



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 111902141 A

(43) 申请公布日 2020.11.06

(21) 申请号 201980022526.0

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

(22) 申请日 2019.03.26

代理人 吴亦华

(30) 优先权数据

62/648,238 2018.03.26 US

(51) Int.Cl.

A61K 31/4439 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.09.25

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/024094 2019.03.26

C07D 209/44 (2006.01)

C07D 401/02 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/191112 EN 2019.10.03

C07D 401/04 (2006.01)

(71) 申请人 C4医药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 G·K·维茨 何敏生

J·A·亨德森 C·G·纳斯维舒克

A·J·菲利普斯 A·C·古德

权利要求书11页 说明书374页

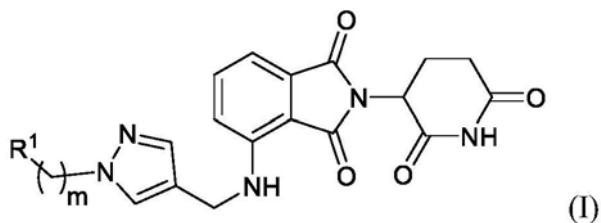
(54) 发明名称

用于IKAROS降解的羟脑苷脂结合剂

(57) 摘要

本发明提供了通过泛素蛋白酶体途径降解Ikaros或Aiolos的羟脑苷脂(cereblon)结合剂,及其在如本文所述的治疗应用中的用途。

1. 式I化合物:



或其药学上可接受的盐;

其中:

R¹选自:

a. 卤代烷基和烷基;其任一任选地经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代:芳基、环烷基、杂芳基、-SO₂R⁵、-NR²-C(O)-R³、-C(O)OR⁴和-C(O)-R³;其中当所述卤代烷基或烷基具有两个或更多个碳时,它可以另外任选地经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代:-OC(O)-R³、-NR⁴R⁴和-OR⁴,其中这些另外的取代基不在相对于吡唑的α碳上;

b. 环烷基和芳基;其任一任选地经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代:烷基、烯基、炔基、卤素、氰基、杂芳基、芳基、环烷基、杂环、-NR²R²、-OR²、-NR²-C(O)-R³、-O-C(O)-R³和-C(O)-R³;

c. 杂芳基,其任选地经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代:烷基、烯基、卤素、氰基、杂芳基、芳基、环烷基、-NR⁴R⁴、-OR⁴、-NR²-C(O)-R³、-O-C(O)-R³和-C(O)-R³;其中所述杂芳基仅以不致于形成N-O或N-N键的方式被取代;

d. 杂环,其经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代:烷基、烯基、炔基、卤素、氰基、杂芳基、芳基、环烷基、杂环、-NR²R²、-OR²、-NR²-C(O)-R³、-O-C(O)-R³、-C(O)-R³、-SO₂R⁵、-C(O)-R⁵和R⁵;其中所述杂环基仅以不致于形成N-O或N-N键的方式被取代;

e. (CR⁴R²)-(CR²R²)。杂环,其任选地经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代:烷基、烯基、炔基、卤素、氰基、杂芳基、芳基、环烷基、杂环、(-NR²R²、-OR²、-NR²-C(O)-R³、-O-C(O)-R³、-C(O)-R³、-SO₂R⁵、-C(O)-R⁵和R⁵;其中所述杂环基仅以不致于形成N-O或N-N键的方式被取代,例如哌啶不能在氮原子上经OR²取代;并且

f. 双环杂环或多环杂环,其任选地经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代:烷基、烯基、炔基、卤素、氰基、杂芳基、芳基、环烷基、杂环、-NR²R²、-OR²、-NR²-C(O)-R³、-O-C(O)-R³、-C(O)-R³、-SO₂R⁵、-C(O)-R⁵和R⁵;其中所述双环杂环基仅以不致于形成N-O或N-N键的方式被取代,例如哌啶不能在氮原子上经OR²取代;

R²在每种情况下独立选自氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂环、杂芳基和环烷基;

R³选自氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环、杂芳基、-NR²R²和-OR⁴;

R⁴在每种情况下独立选自氢、烷基、烯基、环烷基、卤代烷基、芳基、杂环、杂芳基和炔基;

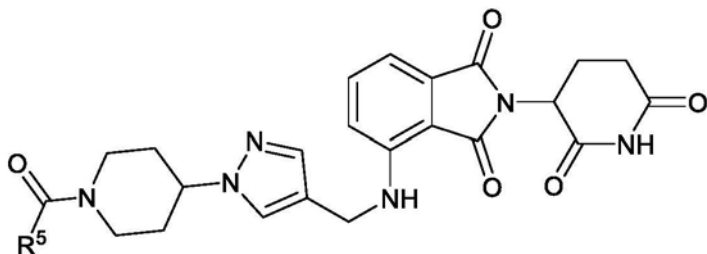
R⁵选自氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、杂芳基、杂环、芳基、-O-环烷基、-O-芳基、-O-杂芳基、-O-杂环、-O-烷基、-NR²-环烷基、-NR²-芳基、-NR²-杂芳基、-NR²-杂环、-NR²-烷基、-CH₂-环烷基、-CH₂-芳基、-CH₂-杂芳基、-CH₂-杂环、-OR²和-NR²R²;除氢外,其各自任选地经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代:烷基、烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、氰基、卤素、-OR²和-NR²R²;并且

m和o独立地选自0、1、2、3、4和5。

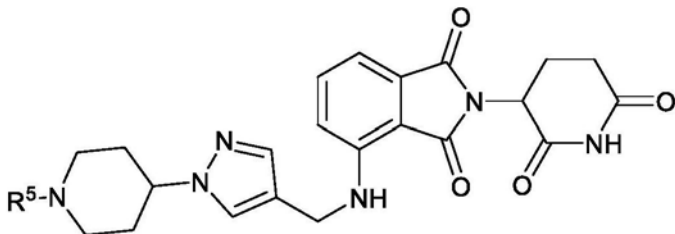
2. 权利要求1所述的化合物,其中m是0。

3. 权利要求1或2中任一项所述的化合物,其中R¹是经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代的杂环:烷基、烯基、炔基、卤素、氰基、杂芳基、芳基、环烷基、杂环、-NR²R²、-OR²、-NR²-C(O)-R³、-O-C(O)-R³、-C(O)-R³、-SO₂R⁵、-C(O)-R⁵和R⁵;并且其中所述杂环基仅以不致于形成N-O或N-N键的方式被取代。

4. 权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中所述化合物是:



5. 权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中所述化合物是:



6. 权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中R⁵是烷基,其任选地经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代:烷基、烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、氰基、卤素、-OR²和-NR²R²。

7. 权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中R⁵是环烷基,其任选地经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代:烷基、烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、氰基、卤素、-OR²和-NR²R²。

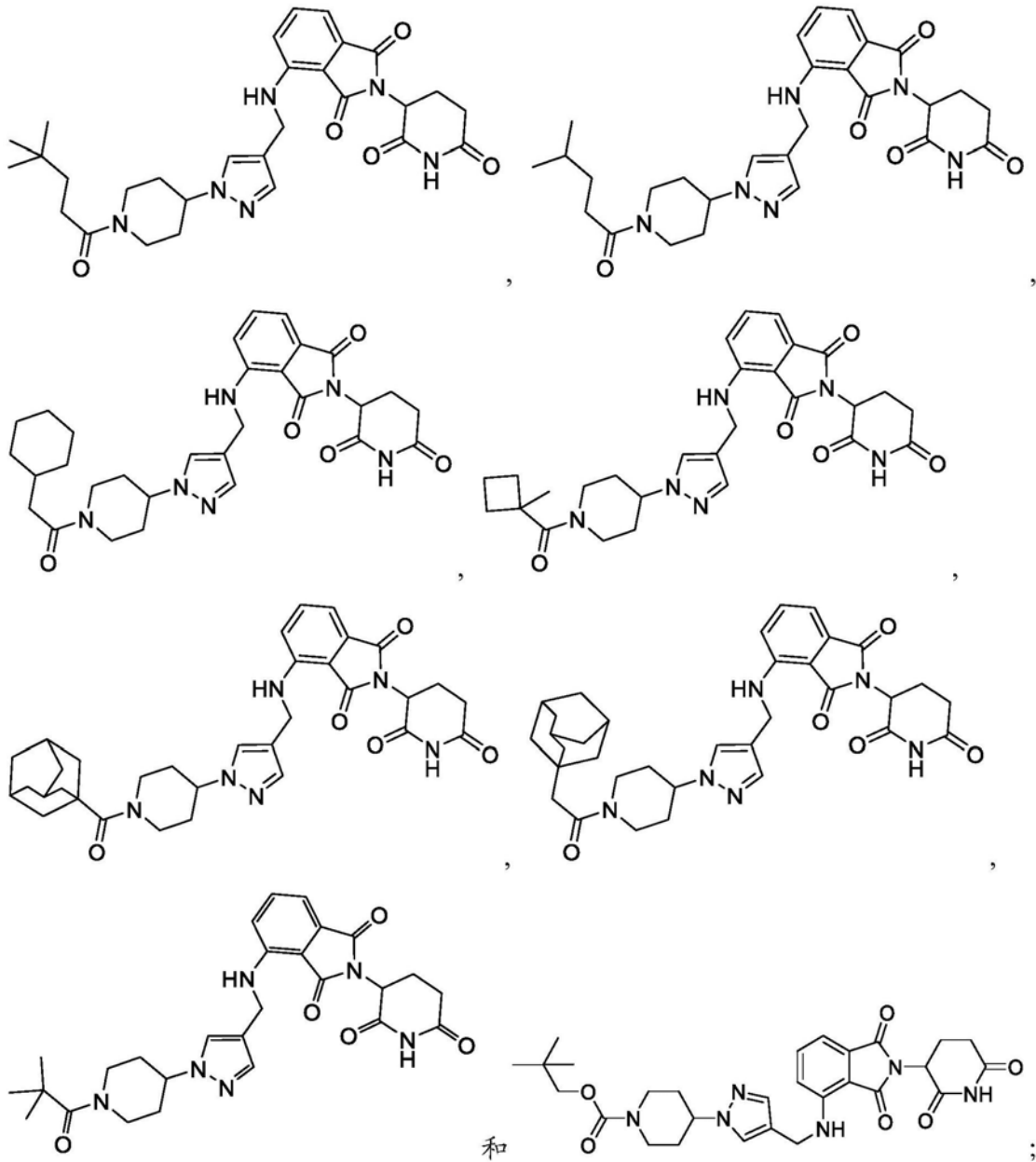
8. 权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中R⁵是-CH₂-环烷基,其任选地经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代:烷基、烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、氰基、卤素、-OR²和-NR²R²。

9. 权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中R⁵是杂环,其任选地经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代:烷基、烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、氰基、卤素、-OR²和-NR²R²。

10. 权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中R⁵是-CH₂-杂环,其任选地经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代:烷基、烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、氰基、卤素、-OR²和-NR²R²。

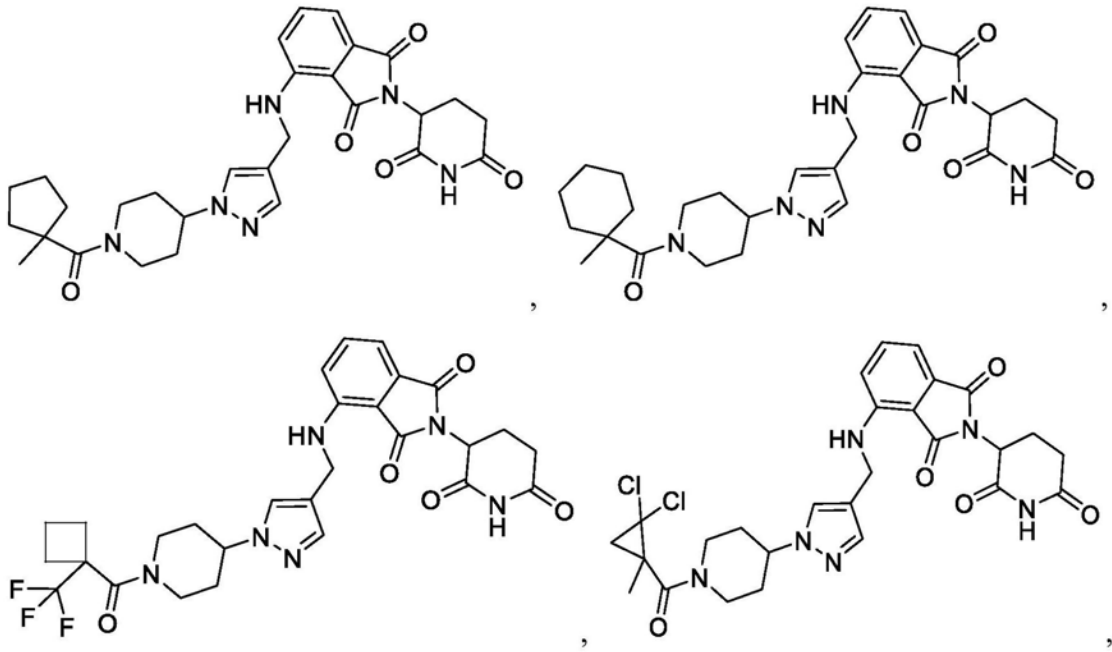
11. 权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中R⁵是-OR²。

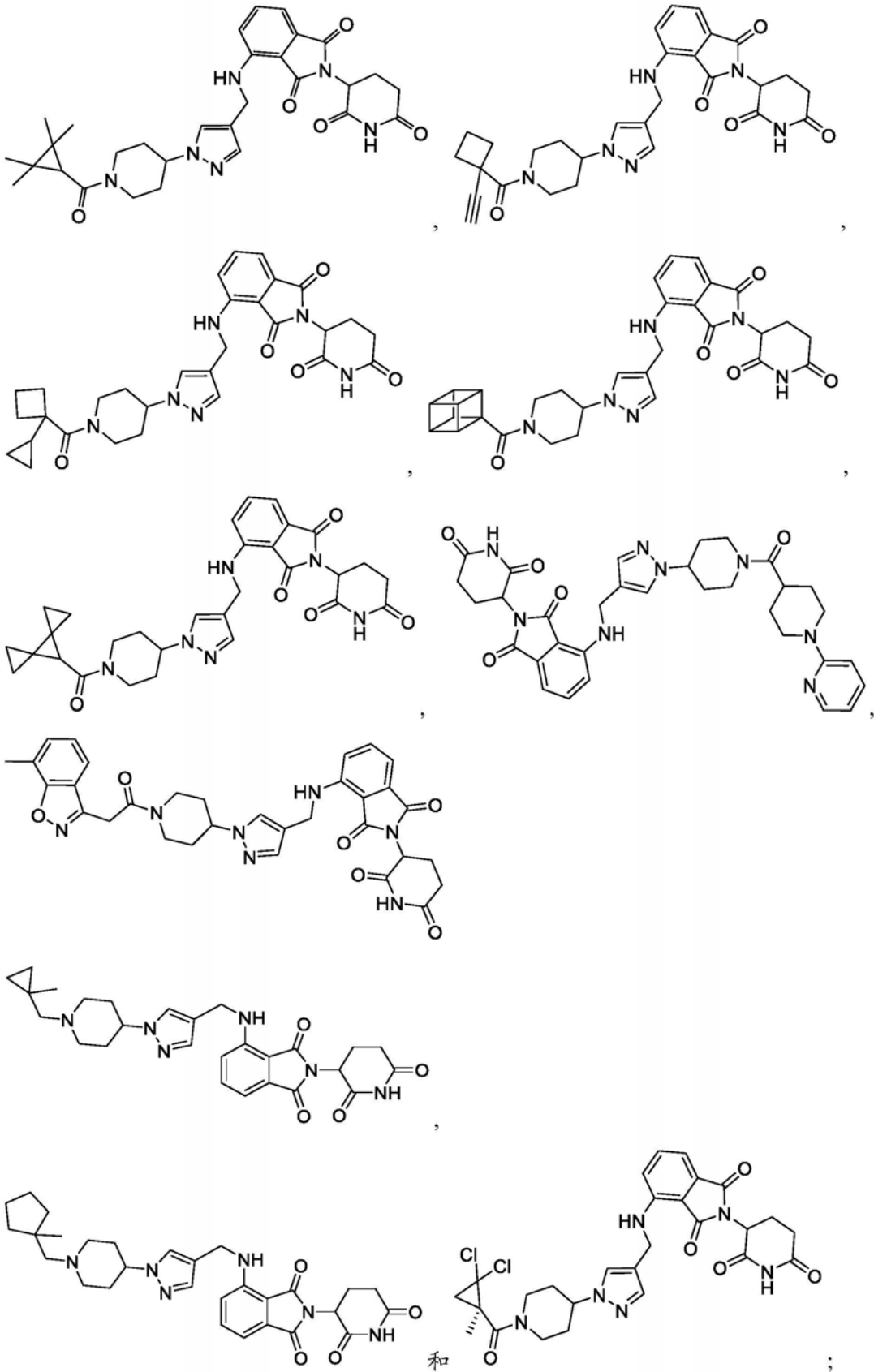
12. 权利要求1-5中任一项所述的化合物,其选自:



或其药学上可接受的盐。

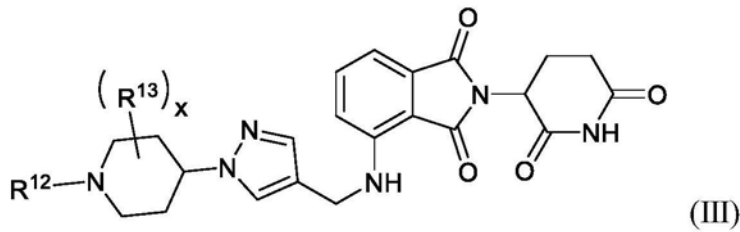
13. 权利要求1-5中任一项所述的化合物,其选自:





或其药学上可接受的盐。

14. 式III化合物：



或其药学上可接受的盐；

其中：

x是0、1、2、3、4、5或6；

R¹²选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基、杂芳基、芳基、环烷基、杂环、-C(O)-R³、-SO₂R⁵和-C(O)-R⁵；

R¹³在每种情况下独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素、氰基、杂芳基、芳基、环烷基、杂环、-NR²R²、-OR²、-NR²-C(O)-R³、-O-C(O)-R³、-C(O)-R³、-SO₂R⁵、-C(O)-R⁵和R⁵；或两个R¹³可以与它们所连接的碳一起被螺或稠合的杂环或碳环替代，或两个R¹³可以与它们所连接的碳一起被芳基环替代；

R²在每种情况下独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂环、杂芳基和环烷基；

R³选自烷基、烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环、杂芳基、-NR²R²和-OR⁴；

R⁴在每种情况下独立地选自烷基、烯基、环烷基、卤代烷基、芳基、杂环、杂芳基和炔基；
并且

R⁵选自烷基、烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、杂芳基、杂环、芳基、-O-环烷基、-O-芳基、-O-杂芳基、-O-杂环、-O-烷基、-NR²-环烷基、-NR²-芳基、-NR²-杂芳基、-NR²-杂环、-NR²-烷基、-CH₂-环烷基、-CH₂-芳基、-CH₂-杂芳基、-CH₂-杂环、-OR²和-NR²R²；其各自任选地经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代：烷基、烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、氰基、卤素、-OR²和-NR²R²。

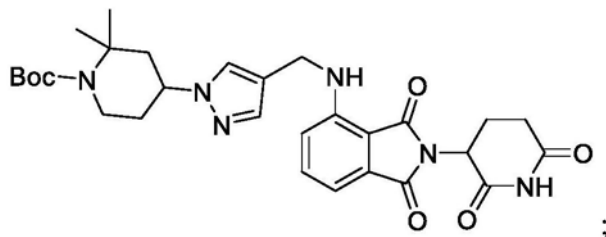
15. 权利要求14的化合物，其中x是0、1或2。

16. 权利要求14或15中任一项的化合物，其中R¹³是烷基。

17. 权利要求14-16中任一项的化合物，其中R¹³是甲基。

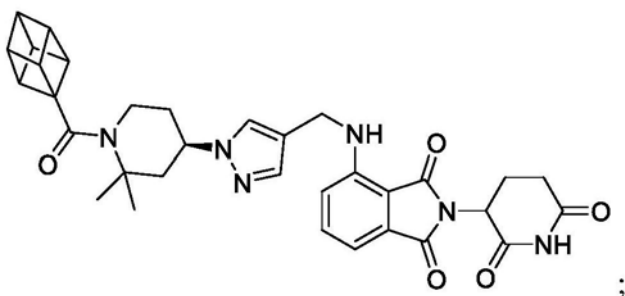
18. 权利要求14-17中任一项的化合物，其中R¹²是-C(O)R⁵。

19. 权利要求14-18中任一项的化合物，具有下式：



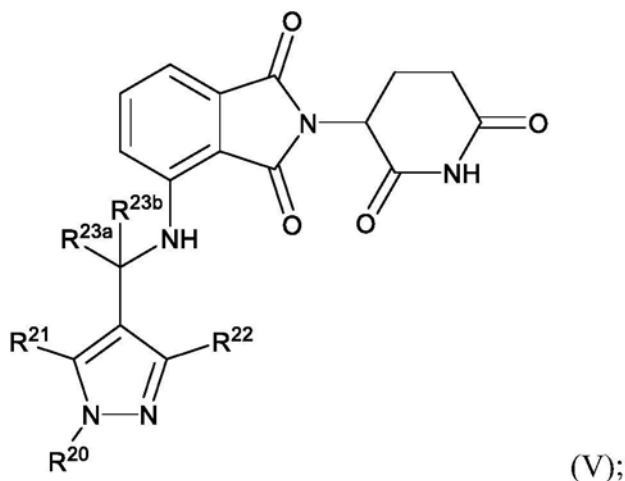
或其药学上可接受的盐。

20. 权利要求14-18中任一项的化合物，具有下式：



或其药学上可接受的盐。

21. 式V化合物：



(V);

或其药学上可接受的盐；

其中：

R^2 在每种情况下独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂环、杂芳基和环烷基；

R^{20} 是经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代的杂环：烷基、烯基、炔基、卤素、氰基、杂芳基、芳基、环烷基、杂环、 $-NR^2R^2$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^2-C(O)-R^{24}$ 、 $-O-C(O)-R^{24}$ 、 $-C(O)-R^{24}$ 、 $-SO_2R^{24}$ 和 R^{24} ；其中所述杂环基仅以不致于形成N-O或N-N键的方式被取代；

R^{21} 和 R^{22} 独立地选自氢、烷基、环烷基、烯基、炔基、 $-(C_2-C_6\text{亚烯基})$ -环烷基、 $-(C_2-C_6\text{亚炔基})$ -环烷基、卤素和氰基；

R^{23a} 和 R^{23b} 独立地选自氢、烷基、环烷基和 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NR^2R^2$ ；

或 R^{21} 和 R^{23a} 与它们所连接的碳结合在一起形成5至6元碳环；

或 R^{22} 和 R^{23a} 与它们所连接的碳结合在一起形成5至6元碳环；

R^{24} 在每次出现时选自烷基、烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、杂芳基、杂环、芳基、 $-O$ -环烷基、 $-O$ -芳基、 $-O$ -杂芳基、 $-O$ -杂环、 $-O$ -烷基、 $-NR^2$ -环烷基、 $-NR^2$ -芳基、 $-NR^2$ -杂芳基、 $-NR^2$ -杂环、 $-NR^2$ -烷基、 $-CH_2$ -环烷基、 $-CH_2$ -芳基、 $-CH_2$ -杂芳基、 $-CH_2$ -杂环、 $-OR^2$ 和 $-NR^2R^2$ ；其中每个 R^{24} 任选地经1、2、3或4个独立选自 R^{25} 的基团取代；并且

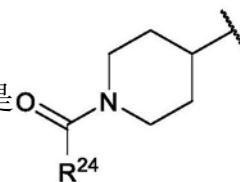
R^{25} 在每次出现时选自：烷基；烯基；炔基；卤代烷基；环烷基；杂环；芳基，其任选地经1、2或4独立地选自烷基、烷氧基或卤素的基团取代；杂芳基，其任选地经1、2或3个独立选自烷基、烷氧基或卤素的基团取代； $-CH_2$ -环烷基； $-CH_2$ -芳基，其任选地经1、2或3个独立选自烷基、烷氧基或卤素的基团取代； $-CH_2$ -杂芳基，其任选地经1、2或3个独立选自烷基、烷氧基或卤素的基团取代； $-CH_2$ -杂环； $-CH_2-NH-C(O)CH_3$ ； $-C(O)$ -环烷基； $-C(O)$ -芳基，其任选地经1、2

或3个独立选自烷基、烷氧基或卤素的基团取代；-C(O)-杂芳基，其任选地经1、2或3个独立选自烷基、烷氧基或卤素的基团取代；-C(O)-杂环；-C(O)-烷基；-(C₂-C₆亚烯基)-芳基；-(C₂-C₆亚炔基)-芳基；-(C₂-C₆亚烯基)-环烷基；-(C₂-C₆亚炔基)-环烷基；-C(O)-(C₁-C₆亚烷基)-O-烷基；-C(O)-(C₁-C₆亚烷基)-芳基；氰基；卤素；-OR²；和-NR²R²；或

两个R²⁵基团可以与它们所连接的原子结合在一起以形成3至7元碳环。

22. 权利要求21所述的化合物，其中R²¹和R²²独立地选自氢和卤素。

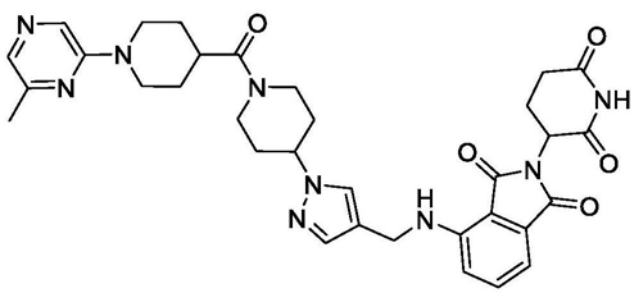
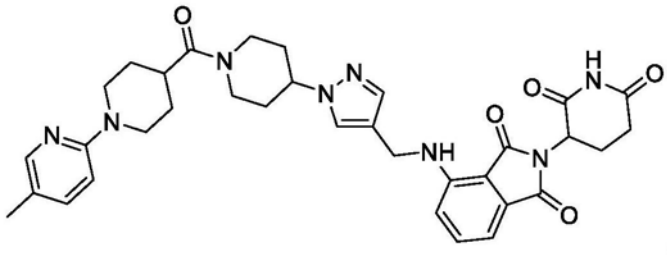
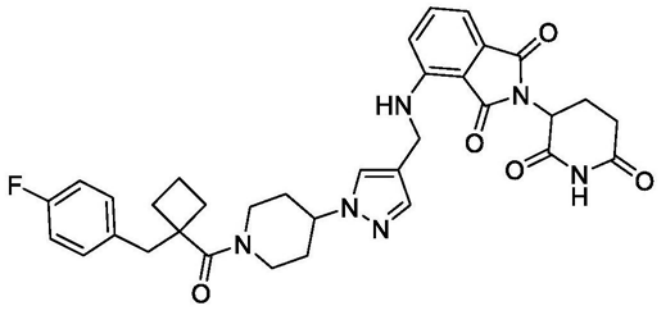
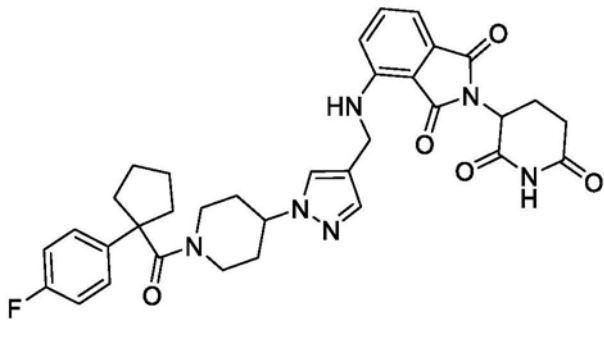
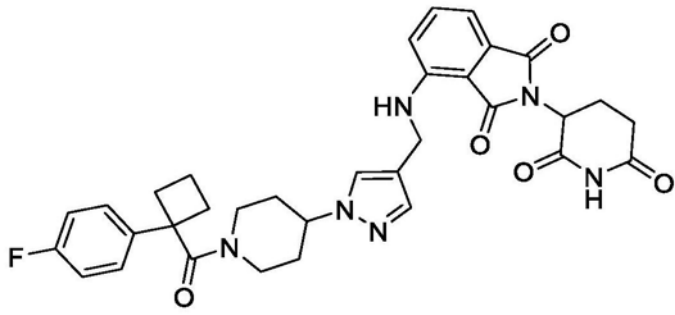
23. 权利要求21或22中任一项所述的化合物，其中R²⁰是



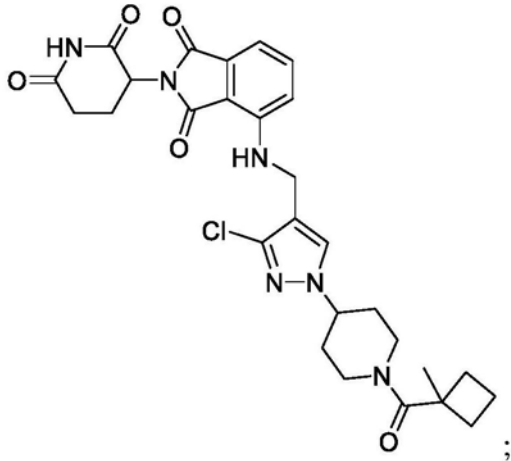
24. 权利要求21-23中任一项所述的化合物，其中R²⁴是环烷基，其任选地经1、2、3或4个独立选自R²⁵的取代基取代。

25. 权利要求21-23中任一项所述的化合物，其中R²⁴是杂环，其任选地经1、2、3或4个独立选自R²⁵的取代基取代。

26. 权利要求21-23中任一项所述的化合物，其选自：



和



或其药学上可接受的盐。

27. 药物组合物,其包含权利要求1-26中任一项的化合物以及药学上可接受的载体或稀释剂。

28. 一种治疗人中由Ikaros或Aiolos介导的医学病症的方法,其包括施用有效量的权利要求1-26中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

29. 权利要求28所述的方法,其中所述医学病症是癌症。

30. 权利要求28所述的方法,其中所述医学病症是肿瘤。

31. 权利要求28所述的方法,其中所述医学病症是免疫、自身免疫或炎性病症。

32. 权利要求28所述的方法,其中所述医学病症是血液恶性肿瘤。

33. 权利要求32所述的方法,其中所述血液恶性肿瘤选自多发性骨髓瘤、白血病、成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤。

34. 有效量的权利要求1-26中任一项的化合物在治疗患有由Ikaros或Aiolos介导的医学病症的人中的用途。

35. 权利要求34所述的用途,其中所述医学病症是癌症。

36. 权利要求34所述的用途,其中所述医学病症是肿瘤。

37. 权利要求34所述的用途,其中所述医学病症是免疫、自身免疫或炎性病症。

38. 权利要求34所述的用途,其中所述医学病症是血液恶性肿瘤。

39. 权利要求38所述的用途,其中所述血液恶性肿瘤选自多发性骨髓瘤、白血病、成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤。

40. 权利要求1-26中任一项的化合物在制备用于治疗患有由Ikaros或Aiolos介导的医学病症的人的药物中的用途。

41. 权利要求40所述的用途,其中所述医学病症是癌症。

42. 权利要求40所述的用途,其中所述医学病症是肿瘤。

43. 权利要求40所述的用途,其中所述医学病症是免疫、自身免疫或炎性病症。

44. 权利要求40所述的用途,其中所述医学病症是血液恶性肿瘤。

45. 权利要求44所述的用途,其中所述血液恶性肿瘤选自多发性骨髓瘤、白血病、成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤。

46. 一种制备用于治疗人中由Ikaros或Aiolos介导的医学病症的药物的方法,其特征在于在制备中使用权利要求1-26中任一项的化合物。

47. 权利要求46所述的方法,其中所述医学病症是癌症。
48. 权利要求46所述的方法,其中所述医学病症是肿瘤。
49. 权利要求46所述的方法,其中所述医学病症是免疫、自身免疫或炎性病症。
50. 权利要求46所述的方法,其中所述医学病症是血液恶性肿瘤。
51. 权利要求50所述的方法,其中所述血液恶性肿瘤选自多发性骨髓瘤、白血病、成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤。

用于IKAROS降解的羟脑苷脂结合剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2018年3月26日提交的美国临时申请62/648,238的权益。出于所有目的,该申请的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明提供了羟脑苷脂(cereblon)结合剂,其用于通过泛素蛋白酶体途径降解Ikaros或Aiolos,用于如本文中进一步所述的治疗应用。

背景技术

[0004] 蛋白质降解是维持细胞稳态的高度受控且必不可少的过程。通过泛素-蛋白酶体途径(UPP)可以实现选择性地鉴定和清除受损、错折叠或过量的蛋白质。UPP对几乎所有细胞过程的调节都至关重要,包括抗原加工,细胞凋亡,细胞器生物发生,细胞周期,DNA转录和修复,分化和发育,免疫应答和炎症,神经和肌肉变性,神经网络的形态发生,细胞表面受体、离子通道和分泌途径的调节,对应激和细胞外调节剂的应答,核糖体的生物发生和病毒感染。

[0005] E3泛素连接酶将多个泛素分子共价附接至末端赖氨酸残基,标志着该蛋白被蛋白酶体降解,此处该蛋白被消化成小肽,最终被消化成作为新蛋白构成要素的组成氨基酸。蛋白酶体降解缺陷与多种临床病症有关,包括阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、肌肉营养不良、心血管疾病和癌症等。

[0006] Ikaros家族是一系列锌指蛋白转录因子,对于某些生理过程尤其是淋巴细胞的发育非常重要(参见Fan,Y.和Lu,D.“The Ikaros family of zinc-finger proteins”*Acta Pharmaceutica Sinica B*,2016,6:513-521)。Ikaros于1992年被首次发现(参见Georgopoulos,K.等人“Ikaros,an early lymphoid-specific transcription factor and a putative mediator for T cell commitment”*Science*,1992,258:802-812),并在随后的二十年中又鉴定出四种同系物:Helios、Aiolos、Eos和Pegasus(参见John,L.B.和Ward,A.C.“The Ikaros gene family:transcriptional regulators of hematopoiesis and immunity”*Mol Immunol*,2011,48:1272-1278)。每个同源基因可以通过选择性剪接产生若干种蛋白质同工型,从理论上讲,可以通过各种同源物的不同组合产生大量蛋白质复合体。在该家族成员中高度保守的是在C末端的两个Cys₂His₂锌指基序的集合,它们在蛋白质家族的各个成员之间介导蛋白质相互作用。在N末端最多存在四个锌指基序,用于识别DNA序列。这些N末端锌指的数量因选择性剪接而异。没有这些N末端锌指的同工型对转录激活显示出显著的负面影响(参见Winandy,S.等人“A dominant mutation in the Ikaros gene leads to rapid development of leukemia and lymphoma”*Cell*,1995,83:289-299)。Ikaros蛋白家族的各个成员在体内的分布差异很大。Ikaros、Helios和Aiolos主要存在于淋巴样细胞及其相应的祖细胞中,另外Ikaros在大脑中被检测到,而Ikaros和Helios在红细胞中被检测到。Eos和Pegasus在骨骼肌、肝脏、大脑和心脏中分布更广泛(参见

Perdomo, J. 等人“Eos and Pegasus, two members of the Ikaros family of proteins with distinct DNA binding activities: *J Biol Chem*, 2000, 275:38347-38354; Schmitt, C. 等人“Aiolos and Ikaros: regulators of lymphocyte development, homeostasis and lymphoproliferation” *Apoptosis*, 2002, 7:277-284; Yoshida, T. 和 Georgopoulos, K. “Ikaros fingers on lymphocyte differentiation” *Int J Hematol*, 2014, 100:220-229)。

[0007] Ikaros对于正常的淋巴细胞发育很重要。删除编码前三个N末端锌指的外显子导致小鼠缺乏T细胞、B细胞、自然杀伤(NK)细胞及其祖细胞。Ikaros的基因改变与急性淋巴细胞白血病(ALL)的治疗效果不良相关。Ikaros和Aiolos参与了多发性骨髓瘤细胞的增殖,提示其可能在恶性肿瘤中发挥作用。

[0008] 药物沙利度胺及其类似物来那度胺和泊马度胺作为免疫调节剂和抗肿瘤药,尤其是在多发性骨髓瘤中引起了人们的关注(参见Martiniani, R. 等人“Biological activity of lenalidomide and its underlying therapeutic effects in multiple myeloma” *Adv Hematol*, 2012, 2012:842945; 和Terpos, E. 等人“Pomalidomide: a novel drug to treat relapsed and refractory multiple myeloma” *Oncotargets and Therapy*, 2013, 6:531)。尽管尚不清楚沙利度胺、来那度胺和泊马度胺的确切治疗作用机理,但所述化合物可用于治疗一些癌症,包括多发性骨髓瘤。也有与肾细胞癌、胶质母细胞瘤、前列腺癌、黑色素瘤、结肠直肠癌、克罗恩病、类风湿性关节炎、贝塞氏综合症、乳腺癌、头颈癌、卵巢癌、慢性心力衰竭、移植物抗宿主病和结核性脑膜炎的治疗相关的临床和临床前研究。

[0009] 沙利度胺及其类似物已发现与泛素连接酶羟脑苷脂(cereblon)结合,并重定向其泛素化活性(参见Ito, T. 等人“Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity” *Science*, 2010, 327:1345)。羟脑苷脂形成E3泛素连接酶复合物的一部分,其与受损的DNA结合蛋白1相互作用,与Cullin 4和E2结合蛋白ROC1(称为RBX1)形成E3泛素连接酶复合物,在其中它起底物受体的作用来选择蛋白进行泛素化。来那度胺与羟脑苷脂的结合促进了随后的羟脑苷脂与Ikaros和Aiolos的结合,导致它们泛素化并被蛋白酶体降解(参见Lu, G. 等人“The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of Ikaros proteins” *Science*, 2014, 343:305-309; Krönke, J. 等人“Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells” *Science*, 2014, 343:301-305)。

[0010] 沙利度胺与羟脑苷脂E3泛素连接酶结合的披露导致进行了将沙利度胺和某些衍生物掺入化合物中以靶向破坏蛋白质的研究。Celgene已经公开了用于类似用途的酰亚胺,包括美国专利6,045,501;6,315,720;6,395,754;6,561,976;6,561,977;6,755,784;6,869,399;6,908,432;7,141,018;7,230,012;7,820,697;7,874,984;7,959,566;8,204,763;8,315,886;8,589,188;8,626,531;8,673,939;8,735,428;8,741,929;8,828,427;9,056,120;9,101,621;和9,101,622中的那些。

[0011] 密歇根大学董事会(Regents of the University of Michigan)还提交了披露用于治疗疾病的酰亚胺的专利申请,包括标题为“Monofunctional Intermediates for Ligand-Dependent Target Protein Degradation”的WO 2017/176958,该申请描述了充当免疫调节剂或单官能合成中间体的化合物以制备用于蛋白质降解的小分子药物偶联物。也

转让给密歇根大学董事会的WO 2017/176957和WO 2017/180417描述了特定的小分子蛋白质降解物。

[0012] 该领域的专利申请包括使用羟脑苷脂的能力的那些,该能力通过将羟脑苷脂配体和具有蛋白质共价接头的蛋白质靶向配体连接在一起,从而定向降解至目标蛋白质。标题为“Methods to Induce Targeted Protein Degradation Through Bifunctional Molecules”的WO 2016/105518和WO 2017/007612转让给了达纳-法伯癌症研究所(Dana-Farber Cancer Institute),并描述了能够结合E3泛素连接酶和降解目的蛋白的化合物。

[0013] C4治疗公司(C4 Therapeutics, Inc.)提交的专利申请描述了能够与E3泛素连接酶和降解目标蛋白结合的化合物,包括:WO 2017/197051,标题为“Amine-Linked C3-Glutarimide Degronimers for Target Protein Degradation”;WO 2017/197055,标题为“Heterocyclic Degronimers for Target Protein Degradation”;WO 2017/197036,标题为“Spirocyclic Degronimers for Target Protein Degradation”;WO 2017/197046,标题为“C3-Carbon Linked Glutarimide Degronimers for Target Protein Degradation”;和WO 2017/197056,标题为“Bromodomain Targeting Degronimers for Target Protein Degradation”。

[0014] Arvinas, Inc.提交了一项专利申请,该申请描述了一些化合物,该化合物包含与连接子和靶向配体共价结合的蛋白质降解部分,转让给Arvinas, Inc.的美国专利公开号2015/0291562,标题为“Imide-Based Modulators of Proteolysis and Associated Methods of Use”。特别地,该说明书公开了蛋白质降解化合物,其掺入了可以结合E3泛素连接酶的某些小分子。Arvinas提交的其他描述蛋白质降解化合物的专利申请包括:WO 2015/160845;WO 2016/118666;WO 2016/149668;WO 2016/197032;WO 2016/197114;WO 2017/030814;和WO 2017/176708。

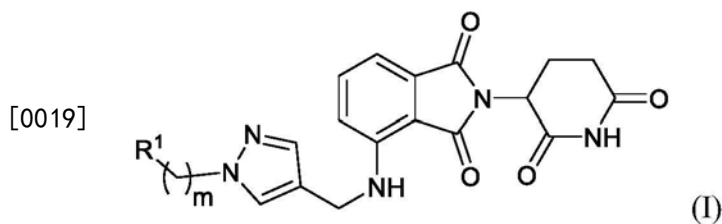
[0015] 本发明的一个目的是提供可用于治疗由Ikaros介导的医学病症的新化合物、方法和组合物。

发明内容

[0016] 提供了结合羟脑苷脂的新化合物,以及它们的用途和制造。据信,所公开的化合物与羟脑苷脂的结合导致羟脑苷脂与Ikaros或Aiolos的相互作用增加,导致它们随后在蛋白酶体中泛素化和降解。Ikaros或Aiolos的水平降低导致其下游蛋白的转录调控发生变化。发现所选择的化合物既是羟脑苷脂的有效结合剂,又与泊马度胺相比显示出对多发性骨髓瘤细胞增殖的有效抑制作用。

[0017] 本文公开的所选化合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的组合物可用于治疗由Ikaros或Aiolos介导的病症,例如造血系统恶性肿瘤,诸如多发性骨髓瘤、白血病、急性髓样白血病、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓增生异常综合症或其他目标适应症。因此,在一些实施方式中,提供了一种治疗患有由Ikaros或Aiolos介导的病症的宿主(通常是人)的方法,该方法包括将有效量的本文所述的所公开化合物或其药学上可接受的盐施用于所述宿主,任选地作为药学上可接受的组合物。所述化合物还可用于实现免疫调节或减少血管生成。

[0018] 在一个方面中,本发明化合物选自式I:



[0020] 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物或前药,其任选在药学上可接受的载体中以形成组合物;

[0021] 其中:

[0022] R^1 选自:

[0023] a. 卤代烷基(通常为 C_1 - C_6 卤代烷基)和烷基(通常为 C_1 - C_6 烷基);其任一任选地经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代:芳基、环烷基(通常为 C_1 - C_6 环烷基或 C_5 - C_9 多环稠合、桥连或螺环烷基)、杂芳基、 $-SO_2R^5$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-C(O)OR^4$ 和 $-C(O)-R^3$;其中当所述卤代烷基或烷基具有两个或更多个碳时,它可以另外任选地经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代: $-OC(O)-R^3$ 、 $-NR^4R^4$ 和 $-OR^4$,其中这些另外的取代基不在相对于吡唑的 α 碳上;

[0024] b. 环烷基(通常为 C_3 - C_6 单环环烷基或 C_5 - C_9 多环稠合、桥连或螺环烷基)和芳基;其任一任选地经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代:烷基(通常为 C_1 - C_6 烷基)、烯基(通常为 C_2 - C_6 烯基)、炔基(通常为 C_2 - C_6 炔基)、卤素(例如,F、Cl、Br或I)、氰基、杂芳基、芳基、环烷基(通常为 C_3 - C_6 单环环烷基或 C_5 - C_9 多环稠合、桥连或螺环烷基)、杂环、 $-NR^2R^2$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-O-C(O)-R^3$ 和 $-C(O)-R^3$;

[0025] c. 杂芳基,其任选地经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代:烷基(通常 C_1 - C_6 烷基)、烯基(通常 C_2 - C_6 烯基)、卤素、氰基、杂芳基、芳基、环烷基(通常 C_3 - C_6 单环环烷基或 C_5 - C_9 多环稠合、桥连或螺环烷基)、 $-NR^4R^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-O-C(O)-R^3$ 和 $-C(O)-R^3$;其中所述杂芳基仅以不致于形成N-O或N-N键的方式被取代,例如吡唑氮原子上不能经 OR^4 取代;

[0026] d. 杂环(通常含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子的 C_3 - C_7 单环杂环或 C_7 - C_{11} 多环杂环),其经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代:烷基(通常 C_1 - C_6 烷基)、烯基(通常 C_2 - C_6 烯基)、炔基(通常 C_2 - C_6 炔基)、卤素、氰基、杂芳基、芳基、环烷基(通常 C_3 - C_6 单环环烷基或 C_5 - C_9 多环稠合、桥连或螺环烷基)、杂环(通常含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子的 C_3 - C_7 单环杂环或 C_7 - C_{11} 多环杂环)、 $-NR^2R^2$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-O-C(O)-R^3$ 、 $-C(O)-R^3$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-C(O)-R^5$ 和 R^5 ;其中所述杂环基仅以不致于形成N-O或N-N键的方式被取代,例如哌啶氮原子上不能经 OR^2 取代;

[0027] e. $(CR^4R^2)-(CR^2R^2)$ -杂环(通常含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子的 C_3 - C_7 单环杂环或 C_7 - C_{11} 多环杂环),其任选地经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代:烷基(通常 C_1 - C_6 烷基)、烯基(通常 C_2 - C_6 烯基)、炔基(通常 C_2 - C_6 炔基)、卤素、氰基、杂芳基、芳基、环烷基(通常 C_3 - C_6 单环环烷基或 C_5 - C_9 多环稠合、桥连或螺环烷基)、杂环(通常含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子的 C_3 - C_7 单环杂环或 C_7 - C_{11} 多环杂环)、 $-NR^2R^2$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-O-C(O)-R^3$ 、 $-C(O)-R^3$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-C(O)-R^5$ 和 R^5 ;其中所述杂环基仅以不致于形成N-O或N-N键的方式被取代,例如哌啶氮原子上不能经 OR^2 取代;和

[0028] f. 双环杂环或多环杂环,其通常具有5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16个碳原子和1、2或3个选自N、O或S的杂原子,其任选地经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代:

烷基(通常C₁-C₆烷基)、烯基(通常C₂-C₆烯基)、炔基(通常C₂-C₆炔基)、卤素、氰基、杂芳基、芳基、环烷基(通常C₃-C₆单环环烷基或C₅-C₉多环稠合、桥连或螺环烷基)、杂环(通常含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子的C₃-C₇单环杂环或C₇-C₁₁多环杂环)、-NR²R²、-OR²、-NR²-C(O)-R³、-O-C(O)-R³、-C(O)-R³、-SO₂R⁵、-C(O)-R⁵和R⁵;其中所述双环杂环基仅以不致于形成N-O或N-N键的方式被取代,例如哌啶氮原子上不能经OR²取代;

[0029] R²在每种情况下独立地选自氢、烷基(通常C₁-C₆烷基)、烯基(通常C₂-C₆烯基)、炔基(通常C₂-C₆炔基)、芳基、杂环(通常含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子的C₃-C₇单环杂环或C₇-C₁₁多环杂环)、杂芳基和环烷基(通常C₃-C₆单环环烷基或C₅-C₉多环稠合、桥连或螺环烷基);

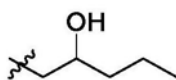
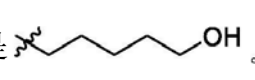
[0030] R³选自氢、烷基(通常C₁-C₆烷基)、烯基(通常C₂-C₆烯基)、炔基(通常C₂-C₆炔基)、卤代烷基(通常C₁-C₆卤代烷基)、环烷基(通常C₃-C₆单环环烷基或C₅-C₉多环稠合、桥连或螺环烷基)、芳基、杂环(通常含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子的C₃-C₇单环杂环或C₇-C₁₁多环杂环)、杂芳基、-NR²R²和-OR⁴;

[0031] R⁴在每种情况下独立地选自氢、烷基(通常C₁-C₆烷基)、烯基(通常C₂-C₆烯基)、环烷基(通常C₃-C₆单环环烷基或C₅-C₉多环稠合、桥连或螺环烷基)、卤代烷基(通常C₁-C₆卤代烷基)、芳基、杂环(通常含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子的C₃-C₇单环杂环或C₇-C₁₁多环杂环)、杂芳基和炔基(通常C₂-C₆炔基);

[0032] R⁵选自氢、烷基(通常C₁-C₆烷基)、烯基(通常C₂-C₆烯基)、炔基(通常C₂-C₆炔基)、卤代烷基(通常C₁-C₆卤代烷基)、环烷基(通常C₃-C₆单环环烷基或C₅-C₉多环稠合、桥连或螺环烷基)、杂芳基、杂环(通常含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子的C₃-C₇单环杂环或C₇-C₁₁多环杂环)、芳基、-O-环烷基(通常C₃-C₆单环环烷基或C₅-C₉多环稠合、桥连或螺环烷基)、-O-芳基、-O-杂芳基、-O-杂环(通常含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子的C₃-C₇单环杂环或C₇-C₁₁多环杂环)、-O-烷基(通常C₁-C₆烷基)、-NR²-环烷基(通常C₃-C₆单环环烷基或C₅-C₉多环稠合、桥连或螺环烷基)、-NR²-芳基、-NR²-杂芳基、-NR²-杂环(通常含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子的C₃-C₇单环杂环或C₇-C₁₁多环杂环)、-NR²-烷基(通常C₁-C₆烷基)、-CH₂-环烷基(通常C₃-C₆单环环烷基或C₅-C₉多环稠合、桥连或螺环烷基)、-CH₂-芳基、-CH₂-杂芳基、-CH₂-杂环(通常含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子的C₃-C₇单环杂环或C₇-C₁₁多环杂环)、-OR²和-NR²R²;除氢外,其各自任选地经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代:烷基(通常C₁-C₆烷基)、烯基(通常C₂-C₆烯基)、炔基(通常C₂-C₆炔基)、卤代烷基、环烷基(通常C₃-C₆单环环烷基或C₅-C₉多环稠合、桥连或螺环烷基)、杂环(通常含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子的C₃-C₇单环杂环或C₇-C₁₁多环杂环)、芳基、杂芳基、氰基、卤素、-OR²和-NR²R²;并且

[0033] m和o独立地选自0、1、2、3、4和5。

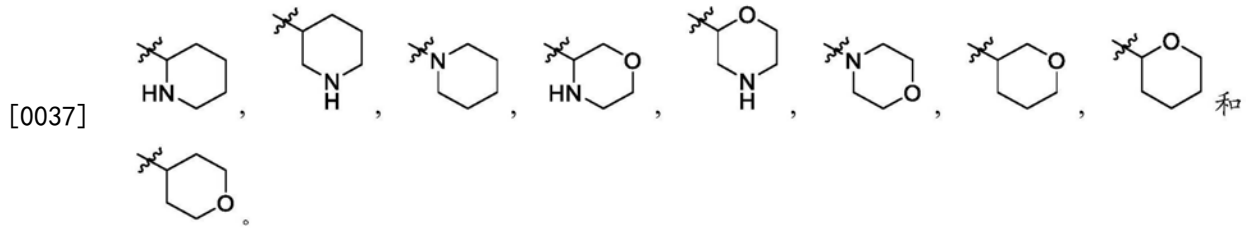
[0034] 在另一个实施方式中,R¹是-烷基-OH(例如-(C₁-C₆烷基)-OH),其中所述OH不在末端碳原子上。例如,在该实施方式中,R¹可以是

 但不能是 。在

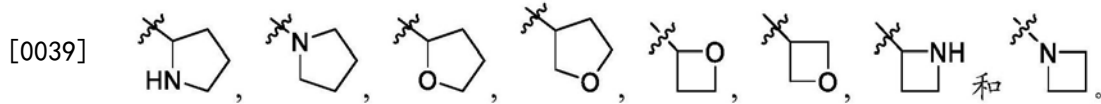
另一个实施方式中,R¹是-烷基-OH(例如-(C₁-C₆烷基)-OH),其中所述烷基经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代:芳基、环烷基、杂环、-NR²-C(O)-R³和-C(O)-R³。

[0035] 在另一个实施方式中,R¹是-C₂-C₆卤代烷基-OH。

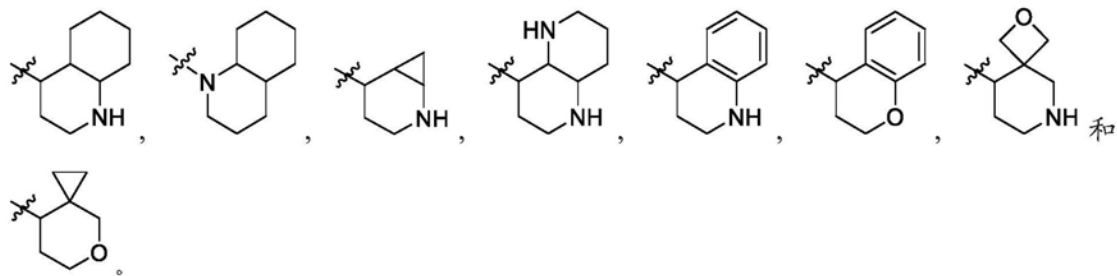
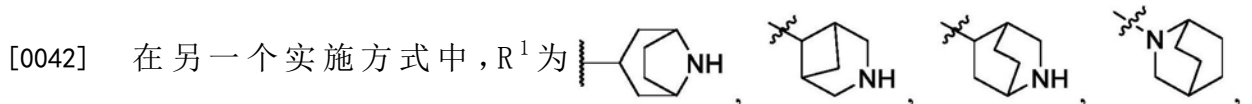
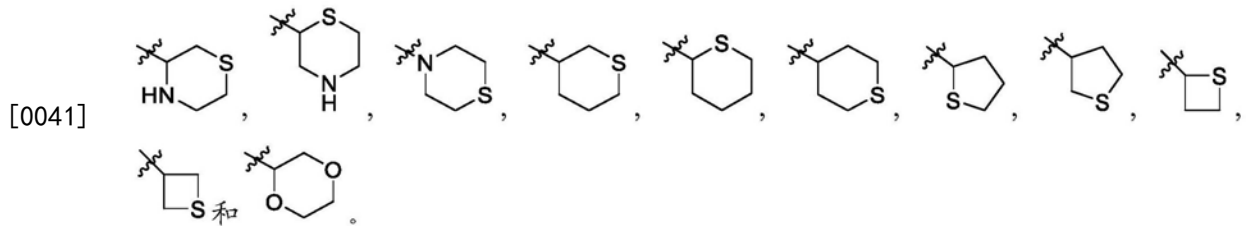
[0036] 在另一个实施方式中,R¹选自:



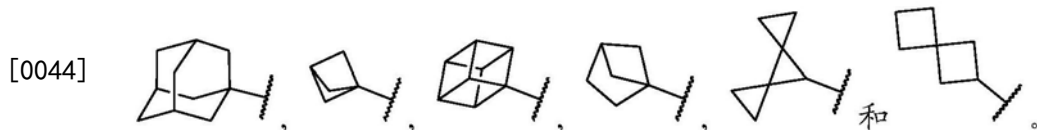
[0038] 在另一个实施方式中, R^1 选自:



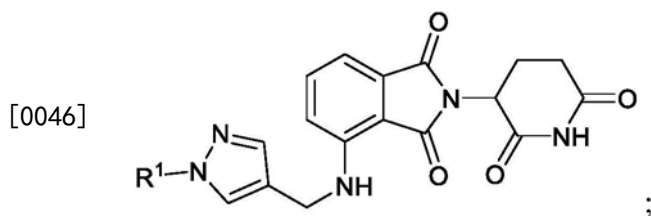
[0040] 在另一个实施方式中, R^1 选自:



[0043] 在另一个实施方式中, R^1 选自:



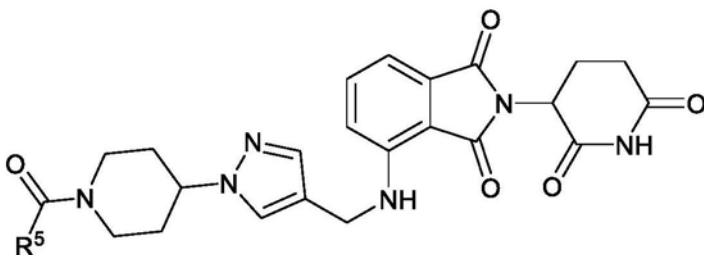
[0045] 在一个实施方式中, 式I为:



[0047] 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物或前药, 其任选在药学上可接受的载体中以形成组合物。

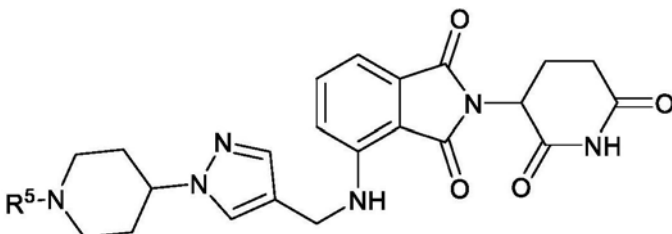
[0048] 在一个实施方式中, 式I化合物为:

[0049]



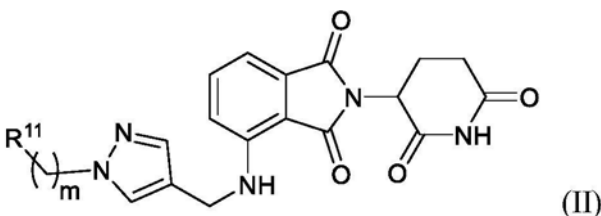
[0050] 在一个实施方式中,式I化合物为:

[0051]



[0052] 在另一个方面中,所述化合物选自式II:

[0053]



[0054] 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物或前药,任选在药学上可接受的载体中以形成组合物;

[0055] 其中:

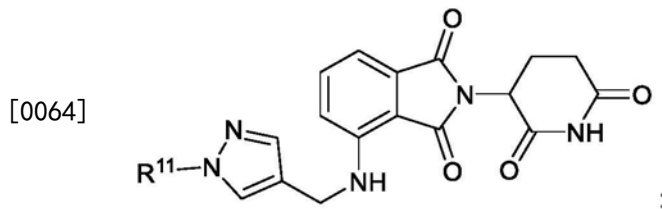
[0056] R^{11} 选自[0057] a. 卤代烷基(通常 C_1-C_6 卤代烷基)和烷基(通常 C_1-C_6 烷基);其各自任选地经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代: $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-O-C(O)-R^3$ 和 $-C(O)-R^3$;其中当所述卤代烷基或烷基具有两个或更多个碳原子时,它可以另外任选地经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代: $-OC(O)-R^3$ 、 $-NR^4R^4$ 和 $-OR^4$,其中这些另外的取代基不在相对于吡啶的 α 碳上;[0058] b. 环烷基(通常 C_3-C_6 单环环烷基或 C_5-C_9 多环稠合、桥连或螺环烷基)、杂芳基和芳基;其各自任选地经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代:烷基(通常 C_1-C_6 烷基)、烯基(通常 C_2-C_6 烯基)、卤素(例如,F、Cl、Br或I)、氰基、杂芳基、芳基、环烷基、 $-NR^4R^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-O-C(O)-R^3$ 和 $-C(O)-R^3$;[0059] c. $-(CR^2R^2)_n$ -杂环(通常含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子的 C_3-C_7 单环杂环或 C_7-C_{11} 多环杂环),其经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代:烷基(通常 C_1-C_6 烷基)、烯基(通常 C_2-C_6 烯基)、卤素、氰基、杂芳基、芳基、环烷基(通常 C_3-C_6 单环环烷基或 C_5-C_9 多环稠合、桥连或螺环烷基)、 $-NR^4R^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-O-C(O)-R^3$ 、 $-C(O)-R^3$ 和 $-SO_2R^5$;其中所述杂环基仅以不致于形成N-O或N-N键的方式被取代,例如哌啶氮原子上不能经 OR^4 取代;和[0060] d. 双环杂环,其任选地经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代:烷基(通常 C_1-C_6 烷基)、烯基(通常 C_2-C_6 烯基)、炔基(通常 C_2-C_6 炔基)、卤素、氰基、杂芳基、芳基、环烷基(通常 C_3-C_6 单环环烷基或 C_5-C_9 多环稠合、桥连或螺环烷基)、杂环(通常含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子的 C_3-C_7 单环杂环或 C_7-C_{11} 多环杂环)、 $-NR^2R^2$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-O-C(O)-R^3$ 、-

C(O)-R³、-SO₂R⁵、-C(O)-R⁵和R⁵；其中所述双环杂环基仅以不致于形成N-O或N-N键的方式被取代，例如哌啶氮原子上不能经OR⁴取代；

[0061] n是0、1、2、3或4；并且

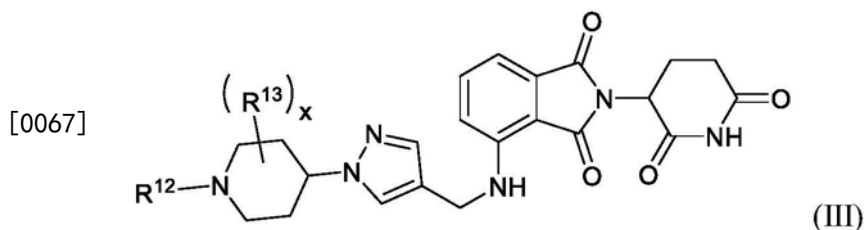
[0062] 其中其余变量如本文所定义。

[0063] 在一个实施方式中，式II为：



[0065] 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物或前药，其任选在药学上可接受的载体中以形成组合物。

[0066] 在另一个方面中，所述化合物选自式III：



[0068] 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物或前药，其任选在药学上可接受的载体中以形成组合物；

[0069] 其中

[0070] x是0、1、2、3、4、5或6；

[0071] R¹²选自烷基（通常C₁-C₆烷基）、卤代烷基（通常C₁-C₆卤代烷基）、烯基（通常C₂-C₆烯基）、炔基（通常C₂-C₆炔基）、杂芳基、芳基、环烷基（通常C₃-C₆单环环烷基或C₅-C₉多环稠合、桥连或螺环烷基）、杂环（通常含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子的C₃-C₇单环杂环或C₇-C₁₁多环杂环）、-C(O)-R³、-SO₂R⁵和-C(O)-R⁵；并且

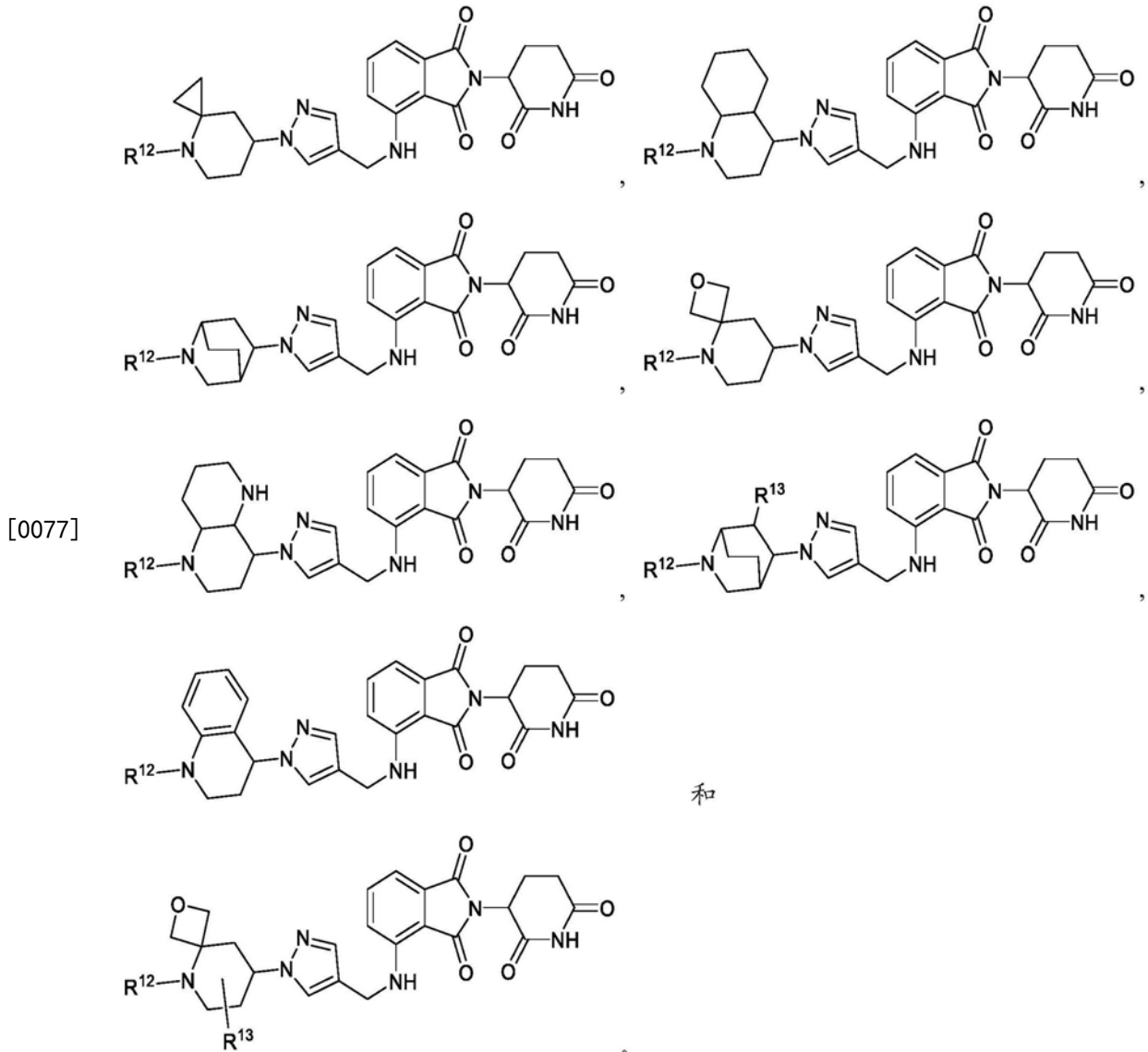
[0072] R¹³在每种情况下独立地选自烷基（通常C₁-C₆烷基）、烯基（通常C₂-C₆烯基）、炔基（通常C₂-C₆炔基）、卤素、氰基、杂芳基、芳基、环烷基（通常C₃-C₆单环环烷基或C₅-C₉多环稠合、桥连或螺环烷基）、杂环（通常含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子的C₃-C₇单环杂环或C₇-C₁₁多环杂环）、-NR²R²、-OR²、-NR²-C(O)-R³、-O-C(O)-R³、-C(O)-R³、-SO₂R⁵、-C(O)-R⁵和R⁵；并且两个R¹³可以与它们所连接的碳一起被螺或稠合的，杂环或碳环替代，或两个R¹³可以与它们所连接的碳一起被芳基环替代；并且

[0073] 其中其余变量如本文所定义。

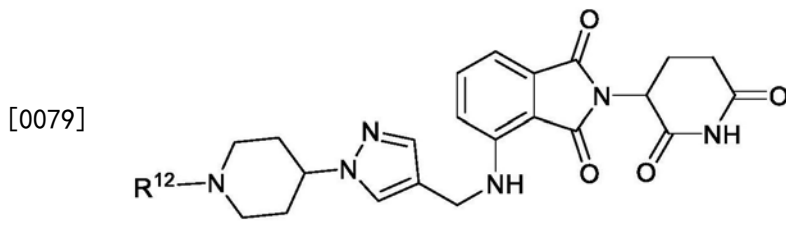
[0074] 在一个实施方式中，R¹²选自烷基、烯基、卤代烷基、杂芳基、芳基、环烷基、-C(O)-R³和-SO₂R⁵。

[0075] 在一个实施方式中，R¹³在每种情况下独立地选自烷基、烯基、卤素、氰基、杂芳基、芳基、环烷基、-NR²-C(O)-R³、-O-C(O)-R³、-C(O)-R³和-SO₂R⁵。

[0076] 式III化合物的非限制性实例包括：

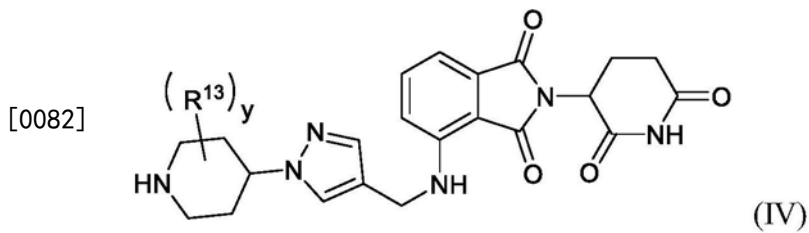


[0078] 在一个实施方式中,式III化合物选自:



[0080] 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物或前药,其任选在药学上可接受的载体中以形成组合物。

[0081] 在另一个方面中,所述化合物选自式IV:

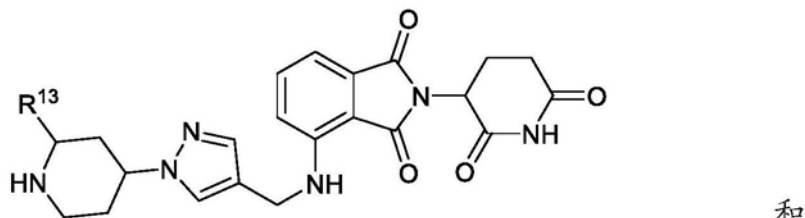


[0083] 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物或前药,其任选在药学上可接受的载体中以形成组合物;

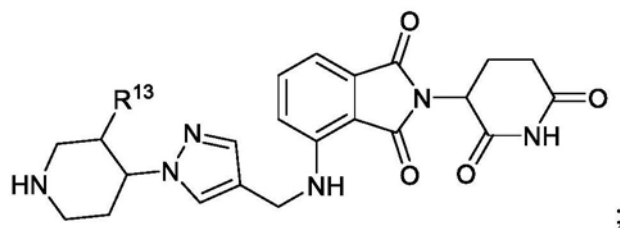
[0084] 其中y是1、2、3、4、5或6;并且

[0085] 其中其余变量如本文所定义。

[0086] 在一个实施方式中,式IV化合物选自:

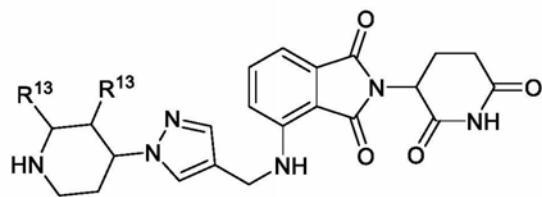
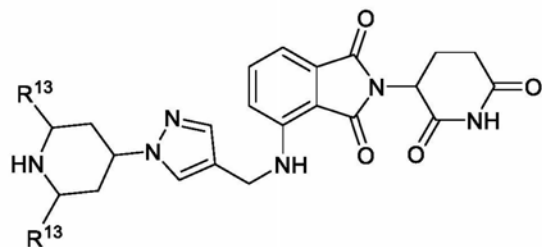
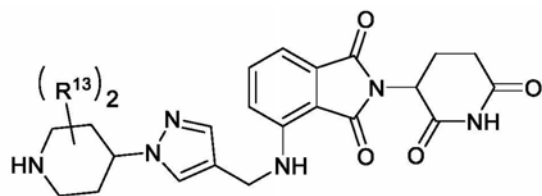


[0087]

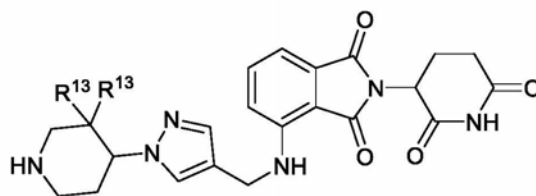
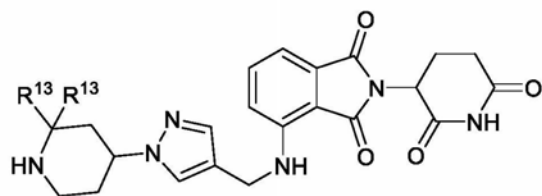
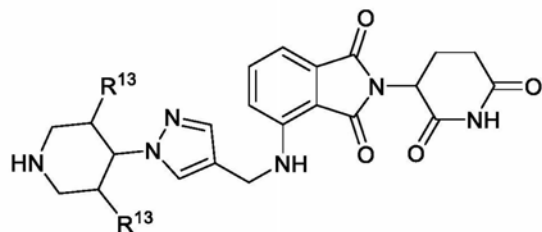


[0088] 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物或前药,其任选在药学上可接受的载体中以形成组合物。

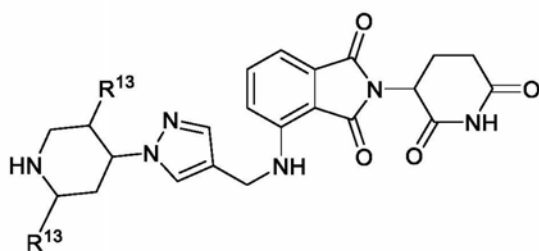
[0089] 在一个实施方式中,式IV化合物选自:



[0090]



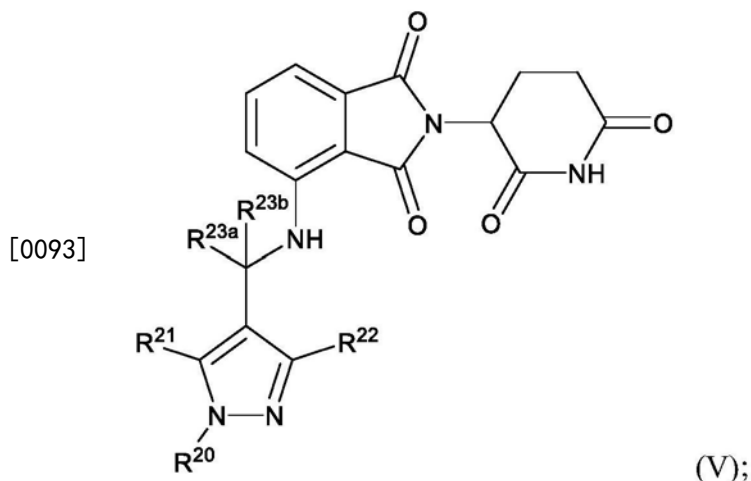
和



;

[0091] 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物或前药,其任选在药学上可接受的载体中以形成组合物。

[0092] 在一个替代方面中,提供了式V的化合物:



[0094] 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物或前药,其任选在药学上可接受的载体中以形成组合物;

[0095] 其中:

[0096] R^{20} 是杂环(通常含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子的 C_3 - C_7 单环杂环或 C_7 - C_{11} 多环杂环),其经1、2、3或4个独立地选自以下的取代基取代:烷基(通常 C_1 - C_6 烷基)、烯基(通常 C_2 - C_6 烯基)、炔基(通常 C_2 - C_6 炔基)、卤素、氰基、杂芳基、芳基、环烷基(通常 C_3 - C_6 单环环烷基或 C_5 - C_9 多环稠合、桥连或螺环烷基)、杂环(通常含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子的 C_3 - C_7 单环杂环或 C_7 - C_{11} 多环杂环)、 $-NR^2R^2$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^2-C(O)-R^{24}$ 、 $-O-C(O)-R^{24}$ 、 $-C(O)-R^{24}$ 、 $-SO_2R^{24}$ 和 R^{24} ;其中所述杂环基仅以不致于形成N-O或N-N键的方式被取代,例如吡啶氮原子上不能经 OR^2 取代;

[0097] R^{21} 和 R^{22} 独立地选自氢、烷基(通常 C_1 - C_6 烷基)、环烷基(通常 C_3 - C_6 单环环烷基或 C_5 - C_9 多环稠合、桥连或螺环烷基)、烯基(通常 C_2 - C_6 烯基)、炔基(通常 C_2 - C_6 炔基)、 $-(C_2-C_6$ 亚烯基)-环烷基(通常 C_3 - C_6 单环环烷基或 C_5 - C_9 多环稠合、桥连或螺环烷基)、 $-(C_2-C_6$ 亚炔基)-环烷基(通常 C_3 - C_6 单环环烷基或 C_5 - C_9 多环稠合、桥连或螺环烷基)、卤素和氰基;

[0098] R^{23a} 和 R^{23b} 独立地选自氢、烷基(通常 C_1 - C_6 烷基)、环烷基(通常 C_3 - C_6 单环环烷基或 C_5 - C_9 多环稠合、桥连或螺环烷基)和 $-(C_1-C_6$ 亚烷基)- NR^2R^2 ;

[0099] 或 R^{21} 和 R^{23a} 与它们所连接的碳结合在一起形成5至6元碳环;

[0100] 或 R^{22} 和 R^{23a} 与它们所连接的碳结合在一起形成5至6元碳环;

[0101] R^{24} 在每次出现时选自烷基(通常 C_1 - C_6 烷基)、烯基(通常 C_2 - C_6 烯基)、炔基(通常 C_2 - C_6 炔基)、卤代烷基(通常 C_1 - C_6 卤代烷基)、环烷基(通常 C_3 - C_6 单环环烷基或 C_5 - C_9 多环稠合、桥连或螺环烷基)、杂芳基、杂环(通常含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子的 C_3 - C_7 单环杂环或 C_7 - C_{11} 多环杂环)、芳基、 $-O$ -环烷基(通常 C_3 - C_6 单环环烷基或 C_5 - C_9 多环稠合、桥连或螺环烷基)、 $-O$ -芳基、 $-O$ -杂芳基、 $-O$ -杂环(通常含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子的 C_3 - C_7 单环杂环或 C_7 - C_{11} 多环杂环)、 $-O$ -烷基(通常 C_1 - C_6 烷基)、 $-NR^2$ -环烷基(通常 C_3 - C_6 单环环烷基或 C_5 - C_9 多环稠合、桥连或螺环烷基)、 $-NR^2$ -芳基、 $-NR^2$ -杂芳基、 $-NR^2$ -杂环(通常含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子的 C_3 - C_7 单环杂环或 C_7 - C_{11} 多环杂环)、 $-NR^2$ -烷基(通常 C_1 - C_6 烷基)、 $-CH_2$ -环烷基(通常 C_3 - C_6 单环环烷基或 C_5 - C_9 多环稠合、桥连或螺环烷基)、 $-CH_2$ -芳基、 $-CH_2$ -杂芳基、 $-CH_2$ -杂环(通常含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子的 C_3 - C_7 单环杂环或 C_7 - C_{11} 多环杂

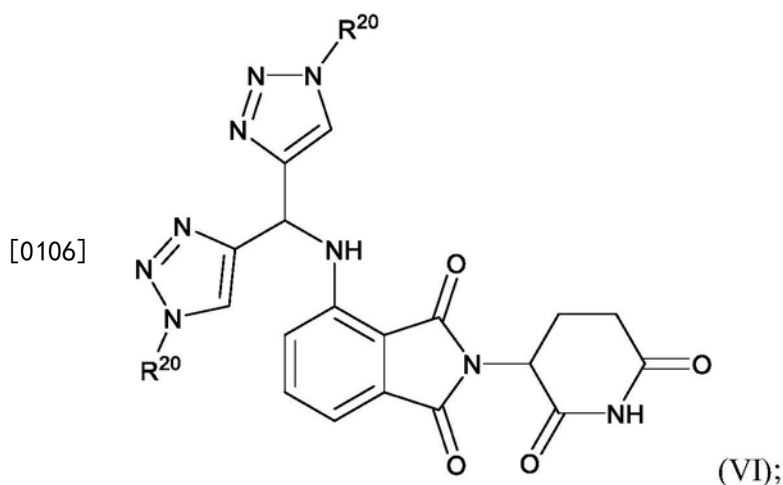
环)、-OR²和-NR²R²;其中每个R²⁴任选地经1、2、3或4个独立选自R²⁵的基团取代;并且

[0102] R²⁵在每次出现时选自:烷基(通常C₁-C₆烷基);烯基(通常C₂-C₆烯基);炔基(通常C₂-C₆炔基);卤代烷基(通常C₁-C₆卤代烷基);环烷基(通常C₃-C₆单环环烷基或C₅-C₉多环稠合、桥连或螺环烷基);杂环(通常含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子的C₃-C₇单环杂环或C₇-C₁₁多环杂环);芳基,其任选地经1、2或4个独立选自烷基、烷氧基或卤素的基团取代;杂芳基,其任选地经1、2或3个独立选自烷基、烷氧基或卤素的基团取代;-CH₂-环烷基(通常C₃-C₆单环环烷基或C₅-C₉多环稠合、桥连或螺环烷基);-CH₂-芳基,其任选地经1、2或3个独立选自烷基、烷氧基或卤素的基团取代;-CH₂-杂芳基,其任选地经1、2或3个独立选自烷基、烷氧基或卤素的基团取代;-CH₂-杂环(通常含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子的C₃-C₇单环杂环或C₇-C₁₁多环杂环);-CH₂-NH-C(O)CH₃;-C(O)-环烷基(通常C₃-C₆单环环烷基或C₅-C₉多环稠合、桥连或螺环烷基);-C(O)-芳基,其任选地经1、2或3个独立选自烷基、烷氧基或卤素的基团取代;-C(O)-杂芳基,其任选地经1、2或3个独立选自烷基、烷氧基或卤素的基团取代;-C(O)-杂环(通常含有1、2或3个选自N、O或S的杂原子的C₃-C₇单环杂环或C₇-C₁₁多环杂环);-C(O)-烷基(通常C₁-C₆烷基);-(C₂-C₆亚烯基)-芳基;-(C₂-C₆亚炔基)-芳基;-(C₂-C₆亚烯基)-环烷基(通常C₃-C₆单环环烷基或C₅-C₉多环稠合、桥连或螺环烷基);-(C₂-C₆亚炔基)-环烷基(通常C₃-C₆单环环烷基或C₅-C₉多环稠合、桥连或螺环烷基);-C(O)-(C₁-C₆亚烷基)-O-烷基;-C(O)-(C₁-C₆亚烷基)-芳基;氰基;卤素;-OR²;和-NR²R²;或

