一权利要求所述的用途,其中所述TEAD表达增加或TEAD活性增加是TEAD4表达增加或TEAD4活性增加。

68.根据权利要求52、53和55至59中任一权利要求所述的用途,其中所述TEAD表达增加或TEAD活性增加是TEAD1表达增加或TEAD1活性增加;TEAD2表达增加或TEAD2活性增加;TEAD3表达增加或TEAD3活性增加;TEAD4表达增加或TEAD4活性增加;或其任何组合。

TEAD抑制剂和其用途

[0001] 相关申请案的交叉引用

[0002] 本申请案依据35 U.S.C.§119(e)要求2019年5月31日提交的美国临时专利申请案第62/855,082号;2019年10月31日提交的美国临时专利申请案第62/928,931号;2019年12月6日提交的美国临时专利申请案第62/944,567号;以及2020年5月15日提交的美国临时专利申请案第63/025,336号的权益,各案内容以全文引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明涉及可以用于抑制转录强化子相关域(TEAD)的化合物和方法。本发明还提供包含本发明化合物的医药学上可接受的组合物以及使用所述组合物治疗如本文所描述的各种疾病、病症和病况的方法。

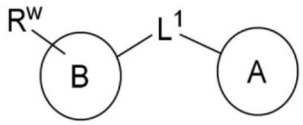
背景技术

[0004] Yes相关蛋白(YAP)和具有PDZ结合基元的转录共活化因子(TAZ)是Hippo途径网络的转录共活化因子并调控细胞增殖、迁移和细胞凋亡。抑制Hippo途径促进YAP/TAZ易位到细胞核,在细胞核中YAP/TAZ与TEAD转录因子相互作用并共活化目标基因的表达且促进细胞增殖。YAP和TAZ的过度活化和/或Hippo途径网络中一或多个成员的突变已牵涉到许多癌症。

发明内容

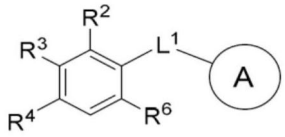
[0005] Hippo信号级联是癌症生物发生和肿瘤维持的重要途径。在许多癌症适应症中,Hippo途径经由诸如NF2之类基因的功能缺失突变而出现大量突变。这些促肿瘤突变导致下游转录共活化因子YAP和TAZ的组成性活化,所述共活化因子经由与TEAD蛋白质家族成员的必要相互作用而驱动许多促存活和增殖基因的表达。此外,这种不受限制的转录程式还驱动肿瘤微环境中免疫抑制的增强。如本文所描述,为靶向这一致癌途径,鉴别出选择性结合于TEAD并破坏其YAP和TAZ的相互作用,由此下调YAP依赖性和TAZ依赖性转录的新型小分子抑制剂。如本文所展示,这些TEAD抑制剂防止TEAD棕榈酰化,而TEAD棕榈酰化对于YAP与TEAD之间的相互作用至关重要。另外,本文所描述的TEAD抑制剂抑制活体外YAP依赖性增殖(即,Hippo途径缺陷型癌细胞系),但不抑制Hippo途径野生型癌细胞系的增殖。重要的是,如本文所显示,本发明的TEAD抑制剂化合物不影响分化的小鼠足细胞系的存活或不损害小鼠肾脏组织学。随后的活体内实验展示,本文所述的TEAD抑制剂在经口给予之后下调人类肿瘤异种移植物中的YAP依赖性基因。此外,本文所述的TEAD抑制剂在良好耐受的口服剂量下对小鼠体内的人类肿瘤异种移植物展现单药肿瘤生长抑制作用。本文所述的数据展示,本文所提供的小分子TEAD抑制剂能够靶向癌症中的Hippo途径。

[0006] 现已发现,本发明化合物和其医药学上可接受的组合物有效用作TEAD抑制剂。在一个方面中,本发明提供一种式I'的化合物:

[0007] 

I'

[0008] 或其医药学上可接受的盐,其中各变量如本文所定义和描述。在一个方面中,本发明提供式I的化合物:

[0009] 

I

[0010] 或其医药学上可接受的盐,其中各变量如本文所定义和描述。

[0011] 本发明化合物以及其医药学上可接受的盐和组合物可以用于治疗与TEAD相关的多种疾病、病症或病况。这类疾病、病症或病况包括细胞增殖性病症(例如本文所描述的癌症)。

附图说明

[0012] 图1描绘Hippo途径信号传导的示意图。

[0013] 图2展示化合物I-12的异构体2抑制NF2突变型细胞系的细胞生长。化合物I-12的异构体2对细胞增殖的影响取决于Hippo/NF2突变的存在。未观察到化合物I-12的异构体2对NF2野生型H28细胞系的影响。

[0014] 图3显示化合物I-12的异构体2的抗增殖作用,这是在3天的Cell TITERGLO™分析中评价。细胞系的选择是基于癌症相关性分数和已知的相互作用致癌基因的取样。EC50<0.2μM或<1.0μM的细胞系以方框指示。EC50值是由拐点计算。

[0015] 图4描绘在BALB/c小鼠给药之后,化合物I-186的异构体1的药物动力学(PK)特性。

[0016] 图5描绘使用实时PCR测定的化合物I-12的异构体2和化合物I-186的异构体1的药效学(PD)特性。

[0017] 图6A-6B展示在H226间皮瘤异种移植模型中化合物I-12的异构体2(6A)和化合物I-186的异构体1(6B)的抗肿瘤活性。在整个研究中未观察到对体重的影响。在研究结束时,通过病理组织学确定,肾脏未显示出损伤迹象。

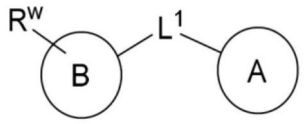
[0018] 图7展示在MSTO-211H间皮瘤异种移植模型中化合物I-12的异构体2和化合物I-186的异构体1的抗肿瘤活性。在整个研究中未观察到对体重的影响。在研究结束时,通过病理组织学确定,肾脏未显示出损伤迹象。

具体实施方式

[0019] 1.本发明的某些实施例的整体描述:

[0020] 本发明化合物、以及其医药盐和组合物可以用作TEAD抑制剂。不希望受任何具体理论束缚,相信本发明化合物和其医药组合物抑制TEAD的活性,且因此治疗与TEAD相关的疾病、病症或病况,诸如癌症。

[0021] 在一个方面中,本发明提供一种式I'的化合物:

[0022] 

I'

[0023] 或其医药学上可接受的盐，其中：

[0024] L^1是C_{1-6}二价直链或支链烃链，其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地且任选地被以下置换：-O-、-CH(OR)-、-CH(SR)-、-CH(N(R)$_2$)-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R)-、-C(O)N(R)-、-(R)NC(O)-、-OC(O)N(R)-、-(R)NC(O)O-、-N(R)C(O)N(R)-、-S-、-SO-、-SO_2-、-SO_2N(R)-、-(R)NSO_2-、-C(S)-、-C(S)O-、-OC(S)-、-C(S)N(R)-、-(R)NC(S)-或-(R)NC(S)N(R)-；

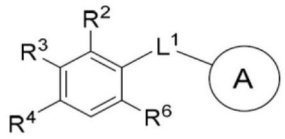
[0025] 环A是任选地被取代的环，其选自苯基；4元、5元或6元饱和或部分不饱和单环碳环；具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4元、5元或6元饱和或部分不饱和单环杂环；具有1、2、3或4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环；8-10元双环芳族环；或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳族环；

[0026] 环B是任选地被取代的环，其选自苯基；4元、5元或6元饱和或部分不饱和单环碳环；具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4元、5元或6元饱和或部分不饱和单环杂环；具有1、2、3或4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环；8-10元双环芳族环；具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳族环；

[0027] R^W是弹头基团；其中当R^W是饱和或部分不饱和单环碳环或杂环时，其任选地与环B形成螺双环；且

[0028] 各R独立地是-H或任选地被取代的-C_{1-6}脂族基团。

[0029] 在一个方面中，本发明提供式I的化合物：

[0030] 

I

[0031] 或其医药学上可接受的盐，其中：

[0032] L^1是C_{1-6}二价直链或支链烃链，其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地且任选地被以下置换：-O-、-CH(OR)-、-CH(SR)-、-CH(N(R)$_2$)-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R)-、-C(O)N(R)-、-(R)NC(O)-、-OC(O)N(R)-、-(R)NC(O)O-、-N(R)C(O)N(R)-、-S-、-SO-、-SO_2-、-SO_2N(R)-、-(R)NSO_2-、-C(S)-、-C(S)O-、-OC(S)-、-C(S)N(R)-、-(R)NC(S)-或-(R)NC(S)N(R)-；

[0033] 环A是4元、5元或6元饱和或部分不饱和单环碳环；苯基；具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4元、5元或6元饱和或部分不饱和单环杂环；或具有1、2、3或4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环，其中环A任选地被-卤素、-CN、-NO_2或-C_{1-6}脂族基团取代1-2次，所述-C_{1-6}脂族基团被-卤素、-CN或-NO_2取代0-6次；

[0034] R^2是-H或弹头基团；

[0035] R^3是-H或弹头基团；

[0036] R^4是-H、卤素、-S(O)$_2$N(R)$_2$、-S(O)N(R)$_2$、-C(O)N(R)$_2$或弹头基团；

[0037] R^6是-H或-C_{1-6}脂族基团，所述-C_{1-6}脂族基团被-卤素、-CN或-NO_2取代0-6次；且

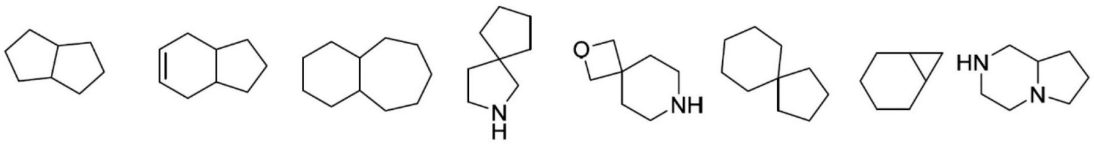
[0038] 各R独立地是-H或任选地被取代的-C_{1-6}脂族基团。

[0039] 2.化合物和定义：

[0040] 本发明化合物包括本文大体上描述的化合物，且通过本文所公开的类别、子类和物种进一步说明。除非另外指示，否则如本文所使用，以下定义应适用。出于本发明的目的，化学元素是根据元素周期表(Periodic Table of the Elements)，CAS版，“化学和物理手册(Handbook of Chemistry and Physics)”，第75版来鉴别。另外，有机化学的通用原理描述于“有机化学(Organic Chemistry)”，托马斯索雷尔(Thomas Sorrell)，“大学科学书籍(University Science Books)”，Sausalito:1999；和“马奇高级有机化学(March's Advanced Organic Chemistry)”，第5版，编辑:史密斯(Smith,M.B.)和马奇(March,J.)，John Wiley&Sons,New York:2001，其全部内容以引用的方式并入本文中。

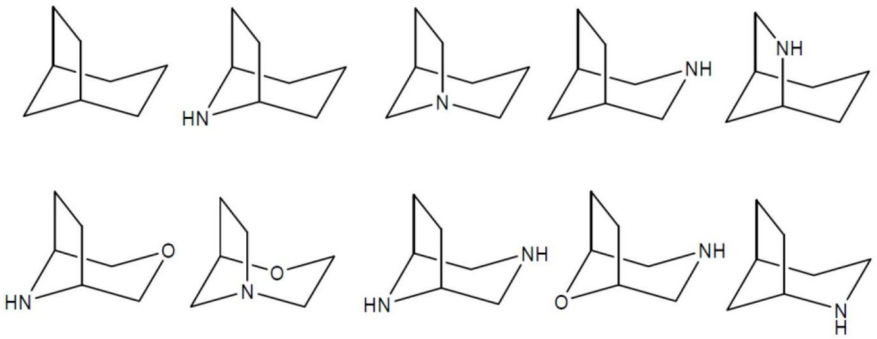
[0041] 如本文所使用，术语“脂族基团”或“脂族基”意指完全饱和或含有一或多个不饱和单元的直链(即，未分支)或支链、被取代或未被取代的烃链，或完全饱和或含有一或多个不饱和单元但非芳族基团的单环烃或双环烃(在本文中又称为“碳环”、“环脂族基团”或“环烷基”)，其与分子其余部分具有单一连接点。除非另外说明，否则脂族基团含有1-6个脂族碳原子。在一些实施例中，脂族基团含有1-5个脂族碳原子。在其它实施例中，脂族基团含有1-4个脂族碳原子。在其它实施例中，脂族基团含有1-3个脂族碳原子，且在又其它实施例中，脂族基团含有1-2个脂族碳原子。在一些实施例中，“环脂族基团”(或“碳环”或“环烷基”)是指完全饱和或含有一或多个不饱和单元但非芳族基团的单环C_3-C_6烃，其与分子其余部分具有单一连接点。适合脂族基团包括(但不限于)直链或支链、被取代或未被取代的烷基、烯基、炔基和其混合物，诸如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

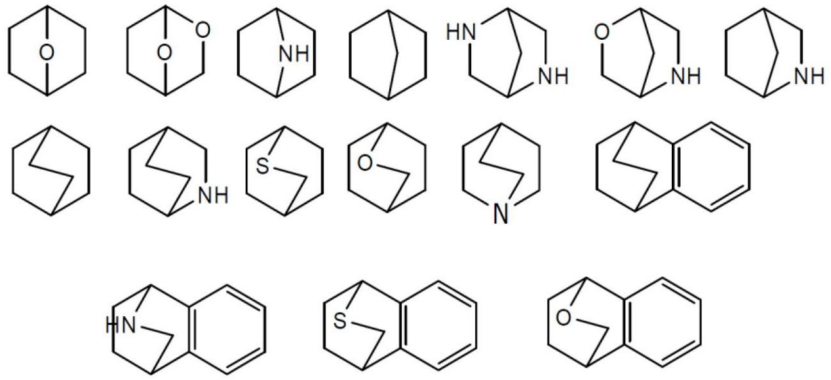
[0042] 如本文所使用，术语“双环”或“双环系统”是指在环系统的两个环之间具有一或多个共用原子的任何饱和或具有一或多个不饱和单元的双环系统，即，碳环或杂环基团。因此，所述术语包括任何容许的环稠合，诸如邻位稠合或螺环双环。如本文所使用，术语“杂双环基团”是需要一或多个杂原子存在于双环的一个或两个环中的一小组“双环基团”。所述杂原子可以存在于环接合处且任选地被取代，且可以选自氮(包括N-氧化物)、氧、硫(包括氧化形式，诸如砜和磺酸酯)、磷(包括氧化形式，诸如磷酸酯)、硼等。在一些实施例中，双环基团具有7-12个环成员和0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子。如本文所使用，术语“桥连双环”是指具有至少一个桥键的任何饱和或部分不饱和双环系统，即，碳环或杂环基团。如IUPAC所定义，“桥键”是连接两个桥头的具有一或多个原子的未分支链或价键，其中“桥头”是环系统中键接到三个或三个以上骨架原子(除氢以外)的任何骨架原子。在一些实施例中，桥连双环基团具有7-12个环成员和0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子。这类桥连双环基团是所属领域中众所周知的，且包括下文中阐述的基团，其中各基团在任何可取代碳或氮原子处与分子其余部分连接。除非另外说明，否则桥连双环基团任选地被一或多个如关于脂族基团所阐述的取代基取代。另外或替代地，桥连双环基团的任何可取代氮任选地被取代。例示性双环包括：

[0043] 

。

[0044] 例示性桥连双环包括：



[0045] 

[0046] 术语“低碳数烷基”是指C_{1-4}直链或支链烷基。例示性低碳数烷基是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和叔丁基。

[0047] 术语“低碳数卤烷基”是指被一或多个卤素原子取代的C_{1-4}直链或支链烷基。

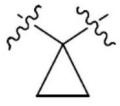
[0048] 术语“杂原子”意谓氧、硫、氮、磷或硅中的一或多个(包括氮、硫、磷或硅的任何氧化形式;任何碱性氮的季铵化形式;或杂环的可取代氮,例如N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或NR^+(如在N被取代的吡咯烷基中))。

[0049] 如本文所使用,术语“不饱和”意谓一个部分具有一或多个不饱和单元。

[0050] 如本文所使用,术语“二价C_{1-8}(或C_{1-6})饱和或不饱和直链或支链烃链”是指如本文所定义的直链或支链二价亚烷基、亚烯基和亚炔基链。

[0051] 术语“亚烷基”是指二价烷基。“亚烷基链”是聚亚甲基,即-$(CH_2)_n$-,其中n是正整数,优选是1至6、1至4、1至3、1至2或2至3。被取代的亚烷基链是一或多个亚甲基氢原子被取代基置换的聚亚甲基。适合取代基包括下文关于被取代的脂族基团所描述的取代基。

[0052] 术语“亚烯基”是指二价烯基。被取代的亚烯基链是一或多个氢原子被取代基置换的含有至少一个双键的聚亚甲基。适合取代基包括下文关于被取代的脂族基团所描述的取代基。

[0053] 如本文所使用,术语“亚环丙基”是指具有以下结构的二价环丙基：  。

[0054] 术语“卤素”意谓F、Cl、Br或I。

[0055] 单独使用或作为较大部分，如“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”中的一部分使用的术语“芳基”是指具有总计五至十四个环成员的单环或双环系统，其中所述系统中的至少一个环是芳族环且其中所述系统中的每个环含有3至7个环成员。术语“芳基”可以与术语“芳环”互换使用。在本发明的某些实施例中，“芳基”是指芳族环系统，其包括(但不限于)苯基、联苯基、萘基、蒽基等，其可以带有一或多个取代基。如本文所使用，在术语“芳基”范围内还包括芳族环与一或多个非芳族环稠合的基团，诸如茚烷基、邻苯二甲酰亚胺基、萘甲酰亚胺基、啡啶基或四氢萘基等。

[0056] 单独使用或作为较大部分，例如“杂芳烷基”或“杂芳烷氧基”的一部分使用的术语“杂芳基”和“杂芳-”是指具有5至10个环原子，优选5、6或9个环原子；在环阵列中共有6、10或14个π电子；且除碳原子外，还具有一至五个杂原子的基团。术语“杂原子”是指氮、氧或硫，且包括氮或硫的任何氧化形式；和碱性氮的任何季铵化形式。杂芳基包括(但不限于)噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吲哚嗪基、嘌呤基、萘啶基和喋啶基。如本文所使用，术语“杂芳基”和“杂芳-”还包括杂芳族环与一或多个芳环、环脂族环或杂环基环稠合的基团，其中连接基团或连接点在杂芳族环上。非限制性实例包括吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喏啉基、4H-喹嗪基、咔唑基、吖啶基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基和吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。杂芳基可以是单环或双环的。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳基环”、“杂芳基”或“杂芳族基团”互换使用，所述术语中的任一个均包括任选地被取代的环。术语“杂芳烷基”是指被杂芳基取代的烷基，其中烷基和杂芳基部分独立地任选地被取代。

[0057] 如本文所使用，术语“杂环(heterocycle)”、“杂环基(heterocyclyl)”、“杂环基团(heterocyclic radical)”和“杂环(heterocyclic ring)”可以互换使用且是指稳定的5至7元单环或7至10元双环杂环部分，如上文所定义，其是饱和或部分不饱和的，且除碳原子以外，还具有一或多个，优选一至四个杂原子。当用于杂环的环原子时，术语“氮”包括被取代的氮。举例来说，在具有0-3个选自氧、硫或氮的杂原子的饱和或部分不饱和环中，氮可以是N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或$^{+}$NR(如在N-被取代的吡咯烷基中)。

[0058] 杂环可以在任何杂原子或碳原子处连接到其侧基，由此产生稳定结构，且任何环原子可以任选地被取代。所述饱和或部分不饱和杂环基团的实例包括(但不限于)四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、噁唑啶基、哌嗪基、二噁烷基、二氧杂环戊烷基、二氮呯基、噁氮呯基、噻氮呯基、吗啉基和奎宁环基。术语“杂环(heterocycle)”、“杂环基(heterocyclyl)”、“杂环基环(heterocyclyl ring)”、“杂环基(heterocyclic group)”、“杂环部分(heterocyclic moiety)”和“杂环基团(heterocyclic radical)”在本文中可以互换使用，且还包括杂环基环与一或多个芳基、杂芳基或环脂族环稠合的基团，诸如吲哚啉基、3H-吲哚基、苯并二氢吡喃基、啡啶基或四氢喹啉基。杂环基可以是单环或双环的。术语“杂环基烷基”是指被杂环基取代的烷基，其中烷基和杂环基部分独立地任选地被取代。

[0059] 如本文所使用，术语“部分不饱和”是指包括至少一个双键或三键的环部分。术语

“部分不饱和”意图涵盖具有多个不饱和位点的环，但并不意图包括如本文所定义的芳基或杂芳基部分。

[0060] 如本文所述，本发明化合物可以含有“任选地被取代”的部分。一般来说，术语“被取代”无论前面是否有术语“任选地”均意谓指定部分的一或多个氢被适合取代基置换。除非另外指示，否则“任选地被取代”的基团可以在所述基团的每个可取代位置处具有适合取代基，且当任何给定结构中的多个位置可以被选自指定群组的多个取代基取代时，在每一位置处的取代基可以相同或不同。本发明所设想的取代基的组合优选是使得形成稳定或化学上可行的化合物的取代基组合。如本文所使用，术语“稳定”是指化合物在经历允许其制造、检测且在某些实施例中允许其回收、纯化和用于本文所公开的一或多个目的的条件时不发生实质上改变。

[0061] 可取代碳上的每个可选取代基是独立地选自以下的单价取代基：卤素；$-(CH_2)_{0-4}R^o$；$-(CH_2)_{0-4}OR^o$；$-O(CH_2)_{0-4}R^o$；$-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$；$-(CH_2)_{0-4}CH(OR^o)_2$；$-(CH_2)_{0-4}SR^o$；$-(CH_2)_{0-4}Ph$，其可以被R^o取代；$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$，其可以被$R^o$取代；$-CH=CHPh$，其可以被$R^o$取代；$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-吡啶基，其可以被$R^o$取代；$-NO_2$；$-CN$；$-N_3$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^o)_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)R^o$；$-N(R^o)C(S)R^o$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)NR^o_2$；$-N(R^o)C(S)NR^o_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)OR^o$；$-N(R^o)N(R^o)C(O)R^o$；$-N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o_2$；$-N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)R^o$；$-C(S)R^o$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^o$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^o_3$；$-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^o$；$-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-$；$SC(S)SR^o$；$-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^o$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^o_2$；$-C(S)NR^o_2$；$-C(S)SR^o$；$-SC(S)SR^o$；$-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^o_2$；$-C(O)N(OR^o)R^o$；$-C(O)C(O)R^o$；$-C(O)CH_2C(O)R^o$；$-C(NOR^o)R^o$；$-(CH_2)_{0-4}SSR^o$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^o$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^o$；$-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^o$；$-S(O)_2NR^o_2$；$-S(O)(NR^o)R^o$；$-S(O)_2N=C(NR^o_2)_2$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)R^o$；$-N(R^o)S(O)_2NR^o_2$；$-N(R^o)S(O)_2R^o$；$-N(OR^o)R^o$；$-C(NH)NR^o_2$；$-P(O)_2R^o$；$-P(O)R^o_2$；$-OP(O)R^o_2$；$-OP(O)(OR^o)_2$；$SiR^o_3$；$-(C_{1-4}$直链或支链亚烷基$)O-N(R^o)_2$；或$-(C_{1-4}$直链或支链亚烷基$)C(O)O-N(R^o)_2$。

[0062] 各R^o独立地是氢、C_{1-6}脂族基团、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$、$-CH_2-$(5-6元杂芳环)或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环，或不管上文的定义如何，两个单独出现的R^o与其一或多个插入原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环，其可以在R^o的饱和碳原子上被选自=O和=S的二价取代基取代；或各R^o任选地被独立地选自以下的单价取代基取代：卤素、$-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$、-(卤基$R^\bullet$)、$-(CH_2)_{0-2}OH$、$-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$、$-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$、$-O$(卤基$R^\bullet$)、$-CN$、$-N_3$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$、$-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$、$-(CH_2)_{0-2}SH$、$-(CH_2)_{0-2}NH_2$、$-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$、$-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$、$-NO_2$、$-SiR^\bullet_3$、$-OSiR^\bullet_3$、$-C(O)SR^\bullet$、$-(C_{1-4}$直链或支链亚烷基$)C(O)OR^\bullet$或$-SSR^\bullet$。

[0063] 各$R^\bullet$独立地选自C_{1-4}脂族基团、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环，且其中各$R^\bullet$未被取代或在前面加卤基的情况下仅被一或多个卤素取代；或其中饱和碳上的可选取代基是独立地选自以下的二价取代基：=O、=S、$=NNR^*_2$、$=NNHC(O)R^*$、$=NNHC(O)OR^*$、$=NNHS(O)_2R^*$、$=NR^*$、$=NOR^*$、$-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$、或$-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$，或结合于“任选地被取代”的基团的邻近可取代碳的二价取代基是$-O(CR^*_2)_{2-3}O-$，其中每个单独出现的R^*选自氢、C_{1-6}脂族基团或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0064] 当R^*是C_{1-6}脂族基团时，R^*任选地被以下取代：卤素、-$R^\bullet$、-(卤基$R^\bullet$)、-OH、-$OR^\bullet$、-O(卤基$R^\bullet$)、-CN、-C(O)OH、-C(O)$OR^\bullet$、-NH_2、-$NHR^\bullet$、-$NR^\bullet_2$或-NO_2，其中各$R^\bullet$独立地选自C_{1-4}脂族基团、-CH_2Ph、-$O(CH_2)_{0-1}Ph$、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环，且其中各$R^\bullet$未被取代或在前面加卤基的情况下仅被一或多个卤素取代。

[0065] 可取代氮上的可选取代基独立地是

-$R^\dagger$、-$NR^\dagger_2$、-C(O)$R^\dagger$、-C(O)$OR^\dagger$、-C(O)C(O)$R^\dagger$、

-$C(O)CH_2C(O)R^\dagger$、-$S(O)_2R^\dagger$、-$S(O)_2NR^\dagger_2$、-$C(S)NR^\dagger_2$、-$C(NH)NR^\dagger_2$ 或 -$N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$；

其中各$R^\dagger$独立地是氢、C_{1-6}脂族基团、未被取代的-OPh或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环，或两个单独出现的$R^\dagger$与其一或多个插入原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环；其中当$R^\dagger$是C_{1-6}脂族基团时，$R^\dagger$任选地被以下取代：卤素、-$R^\bullet$、-(卤基$R^\bullet$)、-OH、-$OR^\bullet$、-O(卤基$R^\bullet$)、-CN、-C(O)OH、-C(O)$OR^\bullet$、-NH_2、-$NHR^\bullet$、-$NR^\bullet_2$或-NO_2，其中各$R^\bullet$独立地选自C_{1-4}脂族基团、-CH_2Ph、-$O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环，且其中各$R^\bullet$未被取代或在前面加卤基的情况下仅被一或多个卤素取代。

[0066] 如本文所使用，术语“医药学上可接受的盐”是指在合理医学判断的范围内，适于与人类和低等动物的组织接触使用而无过度毒性、刺激、过敏反应等且与合理效益/风险比相称的盐。医药学上可接受的盐是所属领域中众所周知的。举例来说，伯格(S.M.Berge)等人在“医药科学杂志(J.Pharmaceutical Sciences)”,1977,66,1-19中详细描述了医药学上可接受的盐，所述文献以引用的方式并入本文中。本发明化合物的医药学上可接受的盐包括衍生自适合无机和有机酸和碱的盐。医药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是与无机酸诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸，或与有机酸诸如乙酸、草酸、顺丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸，或通过使用所属领域中使用的其它方法，诸如离子交换法形成的氨基盐。其它医药学上可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟碱酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫代氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。

[0067] 衍生自适当碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和$N^+(C_{1-4}烷基)_4$盐。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。在适当时，其它医药学上可接受的盐包括无毒铵、季铵和使用诸如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳数烷基磺酸根和芳基磺酸根之类相对离子形成的胺阳离子。

[0068] 除非另外规定，否则本文中描绘的结构还意图包括所述结构的所有异构体(例如对映异构体、非对映异构体和几何异构体(或构形异构体))形式；例如，各不对称中心的R与S配置、Z与E双键异构体，以及Z与E构形异构体。因此，本发明化合物的单一立体化学异构体

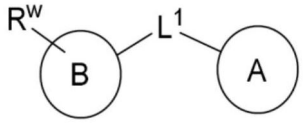
以及对映异构体、非对映异构体和几何异构体(或构形异构体)混合物在本发明的范围内。除非另外规定,否则本发明化合物的所有互变异构形式均在本发明的范围内。另外,除非另外规定,否则本文中所描绘的结构还意图包括仅在存在一或多个同位素增浓的原子方面不同的化合物。举例来说,包括氢被氘或氚置换或碳被^{13}C或^{14}C增浓的碳置换且具有本发明结构的化合物在本发明的范围内。这类化合物可以用作例如分析工具,用作生物分析中的探针或根据本发明的治疗剂。在某些实施例中,所提供的化合物的弹头部分包含一或多个氘原子。

[0069] 如本文所使用,术语"抑制剂"或"TEAD抑制剂"或"TEAD拮抗剂"定义为以可测量的亲和力结合于和/或抑制TEAD的化合物。在一些实施例中,在抑制剂存在下以剂量依赖性方式观察到抑制作用。在一些实施例中,所测量的信号(例如信号传导活性或生物活性)比在相当的条件下用阴性对照测量的信号低至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、或至少约100%。抑制剂的效力通常通过其IC_{50}值(半数最大抑制浓度或抑制50%的促效剂反应所需的浓度)定义。IC_{50}值越低,拮抗剂的效力越大且抑制最大生物反应所需的浓度越低。在某些实施例中,抑制剂的IC_{50}值和/或结合常数小于约100μM、小于约50μM、小于约1μM、小于约500nM、小于约100nM、小于约10nM或小于约1nM。

[0070] 如本文所使用,术语"可测量的亲和力"和"可测量地抑制"意指在包含本发明化合物或其组合物和TEAD的样品与包含TEAD且无所述化合物或其组合物存在的等效样品之间TEAD活性的可测量变化或抑制。

[0071] 3.例示性实施例的描述:

[0072] 在一个方面中,本发明提供一种式I'的化合物:

[0073] 

I'

[0074] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[0075] L^1是共价键或C_{1-6}二价直链或支链烃链,其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地且任选地被以下置换:-O-、-CH(OR)-、-CH(SR)-、-CH(N(R)$_2$)-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R)-、-C(O)N(R)-、-(R)NC(O)-、-OC(O)N(R)-、-(R)NC(O)O-、-N(R)C(O)N(R)-、-S-、-SO-、-SO_2-、-SO_2N(R)-、-(R)NSO_2-、-C(S)-、-C(S)O-、-OC(S)-、-C(S)N(R)-、-(R)NC(S)-或-(R)NC(S)N(R)-;

[0076] 环A是任选地被取代的环,其选自苯基;4元、5元或6元饱和或部分不饱和单环碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4元、5元或6元饱和或部分不饱和单环杂环;具有1、2、3或4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环;8-10元双环芳族环;或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳族环;

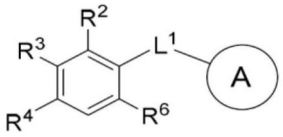
[0077] 环B是任选地被取代的环,其选自苯基;4元、5元或6元饱和或部分不饱和单环碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4元、5元或6元饱和或部分不饱和单环杂

环;具有1、2、3或4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环;8-10元双环芳族环;具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳族环;

[0078] R^w是弹头基团;其中当R^w是饱和或部分不饱和单环碳环或杂环时,其任选地与环B形成螺双环;且

[0079] 各R独立地是-H或任选地被取代的-C_{1-6}脂族基团。

[0080] 在一个方面中,本发明提供一种式I的化合物:

[0081] 

I

[0082] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[0083] L^1是C_{1-6}二价直链或支链烃链,其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地且任选地被以下置换:-O-、-CH(OR)-、-CH(SR)-、-CH(N(R)$_2$)-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R)-、-C(O)N(R)-、-(R)NC(O)-、-OC(O)N(R)-、-(R)NC(O)O-、-N(R)C(O)N(R)-、-S-、-SO-、-SO_2-、-SO_2N(R)-、-(R)NSO_2-、-C(S)-、-C(S)O-、-OC(S)-、-C(S)N(R)-、-(R)NC(S)-或-(R)NC(S)N(R)-;

[0084] 环A是4元、5元或6元饱和或部分不饱和单环碳环;苯基;具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4元、5元或6元饱和或部分不饱和单环杂环;或具有1、2、3或4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环,其中环A任选地被卤素、-CN、-NO_2或-C_{1-6}脂族基团取代1-2次,所述-C_{1-6}脂族基团被卤素、-CN或-NO_2取代0-6次;

[0085] R^2是-H或弹头基团;

[0086] R^3是-H或弹头基团;

[0087] R^4是-H、卤素、-S(O)$_2$N(R)$_2$、-S(O)N(R)$_2$、-C(O)N(R)$_2$或弹头基团;

[0088] R^6是-H或-C_{1-6}脂族基团,所述-C_{1-6}脂族基团被卤素、-CN或-NO_2取代0-6次;且

[0089] 各R独立地是-H或任选地被取代的-C_{1-6}脂族基团。

[0090] 如上文大体上定义,L^1是C_{1-6}二价直链或支链烃链,其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地且任选地被以下置换:-O-、-CH(OR)-、-CH(SR)-、-CH(N(R)$_2$)-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R)-、-C(O)N(R)-、-(R)NC(O)-、-OC(O)N(R)-、-(R)NC(O)O-、-N(R)C(O)N(R)-、-S-、-SO-、-SO_2-、-SO_2N(R)-、-(R)NSO_2-、-C(S)-、-C(S)O-、-OC(S)-、-C(S)N(R)-、-(R)NC(S)-或-(R)NC(S)N(R)-。

[0091] 在一些实施例中,L^1是共价键或C_{1-6}二价直链或支链烃链,其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地且任选地被以下置换:-O-、-CH(OR)-、-CH(SR)-、-CH(N(R)$_2$)-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R)-、-C(O)N(R)-、-(R)NC(O)-、-OC(O)N(R)-、-(R)NC(O)O-、-N(R)C(O)N(R)-、-S-、-SO-、-SO_2-、-SO_2N(R)-、-(R)NSO_2-、-C(S)-、-C(S)O-、-OC(S)-、-C(S)N(R)-、-(R)NC(S)-或-(R)NC(S)N(R)-。

[0092] 在一些实施例中,L^1是共价键。

[0093] 在一些实施例中,L^1是C_{1-6}二价直链或支链烃链,其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地且任选地被以下置换:-O-、-CH(OR)-、-CH(N(R)$_2$)-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R)-、-C(O)N(R)-、-(R)NC(O)-、-OC(O)N(R)-、-(R)NC(O)O-或-N(R)C(O)N(R)-。

[0094] 在一些实施例中，L^1是C_{1-6}二价直链或支链烃链，其中所述链的1、2或3个亚甲基单元任选地被以下置换：-CH(SR)-、-S-、-SO-、-SO_2-、-SO_2N(R)-、-(R)NSO_2-、-C(S)-、-C(S)O-、-OC(S)-、-C(S)N(R)-、-(R)NC(S)-或-(R)NC(S)N(R)-。

[0095] 在一些实施例中，L^1是C_{1-6}二价直链或支链烃链，其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地且任选地被以下置换：-O-、-S-或-N(R)-。

[0096] 在一些实施例中，L^1是C_{1-6}二价直链或支链烃链，其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地且任选地被以下置换：-CH(OR)-、-CH(SR)-或-CH(N(R)$_2$)-。

[0097] 在一些实施例中，L^1是C_{1-6}二价直链或支链烃链，其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地且任选地被以下置换：-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-SO-、-SO_2-、-C(S)-、-C(S)O-或-OC(S)-。

[0098] 在一些实施例中，L^1是C_{1-6}二价直链或支链烃链，其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地且任选地被以下置换：-C(O)N(R)-、-(R)NC(O)-、-OC(O)N(R)-、-(R)NC(O)O-、-N(R)C(O)N(R)-、-SO_2N(R)-、-(R)NSO_2-、-C(S)N(R)-、-(R)NC(S)-或-(R)NC(S)N(R)-。

[0099] 在一些实施例中，L^1是-O-、-CH(OR)-、-CH(SR)-、-CH(N(R)$_2$)-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R)-、-C(O)N(R)-、-(R)NC(O)-、-OC(O)N(R)-、-(R)NC(O)O-、-N(R)C(O)N(R)-、-S-、-SO-、-SO_2-、-SO_2N(R)-、-(R)NSO_2-、-C(S)-、-C(S)O-、-OC(S)-、-C(S)N(R)-、-(R)NC(S)-或-(R)NC(S)N(R)-。

[0100] 在一些实施例中，L^1是-O-、-CH(OR)-、-CH(N(R)$_2$)-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R)-、-C(O)N(R)-、-(R)NC(O)-、-OC(O)N(R)-、-(R)NC(O)O-或-N(R)C(O)N(R)-。

[0101] 在一些实施例中，L^1是-CH(SR)-、-S-、-SO-、-SO_2-、-SO_2N(R)-、-(R)NSO_2-、-C(S)-、-C(S)O-、-OC(S)-、-C(S)N(R)-、-(R)NC(S)-或-(R)NC(S)N(R)-。

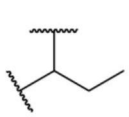
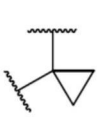
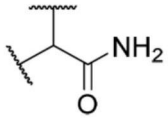
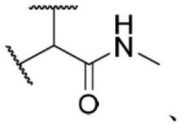
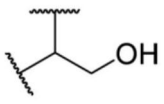
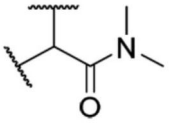
[0102] 在一些实施例中，L^1是-O-、-S-或-N(R)-。在一些实施例中，L^1是-O-。在一些实施例中，L^1是-S-。在一些实施例中，L^1是-N(R)-。在一些实施例中，L^1是-NH-。

[0103] 在一些实施例中，L^1是-CH(OR)-、-CH(SR)-或-CH(N(R)$_2$)-。在一些实施例中，L^1是-CH(OR)-。在一些实施例中，L^1是-CH(SR)-。在一些实施例中，L^1是-CH(N(R)$_2$)-。

[0104] 在一些实施例中，L^1是-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-SO-、-SO_2-、-C(S)-、-C(S)O-或-OC(S)-。在一些实施例中，L^1是-C(O)-。在一些实施例中，L^1是-C(O)O-。在一些实施例中，L^1是-OC(O)-。在一些实施例中，L^1是-SO-。在一些实施例中，L^1是-SO_2-。在一些实施例中，L^1是-C(S)-。在一些实施例中，L^1是-C(S)O-。在一些实施例中，L^1是-OC(S)-。

[0105] 在一些实施例中，L^1是-C(O)N(R)-、-(R)NC(O)-、-OC(O)N(R)-、-(R)NC(O)O-、-N(R)C(O)N(R)-、-SO_2N(R)-、-(R)NSO_2-、-C(S)N(R)-、-(R)NC(S)-或-(R)NC(S)N(R)-。在一些实施例中，L^1是-C(O)N(R)-。在一些实施例中，L^1是-(R)NC(O)-。在一些实施例中，L^1是-OC(O)N(R)-。在一些实施例中，L^1是-(R)NC(O)O-。在一些实施例中，L^1是-N(R)C(O)N(R)-。在一些实施例中，L^1是-SO_2N(R)-。在一些实施例中，L^1是-(R)NSO_2-。在一些实施例中，L^1是-C(S)N(R)-。在一些实施例中，L^1是-(R)NC(S)-。或在一些实施例中，L^1是-(R)NC(S)N(R)-。

[0106] 在一些实施例中，L^1是-CH_2-、-CH(CH_3)-、-NH-CH_2-、-NH-CH(CH_3)-、-C(O)-NH-或-N(CH_3)-。

[0107] 在一些实施例中，L^1是  、  、  、  、  或  。

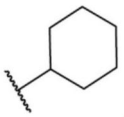
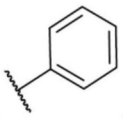
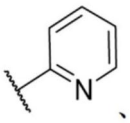
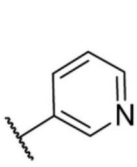
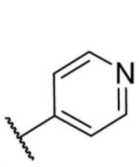
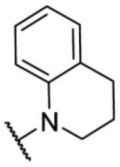
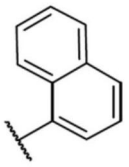
[0108] 在一些实施例中，L^1是选自以下表1中所描绘的基团。

[0109] 如上文大体上所定义，环A是4元、5元或6元饱和或部分不饱和单环碳环；苯基；具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4元、5元或6元饱和或部分不饱和单环杂环；或具有1、2、3或4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环，其中环A任选地被卤素、-CN、$-NO_2$或$-C_{1-6}$脂族基团取代1-2次，所述$-C_{1-6}$脂族基团被卤素、-CN或$-NO_2$取代0-6次。

[0110] 在一些实施例中，环A是任选地被取代的环，其选自苯基；4元、5元或6元饱和或部分不饱和单环碳环；具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4元、5元或6元饱和或部分不饱和单环杂环；具有1、2、3或4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环；8-10元双环芳族环；或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳族环。

[0111] 在一些实施例中，环A是任选地被取代的苯基。在一些实施例中，环A是任选地被取代的4元、5元或6元饱和或部分不饱和单环碳环。在一些实施例中，环A是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的4元、5元或6元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中，环A是具有1、2、3或4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的5-6元单环杂芳族环。在一些实施例中，环A是任选地被取代的8-10元双环芳族环。在一些实施例中，环A是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的8-10元双环杂芳族环。

[0112] 在一些实施例中，环A是任选地被取代的苯基；具有1个或2个氮的6元单环杂芳族环；或具有1-2个氮的10元双环杂芳族环。

[0113] 在一些实施例中，环A是任选地被取代的  、  、  、  、  、  或  。

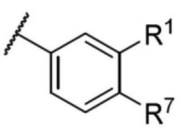
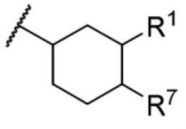
[0114] 在一些实施例中，环A任选地被-卤素、-CN、$-NO_2$、$-C_{1-6}$脂族基团或$-O-C_{1-6}$脂族基团取代1-2次，其中$-C_{1-6}$脂族基团和$-O-C_{1-6}$脂族基团各自独立地被-卤素、-CN或$-NO_2$取代0-6次。在一些实施例中，环A任选地被卤素、-CN、$-NO_2$、$-C_{1-6}$脂族基团或$-O-C_{1-6}$脂族基团取代1-2次，其中$-C_{1-6}$脂族基团和$-O-C_{1-6}$脂族基团各自独立地被卤素、-CN或$-NO_2$取代0、1、2、3、4、5或6次。在一些实施例中，环A任选地被卤素、$-C_{1-6}$脂族基团或$-O-C_{1-6}$脂族基团取代1-2次，其中$-C_{1-6}$脂族基团和$-O-C_{1-6}$脂族基团各自独立地被卤素取代1、2、3、4、5或6次。

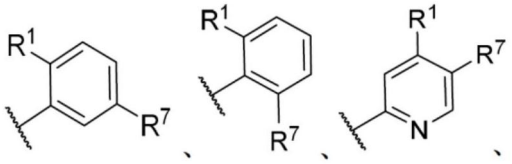
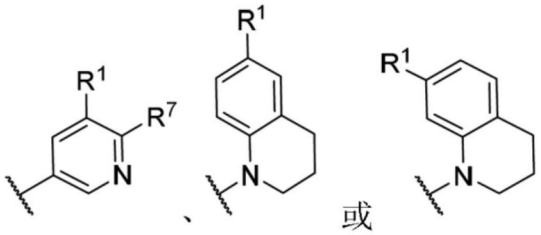
[0115] 在一些实施例中，环A是4元、5元或6元饱和或部分不饱和单环碳环。在一些实施例

中，环A是环己基。在一些实施例中，环A是苯基。在一些实施例中，环A是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4元、5元或6元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中，环A是具有1、2、3或4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环。

[0116] 在一些实施例中，环A是8-10元双环芳族环。在一些实施例中，环A是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳族环。

[0117] 在一些实施例中，环A任选地被卤素、-CN、-NO_2或-C_{1-6}脂族基团取代1-2次，所述-C_{1-6}脂族基团被卤素、-CN或-NO_2取代0、1、2、3、4、5或6次。在一些实施例中，环A任选地被卤素或-C_{1-6}脂族基团取代1-2次，所述-C_{1-6}脂族基团被卤素取代0、1、2、3、4、5或6次。

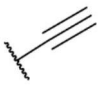
[0118] 在一些实施例中，环A是选自  及  ，其中R^1和R^7各自独立地如本文所描述。

[0119] 在一些实施例中，环A是选自  、  、或 。

[0120] 在一些实施例中，R^1是-H、-卤素、-CN、-NO_2、-C_{1-6}脂族基团或-O-C_{1-6}脂族基团，其中-C_{1-6}脂族基团和-O-C_{1-6}脂族基团各自被-卤素、-CN或-NO_2取代0、1、2、3、4、5或6次。在一些实施例中，R^1是未被取代的-O-C_{1-6}脂族基团。在一些实施例中，R^1是-OCH_3。在一些实施例中，R^1是被-卤素取代1、2、3、4、5或6次的-O-C_{1-6}脂族基团。在一些实施例中，R^1是被-卤素取代1、2、3、4、5或6次的-O-C_{1-3}脂族基团。在一些实施例中，R^1是被-F取代1、2、3、4、5或6次的-O-C_{1-6}脂族基团。

[0121] 在一些实施例中，R^1是-H、-卤素、-CN、-NO_2或-C_{1-6}脂族基团，所述-C_{1-6}脂族基团被-卤素、-CN或-NO_2取代0、1、2、3、4、5或6次。在一些实施例中，R^1是-H。在一些实施例中，R^1是-卤素。在一些实施例中，R^1是-F。在一些实施例中，R^1是-Cl。在一些实施例中，R^1是-Br。在一些实施例中，R^1是-CN。在一些实施例中，R^1是-NO_2。在一些实施例中，R^1是未被取代的-C_{1-6}脂族基团。在一些实施例中，R^1是-CH_3。在一些实施例中，R^1是被-卤素取代1、2、3、4、5或6次的-C_{1-6}脂族基团。在一些实施例中，R^1是被-卤素取代1、2、3、4、5或6次的-C_{1-3}脂族基团。在一些实施例中，R^1是被-F取代1、2、3、4、5或6次的-C_{1-6}脂族基团。在一些实施例中，R^1是被-F取代1、2、3、4、5或6次的-C_{1-3}脂族基团。在一些实施例中，R^1是-CF_3。在一些实施例中，R^1是被-CN取代1、2、3、4、5或6次的-C_{1-6}脂族基团。在一些实施例中，R^1是被-NO_2取代1、2、3、4、5或6次的-C_{1-6}脂族基团。

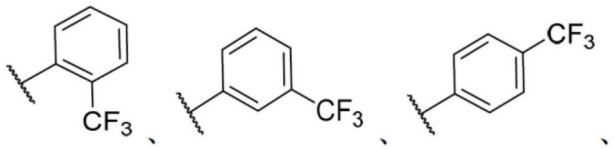
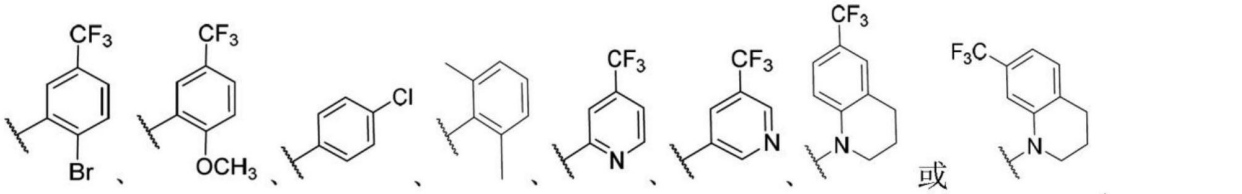
[0122] 在一些实施例中，R^1是苯基。在一些实施例中，R^1是-$C(CH_3)_3$。在一些实施例中，R^1

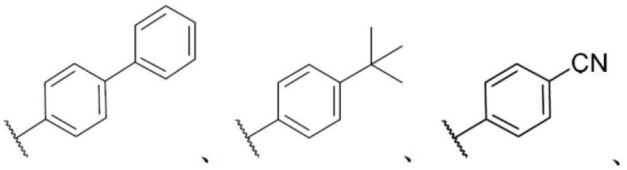
是-SCF_3。在一些实施例中，R^1是-$S(O)_2CF_3$。在一些实施例中，R^1是-$N(CH_3)_2$。在一些实施例中，R^1是-CHF_2。在一些实施例中，R^1是环丙基。在一些实施例中，R^1是-CF_2CF_3。在一些实施例中，R^1是  。

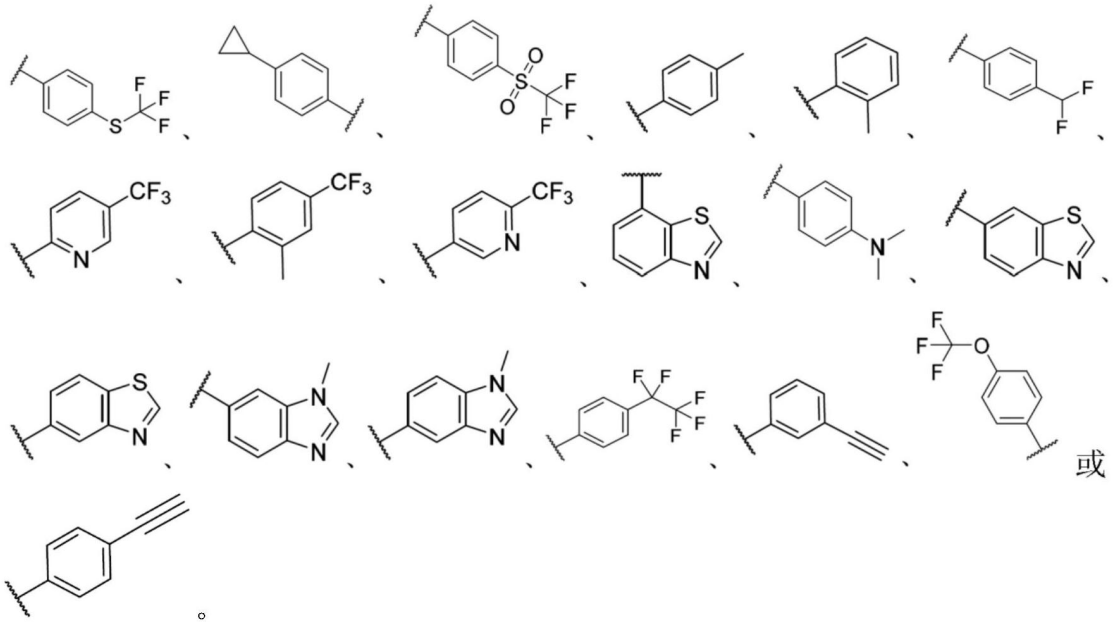
[0123] 在一些实施例中，R^7是-H、-卤素、-CN、-NO_2、-C_{1-6}脂族基团或-O-C_{1-6}脂族基团，其中-C_{1-6}脂族基团和-O-C_{1-6}脂族基团各自被-卤素、-CN或-NO_2取代0、1、2、3、4、5或6次。在一些实施例中，R^7是未被取代的-O-C_{1-6}脂族基团。在一些实施例中，R^7是-OCH_3。在一些实施例中，R^7是被-卤素取代1、2、3、4、5或6次的-O-C_{1-6}脂族基团。在一些实施例中，R^7是被-卤素取代1、2、3、4、5或6次的-O-C_{1-3}脂族基团。在一些实施例中，R^7是被-F取代1、2、3、4、5或6次的-O-C_{1-6}脂族基团。

[0124] 在一些实施例中，R^7是-H、-卤素、-CN、-NO_2或-C_{1-6}脂族基团，所述-C_{1-6}脂族基团被-卤素、-CN或-NO_2取代0、1、2、3、4、5或6次。在一些实施例中，R^7是-H。在一些实施例中，R^7是-卤素。在一些实施例中，R^7是-F。在一些实施例中，R^7是-Cl。在一些实施例中，R^7是-Br。在一些实施例中，R^7是-CN。在一些实施例中，R^7是-NO_2。在一些实施例中，R^7是未被取代的-C_{1-6}脂族基团。在一些实施例中，R^1是-CH_3。在一些实施例中，R^7是被-卤素取代1、2、3、4、5或6次的-C_{1-6}脂族基团。在一些实施例中，R^7是被-卤素取代1、2、3、4、5或6次的-C_{1-3}脂族基团。在一些实施例中，R^7是被-F取代1、2、3、4、5或6次的-C_{1-6}脂族基团。在一些实施例中，R^7是被-F取代1、2、3、4、5或6次的-C_{1-3}脂族基团。在一些实施例中，R^7是-CF_3。在一些实施例中，R^7是被-CN取代1、2、3、4、5或6次的-C_{1-6}脂族基团。在一些实施例中，R^7是被-NO_2取代1、2、3、4、5或6次的-C_{1-6}脂族基团。

[0125] 在一些实施例中，R^7是苯基。在一些实施例中，R^7是-$C(CH_3)_3$。在一些实施例中，R^7是-SCF_3。在一些实施例中，R^7是-$S(O)_2CF_3$。在一些实施例中，R^7是-$N(CH_3)_2$。在一些实施例中，R^7是-CHF_2。在一些实施例中，R^7是环丙基。在一些实施例中，R^7是-CF_2CF_3。在一些实施例中，R^7是  。

[0126] 在一些实施例中，环A是  、  或。

[0127] 在一些实施例中，环A是  、、、



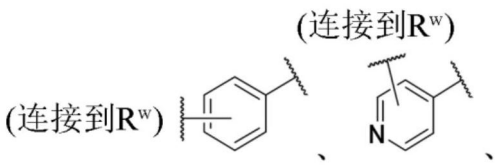
[0128] 在一些实施例中，环A是选自下表1中所描绘的基团。

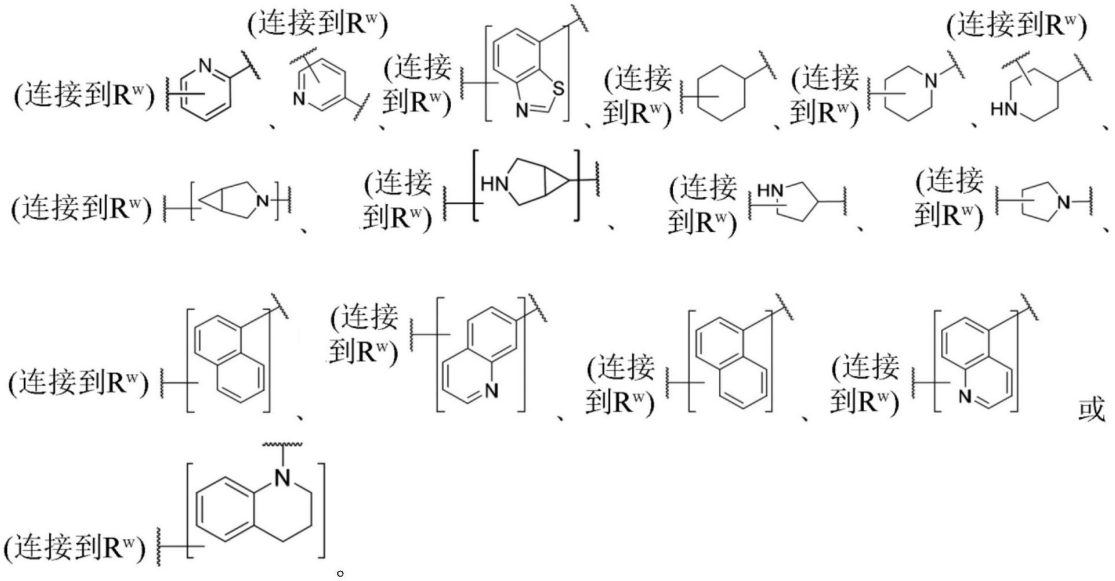
[0129] 如上文大体上所定义，环B是任选地被取代的环，其选自苯基；4元、5元或6元饱和或部分不饱和单环碳环；具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4元、5元或6元饱和或部分不饱和单环杂环；具有1、2、3或4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环；8-10元双环芳族环；具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳族环。

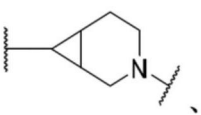
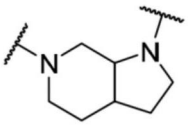
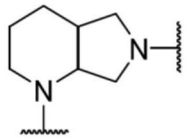
[0130] 在一些实施例中，环B是任选地被取代的苯基。在一些实施例中，环B是任选地被取代的4元、5元或6元饱和或部分不饱和单环碳环。在一些实施例中，环B是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的4元、5元或6元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中，环B是具有1、2、3或4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的5-6元单环杂芳族环。在一些实施例中，环B是任选地被取代的8-10元双环芳族环。在一些实施例中，环B是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的8-10元双环杂芳族环。

[0131] 在一些实施例中，环B是任选地被取代的6元、7元、8元、9元或10元双环碳环。在一些实施例中，环B是具有1、2、3、4或5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的6元、7元、8元、9元或10元双环杂环。在一些实施例中，环B是具有1个氮的任选地被取代的6元双环杂环。

[0132] 在一些实施例中，环B是任选地被取代的苯基或具有1或2个氮的6元单环杂芳族环。

[0133] 在一些实施例中，环B是任选地被取代的 

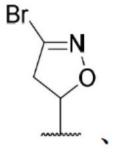
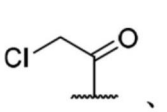
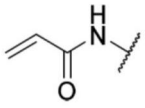
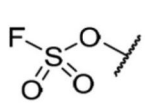
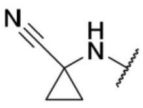
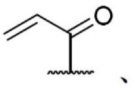

(连接到R^w)
(连接到R^w)
(连接到R^w)

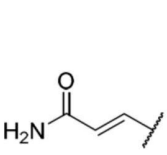
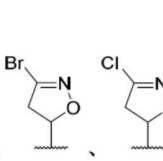
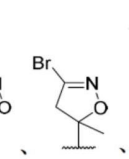
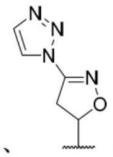
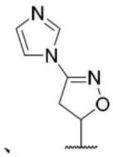
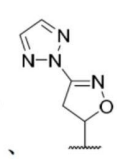
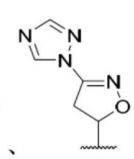
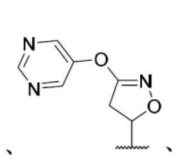
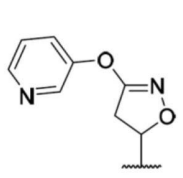
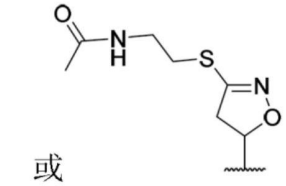
[0137] 在一些实施例中,环B是  、  或  。

[0138] 在一些实施例中,环B是选自下表1中所描绘的基团。

[0139] 如上文大体上所定义,R^2是-H或弹头基团。

[0140] 在一些实施例中,R^2是-H。

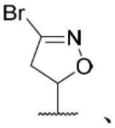
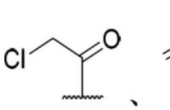
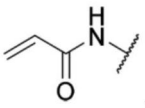
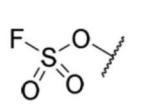
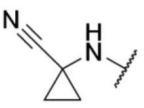
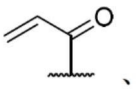
[0141] 在一些实施例中,R^2是弹头基团。在一些实施例中,R^2是  、  、  、  、  或  。

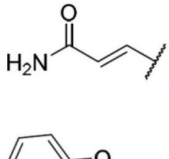
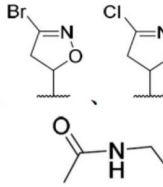
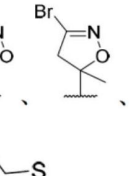
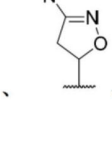
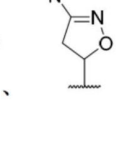
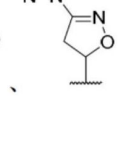
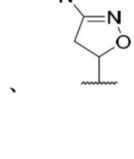
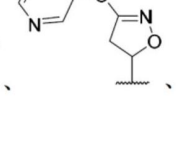
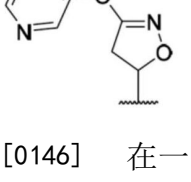
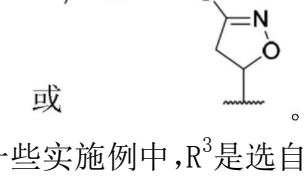
 、  、  、  、  、  、  、  、  、  或。

[0142] 在一些实施例中,R^2是选自下表1中所描绘的基团。

[0143] 如上文大体上所定义,R^3是-H或弹头基团。

[0144] 在一些实施例中,R^3是-H。

[0145] 在一些实施例中,R^3是弹头基团。在一些实施例中,R^3是  、  、  、  、  或  。

 、  、  、  、  、  、  、  、  、  或。

[0146] 在一些实施例中,R^3是选自下表1中所描绘的基团。

[0147] 如上文大体上所定义，R^4是-H、卤素、$-S(O)_2N(R)_2$、$-S(O)N(R)_2$、$-C(O)N(R)_2$或弹头基团。

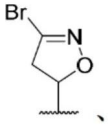
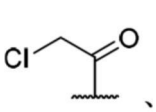
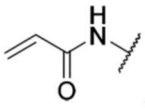
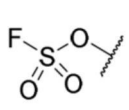
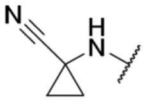
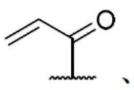
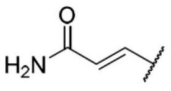
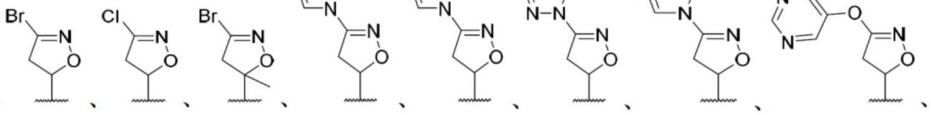
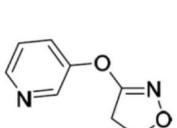
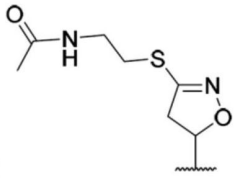
[0148] 在一些实施例中，R^4是-H、卤素、$-S(O)_2N(R)_2$、$-S(O)N(R)_2$、$-C(O)N(R)_2$、-C(O)OR或弹头基团。

[0149] 在一些实施例中，R^4是-H。

[0150] 在一些实施例中，R^4是卤素。在一些实施例中，R^4是-F。在一些实施例中，R^4是-Cl。在一些实施例中，R^4是-Br。

[0151] 在一些实施例中，R^4是$-S(O)_2N(R)_2$、$-S(O)N(R)_2$或$-C(O)N(R)_2$。在一些实施例中，R^4是$-S(O)_2N(R)_2$。在一些实施例中，R^4是$-S(O)N(R)_2$。在一些实施例中，R^4是$-C(O)N(R)_2$。在一些实施例中，R^4是$-S(O)_2NHCH_3$。

[0152] 在一些实施例中，R^4是$-S(O)NHCH_3$、$-C(O)N(CH_3)_2$、$-C(O)NHCH_3$、-C(O)OH或$-C(O)OCH_3$。

[0153] 在一些实施例中，R^4是弹头基团。在一些实施例中，R^4是  、  、  、  或  。在一些实施例中，R^4是  、  、  、  或  。

[0154] 在一些实施例中，R^4是选自下表1中所描绘的基团。

[0155] 如上文大体上所定义，R^6是-H或被-卤素、-CN或$-NO_2$取代0、1、2、3、4、5或6次的$-C_{1-6}$脂族基团。

[0156] 在一些实施例中，R^6是-H、-卤素、-CN、$-NO_2$、$-C_{1-6}$脂族基团、$-OC_{1-6}$脂族基团或任选地被$-C_{1-6}$脂族基团或$-OC_{1-6}$脂族基团取代1-3次的具有1、2、3或4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4元、5元或6元环，其中$-C_{1-6}$脂族基团和$-OC_{1-6}$脂族基团各自独立地被-卤素、-CN或$-NO_2$取代0、1、2、3、4、5或6次。

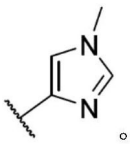
[0157] 在一些实施例中，R^6是-H。在一些实施例中，R^6是-F。在一些实施例中，R^6是-Cl。在一些实施例中，R^6是-Br。在一些实施例中，R^6是-CN。在一些实施例中，R^6是$-NO_2$。

[0158] 在一些实施例中，R^6是被-卤素、-CN或$-NO_2$取代0、1、2、3、4、5或6次的$-C_{1-6}$脂族基团。在一些实施例中，R^6是未被取代的$-C_{1-6}$脂族基团。在一些实施例中，R^6是$-CH_3$。在一些实施例中，R^6是被-卤素、-CN或$-NO_2$取代1、2、3、4、5或6次的$-C_{1-6}$脂族基团。在一些实施例中，R^6是被-F取代1、2、3、4、5或6次的$-C_{1-6}$脂族基团。在一些实施例中，R^6是被-F取代1、2、3、4、5或

6次的-C_{1-3}脂族基团。在一些实施例中，R^6是-CF_3。

[0159] 在一些实施例中，R^6是被-卤素、-CN或-NO_2取代0、1、2、3、4、5或6次的-OC_{1-6}脂族基团。在一些实施例中，R^6是未被取代的-OC_{1-6}脂族基团。在一些实施例中，R^6是-OCH_3。在一些实施例中，R^6是被-卤素、-CN或-NO_2取代1、2、3、4、5或6次的-OC_{1-6}脂族基团。在一些实施例中，R^6是被-F取代1、2、3、4、5或6次的-OC_{1-6}脂族基团。在一些实施例中，R^6是被-F取代1、2、3、4、5或6次的-OC_{1-3}脂族基团。在一些实施例中，R^6是-OCF_3。

[0160] 在一些实施例中，R^6是任选地被-C_{1-6}脂族基团或-OC_{1-6}脂族基团取代1-3次的具有1、2、3或4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4元、5元或6元环，其中-C_{1-6}脂族基团和-OC_{1-6}脂族基团各自独立地被-卤素、-CN或-NO_2取代0、1、2、3、4、5或6次。在一些实施例中，R^6是任选地被-C_{1-6}脂族基团取代1-3次的具有1、2、3或4个氮的5元环。在一些实施例中，R^6是

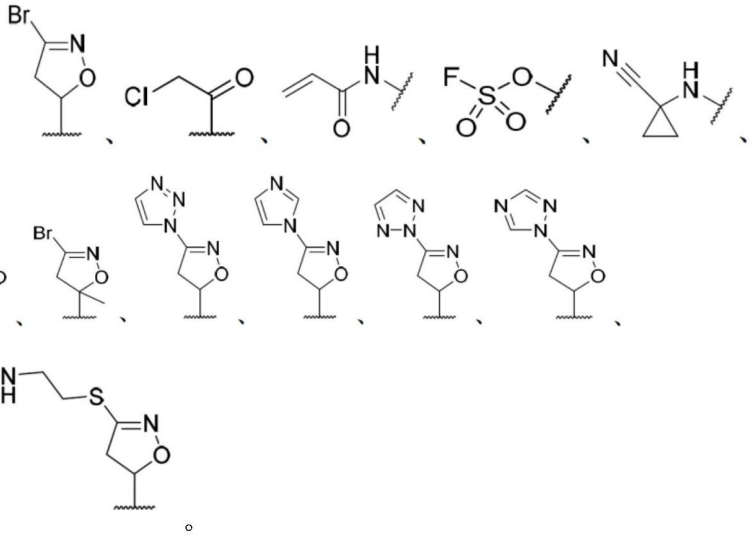

。

[0161] 在一些实施例中，R^6是选自下表1中所描绘的基团。

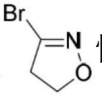
[0162] 如上文大体上所定义，R^W是弹头基团；其中当R^W是饱和或部分不饱和单环碳环或杂环时，其任选地与环B形成螺双环。

[0163] 在一些实施例中，R^W是弹头基团。

[0164] 在一些实施例中，R^W是



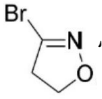
或



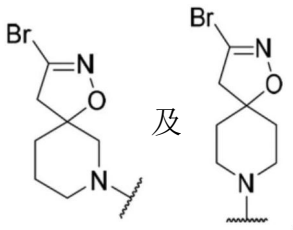
。

[0165] 在一些实施例中，在R^W是饱和或部分不饱和的单环碳环或杂环情况下，R^W与环B形成螺双环。在一些实施例中，在R^W是饱和或部分不饱和的4元、5元或6元碳环或杂环情况下，R^W与环B形成螺双环。在一些实施例中，在R^W是任选地被取代的

情况下，其与环B形成螺双环。在一些实施例中，在R^W是任选地被取代的



情况下，其与环B形成螺双环，例如



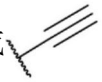
。

[0166] 在一些实施例中，R^W是选自下表1中所描绘的基团。

[0167] 如上文大体上所定义，R独立地是-H或任选地被取代的-C_{1-6}脂族基团。

[0168] 在一些实施例中，R是-H。

[0169] 在一些实施例中，R是任选地被取代的-C_{1-6}脂族基团。在一些实施例中，R是未被取代的-C_{1-6}脂族基团。在一些实施例中，R是被-卤素、-CN或-NO_2取代1、2、3、4、5或6次的-C_{1-6}脂族基团。在一些实施例中，R是被-F取代1、2、3、4、5或6次的-C_{1-6}脂族基团。在一些实施例中，R是被-F取代1、2、3、4、5或6次的-C_{1-3}脂族基团。在一些实施例中，R是-CF_3。

[0170] 在一些实施例中，R是-CH_3、-$C(CH_3)_3$、-CHF_2、环丙基、-CF_2CF_3或  。

[0171] 在一些实施例中，R是选自下表1中所描绘的基团。

[0172] 如本文所使用，“弹头基团”能够共价结合于目标蛋白质，例如TEAD的结合袋中存在的氨基酸残基(诸如半胱氨酸、赖氨酸、组氨酸或能够经共价修饰的其它残基)，由此不可逆地抑制所述蛋白质。在一些实施例中，弹头基团能够共价结合于半胱氨酸。在一些实施例中，弹头基团能够共价结合于丝氨酸。在一些实施例中，弹头基团能够共价结合于赖氨酸。在一些实施例中，弹头基团能够共价结合于hTEAD1的Cys359、hTEAD1的Cys405、hTEAD2的Cys380、hTEAD3的Cys368和/或hTEAD4的Cys367。在一些实施例中，弹头基团能够共价结合于hTEAD1的Ser356、hTEAD2的Ser345和/或Ser377、hTEAD3的Ser365和/或hTEAD4的Ser364。在一些实施例中，弹头基团能够共价结合于hTEAD1的Lys336、hTEAD2的Lys357、hTEAD3的Lys345和/或hTEAD4的Lys344。人类TEAD1、人类TEAD2、人类TEAD3和人类TEAD4的代表性参考氨基酸序列分别包括UniProt KB ID P28347-1(SEQ ID NO:1)、UniProtKB ID Q15562(SEQ ID NO:2)、UniProtKB ID Q99594(SEQ ID NO:3)和UniProtKB ID Q15561(SEQ ID NO:4)。以下是TEAD共活化因子结合域的序列比对，所述TEAD共活化因子结合域显示于“医药化学杂志(J.Med.Chem.)”2018,61,5057-5072的表1“靶向转录增强缔合域(TEAD)(Targeting Transcriptional Enhanced Associate Domains(TEADs))”中，所述文献的全部内容以引用的方式并入本文中。

[0173]

SEQ ID NO: 5	hTEAD1	^{206}WQGRSIGTTKLRLVEFSAFLEQQRDPDSYNKHLFVHIGHA NHSYSDPLLESVDIRQIYDKFPEKKGGLKE^{275}
SEQ ID NO: 6	hTEAD2	^{218}WQARGLGTARLQLVEFSAFVEPPDAVDSYQRHLFVHISQH CPSPGAPPLESVDVRQIYDKFPEKKGGLRE^{287}
SEQ ID NO: 7	hTEAD3	^{215}WQDRTIASSRLRLLEYSAFMEVQRDPDTYSKHLFVHIGQT NPAFSDPPLEAVDVRQIYDKFPEKKGGLKE^{284}
SEQ ID NO: 8	hTEAD4	^{214}WQGRSVASSKLWMLEFSAFLEQQQDPDTYNKHLFVHIGQ SSPSYSDPYLEAVDIRQIYDKFPEKKGGLKD^{283}
SEQ ID NO: 9	hTEAD1	^{276}LFGKGPQNAFFLVKFWADLNCNIQ-DDAGA-------- FYGVTSQYESSENMTVTCSTKVCSFGKQVVEK^{336}
SEQ ID NO: 10	hTEAD2	^{288}LYDRGPPHAFFLVKFWADLNWGPSGEEAGAGGSISSGGFY GVSSQYESLEHMTLTCSSKVCSFGKQVVEK^{357}

[0174]

SEQ ID NO: 11	hTEAD3	^{285}LYEKGPPNAFFLVKFWADLNSTIQ-EGPGA-------- FYGVSSQYSSADSMTISVSTKVCSFGKQVVEK^{345}
SEQ ID NO: 12	hTEAD4	^{284}LFERGPSNAFFLVKFWADLNTNIE-DEGSS--------FYGVSSQ YESPENMIITCSTKVCSFGKQVVEK^{344}
SEQ ID NO: 13	hTEAD1	^{337}VETEYARFENGRFVYRINRSPMCEYMINFIHKLKHLPEKY MMNSVLENFTILLVVTNRDTQETLLCMACV^{406}
SEQ ID NO: 14	hTEAD2	^{358}VETERAQLEDGRFVYRLLRSPMCEYLVNFLHKLRQLPERY MMNSVLENFTILQVVTNRDTQELLLCTAYV^{427}
SEQ ID NO: 15	hTEAD3	^{346}VETEYARLENGRFVYRIHRSPMCEYMINFIHKLKHLPEKY MMNSVLENFTILQVVTSRDSQETLLVIAFV^{415}
SEQ ID NO: 16	hTEAD4	^{345}VETEYARYENGHYSYRIHRSPLCEYMINFIHKLKHLPEKY MMNSVLENFTILQVVTNRDTQETLLCIAYV^{414}
SEQ ID NO: 17	hTEAD1	^{407}FEVSNSEHGAQHHIYRLVKD^{426}
SEQ ID NO: 18	hTEAD2	^{428}FEVSTSERGAQHHIYRLVRD^{447}
SEQ ID NO: 19	hTEAD3	^{416}FEVSTSEHGAQHHVYKLVKD^{435}
SEQ ID NO: 20	hTEAD4	^{415}FEVSASEHGAQHHIYRLVKE^{434}

[0175] 在一些实施例中，弹头基团是-L-Y，其中：

[0176] L是共价键或二价C_{1-8}饱和或不饱和、直链或支链烃链，其中L的一个、两个或三个亚甲基单元任选地且独立地被以下置换：亚环丙基、-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-C(=S)-、-C(=NR)-、-N=N-或-C(=N_2)-；

[0177] Y是氢；任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{1-6}脂族基团；或具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-10元单环或双环、饱和、部分不饱和或芳基环，且其中所述环被1-4个R^e基团取代；且

[0178] 各R^e独立地选自-Q-Z、侧氧基、NO_2、卤素、CN、适合离去基团或任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{1-6}脂族基团，其中：

[0179] Q是共价键或二价C_{1-6}饱和或不饱和、直链或支链烃链，其中Q的一个或两个亚甲基单元任选地且独立地被以下置换：-N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-或-SO_2-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-或-SO_2N(R)-；且

[0180] Z是氢或任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{1-6}脂族基团。

[0181] 在某些实施例中，L是共价键。

[0182] 在某些实施例中，L是二价C_{1-8}饱和或不饱和、直链或支链烃链。在某些实施例中，L是-CH_2-。

[0183] 在某些实施例中，L是共价键、-CH_2-、-NH-、-CH_2NH-、-$NHCH_2$-、-NHC(O)-、-NHC(O)CH_2OC(O)-、-CH_2NHC(O)-、-$NHSO_2$-、-$NHSO_2CH_2$-、-NHC(O)CH_2OC(O)-或-SO_2NH-。

[0184] 在一些实施例中，L是二价C_{2-8}直链或支链烃链，其中L具有至少一个双键且L的一个或两个额外亚甲基单元任选地且独立地被以下置换：-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO_2-、-OC(O)-、-C(O)O-、亚环丙基、-O-、-N(R)-或-C(O)-。

[0185] 在某些实施例中，L是二价C_{2-8}直链或支链烃链，其中L具有至少一个双键且L的至少一个亚甲基单元被以下置换：-C(O)-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO_2-、-OC(O)-或-C(O)O-，且L的一个或两个额外亚甲基单元任选地且独立地被以下置换：亚环丙基、-O-、-N(R)-或-C(O)-。

[0186] 在一些实施例中，L是二价C_{2-8}直链或支链烃链，其中L具有至少一个双键且L的至少一个亚甲基单元被-C(O)-置换，且L的一个或两个额外亚甲基单元任选地且独立地被以下置换：亚环丙基、-O-、-N(R)-或-C(O)-。

[0187] 如上文所描述，在某些实施例中，L是二价C_{2-8}直链或支链烃链，其中L具有至少一个双键。所属领域的一般技术人员应认识到，这类双键可以存在于烃链主链内或可以在主链“外”且因此形成亚烷基。举例来说，具有亚烷基支链的这类L基团包括-CH_2C(=CH_2)CH_2-。因此，在一些实施例中，L是二价C_{2-8}直链或支链烃链，其中L具有至少一个亚烷基双键。例示性L基团包括-NHC(O)C(=CH_2)CH_2-。

[0188] 在某些实施例中，L是二价C_{2-8}直链或支链烃链，其中L具有至少一个双键且L的至少一个亚甲基单元被以下置换：-C(O)-。在某些实施例中，L是-C(O)CH=CH(CH_3)-、-C(O)CH=$CHCH_2$NH(CH_3)-、-C(O)CH=CH(CH_3)-、-C(O)CH=CH-、-CH_2C(O)CH=CH-、-CH_2C(O)CH=CH(CH_3)-、-CH_2CH_2C(O)CH=CH-、-CH_2CH_2C(O)CH=$CHCH_2$-、-CH_2CH_2C(O)CH=$CHCH_2$NH(CH_3)-或-CH_2CH_2C(O)CH=CH(CH_3)-或-CH(CH_3)OC(O)CH=CH-。

[0189] 在某些实施例中，L是二价C_{2-8}直链或支链烃链，其中L具有至少一个双键且L的至少一个亚甲基单元被-OC(O)-置换。

[0190] 在一些实施例中，L是二价C_{2-8}直链或支链烃链，其中L具有至少一个双键且L的至少一个亚甲基单元被以下置换：-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO_2-、-OC(O)-或-C(O)O-，且L的一个或两个额外亚甲基单元任选地且独立地被以下置换：亚环丙基、-O-、-N(R)-或-C(O)-。在一些实施例中，L是-CH_2OC(O)CH=$CHCH_2$-、-CH_2-OC(O)CH=CH-或-CH(CH=CH_2)OC(O)CH=CH-。

[0191] 在某些实施例中，L是-NRC(O)CH=CH-、-NRC(O)CH=$CHCH_2$N(CH_3)-、-NRC(O)CH=$CHCH_2$O-、-CH_2NRC(O)CH=CH-、-$NRSO_2$CH=CH-、-$NRSO_2$CH=$CHCH_2$-、-NRC(O)(C=N_2)C(O)-、-NRC(O)CH=$CHCH_2$N(CH_3)-、-$NRSO_2$CH=CH-、-$NRSO_2$CH=$CHCH_2$-、-NRC(O)CH=$CHCH_2$O-、-NRC(O)C(=CH_2)CH_2-、-CH_2NRC(O)-、-CH_2NRC(O)CH=CH-、-CH_2CH_2NRC(O)-或-CH_2NRC(O)亚环丙基-，其中各R独立地是氢或任选地被取代的C_{1-6}脂族基团。

[0192] 在某些实施例中，L是-NHC(O)CH=CH-、-NHC(O)CH=$CHCH_2$N(CH_3)-、-NHC(O)CH=$CHCH_2$O-、-CH_2NHC(O)CH=CH-、-$NHSO_2$CH=CH-、-$NHSO_2$CH=$CHCH_2$-、-NHC(O)(C=N_2)C(O)-、-NHC(O)CH=$CHCH_2$N(CH_3)-、-$NHSO_2$CH=CH-、-$NHSO_2$CH=$CHCH_2$-、-NHC(O)CH=$CHCH_2$O-、-NHC(O)C(=CH_2)CH_2-、-CH_2NHC(O)-、-CH_2NHC(O)CH=CH-、-CH_2CH_2NHC(O)-或-CH_2NHC(O)亚环丙基-。

[0193] 在一些实施例中，L是二价C_{2-8}直链或支链烃链，其中L具有至少一个三键。在某些实施例中，L是二价C_{2-8}直链或支链烃链，其中L具有至少一个三键且L的一个或两个额外亚甲基单元任选地且独立地被以下置换：-NRC(O)-、-C(O)NR-、-S-、-S(O)-、-SO_2-、-C(=S)-、-C(=NR)-、-O-、-N(R)-或-C(O)-。在一些实施例中，L具有至少一个三键且L的至少一个亚甲基单元被以下置换：-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)-、-C(O)O-或-OC(O)-或-O-。

[0194] 例示性L基团包括-C≡C-、-C≡CCH_2N(异丙基)-、-NHC(O)C≡CCH_2CH_2-、-CH_2-C≡C≡CH_2-、-C≡CCH_2O-、-CH_2C(O)C≡C-、-C(O)C≡C-或-CH_2OC(=O)C≡C-。

[0195] 在某些实施例中，L是二价C_{2-8}直链或支链烃链，其中L的一个亚甲基单元经亚环丙基置换且L的一个或两个额外亚甲基单元独立地被以下置换：-C(O)-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO_2-或-SO_2N(R)-。例示性L基团包括-NHC(O)-亚环丙基-SO_2-和-NHC(O)-亚环丙基-。

[0196] 如上文大体上所定义，Y是氢；任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{1-6}脂族基团；或具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-10元单环或双环、饱和、部分不饱和或芳基环，且其中所述环被1-4个R^e基团取代，各R^e独立地选自-Q-Z、侧氧基、NO_2、卤素、CN、适合离去基团或C_{1-6}脂族基团，其中Q是共价键或二价C_{1-6}饱和或不饱和、直链或支链烃链，其中Q的一个或两个亚甲基单元任选地且独立地被以下置换：-N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-或-SO_2-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-或-SO_2N(R)-；且Z是氢或任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{1-6}脂族基团。

[0197] 在某些实施例中，Y是氢。

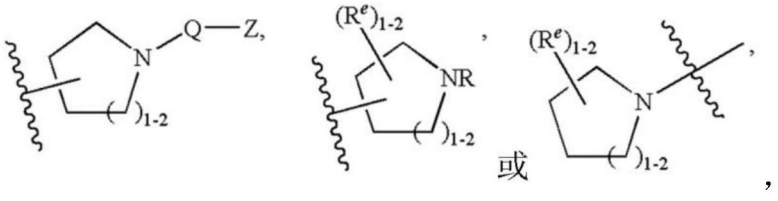
[0198] 在某些实施例中，Y是任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{1-6}脂族基团。在一些实施例中，Y是任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{2-6}烯基。在其它实施例中，Y是任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{2-6}炔基。在一些实施例中，Y是C_{2-6}烯基。在其它实施例中，Y是C_{2-4}炔基。

[0199] 在其它实施例中，Y是被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{1-6}烷基。这类Y基团包括-CH_2F、-CH_2Cl、-CH_2CN和-CH_2NO_2。

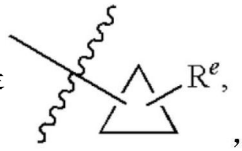
[0200] 在某些实施例中，Y是具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的饱和3-6元单环，其中Y被1-4个R^e基团取代，其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述。

[0201] 在一些实施例中，Y是具有1个选自氧或氮的杂原子的饱和3-4元杂环，其中所述环被1-2个R^e基团取代，其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述。例示性这类环是环氧化物和氧杂环丁烷环，其中各环被1-2个R^e基团取代，其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述。

[0202] 在其它实施例中，Y是具有1-2个选自氧或氮的杂原子的饱和5-6元杂环，其中所述环被1-4个R^e基团取代，其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述。这类环包括哌啶和吡咯烷，其中各环被1-4个R^e基团取代，其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述。在某些实施例中，Y是

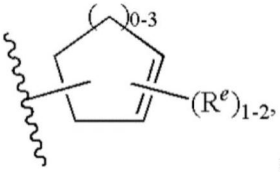
[0203] 

[0204] 其中各R、Q、Z和R^e如上文所定义且在本文中有描述。

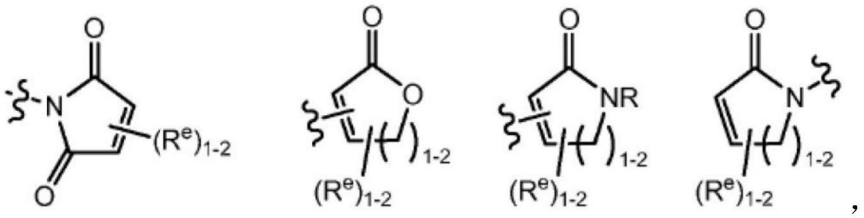
[0205] 在一些实施例中，Y是饱和3-6元碳环，其中所述环被1-4个R^e基团取代，其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述。在某些实施例中，Y是环丙基、环丁基、环戊基或环己基，其中各环被1-4个R^e基团取代，其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述。在某些实施例中，Y是  ，其中R^e如上文所定义且在本文中有描述。

[0206] 在某些实施例中，Y是任选地被卤素、CN或NO_2取代的环丙基。

[0207] 在某些实施例中，Y是具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的部分不饱和的3-6元单环，其中所述环被1-4个R^e基团取代，其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述。

[0208] 在一些实施例中，Y是部分不饱和的3-6元碳环，其中所述环被1-4个R^e基团取代，其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述。在一些实施例中，Y是环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基或环己烯基，其中各环被1-4个R^e基团取代，其中各R^e如上文所定义0-3且在本文中有描述。在某些实施例中，Y是  ，其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述。

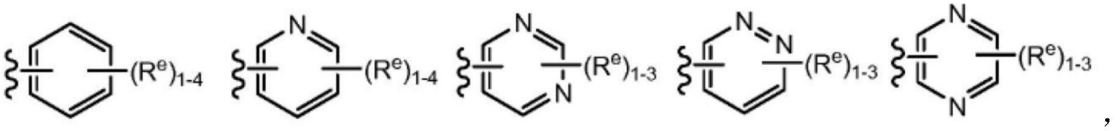
[0209] 在某些实施例中，Y是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的部分不饱和的4-6元杂环，其中所述环被1-4个R^e基团取代，其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述.在某些实施例中，Y是选自：

[0210] 

[0211] 其中各R和R^e如上文所定义且在本文中有描述。

[0212] 在某些实施例中，Y是具有0-2个氮的6元芳族环，其中所述环被1-4个R^e基团取代，其中各R^e基团如上文所定义且在本文中有描述。在某些实施例中，Y是苯基、吡啶基或嘧啶基，其中各环被1-4个R^e基团取代，其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述。

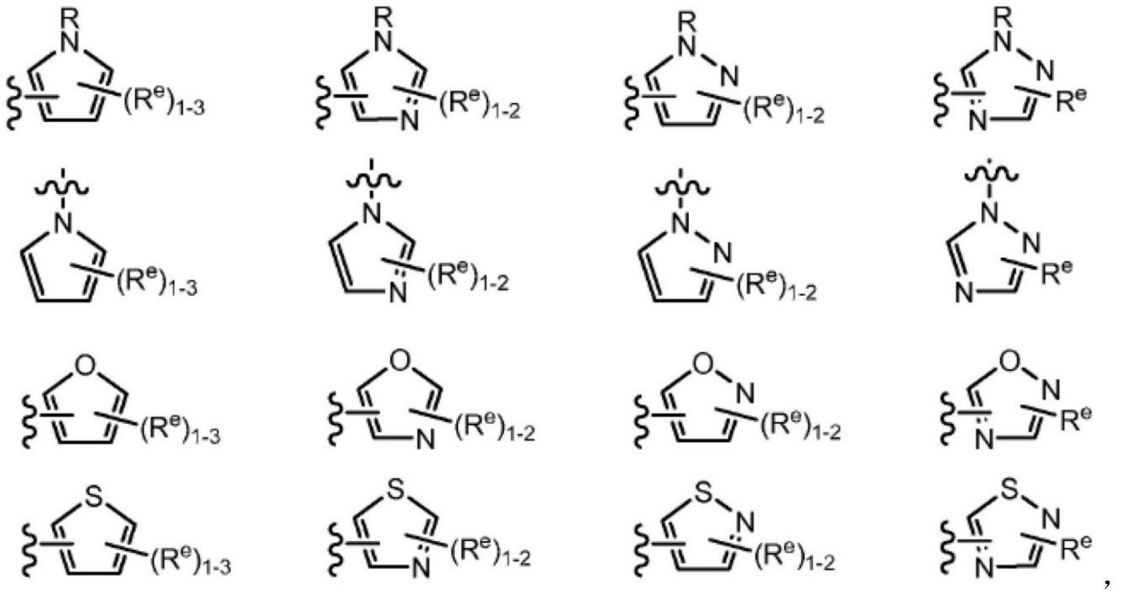
[0213] 在一些实施例中，Y是选自：

[0214] 

[0215] 其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述。

[0216] 在其它实施例中，Y是具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元杂芳基环，其中所述环被1-3个R^e基团取代，其中各R^e基团如上文所定义且在本文中有描述。在一些实施例中，Y是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5元部分不饱和或芳基环，其中所述环被1-4个R^e基团取代，其中各R^e基团如上文所定义且在本文中有描述。例示性这类环是异噁唑基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、三唑、噻二唑和噁二

唑，其中各环被1-3个R^e基团取代，其中各R^e基团如上文所定义且在本文中有描述。在某些实施例中，Y是选自：

[0217] 

[0218] 其中各R和R^e如上文所定义且在本文中有描述。

[0219] 在某些实施例中，Y是具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环、饱和、部分不饱和或芳基环，其中所述环被1-4个R^e基团取代，其中R^e如上文所定义且在本文中有描述。根据另一个方面，Y是具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的9-10元双环、部分不饱和或芳基环，其中所述环被1-4个R^e基团取代，其中R^e如上文所定义且在本文中有描述。例示性这类双环包括2,3-二氢苯并[d]异噻唑，其中所述环被1-4个R^e基团取代，其中R^e如上文所定义且在本文中有描述。

[0220] 如上文大体上所定义，各R^e基团独立地选自-Q-Z、侧氧基、NO_2、卤素、CN、适合离去基团或任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{1-6}脂族基团，其中Q是共价键或二价C_{1-6}饱和或不饱和、直链或支链烃链，其中Q的一个或两个亚甲基单元任选地且独立地被以下置换：-N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-或-SO_2-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-或-SO_2N(R)-；且Z是氢或任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{1-6}脂族基团。

[0221] 在某些实施例中，R^e是任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{1-6}脂族基团。在其它实施例中，R^e是侧氧基、NO_2、卤素或CN。

[0222] 在一些实施例中，R^e是-Q-Z，其中Q是共价键且Z是氢(即，R^e是氢)。在其它实施例中，R^e是-Q-Z，其中Q是二价C_{1-6}饱和或不饱和、直链或支链烃链，其中Q的一个或两个亚甲基单元任选地且独立地被以下置换：-NR-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-S-、-O-、-C(O)-、-SO-或-SO_2-。在其它实施例中，Q是具有至少一个双键的二价C_{2-6}直链或支链烃链，其中Q的一个或两个亚甲基单元任选地且独立地被以下置换：-NR-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-S-、-O-、-C(O)-、-SO-或-SO_2-。在某些实施例中，R^e基团的Z部分是氢。在一些实施例中，-Q-Z是-NHC(O)CH=CH_2或-C(O)CH=CH_2。

[0223] 在某些实施例中，各R^e独立地选自侧氧基、NO_2、CN、氟、氯、-NHC(O)CH=CH_2、-C(O)CH=CH_2、-CH_2CH=CH_2、-C≡CH、-C(O)OCH_2Cl、-C(O)OCH_2F、-C(O)OCH_2CN、-C(O)CH_2Cl、-C(O)CH_2F、-C(O)CH_2CN或-CH_2C(O)CH_3。

[0224] 在某些实施例中，R^e是适合离去基团，即，经历亲核取代的基团。“适合离去基团”是易于经所需输入化学部分，诸如所关注半胱氨酸的硫醇部分置换的化学基团。适合离去基团是所属领域中众所周知的，参见例如“高级有机化学(Advanced Organic Chemistry)”，杰瑞马奇(Jerry March)，第5版，第351-357页，John Wiley and Sons，N.Y.。这类离去基团包括(但不限于)卤素、烷氧基、磺酰基氧基、任选地被取代的烷基磺酰基氧基、任选地被取代的烯基磺酰基氧基、任选地被取代的芳基磺酰基氧基、酰基和重氮部分。适合离去基团的实例包括氯、碘、溴、氟、乙酰氧基、甲烷磺酰基氧基(甲磺酰基氧基)、甲苯磺酰基氧基、三氟甲磺酰基氧基、硝基-苯基磺酰基氧基(硝基苯磺酰基氧基)和溴-苯基磺酰基氧基(溴苯磺酰基氧基)。

[0225] 在某些实施例中，-L-Y的以下实施例和组合适用：

[0226] (a)L是二价C_{2-8}直链或支链烃链，其中L具有至少一个双键且L的一个或两个额外亚甲基单元任选地且独立地被以下置换：-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO_2-、-OC(O)-、-C(O)O-、亚环丙基、-O-、-N(R)-或-C(O)-；且Y是氢或任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{1-6}脂族基团；或

[0227] (b)L是二价C_{2-8}直链或支链烃链，其中L具有至少一个双键且L的至少一个亚甲基单元被以下置换：-C(O)-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO_2-、-OC(O)-或-C(O)O-，且L的一个或两个额外亚甲基单元任选地且独立地被以下置换：亚环丙基、-O-、-N(R)-或-C(O)-；且Y是氢或任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{1-6}脂族基团；或

[0228] (c)L是二价C_{2-8}直链或支链烃链，其中L具有至少一个双键且L的至少一个亚甲基单元被-C(O)-置换，且L的一个或两个额外亚甲基单元任选地且独立地被以下置换：亚环丙基、-O-、-N(R)-或-C(O)-；且Y是氢或任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{1-6}脂族基团；或

[0229] (d)L是二价C_{2-8}直链或支链烃链，其中L具有至少一个双键且L的至少一个亚甲基单元被-C(O)-置换；且Y是氢或任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{1-6}脂族基团；或

[0230] (e)L是二价C_{2-8}直链或支链烃链，其中L具有至少一个双键且L的至少一个亚甲基单元被-OC(O)-置换；且Y是氢或任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{1-6}脂族基团；或

[0231] (f)L是-NRC(O)CH=CH-、-NRC(O)CH=CHCH$_2$N(CH$_3$)-、-NRC(O)CH=CHCH$_2$O-、-CH$_2$NRC(O)CH=CH-、-NRSO$_2$CH=CH-、-NRSO$_2$CH=CHCH$_2$-、-NRC(O)(C=N$_2$)-、-NRC(O)(C=N$_2$)C(O)-、-NRC(O)CH=CHCH$_2$N(CH$_3$)-、-NRSO$_2$CH=CH-、-NRSO$_2$CH=CHCH$_2$-、-NRC(O)CH=CHCH$_2$O-、-NRC(O)C(=CH$_2$)CH$_2$-、-CH$_2$NRC(O)-、-CH$_2$NRC(O)CH=CH-、-CH$_2$CH$_2$NRC(O)-或-CH$_2$NRC(O)亚环丙基-；其中R是H或任选地被取代的C_{1-6}脂族基团；且Y是氢或任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{1-6}脂族基团；或

[0232] (g)L是-NHC(O)CH=CH-、-NHC(O)CH=CHCH$_2$N(CH$_3$)-、-NHC(O)CH=CHCH$_2$O-、-CH$_2$NHC(O)CH=CH-、-NHSO$_2$CH=CH-、-NHSO$_2$CH=CHCH$_2$-、-NHC(O)(C=N$_2$)-、-NHC(O)(C=N$_2$)C(O)-、-NHC(O)CH=CHCH$_2$N(CH$_3$)-、-NHSO$_2$CH=CH-、-NHSO$_2$CH=CHCH$_2$-、-NHC(O)CH=CHCH$_2$O-、-NHC(O)C(=CH$_2$)CH$_2$-、-CH$_2$NHC(O)-、-CH$_2$NHC(O)CH=CH-、-CH$_2$CH$_2$NHC(O)-或-CH$_2$NHC(O)亚环丙基-；且Y是氢或任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{1-6}脂族基团；或

[0233] (h)L是二价C_{2-8}直链或支链烃链，其中L具有至少一个亚烷基双键且L的至少一个

亚甲基单元被以下置换：-C(O)-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO_2-、-OC(O)-或-C(O)O-，且L的一个或两个额外亚甲基单元任选地且独立地被以下置换：亚环丙基、-O-、-N(R)-或-C(O)-；且Y是氢或任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{1-6}脂族基团；或

[0234] (i)L是二价C_{2-8}直链或支链烃链，其中L具有至少一个三键且L的一个或两个额外亚甲基单元任选地且独立地被以下置换：-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO_2-、-OC(O)-或-C(O)O-，且Y是氢或任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{1-6}脂族基团；或

[0235] (j)L是-C≡C-、-C≡CCH_2N(异丙基)-、-NHC(O)C≡CCH_2CH_2-、-CH_2-C≡C≡CH_2-、-C≡CCH_2O-、-CH_2C(O)C≡C-、-C(O)C≡C-或-CH_2C(=O)C≡C-；且Y是氢或任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{1-6}脂族基团；或

[0236] (k)L是二价C_{2-8}直链或支链烃链，其中L的一个亚甲基单元经亚环丙基置换且L的一个或两个额外亚甲基单元独立地被以下置换：-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO_2-、-OC(O)-或-C(O)O-；且Y是氢或任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{1-6}脂族基团；或

[0237] (l)L是共价键且Y是选自：

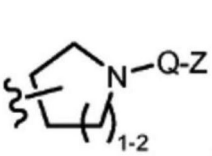
[0238] (i)被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{1-6}烷基；

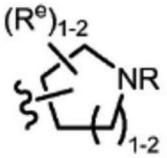
[0239] (ii)任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{2-6}烯基；或

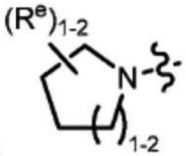
[0240] (iii)任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{2-6}炔基；或

[0241] (iv)具有1个选自氧或氮的杂原子的饱和3-4元杂环，其中所述环被1-2个R^e基团取代，其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述；或

[0242] (v)具有1-2个选自氧或氮的杂原子的饱和5-6元杂环，其中所述环被1-4个R^e基团取代，其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述；或

[0243] (vi) 

、 

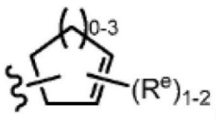
或 

，其中各R、Q、Z和R^e如上文所定义且在本文中有描述；或

[0244] (vii)饱和3-6元碳环，其中所述环被1-4个R^e基团取代，其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述；或

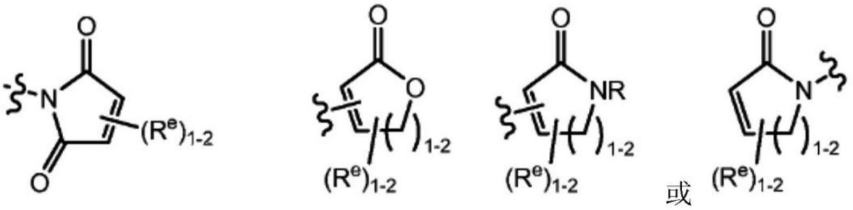
[0245] (viii)具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的部分不饱和3-6元单环，其中所述环被1-4个R^e基团取代，其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述；或

[0246] (ix)部分不饱和3-6元碳环，其中所述环被1-4个R^e基团取代，其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述；或

[0247] (x) 

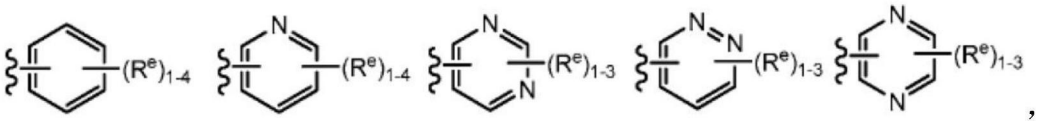
，其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述；或

[0248] (xi)具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的部分不饱和4-6元杂环，其中所述环被1-4个R^e基团取代，其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述；或

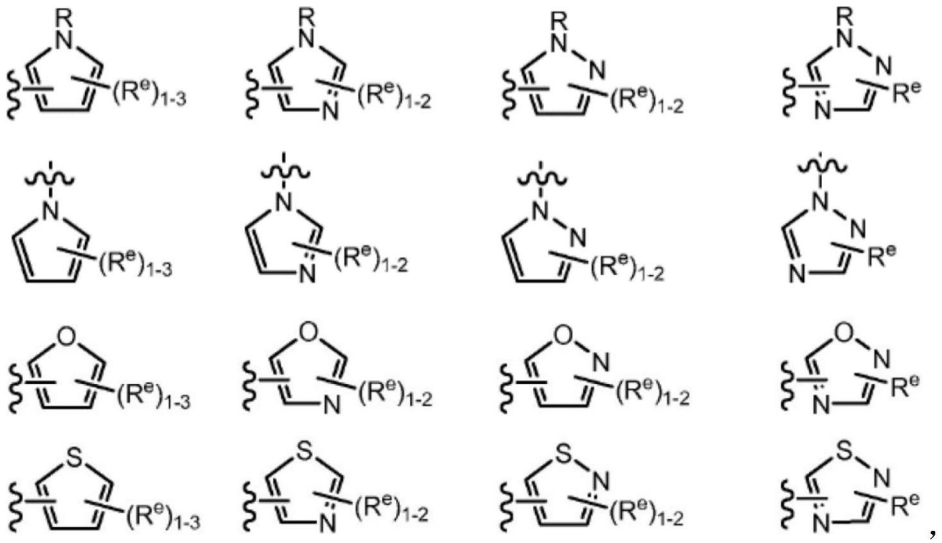
[0249] (xii)  其中各R和R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

[0250] (xiii)具有0-2个氮的6元芳族环,其中所述环被1-4个R^e基团取代,其中各R^e基团如上文所定义且在本文中有描述;或

[0251] (xiv)

 其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

[0252] (xv)具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元杂芳基环,其中所述环被1-3个R^e基团取代,其中各R^e基团如上文所定义且在本文中有描述;或

[0253] (xvi) 

[0254] 其中各R和R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

[0255] (xvii)具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环、饱和、部分不饱和或芳基环,其中所述环被1-4个R^e基团取代,其中R^e如上文所定义且在本文中有描述;

[0256] (m)L是-C(O)-且Y是选自:

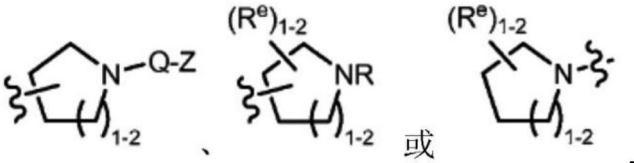
[0257] (i)被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{1-6}烷基;或

[0258] (ii)任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{2-6}烯基;或

[0259] (iii)任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{2-6}炔基;或

[0260] (iv)具有1个选自氧或氮的杂原子的饱和3-4元杂环,其中所述环被1-2个R^e基团取代,其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

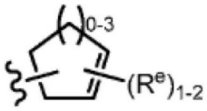
[0261] (v)具有1-2个选自氧或氮的杂原子的饱和5-6元杂环,其中所述环被1-4个R^e基团取代,其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

[0262] (vi)  其中各R、Q、Z和R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

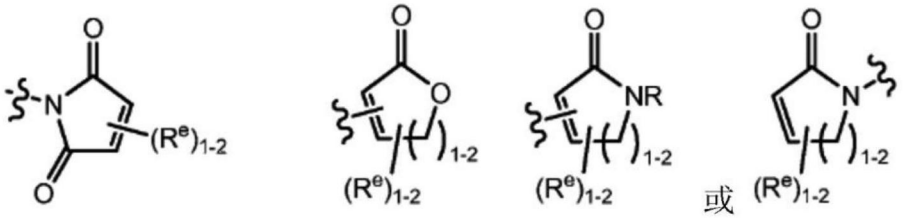
[0263] (vii)饱和3-6元碳环,其中所述环被1-4个R^e基团取代,其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

[0264] (viii)具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的部分不饱和3-6元单环,其中所述环被1-4个R^e基团取代,其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

[0265] (ix)部分不饱和3-6元碳环,其中所述环被1-4个R^e基团取代,其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

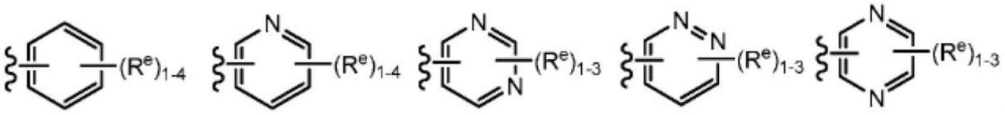
[0266] (x)  其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

[0267] (xi)具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的部分不饱和4-6元杂环,其中所述环被1-4个R^e基团取代,其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

[0268] (xii) 

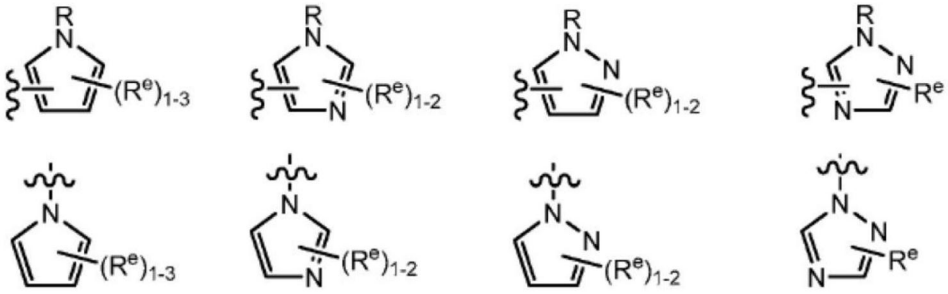
[0269] 其中各R和R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

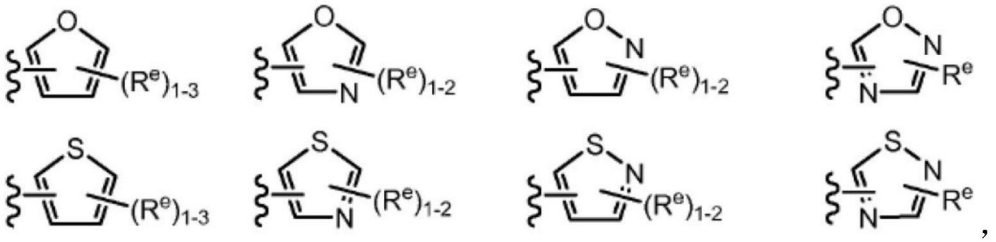
[0270] (xiii)具有0-2个氮的6元芳族环,其中所述环被1-4个R^e基团取代,其中各R^e基团如上文所定义且在本文中有描述;或

[0271] (xiv) 

[0272] 其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

[0273] (xv)具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元杂芳基环,其中所述环被1-3个R^e基团取代,其中各R^e基团如上文所定义且在本文中有描述;或

[0274] (xvi) 



[0275] 其中各R和R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

[0276] (xvii)具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环、饱和、部分不饱和或芳基环,其中所述环被1-4个R^e基团取代,其中R^e如上文所定义且在本文中有描述;

[0277] (n)L是-N(R)C(O)-且Y是选自:

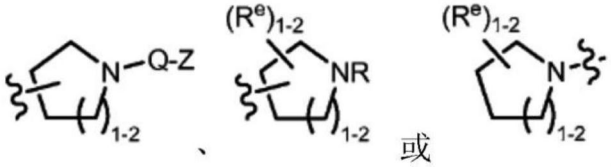
[0278] (i)被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{1-6}烷基;或

[0279] (ii)任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{2-6}烯基;或

[0280] (iii)任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{2-6}炔基;或

[0281] (iv)具有1个选自氧或氮的杂原子的饱和3-4元杂环,其中所述环被1-2个R^e基团取代,其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

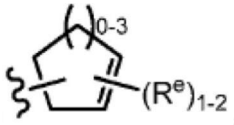
[0282] (v)具有1-2个选自氧或氮的杂原子的饱和5-6元杂环,其中所述环被1-4个R^e基团取代,其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

[0283] (vi)  其中各R、Q、Z和R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

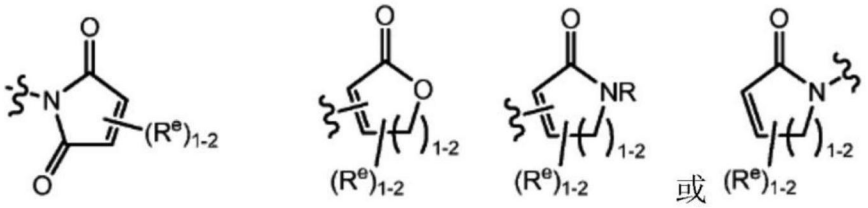
[0284] (vii)饱和3-6元碳环,其中所述环被1-4个R^e基团取代,其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

[0285] (viii)具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的部分不饱和3-6元单环,其中所述环被1-4个R^e基团取代,其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

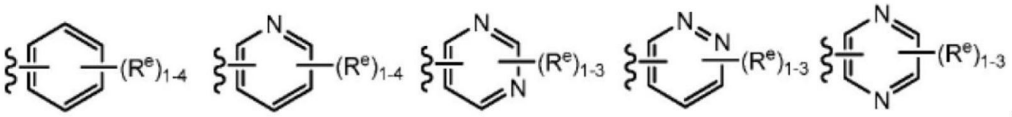
[0286] (ix)部分不饱和3-6元碳环,其中所述环被1-4个R^e基团取代,其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

[0287] (x)  其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

[0288] (xi)具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的部分不饱和4-6元杂环,其中所述环被1-4个R^e基团取代,其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

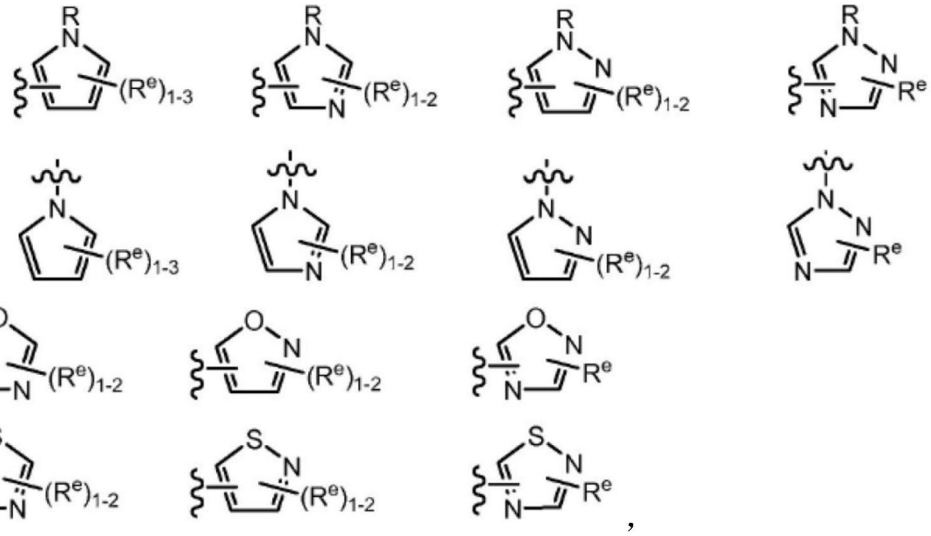
[0289] (xii)  其中各R和R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

[0290] (xiii)具有0-2个氮的6元芳族环，其中所述环被1-4个R^e基团取代，其中各R^e基团如上文所定义且在本文中有描述；或

[0291] (xiv)  ，

[0292] 其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述；或

[0293] (xv)具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元杂芳基环，其中所述环被1-3个R^e基团取代，其中各R^e基团如上文所定义且在本文中有描述；或

[0294] (xvi)  ，

[0295] 其中各R和R^e如上文所定义且在本文中有描述；或

[0296] (xvii)具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环、饱和、部分不饱和或芳基环，其中所述环被1-4个R^e基团取代，其中R^e如上文所定义且在本文中有描述；

[0297] (o)L是二价C_{1-8}饱和或不饱和、直链或支链烃链；且Y是选自：

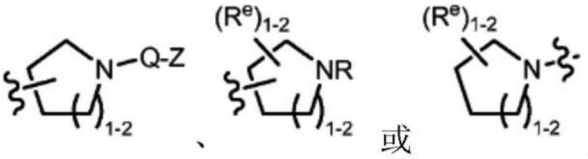
[0298] (i)被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{1-6}烷基；

[0299] (ii)任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{2-6}烯基；或

[0300] (iii)任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{2-6}炔基；或

[0301] (iv)具有1个选自氧或氮的杂原子的饱和3-4元杂环，其中所述环被1-2个R^e基团取代，其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述；或

[0302] (v)具有1-2个选自氧或氮的杂原子的饱和5-6元杂环，其中所述环被1-4个R^e基团取代，其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述；或

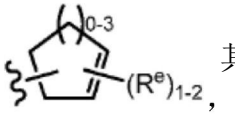
[0303] (vi)  ，其中各R、Q、Z和R^e如上文所定义且在本文中有描述；或

[0304] (vii)饱和3-6元碳环，其中所述环被1-4个R^e基团取代，其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述；或

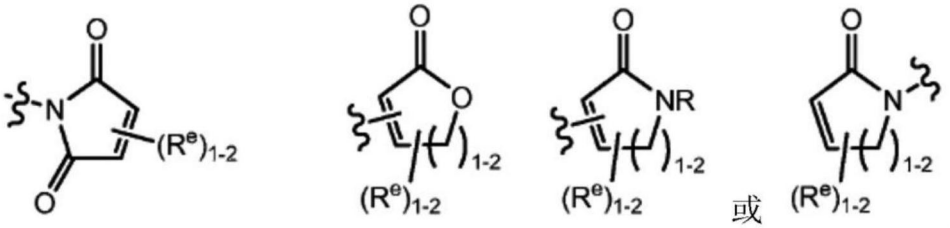
[0305] (viii)具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的部分不饱和3-6元单环，其中

所述环被1-4个R^e基团取代，其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述；或

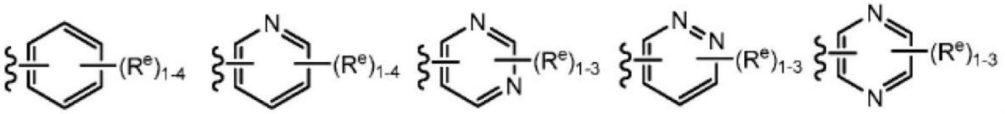
[0306] (ix)部分不饱和3-6元碳环，其中所述环被1-4个R^e基团取代，其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述；或

[0307] (x)  其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述；或

[0308] (xi)具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的部分不饱和4-6元杂环，其中所述环被1-4个R^e基团取代，其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述；或

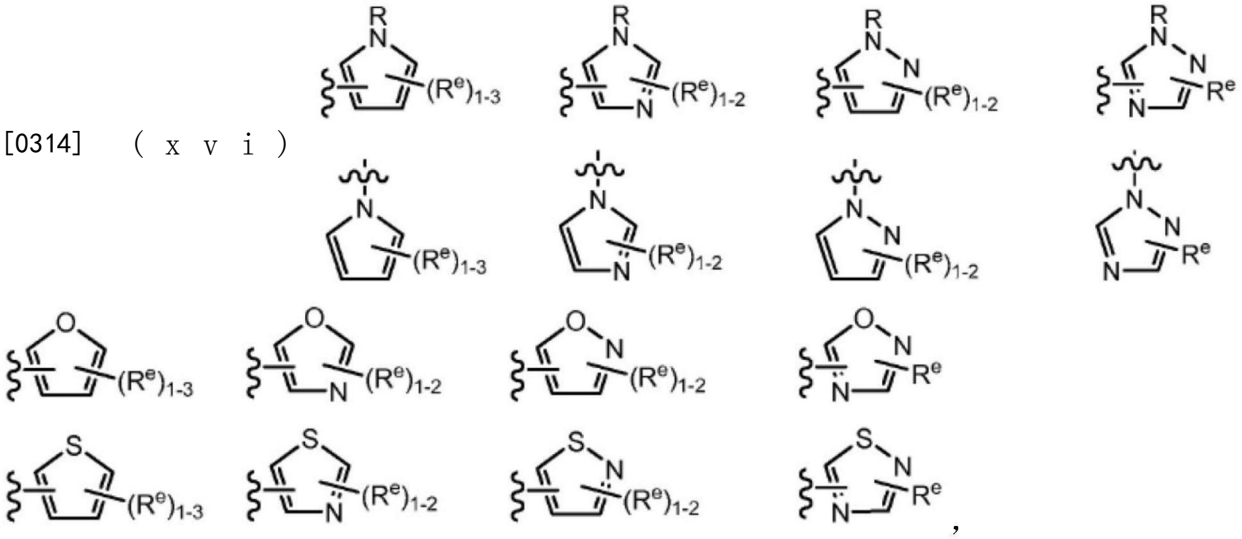
[0309] (xii)  其中各R级R^e如上文所定义且在本文中有描述；或

[0310] (xiii)具有0-2个氮的6元芳族环，其中所述环被1-4个R^e基团取代，其中各R^e基团如上文所定义且在本文中有描述；或

[0311] (xiv) 

[0312] 其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述；或

[0313] (xv)具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元杂芳基环，其中所述环被1-3个R^e基团取代，其中各R^e基团如上文所定义且在本文中有描述；或

[0314] (xvi) 

[0315] 其中各R和R^e如上文所定义且在本文中有描述；或

[0316] (xvii)具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环、饱和、部分不饱和或芳基环，其中所述环被1-4个R^e基团取代，其中R^e如上文所定义且在本文中有描述；

[0317] (p)L是共价键、$-CH_2-$、-NH-、-C(O)-、$-CH_2NH-$、$-NHCH_2-$、-NHC(O)-、-NHC(O)CH_2OC(O)-、$-CH_2$NHC(O)-、$-NHSO_2-$、$-NHSO_2CH_2-$、-NHC(O)CH_2OC(O)-或$-SO_2NH-$；且Y是选自：

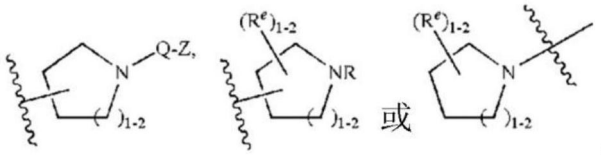
[0318] (i)被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{1-6}烷基;或

[0319] (ii)任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{2-6}烯基;或

[0320] (iii)任选地被侧氧基、卤素、NO_2或CN取代的C_{2-6}炔基;或

[0321] (iv)具有1个选自氧或氮的杂原子的饱和3-4元杂环,其中所述环被1-2个R^e基团取代,其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

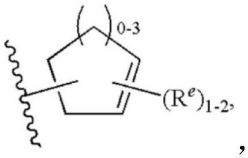
[0322] (v)具有1-2个选自氧或氮的杂原子的饱和5-6元杂环,其中所述环被1-4个R^e基团取代,其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

[0323] (vi)  其中各R、Q、Z和R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

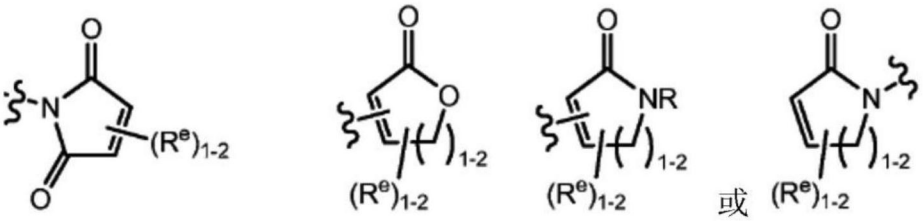
[0324] (vii)饱和3-6元碳环,其中所述环被1-4个R^e基团取代,其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

[0325] (viii)具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的部分不饱和3-6元单环,其中所述环被1-4个R^e基团取代,其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

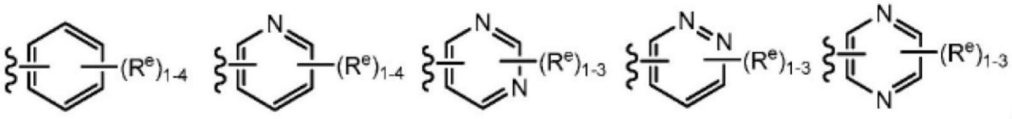
[0326] (ix)部分不饱和3-6元碳环,其中所述环被1-4个R^e基团取代,其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

[0327] (x)  其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

[0328] (xi)具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的部分不饱和4-6元杂环,其中所述环被1-4个R^e基团取代,其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

[0329] (xii)  其中各R和R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

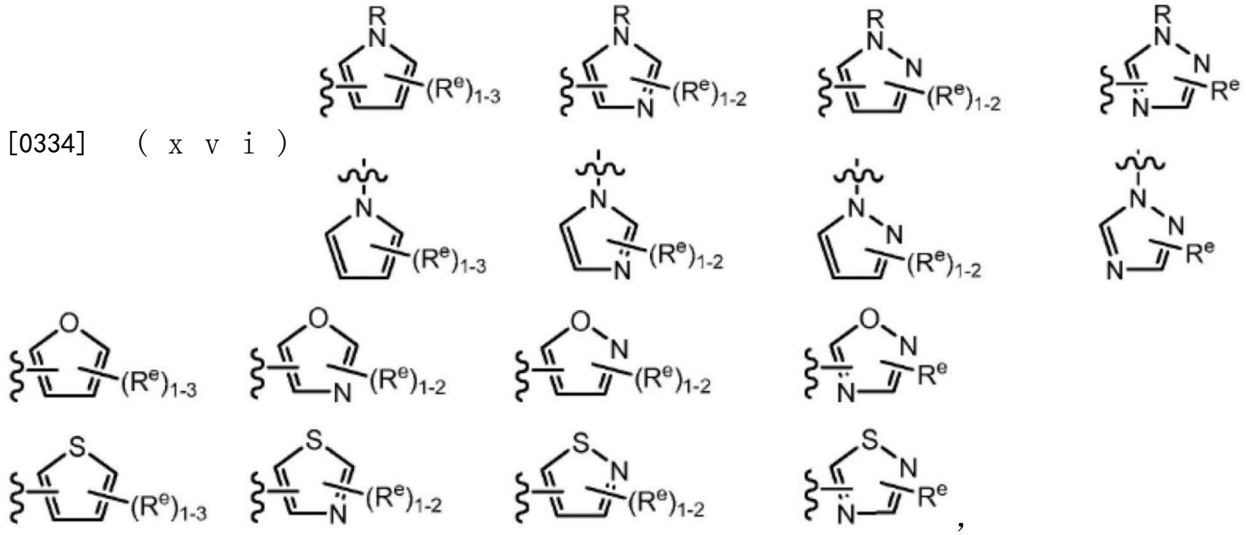
[0330] (xiii)具有0-2个氮的6元芳族环,其中所述环被1-4个R^e基团取代,其中各R^e基团如上文所定义且在本文中有描述;或

[0331] (xiv) 

[0332] 其中各R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

[0333] (xv)具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元杂芳基环,其中所述环被1-3个R^e基团取代,其中各R^e基团如上文所定义且在本文中有描述;或

[0334] （xvi）



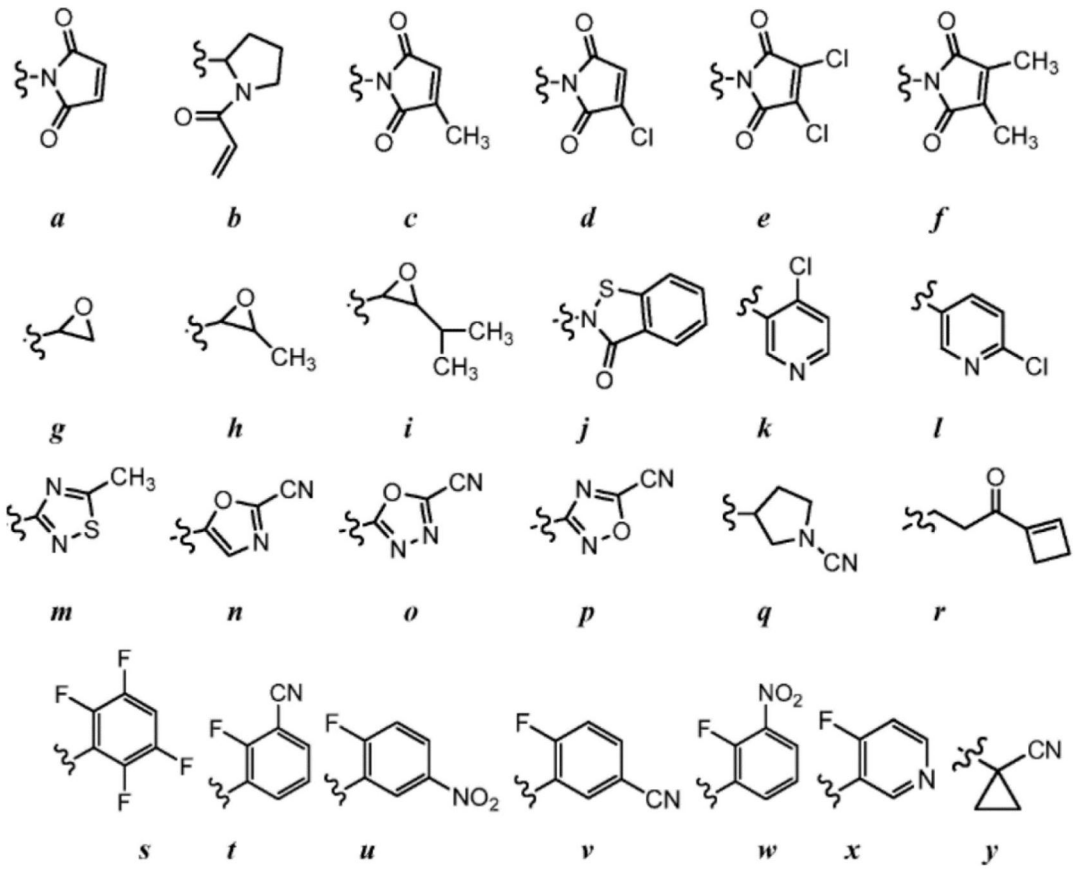
[0335] 其中各R和R^e如上文所定义且在本文中有描述;或

[0336] (xvii)具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环、饱和、部分不饱和或芳基环,其中所述环被1-4个R^e基团取代,其中R^e如上文所定义且在本文中有描述。

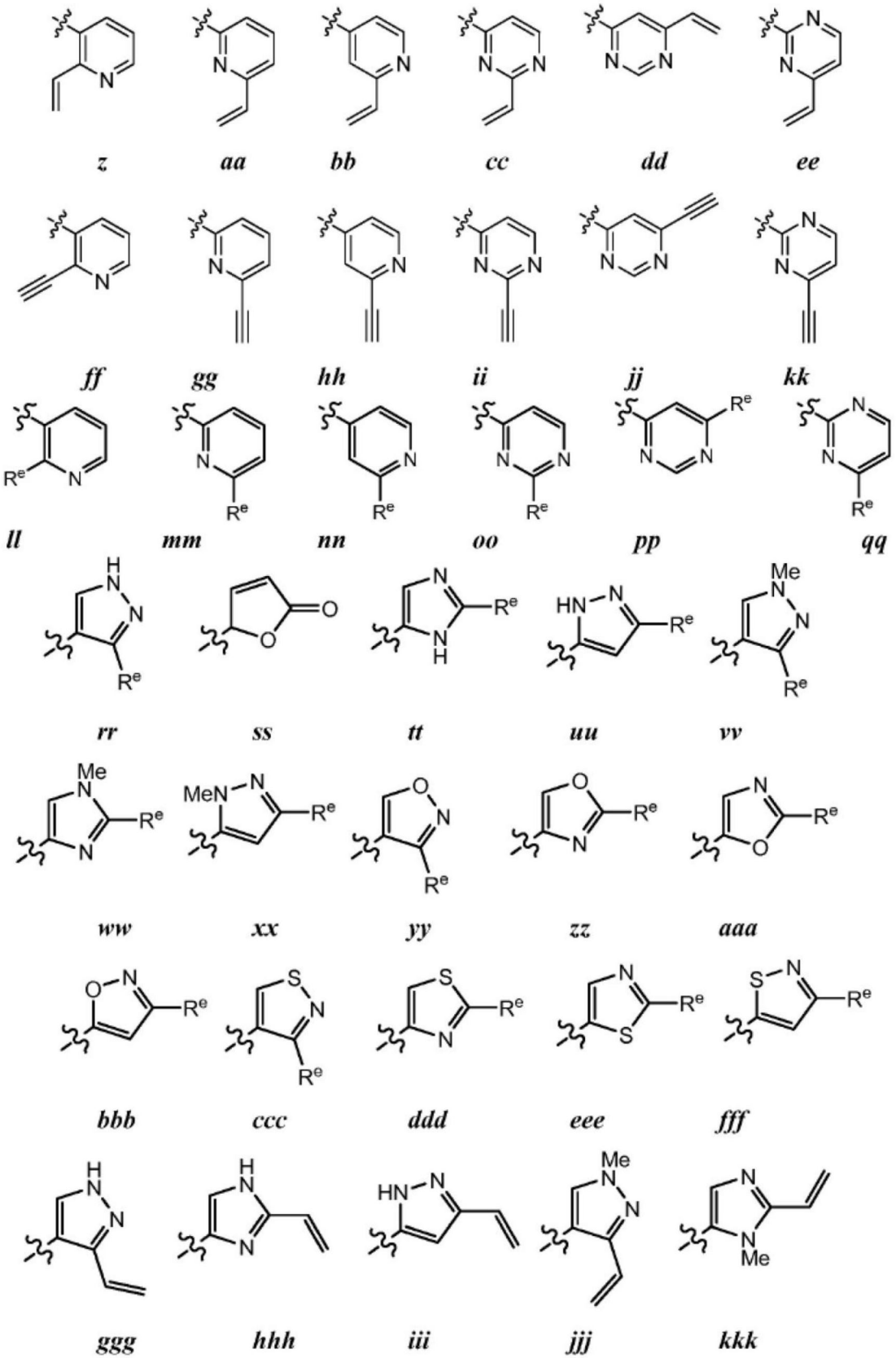
[0337] 在某些实施例中,Y基团是选自下表1-1中所阐述的基团,其中各波浪线指示与分子其余部分的连接点。

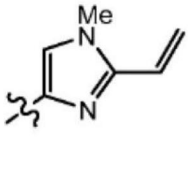
[0338] 表1-1.例示性Y基团

[0339]

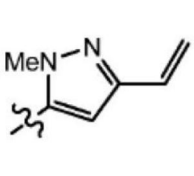


[0340]

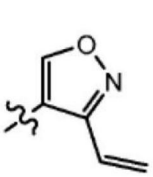

z
aa
bb
cc
dd
ee
ff
gg
hh
ii
jj
kk
ll
mm
nn
oo
pp
qq
rr
ss
tt
uu
vv
ww
xx
yy
zz
aaa
bbb
ccc
ddd
eee
fff
ggg
hhh
iii
jjj
kkk



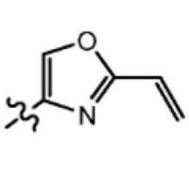
lll



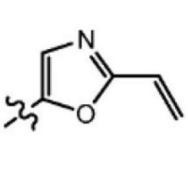
mmm



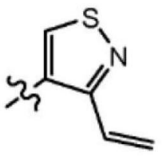
nnn



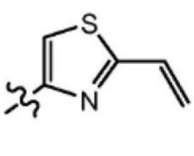
ooo



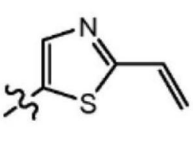
ppp



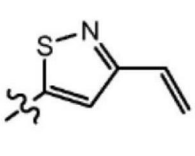
qqq



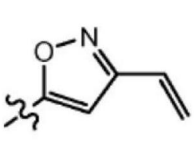
rrr



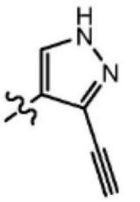
sss



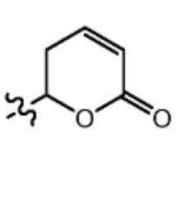
ttt



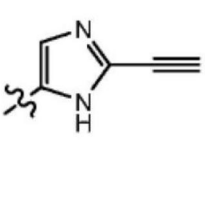
uuu



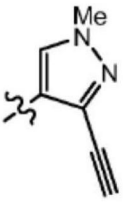
vvv



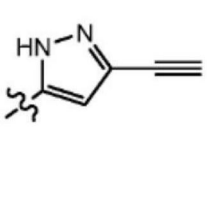
qqq



www

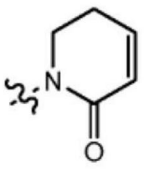


xxx

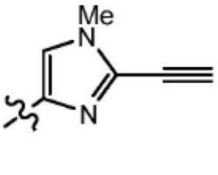


yyy

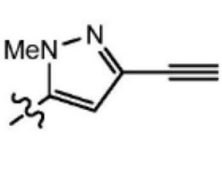
[0341]



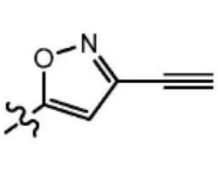
zzz



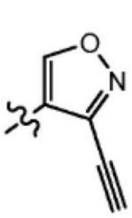
aaaa



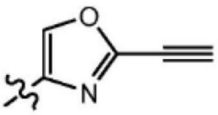
bbbb



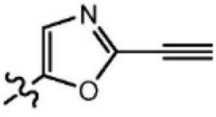
cccc



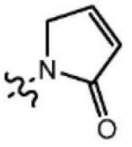
dddd



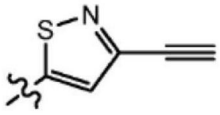
eeee



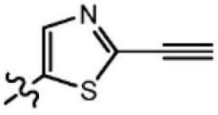
ffff



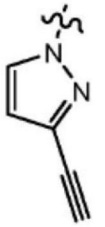
gggg



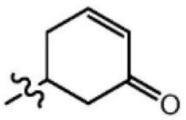
hhhh



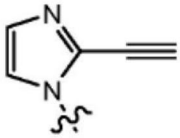
iiii



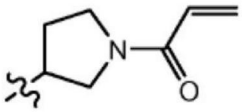
jjjj



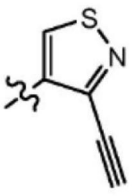
kkkk



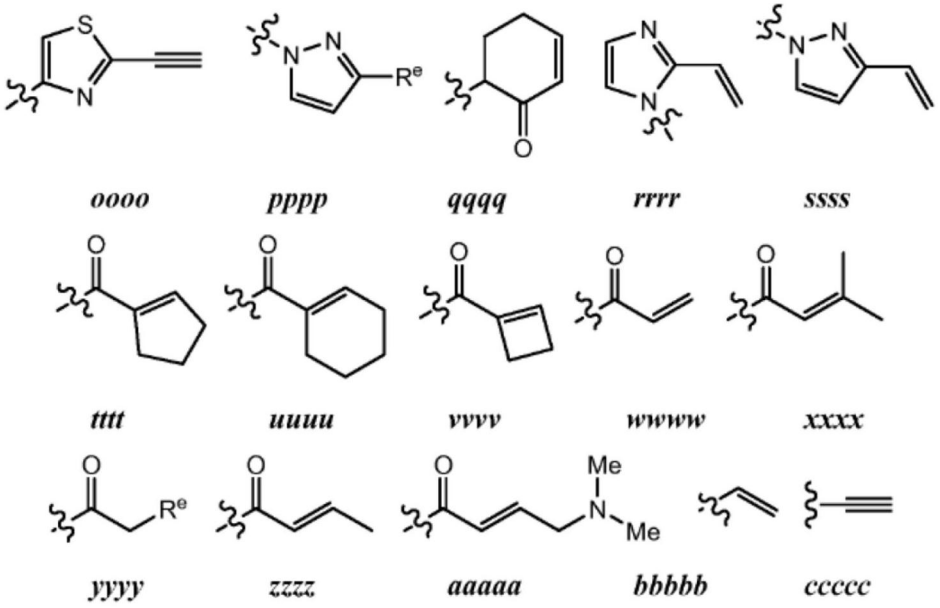
llll



mmmm



nnnn

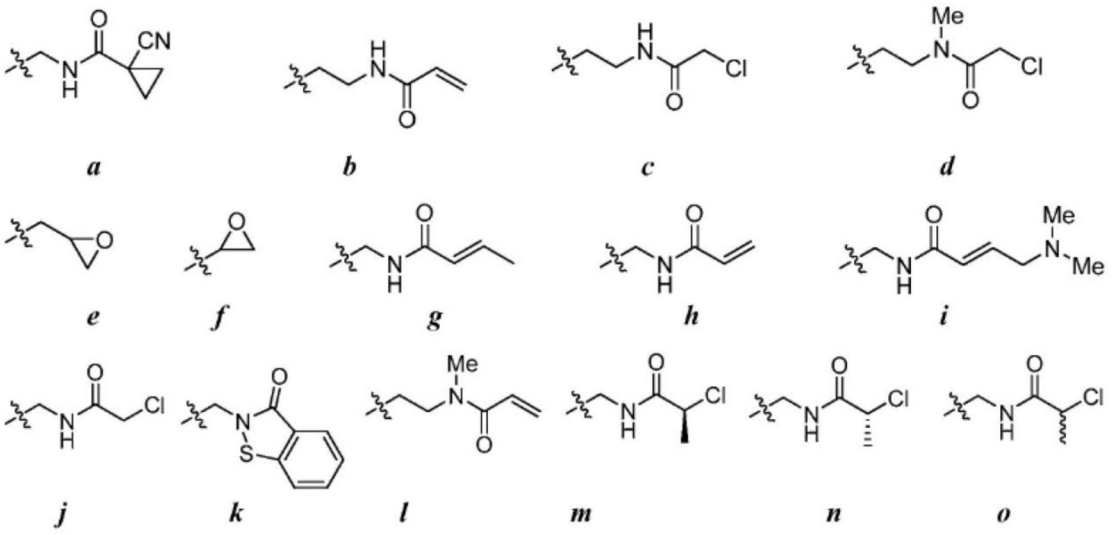
[0342] 

