

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022年7月7日 (07.07.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/144002 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 403/14 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/143913

(22) 国际申请日: 2021年12月31日 (31.12.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202011624889.2 2020年12月31日 (31.12.2020) CN

(71) 申请人: 大连万众益生大健康有限公司
(DALIAN WZ PROBIOTICS AD HEALTH CO., LTD)
[CN/CN]; 中国辽宁省大连市 (辽宁) 自由贸易试验区大连保税区海兴街60-1号2988室, Liaoning 116602 (CN)。

(72) 发明人: 李文保(LI, Wenbao William); 中国广东省深圳市大鹏新区葵涌街道金业大道140号生命科学产业园A11栋4楼403-406室, Guangdong 518000 (CN)。 丁忠鹏(DING, Zhongpeng); 中国广东省深圳市大鹏新区葵涌街道金业大道140号生命科学产业园A11栋4楼403-406室, Guangdong 518000 (CN)。 李飞飞(LI, Feifei); 中国广东省深圳市大鹏新区葵涌街道金业大道140号生命科学产业园A11栋4楼403-406室, Guangdong 518000 (CN)。 谢良辉(XIE, Lianghui); 中国广东省深圳市大鹏新区葵涌街道金业大道140号生命科学产业园A11栋4楼403-406室, Guangdong 518000 (CN)。 徐赞(XU, Yun); 中国辽宁省大连市 (辽宁) 自由贸易

试验区大连保税区海兴街60-1号2988室, Liaoning 116602 (CN)。 王新文(WANG, Xinwen); 中国辽宁省大连市 (辽宁) 自由贸易试验区大连保税区海兴街60-1号2988室, Liaoning 116602 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

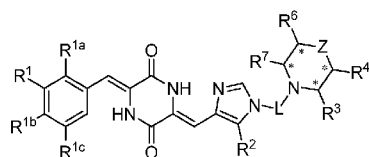
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

(54) Title: DERIVATIVE OF 2,5-DIKETOPIPERAZINE COMPOUND, AND PREPARATION METHOD THEREFOR, PHARMACEUTICAL COMPOSITION THEREOF AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 2,5-二酮哌嗪类化合物衍生物、其制备方法、药物组合物及其用途



(I)

(57) Abstract: Disclosed are a derivative of a 2,5-diketopiperazine compound, and a preparation method therefor, a pharmaceutical composition thereof and the use thereof. Specifically, disclosed are a compound as represented by formula (I), a stereoisomer thereof, a tautomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate of any one of the aforementioned. The compound is new in terms of structure, and has good anti-tumor activity and water solubility.

(57) 摘要: 2,5-二酮哌嗪类化合物衍生物、其制备方法、药物组合物及其用途。并具体公开了如式(I)所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体、其药学上可接受的盐、或者前述任一者的溶剂合物。化合物结构新颖, 具有良好的抗肿瘤活性和水溶性。

WO 2022/144002 A1

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

2, 5-二酮哌嗪类化合物衍生物、其制备方法、药物组合物及其用途

本申请要求申请日为 2020 年 12 月 31 日的中国专利申请 2020116248892 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

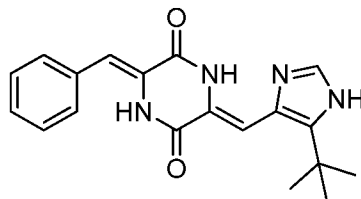
本发明属于药物化学技术领域，具体涉及 2, 5-二酮哌嗪类化合物衍生物、其制备方法、药物组合物及其用途。

背景技术

普纳布林 (Plinabulin, NPI-2358) 属于 2, 5-二酮哌嗪类化合物衍生物，它是海洋真菌 *Aspergillus sp.* 产生的代谢产物低分子环二肽 Phenylahistin 经结构修饰得到的衍生物，是一种微管蛋白结合剂。普纳布林可选择性作用于内皮微管蛋白中秋水仙碱结合位点附近，抑制微管蛋白聚合，阻断微管装配，从而破坏内皮细胞骨架，抑制肿瘤血流。同时，它也抑制内皮细胞的迁移，使肿瘤脉管系统功能失常。实验表明，普纳布林作用于细胞，使细胞停在有丝分裂早期，而诱导细胞死亡。新近研究发现，普那布林是一种分化免疫和干细胞调节剂，以及鸟嘌呤核苷酸交换因子 (GEF-H1) 激活剂，可通过多种作用机制来靶向和改变肿瘤微环境并破坏肿瘤血管；普那布林作为一种有效的抗原提呈细胞 (APC) 诱导剂 (通过激活树突状细胞成熟)，其持久的抗癌作用与其和 T 细胞活化作用有关 (Cell Reports 2019, 28:13, 3367-3386)。

目前该候选药物由 BeyondSpring 制药公司开发，已在中国及美国等国家完成临床 III 期实验，一方面与多西他赛联合使用用于治疗非小细胞肺癌，另一方面用于预防化疗对非髓性恶性肿瘤诱导的中性粒细胞减少症 (CIN)。

普纳布林 (Plinabulin) 的化学结构式如下：



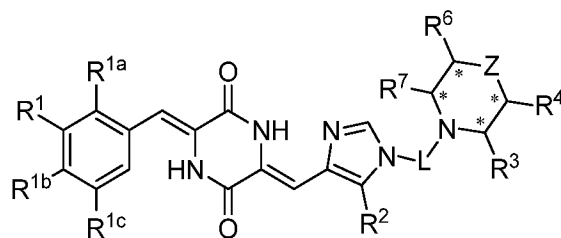
普纳布林 (Plinabulin) 分子式为 $C_{19}H_{20}N_4O_2$ ，分子量 336.39，CAS 号 714272-27-2。具有较好的稳定性，但水溶性较差，成药困难。

发明内容

本发明所要解决的技术问题是普纳布林存在水溶性较差不利于成药的缺陷，而提供了 2, 5-二酮哌嗪类化合物衍生物、其制备方法、药物组合物及其用途，本发明化合物结构新颖，活性和水溶性较好。

本发明通过下述方案解决上述技术问题。

本发明提供了如式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、其药学上可接受的盐、或者前述任一者的溶剂合物（指前述如式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体或其药学上可接受的盐）：



(I)

带“*”碳原子为碳原子或手性碳原子，当为手性碳原子时，为 S 构型和/或 R 构型；

R^1 为氢、氘、卤素、 C_1 - C_8 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_8 烷氧基、苯甲酰基、被一个或多个卤素取代的苯甲酰基、苯氧基或“被一个或多个卤素取代的苯氧基”；

R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地为氢、氘、卤素或 C_1 - C_8 烷基；

或者， R^1 、 R^{1a} 与它们连接的碳原子一起形成 C_6 - C_{10} 的芳基或者“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”；

或者， R^1 、 R^{1b} 与它们连接的碳原子一起形成 C_6 - C_{10} 的芳基或者“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”；

或者， R^{1b} 、 R^{1c} 与它们连接的碳原子一起形成 C_6 - C_{10} 的芳基或者“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”；

R^2 为 C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_{10} 环烷基；

L 为“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 C_1 - C_8 亚杂烷基”、被一个或多个 R^{2-2} 取代的“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 C_1 - C_8 亚杂烷基”、 C_1 - C_8 亚烷基或“被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1 - C_8 亚烷基”；

R^3 、 R^4 、 R^6 和 R^7 独立地为氢、氘、 C_1 - C_8 烷基、被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂环烷基”；

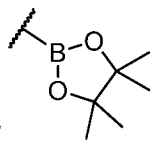
R^{3-1} 独立地为 $O-R^{3-1-1}$, R^{3-1-1} 为 C_1-C_8 烷基或被一个或多个 R^{3-1-2} 取代的 C_1-C_8 烷基;

R^{3-1-2} 独立地为 C_6-C_{10} 芳基;

Z 为 O 或 $N(R^5)$;

R^5 为氢、氘、 C_1-C_8 烷基、被一个或多个 R^{5-1} 取代的 C_6-C_{10} 芳基、苄基、被一个或多个 R^{5-2} 取代的苄基、 $-C(=O)-R^{5-3}$ 或 $-S(=O)_2-R^{5-4}$;

R^{5-1} 独立地为卤素;



R^{5-2} 独立地为

R^{5-3} 为氢、 C_1-C_8 烷氧基、苄氧基、被一个或多个 R^{5-2} 取代的苄氧基、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_6-C_{10} 芳基或 $NR^{5-3-1}R^{5-3-2}$; R^{5-3-1} 和 R^{5-3-2} 独立地为氢、 C_1-C_8 烷基或 C_3-C_{10} 环烷基;

R^{5-4} 为 C_1-C_8 烷基或 C_6-C_{10} 芳基。

在本发明某一优选实施方案中,所述的如式(I)所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体、其药学上可接受的盐、或者前述任一者的溶剂合物中的某些基团如下定义,未提及的基团同本申请任一方案所述(简称“在本发明某一方案中”),

当 R^1 为卤素时,所述卤素为氟、氯、溴或碘,例如氟。

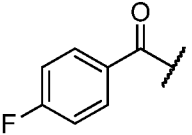
在本发明某一方案中,当 R^1 为 C_1-C_8 烷基时,所述 C_1-C_8 烷基为 C_1-C_4 烷基,例如甲基。

在本发明某一方案中,当 R^1 为被一个或多个卤素取代的 C_1-C_8 烷基时,所述被一个或多个卤素取代的 C_1-C_8 烷基为被一个或多个卤素取代的 C_1-C_4 烷基,例如三氟甲基。

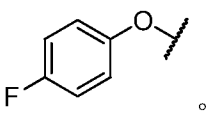
在本发明某一方案中,当 R^1 为 C_1-C_8 烷氧基时,所述 C_1-C_8 烷氧基为 C_1-C_4 烷氧基,例如甲氧基。

在本发明某一方案中,当 R^1 为被一个或多个卤素取代的 C_1-C_8 烷氧基时,所述被一个或多个卤素取代的 C_1-C_8 烷氧基为被一个或多个卤素取代的 C_1-C_4 烷氧基,例如三氟甲氧基。

在本发明某一方案中,当 R^1 为被一个或多个卤素取代的苯甲酰基时,所述卤素为氟、

氯、溴或碘,例如氟。较佳地,所述被一个或多个卤素取代的苯甲酰基为 。

在本发明某一方案中,当 R^1 为被一个或多个卤素取代的苯氧基时,所述卤素为氟、

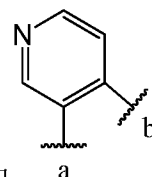
氯、溴或碘，例如氟。更佳地，所述被一个或多个卤素取代的苯氧基为 。

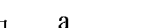
在本发明某一方案中，当 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地为卤素时，所述卤素为氟、氯、溴或碘，例如氟。

在本发明某一方案中，当 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地为 C_1 - C_8 烷基时，所述 C_1 - C_8 烷基为 C_1 - C_4 烷基，例如甲基。

在本发明某一方案中，当 R^1 、 R^{1a} 与它们连接的碳原子一起形成 C_6 - C_{10} 的芳基时，所述 C_6 - C_{10} 的芳基为苯基。

在本发明某一方案中，当 R^1 、 R^{1a} 与它们连接的碳原子一起形成“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”时，所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”为“杂原子选自 N、O 和 S 中

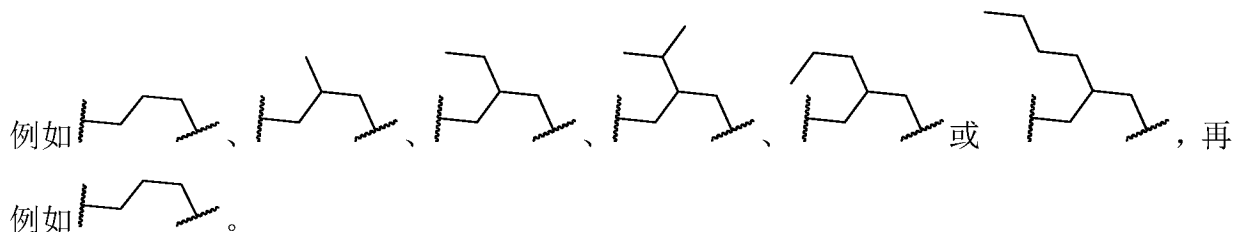


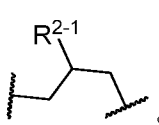
的一种或多种，杂原子数为 1-2 个的 4-8 元杂芳基”；例如吡啶基；再例如 ，其 a 端与 R^1 连接的碳原子相连，b 端与 R^{1a} 连接的碳原子相连。

在本发明某一方案中，当 R^2 为 C_1 - C_8 烷基时，所述 C_1 - C_8 烷基为 C_1 - C_4 烷基，例如甲基、乙基、异丙基或叔丁基。

在本发明某一方案中，当 R^2 为 C_3 - C_{10} 环烷基时，所述 C_3 - C_{10} 环烷基为 C_3 - C_6 环烷基，例如环丙基。

在本发明某一方案中，当 L 为 C_1 - C_8 亚烷基时，所述 C_1 - C_8 亚烷基为 C_3 - C_8 亚烷基，



在本发明某一方案中，当 L 为被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1 - C_8 亚烷基时，所述被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1 - C_8 亚烷基为 。

在本发明某一方案中，当 R^3 、 R^4 、 R^6 和 R^7 独立地为 C_1 - C_8 烷基时，所述 C_1 - C_8 烷基为 C_1 - C_4 烷基，例如甲基或乙基，再例如甲基。

在本发明某一方案中，当 R^3 、 R^4 、 R^6 和 R^7 独立地为被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_1 - C_8 烷基时，所述 C_1 - C_8 烷基为 C_1 - C_4 烷基，例如甲基。

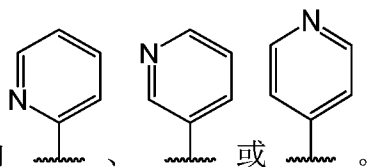
在本发明某一方案中，当 R^{3-1-1} 为 C_1 - C_8 烷基时，所述 C_1 - C_8 烷基为 C_1 - C_4 烷基，例如甲基、乙基、正丙基或正丁基。

在本发明某一方案中，当被一个或多个 R^{3-1-2} 取代的 C_1 - C_8 烷基时，所述 C_1 - C_8 烷基为 C_1 - C_4 烷基，例如甲基。

在本发明某一方案中，当 R^{3-1-2} 独立地为 C_3 - C_{10} 环烷基时，所述 C_3 - C_{10} 环烷基为 C_3 - C_6 环烷基，例如环己基。

在本发明某一方案中，当 R^{3-1-2} 独立地为 C_6 - C_{10} 芳基时，所述 C_6 - C_{10} 芳基为苯基。

在本发明某一方案中，当 R^{3-1-2} 独立地为“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”时，所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”为“杂原子选自 N，杂原子数为 1-2 个的 4-8 元杂芳基”；



再例如

在本发明某一方案中，当 R^5 为 C_1 - C_8 烷基时，所述 C_1 - C_8 烷基为 C_1 - C_4 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基或 2-甲基丙基，再例如甲基。

在本发明某一方案中，当 R^5 为被一个或多个 R^{5-5} 取代的 C_1 - C_8 烷基时，所述 C_1 - C_8 烷基为 C_1 - C_4 烷基，例如甲基、乙基、正丙基或正丁基。

在本发明某一方案中，当 R^5 为 C_6 - C_{10} 芳基或“被一个或多个 R^{5-1} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基”时，所述 C_6 - C_{10} 芳基为苯基或萘基，例如苯基。

在本发明某一方案中，当 R^{5-1} 为卤素时，所述卤素为氟、氯、溴或碘，例如氟。

在本发明某一方案中，当 R^{5-5-1} 为 C_1 - C_8 烷基时，所述 C_1 - C_8 烷基为 C_1 - C_4 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基。

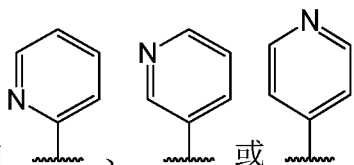
在本发明某一方案中，当 R^{5-5-2} 为被一个或多个 R^{5-5-2} 取代的 C_1 - C_8 烷基时，所述 C_1 - C_8 烷基为 C_1 - C_4 烷基，例如甲基。

在本发明某一方案中，当 R^{5-5-1} 为 C_3 - C_{10} 环烷基时，所述 C_3 - C_{10} 环烷基为 C_3 - C_6 环烷基，例如环戊基或环己基。

在本发明某一方案中，当 R^{5-5-1} 为 C_6 - C_{10} 芳基时，所述 C_6 - C_{10} 芳基为苯基。

在本发明某一方案中，当 R^{5-5-1} 为“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”时，所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”

数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”为“杂原子选自 N，杂原子数为 1-2 个的 4-8 元杂芳基”；例

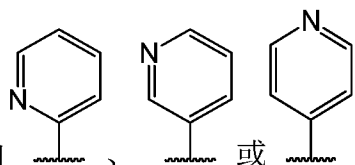


如吡啶基，再例如

在本发明某一方案中，当 R^{5-5-2} 独立地 C_3-C_{10} 环烷基时，所述 C_3-C_{10} 环烷基为 C_3-C_6 环烷基，例如环戊基或环己基。

在本发明某一方案中，当 R^{5-5-2} 独立地为 C_6-C_{10} 芳基时，所述 C_6-C_{10} 芳基为苯基。

在本发明某一方案中，当 R^{5-5-2} 独立地为“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”时，所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”为“杂原子选自 N，杂原子数为 1-2 个的 4-8 元杂芳



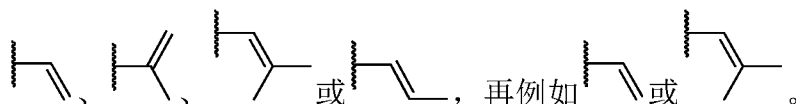
基”；例如吡啶基，再例如

在本发明某一方案中，当 R^{5-3} 为 C_1-C_8 烷氧基时，所述 C_1-C_8 烷氧基为 C_1-C_4 烷氧基，例如叔丁氧基。

在本发明某一方案中，当 R^{5-3} 为 C_1-C_8 烷基时，所述 C_1-C_8 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基或 $-CH(C_2H_5)CH_2CH_3$ 。较佳地，所述 C_1-C_8 烷基为 C_1-C_4 烷基。

在本发明某一方案中，当 R^{5-3} 为 C_3-C_{10} 环烷基时，所述 C_3-C_{10} 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基、环己基或金刚烷基。较佳地，所述 C_3-C_{10} 环烷基为 C_3-C_6 环烷基。

在本发明某一方案中，当 R^{5-3} 为 C_2-C_8 烯基时，所述 C_2-C_8 烯基为 C_2-C_4 烯基，例如



在本发明某一方案中，当 R^{5-3} 为 C_6-C_{10} 芳基时，所述 C_6-C_{10} 芳基为苯基或萘基，例如苯基。

在本发明某一方案中，当 R^{5-3-1} 和 R^{5-3-2} 独立地为 C_1-C_8 烷基时，所述 C_1-C_8 烷基为 C_1-C_4 烷基，例如异丙基或叔丁基。

在本发明某一方案中，当 R^{5-3-1} 和 R^{5-3-2} 独立地为 C_3-C_{10} 环烷基时，所述 C_3-C_{10} 环烷基为 C_3-C_6 环烷基，例如环戊基或环己基。

在本发明某一方案中，当 R^{5-4} 为 C_1-C_8 烷基时，所述 C_1-C_8 烷基为 C_1-C_4 烷基，例如甲基。

在本发明某一方案中，当 R^{5-4} 为 C_6-C_{10} 芳基时，所述 C_6-C_{10} 芳基为苯基或萘基，例如苯基。

在本发明某一方案中， R^1 为氢、卤素、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷氧基、被一个或多个卤素取代的 C_1-C_8 烷氧基、苯甲酰基、被一个或多个卤素取代的苯甲酰基、苯氧基或“被一个或多个卤素取代的苯氧基”。

在本发明某一方案中， R^{1b} 为氢或卤素；例如为氢或氟。

在本发明某一方案中， R^{1c} 为氢或卤素，例如氢或氟。

在本发明某一方案中， R^2 为 C_1-C_8 烷基。

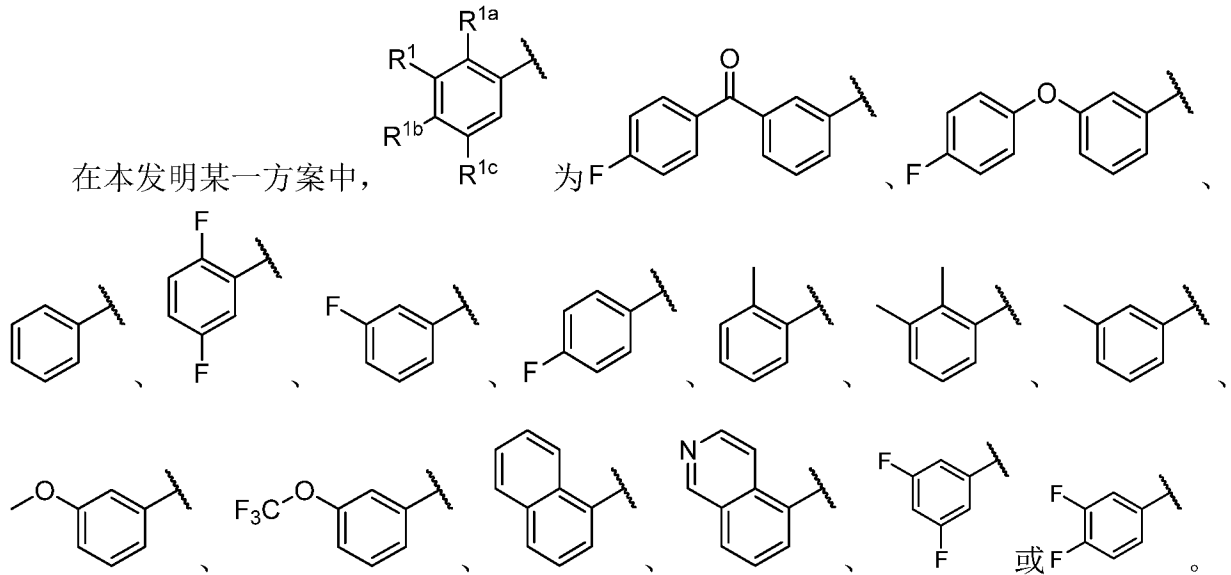
在本发明某一方案中，L 为 C_1-C_8 亚烷基。

在本发明某一方案中，Z 为 O 或 $N(R^5)$ 。

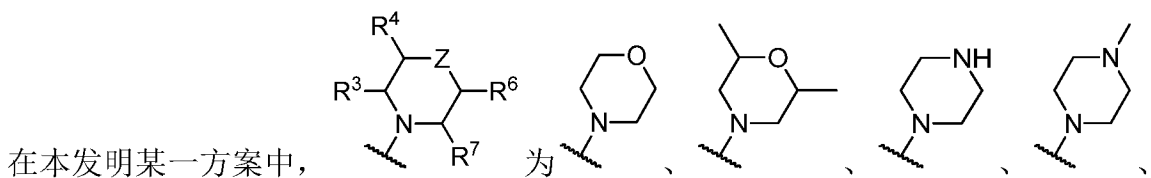
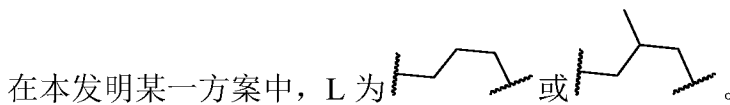
在本发明某一方案中， R^3 、 R^4 、 R^6 和 R^7 独立地为氢或 C_1-C_8 烷基。

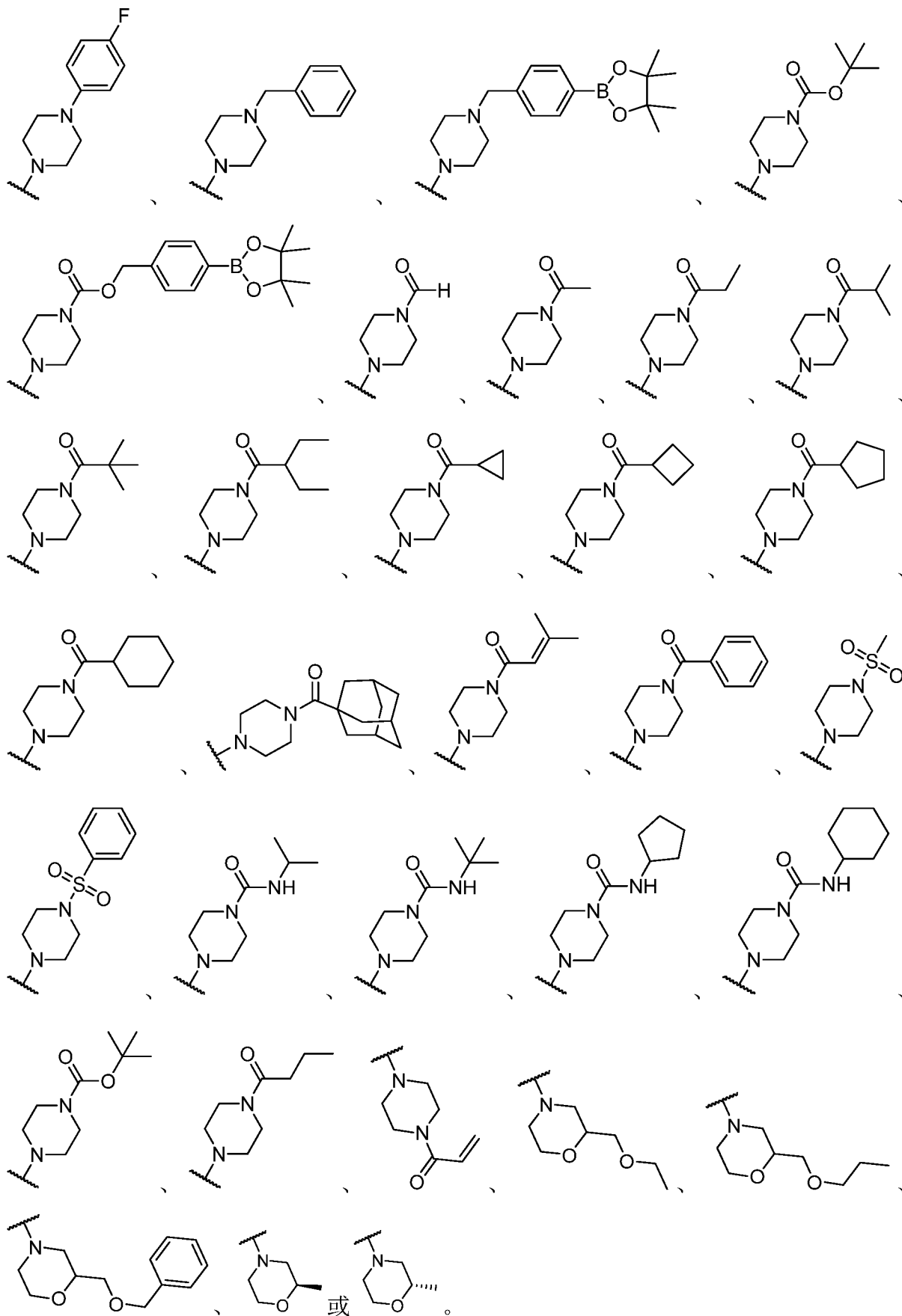
在本发明某一方案中， R^5 为苯基、 $-C(=O)-R^{5-3}$ 或 $-S(=O)_2-R^{5-4}$ 。

在本发明某一方案中， R^{5-3} 为氢、 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_8 烯基、被一个或多个 R^{5-2} 取代的苯氧基、 C_6-C_{10} 芳基或 $NR^{5-3-1}R^{5-3-2}$ 。

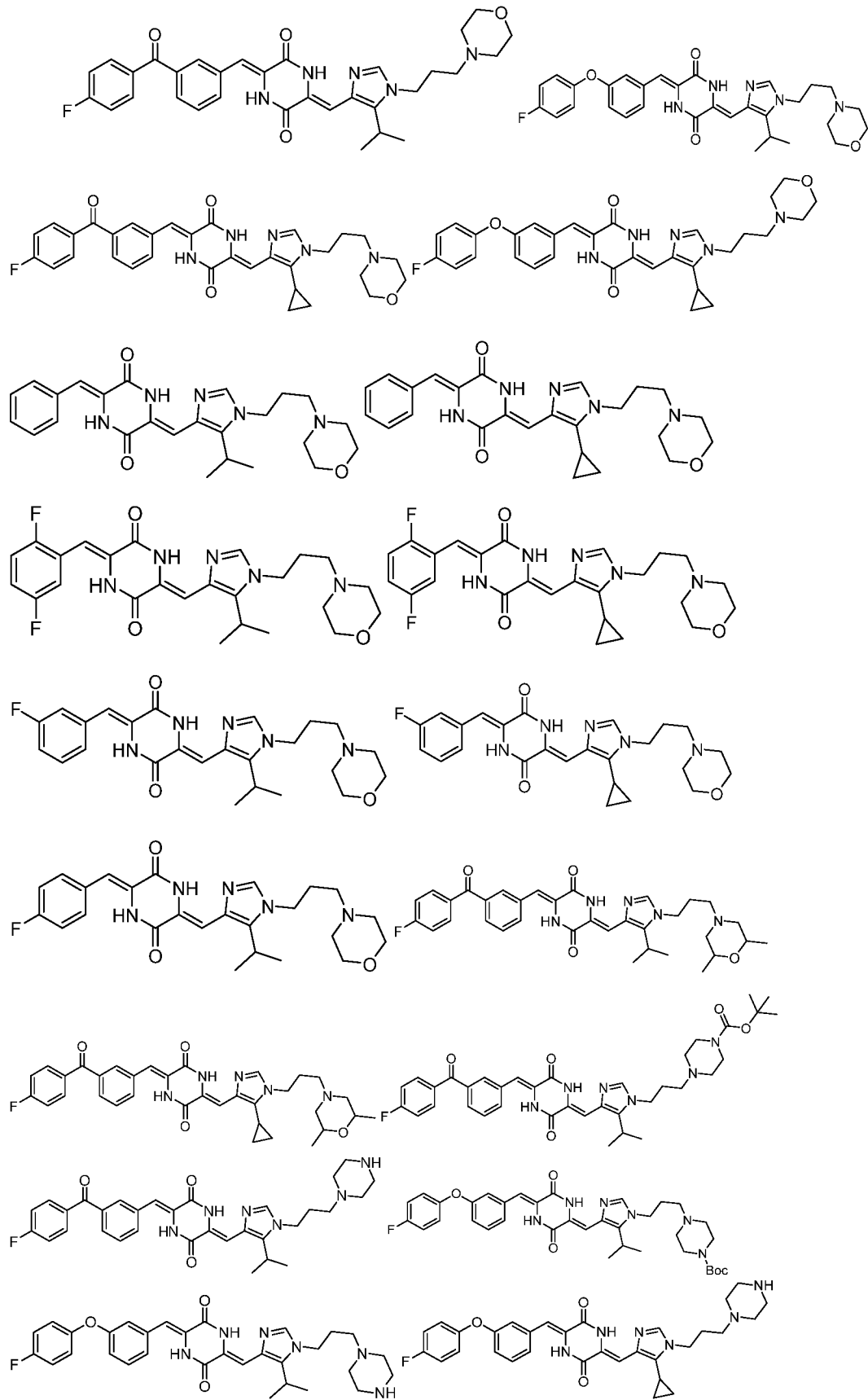


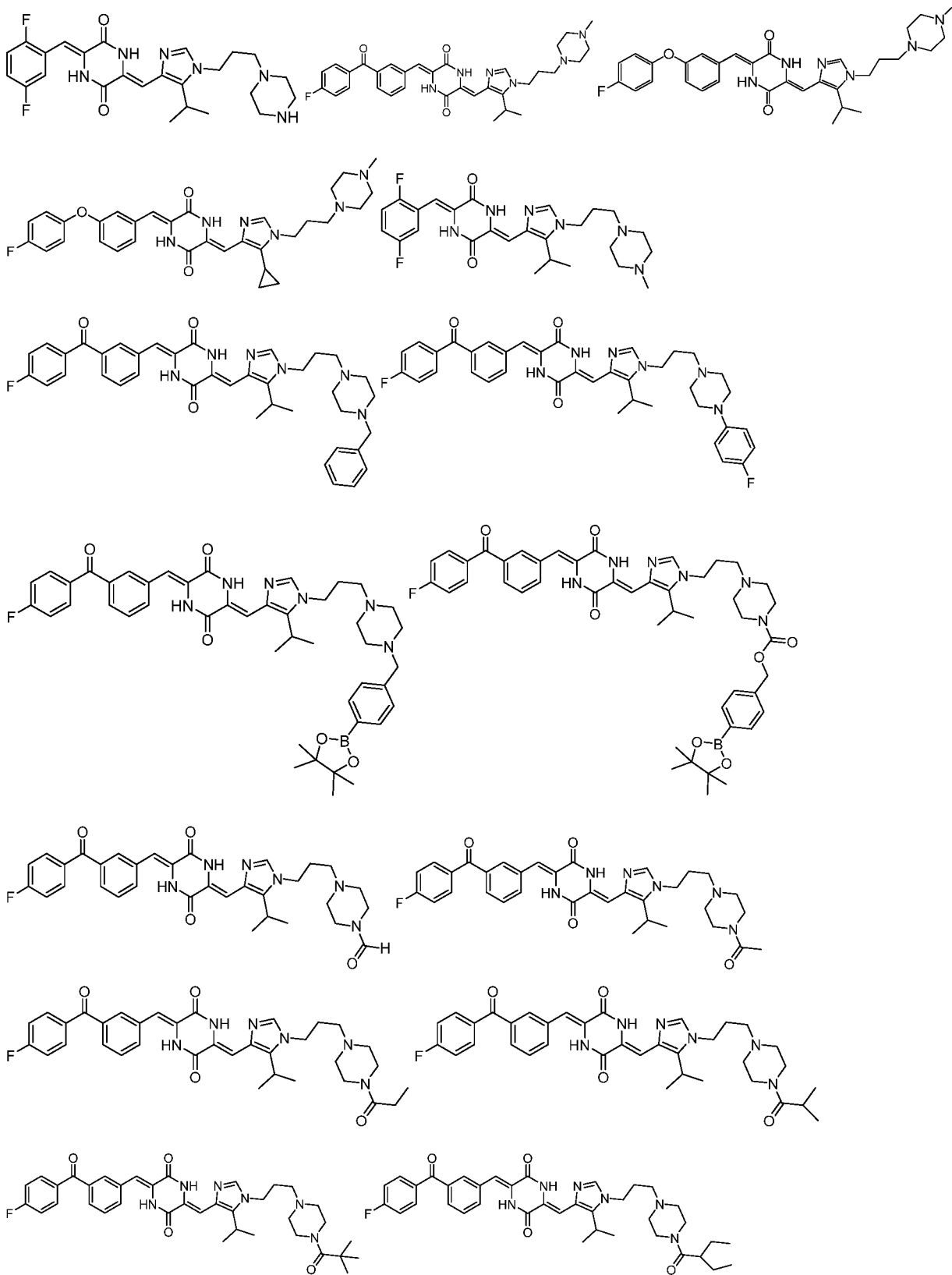
在本发明某一方案中， R^2 为异丙基或环丙基。

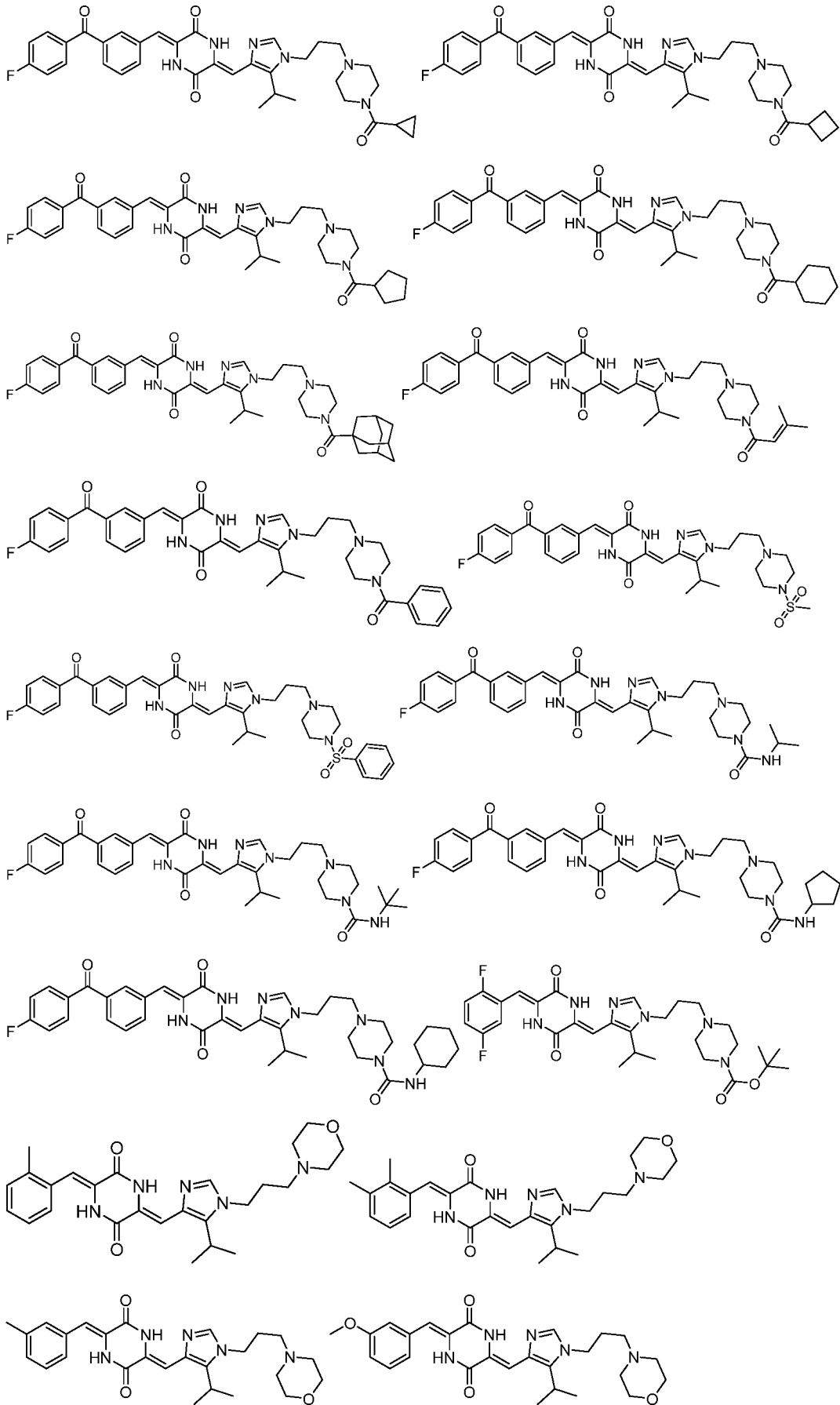


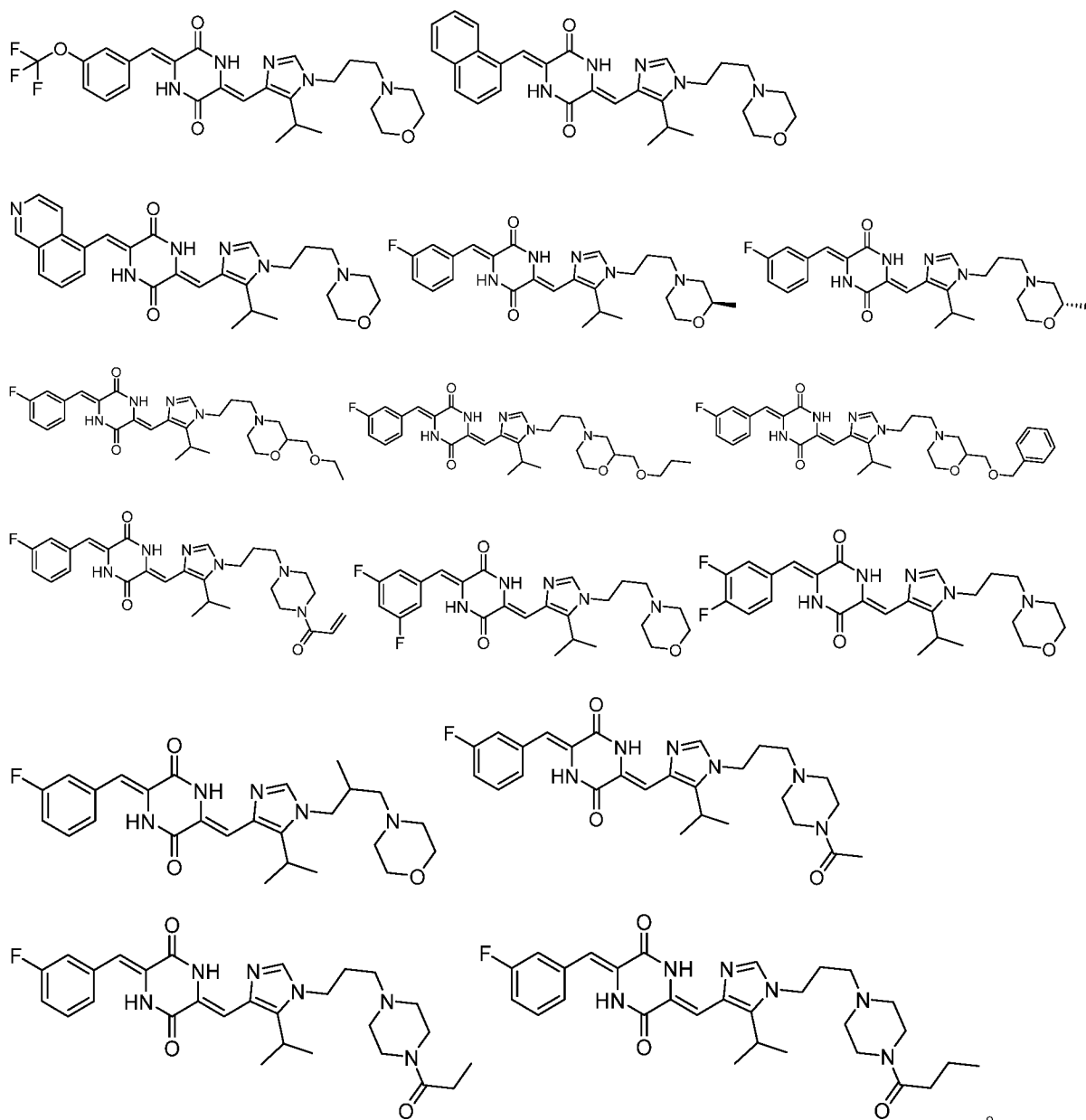


较佳地，所述的如式 (I) 所示的化合物为如下任一化合物：



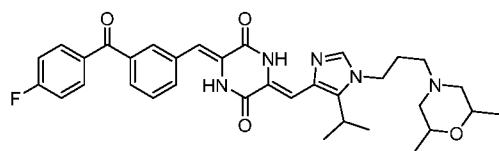






较佳地，所述的如式 (I) 所示的化合物为如下任一化合物：

在下述条件下保留时间为 6.29 min 的化合物，其为



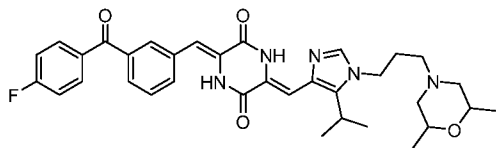
中的一个立体异构体：色谱柱: Acclaim™ 120, C18, 5

μm, 4.6*150 mm, 流动相: 流动相 A: MeOH, 流动相 B: 0.1%的甲酸水溶液; 流速: 1 ml/min, 流动相按以下梯度洗过程序:

时间 (min)	流动相 A (% , V/V)	流动相 B (% , V/V)
0	40	60

0→6	40→100	60→0
6→10	100→40	0→60

在下述条件下保留时间为 6.48 min 的化合物，其为



中的一个立体异构体：色谱柱: Acclaim™ 120, C18, 5

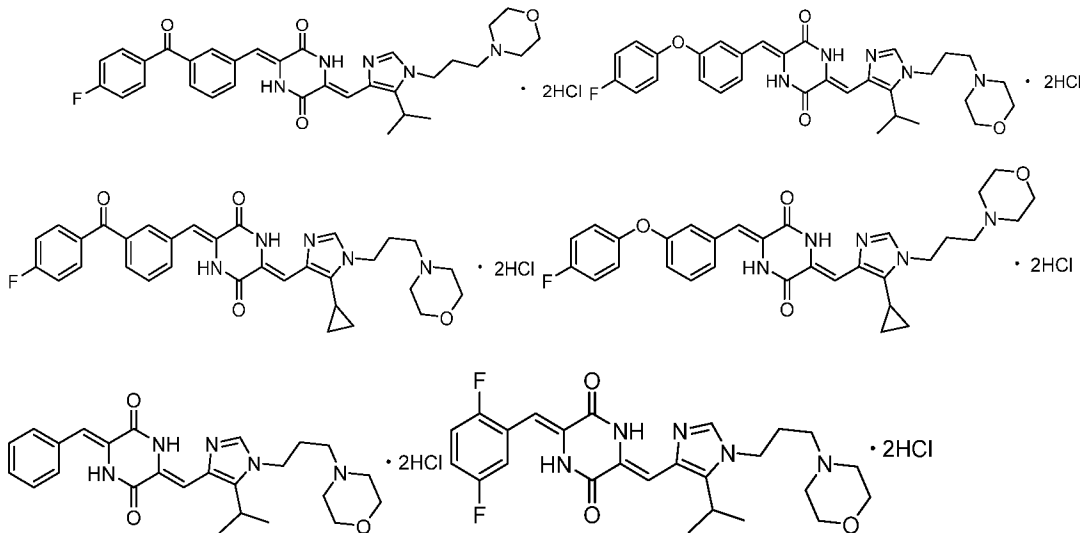
μm, 4.6*150 mm, 流动相: 流动相 A: MeOH, 流动相 B: 0.1%的甲酸水溶液; 流速: 1 ml/min, 流动相按以下梯度洗过程序:

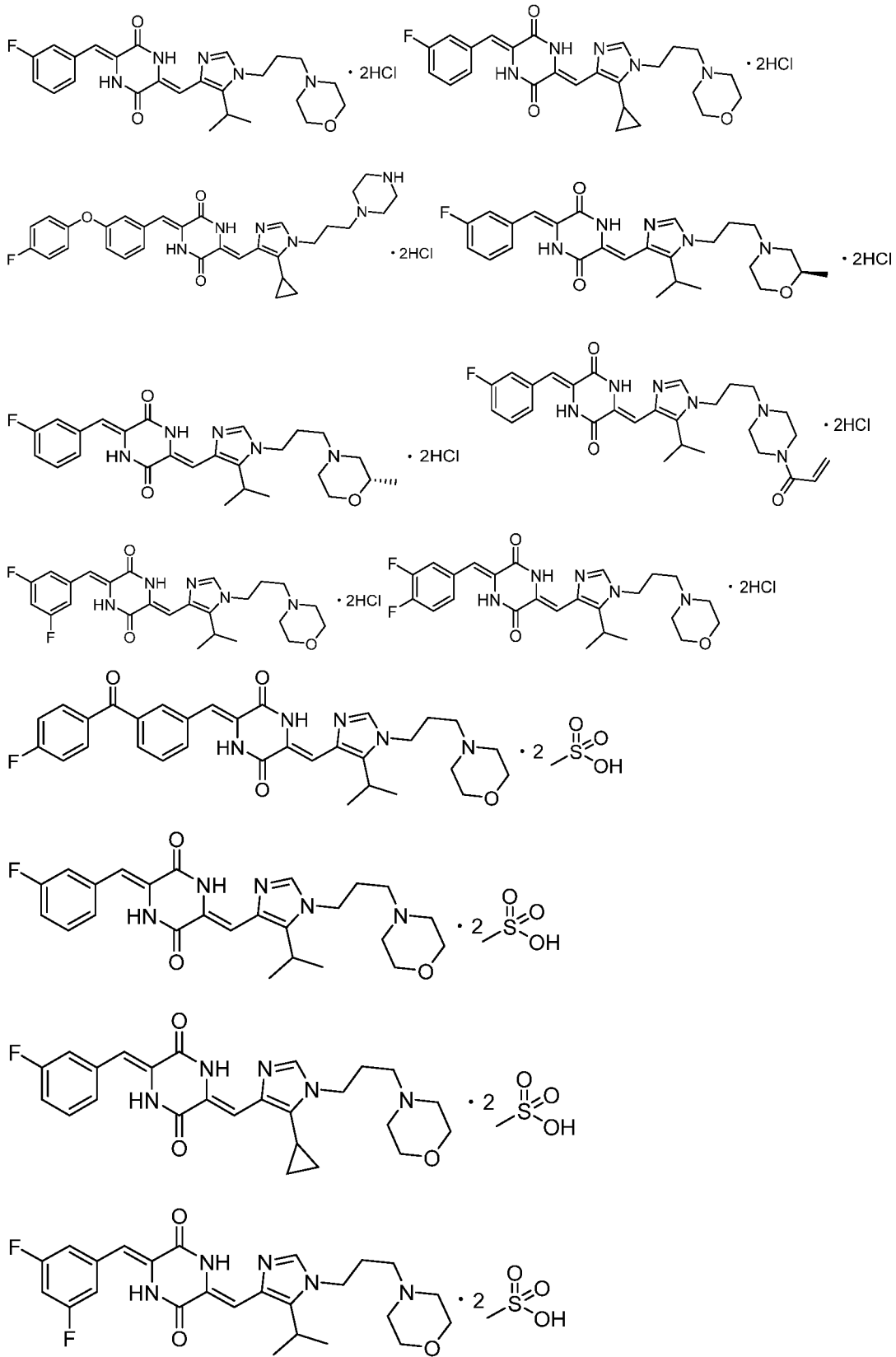
时间 (min)	流动相 A (% V/V)	流动相 B (% V/V)
0	40	60
0→6	40→100	60→0
6→10	100→40	0→60