[0103] 两个R²⁵基团可以与它们所连接的原子结合在一起以形成3至7元碳环;

[0104] 并且所有其他变量如本文所定义。

[0105] 在一个替代方面中,提供了式VI化合物:



[0107] 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物或前药,其任选在药学上可接受的载体中以形成组合物;

[0108] 其中所有变量如本文所定义。

[0109] 在一个实施方式中,本文所述的化合物与羟脑苷脂结合,从而增加羟脑苷脂与Ikaros或Aiolos之间的相互作用,并导致蛋白酶体中蛋白质的随后泛素化和降解。

[0110] 因此,在一个实施方式中,基于该发现,提供了用于治疗患有由Ikaros或Aiolos介导的病症的患者的化合物和方法。靶向Ikaros或Aiolos用于选择性降解,其包括向需要其的患者(通常是人)施用单独或组合的有效量的如本文所述的所选化合物,其任选在药学上

可接受的载体中以形成组合物。在一个实施方式中,所述病症是淋巴病症。在一个实施方式中,所述病症是白血病。在一个实施方式中,所述病症是淋巴白血病。在一个实施方式中,所述病症是成淋巴细胞性白血病。在一个实施方式中,所述病症是血液恶性肿瘤,例如多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征如5q-综合征、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞性白血病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤或慢性淋巴细胞性白血病。

[0111] 在另一个实施方式中,施用本发明的所选化合物以实现免疫调节或减少血管生成。

[0112] 在其他实施方式中,提供了用于治疗可以通过沙利度胺、泊马度胺或来那度胺治疗的病症的化合物和方法。可以通过沙利度胺、泊马度胺或来那度胺治疗的病症的非限制性实例包括但不限于良性生长、赘生物(neoplasm)、肿瘤(tumor)、癌症、异常细胞增殖、免疫病症、炎性病症、移植物抗宿主排斥、病毒感染、细菌感染、基于淀粉样蛋白的蛋白病、蛋白病或纤维化病症。此外,下面描述了可以用有效量的本文所述的化合物治疗的其他病症。

[0113] 在某些实施方式中,本文所述的任何化合物具有原子的至少一个所需的同位素取代,其量高于该同位素的自然丰度,即是富集的。在一个实施方式中,所述化合物包括一个氘或多个氘原子。

[0114] 根据以下详细描述和权利要求,本发明的其他特征和优点将显而易见。

[0115] 因此,本发明包括至少以下特征:

[0116] (a) 如本文所述的所选化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物(包括氘代衍生物)或前药;

[0117] (b) 用于治疗由Ikaros或Aiolos介导的病症的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物(包括氘代衍生物)或前药;

[0118] (c) 有效量的如本文所述的化合物在治疗患有本文所述的任何病症(包括由Ikaros或Aiolos介导的那些)的患者(通常是人)中的用途;

[0119] (d) 如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物(包括氘代衍生物)或前药在制备用于治疗对该化合物敏感的如本文进一步所述的医学病症的药物中的用途;

[0120] (e) 制造用于治疗宿主中的病症的药物的方法,其特征在于,在制造中使用如本文所述的化合物;

[0121] (f) 如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物(包括氘代衍生物)或前药,其可用于治疗宿主中的癌症,包括本文所述的任何癌症;

[0122] (g) 如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物(包括氘代衍生物)或前药在制备用于治疗癌症(包括本文所述的任何癌症)的药物中的用途;

[0123] (h) 制造用于治疗癌症(包括本文所述的任何癌症)的药物的方法,其特征在于,在制造中使用如本文所述的化合物;

[0124] (i) 如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物(包括氘代衍生物)或前药,其可用于治疗宿主中的肿瘤,包括本文所述的任何肿瘤;

[0125] (j) 如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物(包括氘代衍生物)或前药在制备用于治疗肿瘤(包括本文所述的任何癌症)的药物中的用途;

[0126] (k) 制造用于治疗肿瘤(包括本文所述的任何肿瘤)的治疗用途的药物的方法,其

特征在于在制造中使用如本文所述的化合物；

[0127] (l) 如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物(包括氘代衍生物)或前药,其可用于治疗宿主中的免疫、自身免疫或炎症病症；

[0128] (m) 如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物(包括氘代衍生物)或前药在制备用于治疗免疫、自身免疫或炎症病症的药物中的用途；

[0129] (n) 制造用于治疗免疫、自身免疫或炎症病症的治疗用途的药物的方法,其特征在于在制造中使用如本文所述的化合物；

[0130] (o) 如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物(包括氘代衍生物)或前药,其可用于治疗血液恶性肿瘤如多发性骨髓瘤、白血病、成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤或慢性淋巴细胞性白血病；

[0131] (p) 如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物(包括氘代衍生物)或前药在制备用于治疗血液恶性肿瘤多发性骨髓瘤、白血病、成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤或慢性淋巴细胞性白血病的药物中的用途；

[0132] (q) 制造用于治疗血液恶性肿瘤如多发性骨髓瘤、白血病、成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤或慢性淋巴细胞性白血病的用途的药物的方法,其特征在于在制造中使用如本文所述的化合物；

[0133] (r) 药物组合物,其包含有效治疗宿主量的如本文所述的化合物或其药学上的盐、同位素衍生物或前药以及药学上可接受的载体或稀释剂；

[0134] (s) 作为对映异构体或非对映异构体(相关)的混合物,包括作为外消旋体的如本文所述的化合物；

[0135] (t) 对映异构体或非对映异构体(相关)富集形式的如本文所述的化合物,包括分离的对映异构体或非对映异构体(即纯度大于85、90、95、97或99%)；和

[0136] (u) 用于制备含有有效量的如本文所述的化合物的治疗产品的方法。

具体实施方式

[0137] I. 定义

[0138] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本申请所属领域的普通技术人员通常理解的含义。在说明书中,单数形式也包括复数,除非上下文另有明确指出。尽管与本文描述的那些类似或等同的方法和材料可以用于本申请的实践和测试中,但是下面描述了合适的方法和材料。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献均通过引用并入本文。本文引用的参考文献不被视为要求保护的申请的现有技术。在发生冲突的情况下,以本说明书(包括定义)为准。另外,材料、方法和实例仅是说明性的,并不意图是限制性的。

[0139] 使用标准术语描述化合物。除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的技术人员通常所理解的含义。

[0140] 在一个实施方式中,在本文所述的每种化合物中,所述化合物可以是外消旋体、对映异构体、对映异构体混合物、非对映异构体、非对映异构体、互变异构体、N-氧化物或异构体(如旋转异构体)的形式,如同每个进行详细描述一样,除非上下文明确排除。

[0141] 术语“一 (a)”和“一个/种 (an)”不表示数量的限制,而是表示存在至少一个所提及的项目。术语“或”意指“和/或”。除非本文另有说明,否则对值的范围的描述仅旨在用作单独提及落入该范围内的每个单独值的速记方法,并且每个单独的值并入说明书中,如同其在本文中单独描述一样。所有范围的端点都包括在该范围内并可独立地组合。除非本文另有说明或者上下文明显矛盾,否则本文所述的所有方法均可以合适的顺序进行。除非另有声明,否则实例或示例性语言(例如,“如”)的使用仅旨在更好地说明本发明,而不是对本发明的范围进行限制。

[0142] 本发明包括具有至少一个所需的原子同位素取代的本文所述的化合物,其量高于该同位素的自然丰度,即,是富集的。同位素为具有相同的原子序数但不同的质量数的原子,即相同的质子数但不同的中子数的原子。如果使用同位素取代,则常见的替代是至少一个氘替代氢。

[0143] 更一般地,可引入到本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素,分别如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 和 ^{36}Cl 。在一个非限制性实施方式中,同位素标记的化合物可用于代谢研究(采用例如 ^{14}C)、反应动力学研究(采用例如 ^2H 或 ^3H)、检测或成像技术,例如正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT),包括药物或底物组织分布测定,或用于患者的放射性治疗中。此外,存在于本发明化合物中的任何氢原子均可被 ^{18}F 原子取代,该取代对于PET或SPECT研究可能是特别需要的。同位素标记的本发明化合物及其前药通常可通过用容易获得的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂,通过进行方案中或实施例中公开的程序和下述制备来制备。

[0144] 作为一般的实例且非限制,氢的同位素,例如氘(^2H)和氚(^3H)可在所述结构中的任何地方使用,以达到所需的结果。替代地或另外地,可以使用碳的同位素,例如 ^{13}C 和 ^{14}C 。

[0145] 同位素取代,例如氘取代,可以是部分的或完全的。部分氘取代意指至少一个氢被氘取代。在某些实施方式中,同位素在任何感兴趣的位置是90、95或99%或更多同位素富集的。在一个非限制性实施方式中,氘在所需位置是90、95或99%富集的。

[0146] 在一个非限制性实施方式中,可以在本文所述的任何化合物中提供取代氢原子为氘原子。例如,当任何基团是或含有(例如通过取代)甲基、乙基或甲氧基时,烷基残基可以是氘代的(在非限制性实施方式中, CDH_2 、 CD_2H 、 CD_3 、 CH_2CD_3 、 CD_2CD_3 、 CHDCH_2D 、 CH_2CD_3 、 CHDCHD_2 、 OCDH_2 、 OCD_2H 或 OCD_3 等)。在某些其他实施方式中,当两个取代基组合以形成环时,未取代的碳可为氘代的。

[0147] 本发明化合物可与溶剂(包括水)形成溶剂化物。因此,在一个非限制性实施方式中,本发明包括本文所述的化合物的溶剂化形式。术语“溶剂化物”是指本发明化合物(包括其盐)与一个或多个溶剂分子的分子复合物。溶剂的非限制性实例是水、乙醇、异丙醇、二甲基亚砜、丙酮和其他常见的有机溶剂。术语“水合物”是指包含本发明化合物和水的分子复合物。根据本发明的药学上可接受的溶剂化物包括其中溶剂可经同位素取代(例如, D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -DMSO)的那些。溶剂化物可以是液体或固体形式。

[0148] 不在两个字母或符号之间的连接号(“-”)用于指示取代基的连接点。例如,-(C=O)NH₂为通过羰基(C=O)基团的碳连接。

[0149] “烷基”是支链或直链饱和脂族烃基。在一个非限制性实施方式中,烷基含有1至约12个碳原子,更通常1至约6个碳原子或1至约4个碳原子。在一个非限制性实施方式中,烷基

含有1至约8个碳原子。在某些实施方式中,烷基是C₁-C₂、C₁-C₃、C₁-C₄、C₁-C₅或C₁-C₆。如本文所用的指定范围表示具有作为独立种类(species)描述的范围的每个成员的烷基。例如,如本文所用的术语C₁-C₆烷基表示具有1、2、3、4、5或6个碳原子的直链或支链烷基,并且旨在意指这些中的每一个被描述为独立的种类。例如,如本文所用的术语C₁-C₄烷基表示具有1、2、3或4个碳原子的直链或支链烷基,并且旨在意指这些中的每一个被描述为独立的种类。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、叔戊基、新戊基、正己基、2-甲基戊烷、3-甲基戊烷、2,2-二甲基丁烷和2,3-二甲基丁烷。

[0150] “烯基”是具有一个或多个碳-碳双键的直链或支链脂族烃基,所述双键可以沿着链的稳定点存在。如本文所用的指定范围表示具有作为独立种类描述的范围的每个成员的烯基,如上文针对烷基部分所述。在一个非限制性实施方式中,烯基含有2至约12个碳原子,更通常为2至约6个碳原子或2至约4个碳原子。在某些实施方式中,烯基为C₂、C₂-C₃、C₂-C₄、C₂-C₅或C₂-C₆。烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基、烯丙基、丙烯基、丁烯基和4-甲基丁烯基。术语“烯基”还包括“顺式”和“反式”烯基几何形状,或者“E”和“Z”烯基几何形状。术语“烯基”还包括具有至少一个不饱和点的环烷基或碳环基。

[0151] “炔基”是具有一个或多个碳-碳三键的支链或直链脂族烃基,所述三键可以沿着链的任何稳定点存在。如本文所用的指定范围表示具有作为独立种类描述的范围的每个成员的炔基,如上文针对烷基部分所述。在一个非限制性实施方式中,炔基含有2至约12个碳原子,更通常为2至约6个碳原子或2至约4个碳原子。在某些实施方式中,炔基为C₂、C₂-C₃、C₂-C₄、C₂-C₅或C₂-C₆。炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基和5-己炔基。

[0152] “卤代(Halo)”或“卤素”独立地为氟、氯、溴或碘。


[0153] “卤代烷基”是被1个或多个上述卤素原子、至多最大可允许数目的卤素原子取代的支链或直链烷基。卤代烷基的实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基和二氯丙基。“全卤代烷基”意指所有氢原子均被卤素原子替代的烷基。实例包括但不限于三氟甲基和五氟乙基。

[0154] 如本文所用,“芳基”是指具有芳环系统(“C₆₋₁₄芳基”)中提供的6-14个环碳原子和零个杂原子的单环或多环(例如,双环或三环)4n+2芳环系统(例如,具有在环阵列中共享的6、10或14个π电子)的基团。在一些实施方式中,芳基具有6个环碳原子(“C₆芳基”;例如,苯基)。在一些实施方式中,芳基具有10个环碳原子(“C₁₀芳基”;例如,萘基如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方式中,芳基具有14个环碳原子(“C₁₄芳基”;例如,蒽基)。“芳基”还包括如下的环系统:其中如上定义的芳基环与一个或多个环烷基或杂环基稠合,其中连接基团或连接点在芳基环上,并且在这样的情况下,碳原子数继续表示芳基环系统中的碳原子数。一个或多个稠合的环烷基或杂环基可以是4至7元饱和或部分不饱和的环烷基或杂环基。

[0155] 术语“杂环”表示部分饱和的含杂原子的环基团,其中存在1、2、3或4个独立选自氮、硫、硼、硅和氧的杂原子。杂环基环可以包含单环3-10元环,以及5-16元双环环系统(其可以包括桥连、稠合和螺连稠合双环环系统)。它不包括含有-O-O-、-O-S-或-S-S-部分的

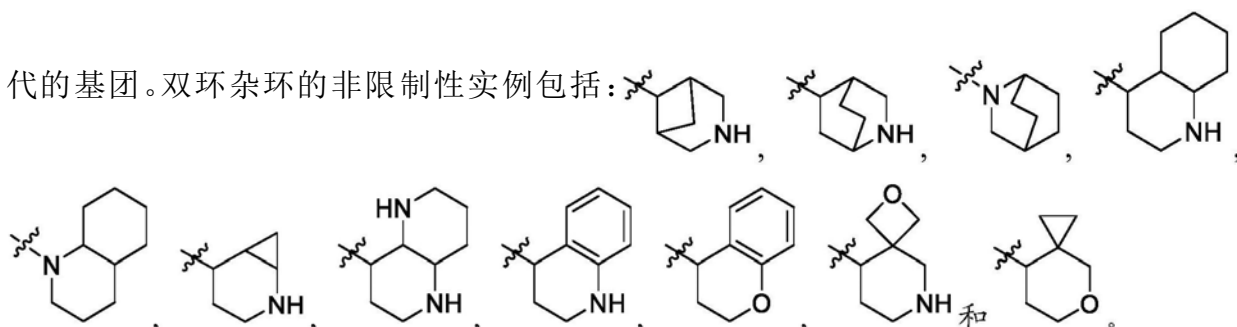
环。饱和杂环基的实例包括含有1至4个氮原子的饱和3至6元杂单环基团[例如吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、吡咯啉基、哌嗪基]；含有1至2个氧原子和1至3个氮原子的饱和3至6元杂单环基团[例如吗啉基]；含有1至2个硫原子和1至3个氮原子的饱和3至6元杂单环基团[例如，噻唑烷基]。部分饱和的杂环基的实例包括但不限于二氢噻吩基、二氢吡喃基、二氢呋喃基和二氢噻唑基。部分饱和的和饱和的杂环基的实例包括但不限于吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、吡咯啉基、吡唑烷基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、噻唑烷基、二氢噻吩基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烷基、吡啶基、异吡啶基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、苯并二氢吡喃基、1,2-二氢喹啉基、1,2,3,4-四氢-异喹啉基、1,2,3,4-四氢-喹啉基、2,3,4,4a,9,9a-六氢-1H-3-氮杂-茛基、5,6,7-三氢-1,2,4-三唑并[3,4-a]异喹啉基、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基、苯并[1,4]二噁烷基、2,3-二氢-1H-1 λ '-苯并[d]异噻唑-6-基、二氢吡喃基、二氢呋喃基和二氢噻唑基。

[0156] “杂环”还包括其中杂环基与芳基或碳环基稠合/缩合的基团，其中连接点是杂环。

“杂环”还包括其中杂环基被氧代基团(即 ) 取代的基团。例如含有1至5个氮原子的部分不饱和缩合杂环基(例如吡啶、异吡啶)；含有1至2个氧原子和1至3个氮原子的部分不饱和缩合杂环基；含有1至2个硫原子和1至3个氮原子的部分不饱和缩合杂环基；和含有1至2个氧或硫原子的饱和缩合杂环基。

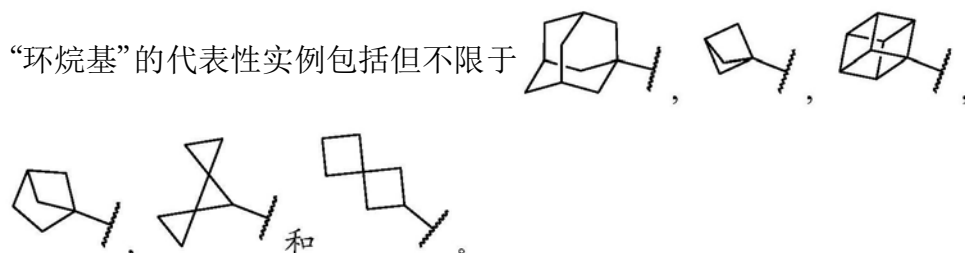
[0157] 术语“双环杂环”表示如本文所定义的杂环，其中存在一个杂环的桥连、稠合或螺环部分。杂环的桥连、稠合或螺环部分可以是碳环、杂环或芳基，只要形成稳定的分子。除非上下文排除，否则术语“杂环”包括双环杂环。双环杂环包括其中稠合的杂环被氧代基团取

代的基团。双环杂环的非限制性实例包括：



[0158] 术语“杂芳基”表示含有1、2、3或4独立选自O、N和S的杂原子的稳定芳环系统，其中环氮和硫原子任选地被氧化，且氮原子任选地被季胺化。实例包括但不限于含有1至4个氮原子的不饱和5至6元杂单环基，例如吡咯基、咪唑基、吡唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基[例如，4H-1,2,4-三唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基]；含有氧原子的不饱和5至6元杂单环基，例如吡喃基、2-呋喃基、3-呋喃基等；含有硫原子的不饱和5至6元杂单环基，例如2-噻吩基、3-噻吩基等；含有1至2个氧原子和1至3个氮原子的不饱和5至6元杂单环基，例如噁唑基、异噁唑基、噁二唑基[例如，1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基]；含有1至2个硫原子和1至3个氮原子的不饱和5至6元杂单环基，例如噻唑基、噻二唑基[例如，1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基]。在一个实施方式中，“杂芳基”为8、9或10元双环环系统。8、9或10元双环杂芳基的实例包括苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、吡啶基、吡唑基和苯并三唑基。

[0159] 如本文所用,“碳环(carbocyclic)”、“碳环(carbocycle)”或“环烷基”包括含有全部碳环原子和在非芳族环系统中含有3至14个环碳原子(“C₃₋₁₄环烷基”)和零个杂原子的饱和或部分不饱和(即非芳族)基团。在一些实施方式中,环烷基具有3至10个环碳原子(“C₃₋₁₀环烷基”)。在一些实施方式中,环烷基具有3至9个环碳原子(“C₃₋₉环烷基”)。在一些实施方式中,环烷基具有3至8个环碳原子(“C₃₋₈环烷基”)。在一些实施方式中,环烷基具有3至7个环碳原子(“C₃₋₇环烷基”)。在一些实施方式中,环烷基具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆环烷基”)。在一些实施方式中,环烷基具有4至6个环碳原子(“C₄₋₆环烷基”)。在一些实施方式中,环烷基具有5至6个环碳原子(“C₅₋₆环烷基”)。在一些实施方式中,环烷基具有5至10个碳原子(“C₅₋₁₀环烷基”)。C₃₋₆环烷基的实例包括但不限于环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)等。示例性的C₃₋₈环烷基包括但不限于上述C₃₋₆环烷基以及环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)等。示例性的C₃₋₁₀环烷基包括但不限于上述C₃₋₈环烷基以及环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)等。如前述实例所示,在某些实施方式中,环烷基可以是饱和的或可以含有一个或多个碳-碳双键。术语“环烷基”还包括环系统,其中如上所定义的环境基环与一个杂环、芳基或杂芳基环稠合,其中连接点在环烷基环上,并且在这种情况下,碳数继续表示碳环系统中的碳数。术语“环烷基”还包括环系统,其中如上所定义的环境基环具有螺环杂环、芳基或杂芳基环,其中连接点在环烷基环上,并且在这种情况下,碳数继续表示碳环系统中的碳数。术语“环烷基”还包括在非芳族环系统中含有5至14个碳原子和零个杂原子的双环或多环稠合、桥连或螺环系统。



[0160] “剂型”意指活性剂的施用单元。剂型的实例包括片剂、胶囊剂、注射剂、混悬剂、液体剂、乳剂、植入物、颗粒剂、球体剂、乳膏剂、软膏剂、栓剂、可吸入形式、透皮形式、口腔剂、舌下剂、局部剂、凝胶剂、粘膜剂等。“剂型”还可包括植入物,例如光学植入物。

[0161] 如本文所用的“有效量”意指提供治疗或预防益处的量。

[0162] 如本文所用,“内源性”是指来自生物体、细胞、组织或系统内部或其内部产生的任何物质。

[0163] 如本文所用,术语“外源性”是指从生物体、细胞、组织或系统外部引入或其外部产生的任何物质。

[0164] 如本文所用的术语“调节”意指与不存在治疗或化合物的受试者中的应答水平相比,和/或与在其他方面相同但未治疗的受试者中的应答水平相比,介导受试者中应答水平的可检测的增加或减少。该术语包括扰乱和/或影响天然信号或应答,从而介导受试者(优选人)中有益的治疗性应答。

[0165] 化合物的“肠胃外”施用包括,例如,皮下(s.c.)、静脉内(i.v.)、肌肉内(i.m.)或胸骨内注射,或输注技术。

[0166] 如本文所用,术语“肽”、“多肽”和“蛋白质”可互换使用,并且是指由通过肽键共价连接的氨基酸残基组成的化合物。蛋白质或肽必须含有至少两个氨基酸,并且蛋白质或肽序列中存在的最大氨基酸数量通常与自然界中发现的氨基酸数量相当。多肽包括包含通过肽键彼此连接的两个或更多个氨基酸的任何肽或蛋白质。如本文所用,该术语是指短链,其通常在本领域中例如也称为肽、寡肽和寡聚体;以及较长的链,其通常在本领域中称为蛋白质,其具有许多类型。“多肽”包括,例如,生物学活性片段、基本上同源的多肽、寡肽、同二聚体、异二聚体、多肽的变体、修饰的多肽、衍生物、类似物、融合蛋白等。多肽包括天然肽、重组肽、合成肽或其组合。

[0167] 如本文所用,“药物组合物”是包含至少一种活性剂如本文所述的所选活性化合物,和至少一种其他物质如载体的组合物。“药物组合”是至少两种活性剂的组合,所述至少两种活性剂可以组合在单一剂型中或以单独的剂型共同提供,并具有所述活性剂共同使用以治疗本文所述的任何病症的说明。

[0168] 如本文所用,“药学上可接受的盐”是所公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备生物学上可接受的无毒的其无机和有机、酸或碱加成盐而被修饰。本发明化合物的盐可以通过常规化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,这样的盐可以通过使这些化合物的游离酸形式与化学计量的适当碱(如Na、Ca、Mg或K的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等)反应,或通过使这些化合物的游离碱形式与化学计量的适当的酸反应来制备。这样的反应通常在水中或在有机溶剂中或在两者的混合物中进行。通常,在可行的情况下,非水介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈是典型的。本发明化合物的盐进一步包括所述化合物和化合物盐的溶剂化物。

[0169] 药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基如胺的矿物盐或有机酸盐;酸性残基如羧酸的碱盐或有机盐;等等。药学上可接受的盐包括例如由无毒无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐和季铵盐。例如,常规的无毒酸盐包括衍生自无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等的那些;和由有机酸如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙磺酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (其中n为0-4)等,或使用产生相同抗衡离子的不同酸制备的盐。另外的合适的盐的列表可以在例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,p.1418(1985)中找到。

[0170] 术语“载体”意指活性剂在其中使用或递送的稀释剂、赋形剂或媒介物。

[0171] “药学上可接受的赋形剂”意指可用于制备药物组合物/组合的赋形剂,所述药物组合物/组合通常是安全无毒的,并且在生物学上或其他方面都不会不适于施用至宿主(通常是人)。在一个实施方式中,使用兽医可接受的赋形剂。

[0172] “患者”或“宿主”或“受试者”是需要治疗,在一个替代实施方式中,预防如本文明确描述的任何病症(例如通过可以根据本发明进行降解的天然(野生型)或修饰(非野生型)蛋白质调节,从而产生治疗效果的病症)的人或非人动物。通常,宿主是人。或者,“宿主”还可指例如哺乳动物、灵长类(例如,人)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。

[0173] 本发明的药物组合物/组合的“治疗有效量”意指当施用于宿主时有效提供治疗益

处诸如症状的改善或疾病本身的减少或降低的量。

[0174] 在整个本公开中,可以以范围格式来呈现本发明的各个方面。应当理解,范围格式的描述仅是为了方便,而不应被解释为对本发明范围的限制。范围的描述应视为已明确公开了所有可能的子范围以及该范围内的各个数值。例如,对诸如从1到6的范围描述应被视为已明确公开了诸如从1到3,从1到4,从1到5,从2到4,从2到6,从3到6等的子范围,以及该范围内的各个数字,例如,1、2、2.7、3、4、5、5.3和6。这与范围的广度无关。

[0175] II. 化合物

[0176] “烷基”的实施方式

[0177] 在一个实施方式中,“烷基”为C₁-C₁₀烷基、C₁-C₉烷基、C₁-C₈烷基、C₁-C₇烷基、C₁-C₆烷基、C₁-C₅烷基、C₁-C₄烷基、C₁-C₃烷基或C₁-C₂烷基。

[0178] 在一个实施方式中,“烷基”具有一个碳。

[0179] 在一个实施方式中,“烷基”具有两个碳。

[0180] 在一个实施方式中,“烷基”具有三个碳。

[0181] 在一个实施方式中,“烷基”具有四个碳。

[0182] 在一个实施方式中,“烷基”具有五个碳。

[0183] 在一个实施方式中,“烷基”具有六个碳。

[0184] “烷基”的非限制性实例包括:甲基、乙基、丙基、丁基、戊基和己基。

[0185] “烷基”的其他非限制性实例包括:异丙基、异丁基、异戊基和异己基。

[0186] “烷基”的其他非限制性实例包括:仲丁基、仲戊基和仲己基。

[0187] “烷基”的其他非限制性实例包括:叔丁基、叔戊基和叔己基。

[0188] “烷基”的其他非限制性实例包括:新戊基、3-戊基和活性戊基。

[0189] “卤代烷基”的实施方式

[0190] 在一个实施方式中,“卤代烷基”为C₁-C₁₀卤代烷基、C₁-C₉卤代烷基、C₁-C₈卤代烷基、C₁-C₇卤代烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₅卤代烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₃卤代烷基和C₁-C₂卤代烷基。

[0191] 在一个实施方式中,“卤代烷基”具有一个碳。

[0192] 在一个实施方式中,“卤代烷基”具有一个碳和一个卤素。

[0193] 在一个实施方式中,“卤代烷基”具有一个碳和两个卤素。

[0194] 在一个实施方式中,“卤代烷基”具有一个碳和三个卤素。

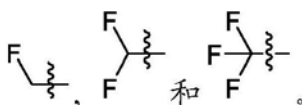
[0195] 在一个实施方式中,“卤代烷基”具有两个碳。

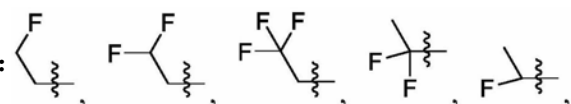
[0196] 在一个实施方式中,“卤代烷基”具有三个碳。

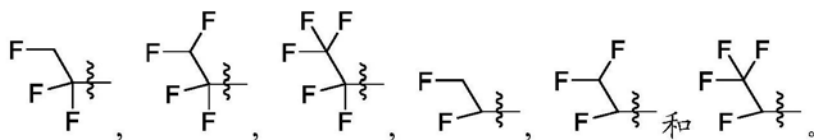
[0197] 在一个实施方式中,“卤代烷基”具有四个碳。

[0198] 在一个实施方式中,“卤代烷基”具有五个碳。

[0199] 在一个实施方式中,“卤代烷基”具有六个碳。

[0200] “卤代烷基”的非限制性实例包括:  。

[0201] “卤代烷基”的其他非限制性实例包括:  。



[0202] “卤代烷基”的其他非限制性实例包括： 和 。

[0203] “卤代烷基”的其他非限制性实例包括：， 和 。

[0204] “芳基”的实施方式

[0205] 在一个实施方式中，“芳基”为6碳芳族基团(苯基)。

[0206] 在一个实施方式中，“芳基”为10碳芳族基团(萘基)。

[0207] 在一个实施方式中，“芳基”为稠合至杂环的6碳芳族基团，其中连接点为芳环。“芳基”的非限制性实例包括吡啶、四氢吡啶、四氢异吡啶和二氢苯并呋喃，其中用于每一基团的连接点在芳环上。

[0208] 例如， 是“芳基”。

[0209] 然而， 是“杂环”。

[0210] 在一个实施方式中，“芳基”为稠合至环烷基的6碳芳族基团，其中连接点为芳环。“芳基”的非限制性实例包括二氢-茛和四氢萘，其中用于每一基团的连接点在芳环上。

[0211] 例如， 是“芳基”。

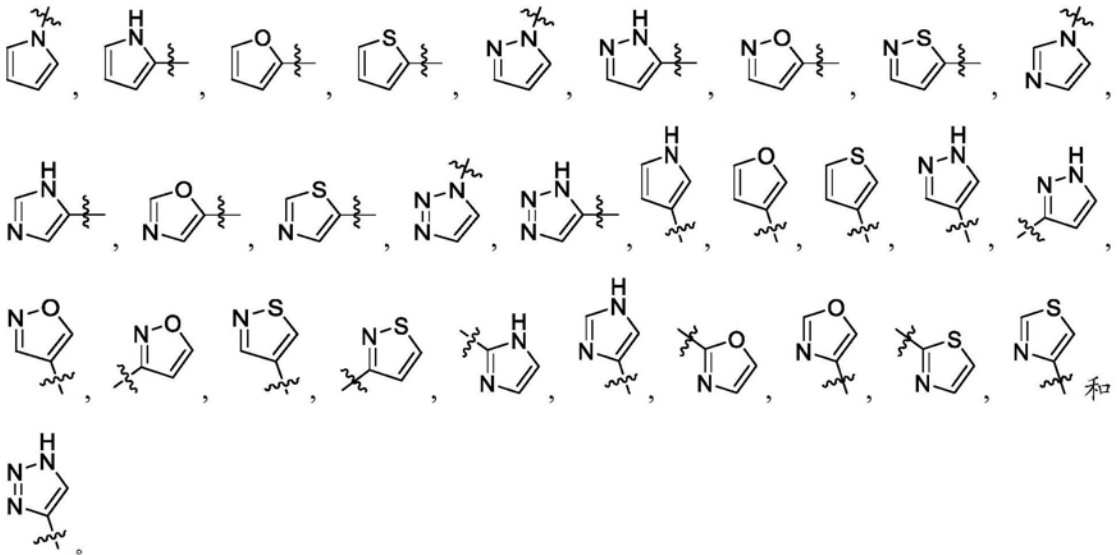
[0212] 然而， 是“环烷基”。

[0213] “杂芳基”的实施方式

[0214] 在一个实施方式中，“杂芳基”为含有1、2、3或4个氮原子的5元芳族基团。

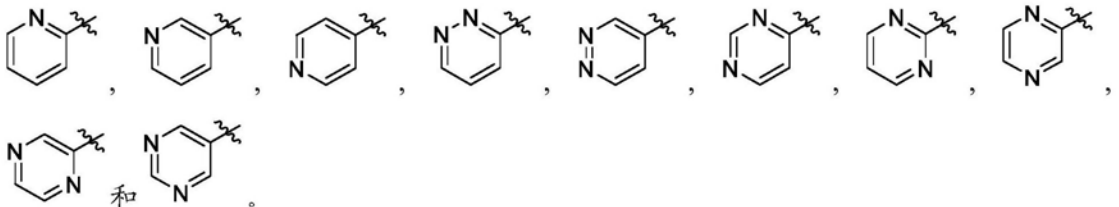
[0215] 5元“杂芳基”的非限制性实例包括吡咯、呋喃、噁吩、吡啶、咪啶、三唑、四唑、异噁唑、噁唑、噁二唑、噁三唑、异噁唑、噁唑、噁二唑和噁三唑。

[0216] 5元“杂芳基”的其他非限制性实例包括：



[0218] 在一个实施方式中，“杂芳基”为含有1、2或3个氮原子的6元芳族基团(即，吡啶基、哒嗪基、三嗪基、嘧啶基和吡嗪基)。

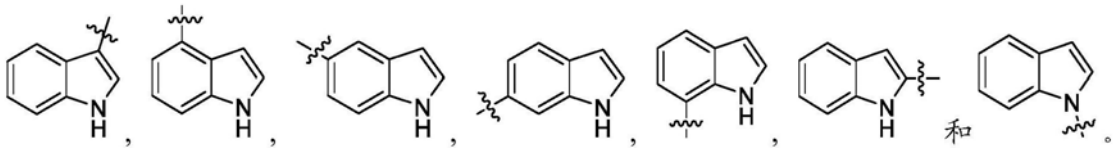
[0219] 具有1或2个氮原子的6元“杂芳基”的非限制性实例包括：



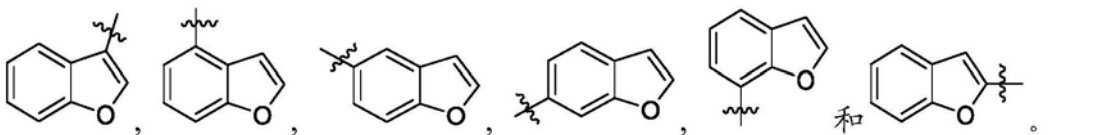
[0221] 在一个实施方式中，“杂芳基”为含有1或2个选自氮、氧和硫的原子的9元双环芳族基团。

[0222] 双环的“杂芳基”的非限制性实例包括吲哚、苯并呋喃、异吲哚、吲唑、苯并咪唑、氮杂吲哚、氮杂吲唑、嘌呤、异苯并呋喃、苯并噻吩、苯并异噻唑、苯并噻唑和苯并噻唑。

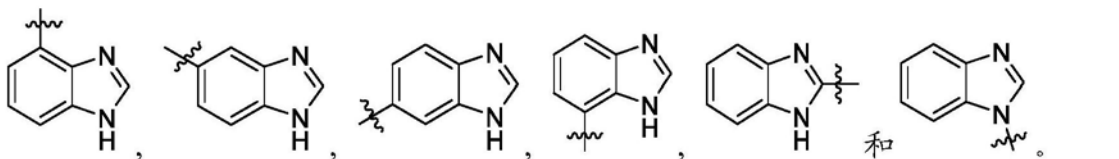
[0223] 双环的“杂芳基”的其他非限制性实例包括：



[0225] 双环的“杂芳基”的其他非限制性实例包括：



[0227] 双环的“杂芳基”的其他非限制性实例包括：

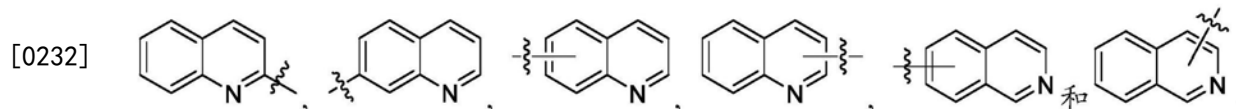


[0229] 在一个实施方式中，“杂芳基”为含有1或2个选自氮、氧和硫的原子的10元双环芳

族基团。

[0230] 双环的“杂芳基”的非限制性实例包括喹啉、异喹啉、喹喔啉、酞嗪、喹唑啉、噌啉和蔡啶。

[0231] 双环的“杂芳基”的其他非限制性实例包括：



[0233] “环烷基”的实施方式

[0234] 在一个实施方式中，“环烷基”为C₃-C₈环烷基、C₃-C₇环烷基、C₃-C₆环烷基、C₃-C₅环烷基、C₃-C₄环烷基、C₄-C₈环烷基、C₅-C₈环烷基或C₆-C₈环烷基。

[0235] 在一个实施方式中，“环烷基”具有三个碳。

[0236] 在一个实施方式中，“环烷基”具有四个碳。

[0237] 在一个实施方式中，“环烷基”具有五个碳。

[0238] 在一个实施方式中，“环烷基”具有六个碳。

[0239] 在一个实施方式中，“环烷基”具有七个碳。

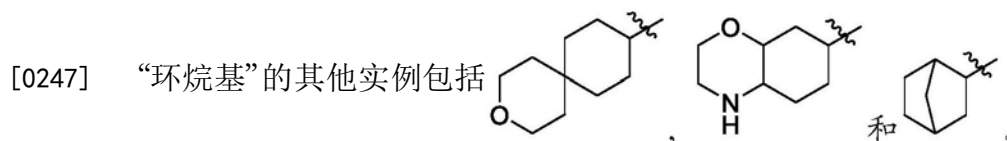
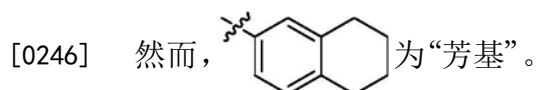
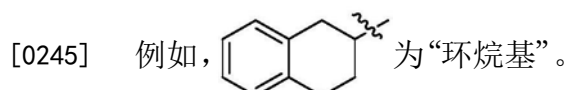
[0240] 在一个实施方式中，“环烷基”具有八个碳。

[0241] 在一个实施方式中，“环烷基”具有九个碳。

[0242] 在一个实施方式中，“环烷基”具有十个碳。

[0243] “环烷基”的非限制性实例包括：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基和环癸基。

[0244] “环烷基”的其他非限制性实例包括二氢-茛和四氢萘，其中用于每一基团的连接点在环烷基环上。



[0248] “杂环”的实施方式

[0249] 在一个实施方式中，“杂环”是指具有一个氮和3、4、5、6、7或8个碳原子的环状环。

[0250] 在一个实施方式中，“杂环”是指具有一个氮和一个氧和3、4、5、6、7或8个碳原子的环状环。

[0251] 在一个实施方式中，“杂环”是指具有两个氮和3、4、5、6、7或8个碳原子的环状环。

[0252] 在一个实施方式中，“杂环”是指具有一个氧和3、4、5、6、7或8个碳原子的环状环。

[0253] 在一个实施方式中，“杂环”是指具有一个硫和3、4、5、6、7或8个碳原子的环状环。

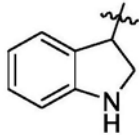
[0254] “杂环”的非限制性实例包括氮丙啶、环氧乙烷、环硫乙烷、氮杂环丁烷、1,3-二氮杂环丁烷、氧杂环丁烷和硫杂环丁烷。

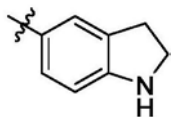
[0255] “杂环”的其他非限制性实例包括吡咯烷、3-吡咯啉、2-吡咯啉、吡唑烷和咪唑烷。

[0256] “杂环”的其他非限制性实例包括四氢呋喃、1,3-二氧戊环、四氢噻吩、1,2-氧硫杂环戊烷和1,3-氧硫杂环戊烷。

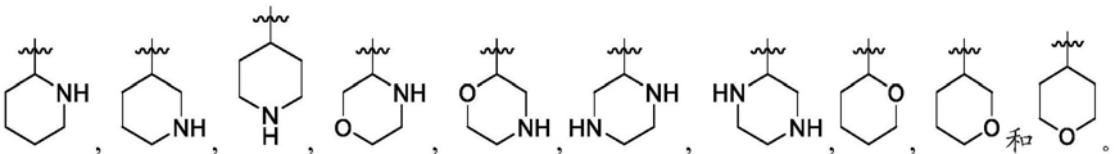
[0257] “杂环”的其他非限制性实例包括哌啶、哌嗪、四氢吡喃、1,4-二噁烷、噻烷、1,3-二噻烷、1,4-二噻烷、吗啉和硫代吗啉。

[0258] “杂环”的其他非限制性实例包括吲哚啉、四氢喹啉、四氢异喹啉和二氢苯并呋喃，其中每一基团的连接点在杂环上。

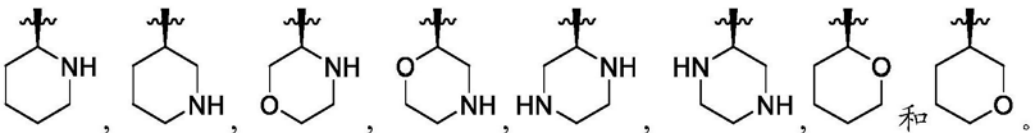
[0259] 例如， 为“杂环”基团。

[0260] 然而， 为“芳基”。

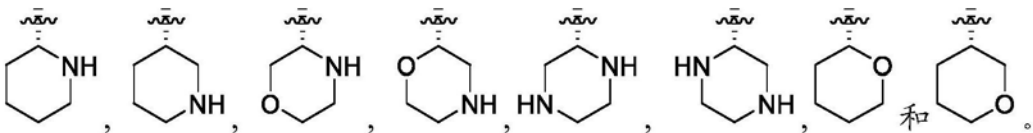
[0261] “杂环”的非限制性实例还包括：

[0262] 

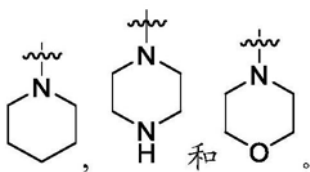
[0263] “杂环”的其他非限制性实例包括：

[0264] 

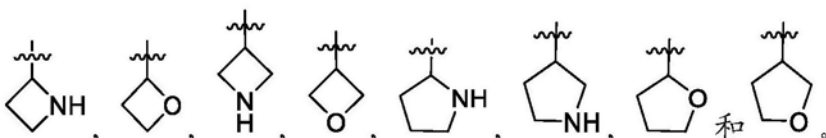
[0265] “杂环”的其他非限制性实例包括：

[0266] 

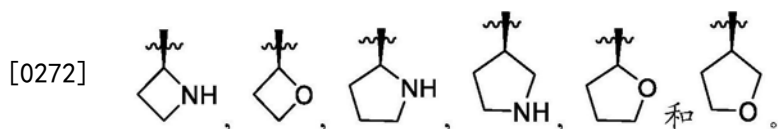
[0267] “杂环”的非限制性实例还包括：

[0268] 

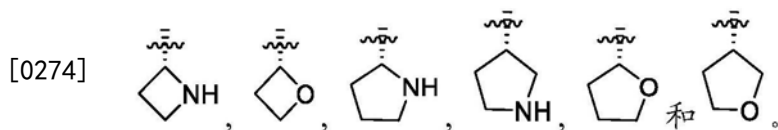
[0269] “杂环”的非限制性实例还包括：

[0270] 

[0271] “杂环”的其他非限制性实例包括：



[0273] “杂环”的其他非限制性实例包括：



[0275] 任选的取代基

[0276] 在一个实施方式中，本文所述的可用1、2、3或4个取代基取代的基团用一个取代基取代。

[0277] 在一个实施方式中，本文所述的可用1、2、3或4个取代基取代的基团用两个取代基取代。

[0278] 在一个实施方式中，本文所述的可用1、2、3或4个取代基取代的基团用三个取代基取代。

[0279] 在一个实施方式中，本文所述的可用1、2、3或4个取代基取代的基团用四个取代基取代。

[0280] R^1 的实施方式

[0281] 在一个实施方式中， R^1 选自卤代烷基和烷基；其各自任选地经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代：芳基、环烷基、杂环- $NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-O-C(O)-R^3$ 和 $-C(O)-R^3$ 。

[0282] 在一个实施方式中， R^1 选自环烷基和芳基；其各自任选地经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代：烷基、烯基、炔基、卤素、氰基、杂芳基、芳基、环烷基、杂环、 $-NR^2R^2$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-O-C(O)-R^3$ 和 $-C(O)-R^3$ 。

[0283] 在一个实施方式中， R^1 选自杂芳基，其任选地经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代：烷基、烯基、炔基、卤素、氰基、杂芳基、芳基、环烷基、 $-NR^4R^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-O-C(O)-R^3$ 和 $-C(O)-R^3$ 。

[0284] 在一个实施方式中， R^1 选自烯基，其任选地经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代：烷基、烯基、炔基、卤素、氰基、杂芳基、芳基、环烷基、杂环、 $-NR^2R^2$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-O-C(O)-R^3$ 和 $-C(O)-R^3$ 。

[0285] 在一个实施方式中， R^1 是杂环，其经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代：烷基、烯基、炔基、卤素、氰基、杂芳基、芳基、环烷基、杂环、 $-NR^2R^2$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-O-C(O)-R^3$ 、 $-C(O)-R^3$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-C(O)-R^5$ 和 R^5 。

[0286] 在一个实施方式中， R^1 是双环杂环。

[0287] 在一个实施方式中， R^1 是烷基。

[0288] 在一个实施方式中， R^1 是卤代烷基。

[0289] 在一个实施方式中， R^1 是环烷基。

[0290] 在一个实施方式中， R^1 是芳基。

[0291] 在一个实施方式中， R^1 是苯基。

[0292] 在一个实施方式中， R^1 是杂芳基。

[0293] 在一个实施方式中， R^1 是烯基。

[0294] 在一个实施方式中, R^1 是经1个烷基取代基取代的杂环。

[0295] 在一个实施方式中, R^1 是经2个烷基取代基取代的杂环。

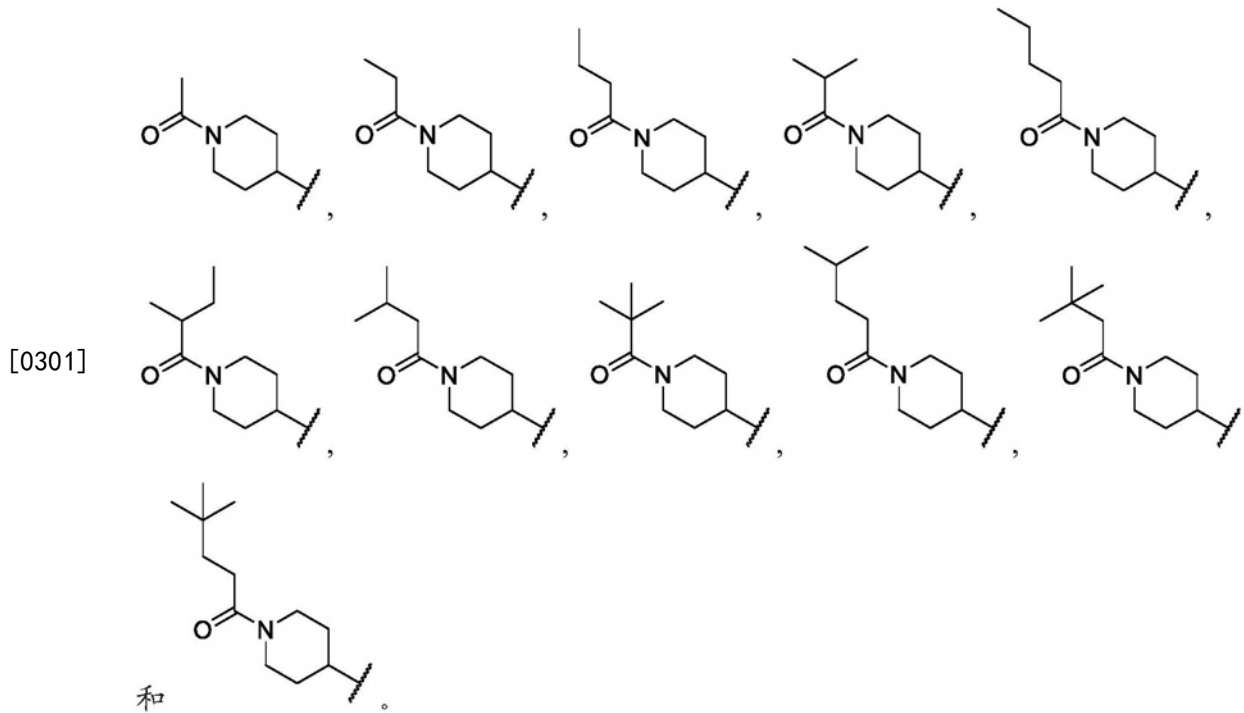
[0296] 在一个实施方式中, R^1 是经1个选自 $-C(O)-R^3$ 、 $-SO_2R^5$ 和 $-C(O)-R^5$ 的取代基取代的杂环。

[0297] 在一个实施方式中, R^1 是经1个选自 $-C(O)-R^3$ 的取代基取代的杂环。

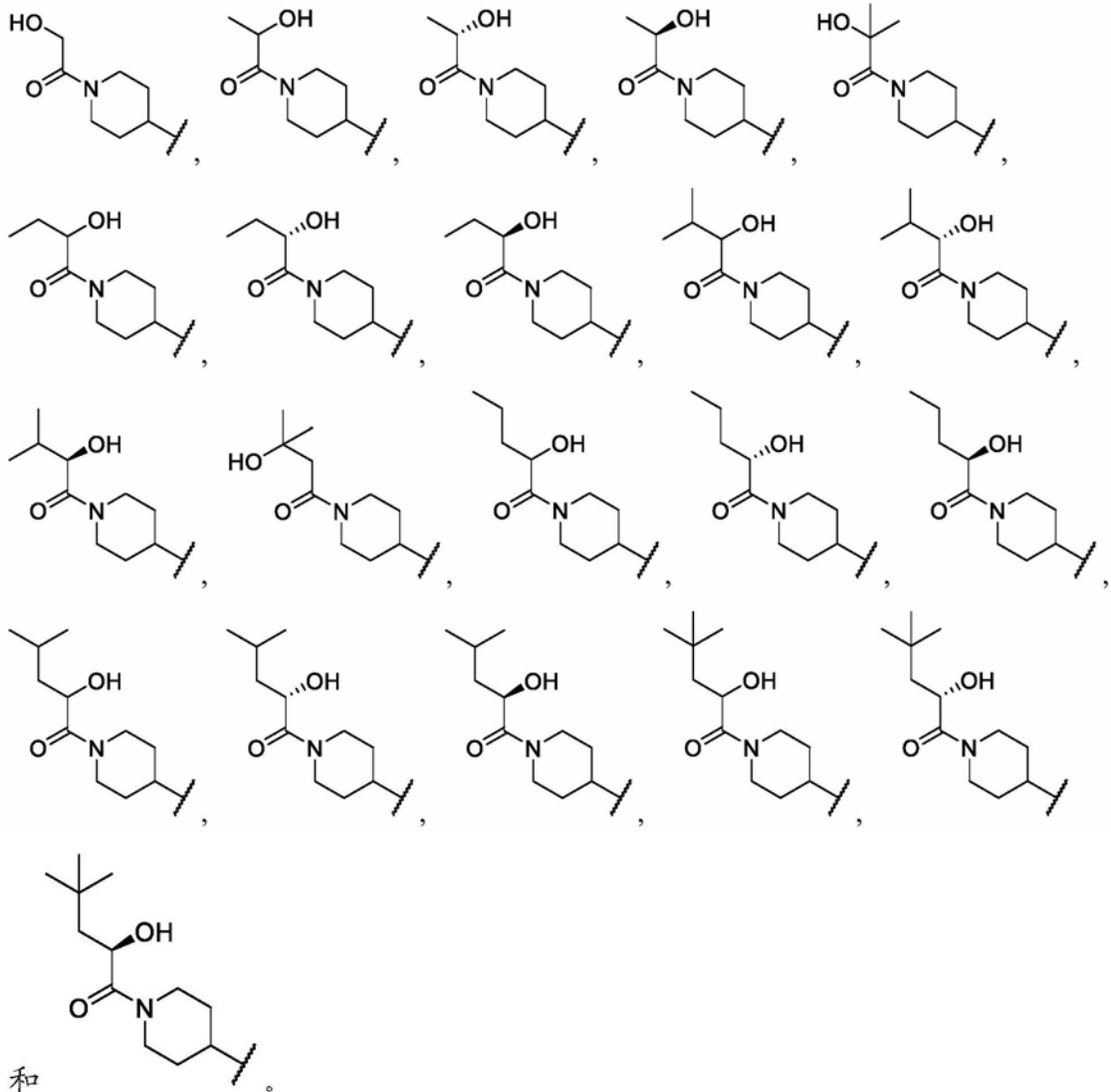
[0298] 在一个实施方式中, R^1 是经1个选自 $-SO_2R^5$ 的取代基取代的杂环。

[0299] 在一个实施方式中, R^1 是经1个选自 $-C(O)-R^5$ 的取代基取代的杂环。

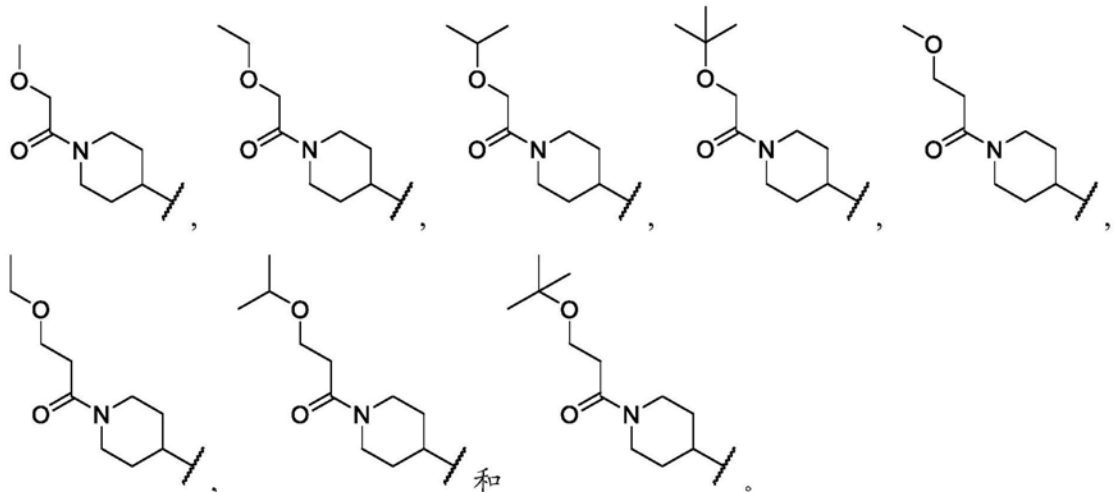
[0300] 在一个实施方式中, R^1 选自:



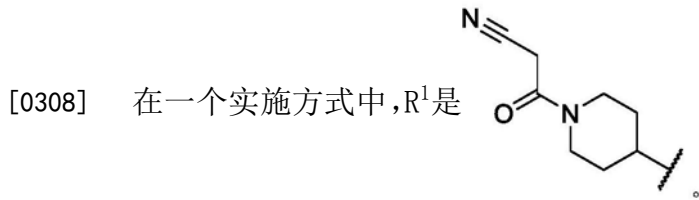
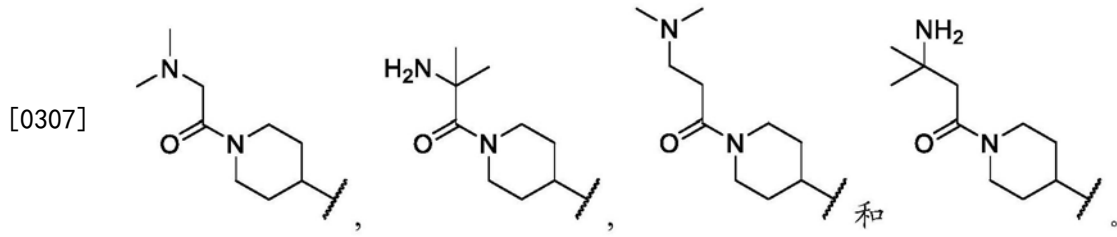
[0302] 在一个实施方式中, R^1 选自:



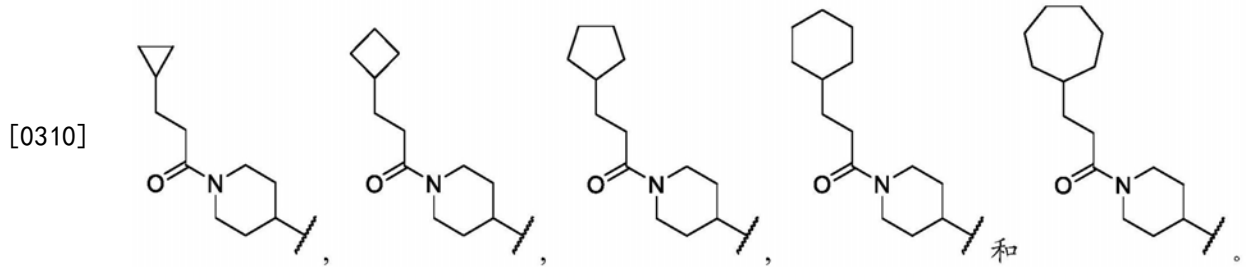
[0304] 在一个实施方式中, R¹选自:



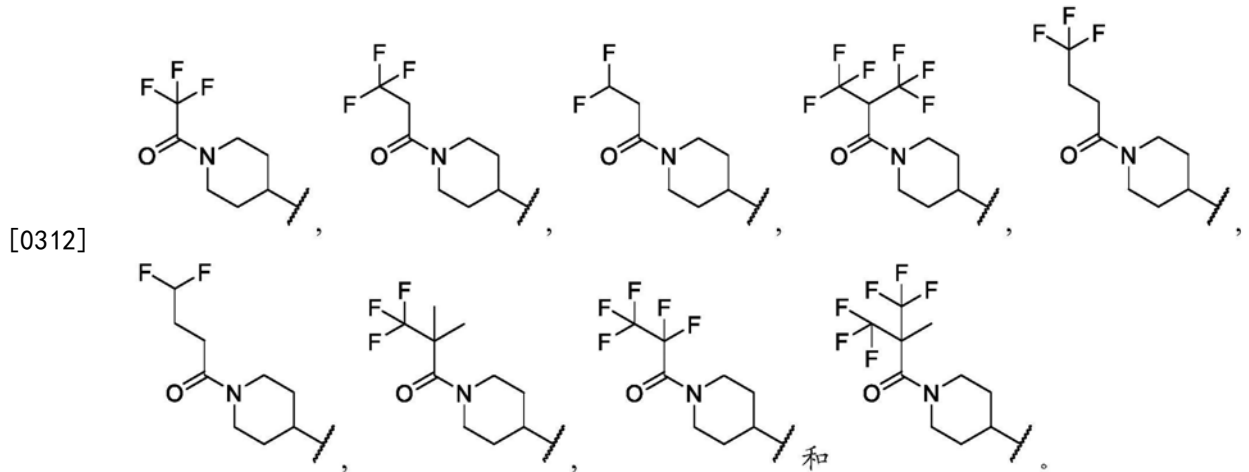
[0306] 在一个实施方式中, R¹选自:



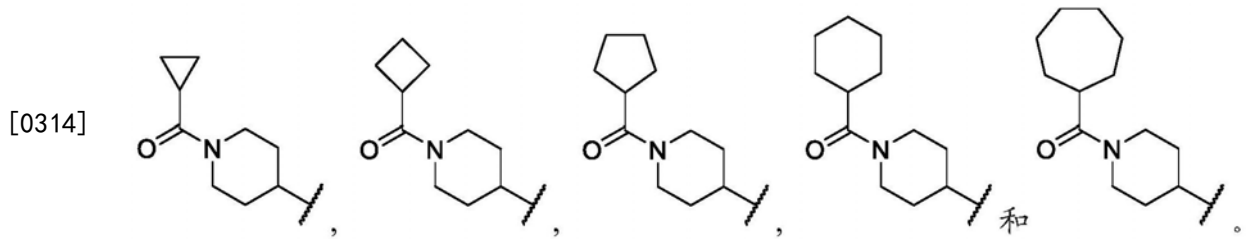
[0309] 在一个实施方式中, R¹选自:



[0311] 在一个实施方式中, R¹选自:

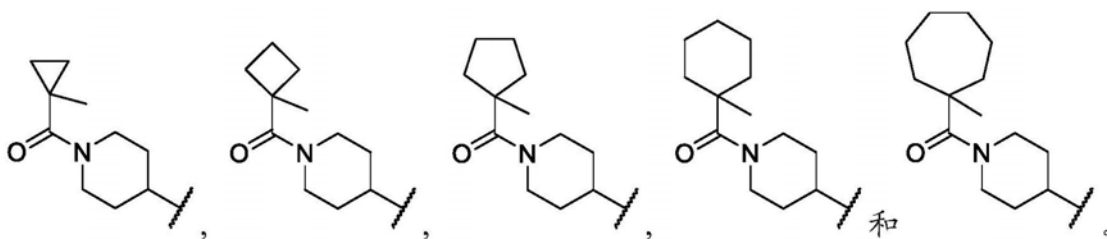
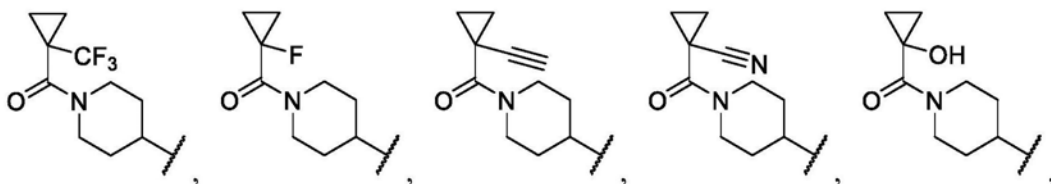


[0313] 在一个实施方式中, R¹选自:

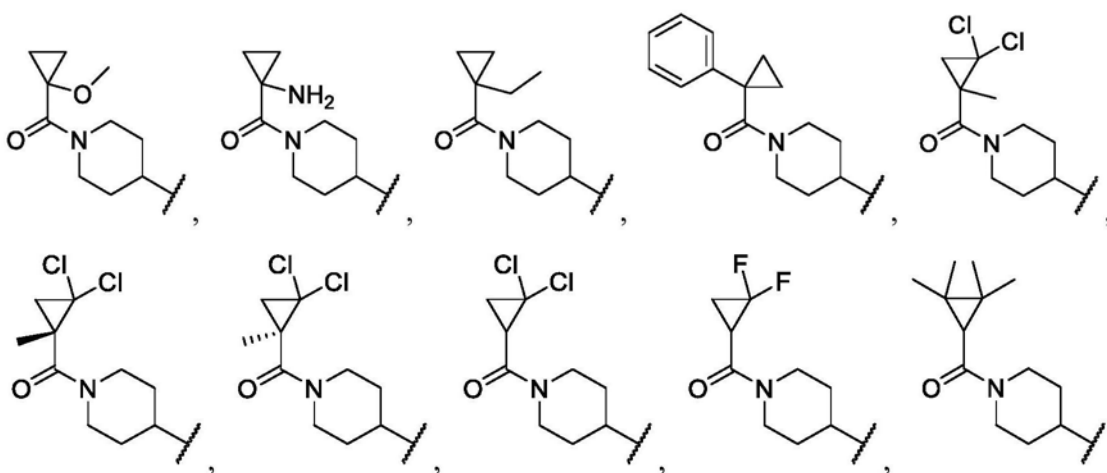


[0315] 在一个实施方式中, R¹选自:

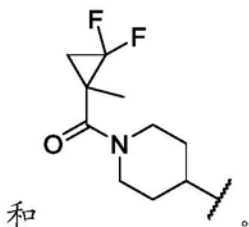
[0316]

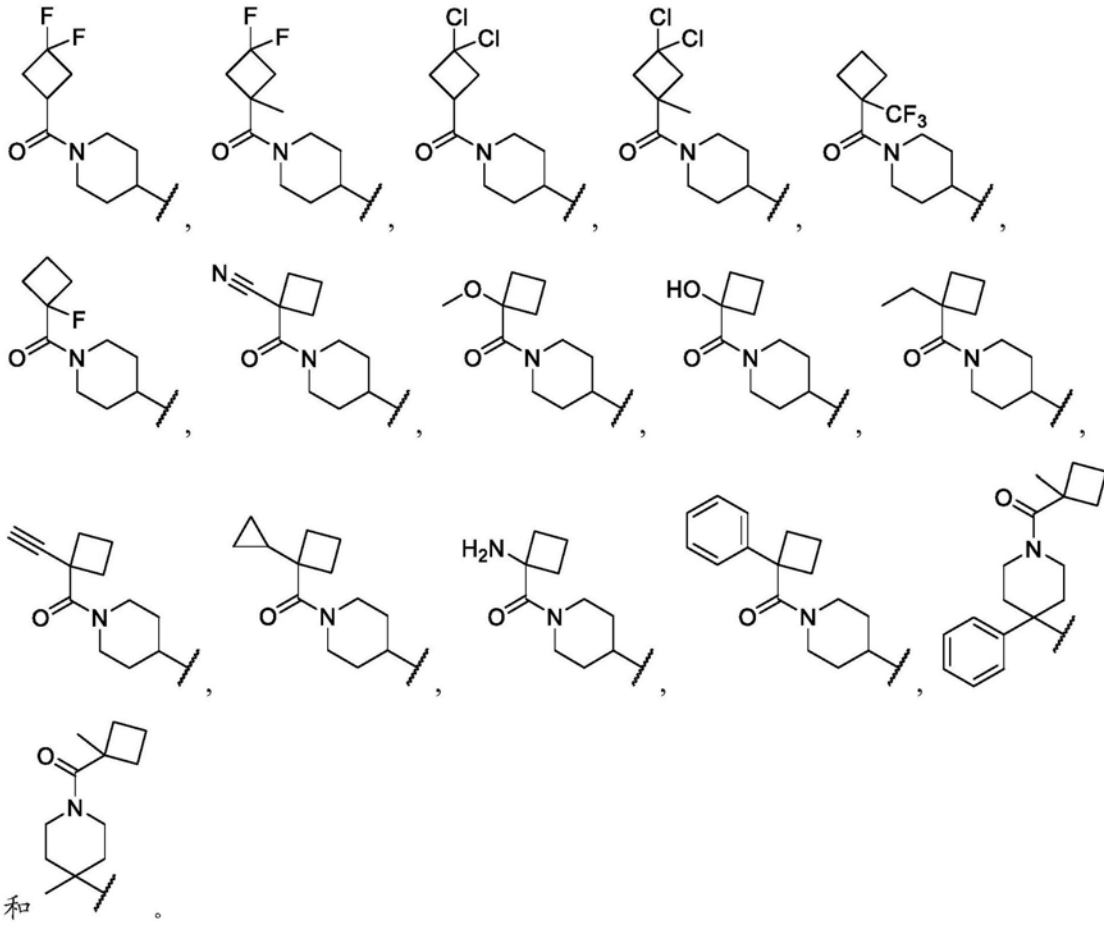
[0317] 在一个实施方式中, R¹选自:

[0318]

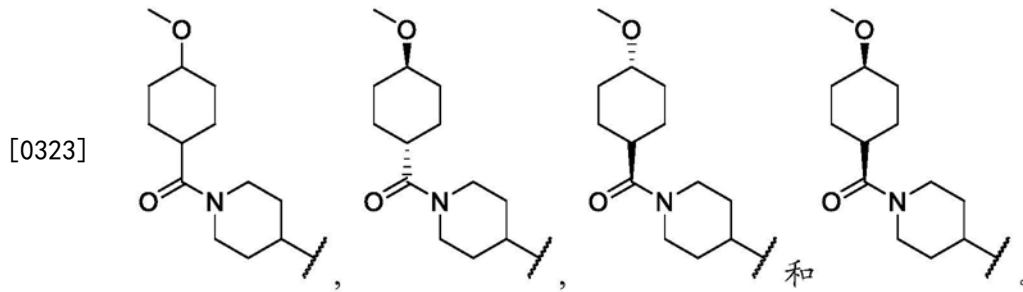


[0319]

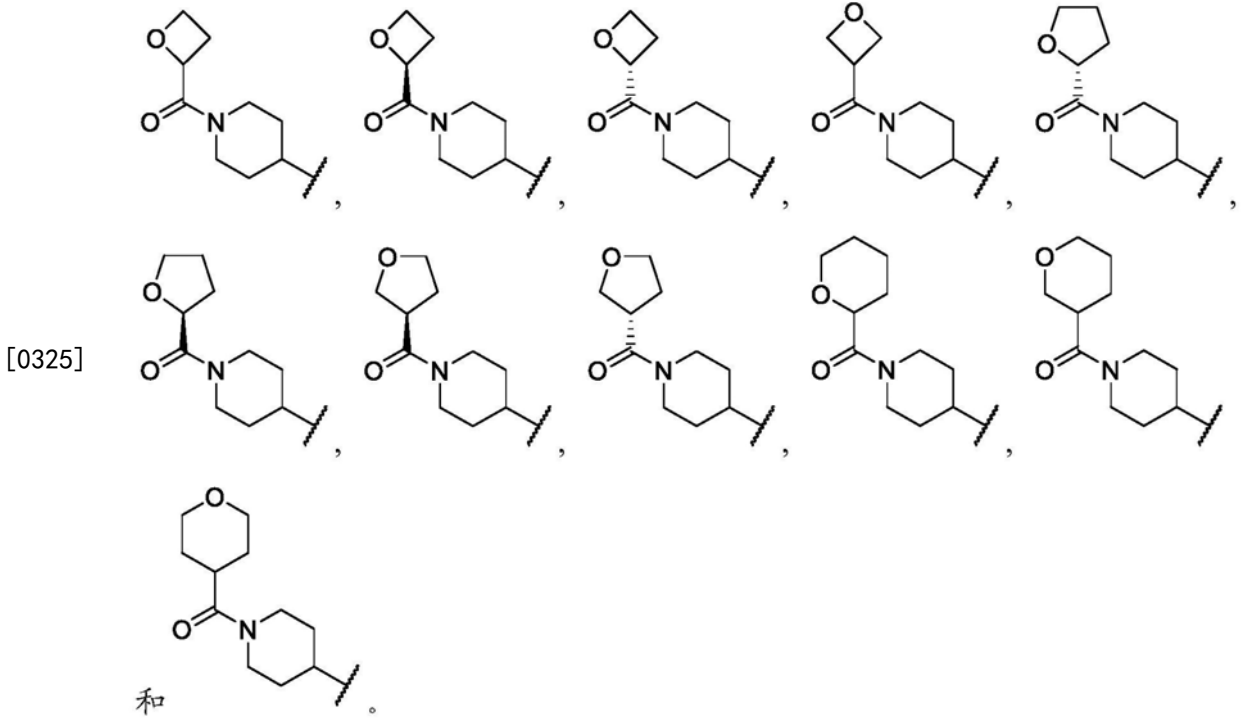
[0320] 在一个实施方式中, R¹选自:



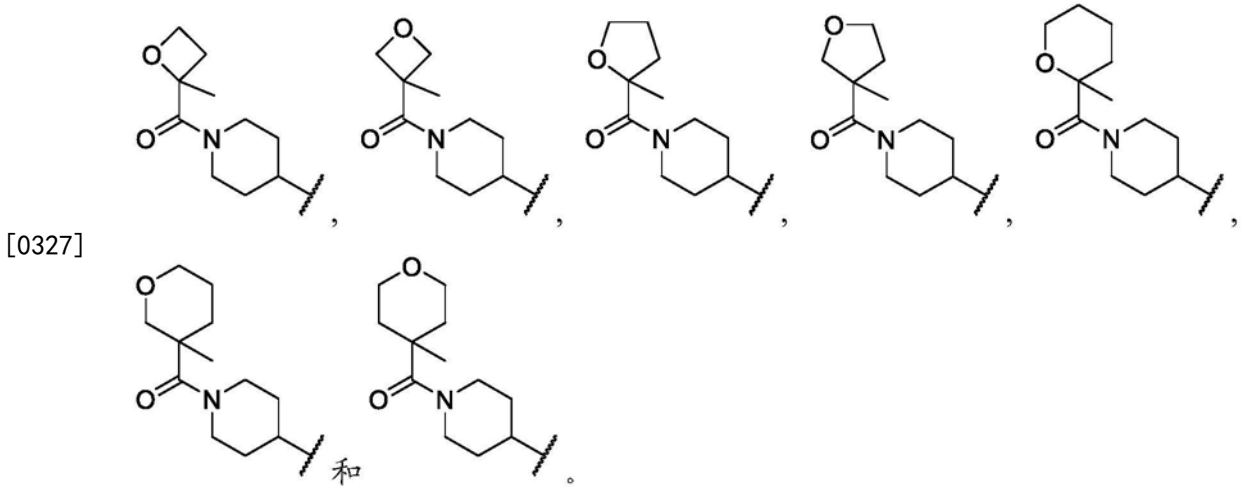
[0322] 在一个实施方式中, R¹选自:



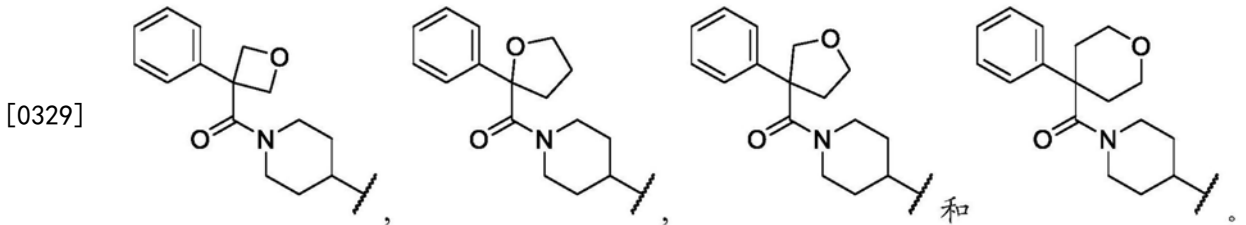
[0324] 在一个实施方式中, R¹选自:



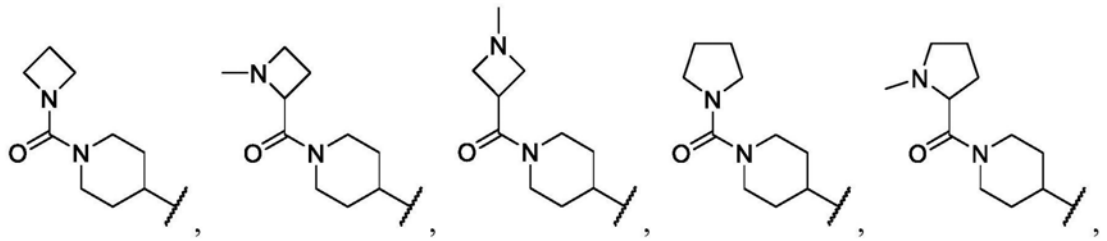
[0326] 在一个实施方式中, R¹选自:



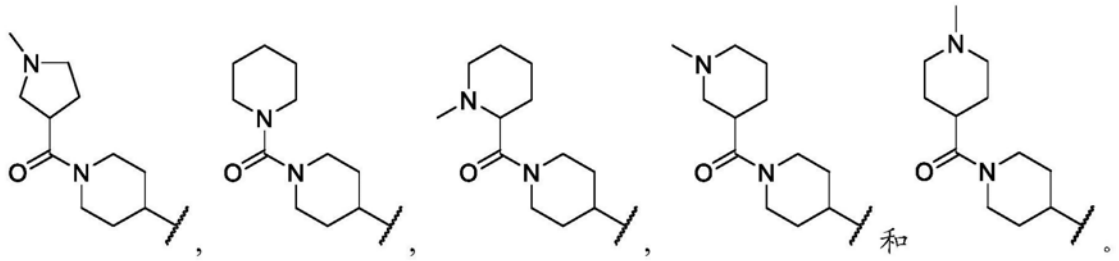
[0328] 在一个实施方式中, R¹选自:



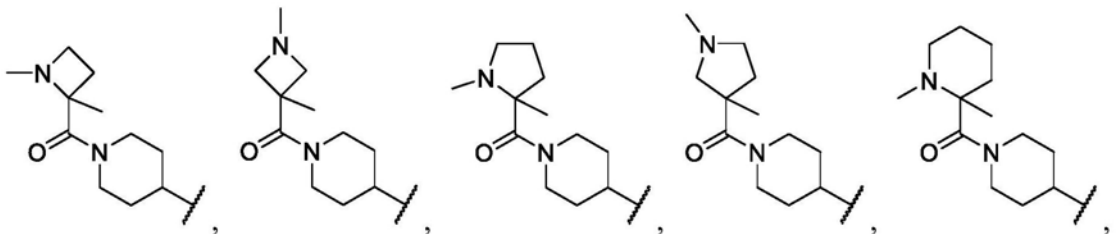
[0330] 在一个实施方式中, R¹选自:



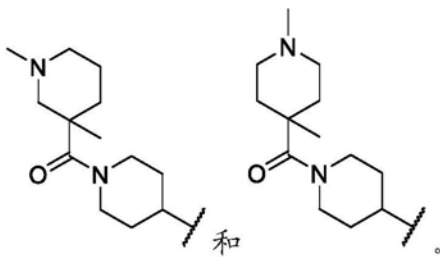
[0331]



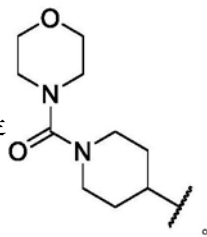
[0332] 在一个实施方式中, R¹选自:



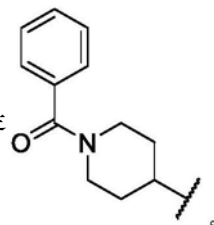
[0333]



[0334] 在一个实施方式中, R¹是

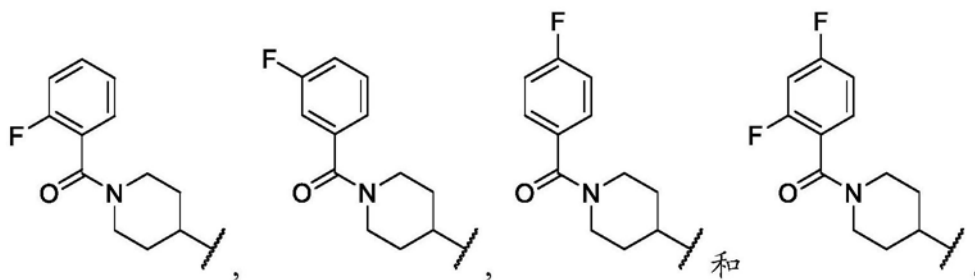


[0335] 在一个实施方式中, R¹是

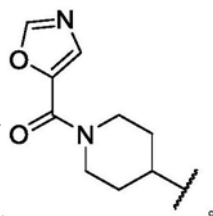


[0336] 在一个实施方式中, R¹选自:

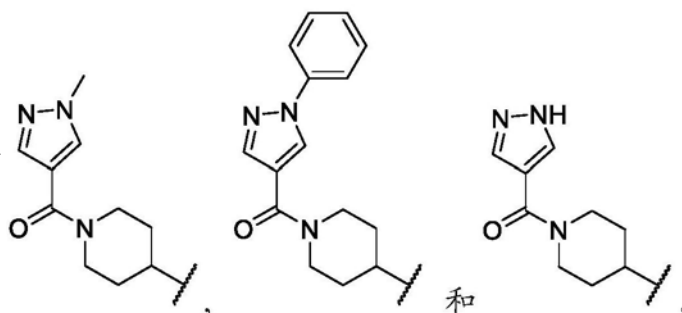
[0337]



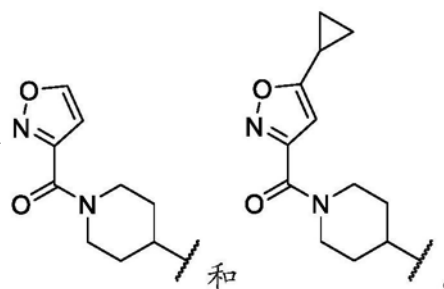
[0338]

在一个实施方式中, R¹是

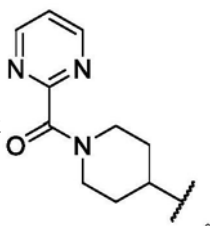
[0339]

在一个实施方式中, R¹选自

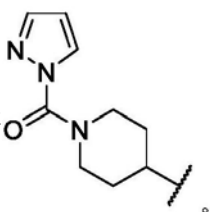
[0340]

在一个实施方式中, R¹选自

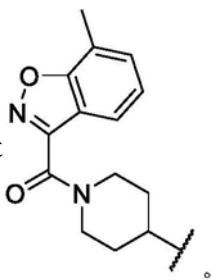
[0341]

在一个实施方式中, R¹是

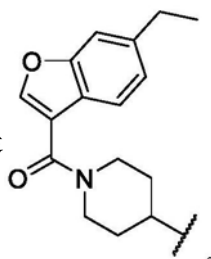
[0342]