[0343] 其中各R^e独立地是适合离去基团、NO_2、CN或侧氧基。

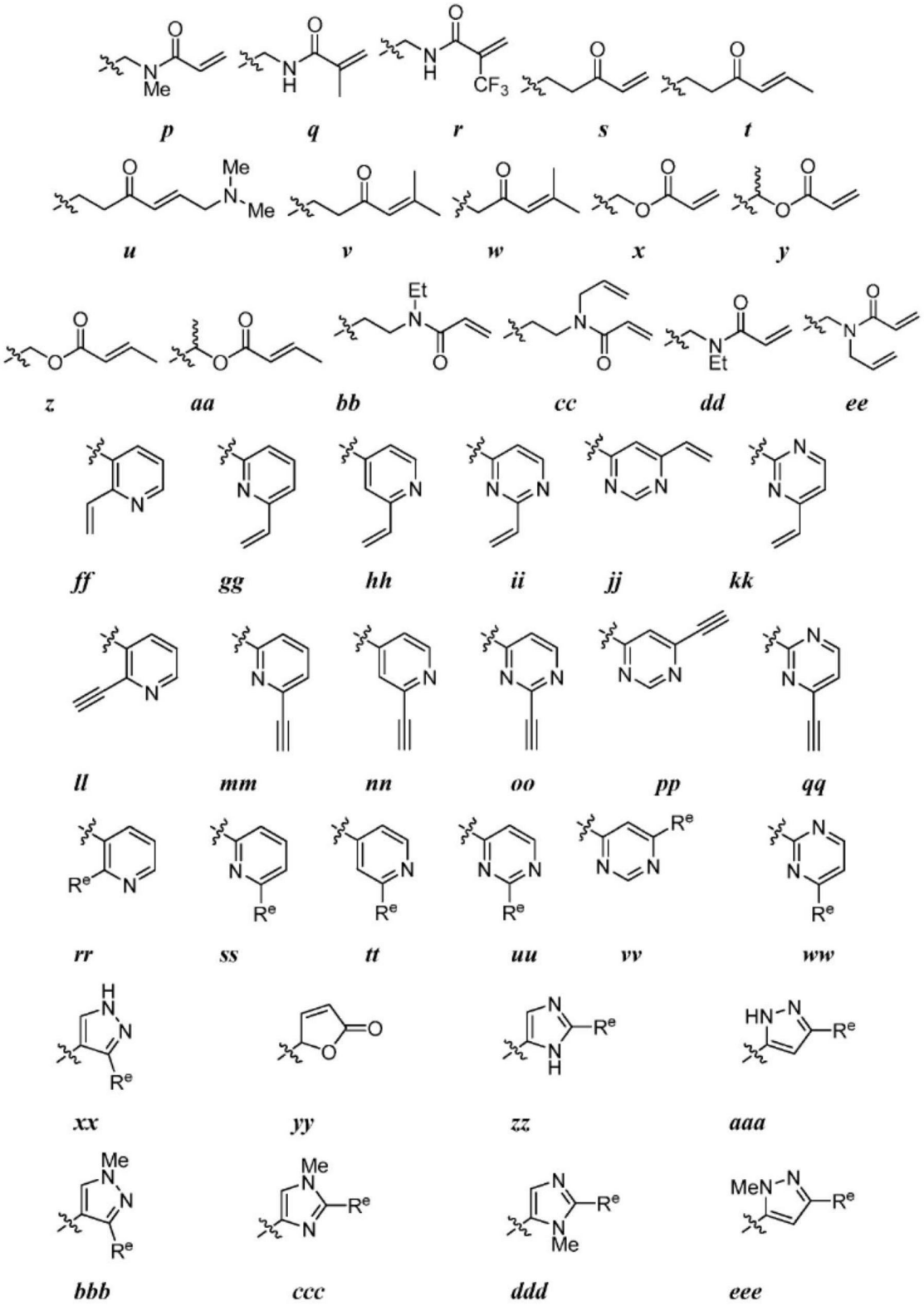
[0344] 在某些实施例中，弹头基团是-C≡CH、-C≡CCH_2NH(异丙基)、-NHC(O)C≡CCH_2CH_3、-CH_2-C≡C≡CH_3、-C≡CCH_2OH、-CH_2C(O)C≡CH、-C(O)C≡CH或-CH_2C(=O)C≡CH。在一些实施例中，R^1是选自-NHC(O)CH=CH_2、-NHC(O)CH=$CHCH_2N(CH_3)_2$或-CH_2NHC(O)CH=CH_2。

[0345] 在某些实施例中，弹头基团是选自下表1-2中所阐述的基团，其中各波浪线指示与分子其余部分的连接点。

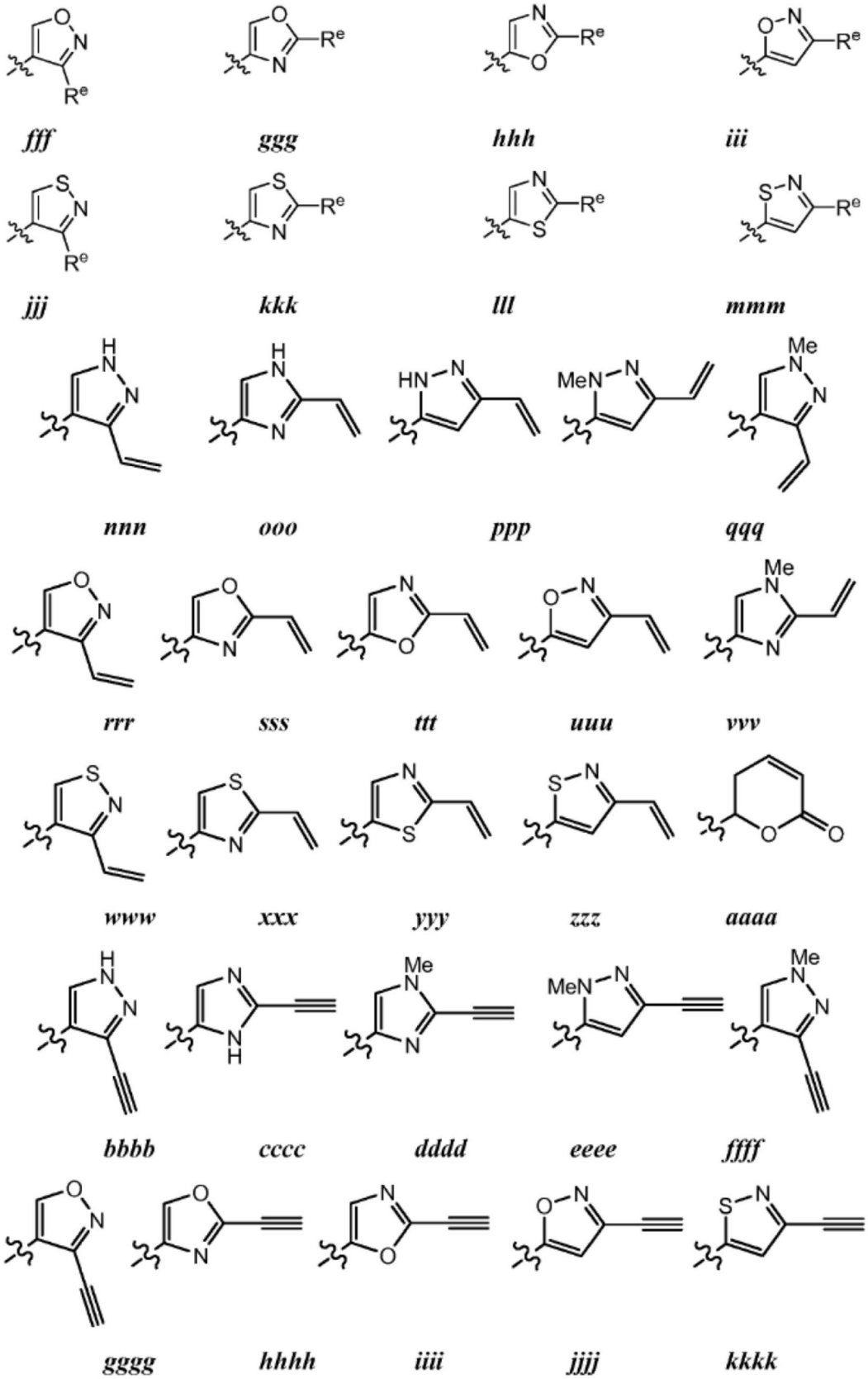
[0346] 表1-2.例示性弹头基团

[0347] 

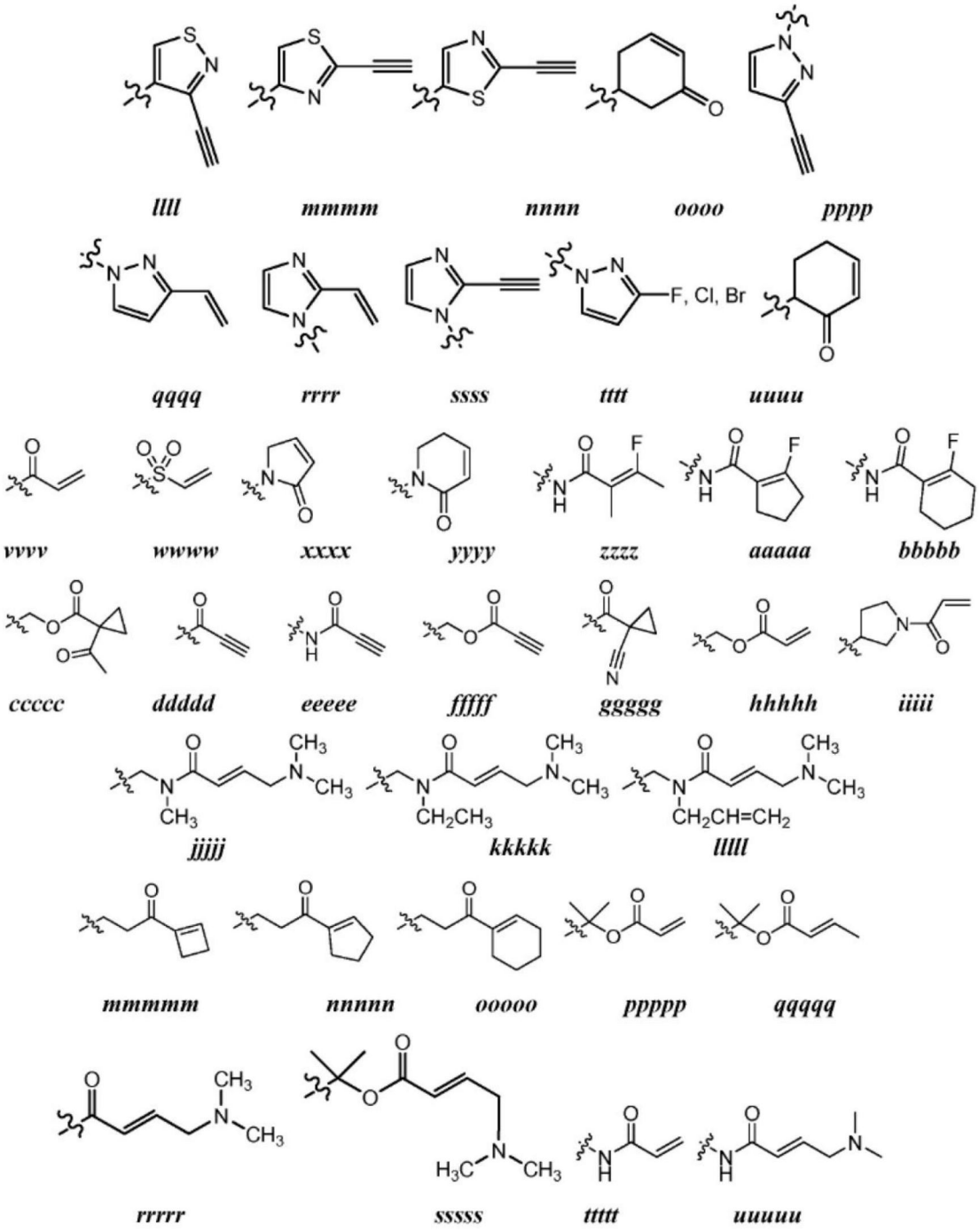
[0348]

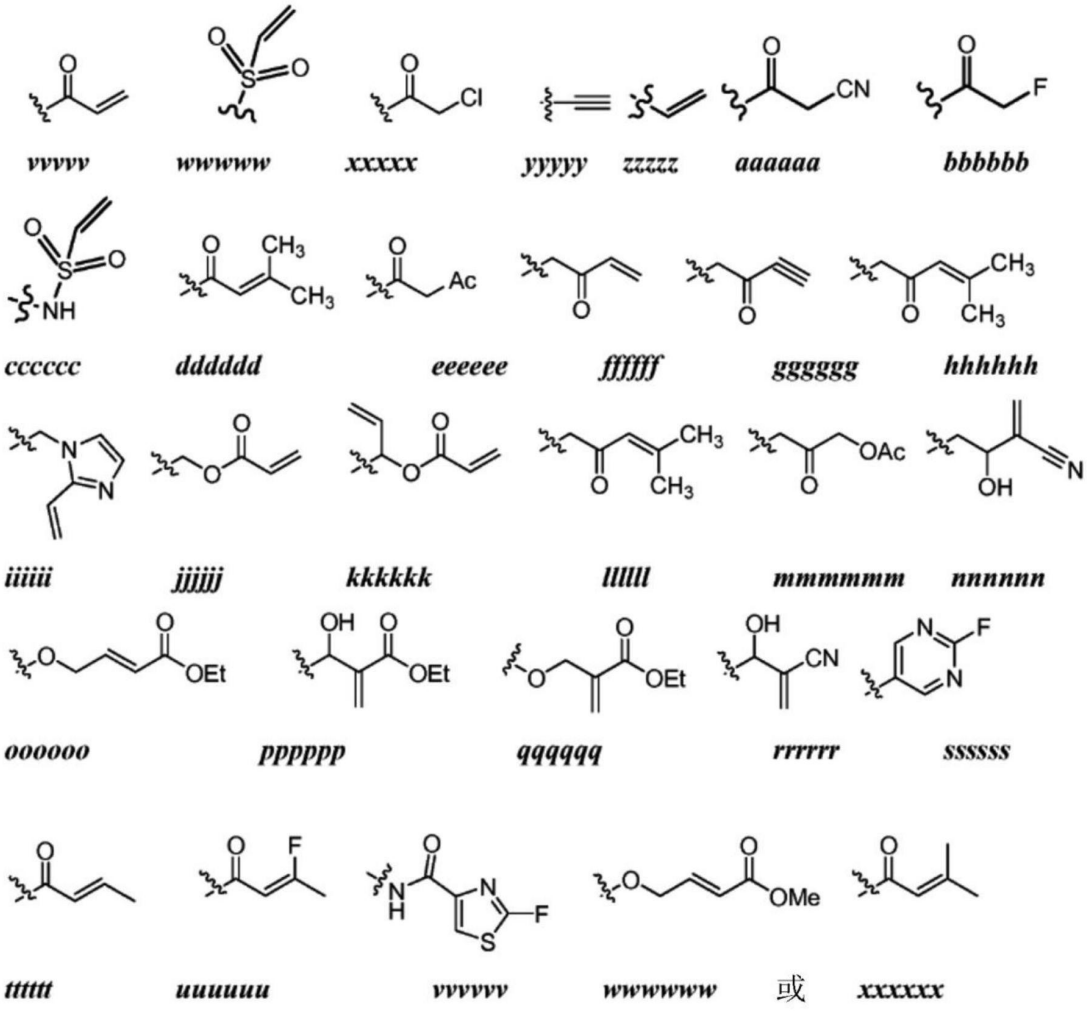

p
q
r
s
t
u
v
w
x
y
z
aa
bb
cc
dd
ee
ff
gg
hh
ii
jj
kk
ll
mm
nn
oo
pp
qq
rr
ss
tt
uu
vv
ww
xx
yy
zz
aaa
bbb
ccc
ddd
eee

[0349]


fff
ggg
hhh
iii
jjj
kkk
lll
mmm
nnn
ooo
ppp
qqq
rrr
sss
ttt
uuu
vvv
www
xxx
yyy
zzz
aaaa
bbbb
cccc
dddd
eeee
ffff
gggg
hhhh
iiii
jjjj
kkkk

[0350]

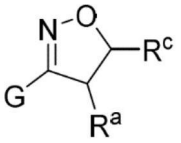

llll
mmmm
nnnn
oooo
pppp
qqqq
rrrr
ssss
tttt
F, Cl, Br
uuuu
vvvv
wwww
xxxx
yyyy
zzzz
aaaaa
bbbbb
ccccc
ddddd
eeeee
fffff
ggggg
hhhhh
iiiii
jjjjj
kkkkk
lllll
mmmmm
nnnnn
ooooo
ppppp
qqqqq
rrrrr
sssss
ttttt
uuuuu

[0351] 

，

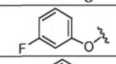
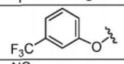
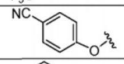
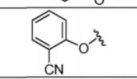
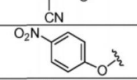
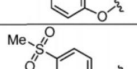
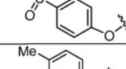
[0352] 其中各R^e独立地是适合离去基团、NO_2、CN或侧氧基。

[0353] 在一些实施例中，弹头基团中的Y是能够共价结合于丝氨酸的异噁唑啉化合物或衍生物。在一些实施例中，弹头基团中的Y是WO 2010135360中所描述的异噁唑啉化合物或衍生物，所述案全部内容以引用的方式并入本文中。所属领域的技术人员应了解，作为弹头基团中的Y的WO 2010135360中描述的异噁唑啉化合物或衍生物可以在异噁唑啉化合物或衍生物的任何合理位置处共价连接到弹头基团中的L。在一些实施例中，弹头基团中的Y是：

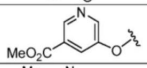
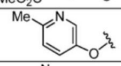
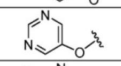
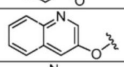
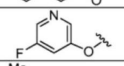
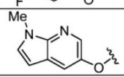
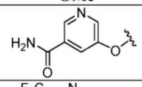
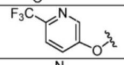
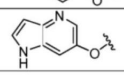
[0354] 

[0355] 其中G、R^a和R^c是：

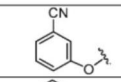
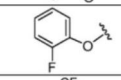
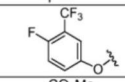
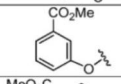
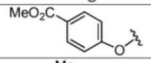
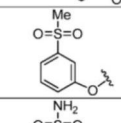
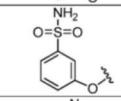
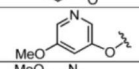
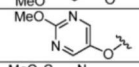
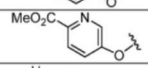
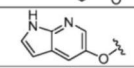
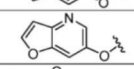
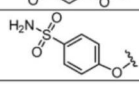
[0356]

G	R^a	R^c
-Br	-H	-H
-Cl	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H

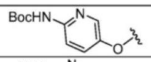
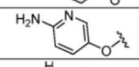
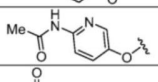
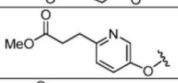
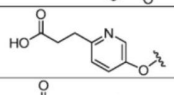
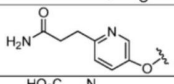
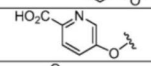
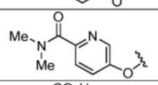
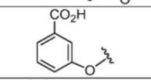
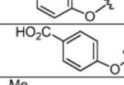
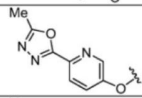
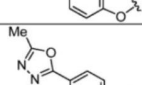
[0357]

	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
-OMe	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H

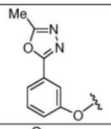
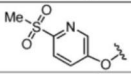
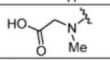
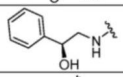
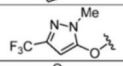
[0358]

	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H

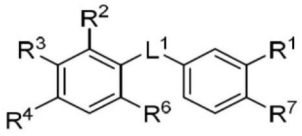
[0359]

	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H

[0360]

	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
-Br	$-CH_3$	-H
-Br	$-CH_3$	-H
	$-CH_3$	-H
-Br	-H	$-CH_3$
	-H	$-CH_3$
-Br	-H	$-CF_3$
	-H	$-CF_3$
-Br	-H	$-CH_2CH_3$

[0361] 在一些实施例中,本发明提供一种式(II)的化合物:

[0362] 

(II)

[0363] 或其医药学上可接受的盐,其中各变量如本文所描述。

[0364] 在一些实施例中,本发明提供一种式(II)的化合物,或其医药学上可接受的盐,其中:

[0365] L^1是-NH-;

[0366] R^1是被卤素取代1、2、3、4、5或6次的$-C_{1-6}$脂族基团;

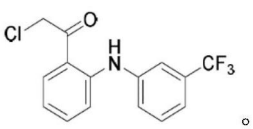
[0367] R^2是弹头基团;

[0368] R^3是-H;

[0369] R^4是-H、$-S(O)_2N(R)_2$、$-S(O)N(R)_2$或$-C(O)N(R)_2$,各R独立地选自-H和任选地被取代的$-C_{1-6}$脂族基团;

[0370] R^6是-H或$-C_{1-6}$脂族基团;且

[0371] R^7是-H,

[0372] 其限制条件为,所述化合物不是  。

[0373] 在一些实施例中,本发明提供一种式(II)的化合物,或其医药学上可接受的盐,其

中：

[0374] L^1是-NH-；

[0375] R^1是被卤素取代1、2、3、4、5或6次的-C_{1-6}脂族基团；

[0376] R^2是具有1、2、3或4个氮的任选地被取代的5元芳族环；

[0377] R^3是-H；

[0378] R^4是弹头基团；

[0379] R^6是-H或-C_{1-6}脂族基团；且

[0380] R^7是-H。

[0381] 在一些实施例中，本发明提供一种式(II)的化合物，或其医药学上可接受的盐，其中：

[0382] L^1是-O-；

[0383] R^1是-H或被卤素取代1、2、3、4、5或6次的-C_{1-6}脂族基团；

[0384] R^2是-H；

[0385] R^3是弹头基团；

[0386] R^4是-H；

[0387] R^6是-H或-C_{1-6}脂族基团；

[0388] R^7是-H。

[0389] 在一些实施例中，本发明提供一种式(II)的化合物，或其医药学上可接受的盐，其中：

[0390] L^1是-O-；

[0391] R^1是-H或被卤素取代1、2、3、4、5或6次的-C_{1-6}脂族基团；

[0392] R^2是-H；

[0393] R^3是弹头基团；

[0394] R^4是-H；

[0395] R^6是-H；

[0396] R^7是-H或卤素。

[0397] 在一些实施例中，本发明提供一种式(II)的化合物，或其医药学上可接受的盐，其中：

[0398] L^1是-O-；

[0399] R^1是-H或被卤素取代1、2、3、4、5或6次的-C_{1-6}脂族基团；

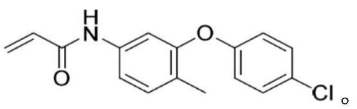
[0400] R^2是-H；

[0401] R^3是弹头基团；

[0402] R^4是-H；

[0403] R^6是-H或-C_{1-6}脂族基团；且

[0404] R^7是-H或卤素，

[0405] 其限制条件为，所述化合物不是  。

[0406] 在一些实施例中，本发明提供一种式(II)的化合物，或其医药学上可接受的盐，其

中：

[0407] L^1是-NH-；

[0408] R^1是-H或被卤素取代1、2、3、4、5或6次的-C_{1-6}脂族基团；

[0409] R^2是-H；

[0410] R^3是弹头基团；

[0411] R^4是-H；

[0412] R^6是-H或-C_{1-6}脂族基团；

[0413] R^7是-H或卤素。

[0414] 在一些实施例中，本发明提供一种式(II)的化合物，或其医药学上可接受的盐，其中：

[0415] L^1是-NH-；

[0416] R^1是被卤素取代1、2、3、4、5或6次的-C_{1-6}脂族基团；

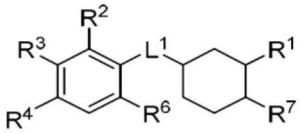
[0417] R^2和R^4各自独立地是弹头基团；

[0418] R^3是-H；

[0419] R^6是-H或-C_{1-6}脂族基团；且

[0420] R^7是-H或卤素。

[0421] 在一些实施例中，本发明提供一种式III的化合物：

[0422] 

III

[0423] 或其医药学上可接受的盐，其中各变量如本文所描述。

[0424] 在一些实施例中，本发明提供一种式(III)的化合物，或其医药学上可接受的盐，其中：

[0425] L^1是-NH-；

[0426] R^1是被卤素取代1、2、3、4、5或6次的-C_{1-6}脂族基团；

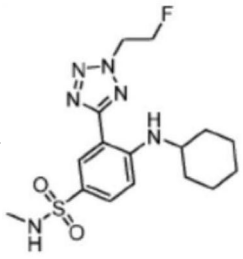
[0427] R^2是弹头基团；

[0428] R^3是-H；

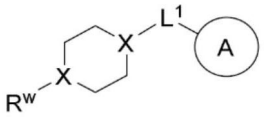
[0429] R^4是-$S(O)_2N(R)_2$、-$S(O)N(R)_2$或-$C(O)N(R)_2$，各R独立地选自-H和任选地被取代的-C_{1-6}脂族基团；

[0430] R^6是-H或-C_{1-6}脂族基团；且

[0431] R^7是-H或卤素，

[0432] 其限制条件为，所述化合物不是  。

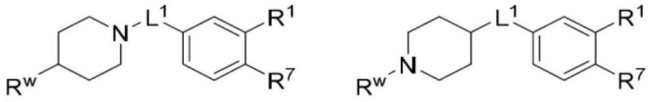
[0433] 在一些实施例中，本发明提供一种式(IV)的化合物：

[0434] 

IV

[0435] 或其医药学上可接受的盐，其中X各自独立地是C或N；且单独和组合的环A、R^w和L^1各自如上文所定义且在本文中的实施例中有描述。

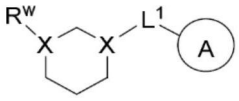
[0436] 在一些实施例中，本发明提供一种式(IVa)或(IVb)的化合物：

[0437] 

IVa IVb

[0438] 或其医药学上可接受的盐，其中单独和组合的R^1、R^7、R^w和L^1各自如上文所定义且在本文中的实施例中有描述。

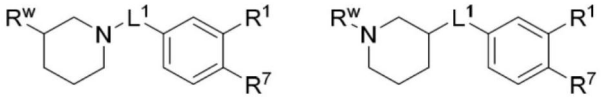
[0439] 在一些实施例中，本发明提供一种式(V)的化合物：

[0440] 

V

[0441] 或其医药学上可接受的盐，其中X各自独立地是C或N；且单独和组合的环A、R^w和L^1各自如上文所定义且在本文中的实施例中有描述。

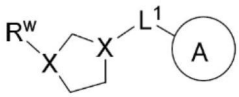
[0442] 在一些实施例中，本发明提供一种式(Va)或(Vb)的化合物：

[0443] 

Va Vb

[0444] 或其医药学上可接受的盐，其中单独和组合的R^1、R^7、R^w和L^1各自如上文所定义且在本文中的实施例中有描述。

[0445] 在一些实施例中，本发明提供一种式(VI)的化合物：

[0446] 

VI

[0447] 或其医药学上可接受的盐，其中X各自独立地是C或N；且单独和组合的环A、R^w和L^1各自如上文所定义且在本文中的实施例中有描述。

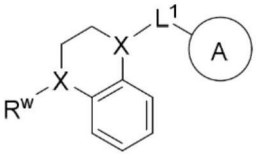
[0448] 在一些实施例中，本发明提供一种式(VIa)或(VIb)的化合物：

[0449] 

VIa VIb ,

[0450] 或其医药学上可接受的盐，其中单独和组合的R^1、R^7、R^w和L^1各自如上文所定义且在本文中的实施例中有描述。

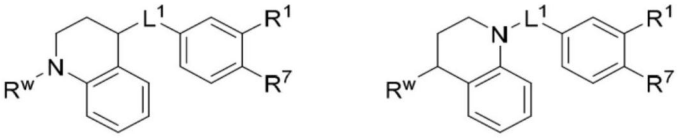
[0451] 在一些实施例中，本发明提供一种式(VII)的化合物：

[0452] 

VII

[0453] 或其医药学上可接受的盐，其中X各自独立地是C或N；且单独和组合的环A、R^w和L^1各自如上文所定义且在本文中的实施例中有描述。

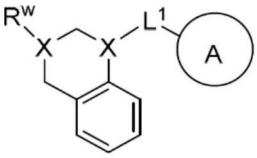
[0454] 在一些实施例中，本发明提供一种式(VIIa)或(VIIb)的化合物：

[0455] 

VIIa VIIb

[0456] 或其医药学上可接受的盐，其中单独和组合的R^1、R^7、R^w和L^1各自如上文所定义且在本文中的实施例中有描述。

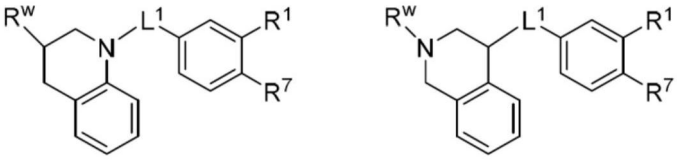
[0457] 在一些实施例中，本发明提供一种式(VIII)的化合物：

[0458] 

VIII

[0459] 或其医药学上可接受的盐，其中X各自独立地是C或N；且单独和组合的环A、R^w和L^1各自如上文所定义且在本文中的实施例中有描述。

[0460] 在一些实施例中，本发明提供一种式(VIIIa)或(VIIIb)的化合物：

[0461] 

VIIIa VIIIb

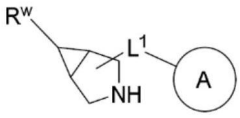
[0462] 或其医药学上可接受的盐，其中单独和组合的R^1、R^7、R^w和L^1各自如上文所定义且在本文中的实施例中有描述。

[0463] 在一些实施例中，本发明提供式(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)、(VIb)、(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)或(VIIIb)的化合物，或其医药学上可接受的盐，其中L^1是-CH_2-、-O-、-CH(CH_3)-、-NH-、-C(O)-或-NH-CH_2-；R^1是-H或被卤素取代1、2、3、4、5或6次的-C_{1-6}脂族基团；R^w是弹头基团；且R^7是-H或被卤素取代1、2、3、4、5或6次的-C_{1-6}脂族基团。

[0464] 在一些实施例中，本发明提供一种式(I')的化合物或其医药学上可接受的盐，其中环A是苯基、具有1或2个氮的6元单环杂芳族环或具有1-2个氮的10元双环杂芳族环；环B是苯基或具有1或2个氮的6元单环杂芳族环；且单独和组合的R^w和L^1各自如上文所定义且在

本文中的实施例中有描述。

[0465] 在一些实施例中，本发明提供一种式(IX)的化合物：

[0466] 

IX

[0467] 或其医药学上可接受的盐，其中单独和组合的环A、R^w和L^1各自如上文所定义且在本文中的实施例中有描述。

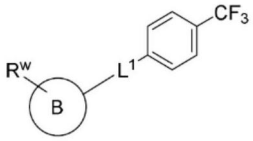
[0468] 在一些实施例中，本发明提供一种式(IXa)或(IXb)的化合物：

[0469] 

IXa IXb

[0470] 或其医药学上可接受的盐，其中单独和组合的环A、R^w和L^1各自如上文所定义且在本文中的实施例中有描述。

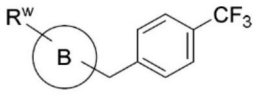
[0471] 在一些实施例中，本发明提供一种式(X)的化合物：

[0472] 

X

[0473] 或其医药学上可接受的盐，其中单独和组合的环B、R^w和L^1各自如上文所定义且在本文中的实施例中有描述，其限制条件为，L^1不是-NH-C(O)-或-O-CH_2-。

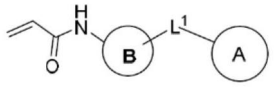
[0474] 在一些实施例中，本发明提供一种式(Xa)的化合物：

[0475] 

Xa

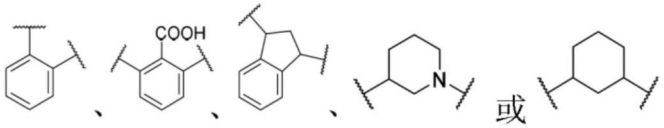
[0476] 或其医药学上可接受的盐，其中单独和组合的环B和R^w各自如上文所定义且在本文中的实施例中有描述。

[0477] 在一些实施例中，本发明提供一种式(XI)的化合物：

[0478] 

XI

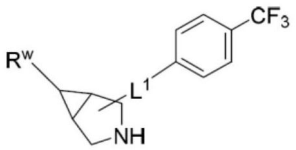
[0479] 或其医药学上可接受的盐，其中单独和组合物的环A、环B和L^1各自如上文所定义且在本文中的实施例中有描述，其限制条件为，环B不是



在一些实施例中，环B是具有1、2、3、4或5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的6元、7元、8元、9元或10元双环杂环。在

一些实施例中，环B是具有1个氮的任选地被取代的6元双环杂环。

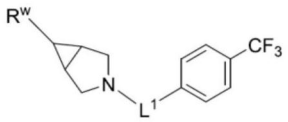
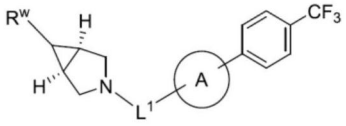
[0480] 在一些实施例中，本发明提供一种式(XII)的化合物：

[0481] 

XII

[0482] 或其医药学上可接受的盐，其中单独和组合的R^w和L^1各自如上文所定义且在本文中的实施例中有描述。

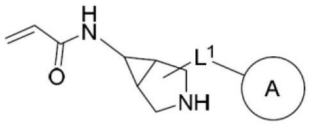
[0483] 在一些实施例中，本发明提供一种式(XIIa)或(XIIb)的化合物：

[0484]  

XIIa XIIb

[0485] 或其医药学上可接受的盐，其中单独和组合的R^w和L^1各自如上文所定义且在本文中的实施例中有描述。

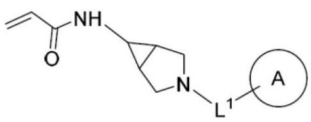
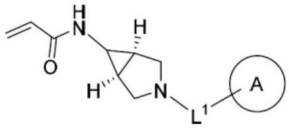
[0486] 在一些实施例中，本发明提供一种式(XIII)的化合物：

[0487] 

XIII

[0488] 或其医药学上可接受的盐，其中单独和组合的环A和L^1各自如上文所定义且在本文中的实施例中有描述。

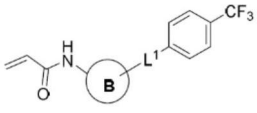
[0489] 在一些实施例中，本发明提供一种式(XIIIa)或(XIIIb)的化合物：

[0490]  

XIIIa XIIIb

[0491] 或其医药学上可接受的盐，其中单独和组合的环A和L^1各自如上文所定义且在本文中的实施例中有描述。

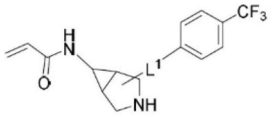
[0492] 在一些实施例中，本发明提供一种式(XIV)的化合物：

[0493] 

XIV

[0494] 或其医药学上可接受的盐，其中单独和组合的环B和L^1各自如上文所定义且在本文中的实施例中有描述。在一些实施例中，L^1是$-CH_2-$。

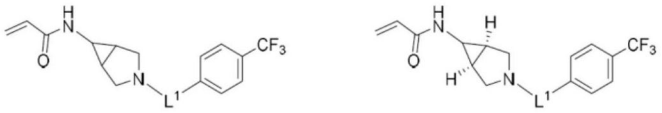
[0495] 在一些实施例中，本发明提供一种式(XV)的化合物：

[0496] 

XV

[0497] 或其医药学上可接受的盐，其中L^1是如上文所定义且在本文中的实施例中有描述。

[0498] 在一些实施例中，本发明提供一种式(XVa)或(XVb)的化合物：

[0499] 

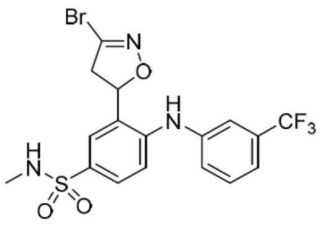
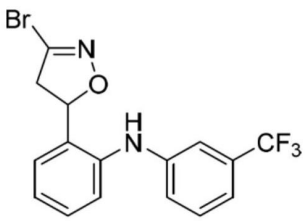
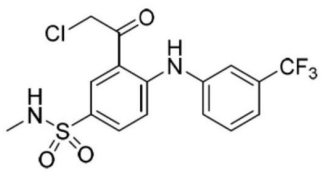
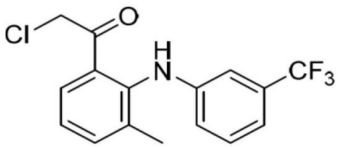
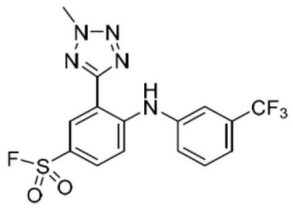
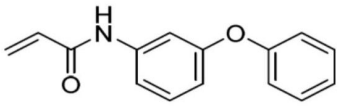
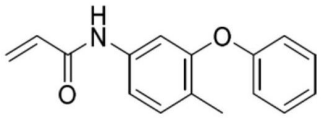
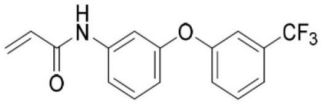
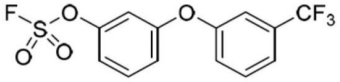
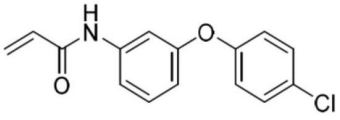
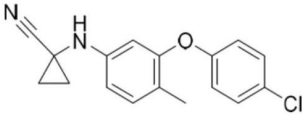
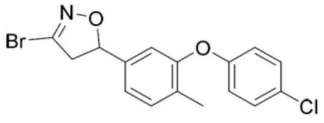
XVa XVb

[0500] 或其医药学上可接受的盐，其中L^1是如上文所定义且在本文中的实施例中有描述。

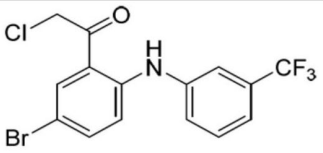
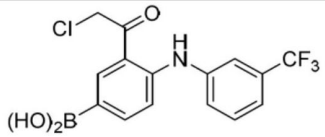
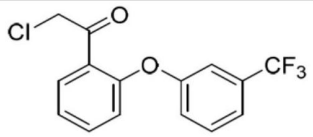
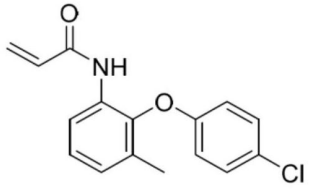
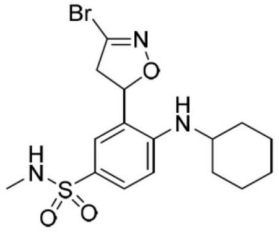
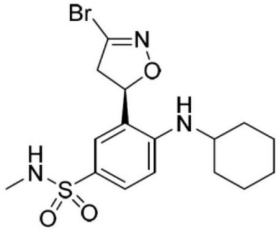
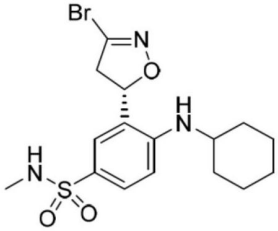
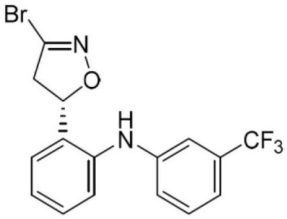
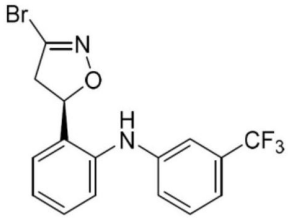
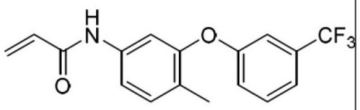
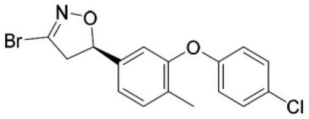
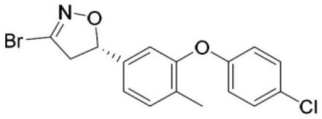
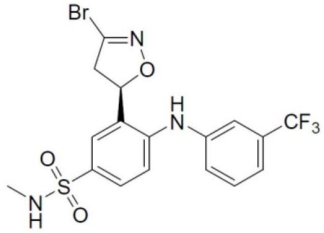
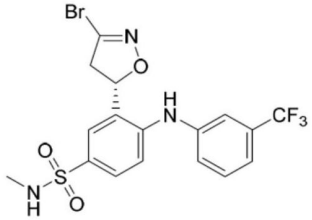
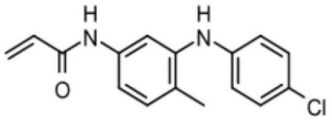
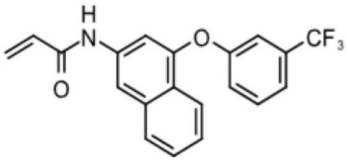
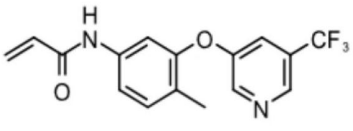
[0501] 例示性本发明化合物阐述于下表1中。

[0502] 表1：例示性化合物

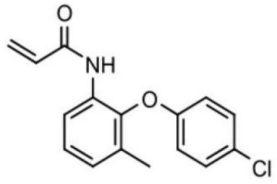
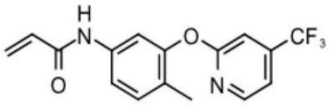
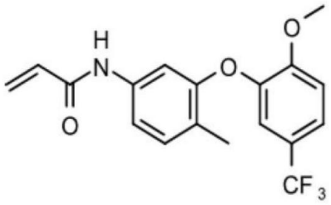
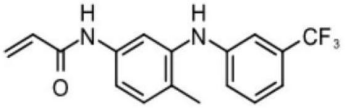
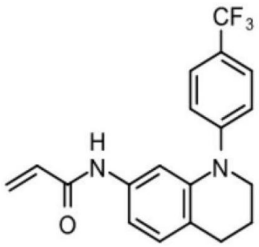
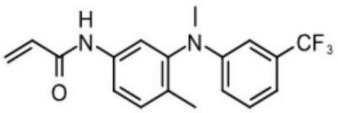
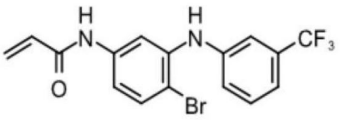
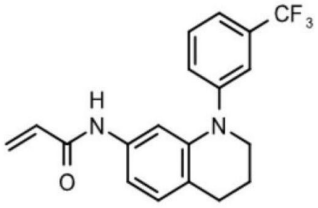
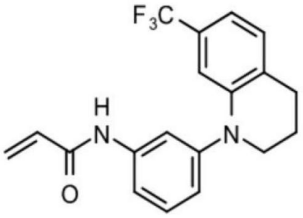
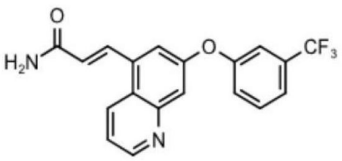
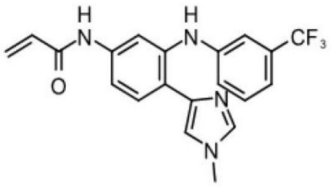
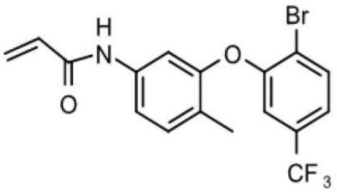
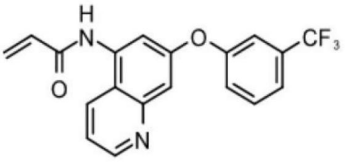
[0503]

I-1 	I-2 	I-3 
I-4 	I-5 	I-6 
I-7 	I-8 	I-9 
I-10 	I-11 	I-12 
I-13	I-14	I-15

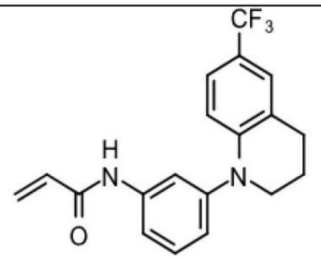
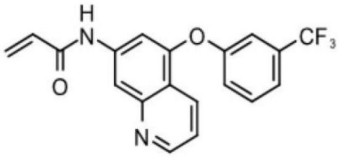
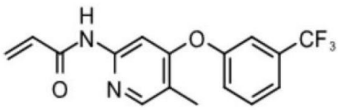
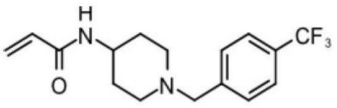
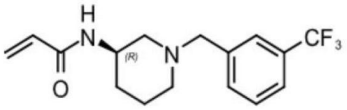
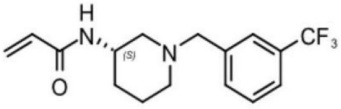
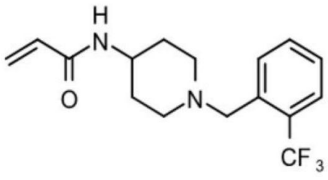
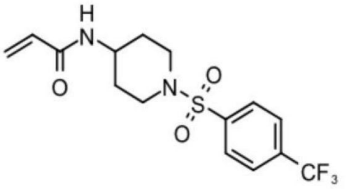
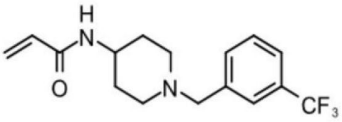
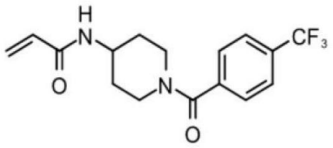
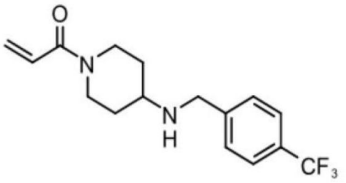
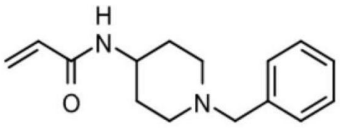
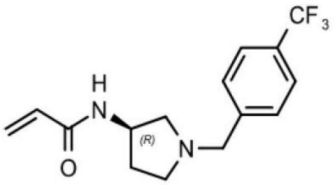
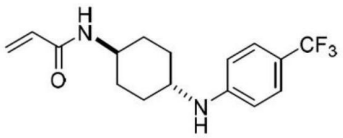
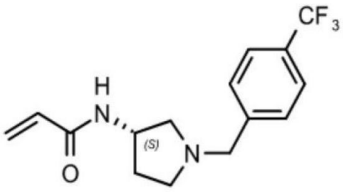
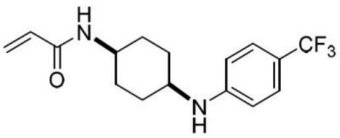
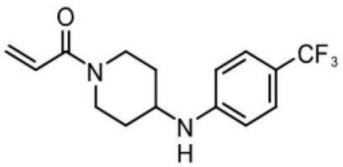
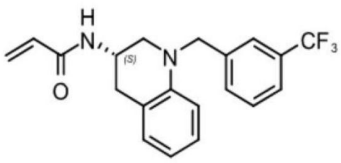
[0504]

		
I-16 	**I-17** 	**I-18** 
I-19 	**I-20** 	**I-21** 
I-22 	**I-23** 	**I-24** 
I-25 	**I-26** 	**I-27** 
I-28	**I-29** 	**I-30** 

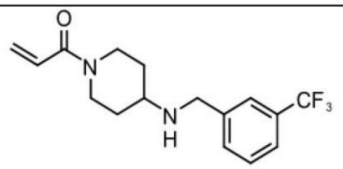
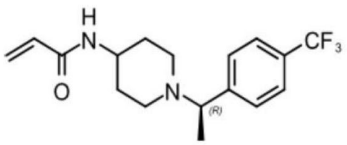
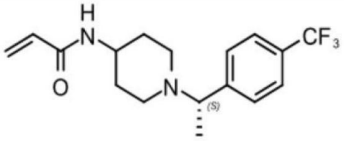
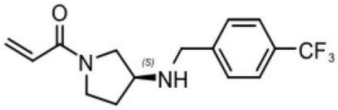
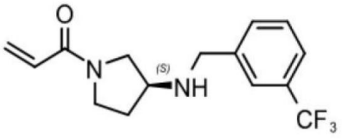
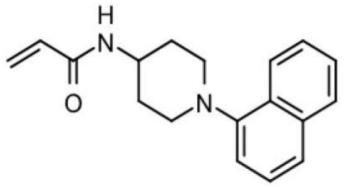
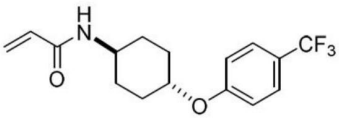
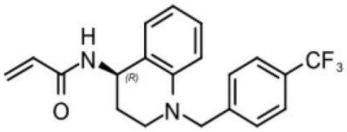
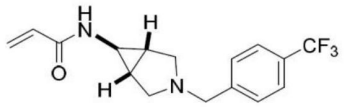
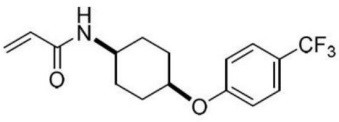
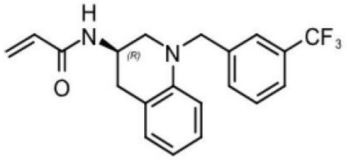
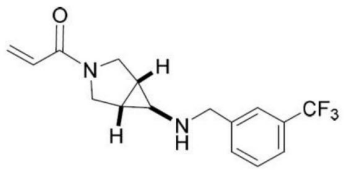
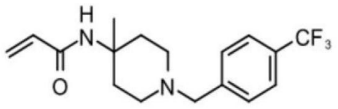
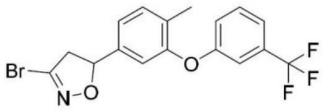
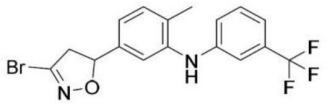
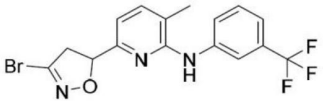
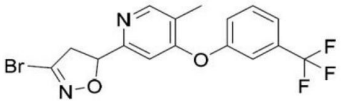
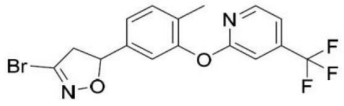
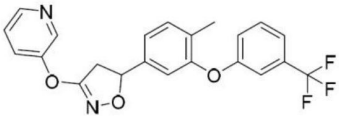
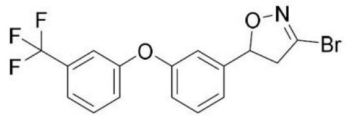
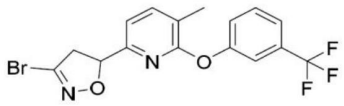
[0505]

		
I-31 	**I-32** 	**I-33** 
I-34 	**I-35** 	**I-36** 
I-37 	**I-38** 	**I-39** 
I-40 	**I-41** 	**I-42** 
I-43	**I-44**	**I-45**

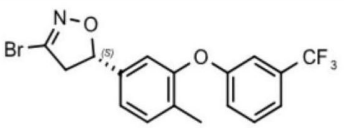
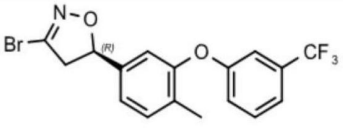
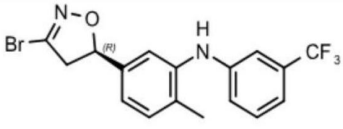
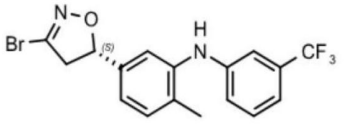
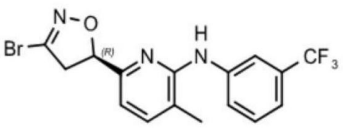
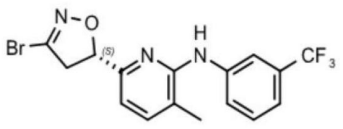
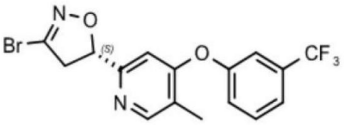
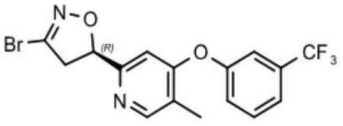
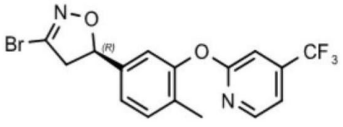
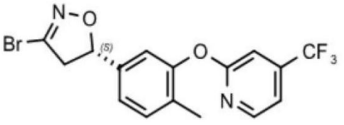
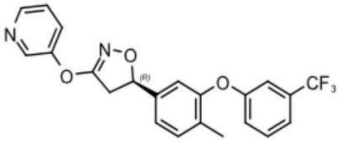
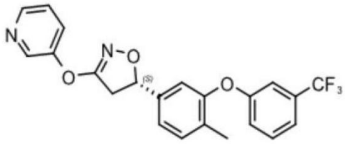
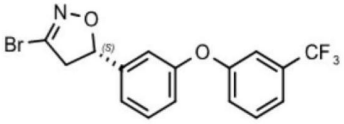
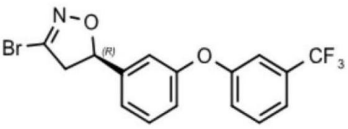
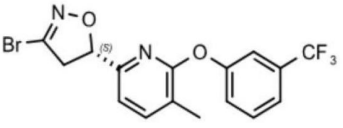
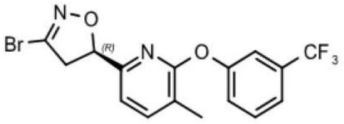
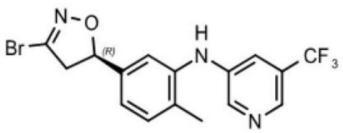
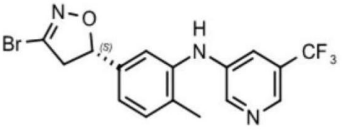
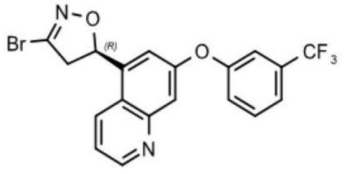
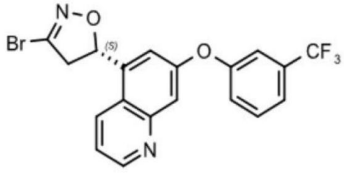
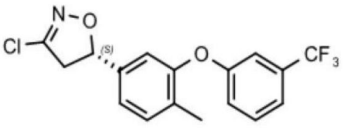
[0506]

		
I-46 	**I-47** 	**I-48** 
I-49 	**I-50** 	**I-51** 
I-52 	**I-53** 	**I-54** 
I-55 	**I-56** 	**I-57** 
I-58 	**I-59** 	**I-60** 
I-61	**I-62**	**I-63**

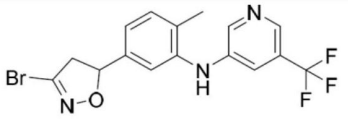
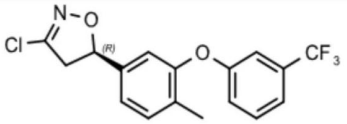
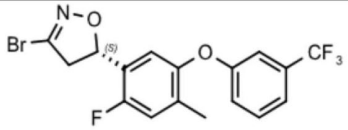
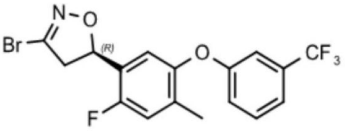
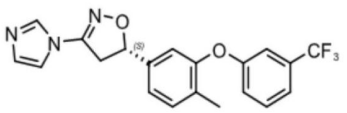
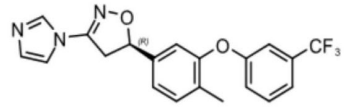
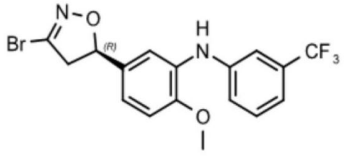
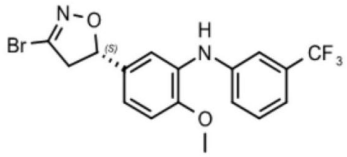
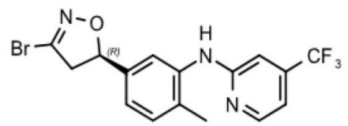
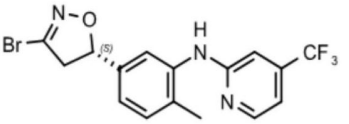
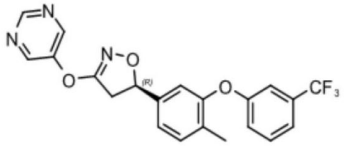
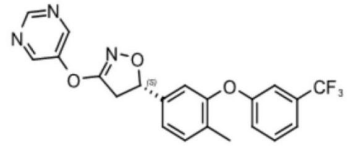
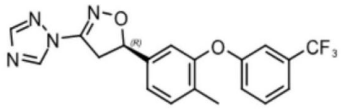
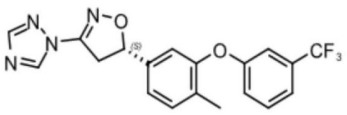
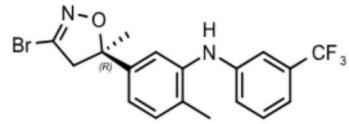
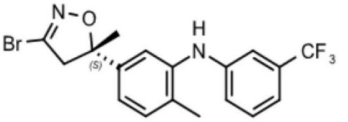
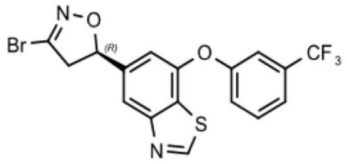
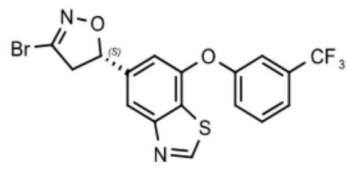
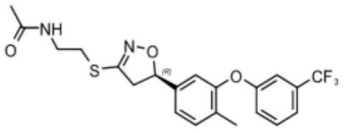
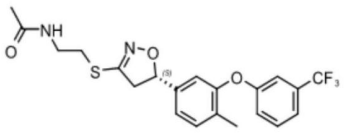
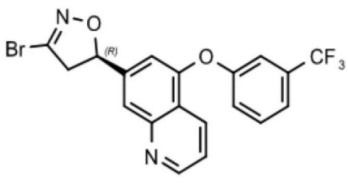
[0507]

		
I-64 	**I-65** 	**I-66** 
I-67 	**I-68** 	**I-69** 
I-70 	**I-71** 	**I-72** 
I-73 	**I-74** 	**I-75** 
I-76 	**I-77** 	**I-78** 
I-79 	**I-80** 	**I-81** 
I-82	**I-83**	**I-84**

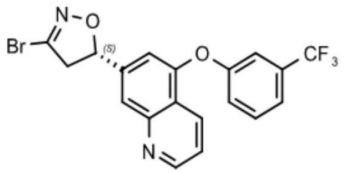
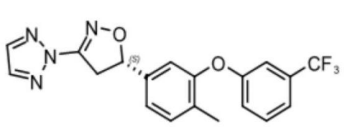
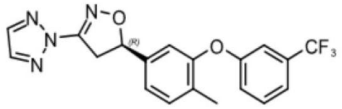
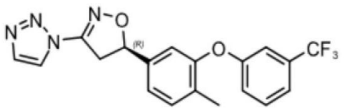
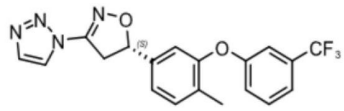
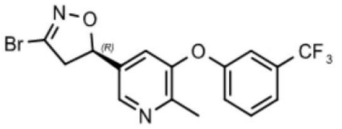
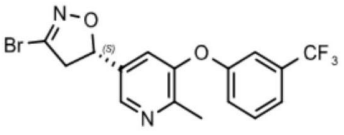
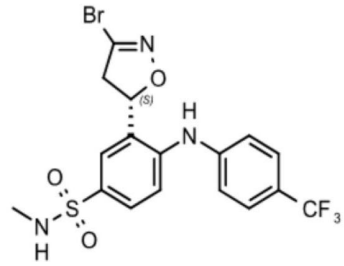
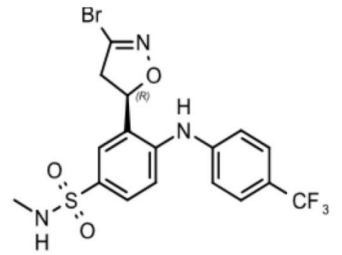
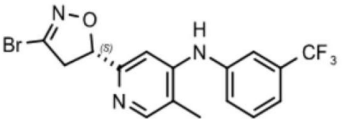
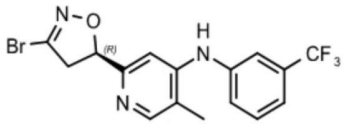
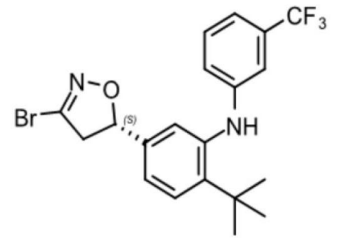
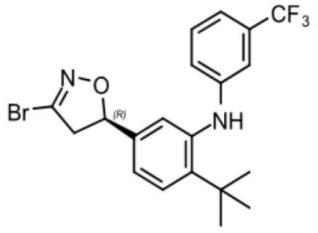
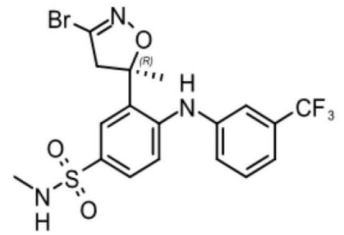
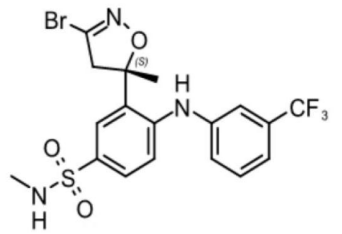
[0508]

		
I-85	**I-86**	**I-87**
		
I-88	**I-89**	**I-90**
		
I-91	**I-92**	**I-93**
		
I-94	**I-95**	**I-96**
		
I-97	**I-98**	**I-99**
		
I-100	**I-101**	**I-102**
		
I-103	**I-104**	**I-105**

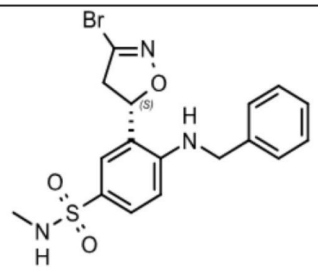
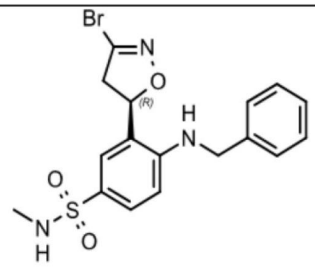
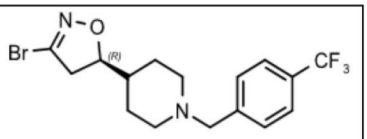
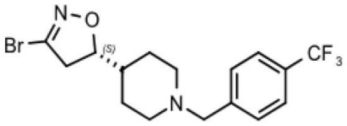
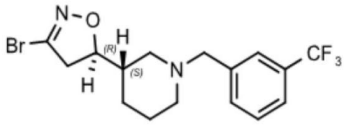
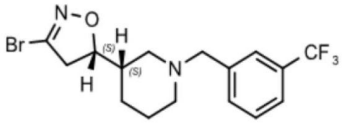
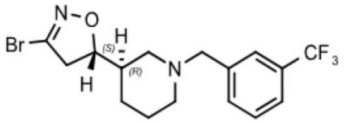
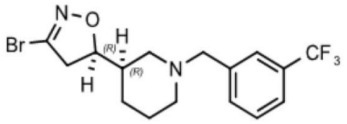
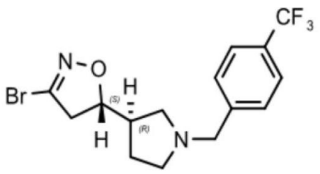
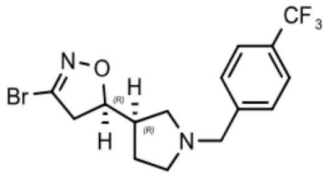
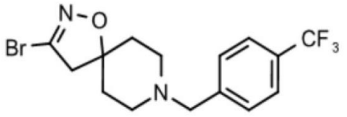
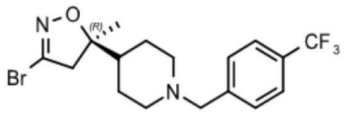
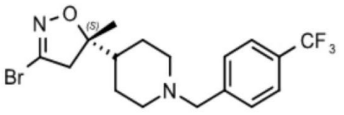
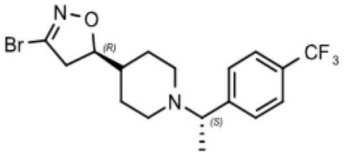
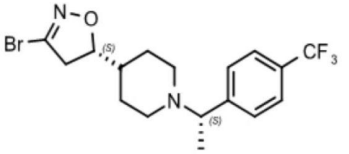
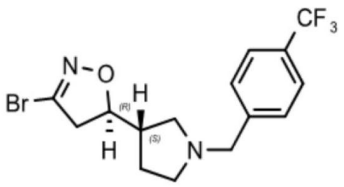
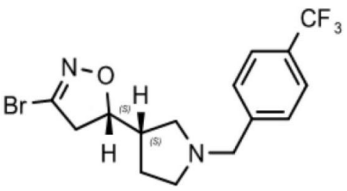
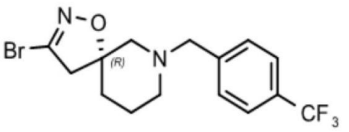
[0509]

		
I-106 	**I-107** 	**I-108** 
I-109 	**I-110** 	**I-111** 
I-112 	**I-113** 	**I-114** 
I-115 	**I-116** 	**I-117** 
I-118 	**I-119** 	**I-120** 
I-121 	**I-122** 	**I-123** 

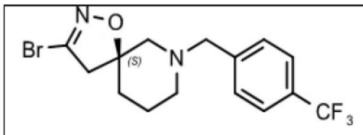
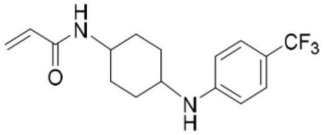
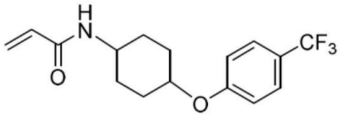
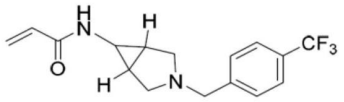
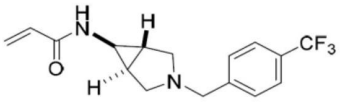
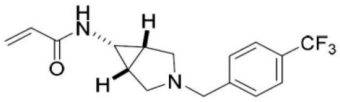
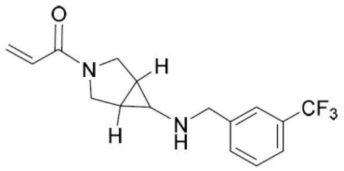
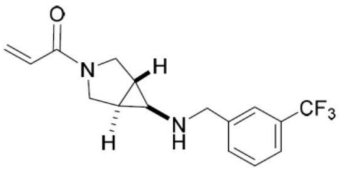
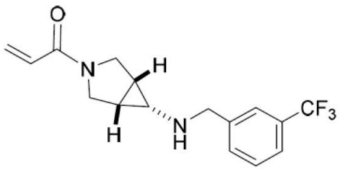
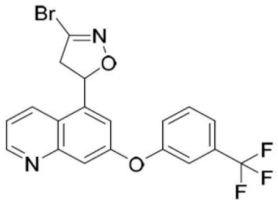
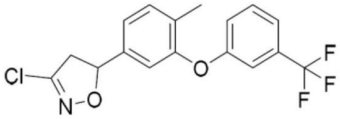
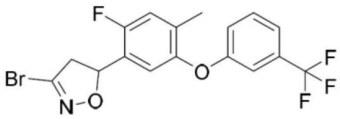
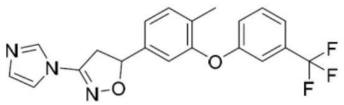
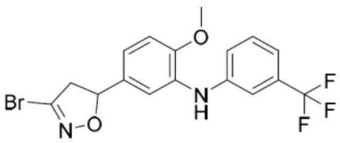
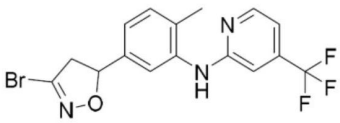
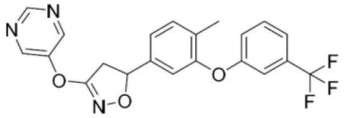
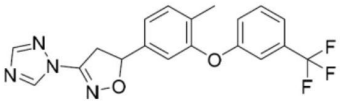
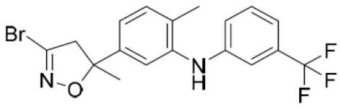
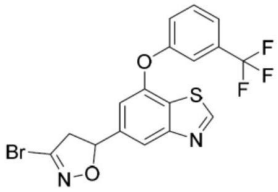
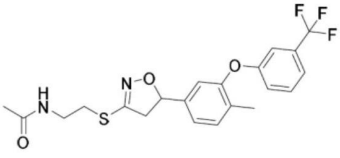
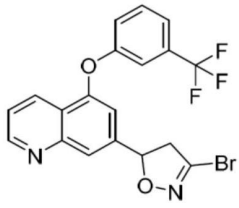
[0510]

I-124 	**I-125** 	**I-126** 
I-127 	**I-128** 	**I-129** 
I-130 	**I-131** 	**I-132** 
I-133 	**I-134** 	**I-135** 
I-136 	**I-137** 	**I-138** 
I-139	**I-140**	**I-141**

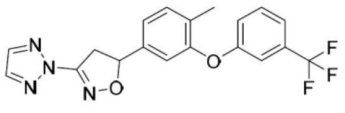
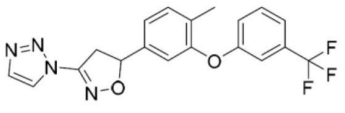
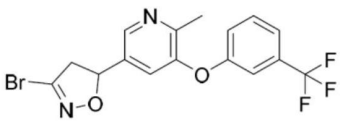
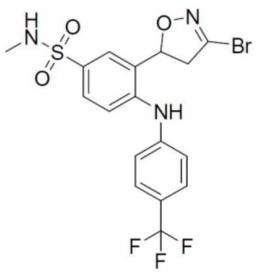
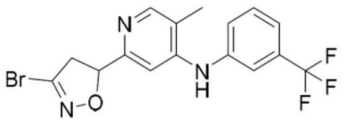
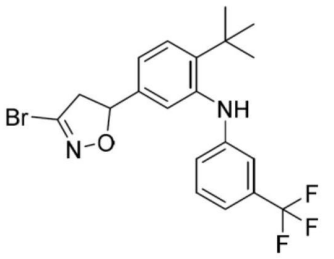
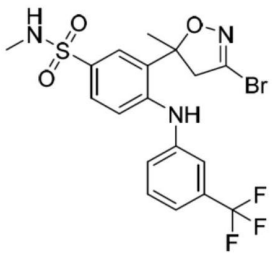
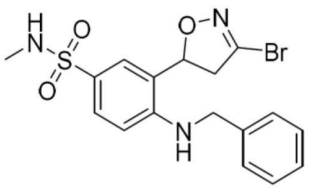
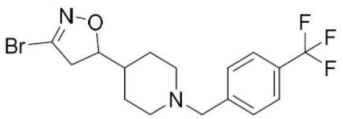
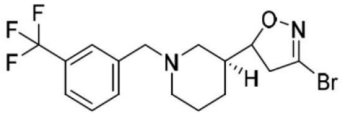
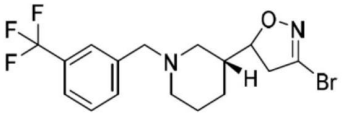
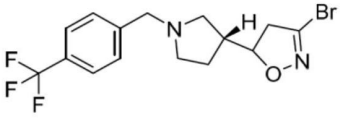
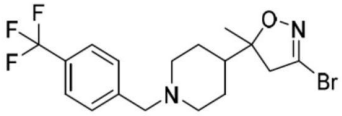
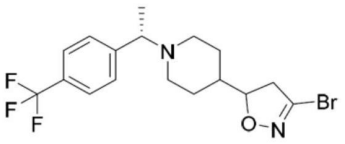
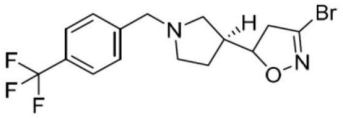
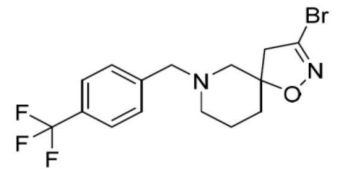
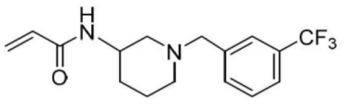
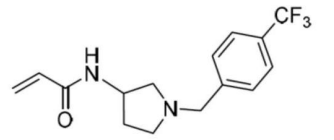
[0511]

		
I-142 	**I-143** 	**I-144** 
I-145 	**I-146** 	**I-147** 
I-148 	**I-149** 	**I-150** 
I-151 	**I-152** 	**I-153** 
I-154 	**I-155** 	**I-156** 
I-157	**I-158**	**I-159**

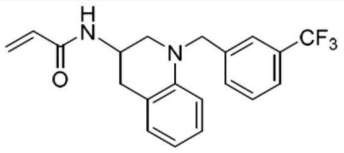
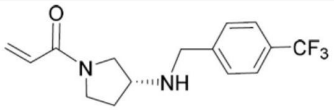
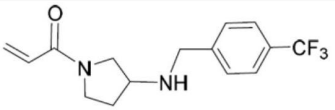
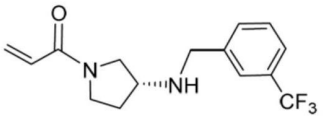
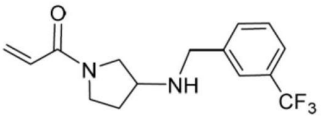
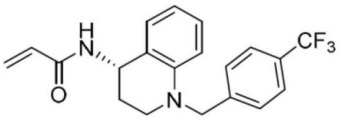
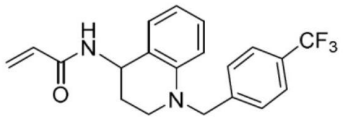
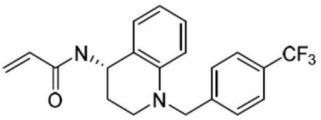
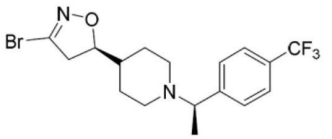
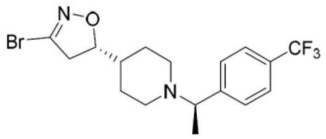
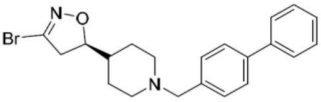
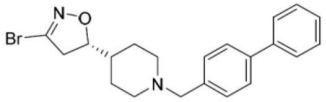
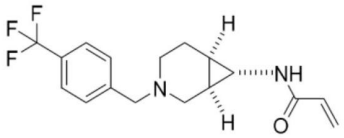
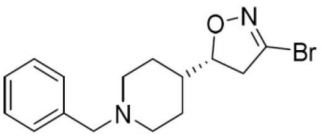
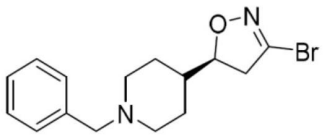
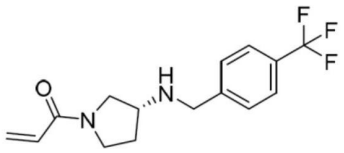
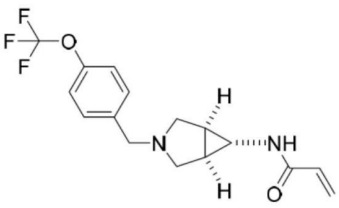
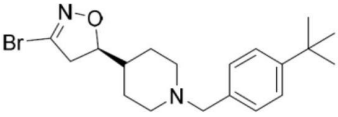
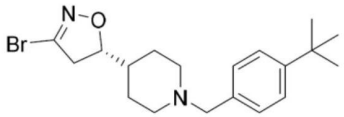
[0512]

		
I-160 	I-161 	I-162 
I-163 	I-164 	I-165 
I-166 	I-167 	I-168 
I-169 	I-170 	I-171 
I-172 	I-173 	I-174 
I-175 	I-176 	I-177 

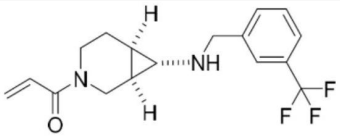
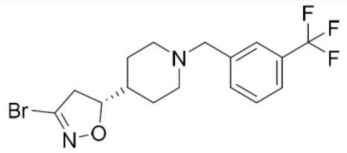
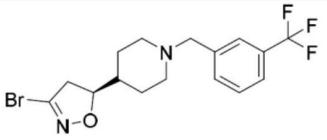
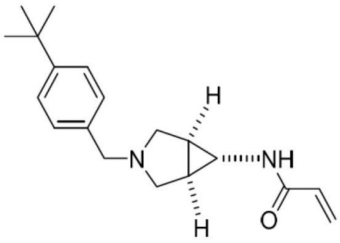
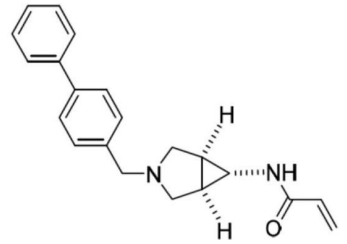
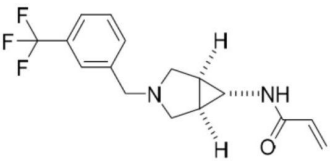
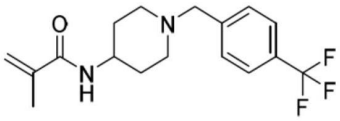
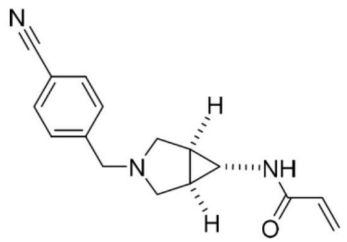
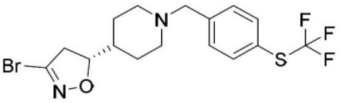
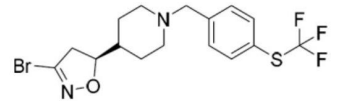
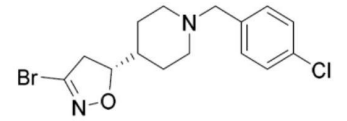
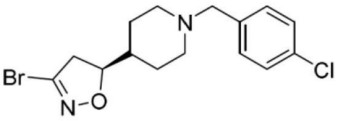
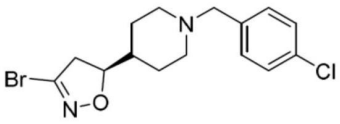
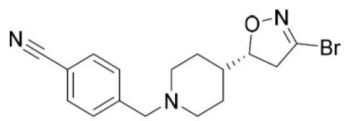
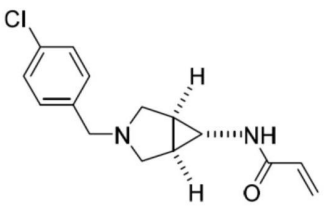
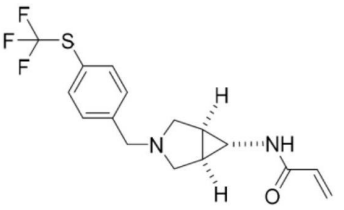
[0513]

I-178 	I-179 	I-180 
I-181 	I-182 	I-183 
I-184 	I-185 	I-186 
I-187 	I-188 	I-189 
I-190 	I-191 	I-192 
I-193 	I-194 	I-195 
I-196	I-197	I-198

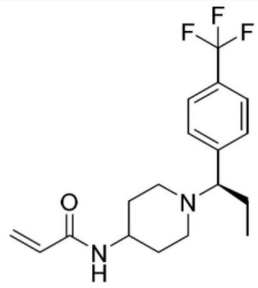
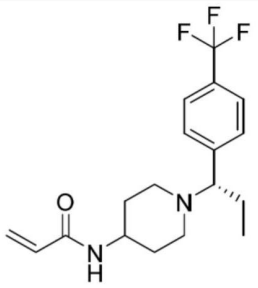
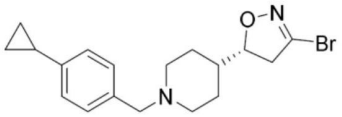
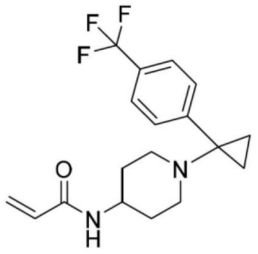
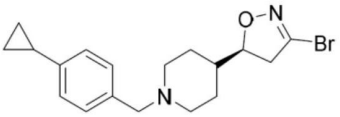
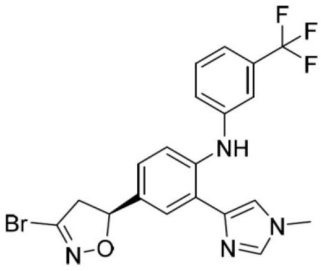
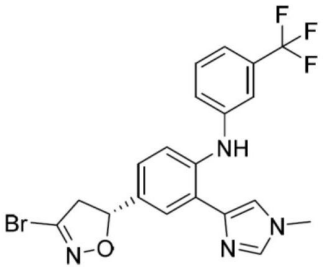
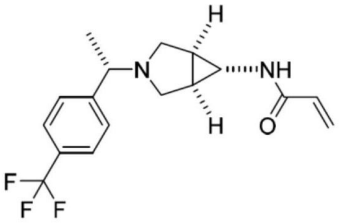
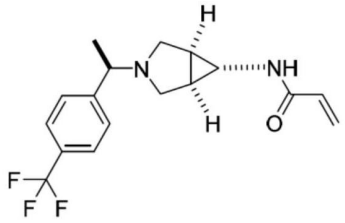
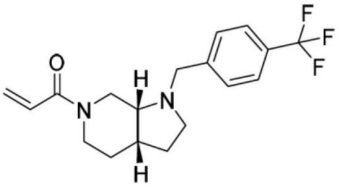
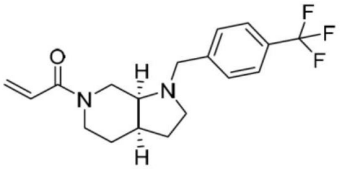
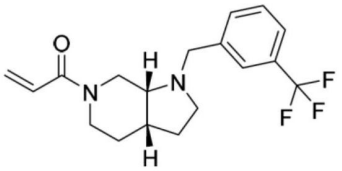
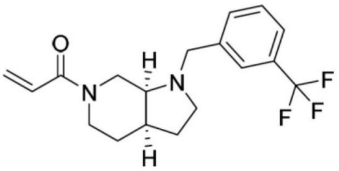
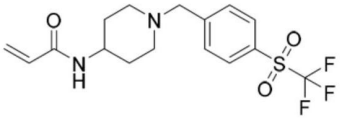
[0514]

		
I-199 	**I-200** 	**I-201** 
I-202 	**I-203** 	**I-204** 
I-205 	**I-206** 	**I-207** 
I-208 	**I-209** 	**I-210** 
I-211 	**I-212** 	**I-213** 
I-214 		
I-217	**I-218**	**I-219**

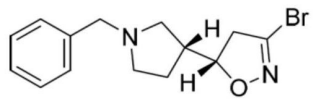
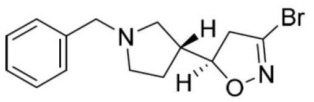
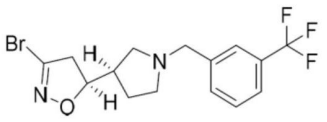
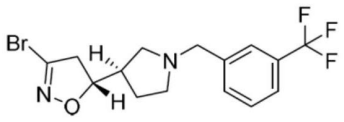
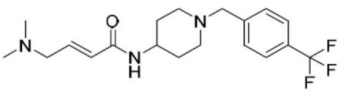
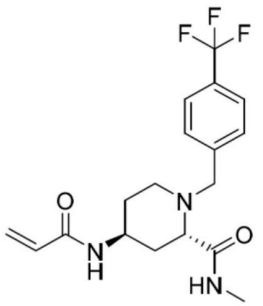
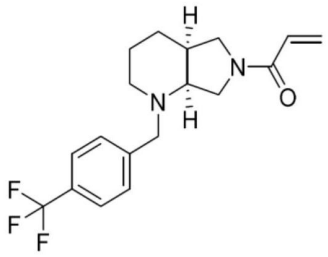
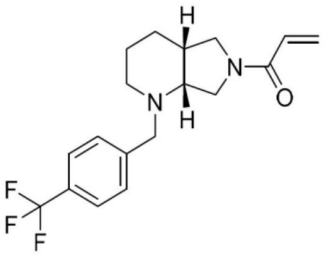
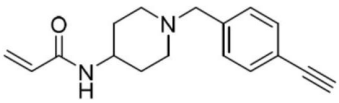
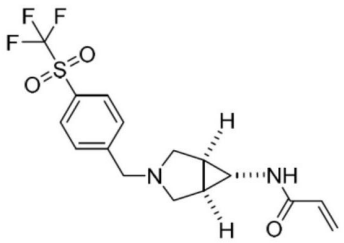
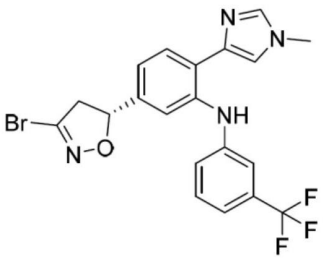
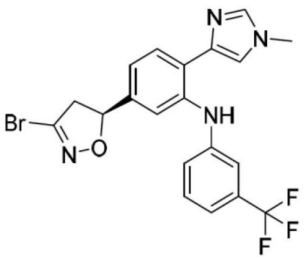
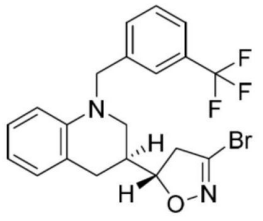
[0515]

		
I-220 	**I-221** 	**I-222** 
I-223 	**I-224** 	**I-225** 
I-226 	**I-227** 	**I-228** 
I-229 	**I-230** 	**I-231** 
I-232	**I-233**	**I-234** 

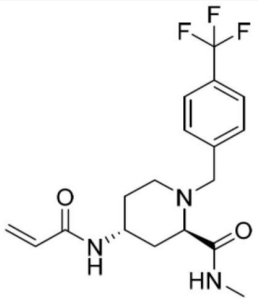
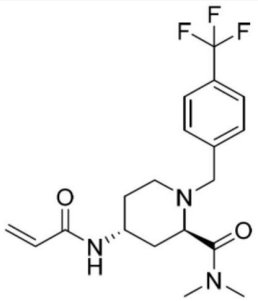
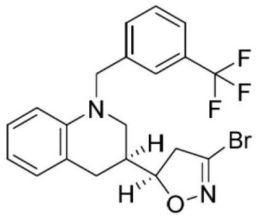
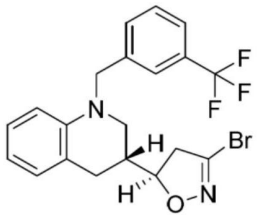
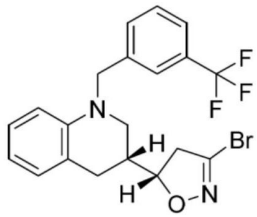
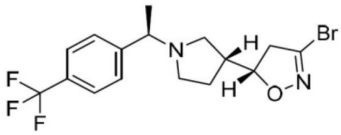
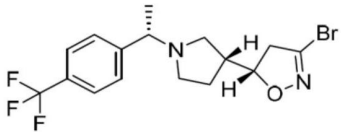
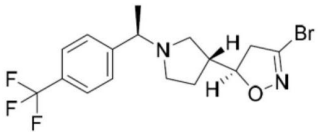
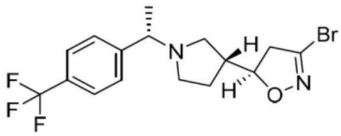
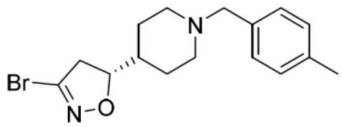
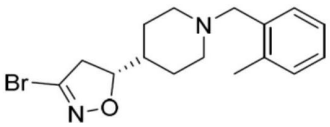
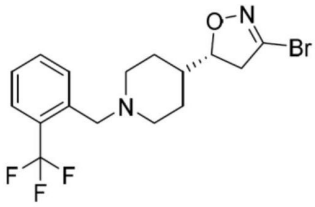
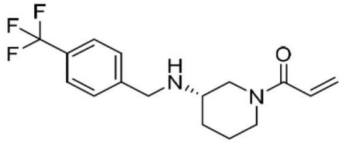
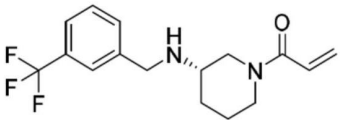
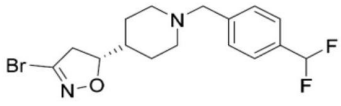
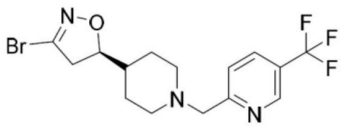
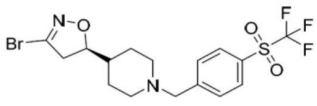
[0516]

		
I-235 	**I-236** 	**I-237** 
I-238 	**I-239** 	**I-240** 
I-241 	**I-242** 	**I-243** 
I-244 	**I-245** 	**I-246** 

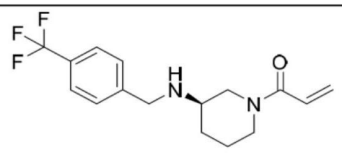
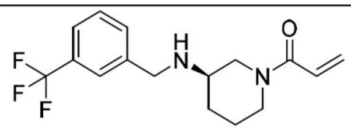
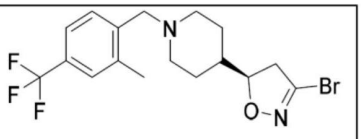
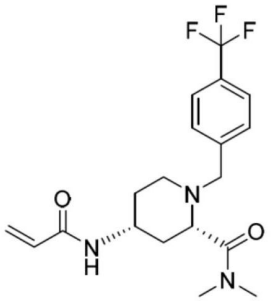
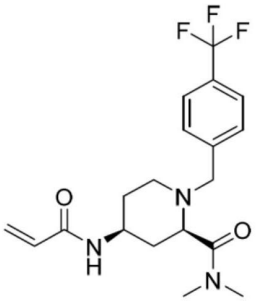
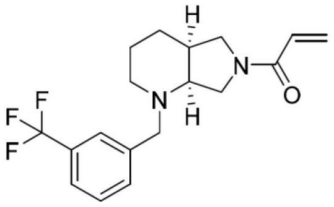
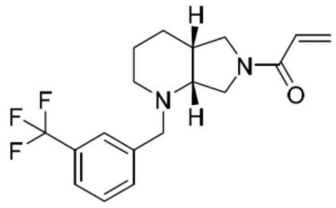
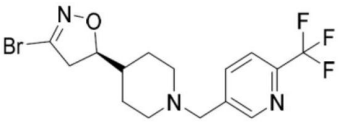
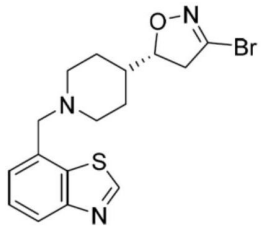
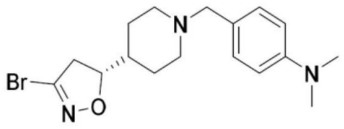
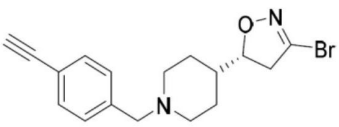
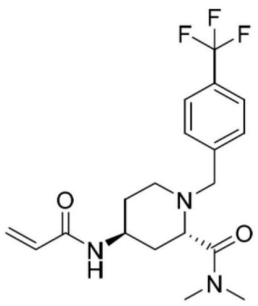
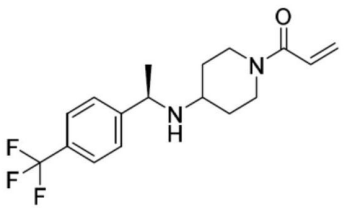
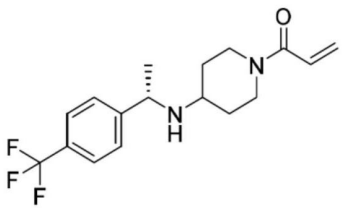
[0517]

I-247 	I-248 	I-249 
I-250 	I-251 	I-252 
I-253 	I-254 	I-255 
I-256 	I-257 	I-258 
I-259	I-260	I-261 

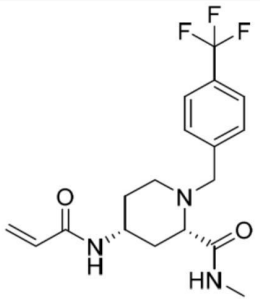
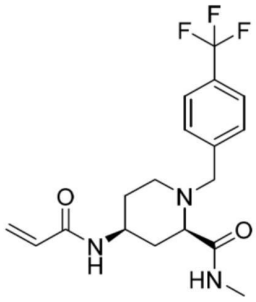
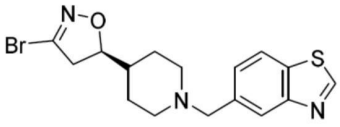
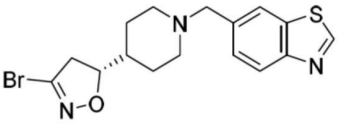
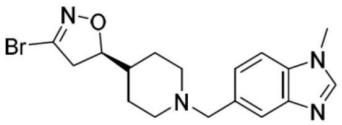
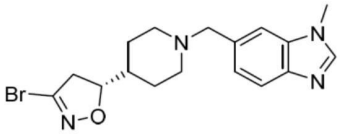
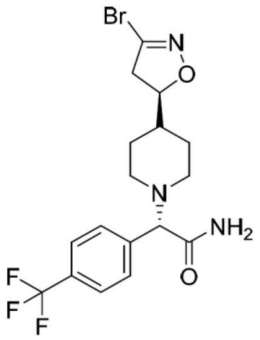
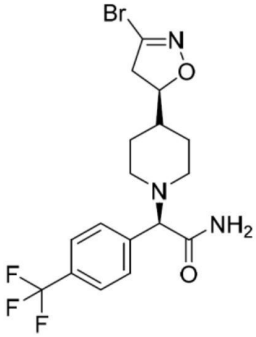
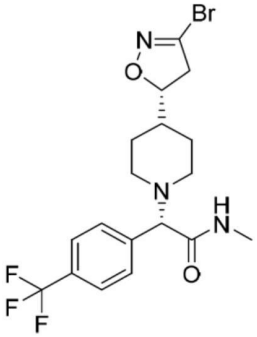
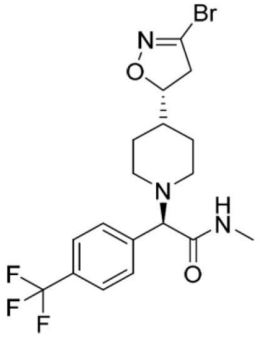
[0518]

		
I-262 	**I-263** 	**I-264** 
I-265 	**I-266** 	**I-267** 
I-268 	**I-269** 	**I-270** 
I-271 	**I-272** 	**I-273** 
I-274 	**I-275** 	**I-276** 
I-277	**I-278**	**I-279**

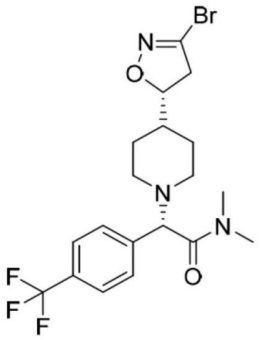
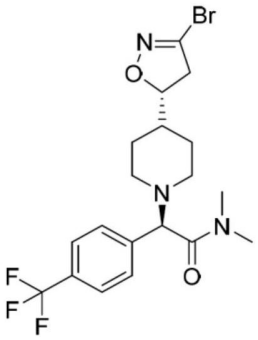
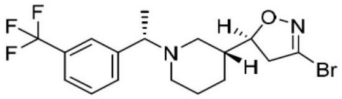
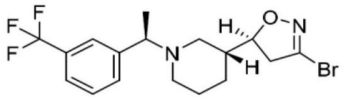
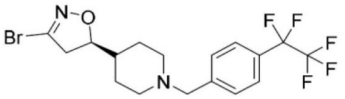
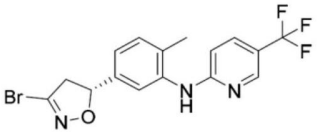
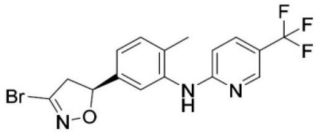
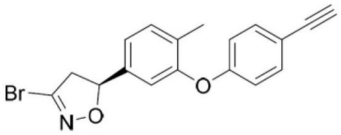
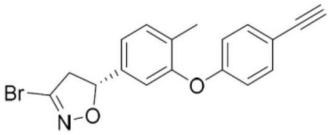
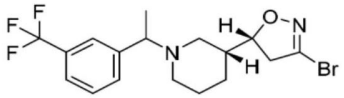
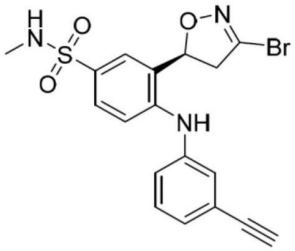
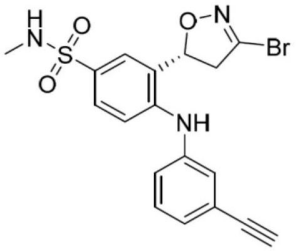
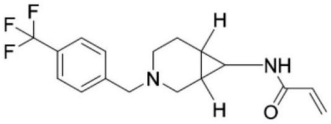
[0519]

		
I-280 	**I-281** 	**I-282** 
I-283 	**I-284** 	**I-285** 
I-286 	**I-287** 	**I-288** 
I-289 	**I-290** 	**I-291**

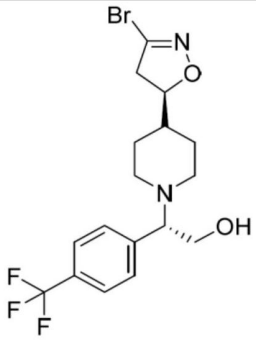
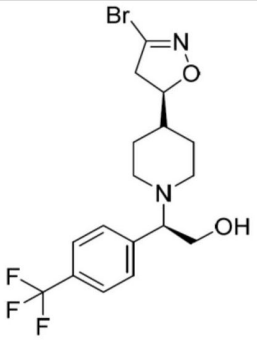
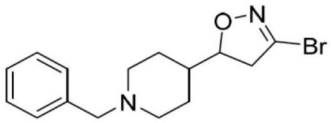
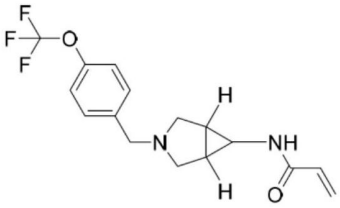
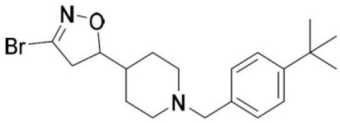
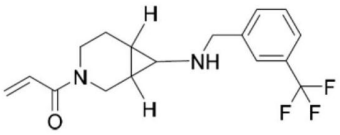
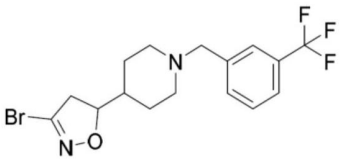
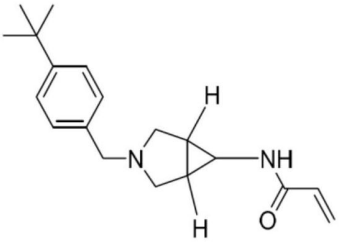
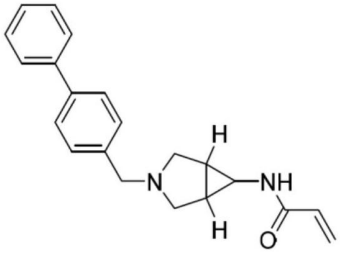
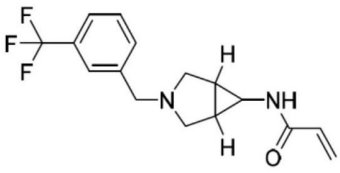
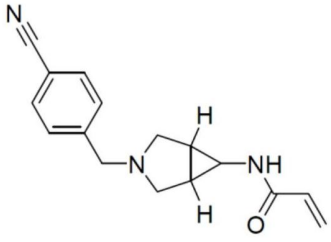
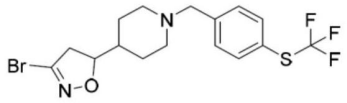
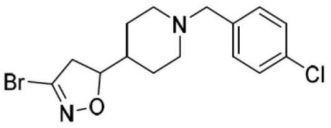
[0520]

		
I-292 	I-293 	I-294 
I-295 	I-296 	I-297 
I-298 	I-299 	I-300 

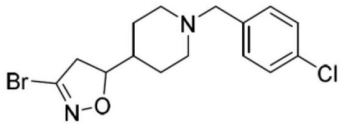
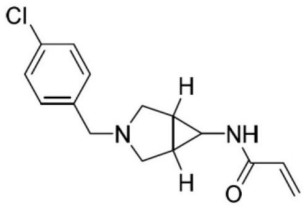
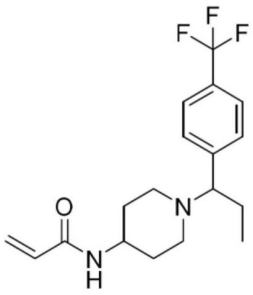
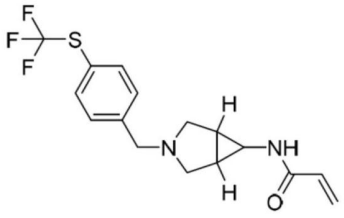
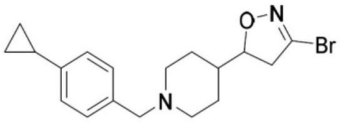
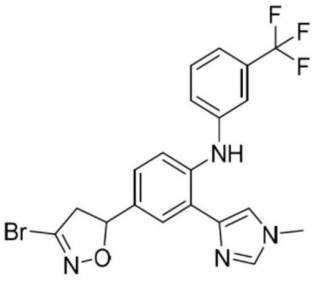
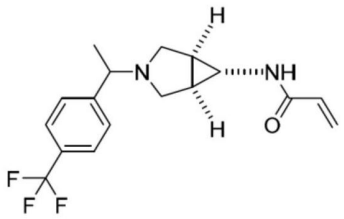
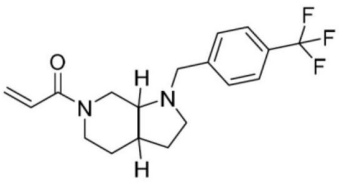
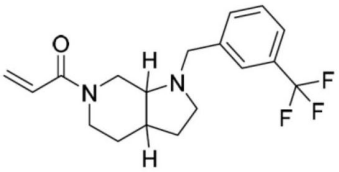
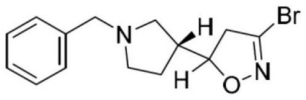
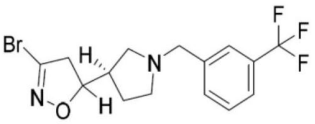
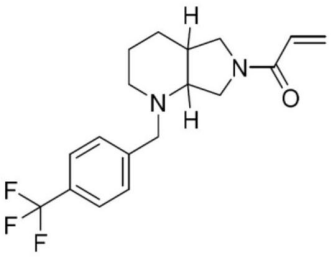
[0521]

I-301 	I-302 	I-303 
I-304 	I-305 	I-306 
I-307 	I-308 	I-309 
I-310 	I-311 	I-312 
I-313	I-314	I-315 

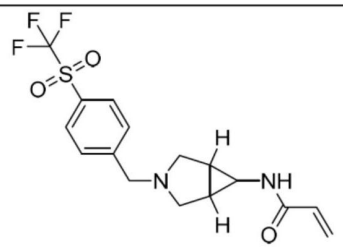
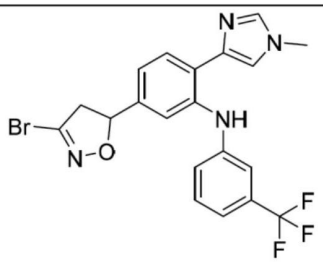
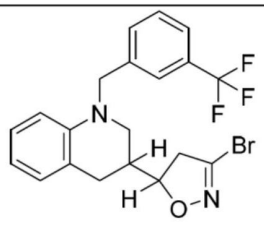
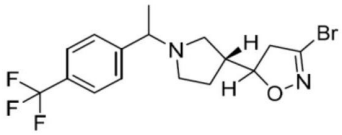
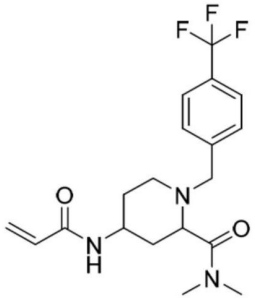
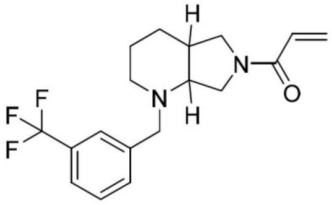
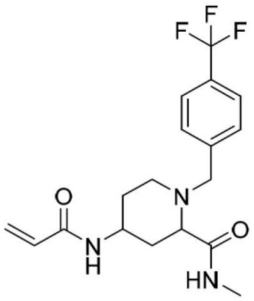
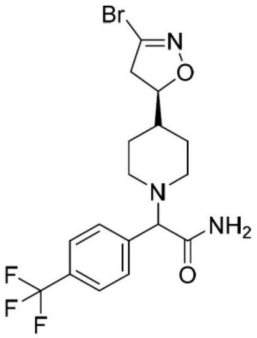
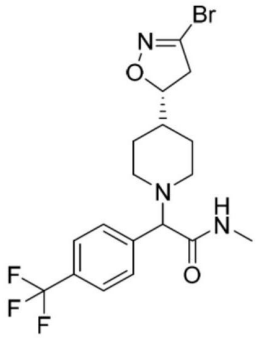
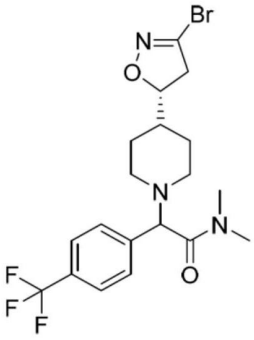
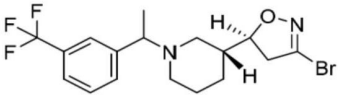
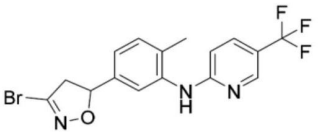
[0522]

		
I-316 	I-317 	I-318 
	I-320 	I-321 
I-322 	I-323 	I-324 
I-325 	I-326 	I-327 

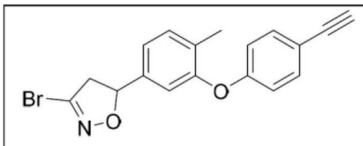
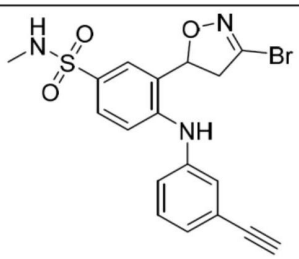
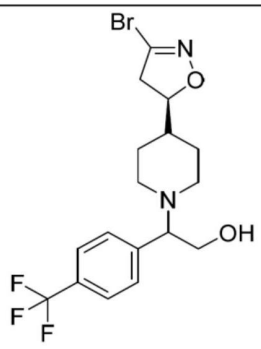
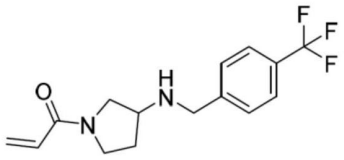
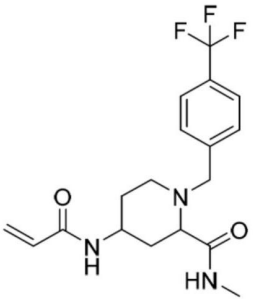
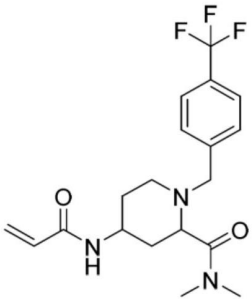
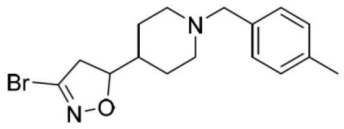
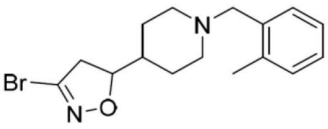
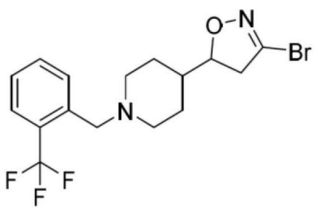
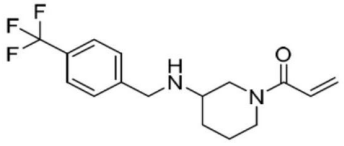
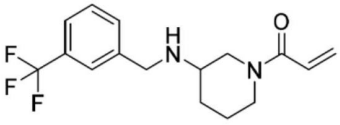
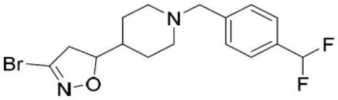
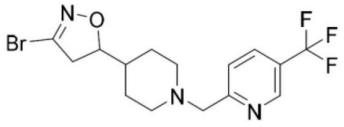
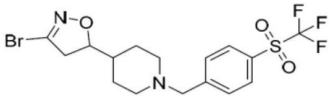
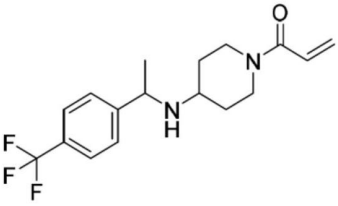
[0523]

I-328 	I-329 	I-330 
I-331 	I-332 	I-333 
I-334 	I-335 	I-336 
I-337 	I-338 	I-339 
I-340	I-341	I-342

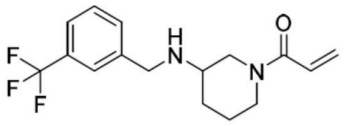
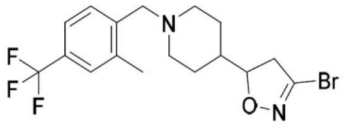
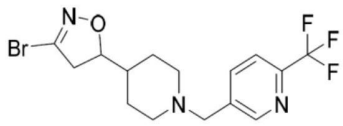
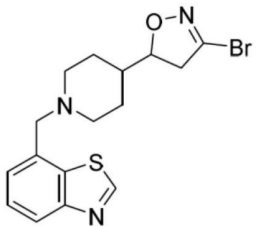
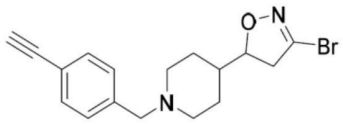
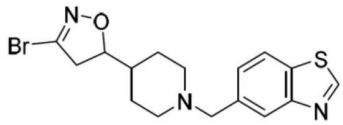
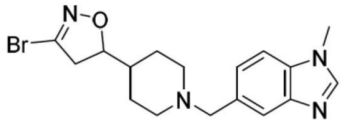
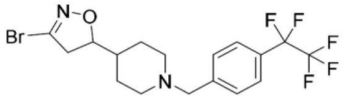
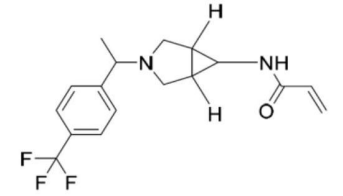
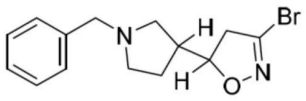
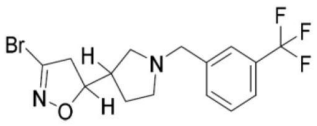
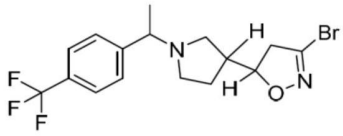
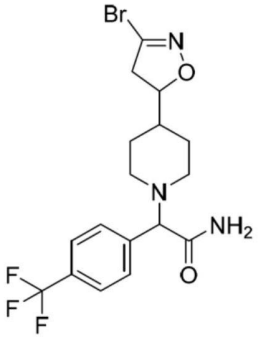
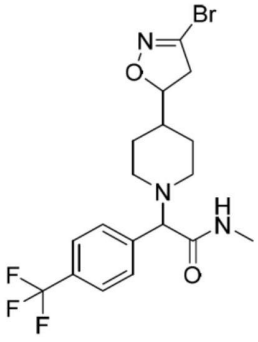
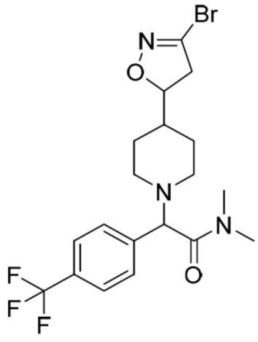
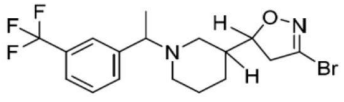
[0524]

		
I-343	**I-344**	**I-345**
		
I-346	**I-347**	**I-348**
		
I-349	**I-350**	**I-351**
		
I-352	**I-353**	**I-354**

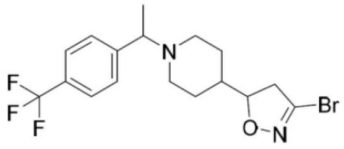
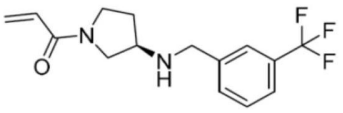
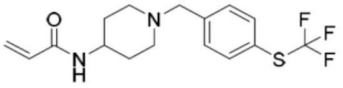
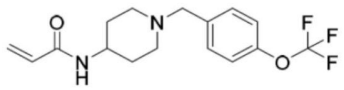
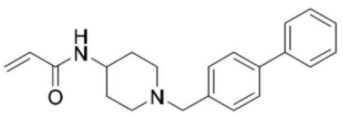
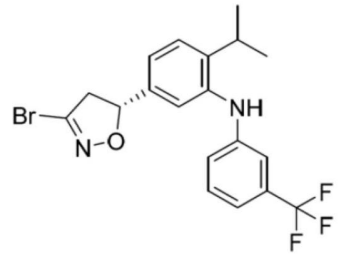
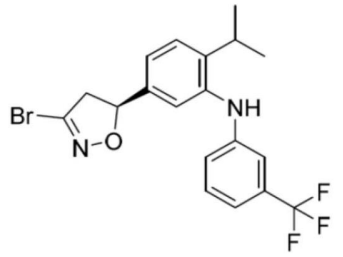
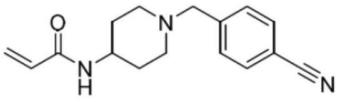
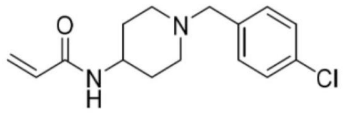
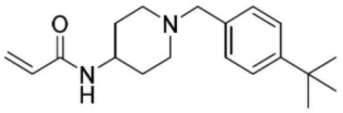
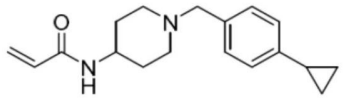
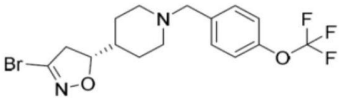
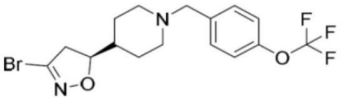
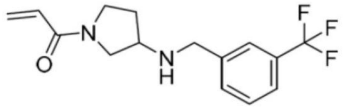
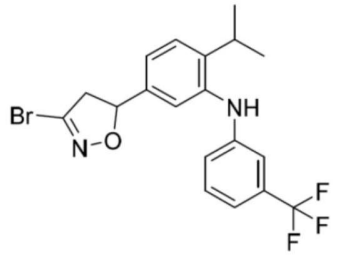
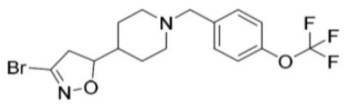
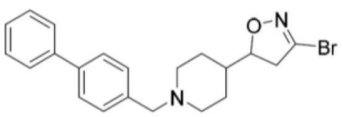
[0525]

		
I-355 	I-356 	I-357 
I-358 	I-359 	I-360 
I-361 	I-362 	I-363 
I-364 	I-365 	I-366 

[0526]

I-367 	I-368 	I-369 
I-370 	I-371 	I-372 
I-373 	I-374 	I-375 
I-376 	I-377 	I-378 
I-379 	I-380 	I-381 
I-382 		

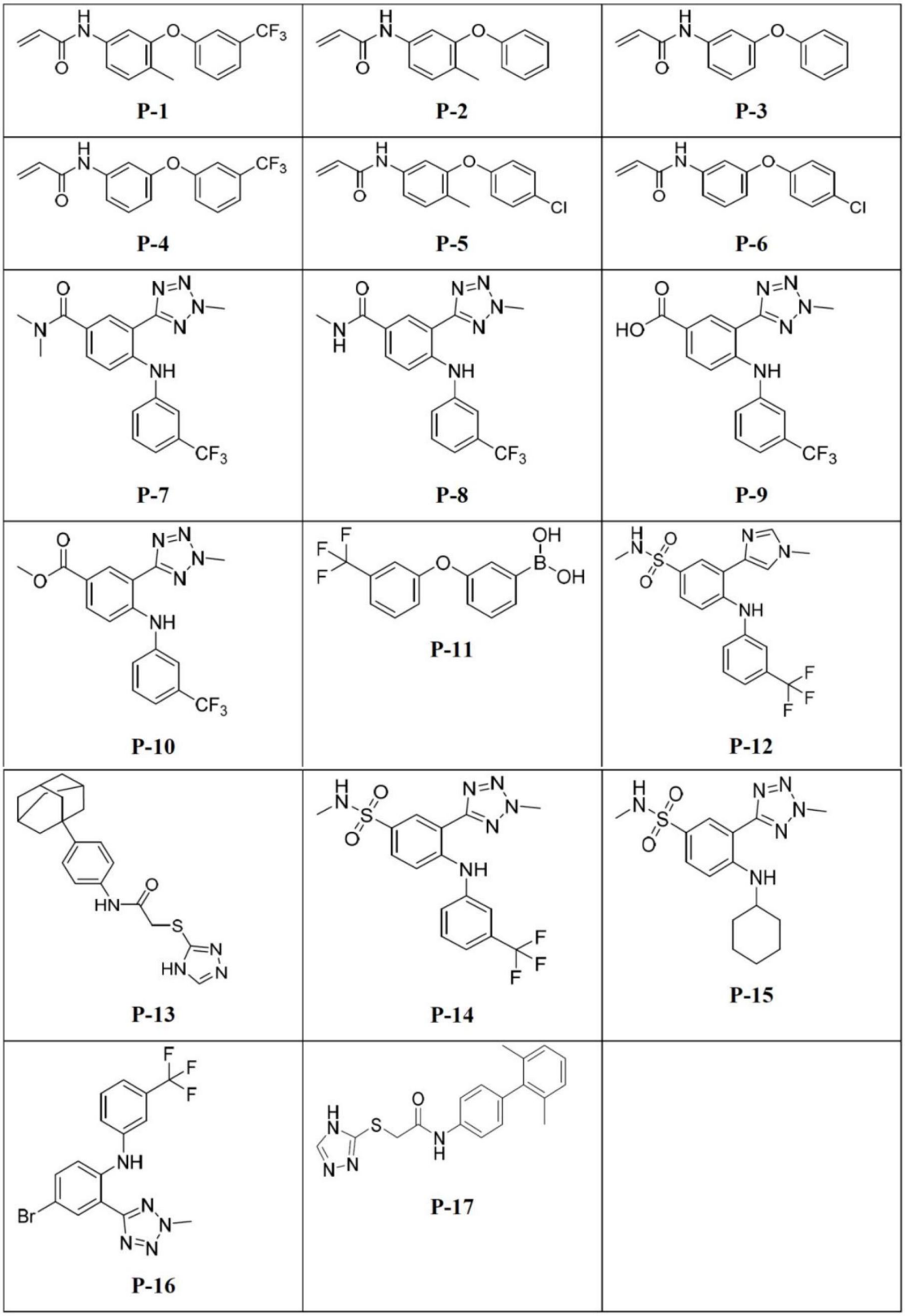
[0527]

I-385 	I-386 	I-387 
I-388 	I-389 	
I-391 	I-392 	I-393 
I-394 	I-395 	
I-397 	I-398 	I-399 
I-400 		I-402 
I-403 	I-404 	

[0528] 在一些实施例中，本发明提供上表1中所阐述的化合物或其医药学上可接受的盐。

[0529] 在一些实施例中，本发明化合物并非选自以下的化合物：

[0530]



[0531] 本发明化合物一般可以通过所属领域的技术人员已知用于类似化合物的合成和/或半合成方法和通过本文实例中详细描述的方法制备或分离。在一些实施例中，本发明提供实例中所描述的中间化合物或其盐。

[0532] 4.用途、配制和给予：

[0533] 医药学上可接受的组合物

[0534] 根据另一个实施例，本发明提供一种医药组合物，其包含本发明化合物或其医药学上可接受的衍生物和医药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂。本发明的组合物中化合物的量是使得有效可测量地抑制生物样品或患者中的TEAD、或其变异体或突变体。在某些实施例中，本发明的组合物中化合物的量是使得有效可测量地抑制生物样品或患者中的TEAD、或其变异体或突变体。在某些实施例中，本发明的组合物是配制用于向需要这类组合物的患者给予。在一些实施例中，本发明的组合物是配制用于经口给予患者。

[0535] 如本文所使用，术语“患者”或“对象”意指动物，优选是哺乳动物，且最优选是人类。

[0536] 术语“医药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂”是指不会破坏与其一起配制的化合物的药理学活性的无毒载剂、佐剂或媒剂。可以用于本发明的组合物中的医药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂包括(但不限于)离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(诸如人类血清白蛋白)、缓冲物质(诸如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(诸如鱼精蛋白硫酸盐、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐)、胶态二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯基吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0537] “医药学上可接受的衍生物”意谓在给予接受者时能够直接或间接提供本发明化合物或其抑制性活性代谢物或残余物的本发明化合物的任何无毒盐、酯、酯盐或其它衍生物。

[0538] 如本文所使用，术语“其抑制性活性代谢物或残余物”意谓其代谢物或残余物也是TEAD、或其变异体或突变体的抑制剂。

[0539] 本发明的组合物可以被口、肠胃外、通过吸入喷雾、局部、经直肠、经鼻、经颊、经阴道或经由植入式贮器给予。如本文所使用，术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。优选地，组合物是经口、腹膜内或静脉内给予。本发明组合物的无菌可注射形式可以是水性或油性悬浮液。这些悬浮液可根据所属领域中已知的技术，使用适合分散剂或润湿剂和悬浮剂配制。无菌可注射制剂也可以是于无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液，例如于1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的媒剂和溶剂是水、林格氏溶液(Ringer’s solution)和等渗氯化钠溶液。此外，无菌不挥发油常规地用作溶剂或悬浮介质。

[0540] 出于此目的，可以使用任何温和的不挥发油，包括合成单酸甘油酯或二酸甘油酯。脂肪酸，诸如油酸和其甘油酯衍生物，以及天然医药学上可接受的油，诸如橄榄油或蓖麻油，尤其是其聚氧乙烯化形式，均可以用于制备可注射剂。这些油溶液或悬浮液还含有长链醇稀释剂或分散剂，诸如羧甲基纤维素，或常用于配制包括乳液和悬浮液在内的医药学上可接受的剂型的类似分散剂。其它常用表面活性剂，诸如Tween、Span和其它乳化剂，或常用于制造医药学上可接受的固体、液体或其它剂型的生物可用性增强剂也可以用于配制目的。

[0541] 本发明的医药学上可接受的组合物可以任何经口可接受的剂型经口给予，包括(但不限于)胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液。在供经口使用的片剂的情况下，常用载剂包括乳糖和玉米淀粉。还通常添加润滑剂，诸如硬脂酸镁。对于以胶囊形式经口给予，有用稀释剂包括乳糖和干燥玉米淀粉。当需要供经口使用的水性悬浮液时，将活性成分与乳化剂和

悬浮剂组合。必要时，还可以添加某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0542] 或者，给予的本发明的医药学上可接受的组合物可呈供直肠给予的栓剂形式。这些栓剂可以通过将试剂与适合非刺激性赋形剂混合来制备，所述赋形剂在室温下是固体但在直肠温度下是液体且因此将在直肠中融化而释放药物。所述材料包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0543] 本发明的医药学上可接受的组合物还可以局部给予，尤其是当治疗目标包括通过局部施用容易达到的区域或器官，包括眼睛、皮肤或低位肠道的疾病时。适合局部配制物易于制备用于这些区域或器官中的每一个。

[0544] 针对低位肠道的局部施用可以直肠栓剂配制物(参见上文)形式或以适合灌肠剂配制物形式实现。还可以使用局部经皮贴片。

[0545] 对于局部施用，所提供的医药学上可接受的组合物可以配制成含有悬浮或溶解于一或多种载剂中的活性组分的适合软膏形式。用于本发明化合物的局部给予的载剂包括(但不限于)矿物油、液体石蜡脂、白石蜡脂、丙二醇、聚氧化乙烯、聚氧化丙烯化合物、乳化蜡和水。或者，所提供的医药学上可接受的组合物可以配制成含有悬浮或溶解于一或多种医药学上可接受的载剂中的活性组分的适合洗剂或乳膏形式。适合载剂包括(但不限于)矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、鲸蜡酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二醇、苯甲醇和水。

[0546] 对于眼科使用，所提供的医药学上可接受的组合物可以配制成于等渗pH值被调整的无菌生理食盐水中的微米尺寸化悬浮液形式，或优选是于等渗pH值被调整的无菌生理食盐水中的溶液形式，其中添加或不添加防腐剂，诸如苯扎氯铵(benzylalkoniumchloride)。或者，对于眼科使用，医药学上可接受的组合物可以配制成软膏(诸如石蜡脂)形式。

[0547] 本发明的医药学上可接受的组合物也可以通过经鼻气雾剂或吸入给予。这类组合物是根据医药配制领域中众所周知的技术制备，且可以采用苯甲醇或其它适合的防腐剂、增强生物可用性的吸收促进剂、氟碳化物和/或其它常规增溶剂或分散剂制备为于生理食盐水中的溶液形式。

[0548] 最优选地，本发明的医药学上可接受的组合物是配制用于经口给予。这类配制物可以与或不与食物一起给予。在一些实施例中，本发明的医药学上可接受的组合物是在不存在食物的情况下给予。在其它实施例中，本发明的医药学上可接受的组合物是与食物一起给予。

[0549] 可以与载剂材料组合产生呈单一剂型的组合物的本发明化合物的量取决于所治疗的宿主、具体投药模式而变化。优选地，所提供的组合物应配制成使得可向接受这些组合物的患者给予在每天每千克体重0.01-100mg之间的剂量的抑制剂。

[0550] 还应理解，用于任何具体患者的具体剂量和治疗方案取决于多种因素，包括所用具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给予时间、排泄速率、药物组合以及治疗医师的判断和所治疗的具体疾病的严重程度。组合物中本发明化合物的量还取决于所述组合物中的具体化合物。

[0551] 化合物和医药学上可接受的组合物的用途

[0552] Hippo信号传导网络

[0553] Hippo信号传导网络(又称为萨尔瓦多(Salvador)/沃茨(Warts)/Hippo(SWH)途

径)是细胞增殖、死亡和分化的主要调控因子。在一些实施例中,Hippo信号传导途径的主要功能是负面地调控转录共活化因子Yes相关蛋白(YAP)和其旁系同源物,即具有PDZ结合基元的转录共活化因子(TAZ;又称为WWTR1)。Hippo激酶级联使YAP/TAZ磷酸化且通过促进YAP/TAZ的细胞质滞留和降解来抑制YAP/TAZ,由此抑制在YAP/TAZ控制下调控的促生长功能。在未磷酸化/去磷酸化状态下,YAP,又称为YAP1或YAP65,与TAZ一起被转运到细胞核中,在细胞核中YAP和TAZ与TEAD家族转录因子相互作用以上调促进增殖和迁移且抑制细胞凋亡的基因。在一些情况下,涉及增殖、迁移和抗细胞凋亡的这些基因的不受调控的上调导致癌症发展。在一些情况下,YAP/TAZ的过度表达与癌症相关。

[0554] Hippo信号传导途径的额外核心成员分别包含丝氨酸/苏氨酸激酶MST1/2(果蝇(Drosophila)中的Hippo/Hpo的同源物)、Lats1/2(沃茨/Wts的同源物)和其接附蛋白Sav1(萨尔瓦多/Sav的同源物)和Mob(MOBKL1A和MOBKL1B;Mats的同源物)。一般来说,MST1/2激酶与骨架蛋白Sav1形成复合物,继而磷酸化且活化Lats1/2激酶。Lats1/2也通过骨架蛋白质Mob活化。接着,活化的Lats1/2使YAP或其旁系同源物TAZ磷酸化且失去活性。YAP/TAZ的磷酸化引起其细胞核输出、细胞质内的滞留和由泛素蛋白酶体系统引起的降解。

[0555] 在一些情况下,Lats1/2使YAP在[HXRXXS](SEQ ID NO:21)共同基元处磷酸化。YAP包含五个[HXRXXS](SEQ ID NO:21)共同基元,其中X表示任何氨基酸残基。在一些情况下,Lats1/2使YAP在一或多个共同基元处磷酸化。在一些情况下,Lats1/2使YAP在全部五个共同基元处磷酸化。在一些情况下,Lats1/2使S127氨基酸位置处磷酸化。YAP S127的磷酸化促进14-3-3蛋白质结合且引起YAP的细胞质隔离。YAP在S127位置处的突变由此破坏其与14-3-3的相互作用且随后促进细胞核易位。

[0556] 额外磷酸化发生在YAP中的S381氨基酸位置处。在YAP的S381位置处和TAZ中相应位点处的磷酸化引起两种蛋白质通过CK1δ/ε在降解基元中进行进一步磷酸化事件,接着传导信号以与β-TRCP E3泛素连接酶相互作用,引起YAP的聚泛素化和降解。

[0557] 在一些情况下,Lats1/2使TAZ在[HXRXXS](SEQ ID NO:21)共同基元处磷酸化。TAZ包含四个[HXRXXS](SEQ ID NO:21)共同基元,其中X表示任何氨基酸残基。在一些情况下,Lats1/2使TAZ在一或多个共同基元处磷酸化。在一些情况下,Lats1/2使TAZ在全部四个共同基元处磷酸化。在一些情况下,Lats1/2使S89氨基酸位置处磷酸化。TAZ S89的磷酸化促进14-3-3蛋白质结合且引起TAZ的细胞质隔离。TAZ在S89位置处的突变由此破坏其与14-3-3的相互作用且随后促进细胞核易位。

[0558] 在一些实施例中,磷酸化的YAP/TAZ积累在细胞质中,且经历$SCF^{\beta\text{-}TRCP}$介导的泛素化和后续蛋白酶体降解。在一些情况下,含有Skp、Cullin、F-box的复合物(SCF复合物)是一种多蛋白E3泛素连接酶复合物,所述复合物包含F-box家族成员蛋白质(例如Cdc4)、Skp1(桥连蛋白)和RBX1,RBX1含有与E2泛素结合酶相互作用的小RING指域(RING Finger domain)。在一些情况下,F-box家族包含超过40个成员,其中例示性成员包括含F-box/WD重复序列的蛋白质1A(FBXW1A、βTrCP1、Fbxwl、hsSlimb、plκBα-E3受体次单元)和S期激酶相关蛋白2(SKP2)。在一些实施例中,SCF复合物(例如$SCF^{\beta TrCP1}$)与E1泛素活化酶和E2泛素结合酶相互作用以催化泛素转移到YAP/TAZ受质。例示性E1泛素活化酶包括由以下基因编码的酶:UBA1、UBA2、UBA3、UBA5、UBA5、UBA7、ATG7、NAE1和SAE1。例示性E2泛素结合酶包括由以下基因编码的酶:UBE2A、UBE2B、UBE2C、UBE2D1、UBE2D2、UBE2D3、UBE2E1、UBE2E2、UBE2E3、UBE2F、

UBE2G1、UBE2G2、UBE2H、UBE2I、UBE2J1、UBE2J2、UBE2K、UBE2L3、UBE2L6、UBE2M、UBE2N、UBE2O、UBE2Q1、UBE2Q2、UBE2R1、UBE2R2、UBE2S、UBE2T、UBE2U、UBE2V1、UBE2V2、UBE2Z、ATG2、BIRC5和UFC1。在一些实施例中，泛素化YAP/TAZ进一步经历经由26S蛋白酶体进行的降解过程。

[0559] 在一些实施例中，Hippo途径通过若干不同的调控因子家族进行上游调控。在一些情况下，Hippo途径由G蛋白和其偶合受体、Crumbs复合物、在MST激酶上游的调控因子和粘着连接(adherens junction)调控。

[0560] YAP/TAZ与TEAD的相互作用

[0561] 在一些实施例中，未磷酸化和/或去磷酸化的YAP/TAZ积累于细胞核中。在细胞核内，YAP/TAZ与TEAD家族转录因子(例如人类TEAD1(UniProt KB ID P28347-1(SEQ ID NO:1))、人类TEAD2(UniProtKB ID Q15562(SEQ ID NO:2))、人类TEAD3(UniProtKB ID Q99594(SEQ ID NO:3))和人类TEAD4(UniProtKB ID Q15561(SEQ ID NO:4))相互作用以活化涉及抗细胞凋亡和增殖的基因，诸如CTFG、Cyr61和FGF1。

[0562] 蛋白质组和生物化学研究显示，TEAD(TEA域)转录因子在进化上保守的半胱氨酸残基处棕榈酰化。已发现，三个半胱氨酸残基在进化上保守且使其在人类TEAD1中突变成丝氨酸(C53S、C327S和C359S)以测试突变是否影响TEAD1棕榈酰化。C359S突变体显示出最大的棕榈酰化损失，且C327S和C53S也显示棕榈酰化减少。这些结果表明，C359在TEAD1棕榈酰化中起到重要作用。另外，全部三个半胱氨酸残基，即C53/327/359S(3CS)的组合突变完全消除TEAD1棕榈酰化，指示这些残基参与TEAD1棕榈酰化。已发现，TEAD在生理浓度的棕榈酰1-CoA下经历不依赖PAT的自棕榈酰化。另外，自棕榈酰化在调控TEAD-YAP缔合和其在活体外和活体内的生理功能方面起到重要作用。陈(Chan)等人，“自然化学生物学(Nature Chem.Biol.)”12,第282-289页(2016)；诺兰德(Noland)等人，“结构学(Structure)”,24,1-8(2016)；吉博特(Gibault)等人，“医学化学杂志(J.Med.Chem.)”61,5057-5072(2018)。因此，TEAD的棕榈酰化在调控Hippo途径转录复合物方面起到重要作用。

[0563] 在一些实施例中，本文所公开的化合物调节YAP/TAZ与TEAD之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD、YAP或TAZ且防止YAP/TAZ与TEAD之间的相互作用。

[0564] 在一些实施例中，本文所描述的化合物不可逆地抑制TEAD转录因子。在一些实施例中，所述转录因子是TEAD1。在一些实施例中，所述转录因子是TEAD2。在一些实施例中，所述转录因子是TEAD3。在一些实施例中，所述转录因子是TEAD4。在一些实施例中，本文所描述的化合物共价结合于TEAD转录因子(例如TEAD1、TEAD2、TEAD3或TEAD4)。在一些实施例中，本文所描述的化合物不可逆地抑制TEAD转录因子(例如TEAD1、TEAD2、TEAD3或TEAD4)的活性。在一些实施例中，本文所描述的化合物共价抑制TEAD转录因子(例如TEAD1、TEAD2、TEAD3和/或TEAD4)的活性。

[0565] 在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD2并破坏或抑制YAP与TEAD2之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD3并破坏或抑制YAP与TEAD3之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD4并破坏或抑制YAP与TEAD4之间的相互作用。

[0566] 在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1的C359并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1的C53并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1的C327并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1的C405并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1的C359和C327，并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1的C359和C53，并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1的C53和C327，并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1的C359和C405，并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1的C53和C405，并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1的C327和C405，并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1的C359、C327和C53，并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1的C359、C327和C405，并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1的C359、C353和C405，并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1的C327、C53和C405，并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1的C359、C327、C53和C405，并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。

[0567] 在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD，防止TEAD棕榈酰化，并破坏或抑制YAP与TEAD之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1棕榈酰化。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1在C359处棕榈酰化。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1在C53处棕榈酰化。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1在C327处棕榈酰化。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1在C405处棕榈酰化。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1在C359和C327处棕榈酰化。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1在C359和C53处棕榈酰化。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1在C53和C327处棕榈酰化。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1在C359和C405处棕榈酰化。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1在C53和C405处棕榈酰化。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1在C327和C405处棕榈酰化。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1在C359、C327和C53处棕榈酰化。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1在C359、C327和C405处棕榈酰化。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1在C359、C353和C405处棕榈酰化。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1在C327、C53和C405处棕榈酰化。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1在C359、C327、C53和C405处棕榈酰化。

[0568] 在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1，防止TEAD1棕榈酰化，并破坏

或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1在C359处棕榈酰化，并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1在C53处棕榈酰化，并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1在C327处棕榈酰化，并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1在C405处棕榈酰化，并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1在C359和C327处棕榈酰化，并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1在C359和C53处棕榈酰化，并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1在C53和C327处棕榈酰化，并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1在C359和C405处棕榈酰化，并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1在C53和C405处棕榈酰化，并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1在C327和C405处棕榈酰化，并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1在C359、C327和C53处棕榈酰化，并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1在C359、C327和C405处棕榈酰化，并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1在C359、C353和C405处棕榈酰化，并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1在C327、C53和C405处棕榈酰化，并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD1并防止TEAD1在C359、C327、C53和C405处棕榈酰化，并破坏或抑制YAP与TEAD1之间的相互作用。

[0569] 在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD2的C380，并破坏或抑制YAP与TEAD2之间的相互作用。

[0570] 在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD2并防止TEAD2棕榈酰化。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD2并防止TEAD2在C380处棕榈酰化。

[0571] 在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD2，防止TEAD2棕榈酰化，并破坏或抑制YAP与TEAD2之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD2并防止TEAD2在C380处棕榈酰化，并破坏或抑制YAP与TEAD2之间的相互作用。