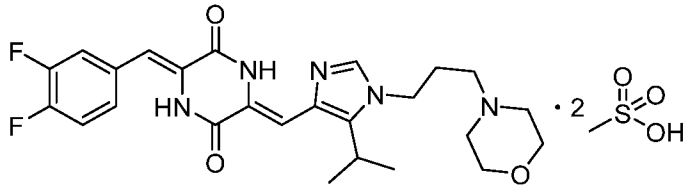
以上保留时间的测试条件并非对化合物的限定，只要采用上述测试条件进行测定，得到的保留时间与上述记载的相同或在误差范围内，且该化合物为上述用保留时间限定的化合物中的一个立体异构体，则落入本发明的保护范围内。

所述如式 (I) 所示的化合物的药学上可接受的盐可为如式 (I) 所示的化合物与药学上可接受的酸制备得到的盐，所述药学上可接受的酸可为本领域常规的酸，例如无机酸或有机酸，所述无机酸优选为盐酸，所述有机酸优选为甲磺酸。较佳地，所述药学上可接受的酸为盐酸或甲磺酸。较佳地，所述如式 (I) 所示的化合物的药学上可接受的盐为如式 (I) 所示的化合物与所述药学上可接受的酸以摩尔比为 1:2 形成的盐。

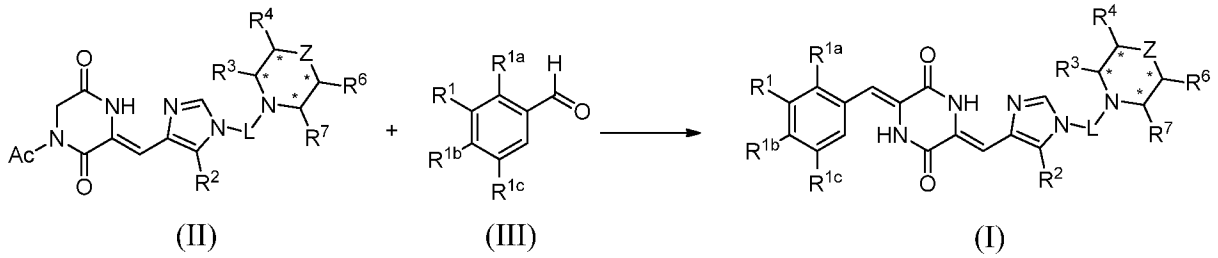
较佳地，所述的如式 (I) 所示的化合物的药学上可接受的盐为如下任一化合物：



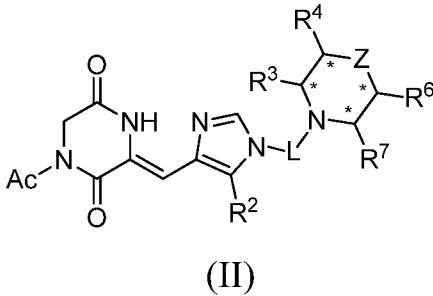




本发明还提供了上述的如式 (I) 所示的化合物的制备方法, 其包括以下步骤: 如式 (II) 所示的化合物与如式 (III) 所示的化合物进行如下所示的缩合反应, 得到所述的如式 (I) 所示的化合物;

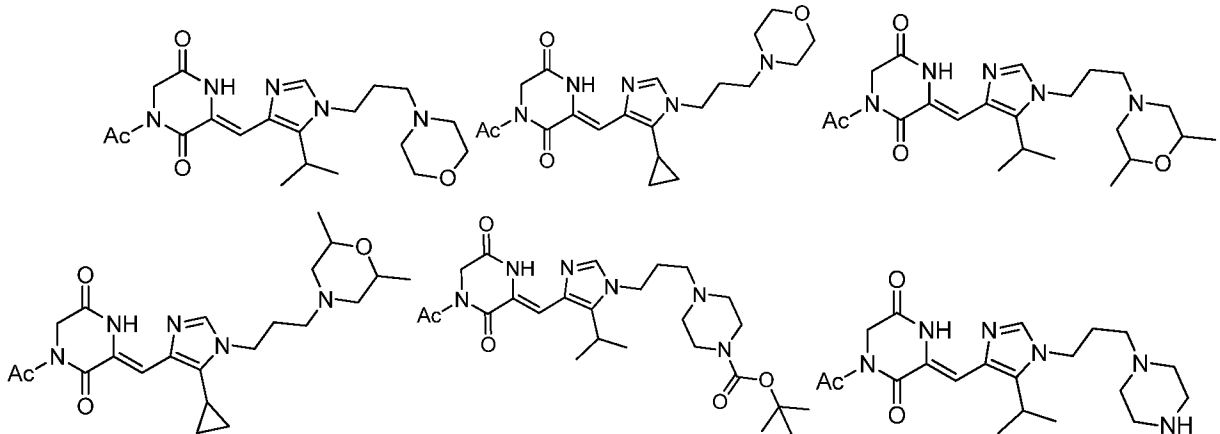


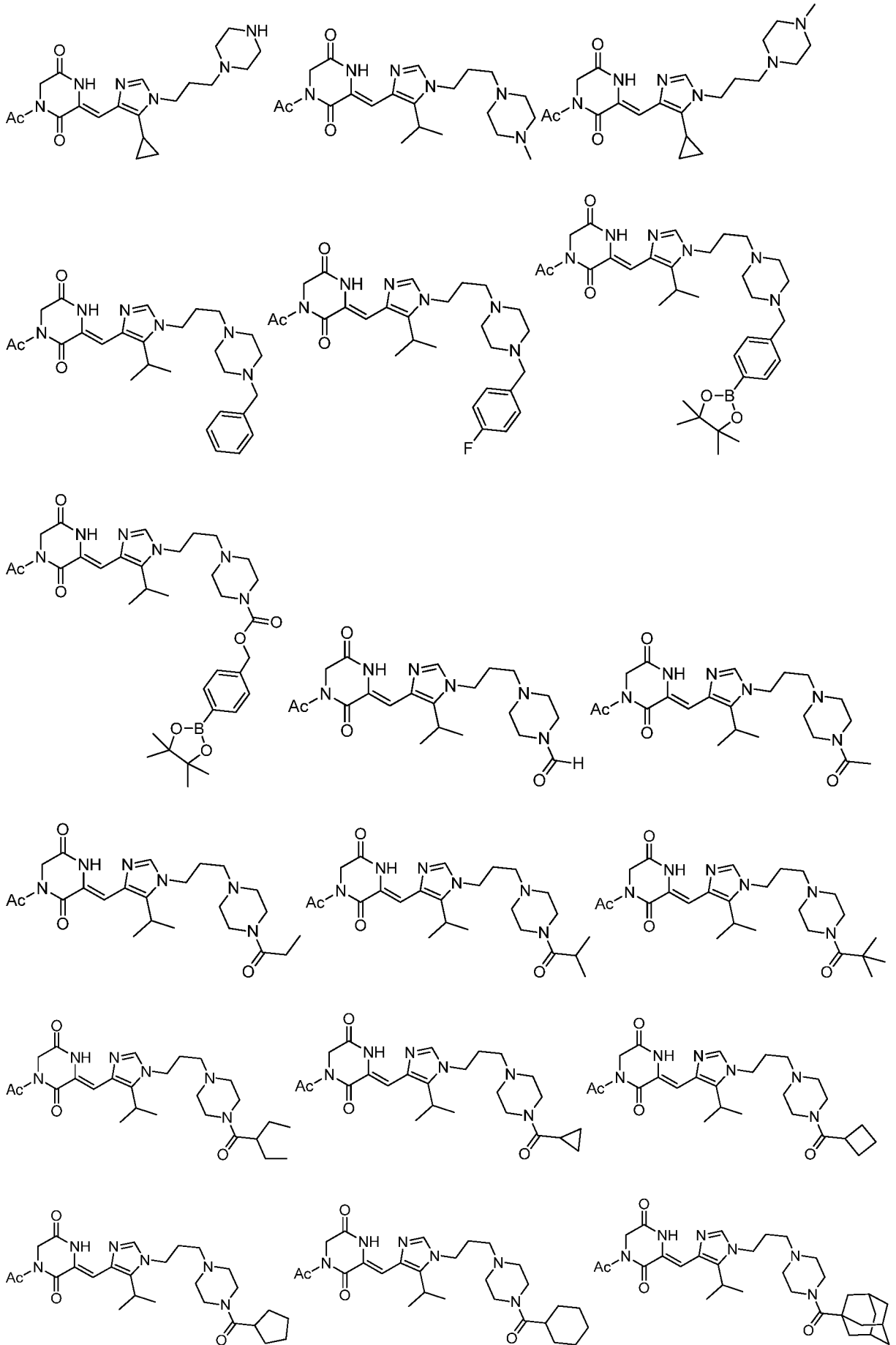
其中, *, L、Z、R¹、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R²、R³、R⁴、R⁶ 和 R⁷ 的定义如前一项所述。
本发明还提供了一种如式 (II) 所示的化合物:

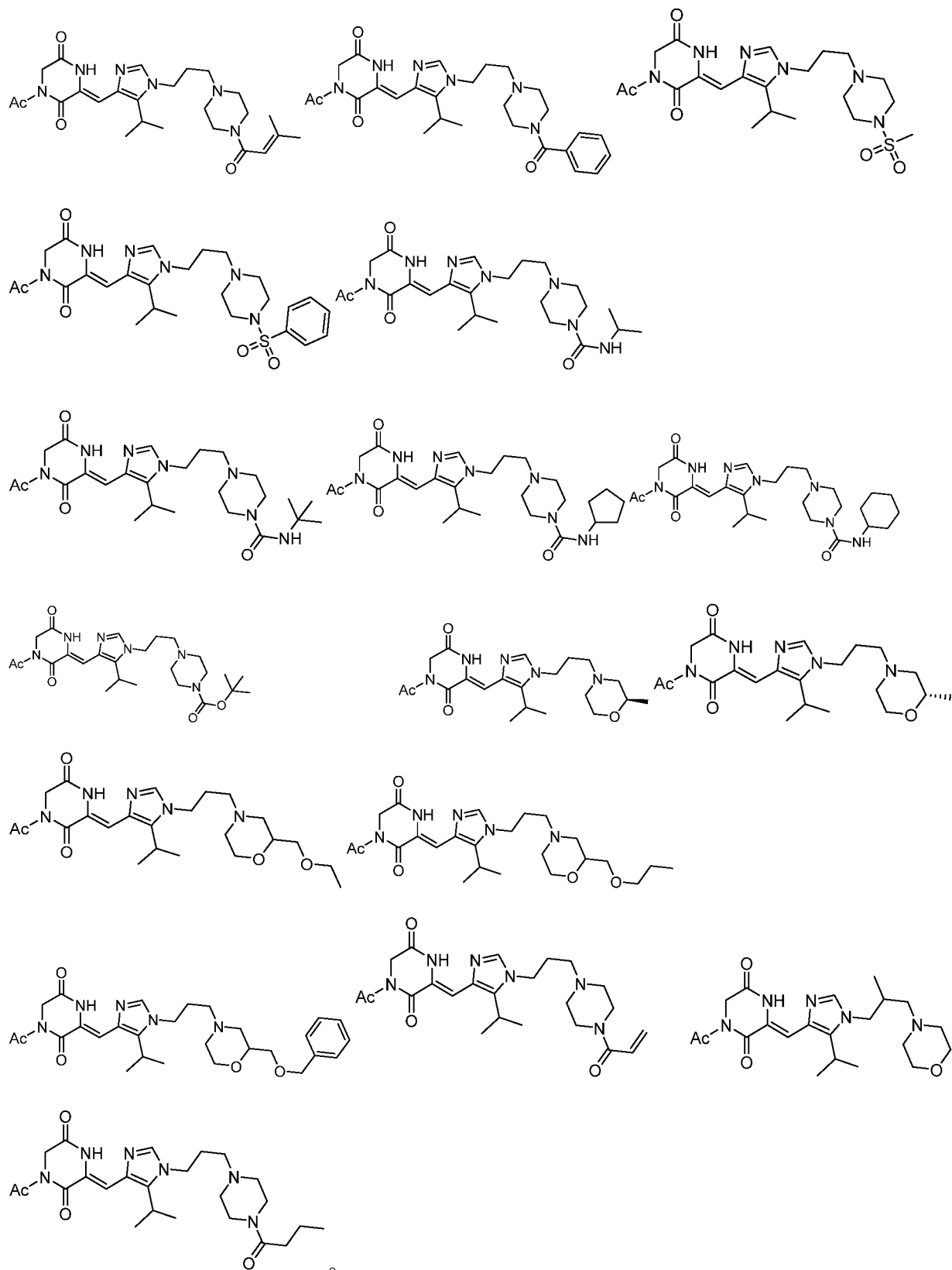


其中, *, R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、L 和 Z 的定义如前一项所述。

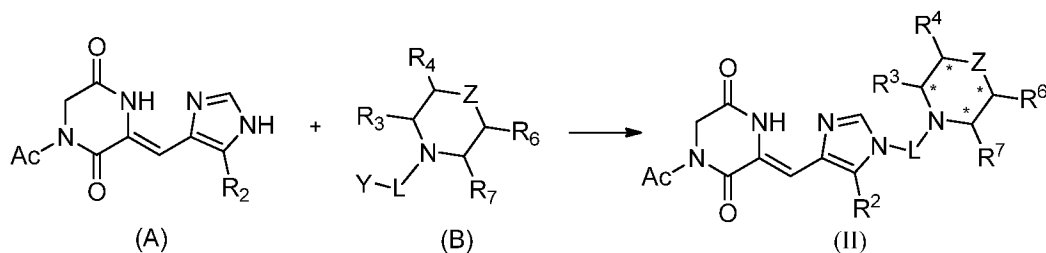
较佳地, 所述如式 (II) 所示的化合物为如下任一化合物:







本发明还提供了上述如式(II)所示的化合物的制备方法,其包括以下步骤:如式(A)所示的2,5-二酮哌嗪衍生物和如式(B)所示的化合物进行如下所示的取代反应,得到所述如式(II)所示的化合物;



其中，Y 为卤素或-S(=O)₂-R⁸，R⁸ 为 C₁-C₆ 烷基或 C₆-C₁₀ 芳基；*、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、L 和 Z 的定义如前一项所述。

较佳地，所述取代反应在非质子溶剂中进行，所述非质子溶剂可为本领域常规，较佳地，所述非质子溶剂为乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砜、六甲基磷酰三胺、苯、甲苯、硝基苯、二甲苯和四氯化碳中的一种或多种；例如 N,N-二甲基甲酰胺。

较佳地，所述取代反应在碱的存在下进行，所述碱可为本领域此类反应常用的碱，较佳地，所述碱为钠氢、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸铯和碳酸氢钠中的一种或多种；例如碳酸铯。

较佳地，所述取代反应在催化剂的存在下进行，所述催化剂可为本领域此类反应常用的催化剂，较佳地，所述催化剂为碘、碘化钾和碘化钠中的一种或多种，例如碘化钾。

本发明还提供了一种药物组合物，其包括上述的如式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体、其药学上可接受的盐或者前述任一者的溶剂合物，以及药用辅料。

在某些方案中，所述药用辅料不包含助溶剂。

本发明还提供了上述的如式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体、其药学上可接受的盐或者前述任一者的溶剂合物、或上述药物组合物在制备药物中的应用。较佳地，所述的药物用于预防和/或治疗癌症。所述癌症优选为肺癌、胰腺癌、结肠癌和肝癌中的一种或多种。

本发明还提供了上述的如式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体或者其药学上可接受的盐、或上述药物组合物在制备微管蛋白抑制剂中的应用。

在所述的应用中，所述微管蛋白抑制剂可用于哺乳动物生物体内；也可用于生物体外，主要作为实验用途，例如：作为标准样或对照样提供比对，或按照本领域常规方法制成试剂盒，为微管蛋白抑制剂效果提供快速检测。

本发明还提供了一种预防和/或治疗癌症的方法，其包括向患者施用治疗有效剂量的上述的如式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体、其药学上可接受的盐或者前述任一者的溶剂合物、或上述药物组合物。

本发明的化合物、其立体异构体、其互变异构体、其药学上可接受的盐、前述任一者的溶剂合物、药物组合物可以用局部或全身给药，例如，用于肠内给药，比如直肠或口服用药，或用于肠胃外给药至哺乳动物(尤其指人)。用于直肠给药的示例性组合包括栓剂，其可以包含例如适合的非刺激性赋形剂，例如可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇，其在常温下是固体，但是在直肠腔中融化和/或溶解以释放药物。本发明的化合物也可在肠胃外给药，例如，通过吸入式、注射或输液、如通过静脉内、动脉内、骨内、肌内、大脑内、脑室外、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内、颅内、肿瘤内、皮内和皮下注射或输入。

活性成份的治疗有效量如上下文所定义，并且取决于哺乳动物的种类、体重、年龄、个体状况、个体药代动力学参数、待治疗的疾病和给药方式对于肠内给药，如口服药，本发明化合物可以配制成广泛的多种剂型。

本发明所述化合物、其立体异构体、其互变异构体、其药学上可接受的盐、前述任一者的溶剂合物或药物组合物的有效量可通过常规实验容易的测定，最有效和方便的给药途径以及最适当的制剂也可通过常规实验测定。

所述的药用辅料可为药物生产领域中广泛采用的那些辅料。辅料主要用于提供一个安全、稳定和功能性的药物组合物，还可以提供方法，使受试者接受给药后活性成分以所期望速率溶出，或促进受试者接受组合物给药后活性成分得到有效吸收。所述的药用辅料可以是惰性填充剂，或者提供某种功能，例如稳定该组合物的整体 pH 值或防止组合物活性成分的降解。所述的药用辅料可以包括下列辅料中的一种或多种：粘合剂、助悬剂、乳化剂、稀释剂、填充剂、成粒剂、胶粘剂、崩解剂、润滑剂、抗粘着剂、助流剂、润湿剂、胶凝剂、吸收延迟剂、溶解抑制剂、增强剂、吸附剂、缓冲剂、螯合剂、防腐剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

可作为药学上可接受辅料的物质包括，但并不限于，离子交换剂，硬脂酸铝，卵磷脂，血清蛋白，如人血清蛋白，缓冲物质如磷酸盐，甘氨酸，山梨酸，山梨酸钾，饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物，水，盐或电解质，如硫酸鱼精蛋白，磷酸氢二钠，磷酸氢钾，氯化钠，锌盐，胶体硅，三硅酸镁，聚乙烯吡咯烷酮，聚丙烯酸脂，蜡，聚乙烯-聚氧丙烯-阻断聚合体，羊毛脂，糖，如乳糖，葡萄糖和蔗糖；淀粉如玉米淀粉和土豆淀粉；纤维素和它的衍生物如羧甲基纤维素钠，乙基纤维素和乙酸纤维素；树胶粉；麦芽；明胶；滑石粉；辅料如可可豆脂和栓剂蜡状物；油如花生油，棉子油，红花油，麻油，橄榄油，玉米油和豆油；二醇类化合物，如丙二醇和聚乙二醇；酯类如乙基油酸酯和乙基月桂酸酯；琼脂；缓冲剂如氢氧化镁和氢氧化铝；海藻酸；无热原的水；等渗盐；乙醇，磷酸缓冲溶液，和其他无毒的合适的润滑剂如月桂硫酸钠和硬脂酸镁，着色剂，释放剂，包衣

衣料, 甜味剂, 调味剂和香料, 防腐剂和抗氧化剂。

本发明的药物组合物可根据公开的内容使用本领域技术人员已知的任何方法来制备。例如, 常规混合、溶解、造粒、乳化、磨细、包封、包埋或冻干工艺。

本发明的化合物的医药剂型可以以速释、控释、缓释或靶药物释放系统形式提供。例如, 常用剂型包括溶液和悬浮液、(微)乳液、软膏、凝胶和贴片、脂质体、片剂、糖衣药丸、软壳或硬壳胶囊、栓剂、胚珠、植入物、非晶形或结晶粉末、气溶胶和冻干制剂。视所用的给药途径而定, 可能需要特殊装置来施用或给予药物, 例如注射器和针、吸入器、泵、注射笔、涂药器或专用瓶 (Special flask)。药物剂型常常由药物、赋形剂和容器/密封系统组成。可将一种或多种赋形剂 (又称为非活性成分) 添加到本发明的化合物中来改善或促进药物的制造、稳定性、给药和安全性, 并且可提供获得所需药物释放曲线的方法。因此, 添加到药物中的赋形剂类型可视各种因素而定, 例如药物的物理和化学特性、给药途径和制备步骤。在该领域中存在药用赋形剂并且包括各种药典中所列的那些。(参见美国药典(U.S. Pharmacopeia, USP)、日本药典(Japanese Pharmacopoeia, JP)、欧洲药典(European Pharmacopoeia, EP)和英国药典(British pharmacopoeia, BP); 美国食品与药品管理局(the U.S. Food and Drug Administration, www.fda.gov)药物评价与研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CEDR)出版物, 例如《非活性组分指南》(Inactive Ingredient Guide, 1996); Ash 和 Ash 编写的《药物添加剂手册》(Handbook of Pharmaceutical Additives, 2002, 联合信息资源公司(Synapse Information Resources, Inc., Endicott NY; etc.)。

本发明化合物的药物剂型可通过本领域中熟知的任一种方法来制造, 例如通过常规混合、筛分、溶解、熔化、造粒、制造糖衣药丸、压片、悬浮、挤压、喷雾干燥、研磨、乳化、(纳米/微米级)囊封、包埋或冻干工艺。如上文所述, 本发明的组合物可包括一种或一种以上生理学上可接受的非活性成分, 这些非活性成分会促进活性分子被加工成用于医药用途的制剂。

所述药物组合物和剂型可以包含一种或多种本发明的化合物、其一种或多种药学上可接受的盐或前述任一者的一种或多种溶剂合物作为活性组分。药学上可接受的载体可以是固体或液体。固体的形式的制剂包括粉剂、片剂、丸剂、锭剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂和可分散的颗粒剂。固体载体可以还是作为稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或者包封材料的一种或多种物质。在粉剂中, 载体通常是细碎的固体, 其是与细碎的活性组分的混合物。在片剂中, 活性组分通常与具有必要粘合能力的载体以合适的比例混合并按照所需的形状和尺寸压实。合适的载体包括但不限于碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精, 淀粉、明胶、甲基纤维素、羧甲

基纤维素钠、低熔点蜡，可可脂等。活性化合物的制剂可以包括作为载体的包封材料，提供胶囊，其中有或没有载体的活性组分被与其结合的载体包围。

适于口服给药的其它形式包括液体形式制剂，包括乳液、糖浆剂、酏剂、水溶液、水性悬浊液、或意图在使用前不久转化成液体形式制剂的固体形式制剂。乳液可以在溶液中制备，例如丙二醇水溶液中，或者可以含有乳化剂，如卵磷脂、脱水山梨糖醇单油酸酯或阿拉伯胶。水溶液可以通过将活性组分溶解在水中并加入合适的着色剂、香料、稳定剂和增稠剂来制备。水性混悬液可以通过将细小颗粒的活性成分用粘合剂如天然或合成胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素和其它常用的悬浮剂分散在水中制备。固体形式的制剂包括溶液剂、混悬剂和乳液，除了活性组分外，还可以含有着色剂、香料、稳定剂、缓冲剂、人造和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

对于肠胃外给药，本发明的药物组合物可以是无菌可注射或可输注射剂制剂的形式，例如，作为无菌水性或油性混悬液。该混悬液可以根据本领域已知的技术使用合适的分散剂或润湿剂（例如吐温 80）和悬浮剂来配制。无菌可注射或可输注射剂也可以是无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射或可输注溶液或混悬液。可以用于本发明药物组合物中的可接受的媒介和溶剂的其它实例包括但不限于甘露醇、水和等渗氯化钠溶液。此外，无菌非挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。为此目的可以使用任何温和的非挥发性油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸如油酸及其甘油酯衍生物可用于制备注射剂，同样还有天然的药学上可接受的油，例如橄榄油或蓖麻油，特别是其聚氧乙基化形式。这些油溶液或混悬液也可含有长链醇稀释剂或分散剂。用于肠胃外使用的溶液也可以包括合适的稳定剂，如果需要，可以包含缓冲物质。合适的稳定剂包括抗氧化剂，例如单独或组合的硫酸氢钠，亚硫酸钠或抗坏血酸、柠檬酸以及其盐和 EDTA 钠盐。肠胃外溶液也可以包含防腐剂，如苯扎氯铵、对羟基苯甲酸或对羟基苯甲酸丙酯和氯丁醇。

治疗有效剂量可首先使用本领域中熟知的各种方法来估算。用于动物研究的初始剂量可基于细胞培养测定中所确立的有效浓度。适合于人个体的剂量范围例如可使用从动物研究和细胞培养测定所获得的数据来确定。在某些实施方案中，可以将本发明的化合物制备为用于口服的药剂。

药剂(例如本发明的化合物)的有效量或治疗有效量或剂量指的是引起个体症状改善或存活延长的药剂或化合物的量。所述分子的毒性和治疗功效可在细胞培养物或实验动物中通过标准医药程序来测定，例如通过测 LD₅₀(使群体 50%致死的剂量)和 ED₅₀(对群体的 50%治疗有效的剂量)。毒性作用与治疗作用的剂量比是治疗指数，可表示为 LD₅₀/ED₅₀。


优选显示高治疗指数的药剂。

有效量或治疗有效量是将会引发研究人员、兽医、医生或其它临床医生所探求的组织、系统、动物或人类的生物或医学反应的化合物或医药组合物的量。剂量优选在包括极小毒性或无毒性的 ED_{50} 的循环浓度的范围内。剂量可在这个范围内变化，视所用的剂型和/或所用的给药途径而定。应根据本领域中已知的方法，考虑个体状况的特殊性来选择正确的制剂、给药途径、剂量和给药间隔时间。

剂量和间隔时间可个别地加以调整以提供足以获得所需效果的活性部分的血浆水平；即最小有效浓度(minimal effective concentration, MEC)。各化合物的 MEC 将有所不同，但可以例如从体外(in vitro)数据和动物实验估算。获得 MEC 所必需的剂量将视个体特征和给药途径而定。在局部给药或选择性摄取的情况下，药物的有效局部浓度可能与血浆浓度无关。

所施予的药剂或组合物的量可视各种因素而定，包括所治疗个体的性别、年龄和体重、病痛的严重性、给药方式和处方医师的判断。

如无特别说明，本发明所用术语具有如下含义：

本领域技术人员可以理解，根据本领域中使用的惯例，本发明描述基团的结构式中所使用的“”是指，相应的基团通过该位点与化合物中的其它片段、基团进行连接。

术语“多个”是指 2 个、3 个、4 个或 5 个，优选为 2 个或 3 个。

术语“药学上可接受的”是指盐、溶剂、辅料等一般无毒、安全，并且适合于患者使用。

术语“溶剂合物”是指本发明化合物或其药学上可接受的盐与化学计量或非化学计量的溶剂结合形成的物质。溶剂合物中的溶剂分子可以有序或非有序排列的形式存在。所述的溶剂包括但不限于：水、甲醇、乙醇等。

术语“化合物”、“药学上可接受的盐”、“溶剂合物”和“药学上可接受的盐的溶剂合物”如存在互变异构体，则可以以单一的互变异构体或它们的混合物的形式存在，较佳地以较稳定的互变异构体为主的形式存在。

当任意变量（例如 R^{5-1} ）在化合物的定义中多次出现时，该变量每一位置出现的定义与其余位置出现的定义无关，它们的含义互相独立、互不影响。因此，若某基团被 1 个、2 个或 3 个 R^{5-1} 基团取代，也就是说，该基团可能会被最多 3 个 R^{5-1} 取代，该位置 R^{5-1} 的定义与其余位置 R^{5-1} 的定义是互相独立的。另外，取代基及/或变量的组合只有在该组合产生稳定的化合物时才被允许。

术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

术语“烷基”是指饱和的具有指定的碳原子数的直链或支链烷基。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基及其类似烷基。

术语“亚烷基”是指饱和的具有指定的碳原子数的直链或支链烷烃从形式上消除两个单价或一个双价的原子或基团构成的亚基。两个价可以在同一个碳原子上，也可以在不同的碳原子上（例如两个价分别在两端的碳原子上）。例如，亚甲基可以为(-CH₂-)，亚乙基可以为-CH₂CH₂-或-CH(CH₃)-。

术语“亚杂烷基”是指饱和的直链或支链杂烷烃从形式上消除两个单价或一个双价的原子或基团构成的亚基。两个价可以在同一个原子上，也可以在不同的原子上（例如两个价分别在两端的原子上）。例如含有氧原子的亚乙基可以为-CH₂OCH₂-或-CHO(CH₃)-等。

术语“烷氧基”是指基团-O-R^X，其中，R^X为如上文所定义的烷基。

术语“烯基”是指具有特定碳原子数的含一个或多个碳碳双键并且没有碳碳三键的直链或支链的烯烃，该一个或多个碳碳双键可以是内部的也可以是末端的，烯烃的实例包括乙烯基、烯丙基、甲基乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、1,1-二甲基-2-丙烯基、己烯基等。

术语“芳基”是指 C₆-C₁₀ 芳基，例如苯基或萘基。

术语“杂芳基”是指含有杂原子的芳香基团，优选含有 1 个、2 个或 3 个独立选自氮、氧和硫的芳族 3-6 元单环或 9-10 元双环，当为双环时，至少有一个环具有芳香性，例如呋喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噁吩基、异唑基、噁唑基、二唑基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、苯并咪唑基、吲哚基、吲唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并唑基、苯并异唑基、喹啉基、异喹啉基等。

术语“环烷基”是指单价饱和的环状烷基，优选具有 3-6 个碳原子的单价饱和的环状烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

术语“杂环烷基”是指具有杂原子的饱和的环状基团，优选含有 1 个、2 个或 3 个独立选自 N、O 和 S 的环杂原子的 3-10 元饱和的单环。杂环烷基的示例为：四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噁吩基、四氢吡啶基、四氢吡咯基、氮杂环丁烷基、噻唑烷基、唑烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、氧氮杂环庚烷基等。优选的杂环基为吗啉-4-基、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基、硫代吗啉-4-基和 1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基。

术语“治疗”指治疗性疗法。涉及具体病症时，治疗指：(1)缓解疾病或者病症的一种或多种生物学表现，(2)干扰(a)导致或引起病症的生物级联中的一个或多个点或(b)病症的

一种或多种生物学表现, (3)改善与病症相关的一种或多种症状、影响或副作用, 或者与病症或其治疗相关的一种或多种症状、影响或副作用, 或(4)减缓病症或者病症的一种或多种生物学表现发展。

术语“预防”是指获得或发生疾病或障碍的风险降低。

术语“患者”是指根据本发明的实施例, 即将或已经接受了该化合物或组合物给药的任何动物, 哺乳动物为优, 人类最优。术语“哺乳动物”包括任何哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于牛、马、羊、猪、猫、狗、小鼠、大鼠、家兔、豚鼠、猴、人等, 以人类为最优。

在不违背本领域常识的基础上, 上述各优选条件, 可任意组合, 即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于:

本发明所涉及的化合物是本发明的发明人通过结构及合成路线设计、化学合成得到的全新化合物, 未有文献报道。与对照普纳布林 (Plinabulin) 相比, 部分化合物具有与普纳布林相当甚至更好的抗肿瘤活性; 部分化合物成盐后具有良好的水溶性, 可以使用临床常用的生理盐水 / 5%葡萄糖水溶液溶解后静注给药, 特别是式 (I) 化合物中 Z 为氧时, 本发明化合物的水溶性较普纳布林改善, 具有很好的开发前景。

附图说明

图 1 为 2, 5-二酮哌嗪类化合物衍生物 H460 细胞系免疫荧光结果

图 2 为 2, 5-二酮哌嗪类化合物衍生物 BxPC-3 细胞系免疫荧光结果

图 3 流式细胞仪检测 NCI-H460 细胞株凋亡实验结果

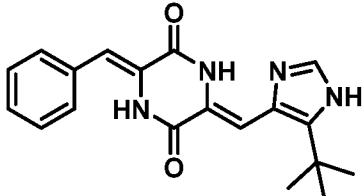
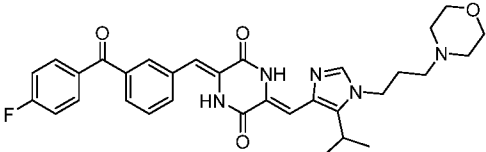
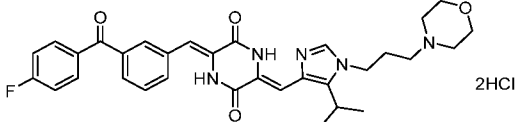
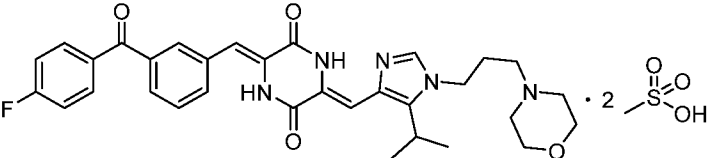
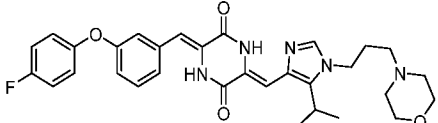
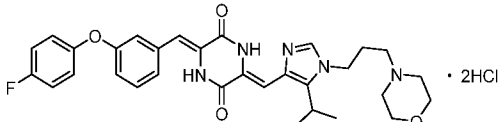
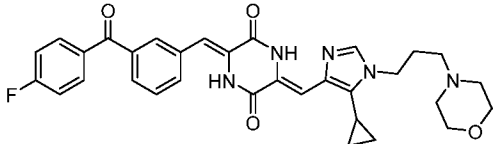
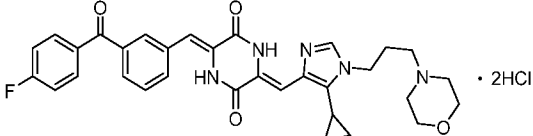
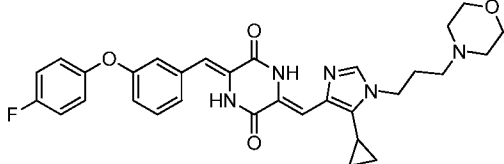
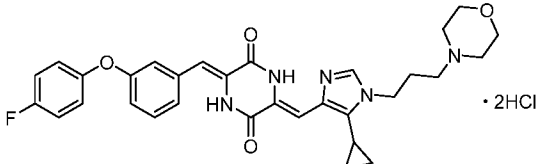
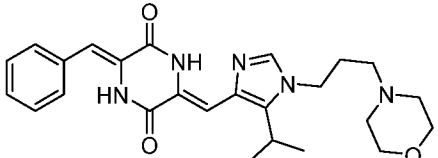
图 4 流式细胞仪检测 BxPC-3 细胞株凋亡实验结果

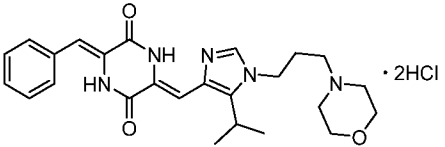
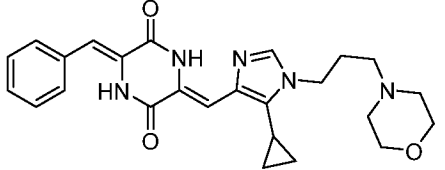
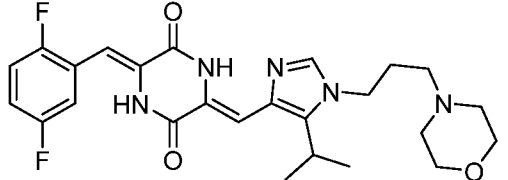
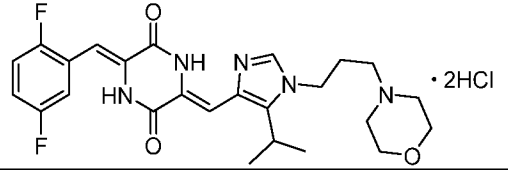
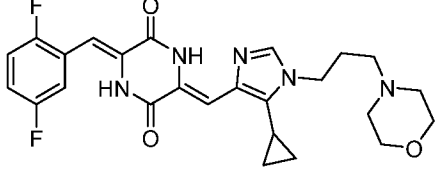
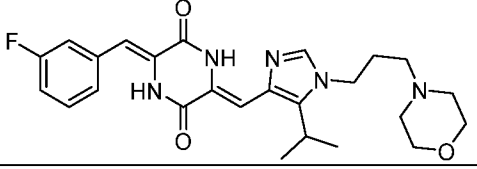
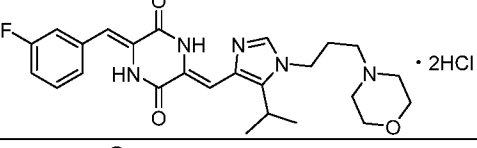
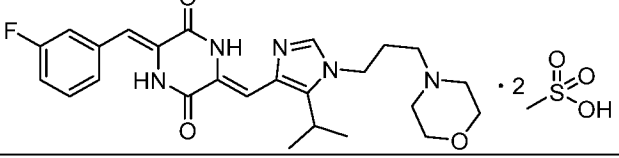
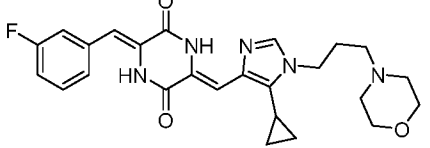
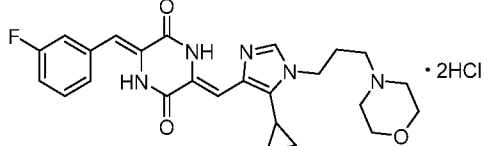
具体实施方式

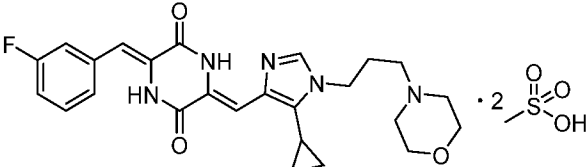
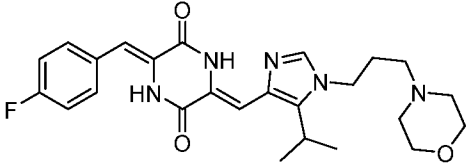
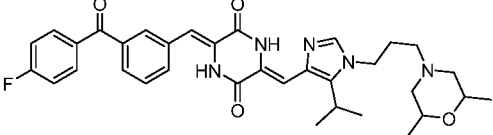
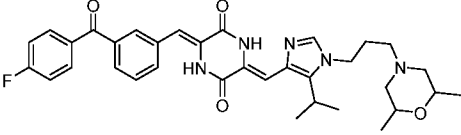
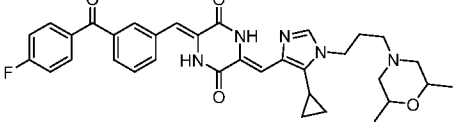
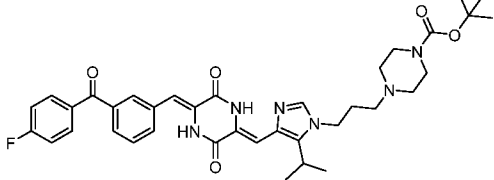
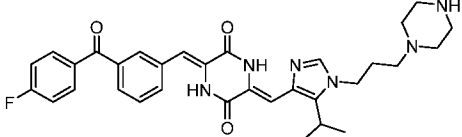
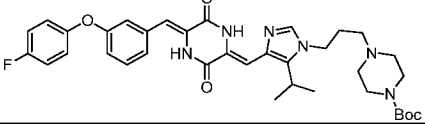
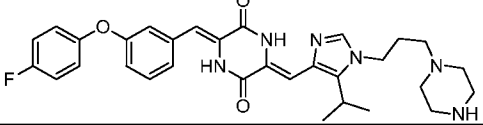
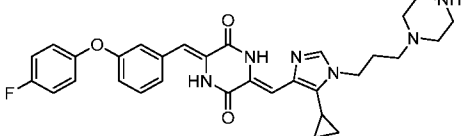
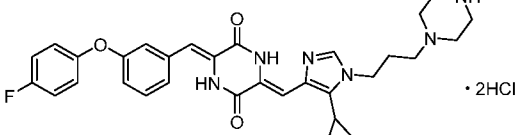
下面通过实施例的方式进一步说明本发明, 但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之内。下列实施例中未注明具体条件的实验方法, 按照常规方法和条件, 或按照商品说明书选择。

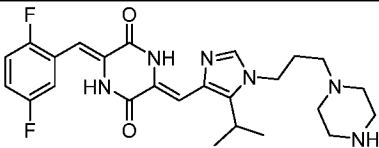
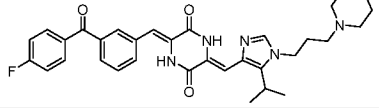
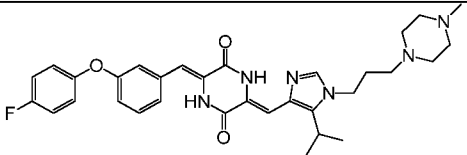
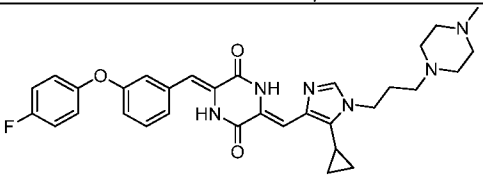
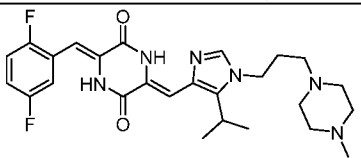
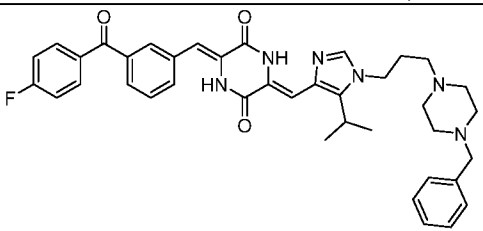
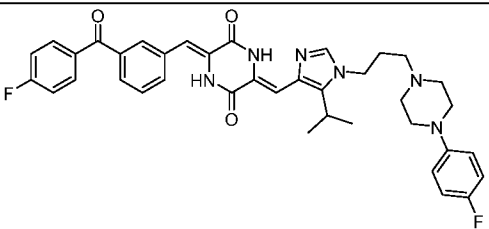
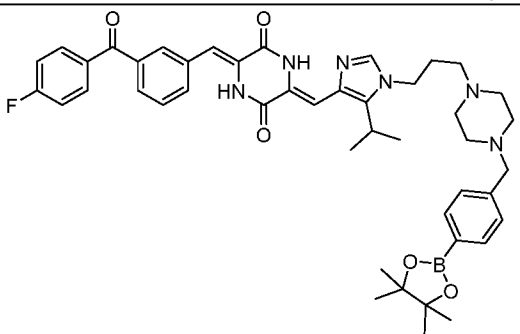
以下实施例涉及的一些化合物的实例如下所示:

化合物名称	结构式
-------	-----

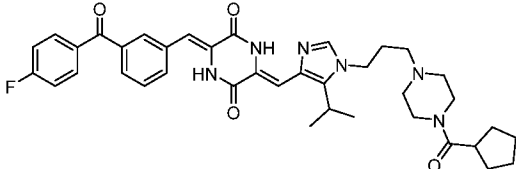
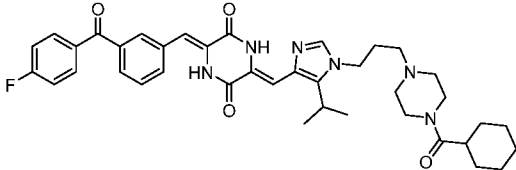
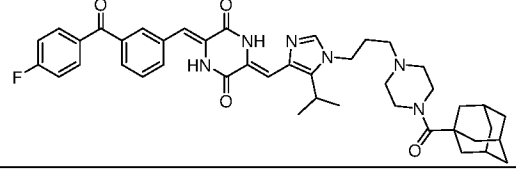
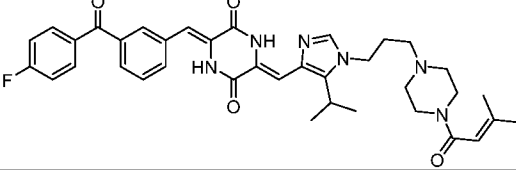
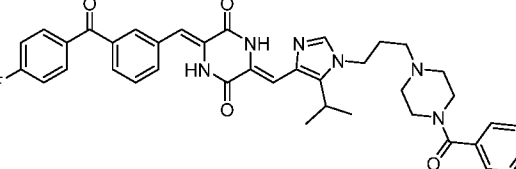
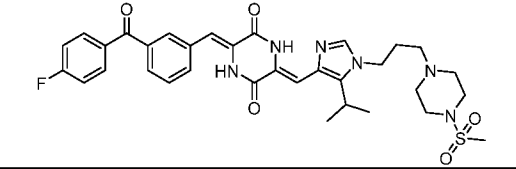
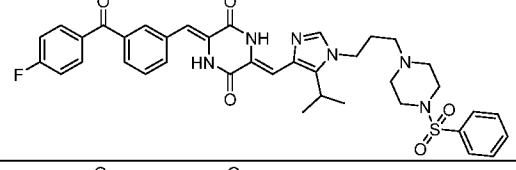
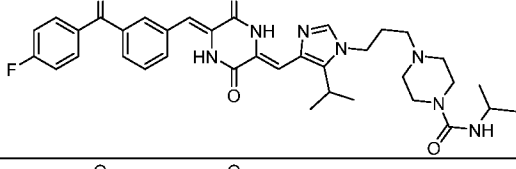
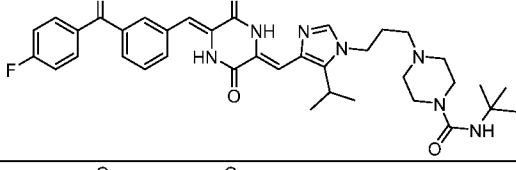
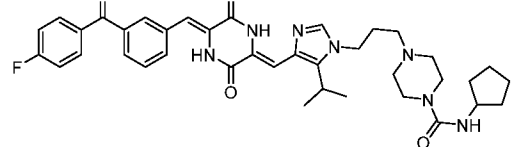
<p>Plinabulin</p>	
<p>PLN-2-1</p>	
<p>PLN-2-1-1</p>	
<p>PLN-2-1-2</p>	
<p>PLN-2-2</p>	
<p>PLN-2-2-1</p>	
<p>PLN-2-3</p>	
<p>PLN-2-3-1</p>	
<p>PLN-2-4</p>	
<p>PLN-2-4-1</p>	
<p>PLN-2-5</p>	

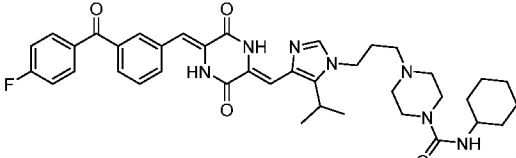
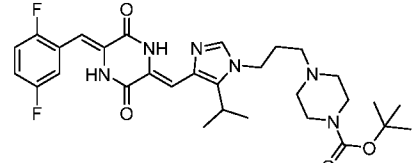
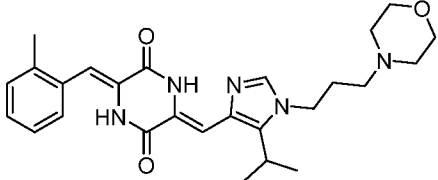
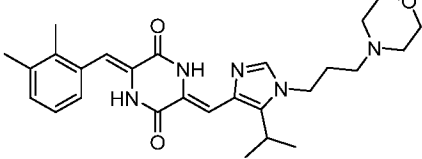
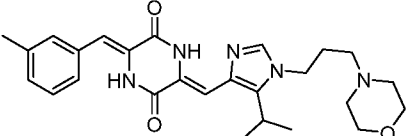
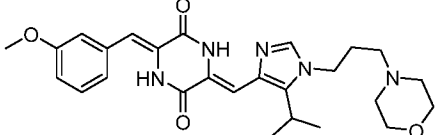
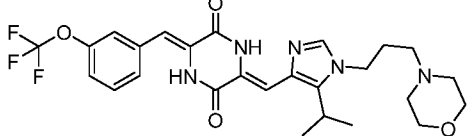
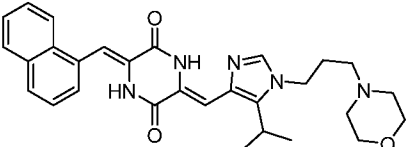
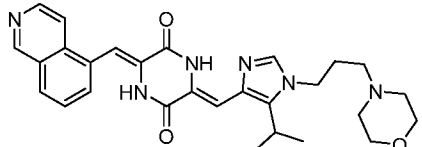
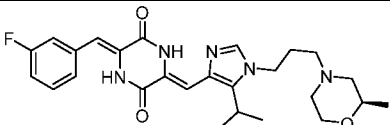
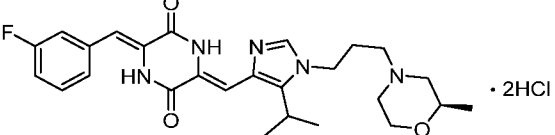
PLN-2-5-1	
PLN-2-6	
PLN-2-7	
PLN-2-7-1	
PLN-2-8	
PLN-2-9	
PLN-2-9-1	
PLN-2-9-2	
PLN-2-10	
PLN-2-10-1	

<p>PLN-2-10-2</p>	
<p>PLN-2-11</p>	
<p>PLN-2-12</p>	 <p>中的一个立体异构体</p>
<p>PLN-2-13</p>	 <p>中的一个立体异构体</p>
<p>PLN-2-14</p>	
<p>PLN-2-15</p>	
<p>PLN-2-16</p>	
<p>PLN-2-17</p>	
<p>PLN-2-18</p>	
<p>PLN-2-19</p>	
<p>PLN-2-19-1</p>	 <p>· 2HCl</p>

<p>PLN-2-20</p>	
<p>PLN-2-21</p>	
<p>PLN-2-22</p>	
<p>PLN-2-23</p>	
<p>PLN-2-24</p>	
<p>PLN-2-25</p>	
<p>PLN-2-26</p>	
<p>PLN-2-27</p>	

<p>PLN-2-28</p>	
<p>PLN-2-29</p>	
<p>PLN-2-30</p>	
<p>PLN-2-31</p>	
<p>PLN-2-32</p>	
<p>PLN-2-33</p>	
<p>PLN-2-34</p>	
<p>PLN-2-35</p>	
<p>PLN-2-36</p>	

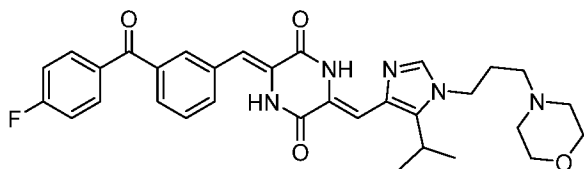
<p>PLN-2-37</p>	
<p>PLN-2-38</p>	
<p>PLN-2-39</p>	
<p>PLN-2-40</p>	
<p>PLN-2-41</p>	
<p>PLN-2-42</p>	
<p>PLN-2-43</p>	
<p>PLN-2-44</p>	
<p>PLN-2-45</p>	
<p>PLN-2-46</p>	

<p>PLN-2-47</p>	
<p>PLN-2-48</p>	
<p>PLN-2-49</p>	
<p>PLN-2-50</p>	
<p>PLN-2-51</p>	
<p>PLN-2-52</p>	
<p>PLN-2-53</p>	
<p>PLN-2-54</p>	
<p>PLN-2-55</p>	
<p>PLN-2-56</p>	
<p>PLN-2-56-1</p>	

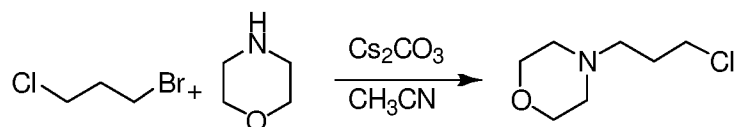
PLN-2-57	
PLN-2-57-1	
PLN-2-58	
PLN-2-59	
PLN-2-60	
PLN-2-61	
PLN-2-61-1	
PLN-2-62	
PLN-2-62-1	
PLN-2-62-2	
PLN-2-63	
PLN-2-63-1	

PLN-2-63-2	
PLN-2-64	
PLN-2-65	
PLN-2-66	
PLN-2-67	

实施例 1 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基)咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (PLN-2-1) 的合成



1、4-(3-氯丙基)吗啉的制备

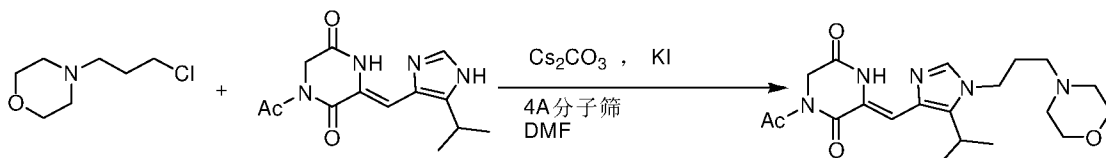


取 250 ml 干燥圆底烧瓶依次加入吗啉 (2.0 g, 22.96 mmol), 乙腈 (50 ml), 碳酸铯 (8.98 g, 27.55 mmol), 1-氯-3-溴丙烷 (7.23 g, 45.91 mmol), 置于 25 °C 油浴下搅拌反应 16.5 h, TLC (MeOH:DCM=1:10) 监测反应, 反应平衡。过滤, 滤饼 EA 洗, 减压浓

缩，加入饱和食盐水，EA 萃取（100 ml*3），无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析（MeOH:DCM=1:80、1:40），减压浓缩，得无色油状液体 3.07 g，收率：81.65%。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ = 3.75 – 3.67 (m, 4H), 3.61 (t, $J=6.5$, 2H), 2.49 (t, $J=7.0$, 2H), 2.44 (s, 4H), 1.95 (p, $J=6.7$, 2H).