在一个实施方式中, R¹是

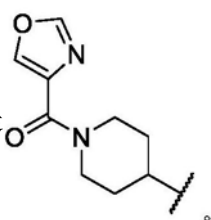
[0343] 在一个实施方式中, R¹是



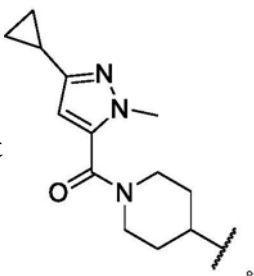
[0344] 在一个实施方式中, R¹是



[0345] 在一个实施方式中, R¹是

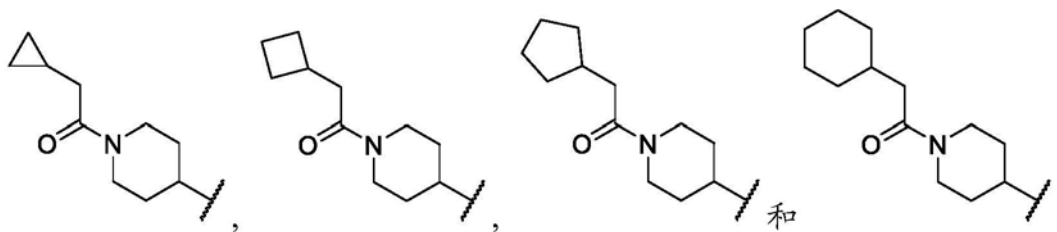


[0346] 在一个实施方式中, R¹是

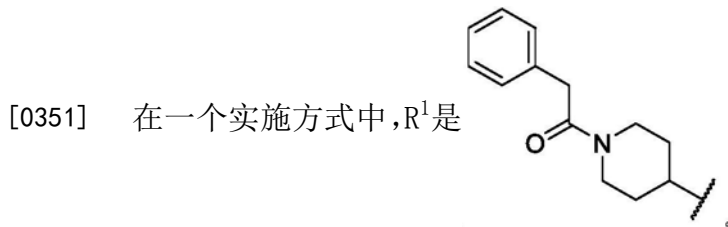
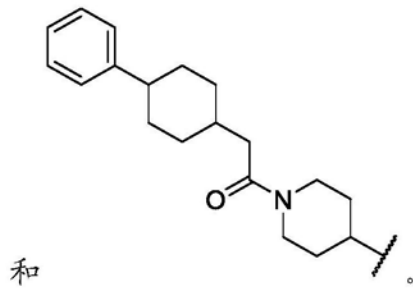
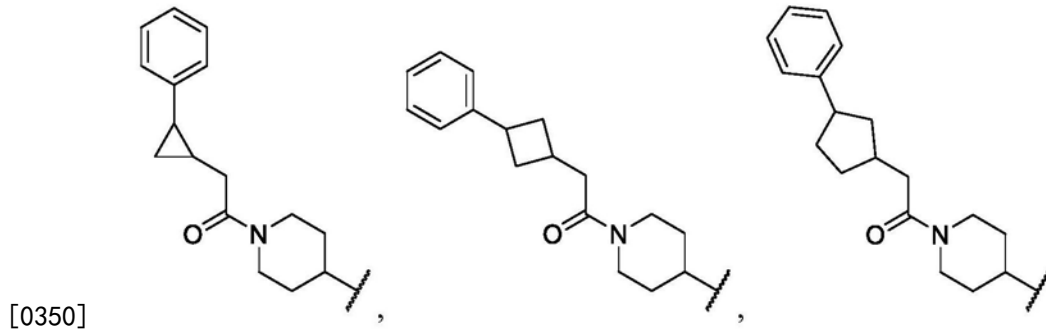


[0347] 在一个实施方式中, R¹选自:

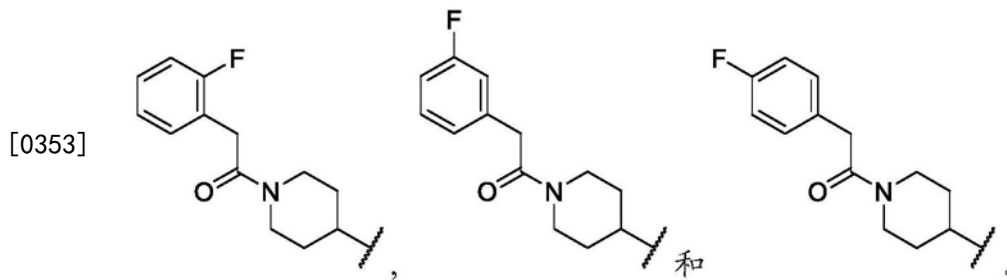
[0348]



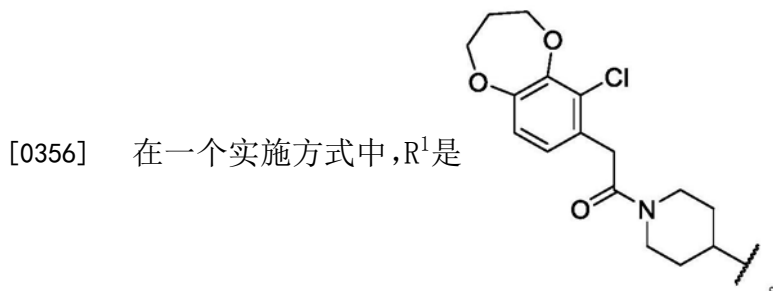
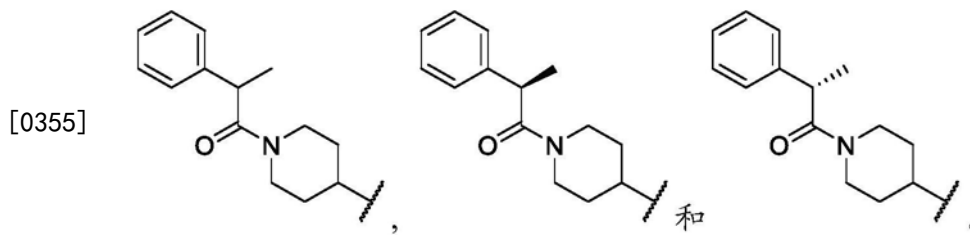
[0349] 在一个实施方式中, R¹选自:



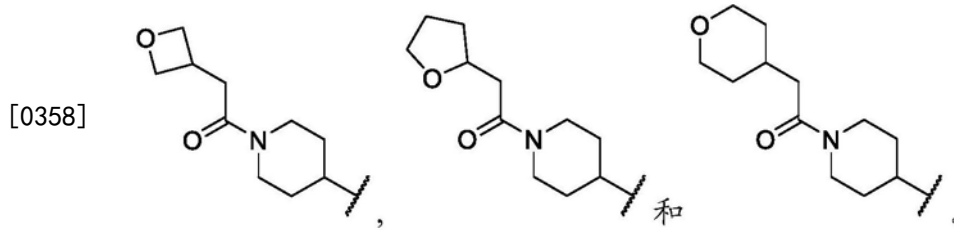
[0352] 在一个实施方式中, R¹选自:



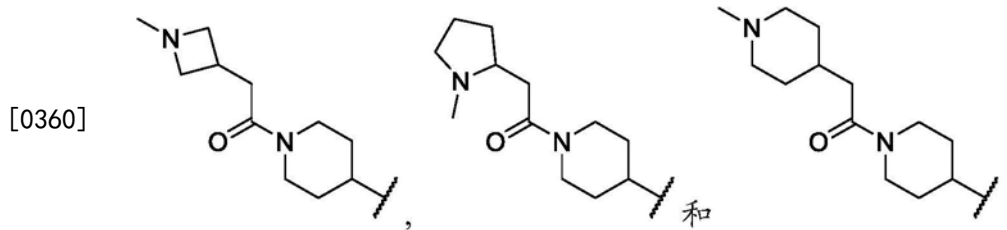
[0354] 在一个实施方式中, R¹选自:



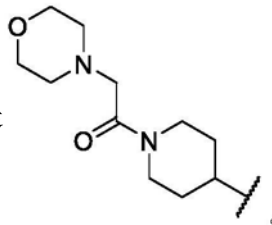
[0357] 在一个实施方式中, R^1 选自:



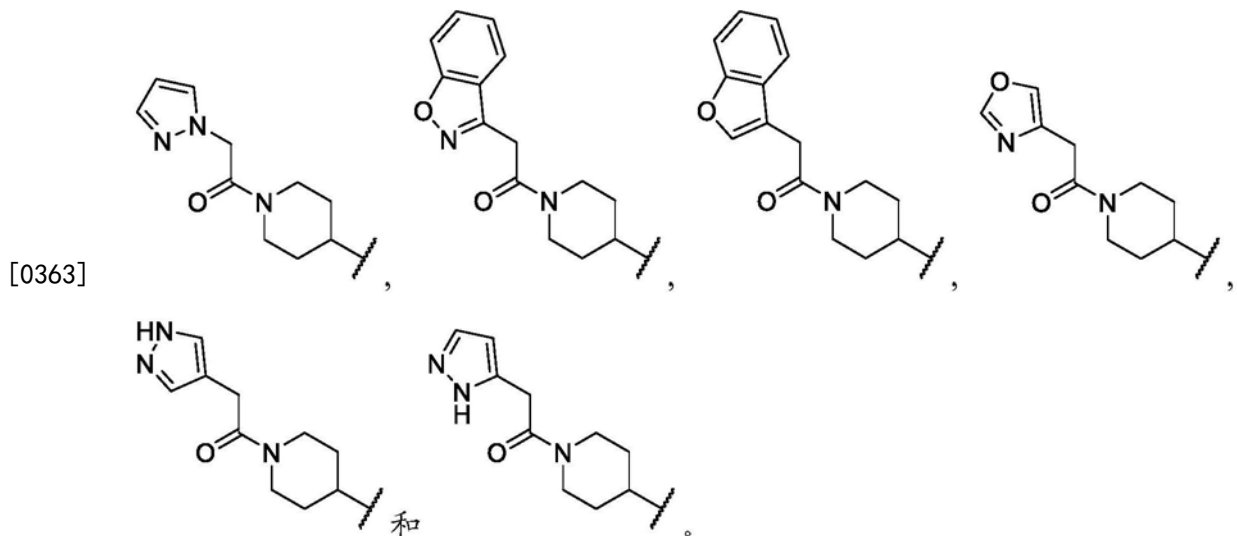
[0359] 在一个实施方式中, R^1 选自:



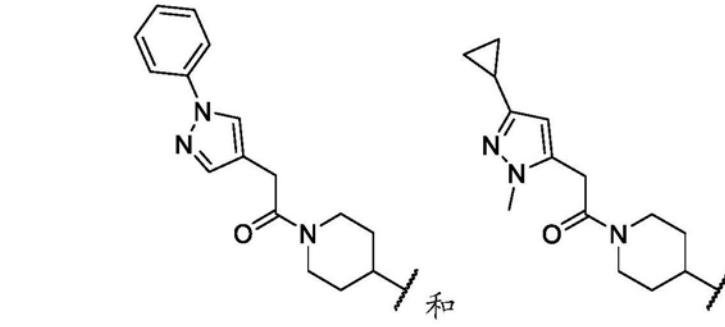
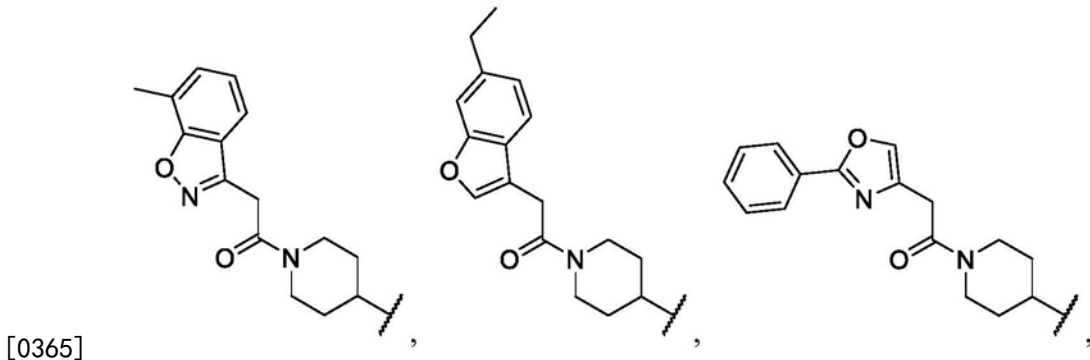
[0361] 在一个实施方式中, R^1 是



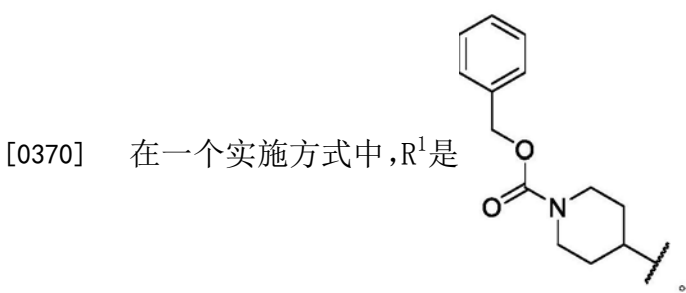
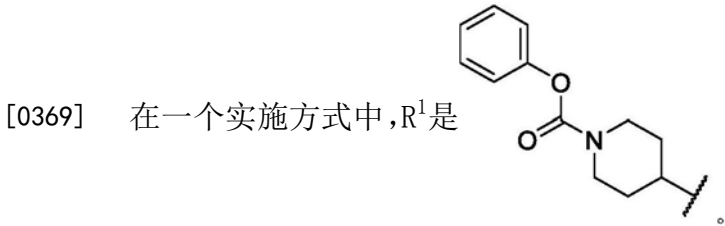
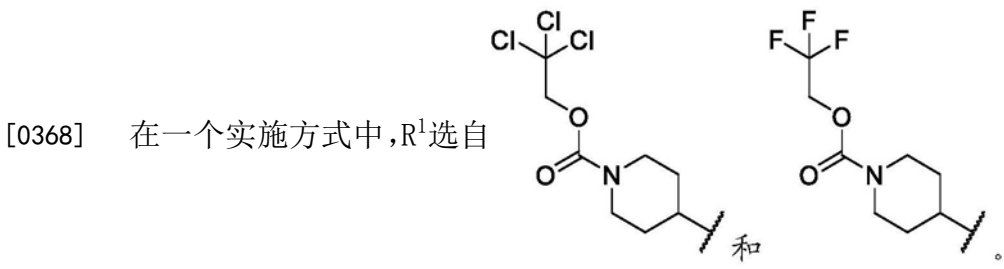
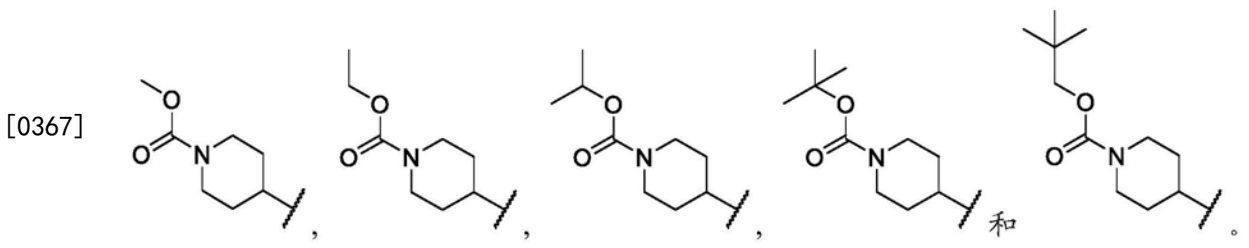
[0362] 在一个实施方式中, R^1 选自:



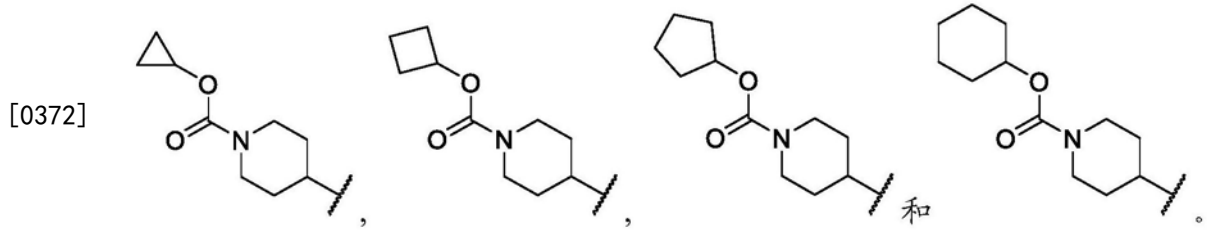
[0364] 在一个实施方式中, R^1 选自:



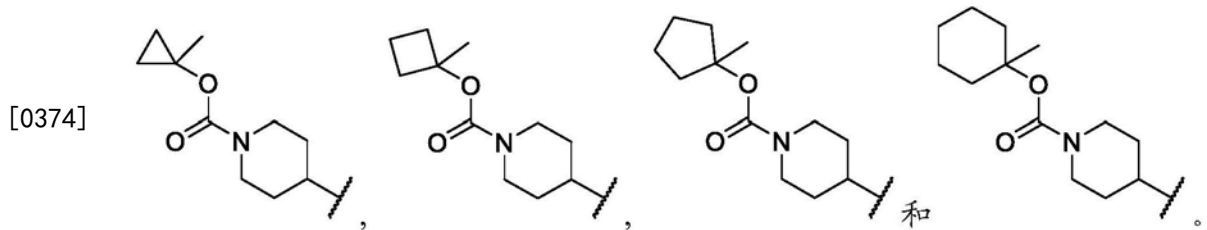
在一个实施方式中, R¹选自:



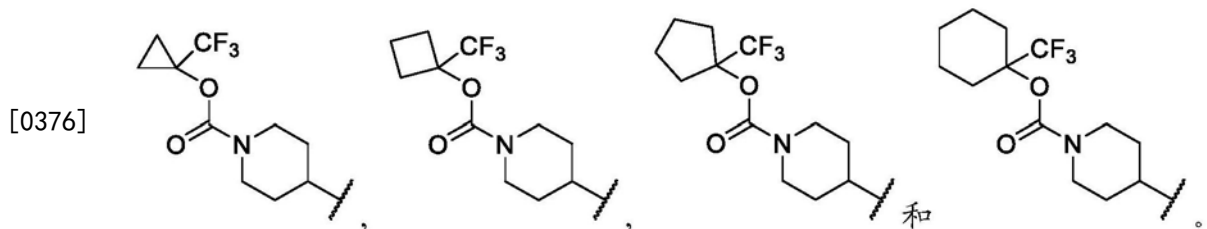
[0371] 在一个实施方式中, R^1 选自:



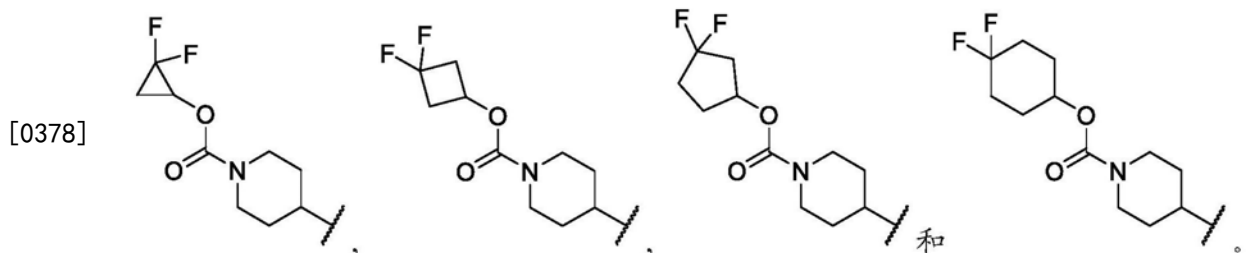
[0373] 在一个实施方式中, R^1 选自:



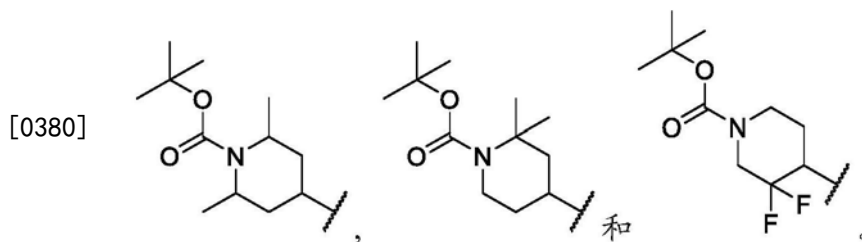
[0375] 在一个实施方式中, R^1 选自:



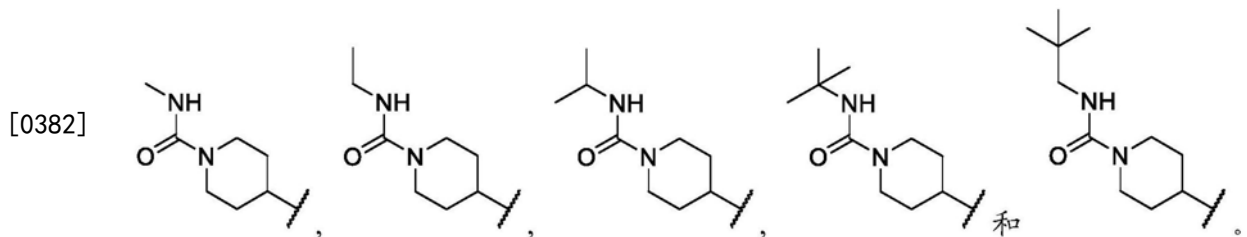
[0377] 在一个实施方式中, R^1 选自:



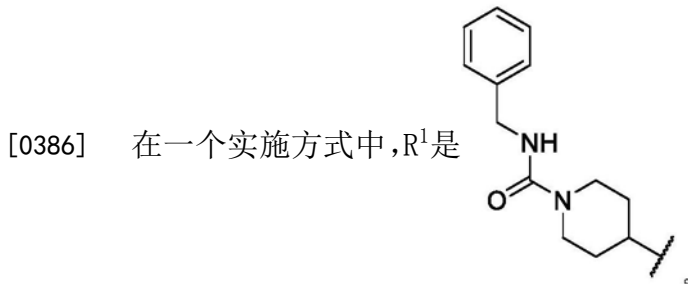
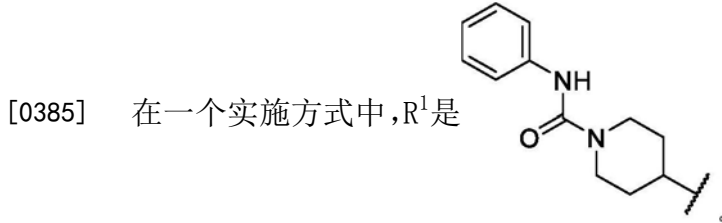
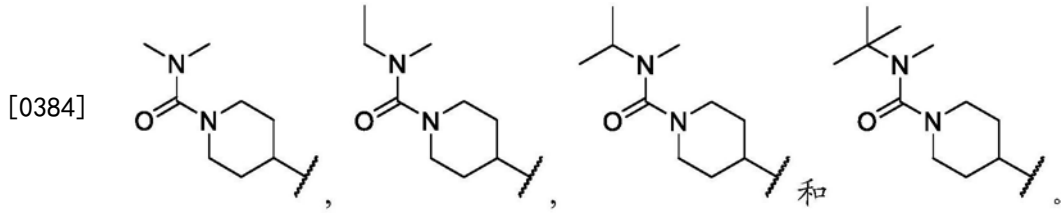
[0379] 在一个实施方式中, R^1 选自:



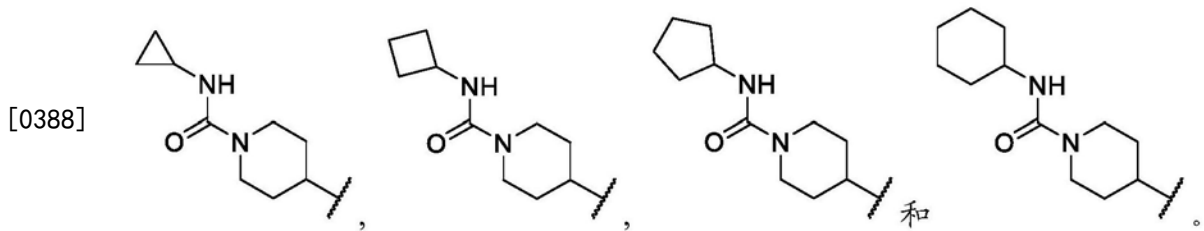
[0381] 在一个实施方式中, R^1 选自:



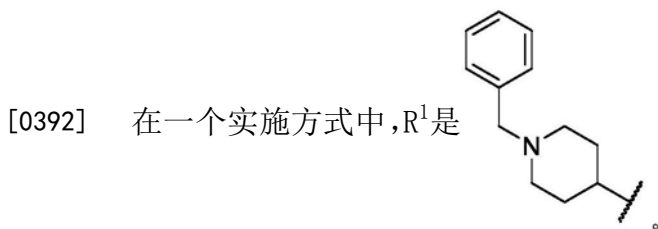
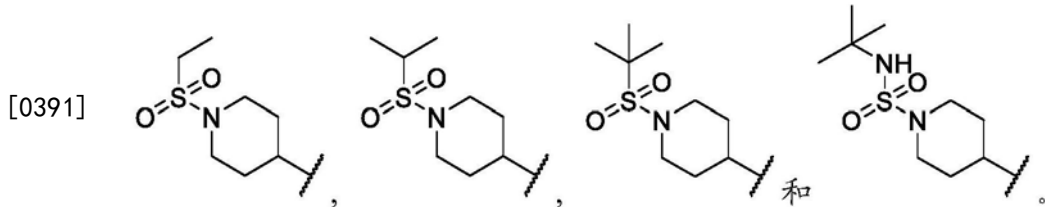
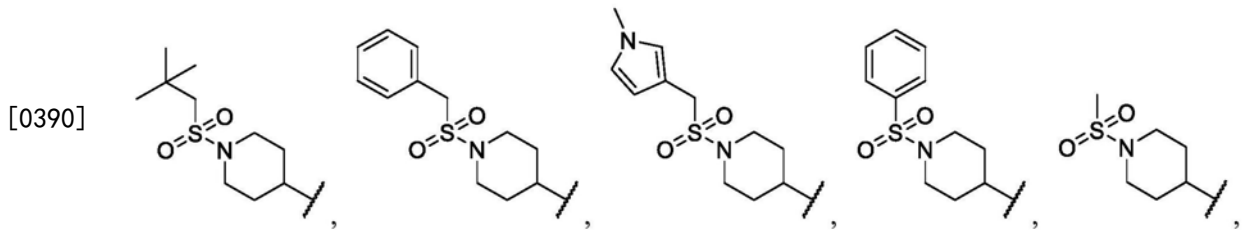
[0383] 在一个实施方式中, R^1 选自:



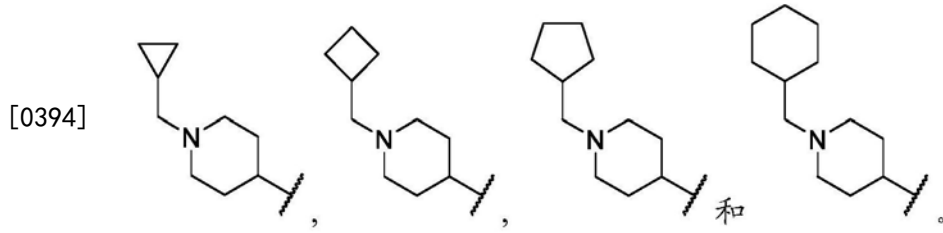
[0387] 在一个实施方式中, R¹选自:



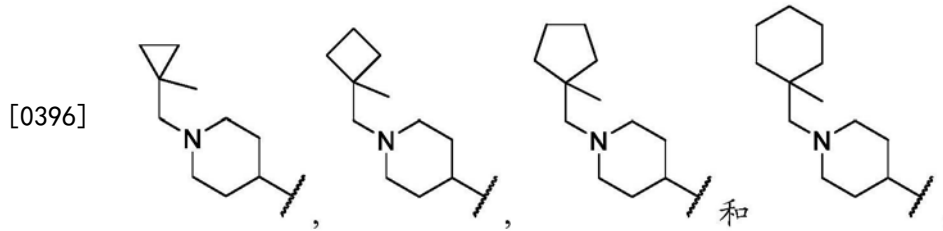
[0389] 在一个实施方式中, R¹选自:



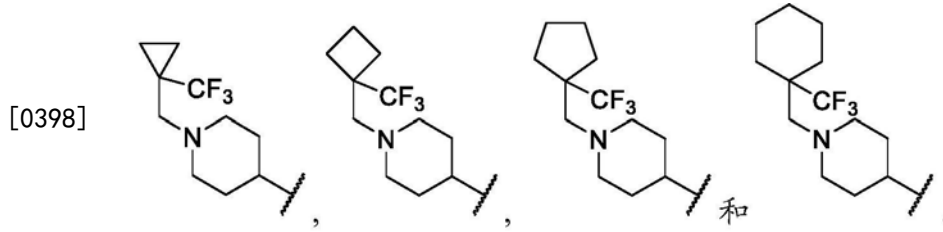
[0393] 在一个实施方式中, R^1 选自:



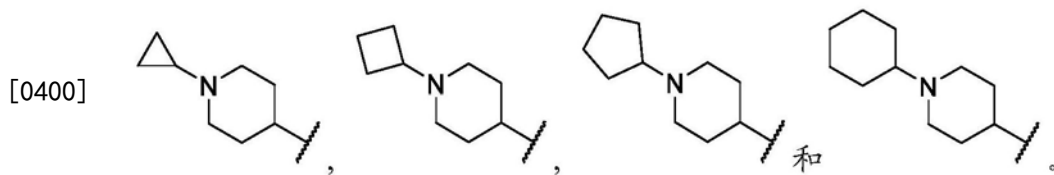
[0395] 在一个实施方式中, R^1 选自:



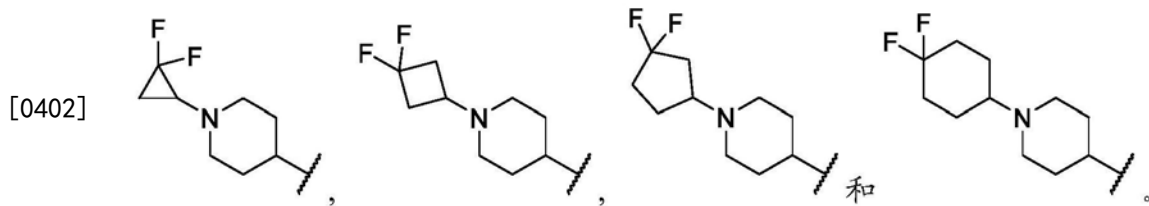
[0397] 在一个实施方式中, R^1 选自:



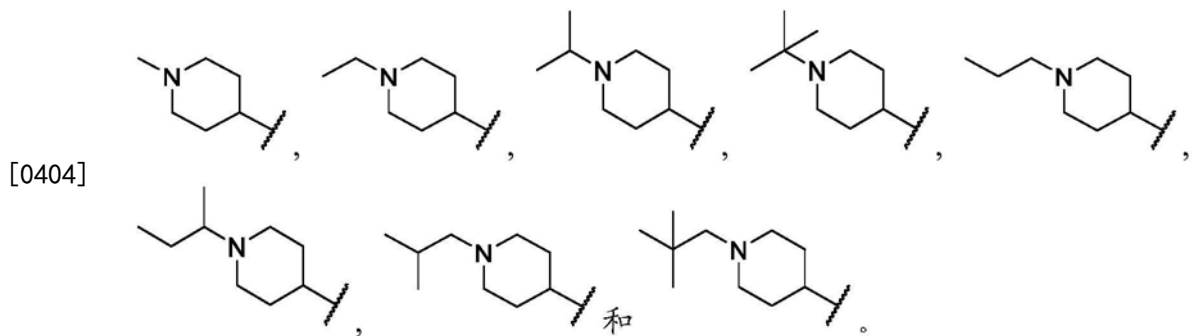
[0399] 在一个实施方式中, R^1 选自:

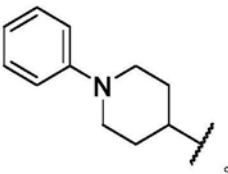


[0401] 在一个实施方式中, R^1 选自:

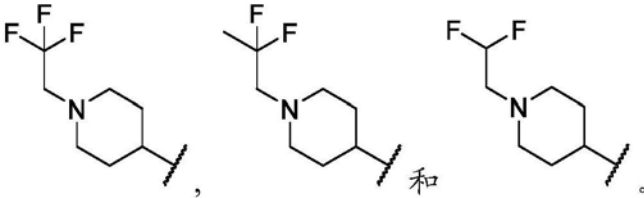


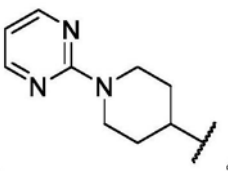
[0403] 在一个实施方式中, R^1 选自:



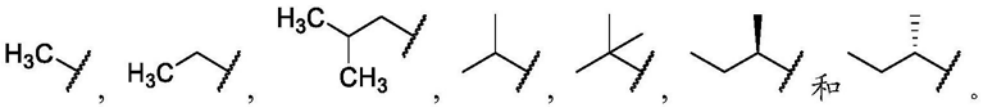
[0405] 在一个实施方式中, R¹是 

[0406] 在一个实施方式中, R¹选自:

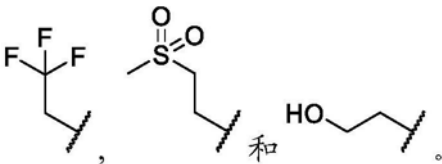
[0407]  和

[0408] 在一个实施方式中, R¹是 

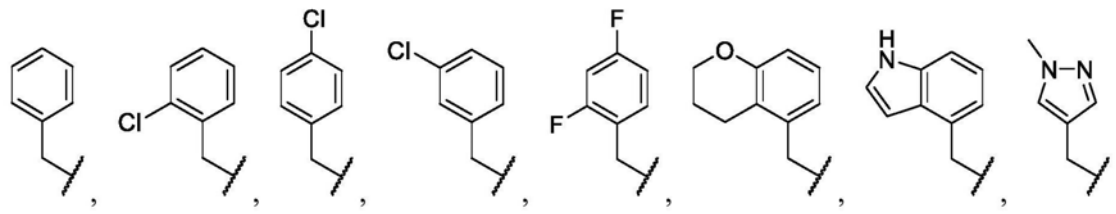
[0409] 在一个实施方式中, R¹选自:

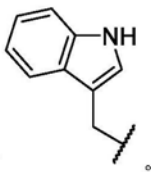
[0410]  和

[0411] 在一个实施方式中, R¹选自:

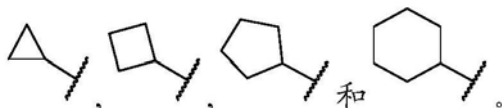
[0412]  和

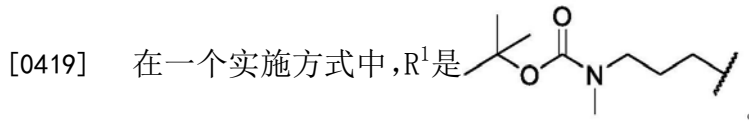
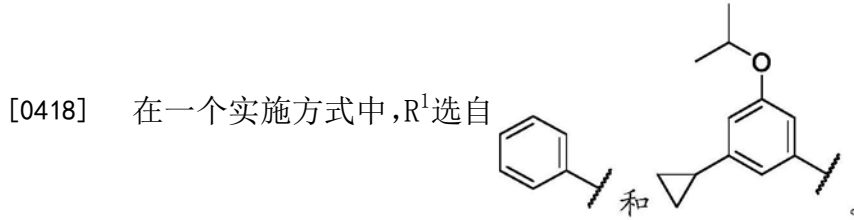
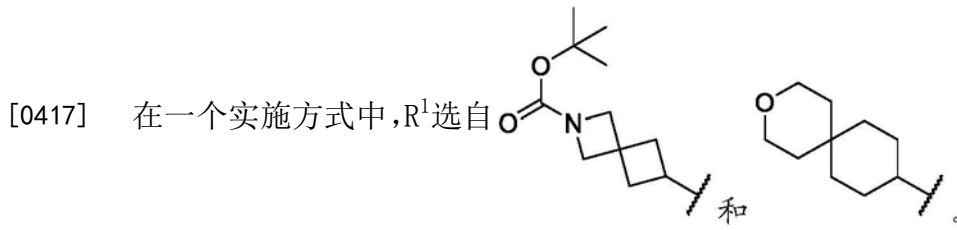
[0413] 在一个实施方式中, R¹选自:

[0414] 

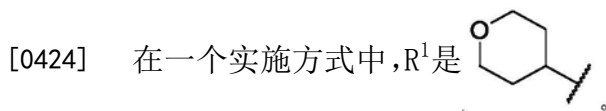
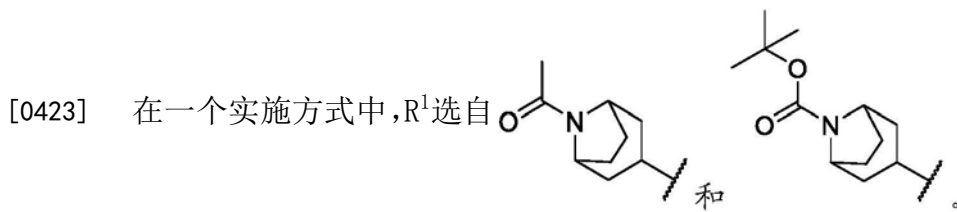
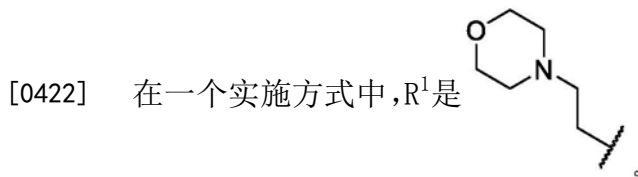
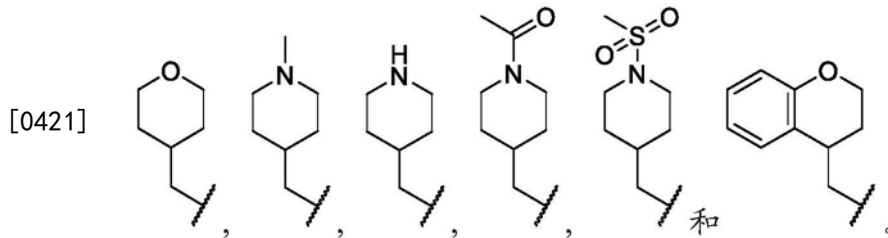
和 

[0415] 在一个实施方式中, R¹选自:

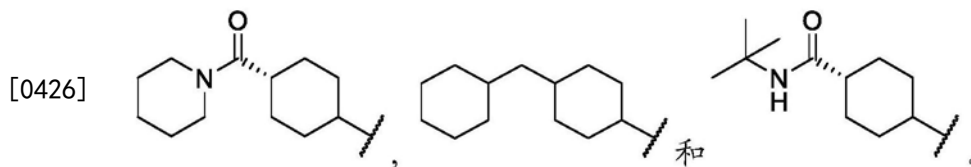
[0416]  和



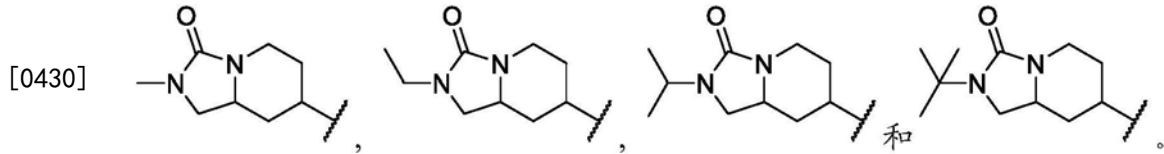
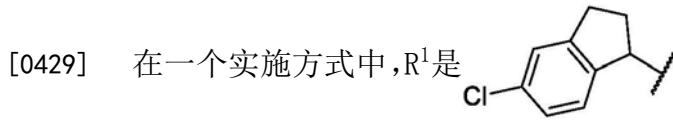
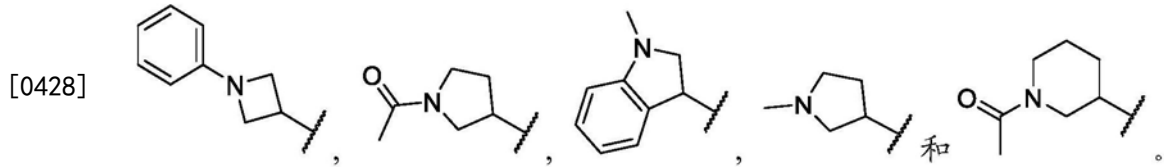
[0420] 在一个实施方式中, R^1 选自:



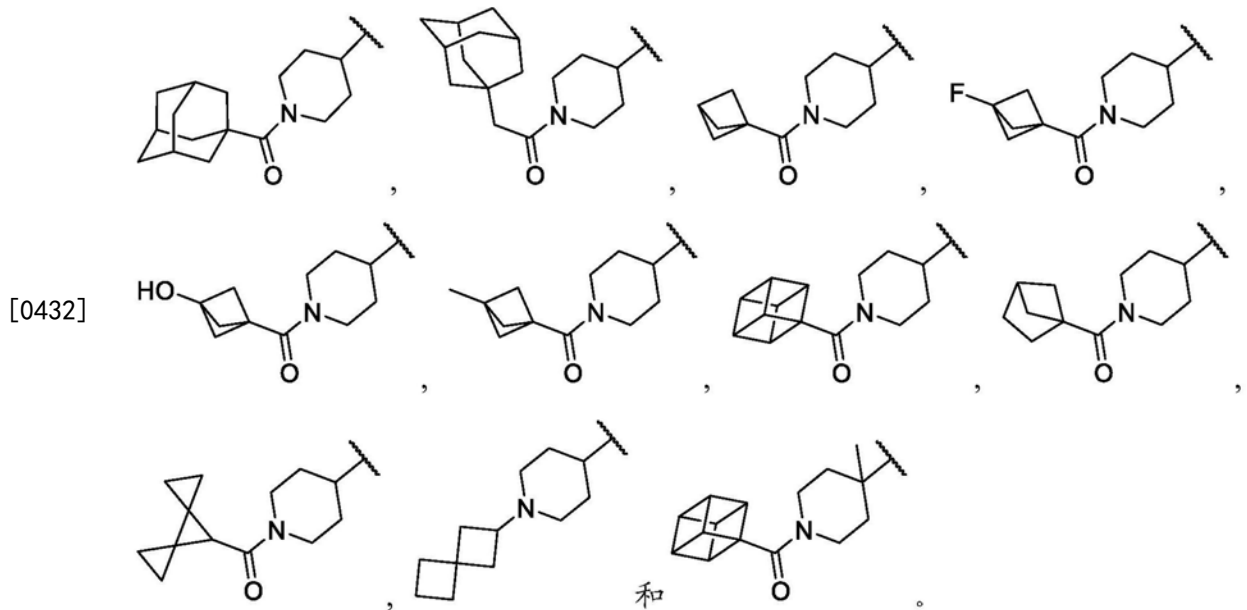
[0425] 在一个实施方式中, R^1 选自:



[0427] 在一个实施方式中, R^1 选自:



[0431] 在一个实施方式中, R¹选自:



[0433] y和x的实施方式:

[0434] 在一个实施方式中, y是1。在一个实施方式中, y是2。在一个实施方式中, y是3。在一个实施方式中, y是4。在一个实施方式中, y是5。在一个实施方式中, y是6。在一个实施方式中, y是2、3、4、5或6。在一个实施方式中, y是2、3、4或5。

[0435] 在一个实施方式中, x是0。在一个实施方式中, x是1。在一个实施方式中, x是2。在一个实施方式中, x是3。在一个实施方式中, x是4。在一个实施方式中, x是5。在一个实施方式中, x是6。在一个实施方式中, x是0、1、2、3或4。在一个实施方式中, x是1、2、3、4、5或6。

[0436] 其他实施方式:

[0437] 在一个实施方式中, R²在每种情况下独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、芳基和环烷基; R³选自烷基、烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、-NR²R²和-OR⁴, 并且R⁴在每种情况下独立地选自烷基、烯基、卤代烷基和炔基。

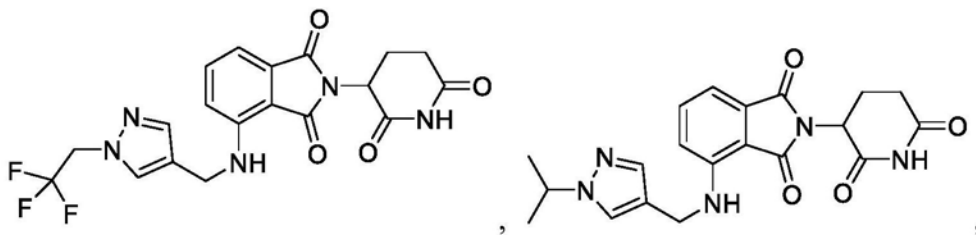
[0438] 在一个实施方式中, R²在每种情况下独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、芳基和环烷基。

[0439] 在一个实施方式中, R³选自烷基、烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、-NR²R²和-OR⁴。

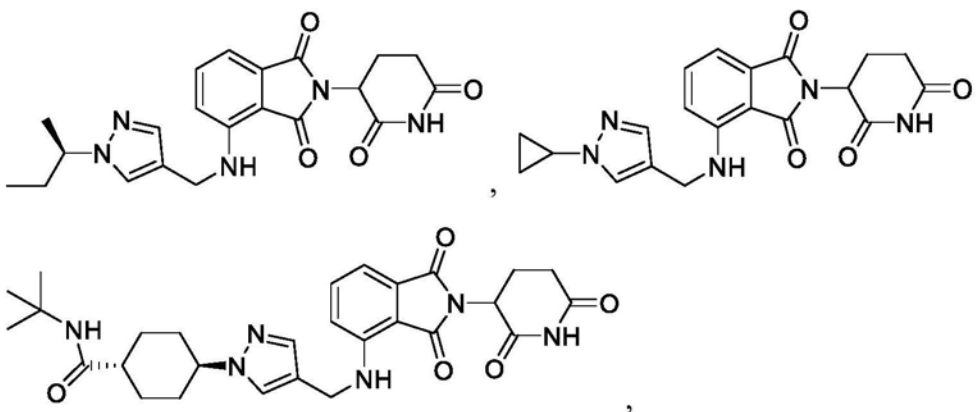
[0440] 在一个实施方式中, R^4 在每种情况下独立地选自烷基、烯基、卤代烷基和炔基。

[0441] 式I化合物的非限制性实例:

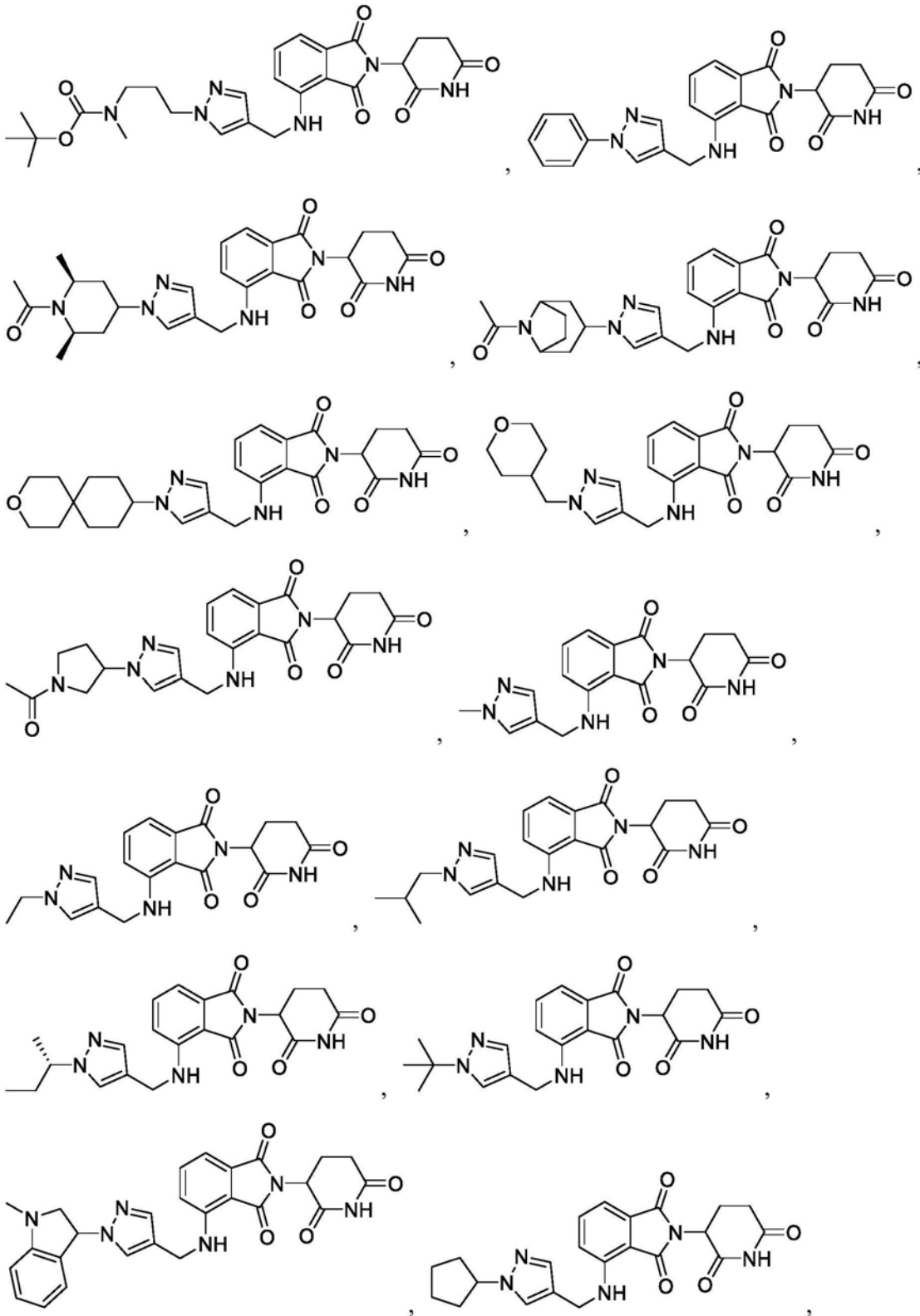
[0442] 在一个实施方式中, 式I化合物选自:

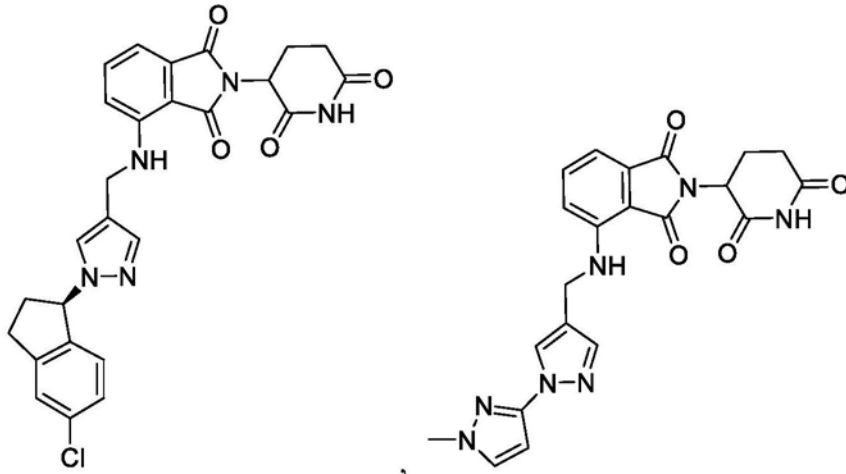


[0443]

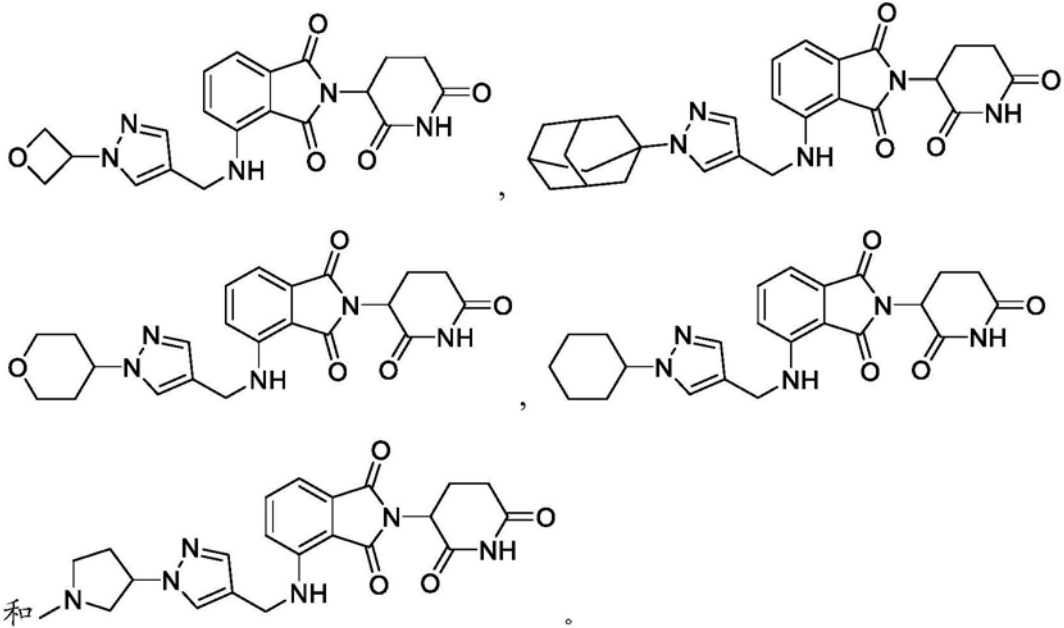


[0444]

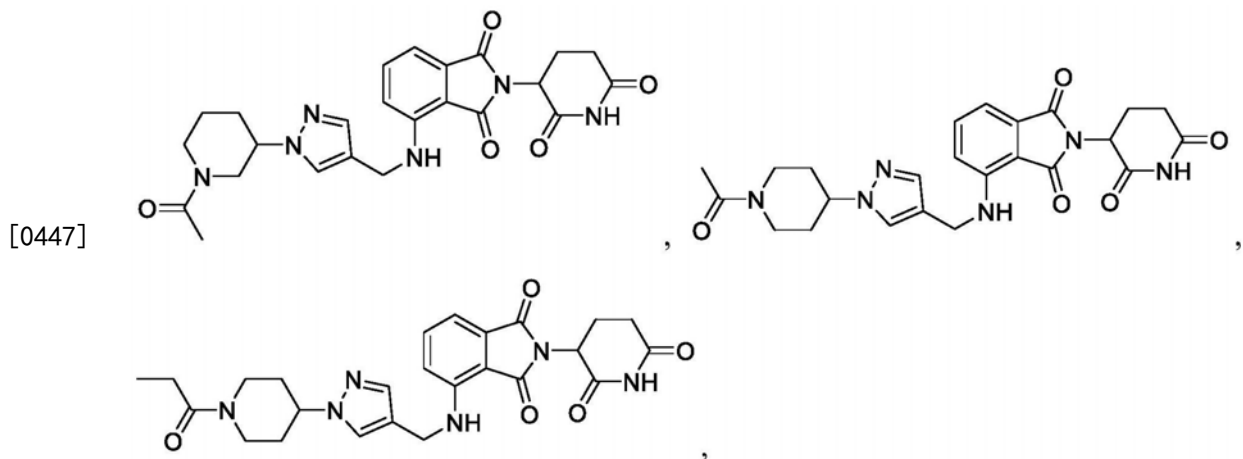


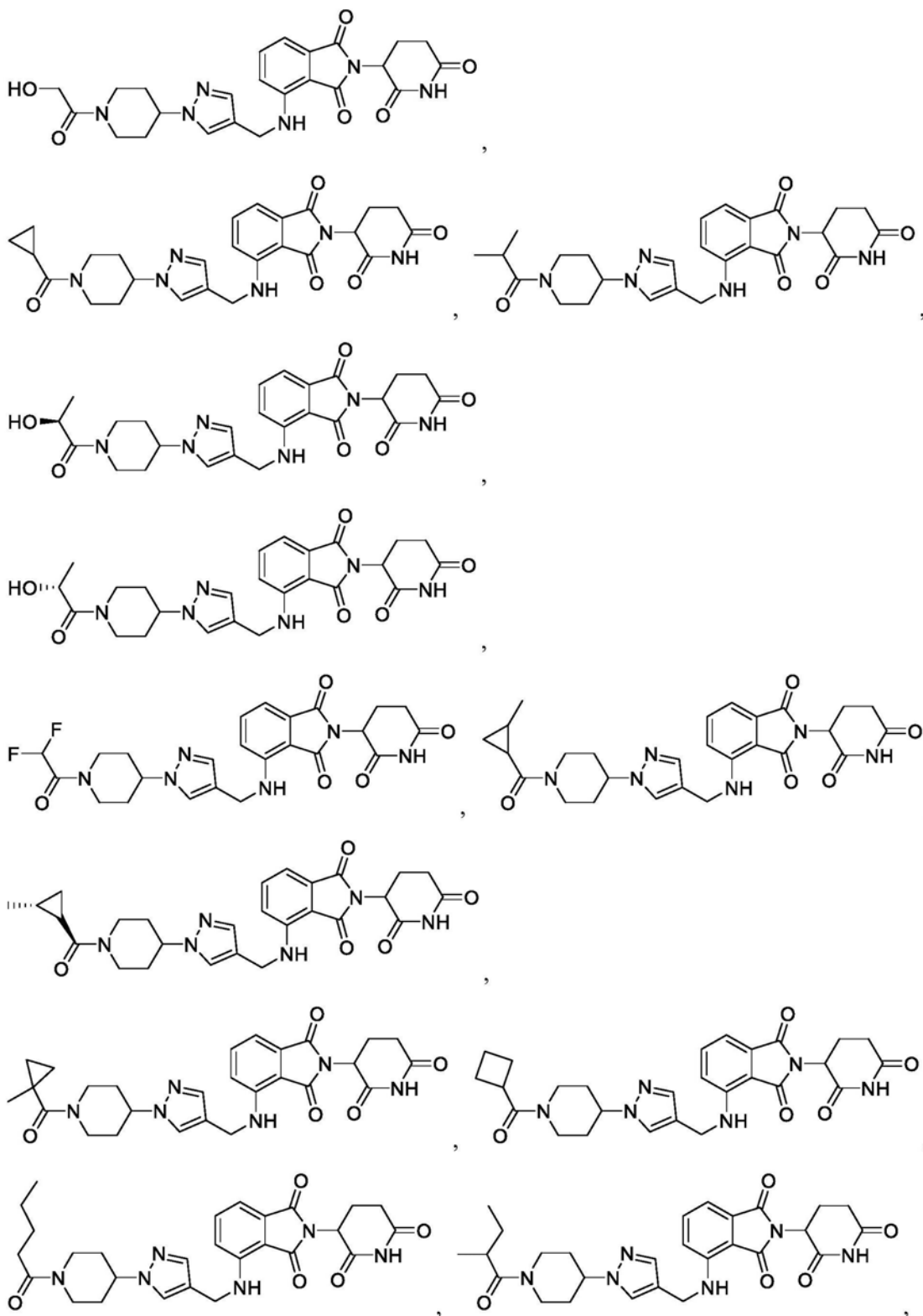


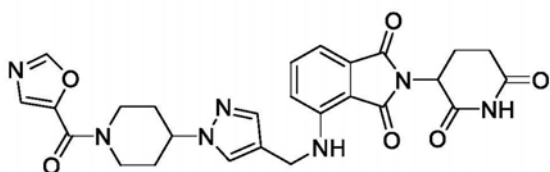
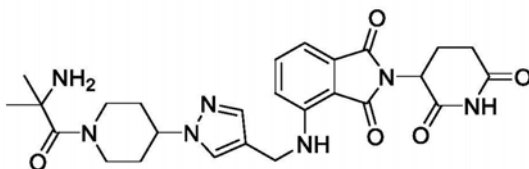
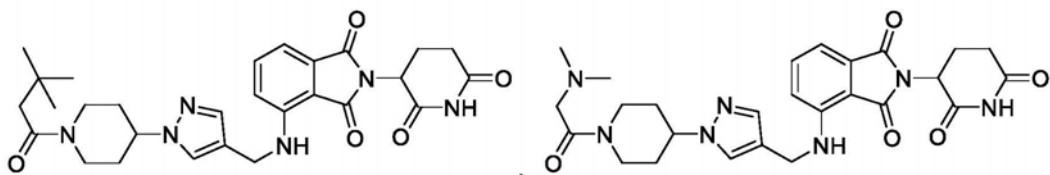
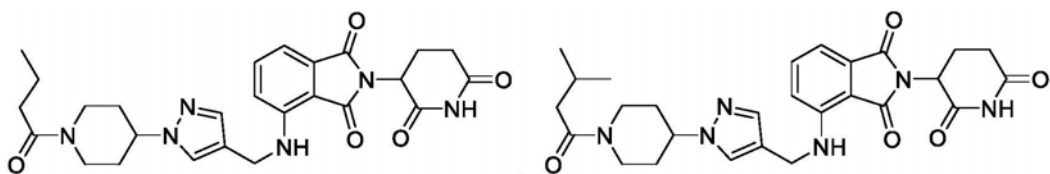
[0445]



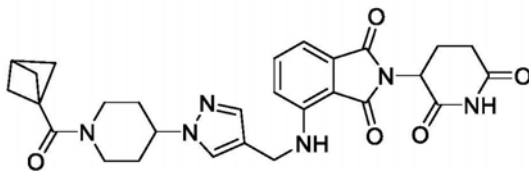
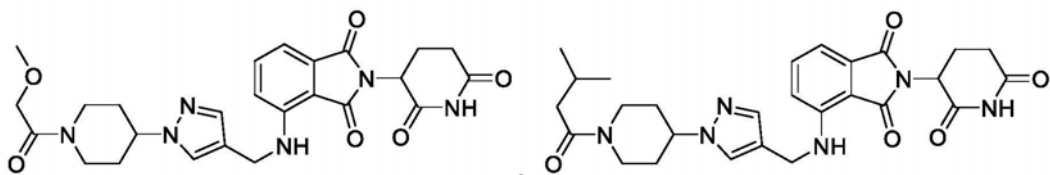
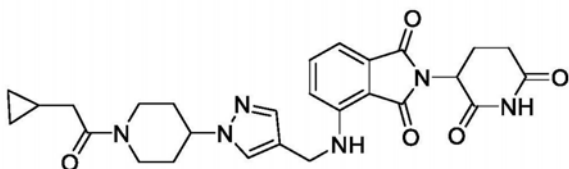
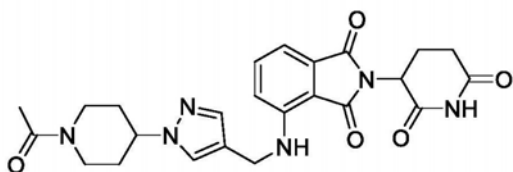
[0446] 在一个实施方式中,式I化合物选自:

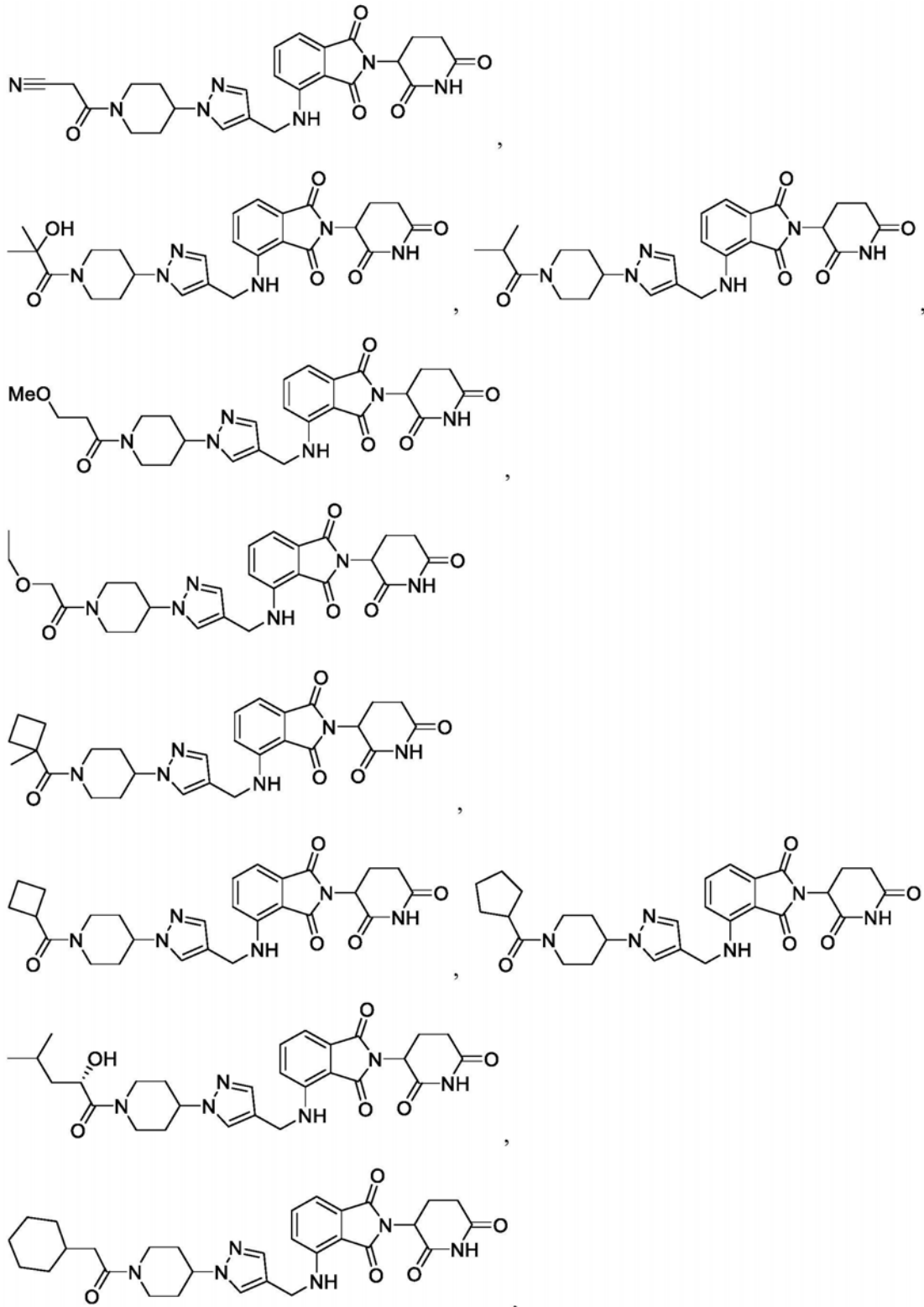


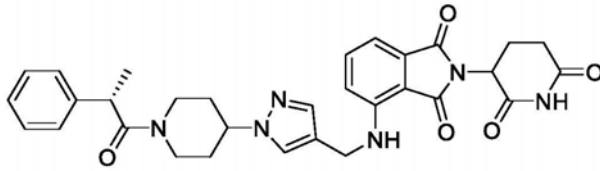
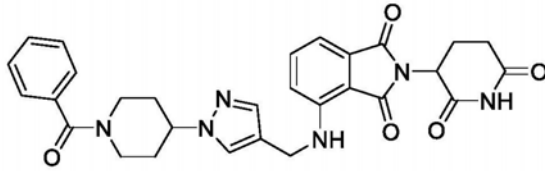
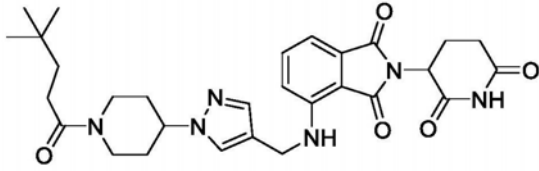
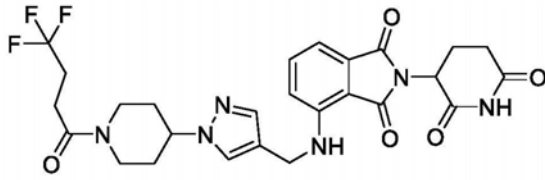




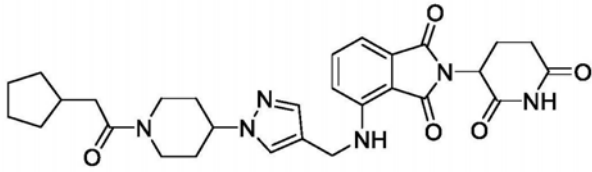
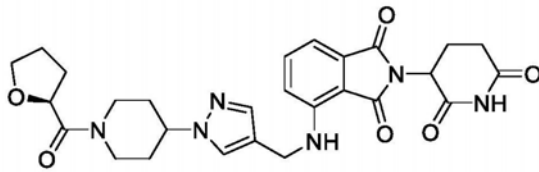
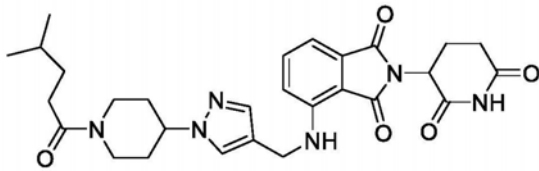
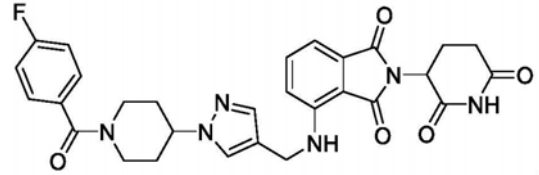
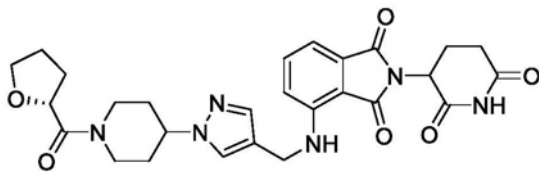
[0449]

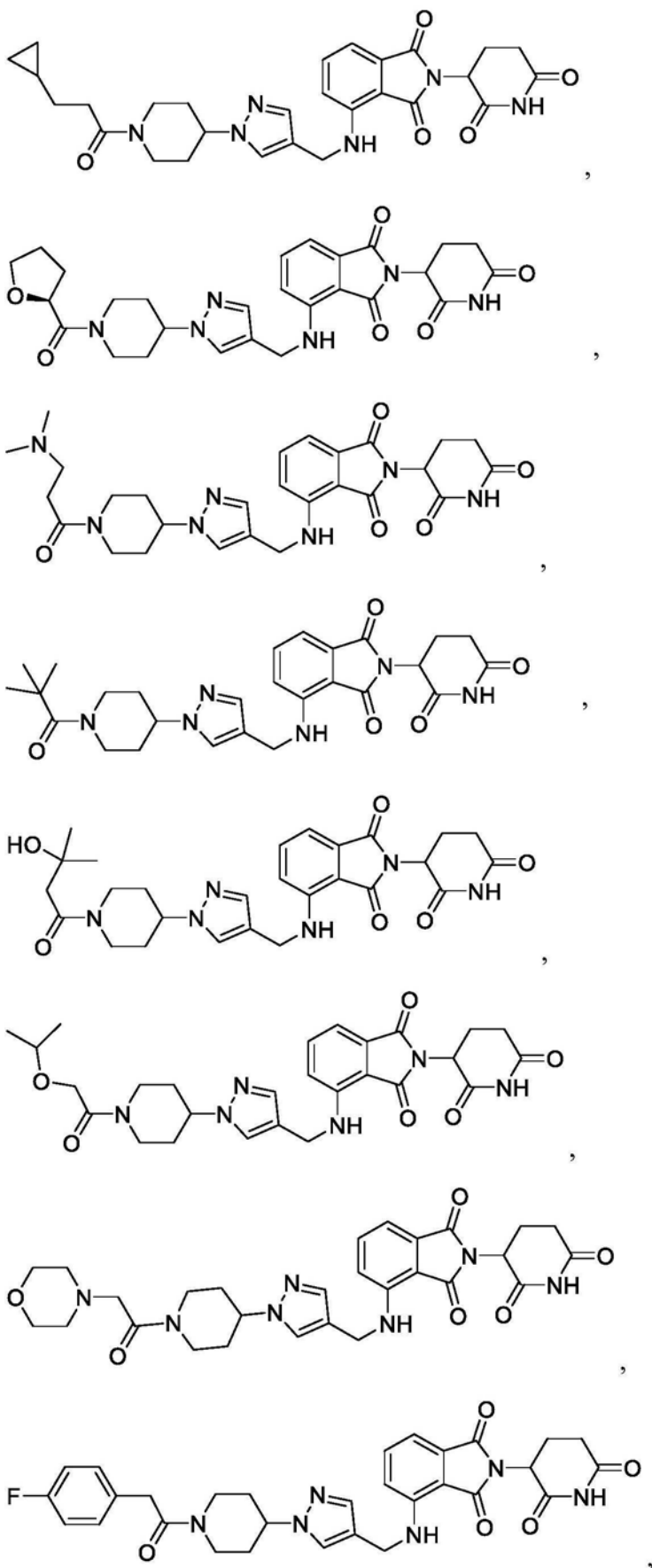


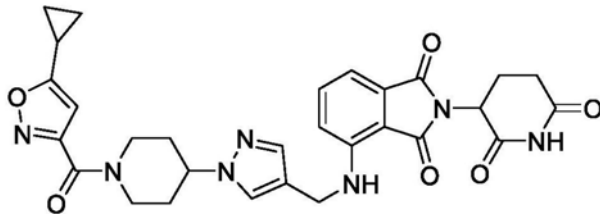
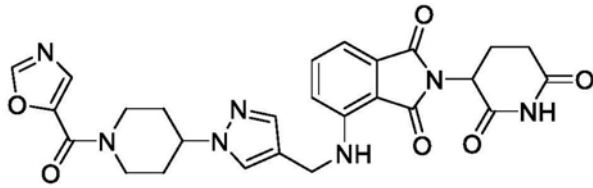
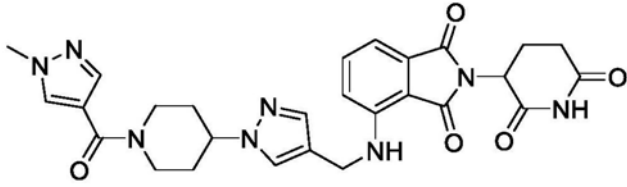
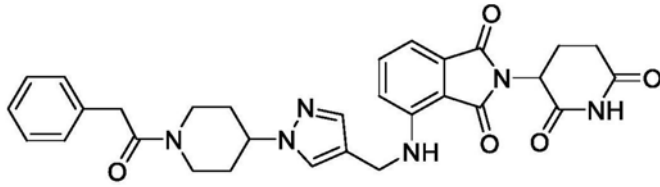




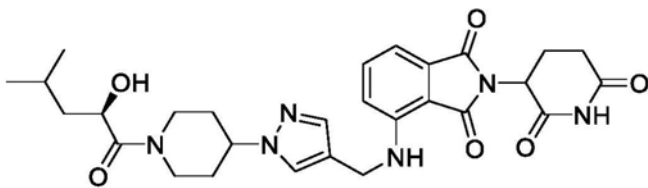
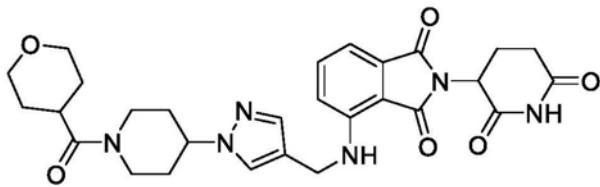
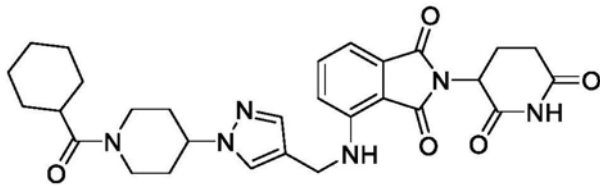
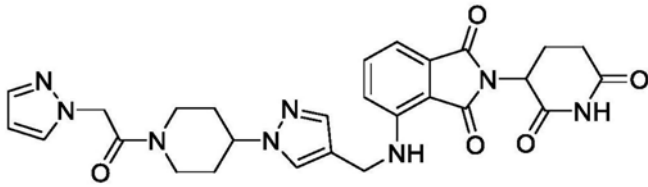
[0451]

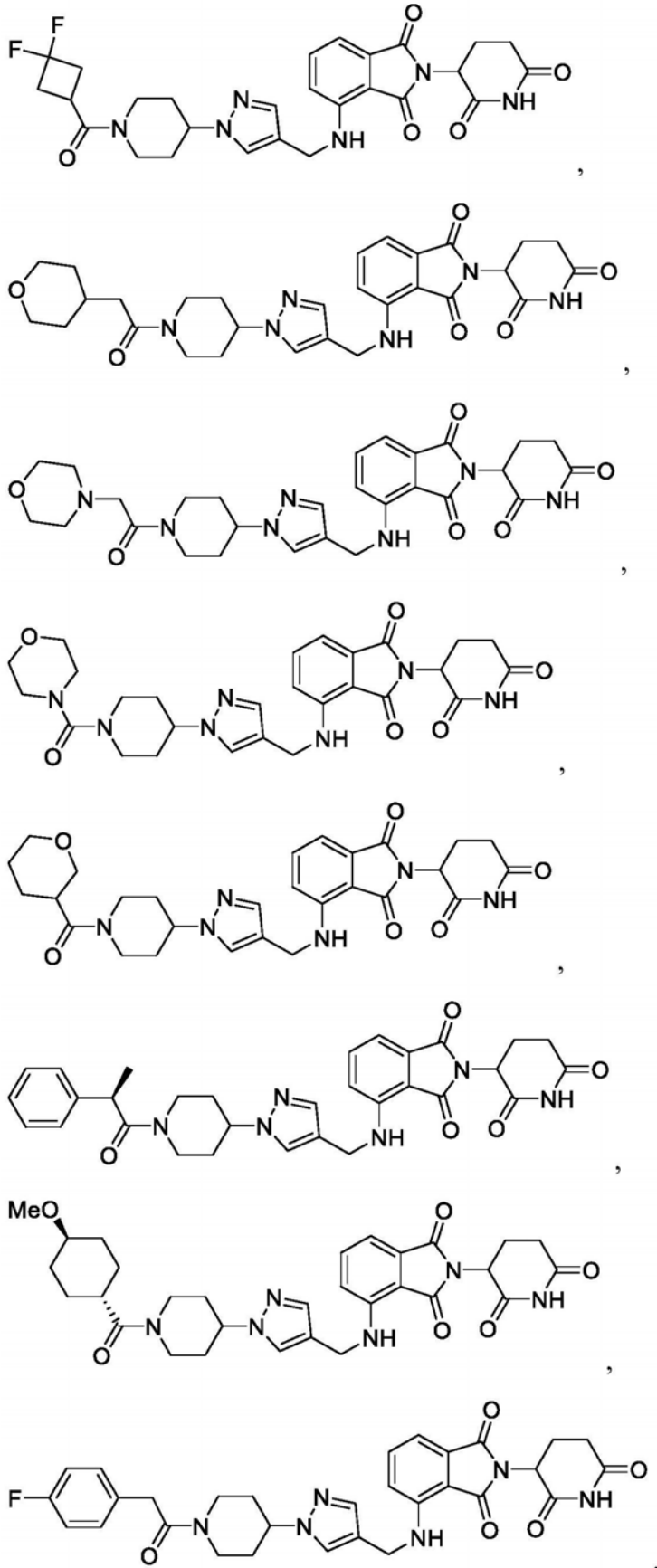


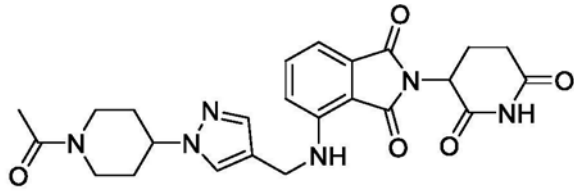




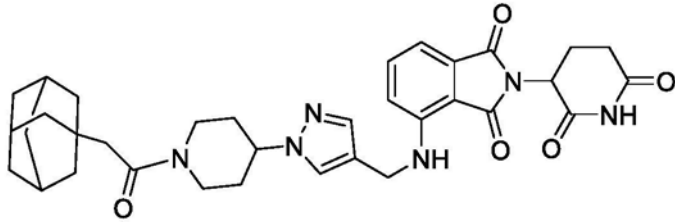
[0453]



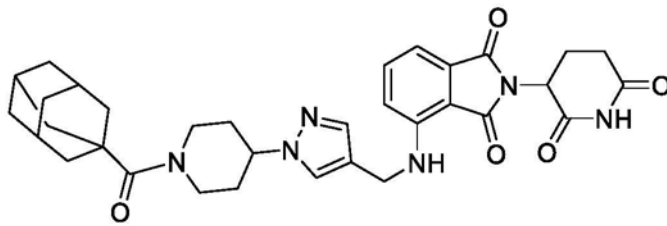




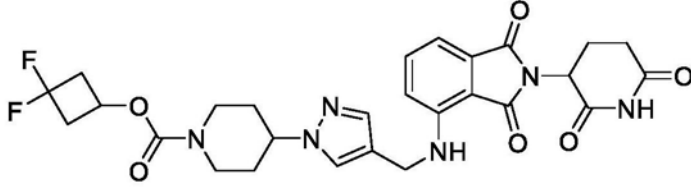
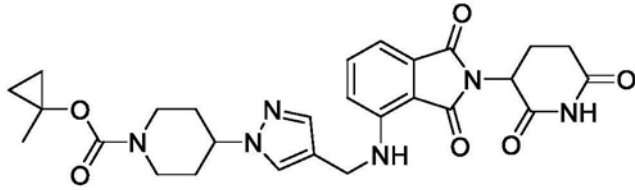
[0455]