[0572] 在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD3的C371，并破坏或抑制YAP与TEAD3之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD3的C368，并破坏或抑制YAP与TEAD3之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD3的C371和C368，并破坏或抑制YAP与TEAD3之间的相互作用。

[0573] 在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD3并防止TEAD3棕榈酰化。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD3并防止TEAD3在C371处棕榈酰化。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD3并防止TEAD3在C368处棕榈酰化。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD3并防止TEAD3在C368和C371处棕榈酰化。

[0574] 在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD3，防止TEAD3棕榈酰化，并破坏

或抑制YAP与TEAD3之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD3并防止TEAD3在C371处棕榈酰化，并破坏或抑制YAP与TEAD3之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD3并防止TEAD3在C368处棕榈酰化，并破坏或抑制YAP与TEAD3之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD3并防止TEAD3在C371和C368处棕榈酰化，并破坏或抑制YAP与TEAD3之间的相互作用。

[0575] 在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD4的C367，并破坏或抑制YAP与TEAD4之间的相互作用。

[0576] 在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD4并防止TEAD4棕榈酰化。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD4并防止TEAD4在C367处棕榈酰化。

[0577] 在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD4，防止TEAD4棕榈酰化，并破坏或抑制YAP与TEAD4之间的相互作用。在一些实施例中，本文所公开的化合物结合于TEAD4并防止TEAD4在C367处棕榈酰化，并破坏或抑制YAP与TEAD4之间的相互作用。

[0578] 由G蛋白/GPCR介导的YAP/TAZ调控

[0579] 在一些实施例中，Hippo途径是通过G蛋白偶合受体(GPCR)和G蛋白(又称为鸟嘌呤核苷酸结合蛋白)家族蛋白质调控。G蛋白是经由GPCR将细胞外刺激传输到细胞中的分子开关(molecular switch)。在一些情况下，存在两类G蛋白：单体小GTP酶和异三聚G蛋白复合物。在一些情况下，后一类别的复合物包含α(G_α)、β(G_β)和γ(G_γ)次单元。在一些情况下，存在若干类G_α次单元：$G_{q/11}\alpha$、$G_{12/13}\alpha$、$G_{i/o}\alpha$(G抑制、G其它)和$G_s\alpha$(G刺激)。

[0580] 在一些情况下，Giα(抑制)、$G_o\alpha$(G其它)、$G_{q/}$11α和G12/13α偶合的GPCR活化YAP/TAZ并促进细胞核易位。在其它情况下，$G_s\alpha$(G刺激)偶合的GPCR抑制YAP/TAZ活性，引起YAP/TAZ降解。

[0581] 在一些情况下，$G_i\alpha$(G抑制)、$G_o\alpha$(G其它)、$G_{q/11}\alpha$和$G_{12/13}\alpha$偶合的GPCR经由阻遏Lats1/2活性活化YAP/TAZ。相比之下，在一些实施例中，$G_s\alpha$诱导Lats1/2活性，由此促进YAP/TAZ降解。

[0582] G_q家族

[0583] $G_q\alpha$(又称为$G_{q/11}$蛋白质)经由活化磷脂酶C(PLC)而参与肌醇三磷酸(IP_3)信号转导途径和钙(Ca^{2+})自细胞内储存的释放。活化的PLC将磷脂酰肌醇4,5-二磷酸(PIP_2)水解为二酰基甘油(DAG)和IP_3。在一些情况下，在肌肉细胞的情况下，IP_3接着扩散穿过细胞质进入ER或肌浆网(SR)中，且接着结合于肌醇三磷酸受体(InsP3R)，这是Ca^{2+}通道。在一些情况下，结合触发Ca^{2+}通道的开放，且由此增加释放到细胞质中的Ca^{2+}。

[0584] 在一些实施例中，与$G_q\alpha$相互作用的GPCR包括(但不限于)：5-HT_2和5-HT_3型5-羟基色胺受体(5-HT受体)；α-1肾上腺素激导性受体；后叶加压素1型受体1A和1B；1型血管收缩素II受体；抑钙素受体；组胺H1受体；第I型代谢型谷氨酸受体；蕈毒碱受体M_1、M_3和M_5；以及微量胺相关受体1。

[0585] 在一些情况下，存在若干类型的$G_q\alpha$：G_q、$G_{q/11}$、$G_{q/14}$和$G_{q/15}$。G_q蛋白是由GNAQ编码。$G_{q/11}$是由GNA11编码。$G_{q/14}$是由GNA14编码。$G_{q/15}$是由GNA15编码。

[0586] 在一些情况下，$G_q\alpha$基因的突变或修饰已与癌症相关。实际上，研究显示，$G_q\alpha$的突变促进葡萄膜黑素瘤(UM)肿瘤形成。在一些情况下，已检测到约80％的UM病例含有GNAQ和/或GNA11的突变。

[0587] 在一些情况下，$G_q\alpha$基因的突变或修饰已与先天性疾病相关。在一些情况下，已在先天性疾病，诸如酒色斑(Port-Wine Stain)和/或斯特奇-韦伯氏综合征(Sturge-Weber Syndrome)中观察到$G_q\alpha$的突变。在一些情况下，约92％的酒色斑病例携带GNAQ突变。在一些情况下，约88％的斯特奇-韦伯氏综合征携带GNAQ突变。

[0588] $G_{12/13}$家族

[0589] $G_{12/13}\alpha$调节细胞中的肌动蛋白细胞骨架重塑且经由鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF)调控细胞过程。GEF参与小GTP酶的活化，小GTP酶在多种细胞内信号传导途径中充当分子开关。小GTP酶的实例包括Ras相关GTP酶超家族(例如Rho家族，诸如Cdc42)，其涉及细胞分化、增殖、细胞骨架组织、囊泡运输和细胞核转运。

[0590] 在一些实施例中，与$G_{12/13}\alpha$相互作用的GPCR包括(但不限于)：嘌呤型受体(例如$P2Y_1$、$P2Y_2$、$P2Y_4$、$P2Y_6$)；蕈毒碱乙酰胆碱受体M1和M3；凝血酶受体[蛋白酶活化受体(PAR)-1、PAR-2]；凝血脂素(TXA2)；神经鞘胺醇1-磷酸酯(例如$S1P_2$、$S1P_3$、$S1P_4$和$S1P_5$)；溶血磷脂酸(例如LPA_1、LPA_2、LPA_3)；血管紧张素II(AT1)；血清素($5\text{-}HT_{2c}$和$5\text{-}HT_4$)；生长抑素(sst_5)；内皮素(ET_A和ET_B)；胆囊收缩素(CCK_1)；V_{1a}后叶加压素受体；D_5多巴胺受体；fMLP甲酰肽受体；GAL_2甘丙肽受体；EP_3前列腺素类受体；A_1腺苷受体；α_1肾上腺素激导性受体；BB_2铃蟾素受体；B_2缓激肽受体；钙感测受体；KSHV-ORF74趋化因子受体；NK_1速激肽受体；和促甲状腺激素(TSH)受体。

[0591] 在一些情况下，$G_{12/13}\alpha$进一步再分为G_{12}和G_{13}类型，其分别由GNA12和GNA13编码。

[0592] $G_{i/o}$家族

[0593] $G_{i/o}\alpha$(G抑制，G其它)(又称为G_i/G_o或G_i蛋白)经由抑制腺苷酸环化酶活性来抑制自三磷酸腺苷(ATP)产生3',5'-环状AMP(cAMP)，所述腺苷酸环化酶将ATP转化为cAMP。

[0594] 在一些实施例中，与$G_{i\alpha}$相互作用的GPCR包括(但不限于)：$5\text{-}HT_1$和$5\text{-}HT_5$型5-羟基色胺受体(5-HT受体)；蕈毒碱乙酰胆碱受体，诸如M_2和M_4；腺苷受体，诸如A_1和A_3；肾上腺素激导性受体，诸如α_{2A}、α_{2B}和α_{2c}；爱帕琳肽(apelin)受体；钙感测受体；大麻素受体CB1和CB2；趋化因子CXCR4受体；多巴胺D_2、D_3和D_4；$GABA_B$受体；谷氨酸受体，诸如代谢型谷氨酸受体2(mGluR2)、代谢型谷氨酸受体3(mGluR3)、代谢型谷氨酸受体4(mGluR4)、代谢型谷氨酸受体6(mGluR6)、代谢型谷氨酸受体7(mGluR7)和代谢型谷氨酸受体8(mGluR8)；组胺受体，诸如H_3和H_4受体；褪黑激素受体，诸如1型褪黑激素受体(MT1)、2型褪黑激素受体(MT2)和3型褪黑激素受体(MT3)；烟酸受体，诸如NIACR1和NIACR2；类鸦片受体，诸如δ、κ、μ和孤菲肽(nociceptin)受体；前列腺素受体，诸如前列腺素E受体1(EP_1)、前列腺素E受体3(EP_3)、前列腺素F受体(FP)和凝血脂素受体(TP)；生长抑素受体sst_1、sst_2、sst_3、sst_4和sst_5；以及微量胺相关受体8。

[0595] 在一些情况下，存在若干类型的$G_i\alpha$：$G_i\alpha1$、$G_i\alpha2$、$G_i\alpha3$、$G_i\alpha4$、$G_o\alpha$、G_t、G_{gust}和G_z。$G_i\alpha1$是由GNAI1编码。$G_i\alpha2$是由GNAI2编码。$G_i\alpha3$是由GNAI3编码。$G_o\alpha$，即α_o次单元，是由GNAO1编码。G_t是由GNAT1和GNAT2编码。G_{gust}是由GNAT3编码。G_z是由GNAZ编码。

[0596] G_s家族

[0597] $G_s\alpha$(又称为G刺激、$G_s\alpha$次单元或G_s蛋白)经由活化腺苷酸环化酶活化cAMP依赖性途径，所述腺苷酸环化酶将三磷酸腺苷(ATP)转化为3',5'-环状AMP(cAMP)和焦磷酸酯。在一些实施例中，与$G_s\alpha$相互作用的GPCR包括(但不限于)：$5\text{-}HT_4$、$5\text{-}HT_6$和$5\text{-}HT_7$型5-羟基色胺受

体(5-HT受体);促肾上腺皮质激素受体(ACTH受体)(又称为黑皮素原受体2或MC2R);A_{2a}和A_{2b}型腺苷受体;精氨酸后叶加压素受体2(AVPR2);β-肾上腺素激导性受体β_1、β_2和β_3;抑钙素受体;抑钙素基因相关肽受体;促皮质素释放激素受体;多巴胺受体D_1样家族受体,诸如D_1和D_5;促卵泡激素受体(FSH受体);抑胃多肽受体;升糖素受体;组胺H_2受体;促黄体素/绒毛膜促性腺激素受体;黑皮素原受体,诸如MC1R、MC2R、MC3R、MC4R和MC5R;副甲状腺素受体1;D_2和I_2型前列腺素受体;胰泌素受体;促甲状腺激素受体;微量胺相关受体1;和箱型水母(box jellyfish)视蛋白。

[0598] 在一些情况下,存在两种类型的$G_s\alpha$:G_s和G_{olf}。G_s是由GNAS编码。G_{olf}是由GNAL编码。

[0599] Hippo信号传导网络的额外调控因子

[0600] 在一些实施例中,Hippo信号传导途径的额外调控因子是Crumbs(Crb)复合物。Crumbs复合物是细胞极性和细胞形状的关键调控因子。在一些情况下,Crumbs复合物包含跨膜CRB蛋白,所述蛋白质组装在细胞极性方面起作用的多蛋白复合物。在一些情况下,CRB复合物募集血管抑素结合蛋白(AMOT)家族接附蛋白的成员,其与Hippo途径组分相互作用。在一些情况下,研究显示,AMOT直接结合于YAP,促进YAP磷酸化且抑制其细胞核定位。

[0601] 在一些情况下,Hippo信号传导途径的额外调控因子包含MST激酶家族的调控因子。MST激酶监测肌动蛋白细胞骨架完整性。在一些情况下,所述调控因子包括TAO激酶和细胞极性激酶PAR-1。

[0602] 在一些情况下,Hippo信号传导途径的额外调控因子包含粘着连接的分子。在一些情况下,E-钙粘附蛋白(E-cad)经由调控MST活性抑制YAP细胞核定位和活性。在一些实施例中,E-cad相关蛋白α-连环蛋白经由隔离细胞质中的YAP/14-3-3复合物来调控YAP。在其它情况下,Ajuba蛋白质家族成员与Lats1/2激酶活性相互作用,由此防止YAP/TAZ失去活性。

[0603] 在一些实施例中,直接或间接与YAP/TAZ相互作用的额外蛋白质包括(但不限于)梅林蛋白(Merlin)、原钙粘附蛋白Fat 1、MASK1/2、HIPK2、PTPN14、RASSF、PP2A、盐诱导性激酶(SIK)、Scribble(SCRIB)、Scribble相关蛋白质盘状大蛋白(Discs large,Dlg)、KIBRA、PTPN14、NPHP3、LKB1、Ajuba和ZO1/2。

[0604] 在一些实施例中,本文所描述的化合物是具有PDZ结合基元的转录共活化因子/Yes相关蛋白转录共活化因子(TAZ/YAP)的抑制剂。在一些实施例中,本文所描述的化合物增加具有PDZ结合基元的转录共活化因子/Yes相关蛋白转录共活化因子(TAZ/YAP)的磷酸化,或减少具有PDZ结合基元的转录共活化因子/Yes相关蛋白转录共活化因子(TAZ/YAP)的去磷酸化。在一些实施例中,所述化合物增加具有PDZ结合基元的转录共活化因子/Yes相关蛋白转录共活化因子(TAZ/YAP)的泛素化,或减少具有PDZ结合基元的转录共活化因子/Yes相关蛋白转录共活化因子(TAZ/YAP)的去泛素化。

[0605] 在一些实施例中,本文所公开的化合物是Hippo途径所涵盖或与Hippo途径相关的一或多种蛋白质的抑制剂。在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是G蛋白和/或其偶合的GPCR的抑制剂。在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是G蛋白抑制剂。在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是以下各物的抑制剂:$G_q\alpha$家族蛋白质,诸如G_q、$G_{q/11}$、$G_{q/14}$和$G_{q/15}$;$G_{12/13}\alpha$家族蛋白质,诸如G_{12}和G_{13};或$G_i\alpha$家族蛋白质,诸如$G_i\alpha1$、$G_i\alpha2$、$G_i\alpha3$、$G_i\alpha4$、$G_o\alpha$、G_t、G_{gust}和G_z。在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是G_q的抑制剂。在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是$G_{q/11}$的抑制剂。在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是$G_{q/14}$的抑制剂。在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是

$G_{q/15}$的抑制剂。在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是G_{12}的抑制剂。在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是G_{13}的抑制剂。在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是$G_i\alpha1$的抑制剂。在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是$G_i\alpha2$的抑制剂。在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是$G_i\alpha3$的抑制剂。在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是$G_i\alpha4$的抑制剂。在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是$G_o\alpha$的抑制剂。在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是G_t的抑制剂。在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是G_{gust}的抑制剂。在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是G_z的抑制剂。

[0606] 在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是Hippo途径核心蛋白的抑制剂。在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是Sav1的抑制剂。在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是Mob的抑制剂。在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是YAP的抑制剂。在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是TAZ的抑制剂。在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是TEAD的抑制剂。

[0607] 在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是与泛素化和蛋白酶体降解途径相关的蛋白质的抑制剂。在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是蛋白酶体降解途径蛋白(例如26S蛋白酶体)的抑制剂。

[0608] 在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是Ras蛋白质超家族蛋白质的抑制剂。在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是Rho蛋白质家族的蛋白质的抑制剂。在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是Cdc42的抑制剂。

[0609] Cdc42是Ras小GTP酶超家族的成员。具体来说,Cdc42属于Rho GTP酶家族,在所述家族中,各家族成员参与不同的重要细胞过程,诸如基因转录、细胞-细胞粘附和细胞周期进程。Cdc42涉及细胞生长和极性,且在一些情况下,Cdc42经鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF)活化。在一些情况下,Cdc42抑制剂是本文中所公开的化合物。

[0610] 在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是去泛素化酶的抑制剂。在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是半胱氨酸蛋白酶或金属蛋白酶的抑制剂。在一些实施例中,Hippo途径抑制剂是泛素特异性蛋白酶的抑制剂。USP47是半胱氨酸蛋白酶的泛素特异性蛋白酶(USP/UBP)超家族的成员。在一些实施例中,本文所公开的化合物是USP47的抑制剂。

[0611] 在一些实施例中,本发明提供一种化合物或其医药盐或组合物的用途,其是用于治疗一或多种病症、疾病和/或病况,其中所述病症、疾病或病况包括(但不限于)细胞增殖性病症。

[0612] 在本发明中用作TEAD(例如TEAD1、TEAD2、TEAD3和/或TEAD4)、或其变异体或突变体的抑制剂的化合物的活性可以在活体外、活体内或在细胞系中分析。活体外分析包括确定对TEAD(例如TEAD1、TEAD2、TEAD3和/或TEAD4)、或其变异体或突变体的抑制作用的分析。替代性活体外分析定量抑制剂结合于TEAD(例如TEAD1、TEAD2、TEAD3和/或TEAD4)或其变异体或突变体的能力。用于分析在本发明中用作TEAD(例如TEAD1、TEAD2、TEAD3和/或TEAD4)、或其变异体或突变体的抑制剂的化合物的详细条件阐述于以下实例中。参见例如实例2和5。

[0613] 如本文所使用,术语“治疗(treatment/treat/treating)”是指逆转、缓解如本文所描述的疾病或病症或其一或多种症状,延迟其发作,或抑制其进展。在一些实施例中,治疗可以在发展出一或多种症状之后给予。在其它实施例中,治疗可以在无症状存在下给予。举例来说,治疗可以在症状发作之前给予易感对象(例如根据症状史和/或根据遗传或其它易感因素)。也可以在症状消退之后继续治疗,例如以预防或延迟其复发。

[0614] 所提供的化合物是TEAD(例如TEAD1、TEAD2、TEAD3和/或TEAD4)的抑制剂并因此可以用于治疗与TEAD(例如TEAD1、TEAD2、TEAD3和/或TEAD4)的活性相关的一或多种病症。因此,在某些方面和实施例中,本发明提供一种用于治疗TEAD介导的病症的方法,其包含向有需要的患者给予治疗有效的本发明化合物或其医药学上可接受的组合物的步骤。

[0615] 如本文所使用,术语“TEAD介导”的病症、疾病和/或病况意指已知TEAD(例如TEAD1、TEAD2、TEAD3和/或TEAD4)、或其变异体或突变体起到作用的任何疾病或其它有害病况。因此,本发明的另一个方面或实施例涉及治疗已知TEAD(例如TEAD1、TEAD2、TEAD3和/或TEAD4)、或其变异体或突变体起到作用的一或多种疾病,或减轻其严重程度。

[0616] 如本文所使用,术语“治疗有效量”是指有效降低或减弱生物样品或患者中的TEAD(例如TEAD1、TEAD2、TEAD3和/或TEAD4)或其变异体或突变体的生物活性,在病况治疗中提供治疗益处、或延迟或最大限度地减少与病况相关的一或多种症状的TEAD抑制剂或其医药学上可接受的盐的量。在一些实施例中,“治疗有效量”是指可测量地减小TEAD(例如TEAD1、TEAD2、TEAD3和/或TEAD4)、或其变异体或突变体的结合或信号传导活性或任何TEAD介导的活性的TEAD抑制剂或其医药学上可接受的盐的量。在一些实施例中,术语“治疗有效量”可涵盖改善总体疗法,减少或避免病况的症状、病征或病因,和/或增强另一种治疗剂的治疗功效的量。在某些实施例中,治疗有效量是足以抑制TEAD转录因子的量。在某些实施例中,治疗有效量是足以治疗增殖性疾病的量。

[0617] 在一些方面和实施例中,本文提供治疗以TEAD(例如TEAD1、TEAD2、TEAD3TEAD4)表达增加和/或TEAD(例如TEAD1、TEAD2、TEAD3和/或TEAD4)活性增加为特征或与其相关的疾病或病症、或疾病或病症的一或多种症状;降低其严重程度;延迟其发作;或抑制其进展的方法,其包含向有需要的患者给予治疗有效的本发明化合物、其医药学上可接受的组合物的步骤。在一些方面和实施例中,本文提供治疗抑制或拮抗TEAD(例如TEAD1、TEAD2、TEAD3和/或TEAD4)活性将有益的疾病或病症、或疾病或病症的一或多种症状;降低其严重程度;延迟其发作;或抑制其进展的方法,其包含向有需要的患者给予治疗有效的本发明化合物或其医药学上可接受的组合物的步骤。在一些方面和实施例中,本文提供治疗抑制或拮抗Hippo途径将有益的疾病或病症、或疾病或病症的一或多种症状;降低其严重程度;延迟其发作;或抑制其进展的方法,其包含向有需要的患者给予治疗有效的本发明化合物或其医药学上可接受的组合物的步骤。

[0618] 在一些方面和实施例中,本发明提供一种用于治疗一或多种病症、疾病和/或病况的方法,其中所述病症、疾病或病况包括(但不限于)细胞增殖性病症,所述方法包含向有需要的患者给予如本文所描述的TEAD抑制剂化合物、或其医药盐或组合物。在一些实施例中,细胞增殖性病症是癌症。在一些实施例中,癌症以TEAD(例如TEAD1、TEAD2、TEAD3和/或TEAD4)表达增加和/或TEAD(例如TEAD1、TEAD2、TEAD3和/或TEAD4)活性增加为特征。

[0619] 如本文所使用,术语“增加”、“升高”或“增强”可以互换使用且涵盖生物功能和/或生物活性和/或浓度的任何可测量增加。举例来说,相对于功能或活性或浓度的对照或基线量,增加可以是至少约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%、约100%、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍、约9倍、约10倍、约20倍、约25倍、约50倍、约100倍或更高倍数。

[0620] 如本文所使用，术语样品或癌症或患者中一种物质，诸如TEAD的“表达增加”和/或“活性增加”是指如通过所属领域中已知的技术所确定，相对于一或多个对照样品，诸如未患疾病或病症(例如癌症)的对象或一组对象，或内部对照中所述物质，诸如TEAD的量，所述物质，诸如TEAD的量增加约5％、约10％、约15％、约20％、约25％、约30％、约35％、约40％、约45％、约50％、约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％、约95％、约96％、约97％、约98％、约99％、约100％、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍、约9倍、约10倍、约20倍、约25倍、约50倍、约100倍或更高倍数。若TEAD的表达和/或活性相对于对照组样品或一组基线样品或患者样品的回溯性分析中TEAD的平均(mean/average)量或中值量增加一个标准差、二个标准差、三个标准差、四个标准差、五个标准差或更高标准差，则还可以确定对象具有TEAD的“表达增加”或“活性增加”。在所属领域中的实践中，这类对照或基线表达量可预先确定，或在样品或癌症或对象中测量之前测量，或可以从这类对照样品的数据库获得。

[0621] 如本文所使用，“增殖性疾病”是指由于细胞倍增引起的异常生长或扩充而发生的疾病(沃克(Walker)，“剑桥生物学词典(Cambridge Dictionary of Biology)”;Cambridge University Press:Cambridge,UK,1990)。增殖性疾病可能与以下相关:1)正常静止细胞的病理性增殖;2)细胞从其正常位置的病理性迁移(例如赘生性细胞转移);3)蛋白水解酶，诸如基质金属蛋白酶(例如胶原酶、明胶酶和弹性蛋白酶)的病理性表达;或4)如增生性视网膜病变和肿瘤转移中的病理性血管生成。例示性增殖性疾病包括癌症(即，“恶性赘瘤”)、良性赘瘤、血管生成、炎性疾病和自体免疫性疾病。

[0622] 癌症

[0623] 使用本文所述的化合物和方法和用途治疗的癌症或增殖性病症或肿瘤包括(但不限于)血液癌症、淋巴瘤、骨髓瘤、白血病、神经癌症、皮肤癌、乳癌、前列腺癌、结肠直肠癌、肺癌、头颈癌、胃肠癌、肝癌、胰腺癌、泌尿生殖系统癌症、骨癌、肾癌和血管癌。

[0624] 在本文所述的方法和用途的一些实施例中，癌症是由具有PDZ结合基元的转录共活化因子/Yes相关蛋白转录共活化因子(TAZ/YAP)的活化介导。在本文所述的方法和用途的一些实施例中，癌症是通过调节YAP/TAZ与TEAD(例如TEAD1、TEAD2、TEAD3和/或TEAD4)的相互作用介导。在本文所述的方法和用途的一些实施例中，癌症是以TEAD(例如TEAD1、TEAD2、TEAD3和/或TEAD4)表达增加和/或TEAD(例如TEAD1、TEAD2、TEAD3和/或TEAD4)活性增加为特征或与其相关。在本文所述的方法和用途的一些实施例中，癌症是YAP局限于癌细胞的细胞核中的癌症。

[0625] 在一些实施例中，癌症以突变Gα蛋白质为特征。在一些实施例中，突变Gα蛋白质选自G12、G13、Gq、G11、Gi、Go和Gs。在一些实施例中，突变Gα蛋白质是G12。在一些实施例中，突变Gα蛋白质是G13。在一些实施例中，突变Gα蛋白质是Gq。在一些实施例中，突变Gα蛋白质是G11。在一些实施例中，突变Gα蛋白质是Gi。在一些实施例中，突变Gα蛋白质是Go。在一些实施例中，突变Gα蛋白质是Gs。

[0626] 在本文所述的方法和用途的一些实施例中，癌症是通过抑制或减少或降低或停滞癌症或肿瘤的进一步生长或扩散来治疗。在本文所述的方法和用途的一些实施例中，癌症是通过使癌症或肿瘤的尺寸(例如体积或质量)相对于治疗之前癌症或肿瘤的尺寸抑制或减小至少5％、至少10％、至少25％、至少50％、至少75％、至少90％或至少99％来治疗。在本

文所述的方法和用途的一些实施例中，癌症是通过使患者体内癌症或肿瘤的数量相对于治疗之前癌症或肿瘤的数量减少至少5％、至少10％、至少25％、至少50％、至少75％、至少90％或至少99％来治疗。

[0627] 在本文所述的方法和用途的一些实施例中，癌症是肺癌、甲状腺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、食道癌、肝癌、乳癌、皮肤癌或间皮瘤。在一些实施例中，癌症是间皮瘤，诸如恶性间皮瘤。在一些实施例中，癌症包括(不限于)白血病(例如急性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性骨髓细胞性白血病、急性骨髓母细胞白血病、急性前骨髓细胞性白血病、急性骨髓单核球性白血病、急性单核球性白血病、急性红白血病、慢性白血病、慢性骨髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病)、真性红血球增多症、淋巴瘤(例如霍奇金氏病(Hodgkin's disease)或非霍奇金氏病)、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、多发性骨髓瘤、重链病和实体肿瘤，诸如肉瘤和癌瘤(例如纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、骨原性肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏肿瘤(Ewing's tumor)、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、胰腺癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓性癌、支气管癌、肾细胞癌、肝细胞瘤、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性瘤、威尔姆斯氏瘤(Wilm's tumor)、子宫颈癌、子宫癌、睾丸癌、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤(GBM，又称为神经胶母细胞瘤)、神经管母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、神经纤维肉瘤、脑膜瘤、黑素瘤、神经母细胞瘤和视网膜母细胞瘤)。

[0628] 在一些实施例中，癌症是神经胶质瘤、星形细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤(GBM，又称为神经胶母细胞瘤)、神经管母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、神经纤维肉瘤、脑膜瘤、黑素瘤、神经母细胞瘤或视网膜母细胞瘤。

[0629] 在一些实施例中，癌症是听神经瘤、星形细胞瘤(例如I级-毛细胞型星形细胞瘤、II级-低度恶性星形细胞瘤、III级-多形性星形细胞瘤或IV级-神经胶母细胞瘤(GBM))、脊索瘤、CNS淋巴瘤、颅咽管瘤、脑干神经胶质瘤、室管膜瘤、混合性神经胶质瘤、视神经神经胶质瘤、室管膜下瘤、神经管母细胞瘤、脑膜瘤、转移性脑肿瘤、少突神经胶质瘤、垂体肿瘤、原发性神经外胚层(PNET)瘤或神经鞘瘤。在一些实施例中，癌症是在儿童中比在成人中更常见的类型，诸如脑干神经胶质瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、幼年型毛细胞型星形细胞瘤(JPA)、神经管母细胞瘤、视神经神经胶质瘤、松果体肿瘤、原发性神经外胚层肿瘤(PNET)或横纹肌样瘤。在一些实施例中，患者是成人。在一些实施例中，患者是儿童或儿科患者。

[0630] 在另一个实施例中，癌症包括(但不限于)：间皮瘤、肝胆(肝和胆管)癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头部或颈部癌症、皮肤或眼内黑素瘤、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、肛门区癌、胃癌、胃肠道(胃、结肠直肠和十二指肠)癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金氏病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、睾丸癌、慢性或急性白血病、慢性骨髓性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾脏或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、非霍奇金氏淋巴瘤、脊柱轴肿瘤、脑干神经胶质瘤、垂体腺瘤、肾上腺皮质癌、胆囊癌、多发性骨髓瘤、胆管上皮癌、纤维肉瘤、

神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤或前述癌症中的一或多种的组合。

[0631] 在一些实施例中，癌症是选自肝细胞癌、卵巢癌、卵巢上皮癌或输卵管癌；乳头状浆液性囊腺癌(papillary serous cystadenocarcinoma)或子宫乳头状浆液性癌瘤(uterine papillary serous carcinoma；UPSC)；前列腺癌；睾丸癌；胆囊癌；肝胆管癌(hepatocholangiocarcinoma)；软组织和骨滑膜肉瘤；横纹肌肉瘤；骨肉瘤；软骨肉瘤；尤文氏肉瘤；间变性甲状腺癌；肾上腺皮质腺瘤；胰腺癌；胰管癌或胰脏腺癌；胃肠道/胃(GIST)癌；淋巴瘤；头颈部鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma of the head and neck；SCCHN)；唾液腺癌；神经胶质瘤或脑癌；神经纤维瘤-1相关的恶性周围神经鞘肿瘤(malignant peripheral nerve sheath tumor；MPNST)；瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症；或神经管母细胞瘤。

[0632] 在一些实施例中，癌症是选自肝细胞癌(HCC)、肝母细胞瘤、结肠癌、直肠癌、卵巢癌、卵巢上皮癌、输卵管癌、乳头状浆液性囊腺癌、子宫乳头状浆液性癌瘤(UPSC)、肝胆管癌、软组织和骨滑膜肉瘤、横纹肌肉瘤、骨肉瘤、间变性甲状腺癌、肾上腺皮质腺瘤、胰腺癌、胰管癌、胰脏腺癌、神经胶质瘤、神经纤维瘤-1相关的恶性周围神经鞘肿瘤(MPNST)、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症或神经管母细胞瘤。

[0633] 在一些实施例中，癌症是实体肿瘤，诸如肉瘤、癌瘤或淋巴瘤。实体肿瘤一般包含异常组织肿块，其通常不包括囊肿或液体区域。在一些实施例中，癌症是选自肾细胞癌或肾癌；肝细胞癌(HCC)或肝母细胞瘤或肝癌；黑素瘤；乳癌；结肠直肠癌瘤或结肠直肠癌；结肠癌；直肠癌；肛门癌；肺癌，诸如非小细胞肺癌(NSCLC)或小细胞肺癌(SCLC)；卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢癌瘤或输卵管癌；乳头状浆液性囊腺癌或子宫乳头状浆液性癌瘤(UPSC)；前列腺癌；睾丸癌；胆囊癌；肝胆管癌；软组织和骨滑膜肉瘤；横纹肌肉瘤；骨肉瘤；软骨肉瘤；尤文氏肉瘤；间变性甲状腺癌；肾上腺皮质癌；胰腺癌；胰管癌或胰脏腺癌；胃肠道/胃(GIST)癌；淋巴瘤；头颈部鳞状细胞癌(SCCHN)；唾液腺癌；神经胶质瘤或脑癌；神经纤维瘤-1相关的恶性周围神经鞘肿瘤(MPNST)；瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症；或神经管母细胞瘤。

[0634] 在一些实施例中，癌症是选自肾细胞癌、肝细胞癌(HCC)、肝母细胞瘤、结肠直肠癌瘤、结肠直肠癌、结肠癌、直肠癌、肛门癌、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢癌瘤、输卵管癌、乳头状浆液性囊腺癌、子宫乳头状浆液性癌瘤(UPSC)、肝胆管癌、软组织和骨滑膜肉瘤、横纹肌肉瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、间变性甲状腺癌、肾上腺皮质癌、胰腺癌、胰管癌、胰脏腺癌、神经胶质瘤、脑癌、神经纤维瘤-1相关的恶性周围神经鞘肿瘤(MPNST)、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症或神经管母细胞瘤。

[0635] 在一些实施例中，癌症是选自肝细胞癌(HCC)、肝母细胞瘤、结肠癌、直肠癌、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢癌瘤、输卵管癌、乳头状浆液性囊腺癌、子宫乳头状浆液性癌瘤(UPSC)、肝胆管癌、软组织和骨滑膜肉瘤、横纹肌肉瘤、骨肉瘤、间变性甲状腺癌、肾上腺皮质腺瘤、胰腺癌、胰管癌、胰脏腺癌、神经胶质瘤、神经纤维瘤-1相关的恶性周围神经鞘肿瘤(MPNST)、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症或神经管母细胞瘤。

[0636] 在一些实施例中，癌症是肝细胞癌(HCC)。在一些实施例中，癌症是肝母细胞瘤。在一些实施例中，癌症是结肠癌。在一些实施例中，癌症是直肠癌。在一些实施例中，癌症是卵巢癌或卵巢癌瘤。在一些实施例中，癌症是卵巢上皮癌。在一些实施例中，癌症是输卵管癌。在一些实施例中，癌症是乳头状浆液性囊腺癌。在一些实施例中，癌症是子宫乳头状浆液性

癌瘤(UPSC)。在一些实施例中,癌症是肝胆管癌。在一些实施例中,癌症是软组织和骨滑膜肉瘤。在一些实施例中,癌症是横纹肌肉瘤。在一些实施例中,癌症是骨肉瘤。在一些实施例中,癌症是间变性甲状腺癌。在一些实施例中,癌症是肾上腺皮质癌。在一些实施例中,癌症是胰腺癌或胰管癌。在一些实施例中,癌症是胰脏腺癌。在一些实施例中,癌症是神经胶质瘤。在一些实施例中,癌症是恶性周围神经鞘肿瘤(MPNST)。在一些实施例中,癌症是神经纤维瘤-1相关的MPNST。在一些实施例中,癌症是瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症。在一些实施例中,癌症是神经管母细胞瘤。

[0637] 在一些实施例中,癌症是病毒相关癌症,包括人类免疫缺陷病毒(HIV)相关实体肿瘤、人类乳头状瘤病毒(HPV)-16阳性不可治愈实体肿瘤和成人T细胞白血病,所述成人T细胞白血病是由I型人类T细胞白血病病毒(HTLV-I)引起且是以白血病细胞中HTLV-I的纯系整合为特征的CD4+ T细胞白血病的高度侵袭性形式(参见https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02631746);以及胃癌、鼻咽癌、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、头颈部鳞状细胞癌和梅克尔氏细胞癌(Merkel cell carcinoma)中的病毒相关肿瘤。(参见https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02488759;还参见https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0240886;https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02426892)

[0638] 在一些实施例中,癌症是黑素瘤癌。在一些实施例中,癌症是乳癌。在一些实施例中,癌症是肺癌。在一些实施例中,癌症是小细胞肺癌(SCLC)。在一些实施例中,癌症是非小细胞肺癌(NSCLC)。

[0639] 根据本发明的方法,所述化合物和组合物可以使用有效治疗癌症或肿瘤或减轻其严重程度的任何量和任何给予途径给予。所需确切量取决于对象的物种、年龄和一般状况、疾病或病况的严重程度、具体药剂、其给予模式等,随不同对象而变化。本发明化合物优选配制成单位剂型以便利给予和剂量均一性。如本文所使用,表述“单位剂型”是指适用于待治疗患者的药剂的物理离散单元。然而,应理解,本发明的化合物和组合物的每日总用量是由主治医师在合理医学判断范围内决定。任何具体患者或生物体的具体有效剂量取决于多种因素,包括所治疗的病症和所述病症的严重程度;所用具体化合物的活性;所用具体组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;所用具体化合物的给予时间、给予途径和排泄速率;治疗持续时间;与所用具体化合物组合或同时使用的药物,和医学领域中众所周知的类似因素。如本文所使用,术语“患者”或“对象”意指动物,优选是哺乳动物,且最优选是人类。

[0640] 本发明的医药学上可接受的组合物可取决于所治疗的疾病或病症的严重程度而经口、经直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉剂、软膏或滴剂)、经颊、以经口或鼻喷雾形式等给予人类和其它动物。在某些实施例中,本发明化合物可以每天每千克对象体重约0.01mg至约50mg且优选约1mg至约25mg的剂量水准,一天一或多次经口或肠胃外给予,以获得所需治疗作用。

[0641] 供经口给予的液体剂型包括(但不限于)医药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除活性化合物以外,液体剂型可以含有所属领域中常用的惰性稀释剂,诸如水或其它溶剂;增溶剂和乳化剂,诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(具体来说,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽

油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯;和其混合物。除惰性稀释剂以外,经口组合物还可以包括佐剂,诸如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0642] 可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性悬浮液可根据已知技术,使用适合分散剂或润湿剂和悬浮剂配制。无菌可注射制剂也可以是于无毒性肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液,例如于1,3-丁二醇中的溶液。所用可接受的媒剂和溶剂中有水、林格氏溶液、U.S.P和等渗氯化钠溶液。此外,无菌不挥发油常规地用作溶剂或悬浮介质。出于此目的,可以采用包括合成单酸甘油酯或二酸甘油酯在内的任何温和的不挥发油。另外,在制备可注射剂时使用脂肪酸,诸如油酸。

[0643] 可注射配制物可例如通过经细菌截留过滤器过滤或在无菌固体组合物形式下通过并入灭菌剂来灭菌,所述无菌固体组合物可以在使用前溶解或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中。

[0644] 为延长本发明化合物的作用,通常需要减缓来自皮下或肌肉内注射的化合物的吸收。这可以通过使用具有弱水溶性的结晶或非晶形材料的液体悬浮液来实现。化合物的吸收速率则取决于其溶解速率,溶解速率又可能取决于晶体尺寸和结晶形式。或者,通过将化合物溶解或悬浮于油媒剂中来实现肠胃外给予的化合物形式的延迟吸收。通过在可生物降解聚合物,诸如聚丙交酯-聚乙交酯中形成化合物的微胶囊基质来制备可注射积存形式。取决于化合物与聚合物的比率和所用具体聚合物的性质,可以控制化合物的释放速率。其它可生物降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。可注射积存配制物也通过将化合物包覆于与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备。

[0645] 供直肠或阴道给予的组合物优选是栓剂,其可以通过将本发明化合物与适合非刺激性赋形剂或载剂,诸如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合来制备,所述赋形剂或载剂在环境温度下是固体,但在体温下是液体且因此在直肠或阴道腔中融化并释放活性化合物。

[0646] 供经口给予的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这类固体剂型中,活性化合物是与至少一种惰性、医药学上可接受的赋形剂或载剂,诸如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或以下混合:a)填充剂或增量剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸;b)粘合剂,诸如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;c)保湿剂,诸如甘油;d)崩解剂,诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;e)溶解阻滞剂,诸如石蜡;f)吸收加速剂,诸如季铵化物;g)润湿剂,诸如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;h)吸收剂,诸如高岭土和膨润土;和i)润滑剂,诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠,和其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以包含缓冲剂。

[0647] 在使用诸如乳糖或奶糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等赋形剂的软填充和硬填充明胶胶囊中,还可以使用类似类型的固体组合物作为填充剂。固体剂型片剂、糖衣药丸、胶囊、丸剂和颗粒剂可制备成具有包衣和外壳,诸如肠溶包衣和医药配制领域中众所周知的其它包衣。其可任选地含有乳浊剂,且还可以具有仅在或优先在肠道某一部分中任选地以延迟方式释放活性成分的组成。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物质和蜡。在使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂的软填充和硬填充明胶胶囊中,还可以使用类似类型的固体组合物作为填充剂。

[0648] 活性化合物也可以与一或多种如上文所述的赋形剂一起以微囊封形式存在。固体剂型片剂、糖衣药丸、胶囊、丸剂和颗粒剂可制备成具有包衣和外壳，诸如肠溶包衣、控制释放包衣和医药配制领域中众所周知的其它包衣。在这类固体剂型中，可将活性化合物与至少一种惰性稀释剂，诸如蔗糖、乳糖或淀粉混合。如在正常实践中，这类剂型还可以包含除惰性稀释剂外的额外物质，例如压片润滑剂和其它压片助剂，诸如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，剂型还可以包含缓冲剂。其可任选地含有乳浊剂，且还可以具有仅在或优先在肠道某一部分中任选地以延迟方式释放活性成分的组成。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物质和蜡。

[0649] 供局部或经皮给予本发明化合物的剂型包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶剂、散剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴片。活性组分是在无菌条件下与医药学上可接受的载剂和可能需要的任何所需防腐剂或缓冲剂混合。预期眼用配制物、滴耳剂和滴眼剂也在本发明的范围内。另外，本发明涵盖使用经皮贴片，其具有向身体提供化合物的受控递送的附加优势。可以通过将化合物溶解或分配于适当介质中制备这类剂型。还可以使用吸收增强剂来增加穿过皮肤的化合物的通量。速率可以通过提供速率控制膜或通过将化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制。

[0650] 与一或多种其它治疗剂的共给予

[0651] 取决于待治疗的具体病况或疾病，通常给予以治疗所述病况的其它治疗剂也可以存在于本发明的组合物中。如本文所使用，通常给予以治疗具体疾病或病况的额外治疗剂被称为“适于所治疗的疾病或病况”。

[0652] 在一些实施例中，本发明提供一种治疗所公开疾病或病况的方法，其包含向有需要的患者给予有效量的本文所公开的化合物或其医药学上可接受的盐且同时或依序共给予有效量的一或多种额外治疗剂，诸如本文所描述的治疗剂。在一些实施例中，所述方法包括共给予一种额外治疗剂。在一些实施例中，所述方法包括共给予两种额外治疗剂。在一些实施例中，所公开的化合物与一或多种额外治疗剂的组合协同作用。

[0653] 本发明化合物也可以与已知治疗方法，例如给予激素或放射组合使用。在某些实施例中，所提供的化合物用作放射增敏剂，尤其是用于治疗对于放射线疗法展现不良敏感性的肿瘤。

[0654] 本发明化合物可以单独或与一或多种其它治疗化合物组合给予，可能的组合疗法采用固定组合、或交错或彼此独立地提供本发明化合物和一或多种其它治疗化合物的给予，或组合给予固定组合和一或多种其它治疗化合物的形式。替代地或另外，本发明化合物尤其可以与化学疗法、放射线疗法、免疫疗法、光照疗法、手术干预或其组合的组合给予用于肿瘤疗法。长期疗法同样是可能的，如在其它治疗策略的情形下的佐剂疗法，如上文所描述。其它可能的治疗是在肿瘤消退后维持患者状态的疗法，或甚至是化学预防疗法，例如用于有风险的患者。

[0655] 一或多种其它治疗剂可以与本发明的化合物或组合物分开给予，作为多剂量方案的一部分。或者，一或多种其它治疗剂作为单一剂型的一部分，与本发明化合物一起混合于单一组合物中。若以多剂量方案给予，则一或多种其它治疗剂和本发明的化合物或组合物可同时、依序或彼此在一定时间段内，例如彼此在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、18、20、21、22、23或24小时内给予。在一些实施例中，一或多种其它治疗剂和

本发明的化合物或组合物是在相隔超过24小时内以多剂量方案给予。

[0656] 如本文所使用,术语“组合(combination/combined)”和相关术语是指同时或依次给予根据本发明的治疗剂。举例来说,本发明化合物可以与一或多种其它治疗剂同时或依序以独立单位剂型或一起以单一单位剂型给予。因此,本发明提供一种单一单位剂型,其包含本发明化合物、一或多种其它治疗剂和医药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂。

[0657] 可以与载剂材料组合以产生单一剂型的本发明化合物和一或多种其它治疗剂(在包含如上文所描述的额外治疗剂的组合物中)的量将取决于所治疗的宿主和具体给予模式而变化。优选地,应配制本发明的组合物以使得可给予剂量在每天每千克体重0.01-100mg之间的本发明化合物。

[0658] 在包含一或多种其它治疗剂的所述组合物中,所述一或多种其它治疗剂和本发明化合物可协同作用。因此,这类组合物中一或多种其它治疗剂的量可低于仅利用所述治疗剂的单药疗法中所需的量。在这类组合物中,可给予剂量在每天每千克体重0.01-1,000μg之间的所述一或多种其它治疗剂。

[0659] 本发明的组合物中存在的一或多种其它治疗剂的量可不超过包含所述治疗剂作为唯一活性剂的组合物中通常将给予的量。优选地,本发明所公开的组合物中一或多种其它治疗剂的量将在包含所述药剂作为唯一治疗活性剂的组合物中通常存在的量的约50%至100%范围内。在一些实施例中,一或多种其它治疗剂的给予剂量是通常给予所述药剂的量的约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。如本文所使用,短语“通常给予”意谓根据FDA标签插页给药的FDA批准的治疗剂的批准量。

[0660] 本发明化合物或其医药组合物还可以并入用于包覆植入式医疗装置的组合物中,所述植入式医疗装置诸如假体、人工瓣膜、血管移植物、支架和导管。血管支架例如已用于克服再狭窄(损伤后血管壁再变窄)。然而,使用支架或其它植入式装置的患者具有凝块形成或血小板活化的风险。可以通过用包含激酶抑制剂的医药学上可接受的组合物预包覆所述装置来预防或减轻这些有害作用。用本发明化合物包覆的植入式装置是本发明的另一实施例。

[0661] 例示性其它治疗剂

[0662] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂。在一些实施例中,PARP抑制剂选自奥拉帕尼(olaparib)(LYNPARZA®,AstraZeneca);芦卡帕尼(rucaparib)(RUBRACA®,Clovis Oncology);尼拉帕尼(niraparib)(ZEJULA®,Tesaro);拉唑帕尼(talazoparib)(MDV3800/BMN 673/LT00673,Medivation/Pfizer/Biomarin);维利帕尼(veliparib)(ABT-888,AbbVie);以及BGB-290(BeiGene,Inc.)。

[0663] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂。在一些实施例中,HDAC抑制剂选自伏立诺他(vorinostat)(ZOLINZA®,Merck);罗米地辛(romidepsin)(ISTODAX®,Celgene);帕比司他(panobinostat)(FARYDAK®,Novartis);贝林司他(belinostat)(BELEODAQ® ,Spectrum Pharmaceuticals);恩替司他(entinostat)(SNDX-275,Syndax Pharmaceuticals)(NCT00866333);以及西达本胺(chidamide)(EPIDAZA®,HBI-8000,Chipscreen Biosciences,China)。

[0664] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是CDK抑制剂,诸如CDK4/CDK6抑制剂。在一

些实施例中,CDK 4/6抑制剂选自帕柏西利(palbociclib)(IBRANCE®,Pfizer);利波西利(ribociclib)(KISQALI®,Novartis);阿贝西利(abemaciclib)(Ly2835219,Eli Lilly);以及曲拉西利(trilaciclib)(G1T28,G1 Therapeutics)。

[0665] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)抑制剂。在一些实施例中,PI3K抑制剂选自艾代拉里斯(idelalisib)(ZYDELIG®,Gilead)、艾培昔布(alpelisib)(BYL719,Novartis)、泰尼昔布(taselisib)(GDC-0032,Genentech/Roche)、匹替昔布(pictilisib)(GDC-0941,Genentech/Roche)、考班昔布(copanlisib)(BAY806946,Bayer)、杜维昔布(duvelisib)(先前称为IPI-145,Infinity Pharmaceuticals)、PQR309(Piqur Therapeutics,Switzerland)以及TGR1202(先前称为RP5230,TG Therapeutics)。

[0666] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是铂类治疗剂,又称为铂类化合物(platins)。铂类化合物引起DNA交联,由此使其主要抑制快速繁殖细胞(诸如癌细胞)中的DNA修复和/或DNA合成。

[0667] 在一些实施例中,铂类治疗剂选自顺铂(cisplatin)(PLATINOL®,Bristol-Myers Squibb);卡铂(carboplatin)(PARAPLATIN®,Bristol-Myers Squibb;又Teva;Pfizer);奥沙利铂(oxaliplatin)(ELOXITIN®Sanofi-Aventis);奈达铂(nedaplatin)(AQUPLA®,Shionogi);吡铂(picoplatin)(Poniard Pharmaceuticals);以及赛特铂(satraplatin)(JM-216,Agennix)。

[0668] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是紫杉烷(taxane)化合物,其引起微管的破坏,这是细胞分裂所必需的。在一些实施例中,紫杉烷化合物选自太平洋紫杉醇(paclitaxel)(TAXOL®,Bristol-Myers Squibb)、多西他赛(docetaxel)(TAXOTERE®,Sanofi-Aventis;DOCEFREZ®,Sun Pharmaceutical)、白蛋白结合的太平洋紫杉醇(ABRAXANE®;Abraxis/Celgene)、卡巴他赛(cabazitaxel)(JEVTANA®,Sanofi-Aventis)和SID530(SK Chemicals,Co.)(NCT00931008)。

[0669] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是核苷抑制剂,或干扰正常DNA合成、蛋白质合成、细胞复制或以其它方式抑制快速增殖的细胞的治疗剂。

[0670] 在一些实施例中,核苷抑制剂选自曲贝替定(trabectedin)(胍烷基化剂;YONDELIS®,Janssen Oncology);甲氮芥(mechlorethamine)(烷基化剂;VALCHLOR®,Aktelion Pharmaceuticals);长春新碱(vincristine)(ONCOVIN®,Eli Lilly;VINCASAR®,Teva Pharmaceuticals;MARQIBO®,Talon Therapeutics);替莫唑胺(temozolomide)(烷基化剂5-(3-甲基三氮烯-1-基)-咪唑-4-甲酰胺(MTIC)的前药;TEMODAR®,Merck);阿糖胞苷注射剂(ara-C,抗代谢胞嘧啶核苷类似物;Pfizer);洛莫司汀(lomustine)(烷基化剂,CEENU®,Bristol-Myers Squibb;GLEOSTINE®,NextSource Biotechnology);阿扎胞苷(azacitidine)(胞苷的嘧啶核苷类似物;VIDAZA®,Celgene);高三尖杉酯碱(omacetaxine mepesuccinate)(三尖杉碱酯)(蛋白质合成抑制剂,SYNRIBO®;Teva Pharmaceuticals);天冬酰胺酶菊伊文氏杆菌(Erwinia chrysanthemi)(用于耗尽天冬酰胺的酶,ELSPAR®,Lundbeck;ERWINAZE®,EUSA

Pharma)；甲磺酸艾瑞布林(eribulin mesylate)(微管抑制剂，基于微管蛋白的抗有丝分裂剂，HALAVEN®，Eisai)；卡巴他赛(cabazitaxel)(微管抑制剂，基于微管蛋白的抗有丝分裂剂，JEVTANA®，Sanofi-Aventis)；卡培他滨(capacetrine)(胸苷酸合成酶抑制剂，XELODA® ，Genentech)；苯达莫司汀(bendamustine)(双功能甲氮芥衍生物，被认为形成股间DNA交联，TREANDA®，Cephalon/Teva)；伊沙匹隆(ixabepilone)(埃坡霉素B(epothilone B)的半合成类似物，微管抑制剂，基于微管蛋白的抗有丝分裂剂，IXEMPRA®，Bristol-Myers Squibb)；奈拉滨(nelarabine)(脱氧鸟苷类似物的前药，核苷代谢抑制剂，ARRANON®，Novartis)；氯法拉滨(clorafabine)(核糖核苷酸还原酶抑制剂的前药，脱氧胞苷的竞争性抑制剂，CLOLAR®，Sanofi-Aventis)；以及曲氟尿苷(trifluridine)和替吡嘧啶(tipiracil)(基于胸苷的核苷类似物和胸苷磷酸化酶抑制剂，LONSURF®，Taiho Oncology)。

[0671] 在一些实施例中，一或多种其它治疗剂是激酶抑制剂或VEGF-R拮抗剂。可以用于本发明的被批准的VEGF抑制剂和激酶抑制剂包括：贝伐单抗(bevacizumab)(AVASTIN®，Genentech/Roche)，即一种抗VEGF单克隆抗体；雷莫芦单抗(ramucirumab)(CYRAMZA®，Eli Lilly)，即一种抗VEGFR-2抗体；和ziv-阿柏西普(ziv-aflibercept)，又称为VEGF捕集剂(Zaltrap®；Regeneron/Sanofi)。VEGFR抑制剂，诸如瑞戈非尼(regorafenib)(STIVARGA®，Bayer)；凡德他尼(vandetanib)(CAPRELSA®，AstraZeneca)；阿西替尼(axitinib)(INLYTA® ，Pfizer)；以及乐伐替尼(lenvatinib)(LENVIMA®，Eisai)；Raf抑制剂，诸如索拉非尼(sorafenib)(NEXAVAR®，Bayer AG and Onyx)；达拉非尼(dabrafenib)(TAFINLAR®，Novartis)；和维罗非尼(vemurafenib)(ZELBORAF® ，Genentech/Roche)；MEK抑制剂，诸如卡比替尼(cobimetanib)(COTELLIC®，Exelexis/Genentech/Roche)；曲美替尼(trametinib)(MEKINIST®，Novartis)；Bcr-Abl酪氨酸激酶抑制剂，诸如伊马替尼(imatinib)(GLEEVEC®，Novartis)；尼罗替尼(nilotinib)(TASIGNA® ，Novartis)；达沙替尼(dasatinib)(SPRYCEL® ，BristolMyersSquibb)；伯舒替尼(bosutinib)(BOSULIF®，Pfizer)；和普纳替尼(ponatinib)(INCLUSIG®，Ariad Pharmaceuticals)；Her2和EGFR抑制剂，诸如吉非替尼(gefitinib)(IRESSA®，AstraZeneca)；埃罗替尼(erlotinib)(TARCEEVA®，Genentech/Roche/Astellas)；拉帕替尼(lapatinib)(TYKERB®，Novartis)；阿法替尼(afatinib)(GILOTRIF®，Boehringer Ingelheim)；奥希替尼(osimertinib)(靶向活化的EGFR，TAGRISSO®，AstraZeneca)；和布加替尼(brigatinib)(ALUNBRIG®，Ariad Pharmaceuticals)；c-Met和VEGFR2抑制剂，诸如卡博替尼(cabozanitib)(COMETRIQ®，Exelexis)；以及多重激酶抑制剂，诸如舒尼替尼(sunitinib)(SUTENT®，Pfizer)；帕唑帕尼(pazopanib)(VOTRIENT®，Novartis)；ALK抑制剂，诸如克卓替尼(crizotinib)(XALKORI® ，Pfizer)；色瑞替尼(ceritinib)(ZYKADIA®，Novartis)；和艾乐替尼(alectinib)(ALECENZa®，Genentech/Roche)；布鲁顿氏酪氨酸激酶抑制剂(Bruton's tyrosine

kinase inhibitor)，诸如依鲁替尼(ibrutinib)(IMBRUVICA®，Pharmacyclics/Janssen)；以及Flt3受体抑制剂，诸如米哚妥林(midostaurin)(RYDAPT®，Novartis)。

[0672] 正在开发且可以用于本发明中的其它激酶抑制剂和VEGF-R拮抗剂包括替沃扎尼(tivozanib)(Aveo Pharmaecuticals)；瓦拉他尼(vatalanib)(Bayer/Novartis)；德立替尼(lucitanib)(Clovis Oncology)；多韦替尼(dovitinib)(TKI258，Novartis)；西奥罗尼(Chiauanib)(Chipscreen Biosciences)；CEP-11981(Cephalon)；立尼法尼(linifanib)(Abbott Laboratories)；来那替尼(neratinib)(HKI-272，Puma Biotechnology)；拉多替尼(radotinib)(SUPECT®，IY5511，Il-Yang Pharmaceuticals，S.Korea)；卢佐替尼(ruxolitinib)(JAKAFI®，Incyte Corporation)；PTC299(PTC Therapeutics)；CP-547，632(Pfizer)；弗雷替尼(foretinib)(Exelexis，GlaxoSmithKline)；喹杂替尼(quizartinib)(Daiichi Sankyo)和莫替沙尼(motesanib)(Amgen/Takeda)。

[0673] 在一些实施例中，一或多种其它治疗剂是mTOR抑制剂，其抑制细胞增殖、血管生成和葡萄糖吸收。在一些实施例中，mTOR抑制剂是依维莫司(everolimus)(AFINITOR®，Novartis)；坦罗莫司(temsirolimus)(TORISEL® ，Pfizer)；以及西罗莫司(sirolimus)(RAPAMUNE®，Pfizer)。

[0674] 在一些实施例中，一或多种其它治疗剂是蛋白酶体抑制剂。可以用于本发明中的被批准的蛋白酶体抑制剂包括硼替佐米(bortezomib)(VELCADE®，Takeda)；卡非佐米(carfilzomib)(KYPROLIS®，Amgen)；和依萨佐米(ixazomib)(NINLARO®，Takeda)。

[0675] 在一些实施例中，一或多种其它治疗剂是生长因子拮抗剂，诸如血小板源性生长因子(PDGF)或表皮生长因子(EGF)或其受体(EGFR)的拮抗剂。可以用于本发明中的被批准的PDGF拮抗剂包括奥拉单抗(olaratumab)(LARTRUVO®；Eli Lilly)。可以用于本发明中的被批准的EGFR拮抗剂包括西妥昔单抗(cetuximab)(ERBITUX®，Eli Lilly)；莱西单抗(necitumumab)(PORTRAZZA®，Eli Lilly)；帕尼单抗(panitumumab)(VECTIBIX®，Amgen)；和奥希替尼(靶向活化的EGFR，TAGRISSO®，AstraZeneca)。

[0676] 在一些实施例中，一或多种其它治疗剂是芳香酶抑制剂。在一些实施例中，芳香酶抑制剂选自依西美坦(exemestane)(AROMASIN® ，Pfizer)；阿那曲唑(anastazole)(ARIMIDEX®，AstraZeneca)和来曲唑(letrozole)(FEMARA®，Novartis)。

[0677] 在一些实施例中，一或多种其它治疗剂是刺猬途径的拮抗剂。可以用于本发明中的被批准的刺猬途径抑制剂包括索尼得吉(sonidegib)(ODOMZO®，Sun Pharmaceuticals)；和维莫德吉(vismodegib)(ERIVEDGE®，Genentech)，两者均用于治疗基底细胞癌。

[0678] 在一些实施例中，一或多种其它治疗剂是叶酸抑制剂。可以用于本发明中的被批准的叶酸抑制剂包括培美曲塞(pemetrexed)(ALIMTA®，Eli Lilly)。

[0679] 在一些实施例中，一或多种其它治疗剂是CC趋化因子受体4(CCR4)抑制剂。可以用于本发明中的正在研究的CCR4抑制剂包括莫格利珠单抗(mogamulizumab)(POTELIGEO®，Kyowa Hakko Kirin，Japan)。

[0680] 在一些实施例中，一或多种其它治疗剂是异柠檬酸去氢酶(IDH)抑制剂。可以用于

本发明中的正在研究的IDH抑制剂包括AG120(Celgene;NCT02677922);AG221(Celgene,NCT02677922;NCT02577406);BAY1436032(Bayer,NCT02746081);IDH305(Novartis,NCT02987010)。

[0681] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是精氨酸酶抑制剂。可以用于本发明中的正在研究的精氨酸酶抑制剂包括AEB1102(聚乙二醇化重组精氨酸酶,Aeglea Biotherapeutics),其正在针对急性骨髓性白血病和骨髓发育不良综合征(NCT02732184)和实体肿瘤(NCT02561234)的1期临床试验中进行研究;和CB-1158(Calithera Biosciences)。

[0682] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是谷氨酸酶抑制剂。可以用于本发明中的正在研究的谷氨酸酶抑制剂包括CB-839(Calithera Biosciences)。

[0683] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是结合于肿瘤抗原,即在肿瘤细胞的细胞表面上表达的蛋白质的抗体。可以用于本发明中的结合于肿瘤抗原的被批准抗体包括利妥昔单抗(rituximab)(RITUXAN®,Genentech/BiogenIdec);奥伐木单抗(ofatumumab)(抗CD20,ARZERRA®,GlaxoSmithKline);奥比珠单抗(obinutuzumab)(抗CD20,GAZYVA®,Genentech);替伊莫单抗(ibritumomab)(抗CD20和钇-90,ZEVALIN®,Spectrum Pharmaceuticals);达雷木单抗(daratumumab)(抗CD38,DARZALEX®,Janssen Biotech);达妥昔单抗(dinutuximab)(抗糖脂GD2,UNITUXIN®,United Therapeutics);曲妥珠单抗(trastuzumab)(抗HER2,HERCEPTIN®,Genentech);曲妥珠单抗-美坦新结合物(ado-trastuzumab emtansine)(抗HER2,与美坦新融合,KADCYLA®,Genentech);和帕妥珠单抗(pertuzumab)(抗HER2,PERJETA®,Genentech);以及本妥昔单抗(brentuximab)-维多汀结合物(brentuximab vedotin)(抗CD30药物结合物,ADCETRIS®,Seattle Genetics)。

[0684] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是拓朴异构酶抑制剂。可以用于本发明中的被批准的拓朴异构酶抑制剂包括伊立替康(irinotecan)(ONIVYDE®,Merrimack Pharmaceuticals);拓朴替康(topotecan)(HYCAMTIN®,GlaxoSmithKline)。可以用于本发明中的正在研究的拓朴异构酶抑制剂包括匹蒽醌(pixantrone)(PIXUVRI®,CTI Biopharma)。

[0685] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是抗细胞凋亡蛋白,诸如BCL-2的抑制剂。可以用于本发明中的被批准的抗细胞凋亡剂包括维奈托克(venetoclax)(VENCLEXTA®,AbbVie/Genentech)和布林莫单抗(blinatumomab)(BLINCYTO®,安进公司(Amgen))。已经历临床测试且可以用于本发明中的靶向细胞凋亡蛋白的其它治疗剂包括纳维托克(navitoclax)(ABT-263,雅培公司(Abbott)),即一种BCL-2抑制剂(NCT02079740)。

[0686] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是雄激素受体抑制剂。可以用于本发明中的被批准的雄激素受体抑制剂包括恩杂鲁胺(enzalutamide)(XTANDI®,安斯泰来公司(Astellas)/麦迪韦逊医疗公司(Medivation));被批准的雄激素合成抑制剂包括阿比特龙(abiraterone)(ZYTIGA®,Centocor/Ortho);被批准的促性腺激素释放激素(GnRH)受体

拮抗剂(地加瑞克(degaralix),FIRMAGON®,辉凌制药(Ferring Pharmaceuticals))。

[0687] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是选择性雌激素受体调节剂(SERM),其干扰雌激素的合成或活性。可以用于本发明中的被批准的SERM包括雷诺昔芬(raloxifene)(EVISTA®,礼来公司(Eli Lilly))。

[0688] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是骨骼再吸收抑制剂。被批准的抑制骨胳再吸收的治疗剂是德诺单抗(Denosumab)(XGEVA®,安进公司),即一种结合于RANKL、防止结合于在蚀骨细胞、其前驱体和蚀骨细胞样巨细胞的表面上发现的其受体RANK的抗体,其介导具有骨转移的实体肿瘤中的骨胳病理学。其它批准的抑制骨胳再吸收的治疗剂包括双膦酸盐,诸如唑来膦酸(zoledronic acid)(ZOMETA®,诺华公司(Novartis))。

[0689] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是两种初代p53抑制蛋白MDMX和MDM2之间的相互作用的抑制剂。可以用于本发明中的正在研究的p53抑制蛋白抑制剂包括ALRN-6924(Aileron),即一种等效地结合于MDMX和MDM2并破坏MDMX和MDM2与p53的相互作用的装订肽(stapled peptide)。ALRN-6924当前正在针对AML、晚期骨髓发育不良综合征(MDS)和周边T细胞淋巴瘤(PTCL)(NCT02909972;NCT02264613)的治疗的临床试验中进行评估。

[0690] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是转型生长因子-β(TGF-β或TGFβ)的抑制剂。可以用于本发明中的正在研究的TGF-β蛋白质抑制剂包括NIS793(Novartis),即一种在临床中针对包括乳癌、肺癌、肝细胞癌、结肠直肠癌、胰腺癌、前列腺癌和肾癌在内的各种癌症(NCT 02947165)的治疗进行测试的抗TGF-β抗体。在一些实施例中,TGF-β蛋白质抑制剂是福莱索单抗(fresolimumab)(GC1008;赛诺菲健赞(Sanofi-Genzyme)),其正针对黑素瘤(NCT00923169)、肾细胞癌(NCT00356460)和非小细胞肺癌(NCT02581787)进行研究。另外,在一些实施例中,额外治疗剂是TGF-β捕集剂,诸如描述于康纳利(Connolly)等人(2012)“国际生物科学杂志(Int'l J.Biological Sciences)”8:964-978中所述的TGF-β捕集剂。当前在针对治疗实体肿瘤进行的临床试验中的一种治疗性化合物是M7824(Merck KgaA-先前为MSB0011459X),其是一种双特异性抗PD-L1/TGFβ捕集化合物(NCT02699515);以及(NCT02517398)。M7824包含针对与人类TGF-β受体II细胞外域融合的PD-L1的完全人类IgG1抗体,其用作TGFβ“捕集剂”。

[0691] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂选自格雷巴土木单抗维多汀(glembatumumab vedotin)-单甲基奥瑞他汀E(monomethyl auristatin E,MMAE)(Celldex),即一种连接到细胞毒性MMAE的抗糖蛋白NMB(gpNMB)抗体(CR011)。gpNMB是由与癌症细胞的转移能力相关的多种肿瘤类型过度表达的蛋白质。

[0692] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是抗增殖化合物。这类抗增殖化合物包括(但不限于):芳香酶抑制剂;抗雌激素;拓朴异构酶I抑制剂;拓朴异构酶II抑制剂;微管活性化合物;烷基化化合物;组蛋白脱乙酰基酶抑制剂;诱导细胞分化过程的化合物;环加氧酶抑制剂;MMP抑制剂;mTOR抑制剂;抗赘生性抗代谢物;铂类化合物;靶向/降低蛋白质或脂质激酶活性的化合物和其它抗血管生成化合物;靶向蛋白质或脂质磷酸酶、降低或抑制其活性的化合物;戈那瑞林促效剂(gonadorelin agonist);抗雄激素;甲硫氨酸氨基肽酶抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;双膦酸盐;生物反应调节剂;抗增殖性抗体;肝素酶抑制剂;Ras致癌同功异型物的抑制剂;端粒酶抑制剂;蛋白酶体抑制剂;用于治疗血液科恶性疾病

的化合物;靶向Flt-3、降低或抑制其活性的化合物;Hsp90抑制剂,诸如来自Conforma Therapeutics的17-AAG(17-烯丙基氨基格尔德霉素,NSC330507)、17-DMAG(17-二甲基氨基乙基氨基-17-去甲氧基-格尔德霉素,NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010;替莫唑胺(TEMODAL®);驱动蛋白纺锤体蛋白抑制剂,诸如来自GlaxoSmithKline的SB715992或SB743921,或来自CombinatoRx的喷他脒(pentamidine)/氯丙嗪;MEK抑制剂,诸如来自Array BioPharma的ARRY142886、来自AstraZeneca的AZd_6244、来自Pfizer的PD181461、和甲酰四氢叶酸(leucovorin)。

[0693] 如本文所使用,术语"芳香酶抑制剂"是指一种抑制雌激素产生,例如抑制受质雄烯二酮和睾固酮分别转化为雌酮和雌二醇的化合物。所述术语包括(但不限于)类固醇类,尤其是阿他美坦(atamestane)、依西美坦和福美司坦(formestane);且特别是非类固醇,尤其是胺鲁米特(aminoglutethimide)、罗太米特(roglethimide)、吡鲁米特(pyridoglutethimide)、曲洛司坦(trilostane)、睾内酯(testolactone)、酮康唑(ketokonazole)、伏罗唑(vorozole)、法屈唑(fadrozole)、阿那曲唑和来曲唑。依西美坦是以商品名AROMASIN™销售。福美司坦是以商品名LENTARON™销售。法屈唑是以商品名AFEMA™销售。阿那曲唑是以商品名ARIMIDEX™销售。来曲唑是以商品名FEMARA™或FEMAr™销售。胺鲁米特是以商品名ORIMETEN™销售。包含作为芳香酶抑制剂的化学治疗剂的本发明的组合尤其适用于治疗激素受体阳性肿瘤,诸如乳房肿瘤。

[0694] 如本文所使用,术语"抗雌激素"是指在雌激素受体层面上拮抗雌激素作用的化合物。所述术语包括(但不限于)他莫昔芬(tamoxifen)、氟维司群(fulvestrant)、雷诺昔酚(raloxifene)和雷诺昔酚盐酸盐。他莫昔芬是以商品名NOLVADEX™销售。雷诺昔酚盐酸盐是以商品名EVISTA™销售。氟维司群可以商品名FASLODEX™给予。包含作为抗雌激素的化学治疗剂的本发明的组合尤其适用于治疗雌激素受体阳性肿瘤,诸如乳房肿瘤。

[0695] 如本文所使用,术语"抗雄激素"是指能够抑制雄激素的生物作用的任何物质,且包括(但不限于)比卡鲁胺(bicalutamide)(CASODEX™)。如本文所使用,术语"戈那瑞林促效剂"包括(但不限于)阿巴瑞克(abarelix)、戈舍瑞林(goserelin)和乙酸戈舍瑞林。戈舍瑞林可以商品名ZOLADEX™给予。

[0696] 如本文所使用,术语"拓朴异构酶I抑制剂"包括(但不限于)拓朴替康(topotecan)、吉马替康(gimatecan)、伊立替康(irinotecan)、喜树碱(camptothecian)和其类似物,9-硝基喜树碱和大分子喜树碱结合物PNU-166148。伊立替康可例如以其销售形式,例如以商标CAMPTOSAR™给予。拓朴替康是以商品名HYCAMPTIN™销售。

[0697] 如本文所使用,术语"拓朴异构酶II抑制剂"包括(但不限于)蒽环霉素类,诸如小红莓(包括脂质体配制物,诸如CAELYX™)、道诺霉素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊达比星(idarubicin)和奈莫柔比星(nemorubicin);蒽醌类,如米托蒽醌(mitoxantrone)和洛索蒽醌(losoxantrone);和鬼臼毒素类,如依托泊苷(etoposide)和替尼泊甙(teniposide)。依托泊苷是以商品名ETOPOPHOS™销售。替尼泊苷是以商品名VM26-Bristol销售。小红莓是以商品名ACRIBLASTIN™或ADRIAMYCIN™销售。表柔比星是以商品名FARMORUBICIN™销售。伊达比星是以商品名ZAVEDOS™销售。米托蒽醌是以商品名NOVANTRON™销售。

[0698] 术语"微管活性剂"是指使微管稳定、使微管不稳定的化合物和微管蛋白聚合抑制

剂,包括(但不限于)紫杉烷,诸如太平洋紫杉醇和多西他赛;长春花生物碱,诸如长春碱(vinblastine)或硫酸长春碱、长春新碱或硫酸长春新碱、和长春瑞宾(vinorelbine);迪莫利德(discodermolide);秋水仙碱(cochicine)和埃博霉素(epothilone),和其衍生物。太平洋紫杉醇是以商品名TAXOL™销售。多西他赛是以商品名TAXOTERE™销售。硫酸长春碱是以商品名VINBLASTIN R.P™销售。硫酸长春新碱是以商品名FARMISTIN™销售。

[0699] 如本文所使用,术语"烷基化剂"包括(但不限于)环磷酰胺(cyclophosphamide)、异环磷酰胺(ifosfamide)、美法仑(melphalan)或亚硝基脲(nitrosourea)(BCNU或Gliadel)。环磷酰胺是以商品名CYCLOSTIN™销售。异环磷酰胺是以商品名HOLOXAN™销售。

[0700] 术语"组蛋白脱乙酰基酶抑制剂"或"HDAC抑制剂"是指抑制组蛋白脱乙酰基酶且具有抗增殖活性的化合物。此化合物包括(但不限于)辛二酰苯胺氧肟酸(SAHA)。

[0701] 术语"抗赘生性抗代谢物"包括(但不限于)5-氟尿嘧啶或5-FU、卡培他滨(capecitabine)、吉西他滨(gemcitabine)、DNA去甲基化合物(诸如5-氮杂胞苷(5-azacytidine)和地西他滨(decitabine))、甲胺喋呤(methotrexate)和依达曲沙(edatrexate),以及叶酸拮抗剂(诸如培美曲塞(pemetrexed))。卡培他滨是以商品名XELODA™销售。吉西他滨是以商品名GEMZAR™销售。

[0702] 如本文所使用,术语"铂类化合物"包括(但不限于)卡铂(carboplatin)、顺铂(cis-platin)、顺铂(cisplatinum)和奥沙利铂(oxaliplatin)。卡铂可例如以其销售形式,例如以商标CARBOPLAT™销售的形式给予。奥沙利铂可例如以其销售形式,例如以商标ELOXATIN™销售的形式给予。

[0703] 如本文所使用,术语"靶向/降低蛋白质或脂质激酶活性;或蛋白质或脂质磷酸酶活性的化合物;或其它抗血管生成化合物"包括(但不限于)蛋白质酪氨酸激酶、和/或丝氨酸和/或苏氨酸激酶抑制剂或脂质激酶抑制剂,诸如a)靶向血小板源性生长因子受体(PDGFR)、降低或抑制其活性的化合物,诸如靶向PDGFR、降低或抑制其活性的化合物,尤其是抑制PDGF受体的化合物,诸如N-苯基-2-嘧啶胺衍生物,诸如伊马替尼、SU101、SU6668和GFB-111;b)靶向纤维母细胞生长因子受体(FGFR)、降低或抑制其活性的化合物;c)靶向类胰岛素生长因子受体I(IGF-IR)、降低或抑制其活性的化合物,诸如靶向IGF-IR、降低或抑制其活性的化合物,尤其是抑制IGF-I受体的激酶活性的化合物,或靶向IGF-I受体或其生长因子的细胞外域的抗体;d)靶向Trk受体酪氨酸激酶家族、降低或抑制其活性的化合物,或蝶素B4抑制剂;e)靶向AxI受体酪氨酸激酶家族、降低或抑制其活性的化合物;f)靶向Ret受体酪氨酸激酶、降低或抑制其活性的化合物;g)靶向Kit/SCFR受体酪氨酸激酶、降低或抑制其活性的化合物,诸如伊马替尼;h)靶向作为PDGFR家族的一部分的C-kit受体酪氨酸激酶、降低或抑制其活性的化合物,诸如靶向c-Kit受体酪氨酸激酶家族、降低或抑制其活性的化合物,尤其是抑制c-Kit受体的化合物,诸如伊马替尼;i)靶向c-Abl家族成员、其基因融合产物(例如BCR-Abl激酶)和突变体、降低或抑制其活性的化合物,诸如靶向c-Abl家族成员和其基因融合产物、降低或抑制其活性的化合物,诸如N-苯基-2-嘧啶胺衍生物,诸如伊马替尼或尼罗替尼(nilotinib)(AMN107);PD180970;AG957;NSC 680410;来自ParkeDavis的PD173955;或达沙替尼(dasatinib)(BMS-354825);j)靶向蛋白激酶C(PKC)和Raf丝氨酸/苏氨酸激酶家族成员、MEK、SRC、JAK/泛JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt、Ras/MAPK、PI3K、SYK、TYK2、BTK和TEC家族成员、和/或周期素依赖性激酶家族(CDK)成员、降低或抑制

其活性的化合物，包括星形孢菌素衍生物，诸如米哚妥林；其它化合物的实例包括UCN-01、沙芬戈(safingol)、BAY 43-9006、苔藓虫素1(Bryostatin 1)、哌立福新(Perifosine)；伊莫福新(llmofosine)；RO 318220和RO 320432；GO 6976；lsis 3521；LY333531/LY379196；异喹啉化合物；FTIs；PD184352或QAN697(一种P13K抑制剂)或AT7519(CDK抑制剂)；k)靶向蛋白质酪氨酸激酶抑制剂、降低或抑制其活性的化合物，诸如靶向蛋白质酪氨酸激酶抑制剂、降低或抑制其活性的化合物包括甲磺酸伊马替尼(GLEEVEC™)或酪氨酸磷酸化抑制剂(tyrphostin)，诸如酪氨酸磷酸化抑制剂A23/RG-50810；AG 99；酪氨酸磷酸化抑制剂AG 213；酪氨酸磷酸化抑制剂AG 1748；酪氨酸磷酸化抑制剂AG 490；酪氨酸磷酸化抑制剂B44；酪氨酸磷酸化抑制剂B44(+)对映异构体；酪氨酸磷酸化抑制剂AG 555；AG 494；酪氨酸磷酸化抑制剂AG 556、AG957和阿达斯汀(adaphostin)(4-{[(2,5-二羟基苯基)甲基]氨基}-苯甲酸金刚烷基酯；NSC 680410，阿达斯汀)；l)靶向受体酪氨酸激酶表皮生长因子家族(呈同二聚体或异二聚体形式的$EGFR_1$、ErbB2、ErbB3、ErbB4)和其突变体、降低或抑制其活性的化合物，诸如靶向表皮生长因子受体家族、降低或抑制其活性的化合物尤其是抑制EGF受体酪氨酸激酶家族成员诸如EGF受体、ErbB2、ErbB3和ErbB4，或结合于EGF或EGF相关配体的化合物、蛋白质或抗体、CP 358774、ZD 1839、ZM 105180；曲妥珠单抗(HERCEPTIN™)、西妥昔单抗(ERBITUX™)、艾瑞莎(Iressa)、得舒(Tarceva)、OSI-774、Cl-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3或E7.6.3，和7H-吡咯并-[2,3-d]嘧啶衍生物；m)靶向c-Met受体、降低或抑制其活性的化合物，诸如靶向c-Met、降低或抑制其活性的化合物，尤其是抑制c-Met受体的激酶活性的化合物，或靶向c-Met的细胞外域或结合于HGF的抗体；n)靶向一或多个JAK家族成员(JAK1/JAK2/JAK3/TYK2和/或泛JAK)、降低或抑制其激酶活性的化合物，包括(但不限于)PRT-062070、SB-1578、巴瑞替尼(baricitinib)、帕瑞替尼(pacritinib)、莫罗替尼(momelotinib)、VX-509、AZD-1480、TG-101348、托法替尼(tofacitinib)和卢佐替尼(ruxolitinib)；o)靶向PI3激酶(PI3K)、降低或抑制其激酶活性的化合物，包括(但不限于)ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕昔布(buparlisib)、皮特里昔布(pictrelisib)、PF-4691502、BYL-719、达妥昔布(dactolisib)、XL-147、XL-765和艾代拉里斯；以及q)靶向、降低或抑制刺猬蛋白质(Hh)或平滑受体(SMO)途径的信号传导作用的化合物，包括(但不限于)环巴胺(cyclopamine)、维莫德吉(vismodegib)、伊曲康唑(itraconazole)、伊莫德吉(erismodegib)和IPI-926(萨瑞德吉(saridegib))。

[0704] 如本文所使用，术语“PI3K抑制剂”包括(但不限于)对磷脂酰肌醇-3-激酶家族中的一或多种酶具有抑制活性的化合物，所述一或多种酶包括(但不限于)PI3Kα、PI3Kγ、PI3Kδ、PI3Kβ、PI3K-C2α、PI3K-C2β、PI3K-C2γ、Vps34、p110-α、p110-β、p110-γ、p110-δ、p85-α、p85-β、p55-γ、p150、p101和p87。可以用于本发明中的PI3K抑制剂的实例包括(但不限于)ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕昔布、皮特里昔布、PF-4691502、BYL-719、达妥昔布、XL-147、XL-765和艾代拉里斯。

[0705] 如本文所使用，术语“Bcl-2抑制剂”包括(但不限于)对B细胞淋巴瘤2蛋白质(Bcl-2)具有抑制活性的化合物，包括(但不限于)ABT-199、ABT-731、ABT-737、阿朴棉子酚(apogossypol)、艾森塔(Ascenta)的泛Bcl-2抑制剂、姜黄素(和其类似物)、Bcl-2/Bcl-xL双重抑制剂(Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals)、根纳三思

(Genasense)(G3139)、HA14-1(和其类似物;参见WO2008118802)、纳维克拉(navitoclax)(和其类似物,参见US7390799)、NH-1(Shenayng Pharmaceutical University)、奥巴克拉(obatoclax)(和其类似物,参见WO2004106328)、S-001(Gloria Pharmaceuticals)、TW系列化合物(Univ.of Michigan)和凡托克拉(venetoclax)。在一些实施例中,Bcl-2抑制剂是小分子治疗剂。在一些实施例中,Bcl-2抑制剂是肽模拟物。

[0706] 如本文所使用,术语"BTK抑制剂"包括(但不限于)对布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)具有抑制活性的化合物,包括(但不限于)AVL-292和依鲁替尼。

[0707] 如本文所使用,术语"SYK抑制剂"包括(但不限于)对脾酪氨酸激酶(SYK)具有抑制活性的化合物,包括(但不限于)PRT-062070、R-343、R-333、艾塞莱尔(Excellair)、PRT-062607和福他替尼(fostamatinib)。

[0708] BTK抑制化合物和可以通过这类化合物与本发明化合物的组合治疗的病况的其它实例可见于WO2008039218和WO2011090760中,所述专利的全部内容以引用的方式并入本文中。

[0709] SYK抑制化合物和可以通过所述化合物与本发明化合物的组合治疗的病况的其它实例可见于WO2003063794、WO2005007623和WO2006078846中,所述专利的全部内容以引用的方式并入本文中。

[0710] PI3K抑制化合物和可以通过这类化合物与本发明化合物的组合治疗的病况的其它实例可见于WO2004019973、WO2004089925、WO2007016176、US8138347、WO2002088112、WO2007084786、WO2007129161、WO2006122806、WO2005113554和WO2007044729中,所述专利的全部内容以引用的方式并入本文中。

[0711] JAK抑制化合物和可以通过所述化合物与本发明化合物的组合治疗的病况的其它实例可见于WO2009114512、WO2008109943、WO2007053452、WO2000142246和WO2007070514中,所述专利的全部内容以引用的方式并入本文中。

[0712] 其它抗血管生成化合物包括具有另一种活性机制,例如与蛋白质或脂质激酶抑制无关的机制的化合物,例如沙立度胺(thalidomide)(THALOMID™)和TNP-470。

[0713] 可以与本发明化合物组合使用的蛋白酶体抑制剂的实例包括(但不限于)硼替佐米、二硫龙(disulfiram)、表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)、盐孢菌素A、卡非佐米、ONX-0912、CEP-18770和MLN9708。

[0714] 靶向蛋白质或脂质磷酸酶、降低或抑制其活性的化合物是例如磷酸酶1抑制剂、磷酸酶2A抑制剂或CDC25抑制剂,诸如冈田井酸(okadaic acid)或其衍生物。

[0715] 诱导细胞分化过程的化合物包括(但不限于)视黄酸、α-γ-生育酚或δ-生育酚、或α-γ-生育三烯酚或δ-生育三烯酚。

[0716] 如本文所使用,术语环加氧酶抑制剂包括(但不限于)Cox-2抑制剂、5-烷基取代的2-芳氨基苯乙酸和衍生物,诸如塞内昔布(celecoxib)(CELEBREX™)、罗非考昔(rofecoxib)(VIOXX™)、依他考昔(etoricoxib)、伐地考昔(valdecoxib)或5-烷基-2-芳氨基苯乙酸,诸如5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯基乙酸,即鲁米考昔(lumiracoxib)。

[0717] 如本文所使用,术语"双膦酸盐"包括(但不限于)依替膦酸(etridonic acid)、氯膦酸(clodronic acid)、替鲁膦酸(tiludronic acid)、帕米膦酸(pamidronic acid)、阿仑膦酸(alendronic acid)、伊班膦酸(ibandronic acid)、利塞膦酸(risedronic acid)和唑

来膦酸。依替膦酸是以商品名DIDRONEL™销售。氯膦酸是以商品名BONEFOS™销售。替鲁膦酸是以商品名Skelid™销售。帕米膦酸是以商品名AREDIA™销售。阿仑膦酸是以商品名FOSAMAX™销售。伊班膦酸是以商品名BONDRANAT™销售。利塞膦酸是以商品名ACTONEL™销售。唑来膦酸是以商品名ZOMETA™销售。术语“mTOR抑制剂”是指抑制哺乳动物雷帕霉素目标蛋白(mTOR)且具有抗增殖活性的化合物,诸如西罗莫司(RAPAMUNE®)、依维莫司(CERTICAN™)、CCI-779和ABT578。

[0718] 如本文所使用,术语“肝素酶抑制剂”是指靶向硫酸肝素、减少或抑制其降解的化合物。所述术语包括(但不限于)PI-88。如本文所使用,术语“生物反应调节剂”是指淋巴介质或干扰素。

[0719] 如本文所使用,术语“Ras致癌同功异型物(诸如H-Ras、K-Ras或N-Ras)的抑制剂”是指靶向Ras、降低或抑制其致癌活性的化合物;例如“法呢基转移酶抑制剂(farnesyl transferase inhibitor)”,诸如L-744832、DK8G557或R115777(ZARNESTRA™)。如本文所使用,术语“端粒酶抑制剂”是指靶向端粒酶、降低或抑制其活性的化合物。靶向端粒酶、降低或抑制其活性的化合物尤其是抑制端粒酶受体的化合物,诸如特罗他汀(telomestatin)。

[0720] 如本文所使用,术语“甲硫氨酸氨基肽酶抑制剂”是指靶向甲硫氨酸氨基肽酶、降低或抑制其活性的化合物。靶向甲硫氨酸氨基肽酶、降低或抑制其活性的化合物包括(但不限于)苯胍麦(bengamide)或其衍生物。

[0721] 如本文所使用,术语“蛋白酶体抑制剂”是指靶向蛋白酶体、降低或抑制其活性的化合物。靶向蛋白酶体、降低或抑制其活性的化合物包括(但不限于)硼替佐米(VELCADE™)和MLN 341。

[0722] 如本文所使用,术语“基质金属蛋白酶抑制剂”或(“MMP”抑制剂)包括(但不限于)胶原蛋白肽模拟和非肽模拟抑制剂、四环素衍生物,例如氢草酰胺酸酯肽模拟抑制剂巴马司他(batimastat)和其经口生物可用的类似物马立马司他(marimastat)(BB-2516)、普利司他(prinomastat)(AG3340)、美他司他(metastat)(NSC 683551)、BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B或AAJ996。

[0723] 如本文所使用,术语“用于治疗血液科恶性疾病的化合物”包括(但不限于)FMS样酪氨酸激酶抑制剂,其是靶向FMS样酪氨酸激酶受体(Flt-3R)、降低或抑制其活性的化合物;干扰素,1-β-D-阿糖呋喃胞嘧啶(ara-c)和白消安(bisulfan);和ALK抑制剂,其是靶向、降低或抑制多形性淋巴瘤激酶的化合物。

[0724] 靶向FMS样酪氨酸激酶受体(Flt-3R)、降低或抑制其活性的化合物尤其是抑制Flt-3R受体激酶家族成员的化合物、蛋白质或抗体,诸如PKC412、米哚妥林、星形孢菌素衍生物、SU11248和MLN518。

[0725] 如本文所使用,术语“HSP90抑制剂”包括(但不限于)靶向HSP90、降低或抑制其固有ATP酶(ATPase)活性的化合物;经由泛素蛋白酶体途径降解、靶向、减少或抑制HSP90客户蛋白的化合物。靶向HSP90、降低或抑制其固有ATP酶活性的化合物尤其是抑制HSP90的ATP酶活性的化合物、蛋白质或抗体,诸如17-烯丙基氨基、17-去甲氧基格尔德霉素(17AAG)(一种格尔德霉素衍生物);其它格尔德霉素相关化合物;根赤壳菌素(radicicol);和HDAC抑制剂。

[0726] 如本文所使用,术语“抗增殖性抗体”包括(但不限于)曲妥珠单抗(HERCEPTIN™)、

曲妥珠单抗-DM1、爱必妥(erbitux)、贝伐单抗(AVASTIN™)、利妥昔单抗(RITUXAN®)、PRO64553(抗CD40)和2C4抗体。抗体意谓完整单克隆抗体、多克隆抗体、由至少2种完整抗体形成的多特异性抗体,以及抗体片段,只要其展现所需生物活性即可。

[0727] 为治疗急性骨髓性白血病(AML),本发明化合物可以与标准白血病疗法组合,尤其与用于治疗AML的疗法组合使用。具体来说,本发明化合物可以与例如法呢基转移酶抑制剂和/或其它可以用于治疗AML的药物,诸如道诺霉素、阿德力霉素(Adriamycin)、Ara-C、VP-16、替尼泊苷、米托蒽醌、伊达比星、卡铂(Carboplatinum)和PKC412组合给予。

[0728] 其它抗白血病化合物包括例如Ara-C,即一种嘧啶类似物,其是脱氧胞苷的2'-α-羟基核糖(阿拉伯糖苷)衍生物。还包括嘌呤类似物次黄嘌呤、6-巯基嘌呤(6-MP)和磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate)。靶向组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂、降低或抑制其活性的化合物(诸如丁酸钠和辛二酰苯胺氧肟酸(SAHA))抑制称为组蛋白脱乙酰基酶的酶的活性。具体HDAC抑制剂包括MS275、SAHA、FK228(先前为FR901228)、曲古霉素A(Trichostatin A)和US 6,552,065中所公开的化合物,包括(但不限于)N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其医药学上可接受的盐,和N-羟基-3-[4-[(2-羟乙基){2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其医药学上可接受的盐,尤其是乳酸盐。如本文所使用,生长抑素(somatostatin)受体拮抗剂是指靶向、处理或抑制生长抑素受体的化合物,诸如奥曲肽(octreotide)和SOM230。肿瘤细胞损伤方法是指诸如电离辐射之类的方法。上文和下文中所提及的术语"电离辐射"意谓以电磁射线(诸如X射线和γ射线)或粒子(诸如α粒子和β粒子)形式出现的电离辐射。电离辐射是提供于(但不限于)放射线疗法中且是所属领域中已知的。参见海尔曼(Hellman),"放射疗法原理(Principles of Radiation Therapy)","癌症学(Cancer)","肿瘤学原理和实践(Principles and Practice of Oncology)",德维塔(Devita)等人编,第4版,第1卷,第248-275页(1993)。

[0729] 还包括EDG结合剂和核糖核苷酸还原酶抑制剂。如本文所使用,术语"EDG结合剂"是指调节淋巴细胞再循环的一类免疫抑制剂,诸如FTY720。术语"核糖核苷酸还原酶抑制剂"是指嘧啶或嘌呤核苷类似物,包括(但不限于)氟达拉滨和/或胞嘧啶阿拉伯糖苷(ara-C)、6-巯鸟嘌呤、5-氟尿嘧啶、克拉屈滨(cladribine)、6-巯基嘌呤(尤其与ara-C组合用于ALL)和/或喷司他汀(pentostatin)。核糖核苷酸还原酶抑制剂尤其是羟基脲或2-羟基-1H-异吲哚-1,3-二酮衍生物。

[0730] 还尤其包括针对VEGF的化合物、蛋白质或单克隆抗体,诸如1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪或其医药学上可接受的盐;1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪琥珀酸盐;ANGIOSTATIN™;ENDOSTATIN™;邻氨基苯甲酸酰胺;ZD4190;Zd_6474;SU5416;SU6668;贝伐单抗;或抗VEGF抗体或抗VEGF受体抗体,诸如rhuMAb和RHUFab;VEGF适体,诸如Macugon;FLT-4抑制剂、FLT-3抑制剂、VEGFR-2IgGI抗体、安吉酶(Angiozyme)(RPI 4610)和贝伐单抗(AVASTIN™)。

[0731] 如本文所使用,光动力疗法是指使用某些被称为光敏化合物的化学制品治疗或预防癌症的疗法。光动力疗法的实例包括使用诸如VISUDYNE™和卟吩姆钠(porfimer sodium)之类化合物的治疗。

[0732] 如本文所使用,血管生成抑制性类固醇(angiostatic steroid)是指阻断或抑制

血管生成的化合物,诸如阿奈可他(anecortave)、曲安西龙(triamcinolone)、氢化可的松(hydrocortisone)、11-α-表氢化皮质醇(11-α-epihydrocotisol)、脱氧皮醇(cortexolone)、17α-羟基孕酮(17α-hydroxyprogesterone)、皮质酮(corticosterone)、去氧皮质酮(desoxycorticosterone)、睾固酮(testosterone)、雌酮和地塞米松(dexamethasone)。

[0733] 含有皮质类固醇的植入物是指诸如肤轻松(fluocinolone)和地塞米松之类的化合物。

[0734] 其它化学治疗化合物包括(但不限于)植物碱、激素化合物和拮抗剂;生物反应调节剂,优选是淋巴介质或干扰素;反义寡核苷酸或寡核苷酸衍生物;shRNA或siRNA;或混杂化合物或具有其它或未知作用机制的化合物。

[0735] 以编码序号、类属或商品名标识的活性化合物的结构可以从现行版标准概要"默克索引(The Merck Index)"或自数据库,例如"国际专利库(Patents International)"(例如IMS世界公开案(IMS World Publications))获得。

[0736] 例示性肿瘤免疫治疗剂

[0737] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是肿瘤免疫治疗剂。如本文所使用,术语"肿瘤免疫治疗剂"是指有效增强、刺激和/或上调对象的免疫反应的药剂。在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂与本发明化合物一起给予在治疗癌症方面具有协同作用。

[0738] 肿瘤免疫治疗剂可以是例如小分子药物、抗体或生物分子或小分子。生物肿瘤免疫治疗剂的实例包括(但不限于)癌症疫苗、抗体和细胞因子。在一些实施例中,抗体是单克隆抗体。在一些实施例中,单克隆抗体是人类化或人类抗体。

[0739] 在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是(i)刺激(包括共刺激)受体的促效剂或(ii)T细胞上抑制(包括共抑制)信号的拮抗剂,两者均使抗原特异性T细胞反应放大。

[0740] 刺激分子和抑制分子中有一些是免疫球蛋白超家族(IgSF)的成员。结合于共刺激或共抑制受体的一个重要膜结合配体家族是B7家族,其包括B7-1、B7-2、B7-H1(PD-L1)、B7-DC(PD-L2)、B7-H2(ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5(VISTA)和B7-H6。结合于共刺激或共抑制受体的另一个膜结合配体家族是结合于同源TNF受体家族成员的TNF家族分子,其包括CD40和CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137(4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LTβR、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素α/TNFβ、TNFR2、TNFα、LTβR、淋巴毒素α1β2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFR。

[0741] 在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是抑制T细胞活化的细胞因子(例如IL-6、IL-10、TGF-β、VEGF和其它免疫抑制性细胞因子)或刺激T细胞活化以刺激免疫反应的细胞因子。

[0742] 在一些实施例中,本发明化合物与肿瘤免疫治疗剂的组合可刺激T细胞反应。在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是:(i)抑制T细胞活化的蛋白质的拮抗剂(例如免疫检查点抑制剂),所述蛋白质诸如CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、半乳糖凝集素9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳糖凝集素-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1和TIM-4;或(ii)刺激T细胞活化的蛋白质的促效剂,所述蛋白质诸如B7-1、B7-2、

CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3和CD28H。

[0743] 在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是NK细胞上的抑制性受体的拮抗剂或NK细胞上的活化受体的促效剂。在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是KIR的拮抗剂,诸如利瑞路单抗(lirilumab)。

[0744] 在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是抑制或耗尽巨噬细胞或单核球的药剂,包括(但不限于)CSF-1R拮抗剂,诸如CSF-1R拮抗性抗体,包括RG7155(WO11/70024、WO11/107553、WO11/131407、WO13/87699、WO13/119716、WO13/132044)或FPA-008(WO11/140249、WO13169264、WO14/036357)。

[0745] 在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是选自连接阳性共刺激受体的促效剂;减弱经由抑制性受体进行的信号传导的阻断剂;拮抗剂;以及全身性增加抗肿瘤T细胞的频率的一或多种药剂;克服肿瘤微环境内不同免疫抑制途径(例如阻断抑制性受体接合(例如PD-L1/PD-1相互作用)、耗尽或抑制Tregs(例如使用抗CD25单克隆抗体(例如达利珠单抗(daclizumab))或通过离体抗CD25珠粒耗尽)、抑制诸如IDO的代谢酶或逆转/预防T细胞能量或耗竭)的药剂;和在肿瘤部位引发先天性免疫活化和/或炎症的药剂。

[0746] 在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是CTLA-4拮抗剂。在一些实施例中,CTLA-4拮抗剂是拮抗性CTLA-4抗体。在一些实施例中,拮抗性CTLA-4抗体是YERVOY(伊匹单抗(ipilimumab))或曲美单抗(tremelimumab)。

[0747] 在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是PD-1拮抗剂。在一些实施例中,PD-1拮抗剂是通过输注给予。在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是特异性结合于程序性死亡-1(PD-1)受体且抑制PD-1活性的抗体或其抗原结合部分。在一些实施例中,PD-1拮抗剂是拮抗性PD-1抗体。在一些实施例中,拮抗性PD-1抗体是OPDIVO(纳武单抗(nivolumab))、KEYTRUDA(派姆单抗(pembrolizumab))或MEDI-0680(AMP-514;WO2012/145493)。在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂可以是皮立珠单抗(pidilizumab)(CT-011)。在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是由PD-L2的细胞外域(B7-DC)与IgG1的Fc部分融合构成的重组蛋白,称为AMP-224。

[0748] 在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是PD-L1拮抗剂。在一些实施例中,PD-L1拮抗剂是拮抗性PD-L1抗体。在一些实施例中,PD-L1抗体是MPDL3280A(RG7446;WO2010/077634)、德瓦鲁单抗(durvalumab)(MEDI4736)、BMS-936559(WO2007/005874)和MSB0010718C(WO2013/79174)。

[0749] 在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是LAG-3拮抗剂。在一些实施例中,LAG-3拮抗剂是拮抗性LAG-3抗体。在一些实施例中,LAG3抗体是BMS-986016(WO10/19570、WO14/08218)或IMP-731或IMP-321(WO08/132601、WO09/44273)。

[0750] 在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是CD137(4-1BB)促效剂。在一些实施例中,CD137(4-1BB)促效剂是促效性CD137抗体。在一些实施例中,CD137抗体是乌瑞鲁单抗(urelumab)或PF-05082566(WO12/32433)。

[0751] 在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是GITR促效剂。在一些实施例中,GITR促效剂是促效性GITR抗体。在一些实施例中,GITR抗体是BMS-986153、BMS-986156、TRX-518(WO06/105021、WO09/009116)或MK-4166(WO11/028683)。

[0752] 在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是吲哚胺(2,3)-双加氧酶(IDO)拮抗剂。在一些

实施例中,IDO拮抗剂选自艾卡哚司他(epacadostat)(INCB024360,Incyte);因多莫得(indoximod)(NLG-8189,NewLink Genetics Corporation);卡博替尼(capmanitib)(INC280,Novartis);GDC-0919(Genentech/Roche);PF-06840003(Pfizer);BMS:F001287(Bristol-Myers Squibb);Phy906/KD108(Phytoceutica);分解犬尿氨酸的酶(Kynase,Ikena Oncology,先前称为Kyn治疗剂);以及NLG-919(WO09/73620、WO009/1156652、WO11/56652、WO12/142237)。

[0753] 在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是OX40促效剂。在一些实施例中,OX40促效剂是促效性OX40抗体。在一些实施例中,OX40抗体是MEDI-6383或MEDI-6469。

[0754] 在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是OX40L拮抗剂。在一些实施例中,OX40L拮抗剂是拮抗性OX40抗体。在一些实施例中,OX40L拮抗剂是RG-7888(WO06/029879)。

[0755] 在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是CD40促效剂。在一些实施例中,CD40促效剂是促效性CD40抗体。在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是CD40拮抗剂。在一些实施例中,CD40拮抗剂是拮抗性CD40抗体。在一些实施例中,CD40抗体是鲁卡木单抗(lucatumumab)或达西珠单抗(dacetuzumab)。

[0756] 在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是CD27促效剂。在一些实施例中,CD27促效剂是促效性CD27抗体。在一些实施例中,CD27抗体是瓦里木单抗(varlilumab)。

[0757] 在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是MGA271(针对B7H3)(WO11/109400)。

[0758] 在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是阿巴伏单抗(abagovomab)、阿达木单抗(adecatumumab)、阿夫妥珠单抗(afutuzumab)、阿仑单抗(alemtuzumab)、麻安莫单抗(anatumomab mafenatox)、阿泊珠单抗(apolizumab)、阿特珠单抗(atezolimab)、艾维路单抗(avelumab)、布林莫单抗(blinatumomab)、BMS-936559、卡托莫西单抗(catumaxomab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)、艾卡哚司他、依帕珠单抗(epratuzumab)、因多莫得、奥英妥珠单抗(inotuzumab ozogamicin)、伊特鲁单抗(intelumumab)、伊匹单抗、伊萨土西单抗(isatuximab)、拉立珠单抗(lambrolizumab)、MED14736、MPDL3280A、纳武单抗、奥滨尤妥珠单抗(obinutuzumab)、奥卡拉珠单抗(ocaratuzumab)、奥伐木单抗、奥拉他单抗(olatatumab)、派姆单抗、皮立珠单抗、利妥昔单抗、替西单抗(ticilimumab)、萨马里珠单抗(samalizumab)或曲美单抗。

[0759] 在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是免疫刺激剂。举例来说,阻断PD-1和PD-L1抑制轴的抗体可释放活化的肿瘤反应性T细胞且已显示在临床试验中可以在递增数量的肿瘤组织结构,包括常规未认为对免疫疗法敏感的一些肿瘤类型中诱导耐久的抗肿瘤反应。参见例如冈崎(Okazaki,T.)等人(2013)“自然免疫学(Nat.Immunol.)”14,1212-1218;邹(Zou)等人(2016)“科学转化医学(Sci.Transl.Med.)”8。抗PD-1抗体纳武单抗(OPDIVO®,Bristol-Myers Squibb,又称为ONO-4538、MDX1106和BMS-936558)已显示可改善在先前抗血管生成疗法期间或之后经历疾病进展的RCC患者的总体存活。

[0760] 在一些实施例中,免疫调节治疗剂特异性诱导肿瘤细胞的细胞凋亡。可以用于本发明中的被批准的免疫调节治疗剂包括泊利度胺(pomalidomide)(POMALYST®,Celgene);来那度胺(lenalidomide)(REVLIMID®,Celgene);巨大戟醇甲基丁烯酸酯(ingenol mebutate)(PICATO®,LEO Pharma)。

[0761] 在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是癌症疫苗。在一些实施例中,癌症疫苗是选自

西普鲁塞-T(sipuleucel-T)(PROVENGE®,Dendreon/Valeant Pharmaceuticals),其被批准用于治疗无症状或最少症状的转移性去势抗性(激素难治性)前列腺癌;以及拉赫塔里(talimogene laherparepvec)(IMLYGIC®,BioVex/Amgen,先前称为T-VEC),一种被批准用于治疗黑素瘤中不可切除的皮肤、皮下和结节病变的被基因修饰的溶瘤病毒疗法。在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是选自溶瘤病毒疗法,诸如派替德瓦(pexastimogene devacirepvec)(PexaVec/JX-594,SillaJen/前身为Jennerex Biotherapeutics),一种被工程改造成表达GM-CSF的针对肝细胞癌(NCT02562755)和黑素瘤(NCT00429312)的胸苷激酶-(TK-)缺陷型牛痘病毒;派拉瑞普(pelareorep)(REOLYSIN®,Oncolytics Biotech),一种针对包括结肠直肠癌(NCT01622543)、前列腺癌(NCT01619813)、头颈部鳞状细胞癌(NCT01166542)、胰脏腺癌(NCT00998322)和非小细胞肺癌(NSCLC)(NCT 00861627)在内的多种癌症的无法在非RAS活化细胞中复制的呼吸道肠道孤儿病毒(呼肠孤病毒)的变异体;恩那希瑞(enadenotucirev)(NG-348,PsiOxus,先前称为ColoAd1),一种针对卵巢癌(NCT02028117)、转移性或晚期上皮肿瘤(诸如结肠直肠癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌和唾液腺癌)(NCT02636036)的被工程改造成表达对T细胞受体CD3蛋白质具有特异性的全长CD80和抗体片段的腺病毒;ONCOS-102(Targovax/前身为Oncos),一种针对黑素瘤(NCT03003676)和腹膜疾病、结肠直肠癌或卵巢癌(NCT02963831)的被工程改造成表达GM-CSF的腺病毒;GL-ONC1(GLV-1h68/GLV-1h153,Genelux GmbH),在腹膜癌病(NCT01443260)、输卵管癌、卵巢癌(NCT 02759588)中研究的被工程改造成分别表达β-半乳糖苷酶(β-gal)/β-葡萄糖醛酸苷酶或β-gal/人类钠碘同向运输蛋白(human sodium iodide symporter;hNIS)的牛痘病毒;或CG0070(Cold Genesys),一种针对膀胱癌(NCT02365818)的被工程改造成表达GM-CSF的腺病毒。

[0762] 在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是选自JX-929(SillaJen/前身为Jennerex Biotherapeutics),一种被工程改造成表达胞嘧啶脱氨酶的TK-和牛痘生长因子缺陷型牛痘病毒,其能够将前药5-氟胞嘧啶转化成细胞毒性药物5-氟尿嘧啶;TG01和TG02(Targovax/前身为Oncos),靶向难以治疗的RAS突变的基于肽的免疫治疗剂;和TILT-123(TILT Biotherapeutics),一种被工程改造的腺病毒,其称为:Ad5/3-E2F-δ24-hTNFα-IRES-hIL20;以及VSV-GP(ViraTherapeutics),一种被工程改造成表达淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒(LCMV)的糖蛋白(GP)的水泡性口炎病毒(VSV),其可进一步被工程改造成表达被设计成产生抗原特异性$CD8^+$ T细胞反应的抗原。

[0763] 在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是被工程改造成表达嵌合抗原受体或CAR的T细胞。被工程改造成表达这类嵌合抗原受体的T细胞称为CAR-T细胞。

[0764] 已构建如下CAR,其由可来源于天然配体的结合域、来源于对细胞表面抗原具有特异性的单克隆抗体的单链可变片段(scFv)与能够在T淋巴细胞中产生活化信号的作为T细胞受体(TCR)的功能端的胞内域,诸如来自TCR的CD3-ζ信号传导域融合组成。在抗原结合时,这类CAR连接到效应细胞中的内源性信号传导途径,且产生类似于由TCR复合物引发的活化信号的活化信号。

[0765] 举例来说,在一些实施例中,CAR-T细胞是美国专利8,906,682中(琼(June)等人;以全文引用的方式并入本文中)中所描述的细胞之一,所述专利公开被工程改造成包含具有抗原结合域(诸如结合于CD19的域)的细胞外域与T细胞抗原受体复合物ζ链(诸如CD3ζ)

的细胞内信号传导域融合的CAR-T细胞。当在T细胞中表达时,CAR能够基于抗原结合特异性重新引导抗原识别。就CD19来说,抗原是在恶性B细胞上表达。当前有超过200个正在开展的在多种适应症中采用CAR-T的临床试验。[https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1]。

[0766] 在一些实施例中,免疫刺激剂是视黄酸受体相关孤儿受体γ(RORγt)的活化剂。RORγt是在CD4+(Th17)和CD8+(Tc17)T细胞的17型效应子亚群的分化和维持以及表达IL-17的先天性免疫细胞亚群(诸如NK细胞)的分化中起关键作用的转录因子。在一些实施例中,RORγt的活化剂是LYC-55716(Lycera),当前正在针对治疗实体肿瘤(NCT02929862)的临床试验中对其进行评价。

[0767] 在一些实施例中,免疫刺激剂是铎样受体(toll-like receptor,TLR)的促效剂或活化剂。适合TLR活化剂包括TLR9的促效剂或活化剂,诸如SD-101(Dynavax)。SD-101是一种免疫刺激性CpG,正在针对B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤和其它淋巴瘤(NCT02254772)对其进行研究。可以用于本发明中的TLR8的促效剂或活化剂包括莫托莫特(motolimod)(VTX-2337,VentiRx Pharmaceuticals),正在针对头颈部鳞状细胞癌(NCT02124850)和卵巢癌(NCT02431559)对其进行研究。

[0768] 可以用于本发明中的其它肿瘤免疫治疗剂包括乌瑞鲁单抗(BMS-663513,Bristol-Myers Squibb),一种抗CD137单克隆抗体;瓦里木单抗(CDX-1127,Celldex Therapeutics),一种抗CD27单克隆抗体;BMS-986178(Bristol-Myers Squibb),一种抗OX40单克隆抗体;利瑞路单抗(IPH2102/BMS-986015,Innate Pharma,Bristol-Myers Squibb),一种抗KIR单克隆抗体;莫利珠单抗(monalizumab)(IPH2201,Innate Pharma,AstraZeneca),一种抗NKG2A单克隆抗体;安利西单抗(andecaliximab)(GS-5745,Gilead Sciences),一种抗MMP9抗体;MK-4166(Merck&Co.),一种抗GITR单克隆抗体。

[0769] 在一些实施例中,免疫刺激剂是选自埃罗妥珠单抗(elotuzumab)、米伐木肽(mifamurtide)、铎样受体的促效剂或活化剂、和RORγt的活化剂。

[0770] 在一些实施例中,免疫刺激治疗剂是重组人类介白素15(rhIL-15)。rhIL-15已在临床上作为黑素瘤和肾细胞癌(NCT01021059和NCT01369888)以及白血病(NCT02689453)的疗法进行测试。在一些实施例中,免疫刺激剂是重组人类介白素12(rhIL-12)。在一些实施例中,基于IL-15的免疫治疗剂是异二聚IL-15(hetIL-15,Novartis/Admune),一种由内源性IL-15的合成形式与可溶性IL-15结合蛋白IL-15受体α链的复合物构成的融合复合物(IL15:sIL-15RA),已在1期临床试验中针对黑素瘤、肾细胞癌、非小细胞肺癌和头颈部鳞状细胞癌(NCT02452268)进行测试。在一些实施例中,重组人类介白素12(rhIL-12)是NM-IL-12(Neumedicines,Inc.)、NCT02544724或NCT02542124。

[0771] 在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是选自杰瑞(Jerry L.Adams)等人,“小分子在免疫肿瘤学中的大机遇(Big opportunities for small molecules in immuno-oncology)”,“癌症疗法(Cancer Therapy)”2015,第14卷,第603-622页中所述的肿瘤免疫治疗剂,所述文献的内容以全文引用的方式并入本文中。在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是选自杰瑞等人的表1中所述的实例。在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是选自杰瑞等人的表2中所列物的靶向肿瘤免疫学目标的小分子。在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是选自杰瑞等人的表2中所列小分子药剂的小分子药剂。

[0772] 在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是选自皮特(Peter L.Toogood),“小分子免疫肿瘤学治疗剂(Small molecule immuno-oncology therapeutic agents)”,“生物有机和医药化学通讯(Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters)”2018,第28卷,第319-329页中所述的小分子肿瘤免疫治疗剂,所述文献的内容以全文引用的方式并入本文中。在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是靶向如皮特中所述的途径的药剂。

[0773] 在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是选自桑德拉(Sandra L.Ross)等人,“双特异性T细胞接合子(BITE®)抗体构建体能够介导旁邻细胞肿瘤细胞杀伤(Bispecific T cell engager(BITE®)antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing)”,PLoS ONE12(8):e0183390中所述的肿瘤免疫治疗剂,所述文献的内容以全文引用的方式并入本文中。在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是双特异性T细胞接合子(BITE®)抗体构建体。在一些实施例中,双特异性T细胞接合子(BITE®)抗体构建体是CD19/CD3双特异性抗体构建体。在一些实施例中,双特异性T细胞接合子(BITE®)抗体构建体是EGFR/CD3双特异性抗体构建体。在一些实施例中,双特异性T细胞接合子(BITE®)抗体构建体活化T细胞。在一些实施例中,双特异性T细胞接合子(BITE®)抗体构建体活化T细胞,释放细胞因子诱导旁邻细胞上细胞间粘附分子1(ICAM-1)和FAS上调。在一些实施例中,双特异性T细胞接合子(BITE®)抗体构建体活化T细胞,由此诱导旁邻细胞溶解。在一些实施例中,旁邻细胞是在实体肿瘤中。在一些实施例中,溶解的旁邻细胞接近BITE®活化的T细胞。在一些实施例中,旁邻细胞包含肿瘤相关抗原(TAA)阴性癌细胞。在一些实施例中,旁邻细胞包含EGFR阴性癌细胞。在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是阻断PD-L1/PD1轴和/或CTLA4的抗体。在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是离体扩增的肿瘤浸润T细胞。在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是将T细胞与肿瘤相关表面抗原(TAA)直接连接的双特异性抗体构建体或嵌合抗原受体(CAR)。

[0774] 例示性免疫检查点抑制剂

[0775] 在一些实施例中,肿瘤免疫治疗剂是如本文所描述的免疫检查点抑制剂。

[0776] 如本文所使用,术语“检查点抑制剂”是指可以用于防止癌细胞避开患者的免疫系统的药剂。抗肿瘤免疫破坏的一个主要机制称为“T细胞耗竭”,其由长期暴露于抗原使得抑制性受体上调的引起。这些抑制性受体用作免疫检查点以便防止不受控制的免疫反应。

[0777] PD-1以及共抑制性受体诸如细胞毒性T淋巴细胞抗原4(CTLA-4)、B和T淋巴细胞衰减因子(BTLA;CD272)、T细胞免疫球蛋白和粘蛋白域-3(Tim-3)、淋巴细胞活化基因-3(Lag-3;CD223)和其它受体常常称为检查点调控因子。其充当分子“守门员”,其允许细胞外信息指示细胞周期进程和其它细胞内信号传导过程是否应所述进行。

[0778] 在一些实施例中,免疫检查点抑制剂是抗PD-1抗体。PD-1结合于程序性细胞死亡1受体(PD-1)以防止受体结合于抑制性配体PDL-1,由此压制肿瘤抑制宿主抗肿瘤免疫反应的能力。

[0779] 在一个方面中,检查点抑制剂是生物治疗剂或小分子。在另一方面中,检查点抑制剂是单克隆抗体、人类化抗体、完全人类抗体、融合蛋白或其组合。在另一方面中,检查点抑制剂抑制选自以下的检查点蛋白:CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、

GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配体或其组合。在另一方面中，检查点抑制剂与选自以下的检查点蛋白的配体相互作用：CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配体或其组合。在一个方面中，检查点抑制剂是免疫刺激剂、T细胞生长因子、介白素、抗体、疫苗或其组合。在另一方面中，介白素是IL-7或IL-15。在一个具体方面中，介白素是被糖基化的IL-7。在另一方面中，疫苗是树突状细胞(DC)疫苗。

[0780] 检查点抑制剂包括以统计显著的方式阻断或抑制免疫系统的抑制途径的任何药剂。这类抑制剂可包括小分子抑制剂或可包括结合于免疫检查点受体并阻断或抑制免疫检查点受体的抗体或其抗原结合片段，或结合于免疫检查点受体配体并阻断或抑制免疫检查点受体配体的抗体。可以作为阻断或抑制的目标的例示性检查点分子包括(但不限于)CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、GAL9、LAG3、TIM3、VISTA、KIR、2B4(属于CD2家族分子且在所有NK、γδ和记忆$CD8^+$(αβ)T细胞上表达)、CD160(又称为BY55)、CGEN-15049、CHK 1和CHK2激酶、A2aR和各种B-7家族配体。B7家族配体包括(但不限于)B7-1、B7-2、B7-DC、B7-H1、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H5、B7-H6和B7-H7。检查点抑制剂包括结合于以下一或多种并阻断或抑制其活性的抗体或其抗原结合片段、其它结合蛋白、生物治疗剂或小分子：CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD 160和CGEN-15049。例示性免疫检查点抑制剂包括(但不限于)曲美单抗(CTLA-4阻断抗体)、抗OX40、PD-L1单克隆抗体(抗B7-H1；MEDI4736)、MK-3475(PD-1阻断剂)、纳武单抗(抗PD1抗体)、CT-011(抗PD1抗体)、BY55单克隆抗体、AMP224(抗PDL1抗体)、BMS-936559(抗PDL1抗体)、MPLDL3280A(抗PDL1抗体)、MSB0010718C(抗PDL1抗体)和伊匹单抗(抗CTLA-4检查点抑制剂)。检查点蛋白质配体包括(但不限于)PD-L1、PD-L2、B7-H3、B7-H4、CD28、CD86和TIM-3。

[0781] 在某些实施例中，免疫检查点抑制剂是选自PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂和CTLA-4拮抗剂。在一些实施例中，检查点抑制剂是选自由以下组成的群组：纳武单抗(OPDIVO®)、伊匹单抗(YERVOY®)和派姆单抗(KEYTRUDA®)。在一些实施例中，检查点抑制剂选自纳武单抗(抗PD-1抗体，OPDIVO®，Bristol-Myers Squibb)；派姆单抗(抗PD-1抗体，KEYTRUDA®，Merck)；伊匹单抗(抗CTLA-4抗体，YERVOY®，Bristol-Myers Squibb)；德瓦鲁单抗(抗PD-L1抗体，IMFINZI®，AstraZeneca)；和阿特珠单抗(抗PD-L1抗体，TECENTRIQ®，Genentech)。

[0782] 在一些实施例中，检查点抑制剂是选自由以下组成的群组：兰利珠单抗(lambrolizumab)(MK-3475)、纳武单抗(BMS-936558)、皮立珠单抗(CT-011)、AMP-224、MDX-1105、MEDI4736、MPDL3280A、BMS-936559、伊匹单抗、利瑞路单抗、IPH2101、派姆单抗(KEYTRUDA®)和曲美单抗。

[0783] 在一些实施例中，免疫检查点抑制剂是REGN2810(Regeneron)，一种在患有基底细胞癌(NCT03132636)、NSCLC(NCT03088540)、皮肤鳞状细胞癌(NCT02760498)、淋巴瘤(NCT02651662)和黑素瘤(NCT03002376)的患者中测试的抗PD-1抗体；皮立珠单抗(CureTech)，又称为CT-011，一种在临床试验中用于弥漫性大B细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤的结合于PD-1的抗体；阿维鲁单抗(avelumab)(BAVENCIO®，Pfizer/Merck KGaA)，又称为MSB0010718C)，一种在临床试验中用于非小细胞肺癌、梅克尔氏细胞癌、间皮瘤、实体肿

瘤、肾癌、卵巢癌、膀胱癌、头颈癌和胃癌的完全人类IgG1抗PD-L1抗体;或PDR001(Novartis),一种在临床试验中用于非小细胞肺癌、黑素瘤、三阴性乳癌和晚期或转移性实体肿瘤的结合于PD-1的抑制性抗体。曲美单抗(CP-675,206;Astrazeneca)是已在针对多种适应症的临床试验中进行研究的针对CTLA-4的完全人类单克隆抗体,所述适应症包括:间皮瘤、结肠直肠癌、肾癌、乳癌、肺癌和非小细胞肺癌、胰管腺癌、胰腺癌、生殖细胞癌、头颈部鳞状细胞癌、肝细胞癌、前列腺癌、子宫内膜癌、肝脏中的转移癌、肝癌、大B细胞淋巴瘤、卵巢癌、子宫颈癌、转移性间变性甲状腺癌、尿道上皮癌、输卵管癌、多发性骨髓瘤、膀胱癌、软组织肉瘤和黑素瘤。AGEN-1884(Agenus)是在针对晚期实体肿瘤(NCT02694822)的1期临床试验中研究的抗CTLA4抗体。

[0784] 在一些实施例中,检查点抑制剂是含T细胞免疫球蛋白粘蛋白的蛋白质-3(TIM-3)的抑制剂。可以用于本发明中的TIM-3抑制剂包括TSR-022、LY3321367和MBG453。TSR-022(Tesaro)是在实体肿瘤(NCT02817633)中进行研究的抗TIM-3抗体。LY3321367(Eli Lilly)是在实体肿瘤(NCT03099109)中进行研究的抗TIM-3抗体。MBG453(Novartis)是在晚期恶性病(NCT02608268)中进行研究的抗TIM-3抗体。

[0785] 在一些实施例中,检查点抑制剂是具有Ig和ITIM域的T细胞免疫受体,或TIGIT(一种在某些T细胞和NK细胞上的免疫受体)的抑制剂。可以用于本发明中的TIGIT抑制剂包括BMS-986207(Bristol-Myers Squibb),一种抗TIGIT单克隆抗体(NCT02913313);OMP-313M32(Oncomed);以及TIGIT单克隆抗体(NCT03119428)。

[0786] 在一些实施例中,检查点抑制剂是淋巴细胞活化基因-3(LAG-3)的抑制剂。可以用于本发明中的LAG-3抑制剂包括BMS-986016和REGN3767以及IMP321。BMS-986016(Bristol-Myers Squibb),一种抗LAG-3抗体,在神经胶母细胞瘤和神经胶质肉瘤(NCT02658981)中进行研究。REGN3767(Regeneron)也是抗LAG-3抗体且在恶性病(NCT03005782)中进行研究。IMP321(Immutep S.A.)是LAG-3-Ig融合蛋白,在黑素瘤(NCT02676869)、腺癌(NCT02614833)和转移性乳癌(NCT00349934)中进行研究。

[0787] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括OX40促效剂。正在临床试验中进行研究的OX40促效剂包括:PF-04518600/PF-8600(Pfizer),一种针对转移性肾癌(NCT03092856)以及晚期癌症和肿瘤(NCT02554812;NCT05082566)的促效性抗OX40抗体;GSK3174998(Merck),一种处于1期癌症试验(NCT02528357)中的促效性抗OX40抗体;MEDI0562(Medimmune/AstraZeneca),一种针对晚期实体肿瘤(NCT02318394和NCT02705482)的促效性抗OX40抗体;MEDI6469,一种针对患有结肠直肠癌(NCT02559024)、乳癌(NCT01862900)、头颈癌(NCT02274155)和转移性前列腺癌(NCT01303705)的患者的促效性抗OX40抗体(Medimmune/AstraZeneca);以及BMS-986178(Bristol-Myers Squibb),一种针对晚期癌症(NCT02737475)的促效性抗OX40抗体。

[0788] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括CD137(又称为4-1BB)促效剂。正在临床试验中进行研究的CD137促效剂包括乌图木单抗(utomilumab)(PF-05082566,Pfizer),一种针对弥漫性大B细胞淋巴瘤(NCT02951156)以及晚期癌症和肿瘤(NCT02554812和NCT05082566)的促效性抗CD137抗体;乌瑞鲁单抗(BMS-663513,Bristol-Myers Squibb),一种针对黑素瘤和皮肤癌(NCT02652455)以及神经胶母细胞瘤和神经胶质肉瘤(NCT02658981)的促效性抗CD137抗体;以及CTX-471(Compass Therapeutics),一种针对转

移性或局部晚期恶性病(NCT03881488)的促效性抗CD137抗体。

[0789] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括CD27促效剂。正在临床试验中进行研究的CD27促效剂包括:瓦里木单抗(CDX-1127,Celldex Therapeutics),一种针对头颈部鳞状细胞癌、卵巢癌瘤、结肠直肠癌、肾细胞癌和神经胶母细胞瘤(NCT02335918)、淋巴瘤(NCT01460134)以及神经胶质瘤和星形细胞瘤(NCT02924038)的促效性抗CD27抗体。

[0790] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体(GITR)促效剂。正在临床试验中进行研究的GITR促效剂包括:TRX518(Leap Therapeutics),一种针对恶性黑素瘤和其它恶性实体肿瘤(NCT01239134和NCT02628574)的促效性抗GITR抗体;GWN323(Novartis),一种针对实体肿瘤和淋巴瘤(NCT 02740270)的促效性抗GITR抗体;INCAGN01876(Incyte/Agenus),一种针对晚期癌症(NCT02697591和NCT03126110)的促效性抗GITR抗体;MK-4166(Merck),一种针对实体肿瘤(NCT02132754)的促效性抗GITR抗体;和MEDI1873(Medimmune/AstraZeneca),一种针对晚期实体肿瘤(NCT02583165)的具有人类IgG1 Fc域的促效性六聚GITR-配体分子。

[0791] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括诱导性T细胞共刺激剂(ICOS,也称为CD278)促效剂。正在临床试验中进行研究的ICOS促效剂包括:MEDI-570(Medimmune),一种针对淋巴瘤(NCT02520791)的促效性抗ICOS抗体;GSK3359609(Merck),一种处于1期(NCT02723955)中的促效性抗ICOS抗体;JTX-2011(Jounce Therapeutics),一种处于1期(NCT02904226)中的促效性抗ICOS抗体。

[0792] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括杀手细胞IgG样受体(KIR)抑制剂。正在临床试验中进行研究的KIR抑制剂包括:利瑞路单抗(IPH2102/BMS-986015,Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb),一种针对白血病(NCT01687387、NCT02399917、NCT02481297、NCT02599649)、多发性骨髓瘤(NCT02252263)和淋巴瘤(NCT01592370)的抗KIR抗体;IPH2101(1-7F9,Innate Pharma),其针对骨髓瘤(NCT01222286和NCT01217203);以及IPH4102(Innate Pharma),一种针对淋巴瘤(NCT02593045)的结合于长细胞质尾区的三个域(KIR3DL2)的抗KIR抗体。

[0793] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括CD47与信号调控蛋白α(SIRPa)之间的相互作用的CD47抑制剂。正在临床试验中进行研究的CD47/SIRPa抑制剂包括:ALX-148(Alexo Therapeutics),一种处于1期(NCT03013218)中的结合于CD47并防止CD47/SIRPa介导的信号传导的(SIRPa)的拮抗性变异体;TTI-621(SIRPa-Fc,Trillium Therapeutics),一种处于1期临床试验(NCT02890368和NCT02663518)中的通过连接SIRPa的N末端CD47结合域与人类IgG1的Fc域产生且通过结合人类CD47且防止其将其“不许吞噬(do not eat)”信号递送到巨噬细胞来起作用的可溶性重组融合蛋白;CC-90002(Celgene),一种针对白血病(NCT02641002)的抗CD47抗体;以及Hu5F9-G4(Forty Seven,Inc.),其针对结肠直肠赘瘤和实体肿瘤(NCT02953782)、急性骨髓白血病(NCT02678338)和淋巴瘤(NCT02953509)。

[0794] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括CD73抑制剂。正在临床试验中进行研究的CD73抑制剂包括MEDI9447(Medimmune),一种针对实体肿瘤(NCT02503774)的抗CD73抗体;以及BMS-986179(Bristol-Myers Squibb),一种针对实体肿瘤(NCT02754141)的抗CD73抗体。

[0795] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括干扰素基因蛋白刺激剂(STING,又称为跨

膜蛋白173或TMEM173)的促效剂。正在临床试验中进行研究的STING促效剂包括:MK-1454(Merck),一种针对淋巴瘤(NCT03010176)的促效性合成环状二核苷酸;和ADU-S100(MIW815,Aduro Biotech/Novartis),一种处于1期(NCT02675439和NCT03172936)中的促效性合成环状二核苷酸。

[0796] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括CSF1R抑制剂。正在临床试验中进行研究的CSF1R抑制剂包括:吡昔替尼(pexidartinib)(PLX3397,Plexxikon),一种针对结肠直肠癌、胰腺癌、转移性和晚期癌症(NCT02777710)以及黑素瘤、非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、胃肠基质瘤(GIST)和卵巢癌(NCT02452424)的CSF1R小分子抑制剂;以及IMC-CS4(LY3022855,Lilly),一种针对胰腺癌(NCT03153410)、黑素瘤(NCT03101254)和实体肿瘤(NCT02718911)的抗CSF-1R抗体;和BLZ945(4-[2((1R,2R)-2-羟基环己基氨基)-苯并噻唑-6-基氧基]-吡啶-2-甲酸甲基酰胺,Novartis),一种针对晚期实体肿瘤(NCT02829723)的口服使用的CSF1R抑制剂。

[0797] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括NKG2A受体抑制剂。正在临床试验中进行研究的NKG2A受体抑制剂包括莫利珠单抗(IPH2201,Innate Pharma),一种针对头颈赘瘤(NCT02643550)和慢性淋巴细胞性白血病(NCT02557516)的抗NKG2A抗体。

[0798] 在一些实施例中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗、派姆单抗、伊匹单抗、阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗、阿特珠单抗或皮立珠单抗。

[0799] 实例

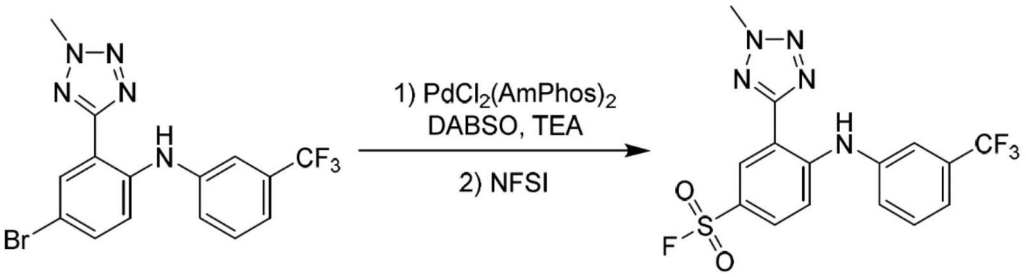
[0800] 以下实例意图说明本发明,而不应解释为对本发明的限制。除非另外规定,否则下文描述的实例的化合物的一或多种互变异构形式可当场制备和/或分离。下文描述的实例的化合物的所有互变异构形式均应视为被公开。温度以摄氏度为单位给出。若未另外提及,则所有蒸发均在减压下,优选在约15mm Hg与100mm Hg之间(=20-133毫巴)执行。最终产物、中间物和起始物质的结构通过标准分析方法,例如微量分析和光谱特征,例如MS、IR、NMR确定。所用缩写是所属领域中常规的缩写。

[0801] 用于合成本发明化合物的所有起始物质、建构嵌段、试剂、酸、碱、脱水剂、溶剂和催化剂均是市售的或可以通过所属领域的一般技术人员已知的有机合成方法制造。另外,本发明化合物可以通过以下实例中所示的所属领域的一般技术人员已知的有机合成方法制造。

[0802] 实例1:例示性化合物的合成

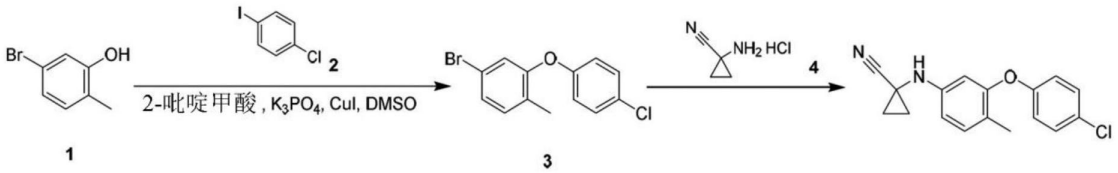
[0803] 某些例示性化合物是遵循以下方案制备。

[0804] 合成I-5

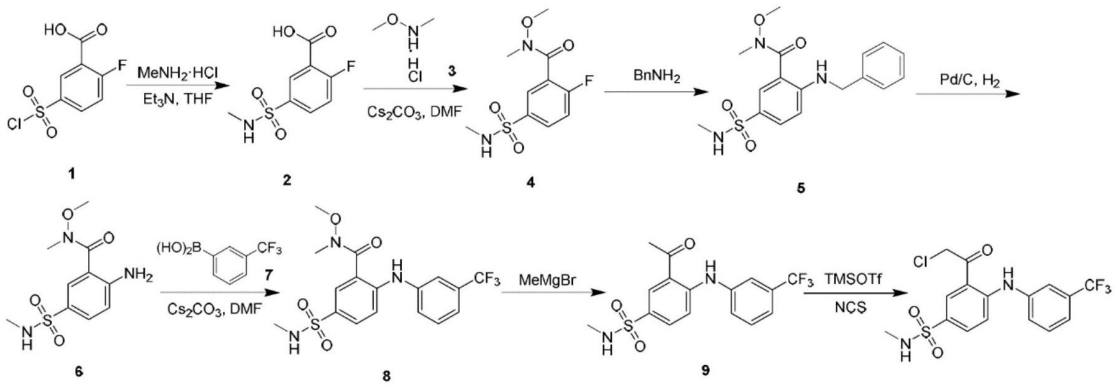
[0805] 

1

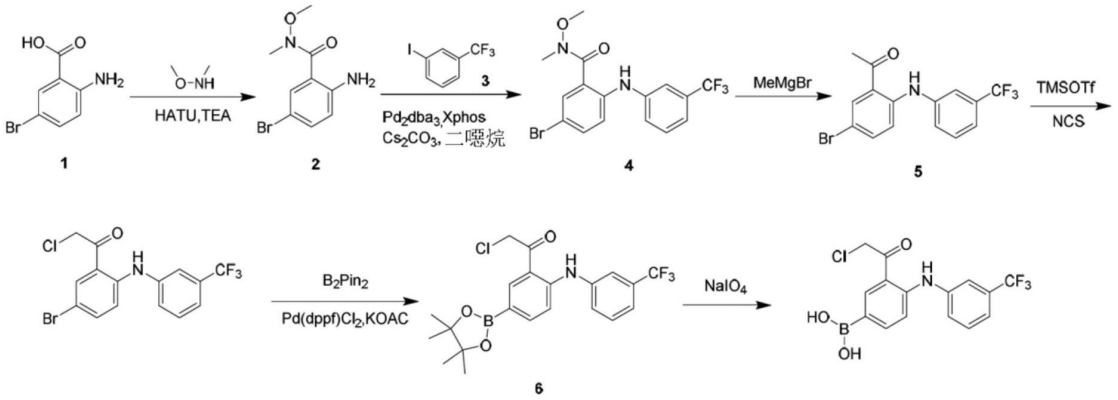
[0806] 合成I-11

[0807] 

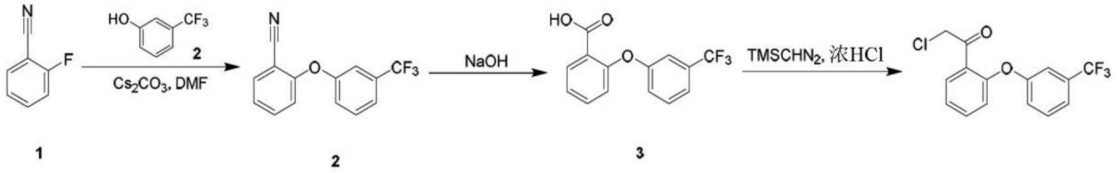
[0808] 合成I-3

[0809] 

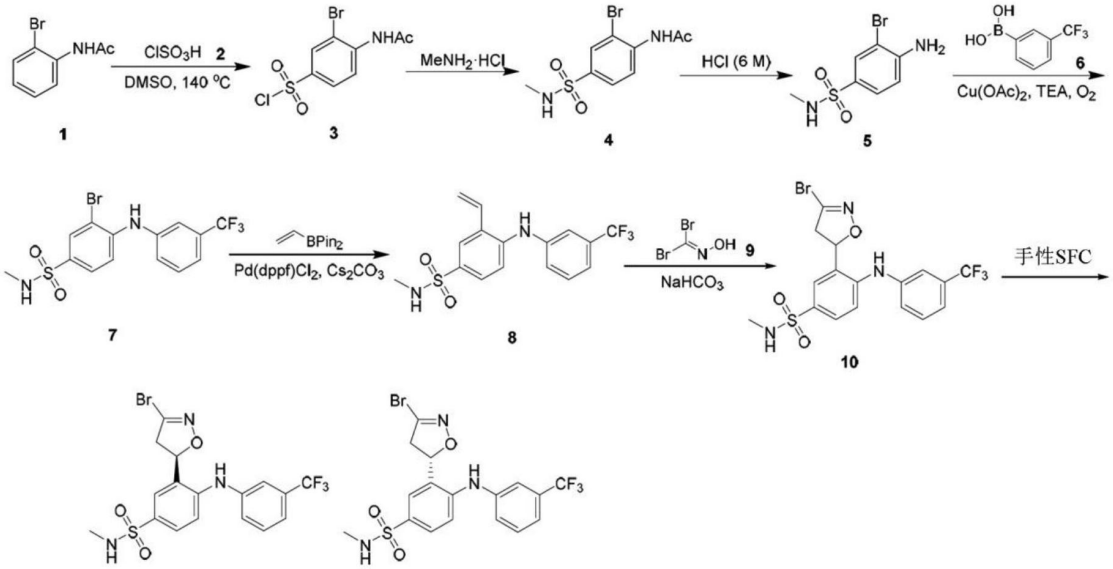
[0810] 合成I-13和I-14

[0811] 

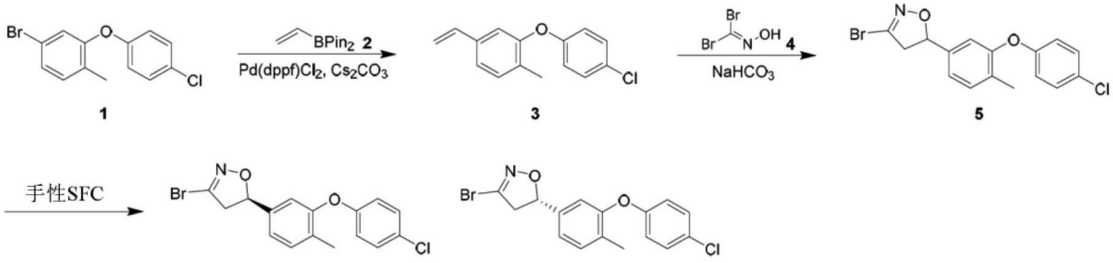
[0812] 合成I-15

[0813] 

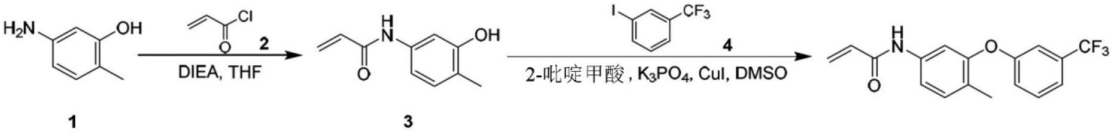
[0814] 合成I-1、I-25和I-26

[0815] 