2、(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1-(3-吗啉基丙基)-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮的制备

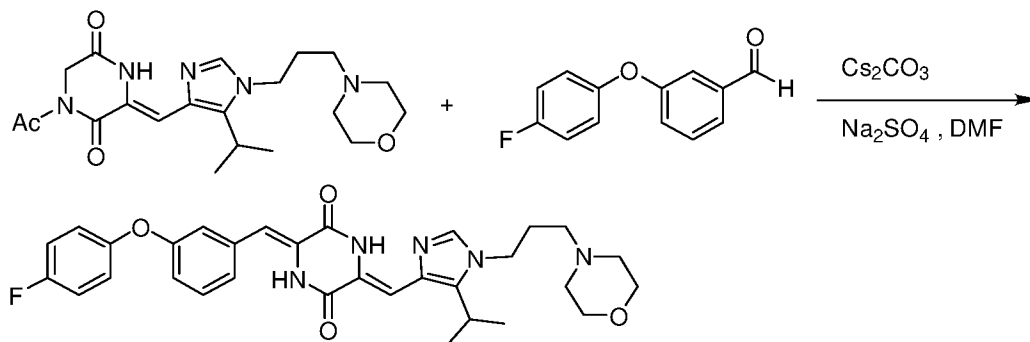


2) 取 50 ml 干燥圆底烧瓶，依次加入 (Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (300 mg, 1.08 mmol)，1-氯-3-吗啉基丙烷 (355.37 mg, 2.17 mmol)，碳酸铯 (707.55 mg, 2.17 mmol)，碘化钾 (180.24 mg, 1.08 mmol)，4A 分子筛 (500 mg)，DMF (6 ml)，排气，氮气保护，置于 70 °C 油浴中，搅拌反应 20 h。反应毕，将反应液转入 100 ml 单口瓶，乙醇洗涤，减压浓缩，用 EtOH:DCM=1:5 复溶，抽滤，滤饼 EtOH:DCM=1:5 洗，减压浓缩，得棕褐色固体粗品 350.48 mg，收率 80.00%。未纯化，直接投下一步。

3) 取 25 ml 干燥棕色圆底烧瓶，依次加入 (Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (350.48 mg, 0.87 mmol)，3-对氟苯甲酰基苯甲醛 (257.71 mg, 1.13 mmol)，碳酸铯 (424.54 mg, 1.30 mmol)，无水硫酸钠 (246.76 mg, 1.74 mmol)，DMF (6 ml)，排气，氮气保护，置于 45 °C 油浴中，搅拌反应 18 h。LC-MS 监测反应，反应毕，将反应液转入 100 ml 单口瓶，乙醇洗涤，减压浓缩，用 EtOH:DCM=1:3 复溶，抽滤，滤饼 EtOH:DCM=1:3 洗，减压浓缩，载 C18，过 Flash 反向柱层析，梯度洗脱，减压浓缩，得目标产物 87 mg，收率 17.52%。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.98 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 7.94–7.90 (m, 2H), 7.87 (d, $J=5.9$, 2H), 7.82 (d, $J=7.3$, 1H), 7.59 (dt, $J=15.1$, 7.6, 2H), 7.40 (t, $J=8.8$, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.04 (t, $J=7.1$, 2H), 3.58 (t, $J=4.3$, 4H), 3.23 (dt, $J=14.2$, 7.1, 1H), 2.33 (s, 4H), 2.25 (t, $J=6.7$, 2H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.33 (d, $J=7.1$, 6H). MS (ESI) : m/z 572.25 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Mp: 218-219 °C.

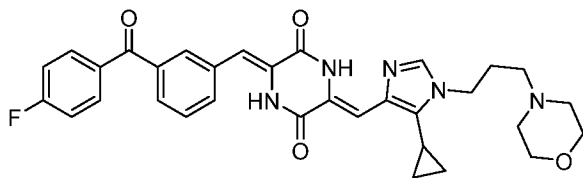
实施例 2 (3Z,6Z)-3-(4-氟苯氧基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基)-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (PLN-2-2) 的制备



取 25 mL 干燥反应瓶, 依次加入 (Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基)-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (250 mg, 0.62 mmol), 3-(4-氟苯氧基)苯甲醛 (160 mg, 0.74 mmol), DMF (6 mL), 碳酸铯 (303 mg, 0.93 mmol), 无水硫酸钠 (176 mg, 1.24 mmol), 置换氮气保护, 避光, 置于 45°C 油浴下搅拌反应 20 h。转入 100 ml 单口瓶, 乙醇冲洗, 减压浓缩, 再用乙醇和二氯甲烷的混合溶剂 (V 乙醇: V 二氯甲烷=1:3) 复溶, 抽滤, 混合溶剂 (V 乙醇: V 二氯甲烷=1:3) 淋洗滤饼, 减压浓缩。加入甲醇 (3 mL), 超声分散, -20°C 下过夜。过滤, 干燥, 得目标产物 120 mg, 收率为 29.7%。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.99 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.40 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.90 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 4.04 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.57 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.32 (s, 4H), 2.24 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H). MS (ESI): m/z 560.23 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Mp: 180-182 °C.

实施例 3 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-环丙基-1-(3-吗啉基)丙基)咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (PLN-2-3) 的合成

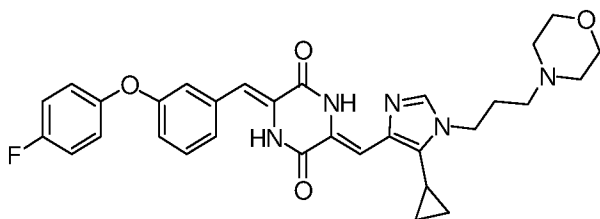


1) 取 50 ml 干燥圆底烧瓶, 依次加入 (Z)-1-乙酰基-3-((5-环丙基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (150 mg, 0.55 mmol), 1-氯-3-吗啉基丙烷 (179.00 mg, 1.09 mmol), 碳酸铯 (356.38 mg, 1.09 mmol), 碘化钾 (90.79 mg, 0.55 mmol), 4A 分子筛 (300 mg), DMF (4 ml), 排气, 氮气保护, 置于 70 °C 油浴中, 搅拌反应 24 h。反应毕, 将反应液转入 100 ml 单口瓶, 乙醇洗涤, 减压浓缩, 用 EtOH:DCM=1:5 复溶, 抽滤, 滤饼 EtOH:DCM=1:5 洗, 减压浓缩, 得棕褐色固体粗品 175.45 mg, 收率 79.91%。未纯化直接投下一步。

2) 取 25 ml 干燥棕色圆底烧瓶, 依次加入 (Z) -1-乙酰基-3-((5-环丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (175.45 mg, 0.44 mmol), 3-对氟苯甲酰基苯甲醛 (119.82 mg, 0.52 mmol), 碳酸铯 (213.84 mg, 0.66 mmol), 无水硫酸钠 (124.29 mg, 0.88 mmol), DMF (4 ml), 排气, 氮气保护, 置于 45 °C 油浴中, 搅拌反应 18 h。LC-MS 监测反应, 反应毕, 将反应液滴入 4°C 冷水 (40 ml) 中, 抽滤, 滤饼冷水洗, 抽干, 甲醇和二氯甲烷 (1:3) 溶解, 过滤, 减压浓缩, 甲醇超声打浆, 至于 -30°C 下静置过夜, 抽滤, 滤饼用冷甲醇洗, LC-MS 检测杂质较多, 载 C18, 反相柱层析, 减压浓缩, 得目标产物 61.0 mg, 收率 24.48%。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.92 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 6.59, 9.51 Hz, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.63 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.67 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.63 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.77 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.11 (t, *J* = 7.17 Hz, 2H), 3.57 (t, *J* = 4.28 Hz, 4H), 2.33 (s, 4H), 2.27 (t, *J* = 6.66 Hz, 2H), 1.94 (dd, *J* = 6.86, 13.95 Hz, 2H), 1.84–1.72 (m, 1H), 1.05 (dd, *J* = 1.59, 8.13 Hz, 2H), 0.65 (d, *J* = 3.93 Hz, 2H). MS (ESI): *m/z* 570.25 [M + H]⁺. Mp: 194-195 °C.

实施例 4 (3Z, 6Z)-3-(3-对氟苯氧基)苯)亚甲基-6-((5-环丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (PLN-2-4) 的合成

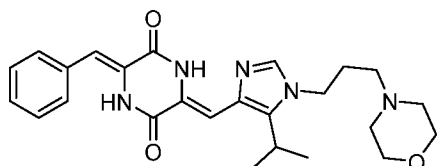


取 25 ml 干燥棕色圆底烧瓶, 依次加入 (Z) -1-乙酰基-3-((5-环丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (228.84 mg, 0.57 mmol), 3-(4-氟苯氧基)苯甲醛 (244 mg, 1.13 mmol), 碳酸铯 (424.54 mg, 1.30 mmol), 无水硫酸钠 (246.76 mg, 1.74 mmol), DMF (6 ml), 排气, 氮气保护, 置于 45 °C 油浴中, 搅拌反应 18 h。LC-MS 监测反应, 反应毕, 将反应液转入 100 ml 单口瓶, 乙醇洗涤, 减压浓缩, 用 EtOH:DCM=1:3 复溶, 抽滤, 滤饼 EtOH:DCM=1:3 洗, 减压浓缩, 载 C18, 过 Flash 反向柱层析, 梯度洗脱, 减压浓缩, 得目标产物 101 mg, 收率 16.27 %。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.75 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.9, 4.5 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.22 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.94 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.84 (dd, *J* =

21.8, 10.4 Hz, 2H), 3.49 – 3.34 (m, 2H), 3.05 (dd, $J = 28.2, 17.9$ Hz, 4H), 2.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.85 (s, 1H), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 0.69 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H). MS (ESI) : m/z 558.18 [$M + H$]⁺. Mp: 197-199 °C.

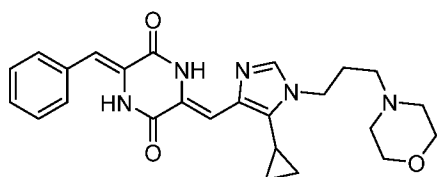
实施例 5 (3Z, 6Z)-3-苯亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮的制备 (PLN-2-5)



取 50 ml 干燥圆底烧瓶, 依次加入 (Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (300 mg, 1.08 mmol), 1-氯-3-吗啉基丙烷 (355.37 mg, 2.17 mmol), 碳酸铯 (707.55 mg, 2.17 mmol), 碘化钾 (180 mg, 1.09 mmol), 4A 分子筛 (800 mg), DMF (6 ml), 排气, 氮气保护, 置于 70 °C 油浴中, 搅拌反应 24 h。自然降温至室温, 再加入苯甲醛 (115.22 mg, 1.09 mmol) 的 DMF (2 ml), 升温至 45 °C 油浴中, 搅拌反应 12 h。LC-MS 监测反应, 反应毕, 将反应液滴入 4 °C 冷水 (80 ml) 中, 抽滤, 滤饼冷水洗, 抽干, 甲醇和二氯甲烷 (1:3) 溶解, 过滤, 干燥, 层析, 减压浓缩, 干燥, 甲醇超声打浆, 置于 -30 °C 冰箱中静置, 抽滤, 滤饼用冷甲醇洗, 50 °C 真空干燥, 得目标产物 26.1 mg, 收率 5.35%。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.00 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.51$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 7.51$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.25$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.05 (t, $J = 6.88$ Hz, 2H), 3.58 (s, 4H), 3.24 (dt, $J = 6.93, 13.98$ Hz, 1H), 2.27 (dd, $J = 24.12, 30.58$ Hz, 6H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 7.00$ Hz, 6H). MS (ESI) : m/z 450.19 [$M + H$]⁺. Mp: 198-199 °C.

实施例 6 (3Z, 6Z)-3-苯亚甲基-6-((5-环丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮的制备 (PLN-2-6)

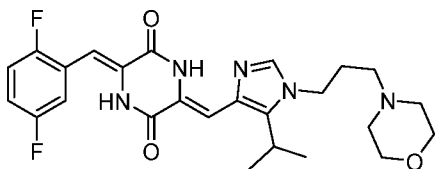


取 50 ml 干燥圆底烧瓶, 依次加入 (Z)-1-乙酰基-3-((5-环丙基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮

哌嗪-2,5-二酮 (200 mg, 0.73 mmol), 碳酸铯 (475.18 mg, 1.46 mmol), 碘化钾 (121.05 mg, 0.73 mmol), 4A 分子筛 (400 mg), 1-氯-3-吗啉基丙烷 (179.00 mg, 1.09 mmol) 的 DMF (4 ml) 溶液, 排气, 氮气保护, 置于 70 °C 油浴中, 搅拌反应 24 h。降温至室温, 再加入苯甲醛 (115.22 mg, 1.09 mmol) 的 DMF (2 ml), 升温至 45 °C 油浴中, 搅拌反应 18 h。LC-MS 监测反应, 反应毕, 将反应液滴入 4 °C 冷水 (80 ml) 中, 抽滤, 滤饼冷水洗, 抽干, 甲醇和二氯甲烷 (1:3) 溶解, 过滤, 干燥, 层析, 减压浓缩, 干燥, 甲醇超声打浆, 置于 -30 °C 冰箱中静置, 抽滤, 滤饼用冷甲醇洗, 50 °C 真空干燥, 得目标产物 38.3 mg, 收率 11.74%。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.89 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 7.57$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 7.72$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.38$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.11 (t, $J = 7.25$ Hz, 2H), 3.57 (t, $J = 4.39$ Hz, 4H), 2.29 (dd, $J = 17.58, 24.30$ Hz, 6H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.78 (tt, $J = 5.41, 8.29$ Hz, 1H), 1.08-0.98 (m, 2H), 0.73-0.60 (m, 2H). MS (ESI) : m/z 448.17 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Mp: 201-203 °C.

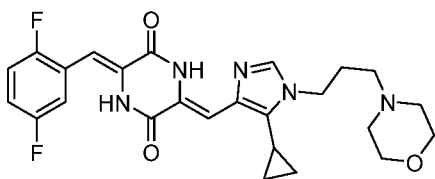
实施例 7 (3Z, 6Z)-3-(2,5-二氟苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (PLN-2-7) 的合成



取 25 ml 干燥棕色圆底烧瓶, 依次加入 (Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (202.75 mg, 0.50 mmol), 2,5-二氟苯甲醛 (85.69 mg, 0.60 mmol), 碳酸铯 (245.57 mg, 0.75 mmol), 无水硫酸钠 (142.75 mg, 1.00 mmol), DMF (4 ml), 排气, 氮气保护, 置于 45 °C 油浴中, 搅拌反应 19 h。LC-MS 监测反应, 反应毕, 将反应液滴入 4 °C 冷水 (40 ml) 中, 抽滤, 滤饼冷水洗, 抽干, 甲醇和二氯甲烷 (1:3) 溶解, 过滤, 减压浓缩, 甲醇超声打浆, 至于 -30 °C 下静置过夜, 抽滤, 滤饼用冷甲醇洗, 50 °C 真空干燥, 得淡目标产物 110.0 mg, 收率 45.09%。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.06 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.40 (ddd, $J = 3.13, 5.71, 8.93$ Hz, 1H), 7.28 (td, $J = 4.67, 9.30$ Hz, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.05 (t, $J = 7.10$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 4.43$ Hz, 4H), 3.24 (dt, $J = 7.05, 14.14$ Hz, 1H), 2.33 (s, 4H), 2.25 (t, $J = 6.73$ Hz, 2H), 1.92-1.76 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 7.10$ Hz, 6H). MS (ESI) : m/z 486.20 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Mp: 187-188 °C.

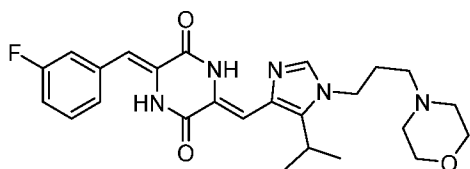
实施例 8 (3Z, 6Z)-3-(2, 5-二氟苯基)亚甲基-6-((5-环丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮的制备 (PLN-2-8)



取 25 ml 干燥棕色圆底烧瓶，依次加入 (Z) -1-乙酰基-3-((5-环丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (585.50 mg, 1.46 mmol)，2, 5-二氟苯甲醛 (207.24 mg, 1.46 mmol)，碳酸铯 (712.76 mg, 2.19 mmol)，无水硫酸钠 (414.30 mg, 2.92 mmol)，DMF (8 ml)，排气，氮气保护，置于 45℃ 油浴中，搅拌反应 20 h。LC-MS 监测反应，反应毕，将反应液滴入 4℃ 冷水 (80 ml) 中，抽滤，滤饼冷水洗，抽干，甲醇和二氯甲烷 (1:3) 溶解，过滤，减压浓缩，干燥，层析，减压浓缩，干燥，甲醇超声打浆，置于 -30℃ 冰箱中静置，抽滤，滤饼用冷甲醇洗，50℃ 真空干燥，得目标产物 159.1 mg，收率 22.56%。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.96 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.40 (ddd, $J = 3.14, 5.68, 8.95$ Hz, 1H), 7.28 (td, $J = 4.65, 9.30$ Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.12 (dd, $J = 9.38, 16.51$ Hz, 2H), 3.57 (t, $J = 4.33$ Hz, 4H), 2.29 (dd, $J = 17.31, 24.02$ Hz, 6H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.79 (tt, $J = 5.45, 8.26$ Hz, 1H), 1.11-1.00 (m, 2H), 0.71-0.63 (m, 2H). MS (ESI) : m/z 484.16 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Mp: 223-225 °C.

实施例 9 (3Z, 6Z)-3-氟苯基亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮的制备 (PLN-2-9)

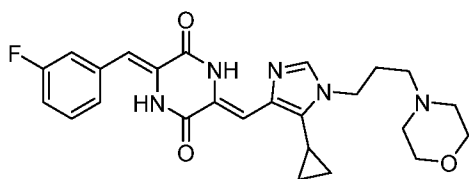


取 25 ml 干燥棕色圆底烧瓶，依次加入 (Z) -1-乙酰基-3-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (730.14 mg, 1.81 mmol)，3-氟苯甲醛 (224.59 mg, 1.81 mmol)，碳酸铯 (884.41 mg, 2.71 mmol)，无水硫酸钠 (514.08 mg, 3.62 mmol)，DMF (8 ml)，排气，氮气保护，置于 45℃ 油浴中，搅拌反应 20 h。LC-MS 监测反应，反应毕，将反应液滴入 4℃ 冷水 (80 ml) 中，抽滤，滤饼冷水洗，抽干，甲醇和二氯甲烷

(1:3) 溶解, 过滤, 减压浓缩, 干燥, 层析, 减压浓缩, 干燥, 甲醇超声打浆, 置于 -30℃ 冰箱中静置, 抽滤, 滤饼用冷甲醇洗, 50 °C 真空干燥, 得目标产物 301.7 mg, 收率 35.66%。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.02 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 5.34 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 10.26 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 9.02, 19.44 Hz, 1H), 7.13 (td, *J* = 2.37, 8.57 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.04 (t, *J* = 7.13 Hz, 2H), 3.57 (t, *J* = 4.44 Hz, 4H), 3.24 (dt, *J* = 7.10, 14.24 Hz, 1H), 2.26 (dd, *J* = 24.07, 30.84 Hz, 6H), 1.84 (p, *J* = 6.86 Hz, 2H), 1.33 (d, *J* = 7.13 Hz, 6H). MS (ESI) : *m/z* 468.18 [M + H]⁺. Mp: 208-210 °C.

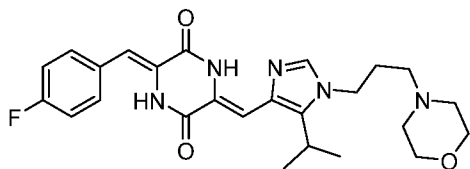
实施例 10 (3Z, 6Z)-3-间氟苯基亚甲基-6-((5-环丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮的制备 (PLN-2-10)



取 25 ml 干燥棕色圆底烧瓶, 依次加入 (Z) -1-乙酰基-3-((5-环丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (585.50 mg, 1.46 mmol), 3-氟苯甲醛 (181.00 mg, 1.46 mmol), 碳酸铯 (712.76 mg, 2.19 mmol), 无水硫酸钠 (414.30 mg, 2.92 mmol), DMF (8 ml), 排气, 氮气保护, 置于 45℃ 油浴中, 搅拌反应 21 h。LC-MS 监测反应, 反应毕, 将反应液滴入 4℃ 冷水 (80 ml) 中, 抽滤, 滤饼冷水洗, 抽干, 甲醇和二氯甲烷 (1:3) 溶解, 过滤, 减压浓缩, 干燥, 层析, 减压浓缩, 干燥, 甲醇超声打浆, 置于 -30℃ 冰箱中静置, 抽滤, 滤饼用冷甲醇洗, 50 °C 真空干燥, 得目标产物 217.6 mg, 收率 32.05%。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.92 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 4.20 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.34 (dd, *J* = 9.06, 19.18 Hz, 2H), 7.14 (td, *J* = 2.34, 8.55 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 4.11 (t, *J* = 7.24 Hz, 2H), 3.57 (t, *J* = 4.39 Hz, 4H), 2.29 (dd, *J* = 17.58, 24.29 Hz, 6H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.79 (tt, *J* = 5.42, 8.26 Hz, 1H), 1.10-1.00 (m, 2H), 0.67 (dd, *J* = 1.73, 5.38 Hz, 2H). MS (ESI) : *m/z* 466.15 [M + H]⁺. Mp: 208-211 °C.

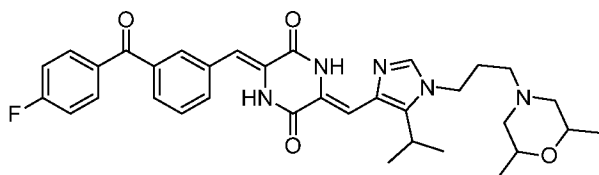
实施例 11 (3Z, 6Z)-3-对氟苯基亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮的制备 (PLN-2-11)



取 50 ml 干燥圆底烧瓶, 依次加入 (Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (300 mg, 1.09 mmol), 1-氯-3-吗啉基丙烷 (355.37 mg, 2.17 mmol), 碳酸铯 (707.55 mg, 2.17 mmol), 碘化钾 (180 mg, 1.09 mmol), 4A 分子筛 (800 mg), DMF (6 ml), 排气, 氮气保护, 置于 70 °C 油浴中, 搅拌反应 24 h。自然降温至室温, 再加入 4-氟苯甲醛 (134.76 mg, 1.09 mmol) 的 DMF (2 ml), 升温至 45 °C 油浴中, 搅拌反应 20 h。LC-MS 监测反应, 反应毕, 将反应液滴入 4 °C 冷水 (80 ml) 中, 抽滤, 滤饼冷水洗, 抽干, 甲醇和二氯甲烷 (1:3) 溶解, 过滤。水相 DCM 萃取 (100 ml*2), 合并有机相, 减压浓缩, 干燥, 层析, 减压浓缩, 干燥, 甲醇超声打浆, 置于 -30 °C 冰箱中静置, 抽滤, 滤饼用冷甲醇洗, 50 °C 真空干燥, 得目标产物 25.4 mg, 收率 5.00%。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.99 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 5.68, 8.47 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 8.83 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.58 (t, *J* = 4.18 Hz, 4H), 3.24 (dt, *J* = 7.08, 14.20 Hz, 1H), 2.27 (dd, *J* = 24.15, 30.88 Hz, 6H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.33 (d, *J* = 7.09 Hz, 6H). MS (ESI) : *m/z* 468.17 [M + H]⁺. Mp: 195-198 °C.

实施例 12 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-((2, 6-二甲基)-3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮的制备 (PLN-2-1-12)



中的一个立体异构体

1) 取 100 ml 干燥圆底烧瓶依次加入 2, 6-二甲基吗啉 (1.0 g, 8.68 mmol), 碳酸铯 (3.39 g, 10.42 mmol), 碘化钾 (288.25 mg, 1.74 mmol), 乙腈 (40 ml), 1-氯-3-溴丙烷 (2.73 g, 17.4 mmol), 置于 25 °C 油浴下搅拌反应 16 h, TLC (MeOH:DCM=1:10) 监测反应, 反应完全。过滤, 滤饼 EA 洗, 减压浓缩, 得浅棕色油状液体 931.7 mg, 收率: 56.13%。

2) 取 50 ml 干燥圆底烧瓶, 依次加入 (Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (300 mg, 1.09 mmol), 碳酸铯 (707.55 mg, 2.17 mmol), 碘化钾 (180.24 mg, 1.09 mmol), 4A 分子筛 (500 mg) N-3-氯丙基-2, 6-二甲基吗啉 (312.22 mg, 1.63

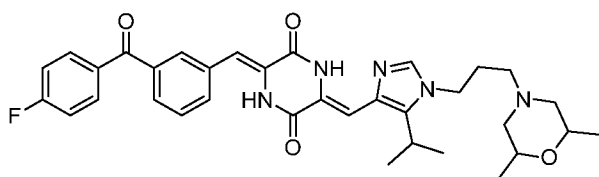
mmol) 的 DMF (6 ml) 溶液, 排气, 氮气保护, 置于 70 °C 油浴中, 搅拌反应 24 h。反应毕, 自然降温至室温, 再加入 3-对氟苯甲酰基苯甲醛 (198.24 mg, 0.87 mmol) 的 DMF (2 ml), 升温至 45 °C 油浴中, 搅拌反应 24 h。LC-MS 监测反应, 反应毕, 将反应液滴入 4 °C 冷水 (80 ml) 中, 抽滤, 滤饼冷水洗, 抽干, 甲醇和二氯甲烷 (1:3) 溶解, 过滤, 干燥, 层析。大板层析 (MeOH:DCM=1:20), 层析上点为产物一, 减压浓缩, 干燥, 甲醇超声打浆, 置于 -30 °C 冰箱中静置, 抽滤, 滤饼用冷甲醇洗, 50 °C 真空干燥, 得目标产物 10.7 mg, 收率 1.64%。MS (ESI): m/z 600.29 $[M + H]^+$ 。Mp: 216-217 °C。

HPLC 测试: 色谱柱: Acclaim™ 120, C18, 5 μ m, 4.6*150 mm; 流动相为 流动相 A: MeOH, 流动相 B: 0.1% 的甲酸水溶液, 流速: 1 ml/min, 梯度洗脱, 条件如下表 1。保留时间为 6.48 min。

表 1: 梯度表

时间 (min)	流动相 A (%V/V)	流动相 B (%V/V)
0	40	60
0→6	40→100	60→0
6→10	100→40	0→60

实施例 13 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-((2, 6-二甲基)-3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮的制备 (PLN-2-13)



中的一个立体异构体

制备方法参考化合物(3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-((2, 6-二甲基)-3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮的合成, 大板层析 (MeOH:DCM=1:20) 时下点为产物二, 减压浓缩, 干燥, 甲醇超声打浆, 置于 -30 °C 冰箱中静置, 抽滤, 滤饼用冷甲醇洗, 50 °C 真空干燥, 得目标产物 51.6 mg, 收率 7.92%。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.03 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 15.6$ Hz, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 26.6$ Hz, 2H), 7.41 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.55 (s, 1H), 2.76 – 2.63 (m, 2H), 2.23 (s, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.85 (s, 2H), 1.56 (s, 2H), 1.32-1.23 (d, $J = 48.3$ Hz, 12H)。

MS (ESI): m/z 600.30 $[M + H]^+$ 。Mp: 235-237 °C。

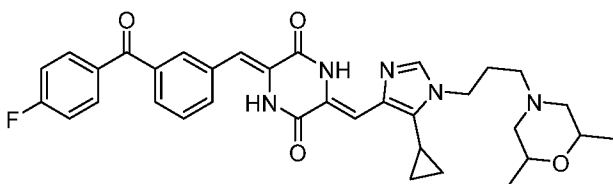
HPLC 测试: 色谱柱: Acclaim™ 120, C18, 5 μ m, 4.6*150 mm; 流动相为 流动相 A:

MeOH, 流动相 B: 0.1%的甲酸水溶液, 流速: 1 ml/min, 梯度洗脱, 条件如下表 2, 保留时间为 6.29 min。

表 2: 梯度表

时间 (min)	流动相 A (%V/V)	流动相 B (%V/V)
0	40	60
0→6	40→100	60→0
6→10	100→40	0→60

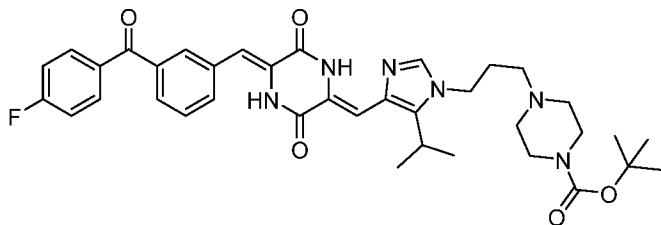
实施例 14 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-环丙基-1-((2, 6-二甲基)-3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮的制备 (PLN-2-14)



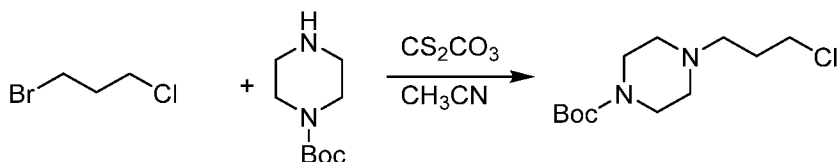
取 50 ml 干燥圆底烧瓶, 依次加入 (Z)-1-乙酰基-3-((5-环丙基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (200 mg, 0.73 mmol, 碳酸铯 (475.16 mg, 1.46 mmol), 碘化钾 (121.05 mg, 0.73 mmol), 4A 分子筛 (400 mg), N-3-氯丙基-2, 6-二甲基吗啉 (209.68 mg, 1.09 mmol) 的 DMF (4 ml) 溶液, 排气, 氮气保护, 置于 70℃ 油浴中, 搅拌反应 24 h。反应毕, 自然降温至室温, 再加入 3-对氟苯甲酰基苯甲醛 (133.13 mg, 0.58 mmol) 的 DMF (2 ml), 升温至 45℃ 油浴中, 搅拌反应 24 h。LC-MS 监测反应, 反应毕, 将反应液滴入 4℃ 冷水 (80 ml) 中, 抽滤, 滤饼冷水洗, 抽干, 甲醇和二氯甲烷 (1:3) 溶解, 过滤, 干燥, 层析, 减压浓缩, 干燥, 甲醇超声打浆, 置于 -30℃ 冰箱中静置, 抽滤, 滤饼用冷甲醇洗, 50 °C 真空干燥, 得目标产物 56.8 mg, 收率 13.03 %。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.93 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.94-7.89 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.73 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.71 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.65 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 8.79 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.11 (dd, *J* = 8.40, 15.52 Hz, 2H), 3.61-3.53 (m, 2H), 2.73 (d, *J* = 10.48 Hz, 2H), 2.26 (t, *J* = 6.67 Hz, 2H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.55 (t, *J* = 10.68 Hz, 2H), 1.17-1.10 (m, 1H), 1.05 (dd, *J* = 6.73, 13.84 Hz, 7H), 0.66 (dt, *J* = 5.2, 2.8 Hz, 2H). MS (ESI) : *m/z* 598.28 [M + H]⁺. Mp: 217-219 °C.

实施例 15 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-叔丁氧羰基哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (PLN-2-15) 的合成

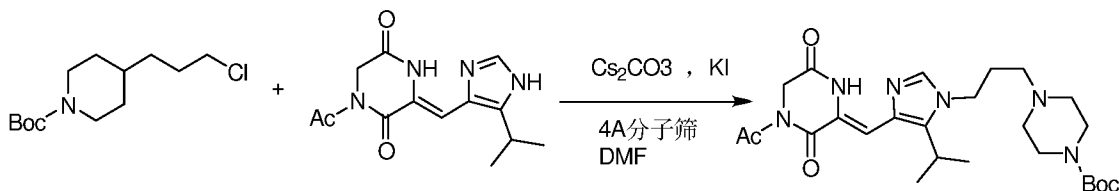


1、4-(3-氯丙基)-1-叔丁氧羰基哌嗪的制备



取 250 ml 干燥圆底烧瓶依次加入 N-叔丁氧羰基哌嗪 (1.5 g, 8.05 mmol), 碳酸铯 (3.15 g, 9.66 mmol), 乙腈 (40 ml), 1-氯-3-溴丙烷 (2.54 g, 16.11 mmol), 置于 25 °C 油浴下搅拌反应 17 h, TLC (MeOH:DCM=1:10) 监测反应完全。过滤, 滤饼 EA (100 ml*5) 洗, 重复过滤一次, 减压浓缩, 得无色油状液体 1.49 g, 收率为 60.32%。

2、(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1-(3-(4-叔丁氧羰基哌嗪-1-基)丙基)-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮的制备



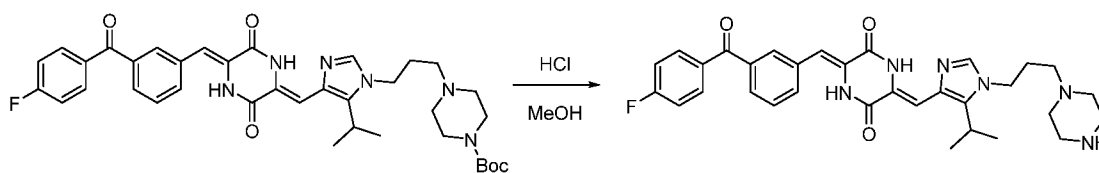
取 50 ml 干燥圆底烧瓶, 依次加入 (Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (300 mg, 1.08 mmol), 4-(3-氯丙基)-1-叔丁氧羰基哌嗪 (428 mg, 1.62 mmol), 碳酸铯 (707 mg, 2.16 mmol), 碘化钾 (180.24 mg, 1.08 mmol), 4A 分子筛 (500 mg), DMF (6 ml), 排气, 氮气保护, 置于 70 °C 油浴中, 搅拌反应 24 h。转入 100 ml 单口瓶, 乙醇冲洗, 减压浓缩, 得到橙色油状物, 再用乙醇和二氯甲烷的混合溶剂 (V 乙醇: V 二氯甲烷=1:5) 复溶, 抽滤, 混合溶剂 (V 乙醇: V 二氯甲烷=1:5) 淋洗滤饼, 减压浓缩, 得橙色油状混合物 900 mg, 未经纯化, 直接进行下一步。

3) 取 25 ml 干燥棕色圆底烧瓶, 依次加入 (Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1-(3-N-叔丁氧羰基哌嗪基)丙基-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (436.60 mg, 0.87 mmol), 3-对氟苯甲酰基苯甲醛 (237.90 mg, 1.04 mmol), 碳酸铯 (424.54 mg, 1.30 mmol), 无水硫酸钠 (246.76 mg, 1.30 mmol), DMF (6 ml), 排气, 氮气保护, 置于 45 °C 油浴中, 搅拌反应 20 h。LC-MS 监测反应, 反应毕, 将反应液转入 100 ml 单口瓶, 乙醇洗涤, 减压浓缩, 用 EtOH:DCM=1:3 复溶, 抽滤, 滤饼 EtOH:DCM=1:3 洗, 减压浓缩, 甲醇打浆, 超声 10

min, 置于-30 °C冰箱中 2 h, 抽滤, 滤饼用冷甲醇洗, LC-MS 检测, 纯度 95%以上, 50 °C 真空干燥, 得目标产物 326.5 mg, 收率: 56.04%。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.96 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.94-7.82 (m, 5H), 7.58 (dt, $J = 7.60, 15.12$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 8.78$ Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.04 (t, $J = 7.01$ Hz, 2H), 3.23 (dd, $J = 7.15, 14.23$ Hz, 1H), 2.27 (dd, $J = 5.82, 13.01$ Hz, 6H), 1.93-1.79 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.33 (d, $J = 7.06$ Hz, 6H). MS (ESI) : m/z 671.22 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Mp: 168-170 °C. (核磁缺四个氢可能包含在水峰或溶剂峰中)

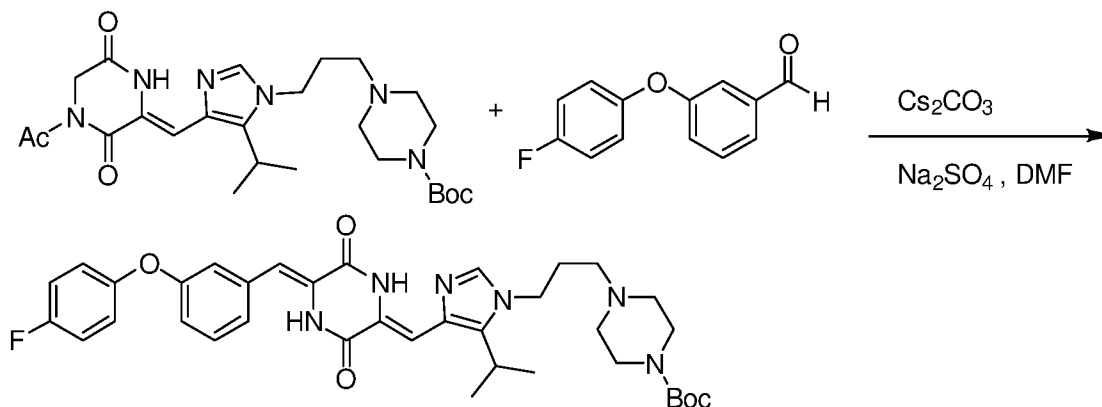
实施例 16 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-哌嗪基)丙基咪唑啉-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (PLN-2-16) 的合成



取 100 ml 干燥圆底烧瓶, 依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-叔丁氧羰基哌嗪基)丙基咪唑啉-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (250 mg, 0.37 mmol), 甲醇 (40 ml), 盐酸 (1.5 ml, 12 mmol/ml), 置于 40 °C 油浴中, 搅拌反应 7 h。LC-MS 监测反应, 反应毕, 饱和碳酸钠水溶液中中和, pH 显中性, 减压浓缩, 为油状物。1 ml 甲醇溶解, 滴到 EA (40 ml) 中, 有固体析出, 置于-15 °C冷阱中, 搅拌 2 h, 抽滤, 滤饼用冷 EA 洗, 50 °C 真空干燥, 得目标产物 199 mg, 收率: 93.56%。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.02 (s, 1H), 7.95-7.85 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.41$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.55$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.57$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.62$ Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.04 (t, $J = 6.23$ Hz, 2H), 3.29-3.18 (m, 1H), 2.89 (s, 4H), 2.42 (s, 4H), 2.26 (t, $J = 6.13$ Hz, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 6.95$ Hz, 6H). MS (ESI) : m/z 571.27 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Mp: 190-191 °C. (核磁缺 2 个氢可能包含在水峰或溶剂峰中)

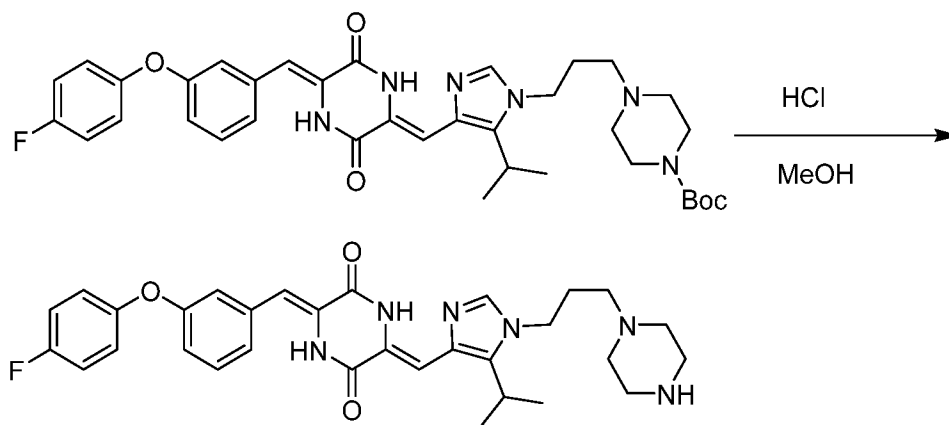
实施例 17 (3Z, 6Z)-3-(3-(4-氟苯氧基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-叔丁氧羰基哌嗪基)丙基咪唑啉-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (PLN-2-17)



取 25 ml 干燥棕色圆底烧瓶，依次加入 (Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1-(3-(4-叔丁氧羰基哌嗪-1-基)丙基)-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (400 mg, 0.79 mmol)，3-(4-氟苯氧基)苯甲醛 (206 mg, 0.96 mmol)，碳酸铯 (389 mg, 1.19 mmol)，无水硫酸钠 (226 mg, 1.59 mmol)，DMF (6 ml)，排气，氮气保护，置于 45 °C 油浴中搅拌反应 20 h。转入 100 ml 单口瓶，乙醇冲洗，减压浓缩，再用乙醇和二氯甲烷的混合溶剂 (V 乙醇: V 二氯甲烷=1:3) 复溶，抽滤，混合溶剂 (V 乙醇: V 二氯甲烷=1:3) 淋洗滤饼，减压浓缩，Flash 柱层析，得目标产物 170 mg，收率为 32.47%。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.99 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.41 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.90 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 4.04 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.26-3.20 (m, 1H), 2.29-2.25 (m, 6H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.33 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H). MS (ESI): m/z 659.39 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Mp: 148-150 °C. (核磁缺四个氢可能包含在水峰或溶剂峰中)

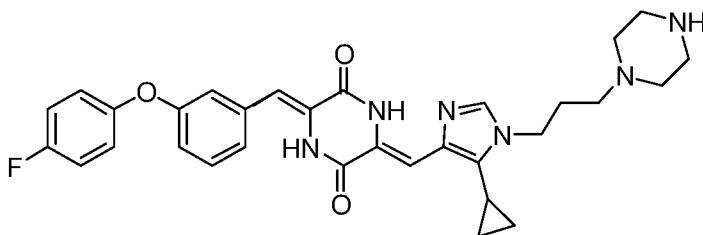
实施例 18 (3Z, 6Z)-3-(4-氟苯氧基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-(哌嗪-1-基)丙基)-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (PLN-2-18) 的制备



取 100 ml 干燥圆底烧瓶，依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-(4-氟苯氧基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基

-1-(3-N-叔丁氧羰基哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (135 mg, 0.20 mmol), 甲醇 (20 mL), 盐酸 (0.75 ml, 12 mmol/ml), 置于 40 °C 油浴中, 搅拌反应 7 h。反应毕, 饱和碳酸钠水溶液中中和, pH 显中性, 减压浓缩, 为油状物。1 ml 甲醇溶解, 滴到 EA (20 ml) 中, 有固体析出, 置于 -15 °C 冷阱中, 搅拌 2 h, 抽滤, 滤饼用冷 EA 洗, 烘干, 得 (3Z,6Z)-3-(4-氟苯氧基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-(哌嗪-1-基)丙基)-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮目标产物 80 mg, 收率为 71.68%。MS (ESI): m/z 559.25 [M + H]⁺. Mp: 176-178 °C.