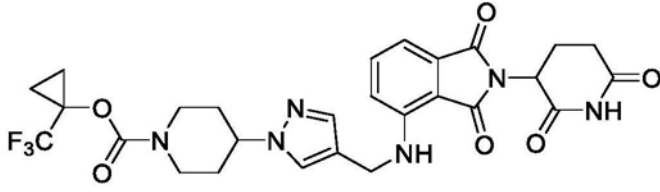
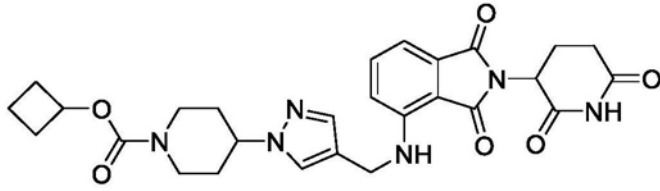
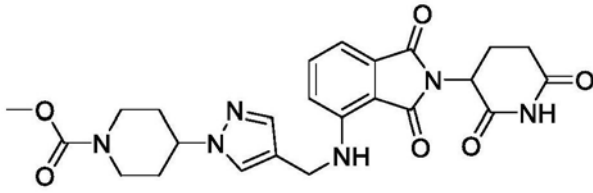
和

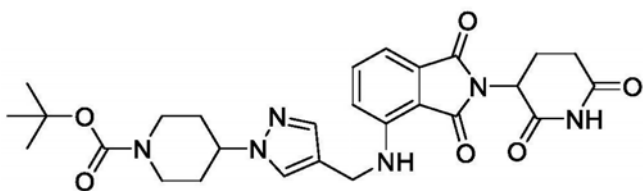
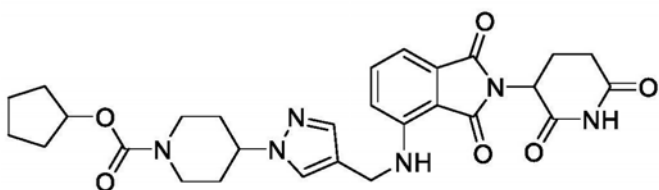
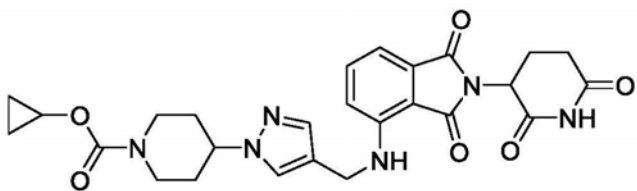
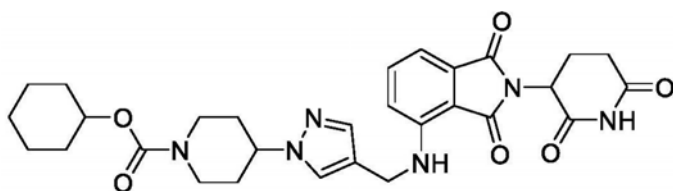


[0456] 在另一个实施方式中,式I化合物选自:

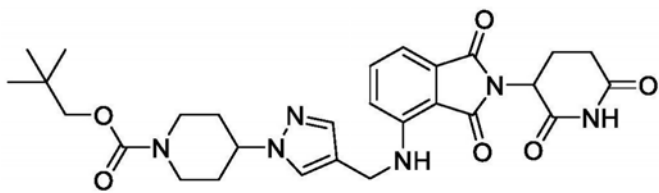
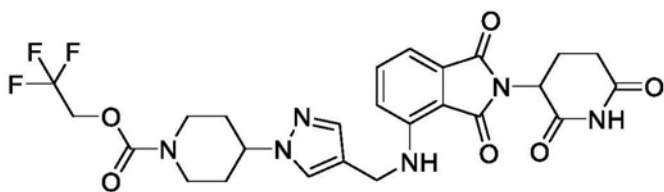
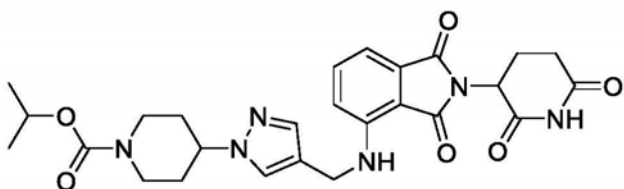
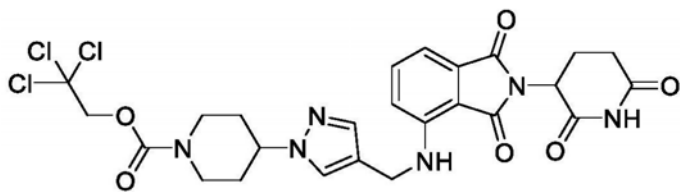


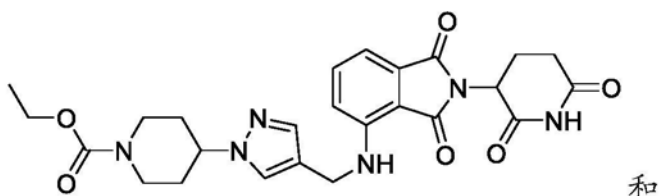
[0457]



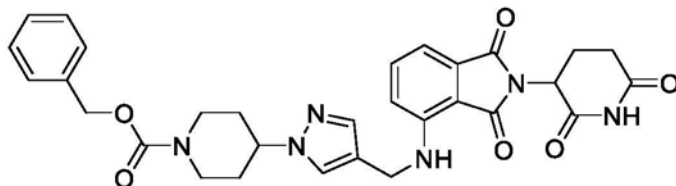


[0458]

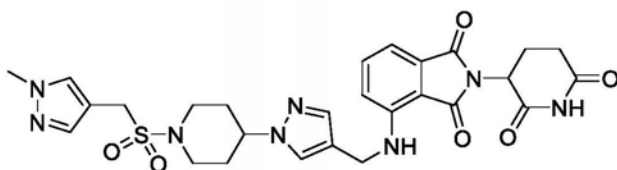
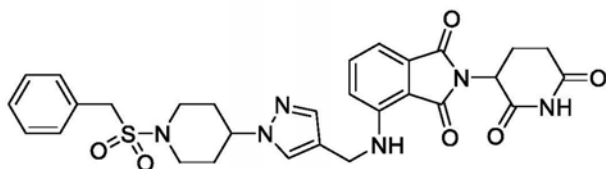
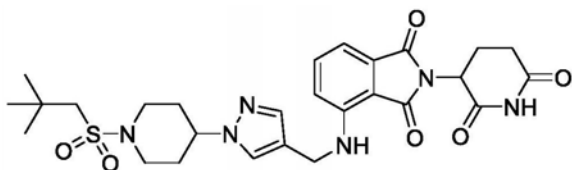




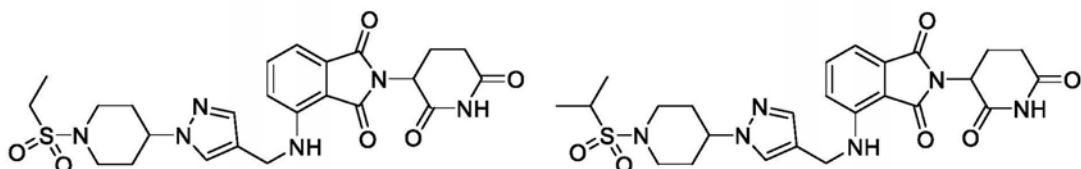
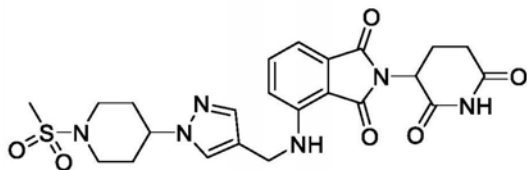
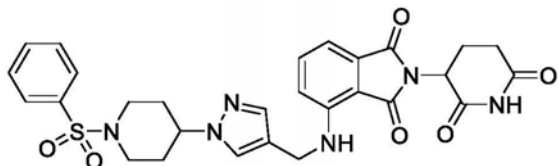
[0459]



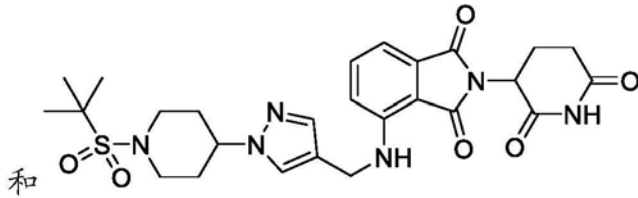
[0460] 在另一个实施方式中,式I化合物选自:



[0461]

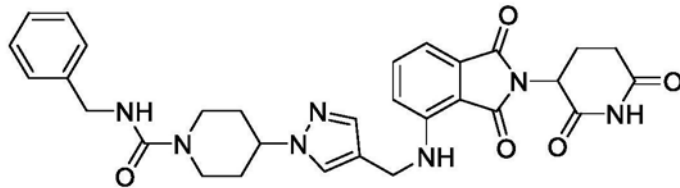
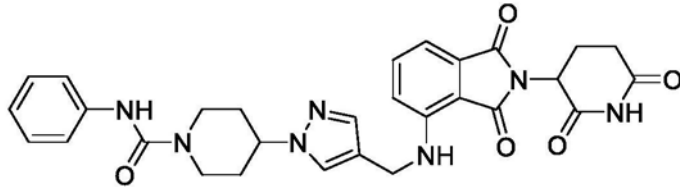


[0462]

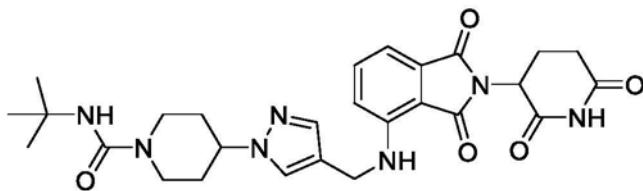
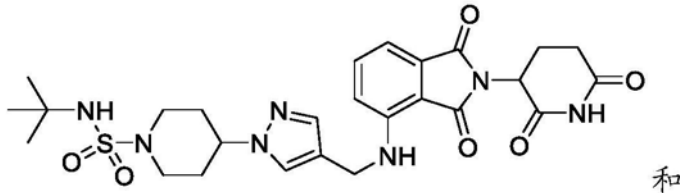


[0463]

在另一个实施方式中,式I化合物选自:

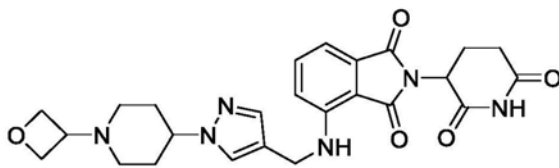


[0464]

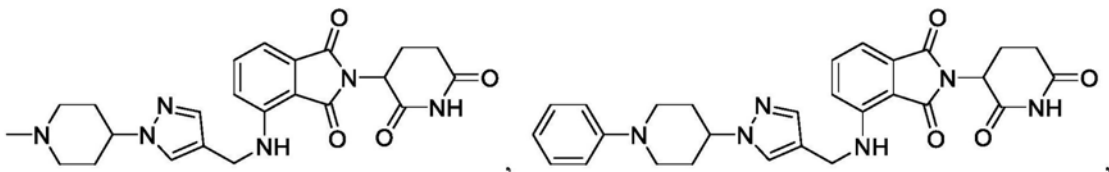
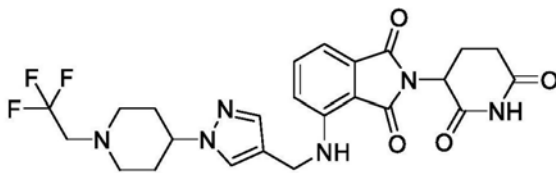


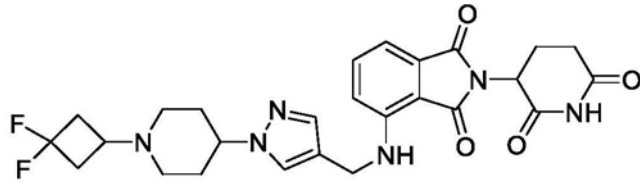
[0465]

在另一个实施方式中,式I化合物选自:

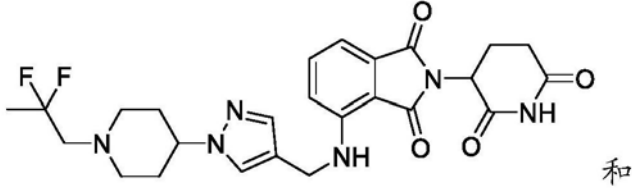


[0466]

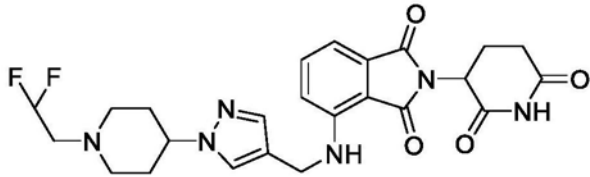




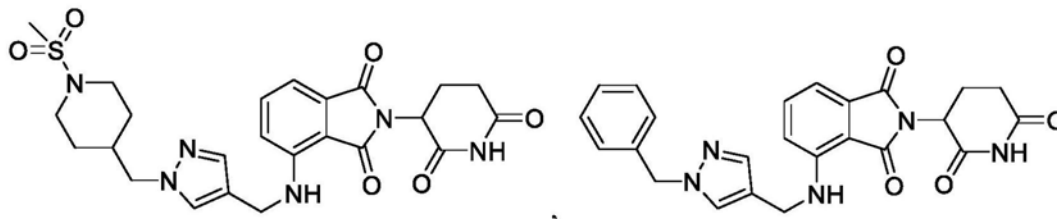
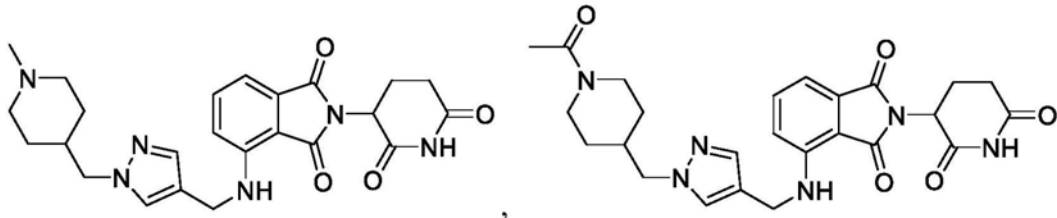
[0467]



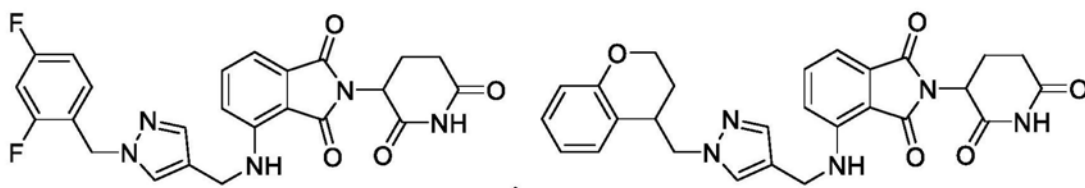
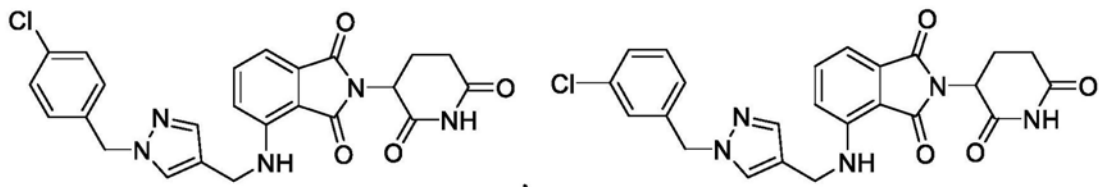
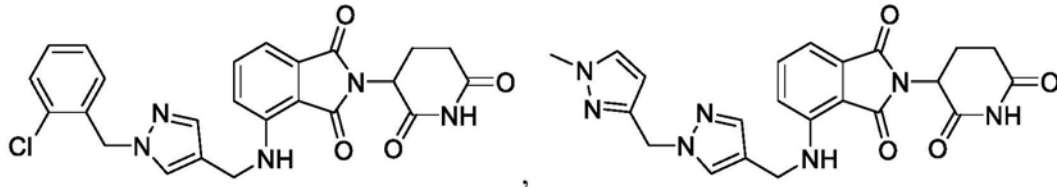
和

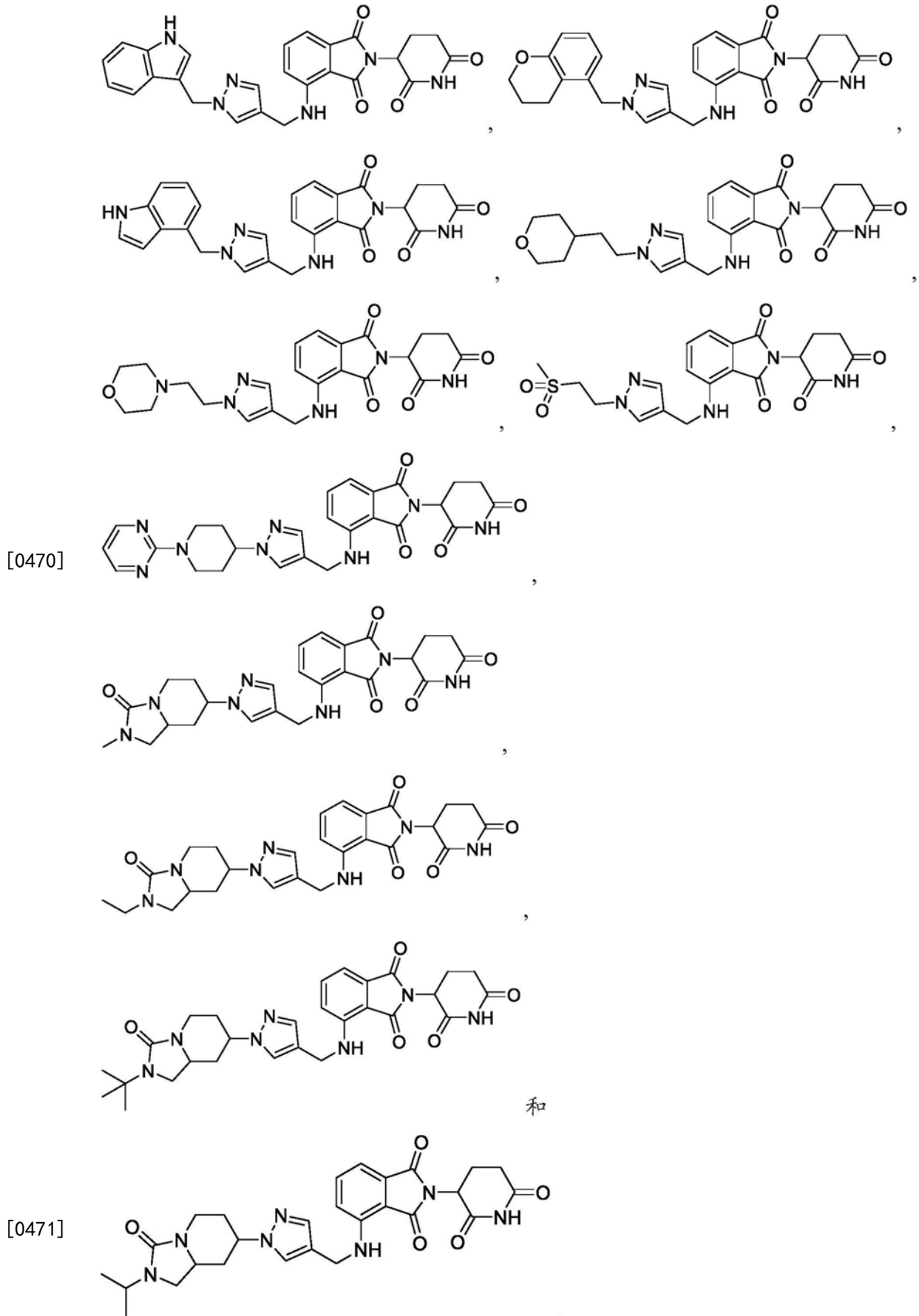


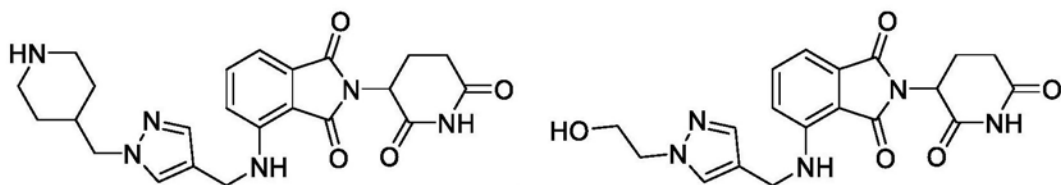
[0468] 在另一个实施方式中,式I化合物选自:



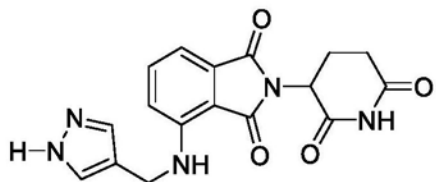
[0469]



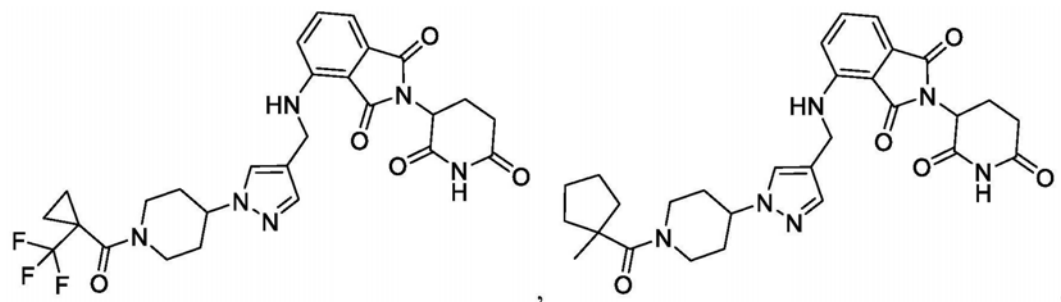




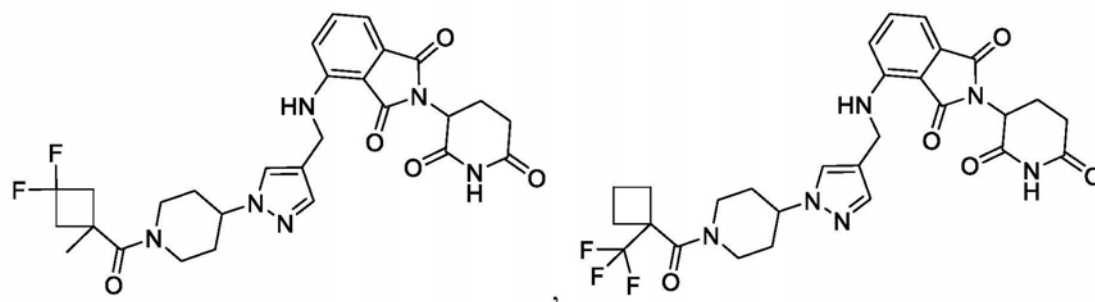
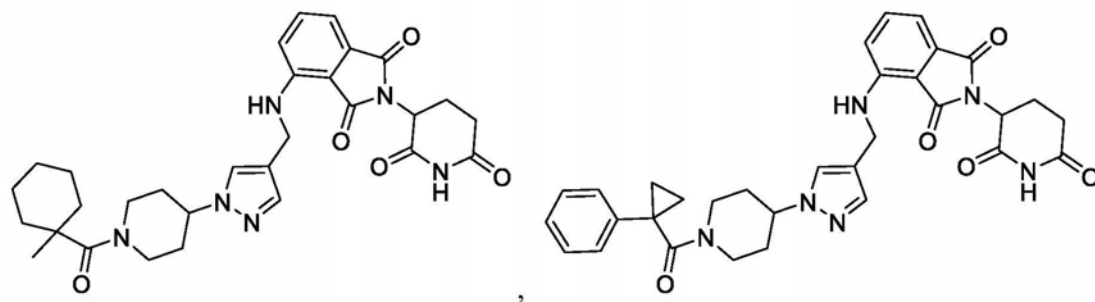
[0473]

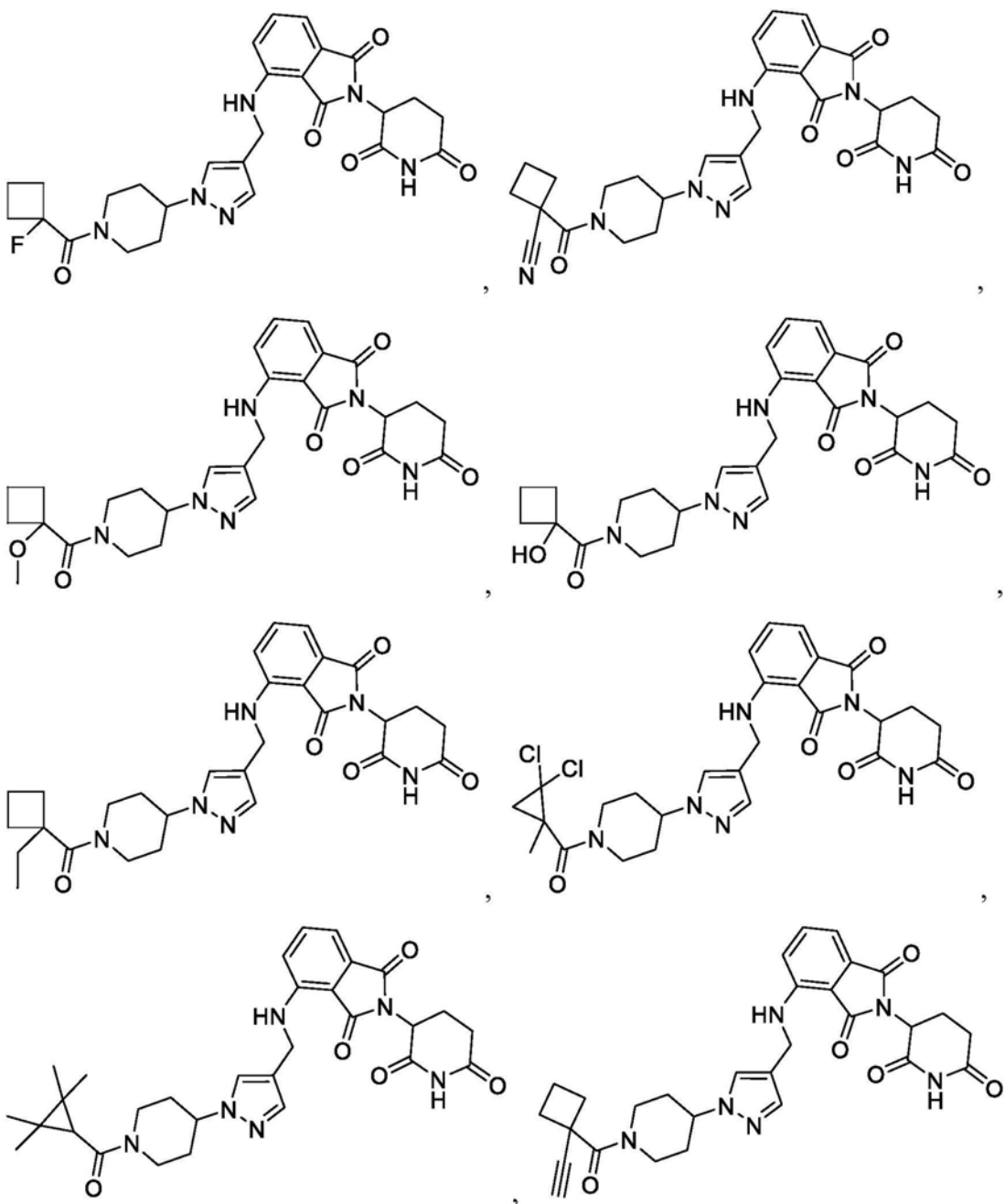


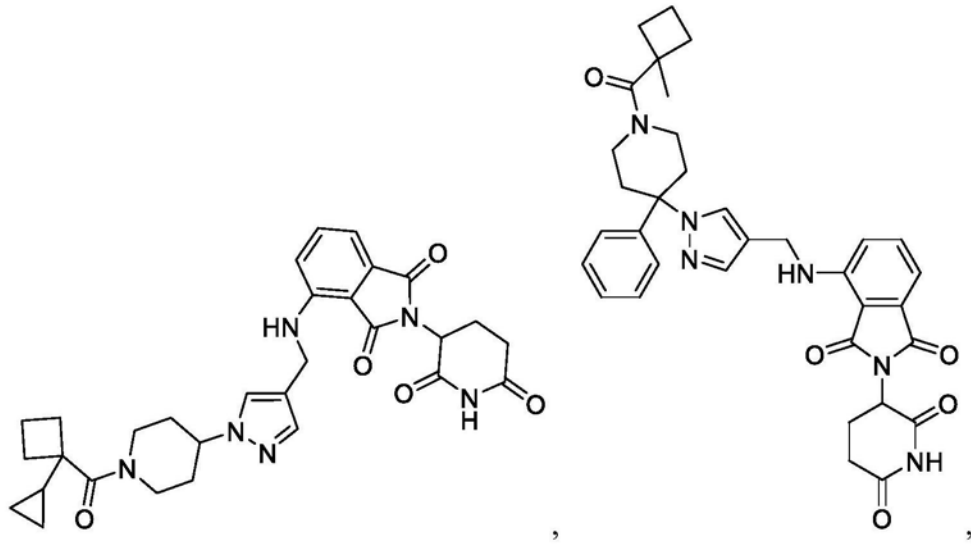
[0474] 在一个替代实施方式中,式I化合物选自:



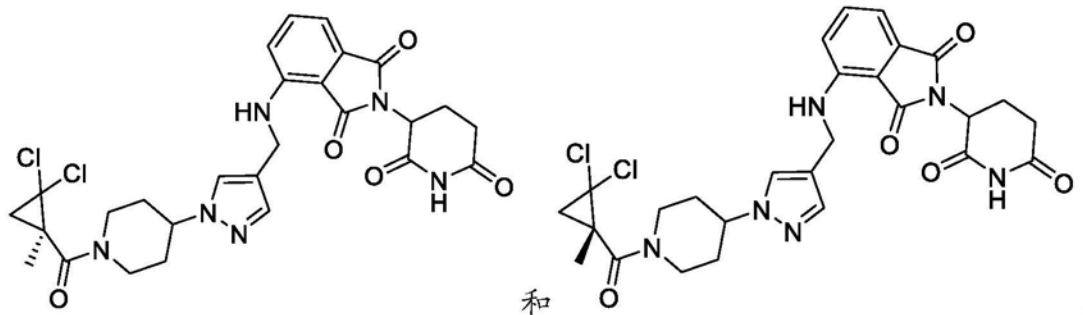
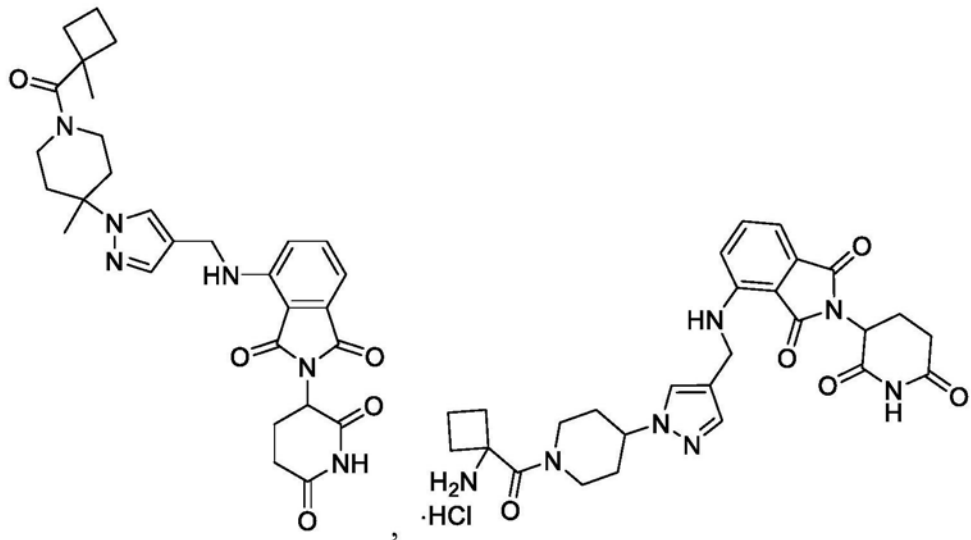
[0475]





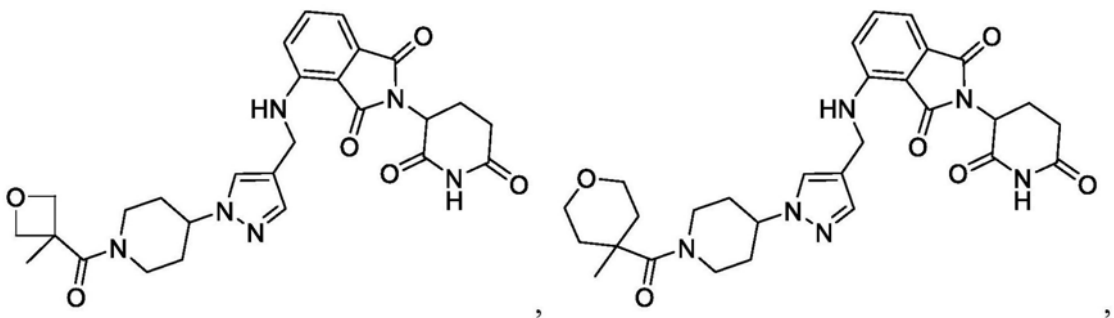


[0477]

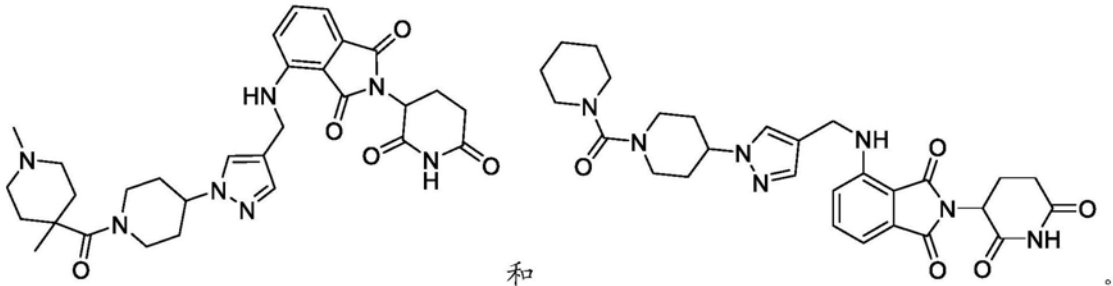
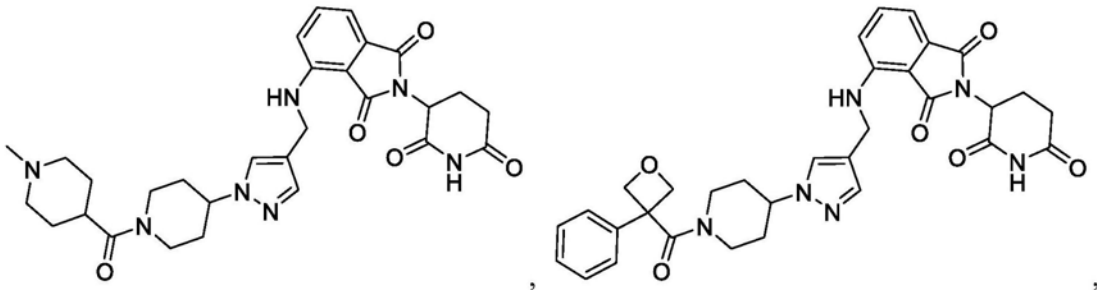


[0478] 在一个替代实施方式中,式I化合物选自:

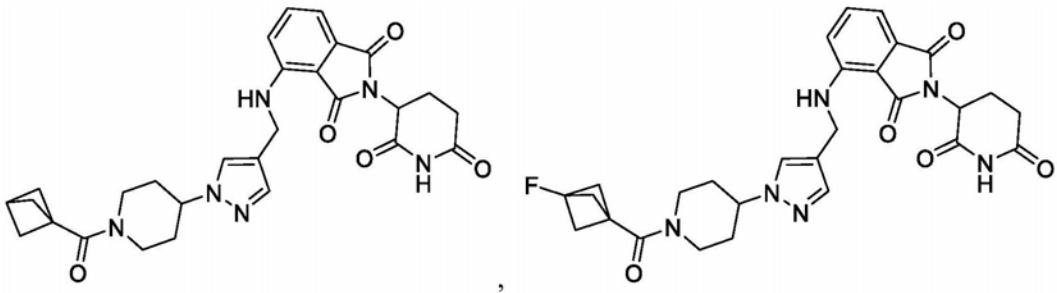
[0479]



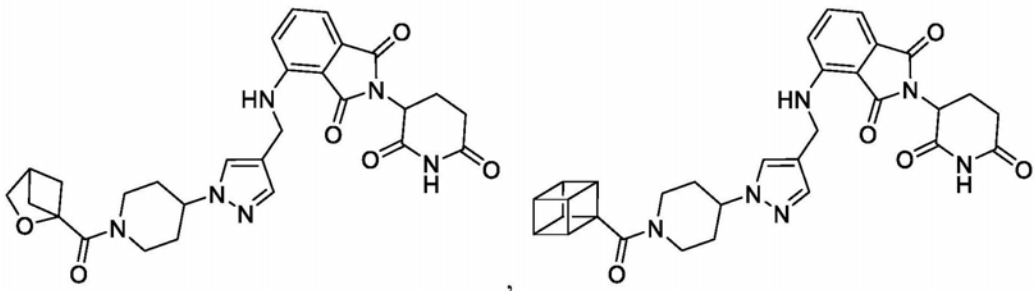
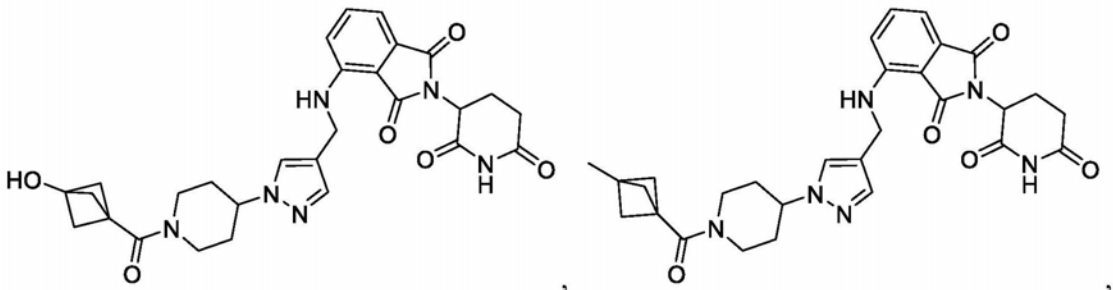
[0480]

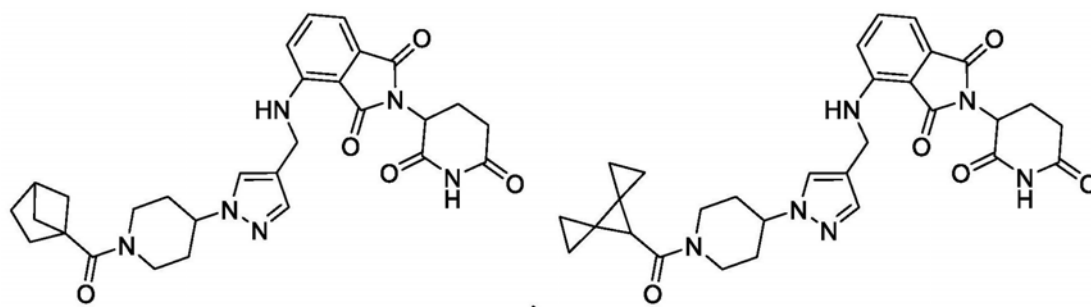


[0481] 在一个替代实施方式中,式I化合物选自:

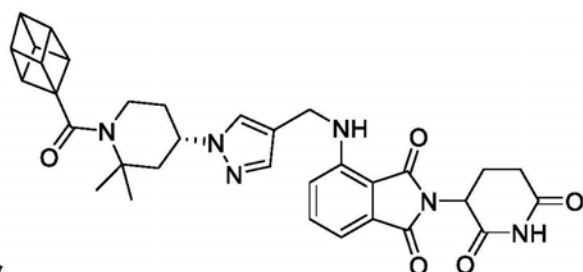
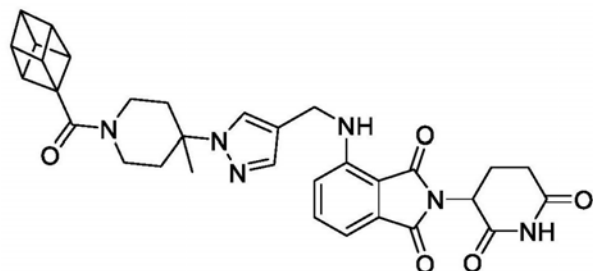


[0482]



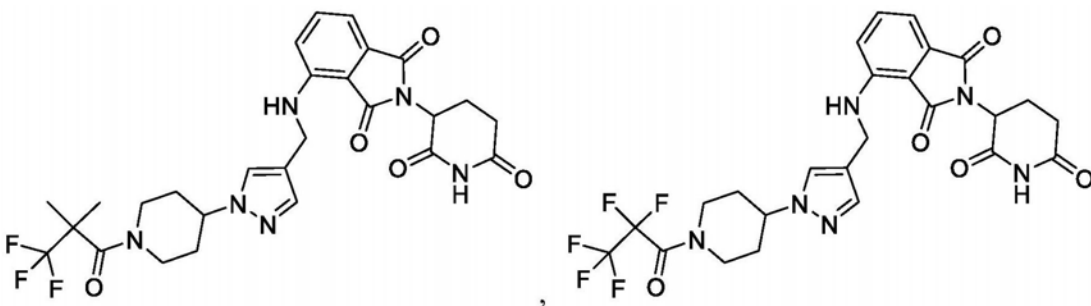


[0483]

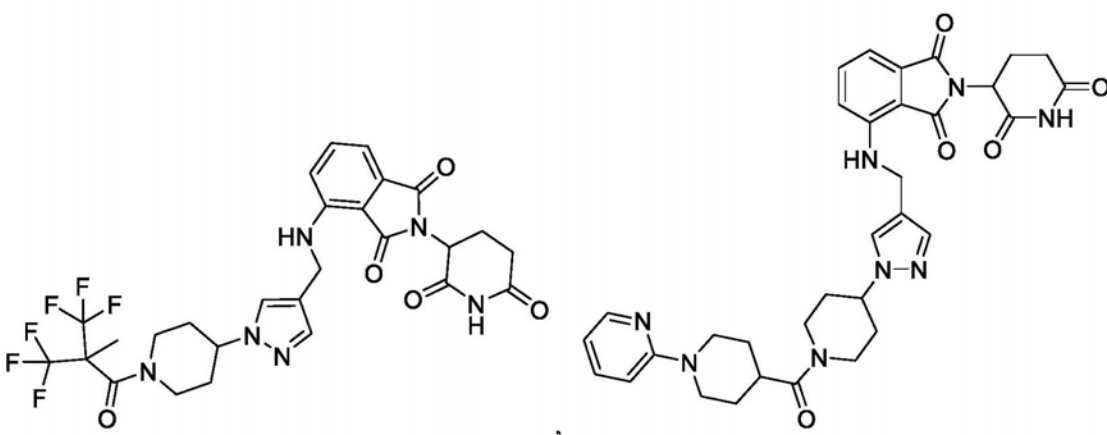


和

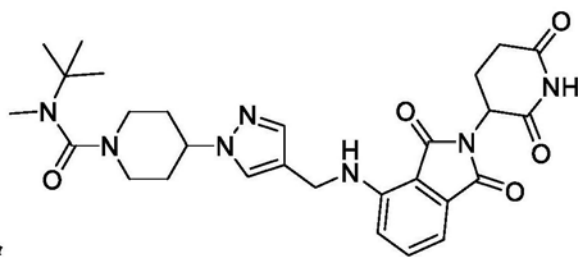
[0484] 在一个替代实施方式中,化合物I选自:



[0485]



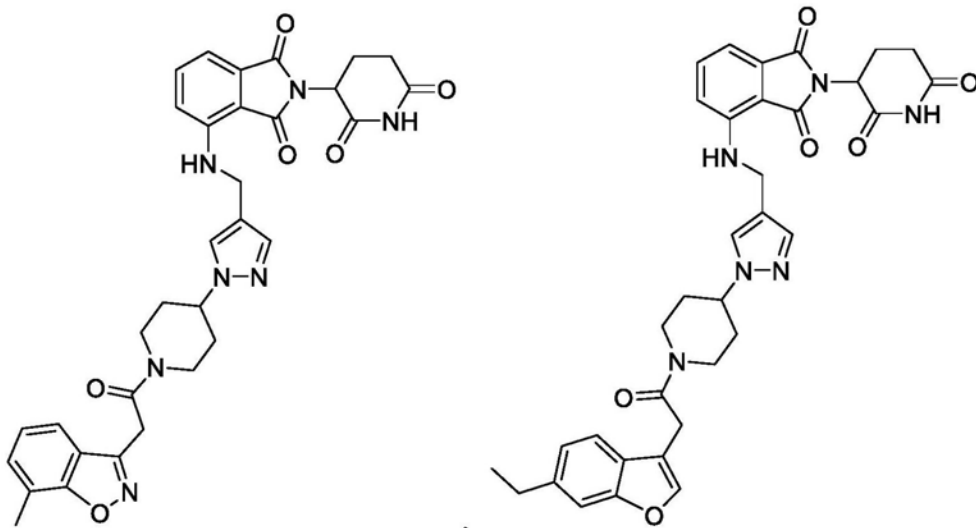
[0486]



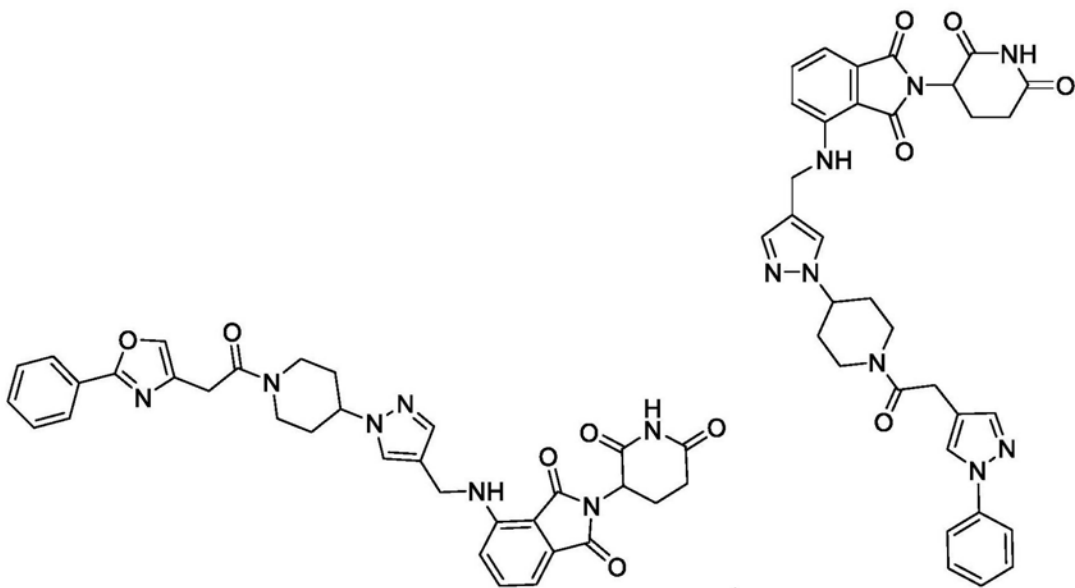
和

[0487]

在一个替代实施方式中,式I化合物选自:

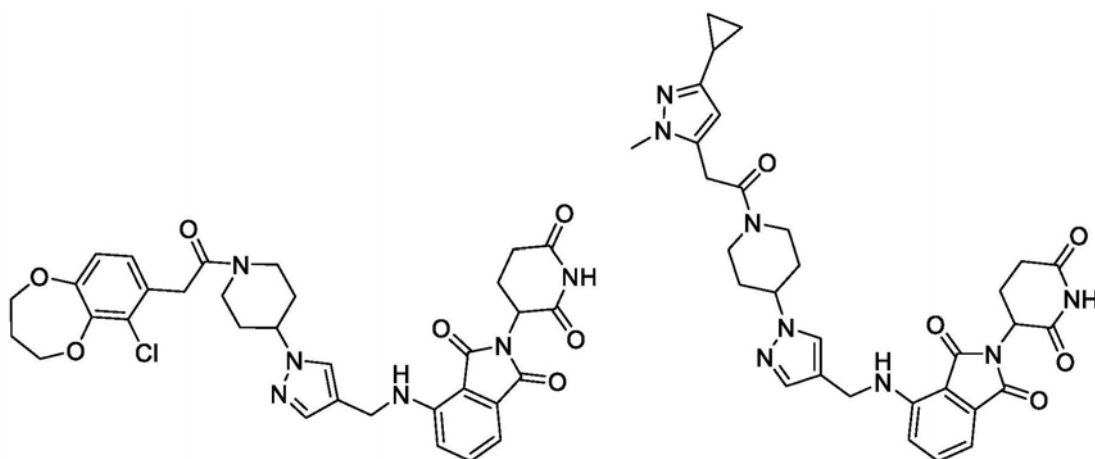


[0488]

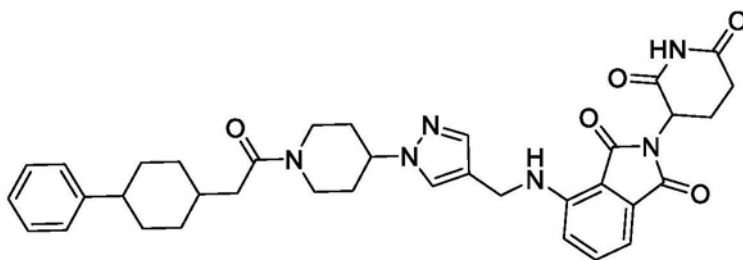
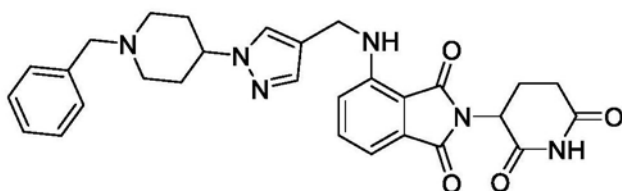


和

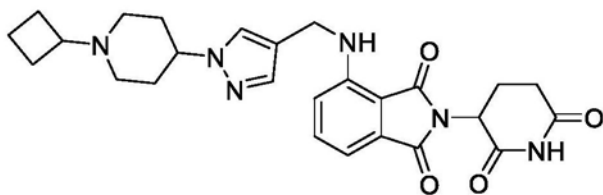
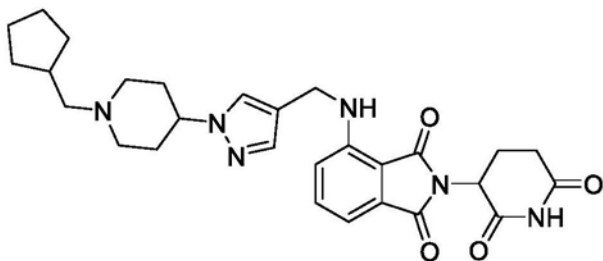
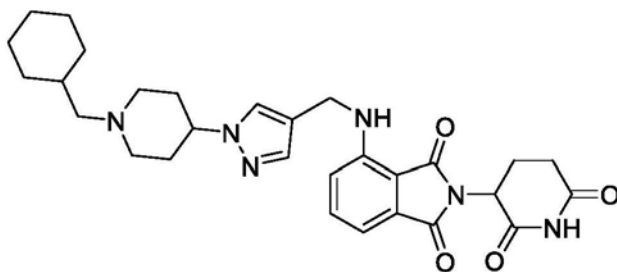
[0489]

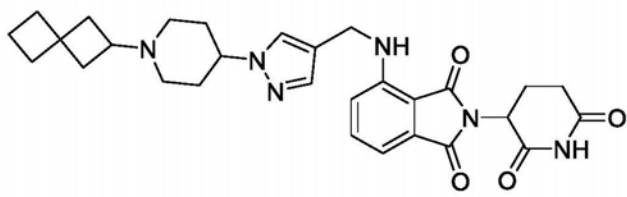
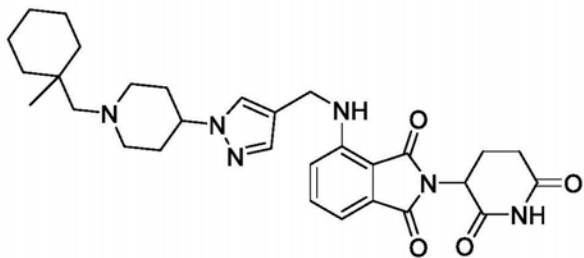
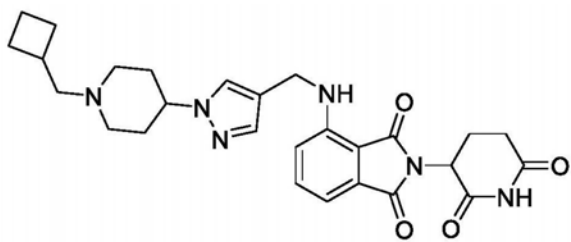


[0490] 在一个替代实施方式中,式I化合物选自:

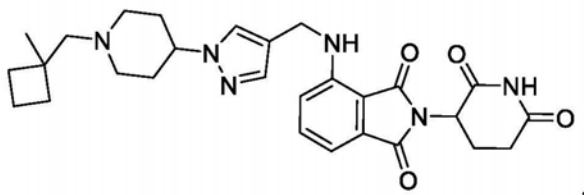
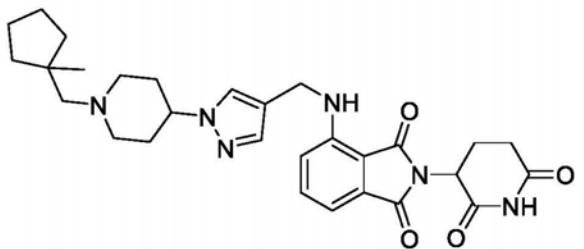
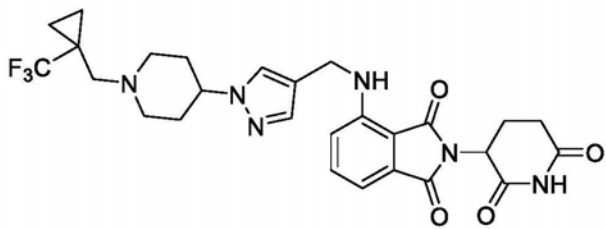
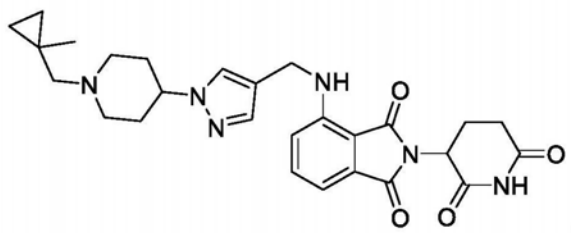


[0491]

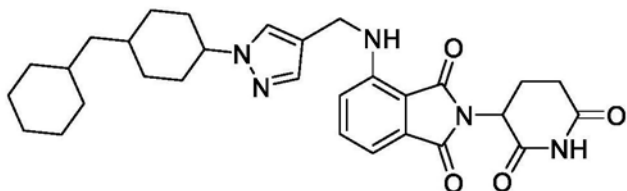
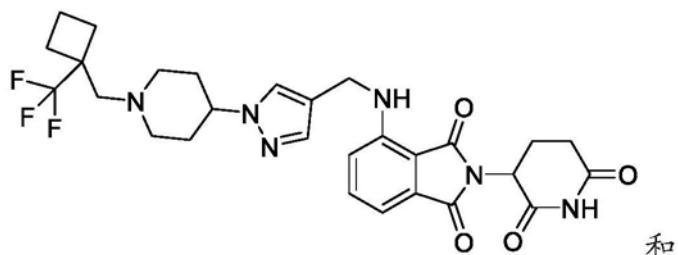




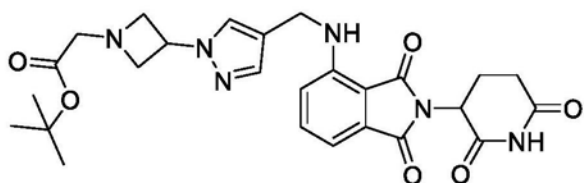
[0492]



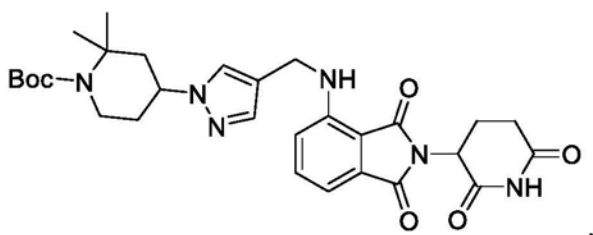
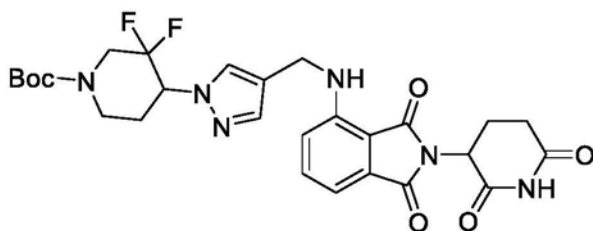
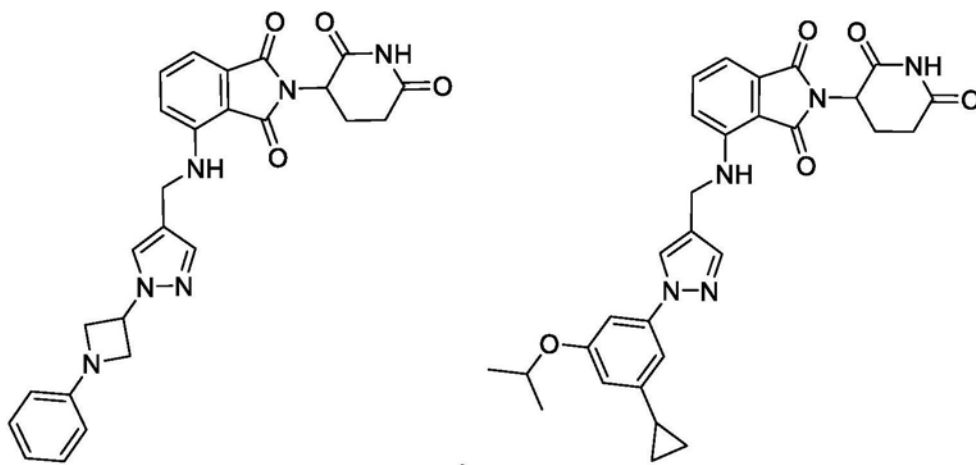
[0493]

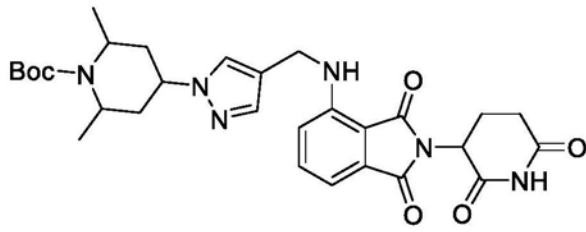


[0494] 在一个替代实施方式中,式I化合物选自:

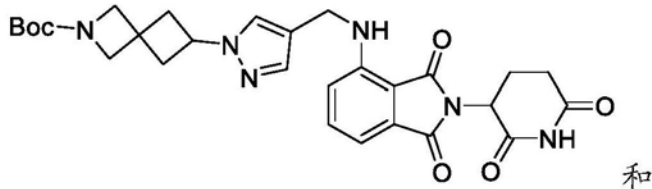


[0495]

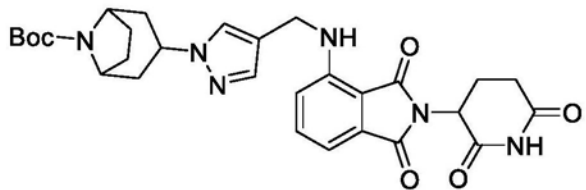




[0496]

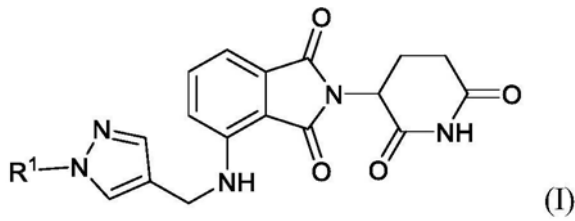


和



[0497] 在另一个实施方式中,式I化合物选自:

[0498]



(I)

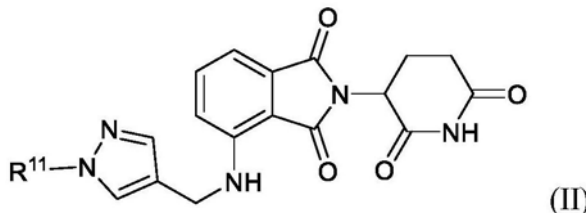
[0499] 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物或前药,其任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物;

[0500] 其中:

[0501] R¹选自烯基和炔基;其各自经1、2、3或4个独立选自以下的取代基取代:烷基、烯基、炔基、卤素、氰基、杂芳基、芳基、环烷基、杂环、-NR²R²、-OR²、-NR²-C(O)-R³、-O-C(O)-R³和-C(O)-R³;其中所述烯基可以是未取代的;[0502] R²在每种情况下独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、芳基和环烷基;[0503] R³选自烷基、烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、-NR²R²和-OR⁴;

[0504] 在另一个实施方式中,式II化合物选自:

[0505]



(II)

[0506] 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物或前药,其任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物;

[0507] 其中:

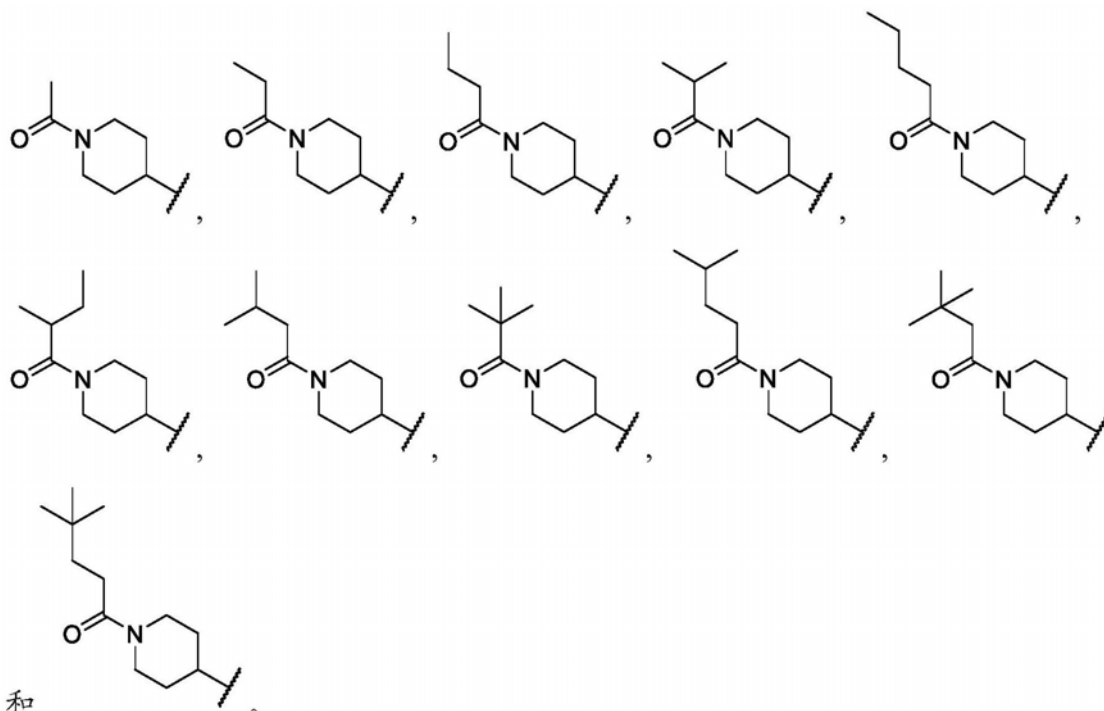
[0508] R¹¹选自烯基和炔基;其各自用1、2、3或4个独立地选自以下的取代基取代:烷基、烯基、炔基、卤素、氰基、杂芳基、芳基、环烷基、杂环、-NR²R²、-OR²、-NR²-C(O)-R³、-O-C(O)-R³

和-C(O)-R³;其中所述烯基可以是未取代的;

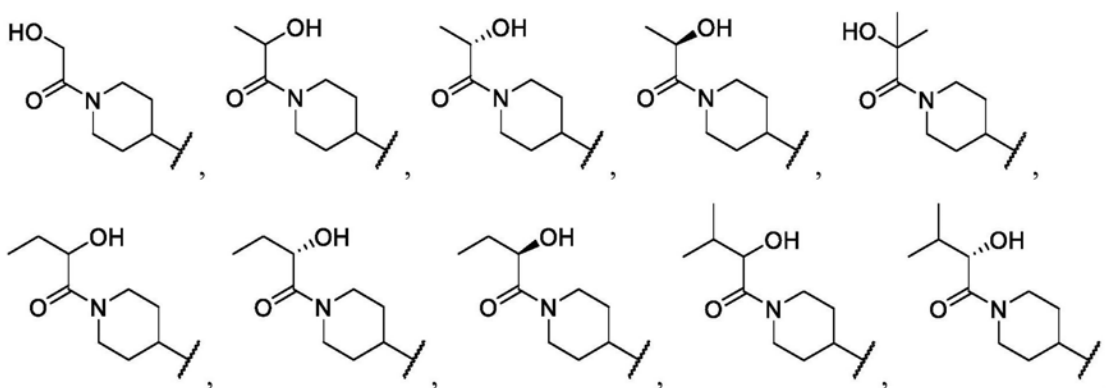
[0509] 其中其余变量如本文所定义。

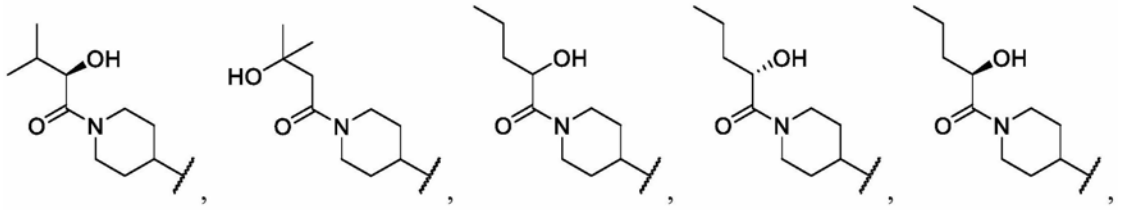
[0510] R²⁰的实施方式

[0511] 在一个实施方式中,R²⁰选自:

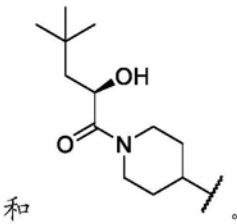
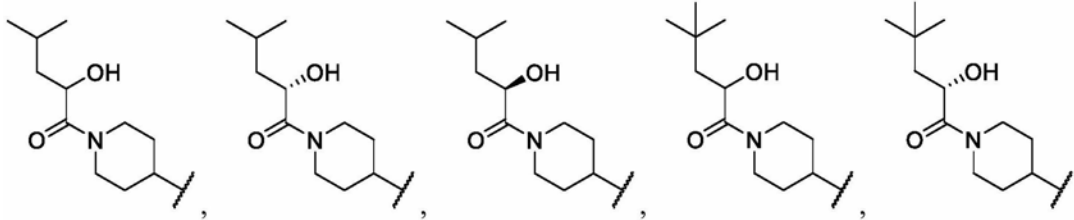


[0513] 在一个实施方式中,R²⁰选自:

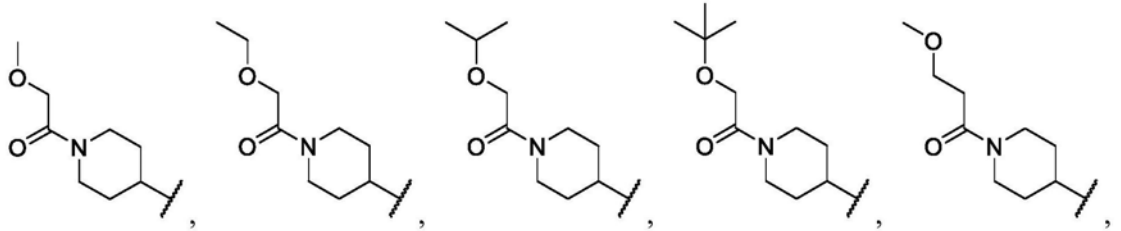




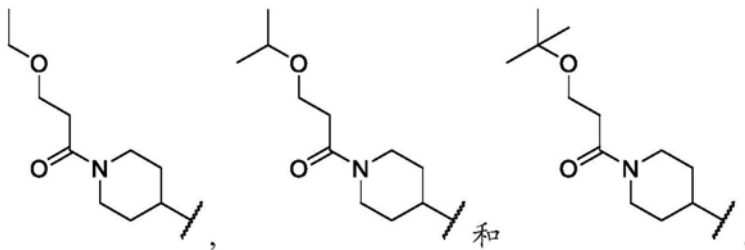
[0515]



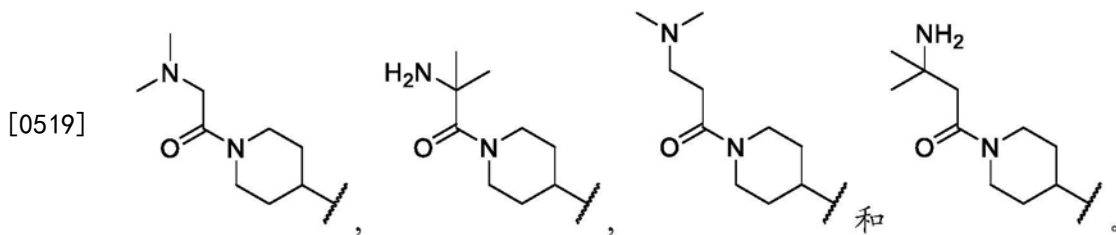
[0516] 在一个实施方式中, R²⁰选自:

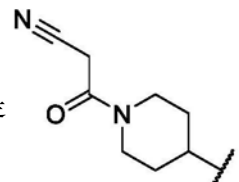


[0517]

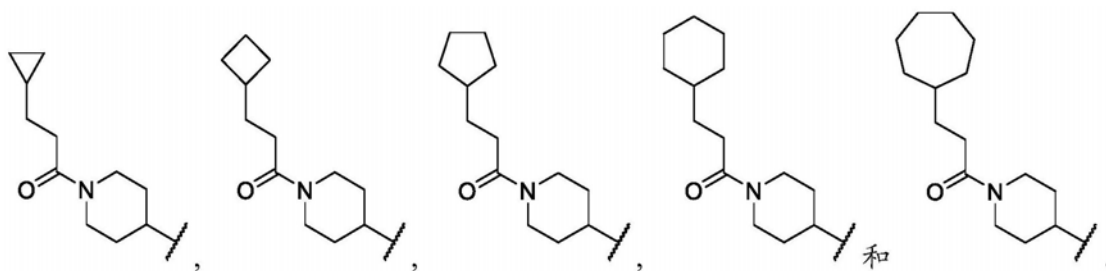


[0518] 在一个实施方式中, R²⁰选自:

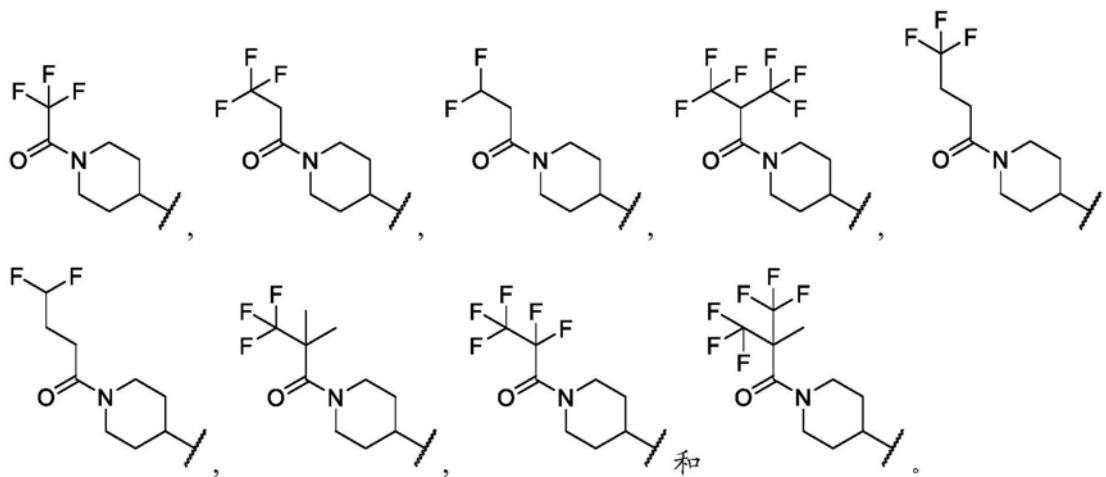


[0520] 在一个实施方式中, R²⁰是  在一个实施方式中, R²⁰选自:

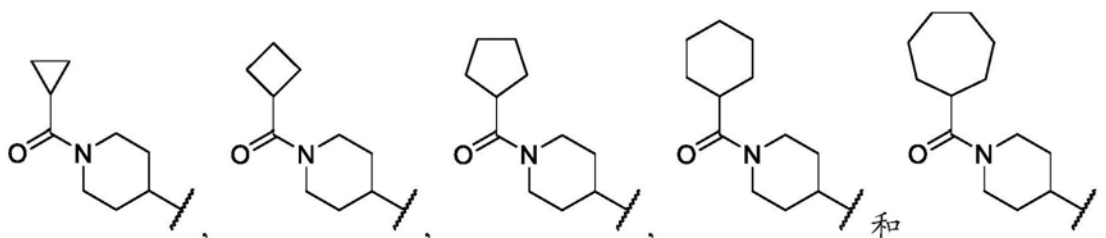
[0521]

[0522] 在一个实施方式中, R²⁰选自:

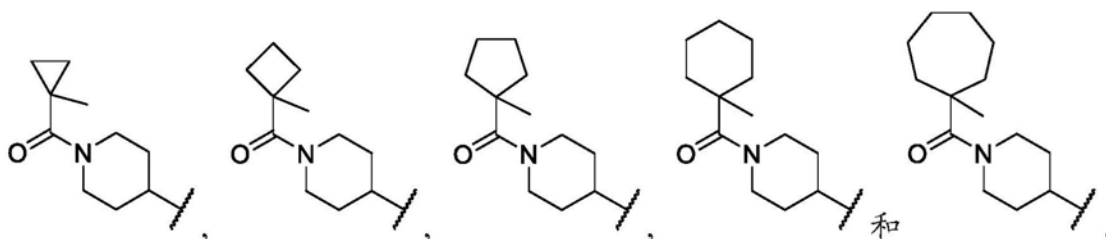
[0523]

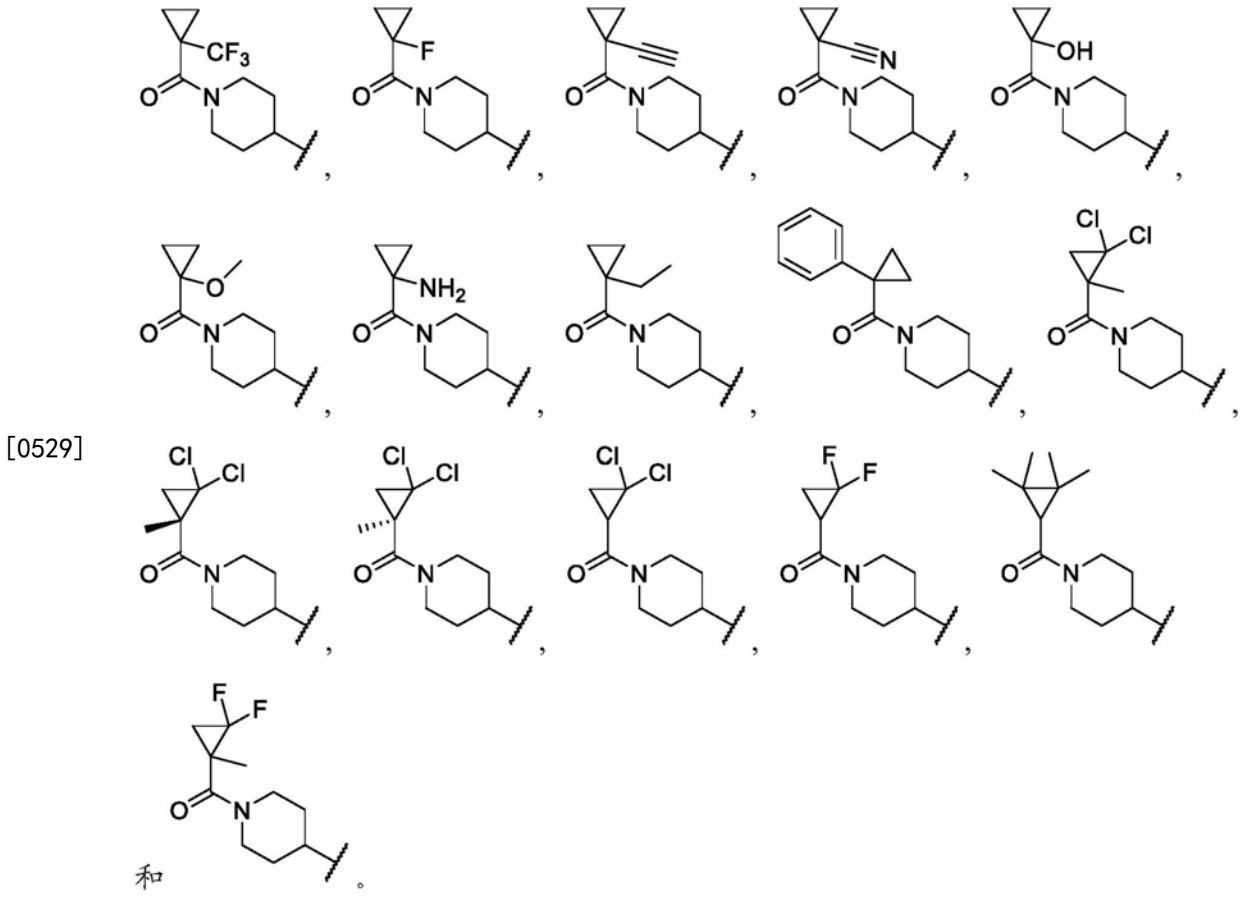
[0524] 在一个实施方式中, R²⁰选自:

[0525]

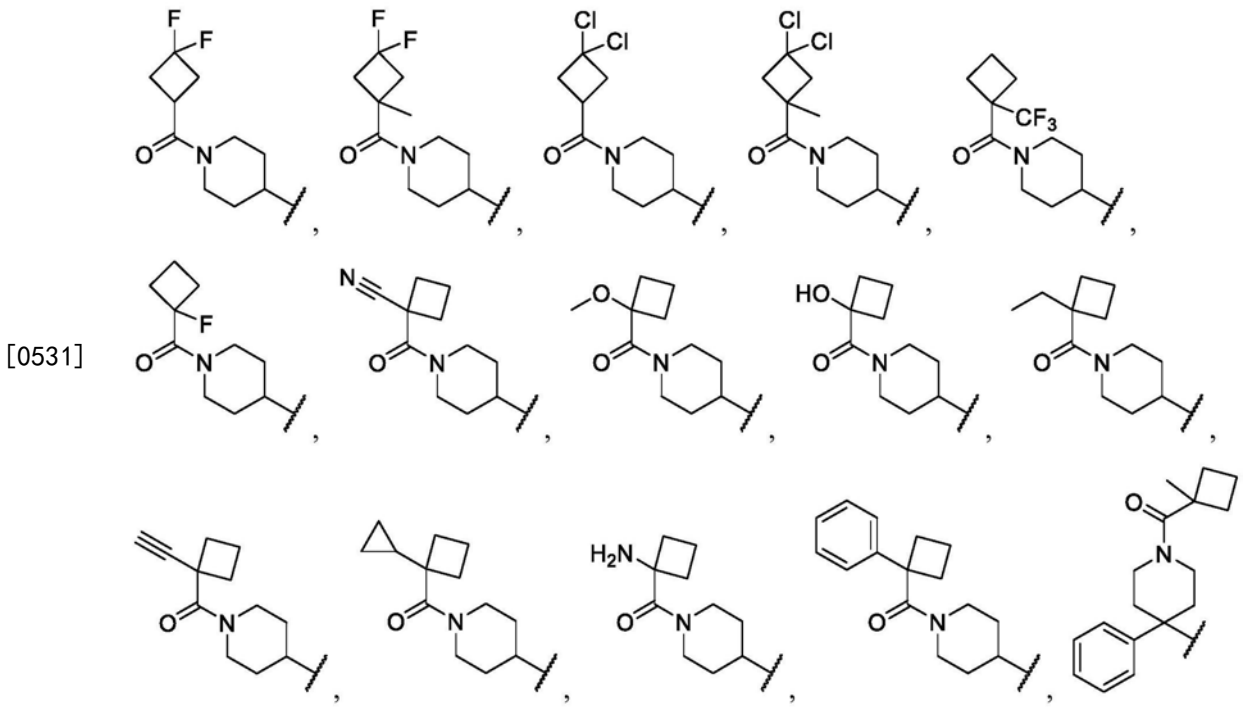
[0526] 在一个实施方式中, R²⁰选自:

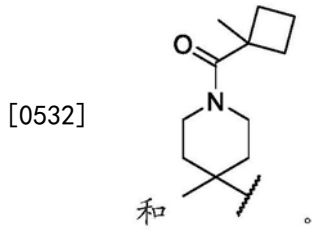
[0527]

[0528] 在一个实施方式中, R²⁰选自:

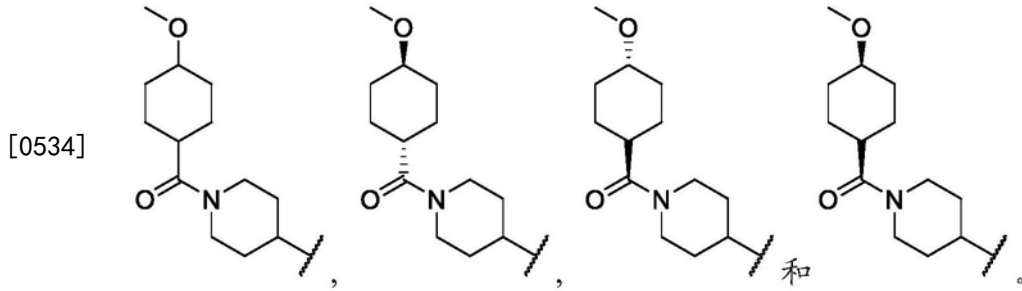


[0530] 在一个实施方式中, R²⁰选自:

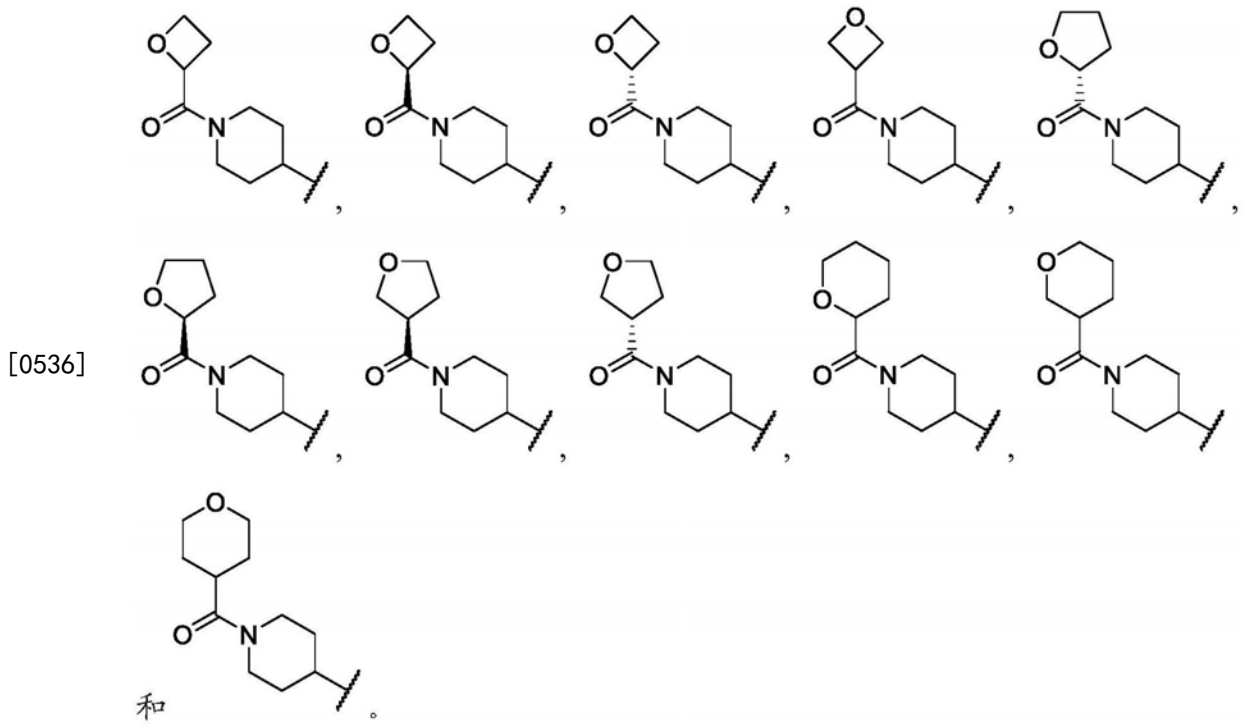




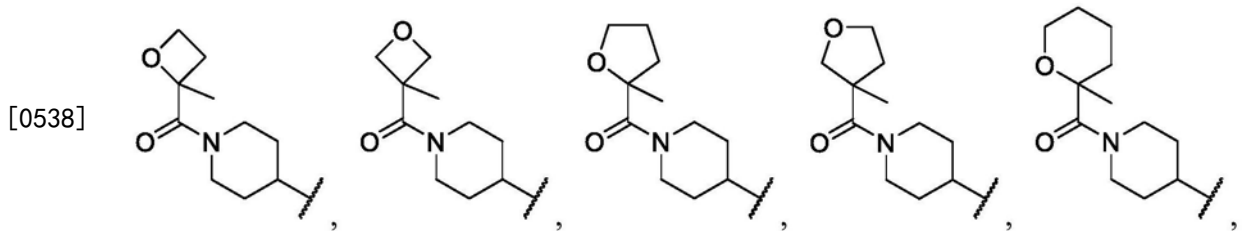
[0533] 在一个实施方式中, R²⁰选自:

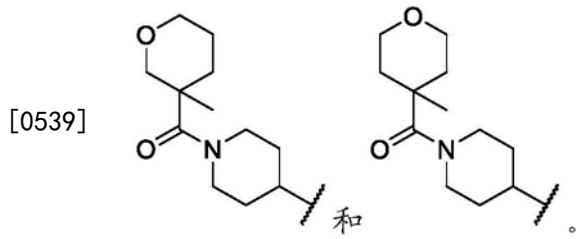


[0535] 在一个实施方式中, R²⁰选自:

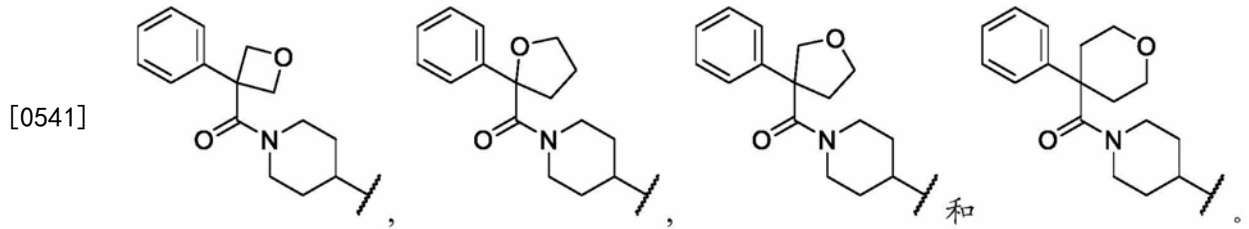


[0537] 在一个实施方式中, R²⁰选自:

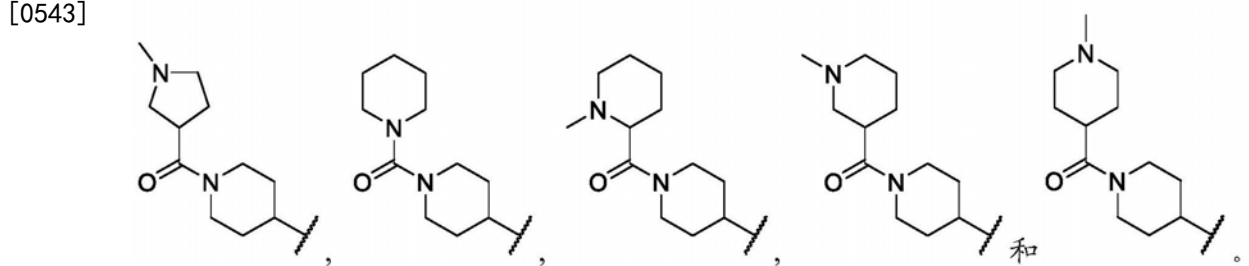
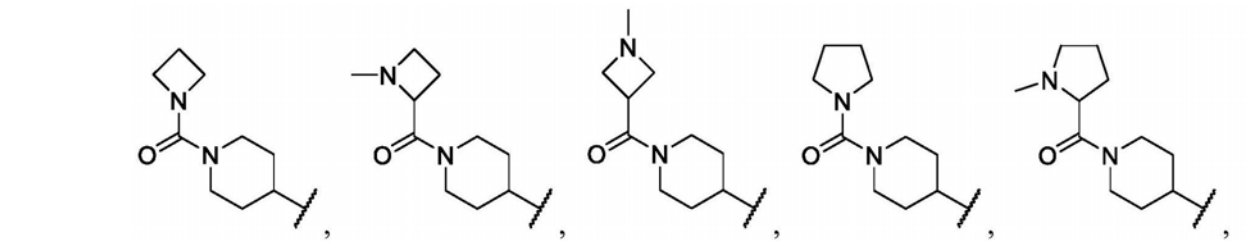




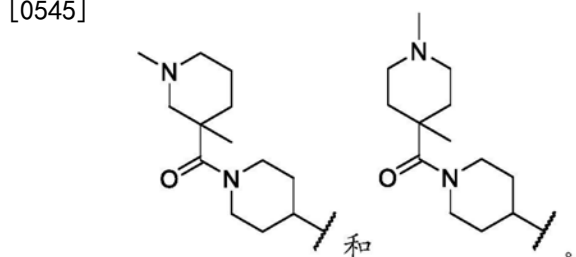
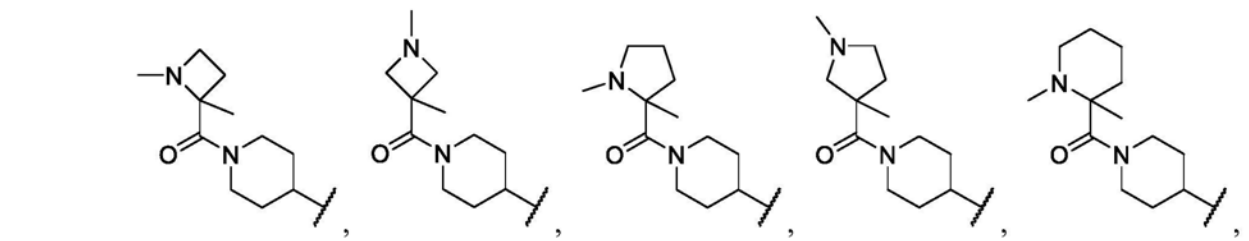
[0540] 在一个实施方式中, R²⁰选自:



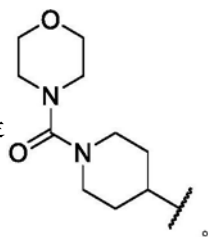
[0542] 在一个实施方式中, R²⁰选自:



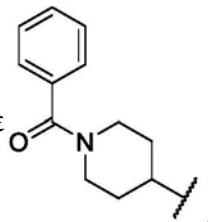
[0544] 在一个实施方式中, R²⁰选自:



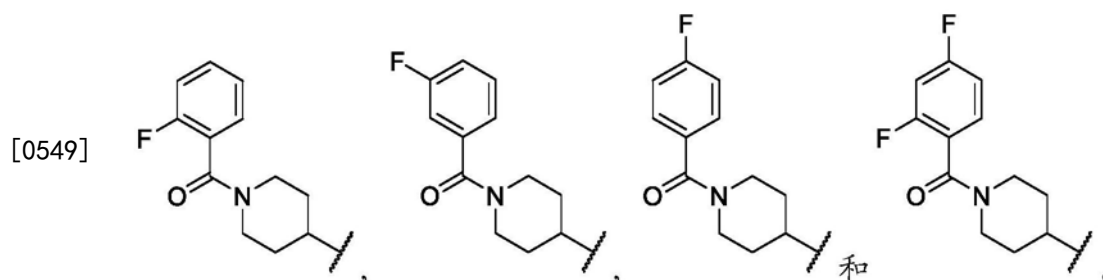
[0546] 在一个实施方式中, R^{20} 是



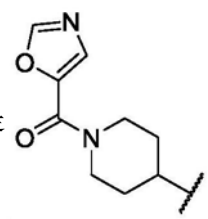
[0547] 在一个实施方式中, R^{20} 是



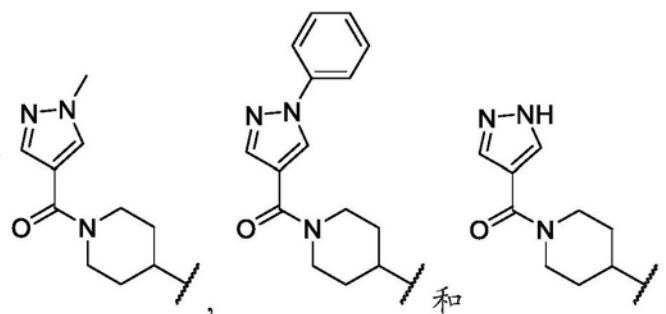
[0548] 在一个实施方式中, R^{20} 选自:



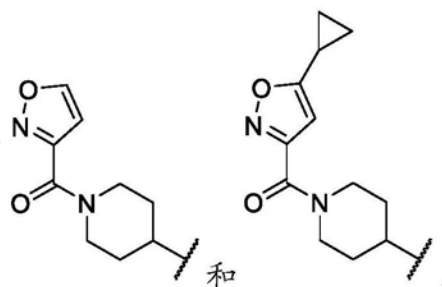
[0550] 在一个实施方式中, R^{20} 是



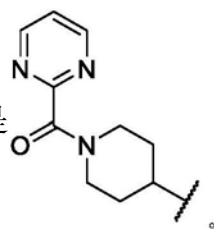
[0551] 在一个实施方式中, R^{20} 选自



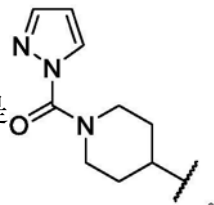
[0552] 在一个实施方式中, R^{20} 选自



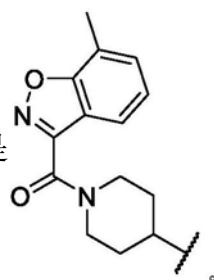
[0553] 在一个实施方式中, R²⁰是



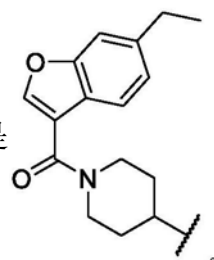
[0554] 在一个实施方式中, R²⁰是



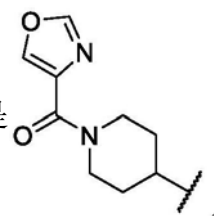
[0555] 在一个实施方式中, R²⁰是



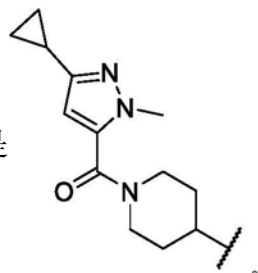
[0556] 在一个实施方式中, R²⁰是



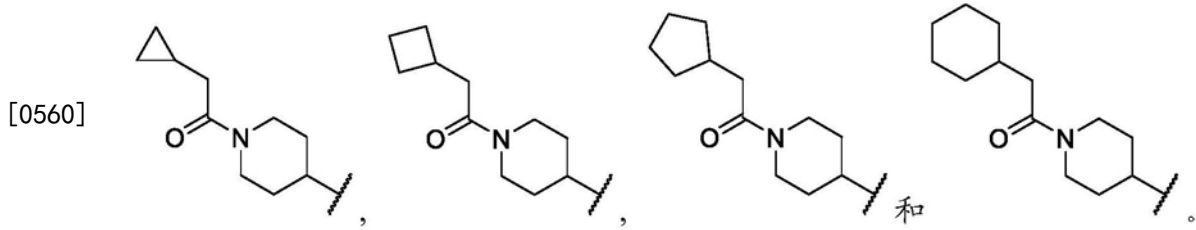
[0557] 在一个实施方式中, R²⁰是



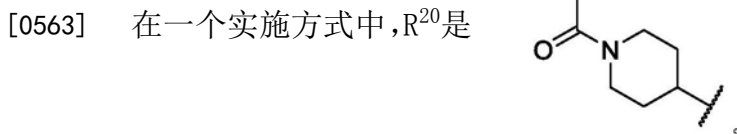
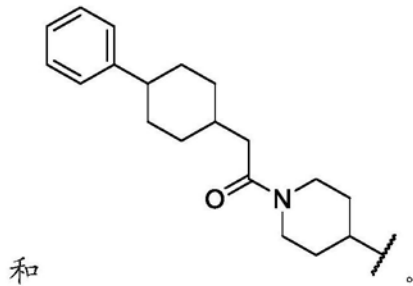
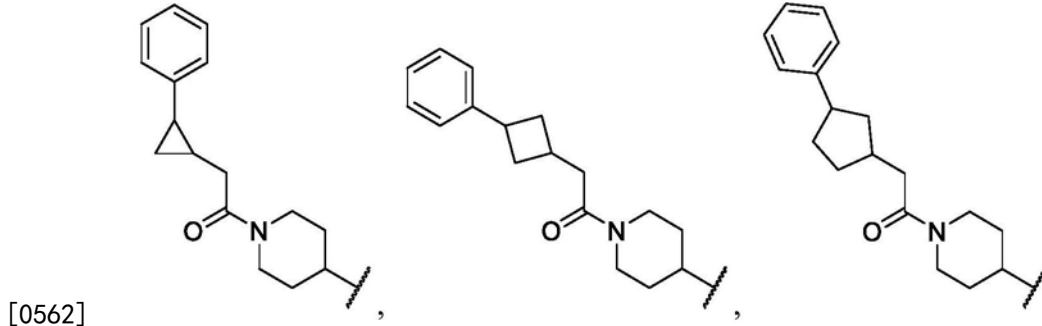
[0558] 在一个实施方式中, R²⁰是



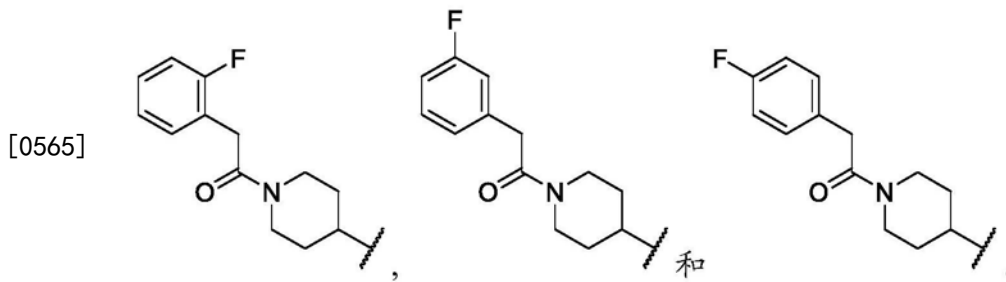
[0559] 在一个实施方式中, R²⁰选自:



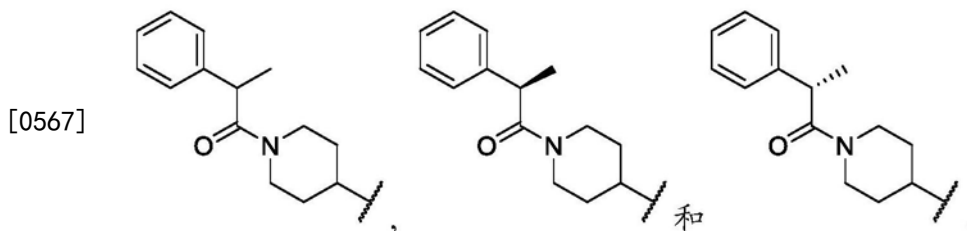
[0561] 在一个实施方式中, R²⁰选自:



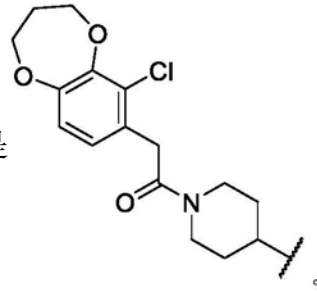
[0564] 在一个实施方式中, R²⁰选自:



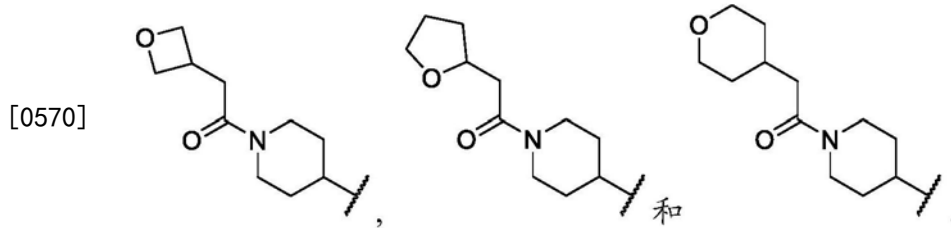
[0566] 在一个实施方式中, R²⁰选自:



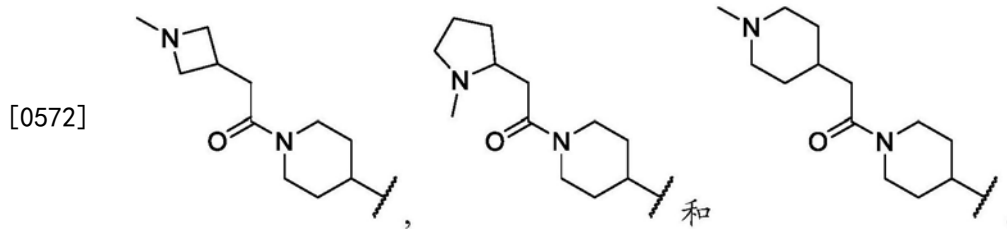
[0568] 在一个实施方式中, R²⁰是



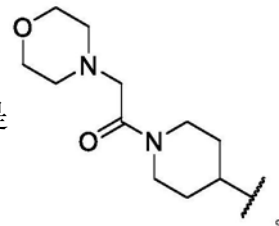
[0569] 在一个实施方式中, R²⁰选自:



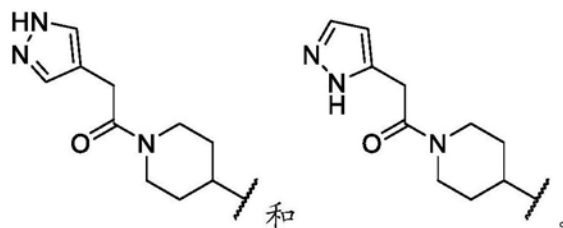
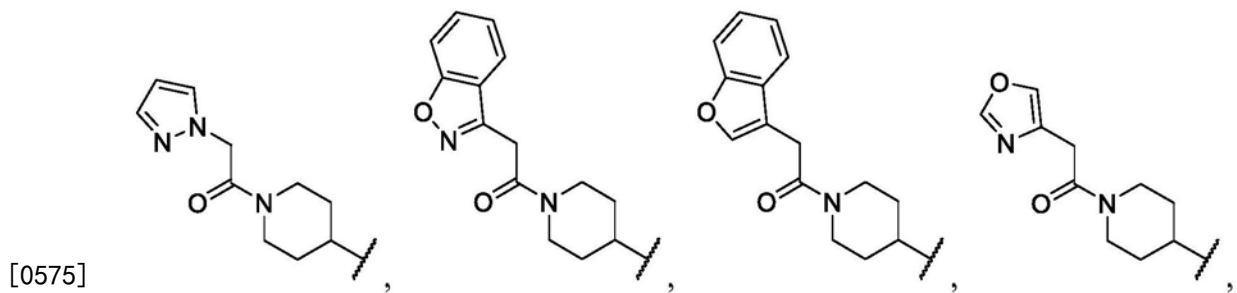
[0571] 在一个实施方式中, R²⁰选自:



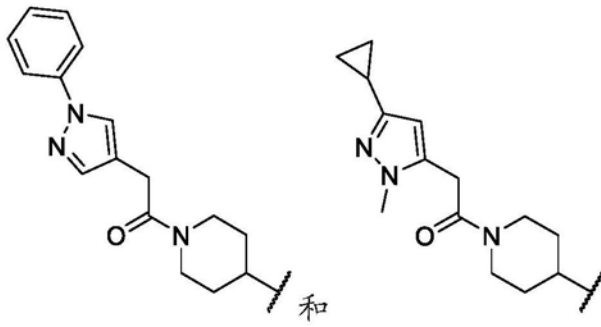
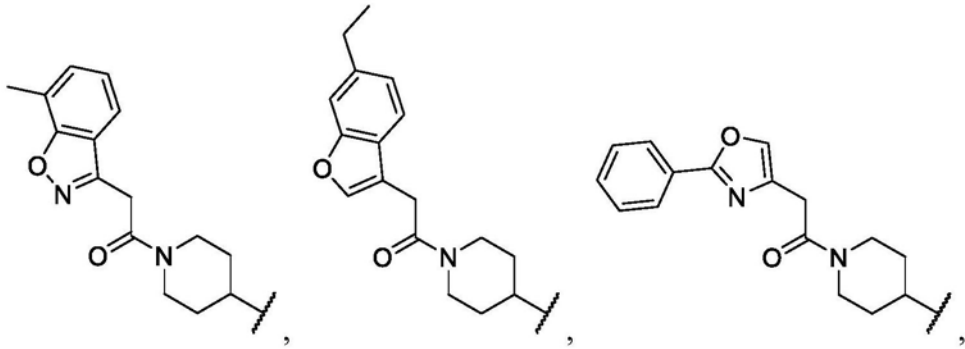
[0573] 在一个实施方式中, R²⁰是



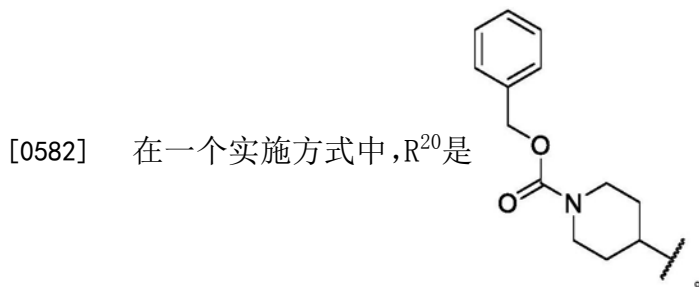
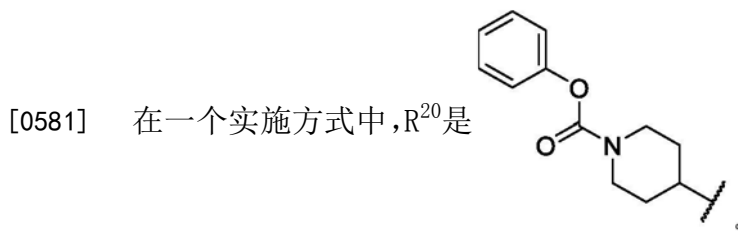
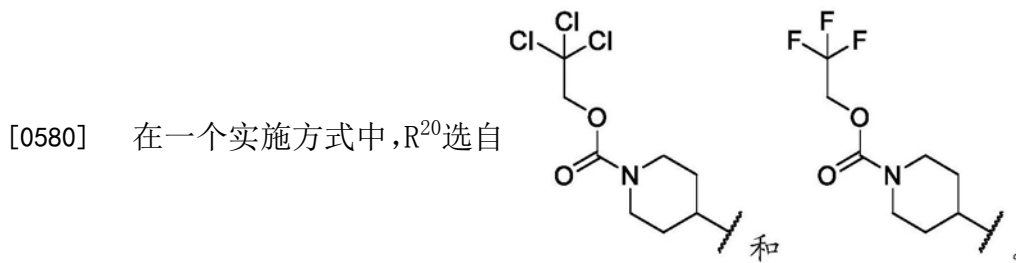
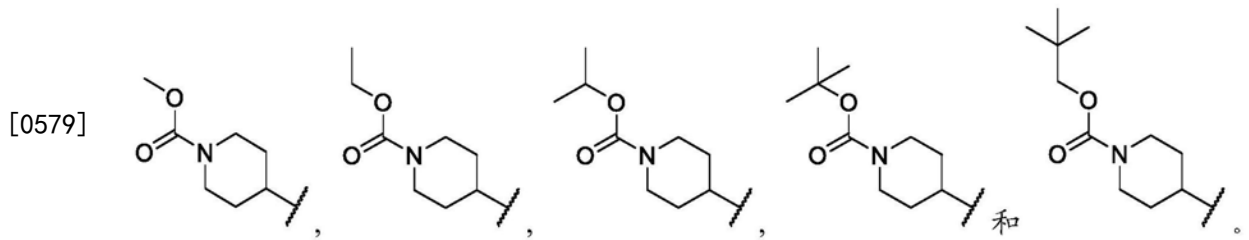
[0574] 在一个实施方式中, R²⁰选自:



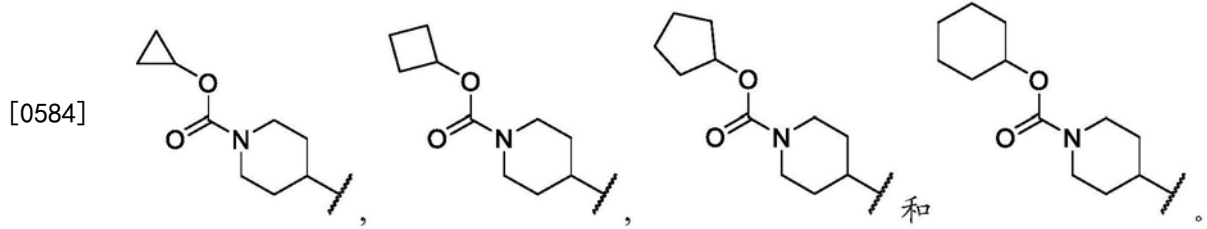
[0576] 在一个实施方式中, R²⁰选自:



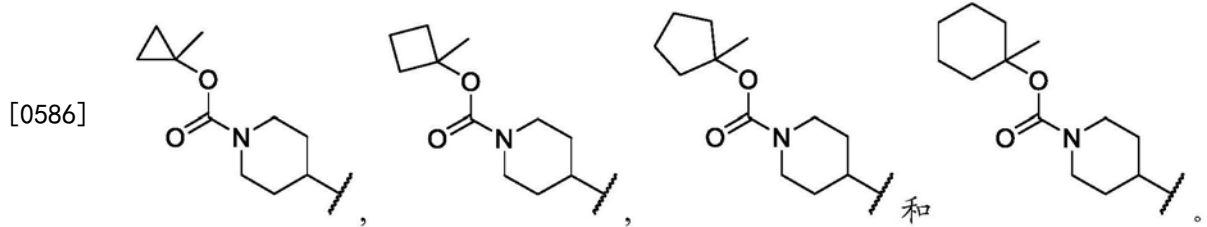
[0578] 在一个实施方式中, R²⁰选自:



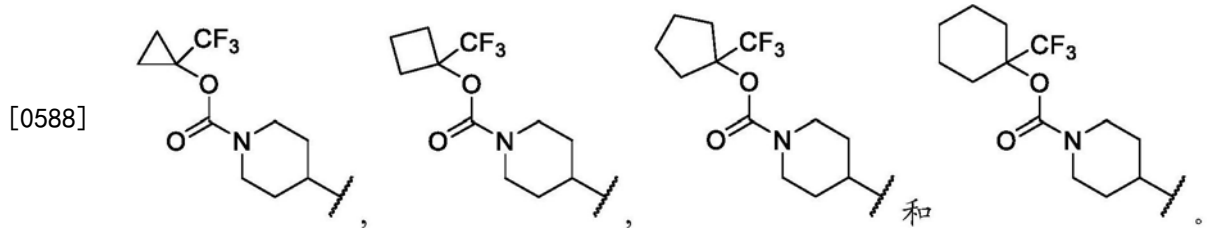
[0583] 在一个实施方式中, R^{20} 选自:



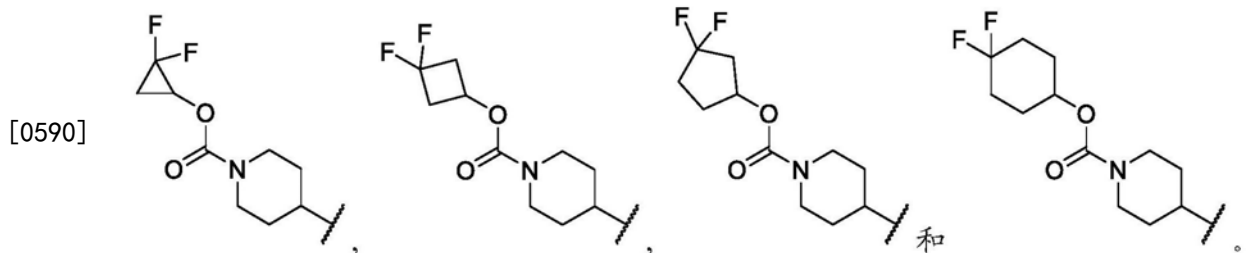
[0585] 在一个实施方式中, R^{20} 选自:



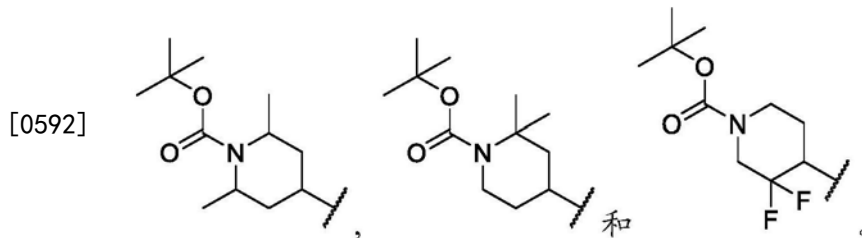
[0587] 在一个实施方式中, R^{20} 选自:



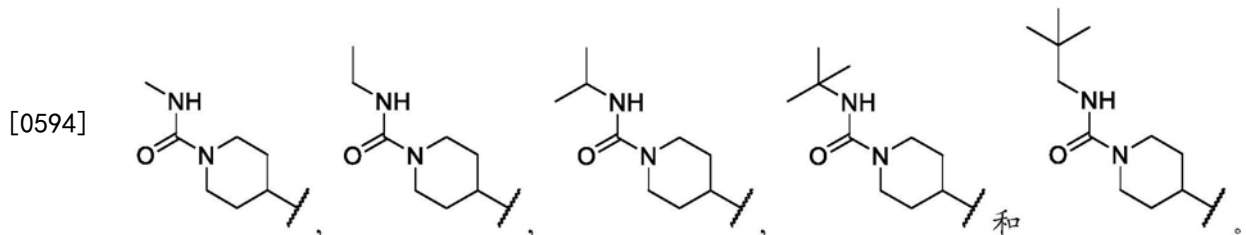
[0589] 在一个实施方式中, R^{20} 选自:



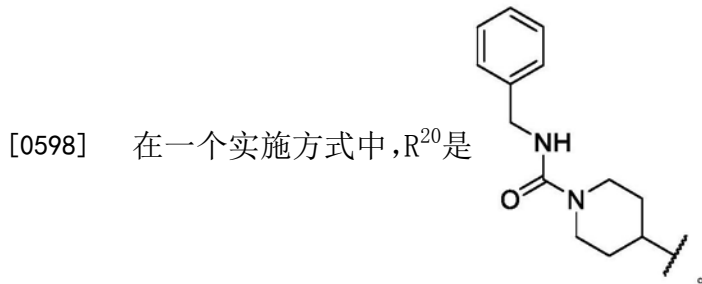
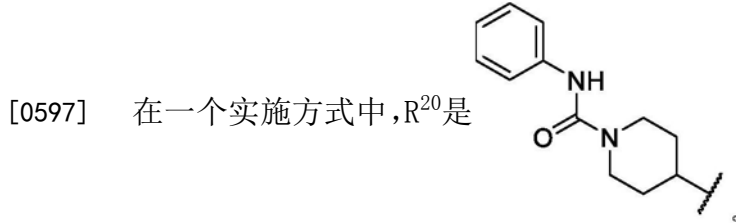
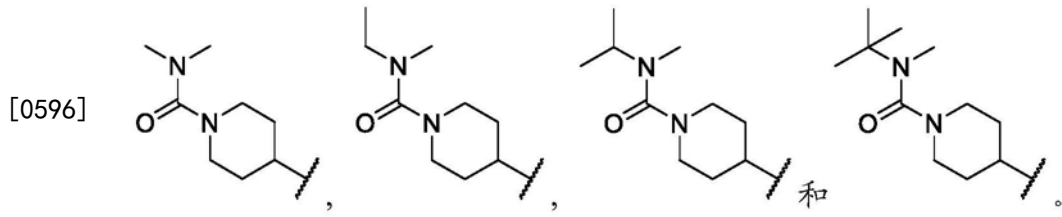
[0591] 在一个实施方式中, R^{20} 选自:



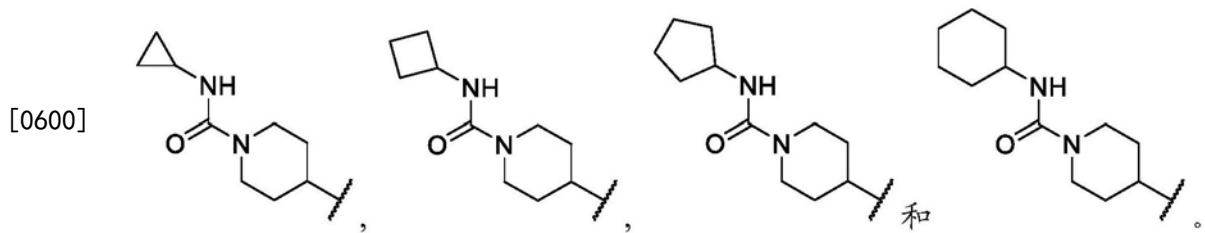
[0593] 在一个实施方式中, R^{20} 选自:



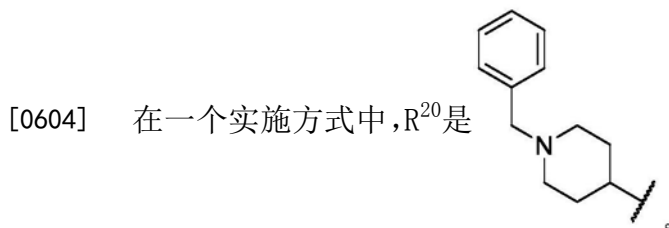
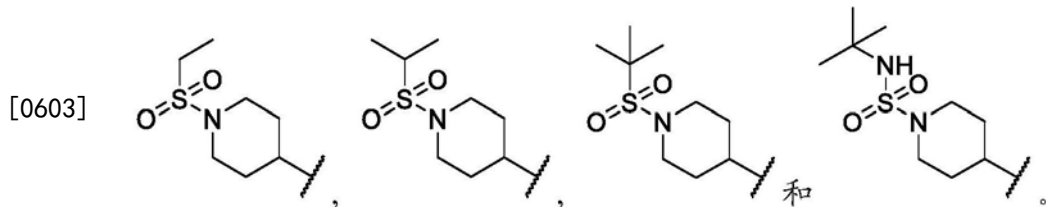
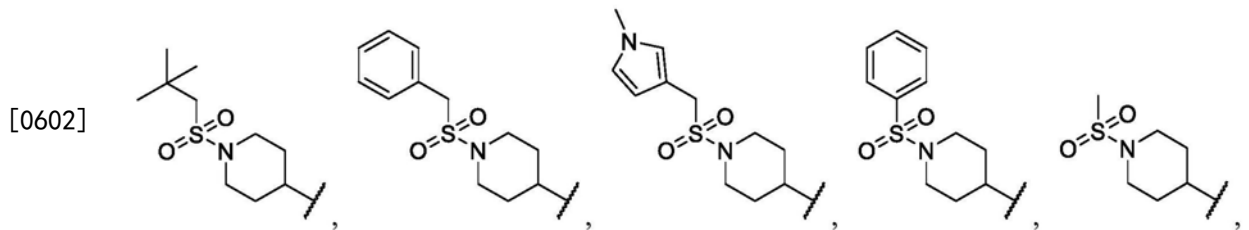
[0595] 在一个实施方式中, R^{20} 选自:



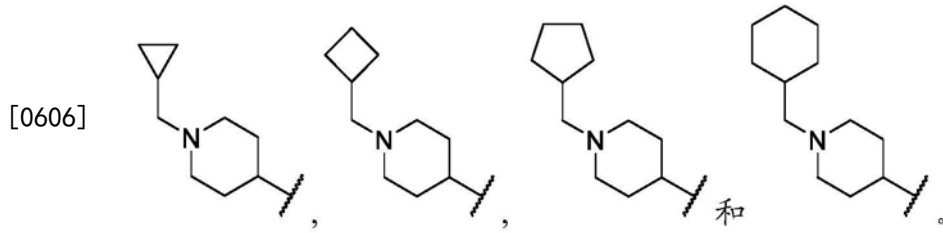
[0599] 在一个实施方式中, R²⁰选自:



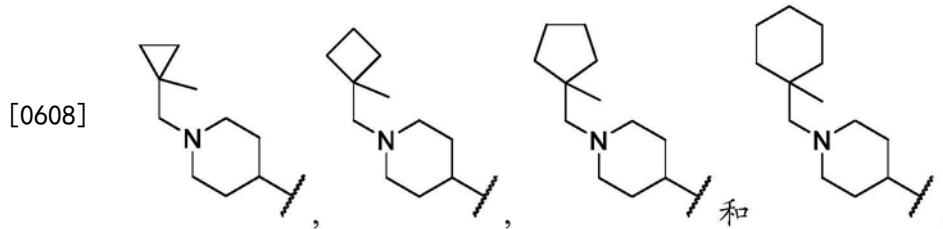
[0601] 在一个实施方式中, R²⁰选自:



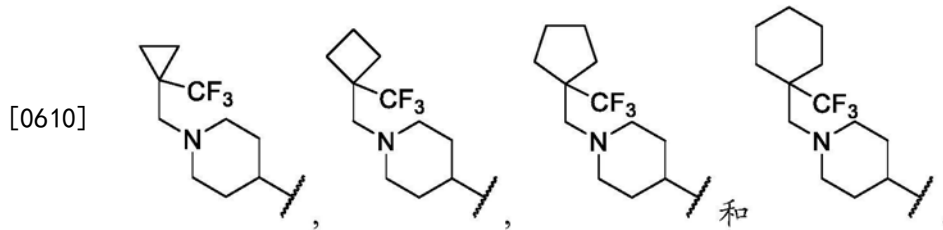
[0605] 在一个实施方式中, R^{20} 选自:



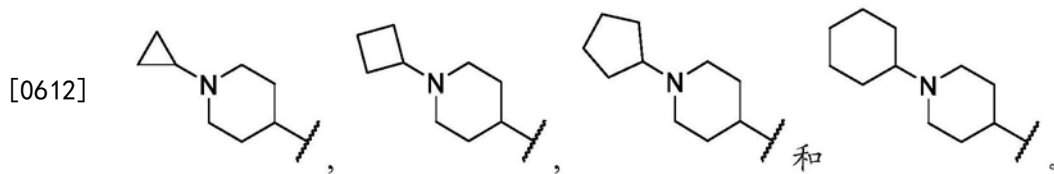
[0607] 在一个实施方式中, R^{20} 选自:



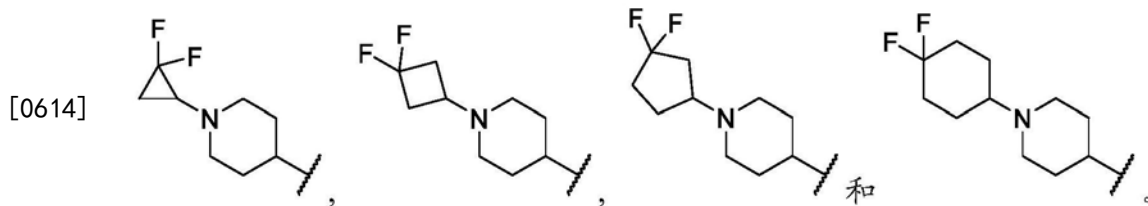
[0609] 在一个实施方式中, R^{20} 选自:



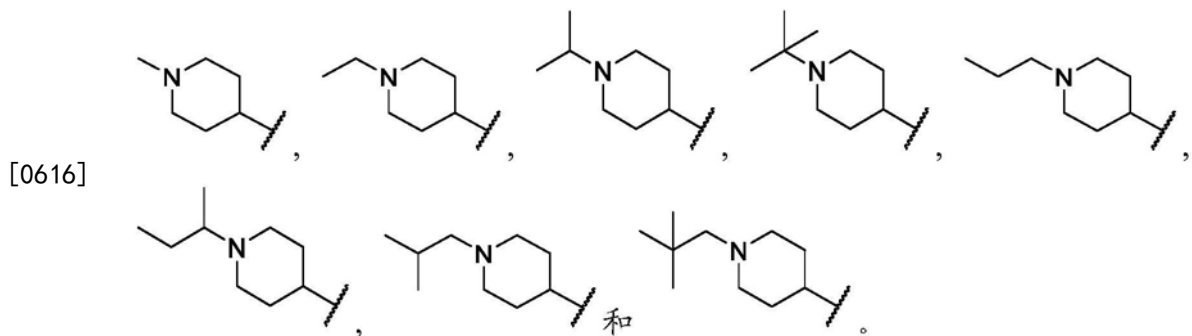
[0611] 在一个实施方式中, R^{20} 选自:



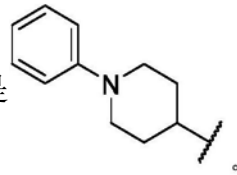
[0613] 在一个实施方式中, R^{20} 选自:



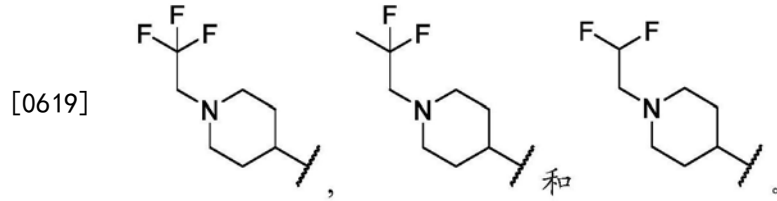
[0615] 在一个实施方式中, R^{20} 选自:



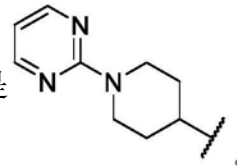
[0617] 在一个实施方式中, R^{20} 是



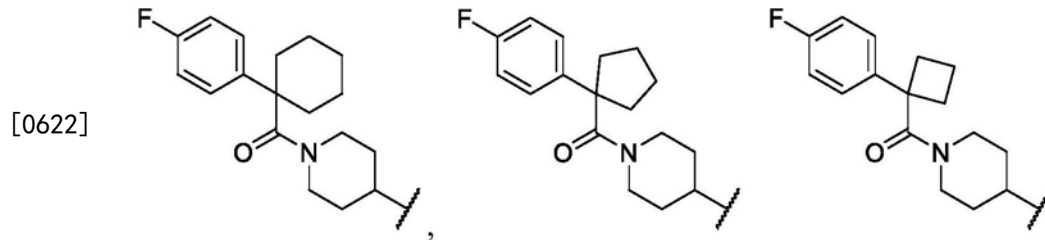
[0618] 在一个实施方式中, R^{20} 选自:



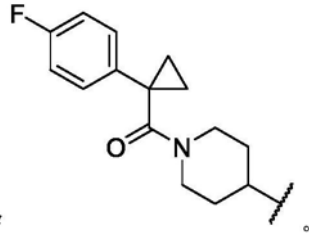
[0620] 在一个实施方式中, R^{20} 是



[0621] 在一个实施方式中, R^{20} 选自:

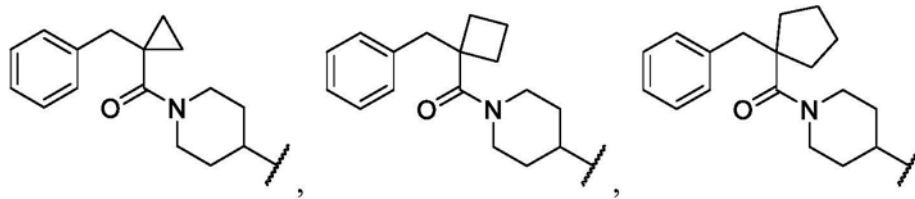


[0623]

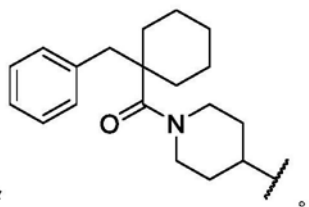


和

[0624] 在一个实施方式中, R^{20} 选自:

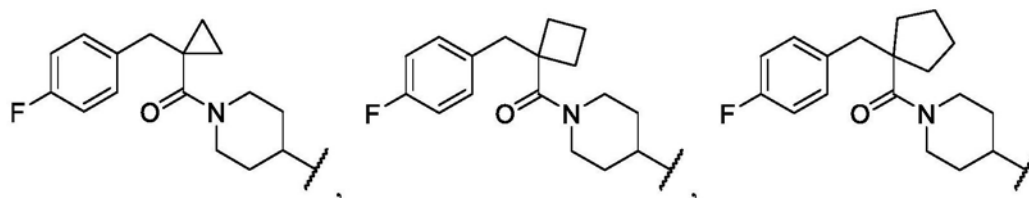


[0625]

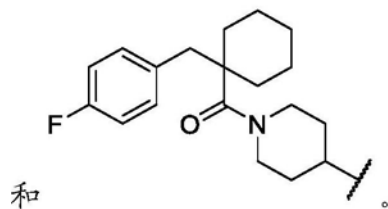


和

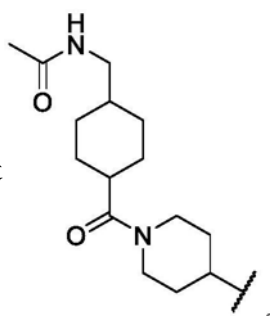
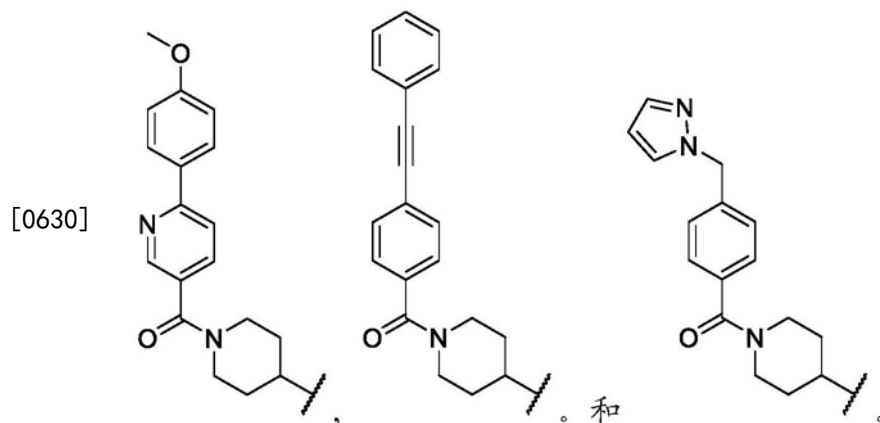
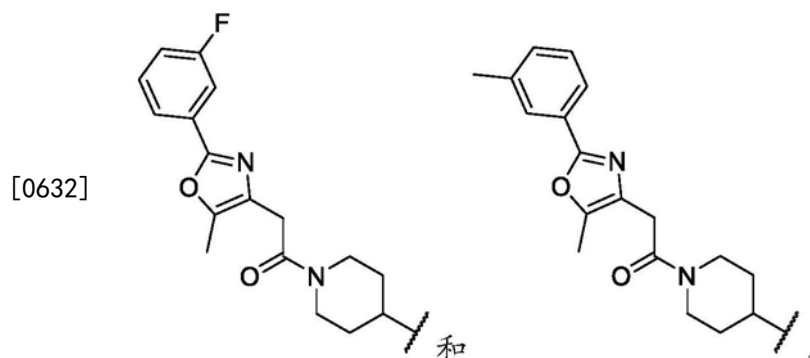
[0626] 在一个实施方式中, R^{20} 选自:



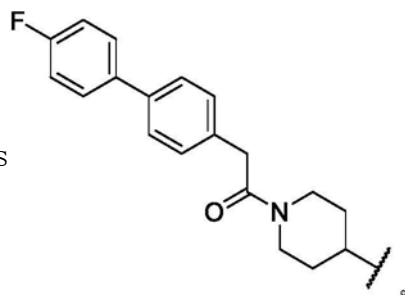
[0627]



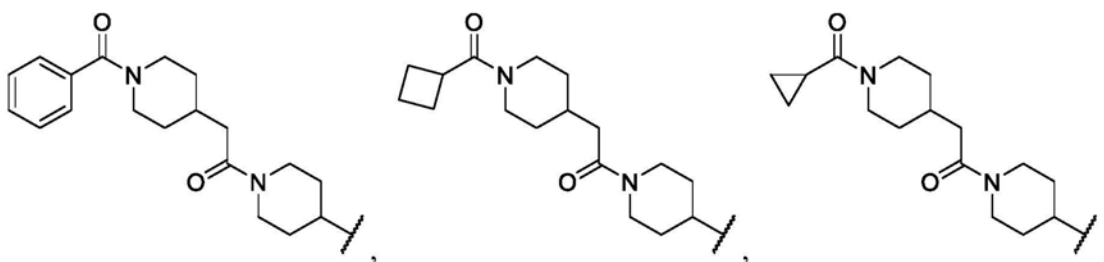
和

[0628] 在一个实施方式中, R^{20} 是[0629] 在一个实施方式中, R^{20} 选自:[0631] 在一个实施方式中, R^{20} 选自:

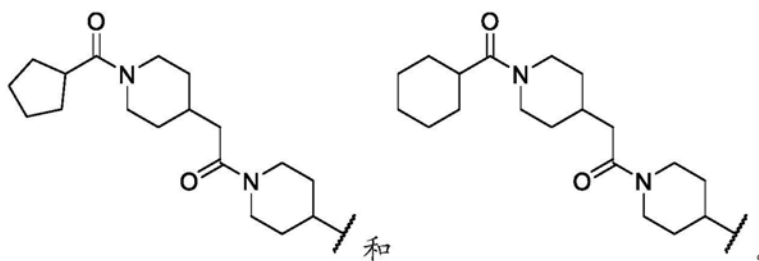
[0633] 在一个实施方式中, R^{20} is



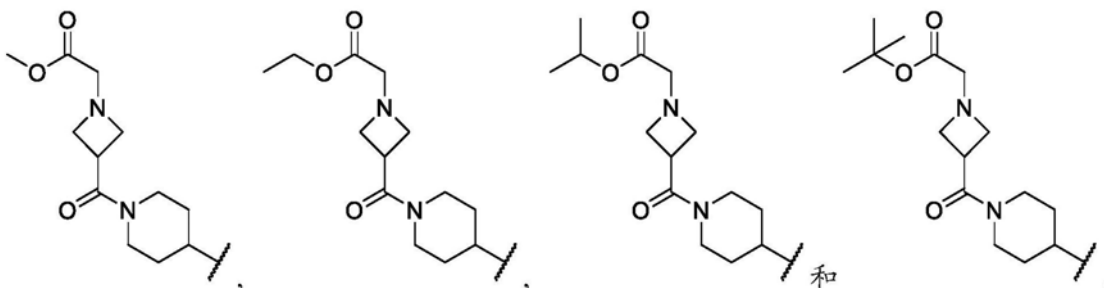
[0634] 在一个实施方式中, R^{20} 选自:



[0635]

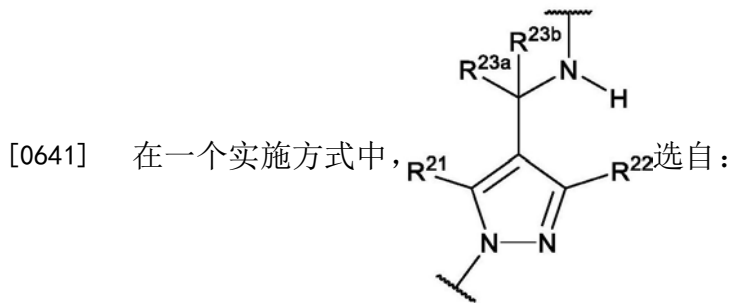
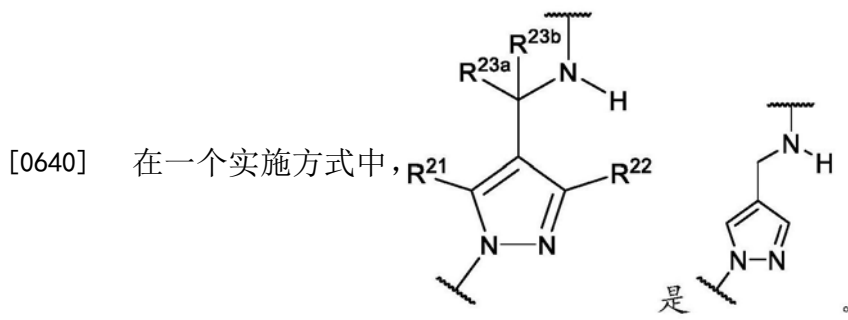
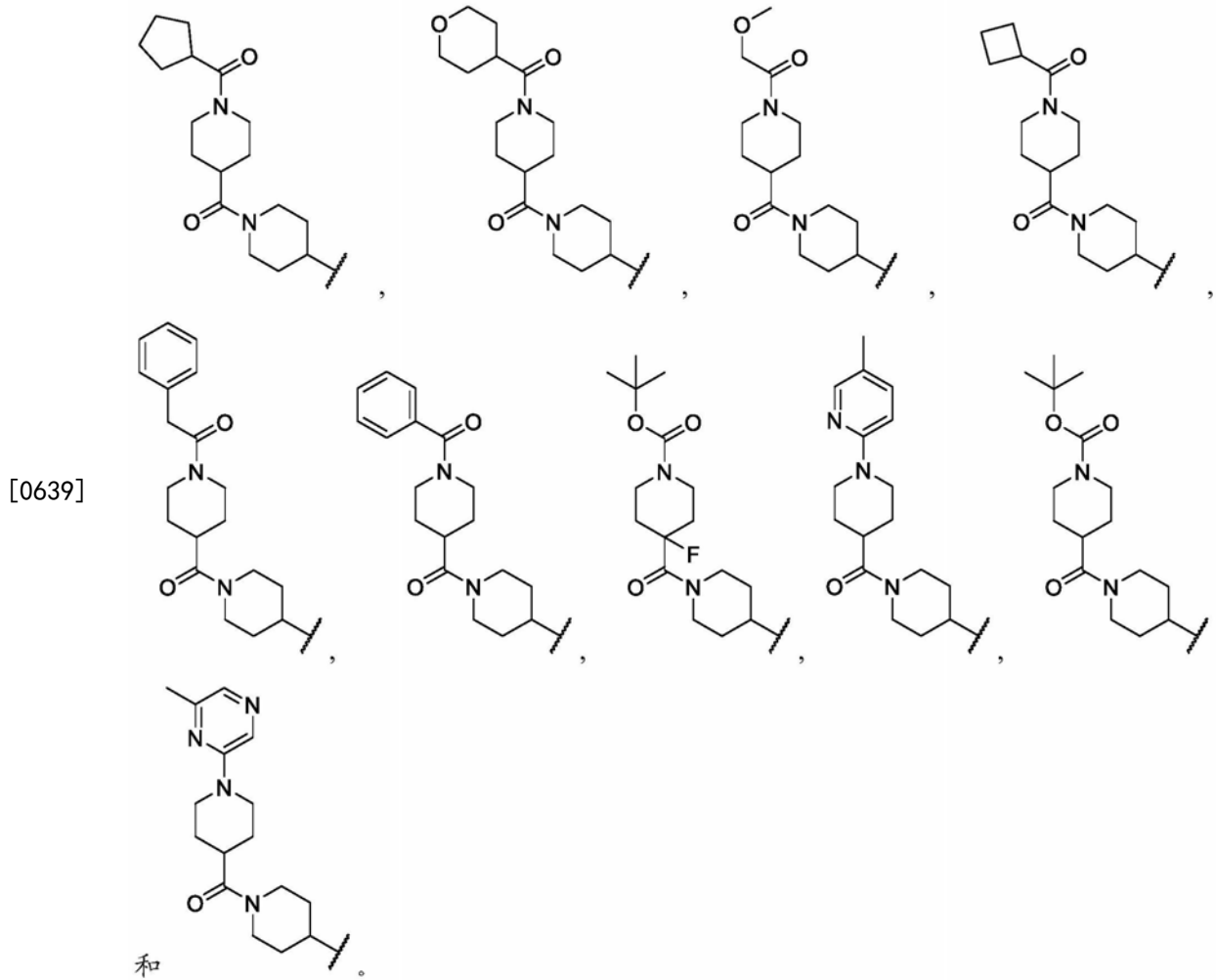


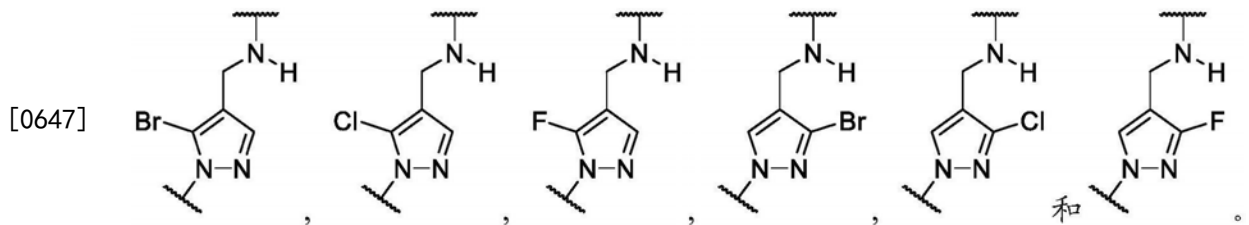
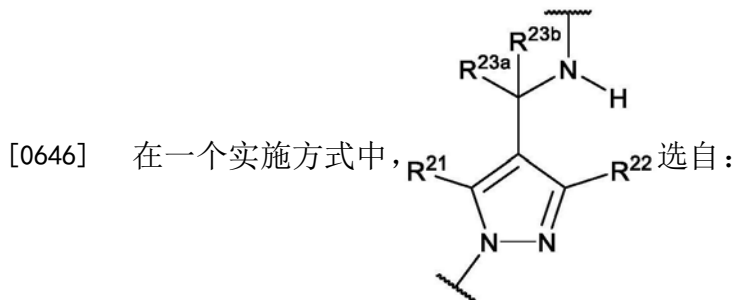
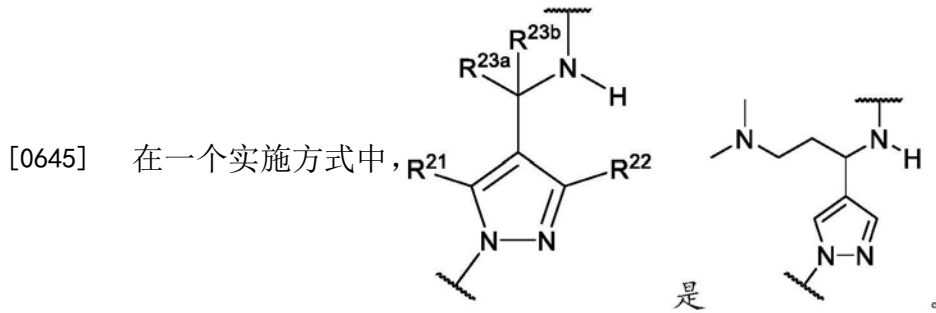
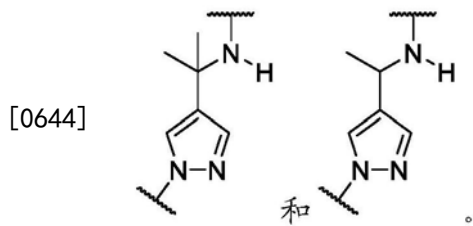
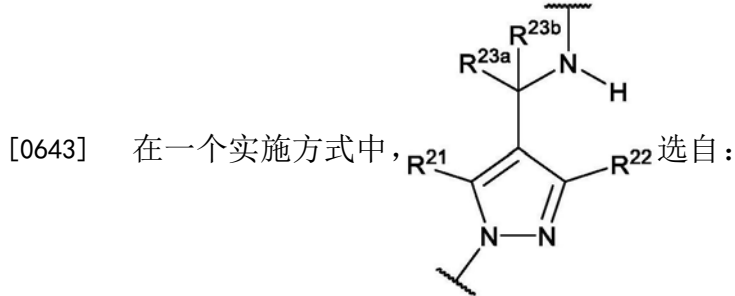
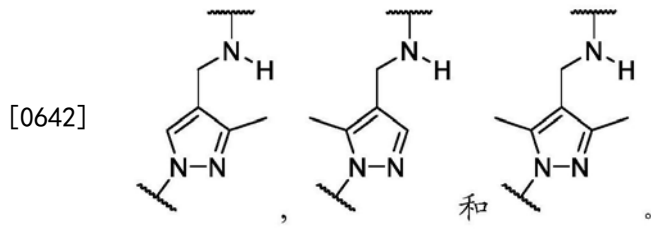
[0636] 在一个实施方式中, R^{20} 选自:



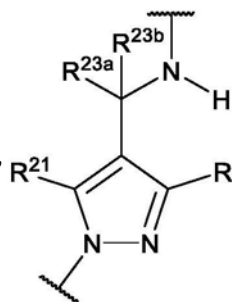
[0637]

[0638] 在一个实施方式中, R^{20} 选自:

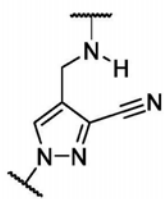
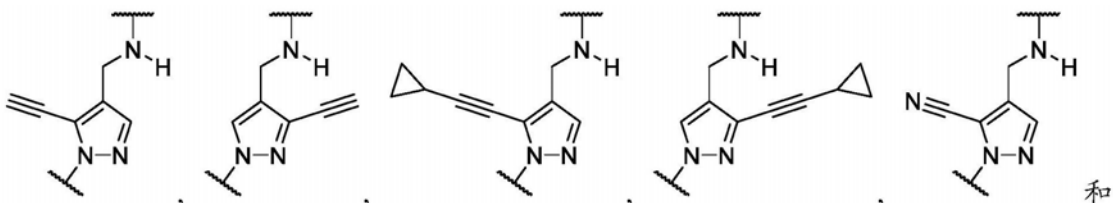




[0648] 在一个实施方式中, R^{21} , R^{22} 选自:

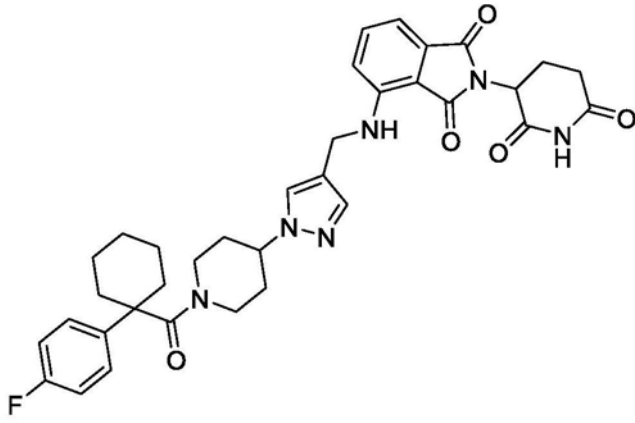


[0649]

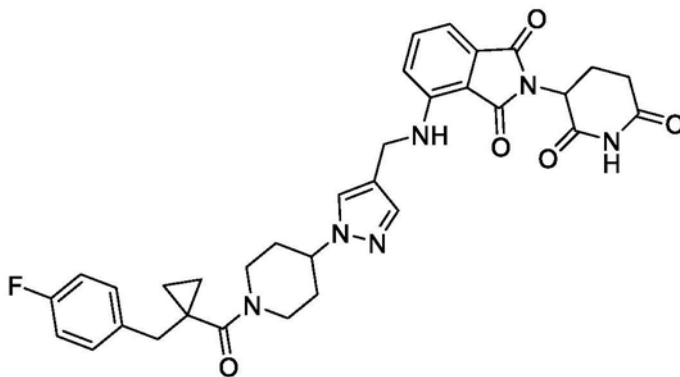
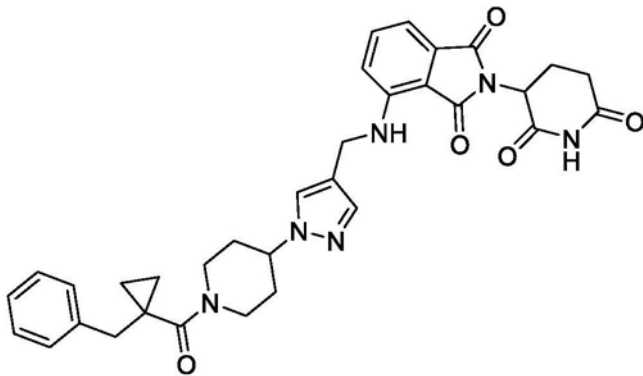
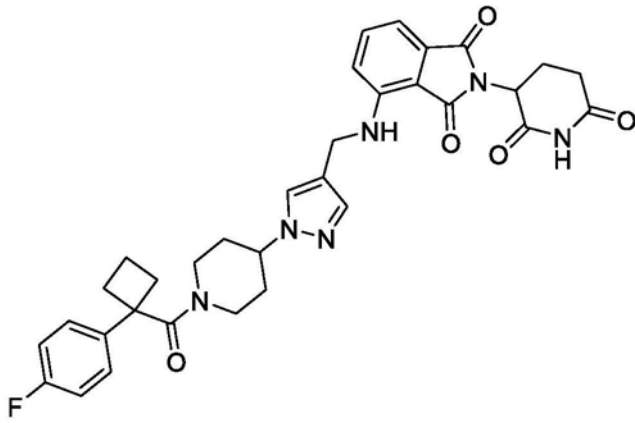


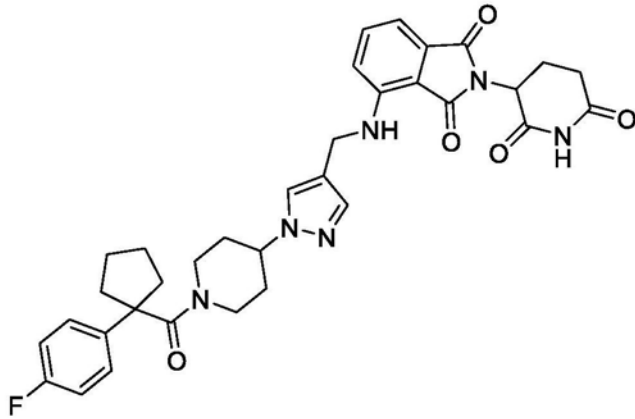
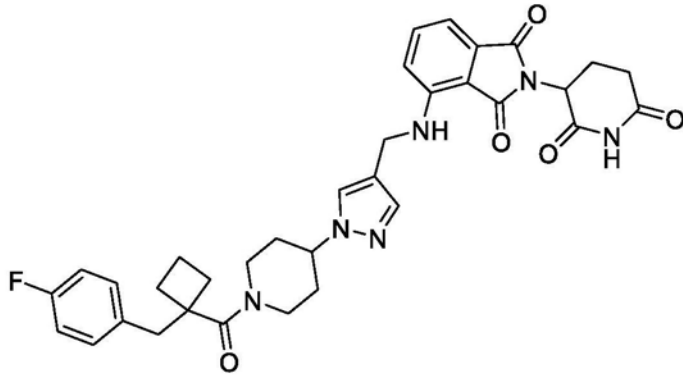
[0650] 式V化合物的非限制性实例

[0651] 在一个实施方式中, 式V化合物选自:

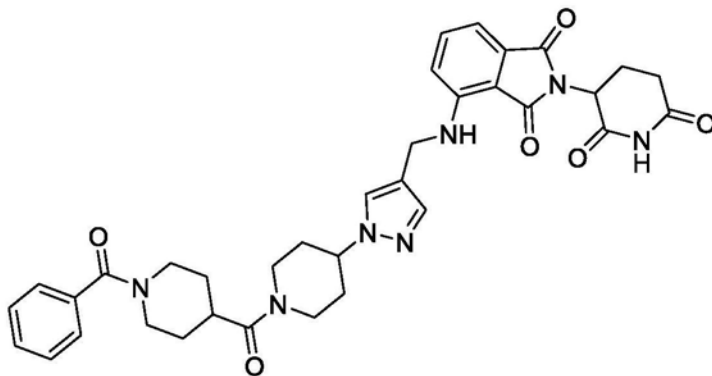
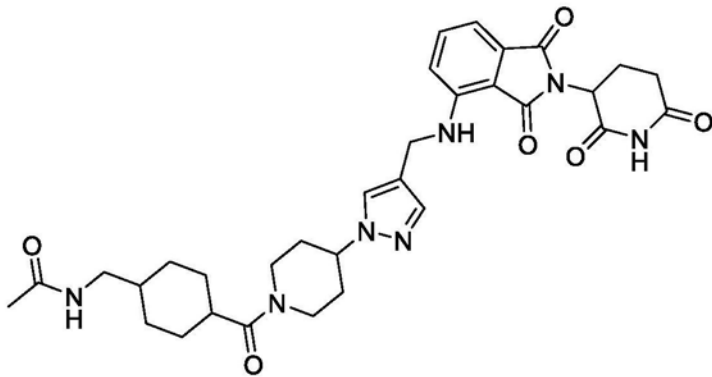


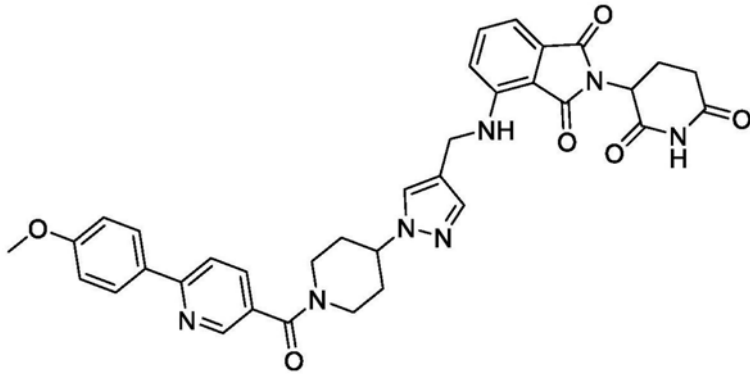
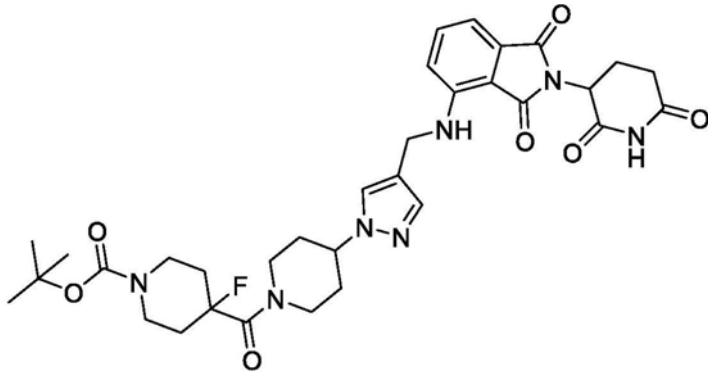
[0652]



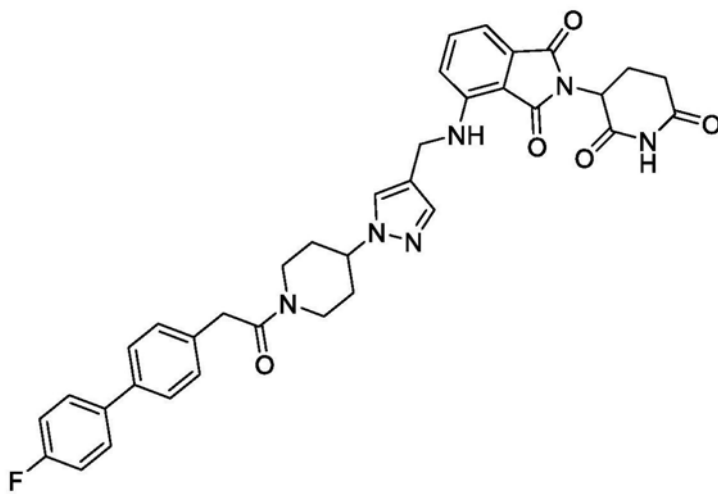
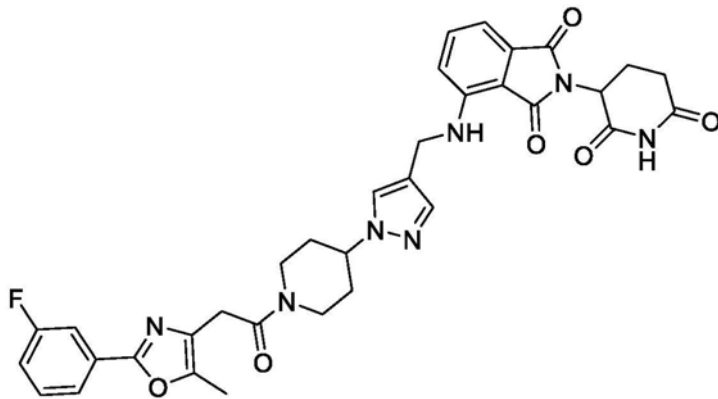


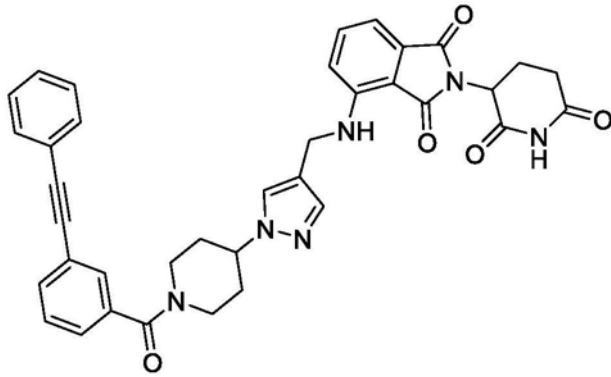
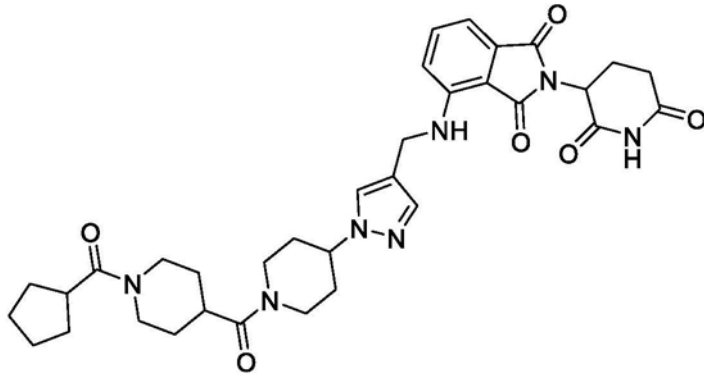
[0653]



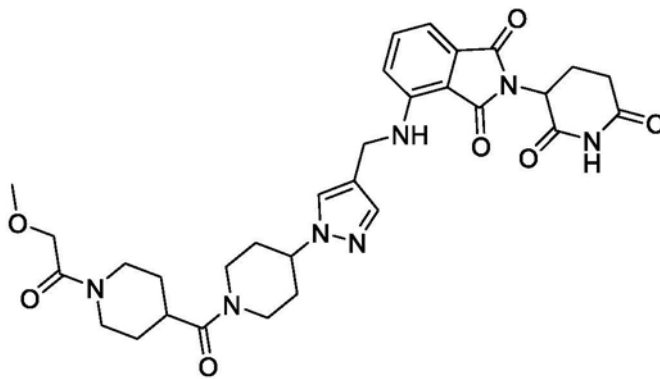
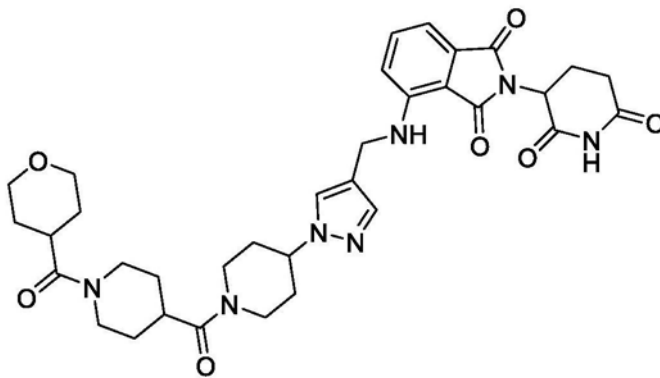


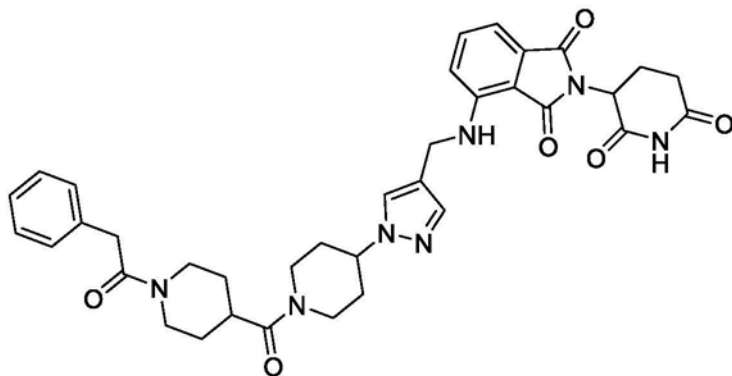
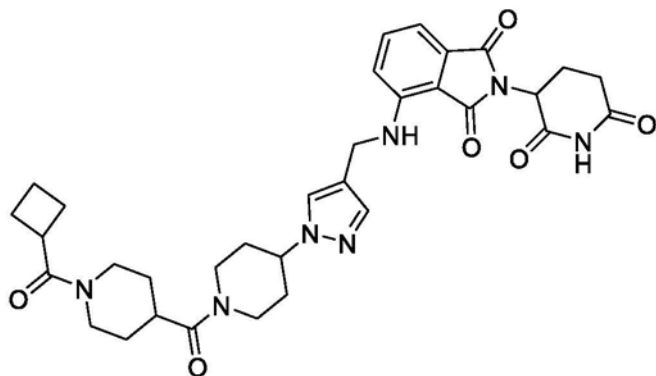
[0654]