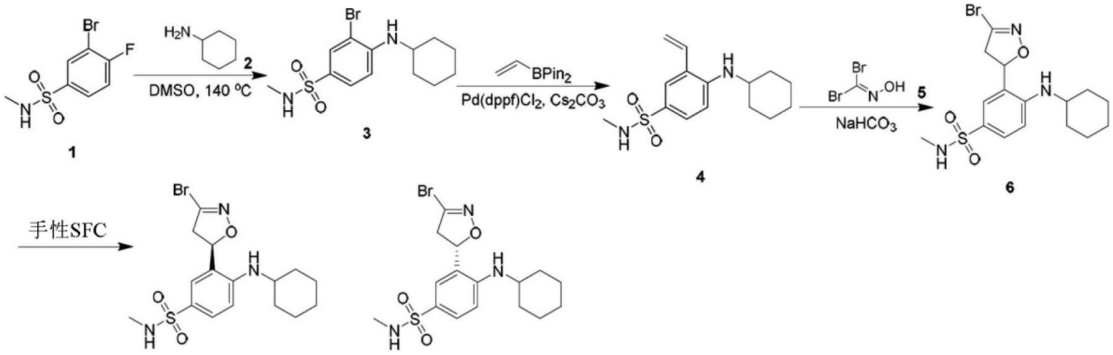
[0816] 合成I-12、I-23和I-24

[0817] 

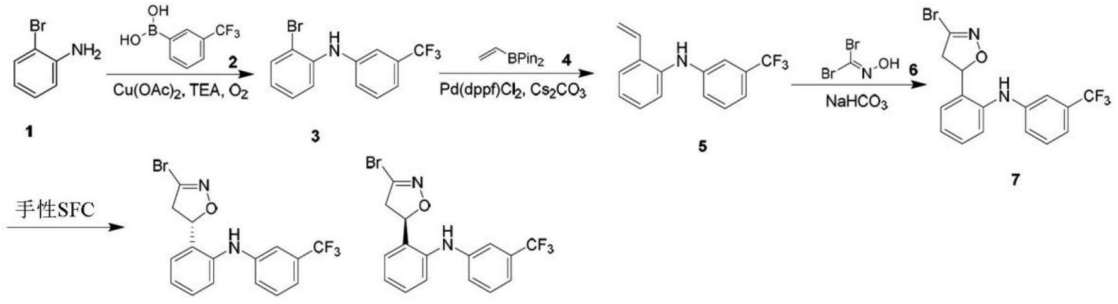
[0818] 合成I-22

[0819] 

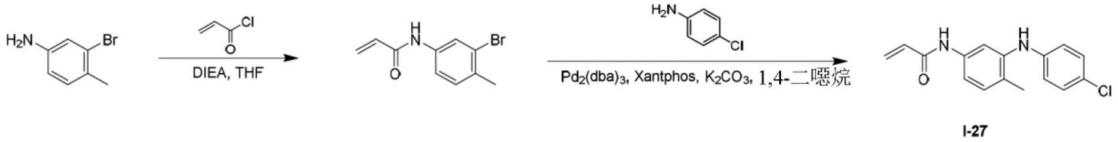
[0820] 合成I-18和I-19

[0821] 

[0822] 合成I-20和I-21

[0823] 

[0824] I-27

[0825] 

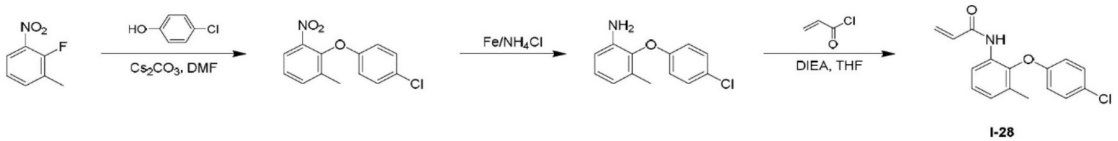
[0826] 步骤1:N-(3-溴-4-甲基-苯基)丙-2-烯酰胺

[0827] 在20℃下,向3-溴-4-甲基-苯胺(1g,5.37mmol,1eq)和DIEA(2.08g,16.12mmol,2.81mL,3eq)于THF(20mL)中的溶液中逐滴添加丙-2-烯酰氯(600mg,6.63mmol,540.54μL,1.23eq)。在20℃下将混合物搅拌1小时。TLC(PE/EtOAc=1/1,R_f=0.30)显示起始物质完全消耗。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈黄色固体状的N-(3-溴-4-甲基-苯基)丙-2-烯酰胺(1.1g,4.42mmol,82.2%产率,96.4%纯度),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.84(br s,1H),7.43(d,J=7.8Hz,1H),7.38(s,1H),7.18(d,J=8.1Hz,1H),6.48-6.40(m,1H),6.29-6.19(m,1H),5.78(dd,J=1.2,10.3Hz,1H),2.36(s,3H);ES-LCMS m/z 239.9,241.9$[M+H]^+$。

[0828] 步骤2:N-[3-(4-氯苯胺基)-4-甲基-苯基]丙-2-烯酰胺

[0829] 用N_2使N-(3-溴-4-甲基-苯基)丙-2-烯酰胺(500mg,2.01mmol,1eq)、4-氯苯胺(300mg,2.35mmol,1.17eq)、K_2CO_3(280mg,2.03mmol,1.01eq)、$Pd_2(dba)_3$(190mg,207.49μmol,1.03e-1eq)和Xantphos(190mg,328.37μmol,1.64e-1eq)于1,4-二噁烷(10mL)中的混合物鼓泡2分钟并密封。在微波下,在110℃下照射混合物30分钟。TLC(PE/EtOAc=1/1,R_f=0.24)显示起始物质几乎耗尽。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到8/1,TLC:PE/EtOAc=1/1,R_f=0.24)纯化,得到呈黄色固体状的N-[3-(4-氯苯胺基)-4-甲基-苯基]丙-2-烯酰胺(61.35mg,208.78μmol,10.4%产率,97.6%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.48(s,1H),7.26-7.18(m,3H),7.16-7.08(m,2H),6.95-6.91(m,2H),6.40(d,J=16.9Hz,1H),6.20(dd,J=10.3,16.9Hz,1H),5.74(d,J=10.2Hz,1H),5.39(s,1H),2.21(s,3H);ES-LCMS m/z 287.0$[M+H]^+$。

[0830] I-28

[0831] 

[0832] 步骤1:2-(4-氯苯氧基)-1-甲基-3-硝基-苯

[0833] 向2-氟-1-甲基-3-硝基-苯(500mg,3.22mmol,1eq)于DMF(20mL)中的溶液中添加

Cs_2CO_3(3.15g,9.67mmol,3eq)和4-氯苯酚(414.36mg,3.22mmol,316.31μL,1eq)。在120℃下将混合物搅拌12小时。向混合物中添加水(30mL)并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(PE/EtOAc=1/0,TLC:PE/EtOAc=100/1,R_f=0.32)纯化,得到呈黄色油状的2-(4-氯苯氧基)-1-甲基-3-硝基-苯(820mg,2.95mmol,91.7%产率,95.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 7.83(dd,J=1.1,8.1Hz,1H),7.64(dd,J=0.7,7.7Hz,1H),7.43-7.36(m,1H),7.32-7.28(m,2H),6.82-6.76(m,2H),2.19(s,3H)。

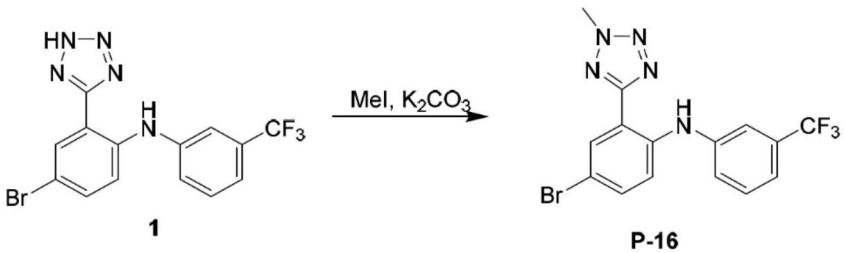
[0834] 步骤2:2-(4-氯苯氧基)-3-甲基-苯胺

[0835] 向2-(4-氯苯氧基)-1-甲基-3-硝基-苯(770mg,2.77mmol,1eq)于EtOH(15mL)和H_2O(7.5mL)中的溶液中添加Fe(774.64mg,13.87mmol,5eq)和NH_4Cl(1.48g,27.74mmol,10eq)。在90℃下将混合物搅拌3小时。过滤反应混合物并减压浓缩,得到残余物。向残余物中添加水(30mL)并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(PE/EtOAc=200/1到5/1,TLC:PE/EtOAc=5/1,R_f=0.50)纯化,得到呈无色油状的2-(4-氯苯氧基)-3-甲基-苯胺(640mg,2.73mmol,98.4%产率,99.7%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 7.27-7.21(m,2H),6.92(t,J=7.8Hz,1H),6.83-6.78(m,2H),6.72(dd,J=1.1,7.9Hz,1H),6.59(dd,J=0.7,7.6Hz,1H),2.02(s,3H);ES-LCMS m/z 234.0,236.0$[M+H]^+$。

[0836] 步骤3:N-[2-(4-氯苯氧基)-3-甲基-苯基]丙-2-烯酰胺

[0837] 向2-(4-氯苯氧基)-3-甲基-苯胺(300mg,1.28mmol,1eq)于THF(10mL)中的溶液中添加DIEA(497.74mg,3.85mmol,670.81μL,3eq)和丙-2-烯酰氯(232.38mg,2.57mmol,209.35μL,2eq)。在25℃下将混合物搅拌1小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.04%$NH_3\cdot H_2O$+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:50%-65%,14分钟)纯化,随后冻干,得到呈白色固体状的N-[2-(4-氯苯氧基)-3-甲基-苯基]丙-2-烯酰胺(95.34mg,331.34μmol,25.8%产率,100%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.79(d,J=7.8Hz,1H),7.28-7.13(m,4H),6.79-6.74(m,2H),6.37-6.20(m,2H),5.67(dd,J=2.0,9.8Hz,1H),2.13(s,3H);ES-LCMS m/z 288.0,290.0$[M+H]^+$。

[0838] P-16

[0839] 

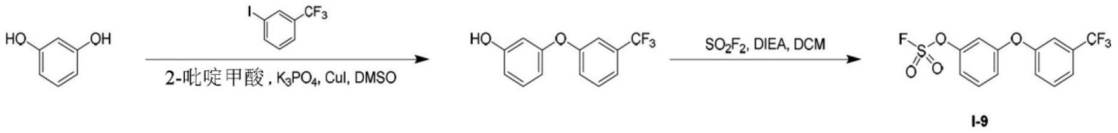
1 P-16

[0840] 步骤1:4-溴-2-(2-甲基四唑-5-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺

[0841] 向4-溴-2-(2H-四唑-5-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(450mg,1.05mmol,1eq)于ACN(10mL)中的溶液中添加K_2CO_3(291.41mg,2.11mmol,2eq)和MeI(224.46mg,1.58mmol,98.45μL,1.5eq)。在20℃下将混合物搅拌2小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.45)显示起始物质消耗并检测到一个主要新点。浓缩反应混合物,得到残余物,向其中添加H_2O(20mL)并

用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从纯PE到PE/EtOAc=3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.45)纯化,得到呈白色固体状的4-溴-2-(2-甲基四唑-5-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(230mg,573.79μmol,54.4%产率,99.3%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.69(br s,1H),8.10(br s,1H),7.59(d,J=8.9Hz,1H),7.54-7.48(m,1H),7.47-7.41(m,2H),7.36(d,J=8.7Hz,1H),7.28(d,J=7.3Hz,1H),4.45(s,3H);ES-LCMS m/z 399.4[M+H]$^+$。

[0842] I-9

[0843] 

I-9

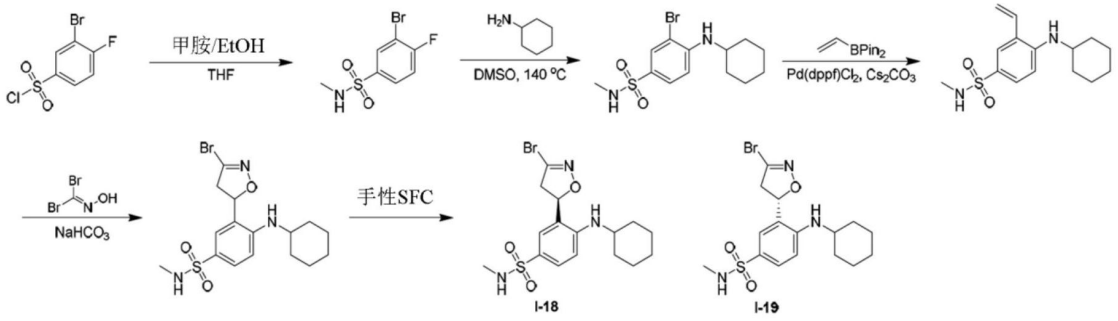
[0844] 步骤1:3-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯酚

[0845] 向1-碘-3-(三氟甲基)苯(0.8g,2.94mmol,423.28μL,1eq)于DMSO(20mL)中的溶液中添加K_3PO_4(1.25g,5.88mmol,2.0eq)和苯-1,3-二酚(340.04mg,3.09mmol,515.21μL,1.05eq)、CuI(28.01mg,147.06μmol,0.05eq)和2-吡啶甲酸(36.21mg,294.11μmol,0.1eq)。在120℃下将混合物搅拌16小时。TLC(PE/EtOAc=10/1,R_f=0.2)显示反应完成。添加水(20mL),用EtOAc(30mL×3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到粗物质,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到5/1,TLC:PE/EtOAc=10/1,R_f=0.2)纯化,得到呈黄色油状的3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯酚(500mg,1.77mmol,60.2%产率,90.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.42(t,J=8.0Hz,1H),7.33(d,J=8.0Hz,1H),7.24-7.15(m,3H),6.62-6.56(m,2H),6.52(s,1H),4.99(s,1H);ES-LCMS m/z 296.1[M+MeCN+H]$^+$。

[0846] 步骤2:1-(3-氟磺酰基氧基苯氧基)-3-(三氟甲基)苯

[0847] 向3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯酚(300mg,1.06mmol,1eq)于DCM(10mL)中的溶液中添加DIEA(273.99mg,2.12mmol,369.26μL,2.0eq)。在20℃下,在硫酰氟(30psi)下将混合物搅拌16小时。TLC(PE/EtOAc=100/1,R_f=0.3)显示反应完成。浓缩混合物且接着添加水(10mL)。用EtOAc(10mL×3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到粗物质,将其通过急骤硅胶色谱法(从纯PE到PE/EtOAc 100/1,TLC:PE/EtOAc=100/1,R_f=0.3)纯化,得到呈黄色油状的1-(3-氟磺酰基氧基苯氧基)-3-(三氟甲基)苯(79.86mg,236.31μmol,22.3%产率,99.5%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.54-7.45(m,3H),7.32(s,1H),7.25-7.23(m,1H),7.15-7.13(m,1H),7.07-7.02(m,2H);ES-LCMS m/z 334.87[M-H]$^-$。

[0848] I-18和I-19

[0849] 

I-18 I-19

[0850] 步骤1:3-溴-4-氟-N-甲基-苯磺酰胺

[0851] 向3-溴-4-氟-苯磺酰氯(1.5g,5.48mmol,1eq)于THF(20mL)中的经搅拌溶液中添加甲胺/EtOH(1.03g,10.97mmol,1.5mL,33%纯度,2eq)。在25℃下将反应混合物搅拌5分钟。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.35)显示有起始物质残留并检测到一个新点。浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(PE/EtOAc=100/1到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.35)纯化,得到呈无色油状的3-溴-4-氟-N-甲基-苯磺酰胺(1.3g,4.61mmol,84.0%产率,95.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.10(dd,J=2.3,6.3Hz,1H),7.83-7.80(m,8.7Hz,1H),7.29-7.25(m,1H),4.48(d,J=4.6Hz,1H),2.70(d,J=5.3Hz,3H)。

[0852] 步骤2:3-溴-4-(环己基氨基)-N-甲基-苯磺酰胺

[0853] 向3-溴-4-氟-N-甲基-苯磺酰胺(500mg,1.77mmol,1eq)于DMSO(15mL)中的经搅拌溶液中添加环己胺(439.27mg,4.43mmol,506.94μL,2.5eq)。在140℃下将反应混合物搅拌2小时。将反应混合物用水(100mL)稀释,用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.45)纯化,得到呈黄色油状的3-溴-4-(环己基氨基)-N-甲基-苯磺酰胺(600mg,1.64mmol,92.6%产率,95.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.90(d,J=2.3Hz,1H),7.62(dd,J=2.0,8.7Hz,1H),6.64(d,J=8.9Hz,1H),4.77(d,J=7.5Hz,1H),4.18(q,J=5.5Hz,1H),3.44-3.33(m,1H),2.65(d,J=5.5Hz,3H),2.07-2.04(m,2H),1.80(td,J=3.9,13.3Hz,2H),1.68(td,J=3.8,12.7Hz,1H),1.46-1.38(m,2H),1.36-1.28(m,3H);ES-LCMS m/z 347.0,348.9$[M+H]^+$。

[0854] 步骤3:4-(环己基氨基)-N-甲基-3-乙烯基-苯磺酰胺

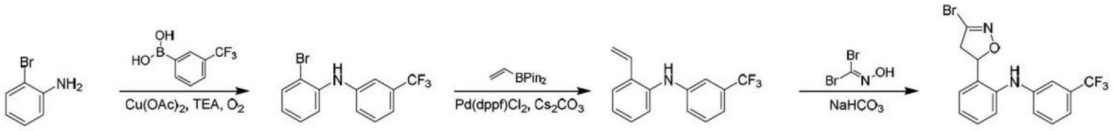
[0855] 向3-溴-4-(环己基氨基)-N-甲基-苯磺酰胺(550mg,1.50mmol,1eq)和4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(278.07mg,1.81mmol,306.25μL,1.2eq)于水(3mL)和1,4-二噁烷(9mL)中的经搅拌溶液中添加Cs_2CO_3(1.47g,4.51mmol,3eq)和Pd(dppf)Cl_2(110.09mg,150.46μmol,0.1eq)。用N_2使反应混合物鼓泡3分钟,接着在微波下,在100℃下搅拌30分钟。经由硅藻土垫过滤反应混合物并浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.40)纯化,得到呈黄色油状的4-(环己基氨基)-N-甲基-3-乙烯基-苯磺酰胺(450mg,1.50mmol,99.5%产率,97.9%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.66(t,J=2.6Hz,1H),7.63-7.58(m,1H),6.67-6.59(m,2H),5.71-5.63(m,1H),5.46-5.40(m,1H),4.27-4.15(m,2H),3.37(d,J=3.4Hz,1H),2.64(dd,J=3.3,5.5Hz,3H),2.09-2.05(m,2H),1.78(dd,J=3.3,13.3Hz,2H),1.68(dd,J=3.5,9.2Hz,1H),1.45-1.36(m,2H),1.29-1.26(m,3H);ES-LCMS m/z 295.0$[M+H]^+$。

[0856] 步骤4:3-[(5S)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-4-(环己基氨基)-N-甲基-苯磺酰胺和3-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-4-(环己基氨基)-N-甲基-苯磺酰胺

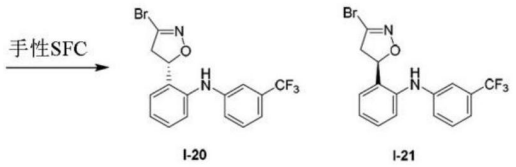
[0857] 向4-(环己基氨基)-N-甲基-3-乙烯基-苯磺酰胺(440mg,1.46mmol,1eq)和二溴甲酮肟(445.15mg,2.19mmol,1.5eq)于EtOAc(30mL)中的经搅拌溶液中添加$NaHCO_3$(1.23g,14.63mmol,10eq)。在25℃下将反应混合物搅拌2小时。用水(30mL×2)洗涤反应混合物。浓缩有机层,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.50)纯化,得到残余物,将其通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK IC(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O EtOH];B%:40%-40%,min)分离,随后冻干,得

到呈白色固体状的3-[(5S)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-4-(环己基氨基)-N-甲基-苯磺酰胺(104.74mg,246.04μmol,16.8%产率,97.8%纯度,SFC:R_t=5.614min,ee=99.9%,$[\alpha]^{24.0}_D$=+63.6,MeOH,c=0.107g/100mL);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.70(dd,J=2.0,8.8Hz,1H),7.55(d,J=2.2Hz,1H),6.76(d,J=8.6Hz,1H),5.67(t,J=11.2Hz,1H),4.66(d,J=6.8Hz,1H),4.20(q,J=5.1Hz,1H),3.61-3.34(m,3H),2.64(d,J=5.4Hz,3H),2.01(s,2H),1.75(dd,J=4.3,8.9Hz,2H),1.69-1.60(m,1H),1.49-1.38(m,2H),1.36-1.26(m,3H);ES-LCMS m/z 416.0,418.0[M+H]$^+$和呈白色固体状的3-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-4-(环己基氨基)-N-甲基-苯磺酰胺(99.78mg,236.55μmol,16.2%产率,98.7%纯度,SFC:R_t=5.904min,ee=98.1%,$[\alpha]^{24.0}_D$=-69.4,MeOH,c=0.098g/100mL);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.70(dd,J=2.1,8.7Hz,1H),7.55(d,J=2.2Hz,1H),6.76(d,J=8.8Hz,1H),5.67(t,J=11.2Hz,1H),4.66(d,J=7.1Hz,1H),4.19(q,J=5.4Hz,1H),3.57-3.38(m,3H),2.64(d,J=5.6Hz,3H),2.01(s,2H),1.75(dd,J=4.2,8.8Hz,2H),1.68-1.61(m,1H),1.48-1.38(m,2H),1.37-1.26(m,3H);ES-LCMS m/z 416.0,417.9[M+H]$^+$。

[0858] I-20和I-21



[0859]



[0860] 步骤1:2-溴-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺

[0861] 向2-溴苯胺(2g,11.63mmol,1eq)、[3-(三氟甲基)苯基]硼酸(2.21g,11.63mmol,1eq)和$Cu(OAc)_2$(2.11g,11.63mmol,1eq)于DCM(20mL)中的混合物中添加DIEA(2.25g,17.44mmol,3.04mL,1.5eq)。在O_2气氛下,在20℃下将混合物搅拌17小时。TLC(PE/EA=3/1,R_f=0.5)显示起始物质消失。过滤反应混合物并减压浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从纯PE到PE/EtOAc=3/1)纯化,得到呈浅黄色油状的2-溴-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(2.4g,6.07mmol,52.2%产率,80.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.55(dd,J=1.5,7.8Hz,1H),7.42-7.36(m,1H),7.34(s,1H),7.29-7.21(m,4H),6.86-6.78(m,1H),6.13(br s,1H);ES-LCMS m/z 316.0,318.0[M+H]$^+$。

[0862] 步骤2:N-[3-(三氟甲基)苯基]-2-乙烯基-苯胺

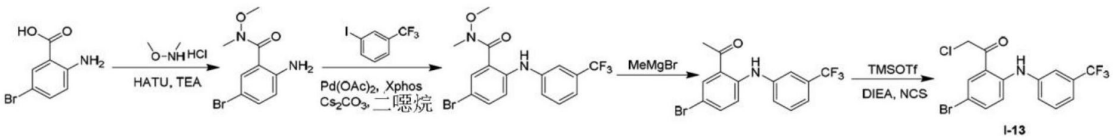
[0863] 向2-溴-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(2.2g,5.57mmol,1eq)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.29g,8.35mmol,1.42mL,1.5eq)和$Pd(dppf)Cl_2$(203.69mg,278.38μmol,0.05eq)于1,4-二噁烷(8mL)中的混合物中添加Cs_2CO_3(2M,5.57mL,2eq)。在N_2气氛下,在微波中在100℃下将混合物搅拌0.5小时。TLC(PE/EA=10/1,R_f=0.6)显示起始物质消失。减压浓缩反应混合物以去除溶剂。将残余物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(20mL×2)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(纯PE)纯化,得到呈浅黄色油状的N-[3-(三氟甲基)苯基]-2-乙烯基-苯胺(570mg,1.95mmol,35.0%产率,90.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ

ppm 7.54(d,J＝7.8Hz,1H),7.34-7.28(m,1H),7.27-7.22(m,2H),7.16-7.07(m,3H),7.02(d,J＝7.0Hz,1H),6.86(dd,J＝11.0,17.6Hz,1H),5.72(dd,J＝1.4,17.4Hz,1H),5.64(brs,1H),5.33(dd,J＝1.4,11.2Hz,1H);ES-LCMS m/z 264.0[M+H]$^+$。

[0864] 步骤3:2-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺和2-[(5S)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺

[0865] 向N-[3-(三氟甲基)苯基]-2-乙烯基-苯胺(500.19mg,1.71mmol,1eq)于EtOAc(10mL)中的混合物中添加二溴甲酮肟(416.21mg,2.05mmol,1.2eq)和$NaHCO_3$(287.19mg,3.42mmol,2.0eq)。在20℃下将混合物搅拌4小时。TLC(PE/EtOAc＝3/1,R_f＝0.5)指示反应物1完全消耗并形成一个新点。将反应混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(10mL×3)萃取。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,得到粗物质,将其通过硅胶管柱色谱法(从PE/EtOAc＝100/1到3/1,TLC(PE/EtOAc＝3/1,R_f＝0.5)纯化。减压浓缩所需洗脱份,得到残余物,将其通过手性SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AS(250mm×30mm,10μm);移动相:[0.1%NH_3·H_2O/EtOH];B%:20%-20%)纯化,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其冻干,得到呈白色固体状的2-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(28.52mg,74.04μmol,4.3%产率,100.0%纯度,SFC:R_t＝2.28,ee＝99.9%,$[\alpha]^{24.2}_D$＝-19.2(EtOH,c＝0.104g/100mL)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.48(d,J＝12.0Hz,1H),7.45-7.18(m,4H),7.00-6.95(m,3H),5.88-5.83(m,1H),3.63(q,J＝10.8Hz,1H),3.06(q,J＝8.8Hz,1H);ES-LCMS m/z 384.9,386.9[M+H]$^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其冻干,得到呈白色固体状的2-[(5S)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(26.28mg,68.23μmol,4.0%产率,100.0%纯度,SFC:R_t＝2.579,ee＝99.5%且$[\alpha]^{24.2}_D$＝9.3(EtOH,c＝0.108g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.46(d,J＝16.0Hz,1H),7.32-7.18(m,4H),7.00-6.95(m,3H),5.88-5.83(m,1H),3.65(q,J＝12.0Hz,1H),3.08(q,J＝12.0Hz,1H);ES-LCMS m/z 384.9,386.9[M+H]$^+$。

[0866] I-13

[0867] 

[0868] 步骤1:2-氨基-5-溴-N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺

[0869] 向2-氨基-5-溴-苯甲酸(3.5g,16.20mmol,1eq)于DMF(50mL)中的溶液中添加N-甲氧基甲胺(4.74g,48.60mmol,3eq,HCl)、HATU(7.39g,19.44mmol,1.2eq)和TEA(4.92g,48.60mmol,6.77mL,3eq)。在15℃下将混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc＝1/1,R_f＝0.39)指示起始物质完全消耗并形成一个新点。通过添加水(200mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(200mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从纯PE到PE/EtOAc＝2/1)纯化,得到呈黄色固体状的2-氨基-5-溴-N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺(3.5g,12.89mmol,79.5%产率,95.4%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.37(d,J＝2.3Hz,1H),7.26(dd,J＝2.3,9.0Hz,1H),6.71(d,J＝8.6Hz,1H),3.60(s,3H),3.32(s,3H);ES-LCMS m/z 258.9,260.9[M+H]$^+$。

[0870] 步骤2:5-溴-N-甲氧基-N-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯甲酰胺

[0871] 使2-氨基-5-溴-N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺(3.5g,12.89mmol,1eq)、1-碘-3-(三

氟甲基)苯(5.26g,19.33mmol,2.78mL,1.5eq)、Cs_2CO_3(8.40g,25.77mmol,2eq)、XPhos(614.35mg,1.29mmol,0.1eq)和Pd(OAc)$_2$(144.66mg,644.35μmol,0.05eq)于1,4-二噁烷(200mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,且在N_2气氛下,在90℃下将混合物搅拌12小时。通过添加水(300mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(300mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到5/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.60)纯化,得到呈黄色油状的5-溴-N-甲氧基-N-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯甲酰胺(1g,2.29mmol,17.8%产率,92.3%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.13(s,1H),7.57-7.52(m,2H),7.43-7.37(m,1H),7.27-7.20(m,3H),7.12(d,J=7.7Hz,1H),3.47(s,3H),3.19-3.14(m,3H);ES-LCMS m/z 402.9,404.9[M+H]$^+$。

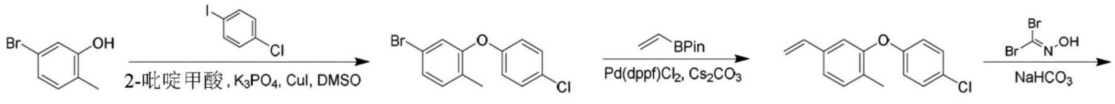
[0872] 步骤3:1-[5-溴-2-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯基]乙酮

[0873] 在N_2气氛下,在-70℃下向5-溴-N-甲氧基-N-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯甲酰胺(700mg,1.60mmol,1eq)于THF(10mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,4.27mL,8eq)。搅拌1小时后,在0℃下将混合物搅拌1小时。TLC(PE/EtOAc=10/1,R_f=0.85)指示起始物质完全消耗并形成一个新点。通过添加水(50mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到20/1,TLC:PE/EtOAc=10/1,R_f=0.85)纯化,得到呈黄色固体状的1-[5-溴-2-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯基]乙酮(450mg,1.26mmol,78.4%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 8.06(d,J=2.3Hz,1H),7.57-7.45(m,4H),7.38(d,J=7.8Hz,1H),7.20(d,J=9.0Hz,1H),2.63(s,3H);ES-LCMS m/z 357.9,359.9[M+H]$^+$。

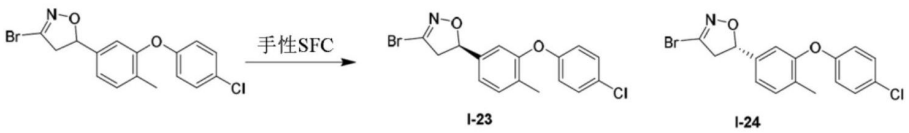
[0874] 步骤4:1-[5-溴-2-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯基]-2-氯-乙酮

[0875] 在0℃下,向1-[5-溴-2-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯基]乙酮(300mg,837.63μmol,1eq)于DCM(10mL)中的溶液中逐滴添加DIEA(324.77mg,2.51mmol,437.70μL,3eq)和TMSOTf(558.52mg,2.51mmol,454.08μL,3eq)。添加后,在25℃下将混合物搅拌2小时且接着添加NCS(167.77mg,1.26mmol,1.5eq)。在25℃下将所得混合物搅拌2小时。TLC(PE/EtOAc=10/1,R_f=0.78)指示起始物质完全消耗并形成一个新点。通过添加水(50mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从纯PE到PE/EtOAc=25/1,TLC:PE/EtOAc=10/1,R_f=0.78)纯化,得到呈黄色固体状的1-[5-溴-2-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯基]-2-氯-乙酮(180mg,443.78μmol,52.9%产率,96.8%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 8.05(d,J=2.3Hz,1H),7.62-7.47(m,4H),7.42(d,J=7.0Hz,1H),7.21(d,J=9.0Hz,1H),4.90(s,2H);ES-LCMS m/z 391.9,393.9,395.9[M+H]$^+$。

[0876] I-23和I-24



[0877]



[0878] 步骤1:4-溴-2-(4-氯苯氧基)-1-甲基苯

[0879] 向1-氯-4-碘-苯(6g,25.16mmol,1eq)于DMSO(100mL)中的溶液中添加K_3PO_4(10.68g,50.32mmol,2.0eq)和5-溴-2-甲基-苯酚(5.18g,27.68mmol,1.1eq)、CuI(239.61mg,1.26mmol,0.05eq)和2-吡啶甲酸(309.77mg,2.52mmol,0.1eq)。在120℃下将混合物搅拌16小时。TLC(PE/EtOAc=100/1,R_f=0.5)显示反应完成。向混合物中添加水(100mL)。用EtOAc(100mL×3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到粗物质,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到100/1,TLC:PE/EtOAc=100/1,R_f=0.6)纯化,得到呈黄色油状的4-溴-2-(4-氯苯氧基)-1-甲基-苯(7g,21.17mmol,84.1%产率,90.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.29-7.28(m,2H),7.27(s,1H),7.26-7.25(m,1H),7.21-6.98(m,1H),6.99-6.88(m,2H),2.18(s,3H)。

[0880] 步骤2:2-(4-氯苯氧基)-1-甲基-4-乙烯基苯

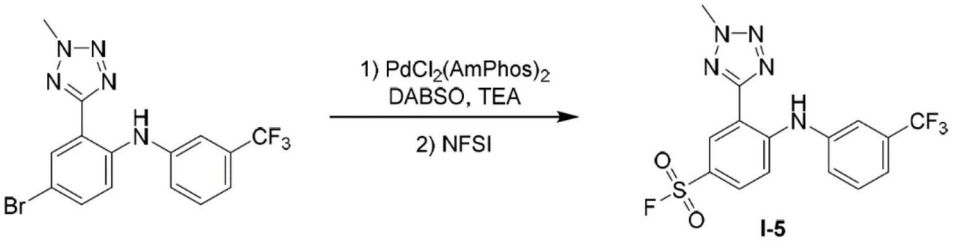
[0881] 向4-溴-2-(4-氯苯氧基)-1-甲基-苯(3g,9.07mmol,1eq)于DMF(20mL)中的混合物中添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.68g,10.89mmol,1.85mL,1.2eq)、环戊基(二苯基)磷烷;二氯钯;铁(663.90mg,907.34μmol,0.1eq)和Cs_2CO_3(5.91g,18.15mmol,2.0eq)。在N_2气氛下,在100℃下将混合物搅拌4小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.5)显示反应完成。减压浓缩反应混合物以去除溶剂。将残余物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(20mL×2)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从纯PE到PE/EtOAc=3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.5)纯化,得到呈黄色油状的2-(4-氯苯氧基)-1-甲基-4-乙烯基-苯(1.5g,5.52mmol,60.8%产率,90.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.31-7.24(m,3H),7.20-7.19(m,1H),6.97-6.88(m,1H),6.86-6.84(m,2H),6.64(s,1H),5.67(d,J=8.0Hz,1H),5.17(d,J=8.0Hz,1H),2.17(s,3H)。

[0882] 步骤3:(R)-3-溴-5-(3-(4-氯苯氧基)-4-甲基苯基)-4,5-二氢异噁唑和(S)-3-溴-5-(3-(4-氯苯氧基)-4-甲基苯基)-4,5-二氢异噁唑

[0883] 向2-(4-氯苯氧基)-1-甲基-4-乙烯基-苯(500mg,1.84mmol,1eq)于EtOAc(10mL)中的混合物中添加$NaHCO_3$(1.54g,18.40mmol,10eq)和二溴甲酮肟(447.86mg,2.21mmol,1.2eq)。在20℃下将混合物搅拌4小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.5)指示反应物1完全消耗并形成一个新点。将反应混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(10mL×3)萃取。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,得到粗物质,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到3/1,TLC PE/EtOAc=3/1,R_f=0.5)纯化。减压浓缩所需洗脱份,得到残余物,将其通过手性SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AS-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3·H_2O/EtOH];B%:25%-25%)纯化,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其冻干,得到呈白色固体状的(5R)-3-溴-5-[3-(4-氯苯氧基)-4-甲基-苯基]-4,5-二氢异噁唑(25.1mg,65.79μmol,3.6%产率,96.1%纯度,SFC:R_t=2.674,ee=98.0%,$[\alpha]^{24.2}_D$=145(MeOH,c=0.04g/100mL)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.34-7.32(m,3H),7.25-7.23(m,1H),6.90-6.85(m,3H),5.65-5.60(m,1H),3.63(q,J=11.8Hz,1H),3.17(q,J=9.8Hz,1H),2.20(s,3H);ES-LCMS m/z 365.9,367.9$[M+H]^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其冻干,得到呈白色固体状的(5S)-3-溴-5-[3-(4-氯苯氧基)-4-甲基-苯基]-4,5-二氢异噁唑(23.28mg,62.35μmol,3.4%产率,98.2%纯度,SFC:R_t=2.674,ee=98.6%,$[\alpha]^{24.2}_D$=-185

(MeOH,c＝0.04g/100mL)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.32-7.29(m,3H),7.25-7.24(m,1H),6.89-6.84(m,3H),5.64-5.59(m,1H),3.62(q,J＝11.8Hz,1H),3.16(q,J＝9.8Hz,1H),2.19(s,3H);ES-LCMS m/z 365.9,367.9$[M+H]^+$。

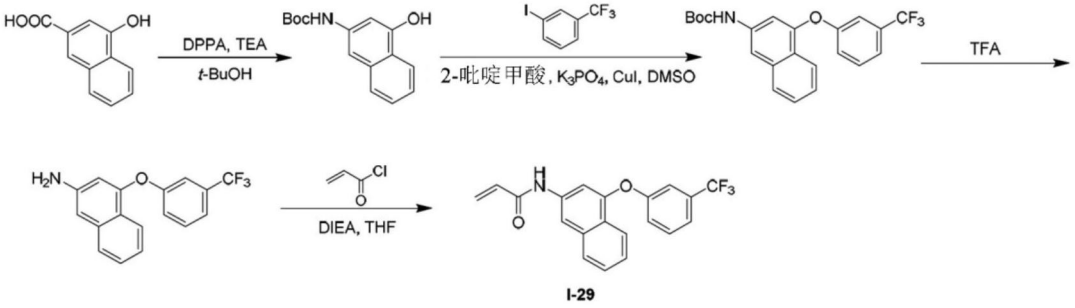
[0884] I-5

[0885] 

[0886] 步骤1:3-(2-甲基四唑-5-基)-4-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯磺酰基氟

[0887] 向4-溴-2-(2-甲基四唑-5-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(60mg,135.62μmol,1eq)于i-PrOH(4mL)中的溶液中添加1,4-重氮双环[2.2.2]辛烷-1,4-二亚磺酸酯(97.77mg,406.85μmol,3eq)、4-二叔丁基磷烷基-N,N-二甲基-苯胺;二氯钯(28.81mg,40.69μmol,28.81μL,0.3eq)、N-环己基-N-甲基-环己胺(158.95mg,813.70μmol,172.59μL,6eq)并在N_2气氛下,在微波(5巴)中在110℃下搅拌1小时。向混合物中添加NFSI(256.59mg,813.70μmol,6.00eq)并在25℃下搅拌11小时。并行进行所述反应4次。TLC(PE/EtOAc＝4:1,R_f＝0.35)显示起始物质完全消耗并检测到两个主要新点。浓缩反应混合物,用H_2O(15mL)稀释并用EtOAc(10mL×2)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过制备型TLC(PE/EtOAc＝4/1,TLC:PE/EtOAc＝4/1,R_f＝0.35)且接着通过急骤硅胶色谱法(从纯PE到PE/EtOAc＝8/1,TLC:PE/EtOAc＝4/1,R_f＝0.35)纯化,得到呈白色固体状的3-(2-甲基四唑-5-基)-4-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯磺酰基氟(48.29mg,120.32μmol,22.2%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.53(s,1H),8.56(d,J＝2.4Hz,1H),8.01(dd,J＝2.4,9.1Hz,1H),7.76-7.71(m,2H),7.71-7.67(m,1H),7.60(d,J＝7.5Hz,1H),7.41(d,J＝9.0Hz,1H),4.51(s,3H);ES-LCMS m/z 402.0$[M+H]^+$,443.1$[M+ACN+H]^+$。

[0888] I-29

[0889] 

[0890] 步骤1:N-(4-羟基-2-萘基)氨基甲酸叔丁酯

[0891] 在N_2下,向4-羟基萘-2-甲酸(2g,10.63mmol,1eq)于甲苯(20mL)中的溶液中添加DPPA(3.51g,12.75mmol,2.76mL,1.2eq)、t-BuOH(3.94g,53.14mmol,5.08mL,5eq)和TEA(2.15g,21.26mmol,2.96mL,2eq)。在90℃下将混合物搅拌12小时。通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)淬灭反应混合物,用EtOAc(100mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝1/0到5/1,TLC:PE/EtOAc＝5/1,R_f＝0.72)纯化,得到呈褐色固体状的N-(4-羟基-2-萘基)氨基

甲酸叔丁酯(1.0g,2.31mmol,21.7%产率,60.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.07(d,J=8.2Hz,1H),7.67(d,J=8.2Hz,1H),7.45-7.40(m,1H),7.33(d,J=7.0Hz,2H),7.26-7.21(m,1H),7.09(s,1H),6.59(br s,1H),1.55(s,9H);ES-LCMS m/z 260.0$[M+H]^+$。

[0892] 步骤2:N-[4-[3-(三氟甲基)苯氧基]-2-萘基]氨基甲酸叔丁酯

[0893] 使N-(4-羟基-2-萘基)氨基甲酸叔丁酯(700mg,1.62mmol,1eq)、1-碘-3-(三氟甲基)苯(352.46mg,1.30mmol,186.49μL,0.8eq)、2-吡啶甲酸(19.94mg,161.97μmol,0.1eq)、K_3PO_4(687.65mg,3.24mmol,2eq)和CuI(15.42mg,80.99μmol,0.05eq)于DMSO(30mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,且接着在N_2气氛下,在120℃下将混合物搅拌12小时。通过添加水(100mL)淬灭反应混合物,用EtOAc(100mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到10/1,TLC:PE/EtOAc=5/1,R_f=0.72)纯化,得到呈褐色油状的N-[4-[3-(三氟甲基)苯氧基]-2-萘基]氨基甲酸叔丁酯(150mg,167.33μmol,10.3%产率,45.0%纯度)。ES-LCMS m/z 404.0$[M+H]^+$。

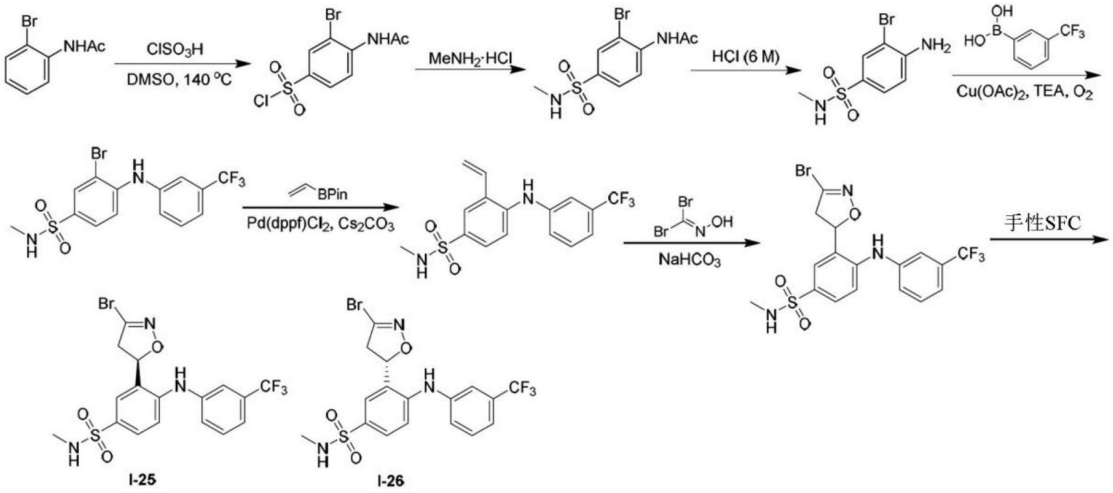
[0894] 步骤3:4-[3-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-胺

[0895] 向N-[4-[3-(三氟甲基)苯氧基]-2-萘基]氨基甲酸叔丁酯(150mg,173.28μmol,1eq)于DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(2.31g,20.26mmol,1.5mL,116.92eq)。在20℃下将混合物搅拌2小时。浓缩反应混合物,得到呈褐色油状的4-[3-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-胺(78mg,117.76μmol,67.9%产率,63.0%纯度,TFA),其不经进一步纯化即用于下一步骤中,ES-LCMS m/z 304.0$[M+H]^+$。

[0896] 步骤4:N-[4-[3-(三氟甲基)苯氧基]-2-萘基]丙-2-烯酰胺

[0897] 向4-[3-(三氟甲基)苯氧基]萘-2-胺(78mg,117.76μmol,1eq,TFA)和TEA(119.16mg,1.18mmol,163.90μL,10eq)于THF(5mL)中的溶液中添加丙-2-烯酰氯(21.32mg,235.51μmol,19.20μL,2eq)。在20℃下将混合物搅拌2小时。浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:53%-83%,10min)纯化,随后冻干,得到呈白色固体状的N-[4-[3-(三氟甲基)苯氧基]-2-萘基]丙-2-烯酰胺(19.39mg,54.26μmol,46.0%产率,100%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.34(s,1H),8.25(s,1H),8.01(d,J=8.3Hz,1H),7.92(d,J=8.3Hz,1H),7.71-7.64(m,1H),7.60-7.54(m,2H),7.53-7.43(m,2H),7.39(d,J=8.1Hz,1H),7.25(d,J=1.7Hz,1H),6.47-6.36(m,1H),6.32-6.23(m,1H),5.83-5.73(m,1H);ES-LCMS m/z 358.0$[M+H]^+$。

[0898] I-25和I-26

[0899] 

[0900] 步骤1:4-乙酰胺基-3-溴苯磺酰氯

[0901] 在0℃下,将氯磺酸(13.470g,115.60mmol,7.70mL,4.95eq)添加到N-(2-溴苯基)乙酰胺(5.g,23.36mmol,1eq)中。在80℃下将混合物搅拌4小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.5)指示起始物质完全消耗并形成一个新点。通过在0℃下添加冰水(50mL)淬灭反应混合物,接着用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。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,得到呈黄色油状的4-乙酰胺基-3-溴-苯磺酰氯(4.5g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0902] 步骤2:N-(2-溴-4-(N-甲基氨磺酰基)苯基)乙酰胺

[0903] 在0℃下,向4-乙酰胺基-3-溴-苯磺酰氯(4.5g,14.40mmol,1eq)于DCM(40mL)中的溶液中添加$MeNH_2$/EtOH(2.71g,28.79mmol,14.40mL,33%纯度,2.0eq)。在20℃下将混合物搅拌4小时。TLC(PE/EtOAc=3:1,R_f=0.1)显示反应完成。浓缩混合物且接着添加水(20mL)。用EtOAc(20mL×3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到呈黄色固体状的N-[2-溴-4-(甲基氨磺酰基)苯基]乙酰胺(3.3g,9.67mmol,67.2%产率,90.0%纯度),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.66(s,1H),7.99-7.93(m,2H),7.75(dd,J=2.0,8.5Hz,1H),7.55(q,J=4.9Hz,1H),2.44(d,J=4.9Hz,3H),2.15(s,3H)。

[0904] 步骤3:4-氨基-3-溴-N-甲基苯磺酰胺

[0905] 向N-[2-溴-4-(甲基氨磺酰基)苯基]乙酰胺(3.0g,8.79mmol,1eq)于HCl(20mL)中的溶液中添加H_2O(20mL)。在100℃下将混合物搅拌16小时。TLC(PE/EtOAc=3:1,R_f=0.1)显示反应完成。浓缩混合物且接着添加水(20mL)。用EtOAc(20mL×3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到呈黄色固体状的4-氨基-3-溴-N-甲基-苯磺酰胺(2.5g,8.49mmol,96.6%产率,90.0%纯度),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.68(d,J=4.9Hz,1H),7.43(dd,J=1.8,8.5Hz,1H),7.12(q,J=4.9Hz,1H),6.86(q,J=8.5Hz,1H),6.15(s,2H),2.36(d,J=5.0Hz,3H)。

[0906] 步骤4:3-溴-N-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)氨基)苯磺酰胺

[0907] 向4-氨基-3-溴-N-甲基-苯磺酰胺(2.5g,8.49mmol,1eq)于DCM(20mL)中的混合物中添加[3-(三氟甲基)苯基]硼酸(2.42g,12.73mmol,1.5eq)和$Cu(OAc)_2$(1.85g,10.18mmol,1.2eq)、DIEA(3.29g,25.46mmol,4.43mL,3.0eq)。在O_2(30psi)下,在20℃下将

混合物搅拌16小时。TLC(PE/EtOAc＝3/1,R_f＝0.3)显示反应完成。浓缩混合物并用水(20mL)稀释。用DCM(20mL×3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝20/1到3/1,TLC:PE/EtOAc＝3/1,R_f＝0.3)纯化,得到呈黄色油状的3-溴-N-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯磺酰胺(1.5g,3.30mmol,38.9%产率,90.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.96(d,J＝2.0Hz,1H),7.62-7.60(m,2H),7.24-7.22(m,1H),7.13-7.12(m,1H),6.77-6.75(m,1H),2.52(q,J＝10.8Hz,1H),2.51(q,J＝2.4Hz,3H);ES-LCMS m/z 408.9,410.9$[M+H]^+$。

[0908] 步骤4:N-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)氨基)-3-乙烯基苯磺酰胺

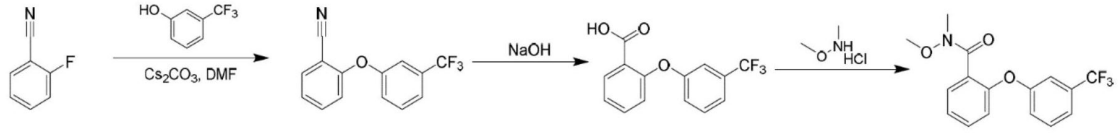
[0909] 向3-溴-N-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯磺酰胺(400mg,918.82μmol,1eq)于DMF(20mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(598.74mg,1.84mmol,2.0eq)、Pd(dppf)Cl_2(67.23mg,91.88μmol,0.1eq)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(141.51mg,918.82μmol,155.85μL,1eq)。在N_2下,在100℃下将混合物搅拌4小时。TLC(PE/EtOAc＝10/1,R_f＝0.5)显示反应完成。向混合物中添加水(20mL),用EtOAc(40mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝100/1到5/1,TLC:PE/EtOAc＝5/1,R_f＝0.5)纯化,得到呈黄色油状的N-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯胺基]-3-乙烯基-苯磺酰胺(300mg,673.47μmol,73.3%产率,80.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.61-7.43(m,6H),7.20-7.19(m,1H),6.72-6.70(m,1H),5.80(d,J＝20.0Hz,1H),5.53(d,J＝12.0Hz,1H),3.16(q,J＝4.0Hz,3H);ES-LCMS m/z 357.0$[M+H]^+$。

[0910] 步骤5:(R)-3-(3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基)-N-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)氨基)苯磺酰胺和(S)-3-(3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基)-N-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)氨基)苯磺酰胺

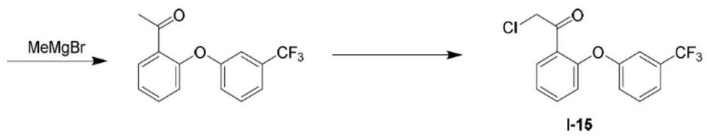
[0911] 向N-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯胺基]-3-乙烯基-苯磺酰胺(250mg,631.38μmol,1eq)于EtOAc(10mL)中的混合物中添加$NaHCO_3$(530.42mg,6.31mmol,10eq)和二溴甲酮肟(153.68mg,757.66μmol,1.2eq)。在20℃下将混合物搅拌4小时。将反应混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(10mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝100/1到3/1,TLC(PE/EtOAc＝3/1,R_f＝0.2)纯化。所需洗脱份减压浓缩,得到残余物,将其通过手性SFC(管柱:DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%$NH_3\cdot H_2O$ EtOH];B%:40%-40%)纯化,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其冻干,得到呈白色固体状的3-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-N-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯磺酰胺(13.15mg,27.49μmol,4.4%产率,100.0%纯度,SFC:R_t＝3.304,ee＝100%,$[\alpha]^{24.2}_D$＝+10(MeOH,c＝0.02g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.87(d,J＝4.0Hz,1H),7.71(d,J＝8.0Hz,1H),7.50-7.47(m,1H),7.38-7.31(m,3H),7.30(d,J＝1.6Hz,1H),6.00(q,J＝8.0Hz,1H),3.75(q,J＝4.0Hz,1H),3.23-3.17(m,1H),2.53(d,J＝4.2Hz,3H);ES-LCMS m/z 478.0,480.0$[M+H]^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其冻干,得到呈白色固体状的3-[(5S)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-N-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯磺酰胺(14.20mg,29.69μmol,4.7%产率,100.0%纯度,SFC:R_t＝3.553,ee＝100%,$[\alpha]^{24.2}_D$＝-50(MeOH,c＝0.02g/100mL)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.88(d,J＝4.0Hz,1H),7.72(d,J＝8.0Hz,1H),7.51-7.48(m,1H),

7.38-7.31(m,3H),7.30(d,J=1.6Hz,1H),6.01(q,J=8.0Hz,1H),3.77(q,J=4.0Hz,1H),3.24-3.17(m,1H),2.54(d,J=4.2Hz,3H);ES-LCMS m/z 478.0,480.0[M+H]$^+$。

[0912] I-15



[0913]



I-15

[0914] 步骤1:2-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯甲腈

[0915] 向2-氟苯甲腈(1g,8.26mmol,877.19μL,1eq)于DMF(20mL)中的溶液中添加K_2CO_3(2.28g,16.51mmol,2eq)和3-(三氟甲基)苯酚(1.61g,9.91mmol,1.19mL,1.2eq)。在100℃下将混合物搅拌4小时。TLC(PE/EtOAc=100/1,R_f=0.2)显示反应完成。添加水(20mL)。用EtOAc(30mL×3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从纯PE到PE/EtOAc=100/1,TLC:PE/EtOAc=10/1,R_f=0.2)纯化,得到呈黄色油状的2-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯甲腈(1g,3.42mmol,41.4%产率,90.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.81-7.79(m,1H),7.66-7.64(m,2H),7.55(s,1H),7.38-7.32(m,3H),7.05-7.03(m,1H)。

[0916] 步骤2:2-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯甲酸

[0917] 向2-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯甲腈(1g,3.42mmol,1eq)于EtOH(5mL)中的溶液中添加NaOH(1.03g,25.64mmol,7.5eq)和H_2O(5mL)。在100℃下将混合物搅拌16小时。TLC(PE/EtOAc=100/1,R_f=0.1)显示反应完成。减压浓缩反应混合物以去除溶剂。将残余物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(20mL×2)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈白色固体状的2-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯甲酸(1g,3.19mmol,93.3%产率,90.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 10.05(s,1H),8.17-8.14(m,1H),7.56-7.43(m,5H),7.28-7.17(m,1H),6.98-6.95(m,1H);ES-LCMS m/z 283.1[M+H]$^+$。

[0918] 步骤3:N-甲氧基-N-甲基-2-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯甲酰胺

[0919] 向2-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯甲酸(500mg,1.59mmol,1eq)于DCM(10mL)中的溶液中添加HATU(727.55mg,1.91mmol,1.2eq)和N-甲氧基甲胺盐酸盐(186.64mg,1.91mmol,1.2eq)、DIEA(618.25mg,4.78mmol,833.22μL,3.0eq)。在20℃下将混合物搅拌16小时。TLC(PE/EtOAc=5/1,R_f=0.3)显示反应完成。浓缩混合物且接着添加水(10mL)。用EtOAc(10mL×3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到5/1,TLC(PE/EtOAc=5/1,R_f=0.3)纯化,得到呈黄色油状的N-甲氧基-N-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯甲酰胺(250mg,691.71μmol,43.4%产率,90.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.43-7.38(m,4H),7.34-7.23(m,3H),6.92(s,1H),3.51(s,3H),3.26(s,3H);ES-LCMS m/z 326.0[M+H]$^+$。

[0920] 步骤4:1-(2-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)乙-1-酮

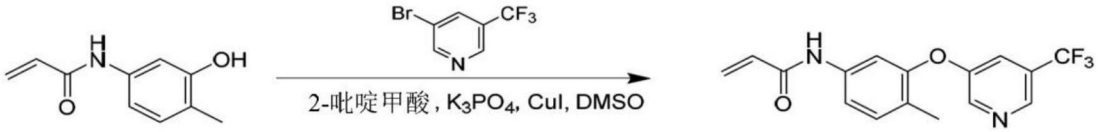
[0921] 在0℃下,向N-甲氧基-N-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯甲酰胺(200mg,553.37μmol,1eq)于THF(10mL)中的混合物中添加MeMgBr(3M,1.84mL,10eq)。在0℃下,在N_2气氛下

将混合物搅拌2小时。TLC(PE/EtOAc＝5/1,R_f＝0.4)显示反应完成。通过在0℃下添加饱和NH_4Cl水溶液(20mL)淬灭反应混合物。浓缩混合物,用水(10mL)稀释并用EtOAc(10mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝100/1到5/1,TLC(PE/EtOAc＝5/1,R_f＝0.4)纯化,得到呈黄色油状的1-[2-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]乙酮(90mg,289.04μmol,52.2%产率,90.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.85-7.83(m,1H),7.46-7.40(m,2H),7.39-7.35(m,1H),7.30-7.25(m,2H),7.23(d,J＝4.0Hz,1H),6.91(d,J＝8.4Hz,1H),2.59(s,3H);ES-LCMS m/z 280.9$[M+H]^+$。

[0922] 步骤5:2-氯-1-(2-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)乙-1-酮

[0923] 向1-[2-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]乙酮(90mg,289.04μmol,1eq)于DCM(2mL)中的混合物中添加硫酰氯(58.52mg,433.55μmol,43.35μL,1.5eq)。在0℃下,在N_2下将混合物搅拌2小时。通过在0℃下添加饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)淬灭反应混合物。浓缩混合物,用水(10mL)稀释并用EtOAc(10mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过HPLC(管柱:Phenomenex Synergi C18 150×30mm×4μm;移动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:64%-84%,10min)纯化,随后冻干,得到呈白色固体状的2-氯-1-(2-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)乙-1-酮(15.56mg,51.75μmol,17.1%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.96(d,J＝24.0Hz,1H),7.54-7.50(m,3H),7.35(s,1H),7.28-7.24(m,2H),6.89-6.88(m,1H),4.77(s,2H);ES-LCMS m/z 314.9,316.9$[M+H]^+$。

[0924] I-30

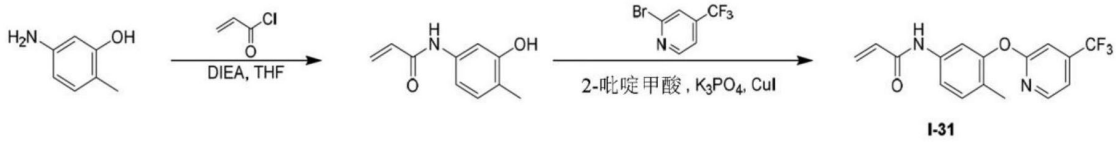
[0925] 

1 I-30

[0926] 步骤1:N-[4-甲基-3-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基]苯基]丙-2-烯酰胺

[0927] 向N-(3-羟基-4-甲基-苯基)丙-2-烯酰胺(100mg,536.12μmol,1eq)于1,4-二噁烷(3mL)中的经搅拌溶液中添加K_3PO_4(227.60mg,1.07mmol,2eq)、CuI(5.11mg,26.81μmol,0.05eq)、吡啶-2-甲酸(6.60mg,53.61μmol,0.1eq)和3-溴-5-(三氟甲基)吡啶(109.04mg,482.51μmol,0.9eq)。在微波下,将反应混合物在120℃下保持12小时。经由硅藻土垫过滤反应混合物并浓缩滤液,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:41%-56%,14min)纯化。将所需洗脱份冻干,得到呈白色固体状的N-[4-甲基-3-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基]苯基]丙-2-烯酰胺(15.97mg,49.01μmol,9.1%产率,98.9%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 10.22(s,1H),8.75(s,1H),8.61(d,J＝2.6Hz,1H),7.72(s,1H),7.47-7.38(m,2H),7.32(d,J＝8.2Hz,1H),6.41-6.32(m,1H),6.26-6.17(m,1H),5.74(dd,J＝1.9,10.1Hz,1H),2.15(s,3H);ES-LCMS m/z 322.9$[M+H]^+$。

[0928] I-31

[0929] 

I-31

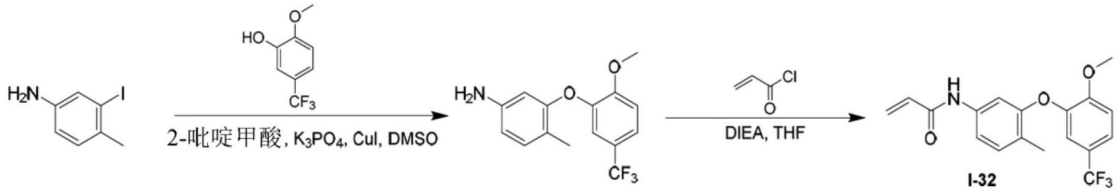
[0930] 步骤1:N-(3-羟基-4-甲基-苯基)丙-2-烯酰胺

[0931] 向5-氨基-2-甲基-苯酚(480mg,3.90mmol,1eq)于THF(10mL)中的溶液中添加DIEA(1.51g,11.69mmol,2.04mL,3eq)和丙-2-烯酰氯(352.77mg,3.90mmol,317.81μL,1eq)。在25℃下将混合物搅拌1小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=200/1到1/1,TLC:PE/EtOAc=1/1,R_f=0.35)纯化,得到呈黄色固体状的N-(3-羟基-4-甲基-苯基)丙-2-烯酰胺(560mg,3.00mmol,77.0%产率,95.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.26(d,J=2.0Hz,1H),6.99(d,J=8.2Hz,1H),6.87(dd,J=2.2,8.0Hz,1H),6.46-6.35(m,1H),6.35-6.29(m,1H),5.73(dd,J=2.0,9.8Hz,1H),2.14(s,3H);ES-LCMS m/z 178.0$[M+H]^+$。

[0932] 步骤2:N-[4-甲基-3-[[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基]苯基]丙-2-烯酰胺

[0933] 向N-(3-羟基-4-甲基-苯基)丙-2-烯酰胺(100mg,536.12μmol,1eq)于1,4-二噁烷(3mL)中的经搅拌溶液中添加2-溴-4-(三氟甲基)吡啶(109.04mg,482.51μmol,0.9eq)、K_3PO_4(227.60mg,1.07mmol,2eq)、吡啶-2-甲酸(6.60mg,53.61μmol,0.1eq)和CuI(5.11mg,26.81μmol,0.05eq)。在微波(3巴)中,在120℃下将反应混合物搅拌12小时。通过添加水(50mL)淬灭反应混合物,用EtOAc(50mL×3)萃取。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,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:43%-73%,10min)纯化,随后冻干,得到呈褐色固体状的N-[4-甲基-3-[[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基]苯基]丙-2-烯酰胺(50mg,154.52μmol,27.3%产率,99.6%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.18(s,1H),8.36(d,J=5.1Hz,1H),7.52(d,J=2.0Hz,1H),7.49-7.42(m,2H),7.37(dd,J=2.0,8.2Hz,1H),7.25(d,J=8.2Hz,1H),6.44-6.31(m,1H),6.26-6.10(m,1H),5.76-5.66(m,1H),2.01(s,3H);ES-LCMS m/z 323.0$[M+H]^+$。

[0934] I-32

[0935] 

I-32

[0936] 步骤1:3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯氧基]-4-甲基-苯胺

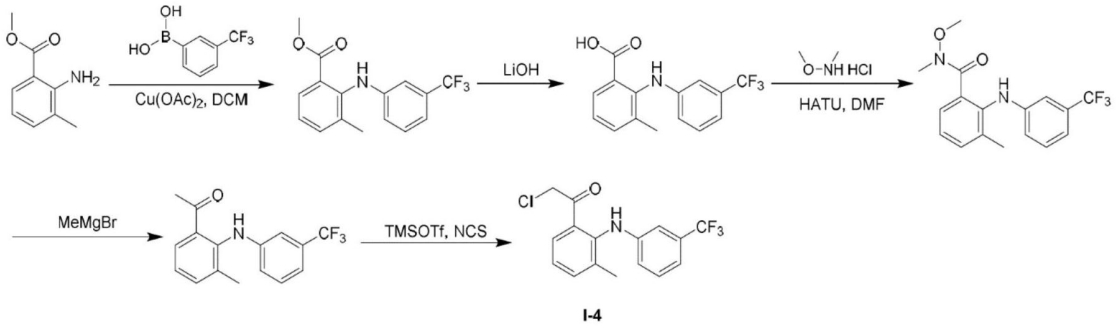
[0937] 向3-碘-4-甲基-苯胺(200mg,858.19μmol,1eq)于DMSO(5mL)中的经搅拌溶液中添加K_3PO_4(364.34mg,1.72mmol,2eq)、CuI(8.17mg,42.91μmol,0.05eq)、吡啶-2-甲酸(10.57mg,85.82μmol,0.1eq)和2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯酚(164.89mg,858.19μmol,1eq)。将反应混合物在N_2气氛下,在120℃下保持12小时。将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释,接着用饱和NaCl溶液(30mL×2)洗涤。用EtOAc(50mL×2)萃取水相。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.45)纯化,得到呈黄色油状的3-[2-甲氧基-5-(三氟甲

基)苯氧基]-4-甲基-苯胺(110mg,360.41μmol,42.0%产率,97.4%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.47(d,J=8.6Hz,1H),7.31(d,J=8.6Hz,1H),6.97(d,J=1.7Hz,1H),6.91(d,J=8.1Hz,1H),6.28(dd,J=2.0,8.1Hz,1H),5.96(d,J=2.0Hz,1H),4.99(s,2H),3.87(s,3H),2.04-1.96(m,3H);ES-LCMS m/z 298.0[M+H]$^+$。

[0938] 步骤2:N-[3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯氧基]-4-甲基-苯基]丙-2-烯酰胺

[0939] 向3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯氧基]-4-甲基-苯胺(110mg,360.41μmol,1eq)于THF(3mL)中的经搅拌溶液中添加DIEA(139.74mg,1.08mmol,188.33μL,3eq)和丙-2-烯酰氯(65.24mg,720.82μmol,58.78μL,2eq)。在N_2气氛下,将反应混合物在25℃下保持1小时。浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:YMC Triart 30×150mm×7μm;移动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:57%-77%,10min)纯化。将所需洗脱份冻干,得到呈白色固体状的N-[3-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯氧基]-4-甲基-苯基]丙-2-烯酰胺(65.11mg,185.33μmol,51.4%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.06(s,1H),7.60-7.53(m,1H),7.41-7.31(m,2H),7.25-7.17(m,2H),7.04(d,J=1.7Hz,1H),6.39-6.27(m,1H),6.22-6.14(m,1H),5.74-5.66(m,1H),3.85(s,3H),2.19(s,3H);ES-LCMS m/z 352.0[M+H]$^+$。

[0940] I-4

[0941] 

I-4

[0942] 步骤1:3-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯甲酸甲酯

[0943] 向2-氨基-3-甲基-苯甲酸甲酯(3.91g,23.69mmol,1.5eq)和[3-(三氟甲基)苯基]硼酸(3g,15.80mmol,1.41mL,1eq)于DCM(50mL)中的混合物中添加$Cu(OAc)_2$(3.44g,18.95mmol,1.2eq)和DIEA(4.08g,31.59mmol,5.50mL,2eq)。在氧气(15psi)气氛下,在25℃下将混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=10/1,R_f=0.60)显示起始物质消耗并检测到一个主要新点。过滤混合物并浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从纯PE到PE/EtOAc=10/1,TLC:PE/EtOAc=10/1,R_f=0.60)纯化,得到呈黄色油状的3-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯甲酸甲酯(1.4g,4.07mmol,25.8%产率,90.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.27(s,1H),7.66(dd,J=1.2,7.8Hz,1H),7.53(d,J=6.8Hz,1H),7.33(t,J=7.9Hz,1H),7.23(t,J=7.7Hz,1H),7.00(d,J=7.6Hz,1H),6.83(s,1H),6.76(dd,J=2.0,8.1Hz,1H),3.64(s,3H),2.13(s,3H);ES-LCMS m/z 310.0[M+H]$^+$。

[0944] 步骤2:3-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯甲酸

[0945] 向3-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯甲酸甲酯(1.4g,4.07mmol,1eq)于THF(5mL)、H_2O(5mL)和ACN(5mL)中的混合物中添加LiOH(487.82mg,20.37mmol,5eq)并在25℃下搅拌2小时。TLC(PE/EtOAc=1/1,R_f=0.4)显示起始物质消耗,并检测到一个主要新点。浓缩反应混合物,用H_2O(20mL)稀释,用1N HCl(20mL,将pH值调至5)酸化并用EtOAc(20mL×

3)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到呈无色油状的3-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯甲酸(1.3g,3.96mmol,97.3%产率,90.0%纯度)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 12.96(br s,1H),8.46(br s,1H),7.77-7.68(m,1H),7.50(d,J=6.7Hz,1H),7.34(t,J=7.9Hz,1H),7.21(t,J=7.7Hz,1H),7.02(d,J=7.6Hz,1H),6.85(s,1H),6.77(d,J=8.1Hz,1H),2.09(s,3H)。

[0946] 步骤3:N-甲氧基-N,3-二甲基-2-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯甲酰胺

[0947] 向3-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯甲酸(1.3g,3.96mmol,1eq)和N-甲氧基甲胺(773.07mg,7.93mmol,2eq,HCl)于DCM(20mL)中的混合物中添加HATU(1.81g,4.76mmol,1.2eq)和DIEA(1.54g,11.89mmol,2.07mL,3eq)。在60℃下将混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=5/1,R_f=0.5)显示起始物质消耗并检测到一个主要新点。将混合物用H_2O(40mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从纯PE到PE/EtOAc=3/1,TLC:PE/EtOAc=5/1,R_f=0.5)纯化,得到呈无色油状的N-甲氧基-N,3-二甲基-2-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯甲酰胺(1.4g,3.31mmol,83.5%产率,80.0%纯度)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.82(br s,1H),7.38(t,J=4.5Hz,1H),7.29-7.21(m,3H),6.90(d,J=7.6Hz,1H),6.76(s,1H),6.73-6.67(m,1H),3.37(s,3H),3.04(br s,3H),2.11(s,3H)。

[0948] 步骤4:1-[3-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯基]乙酮

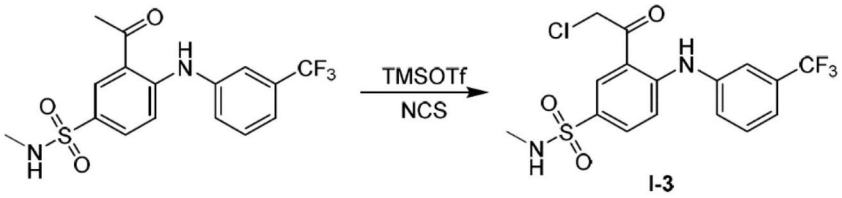
[0949] 在N_2气氛下,在-78℃下向N-甲氧基-N,3-二甲基-2-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯甲酰胺(1.4g,3.31mmol,1eq)于THF(40mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,11.03mL,10eq)并在25℃下,在N_2气氛下搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=3:1,R_f=0.60)显示有起始物质残留并检测到一个主要新点。接着,在0℃下向混合物中添加MeMgBr(3M,7.72mL,7eq)并在25℃下搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.60)显示起始物质消耗并检测到一个主要新点。向混合物中添加饱和NH_4Cl(300mL)并用EtOAc(150mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从纯PE到PE/EtOAc=5/1,TLC:PE/EtOAc=5/1,R_f=0.60)纯化,得到呈黄色油状的1-[3-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯基]乙酮(450mg,1.38mmol,41.7%产率,90.0%纯度)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.52(s,1H),7.56(d,J=7.8Hz,1H),7.50(d,J=7.2Hz,1H),7.34(t,J=7.9Hz,1H),7.25(t,J=7.6Hz,1H),7.00(d,J=7.6Hz,1H),6.80(s,1H),6.75(d,J=8.2Hz,1H),2.41(s,3H),2.13-2.08(m,1H),2.11(s,3H);ES-LCMS m/z 294.0$[M+H]^+$。

[0950] 步骤5:2-氯-1-[3-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯基]乙酮

[0951] 在0℃下,向1-[3-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯基]乙酮(160mg,490.99μmol,1eq)于DCM(3mL)中的溶液中添加DIEA(380.74mg,2.95mmol,513.13μL,6eq)和TMSOTf(654.76mg,2.95mmol,532.33μL,6eq)并在25℃下搅拌2小时。接着向混合物中添加NCS(131.13mg,981.99μmol,2eq)并在25℃下搅拌10小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.60)显示起始物质消耗并检测到一个主要新点。将混合物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过制备型TLC(PE/EtOAc=3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.60)且接着通过制备型HPLC(管柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:56%-86%,10min)纯化并冻干,得到呈黄色固体状的2-氯-1-[3-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯基]乙酮(16.87mg,

51.48μmol,10.5%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 9.09(s,1H),7.68(d,J=7.9Hz,1H),7.45(d,J=7.5Hz,1H),7.35-7.29(m,1H),7.18-7.11(m,2H),6.91-6.87(m,2H),4.74(s,2H),2.07(s,3H);ES-LCMS m/z 328.1,330.1,332.1[M+H]$^+$。

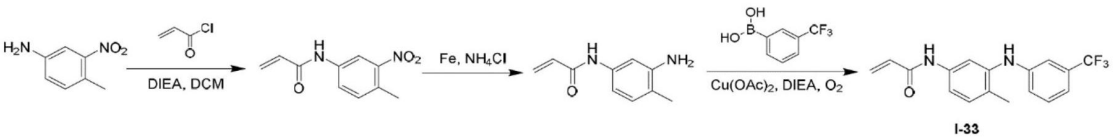
[0952] I-3

[0953] 

[0954] 步骤1:3-(2-氯乙酰基)-N-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯磺酰胺

[0955] 在0℃下,向3-乙酰基-N-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯磺酰胺(200mg,530.67μmol,1eq)于DCM(3mL)中的溶液中添加DIEA(205.76mg,1.59mmol,277.30μL,3eq)和TMSOTf(353.84mg,1.59mmol,287.67μL,3eq)。在25℃下将混合物搅拌2小时。在25℃下添加NIS(179.09mg,796.00μmol,1.5eq)。在25℃下将混合物搅拌2小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到8/1,TLC:PE/EtOAc=2/1,R_f=0.55)纯化。减压浓缩所需洗脱份,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:43%-73%,10min)纯化。将所需洗脱份冻干,得到呈黄色固体状的3-(2-氯乙酰基)-N-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯磺酰胺(18.97mg,46.63μmol,8.8%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 10.83(s,1H),8.31(d,J=2.0Hz,1H),7.78(dd,J=2.0,9.0Hz,1H),7.60-7.51(m,3H),7.47(d,J=7.8Hz,1H),7.23(d,J=9.4Hz,1H),4.78(s,2H),4.40-4.33(m,1H),2.71(d,J=5.1Hz,3H);ES-LCMS m/z 406.9[M+H]$^+$。

[0956] I-33

[0957] 

[0958] 步骤1:N-(4-甲基-3-硝基-苯基)丙-2-烯酰胺

[0959] 在25℃下,向4-甲基-3-硝基-苯胺(2g,13.14mmol,1eq)和DIEA(5.10g,39.43mmol,6.87mL,3eq)于DCM(20mL)中的溶液中逐滴添加丙-2-烯酰氯(1.31g,14.46mmol,1.18mL,1.1eq)。在25℃下将混合物搅拌1小时。TLC(PE/EtOAc=2/1,R_f=0.30)显示起始物质完全消耗。用H_2O(50mL)淬灭反应混合物并用DCM(50mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈黄色固体状的N-(4-甲基-3-硝基-苯基)丙-2-烯酰胺(2.68g,12.70mmol,96.6%产率,97.7%纯度),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.21(d,J=2.0Hz,1H),7.89-7.81(m,1H),7.72(s,1H),7.31(d,J=8.2Hz,1H),6.52-6.46(m,1H),6.33-6.23(m,1H),5.83(dd,J=1.0,10.4Hz,1H),2.57(s,3H);ES-LCMS m/z 207.0[M+H]$^+$。

[0960] 步骤2:N-(3-氨基-4-甲基-苯基)丙-2-烯酰胺

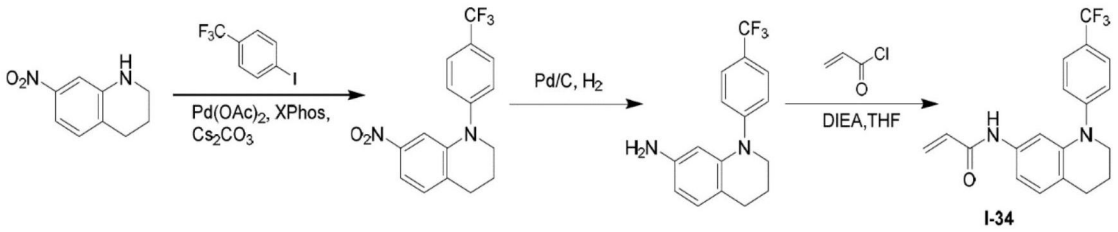
[0961] 在55℃下,将N-(4-甲基-3-硝基-苯基)丙-2-烯酰胺(2.68g,12.70mmol,1eq)、Fe(7.09g,126.98mmol,10eq)和NH_4Cl(6.79g,126.98mmol,10eq)于THF(20mL)、EtOH(20mL)和

H_2O(20mL)中的混合物搅拌4小时。TLC(PE/EtOAc＝1/1,R_f＝0.20)显示起始物质完全消耗。过滤混合物。将滤液用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈褐色固体状的N-(3-氨基-4-甲基-苯基)丙-2-烯酰胺(2.2g,11.86mmol,93.4%产率,95.0%纯度),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.23(s,1H),6.98(d,J＝8.2Hz,1H),6.67(d,J＝7.4Hz,1H),6.48-6.36(m,1H),6.31-6.14(m,1H),5.74(d,J＝10.2Hz,1H),3.66(s,2H),2.13(s,3H)。

[0962] 步骤3:N-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯基]丙-2-烯酰胺

[0963] 在O_2(15psi)下,在25℃下将N-(3-氨基-4-甲基-苯基)丙-2-烯酰胺(1g,5.39mmol,1eq)、[3-(三氟甲基)苯基]硼酸(2.05g,10.78mmol,2eq)、$Cu(OAc)_2$(2.15g,11.86mmol,2.2eq)和DIEA(2.09g,16.17mmol,2.82mL,3eq)于DCM(20mL)中的混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc＝1/1,R_f＝0.52)显示起始物质完全消耗。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并过滤。用DCM(50mL×3)萃取滤液。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝100/1到3/1,TLC:PE/EtOAc＝1/1,R_f＝0.52)纯化,得到呈黄色固体状的N-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯基]丙-2-烯酰胺(850mg,2.65mmol,49.2%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.52(s,1H),7.37-7.31(m,1H),7.27(s,1H),7.19(s,2H),7.14-7.08(m,3H),6.41(d,J＝16.6Hz,1H),6.22(dd,J＝10.4,16.8Hz,1H),5.80-5.68(m,1H),5.55(s,1H),2.22(s,3H);ES-LCMS m/z 321.0$[M+H]^+$。

[0964] I-34

[0965] 

[0966] 步骤1:7-硝基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-2H-喹啉

[0967] 在N_2气氛下,向7-硝基-1,2,3,4-四氢喹啉(400mg,2.24mmol,1eq)和1-碘-4-(三氟甲基)苯(1.22g,4.49mmol,660.11μL,2eq)于甲苯(10mL)中的溶液中添加$Pd(OAc)_2$(50.40mg,224.48μmol,0.1eq)、XPhos(214.03mg,448.97μmol,0.2eq)和Cs_2CO_3(2.19g,6.73mmol,3eq)。在100℃下将混合物搅拌12小时。向混合物中添加水(50mL)并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝200/1到5/1,TLC:PE/EtOAc＝5/1,R_f＝0.40)纯化,得到呈黄色固体状的7-硝基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-2H-喹啉(580mg,1.80mmol,80.1%产率,100%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 7.69(d,J＝8.5Hz,2H),7.62(d,J＝2.1Hz,1H),7.58(dd,J＝2.3,8.2Hz,1H),7.45(d,J＝8.4Hz,2H),7.28(d,J＝8.4Hz,1H),3.76-3.71(m,2H),2.94(t,J＝6.4Hz,2H),2.09(q,J＝6.1Hz,2H);ES-LCMS m/z 323.0$[M+H]^+$。

[0968] 步骤2:1-[4-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-2H-喹啉-7-胺

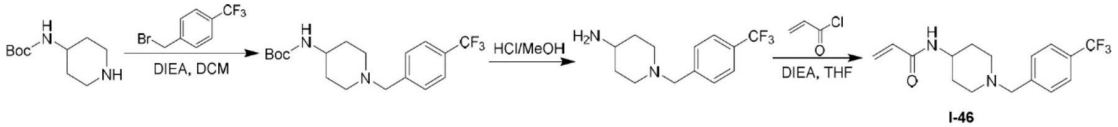
[0969] 在N_2下,向7-硝基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-2H-喹啉(200mg,620.58μmol,1eq)于MeOH(15mL)中的溶液中添加Pd/C(200mg,10%)。在真空下使悬浮液脱气并用H_2吹扫若干次。在25℃下,在H_2(15psi)下将混合物搅拌2小时。过滤反应混合物并浓缩,得到

残余物，将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝200/1到3/1，TLC：PE/EtOAc＝3/1，R_f＝0.47)纯化，得到呈黄色油状的1-[4-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-2H-喹啉-7-胺(120mg，348.96μmol，56.2％产率，85.0％纯度)。^{1}H NMR(500MHz，CD_3OD)δppm 7.52(d，J＝8.7Hz，2H)，7.31(d，J＝8.5Hz，2H)，6.85(d，J＝7.9Hz，1H)，6.42(d，J＝2.0Hz，1H)，6.29(dd，J＝2.1，7.9Hz，1H)，3.62(t，J＝6.0Hz，2H)，2.67(t，J＝6.4Hz，2H)，1.95(q，J＝6.2Hz，2H)；ES-LCMS m/z 293.0$[M+H]^+$。

[0970] 步骤3：N-[1-[4-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-2H-喹啉-7-基]丙-2-烯酰胺

[0971] 向1-[4-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-2H-喹啉-7-胺(90mg，261.72μmol，1eq)于THF(5mL)中的溶液中添加丙-2-烯酰氯(47.38mg，523.44μmol，42.68μL，2eq)和DIEA(101.47mg，785.16μmol，136.76μL，3eq)。在25℃下将混合物搅拌1小时。向混合物中添加水(30mL)并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥，过滤并真空浓缩，得到残余物，将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝200/1到5/1，TLC：PE/EtOAc＝5/1，R_f＝0.40)纯化，得到产物。所述产物通过制备型HPLC(管柱：Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm；移动相：[水(0.04％$NH_3\cdot H_2O$+10mM NH_4HCO_3)-ACN]；B％：52％-82％，10min)纯化，随后冻干，得到呈白色固体状的N-[1-[4-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-2H-喹啉-7-基]丙-2-烯酰胺(47.63mg，137.52μmol，52.6％产率，100％纯度)。^{1}H NMR(500MHz，CD_3OD)δppm 7.57(d，J＝8.7Hz，2H)，7.40-7.33(m，3H)，7.09-7.02(m，2H)，6.41-6.22(m，2H)，5.69(dd，J＝1.8，9.9Hz，1H)，3.72-3.64(m，2H)，2.78(t，J＝6.4Hz，2H)，2.02(q，J＝6.1Hz，2H)；ES-LCMS m/z 347.0$[M+H]^+$。

[0972] I-46

[0973] 

[0974] 步骤1：N-[1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯

[0975] 向N-(4-哌啶基)氨基甲酸叔丁酯(450mg，2.25mmol，1eq)和1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)苯(483.37mg，2.02mmol，311.85μL，0.9eq)于DCM(10mL)中的溶液中添加DIEA(435.59mg，3.37mmol，587.05μL，1.5eq)。在25℃下将混合物搅拌1小时。向混合物中添加水(30mL)并用DCM(30mL×3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥，过滤并真空浓缩，得到残余物，将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝200/1到5/1，TLC：PE/EtOAc＝3/1，R_f＝0.32)纯化，得到呈白色固体状的N-[1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(590mg，1.65mmol，73.3％产率，100％纯度)。^{1}H NMR(500MHz，CD_3OD)δppm 7.62(d，J＝8.1Hz，2H)，7.53(d，J＝8.1Hz，2H)，3.59(s，2H)，2.83(d，J＝11.9Hz，2H)，2.13(t，J＝11.3Hz，2H)，1.84(d，J＝11.6Hz，2H)，1.51-1.45(m，2H)，1.44-1.41(m，9H)。

[0976] 步骤2：1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]哌啶-4-胺

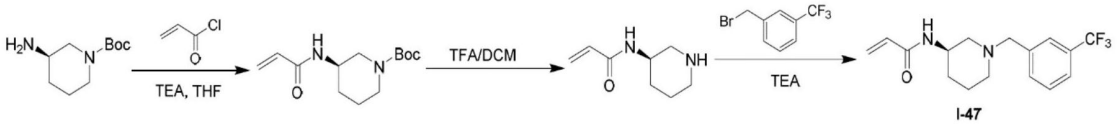
[0977] 在N_2气氛下，在25℃下将N-[1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(550mg，1.53mmol，1eq)于HCl/MeOH(10mL，4M)中的混合物搅拌1小时。减压浓缩反应混合物，得到残余物，通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)进行中和，并向混合物中添加水(30mL)并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥，过滤并真空浓缩，得到呈黄色固体状的1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]哌啶-4-胺(350mg，

1.36mmol,88.3%产率,100%纯度),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR (500MHz,CD_3OD)δppm 7.82(s,4H),4.45(s,2H),3.59(d,J=11.9Hz,2H),3.49(s,1H),3.22(s,2H),2.26(d,J=13.4Hz,2H),2.12-1.97(m,2H);ES-LCMS m/z 259.0$[M+1]^+$。

[0978] 步骤3:N-[1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-哌啶基]丙-2-烯酰胺

[0979] 向1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]哌啶-4-胺(300mg,1.16mmol,1eq)于THF(5mL)中的溶液中添加丙-2-烯酰氯(210.25mg,2.32mmol,189.42μL,2eq)和DIEA(450.34mg,3.48mmol,606.93μL,3eq)。在25℃下将混合物搅拌1小时。向混合物中添加水(30mL)并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.04%NH_3·H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:30%-60%,10min)纯化,随后冻干,得到呈白色固体状的N-[1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-哌啶基]丙-2-烯酰胺(72.71mg,232.80μmol,20.0%产率,100%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 7.63(d,J=8.1Hz,2H),7.54(d,J=7.9Hz,2H),6.28-6.17(m,2H),5.63(dd,J=3.8,8.2Hz,1H),3.81-3.69(m,1H),3.61(s,2H),2.88(d,J=12.1Hz,2H),2.17(t,J=11.1Hz,2H),1.88(d,J=12.4Hz,2H),1.56(dq,J=3.6,11.9Hz,2H);ES-LCMS m/z 313.0$[M+H]^+$。

[0980] I-47

[0981] 

[0982] 步骤1:(3R)-3-(丙-2-烯酰基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0983] 向(3R)-3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg,2.50mmol,1eq)于DCM(15mL)中的溶液中添加Et_3N(757.87mg,7.49mmol,1.04mL,3eq)和丙-2-烯酰氯(271.15mg,3.00mmol,244.28μL,1.2eq)。在25℃下将混合物搅拌2小时。通过添加NH_4Cl(aq,20mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈无色油状的(3R)-3-(丙-2-烯酰基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(650mg,2.43mmol,97.3%产率,95.0%纯度),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR (500MHz,$CDCl_3$)δppm 6.27(d,J=17.0Hz,1H),6.06(dd,J=10.0Hz,17.0Hz,1H),5.64(d,J=10.5Hz,1H),4.06-4.01(m,1H),3.50-3.20(m,4H),1.85-1.50(m,5H),1.45(s,9H)。ES-LCMS m/z未发现。

[0984] 步骤2:N-[(3R)-3-哌啶基]丙-2-烯酰胺

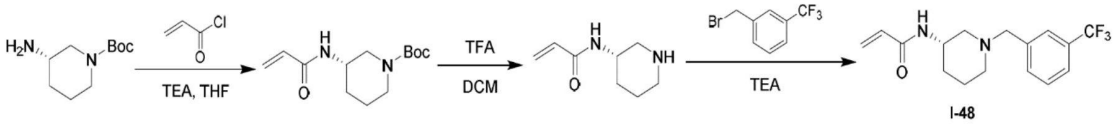
[0985] 向(3R)-3-(丙-2-烯酰基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(650mg,2.43mmol,1eq)于DCM(10mL)中的溶液中添加TFA(2mL)。在28℃下将混合物搅拌2小时。TLC(PE/EtOAc=2/1,R_f=0.1)显示形成新点且起始物质完全消耗。浓缩混合物,得到呈白色固体状的N-[(3R)-3-哌啶基]丙-2-烯酰胺(350mg,1.82mmol,74.8%产率,80.0%纯度),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。ES-LCMS m/z未发现。

[0986] 步骤3:N-[(3R)-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-哌啶基]丙-2-烯酰胺

[0987] 向N-[(3R)-3-哌啶基]丙-2-烯酰胺(350mg,1.82mmol,1eq)于DCM(8mL)中的溶液中添加Et_3N(183.73mg,1.82mmol,252.73μL,1eq)和1-(溴甲基)-3-(三氟甲基)苯(434.01mg,1.82mmol,276.44μL,1eq)。在28℃下将混合物搅拌1小时。通过添加NH_4Cl水溶

液(20mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:36%-66%,10min)纯化,得到呈白色固体状的N-[(3R)-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-哌啶基]丙-2-烯酰胺(19.93mg,62.28μmol,3.4%产率,97.6%纯度,R_t=1.862,ee=99.82%,$[\alpha]^{30.5}_D$=+26(MeOH,c=0.100g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.96(d,J=7.5Hz,1H),7.66-7.59(m,3H),7.58-7.53(m,1H),6.22(dd,J=10.0,17.0Hz,1H),6.04(dd,J=2.0,17.0Hz,1H),5.55(dd,J=2.0,10.0Hz,1H),3.85-3.75(m,1H),3.57(s,2H),2.72(d,J=8.5Hz,1H),2.64-2.57(m,1H),2.01(t,J=10.0Hz,1H),1.87(t,J=10.0Hz,1H),1.78-1.60(m,2H),1.54-1.43(m,1H),1.25-1.13(m,1H);ES-LCMS m/z 313.2[M+H]$^+$。

[0988] I-48

[0989] 

I-48

[0990] 步骤1:(3S)-3-(丙-2-烯酰基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0991] 在N_2下,向(3S)-3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,998.61μmol,316.46μL,1eq)于THF(5mL)中的溶液中添加TEA(202.10mg,2.00mmol,277.99μL,2eq)和丙-2-烯酰氯(99.42mg,1.10mmol,89.57μL,1.1eq)。在25℃下将混合物搅拌1小时。TLC(PE/EtOAc=5/1,R_f=0.60)指示起始物质完全消耗并形成一个新点。浓缩混合物并添加$NaHCO_3$(40mL)。用EtOAc(40mL×3)萃取混合物,用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到呈白色固体状的(3S)-3-(丙-2-烯酰基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,382.78μmol,38.3%产率,97.4%纯度),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 6.28(d,J=16.8Hz,1H),6.13-5.98(m,1H),5.66(d,J=11.3Hz,1H),4.06(s,1H),3.49-3.47(m,3H),3.33-3.30(m,1H),1.83-1.81(m,4H),1.46(s,9H);ES-LCMS m/z 255.1[M+H]$^+$。

[0992] 步骤2:N-[(3S)-3-哌啶基]丙-2-烯酰胺

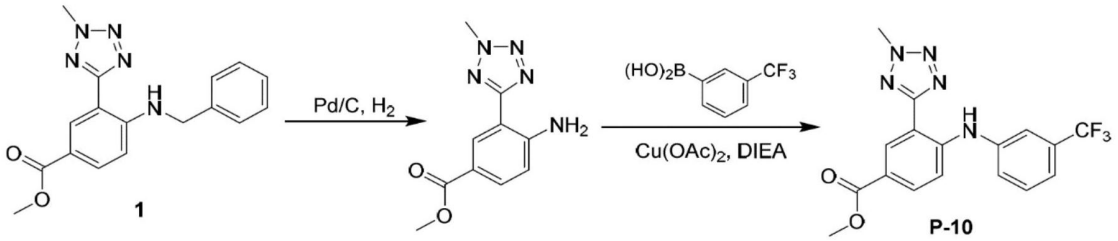
[0993] 在N_2下,向(3S)-3-(丙-2-烯酰基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,382.78μmol,1eq)于DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(1.34g,11.74mmol,869.57μL,30.68eq)。在25℃下将混合物搅拌12小时。减压浓缩反应混合物,得到呈亮白色固体状的N-[(3S)-3-哌啶基]丙-2-烯酰胺(102mg,361.25μmol,94.4%产率,95.0%纯度,TFA盐),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 6.34-6.28(m,1H),6.21-6.13(m,1H),5.76(d,J=10.2Hz,1H),4.43(s,1H),3.33-3.30(m,1H),3.36-3.27(m,1H),3.16-3.13(m,1H),1.92-1.89(m,4H)。

[0994] 步骤3:N-[(3S)-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-哌啶基]丙-2-烯酰胺

[0995] 向N-[(3S)-3-哌啶基]丙-2-烯酰胺(100mg,354.17μmol,1eq,TFA)于DCM(5mL)中的溶液中添加1-(溴甲基)-3-(三氟甲基)苯(84.66mg,354.17μmol,53.92μL,1eq)和TEA(179.19mg,1.77mmol,246.48μL,5eq)。在N_2下,在25℃下将混合物搅拌1小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:37%-67%,10min)纯化,随后冻干,得到呈白色固体状的N-[(3S)-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-哌啶基]丙-2-烯酰胺

(51.03mg,160.12μmol,45.2%产率,98.0%纯度,SFC:R_t=2.032,ee=99.28%,$[\alpha]^{30.6}_D$=-33(MeOH,c=0.1g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.94(d,J=8.2Hz,1H),7.64-7.53(m,4H),6.26-6.15(m,1H),6.07-5.99(m,1H),5.54(dd,J=2.3,10.2Hz,1H),3.88-3.73(m,1H),3.56(s,2H),2.70(d,J=10.2Hz,1H),2.59(d,J=11.0Hz,1H),2.01(t,J=10.4Hz,1H),1.86(t,J=9.8Hz,1H),1.74-1.64(m,2H),1.54-1.43(m,1H),1.24-1.13(m,1H);ES-LCMS m/z 313.0[M+H]$^+$。

[0996] P-10

[0997] 

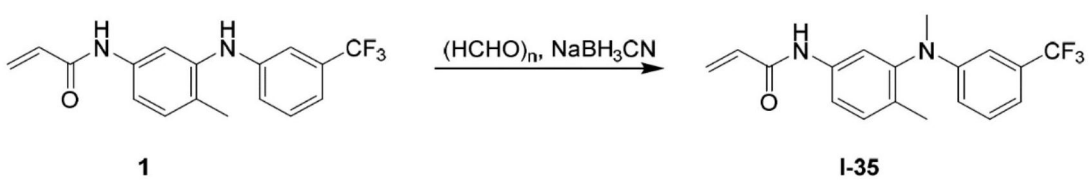
[0998] 步骤1:4-氨基-3-(2-甲基四唑-5-基)苯甲酸甲酯

[0999] 向4-(苯甲基氨基)-3-(2-甲基四唑-5-基)苯甲酸甲酯(400mg,1.24mmol,1eq)于MeOH(50mL)中的经搅拌溶液中缓慢添加Pd/C(0.4g,10%Pd/C于50%水中)。在H_2气氛(45psi)下,在25℃下将反应混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=1/1,R_f=0.30)显示有起始物质残留并检测到一个新点。经由硅藻土垫过滤反应混合物。减压浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到1/1,TLC:PE/EtOAc=1/1,R_f=0.30)纯化,得到呈白色固体状的4-氨基-3-(2-甲基四唑-5-基)苯甲酸甲酯(200mg,857.54μmol,69.3%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.58(d,J=2.0Hz,1H),7.76(dd,J=2.0,8.6Hz,1H),7.07(s,2H),6.92(d,J=8.8Hz,1H),4.46(s,3H),3.80(s,3H)。

[1000] 步骤2:N-甲基-3-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯磺酰胺

[1001] 向4-氨基-3-(2-甲基四唑-5-基)苯甲酸甲酯(180mg,771.78μmol,1eq)和[3-(三氟甲基)苯基]硼酸(366.46mg,1.93mmol,2.5eq)于DCM(10mL)中的经搅拌溶液中添加Cu(OAc)$_2$(280.36mg,1.54mmol,2eq)和DIEA(299.24mg,2.32mmol,403.29μL,3eq)。在氧气气氛(15psi)下,在25℃下将反应混合物搅拌48小时。将反应混合物用水(50mL)稀释,接着用DCM(30mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩滤液,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:55%-85%,10min)纯化。将所需洗脱份冻干,得到呈白色固体状的3-(2-甲基四唑-5-基)-4-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯甲酸甲酯(215.65mg,571.53μmol,74.1%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.20(s,1H),8.64(d,J=2.0Hz,1H),7.94(dd,J=2.0,8.8Hz,1H),7.66-7.58(m,3H),7.45(d,J=6.8Hz,1H),7.39(d,J=8.8Hz,1H),4.49(s,3H),3.85(s,3H);ES-LCMS m/z 378.0[M+H]$^+$。

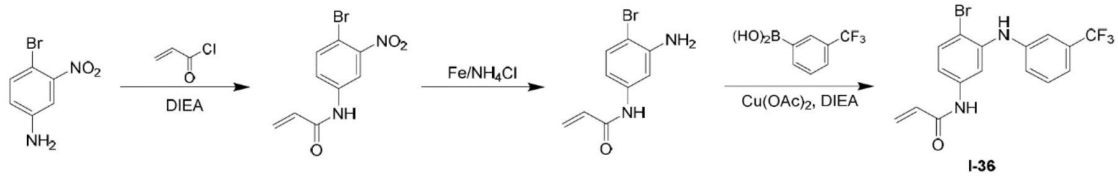
[1002] I-35

[1003] 

[1004] 步骤1:N-[4-甲基-3-[N-甲基-3-(三氟甲基)苯胺基]苯基]丙-2-烯酰胺

[1005] 向N-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯基]丙-2-烯酰胺(300mg,936.60μmol,1eq)于DCM(10mL)和AcOH(0.5mL)中的溶液中添加三聚甲醛(100mg)。在25℃下将混合物搅拌1小时。添加$NaBH_3CN$(200mg,3.18mmol,3.40eq)。在25℃下将混合物搅拌11小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.36)显示约50%起始物质完全消耗。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用DCM(50mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:47%-77%,10min)纯化。将所需洗脱份冻干,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Synergi C18 150×30mm×4μm;移动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:60%-80%,10min)纯化。用饱和$NaHCO_3$水溶液碱化所需洗脱份直到pH=8,并用EtOAc(50mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其溶解于MeCN(10mL)和水(10mL)中并冻干,得到呈白色固体状的N-[4-甲基-3-[N-甲基-3-(三氟甲基)苯胺基]苯基]丙-2-烯酰胺(45.32mg,135.55μmol,14.5%产率,100.0%纯度)。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.52-7.38(m,2H),7.28(s,1H),7.27(s,1H),7.23(t,J=8.0Hz,1H),6.95(d,J=7.6Hz,1H),6.76(s,1H),6.62(dd,J=1.8,8.4Hz,1H),6.42(d,J=16.9Hz,1H),6.22(dd,J=10.2,16.8Hz,1H),5.77(d,J=10.2Hz,1H),3.25(s,3H),2.09(s,3H);ES-LCMS m/z 335.0[M+H]$^+$。

[1006] I-36

[1007] 

[1008] 步骤1:N-(4-溴-3-硝基-苯基)丙-2-烯酰胺

[1009] 在0℃下,向4-溴-3-硝基-苯胺(3g,13.82mmol,1eq)和DIEA(5.36g,41.47mmol,7.22mL,3eq)于DCM(20mL)中的混合物中逐滴添加丙-2-烯酰氯(1.50g,16.59mmol,1.35mL,1.2eq)。在25℃下将混合物搅拌2小时。TLC(PE/EtOAc=1/1,R_f=0.35)显示起始物质完全消耗。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用DCM(50mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈白色固体状的N-(4-溴-3-硝基-苯基)丙-2-烯酰胺(3.7g,10.92mmol,79.0%产率,80.0%纯度),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.26(d,J=2.3Hz,1H),8.15(s,1H),7.79(dd,J=2.5,8.8Hz,1H),7.66(d,J=9.0Hz,1H),6.54-6.51(m,1H),6.38-6.28(m,1H),5.84(dd,J=1.0,10.0Hz,1H);ES-LCMS m/z 270.9,272.9[M+H]$^+$。

[1010] 步骤2:N-(3-氨基-4-溴-苯基)丙-2-烯酰胺

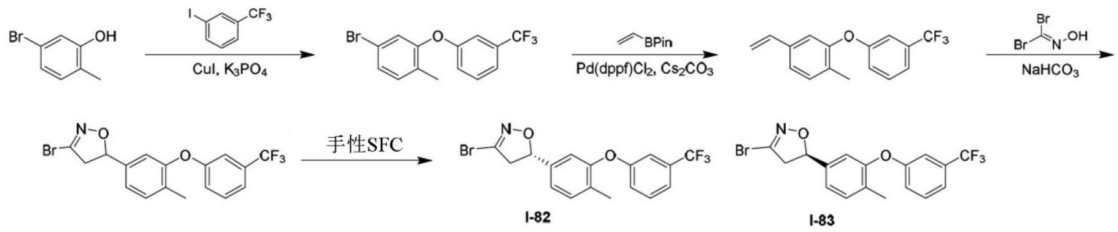
[1011] 在55℃下,将N-(4-溴-3-硝基-苯基)丙-2-烯酰胺(3.7g,10.92mmol,1eq)、Fe(3.05g,54.60mmol,5eq)和NH_4Cl(2.92g,54.60mmol,5eq)于THF(15mL)、EtOH(15mL)和H_2O(15mL)中的混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=1/1,R_f=0.28)显示起始物质完全消耗。过滤混合物。将滤液用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到2/1,TLC:PE/EtOAc=1/1,R_f=0.28)纯化,得到呈白色固体状的N-(3-氨基-4-溴-苯基)丙-2-烯酰胺(2.2g,9.13mmol,83.6%产率,100.0%纯度)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.43(s,1H),

7.33(d,J＝8.6Hz,1H),7.18-7.10(m,1H),6.60-6.55(m,1H),6.45-6.40(m,1H),6.25-6.18(m,1H),5.80-5.77(m,1H),4.15(s,2H);ES-LCMS m/z 240.9,242.9[M+H]$^+$。

[1012] 步骤3:N-[4-溴-3-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯基]丙-2-烯酰胺

[1013] 在O_2(15psi)下,在25℃下将N-(3-氨基-4-溴-苯基)丙-2-烯酰胺(2g,8.30mmol,1eq)、[3-(三氟甲基)苯基]硼酸(3.5g,18.43mmol,2.22eq)、$Cu(OAc)_2$(3.77g,20.74mmol,2.5eq)和DIEA(3.22g,24.89mmol,4.33mL,3eq)于DCM(40mL)中的溶液中搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc＝1/1,R_f＝0.40)显示约60%起始物质消耗。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并过滤。用DCM(50mL×3)萃取滤液。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝100/1到1/1,TLC:PE/EtOAc＝1/1,R_f＝0.40)纯化,得到呈白色固体状的N-[4-溴-3-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯基]丙-2-烯酰胺(1.7g,3.97mmol,47.9%产率,90%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.61(s,1H),7.49(d,J＝8.5Hz,1H),7.46-7.42(m,1H),7.40-7.35(m,2H),7.31-7.24(m,2H),7.10-6.98(m,1H),6.45-6.37(m,1H),6.25-6.16(m,2H),5.77(dd,J＝0.9,10.4Hz,1H);ES-LCMS m/z 384.9,386.9[M+H]$^+$。将N-[4-溴-3-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯基]丙-2-烯酰胺(100mg,90%纯度)通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Synergi C18 150×30mm×4μm;移动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:60%-80%,10.5min)纯化。用饱和$NaHCO_3$水溶液碱化所需洗脱份直到pH＝8,并用EtOAc(50mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其溶解于MeCN(10mL)和水(10mL)中并冻干,得到呈白色固体状的N-[4-溴-3-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯基]丙-2-烯酰胺(29.76mg,99.1%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 10.23(s,1H),8.05(s,1H),7.80(d,J＝2.1Hz,1H),7.59(d,J＝8.7Hz,1H),7.49-7.42(m,1H),7.32-7.24(m,3H),7.16(d,J＝7.6Hz,1H),6.44-6.35(m,1H),6.29-6.20(m,1H),5.81-5.72(m,1H);ES-LCMS m/z 385.0,387.0[M+H]$^+$。

[1014] I-82和I-83

[1015] 

[1016] 步骤1:4-溴-1-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯

[1017] 向5-溴-2-甲基-苯酚(1g,5.35mmol,1eq)和1-碘-3-(三氟甲基)苯(1.45g,5.35mmol,769.48μL,1eq)于DMSO(10mL)中的混合物中添加CuI(50.91mg,267.33μmol,0.05eq)、吡啶-2-甲酸(65.82mg,534.66μmol,0.1eq)和K_3PO_4(1.82g,8.55mmol,1.6eq)。在120℃下将混合物搅拌12小时。TLC(纯PE,R_f＝0.80)显示起始物质消耗,并检测到一个主要新点。过滤混合物并向滤液中添加H_2O(40mL),并用EtOAc(80mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(纯PE,TLC:纯PE,R_f＝0.80)纯化,得到呈无色油状的4-溴-1-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯(800mg,粗品)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.64-7.58(m,1H),7.50-7.45(m,1H),7.45-7.29(m,2H),7.28-7.24(m,1H),7.21-7.14(m,2H),2.15-2.09(m,3H)。

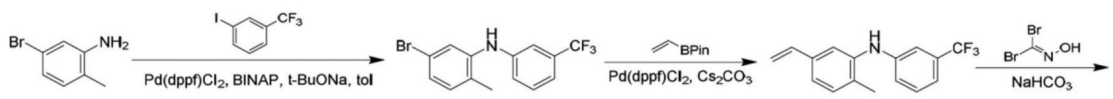
[1018] 步骤2:1-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]-4-乙烯基-苯

[1019] 在N_2气氛下,向4-溴-1-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯(700mg,2.11mmol,1eq)于1,4-二噁烷(9mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(154.68mg,211.40μmol,0.1eq)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(390.70mg,2.54mmol,430.29μL,1.2eq)和Cs_2CO_3(2M,3.17mL,3eq)。在N_2气氛下,在80℃下将混合物搅拌0.5小时。TLC(纯PE,R_f=0.75)显示起始物质消耗,并检测到一个主要新点。向混合物中添加H_2O(20mL)并用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(纯PE,TLC:纯PE,R_f=0.75)纯化,得到呈无色油状的1-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]-4-乙烯基-苯(240mg,776.23μmol,36.7%产率,90.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.59-7.56(m,1H),7.43(d,J=7.8Hz,1H),7.36-7.31(m,2H),7.19(d,J=1.5Hz,1H),7.16-7.11(m,2H),6.69(dd,J=11.0,17.7Hz,1H),5.80(d,J=17.7Hz,1H),5.23(d,J=11.1Hz,1H),2.13(s,3H)。

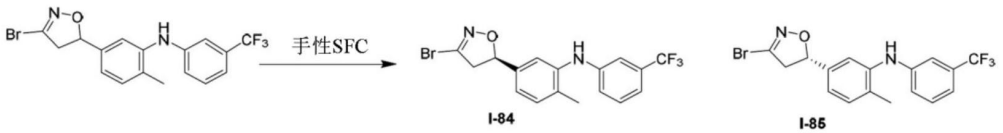
[1020] 步骤3:(5S)-3-溴-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑和(5R)-3-溴-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑

[1021] 向1-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]-4-乙烯基-苯(100mg,323.43μmol,1eq)和二溴甲酮肟(78.72mg,388.11μmol,1.2eq)于EtOAc(6mL)中的混合物中添加$NaHCO_3$(271.71mg,3.23mmol,10eq)。在N_2气氛下,在25℃下将混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=4/1,R_f=0.50)显示起始物质完全消耗,并检测到一个主要新点。将混合物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过制备型TLC(PE/EtOAc=4/1,TLC:PE/EtOAc=4/1,R_f=0.50)纯化,得到残余物,将其通过制备型SFC(管柱:REGIS(s,s)WHELK-O1(250mm×30mm,5μm);移动相:[Neu-EtOH];B%:20%-20%,min)纯化,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到呈无色油状的(5S)-3-溴-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑(43.46mg,108.60μmol,33.6%产率,100.0%纯度,SFC:R_t=1.875,ee=100%,$[\alpha]^{33.3}_D$=-156.346(MeOH,c=0.053g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.45-7.39(m,1H),7.32(d,J=8.1Hz,2H),7.15(s,1H),7.12(dd,J=1.4,7.8Hz,1H),7.03(d,J=8.2Hz,1H),6.93(d,J=1.2Hz,1H),5.62(dd,J=9.3,10.7Hz,1H),3.59(dd,J=10.8,17.2Hz,1H),3.18(dd,J=9.0,17.2Hz,1H),2.23(s,3H);ES-LCMS m/z 399.9,401.9$[M+H]^+$,440.9,442.9$[M+ACN+H]^+$。减压浓缩峰2,得到呈无色油状的(5R)-3-溴-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑(33.91mg,84.73μmol,26.2%产率,100.0%纯度,SFC:R_t=2.356,ee=100%,$[\alpha]^{33.2}_D$=+141.289(MeOH,c=0.091g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.45-7.38(m,1H),7.32(d,J=7.9Hz,2H),7.15(s,1H),7.12(dd,J=1.4,7.8Hz,1H),7.03(d,J=8.2Hz,1H),6.93(d,J=1.2Hz,1H),5.62(dd,J=9.2,10.6Hz,1H),3.59(dd,J=11.0,17.2Hz,1H),3.18(dd,J=8.9,17.2Hz,1H),2.23(s,3H);ES-LCMS m/z 399.9,401.9$[M+H]^+$,440.9,442.9$[M+ACN+H]^+$。

[1022] I-84和I-85



[1023]



[1024] 步骤1:5-溴-2-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺

[1025] 向1-碘-3-(三氟甲基)苯(3.51g,12.90mmol,1.86mL,1.2eq)和5-溴-2-甲基-苯胺(2g,10.75mmol,1eq)于甲苯(60mL)中的溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(492.19mg,537.49μmol,0.05eq)、t-BuONa(1.03g,10.75mmol,1eq)和BINAP(669.36mg,1.07mmol,0.1eq)。在N_2气氛下,在120℃下将混合物搅拌2小时。将反应混合物用水(50mL)稀释,接着用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到2/1,TLC:PE/EtOAc=5/1,R_f=0.65)纯化,得到呈黄色油状的5-溴-2-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(1.38g,2.80mmol,26.1%产率,67.1%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.00(s,1H),7.42(t,J=7.8Hz,1H),7.29(d,J=1.7Hz,1H),7.20-7.17(m,1H),7.16-7.12(m,3H),7.10(d,J=7.6Hz,1H),2.15(s,3H);ES-LCMS m/z 329.9,332.0$[M+H]^+$。

[1026] 步骤2:2-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-5-乙烯基-苯胺

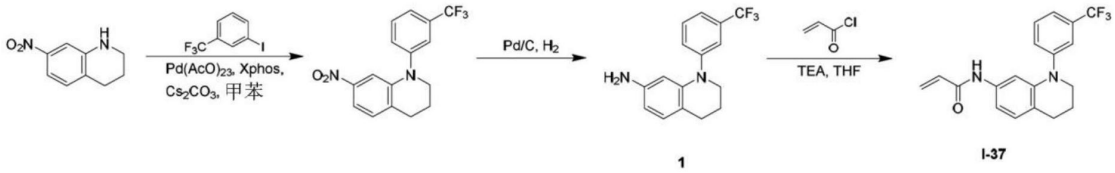
[1027] 向5-溴-2-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(1.3g,2.64mmol,1eq)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(488.32mg,3.17mmol,537.80μL,1.2eq)于1,4-二噁烷(6mL)和水(2mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(2.58g,7.93mmol,3eq)和Pd(dppf)Cl_2(193.33mg,264.22μmol,0.1eq)。用N_2使混合物鼓泡2分钟,接着在微波(2巴)下,在100℃下搅拌30分钟。将反应混合物用水(150mL)稀释,接着用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到2/1,TLC:PE/EtOAc=5/1,R_f=0.5)纯化,得到呈黄色油状的2-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-5-乙烯基-苯胺(465mg,1.30mmol,49.1%产率,77.3%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.93(s,1H),7.42(t,J=7.8Hz,1H),7.29-7.28(m,1H),7.10(d,J=7.6Hz,1H),7.05-7.01(m,4H),6.66(d,J=10.9,17.6Hz,1H),5.71(d,J=17.5Hz,1H),5.18(d,J=11.0Hz,1H),2.19(s,3H);ES-LCMS m/z 278.0$[M+H]^+$。

[1028] 步骤3:5-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-2-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺和5-[(5S)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-2-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺

[1029] 向2-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-5-乙烯基-苯胺(300mg,836.33μmol,1eq)和二溴甲酮肟(305.34mg,1.51mmol,1.8eq)于EtOAc(30mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(702.60mg,8.36mmol,325.28μL,10eq)。在N_2气氛下,在25℃下将混合物搅拌12小时。将反应混合物用水(50mL)稀释,接着用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到2/1,TLC:PE/EtOAc=5/1,R_f=0.5)纯化,得到化合物,将其通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O EtOH];B%:25%-25%,min)分离,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其冻干,得到呈黄色油状的5-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-2-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(15.27mg,36.49μmol,4.4%产率,95.4%纯度,SFC:R_t=1.156min,ee=98.3%,$[\alpha]^{33.4}_D$=+92.0,MeOH,c=0.05g/100mL)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.96(s,1H),7.38(t,J=7.8Hz,1H),7.27(d,J=7.8Hz,1H),7.19(s,1H),7.10-6.96(m,4H),5.68-5.59(m,1H),3.74(d,J=10.9,17.5Hz,1H),3.27-3.21(m,1H),2.19(s,3H);ES-LCMS m/z 400.9,403.0$[M+H]^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其冻干,得到呈黄色油状的5-[(5S)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-2-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(24.68mg,

59.04μmol,7.1%产率,95.5%纯度,SFC:R_t=0.987min,ee=99.7%,$[\alpha]^{33.4}_D$=-137.8,MeOH,c=0.09g/100mL)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.96(s,1H),7.38(t,J=7.7Hz,1H),7.27(d,J=7.6Hz,1H),7.19(s,1H),7.12-6.97(m,4H),5.72-5.57(m,1H),3.74(d,J=11.0,17.6Hz,1H),3.27-3.21(m,1H),2.19(s,3H);ES-LCMS m/z 400.9,403.0[M+H]$^+$。

[1030] I-37

[1031] 

[1032] 步骤1:7-硝基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-2H-喹啉

[1033] 在N_2下,向7-硝基-1,2,3,4-四氢喹啉(300mg,1.68mmol,1eq)和1-碘-3-(三氟甲基)苯(457.95mg,1.68mmol,242.30μL,1eq)于甲苯(10mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(1.10g,3.37mmol,2eq)、XPhos(160.52mg,336.72μmol,0.2eq)和$Pd(OAc)_2$(37.80mg,168.36μmol,0.1eq)。在100℃下将混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=5/1,R_f=0.44)指示起始物质完全消耗并形成一个新点。浓缩混合物并添加饱和$NaHCO_3$水溶液(40mL)。用EtOAc(40mL×3)萃取混合物,减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到5/1,R_f=0.44)纯化,得到呈浅黄色固体状的7-硝基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-2H-喹啉(180mg,558.52μmol,33.2%产率,100%纯度)。ES-LCMS m/z 323.0[M+H]$^+$。

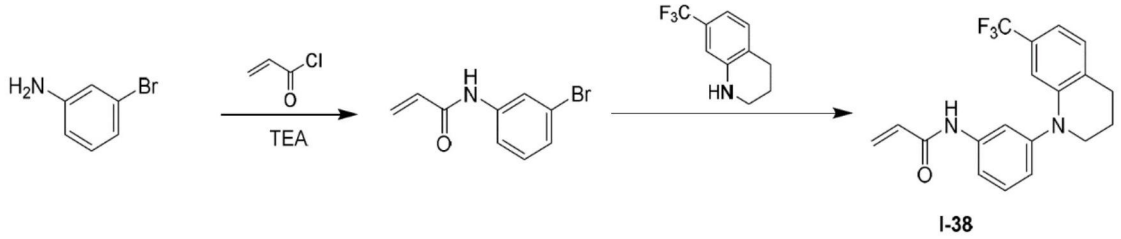
[1034] 步骤2:1-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-2H-喹啉-7-胺

[1035] 在N_2下,向7-硝基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-2H-喹啉(180mg,558.52μmol,1eq)于MeOH(10mL)中的溶液中添加Pd/C(100mg,10%)。在H_2(30psi)下,在25℃下将混合物搅拌12小时。过滤反应混合物并浓缩滤液,得到1-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-2H-喹啉-7-胺(150mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.56-7.26(m,6H),6.73(d,J=7.4Hz,1H),6.12-6.02(m,2H),3.56-3.52(m,2H),2.61-2.58(m,2H),1.88-1.83(m,2H);ES-LCMS m/z 293.0[M+H]$^+$。

[1036] 步骤3:N-[1-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-2H-喹啉-7-基]丙-2-烯酰胺

[1037] 在N_2下,在0℃下向1-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-2H-喹啉-7-胺(150mg,513.17μmol,1eq)于THF(5mL)中的溶液中添加TEA(155.78mg,1.54mmol,214.28μL,3eq)和丙-2-烯酰氯(55.74mg,615.81μmol,50.21μL,1.2eq)。在25℃下将混合物搅拌1小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:50%-80%,10min)纯化,随后冻干,得到呈褐色固体状的N-[1-[3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氢-2H-喹啉-7-基]丙-2-烯酰胺(19.23mg,55.52μmol,10.8%产率,100%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.50-7.43(m,3H),7.30(s,1H),7.09(s,1H),7.06-6.98(m,2H),6.38-6.17(m,2H),5.66(dd,J=2.1,9.7Hz,1H),3.67-3.59(m,2H),2.79(t,J=6.5Hz,2H),2.01(q,J=6.1Hz,2H);ES-LCMS m/z 346.9[M+H]$^+$。

[1038] I-38

[1039] 

I-38

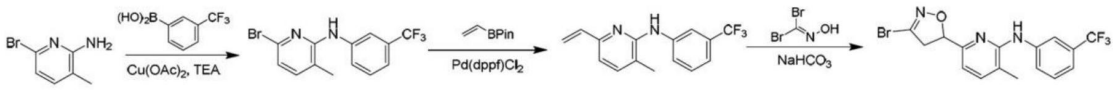
[1040] 步骤1:N-(3-溴苯基)丙-2-烯酰胺

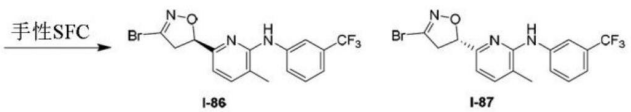
[1041] 在N_2下,向3-溴苯胺(1g,5.81mmol,632.91μL,1eq)于DCM(15mL)中的溶液中添加TEA(1.18g,11.63mmol,1.62mL,2eq)和丙-2-烯酰氯(578.76mg,6.39mmol,521.40μL,1.1eq)。在25℃下将混合物搅拌1小时。TLC(PE/EtOAc=5/1,R_f=0.22)指示起始物质完全消耗并形成一个新点。减压浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到5/1,R_f=0.22)纯化,得到呈白色固体状的N-(3-溴苯基)丙-2-烯酰胺(1.2g,5.20mmol,89.5%产率,98.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.85(s,1H),7.48(d,J=7.4Hz,1H),7.26-7.24(m,1H),7.22-7.17(m,1H),6.45(dd,J=1.2,16.8Hz,1H),6.23(dd,J=10.4,17.0Hz,1H),5.81(dd,J=1.2,10.2Hz,1H);ES-LCMS m/z 225.9,227.8$[M+H]^+$。

[1042] 步骤2:N-[3-[7-(三氟甲基)-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基]苯基]丙-2-烯酰胺

[1043] 使N-(3-溴苯基)丙-2-烯酰胺(200mg,884.68μmol,1eq)、7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉(177.99mg,884.68μmol,1eq)、Ruphos(82.57mg,176.94μmol,0.2eq)、$Pd_2(dba)_3$(81.01mg,88.47μmol,0.1eq)和t-BuONa(170.04mg,1.77mmol,2eq)于甲苯(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次。在N_2气氛下,在100℃下将混合物搅拌12小时。浓缩混合物并添加饱和$NaHCO_3$水溶液(40mL)。用EtOAc(40mL×3)萃取混合物,减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到5/1,R_f=0.58)和制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.04%NH_3H_2O 10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:52%-82%,10min)纯化,随后冻干,得到呈白色固体状的N-[3-[7-(三氟甲基)-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基]苯基]丙-2-烯酰胺(12.89mg,37.22μmol,4.2%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.56(s,1H),7.35-7.28(m,2H),7.11(d,J=7.8Hz,1H),7.02(d,J=6.7Hz,1H),6.95-6.88(m,2H),6.44(d,J=16.0Hz,1H),6.29-6.19(m,1H),5.79(d,J=11.3Hz,1H),3.68-3.62(m,2H),2.87(t,J=6.5Hz,2H),2.08-2.01(m,2H);ES-LCMS m/z 347.0$[M+H]^+$。

[1044] I-86和I-87



[1045] 

I-86 I-87

[1046] 步骤1:6-溴-3-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-胺

[1047] 向6-溴-3-甲基-吡啶-2-胺(1g,5.35mmol,1eq)和[3-(三氟甲基)苯基]硼酸(1.52g,8.02mmol,1.5eq)于DCM(20mL)中的溶液中添加$Cu(OAc)_2$(1.94g,10.69mmol,2eq)和DIEA(2.07g,16.04mmol,2.79mL,3eq)。在O_2气氛(15psi)下,在25℃下将混合物搅拌12小

时。经由硅藻土垫过滤反应混合物并浓缩滤液，得到残余物，将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝100/1到2/1，TLC:PE/EtOAc＝3/1，R_f＝0.65)纯化，得到呈黄色固体状的6-溴-3-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-胺(861mg，2.60mmol，48.6％产率，100.0％纯度)。^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d_6)δppm 8.47(s，1H)，8.12(s，1H)，7.97(d，J＝8.5Hz，1H)，7.51(t，J＝8.0Hz，1H)，7.43(d，J＝7.6Hz，1H)，7.27(d，J＝7.6Hz，1H)，6.99(d，J＝7.6Hz，1H)，2.27-2.22(m，3H)；ES-LCMS m/z 331.0，332.9$[M+H]^+$。

[1048] 步骤2：3-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-6-乙烯基-吡啶-2-胺

[1049] 向6-溴-3-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-胺(800mg，2.42mmol，1eq)、4，4，5，5-四甲基-2-乙烯基-1，3，2-二氧杂环戊硼烷(446.51mg，2.90mmol，491.75μL，1.2eq)于水(0.5mL)和1，4-二噁烷(1.5mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(176.78mg，241.60μmol，0.1eq)和Cs_2CO_3(2.36g，7.25mmol，3eq)。用N_2使混合物鼓泡2分钟，接着在微波下，在80℃下搅拌1小时。经由硅藻土垫过滤反应混合物并浓缩滤液，得到残余物，将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝100/1到2/1，TLC:PE/EtOAc＝5/1，R_f＝0.70)纯化，得到呈黄色油状的3-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-6-乙烯基-吡啶-2-胺(267mg，915.36μmol，37.9％产率，95.4％纯度)。^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d_6)δppm 8.50(s，1H)，8.27(s，1H)，7.98(d，J＝8.4Hz，1H)，7.52-7.44(m，2H)，7.22(d，J＝7.6Hz，1H)，6.82(d，J＝7.3Hz，1H)，6.70(dd，J＝10.6，17.2Hz，1H)，6.12(dd，J＝1.9，17.2Hz，1H)，5.33(dd，J＝1.8，10.5Hz，1H)，2.29(s，3H)；ES-LCMS m/z 279.0$[M+H]^+$。

[1050] 步骤3：6-[(5R)-3-溴-4，5-二氢异噁唑-5-基]-3-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-胺和6-[(5S)-3-溴-4，5-二氢异噁唑-5-基]-3-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-胺

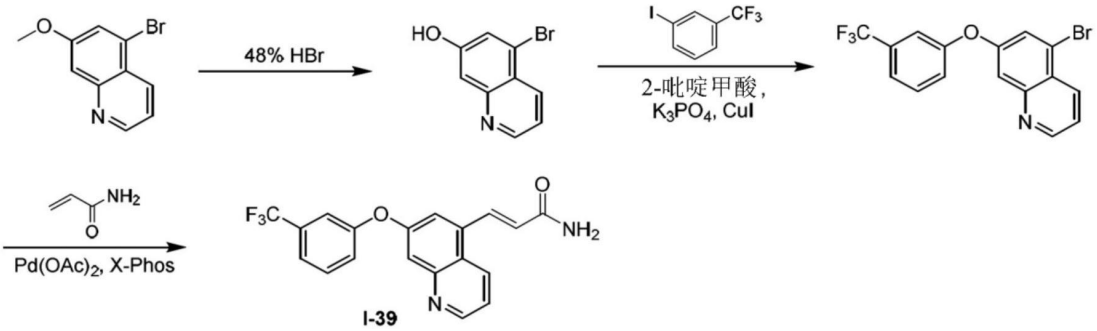
[1051] 向3-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-6-乙烯基-吡啶-2-胺(200mg，684.22μmol，1eq)和二溴甲酮肟(208.17mg，1.03mmol，1.5eq)于EtOAc(10mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(574.79mg，6.84mmol，10eq)。在N_2气氛下，在25℃下将混合物搅拌12小时。将反应混合物用水(50mL)稀释，接着用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩滤液，得到残余物，将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝100/1到2/1，TLC:PE/EtOAc＝3/1，R_f＝0.75)纯化，得到化合物，将其通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm×30mm，5μm)；移动相:[0.1％NH_3H_2O/EtOH]；B％:30％-30％)分离，得到峰1和峰2。减压浓缩峰1，得到残余物，将其冻干，得到呈白色固体状的6-[(5R)-3-溴-4，5-二氢异噁唑-5-基]-3-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-胺(56.51mg，141.21μmol，20.6％产率，100.0％纯度，SFC:R_t＝3.042min，ee＝96.9％，$[\alpha]^{30.5}_D$＝+120(MeOH，c＝0.055g/100mL))；^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d_6)δppm 8.34(s，1H)，8.11(s，1H)，8.03(d，J＝8.1Hz，1H)，7.54-7.44(m，2H)，7.22(d，J＝7.8Hz，1H)，6.89(d，J＝7.3Hz，1H)，5.62(dd，J＝7.9，10.8Hz，1H)，3.72-3.64(m，1H)，3.60-3.53(m，1H)，2.29(s，3H)；ES-LCMS m/z 399.9，402.0$[M+H]^+$。减压浓缩峰2，得到残余物，将其冻干，得到呈白色固体状的6-[(5S)-3-溴-4，5-二氢异噁唑-5-基]-3-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-胺(53.58mg，133.89μmol，19.6％产率，100.0％纯度，SFC:R_t＝3.264min，ee＝94.8％，$[\alpha]^{30.5}_D$＝-118.52(MeOH，c＝0.054g/100mL))；^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d_6)δppm 8.34(s，1H)，8.12(s，1H)，8.03(d，J＝8.2Hz，1H)，7.56-7.43(m，2H)，7.22(d，J＝7.6Hz，1H)，6.90(d，J＝7.3Hz，1H)，5.62(dd，J＝7.9，10.8Hz，1H)，3.72-3.65(m，

1H),3.61-3.54(m,1H),2.30(s,3H);ES-LCMS m/z 400.0,401.9[M+H]$^+$。

[1052] I-39



[1053]



[1054] 步骤1:3-溴-5-甲氧基-苯胺

[1055] 向1-溴-3-甲氧基-5-硝基-苯(10g,43.10mmol,1eq)于THF(80mL)、H_2O(80mL)和EtOH(80mL)中的溶液中添加Fe(24.07g,430.98mmol,10eq)和NH_4Cl(23.05g,430.98mmol,10eq)。在55℃下将混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.4)显示起始物质完全消耗并检测到一个主要新点。过滤混合物并浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从纯PE到PE/EtOAc=2/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.4)纯化,得到呈灰色固体状的3-溴-5-甲氧基-苯胺(6.7g,29.84mmol,69.3%产率,90.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 6.33(t,J=2.0Hz,1H),6.22(t,J=2.0Hz,1H),6.09(t,J=2.0Hz,1H),5.39(s,2H),3.68-3.62(m,3H);ES-LCMS m/z 201.9,203.9[M+H]$^+$,242.9,244.9[M+ACN+H]$^+$。

[1056] 步骤2:7-溴-5-甲氧基-喹啉和5-溴-7-甲氧基-喹啉

[1057] 向3-溴-5-甲氧基-苯胺(5.7g,25.39mmol,1eq)于H_2SO_4(46.00g,351.75mmol,25mL,13.85eq)中的溶液中添加甘油(5.85g,63.47mmol,4.75mL,2.5eq)和硝基苯(3.75g,30.47mmol,3.13mL,1.2eq)。在150℃下将混合物搅拌3小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,P1:R_f=0.60,P2:R_f=0.35)显示起始物质完全消耗并检测到一些小点。向混合物中添加100g碎冰、EtOAc(100mL)和15%NaOH溶液(30mL)。在25℃下将混合物搅拌1小时。过滤混合物并用EtOAc(60mL×3)萃取滤液。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从纯PE到PE/EtOAc=4/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,P1:R_f=0.60,P2:R_f=0.35)纯化,得到呈黄色固体状的7-溴-5-甲氧基-喹啉(650mg,2.46mmol,9.7%产率,90.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.91(dd,J=1.7,4.1Hz,1H),8.48(dd,J=0.9,8.4Hz,1H),7.79(d,J=0.6Hz,1H),7.54(dd,J=4.2,8.5Hz,1H),7.20(d,J=1.5Hz,1H),4.01(s,3H);ES-LCMS m/z 237.9,239.9[M+H]$^+$。和呈黄色固体状的5-溴-7-甲氧基-喹啉(1.3g,4.37mmol,17.2%产率,80.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.88(dd,J=1.5,4.5Hz,1H),8.38(d,J=8.5Hz,1H),7.67(d,J=2.5Hz,1H),7.52(dd,J=4.5,8.4Hz,1H),7.46(d,J=2.5Hz,1H),3.93(s,3H);ES-LCMS m/z 237.9,239.9[M+H]$^+$。

[1058] 步骤3:5-溴喹啉-7-醇

[1059] 在110℃下,将5-溴-7-甲氧基-喹啉(1.3g,4.37mmol,1eq)于HBr(37.25g,

220.98mmol,25mL,48%纯度,50.59eq)中的溶液搅拌12小时。浓缩反应混合物,得到残余物。向残余物中添加EtOAc(50mL)和饱和$NaHCO_3$(60mL,将pH值调至8)。过滤混合物并浓缩滤饼,得到产物,用EtOAc(60mL×3)萃取滤液。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过急骤硅胶色谱法(从纯PE到EtOAc/MeOH=10/1,TLC:PE/EtOAc=1/1,R_f=0.40)纯化,得到呈黄色固体状的5-溴喹啉-7-醇(800mg,3.21mmol,73.6%产率,90.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.64(dd,J=1.5,4.1Hz,1H),8.18(d,J=8.0Hz,1H),7.41(d,J=1.5Hz,1H),7.21(dd,J=4.5,8.5Hz,1H),7.05(s,1H);ES-LCMS m/z 223.8,225.8$[M+H]^+$。

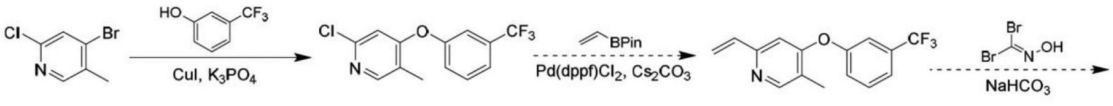
[1060] 步骤4:5-溴-7-[3-(三氟甲基)苯氧基]喹啉

[1061] 向5-溴喹啉-7-醇(300mg,1.21mmol,1eq)和1-碘-3-(三氟甲基)苯(327.79mg,1.21mmol,173.43μL,1eq)于DMSO(2mL)中的混合物中添加吡啶-2-甲酸(14.84mg,120.51μmol,0.1eq)、K_3PO_4(409.27mg,1.93mmol,1.6eq)和CuI(22.95mg,120.51μmol,0.1eq)。在N_2气氛下,在120℃下将混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.65)显示起始物质消耗并检测到一个主要新点。过滤混合物并用H_2O(50mL)稀释滤液,并用EtOAc(60mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从纯PE到PE/EtOAc=5/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.65)纯化,得到呈黄色固体状的5-溴-7-[3-(三氟甲基)苯氧基]喹啉(200mg,488.93μmol,40.6%产率,90.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.96-8.84(m,1H),8.53-8.32(m,1H),8.10-7.88(m,1H),7.75-7.68(m,1H),7.67-7.57(m,3H),7.54-7.48(m,1H),7.44(d,J=2.0Hz,1H)。

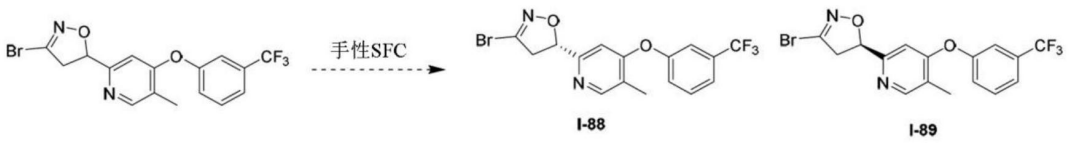
[1062] 步骤5:(E)-3-[7-[3-(三氟甲基)苯氧基]-5-喹啉基]丙-2-烯酰胺

[1063] 在N_2气氛下,向5-溴-7-[3-(三氟甲基)苯氧基]喹啉(200mg,488.93μmol,1eq)和丙-2-烯酰胺(173.76mg,2.44mmol,168.70μL,5eq)于1,4-二噁烷(10mL)中的混合物中添加Cs_2CO_3(477.91mg,1.47mmol,3eq)、$Pd(OAc)_2$(10.98mg,48.89μmol,0.1eq)、XPhos(46.62mg,97.79μmol,0.2eq)。在N_2气氛下,在微波(1巴)中在120℃下将混合物搅拌2小时。将混合物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:YMC-Actus Triart C18 150×30mm×5μm;移动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:46%-66%,10min)纯化并冻干,得到呈白色固体状的(E)-3-[7-[3-(三氟甲基)苯氧基]-5-喹啉基]丙-2-烯酰胺(30.13mg,84.09μmol,17.2%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.94-8.88(m,1H),8.53(d,J=8.5Hz,1H),8.41(d,J=15.5Hz,1H),7.60(d,J=2.0Hz,1H),7.57-7.52(m,2H),7.50-7.47(m,1H),7.44(dd,J=4.5,8.6Hz,1H),7.40(s,1H),7.34-7.30(m,1H),6.55(d,J=15.5Hz,1H),5.61(br s,2H);ES-LCMS m/z 359.1$[M+H]^+$。

[1064] I-88和I-89



[1065]



[1066] 步骤1:2-氯-5-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]吡啶

[1067] 使4-溴-2-氯-5-甲基-吡啶(300mg,1.45mmol,1eq)、3-(三氟甲基)苯酚(235.55mg,1.45mmol,174.48μL,1eq)、吡啶-2-甲酸(17.89mg,145.30μmol,0.1eq)、K_3PO_4(616.85mg,2.91mmol,2eq)和CuI(27.67mg,145.30μmol,0.1eq)于DMSO(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,接着在N_2气氛下,在下120℃将混合物搅拌12小时。将混合物用水(100mL)稀释,接着用EtOAc(100mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.70)纯化,得到呈黄色固体状的2-氯-5-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]吡啶(400mg,1.33mmol,91.4%产率,95.5%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.30(s,1H),7.76-7.65(m,2H),7.62(s,1H),7.51(d,J=8.1Hz,1H),6.71(s,1H),2.24(s,3H);ES-LCMS m/z 287.9,289.9$[M+H]^+$。

[1068] 步骤2:5-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]-2-乙烯基-吡啶

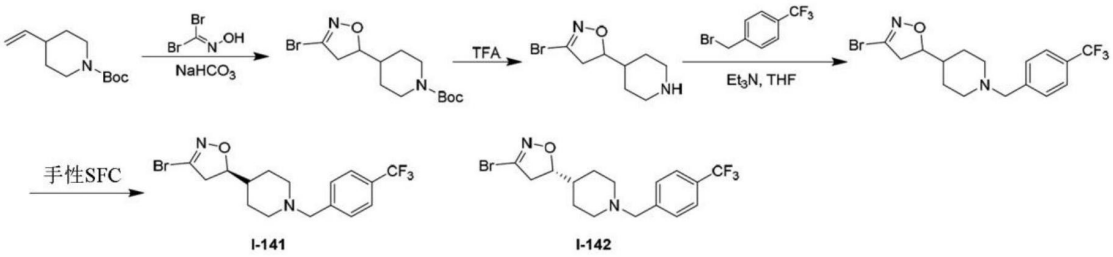
[1069] 向2-氯-5-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]吡啶(350mg,1.16mmol,1eq)于1,4-二噁烷(12mL)和水(2mL)中的溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(214.75mg,1.39mmol,236.51μL,1.2eq)、Pd(dppf)Cl_2(85.02mg,116.19μmol,0.1eq)和Cs_2CO_3(1.14g,3.49mmol,3eq)。用N_2使混合物鼓泡2分钟并在微波下,在100℃下搅拌30分钟。将混合物用水(100mL)稀释,接着用EtOAc(100mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.70)纯化,得到呈黄色固体状的5-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]-2-乙烯基-吡啶(300mg,1.02mmol,87.8%产率,95%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.44(s,1H),7.71-7.66(m,1H),7.63-7.59(m,1H),7.49(s,1H),7.41(d,8.1Hz,1H),6.86(s,1H),6.71(dd,J=10.8,17.4Hz,1H),6.12(dd,J=1.7,17.4Hz,1H),5.37(dd,J=1.7,10.8Hz,1H),2.23(s,3H);ES-LCMS m/z 280.0$[M+H]^+$。

[1070] 步骤3:(5R)-3-溴-5-[5-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]-2-吡啶基]-4,5-二氢异噁唑和(5S)-3-溴-5-[5-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]-2-吡啶基]-4,5-二氢异噁唑