实施例 19 (3Z,6Z)-3-(3-对氟苯氧基)苯)亚甲基-6-((5-环丙基-1-(哌嗪基)丙基)咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (PLN-2-19) 的合成



1) 取 250 ml 干燥圆底烧瓶依次加入 N-叔丁氧羰基哌嗪 (1.5 g, 8.05 mmol), 乙腈 (40 ml), 碳酸铯 (3.15 g, 9.66 mmol), 1-氯-3-溴丙烷 (2.54 g, 16.11 mmol), 置于 25 °C 油浴下搅拌反应 17 h, TLC (MeOH:DCM=1:10) 监测反应, 碘缸显色, 反应平衡。过滤, 铺硅胶, 滤饼 EA (100 ml*5) 洗, 重复过滤一次, 原料基本初去, 减压浓缩, 得无色油状液体 1.49 g, 收率: 60.32%。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.59 (t, J=6.5, 2H), 3.43 – 3.39 (m, 4H), 2.48 (t, J=7.0, 2H), 2.41 – 2.34 (m, 4H), 1.98 – 1.89 (m, 2H), 1.45 (d, J=4.9, 9H).

2) 取 50 ml 两口干燥圆底烧瓶, 依次加入 (Z)-1-乙酰基-3-((5-环丙基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (180 mg, 0.66 mmol), 1-氯-3-N-叔丁氧羰基哌嗪基丙烷 (345 mg, 1.31 mmol), 碳酸铯 (320 mg, 0.98 mmol), 碘化钾 (109 mg, 0.66 mmol), 4A 分子筛 (300 mg), DMF (5 ml), 排气, 氮气保护, 置于 70 °C 油浴中, 搅拌反应 24 h。反应毕, 将反应液转入 100 ml 单口瓶, 乙醇洗涤, 减压浓缩至干, 加入 20 mL 二氯甲烷和 10 mL 甲醇, 超声分散, 抽滤, 滤饼 EtOH:DCM=1:5 洗, 减压浓缩, 棕褐色固体粗品, 未纯化直接投下一步。

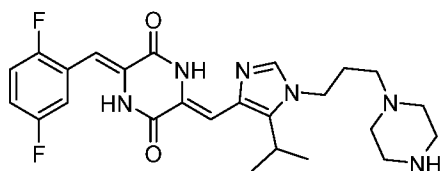
3) 取 25 ml 干燥棕色圆底烧瓶, 依次加入上一步 (Z)-1-乙酰基-3-((5-环丙基-1-(3-N-叔丁氧羰基哌嗪基)丙基)咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮粗品, 3-(4-氟苯氧基)苯甲醛 (155 mg, 0.72 mmol), 碳酸铯 (320.6 mg, 0.98 mmol), 无水硫酸钠 (186.3 mg, 1.31

mmol), DMF (4 ml), 排气, 氮气保护, 置于 45 °C 油浴中, 搅拌反应 18 h。LC-MS 监测反应, 反应毕, 将反应液滴入 4°C 冷水 (40 ml) 中, 溶液为棕色透明液体, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相浓缩至干, 加入 8 mL 甲醇超声分散, 得黄色固体 152 mg。

4) 将上述黄色固体加入到 25 mL 干燥瓶中, 加入甲醇 (10 ml), 盐酸 (1 ml, 12 mmol/ml), 置于 40 °C 油浴中, 搅拌反应 5 h。LC-MS 监测反应, 反应毕, 饱和碳酸钠水溶液中中和, pH 显中性, 减压浓缩, 为油状物。适量甲醇溶解, 滴到 EA (40 ml) 中, 有固体析出, 置于 -15 °C 冷阱中, 搅拌 2 h, 抽滤, 滤饼用冷 EA 洗, 50 °C 真空干燥, 得目标产物 107 mg。

¹H NMR (500 MHz, dmsO) δ 11.76 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.31-7.20 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.12 (dt, *J* = 6.6, 4.1 Hz, 2H), 6.91 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.22 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 4H), 3.48 (d, *J* = 24.5 Hz, 4H), 3.23 – 3.13 (m, 2H), 2.34-2.24 (m, 2H), 1.84 (ddd, *J* = 13.8, 8.3, 5.6 Hz, 1H), 1.12-1.04 (m, 2H), 0.69 (q, *J* = 5.5 Hz, 2H). MS (ESI) : *m/z* 557.23 [M + H]⁺. Mp: 183-186 °C.

实施例 20 (3Z, 6Z)-3-(2, 5-二氟苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (PLN-2-20) 的合成

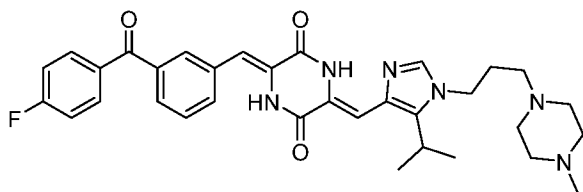


取 100 ml 干燥圆底烧瓶, 依次加入 (3Z, 6Z)-3-(2, 5-二氟苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-叔丁氧羰基哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (142.8 mg, 0.24 mmol), 甲醇 (10 ml), 盐酸 (1 ml, 12 mmol/ml), 置于 40 °C 油浴中, 搅拌反应 5 h。LC-MS 监测反应, 反应毕, 饱和碳酸钠水溶液中中和, pH 显中性, 减压浓缩, 为油状物。甲醇溶解, 滴到 EA (40 ml) 中, 有固体析出, 置于 -15 °C 冷阱中, 搅拌 2 h, 抽滤, 滤饼用冷 EA 洗, 50 °C 真空干燥, 得目标产物 112.7 mg, 收率 95.24%。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.92 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (td, *J* = 4.80, 9.37 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.98 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.18 (t, *J* = 6.79 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.57–3.12 (m, 9H), 2.19 (s, 2H), 1.34 (d, *J* = 6.92 Hz, 6H). MS (ESI) : *m/z* 485.19 [M + H]⁺. Mp: 214-215 °C.

实施例 21 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-甲基哌嗪基)

丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (PLN-2-21) 的合成



1) 取 250 ml 干燥圆底烧瓶依次加入甲基哌嗪 (2.0 g, 19.97 mmol), 乙腈 (50 ml), 碳酸铯 (6.29 g, 19.31 mmol), 1-氯-3-溴丙烷 (6.29 g, 39.94 mmol), 置于 25 °C 油浴下搅拌反应 17 h, TLC (MeOH:DCM=1:10) 监测反应, 碘缸显色, 反应平衡。过滤, 铺硅胶, 滤饼 EA 洗, 重复过滤一次, 原料基本除去, 减压浓缩, 得无色油状液体 1.67 g, 收率: 47.31%。

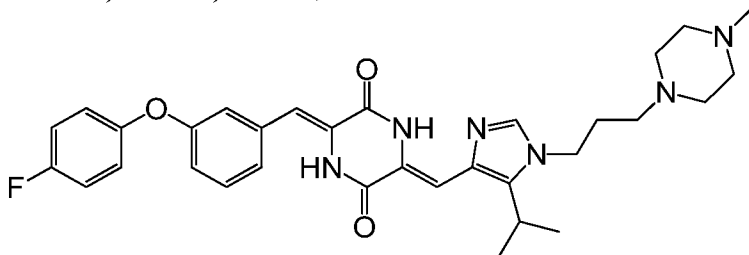
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 3.58 (t, $J=6.6$, 2H), 2.46 (dd, $J=24.4$, 17.2, 10H), 2.28 (d, $J=8.9$, 3H), 2.08 – 1.82 (m, 2H).

2) 取 50 ml 干燥圆底烧瓶, 依次加入 (Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (200 mg, 0.73 mmol), 1-氯-3-N-甲基哌嗪基丙烷 (255.79 mg, 1.45 mmol), 碳酸铯 (471.69 mg, 1.45 mmol), 碘化钾 (120.16 mg, 0.73 mmol), 4A 分子筛 (300 mg), DMF (4 ml), 排气, 氮气保护, 置于 70 °C 油浴中, 搅拌反应 24 h。反应毕, 将反应液转入 100 ml 单口瓶, 乙醇洗涤, 减压浓缩, 用 EtOH:DCM=1:5 复溶, 抽滤, 滤饼 EtOH:DCM=1:5 洗, 减压浓缩, 棕褐色固体粗品 580 mg (241.22 mg), 收率 80.00%。未纯化直接投下一步。

3) 取 25 ml 干燥棕色圆底烧瓶, 依次加入 (Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1-(3-N-甲基哌嗪基)丙基-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (241.22 mg, 0.58 mmol), 3-对氟苯甲酰基苯甲醛 (158.59 mg, 0.69 mmol), 碳酸铯 (283.04 mg, 0.87 mmol), 无水硫酸钠 (164.52 mg, 1.16 mmol), DMF (4 ml), 排气, 氮气保护, 置于 45 °C 油浴中, 搅拌反应 20 h。LC-MS 监测反应, 反应毕, 将反应液转入 100 ml 单口瓶, 乙醇洗涤, 减压浓缩, 用 EtOH:DCM=1:3 复溶, 抽滤, 滤饼 EtOH:DCM=1:3 洗, 减压浓缩, 载 C18, 过 Flash 反向柱层析, 梯度洗脱得到终产物, 减压浓缩, 得目标产物 120 mg, 收率 35.44%。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.94 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (t, $J=6.62$ Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, $J=7.48$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=7.67$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J=7.49$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J=8.48$ Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.71–3.62 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 3.31–3.10 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.18 (s, 2H), 1.34 (d, $J=6.92$ Hz, 6H). MS (ESI): m/z 585.31 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Mp: 102-104 °C.

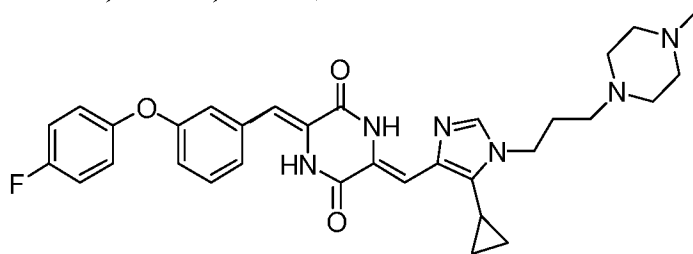
实施例 22 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯氧基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-甲基哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (PLN-2-22) 的合成



取 25 ml 干燥棕色圆底烧瓶, 依次加入 (Z) -1-乙酰基-3-((5-异丙基-1-(3-N-甲基哌嗪基)丙基-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (241.22 mg, 0.58 mmol), 3-对氟苯氧基苯甲醛 (150.24 mg, 0.69 mmol), 碳酸铯 (283.04 mg, 0.87 mmol), 无水硫酸钠 (164.52 mg, 1.16 mmol), DMF (4 ml), 排气, 氮气保护, 置于 45 °C 油浴中, 搅拌反应 20 h。LC-MS 监测反应, 反应毕, 将反应液转入 100 ml 单口瓶, 乙醇洗涤, 减压浓缩, 用 EtOH:DCM=1:3 复溶, 抽滤, 滤饼 EtOH:DCM=1:3 洗, 减压浓缩, 载 C18, 过 Flash 反向柱层析, 梯度洗脱得到终产物), 减压浓缩, 得目标产物 73 mg, 收率 21.49%。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.00 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.41 (t, $J = 7.93$ Hz, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.12 (dd, $J = 4.46, 8.94$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 7.99$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 7.13$ Hz, 2H), 4.03 (t, $J = 6.98$ Hz, 2H), 3.23 (dd, $J = 7.17, 14.15$ Hz, 1H), 2.26 (dd, $J = 20.91, 27.56$ Hz, 10H), 2.14 (s, 3H), 1.89 – 1.75 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 7.04$ Hz, 6H). MS (ESI) : m/z 573.31 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Mp: 181-183 °C.

实施例 23 (3Z, 6Z)-3-(3-对氟苯氧基)苯)亚甲基-6-((5-环丙基-1-(3-N-甲基哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (PLN-2-23) 的合成

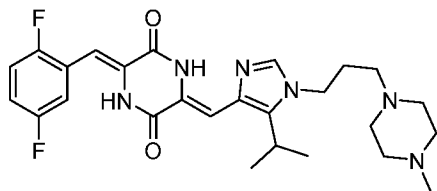


1) 取 50 ml 干燥圆底烧瓶, 依次加入 (Z) -1-乙酰基-3-((5-环丙基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (180 mg, 0.66 mmol), 1-氯-3-N-甲基哌嗪基丙烷 (232 mg, 1.31 mmol), 碳酸铯 (427 mg, 1.31 mmol), 碘化钾 (109 mg, 0.66 mmol), 4A 分子筛 (300 mg), DMF (5 ml), 排气, 氮气保护, 置于 70 °C 油浴中, 搅拌反应 24 h。反应毕, 将反应液转入 100 ml 单口瓶, 乙醇洗涤, 减压浓缩, 加入 20 mL 二氯甲烷和 10 mL 甲醇, 超声分散, 抽滤, 滤饼 EtOH:DCM=1:5 洗, 减压浓缩, 棕褐色固体粗品, 未纯化直接投下一步。

2) 取 25 ml 干燥棕色圆底烧瓶, 依次加入上一步 (Z)-1-乙酰基-3-((5-环丙基-1-(3-N-甲基哌嗪基)丙基-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮粗品, 3-(4-氟苯氧基)苯甲醛 (155 mg, 0.72 mmol), 碳酸铯 (320.6 mg, 0.98 mmol), 无水硫酸钠 (186.3 mg, 1.31 mmol), DMF (4 ml), 排气, 氮气保护, 置于 45 °C 油浴中, 搅拌反应 18 h。LC-MS 监测反应, 反应毕, 将反应液滴入 4°C 冷水 (40 ml) 中, 溶液为棕色透明液体, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相浓缩, 用 C18 填料反相制备, 得目标产物 135 mg, 总收率为 35.19%。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.81 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.46-7.27 (m, 3H), 7.22 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (dd, *J* = 8.9, 4.4 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 15.1 Hz, 2H), 4.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.31-2.25 (m, 10H), 2.14 (s, 3H), 1.92 (dt, *J* = 13.6, 6.7 Hz, 2H), 1.77 (ddd, *J* = 13.6, 8.0, 5.5 Hz, 1H), 1.04 (q, *J* = 5.5 Hz, 2H), 0.65 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H). MS (ESI) : *m/z* 571.27 [M + H]⁺. Mp: 214-216 °C.

实施例 24 (3Z, 6Z)-3-(3-(2,5-二氟苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-甲基哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (PLN-2-24) 的合成

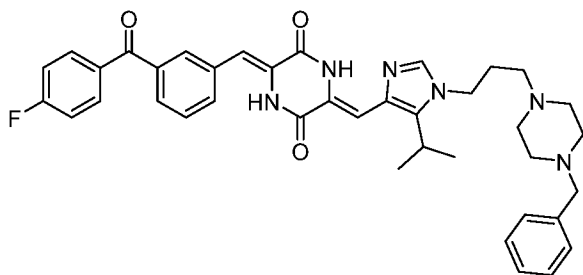


取 25 ml 干燥棕色圆底烧瓶, 依次加入 (Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1-(3-N-甲基哌嗪基)丙基-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (241.22 mg, 0.58 mmol), 2,5-二氟苯甲醛 (98.75 mg, 0.69 mmol), 碳酸铯 (283.04 mg, 0.87 mmol), 无水硫酸钠 (164.52 mg, 1.16 mmol), DMF (4 ml), 排气, 氮气保护, 置于 45 °C 油浴中, 搅拌反应 21 h。LC-MS 监测反应, 反应毕, 将反应液滴入 4°C 冷水 (40 ml) 中, 抽滤, 滤饼冷水洗, 抽干, 甲醇和二氯甲烷 (1:3) 溶解, 过滤, 减压浓缩, 甲醇超声打浆, 至于 -30°C 下静置过夜, 抽滤, 滤饼用冷甲醇洗, 50°C 真空干燥, 得淡目标产物 48.6 mg, 收率 16.83%。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.06 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 3.11, 5.62, 8.87 Hz, 1H), 7.28 (td, *J* = 4.67, 9.30 Hz, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.03 (t, *J* = 7.07 Hz, 2H), 3.24 (dt, *J* = 7.10, 14.22 Hz, 1H), 2.44-2.08 (m, 10H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.33 (d, *J* = 7.09 Hz, 6H). MS (ESI) : *m/z* 499.22 [M + H]⁺. Mp: 204-206 °C. (¹H NMR 中缺少 3H, 包含在水峰或溶剂峰中)。

实施例 25 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-苄基哌嗪基)

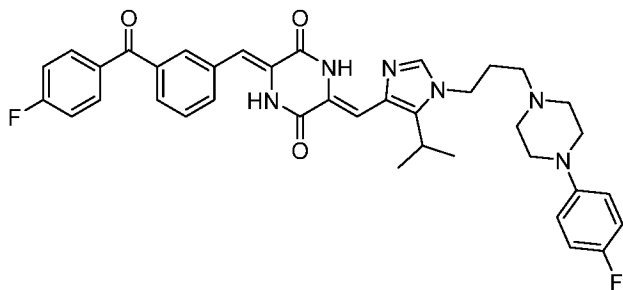
丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮的制备 (PLN-2-25)



取 25 ml 干燥圆底烧瓶，依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮(80.0 mg, 0.14 mmol)、碳酸钾(38.75 mg, 0.28 mmol), DMF (1.5 ml), 室温下滴加入苄溴 (23.98 mg, 0.14 mmol) 的 DMF (1.5 ml), 继续搅拌反应 3.0 h。将反应液滴入 4 °C 冷水中, 有固体析出, 抽滤, 滤饼水洗, 50 °C 真空干燥, 层析, 减压浓缩, 得目标产物 50.2 mg, 收率 54.22%。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.02 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 5.65, 8.17$ Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.50$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.54$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 7.59$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.65$ Hz, 2H), 7.34-7.22 (m, 5H), 6.81 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.03 (t, $J = 6.66$ Hz, 2H), 3.45 (dd, $J = 6.49, 11.66$ Hz, 2H), 3.23 (dt, $J = 7.00, 14.07$ Hz, 1H), 2.32 (d, $J = 75.64$ Hz, 10H), 1.83 (s, 2H), 1.32 (d, $J = 7.03$ Hz, 6H). MS (ESI) : m/z 661.49 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Mp: 199-203 °C.

实施例 26 (3Z,6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-(对氟苯基)哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮的制备 (PLN-2-26)



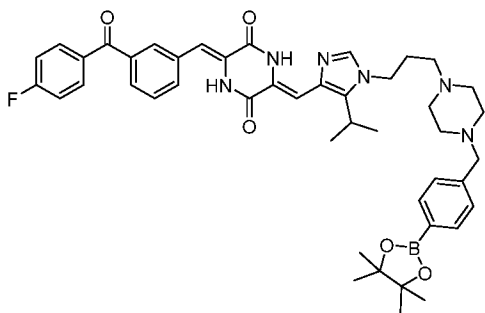
1) 取 100 ml 干燥圆底烧瓶依次加入 1-(4-氟苯基)哌嗪 (1.0 g, 5.55 mmol), 碳酸铯 (2.17 g, 6.66 mmol), 碘化钾 (184.21 mg, 1.11 mmol), 乙腈 (40 ml), 1-氯-3-溴丙烷 (1.75 g, 11.10 mmol), 置于 25 °C 油浴下搅拌反应 22 h, TLC (MeOH:DCM=1:10) 监测反应完全。过滤, 滤饼 EA 洗, 重复过滤一次, 减压浓缩, 得浅棕色油状液体 643.9 mg, 收率: 45.35%。

2) 取 50 ml 干燥圆底烧瓶, 依次加入 (Z) -1-乙酰基-3-((5-异丙基-1H-咪唑-4-基)亚

甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (200 mg, 0.73 mmol), 碳酸铯 (475.18 mg, 1.46 mmol), 碘化钾 (121.05 mg, 0.73 mmol), 4A 分子筛 (400 mg), 4-(3-氯丙基)-1-(4-氟苯基)哌嗪 (280.83 mg, 1.09 mmol) 的 DMF (5 ml) 溶液, 排气, 氮气保护, 置于 70 °C 油浴中, 搅拌反应 24 h。反应毕, 降温至室温, 再加入 3-对氟苯甲酰基苯甲醛 (166.42 mg, 0.73 mmol) 的 DMF (2 ml), 升温至 45 °C 油浴中, 搅拌反应 20 h。LC-MS 监测反应, 反应毕, 将反应液滴入 4 °C 冷水 (70 ml) 中, 抽滤, 滤饼冷水洗, 抽干, 甲醇和二氯甲烷 (1:3) 溶解, 过滤, 干燥, 甲醇超声打浆, 置于 -30 °C 冰箱中静置, 抽滤, 滤饼用冷甲醇洗, 50 °C 真空干燥, 得目标产物 70.0 mg, 收率 14.44%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.04 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.17$ Hz, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.63$ Hz, 1H), 7.61 (dt, $J = 7.32, 14.90$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 8.05$ Hz, 2H), 7.03 (t, $J = 7.98$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 2.61$ Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.25 (d, $J = 6.50$ Hz, 1H), 3.08 (s, 4H), 2.31 (d, $J = 5.54$ Hz, 2H), 1.87 (d, $J = 5.62$ Hz, 2H), 1.33 (d, $J = 6.62$ Hz, 6H). ($^1\text{H NMR}$ 缺少四个 H, 包在水峰或溶剂峰中)。MS (ESI): m/z 665.39 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Mp: 247-250 °C.

实施例 27 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-(4-硼酸频哪醇酯基)苄基)哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮的制备 (PLN-2-27)

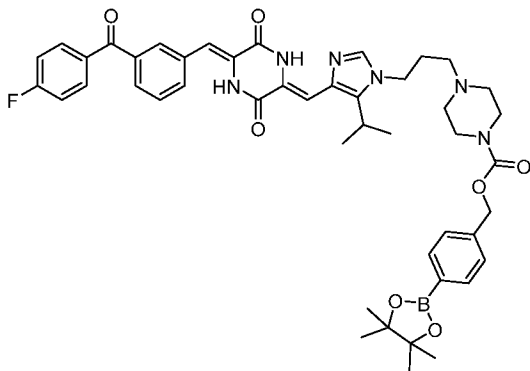


取 25 ml 干燥圆底烧瓶, 依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (100.0 mg, 0.18 mmol)、碳酸钾 (36.31 mg, 0.26 mmol)、无水硫酸钠 (49.77 mg, 0.35 mmol), DMF (2 ml), 置于 45 °C 油浴中, 再滴加入 4-溴甲基苯硼酸频哪醇酯 (137.19 mg, 0.99 mmol) 的 DMF (2 ml), 继续搅拌反应 2.0 h。将反应液滴入 4 °C 冷水中, 有固体析出, 抽滤, 滤饼水洗, 50 °C 真空干燥, 层析, 减压浓缩, 得目标产物 57.2 mg, 收率 41.50%。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.02 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.75$ Hz, 1H), 7.61 (dq, $J = 7.80, 15.26$ Hz, 4H), 7.40 (t, $J = 8.78$

Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 7.86$ Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.02 (t, $J = 6.99$ Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.21 (d, $J = 7.14$ Hz, 1H), 2.27 (dd, $J = 35.31, 41.86$ Hz, 10H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.36-1.24 (m, 18H). MS (ESI) : m/z 787.41 $[M + H]^+$. Mp: 148-150 °C.

实施例 28 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-对硼酸频哪醇酯基苄氧羰基哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮的制备 (PLN-2-28)



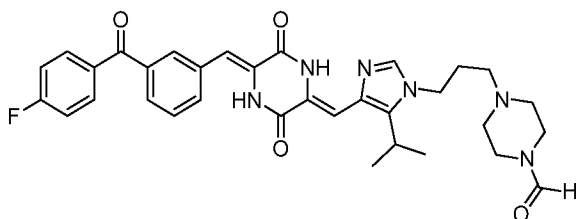
1) 取 25 ml 干燥圆底烧瓶, 依次加入对硝基苯基氯甲酸酯 (516.60 mg, 2.56 mmol), THF (10 ml), 4-(羟甲基)苯硼酸频哪醇酯 (500 mg, 2.14 mmol), 置于 0°C 冷阱中搅拌 5 min, 滴入三乙胺 (432.3 mg, 4.27 mmol) 的 THF (10 ml) 溶液, 滴毕 5 min 后, 移至室温下搅拌反应 1 h. TLC (EA:PE=1:1) 监测, 反应毕, 稀释, 1 M 盐酸 (20 ml*2) 洗, 碳酸氢钠 (20 ml*2) 洗, EA (50 ml*1) 反萃水相, 有机相无水硫酸钠干燥, 柱层析, 得白色固体 489.6 mg, 收率 57.42%。

2) 取 25 ml 干燥棕色圆底烧瓶, 依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (100 mg, 0.18 mmol), 对硝基甲酸苯酯基对硼酸频哪醇酯苄醇酯 (104.9 mg, 0.26 mmol), HOBt (4.74 mg, 0.035 mmol), 再加入 DIPEA (45.29 mg, 0.35 mmol) 的 DMF (4 ml), 室温下搅拌反应 0.5 h. LC-MS 监测反应, 反应完全, 将反应液滴入至 PE (40 ml) 中, 有固体析出, 抽滤, 滤饼 PE 洗, 得黄色固体, 干燥。甲醇超声打浆, 置于 -30 °C 冰箱中静置 2 h 以上, 抽滤, 滤饼用冷甲醇洗, 得目标产物 95 mg, 收率 65.27%。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.03 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.96-7.88 (m, 3H), 7.96-7.88 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 7.46$ Hz, 3H), 7.66 (dd, $J = 7.62, 18.61$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.59$ Hz, 2H), 7.45-7.33 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.05 (t, $J = 6.64$ Hz, 2H), 3.44 (dd, $J = 6.85, 12.20$ Hz, 4H), 3.24 (dt, $J = 6.85, 13.96$ Hz, 1H), 2.29 (dd, $J = 16.05, 22.01$ Hz, 6H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.41-1.25 (m, 18H). MS (ESI) : m/z 831.49 $[M + H]^+$. Mp:

153-155 °C.

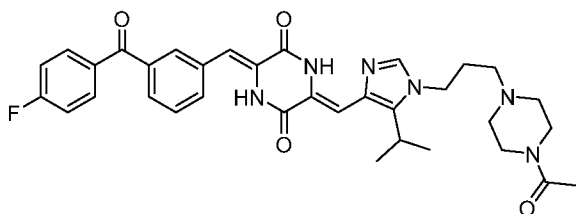
实施例 29 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-甲酰基哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮的制备 (PLN-2-29) 的合成



取 100 mL 干燥圆底烧瓶，依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-叔丁氧羰基哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (250 mg, 0.37 mmol)，甲醇 (40 mL)，盐酸 (1.5 mL, 12 mmol/mL)，置于 40 °C 油浴中，搅拌反应 7 h。LC-MS 监测反应，反应毕，减压浓缩，载 C18 反向柱层析 (MeOH:H₂O (5%甲酸))，减压浓缩，甲醇打浆，抽滤，滤饼用冷甲醇洗，50 °C 真空干燥，得目标产物 150 mg，收率：67.23%。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.02 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.59 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.67 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.61 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.69 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.06 (t, *J* = 6.93 Hz, 2H), 3.44-3.35 (m, 4H), 3.24 (dt, *J* = 6.95, 14.02 Hz, 1H), 2.35 (s, 2H), 2.30 (d, *J* = 5.97 Hz, 4H), 1.86 (dd, *J* = 6.66, 13.40 Hz, 2H), 1.33 (d, *J* = 7.05 Hz, 6H). MS (ESI) : *m/z* 599.29 [M + H]⁺. Mp: 244-246 °C.

实施例 30 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-乙酰基哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (PLN-2-30) 的合成

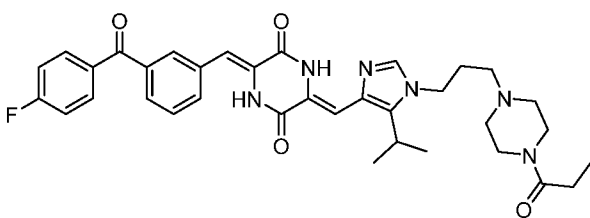


取 25 ml 干燥圆底烧瓶，依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (150 mg, 0.26 mmol)，二氯甲烷 (2.5 ml)，三乙胺 (39.90 mg, 0.39 mmol)，置于 0 °C 冷阱中搅拌 5 min，滴入乙酰氯 (20.63 mg, 0.26 mmol) 的二氯甲烷 (2.5 ml) 溶液，搅拌反应 1 h。LC-MS 监测反应，反应毕，甲醇淬灭，减压浓缩，载 C18，反向柱层析，梯度洗脱，减压浓缩，甲醇超声打浆，置于

-30 °C 冰箱中静置 2 h 以上, 抽滤, 滤饼用冷甲醇洗, 得目标产物 135.4 mg, 收率 84.09%。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.02 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.91 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.66 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.67 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.63 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.76 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.05 (t, *J* = 7.03 Hz, 2H), 3.46–3.39 (m, 4H), 3.23 (dd, *J* = 7.02, 14.11 Hz, 1H), 2.39–2.32 (m, 2H), 2.27 (t, *J* = 5.32 Hz, 4H), 1.97 (s, 3H), 1.89–1.80 (m, 2H), 1.33 (d, *J* = 7.08 Hz, 6H). MS (ESI) : *m/z* 613.36 [M + H]⁺. Mp: 195-197 °C.

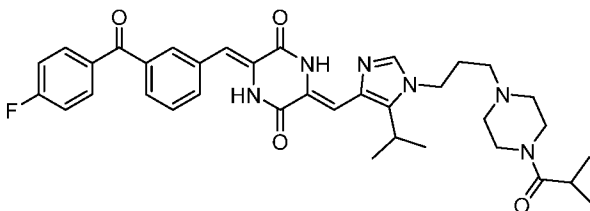
实施例 31 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-丙酰基哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮的制备 (PLN-2-31)



取 25 ml 干燥圆底烧瓶, 依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (70 mg, 0.12 mmol), 三乙胺 (18.62 mg, 0.18 mmol) 的二氯甲烷 (2 ml) 溶液, 置于 0 °C 冷阱中搅拌 5 min, 滴入丙酰氯 (13.62 mg, 0.15 mmol) 的二氯甲烷 (2 ml) 溶液, 搅拌反应 1 h。LC-MS 监测反应, 反应毕, 甲醇淬灭, 减压浓缩, 干燥, 减压浓缩, 干燥, EA 超声打浆, 置于 -30 °C 冰箱中静置, 抽滤, 滤饼用冷 EA 洗, 50 °C 真空干燥, 得目标产物 27.8 mg, 收率 36.15%。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.02 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.93-7.87 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.69 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.67 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.64 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.75 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.05 (t, *J* = 7.02 Hz, 2H), 3.47-3.38 (m, 4H), 3.24 (dt, *J* = 7.10, 14.24 Hz, 1H), 2.36-2.24 (m, 8H), 1.85 (dd, *J* = 6.78, 13.63 Hz, 2H), 1.32 (d, *J* = 7.10 Hz, 6H), 0.97 (t, *J* = 7.41 Hz, 3H). MS (ESI) : *m/z* 627.36 [M + H]⁺. Mp: 207-209 °C.

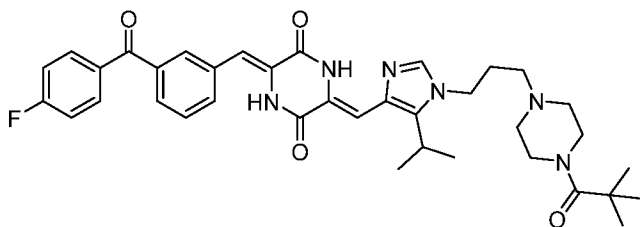
实施例 32 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-异丁酰基哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮的制备 (PLN-2-32)



取 25 ml 干燥圆底烧瓶，依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (90 mg, 0.16 mmol)，三乙胺 (23.94 mg, 0.24 mmol) 的二氯甲烷 (15 ml) 溶液，室温下滴入异丁酰氯 (16.80 mg, 0.16 mmol) 的二氯甲烷 (3 ml) 溶液，搅拌反应 1 h。LC-MS 监测反应，反应毕，甲醇淬灭，减压浓缩，干燥，层析，减压浓缩，干燥，EA 超声打浆，置于-30℃冰箱中静置，抽滤，滤饼用冷 EA 洗，50 °C 真空干燥，得目标产物 49.4 mg，收率 48.89%。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.03 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 6.58, 9.63 Hz, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.70 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.68 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.64 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.77 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.06 (t, *J* = 7.02 Hz, 2H), 3.47 (d, *J* = 17.54 Hz, 4H), 3.24 (dt, *J* = 7.09, 14.25 Hz, 1H), 2.85 (dt, *J* = 6.73, 13.46 Hz, 1H), 2.29 (dd, *J* = 20.95, 27.64 Hz, 6H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.33 (d, *J* = 7.09 Hz, 6H), 0.98 (d, *J* = 6.73 Hz, 6H). MS (ESI) : m/z 641.40 [M + H]⁺. Mp: 215-217 °C.

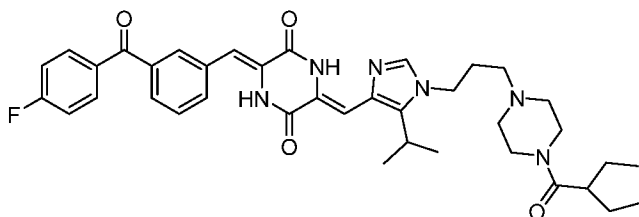
实施例 33 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-叔丁酰基哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮的制备 (PLN-2-33)



取 25 ml 干燥圆底烧瓶，依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (80 mg, 0.14 mmol)，三乙胺 (21.28 mg, 0.21 mmol) 的二氯甲烷 (15 ml) 溶液，室温下滴入三甲基乙酰氯 (16.91 mg, 0.14 mmol) 的二氯甲烷 (3 ml) 溶液，搅拌反应 1 h。LC-MS 监测反应，反应毕，甲醇淬灭，减压浓缩，干燥，层析，减压浓缩，干燥，EA 超声打浆，置于-30℃冰箱中静置，抽滤，滤饼用冷 EA 洗，50 °C 真空干燥，得目标产物 60.9 mg，收率 66.34%。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.03 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.94-7.88 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.69 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.67 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.63 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.76 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.06 (t, *J* = 7.02 Hz, 2H), 3.54 (s, 4H), 3.24 (dt, *J* = 7.08, 14.25 Hz, 1H), 2.27 (dd, *J* = 16.93, 23.59 Hz, 6H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.33 (d, *J* = 7.10 Hz, 6H), 1.18 (s, 9H). MS (ESI) : m/z 655.43 [M + H]⁺. Mp: 167-169 °C.

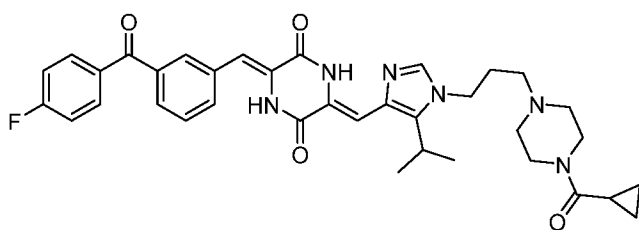
实施例 34 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-(2-乙基丁酰基)哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮的制备 (PLN-2-34)



取 25 ml 干燥圆底烧瓶，依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (80 mg, 0.14 mmol)，三乙胺 (21.28 mg, 0.21 mmol) 的二氯甲烷 (15 ml) 溶液，室温下滴入 2-乙基丁酰氯 (18.87 mg, 0.14 mmol) 的二氯甲烷 (3 ml) 溶液，搅拌反应 1 h。LC-MS 监测反应，反应毕，甲醇淬灭，减压浓缩，干燥，层析，减压浓缩，干燥，EA 超声打浆，置于-30℃冰箱中静置，抽滤，滤饼用冷 EA 洗，50 °C 真空干燥，得目标产物 71.1 mg，收率 75.82%。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.03 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 6.39, 8.96 Hz, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.53 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.60 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 8.67 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.06 (t, *J* = 6.80 Hz, 2H), 3.53 (d, *J* = 17.04 Hz, 4H), 3.24 (dd, *J* = 7.05, 14.13 Hz, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.29 (dd, *J* = 15.97, 22.71 Hz, 6H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.49 (dt, *J* = 7.60, 14.88 Hz, 2H), 1.34 (d, *J* = 7.02 Hz, 8H), 0.78 (t, *J* = 7.35 Hz, 6H). MS (ESI) : *m/z* 669.51 [M + H]⁺. Mp: 153-155 °C.

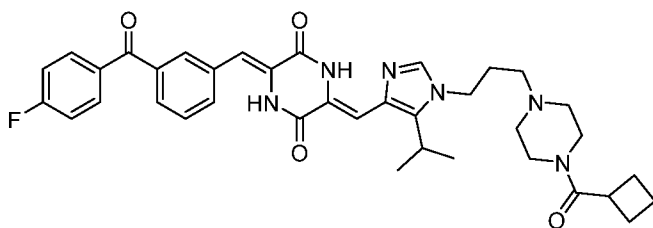
实施例 35 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-环丙酰基哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮的制备 (PLN-2-35)



取 25 ml 干燥圆底烧瓶，依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (80 mg, 0.14 mmol)，三乙胺 (21.28 mg, 0.21 mmol) 的二氯甲烷 (15 ml) 溶液，室温下滴入环丙基甲酰氯 (14.66 mg, 0.14 mmol) 的二氯甲烷 (3 ml) 溶液，搅拌反应 1 h。LC-MS 监测反应，反应毕，甲醇淬灭，减压浓缩，干燥，层析，减压浓缩，干燥，EA 超声打浆，置于-30℃冰箱中静置，抽滤，滤饼用冷 EA 洗，50 °C 真空干燥，得目标产物 65.1 mg，收率 72.70%。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.02 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 4.90, 8.01$ Hz, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.71$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.69$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 7.64$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.77$ Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.06 (t, $J = 7.04$ Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.48 (d, $J = 27.53$ Hz, 2H), 3.24 (dt, $J = 7.10, 14.27$ Hz, 1H), 2.31 (dd, $J = 28.27, 34.84$ Hz, 6H), 1.95 (ddd, $J = 4.80, 7.84, 12.79$ Hz, 1H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 7.09$ Hz, 6H), 0.73 – 0.65 (m, 4H). MS (ESI) : m/z 639.41 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Mp: 219-221 °C.

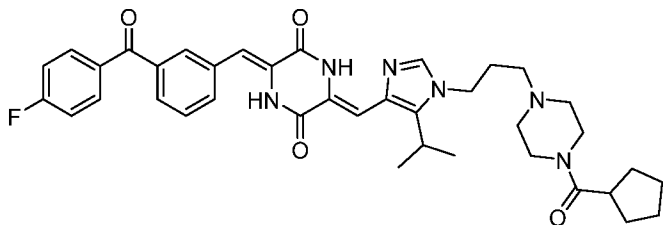
实施例 36 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-环丁酰基哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮的制备 (PLN-2-36)



取 25 ml 干燥圆底烧瓶，依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (80 mg, 0.14 mmol)，三乙胺 (21.28 mg, 0.21 mmol) 的二氯甲烷 (15 ml) 溶液，室温下滴入环丁基甲酰氯 (16.62 mg, 0.14 mmol) 的二氯甲烷 (3 ml) 溶液，搅拌反应 1 h。LC-MS 监测反应，反应毕，甲醇淬灭，减压浓缩，干燥，层析，减压浓缩，干燥，EA 超声打浆，置于-30°C冰箱中静置，抽滤，滤饼用冷 EA 洗，50 °C真空干燥，得目标产物 55.6 mg，收率 60.75%。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.02 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 6.03, 13.80$ Hz, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.34$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.40$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.54$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.51$ Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.05 (t, $J = 6.52$ Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.31 (d, $J = 8.13$ Hz, 2H), 3.24 (dd, $J = 6.94, 13.92$ Hz, 1H), 2.32-2.23 (m, 6H), 2.17-1.81 (m, 8H), 1.72 (d, $J = 9.52$ Hz, 1H), 1.33 (d, $J = 6.91$ Hz, 6H). MS (ESI) : m/z 653.41 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Mp: 208-210 °C.

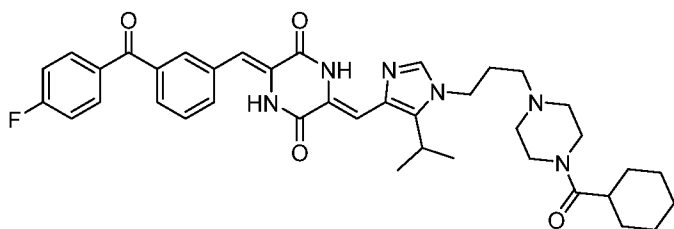
实施例 37 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-环戊基酰基哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮的制备 (PLN-2-37)



取 25 ml 干燥圆底烧瓶，依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吡啶基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (80 mg, 0.14 mmol)，三乙胺 (21.28 mg, 0.21 mmol) 的二氯甲烷 (15 ml) 溶液，室温下滴入环戊基甲酰氯 (18.59 mg, 0.14 mmol) 的二氯甲烷 (3 ml) 溶液，搅拌反应 1 h。LC-MS 监测反应，反应毕，甲醇淬灭，减压浓缩，干燥，层析，减压浓缩，干燥，EA 超声打浆，置于-30℃冰箱中静置，抽滤，滤饼用冷 EA 洗，50 °C 真空干燥，得目标产物 65.5 mg，收率 70.06%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.03 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 7.92 (dd, $J = 2.01, 9.13$ Hz, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.60$ Hz, 1H), 7.60 (dt, $J = 7.57, 15.06$ Hz, 2H), 7.46-7.36 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.05 (t, $J = 6.58$ Hz, 2H), 3.47 (d, $J = 12.06$ Hz, 4H), 3.29-3.19 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 6H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.72 (d, $J = 7.15$ Hz, 2H), 1.66-1.46 (m, 7H), 1.33 (d, $J = 6.95$ Hz, 6H). MS (ESI) : m/z 667.42 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Mp: 211-214 °C.

实施例 38 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-环己酰基哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮的制备 (PLN-2-38)

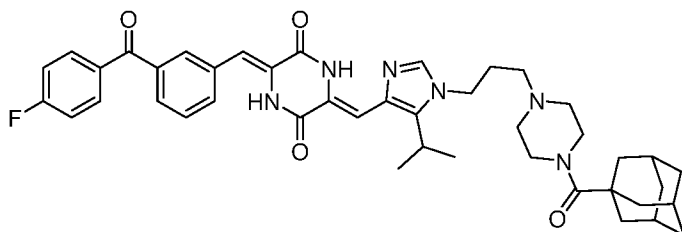


取 25 ml 干燥圆底烧瓶，依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (80 mg, 0.14 mmol)，三乙胺 (21.28 mg, 0.21 mmol) 的二氯甲烷 (15 ml) 溶液，室温下滴入环己烷甲酰氯 (20.55 mg, 0.14 mmol) 的二氯甲烷 (3 ml) 溶液，搅拌反应 1 h。LC-MS 监测反应，反应毕，甲醇淬灭，减压浓缩，干燥，层析，减压浓缩，干燥，EA 超声打浆，置于-30℃冰箱中静置，抽滤，滤饼用冷 EA 洗，50 °C 真空干燥，得目标产物 64.3 mg，收率 67.37%。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.03 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.90 (s, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 26.87$ Hz, 2H), 7.40 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.45 (d, $J = 17.08$ Hz, 4H), 3.24 (s, 1H), 2.31 (d, $J = 35.10$ Hz, 6H), 1.85 (s, 2H), 1.64 (d, $J =$

48.67 Hz, 6H), 1.30 (dd, $J = 21.19, 40.78$ Hz, 11H). MS (ESI) : m/z 681.46 $[M + H]^+$. Mp: 170-172 °C.

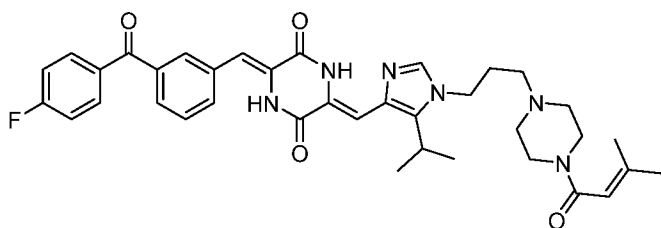
实施例 39 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-金刚烷酰基)哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮的制备 (PLN-2-39)



取 25 ml 干燥圆底烧瓶，依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (80 mg, 0.14 mmol)，三乙胺 (21.28 mg, 0.21 mmol) 的二氯甲烷 (15 ml) 溶液，室温下滴入金刚烷酰氯 (27.86 mg, 0.14 mmol) 的二氯甲烷 (3 ml) 溶液，搅拌反应 1 h。LC-MS 监测反应，反应毕，甲醇淬灭，减压浓缩，干燥，层析，减压浓缩，干燥，EA 超声打浆，置于-30°C 冰箱中静置，抽滤，滤饼用冷 EA 洗，50 °C 真空干燥，得目标产物 65.7 mg，收率 63.94%。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.03 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.95-7.88 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.73$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.69$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.64$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.77$ Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.06 (t, $J = 7.00$ Hz, 2H), 3.58 (s, 4H), 3.22 (d, $J = 7.14$ Hz, 1H), 2.35-2.24 (m, 6H), 1.96 (s, 3H), 1.91-1.81 (m, 8H), 1.67 (q, $J = 12.05$ Hz, 6H), 1.33 (d, $J = 7.09$ Hz, 6H). MS (ESI) : m/z 733.46 $[M + H]^+$. Mp: 181-183 °C.

实施例 40 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-(3, 3-二甲基)丙烯酰基)哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮的制备 (PLN-2-40)

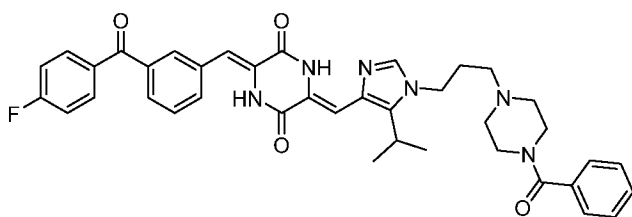


取 25 ml 干燥圆底烧瓶，依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (80 mg, 0.14 mmol)，三乙胺 (21.28 mg, 0.21 mmol) 的二氯甲烷 (15 ml) 溶液，室温下滴入 3, 3-二甲基丙烯酰氯 (16.62 mg, 0.14 mmol) 的二氯甲烷 (3 ml) 溶液，搅拌反应 1 h。LC-MS 监测反应，反应毕，甲醇淬

灭，减压浓缩，干燥，层析，减压浓缩，干燥，EA 超声打浆，置于-30℃冰箱中静置，抽滤，滤饼用冷 EA 洗，50℃真空干燥，得目标产物 70.3 mg，收率 76.81%。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.02 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.94-7.89 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.62$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.64$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.62$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.73$ Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.06 (t, $J = 6.87$ Hz, 2H), 3.44 (dt, $J = 6.92$, 11.94 Hz, 4H), 3.24 (dt, $J = 7.07$, 14.20 Hz, 1H), 2.29 (d, $J = 19.70$ Hz, 6H), 1.81 (t, $J = 20.17$ Hz, 8H), 1.33 (d, $J = 7.06$ Hz, 6H). MS (ESI) : m/z 653.41 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Mp: 160-162 °C.