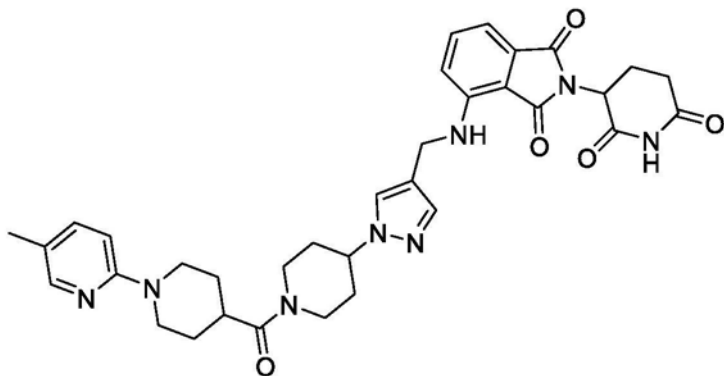
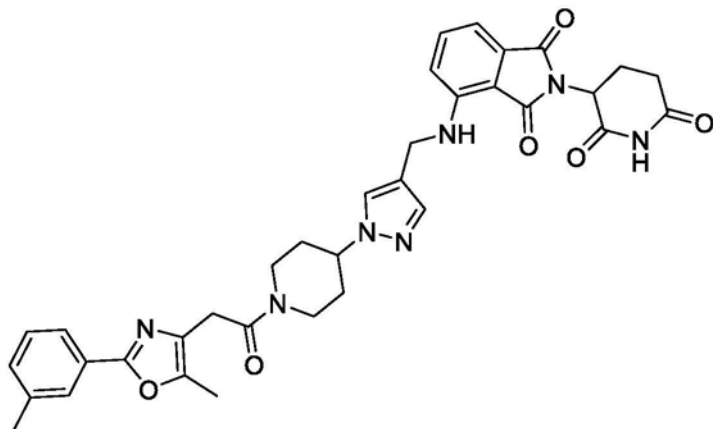


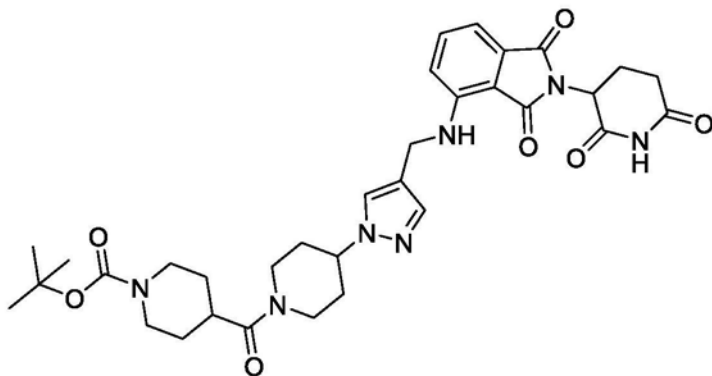
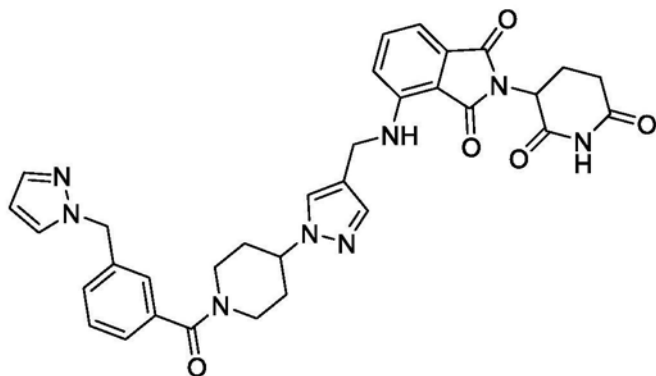
[0655]



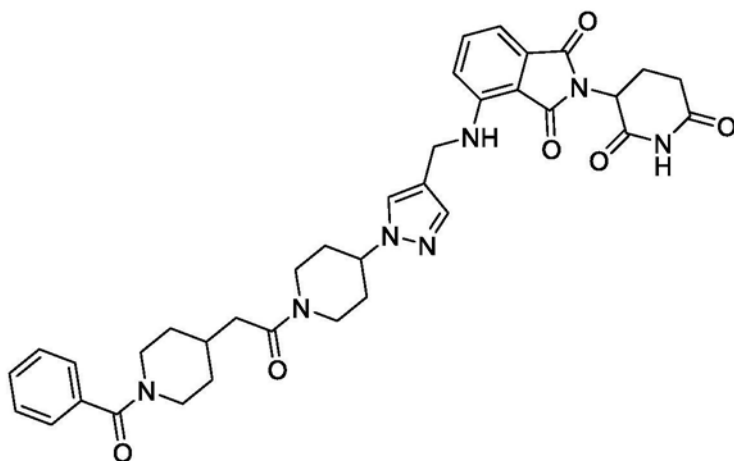
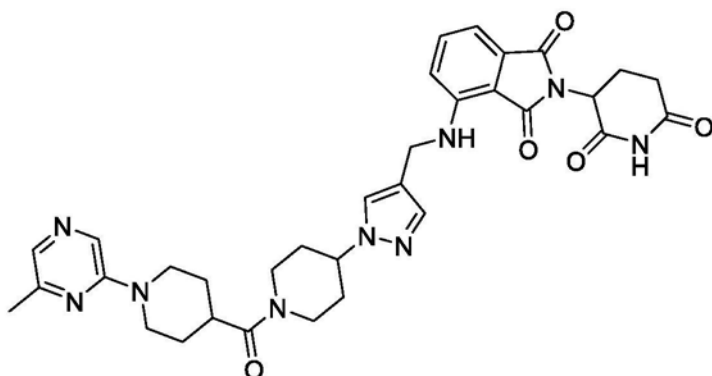


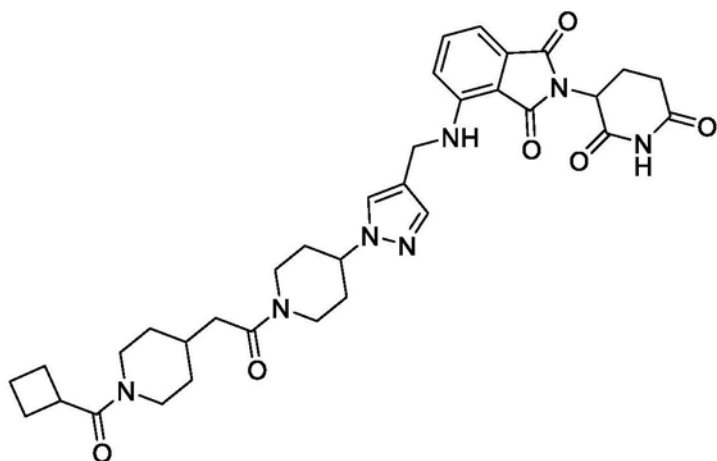
[0656]



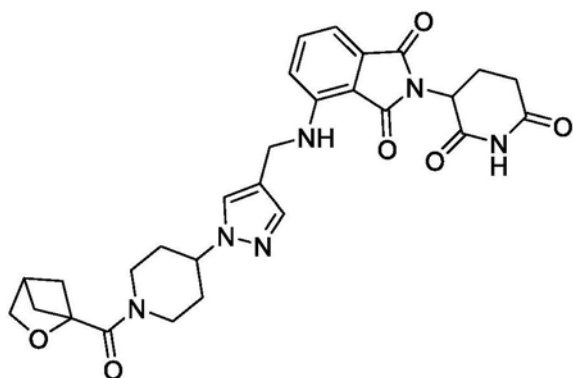


[0657]

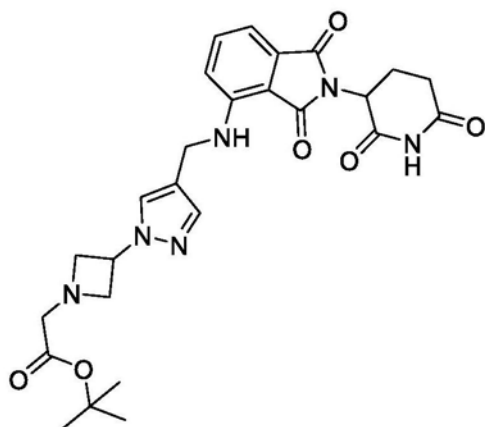




[0658]

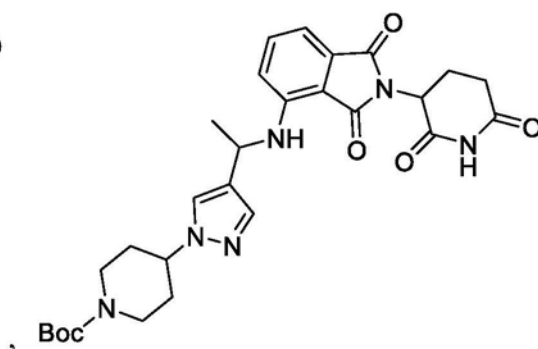
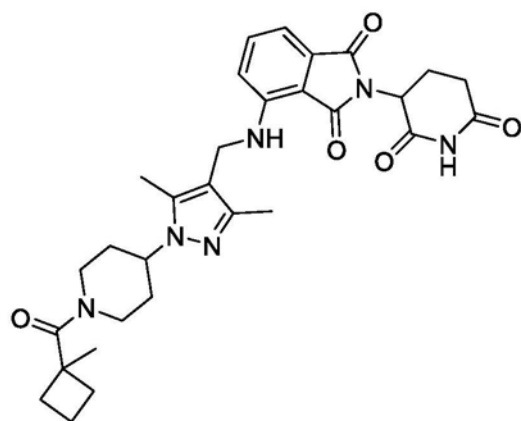


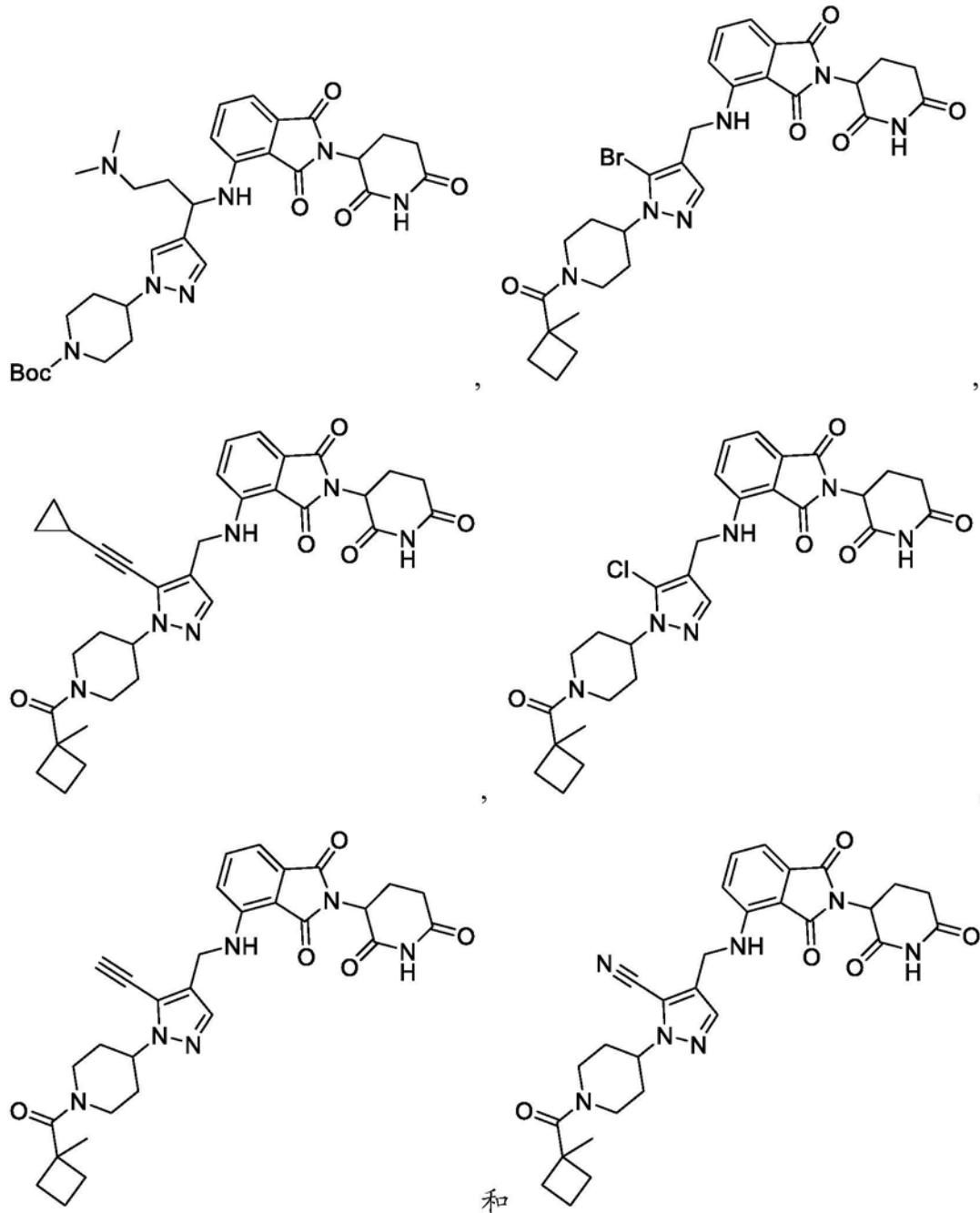
和



[0659] 在一个实施方式中,式V化合物选自:

[0660]





[0662] III. 治疗方法

[0663] 本文所述的任何化合物可以有效量用于治疗需要其的宿主,包括人,其任选地在药学上可接受的载体中以治疗本文所述的任何病症。在某些实施方式中,该方法包括施用有效量的本文所述的活性化合物或其盐,任选地包括药学上可接受的赋形剂、载体或佐剂(即药学上可接受的组合物),任选地与另一种生物活性剂或药剂组合组合或交替使用。

[0664] 在一个实施方式中,式I化合物用于治疗本文所述的病症。

[0665] 在一个实施方式中,式II化合物用于治疗本文所述的病症。

[0666] 在一个实施方式中,式III化合物用于治疗本文所述的病症。

[0667] 在一个实施方式中,式IV化合物用于治疗本文所述的病症。

[0668] 在一个实施方式中,式V化合物用于治疗本文所述的病症。

[0669] 在一个实施方式中,式VI化合物用于治疗本文所述的病症。

[0670] 在一个实施方式中,本发明化合物治疗的病症是免疫调节病症。在一个实施方式中,本发明化合物治疗的病症是由血管生成介导的。在一个实施方式中,本发明化合物治疗的病症与淋巴系统有关。

[0671] 在一个实施方式中,本发明化合物的其药物盐,其任选地在如本文所述的药物组合中,用于降解Ikaros或Aiolos,它们是影响患者(例如人)的病症的介质。由本发明的任何化合物提供的蛋白质水平的控制提供了疾病状态或状况的治疗,其通过降低细胞(例如患者细胞)中该蛋白质的水平或通过降低细胞中下游蛋白质的水平而经由Ikaros或Aiolos来调节。在某些实施方式中,该方法包括施用有效量的如本文所述的化合物,其任选地包括药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂(即药学上可接受的组合物),其任选与另一种生物活性剂或药剂组合组合或交替使用。

[0672] 在一个实施方式中,本发明化合物用于治疗沙利度胺、泊马度胺或来那度胺可以治疗的病症。沙利度胺、泊马度胺或来那度胺可以治疗的病症的非限制性实例包括良性生长、赘生物、肿瘤、癌症、异常细胞增殖、免疫病症、炎性病症、移植物抗宿主排斥、病毒感染、细菌感染、基于淀粉样蛋白的蛋白病、蛋白病或纤维化病症。

[0673] 与任何化合物结合使用时,术语“疾病状态”或“状况”是指由Ikaros或Aiolos介导的任何疾病状态或状况,例如细胞增殖,或由Ikaros或Aiolos下游的蛋白质介导的任何疾病状态或状况,并且患者体内此类蛋白质的降解可为有需要的患者提供有益的治疗或缓解症状。在某些情况下,疾病状态或状况可以治愈。在一个替代实施方式中,“疾病状态”或“状况”是指使用来那度胺、泊马利胺或沙利度胺治疗的病症。

[0674] 在一个实施方式中,如本文所述的化合物或其相应的药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药可以有效量用于治疗患有淋巴瘤或淋巴细胞性或骨髓性细胞增殖性病症或异常的宿主,例如人。例如,如本文所述的化合物可以施用于患有霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤的宿主。例如,宿主可能患有非霍奇金淋巴瘤,例如但不限于:与AIDS有关的淋巴瘤;间变性大细胞淋巴瘤;血管免疫母细胞淋巴瘤;塑性NK细胞淋巴瘤;伯基特氏淋巴瘤;伯基特样淋巴瘤(小非分裂细胞淋巴瘤);弥漫性小分裂细胞淋巴瘤(DSCCL);慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞淋巴瘤;瞬时T细胞淋巴瘤;弥漫性大B细胞淋巴瘤;肠病型T细胞淋巴瘤;滤泡性淋巴瘤;肝脾 γ -T细胞淋巴瘤;淋巴母细胞淋巴瘤;套细胞淋巴瘤;边缘区淋巴瘤;鼻T细胞淋巴瘤;小儿淋巴瘤;外周T细胞淋巴瘤;原发性中枢神经系统淋巴瘤;T细胞白血病;转化性淋巴瘤;与治疗有关的T细胞淋巴瘤;朗格汉斯细胞组织细胞增生症;或Waldenstrom巨球蛋白血症。

[0675] 在另一个实施方式中,如本文所述的化合物或其相应的药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药可以有效量用于治疗患有霍奇金淋巴瘤的宿主,例如人,例如但不限于:结节性硬化症经典霍奇金淋巴瘤(CHL);混合细胞性CHL;淋巴细胞耗竭CHL;富含淋巴细胞的CHL;以淋巴细胞为主的霍奇金淋巴瘤;或以结节性淋巴细胞为主的HL。

[0676] 在另一个实施方式中,如本文所述的化合物或其相应的药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药可以有效量用于治疗患有免疫调节性状况的宿主,例如人。免疫调节性状况的非限制性实例包括:关节炎、狼疮、乳糜泻、干燥综合征、多肌痛风湿病、多发性硬化症、强直性脊柱炎、1型糖尿病、斑秃、血管炎和颞动脉炎。

[0677] 在某些实施方式中,用本发明化合物治疗的状况是与异常细胞增殖有关的病症。多种因素可导致异常细胞增殖,尤其是过度增殖,包括基因突变、感染、接触毒素、自身免疫性病症以及良性或恶性肿瘤诱导。

[0678] B细胞、T细胞和/或NK细胞异常增殖可导致多种疾病,转让癌症、增殖性病症和炎性/免疫性疾病。患有这些病症中的任一种的宿主,例如人,可以用有效量的如本文所述的化合物治疗,以减轻症状(姑息药)或减少潜在疾病(疾病改良剂)。

[0679] 在一个实施方式中,如本文所述的化合物或其相应的药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药可以有效量用于治疗患有特定B细胞淋巴瘤或增殖性病症的宿主,例如人,诸如但不限于:多发性骨髓瘤;弥漫性大B细胞淋巴瘤;滤泡性淋巴瘤;粘膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT);小细胞淋巴细胞性淋巴瘤;弥散性低分化淋巴细胞性淋巴瘤;纵隔大B细胞淋巴瘤;淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤(NMZL);脾边缘区淋巴瘤(SMZL);血管内大B细胞淋巴瘤;原发性渗出性淋巴瘤;或淋巴瘤样肉芽肿病;B细胞幼淋巴细胞白血病;毛细胞白血病;脾淋巴瘤/白血病,无法分类;脾弥漫性红髓小B细胞淋巴瘤;变异性毛细胞白血病;淋巴浆细胞性淋巴瘤;重链疾病,例如, α 重链疾病, γ 重链疾病, μ 重链疾病;浆细胞骨髓瘤;骨孤立性浆细胞瘤;骨外浆细胞瘤;原发性皮肤滤泡中心淋巴瘤;T细胞/组织细胞富大B-细胞淋巴瘤;与慢性炎症相关的DLBCL;老年人埃-巴二氏病毒病毒(EBV)+DLBCL;原发性纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤;原发性皮肤DLBCL,腿型;ALK+大B细胞淋巴瘤;浆细胞性淋巴瘤;HHV8相关的多中心卡斯特曼病所引起的大B-细胞淋巴瘤;具有介于弥漫性大B-细胞淋巴瘤之间的特征的不可归类的B细胞淋巴瘤;或具有介于弥漫性大B-细胞淋巴瘤和经典霍奇金淋巴瘤之间的特征的不可归类的B细胞淋巴瘤。

[0680] 在一个实施方式中,如本文所述的化合物或其相应的药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药可以有效量用于治疗患有T细胞或NK细胞淋巴瘤的宿主,例如人,诸如但不限于:间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性,ALK阴性间变性大细胞淋巴瘤或原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤;血管免疫母细胞淋巴瘤;皮肤T细胞淋巴瘤,例如蕈样真菌病,Sézary综合征,原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤,原发性皮肤CD30+T细胞淋巴瘤增殖性病症;原发性皮肤侵袭性表皮CD8+细胞毒性T细胞淋巴瘤;原发性皮肤 γ - δ T细胞淋巴瘤;原发性皮肤小/中CD4+T细胞淋巴瘤和淋巴瘤样丘疹;成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL);母细胞性NK细胞淋巴瘤;肠病型T细胞淋巴瘤;肝脾 γ - δ T细胞淋巴瘤;淋巴母细胞淋巴瘤;鼻NK/T细胞淋巴瘤;与治疗有关的T细胞淋巴瘤;例如实体器官或骨髓移植后出现的淋巴瘤;T细胞淋巴细胞性白血病;T细胞大颗粒性淋巴细胞白血病;NK细胞慢性淋巴细胞增殖性病症;侵略性NK细胞白血病;儿童的全身性EBV+T细胞淋巴细胞增殖性疾病(与慢性活动性EBV感染有关);牛痘样水状淋巴瘤;成人T细胞白血病/淋巴瘤;肠病相关性T细胞淋巴瘤;肝脾性T细胞淋巴瘤;或皮脂膜炎样T细胞淋巴瘤。

[0681] 在一个实施方式中,如本文所述的化合物或其相应的药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药可用于治疗患有白血病的宿主,例如人。例如,该宿主可患有淋巴细胞或骨髓来源的急性或慢性白血病,例如但不限于:急性淋巴细胞白血病(ALL);急性髓性白血病(AML);慢性淋巴细胞白血病(CLL);慢性髓性白血病(CML);幼年髓单核细胞白血病(JMML);毛细胞白血病(HCL);急性早幼粒细胞白血病(AML亚型);大颗粒淋巴细胞白血病;或成人T细胞慢性白血病。在一个实施方式中,患者患有急性髓性白血病,例如未分化的AML(M0);成

髓细胞白血病 (M1; 有/无最小细胞成熟); 成髓细胞白血病 (M2; 具有细胞成熟); 早幼粒细胞白血病 (M3或M3变体 [M3V]); 髓单核细胞白血病 (具有嗜酸性粒细胞增多的M4或M4变体 [M4E]); 单核细胞白血病 (M5); 红白血病 (M6); 或成巨核细胞白血病 (M7)。

[0682] 有许多与细胞过度增殖有关的皮肤病。例如牛皮癣是人类皮肤的良性疾病, 通常以增厚鳞片覆盖的斑块为特征。该疾病是由未知原因的表皮细胞增殖增加引起的。慢性湿疹还与表皮的显著过度增殖有关。由皮肤细胞过度增殖引起的其他疾病包括特应性皮炎、扁平苔藓、疣、寻常型天疱疮、光化性角化病、基底细胞癌和鳞状细胞癌。

[0683] 其他过度增殖性细胞病症包括血管增殖性病症、纤维化病症、自身免疫病症、移植抗宿主排斥、肿瘤和癌症。

[0684] 血管增殖性病症包括血管生成和血管发生性病症。血管组织中斑块发展过程中平滑肌细胞的增殖导致例如再狭窄、视网膜病和动脉粥样硬化。细胞迁移和细胞增殖都在动脉粥样硬化病变的形成中发挥作用。

[0685] 纤维化病症通常是由于细胞外基质的异常形成导致。纤维化病症的实例包括肝硬化和系膜增殖性细胞病症。肝硬化的特征在于细胞外基质成分的增加, 导致肝瘢痕的形成。肝硬化可引起肝的硬化等疾病。导致肝瘢痕的细胞外基质增加也可由病毒感染如肝炎引起。脂肪细胞似乎在肝硬化中发挥主要作用。

[0686] 系膜病症是由系膜细胞的异常增殖引起的。系膜过度增殖性细胞病症包括各种人类肾病, 诸如肾小球肾炎、糖尿病肾病、恶性肾硬化、血栓性微血管病综合征、移植排斥和肾小球病。

[0687] 另一种具有增殖成分的疾病是类风湿性关节炎。类风湿性关节炎通常被认为是一种自身免疫性疾病, 其被认为与自身反应性T细胞的活性有关, 并且由针对胶原蛋白和IgE产生的自身抗体所引起。

[0688] 其他可包括异常细胞增殖成分的病症包括Bechet综合征、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、缺血性心脏病、透析后综合征、白血病、获得性免疫缺陷综合征、血管炎、脂质组织细胞增多症、脓毒性休克和一般炎症。

[0689] 如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药可以有效量用于治疗患有增殖性状况的宿主, 例如人, 诸如骨髓增殖性疾病 (MPD), 真性红细胞增多症 (PV), 原发性血小板增多症 (ET), 髓样化生伴骨髓纤维化 (MMM), 慢性粒单核细胞性白血病 (CMML), 嗜酸性粒细胞增多综合征 (HES), 系统肥大细胞疾病 (SMCD) 等。在另一个实施方式中, 本文提供的化合物可用于治疗原发性骨髓纤维化, 真性红细胞增多症后骨髓纤维化, 必要性血小板增多症后骨髓纤维化和继发性急性粒细胞性白血病。

[0690] 在一个实施方式中, 如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药可以有效量用于治疗患有骨髓增生异常综合症 (MDS) 的宿主, 例如人, 诸如但不限于: 难治性血细胞减少症伴单系发育异常, 难治性贫血伴环状铁成胚细胞 (RARS), 难治性贫血伴环状铁成胚细胞-血小板增多症 (RARS-t), 难治性血细胞减少症伴多谱系发育不良 (RCMD), 包括RCMD伴多谱系发育不良和环形铁粒幼红细胞 (RCMD-RS), 具有过量母细胞I (RAEB-I) 和II (RAEB-II) 的难治性闭经, 5q-综合征, 儿童难治性血细胞减少症等。

[0691] 在一个实施方式中, 本发明化合物可以通过直接降解Ikaros或Aiolos或通过改变Ikaros或Aiolos下游蛋白质的转录调控来提供治疗效果。

[0692] 术语“瘤形成”或“癌症”用于指导致癌性或恶性赘生物(即因细胞增殖而生长的异常组织,通常比正常组织生长得更快,并且在启动新增长的刺激停止后,这种增长继续进行)形成和生长的理过程。恶性赘生物表现出部分或完全缺乏正常组织的结构组织和功能协调,大部分侵袭周围组织,转移到多个部位,并且除非经过充足治疗,否则很可能在试图切除后复发并导致患者死亡。如本文所用,术语瘤形成用于描述所有癌性疾病状态,并且包括或涵盖与恶性血源性肿瘤,腹水肿瘤和实体瘤相关的病理过程。可以通过本发明化合物单独治疗或与至少一种其他抗癌剂组合治疗的示例性癌症包括鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、肝细胞癌和肾细胞癌,以及膀胱、肠、乳房、子宫颈、结肠、食道、头部、肾脏、肝脏、肺、颈部、卵巢、胰腺、前列腺和胃的癌症;白血病;良性和恶性淋巴瘤,特别是伯基特淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤;良性和恶性黑色素瘤;骨髓增生性疾病;肉瘤,包括尤因氏肉瘤、血管肉瘤、卡波西氏肉瘤、脂肪肉瘤、肌肉瘤、周围神经上皮瘤、滑膜肉瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、室管膜瘤、恶性胶质瘤、成神经细胞瘤、神经节瘤,神经节神经胶质瘤,成神经管细胞瘤、松果体细胞瘤、脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经纤维瘤和神经鞘瘤;肠癌、乳腺癌、前列腺癌、宫颈癌、子宫癌、肺癌、卵巢癌、睾丸癌、甲状腺癌、星形细胞瘤、食道癌、胰腺癌、胃癌、肝癌、结肠癌、黑素瘤;癌肉瘤,霍奇金病,威尔姆斯瘤和畸胎瘤。可以使用根据本发明的化合物治疗的其他癌症包括,例如T-系急性淋巴细胞白血病(T-ALL)、T-系淋巴母细胞淋巴瘤(T-LI)、外周T细胞淋巴瘤、成人T-细胞白血病、前B ALL、前B淋巴瘤、大B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、B细胞ALL、费城染色体阳性ALL和费城染色体阳性CML。

[0693] 可以使用本发明公开的化合物治疗的其他癌症包括例如急性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、腺癌、腺肉瘤、肾上腺癌、肾上腺皮质癌、肛门癌、间变性星形细胞瘤、血管肉瘤、阑尾癌、星形细胞瘤、基底细胞癌、B细胞淋巴瘤、胆管癌、膀胱癌、骨癌、骨髓癌、肠癌、脑癌、脑干胶质瘤、乳腺癌、三(雌激素、黄体酮和HER-2)阴性乳腺癌、双阴性乳腺癌(雌激素、黄体酮和HER-2中的两种为阴性)、单阴性乳腺癌(雌激素、黄体酮和HER-2中的一种为阴性)、雌激素受体阳性乳腺癌、HER2阴性乳腺癌、雌激素受体阴性乳腺癌、雌激素受体阳性乳腺癌、转移性乳腺癌、管状A型乳腺癌、管状B型乳腺癌、Her2阴性乳腺癌、HER2阳性或阴性乳腺癌、黄体酮受体阴性乳腺癌、黄体酮受体阳性乳腺癌、复发性乳腺癌、类癌瘤、宫颈癌、胆管癌、软骨肉瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性粒细胞白血病(CML)、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、皮肤淋巴瘤、皮肤黑色素瘤、弥漫性星形细胞瘤、原位管癌(DCIS)、子宫内膜癌、室管膜瘤、上皮样肉瘤、食管癌、尤文肉瘤、肝外胆管癌、眼癌、输卵管癌、纤维肉瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠癌、胃肠道类癌、胃肠道间质瘤(GIST)、生殖细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤(GBM)、胶质瘤、毛细胞白血病、头颈癌、血管内皮瘤、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、浸润性导管癌(IDC)、浸润性小叶癌(ILC)、炎性乳腺癌(IBC)、肠癌、肝内胆管癌、侵袭性/浸润性乳腺癌、胰岛细胞癌、颌骨癌、卡波西肉瘤、肾癌、喉癌、平滑肌肉瘤、软脑膜转移瘤、白血病、唇癌、脂肪肉瘤、肝癌、原位小叶癌、低级星形细胞瘤、肺癌、淋巴结癌、淋巴瘤、男性乳腺癌、髓样癌、成神经管细胞瘤、黑色素瘤、脑膜瘤、梅克尔细胞癌、间叶性软骨肉瘤、间叶瘤、间皮瘤转移性乳腺癌、转移性黑色素瘤、转移性鳞状颈癌、混合性胶质瘤、单发性畸胎瘤、口腔癌、粘液癌、粘膜黑色素瘤、多发性骨髓瘤、蕈样真菌病、骨髓增生异常综合征、鼻腔癌、鼻咽癌、颈癌、神经母细胞瘤、神经内分泌瘤(NET)、非霍奇金淋巴瘤、非-小细胞肺癌(NSCLC)、燕麦细胞癌、眼癌、眼黑素瘤、少突神经胶质瘤、口癌、口腔癌、口咽癌、成

骨肉瘤、骨肉瘤、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞瘤、卵巢原发性腹膜癌、卵巢性索间质瘤、佩吉特氏病、胰腺癌、乳头状癌、副鼻窦癌、甲状旁腺癌、盆腔癌、阴茎癌、周围神经癌、腹膜癌、咽癌、嗜铬细胞瘤、毛细胞星形细胞瘤、松果体区肿瘤、松果体母细胞瘤、脑垂体腺癌、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、肾盂癌、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、软组织肉瘤、骨肉瘤、肉瘤、鼻窦癌、皮肤癌、小细胞肺癌(SCLC)、小肠癌、脊柱癌、脊柱癌、脊髓癌、鳞状细胞癌、胃癌、滑膜肉瘤、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、咽喉癌、胸腺瘤/胸腺癌、甲状腺癌、舌癌、扁桃体癌、移行细胞癌、输卵管癌、小管癌、未确诊癌、输尿管癌、尿道癌、子宫腺癌、子宫癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、T细胞谱系急性淋巴细胞白血病(T-ALL)、T细胞谱系淋巴母细胞淋巴瘤(T-LL)、外周T细胞淋巴瘤、成人T细胞白血病、前-B ALL、前-B淋巴瘤、大B-细胞淋巴瘤,伯基特淋巴瘤、B-细胞ALL、费城染色体阳性ALL、费城染色体阳性CML、幼年型髓单核细胞白血病(JMML)、急性早幼粒细胞白血病(AML亚型)、大颗粒淋巴细胞白血病、成人T细胞慢性白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、粘膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT)、小细胞淋巴细胞性淋巴瘤、纵隔大B细胞淋巴瘤、淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤(NMZL);脾边缘区淋巴瘤(SMZL);血管内大B细胞淋巴瘤;原发性渗出性淋巴瘤;或淋巴瘤样肉芽肿病;B细胞幼淋巴细胞白血病;脾淋巴瘤/白血病、不可归类的癌症、脾弥漫性红髓小B-细胞淋巴瘤;淋巴浆细胞淋巴瘤;重链疾病,例如, α 重链疾病、 γ 重链疾病、 μ 重链疾病、浆细胞骨髓瘤、骨孤立性浆细胞瘤;骨外浆细胞瘤;原发性皮肤滤泡中心淋巴瘤、T细胞/组织细胞富大B-细胞淋巴瘤、与慢性炎症相关的DLBCL;老年人埃-巴二氏病毒病毒(EBV)+DLBCL;原发性纵隔(胸腺)大B-细胞淋巴瘤、原发性皮肤DLBCL、腿型、ALK+大B-细胞淋巴瘤、浆细胞性淋巴瘤;HHV8相关的多中心卡斯特曼病所引起的大B-细胞淋巴瘤;具有介于弥漫性大B-细胞淋巴瘤之间的特征的不可归类的B细胞淋巴瘤、或具有介于弥漫性大B-细胞淋巴瘤和经典霍奇金淋巴瘤之间的特征的不可归类的B细胞淋巴瘤。在一个实施方式中,所述病症是腺样囊性癌。在一个实施方式中,所述病症是NUT中线癌。

[0694] 在另一个实施方式中,如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素变体或前药可以有效量用于治疗患有自身免疫性病症的宿主,例如人。实例包括但不限于:急性播散性脑脊髓炎(ADEM);阿狄森氏病(Addison's disease);丙种球蛋白缺乏症;斑秃;肌萎缩性侧索硬化(又称葛雷克氏病(Lou Gehrig's disease);运动神经元病);强直性脊柱炎;抗磷脂综合症;抗合成酶综合症;特异反应性过敏;异位性皮炎;自身免疫性再生障碍性贫血;自身免疫性关节炎;自身免疫性心肌症;自身免疫性肠病;自身免疫性粒性白细胞减少症;自身免疫性溶血性贫血;自身免疫性肝炎;自身免疫性甲状旁腺机能减退;自身免疫性内耳疾病;自身免疫性淋巴组织增生性综合症;自身免疫性心肌炎;自身免疫性胰腺炎;自身免疫性外周神经病;自身免疫性卵巢衰竭;自身免疫性多内分泌腺综合症;自身免疫性黄体酮皮炎;自身免疫性血小板减少性紫癜;自身免疫性甲状腺病症;自身免疫性荨麻疹;自身免疫性葡萄膜炎;自身免疫性血管炎;巴洛病(Balo disease)/巴洛同心性硬化;白塞氏病;伯格氏病(Berger's disease);比克斯塔夫脑炎(Bickerstaff's encephalitis);布劳综合症(Blau syndrome);大疱性类天疱疮;癌症;卡斯尔曼病;乳糜泻;恰加斯氏病(Chagas disease);慢性炎症性脱髓鞘多神经病;慢性炎症性脱髓鞘多神经病;慢性阻塞性肺病;慢性复发性多灶性骨髓炎;查格-施特劳斯综合症(Churg-Strauss syndrome);瘢痕类天疱疮;耳蜗前庭综合症(Cogan syndrome);冷凝集素病;补体组分2不足;接触性皮炎;颅动脉

炎;CREST综合症;克罗恩氏病(Crohn's disease);柯兴氏综合症(Cushing's Syndrome);皮肤白细胞破坏性脉管炎;地高氏病(Dego's disease);德尔肯氏病(Dercum's disease);疱疹样皮炎;皮肤炎;1型糖尿病;弥漫性皮肤系统性硬化症;盘状红斑狼疮;心肌梗塞后综合症;药物诱发的狼疮;湿疹;子宫内膜异位;起止点炎相关的关节炎;嗜酸性粒细胞筋膜炎;嗜酸性粒细胞肠胃炎;嗜酸性粒细胞肺炎;后天性大疱性表皮松解;结节性红斑;胎儿成红细胞增多;特发性混合性冷球蛋白血症;伊凡综合症(Evan's syndrome);外在和内在反应性气道病(哮喘);进行性骨化性纤维结构不良;弥漫性纤维化性肺泡炎(或特发性肺纤维化);胃炎;胃肠类天疱疮;血管球性肾炎;古德帕斯彻氏综合症(Goodpasture's syndrome);格雷夫斯氏病(Graves'disease);古利安-巴利综合症(Guillain-Barré syndrome)(GBS);桥本氏脑病(Hashimoto's encephalopathy);桥本氏甲状腺肿;溶血性贫血;亨诺-许兰紫癜(Henoch-Schonlein purpura);妊娠疱疹(妊娠期类天疱疮);化脓性汗腺炎;休-斯二氏综合症(Hughes-Stovin syndrome);低丙种球蛋白血症;特发性炎症性脱髓鞘疾病;特发性肺纤维化;特发性血小板减少性紫癜;免疫球蛋白A肾病;免疫血管球性肾炎;免疫性肾炎;免疫肺炎;包涵体肌炎;炎症性肠病;间质性膀胱炎;幼年特发性关节炎(又叫幼年型类风湿性关节炎);川崎病(Kawasaki's disease);朗伯-伊顿类重症肌无力综合症(Lambert-Eaton myasthenic syndrome);白细胞破坏性血管炎;扁平苔癣;硬化性苔藓;直链IgA疾病(LAD);狼疮样肝炎(又叫自身免疫性肝炎);红斑狼疮;马吉德综合症(Majeed syndrome);显微镜下多动脉炎;米勒-费雪综合症(Miller-Fisher syndrome);混合结缔组织病;硬斑病;木查-赫伯曼疾病(Mucha-Habermann disease)(又叫急性苔癣疹样糠疹);多发性硬化;重症肌无力;肌炎;梅尼尔氏病(Ménière's disease);发作性睡病;视神经脊髓炎(Neuromyelitis optica)(又称为德维克氏病(Devic's disease));神经性肌强直;眼瘢痕类天疱疮;眼球阵挛-肌阵挛综合症;奥德氏甲状腺炎(Ord's thyroiditis);复发性风湿病(Palindromic rheumatism);PANDAS(与链球菌相关联的儿科自身免疫性神经精神病学病症);副肿瘤性小脑变性;阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH);帕瑞罗伯格综合症(Parry Romberg syndrome);扁平部炎(Parsplanitis);帕松纳-特纳综合症(Parsonage-Turner syndrome);寻常天疱疮;静脉周脑脊髓炎;恶性贫血;POEMS综合症;多发性结节性动脉炎;多肌痛风湿病;多肌炎;原发性胆汁性肝硬化;原发性硬化性胆管炎;进行性炎症性神经病;银屑病;银屑病性关节炎;纯红细胞再生障碍;坏疽性脓皮病;拉斯姆森氏脑炎(Rasmussen's encephalitis);雷诺现象(Raynaud phenomenon);莱特尔氏综合症(Reiter's syndrome);复发性多软骨炎;多动腿综合症;腹膜后纤维化;风湿热;类风湿性关节炎;结节病;精神分裂症;施密特综合症;施尼茨勒综合症(Schnitzler syndrome);巩膜炎;硬皮病;硬化性胆管炎;血清病;休格连氏综合症(Sjögren syndrome);脊椎关节病;僵人综合症;斯替尔氏疾病(Still's disease);亚急性细菌性心内膜炎(SBE);苏萨克综合症(Susac's syndrome);斯维特综合症(Sweet's syndrome);西德纳姆舞蹈(Sydenham chorea);交感性眼炎;全身性红斑狼疮;高安氏大动脉炎(Takayasu's arteritis);颞动脉炎(又名“巨细胞性动脉炎”);血小板减少症;托洛萨-亨特综合症(Tolosa-Hunt syndrome);横贯性脊髓炎;溃疡性结肠炎;未分化结缔组织病;未分化脊椎关节病;荨麻疹性血管炎;血管炎;白斑病;病毒性疾病,例如艾勃斯坦因巴尔病毒(Epstein Barr Virus,EBV)、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HTLV1、水痘-带状疱疹病毒(VZV)和人类乳头状瘤病毒(HPV);或韦纳氏肉芽肿病

(Wegener's granulomatosis)。在一些实施方式中,自身免疫疾病是一种过敏状况,包括由哮喘、食物过敏症、异位性皮炎、慢性疼痛和鼻炎引起的病状。

[0695] 皮肤接触性超敏反应和哮喘只是可能与显著发病率有关的免疫反应的两个实例。其他包括特应性皮炎,湿疹,干燥综合征,包括继发于干燥综合征的干燥性角膜结膜炎,斑秃,由于节肢动物叮咬反应引起的过敏反应,克罗恩病,口疮,虹膜炎,结膜炎,角膜结膜炎,溃疡性结肠炎,皮肤性红斑狼疮,硬皮病,阴道炎,直肠炎和药物爆发。这些状况可能导致以下任何一种或多种症状或体征:瘙痒,肿胀,发红,水泡,结痂,溃疡,疼痛,结垢,破裂,脱发,结疤或涉及皮肤、眼睛或粘膜的液体渗出。

[0696] 通常在特应性皮炎和湿疹中,免疫介导的白细胞浸润(特别是单核细胞,淋巴细胞,嗜中性粒细胞和嗜酸性粒细胞浸润)进入皮肤,对这些疾病的发病机理起重要作用。慢性湿疹还与表皮明显过度增殖有关。免疫介导的白细胞浸润还发生在皮肤以外的部位,诸如在哮喘的气道中和在干燥性角膜结膜炎的眼睛的泪液产生腺中。

[0697] 如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素变体或前药可以有效量用于治疗患有皮肤病症的宿主,例如人,诸如牛皮癣(例如,寻常型牛皮癣),特应性皮炎,皮疹,皮肤刺激,皮肤过敏(例如,接触性皮炎或过敏性接触性皮炎)。例如,局部使用某些物质(包括一些药物)会引起皮肤过敏。在一些实施方式中,通过局部施用本领域已知的化合物与本文公开的化合物的组合治疗皮肤病症。在一个非限制性实施方式中,本发明的化合物用作局部药剂,以治疗接触性皮炎,特应性皮炎,湿疹性皮炎,牛皮癣,干燥综合征,包括继发于干燥综合征的干燥性角结膜炎,斑秃,由于节肢动物叮咬反应引起的过敏反应,克罗恩病,口疮,虹膜炎,结膜炎,角膜结膜炎,溃疡性结肠炎,哮喘,过敏性哮喘,皮肤性红斑狼疮,硬皮病,阴道炎,直肠炎和药物爆发。该新方法还可用于减少诸如真菌病等疾病中恶性白细胞对皮肤的浸润。

[0698] 使用根据本发明化合物可治疗的状况的疾病状态包括,例如,哮喘、自身免疫疾病如多发性硬化、各种癌症、纤毛类疾病、腭裂、糖尿病、心脏病、高血压、炎性肠病、精神发育迟滞、心境障碍、肥胖、屈光不正、不育、Angelman综合征、卡纳万病、乳糜泻、夏-马-图三氏病、囊性纤维化、杜兴肌营养不良、血色病、血友病、克兰费尔特综合征、神经纤维瘤病、苯丙酮尿症、多囊性肾病1 (PKD1) 或2 (PKD2)、帕-魏二氏综合征、镰状细胞病、泰-萨克斯病、特纳综合征。

[0699] 可以通过根据本发明化合物治疗的其他疾病状态或状况包括阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化(Lou Gehrig病)、神经性厌食、焦虑障碍、动脉粥样硬化、注意力缺陷伴多动障碍、孤独症、双相型障碍、慢性疲劳综合症、慢性阻塞性肺病、克罗恩病、冠心病、痴呆、抑郁症、1型糖尿病、2型糖尿病、癫痫、格-巴二氏综合征、肠易激综合症、狼疮、代谢综合症、多发性硬化、心肌梗塞、肥胖、强迫性障碍、惊恐障碍、帕金森病、银屑病、类风湿性关节炎、结节病、精神分裂症、中风、闭塞性血栓性血管炎、多动秽语综合症、血管炎。

[0700] 可以通过根据本发明化合物治疗的其他疾病状态或状况还包括血浆铜蓝蛋白缺乏症、II型软骨成长不全、软骨发育不全、尖头、2型戈谢病、急性间歇性卟啉症、卡纳万病、腺瘤性结肠息肉病、ALA脱水酶缺乏症、腺苷酸基琥珀酸裂解酶缺乏症、肾上腺生殖综合症、肾上腺脑白质营养不良、ALA-D卟啉症、ALA脱水酶缺乏症、尿黑酸尿、亚历山大病、尿黑酸尿褐黄病、 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症、 α -1蛋白酶抑制剂、肺气肿、肌萎缩性侧索硬化、阿尔斯特伦

综合征、亚历山大病、釉质形成不全、ALA脱水酶缺乏症、安德森-法布里病、雄激素不敏感综合征、贫血、弥漫性体血管角质瘤、视网膜血管瘤病(冯希佩尔-林道病)、阿佩尔综合征、蜘蛛脚样指(马凡综合征)、斯蒂克勒综合征、先天性多发性关节弛缓(埃勒斯-当洛斯综合征#关节弛缓型)、共济失调毛细血管扩张症、瑞特综合征、原发性肺高血压、桑德霍夫病、II型神经纤维瘤病、比尔-史蒂文森皮肤回旋综合征、家族性地中海热、本杰明综合征、 β -地中海贫血、双侧听神经纤维瘤病(II型神经纤维瘤病)、因子V莱顿血栓形成倾向、布洛赫-苏兹贝格综合征(色素失调症)、布卢姆综合征、X-连锁铁粒幼红细胞性贫血、博纳维-乌尔里希综合征(特纳综合征)、布尔纳维尔病(结节性硬化)、朊病毒病、伯特-霍格-杜布综合征、脆骨病(成骨不全症)、宽指综合征(BroadThumb-Hallux syndrome)(鲁宾斯坦-泰比综合征)、青铜色糖尿病/青铜色肝硬化(血色素沉着病)、延髓性肌萎缩(肯尼迪病)、伯格-格鲁茨综合征(脂蛋白脂酶缺乏症)、CGD慢性肉芽肿症、弯肢发育异常、生物素酶缺乏症、心肌病(努南综合征)、猫叫综合征、CAVD(先天性输精管缺如)、Caylor心面综合征(CBAVD)、CEP(先天性红细胞生成性卟啉症)、囊性纤维化、先天性甲状腺功能减退、软骨营养障碍综合征(软骨发育不全)、耳脊椎骨骺发育不良、莱施-尼汉综合征、半乳糖血症、埃勒斯-当洛斯综合征、致死性发育异常、科芬-劳里综合征、科凯恩综合征、(家族性腺瘤息肉病)、先天性红细胞生成性卟啉症、先天性心脏病、高铁血红蛋白症/先天性高铁血红蛋白血症、软骨发育不全、X-连锁铁粒幼红细胞性贫血、结缔组织病、锥异常面综合征、文库利氏贫血(β -地中海贫血)、铜贮积病(威尔逊氏病)、铜转运病(门克斯病)、遗传性粪卟啉症、考登综合征、颅面关节变形(克鲁宗综合征)、克-雅病(朊病毒病)、科凯恩综合征、考登综合征、柯什曼-巴滕-施泰纳特综合征(肌强直性营养不良)、比尔-史蒂文森皮肤回旋综合征、原发性高草酸尿症、脊椎大骨骺发育异常(斯特拉德威克型)、杜兴与贝克尔型肌肉营养不良(DBMD)、乌谢尔综合征、退行性神经疾病(包括德格罗乌稀综合征和德热里纳-索塔斯综合征)、发育障碍、V型远端脊肌萎缩、雄激素不敏感综合征、扩散性球样体硬化(克拉贝病)、狄乔治氏综合征、二氢睾酮受体缺陷、雄激素不敏感综合征、唐氏综合征、侏儒症、红细胞生成性原卟啉症、红细胞5-氨基酮戊酸合成酶缺乏症、红细胞生成性卟啉症、红细胞生成性原卟啉症、红细胞生成性尿卟啉症、弗里德赖希氏共济失调-家族性阵发性多浆膜炎、迟发性皮肤卟啉症、家族性压力敏感性神经病、原发性肺高血压(PPH)、胰脏纤维囊性病、脆性X综合征、半乳糖血症、遗传性脑失调、巨细胞肝炎(新生儿血色素沉着病)、格伦布拉德-斯坦德伯格综合征(弹性假黄瘤)、根达病(先天性红细胞生成性卟啉症)、血色病、霍尔格伦综合征、镰状细胞性贫血、血友病、肝红细胞生成性卟啉症(HEP)、希佩尔-林道病(冯希佩尔-林道病)、亨廷顿病、哈钦森-吉尔福德早衰综合征(早衰)、雄激素过多症、软骨发育不良、低色素性贫血、免疫系统病症(包括X连锁重度联合免疫缺陷)、英斯利-阿斯特利综合征、杰克逊-韦斯综合征、朱伯特综合征、莱施-尼汉综合征、杰克逊-韦斯综合征、肾病(包括高草酸尿症)、克莱恩费尔特综合征、克尼斯特发育异常、间隙性痴呆、兰格-萨尔迪诺软骨成长不全、共济失调毛细血管扩张症、林奇综合征、赖氨酰羟化酶缺乏症、马查多-约瑟夫病、代谢障碍(包括克尼斯特发育异常)、马凡综合征、运动障碍、莫厄特-威尔逊综合征、囊性纤维化、明克综合征、多发性神经纤维瘤病、南斯-英斯利综合征、南斯-斯威尼软骨发育异常、尼曼-匹克病、诺亚克综合征(法伊弗综合征)、奥斯勒-韦伯-朗迪病、皮奥茨-杰格斯综合征、多囊肾病、多骨性纤维性发育异常(麦丘恩-奥尔布赖特综合征)、皮奥茨-杰格斯综合征、普瑞德-拉巴特-威利综合征、血色素

沉着病、原发性高尿酸血症(莱施-尼汉综合征)、原发性肺高血压、原发性老年性退行性痴呆、朊病毒病、早衰(哈钦森吉尔福德早衰综合征)、进行性舞蹈病、慢性遗传性(亨廷顿)(亨廷顿病)、进行性肌萎缩、脊肌萎缩、丙酸血症、原卟啉症、近端肌强直性营养不良、肺动脉高血压、PXE(弹性假黄瘤)、Rb(成视网膜细胞瘤)、雷克林豪森病(神经纤维瘤病I型)、复发性多浆膜炎、视网膜病症、成视网膜细胞瘤、瑞特综合征、RFALS 3型、雷克综合征、赖利-戴综合征、鲁西-利维综合征、重度软骨发育不全伴发育迟缓和黑棘皮(SADDAN)、李-佛美尼综合征、乳房肉瘤、白血病和肾上腺(SBLA)综合征、结节状硬化(结节性硬化)、SDAT、先天性SED(先天性脊椎骨骺发育异常)、斯特拉德威克SED(斯特拉德威克型脊椎大骨骺发育异常)、SEDC(先天性脊椎骨骺发育异常)、SEMD、斯特拉德威克型(斯特拉德威克型脊椎大骨骺发育异常)、Shprintzen综合征、皮肤色素沉着障碍、史密斯-莱姆利-奥皮茨综合征、南非遗传性卟啉症(变异性卟啉症)、婴儿-发作上升型遗传性痉挛性麻痹、语言与交流障碍、神经鞘脂贮积症、泰-萨克斯病、脊髓小脑性共济失调、斯蒂克勒综合征、中风、雄激素不敏感综合征、四氢生物蝶呤缺乏症、 β -地中海贫血、甲状腺疾病、腊肠样神经病(有压力麻痹的倾向的遗传性神经病)、Treacher Collins综合征、Triplo X综合征(Triple X综合征)、21三体症(Down综合征)、X三体症、VHL综合征(von Hippel-Lindau病)、视力障碍和失明(Alström综合征)、Vrolik病、Waardenburg综合征、Warburg Sjo Fledelius综合征、Weissenbacher-Zweymüller综合征、Wolf-Hirschhorn综合征、Wolff周期性疾病、Weissenbacher-Zweymüller综合征和着色性干皮病等。

[0701] IV. 组合疗法

[0702] 本文所述的任何化合物可以有效量单独或组合使用以治疗患有如本文所述的病症的宿主(诸如人)。

[0703] 术语“生物活性剂”用于描述除根据本发明化合物之外的药剂,其可以与本发明化合物组合或交替使用以实现期望的治疗结果。在一个实施方式中,本发明化合物和生物活性剂以它们在体内具有活性的方式在重叠时间段内施用,例如,具有重叠C_{max}、T_{max}、AUC或其他药代动力学参数的时间段。在另一个实施方式中,将本发明化合物和生物活性剂施用于不具有重叠药代动力学参数的有此需要的宿主,然而,一个对另一个的治疗效果具有治疗影响。

[0704] 在该实施方式的一个方面中,生物活性剂是免疫调节剂,其包括但不限于检查点抑制剂,包括作为非限制性实例的PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、CTLA-4抑制剂、LAG-3抑制剂、TIM-3抑制剂、T细胞激活的V结构域Ig抑制子(VISTA)抑制剂、小分子、肽、核苷酸或其他抑制剂。在某些方面中,免疫调节剂是抗体,诸如单克隆抗体。

[0705] 通过与PD-1受体结合而阻断PD-1和PD-L1的相互作用,进而抑制免疫抑制的PD-1抑制剂包括例如纳武单抗(Opdivo)、派姆单抗(Keytruda)、pidilizumab、AMP-224(AstraZeneca和MedImmune)、PF-06801591(Pfizer)、MEDI0680(AstraZeneca)、PDR001(Novartis)、REGN2810(Regeneron)、SHR-12-1(Jiangsu Hengrui Medicine Company和Incyte Corporation)、TSR-042(Tesaro)和PD-L1/VISTA抑制剂CA-170(Curis Inc.)。通过与PD-L1受体结合而阻断PD-1和PD-L1的相互作用,进而抑制免疫抑制的PD-L1抑制剂包括例如阿特珠单抗(Tecentriq)、度伐单抗(AstraZeneca和MedImmune)、KN035(Alphamab)和BMS-936559(Bristol-Myers Squibb)。与CTLA-4结合并抑制免疫抑制的CTLA-4检查点抑制

剂包括但不限于ipilimumab、tremelimumab (AstraZeneca和MedImmune)、AGEN1884和AGEN2041 (Agenus)。LAG-3检查点抑制剂包括但不限于BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb)、GSK2831781 (GlaxoSmithKline)、IMP321 (Prima BioMed)、LAG525 (Novartis),以及PD-1和LAG-3双重抑制剂MGD013 (MacroGenics)。TIM-3抑制剂的一个实例是TSR-022 (Tesaro)。

[0706] 在另一个实施方式中,本文所述的活性化合物可以以有效量与有效量的雄激素(如睾酮)抑制剂组合或交替施用而用于治疗男性生殖系统的异常组织如前列腺癌或睾丸癌,所述雄激素抑制剂包括但不限于选择性雄激素受体调节剂、选择性雄激素受体降解剂、完全雄激素受体降解剂,或另一形式的部分或完全雄激素拮抗剂。在一个实施方式中,前列腺癌或睾丸癌是雄激素抗性的。抗雄激素化合物的非限制性实例提供于W02011/156518和美国专利号8,455,534和8,299,112中。抗雄激素化合物的另外的非限制性实例包括:恩杂鲁胺、阿帕鲁胺、醋酸环丙孕酮、醋酸氯地孕酮、螺内酯、坎利酮、屈螺酮、酮康唑、topilutamide、醋酸阿比特龙和西米替丁。

[0707] 在一个实施方式中,生物活性剂为ALK抑制剂。ALK抑制剂的实例包括但不限于克唑替尼、阿来替尼、色瑞替尼、TAE684 (NVP-TAE684)、GSK1838705A、AZD3463、ASP3026、PF-06463922、恩曲替尼 (RXDX-101) 和AP26113。

[0708] 在一个实施方式中,生物活性剂为EGFR抑制剂。EGFR抑制剂的实例包括埃罗替尼 (Tarceva)、吉非替尼 (Iressa)、阿法替尼 (Gilotrif)、洛奇替尼 (CO-1686)、奥希替尼 (Tagrisso)、奥莫替尼 (Olita)、纳曲替尼 (ASP8273)、纳扎替尼 (EGF816)、PF-06747775 (Pfizer)、埃克替尼 (BPI-2009)、来那替尼 (HKI-272;PB272);阿法替尼 (AC0010)、EAI045、tarloxotinib (TH-400;PR-610)、PF-06459988 (Pfizer)、tesevatinib (XL647;EXEL-7647;KD-019)、transtinib、WZ-3146、WZ8040、CNX-2006和达克替尼 (PF-00299804;Pfizer)。

[0709] 在一个实施方式中,生物活性剂为HER-2抑制剂。HER-2抑制剂的实例包括曲妥珠单抗、拉帕替尼、ado-曲妥珠单抗emtansine和帕妥珠单抗。

[0710] 在一个实施方式中,生物活性剂为CD20抑制剂。CD20抑制剂的实例包括奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、fatumumab、替伊莫单抗、托西莫单抗和奥瑞珠单抗。

[0711] 在一个实施方式中,生物活性剂为JAK3抑制剂。JAK3抑制剂的实例包括托法替尼 (tasocitinib)。

[0712] 在一个实施方式中,生物活性剂为BCL-2抑制剂。BCL-2抑制剂的实例包括venetoclax、ABT-199 (4-[4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[[3-硝基-4-[[(四氢-2H-吡喃-4-基) 甲基]氨基]苯基]磺酰基]-2-[(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基]苯甲酰胺)、ABT-737 (4-[4-[[2-(4-氯苯基)苯基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[4-[[(2R)-4-(二甲基氨基)-1-苯基磺酰基丁-2-基]氨基]-3-硝基苯基]磺酰基苯甲酰胺) (navitoclax)、ABT-263 ((R)-4-(4-((4'-氯-4,4-二甲基-3,4,5,6-四氢-[1,1'-联苯]-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基)氨基)-3((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺)、GX15-070 (obatoclax甲磺酸盐, (2Z)-2-[(5Z)-5-[(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-甲氧基吡咯-2-亚基]吡啶;甲磺酸))、2-甲氧基-抗霉素A3、YC137 (4-(4,9-二氧化-4,9-二氢萘并[2,3-d]噻唑-2-基氨基)-苯酯)、pogodin、2-氨基-6-溴-4-(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代乙基)-4H-色烯-3-甲酸乙酯、尼洛替尼-d3、TW-37

(N-[4-[[2-(1,1-二甲基乙基)苯基]磺酰基]苯基]-2,3,4-三羟基-5-[[2-(1-甲基乙基)苯基]甲基]苯甲酰胺)、Apogossypolone (ApoG2)、HA14-1、AT101、sabutoclax、藤黄酸或G3139 (Oblimersen)。

[0713] 在一个实施方式中,生物活性剂为激酶抑制剂。在一个实施方式中,激酶抑制剂选自磷酸肌醇3-激酶 (PI3K) 抑制剂、Bruton酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂或脾酪氨酸激酶 (Syk) 抑制剂,或其组合。

[0714] PI3激酶抑制剂的实例包括但不限于渥漫青霉素、去甲氧绿胶霉素、哌立福辛、艾代拉里斯 (idelalisib)、Pictilisib、Palomid 529、ZSTK474、PWT33597、CUDC-907,以及 AEZS-136、duvelisib、GS-9820、BKM120、GDC-0032 (Taselisib) (2-[4-[2-(2-异丙基-5-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-d][1,4]苯并氧氮杂-9-基]吡唑-1-基]-2-甲基丙酰胺)、MLN-1117 ((2R)-1-苯氧基-2-丁基氢 (S)-甲基磷酸酯;或甲基(氧代) {(2R)-1-苯氧基-2-丁基}氧基}磷)、BYL-719 ((2S)-N1-[4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-4-吡啶基]-2-噻唑基]-1,2-吡咯烷二甲酰胺)、GSK2126458 (2,4-二氟-N-{2-(甲基氧基)-5-[4-(4-哒嗪基)-6-喹啉基]-3-吡啶基}苯磺酰胺) (omipalisib)、TGX-221 ((±)-7-甲基-2-(吗啉-4-基)-9-(1-苯基氨基乙基)-吡啶并[1,2-a]-嘧啶-4-酮)、GSK2636771 (2-甲基-1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苄基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酸二盐酸盐)、KIN-193 ((R)-2-((1-(7-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-9-基)乙基)氨基)苯甲酸)、TGR-1202/RP5264、GS-9820 ((S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-羟基丙-1-酮)、GS-1101 (5-氟-3-苯基-2-([S])-1-[9H-嘌呤-6-基氨基]-丙基)-3H-喹唑啉-4-酮)、AMG-319、GSK-2269557、SAR245409 (N-(4-(N-(3-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3-甲氧基-4-甲基苯甲酰胺)、BAY80-6946 (2-氨基-N-(7-甲氧基-8-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑酮)、AS 252424 (5-[1-[5-(4-氟-2-羟基-苯基)-呋喃-2-基]-甲-(Z)-亚基]-噻唑烷-2,4-二酮)、CZ 24832 (5-(2-氨基-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-叔丁基吡啶-3-磺酰胺)、Buparlisib (5-[2,6-二(4-吗啉基)-4-嘧啶基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺)、GDC-0941 (2-(1H-吡唑-4-基)-6-[4-(甲基磺酰基)-1-哌嗪基]甲基]-4-(4-吗啉基)噻吩并[3,2-d]嘧啶)、GDC-0980 ((S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮(也称为RG7422))、SF1126 ((8S,14S,17S)-14-(羧基甲基)-8-(3-胍基丙基)-17-(羟基甲基)-3,6,9,12,15-五氧代-1-(4-(4-氧代-8-苯基-4H-色烯-2-基)吗啉代-4-鎓)-2-氧杂-7,10,13,16-四氮杂十八-18-酸酯)、PF-05212384 (N-[4-[[4-(二甲基氨基)-1-哌啶基]羰基]苯基]-N'-[4-(4,6-二-4-吗啉基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲) (gedatolisib)、LY3023414、BEZ235 (2-甲基-2-{4-[3-甲基-2-氧代-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基}丙腈) (达托里昔布)、XL-765 (N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3-甲氧基-4-甲基苯甲酰胺)、以及GSK1059615 (5-[4-(4-吡啶基)-6-喹啉基]亚甲基]-2,4-噻唑烷二酮)、PX886 ([3aR,6E,9S,9aR,10R,11aS)-6-[[双(丙-2-烯基)氨基]亚甲基]-5-羟基-9-(甲氧基甲基)-9a,11a-二甲基-1,4,7-三氧代-2,3,3a,9,10,11-六氢茚并[4,5h]异色烯-10-基]乙酸酯(也称为sonolisib))、LY294002、AZD8186、PF-4989216、pilaralisib、GNE-317、PI-3065、PI-103、NU7441 (KU-57788)、HS 173、VS-5584 (SB2343)、CZC24832、TG100-115、A66、YM201636、CAY10505、PIK-

75、PIK-93、AS-605240、BGT226 (NVP-BGT226)、AZD6482、voxtalisib、alpelisib、IC-87114、TGI100713、CH5132799、PKI-402、copanlisib (BAY 80-6946)、XL 147、PIK-90、PIK-293、PIK-294、3-MA (3-甲基腺嘌呤)、AS-252424、AS-604850、apitolisib (GDC-0980;RG7422),以及W02014/071109中描述的结构。

[0715] BTK抑制剂的实例包括依鲁替尼(也称为PCI-32765) (Imbruvica™) (1-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮)、二苯胺基嘧啶基的抑制剂如AVL-101和AVL-291/292 (N-(3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺) (Avila Therapeutics) (参见美国专利公开号2011/0117073,其整体并入本文)、达沙替尼([N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(6-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基氨基)噻唑-5-甲酰胺]、LFM-A13 (α-氰基-β-羟基-β-甲基-N-(2,5-二溴苯基)丙烯酰胺)、GDC-0834 ([R-N-(3-(6-(4-(1,4-二甲基-3-氧代哌嗪-2-基)苯基氨基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺]、CGI-560 4-(叔丁基)-N-(3-(8-(苯基氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)苯甲酰胺、CGI-1746 (4-(叔丁基)-N-(2-甲基-3-(4-甲基-6-((4-(吗啉-4-羰基)苯基)氨基)-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)苯基)苯甲酰胺)、CNX-774 (4-(4-((4-(3-丙烯酰胺基苯基)氨基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)苯氧基)-N-甲基吡啶酰胺)、CTA056 (7-苄基-1-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-g]喹啉-6(5H)-酮)、GDC-0834 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-二甲基-3-氧代哌嗪-2-基)苯基)氨基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺)、GDC-0837 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-二甲基-3-氧代哌嗪-2-基)苯基)氨基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺)、HM-71224、ACP-196、ONO-4059 (Ono Pharmaceuticals)、PRT062607 (4-((3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)氨基)-2-(((1R,2S)-2-氨基环己基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺盐酸盐)、QL-47 (1-(1-丙烯酰基二氢吡啶-6-基)-9-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并[h][1,6]萘啶-2(1H)-酮),以及RN486 (6-环丙基-8-氟-2-(2-羟基甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基氨基]}-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-苯基)-2H-异喹啉-1-酮),以及能够抑制BTK活性的其它分子,例如Akinleye等人,Journal of Hematology&Oncology,2013,6:59中公开的那些BTK抑制剂,其全部内容通过引用并入本文。

[0716] Syk抑制剂包括,例如,Cerdulatinib (4-(环丙基氨基)-2-((4-(4-(乙基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺)、entospletinib (6-(1H-吡啶-6-基)-N-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺)、fostamatinib ([6-({5-氟-2-[(3,4,5-三甲氧基苯基)氨基]-4-嘧啶基}氨基)-2,2-二甲基-3-氧代-2,3-二氢-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基]甲基磷酸二氢盐)、fostamatinib二钠盐 ((6-((5-氟-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2,2-二甲基-3-氧代-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基磷酸钠)、BAY 61-3606 (2-(7-(3,4-二甲氧基苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氨基)-烟酰胺HCl)、R09021 (6-[(1R,2S)-2-氨基-环己基氨基]-4-(5,6-二甲基-吡啶-2-基氨基)-哒嗪-3-甲酸酰胺)、伊马替尼(格列卫;4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-N-(4-甲基-3-{[4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)苯甲酰胺)、星孢菌素、GSK143 (2-(((3R,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-(对甲苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺)、PP2 (1-(叔丁基)-3-(4-氯苯基)-

1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺)、PRT-060318(2-(((1R,2S)-2-氨基环己基)氨基)-4-(间甲基氨基)嘧啶-5-甲酰胺)、PRT-062607(4-((3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)氨基)-2-(((1R,2S)-2-氨基环己基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺盐酸盐)、R112(3,3'-((5-氟嘧啶-2,4-二基)双(氮烷二基))二酚)、R348(3-乙基-4-甲基吡啶)、R406(6-((5-氟-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2,2-二甲基-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮)、白皮杉醇(3-羟基白藜芦醇)、YM193306(参见Singh等人Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643)、7-氮杂吡啶、白皮杉醇、ER-27319(参见Singh等人Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其整体并入本文)、化合物D(参见Singh等人Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其整体并入本文)、PRT060318(参见Singh等人Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其整体并入本文)、木樨草素(参见Singh等人Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 以其整体并入本文)、芹黄素(参见Singh等人Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其整体并入本文)、槲皮素(参见Singh等人Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其整体并入本文)、漆黄素(参见Singh等人Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其整体并入本文)、杨梅黄酮(参见Singh等人Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其整体并入本文)、桑色素(参见Singh等人Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其整体并入本文)。

[0717] 在一个实施方式中,生物活性剂为MEK抑制剂。MEK抑制剂是众所周知的,并包括例如,曲美替尼/GSK1120212(N-(3-{3-环丙基-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H-基)苯基}乙酰胺)、司美替尼(6-(4-溴-2-氯苯胺基)-7-氟-N-(2-羟基乙氧基)-3-甲基苯并咪唑-5-甲酰胺)、pimasertib/AS703026/MSD 1935369((S)-N-(2,3-二羟基丙基)-3-((2-氟-4-碘苯基)氨基)异烟酰胺)、XL-518/GDC-0973(1-((3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基)羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇)、refametinib/BAY869766/RDEA1 19(N-(3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基氨基)-6-甲氧基苯基)-1-(2,3-二羟基丙基)环丙烷-1-磺酰胺)、PD-0325901(N-[(2R)-2,3-二羟基丙氧基]-3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-苯甲酰胺)、TAK733((R)-3-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮)、MEK162/ARRY438162(5-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-4-氟-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-甲酰胺)、R05126766(3-[[3-氟-2-(甲基氨磺酰基氨基)-4-吡啶基]甲基]-4-甲基-7-嘧啶-2-基氧基色烯-2-酮)、WX-554、R04987655/CH4987655(3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-((3-氧代-1,2-氧氮杂环己-2基)甲基)苯甲酰胺),或AZD8330(2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-

二氢吡啶-3-甲酰胺)、U0126-EtOH、PD184352 (CI-1040)、GDC-0623、BI-847325、考比替尼、PD98059、BIX 02189、BIX 02188、binimetinib、SL-327、TAK-733、PD318088。

[0718] 在一个实施方式中,生物活性剂为Raf抑制剂。Raf抑制剂是已知的,并且包括例如威罗菲尼(Vemurafinib) (N-[3-[[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]羰基]-2,4-二氟苯基]-1-丙烷磺酰胺)、甲苯磺酸索拉非尼(4-[4-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基]羰基]氨基]苯氧基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺;4-甲基苯磺酸盐)、AZ628 (3-(2-氰基丙-2-基)-N-(4-甲基-3-(3-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基氨基)苯基)苯甲酰胺)、NVP-BHG712 (4-甲基-3-(1-甲基-6-(吡啶-3-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺)、RAF-265 (1-甲基-5-[2-[5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基]吡啶-4-基]氧基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]苯并咪唑-2-胺)、2-溴aldisine (2-溴-6,7-二氢-1H,5H-吡咯并[2,3-c]氮杂卓-4,8-二酮)、Raf激酶抑制剂IV (2-氯-5-(2-苯基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)苯酚)、索拉非尼N-氧化物(4-[4-[[[[4-氯-3(三氟甲基)苯基]氨基]羰基]氨基]苯氧基]-N-甲基-2吡啶甲酰胺1-氧化物)、PLX-4720、达拉非尼(GSK2118436)、GDC-0879、RAF265、AZ 628、SB590885、ZM336372、GW5074、TAK-632、CEP-32496、LY3009120和GX818 (Encorafenib)。

[0719] 在一个实施方式中,生物活性剂为AKT抑制剂,其包括但不限于MK-2206、GSK690693、哌立福辛、(KRX-0401)、GDC-0068、曲西瑞宾、AZD5363、和厚朴酚(Honokiol)、PF-04691502和米替福新、FLT-3抑制剂,其包括但不限于P406、多韦替尼、奎扎替尼(AC220)、Amuvatinib(MP-470)、坦度替尼(MLN518)、ENMD-2076和KW-2449,或其组合。

[0720] 在一个实施方式中,生物活性剂为mTOR抑制剂。mTOR抑制剂的实例包括但不限于雷帕霉素及其类似物、依维莫司(Afinitor)、替西罗莫司、ridaforolimus、西罗莫司和地磷莫司(deforolimus)。MEK抑制剂的实例包括但不限于曲美替尼/GSK1120212 (N-(3-{3-环丙基-5-[2-氟-4-碘苯基]氨基}-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H-基)苯基)乙酰胺)、司美替尼(6-(4-溴-2-氯苯胺基)-7-氟-N-(2-羟基乙氧基)-3-甲基苯并咪唑-5-甲酰胺)、pimasertib/AS703026/MS1935369 ((S)-N-(2,3-二羟基丙基)-3-((2-氟-4-碘苯基)氨基)异烟酰胺)、XL-518/GDC-0973 (1-({3,4-二氟-2-[2-氟-4-碘苯基]氨基}苯基)羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇)(cobimetinib)、refametinib/BAY869766/RDEA119 (N-(3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基氨基)-6-甲氧基苯基)-1-(2,3-二羟基丙基)环丙烷-1-磺酰胺)、PD-0325901 (N-[(2R)-2,3-二羟基丙氧基]-3,4-二氟-2-[2-氟-4-碘苯基]氨基)-苯甲酰胺)、TAK733 ((R)-3-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮)、MEK162/ARRY438162 (5-[4-溴-2-氟苯基]氨基)-4-氟-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-甲酰胺)、R05126766 (3-[[3-氟-2-(甲基磺酰基氨基)-4-吡啶基]甲基]-4-甲基-7-嘧啶-2-基氧基色烯-2-酮)、WX-554、R04987655/CH4987655 (3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-((3-氧代-1,2-氧氮杂己环-2基)甲基)苯甲酰胺)或AZD8330 (2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺)。

[0721] 在一个实施方式中,生物活性剂为RAS抑制剂。RAS抑制剂的实例包括但不限于Reolysin和siG12D LODER。

[0722] 在一个实施方式中,生物活性剂为HSP抑制剂。HSP抑制剂包括但不限于格尔德霉素或17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(17AAG)和根赤壳菌素。

[0723] 另外的生物活性化合物包括,例如,依维莫司、曲贝替定、abraxane、TLK 286、AV-299、DN-101、帕洛帕尼、GSK690693、RTA 744、ON 0910.Na、AZD 6244 (ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、enzastaurin、凡德他尼、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、FLT-3抑制剂、VEGFR抑制剂、极光激酶抑制剂、PIK-1调节剂、HDAC抑制剂、c-MET抑制剂、PARP抑制剂、Cdk抑制剂、IGFR-TK抑制剂、抗HGF抗体、粘附斑激酶抑制剂、Map激酶激酶(mek)抑制剂、VEGF捕获抗体、培美曲塞、帕尼单抗、氨柔比星、奥戈伏单抗、Lep-etu、诺拉曲塞、azd2171、巴他布林、奥法木单抗、扎木单抗、伊朵堤卡林(edotecarin)、粉防己碱、鲁吡替康、替米利芬、奥利默森、替西木单抗、伊匹木单抗、棉酚、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、西仑吉、吉马替康、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR₁ KRX-0402、鲁坎松、LY317615、neuradiab、维特斯彭(vitespan)、Rta 744、Sdx 102、他仑帕奈、阿曲生坦、Xr 311、罗米地辛、ADS-100380、舒尼替尼、5-氟尿嘧啶、伏立诺他、依托泊苷、吉西他滨、多柔比星、脂质体多柔比星、5'-脱氧-5-氟尿苷、长春新碱、替莫唑胺、ZK-304709、塞利西利(seliciclib);PD0325901、AZD-6244、卡培他滨、N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酰基]-L-谷氨酸二钠七水合物、喜树碱、PEG标记的伊立替康、他莫昔芬、柠檬酸托瑞米芬、阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、DES(己烯雌酚)、雌二醇、雌激素、缀合的雌激素、贝伐单抗、IMC-1C11、CHIR-258);3-[5-(甲基磺酰基哌嗪甲基)-吡啶基-喹诺酮、瓦他拉尼(vatalanib)、AG-013736、AVE-0005、醋酸戈舍瑞林、醋酸亮丙瑞林、双羟萘酸曲普瑞林、醋酸甲羟孕酮、己酸羟孕酮、醋酸甲地孕酮、雷洛昔芬、比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特、醋酸甲地孕酮、CP-724714;TAK-165、HKI-272、埃罗替尼、拉帕替尼、卡那替尼、ABX-EGF抗体、爱必妥(Erbitux)、EKB-569、PKI-166、GW-572016、Ionafarnib、BMS-214662、替比法尼;氨磷汀、NVP-LAQ824、辛二酰苯胺异羟肟酸、丙戊酸、曲古抑菌素A、FK-228、SU11248、索拉非尼、KRN951、氨鲁米特、安吡啶(arnsacrine)、阿那格雷(anagrelide)、L-天冬酰胺酶、卡介苗(BCG)疫苗、阿霉素、博来霉素、布舍瑞林、白消安、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸盐、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素D、柔红霉素(daunorubicin)、己烯雌酚、表柔比星、氟达拉滨、氟氢可的松、氟甲睾酮、氟他胺、格列卫(gleevec)、吉西他滨、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、氮芥(mechlorethamine)、美法仑、6-巯基嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、奥曲肽、奥沙利铂、帕米膦酸、喷司他丁、普卡霉素、吡吩姆钠(porfimer)、丙卡巴肼、雷替曲塞、利妥昔单抗、链脲佐菌素、替尼泊苷、睾酮、沙利度胺、硫鸟嘌呤、噻替派、维甲酸、长春地辛、13-顺式维甲酸、苯丙氨酸氮芥、乌拉莫司汀、雌莫司汀、六甲蜜胺、氟尿苷、5-脱氧尿苷、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、脱氧助间型霉素、骨化三醇、戊柔比星、光神霉素、长春碱、长春瑞滨、拓扑替康、razoxin、马立马司他(marimastat)、COL-3、新伐司他、BMS-275291、角鲨胺、内皮抑素、SU5416、SU6668、EMD121974、白介素-12、IM862、血管抑素、vitaxin、屈洛昔芬、idoxifene、螺内酯、非那雄胺、西米替丁、曲妥珠单抗、白介素融合毒素(denileukin diftitox)、吉非替尼、硼替佐米、紫杉醇、不含聚氧乙烯蓖麻油的紫杉醇、多西紫杉醇、埃坡霉素B、BMS-247550、BMS-310705、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、哌喷昔芬(pipendoxifene)、ERA-923、阿佐昔芬、氟维司群、阿

考比芬、拉索昔芬、吡啶昔酚(idoxifene)、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、拓扑替康、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、雷帕霉素、40-0-(2-羟基乙基)-雷帕霉素、替西罗莫司、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、渥曼青霉素、ZM336372、L-779,450、PEG-非格司亭、达贝泊汀(darbepoetin)、促红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子、唑来膦酸、泼尼松、西妥昔单抗、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、组氨瑞林、PEG化干扰素 α -2a、干扰素 α -2a、PEG化干扰素 α -2b、干扰素 α -2b、阿扎胞苷、PEG-L-天冬酰胺酶、来那度胺、吉妥珠单抗、氢化可的松、白介素-11、右雷佐生、阿仑单抗、全反式维甲酸、酮康唑、白介素-2、甲地孕酮、免疫球蛋白、氮芥(nitrogen mustard)、甲基强的松龙、替伊莫单抗(ibrutinib)、雄激素、地西他滨、六甲蜜胺、蓓萨罗丁、托西莫单抗、三氧化二砷、可的松、editronate、米托坦、环孢菌素、脂质体柔红霉素、Edwin-a-天冬酰胺酶、锶89、卡索匹坦、奈妥匹坦、NK-1受体拮抗剂、帕洛诺司琼、阿瑞吡坦、苯海拉明、羟嗪、甲氧氯普胺、劳拉西泮、阿普唑仑、氟哌啶醇、氟哌利多、屈大麻酚、地塞米松、甲基强的松龙、普鲁氯嗪、格拉司琼、昂丹司琼、多拉司琼、托烷司琼、聚乙二醇非格司亭(pegfilgrastim)、促红细胞生成素、依泊汀 α 、达贝泊汀 α 及其混合物。

[0724] 在一个实施方式中,生物活性剂选自但不限于甲磺酸伊马替尼(Gleevec®)、达沙替尼(Sprycel®)、尼洛替尼(Tasigna®)、博舒替尼(Bosulif®)、曲妥珠单抗(Herceptin®)、曲妥珠单抗-DM1、帕妥珠单抗(Perjeta™)、拉帕替尼(Tykerb®)、吉非替尼(Iressa®)、埃罗替尼(Tarceva®)、西妥昔单抗(Erbitux®)、帕尼单抗(Vectibix®)、凡德他尼(Caprelsa®)、维罗非尼(Zelboraf®)、伏立诺他(Zolinza®)、罗米地辛(Istodax®)、蓓萨罗丁(Tagretin®)、阿利维A酸(Panretin®)、维甲酸(Vesanoid®)、卡非佐米(Kyprolis™)、普拉曲沙(Folotyn®)、贝伐单抗(Avastin®)、Ziv-阿柏西普(Zaltrap®)、索拉非尼(Nexavar®)、舒尼替尼(Sutent®)、帕唑帕尼(Votrient®)、瑞格非尼(Stivarga®)和卡博替尼(Cometriq™)。