[1071] 使5-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]-2-乙烯基-吡啶(250mg,850.47μmol,1eq)、二溴甲酮肟(345.01mg,1.70mmol,2eq)、$NaHCO_3$(714.45mg,8.50mmol,10eq)于EtOAc(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,且接着在N_2气氛下,在25℃下将混合物搅拌12小时。将混合物用水(100mL)稀释,接着用EtOAc(100mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.65)纯化,得到残余物,将其通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3·H_2OEtOH];B%:10%-10%,min)分离,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其冻干,得到呈黄色油状的(5S)-3-溴-5-[5-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]-2-吡啶基]-4,5-二氢异噁唑(31.67mg,77.84μmol,9.2%产率,98.6%纯度,SFC:R_t=0.511,ee=100%;$[\alpha]^{30.4}_D$=+210.1,MeOH,c=0.159g/100mL)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.48(s,1H),7.75-7.68(m,1H),7.68-7.63(m,1H),7.55(s,1H),7.46(d,J=8.2Hz,1H),6.79(s,1H),5.65(dd,J=7.4,11.0Hz,1H),3.73-3.65(m,1H),3.60-3.50(m,1H),2.27(s,3H);ES-LCMS m/z 400.9,402.9$[M+H]^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其冻干,得到呈黄色油状的(5R)-3-溴-5-[5-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]-2-吡啶

基]-4,5-二氢异噁唑(19.39mg,48.33μmol,5.9%产率,100%纯度,SFC:R_t=0.417,ee=100%;$[\alpha]^{30.4}_D$=-214.7,MeOH,c=0.109g/100mL)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.49(s,1H),7.75-7.69(m,1H),7.68-7.63(m,1H),7.56(s,1H),7.46(d,J=8.2Hz,1H),6.80(s,1H),5.66(dd,J=7.4,11.0Hz,1H),3.74-3.65(m,1H),3.59-3.51(m,1H),2.27(s,3H);ES-LCMS m/z 400.9,402.9$[M+H]^+$。

[1072] I-141和I-142

[1073] 

[1074] 步骤1:4-(3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1075] 向4-乙烯基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g,4.73mmol,1eq)于EtOAc(20mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(3.98g,47.33mmol,10eq)和二溴甲酮肟(1.44g,7.10mmol,1.5eq)。在25℃下将混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.95)显示有起始物质残留并检测到一个新点。将混合物用水(100mL)稀释,接着用EtOAc(100mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.5)纯化,得到呈黄色固体状的4-(3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g,2.70mmol,57.0%产率,90%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 4.52-4.40(m,1H),4.01-3.91(m,2H),3.29(d,J=10.5Hz,1H),3.10(dd,J=8.6,17.6Hz,1H),2.67(d,J=1.7Hz,2H),1.74-1.62(m,2H),1.56-1.45(m,1H),1.38(s,9H),1.11-0.97(m,2H)。

[1076] 步骤2:3-溴-5-(4-哌啶基)-4,5-二氢异噁唑

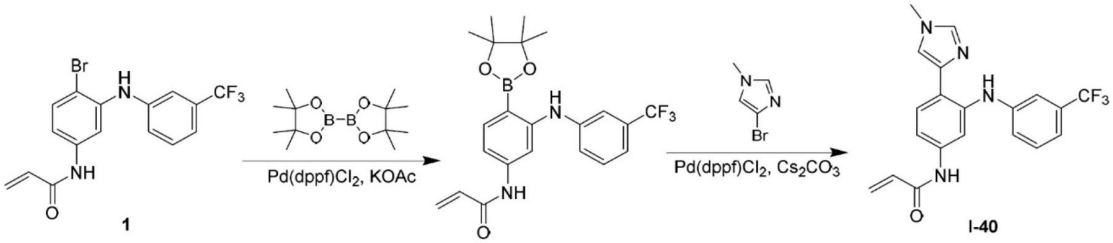
[1077] 向4-(3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(900mg,2.43mmol,1eq)于TFA(9mL)中的经搅拌溶液中添加DCM(27mL)。在25℃下将反应混合物搅拌1小时。TLC(PE/EtOAc=3:1,R_f=0.00)显示有起始物质残留并检测到一个新点。减压浓缩滤液,得到呈黄色固体状的3-溴-5-(4-哌啶基)-4,5-二氢异噁唑(930mg,2.41mmol,99.2%产率,90%纯度,TFA)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.57(s,1H),4.58-4.39(m,1H),3.26(d,J=12.2Hz,2H),2.86-2.74(m,2H),1.86-1.71(m,2H),1.66(d,J=13.9Hz,1H),1.44-1.26(m,3H)。

[1078] 步骤3:(5R)-3-溴-5-[1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑和(5S)-3-溴-5-[1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑

[1079] 使3-溴-5-(4-哌啶基)-4,5-二氢异噁唑(800mg,2.07mmol,1eq,TFA)、1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)苯(495.79mg,2.07mmol,319.87μL,1eq)、TEA(1.26g,12.44mmol,1.73mL,6eq)于THF(12mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,且接着在N_2气氛下,在25℃下将混合物搅拌12小时。减压浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到1/1,TLC:PE/EtOAc=1/1,R_f=0.80)纯化,得到化合物,将其通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK IG(250mm×30mm,10μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O EtOH];B%:15%-15%,min)分

离,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其冻干,得到呈黄色固体状的(5R)-3-溴-5-[1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(66.08mg,168.91μmol,8.2%产率,100%纯度,SFC:R_t=2.565min,ee=100%;$[\alpha]^{30.4}_D$=+97.9,MeOH,c=0.049g/100mL)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.64(d,J=8.1Hz,2H),7.48(d,J=8.1Hz,2H),4.49-4.36(m,1H),3.54-3.45(m,2H),3.29-3.22(m,2H),3.04(dd,J=8.8,17.6Hz,1H),2.77(d,J=11.2Hz,2H),1.93-1.80(m,2H),1.65(d,J=12.7Hz,1H),1.53-1.39(m,2H),1.20(dd,J=3.5,12.1Hz,1H);ES-LCMS m/z 390.9,392.9[M+H]$^+$。减压浓缩峰1,得到残余物,将其冻干,得到呈黄色固体状的(5S)-3-溴-5-[1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(67.11mg,171.54μmol,8.3%产率,100%纯度,SFC:R_t=2.666min,ee=99.88%;$[\alpha]^{30.3}_D$=-102.0,MeOH,c=0.049g/100mL)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.67(d,J=8.2Hz,2H),7.52(d,J=7.8Hz,2H),4.50-4.41(m,1H),3.53(s,2H),3.32-3.27(m,2H),3.07(dd,J=8.6,17.6Hz,1H),2.81(d,J=10.6Hz,2H),1.96-1.87(m,2H),1.68(d,J=12.1Hz,1H),1.50(d,J=12.9Hz,2H),1.31-1.23(m,1H);ES-LCMS m/z 390.9,392.9[M+H]$^+$。

[1080] I-40

[1081] 

[1082] 步骤1:N-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯基]丙-2-烯酰胺

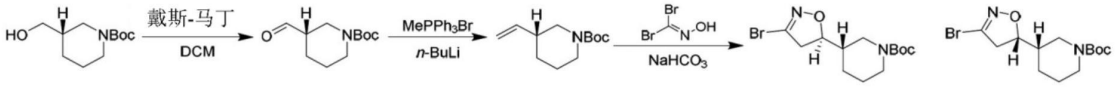
[1083] 在N_2气氛下,在90℃下将N-[4-溴-3-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯基]丙-2-烯酰胺(500mg,1.17mmol,1eq)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(450.00mg,1.77mmol,1.52eq)、KOAc(450.00mg,4.59mmol,3.92eq)和Pd(dppf)Cl_2(45.00mg,61.50μmol,5.26e-2eq)于1,4-二噁烷(10mL)中的混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=1/1,R_f=0.49)显示起始物质完全消耗。减压浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到10/1,TLC:PE/EtOAc=1/1,R_f=0.49)纯化,得到呈无色胶状的N-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯基]丙-2-烯酰胺(160mg,333.15μmol,28.5%产率,90.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.89(s,1H),7.72(d,J=8.2Hz,1H),7.60(br s,1H),7.47-7.42(m,2H),7.38(s,1H),7.23(br d,J=7.3Hz,1H),7.17(br s,1H),7.02(d,J=8.2Hz,1H),6.43(d,J=17.5Hz,1H),6.22(dd,J=10.6,16.7Hz,1H),5.78(d,J=10.1Hz,1H),1.37(s,12H);ES-LCMS m/z 433.1[M+H]$^+$。

[1084] 步骤2:N-[4-(1-甲基咪唑-4-基)-3-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯基]丙-2-烯酰胺

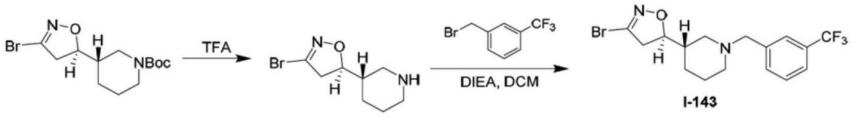
[1085] 用N_2使N-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯基]丙-2-烯酰胺(50mg,104.11μmol,1eq)、4-碘-1-甲基-咪唑(25mg,120.19μmol,1.15eq)、Cs_2CO_3(115mg,352.96μmol,3.39eq)和Pd(dppf)Cl_2(15mg,20.50μmol,1.97e-1eq)于1,4-二噁烷(1.5mL)和H_2O(0.5mL)中的混合物鼓泡2分钟并密封。在微波(1巴)下,在

100℃下将反应混合物照射0.5小时。并行地进行所述反应3次。减压浓缩反应混合物，得到残余物，将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝20/1到1/1，TLC:PE/EtOAc＝1/1，R_f＝0.25)纯化。减压浓缩所需洗脱份，得到残余物，将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.04%NH_3·H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:41%-71%，10min)纯化。将所需洗脱份冻干，得到呈白色固体状的N-[4-(1-甲基咪唑-4-基)-3-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯基]丙-2-烯酰胺(10.29mg，26.63μmol，8.5%产率，100.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d_6)δppm 10.22(s，1H)，10.12(s，1H)，7.83(d，J＝1.8Hz，1H)，7.79(s，1H)，7.64(d，J＝8.5Hz，1H)，7.56(d，J＝1.1Hz，1H)，7.50-7.46(m，1H)，7.40(d，J＝8.9Hz，1H)，7.35(s，1H)，7.24(dd，J＝2.1，8.5Hz，1H)，7.17(d，J＝7.6Hz，1H)，6.48-6.35(m，1H)，6.24(dd，J＝2.0，16.9Hz，1H)，5.75(dd，J＝1.9，10.1Hz，1H)，3.71(s，3H);ES-LCMS m/z 387.0$[M+H]^+$。

[1086] I-143



[1087]



[1088] 步骤1:(3S)-3-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1089] 向(3S)-3-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.00g，4.64mmol，1eq)于DCM(10mL)中的溶液中添加戴斯-马丁高碘烷(DESS-MARTIN PERIODINANE)(2.17g，5.11mmol，1.1eq)。在25℃下将混合物搅拌4小时。TLC(PE/EtOAc＝2/1，R_f＝0.70)显示起始物质完全消耗。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并过滤。用DCM(50mL×3)萃取滤液。有机层经Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物，将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝100/1到5/1，TLC:PE/EtOAc＝2/1，R_f＝0.70)纯化，得到呈无色油状的(3S)-3-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(400mg，1.78mmol，38.4%产率，95.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz，$CDCl_3$)δppm 9.71(s，1H)，4.00-3.90(m，1H)，3.70-3.60(m，1H)，3.33(dd，J＝8.2，13.6Hz，1H)，3.09(ddd，J＝3.3，9.5，13.1Hz，1H)，2.50-2.40(m，1H)，2.00-1.90(m，1H)，1.72-1.65(m，2H)，1.56-1.50(m，1H)，1.47(s，9H)。

[1090] 步骤2:(3R)-3-乙烯基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1091] 在N_2气氛下，在-78℃下向溴化甲基(三苯基)鏻(800mg，2.24mmol，1.26eq)于THF(10mL)中的溶液中逐滴添加n-BuLi(2.5M，0.9mL，1.26eq)。使混合物升温到0℃并在N_2气氛下，在0℃下搅拌0.5小时。将混合物冷却到-78℃并添加(3S)-3-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(400mg，1.78mmol，1eq)于THF(5mL)中的溶液。使混合物升温到25℃并在N_2气氛下，在25℃下搅拌4小时。TLC(PE/EtOAc＝5/1，R_f＝0.50)显示起始物质完全消耗。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物，将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝100/1到8/1，TLC:PE/EtOAc＝5/1，R_f＝0.50)纯化，得到呈无色油状的(3R)-3-乙烯基哌啶-1-甲酸叔丁酯(350mg，1.66mmol，93.0%产率，N/A纯度)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δppm 5.72(ddd，J＝6.5，10.7，17.3Hz，1H)，5.14-4.96(m，2H)，3.96(d，J＝13.3Hz，2H)，2.73(ddd，J＝3.1，11.5，13.1Hz，1H)，2.60-2.50(m，1H)，

2.23-2.11(m,1H),1.91-1.82(m,1H),1.72-1.63(m,2H),1.54-1.50(m,1H),1.46(s,9H)。

[1092] 步骤3:(3S)-3-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯和(3S)-3-[(5S)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1093] 在N_2气氛下,在25℃下将(3R)-3-乙烯基哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,946.52μmol,1eq)、二溴甲酮肟(230.00mg,1.13mmol,1.2eq)和$NaHCO_3$(795.17mg,9.47mmol,10eq)于EtOAc(10mL)中的混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=4/1,R_f=0.35,0.30)显示起始物质完全消耗。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到5/1,TLC:PE/EtOAc=4/1,R_f=0.35,0.30)纯化,得到呈白色固体状的(3S)-3-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(130mg,388.18μmol,41.0%产率,99.5%纯度,SFC:R_t=2.246,Dr=99.84%)和呈无色胶状的(3S)-3-[(5S)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(160mg,478.24μmol,50.5%产率,99.6%纯度,SFC:R_t=2.346,Dr=94.44%)。

[1094] (3S)-3-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 4.51(d,J=7.8Hz,1H),3.84(d,J=8.6Hz,2H),3.27(dd,J=10.6,17.2Hz,1H),3.00(dd,J=9.2,17.0Hz,1H),2.95-2.86(m,1H),2.80-2.70(m,1H),2.00-1.90(m,1H),1.78-1.66(m,2H),1.46(s,9H),1.45-1.37(m,2H);ES-LCMS m/z 276.9,278.9[M-t-Bu+H]$^+$。

[1095] (3S)-3-[(5S)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 4.56-4.38(m,1H),4.23-4.11(m,1H),3.98(d,J=13.3Hz,1H),3.22(dd,J=10.6,17.2Hz,1H),2.99(dd,J=9.4,16.8Hz,1H),2.85-2.47(m,2H),1.80-1.64(m,4H),1.46(s,9H),1.33-1.26(m,1H);276.9,278.9[M-t-Bu+H]$^+$。

[1096] 步骤4:(5R)-3-溴-5-[(3S)-3-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑

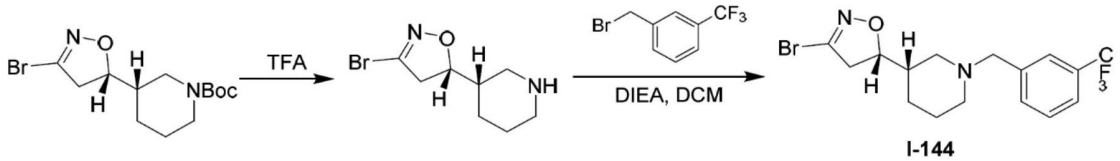
[1097] 向(3S)-3-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(130.00mg,388.18μmol,1eq)于DCM(6mL)中的溶液中逐滴添加TFA(3.06g,26.88mmol,1.99mL,69.24eq)。在25℃下将混合物搅拌0.5小时。TLC(PE/EtOAc=4/1,R_f=0.06)显示起始物质完全消耗。减压浓缩混合物,得到呈无色胶状的(5R)-3-溴-5-[(3S)-3-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(130mg,374.50μmol,96.5%产率,TFA),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 9.15(s,1H),4.61(d,J=11.7Hz,1H),3.46-3.31(m,3H),3.00(dd,J=7.8,17.2Hz,1H),2.90-2.80(m,2H),2.20-2.10(m,1H),2.08-2.00(m,2H),1.92-1.81(m,2H)。

[1098] 步骤5:(5R)-3-溴-5-[(3S)-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑

[1099] 向(5R)-3-溴-5-[(3S)-3-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(130mg,374.50μmol,1eq,TFA)和DIEA(200.00mg,1.55mmol,269.54μL,4.13eq)于DCM(5mL)中的混合物中添加1-(溴甲基)-3-(三氟甲基)苯(90mg,376.52μmol,57.32μL,1.01eq)。在25℃下将混合物搅拌12小时。减压浓缩混合物,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:49%-79%,10min)纯化。将所需洗脱份冻干,得到残余物,将其通过手性SFC(管柱:DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3·H_2O/EtOH];B%:15%-15%)纯化。减压浓缩所需洗脱份,得到呈无色油

状的(5R)-3-溴-5-[(3S)-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(56.21mg,143.68μmol,38.4%产率,100.0%纯度,SFC:R_t=2.439,Dr.=97.990%,$[\alpha]^{30.5}_D$=+77.97($CHCl_3$,c=0.118g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.57(s,1H),7.51(dd,J=7.6,12.5Hz,2H),7.46-7.41(m,1H),4.66-4.53(m,1H),3.60-3.46(m,2H),3.15(dd,J=10.5,17.1Hz,1H),2.91(dd,J=9.2,17.1Hz,1H),2.70(d,J=10.8Hz,1H),2.64(d,J=9.5Hz,1H),2.10(t,J=10.1Hz,1H),2.01-1.94(m,1H),1.88(ttd,J=3.3,6.5,9.8Hz,1H),1.83-1.72(m,2H),1.63-1.58(m,1H),1.25(d,J=12.4Hz,1H);ES-LCMS m/z 390.9,392.9[M+H]$^+$。

[1100] I-144

[1101] 

1 I-144

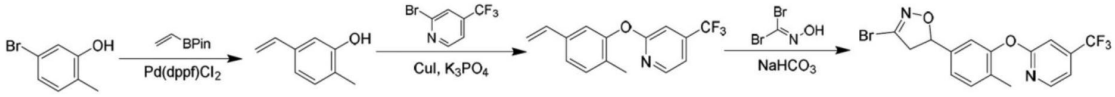
[1102] 步骤1:(5S)-3-溴-5-[(3S)-3-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑

[1103] 向(3S)-3-[(5S)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(160.00mg,478.24μmol,1eq)于DCM(6mL)中的溶液中逐滴添加TFA(3.08g,27.01mmol,2.00mL,56.48eq)。在25℃下将混合物搅拌0.5小时。TLC(PE/EtOAc=4/1,R_f=0.06)显示起始物质完全消耗。减压浓缩混合物,得到呈无色胶状的(5S)-3-溴-5-[(3S)-3-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(160mg,460.92μmol,96.4%产率,N/A纯度,TFA),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.99((br s,1H),8.75(br s,1H),4.63-4.46(m,1H),3.60(d,J=11.3Hz,1H),3.46(d,J=10.6Hz,1H),3.33(dd,J=10.4,17.4Hz,1H),3.03(dd,J=8.6,17.2Hz,1H),2.96-2.86(m,1H),2.84-2.74(m,1H),2.24-2.14(m,1H),2.02-1.81(m,3H)。

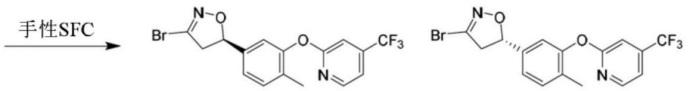
[1104] 步骤2:(5S)-3-溴-5-[(3S)-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑

[1105] 向(5S)-3-溴-5-[(3S)-3-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(160mg,686.39μmol,1eq,TFA)和DIEA(355mg,2.75mmol,478.44μL,4eq)于DCM(5mL)中的混合物中添加1-(溴甲基)-3-(三氟甲基)苯(167mg,698.65μmol,106.37μL,1.02eq)。在25℃下将混合物搅拌12小时。减压浓缩混合物,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:49%-79%,10min)纯化。将所需洗脱份冻干,得到残余物,将其通过制备型TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.30)纯化。通过手性SFC(管柱:DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3·H_2O EtOH];B%:10%-10%)分离粗产物。减压浓缩所需洗脱份,得到呈白色固体状的(5S)-3-溴-5-[(3S)-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(19.81mg,50.64μmol,7.4%产率,100.0%纯度,SFC:R_t=2.089,Dr.=100.000%,$[\alpha]^{30.6}_D$=-88.37($CHCl_3$,c=0.043g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.57(s,1H),7.51(d,J=7.6Hz,2H),7.46-7.40(m,1H),4.57-4.46(m,1H),3.62-3.49(m,2H),3.19(dd,J=10.4,17.1Hz,1H),3.04-2.91(m,2H),2.73(d,J=11.7Hz,1H),2.04-1.90(m,3H),1.74-1.59(m,3H),1.06(d,J=7.5Hz,1H);ES-LCMS m/z 390.9,392.9[M+H]$^+$。

[1106] I-90和I-91



[1107]



[1108] 步骤1:2-甲基-5-乙烯基-苯酚

[1109] 向5-溴-2-甲基-苯酚(5g,26.73mmol,1eq)于1,4-二噁烷(6mL)和H_2O(2mL)中的溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(6.18g,40.10mmol,6.80mL,1.5eq)、Pd(dppf)Cl_2(1.96g,2.67mmol,0.1eq)和Cs_2CO_3(26.13g,80.20mmol,3eq)。用N_2使混合物鼓泡3分钟并在微波下,在80℃下搅拌30分钟。向混合物中添加水(30mL)并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=200/1到5/1,TLC:PE/EtOAc=5/1,R_f=0.48)纯化,得到呈黄色油状的2-甲基-5-乙烯基-苯酚(1.7g,11.91mmol,44.6%产率,94%纯度)。

[1110] ^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 6.99(d,J=7.6Hz,1H),6.82(s,1H),6.78(d,J=7.6Hz,1H),6.60(dd,J=10.9,17.6Hz,1H),5.63(d,J=17.7Hz,1H),5.10(d,J=10.8Hz,1H),2.16(s,3H);ES-LCMS m/z 135.0$[M+H]^+$。

[1111] 步骤2:2-(2-甲基-5-乙烯基-苯氧基)-4-(三氟甲基)吡啶

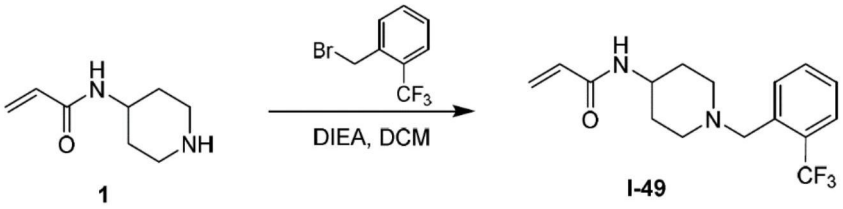
[1112] 向2-甲基-5-乙烯基-苯酚(700mg,4.90mmol,1eq)和2-溴-4-(三氟甲基)吡啶(919.88mg,4.07mmol,0.83eq)于DMSO(20mL)中的溶液中添加CuI(43.90mg,230.49μmol,0.047eq)、吡啶-2-甲酸(48.30mg,392.32μmol,0.08eq)和K_3PO_4(1.74g,8.19mmol,1.67eq)。在120℃下将混合物搅拌12小时。向混合物中添加水(30mL)并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=200/1到10/1,TLC:PE/EtOAc=10/1,R_f=0.35)纯化,得到呈黄色油状的2-(2-甲基-5-乙烯基-苯氧基)-4-(三氟甲基)吡啶(400mg,1.15mmol,23.4%产率,80%纯度)。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 7.34(s,1H),7.32(s,1H),7.27(s,1H),7.26(d,J=1.8Hz,1H),7.24(s,1H),7.14(s,1H),6.73-6.67(m,1H),5.73(d,J=17.5Hz,1H),5.21(d,J=11.0Hz,1H),2.11(s,3H);ES-LCMS m/z 280.0$[M+H]^+$。

[1113] 步骤3:(5R)-3-溴-5-[4-甲基-3-[[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑和(5S)-3-溴-5-[4-甲基-3-[[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑

[1114] 向2-(2-甲基-5-乙烯基-苯氧基)-4-(三氟甲基)吡啶(400mg,1.15mmol,1eq)和二溴甲酮肟(464.85mg,2.29mmol,2eq)于EtOAc(5mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(962.67mg,11.46mmol,10eq)。在N_2气氛下,在25℃下将混合物搅拌12小时。向混合物中添加水(30mL)并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到残余物,将其通过制备型TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.40)纯化,得到产物。通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm,10μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O ETOH];

B%:30%-30%,min)分离产物,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其溶解于MeCN(10mL)和H_2O(20mL)中并冻干,得到呈白色固体状的(5R)-3-溴-5-[4-甲基-3-[[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑(16.27mg,40.56μmol,3.5%产率,100%纯度,SFC:R_t=2.368min,ee=100%,$[\alpha]^{30.3}_D$=+13.423(MeOH,c=0.0536g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 8.29(d,J=5.5Hz,1H),7.39-7.32(m,2H),7.29(s,1H),7.20(dd,J=1.6,7.8Hz,1H),7.09(d,J=1.6Hz,1H),5.68(dd,J=9.2,10.8Hz,1H),3.71(dd,J=10.8,17.4Hz,1H),3.25(dd,J=8.8,17.4Hz,1H),2.14(s,3H);ES-LCMS m/z 400.8,402.8$[M+H]^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其溶解于MeCN(10mL)和H_2O(20mL)中并冻干,得到呈白色固体状的(5S)-3-溴-5-[4-甲基-3-[[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑(15.43mg,38.46μmol,3.4%产率,100%纯度,R_t=4.567min,ee=100%,$[\alpha]^{30.2}_D$=-13.805(MeOH,c=0.0565g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 8.29(d,J=5.5Hz,1H),7.38-7.33(m,2H),7.29(s,1H),7.20(dd,J=1.6,7.8Hz,1H),7.09(d,J=1.6Hz,1H),5.69(dd,J=9.2,10.8Hz,1H),3.71(dd,J=10.8,17.4Hz,1H),3.25(dd,J=9.0,17.6Hz,1H),2.14(s,3H);ES-LCMS m/z 400.8,402.8$[M+H]^+$。

[1115] I-49

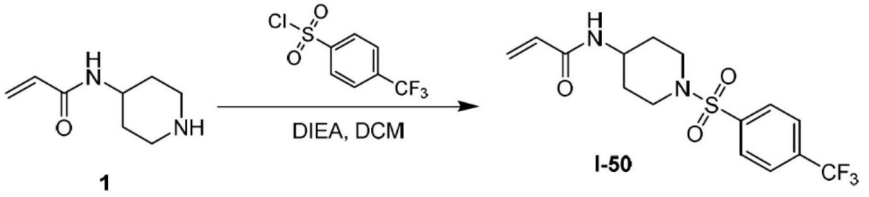
[1116] 

1 I-49

[1117] 步骤1:N-[1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-哌啶基]丙-2-烯酰胺

[1118] 在N_2气氛下,在25℃下将N-(4-哌啶基)丙-2-烯酰胺(150mg,924.07μmol,1eq)、1-(溴甲基)-2-(三氟甲基)苯(220.88mg,924.07μmol,140.69μL,1eq)、DIEA(238.86mg,1.85mmol,321.91μL,2eq)于DCM(3mL)中的混合物搅拌30分钟。去除溶剂,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:37%-67%,10min)纯化。将所需洗脱份冻干,得到呈白色固体状的N-[1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-哌啶基]丙-2-烯酰胺(74mg,236.93μmol,25.6%产率,100%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.00(d,J=7.8Hz,1H),7.76(d,J=7.8Hz,1H),7.71-7.62(m,2H),7.49-7.42(m,1H),6.25-6.16(m,1H),6.10-6.02(m,1H),5.55(dd,J=2.4,10.0Hz,1H),3.69-3.58(m,3H),2.73(d,J=11.5Hz,2H),2.10(t,J=10.8Hz,2H),1.75(d,J=10.3Hz,2H),1.49-1.37(m,2H);ES-LCMS m/z 313.0$[M+H]^+$。

[1119] I-50

[1120] 

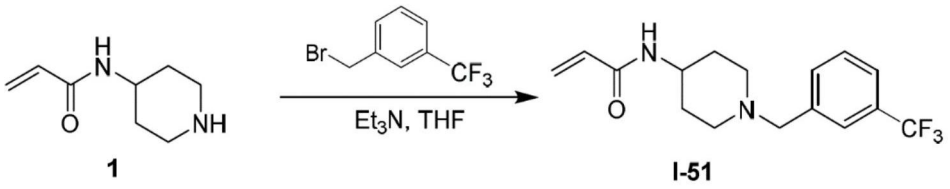
1 I-50

[1121] 步骤1:N-[1-[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基-4-哌啶基]丙-2-烯酰胺

[1122] 向N-(4-哌啶基)丙-2-烯酰胺(100mg,616.05μmol,1eq)于DCM(5mL)中的溶液中添加DIEA(159.24mg,1.23mmol,214.60μL,2eq)和4-(三氟甲基)苯磺酰氯(452.09mg,

1.85mmol,3eq)。在30℃下将混合物搅拌12小时。浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Synergi C18 150×30mm×4μm;移动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:41%-61%,10min)纯化并冻干,得到呈白色固体状的N-[1-[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基-4-哌啶基]丙-2-烯酰胺(51.67mg,137.67μmol,22.4%产率,96.6%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.09-8.00(m,3H),7.99-7.94(m,2H),6.20-6.11(m,1H),6.09-6.00(m,1H),5.56(dd,J=2.3,10.1Hz,1H),3.70-3.60(m,1H),3.54(d,J=12.1Hz,2H),2.62-2.56(m,2H),1.83(d,J=10.4Hz,2H),1.49-1.36(m,2H);ES-LCMS m/z 363.0[M+H]$^+$,385.0[M+Na]$^+$。

[1123] I-51

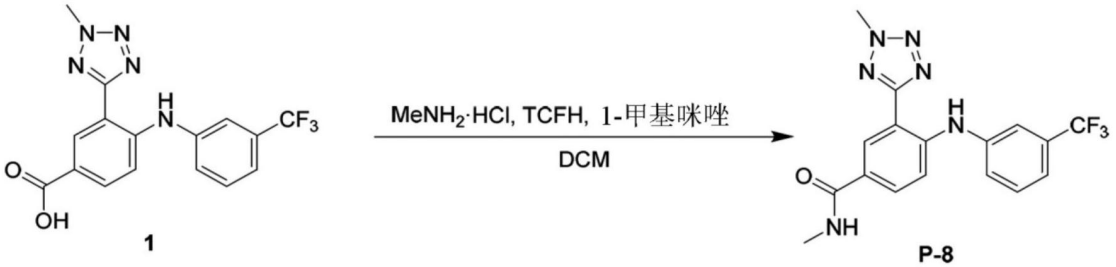
[1124] 

1 I-51

[1125] 步骤1:N-[1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-哌啶基]丙-2-烯酰胺

[1126] 向N-(4-哌啶基)丙-2-烯酰胺(150mg,924.06μmol,1eq)和1-(溴甲基)-3-(三氟甲基)苯(220.88mg,924.06μmol,140.69μL,1eq)于DCM(10mL)中的溶液中添加DIEA(238.86mg,1.85mmol,321.91μL,2eq)。在N_2气氛下,在30℃下将混合物搅拌30分钟。浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:30%-60%,10min)纯化。将所需洗脱份冻干,得到呈白色固体状的N-[1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-哌啶基]丙-2-烯酰胺(60mg,189.42μmol,20.5%产率,98.6%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.99(d,J=7.6Hz,1H),7.64-7.54(m,4H),6.24-6.16(m,1H),6.09-6.02(m,1H),5.58-5.53(m,1H),3.66-3.57(m,1H),3.55(s,2H),2.74(d,J=11.7Hz,2H),2.06(t,J=10.6Hz,2H),1.74(d,J=10.0Hz,2H),1.47-1.35(m,2H);ES-LCMS m/z 313.0[M+H]$^+$。

[1127] P-8

[1128] 

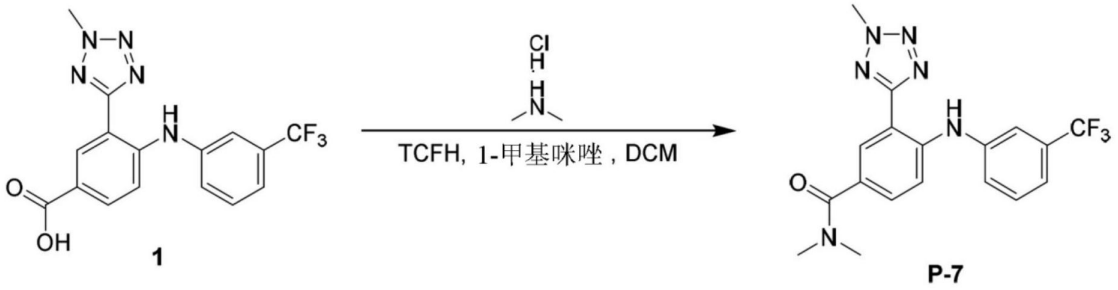
1 P-8

[1129] 步骤1:N-甲基-3-(2-甲基四唑-5-基)-4-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯甲酰胺

[1130] 向3-(2-甲基四唑-5-基)-4-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯甲酸(100mg,247.73μmol,1eq)于DCM(10mL)中的经搅拌溶液中添加甲胺;盐酸盐(25.09mg,371.60μmol,1.5eq)、[氯(二甲基氨基)亚甲基]-二甲基-铵;六氟磷酸盐(104.26mg,371.60μmol,1.5eq)和1-甲基咪唑(61.02mg,743.20μmol,59.24μL,3eq)。在29℃下将反应混合物搅拌6小时。浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:40%-70%,10min)纯化。将所需洗脱份冻干,得到呈白色固体状的N-甲基-3-(2-甲基四唑-5-基)-4-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯甲酰

胺(18.78mg,49.90μmol,20.1%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.74-8.67(m,1H),7.81(dd,J=2.1,8.9Hz,1H),7.59-7.51(m,3H),7.42-7.35(m,1H),7.39(d,J=8.9Hz,1H),4.51-4.45(m,3H),2.96-2.90(m,3H);ES-LCMS m/z 377.0$[M+H]^+$。

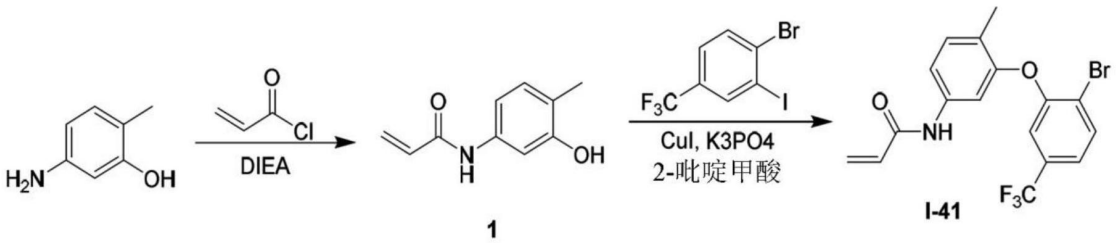
[1131] P-7

[1132] 

[1133] 步骤1:N,N-二甲基-3-(2-甲基四唑-5-基)-4-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯甲酰胺

[1134] 向3-(2-甲基四唑-5-基)-4-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯甲酸(100mg,247.73μmol,1eq)于DCM(10mL)中的经搅拌溶液中添加[氯(二甲基氨基)亚甲基]-二甲基-铵;六氟磷酸盐(104.26mg,371.60μmol,1.5eq)、1-甲基咪唑(61.02mg,743.20μmol,3eq)和N-甲基甲胺;盐酸盐(30.30mg,371.60μmol,1.5eq)。在29℃下将反应混合物搅拌6小时。浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:43%-73%,10min)纯化。将所需洗脱份冻干,得到呈白色固体状的N,N-二甲基-3-(2-甲基四唑-5-基)-4-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯甲酰胺(21.49mg,55.05μmol,22.2%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.31(d,J=2.0Hz,1H),7.57-7.52(m,3H),7.51-7.47(m,1H),7.45-7.41(m,1H),7.38-7.33(m,1H),4.47(s,3H),3.13(s,6H);ES-LCMS m/z 391.0$[M+H]^+$。

[1135] I-41

[1136] 

[1137] 步骤1:N-(3-羟基-4-甲基-苯基)丙-2-烯酰胺

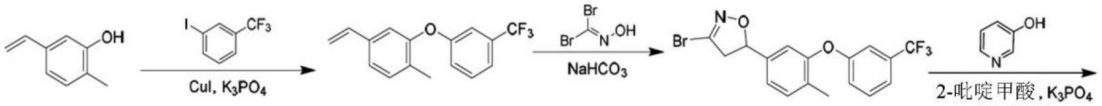
[1138] 向5-氨基-2-甲基-苯酚(1g,8.12mmol,1eq)于THF(20mL)中的溶液中添加DIEA(2.10g,16.24mmol,2.83mL,2.0eq)、丙-2-烯酰氯(734.93mg,8.12mmol,662.10μL,1.0eq)。在N_2下,在0℃下将混合物搅拌1小时。TLC(PE/EtOAc=1/1,R_f=0.52)显示反应完成。添加水(20mL)并用EtOAc(30mL×3)萃取混合物。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到呈白色固体状的N-(3-羟基-4-甲基-苯基)丙-2-烯酰胺(1.3g,6.53mmol,80.4%产率,89.0%纯度),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.78(s,1H),7.04(d,J=7.9Hz,1H),6.69-6.56(m,1H),6.46(d,J=16.9Hz,1H),6.28-6.17(m,2H),5.81(d,J=10.4Hz,1H),2.22(s,3H);ES-LCMS m/z 178.0$[M+H]^+$。

[1139] 步骤2:N-[3-[2-溴-5-(三氟甲基)苯氧基]-4-甲基-苯基]丙-2-烯酰胺

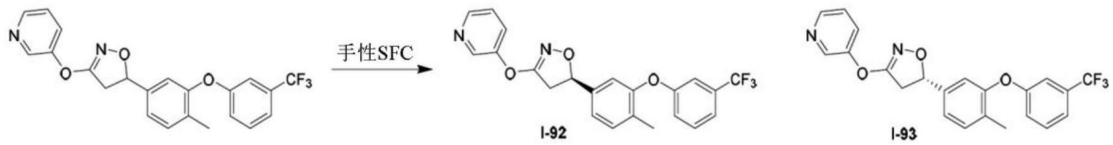
[1140] 使N-(3-羟基-4-甲基-苯基)丙-2-烯酰胺(200mg,1.00mmol,1eq)、1-溴-2-碘-4-

(三氟甲基)苯(387.74mg,1.10mmol,1.1eq)、CuI(9.57mg,50.23μmol,0.05eq)、K_3PO_4(426.45mg,2.01mmol,2.0eq)和2-吡啶甲酸(12.37mg,100.45μmol,0.1eq)于DMSO(3mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次并在N_2气氛下,在120℃下将混合物搅拌16小时。浓缩混合物并添加水(80mL)。用EtOAc(50mL×3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。残余物通过制备型TLC(PE/EtOAc=5/1,R_f=0.14)和HPLC(管柱:Phenomenex Synergi C18 150×30mm×4μm;移动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:60%-80%,10min)纯化,得到呈白色固体状的N-[3-[2-溴-5-(三氟甲基)苯氧基]-4-甲基-苯基]丙-2-烯酰胺(5.64mg,14.09μmol,1.4%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.75(d,J=7.8Hz,1H),7.30(s,1H),7.21(dd,J=6.1,15.5Hz,3H),6.94(s,1H),6.46-6.36(m,1H),6.27-6.12(m,1H),5.77(d,J=10.2Hz,1H),2.20(s,3H).ES-LCMS m/z 399.9,401.9$[M+H]^+$。

[1141] I-92和I-93



[1142]



[1143] 步骤1:1-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]-4-乙烯基-苯

[1144] 向2-甲基-5-乙烯基-苯酚(9g,57.02mmol,1eq)和1-碘-3-(三氟甲基)苯(13.96g,51.31mmol,7.38mL,0.9eq)于DMSO(180mL)中的溶液中添加吡啶-2-甲酸(561.53mg,4.56mmol,0.08eq)、K_3PO_4(20.57g,96.93mmol,1.7eq)和CuI(510.35mg,2.68mmol,0.047eq)。在N_2气氛下,在120℃下将混合物搅拌12小时。向反应混合物中添加H_2O(150mL)并用EtOAc(150mL×3)萃取。合并的有机层用饱和NaCl水溶液(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=200/1到10/1,TLC:PE/EtOAc=10/1,R_f=0.60)纯化,得到呈黄色液体状的1-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]-4-乙烯基-苯(7g,21.38mmol,37.5%产率,85.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.42-7.36(m,1H),7.29(d,J=7.8Hz,1H),7.25-7.21(m,1H),7.18(dd,J=2.0,10.2Hz,2H),7.06-6.98(m,2H),6.64(dd,J=11.0,17.6Hz,1H),5.67(d,J=17.2Hz,1H),5.22(d,J=11.0Hz,1H),2.19(s,3H);ES-LCMS未检测到所需m/z。

[1145] 步骤2:3-溴-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑

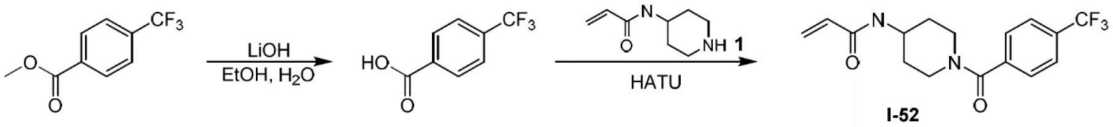
[1146] 向1-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]-4-乙烯基-苯(1g,3.05mmol,1eq)和二溴甲酮肟(929.36mg,4.58mmol,1.5eq)于EtOAc(15mL)中的经搅拌溶液中添加$NaHCO_3$(2.57g,30.55mmol,10eq)。在25℃下将反应混合物搅拌12小时。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到10/1,TLC:PE/EtOAc=10:1,R_f=0.44)纯化,得到呈浅黄色液体状的3-溴-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑(870mg,2.15mmol,70.5%产率,99.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.43-7.39(m,1H),7.31(d,J=7.9Hz,2H),7.15-7.09(m,2H),7.02(dd,J=2.3,8.2Hz,1H),

6.92(d,J=1.5Hz,1H),5.61(dd,J=9.2,10.8Hz,1H),3.58(dd,J=11.0,17.2Hz,1H),3.17(dd,J=9.0,17.2Hz,1H),2.22(s,3H);ES-LCMS m/z 399.9,401.9[M+H]$^+$。

[1147] 步骤3:(5R)-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-3-(3-吡啶基氧基)-4,5-二氢异噁唑和(5S)-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-3-(3-吡啶基氧基)-4,5-二氢异噁唑

[1148] 向3-溴-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑(500mg,1.24mmol,0.9eq)和吡啶-3-醇(130.70mg,1.37mmol,1eq)于DMSO(8mL)中的经搅拌溶液中添加K_3PO_4(495.95mg,2.34mmol,1.7eq)、2-吡啶甲酸(13.54mg,109.95μmol,0.08eq)和CuI(13.09mg,68.72μmol,0.05eq)。在N_2气氛下,在120℃下将反应混合物搅拌12小时。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释并用EtOAc(25mL×3)萃取。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,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到2/1,TLC:PE/EtOAc=2/1,R_f=0.45)纯化,得到粗产物,将其通过手性SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3·H_2O ETOH];B%:30%-30%,min)纯化,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(40mL)中并冻干,得到呈红色油状的(5R)-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-3-(3-吡啶基氧基)-4,5-二氢异噁唑(40.02mg,96.58μmol,7.0%产率,100%纯度,SFC:R_t=1.090min,ee=100%,$[\alpha]^{30.1}_D$=+20.408(MeOH,c=0.049g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.55(d,J=2.7Hz,1H),8.42(dd,J=1.1,4.8Hz,1H),7.88-7.81(m,1H),7.54-7.46(m,2H),7.41-7.33(m,2H),7.25(dd,J=1.4,7.9Hz,1H),7.16-7.09(m,2H),7.06(d,J=1.4Hz,1H),5.72(t,J=9.7Hz,1H),3.66(dd,J=10.2,16.8Hz,1H),3.25(dd,J=9.2,16.7Hz,1H),2.21(s,3H);ES-LCMS m/z 415.0[M+H]$^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(40mL)中并冻干,得到呈红色油状的(5S)-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-3-(3-吡啶基氧基)-4,5-二氢异噁唑(15.24mg,36.78μmol,2.7%产率,100%纯度,SFC:R_t=1.249min,ee=99.66%,$[\alpha]^{30.1}_D$=-16.667(MeOH,c=0.048g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.55(d,J=2.7Hz,1H),8.42(dd,J=1.1,4.7Hz,1H),7.84(dd,J=1.5,8.4Hz,1H),7.54-7.46(m,2H),7.41-7.33(m,2H),7.25(dd,J=1.4,7.9Hz,1H),7.15-7.09(m,2H),7.06(d,J=1.5Hz,1H),5.72(t,J=9.7Hz,1H),3.66(dd,J=10.2,16.8Hz,1H),3.25(dd,J=9.2,16.8Hz,1H),2.21(s,3H);ES-LCMS m/z 415.0[M+H]$^+$。

[1149] I-52

[1150] 

[1151] 步骤1:4-(三氟甲基)苯甲酸

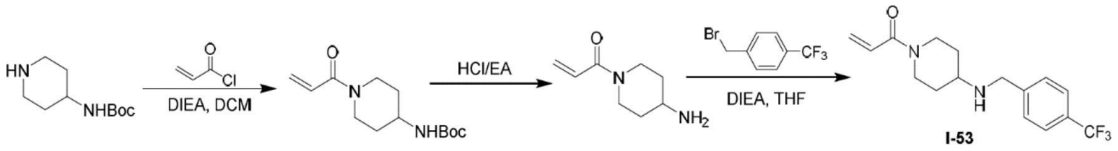
[1152] 向4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(2g,9.80mmol,1.57mL,1eq)于EtOH(10mL)和H_2O(10mL)中的经搅拌溶液中添加LiOH·H_2O(2.47g,58.80mmol,6eq)。在25℃下将反应混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=5/1,R_f=0.05)指示反应物1完全消耗并形成一个新点。减压浓缩反应混合物以去除EtOH。用1N HCl将残余物的pH值调至5,过滤并减压浓缩滤饼,得到残余物,其不经进一步纯化即用于下一步骤中,得到呈白色固体状的4-(三氟甲基)苯甲酸

(1.86g,9.29mmol,94.8%产率,95.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.13(d,J=8.1Hz,2H),7.87(d,J=7.6Hz,2H);ES-LCMS未检测到所需m/z。

[1153] 步骤2:N-[1-[4-(三氟甲基)苯甲酰基]-4-哌啶基]丙-2-烯酰胺

[1154] 向4-(三氟甲基)苯甲酸(200mg,999.37μmol,1eq)、DIEA(387.48mg,3.00mmol,522.21μL,3eq)和HATU(683.99mg,1.80mmol,1.8eq)于DMF(5mL)中的经搅拌溶液中添加N-(4-哌啶基)丙-2-烯酰胺(194.67mg,1.20mmol,1.2eq)。在25℃下将反应混合物搅拌3小时。将反应混合物用H_2O(5mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.04%NH_3·H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:27%-57%,10min)纯化,得到呈白色固体状的N-[1-[4-(三氟甲基)苯甲酰基]-4-哌啶基]丙-2-烯酰胺(96.69mg,296.31μmol,29.7%产率,100%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.10(d,J=7.6Hz,1H),7.82(d,J=8.1Hz,2H),7.59(d,J=8.1Hz,2H),6.25-6.16(m,1H),6.13-6.04(m,1H),5.58(dd,J=2.2,10.0Hz,1H),4.33(d,J=11.2Hz,1H),3.99-3.82(m,1H),3.45(d,J=11.5Hz,1H),3.22-2.97(m,2H),1.95-1.68(m,2H),1.52-1.19(m,2H);ES-LCMS m/z 327.0[M+H]$^+$。

[1155] I-53

[1156] 

[1157] 步骤1:叔丁基N-(1-丙-2-烯酰基-4-哌啶基)

[1158] 在28℃下,搅拌N-(4-哌啶基)氨基甲酸叔丁酯(3g,14.98mmol,1eq)和DIEA(5.79g,44.78mmol,7.8mL,2.99eq)于DCM(10mL)中的混合物。将混合物冷却到0℃且接着在0℃下,逐滴添加丙-2-烯酰氯(1.67g,18.40mmol,1.5mL,1.23eq)。在28℃下将所得混合物搅拌6小时。TLC(PE/EtOAc=1/1,R_f=0.50)指示反应物1完全消耗并形成一个新点。将混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(25mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到1/1,TLC:PE/EtOAc=1/1,R_f=0.50)纯化,得到呈浅黄色固体状的N-(1-丙-2-烯酰基-4-哌啶基)氨基甲酸叔丁酯(1.5g,5.31mmol,35.4%产率,90.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 6.90-6.68(m,2H),6.04(dd,J=2.4,16.6Hz,1H),5.62(dd,J=2.3,10.4Hz,1H),4.22(d,J=12.7Hz,1H),4.01-3.85(m,1H),3.50-3.40(m,1H),3.12-3.00(m,1H),2.80-2.66(m,1H),1.76-1.66(m,2H),1.35(s,9H),1.19(t,J=11.1Hz,2H);ES-LCMS m/z 198.9[M-t-Bu+H]$^+$。

[1159] 步骤2:1-(4-氨基-1-哌啶基)丙-2-烯-1-酮

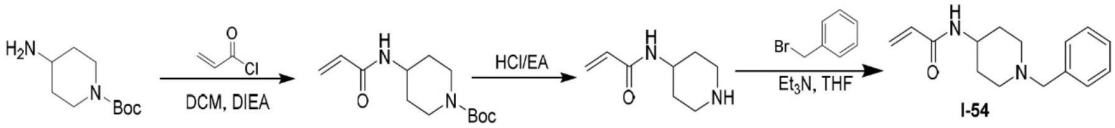
[1160] 在28℃下,将N-(1-丙-2-烯酰基-4-哌啶基)氨基甲酸叔丁酯(1.5g,5.31mmol,1eq)于HCl/MeOH(20mL)中的溶液搅拌1小时。TLC(PE/EtOAc=1/1)指示反应物1完全消耗。减压浓缩反应混合物,得到呈浅黄色油状的1-(4-氨基-1-哌啶基)丙-2-烯-1-酮(1.4g,3.67mmol,69.2%产率,50.0%纯度,HCl),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.25(br s,2H),6.78(dd,J=10.4,16.8Hz,1H),6.06(dd,J=2.3,16.8Hz,1H),5.65(dd,J=2.4,10.5Hz,1H),4.40-4.30(m,1H),4.05(d,J=13.7Hz,1H),3.22(dd,J=5.1,10.3Hz,1H),3.11-3.01(m,1H),2.73-2.62(m,1H),1.92(d,J=7.3Hz,

2H),1.44-1.33(m,2H)。

[1161] 步骤3:1-[4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮

[1162] 向1-(4-氨基-1-哌啶基)丙-2-烯-1-酮(100mg,324.24μmol,1eq)和1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)苯(93.00mg,389.07μmol,60.00μL,1.2eq)于DCM(5mL)中的溶液中添加DIEA(207.76mg,1.61mmol,280.00μL,4.96eq)。在28℃下将混合物搅拌12小时。过滤反应混合物并减压浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.04%$NH_3 \cdot H_2O$+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:32%-62%,10min)纯化,得到呈无色油状的1-[4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(29.78mg,95.35μmol,29.4%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.64-7.58(m,2H),7.56-7.51(m,2H),6.74(dd,J=10.8,16.9Hz,1H),6.15(dd,J=1.8,16.8Hz,1H),5.70(dd,J=2.0,10.5Hz,1H),4.47(d,J=13.2Hz,1H),4.07(d,J=13.2Hz,1H),3.87(s,2H),3.13(t,J=12.1Hz,1H),2.86-2.71(m,2H),1.99(d,J=11.7Hz,2H),1.38-1.24(m,2H);ES-LCMS m/z 313.0$[M+H]^+$。

[1163] I-54

[1164] 

[1165] 步骤1:4-(丙-2-烯酰基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1166] 在0℃下,向4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(5g,24.97mmol,1eq)于DCM(60mL)中的溶液中添加DIEA(4.84g,37.45mmol,6.52mL,1.5eq),接着添加丙-2-烯酰氯(2.71g,29.96mmol,2.44mL,1.2eq)。在N_2气氛下,在0-30℃下将混合物搅拌1小时。将反应混合物用水(50mL)稀释,接着用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到2/1,TLC:PE/EtOAc=1/1,R_f=0.75)纯化,得到呈白色固体状的4-(丙-2-烯酰基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.3g,20.84mmol,83.5%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.04(d,J=7.6Hz,1H),6.24-6.14(m,1H),6.12-6.03(m,1H),5.57(dd,J=2.3,9.9Hz,1H),3.95-3.69(m,3H),2.85(s,2H),1.73(dd,J=2.8,12.6Hz,2H),1.39(s,9H),1.32-1.14(m,2H);ES-LCMS m/z 255.1$[M+H]^+$,199.0$[M-t-Bu+H]^+$。

[1167] 步骤2:N-(4-哌啶基)丙-2-烯酰胺

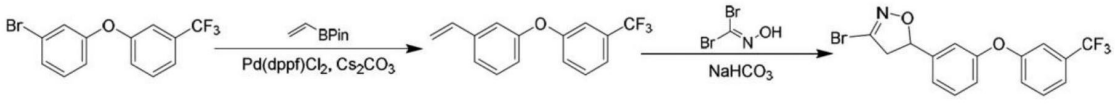
[1168] 4-(丙-2-烯酰基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.3g,5.11mmol,1eq)于MeOH(10mL)和HCl/EtOAc(4M,1.28mL,1eq)中的溶液。在N_2气氛下,在25℃下将混合物搅拌1小时。浓缩反应混合物,得到呈黄色油状的N-(4-哌啶基)丙-2-烯酰胺(970mg,4.83mmol,94.6%产率,95%纯度,HCl),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.15(s,2H),6.33-6.21(m,1H),6.14-6.03(m,1H),5.57(dd,J=2.1,10.1Hz,1H),3.94-3.83(m,1H),3.23(d,J=12.7Hz,2H),2.98-2.89(m,2H),1.90(dd,J=3.1,13.6Hz,2H),1.66(q,J=10.3Hz,2H)。

[1169] 步骤3:N-(1-苯甲基-4-哌啶基)丙-2-烯酰胺

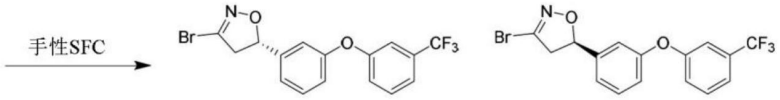
[1170] 向N-(4-哌啶基)丙-2-烯酰胺(250mg,1.54mmol,1eq)和溴甲基苯(263.41mg,1.54mmol,182.93μL,1eq)于DCM(10mL)中的溶液中添加DIEA(398.10mg,3.08mmol,536.52μ

L,2eq)。在N_2气氛下,在30℃下将混合物搅拌30分钟。浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:20%-50%,10min)纯化。将所需洗脱份冻干,得到呈白色固体状的N-(1-苯甲基-4-哌啶基)丙-2-烯酰胺(110mg,449.31μmol,29.2%产率,99.8%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.99(d,J=7.6Hz,1H),7.36-7.20(m,5H),6.26-6.15(m,1H),6.10-6.01(m,1H),5.55(dd,J=2.3,10.1Hz,1H),3.65-3.55(m,1H),3.44(s,2H),2.74(d,J=11.7Hz,2H),2.00(t,J=10.5Hz,2H),1.73(d,J=10.8Hz,2H),1.46-1.34(m,2H).;ES-LCMS m/z 245.0$[M+H]^+$。

[1171] I-94和I-95



[1172]



I-94 I-95

[1173] 步骤1:1-(三氟甲基)-3-(3-乙烯基苯氧基)苯

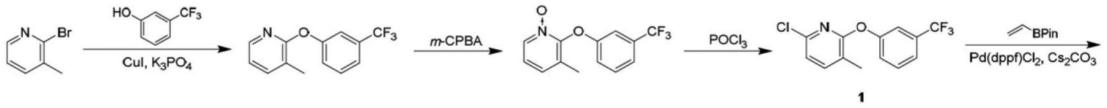
[1174] 向1-溴-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯(1.1g,2.08mmol,1eq)和4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(384.67mg,2.50mmol,423.64μL,1.2eq)于1,4-二噁烷(15mL)和水(5mL)中的经搅拌溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(152.29mg,208.14μmol,0.1eq)和Cs_2CO_3(2.03g,6.24mmol,3eq)。用N_2使反应混合物鼓泡1分钟,接着在微波下,在100℃下搅拌30分钟。TLC(PE/EtOAc=3:1,R_f=0.70)显示有起始物质残留并检测到一个新点。经由硅藻土垫过滤混合物,并浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.65)纯化,得到呈黄色固体状的1-(三氟甲基)-3-(3-乙烯基苯氧基)苯(461mg,1.66mmol,79.6%产率,95.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.69-7.54(m,2H),7.48(d,J=7.6Hz,1H),7.43-7.39(m,1H),7.34(d,J=7.8Hz,1H),7.30(s,1H),7.24(s,1H),6.99(dd,J=1.5,7.8Hz,1H),6.74(dd,J=10.9,17.7Hz,1H),5.87(d,J=17.6Hz,1H),5.30(d,J=11.0Hz,1H)。

[1175] 步骤2:(5S)-3-溴-5-[3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑和(5R)-3-溴-5-[3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑

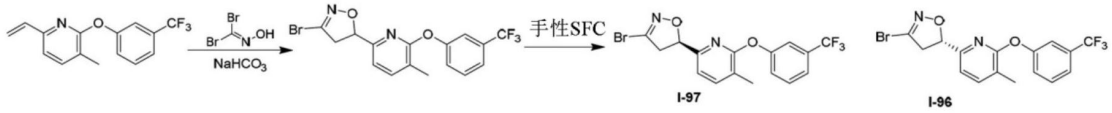
[1176] 向1-(三氟甲基)-3-(3-乙烯基苯氧基)苯(230mg,826.89μmol,1eq)和二溴甲酮肟(335.44mg,1.65mmol,2eq)于EtOAc(10mL)中的经搅拌溶液中添加$NaHCO_3$(694.65mg,8.27mmol,10eq)。在25℃下将反应混合物搅拌12小时。经由硅藻土垫过滤混合物并浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.60)纯化,得到残余物,将其通过SFC(管柱:REGIS(s,s)WHELK-O1(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O IPA];B%:25%-25%,min)分离,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其冻干,得到呈黄色油状的(5S)-3-溴-5-[3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑(31.26mg,80.95μmol,9.8%产率,100%纯度,SFC:R_t=2.074min,ee=100%,$[\alpha]^{30.5}_D$=-123.4,MeOH,c=0.047g/100mL)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.65-7.60(m,1H),7.52-7.44(m,2H),7.33(s,1H),7.32-7.28(m,1H),7.22(d,J=7.6Hz,1H),

7.12(s,1H),7.07(dd,J=1.7,8.1Hz,1H),5.73(dd,J=9.2,10.6Hz,1H),3.77(dd,J=10.8,17.6Hz,1H),3.37-3.33(m,1H);ES-LCMS m/z 385.9,387.9[M+H]$^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其冻干,得到呈黄色油状的(5R)-3-溴-5-[3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑(44.06mg,110.67μmol,13.4%产率,97%纯度,SFC:R_t=2.525min,ee=100%,$[\alpha]^{30.5}_D$=+169.5,MeOH,c=0.039g/100mL)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.66-7.59(m,1H),7.51(d,J=8.1Hz,1H),7.47(t,J=8.1Hz,1H),7.35-7.28(m,2H),7.22(d,J=8.0Hz,1H),7.12(s,1H),7.07(dd,J=1.6,8.2Hz,1H),5.73(dd,J=9.3,10.5Hz,1H),3.77(dd,J=10.9,17.5Hz,1H),3.38-3.33(m,1H);ES-LCMS m/z 385.8,387.8[M+H]$^+$。

[1177] I-96和I-97



[1178]



[1179] 步骤1:3-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]吡啶

[1180] 使3-(三氟甲基)苯酚(2.0g,12.34mmol,1.48mL,1eq)、2-溴-3-甲基-吡啶(1.70g,9.87mmol,1.10mL,0.8eq)、CuI(117.48mg,616.87μmol,0.05eq)、K_3PO_4(5.24g,24.67mmol,2eq)和2-吡啶甲酸(151.89mg,1.23mmol,0.1eq)于DMSO(40mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫三次,并在N_2气氛下,在120℃下将混合物搅拌12小时。向混合物中添加水(40mL),用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到5/1,R_f=0.52)纯化,得到呈无色液体状的3-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]吡啶(900mg,3.53mmol,28.6%产率,99.4%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.00(dd,J=1.2,5.1Hz,1H),7.60-7.38(m,4H),7.33(d,J=8.2Hz,1H),6.97(dd,J=4.9,7.2Hz,1H),2.37(s,3H);ES-LCMS m/z 254.0[M+H]$^+$。

[1181] 步骤2:3-甲基-1-氧离子基-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]吡啶

[1182] 向3-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]吡啶(900mg,3.54mmol,1eq)于DCM(30mL)中的溶液中添加m-CPBA(3.60g,17.71mmol,85%纯度,5eq)。在25℃下将混合物搅拌12小时。添加饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(30mL)和$NaHCO_3$水溶液(4M,30mL)。用DCM(50mL×3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到呈浅黄色固体状的3-甲基-1-氧离子基-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]吡啶(953mg,2.76mmol,78.0%产率,78.0%纯度),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 2.31-2.37(m,3H),7.04(d,J=8.22Hz,1H),7.15-7.24(m,2H),7.36-7.41(m,3H),8.36(d,J=6.26Hz,1H);ES-LCMS m/z 270.0[M+H]$^+$。

[1183] 步骤3:6-氯-3-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]吡啶

[1184] 在N_2下,在100℃下将3-甲基-1-氧离子基-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-1-鎓盐(900mg,2.61mmol,1eq)和$POCl_3$(32.68g,213.14mmol,19.81mL,81.74eq)的混合物搅拌12小时。浓缩反应混合物,得到残余物,将其冷却到0℃,通过饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL)淬灭,用EtOAc(50mL×3)萃取。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,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到10/1,TLC:PE/EtOAc=10/1,R_f

＝0.70)纯化,得到呈黄色固体状的6-氯-3-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]吡啶(700mg,1.50mmol,57.6%产率,61.8%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.51(s,2H),7.46(s,1H),7.42(s,1H),7.33(s,1H),7.01(d,J＝7.4Hz,1H),2.33(s,3H);ES-LCMS m/z 287.9,289.9$[M+H]^+$。

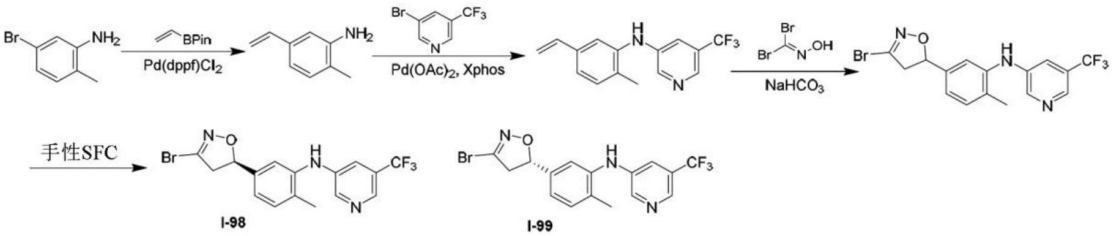
[1185] 步骤4:3-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]-6-乙烯基-吡啶

[1186] 向6-氯-3-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]吡啶(700mg,1.50mmol,1eq)于1,4-二噁烷(15mL)中的溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(347.42mg,2.26mmol,382.62μL,1.5eq)、Cs_2CO_3(979.96mg,3.01mmol,2eq)、$Pd(dppf)Cl_2$(110.04mg,150.38μmol,0.1eq)和H_2O(5mL)。在N_2下,在100℃下将混合物搅拌2小时。浓缩混合物并添加H_2O(40mL)。用EtOAc(50mL×3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。残余物通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝1/0到5/1,R_f＝0.55)纯化,得到呈红色液体状的3-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]-6-乙烯基-吡啶(380mg,1.02mmol,67.9%产率,75%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.44-7.36(m,5H),6.93(d,J＝7.0Hz,1H),6.59(dd,J＝10.6,17.2Hz,1H),5.95(dd,J＝1.6,17.2Hz,1H),5.29-5.26(m,1H),2.33(s,3H);ES-LCMS m/z 280.0$[M+H]^+$。

[1187] 步骤5:(5R)-3-溴-5-[5-甲基-6-[3-(三氟甲基)苯氧基]-2-吡啶基]-4,5-二氢异噁唑和(5S)-3-溴-5-[5-甲基-6-[3-(三氟甲基)苯氧基]-2-吡啶基]-4,5-二氢异噁唑

[1188] 向3-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]-6-乙烯基-吡啶(350.0mg,940.0 0μmol,1eq)于EtOAc(10mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(789.69mg,9.40mmol,10.0eq)和二溴甲酮肟(381.3mg,1.89mmol,2.0eq)。在25℃下将混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc＝5:1,R_f＝0.47)显示反应完成。浓缩混合物并添加H_2O(30mL)。用EtOAc(50mL×3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。残余物通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝1/0到5/1,R_f＝0.47)纯化,得到产物,将其通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O ETOH];B%:15%-15%,min)分离,得到呈白色固体状的(5R)-3-溴-5-[5-甲基-6-[3-(三氟甲基)苯氧基]-2-吡啶基]-4,5-二氢异噁唑(42.61mg,106.21μmol,11.3%产率,100.0%纯度,SFC:R_t＝2.251min,ee＝99.48%,$[\alpha]^{29.7}_D$＝+136(MeOH,c＝0.050g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.59(dd,J＝0.8,7.4Hz,1H),7.53-7.38(m,3H),7.31(d,J＝7.8Hz,1H),7.14(d,J＝7.4Hz,1H),5.51(dd,J＝6.8,10.4Hz,1H),3.47-3.30(m,2H),2.36(s,3H);ES-LCMS m/z 400.9,402.9$[M+H]^+$;和呈白色固体状的(5S)-3-溴-5-[5-甲基-6-[3-(三氟甲基)苯氧基]-2-吡啶基]-4,5-二氢异噁唑(45.53mg,113.5μmol,12.1%产率,100.0%纯度,SFC:R_t＝1.853min,ee＝100%,$[\alpha]^{29.8}_D$＝-126(MeOH,c＝0.050g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.59(d,J＝7.4Hz,1H),7.54-7.38(m,3H),7.31(d,J＝8.2Hz,1H),7.14(d,J＝7.4Hz,1H),5.51(dd,J＝7.0,10.6Hz,1H),3.47-3.30(m,2H),2.36(s,3H);ES-LCMS m/z 400.9,402.9$[M+H]^+$。

[1189] I-98和I-99

[1190] 

[1191] 步骤1:2-甲基-5-乙烯基-苯胺

[1192] 向5-溴-2-甲基-苯胺(1.5g,8.06mmol,1eq)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.49g,9.67mmol,1.64mL,1.2eq)和Cs_2CO_3(7.88g,24.19mmol,3eq)于1,4-二噁烷(15mL)和H_2O(5mL)中的混合物添加Pd(dppf)Cl_2(589.93mg,806.24μmol,0.1eq)。使混合物脱气并用N_2吹扫三次,并在N_2气氛下,在110℃下搅拌3小时。浓缩混合物且接着添加水(40mL)。用EtOAc(50mL×3)萃取混合物。合并的有机层用NaCl(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。残余物通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到5/1,R_f=0.44)纯化,得到呈红色液体状的2-甲基-5-乙烯基-苯胺(604mg,4.17mmol,51.8%产率,92%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.07-6.98(m,1H),6.81-6.73(m,2H),6.68-6.57(m,1H),5.66(dd,J=0.8,17.6Hz,1H),5.16(dd,J=0.8,11.0Hz,1H),3.60(s,2H),2.20-2.15(m,3H);ES-LCMS m/z 134.0$[M+H]^+$。

[1193] 步骤2:N-(2-甲基-5-乙烯基-苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺

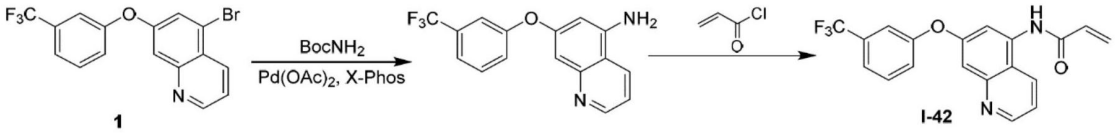
[1194] 在N_2气氛下,在100℃下将2-甲基-5-乙烯基-苯胺(300.0mg,2.07mmol,1eq)、3-溴-5-(三氟甲基)吡啶(468.31mg,2.07mmol,1eq)、t-BuONa(398.30mg,4.14mmol,2.0eq)、RuPhos(193.39mg,414.45μmol,0.2eq)和$Pd_2(dba)_3$(189.76mg,207.22μmol,0.1eq)于甲苯(20.0mL)中的混合物搅拌12小时。浓缩混合物且接着添加饱和$NaHCO_3$水溶液(80mL)。用EtOAc(50mL×3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。残余物通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到5/1,R_f=0.41)纯化,得到呈红色固体状的N-(2-甲基-5-乙烯基-苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺(420mg,1.39mmol,67.0%产率,92%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.42-8.31(m,2H),7.22(s,2H),7.19-7.15(m,1H),6.65(dd,J=11.0,17.6Hz,1H),5.68(d,J=17.6Hz,2H),5.23(d,J=11.0Hz,1H),2.27-2.20(m,3H);ES-LCMS m/z 279.0$[M+H]^+$。

[1195] 步骤3:N-[5-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-2-甲基-苯基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺和N-[5-[(5S)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-2-甲基-苯基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺

[1196] 在N_2下,向N-(2-甲基-5-乙烯基-苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺(400.0mg,1.32mmol,1.0eq)于EtOAc(10.0mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(1.11g,13.22mmol,10.0eq)和二溴甲酮肟(536.47mg,2.64mmol,2.0eq)。在25℃下将混合物搅拌12小时。浓缩混合物并添加水(80mL)。用EtOAc(50mL×3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。残余物通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到5/1,R_f=0.20)纯化,得到产物,将其通过SFC(管柱:Phenomenex-Cellulose-2(250mm×30mm,10μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O ETOH];B%:50%-50%,min)分离,得到呈黄色油状的N-[5-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-2-甲基-苯基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺(17.52mg,43.78μmol,3.3%产率,100%纯度,SFC:R_t=1.155min,ee=99.66%,$[\alpha]^{29.8}_D$=+153.333(MeOH,c=0.030g/

100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.38(d,J=8.2Hz,2H),7.30(d,J=7.8Hz,1H),7.19(s,1H),7.10-7.04(m,1H),5.68-5.57(m,2H),3.61(dd,J=10.8,17.4Hz,1H),3.18(dd,J=9.0,17.2Hz,1H),2.26(s,3H);ES-LCMS m/z 399.9,401.9[M+H]$^+$;和呈黄色油状的N-[5-[(5S)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-2-甲基-苯基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺(35.84mg,89.11μmol,6.7%产率,99.5%纯度,SFC:R_t=0.666min,ee=100%,$[\alpha]^{29.7}_D$=-140(MeOH,c=0.020g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.38(d,J=9.0Hz,1H),8.42-8.33(m,1H),7.30(d,J=7.8Hz,1H),7.19(s,1H),7.08(d,J=7.4Hz,1H),5.68-5.56(m,2H),3.61(dd,J=11.0,17.2Hz,1H),3.18(dd,J=8.8,17.4Hz,1H),2.26(s,3H);ES-LCMS m/z 399.9,401.9[M+H]$^+$。

[1197] I-42

[1198] 

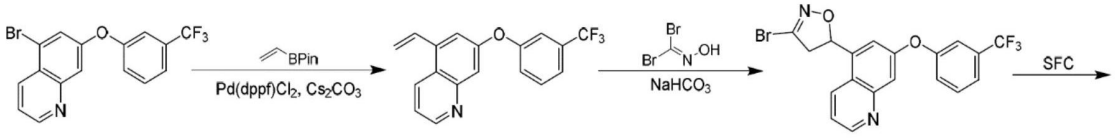
[1199] 步骤1:7-[3-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-5-胺

[1200] 在N_2气氛下,向5-溴-7-[3-(三氟甲基)苯氧基]喹啉(500mg,1.22mmol,1eq)和氨基甲酸叔丁酯(715.96mg,6.11mmol,5eq)于1,4-二噁烷(2mL)中的混合物中添加Cs_2CO_3(1.19g,3.67mmol,3eq)、$Pd(OAc)_2$(27.44mg,122.23μmol,0.1eq)和XPhos(58.27mg,122.23μmol,0.1eq)。在N_2气氛下,在120℃下将混合物搅拌12小时。过滤混合物并用H_2O(50mL)稀释滤液,用EtOAc(40mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从纯PE到PE/EtOAc=9/1,TLC:PE/EtOAc=1/1,R_f=0.6)纯化,得到呈黄色油状的7-[3-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-5-胺(200mg,525.86μmol,43.0%产率,80.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.73(dd,J=1.5,4.1Hz,1H),8.49(d,J=8.4Hz,1H),7.68-7.64(m,1H),7.57-7.54(m,1H),7.47-7.39(m,2H),7.30(dd,J=4.3,8.4Hz,1H),6.62(d,J=2.0Hz,1H),6.44(d,J=2.4Hz,1H),6.29(s,2H);ES-LCMS m/z 305.1[M+H]$^+$。

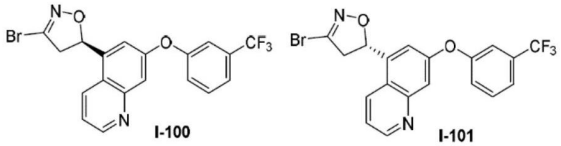
[1201] 步骤2:N-[7-[3-(三氟甲基)苯氧基]-5-喹啉基]丙-2-烯酰胺

[1202] 向7-[3-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-5-胺(200mg,525.86μmol,1eq)于DCM(5mL)中的溶液中添加DIEA(135.93mg,1.05mmol,183.19μL,2eq)和丙-2-烯酰氯(71.39mg,788.78μmol,64.32μL,1.5eq)。在25℃下将混合物搅拌12小时。将混合物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:YMC-Actus Triart C18 150×30mm×5μm;移动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:49%-69%,10min)纯化并冻干,得到呈黄色固体状的N-[7-[3-(三氟甲基)苯氧基]-5-喹啉基]丙-2-烯酰胺(47.42mg,132.34μmol,25.2%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.82(dd,J=2.0,4.5Hz,1H),8.51(d,J=8.0Hz,1H),7.83(d,J=2.0Hz,1H),7.69-7.63(m,1H),7.56(d,J=8.0Hz,1H),7.52(dd,J=4.5,9.0Hz,1H),7.48(s,1H),7.45(d,J=8.5Hz,1H),7.29(d,J=2.0Hz,1H),6.65(dd,J=10.5,16.9Hz,1H),6.46(dd,J=1.5,16.9Hz,1H),5.89(dd,J=1.5,10.5Hz,1H);ES-LCMS m/z 359.0[M+H]$^+$。

[1203] I-100和I-101



[1204]



[1205] 步骤1:7-[3-(三氟甲基)苯氧基]-5-乙烯基-喹啉

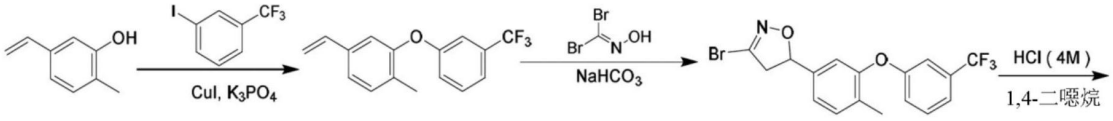
[1206] 在N_2气氛下,向5-溴-7-[3-(三氟甲基)苯氧基]喹啉(320mg,782.29μmol,1eq)和4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(722.91mg,4.69mmol,796.15μL,6eq)于1,4-二噁烷(8mL)中的混合物中添加Cs_2CO_3(2M,1.17mL,3eq)和Pd(dppf)Cl_2(57.24mg,78.23μmol,0.1eq)。在N_2气氛下,在微波(0巴)中在80℃下将混合物搅拌1小时。TLC(PE/EtOAc=4/1,R_f=0.40)显示起始物质消耗并检测到一个主要新点。将混合物用H_2O(5mL)稀释并用EtOAc(10mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过制备型TLC(PE/EtOAc=4/1,TLC:PE/EtOAc=4/1,R_f=0.40)纯化,得到呈黄色油状的7-[3-(三氟甲基)苯氧基]-5-乙烯基-喹啉(150mg,428.18μmol,54.7%产率,90.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.89(dd,J=1.5,4.0Hz,1H),8.66(d,J=8.5Hz,1H),7.74-7.66(m,2H),7.64-7.47(m,5H),7.36(d,J=2.5Hz,1H),6.01(d,J=17.5Hz,1H),5.61(d,J=11.0Hz,1H);ES-LCMS m/z 316.0$[M+H]^+$。

[1207] 步骤2:(5R)-3-溴-5-[7-[3-(三氟甲基)苯氧基]-5-喹啉基]-4,5-二氢异噁唑和(5S)-3-溴-5-[7-[3-(三氟甲基)苯氧基]-5-喹啉基]-4,5-二氢异噁唑

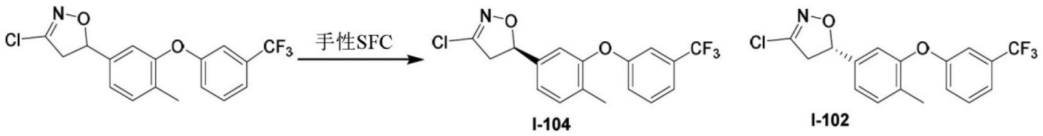
[1208] 向7-[3-(三氟甲基)苯氧基]-5-乙烯基-喹啉(150mg,428.18μmol,1eq)于EtOAc(10mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(359.71mg,4.28mmol,10eq)和二溴甲酮肟(173.70mg,856.36μmol,2eq)。在30℃下将混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=2/1,R_f=0.40)显示起始物质完全消耗并检测到一个主要新点。过滤混合物并浓缩滤液,得到残余物,将其通过制备型TLC(PE/EtOAc=2/1,TLC:PE/EtOAc=2/1,R_f=0.40)且接着通过制备型SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK IC(250mm×30mm,10μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O EtOH];B%:40%-40%)纯化,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(40mL)中并冻干,得到呈白色固体状的(5R)-3-溴-5-[7-[3-(三氟甲基)苯氧基]-5-喹啉基]-4,5-二氢异噁唑(30.42mg,69.58μmol,16.3%产率,100.0%纯度,R_t=1.617,ee=100%,$[\alpha]^{30.4}_D$=+24.488(MeOH,c=0.109g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.96-8.87(m,1H),8.13(d,J=8.5Hz,1H),7.58-7.52(m,2H),7.51-7.46(m,1H),7.46-7.37(m,3H),7.32(d,J=8.0Hz,1H),6.30(dd,J=9.0,11.1Hz,1H),3.87(dd,J=11.0,17.0Hz,1H),3.28(dd,J=8.5,17.0Hz,1H);ES-LCMS m/z 436.9,438.9.$[M+H]^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(40mL)中并冻干,得到呈白色固体状的(5S)-3-溴-5-[7-[3-(三氟甲基)苯氧基]-5-喹啉基]-4,5-二氢异噁唑(29.00mg,66.33μmol,15.49%产率,100%纯度,R_t=2.635,ee=99.86%,$[\alpha]^{30.4}_D$=-9.992(MeOH,c=0.088g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.91(dd,J=1.5,4.2Hz,1H),8.13(d,J=8.5Hz,1H),7.59-7.51(m,2H),7.50-7.47(m,1H),7.44(d,J=2.5Hz,1H),7.43-7.38(m,2H),7.32(d,J=8.0Hz,1H),6.30(dd,J=9.0,

11.0Hz,1H),3.87(dd,J=11.0,17.0Hz,1H),3.28(dd,J=8.5,17.0Hz,1H);ES-LCMS m/z 436.9,438.9,$[M+H]^+$。

[1209] I-102和I-104



[1210]



[1211] 步骤1:1-甲基-2-(3-(三氟甲基)苯氧基)-4-乙烯基苯

[1212] 向2-甲基-5-乙烯基-苯酚(981.31mg,6.87mmol,1.1eq)于DMSO(30mL)中的溶液中添加1-碘-3-(三氟甲基)苯(1.7g,6.25mmol,899.47μL,1eq)、CuI(59.51mg,312.49μmol,0.05eq)、K_3PO_4(2.65g,12.50mmol,2.0eq)和2-吡啶甲酸(76.94mg,624.99μmol,0.1eq)。在N_2气氛下,在120℃下将混合物搅拌16小时。TLC(PE/EtOAc=100/1,R_f=0.6)显示反应完成。将混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从纯PE到PE/EtOAc=100/1,TLC:PE/EtOAc=100/1,R_f=0.6)纯化,得到呈黄色油状的1-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]-4-乙烯基-苯(1.3g,3.74mmol,59.8%产率,80.0%纯度)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.52-7.50(m,1H),7.30-7.26(m,3H),7.14-7.10(m,3H),6.68(d,J=10.8,17.6Hz,1H),5.70(d,J=17.4Hz,1H),5.20(d,J=11.0Hz,1H),2.17(s,3H)。

[1213] 步骤2:3-溴-5-(4-甲基-3-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-4,5-二氢异噁唑

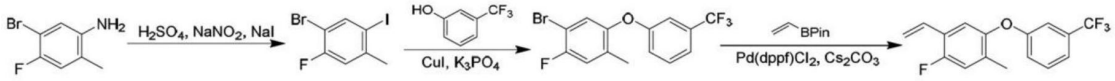
[1214] 向二溴甲酮肟(1.02g,5.05mmol,1.2eq)于EtOAc(20mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(3.53g,42.05mmol,10eq)和1-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯氧基]-4-乙烯基-苯(1.3g,4.20mmol,1eq)。在30℃下将混合物搅拌16小时。过滤后,浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到5/1,TLC:PE/EtOAc=5/1,R_f=0.56)纯化,得到呈黄色油状的3-溴-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑(270mg,665.24μmol,15.8%产率,98.6%纯度)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.45-7.38(m,1H),7.31(d,J=7.8Hz,2H),7.15-7.10(m,2H),7.02(dd,J=2.3,8.2Hz,1H),6.92(d,J=1.6Hz,1H),5.61(dd,J=9.4,10.6Hz,1H),3.59(dd,J=11.0,17.2Hz,1H),3.17(dd,J=9.0,17.2Hz,1H),2.22(s,3H);ES-LCMS m/z 399.9,401.9$[M+H]^+$。

[1215] 步骤3:(S)-3-氯-5-(4-甲基-3-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-4,5-二氢异噁唑和(R)-3-氯-5-(4-甲基-3-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-4,5-二氢异噁唑

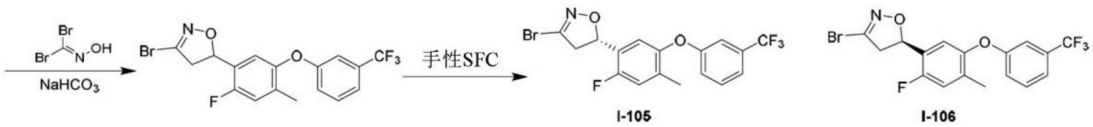
[1216] 向3-溴-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑(150mg,369.58μmol,1eq)于1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中添加氯化氢(1.02g,27.98mmol,1mL,75.70eq)(4M的水溶液)。在40℃下将混合物搅拌16小时。将反应混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(10mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过手性SFC(管柱:REGIS(s,s)WHELK-O1(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O EtOH];B%:20%-20%)纯化,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其

溶解于MeCN(100mL)和H_2O(100mL)中并冻干,得到呈黄色油状的(5S)-3-氯-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑(14.22mg,38.43μmol,10.4%产率,96.1%纯度,SFC:R_t=1.71,ee=100%,$[\alpha]^{24.2}_D$=-70(MeOH,c=0.020g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.55-7.49(m,1H),7.41-7.33(m,2H),7.19(dd,J=1.5,7.8Hz,1H),7.15-7.07(m,2H),6.99(d,J=1.2Hz,1H),5.77-5.70(m,1H),3.65(dd,J=10.8,17.4Hz,1H),3.18(dd,J=9.3,17.4Hz,1H),2.20(s,3H);ES-LCMS m/z 356.0,358.0[M+H]$^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其溶解于MeCN(10mL)和H_2O(10mL)中并冻干,得到呈黄色油状的(5R)-3-氯-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑(21.42mg,60.21μmol,16.3%产率,100.0%纯度,SFC:R_t=2.876,ee=100.0%,$[\alpha]^{24.2}_D$=+10(MeOH,c=0.020g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.52(t,J=8.4Hz,1H),7.41-7.34(m,2H),7.19(d,J=6.3Hz,1H),7.15-7.08(m,2H),6.99(s,1H),5.74(t,J=10.2Hz,1H),3.65(dd,J=10.8,17.4Hz,1H),3.24-3.13(m,1H),2.20(s,3H);ES-LCMS m/z 355.9,357.9[M+H]$^+$。

[1217] I-105和I-106



[1218]



[1219] 步骤1:1-溴-2-氟-5-碘-4-甲基-苯

[1220] 向冷却到0℃的5-溴-4-氟-2-甲基-苯胺(3g,14.70mmol,1eq)于MeCN(30mL)中的溶液中添加溶解于H_2O(5mL)中的H_2SO_4(3.56g,36.32mmol,1.94mL,2.47eq)。搅拌5分钟后,逐滴添加$NaNO_2$(2.03g,29.41mmol,2eq)于H_2O(5mL)中的溶液并在0℃下,再将反应混合物搅拌15分钟。接着,添加NaI(8.82g,58.81mmol,4eq)于H_2O(5mL)中的溶液。在25℃下,再搅拌反应20分钟。向混合物中添加水(100mL)并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=200/1到100/1,TLC:PE/EtOAc=100/1,R_f=0.52)纯化,得到呈红色液体状的1-溴-2-氟-5-碘-4-甲基-苯(4.6g,13.15mmol,89.4%产率,90%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.10(d,J=7.4Hz,1H),7.42(d,J=10.6Hz,1H),2.33(s,3H)。

[1221] 步骤2:1-溴-2-氟-4-甲基-5-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯

[1222] 向1-溴-2-氟-5-碘-4-甲基-苯(1.5g,4.29mmol,1eq)和3-(三氟甲基)苯酚(590.69mg,3.64mmol,437.55μL,0.85eq)于DMSO(15mL)中的溶液中添加CuI(40.82mg,214.34μmol,0.05eq)、吡啶-2-甲酸(42.22mg,342.94μmol,0.08eq)和K_3PO_4(1.52g,7.16mmol,1.67eq)。在120℃下将混合物搅拌12小时。向混合物中添加水(50mL)并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=200/1到10/1,TLC:PE/EtOAc=10/1,R_f=0.40)纯化,得到呈红色油状的1-溴-2-氟-4-甲基-5-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯(1g,2.01mmol,46.8%产率,70%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.54-7.51(m,1H),7.39(d,J=4.6Hz,1H),7.21(d,J=5.4Hz,1H),7.18-7.14(m,2H),7.10(d,J=6.1Hz,1H),2.19-2.14(m,3H)。

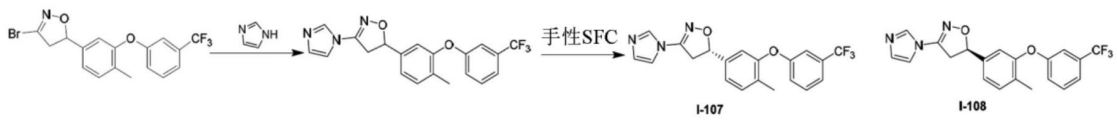
[1223] 步骤3:1-氟-5-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]-2-乙烯基-苯

[1224] 向1-溴-2-氟-4-甲基-5-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯(1g,2.01mmol,1eq)和4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(463.21mg,3.01mmol,510.14μL,1.5eq)于1,4-二噁烷(10mL)和H_2O(2mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(146.71mg,200.51μmol,0.1eq)和Cs_2CO_3(1.96g,6.02mmol,3eq)。在N_2气氛下,在100℃下将混合物搅拌2小时。向混合物中添加水(30mL)并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=200/1到10/1,TLC:PE/EtOAc=10/1,R_f=0.39)纯化,得到呈无色油状的1-氟-5-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]-2-乙烯基-苯(350mg,945.12μmol,47.1%产率,80%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 7.50(t,J=7.9Hz,1H),7.34(d,J=8.1Hz,1H),7.18(d,J=6.6Hz,1H),7.11(s,1H),7.08(dd,J=4.8,9.2Hz,2H),6.84-6.78(m,1H),5.76(d,J=17.9Hz,1H),5.36-5.32(m,1H),2.15(s,3H)。

[1225] 步骤4:(5S)-3-溴-5-[2-氟-4-甲基-5-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑和(5R)-3-溴-5-[2-氟-4-甲基-5-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑

[1226] 向1-氟-5-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]-2-乙烯基-苯(350mg,945.12μmol,1eq)于EtOAc(10mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(793.99mg,9.45mmol,367.59μL,10eq)和二溴甲酮肟(287.55mg,1.42mmol,1.5eq)。在25℃下将混合物搅拌12小时。向混合物中添加水(30mL)并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=200/1到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.38)纯化,得到产物。通过SFC(管柱:REGIS(s,s)WHELK-O1(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3·H_2O IPA];B%:20%-20%,min)分离产物,得到峰1(R_t=1.679min,ee=100%)和峰2(R_t=2.064min,ee=100%)。减压浓缩峰1,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(40mL)中并冻干,得到呈无色油状的(5S)-3-溴-5-[2-氟-4-甲基-5-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑(77.64mg,185.66μmol,19.6%产率,100%纯度,SFC:R_t=1.679,ee=100%,$[\alpha]^{28.3}_D$=-198.068(MeOH,c=0.0414g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 7.54-7.48(m,1H),7.36(d,J=7.8Hz,1H),7.17(d,J=10.8Hz,1H),7.12(s,1H),7.08(dd,J=2.2,8.3Hz,1H),7.02(d,J=6.6Hz,1H),5.82(dd,J=8.5,11.1Hz,1H),3.75(dd,J=11.2,17.5Hz,1H),3.30-3.22(m,1H),2.19(s,3H);ES-LCMS m/z 418.1,420.1$[M+H]^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(40mL)中并冻干,得到呈无色油状的(5R)-3-溴-5-[2-氟-4-甲基-5-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑(74.74mg,176.76μmol,18.7%产率,98.9%纯度,SFC:R_t=2.064,ee=100%,$[\alpha]^{28.3}_D$=+185.941(MeOH,c=0.0441g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 7.51(t,J=8.0Hz,1H),7.36(d,J=7.8Hz,1H),7.17(d,J=10.8Hz,1H),7.13(s,1H),7.08(dd,J=2.2,8.3Hz,1H),7.02(d,J=6.4Hz,1H),5.82(dd,J=8.4,11.1Hz,1H),3.75(dd,J=11.1,17.4Hz,1H),3.29-3.23(m,1H),2.19(s,3H);ES-LCMS m/z 418.1,420.1$[M+H]^+$。

[1227] I-107和I-108

[1228] 

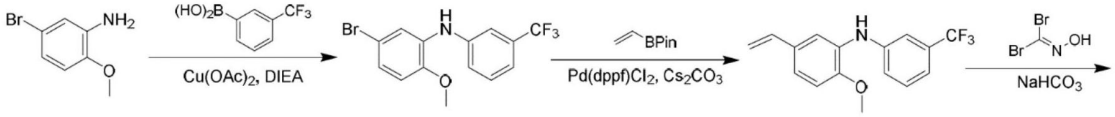
[1229] 步骤1:3-咪唑-1-基-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑

[1230] 在80℃下,将3-溴-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑(300mg,584.72μmol,1eq)、咪唑(199.03mg,2.92mmol,26.48μL,5eq)和Cs_2CO_3(571.54mg,1.75mmol,3eq)于MeCN(12mL)中的混合物搅拌3小时。TLC(PE/EtOAc=1/1,R_f=0.28)指示起始物质消耗,并检测到一个主要新点。通过添加水(50mL)淬灭反应混合物,接着用EtOAc(50mL×3)萃取。有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,接着浓缩。残余物通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到1/1,TLC:PE/EtOAc=1/1,R_f=0.28)纯化,得到呈黄色油状的3-咪唑-1-基-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑(150mg,386.47μmol,66.0%产率,99.8%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.82(s,1H),7.42-7.40(m,2H),7.35-7.33(m,2H),7.32-7.31(m,3H),7.19-7.14(m,1H),6.99(d,J=1.2Hz,1H),5.82-5.77(m,1H),3.85-3.79(m,1H),3.43-3.37(m,1H),2.23(s,3H);ES-LCMS m/z 388.2$[M+H]^+$。

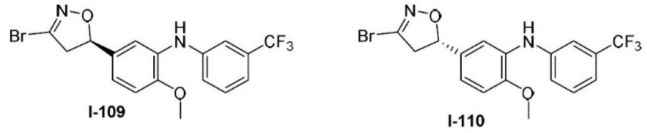
[1231] 步骤2:(5S)-3-咪唑-1-基-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑和(5R)-3-咪唑-1-基-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑

[1232] 通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALCEL OD-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O ETOH];B%:25%-25%,min)分离3-咪唑-1-基-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑(150mg,386.47μmol,1eq),得到峰1(3.357)和峰2(3.507)。峰2通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALCEL OD-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O ETOH];B%:30%-30%,min)进一步分离,得到峰2(3.507)。减压浓缩峰1,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(10mL)中并冻干,得到呈白色固体状的(5S)-3-咪唑-1-基-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑(22.94mg,59.22μmol,15.3%产率,100%纯度)(SFC:R_t=3.348,ee=99.78%,$[\alpha]^{27.3}_D$=-254.901(MeOH,c=0.051g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.10(s,1H),7.59(s,1H),7.50(t,J=8.0Hz,1H),7.39(d,J=7.8Hz,1H),7.35(d,J=7.8Hz,1H),7.27(dd,J=1.4,7.9Hz,1H),7.15-7.05(m,4H),5.83(t,J=10.0Hz,1H),3.97(dd,J=10.7,16.8Hz,1H),3.55(dd,J=9.2,16.9Hz,1H),2.21(s,3H);ES-LCMS m/z 281.1$[M+H]^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(10mL)中并冻干,得到呈白色固体状的(5R)-3-咪唑-1-基-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑(24.17mg,61.40μmol,15.8%产率,98.4%纯度)(SFC:R_t=3.507,ee=94.76%,$[\alpha]^{27.1}_D$=+164.417(MeOH,c=0.1002g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.10(s,1H),7.59(t,J=1.4Hz,1H),7.54-7.47(m,1H),7.39(d,J=7.9Hz,1H),7.35(d,J=7.8Hz,1H),7.27(dd,J=1.7,7.8Hz,1H),7.16-7.06(m,4H),5.83(t,J=9.9Hz,1H),3.97(dd,J=10.7,16.9Hz,1H),3.55(dd,J=9.3,16.9Hz,1H),2.21(s,3H);ES-LCMS m/z 281.1$[M+H]^+$。

[1233] I-109和I-110



[1234]



[1235] 步骤1:5-溴-2-甲氧基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺

[1236] 在N_2下,在25℃下将5-溴-2-甲氧基-苯胺(500mg,2.47mmol,1eq)、[3-(三氟甲基)苯基]硼酸(470.00mg,2.47mmol,1eq)、DIEA(639.65mg,4.95mmol,862.06μL,2eq)和$Cu(OAc)_2$(539.38mg,2.97mmol,1.2eq)于DCM(10mL)中的混合物搅拌12小时。通过添加水(100mL)淬灭反应混合物,接着用DCM(100mL×3)萃取。有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到10/1,TLC:PE/EtOAc=10/1,R_f=0.26)纯化,得到呈黄色油状的5-溴-2-甲氧基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(650mg,1.82mmol,73.6%产率,97.0%纯度)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.43-7.41(m,1H),7.36-7.32(m,3H),7.25-7.21(m,1H),7.00(dd,J=2.0,8.4Hz,1H),6.76(d,J=8.8Hz,1H),6.25(s,1H),3.88(s,3H);ES-LCMS m/z 345.9,347.9$[M+H]^+$。

[1237] 步骤2:2-甲氧基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-5-乙烯基-苯胺

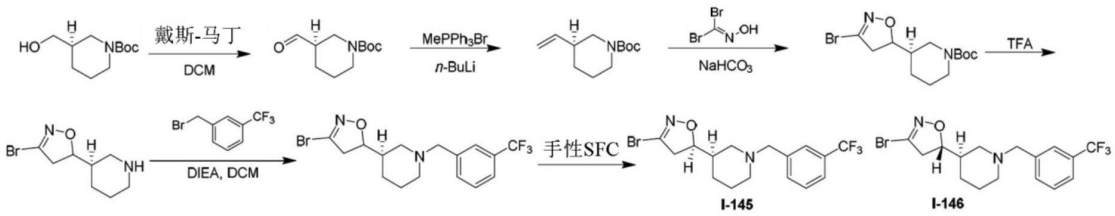
[1238] 用N_2使5-溴-2-甲氧基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(600mg,1.68mmol,1eq)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(388.12mg,2.52mmol,427.44μL,1.5eq)和Cs_2CO_3(1.10g,3.36mmol,2eq)于1,4-二噁烷(12mL)和H_2O(3mL)中的混合物脱气,添加Pd(dppf)Cl_2(61.51mg,84.00μmol,0.05eq)且接着在N_2下,将其加热到100℃,保持2小时。通过添加水(50mL)淬灭反应混合物,用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到10/1,TLC:PE/EtOAc=10/1,R_f=0.36)纯化,得到呈黄色油状的2-甲氧基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-5-乙烯基-苯胺(270mg,828.55μmol,49.3%产率,90.0%纯度)。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.43-7.34(m,3H),7.31(d,J=8.1Hz,1H),7.17(d,J=7.6Hz,1H),6.98(dd,J=2.1,8.3Hz,1H),6.87(d,J=8.4Hz,1H),6.64(dd,J=10.9,17.5Hz,1H),6.21(br s,1H),5.58(dd,J=0.6,17.5Hz,1H),5.14(dd,J=0.6,10.8Hz,1H),3.90(s,3H);ES-LCMS m/z 294.0$[M+H]^+$。

[1239] 步骤3:5-[(5S)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-2-甲氧基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺和5-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-2-甲氧基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺

[1240] 向2-甲氧基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-5-乙烯基-苯胺(270mg,828.55μmol,1eq)于EtOAc(10mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(696.07mg,8.29mmol,10eq)和二溴甲酮肟(252.09mg,1.24mmol,1.5eq)。在30℃下将混合物搅拌12小时。通过添加水(50mL)淬灭反应混合物,用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.44)纯化,得到产物。通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O ETOH];B%:40%-40%,min)分离产物,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(10mL)中并冻干,得到呈白色固体状的5-[(5R)-3-

溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-2-甲氧基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(66.73mg,154.77μmol,18.6%产率,96.3%纯度)(SFC:R_t=1.178,ee=100%,$[\alpha]^{28.3}_D$=+191.78(MeOH,c=0.073g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.42-7.37(m,1H),7.35-7.29(m,2H),7.26(s,1H),7.19(d,J=7.6Hz,1H),6.93-6.90(m,2H),6.28(s,1H),5.59(dd,J=9.3,10.7Hz,1H),3.98-3.86(m,3H),3.57(dd,J=10.8,17.2Hz,1H),3.20(dd,J=9.2,17.3Hz,1H);ES-LCMS m/z 415.1,417.1$[M+H]^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(10mL)中并冻干,得到呈白色固体状的5-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-2-甲氧基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(66.73mg,154.77μmol,18.6%产率,96.3%纯度)(SFC:R_t=1.712,ee=99.88%,$[\alpha]^{28.3}_D$=-209.52(MeOH,c=0.063g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.42-7.37(m,1H),7.34-7.29(m,2H),7.26(s,1H),7.19(d,J=7.6Hz,1H),6.91(s,2H),6.28(s,1H),5.59(dd,J=9.3,10.7Hz,1H),3.91(s,3H),3.57(dd,J=10.8,17.3Hz,1H),3.20(dd,J=9.2,17.3Hz,1H);ES-LCMS m/z 415.1,417.1$[M+H]^+$。

[1241] I-145和I-146

[1242] 

[1243] 步骤1:(3R)-3-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1244] 向(3R)-3-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4g,18.58mmol,1eq)于DCM(40mL)中的溶液中添加戴斯-马丁(11.03g,26.01mmol,8.05mL,1.4eq)。在25℃下将混合物搅拌2小时。经由硅藻土垫过滤反应混合物并浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到2/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.45)纯化,得到呈无色油状的(3R)-3-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.8g,9.72mmol,52.3%产率,74.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.62-9.55(m,1H),3.82-3.61(m,1H),3.42(s,2H),3.07(t,J=9.5Hz,1H),2.45(tt,J=4.2,8.1Hz,1H),1.89-1.81(m,1H),1.65-1.57(m,1H),1.56-1.50(m,1H),1.38(s,9H),1.36(br s,1H)。

[1245] 步骤2:(3S)-3-乙烯基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1246] 将溴化甲基(三苯基)鏻(2.66g,7.46mmol,1.3eq)于THF(10mL)中的溶液冷却到-78℃,接着在N_2气氛下,逐滴添加n-BuLi(2.5M,2.98mL,1.3eq)。在N_2气氛下,在0℃下将混合物搅拌0.5小时。将混合物冷却到-78℃并缓慢添加(3R)-3-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.4g,5.74mmol,1eq)于THF(5mL)中的溶液。在N_2气氛下,在27℃下将混合物搅拌4小时。将反应混合物用水(50mL)稀释,接着用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到2/1,TLC:PE/EtOAc=5/1,R_f=0.65)纯化,得到呈无色胶状的(3S)-3-乙烯基哌啶-1-甲酸叔丁酯(400mg,1.70mmol,29.7%产率,90.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 5.72(d,J=6.5,10.6,17.4Hz,1H),5.11-4.95(m,2H),3.77(d,J=13.2Hz,2H),2.81-2.64(m,1H),2.05(d,J=5.9Hz,1H),1.75(d,J=11.7Hz,1H),1.65-1.53(m,2H),1.39(s,9H),0.87-0.82(m,2H)。

[1247] 步骤3:(3R)-3-(3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1248] 向(3S)-3-乙烯基哌啶-1-甲酸叔丁酯(360mg,1.70mmol,1eq)和二溴甲酮肟(380.13mg,1.87mmol,1.1eq)于EtOAc(15mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(1.43g,17.04mmol,10eq)。在N_2气氛下,在25℃下将混合物搅拌12小时。将反应混合物用水(150mL)稀释,用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到2/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.40)纯化,得到呈黄色油状的(3R)-3-(3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(360mg,1.03mmol,60.2%产率,95.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 4.50(s,1H),3.83(s,1H),3.25(dt,J=10.6,17.9Hz,1H),3.00(dd,J=8.4,16.5Hz,1H),2.75(s,1H),1.57(s,6H),1.46(s,10H),1.27(t,J=7.1Hz,1H)。

[1249] 步骤4:3-溴-5-[(3R)-3-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑

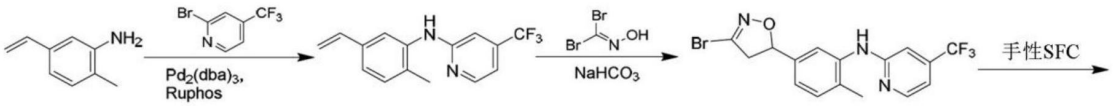
[1250] 在30℃下,向(3R)-3-(3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(320mg,960.32μmol,1eq)于DCM(9mL)中的溶液中添加TFA(4.62g,40.52mmol,3mL,42.19eq)。在30℃下将混合物搅拌1小时。TLC(PE/EtOAc=2/1,R_f=0.05)显示起始物质完全消耗。减压浓缩反应混合物,得到呈无色胶状的3-溴-5-[(3R)-3-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(330mg,950.66μmol,99.0%产率,N/A纯度,TFA),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.49(br s,1H),4.69-4.60(m,1H),4.59-4.49(m,1H),3.62(d,J=10.5Hz,1H),3.36(td,J=10.1,17.5Hz,2H),3.02(td,J=7.4,17.4Hz,2H),2.88-2.72(m,2H),2.18(d,J=10.3Hz,2H),1.94(dd,J=3.2,6.6Hz,1H)。

[1251] 步骤5:(5S)-3-溴-5-[(3R)-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑和(5R)-3-溴-5-[(3R)-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑

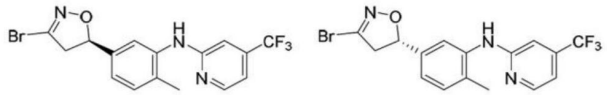
[1252] 在30℃下,向3-溴-5-[(3R)-3-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(330mg,950.66μmol,1eq,TFA)和DIEA(614.33mg,4.75mmol,827.94μL,5eq)于DCM(10mL)中的溶液中添加1-(溴甲基)-3-(三氟甲基)苯(275mg,1.15mmol,175.16μL,1.21eq),保持12小时。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到5/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.40)纯化。减压浓缩所需化合物,得到残余物(120mg,90%纯度),将其通过手性SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3·H_2O/EtOH];B%:10%-10%)纯化,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其溶解于MeCN(15mL)和水(15mL)中并冻干,得到呈无色油状的(5S)-3-溴-5-[(3R)-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(55.30mg,140.08μmol,14.7%产率,99.1%纯度,SFC:R_t=1.849,Dr=97.02%,$[\alpha]^{28.4}_D$=-81.48($CHCl_3$,c=0.054g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.58(s,1H),7.55-7.48(m,2H),7.46-7.42(m,1H),4.66-4.55(m,1H),3.60-3.46(m,2H),3.15(dd,J=10.7,17.1Hz,1H),2.91(dd,J=9.0,17.1Hz,1H),2.75-2.60(m,2H),2.15-2.05(m,1H),2.02-1.94(m,1H),1.95-1.85(m,1H),1.84-1.72(m,2H),1.63-1.59(m,1H),1.28-1.20(m,1H);ES-LCMS m/z 391.1,393.1$[M+H]^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其溶解于MeCN(15mL)和水(15mL)中并冻干,得到呈白色固体状的(5R)-3-溴-5-[(3R)-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(33.70mg,83.99μmol,8.8%产率,97.5%纯度,SFC:R_t=2.141,Dr=97.22%,$[\alpha]^{28.5}_D$=+76.19($CHCl_3$,c=0.021g/100mL))。^{1}H NMR

(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.57(s,1H),7.52(d,J=7.5Hz,2H),7.46-7.41(m,1H),4.57-4.46(m,1H),3.65-3.47(m,2H),3.20(dd,J=10.5,17.2Hz,1H),3.05-2.91(m,2H),2.80-2.70(m,1H),2.05-1.88(m,3H),1.74-1.60(m,3H),1.57(s,9H),1.06(d,J=9.3Hz,1H);ES-LCMS m/z 391.1,393.1$[M+H]^+$。

[1253] I-111和I-112



[1254]



I-111 I-112

[1255] 步骤1:N-(2-甲基-5-乙烯基-苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺

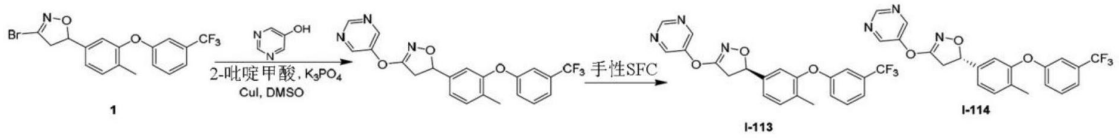
[1256] 向2-甲基-5-乙烯基-苯胺(300mg,2.07mmol,1eq)和2-溴-4-(三氟甲基)吡啶(468.31mg,2.07mmol,1eq)于甲苯(9mL)中的经搅拌溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(189.76mg,207.22μmol,0.1eq)、RuPhos(193.39mg,414.45μmol,0.2eq)、t-BuONa(398.30mg,4.14mmol,2eq)。在100℃下将反应混合物搅拌12小时。经由硅藻土垫过滤混合物并浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.65)纯化,得到呈黄色油状的N-(2-甲基-5-乙烯基-苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺(470mg,871.52μmol,42.0%产率,51.6%纯度)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.26(d,J=5.1Hz,1H),7.63(s,1H),7.27(s,1H),7.21-7.15(m,2H),6.99(s,1H),6.93(d,J=4.9Hz,1H),6.69-6.63(m,1H),5.79-5.71(m,1H),5.26-5.20(m,1H),2.19(s,3H);ES-LCMS m/z 279.0$[M+H]^+$。

[1257] 步骤2:N-[5R-(3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基)-2-甲基-苯基]-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺和N-[5S-(3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基)-2-甲基-苯基]-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[1258] 向N-(2-甲基-5-乙烯基-苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺(240mg,445.03μmol,1eq)于EtOAc(6mL)中的溶液中添加二溴甲酮肟(180.53mg,890.07μmol,2eq)和$NaHCO_3$(373.87mg,4.45mmol,10eq)。用N_2使混合物鼓泡2分钟并在微波下,在25℃下搅拌12小时。经由硅藻土垫过滤混合物,并浓缩滤液,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.05%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:49%-79%,10min)纯化。将所需洗脱份冻干,得到化合物,将其通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O EtOH];B%:25%-25%,min)分离,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其冻干,得到呈黄色油状的N-[5R-(3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基)-2-甲基-苯基]-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺(27.01mg,67.49μmol,15.1%产率,100%纯度,SFC:R_t=1.113min,ee=97.88%,$[\alpha]^{28.3}_D$=+156.25,MeOH,c=0.032g/100mL)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.73(s,1H),8.26(d,J=5.1Hz,1H),7.59(d,J=1.2Hz,1H),7.26(d,J=7.8Hz,1H),7.08-7.02(m,2H),6.95(d,J=5.1Hz,1H),5.65(dd,J=9.3,10.5Hz,1H),3.75(dd,J=10.8,17.6Hz,1H),3.27(dd,J=9.0,17.4Hz,1H),2.21(s,3H);ES-LCMS m/z 400.0,402.1$[M+H]^+$。减压浓缩峰1,得到残余物,将其冻干,得到呈黄色油状的N-[5S-(3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基)-2-甲基-苯基]-4-(三氟甲基)吡啶-2-

胺(18.97mg,47.40μmol,10.6%产率,100%纯度,SFC:R_t=1.290min,ee=100%,$[\alpha]^{28.0}_D$=-133.33,MeOH,c=0.033g/100mL)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.74(s,1H),8.27(d,J=5.1Hz,1H),7.60(d,J=1.5Hz,1H),7.27(d,J=8.1Hz,1H),7.09-7.03(m,2H),6.96(d,J=5.1Hz,1H),5.66(dd,J=9.3,10.5Hz,1H),3.76(dd,J=10.9,17.5Hz,1H),3.28(dd,J=9.2,17.5Hz,1H),2.22(s,3H);ES-LCMS m/z 400.0,402.1[M+H]$^+$。

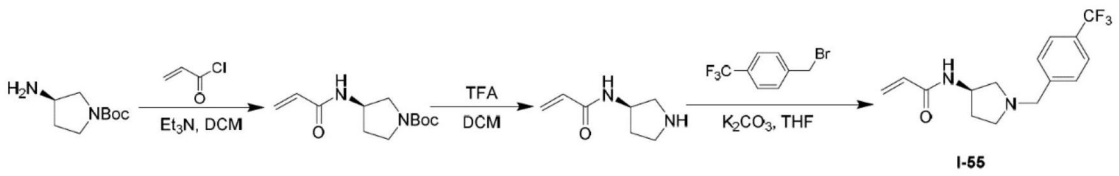
[1259] I-113和I-114

[1260] 

[1261] 步骤1:(5R)-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-3-嘧啶-5-基氧基-4,5-二氢异噁唑和(5S)-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-3-嘧啶-5-基氧基-4,5-二氢异噁唑

[1262] 向3-溴-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑(250mg,487.27μmol,1eq)和嘧啶-5-醇(51.50mg,536.00μmol,1.1eq)于DMSO(5mL)中的经搅拌溶液中添加2-吡啶甲酸(4.80mg,38.98μmol,0.08eq)、K_3PO_4(175.84mg,828.36μmol,1.7eq)和CuI(4.64mg,24.36μmol,0.05eq)。在N_2气氛下,在120℃下将反应混合物搅拌12小时。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到2/1,TLC:PE/EtOAc=2/1,R_f=0.45)纯化,得到粗产物,将其通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3·H_2O IPA];B%:25%-25%,min)分离,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(40mL)中并冻干,得到呈红色油状的(5R)-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-3-嘧啶-5-基氧基-4,5-二氢异噁唑(17.98mg,43.29μmol,8.9%产率,100%纯度,SFC:R_t=0.924min,ee=99.92%,$[\alpha]^{27.4}_D$=+28.571(MeOH,c=0.035g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δppm 9.02(s,1H),8.91-8.85(m,2H),7.55-7.48(m,1H),7.39(d,J=7.8Hz,1H),7.36(d,J=7.8Hz,1H),7.26(dd,J=1.2,7.9Hz,1H),7.15-7.09(m,2H),7.07(s,1H),5.75(t,J=9.8Hz,1H),3.69(dd,J=10.4,16.8Hz,1H),3.28(d,J=9.5Hz,1H),2.21(s,3H);ES-LCMS m/z 416.0[M+H]$^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(40mL)中并冻干,得到呈红色油状的(5S)-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-3-嘧啶-5-基氧基-4,5-二氢异噁唑(24.36mg,58.65μmol,12.0%产率,100%纯度,SFC:R_t=1.117min,ee=94.82%,$[\alpha]^{27.4}_D$=-16.667(MeOH,c=0.024g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δppm 9.02(s,1H),8.88(s,2H),7.54-7.49(m,1H),7.39(d,J=7.9Hz,1H),7.36(d,J=7.8Hz,1H),7.26(dd,J=1.5,7.8Hz,1H),7.15-7.09(m,2H),7.07(d,J=1.4Hz,1H),5.75(t,J=9.8Hz,1H),3.69(dd,J=10.3,16.9Hz,1H),3.30-3.26(m,1H),2.21(s,3H);ES-LCMS m/z 416.0[M+H]$^+$。

[1263] I-55

[1264] 

[1265] 步骤1:(3R)-3-(丙-2-烯酰基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1266] 向(3R)-3-氨基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(500.00mg,2.68mmol,455.37μL,1eq)和Et_3N(543.30mg,5.37mmol,747.32μL,2.0eq)于DCM(5mL)中的溶液中添加丙-2-烯酰氯(267.27mg,2.95mmol,240.78μL,1.1eq)。在N_2气氛下,在0℃下将混合物搅拌30分钟。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.60)显示形成一个主要点。用H_2O(20mL)淬灭混合物并用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.60)纯化,得到呈暗黄色固体状的(3R)-3-(丙-2-烯酰基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,790.68μmol,29.5%产率,95.0%纯度)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.32(d,J=5.1Hz,1H),6.27-6.17(m,1H),6.13-6.05(m,1H),5.59(dd,J=2.2,10.0Hz,1H),4.29-4.20(m,1H),3.53-3.40(m,1H),3.32-3.22(m,2H),3.10-3.01(m,1H),2.03(td,J=6.8,13.1Hz,1H),1.74(d,J=5.1Hz,1H),1.39(s,9H);ES-LCMS m/z未发现所需MS。

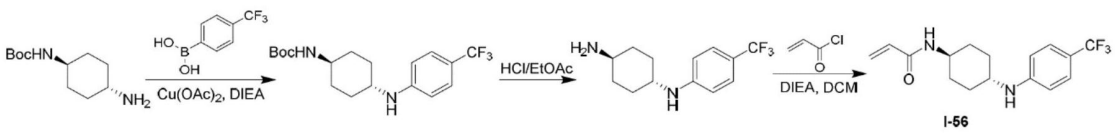
[1267] 步骤2:N-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙-2-烯酰胺

[1268] 向(3R)-3-(丙-2-烯酰基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,749.07μmol,1eq)于DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(450mg,3.95mmol,1mL,5.27eq)。在25℃下将混合物搅拌1小时。减压浓缩反应混合物,得到呈黄色固体状的N-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙-2-烯酰胺(100mg,355.22μmol,47.4%产率,90.3%纯度,TFA),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 6.27-6.07(m,2H),5.64(dd,J=2.6,9.7Hz,1H),4.42-4.27(m,1H),3.46-3.37(m,1H),3.35-3.16(m,2H),3.11-2.97(m,1H),2.21-2.08(m,1H),1.86(qd,J=6.6,13.1Hz,1H);ES-LCMS m/z未发现所需MS。

[1269] 步骤3:N-[(3R)-1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]吡咯烷-3-基]丙-2-烯酰胺

[1270] 向N-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙-2-烯酰胺(100mg,644.16μmol,1eq,TFA)和1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)苯(180mg,753.04μmol,116.13μL,1.17eq)于THF(3mL)中的溶液中添加K_2CO_3(90.09mg,651.83μmol,1.01eq)。在60℃下将混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.47)显示形成一个主要点。用H_2O(10mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(10mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(10mm NH_4HCO_3)-ACN];B%:35%-65%,10min)纯化且接着冻干,得到呈黄色固体状的N-[(3R)-1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]吡咯烷-3-基]丙-2-烯酰胺(17.18mg,56.52μmol,8.8%产率,98.1%纯度)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.58(d,J=8.2Hz,2H),7.43(d,J=7.8Hz,2H),6.27(dd,J=1.6,16.8Hz,1H),6.10-6.01(m,1H),5.64(dd,J=1.4,10.4Hz,1H),4.64-4.51(m,1H),3.73-3.61(m,2H),2.93-2.84(m,1H),2.68-2.55(m,2H),2.40-2.24(m,2H),1.73-1.67(m,1H);ES-LCMS m/z 299.2 $[M+H]^+$。

[1271] I-56

[1272] 

[1273] 步骤1:N-[4-[4-(三氟甲基)苯胺基]环己基]氨基甲酸叔丁酯

[1274] 向N-(4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,933.26μmol,1eq)于DCM(10mL)中的

经搅拌溶液中添加DIEA(361.84mg,2.80mmol,487.66μL,3eq)、$Cu(OAc)_2$(339.01mg,1.87mmol,2eq)和[4-(三氟甲基)苯基]硼酸(186.11mg,979.92μmol,1.05eq)。在氧气气氛(15psi)下,将反应混合物在29℃下保持48小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.50)显示检测到一个新点。浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过制备型TLC(PE/EtOAc=3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.50)纯化,得到呈黄色油状的N-[4-[4-(三氟甲基)苯胺基]环己基]氨基甲酸叔丁酯(100mg,251.12μmol,26.9%产率,90.0%纯度)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.32(d,J=8.3Hz,2H),6.79(d,J=7.1Hz,1H),6.63(d,J=8.3Hz,2H),6.18(d,J=7.3Hz,1H),3.19(d,J=10.5Hz,2H),1.95(d,J=10.8Hz,2H),1.79(d,J=10.5Hz,2H),1.38(s,9H),1.30-1.16(m,4H);ES-LCMS m/z 359.2$[M+H]^+$。

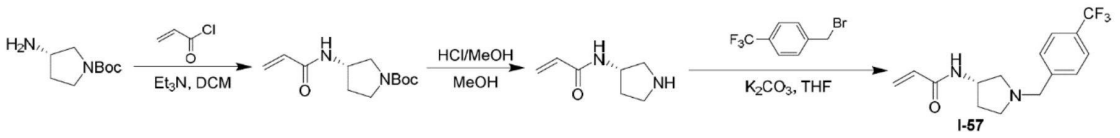
[1275] 步骤2:N4-[4-(三氟甲基)苯基]环己烷-1,4-二胺

[1276] 向N-[4-[4-(三氟甲基)苯胺基]环己基]氨基甲酸叔丁酯(100mg,251.12μmol,1eq)于DCM(10mL)中的经搅拌溶液中添加TFA(4.62g,40.52mmol,3mL,161.35eq)。将反应混合物在29℃下保持1小时。TLC(PE/EtOAc=3/1)显示起始物质完全消耗。浓缩反应混合物,得到呈黄色油状的N4-[4-(三氟甲基)苯基]环己烷-1,4-二胺(100mg,185.06μmol,73.7%产率,90.0%纯度,2TFA),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.79(s,3H),7.35(d,J=8.6Hz,2H),6.67(d,J=8.6Hz,2H),3.28-3.16(m,1H),3.02(s,1H),2.03(s,2H),1.95(d,J=11.0Hz,2H),1.43(q,J=11.8Hz,2H),1.28-1.19(m,2H)。

[1277] 步骤3:N-[4-[4-(三氟甲基)苯胺基]环己基]丙-2-烯酰胺

[1278] 向N4-[4-(三氟甲基)苯基]环己烷-1,4-二胺(100mg,185.06μmol,1eq,2TFA)于DCM(10mL)中的经搅拌溶液中添加DIEA(143.51mg,1.11mmol,193.40μL,6eq)和丙-2-烯酰氯(15.07mg,166.55μmol,13.58μL,0.9eq)。在29℃下将反应混合物搅拌20分钟。浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.05%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:38%-68%,10min)纯化。将所需洗脱份冻干,得到呈白色固体状的N-[4-[4-(三氟甲基)苯胺基]环己基]丙-2-烯酰胺(26.14mg,81.18μmol,43.9%产率,97.0%纯度)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.02(d,J=7.6Hz,1H),7.34(d,J=8.6Hz,2H),6.66(d,J=8.8Hz,2H),6.26-6.17(m,2H),6.10-6.02(m,1H),5.59-5.53(m,1H),3.68-3.54(m,1H),3.28-3.19(m,1H),1.98(d,J=12.2Hz,2H),1.85(d,J=11.5Hz,2H),1.38-1.18(m,4H);ES-LCMS m/z 313.2$[M+H]^+$。

[1279] I-57

[1280] 

[1281] 步骤1:(3S)-3-(丙-2-烯酰基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1282] 在28℃下,搅拌(3S)-3-氨基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(500.00mg,2.68mmol,1eq)和Et_3N(545.25mg,5.39mmol,750μL,2.01eq)于DCM(5mL)中的溶液。将混合物冷却到0℃且接着在0℃下逐滴添加丙-2-烯酰氯(290mg,3.20mmol,261.26μL,1.19eq)。在28℃下将所得混合物搅拌12小时。将混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(25mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈黄色固体状的(3S)-3-(丙-2-烯酰基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(560mg,2.10mmol,78.1%产率,90.0%纯度),其不经进一步纯化即用于下一步

骤中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 6.23-6.13(m,1H),6.11-6.02(m,1H),5.56(dd,J=2.2,10.0Hz,1H),4.26-4.16(m,1H),3.50-3.35(m,2H),3.29-3.25(m,2H),3.10-2.97(m,1H),2.07-1.97(m,1H),1.76-1.66(m,1H),1.36(s,9H);ES-LCMS m/z 241.2[M+H]$^+$。

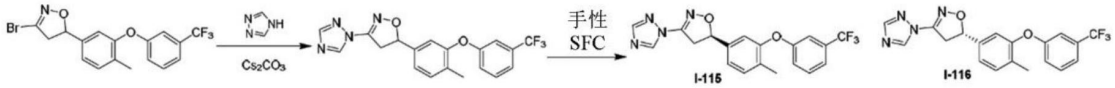
[1283] 步骤2:N-[(3S)-吡咯烷-3-基]丙-2-烯酰胺

[1284] 在28℃下,将(3S)-3-(丙-2-烯酰基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(560mg,2.10mmol,1eq)于DCM(6mL)和TFA(2mL)中的溶液搅拌12小时。将反应混合物用水(20mL)稀释,用$NaHCO_3$中和直到pH=7,并用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈黄色油状的N-[(3S)-吡咯烷-3-基]丙-2-烯酰胺(600mg,1.89mmol,90.0%产率,80.0%纯度,TFA),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.99-8.85(m,1H),8.44(d,J=4.7Hz,1H),6.23-6.14(m,1H),6.13(d,J=2.7Hz,1H),5.63(dd,J=2.5,9.6Hz,1H),4.33(td,J=6.1,12.1Hz,1H),3.42-3.33(m,1H),3.30-3.20(m,2H),3.06-2.97(m,1H),2.23-2.04(m,1H),1.85(td,J=6.5,13.2Hz,1H)。

[1285] 步骤3:N-[(3S)-1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]吡咯烷-3-基]丙-2-烯酰胺

[1286] 向N-[(3S)-吡咯烷-3-基]丙-2-烯酰胺(300mg,944.12μmol,1eq,TFA)于DCM(5mL)中的溶液中添加DIEA(600mg,4.64mmol,808.63μL,4.92eq)和1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)苯(180mg,753.04μmol,116.13μL,7.98e-1eq)。在28℃下将混合物搅拌12小时。将混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(25mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.05%$NH_3\cdot H_2O$+10mM/NH_4HCO_3)-ACN];B%:34%-49%,14min)纯化,得到呈白色固体状的N-[(3S)-1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]吡咯烷-3-基]丙-2-烯酰胺(26.17mg,85.08μmol,9.0%产率,97.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.59(d,J=8.1Hz,2H),7.44(d,J=7.8Hz,2H),6.28(dd,J=1.5,16.9Hz,1H),6.13-6.00(m,1H),5.89(br s,1H),5.65(dd,J=1.2,10.3Hz,1H),4.65-4.47(m,1H),3.74-3.60(m,2H),2.96-2.83(m,1H),2.70-2.55(m,2H),2.43-2.21(m,2H),1.73-1.64(m,1H);ES-LCMS m/z 299.2[M+H]$^+$。

[1287] I-115和I-116

[1288] 

[1289] 步骤1:5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-3-(1,2,4-三唑-1-基)-4,5-二氢异噁唑

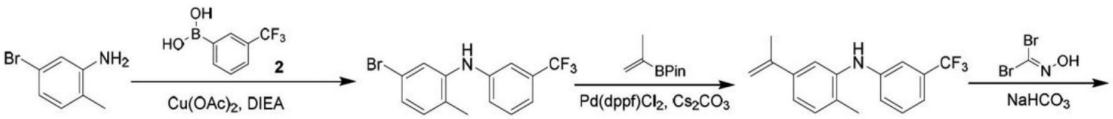
[1290] 向3-溴-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑(300mg,584.72μmol,1eq)于DMF(10mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(571.54mg,1.75mmol,3eq)和4H-1,2,4-三唑(121.15mg,1.75mmol,3eq)。在80℃下将混合物搅拌2小时。通过添加水(50mL)淬灭反应混合物,用EtOAc(30mL×3)萃取。有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Synergi C18 150×30mm×4μm;移动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:58%-78%,10min)纯化,随后冻干,得到呈无色油状的5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-3-(1,2,4-三唑-1-基)-4,5-二氢异噁唑(150mg,384.33μmol,65.7%产率,99.5%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 9.04(s,1H),8.19(s,1H),7.52(t,J=7.9Hz,1H),7.46-7.23(m,3H),7.18-7.05(m,2H),5.94-5.82(m,1H),4.06(dd,J=10.9,17.2Hz,2H),3.58(dd,J=9.3,17.4Hz,1H),2.22(s,3H);ES-LCMS m/z 389.0

$[M+H]^+$。

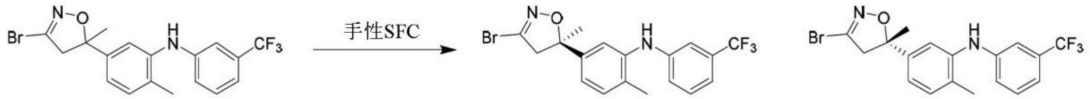
[1291] 步骤2:(5R)-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-3-(1,2,4-三唑-1-基)-4,5-二氢异噁唑和(5S)-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-3-(1,2,4-三唑-1-基)-4,5-二氢异噁唑

[1292] 通过SFC(管柱:Phenomenex-Cellulose-2(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%$NH_3 \cdot H_2O$ MEOH];B%:40%-40%,min;峰1,0.805;峰2,0.912)分离5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-3-(1,2,4-三唑-1-基)-4,5-二氢异噁唑(150.00mg,384.33μmol,1eq)。减压浓缩峰1,得到残余物,将其溶解于MeCN(10mL)和H_2O(5mL)中并冻干,得到呈无色油状的(5R)-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-3-(1,2,4-三唑-1-基)-4,5-二氢异噁唑(18.04mg,45.66μmol,11.9%产率,98.3%纯度,SFC:R_t=0.806,ee=100%,$[\alpha]^{29.0}_D$=+139.753(MeOH,c=0.05g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.81(s,1H),8.07(s,1H),7.45-7.39(m,1H),7.37-7.30(m,2H),7.21-7.14(m,2H),7.06-6.98(m,2H),5.82(t,J=10.0Hz,1H),3.98(dd,J=10.9,17.5Hz,1H),3.57(dd,J=9.0,17.6Hz,1H),2.24(s,3H);ES-LCMS m/z 389.0$[M+H]^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其溶解于MeCN(10mL)和H_2O(5mL)中并冻干,得到呈无色油状的(5S)-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-3-(1,2,4-三唑-1-基)-4,5-二氢异噁唑(23.13mg,57.89μmol,15.0%产率,97.2%纯度,SFC:R_t=0.912,ee=97.06%,$[\alpha]^{28.9}_D$=-197.229(MeOH,c=0.0575g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.81(s,1H),8.07(s,1H),7.46-7.39(m,1H),7.36-7.30(m,2H),7.21-7.13(m,2H),7.06-6.98(m,2H),5.82(dd,J=9.3,10.5Hz,1H),3.98(dd,J=11.0,17.6Hz,1H),3.57(dd,J=9.0,17.6Hz,1H),2.24(s,3H);ES-LCMS m/z 389.0$[M+H]^+$。

[1293] I-117和I-118



[1294]



[1295] 步骤1:5-溴-2-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺

[1296] 向5-溴-2-甲基-苯胺(1g,5.37mmol,1eq)和[3-(三氟甲基)苯基]硼酸(2.04g,10.75mmol,2eq)于DCM(20mL)中的溶液中添加$Cu(OAc)_2$(1.95g,10.75mmol,2eq)和DIEA(2.78g,21.50mmol,3.74mL,4eq)。在O_2(15psi)气氛下,在28℃下将混合物搅拌12小时,经由硅藻土垫过滤并浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到2/1,TLC:PE/EtOAc=5/1,R_f=0.40)纯化,得到呈黄色油状的5-溴-2-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(1.2g,3.33mmol,61.9%产率,91.5%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.00(s,1H),7.42(t,J=7.7Hz,1H),7.29(d,J=1.7Hz,1H),7.21-7.08(m,5H),2.15(s,3H);ES-LCMS m/z329.9,331.9$[M+H]^+$。

[1297] 步骤2:5-异丙烯基-2-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺

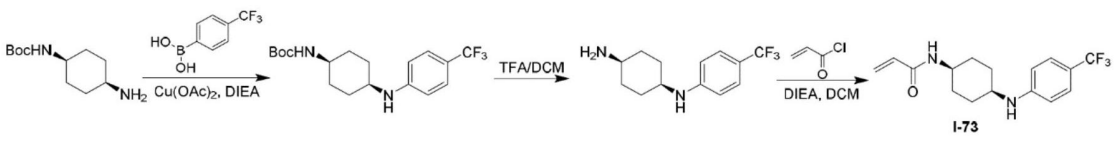
[1298] 向5-溴-2-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(1g,2.03mmol,1eq)、2-异丙烯基-4,

4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(409.84mg,2.44mmol,1.2eq)于1,4-二噁烷(6mL)和水(2mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(1.99g,6.10mmol,3eq)和Pd(dppf)Cl_2(148.72mg,203.25μmol,0.1eq)。用N_2使混合物鼓泡2分钟,接着在微波(2巴)下,在100℃下搅拌30分钟。将反应混合物用水(150mL)稀释,接着用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到2/1,TLC:PE/EtOAc=5/1,R_f=0.65)纯化,得到呈黄色油状的5-异丙烯基-2-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(590mg,1.36mmol,67.0%产率,67.2%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.95(s,1H),7.38-7.35(m,1H),7.30(d,J=1.7Hz,1H),7.24-7.22(m,1H),7.18-7.16(m,1H),7.05(d,J=5.8Hz,2H),7.03-6.98(m,2H),5.04(s,1H),2.17(s,3H),2.05(s,3H);ES-LCMS m/z 347.0,292.2[M+H]$^+$。

[1299] 步骤3:5-[(5R)-3-溴-5-甲基-4H-异噁唑-5-基]-2-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺和5-[(5S)-3-溴-5-甲基-4H-异噁唑-5-基]-2-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺

[1300] 向5-异丙烯基-2-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(350mg,1.20mmol,1eq)和二溴甲酮肟(365.55mg,1.80mmol,1.5eq)于EtOAc(10mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(1.01g,12.01mmol,10eq)。在N_2气氛下,在25℃下将混合物搅拌12小时。将反应混合物用水(50mL)稀释,接着用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到2/1,TLC:PE/EtOAc=5/1,R_f=0.65)纯化,得到化合物,将其通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O EtOH];B%:30%-30%,min)分离,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其冻干,得到呈黄色油状的5-[(5R)-3-溴-5-甲基-4H-异噁唑-5-基]-2-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(80mg,193.60μmol,16.1%产率,100%纯度,SFC:R_t=4.340min,ee=99.2%,$[\alpha]^{29.3}_D$=+66.67,MeOH,c=0.069g/100mL)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.38-7.32(m,1H),7.30-7.27(m,1H),7.25(d,J=7.8Hz,1H),7.15-7.10(m,2H),7.07-7.02(m,2H),5.56(s,1H),3.38-3.26(m,2H),2.25(s,3H),1.75(s,3H);ES-LCMS m/z 413.1,415.1[M+H]$^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其冻干,得到呈黄色油状的5-[(5S)-3-溴-5-甲基-4H-异噁唑-5-基]-2-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(62mg,147.04μmol,12.2%产率,98.0%纯度;SFC:R_t=5.143min,ee=98.1%$[\alpha]^{29.3}_D$=-69.10,MeOH,c=0.055g/100mL)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.38-7.32(m,1H),7.30(s,1H),7.25(d,J=8.1Hz,1H),7.15-7.10(m,2H),7.05(dd,J=2.1,7.7Hz,2H),5.57(s,1H),3.39-3.23(m,2H),2.25(s,3H),1.75(s,3H);ES-LCMS m/z 413.1,415.1[M+H]$^+$。

[1301] I-58

[1302] 

I-73

[1303] 步骤1:N-[4-[4-(三氟甲基)苯胺基]环己基]氨基甲酸叔丁酯

[1304] 向N-(4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,1.40mmol,1eq)于DCM(10mL)中的经搅拌溶液中添加DIEA(542.76mg,4.20mmol,731.48μL,3eq)、Cu(OAc)2(508.52mg,2.80mmol,2eq)和[4-(三氟甲基)苯基]硼酸(319.05mg,1.68mmol,1.2eq)。在氧气气氛(15psi)下,将反应混合物在29℃下保持48小时。过滤反应混合物并浓缩滤液,得到残余物,

将其通过制备型TLC(PE/EtOAc＝3/1,TLC:PE/EtOAc＝3/1,R_f＝0.40)纯化,得到呈黄色固体状的N-[4-[4-(三氟甲基)苯胺基]环己基]氨基甲酸叔丁酯(200mg,502.24μmol,35.9%产率,90.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.33(d,J＝8.6Hz,2H),6.74(s,1H),6.67(d,J＝8.6Hz,2H),6.15(d,J＝6.6Hz,1H),3.48-3.36(m,2H),1.70-1.49(m,8H),1.38(s,9H);ES-LCMS m/z 359.2$[M+H]^+$。

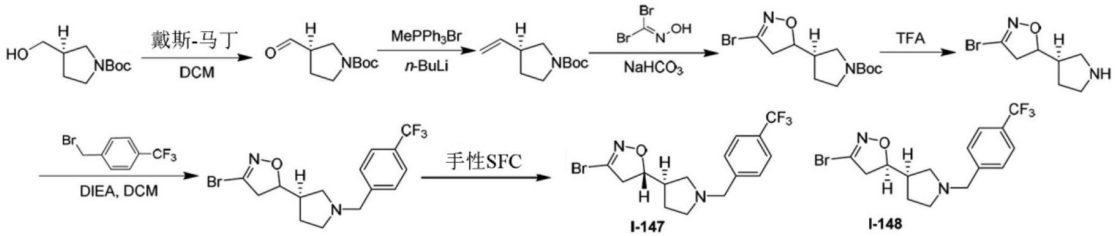
[1305] 步骤2:N4-[4-(三氟甲基)苯基]环己烷-1,4-二胺

[1306] 向N-[4-[4-(三氟甲基)苯胺基]环己基]氨基甲酸叔丁酯(200mg,502.23μmol,1eq)于DCM(10mL)中的经搅拌溶液中添加TFA(4.62g,40.52mmol,3mL,80.68eq)。将反应混合物在29℃下保持1小时。TLC(PE/EtOAc＝3/1)显示起始物质完全消耗。浓缩反应混合物,得到呈黄色油状的N4-[4-(三氟甲基)苯基]环己烷-1,4-二胺(160mg,296.10μmol,59.0%产率,90.0%纯度,2TFA),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.76(s,3H),7.37(d,J＝8.6Hz,2H),6.70(d,J＝8.6Hz,2H),3.14(s,2H),1.88-1.56(m,8H)。

[1307] 步骤3:N-[4-[4-(三氟甲基)苯胺基]环己基]丙-2-烯酰胺

[1308] 向N4-[4-(三氟甲基)苯基]环己烷-1,4-二胺(160mg,296.10μmol,1eq,2TFA)于DCM(10mL)中的经搅拌溶液中添加DIEA(229.61mg,1.78mmol,309.45μL,6eq)和丙-2-烯酰氯(24.12mg,266.49μmol,21.73μL,0.9eq)。在29℃下将反应混合物搅拌1小时。浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.05%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:50%-80%,10min)纯化。将所需洗脱份冻干,得到呈白色固体状的N-[4-[4-(三氟甲基)苯胺基]环己基]丙-2-烯酰胺(22.3mg,71.40μmol,24.1%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.97(d,J＝7.0Hz,1H),7.35(d,J＝8.7Hz,2H),6.69(d,J＝8.7Hz,2H),6.30(dd,J＝10.2,17.1Hz,1H),6.24(d,J＝6.4Hz,1H),6.07(dd,J＝2.1,17.1Hz,1H),5.55(dd,J＝2.3,10.1Hz,1H),3.77(s,1H),3.40(s,1H),1.72-1.58(m,8H);ES-LCMS m/z 313.2$[M+H]^+$。

[1309] I-147和I-148

[1310] 