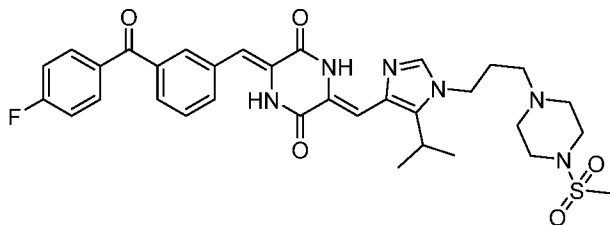
实施例 41 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-苯甲酰基哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (PLN-2-41) 的合成



取 25 ml 干燥圆底烧瓶，依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (150 mg, 0.26 mmol)，二氯甲烷 (2.5 ml)，三乙胺 (39.90 mg, 0.39 mmol)，置于 0℃冷阱中搅拌 5 min，滴入苯甲酰氯 (36.94 mg, 0.26 mmol) 的二氯甲烷 (2.5 ml) 溶液，搅拌反应 1 h。LC-MS 监测反应，反应毕，甲醇淬灭，减压浓缩，载 C18，反向柱层析，梯度洗脱，减压浓缩，甲醇超声打浆，置于-30℃冰箱中静置 2 h 以上，抽滤，滤饼用冷甲醇洗，得目标产物 78.8 mg，收率 44.44%。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.02 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 6.44$, 9.37 Hz, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.67$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.66$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.61$ Hz, 1H), 7.48-7.35 (m, 7H), 6.81 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.06 (t, $J = 6.98$ Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.23 (dd, $J = 7.15$, 14.27 Hz, 1H), 2.33 (dd, $J = 27.41$, 34.09 Hz, 6H), 1.86 (dd, $J = 6.69$, 13.56 Hz, 2H), 1.33 (d, $J = 7.07$ Hz, 6H). (缺两个氢可能包在水峰或溶剂峰中). MS (ESI) : m/z 675.50 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Mp: 219-221 °C.

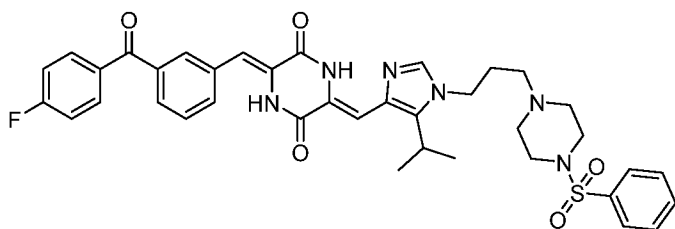
实施例 42 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-甲磺酰基哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (PLN-2-42) 的合成



取 25 ml 干燥圆底烧瓶，依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吡啶基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮(150 mg, 0.26 mmol)，二氯甲烷(2.5 ml)，三乙胺(39.90 mg, 0.39 mmol)，置于 0℃冷阱中搅拌 5 min，滴入甲磺酰氯(30.10 mg, 0.26 mmol)的二氯甲烷(2.5 ml)溶液，搅拌反应 1 h。LC-MS 监测反应，反应毕，甲醇淬灭，减压浓缩，载 C18，反向柱层析，梯度洗脱，减压浓缩，甲醇超声打浆，置于 -30 °C 冰箱中静置 2 h 以上，抽滤，滤饼用冷甲醇洗，得目标产物 133.1 mg，收率 78.07%。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.01 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.90 (dt, *J* = 7.42, 14.58 Hz, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.67 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.62 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.76 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.29-3.18 (m, 1H), 3.12 (s, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.86 (s, 2H), 1.33 (d, *J* = 7.00 Hz, 6H). (缺四个氢可能包在溶剂峰或水峰)。MS (ESI) : *m/z* 649.36 [M + H]⁺. Mp: 175-177 °C.

实施例 43 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-苯甲磺酰基)咪唑基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (PLN-2-43) 的合成

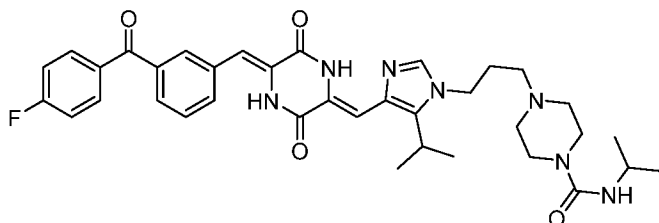


取 25 ml 干燥圆底烧瓶，依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吡啶基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮(150 mg, 0.26 mmol)，二氯甲烷(2.5 ml)，三乙胺(39.90 mg, 0.39 mmol)，置于 0℃冷阱中搅拌 5 min，滴入苯磺酰氯(46.41 mg, 0.26 mmol)的二氯甲烷(2.5 ml)溶液，搅拌反应 1 h。LC-MS 监测反应，反应毕，甲醇淬灭，减压浓缩，载 C18，反向柱层析，梯度洗脱，减压浓缩，甲醇超声打浆，置于 -30 °C 冰箱中静置 2 h 以上，抽滤，滤饼用冷甲醇洗，得目标产物 87.3 mg，收率 46.73%。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.98 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 5.61, 8.54 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 4.96 Hz, 2H), 7.77-7.71 (m, 4H), 7.65 (dd, *J* = 7.64, 15.78 Hz, 3H), 7.59 (t, *J* = 7.62 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.76 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.95 (t, *J* = 6.94 Hz, 2H),

3.18–3.10 (m, 1H), 2.88 (s, 4H), 2.41 (s, 4H), 2.25 (t, $J = 6.46$ Hz, 2H), 1.81–1.73 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 7.08$ Hz, 6H). MS (ESI) : m/z 711.38 $[M + H]^+$. Mp: 164–166 °C.

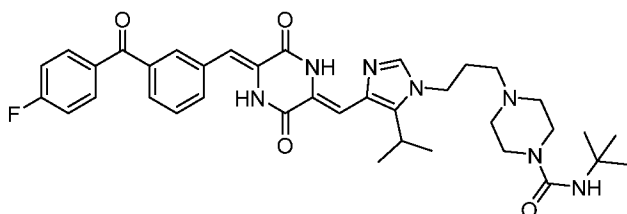
实施例 44 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-异丙胺羰基)哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮的制备 (PLN-2-44)



取 25 ml 干燥圆底烧瓶，依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (60 mg, 0.10 mmol)，三乙胺 (31.92 mg, 0.32 mmol) 的二氯甲烷 (3 ml) 溶液，室温下滴入异氰酸异丙酯 (10.74 mg, 0.13 mmol) 的二氯甲烷 (3 ml) 溶液，搅拌反应 1 h。LC-MS 监测反应，反应毕，减压浓缩，载 C18，反向柱层析，梯度洗脱，减压浓缩，干燥，甲醇超声打浆，置于-30°C 冰箱中静置，抽滤，滤饼用冷甲醇洗，50 °C 真空干燥，得目标产物 41.8 mg，收率 60.65%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.03 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 5.80, 7.84$ Hz, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.41$ Hz, 1H), 7.61 (dt, $J = 7.61, 15.20$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 8.57$ Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.14 (d, $J = 7.42$ Hz, 1H), 4.05 (t, $J = 6.40$ Hz, 2H), 3.73 (dq, $J = 6.62, 13.42$ Hz, 2H), 3.26 (s, 5H), 2.28 (s, 6H), 1.86 (s, 2H), 1.33 (d, $J = 6.93$ Hz, 6H), 1.09–1.00 (m, 6H). MS (ESI) : m/z 656.44 $[M + H]^+$. Mp: 240–242 °C.

实施例 45 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-叔丁胺羰基)哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (PLN-2-45)

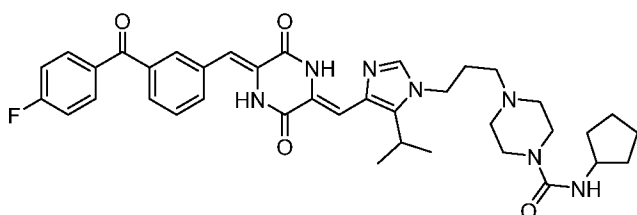


取 25 mL 干燥圆底烧瓶，依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (60 mg, 0.10 mmol)，三乙胺 (31.92 mg, 0.32 mmol) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液，rt. 下滴入叔丁基异氰酸酯 (12.51 mg, 0.13 mmol) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液，搅拌反应 1 h。LC-MS 监测反应，反应毕，减压浓缩，

载 C18 反向柱层析，梯度洗脱，减压浓缩，干燥，甲醇超声打浆，置于冰箱中静置，抽滤，滤饼用冷的甲醇洗，50 °C 真空干燥，得目标产物 42.0 mg，收率 59.66%。

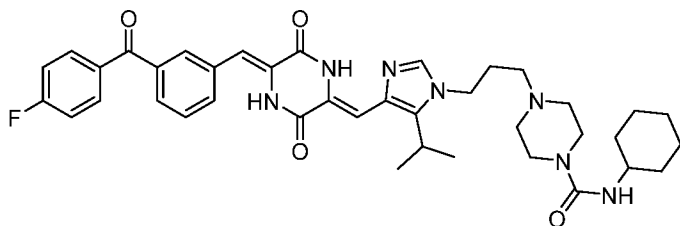
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.02 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.96 – 7.88 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.45 Hz, 1H), 7.67 – 7.55 (m, 2H), 7.40 (t, *J* = 8.42 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.24 (s, 5H), 2.27 (s, 6H), 1.85 (s, 2H), 1.33 (d, *J* = 6.76 Hz, 6H), 1.24 (s, 9H). MS (ESI) : *m/z* 670.49 [M + H]⁺. Mp: 203-205 °C.

实施例 46 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-环戊基氨基羰基)哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮的制备 (PLN-2-46)



取 25 ml 干燥圆底烧瓶，依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (60 mg, 0.10 mmol)，三乙胺 (31.92 mg, 0.32 mmol) 的二氯甲烷 (3 ml) 溶液，室温下滴入环戊基异氰酸酯 (15.80 mg, 0.13 mmol) 的二氯甲烷 (3 ml) 溶液，搅拌反应 1 h。LC-MS 监测反应，反应毕，减压浓缩，载 C18，反向柱层析，梯度洗脱，减压浓缩，干燥，甲醇超声打浆，置于-30°C 冰箱中静置，抽滤，滤饼用冷甲醇洗，50 °C 真空干燥，得目标产物 55.9 mg，收率 78.01%。MS (ESI) : *m/z* 682.48 [M + H]⁺. Mp: 176-178 °C.

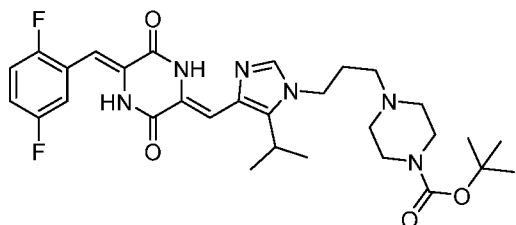
实施例 47 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-环己基氨基羰基)哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮的制备 (PLN-2-47)



取 25 ml 干燥圆底烧瓶，依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (60 mg, 0.10 mmol)，三乙胺 (31.92 mg, 0.32 mmol) 的二氯甲烷 (3 ml) 溶液，室温下滴入环己基异氰酸酯 (14.03 mg, 0.13 mmol) 的二氯甲烷 (3 ml) 溶液，搅拌反应 1 h。LC-MS 监测反应，反应毕，减压浓缩，

载 C18，反向柱层析，梯度洗脱，减压浓缩，干燥，甲醇超声打浆，置于-30℃冰箱中静置，抽滤，滤饼用冷甲醇洗，50℃真空干燥，得目标产物 45.2 mg，收率 61.81%。MS (ESI) : m/z 696.49 [M + H]⁺. Mp: 184-186 °C.

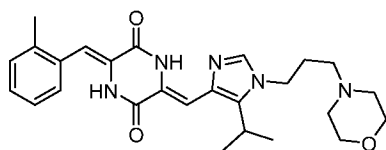
实施例 48 (3Z, 6Z)-3-(3-(2, 5-二氟苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-N-叔丁氧羰基哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (PLN-2-48) 的合成



取 25 ml 干燥棕色圆底烧瓶，依次加入 (Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1-(3-N-叔丁氧羰基哌嗪基)丙基-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (436.60 mg, 0.87 mmol)，2, 5-二氟苯甲醛 (148.13 mg, 1.04 mmol)，碳酸铯 (424.54 mg, 1.30 mmol)，无水硫酸钠 (246.76 mg, 1.30 mmol)，DMF (6 ml)，排气，氮气保护，置于 45℃油浴中，搅拌反应 19 h。LC-MS 监测反应，反应毕，将反应液滴入 4℃冷水 (60 ml) 中，抽滤，滤饼冷水洗，抽干，甲醇和二氯甲烷 (1:3) 溶解，过滤，减压浓缩，甲醇超声打浆，至于-30℃下静置过夜，抽滤，滤饼用冷甲醇洗，50℃真空干燥，得淡目标产物 367.2 mg，收率 72.31%。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.06 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.40 (ddd, *J* = 3.07, 5.57, 8.82 Hz, 1H), 7.28 (td, *J* = 4.67, 9.31 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 3.52, 8.19, 12.09 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.04 (t, *J* = 7.07 Hz, 2H), 3.23 (dt, *J* = 7.09, 14.26 Hz, 1H), 2.33–2.20 (m, 6H), 1.88–1.78 (m, 2H), 1.43–1.29 (m, 15H). 缺四个氢可能在溶剂峰或水峰中。MS (ESI) : m/z 585.21 [M + H]⁺. Mp: 209-211 °C.

实施例 49 (3Z, 6Z)-3-(2-甲基苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (PLN-2-49)



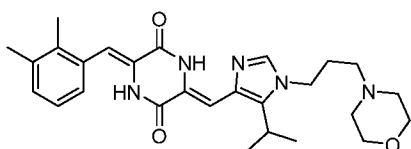
1) 取 50 mL 两口干燥圆底烧瓶，依次加入 (Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (0.50 g, 1.81 mmol)，N-(3-氯丙基)吗啉 (0.59 g, 3.62 mmol)，碳

酸铯 (1.18 g, 3.62 mmol), 碘化钾 (0.30 g, 1.81 mmol), 4A 分子筛 (1.00 g), DMF (10 mL), 氮气置换保护下, 置于 70 °C 油浴中, 搅拌反应 20 h。反应毕, 将反应液转入 100 mL 单口瓶, 乙醇洗涤, 减压浓缩, 用 60 mL 混合溶剂 (EtOH : DCM = 1 : 5) 复溶, 抽滤, 滤饼 EtOH : DCM = 1 : 5 洗, 减压浓缩, 得到粗品 0.72 g 为棕褐色油状物, 收率 99%。未纯化直接投下一步。

2) 取 25 mL 干燥棕色圆底烧瓶, 依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (0.72 g, 1.78 mmol), 2-甲基苯甲醛 (261.0 mg, 2.17 mmol), 碳酸铯 (424.5 mg, 2.71 mmol), 无水硫酸钠 (514.0 mg, 3.62 mmol), DMF (10 mL), 氮气保护, 置于 45 °C 油浴中, 搅拌反应 18 h。TLC 监测反应完全, 反应毕, 将反应液滴入 100 mL 冰水中, 有黄色固体析出, 过滤, 滤饼加入 40 mL DCM 溶解, 浓缩纯化得到目标产物 300.0 mg, 收率 24%。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.00 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.45-7.34 (m, 1H), 7.30-7.17 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.58 (t, *J* = 4.2 Hz, 4H), 3.28-3.19 (m, 1H), 2.34 (s, 4H), 2.26-2.25 (m, 5H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H). MS (ESI) : *m/z* 464.4 [M + H]⁺. Mp 169-171 °C.

实施例 50 (3Z, 6Z)-3-(2,3-二甲基苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (PLN-2-50)



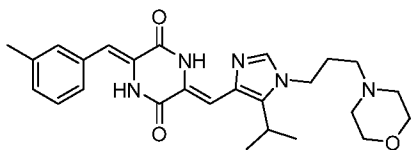
1) 取 50 mL 两口干燥圆底烧瓶, 依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (0.50 g, 1.81 mmol), N-(3-氯丙基)吗啉 (0.59 g, 3.62 mmol), 碳酸铯 (1.18 g, 3.62 mmol), 碘化钾 (0.30 g, 1.81 mmol), 4A 分子筛 (1.00 g), DMF (10 mL), 氮气保护下, 置于 70 °C 油浴中, 搅拌反应 20 h。反应毕, 将反应液转入 100 mL 单口瓶, 乙醇洗涤, 减压浓缩, 用 60 mL 混合溶剂 (EtOH : DCM = 1 : 5) 复溶, 抽滤, 滤饼 EtOH : DCM = 1 : 5 洗, 得到粗品 0.72 g 为棕褐色油状物, 收率为 99%。未纯化直接投下一步。

2) 取 25 mL 干燥棕色圆底烧瓶, 依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (0.72 g, 1.78 mmol), 2,3-二甲基苯甲醛 (291.0 mg, 2.17 mmol), 碳酸铯 (424.5 mg, 2.71 mmol), 无水硫酸钠 (514.0 mg, 3.62 mmol), DMF

(10 mL), 排气, 氮气保护, 置于 45 °C 油浴中, 搅拌反应 18 h。TLC 监测反应完全, 将反应液滴入 100 mL 冰水中, 有黄色固体析出, 过滤, 滤饼加入 40 mL DCM 溶解, 浓缩后纯化得到目标产物 180.0 mg, 收率 21%。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.00 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 3.28-3.19 (m, 1H), 2.33 (s, 4H), 2.29-2.23 (m, 5H), 2.15 (s, 3H), 1.84 (p, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.33 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H). MS (ESI) : m/z 478.5 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Mp 164-166 °C.

实施例 51 (3Z, 6Z)-3-(3-甲基苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (PLN-2-51)

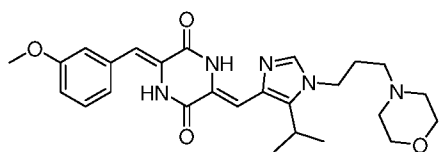


1) 取 50 mL 两口干燥圆底烧瓶, 依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (0.50 g, 1.81 mmol), N-(3-氯丙基)吗啉 (0.59 g, 3.62 mmol), 碳酸铯 (1.18 g, 3.62 mmol), 碘化钾 (0.30 g, 1.81 mmol), 4A 分子筛 (1.00 g), DMF (10 mL), 氮气保护, 置于 70 °C 油浴中, 搅拌反应 20 h。反应毕, 将反应液转入 100 mL 单口瓶, 乙醇洗涤, 减压浓缩, 用 60 mL 混合溶剂 (EtOH : DCM = 1 : 5) 复溶, 抽滤, 滤饼 EtOH : DCM = 1 : 5 洗, 减压浓缩, 得到粗品 0.72 g 为棕褐色油状物, 收率为 99%。未纯化直接投下一步。

2) 取 25 mL 干燥棕色圆底烧瓶, 依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (0.72 g, 1.78 mmol), 3-甲基苯甲醛 (261.0 mg, 2.17 mmol), 碳酸铯 (424.5 mg, 2.71 mmol), 无水硫酸钠 (514.0 mg, 3.62 mmol), DMF (10 mL), 排气, 氮气保护, 置于 45 °C 油浴中, 搅拌反应 18 h。TLC 监测反应完全, 将反应液滴入 100 mL 冰水中, 有黄色固体析出, 过滤, 滤饼加入 40 mL DCM 溶解, 浓缩后纯化得到目标产物 200.0 mg, 收率 24%。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.99 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.34 (s, 7H), 2.25 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.84 (p, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.34 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H). MS (ESI) : m/z 464.5 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Mp 178-180 °C.

实施例 52 (3Z, 6Z)-3-(3-甲氧基苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (PLN-2-52)

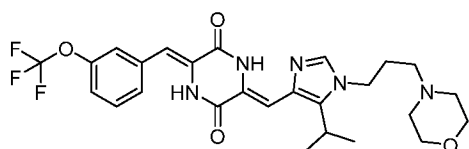


1) 取 50 mL 两口干燥圆底烧瓶, 依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (0.50 g, 1.81 mmol), 1-氯-3-吗啉基丙烷 N-(3-氯丙基)吗啉 (0.59 g, 3.62 mmol), 碳酸铯 (1.18 g, 3.62 mmol), 碘化钾 (0.30 g, 1.81 mmol), 4A 分子筛 (1.00 g), DMF (10 mL), 氮气保护下, 置于 70 °C 油浴中, 搅拌反应 20 h。反应毕, 将反应液转入 100 mL 单口瓶, 乙醇洗涤, 减压浓缩, 用 60 mL 混合溶剂(EtOH : DCM=1 : 5)复溶, 抽滤, 滤饼 EtOH : DCM = 1 : 5 洗, 减压浓缩, 得到粗品 0.72 g 为棕褐色油状物, 收率为 99%。未纯化直接投下一步。

2) 取 25 mL 干燥棕色圆底烧瓶, 依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (0.72 g, 1.78 mmol), 3-甲氧基苯甲醛 (296.0 mg, 2.17 mmol), 碳酸铯 (424.5 mg, 2.71 mmol), 无水硫酸钠 (514.0 mg, 3.62 mmol), DMF (10 mL), 排气, 氮气保护, 置于 45 °C 油浴中, 搅拌反应 18 h。TLC 监测反应完全, 将反应液滴入 100 mL 冰水中, 有黄色固体析出, 过滤, 滤饼加入 40 mL DCM 溶解, 浓缩后纯化得到目标产物 280.0 mg, 收率 32%。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.00 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.12-7.02 (m, 2H), 6.90 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.58 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.32-3.21 (m, 1H), 2.33 (s, 4H), 2.25 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.84 (p, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H)。MS (ESI) : *m/z* 480.4 [M + H]⁺。Mp 184-186 °C。

实施例 53 (3Z, 6Z)-3-(3-三氟甲氧基苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (PLN-2-53)



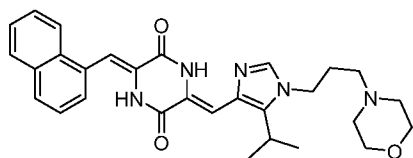
1) 取 50 mL 两口干燥圆底烧瓶, 依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1H-咪唑-4-基)

亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (0.50 g, 1.81 mmol), N-(3-氯丙基)吗啉 (0.59 g, 3.62 mmol), 碳酸铯 (1.18 g, 3.62 mmol), 碘化钾 (0.30 g, 1.81 mmol), 4A 分子筛 (1.00 g), DMF (10 mL), 氮气置换保护下, 置于 70 °C 油浴中, 搅拌反应 20 h。反应毕, 将反应液转入 100 mL 单口瓶, 乙醇洗涤, 减压浓缩, 用 60 mL 混合溶剂 (EtOH:DCM=1:5) 复溶, 抽滤, 滤饼 EtOH:DCM=1:5 洗, 减压浓缩, 得到粗品 0.72 g 为棕褐色油状物, 收率为 99%。未纯化直接投下一步。

2) 取 25 mL 干燥棕色圆底烧瓶, 依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (0.72 g, 1.78 mmol), 3-三氟甲氧基苯甲醛 (412.7 mg, 2.17 mmol), 碳酸铯 (424.5 mg, 2.71 mmol), 无水硫酸钠 (514.0 mg, 3.62 mmol), DMF (10 mL), 排气, 氮气保护, 置于 45 °C 油浴中, 搅拌反应 18 h。TLC 监测反应完全, 将反应液转入 100 mL 冰水中, 有黄色固体析出, 过滤, 滤饼加入 40 mL DCM 溶解, 浓缩后纯化得到目标产物 190.0 mg, 收率 20%。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12.29 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.21-7.19 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.03 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 4.3 Hz, 4H), 3.22-3.10 (m, 1H), 2.43 (s, 4H), 2.31 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.90 (p, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.41 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H). (NMR 中有一个活泼氢未出), MS (ESI): *m/z* 534.4 [M + H]⁺. Mp 251-253 °C.

实施例 54 (3Z, 6Z)-3-(1-萘)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (PLN-2-54)



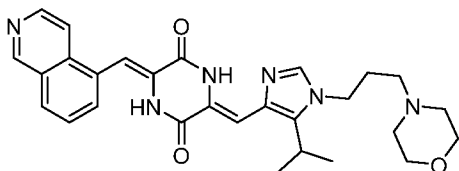
1) 取 50 mL 两口干燥圆底烧瓶, 依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (0.50 g, 1.81 mmol), N-(3-氯丙基)吗啉 (0.59 g, 3.62 mmol), 碳酸铯 (1.18 g, 3.62 mmol), 碘化钾 (0.30 g, 1.81 mmol), 4A 分子筛 (1.00 g), DMF (10 mL), 氮气保护下, 置于 70 °C 油浴中, 搅拌反应 20 h。反应毕, 将反应液转入 100 mL 单口瓶, 乙醇洗涤, 减压浓缩, 用 60 mL 混合溶剂 (EtOH : DCM = 1 : 5) 复溶, 抽滤, 滤饼 EtOH : DCM = 1 : 5 洗, 减压浓缩, 得到粗品 0.72 为棕褐色油状物, 收率为 99%。未纯化直接投下一步。

2) 取 25 mL 干燥棕色圆底烧瓶, 依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙

基-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮(0.72 g, 1.78 mmol), 1-萘甲醛(339.0 mg, 2.17 mmol), 碳酸铯(424.5 mg, 2.71 mmol), 无水硫酸钠(514.0 mg, 3.62 mmol), DMF(10 ml), 排气, 氮气保护, 置于 45 °C 油浴中, 搅拌反应 18 h。TLC 监测反应完全, 将反应液滴入 100 mL 冰水中, 有黄色固体析出, 过滤, 滤饼加入 40 mL DCM 溶解, 浓缩后纯化得到目标产物 260.0 mg, 收率 29%。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12.30 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.91-7.85 (m, 3H), 7.57-7.51 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.04 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.43 (s, 4H), 2.32 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.91 (p, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H)。 (NMR 中有一个活泼氢未出) MS (ESI): *m/z* 500.4 [M + H]⁺. Mp 248-250 °C。

实施例 55 (3Z, 6Z)-3-(4-异喹啉)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (PLN-2-55)



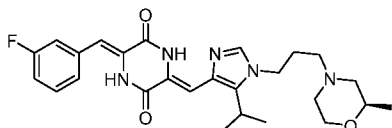
1) 取 50 mL 两口干燥圆底烧瓶, 依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮(0.50 g, 1.81 mmol), N-(3-氯丙基)吗啉(0.59 g, 3.62 mmol), 碳酸铯(1.18 g, 3.62 mmol), 碘化钾(0.30 g, 1.81 mmol), 4A 分子筛(1.00 g), DMF(10 mL), 氮气保护下, 置于 70 °C 油浴中, 搅拌反应 20 h。反应毕, 将反应液转入 100 mL 单口瓶, 乙醇洗涤, 减压浓缩, 用 60 mL 混合溶剂 (EtOH : DCM = 1 : 5) 复溶, 抽滤, 滤饼 EtOH : DCM = 1 : 5 洗, 减压浓缩, 得到粗品 0.72 为棕褐色油状物, 收率为 99%。未纯化直接投下一步。

2) 取 25 mL 干燥棕色圆底烧瓶, 依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮(0.72 g, 1.78 mmol), 异喹啉-4-甲醛(339.0 mg, 2.17 mmol), 碳酸铯(424.5 mg, 2.71 mmol), 无水硫酸钠(514.0 mg, 3.62 mmol), DMF(10 ml), 排气, 氮气保护, 置于 45 °C 油浴中, 搅拌反应 18 h。TLC 监测反应完全, 将反应液滴入 100 mL 冰水中, 有黄色固体析出, 过滤, 滤饼加入 40 mL DCM 溶解, 浓缩后纯化得到目标产物 260.0 mg, 收率 29%。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12.36 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.04 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.22-3.06 (m, 1H),

2.43 (s, 4H), 2.32 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.90 (p, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H). (NMR 中有一个活泼氢未出), MS (ESI) : m/z 501.4 $[M + H]^+$. Mp 250-252 °C.

实施例 56 (3Z, 6Z)-3-(3-氟苯)亚甲基-6-(5-异丙基-1-(3-((R)-2-甲基吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (PLN-2-56)



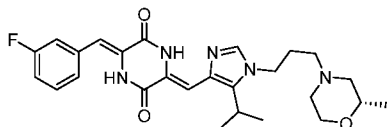
1) 取 50 mL 干燥圆底烧瓶依次加入(R)-2-甲基吗啉(1.00 g, 9.89 mmol), 碳酸铯(6.44 g, 19.77 mmol), 乙腈(25 mL), 1-氯-3-溴丙烷(2.33 g, 14.83 mmol), 置于室温(25 °C)下搅拌反应 23 h, TLC (MeOH:DCM=1:10) 监测反应, 原料微量剩余并不再进一步转换, 停止反应, 垫硅胶过滤, 滤饼 EA 洗, 洗至无产品, 减压浓缩, 得(R)-N-(3-氯丙基)-2-甲基吗啉为无色油状液体 1.41 g, 收率: 80%。

2) 取 100 mL 干燥圆底烧瓶, 依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮(1.10 g, 3.98 mmol), (R)-N-(3-氯丙基)-2-甲基吗啉(1.41 g, 7.96 mmol), 碳酸铯(2.59 g, 7.96 mmol), 碘化钾(0.46 g, 3.98 mmol), 4Å 分子筛(2.50 g), DMF (30 mL), 氮气置换保护下, 置于 70 °C 油浴中, 搅拌反应 20 h。反应毕, 将反应液减压浓缩, 用 100 mL 混合溶剂(EtOH:DCM=1:5)复溶, 抽滤, 滤饼 EtOH:DCM=1:5 洗, 减压浓缩, 得到粗品 1.66 g 为棕褐色油状物, 收率 99%。未纯化直接投下一步。

3) 取 100 mL 干燥棕色圆底烧瓶, 依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1-(3-((R)-2-甲基吗啉基)丙基-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮(1.66 g, 3.98 mmol), 3-氟苯甲醛(0.59g, 4.78 mmol), 碳酸铯(1.94g, 5.97 mmol), 无水硫酸钠(1.13 g, 7.96 mmol), DMF (30 ml), 排气, 氮气保护, 置于 45 °C 油浴中, 搅拌反应 18 h。TLC 监测反应完全, 反应毕, 将反应液滴入 300 mL 冰水中, 有黄色固体析出, 过滤, 滤饼加入 120 mL DCM 溶解, 浓缩后柱层析得到黄色固体 300.0 mg, 收率 16%。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 13.32 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.07 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.94-3.82 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.73-2.71 (m, 1H), 2.69-2.67 (m, 1H), 2.35-2.31 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). MS (ESI) : m/z 482.2 $[M + H]^+$. Mp 212-214 °C.

实施例 57 (3Z, 6Z)-3-(3-氟苯)亚甲基-6-(5-异丙基-1-(3-((S)-2-甲基吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (PLN-2-57)



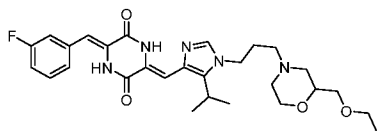
1) 取 50 mL 干燥圆底烧瓶依次加入(S)-2-甲基吗啉(1.00 g, 9.89 mmol), 碳酸铯(6.44 g, 19.77 mmol), 乙腈(25 mL), 1-氯-3-溴丙烷(2.33 g, 14.83 mmol), 置于室温(25 °C)下搅拌反应 23 h, TLC (MeOH:DCM=1:10) 监测反应, 原料微量剩余并不再进一步转换, 停止反应, 垫硅胶过滤, 滤饼 EA 洗, 洗至无产品, 减压浓缩, 得(S)-N-(3-氯丙基)-2-甲基吗啉为无色油状液体 1.63 g, 收率: 93%。

2) 取 100 mL 干燥圆底烧瓶, 依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮(1.27 g, 4.60 mmol), (S)-N-(3-氯丙基)-2-甲基吗啉(1.63 g, 9.19 mmol), 碳酸铯(2.99 g, 9.19 mmol), 碘化钾(0.53 g, 4.60 mmol), 4Å 分子筛(2.50 g), DMF(30 mL), 氮气置换保护下, 置于 70 °C 油浴中, 搅拌反应 20 h。反应毕, 将反应液减压浓缩, 用 100 mL 混合溶剂(EtOH:DCM=1:5)复溶, 抽滤, 滤饼 EtOH:DCM=1:5 洗, 减压浓缩, 得到粗品 1.92 g 为棕褐色油状物, 收率 99%。未纯化直接投下一步。

3) 取 100 mL 干燥棕色圆底烧瓶, 依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1-(3-((S)-2-甲基吗啉基)丙基-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮(1.92 g, 4.60 mmol), 3-氟苯甲醛(0.68 g, 5.52 mmol), 碳酸铯(2.25 g, 6.89 mmol), 无水硫酸钠(1.31 g, 9.19 mmol), DMF(30 ml), 排气, 氮气保护, 置于 45 °C 油浴中, 搅拌反应 18 h。TLC 监测反应完全, 反应毕, 将反应液滴入 300 mL 冰水中, 有黄色固体析出, 过滤, 滤饼加入 120 mL DCM 溶解, 浓缩后柱层析得到黄色固体 500.0 mg, 收率 23%。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 13.32 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.07 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.94-3.82 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.73-2.71 (m, 1H), 2.69-2.67 (m, 1H), 2.35-2.31 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 482.2 [M + H]⁺. Mp 211-213 °C.

实施例 58 (3Z, 6Z)-3-(3-氟苯)亚甲基-6-(5-异丙基-1-(3-(2-(乙氧基甲基)吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (PLN-2-58)



1) 取 100 mL 三口干燥圆底烧瓶, 依次加入 2-(羟甲基)-4-苄基吗啉 (2.00 g, 9.65 mmol), DMF 20 mL, N₂ 环境下降温至 0 度, 滴加 NaH (0.57 g, 14.48 mmol) 的 10 mL DMF 悬浮液, 加毕保温反应 0.5 h, 滴加碘乙烷 (1.81 g, 11.58 mmol), 加毕于 25 度搅拌反应 20 h。反应毕, 将反应液滴入 80 mL 水中, 加入 30 mL*2 EA 萃取, 合并有机相, 加入 30 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 制砂, 柱层析(PE:EA=20:1-10:1), 得到无色液体 1.70 g, 收率 75%。

2) 取 50 mL 干燥圆底烧瓶, 依次加入 2-(乙氧基甲基)-4-苄基吗啉 (1.65 g, 7.01 mmol), MeOH (16 mL), 10% Pd/C (0.17 g), 加毕氢气置换, 于氢气环境, 室温 (25 度) 下反应 24 h, TLC 检测反应完全, 将反应液垫硅藻土过滤, 滤液浓缩, 得到淡黄色油状物 0.95 g, 收率 93%。

3) 取 50 mL 干燥圆底烧瓶, 依次加入 2-(乙氧基甲基)吗啉 (0.90 g, 6.20 mmol), 碳酸铯 (4.04 g, 12.40 mmol), 乙腈 (20 mL), 1-氯-3-溴丙烷 (1.46 g, 9.30 mmol), 置于室温 (25 °C) 下搅拌反应 18 h, TLC (MeOH:DCM=1:10) 监测反应, 原料微量剩余并不再进一步转换, 停止反应, 垫硅胶过滤, 滤饼 EA 洗, 洗至无产品, 减压浓缩, 得 N-(3-氯丙基)-2-(乙氧基甲基)吗啉为无色油状液体 1.10 g, 收率: 80%。

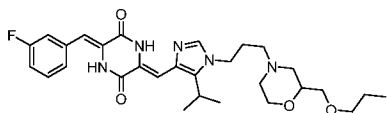
4) 取 50 mL 两口干燥圆底烧瓶, 依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (0.50 g, 1.81 mmol), N-(3-氯丙基)-2-(乙氧基甲基)吗啉 (0.80 g, 3.62 mmol), 碳酸铯 (1.18 g, 3.62 mmol), 碘化钾 (0.30 g, 1.81 mmol), 4Å 分子筛 (1.00 g), DMF (10 mL), 氮气置换保护下, 置于 70 °C 油浴中, 搅拌反应 20 h。反应毕, 将反应液转入 100 mL 单口瓶, 乙醇洗涤, 减压浓缩, 用 60 mL 混合溶剂(EtOH:DCM=1:5)复溶, 抽滤, 滤饼 EtOH:DCM=1:5 洗, 得到粗品 0.83g 棕褐色油状物, 收率为 99%。未纯化直接投下一步。

5) 取 25 mL 干燥棕色圆底烧瓶, 依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1-(3-(2-乙氧基甲基)吗啉基)丙基-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮(0.83 g, 1.81 mmol), 3-氟苯甲醛(0.27g, 2.17 mmol), 碳酸铯 (0.88 g, 2.71 mmol), 无水硫酸钠 (0.51 g, 3.62 mmol), DMF (12 mL), 排气, 氮气保护, 置于 45 °C 油浴中, 搅拌反应 18 h。TLC 监测反应完全, 将反应液滴入 100 mL 冰水中, 有黄色固体析出, 过滤, 滤饼加入 60 mL DCM 溶解, 浓缩后刮大板纯化得到黄色固体 180.0 mg, 收率 19%。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 13.32 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48-7.44 (m

1H), 7.22 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.07 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.75-3.63 (m, 2H), 3.26-3.11 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.68 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.33 (td, $J = 6.5, 2.4$ Hz, 2H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 526.3 $[M + H]^+$. Mp 202-204 °C.

实施例 59 (3Z, 6Z)-3-(3-氟苯)亚甲基-6-(5-异丙基-1-(3-(2-(丙氧基甲基)吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (PLN-2-59)



1) 取 100 mL 三口干燥圆底烧瓶, 依次加入 2-(羟甲基)-4-苄基吗啉 (2.00 g, 9.65 mmol), DMF 20 mL, N_2 环境下降温至 0 度, 滴加 NaH (0.57 g, 14.48 mmol) 的 10 mL DMF 悬浮液, 加毕保温反应 0.5 h, 滴加 1-碘丙烷 (1.97 g, 11.58 mmol), 加毕于 25 度搅拌反应 20 h。反应毕, 将反应液滴入 80 mL 水中, 加入 30 mL*2 EA 萃取, 合并有机相, 加入 30 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 制砂, 柱层析(PE:EA=20:1-10:1), 得到无色液体 1.00 g, 收率 42%。

2) 取 50 mL 干燥圆底烧瓶, 依次加入 2-(丙氧基甲基)-4-苄基吗啉 (1.00 g, 4.01 mmol), MeOH (10 mL), 10% Pd/C (0.10 g), 加毕氢气置换, 于氢气环境, 室温 (25 度) 下反应 24 h, TLC 检测反应完全, 将反应液垫硅藻土过滤, 滤液浓缩, 得到淡黄色油状物 0.64 g, 收率 97%。

3) 取 50 mL 干燥圆底烧瓶, 依次加入 2-(丙氧基甲基)吗啉 (0.60 g, 3.77 mmol), 碳酸铯 (2.46 g, 7.54 mmol), 乙腈 (20 mL), 1-氯-3-溴丙烷 (0.42 g, 5.65 mmol), 置于室温 (25 °C) 下搅拌反应 18 h, TLC (MeOH:DCM=1:10) 监测反应, 原料微量剩余并不再进一步转换, 停止反应, 垫硅胶过滤, 滤饼 EA 洗, 洗至无产品, 减压浓缩, 得 N-(3-氯丙基)-2-(丙氧基甲基)吗啉为无色油状液体 0.76 g, 收率: 85%。

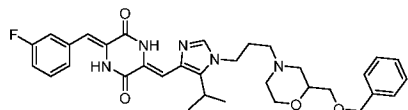
4) 取 50 mL 两口干燥圆底烧瓶, 依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (0.50 g, 1.81 mmol), N-(3-氯丙基)-2-(丙氧基甲基)吗啉 (0.76 g, 3.22 mmol), 碳酸铯 (1.18 g, 3.62 mmol), 碘化钾 (0.30 g, 1.81 mmol), 4Å 分子筛 (1.00 g), DMF (10 mL), 氮气置换保护下, 置于 70 °C 油浴中, 搅拌反应 20 h。反应毕, 将反应液转入 100 mL 单口瓶, 乙醇洗涤, 减压浓缩, 用 60 mL 混合溶剂(EtOH : DCM = 1 : 5)复溶, 抽滤, 滤饼 EtOH : DCM = 1 : 5 洗, 得到粗品 0.84 g 为棕褐色油状物, 收率为

99%。未纯化直接投下一步。

5) 取 25 mL 干燥棕色圆底烧瓶, 依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1-(3-(2-丙氧基甲基)吗啉基)丙基-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (0.84 g, 1.81 mmol), 3-氟苯甲醛 (0.27 g, 2.17 mmol), 碳酸铯 (0.88 g, 2.71 mmol), 无水硫酸钠 (0.51 g, 3.62 mmol), DMF (12 mL), 排气, 氮气保护, 置于 45 °C 油浴中, 搅拌反应 18 h。TLC 监测反应完全, 将反应液滴入 100 mL 冰水中, 有黄色固体析出, 过滤, 滤饼加入 60 mL DCM 溶解, 浓缩后刮大板纯化得到黄色固体 160.0 mg, 收率 16%。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 13.31 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.07 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.98-3.96 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.55-3.52 (m, 1H), 3.47-3.44 (m, 3H), 3.26-3.11 (m, 1H), 2.80 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.68 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.37-2.35 (m, 2H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 3H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). MS (ESI) : *m/z* 539.3 [M + H]⁺. Mp 178-180 °C.

实施例 60 (3Z, 6Z)-3-(3-氟苯)亚甲基-6-(5-异丙基-1-(3-(2-(苄氧基)吗啉基)丙基)咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (PLN-2-60)



1) 取 100 mL 三口干燥圆底烧瓶, 依次加入 2-(羟甲基)-4-苄基吗啉 (2.00 g, 9.65 mmol), DMF 20 mL, N₂ 环境下降温至 0 度, 滴加 NaH (0.57 g, 14.48 mmol) 的 10 mL DMF 悬浮液, 加毕保温反应 0.5 h, 滴加苄溴 (1.73 g, 10.13 mmol), 加毕于 25 度搅拌反应 20 h。反应毕, 将反应液滴入 80 mL 水中, 加入 30 mL*2 EA 萃取, 合并有机相, 加入 30 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 制砂, 柱层析(PE:EA=20:1-10:1), 得到无色液体 2.30 g, 收率 84%。

2) 取 50 mL 干燥圆底烧瓶, 依次加入 2-(苄氧基甲基)-4-苄基吗啉 (2.30 g, 8.10 mmol), MeOH (20 mL), 10% Pd/C (0.23 g), 加毕氢气置换, 于氢气环境, 室温 (25 度) 下反应 24 h, TLC 检测反应完全, 将反应液垫硅藻土过滤, 滤液浓缩, 得到淡黄色油状物 1.40 g, 收率 83%。

3) 取 50 mL 干燥圆底烧瓶, 依次加入 2-(苄氧基甲基)吗啉 (1.40 g, 6.75 mmol), 碳酸铯 (3.31 g, 10.15 mmol), 乙腈 (30 mL), 1-氯-3-溴丙烷 (2.12 g, 13.50 mmol), 置于室温 (25 °C) 下搅拌反应 18 h, TLC (MeOH:DCM=1:10) 监测反应, 原料微量剩余并不

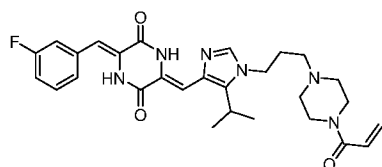
再进一步转换，停止反应，垫硅胶过滤，滤饼 EA 洗，减压浓缩，得 N-(3-氯丙基)-2-(丙氧基甲基)吗啉为无色油状液体 1.42 g，收率：74%。

4) 取 50 mL 两口干燥圆底烧瓶，依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (0.50 g, 1.81 mmol)，N-(3-氯丙基)-2-(苄氧基甲基)吗啉 (1.03 g, 3.22 mmol)，碳酸铯 (1.18 g, 3.62 mmol)，碘化钾 (0.30 g, 1.81 mmol)，4Å 分子筛 (1.00 g)，DMF (10 mL)，氮气置换保护下，置于 70 °C 油浴中，搅拌反应 20 h。反应毕，将反应液转入 100 mL 单口瓶，乙醇洗涤，减压浓缩，用 60 mL 混合溶剂(EtOH : DCM = 1 : 5)复溶，抽滤，滤饼 EtOH : DCM = 1 : 5 洗，得到粗品 0.95g 为棕褐色油状物，收率为 99%。未纯化直接投下一步。

5) 取 25 mL 干燥棕色圆底烧瓶，依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1-(3-(2-苄氧基甲基)吗啉基)丙基-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮(0.95 g, 1.81 mmol)，3-氟苯甲醛(0.27g, 2.17 mmol)，碳酸铯 (0.88 g, 2.71 mmol)，无水硫酸钠 (0.51 g, 3.62 mmol)，DMF (12 mL)，排气，氮气保护，置于 45 °C 油浴中，搅拌反应 18 h。TLC 监测反应完全，将反应液滴入 100 mL 冰水中，有黄色固体析出，过滤，滤饼加入 60 mL DCM 溶解，浓缩后刮大板纯化得到黄色固体 230.0 mg，收率 22%。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 13.31 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.43 -7.36 (m, 3H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.66-4.57 (m, 2H), 4.07-4.04 (m, 2H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.58-5.56 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.79 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.41-2.31 (m, 2H), 2.37-2.35 (m, 2H), 2.24-2.19 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 3H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 6H). (NMR 中有一个活泼氢未出) MS (ESI): m/z 588.3 [M + H]⁺. Mp 157-159 °C.

实施例 61 (3Z, 6Z)-3-(3-氟苯)亚甲基-6-(5-异丙基-1-(3-(4-(烯丙酰基)哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (PLN-2-61)



1) 取 500 mL 干燥圆底烧瓶依次加入 N-Boc-哌嗪 (10.00 g, 53.69 mmol)，碳酸铯 (16.91 g, 107.40 mmol)，乙腈 (200 mL)，1-氯-3-溴丙烷 (20.99 g, 64.43 mmol)，置于室温 (25 °C) 下搅拌反应 23 h，TLC (MeOH:DCM=1:10) 监测反应，原料微量剩余并不

再进一步转换，停止反应，垫硅胶过滤，滤饼 EA 洗，洗至无产品，减压浓缩，得 4-(3-氯丙基)-1-叔丁氧羰基哌嗪为无色油状液体 12.00 g，收率：85%。

2) 取 100 mL 干燥圆底烧瓶，依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (1.50 g, 5.43 mmol)，4-(3-氯丙基)-1-叔丁氧羰基哌嗪 (2.14 g, 8.14 mmol)，碳酸铯 (3.54 g, 10.86 mmol)，碘化钾 (0.90 g, 5.43 mmol)，4Å 分子筛 (3.00 g)，DMF (30 mL)，氮气置换保护下，置于 70 °C 油浴中，搅拌反应 20 h。反应毕，将反应液减压浓缩，用 60 mL 混合溶剂(EtOH : DCM = 1 : 5)复溶，抽滤，滤饼 EtOH : DCM = 1 : 5 洗，减压浓缩，得到粗品 2.73 g 为棕褐色油状物，收率为 99%。未纯化直接投下一步。

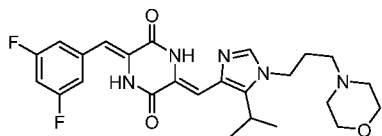
3) 取 100 mL 干燥棕色圆底烧瓶，依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1-(3-(4-叔丁氧羰基哌嗪-1-基)丙基)-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (2.73 g, 5.43 mmol)，3-氟苯甲醛 (0.80 g, 6.52 mmol)，碳酸铯 (2.65 g, 8.14 mmol)，无水硫酸钠 (1.54 g, 10.86 mmol)，DMF (40 ml)，排气，氮气保护，置于 45 °C 油浴中，搅拌反应 18 h。TLC 监测反应完全，将反应液滴入 100 mL 冰水中，有黄色固体析出，过滤，滤饼加入 160 mL DCM 溶解，浓缩后柱层析纯化得到黄色固体 1.30 g，收率 42%。

4) 取 100 mL 干燥棕色圆底烧瓶置于 0 度条件下，依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-氟苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (1.30 g, 2.29 mmol)，MeOH 30 mL，滴加 4 mol/L HCl/MeOH (23 mL, 91.6 mmol)，加毕自然升至 25 度反应 20 h。直接浓缩，得到类白色固体 1.32 g，收率 99%。

5) 取 100 mL 干燥棕色圆底烧瓶置于 0 度条件下，依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-氟苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (0.60 g, 1.04 mmol)，DCM 20 mL，TEA (0.53 g, 5.20 mmol)，丙烯酰氯 (0.11 g, 1.25 mmol) 加毕自然升至 25 度反应 16 h。TLC 检测反应完全，直接浓缩，柱层析得到白色固体 0.32 g，收率 59%

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 12.36 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), δ 7.49 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.57 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 10.6, 1.6 Hz, 1H), 4.04 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.71-3.60 (m, 4H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.44 (s, 4H), 2.34 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H). MS (ESI): *m/z* 521.3 [M + H]⁺. Mp 182-184 °C.