[0725] 在某些方面中,生物活性剂是抗炎剂、化疗剂、放疗剂、另外的治疗剂或免疫抑制剂。

[0726] 合适的化疗生物活性剂包括但不限于放射活性分子、毒素(也称为细胞毒素或细胞毒性剂,其包括对细胞存活力有害的任何药剂),以及含有化疗化合物的脂质体或其他囊泡。一般的抗癌药剂包括:长春新碱(Oncovin®)或脂质体长春新碱(Marqibo®)、柔红霉素(道诺霉素(daunomycin)或Cerubidine®)或多柔比星(Adriamycin®)、阿糖胞苷(Cytarabine)(胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)、ara-C或Cytosar®)、L-天冬酰胺酶(Elspar®)或PEG-L-天冬酰胺酶(聚乙二醇天冬酰胺酶或Oncaspar®)、依托泊苷(VP-16)、替尼泊苷(Vumon®)、6-巯基嘌呤(6-MP或Purinethol®)、甲氨蝶呤、环磷酰胺(Cytoxan®)、泼尼松、地塞米松(Decadron)、伊马替尼(Gleevec®)、达沙替尼(Sprycel®)、尼洛替尼(Tasigna®)、博舒替尼(Bosulif®)和普纳替尼(Iclusig™)。另外的合适的化疗剂的实例包括但不限于1-去氢睾酮、5-氟尿嘧啶达卡巴嗪、6-巯基嘌呤、6-巯鸟嘌呤、放线菌素D、亚德里亚霉素(adriamycin)、阿地白介素(aldesleukin)、烷化剂、别嘌呤醇钠、六甲蜜胺、氨磷汀、阿那曲唑、氨茴霉素(AMC)、抗有丝分裂剂、顺式-二氯二胺铂(II)(DDP)(顺铂)、二氨基二氯铂(diamino

dichloro platinum)、蒽环霉素 (anthracycline)、抗生素、抗代谢物、天冬酰胺酶、活BCG (膀胱内)、倍他米松磷酸钠和醋酸倍他米松、比卡鲁胺、硫酸博来霉素、白消安、甲酰四氢叶酸钙 (calcium leucovorin)、加利车霉素 (calicheamicin)、卡培他滨、卡铂、洛莫司汀 (CCNU)、卡莫司汀 (BSNU)、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、秋水仙碱、缀合雌激素、环磷酰胺、环硫酰胺、阿糖胞苷、阿糖胞苷、细胞松弛素B、环磷酰胺 (Cytosan)、达卡巴嗪、放线菌素D、放线菌素D (以前为放线菌素)、盐酸柔红霉素 (daunirubicin HCL)、柠檬酸柔红霉素 (daunorubicin citrate)、地尼白介素 (denileukin diftitox)、右雷佐生 (Dexrazoxane)、二溴甘露醇 (二溴mannitol)、二羟基蒽二酮 (dihydroxy anthracin dione)、多西紫杉醇、甲磺酸多拉司琼、盐酸多柔比星、屈大麻酚、大肠杆菌L-天冬酰胺酶、吐根碱 (emetine)、依泊汀- α (epoetin- α)、欧文氏菌属L-天冬酰胺酶 (Erwinia L-asparaginase)、酯化雌激素、雌二醇、雌莫司汀磷酸钠、溴化乙锭、乙炔雌二醇、依替膦酸盐 (etidronate)、依托泊苷嗜橙菌因子 (etoposide citrororum factor)、磷酸依托泊苷、非格司亭、氟尿核苷 (floxuridine)、氟康唑、磷酸氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟他胺 (flutamide)、亚叶酸、盐酸吉西他滨、糖皮质激素、醋酸戈舍瑞林、短杆菌肽D、盐酸格兰西龙 (granisetron HCL)、羟基脲 (hydroxyurea)、盐酸艾达霉素 (idarubicin HCL)、异环磷酰胺、干扰素 α -2b、盐酸伊立替康、来曲唑、甲酰四氢叶酸钙、醋酸亮丙瑞林 (leuprolide acetate)、盐酸左旋四咪唑、利多卡因、洛莫司汀、类美登素、盐酸二氯甲二乙胺 (mechlorethamine HCL)、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、盐酸美法仑、巯基嘌呤、美司那、甲氨蝶呤、甲基睾酮、光神霉素、丝裂霉素C、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、醋酸奥曲肽、盐酸昂丹司琼 (ondansetron HCL)、紫杉醇、帕米膦酸二钠、喷司他丁、盐酸匹鲁卡品、皮利霉素 (plimycin)、具有卡莫司汀植入物的聚苯丙生20、吡吩姆钠、普鲁卡因、盐酸丙卡巴肼、普萘洛尔、利妥昔单抗、沙莫司亭、链脲佐菌素、他莫昔芬、紫杉酚、替尼泊苷 (teniposide)、替尼泊苷 (tenoposide)、睾内酯 (testolactone)、丁卡因 (tetracaine)、噻依派 (thioepa) 苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、硫鸟嘌呤 (thioguanine)、噻替派 (thiotepa)、盐酸拓扑替康、柠檬酸托瑞米芬、曲妥珠单抗、维甲酸、戊柔比星、硫酸长春碱、硫酸长春新碱和酒石酸长春瑞滨。

[0727] 可以与本文公开的降解物 (Degrader) 组合施用的另外的治疗剂可以包括贝伐单抗、舒尼替尼、索拉非尼、2-甲氧基雌二醇或2ME2、非纳索特、瓦他拉尼、凡德他尼、阿非赛特、伐洛昔单抗、依他珠单抗 (MEDI-522)、西仑吉肽 (cilengitide)、埃罗替尼、西妥昔单抗、帕尼单抗、吉非替尼、曲妥珠单抗、多韦替尼、figitumumab、阿塞西普 (atacicept)、利妥昔单抗、阿仑单抗、阿地白介素 (aldesleukine)、阿利珠单抗 (atlizumab)、托珠单抗、替西罗莫司、依维莫司、卢卡珠单抗、达昔珠单抗 (dacetuzumab)、HLL1、huN901-DM1、阿替莫德 (atiprimod)、那他珠单抗、硼替佐米、卡非佐米、吗佐米德 (marizomib)、他斯霉素 (tanespimycin)、甲磺酸沙奎那韦、利托那韦、甲磺酸那非那韦、硫酸印地那韦、倍林司他、帕比司他、吗帕珠单抗 (mapatumumab)、来沙木单抗 (lexatumumab)、杜拉乐明 (dulanermin)、ABT-737、奥利默森 (oblimersen)、皮替德辛 (plitidepsin)、他匹莫德 (talmapimod)、P276-00、恩佐塔辛 (enzastaurin)、替吡法尼 (tipifarnib)、哌立福新、伊马替尼、达沙替尼、来那度胺、沙利度胺、辛伐他汀、塞来昔布、巴多昔芬、AZD4547、利妥木单抗、奥沙利铂 (Eloxatin)、PD0332991、ribociclib (LEE011)、amebaciclib (LY2835219)、

HDM201、氟维司群 (Faslodex)、依西美坦 (Aromasin)、PIM447、芦可替尼 (INC424)、BGJ398、耐昔妥珠单抗 (necitumumab)、培美曲塞 (Alimta) 和雷莫芦单抗 (IMC-1121B)。

[0728] 在一个实施方式中,另外的疗法是单克隆抗体 (Mab)。一些Mab刺激破坏癌细胞的免疫反应。与B细胞天然产生的抗体相似,这些Mab可以“包覆”癌细胞表面,从而通过免疫系统引发其破坏。例如,贝伐单抗靶向血管内皮生长因子 (VEGF),一种由肿瘤细胞和肿瘤微环境中的其他细胞分泌的促进肿瘤血管发育的蛋白质。当与贝伐单抗结合时,VEGF不能与其细胞受体相互作用,从而阻止导致新血管生长的信号传导。类似地,西妥昔单抗和帕尼单抗靶向表皮生长因子受体 (EGFR),且曲妥珠单抗靶向人表皮生长因子受体2 (HER-2)。与细胞表面生长因子受体结合的Mab阻止靶向受体发送其正常的生长促进信号。它们还可引发细胞凋亡并激活免疫系统以破坏肿瘤细胞。

[0729] 在本发明的一个方面中,生物活性剂为免疫抑制剂。免疫抑制剂可以是钙调磷酸酶抑制剂,例如环孢菌素或子囊霉素,例如环孢菌素A (NEORAL®),FK506 (他克莫司),吡美莫司;mTOR抑制剂,例如雷帕霉素或其衍生物,例如西罗莫司 (RAPAMUNE®),依维莫司 (Certican®),替西罗莫司,佐他莫司,比奥莫司-7,比奥莫司-9;雷帕霉素类似物 (rapalog),例如ridaforolimus,硫唑嘌呤,阿仑单抗1H (campath 1H);S1P受体调节剂,例如芬戈莫德或其类似物;抗IL-8抗体、麦考酚酸或其盐,例如钠盐或其前药,例如麦考酚酸酯 (CELLCEPT®)、OKT3 (ORTHOCLONE OKT3®)、泼尼松、ATGAM®、THYMOGLOBULIN®、布喹那钠、OKT4、T10B9.A-3A、33B3.1、15-脱氧精脒菌素、曲培莫司、来氟米特 ARAVA®、CTLA1-Ig、抗CD25、抗IL2R、巴利昔单抗 (SIMULECT®)、达利珠单抗 (ZENAPAX®)、咪唑立滨、甲氨蝶呤、地塞米松、ISAtx-247、SDZ ASM 981 (吡美莫司,Elidel®)、CTLA41g (阿巴西普)、贝拉西普、LFA31g、依那西普 (由 Immunex 以 Enbrel® 销售)、阿达木单抗 (Humira®)、英夫利昔单抗 (Remicade®)、抗LFA-1抗体、那他珠单抗 (Antegren®)、恩莫单抗、gavilimomab、抗胸腺细胞免疫球蛋白、siplizumab、阿来塞普依法利珠单抗、颇得斯安、美沙拉嗪、亚沙可 (asacol)、磷酸可待因、贝诺酯、芬布芬、萘普生、双氯芬酸、依托度酸和吲哚美辛、阿司匹林和布洛芬。

[0730] V. 药物组合物

[0731] 如本文所公开的任何化合物可以作为纯化学品施用,但更通常作为药物组合物施用,所述药物组合物包括用于需要治疗本文所述的任何病症的宿主 (通常是人) 的有效量。因此,本公开提供了药物组合物,其包含有效量的化合物或药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的载体,其用于本文所述的任何用途。药物组合物可以含有化合物或盐作为唯一的活性剂,或者在一个替代实施方式中,含有化合物和至少一种另外的活性剂。

[0732] 在某些实施方式中,药物组合物的剂型含有约0.1mg至约2000mg,约10mg至约1000mg,约50mg至约600mg或约100mg至约400mg的活性化合物。在另一个实施方式中,药物组合物的剂型含有约0.1mg至约100mg,约0.5mg至约100mg,约1mg至约50mg或约2mg至约25mg的活性化合物。在另一个实施方式中,药物组合物的剂型含有约0.1mg至约10mg,约0.5mg至约8mg,约0.5mg至约6mg或约0.5mg至约5mg的活性化合物。实例是具有至少或在一些实施方式中不超过0.1、1、5、10、25、50、100、200、250、300、400、500、600、700或750mg的活

性化合物或其盐的剂型。

[0733] 药物组合物还可包含摩尔比例的活性化合物和另外的活性剂。例如,药物组合物可包含约0.5:1,约1:1,约2:1,约3:1或约1.5:1至约4:1的抗炎剂或免疫抑制剂的摩尔比。本文公开的化合物可以在含有常规药学上可接受的载体的剂量单位制剂中口服、局部、肠胃外、通过吸入或喷雾、舌下、经由植入物(包括眼植入物)、透皮、经由口腔施用、直肠、作为眼用溶液、注射(包括眼部注射)、静脉内、动脉内、颅内、真皮下(subdermal)、腹膜内、皮下(subcutaneous)、经鼻、舌下或直肠(rectal)或通过其他方式施用。对于眼部递送,可以根据需要,以即释或控释方式或通过眼部装置,例如通过玻璃体内,基质内,前房内,筋膜下,视网膜下,球后,球周,脉络膜上,结膜,结膜下,巩膜,眼周,经巩膜,球后,后部近巩膜,角膜周或泪管注射,或通过粘液、粘蛋白或粘膜屏障施用化合物。

[0734] 药物组合物可以配制成任何药学上有用的形式,例如,配制成气溶胶、乳膏、凝胶、丸剂、注射或输注溶液、胶囊、片剂、糖浆剂、透皮贴剂、皮下贴剂、干粉、吸入制剂、医疗器械、栓剂、口腔或舌下制剂、肠胃外制剂或眼用溶液。一些剂型(诸如片剂和胶囊)被细分为适当大小的单位剂量,其含有适当量的活性成分,例如实现所需目的的有效量。

[0735] 载体包括赋形剂和稀释剂,且必须具有足够高的纯度和足够低的毒性,以使它们适合于施用至正进行治疗的患者。载体可以是惰性的,或者其可以具有其自身的药学益处。与化合物结合使用的载体的量足以施用每单位剂量化合物提供实际量的材料。

[0736] 载体的类别包括但不限于粘合剂、缓冲剂、着色剂、稀释剂、崩解剂、乳化剂、调味剂、助流剂、润滑剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂、压片剂和润湿剂。一些载体可以列于一个以上的类别中,例如植物油可以在一些制剂中用作润滑剂而在其他制剂中用作稀释剂。药学上可接受的载体是当以相应药物组合物中使用的量给药时不会在人体中引起任何严重不良反应的载体。示例性的药学上可接受的载体包括糖、淀粉、纤维素、粉末状黄蓍胶、麦芽、明胶;滑石和植物油。任选的活性剂可以包括在药物组合物中,其不会实质性地干扰本发明化合物的活性。

[0737] 可以将药物组合物/组合配制用于口服施用。这些组合物可以含有实现期望结果的任何量的活性化合物,例如0.1和99重量%(wt.%)之间的化合物,并且通常为至少约5wt.%的化合物。一些实施方式含有约25wt.%至约50wt.%或约5wt.%至约75wt.%的化合物。

[0738] 适用于直肠施用的制剂通常以单位剂量栓剂的形式呈现。这些可以通过将活性化合物与一种或多种常规的固体载体(例如可可脂)混合,然后将所得混合物成型来制备。

[0739] 适用于局部施用于皮肤的制剂优选采用软膏、乳膏、洗剂、糊剂、凝胶、喷雾剂、气雾剂或油的形式。可以使用的载体包括凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、醇类、透皮增强剂及其两种或更多种的组合。

[0740] 适用于透皮施用的制剂可以作为离散的贴剂呈现,其适于与接受者的表皮保持长时段的紧密接触。适用于透皮施用的制剂也可以通过离子电渗法递送(参见,例如,Pharmaceutical Research 3(6):318(1986)),并且通常采取任选缓冲的活性化合物水溶液的形式。在一个实施方式中,提供微针贴片或装置,用于将药物递送穿过或进入生物组织,特别是皮肤。微针贴片或装置允许药物以临床相关的速率递送穿过或进入皮肤或其他组织屏障,而对组织的损伤、疼痛或刺激最小或没有。

[0741] 适用于施用至肺部的制剂可以通过多种被动呼吸驱动和主动动力驱动的单/多剂量干粉吸入器 (DPI) 来递送。最常用于呼吸递送的装置包括雾化器、计量吸入器和干粉吸入器。有若干类型的雾化器可供使用,包括喷射雾化器、超声雾化器和振动筛网雾化器。合适的肺部递送装置的选择取决于参数诸如药物及其制剂的性质、作用部位和肺的病理生理学。

[0742] 用于药物递送的许多方法和装置是本领域已知的。非限制性示例在以下专利和专利申请中进行了描述(通过引用完全并入本文)。实例为US 8,192,408,标题为“Ocular trocar assembly”(Psivida Us,Inc.);US 7,585,517,标题为“Transcleral delivery”(Macusight,Inc.);US 5,710,182和US 5,795,913,标题为“Ophthalmic composition”(Santen OY);US 8,663,639,标题为“Formulations for treating ocular diseases and conditions”,US 8,486,960,标题为“Formulations and methods for vascular permeability-related diseases or conditions”,US 8,367,097和US 8,927,005,标题为“Liquid formulations for treatment of diseases or conditions”,US 7,455,855,标题为“Delivering substance and drug delivery system Using the same”(Santen Pharmaceutical Co.,Ltd.);WO/2011/050365,标题为“Conformable Therapeutic Shield For Vision and Pain”和WO/2009/145842,标题为“Therapeutic Device for Pain Management and Vision”(Forsight Labs,LLC);US 9,066,779和US 8,623,395,标题为“Implantable therapeutic device”,WO/2014/160884,标题为“Ophthalmic Implant for Delivering Therapeutic Substances”,US 8,399,006,US 8,277,830,US 8,795,712,US 8,808,727,US 8,298,578和WO/2010/088548,标题为“Posterior segment drug delivery”,WO/2014/152959和US20140276482,标题为“Systems for Sustained Intraocular Delivery of Low Solubility Compounds from a Port Delivery System Implant”,US 8,905,963和US 9,033,911,标题为“Injector apparatus and method for drug delivery”,WO/2015/057554,标题为“Formulations and Methods for Increasing or Reducing Mucus”,US 8,715,712和US 8,939,948,标题为“Ocular insert apparatus and methods”,WO/2013/116061,标题为“Insertion and Removal Methods and Apparatus for Therapeutic Devices”,WO/2014/066775,标题为“Ophthalmic System for Sustained Release of Drug to the Eye”,WO/2015/085234和WO/2012/019176,标题为“Implantable Therapeutic Device”,WO/2012/065006,标题为“Methods and Apparatus to determine Porous Structures for Drug Delivery”,WO/2010/141729,标题为“Anterior Segment Drug Delivery”,WO/2011/050327,标题为“Corneal Denervation for Treatment of Ocular Pain”,WO/2013/022801,标题为“Small Molecule Delivery with Implantable Therapeutic Device”,WO/2012/019047,标题为“Subconjunctival Implant for Posterior Segment Drug Delivery”,WO/2012/068549,标题为“Therapeutic Agent Formulations for Implanted Devices”,WO/2012/019139,标题为“Combined Delivery Methods and Apparatus”,WO/2013/040426,标题为“Ocular Insert Apparatus and Methods”,WO/2012/019136,标题为“Injector Apparatus and Method for Drug Delivery”,WO/2013/040247,标题为“Fluid Exchange Apparatus and Methods”(ForSight Vision4,Inc.);US/2014/0352690,标题为“Inhalation Device with

Feedback System”,US 8,910,625和US/2015/0165137,标题为“Inhalation Device for Use in Aerosol Therapy”(Vectura GmbH);US 6,948,496,标题为“Inhalers”,US/2005/0152849,标题为“Powders comprising anti-adherent materials for use in dry powder inhalers”,US 6,582,678,US 8,137,657,US/2003/0202944和US/2010/0330188,标题为“Carrier particles for use in dry powder inhalers”,US 6,221,338,标题为“Method of producing particles for use in dry powder inhalers”,US 6,989,155,标题为“Powders”,US/2007/0043030,标题为“Pharmaceutical compositions for treating premature ejaculation by pulmonary inhalation”,US 7,845,349,标题为“Inhaler”,US/2012/0114709和US 8,101,160,标题为“Formulations for Use in Inhaler Devices”,US/2013/0287854,标题为“Compositions and Uses”,US/2014/0037737和US 8,580,306,标题为“Particles for Use in a Pharmaceutical Composition”,US/2015/0174343,标题为“Mixing Channel for an Inhalation Device”,US 7,744,855和US/2010/0285142,标题为“Method of making particles for use in a pharmaceutical composition”,US 7,541,022,US/2009/0269412和US/2015/0050350,标题为“Pharmaceutical formulations for dry powder inhalers”(Vectura Limited)。

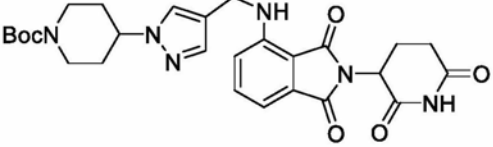
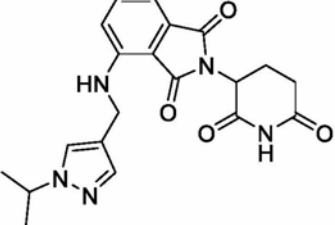
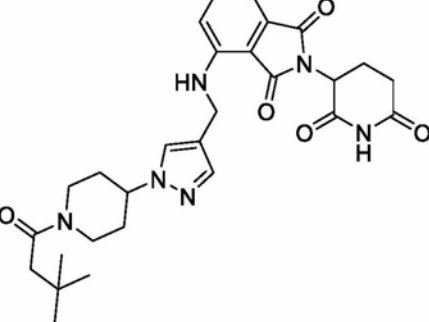
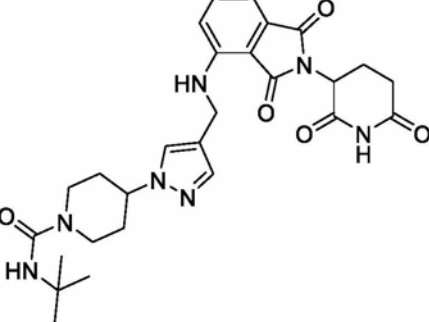
[0743] 在以下中提供了如何递送活性化合物的其他非限制性实例:WO/2015/085251,标题为“Intracameral Implant for Treatment of an Ocular Condition”(Envisia Therapeutics,Inc.);WO/2011/008737,标题为“Engineered Aerosol Particles,and Associated Methods”,WO/2013/082111,标题为“Geometrically Engineered Particles and Methods for Modulating Macrophage or Immune Responses”,WO/2009/132265,标题为“Degradable compounds and methods of use thereof,particularly with particle replication in non-wetting templates”,WO/2010/099321,标题为“Interventional drug delivery system and associated methods”,WO/2008/100304,标题为“Polymer particle composite having high fidelity order,size,and shape particles”,WO/2007/024323,标题为“Nanoparticle fabrication methods,systems,and materials”(Liquidia Technologies,Inc.和the University of North Carolina at Chapel Hill);WO/2010/009087,标题为“Iontophoretic Delivery of a Controlled-Release Formulation in the Eye”,(Liquidia Technologies,Inc.和Eyegate Pharmaceuticals,Inc.)和WO/2009/132206,标题为“Compositions and Methods for Intracellular Delivery and Release of Cargo”,WO/2007/133808,标题为“Nanoparticles for cosmetic applications”,WO/2007/056561,标题为“Medical device,materials,and methods”,WO/2010/065748,标题为“Method for producing patterned materials”,WO/2007/081876,标题为“Nanostructured surfaces for biomedical/biomaterial applications and processes thereof”(Liquidia Technologies,Inc.)。

[0744] 药物递送装置和方法的其他非限制性实例包括,例如,US20090203709,标题为“Pharmaceutical Dosage Form For Oral Administration Of Tyrosine Kinase Inhibitor”(Abbott Laboratories);US20050009910,标题为“Delivery of an active drug to the posterior part of the eye via subconjunctival or periorbital delivery of a prodrug”,US 20130071349,标题为“Biodegradable polymers for

lowering intraocular pressure”,US 8,481,069,标题为“Tyrosine kinase microspheres”,US 8,465,778,标题为“Method of making tyrosine kinase microspheres”,US 8,409,607,标题为“Sustained release intraocular implants containing tyrosine kinase inhibitors and related methods”,US 8,512,738和US 2014/0031408,标题为“Biodegradable intravitreal tyrosine kinase implants”,US 2014/0294986,标题为“Microsphere Drug Delivery System for Sustained Intraocular Release”,US 8,911,768,标题为“Methods For Treating Retinopathy With Extended Therapeutic Effect”(Allergan,Inc.);US 6,495,164,标题为“的制备 injectable suspensions having improved injectability”(Alkermes Controlled Therapeutics,Inc.);WO 2014/047439,标题为“Biodegradable Microcapsules Containing Filling Material”(Akina,Inc.);WO 2010/132664,标题为“Compositions And Methods For Drug Delivery”(Baxter International Inc.Baxter Healthcare SA);US20120052041,标题为“Polymeric nanoparticles with enhanced drugloading and methods of use thereof”(The Brigham and Women’s Hospital,Inc.);US20140178475、US20140248358和US20140249158,标题为“Therapeutic Nanoparticles Comprising a Therapeutic Agent and Methods of Making and Using Same”(BIND Therapeutics,Inc.);US 5,869,103,标题为“Polymer microparticles for drug delivery”(Danbiosyst UK Ltd.);US 8628801,标题为“Pegylated Nanoparticles”(Universidad de Navarra);US2014/0107025,标题为“Ocular drug delivery system”(Jade Therapeutics,LLC);US 6,287,588,标题为“Agent delivering system comprised of microparticle and biodegradable gel with an improved releasing profile and methods of use thereof”,US 6,589,549,标题为“Bioactive agent delivering system comprised of microparticles within a biodegradable to improve release profiles”(Macromed,Inc.);US 6,007,845和US 5,578,325,标题为“Nanoparticles and microparticles of non-linear hydrophilichydrophobic multiblock copolymers”(Massachusetts Institute of Technology);US20040234611、US20080305172、US20120269894和US20130122064,标题为“Ophthalmic depot formulations for periocular or subconjunctival administration(Novartis Ag);US 6,413,539,标题为“Block polymer”(Poly-Med,Inc.);US 20070071756,标题为“Delivery of an agent to ameliorate inflammation”(Peyman);US 20080166411,标题为“Injectable Depot Formulations And Methods For Providing Sustained Release Of Poorly Soluble Drugs Comprising Nanoparticles”(Pfizer,Inc.);US 6,706,289,标题为“Methods and compositions for enhanced delivery of bioactive molecules”(PR Pharmaceuticals,Inc.);和US 8,663,674,标题为“Microparticle containing matrices for drug delivery”(Surmodics)。

[0745] VI. 本发明的代表性化合物

[0746] 表1.

化合物 编号	结构	名称
1		4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯
2		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
3		4-(((1-(1-(3,3-二甲基丁酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
4		N-(叔丁基)-4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酰胺

[0747]

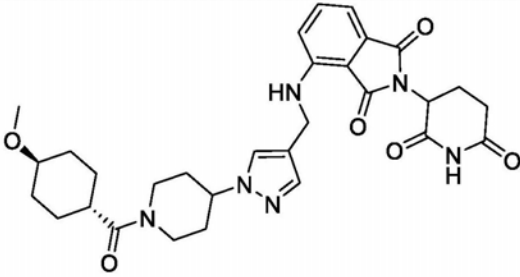
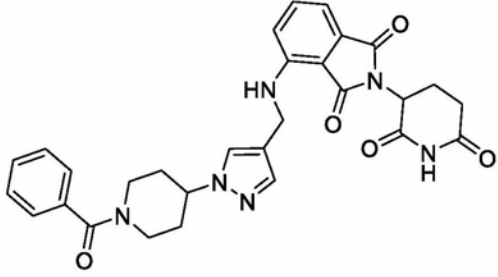
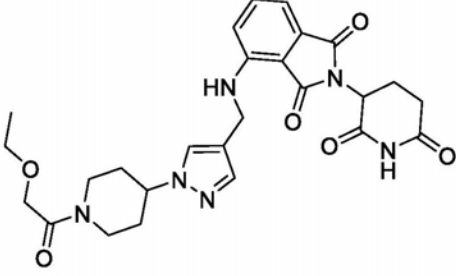
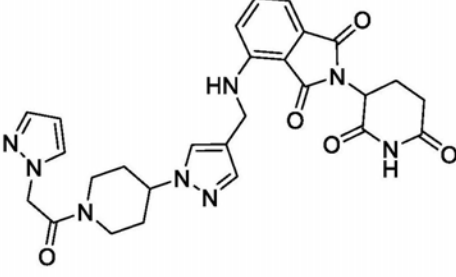
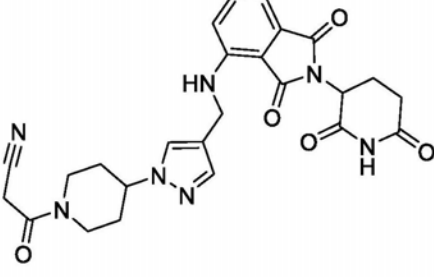
[0748]

化合物编号	结构	名称
5		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-丙酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
6		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(3-甲氧基丙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
7		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(噁唑-5-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
8		4-(((1-(1-(4,4-二甲基戊酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
9		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-异丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0749]

化合物编号	结构	名称
10		4-(((1-(1-(2,2-二氟乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
11		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(四氢-2H-吡喃-4-羧基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
12		4-(((1-(1-(3,3-二甲基丁酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
13		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(2-甲基丁酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
14		4-(((1-(1-(环丁烷羧基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0750]

化合物编号	结构	名称
15		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-((1r,4r)-4-甲氧基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
16		4-(((1-(1-苯甲酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
17		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(2-乙氧基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
18		4-(((1-(1-(2-(1H-吡唑-1-基)乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
19		3-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙烷腈

[0751]

化合物编号	结构	名称
20		4-(((1-(1-(2-环戊基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
21		4-(((1-(1-(3-环丙基丙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
22		4-(((1-(1-(环己烷羧基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
23		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(4-甲基戊酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
24		4-(((1-(1-(环丙烷羧基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

化合物 编号	结构	名称
25		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(2-(4-氟苯基)乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
26		4-(((1-(1-(2-环丙基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
27		4-(((1-(1-(2-环己基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
28		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
29		4-(((1-(1-(3,3-二氟环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0752]

[0753]

化合物编号	结构	名称
30		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(4,4,4-三氟丁酰基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
31		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
32		4-(((1-(1-(环戊烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
33		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
34		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-甲基-1H-吡啶-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0754]

化合物编号	结构	名称
35		4-(((1-(1-丁酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
36		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
37		4-(((1-(1-(二甲基甘氨酸基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
38		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-((R)-四氢呋喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
39		4-(((1-(1-(5-环丙基异噁唑-3-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0755]

化合物编号	结构	名称
40		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-戊酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
41		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(2-异丙氧基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
42		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(四氢-2H-吡喃-3-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
43		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(2-吗啉代乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
44		4-(((1-(1-(金刚烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

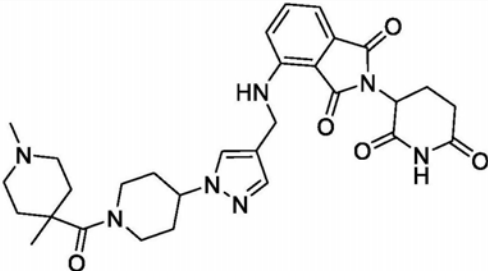
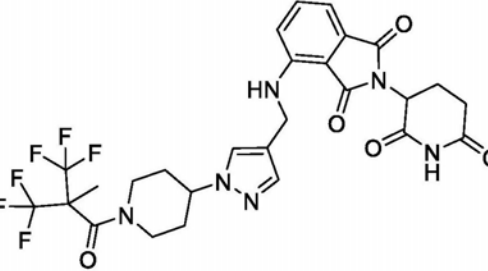
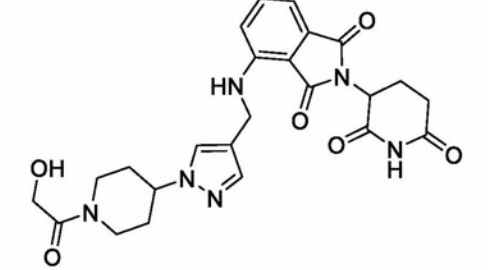
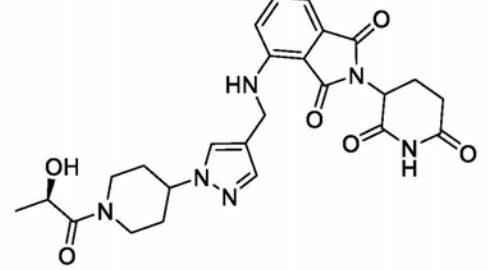
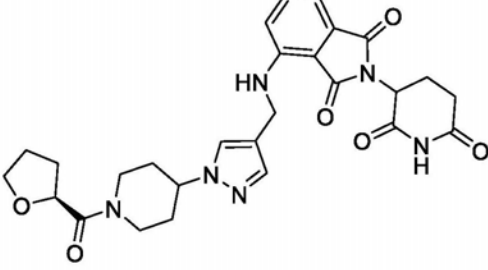
[0756]

化合物编号	结构	名称
45		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(2-甲基环丙烷-1-羰基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
46		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(3-羟基-3-甲基丁酰基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
47		4-(((1-(1-(2-(金刚烷-1-基)乙基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
48		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-((R)-2-苯基丙酰基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
49		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(3-甲基丁酰基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0757]

化合物编号	结构	名称
50		4-(((1-(1-(2-氨基-2-甲基丙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 HCl
51		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-((S)-2-苯基丙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
52		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
53		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-((S)-2-羟基丙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
54		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-((S)-2-羟基-4-甲基戊酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0758]

化合物编号	结构	名称
55		4-(((1-(1-(1,4-二甲基哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
56		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(3,3,3-三氟-2-甲基-2-(三氟甲基)丙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
57		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(2-羟基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
58		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-((R)-2-羟基丙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
59		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-((S)-四氢呋喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0759]

化合物编号	结构	名称
60		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-(三氟甲基)环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
61		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(3-甲基氧杂环丁烷-3-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
62		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-甲基环戊烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
63		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-甲基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
64		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0760]

化合物编号	结构	名称
65		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-甲基哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
66		4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯
67		4-(((1-(1-(3-(二甲基氨基)丙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
68		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-(4-氟苯基)环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
69		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(3-苯基氧杂环丁烷-3-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0761]

化合物编号	结构	名称
70		2-(2,6- 二氧代 哌啶 -3-基)-4-(((1-(1-(1-(4- 氟苯基) 环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
71		4-(((1-(1-(1- 苄基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
72		2-(2,6- 二氧代 哌啶 -3-基)-4-(((1-(1-(1- 苄基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
73		2-(2,6- 二氧代 哌啶 -3-基)-4-(((1-(1-(3,3,3- 三氟 -2,2-二甲基丙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
74		4-(((1-(1-(3,3-二氟-1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0762]

化合物编号	结构	名称
75		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-(三氟甲基)环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
76		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-(三氟甲基)环戊烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
77		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-(4-氟苯基)环戊烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
78		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
79		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-氟环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0763]

化合物编号	结构	名称
80		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(3-羟基双环[1.1.1]戊烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
81		1-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羰基)环丁烷-1-腈
82		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-甲氧基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
83		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(2,2,3,3,3-五氟丙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
84		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-羟基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

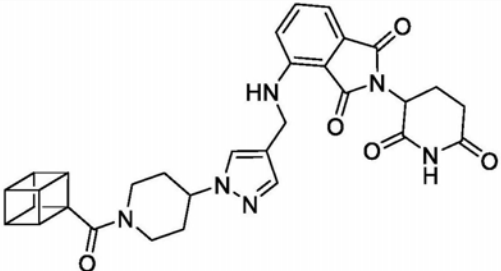
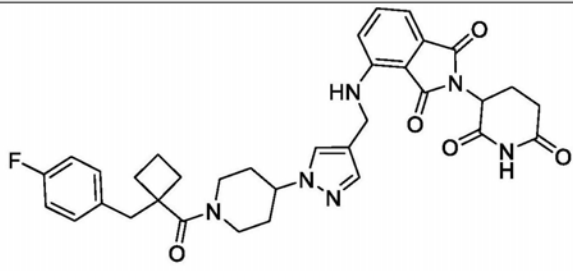
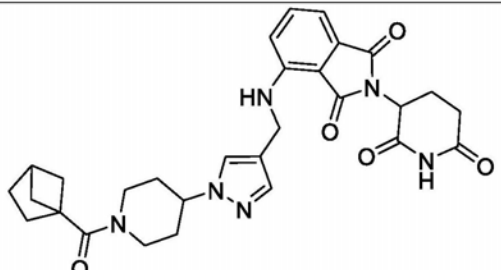
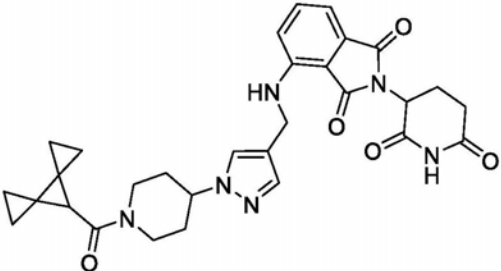
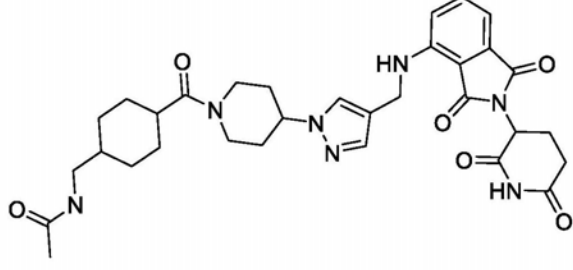
[0764]

化合物编号	结构	名称
85		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
86		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-乙基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
87		4-(((1-(1-(2,2-二氯-1-甲基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
88		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(哌啶-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
89		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(2,2,3,3-四甲基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0765]

化合物编号	结构	名称
90		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-新戊酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
91		4-(((1-(1-(2-氧杂双环[2.1.1]己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
92		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-(4-氟苄基)环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
93		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-乙炔基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
94		4-(((1-(1-(1-环丙基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

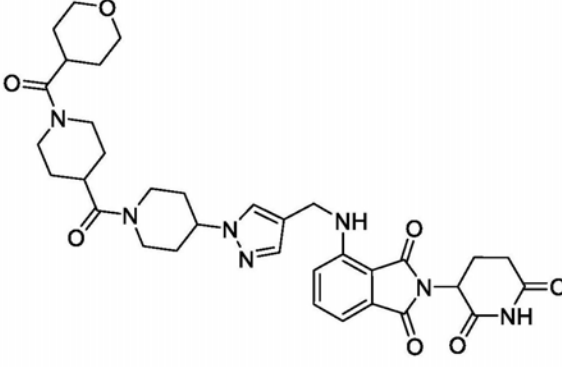
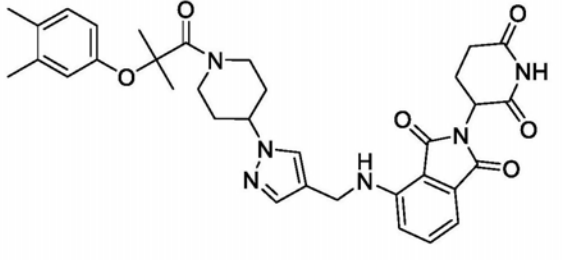
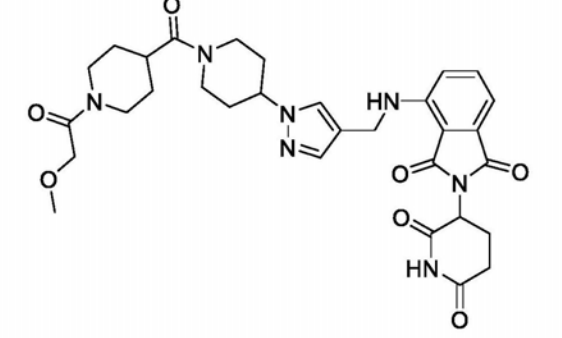
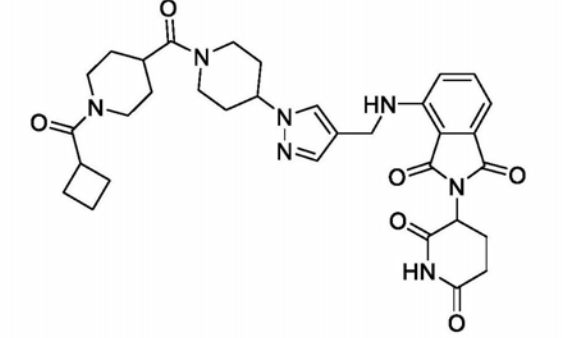
[0766]

化合物编号	结构	名称
95		4-(((1-(1-((1s,2R,3R,4r,5r,6S,7S,8s)-立方烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
96		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-(4-氟苄基)环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
97		4-(((1-(1-(双环[2.1.1]己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
98		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(二螺[2.0.2.1.3]庚烷-7-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
99		N-((4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羰基)环己基)甲基)乙酰胺

化合物编号	结构	名称
100		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-(吡啶-2-基)哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
101		4-(((1-(1-(1-苯甲酰基哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
[0767] 102		4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羰基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯
103		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(2-(4-甲氧基苯基)异烟酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
104		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(2-(7-甲基苯并[d]异噁唑-3-基)乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

化合物 编号	结构	名称
105		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(2-(2-(3-氟苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
106		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(2-(4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
107		4-(((1-(1-(1-(环戊烷羰基)哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
108		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(3-(苯基乙炔基)苯甲酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0768]

化合物 编号	结构	名称
109		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
110		4-(((1-(1-(2-(3,4-二甲基苯氧基)-2-甲基丙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
111		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
112		4-(((1-(1-(1-(环丁烷羰基)哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

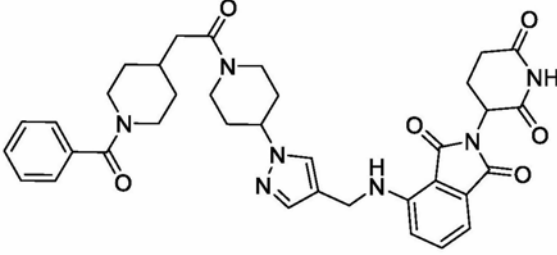
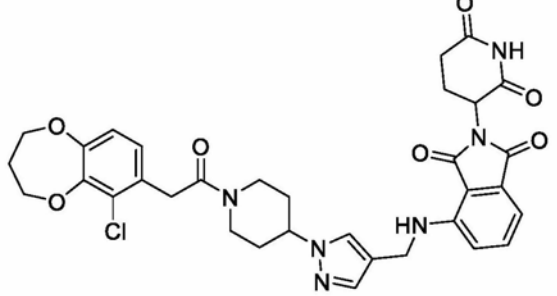
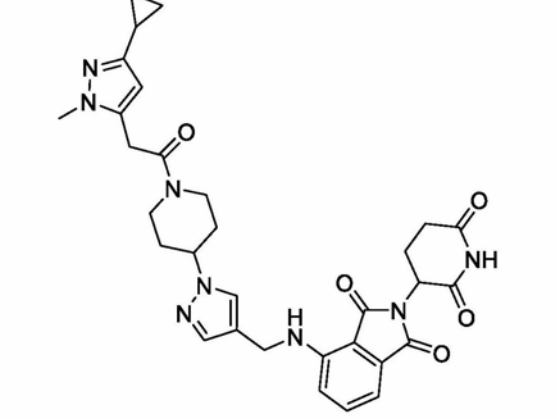
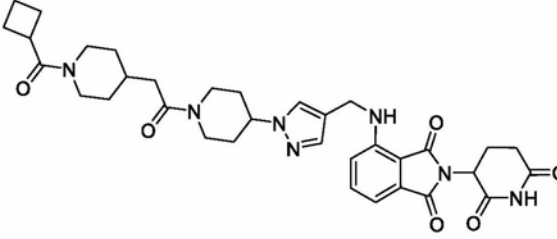
[0769]

[0770]

化合物编号	结构	名称
113		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-(2-苯基乙酰基)哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
114		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(2-(6-乙基苯并咪唑-3-基)乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
115		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(2-(5-甲基-2-(间甲苯基)噁唑-4-基)乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
116		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(2-(2-苯基噁唑-4-基)乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
117		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(2-(4-苯基环己基)乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

化合物 编号	结构	名称
118		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(5-甲基吡啶-2-基)哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
119		4-(((1-(1-(3-((1H-吡啶-1-基)甲基)苯甲酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
120		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(2-(1-苯基-1H-吡唑-4-基)乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
121		4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯
122		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0771]

化合物 编号	结构	名称
123		4-(((1-(1-(2-(1-苯甲酰基哌啶-4-基)乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
124		4-(((1-(1-(2-(6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚-7-基)乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
125		4-(((1-(1-(2-(3-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
126		4-(((1-(1-(2-(1-(环丁烷羰基)哌啶-4-基)乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0772]

化合物编号	结构	名称
127		4-(((1-(1-(环己基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
128		4-(((1-(1-(环戊基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
129		4-(((1-(1-环丁基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
130		4-(((1-(1-环戊基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
131		4-(((1-(1-(环丁基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
132		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-((1-甲基环己基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0773]

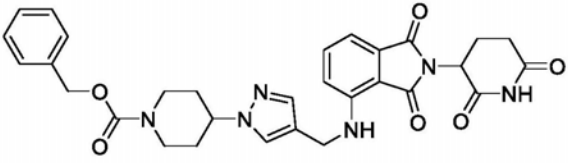
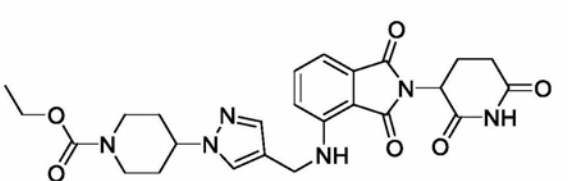
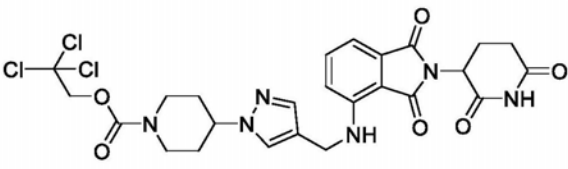
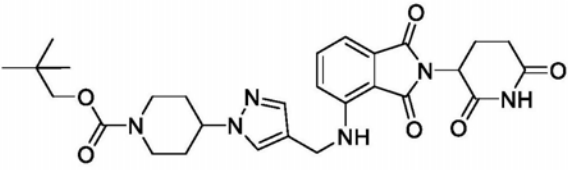
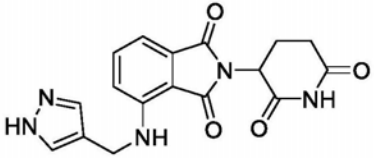
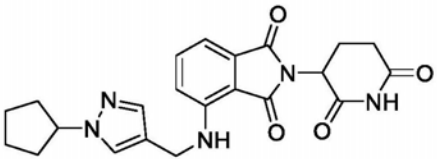
化合物编号	结构	名称
133		4-(((1-(1-环己基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
134		4-(((1-(1-环丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
135		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(螺[3.3]庚-2-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
136		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-甲基环丙基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
137		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-(三氟甲基)环丙基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
138		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-甲基环戊基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0774]

[0775]

化合物编号	结构	名称
139		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-甲基环丁基)甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
140		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-(三氟甲基)环丁基)甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
141		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
142		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
143		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-异丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
144		4-(((1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
145		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0776]

化合物编号	结构	名称
146		4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯
147		4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸乙酯
148		4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸 2,2,2-三氯乙酯
149		4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸辛戊酯
150		4-(((1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
151		4-(((1-环戊基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

化合物 编号	结构	名称
152		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
153		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
154		(3-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)丙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯
155		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
156		4-(((1-(8-乙酰基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
157		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 HCl

[0777]

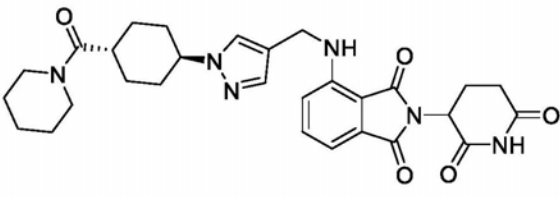
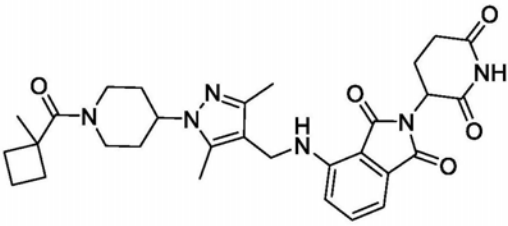
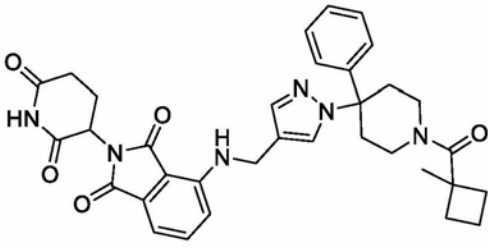
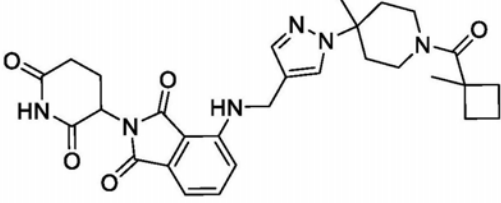
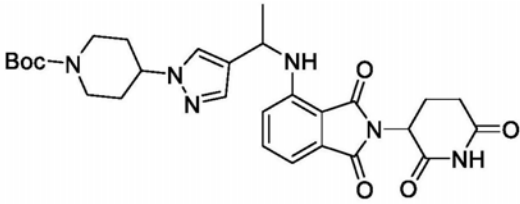
化合物编号	结构	名称
158		4-(((1-环己基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
159		4-(((1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
160		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
161		N-(叔丁基)-4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酰胺
162		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
163		4-(((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0778]

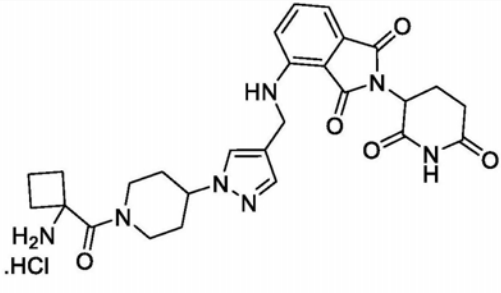
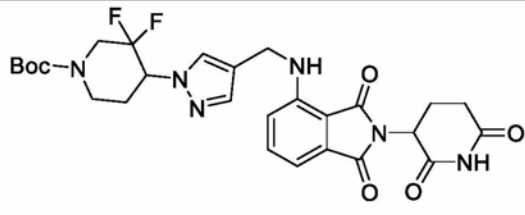
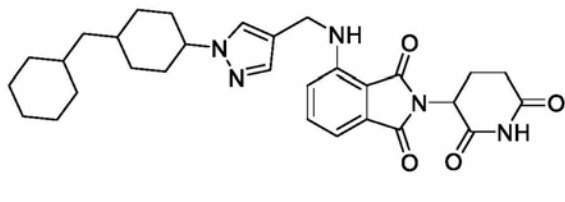
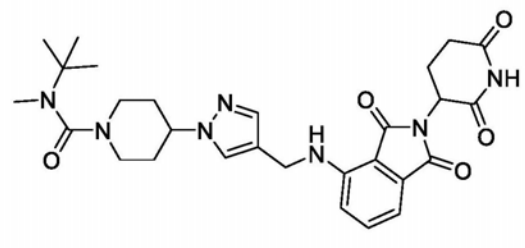
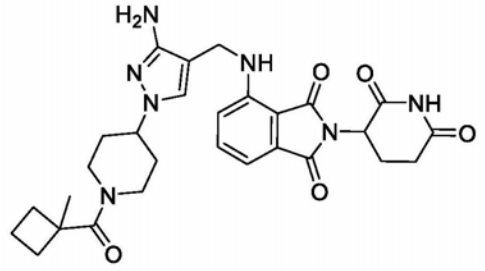
化合物编号	结构	名称
164		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(新戊基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
165		4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸 2,2,2-三氟乙酯
166		3-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯
167		6-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯
168		4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯
169		4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0779]

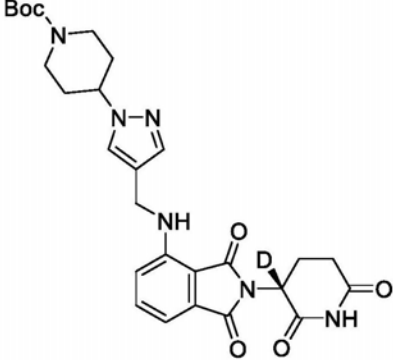
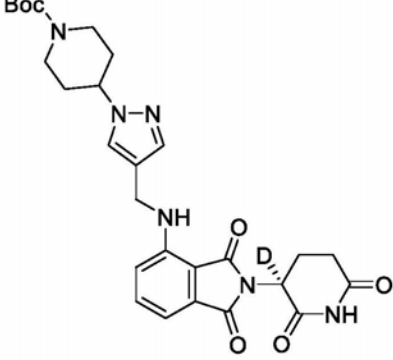
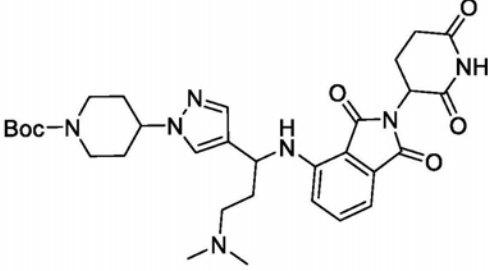
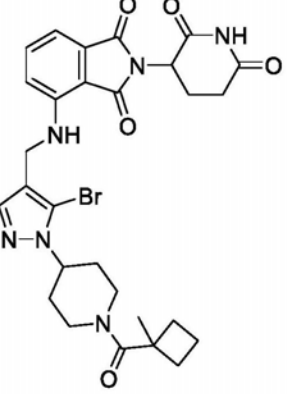
[0780]

化合物编号	结构	名称
170		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-((1r,4r)-4-(哌啶-1-基)环己基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
171		4-(((3,5-二甲基-1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
172		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-4-苯基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
173		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(4-甲基-1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
174		4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

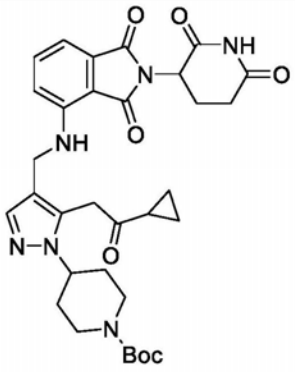
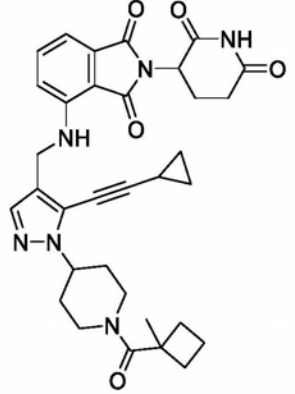
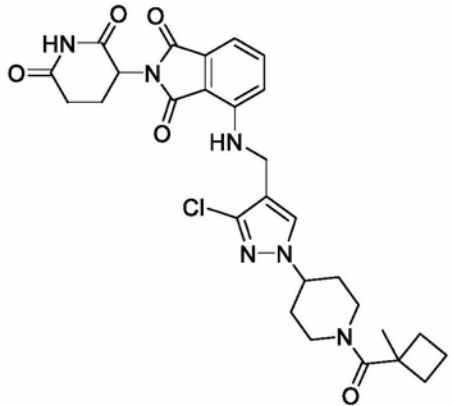
[0781]

化合物编号	结构	名称
175		4-(((1-(1-(1-氨基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吡啶啉-1,3-二酮
176		4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯
177		4-(((1-(4-(环己基甲基)环己基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吡啶啉-1,3-二酮
178		N-(叔丁基)-4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基哌啶-1-甲酰胺
179		4-(((3-氨基-1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吡啶啉-1,3-二酮

化合物编号	结构	名称
180		4-(((1-(3-环丙基-5-异丙氧基苯基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
181		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-苯基氮杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
[0782] 182		4-(((1-(1-(S)-2,2-二氯-1-甲基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
183		4-(((1-(1-(R)-2,2-二氯-1-甲基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
184		2-(3-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁-1-基)乙酸叔丁酯

化合物 编号	结构	名称
185		(R)-4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基-3-d)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯
186		(S)-4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基-3-d)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯
187		4-(4-(3-(二甲基氨基)-1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯
188		4-(((5-溴-1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0783]

化合物 编号	结构	名称
189		4-(5-(2-环丙基-2-氧代乙基)-4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯
190		4-(((5-(环丙基乙炔基)-1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
191		3-(4-(((3-氯-1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0784]

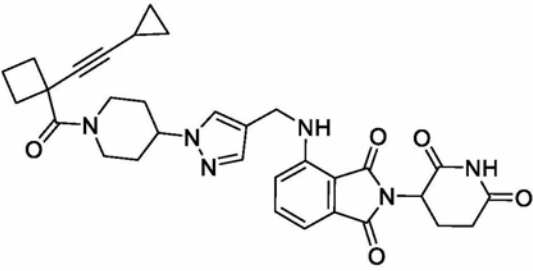
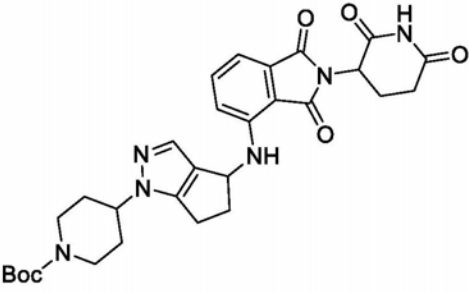
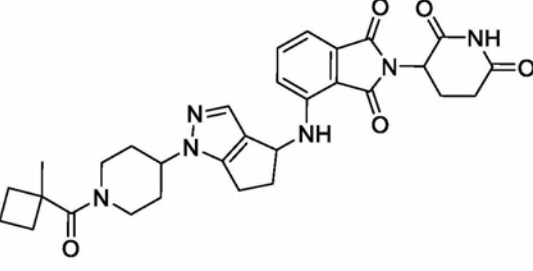
[0785]

化合物编号	结构	名称
192		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((5-乙炔基-1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)咪唑-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吡啶-1,3-二酮
193		4-(((1-(1-苄基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吡啶-1,3-二酮
194		4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)氨基)甲基)-1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-腈
195		4-(((1-(1-(立方烷-1-羰基)-4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吡啶-1,3-二酮

[0786]

化合物编号	结构	名称
196		4-(((1-(R)-1-(立方烷-1-羰基)-2,2-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
197		4-(((1-(S)-1-(立方烷-1-羰基)-2,2-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
198		4-(((3-氯-1-(1-(立方烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
199		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(4-甲基-1-(6-甲基吡啶-2-基)哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
200		4-(((1-(1r,3r)-3-(苄基氧基)环丁基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

化合物编号	结构	名称
201		4-(((3-氯-1-(1-(1-(6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
202		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(4-甲基-1-(4-甲基-1-(6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
[0787] 203		4,4'-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)亚甲基)双(1H-1,2,3-三唑-4,1-二基))双(哌啶-1-甲酸)二叔丁酯
204		4-(((1-(1-(1-(环丙基乙炔基)环丁基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

化合物编号	结构	名称
206		4-(((1-(1-(1-(环丙基乙炔基)环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
[0788] 206		4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-5,6-二氢环戊二烯并[c]吡唑-1(4H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯
207		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡唑-4-基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0789] VII. 一般合成

[0790] 本文所述的化合物通过本领域技术人员已知的方法制备。在一个非限制性实例中,可使用以下方案制备所公开的化合物。

[0791] 为方便起见,可以在没有立体化学的情况下绘制具有立体中心的本发明化合物。本领域技术人员将认识到,纯的或富集的对映异构体和非对映异构体可通过本领域已知的方法制备。获得光学活性物质的方法的实例包括至少以下。

[0792] i) 结晶的物理分离——一项由此手动分离个体对映异构体的肉眼可见晶体的技术。如果存在单独的对映异构体的结晶,即该物质是聚集体并且结晶在视觉上不同,则可以使用该技术;

[0793] ii) 同时结晶——一项个体对映异构体由此分别自外消旋体溶液中结晶的技术,只有当对映异构体是固态的聚集体时才可能;

[0794] iii) 酶法拆分——一项由此通过对映异构体与酶的不同反应速率部分或完全分离外消旋体的技术;

[0795] iv) 酶法不对称合成——一项合成技术,由此至少一个合成步骤使用酶促反应以获得所需对映异构体的对映异构体纯的或富集的合成前体;

[0796] v) 化学不对称合成——一项合成技术,由此所需的对映异构体在产物中产生不对称性(即手性)的条件下自非手性前体合成,这可以使用手性催化剂或手性助剂实现;

[0797] vi) 非对映异构体分离——一项由此外消旋化合物与对映异构体纯的试剂(手性助剂)反应的技术,该试剂将个体对映异构体转化为非对映异构体。然后通过色谱或结晶,凭借它们现在更明显的结构差异分离所得的非对映异构体,之后除去手性助剂以获得所需的对映异构体;

[0798] vii) 一级和二级不对称转换——一项由此使来自外消旋体的非对映异构体平衡以使非对映异构体在溶液中相对于所需对映异构体具有优势,或者非对映异构体相对于所需对映异构体的优先结晶扰乱了该平衡,使得最终在原则上所有物质都从所需对映异构体转变成结晶非对映异构体的技术。然后自非对映异构体释放所需的对映异构体;

[0799] viii) 动力学拆分——该技术是指借助在动力学条件下对映异构体与手性非外消旋试剂或催化剂的不等反应速率,实现外消旋体的部分或完全拆分(或部分拆分的化合物的进一步拆分);

[0800] ix) 自非外消旋前体的对映特异性合成——一项合成技术,由此自非手性起始物质获得所需的对映异构体,并且其中在合成过程中立体化学完整性未受损或仅最低限度地受损;

[0801] x) 手性液相色谱——一项由此外消旋体的对映异构体借助它们与固定相的不同相互作用而在液体流动相中分离的技术(包括通过手性HPLC)。固定相可以由手性材料制成,或者流动相可以含有另外的手性材料以引起不同的相互作用;

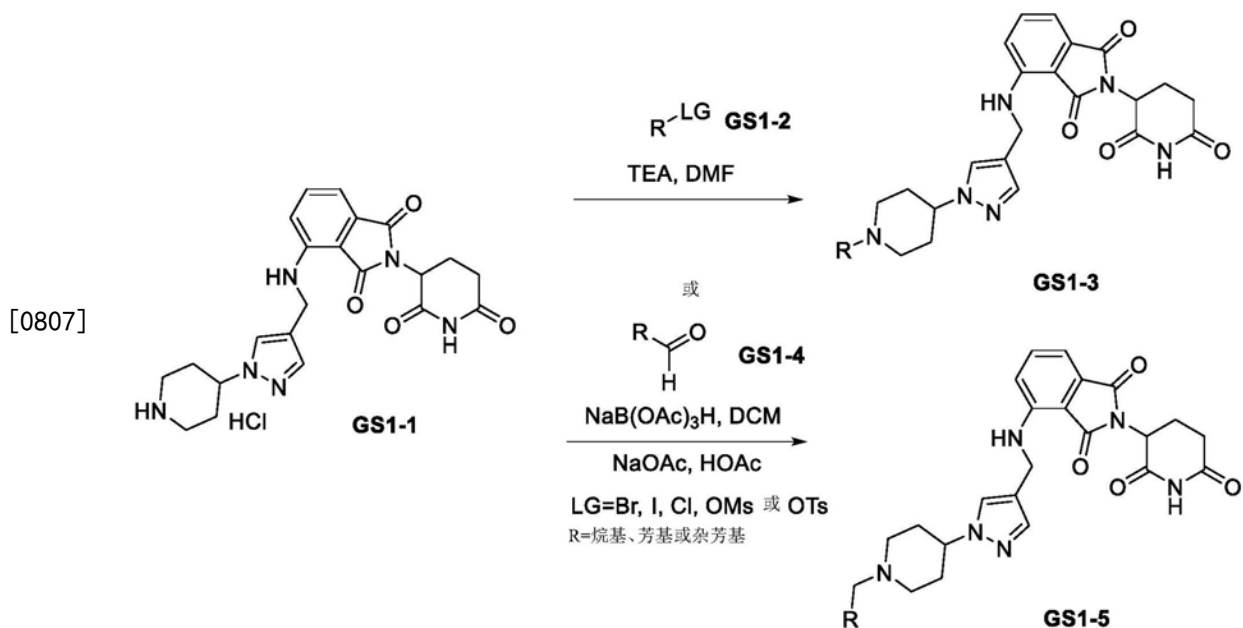
[0802] xi) 手性气相色谱——一项由此将外消旋体蒸发并采用含有固定的非外消旋手性吸附相的柱,借助在气态流动相中的不同相互作用将对映异构体分离的技术;

[0803] xii) 用手性溶剂萃取——一项由此借助优先将一种对映异构体溶解到特定的手性溶剂中来分离对映异构体的技术;

[0804] xiii) 跨手性膜的转运——一项由此将外消旋体置于与薄膜屏障接触的技术。屏障通常分离两种可混溶的流体,一种含有外消旋体,并且驱动力如浓度或压差导致优先跨膜屏障转运。由于仅允许外消旋体的一种对映异构体通过的膜的非外消旋手性性质而发生分离;

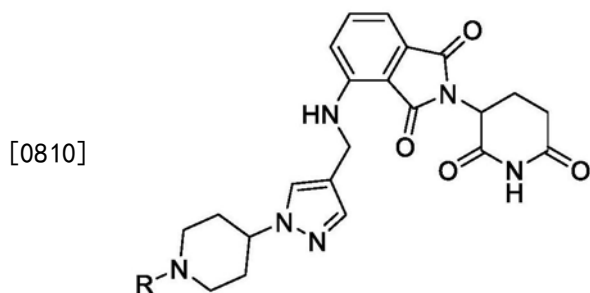
[0805] xiv) 模拟移动床色谱用于一个实施方式中。各种手性固定相可商购获得。

[0806] VIII. 制备本发明化合物的一般合成方法



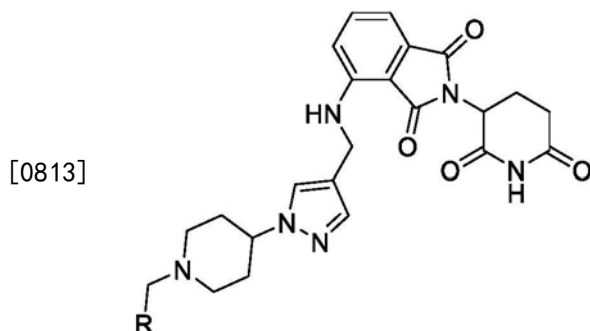
[0808] 一般方案1:烷基化哌啶的制备

[0809] 步骤-1哌啶的烷基化/(GS1-3)的制备



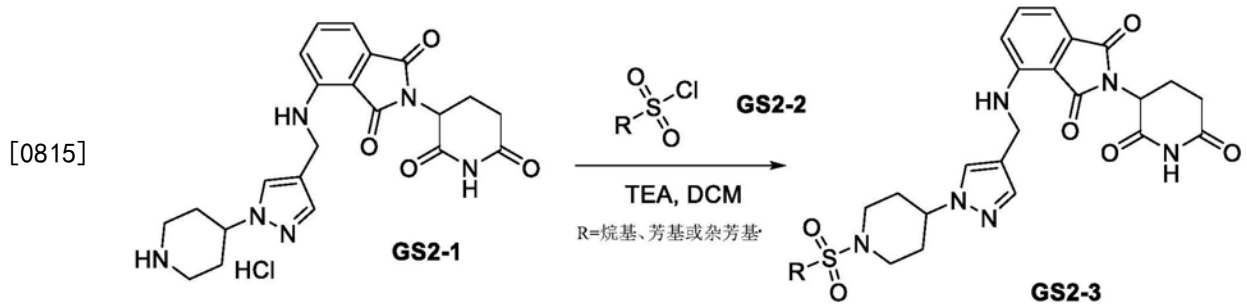
[0811] 在冰冷条件下向2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-4-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(GS1-1) (100mg) 在DMF (3ml) 中的混合物中加入TEA (3当量) 和亲电试剂(GS1-2) (1.1当量)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。完成后,反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和饱和 NH_4Cl 溶液洗涤。将所得有机相蒸发并进行制备型HPLC纯化以得到产物(GS1-3)。

[0812] 步骤-1哌啶的还原胺化/(GS1-5)的制备



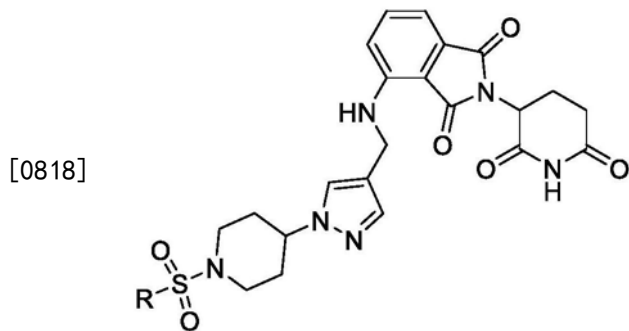
[0814] 在室温下向2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-4-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(GS1-1) (100mg) 和醛(GS1-4) (1当量) 在DCM (3ml) 中的混合物中加入 NaOAc (2当量) 和乙酸 (1当量)。搅拌30分钟后,在冰冷条件下加入 $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ (1.2当量)。然后将反应混合物在室温下搅拌16小时。完成后,反应混合物用DCM稀释并用饱和 NaHCO_3 溶

液和盐水洗涤。将所得有机相蒸发并通过制备型HPLC纯化来纯化以得到产物 (GS1-5)。



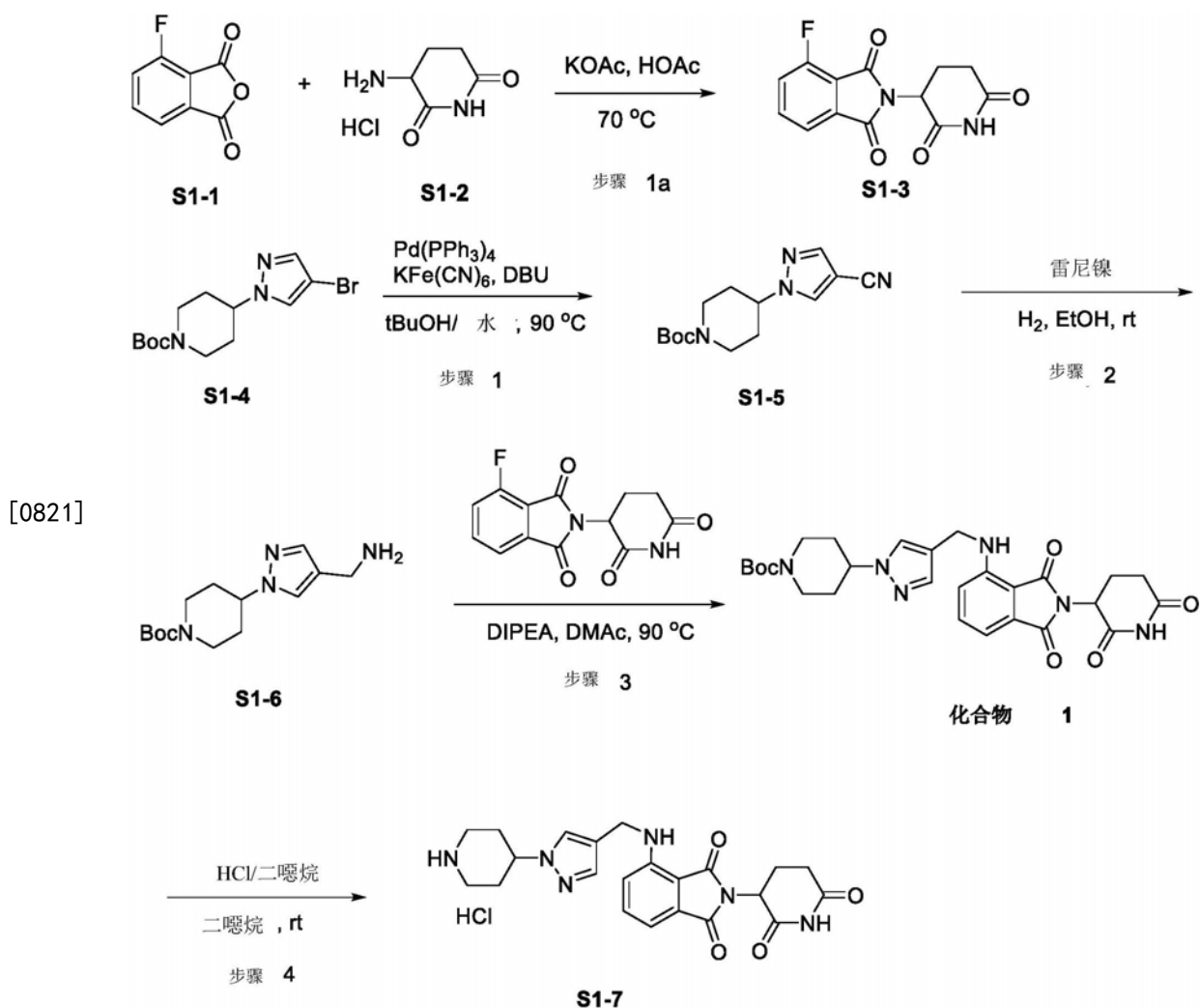
[0816] 一般方案2:含磺酰胺类似物的制备

[0817] 步骤-1: (GS2-3) 的制备



[0819] 在冰冷条件下向DCM (3ml) 中的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 (GS2-1) (100mg) 中加入TEA (3当量) 和磺酰氯 (GS2-2) (1.1当量)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。完成后,将反应混合物蒸发并溶于DMF中。粗物质通过制备型HPLC纯化进行纯化以得到产物 (GS2-3)。

[0820] IX. 本发明化合物的代表性合成



[0822] 方案1.

[0823] 步骤1a: 2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-氟-异吲哚啉-1,3-二酮 (S1-3) 的合成:

[0824] 在烘箱干燥的圆底烧瓶中装入3-氨基哌啶-2,6-二酮; 盐酸盐S1-2 (9.91g, 60.20mmol) 在乙酸 (200mL) 中的溶液, 加入4-氟异苯并咪唑-1,3-二酮 (10g, 60.20mmol) 和乙酸钾 (14.77g, 150.51mmol, 9.41mL)。将反应混合物加热至70℃并保持16小时, 然后将反应混合物冷却至室温。将反应混合物在减压下浓缩并将粗产物用水 (120mL) 淬灭。将固体过滤并在真空下干燥以得到2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-氟-异吲哚啉-1,3-二酮S1-3, 其为紫色固体 (14g, 43.43mmol, 72.13%收率), 通过LCMS观察粗物质的纯度为85.68%。

[0825] LCMS: ES+277.0. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.16 (s, 1H), 7.92-7.96 (m, 1H), 7.71-7.81 (m, 2H), 5.16 (dd, $J=17.2, 7.2\text{Hz}$, 1H), 2.83-2.90 (m, 1H), 2.4-2.7 (m, 2H), 2.04-2.09 (m, 1H)。

[0826] 步骤1: 4-(4-氰基吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (S1-5) 的合成:

[0827] 在密封管中向4-(4-溴吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯S1-4 (1g, 3.03mmol) 在叔丁醇 (7mL) 和水 (7mL) 中的搅拌溶液中加入三水合亚铁氰化钾 (511.65mg, 1.21mmol) 和DBU (115.26mg, 757.07 μmol)。反应混合物用氩气脱气, 然后加入四(三苯基膦)钯 (0) (174.97mg, 151.41 μmol) 并将密封管紧紧地关上, 使反应在90℃下搅拌16小时。反应混合物通过硅藻土 (celite) 床过滤, 用乙酸乙酯洗涤, 然后浓缩。将粗残留物溶于乙酸乙酯中并用

水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。然后粗产物通过柱色谱(使用硅胶,梯度25%-30%EtOAc/己烷)纯化以提供4-(4-氰基吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯S1-5(710mg, 2.57mmol, 84.85%收率)。LCMS:ES+277.2。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.64(s, 1H), 8.07(s, 1H), 4.42-4.48(m, 1H), 4.00-4.05(m, 2H), 2.90(br, 2H), 2.00(m, 2H), 1.71-1.80(m, 2H), 1.41(s, 9H)。

[0828] 步骤2:4-[4-(氨基甲基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(S1-6)的合成:

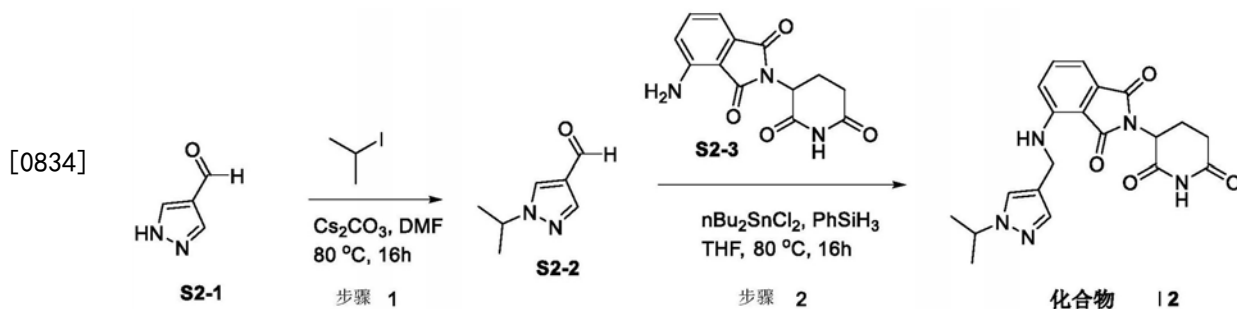
[0829] 向4-(4-氰基吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯S1-5(150mg, 542.82μmol)在乙醇(8mL)中的搅拌溶液中加入雷尼镍(H₂O中的浆液,活性催化剂,46.51mg, 542.82μmol)并将反应混合物在气球压力下氢化3小时。TLC分析证实起始原料消耗,然后将反应物质(mass)经硅藻土床过滤,用乙醇洗涤,并在减压下浓缩以提供粗4-[4-(氨基甲基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯S1-6(140mg, 499.35μmol, 91.99%收率),其为胶状液体,未经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS:ES+281.2。

[0830] 步骤3:4-[4-[[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物1)的合成:

[0831] 在密封管中向4-[4-(氨基甲基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯S1-6(120mg, 428.01在N,N二甲基乙酰胺(2mL)中的搅拌溶液中加入2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(94.58mg, 342.41μmol),随后加入N,N二异丙基乙胺(110.64mg, 856.03μmol, 149.10uL)并将反应混合物在90℃下加热并搅拌2小时。TLC分析证实产物形成,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取,有机层用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。由此获得的粗产物通过硅胶柱色谱(用2-3%MeOH/DCM洗脱)纯化以得到4-[4-[[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯化合物1(30mg, 55.91μmol, 13.06%收率),其为黄色固体。LCMS:ES+537.2。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.08(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.57(t, J=7.8Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.15(d, J=8.5Hz, 1H), 7.03(d, J=7.6Hz, 1H), 6.80(m, 1H), 5.04(dd, J=12.8, 5.4Hz, 1H), 3.98-4.02(m, 2H), 2.78-2.94(m, 3H), 2.45-2.60(m, 2H), 1.70-1.74(m, 2H), 2.00-2.07 9m, 1H), 1.90-2.00(m, 2H), 1.40(s, 9H)。

[0832] 步骤4:2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-[[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基氨基]异吲哚啉-1,3-二酮(S1-7)的合成:

[0833] 将4-[4-[[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯化合物1(20mg, 37.27μmol)溶于二噁烷(1mL)中,加入HCl(13.93mg, 111.82μmol)并在环境温度下搅拌2小时,TLC分析证实起始原料消耗。然后将反应物质在减压下浓缩,用乙醚研磨,并将所得固体产物与水一起冻干以得到2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-[[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基氨基]异吲哚啉-1,3-二酮S1-7(15mg, 34.37μmol, 92.20%收率),其为黄色固体。LCMS:ES+437.2。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.09(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.58(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.55-7.59(m, 1H), 7.51(s, 1H), 7.16(d, J=8.8Hz, 1H), 7.04(d, J=7.1Hz, 1H), 6.84(br, 1H), 5.04(dd, J=12.5, 5.2Hz, 1H), 4.37-4.46(m, 3H), 3.34-3.39(m, 2H), 2.98-3.06(m, 2H), 2.83-2.94(m, 2H), 2.45-2.66(m, 2H), 2.04-2.15(m, 4H)。



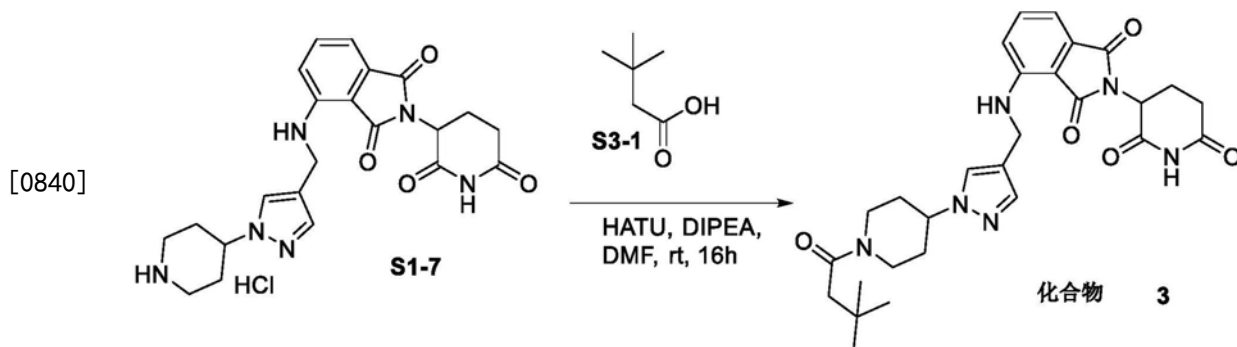
[0835] 方案2.