[1311] 步骤1:(3R)-3-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1312] 在30℃下,向(3R)-3-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.5g,7.45mmol,1eq)于DCM(50mL)中的溶液中添加戴斯-马丁高碘烷(4.11g,9.69mmol,3.00mL,1.3eq)。在下30℃将混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc＝1/1,R_f＝0.70)显示约50%起始物质消耗。过滤混合物。减压浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝100/1到1/1,TLC:PE/EtOAc＝1/1,R_f＝0.70)纯化,得到呈无色胶状的(3R)-3-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(800mg,4.02mmol,53.9%产率,N/A纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 9.70(d,J＝1.6Hz,1H),3.70-3.60(m,1H),3.60-3.50(m,1H),3.48-3.40(m,2H),3.10-3.00(m,1H),2.26-2.16(m,2H),1.47(s,9H)。

[1313] 步骤2:(3S)-3-乙烯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1314] 在N_2气氛下,在-70℃下向溴化甲基(三苯基)鏻(1.72g,4.82mmol,1.2eq)于THF(20mL)中的溶液中添加n-BuLi(2.5M,2.25mL,1.4eq)。在N_2气氛下,在0℃下将混合物搅拌0.5小时。将混合物冷却到-70℃。添加(3R)-3-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(800mg,4.02mmol,1eq)于THF(5mL)中的溶液。使混合物缓慢升温到25℃并在N_2气氛下,在25℃下搅拌2小时。TLC(PE/EtOAc=10/1,R_f=0.60)显示起始物质完全消耗。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到10/1,TLC:PE/EtOAc=10/1,R_f=0.60)纯化,得到呈无色油状的(3S)-3-乙烯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(220mg,1.12mmol,27.8%产率,N/A纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 5.78(ddd,J=7.6,10.3,17.3Hz,1H),5.16-5.08(m,1H),5.04(d,J=10.6Hz,1H),3.55-3.45(m,2H),3.35-3.25(m,1H),3.10-3.00(m,1H),2.79(d,J=7.8Hz,1H),2.01(tdd,J=3.4,6.5,12.6Hz,1H),1.77-1.66(m,1H),1.47(s,9H)。

[1315] 步骤3:(3R)-3-(3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1316] 在25℃下,将(3S)-3-乙烯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,1.01mmol,1eq)、二溴甲酮肟(250mg,1.23mmol,1.22eq)和$NaHCO_3$(850mg,10.12mmol,9.98eq)于EtOAc(15mL)中的混合物搅拌2小时。TLC(PE/EtOAc=2/1,R_f=0.33)显示起始物质完全消耗。将反应混合物用H_2O(30mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到2/1,TLC:PE/EtOAc=2/1,R_f=0.33)纯化,得到呈无色胶状的(3R)-3-(3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(210mg,636.20μmol,62.8%产率,96.7%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 4.66-4.56(m,1H),3.63-3.44(m,2H),3.31(dd,J=10.6,17.2Hz,2H),3.24-3.03(m,1H),2.94(dd,J=8.4,17.0Hz,1H),2.46(dd,J=7.8,16.4Hz,1H),2.10-1.94(m,1H),1.88-1.78(m,1H),1.46(s,9H);ES-LCMS m/z 263.0,265.0$[M-t-Bu+H]^+$。

[1317] 步骤4:3-溴-5-[(3R)-吡咯烷-3-基]-4,5-二氢异噁唑

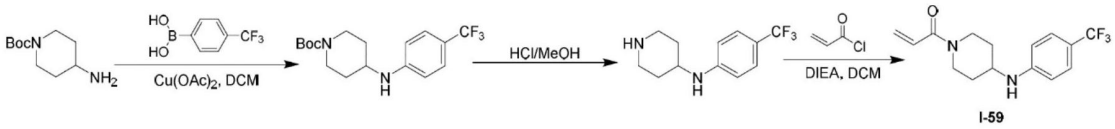
[1318] 在25℃下,向(3R)-3-(3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(210mg,636.20μmol,1eq)于DCM(6mL)中的混合物中添加TFA(3.08g,27.01mmol,2mL,42.46eq)。在25℃下将混合物搅拌0.5小时。TLC(PE/EtOAc=2/1,R_f=0.05)显示起始物质完全消耗。减压浓缩反应混合物,得到呈无色胶状的3-溴-5-[(3R)-吡咯烷-3-基]-4,5-二氢异噁唑(210mg,630.44μmol,99.1%产率,N/A纯度,TFA),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 4.77(s,1H),3.56-3.38(m,4H),3.30-3.20(s,1H),23.00-2.90(m,1H),2.80-2.70(m,1H),2.05-1.95(s,2H)。

[1319] 步骤5:(5S)-3-溴-5-[(3R)-1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]吡咯烷-3-基]-4,5-二氢异噁唑和(5R)-3-溴-5-[(3R)-1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]吡咯烷-3-基]-4,5-二氢异噁唑

[1320] 在25℃下,将3-溴-5-[(3R)-吡咯烷-3-基]-4,5-二氢异噁唑(210mg,630.44μmol,1eq,TFA)、1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)苯(155mg,648.45μmol,1.03eq)和DIEA(407.40mg,3.15mmol,549.05μL,5eq)于DCM(15mL)中的混合物搅拌12小时。减压浓缩混合物,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到1/1,TLC:PE/EtOAc=1/1,R_f=0.25)

纯化。减压浓缩所需化合物，得到残余物(98mg)，将其通过手性SFC(管柱：DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm，10μm)；移动相：[0.1%$NH_3 \cdot H_2O$/EtOH]；B%：15%-15%)纯化，得到峰1和峰2。减压浓缩峰1，得到残余物，将其溶解于MeCN(10mL)和水(10mL)中并冻干，得到呈白色固体状的(5S)-3-溴-5-[(3R)-1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]吡咯烷-3-基]-4,5-二氢异噁唑(44.31mg，117.47μmol，18.6%产率，100.0%纯度，SFC：R_t=2.488，Dr=96.54%，$[\alpha]^{29.3}_D$=-63.16($CHCl_3$，c=0.057g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz，$CDCl_3$)δppm 7.58(d，J=7.9Hz，2H)，7.45(d，J=7.9Hz，2H)，4.68(ddd，J=6.5，8.9，10.5Hz，1H)，3.77-3.60(m，2H)，3.29-3.16(m，1H)，3.13-3.03(m，1H)，2.75-2.66(m，1H)，2.65-2.50(m，3H)，2.40(dd，J=5.0，8.8Hz，1H)，2.12-2.01(m，1H)，1.68(dd，J=6.4，13.4Hz，1H)；ES-LCMS m/z 377.0，379.0$[M+H]^+$。减压浓缩峰2，得到残余物，将其溶解于MeCN(10mL)和水(10mL)中并冻干，得到呈白色固体状的(5R)-3-溴-5-[(3R)-1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]吡咯烷-3-基]-4,5-二氢异噁唑(39.56mg，102.47μmol，16.3%产率，97.7%纯度，SFC：R_t=2.631，Dr=99.62%，$[\alpha]^{29.2}_D$=+53.85($CHCl_3$，c=0.052g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz，$CDCl_3$)δppm 7.59(d，J=8.1Hz，2H)，7.46(d，J=7.5Hz，2H)，4.72-4.64(m，1H)，3.75-3.65(m，2H)，3.27(dd，J=10.4，17.2Hz，1H)，2.94(dd，J=8.4，17.2Hz，1H)，2.76-2.48(m，5H)，2.09-1.98(m，1H)，1.60-1.50(m，1H)；ES-LCMS m/z 377.1，379.1$[M+H]^+$。

[1321] I-59

[1322] 

I-59

[1323] 步骤1：4-[4-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1324] 使4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg，2.50mmol，1eq)、[4-(三氟甲基)苯基]硼酸(950mg，5.00mmol，2eq)、$Cu(OAc)_2$(900mg，4.96mmol，1.98eq)和DIEA(1.6g，12.38mmol，2.16mL，4.96eq)于DCM(5mL)中的混合物脱气并用O_2吹扫3次，且接着在O_2气氛下，在28℃下将混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=5/1，R_f=0.50)指示反应物1消耗并形成两个新点。过滤反应混合物并减压浓缩滤液。将残余物用水(20mL)稀释并用EtOAc(25mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物，将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到1/1，TLC：PE/EtOAc=5/1，R_f=0.50)纯化，得到呈浅黄色固体状的4-[4-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg，609.81μmol，24.4%产率，70.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 7.32(d，J=8.6Hz，2H)，6.65(d，J=8.6Hz，2H)，6.23(d，J=7.8Hz，1H)，3.84(d，J=13.2Hz，2H)，3.51-3.39(m，1H)，2.88(br s，2H)，1.89-1.79(m，2H)，1.37(s，9H)，1.20(d，J=7.8Hz，2H)；ES-LCMS m/z 345.2$[M+H]^+$。

[1325] 步骤2：N-[4-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-胺

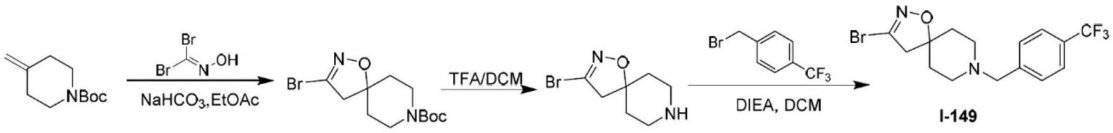
[1326] 在28℃下，将4-[4-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg，609.81μmol，1eq)于DCM(3mL)和TFA(1mL)中的溶液搅拌1小时。将反应混合物用水(10mL)稀释，用$NaHCO_3$中和直到pH=7，并用EtOAc(10mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩，得到呈浅黄色油状的N-[4-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-胺(190mg，591.18μmol，97.0%产率，76.0%纯度)，其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 8.34(br s，1H)，7.35(d，J=8.6Hz，2H)，6.68(d，J=8.6Hz，2H)，6.40(d，J=7.8Hz，1H)，3.69-

3.45(m,1H),2.97(t,J=11.0Hz,2H),2.00(d,J=11.2Hz,2H),1.61-1.42(m,2H),1.18(d,J=17.1Hz,2H);ES-LCMS m/z 245.2[M+H]$^+$。

[1327] 步骤3:1-[4-[4-(三氟甲基)苯胺基]-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮

[1328] 在0℃下,向N-[4-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-胺(190mg,591.18μmol,1eq)和DIEA(230mg,1.78mmol,309.97μL,3.01eq)于DCM(5mL)中的溶液中逐滴添加丙-2-烯酰氯(60mg,662.92μmol,54.05μL,1.12eq)。在28℃下将混合物搅拌12小时。将混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(10mM NH4HCO3)-ACN];B%:33%-63%,10min)纯化,得到呈白色固体状的1-[4-[4-(三氟甲基)苯胺基]-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(15.98mg,52.60μmol,8.9%产率,98.2%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.37(d,J=8.5Hz,2H),6.84(dd,J=10.5,16.6Hz,1H),6.71(d,J=8.4Hz,2H),6.31(d,J=8.1Hz,1H),6.11(dd,J=1.9,16.7Hz,1H),5.68(dd,J=1.9,10.5Hz,1H),4.30(d,J=13.7Hz,1H),4.02(d,J=13.1Hz,1H),3.70-3.51(m,1H),3.25(t,J=12.0Hz,1H),2.92(t,J=11.8Hz,1H),1.89-2.00(m,2H),1.37-1.18(m,2H);ES-LCMS m/z 299.2[M+H]$^+$。

[1329] I-149

[1330] 

[1331] 步骤1:3-溴-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-甲酸叔丁酯

[1332] 使4-亚甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg,2.53mmol,1eq)、二溴甲酮肟(616.91mg,3.04mmol,1.2eq)、$NaHCO_3$(212.92mg,2.53mmol,1eq)于EtOAc(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,且接着在N_2气氛下,在25℃下将混合物搅拌16小时。将混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到呈黄色油状的3-溴-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-甲酸叔丁酯(530mg,1.58mmol,62.2%产率,95.0%纯度),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.43-3.39(m,4H),3.14(s,2H),1.69-1.66(m,4H),1.38(s,9H);ES-LCMS m/z:262.9,264.9[M-t-Bu+H]$^+$。

[1333] 步骤2:3-溴-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯

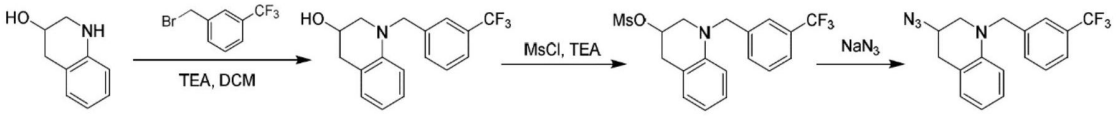
[1334] 使3-溴-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-甲酸叔丁酯(530mg,1.58mmol,1eq)、TFA(179.86mg,1.58mmol,116.79μL,1eq)于DCM(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,且接着在N_2气氛下,在25℃下将混合物搅拌2小时。浓缩反应混合物,得到呈黄色油状的3-溴-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯(300mg,1.10mmol,69.5%产率,80.0%纯度),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。ES-LCMS m/z:219.1,221.1[M+H]$^+$。

[1335] 步骤3:3-溴-8-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯

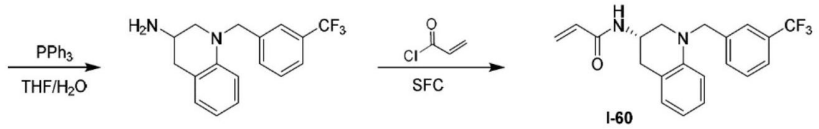
[1336] 使3-溴-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯(150mg,547.75μmol,1eq)、1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)苯(130.93mg,547.75μmol,10.56μL,1eq)和DIEA(283.17mg,2.19mmol,381.63μL,4eq)于DCM(5mL中的混合物)脱气并用N_2吹扫3次,且接着在N_2气氛下,在25℃下将混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=1/1,R_f=0.52)显示起始物质完全消耗并形成一个新

点。浓缩反应混合物，得到残余物，将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水0.05%$NH_3 \cdot H_2O$+10mM NH_4HCO_3)-CAN];B%:52%-67%,14min)且接着通过制备型TLC(SiO_2,PE/EtOAc=1/1,R_f=0.52)纯化，得到呈白色固体状的3-溴-8-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯(24.99mg,66.25μmol,12.1%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.57(d,J=8.4Hz,2H),7.44(d,J=8.4Hz,2H),3.57(s,2H),2.95(s,2H),2.57-2.48(m,4H),1.98-1.95(m,2H),1.83-1.79(m,2H);ES-LCMS m/z:377.1,379.1$[M+H]^+$。

[1337] I-60



[1338]



[1339] 步骤1:1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉-3-醇

[1340] 向1,2,3,4-四氢喹啉-3-醇(500mg,3.35mmol,1eq)和1-(溴甲基)-3-(三氟甲基)苯(3.20g,13.41mmol,2.04mL,4eq)于THF(20mL)中的溶液中添加TEA(3.39g,33.51mmol,4.66mL,10eq)。在25℃下将混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.65)指示约一半的起始物质残留并形成一个新点。浓缩反应混合物，得到残余物，将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.65)纯化，得到呈黄色油状的1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉-3-醇(200mg,618.27μmol,18.4%产率,95.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.83-7.64(m,4H),7.33-7.27(m,2H),6.94(dt,J=0.6,7.3Hz,1H),6.78(d,J=8.1Hz,1H),4.88-4.74(m,2H),4.64-4.51(m,1H),3.80-3.70(m,1H),3.55(ddd,J=1.8,5.4,11.5Hz,1H),3.38(dd,J=3.8,16.0Hz,1H),3.12(dd,J=4.4,16.0Hz,1H)。

[1341] 步骤2:甲烷磺酸[1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉-3-基]酯

[1342] 在N_2下，向1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉-3-醇(200mg,618.27μmol,1eq)和TEA(312.81mg,3.09mmol,430.28μL,5eq)于THF(6mL)中的溶液中添加MsCl(170mg,1.48mmol,114.86μL,2.40eq)。在30℃下将混合物搅拌2小时。通过添加水(50mL)淬灭反应混合物，用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩，得到呈黄色固体状的甲烷磺酸[1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉-3-基]酯(170mg,粗品)，其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.60-7.42(m,4H),7.09-7.00(m,2H),6.71(t,J=7.3Hz,1H),6.52(d,J=8.2Hz,1H),5.40-5.23(m,1H),4.71-4.43(m,2H),3.69-3.63(m,1H),3.61-3.55(m,1H),3.31-3.24(m,1H),3.19-3.12(m,1H),3.03(s,3H);ES-LCMS m/z 386.0$[M+H]^+$。

[1343] 步骤3:3-迭氮基-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉

[1344] 在N_2下，向甲烷磺酸[1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉-3-基]酯(170mg,441.10μmol,1eq)于DMF(3mL)中的溶液中添加NaN_3(86.03mg,1.32mmol,3eq)。在80℃下将混合物搅拌1小时。通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)淬灭反应混合物，用DCM(30mL

×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩以去除约80mL DCM,且接着将THF(30mL)添加到上述溶液中。浓缩所述溶液(直到约3mL THF残留),得到呈褐色液体状的于THF(3mL)中的3-迭氮基-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉(146mg,439.33μmol,99.6%产率,N/A纯度),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。ES-LCMS m/z 333.0$[M+H]^+$。

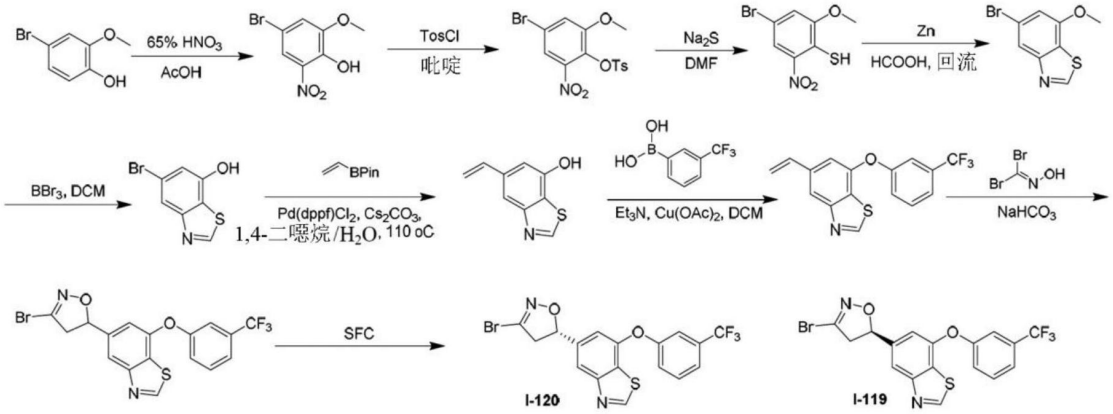
[1345] 步骤4:1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉-3-胺

[1346] 向3-迭氮基-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉(146mg,439.33μmol,1eq)于THF(3mL)和H_2O(0.3mL)中的溶液中添加PPh_3(230.46mg,878.66μmol,2eq)。在25℃下将混合物搅拌12小时。浓缩反应混合物。残余物通过急骤硅胶色谱法(从DCM/MeOH=1/0到10/1,TLC:DCM/MeOH=10/1,R_f=0.27)纯化,得到呈黄色油状的1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉-3-胺(80mg,247.58μmol,56.3%产率,94.8%纯度)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.53-7.42(m,4H),7.03(d,J=7.0Hz,2H),6.69-6.62(m,1H),6.51(d,J=7.8Hz,1H),4.63-4.46(m,2H),3.75(t,J=6.7Hz,1H),3.51-3.40(m,2H),3.09(d,J=17.2Hz,1H),2.69(dd,J=7.2,15.5Hz,1H);ES-LCMS m/z 307.1$[M+H]^+$。

[1347] 步骤5:N-[(3S)-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉-3-基]丙-2-烯酰胺

[1348] 向1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉-3-胺(80mg,247.58μmol,1eq)于THF(5mL)中的溶液中添加TEA(75.16mg,742.74μmol,103.38μL,3eq)和丙-2-烯酰氯(44.82mg,495.16μmol,40.37μL,2eq)。在25℃下将混合物搅拌1小时。浓缩反应混合物。残余物通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到3/1,TLC:PE/EtOAc=1/1,R_f=0.52)纯化,得到产物,将其通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm,10μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O ETOH];B%:20%-20%,min)分离,得到峰1(2.919)和峰2(3.182)。减压浓缩峰2,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(10mL)中并冻干,得到呈白色固体状的N-[(3S)-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉-3-基]丙-2-烯酰胺(19.79mg,54.53μmol,22.0%产率,99.3%纯度)(SFC:R_t=3.260,ee=100%,$[a]^{28.3}_D$=-80.702(MeOH,c=0.057g/100mL))。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.59-7.46(m,2H),7.43(d,J=5.1Hz,2H),7.12-7.00(m,2H),6.71(t,J=7.0Hz,1H),6.57(d,J=8.2Hz,1H),6.28(dd,J=1.2,16.8Hz,1H),6.12-5.97(m,1H),5.84(d,J=8.2Hz,1H),5.64(dd,J=1.2,10.2Hz,1H),4.70-4.60(m,1H),4.59-4.46(m,2H),3.59(d,J=11.3Hz,1H),3.43-3.32(m,1H),3.22(dd,J=4.5,16.2Hz,1H),2.82(d,J=16.4Hz,1H);ES-LCMS m/z 361.2$[M+H]^+$。

[1349] I-119和I-120

[1350] 

[1351] 步骤1:4-溴-2-甲氧基-6-硝基-苯酚

[1352] 在搅拌下,在N_2和0℃下向4-溴-2-甲氧基-苯酚(5g,24.63mmol,1eq)于AcOH(75mL)中的溶液中添加HNO_3(2.74g,29.55mmol,68%纯度,1.2eq)。使混合物升温到室温(25℃),并在N_2下搅拌1小时。TLC(PE/EtOAc=4/1,R_f=0.6)显示形成新点且起始物质完全消耗。将混合物倒入冰水(150mL)中并在0℃下搅拌15分钟。用EtOAc(150mL×3)萃取混合物。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到呈白色固体状的4-溴-2-甲氧基-6-硝基-苯酚(6.1g,22.13mmol,89.9%产率,90.0%纯度),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。ES-LCMS m/z未发现所需MS。

[1353] 步骤2:4-甲基苯磺酸(4-溴-2-甲氧基-6-硝基-苯基)酯

[1354] 向4-溴-2-甲氧基-6-硝基-苯酚(6.1g,22.13mmol,1eq)于DCM(10mL)中的溶液中添加吡啶(35.87g,453.45mmol,36.60mL,20.49eq)和4-甲基苯磺酰氯(10.55g,44.27mmol,2.0eq)。在25℃下将混合物搅拌15小时。TLC(PE/EtOAc=4/1,R_f=0.4)指示起始物质完全消耗并形成一个新点。通过在25℃下添加H_2O(20mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=10/1,TLC:PE/EtOAc=4/1,R_f=0.4)纯化,得到呈白色固体状的4-甲基苯磺酸(4-溴-2-甲氧基-6-硝基-苯基)酯(1.48g,3.50mmol,15.8%产率,95.0%纯度)。

[1355] 步骤3:4-溴-2-甲氧基-6-硝基-苯硫醇

[1356] 在搅拌下,在N_2气氛下向4-甲基苯磺酸(4-溴-2-甲氧基-6-硝基-苯基)酯(1.48g,3.50mmol,1eq)于DMF(15mL)中的溶液中添加$Na_2S.9H_2O$(1.26g,5.24mmol,880.68μL,1.5eq)。在N_2气氛下,在28℃下将混合物搅拌15小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.72)显示形成新点且起始物质完全消耗。通过添加H_2O(20mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(20mL×3)萃取。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,得到呈黄色固体状的4-溴-2-甲氧基-6-硝基-苯硫醇(1.08g,3.48mmol,99.4%产率,85.0%纯度),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1357] 步骤4:5-溴-7-甲氧基-1,3-苯并噻唑

[1358] 在搅拌下,在N_2气氛下向4-溴-2-甲氧基-6-硝基-苯硫醇(1.08g,3.48mmol,1eq)于HCOOH(20mL)中的溶液中添加Zn(1.14g,17.38mmol,5eq)。在N_2气氛下,在110℃下将混合物搅拌15小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.72)显示形成新点且起始物质完全消耗。通过添加H_2O(20mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(20mL×3)萃取。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，得到呈黑色油状的5-溴-7-甲氧基-1,3-苯并噻唑(820mg，3.19mmol，91.8％产率，95.0％纯度)，其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1359] 步骤5：5-溴-1,3-苯并噻唑-7-醇

[1360] 在搅拌下，在N_2气氛和-60℃下向5-溴-7-甲氧基-1,3-苯并噻唑(820mg，3.19mmol，1eq)于DCM(15mL)中的溶液中添加BBr_3(799.46mg，3.19mmol，307.49μL，1eq)。在N_2气氛下，在28℃下将混合物搅拌15小时。TLC(PE/EtOAc＝3/1，R_f＝0.47)显示形成新点且起始物质完全消耗。将反应混合物倒入冰水(20mL)中并用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物，将其通过制备型TLC(PE/EtOAc＝2/1，TLC：PE/EtOAc＝3/1，R_f＝0.47)纯化，得到呈黑色固体状的5-溴-1,3-苯并噻唑-7-醇(258mg，1.12mmol，35.1％产率，100.0％纯度)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δppm 9.35(s,1H)，7.69(d,J＝1.6Hz,1H)，6.96(d,J＝1.6Hz,1H)；ES-LCMS m/z 231.7$[M+H]^+$。

[1361] 步骤6：5-乙烯基-1,3-苯并噻唑-7-醇

[1362] 在搅拌下，在N_2气氛和35℃下向5-溴-1,3-苯并噻唑-7-醇(258mg，1.12mmol，1eq)和4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(259.05mg，1.68mmol，285.30μL，1.5eq)于1,4-二噁烷(2mL)和H_2O(0.5mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(82.05mg，112.13μmol，0.1eq)和Cs_2CO_3(548.03mg，1.68mmol，1.5eq)。在N_2气氛下，在110℃下将混合物搅拌10小时。TLC(PE/EtOAc＝3/1，R_f＝0.5)显示形成新点且起始物质完全消耗。通过添加H_2O(20mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物，将其通过制备型TLC(PE/EtOAc＝3/1，TLC(PE/EtOAc＝3/1，R_f＝0.5))纯化，得到呈白色固体状的5-乙烯基-1,3-苯并噻唑-7-醇(180mg，812.54μmol，72.5％产率，80.0％纯度)。^1H NMR(500MHz，DMSO-d_6) δppm 10.64(s,1H)，9.36-9.28(m,1H)，7.66(s,1H)，7.01(s,1H)，6.83(dd,J＝11.5,17.5Hz,1H)，5.84(d,J＝17.5Hz,1H)，5.31(d,J＝11.0Hz,1H)。

[1363] 步骤7：7-[3-(三氟甲基)苯氧基]-5-乙烯基-1,3-苯并噻唑

[1364] 向5-乙烯基-1,3-苯并噻唑-7-醇(170mg，767.40μmol，1eq)和[3-(三氟甲基)苯基]硼酸(437.25mg，2.30mmol，3.0eq)于DCM(110mL)中的溶液中添加$Cu(OAc)_2$(278.77mg，1.53mmol，2eq)和Et_3N(388.26mg，3.84mmol，534.06μL，5eq)。在O_2(15Psi)下，在35℃下将混合物搅拌10小时。TLC(PE/EtOAc＝3/1，R_f＝0.6)显示形成新点且起始物质完全消耗。通过添加H_2O(20mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物，将其通过制备型TLC(PE/EtOAc＝1/1，TLC：PE/EtOAc＝3/1，R_f＝0.6)纯化，得到呈白色固体状的7-[3-(三氟甲基)苯氧基]-5-乙烯基-1,3-苯并噻唑(65mg，149.70μmol，19.5％产率，74.0％纯度)。^1H NMR(500MHz，$CDCl_3$) δppm 9.05(s,1H)，7.98(s,1H)，7.53-7.48(m,1H)，7.36(s,1H)，7.20(d,J＝7.5Hz,1H)，7.11(s,1H)，7.01(d,J＝8.0Hz,1H)，6.82(dd,J＝11.0,17.0Hz,1H)，5.79(d,J＝17.5Hz,1H)，5.36(d,J＝11.0Hz,1H)；ES-LCMS m/z 321.9$[M+H]^+$。

[1365] 步骤8：3-溴-5-[7-[3-(三氟甲基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-4,5-二氢异噁唑

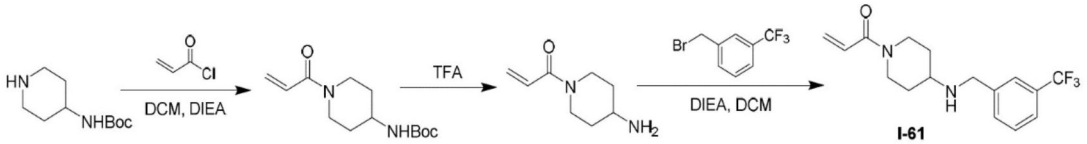
[1366] 向7-[3-(三氟甲基)苯氧基]-5-乙烯基-1,3-苯并噻唑(55mg，126.67μmol，1eq)于EtOAc(10mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(106.41mg，1.27mmol，49.27μL，10eq)和二溴甲酮肟

(28.26mg,139.33μmol,1.1eq)。在30℃下将混合物搅拌10小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.7)显示形成新点且起始物质完全消耗。通过添加H_2O(5mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(10mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过制备型TLC(PE/EtOAc=3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.70)纯化,得到呈白色固体状的3-溴-5-[7-[3-(三氟甲基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-4,5-二氢异噁唑(58mg,123.00μmol,97.1%产率,94.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 9.04(s,1H),7.93(s,1H),7.56-7.43(m,2H),7.24-7.18(m,1H),7.00(s,1H),5.80(dd,J=8.5,10.5Hz,1H),3.74-3.64(m,1H),3.26-3.19(m,1H);ES-LCMS m/z 443.0$[M+H]^+$。

[1367] 步骤9:(5R)-3-溴-5-[7-[3-(三氟甲基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-4,5-二氢异噁唑和(5S)-3-溴-5-[7-[3-(三氟甲基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-4,5-二氢异噁唑

[1368] 通过SFC(管柱:REGIS(s,s)WHELK-O1(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O/EtOH];B%:35%-35%,min)分离3-溴-5-[7-[3-(三氟甲基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-4,5-二氢异噁唑(58mg,123.00μmol,1eq),得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其溶解于MeCN(15mL)和水(15mL)中并冻干,得到呈无色油状的(5R)-3-溴-5-[7-[3-(三氟甲基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-4,5-二氢异噁唑(17.89mg,38.74μmol,31.5%产率,95.9%纯度,SFC:R_t=3.100,ee=100%,$[\alpha]^{28.4}_D$=-92.857(MeOH,c=0.028g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 9.30(s,1H),7.94(s,1H),7.66-7.58(m,1H),7.55-7.49(m,1H),7.40(s,1H),7.33(d,J=8.0Hz,1H),7.09(s,1H),5.89-5.84(m,1H),3.84-3.77(m,1H),3.27-3.28(m,1H);ES-LCMS m/z 444.8$[M+H]^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其溶解于MeCN(15mL)和水(15mL)中并冻干,得到呈无色油状的(5S)-3-溴-5-[7-[3-(三氟甲基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-5-基]-4,5-二氢异噁唑(14.54mg,32.47μmol,26.4%产率,98.9%纯度,SFC:R_t=3.547,ee=100%,$[\alpha]^{28.4}_D$=+92.308(MeOH,c=0.026g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 9.30(s,1H),7.94(s,1H),7.66-7.58(m,1H),7.56-7.50(m,1H),7.40(s,1H),7.33(d,J=8.0Hz,1H),7.09(s,1H),5.89-5.84(m,1H),3.84-3.76(m,1H),3.28-3.25(m,1H);ES-LCMS m/z 442.9$[M+H]^+$。

[1369] I-61

[1370] 

[1371] 步骤1:N-(1-丙-2-烯酰基-4-哌啶基)氨基甲酸叔丁酯

[1372] 向N-(4-哌啶基)氨基甲酸叔丁酯(2g,9.99mmol,1eq)于DCM(25mL)中的溶液中添加DIEA(1.29g,9.99mmol,1.74mL,1eq)和丙-2-烯酰氯(1.08g,11.98mmol,977.11μL,1.2eq)。在N_2气氛下,在25℃下将混合物搅拌1小时。将反应混合物用水(50mL)稀释,接着用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到2/1,TLC:PE/EtOAc=1/1,R_f=0.30)纯化,得到呈浅黄色固体状的N-(1-丙-2-烯酰基-4-哌啶基)氨基甲酸叔丁酯(1.65g,6.40mmol,64.1%产率,98.7%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 6.86d,J=7.8Hz,1H),6.79(dd,J=10.5,16.6Hz,1H),6.07(dd,J=2.4,16.6Hz,1H),5.64(dd,J=2.4,10.5Hz,1H),4.25(d,J=12.8Hz,1H),3.95(d,J=13.4Hz,1H),3.49(d,J=7.5Hz,1H),3.17-3.02(m,1H),2.75(t,

J＝11.7Hz,1H),1.75-1.73(m,2H),1.38(s,9H),1.27-1.17(m,2H);ES-LCMS m/z 255.2[M+H]$^+$。

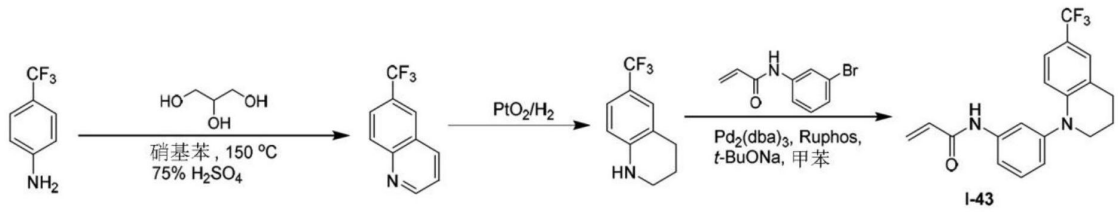
[1373] 步骤2:1-(4-氨基-1-哌啶基)丙-2-烯-1-酮

[1374] 向N-(1-丙-2-烯酰基-4-哌啶基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,1.16mmol,1eq)于DCM(6mL)中的溶液中添加TFA(3.08g,27.01mmol,2mL,23.20eq)。在N_2气氛下,在25℃下将混合物搅拌1小时。浓缩反应混合物,得到呈黄色油状的1-(4-氨基-1-哌啶基)丙-2-烯-1-酮(300mg,1.06mmol,91.3%产率,95.0%纯度,TFA),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.93(s,2H),6.81(dd,J＝10.5,16.6Hz,1H),6.10(dd,J＝2.3,16.8Hz,1H),5.69(dd,J＝2.3,10.5Hz,1H),4.41(d,J＝12.1Hz,1H),4.08(d,J＝13.3Hz,1H),3.28(dt,J＝5.4,10.5Hz,1H),3.10(t,J＝12.8Hz,1H),2.74-2.62(m,1H),1.92(d,J＝11.7Hz,2H),1.35(t,J＝12.5Hz,2H)。

[1375] 步骤3:3-[[3-(4-异丙基噻唑-2-羰基)-1H-吲哚-6-基]氧基]丙酸乙酯

[1376] 向(6-羟基-1H-吲哚-3-基)-(4-异丙基噻唑-2-基)甲酮(120mg,387.64μmol,1eq)和3-溴丙酸乙酯(84.21mg,465.17μmol,1.2eq)于DMF(5mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(378.90mg,1.16mmol,3eq)。在N_2气氛下,在55℃下将混合物搅拌6小时。将反应混合物用水(50mL)稀释,接着用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝100/1到2/1,TLC:PE/EtOAc＝1/1,R_f＝0.55)纯化,得到呈褐色油状的3-[[3-(4-异丙基噻唑-2-羰基)-1H-吲哚-6-基]氧基]丙酸乙酯(160mg,252.96μmol,65.3%产率,61.1%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.71(s,1H),7.65(d,J＝7.2Hz,1H),7.59-7.51(m,2H),6.80(dd,J＝10.5,16.6Hz,1H),6.06(dd,J＝2.4,16.7Hz,1H),5.64(dd,J＝2.4,10.5Hz,1H),4.18(d,J＝12.4Hz,1H),3.93(d,J＝13.9Hz,1H),3.81(s,2H),3.10(t,J＝11.4Hz,1H),2.81(t,J＝11.0Hz,1H),2.64-2.61(m,1H),2.45(s,1H),1.85-1.83(m,2H),1.22-1.14(m,2H);ES-LCMS m/z 313.2[M+H]$^+$。

[1377] I-43

[1378] 

[1379] 步骤1:6-(三氟甲基)喹啉

[1380] 向4-(三氟甲基)苯胺(2g,12.41mmol,1.54mL,1eq)于硫酸(55.20g,422.10mmol,30mL,75%纯度,34.01eq)中的经搅拌溶液中添加硝基苯(1.53g,12.41mmol,1.27mL,1eq)和甘油(2.86g,31.03mmol,2.32mL,2.5eq)。在150℃下将反应混合物搅拌3小时。将反应混合物倒入冰-水(200mL)中,接着在28℃下搅拌1小时。过滤混合物并用EtOAc(100mL×5)萃取滤液。合并的有机层用饱和NaCl溶液(100mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝100/1到3/1,TLC:PE/EtOAc＝3/1,R_f＝0.25)纯化,得到呈黄色油状的6-(三氟甲基)喹啉(1.8g,9.13mmol,73.5%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 9.05(dd,J＝1.7,4.2Hz,1H),8.26(dd,J＝8.6,13.7Hz,2H),8.17(s,1H),7.91(dd,J＝1.8,8.9Hz,1H),7.53(dd,J＝4.2,8.3Hz,1H)。

[1381] 步骤2:6-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉

[1382] 向6-(三氟甲基)喹啉(1.1g,5.54mmol,1eq)于MeOH(10mL)中的经搅拌溶液中缓慢添加PtO_2(100mg,440.37μmol)。在H_2气氛(50psi)下,在28℃下将反应混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=1/1,R_f=0.30)显示起始物质完全消耗并检测到一个新点。经由硅藻土垫过滤反应混合物。减压浓缩滤液,得到呈黄色油状的6-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉(800mg,3.78mmol,68.2%产率,95.0%纯度),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.22-7.15(m,2H),6.45(d,J=9.0Hz,1H),4.16(s,1H),3.37-3.33(m,2H),2.78(t,J=6.4Hz,2H),1.98-1.92(m,2H)。

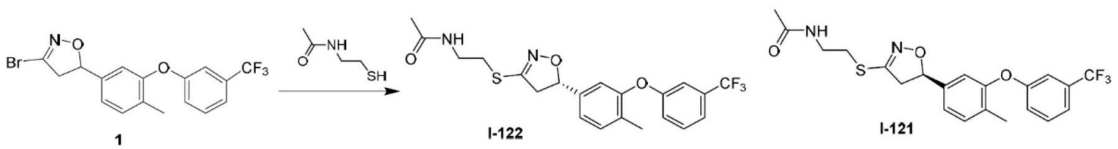
[1383] 步骤3:N-(3-溴苯基)丙-2-烯酰胺

[1384] 向3-溴苯胺(2g,11.63mmol,1.27mL,1eq)于DCM(20mL)中的经搅拌溶液中添加DIEA(4.51g,34.88mmol,6.08mL,3eq)和丙-2-烯酰氯(1.05g,11.63mmol,948.00μL,1eq)。在29℃下将反应混合物搅拌1小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.30)显示起始物质完全消耗并检测到一个新点。减压浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.3)纯化,得到呈白色固体状的N-(3-溴苯基)丙-2-烯酰胺(2.3g,10.17mmol,87.5%产率,100.0%纯度)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 10.43-10.20(m,1H),8.03(t,J=1.8Hz,1H),7.55(td,J=1.6,7.8Hz,1H),7.38-7.19(m,2H),6.48-6.35(m,1H),6.33-6.23(m,1H),5.79(dd,J=2.0,10.1Hz,1H);ES-LCMS m/z 226.0,228.0$[M+H]^+$。

[1385] 步骤4:N-[4-[4-(三氟甲基)苯胺基]环己基]丙-2-烯酰胺

[1386] 向6-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉(300mg,1.42mmol,1eq)于1,4-二噁烷(9mL)中的溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(129.72mg,141.66μmol,0.1eq)、RuPhos(66.10mg,141.66μmol,0.1eq)、t-BuONa(272.28mg,2.83mmol,2eq)和N-(3-溴苯基)丙-2-烯酰胺(500mg,2.21mmol,1.56eq)。用N_2使混合物鼓泡3分钟并在微波下,在120℃下搅拌2小时。经由硅藻土垫过滤反应混合物。减压浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到1/1,TLC:PE/EtOAc=1/1,R_f=0.55)纯化,接着通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Synergi C18 150×30mm×4μm;移动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:67%-87%,10min)再纯化。将所需洗脱份冻干,得到所需产物(HCl盐),将其添加到饱和$NaHCO_3$溶液(10mL)中,接着用EtOAc(10mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩滤液,接着冻干,得到呈白色固体状的N-[3-[6-(三氟甲基)-3,4,4a,8a-四氢-2H-喹啉-1-基]苯基]丙-2-烯酰胺(25mg,71.76μmol,5.1%产率,100.0%纯度)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.23(s,1H),7.68(s,1H),7.49(d,J=8.1Hz,1H),7.39(t,J=8.1Hz,1H),7.32(s,1H),7.18(d,J=8.8Hz,1H),7.03-6.97(m,1H),6.59(d,J=8.8Hz,1H),6.48-6.36(m,1H),6.29-6.19(m,1H),5.75(dd,J=2.0,10.0Hz,1H),3.66-3.55(m,2H),2.86(t,J=6.2Hz,2H),2.05-1.94(m,2H);ES-LCMS m/z 347.1$[M+H]^+$。

[1387] I-121和I-122

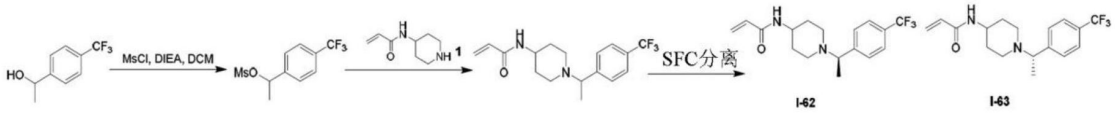
[1388] 

[1389] 步骤1:N-[2-[[(5S)-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁

唑-3-基]硫基]乙基]乙酰胺和N-[2-[[(5R)-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑-3-基]硫基]乙基]乙酰胺

[1390] 向3-溴-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑(500mg,1.12mmol,1eq)、N-(2-硫基乙基)乙酰胺(266.97mg,2.24mmol,238.37μL,2eq)于THF(10mL)中的溶液中添加LiHMDS(1M,3.36mL,3eq)。在25℃下将混合物搅拌12小时。通过添加水(50mL)淬灭反应混合物,用EtOAc(30mL×3)萃取。有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Synergi C18 150×30mm×4μm;移动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:58%-78%,10min)纯化,随后冻干,得到产物,将其通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm,10μm);移动相:[0.1%NH_3·H_2O ETOH];B%:20%-20%,min)分离,得到峰1:Rt=3.414和峰2:Rt=3.780。减压浓缩峰1,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(10mL)中并冻干,得到呈白色固体状的N-[2-[[(5S)-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑-3-基]硫基]乙基]乙酰胺(15.32mg,34.94μmol,3.1%产率,100%纯度,SFC:R_t=3.406,ee=100%,$[\alpha]^{26.2}_D$=-56(MeOH,c=0.05g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.43-7.39(m,1H),7.31(t,J=7.7Hz,2H),7.15(s,1H),7.10(d,J=7.8Hz,1H),7.03(d,J=8.2Hz,1H),6.93(s,1H),6.05(s,1H),5.63-5.50(m,1H),3.60(q,J=6.1Hz,2H),3.44(dd,J=10.3,16.4Hz,1H),3.20(t,J=6.3Hz,2H),3.02(dd,J=8.3,16.4Hz,1H),2.22(s,3H),1.98(s,3H);ES-LCMS m/z 439.2[M+H]$^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(10mL)中并冻干,得到呈白色固体状的N-[2-[[(5R)-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑-3-基]硫基]乙基]乙酰胺(15.89mg,35.50μmol,3.1%产率,97.9%纯度,SFC:Rt=3.777,ee=99.0%,$[\alpha]^{26.2}_D$=+44.9(MeOH,c=0.049g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.44-7.39(m,1H),7.33-7.28(m,2H),7.16-7.09(m,2H),7.03(d,J=8.2Hz,1H),6.93(d,J=1.6Hz,1H),6.12-5.98(m,1H),5.60-5.52(m,1H),3.60(q,J=6.3Hz,2H),3.44(dd,J=10.6,16.4Hz,1H),3.20(t,J=6.3Hz,2H),3.02(dd,J=8.2,16.4Hz,1H),2.22(s,3H),1.98(s,3H);ES-LCMS m/z 439.2[M+H]$^+$。

[1391] I-62和I-63

[1392] 

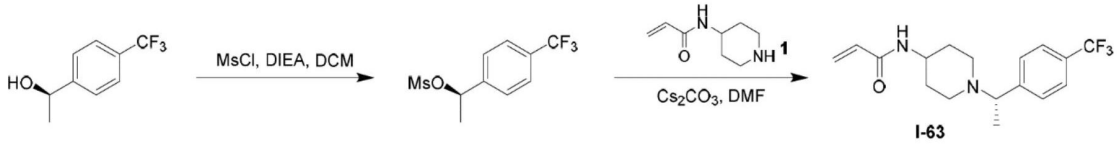
[1393] 步骤1:甲烷磺酸1-[4-(三氟甲基)苯基]乙酯

[1394] 在0℃下,向1-[4-(三氟甲基)苯基]乙醇(500mg,2.63mmol,1eq)和DIEA(680mg,5.26mmol,916.44μL,2eq)于DCM(10mL)中的溶液中添加MsCl(325mg,2.84mmol,219.59μL,1.08eq)。在0℃下将混合物搅拌1小时。将反应混合物用H_2O(30mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈褐色胶状的甲烷磺酸1-[4-(三氟甲基)苯基]乙酯(700mg,2.61mmol,99.2%产率,N/A纯度),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.68(d,J=8.2Hz,2H),7.54(d,J=8.2Hz,2H),5.80(q,J=6.7Hz,1H),2.86(s,3H),1.74(d,J=6.7Hz,3H)。

[1395] 步骤2:N-[1-[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4-哌啶基]丙-2-烯酰胺和N-[1-[(1S)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4-哌啶基]丙-2-烯酰胺

[1396] 在25℃下,将甲烷磺酸1-[4-(三氟甲基)苯基]乙酯(400mg,1.49mmol,1eq)、N-(4-哌啶基)丙-2-烯酰胺(450mg,1.65mmol,1.11eq,HCl)和Cs_2CO_3(2.43g,7.46mmol,5eq)于DMF(20mL)中的混合物搅拌12小时。将反应混合物用H_2O(80mL)稀释并用EtOAc(100mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Synergi C18 150×30mm×4μm;移动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:20%-40%,9min)纯化。用饱和$NaHCO_3$水溶液碱化所需洗脱份直到pH=8,并用EtOAc(150mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物(98mg),将其通过手性SFC(管柱:DAICEL CHIRALCEL OD-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O/EtOH];B%:15%-15%)纯化,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和水(20mL)中并冻干,得到呈白色固体状的N-[1-[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4-哌啶基]丙-2-烯酰胺(30.98mg,94.93μmol,6.4%产率,100.0%纯度,SFC:R_t=1.728,ee=100.00%,$[\alpha]^{26.5}_D$=+22.22($CHCl_3$,c=0.054g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.57(d,J=8.1Hz,2H),7.44(d,J=8.1Hz,2H),6.27(d,J=16.9Hz,1H),6.06(dd,J=10.2,16.9Hz,1H),5.64(d,J=10.2Hz,1H),5.46-5.36(m,1H),3.93-3.80(m,1H),3.52-3.42(m,1H),2.98(d,J=10.5Hz,1H),2.70(d,J=11.1Hz,1H),2.20-2.06(m,2H),2.00(d,J=14.6Hz,1H),1.89(d,J=12.4Hz,1H),1.54-1.38(m,2H),1.35(d,J=6.7Hz,3H);ES-LCMS m/z 327.2[M+H]$^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和水(20mL)中并冻干,得到呈白色固体状的N-[1-[(1S)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4-哌啶基]丙-2-烯酰胺(34.99mg,107.21μmol,7.2%产率,100.0%纯度,SFC:R_t=2.038,ee=99.40%,$[\alpha]^{26.5}_D$=-32.14($CHCl_3$,c=0.056g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.58(d,J=8.1Hz,2H),7.44(d,J=8.1Hz,2H),6.27(dd,J=1.1,16.9Hz,1H),6.06(dd,J=10.2,16.9Hz,1H),5.64(dd,J=0.8,10.4Hz,1H),5.46-5.36(m,1H),3.93-3.81(m,1H),3.48(d,J=6.4Hz,1H),2.99(d,J=8.9Hz,1H),2.71(d,J=10.5Hz,1H),2.19-2.06(m,2H),2.00(d,J=13.1Hz,1H),1.90(d,J=12.5Hz,1H),1.55-1.41(m,2H),1.36(d,J=6.6Hz,3H);ES-LCMS m/z 327.2[M+H]$^+$。

[1397] I-63

[1398] 

[1399] 步骤1:甲烷磺酸[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]酯

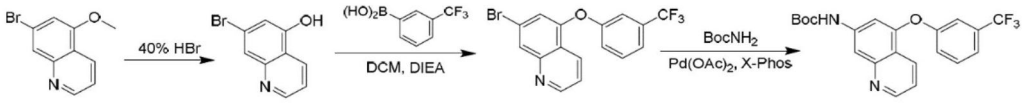
[1400] 在0℃下,向(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙醇(200mg,1.05mmol,1eq)和DIEA(410mg,3.17mmol,552.56μL,3.02eq)于DCM(10mL)中的溶液中添加MsCl(130mg,1.13mmol,87.84μL,1.08eq)。在25℃下将混合物搅拌1小时。用H_2O(20mL)淬灭反应混合物并用DCM(20mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈褐色胶状的甲烷磺酸[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]酯(280mg,1.04mmol,99.2%产率,N/A纯度),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.67(d,J=7.8Hz,2H),7.53(d,J=8.6Hz,2H),5.78(q,J=6.7Hz,1H),2.85(s,3H),1.72(d,J=6.3Hz,3H)。

[1401] 步骤2:N-[1-[(1S)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4-哌啶基]丙-2-烯酰胺

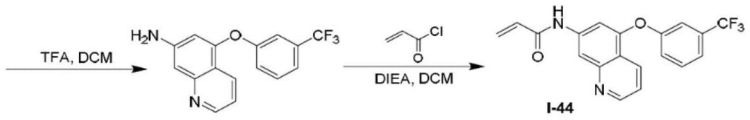
[1402] 在25℃下,将甲烷磺酸[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]酯(280mg,1.04mmol,1eq)、N-(4-哌啶基)丙-2-烯酰胺(300mg,1.10mmol,1.06eq,HCl)和Cs_2CO_3(1.3g,3.99mmol,

3.82eq)于DMF(10mL)中的混合物搅拌48小时。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Synergi C18 150×30mm×4μm;移动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:14%-34%,10min)纯化。用饱和$NaHCO_3$水溶液碱化所需洗脱份直到pH=8,并用EtOAc(150mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物(85mg,90.92%ee值),将其通过手性SFC(管柱:DAICEL CHIRALCEL OD(250mm×30mm,10um);移动相:[0.1%NH_3H_2O/EtOH];B%:20%-20%)纯化。减压浓缩所需洗脱份,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和水(20mL)中并冻干,得到呈白色固体状的N-[1-[(1S)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4-哌啶基]丙-2-烯酰胺(44.08mg,132.61μmol,12.7%产率,98.2%纯度,SFC:R_t=2.050,ee=99.88%,$[\alpha]^{26.5}_D$=-32.73($CHCl_3$,c=0.055g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.57(d,J=8.2Hz,2H),7.44(d,J=8.2Hz,2H),6.27(dd,J=1.4,17.0Hz,1H),6.13-6.01(m,1H),5.64(dd,J=1.4,10.4Hz,1H),5.42-5.32(m,1H),3.94-3.77(m,1H),3.47(q,J=6.7Hz,1H),2.97(d,J=10.6Hz,1H),2.70(d,J=11.3Hz,1H),2.21-2.06(m,2H),2.00(d,J=12.5Hz,1H),1.94-1.86(m,1H),1.54-1.39(m,2H),1.36(d,J=6.7Hz,3H);ES-LCMS m/z 327.2$[M+H]^+$。

[1403] I-44



[1404]



[1405] 步骤1:7-溴喹啉-5-醇

[1406] 在120℃下,将7-溴-5-甲氧基-喹啉(2g,8.40mmol,1eq)于HBr(37.25g,184.15mmol,25mL,40%纯度,21.92eq)中的溶液搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.35)显示起始物质消耗并检测到一个主要新点。浓缩反应混合物,用H_2O(100mL)和饱和NaOH(30mL,将pH值调至13)稀释。用PE/EtOAc(4:1,30mL×2)萃取混合物。用2NHCl(30mL,将pH值调至7)中和水相并过滤。浓缩滤饼,得到呈黄色固体状的7-溴喹啉-5-醇(1g,4.02mmol,47.8%产率,90.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 11.07(br s,1H),8.87(dd,J=1.8,4.2Hz,1H),8.47(dd,J=0.9,8.4Hz,1H),7.65(d,J=1.1Hz,1H),7.50(dd,J=4.3,8.4Hz,1H),7.04(d,J=1.7Hz,1H);ES-LCMS m/z 223.8,225.8$[M+H]^+$。

[1407] 步骤2:7-溴-5-[3-(三氟甲基)苯氧基]喹啉

[1408] 向7-溴喹啉-5-醇(400mg,1.61mmol,1eq)于DCM(40mL)中的溶液中添加$Cu(OAc)_2$(583.67mg,3.21mmol,2eq)、[3-(三氟甲基)苯基]硼酸(915.50mg,4.82mmol,96.35μL,3eq)和DIEA(622.99mg,4.82mmol,839.60μL,3eq)。在O_2(15psi)气氛下,在25℃下将混合物搅拌12小时。过滤混合物。用H_2O(20mL)稀释滤液并用DCM(20mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过制备型TLC(PE/EtOAc=4/1,TLC:PE/EtOAc=4/1,R_f=0.45)纯化,得到呈黄色油状的7-溴-5-[3-(三氟甲基)苯氧基]喹啉(300mg,570.42μmol,35.5%产率,70.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 9.01(dd,J=1.7,

4.1Hz,1H),8.53(d,J=8.4Hz,1H),8.09(d,J=0.9Hz,1H),7.71-7.66(m,1H),7.64(dd,J=4.3,8.5Hz,1H),7.45(d,J=9.0Hz,1H),7.20(d,J=1.7Hz,1H),7.05(s,2H);ES-LCMS m/z 367.7,369.7[M+H]$^+$。

[1409] 步骤3:N-[5-[3-(三氟甲基)苯氧基]-7-喹啉基]氨基甲酸叔丁酯

[1410] 在N_2气氛下,向7-溴-5-[3-(三氟甲基)苯氧基]喹啉(270mg,513.38μmol,1eq)和氨基甲酸叔丁酯(300.70mg,2.57mmol,5eq)于1,4-二噁烷(3mL)中的混合物中添加$Pd(OAc)_2$(11.53mg,51.34μmol,0.1eq)、XPhos(24.47mg,51.34μmol,0.1eq)和Cs_2CO_3(501.81mg,1.54mmol,3eq)。在N_2气氛下,在120℃下将混合物搅拌12小时。过滤混合物。用H_2O(20mL)稀释滤液并用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从纯PE到PE/EtOAc=2/3,TLC:PE/EtOAc=1/1,R_f=0.30)纯化,得到呈黄色固体状的N-[5-[3-(三氟甲基)苯氧基]-7-喹啉基]氨基甲酸叔丁酯(200mg,395.67μmol,77.1%产率,80.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.74(s,1H),8.86(dd,J=1.7,4.2Hz,1H),8.38-8.31(m,1H),8.04(s,1H),7.70-7.63(m,1H),7.61-7.55(m,1H),7.52(s,1H),7.39(td,J=4.1,8.3Hz,2H),7.23(d,J=1.7Hz,1H),1.47(s,9H);ES-LCMS m/z 405.1[M+H]$^+$。

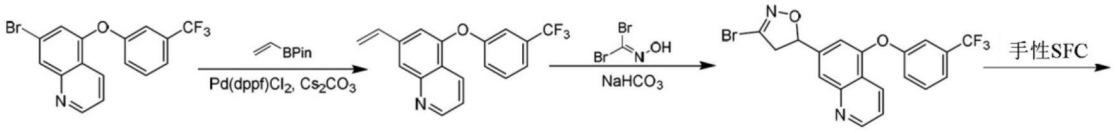
[1411] 步骤4:5-[3-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-7-胺

[1412] 向N-[5-[3-(三氟甲基)苯氧基]-7-喹啉基]氨基甲酸叔丁酯(200mg,395.67μmol,1eq)于DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(1.23g,10.80mmol,799.98μL,27.31eq)。在25℃下将混合物搅拌12小时。浓缩反应混合物,得到呈黄色固体状的5-[3-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-7-胺(200mg,粗品,2TFA)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.90(d,J=7.8Hz,1H),8.82(dd,J=1.3,5.7Hz,1H),7.81-7.74(m,1H),7.72(d,J=5.6Hz,2H),7.60(d,J=8.3Hz,1H),7.45(dd,J=5.7,7.9Hz,1H),6.71(d,J=0.7Hz,1H),6.48(d,J=1.5Hz,1H);ES-LCMS m/z 305.2[M+H]$^+$。

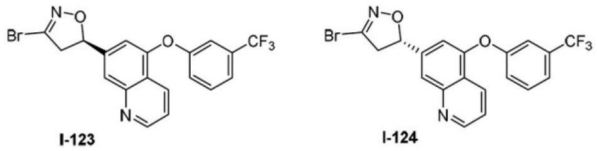
[1413] 步骤5:N-[5-[3-(三氟甲基)苯氧基]-7-喹啉基]丙-2-烯酰胺

[1414] 向5-[3-(三氟甲基)苯氧基]喹啉-7-胺(200mg,375.72μmol,1eq,2TFA)于DCM(2mL)中的溶液中添加DIEA(242.80mg,1.88mmol,327.22μL,5eq)和丙-2-烯酰氯(68.01mg,751.44μmol,61.27μL,2eq)。在25℃下将混合物搅拌1小时。将混合物用H_2O(20mL)稀释并用DCM(20mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过制备型TLC(PE/EtOAc=3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.45)纯化,得到呈白色固体状的N-[5-[3-(三氟甲基)苯氧基]-7-喹啉基]丙-2-烯酰胺(19.64mg,54.81μmol,14.6%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 10.50(s,1H),8.92(dd,J=1.5,4.1Hz,1H),8.44(d,J=8.2Hz,1H),8.35(s,1H),7.73-7.67(m,1H),7.65-7.56(m,2H),7.47(dd,J=4.0,8.3Hz,2H),7.28(d,J=1.7Hz,1H),6.48-6.38(m,1H),6.34-6.24(m,1H),5.80(dd,J=1.7,10.1Hz,1H);ES-LCMS m/z 359.1[M+H]$^+$。

[1415] I-123和I-124



[1416]



[1417] 步骤1:5-[3-(三氟甲基)苯氧基]-7-乙烯基-喹啉

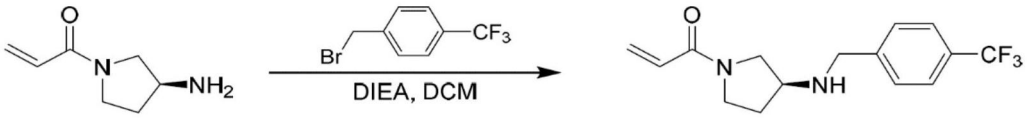
[1418] 在N_2气氛下,向7-溴-5-[3-(三氟甲基)苯氧基]喹啉(300mg,570.42μmol,1eq)和4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(439.27mg,2.85mmol,483.77μL,5eq)于1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(41.74mg,57.04μmol,0.1eq)和Cs_2CO_3(2M,855.64μL,3eq)。在N_2气氛下,在微波(0巴)中在80℃下将混合物搅拌0.5小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.45)显示起始物质消耗并检测到一个主要新点。将混合物用H_2O(10mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过制备型TLC(PE/EtOAc=4/1,TLC:PE/EtOAc=4/1,R_f=0.45)纯化,得到呈黄色油状的5-[3-(三氟甲基)苯氧基]-7-乙烯基-喹啉(160mg,355.23μmol,62.3%产率,70.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.96(dd,J=1.7,4.1Hz,1H),8.37(d,J=7.8Hz,1H),7.93(s,1H),7.66-7.59(m,1H),7.56-7.50(m,2H),7.50-7.44(m,2H),7.30(dd,J=2.1,8.3Hz,1H),6.96(dd,J=11.0,17.5Hz,1H),6.01(d,J=17.5Hz,1H),5.44(d,J=11.0Hz,1H);ES-LCMS m/z 316.0$[M+H]^+$。

[1419] 步骤2:(5R)-3-溴-5-[5-[3-(三氟甲基)苯氧基]-7-喹啉基]-4,5-二氢异噁唑和(5S)-3-溴-5-[5-[3-(三氟甲基)苯氧基]-7-喹啉基]-4,5-二氢异噁唑

[1420] 向5-[3-(三氟甲基)苯氧基]-7-乙烯基-喹啉(150mg,333.03μmol,1eq)于EtOAc(3mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(279.78mg,3.33mmol,10eq)和二溴甲酮肟(135.10mg,666.06μmol,2eq)。在25℃下将混合物搅拌12小时。将混合物用H_2O(5mL)稀释并用EtOAc(5mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过制备型TLC(PE/EtOAc=3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.40)且接着通过制备型SFC(管柱:DAICEL CHIRALCEL OD-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3·H_2O MeOH];B%:25%-25%,min)纯化,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(40mL)中并冻干,得到呈无色油状的(5R)-3-溴-5-[5-[3-(三氟甲基)苯氧基]-7-喹啉基]-4,5-二氢异噁唑(17.01mg,38.91μmol,11.7%产率,100.0%纯度,SFC:R_t=2.421,ee=100%,$[\alpha]^{26.9}_D$=+138.898(MeOH,c=0.071g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.95(dd,J=1.6,4.3Hz,1H),8.64(d,J=8.5Hz,1H),7.86(s,1H),7.65-7.59(m,2H),7.52(d,J=7.8Hz,1H),7.44(s,1H),7.35(d,J=7.8Hz,1H),7.05(d,J=1.2Hz,1H),5.89(dd,J=8.3,11.1Hz,1H),3.82(dd,J=11.1,17.5Hz,1H),3.29-3.24(m,1H);ES-LCMS m/z 436.9,438.9$[M+H]^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(40mL)中并冻干,得到呈无色油状的(5S)-3-溴-5-[5-[3-(三氟甲基)苯氧基]-7-喹啉基]-4,5-二氢异噁唑(18.83mg,42.31μmol,12.7%产率,98.2%纯度,SFC:R_t=2.911,ee=99.72%,$[\alpha]^{26.8}_D$=-143.003(MeOH,c=0.055g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.95(dd,J=1.5,4.3Hz,1H),8.63(d,J=

8.4Hz,1H),7.86(s,1H),7.65-7.59(m,2H),7.52(d,J=7.9Hz,1H),7.44(s,1H),7.34(d,J=8.1Hz,1H),7.05(d,J=1.1Hz,1H),5.88(dd,J=8.4,11.0Hz,1H),3.82(dd,J=11.0,17.5Hz,1H),3.29-3.25(m,1H);ES-LCMS m/z 436.8,438.8[M+H]$^+$。

[1421] I-64

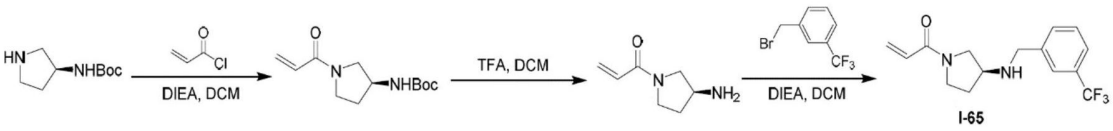
[1422] 

1 I-64

[1423] 步骤1:1-[(3S)-3-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮

[1424] 向1-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(100mg,642.02μmol,1eq)和1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)苯(170mg,711.20μmol,109.68μL,1.11eq)于DCM(6mL)中的溶液中添加DIEA(1.48g,11.48mmol,2mL,17.88eq)。在25℃下将混合物搅拌2小时。TLC(PE/EtOAc=1/1,R_f=0.40)显示形成一个主要点。将混合物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:26%-56%,10min)纯化且接着冻干,得到呈白色油状的1-[(3S)-3-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(15.55mg,51.01μmol,7.9%产率,97.9%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 7.67-7.61(m,2H),7.59-7.53(m,2H),6.64-6.51(m,1H),6.25(ddd,J=1.8,5.0,16.8Hz,1H),5.73(ddd,J=1.8,6.5,10.5Hz,1H),3.92-3.84(m,2H),3.83-3.75(m,1H),3.72-3.64(m,1H),3.64-3.45(m,1H),3.45-3.32(m,2H),2.23-2.07(m,1H),1.97-1.78(m,1H);ES-LCMS m/z 299.0[M+H]$^+$。

[1425] I-65

[1426] 

I-65

[1427] 步骤1:N-[(3R)-1-丙-2-烯酰基吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[1428] 向N-[(3R)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(500mg,2.68mmol,1eq)于DCM(20mL)中的溶液中添加DIEA(2.23g,17.22mmol,3mL,6.42eq)且接着在N_2气氛下,在0℃下逐滴添加丙-2-烯酰氯(270mg,2.98mmol,243.24μL,1.11eq)。在0℃下将混合物搅拌1小时。TLC(PE/EtOAc=1/1,R_f=0.30)显示形成一个主要点。将混合物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到1/1,TLC:PE/EtOAc=1/1,R_f=0.30)纯化,得到呈黄色油状的N-[(3R)-1-丙-2-烯酰基吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(260mg,1.08mmol,40.3%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 6.49-6.33(m,2H),5.73-5.66(m,1H),3.86-3.71(m,1H),3.70-3.57(m,2H),3.48-3.38(m,1H),2.28-2.11(m,1H),2.03-1.75(m,1H),1.46(s,9H);ES-LCMS m/z 241.2[M+H]$^+$。

[1429] 步骤2:1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮

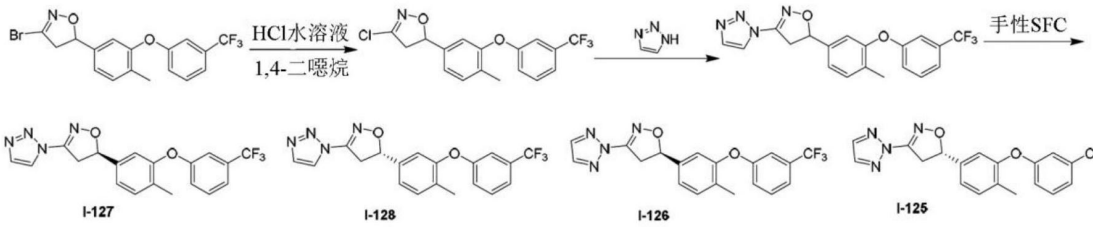
[1430] 向N-[(3R)-1-丙-2-烯酰基吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(254.80mg,1.06mmol,1eq)于DCM(6mL)中的溶液中添加TFA(3.02g,26.46mmol,1.96mL,24.96eq)。在25℃下将混

合物搅拌1小时。TLC(PE/EtOAc＝1/1,R_f＝0.20)显示起始物质完全消耗。减压浓缩反应混合物,得到呈黄色油状的1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(150mg,531.07μmol,50.1%产率,90.0%纯度,TFA),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 6.43(br s,2H),6.04-5.89(m,1H),4.37-4.06(m,2H),3.99-3.76(m,3H),2.62-2.32(m,2H);ES-LCMS m/z未发现所需MS。

[1431] 步骤3:1-[(3S)-3-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮

[1432] 向1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(150mg,1.05mmol,1eq)和1-(溴甲基)-3-(三氟甲基)苯(260mg,1.09mmol,165.61μL,1.04eq)于DCM(3mL)中的溶液中添加DIEA(727mg,5.63mmol,979.78μL,5.36eq)。在25℃下将混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc＝1/1,R_f＝0.30)显示形成一个主要点。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(10mm NH_4HCO_3)-ACN];B%:27%-57%,10min);B%:35%-65%,10min)纯化且接着冻干,得到呈白色油状的1-[(3S)-3-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(17.66mg,59.20μmol,5.6%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 7.72(s,1H),7.64(d,J＝7.5Hz,1H),7.59-7.50(m,2H),6.58(dt,J＝10.5,17.4Hz,1H),6.29-6.23(m,1H),5.73(ddd,J＝1.8,4.4,10.5Hz,1H),3.93-3.86(m,2H),3.86-3.76(m,1H),3.73-3.37(m,4H),2.23-2.10(m,1H),1.99-1.79(m,1H);ES-LCMS m/z 299.1$[M+H]^+$。

[1433] I-125、I-126、I-127和I-148

[1434] 

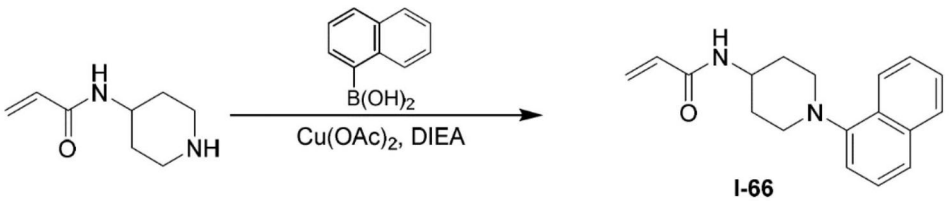
[1435] 步骤1:3-氯-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑

[1436] 向3-溴-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑(1g,2.25mmol,1eq)于1,4-二噁烷(20ml)中的溶液中添加HCl(229.50g,251.78mmol,225.00ml,4N,111.95eq)。在40℃下将混合物搅拌12小时。通过添加水(50mL)淬灭反应混合物,用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝1/0到3/1,TLC:PE/EtOAc＝3/1,R_f＝0.55)纯化,得到呈白色油状的3-氯-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑(640mg,1.46mmol,64.8%产率,81%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.63-7.55(m,1H),7.48-7.39(m,2H),7.24-7.19(m,2H),7.15(d,J＝8.3Hz,1H),7.07(d,J＝1.2Hz,1H),5.76(t,J＝10.1Hz,1H),4.02(q,J＝7.1Hz,1H),3.70(dd,J＝10.8,17.4Hz,1H),2.16(s,3H);ES-LCMS m/z 356.1,358.1$[M+H]^+$。

[1437] 步骤2:(5S)-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-3-(三唑-2-基)-4,5-二氢异噁唑和(5R)-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-3-(三唑-1-基)-4,5-二氢异噁唑和(5R)-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-3-(三唑-2-基)-4,5-二氢异噁唑和(5S)-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-3-(三唑-1-基)-4,5-二氢异噁唑

[1438] 向3-氯-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-4,5-二氢异噁唑(300mg,683.09μmol,1eq)于DMF(7mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(667.69mg,2.05mmol,3eq)和1H-三唑(235.89mg,3.42mmol,198.22μL,5eq)。在110℃下将混合物搅拌12小时。通过添加水(50mL)淬灭反应混合物,用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.45)纯化,得到化合物,将其通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[Neu-EtOH];B%:20%-20%,min)分离,得到呈白色油状的(5S)-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-3-(三唑-2-基)-4,5-二氢异噁唑(57.56mg,148.22μmol,21.7%产率,100%纯度,SFC:R_t=2.812min,ee=100%,$[\alpha]^{26.1}_D$=-185.71,MeOH,c=0.042g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.87(s,2H),7.43-7.39(m,1H),7.34-7.30(m,2H),7.22(d,J=7.6Hz,1H),7.16(s,1H),7.03(s,2H),5.86(t,J=9.9Hz,1H),4.07(dd,J=10.9,17.3Hz,1H),3.65(dd,J=9.0,17.4Hz,1H),2.23(s,3H);ES-LCMS m/z 389.2$[M+H]^+$;和呈白色油状的(5R)-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-3-(三唑-1-基)-4,5-二氢异噁唑(25.55mg,65.79μmol,9.6%产率,100%纯度,SFC:R_t=3.103min,ee=100%,$[\alpha]^{26.1}_D$=+139.13,MeOH,c=0.023g/100ml)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 8.29(s,1H),7.83(s,1H),7.45-7.40(m,1H),7.37-7.31(m,2H),7.21-7.16(m,2H),7.05-7.00(m,2H),5.90-5.84(m,1H),4.15(dd,J=10.9,17.6Hz,1H),3.74(dd,J=9.0,17.5Hz,1H),2.24(s,3H);ES-LCMS m/z 389.2$[M+H]^+$;和呈白色油状的(5R)-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-3-(三唑-2-基)-4,5-二氢异噁唑(53.29mg,131.87μmol,19.3%产率,96.1%纯度,SFC:R_t=3.348min,ee=99.84%,$[\alpha]^{26.1}_D$=+158.14,MeOH,c=0.042g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.87(s,2H),7.44-7.38(m,1H),7.35-7.30(m,2H),7.22(dd,J=1.5,7.8Hz,1H),7.16(s,1H),7.03(d,J=1.5Hz,2H),5.85(dd,J=9.3,10.8Hz,1H),4.07(dd,J=10.9,17.2Hz,1H),3.65(dd,J=9.0,17.4Hz,1H),2.23(s,3H);ES-LCMS m/z 389.2$[M+H]^+$;和呈白色油状的(5S)-5-[4-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-3-(三唑-1-基)-4,5-二氢异噁唑(20.17mg,51.58μmol,7.5%产率,99.3%纯度,SFC:R_t=3.489min,ee=99.66%,$[\alpha]^{26.1}_D$=-139.13,MeOH,c=0.023g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.29(d,J=1.2Hz,1H),7.82(d,J=1.2Hz,1H),7.45-7.39(m,1H),7.36-7.30(m,2H),7.21-7.16(m,2H),7.05-7.00(m,2H),5.87(dd,J=9.2,10.6Hz,1H),4.15(dd,J=10.9,17.5Hz,1H),3.74(dd,J=9.0,17.6Hz,1H),2.24(s,3H);ES-LCMS m/z 389.2$[M+H]^+$。

[1439] I-66

[1440] 

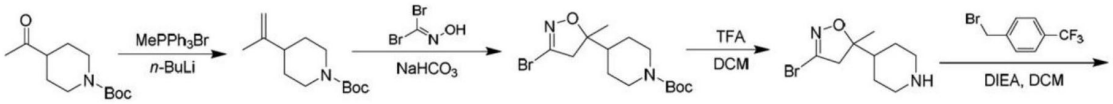
I-66

[1441] 步骤1:N-[1-(1-萘基)-4-哌啶基]丙-2-烯酰胺

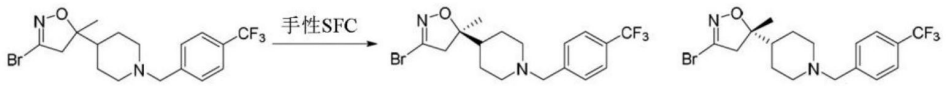
[1442] 使N-(4-哌啶基)丙-2-烯酰胺(500mg,1.84mmol,1eq,HCl)、1-萘基硼酸(378.85mg,2.20mmol,1.2eq)、$Cu(OAc)_2$(666.83mg,3.67mmol,2eq)和DIEA(1.19g,

9.18mmol,1.60mL,5eq)于DCM(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,且接着在N_2气氛下,在25℃下将混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=1/1,R_f=0.42)显示形成一个新点。过滤混合物并浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到1/1)纯化,得到粗产物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.05%NH_3·H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:37%-67%,10min)纯化,得到呈红色固体状的N-[1-(1-萘基)-4-哌啶基]丙-2-烯酰胺(11.50mg,41.02μmol,2.2%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.17-8.14(m,1H),7.85-7.82(m,1H),7.56(d,J=8.2Hz,1H),7.50-7.44(m,2H),7.47(t,J=7.8Hz,1H),7.10(d,J=6.7Hz,1H),6.35(dd,J=1.4,17.0Hz,1H),6.32-6.10(m,1H),5.68(dd,J=1.2,10.2Hz,1H),5.54(s,1H),4.20-4.10(m,1H),3.41-3.38(m,2H),2.97-2.91(m,2H),2.21-2.18(m,2H),1.88-1.79(m,2H);ES-LCMS m/z 281.1[M+H]$^+$。

[1443] I-150和I-151



[1444]



[1445] 步骤1:4-异丙烯基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1446] 将溴化甲基(三苯基)鏻(1.12g,3.15mmol,1.3eq)于THF(10mL)中的溶液中冷却到-78℃,接着在N_2气氛下,逐滴添加n-BuLi(2.5M,1.45mL,1.5eq)。在N_2气氛下,在0℃下将混合物搅拌0.5小时。将混合物冷却到-78℃并缓慢添加4-乙酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(550mg,2.42mmol,1eq)于THF(5mL)中的溶液。在N_2气氛下,在28℃下将混合物搅拌4小时。将反应混合物用水(50mL)稀释,接着用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到2/1,TLC:PE/EtOAc=5/1,R_f=0.65)纯化,得到呈无色油状的4-异丙烯基哌啶-1-甲酸叔丁酯(350mg,1.55mmol,64.2%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 4.72-4.65(m,2H),4.07-3.90(m,2H),2.67-2.50(m,2H),2.0-1.95(m,1H),1.68(s,3H),1.67-1.63(m,2H),1.38(s,9H),1.23-1.13(m,2H)。

[1447] 步骤2:4-(3-溴-5-甲基-4H-异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1448] 向4-异丙烯基哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg,1.33mmol,1eq)和二溴甲酮肟(270.05mg,1.33mmol,1eq)于EtOAc(10mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(1.12g,13.31mmol,10eq)。在N_2气氛下,在25℃下将混合物搅拌12小时。将反应混合物用水(50mL)稀释,接着用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到2/1,TLC:PE/EtOAc=1/1,R_f=0.45)纯化,得到呈浅黄色油状的4-(3-溴-5-甲基-4H-异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(370mg,948.3μmol,71.2%产率,89.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 4.31-4.14(m,2H),3.08-3.06(m,1H),2.83-2.78(m,1H),2.66-2.63(m,2H),1.74-1.62(m,3H),1.47(s,9H),1.39(s,3H),1.27(t,J=7.1Hz,1H),1.23-1.19(m,1H);ES-LCMS m/z 347.1,348.1[M+H]$^+$。

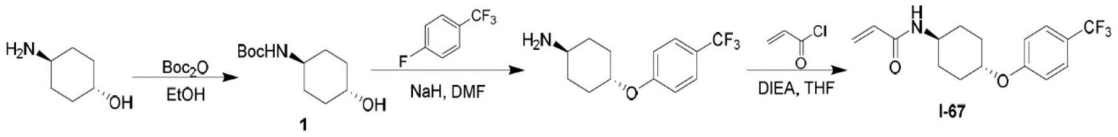
[1449] 步骤3:3-溴-5-甲基-5-(4-哌啶基)-4H-异噁唑

[1450] 向4-(3-溴-5-甲基-4H-异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(370mg,948.32μmol,1eq)于DCM(6mL)中的溶液中添加TFA(108.13mg,948.32μmol,70.21μL,1eq)。在N_2气氛下,在25℃下将混合物搅拌1小时。将反应混合物用水(50mL)稀释,接着用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩滤液,得到呈黄色油状的残余物,即3-溴-5-甲基-5-(4-哌啶基)-4H-异噁唑(300mg,805.75μmol,85.0%产率,97.0%纯度,TFA)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.56(s,1H),3.32(d,J=12.2Hz,2H),2.84(t,J=10.5Hz,2H),2.75-2.60(m,1H),2.48-2.37(m,1H),1.94-1.83(m,1H),1.77(t,J=13.3Hz,2H),1.51-1.35(m,2H),1.34-1.29(m,3H);ES-LCMS m/z 247.1[M+H]$^+$。

[1451] 步骤4:(5R)-3-溴-5-甲基-5-[1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-哌啶基]-4H-异噁唑和(5S)-3-溴-5-甲基-5-[1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-哌啶基]-4H-异噁唑

[1452] 向3-溴-5-甲基-5-(4-哌啶基)-4H-异噁唑(300mg,830.67μmol,1eq,TFA)于DCM(15mL)中的溶液中添加DIEA(536.79mg,4.15mmol,723.44μL,5eq)和1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)苯(218.41mg,913.74μmol,140.91μL,1.1eq)。在N_2气氛下,在25℃下将混合物搅拌12小时。将反应混合物用水(50mL)稀释,接着用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到2/1,TLC:PE/EtOAc=1/1,R_f=0.45)纯化以得到,将所得物质通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O MeOH];B%:15%-15%,min)分离,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其冻干,得到呈无色油状的(5R)-3-溴-5-甲基-5-[1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-哌啶基]-4H-异噁唑(40mg,98.70μmol,11.9%产率,100.0%纯度,SFC:R_t=2.693min,ee=99.4%,$[\alpha]^{25.9}_D$=+40.0,MeOH,c=0.025g/100mL)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.65-7.60(m,2H),7.53(d,J=7.8Hz,2H),3.59(s,2H),3.20(d,J=17.6Hz,1H),2.97(d,J=11.0Hz,2H),2.91(d,J=17.6Hz,1H),2.03(t,J=11.7Hz,2H),1.75-1.57(m,3H),1.44-1.36(m,2H),1.35(s,3H);ES-LCMS m/z 405.1,406.1[M+H]$^+$。减压浓缩峰1,得到残余物,将其冻干,得到呈无色油状的(5S)-3-溴-5-甲基-5-[1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-哌啶基]-4H-异噁唑(42mg,103.64μmol,12.5%产率,100.0%纯度,SFC:R_t=2.903min,ee=93.7%,$[\alpha]^{25.9}_D$=-51.6,MeOH,c=0.031g/100mL)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.65-7.61(m,2H),7.55-7.51(m,2H),3.59(s,2H),3.20(d,J=17.6Hz,1H),2.97(d,J=12.0Hz,2H),2.91(d,J=17.6Hz,1H),2.03(t,J=11.9Hz,2H),1.74-1.57(m,3H),1.45-1.36(m,2H),1.35(s,3H);ES-LCMS m/z 405.1,406.1[M+H]$^+$。

[1453] I-67

[1454] 

[1455] 步骤1:N-(4-羟基环己基)氨基甲酸叔丁酯

[1456] 向4-氨基环己醇(200mg,1.74mmol,1eq)于EtOH(5mL)中的溶液中添加叔丁氧基羰基叔丁基碳酸酯(1.14g,5.21mmol,1.20mL,3eq)。在29℃下将混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=1/0,R_f=0.70)显示有起始物质残留并检测到一个新点。使混合物蒸发,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到1/1,TLC:PE/EtOAc=1/1,R_f=0.40)

纯化，得到呈白色固体状的N-(4-羟基环己基)氨基甲酸叔丁酯(240mg，1.11mmol，64.2%产率，100%纯度)。^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d_6) δppm 6.66(d，J=7.9Hz，1H)，4.49(d，J=4.4Hz，1H)，3.13(s，1H)，1.79-1.68(m，4H)，1.37(s，9H)，1.14(t，J=9.5Hz，4H)；ES-LCMS未检测到所需m/z。

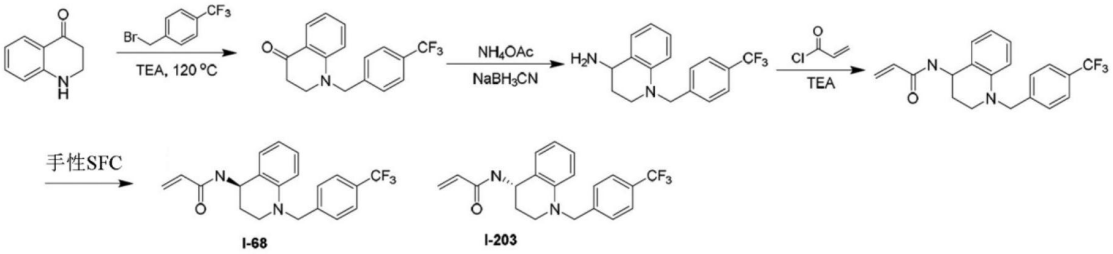
[1457] 步骤2：4-[4-(三氟甲基)苯氧基]环己胺

[1458] 在0℃下，向N-(4-羟基环己基)氨基甲酸叔丁酯(200mg，836.09μmol，1eq)于DMF(6mL)中的经搅拌溶液中添加NaH(83.60mg，2.09mmol，60%，2.5eq)，保持0.5小时。接着，将1-氟-4-(三氟甲基)苯(205.80mg，1.25mmol，159.54μL，1.5eq)添加到反应混合物中并在N_2气氛下，在80℃下搅拌12小时。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释并用DCM和异丙醇($V_{(DCM)}$：$V_{(异丙醇)}$=3:1；20mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(15mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物，将其通过急骤硅胶色谱法(从DCM/MeOH=100/1到10/1，DCM/MeOH=100/1到10/1，R_f=0.38)纯化，得到呈褐色油状的4-[4-(三氟甲基)苯氧基]环己胺(60mg，196.71μmol，23.5%产率，85.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δppm 7.52(d，J=8.8Hz，2H)，6.93(d，J=8.6Hz，2H)，4.33-4.23(m，1H)，2.94(d，J=9.3Hz，1H)，2.17(d，J=10.8Hz，2H)，2.05(d，J=11.5Hz，2H)，1.60-1.49(m，2H)，1.47-1.36(m，2H)；ES-LCMS m/z 260.2[M+H]$^+$。

[1459] 步骤3：N-[4-[4-(三氟甲基)苯氧基]环己基]丙-2-烯酰胺

[1460] 向4-[4-(三氟甲基)苯氧基]环己胺(60mg，196.71μmol，1eq)和丙-2-烯酰氯(23.14mg，255.72μmol，20.85μL，1.3eq)于THF(4mL)中的经搅拌溶液中添加Et_3N(59.71mg，590.13μmol，82.14μL，3eq)。在N_2气氛下，在25℃下将反应混合物搅拌12小时。将反应混合物用H_2O(10mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(15mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物，将其通过制备型HPLC(管柱：Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm；移动相：[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN]；B%：36%-56%，10min)纯化，得到呈白色固体状的N-[4-[4-(三氟甲基)苯氧基]环己基]丙-2-烯酰胺(16.61mg，51.75μmol，26.3%产率，97.6%纯度)。^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d_6) δppm 8.04(d，J=6.9Hz，1H)，7.61(d，J=8.7Hz，2H)，7.14(d，J=8.5Hz，2H)，6.27-6.18(m，1H)，6.11-6.04(m，1H)，5.56(dd，J=2.2，10.1Hz，1H)，4.49-4.40(m，1H)，3.72-3.62(m，1H)，2.12-2.03(m，2H)，1.88(d，J=9.8Hz，2H)，1.52-1.43(m，2H)，1.43-1.33(m，2H)；ES-LCMS m/z 314.3[M+H]$^+$。

[1461] I-68和I-203

[1462] 

[1463] 步骤1：1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,3-二氢喹啉-4-酮

[1464] 向2,3-二氢-1H-喹啉-4-酮(200mg，1.36mmol，1eq)于MeCN(5mL)中的溶液中添加1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)苯(389.80mg，1.63mmol，251.48μL，1.2eq)和DIEA(175.63mg，1.36mmol，236.70μL，1eq)。在微波下，在120℃下将混合物搅拌1.5小时。减压浓缩反应混合

物,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.42)纯化,得到呈黄色固体状的1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,3-二氢喹啉-4-酮(370mg,1.19mmol,87.4%产率,98.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.95(dd,J=1.7,7.9Hz,1H),7.61(d,J=8.1Hz,2H),7.43(d,J=7.9Hz,2H),7.32(ddd,J=1.7,7.1,8.6Hz,1H),6.77(t,J=7.4Hz,1H),6.61(d,J=8.5Hz,1H),4.62(s,2H),3.67-3.58(m,2H),2.84-2.74(m,2H);ES-LCMS m/z 306.1$[M+H]^+$。

[1465] 步骤2:1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉-4-胺

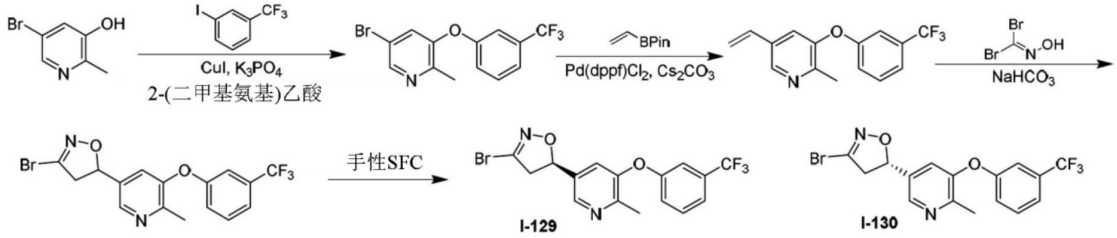
[1466] 在60℃下,将1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,3-二氢喹啉-4-酮(300mg,963.01μmol,1eq)和氨水;甲酸(850.12mg,13.48mmol,14eq)于MeOH(6mL)中的经搅拌溶液中搅拌1小时。接着,将$NaBH_3CN$(302.58mg,4.82mmol,5eq)添加到反应混合物中并在60℃下搅拌12小时。减压浓缩反应混合物以去除MeOH。将残余物用EtOAc(25mL)稀释,接着用6N HCl将pH值调至2,并在25℃下搅拌1小时,并用H_2O(15mL×1)萃取。合并的水层用饱和NaOH水溶液洗涤以将pH值调至9,接着用EtOAc(20mL×2)萃取。合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,其不经进一步纯化即用于下一步骤中,得到呈红色油状的1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉-4-胺(160mg,417.86μmol,43.4%产率,80.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.57(d,J=8.1Hz,2H),7.38(d,J=7.8Hz,2H),7.24(dd,J=1.2,7.6Hz,1H),7.07-7.01(m,1H),6.67(dt,J=1.0,7.3Hz,1H),6.44(d,J=8.3Hz,1H),4.55(s,2H),4.08(t,J=4.6Hz,1H),3.60-3.51(m,1H),3.37-3.29(m,1H),2.19-2.06(m,1H),1.95-1.85(m,1H);ES-LCMS未检测到所需m/z。

[1467] 步骤3:N-[(4S)-1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉-4-基]丙-2-烯酰胺和N-[(4R)-1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉-4-基]丙-2-烯酰胺

[1468] 向1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉-4-胺(110mg,287.28μmol,1eq)和丙-2-烯酰氯(39.00mg,430.92μmol,35.14μL,1.5eq)于THF(5mL)中的经搅拌溶液中添加Et_3N(87.21mg,861.83μmol,119.96μL,3eq)。在N_2气氛下,在25℃下将反应混合物搅拌12小时。减压浓缩反应混合物以去除THF。将残余物用H_2O(15mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。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,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Synergi C18 150×30mm×4μm;移动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:56%-76%,10min)纯化,得到粗产物,将其通过手性SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O ETOH];B%:20%-20%,min)纯化,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(40mL)中并冻干,得到呈白色固体状的N-[(4S)-1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉-4-基]丙-2-烯酰胺(27.99mg,77.00μmol,26.8%产率,99.1%纯度,SFC:R_t=2.763min,ee=99.0%,$[\alpha]^{27.8}_D$=+140(MeOH,c=0.05g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.59(d,J=8.1Hz,2H),7.38(d,J=8.1Hz,2H),7.19(d,J=7.6Hz,1H),7.11-7.05(m,1H),6.72-6.64(m,1H),6.49(d,J=8.1Hz,1H),6.34(dd,J=1.2,17.1Hz,1H),6.14-6.05(m,1H),5.75(d,J=6.8Hz,1H),5.69(dd,J=1.2,10.3Hz,1H),5.27-5.19(m,1H),4.60-4.47(m,2H),3.43-3.35(m,2H),2.26-2.15(m,2H);ES-LCMS m/z 361.2$[M+H]^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(40mL)中并冻干,得到呈白色固体状的N-[(4R)-1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉-4-基]丙-2-烯酰胺(26.43mg,72.77μmol,25.3%产率,

99.2%纯度;SFC:R_t=3.020min,ee=98.46%,$[\alpha]^{27.7}_D$=-104.348(MeOH,c=0.046g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.59(d,J=8.1Hz,2H),7.38(d,J=8.1Hz,2H),7.19(d,J=7.6Hz,1H),7.12-7.05(m,1H),6.68(t,J=7.3Hz,1H),6.49(d,J=8.3Hz,1H),6.34(dd,J=1.3,17.0Hz,1H),6.15-6.05(m,1H),5.76(d,J=6.8Hz,1H),5.69(dd,J=1.5,10.3Hz,1H),5.28-5.19(m,1H),4.61-4.47(m,2H),3.43-3.34(m,2H),2.26-2.15(m,2H);ES-LCMS m/z 361.2[M+H]$^+$。

[1469] I-129和I-130

[1470] 

[1471] 步骤1:5-溴-2-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]吡啶

[1472] 向5-溴-2-甲基-吡啶-3-醇(500mg,2.66mmol,1eq)于DMSO(30mL)中的经搅拌溶液中添加K_3PO_4(1.13g,5.32mmol,2eq)、CuI(50.65mg,265.93μmol,0.1eq)、吡啶-2-甲酸(32.74mg,265.93μmol,0.1eq)和1-碘-3-(三氟甲基)苯(868.00mg,3.19mmol,459.26μL,1.2eq)。在N_2气氛下,将反应混合物在120℃下保持12小时。将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释,接着用饱和NaCl溶液(30mL×2)洗涤。用EtOAc(50mL×2)萃取水相。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.35)纯化,得到呈黄色油状的5-溴-2-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]吡啶(220mg,638.57μmol,24.0%产率,96.4%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.61-8.43(m,1H),7.80-7.69(m,1H),7.67-7.60(m,1H),7.58-7.51(m,1H),7.41(d,J=10.8Hz,1H),7.33-7.22(m,1H),2.39-2.31(m,3H);ES-LCMS m/z 332.0,334.0[M+H]$^+$。

[1473] 步骤2:2-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]-5-乙烯基-吡啶

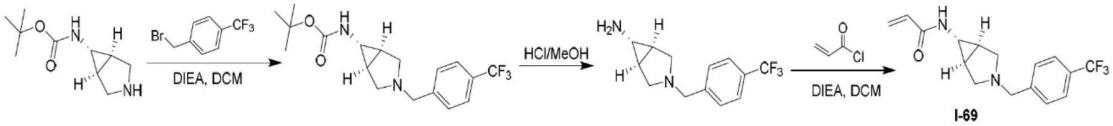
[1474] 向5-溴-2-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]吡啶(220mg,638.57μmol,1eq)于1,4-二噁烷(3mL)和水(1mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(46.72mg,63.86μmol,0.1eq)、Cs_2CO_3(624.18mg,1.92mmol,3eq)和4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(118.02mg,766.29μmol,129.98μL,1.2eq)。用N_2使混合物鼓泡3分钟并在微波下,在100℃下搅拌30分钟。将反应混合物用EtOAc(15mL)稀释并经由硅藻土垫过滤。减压浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.25)纯化,得到呈黄色油状的2-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]-5-乙烯基-吡啶(150mg,510.28μmol,79.9%产率,95.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.45(d,J=1.4Hz,1H),7.66-7.59(m,2H),7.49(d,J=7.8Hz,1H),7.32(s,1H),7.20(dd,J=1.8,8.2Hz,1H),6.74(dd,J=11.1,17.7Hz,1H),5.94(d,J=17.7Hz,1H),5.36(d,J=11.0Hz,1H),2.36(s,3H);ES-LCMS m/z 280.2[M+H]$^+$。

[1475] 步骤3:(5R)-3-溴-5-[6-甲基-5-[3-(三氟甲基)苯氧基]-3-吡啶基]-4,5-二氢异噁唑和(5S)-3-溴-5-[6-甲基-5-[3-(三氟甲基)苯氧基]-3-吡啶基]-4,5-二氢异噁唑

[1476] 向2-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯氧基]-5-乙烯基-吡啶(150mg,483.43μmol,1eq)于EtOAc(5mL)中的经搅拌溶液中添加$NaHCO_3$(406.13mg,4.83mmol,188.02μL,10eq)和二溴甲

酮肟(147.08mg,725.14μmol,1.5eq)。将反应混合物在N_2气氛下,在25℃下保持12小时。将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释,接着用饱和NaCl溶液(30mL×2)洗涤。用EtOAc(50mL×2)萃取水相。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到2/1,TLC:PE/EtOAc=2/1,R_f=0.30)纯化,接着通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O EtOH];B%:35%-35%,min)分离,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(10mL)中并冻干,得到呈黄色油状的(5R)-3-溴-5-[6-甲基-5-[3-(三氟甲基)苯氧基]-3-吡啶基]-4,5-二氢异噁唑(25mg,62.32μmol,12.9%产率,100.0%纯度,SFC:R_t=2.698,ee=99.4%,$[\alpha]^{26.1}_D$=+109.6(MeOH,c=0.052g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.33(d,J=1.7Hz,1H),7.51-7.45(m,1H),7.43-7.38(m,1H),7.23(d,J=1.7Hz,1H),7.20(s,1H),7.07(d,J=8.3Hz,1H),5.69(dd,J=9.0,10.5Hz,1H),3.66(dd,J=10.9,17.2Hz,1H),3.18(dd,J=8.8,17.1Hz,1H),2.52(s,3H),2.54-2.50(m,1H);ES-LCMS m/z 401.1,403.1$[M+H]^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(10mL)中并冻干,得到呈黄色油状的(5S)-3-溴-5-[6-甲基-5-[3-(三氟甲基)苯氧基]-3-吡啶基]-4,5-二氢异噁唑(25mg,62.32μmol,12.9%产率,100.0%纯度,SFC:R_t=4.388,ee=99.8%,$[\alpha]^{26.1}_D$=-118.5(MeOH,c=0.054g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.33(d,J=1.7Hz,1H),7.52-7.45(m,1H),7.43-7.38(m,1H),7.23(d,J=1.7Hz,1H),7.20(s,1H),7.07(d,J=8.3Hz,1H),5.69(dd,J=8.9,10.6Hz,1H),3.66(dd,J=10.9,17.2Hz,1H),3.18(dd,J=8.8,17.4Hz,1H),2.52(s,3H);ES-LCMS m/z 401.1,403.1$[M+H]^+$。

[1477] I-69

[1478] 

I-69

[1479] 步骤1:N-[(1R,5S)-3-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸叔丁酯

[1480] 向N-[(1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸叔丁酯(40mg,201.75μmol,1eq)和1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)苯(48.23mg,201.75μmol,31.11μL,1eq)于DCM(5mL)中的溶液中添加DIEA(52.15mg,403.51μmol,70.28μL,2eq)。在25℃下将混合物搅拌16小时。去除溶剂,得到残余物,将其通过制备型TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.45)纯化,得到呈白色固体状的N-[(1R,5S)-3-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸叔丁酯(66mg,181.49μmol,89.9%产率,98.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.53(d,J=8.1Hz,2H),7.36(d,J=8.1Hz,2H),4.59(br s,1H),3.60(s,2H),3.06(d,J=8.9Hz,2H),2.90(br s,1H),2.40-2.38(m,2H),1.53-1.50(m,2H),1.44(s,9H);ES-LCMS m/z 357.2$[M+H]^+$。

[1481] 步骤2:(1R,5S)-3-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-胺

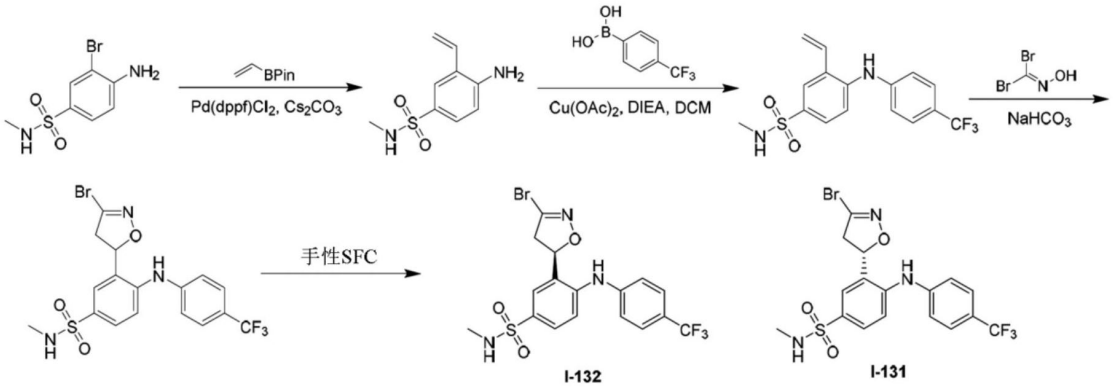
[1482] 在25℃下,将N-[(1R,5S)-3-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸叔丁酯(66mg,181.49μmol,1eq)于HCl/MeOH(5mL,4M)中的混合物搅拌1小时。浓缩反应混合物,得到呈白色固体状的(1R,5S)-3-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-胺(58mg,178.32μmol,98.3%产率,90.0%纯度,HCl)。^{1}H NMR(500MHz,

CD_3OD) δppm 7.85-7.79(m,4H),4.51(br s,2H),3.74-3.65(m,4H),3.25-3.23(m,1H),2.34-2.31(m,2H);ES-LCMS m/z 257.2$[M+H]^+$。

[1483] 步骤3:N-[(1R,5S)-3-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]丙-2-烯酰胺

[1484] 在0℃下,向(1R,5S)-3-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-胺(58mg,203.69μmol,1eq)和DIEA(78.98mg,611.08μmol,106.44μL,3eq)于DCM(5mL)中的溶液中添加丙-2-烯酰氯(18.44mg,203.69μmol,16.61μL,1eq)。在0℃下将混合物搅拌30分钟。减压浓缩混合物,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.05%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:36%-66%,10min)纯化,随后冻干,得到呈白色固体状的N-[(1R,5S)-3-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]丙-2-烯酰胺(28.3mg,91.20μmol,44.8%产率,100%纯度,SFC:R_t=3.013,ee=100%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$) δppm 7.54(d,J=7.9Hz,2H),7.37(d,J=7.9Hz,2H),6.27(dd,J=1.1,16.9Hz,1H),6.01(dd,J=10.4,16.9Hz,1H),5.62(d,J=10.4Hz,1H),5.52(br s,1H),3.62(s,2H),3.17-3.08(m,3H),2.42(d,J=8.4Hz,2H),1.57-1.55(m,2H);ES-LCMS m/z 311.2$[M+H]^+$。

[1485] I-131和I-132

[1486] 

[1487] 步骤1:4-氨基-N-甲基-3-乙烯基苯磺酰胺

[1488] 向4-氨基-3-溴-N-甲基-苯磺酰胺(1g,3.77mmol,1eq)于1,4-二噁烷(20mL)和H_2O(4mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(137.99mg,188.59μmol,0.05eq)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(668.05mg,4.34mmol,735.73μL,1.15eq)和Cs_2CO_3(2.46g,7.54mmol,2.0eq)。在N_2气氛下,在100℃下将混合物搅拌16小时。浓缩混合物,用水(10mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.6)纯化,得到呈黄色固体状的4-氨基-N-甲基-3-乙烯基-苯磺酰胺(700mg,2.97mmol,78.7%产率,90.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δppm 7.75(d,J=2.20Hz,1H),7.56(dd,J=2.20,8.56Hz,1H),6.74-6.65(m,2H),5.72(dd,J=0.98,17.36Hz,1H),5.46(dd,J=0.86,11.13Hz,1H),2.65(d,J=5.38Hz,3H);ES-LCMS m/z 213.1$[M+H]^+$。

[1489] 步骤2:N-甲基-4-[4-(三氟甲基)苯胺基]-3-乙烯基-苯磺酰胺

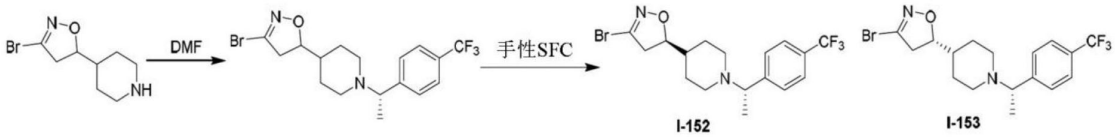
[1490] 向4-氨基-N-甲基-3-乙烯基-苯磺酰胺(400mg,1.70mmol,1eq)于DCM(10mL)中的溶液中添加$Cu(OAc)_2$(462.07mg,2.54mmol,1.5eq)、[4-(三氟甲基)苯基]硼酸(644.22mg,3.39mmol,2.0eq)和DIEA(657.58mg,5.09mmol,886.22μL,3.0eq)。在O_2(15psi)下,在30℃

下将混合物搅拌48小时。浓缩混合物，用水(10mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩，得到残余物，将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝100/1到1/1，TLC:PE/EtOAc＝1/1，R_f＝0.3)纯化，得到呈黄色油状的N-甲基-4-[4-(三氟甲基)苯胺基]-3-乙烯基-苯磺酰胺(60mg，151.53μmol，8.9％产率，90.0％纯度)。^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δppm 7.92(d，J＝2.20Hz，1H)，7.69(dd，J＝2.20，8.56Hz，1H)，7.57(d，J＝8.31Hz，2H)，7.39(d，J＝8.56Hz，1H)，7.13(d，J＝8.56Hz，2H)，6.86-6.79(m，1H)，6.02(s，1H)，5.80(d，J＝0.98Hz，1H)，5.48-5.56(m，1H)，2.71(d，J＝5.38Hz，3H)；ES-LCMS m/z 357.1$[M+H]^+$。

[1491] 步骤3：(S)-3-(3-溴-4，5-二氢异噁唑-5-基)-N-甲基-4-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)苯磺酰胺和(R)-3-(3-溴-4，5-二氢异噁唑-5-基)-N-甲基-4-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)苯磺酰胺

[1492] 向二溴甲酮肟(36.88mg，181.84μmol，1.2eq)于EtOAc(10mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(127.30mg，1.52mmol，10eq)和N-甲基-4-[4-(三氟甲基)苯胺基]-3-乙烯基-苯磺酰胺(60mg，151.53μmol，1eq)。在27℃下将混合物搅拌16小时。过滤混合物，用EtOAc(10mL×2)洗涤。浓缩滤液，得到残余物，将其通过制备型TLC(PE/EtOAc＝1/1，R_f＝0.3)纯化，得到粗产物，将其通过手性SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK IG(250mm×30mm，10μm)；移动相：[0.1％NH_3·H_2O EtOH]；B％:25％-25％)纯化，得到峰1和峰2。减压浓缩峰1，得到残余物，将其溶解于MeCN(10mL)和H_2O(10mL)中并冻干，得到呈白色固体状的3-[(5S)-3-溴-4，5-二氢异噁唑-5-基]-N-甲基-4-[4-(三氟甲基)苯胺基]苯磺酰胺(36.25mg，73.22μmol，48.3％产率，96.6％纯度，SFC:R_t＝4.484，ee＝99.5％，$[\alpha]^{26.1}_D$＝-52.0(CH_3OH，c＝0.05g/100mL))。^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δppm 7.84-7.74(m，2H)，7.59(d，J＝8.61Hz，2H)，7.51(d，J＝8.61Hz，1H)，7.14(d，J＝8.22Hz，2H)，6.69(s，1H)，5.78(t，J＝11.15Hz，1H)，4.30(d，J＝5.48Hz，1H)，3.52(d，J＝11.35Hz，2H)，2.70(d，J＝5.48Hz，3H)；ES-LCMS m/z 478.0，480.0$[M+H]^+$。减压浓缩峰2，得到残余物，将其溶解于MeCN(10mL)和H_2O(10mL)中并冻干，得到呈白色固体状的3-[(5R)-3-溴-4，5-二氢异噁唑-5-基]-N-甲基-4-[4-(三氟甲基)苯胺基]苯磺酰胺(20.6mg，40.92μmol，27.0％产率，95.0％纯度，SFC:R_t＝4.281，ee＝98.1％，$[\alpha]^{26.1}_D$＝+44.0(CH_3OH，c＝0.05g/100mL))。^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δppm 7.84-7.74(m，2H)，7.59(d，J＝8.61Hz，2H)，7.51(d，J＝8.61Hz，1H)，7.14(d，J＝8.22Hz，2H)，6.69(s，1H)，5.78(t，J＝11.15Hz，1H)，4.30(d，J＝5.48Hz，1H)，3.52(d，J＝11.35Hz，2H)，2.70(d，J＝5.48Hz，3H)；ES-LCMS m/z 478.0，480.0$[M+H]^+$。

[1493] I-152和I-153

[1494] 

[1495] 步骤1：3-溴-5-[1-[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4-哌啶基]-4，5-二氢异噁唑

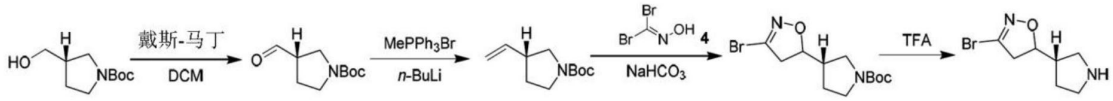
[1496] 向3-溴-5-(4-哌啶基)-4，5-二氢异噁唑(520mg，1.35mmol，1.06eq，TFA)和甲烷磺酸[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]酯(380mg，1.27mmol，1.0eq)于DMF(3mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(1.25g，3.82mmol，3eq)。在28℃下将混合物搅拌48小时。通过添加H_2O(20mL)淬

灭反应混合物并用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:50%-80%,10min)纯化,得到呈白色固体状的3-溴-5-[1-[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(250mg,616.90μmol,48.4%产率,100.0%纯度)。ES-LCMS m/z 407.1$[M+H]^+$。

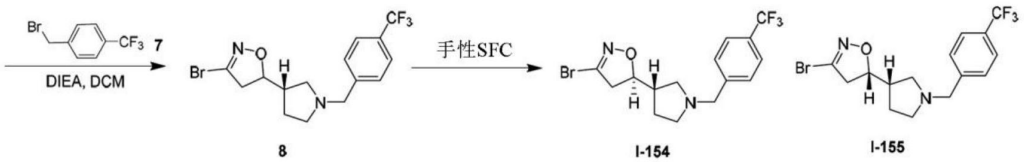
[1497] 步骤2:(5S)-3-溴-5-[1-[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑和(5R)-3-溴-5-[1-[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑

[1498] 通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK IG(250mm×30mm,10μm);移动相:[0.1%NH_3·H_2O-MeOH];B%:20%-20%)分离3-溴-5-[1-[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(250mg,616.90μmol,1eq),得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其溶解于MeCN(15mL)和水(15mL)中并冻干,得到呈无色油状的(5S)-3-溴-5-[1-[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(30.1mg,73.68μmol,11.9%产率,99.2%纯度,SFC:R_t=2.431,Dr=99.7%,$[\alpha]^{26.9}_D$=+48.485(MeOH,c=0.033g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.63(d,J=8.0Hz,2H),7.53(d,J=8.0Hz,2H),4.51-4.44(m,1H),3.57(d,J=6.4Hz,1H),3.29-3.23(m,1H),3.19(d,J=10.8Hz,1H),3.01(dd,J=8.8,17.2Hz,1H),2.85(d,J=11.2Hz,1H),2.02(t,J=11.2Hz,1H),1.93(t,J=11.2Hz,1H),1.88-1.81(m,1H)1.56-1.48(m,2H),1.42(d,J=6.8Hz,3H),1.39-1.26(m,2H);ES-LCMS m/z 405.0$[M+H]^+$。减压浓缩峰2且接着通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3·H_2O-MeOH];B%:15%-15%)分离,得到峰3和峰4。减压浓缩峰4,得到残余物,将其溶解于MeCN(15mL)和水(15mL)中并冻干,得到呈无色油状的(5R)-3-溴-5-[1-[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(40.05mg,98.8μmol,16.0%产率,100.0%纯度,SFC:R_t=2.663,Dr=99.64%,$[\alpha]^{26.8}_D$=-83.33(MeOH,c=0.024g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.62(d,J=8.0Hz,2H),7.52(d,J=8.4Hz,2H),4.51-4.44(m,1H),3.57-3.51(m,1H),3.29-3.23(m,1H),3.16(d,J=12.0Hz,1H),3.02(dd,J=8.8,17.2Hz,1H),2.84(d,J=9.6Hz,1H),2.05-1.96(m,1H),1.93-1.83(m,1H),1.77-1.69(m,1H),1.66-1.59(m,1H),1.58-1.47(m,1H),1.47-1.37(m,4H),1.32-1.21(m,1H);ES-LCMS m/z 405.0$[M+H]^+$。

[1499] I-154和I-155



[1500]



[1501] 步骤1:(3S)-3-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1502] 在25℃下,向(3S)-3-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.7g,8.45mmol,1eq)于DCM(50mL)中的混合物中添加戴斯-马丁高碘烷(4.66g,10.98mmol,1.3eq)。在25℃下将混

合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc＝3/1,R_f＝0.30)显示起始物质完全消耗。过滤反应混合物。减压浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝100/1到4/1,TLC:PE/EtOAc＝3/1,R_f＝0.50)纯化,得到呈无色油状的(3S)-3-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.5g,7.53mmol,89.1％产率,N/A纯度)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 9.70(d,J＝1.5Hz,1H),3.80-3.66(m,1H),3.60-3.54(m,1H),3.46-3.36(m,2H),3.12-3.03(m,1H),2.20-2.14(m,2H),1.47(s,9H)。

[1503] 步骤2:(3R)-3-乙烯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1504] 在N_2气氛下,在-70℃下向溴化甲基(三苯基)鏻(4.03g,11.29mmol,1.5eq)于THF(40mL)中的溶液中逐滴添加n-BuLi(2.5M,5.42mL,1.8eq)。在-70至0℃下将混合物搅拌0.5小时。将混合物冷却到-70℃。在N_2气氛下,在-70℃下逐滴添加(3S)-3-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.5g,7.53mmol,1eq)于THF(10mL)中的溶液。在25℃下将混合物搅拌11.5小时。TLC(PE/EtOAc＝3/1,R_f＝0.60)显示起始物质完全消耗。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝100/1到10/1,TLC:PE/EtOAc＝3/1,R_f＝0.60)纯化,得到呈无色油状的(3R)-3-乙烯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(530mg,2.69mmol,35.7％产率,N/A纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 5.77(td,J＝8.5,17.1Hz,1H),5.14-5.08(m,1H),5.06-5.01(m,1H),3.63-3.40(m,2H),3.35-3.23(m,1H),3.13-2.98(m,1H),2.87-2.73(m,1H),2.04-1.96(m,1H),1.79-1.68(m,1H),1.46(s,9H)。

[1505] 步骤3:(3S)-3-(3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1506] 在25℃下,将(3R)-3-乙烯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(530mg,2.69mmol,1eq)、二溴甲酮肟(600mg,2.96mmol,1.1eq)和$NaHCO_3$(2.26g,26.87mmol,10eq)于EtOAc(20mL)中的混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc＝3/1,R_f＝0.32,0.27)显示起始物质完全消耗。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝100/1到1/1,TLC:PE/EtOAc＝3/1,R_f＝0.32,027)纯化,得到呈无色油状的(3S)-3-(3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(630mg,1.97mmol,73.5％产率,100.0％纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 4.73-4.48(m,1H),3.70-3.42(m,2H),3.31(dd,J＝10.5,17.1Hz,2H),3.24-3.02(m,1H),2.95(dd,J＝8.3,16.9Hz,1H),2.46(qd,J＝7.9,16.0Hz,1H),2.12-2.02(m,1H)2.00-1.74(m,1H),1.47(s,9H);ES-LCMS m/z 263.1,2651$[M-t-Bu+H]^+$。

[1507] 步骤4:3-溴-5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-4,5-二氢异噁唑

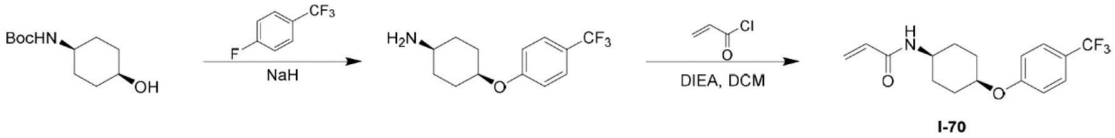
[1508] 在25℃下,向(3S)-3-(3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(300mg,939.87μmol,1eq)于DCM(6mL)中的溶液中添加TFA(3.08g,27.01mmol,2mL,28.74eq)。在25℃下将混合物搅拌1小时。减压浓缩反应混合物,得到呈无色油状的3-溴-5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-4,5-二氢异噁唑(310mg,930.65μmol,99.0％产率,N/A纯度,TFA),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 4.90-4.69(m,1H),3.62-3.52(m,2H),3.44(dd,J＝10.6,16.4Hz,2H),3.34-3.24(m,1H),2.99(dd,J＝7.6,17.4Hz,1H),2.80-2.70(m,1H),2.34-2.24(m,1H),1.96(d,J＝5.9Hz,1H)。

[1509] 步骤5:(5R)-3-溴-5-[(3S)-1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]吡咯烷-3-基]-4,5-二氢异噁唑和(5S)-3-溴-5-[(3S)-1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]吡咯烷-3-基]-4,5-二氢异

噁唑

[1510] 在25℃下,将3-溴-5-[(3S)-吡咯烷-3-基]-4,5-二氢异噁唑(310mg,930.65μmol,1eq,TFA)、1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)苯(225mg,941.30μmol,1.01eq)和DIEA(600mg,4.64mmol,808.63μL,4.99eq)于DCM(20mL)中的混合物搅拌12小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到1/1,TLC:PE/EtOAc=1/1,R_f=0.40)纯化。减压浓缩所需洗脱份,得到残余物(98mg),将其通过手性SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm,10μm);移动相:[0.1%NH_3·H_2O/EtOH];B%:20%-20%)纯化,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其溶解于MeCN(15mL)和水(15mL)中并冻干,得到呈白色固体状的(5R)-3-溴-5-[(3S)-1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]吡咯烷-3-基]-4,5-二氢异噁唑(29.45mg,77.84μmol,8.4%产率,99.7%纯度,SFC:R_t=0.682,Dr=100%,$[\alpha]^{27.3}_D$=+64.41($CHCl_3$,c=0.059g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.58(d,J=7.8Hz,2H),7.44(d,J=7.8Hz,2H),4.68(ddd,J=6.5,8.9,10.5Hz,1H),3.72-3.61(m,2H),3.27-3.18(m,1H),3.13-3.04(m,1H),2.69(dt,J=5.3,8.5Hz,1H),2.57(d,J=7.4Hz,3H),2.43-2.36(m,1H),2.11-1.99(m,1H),1.73-1.63(m,1H);ES-LCMS m/z 377.1,379.1$[M+H]^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其溶解于MeCN(15mL)和水(15mL)中并冻干,得到呈白色固体状的(5S)-3-溴-5-[(3S)-1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]吡咯烷-3-基]-4,5-二氢异噁唑(40.43mg,105.80μmol,11.4%产率,98.7%纯度,SFC:R_t=1.338,Dr=100%,$[\alpha]^{27.4}_D$=-61.29($CHCl_3$,c=0.062g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.58(d,J=7.8Hz,2H),7.44(d,J=8.2Hz,2H),4.67(td,J=8.4,10.2Hz,1H),3.72-3.60(m,2H),3.26(dd,J=10.2,17.2Hz,1H),2.95(dd,J=8.2,17.2Hz,1H),2.73-2.61(m,2H),2.60-2.43(m,3H),2.06-1.95(m,1H),1.49(qd,J=6.7,13.5Hz,1H);ES-LCMS m/z 377.1,379.1$[M+H]^+$。

[1511] I-70

[1512] 

I-70

[1513] 步骤1:4-[4-(三氟甲基)苯氧基]环己胺

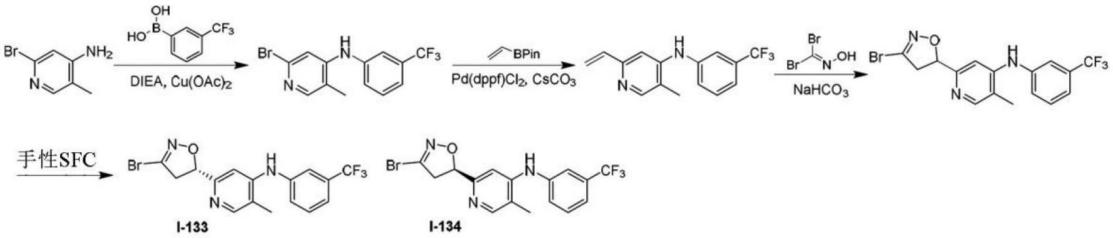
[1514] 向N-(4-羟基环己基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,2.32mmol,1eq)于DMF(6mL)中的经搅拌溶液中添加NaH(139.33mg,3.48mmol,60%纯度,1.5eq)。在30℃下将反应混合物搅拌30分钟。将1-氟-4-(三氟甲基)苯(381.12mg,2.32mmol,295.44μL,1eq)添加到上述反应混合物中,接着在80℃下搅拌12小时。TLC(DCM/MeOH=10:1,R_f=0.96)显示有起始物质残留并检测到一个新点。使混合物蒸发,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从DCM/MeOH=1/0到10/1,TLC:DCM/MeOH=10/1,R_f=0.1)纯化,得到呈黄色油状的4-[4-(三氟甲基)苯氧基]环己胺(180mg,451.27μmol,19.4%产率,65%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.93(d,J=17.4Hz,2H),7.68-7.61(m,2H),7.13(d,J=8.6Hz,2H),3.72(s,1H),3.06-2.95(m,1H),1.75-1.72(m,1H),1.68(d,J=8.8Hz,2H),1.61(d,J=10.0Hz,3H),1.42-1.35(m,2H);ES-LCMS m/z 260.3$[M+H]^+$。

[1515] 步骤2:N-[4-[4-(三氟甲基)苯氧基]环己基]丙-2-烯酰胺

[1516] 向4-[4-(三氟甲基)苯氧基]环己胺(180mg,451.27μmol,1eq)于THF(8mL)中的溶液中添加Et_3N(136.99mg,1.35mmol,188.43μL,3eq)和丙-2-烯酰氯(61.27mg,676.91μmol,

55.19μL,1.5eq)。在25℃下将混合物搅拌1小时。通过添加水(50mL)淬灭反应混合物,用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:38%-68%,10min)纯化。将所需洗脱份冻干,得到呈白色固体状的N-[4-[4-(三氟甲基)苯氧基]环己基]丙-2-烯酰胺(20mg,63.1μmol,14.0%产率,98.8%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.05(d,J=7.6Hz,1H),7.63(d,J=8.6Hz,2H),7.12(d,J=8.6Hz,2H),6.29-6.19(m,1H),6.11-6.03(m,1H),5.60-5.52(m,1H),4.65(s,1H),3.85-3.73(m,1H),1.90(dd,J=4.4,13.4Hz,2H),1.76-1.68(m,2H),1.63(d,J=4.6Hz,2H),1.61-1.52(m,2H);ES-LCMS m/z 314.1[M+H]$^+$。

[1517] I-133和I-134

[1518] 

[1519] 步骤1:2-溴-5-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]吡啶-4-胺

[1520] 向2-溴-5-甲基-吡啶-4-胺(450mg,2.41mmol,1eq)于DCM(15mL)中的溶液中添加DIEA(932.85mg,7.22mmol,1.26mL,3eq)、[3-(三氟甲基)苯基]硼酸(1.14g,6.01mmol,2.5eq)、$Cu(OAc)_2$(874.00mg,4.81mmol,2eq)。在氧气气氛下,在25℃下将混合物搅拌72小时。通过添加水(50mL)淬灭反应混合物,用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.45)纯化,得到呈白色固体状的2-溴-5-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]吡啶-4-胺(200mg,600.97μmol,25.0%产率,99.5%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.36(s,1H),7.97(s,1H),7.65-7.60(m,1H),7.60-7.56(m,1H),7.55(s,1H),7.45(d,J=7.1Hz,1H),6.99(s,1H),2.17(s,3H);ES-LCMS m/z 331.0,333.0[M+H]$^+$。

[1521] 步骤2:5-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-2-乙烯基-吡啶-4-胺

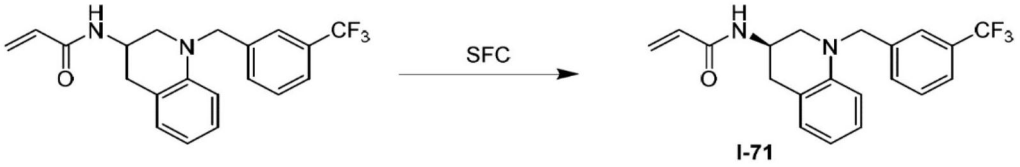
[1522] 向2-溴-5-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]吡啶-4-胺(100mg,302.00μmol,1eq)于1,4-二噁烷(3mL)和水(1mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(295.19mg,905.99μmol,3eq)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(55.81mg,362.39μmol,61.47μL,1.2eq)和Pd(dppf)Cl_2(22.10mg,30.20μmol,0.1eq)。用N_2使混合物鼓泡2分钟并在微波下,在100℃下搅拌30小时。通过添加水(50mL)淬灭反应混合物,用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.49)纯化,得到呈黄色油状的5-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-2-乙烯基-吡啶-4-胺(84mg,301.86μmol,99.9%产率,100%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.26(s,1H),7.53-7.47(m,1H),7.43(s,1H),7.38(d,J=7.8Hz,2H),7.05(s,1H),6.68(dd,J=10.8,17.4Hz,1H),6.06(dd,J=1.1,17.5Hz,1H),5.81(s,1H),5.39(dd,J=1.0,10.8Hz,1H),2.25(s,3H);ES-LCMS m/z 279.1[M+H]+。

[1523] 步骤3:2-[(5S)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-5-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]吡

啶-4-胺和2-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-5-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]吡啶-4-胺

[1524] 向5-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-2-乙烯基-吡啶-4-胺(84mg,301.86μmol,1eq)于EtOAc(4mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(253.58mg,3.02mmol,10eq)和二溴甲酮肟(73.47mg,362.24μmol,1.2eq)。在25℃下将混合物搅拌12小时。通过添加水(50mL)淬灭反应混合物,用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到1/1,TLC:PE/EtOAc=1/1,R_f=0.55)纯化,得到化合物,将其通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O IPA];B%:20%-20%,min)分离,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其冻干,得到呈绿色固体状的2-[(5S)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-5-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]吡啶-4-胺(15.22mg,36.74μmol,12.2%产率,96.6%纯度,SFC:R_t=3.287min,ee=99.32%,$[\alpha]^{24.8}_D$=-243.14,MeOH,c=0.051g/100mL)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.26(s,1H),8.21(s,1H),7.60-7.55(m,1H),7.54-7.48(m,2H),7.37(d,J=7.3Hz,1H),7.10(s,1H),5.63-5.56(m,1H),3.73-3.63(m,1H),3.59-3.51(m,1H),3.59-3.50(m,1H),2.22(s,3H);ES-LCMS m/z 399.9,401.8$[M+H]^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其冻干,得到呈绿色固体状的2-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-5-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]吡啶-4-胺(17.75mg,43.02μmol,14.3%产率,97%纯度,SFC:R_t=3.645min,ee=98.52%,$[\alpha]^{24.8}_D$=+240.68,MeOH,c=0.059g/100mL)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.26(s,1H),8.21(s,1H),7.60-7.55(m,1H),7.54-7.48(m,2H),7.37(d,J=7.3Hz,1H),7.10(s,1H),5.60(dd,J=7.8,10.8Hz,1H),3.72-3.63(m,1H),3.59-3.50(m,1H),2.22(s,3H);ES-LCMS m/z 399.9,401.8$[M+H]^+$。

[1525] I-71

[1526] 

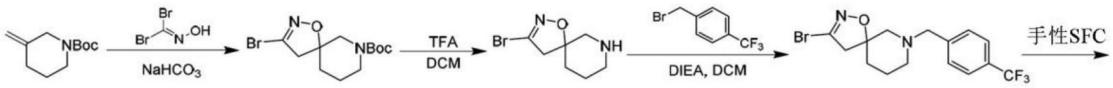
I-71

[1527] 步骤1:N-[(3R)-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉-3-基]丙-2-烯酰胺

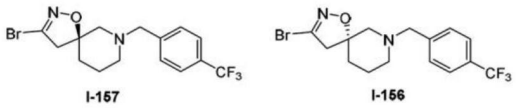
[1528] 通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%$NH_3\cdot H_2O$ EtOH];B%:15%-15%,min)分离起始物质,得到峰1(R_t=2.697)和峰2(R_t=3.182)。峰1再通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALCEL OD-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%$NH_3\cdot H_2O$ EtOH];B%:20%-20%,min)分离,得到峰1。减压浓缩峰1,得到残余物,将其溶解于MeCN(15mL)和H_2O(10mL)中并冻干,得到呈白色固体状的N-[(3R)-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉-3-基]丙-2-烯酰胺(19.41mg,53.38μmol,10.3%产率,99.1%纯度)(SFC:R_t=2.697,ee=100%,$[a]^{27.6}_D$=+65.384(MeOH,c=0.052g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.56-7.48(m,2H),7.46-7.41(m,2H),7.11-7.02(m,2H),6.74-6.68(m,1H),6.57(d,J=8.6Hz,1H),6.28(dd,J=1.2,16.8Hz,1H),6.08-5.99(m,1H),5.84(d,J=7.8Hz,1H),5.65(dd,J=1.6,10.2Hz,1H),4.67-4.60(m,1H),4.59-4.48(m,2H),3.59(dd,J=2.3,11.7Hz,1H),3.41-3.34(m,1H),3.22(dd,J=4.7,16.4Hz,1H),2.82(d,J

＝16.0Hz,1H);ES-LCMS m/z 361.2[M+H]$^+$。

[1529] I-156和I-157



[1530]



[1531] 步骤1:3-溴-1-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-9-甲酸叔丁酯

[1532] 使3-亚甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g,5.07mmol,1eq)、二溴甲酮肟(1.54g,7.60mmol,1.5eq)、$NaHCO_3$(4.26g,50.69mmol,10eq)于EtOAc(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。在N_2气氛下,在25℃下将混合物搅拌16小时。浓缩混合物,用水(80mL)稀释并用DCM(50mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝100/1到1/1,TLC:PE/EtOAc＝3/1,R_f＝0.44)纯化,得到呈黄色油状的3-溴-1-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-9-甲酸叔丁酯(940mg,2.06mmol,40.7%产率,70.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 3.72-3.59(m,2H),3.23-2.94(m,4H),1.97-1.78(m,4H),1.46(s,9H);ES-LCMS m/z 319.1,321.1[M+H]$^+$。

[1533] 步骤2:3-溴-1-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯

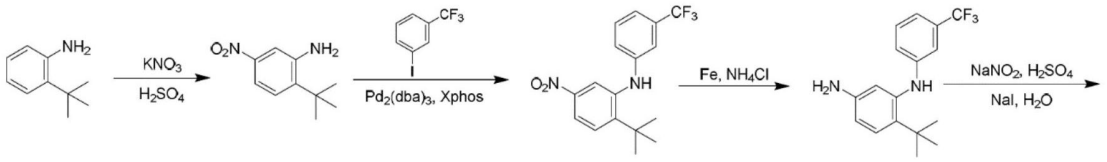
[1534] 使3-溴-1-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-9-甲酸叔丁酯(940mg,2.06mmol,1eq)、TFA(4.62g,40.52mmol,3mL,19.66eq)于DCM(15mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。在N_2气氛下,在25℃下将混合物搅拌2小时。浓缩反应混合物,得到呈黄色油状的3-溴-1-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯(1.37g,1.32mmol,63.8%产率,32.0%纯度,TFA),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 3.27-3.11(m,4H),3.08-2.96(m,2H),1.97-1.81(m,4H);ES-LCMS m/z未发现质量。

[1535] 步骤3:(S)3-溴-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯和(R)3-溴-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯

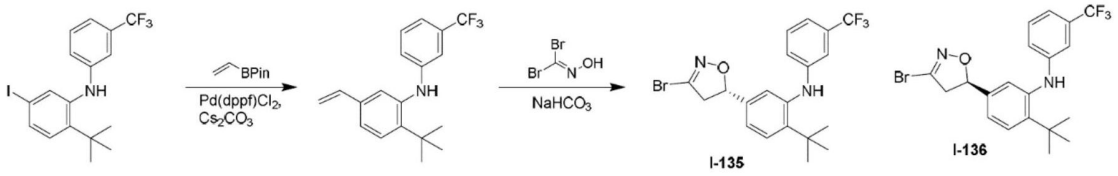
[1536] 使3-溴-1-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯(500mg,480.33μmol,1eq)、1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)苯(114.82mg,480.33μmol,74.07μL,1eq)和DIEA(248.32mg,1.92mmol,334.66μL,4eq)于DCM(5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。在N_2气氛下,在25℃下将混合物搅拌12小时。浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过制备型TLC(PE/EtOAc＝5/1,R_f＝0.45)纯化且接着通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O EtOH];B%:10%-10%)分离,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其溶解于CH_3CN(10mL)和水(20mL)中,随后冻干,得到呈白色固体状的(R)3-溴-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯(9.27mg,24.38μmol,5.1%产率,99.2%纯度,R_t＝2.163,ee＝96.8%,$[\alpha]^{24.0}_D$＝+22.857(MeOH,c＝0.035g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 7.63(d,J＝8.2Hz,2H),7.54(d,J＝7.9Hz,2H),3.69-3.58(m,2H),3.25-3.16(m,1H),3.12-3.01(m,1H),2.55(d,J＝10.8Hz,2H),2.43-2.18(m,2H),1.86-1.68(m,3H),1.63-1.54(m,1H);ES-LCMS m/z 377.1,379.1[M+H]$^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:YMC-Actus Triart C18 150×30mm×5μm;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:23%-48%,11min)纯化并冻干。将残余物溶解于水(20mL)中,用饱

和$NaHCO_3$溶液调至pH＝10并用DCM(20mL×2)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥，浓缩，得到残余物，将其溶解于CH_3CN(10mL)和水(20mL)中，随后冻干，得到呈白色固体状的(S)3-溴-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯(7.32mg,19.41μmol,4.0％产率,100.0％纯度,R_t＝2.313,ee＝91.4％,$[\alpha]^{24.0}_D$＝-56(MeOH,c＝0.05g/100mL))。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.58(d,J＝8.2Hz,2H),7.42(d,J＝8.2Hz,2H),3.59(s,2H),3.19(d,J＝17.2Hz,1H),2.96(d,J＝17.2Hz,1H),2.71-2.55(m,2H),2.30(d,J＝11.3Hz,1H),2.14(t,J＝10.2Hz,1H),1.88-1.68(m,3H),1.55-1.49(m,1H);ES-LCMS m/z 376.8,378.8$[M+H]^+$。

[1537] I-135和I-136



[1538]



[1539] 步骤1:2-叔丁基-5-硝基-苯胺

[1540] 在0℃下，向2-叔丁基苯胺(2g,13.40mmol,2.09mL,1eq)于H_2SO_4(20mL)中的溶液中添加KNO_3(2.03g,20.10mmol,1.5eq)。在0℃下将混合物搅拌5分钟。TLC(PE/EtOAc＝5/1,R_f＝0.29)指示大部分起始物质消耗并形成一个新点。通过添加水(50mL)淬灭反应混合物，用EtOAc(50mL×3)萃取。有机层用盐水(20mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤，浓缩，得到残余物，将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝1/0到5/1,TLC:PE/EtOAc＝5/1,R_f＝0.29)纯化，得到呈黄色油状的2-叔丁基-5-硝基-苯胺(2.15g,10.76mmol,80.2％产率,97.2％纯度)。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 1.22-1.27(m,9H)3.91-3.99(m,2H)7.14(d,J＝8.70Hz,1H)7.33(d,J＝2.44Hz,1H)7.34(d,J＝2.44Hz,1H);ES-LCMS m/z 195.0$[M+H]^+$。

[1541] 步骤2:2-叔丁基-5-硝基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺

[1542] 向2-叔丁基-5-硝基-苯胺(2.15g,10.01mmol,1eq)、1-碘-3-(三氟甲基)苯(4.08g,15.01mmol,2.16mL,1.5eq)和t-BuONa(2.89g,30.03mmol,3eq)于甲苯(40mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(916.52mg,1.00mmol,0.1eq)和XPhos(1.43g,3.00mmol,0.3eq)，脱气并用N_2吹扫3次，且接着在N_2气氛下，在110℃下将混合物搅拌12小时。通过添加水(50mL)淬灭反应混合物，用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤，浓缩，得到残余物，将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝1/0到5/1,TLC:PE/EtOAc＝5/1,R_f＝0.53)纯化，得到呈黄色油状的2-叔丁基-5-硝基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(3.88g,8.65mmol,86.4％产率,75.4％纯度)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 1.49(s,9H)7.05(d,J＝7.83Hz,1H)7.10(s,1H)7.19(d,J＝7.83Hz,1H)7.36-7.42(m,1H)7.59(d,J＝9.00Hz,1H)7.89(dd,J＝8.61,2.35Hz,1H)8.08(d,J＝2.74Hz,1H);ES-LCMS m/z 339.2$[M+H]^+$。

[1543] 步骤3:4-叔丁基-N3-[3-(三氟甲基)苯基]苯-1,3-二胺

[1544] 向2-叔丁基-5-硝基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(3.88g,8.60mmol,1eq)于EtOH

(15mL)、H_2O(10mL)和THF(15mL)中的溶液中添加Fe(2.40g,43.01mmol,5eq)和NH_4Cl(4.60g,86.01mmol,10eq)。在N_2气氛下,在70℃下将混合物搅拌3小时。TLC(PE/EtOAc=5/1 R_f=0.55)指示大部分起始物质消耗并形成一个新点。过滤混合物,并用PE(10mL×2)冲洗滤饼,干燥。接着,通过添加水(50mL)淬灭反应混合物,用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到5/1,TLC:PE/EtOAc=5/1,R_f=0.55)纯化,得到呈黄色油状的4-叔丁基-N3-[3-(三氟甲基)苯基]苯-1,3-二胺(2.7g,7.01mmol,81.4%产率,80.0%纯度)。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 1.59-1.68(m,9H)3.83(s,1H)3.74-3.91(m,1H)5.76(s,1H)6.75(dd,J=8.54,2.29Hz,1H)6.85(d,J=2.14Hz,1H)7.18(d,J=8.39Hz,1H)7.29(s,1H)7.47-7.55(m,2H);ES-LCMS m/z 309.3$[M+H]^+$。