实施例 62 (3Z, 6Z)-3-(3, 5-二氟苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (PLN-2-62)

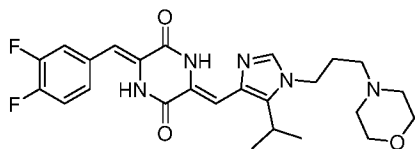


1) 取 25 mL 单口干燥圆底烧瓶, 依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮(0.50 g, 1.81 mmol), N-(3-乙磺酰基丙基)吗啉(1.29 g, 5.43 mmol), 碳酸铯(1.18 g, 3.62 mmol), 碘化钾(0.33 g, 1.99 mmol), DMF(15 mL), 氮气置换保护下, 置于 70 °C 油浴中, 搅拌反应 30 h。反应毕, 将反应液减压浓缩, 用 60 mL DCM 复溶, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品 0.72 g 为棕褐色油状物, 收率 99%。未纯化直接投下一步。

2) 取 25 mL 干燥圆底烧瓶, 依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮(0.72 g, 1.78 mmol), 3, 5-二氟苯甲醛(304.2 mg, 2.14 mmol), 碳酸铯(871.9 mg, 2.68 mmol), 无水硫酸钠(514.0 mg, 3.62 mmol), DMF(10 ml), 排气, 氮气保护, 置于 45 °C 油浴中, 搅拌反应 18 h。TLC 监测反应完全, 反应毕, 将反应液滴入 100 mL 冰水中, 有黄色固体析出, 过滤, 滤饼加入 40 mL DCM 溶解, 浓缩后柱层析纯化得到黄色固体 200.0 mg, 收率 23%。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12.33 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.96-6.95 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.84-6.81 (m, 1H), 4.06 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.82-3.72 (m, 4H), 3.24-3.14 (m, 1H), 2.49 (s, 4H), 2.38 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.98-1.94 (m, 2H), 1.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H). MS (ESI): *m/z* 485.2 [M + H]⁺.

实施例 63 (3Z, 6Z)-3-(3, 4-二氟苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (PLN-2-63)



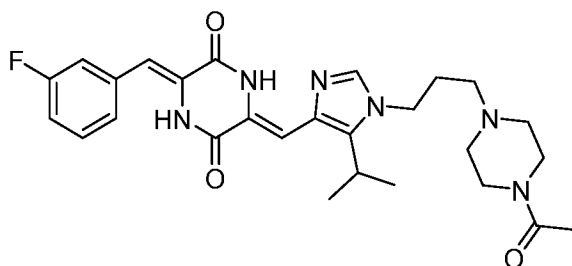
1) 取 25 mL 单口干燥圆底烧瓶, 依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮(0.50 g, 1.81 mmol), N-(3-乙磺酰基丙基)吗啉(1.29 g, 5.43 mmol), 碳酸铯(1.18 g, 3.62 mmol), 碘化钾(0.33 g, 1.99 mmol), DMF(15 mL), 氮气置换保护下, 置于 70 °C 油浴中, 搅拌反应 30 h。反应毕, 将反应液减压浓缩, 用 60 mL DCM 复溶, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品 0.72 g 为棕褐色油状物, 收率 99%。未纯化直接投下一步。

2) 取 25 mL 干燥圆底烧瓶, 依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基-咪

唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (0.72 g, 1.78 mmol), 3, 4-二氟苯甲醛 (304.2 mg, 2.14 mmol), 碳酸铯 (871.9 mg, 2.67 mmol), 无水硫酸钠 (514.0 mg, 3.62 mmol), DMF (10 ml), 排气, 氮气保护, 置于 45 °C 油浴中, 搅拌反应 18 h。TLC 监测反应完全, 反应毕, 将反应液滴入 100 mL 冰水中, 有黄色固体析出, 过滤, 滤饼加入 40 mL DCM 溶解, 浓缩后柱层析纯化得到黄色固体 170 mg, 收率 20%。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 12.32 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.19-7.18 (m, 1H), 6.95-6.92 (m, 2H), 4.07 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.78-3.77 (m, 4H), 3.23-3.18 (m, 1H), 2.48 (s, 4H), 2.36 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H). MS (ESI): m/z 485.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

实施例 64 (3Z, 6Z)-3-(3-氟苯)亚甲基-6-(5-异丙基-1-(3-(4-(乙酰基)哌嗪基)丙基)咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (PLN-2-64)



1) 取 500 mL 干燥圆底烧瓶依次加入 N-Boc-哌嗪 (10.00 g, 53.69 mmol), 碳酸铯 (16.91 g, 107.40 mmol), 乙腈 (200 mL), 1-氯-3-溴丙烷 (20.99 g, 64.43 mmol), 置于室温 (25 °C) 下搅拌反应 23 h, TLC (MeOH:DCM=1:10) 监测反应, 原料微量剩余并不再进一步转换, 停止反应, 垫硅胶过滤, 滤饼 EA 洗, 洗至无产品, 减压浓缩, 得 4-(3-氯丙基)-1-叔丁氧羰基哌嗪为无色油状液体 12.00 g, 收率: 85%。

2) 取 100 mL 干燥圆底烧瓶, 依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (1.50 g, 5.43 mmol), 4-(3-氯丙基)-1-叔丁氧羰基哌嗪 (2.14 g, 8.14 mmol), 碳酸铯 (3.54 g, 10.86 mmol), 碘化钾 (0.90 g, 5.43 mmol), 4Å 分子筛 (3.00 g), DMF (30 mL), 氮气置换保护下, 置于 70 °C 油浴中, 搅拌反应 20 h。反应毕, 将反应液减压浓缩, 用 60 mL 混合溶剂(EtOH:DCM=1:5)复溶, 抽滤, 滤饼 EtOH:DCM=1:5 洗, 减压浓缩, 得到粗品 2.73 g 为棕褐色油状物, 收率为 99%。未纯化直接投下一步。

3) 取 100 mL 干燥棕色圆底烧瓶, 依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1-(3-(4-叔丁氧羰基哌嗪-1-基)丙基)-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (2.73 g, 5.43 mmol), 3-氟苯甲

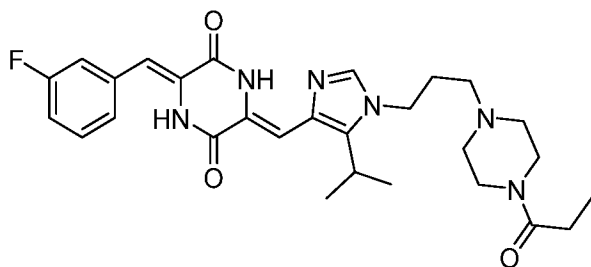
醛 (0.80 g, 6.52 mmol), 碳酸铯 (2.65 g, 8.14 mmol), 无水硫酸钠 (1.54 g, 10.86 mmol), DMF (40 ml), 排气, 氮气保护, 置于 45 °C 油浴中, 搅拌反应 18 h。TLC 监测反应完全, 将反应液滴入 100 mL 冰水中, 有黄色固体析出, 过滤, 滤饼加入 160 mL DCM 溶解, 浓缩后柱层析纯化得到黄色固体 1.30 g, 收率 42%。

4) 取 100 mL 干燥棕色圆底烧瓶置于 0 度条件下, 依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-氟苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-(4-叔丁氧羰基哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (1.30 g, 2.29 mmol), MeOH 30 mL, 滴加 4 mol/L HCl/MeOH (23 mL, 91.6 mmol), 加毕自然升至 25 度反应 20 h。直接浓缩, 得到类白色固体 1.32 g, 收率 99%。

5) 取 100 mL 干燥棕色圆底烧瓶置于 0 度条件下, 依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-氟苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (0.20 g, 0.35 mmol), DCM 20 mL, TEA (0.18 g, 1.75 mmol), 乙酰氯 (0.04 g, 0.42 mmol) 加毕自然升至 25 度反应 16 h。TLC 检测反应完全, 直接浓缩, 柱层析得到白色固体 126 mg, 收率 71%

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.26 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.04 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.51-3.49 (m, 2H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.42-2.40 (m, 4H), 2.34 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.41 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H). MS (ESI): *m/z* 508.3 [M + H]⁺.

实施例 65 (3Z, 6Z)-3-(3-氟苯)亚甲基-6-(5-异丙基-1-(3-(4-(丙酰基)哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (PLN-2-65)

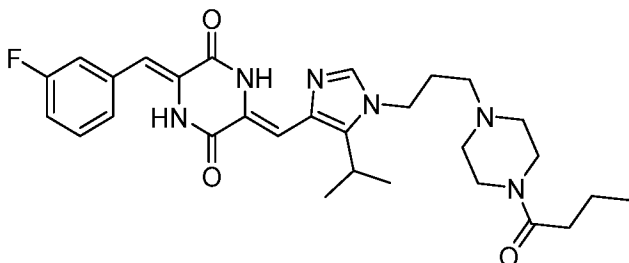


取 100 mL 干燥棕色圆底烧瓶置于 0 度条件下, 依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-氟苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (0.20 g, 0.35 mmol), DCM 20 mL, TEA (0.18 g, 1.75 mmol), 丙酰氯 (0.04 g, 0.42 mmol) 加毕自然升至 25 度反应 16 h。TLC 检测反应完全, 直接浓缩, 柱层析得到白色固体 138 mg, 收率 75%。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.26 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.90 (s,

1H), 4.04 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.51-3.49 (m, 2H), 3.18-3.14 (m, 1H), 2.42-2.40 (m, 4H), 2.37-2.32 (m, 4H), 1.93-1.91 (m, 2H), 1.41 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 522.3 $[M + H]^+$.

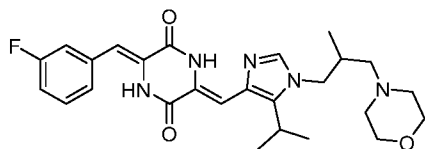
实施例 66 (3Z, 6Z)-3-(3-氟苯)亚甲基-6-(5-异丙基-1-(3-(4-(正丁酰基)哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (PLN-2-66)



取 100 mL 干燥棕色圆底烧瓶置于 0 度条件下, 依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-氟苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-哌嗪基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮(0.20 g, 0.35 mmol), DCM 20 mL, TEA (0.18 g, 1.75 mmol), 正丁酰氯 (0.04 g, 0.42 mmol) 加毕自然升至 25 度反应 16 h。TLC 检测反应完全, 直接浓缩, 柱层析得到白色固体 122 mg, 收率 65%。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.03 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.52-3.50 (m, 2H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 4H), 2.35-2.30 (m, 4H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.41 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 536.3 $[M + H]^+$.

实施例 67 (3Z, 6Z)-3-(3-氟苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)-2-甲基丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (PLN-2-67)



1) 取 250 ml 干燥圆底烧瓶依次加入吗啉 (0.75 g, 8.75 mmol), 乙腈 (50 ml), 碳酸铯 (4.28 g, 13.13 mmol), 1-氯-3-溴-2-甲基丙烷 (3.00 g, 17.50 mmol), 置于室温下 (25 °C) 搅拌反应 18 h, TLC (MeOH:DCM=1:10) 监测反应, 反应平衡。垫硅藻土过滤, 用混合溶剂洗脱 (PE:EA-1:1), 减压浓缩, 得 N-(3-氯-2-甲基丙基)吗啉为无色油状液体 3.00 g, 收率: 48%。

2) 取 25 mL 单口干燥圆底烧瓶, 依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮(0.50 g, 1.81 mmol), N-(3-氯-2 甲基丙基)吗啉(0.64 g, 3.62 mmol), 碳酸铯 (1.18 g, 3.62 mmol), 碘化钾 (0.30 g, 1.81 mmol), DMF (10 mL), 氮气置换保护下, 置于 70 °C 油浴中, 搅拌反应 20 h。反应毕, 将反应液减压浓缩, 用 60 mL DCM 复溶, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品 0.72 g 为棕褐色油状物, 收率 99%。未纯化直接投下一步。

3) 取 25 mL 干燥圆底烧瓶, 依次加入(Z)-1-乙酰基-3-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)-2-甲基丙基-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (0.72 g, 1.78 mmol), 3-氟苯甲醛 (0.30 g, 2.14 mmol), 碳酸铯 (0.87 g, 2.68 mmol), 无水硫酸钠 (0.51 g, 3.62 mmol), DMF (10 ml), 排气, 氮气保护, 置于 45 °C 油浴中, 搅拌反应 18 h。TLC 监测反应完全, 反应毕, 将反应液滴入 100 mL 冰水中, 有少量黄色固体析出, 过滤, 滤饼加入 40 mL DCM 溶解, 浓缩后刮大板纯化得到黄色固体 10.0 mg, 收率 1%。

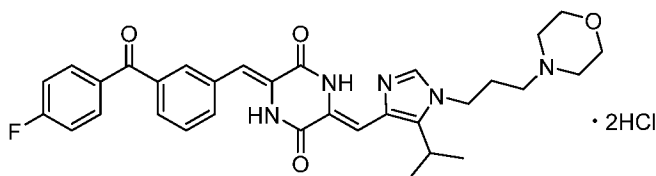
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 12.28 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 3.74-3.63 (m, 5H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.26-2.17 (m, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 482.3 [M + H]⁺. M.p 196-198 °C.

一、2, 5-二酮哌嗪类化合物衍生物盐酸盐的制备及含量测试

(一) 2, 5-二酮哌嗪类化合物衍生物盐酸盐的制备

一般过程: 取化合物 (1.0 eq) 置于干燥圆底烧瓶中, 用适量甲醇溶解, 滴加浓盐酸 (10.0 eq), 室温下避光搅拌反应 2 h。反应毕, 减压浓缩至无溶剂, 少量甲醇溶解, 滴至乙酸乙酯或丙酮中, 有固体析出, 置于零摄氏度冷阱中搅拌 2 h, 抽滤, 滤饼用冷的乙酸乙酯或丙酮洗, 滤饼 50 摄氏度真空干燥, 得白色固体, 与盐酸定量摩尔比成盐 (化合物: 盐酸 = 1:2)。

实施例 1 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮, 盐酸盐 (PLN-2-1-1)

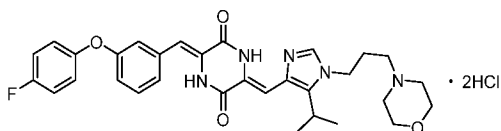


取 25 mL 单口干燥圆底烧瓶, 依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-

异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (120.0 mg, 0.21 mmol), MeOH (7 mL), 于 0 度下滴加 HCl/MeOH (4 mol/L, 8 mL), 全程避光, 加毕自然升至室温反应 2 h, 将反应液浓缩, 加入少量 MeOH 至刚好溶解产品, 并滴加至 12 mL EA 中, 析出固体, 搅拌 10 min 后过滤, 取滤饼干燥, 得到淡黄色固体 128.8 mg, 收率 95%。

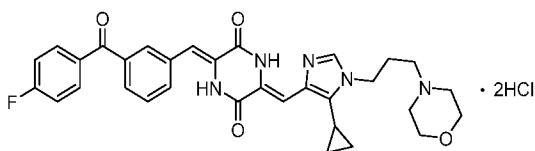
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 11.83 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.19 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.94 (d, $J = 12.3$ Hz, 3H), 3.96-3.93 (m, 3H), 3.42 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.17-3.09 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 2H), 2.23-2.18 (m, 2H), 1.34 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H).

实施例 2 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯氧基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮, 盐酸盐 (PLN-2-2-1)



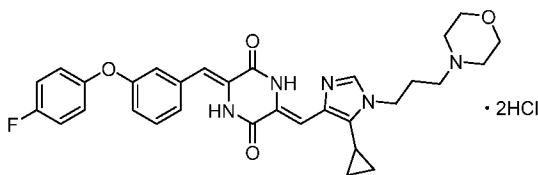
取 50 mL 单口干燥圆底烧瓶, 依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯氧基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (173.5 mg, 0.31 mmol), MeOH (20 mL), 浓盐酸 (1.26 mL, 15.5 mmol), 全程避光, 室温反应 2 h, 有析出固体, 至 0°C 下搅拌 2 h 后过滤, 取滤饼干燥, 得到白色固体 74.5 mg, 收率 75%。

实施例 3 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-环丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮, 盐酸盐 (PLN-2-3-1)



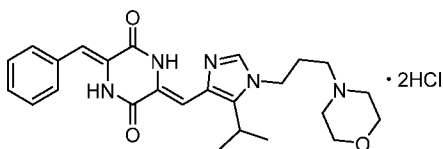
取 100 mL 单口干燥圆底烧瓶, 依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-环丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (360.0 mg, 0.63 mmol), MeOH (20 mL), 于 0 度下滴加 HCl/MeOH (4 mol/L, 30 mL), 全程避光, 加毕自然升至室温反应 2 h, 将反应液浓缩, 加入少量 MeOH 至刚好溶解产品, 并滴加至 35 mL EA 中, 析出固体, 搅拌 10 min 后过滤, 取滤饼干燥, 得到淡黄色固体 401.0 mg, 收率 99%。

实施例 4 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯氧基)苯)亚甲基-6-((5-环丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮, 盐酸盐 (PLN-2-4-1)



取 50 mL 单口干燥圆底烧瓶, 依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯氧基)苯)亚甲基-6-((5-环丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (127 mg, 0.23 mmol), MeOH (15 mL), 浓盐酸 (0.94 mL, 11.5 mmol), 全程避光, 室温反应 2 h, 有析出固体, 至 0℃ 下搅拌 2 h 后过滤, 取滤饼干燥, 得到白色固体 121.7 mg, 收率 75%。

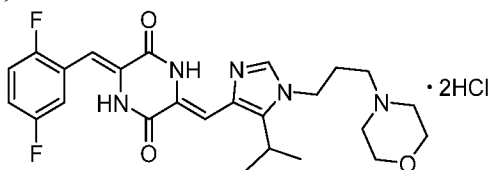
实施例 5 (3Z, 6Z)-3-苯亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮, 盐酸盐 (PLN-2-5-1)



取 25 mL 单口干燥圆底烧瓶, 依次加入(3Z, 6Z)-3-苯亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (50.0 mg, 0.11 mmol), MeOH (3 mL), 于 0 度下滴加 HCl/MeOH (4 mol/L, 3 mL), 全程避光, 加毕自然升至室温反应 2 h, 将反应液浓缩, 加入少量 MeOH 至刚好溶解产品, 并滴加至 5 mL EA 中, 析出固体, 搅拌 10 min 后过滤, 取滤饼干燥, 得到淡黄色固体 55.2 mg, 收率 95%。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.81 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.19 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.94 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 3.87 (t, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.42 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.25-3.22 (m, 1H), 3.14-3.10 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 2H), 2.22-2.20 (m, 2H), 1.34 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H).

实施例 6 (3Z, 6Z)-3-(2, 5-二氟苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮, 盐酸盐 (PLN-2-7-1)

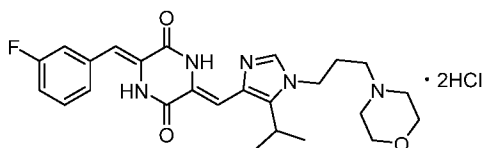


取 25 mL 单口干燥圆底烧瓶, 依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-

异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (200.0 mg, 0.41 mmol), MeOH (15 mL), 于 0 度下滴加 HCl/MeOH (4 mol/L, 15 mL), 全程避光, 加毕自然升至室温反应 2 h, 将反应液浓缩, 加入少量 MeOH 至刚好溶解产品, 并滴加至 9 mL EA 中, 析出固体, 搅拌 10 min 后过滤, 取滤饼干燥, 得到淡黄色固体 218.0 mg, 收率 95%。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.92 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.20-4.17 (m, 2H), 3.95 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 3.86 (t, $J = 11.8$ Hz, 2H), 3.42 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 2H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.34 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H).

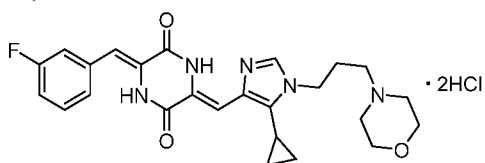
实施例 7 (3Z, 6Z)-3-(3-氟苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮, 盐酸盐 (PLN-2-9-1)



取 100 mL 单口干燥圆底烧瓶, 依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-氟苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (200.0 mg, 0.43 mmol), MeOH (10 mL), 于 0 度下滴加 HCl/MeOH (4 mol/L, 15 mL), 全程避光, 加毕自然升至室温反应 2 h, 将反应液浓缩, 加入少量 MeOH 至刚好溶解产品, 并滴加至 15 mL EA 中, 析出固体, 搅拌 10 min 后过滤干燥, 取滤饼, 得到淡黄色固体 218.0 mg, 收率 94%。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.84 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.96-3.93 (m, 2H), 3.86 (t, $J = 11.5$ Hz, 2H), 3.42 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.14-3.10 (m, 2H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.23-2.18 (m, 2H), 1.34 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H).

实施例 8 (3Z, 6Z)-3-(3-氟苯)亚甲基-6-((5-环丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮, 盐酸盐 (PLN-2-10-1)

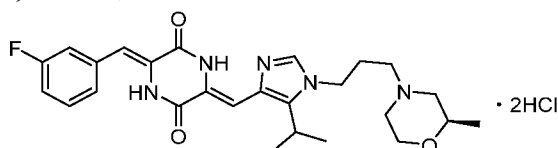


取 100 mL 单口干燥圆底烧瓶, 依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-氟苯)亚甲基-6-((5-环丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (200.0 mg, 0.43 mmol), MeOH (10 mL),

于 0 度下滴加 HCl/MeOH (4 mol/L, 15 mL), 全程避光, 加毕自然升至室温反应 2 h, 将反应液浓缩, 加入少量 MeOH 至刚好溶解产品, 并滴加至 15 mL EA 中, 析出固体, 搅拌 10 min 后过滤干燥, 取滤饼, 得到淡黄色固体 222.8 mg, 收率 98%。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.80 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.45 -7.30 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.94-3.89 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 3.13-3.06 (m, 4H), 2.35 (s, 2H), 1.87 (s, 1H), 1.08 (s, 2H), 0.70 (s, 2H).

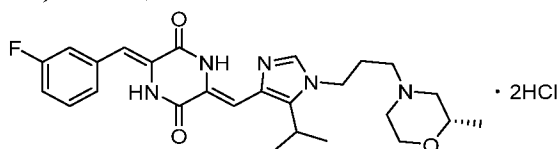
实施例 9 (3Z, 6Z)-3-(3-氟苯)亚甲基-6-(5-异丙基-1-(3-*R*)-(2-甲基吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮, 盐酸盐 (PLN-2-56-1)



取 25 mL 单口干燥圆底烧瓶, 依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-氟苯)亚甲基-6-(5-异丙基-1-(3-*R*)-(2-甲基吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (100.0 mg, 0.21 mmol), MeOH (6 mL), 于 0 度下滴加 HCl/MeOH (4 mol/L, 7 mL), 全程避光, 加毕自然升至室温反应 2 h, 将反应液浓缩, 加入少量 MeOH 至刚好溶解产品, 并滴加至 9 mL EA 中, 析出固体, 搅拌 10 min 后过滤, 取滤饼干燥, 得到淡黄色固体 106.0 mg, 收率 92%。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.97 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.22-2.18 (m, 2H), 1.35 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.12 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

实施例 10 (3Z, 6Z)-3-(3-氟苯)亚甲基-6-(5-异丙基-1-(3-*S*)-(2-甲基吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮, 盐酸盐 (PLN-2-57-1)

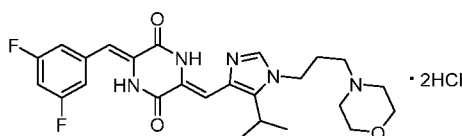


取 25 mL 单口干燥圆底烧瓶, 依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-氟苯)亚甲基-6-(5-异丙基-1-(3-*S*)-(2-甲基吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (100.0 mg, 0.21 mmol), MeOH (6 mL), 于 0 度下滴加 HCl/MeOH (4 mol/L, 7 mL), 全程避光, 加毕自然升至室温反应 2 h, 将反应液浓缩, 加入少量 MeOH 至刚好溶解产品, 并滴加至 9 mL EA 中, 析出

固体，搅拌 10 min 后过滤，取滤饼干燥，得到淡黄色固体 107.0 mg，收率 93%。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.93 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.01-3.86 (m, 3H), 3.46 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.11-3.07 (m, 2H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 2H), 1.35 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.12 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

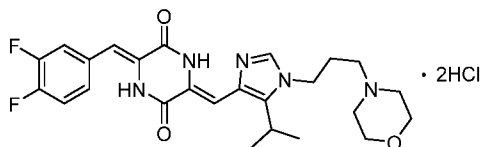
实施例 11 (3Z, 6Z)-3-(3, 5-二氟苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮，盐酸盐 (PLN-2-62-1)



取 25 mL 单口干燥圆底烧瓶，依次加入(3Z, 6Z)-3-(3, 5-二氟苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (80.0 mg, 0.16 mmol)，MeOH (5 mL)，于 0 度下滴加 HCl/MeOH (4 mol/L, 6 mL)，全程避光，加毕自然升至室温反应 2 h，将反应液浓缩，加入少量 MeOH 至刚好溶解产品，并滴加至 9 mL EA 中，析出固体，搅拌 10 min 后过滤，取滤饼干燥，得到淡黄色固体 85.4 mg，收率 93%。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.91 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.71 (s, 2H), 4.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.95-3.84 (m, 4H), 3.42 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 2H), 2.22-2.17 (m, 2H), 1.34 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H).

实施例 12 (3Z, 6Z)-3-(3, 4-二氟苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮，盐酸盐 (PLN-2-63-1)



取 25 mL 单口干燥圆底烧瓶，依次加入(3Z, 6Z)-3-(3, 4-二氟苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (80.0 mg, 0.16 mmol)，MeOH (5 mL)，于 0 度下滴加 HCl/MeOH (4 mol/L, 6 mL)，全程避光，加毕自然升至室温反应 2 h，将反应液浓缩，加入少量 MeOH 至刚好溶解产品，并滴加至 9 mL EA 中，析出固体，搅拌 10 min 后过滤，取滤饼干燥，得到淡黄色固体 87.3 mg，收率 95%。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.81 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.96-3.89 (m, 2H), 3.89-3.85 (m, 2H), 3.42 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.14-3.11 (m, 2H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.24-2.19 (m, 2H), 1.34 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H).

(二) 2, 5-二酮哌嗪类化合物衍生物盐酸盐含量测试

2, 5-二酮哌嗪类化合物衍生物盐酸盐纯盐酸含量测试及结果分析

1、试药及试剂

氢氧化钠(分析纯), 邻苯二甲酸氢钾(基准物); 酚酞指示液: 取酚酞 1g 加乙醇 100 ml 即得。

2、配置

取氢氧化钠适量, 加水振摇使溶解成饱和溶液, 冷却后, 置聚乙烯塑料瓶中, 静置数日, 澄清后备用。

氢氧化钠滴定液 (0.1 mol/L): 取澄清的氢氧化钠饱和溶液 5.6 ml, 加新沸过的冷水使成 1000 ml, 摇均。

3、标定

3.1 操作步骤

氢氧化钠滴定液 (0.1 mol/L): 取在 105℃干燥至恒重的基准邻苯二甲酸氢钾约 0.6 g, 精密称定, 加新沸过的冷水 50 ml, 振摇, 使其尽量溶解; 加酚酞指示液 2 滴, 用本液滴定; 在接近终点时, 应使邻苯二甲酸氢钾完全溶解, 滴定至溶液呈粉红色。每 1 ml 的氢氧化钠滴定液 (0.1 mol/L) 相当于 20.42 mg 的邻苯二甲酸氢钾。

3.2 计算公式

氢氧化钠滴定液的浓度 C (mol/L) 按下式计算:

$$C (\text{mol/L}) = (m * 1.000) / (V * 204.2)$$

式中: m 为基准邻苯二甲酸氢钾的称取量 (mg);

V 为本滴定液的消耗量 (ml);

204.2 为每 1 ml 氢氧化钠液 (1.000 mol/L) 相当于邻苯二甲酸氢钾的毫克数。

4、滴定

精密称量测试试药 (10 mg 左右), 加新沸过的冷水 50 ml, 振摇, 使其溶解; 加酚酞指示液 2 滴, 用标定好的氢氧化钠溶液滴定, 到达终点至溶液呈粉红色, 记录消耗的氢氧化钠溶液体积 $V_{\text{消耗}}$ 。

5、结果分析

$$n(\text{氢氧化钠}) = C(\text{mol/L}) * V_{\text{消耗}}$$

$$n(\text{试药}) = m_{\text{试药}} / M_{\text{试药}}$$

$$\text{成盐比例为: } n_{(\text{氢氧化钠})} / n_{(\text{试药})}$$

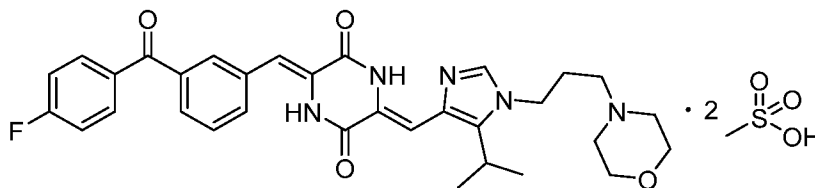
实验结果表明：经检测计算，本发明普纳布林吗啉衍生物与盐酸的成盐比例为 1:2，即一分子的衍生物结合上两分子盐酸。

二、2,5-二酮哌嗪类化合物衍生物甲磺酸盐的制备及含量测试

(一) 2,5-二酮哌嗪类化合物衍生物甲磺酸盐的制备

取化合物 (1.0 eq) 置于干燥圆底烧瓶中，用适量甲醇溶解，滴加甲磺酸 (2.5 eq)，室温下避光搅拌反应 2 h。反应毕，减压浓缩至无溶剂，少量甲醇溶解，滴至乙酸乙酯中，有固体析出，置于零摄氏度冷阱中搅拌 2 h，抽滤，滤饼用冷的乙酸乙酯或丙酮洗，滤饼 50 摄氏度真空干燥，得白色固体，与甲磺酸定量摩尔比成盐 (化合物：甲磺酸 = 1:2)。

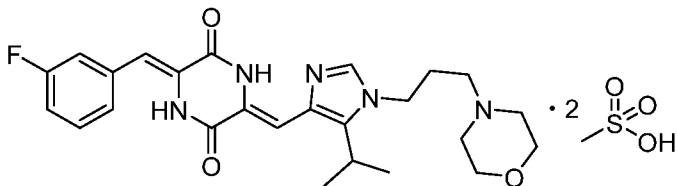
实施例 1 (3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮，甲磺酸盐 (PLN-2-1-2)



取 100 mL 单口干燥圆底烧瓶，依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-(对氟苯甲酰基)苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (320.0 mg, 0.56 mmol)，MeOH (20 mL)，MsOH (134.5 mg, 1.40 mmol)，全程避光，加毕自然升至室温反应 2 h，将反应液浓缩，加入少量 MeOH 至刚好溶解产品，并滴加至 35 mL EA 中，析出固体，搅拌 10 min 后过滤干燥，取滤饼，得到淡黄色固体 415.0 mg，收率 97%。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.81 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.99 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.46 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.26-3.18 (m, 3H), 3.12-3.07 (m, 2H), 2.41 (s, 6H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.34 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H).

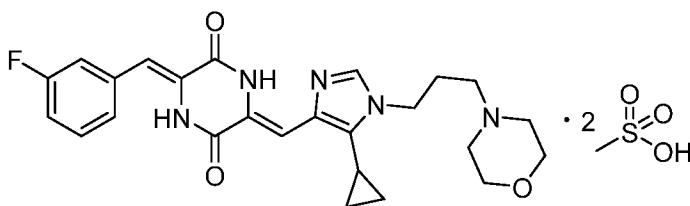
实施例 2 (3Z, 6Z)-3-(3-氟苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮, 甲磺酸盐 (PLN-2-9-2)



取 100 mL 单口干燥圆底烧瓶, 依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-氟苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (200.0 mg, 0.43 mmol), MeOH (10 mL), MsOH (102.8 mg, 1.07 mmol), 全程避光, 加毕自然升至室温反应 2 h, 将反应液浓缩, 加入少量 MeOH 至刚好溶解产品, 并滴加至 15 mL EA 中, 析出固体, 搅拌 10 min 后过滤干燥, 取滤饼, 得到淡黄色固体 268.0 mg, 收率 95%。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.16 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.01-3.98 (m, 2H), 3.69 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.46 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.26-3.19 (m, 3H), 3.14-3.06 (m, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.16-2.11 (m, 2H), 1.34 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H).

实施例 3 (3Z, 6Z)-3-(3-氟苯)亚甲基-6-((5-环丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮, 甲磺酸盐 (PLN-2-10-2)

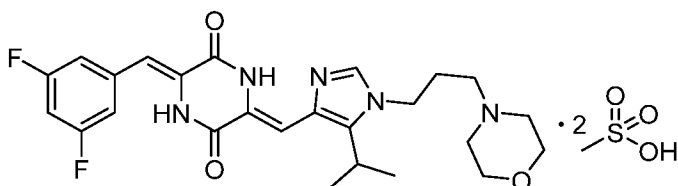


取 100 mL 单口干燥圆底烧瓶, 依次加入(3Z, 6Z)-3-(3-氟苯)亚甲基-6-((5-环丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (120.0 mg, 0.26 mmol), MeOH (6 mL), MsOH (61.5 mg, 0.64 mmol), 全程避光, 加毕自然升至室温反应 2 h, 将反应液浓缩, 加入少量 MeOH 至刚好溶解产品, 并滴加至 12 mL EA 中, 析出固体, 搅拌 10 min 后过滤干燥, 取滤饼, 得到淡黄色固体 161.0 mg, 收率 95%。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.19-7.08 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.99 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.46 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.20-3.16 (m, 2H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.28-2.16 (m, 2H), 1.86-

1.79 (m, 1H), 1.13-0.97 (m, 2H), 0.76- 0.57 (m, 2H).

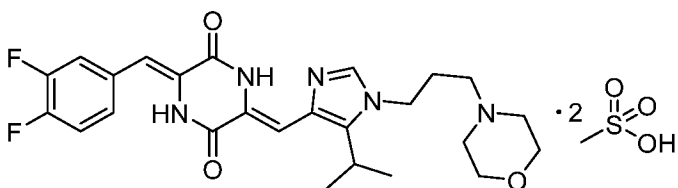
实施例 4 (3Z, 6Z)-3-(3, 5-二氟苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮, 甲磺酸盐 (PLN-2-62-2)



取 100 mL 单口干燥圆底烧瓶, 依次加入(3Z, 6Z)-3-(3, 5-二氟苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮(110.0 mg, 0.23 mmol), MeOH(6 mL), MsOH (54.7 mg, 0.57 mmol), 全程避光, 加毕自然升至室温反应 2 h, 将反应液浓缩, 加入少量 MeOH 至刚好溶解产品, 并滴加至 12 mL EA 中, 析出固体, 搅拌 10 min 后过滤干燥, 取滤饼, 得到淡黄色固体 138.0 mg, 收率 90%。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.89 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.25-7.23 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 4.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.99 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.45 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.26-3.22 (m, 1H), 3.20-3.17 (m, 2H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.40 (s, 6H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.35 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H).

实施例 5 (3Z, 6Z)-3-(3, 4-二氟苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮, 甲磺酸盐 (PLN-2-63-2)



取 100 mL 单口干燥圆底烧瓶, 依次加入(3Z, 6Z)-3-(3, 4-二氟苯)亚甲基-6-((5-异丙基-1-(3-吗啉基)丙基咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (170.0 mg, 0.35 mmol), MeOH (12 mL), MsOH (84.1 mg, 0.88 mmol), 全程避光, 加毕自然升至室温反应 2 h, 将反应液浓缩, 加入少量 MeOH 至刚好溶解产品, 并滴加至 15 mL EA 中, 析出固体, 搅拌 10 min 后过滤干燥, 取滤饼, 得到淡黄色固体 225.1 mg, 收率 95%。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.84 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.65-7.51 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.14 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.99 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.45 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.29-3.14 (m, 3H),

3.12-3.06 (m, 2H), 2.40 (s, 6H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.35 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H).

(二) 2,5-二酮哌嗪类化合物衍生物甲磺酸盐含量测试

2,5-二酮哌嗪类化合物衍生物甲磺酸盐纯甲磺酸含量测试及结果分析

1、试药及试剂

氢氧化钠(分析纯), 邻苯二甲酸氢钾(基准物); 酚酞指示液: 取酚酞 1 g 加乙醇 100 ml 即得。

2、配置

取氢氧化钠适量, 加水振摇使溶解成饱和溶液, 冷却后, 置聚乙烯塑料瓶中, 静置数日, 澄清后备用。

氢氧化钠滴定液 (0.1 mol/L): 取澄清的氢氧化钠饱和溶液 5.6 ml, 加新沸过的冷水使成 1000 ml, 摇均。

3、标定

3.1 操作步骤

氢氧化钠滴定液 (0.1 mol/L): 取在 105°C 干燥至恒重的基准邻苯二甲酸氢钾约 0.6 g, 精密称定, 加新沸过的冷水 50 ml, 振摇, 使其尽量溶解; 加酚酞指示液 2 滴, 用本液滴定; 在接近终点时, 应使邻苯二甲酸氢钾完全溶解, 滴定至溶液呈粉红色。每 1 ml 的氢氧化钠滴定液 (0.1 mol/L) 相当于 20.42 mg 的邻苯二甲酸氢钾。

3.2 计算公式

氢氧化钠滴定液的浓度 C (mol/L) 按下式计算:

$$C \text{ (mol/L)} = (m * 1.000) / (V * 204.2)$$

式中: m 为基准邻苯二甲酸氢钾的称取量 (mg);

V 为本滴定液的消耗量 (ml);

204.2 为每 1 ml 氢氧化钠液 (1.000 mol/L) 相当于邻苯二甲酸氢钾的毫克数。

4、滴定

精密称量测试试药 (15 mg 左右), 加新沸过的冷水 50 ml, 振摇, 使其溶解; 加酚酞指示液 2 滴, 用标定好的氢氧化钠溶液滴定, 到达终点至溶液呈粉红色, 记录消耗的氢氧化钠溶液体积 $V_{\text{消耗}}$ 。

5、结果分析

$$n \text{ (氢氧化钠)} = C \text{ (mol/L)} * V_{\text{消耗}}$$

$$n(\text{试药}) = m_{\text{试药}} / M_{\text{试药}}$$

成盐比例为: $n(\text{氢氧化钠}) / n(\text{试药})$

实验结果表明: 经检测计算, 本发明普纳布林吗啉衍生物与甲磺酸的成盐比例为 1:2, 即一分子的衍生物结合上两分子甲磺酸。

三、实施例部分化合物熔点汇总

取测试化合物, 研磨均匀, 装入熔点测定管, 样品夯实, 使用熔点测定仪 (WRS-3) 进行熔点测定, 根据初熔和终熔温度确定熔点, 并做好记录。具体结果如下表 3。

表 3 部分 2, 5-二酮哌嗪类化合物熔点

序号	化合物编号	熔点(°C)
1	Plinabulin	
2	PLN-2-1	218-219
3	PLN-2-1-1	106.8-108.8
4	PLN-2-1-2	137.0-139.0
5	PLN-2-2	194-195
6	PLN-2-2-1	173.0-175.0
7	PLN-2-5	199.1-201.1
8	PLN-2-5-1	220.0-222.0
9	PLN-2-7	211.6-213.6
10	PLN-2-7-1	174-176
11	PLN-2-9	208-210
12	PLN-2-9-1	141.8-143.8
13	PLN-2-9-2	195.5-197.5
14	PLN-2-10	208-211
15	PLN-2-10-1	148.8-150.8
16	PLN-2-10-2	113.6-115.6
17	PLN-2-49	169-171
18	PLN-2-50	164-166
19	PLN-2-51	178-180

20	PLN-2-52	184-186
21	PLN-2-53	251-253
22	PLN-2-54	248-250
23	PLN-2-55	250-252
24	PLN-2-56	212-214
25	PLN-2-56-1	232.8-234.8
26	PLN-2-57	211-213
27	PLN-2-57-1	232.2-234.2
28	PLN-2-58	202-204
29	PLN-2-59	178-180
30	PLN-2-60	157-159
31	PLN-2-61	182-184
32	PLN-2-61-1	238.6-240.6
33	PLN-2-62	187.0-189.0
34	PLN-2-62-1	148.1-150.1
35	PLN-2-62-2	177.0-179.0
36	PLN-2-63	188.0-190.0
37	PLN-2-63-1	145.7-147.7
38	PLN-2-63-2	160.7-162.7

四、效果实施例

效果实施例 1 化合物溶解度实验

1) 实验方法

方法一：取 1.5 mL 的棕色 EP 管，分别称取 1 mg 左右的化合物，加入 1 mL 的超纯水。涡旋振荡，超声至化合物不再溶解（溶液呈浑浊状或有悬浮颗粒）。放入孵育振荡器中，温度保持(37 ± 1°C)，100 r/min，振摇 24 h，使其达到充分溶解平衡。24 h 之后，取上清液迅速用 0.45 μm 微孔滤膜过滤，弃去初滤液，取续滤液 200 μL，加入 200 μL 甲醇稀释。重复测定至少三次。按照色谱条件通过 LC-MS 进样，测定峰面积并计算各 2,5-二酮哌嗪类化合物衍生物在纯水中的平衡溶解度。

方法二：取 0.5 mL 的棕色 EP 管，分别称取 2 mg 左右的 2,5-二酮哌嗪类化合物衍生物盐酸盐，加入 0.2 mL 的超纯水。涡旋振荡，放入孵育振荡器中，温度保持(37 ± 1°C)，

100 r/min, 振摇 24 h, 使其达到充分溶解平衡。观察其溶解情况。

2) 实验结果

化合物的溶解度实验结果如下表 4 所示:

表 4 2, 5-二酮哌嗪类化合物及其盐酸盐和甲磺酸盐的溶解度

化合物名称	盐型	溶解度
Plinabulin	未成盐	< 250 ng/mL
PLN-2-1	未成盐	<500 ng/mL
PLN-2-2	未成盐	<500 ng/mL
PLN-2-3	未成盐	<250 ng/mL
PLN-2-4	未成盐	<500 ng/mL
PLN-2-5	未成盐	<500 ng/mL
PLN-2-7	未成盐	<500 ng/mL
PLN-2-9	未成盐	<500 ng/mL
PLN-2-10	未成盐	<500 ng/mL
PLN-2-62	未成盐	<500 ng/mL
PLN-2-63	未成盐	<500 ng/mL
Plinabulin 盐酸盐	盐酸盐	7654 ng/mL
PLN-2-1-1	PLN-2-1 盐酸盐	>10 mg/ml
PLN-2-1-2	PLN-2-1 甲磺酸盐	>10 mg/ml
PLN-2-2-1	PLN-2-2 盐酸盐	>10 mg/ml
PLN-2-3-1	PLN-2-3 盐酸盐	>10 mg/ml
PLN-2-4-1	PLN-2-4 盐酸盐	>10 mg/ml
PLN-2-5-1	PLN-2-5 盐酸盐	>10 mg/ml
PLN-2-7-1	PLN-2-7 盐酸盐	>10 mg/ml
PLN-2-9-1	PLN-2-9 盐酸盐	>10 mg/ml
PLN-2-9-2	PLN-2-9 甲磺酸盐	>10 mg/ml
PLN-2-10-1	PLN-2-10 盐酸盐	>10 mg/ml
PLN-2-10-2	PLN-2-10 甲磺酸盐	>10 mg/ml
PLN-2-62-1	PLN-2-62 盐酸盐	>10 mg/ml
PLN-2-62-2	PLN-2-62 甲磺酸盐	>10 mg/ml
PLN-2-63-1	PLN-2-63 盐酸盐	>10 mg/ml

PLN-2-63-2	PLN-2-63 甲磺酸盐	>10 mg/ml
------------	---------------	-----------

效果实施例 2 化合物或其盐对细胞增殖抑制试验

将在对数生长期的肿瘤细胞（NCI-H460、BxPC-3、HT-29、HCC-LM3）进行消化，离心，去掉上清，加入新鲜培养基重悬细胞，使用细胞计数板进行计数，按照每孔 2000-6000 个细胞的标准，将 100 μ L 培养基（含有细胞）加入 96 孔板中，在培养箱中（37°C，5% CO₂）培养 24 h。待细胞完全贴壁，使用新鲜培养基将测试样品和 Plinabulin 稀释至不同浓度，每个浓度设置 4 个孔。使用药物处理 72 h 后，除去培养基，各孔加入 20 μ L 浓度为 5 mg/mL 的 MTT 置于培养箱中 3-4 h 以后，弃去 MTT，各孔加入 100 μ L 的 DMSO，放置于 96 孔板振荡器上振荡使紫色甲贍完全溶解。随后使用酶标仪在 490 nm 的波长下检测吸光度（OD 值）。该实验还需要设置调零孔（空白培养基，MTT，DMSO）。细胞抑制率=1-（加药组 OD 值-调零组 OD 值）/（空白组 OD 值-调零组 OD 值） \times 100%。

本发明化合物或其盐酸盐对细胞增殖抑制试验结果如表 5 所示：

表 5 本发明化合物或其盐对细胞增殖抑制试验

化合物名称	IC ₅₀ (nM) NCI-H460	IC ₅₀ (nM) BxPC-3	IC ₅₀ (nM) HCC-LM3	IC ₅₀ (nM) HT-29
Plinabulin	11.56 \pm 0.96	5.41 \pm 0.76	8.31 \pm 0.23	5.74 \pm 0.73
PLN-2-1	3.45 \pm 0.33	2.29 \pm 0.82	4.20 \pm 0.12	1.03 \pm 0.11
PLN-2-1-1	2.28 \pm 1.24	1.77 \pm 0.03	2.04 \pm 0.57	1.56 \pm 0.47
PLN-2-1-2	1.95 \pm 0.08	1.33 \pm 0.19	1.85 \pm 0.27	1.42 \pm 0.46
PLN-2-2	5.25 \pm 0.49	4.63 \pm 0.16	5.58 \pm 1.03	3.83 \pm 0.43
PLN-2-2-1	2.80 \pm 1.15	1.21 \pm 0.21	1.76 \pm 0.30	1.50 \pm 0.58
PLN-2-3	4.90 \pm 0.61	1.43 \pm 0.95	6.31 \pm 0.16	2.15 \pm 0.33
PLN-2-3-1	5.60 \pm 0.41	1.43 \pm 0.95		
PLN-2-4	25.66 \pm 2.62			
PLN-2-4-1	23.81 \pm 1.36			
PLN-2-5	19.35 \pm 1.63	12.52 \pm 1.47	9.78 \pm 2.21	11.85 \pm 1.31
PLN-2-5-1	17.75 \pm 0.55	9.73 \pm 0.30	12.41 \pm 2.68	11.79 \pm 5.52
PLN-2-6	33.45 \pm 0.46	27.74 \pm 0.94	16.56 \pm 0.66	25.26 \pm 3.54
PLN-2-7	6.12 \pm 0.43	4.92 \pm 1.48	3.30 \pm 1.88	4.03 \pm 0.19
PLN-2-7-1	6.93 \pm 4.85	4.83 \pm 0.20	4.00 \pm 1.50	5.61 \pm 1.96

PLN-2-8	15.23±2.82	8.80±0.16		13.45±2.08
PLN-2-9	8.51±0.10	5.47±0.57	5.13±0.12	4.37±0.62
PLN-2-9-1	8.87±0.05	5.76±1.00	6.99±0.59	6.22±1.61
PLN-2-9-2	8.49±0.72	5.14±0.52	6.08±0.51	5.84±1.66
PLN-2-10	17.69±5.18	8.97±0.74	14.9±0.22	10.58±1.27
PLN-2-10-1	18.37±0.13	12.01±1.27	11.97±2.67	11.08±1.39
PLN-2-10-2	11.21±2.04	12.59±0.96	13.35±4.02	13.17±2.15
PLN-2-11	234.13±25.70			
PLN-2-12	3.77±0.62	2.48±2.12		
PLN-2-13	8.20±0.54	14.89±2.62		
PLN-2-14	9.33±0.54	9.33±0.45		
PLN-2-15	8.01±1.24	6.77±0.08		
PLN-2-16	25.65±9.64	5.92±3.74		11.10±1.87
PLN-2-17	41.77±2.27	21.05±2.41		
PLN-2-18	99.72±0.82			
PLN-2-19	212.62±12.76			
PLN-2-19-1	203.6±4.24			
PLN-2-20	147.00±14.50	91.63±0.62		
PLN-2-21	23.88±1.02	15.31±1.83		13.84±3.08
PLN-2-22	85.71±10.63	66.16±1.45		
PLN-2-23	157.87±25.68			
PLN-2-24	28.55±1.40	13.19±0.07		
PLN-2-25	18.44±2.95			
PLN-2-26	50.14±0.69			
PLN-2-27	23.86±4.76	17.90±5.90		
PLN-2-28	15.36±1.68	9.22±3.93		
PLN-2-29	3.46±0.25	1.40±0.04		
PLN-2-30	3.98±0.33	2.30±0.08		
PLN-2-31	6.93±0.96	2.48±0.57		
PLN-2-32	7.95±1.29	4.16±0.78		

PLN-2-33	9.91±2.00	6.39±2.51		
PLN-2-34	20.14±3.67	17.49±0.27		
PLN-2-35	5.28±0.71	2.23±2.2		
PLN-2-36	4.31±0.59	2.25±1.22		2.97±0.51
PLN-2-37	7.86±1.37	6.23±0.15		
PLN-2-38	7.30±0.44			
PLN-2-39	37.19±3.61			
PLN-2-40	7.56±0.33	4.40±3.1		
PLN-2-41	5.55±1.68	3.25±2.13		
PLN-2-42	6.59±1.29	3.38±0.53		
PLN-2-43	11.13±0.90			
PLN-2-44	8.68±0.78	3.84±0.12		
PLN-2-45	6.43±1.98	1.79±0.49		
PLN-2-46	21.62±0.52	9.09±0.89		
PLN-2-47	6.56±0.32	3.62±0.48		
PLN-2-48	39.22±1.85	33.09±0.98		
PLN-2-49	33.70±0.70	27.27±2.75	18.41±1.42	35.23±2.15
PLN-2-50	41.33±1.25	23.03±1.56	20.84±2.56	37.07±3.15
PLN-2-51	21.68±3.04	13.86±3.21	7.49±0.12	9.03±0.29
PLN-2-52	16.47±3.48	13.91±0.89	7.54±0.68	8.49±0.54
PLN-2-53	11.62±1.11	7.17±0.52	6.55±1.39	9.71±0.74
PLN-2-54	8.28±0.91	5.74±2.19	3.48±2.60	6.55±0.33
PLN-2-55	22.87±3.19	16.63±1.18	35.03±11.46	24.73±0.51
PLN-2-56	5.59±1.40	3.24±0.73	4.26±0.25	2.62±0.91
PLN-2-56-1	7.69±0.28	4.99±0.19	4.72±0.73	4.43±0.13
PLN-2-57	16.64±4.94	8.56±0.01	13.87±2.50	5.07±2.12
PLN-2-57-1	17.52±0.71	14.05±1.23	12.89±1.61	10.59±3.68
PLN-2-58	11.76±1.82	8.10±1.44	16.67±0.98	
PLN-2-59	27.41±0.52	15.51±0.74	23.31±2.49	
PLN-2-60	59.67±0.30	27.19±1.42	49.20±1.30	

PLN-2-61	19.61±2.15	8.00±1.15	31.16±6.92	14.05±0.22
PLN-2-61-1	16.86±1.29	9.37±0.78	16.52±5.66	13.96±0.58
PLN-2-62	4.17±0.75	3.44±0.12	3.89±0.16	3.49±0.23
PLN-2-62-1	6.87±0.47	3.75±0.06	5.32±1.38	3.79±0.04
PLN-2-62-2	4.60±1.33	3.66±1.15	3.99±0.08	3.55±0.04
PLN-2-63	72.16±4.86	55.26±3.42	64.92±5.12	
PLN-2-63-1	94.69±9.48	50.1±7.79	66.61±4.98	
PLN-2-63-2	95.91±3.66	50.85±6.75	69.53±4.26	
PLN-2-64	18.54±0.30	7.70±0.39	26.13±2.14	
PLN-2-65	17.39±1.45	10.26±2.18	20.94±0.97	
PLN-2-66	40.34±3.72	30.42±0.35	43.89±7.94	
PLN-2-67	8.39±0.58	3.73±0.06	7.70±0.04	

注：NCI-H460 为人非小细胞肺癌肿瘤细胞株，BxPC-3 为人胰腺癌肿瘤细胞株，HT-29 为人结肠癌细胞株，HCC-LM3 为人肝癌细胞株。普纳布林 (Plinabulin) 为阳性对照。对照组为未加样品的 DMSO。

效果实施例 4 免疫荧光实验

1) 实验方法

1、细胞破膜：爬片稍甩干后，用组化笔在盖玻片中间细胞分布均匀的位置画圈（防止抗体流走），加 50-100 μ l 破膜工作液，室温孵育 20 min，PBS 洗 3 次，每次 5 min。

2、血清封闭：在圈内滴加 BSA 均匀覆盖组织，室温封闭 30 min。（一抗是山羊来源用 10% 正常兔血清封闭，一抗其它来源的用 3% BSA 封闭）

3、加一抗：轻轻甩掉封闭液，在细胞孔板里滴加一抗（使用 PBS 按一定比例配好），细胞培养板平放于湿盒内 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。

4、加二抗：细胞培养板加入 PBS，并置于脱色摇床上晃动洗涤 3 次，每次 5 min。稍甩干后，在圈内滴加组化试剂盒内与一抗相应种属的二抗覆盖组织，室温孵育 50 min。

5、DAPI 复染细胞核：爬片置于 PBS (PH 7.4) 中在脱色摇床上晃动洗涤 3 次，每次 5 min。切片稍甩干后在圈内滴加 DAPI 染液，避光室温孵育 10 min。

6、封片：爬片置于 PBS (PH 7.4) 中在脱色摇床上晃动洗涤 3 次，每次 5 min。玻片稍甩干后用抗荧光淬灭封片剂封片。

7、镜检拍照：爬片于荧光显微镜下观察并采集图像。

2) 实验结果

2, 5-二酮哌嗪类化合物衍生物 NCI-H460 细胞系免疫荧光结果如图 1 和表 6 所示，
表 6

化合物名称	Control (对照组)	Plinabulin	PLN-2-1-1	PLN-2-3-1
β -tubulin 荧光值	20330 \pm 1233	8133 \pm 799	5344 \pm 671	7822 \pm 733

2, 5-二酮哌嗪类化合物衍生物 BxPC-3 细胞系免疫荧光结果如图 2 和表 7 所示。
表 7

化合物名称	Control (对照组)	Plinabulin	PLN-2-1-1	PLN-2-3-1
β -tubulin 荧光值	29873 \pm 4013	11000 \pm 1176	9533 \pm 984	9000 \pm 1000

免疫荧光实验表明，经衍生物 PLN-2-1-1 和 PLN-2-3-1 处理后，不论对 NCI-H460 还是 BxPC-3 细胞，细胞形态由原先的梭形变为类圆形、多边形或不规则形，细胞核出现破裂，规则不一，而且成辐射状分布的微管蛋白数量明显减少，微管出现萎缩。与普纳布林阳性对照相比，衍生物 PLN-2-1-1 和 PLN-2-3-1 的作用更为明显。

效果实施例 5 细胞凋亡实验

1) 实验方法 (Annexin V/PI 双染色法)

1. 细胞收集：取出细胞培养皿，用 PBS 洗去培养基，使用不含 EDTA 的胰酶消化后，收集至离心管中，每样本细胞数约为 1×10^6 /mL，800 r/min 离心 3 min，弃去培养液。
2. 使用冷冻 PBS 洗涤 2 次，每次 800 r/min 离心 3 min，弃去上清。
3. 设置空白组，单染组和双染组，加入 100 μ L 的 Binding Buffer，根据分组不同选择 5 μ L FITC-annexin V 和 5 μ L PI，轻轻混匀，室温下避光孵育 15 min 后加入 400 μ L Binding Buffer，轻轻混匀细胞。
4. 使用 300 目尼龙膜过滤细胞悬液后，流式细胞仪检测，

2) 实验结果

流式细胞仪检测 NCI-H460 细胞株凋亡实验如图 3 和表 8 所示。

表 8

化合物名称	NTC (空白对照组)	Plinabulin	PLN-2-3-1	PLN-2-1-1
早期凋亡细胞比例	1.84%	1.90%	3.08%	3.55%
晚期凋亡细胞比例	0.54%	5.18%	6.76%	9.70%

流式细胞仪检测 BxPC-3 细胞株凋亡实验如图 4 和表 9 所示。

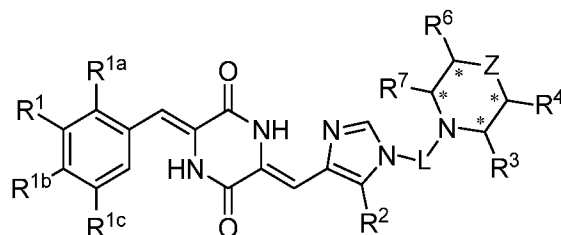
表 9

化合物名称	NTC (空白对照组)	Plinabulin	PLN-2-3-1	PLN-2-1-1
早期凋亡细胞比例	1.11%	1.66%	2.75%	3.82%
晚期凋亡细胞比例	0.94%	3.85%	5.83%	6.79%

结果与讨论：在 NCI-H460 和 BxPC-3 中，衍生物 **PLN-2-1-1** 和 **PLN-2-3-1** 都明显增加了凋亡数量，且细胞早凋和晚凋数量之和明显高于 Plinabulin，其中衍生物 **PLN-2-1-1** 作用后，致使细胞早凋和晚凋数量之和最高。

权利要求

1. 如式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体、其药学上可接受的盐、或者前述任一者的溶剂合物:



(I)

带“*”碳原子为碳原子或手性碳原子, 当为手性碳原子时, 为 S 构型和/或 R 构型;

R^1 为氢、氘、卤素、 C_1 - C_8 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_8 烷氧基、苯甲酰基、被一个或多个卤素取代的苯甲酰基、苯氧基或“被一个或多个卤素取代的苯氧基”;

R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地为氢、氘、卤素或 C_1 - C_8 烷基;

或者, R^1 、 R^{1a} 与它们连接的碳原子一起形成 C_6 - C_{10} 的芳基或者“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”;

或者, R^1 、 R^{1b} 与它们连接的碳原子一起形成 C_6 - C_{10} 的芳基或者“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”;

或者, R^{1b} 、 R^{1c} 与它们连接的碳原子一起形成 C_6 - C_{10} 的芳基或者“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”;

R^2 为 C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_{10} 环烷基;

L 为“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的一种或多种, 杂原子数为 1-4 个的 C_1 - C_8 亚杂烷基”、被一个或多个 R^{2-2} 取代的“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的一种或多种, 杂原子数为 1-4 个的 C_1 - C_8 亚杂烷基”、 C_1 - C_8 亚烷基或“被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1 - C_8 亚烷基”;

R^3 、 R^4 、 R^6 和 R^7 独立地为氢、氘、 C_1 - C_8 烷基、被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂环烷基”;

R^{3-1} 独立地为 $O-R^{3-1-1}$, R^{3-1-1} 为 C_1 - C_8 烷基或被一个或多个 R^{3-1-2} 取代的 C_1 - C_8 烷基;

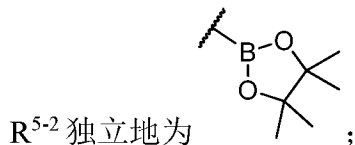
R^{3-1-2} 独立地为 C_6 - C_{10} 芳基;

Z 为 O 或 $N(R^5)$;

R^5 为氢、氘、 C_1 - C_8 烷基、被一个或多个 R^{5-1} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基、苄基、被一个或多

个 R^{5-2} 取代的苄基、 $-C(=O)-R^{5-3}$ 或 $-S(=O)_2-R^{5-4}$;

R^{5-1} 独立地为卤素;



R^{5-3} 为氢、 C_1-C_8 烷氧基、苄氧基、被一个或多个 R^{5-2} 取代的苄氧基、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_6-C_{10} 芳基或 $NR^{5-3-1}R^{5-3-2}$; R^{5-3-1} 和 R^{5-3-2} 独立地为氢、 C_1-C_8 烷基或 C_3-C_{10} 环烷基;

R^{5-4} 为 C_1-C_8 烷基或 C_6-C_{10} 芳基。

2. 如权利要求 1 所述的如式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体、其药学上可接受的盐、或者前述任一者的溶剂合物, 其特征在于, 当 R^1 为卤素时, 所述卤素为氟、氯、溴或碘;

和/或, 当 R^1 为 C_1-C_8 烷基时, 所述 C_1-C_8 烷基为 C_1-C_4 烷基;

和/或, 当 R^1 为被一个或多个卤素取代的 C_1-C_8 烷基时, 所述被一个或多个卤素取代的 C_1-C_8 烷基为被一个或多个卤素取代的 C_1-C_4 烷基;

和/或, 当 R^1 为 C_1-C_8 烷氧基时, 所述 C_1-C_8 烷氧基为 C_1-C_4 烷氧基;

和/或, 当 R^1 为被一个或多个卤素取代的 C_1-C_8 烷氧基时, 所述被一个或多个卤素取代的 C_1-C_8 烷氧基为被一个或多个卤素取代的 C_1-C_4 烷氧基;

和/或, 当 R^1 为被一个或多个卤素取代的苯甲酰基时, 所述卤素为氟、氯、溴或碘;

和/或, 当 R^1 为被一个或多个卤素取代的苯氧基时, 所述卤素为氟、氯、溴或碘;

和/或, 当 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地为卤素时, 所述卤素为氟、氯、溴或碘;

和/或, 当 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地为 C_1-C_8 烷基时, 所述 C_1-C_8 烷基为 C_1-C_4 烷基;

和/或, 当 R^1 、 R^{1a} 与它们连接的碳原子一起形成 C_6-C_{10} 的芳基时, 所述 C_6-C_{10} 的芳基为苯基;

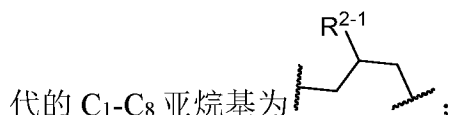
和/或, 当 R^1 、 R^{1a} 与它们连接的碳原子一起形成“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”时, 所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”为“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子数为 1-2 个的 4-8 元杂芳基”;

和/或, 当 R^2 为 C_1-C_8 烷基时, 所述 C_1-C_8 烷基为 C_1-C_4 烷基;

和/或, 当 R^2 为 C_3-C_{10} 环烷基时, 所述 C_3-C_{10} 环烷基为 C_3-C_6 环烷基;

和/或, 当 L 为 C_1-C_8 亚烷基时, 所述 C_1-C_8 亚烷基为 C_3-C_8 亚烷基;

和/或, 当 L 为被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1-C_8 亚烷基时, 所述被一个或多个 R^{2-1} 取



和/或, 当 R³、R⁴、R⁶ 和 R⁷ 独立地为 C₁-C₈ 烷基时, 所述 C₁-C₈ 烷基为 C₁-C₄ 烷基;

和/或, 当 R³、R⁴、R⁶ 和 R⁷ 独立地为被一个或多个 R³⁻¹ 取代的 C₁-C₈ 烷基时, 所述 C₁-C₈ 烷基为 C₁-C₄ 烷基;

和/或, 当 R³⁻¹⁻¹ 为 C₁-C₈ 烷基时, 所述 C₁-C₈ 烷基为 C₁-C₄ 烷基;

和/或, 当被一个或多个 R³⁻¹⁻² 取代的 C₁-C₈ 烷基时, 所述 C₁-C₈ 烷基为 C₁-C₄ 烷基;

和/或, 当 R³⁻¹⁻² 独立地为 C₃-C₁₀ 环烷基时, 所述 C₃-C₁₀ 环烷基为 C₃-C₆ 环烷基;

和/或, 当 R³⁻¹⁻² 独立地为 C₆-C₁₀ 芳基时, 所述 C₆-C₁₀ 芳基为苯基;

和/或, 当 R³⁻¹⁻² 独立地为“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”时, 所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”为“杂原子选自 N, 杂原子数为 1-2 个的 4-8 元杂芳基”;

和/或, 当 R⁵ 为 C₁-C₈ 烷基时, 所述 C₁-C₈ 烷基为 C₁-C₄ 烷基;

和/或, 当 R⁵ 为被一个或多个 R⁵⁻⁵ 取代的 C₁-C₈ 烷基时, 所述 C₁-C₈ 烷基为 C₁-C₄ 烷基;

和/或, 当 R⁵ 为 C₆-C₁₀ 芳基或“被一个或多个 R⁵⁻¹ 取代的 C₆-C₁₀ 芳基”时, 所述 C₆-C₁₀ 芳基为苯基或萘基;

和/或, 当 R⁵⁻¹ 为卤素时, 所述卤素为氟、氯、溴或碘;

和/或, 当 R⁵⁻⁵⁻¹ 为 C₁-C₈ 烷基时, 所述 C₁-C₈ 烷基为 C₁-C₄ 烷基;

和/或, 当 R⁵⁻⁵⁻¹ 为被一个或多个 R⁵⁻⁵⁻² 取代的 C₁-C₈ 烷基时, 所述 C₁-C₈ 烷基为 C₁-C₄ 烷基;

和/或, 当 R⁵⁻⁵⁻¹ 为 C₃-C₁₀ 环烷基时, 所述 C₃-C₁₀ 环烷基为 C₃-C₆ 环烷基;

和/或, 当 R⁵⁻⁵⁻¹ 为 C₆-C₁₀ 芳基时, 所述 C₆-C₁₀ 芳基为苯基;

和/或, 当 R⁵⁻⁵⁻¹ 为“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”时, 所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”为“杂原子选自 N, 杂原子数为 1-2 个的 4-8 元杂芳基”;

和/或, 当 R⁵⁻⁵⁻² 独立地 C₃-C₁₀ 环烷基时, 所述 C₃-C₁₀ 环烷基为 C₃-C₆ 环烷基;

和/或, 当 R⁵⁻⁵⁻² 独立地为 C₆-C₁₀ 芳基时, 所述 C₆-C₁₀ 芳基为苯基;

和/或, 当 R⁵⁻⁵⁻² 独立地为“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”时, 所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”为“杂原子选自 N, 杂原子数为 1-2 个的 4-8 元杂芳基”;

和/或, 当 R^{5-3} 为 C_1-C_8 烷氧基时, 所述 C_1-C_8 烷氧基为 C_1-C_4 烷氧基;

和/或, 当 R^{5-3} 为 C_1-C_8 烷基时, 所述 C_1-C_8 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基或 $-CH(C_2H_5)CH_2CH_3$;

和/或, 当 R^{5-3} 为 C_3-C_{10} 环烷基时, 所述 C_3-C_{10} 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基、环己基或金刚烷基;

和/或, 当 R^{5-3} 为 C_2-C_8 烯基时, 所述 C_2-C_8 烯基为 C_2-C_4 烯基;

和/或, 当 R^{5-3} 为 C_6-C_{10} 芳基时, 所述 C_6-C_{10} 芳基为苯基或萘基;

和/或, 当 R^{5-3-1} 和 R^{5-3-2} 独立地为 C_1-C_8 烷基时, 所述 C_1-C_8 烷基为 C_1-C_4 烷基;

和/或, 当 R^{5-3-1} 和 R^{5-3-2} 独立地为 C_3-C_{10} 环烷基时, 所述 C_3-C_{10} 环烷基为 C_3-C_6 环烷基;

和/或, 当 R^{5-4} 为 C_1-C_8 烷基时, 所述 C_1-C_8 烷基为 C_1-C_4 烷基;

和/或, 当 R^{5-4} 为 C_6-C_{10} 芳基时, 所述 C_6-C_{10} 芳基为苯基或萘基。

3. 如权利要求 1 所述的如式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体、其药学上可接受的盐、或者前述任一者的溶剂合物, 其特征在于, 当 R^1 为卤素时, 所述卤素为氟;

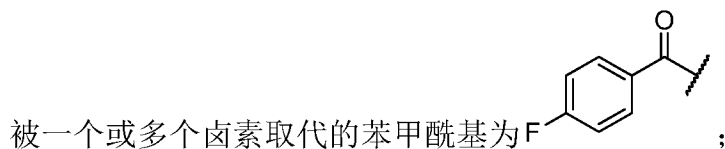
和/或, 当 R^1 为 C_1-C_8 烷基时, 所述 C_1-C_8 烷基为甲基;

和/或, 当 R^1 为被一个或多个卤素取代的 C_1-C_8 烷基时, 所述被一个或多个卤素取代的 C_1-C_8 烷基为三氟甲基;

和/或, 当 R^1 为 C_1-C_8 烷氧基时, 所述 C_1-C_8 烷氧基为甲氧基;

和/或, 当 R^1 为被一个或多个卤素取代的 C_1-C_8 烷氧基时, 所述被一个或多个卤素取代的 C_1-C_8 烷氧基为三氟甲氧基;

和/或, 当 R^1 为被一个或多个卤素取代的苯甲酰基时, 所述卤素为氟; 较佳地, 所述



和/或, 当 R^1 为被一个或多个卤素取代的苯氧基时, 所述卤素为氟; 较佳地, 所述被

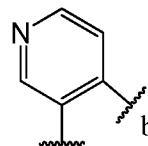


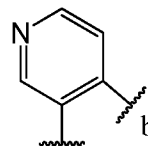
和/或, 当 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地为卤素时, 所述卤素为氟;

和/或, 当 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地为 C_1-C_8 烷基时, 所述 C_1-C_8 烷基为甲基;

和/或, 当 R^1 、 R^{1a} 与它们连接的碳原子一起形成“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或

多种，杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”时，所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”为吡啶基；较佳地，所述“杂原子选自 N、O 和

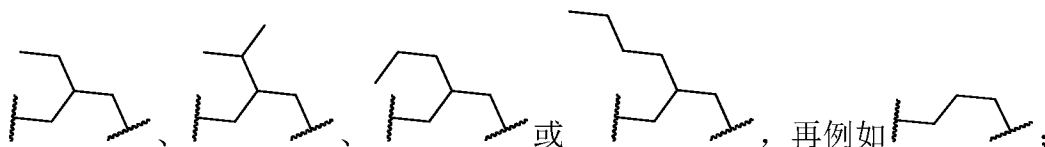


S 中的一种或多种，杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”为 ，其 a 端与 R¹ 连接的碳原子相连，b 端与 R^{1a} 连接的碳原子相连；

和/或，当 R² 为 C₁-C₈ 烷基时，所述 C₁-C₈ 烷基为甲基、乙基、异丙基或叔丁基；

和/或，当 R² 为 C₃-C₁₀ 环烷基时，所述 C₃-C₁₀ 环烷基为环丙基；

和/或，当 L 为 C₁-C₈ 亚烷基时，所述 C₁-C₈ 亚烷基为 、、



和/或，当 R³、R⁴、R⁶ 和 R⁷ 独立地为 C₁-C₈ 烷基时，所述 C₁-C₈ 烷基为甲基或乙基，例如甲基；

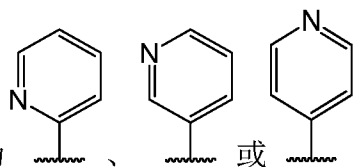
和/或，当 R³、R⁴、R⁶ 和 R⁷ 独立地为被一个或多个 R³⁻¹ 取代的 C₁-C₈ 烷基时，所述 C₁-C₈ 烷基为甲基；

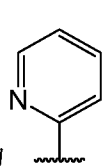
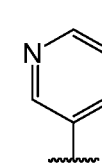
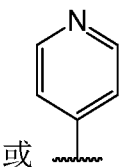
和/或，当 R³⁻¹⁻¹ 为 C₁-C₈ 烷基时，所述 C₁-C₈ 烷基为甲基、乙基、正丙基或正丁基；

和/或，当被一个或多个 R³⁻¹⁻² 取代的 C₁-C₈ 烷基时，所述 C₁-C₈ 烷基为甲基；

和/或，当 R³⁻¹⁻² 独立地为 C₃-C₁₀ 环烷基时，所述 C₃-C₁₀ 环烷基为环己基；

和/或，当 R³⁻¹⁻² 独立地为“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”时，所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”为吡啶基；较佳地，所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，



杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”为 、 或 ；

和/或，当 R⁵ 为 C₁-C₈ 烷基时，所述 C₁-C₈ 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基或 2-甲基丙基，例如甲基；

和/或，当 R⁵ 为被一个或多个 R⁵⁻⁵ 取代的 C₁-C₈ 烷基时，所述 C₁-C₈ 烷基为甲基、乙基、正丙基或正丁基；

和/或, 当 R^5 为 C_6-C_{10} 芳基或“被一个或多个 R^{5-1} 取代的 C_6-C_{10} 芳基”时, 所述 C_6-C_{10} 芳基为苯基;

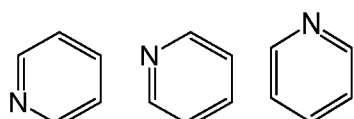
和/或, 当 R^{5-1} 为卤素时, 所述卤素为氟;

和/或, 当 R^{5-5-1} 为 C_1-C_8 烷基时, 所述 C_1-C_8 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基;

和/或, 当 R^{5-5-1} 为被一个或多个 R^{5-5-2} 取代的 C_1-C_8 烷基时, 所述 C_1-C_8 烷基为甲基;

和/或, 当 R^{5-5-1} 为 C_3-C_{10} 环烷基时, 所述 C_3-C_{10} 环烷基为环戊基或环己基;

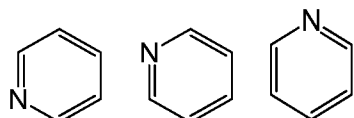
和/或, 当 R^{5-5-1} 为“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”时, 所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”为吡啶基; 较佳地, 所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子



数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”为 、 或 ;

和/或, 当 R^{5-5-2} 独立地 C_3-C_{10} 环烷基时, 所述 C_3-C_{10} 环烷基为环戊基或环己基;

和/或, 当 R^{5-5-2} 独立地为“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”时, 所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”为吡啶基; 较佳地, 所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种,



杂原子数为 1-5 个的 3-10 元杂芳基”为 、 或 ;

和/或, 当 R^{5-3} 为 C_1-C_8 烷氧基时, 所述 C_1-C_8 烷氧基为叔丁氧基;

和/或, 当 R^{5-3} 为 C_1-C_8 烷基时, 所述 C_1-C_8 烷基为 C_1-C_4 烷基;

和/或, 当 R^{5-3} 为 C_3-C_{10} 环烷基时, 所述 C_3-C_{10} 环烷基为 C_3-C_6 环烷基;

和/或, 当 R^{5-3} 为 C_2-C_8 烯基时, 所述 C_2-C_8 烯基为 、、 或 ,

例如 或 ;

和/或, 当 R^{5-3} 为 C_6-C_{10} 芳基时, 所述 C_6-C_{10} 芳基为苯基;

和/或, 当 R^{5-3-1} 和 R^{5-3-2} 独立地为 C_1-C_8 烷基时, 所述 C_1-C_8 烷基为异丙基或叔丁基;

和/或，当 R^{5-3-1} 和 R^{5-3-2} 独立地为 C_3-C_{10} 环烷基时，所述 C_3-C_{10} 环烷基为环戊基或环己基；

和/或，当 R^{5-4} 为 C_1-C_8 烷基时，所述 C_1-C_8 烷基为甲基；

和/或，当 R^{5-4} 为 C_6-C_{10} 芳基时，所述 C_6-C_{10} 芳基为苯基。

4. 如权利要求 1 所述的如式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体、其药学上可接受的盐、或者前述任一者的溶剂合物，其特征在于， R^1 为氢、卤素、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷氧基、被一个或多个卤素取代的 C_1-C_8 烷氧基、苯甲酰基、被一个或多个卤素取代的苯甲酰基、苯氧基或“被一个或多个卤素取代的苯氧基”；

和/或， R^{1b} 为氢或卤素；例如为氢或氟；

和/或， R^{1c} 为氢或卤素，例如氢或氟；

和/或， R^2 为 C_1-C_8 烷基；

和/或，L 为 C_1-C_8 亚烷基；

和/或，Z 为 O 或 $N(R^5)$ ；

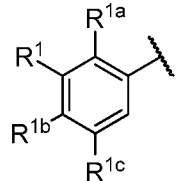
和/或， R^3 、 R^4 、 R^6 和 R^7 独立地为氢或 C_1-C_8 烷基；

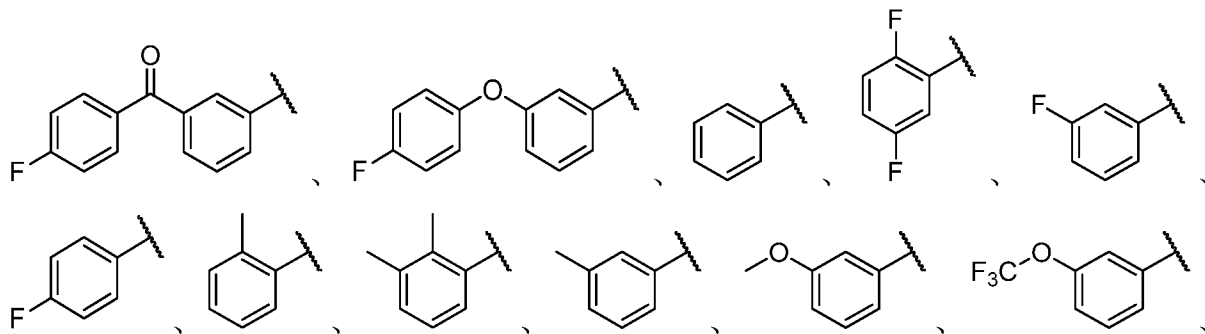
和/或， R^5 为苄基、 $-C(=O)-R^{5-3}$ 或 $-S(=O)_2-R^{5-4}$ ；

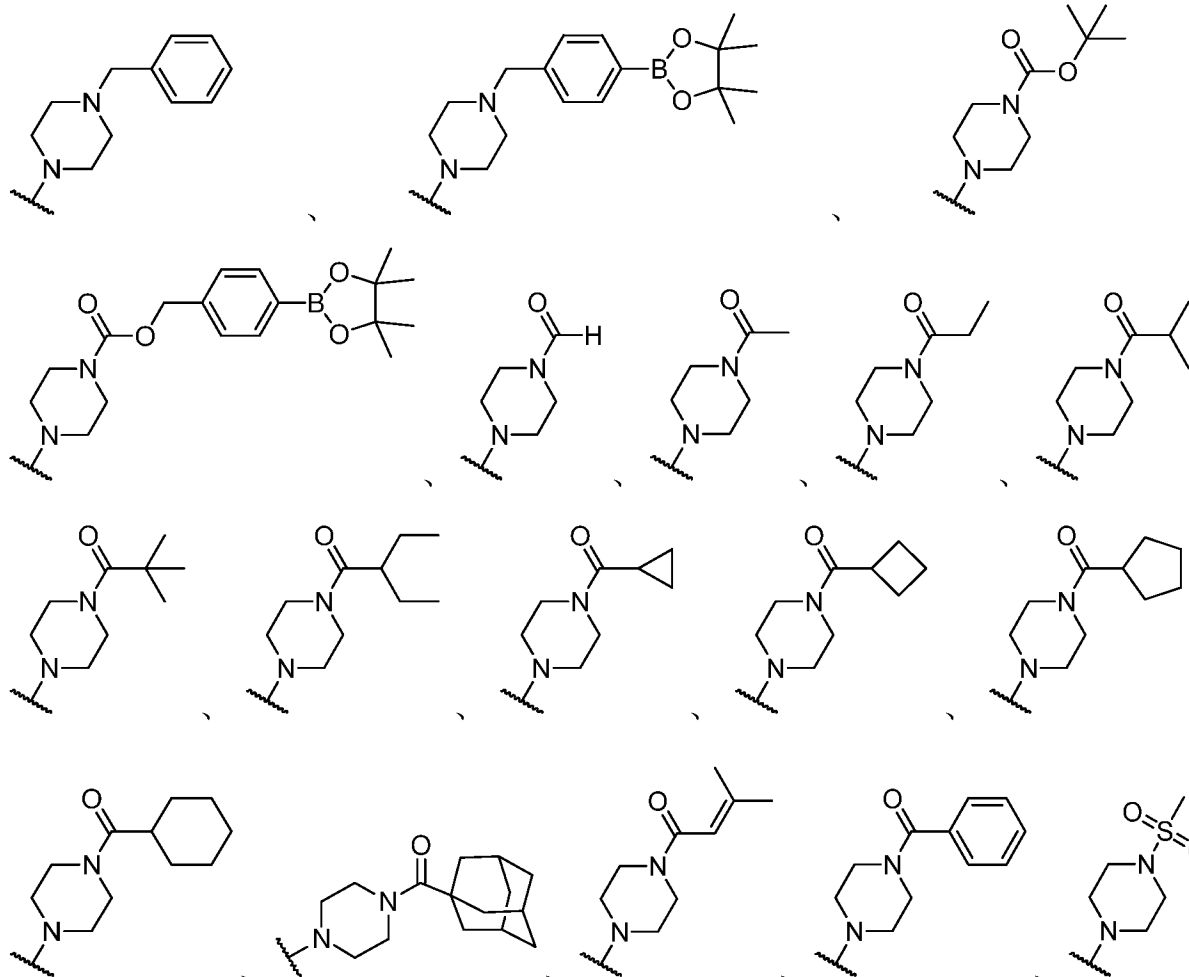
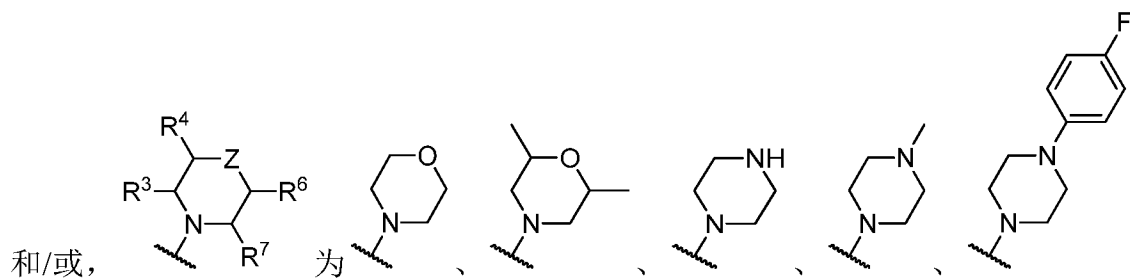
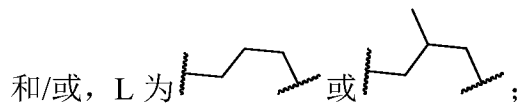
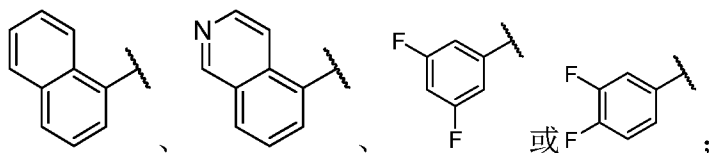
和/或， R^{5-3} 为氢、 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_8 烯基、被一个或多个 R^{5-2} 取代的苄氧基、 C_6-C_{10} 芳基或 $NR^{5-3-1}R^{5-3-2}$ ；

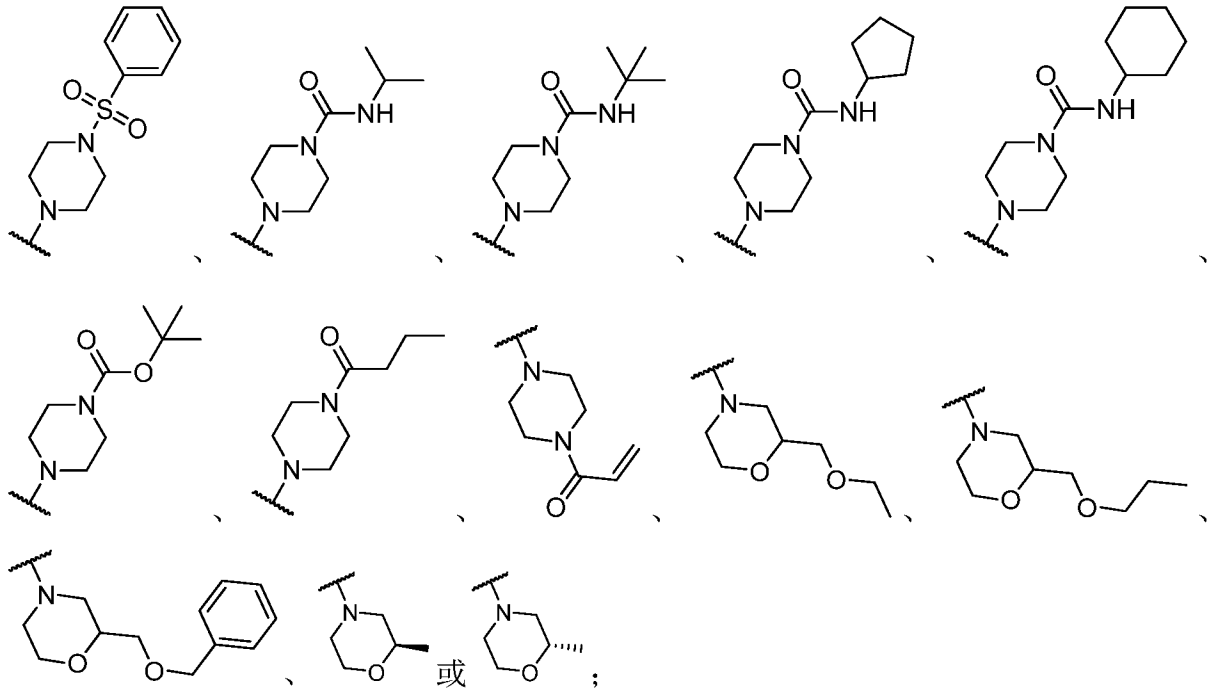
和/或，所述如式 (I) 所示的化合物的药学上可接受的盐为如式 (I) 所示的化合物与药学上可接受的酸制备得到的盐，所述药学上可接受的酸为无机酸或有机酸，所述无机酸优选为盐酸，所述有机酸优选为甲磺酸。

5. 如权利要求 1 所述的如式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体、其

药学上可接受的盐、或者前述任一者的溶剂合物，其特征在于， 为



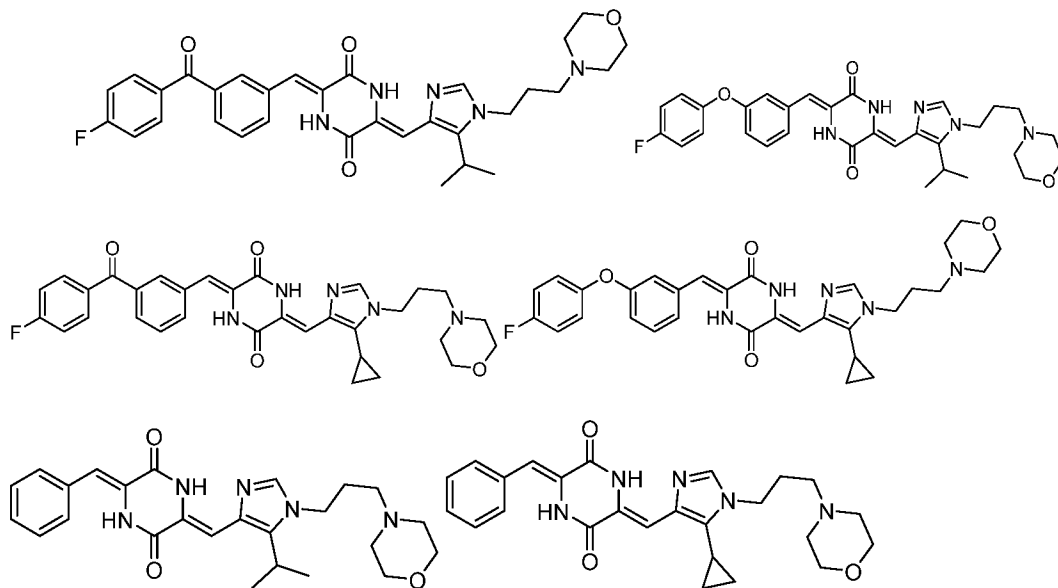


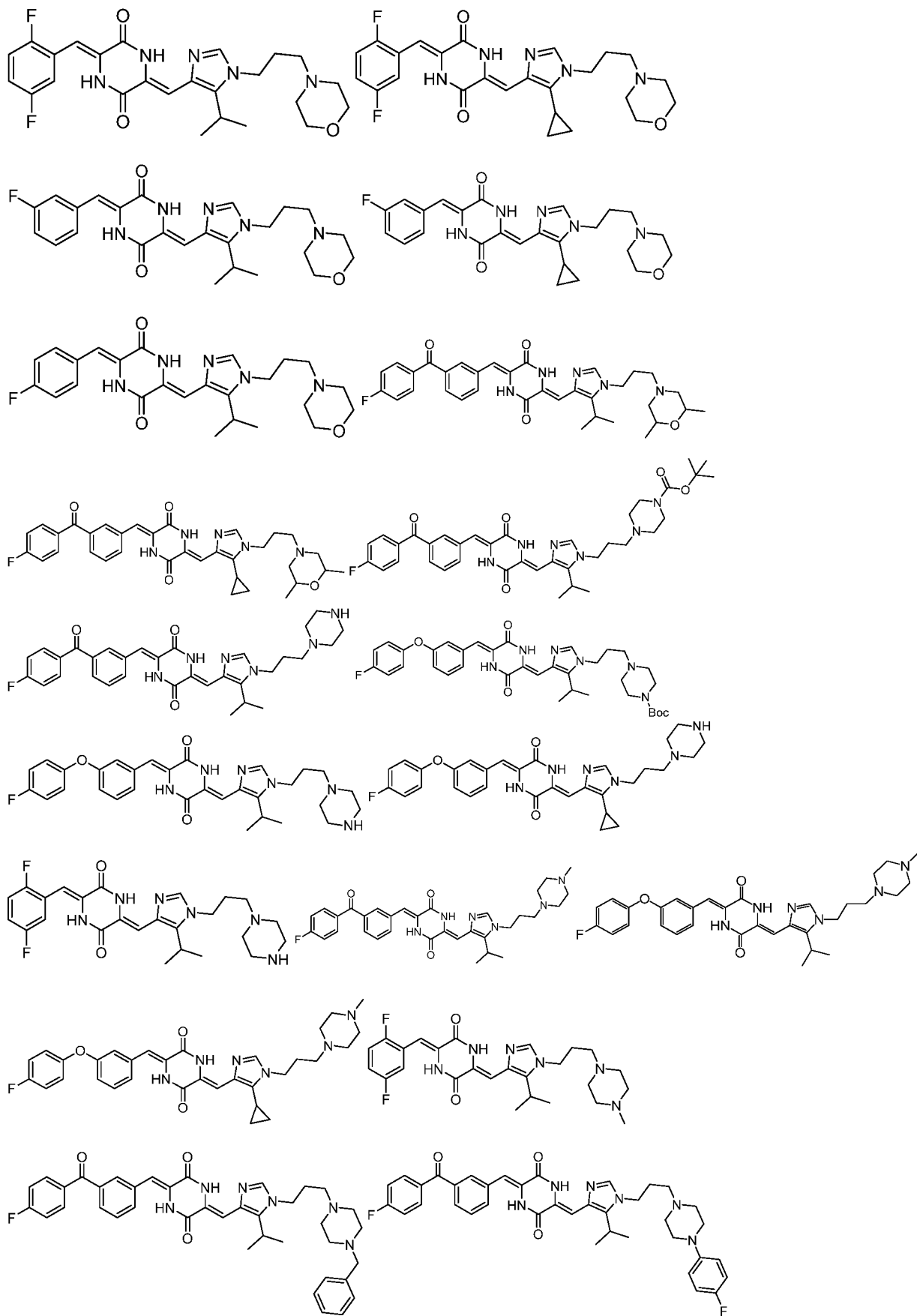


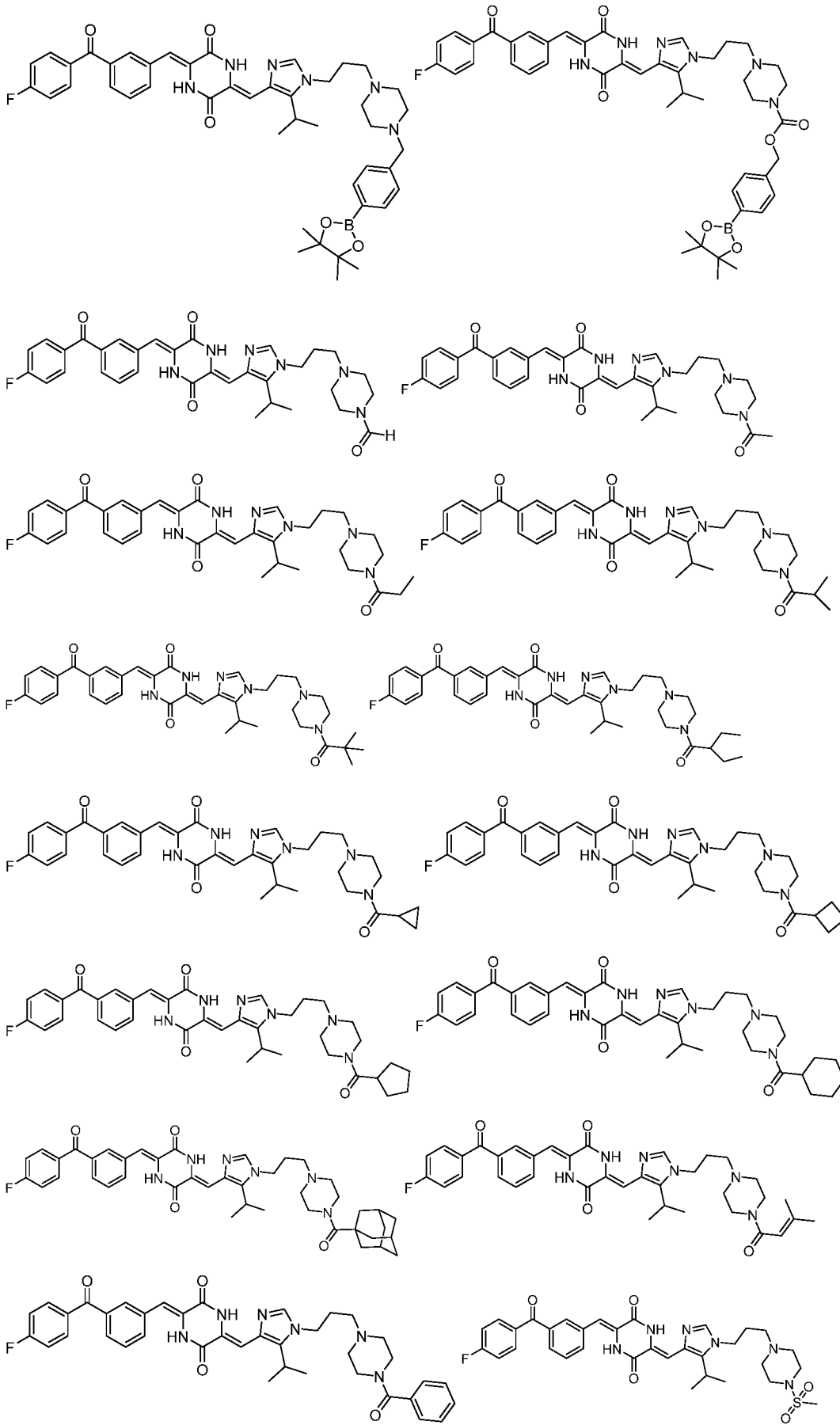
和/或，所述如式 (I) 所示的化合物的药学上可接受的盐为如式 (I) 所示的化合物与药学上可接受的酸制备得到的盐，所述药学上可接受的酸为盐酸或甲磺酸；