[1545] 步骤4:2-叔丁基-5-碘-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺

[1546] 向冷却到0℃的4-叔丁基-N3-[3-(三氟甲基)苯基]苯-1,3-二胺(1.2g,3.11mmol,1eq)于MeCN(15mL)中的溶液中添加溶解于H_2O(5mL)中的H_2SO_4(763.40mg,7.78mmol,414.89μL,2.5eq)。搅拌5分钟后,逐滴添加$NaNO_2$(429.63mg,6.23mmol,2eq)于H_2O(5mL)中的溶液,并在0℃下,将反应混合物再搅拌15分钟。接着,添加NaI(1.87g,12.45mmol,4eq)于H_2O(5mL)中的溶液。在60℃下将混合物搅拌1小时。通过添加水(50mL)淬灭反应混合物,用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤。接着,残余物通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到5/1,TLC:PE/EtOAc=5/1,R_f=0.63)纯化,得到呈黄色油状的2-叔丁基-5-碘-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(460mg,877.82μmol,28.1%产率,80%纯度)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 1.40(s,9H)5.48(s,1H)6.90-6.94(m,1H)7.00(s,1H)7.09(d,J=7.43Hz,1H)7.16(d,J=8.22Hz,1H)7.31(t,J=7.83Hz,1H)7.44(dd,J=8.61,1.96Hz,1H)7.54-7.58(m,1H);ES-LCMS m/z 420.1$[M+H]^+$。

[1547] 步骤5:2-叔丁基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-5-乙烯基-苯胺

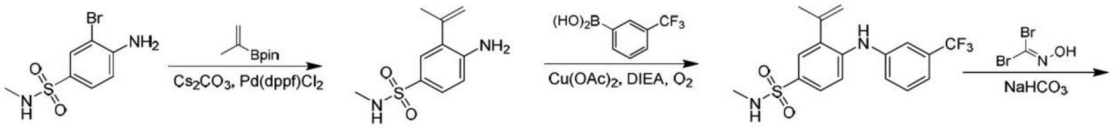
[1548] 向2-叔丁基-5-碘-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(410mg,782.40μmol,1eq)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(156.65mg,1.02mmol,172.52μL,1.3eq)于1,4-二噁烷(2.5mL)和H_2O(0.5mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(28.62mg,39.12μmol,0.05eq)和Cs_2CO_3(509.84mg,1.56mmol,2eq)。在N_2气氛下,在80℃下将混合物搅拌2小时。通过添加水(50mL)淬灭反应混合物,用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤。接着,残余物通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到10/1,TLC:PE/EtOAc=10/1,R_f=0.61)纯化,得到呈黄色油状的2-叔丁基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-5-乙烯基-苯胺(310mg,776.55μmol,99.2%产率,80.0%纯度)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 1.35-1.43(m,9H)5.12-5.29(m,1H)5.44-5.53(m,1H)5.64(dd,J=17.61,0.73Hz,1H)6.54-6.71(m,1H)6.84-6.92(m,1H)6.96-7.08(m,2H)7.12-7.20(m,1H)7.23-7.32(m,2H)7.38-7.44(m,1H);ES-LCMS m/z 320.3$[M+H]^+$。

[1549] 步骤6:5-[(5S)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-2-叔丁基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺和5-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-2-叔丁基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺

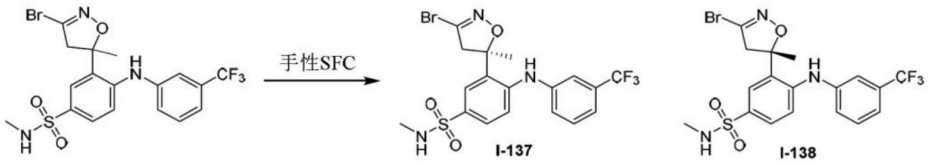
[1550] 向2-叔丁基-N-[3-(三氟甲基)苯基]-5-乙烯基-苯胺(280mg,701.40μmol,1eq)、二溴甲酮肟(184.95mg,911.81μmol,1.3eq)于EtOAc(20mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(589.22mg,7.01mmol,10eq)。在N_2气氛下,在25℃下将混合物搅拌3小时。通过添加水

(50mL)淬灭反应混合物,用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到5/1,TLC:PE/EtOAc=5/1,R_f=0.54)纯化,得到产物。残余物通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3·H_2OETOH];B%:20%-20%,min。峰1,1.905;峰2,2.186)分离,得到峰1(1.930)和峰2(2.207))。减压浓缩峰1,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(10mL)中并冻干,得到呈白色固体状的5-[(5S)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-2-叔丁基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(45.7mg,101.49μmol,14.4%产率,98.0%纯度)(SFC:Rt=1.930,ee=100%,$[\alpha]^{25.7}_D$=-130.9(MeOH,c=0.050g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 1.42(s,9H)3.18(dd,J=17.17,8.93Hz,1H)3.58(dd,J=17.09,10.83Hz,1H)5.55(s,1H)5.60(dd,J=10.68,9.16Hz,1H)6.89-6.93(m,1H)6.99(s,1H)7.07(d,J=7.78Hz,1H)7.11(dd,J=8.32,1.91Hz,1H)7.21-7.25(m,1H)7.30(t,J=7.86Hz,1H)7.48(d,J=8.24Hz,1H);ES-LCMS m/z 441.0,443.0$[M+H]^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(10mL)中并冻干,得到呈白色固体状的5-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-2-叔丁基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(44.57mg,97.06μmol,13.8%产率,96.1%纯度)(SFC:Rt=2.207,ee=99.94%,$[\alpha]^{25.7}_D$=+120.0(MeOH,c=0.055g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 1.38-1.45(m,9H)3.18(dd,J=17.17,8.93Hz,1H)3.58(dd,J=17.09,10.83Hz,1H)5.54(s,1H)5.60(dd,J=10.68,9.16Hz,1H)6.91(d,J=8.09Hz,1H)6.99(s,1H)7.07(d,J=7.78Hz,1H)7.11(dd,J=8.24,1.83Hz,1H)7.23(d,J=1.68Hz,1H)7.30(t,J=8.01Hz,1H)7.48(d,J=8.24Hz,1H);ES-LCMS m/z 441.0,443.0$[M+H]^+$。

[1551] I-137和I-138



[1552]



[1553] 步骤1:4-氨基-3-异丙烯基-N-甲基-苯磺酰胺

[1554] 向4-氨基-3-溴-N-甲基-苯磺酰胺(1g,2.68mmol,1eq)和2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(540.01mg,3.21mmol,1.2eq)于1,4-二噁烷(6mL)和H_2O(2mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(2.62g,8.03mmol,3eq)和Pd(dppf)Cl_2(195.95mg,267.80μmol,0.1eq)。在N_2气氛下,在25℃下将混合物搅拌3小时。向混合物中添加水(30mL)并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.28)纯化,得到呈黄色油状的4-氨基-3-异丙烯基-N-甲基-苯磺酰胺(550mg,2.21mmol,82.6%产率,91%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,CDC13)δppm 7.57-7.49(m,2H),6.72(d,J=8.1Hz,1H),5.43-5.36(m,1H),5.11(d,J=0.9Hz,1H),4.31(s,2H),4.23(s,1H),2.65(d,J=5.5Hz,3H),2.08(s,3H);ES-LCMS m/z 226.9$[M+H]^+$。

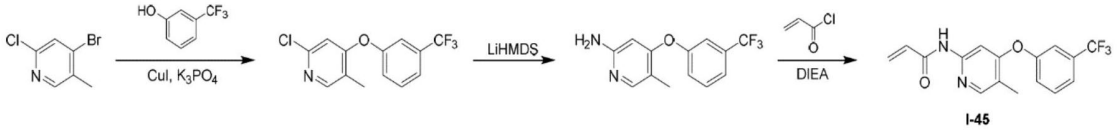
[1555] 步骤2:3-异丙烯基-N-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯磺酰胺

[1556] 向4-氨基-3-异丙烯基-N-甲基-苯磺酰胺(400mg,1.61mmol,1eq)和[3-(三氟甲基)苯基]硼酸(1.53g,8.04mmol,5eq)于DCM(20mL)中的溶液中添加$Cu(OAc)_2$(350.59mg,1.93mmol,1.2eq)和DIEA(415.78mg,3.22mmol,560.35μL,2eq)。在O_2(15Psi)气氛下,在25℃下将混合物搅拌12小时。过滤所得产物并真空浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.31)纯化,得到呈黄色油状的3-异丙烯基-N-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯磺酰胺(280mg,687.93μmol,42.8%产率,91%纯度)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.65-7.62(m,2H),7.49-7.44(m,1H),7.39(s,1H),7.36-7.31(m,2H),7.31-7.28(m,1H),6.36(s,1H),5.48-5.44(m,1H),5.17(s,1H),4.29-4.22(m,1H),2.70(d,J=5.5Hz,3H),2.11(s,3H);ES-LCMS m/z 371.2$[M+H]^+$。

[1557] 步骤3:3-[(5R)-3-溴-5-甲基-4H-异噁唑-5-基]-N-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯磺酰胺和3-[(5S)-3-溴-5-甲基-4H-异噁唑-5-基]-N-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯磺酰胺

[1558] 向3-异丙烯基-N-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯磺酰胺(280mg,687.93μmol,1eq)于EtOAc(10mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(577.93mg,6.88mmol,10eq)和二溴甲酮肟(167.44mg,825.51μmol,1.2eq)。在25℃下将混合物搅拌12小时。向混合物中添加水(30mL)并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.43)纯化,得到产物。通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%$NH_3 \cdot H_2O$ ETOH];B%:20%-20%,min)分离产物,得到峰1(R_t=3.231min,ee=100%)和峰2(R_t=3.403min,ee=93.84%)。减压浓缩峰1,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(40mL)中并冻干,得到呈白色固体状的3-[(5R)-3-溴-5-甲基-4H-异噁唑-5-基]-N-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯磺酰胺(40.65mg,82.57μmol,12.0%产率,100%纯度,SFC:R_t=3.231min,ee=100%,$[\alpha]^{25.7}_D$=-58.065(MeOH,c=0.062g/100mL))。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.74-7.68(m,2H),7.49-7.43(m,1H),7.41-7.35(m,2H),7.33(d,J=7.0Hz,1H),7.29(s,1H),4.30(s,1H),3.77(d,J=17.2Hz,1H),3.24(d,J=17.2Hz,1H),2.70(d,J=5.5Hz,3H),1.85(s,3H);ES-LCMS m/z 492.0,494.0$[M+H]^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(40mL)中并冻干,得到呈白色固体状的3-[(5S)-3-溴-5-甲基-4H-异噁唑-5-基]-N-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯胺基]苯磺酰胺(59.40mg,120.66μmol,17.5%产率,100%纯度,SFC:R_t=3.403min,ee=93.84%,$[\alpha]^{25.7}_D$=+57.143(MeOH,c=0.056g/100mL))。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.74-7.68(m,2H),7.49-7.43(m,1H),7.40-7.35(m,2H),7.33(d,J=7.8Hz,1H),7.29(s,1H),4.30(s,1H),3.77(d,J=17.2Hz,1H),3.24(d,J=17.2Hz,1H),2.70(d,J=5.5Hz,3H),1.85(s,3H);ES-LCMS m/z 492.0,494.0$[M+H]^+$。

[1559] I-45

[1560] 

[1561] 步骤1:2-氯-5-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]吡啶

[1562] 使4-溴-2-氯-5-甲基-吡啶(290mg,1.40mmol,1eq)、3-(三氟甲基)苯酚

(239.08mg,1.47mmol,177.10μL,1.05eq)、CuI(26.75mg,140.46μmol,0.1eq)、K_3PO_4(298.14mg,1.40mmol,1eq)和吡啶-2-甲酸(17.29mg,140.46μmol,0.1eq)于DMSO(10mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,且接着在N_2气氛下,在120℃下将混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=5/1,R_f=0.60)指示起始物质完全消耗并形成一个新点。通过添加水(100mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(100mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到10/1,TLC:PE/EtOAc=5/1,R_f=0.60)纯化,得到呈白色固体状的2-氯-5-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]吡啶(300mg,907.31μmol,64.6%产率,87.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.31(s,1H),7.75-7.71(m,1H),7.70-7.67(m,1H),7.63(s,1H),7.52(d,J=8.1Hz,1H),6.72(s,1H),2.25(s,3H)。

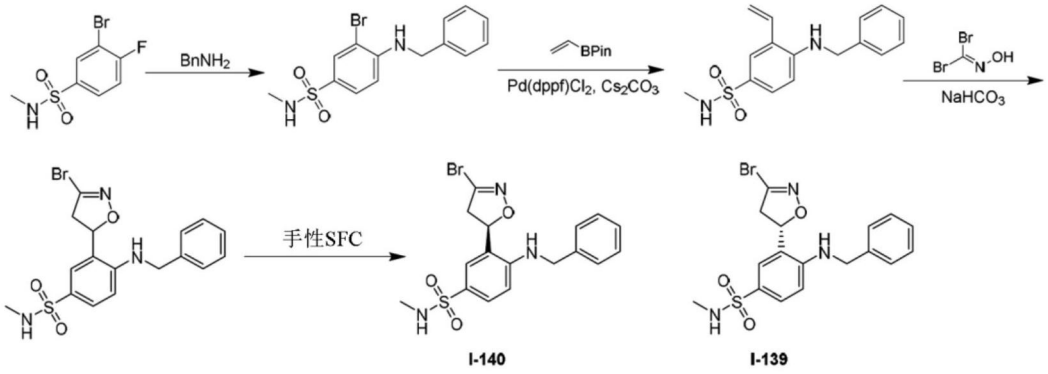
[1563] 步骤2:5-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-2-胺

[1564] 使2-氯-5-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]吡啶(300mg,907.31μmol,1eq)、$Pd_2(dba)_3$(83.08mg,90.73μmol,0.1eq)、t-Bu Xphos(77.06mg,181.46μmol,0.2eq)和LiHMDS(1M,4.54mL,5eq)于THF(30mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,且接着在N_2气氛下,在80℃下将混合物搅拌12小时。通过添加水(50mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=3/1到DCM/MeOH=5/1,TLC:DCM/MeOH=5/1,R_f=0.48)纯化,得到呈褐色油状的5-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-2-胺(100mg,298.25μmol,32.9%产率,80.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.76(s,1H),7.70-7.66(m,2H),7.59(d,J=7.8Hz,1H),7.44(s,1H),7.40(d,J=8.2Hz,1H),5.73(s,2H),1.97(s,3H);ES-LCMS:m/z 269.1$[M+H]^+$。

[1565] 步骤3:N-[5-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]-2-吡啶基]丙-2-烯酰胺

[1566] 向5-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]吡啶-2-胺(100mg,298.25μmol,1eq)于DCM(4mL)中的溶液中添加DIEA(77.09mg,596.49μmol,103.90μL,2eq)和丙-2-烯酰氯(26.99mg,298.25μmol,24.32μL,1eq)。在0℃下将混合物搅拌20分钟。通过添加水(50mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.40)纯化,得到呈黄色固体状的N-[5-甲基-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]-2-吡啶基]丙-2-烯酰胺(17.08mg,50.44μmol,16.9%产率,95.2%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.15(s,1H),8.10(s,1H),7.74(s,1H),7.56-7.50(m,1H),7.50-7.44(m,1H),7.33(s,1H),7.28(s,1H),6.41-6.35(m,1H),6.23-6.15(m,1H),5.77(d,J=10.6Hz,1H),2.26(s,3H);ES-LCMS m/z 323.2$[M+H]^+$。

[1567] I-139和I-140

[1568] 

[1569] 步骤1:4-(苯甲基氨基)-3-溴-N-甲基-苯磺酰胺

[1570] 在140℃下,将3-溴-4-氟-N-甲基-苯磺酰胺(1g,3.73mmol,1eq)和苯甲胺(800mg,7.47mmol,813.84μL,2eq)于DMSO(15mL)中的混合物搅拌1小时。TLC(PE/EtOAc=1/1,R_f=0.40)显示起始物质完全消耗。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到1/1,TLC:PE/EtOAc=1/1,R_f=0.40)纯化,得到呈黄色固体状的4-(苯甲基氨基)-3-溴-N-甲基-苯磺酰胺(600mg,1.63mmol,43.7%产率,96.5%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.94(d,J=2.0Hz,1H),7.61(dd,J=2.0,8.6Hz,1H),7.41-7.28(m,5H),6.62(d,J=8.6Hz,1H),5.32-5.22(m,1H),4.47(d,J=5.9Hz,2H),2.63(d,J=5.5Hz,3H);ES-LCMS m/z 354.8,356.8[M+H]$^+$。

[1571] 步骤2:4-(苯甲基氨基)-N-甲基-3-乙烯基-苯磺酰胺

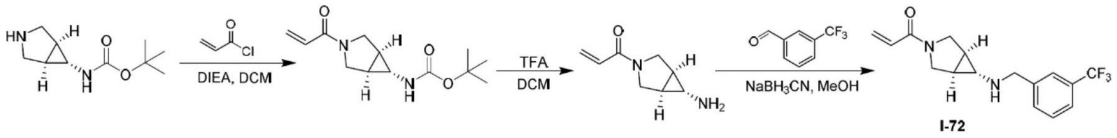
[1572] 向4-(苯甲基氨基)-3-溴-N-甲基-苯磺酰胺(600mg,1.63mmol,1eq)和4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(544.80mg,3.54mmol,600μL,2.17eq)于1,4-二噁烷(20mL)和H_2O(4mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(120mg,164.00μmol,1.01e-1eq)和Cs_2CO_3(1.06g,3.26mmol,2eq)。在N_2气氛下,在100℃下将混合物搅拌2小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.30)显示起始物质完全消耗。用H_2O(30mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.30)纯化,得到呈黄色固体状的4-(苯甲基氨基)-N-甲基-3-乙烯基-苯磺酰胺(400mg,1.19mmol,73.0%产率,90.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.69(d,J=2.3Hz,1H),7.43(dd,J=2.2,8.8Hz,1H),7.36-7.29(m,4H),7.24-7.18(m,1H),6.95(dd,J=11.0,17.2Hz,1H),6.55(d,J=8.6Hz,1H),5.70(dd,J=1.6,17.2Hz,1H),5.39(dd,J=1.6,11.0Hz,1H),4.47(s,2H),2.45(s,3H);ES-LCMS m/z 303.1[M+H]$^+$。

[1573] 步骤3:4-(苯甲基氨基)-3-[(5S)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-N-甲基-苯磺酰胺和4-(苯甲基氨基)-3-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-N-甲基-苯磺酰胺

[1574] 向4-(苯甲基氨基)-N-甲基-3-乙烯基-苯磺酰胺(160mg,476.20μmol,1eq)于EtOAc(5mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(200mg,2.38mmol,5eq)。在25℃下将混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.37)显示起始物质完全消耗。将反应混合物用H_2O(30mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:36%-66%,10min)纯化。所需化合物减压浓缩,得到残余物,将其通过手性SFC(管柱:

DAICEL CHIRALPAK AS(250mm×30mm,10μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O/EtOH];B%:35%-35%)纯化,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其溶解于MeCN(10mL)和水(10mL)中并冻干,得到呈白色固体状的4-(苯甲基氨基)-3-[(5S)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-N-甲基-苯磺酰胺(24.59mg,57.95μmol,12.2%产率,100.0%纯度,SFC:R_t=3.649,ee=99.92%,$[\alpha]^{28.4}_D$=-41.935(MeOH,c=0.062g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.70(dd,J=2.0,8.6Hz,1H),7.60(d,J=2.3Hz,1H),7.40-7.27(m,5H),6.78-6.73(m,1H),6.76(d,J=8.6Hz,1H),5.72(t,J=11.3Hz,1H),5.24-5.14(m,1H),4.48-4.37(m,2H),4.20(d,J=5.1Hz,1H),3.66-3.39(m,2H),2.64(d,J=5.5Hz,3H);ES-LCMS m/z 424.1,426.1$[M+H]^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其溶解于MeCN(10mL)和水(10mL)中并冻干,得到呈白色固体状的4-(苯甲基氨基)-3-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-N-甲基-苯磺酰胺(37.5mg,88.38μmol,18.6%产率,100.0%纯度),SFC:R_t=3.934,ee=99.30%,$[\alpha]^{28.4}_D$=+42.86(MeOH,c=0.028g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.70(dd,J=2.3,8.6Hz,1H),7.62-7.62(m,1H),7.60(d,J=2.0Hz,1H),7.42-7.30(m,5H),6.76(d,J=8.6Hz,1H),5.72(t,J=11.2Hz,1H),5.24-5.14(m,1H),4.47-4.37(m,2H),4.18(d,J=5.9Hz,1H),3.65-3.42(m,2H),2.64(d,J=5.5Hz,3H);ES-LCMS m/z 424.1,426.1$[M+H]^+$。

[1575] I-72

[1576] 

[1577] 步骤1:N-[(1S,5R)-3-丙-2-烯酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸叔丁酯

[1578] 在0℃下,向N-[(1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸叔丁酯(51mg,257.24μmol,1eq)和DIEA(99.74mg,771.71μmol,134.42μL,3eq)于DCM(5mL)中的溶液中逐滴添加丙-2-烯酰氯(23.28mg,257.24μmol,20.97μL,1eq)于DCM(1mL)中的溶液并在0℃下搅拌30分钟。TLC(DCM/MeOH=10/1R_f=0.56)显示起始物质消耗并形成一个新点。去除溶剂,得到残余物,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈无色胶状的N-[(1S,5R)-3-丙-2-烯酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸叔丁酯(52mg,201.97μmol,78.52%产率,98.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 6.33(d,J=6.7Hz,2H),5.71-5.61(m,1H),4.72(br s,1H),3.93(d,J=12.5Hz,1H),3.84(br s,1H),3.67(dd,J=4.7,10.2Hz,1H),3.53(dd,J=4.8,12.6Hz,1H),2.30-2.27(m,1H),1.86-1.82(m,1H),1.78-1.70(m,1H),1.44(s,9H);ES-LCMS m/z 253.3$[M+H]^+$。

[1579] 步骤2:1-[(1S,5R)-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]丙-2-烯-1-酮

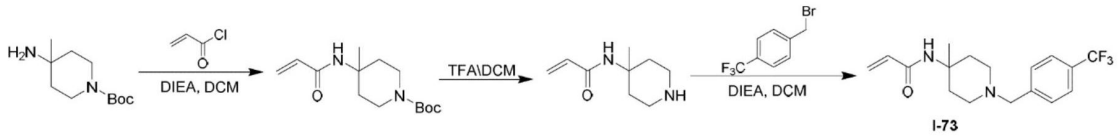
[1580] 向N-[(1S,5R)-3-丙-2-烯酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基甲酸叔丁酯(52mg,201.97μmol,1eq)于DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(0.2mL)并在20℃下将混合物搅拌2小时。去除溶剂并用$NH_3.H_2O$将残余物调至pH 8。浓缩混合物,得到呈无色胶状的1-[(1S,5R)-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]丙-2-烯-1-酮(30mg,粗品)。

[1581] 步骤3:1-[(1S,5R)-6-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]丙-2-烯-1-酮

[1582] 向1-[(1R,5S)-6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]丙-2-烯-1-酮(30mg,粗品)

于MeOH(5mL)中的溶液中添加3-(三氟甲基)苯甲醛(30.89mg,177.41μmol,1eq)并在20℃下将混合物搅拌1小时。添加$NaBH_3CN$(33.45mg,532.22μmol,3eq)并在20℃下将混合物搅拌16小时。减压浓缩混合物,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:32%-62%,10min)纯化,随后冻干,得到呈无色胶状的1-[(1S,5R)-6-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]丙-2-烯-1-酮(24.28mg,77.34μmol,43.60%产率,98.85%纯度)。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.56(s,1H),7.52(d,J=7.3Hz,1H),7.49-7.42(m,2H),6.36-6.29(m,2H),5.65(dd,J=5.3,7.0Hz,1H),3.87(s,2H),3.80(d,J=12.5Hz,1H),3.65-3.62(m,2H),3.49(dd,J=4.2,12.6Hz,1H),1.93(t,J=2.0Hz,1H),1.86(br s,1H),1.69-1.62(m,2H);ES-LCMS m/z 311.3$[M+H]^+$。

[1583] I-73

[1584] 

[1585] 步骤1:4-甲基-4-(丙-2-烯酰基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1586] 在0℃下,向冷却到0℃的4-氨基-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(200.0mg,933.26μmol,1eq)和DIEA(241.23mg,1.87mmol,325.11μL,2eq)于DCM(10mL)中的混合物中逐份添加丙-2-烯酰氯(84.47mg,933.26μmol,76.10μL,1eq)。在0℃下将混合物搅拌0.5小时。TLC(PE/EtOAc=1/1,R_f=0.29)指示有起始物质残留并检测到一个新点。浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到1/1,TLC:PE/EtOAc=1/1,R_f=0.29)纯化,得到呈浅黄色油状的4-甲基-4-(丙-2-烯酰基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(248.43mg,786.90μmol,84.3%产率,85.0%纯度)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 6.28-6.17(m,1H),6.13-6.01(m,1H),5.59(dd,J=1.2,10.2Hz,1H),5.41(s,1H),3.63(s,2H),3.18-3.11(m,2H),2.03-2.01(m,2H),1.61-1.58(m,2H),1.43(s,12H);ES-LCMS m/z 269.3$[M+H]^+$。

[1587] 步骤2:N-(4-甲基-4-哌啶基)丙-2-烯酰胺

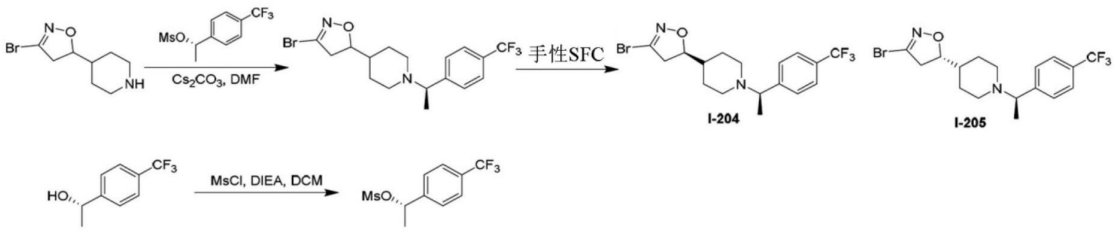
[1588] 在N_2下,向4-甲基-4-(丙-2-烯酰基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(240mg,760.20μmol,1eq)于DCM(6mL)中的溶液中添加TFA(1.69mL)。在25℃下将混合物搅拌2小时。TLC(PE/EtOAc=5/1,R_f=0.01)指示起始物质完全消耗并形成一个新点。减压浓缩反应混合物,得到呈无色液体状的N-(4-甲基-4-哌啶基)丙-2-烯酰胺(150mg,713.3μmol,93.8%产率,80%纯度),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.33(s,1H),7.95-7.70(m,1H),6.32-6.24(m,1H),6.20-6.11(m,1H),5.78(d,J=10.6Hz,1H),3.33(s,4H),2.59(d,J=15.7Hz,2H),1.92(td,J=7.5,14.4Hz,2H),1.55(s,3H)。

[1589] 步骤3:N-[4-甲基-1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-哌啶基]丙-2-烯酰胺

[1590] 在N_2下,向N-(4-甲基-4-哌啶基)丙-2-烯酰胺(150mg,531.43μmol,1eq,TFA)于DCM(8mL)中的溶液中添加DIEA(274.73mg,2.13mmol,370.25μL,4eq)和1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)苯(127.03mg,531.43μmol,81.95μL,1eq)。在25℃下将混合物搅拌12小时。浓缩混合物并添加水(80mL)。用EtOAc(50mL×3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。残余物通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到5/1,R_f=0.08)纯化,得到呈浅黄色固体状的N-[4-甲基-1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-哌啶基]丙-2-

烯酰胺(81.13mg,242.63μmol,45.6%产率,97.6%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.56(d,J=7.8Hz,2H),7.44(d,J=7.8Hz,2H),6.27-6.20(m,1H),6.11-6.01(m,1H),5.60(dd,J=1.6,10.2Hz,1H),5.19(s,1H),3.54(s,2H),2.57(d,J=11.0Hz,2H),2.32-2.20(m,2H),2.16-2.05(m,2H),1.72-1.68(m,2H),1.45(s,3H);ES-LCMS m/z 327.3[M+H]$^+$。

[1591] I-204和I-205

[1592] 

[1593] 步骤1:3-溴-5-(4-哌啶基)-4,5-二氢异噁唑

[1594] 向4-(3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(250mg,675.23μmol,1eq)于DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(1.54g,1mL)。在25℃下将混合物搅拌2小时。浓缩混合物,得到呈黄色油状的3-溴-5-(4-哌啶基)-4,5-二氢异噁唑(250mg,648.18μmol,96.0%产率,90.0%纯度,TFA),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 4.63-4.49(m,1H),3.60(d,J=11.6Hz,2H),3.31(dd,J=10.8,17.2Hz,1H),3.10-2.91(m,3H),2.15-2.10(m,1H),2.00-1.81(m,2H),1.77-1.58(m,2H);ES-LCMS m/z 232.80[M+H]$^+$。

[1595] 步骤2:甲烷磺酸[(1S)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]酯

[1596] 在N_2下,在0℃下向(1S)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙醇(200mg,1.05mmol,1eq)于DCM(20mL)中的溶液中添加DIEA(407.78mg,3.16mmol,549.57μL,3.0eq)和甲烷磺酰氯(140mg,1.22mmol,94.59μL,1.16eq)。使混合物升温到室温(28℃),并在N_2下搅拌1小时。TLC(PE/EtOAc=6/1,R_f=0.5)显示形成新点且起始物质完全消耗。通过添加H_2O(10mL)淬灭反应混合物并用DCM(10mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈黄色油状的甲烷磺酸[(1S)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]酯(295mg,1.04mmol,99.3%产率,95.0%纯度),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.68(d,J=8.4Hz,2H),7.54(d,J=8.4Hz,2H),5.82-5.76(m,1H),2.86(s,3H),1.74(d,J=6.8Hz,3H)。

[1597] 步骤3:3-溴-5-[1-[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑

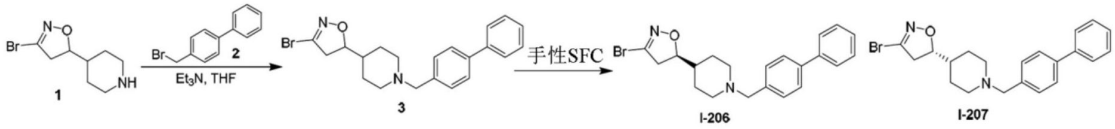
[1598] 向3-溴-5-(4-哌啶基)-4,5-二氢异噁唑(250mg,965.23μmol,1eq)和甲烷磺酸[(1S)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]酯(295mg,1.04mmol,1.08eq)于DMF(10mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(314.49mg,965.23μmol,1eq)。在25℃下将混合物搅拌48小时。通过添加H_2O(20mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:52%-82%,10min)纯化,得到呈白色固体状的3-溴-5-[1-[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(90mg,210.98μmol,21.9%产率,95.0%纯度)。ES-LCMS m/z 407.1[M+H]$^+$。

[1599] 步骤4:(5S)-3-溴-5-[1-[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑和(5R)-3-溴-5-[1-[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异

噁唑

[1600] 通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK IG(250mm×30mm,10mm);移动相:[0.1%NH_3H_2O MeOH];B%:20%-20%,min)分离3-溴-5-[1-[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(90mg,210.98mmol,1eq),得到峰1和峰2。减压浓缩峰2,得到残余物,将其溶解于MeCN(15mL)和水(15mL)中并冻干,得到呈白色固体状的(5R)-3-溴-5-[1-[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(21.63mg,52.89μmol,25.1%产率,99.1%纯度,SFC:R_t=2.861,Dr=99.5%,$[\alpha]^{26.8}_D$=-70.0(MeOH,c=0.020g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.66(d,J=7.6Hz,2H),7.56(d,J=7.6Hz,2H),4.52-4.45(m,1H),3.70(br s,1H),3.30-3.16(m,2H),3.02(dd,J=8.8,17.2Hz,1H),2.92(br s,1H),2.33-1.93(m,2H),1.88(d,J=12.4Hz,1H),1.56(s,2H),1.47(d,J=5.6Hz,3H),1.43-1.28(m,2H);ES-LCMS m/z 405.0$[M+H]^+$。减压浓缩峰1,得到残余物,将其通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm,5mm);移动相:[0.1%NH_3H_2O MeOH];B%:10%-10%,min)分离,得到峰1。减压浓缩峰1,得到残余物,将其溶解于MeCN(15mL)和水(15mL)中并冻干,得到呈白色固体状的(5S)-3-溴-5-[1-[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(15.06mg,36.68μmol,17.4%产率,98.7%纯度,SFC:R_t=2.602,Dr=96.76,$[\alpha]^{26.9}_D$=+123.81(MeOH,c=0.021g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.62(d,J=8.4Hz,2H),7.52(d,J=8.4Hz,2H),4.52-4.44(m,1H),3.55(d,J=5.6Hz,1H),3.29-3.22(m,1H),3.17(d,J=11.2Hz,1H),3.02(dd,J=8.8,17.2Hz,1H),2.84(d,J=12.4Hz,1H),2.01(t,J=9.2Hz,1H),1.89(t,J=12.4Hz,1H),1.74(d,J=13.2Hz,1H),1.63(d,J=12.4Hz,1H),1.55-1.47(m,1H),1.46-1.35(m,4H),1.31-1.26(m,1H);ES-LCMS m/z 405.0$[M+H]^+$。

[1601] I-206和I-207

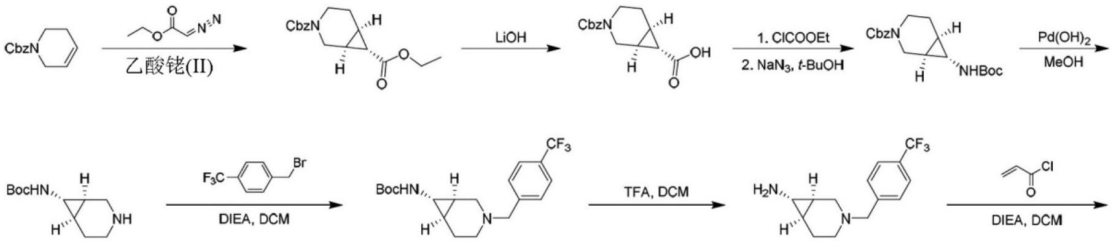
[1602] 

[1603] 步骤1:(5R)-3-溴-5-[1-[(4-苯基苯基)甲基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑和(5S)-3-溴-5-[1-[(4-苯基苯基)甲基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑

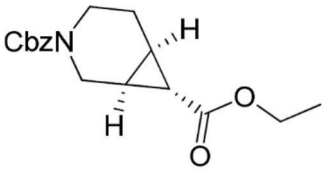
[1604] 在N_2下,向1-(溴甲基)-4-苯基-苯(300mg,1.21mmol,1eq)于THF(6mL)中的溶液中添加Et_3N(734.64mg,7.26mmol,1.01mL,6eq)和3-溴-5-(4-哌啶基)-4,5-二氢异噁唑(419.56mg,1.09mmol,8.99e-1eq,TFA)。在25℃下将混合物搅拌4小时。TLC(PE/EtOAc=1/1,R_f=0.15)指示起始物质消耗并形成许多新点。浓缩混合物并添加水(80mL)。用EtOAc(50mL×3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到1/1,R_f=0.15)纯化,得到产物,将其通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm,10um);移动相:[0.1%NH_3H_2O EtOH];B%:40%-40%,min)分离,得到呈白色固体状的(5R)-3-溴-5-[1-[(4-苯基苯基)甲基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(43.17mg,108.11μmol,8.9%产率,100.0%纯度,SFC:R_t=2.874min,ee=99.56%,$[\alpha]^{22.4}_D$=+90(MeOH,c=0.050g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.15-1.26(m,2H),1.49(d,J=10.56Hz,2H),1.67(d,J=12.91Hz,1H),1.88(d,J=9.78Hz,2H),2.84(d,J=9.78Hz,2H),3.06(dd,J=17.41,8.80Hz,1H),3.27(d,J=

10.96Hz,1H),3.46(s,2H),4.40-4.48(m,1H),7.30-7.39(m,3H),7.44(t,J=7.63Hz,2H),7.61(dd,J=16.82,7.83Hz,4H);ES-LCMS m/z 399.1,401.1[M+H]$^+$;以及呈白色固体状的(5S)-3-溴-5-[1-[(4-苯基苯基)甲基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(46.53mg,116.52μmol,9.6%产率,100.0%纯度,SFC:R_t=3.313min,ee=99.50%,$[\alpha]^{22.1}_D$=-96(MeOH,c=0.050g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.16-1.25(m,2H),1.48(d,J=10.17Hz,2H),1.67(d,J=13.30Hz,1H),1.83-1.94(m,2H)2.84(d,J=10.17Hz,2H),3.06(dd,J=17.41,8.80Hz,1H),3.27(d,J=10.96Hz,1H),3.46(s,2H),4.35-4.52(m,1H),7.30-7.38(m,3H),7.44(t,J=7.63Hz,2H),7.61(dd,J=17.41,8.02Hz,4H);ES-LCMS m/z 399.1,401.1[M+H]$^+$。

[1605] I-208

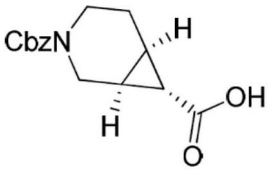
[1606] 

[1607] 步骤1:(1R,6S,7S)-4-氮杂双环[4.1.0]庚烷-4,7-二甲酸04-苯甲酯07-乙酯

[1608] 

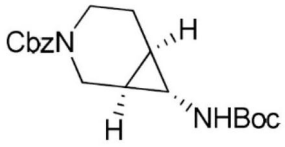
[1609] 在N_2气氛下,在80℃下向3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(2g,9.21mmol,1eq)和乙酸铑(II)(40mg,181.00μmol,1.97e-2eq)于1,2-二氯乙烷(80mL)中的混合物中逐滴添加2-重氮乙酸乙酯(5.25g,46.03mmol,4.82mL,5eq)于1,2-二氯乙烷(20mL)中的溶液。在N_2气氛下,在80℃下将混合物搅拌5小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.41)纯化,得到呈无色油状的(1R,6S,7S)-4-氮杂双环[4.1.0]庚烷-4,7-二甲酸04-苯甲酯07-乙酯(1.5g,4.61mmol,50.1%产率,93.2%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.42-7.30(m,5H),5.13(s,2H),4.15-4.09(m,2H),4.00(d,J=13.7Hz,1H),3.59(d,J=13.3Hz,1H),3.56-3.48(m,1H),3.05(ddd,J=5.5,8.9,13.8Hz,1H),2.04-1.96(m,1H),1.88-1.78(m,1H),1.76-1.66(m,2H),1.49(t,J=4.3Hz,1H),1.27(t,J=7.2Hz,3H);ES-LCMS m/z 304.3[M+H]$^+$。

[1610] 步骤2:(1R,6S,7S)-4-苯甲基氧基羰基-4-氮杂双环[4.1.0]庚烷-7-甲酸

[1611] 

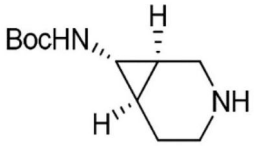
[1612] 向(1R,6S,7S)-4-氮杂双环[4.1.0]庚烷-4,7-二甲酸04-苯甲酯07-乙酯(1g,3.07mmol,1eq)于THF(10mL)、MeOH(4mL)和H_2O(4mL)中的溶液中添加LiOH.H_2O(650mg,15.49mmol,5.04eq)。在25℃下将混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.05)显示起始物质完全消耗。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(50mL×2)萃取。丢弃有机层。用HCl水溶液(2M)酸化水层直到pH=5,并用EtOAc(50mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈无色胶状的(1R,6S,7S)-4-苯甲基氧基羰基-4-氮杂双环[4.1.0]庚烷-7-甲酸(800mg,2.91mmol,94.6%产率,100.0%纯度),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 7.38-7.30(m,5H),5.16-5.10(m,2H),3.98(d,J=14.0Hz,1H),3.73(d,J=7.9Hz,1H),3.56-3.46(m,1H),3.16-3.06(m,1H),2.10-2.03(m,1H),1.96-1.79(m,1H),1.76-1.69(m,2H),1.60-1.37(m,1H);ES-LCMS m/z 276.2[M+H]$^+$。

[1613] 步骤3:(1R,6R,7S)-7-(叔丁氧基羰基氨基)-4-氮杂双环[4.1.0]庚烷-4-甲酸苯甲酯

[1614] 

[1615] 在0℃下,向(1R,6S,7S)-4-苯甲基氧基羰基-4-氮杂双环[4.1.0]庚烷-7-甲酸(750mg,2.72mmol,1eq)和Et_3N(303.24mg,3.00mmol,417.11μL,1.1eq)于丙酮(15mL)中的溶液中逐滴添加氯甲酸乙酯(355mg,3.27mmol,311.40μL,1.2eq)。在0℃下将混合物搅拌0.5小时。在0℃下缓慢添加NaN_3(1.01g,15.54mmol,5.70eq)于H_2O(7.5mL)中的溶液。在25℃下将混合物搅拌2小时。将混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。将水层缓慢倒入NaClO(100mL)中。有机层经Na_2SO_4干燥并过滤,并添加甲苯(40mL)。在30℃下减压浓缩混合物以去除丙酮和EtOAc。在100℃下,将残余物缓慢添加到4-甲基苯磺酸;吡啶(5mg,19.90μmol,7.30e-3eq)于t-BuOH(10mL)和甲苯(30mL)中的混合物中。在100℃下将混合物搅拌12小时。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到4/1,TLC:PE/EtOAc=2/1,R_f=0.40)纯化,得到呈无色胶状的(1R,6R,7S)-7-(叔丁氧基羰基氨基)-4-氮杂双环[4.1.0]庚烷-4-甲酸苯甲酯(780mg,2.22mmol,81.3%产率,98.4%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.40-7.30(m,5H),5.12(s,2H),4.76-4.66(m,1H),3.98-3.88(m,1H),3.70-3.60(m,1H),3.40-3.30(m,1H),3.10-3.00(m,1H),2.39-2.14(m,1H),1.99(d,J=5.8Hz,1H),1.88-1.78(m,1H),1.45(s,9H),1.25-1.13(m,2H);ES-LCMS m/z 369.2[M+Na]$^+$。

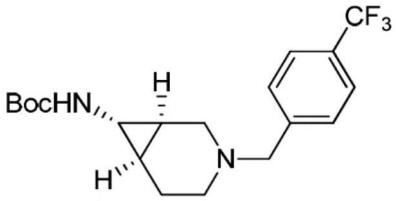
[1616] 步骤4:N-[(1R,6R,7S)-4-氮杂双环[4.1.0]庚-7-基]氨基甲酸叔丁酯

[1617] 

[1618] 在H_2(15psi)下,在25℃下将(1R,6R,7S)-7-(叔丁氧基羰基氨基)-4-氮杂双环[4.1.0]庚烷-4-甲酸苯甲酯(730mg,2.07mmol,1eq)和Pd(OH)$_2$(0.2g,20%纯度)于MeOH(30mL)中的混合物搅拌2小时。TLC(PE/EtOAc=2/1,R_f=0.05)显示起始物质完全消耗。过

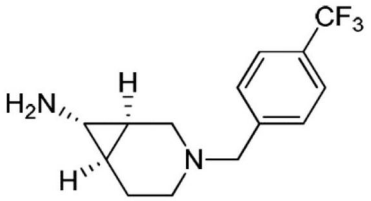
滤混合物。减压浓缩滤液，得到呈浅黄色胶状的N-[(1R,6R,7S)-4-氮杂双环[4.1.0]庚-7-基]氨基甲酸叔丁酯(400mg,1.88mmol,91.1%产率,N/A纯度)，其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 3.21-3.14(m,1H),3.02(d,J=13.4Hz,1H),2.56-2.50(m,1H),2.48-2.43(m,1H),2.36(t,J=3.4Hz,1H),1.98-1.92(m,1H),1.80-1.70(m,1H),1.45(s,9H),1.17-1.11(m,1H),1.08-1.02(m,1H)。

[1619] 步骤5:N-[(1R,6R,7S)-4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-氮杂双环[4.1.0]庚-7-基]氨基甲酸叔丁酯

[1620] 

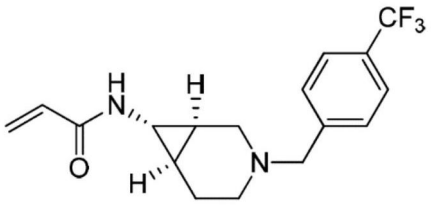
[1621] 在25℃下，将N-[(1R,6R,7S)-4-氮杂双环[4.1.0]庚-7-基]氨基甲酸叔丁酯(50mg,235.53μmol,1eq)、1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)苯(50mg,209.18μmol,8.88e-1eq)和DIEA(100mg,773.74μmol,134.77μL,3.29eq)于DCM(3mL)中的混合物搅拌12小时。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释并用DCM(20mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物，将其通过制备型TLC(PE/EtOAc=2/1,R_f=0.30)纯化，得到呈无色胶状的N-[(1R,6R,7S)-4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-氮杂双环[4.1.0]庚-7-基]氨基甲酸叔丁酯(50mg,132.15μmol,56.1%产率,97.9%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.55(d,J=7.9Hz,2H),7.40(d,J=7.9Hz,2H),4.70(br s,1H),3.54-3.33(m,2H),2.89(d,J=9.9Hz,1H),2.62-2.52(m,2H),2.26-2.16(m,1H),2.03-1.91(m,2H),1.73-1.58(m,1H),1.45(s,9H),1.22-1.04(m,2H);ES-LCMS m/z 371.7$[M+H]^+$。

[1622] 步骤6:(1R,6R,7S)-4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-氮杂双环[4.1.0]庚-7-胺

[1623] 

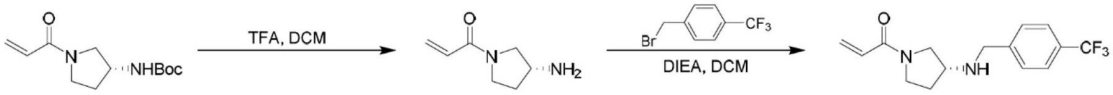
[1624] 向N-[(1R,6R,7S)-4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-氮杂双环[4.1.0]庚-7-基]氨基甲酸叔丁酯(50mg,132.15μmol,1eq)于DCM(6mL)中的溶液中添加TFA(3.08g,27.01mmol,2mL,204.40eq)。在20℃下将混合物搅拌0.5小时。TLC(PE/EtOAc=1/1,R_f=0.05)显示起始物质完全消耗。减压浓缩反应混合物，得到呈无色胶状的(1R,6R,7S)-4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-氮杂双环[4.1.0]庚-7-胺(65mg,130.43μmol,98.7%产率,N/A纯度,2TFA)，其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1625] 步骤7:N-[(1R,6R,7S)-4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-氮杂双环[4.1.0]庚-7-基]丙-2-烯酰胺

[1626] 

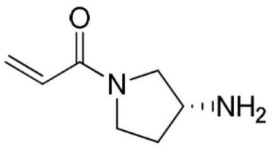
[1627] 向(1R,6R,7S)-4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-氮杂双环[4.1.0]庚-7-胺(65mg,130.43μmol,1eq,2TFA)和DIEA(84.29mg,652.17μmol,113.60μL,5eq)于DCM(10mL)中的溶液中添加丙-2-烯酰氯(12.21mg,134.90μmol,11μL,1.03eq)。在20℃下将混合物搅拌1小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Synergi C18 150×30mm×4μm;移动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:13%-33%,9min)纯化。用饱和$NaHCO_3$水溶液碱化所需洗脱份直到pH=8,并用EtOAc(50mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其溶解于MeCN(15mL)和水(15mL)中且接着冻干,得到呈白色固体状的N-[(1R,6R,7S)-4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-氮杂双环[4.1.0]庚-7-基]丙-2-烯酰胺(21.99mg,67.80μmol,52.0%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.56(d,J=7.8Hz,2H),7.43(d,J=7.5Hz,2H),6.28(dd,J=1.1,16.9Hz,1H),6.03(dd,J=10.4,16.9Hz,1H),5.68(br s,1H),5.62(dd,J=1.1,10.2Hz,1H),3.48(d,J=12.7Hz,2H),2.96(d,J=11.3Hz,1H),2.84(q,J=3.2Hz,1H),2.68-2.48(m,1H),2.27(d,J=6.3Hz,1H),2.07-1.89(m,3H),1.25(d,J=12.4Hz,1H),1.20-1.10(m,1H);ES-LCMS m/z 325.3$[M+H]^+$。

[1628] I-211

[1629] 

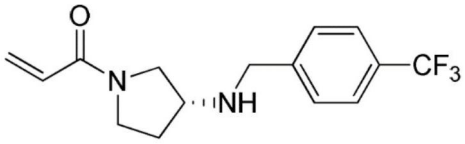
1

[1630] 步骤1:1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮

[1631] 

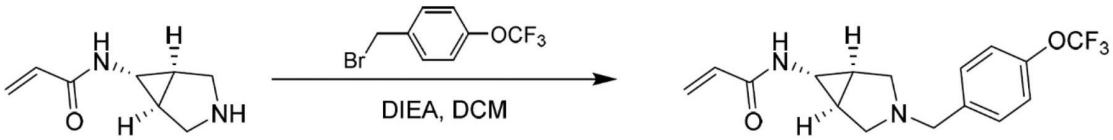
[1632] 在28℃下,将N-[(3R)-1-丙-2-烯酰基吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(500mg,1.87mmol,1eq)于DCM(6mL)和TFA(2mL)中的溶液搅拌1小时。TLC(PE/EtOAc=1/1,R_f=0.01)指示起始物质完全消耗。过滤混合物并减压浓缩,得到呈浅黄色胶状的1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(450mg,1.77mmol,94.5%产率,N/A纯度,TFA),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.05(br s,2H),6.62-6.43(m,1H),6.22-6.04(m,1H),5.66(dd,J=2.4,10.3Hz,1H),3.83-3.75(m,1H),3.75-3.65(m,1H),3.65-3.56(m,1H),3.56-3.50(m,1H),3.49-3.42(m,1H),2.32-2.06(m,1H),2.04-1.83(m,1H)。

[1633] 步骤2:1-[(3R)-3-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮

[1634] 

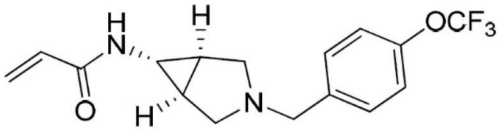
[1635] 向1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(450mg,1.77mmol,1eq,TFA)和DIEA(1.14g,8.85mmol,1.54mL,5eq)于DCM(10mL)中的溶液中添加1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)苯(338.51mg,1.42mmol,218.39μL,0.8eq)。在28℃下将混合物搅拌12小时。将混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(10mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(自EtOAc/MeOH=100/1到20/1,TLC:EtOAc/MeOH=10/1,R_f=0.40)和制备型HPLC(管柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:29%-59%,10min)纯化,随后冻干,得到呈无色油状的1-[(3R)-3-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(18.47mg,60.36μmol,3.4%产率,97.5%纯度,$[\alpha]^{23.0}_{D}$=+5.582(MeOH,c=0.025g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.65-7.61(m,2H),7.58-7.54(m,2H),6.57(ddd,J=10.4,16.9,18.1Hz,1H),6.28-6.22(m,1H),5.72(ddd,J=2.0,5.3,10.4Hz,1H),3.89-3.86(m,2H),3.81-3.75(m,1H),3.74-3.52(m,2H),3.49-3.42(m,1H),3.40-3.36(m,1H),2.20-2.10(m,1H),1.97-1.79(m,1H);ES-LCMS m/z 299.2$[M+H]^+$。

[1636] I-212

[1637] 

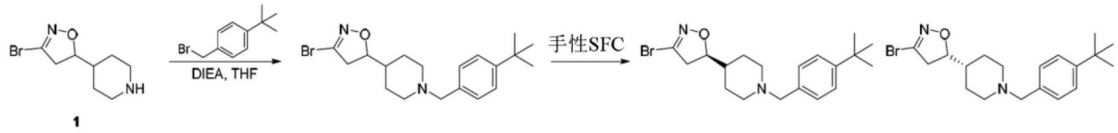
1

[1638] 步骤1:N-[(1R,5S)-3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]丙-2-烯酰胺

[1639] 

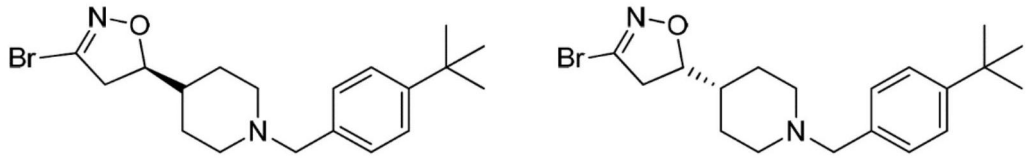
[1640] 向N-[(1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]丙-2-烯酰胺(80.67mg,424.06μmol,1eq,HCl)于DMF(30mL)中的溶液中添加DIEA(328.84mg,2.54mmol,443.18μL,6eq)和1-(溴甲基)-4-(三氟甲氧基)苯(108.15mg,424.06μmol,68.02μL,1eq)。在20℃下将混合物搅拌12小时。浓缩混合物,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:35%-65%,10min)纯化,随后冻干,得到呈白色固体状的N-[(1R,5S)-3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]丙-2-烯酰胺(36.75mg,112.62μmol,26.6%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.29(s,2H),7.14(d,J=8.1Hz,2H),6.28(dd,J=1.3,17.0Hz,1H),6.02(dd,J=10.3,17.1Hz,1H),5.62(dd,J=1.2,10.3Hz,1H),5.51(br s,1H),3.57(s,2H),3.15-3.09(m,3H),2.41(d,J=8.6Hz,2H),1.66-1.56(m,2H);ES-LCMS m/z 327.2$[M+H]^+$。

[1641] I-213和I-214

[1642] 

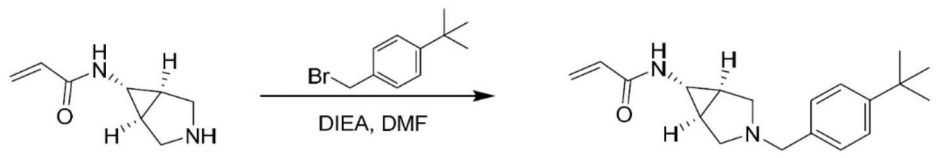
1

[1643] 步骤1：(5R)-3-溴-5-[1-[(4-叔丁基苯基)甲基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑和(5S)-3-溴-5-[1-[(4-叔丁基苯基)甲基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑

[1644] 

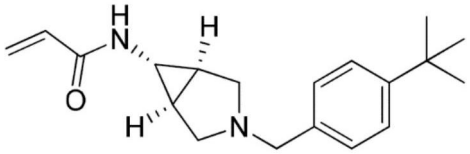
[1645] 向3-溴-5-(4-哌啶基)-4,5-二氢异噁唑(400mg,1.04mmol,1eq,TFA)于THF(10mL)中的溶液中添加DIEA(670.18mg,5.19mmol,903.20μL,5eq)和1-(溴甲基)-4-叔丁基-苯(353.34mg,1.56mmol,284.96μL,1.5eq)。在N_2气氛下，在20℃下将混合物搅拌4小时。将反应混合物用水(50mL)稀释，接着用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩滤液，得到残余物，将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝100/1到2/1，TLC：PE/EtOAc＝1/1，R_f＝0.25)纯化，得到化合物，将其通过SFC(管柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm，5μm)；移动相：[0.1%NH_3H_2O/EtOH]；B%：20%-20%)分离，得到峰1和峰2。减压浓缩峰1，得到残余物，将其冻干，得到呈黄色油状的(5R)-3-溴-5-[1-[(4-叔丁基苯基)甲基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(63mg,166.08μmol,16.0%产率，100.0%纯度，SFC：R_t＝3.248，ee＝100.0%，$[\alpha]^{21.7}_D$＝+69.8(MeOH,c＝0.43g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.32(d,J＝7.8Hz,2H),7.19(d,J＝7.6Hz,2H),4.48-4.41(m,1H),3.38(s,2H),3.30(s,1H),3.07(dd,J＝8.8,17.5Hz,1H),2.80(d,J＝9.6Hz,2H),1.90-1.78(m,2H),1.67(d,J＝10.5Hz,1H),1.48(d,J＝8.4Hz,2H),1.27(s,9H),1.22-1.14(m,2H)；ES-LCMS m/z 379.2,381.2$[M+H]^+$。减压浓缩峰2，得到残余物，将其冻干，得到呈黄色油状的(5S)-3-溴-5-[1-[(4-叔丁基苯基)甲基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(68.12mg,172.72μmol,16.7%产率，96.2%纯度，SFC：R_t＝3.533，ee＝97.3%，$[\alpha]^{21.7}_D$＝-77.7(MeOH,c＝0.43g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.32(d,J＝7.9Hz,2H),7.19(d,J＝7.9Hz,2H),4.50-4.41(m,1H),3.38(s,2H),3.31-3.27(m,1H),3.07(dd,J＝8.8,17.6Hz,1H),2.81(d,J＝9.0Hz,2H),1.91-1.78(m,2H),1.67(d,J＝12.5Hz,1H),1.48(d,J＝10.4Hz,2H),1.27(s,9H),1.23-1.13(m,2H)；ES-LCMS m/z 379.2,381.2$[M+H]^+$。

[1646] I-220

[1647] 

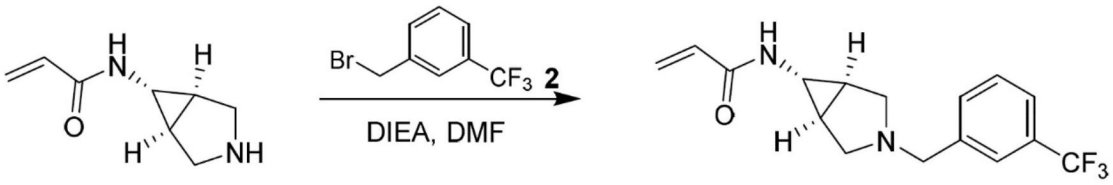
1

[1648] 步骤1：N-[(1R,5S)-3-[(4-叔丁基苯基)甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]丙-2-烯酰胺

[1649] 

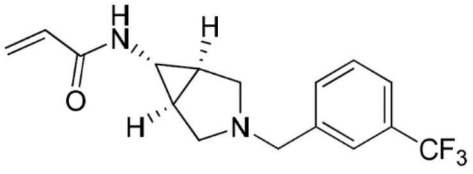
[1650] 向N-[(1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]丙-2-烯酰胺(100mg,424.06μmol,1eq,HCl)于DMF(3mL)中的经搅拌溶液中添加DIEA(219.23mg,1.70mmol,295.45μL,4eq)和1-(溴甲基)-4-叔丁基-苯(115.58mg,508.87μmol,93.21μL,1.2eq)。在28℃下将反应混合物搅拌4小时。减压浓缩反应物,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.05%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:42%-72%,10min)纯化。将所需洗脱份冻干,得到呈白色固体状的N-[(1R,5S)-3-[(4-叔丁基苯基)甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]丙-2-烯酰胺(20.77mg,66.71μmol,15.7%产率,95.9%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.31(d,J=8.31Hz,2H),7.19(d,J=8.07Hz,2H),6.27(dd,J=17.00,1.34Hz,1H),6.06-5.97(m,1H),5.61(dd,J=10.27,1.47Hz,1H),5.50(s,1H),3.55(s,2H),3.18-3.07(m,3H),2.41(d,J=8.56Hz,2H),1.54(s,2H),1.32(s,9H);ES-LCMS m/z 299.3$[M+H]^+$。

[1651] I-222

[1652] 

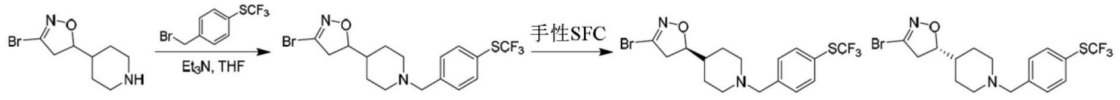
1

[1653] 步骤1:N-[(1R,5S)-3-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]丙-2-烯酰胺

[1654] 

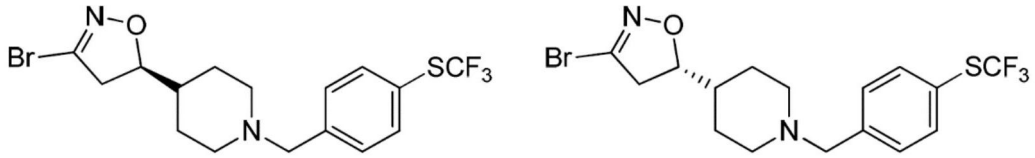
[1655] 向N-[(1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]丙-2-烯酰胺(100mg,525.65μmol,1eq,HCl)于DMF(5mL)中的溶液中添加1-(溴甲基)-3-(三氟甲基)苯(140mg,585.70μmol,89.17μL,1.11eq)和DIEA(203.81mg,1.58mmol,274.68μL,3eq)。在25℃下将混合物搅拌16小时。浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.05%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:35%-65%,10min)纯化,随后冻干,得到呈白色固体状的N-[(1R,5S)-3-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]丙-2-烯酰胺(16.7mg,53.82μmol,10.2%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.51-7.46(m,3H),7.44-7.39(m,1H),6.28(dd,J=1.3,17.0Hz,1H),6.02(dd,J=10.3,16.9Hz,1H),5.63(dd,J=1.2,10.3Hz,1H),5.50(s,1H),3.62(s,2H),3.13(d,J=8.8Hz,3H),2.43(d,J=8.8Hz,2H),1.57(s,1H),1.60-1.57(m,1H);ES-LCMS m/z 311.3$[M+H]^+$。

[1656] I-225和I-226

[1657] 

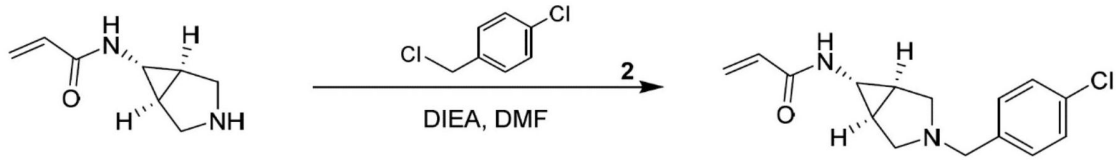
1

[1658] 步骤1：(5R)-3-溴-5-[1-[[4-(三氟甲基硫基)苯基]甲基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑和(5S)-3-溴-5-[1-[[4-(三氟甲基硫基)苯基]甲基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑

[1659] 

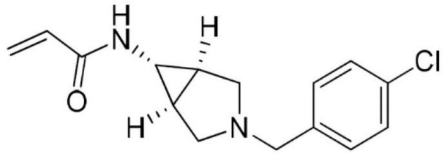
[1660] 向3-溴-5-(4-哌啶基)-4,5-二氢异噁唑(300mg,777.81μmol,1eq,TFA)于DCM(10mL)中的溶液中添加DIEA(804.19mg,6.22mmol,1.08mL,8eq)和1-(溴甲基)-4-(三氟甲基硫基)苯(253.03mg,933.37μmol,117.02μL,1.2eq)。在20℃下将混合物搅拌2小时。通过添加水(50mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物，将其通过制备型HPLC(管柱：Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm；移动相：[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN]；B%：59%-89%，10min)纯化，得到化合物，将其通过SFC(管柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm，5μm)；移动相：[0.1%NH_3H_2O EtOH]；B%：20%-20%)分离，得到峰1和峰2。减压浓缩峰1，得到呈白色固体状的(5R)-3-溴-5-[1-[[4-(三氟甲基硫基)苯基]甲基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(70mg，165.37μmol，21.3%产率，100.0%纯度，SFC：R_t=3.153，ee=98.1%；$[\alpha]^{24.0}_D$=+71.8(MeOH，c=0.078g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δppm 7.66(d，J=7.8Hz，2H)，7.45(d，J=8.2Hz，2H)，4.51-4.39(m，1H)，3.50(s，2H)，3.32-3.25(m，1H)，3.07(dd，J=8.6，17.6Hz，1H)，2.80(d，J=10.2Hz，2H)，1.99-1.85(m，2H)，1.68(d，J=12.9Hz，1H)，1.49(d，J=12.1Hz，2H)，1.28-1.16(m，2H)；ES-LCMS m/z 422.9，424.9$[M+H]^+$。减压浓缩峰2，得到呈白色固体状的(5S)-3-溴-5-[1-[[4-(三氟甲基硫基)苯基]甲基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(55mg，129.93μmol，16.7%产率，100.0%纯度，SFC：R_t=3.307，ee=98.4%；$[\alpha]^{24.0}_D$=-84.21(MeOH，c=0.114g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δppm 7.66(d，J=7.8Hz，2H)，7.46(d，J=8.2Hz，2H)，4.52-4.39(m，1H)，3.50(s，2H)，3.32-3.25(m，1H)，3.07(dd，J=8.6，17.4Hz，1H)，2.80(d，J=11.3Hz，2H)，1.97-1.84(m，2H)，1.68(d，J=12.5Hz，1H)，1.49(d，J=12.1Hz，2H)，1.30-1.11(m，2H)；ES-LCMS m/z 422.8，424.8$[M+H]^+$。

[1661] I-231

[1662] 

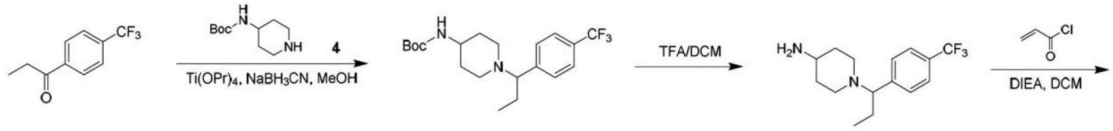
1

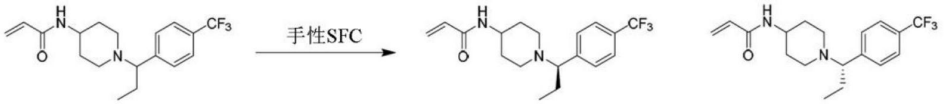
[1663] 步骤1：N-[(1R,5S)-3-[(4-氯苯基)甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]丙-2-烯酰胺

[1664] 

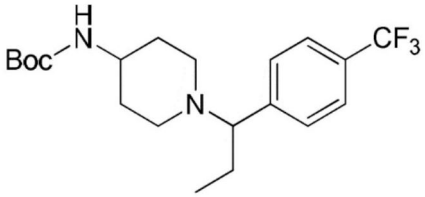
[1665] 向N-[(1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]丙-2-烯酰胺(50mg,262.82μmol,1eq,HCl)于DMF(5mL)中的溶液中添加1-氯-4-(氯甲基)苯(51.2mg,317.96μmol,1.21eq)和DIEA(101.90mg,788.47μmol,137.34μL,3eq)。在25℃下将混合物搅拌16小时。浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.05%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:32%-62%,10min)纯化,随后冻干,得到呈白色固体状的N-[(1R,5S)-3-[(4-氯苯基)甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]丙-2-烯酰胺(12.99mg,46.70μmol,17.8%产率,99.5%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.25(s,1H),7.21-7.17(m,2H),6.28(dd,J=1.2,16.9Hz,1H),6.02(dd,J=10.4,17.0Hz,1H),5.62(dd,J=1.2,10.3Hz,1H),5.50(s,1H),3.54(s,2H),3.11(d,J=8.8Hz,3H),2.40(d,J=8.8Hz,2H),1.59(s,2H),1.55(s,1H);ES-LCMS m/z 277.2$[M+H]^+$。

[1666] IK-232和IK-233

[1667] 



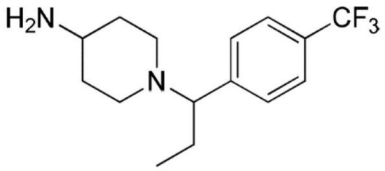
[1668] 步骤1:N-[1-[1-[4-(三氟甲基)苯基]丙基]-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯

[1669] 

[1670] 在70℃下,将1-[4-(三氟甲基)苯基]丙-1-酮(300mg,1.48mmol,1eq)和N-(4-哌啶基)氨基甲酸叔丁酯(297.19mg,1.48mmol,1eq)于Ti(i-PrO)$_4$(1.27g,4.45mmol,1.31mL,3eq)中的混合物搅拌2小时。将混合物冷却到20℃。添加MeOH(10mL)和$NaBH_3CN$(373.00mg,5.94mmol,4eq)并在40℃下将混合物搅拌16小时。通过NaOH水溶液(10mL,1M)淬灭反应混合物,通过硅藻土过滤并用MeOH(15mL×2)洗涤。真空蒸发MeOH。将残余物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(20mL×2)萃取。合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:60%-90%,10min)纯化,得到呈白色固体状的N-[1-[1-[4-(三氟甲基)苯基]丙基]-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(231mg,537.97μmol,36.3%产率,90.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.65(d,J=2.6Hz,1H),7.56(d,J=8.1Hz,2H),7.33(d,J=8.1Hz,2H),4.42-4.32(m,1H),3.38-3.36(m,1H),3.23(dd,J=4.4,8.5Hz,1H),2.94-2.91(m,1H),2.67(d,J=11.3Hz,1H),2.13-2.02(m,1H),1.98-1.79(m,

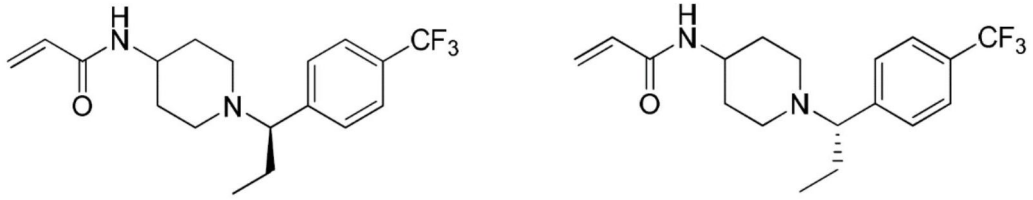
5H),1.76-1.68(m,1H),1.42(s,9H),0.73-0.68(m,3H);ES-LCMS m/z 387.3[M+H]$^+$。

[1671] 步骤2:1-[1-[4-(三氟甲基)苯基]丙基]哌啶-4-胺

[1672] 

[1673] 向N-[1-[1-[4-(三氟甲基)苯基]丙基]-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯(231mg,537.97μmol,1eq)于DCM(2.5mL)中的溶液中添加TFA(0.5mL)并在20℃下将混合物搅拌2小时。浓缩混合物,得到呈无色胶状的1-[1-[4-(三氟甲基)苯基]丙基]哌啶-4-胺(225mg,393.68μmol,73.2%产率,90.0%纯度,2TFA),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.82(d,J=8.3Hz,2H),7.70(d,J=8.1Hz,2H),4.36(dd,J=4.2,11.5Hz,1H),3.57-3.42(m,2H),3.16-3.06(m,1H),2.96(d,J=9.8Hz,2H),2.30-2.17(m,4H),2.07-1.89(m,2H),0.75(t,J=7.3Hz,3H);ES-LCMS m/z 287.3[M+H]$^+$。

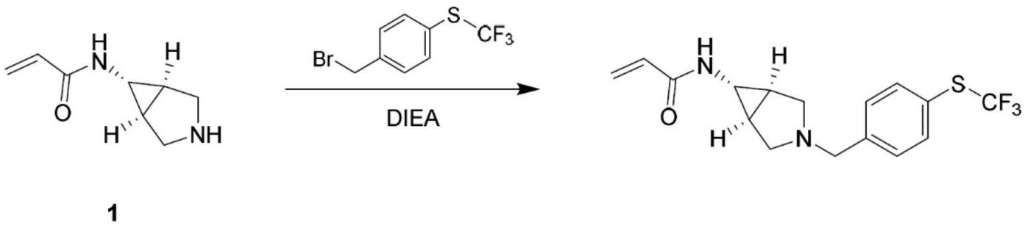
[1674] 步骤3:N-[1-[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]丙基]-4-哌啶基]丙-2-烯酰胺和N-[1-[(1S)-1-[4-(三氟甲基)苯基]丙基]-4-哌啶基]丙-2-烯酰胺

[1675] 

[1676] 在0℃下,向1-[1-[4-(三氟甲基)苯基]丙基]哌啶-4-胺(225mg,393.68μmol,1eq,2TFA)和DIPEA(203.52mg,1.57mmol,274.28μL,4eq)于DCM(10mL)中的溶液中添加丙-2-烯酰氯(35.63mg,393.68μmol,32.10μL,1eq)。在0℃下将混合物搅拌1小时。浓缩混合物,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:40%-70%,10min)纯化,随后冻干,得到产物,将其通过手性SFC(管柱:DAICEL CHIRALCEL OD-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O EtOH];B%:10%-10%)纯化,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到呈白色固体状的N-[1-[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]丙基]-4-哌啶基]丙-2-烯酰胺(12.89mg,37.29μmol,9.5%产率,98.5%纯度,SFC:R_t=2.537,ee=96.8%,$[\alpha]^{25.8}_D$=+12.0(MeOH,c=0.05g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.62(d,J=7.3Hz,2H),7.44(d,J=7.3Hz,2H),6.24(dd,J=1.3,17.0Hz,1H),6.08-5.98(m,1H),5.62(dd,J=1.1,10.4Hz,1H),5.56(br s,1H),3.87-3.85(m,1H),3.47-3.45(m,1H),3.23-3.20(m,1H),2.92-2.90(m,1H),2.28-2.25(m,1H),2.16-1.90(m,4H),1.87-1.72(m,1H),1.87-1.67(m,1H),1.66-1.62(m,1H),1.47-1.44(m,1H),0.72(t,J=7.3Hz,3H);ES-LCMS m/z 341.1[M+H]$^+$。减压浓缩峰2,得到呈白色固体状的N-[1-[(1S)-1-[4-(三氟甲基)苯基]丙基]-4-哌啶基]丙-2-烯酰胺(15.90mg,46.26μmol,11.8%产率,99.0%纯度,SFC:R_t=2.657,ee=96.3%,$[\alpha]^{25.8}_D$=-6.52(MeOH,c=0.046g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.59(d,J=7.8Hz,2H),7.39(d,J=7.6Hz,2H),6.24(dd,J=1.2,16.9Hz,1H),6.11-5.92(m,1H),5.61(dd,J=1.2,10.3Hz,1H),5.49(br s,1H),3.90-3.75(m,1H),3.39-3.34(m,1H),3.12-3.09(m,1H),2.83-2.79(m,1H),2.21-2.18(m,1H),2.13-1.89(m,4H),1.85-1.82(m,1H),1.69-1.63(m,1H),1.59-1.41(m,1H),0.71

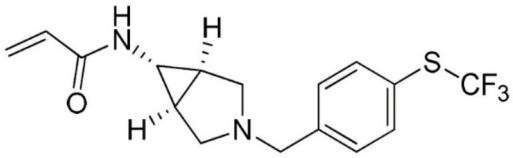
(t,J＝7.3Hz,3H);ES-LCMS m/z 341.1[M+H]$^+$。

[1677] I-234

[1678] 

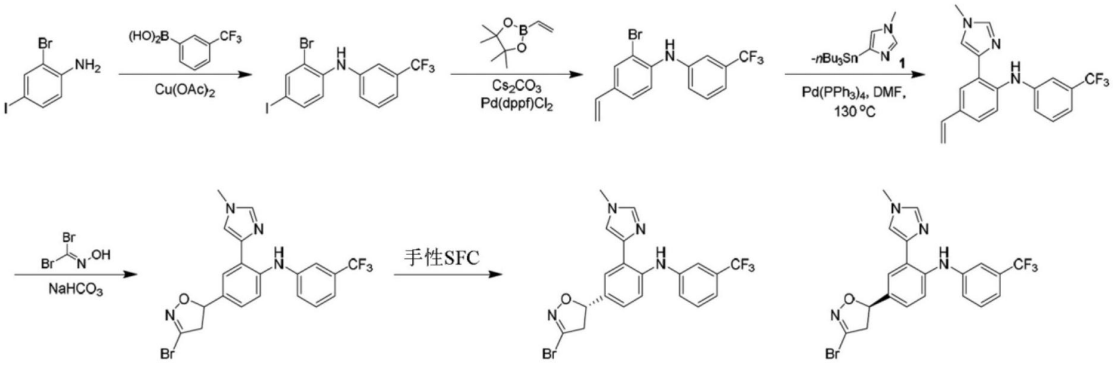
1

[1679] 步骤1:N-[(1R,5S)-3-[[4-(三氟甲基硫基)苯基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]丙-2-烯酰胺

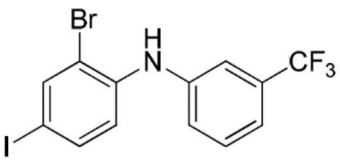
[1680] 

[1681] 向N-[(1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]丙-2-烯酰胺(100mg,530.07μmol,1.2eq,HCl)于DCM(5mL)中的溶液中添加DIEA(171.27mg,1.33mmol,230.82μL,3eq)和1-(溴甲基)-4-(三氟甲基硫基)苯(119.75mg,441.73μmol,1eq)。在25℃下将混合物搅拌16小时。减压浓反应混合物缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.05%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:44%-74%,10min)纯化,随后冻干,得到呈白色固体状的N-[(1R,5S)-3-[[4-(三氟甲基硫基)苯基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]丙-2-烯酰胺(40mg,116.83μmol,26.4%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 1.58(s,2H)2.45(d,J＝8.39Hz,2H)3.05-3.12(m,3H)3.64(s,2H)5.62(dd,J＝9.61,2.29Hz,1H)6.11-6.24(m,2H)7.43(d,J＝8.09Hz,2H)7.62(d,J＝8.09Hz,2H);ES-LCMS m/z 343.1[M+H]$^+$。

[1682] I-238和I-239

[1683] 

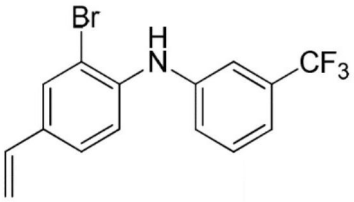
[1684] 步骤1:2-溴-4-碘-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺

[1685] 

[1686] 向2-溴-4-碘-苯胺(2g,6.71mmol,1eq)和[3-(三氟甲基)苯基]硼酸(1.28g,6.71mmol,1eq)于DCM(40mL)中的经搅拌溶液中添加DIEA(2.60g,20.13mmol,3.51mL,3eq)和$Cu(OAc)_2$(2.44g,13.42mmol,2eq)。在O_2(15Psi)下,在25℃下将反应混合物搅拌24小时。

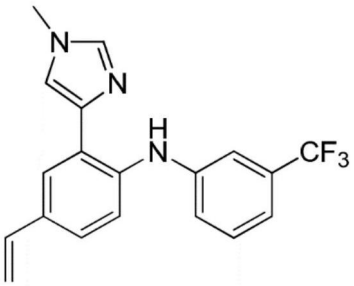
将反应混合物用H_2O(30mL)稀释并用DCM(50mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物，将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝100/1到10/1，TLC:PE/EtOAc＝10/1，R_f＝0.47)纯化，得呈红色固体状的到2-溴-4-碘-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(1.4g，3.07mmol，45.8％产率，97.0％纯度)。^{1}H NMR(500MHz，$CDCl_3$)δppm 7.86(d，J＝2.0Hz，1H)，7.49(dd，J＝1.9，8.6Hz，1H)，7.46-7.40(m，1H)，7.36(s，1H)，7.29(d，J＝7.8Hz，2H)，7.01(d，J＝8.7Hz，1H)，6.15(s，1H)；ES-LCMS m/z 441.9，443.9$[M+H]^+$。

[1687] 步骤2:2-溴-N-[3-(三氟甲基)苯基]-4-乙烯基-苯胺

[1688] 

[1689] 向2-溴-4-碘-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(1.35g，2.96mmol，1eq)和4，4，5，5-四甲基-2-乙烯基-1，3，2-二氧杂环戊硼烷(456.28mg，2.96mmol，502.51μL，1eq)于1，4-二噁烷(45mL)和H_2O(15mL)中的经搅拌溶液中添加Cs_2CO_3(1.93g，5.93mmol，2eq)和Pd(dppf)Cl_2(216.78mg，296.26μmol，0.1eq)。用N_2使反应混合物鼓泡3次并在N_2气氛下，在100℃下搅拌3小时。将反应混合物用H_2O(30mL)稀释并用EtOAc(60mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物，将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝100/1到10/1，TLC:PE/EtOAc＝1/1，R_f＝0.45)纯化，得到呈无色油状的2-溴-N-[3-(三氟甲基)苯基]-4-乙烯基-苯胺(600mg，1.58mmol，53.3％产率，90.0％纯度)。^{1}H NMR(500MHz，$CDCl_3$)δppm 7.64(d，J＝1.8Hz，1H)，7.44-7.40(m，1H)，7.37(s，1H)，7.31-7.29(m，1H)，7.29-7.28(m，1H)，7.26-7.21(m，2H)，6.61(dd，J＝10.8，17.5Hz，1H)，6.24-6.12(m，1H)，5.65(d，J＝17.5Hz，1H)，5.20(d，J＝10.8Hz，1H)；ES-LCMS m/z 342.1，344.1$[M+H]^+$。

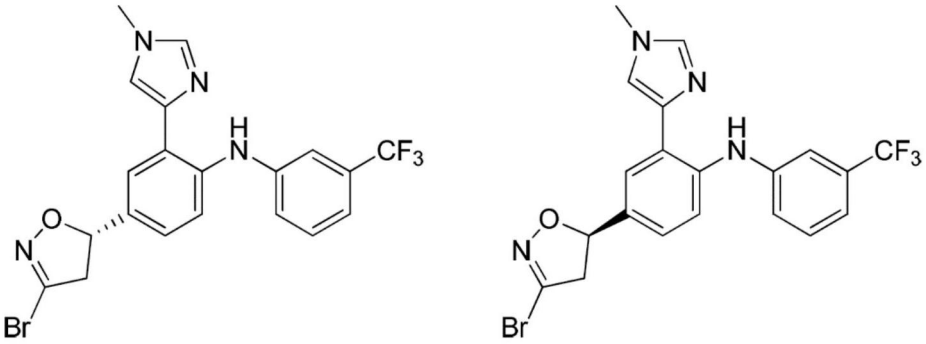
[1690] 步骤3:2-(1-甲基咪唑-4-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]-4-乙烯基-苯胺

[1691] 

[1692] 向2-溴-N-[3-(三氟甲基)苯基]-4-乙烯基-苯胺(300mg，789.12μmol，1eq)和三丁基-(1-甲基咪唑-4-基)锡烷(452.91mg，1.18mmol，1.5eq)于DMF(8mL)中的经搅拌溶液中添加Pd$(PPh_3)_4$(91.19mg，78.91μmol，0.1eq)。用N_2使反应混合物鼓泡3次并在N_2气氛下，在130℃下搅拌12小时。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(40mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(40mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物，将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝100/1到2/1，TLC:PE/EtOAc＝1/1，R_f＝0.29)纯化，得到呈红色油状的2-(1-甲基咪唑-4-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]-4-乙烯基-苯胺(230mg，576.10μmol，73.0％产率，86.0％纯度)。^{1}H NMR(500MHz，$CDCl_3$)δppm 10.09(s，1H)，7.53-7.50(m，2H)，7.44(s，1H)，7.40-7.37(m，1H)，7.37-7.32(m，2H)，7.29(d，J＝1.8Hz，1H)，7.22(d，J＝1.1Hz，1H)，

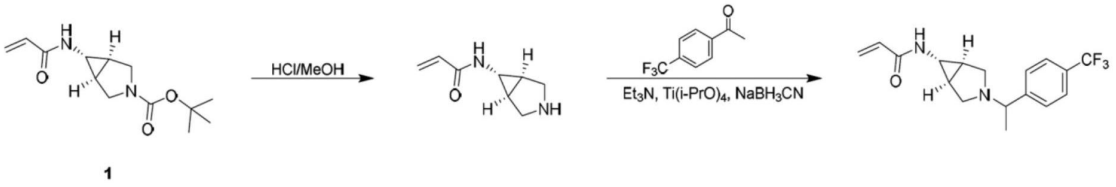
7.12(d,J＝7.0Hz,1H),6.72-6.66(m,1H),5.65(d,J＝17.5Hz,1H),5.14(d,J＝10.8Hz,1H),3.77(s,3H);ES-LCMS m/z 344.3[M+H]$^{+}$。

[1693] 步骤4:4-[(5S)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-2-(1-甲基咪唑-4-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺和4-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-2-(1-甲基咪唑-4-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺

[1694] 

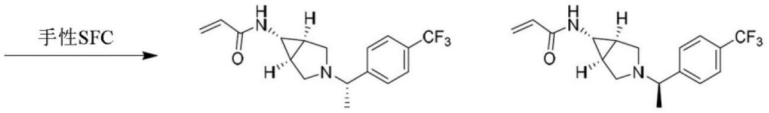
[1695] 向2-(1-甲基咪唑-4-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]-4-乙烯基-苯胺(190mg,475.91μmol,1eq)于EtOAc(15mL)中的经搅拌溶液中添加$NaHCO_3$(399.81mg,4.76mmol,10eq)和二溴甲酮肟(144.79mg,713.86μmol,1.5eq)。在N_2气氛下,在25℃下将反应混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc＝3/1,R_f＝0.38)显示起始物质完全消耗并检测到一个新点。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝100/1到3/1,TLC:PE/EtOAc＝1/1,R_f＝0.38)纯化,得到粗产物,将其通过手性SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm,10μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O IPA];B%:35%-35%)纯化,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(40mL)中并冻干,得到呈白色固体状的4-[(5S)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-2-(1-甲基咪唑-4-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(24.72mg,53.13μmol,11.2%产率,100.0%纯度,SFC:R_t＝2.131,ee＝100%,$[\alpha]^{24.8}_D$＝-187.755(MeOH,c＝0.049g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 10.16(s,1H),7.52(s,1H),7.47(d,J＝2.1Hz,1H),7.44(s,1H),7.41(d,J＝8.5Hz,1H),7.39-7.33(m,2H),7.24(d,J＝1.2Hz,1H),7.15(d,J＝6.6Hz,1H),7.12(dd,J＝2.1,8.4Hz,1H),5.68-5.62(m,1H),3.81-3.74(m,3H),3.59(dd,J＝10.8,17.4Hz,1H),3.27(dd,J＝9.5,17.3Hz,1H);ES-LCMS m/z 465.1,467.1[M+H]$^{+}$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(40mL)中并冻干,得到呈白色固体状的4-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-2-(1-甲基咪唑-4-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(20.47mg,44.00μmol,9.2%产率,100.0%纯度,SFC:R_t＝2.455,ee＝98.52%,$[\alpha]^{24.7}_D$＝+152.381(MeOH,c＝0.063g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 10.16(s,1H),7.52(s,1H),7.47(d,J＝2.1Hz,1H),7.44(s,1H),7.41(d,J＝8.4Hz,1H),7.39-7.33(m,2H),7.24(d,J＝1.2Hz,1H),7.15(d,J＝6.4Hz,1H),7.12(dd,J＝2.2,8.5Hz,1H),5.67-5.62(m,1H),3.78(s,3H),3.59(dd,J＝10.8,17.4Hz,1H),3.28(dd,J＝9.5,17.2Hz,1H);ES-LCMS m/z 465.1,467.1[M+H]$^{+}$。

[1696] I-240和I-241

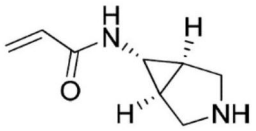


1

[1697]

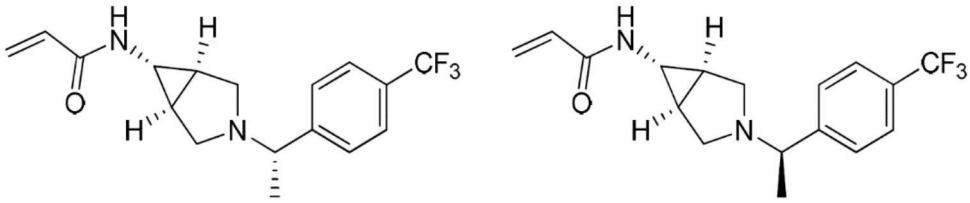


[1698] 步骤1:N-[(1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]丙-2-烯酰胺

[1699] 

[1700] 将(1R,5S)-6-(丙-2-烯酰基氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(2.7g,10.59mmol,1eq)添加到HCl/MeOH(20mL,4M)中并在20℃下将混合物搅拌30分钟。去除溶剂,得到呈褐色胶状的N-[(1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]丙-2-烯酰胺(2.45g,10.39mmol,98.1%产率,80.0%纯度,HCl),其不经纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 6.27-6.12(m,2H),5.66(dd,J=2.3,9.4Hz,1H),3.53-3.49(m,4H),2.73-2.70(m,1H),2.02-1.98(m,2H)。

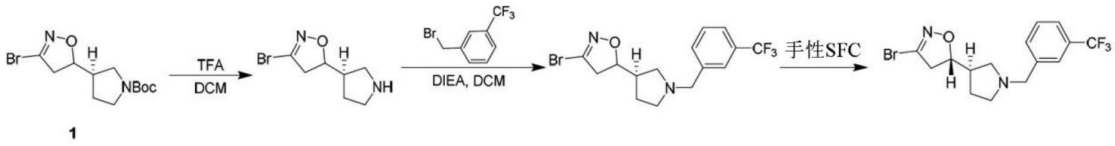
[1701] 步骤2:N-[(1R,5S)-3-[(1S)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]丙-2-烯酰胺和N-[(1R,5S)-3-[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]丙-2-烯酰胺

[1702] 

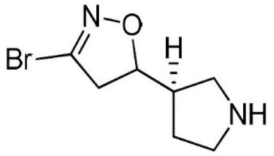
[1703] 向N-[(1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]丙-2-烯酰胺(300mg,1.27mmol,1eq,HCl)于MeOH(10mL)中的溶液中添加Et_3N(257.46mg,2.54mmol,354.14μL,2eq)并在20℃下搅拌10分钟。添加1-[4-(三氟甲基)苯基]乙酮(287.22mg,1.53mmol,1.2eq)和$Ti(i\text{-}PrO)_4$(1.93g,6.78mmol,2mL,5.33eq)并在70℃下将混合物搅拌2小时。将混合物冷却到40℃并添加$NaBH_3CN$(399.73mg,6.36mmol,5eq)。在40℃下将混合物搅拌16小时。TLC(MeOH/DCM=1/10,R_f=0.61)指示起始物质完全消耗并形成一个新点。通过NaOH水溶液(15mL,1M)淬灭反应混合物,通过硅藻土过滤并用MeOH(15mL×2)洗涤。浓缩混合物,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.05%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:40%-70%,10min)纯化,随后冻干,得到产物,将其通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O IPA];B%:15%-15%)分离,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其溶解于MeCN(10mL)和H_2O(20mL)中并冻干,得到呈白色固体状的N-[(1R,5S)-3-[(1S)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]丙-2-烯酰胺(23.69mg,72.24μmol,5.7%产率,98.9%纯度,SFC:R_t=

3.222,ee＝97.88%,$[\alpha]^{23.5}_{D}$＝-45.16(MeOH,c＝0.031g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.53(d,J＝7.9Hz,2H),7.37(d,J＝7.9Hz,2H),6.27(dd,J＝1.4,16.9Hz,1H),6.01(dd,J＝10.2,16.9Hz,1H),5.61(dd,J＝1.3,10.3Hz,1H),5.50(br s,1H),3.43-3.21(m,2H),3.20-3.10(m,1H),2.80(d,J＝9.2Hz,1H),2.48(d,J＝5.3Hz,1H),2.18(d,J＝6.0Hz,1H),1.67-1.60(m,1H),1.52-1.48(m,1H),1.31-1.28(m,3H);ES-LCMS m/z 325.2$[M+H]^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其溶解于MeCN(10mL)和H_2O(20mL)中并冻干,得到呈白色固体状的N-[(1R,5S)-3-[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]丙-2-烯酰胺(30.04mg,92.62μmol,7.3%产率,100.0%纯度,SFC:R_t＝3.308,ee＝96.6%,$[\alpha]^{23.5}_{D}$＝+25.00(MeOH,c＝0.032g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.55(d,J＝6.1Hz,2H),7.48-7.32(m,2H),6.26(d,J＝16.6Hz,1H),6.03(dd,J＝10.5,16.7Hz,1H),5.61(d,J＝10.4Hz,1H),3.34-3.30(m,2H),3.17-3.15(m,1H),2.86-2.82(m,1H),2.53-2.51(m,1H),2.23-2.19(m,1H),1.65-1.62(m,1H),1.55-1.45(m,1H),1.32-1.32(m,3H);ES-LCMS m/z 325.2$[M+H]^+$。

[1704] I-249

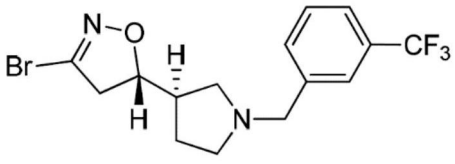
[1705] 

[1706] 步骤1:3-溴-5-[(3R)-吡咯烷-3-基]-4,5-二氢异噁唑

[1707] 

[1708] 向(3R)-3-(3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(600mg,1.69mmol,1eq)于DCM(9mL)中的溶液中添加TFA(3mL)。在25℃下将混合物搅拌2小时。TLC(PE/EtOAc＝3/1,R_f＝0)指示起始物质完全消耗并形成一个新点。减压浓缩反应混合物,得到呈黄色油状的3-溴-5-[(3R)-吡咯烷-3-基]-4,5-二氢异噁唑(300mg,810.56μmol,95.8%产率,90.0%纯度,TFA)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 4.74-4.63(m,1H),3.49-3.40(m,1H),3.33-3.20(m,2H),3.16-3.05(m,2H),2.92-2.80(m,1H),2.62-2.50(m,1H),2.07-1.98(m,1H),1.66-1.54(m,1H),1.32(d,J＝1.6Hz,1H)。

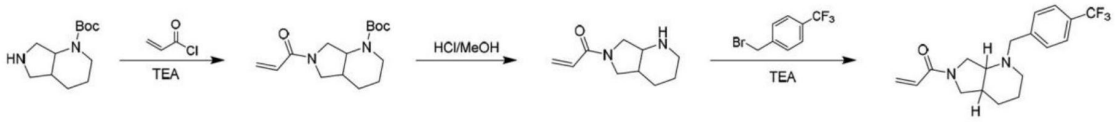
[1709] 步骤2:(5S)-3-溴-5-[(3R)-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]吡咯烷-3-基]-4,5-二氢异噁唑

[1710] 

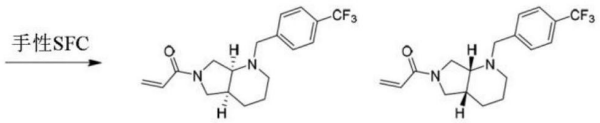
[1711] 向3-溴-5-[(3R)-吡咯烷-3-基]-4,5-二氢异噁唑(200mg,821.62μmol,1eq)于DMF(4mL)中的溶液中添加DIEA(849.49mg,6.57mmol,1.14mL,8eq)和1-(溴甲基)-3-(三氟甲基)苯(196.39mg,821.62μmol,125.09μL,1eq)。在20℃下将混合物搅拌12小时。通过添加水(50mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经

Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物，将其通过制备型HPLC(Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.05%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:48%-78%,10min)纯化，得到产物，将其通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK IG(250mm×30mm,10um);移动相:[0.1%NH_3H_2O/EtOH];B%:15%-15%)分离，得到呈黄色油状的(5S)-3-溴-5-[(3R)-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]吡咯烷-3-基]-4,5-二氢异噁唑(27.18mg,72.06μmol,8.8%产率,100.0%纯度,SFC:R_t=1.972,ee=97.5%;$[\alpha]^{24.0}_D$=+69.3(MeOH,c=0.179g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.58(s,1H),7.55-7.48(m,2H),7.47-7.41(m,1H),4.67(td,J=8.4,10.4Hz,1H),3.71-3.62(m,2H),3.26(dd,J=10.4,17.2Hz,1H),2.95(dd,J=8.4,17.2Hz,1H),2.73-2.62(m,2H),2.61-2.46(m,3H),2.04-1.95(m,1H),1.49(qd,J=6.7,13.6Hz,1H);ES-LCMS m/z 376.8,378.8$[M+H]^+$。

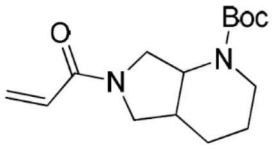
[1712] I-253和I-254



[1713]

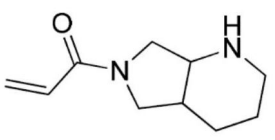


[1714] 步骤1:6-丙-2-烯酰基-3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-吡咯并[3,4-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯

[1715] 

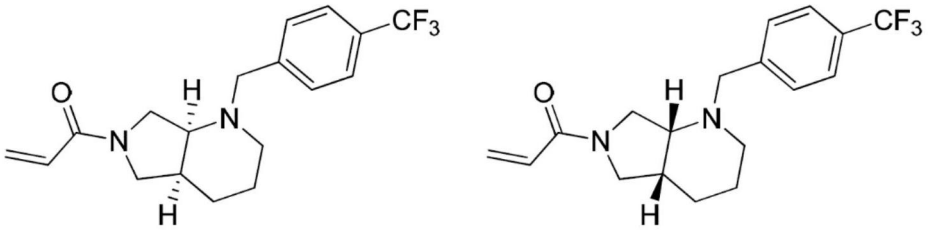
[1716] 在N_2气氛下，在0℃下向2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢吡咯并[3,4-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(300.00mg,1.33mmol,1eq)、TEA(402.41mg,3.98mmol,553.52μL,3eq)于DCM(20mL)中的溶液中添加丙-2-烯酰氯(149.97mg,1.66mmol,135.11μL,1.25eq)。在20℃下将混合物搅拌1小时。TLC(PE/EtOAc=1/1,R_f=0.45)指示起始物质完全消耗并形成一个新点。浓缩反应混合物，得到残余物，将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到1/1,TLC:PE/EtOAc=1/1,R_f=0.45)纯化，得到呈无色油状的6-丙-2-烯酰基-3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-吡咯并[3,4-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(320mg,1.11mmol,83.5%产率,97.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 6.51-6.32(m,2H),5.70(dd,J=5.1,7.4Hz,1H),4.74(br s,1H),4.20-3.92(m,1H),3.85-3.28(m,4H),2.88-2.60(m,1H),2.32-2.16(m,1H),1.87-1.64(m,2H),1.47(d,J=4.3Hz,9H),1.45-1.19(m,2H);ES-LCMS m/z 281.1[M+H]。

[1717] 步骤2:1-(1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)丙-2-烯-1-酮

[1718] 

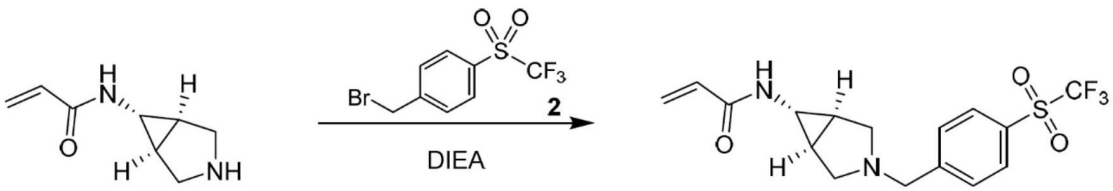
[1719] 向6-丙-2-烯酰基-3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-吡咯并[3,4-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(310.00mg,1.07mmol,1eq)于DCM(18mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(4M,6mL,22.38eq)。在15℃下将混合物搅拌2小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.00)指示起始物质完全消耗并形成一个新点。浓缩反应混合物,得到呈白色固体状的1-(1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)丙-2-烯-1-酮(230mg,1.06mmol,98.9%产率,N/A纯度,HCl),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 6.67-6.52(m,1H),6.37-6.27(m,1H),5.81(dd,J=1.7,10.4Hz,1H),3.96-3.75(m,4H),3.65-3.42(m,1H),3.36-3.32(m,1H),3.14-2.98(m,1H),2.91-2.79(m,1H),2.00-1.72(m,4H)。

[1720] 步骤3:1-[(4aS,7aS)-1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]丙-2-烯-1-酮和1-[(4aR,7aR)-1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]丙-2-烯-1-酮

[1721] 

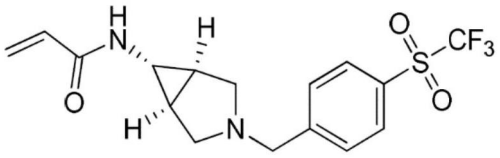
[1722] 在N_2气氛下,向1-(1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)丙-2-烯-1-酮(80mg,369.16μmol,1eq,HCl)于MeCN(5mL)中的溶液中添加K_2CO_3(153.07mg,1.11mmol,3eq)和1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)苯(97.07mg,406.08μmol,62.62μL,1.1eq)。在20℃下将混合物搅拌2小时。过滤反应混合物并浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到1/1,TLC:PE/EtOAc=1/1,R_f=0.46)纯化,得到产物(100mg)。所述产物进一步通过手性SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3·H_2O/EtOH];B%:20%-20%)分离,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:40%-70%,10min)纯化,随后冻干,得到呈白色固体状的1-[(4aS,7aS)-1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]丙-2-烯-1-酮(17.26mg,51.01μmol,13.8%产率,100.0%纯度,R_t=2.891,ee=100%,$[\alpha]^{18.2}_D$=-4.666(MeOH,c=0.061g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.59-7.52(m,2H),7.41(t,J=7.3Hz,2H),6.51-6.28(m,2H),5.74-5.59(m,1H),3.95-3.84(m,1H),3.81-3.64(m,1H),3.64-3.47(m,3H),3.47-3.33(m,1H),3.22-3.03(m,1H),2.69-2.57(m,1H),2.47-2.19(m,2H),1.77-1.64(m,2H),1.59-1.48(m,2H);ES-LCMS m/z 339.3$[M+H]^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:39%-69%,10min)纯化,随后冻干,得到呈白色固体状的1-[(4aR,7aR)-1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]丙-2-烯-1-酮(17.26mg,51.01μmol,13.8%产率,100.0%纯度,R_t=3.253,ee=97.58%,$[\alpha]^{18.2}_D$=+9.152(MeOH,c=0.055g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.59-7.51(m,2H),7.41(t,J=7.3Hz,2H),6.52-6.29(m,2H),5.75-5.57(m,1H),3.95-3.84(m,1H),3.81-3.70(m,1H),3.67-3.46(m,3H),3.46-3.33(m,1H),3.22-3.03(m,1H),2.68-2.58(m,1H),2.49-2.19(m,2H),1.75-1.65(m,2H),1.57-1.45(m,2H);ES-LCMS m/z 339.3$[M+H]^+$。

[1723] I-256

[1724] 

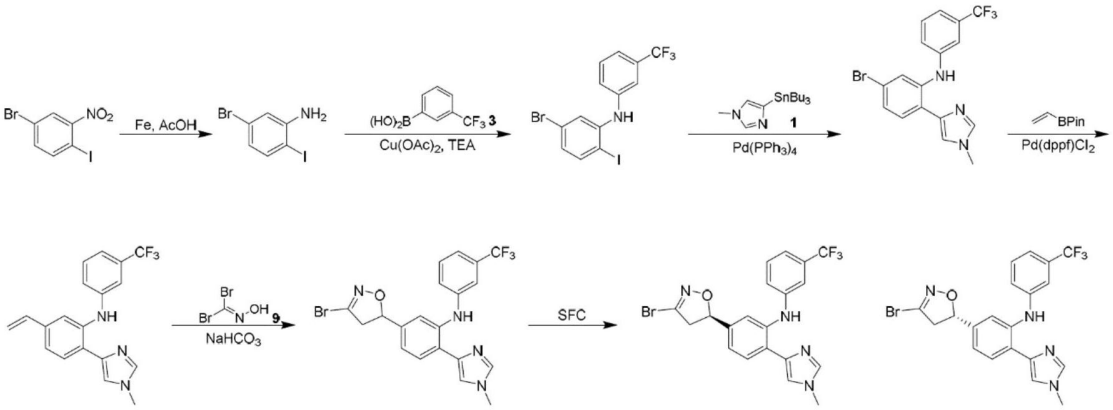
1

[1725] 步骤1:N-[(1R,5S)-3-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]丙-2-烯酰胺

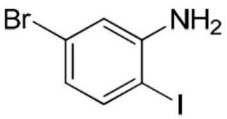
[1726] 

[1727] 向1-(溴甲基)-4-(三氟甲基磺酰基)苯(50mg,164.96μmol,1eq)于DCM(5mL)中的溶液中添加DIEA(63.96mg,494.89μmol,86.20μL,3eq)和N-[(1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]丙-2-烯酰胺(46.68mg,197.96μmol,1.2eq,HCl)。在25℃下将混合物搅拌12小时。减压浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell(C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:36%-66%,10min)纯化,随后冻干,得到呈白色固体状的N-[(1R,5S)-3-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]丙-2-烯酰胺(25mg,66.78μmol,40.4%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 8.02(d,J=8.2Hz,2H),7.73(d,J=8.4Hz,2H),6.25-6.12(m,2H),5.63(dd,J=2.4,9.7Hz,1H),3.77(s,2H),3.13(d,J=8.9Hz,3H),2.48(d,J=8.7Hz,2H),1.60(d,J=1.1Hz,2H);ES-LCMS m/z 375.1$[M+H]^+$。

[1728] I-257和I-258

[1729] 

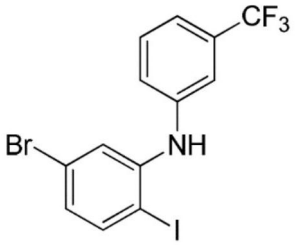
[1730] 步骤1:5-溴-2-碘-苯胺

[1731] 

[1732] 使4-溴-1-碘-2-硝基-苯(2g,6.10mmol,1eq)、NH_4Cl(1.63g,30.50mmol,5eq)、Fe(1.70g,30.50mmol,5eq)于EtOH(8mL)、THF(8mL)和H_2O(8mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3

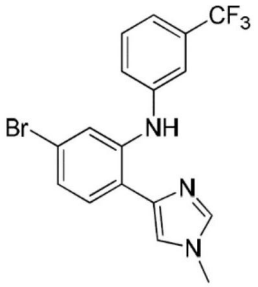
次。在N_2气氛下，在70℃下将混合物搅拌3小时。TLC(PE/EtOAc＝5/1，R_f＝0.45)指示起始物质完全消耗并形成两个新点。浓缩混合物并添加水(80mL)。用EtOAc(50mL×3)萃取混合物且合并的有机层用盐水(50mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩，得到残余物，将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝1/0到5/1，R_f＝0.45)纯化，得到呈浅黄色固体状的5-溴-2-碘-苯胺(1.7g，5.71mmol，93.6％产率，100.0％纯度)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 7.43(d，J＝8.2Hz，1H)，6.89(d，J＝2.0Hz，1H)，6.45(dd，J＝2.0，8.2Hz，1H)，5.47(s，2H)；ES-LCMS m/z 298.0，300.0[M+H]$^+$。

[1733] 步骤2：5-溴-2-碘-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺

[1734] 

[1735] 向5-溴-2-碘-苯胺(540mg，1.81mmol，1eq)于DCM(8mL)中的溶液中添加Cu(OAc)$_2$(658.44mg，3.63mmol，2eq)、DIEA(702.77mg，5.44mmol，947.13μL，3eq)和[3-(三氟甲基)苯基]硼酸(516.39mg，2.72mmol，1.5eq)。在氧气气氛(15Psi)下，在25℃下将混合物搅拌36小时。TLC(PE/EtOAc＝5/1，R_f＝0.71)指示起始物质完全消耗并形成许多新点。浓缩混合物并添加水(80mL)。用DCM(50mL×3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩，得到残余物，将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝1/0到5/1，R_f＝0.71)纯化，得到呈红色油状的5-溴-2-碘-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(650mg，1.04mmol，57.5％产率，70.9％纯度)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δppm 7.64-7.61(m，1H)，7.48-7.42(m，1H)，7.35-7.29(m，3H)，7.27(d，J＝2.0Hz，1H)，6.81(dd，J＝2.2，8.4Hz，1H)，5.98(s，1H)；ES-LCMS m/z 441.7，443.7[M+H]$^+$。

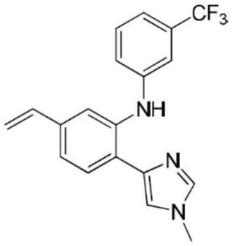
[1736] 步骤3：5-溴-2-(1-甲基咪唑-4-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺

[1737] 

[1738] 向5-溴-2-碘-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(600mg，962.42μmol，1eq)于DMF(20mL)中的溶液中添加三丁基-(1-甲基咪唑-4-基)锡烷(1.07g，1.15mmol，1.2eq)和Pd(PPh$_3$)$_4$(111.21mg，96.24μmol，0.1eq)。在N_2气氛下，在120℃下将混合物搅拌12小时。通过饱和KF水溶液(50mL)淬灭混合物。添加水(80mL)并用EtOAc(50mL×3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩，得到残余物，将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝1/0到5/1，R_f＝0.39)纯化，得到呈红色油状的5-溴-2-(1-甲基咪唑-4-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(350mg，836.56μmol，86.9％产率，94.7％纯度)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δppm 10.19(s，1H)，8.00(s，1H)，7.49-7.44(m，2H)，7.41-7.34(m，3H)，7.29(d，J＝

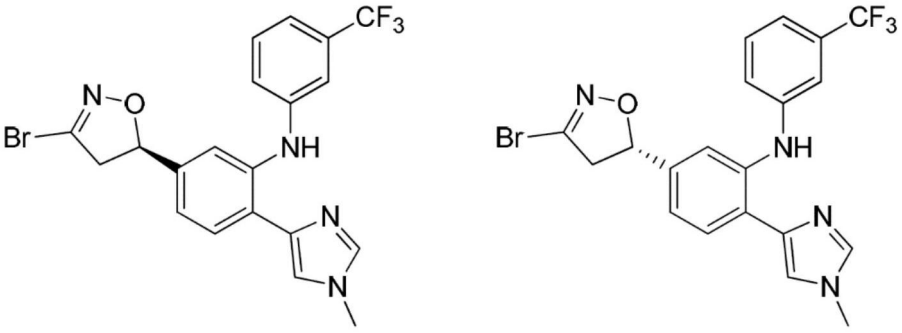
8.3Hz,1H),7.18-7.13(m,2H),6.94(dd,J＝2.0,8.1Hz,1H),3.73(s,3H);ES-LCMS m/z 396.1,398.1[M+H]$^+$。

[1739] 步骤4:2-(1-甲基咪唑-4-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]-5-乙烯基-苯胺

[1740] 

[1741] 向5-溴-2-(1-甲基咪唑-4-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(350mg,836.56μmol,1eq)于1,4-二噁烷(12mL)和H_2O(4mL)中的溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(193.26mg,1.25mmol,212.85μL,1.5eq)Cs_2CO_3(545.14mg,1.67mmol,2eq)和Pd(dppf)Cl_2(48.97mg,66.93μmol,0.08eq)。在N_2气氛下,在100℃下将混合物搅拌12小时。浓缩混合物并添加水(80mL)。用EtOAc(50mL×3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝1/0到5/1,R_f＝0.33)纯化,得到呈红色油状的2-(1-甲基咪唑-4-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]-5-乙烯基-苯胺(250mg,632.02μmol,75.6%产率,86.8%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 10.03(s,1H),7.48(s,1H),7.45-7.40(m,3H),7.39-7.29(m,2H),7.15(d,J＝1.2Hz,1H),7.10(d,J＝7.3Hz,1H),6.95(dd,J＝1.5,8.1Hz,1H),6.64(dd,J＝10.8,17.6Hz,1H),5.68(d,J＝17.6Hz,1H),5.20(d,J＝10.8Hz,1H),3.73(s,3H);ES-LCMS m/z 344.6[M+H]$^+$。

[1742] 步骤5:5-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-2-(1-甲基咪唑-4-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺和5-[(5S)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-2-(1-甲基咪唑-4-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺

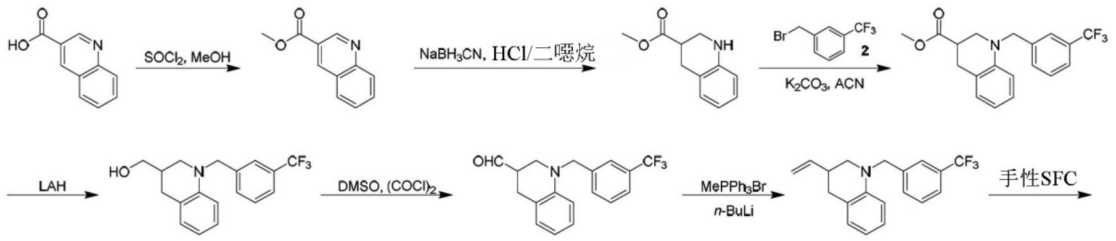
[1743] 

[1744] 向2-(1-甲基咪唑-4-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]-5-乙烯基-苯胺(250mg,632.02μmol,1eq)于EtOAc(15mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(530.96mg,6.32mmol,10eq)和二溴甲酮肟(166.65mg,821.62μmol,1.3eq)。在N_2气氛下,在25℃下将混合物搅拌14小时。浓缩混合物并添加水(80mL)。用EtOAc(50mL×3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝1/0到5/1,R_f＝0.34)纯化,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:55%-85%,10min)纯化。减压浓缩所需洗脱份,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和

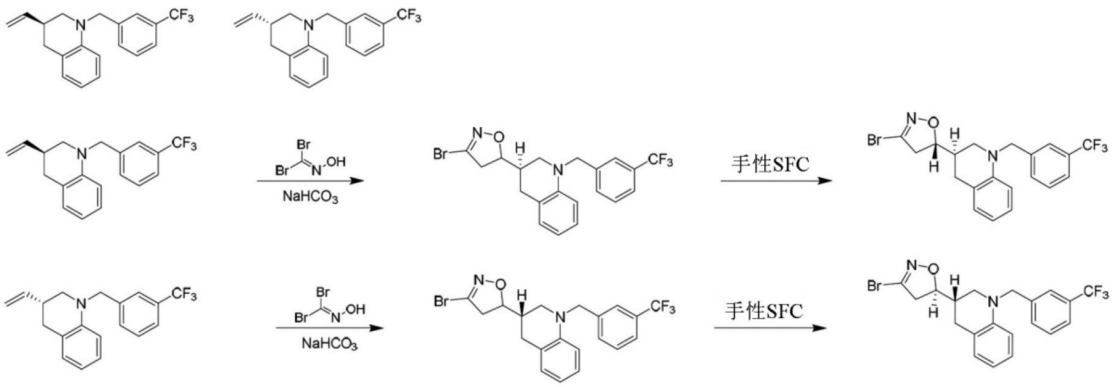
H_2O(40mL)中并冻干,得到呈浅蓝色固体状的5-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-2-(1-甲基咪唑-4-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(40.38mg,86.79μmol,13.7%产率,100.0%纯度,SFC:R_t=2.420,ee=99.97%,$[\alpha]^{24.9}_D$=+140(MeOH,c=0.020g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 10.15(s,1H),7.50-7.45(m,2H),7.39(s,1H),7.38-7.31(m,3H),7.17(d,J=1.2Hz,1H),7.13(d,J=6.1Hz,1H),6.84(dd,J=1.3,7.9Hz,1H),5.58(dd,J=9.0,10.8Hz,1H),3.74(s,3H),3.57(dd,J=10.9,17.2Hz,1H),3.19(dd,J=9.0,17.4Hz,1H);ES-LCMS m/z 465,467.0$[M+H]^+$。

[1745] 减压浓缩峰1,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:55%-85%,10min)纯化。减压浓缩所需洗脱份,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(40mL)中并冻干,得到呈浅蓝色固体状的5-[(5S)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-2-(1-甲基咪唑-4-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯胺(18.82mg,40.45μmol,6.4%产率,100.0%纯度,SFC:R_t=3.024,ee=99.84%,$[\alpha]^{24.9}_D$=-180(MeOH,c=0.020g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 10.15(s,1H),7.51-7.44(m,2H),7.39(s,1H),7.38-7.30(m,3H),7.17(d,J=1.0Hz,1H),7.13(d,J=6.1Hz,1H),6.84(dd,J=1.3,7.9Hz,1H),5.58(dd,J=9.2,10.6Hz,1H),3.74(s,3H),3.57(dd,J=10.9,17.2Hz,1H),3.19(dd,J=9.0,17.4Hz,1H);ES-LCMS m/z 464.8,466.8$[M+H]^+$。

[1746] I-262和I-264

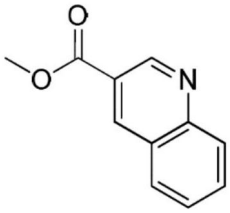


[1747]



[1748] 步骤1:喹啉-3-甲酸甲酯

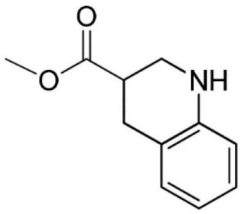
[1749]



[1750] 在0℃下,向喹啉-3-甲酸(8.80g,50.82mmol,1eq)于MeOH(150mL)中的溶液中逐滴

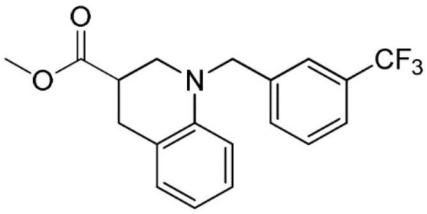
添加$SOCl_2$(30.23g,254.09mmol,18.43mL,5eq)。在80℃下将混合物搅拌2小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.50)显示起始物质消耗并检测到一个主要新点。浓缩反应混合物,用H_2O(150mL)稀释并用EtOAc(60mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到呈黄色固体状的喹啉-3-甲酸甲酯(9.5g,48.21mmol,94.8%产率,95.0%纯度)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.30(d,J=2.0Hz,1H),9.00(d,J=1.5Hz,1H),8.20(d,J=8.0Hz,1H),8.10(d,J=8.5Hz,1H),7.92(ddd,J=1.5,7.0,8.5Hz,1H),7.75-7.68(m,1H),3.95(s,3H);ES-LCMS m/z 188.0$[M+H]^+$。

[1751] 步骤2:1,2,3,4-四氢喹啉-3-甲酸甲酯

[1752] 

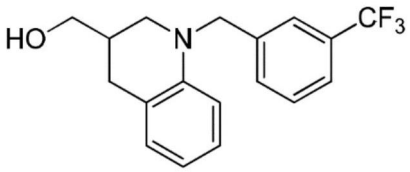
[1753] 向喹啉-3-甲酸甲酯(8.8g,44.66mmol,1eq)于THF(170mL)和MeOH(85mL)中的溶液中添加$NaBH_3CN$(11.87g,188.91mmol,4.23eq)和2,6-二溴-4-[3-(3,5-二溴-4-羟基-2-甲基-苯基)-1,1-二侧氧基-2,1苯并恶硫醇-3-基]-3-甲基-苯酚(4.92mg,7.05μmol,1.58e-4eq)。在20℃下,混合物微带蓝色(碱性)。接着,向混合物中缓慢逐滴添加HCl/二噁烷(4M,300mL,26.87eq)以使所得混合物呈黄色(酸性)。在80℃下将混合物搅拌12小时。浓缩反应混合物,用H_2O(100mL)稀释并用EtOAc(150mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(120mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到呈黄色油状的1,2,3,4-四氢喹啉-3-甲酸甲酯(9g,42.36mmol,94.8%产率,90.0%纯度)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.05-6.97(m,2H),6.70-6.63(m,1H),6.52(dd,J=1.0,8.4Hz,1H),4.00-3.84(m,1H),3.74(s,3H),3.56(dd,J=3.5,11.5Hz,1H),3.38(dd,J=9.5,11.0Hz,1H),3.06-3.00(m,2H),2.98-2.89(m,1H);ES-LCMS m/z 192.0$[M+H]^+$。

[1754] 步骤3:1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉-3-甲酸甲酯

[1755] 

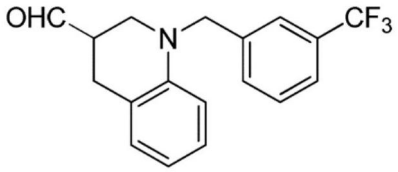
[1756] 向1,2,3,4-四氢喹啉-3-甲酸甲酯(8.8g,41.42mmol,1eq)于MeCN(150mL)中的溶液中添加K_2CO_3(17.17g,124.25mmol,3eq)和1-(溴甲基)-3-(三氟甲基)苯(19.80g,82.83mmol,12.61mL,2eq)。在80℃下将混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.50)显示起始物质完全消耗并检测到一个主要新点。将混合物用H_2O(150mL)稀释并用EtOAc(150mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到呈黄色固体状的1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉-3-甲酸甲酯(14g,粗品)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.63-7.52(m,4H),6.99(d,J=7.5Hz,1H),6.90(t,J=7.0Hz,1H),6.54(t,J=7.5Hz,1H),6.44(d,J=8.5Hz,1H),4.64-4.51(m,2H),3.62(s,3H),3.58-3.45(m,2H),3.12-3.04(m,1H),3.03-2.93(m,2H)。

[1757] 步骤4:[1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉-3-基]甲醇

[1758] 

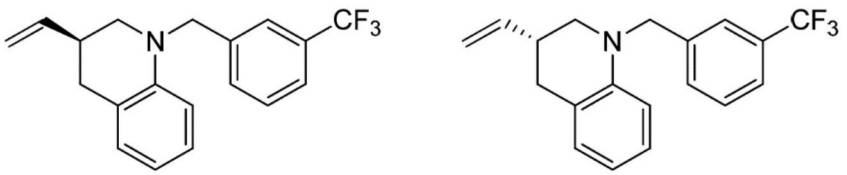
[1759] 向1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉-3-甲酸甲酯(14g,40.07mmol,1eq)于THF(250mL)中的溶液中添加$LiAlH_4$(6.08g,160.30mmol,4eq)。在20℃下将混合物搅拌2小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.35)显示起始物质完全消耗并检测到一个主要新点。缓慢添加H_2O(6mL)、10%NaOH溶液(6mL)和H_2O(6mL)以淬灭反应。添加Na_2SO_4并过滤混合物。浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从纯PE到PE/EtOAc=5/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.45)纯化,得到呈黄色固体状的[1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉-3-基]甲醇(11.5g,28.63mmol,71.5%产率,80.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.67-7.48(m,4H),6.92(d,J=7.5Hz,1H),6.90-6.83(m,1H),6.49(t,J=7.0Hz,1H),6.43(d,J=8.5Hz,1H),4.66(t,J=5.5Hz,1H),4.61-4.52(m,2H),3.51-3.34(m,3H),3.13(dd,J=9.0,11.0Hz,1H),2.75(dd,J=3.5,16.0Hz,1H),2.08(s,1H);ES-LCMS m/z 322.3$[M+H]^+$。

[1760] 步骤5:1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉-3-甲醛

[1761] 

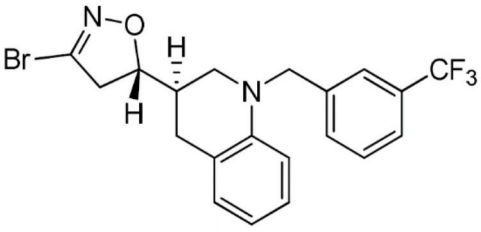
[1762] 在-78℃下,向乙二酰二氯(7.90g,62.24mmol,5.45mL,5eq)于DCM(150mL)中的溶液中逐滴添加DMSO(9.73g,124.48mmol,9.73mL,10eq)于DCM(20mL)并在N_2气氛下,在-78℃下搅拌0.5小时。在-78℃下,向混合物中逐滴添加[1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉-3-基]甲醇(5g,12.45mmol,1eq)于DCM(20mL)。在N_2气氛下,在-78℃下将反应混合物搅拌0.5小时。在-78℃下,向混合物中逐滴添加DCM(10mL)中的DIEA(16.09g,124.48mmol,21.68mL,10eq)。在N_2气氛下,在20℃下将混合物搅拌11小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.60)显示起始物质消耗并检测到一个主要新点。将混合物用H_2O(150mL)稀释并用DCM(150mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到呈黄色油状的1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉-3-甲醛(10g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 9.74(s,1H),7.50-7.44(m,3H),7.37-7.34(m,1H),7.03(d,J=7.5Hz,1H),6.98-6.93(m,1H),6.65-6.60(m,1H),6.47-6.42(m,1H),4.51-4.48(m,2H),3.77-3.72(m,1H),3.41(t,J=4.0Hz,1H),3.07-3.00(m,3H);ES-LCMS m/z 320.1$[M+H]^+$。

[1763] 步骤6:(3R)-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-乙烯基-3,4-二氢-2H-喹啉和(3S)-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-乙烯基-3,4-二氢-2H-喹啉

[1764] 

[1765] 向溴化甲基(三苯基)鏻(16.7g,46.75mmol,1.49eq)于THF(30mL)中的溶液中添加n-BuLi(2.5M,18mL,1.44eq)。在N_2气氛下,在-78℃下将混合物搅拌0.5小时。向混合物中添加THF(2mL)中的1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-2H-喹啉-3-甲醛(10g,31.32mmol,1eq)。在N_2气氛下,在20℃下将混合物搅拌4.5小时。TLC(PE/EtOAc=5/1,R_f=0.50)显示起始物质完全消耗并检测到一个主要新点。用饱和NH_4Cl水溶液(200mL)淬灭混合物并用EtOAc(200mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从纯PE到PE/EtOAc=50/1,TLC:PE/EtOAc=5/1,R_f=0.50)纯化,得到残余物,将其通过制备型HPLC(HCl条件;管柱:Agela ASB 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:65%-95%,8min)纯化并冻干,得到残余物,将其通过制备型SFC(管柱:DAICEL CHIRALCEL OD-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O EtOH];B%:10%-10%,min)分离,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(40mL)中并冻干,得到呈白色固体状的(3R)-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-乙烯基-3,4-二氢-2H-喹啉(410mg,1.29mmol,50.6%产率,100.0%纯度,SFC:R_t=2.448,ee=77.48%,$[\alpha]^{22.7}_D$=-8.810(MeOH,c=0.048g/100mL)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.64-7.51(m,4H),6.95(d,J=7.6Hz,1H),6.89(t,J=7.2Hz,1H),6.50(t,J=7.6Hz,1H),6.43(d,J=8.0Hz,1H),5.88(ddd,J=6.0,10.8,16.8Hz,1H),5.22-5.03(m,2H),4.69-4.51(m,2H),3.41(d,J=12.8Hz,1H),3.25-3.16(m,1H),2.89-2.78(m,1H),2.73-2.63(m,2H);ES-LCMS m/z 318.4$[M+H]^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(40mL)中并冻干,得到呈白色固体状的(3S)-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-乙烯基-3,4-二氢-2H-喹啉(410mg,1.29mmol,50.6%产率,100.0%纯度,SFC:R_t=2.560,ee=91.28%,$[\alpha]^{22.7}_D$=+3.878(MeOH,c=0.051g/100mL)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.64-7.52(m,4H),6.95(d,J=7.2Hz,1H),6.89(t,J=7.6Hz,1H),6.50(t,J=7.2Hz,1H),6.43(d,J=8.4Hz,1H),5.88(ddd,J=5.6,10.8,17.2Hz,1H),5.22-5.04(m,2H),4.68-4.50(m,2H),3.41(d,J=13.2Hz,1H),3.26-3.17(m,1H),2.89-2.79(m,1H),2.74-2.63(m,2H);ES-LCMS m/z 318.2$[M+H]^+$。

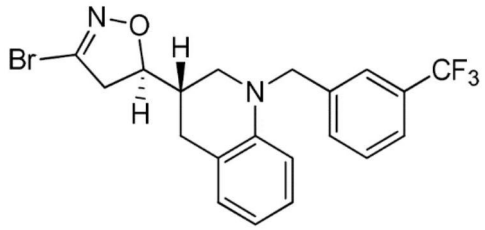
[1766] 步骤7:(5S)-3-溴-5-甲基-5-[(3R)-3-甲基-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,4-二氢喹啉-3-基]-4H-异噁唑

[1767] 

[1768] 向(3S)-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-乙烯基-3,4-二氢-2H-喹啉(200mg,630.22μmol,1eq)于EtOAc(5mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(529.45mg,6.30mmol,10eq)和二溴甲酮肟(221.15mg,1.09mmol,1.73eq)。在15℃下将混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=3/

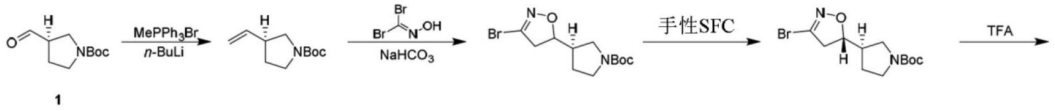
1,R_f=0.40)显示起始物质完全消耗并检测到一个主要新点。将混合物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从纯PE到PE/EtOAc=5/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.40)纯化,得到残余物,将其通过制备型SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK IG(250mm×30mm,10μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O EtOH];B%:25%-25%)分离,得到峰1和峰2。减压浓缩峰2,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(40mL)中并冻干,得到呈白色固体状的(5S)-3-溴-5-甲基-5-[(3R)-3-甲基-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,4-二氢喹啉-3-基]-4H-异噁唑(37.19mg,79.58μmol,12.6%产率,100.0%纯度,SFC:R_t=2.808,ee=95.24%,$[\alpha]^{25.2}_D$=+77.358(MeOH,c=0.080g/100mL)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.56-7.50(m,2H),7.48-7.41(m,2H),7.09-7.00(m,2H),6.71-6.66(m,1H),6.53(d,J=8.0Hz,1H),4.77-4.68(m,1H),4.57-4.47(m,2H),3.35-3.28(m,1H),3.28-3.19(m,2H),3.06-2.93(m,2H),2.90-2.80(m,1H),2.42-2.32(m,1H);ES-LCMS m/z 439.0,441.0$[M+H]^+$。

[1769] 步骤8:(5R)-3-溴-5-甲基-5-[(3S)-3-甲基-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,4-二氢喹啉-3-基]-4H-异噁唑

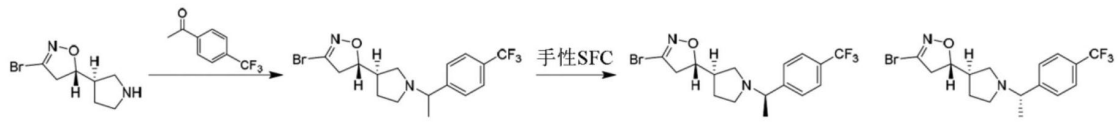
[1770] 

[1771] 向(3R)-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-乙烯基-3,4-二氢-2H-喹啉(200mg,630.22μmol,1eq)于EtOAc(1mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(529.45mg,6.30mmol,10eq)和二溴甲酮肟(199.41mg,983.15μmol,1.56eq)。在15℃下将混合物搅拌12小时。将混合物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从纯PE到PE/EtOAc=5/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.40)纯化。减压浓缩所需洗脱份,得到残余物,将其通过制备型SFC(管柱:DAICEL CHIRALCEL OD-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O EtOH];B%:30%-30%)分离,得到峰1和峰2。减压浓缩峰2,得到残余物,将其通过制备型SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK IG(250mm×30mm,10μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O MeOH];B%:35%-35%)分离,得到峰3。减压浓缩峰3,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(40mL)中并冻干,得到呈白色固体状的(5R)-3-溴-5-甲基-5-[(3S)-3-甲基-1-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,4-二氢喹啉-3-基]-4H-异噁唑(37.95mg,81.21μmol,12.9%产率,100.0%纯度,SFC1:R_t=4.662,ee=100%,SFC2:R_t=3.802,ee=100%,$[\alpha]^{25.1}_D$=-86.276(MeOH,c=0.093g/100mL)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.57-7.49(m,2H),7.49-7.41(m,2H),7.09-6.99(m,2H),6.72-6.65(m,1H),6.53(d,J=8.0Hz,1H),4.79-4.66(m,1H),4.59-4.44(m,2H),3.35-3.28(m,1H),3.28-3.18(m,2H),3.06-2.93(m,2H),2.89-2.80(m,1H),2.43-2.30(m,1H);ES-LCMS m/z 438.8,440.8$[M+H]^+$。

[1772] I-265和I-266

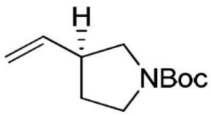


[1773]



[1774] 步骤1:(5R)-3-溴-5-[1-[[4-(三氟甲基硫基)

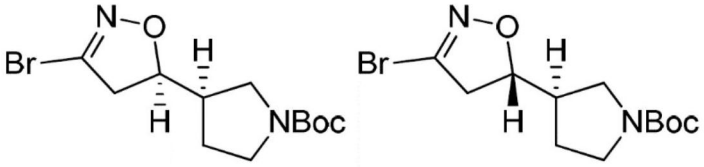
[1775]



[1776] 在N_2气氛下,在-65℃下向溴化甲基(三苯基)鏻(9.96g,27.89mmol,1.3eq)于THF(80mL)中的溶液中逐滴添加n-BuLi(2.5M,11.16mL,1.3eq)。在N_2气氛下,在0℃下将混合物搅拌0.5小时。将混合物冷却到-70℃并缓慢添加(3R)-3-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4.5g,21.46mmol,1eq)于THF(20mL)中的溶液。在N_2气氛下,在20℃下将混合物搅拌4小时。TLC(PE/EtOAc=10/1,R_f=0.70)指示起始物质完全消耗并形成一个新点。通过添加饱和NH_4Cl水溶液(20mL)和水(500mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(500mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到20/1,TLC:PE/EtOAc=10/1,R_f=0.70)纯化,得到呈无色油状的(3S)-3-乙烯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.5g,15.97mmol,74.4%产率,90.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 5.84-5.66(m,1H),5.08(d,J=17.1Hz,1H),5.01(d,J=10.4Hz,1H),3.58-3.37(m,2H),3.32-3.20(m,1H),3.09-2.96(m,1H),2.79-2.70(m,1H),2.02-1.94(m,1H),1.71-1.63(m,1H),1.44(s,9H)。

[1777] 步骤2:(3R)-3-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和(3R)-3-[(5S)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

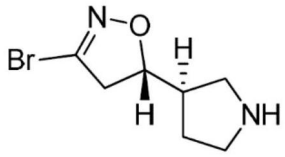
[1778]



[1779] 向(3S)-3-乙烯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.9g,13.23mmol,1eq)于EtOAc(50mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(8.89g,105.84mmol,4.12mL,8eq)和二溴甲酮肟(2.82g,13.89mmol,1.05eq)。在20℃下将混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.31,0.29)指示起始物质完全消耗并形成一个新点。通过添加水(100mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(100mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(400mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到17/3,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.31,0.29)纯化,得到洗脱份1和洗脱份2。减压浓缩洗脱份1,得到呈白色固体状的(3R)-3-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.2g,3.76mmol,28.4%产率,100.0%纯度,SFC:R_t=2.362,ee=94.5%;$[\alpha]^{23.7}_D$=-57.6(MeOH,c=0.250g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 4.70-4.52(m,1H),3.62-3.41(m,2H),3.34-3.27(m,2H),3.13-2.99(m,1H),2.97-

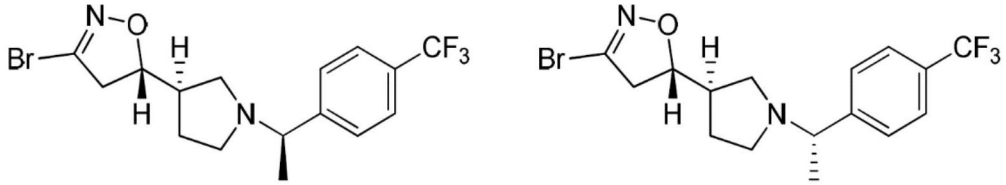
2.84(m,1H),2.48-2.41(m,1H),2.11-2.03(m,1H),1.91-1.68(m,1H),1.45(s,9H)。ES-LCMS m/z 262.9,264.9[M-t-Bu+H]$^+$。减压浓缩洗脱份2,得到呈白色固体状的(3R)-3-[(5S)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.1g,3.45mmol,26.1%产率,100.0%纯度,SFC:R_t=2.009,ee=95.4%;$[\alpha]^{23.7}_D$=+88.1(MeOH,c=0.270g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 4.71-4.50(m,1H),3.65-3.55(m,1H),3.54-3.41(m,1H),3.33-3.28(m,2H),3.20(dd,J=8.5,10.6Hz,1H),2.96-2.91(m,1H),2.49-2.41(m,1H),1.99-1.88(m,1H),1.71-1.64(m,1H),1.45(s,9H)。

[1780] 步骤3:(5S)-3-溴-5-[(3R)-吡咯烷-3-基]-4,5-二氢异噁唑

[1781] 

[1782] 向(3R)-3-[(5S)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(700mg,1.97mmol,1eq)于DCM(10mL)中的溶液中添加TFA(2.10mL,28.36mmol,14.37eq)。在20℃下将混合物搅拌2小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0)指示起始物质完全消耗并形成一个新点。浓缩反应混合物,得到呈黄色油状的(5S)-3-溴-5-[(3R)-吡咯烷-3-基]-4,5-二氢异噁唑(700mg,1.89mmol,95.8%产率,90.0%纯度,TFA)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 4.68(d,J=8.1,10.4Hz,1H),3.47(dd,J=10.5,17.5Hz,1H),3.36-3.30(m,1H),3.28-3.23(m,1H),3.20-3.10(m,2H),3.00-2.89(m,1H),2.60-2.54(m,1H),2.10-2.01(m,1H),1.60(d,J=8.3,13.0Hz,1H)1.34(s,1H)。

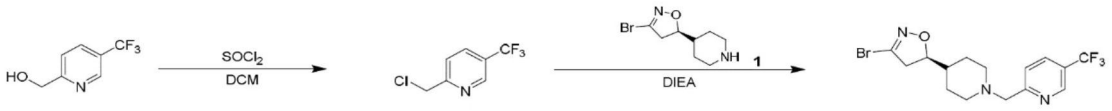
[1783] 步骤4:(5S)-3-溴-5-[(3R)-1-[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]吡咯烷-3-基]-4,5-二氢异噁唑和(5S)-3-溴-5-[(3R)-1-[(1S)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]吡咯烷-3-基]-4,5-二氢异噁唑

[1784] 

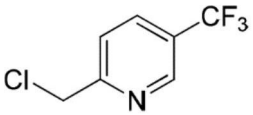
[1785] 向(5S)-3-溴-5-[(3R)-吡咯烷-3-基]-4,5-二氢异噁唑(300mg,810.56μmol,1eq,TFA)于MeOH(0.5mL)和Ti(i-PrO)$_4$(2mL)中的溶液中添加1-[4-(三氟甲基)苯基]乙酮(198.26mg,1.05mmol,1.3eq)、DIEA(314.27mg,2.43mmol,423.55μL,3eq)并在80℃下将混合物搅拌2小时。将反应混合物冷却到15℃。添加MeOH(30mL)和$NaBH_3CN$(254.68mg,4.05mmol,5eq)并在50℃下将混合物搅拌12小时。通过添加15%NaOH(5mL)和水(50mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:53%-83%,10min)纯化,得到化合物,将其通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK IG(250mm×30mm,10um);移动相:[0.1%NH_3H_2O/MeOH];B%:30%-30%)分离,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到呈白色固体状的(5S)-3-溴-5-[(3R)-1-[(1R)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]吡咯烷-3-基]-4,5-二氢异噁唑(19.01mg,46.11μmol,5.7%产率,94.9%纯度,SFC:R_t=2.166,ee=100%,$[\alpha]^{24.0}_D$=+