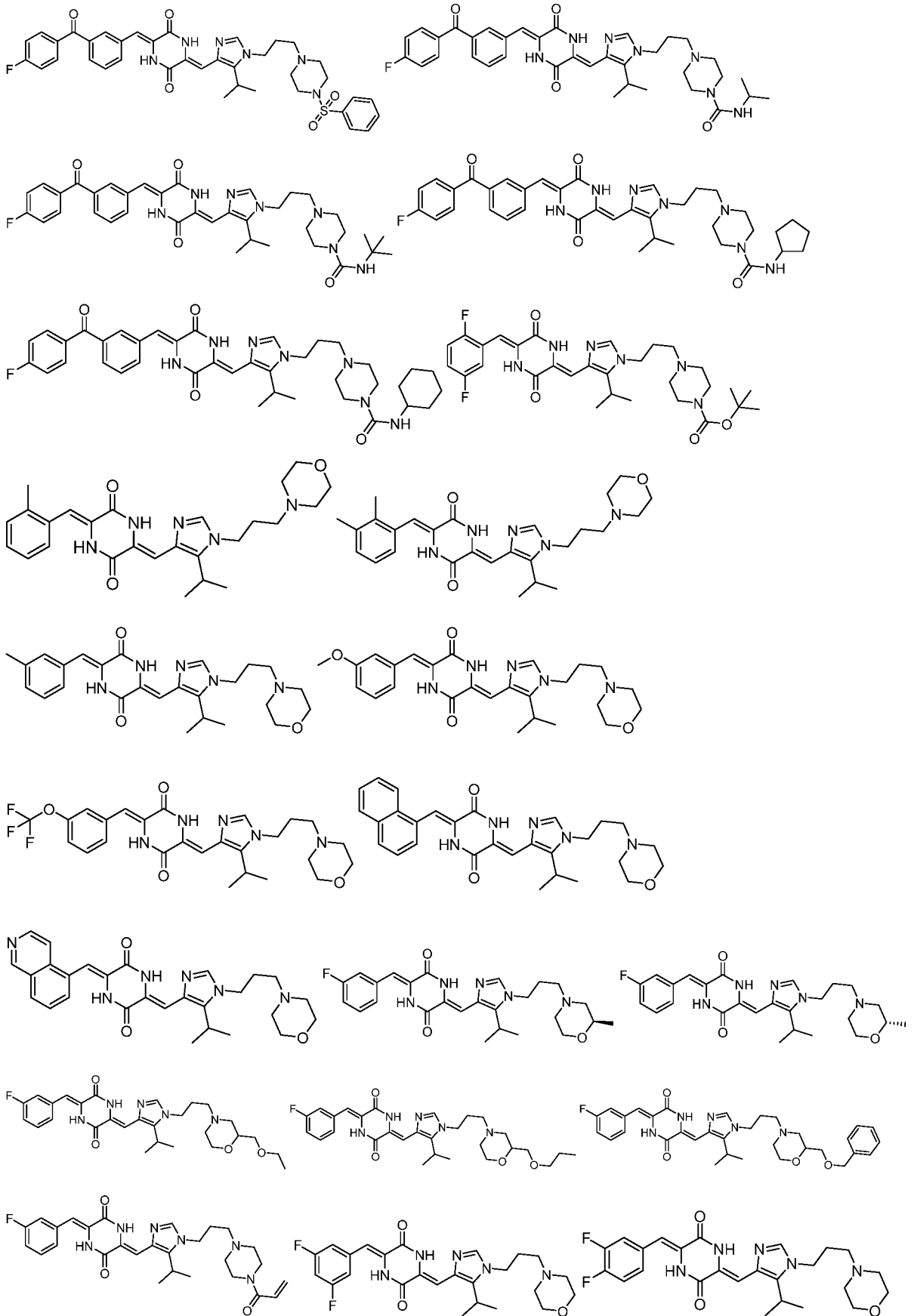
和/或，所述如式 (I) 所示的化合物的药学上可接受的盐为如式 (I) 所示的化合物与药学上可接受的酸以摩尔比为 1:2 形成的盐。

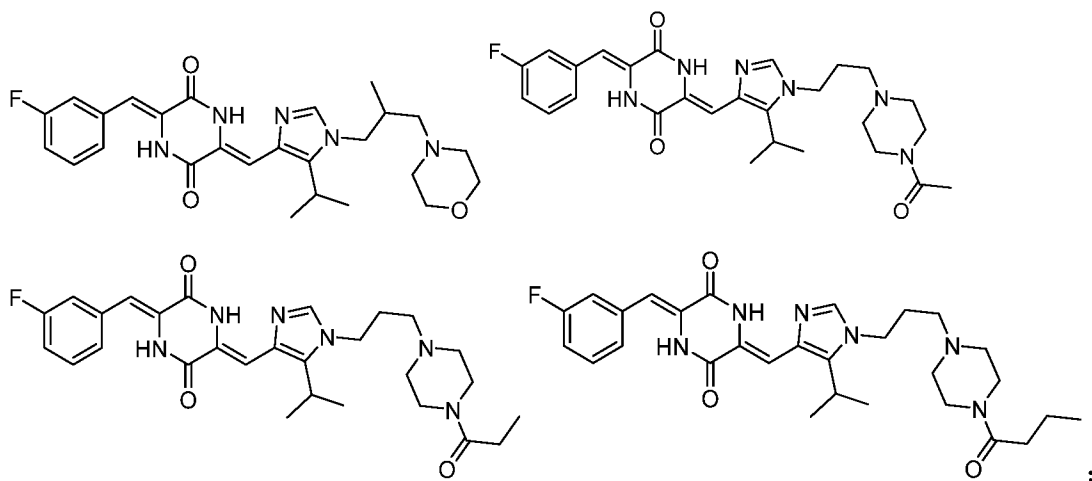
6. 如权利要求 1 所述的如式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体、其药学上可接受的盐、或者前述任一者的溶剂合物，其特征在于，所述的如式 (I) 所示的化合物为如下任一化合物：



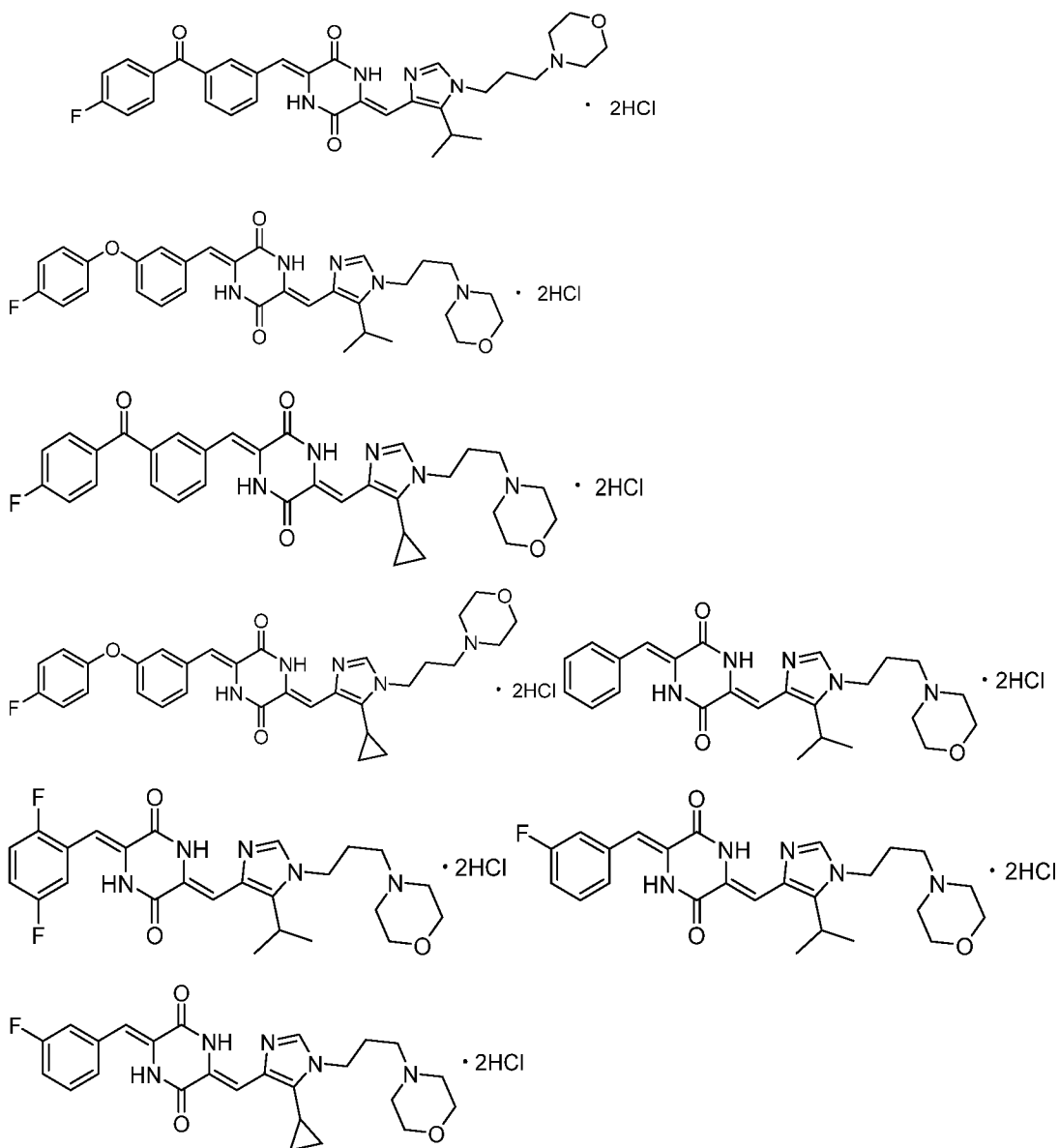


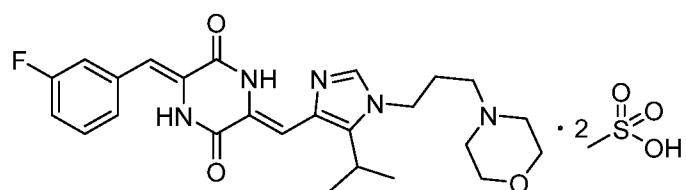
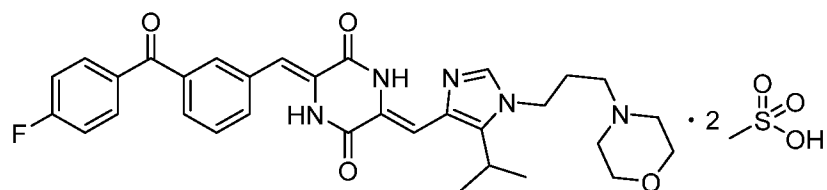
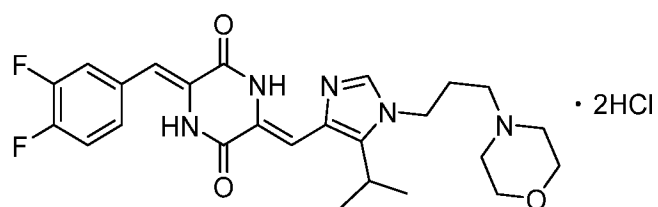
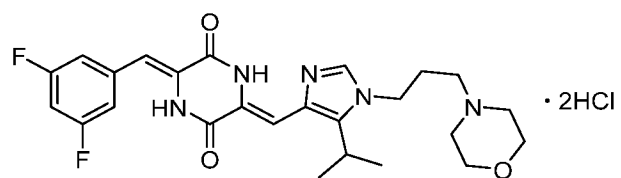
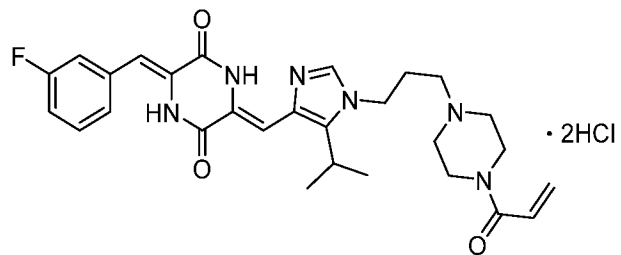
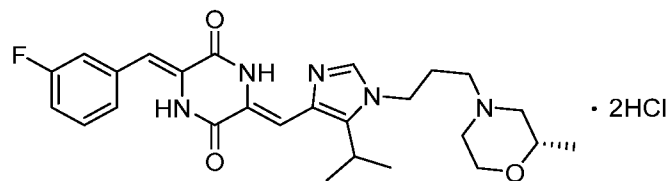
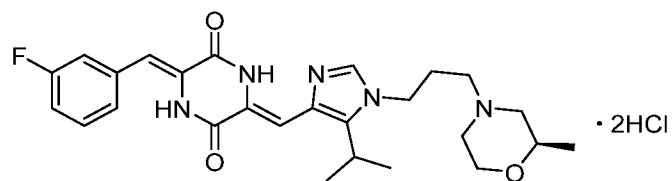
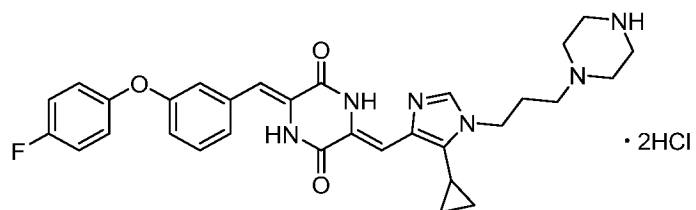


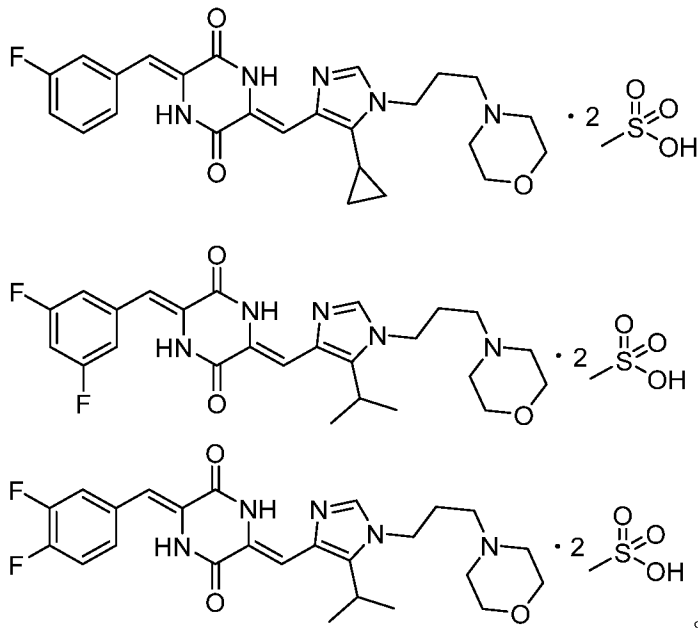




所述的如式 (I) 所示的化合物的药学上可接受的盐为如下任一化合物:

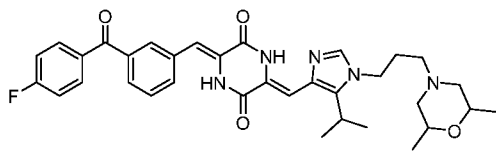






7. 如权利要求 1 所述的如式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体、其药学上可接受的盐、或者前述任一者的溶剂合物，其特征在于，所述的如式 (I) 所示的化合物为如下任一化合物：

在下述条件下保留时间为 6.29 min 的化合物，其为



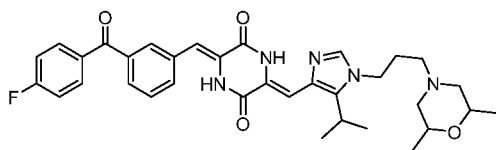
中的一个立体异构体：色谱柱: Acclaim™ 120, C18, 5

μm, 4.6*150 mm, 流动相: 流动相 A: MeOH, 流动相 B: 0.1%的甲酸水溶液; 流速: 1 ml/min, 流动相按以下梯度洗过程序:

时间 (min)	流动相 A (% , V/V)	流动相 B (% , V/V)
0	40	60
0→6	40→100	60→0
6→10	100→40	0→60

;

在下述条件下保留时间为 6.48 min 的化合物，其为



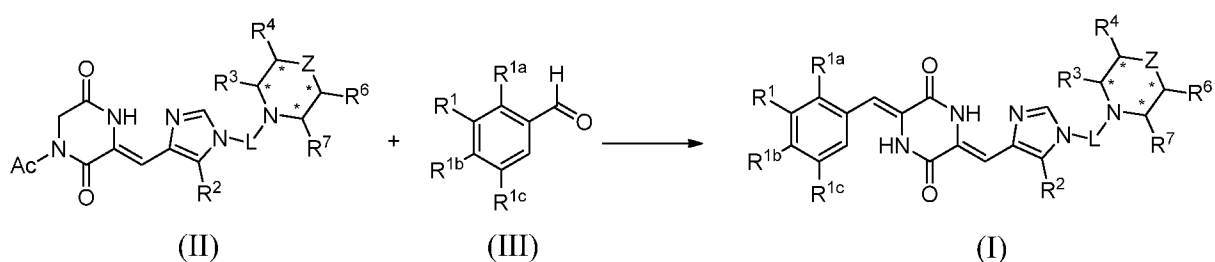
中的一个立体异构体：色谱柱: Acclaim™ 120, C18, 5

μm, 4.6*150 mm, 流动相: 流动相 A: MeOH, 流动相 B: 0.1%的甲酸水溶液; 流速: 1

ml/min, 流动相按以下梯度洗过程序:

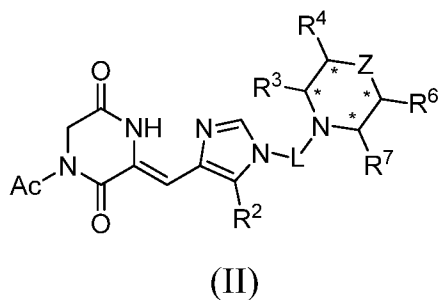
时间 (min)	流动相 A (% V/V)	流动相 B (% V/V)
0	40	60
0→6	40→100	60→0
6→10	100→40	0→60

8. 如式 (I) 所示的化合物的制备方法, 其包括以下步骤: 如式 (II) 所示的化合物与如式 (III) 所示的化合物进行如下所示的缩合反应, 得到所述的如式 (I) 所示的化合物;



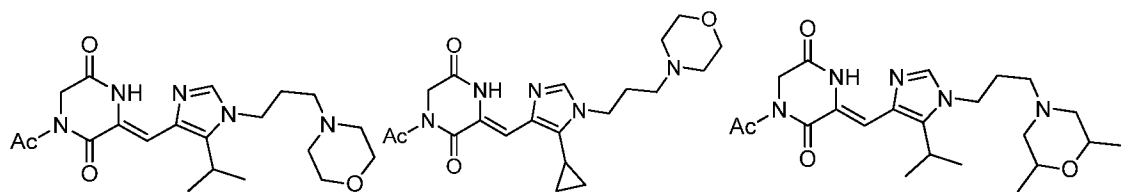
其中, *, L, Z, R¹, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R², R³, R⁴, R⁶ 和 R⁷ 的定义如权利要求 1-7 至少一项所述。

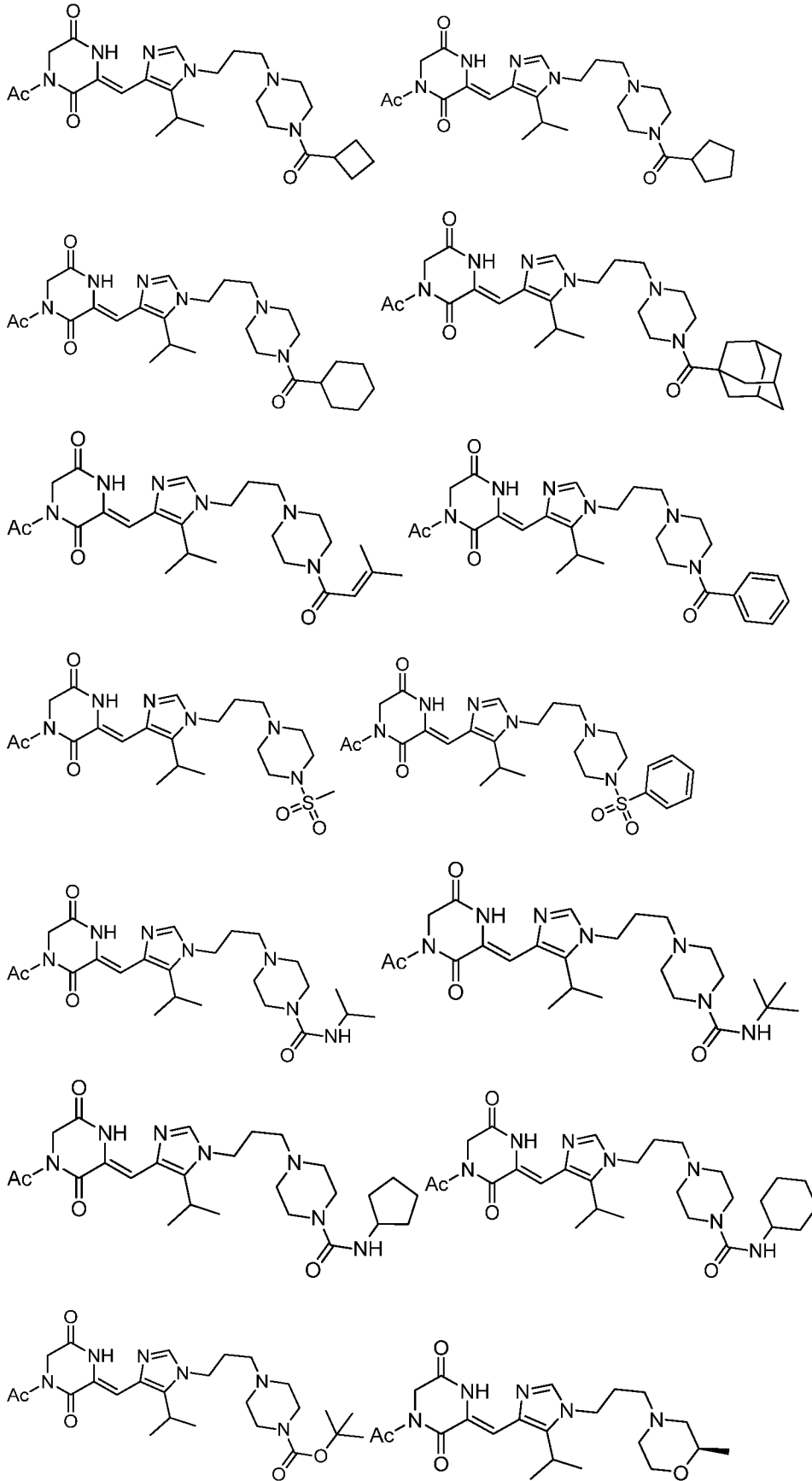
9. 如式 (II) 所示的化合物:

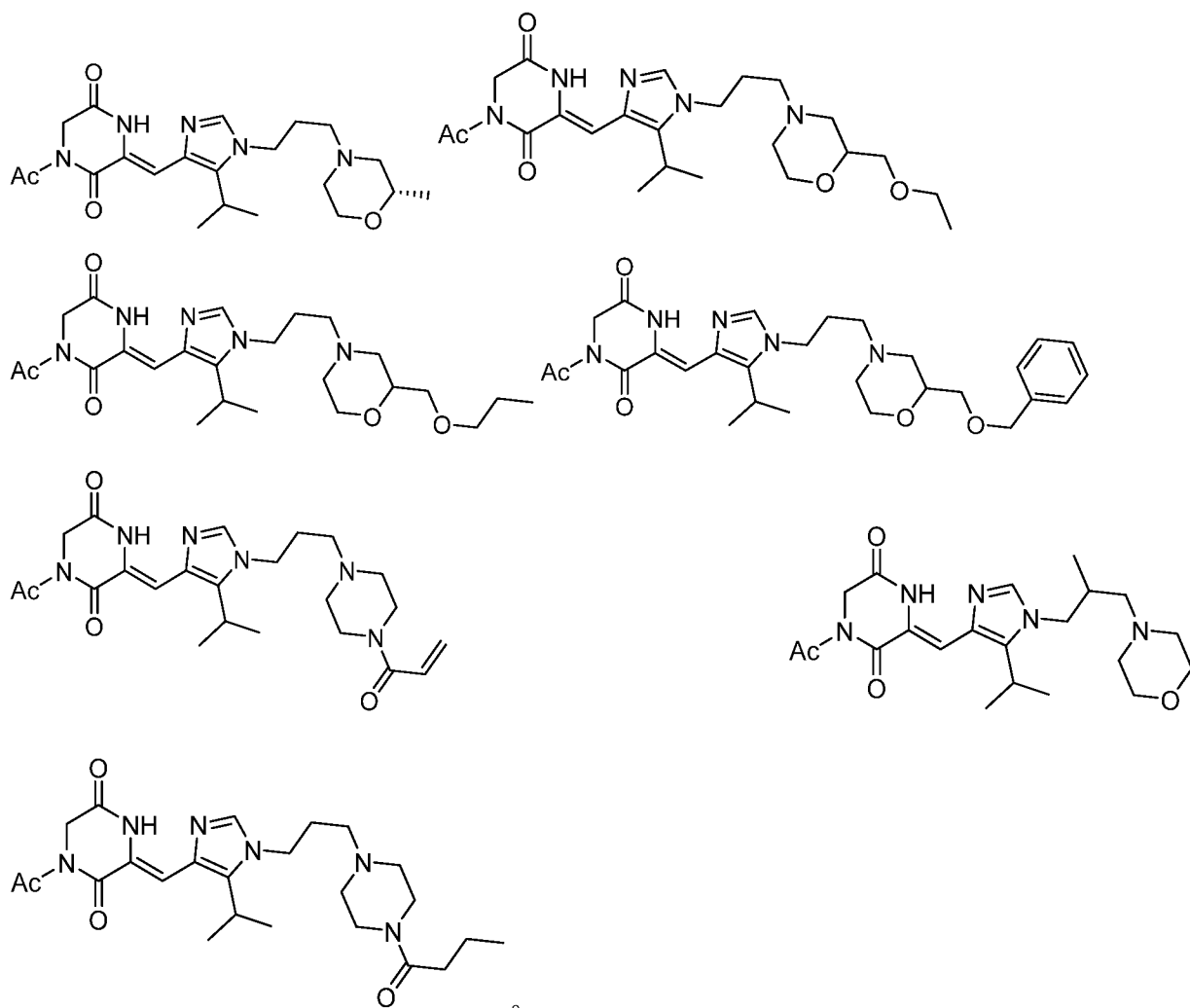


其中, *, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, L 和 Z 的定义如权利要求 1-7 至少一项所述。

10. 如权利要求 9 所述的如式 (II) 所示的化合物, 其特征在于, 所述如式 (II) 所示的化合物为如下任一化合物:







11. 一种药物组合物，其包括如权利要求 1-7 至少一项所述的如式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体、其药学上可接受的盐或者前述任一者的溶剂合物，以及药用辅料；较佳地，所述药用辅料不包含助溶剂。

12. 如权利要求 1-7 至少一项所述的如式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体、其药学上可接受的盐或者前述任一者的溶剂合物、或如权利要求 11 所述的药物组合物在制备药物中的应用；所述的药物用于预防和/或治疗癌症；所述癌症优选为肺癌、胰腺癌、结肠癌和肝癌中的一种或多种。

13. 如权利要求 1-7 至少一项所述的如式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体或者其药学上可接受的盐、或如权利要求 11 所述的药物组合物在制备微管蛋白抑制剂中的应用。

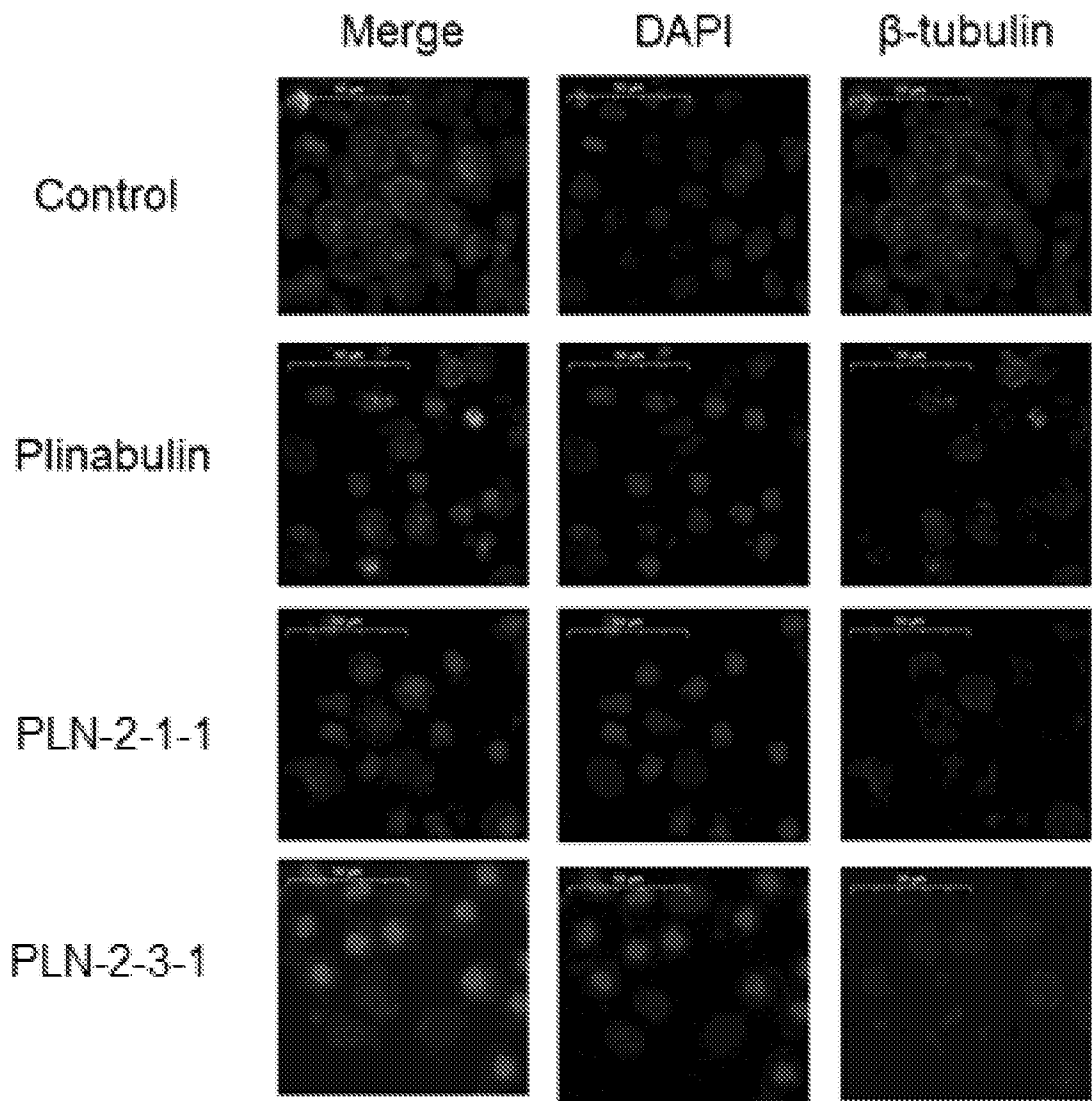


图 1

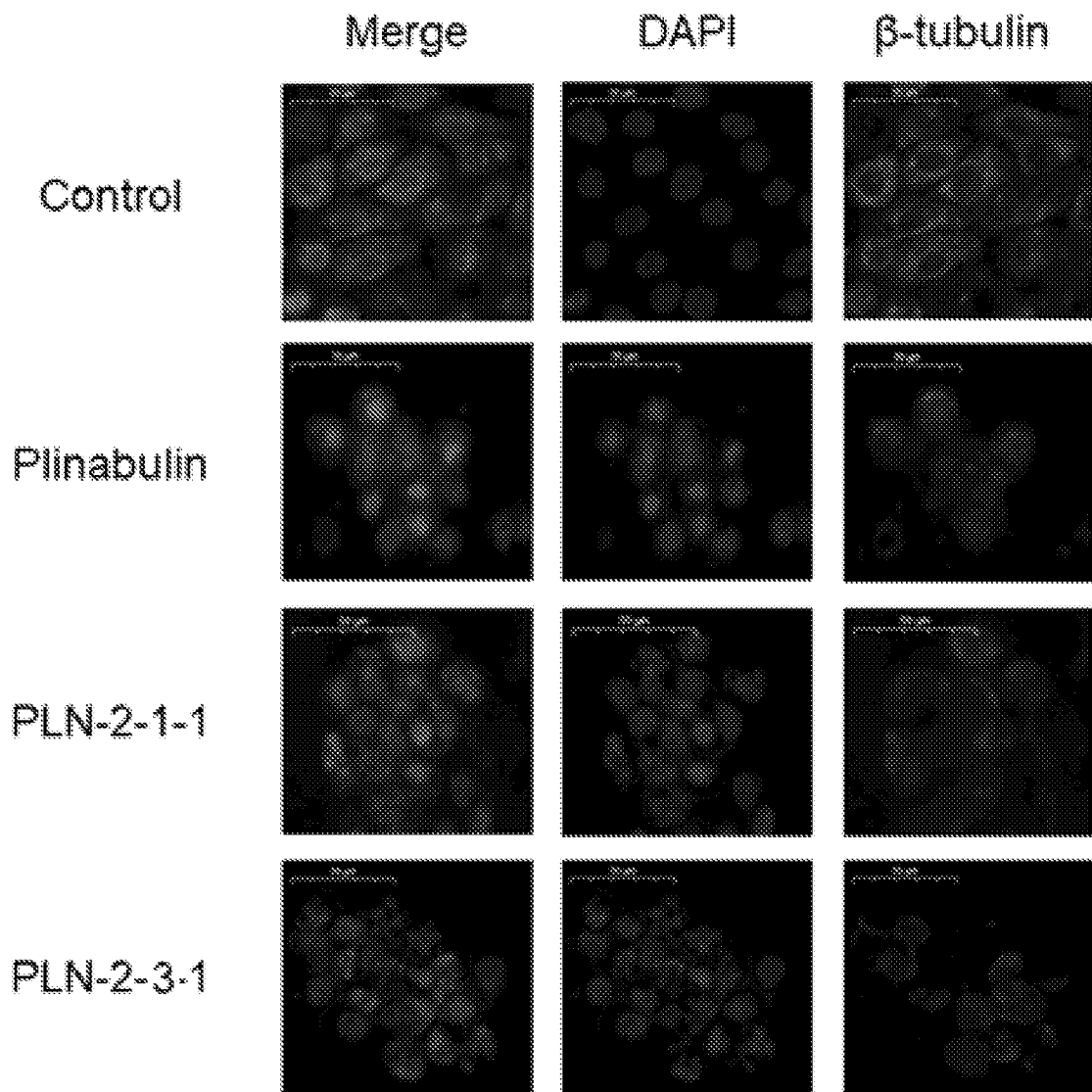


图 2

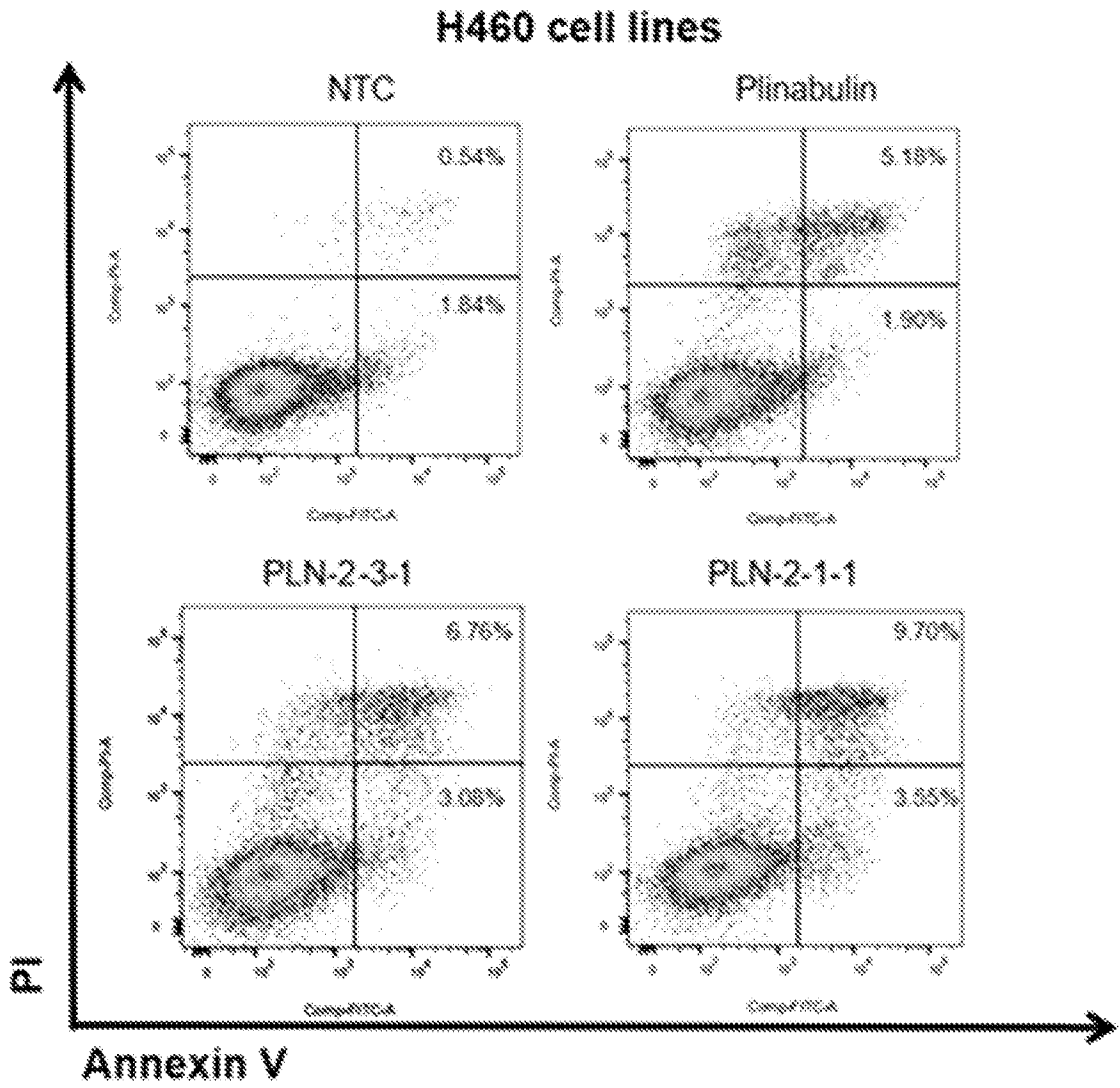


图 3

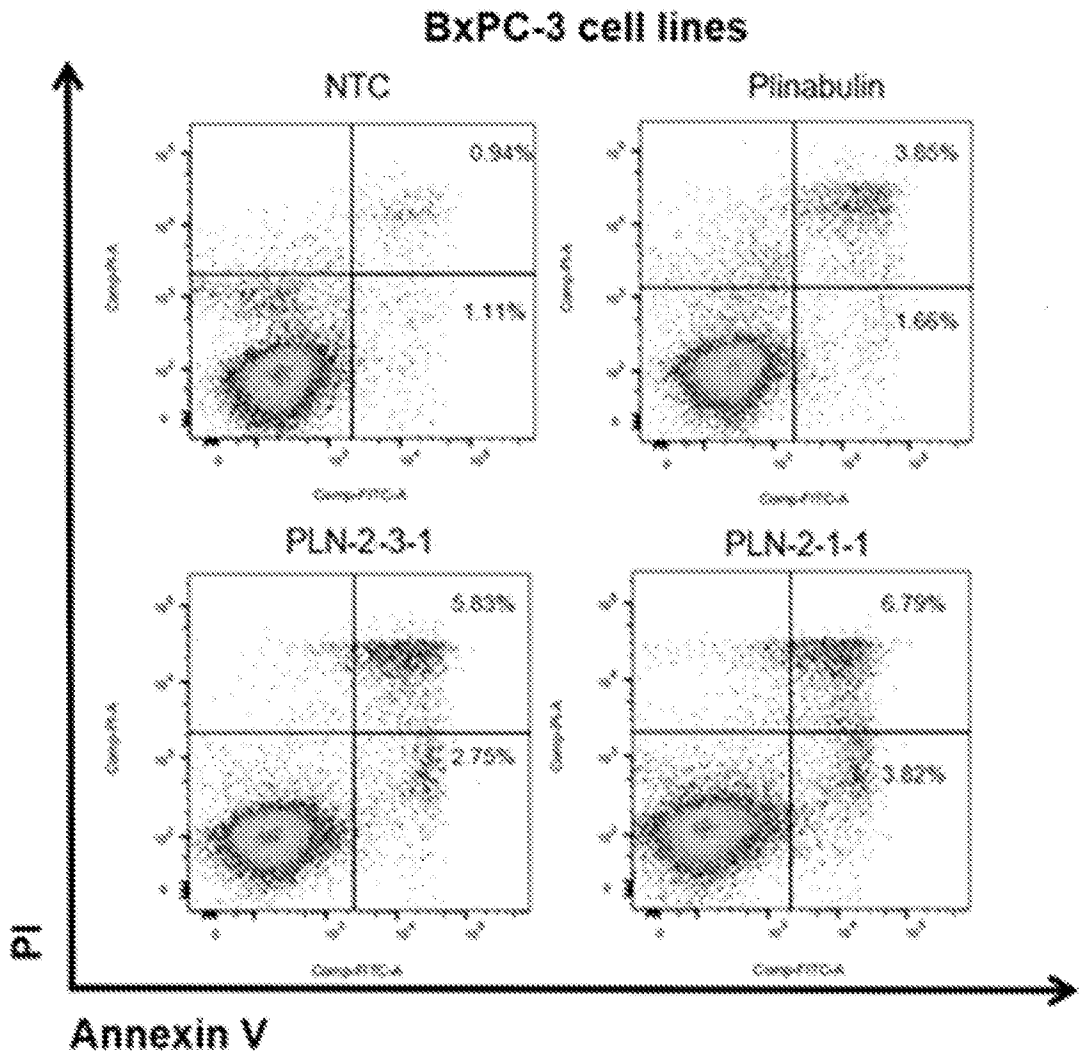


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/143913

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 403/14(2006.01)i; C07D 403/06(2006.01)i; C07D 401/06(2006.01)i; C07D 409/14(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) DWPI, SIPOABS, WOTXT, EPTXT, USTXT, CNTXT, CATXT, GBTXT, JPTXT, KRABS, CNABS, CNKI, STNext, ISI Web of Science: 普纳布林, 微管, 吗啉, 哌嗪, 咪唑, 深圳华大海洋科技, plinabulin, NPI-2358, microtubule, morpholine, piperazine, imidazole, SHENZHEN BGI MARINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DING, Zhongpeng et al. . "Structure-based design and synthesis of novel furan-diketopiperazine-type derivatives as potent microtubule inhibitors for treating cancer." <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry.</i> , Vol. 28, No. 10, 13 March 2020 (2020-03-13), pp. 1-16	1-13
A	CN 110240592 A (QINGDAO MARINE BIOMEDICAL RESEARCH INSTITUTE CO., LTD.) 17 September 2019 (2019-09-17) claims 1-10	1-13
A	CN 107286137 A (QINGDAO MARINE BIOMEDICAL RESEARCH INSTITUTE CO., LTD.) 24 October 2017 (2017-10-24) claims 1-15	1-13
A	CN 106279039 A (QINGDAO MARINE BIOMEDICAL RESEARCH INSTITUTE CO., LTD.) 04 January 2017 (2017-01-04) claims 1-13	1-13
A	CN 110835335 A (QINGDAO MARINE BIOMEDICAL RESEARCH INSTITUTE CO., LTD.) 25 February 2020 (2020-02-25) claims 1-10	1-13
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 18 March 2022		Date of mailing of the international search report 08 April 2022
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/143913

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012035436 A1 (TOKYO UNIVERSITY OF PHARMACY AND LIFE SCIENCES) 22 March 2012 (2012-03-22) claims 1-41	1-13
.....		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/143913

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	110240592	A	17 September 2019	None			
CN	107286137	A	24 October 2017	None			
CN	106279039	A	04 January 2017	EP	3312163	A1	25 April 2018
				EP	3312163	A4	23 January 2019
				EP	3312163	B1	05 May 2021
				WO	2016192586	A1	08 December 2016
				US	2018140600	A1	24 May 2018
				US	10434098	B2	08 October 2019
CN	110835335	A	25 February 2020	None			
WO	2012035436	A1	22 March 2012	None			

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 403/14(2006.01)i; C07D 403/06(2006.01)i; C07D 401/06(2006.01)i; C07D 409/14(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																	
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>DWPI, SIPOABS, WOTXT, EPTXT, USTXT, CNTXT, CATXT, GBXT, JPTXT, KRABS, CNABS, CNKI, STNext, ISI Web of Science: 普纳布林, 微管, 吗啉, 哌嗪, 咪唑, 深圳华大海洋科技, plinabulin, NPI-2358, microtubule, morpholine, piperazine, imidazole, SHENZHEN BGI MARINE</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>DING, Zhongpeng等. "Structure-based design and synthesis of novel furan-diketopiperazine-type derivatives as potent microtubule inhibitors for treating cancer." Bioorganic & Medicinal Chemistry., 第28卷, 第10期, 2020年3月13日 (2020 - 03 - 13), 第1-16页</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 110240592 A (青岛海洋生物医药研究院股份有限公司) 2019年9月17日 (2019 - 09 - 17) 权利要求1-10</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 107286137 A (青岛海洋生物医药研究院股份有限公司) 2017年10月24日 (2017 - 10 - 24) 权利要求1-15</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 106279039 A (青岛海洋生物医药研究院股份有限公司) 2017年1月4日 (2017 - 01 - 04) 权利要求1-13</td> <td>1-13</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	DING, Zhongpeng等. "Structure-based design and synthesis of novel furan-diketopiperazine-type derivatives as potent microtubule inhibitors for treating cancer." Bioorganic & Medicinal Chemistry., 第28卷, 第10期, 2020年3月13日 (2020 - 03 - 13), 第1-16页	1-13	A	CN 110240592 A (青岛海洋生物医药研究院股份有限公司) 2019年9月17日 (2019 - 09 - 17) 权利要求1-10	1-13	A	CN 107286137 A (青岛海洋生物医药研究院股份有限公司) 2017年10月24日 (2017 - 10 - 24) 权利要求1-15	1-13	A	CN 106279039 A (青岛海洋生物医药研究院股份有限公司) 2017年1月4日 (2017 - 01 - 04) 权利要求1-13	1-13
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
A	DING, Zhongpeng等. "Structure-based design and synthesis of novel furan-diketopiperazine-type derivatives as potent microtubule inhibitors for treating cancer." Bioorganic & Medicinal Chemistry., 第28卷, 第10期, 2020年3月13日 (2020 - 03 - 13), 第1-16页	1-13															
A	CN 110240592 A (青岛海洋生物医药研究院股份有限公司) 2019年9月17日 (2019 - 09 - 17) 权利要求1-10	1-13															
A	CN 107286137 A (青岛海洋生物医药研究院股份有限公司) 2017年10月24日 (2017 - 10 - 24) 权利要求1-15	1-13															
A	CN 106279039 A (青岛海洋生物医药研究院股份有限公司) 2017年1月4日 (2017 - 01 - 04) 权利要求1-13	1-13															
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件</p>																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2022年3月18日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2022年4月8日</p>															
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>崔义文</p> <p>电话号码 (86-10)53961855</p>															

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 110835335 A (青岛海洋生物医药研究院股份有限公司) 2020年2月25日 (2020 - 02 - 25) 权利要求1-10	1-13
A	WO 2012035436 A1 (TOKYO UNIVERSITY OF PHARMACY AND LIFE SCIENCES) 2012年3月22日 (2012 - 03 - 22) 权利要求1-41	1-13

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/143913

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	110240592	A	2019年9月17日	无			
CN	107286137	A	2017年10月24日	无			
CN	106279039	A	2017年1月4日	EP	3312163	A1	2018年4月25日
				EP	3312163	A4	2019年1月23日
				EP	3312163	B1	2021年5月5日
				WO	2016192586	A1	2016年12月8日
				US	2018140600	A1	2018年5月24日
				US	10434098	B2	2019年10月8日
CN	110835335	A	2020年2月25日	无			
WO	2012035436	A1	2012年3月22日	无			