99.1(MeOH,c＝0.063g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.56(d,J＝7.8Hz,2H),7.42(d,J＝8.2Hz,2H),4.67-4.56(m,1H),3.31-3.18(m,2H),2.96(dd,J＝8.6,17.2Hz,1H),2.76-2.61(m,2H),2.51-2.33(m,3H),2.02-1.88(m,1H),1.46(dd,J＝6.7,12.9Hz,1H),1.37(d,J＝6.3Hz,3H);ES-LCMS m/z 391.0,393.0[M+H]$^+$。减压浓缩峰2,得到呈白色固体状的(5S)-3-溴-5-[(3R)-1-[(1S)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]吡咯烷-3-基]-4,5-二氢异噁唑(24.29mg,59.36μmol,7.3%产率,95.6%纯度,SFC:R_t＝3.155,ee＝95.4%,$[\alpha]^{24.0}_D$＝+46.5(MeOH,c＝0.051g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.56(d,J＝7.8Hz,2H),7.43(d,J＝7.8Hz,2H),4.66(q,J＝8.9Hz,1H),3.24(dd,J＝10.4,17.0Hz,2H),2.90(dd,J＝8.2,17.2Hz,1H),2.62-2.50(m,3H),2.49-2.42(m,2H),1.97(s,1H),1.45-1.39(m,1H),1.36(d,J＝6.3Hz,3H);ES-LCMS m/z 391.0,393.0[M+H]$^+$。

[1786] I-275

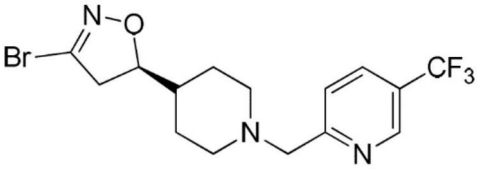
[1787] 

[1788] 步骤1:2-(氯甲基)-5-(三氟甲基)吡啶

[1789] 

[1790] 向[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲醇(200mg,1.13mmol,155.04μL,1eq)于DCM(3mL)中的溶液中添加$SOCl_2$(403.01mg,3.39mmol,245.74μL,3eq)。在50℃下将混合物搅拌2小时。减压浓缩反应混合物,得到呈黄色油状的2-(氯甲基)-5-(三氟甲基)吡啶(200mg,971.52μmol,86.0%产率,95.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 8.97(s,1H),8.28(dd,J＝2.1,8.2Hz,1H),7.80(d,J＝8.2Hz,1H),4.90(s,2H)。

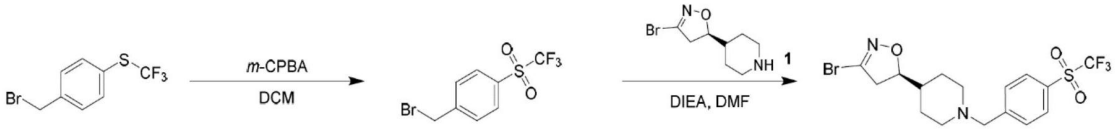
[1791] 步骤2:(5R)-3-溴-5-[1-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑

[1792] 

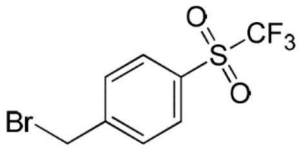
[1793] 向2-(氯甲基)-5-(三氟甲基)吡啶(73.68mg,357.93μmol,95%纯度,1eq)于DMF(2mL)中的溶液中添加DIEA(138.78mg,1.07mmol,187.03μL,3eq)和(5R)-3-溴-5-(4-哌啶基)-4,5-二氢异噁唑(87.83mg,357.93μmol,95%纯度,1eq)。在N_2气氛下,在15℃下将混合物搅拌2小时。通过添加水(20mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Synergi C18 150×30mm×4μm;移动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:20%-40%,9min)纯化。用饱和$NaHCO_3$(20mL)碱化所需洗脱份并用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,减压浓缩并冻干,得到呈白色固体状的(5R)-3-溴-5-[1-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(17.48mg,44.03μmol,12.3%产率,98.8%纯度,$[\alpha]^{25.1}_D$＝-89.9(MeOH,c＝0.0356g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.81(s,1H),7.89(dd,J＝1.8,8.0Hz,1H),7.57(d,J＝8.2Hz,1H),

4.61-4.44(m,1H),3.71(s,2H),3.24-3.06(m,1H),2.99-2.88(m,3H),2.15-2.04(m,2H),1.85(d,J=13.3Hz,1H),1.71-1.58(m,2H),1.49-1.35(m,2H);ES-LCMS m/z 392.1,394.1[M+H]$^+$。

[1794] I-276

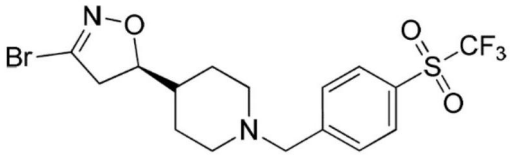
[1795] 

[1796] 步骤1:1-(溴甲基)-4-(三氟甲基磺酰基)苯

[1797] 

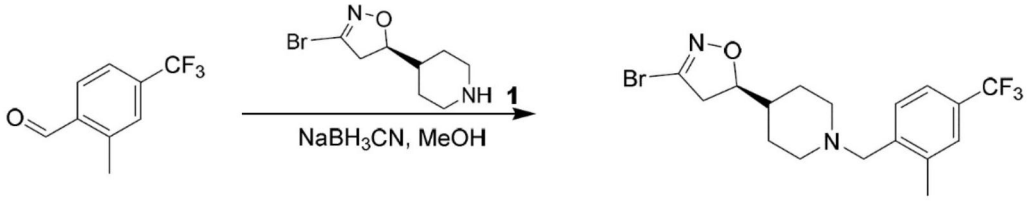
[1798] 向1-(溴甲基)-4-(三氟甲基硫基)苯(500mg,1.84mmol,1eq)于DCM(15mL)中的溶液中添加m-CPBA(1.87g,9.22mmol,85%纯度,5eq)。在40℃下将混合物搅拌24小时。浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到11/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.65)纯化,得到呈白色固体状的1-(溴甲基)-4-(三氟甲基磺酰基)苯(499mg,1.65mmol,89.3%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.03(d,J=8.3Hz,2H),7.70(d,J=8.6Hz,2H),4.54(s,2H)。

[1799] 步骤2:(5R)-3-溴-5-[1-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑

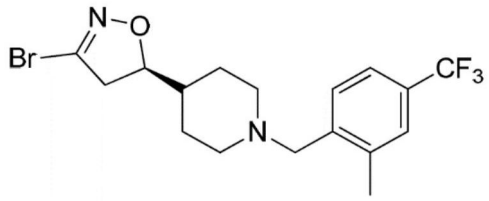
[1800] 

[1801] 向(5R)-3-溴-5-(4-哌啶基)-4,5-二氢异噁唑(50mg,197.76μmol,92.2%纯度,1eq)于DMF(2mL)中的溶液中添加1-(溴甲基)-4-(三氟甲基磺酰基)苯(59.94mg,197.76μmol,100%纯度,1eq)和DIEA(51.12mg,395.53μmol,68.89μL,2eq)。在20℃下将混合物搅拌16小时。浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:50%-80%,10min)纯化,随后冻干,得到呈无色油状的(5R)-3-溴-5-[1-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(8.12mg,17.48μmol,8.8%产率,98.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.99(d,J=7.8Hz,2H),7.65(d,J=8.2Hz,2H),4.54-4.47(m,1H),3.62(s,2H),3.21(dd,J=10.6,17.2Hz,1H),3.00-2.87(m,3H),2.07-1.99(m,2H),1.86(d,J=13.3Hz,1H),1.64(s,2H),1.46-1.36(m,2H);ES-LCMS m/z 455,457.0[M+H]$^+$。

[1802] I-279

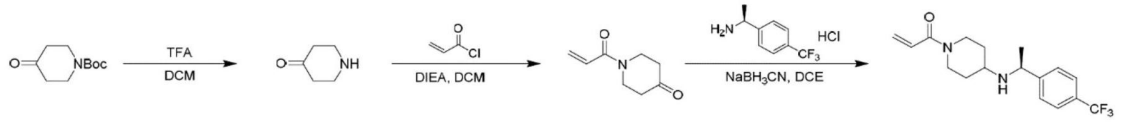
[1803] 

[1804] 步骤1:(5R)-3-溴-5-[1-[[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑

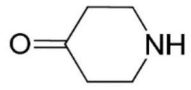
[1805] 

[1806] 在50℃下,向(5R)-3-溴-5-(4-哌啶基)-4,5-二氢异噁唑(50mg,132.80μmol,92.2%,1eq,TFA)于MeOH(2mL)中的溶液中添加2-甲基-4-(三氟甲基)苯甲醛(37.48mg,199.21μmol,1.5eq)和DIEA(85.82mg,664.02μmol,115.66μL,5eq)。添加后,在此温度下将混合物搅拌2小时。在15℃下逐份添加$NaBH_3CN$(33.38mg,531.22μmol,4eq)。在15℃下将所得混合物搅拌2小时。去除溶剂,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:63%-93%,10min)纯化并冻干,得到呈白色固体状的(5R)-3-溴-5-[1-[[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(4.31mg,10.17μmol,7.7%产率,95.6%纯度,$[\alpha]^{19.5}_{D}$=-60.0(MeOH,c=0.002g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.40(s,3H),4.53-4.45(m,1H),3.47(s,2H),3.19(dd,J=10.5,17.1Hz,1H),2.96(dd,J=9.0,17.1Hz,3H),2.40(s,3H),2.09-1.94(m,2H),1.83(d,J=11.7Hz,1H),1.68-1.61(m,1H),1.44-1.24(m,3H);ES-LCMS m/z 405.1,407.1$[M+H]^+$。

[1807] I-290

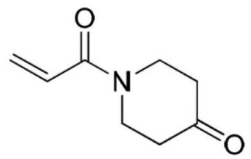
[1808] 

[1809] 步骤1:哌啶-4-酮

[1810] 

[1811] 向4-侧氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2g,10.04mmol,1eq)于DCM(10mL)中的溶液中添加TFA(2mL)。在20℃下将混合物搅拌1小时。TLC(DCM/MeOH=10/1,R_f=0.6)指示起始物质完全消耗并形成一个新点。浓缩反应混合物,得到呈黄色油状的哌啶-4-酮(1.82g,5.98mmol,59.5%产率,70.0%纯度,TFA),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 3.25-3.20(m,4H),1.99-1.90(m,4H)。

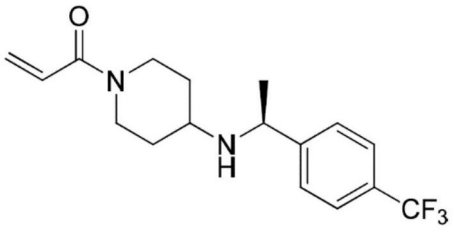
[1812] 步骤2:1-丙-2-烯酰基哌啶-4-酮

[1813] 

[1814] 向哌啶-4-酮(1g,3.28mmol,70%纯度,1eq,TFA)和DIEA(848.85mg,6.57mmol,1.14mL,2eq)于DCM(5mL)中的溶液中添加丙-2-烯酰氯(594.46mg,6.57mmol,535.55μL,2eq)于DCM(2mL)中的溶液。在0℃下将混合物搅拌30分钟。TLC(DCM/MeOH=10/1,R_f=0.8)指示起始物质完全消耗并形成三个新点。浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过急骤硅胶

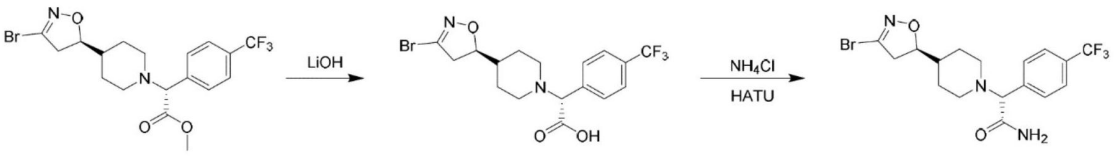
色谱法(从PE/EtOAc＝1/0到1/2,TLC:DCM/MeOH＝10/1,R_f＝0.8)纯化,得到呈黄色油状的1-丙-2-烯酰基哌啶-4-酮(190mg,1.12mmol,34.0%产率,90.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 6.63(dd,J＝10.4,16.8Hz,1H),6.36(d,J＝16.8,1H),5.77(dd,J＝1.6,10.4Hz,1H),3.93-3.85(m,4H),2.52-2.49(m,4H)。

[1815] 步骤3:1-[4-[[(1S)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮

[1816] 

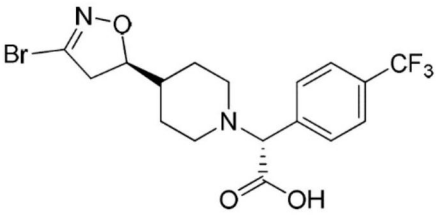
[1817] 在40℃下,将1-丙-2-烯酰基哌啶-4-酮(80mg,470.04μmol,90%纯度,1eq)和(1S)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙胺(106.06mg,470.04μmol,1eq,HCl)于DCE(5mL)中的混合物搅拌16小时。添加$NaBH_3CN$(118.15mg,1.88mmol,4eq)并在40℃下将混合物搅拌1小时。去除溶剂,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:33%-63%,10min)纯化,得到呈白色固体状的1-[4-[[(1S)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]-1-哌啶基]丙-2-烯-1-酮(110.68mg,339.14μmol,72.2%产率,100.0%纯度,$[\alpha]^{22.4}_D$＝-60.13(MeOH,c＝0.193g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm 7.68-7.62(m,2H),7.58(d,J＝8.1Hz,2H),6.75(ddd,J＝6.3,10.6,16.8Hz,1H),6.17(d,J＝16.8Hz,1H),5.72(dd,J＝1.9,10.6Hz,1H),4.46(t,J＝15.1Hz,1H),4.13-4.00(m,2H),3.10-2.96(m,1H),2.74-2.60(m,1H),2.58-2.49(m,1H),2.05(d,J＝13.0Hz,1H),1.81(d,J＝12.8Hz,1H),1.38(d,J＝6.7Hz,3H),1.35-1.22(m,2H);ES-LCMS m/z 327.1$[M+H]^+$。

[1818] I-298

[1819] 

1

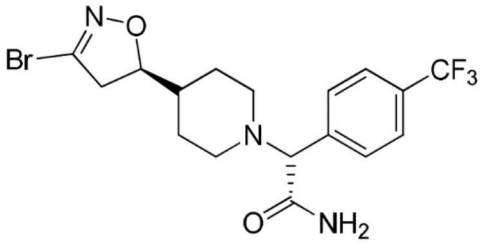
[1820] 步骤1:2-[4-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-1-哌啶基]-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酸

[1821] 

[1822] 向2-[4-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-1-哌啶基]-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酸甲酯(150mg,333.88μmol,100%纯度,1eq)于i-PrOH(1.5mL)、水(1.5mL)和THF(1.5mL)中的溶液中添加LiOH(23.99mg,1.00mmol,3eq)。在N_2气氛下,在70℃下将混合物搅拌1小时。用2N HCl将混合物的pH值调至5-6。减压浓缩反应混合物,得到呈白色固体状的2-[4-

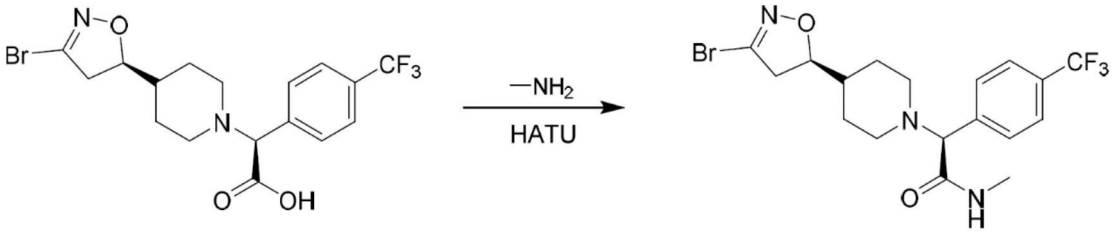
[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-1-哌啶基]-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酸(145mg,319.49μmol,95.7%产率,95.9%纯度),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.57(s,4H),4.42(d,J=8.6Hz,1H),3.65(s,1H),3.35-3.23(m,4H),3.08-2.98(m,1H),2.55(d,J=11.3Hz,1H),1.81-1.52(m,2H),1.30-1.11(m,2H),1.04-1.00(m,1H);ES-LCMS m/z 434.8,436.8[M+H]$^+$。

[1823] 步骤2:2-[4-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-1-哌啶基]-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

[1824] 

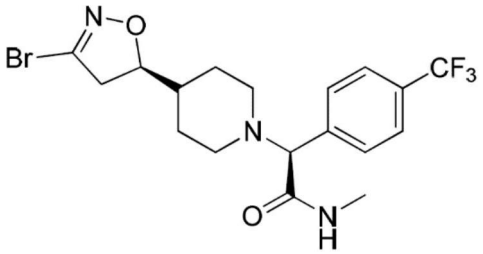
[1825] 向2-[4-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-1-哌啶基]-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酸(45mg,98.22μmol,95%纯度,1eq)于DMF(2mL)中的溶液中添加NH_4Cl(15.76mg,294.67μmol,3eq)、DIEA(63.47mg,491.11μmol,85.54μL,5eq)和HATU(74.69mg,196.45μmol,2eq)。在N_2气氛下,在50℃下将混合物搅拌2小时。反应混合物通过制备型HPLC(管柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:36%-66%,10min)纯化,得到呈白色固体状的2-[4-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-1-哌啶基]-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酰胺(16.18mg,37.26μmol,37.9%产率,100.0%纯度,$[\alpha]^{21.3}_D$=-68(MeOH,c=0.1g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.66-7.61(m,4H),4.54-4.43(m,1H),3.90(s,1H),3.29-3.22(m,1H),3.14(d,J=11.3Hz,1H),3.04(ddd,J=4.7,8.8,17.4Hz,1H),2.68(d,J=11.7Hz,1H),2.17-2.05(m,1H),1.87-1.68(m,2H),1.63-1.45(m,3H),1.44-1.28(m,1H);ES-LCMS m/z 434.1,436.1[M+H]$^+$。

[1826] I-299

[1827] 

1

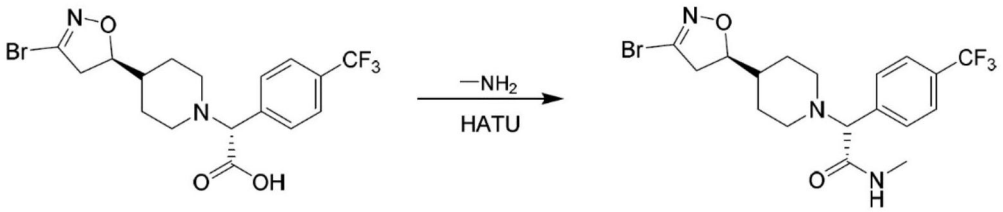
[1828] 步骤1:(2S)-2-[4-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-1-哌啶基]-N-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

[1829] 

[1830] 向(2S)-2-[4-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-1-哌啶基]-2-[4-(三氟甲基)

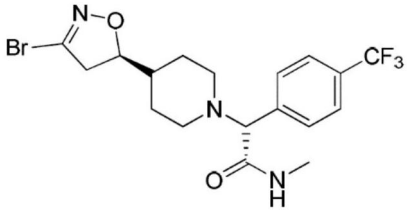
苯基]乙酸(50mg,114.88μmol,1eq)和甲胺(23.27mg,344.64μmol,3eq,HCl)于DMF(3mL)中的经搅拌溶液中添加HATU(87.36mg,229.76μmol,2eq)和DIEA(74.24mg,574.40μmol,100.05μL,5eq)。在70℃下将反应混合物搅拌1小时。过滤反应混合物并通过制备型HPLC(管柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:35%-65%,10min)纯化滤液。将所需洗脱份冻干,得到呈白色固体状的(2S)-2-[4-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-1-哌啶基]-N-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酰胺(23.38mg,52.16μmol,45.4%产率,100.0%纯度,$[\alpha]^{21.5}_D$=-81.6(MeOH,c=0.125g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.62(q,J=8.3Hz,4H),4.57-4.43(m,1H),3.88(s,1H),3.30-3.22(m,1H),3.10-2.97(m,2H),2.74(s,3H),2.66(d,J=11.0Hz,1H),2.18-2.02(m,1H),1.86-1.66(m,2H),1.65-1.45(m,3H),1.45-1.32(m,1H);ES-LCMS m/z 448.0,450.0$[M+H]^+$。

[1831] I-300

[1832] 

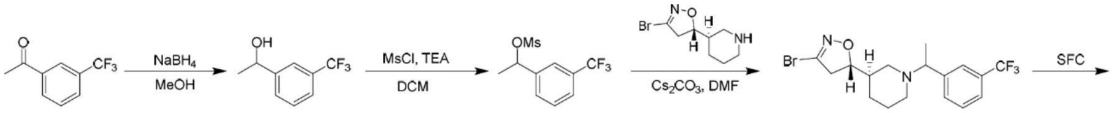
1

[1833] 步骤1:2-[4-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-1-哌啶基]-N-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

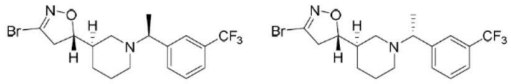
[1834] 

[1835] 向2-[4-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-1-哌啶基]-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酸(50mg,109.14μmol,95%纯度,1eq)于DMF(3mL)中的溶液中添加HATU(82.99mg,218.27μmol,2eq)、DIEA(70.52mg,545.68μmol,95.05μL,5eq)和甲胺(22.11mg,327.41μmol,3eq,HCl)。在N_2气氛下,在50℃下将混合物搅拌2小时。反应混合物通过制备型HPLC(管柱:Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:37%-67%,10min)纯化,得到呈白色固体状的2-[4-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-1-哌啶基]-N-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酰胺(15.18mg,33.86μmol,31.0%产率,100.0%纯度,$[\alpha]^{23.0}_D$=-100(MeOH,c=0.1g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.62(q,J=8.3Hz,4H),4.55-4.45(m,1H),3.88(s,1H),3.30-3.23(m,1H),3.10-2.97(m,2H),2.73(s,3H),2.66(d,J=11.3Hz,1H),2.15-2.04(m,1H),1.85-1.67(m,2H),1.64-1.46(m,3H),1.44-1.27(m,1H);ES-LCMS m/z 448.1,450.1$[M+H]^+$。

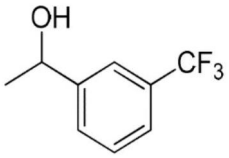
[1836] I-303和I-304



[1837]

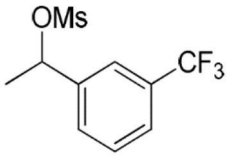


[1838] 步骤1:1-(3-(三氟甲基)苯基)乙醇

[1839] 

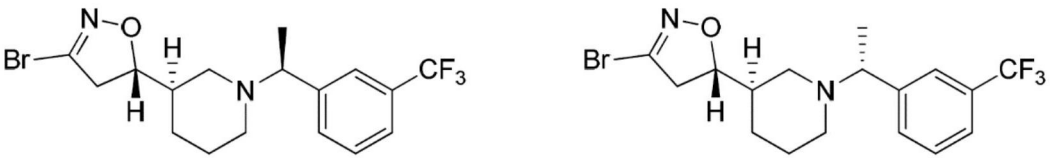
[1840] 向1-[3-(三氟甲基)苯基]乙酮(2.3g,12.22mmol,1.83mL,1eq)于MeOH(20mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(508.70mg,13.45mmol,1.1eq)。在18℃下将混合物搅拌1小时。TLC(PE/EtOAc=4/1,R_f=0.35)显示起始物质消耗并检测到一个新点。浓缩混合物,用水(20mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到呈黄色油状的1-[3-(三氟甲基)苯基]乙醇(2.3g,12.09mmol,98.9%产率,100.0%纯度),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.66(s,1H),7.61-7.52(m,2H),7.51-7.44(m,1H),5.06-4.86(m,1H),1.91(d,J=4.4Hz,1H),1.53(d,J=6.6Hz,3H);ES-LCMS m/z 214.3$[M+H]^+$。

[1841] 步骤2:甲烷磺酸1-(3-(三氟甲基)苯基)乙酯

[1842] 

[1843] 向1-[3-(三氟甲基)苯基]乙醇(1.0g,5.26mmol,1.83mL,100%纯度,1eq)于DCM(10mL)中的溶液中添加TEA(1.60g,15.78mmol,2.20mL,3.0eq)。在15℃下将混合物搅拌10分钟。将MsCl(0.760g,6.63mmol,513.51μL,1.26eq)添加到混合物中。在15℃下将混合物搅拌50分钟。TLC(PE/EtOAc=4/1,R_f=0.47)显示起始物质消耗并检测到一个新点。浓缩混合物,用水(10mL)稀释并用EtOAc(10mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到呈黄色油状的甲烷磺酸1-[3-(三氟甲基)苯基]乙酯(1.4g,5.22mmol,99.2%产率,N/A纯度),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

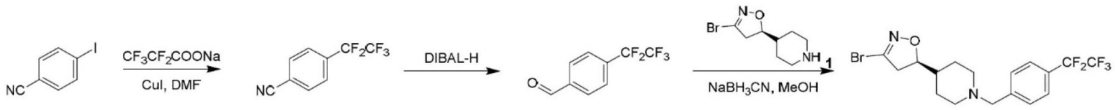
[1844] 步骤3:(S)-3-溴-5-((R)-1-((S)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-3-基)-4,5-二氢异噁唑和(S)-3-溴-5-((R)-1-((R)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-3-基)-4,5-二氢异噁唑

[1845] 

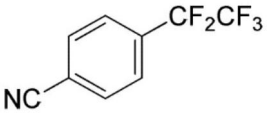
[1846] 向甲烷磺酸1-[3-(三氟甲基)苯基]乙酯(1.38g,5.14mmol,N/A纯度,2.0.0eq)于DMF(10mL)中的溶液中添加(5S)-3-溴-5-[(3R)-3-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(600mg,

2.57mmol,N/A纯度,1eq,TFA)、Cs_2CO_3(2.51g,7.72mmol,3eq)。在20℃下将混合物搅拌72小时。混合物过滤,用DCM(50mL×2)洗涤。浓缩滤液,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:YMC-Actus Triart C18 100×30mm×5μm;移动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:25%-55%,11min)纯化,随后冻干,得到残余物,将其通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AY-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O/IPA];B%:15%-15%)纯化,随后冻干,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(40mL)中并冻干,得到呈白色固体状的(5S)-3-溴-5-[(3R)-1-[(1S)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]-3-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(29.98mg,73.98μmol,2.9%产率,100.0%纯度,R_t=1.513,ee=100.0%,$[\alpha]^{25.6}_D$=+108(MeOH,c=0.1g/100mL)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.58-7.48(m,3H),7.47-7.40(m,1H),4.49(q,J=9.3Hz,1H),3.55(q,J=6.5Hz,1H),3.26-3.12(m,2H),3.06-2.93(m,1H),2.70(d,J=11.0Hz,1H),1.98-1.83(m,3H),1.6-1.52(m,3H),1.40(d,J=6.7Hz,3H),1.10-0.94(m,1H);ES-LCMS m/z 405.1,407.1$[M+H]^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(40mL)中并冻干,得到呈白色固体状的(S)-3-溴-5-((R)-1-((R)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)哌啶-3-基)-4,5-二氢异噁唑(15.49mg,38.22μmol,1.5%产率,100.0%纯度,R_t=1.988,ee=100.0%,$[\alpha]^{25.6}_D$=+72(MeOH,c=0.1g/100mL)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.60-7.39(m,4H),4.53-4.41(m,1H),3.66(s,1H),3.17(dd,J=10.4,17.0Hz,1H),3.02-2.78(m,3H),2.16-1.86(m,3H),1.79-1.54(m,3H),1.42(d,J=5.1Hz,3H),1.02(d,J=7.8Hz,1H);ES-LCMS m/z 405.1,407.1$[M+H]^+$。

[1847] I-305

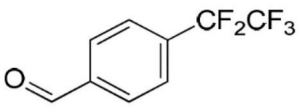
[1848] 

[1849] 步骤1:4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲腈

[1850] 

[1851] 在N_2气氛下,向4-碘苯甲腈(1g,4.37mmol,1eq)和2,2,3,3,3-五氟丙酰氧基钠(2.11g,11.35mmol,2.6eq)于DMF(12mL)中的溶液中添加CuI(2.16g,11.35mmol,2.6eq)。在微波(2巴)下,在150℃下将混合物搅拌4小时。TLC(PE/EtOAc=10/1,R_f=0.79)指示起始物质完全消耗并形成两个新点。将来自另一批的反应混合物与此批合并且一起处理。通过添加水(100mL)、$NH_3\cdot H_2O$(10mL)淬灭合并的反应混合物并用EtOAc(60mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到10/1,TLC:PE/EtOAc=10/1,R_f=0.79)纯化,得到呈黄色油状的4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲腈(850mg,3.65mmol,41.8%产率,95.0%纯度)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.87-7.80(m,2H),7.79-7.72(m,2H);ES-LCMS未发现所需m/z。

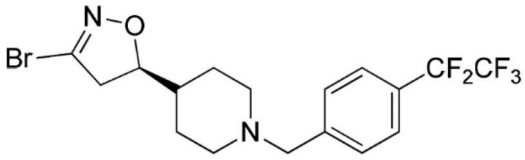
[1852] 步骤2:4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲醛

[1853] 

[1854] 在N_2气氛下,在-70℃下向4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲腈(400mg,1.72mmol,

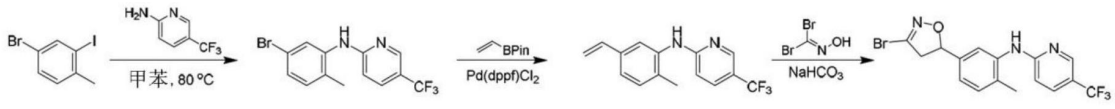
95%,1eq)于THF(10mL)中的溶液中添加DIBAL-H(1M,10.31mL,6eq)。搅拌30分钟后,在20℃下将混合物搅拌1.5小时。TLC(PE/EtOAc=10/1,R_f=0.62)指示一半起始物质残留并形成一个新点。通过添加NH_4Cl(20mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过制备型TLC(PE/EtOAc=10/0,TLC:PE/EtOAc=10/1,R_f=0.62)纯化,得到呈黄色油状的4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲醛(200mg,446.18μmol,25.9%产率,50.0%纯度)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 10.13(s,1H),8.04(d,J=8.6Hz,2H),7.81(d,J=8.2Hz,2H);ES-LCMS未发现所需m/z。

[1855] 步骤3:(5R)-3-溴-5-[1-[[4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯基]甲基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑

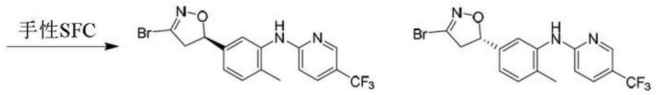
[1856] 

[1857] 在N_2气氛下,在60℃下向4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲醛(180mg,401.56μmol,50%纯度,1eq)于MeOH(8mL)中的溶液中添加(5R)-3-溴-5-(4-哌啶基)-4,5-二氢异噁唑(219.51mg,518.54μmol,82%纯度,1.29eq,TFA)和Et_3N(40.63mg,401.56μmol,55.89μL,1eq),保持2小时。添加$NaBH_3CN$(126.17mg,2.01mmol,5eq)。在25℃下将混合物搅拌1小时。用2N NaOH将混合物中和至pH 8。浓缩混合物,用水(80mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:70%-100%,10min)纯化,呈白色油状的得到(5R)-3-溴-5-[1-[[4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯基]甲基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(22.35mg,49.64μmol,12.4%产率,98.0%纯度,$[\alpha]^{23.4}_D$=-14.7(MeOH,c=0.03g/100mL))。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.55(d,J=7.8Hz,2H),7.46(d,J=6.8Hz,2H),4.56-4.43(m,1H),3.55(s,2H),3.20(dd,J=10.6,17.2Hz,1H),2.96(dd,J=8.9,17.2Hz,3H),1.99(s,2H),1.85(d,J=13.0Hz,1H),1.69(s,1H),1.46-1.22(m,2H),0.92-0.78(m,1H);ES-LCMS m/z 441.1,443.1$[M+H]^+$。

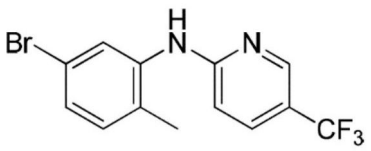
[1858] I-306和I-307



[1859]



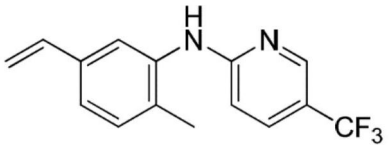
[1860] 步骤1:N-(5-溴-2-甲基苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[1861] 

[1862] 在N_2气氛下,向4-溴-2-碘-1-甲基-苯(1g,3.37mmol,1.3eq)5-(三氟甲基)吡啶-

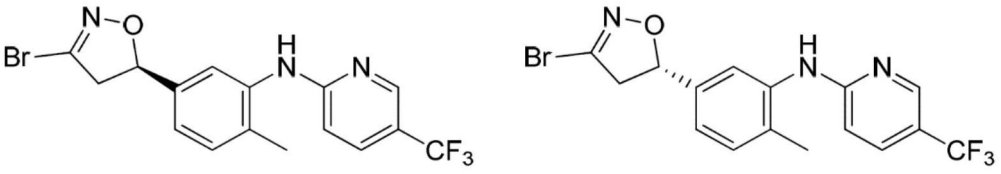
2-胺(419.97mg,2.59mmol,1eq)和Cs_2CO_3(1.69g,5.18mmol,2eq)于甲苯(25mL)中的溶液中添加Ruphos(181.33mg,388.59μmol,0.15eq)和$Pd_2(dba)_3$(118.61mg,129.53μmol,0.05eq)。在80℃下将混合物搅拌3小时。通过添加水(30mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从纯PE到PE/EtOAc=1/3,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.60)纯化,得到呈黄色油状的N-(5-溴-2-甲基-苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(330mg,627.85μmol,24.2%产率,63.0%纯度)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.45(br s,1H),7.64-7.63(m,2H),7.44-7.43(m,2H),7.16-7.15(m,1H),2.23(s,3H)。

[1863] 步骤2:N-(2-甲基-5-乙烯基苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[1864] 

[1865] 在N_2气氛下,向N-(5-溴-2-甲基-苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(300mg,570.77μmol,63.0%纯度,1eq)和4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(105.49mg,684.93μmol,116.18μl,1.2eq)于1,4-二噁烷(5mL)和H_2O(1mL)中的溶液中添加K_2CO_3(118.33mg,856.16μmol,1.5eq)和Pd(dppf)Cl_2(20.88mg,28.54μmol,0.05eq)。在90℃下将混合物搅拌2小时。通过添加水(8mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(10mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从纯PE到PE/EtOAc=3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.65)纯化,得到呈黄色油状的N-(2-甲基-5-乙烯基-苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(110mg,351.81μmol,61.6%产率,89.0%纯度)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.41(s,1H),7.65-7.56(m,2H),7.42-7.38(m,2H),6.56(d,J=8.4Hz,2H),5.70(d,J=17.6Hz,1H),5.23(d,J=11.2Hz,1H),2.28(s,3H);ES-LCMS m/z 279.2$[M+H]^+$。

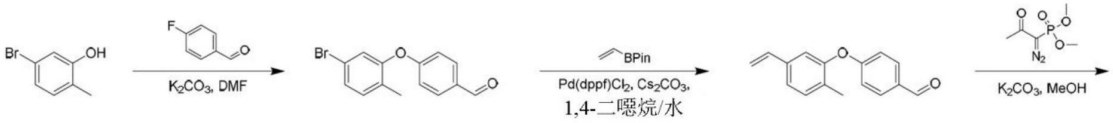
[1866] 步骤3:(R)-N-(5-(3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基)-2-甲基苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺和(S)-N-(5-(3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基)-2-甲基苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[1867] 

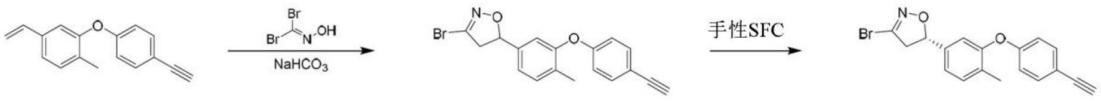
[1868] 在N_2气氛下,向N-(2-甲基-5-乙烯基-苯基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(200mg,574.98μmol,80%纯度,1eq)于EtOAc(5mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(483.02mg,5.75mmol,10eq)和二溴甲酮肟(233.25mg,1.15mmol,2eq)。在30℃下将混合物搅拌12小时。通过添加水(10mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(10mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:YMC-Actus Triart C18 150×30mm×5μm;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:54%-81%,11min)纯化,得到所需产物,将其通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm,10um);移动相:[0.1%$NH_3.H_2O$ EtOH];B%:35%-35%)分离,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其溶解于MeCN(2mL)和水(15mL)中并冻干,得到呈白色固体状的N-[5-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁

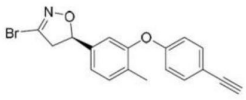
唑-5-基]-2-甲基-苯基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(21.74mg,51.88μmol,9.0%产率,95.5%纯度,SFC:R_t=4.631,ee=100%,$[\alpha]^{26.9}_D$=+156.571(DMSO,c=0.175g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.44(s,1H),7.66(dd,J=2.0,8.8Hz,1H),7.45(s,1H),7.32(d,J=7.6Hz,1H),7.13(dd,J=1.2,7.6Hz,1H),6.60(d,J=8.8Hz,1H),6.55(s,1H),5.70-5.62(m,1H),3.63(m,1H),3.22(m,1H),2.29(s,3H);ES-LCMS m/z 402.1[M+H]$^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其溶解于MeCN(2mL)和水(15mL)中并冻干,得到呈白色固体状的N-[5-[(5S)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-2-甲基-苯基]-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(23.08mg,57.67μmol,10.0%产率,100.0%纯度,SFC:R_t=6.469,ee=100%,$[\alpha]^{26.9}_D$=-3.429(DMSO,c=0.175g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.44(s,1H),7.66(d,J=8.8Hz,1H),7.45(d,J=1.2Hz,1H),7.32(d,J=7.6Hz,1H),7.13(dd,J=1.6,8.0Hz,1H),6.63-6.55(m,2H),5.68-5.63(m,1H),3.66-3.59(m,1H),3.25-3.19(m,1H),2.29(s,3H);ES-LCMS m/z 402.1[M+H]$^+$。

[1869] I-308和I-309



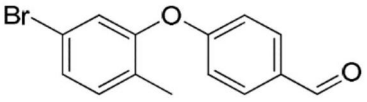
[1870]





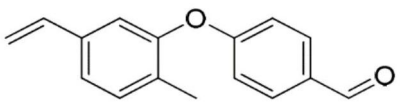
[1871] 步骤1:4-(5-溴-2-甲基-苯氧基)苯甲醛

[1872]



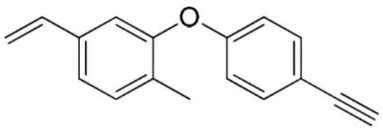
[1873] 在120℃下,将5-溴-2-甲基-苯酚(1g,5.35mmol,1eq)、4-氟苯甲醛(1g,8.06mmol,1.51eq)和K_2CO_3(1.48g,10.69mmol,2eq)于DMF(4mL)中的混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=10/1,R_f=0.40)显示起始物质完全消耗。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。有机层用盐水(50mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到10/1,TLC:PE/EtOAc=10/1,R_f=0.40)纯化,得到呈无色油状的4-(5-溴-2-甲基-苯氧基)苯甲醛(1.5g,4.81mmol,90.0%产率,93.4%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 9.94(s,1H),7.86(d,J=8.7Hz,2H),7.30(dd,J=1.8,8.1Hz,1H),7.18(d,J=8.2Hz,1H),7.16(d,J=1.7Hz,1H),6.99(d,J=8.7Hz,2H),2.16(s,3H);ES-LCMS m/z 291.1,293.1[M+H]$^+$。

[1874] 步骤2:4-(2-甲基-5-乙烯基-苯氧基)苯甲醛

[1875] 

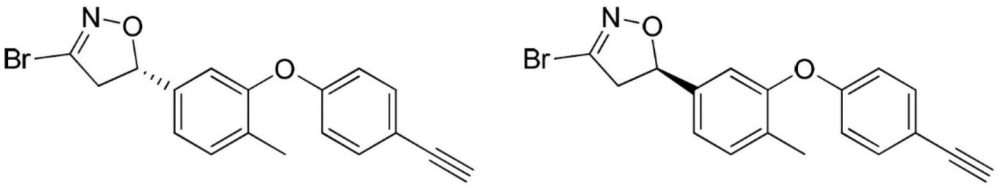
[1876] 在N_2气氛下，在90℃下将4-(5-溴-2-甲基-苯氧基)苯甲醛(1g，3.21mmol，93.4%纯度，1eq)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1g，6.49mmol，1.10mL，2.02eq)、Pd(dppf)Cl_2(140mg，191.33μmol，5.96e-2eq)和Cs_2CO_3(3.14g，9.62mmol，3eq)于1,4-二噁烷(20mL)和H_2O(10mL)中的混合物搅拌2小时。TLC(PE/EtOAc＝10/1，R_f＝0.43)显示起始物质几乎耗尽。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物，将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝100/1到20/1，TLC:PE/EtOAc＝10/1，R_f＝0.43)纯化，得到呈无色油状的4-(2-甲基-5-乙烯基-苯氧基)苯甲醛(800mg，2.52mmol，78.5%产率，75.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δppm 9.92(s,1H)，7.86-7.83(m,2H)，7.25-7.15(m,2H)，7.08(s,1H)，6.98(d,J＝8.6Hz,2H)，6.66(dd,J＝10.8,17.6Hz,1H)，5.70(d,J＝17.6Hz,1H)，5.25(d,J＝10.8Hz,1H)，2.17(s,3H)；ES-LCMS m/z 239.2$[M+H]^+$。

[1877] 步骤3：2-(4-乙炔基苯氧基)-1-甲基-4-乙烯基-苯

[1878] 

[1879] 在15℃下，将4-(2-甲基-5-乙烯基-苯氧基)苯甲醛(300mg，944.26μmol，75%纯度，1eq)、1-重氮基-1-二甲氧基磷酰基-丙-2-酮(360mg，1.87mmol，1.98eq)和K_2CO_3(360mg，2.60mmol，2.76eq)于MeOH(4mL)中的混合物搅拌12小时。TLC(PE，R_f＝0.40)显示起始物质完全消耗。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物，将其通过急骤硅胶色谱法(PE，TLC:PE，R_f＝0.40)纯化，得到呈无色油状的2-(4-乙炔基苯氧基)-1-甲基-4-乙烯基-苯(150mg，608.22μmol，64.4%产率，95.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz，$CDCl_3$)δppm 7.44(d,J＝8.7Hz,2H)，7.25-7.20(m,1H)，7.20-7.14(m,1H)，7.01(s,1H)，6.87-6.81(m,2H)，6.64(dd,J＝10.9,17.6Hz,1H)，5.67(d,J＝17.5Hz,1H)，5.22(d,J＝10.8Hz,1H)，3.03(s,1H)，2.19(s,3H)。

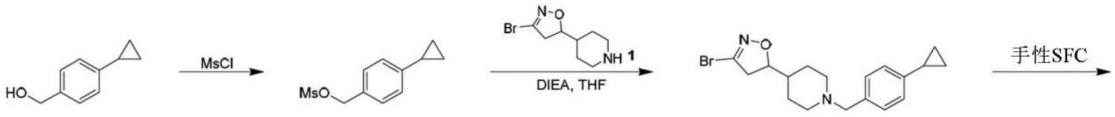
[1880] 步骤4：(5S)-3-溴-5-[3-(4-乙炔基苯氧基)-4-甲基-苯基]-4,5-二氢异噁唑和(5R)-3-溴-5-[3-(4-乙炔基苯氧基)-4-甲基-苯基]-4,5-二氢异噁唑

[1881] 

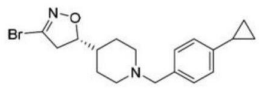
[1882] 在15℃下，将2-(4-乙炔基苯氧基)-1-甲基-4-乙烯基-苯(150mg，608.22μmol，95%纯度，1eq)、二溴甲酮肟(150mg，739.53μmol，1.22eq)和$NaHCO_3$(500mg，5.95mmol，9.79eq)于EtOAc(4mL)中的混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc＝3/1，R_f＝0.45)显示起始物质完全消耗。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物，将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝100/1到10/1，TLC:PE/EtOAc＝3/1，R_f＝0.45)纯化。减压浓缩所需洗脱份，得到残余物，将其通过手性SFC

(管柱:DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O/EtOH];B%:35%-35%)纯化,得到峰1和峰2。减压浓缩峰1,得到残余物,将其溶解于MeCN(10mL)和水(10mL)并冻干,得到呈无色胶状的(5S)-3-溴-5-[3-(4-乙炔基苯氧基)-4-甲基-苯基]-4,5-二氢异噁唑(42.34mg,118.86μmol,19.5%产率,100.0%纯度,SFC:R_t=4.321,ee=99.90%,$[\alpha]^{22.3}_D$=-147.27(MeOH,c=0.110g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.44(d,J=8.9Hz,2H),7.30(d,J=8.1Hz,1H),7.10(dd,J=1.8,7.9Hz,1H),6.93(d,J=1.7Hz,1H),6.82(d,J=8.9Hz,2H),5.61(dd,J=9.2,10.8Hz,1H),3.58(dd,J=10.8,17.2Hz,1H),3.18(dd,J=9.2,17.2Hz,1H),3.03(s,1H),2.21(s,3H);ES-LCMS m/z 356.1,358.1$[M+H]^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其溶解于MeCN(10mL)和水(10mL)中并冻干,得到呈无色胶状的(5R)-3-溴-5-[3-(4-乙炔基苯氧基)-4-甲基-苯基]-4,5-二氢异噁唑(47.98mg,133.14μmol,21.9%产率,98.8%纯度,SFC:R_t=4.811,ee=98.48%,$[\alpha]^{22.1}_D$=+144.00(MeOH,c=0.100g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.44(d,J=8.9Hz,2H),7.32-7.28(m,1H),7.10(dd,J=1.8,7.9Hz,1H),6.93(d,J=1.8Hz,1H),6.82(d,J=8.9Hz,2H),5.61(dd,J=9.2,10.7Hz,1H),3.58(dd,J=10.8,17.2Hz,1H),3.18(dd,J=9.0,17.2Hz,1H),3.03(s,1H),2.21(s,3H);ES-LCMS m/z 356.1,358.1$[M+H]^+$。

[1883] I-237



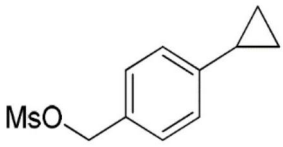
[1884]



I-237

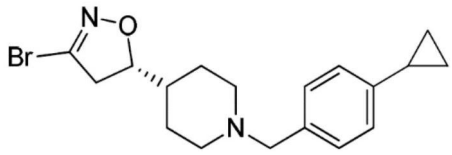
[1885] 步骤1:甲烷磺酸(4-环丙基苯基)甲酯

[1886]



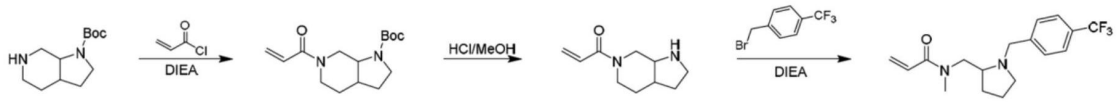
[1887] 在0℃下,向(4-环丙基苯基)甲醇(300mg,2.02mmol,1eq)于DCM(5mL)中的溶液中添加Et_3N(614.51mg,6.07mmol,845.27μL,3eq)和MsCl(278.26mg,2.43mmol,188.01μL,1.2eq)。在25℃下将混合物搅拌2小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.47)指示起始物质完全消耗并形成一个新点。向冰水中缓慢添加反应混合物并通过饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物的pH值调至7-8。用EtOAc(30mL×3)萃取混合物。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到呈黄色油状的甲烷磺酸(4-环丙基苯基)甲酯(300mg,1.06mmol,52.4%产率,80.0%纯度),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.35(d,J=7.8Hz,1H),7.29(s,1H),7.13(d,J=8.2Hz,1H),7.06(d,J=8.2Hz,1H),3.37(q,J=7.3Hz,3H),3.18-3.05(m,2H),1.91(d,J=7.8Hz,1H),1.09-1.01(m,1H),0.98(dd,J=1.8,8.4Hz,1H),0.76-0.68(m,2H)。

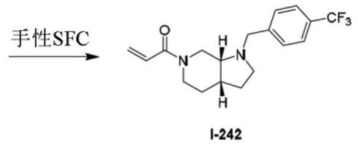
[1888] 步骤2:(S)3-溴-5-[1-[(4-环丙基苯基)甲基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑

[1889] 

[1890] 向3-溴-5-(4-哌啶基)-4,5-二氢异噁唑(400mg,1.04mmol,1eq,TFA)于THF(8mL)中的溶液中添加Et_3N(629.65mg,6.22mmol,866.09μL,6.00eq)和甲烷磺酸(4-环丙基苯基)甲酯(293.35mg,1.04mmol,1eq)。在N_2气氛下,在28℃下将混合物搅拌4小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.40)指示起始物质完全消耗并形成一个新点。将混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.05%NH_3·H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:55%-85%,10min)纯化,随后冻干,得到产物。通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%NH_3·H_2O EtOH];B%:25%-25%)分离产物,得到峰1(R_t=1.333min,ee=99.06%)和峰2(R_t=1.417min,ee=94.90%)。减压浓缩峰2,得到残余物,将其溶解于MeCN(20mL)和H_2O(40mL)中并冻干,得到呈白色固体状的(S)3-溴-5-[1-[(4-环丙基苯基)甲基]-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(38.52mg,106.03μmol,10.2%产率,100.0%纯度,R_t=1.417,ee=94.90%,$[\alpha]^{23}_D$=-87.500(c=0.032g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 7.21(d,J=7.8Hz,2H),7.03(d,J=7.9Hz,2H),4.53-4.43(m,1H),3.52(s,2H),3.17(dd,J=10.6,17.2Hz,1H),3.03-2.91(m,3H),2.08-1.92(m,2H),1.91-1.87(m,1H),1.84(d,J=13.0Hz,1H),1.62(dd,J=3.8,7.0Hz,1H),1.54(s,1H),1.47-1.38(m,2H),0.99-0.91(m,2H),0.71-0.67(m,2H);ES-LCMS m/z 363.2,365.2$[M+H]^+$。

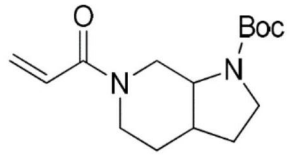
[1891] I-242



[1892] 

I-242

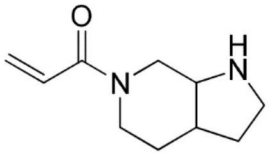
[1893] 步骤1:6-丙-2-烯酰基-3,3a,4,5,7,7a-六氢-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯

[1894] 

[1895] 在0℃下,向2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯(1g,4.42mmol,1eq)于DCM(10mL)中的溶液中添加DIEA(1.71g,13.26mmol,2.31mL,3eq)和丙-2-烯酰氯(599.88mg,6.63mmol,540.44μL,1.5eq)。在25℃下将混合物搅拌1小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.45)指示起始物质完全消耗并形成一个新点。用水(30mL)淬灭混合物并用DCM(30mL×3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓

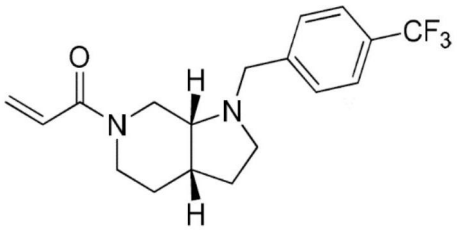
缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝100/1到3/1,TLC:PE/EtOAc＝3/1,R_f＝0.45)纯化,得到呈黄色油状的6-丙-2-烯酰基-3,3a,4,5,7,7a-六氢-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯(1.1g,3.81mmol,86.1%产率,97.0%纯度)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 6.68(dd,J＝10.5,16.6Hz,1H),6.34-6.30(m,1H),5.69(d,J＝10.4Hz,1H),3.98(dd,J＝5.3,14.2Hz,1H),3.76(s,2H),3.38(d,J＝5.2Hz,2H),3.15-3.06(m,1H),2.50-2.38(m,2H),1.90(d,J＝4.9Hz,3H),1.58(d,J＝5.0Hz,1H),1.46(s,9H);ES-LCMS m/z 281.3$[M+H]^+$。

[1896] 步骤2:1-(1,2,3,3a,4,5,7,7a-八氢吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)丙-2-烯-1-酮

[1897] 

[1898] 在N_2气氛下,在25℃下将6-丙-2-烯酰基-3,3a,4,5,7,7a-六氢-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯(1.1g,3.81mmol,1eq)于TFA(4mL)和DCM(10mL)中的混合物搅拌1小时。减压浓缩反应混合物,得到呈黄色油状的1-(1,2,3,3a,4,5,7,7a-八氢吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)丙-2-烯-1-酮(1.1g,3.70mmol,97.2%产率,99.0%,TFA),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm 6.70-6.45(m,1H),6.20(d,J＝16.6Hz,1H),5.80(d,J＝10.5Hz,1H),4.81(d,J＝15.0Hz,1H),3.99(d,J＝13.0Hz,1H),3.88(s,1H),3.63-3.41(m,2H),3.32(d,J＝15.7Hz,1H),3.20(t,J＝11.8Hz,1H),2.60(s,1H),2.66-2.55(m,1H),2.34-2.22(m,1H),1.93(d,J＝10.1Hz,2H),1.73(d,J＝10.4Hz,1H);ES-LCMS m/z 181.2$[M+H]^+$。

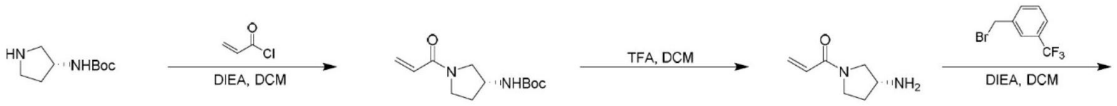
[1899] 步骤3:1-[(3aR,7aR)-1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,3a,4,5,7,7a-六氢-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基]丙-2-烯-1-酮

[1900] 

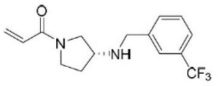
[1901] 向1-(1,2,3,3a,4,5,7,7a-八氢吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)丙-2-烯-1-酮(400mg,1.35mmol,1eq,TFA)于DCM(10mL)中的溶液中添加DIEA(1.04g,8.07mmol,1.41mL,6eq)和1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)苯(321.67mg,1.35mmol,207.53μL,1eq)。在25℃下将混合物搅拌1小时。将混合物用水(30mL)稀释并用DCM(30mL×3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝100/1到1/1,TLC:PE/EtOAc＝1/1,R_f＝0.35)纯化,得到产物。通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK IG(250mm×30mm,10μm);移动相:[0.1%NH_3·H_2O/EtOH];B%:20%-20%)分离产物,得到峰1(R_t＝2.662min,ee＝99.87%)和峰2(R_t＝2.968min,ee＝99.72%)。峰1通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.05%NH_3·H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:44%-74%,10min)纯化,随后冻干,得到呈无色油状的1-[(3aR,7aR)-1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3,3a,4,5,7,7a-六氢-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基]

丙-2-烯-1-酮(14.24mg,42.08μmol,3.1%产率,100.0%纯度,SFC:R_t=2.662,ee=99.87%,$[\alpha]^{23.1}_D$=+20.689(MeOH,c=0.029g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.60-7.47(m,2H),7.39(t,J=7.8Hz,2H),6.61(dd,J=10.6,16.8Hz,1H),6.67-6.17(m,1H),5.77-5.46(m,1H),4.26-4.18(m,1H),4.06-3.89(m,1H),3.86-3.59(m,1H),3.51-3.41(m,1H),3.39-3.28(m,1H),3.25-3.11(m,1H),3.02-2.82(m,1H),2.75-2.64(m,1H),2.40-2.28(m,1H),2.26-2.13(m,1H),1.98-1.87(m,1H),1.78(d,J=5.9Hz,1H),1.70-1.64(m,1H),1.56-1.42(m,1H);ES-LCMS m/z 339.2$[M+H]^+$。

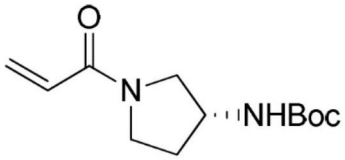
[1902] I-386



[1903]

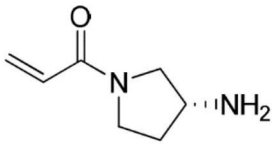


[1904] 步骤1:N-[(3R)-1-丙-2-烯酰基吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[1905] 

[1906] 在0℃下,向N-[(3R)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(2g,10.74mmol,1eq)于DCM(25mL)中的溶液中逐滴添加DIEA(5.94g,45.93mmol,8mL,4.28eq)和丙-2-烯酰氯(1.22g,13.49mmol,1.1mL,1.26eq)。在0℃下将混合物搅拌1小时。TLC(PE/EtOAc=1/1,R_f=0.24)显示起始物质完全消耗。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到1/1,TLC:PE/EtOAc=1/1,R_f=0.24)纯化,得到呈白色固体状的N-[(3R)-1-丙-2-烯酰基吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(2g,7.49mmol,69.8%产率,90.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 6.58(dt,J=10.4,17.3Hz,1H),6.26(td,J=2.3,16.8Hz,1H),5.74(td,J=2.5,10.3Hz,1H),4.20-4.08(m,1H),3.88-3.54(m,3H),3.47-3.33(m,1H),2.24-2.08(m,1H),2.00-1.84(m,1H),1.45(s,9H);ES-LCMS m/z 241.3$[M+H]^+$。

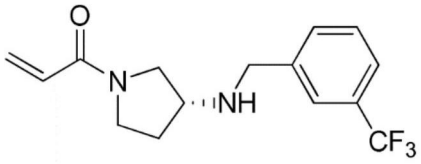
[1907] 步骤2:1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮

[1908] 

[1909] 向N-[(3R)-1-丙-2-烯酰基吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(200mg,749.07μmol,1eq)于DCM(3mL)中的溶液中添加TFA(2.31g,20.26mmol,1.5mL,27.05eq)。在25℃下将混合物搅拌1小时。TLC(PE/EtOAc=1/1,R_f=0.05)显示起始物质完全消耗。减压浓缩反应混合物,得到呈无色油状的1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(105mg,413.05μmol,55.1%产率,N/A纯度,TFA),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ

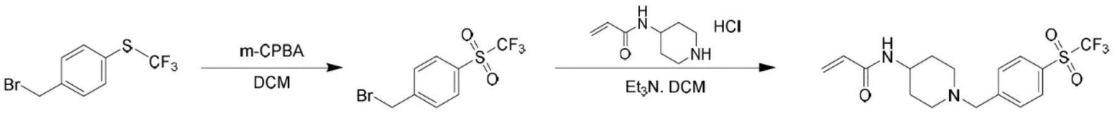
ppm 6.67-6.53(m,1H),6.35-6.26(m,1H),5.79(dd,J=1.7,10.5Hz,1H),4.02-3.69(m,4H),3.68-3.62(m,1H),2.50-2.33(m,1H),2.22-2.04(m,1H)。

[1910] 步骤3:1-[(3R)-3-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮

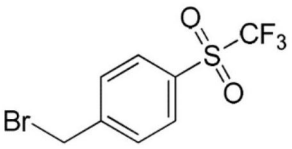
[1911] 

[1912] 向1-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(105mg,749.02μmol,1eq)于DCM(3mL)中的溶液中添加DIEA(742.00mg,5.74mmol,1mL,7.66eq)和1-(溴甲基)-3-(三氟甲基)苯(180mg,753.04μmol,114.65μL,1.01eq)。在25℃下将混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=1/1,R_f=0.08)显示起始物质完全消耗。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Synergi C18 150×30mm×4μm;移动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:12%-32%,10min)纯化。用饱和$NaHCO_3$水溶液碱化所需化合物直到pH=8并用EtOAc(50mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其溶解于MeCN(10mL)和水(10mL)中并冻干,得到呈无色油状的1-[(3R)-3-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基氨基]吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(17.41mg,58.36μmol,7.8%产率,100.0%纯度,$([\alpha]^{24.5}_{D}$=+34.783(MeOH,c=0.023g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.72(s,1H),7.64(d,J=7.0Hz,1H),7.59-7.55(m,1H),7.55-7.50(m,1H),6.58(ddd,J=10.6,14.5,16.8Hz,1H),6.32-6.22(m,1H),5.78-5.69(m,1H),3.90-3.87(m,2H),3.86-3.68(m,2H),3.68-3.58(m,1H),3.52-3.32(m,3H),2.22-2.10(m,1H),1.97-1.78(m,1H);ES-LCMS m/z 299.3$[M+H]^+$。

[1913] I-246

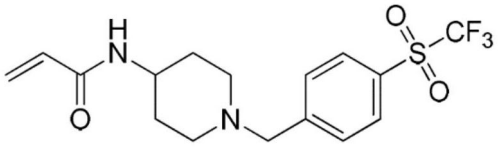
[1914] 

[1915] 步骤1:1-(溴甲基)-4-(三氟甲基磺酰基)苯

[1916] 

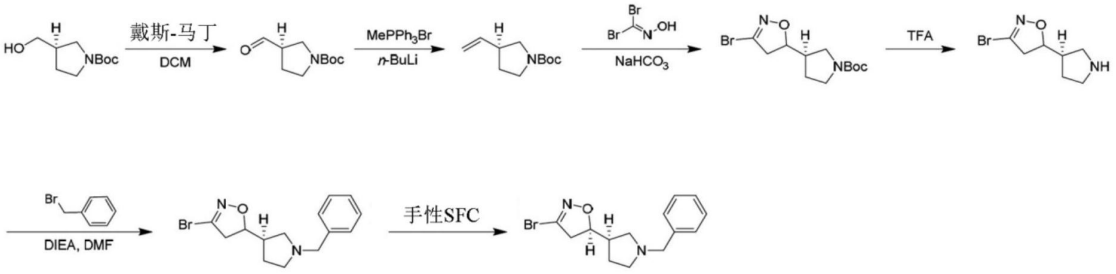
[1917] 向1-(溴甲基)-4-(三氟甲基硫基)苯(250mg,922.18μmol,1eq)于DCM(5mL)中的溶液中添加m-CPBA(1.09g,5.35mmol,85%纯度,5.80eq)。在40℃下将混合物搅拌16小时。向反应混合物中添加饱和$NaHCO_3$水溶液直到pH 8并用H_2O(20mL)稀释,用EtOAc(30mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到9/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.65)纯化,得呈无色油状的到1-(溴甲基)-4-(三氟甲基磺酰基)苯(240mg,791.83μmol,85.9%产率,100.0%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.03(d,J=8.3Hz,2H),7.70(d,J=8.6Hz,2H),4.54(s,2H)。

[1918] 步骤2:N-[1-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-4-哌啶基]丙-2-烯酰胺

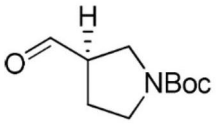
[1919] 

[1920] 向1-(溴甲基)-4-(三氟甲基磺酰基)苯(100mg,329.93μmol,1eq)于DCM(15mL)中的溶液中添加N-(4-哌啶基)丙-2-烯酰胺(81.78mg,428.91μmol,1.3eq,HCl)和Et_3N(100.16mg,989.79μmol,137.77μL,3eq)。在20℃下将混合物搅拌16小时。浓缩反应混合物,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:32%-62%,10min)纯化。将所需洗脱份冻干,得到呈白色固体状的N-[1-[[4-(三氟甲基磺酰基)苯基]甲基]-4-哌啶基]丙-2-烯酰胺(20.59mg,54.70μmol,16.6%产率,100.0%纯度)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.99(d,J=8.3Hz,2H),7.65(d,J=8.6Hz,2H),6.30(dd,J=1.2,16.9Hz,1H),6.13-6.03(m,1H),5.66(dd,J=1.5,10.3Hz,1H),5.46-5.25(m,1H),3.99-3.88(m,1H),3.63(s,2H),2.81(d,J=11.7Hz,2H),2.22(t,J=10.5Hz,2H),1.99(d,J=12.5Hz,2H),1.56-1.46(m,2H);ES-LCMS m/z 377.2$[M+H]^+$。

[1921] I-248

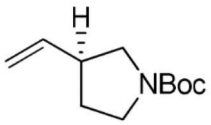
[1922] 

[1923] 步骤1:(3R)-3-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1924] 

[1925] 向(3R)-3-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(8g,39.75mmol,1eq)于DCM(100mL)中的溶液中添加戴斯-马丁(20.23g,47.70mmol,1.2eq)。在20℃下将混合物搅拌4小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.30)指示起始物质完全消耗并形成一个新点。通过添加水(500mL)淬灭反应混合物,用EtOAc(500mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(400mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.30)纯化,得到呈无色液体状的(3R)-3-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(6g,28.61mmol,72.0%产率,95%纯度)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 9.65(d,J=1.5Hz,1H),3.66(d,J=9.5Hz,1H),3.57-3.43(m,1H),3.41-3.25(m,2H),2.99(s,1H),2.24-2.03(m,2H),1.42(s,9H)。

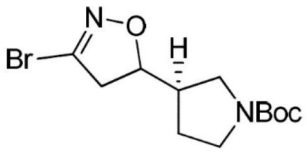
[1926] 步骤2:(3S)-3-乙烯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1927] 

[1928] 将溴化甲基(三苯基)鏻(2.45g,6.87mmol,1.2eq)于THF(30mL)中的溶液中冷却

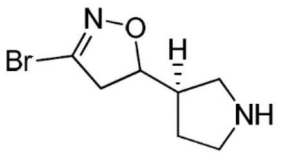
到-65℃，在N_2气氛下逐滴添加n-BuLi(2.75mL，2.5M，1.2eq)。在N_2气氛下，在0℃下将混合物搅拌0.5小时。将混合物冷却到-65℃并缓慢添加(3R)-3-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.2g，5.72mmol，1eq)于THF(4mL)中的溶液。在N_2气氛下，在20℃下将混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc＝10/1，R_f＝0.59)指示起始物质完全消耗并形成一个新点。通过添加NH_4Cl(50mL)淬灭反应混合物，用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(40mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物，将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc＝1/0到10/1，TLC:PE/EtOAc＝10/1，R_f＝0.59)纯化，得到呈无色液体状的(3S)-3-乙烯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.05g，4.79mmol，83.7％产率，90％纯度)。^{1}H NMR(500MHz，$CDCl_3$)δppm 5.84-5.66(m，1H)，5.08(d，J＝17.1Hz，1H)，5.01(d，J＝10.4Hz，1H)，3.58-3.37(m，2H)，3.32-3.20(m，1H)，3.09-2.96(m，1H)，2.79-2.70(m，1H)，2.02-1.94(m，1H)，1.71-1.63(m，1H)，1.44(s，9H)。

[1929] 步骤3：(3R)-3-(3-溴-4，5-二氢异噁唑-5-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1930] 

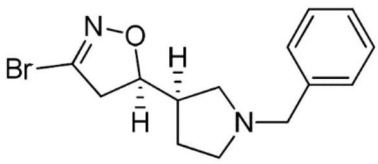
[1931] 向(3S)-3-乙烯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.05，4.79mmol，1eq)于EtOAc(20mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(4.02g，47.90mmol，10eq)和二溴甲酮肟(1.17g，5.75mmol，1.2eq)。在20℃下将混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc＝3/1，R_f＝0.34)指示起始物质完全消耗并形成一个新点。通过添加水(50mL)淬灭反应混合物，用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(40mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩，得到呈黄色油状的(3R)-3-(3-溴-4，5-二氢异噁唑-5-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.2g，3.38mmol，70.6％产率，90％纯度)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 4.75-4.48(m，1H)，3.40-3.25(m，3H)，3.18-3.03(m，2H)，2.99-2.81(m，1H)，2.45-2.27(m，1H)，1.94-1.82(m，1H)，1.68-1.45(m，1H)，1.35(s，9H)。

[1932] 步骤4：3-溴-5-[(3R)-吡咯烷-3-基]-4，5-二氢异噁唑

[1933] 

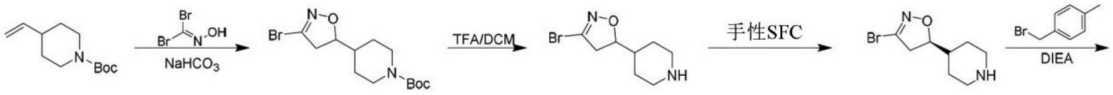
[1934] 向(3R)-3-(3-溴-4，5-二氢异噁唑-5-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(300mg，845.88μmol，1eq)于DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(1.35mL，18.23mmol)并在25℃下将混合物搅拌2小时。TLC(PE/EtOAc＝3/1，R_f＝0)指示起始物质完全消耗并形成一个新点。减压浓缩反应混合物，得到呈黄色油状的3-溴-5-[(3R)-吡咯烷-3-基]-4，5-二氢异噁唑(300mg，810.56μmol，95.8％产率，90％纯度，TFA)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δppm 4.82-4.41(m，1H)，3.47-2.82(m，6H)，2.59-2.39(m，1H)，2.15-1.94(m，1H)，1.87-1.45(m，1H)，1.41-1.31(m，1H)。

[1935] 步骤5：(5R)-5-[(3R)-1-苯甲基吡咯烷-3-基]-3-溴-4，5-二氢异噁唑

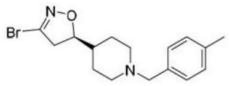
[1936] 

[1937] 向3-溴-5-[(3R)-吡咯烷-3-基]-4,5-二氢异噁唑(300mg,810.56μmol,1eq,TFA)于DMF(3mL)中的溶液中添加DIEA(523.79mg,4.05mmol,705.91μL,5eq)和溴甲基苯(207.95mg,1.22mmol,144.41μL,1.5eq)。在20℃下将混合物搅拌12小时。通过添加水(40mL)淬灭反应混合物,用EtOAc(20mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC(管柱:Phenomenex Synergi C18 150×30mm×4μm;移动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:11%-31%,9min];B%:60%-90%,10min)纯化,得到残余物,将其通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK IG(250mm×30mm,10μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O EtOH];B%:50%-50%,min)分离,得到呈黄色油状的(5R)-5-[(3R)-1-苯甲基吡咯烷-3-基]-3-溴-4,5-二氢异噁唑(55.80mg,179.02μmol,22.1%产率,99.2%纯度,SFC:R_t=3.958min,ee=99.4%;$[\alpha]^{29.0}_D$=-78.0,MeOH,c=0.123g/100mL)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.35-7.27(m,4H),7.26-7.23(m,1H),4.66(t,J=6.7,9.6Hz,1H),3.64-3.54(m,2H),3.24-3.15(m,1H),3.13-3.02(m,1H),2.65(t,J=5.3,8.7Hz,1H),2.60-2.47(m,3H),2.41-2.31(m,1H),2.12-1.92(m,1H),1.74-1.54(m,1H);ES-LCMS m/z 308.8,310.8$[M+H]^+$。

[1938] I-269

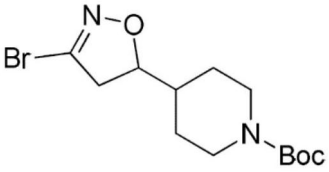


[1939]



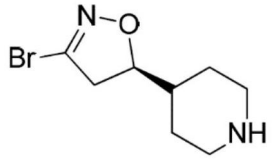
[1940] 步骤1:4-(3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1941]



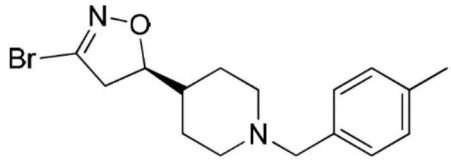
[1942] 向4-乙烯基哌啶-1-甲酸叔丁酯(14.5g,65.19mmol,1eq)于EtOAc(200mL)中的经搅拌溶液中添加$NaHCO_3$(54.77g,651.92mmol,10eq)和二溴甲酮肟(15.87g,78.23mmol,1.2eq)。在20℃下将反应将混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.25)显示起始物质完全消耗并检测到一个新点。将反应混合物用水(200mL)稀释,接着用EtOAc(100mL×3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.25)纯化,得到呈黄色油状的4-(3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(14g,39.91mmol,61.2%产率,95%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 4.54-4.41(m,1H),4.26-4.10(m,2H),3.20(dd,J=10.8,17.1Hz,1H),2.94(dd,J=8.8,17.1Hz,1H),2.67(s,2H),1.82(d,J=13.2Hz,1H),1.78-1.67(m,1H),1.55(d,J=13.0Hz,1H),1.45(s,9H),1.25-1.14(m,2H)。

[1943] 步骤2:(5R)-3-溴-5-(4-哌啶基)-4,5-二氢异噁唑

[1944] 

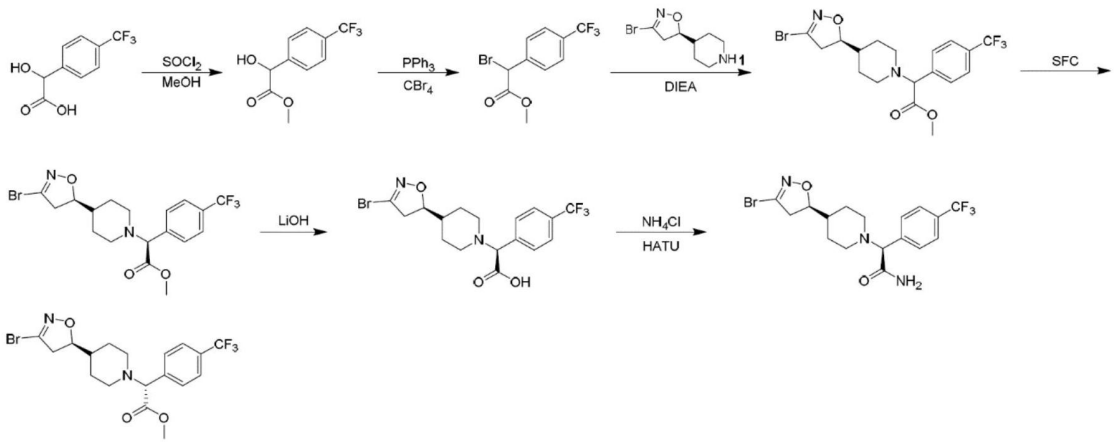
[1945] 向4-(3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(14g,39.91mmol,1eq)于DCM(90mL)中的经搅拌溶液中添加TFA(46.20g,405.19mmol,30mL,10.15eq)。在25℃下将反应混合物搅拌2小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.25)显示起始物质完全消耗并检测到一个新点。浓缩反应混合物,得到残余物,将其溶解于DCM(100mL)中,通过Na_2CO_3固体将pH值调至8-9,接着过滤。浓缩滤液,得到残余物,将其通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm,10μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O EtOH];B%:30%-30%,min)分离,得到峰1(R_t=4.075min)和峰2(R_t=4.401min)。减压浓缩峰2,得到呈黄色油状的残余物,将其冻干,得到(5R)-3-溴-5-(4-哌啶基)-4,5-二氢异噁唑(2.5g,9.89mmol,24.8%产率,92.2%纯度,SFC:R_t=4.401min,ee=94.50%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 4.50-4.34(m,1H),3.32(d,J=10.8Hz,1H),3.05(dd,J=8.8,17.6Hz,1H),2.91(d,J=11.5Hz,2H),2.38(q,J=10.0Hz,2H),1.65-1.50(m,2H),1.41(d,J=12.2Hz,1H),1.13-0.96(m,2H);ES-LCMS m/z 233.1,235.1[M+H]$^+$。

[1946] 步骤3:(5R)-3-溴-5-[1-(对甲苯基甲基)-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑

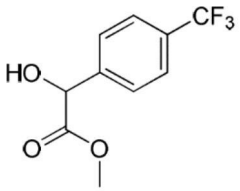
[1947] 

[1948] 向(5R)-3-溴-5-(4-哌啶基)-4,5-二氢异噁唑(70mg,276.87μmol,1eq)于DMF(2mL)中的经搅拌溶液中添加DIEA(71.57mg,553.74μmol,96.45μL,2eq)和1-(溴甲基)-4-甲基-苯(53.80mg,290.71μmol,1.05eq)。在15℃下将反应混合物搅拌12小时。过滤反应混合物并通过制备型HPLC(管柱:Agela DuraShell C18 150×25mm×5μm;移动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:50%-80%,10min)纯化滤液。将所需洗脱份冻干,得到呈白色固体状的(5R)-3-溴-5-[1-(对甲苯基甲基)-4-哌啶基]-4,5-二氢异噁唑(27.91mg,82.76μmol,29.9%产率,100%纯度,$[\alpha]^{18.2}_D$=-164.0(MeOH,c=0.10g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.22-7.04(m,4H),4.51-4.37(m,1H),3.37(s,2H),3.28(d,J=10.5Hz,1H),3.07(dd,J=8.8,17.6Hz,1H),2.79(d,J=11.2Hz,2H),2.27(s,3H),1.92-1.76(m,2H),1.66(d,J=12.7Hz,1H),1.51-1.43(m,2H),1.25-1.12(m,2H);ES-LCMS m/z 337.2,339.2[M+H]$^+$。

[1949] I-297

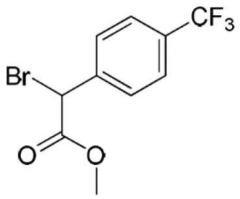
[1950] 

[1951] 步骤1:2-羟基-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酸甲酯

[1952] 

[1953] 向2-羟基-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酸(4.5g,20.44mmol,1eq)于MeOH(30mL)中的溶液中添加DMF(747.02mg,10.22mmol,786.34μL,0.5eq)和$SOCl_2$(4.86g,40.88mmol,2.97mL,2eq)。在N_2下,在70℃下将混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=3/1,R_f=0.41)指示起始物质完全消耗并形成两个新点。浓缩混合物且接着,添加饱和$NaHCO_3$水溶液(80mL)。用EtOAc(50mL×3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到3/1,R_f=0.41)纯化,得到呈白色液体状的2-羟基-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酸甲酯(4.7g,16.06mmol,78.6%产率,80.0%纯度)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.65-7.62(m,2H),7.58-7.56(m,2H),5.25(d,J=5.1Hz,1H),3.78(s,3H),3.55(d,J=5.5Hz,1H)。

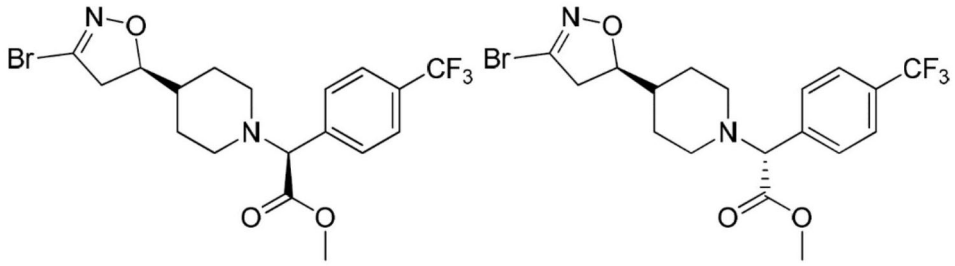
[1954] 步骤2:2-溴-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酸甲酯

[1955] 

[1956] 在0℃下,向2-羟基-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酸甲酯(4.7g,16.06mmol,80%纯度,1eq)于DCM(30mL)中的溶液中添加PPh_3(4.21g,16.06mmol,1eq),接着添加CBr_4(5.32g,16.06mmol,1eq)。在N_2下,在25℃下将混合物搅拌12小时。TLC(PE/EtOAc=5/1,R_f=0.72)指示起始物质完全消耗并形成两个新点。浓缩混合物且接着添加水(80mL)。用EtOAc(50mL×3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=1/0到5/1,R_f=0.72)纯化,得到呈浅黄色液体状的2-溴-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酸甲酯(4.3g,11.58mmol,72.1%产率,80.0%纯度)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.69-7.66(m,2H),7.64-7.62(m,2H),5.37(s,1H),3.81(s,3H)。

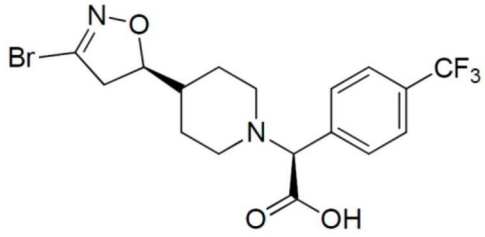
[1957] 步骤3:(2S)-2-[4-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-1-哌啶基]-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酸甲酯和(2R)-2-[4-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-1-哌啶基]-2-[4-

(三氟甲基)苯基]乙酸甲酯

[1958] 

[1959] 向3-溴-5-(4-哌啶基)-4,5-二氢异噁唑(2.5g,6.48mmol,90%纯度,1eq,TFA)于DMF(30mL)中的经搅拌溶液中添加DIEA(4.19g,32.41mmol,5.65mL,5eq)和2-溴-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酸甲酯(2.53g,6.81mmol,80%纯度,1.05eq)。在15℃下将反应混合物搅拌12小时。将反应混合物用水(100mL)稀释,接着用EtOAc(50mL×4)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩滤液,得到残余物,将其通过急骤硅胶色谱法(从PE/EtOAc=100/1到3/1,TLC:PE/EtOAc=3/1,R_f=0.50)纯化,接着通过SFC(管柱:DAICEL CHIRALPAK IG(250mm×30mm,10μm);移动相:[0.1%NH_3H_2OEtOH];B%:20%-20%,min)分离,得到峰1(R_t=2.651min)和峰2(R_t=2.911min)。减压浓缩峰1,得到残余物,将其冻干,得到呈黄色油状的(2S)-2-[4-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-1-哌啶基]-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酸甲酯(250mg,556.47μmol,8.6%产率,100%纯度,SFC:R_t=2.651min,ee=97.5%,$[\alpha]^{20.8}_D$=-113.511(MeOH,c=0.125g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.74(d,J=8.1Hz,2H),7.61(d,J=8.2Hz,2H),4.50-4.41(m,1H),4.32(s,1H),3.72-3.53(m,3H),3.29-3.25(m,1H),3.07(dd,J=8.7,17.5Hz,1H),2.82(d,J=11.0Hz,1H),2.69(d,J=10.2Hz,1H),2.14-2.05(m,1H),1.97-1.88(m,1H),1.64(d,J=12.8Hz,1H),1.56-1.44(m,2H),1.31-1.14(m,2H);ES-LCMS m/z 449.0,451.0$[M+H]^+$。减压浓缩峰2,得到残余物,将其冻干,得到呈黄色油状的(2R)-2-[4-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-1-哌啶基]-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酸甲酯(250mg,556.47μmol,8.6%产率,100%纯度,SFC:R_t=2.911min,ee=98.3%,$[\alpha]^{20.8}_D$=-50.377(MeOH,c=0.175g/100mL))。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 7.73(d,J=8.1Hz,2H),7.61(d,J=8.1Hz,2H),4.52-4.38(m,1H),4.32(s,1H),3.68-3.58(m,3H),3.30-3.26(m,1H),3.06(dd,J=8.7,17.5Hz,1H),2.82(d,J=11.1Hz,1H),2.69(d,J=11.3Hz,1H),2.14-2.03(m,1H),1.99-1.90(m,1H),1.69(d,J=12.8Hz,1H),1.56-1.40(m,2H),1.29-1.16(m,2H);ES-LCMS m/z 449.1,451.1$[M+H]^+$。

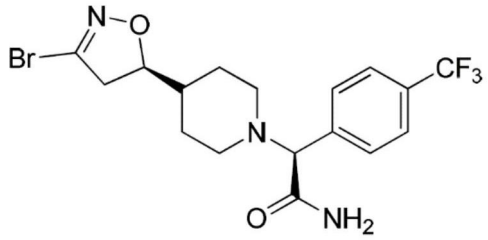
[1960] 步骤4:(2S)-2-[4-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-1-哌啶基]-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酸

[1961] 

[1962] 向(2S)-2-[4-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-1-哌啶基]-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酸甲酯(140.00mg,311.62μmol,100%纯度,1eq)于i-PrOH(1.5mL)/THF(1.5mL)/水(1.5mL)中的经搅拌溶液中添加LiOH(22.39mg,934.87μmol,3eq)。在70℃下将反应混合物

搅拌1小时。浓缩反应混合物，得到呈黄色固体状的(2S)-2-[4-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-1-哌啶基]-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酸(150mg，粗品)，其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.63-7.47(m,4H),4.50-4.36(m,1H),3.49(d,J＝4.6Hz,1H),3.32-3.18(m,3H),3.11-2.99(m,1H),1.87(t,J＝11.7Hz,1H),1.73-1.52(m,2H),1.50-1.32(m,2H),1.30-1.22(m,1H),1.18-1.09(m,1H)；ES-LCMS m/z 435.0,437.0[M+H]$^+$。

[1963] 步骤5：(2S)-2-[4-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-1-哌啶基]-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

[1964] 

[1965] 向(2S)-2-[4-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-1-哌啶基]-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酸(40mg，91.90μmol，1eq)于DMF(3mL)中的经搅拌溶液中添加NH_4Cl(14.75mg，275.71μmol，3eq)、HATU(69.89mg，183.81μmol，2eq)和DIEA(59.39mg，459.52μmol，80.04μL，5eq)。在50℃下将反应混合物搅拌2小时。过滤反应混合物并通过制备型HPLC(管柱：Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm；移动相：[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN]；B%：33%-53%，15min)纯化滤液。将所需洗脱份冻干，得到呈白色固体状的(2S)-2-[4-[(5R)-3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基]-1-哌啶基]-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙酰胺(9.04mg，20.82μmol，22.65%产率，100%纯度，$[\alpha]^{21.2}_D$＝-86.0(MeOH，c＝0.100g/100mL))。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm 7.69-7.60(m,4H),4.50(dt,J＝6.5,9.6Hz,1H),3.91(s,1H),3.30-3.23(m,1H),3.14(d,J＝11.0Hz,1H),3.10-2.99(m,1H),2.69(d,J＝11.5Hz,1H),2.19-2.06(m,1H),1.87-1.68(m,2H),1.66-1.46(m,3H),1.45-1.31(m,1H)；ES-LCMS m/z 434.0,436.0[M+H]$^+$。

[1966] 实例2.TEAD抑制分析

[1967] TEAD抑制可以使用Hippo途径TEAD报告体-MCF7细胞系(BPS Bioscience，目录号：60618)分析。

[1968] 背景

[1969] Hippo途径调控细胞增殖和细胞死亡。其是通过高细胞密度和细胞应激活化以停止细胞增殖并诱导细胞凋亡。哺乳动物Hippo途径包含MST激酶和LATS激酶。当Hippo途径活化时，MST激酶使LATS激酶磷酸化，由此使转录共活化因子YAP和TAZ磷酸化。未磷酸化的YAP和TAZ保留在细胞核中并与TEAD/TEF转录因子相互作用以开启促进细胞周期的基因转录。然而，当磷酸化时，YAP和TAZ从细胞核募集到细胞溶质，由此使YAP和TAZ依赖性基因转录关闭。常常在人类癌症中检测到Hippo途径的功能障碍且其下调与癌细胞的侵袭特性和不良预后相关。

[1970] 描述

[1971] TEAD报告体-MCF7细胞系含有处于TEAD反应性元件控制下的稳定整合到人类乳癌细胞系MCF7中的萤火虫荧光素酶基因。在细胞内部，基底未磷酸化的YAP/TAZ保留在细胞核中并诱导荧光素酶报告体的组成性表达。经验证，所述细胞系通过Hippo途径的活化剂抑制

荧光素酶报告体的表达。

[1972] 应用

[1973] • 监测Hippo途径活性。

[1974] • 筛选Hippo途径的活化剂或抑制剂。

[1975] 格式

[1976] 每个小瓶含有在1ml的10％DMSO中的约1.5×10^6个细胞。

[1977] 储存

[1978] 在接收到后立即在液氮中储存。

[1979] 通用培养条件

[1980] 解冻培养基1(BPS Bioscience#60187)+10μg/ml胰岛素(Sigma-Aldrich#I0516)：补充有10％FBS(Invitrogen#26140-079)、1％非必需氨基酸(Hyclone#SH30238.01)、1mM丙酮酸钠(Hyclone#SH30239.01)、1％青霉素/链霉素(Hyclone SV30010.01)加10μg/ml胰岛素(Sigma-Aldrich#I0516)的MEM培养基(Hyclone#SH30024.01)。

[1981] 生长培养基1B(BPS Bioscience#79531)+10μg/ml胰岛素(Sigma-Aldrich#I0516)：解冻培养基1(BPS目录号60187)+10μg/ml胰岛素(Sigma-Aldrich#I0516)和400μg/ml遗传霉素(Geneticin)(invitrogen#11811031)。

[1982] 应在37℃和5％CO_2下使用生长培养基1B加10μg/ml胰岛素使细胞生长。取决于基础培养基中的$NaHCO_3$量，可能需要调整恒温箱中CO_2的百分含量。

[1983] 为了解冻细胞，推荐在37℃水浴中使冷冻的细胞从液氮迅速解冻，将其转移到含有10ml解冻培养基1+胰岛素(不含遗传霉素)的管中，对细胞短暂离心，使细胞再悬浮于预温热的解冻培养基1+胰岛素(不含遗传霉素)中，将再悬浮的细胞转移到T25烧瓶中并在CO_2恒温箱中在37℃下培养过夜。次日，用新鲜解冻培养基1+胰岛素(不含遗传霉素)更换所述培养基，并使培养物在CO_2恒温箱中在37℃下继续生长，直到细胞准备分离。在第一代，转换成生长培养基1B+10μg/ml胰岛素(包括解冻培养基1、胰岛素和遗传霉素)。细胞应在其达到完全汇合之前分离。

[1984] 为使细胞传代，用磷酸盐缓冲生理食盐水(PBS)冲洗细胞，并用0.25％胰蛋白酶/EDTA使细胞从培养容器脱离。添加生长培养基1B+10μg/ml胰岛素(包括解冻培养基1、胰岛素和遗传霉素)并将其转移到管中，对细胞进行短暂离心，接着使细胞再悬浮并将细胞悬浮液的适当等分试样接种于新培养容器中。每周传代培养比率：1:5至1:10。

[1985] 为冷冻细胞，用磷酸盐缓冲生理食盐水(PBS)冲洗细胞，并用胰蛋白酶/EDTA使细胞从培养容器脱离。添加生长培养基1B+10μg/ml胰岛素(包括解冻培养基1、胰岛素和遗传霉素)并将其转移到管中，对细胞进行短暂离心，并使其再悬浮于冷冻培养基(10％DMSO+90％FBS)中。在-80℃下置放过夜且次日，置放于液氮中。或者，小瓶可直接置放于液氮中。

[1986] 功能验证和分析效能

[1987] 以下分析是设计用于96孔格式。为了以不同组织培养格式执行分析，应适当地按比例调整细胞数量和试剂体积。

[1988] 细胞培养所需但未供应的材料

[1989] • 解冻培养基1(BPS Bioscience#60187)+10μg/ml胰岛素

[1990] • 生长培养基1B(BPS Bioscience#79531)+10μg/ml胰岛素

[1991] • 来自牛胰腺的胰岛素溶液(Sigma-Aldrich#:I0516)

[1992] 细胞分析所需但未供应的材料

[1993] • H_2O_2:Hippo途径的活化剂(活化MST激酶)

[1994] • 胰岛素

[1995] • 分析培养基:解冻培养基1(BPS目录号60187)+10μg/ml胰岛素

[1996] • 来自牛胰腺的胰岛素溶液(Sigma-Aldrich目录号:I0516)

[1997] • 冈田井酸(BPS bioscience#27047):Hippo途径的活化剂(活化MST激酶)。制备于DMSO中的10mM储备液。

[1998] • 96孔组织培养盘或96孔组织培养物处理的白色透明底分析盘

[1999] • ONE-Step™荧光素酶分析系统(BPS,目录号60690)

[2000] • 光度计

[2001] 支原体测试

[2002] 使用基于PCR的VenorGeM支原体检测试剂盒(Sigma-Aldrich)筛查细胞系以确定不存在支原体物种。

[2003] TEAD报告体-MCF7细胞中Hippo途径活化剂对TEAD报告体活性的抑制

[2004] 1)自生长培养基中的培养物收集TEAD报告体-MCF7细胞并将细胞以每孔35,000个细胞的密度接种于白色透明底96孔微量盘中的45μl分析培养基中。

[2005] 2)在CO_2恒温箱中于37℃下培育细胞过夜。

[2006] 3)在分析培养基中稀释活化剂(H_2O_2或冈田井酸)储备液。将5μl稀释的活化剂添加到各孔中。分析培养基中DMSO的最终浓度是0.1%。

[2007] 4)将含相同浓度DMSO且不含活化剂的5μl分析培养基添加到对照孔中。

[2008] 5)将含DMSO的50μl分析培养基添加到无细胞对照孔中(用于测定背景发光)。

[2009] 6)每一处理设定成至少一式三份。

[2010] 7)在CO_2恒温箱中于37℃下培育细胞5-6小时。

[2011] 8)遵循所提供的方案,使用ONE-Step™荧光素酶分析系统执行荧光素酶分析:添加每孔100μl ONE-Step™荧光素酶试剂并在室温下振荡约15分钟。使用光度计测量发光。

[2012] 9)数据分析:通过自所有孔的发光读数减去平均背景发光(无细胞对照孔)获得减去背景的发光。

[2013] 在TEAD报告体分析中以及在H226和H28中测试某些化合物。数据列于下表2中。A:EC50<0.1μM;B:0.1μM≤EC50≤0.5μM;C:EC50>0.5μM。

[2014] 表2.某些例示性化合物的活体外数据

[2015]

化合物	TEAD 报告体分析 EC50 (μM)	H226 EC50 (μM)	H28 EC50 (μM)
I-27	A	A	C
I-28	C	C	C
I-29	A	B	C
I-30	A	A	C
I-31	A	A	C
I-32	C	C	
I-33	A	A	C
I-34	C		
I-35	A	A	C
I-36	A	A	C
I-37	C	B	
I-38	C	C	
I-39	C	C	
I-40	A	A	C
I-41	C	C	
I-42	A	B	
I-43	C	C	
I-44	A	A	
I-45	A	A	
I-46	B	B	C
I-47	C	C	
I-48	C		
I-49	C	C	C
I-50	C	C	C
I-51	C	C	
I-52	B	B	
I-53	B	B	
I-54	C	C	
I-55	B	B	
I-56	C	C	
I-57	C	C	
I-58	C	C	
I-59	C	C	
I-60	B	A	
I-61	C	C	
I-62	A	A	
I-63	B	C	
I-64	A	A	
I-65	B	C	
I-66	C	C	
I-67	B	B	
I-68	B	C	
I-69	A	A	
I-70	A	A	
I-71	A	A	
I-72	B	A	
I-73	C	C	

[2016]

I-74 的异构体 2	C	C	C
I-74 的异构体 1	B	A	C
I-75 的异构体 2	B	A	C
I-75 的异构体 1	C	B	C
I-76 的异构体 2	B	B	C
I-76 的异构体 1	C	C	
I-77 的异构体 2	C	B	C
I-77 的异构体 1	A	A	C
I-78 的异构体 2	A	A	C
I-78 的异构体 1	C	B	C
I-79 的异构体 2	C	C	
I-79 的异构体 1	C	C	
I-80 的异构体 2	C	B	
I-80 的异构体 1	B	A	
I-81 的异构体 2	C	C	
I-81 的异构体 1	C	A	
I-103 的异构体 2	A	A	C
I-103 的异构体 1	C	C	
I-166 的异构体 2	C	A	C
I-166 的异构体 1	C	B	
I-167 的异构体 2	B	A	
I-167 的异构体 1	A	A	C
I-168 的异构体 2	C		
I-168 的异构体 1	B	A	
I-169 的异构体 2	C	C	
I-169 的异构体 1	C	C	
I-170 的异构体 2	A	A	C
I-170 的异构体 1	C	B	
I-171 的异构体 2	B	A	C
I-171 的异构体 1	C	C	
I-172 的异构体 2	C	C	
I-172 的异构体 1	C	C	
I-173 的异构体 2	C	C	
I-173 的异构体 1	C	C	
I-174 的异构体 2	C	B	
I-174 的异构体 1	C	B	
I-175 的异构体 2	A	A	C
I-175 的异构体 1	C	B	
I-176 的异构体 2	C	C	
I-176 的异构体 1	C	C	
I-177 的异构体 2	A	A	
I-177 的异构体 1	C	B	
I-178 的异构体 2	C	C	
I-178 的异构体 1	C	C	

[2017]

I-179 的异构体 2	C	C	
I-179 的异构体 1	C	C	
I-180 的异构体 2	A	A	
I-180 的异构体 1	C	B	
I-181 的异构体 2	B	A	
I-181 的异构体 1	C	B	
I-182 的异构体 2	B	B	
I-182 的异构体 1	A	A	
I-183 的异构体 2	C	C	
I-183 的异构体 1	B	B	
I-184 的异构体 2	C	C	
I-184 的异构体 1	C	C	
I-185 的异构体 2	C	C	
I-185 的异构体 1	C	C	
I-186 的异构体 2	A	B	C
I-186 的异构体 1	A	A	C
I-187 的异构体 2	B	B	C
I-187 的异构体 1	C	C	
I-188 的异构体 2	C	C	
I-188 的异构体 1	A	A	C
I-189 的异构体 2	C	B	
I-189 的异构体 1	A	A	C
I-149	C	B	
I-190 的异构体 2	C	C	
I-190 的异构体 1	A	B	
I-191 的异构体 2	C	B	
I-191 的异构体 1	A	A	
I-192 的异构体 2	B	B	
I-192 的异构体 1	B	B	
I-193 的异构体 2	C	C	
I-193 的异构体 1	C	C	
208	A	A	
I-316 的异构体 1	C	C	
I-316 的异构体 2	C	C	
211	A	A	
212	B	A	
I-318 的异构体 1	B	C	
I-318 的异构体 2	B	B	
217	C	C	
I-321 的异构体 1	C	C	
I-321 的异构体 2	C	C	
220	A	A	
221	C	C	
222	A	A	
223	C	C	

[2018]

224	C	C	
I-326 的异构体 1	A	B	
I-326 的异构体 2	C	C	
I-327 的异构体 1	C	C	
I-327 的异构体 2	B	B	
I-328 的异构体 2	C	C	
I-328 的异构体 1	C	C	
231	A	A	
I-330 的异构体 1	C	C	
I-330 的异构体 2	C	C	
234	C	A	
I-332 的异构体 1	C	C	
236	C	C	
I-332 的异构体 2	B	C	
I-333 的异构体 2	B	B	
I-333 的异构体 1	B	A	
I-334 的异构体 2	A	A	
I-334 的异构体 1	A	A	
I-335 的异构体 2	B	B	
I-335 的异构体 1	B	C	
I-336 的异构体 2	C	C	
I-336 的异构体 1	C	C	
246	C	C	
I-337 的异构体 2	C	C	
I-337 的异构体 1	C	C	
I-338 的异构体 2	B	A	
I-338 的异构体 1	B	C	
251	C	C	
252	C	C	
I-339 的异构体 1	B	B	
I-339 的异构体 2	B	B	
255	C	C	
256	C	A	
I-341 的异构体 1	A	A	
I-341 的异构体 2	C	C	
259	C	C	
260	C	C	
I-342 的异构体 1	B	C	
I-342 的异构体 2	C	B	
I-342 的异构体 3	C	C	
I-342 的异构体 4	B	B	
I-343 的异构体 1	A	A	
I-343 的异构体 2	B	B	
I-343 的异构体 3	C	C	
I-343 的异构体 4	C	C	
269	B	C	

[2019]

270	C	C	
271	C	C	
272	C	C	
273	C	C	
274	B	C	
275	B	C	
276	B	C	
277	C	C	
278	C	C	
279	C	C	
I-344 的异构体 1	C	C	
I-344 的异构体 2	C	C	
I-345 的异构体 1	C	C	
I-345 的异构体 2	C	C	
284	C	C	
285	C	C	
286	C	C	
287	C	C	
288	C	C	
289	B	C	
290	B	B	
I-346 的异构体 1	C	C	
I-346 的异构体 2	C	C	
293	C	C	
294	C	C	
295	C	C	
296	C	C	
I-347 的异构体 1	B	C	
I-347 的异构体 2	B	B	
I-348 的异构体 1	B	B	
I-348 的异构体 2	B	B	
I-349 的异构体 1	B	C	
I-349 的异构体 2	B	C	
I-350 的异构体 1	C	C	
I-350 的异构体 2	C	B	
305	A	C	
I-351 的异构体 1	A	A	
I-351 的异构体 2	B	B	
I-352 的异构体 1	B	B	
I-352 的异构体 2	A	A	
I-384 的异构体 1	B	B	
I-384 的异构体 2	A	B	
I-386	B	B	
I-387	C	C	
I-388	C	C	
I-389	C	C	
I-402 的异构体 1	C	B	

[2020]

I-402 的异构体 2	C	C	
I-393	C	C	
I-394	B	B	
I-395	C	C	
I-397	C	B	
I-403 的异构体 1	B	B	
I-403 的异构体 2	B	B	
I-404 的异构体 1	C	C	
I-404 的异构体 2	C	C	

[2021] 实例3:小鼠药物动力学研究

[2022] 将配制的化合物经静脉内或经由管饲经口给予BALB/c小鼠。通常,在给药后0.167小时、0.5小时、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时和24小时,收集血液且通过离心处理得到血浆,并在-80℃下储存,直到分析。将内标添加到各样品中,随后用乙腈或TCA使蛋白质沉淀。经由滤板过滤沉淀且通过LC/MS/MS分析样品。以通常自1.0ng/mL至3000ng/mL的血浆制备标准曲线,并以与样品相同的方式处理。通常在装备有分析型UPLC管柱的适合LC/MS/MS系统上执行样品分析,并用含30-95%0.1%甲酸(v/v)的ACN:含0.1%甲酸(v/v)的水的梯度从分析型管柱洗脱化合物。通过MRM,以正离子模式执行测试化合物和内标的质谱检测。通过Phoenix WinNonlin软件(Pharsight,St.Louis,MO)经由非房室分析来分析各化合物的药物动力学。通过经口管饲以5%DMS/95%PEG400给予10mg/kg表3中的化合物且Cmax和AUC_{0-last}概述于表3中。图4描绘在给药之后BALB/c小鼠中化合物I-186的异构体1的药物动力学(PK)特性。

[2023] 表3:Cmax和AUC_{0-last}数据的概述

[2024]

化合物	Cmax (ng/mL)	AUC_{0-last} (ng×h/mL)
P-5	246	397
I-12 的异构体 2	23	48
I-1 的异构体 1	71.9	62
I-46	735	1137
I-77 的异构体 1	38	77
I-186 的异构体 1	110	435
I-187 的异构体 2	11	20
I-166 的异构体 2	15	33
I-188 的异构体 1	17	14
I-189 的异构体 1	36	86
I-62	345	368
I-203	63.3	275
I-69	1161	1241
I-191 的异构体 1	48	114
I-184 的异构体 2	774	2519

[2025]

I-208	318	226
I-211	1247	1260
I-333 的异构体 1	211	492
I-334 的异构体 2	528	489
I-334 的异构体 1	318	403
I-341 的异构体 1	55	119

[2026] 实例4.CTGF数据分析

[2027] 从Charles River实验室获得NU/NU雌性裸小鼠并经皮下注射NCI-H226(ATCC)人

类间皮瘤细胞。在肿瘤生长到350-400mm^{3}的平均尺寸后，立即将小鼠随机分入各治疗组中。通过经口管饲媒剂(5％DMSO/95％PEG 400)或TEAD抑制剂治疗带有NCI-H226肿瘤的小鼠，总计投药3次。第三次投药后4小时，对小鼠实施安乐死并收集肿瘤以分离RNA用于药效学(PD)分析。

[2028] 利用QIAZOL(Qiagen)溶解试剂从肿瘤提取出RNA，接着使用TissueLyser II(Qiagen)将组织均质化，持续10分钟。在样品破坏和消化完成后，将氯仿添加到各样品中，通过离心将匀浆分成水相和有机相。

[2029] 接着，使用KingFisher Flex自动提取系统和MagMAX mirvana总RNA分离试剂盒从样品分离RNA。遵循制造商推荐的用于从组织样品高通量分离RNA的方案进行RNA提取。

[2030] 使用TaqMan基因表达主混合物和TaqMan探针，通过qRT-PCR分析定量编码CTFG(结缔组织生长因子)的YAP/TEAD调控基因CCN2和管家基因人类甘油醛3-磷酸脱氢酶(GAPDH)的表达。测定肿瘤cDNA样品的CTGF和GAPDH循环临限值(Ct值)，并将CTGF表达针对作为内部对照的GAPDH正规化。

[2031] 将每个治疗组的肿瘤组织中的相对CTGF mRNA表达量针对媒剂对照组正规化。对于媒剂对照组与TEAD抑制剂治疗组之间的比较，使用非依赖性样品t检验进行统计分析。

[2032] 图5描绘使用实时PCR测定的化合物I-12的异构体2和化合物I-186的异构体1的药效学(PD)特性。

[2033] 实例5.抗增殖分析

[2034] 根据供应商的说明书，使各个细胞系在培养基中生长，并将其以确保对数生长的密度接种于96孔盘中，保持72小时。将TEAD抑制剂化合物以10μm最高浓度给予细胞且随后进行10点3倍连续稀释。72小时之后，使用Cell TITERGLO™(Promega,Inc.)定量增殖并与媒剂对照相比较。使用XLFit曲线拟合软件生成IC50和EC50值。

[2035] 图2展示化合物I-12的异构体2抑制NF2突变型细胞系的细胞生长。化合物I-12的异构体2对细胞增殖的影响取决于Hippo/NF2突变的存在。未观察到化合物I-12的异构体2对NF2野生型H28细胞系的影响。

[2036] 图3显示化合物I-12的异构体2的抗增殖作用，这是在3天的Cell TITERGLO™分析中评价。细胞系的选择是基于癌症相关性分数和已知的相互作用致癌基因的取样。在化合物I-12的异构体2处理后显示抗增殖作用且EC50<0.2μM或<1.0μM的细胞系加框指示。EC50值是由拐点计算。

[2037] 实例6.肿瘤生长的活体内抑制

[2038] NCI-H226活体内功效研究

[2039] 向6-8周龄nu/nu裸小鼠(CRL)的右侧腹中皮下接种5×10^{6}个NCI-H226人类间皮瘤肿瘤细胞。每周两次使用游标测径规监测肿瘤生长并使用式V＝W2×L/2计算平均肿瘤体积(MTV)。

[2040] 当MTV达到约150-200mm^{3}时，将动物随机分入治疗组(n＝8-10只/组)并按每日一次(QD)时程口服(PO)给予媒剂(5％DMSO+95％PEG 400)或TEAD抑制剂，诸如化合物I-12的异构体2和/或化合物I-186的异构体1，持续27-40天。

[2041] 随机分组和治疗在第0天开始，并在研究最后一天(当对照MTV达到最大可允许肿瘤体积时)计算肿瘤生长抑制百分比，执行以下计算。

[2042] %TGI＝100-[MTV治疗组/MTV对照组]×100

[2043] 每周两次测量肿瘤生长和体重变化。

[2044] 对于媒剂对照组与TEAD抑制剂治疗组之间的比较，使用非依赖性样品t检验进行统计分析。

[2045] 表5:在各种剂量和给予途径下的肿瘤生长抑制(TGI)

[2046]

治疗	剂量(mg/kg)	给予途径	时程	在研究结束时的%TGI	计算天数
化合物I-12的异构体2	200	PO	QD	79.6	28
化合物I-12的异构体2	50	IP	QD	82.6	28
化合物I-186的异构体1	30	PO	QD	49.9	40
化合物I-186的异构体1	30	PO	QD	65.3	27
化合物I-186的异构体1	75	PO	QD	67.3	27
化合物I-186的异构体1	75	PO	Q2D	57.1	27

[2047] 图6A-6B展示在H226间皮瘤异种移植模型中化合物I-12的异构体2(6A)和化合物I-186的异构体1(6B)的抗肿瘤活性。在整个研究中未观察到对体重的影响。在研究结束时，通过病理组织学确定，肾脏未显示出损伤迹象。

[2048] MSTO-211H活体内功效研究

[2049] 向6-8周龄SCID小鼠(CRL)的右侧腹中皮下接种5×10^6个MSTO-211H人类间皮瘤肿瘤细胞。每周两次使用游标测径规监测肿瘤生长并使用式V＝W2×L/2计算平均肿瘤体积(MTV)。

[2050] 当MTV达到约150-200mm^3时，将动物随机分入治疗组(n＝6-8只/组)并按每日一次(QD)时程口服(PO)给予媒剂(5%DMSO+95%PEG 400)或TEAD抑制剂，诸如化合物I-27，持续22-25天。

[2051] 随机分组和治疗在第0天开始，并在研究最后一天(当对照MTV达到最大可允许肿瘤体积时)计算肿瘤生长抑制百分比，执行以下计算。

[2052] %TGI＝100-[MTV治疗组/MTV对照组]×100

[2053] 每周两次测量肿瘤生长和体重变化。

[2054] 对于媒剂对照组与TEAD抑制剂治疗组之间的比较，使用非依赖性样品t检验进行统计分析。

[2055] 图7展示在MSTO-211H间皮瘤异种移植模型中化合物I-12的异构体2和化合物I-186的异构体1的抗肿瘤活性。在整个研究中未观察到对体重的影响。在研究结束时，通过病理组织学确定，肾脏未显示出损伤迹象。

[2056] 实例7:TEAD选择性分析

[2057] 本文所述的TEAD抑制剂化合物的TEAD靶向选择性型态可以通过本文所提供的两项例示性分析中的任一种或两种测定，所述两项例示性分析是设计成用于监测TEAD同功异型物或变异体，例如人类TEAD1(UniProt KB ID P28347-1(SEQ ID NO:1))、人类TEAD2(UniProtKB ID Q15562(SEQ ID NO:2))、人类TEAD3(UniProtKB ID Q99594(SEQ ID NO:3))和人类TEAD4(UniProtKB ID Q15561(SEQ ID NO:4))与YAP1或TAZ的相互作用。尽管可以使用共免疫沉淀技术监测蛋白质-蛋白质相互作用，但很难基于所需的基本方法增加通量。因此，采用替代性但互补的分析监测不同TEAD同功异型物或变异体，例如人类TEAD1

(UniProt KB ID P28347-1(SEQ ID NO:1))、人类TEAD2(UniProtKB ID Q15562(SEQ ID NO:2))、人类TEAD3(UniProtKB ID Q99594(SEQ ID NO:3))和人类TEAD4(UniProtKB ID Q15561(SEQ ID NO:4))与YAP1(或TAZ)的相互作用。

[2058] 第一项例示性分析是使用重组表达并纯化的各个TEAD同功异型物的YAP结合域和被荧光标记的来源于YAP1一级序列的肽进行的活体外生物化学荧光偏光分析。(本厄登(Bum-Erdene)等人,“细胞化学生物学(Cell Chem Biol.)”2019年3月21日;26(3):378-389.e13,其内容以全文引用的方式并入本文中)。将化合物与各个TEAD同功异型物蛋白质和荧光肽一起培育并通过定量肽置换来测定效力。

[2059] 第二项例示性分析是采用分离荧光素酶报告体系统的基于细胞的分析(哈尔(Hall)等人,“ACS化学生物学(ACS Chem.Biol.)”2012,7,11,1848-1857,其内容以全文引用的方式并入本文中)。简单来说,在HEK293细胞中将各TEAD同功异型物的YAP结合域与TEAD结合域或者YAP1或TAZ一起短暂共表达并通过荧光素酶活性监测两种嵌合基因融合产物的邻近(诺里(Nouri)等人,“癌症学(巴塞尔)(Cancers(Basel))”,2019年10月19日;11(10),其内容以全文引用的方式并入本文中)。相对于用媒剂治疗的对照,干扰TEAD同功异型物与YAP1(或TAZ)的相互作用的化合物降低所产生的荧光素酶活性。类似于荧光偏光分析的过程,这些嵌合基因融合物在细菌或昆虫细胞中以重组方式表达且用作活体外生物化学分析,其中以类似的荧光素酶读数作为基于细胞的分析。

[2060] 实例8.恶性间皮瘤肿瘤细胞生长的抑制

[2061] 在含有NF2突变的NCI-H2052间皮瘤细胞系中评价本文所述的TEAD抑制剂的肿瘤细胞生长抑制活性。此细胞系部分地基于其突变状态和针对YAP、TAZ或TEAD1-TEAD4的siRNA抑制细胞增殖的能力选择。在汇合时YAP的细胞核定位也考虑在内。将10,000个细胞/孔涂铺于具有透明平底TC处理的成像盘的96孔黑色盘中含血清的常规培养基中,次日,用含有1%血清的饥饿培养基更换所述常规培养基。在饥饿培养基中生长一天之后,将细胞与TEAD抑制剂化合物一起培育。起始浓度是30μM并在DMSO和培养基中连续稀释直到0.1μM,达到0.5%的最终DMSO浓度。接着,使细胞生长3天,且接着在各孔中添加最终浓度为10μM的EdU(Invitrogen,Molecular Probe),并将细胞放回恒温箱,再保持24小时。去除饥饿培养基并在各孔中添加100μl含4%PFA的赫斯特染料(Hoechst dye)以固定细胞。接着,在室温下培育各盘15分钟,用PBS洗涤两次,并通过每孔添加100μl含有0.3%BSA的曲拉通-100(triton-100)使细胞透性化。20分钟之后,用PBS洗涤细胞并根据制造商的说明书执行EdU检测。使用例如ImageXpress Micro获取图像并使用MetaXpress软件(Molecular Device)进行分析。

[2062] 虽然已经描述本发明的多个实施例,但显而易知的是,可改变基础实例以提供利用本发明化合物和方法的其它实施例。因此,应了解,本发明的范围应由申请案和随附权利要求书界定,而非由本文借助于实例呈现的具体实施例界定。

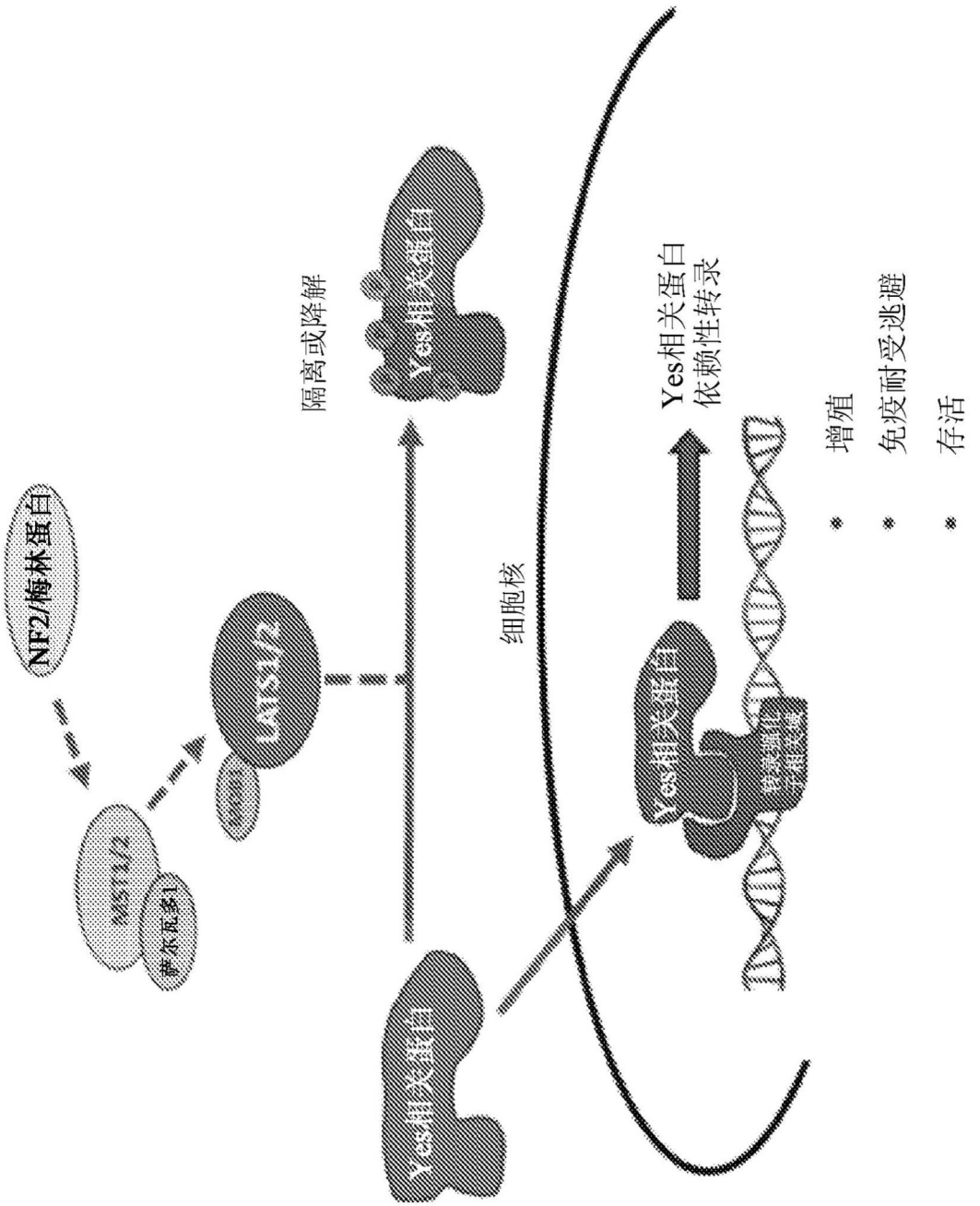

NF2/梅林蛋白
MST1/2
萨尔瓦多1
LATS1/2
隔离或降解
Yes相关蛋白
细胞核
Yes相关蛋白
Yes相关蛋白
依赖性转录
增殖
免疫耐受逃避
存活

图1

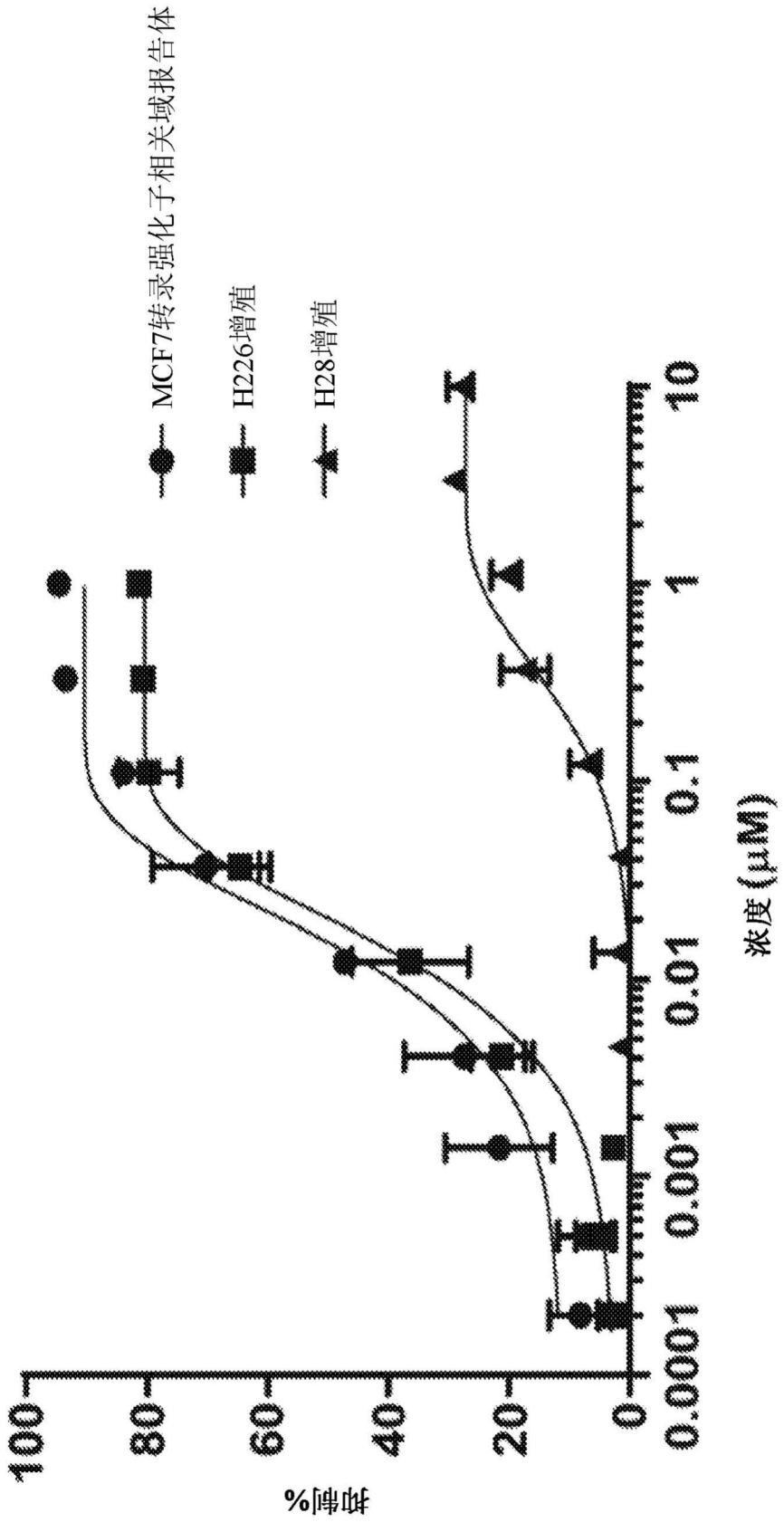

MCF7转录强化子相关域报告体
H226增殖
H28增殖
抑制%
100
80
60
40
20
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
浓度(μM)

图2

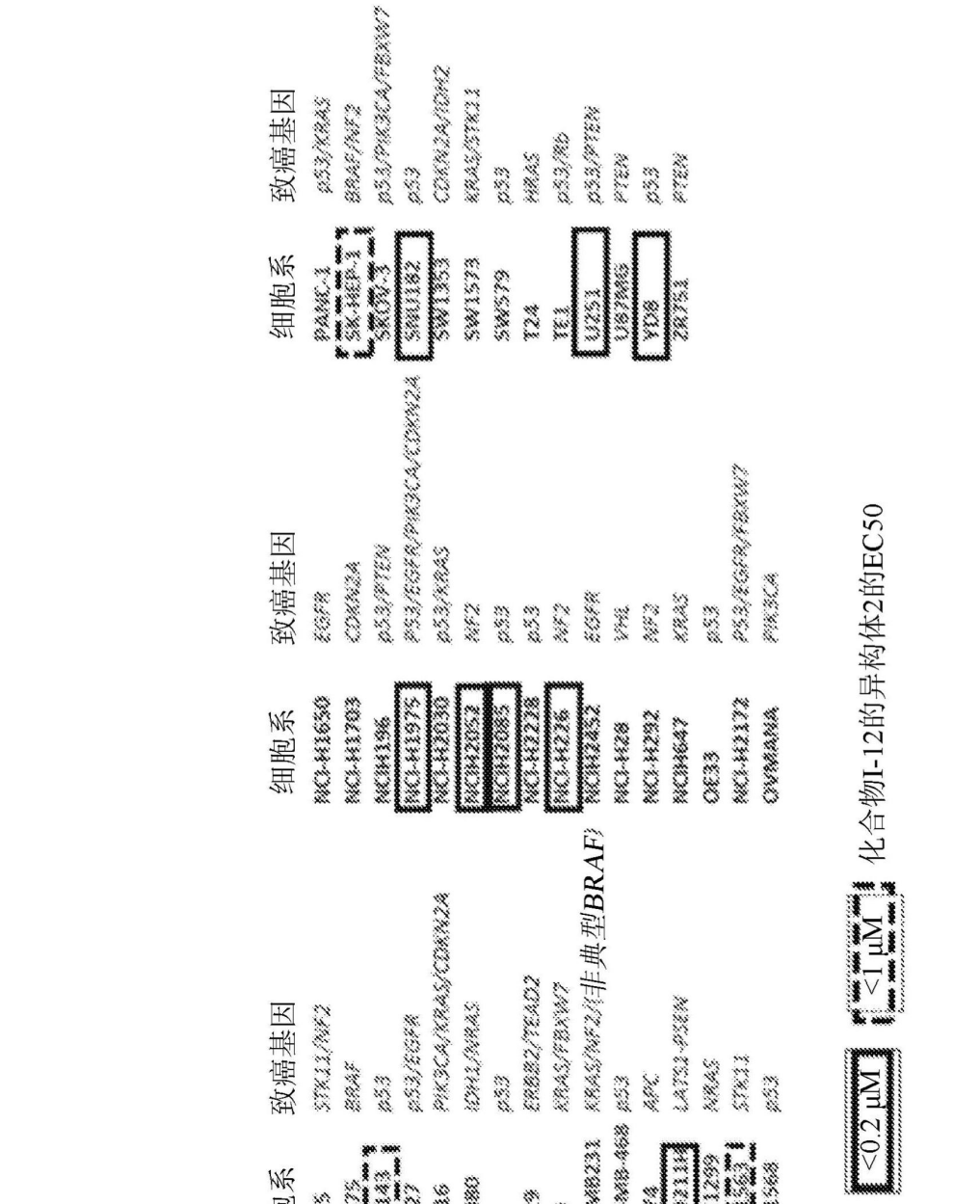

细胞系
致癌基因
A2058
STK11/PTEN
A2780
PIK3CA/PTEN
A549
KRAS/STK11
ACHN
EPHA2/NF2
AM-38
BRAF
ASPC1
p53/KRAS/CDKN2A
BxPC-3
p53
Calu-1
NF2
CAU1
KRAS
Caov-3
p53
CFPAC1
p53/KRAS
COV362
EGFR
Daoy
p53
DETROIT562
p53/PIK3CA
DMS153
p53/NOTCH1
DMS53
p53/STK11
DU145
STK11/NF2
DU4475
BRAF
HCC1143
p53
HCC827
p53/EGFR
HCT116
PIK3CA/KRAS/CDKN2A
HT-1080
KDM1/KRAS
JHH4
p53
LN-229
ERBB2/TEAD2
LOVO
KRAS/FBXW7
MDAMB231
KRAS/NF2/非典型BRAF
MDA-MB-468
p53
MKN74
APC
MSTO211H
LATS1-PSEN
NCI-H1299
KRAS
NCI-H1568
STK11
NCIH1568
p53
NCI-H1650
EGFR
NCI-H1703
CDKN2A
NCIH196
p53/PTEN
NCI-H1975
P53/EGFR/PIK3CA/CDKN2A
NCI-H2030
p53/KRAS
NCIH2053
NF2
NCIH2085
p53
NCI-H2228
p53
NCI-H226
NF2
NCIH2452
EGFR
NCI-H28
VHL
NCI-H292
NF2
NCIH647
KRAS
OE33
p53
NCI-H2172
P53/EGFR/FBXW7
OVMANA
PIK3CA
PANC-1
p53/KRAS
SK-MEL-1
BRAF/NF2
SKOV-3
p53/PIK3CA/FBXW7
SNU1182
p53
SNU1353
CDKN2A/IDH2
SW1573
KRAS/STK11
SW579
p53
T24
HRAS
TE1
p53/Rb
U251
p53/PTEN
U87MG
PTEN
YD8
p53
ZR751
PTEN
<0.2 μM
<1 μM
化合物I-12的异构体2的EC50

图3

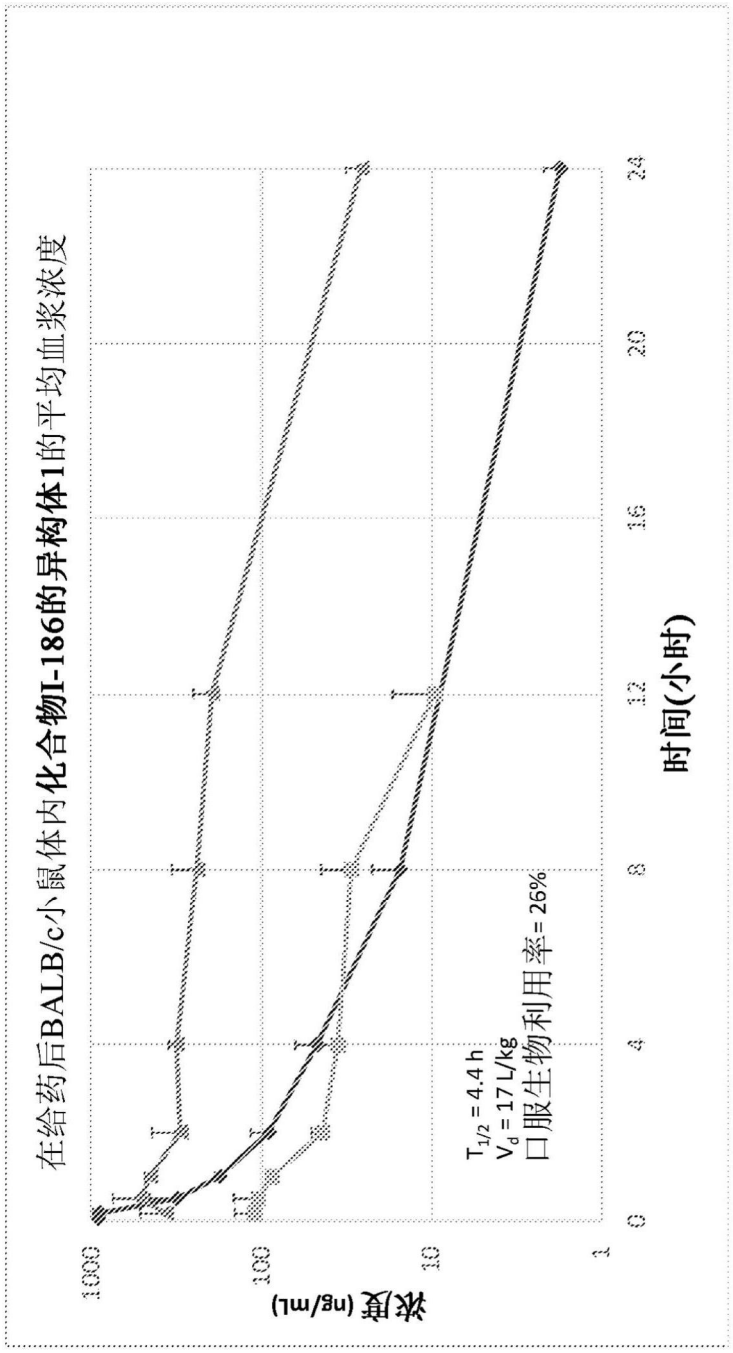

在给药后BALB/c小鼠体内化合物I-186的异构体1的平均血浆浓度
浓度 (ng/mL)
1000
100
10
1
0
4
8
12
16
20
24
时间(小时)
T1/2 = 4.4 h
Vd = 17 L/kg
口服生物利用率= 26%
平均IV快速注射1(5.00 mg/kg)
平均口服2(10.0 mg/kg)
平均口服3(50.0 mg/kg)

图4

CTGF
NCI-H226肿瘤
倍数变化+/-SD
(针对甘油醛3-磷酸脱氢酶正规化)
0.0
0.5
1.0
媒剂
化合物I-12的异构体2，50 mg/kg，IP
化合物I-186的异构体1，30 mg/kg，口服

图5

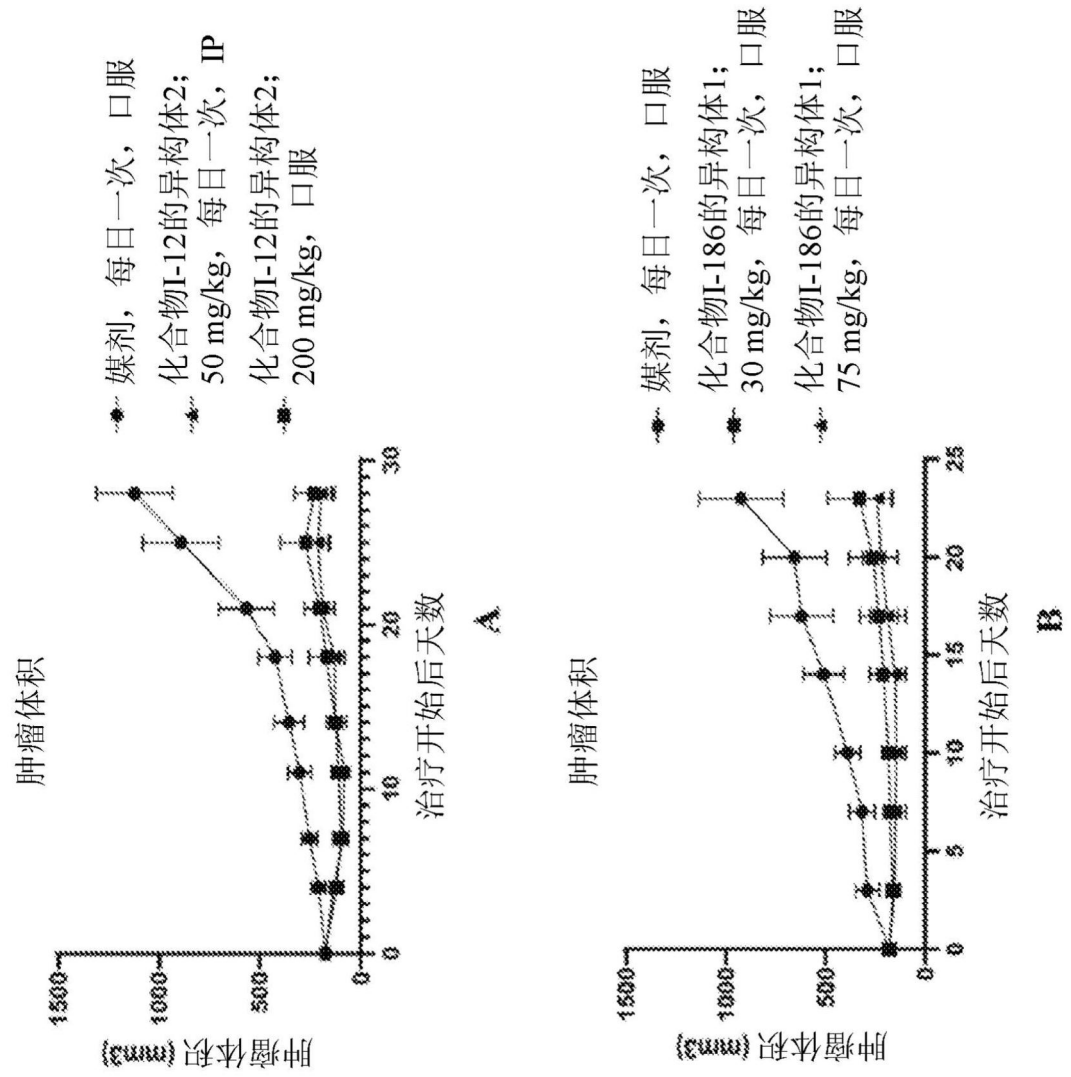

媒剂，每日一次，口服
化合物I-12的异构体2；
50 mg/kg，每日一次，IP
化合物I-12的异构体2；
200 mg/kg，口服
肿瘤体积
肿瘤体积 (mm3)
治疗开始后天数
A
媒剂，每日一次，口服
化合物I-186的异构体1；
30 mg/kg，每日一次，口服
化合物I-186的异构体1；
75 mg/kg，每日一次，口服
肿瘤体积
肿瘤体积 (mm3)
治疗开始后天数
B

图6

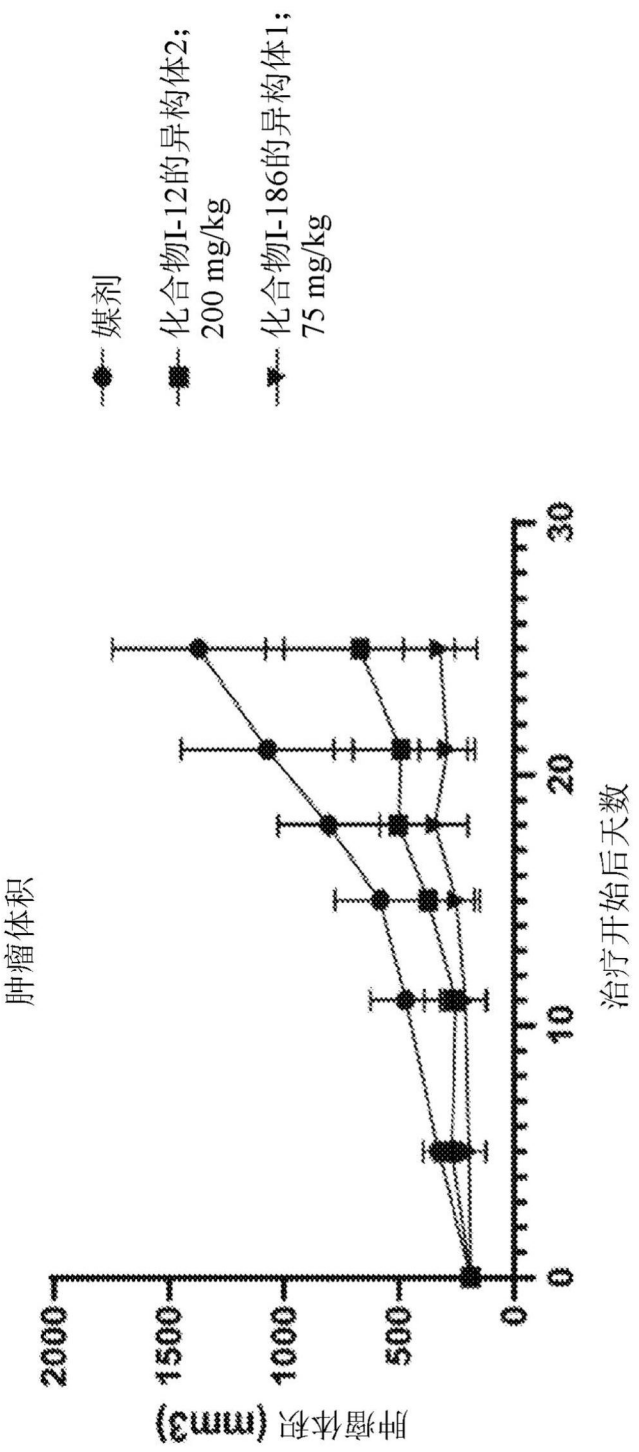

媒剂
化合物I-12的异构体2；
200 mg/kg
化合物I-186的异构体1；
75 mg/kg
肿瘤体积
肿瘤体积 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
治疗开始后天数

图7