[0836] 步骤-1:1-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛 (S2-2) 的制备:

[0837] 在环境温度下向1H-吡唑-4-甲醛 (S2-1) (200mg, 2.08mmol) 在DMF (2mL) 中的搅拌溶液中加入2-碘丙烷 (707.66mg, 4.16mmol, 416.27uL) 和碳酸铯 (1.36g, 4.16mmol)。将所得混合物在80°C下加热16小时。然后将其冷却至室温,用冰冷的水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。反应混合物通过快速色谱(用30%乙酸乙酯-己烷洗脱)纯化以得到1-异丙基吡唑-4-甲醛 (S2-2) (200mg, 1.45mmol, 69.54%收率),其为棕色液体。LCMS:ES+139.1。

[0838] 步骤-2:2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-4-[(1-异丙基-1H-吡唑-4-基甲基)-氨基]-异吲哚-1,3-二酮(化合物2)的制备

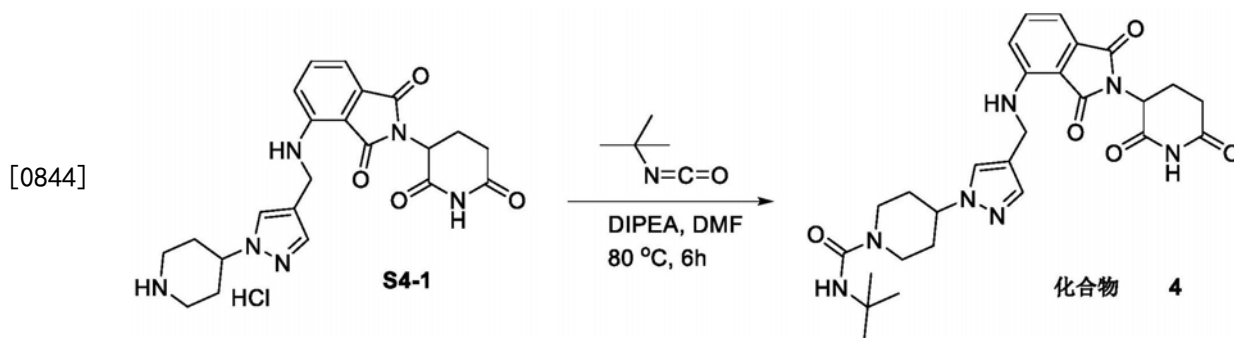
[0839] 在环境温度下在密封管中向4-氨基-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (3) (80mg, 292.78 μ mol) 在THF (2mL) 中的搅拌溶液中加入异丙基吡唑-4-甲醛 (2) (48.54mg, 351.33 μ mol)、苯基硅烷 (31.68mg, 292.78 μ mol) 和二氯二丁基锡 (106.75mg, 351.33 μ mol, 78.49uL)。将所得混合物在80°C下加热16小时。然后将反应混合物带至室温并在减压下浓缩。粗物质通过快速色谱(用3%MeOH-DCM洗脱)纯化以得到2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-[(1-异丙基吡唑-4-基)甲基氨基]异吲哚啉-1,3-二酮(化合物2) (52mg, 131.51 μ mol, 44.92%收率),其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 (t, J=7.82Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.60Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.04Hz, 1H), 6.80 (t, J=5.5Hz, 1H), 5.05 (dd, J=12.68, 5.24Hz, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.36 (d, J=5.8Hz, 2H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.36 (d, J=6.72Hz, 6H); LC MS:ES+396.08。



[0841] 方案3.

[0842] 步骤-1:4-((1-[1-(3,3-二甲基-丁酰基)-哌啶-4-基]-1H-吡唑-4-基甲基)-氨基)-2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮(化合物3)的制备

[0843] 向2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-[[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基氨基]异吲哚啉-1,3-二酮(S1-7) (50mg, 105.73 μ mol) 在DMF (2mL) 中的搅拌溶液中加入3,3-二甲基丁酸 (14.74mg, 126.87 μ mol, 16.16 μ L) (S3-1), 随后加入HATU (60.30mg, 158.59 μ mol) 并将反应混合物冷却至0 $^{\circ}$ C, 然后加入DIPEA (68.32mg, 528.63 μ mol, 92.08 μ L)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机萃取物用饱和NaHCO₃水溶液、水和盐水洗涤, 然后经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得粗产物。由此获得的粗产物通过制备型TLC板(用3%甲醇/DCM洗脱)纯化以得到4-({1-[1-(3,3-二甲基-丁酰基)-哌啶-4-基]-1H-吡唑-4-基甲基}-氨基)-2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮(化合物3) (25.0mg, 46.76 μ mol, 44%收率), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, J=7.82Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.52Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.04Hz, 1H), 6.80 (t, J=5.5Hz, 1H), 5.04 (dd, J=12.68, 5.24Hz, 1H), 4.53-4.49 (m, 1H), 4.40-4.34 (m, 3H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.61-2.60 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 3H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.68-1.65 (m, 1H), 1.00 (s, 9H); LC MS: ES+535.2。

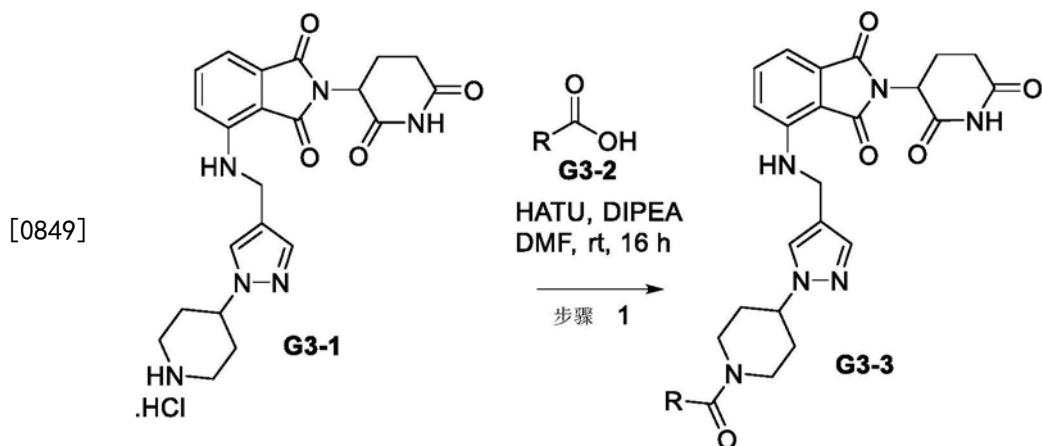


[0845] 方案4.

[0846] 步骤-1: N-(叔丁基)-4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酰胺(化合物4)的制备

[0847] 在密封管中在室温下向2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-[[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基氨基]异吲哚啉-1,3-二酮(S4-1) (40mg, 84.58 μ mol) 在THF (3mL) 中的搅拌悬浮液中加入DIPEA (27.33mg, 211.45 μ mol, 36.83 μ L)。将反应混合物冷却至0 $^{\circ}$ C, 随后滴加异氰酸叔丁酯 (8.38mg, 84.58 μ mol, 9.66 μ L)。然后将所得反应混合物在80 $^{\circ}$ C下加热4小时。LCMS显示所需产物物质。TLC在5%MeOH-DCM中于0.3Rf处也显示新的斑点。然后将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液和EtOAc稀释, 分离各层, 有机层用水和盐水洗涤, 然后经Na₂SO₄干燥并浓缩以提供粗残留物, 将其通过制备型TLC进一步纯化以得到N-叔丁基-4-[4-[[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酰胺化合物4 (14mg, 26.14 μ mol, 30.90%收率, >99%纯度), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (t, J=7.82Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.56Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.04Hz, 1H), 6.79 (t, J=5.60Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.04 (dd, J=12.72, 5.28Hz, 1H), 4.35 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.28-4.22 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.75-2.66 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.24 (s, 9H); LC MS: ES+536.5。

[0848] 实施例1: 本发明的含酰胺化合物的说明性制备



[0850] 一般程序A: (以40mg规模进行反应以合成化合物1-50):

[0851] 在0℃下将HATU (1.5mmol) 和DIPEA (5.0mmol) 加入到G3-1 (1mmol) 和G3-2 [1.2mmol (游离的-OH酸为0.9mmol)] 在DMF (1mL) 中的混合物中。将所得溶液在环境温度下搅拌16小时, 然后将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和NaHCO₃水溶液、水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。粗物质通过制备型TLC板 (用3%甲醇/DCM洗脱) 纯化以得到G3-3。

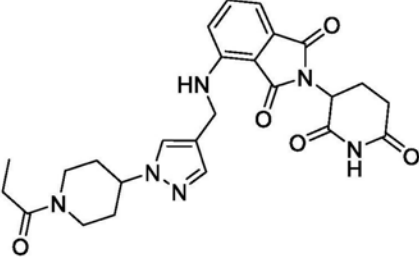
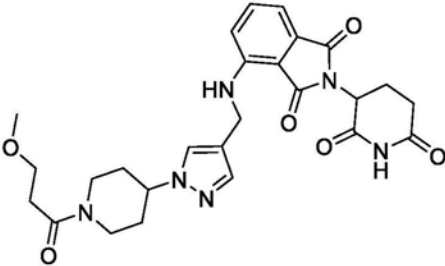
[0852] 一般程序B (24个酰胺类似物):

[0853] 在0℃下向胺G3-1和酸G3-2在DMF (6mL/mmol) 中的等摩尔混合物中加入HATU (1.5当量) 和DIPEA (5.0当量)。将所得溶液在环境温度下搅拌16小时。然后将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用NaHCO₃水溶液、水 (x3) 和盐水洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。粗物质通过CombiFlash ISCO柱 (用2%甲醇/DCM洗脱) 纯化以得到G3-3。

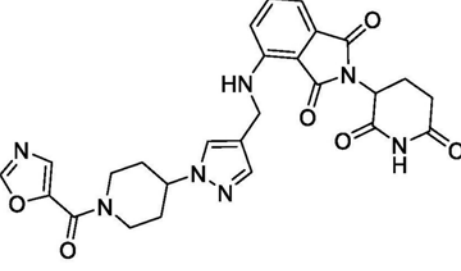
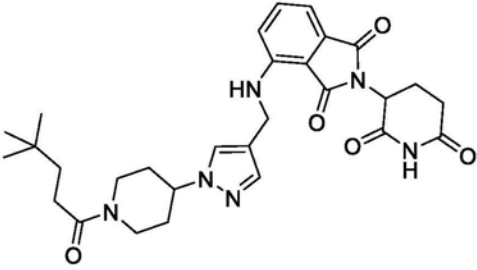
[0854] 根据实施例1中的一般程序A制备以下化合物:

化合物编号	具有表征数据的化合物
[0855]	

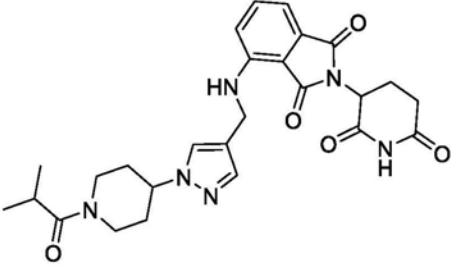
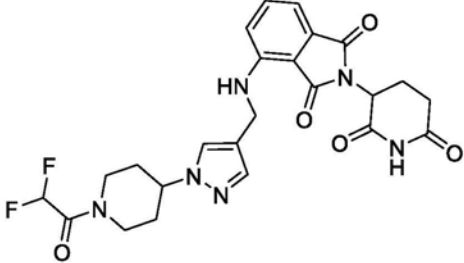
[0856]

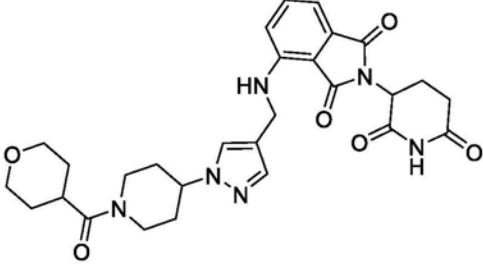
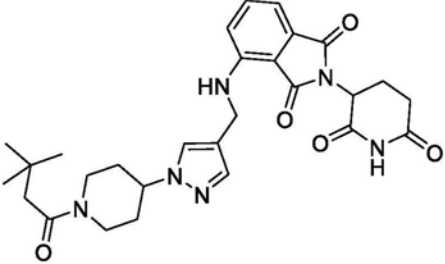
化合物编号	具有表征数据的化合物
5	 <p>32.0 mg, 61.45%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.84 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 6.96 Hz, 1H), 6.81-6.80 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.36 Hz, 1H), 4.47-4.34 (m, 4H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.16-3.12 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.68-2.55 (m, 2H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.33 (q, J = 14.88, 7.44 Hz, 2H), 2.02-1.92 (m, 3H), 1.82-1.75 (m, 1H), 0.98 (t, J = 7.34 Hz, 3H); LC MS: ES+ 493.1</p>
6	 <p>15.0 mg, 27.15%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.76 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.81-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 13.0, 5.72 Hz, 1H), 4.46-4.34 (m, 4H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.54 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.59-2.55 (m, 3H), 2.45-2.42 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 3H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 1H); LC MS: ES+ 523.5.</p>

[0857]

化合物编号	具有表征数据的化合物
7	 <p>28.0 mg, 49.83%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.82$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.84-6.80 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.8, 5.44$ Hz, 1H), 4.52-4.18 (m, 5H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.51-2.50 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 3H), 1.98-1.85 (m, 2H); LC MS: ES+ 532.3.</p>
8	 <p>18.0 mg, 31.03%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.04$ Hz, 1H), 6.81-6.80 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.8, 5.48$ Hz, 1H), 4.47-4.35 (m, 4H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.16-3.12 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.69-2.66 (m, 1H), 2.62-2.60 (m, 1H), 2.51-2.50 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 3H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.42-1.38 (m, 2H), 0.88 (s, 9H); LC MS: ES+ 549.25.</p>

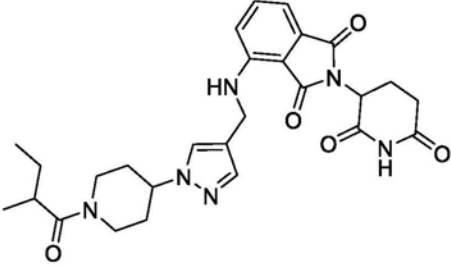
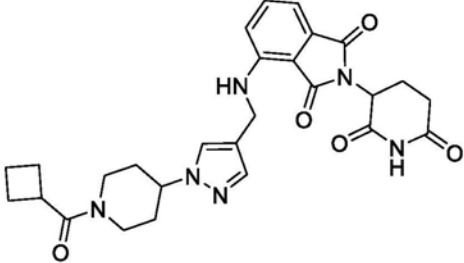
[0858]

化合物编号	具有表征数据的化合物
9	 <p>41.0 mg, 76.56%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.82$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 4.60-4.34 (m, 4H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.16-3.14 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.51-2.50 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 3H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.76-1.55 (m, 1H), 1.01-0.99 (m, 6H); LC MS: ES+ 507.5.</p>
10	 <p>31.0 mg 56.99%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (d, 7.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.04$ Hz, 1H), 6.90-6.62 (m, 2H), 5.04 (dd, 12.84, 5.44 Hz, 1H), 4.49-4.32 (m, 4H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.25-3.22 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 3H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 1H); LC MS: ES+ 515.10.</p>

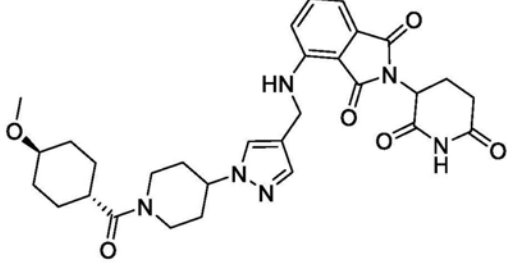
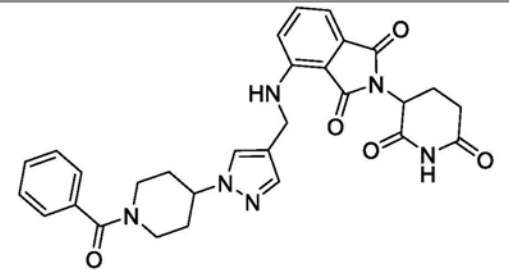
化合物编号	具有表征数据的化合物
11	 <p>32.0 mg, 55.17%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.84$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.04$ Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 4.48-4.34 (m, 4H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.68-2.50 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.68-1.48 (m, 5H), 1.26-1.24 (m, 1H); LC MS: ES+ 549.2.</p>
12	 <p>25.0 mg, 44.23%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, $J =$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.52$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.04$ Hz, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.68, 5.24$ Hz, 1H), 4.53-4.49 (m, 1H), 4.40-4.32 (m, 3H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.62-2.60 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 3H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.01 (s, 9H); LC MS: ES+ 535.2.</p>

[0859]

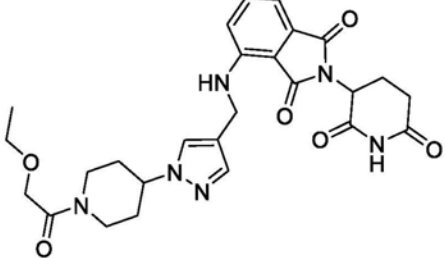
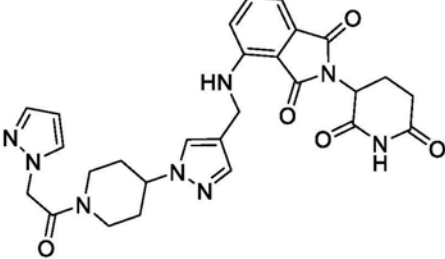
[0860]

化合物编号	具有表征数据的化合物
13	 <p>21.0 mg, 38.16%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.78$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.04$ Hz, 1H), 6.81-6.79 (m, 1H), 5.05-5.02 (m, 1H), 4.60-4.32 (m, 4H), 4.15-3.98 (m, 1H), 3.23-3.08 (m, 1H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.67-2.65 (m, 1H), 2.51-2.50 (m, 2H), 2.03-1.99 (m, 3H), 1.90-1.20 (m, 4H), 1.00-0.96 (m, 3H), 0.84-0.80 (m, 3H); LC MS: ES+ 521.6.</p>
14	 <p>26.0 mg, 47.42%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.86$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.04$ Hz, 1H), 6.81-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.84, 5.44$ Hz, 1H), 4.45-4.34 (m, 4H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.92-2.50 (m, 3H), 2.19-1.55 (m, 11H); LC MS: ES+ 519.6.</p>

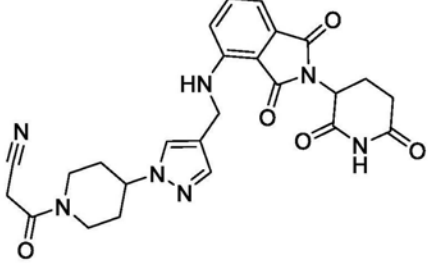
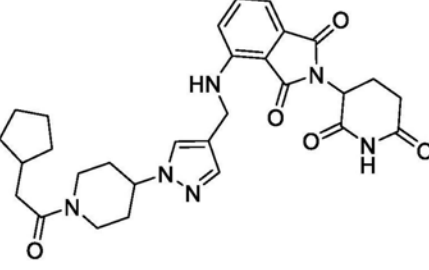
[0861]

化合物编号	具有表征数据的化合物
15	 <p>20.0 mg, 32.81%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.82$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.8, 5.48$ Hz, 1H), 4.47-4.34 (m, 4H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.16-3.02 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.69-2.54 (m, 3H), 2.03-1.92 (m, 5H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.41-1.32 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 1H), 1.22-1.15 (m, 2H); LC MS: ES+ 577.7.</p>
16	 <p>13.0 mg, 22.75%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 7.82$ Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 6H), 7.15 (d, $J = 8.64$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.08$ Hz, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 5.07-5.02 (m, 1H), 4.60-4.35 (m, 4H), 3.66-3.58 (br, 1H), 3.22-3.15 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 3H), 1.87-1.83 (m, 2H); LC MS: ES+ 541.2.</p>

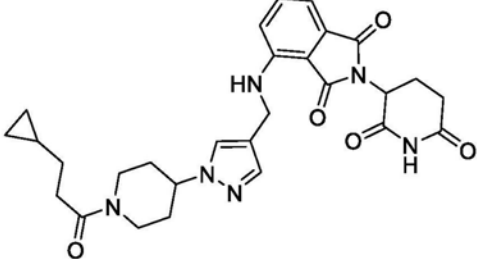
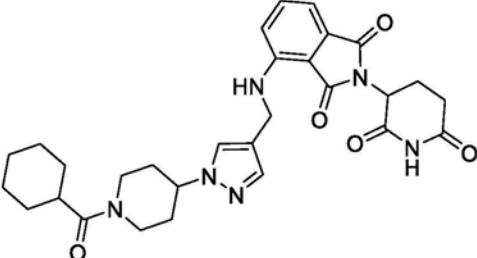
[0862]

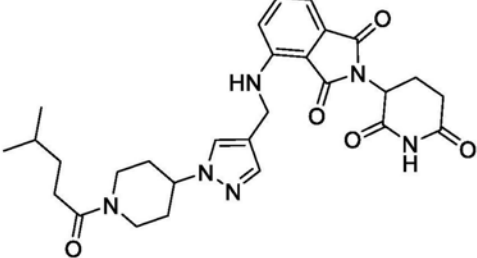
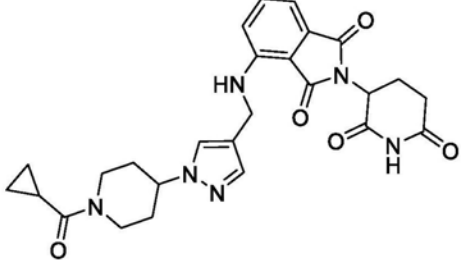
化合物编号	具有表征数据的化合物
17	 <p>30.0 mg, 54.30%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.84$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.64$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.04$ Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.76, 5.4$ Hz, 1H), 4.41-4.35 (m, 4H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.50-3.44 (m, 2H), 3.12-3.10 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 3H), 1.85-1.81 (m, 1H), 1.72-1.69 (m, 1H), 1.12 (t, $J = 6.98$ Hz, 3H); LC MS: ES+ 523.5.</p>
18	 <p>35.0 mg, 60.79%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65-7.64 (m, 1H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42-7.41 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.84-6.81 (m, 1H), 6.25-6.24 (m, 1H), 5.20-5.02 (m, 3H), 4.44-4.36 (m, 4H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.29-3.16 (m, 1H), 2.90-2.73 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 3H), 1.89-1.86 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 1H); LC MS: ES+ 545.5.</p>

[0863]

化合物编号	具有表征数据的化合物
19	 <p>19.0 mg, 35.69%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.82$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.64$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.04$ Hz, 1H), 6.83-6.81 (m, 1H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 4H), 4.09-4.06 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.20-2.50 (m, 5H), 2.02-1.87 (m, 4H), 1.73-1.70 (m, 1H); LC MS: ES+ 504.3.</p>
20	 <p>27.0 mg, 46.72%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.82$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.04$ Hz, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.84, 5.44$ Hz, 1H), 4.50-4.32 (m, 4H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.72-2.50 (m, 3H), 2.35-2.32 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 3H), 1.79-1.70 (m, 3H), 1.68-1.45 (m, 5H), 1.15-1.10 (m, 2H); LC MS: ES+ 547.22.</p>

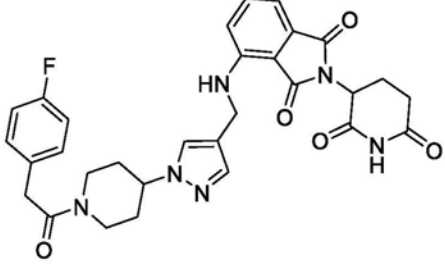
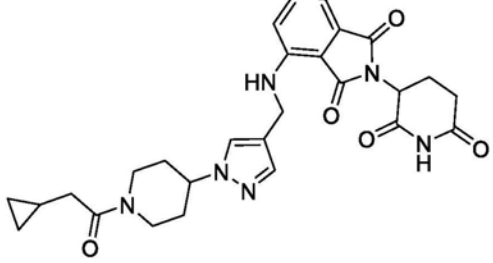
[0864]

化合物编号	具有表征数据的化合物
21	 <p>15.0 mg, 26.64%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.84$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.04$ Hz, 1H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.55-4.33 (m, 4H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.92-2.50 (m, 4H), 2.43-2.39 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 3H), 1.85-1.65 (m, 2H), 1.41-1.38 (m, 2H), 0.75-0.65 (m, 1H), 0.38-0.35 (m, 2H), 0.04-0.02 (m, 2H); LC MS: ES+ 533.6.</p>
22	 <p>41.0 mg, 70.95%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.76, 5.36$ Hz, 1H), 4.50-4.35 (m, 4H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.15-3.13 (m, 1H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.73-2.55 (m, 2H), 2.03-1.94 (m, 3H), 1.82-1.60 (m, 7H), 1.34-1.15 (m, 7H); LC MS: ES+ 547.21.</p>

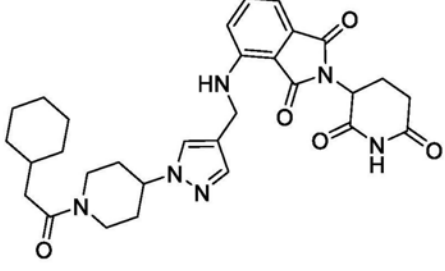
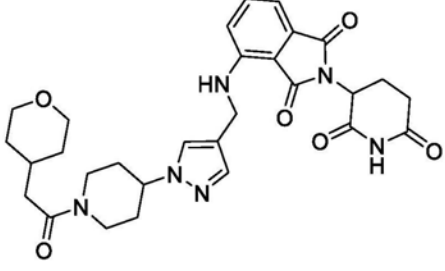
化合物编号	具有表征数据的化合物
23	 <p>31.0 mg, 54.85%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.76$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.76, 5.36$ Hz, 1H), 4.61-4.34 (m, 4H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.50-2.49 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 3H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.56-1.50 (m, 2H), 0.87-0.84 (m, 6H); LC MS: ES+ 535.24.</p>
24	 <p>27.0 mg, 50.62%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.04$ Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.48, 5.16$ Hz, 1H), 4.43-4.34 (m, 5H), 3.28-3.25 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.69-2.66 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 4H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H), 0.71-0.68 (m, 4H); LC MS: ES+ 505.5.</p>

[0865]

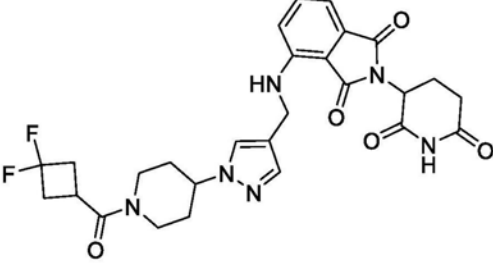
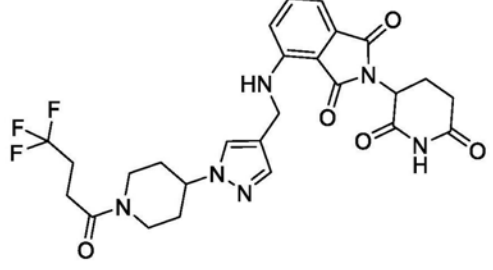
[0866]

化合物编号	具有表征数据的化合物
25	 <p>18.0 mg, 29.73%收率,黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.17-7.09 (m, 3H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 5.36, 12.72 Hz, 1H), 4.55-4.34 (m, 4H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.16-3.12 (m, 1H), 2.92-2.50 (4H), 1.97-1.93 (m, 3H), 1.70-1.65 (m, 2H); LC MS: ES+ 573.6.</p>
26	 <p>30.0 mg, 49.74%收率,黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.86 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, 12.96, 5.48 Hz, 1H), 4.48-4.34 (m, 4H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 3H), 2.28-2.26 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 3H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.68-1.66 (m, 1H), 0.96-0.93 (m, 1H), 0.45-0.43 (m, 2H), 0.12-0.10 (m, 2H); LC MS: ES+ 519.18.</p>

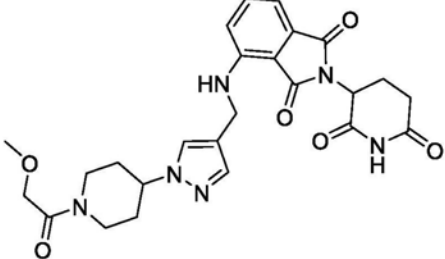
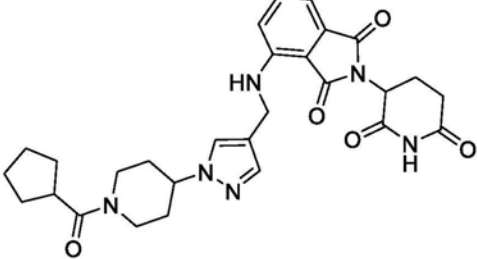
[0867]

化合物编号	具有表征数据的化合物
27	 <p>18.0 mg, 30.37%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.82$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.04$ Hz, 1H), 6.82-6.78 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.8, 5.44$ Hz, 1H), 4.48-4.32 (m, 4H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.69-2.55 (m, 3H), 2.21-2.19 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 3H), 1.78-1.59 (m, 8H), 1.24-1.08 (m, 4H), 0.97-0.90 (m, 2H); LC MS: ES+ 561.29.</p>
28	 <p>21.0 mg, 35.30%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.96$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.48$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 6.92$ Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.96, 5.84$ Hz, 1H), 4.47-4.35 (m, 4H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.83-3.79 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 3H), 2.52-2.50 (m, 1H), 2.28-2.26 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 4H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.67-1.64 (m, 1H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.23-1.16 (m, 3H); LC MS: ES+ 563.19.</p>

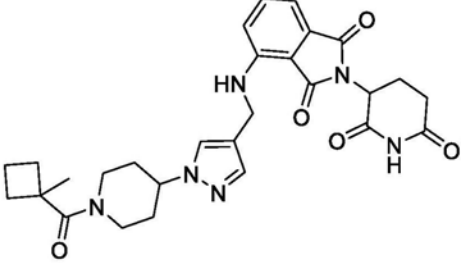
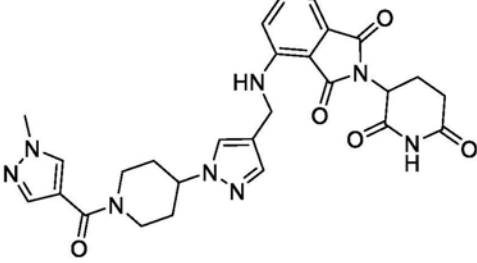
[0868]

化合物编号	具有表征数据的化合物
29	 <p>15.0 mg, 25.58%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.8, 5.52$ Hz, 1H), 4.44-4.34 (m, 4H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.27-3.25 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.90-2.73 (m, 6H), 2.71-2.50 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 3H), 1.79-1.71 (m, 2H); LC MS: ES+ 555.3.</p>
30	 <p>15.0 mg, 25.31%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.04$ Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.8, 5.44$ Hz, 1H), 4.46-4.34 (m, 4H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.75-2.50 (m, 7H), 2.02-1.98 (m, 3H), 1.85-1.82 (m, 1H), 1.71-1.67 (m, 1H); LC MS: ES+ 561.2.</p>

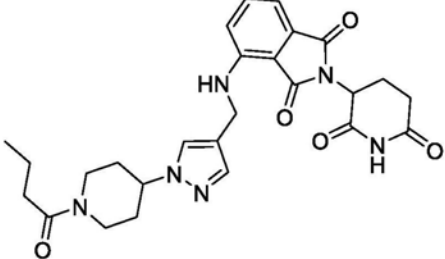
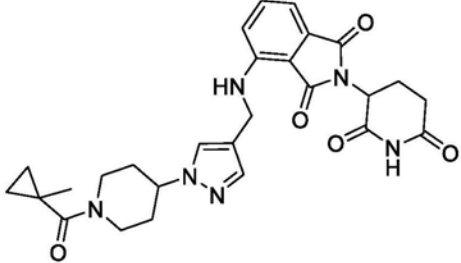
[0869]

化合物编号	具有表征数据的化合物
31	 <p>30.0 mg, 55.80%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.82$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.04$ Hz, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.76, 5.48$ Hz, 1H), 4.45-4.34 (m, 4H), 4.14-4.04 (m, 2H), 2.86-3.80 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.61-2.50 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 3H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.71-1.67 (m, 1H); LC MS: ES+ 509.3.</p>
32	 <p>30.0 mg, 53.28%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.82$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.04$ Hz, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.88, 5.48$ Hz, 1H), 4.75-4.34 (m, 4H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.71-2.50 (m, 3H), 2.03-1.94 (m, 3H), 1.78-1.45 (m, 10 H); LC MS: ES+ 533.3.</p>

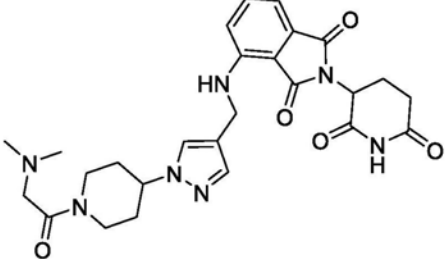
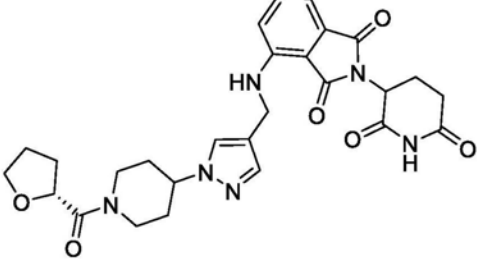
[0870]

化合物编号	具有表征数据的化合物
33	 <p>40.0 mg, 71.04%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.82$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.04$ Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.76, 5.44$ Hz, 1H), 4.40-4.34 (m, 4H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.67-2.50 (m, 3H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.04-1.58 (m, 9H), 1.35 (s, 3H); LC MS: ES+ 533.3.</p>
34	 <p>27.0 mg, 46.90%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.86$ Hz, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.04$ Hz, 1H), 6.84-6.79 (m, 1H), 6.49-6.46 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.8, 5.36$ Hz, 1H), 4.48-4.41 (m, 2H), 4.37-4.35 (m, 2H), 3.85-3.82 (m, 4H), 3.29-3.28 (m, 1H), 2.98-2.82 (m, 2H), 2.66-2.50 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 3H), 1.89-1.80 (m, 2H); LC MS: ES+ 545.3.</p>

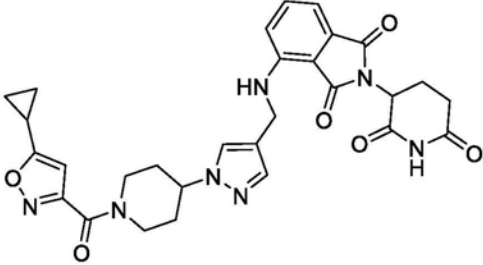
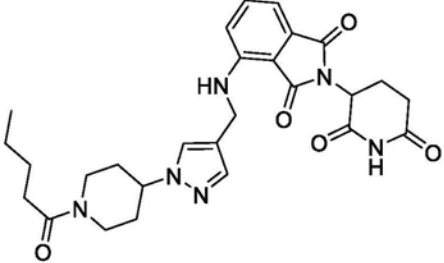
[0871]

化合物编号	具有表征数据的化合物
35	 <p>29.0 mg, 54.15%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.88$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.8, 5.32$ Hz, 1H), 4.68-4.34 (m, 4H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.66-2.50 (3H), 2.30 (t, $J = 7.38$ Hz, 2H), 2.01-1.94 (m, 3H), 2.92-2.65 (m, 2H), 1.53-1.48 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 7.36$ Hz, 3H); LC MS: ES+ 507.3.</p>
36	 <p>26.0 mg, 47.42%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.82$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.04$ Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.72, 5.4$ Hz, 1H), 4.41-4.30 (m 5H), 2.93-2.83 (m, 3H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.02-1.99 (m, 3H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 0.81-0.78 (m, 2H), 0.54-0.53 (m, 2H); LC MS: ES+ 519.3.</p>

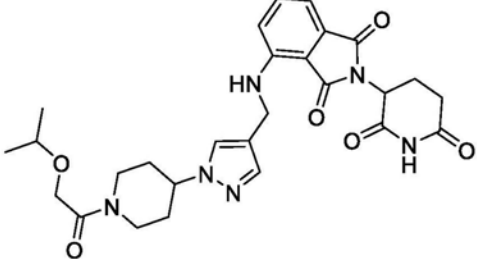
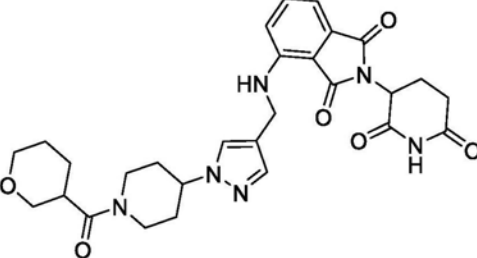
[0872]

化合物编号	具有表征数据的化合物
37	 <p>13.0 mg, 23.58%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.52$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.04$ Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.74, 5.36$ Hz, 1H), 4.43-4.34 (m, 4H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.17-3.07 (m, 3H), 2.92-2.50 (m, 4H), 2.20 (s, 6H), 2.04-1.95 (m, 3H), 1.92-1.62 (m, 2H); LC MS: ES+ 522.3.</p>
38	 <p>36.0 mg, 63.70%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.78$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.00$ Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.72, 5.32$ Hz, 1H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.42-4.35 (m, 4H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.88-2.50 (m, 4H), 2.04-1.97 (m, 5H), 1.84-1.78 (m, 3H), 1.70-1.66 (m, 1H); LC MS: ES+ 535.3.</p>

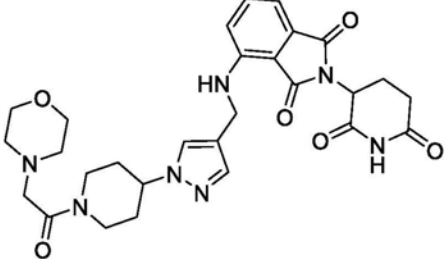
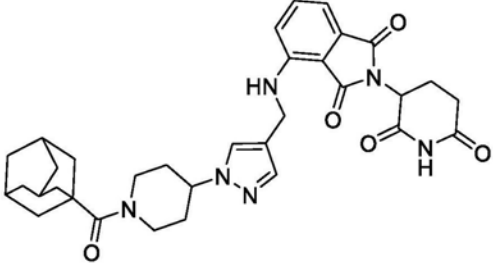
[0873]

化合物编号	具有表征数据的化合物
39	 <p>12.0 mg, 19.86%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.84 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.04 (dd, J = 12.96, 5.52 Hz, 1H), 4.52-4.37 (m, 4H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.29-2.50 (m, 5H), 2.32-1.79 (m, 5H), 1.23-0.91 (m, 5H); LC MS: ES+ 572.2.</p>
40	 <p>25.0 mg, 45.42%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.84 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.52-4.34 (m, 4H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.17-2.65 (m, 4H), 2.32 (t, J = 7.46 Hz, 2H), 2.05-1.27 (m, 10H), 0.87 (t, J = 7.32 Hz, 3H); LC MS: ES+ 521.3.</p>

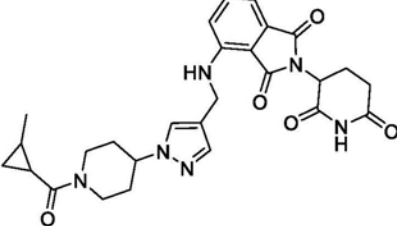
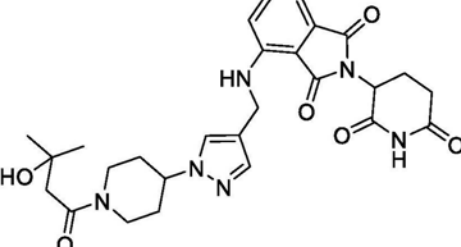
[0874]

化合物编号	具有表征数据的化合物
41	 <p>4.0 mg, 7.05% 收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.76 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 6.92 Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.38-4.35 (m, 4H), 4.10-4.08 (m, 2H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.12-2.50 (m, 5H), 2.02-1.58 (m, 5H), 1.11-1.09 (m, 6H); LC MS: ES+ 537.3.</p>
42	 <p>33.0 mg, 52.51% 收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.82 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.45-4.35 (m, 4H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.81-3.79 (m, 2H), 3.34-2.50 (m, 8H), 2.03-1.56 (m, 9H); LC MS: ES+ 549.3.</p>

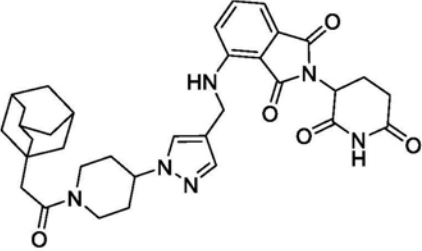
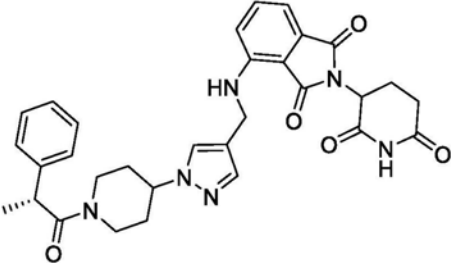
[0875]

化合物编号	具有表征数据的化合物
43	 <p>6.0 mg, 10.07%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 6.68 Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 4.42-4.35 (m, 4H), 3.55 (br s, 4H), 3.16-3.01 (m, 2H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.71-2.50 (m, 4H), 2.39 (br s, 4H), 2.34-2.32 (m, 1H), 2.03-1.98 (m 2H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.67-1.65 (m, 1H); LC MS: ES+ 564.21.</p>
44	 <p>37.0 mg, 58.45%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 6.82-6.78 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.36 Hz, 1H), 4.46-4.34 (m, 5H), 2.95-2.82 (m, 3H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 12H), 1.91-1.64 (m, 8H); LC MS: ES+ 599.4.</p>

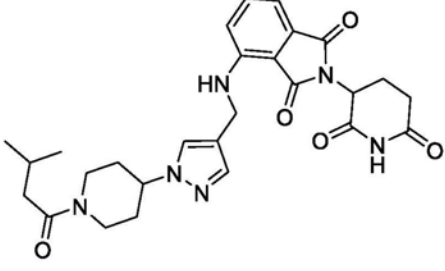
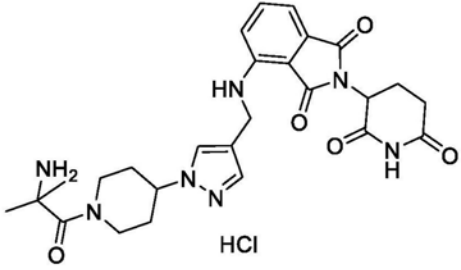
[0876]

化合物编号	具有表征数据的化合物
45	 <p>(16.0 mg, 29.18%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.04$ Hz, 1H), 6.81-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 4.44-4.28 (m, 5H), 3.22-3.15 (m, 1H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.70-2.50 (m, 4H), 2.04-1.65 (m, 6H), 1.12-1.05 (m, 3H), 0.96-0.91 (m, 1H), 0.54-0.52 (m, 1H); LC MS: ES+ 519.18.</p>
46	 <p>6.0 mg, 10.58%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.04$ Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.92, 5.36$ Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 4.40-4.34 (m, 3H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.17-2.50 (m, 5H), 2.47-2.43 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 3H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H); LC MS: ES+ 537.2.</p>

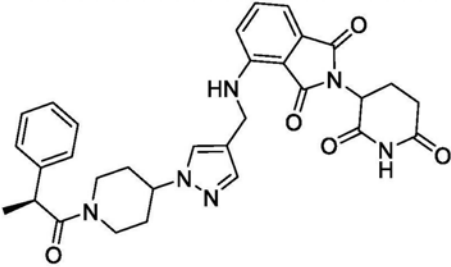
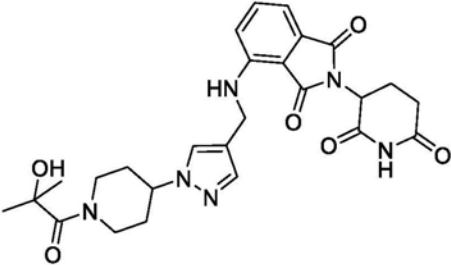
[0877]

化合物编号	具有表征数据的化合物
47	 <p data-bbox="416 611 1406 898">16.0 mg, 24.70%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.76, 5.44 Hz, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.37-4.32 (m, 3H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.69-2.50 (m, 4H), 2.22-2.17 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 7H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.66-1.55 (m, 12H); LC MS: ES+ 613.2.</p>
48	 <p data-bbox="416 1200 1406 1391">15.0 mg, 24.95%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.76-6.79 (m, 11H), 5.04 (dd, J = 12.72, 5.36 Hz, 1H), 4.52-3.92 (m, 6H), 3.13-2.92 (m, 1H), 2.92-2.50 (m, 4H), 2.04-1.84 (m, 3H), 1.81-1.60 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.30-1.26 (m, 3H), 0.81-0.71 (m, 1H); LC MS: ES+ 569.1.</p>

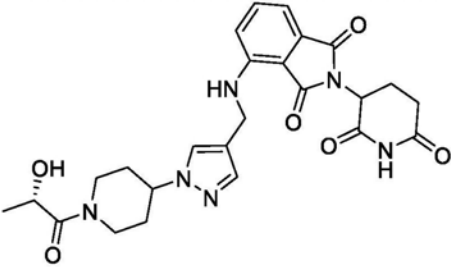
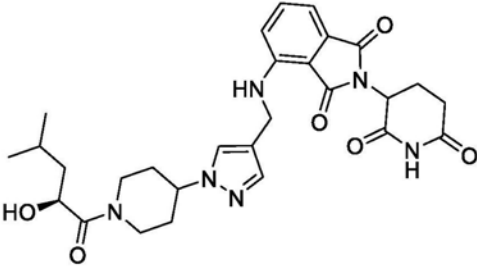
[0878]

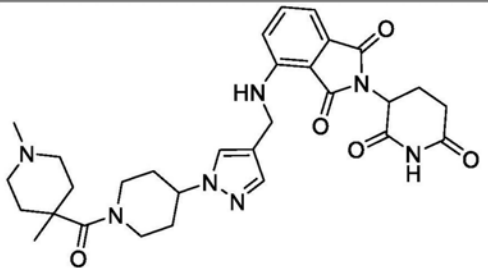
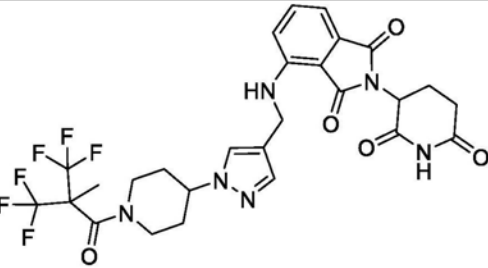
化合物编号	具有表征数据的化合物
49	 <p>15.0 mg, 27.25%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.82$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.08$ Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.76, 5.36$ Hz, 1H), 4.52-4.34 (m, 4H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.16-2.51 (m, 5H), 2.21-2.20 (m, 2H), 2.04-2.1.93 (m, 4H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.66-1.63 (m, 1H), 0.90-0.89 (m, 6H); LC MS: ES+ 521.1.</p>
50	 <p>15.0 mg, 59.60%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.18-8.15 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.12$ Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.76, 5.48$ Hz, 1H), 4.49-4.20 (m, 5H), 3.10-2.51 (m, 5H), 2.08-2.00 (m, 3H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.56 (s, 6H); LC MS: ES+ 522.2.</p>

[0879]

化合物编号	具有表征数据的化合物
51	 <p>15.0 mg, 24.95%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.76-6.79 (m, 11H), 5.04 (dd, J = 12.72, 5.36 Hz, 1H), 4.53-3.90 (m, 6H), 3.13-2.55 (m, 4H), 2.04-1.47 (m, 5H), 1.30-1.23 (m, 3H), 0.77-0.75 (m, 1H); LC MS: ES+ 569.20.</p>
52	 <p>14.0 mg, 25.34%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.82 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.90-4.50 (br, 2H), 4.40-4.35 (m, 3H), 3.12-2.58 (m, 3H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 3H), 1.79-1.77 (br, 2H), 1.31 (s, 6H); LC MS: ES+ 523.5.</p>

[0880]

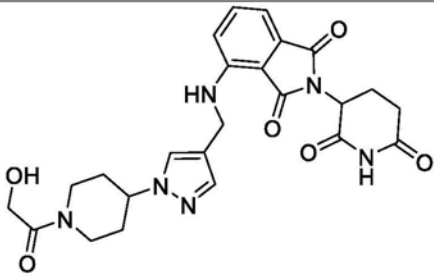
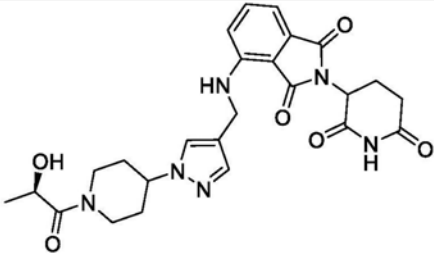
化合物编号	具有表征数据的化合物
53	 <p>5.0 mg, 9.30%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.48 Hz, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 4.45-4.34 (m, 4H), 4.09-4.06 (m, 1H), 3.12-2.50 (6H), 2.04-1.65 (m, 5H), 1.19-1.16 (m, 3H); LC MS: ES+ 509.09.</p>
54	 <p>15.0 mg, 25.77%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.78-7.77 (m, 1H), 7.57 (t, J = 7.82 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.64, 5.36 Hz, 1H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.42-4.35 (m, 5H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.16-2.55 (m, 4H), 2.49-2.47 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 3H), 1.84-1.30 (m, 5H), 0.91-0.90 (m, 6H); LC MS: ES+ 551.15.</p>

化合物编号	具有表征数据的化合物
55	 <p>9 mg, 14.79%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 11.08 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 (t, J = 7.64 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.13 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 5.78 Hz, 1H), 5.04-5.00 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 4H), 2.92-2.88 (m, 3H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 4H), 1.72-1.67 (m, 2H), 1.47-1.41 (m, 2H), 1.15 (s, 3H); LC MS: ES+ 576.2.</p>
56	 <p>65 mg, 90.28%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 11.08 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (t, j = 7.82 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 5.78 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.64, 5.48 Hz, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.37 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.33-4.29 (m, 2H), 3.13-3.06 (m, 2H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.84-1.75 (m, 2H); LC MS: ES+ 629.16.</p>

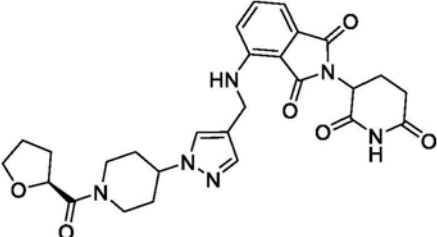
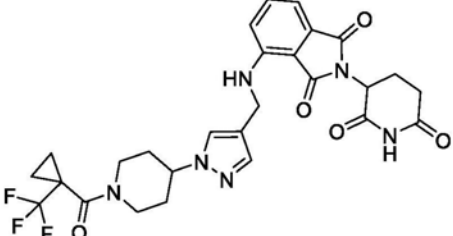
[0882] 根据实施例1的一般程序A制备的其他化合物包括:

编号	具有表征数据的化合物
[0883]	

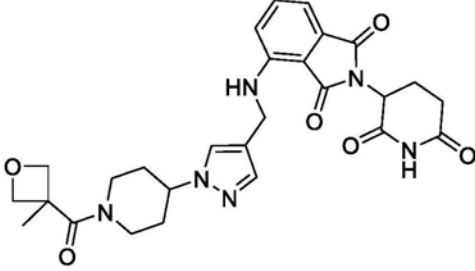
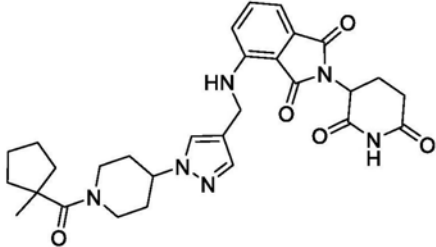
[0884]

编号	具有表征数据的化合物
57	 <p data-bbox="391 571 1404 873">11.5 mg, 22.00%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.84$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.04$ Hz, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 5.06-5.02 (dd, $J = 12.76, 5.24$ Hz, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.41-4.35 (m, 4H), 4.12-4.08 (m, 2H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.79-2.66 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 3H), 1.84-1.81 (m, 1H), 1.71-1.69 (m, 1H); LC MS: ES+ 495.5.</p>
58	 <p data-bbox="391 1176 1404 1478">11 mg, 20.46%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.86$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.64$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.00$ Hz, 1H), 6.81-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.88, 5.44$ Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.44-4.35 (m, 5H), 4.12-4.08 (m, 1H), 3.14-3.10 (m, 1H), 2.9-2.83 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.01-1.98 (m, 3H), 1.84-1.81 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H); LC MS: ES+ 509.5.</p>

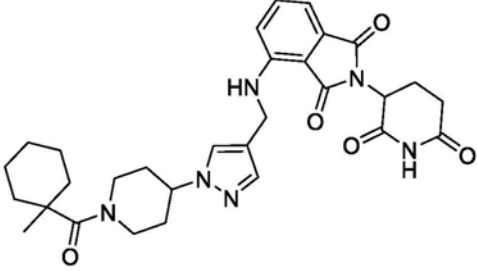
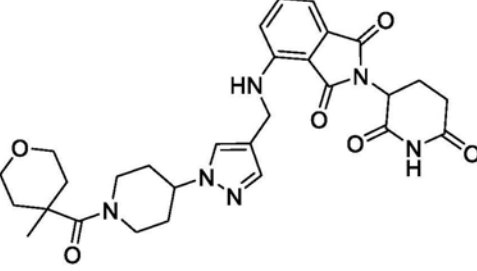
[0885]

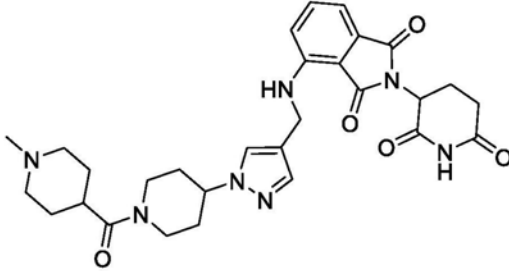
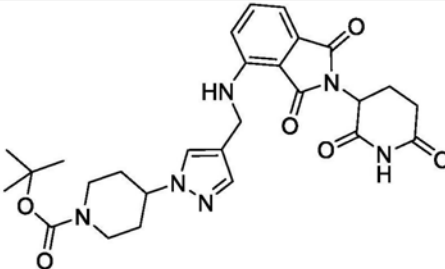
编号	具有表征数据的化合物
59	 <p data-bbox="391 548 1404 851">16 mg, 28.31%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.84 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.84, 5.6 Hz, 1H), 4.69-4.66 (m, 1H), 4.41-4.35 (m, 3H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.79-3.74 (m, 2H), 3.15-3.12 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 4H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.69-1.68 (m, 1H), 1.22-1.18 (m, 2H), 0.88-0.82 (m, 1H); LC MS: ES+ 535.5.</p>
60	 <p data-bbox="391 1131 1404 1388">30 mg, 49.56%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.84 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 5.06-5.02 (dd, J = 12.72, 5.32 Hz, 1H), 4.44-4.32 (m, 5H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 3H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.33-1.28 (m, 2H), 1.23-1.20 (m, 3H); LC MS: ES+ 573.20.</p>

[0886]

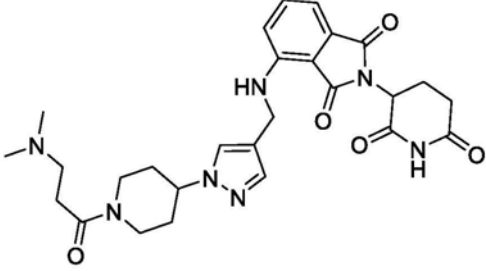
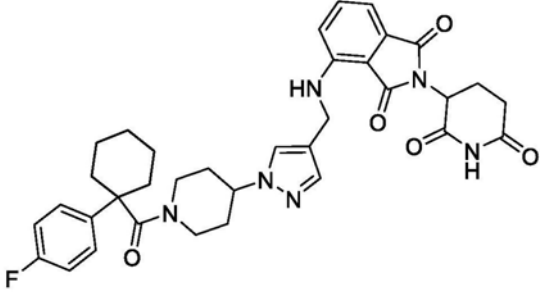
编号	具有表征数据的化合物
61	 <p>27 mg, 44.09%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 6.80-6.79 (m, 1H), 5.06-5.02 (dd, J = 12.88, 5.32 Hz, 1H), 4.79-4.78 (m, 2H), 4.43-4.35 (m, 4H), 4.27-4.26 (m, 2H), 3.13-3.04 (m, 2H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.01-1.98 (m, 3H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.23-1.22 (m, 1H); LC MS: ES+ 535.2.</p>
62	 <p>21 mg, 36.34%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.84 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.88, 5.28 Hz, 1H), 4.38-4.27 (m, 5H), 2.92-2.84 (m, 3H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.09-1.98 (m, 5H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.57-1.50 (m, 6H), 1.21 (s, 3H); LC MS: ES+ 547.24.</p>

[0887]

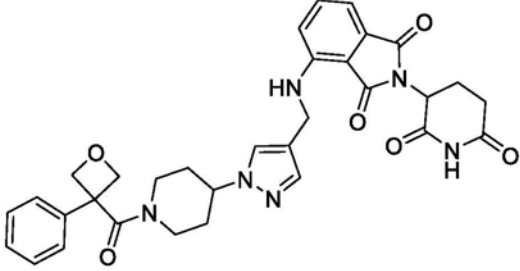
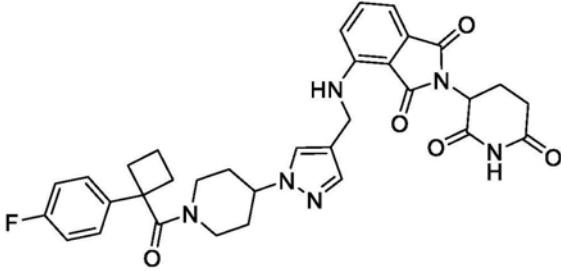
编号	具有表征数据的化合物
63	 <p>20 mg, 33.74%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.82 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.52 Hz, 1H), 4.41-4.35 (m, 5H), 2.94-2.84 (m, 3H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 5H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.46-1.37 (m, 5H), 1.33-1.23 (m, 3H), 1.5 (s, 3H); LC MS: ES+ 561.30.</p>
64	 <p>10 mg, 16.81%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.88 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.80-6.78 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.64, 5.32 Hz, 1H), 4.43-4.33 (m, 4H), 3.62-3.61 (m, 2H), 3.49-3.44 (m, 2H), 2.96-2.84 (m, 4H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.5-2.32 (m, 2H), 2.0-1.98 (m, 4H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.45-1.33 (m, 2H), 1.23 (s, 3H); LC MS: ES+ 563.2.</p>

编号	具有表征数据的化合物
65 [0888]	 <p>8 mg, 13.47%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.92 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 6.88 Hz, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 5.06-5.03 (m, 1H), 4.46-4.44 (m, 2H), 4.36-4.35 (m, 3H), 4.02-3.99 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.87-2.76 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.03-2.00 (m, 3H), 1.88-1.78 (m, 3H), 1.74-1.56 (m, 4H), 1.23 (m, 2H); LC MS: ES+ 562.77.</p>
66	 <p>1.5 g, 76.39%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57(t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H) 5.04 (dd, J = 12.88, 5.52 Hz, 1H), 4.36-4.29 (m, 3H), 4.01-3.98 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 3H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 3H), 1.75-1.69 (m, 2H), 1.38 (s, 9H); LC MS: ES+ 537.3.</p>

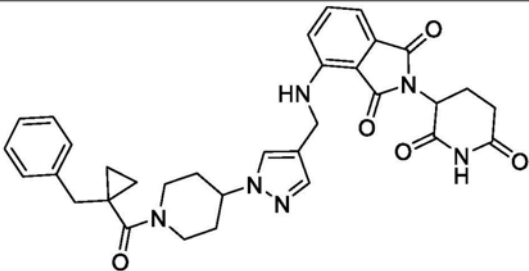
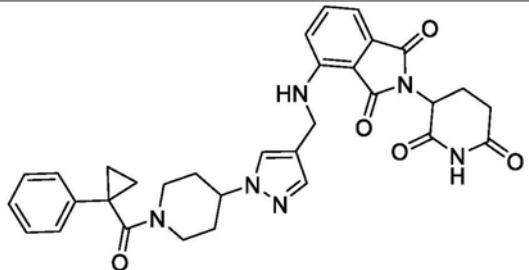
[0889]

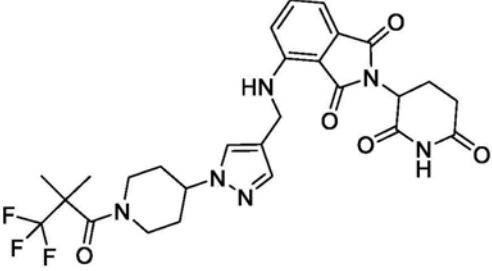
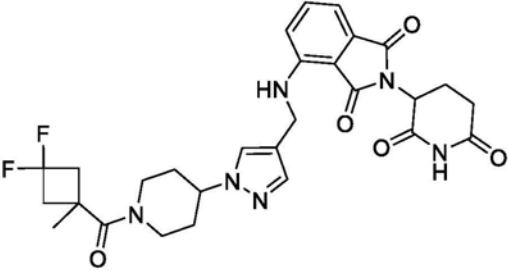
编号	具有表征数据的化合物
67	 <p data-bbox="389 584 1401 875">30 mg, 52.98%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.00 Hz, 1H), 6.82-6.81 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.92, 5.28 Hz, 1H), 4.45-4.35 (m, 4H), 3.97-3.94 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.82-2.60 (m, 3H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.01-1.90 (m, 3H), 1.82-1.80 (m, 2H), 1.67-1.65 (m, 2H); LC MS: ES+ 536.2.</p>
68	 <p data-bbox="389 1211 1401 1503">20 mg, 29.53%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (t, J = 7.84 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.29-7.25(m, 2H), 7.19-7.12 (m, 3H), 7.03 (d, J = 6.96 Hz, 1H), 6.79 (m, 1H), 5.03 (dd, J = 13.04, 5.28 Hz, 1H), 4.34-4.32 (m, 2H), 4.21(m, 1H), 2.95-2.82 (m, 2H), 2.69-2.55 (m, 4H), 2.32 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.59 (m, 6H), 1.4-1.25 (m, 2H) 1.23 (m, 2H); LC MS: ES+ 641.8.</p>

[0890]

编号	具有表征数据的化合物
69	 <p data-bbox="391 584 1406 869">23 mg, 36.46%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 5H), 7.34-7.31(m, 1H), 7.12 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.16 Hz, 1H), 6.79-6.78 (m, 1H), 5.16-5.14 (m, 1H), 5.09-5.02 (m, 2H), 4.78-4.76 (m, 1H), 4.67-4.65 (m, 1H), 4.53-4.49 (m, 1H), 4.34-4.28 (m, 3H), 2.87-2.78 (m, 4H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.01-1.99 (m, 2H), 1.72-1.67 (m, 2H), 1.38-1.32(m, 1H); LC MS: ES+ 597.7.</p>
70	 <p data-bbox="391 1189 1406 1525">30 mg, 46.32%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (t, J = 7.82 Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 3H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.13-7.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 6.80-6.77 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.68, 5.28 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.33-4.32 (m, 2H), 4.26-4.20 (m, 1H), 2.92-2.69 (m, 6H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 1H), 1.12-1.20 (m, 1H); LC MS: ES+ 613.27.</p>

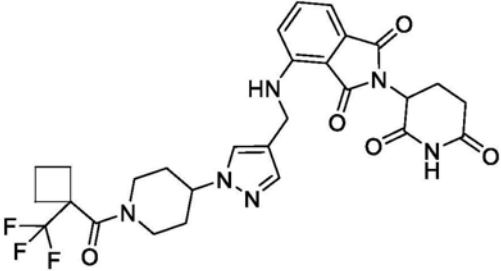
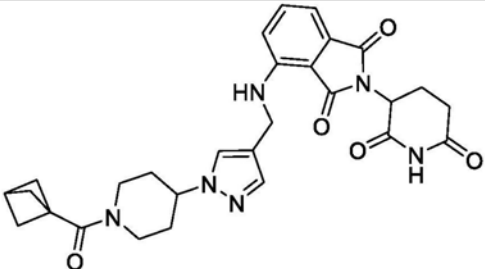
[0891]

编号	具有表征数据的化合物
71	 <p>24 mg, 38.17%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 4H), 7.03(d, J = 7.04 Hz, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.92, 5.4 Hz, 1H), 4.37-4.27 (m, 5H), 2.92-2.87 (m, 3H), 2.84-2.79(m, 2H), 2.6-2.55 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 3H), 1.67-1.65 (m, 2H), 0.83-0.80 (m, 2H), 0.70-0.67 (m, 2H); LC MS: ES+ 595.25.</p>
72	 <p>21 mg, 34.21%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.21-7.12 (m, 4H), 7.03 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 6.81-6.78(m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.52 Hz, 1H), 4.45-4.41(m, 1H), 4.35-4.26 (m, 3H), 4.08-3.92(m, 1H), 2.90-2.88 (m, 3H), 2.84-2.7 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.88-1.6 (m, 2H), 1.56-1.46 (m, 1H), 1.43-1.30 (m, 2H), 1.18-1.16 (m,2H); LC MS: ES+ 581.27</p>

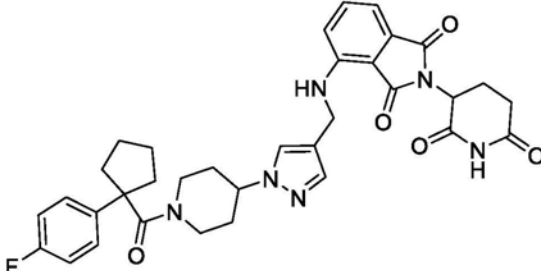
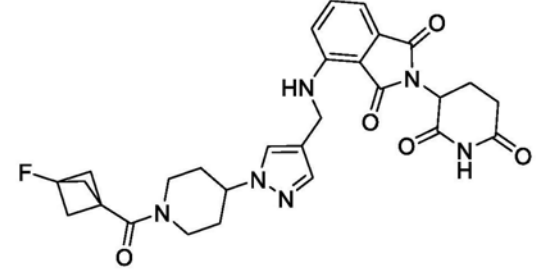
编号	具有表征数据的化合物
73	 <p>15 mg, 24.69%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (t, J=7.82 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H) 5.04 (dd, J=12.92, 5.64 Hz, 1H), 4.43-4.29 (m, 5H), 3.02-2.96 (m, 2H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.032.00 (m, 3H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.47 (s, 6H), LC MS: ES+ 575.3.</p>
74	 <p>10 mg, 16.64%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (t, J=15.52 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.68 Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.80-6.79 (m, 1H) 5.04 (dd, J=12.4, 5.6 Hz, 1H), 4.41-4.35 (m, 4H), 3.55-3.62 (m, 1H), 3.18-3.15 (m, 1H), 3.1-2.95 (m, 3H), 2.9-2.84 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.6-2.55 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 3H), 1.83-1.73 (m, 3H), 1.40 (s, 3H); LC MS: ES+ 569.23.</p>

[0892]

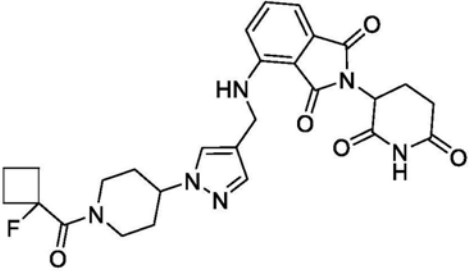
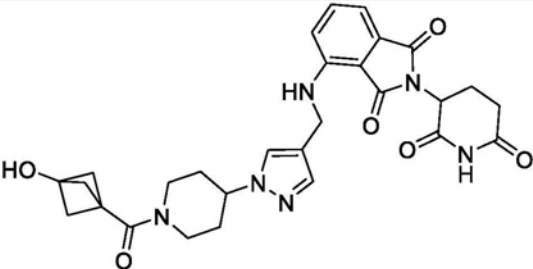
[0893]

编号	具有表征数据的化合物
75	 <p>32 mg, 51.60%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.72, 5.28$ Hz, 1H), 4.47-4.35 (m, 4H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.88-2.77 (m, 2H), 2.72-2.64 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 3H), 2.02-1.91 (m, 4H), 1.85-1.72 (m, 3H); LC MS: ES+ 587.25.</p>
76	 <p>30 mg, 53.48%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.78$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.04$ Hz, 1H), 6.81-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.84, 5.4$ Hz, 1H), 4.38-4.35 (m, 4H), 4.2-4.15 (m, 1H), 3.2-3.12 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.50-2.46 (m, 1H), 2.1-1.93 (m, 9H), 1.71-1.68 (m, 2H); LC MS: ES+ 531.3.</p>

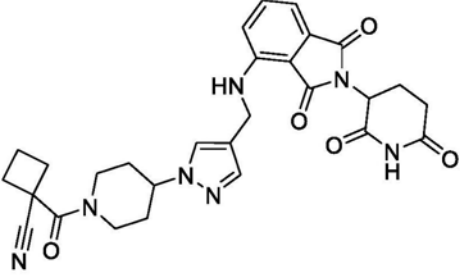
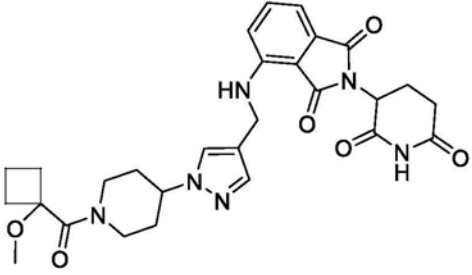
[0894]

编号	具有表征数据的化合物
77	 <p>26 mg, 39.24%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56 (t, J = 7.82 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 3H), 7.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.80-6.77 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.68, 5.12 Hz, 1H), 4.45-4.5 (m, 1H), 4.34-4.32 (m, 2H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.42-3.52 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 3H), 1.52-1.6 (m, 6H), 1.25-1.15 (m, 1H); LC MS: ES+ 627.31.</p>
78	 <p>30 mg, 51.73%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, j = 7.78 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.6, 1H), 7.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.64, 5.48 Hz, 1H), 4.40-4.35 (m, 4H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.88-2.84 (m, 1H) 2.76-2.71(m, 1H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.41-2.32 (m, 6H), 2.02-1.95 (m, 3H), 1.74-1.67 (m, 2H); LC MS: ES+ 549.6</p>

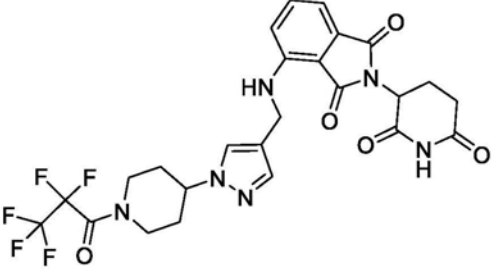
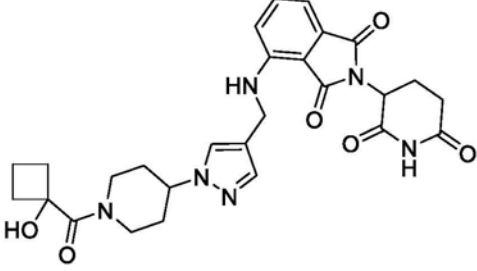
[0895]

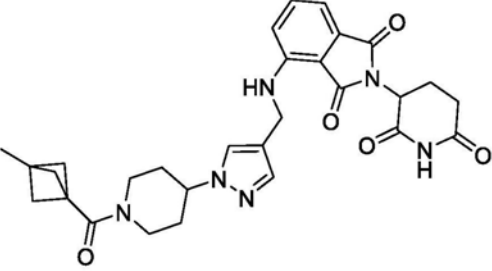
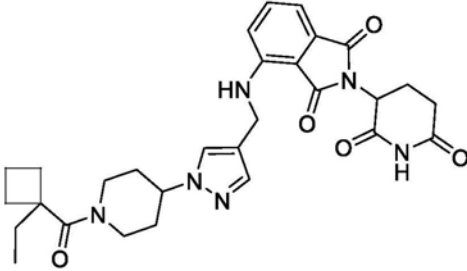
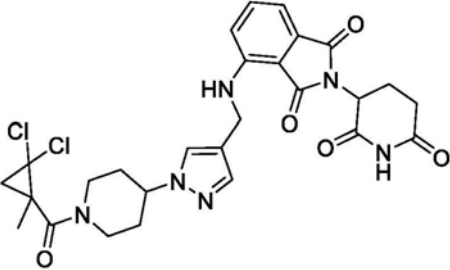
编号	具有表征数据的化合物
79	<div style="text-align: center;">  </div> <p>11 mg, 19.39%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 6.80-6.78 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.24, 4.88 Hz, 1H), 4.41-4.35 (m, 4H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.18-3.1 (m, 1H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.72-2.60 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.03-2.00 (m, 3H), 1.86-1.73 (m, 3H), 1.52-1.46 (m, 1H), 1.25-1.15 (m, 2H); LC MS: ES+ 537.6.</p>
80	<div style="text-align: center;">  </div> <p>10 mg, 17.31%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, j = 7.78 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.6, 1H), 7.03 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.07-5.02 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 4H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.08-1.89 (m, 9H), 1.73-1.65 (m, 2H); LC MS: ES+ 547.2.</p>

[0896]

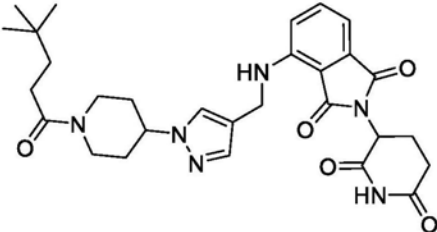
编号	具有表征数据的化合物
81	 <p data-bbox="389 589 1406 824">23 mg, 40.02%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.76, 5.48 Hz, 1H), 4.43-4.36 (m, 4H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 2H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 3H), 2.13-2.03 (m, 4H), 1.90-1.78 (m, 3H); LC MS: ES- 542.3.</p>
82	 <p data-bbox="389 1149 1406 1429">23 mg, 39.66%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.64 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.28 Hz, 1H), 4.47-4.35 (m, 4H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.11-3.08 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.87-2.75 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 3H), 2.46-2.44 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 5H), 1.78-1.78 (m, 3H), 1.55-1.50 (m, 1H); LC MS: ES+ 549.20.</p>

[0897]

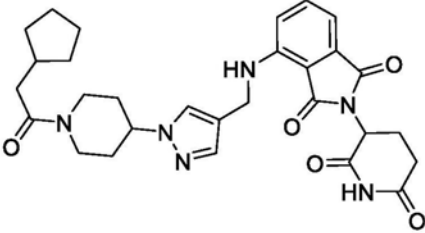
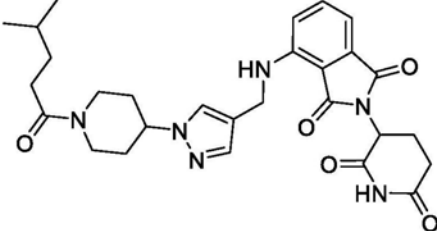
编号	具有表征数据的化合物
83	 <p>13 mg, 21.11%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.53-4.47 (m, 1H), 4.37-4.34 (m, 3H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H) 3.09-3.03 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 2H); LC MS: ES+ 583.2.</p>
84	 <p>13 mg, 23.00%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.82 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.81-6.79 (m, 1H), 5.92 (s, 1H) 5.04 (dd, J = 12.68, 5.16 Hz, 1H), 4.44-4.35 (m, 4H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.01-3.12 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 2H) 2.72-2.66 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 3H), 2.03-1.96 (m, 5H), 1.84-1.82 (m, 1H), 1.73-1.68 (m, 2H), 1.45-1.41 (m, 1H); LC MS: ES+ 535.22.</p>

编号	具有表征数据的化合物
[0898] 85	 <p>19 mg, 33.00%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.78$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.6$, 1H), 7.03 (d, $J = 7.08$ Hz, 1H), 6.80 (t, $J = 5.78$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.64, 5.48$ Hz, 1H), 4.40-4.35 (m, 4H), 4.18-4.14 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.87-2.83 (m, 1H) 2.71-2.64 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 7H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.14 (s, 3H); LC MS: ES+ 545.6.</p>
[0899] 86	 <p>24 mg, 41.53%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.64$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.08$ Hz, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 4.41-4.35 (m, 4H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.1-3.0 (m, 1H) 2.92-2.84 (m, 1H), 2.73-2.55 (m, 4H), 2.45-2.3 (m, 2H), 2.09-1.96 (m, 3H), 1.84-1.64 (m, 7H), 0.76 (t, $J = 7.36$ Hz 3H); LC MS: ES+ 547.2.</p>
[0899] 87	 <p>30.0 mg, 48.30%收率, 黄色固体;</p>

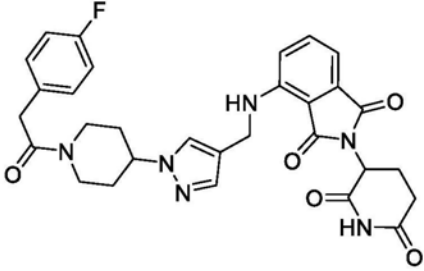
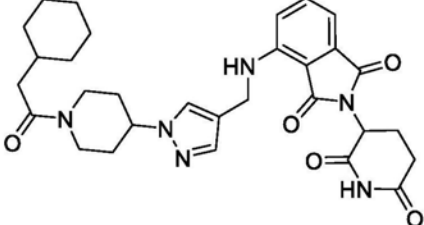
[0900] 根据实施例1的一般程序B制备以下化合物:

编号	具有表征数据的化合物
[0901] 8	 <p>140 mg, 48.27%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.59 (t, J = 7.72 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.16 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.72, 5.48 Hz, 1H), 4.46-4.35 (m, 4H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H) 2.69-2.52 (m, 3H), 2.29-2.25 (m, 2H), 2.07-1.90 (m, 3H), 1.82-1.80 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 1H) 1.42-1.38 (m, 2H) 0.87 (s, 9H); LC MS: ES+ 549.7.</p>

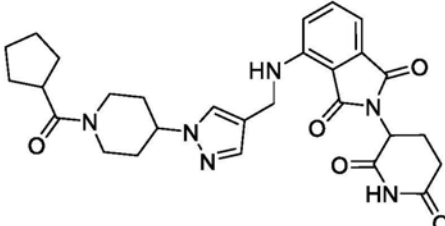
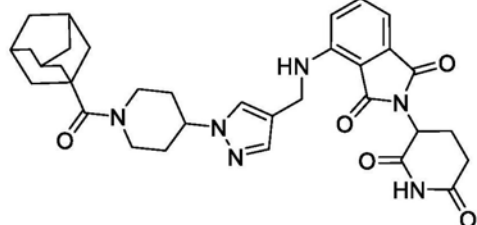
[0902]

编号	具有表征数据的化合物
20	 <p>135 mg, 46.72%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.52$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.80 (m, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.76, 4.76$ Hz, 1H), 4.47-4.35 (m, 4H), 3.97-3.94 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.87-2.83 (m, 1H) 2.69-2.64 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.35-2.33 (m, 2H), 2.14-2.10 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 3H), 1.75-1.64 (m, 4H), 1.57-1.48 (m, 4H) 1.08-1.15(m, 2H); LC MS: ES+ 547.7.</p>
23	 <p>150 mg, 53.08%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.82$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.04$ Hz, 1H), 6.80 (t, $J = 5.62$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.72, 5.28$ Hz, 1H), 4.46-4.35 (m, 4H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.88-2.84 (m, 1H) 2.66-2.64 (m, 2H), 2.33-2.29 (m, 2H), 2.01-1.94 (m, 3H), 1.92-1.63 (m, 2H), 1.55-1.53 (m, 1H), 1.41-1.35 (m, 2H) 1.24-1.22 (m, 1H) 0.87 (d, $J = 6.56, 6\text{H}$); LC MS: ES+ 535.7.</p>

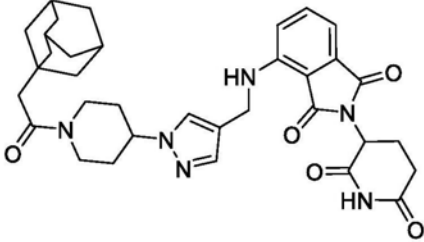
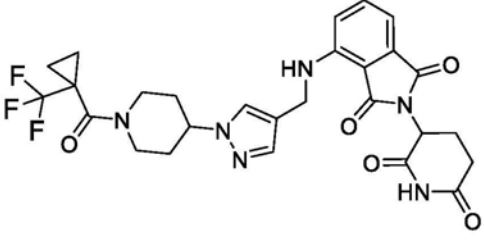
[0903]

编号	具有表征数据的化合物
25	<div style="text-align: center;">  </div> <p>165 mg, 54.51%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (t, $J = 7.78$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 3H), 7.03 (d, $J = 7.00$ Hz, 1H), 6.80 (m, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.76, 5.20$ Hz, 1H), 4.45-4.35 (m, 4H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 3H), 1.72-1.66 (m, 2H); LC MS: ES+ 573.7.</p>
27	<div style="text-align: center;">  </div> <p>180 mg, 60.73%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.76$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.04$ Hz, 1H), 6.80 (m, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.68, 5.28$ Hz, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.36-4.35 (m, 3H), 3.97-3.94 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.69-2.55 (m, 2H), 2.21-2.19 (m, 2H), 2.07-1.90 (m, 3H), 1.80-1.58 (m, 8H), 1.23-1.06 (m, 4H), 0.93-0.83 (m, 2H); LC MS: ES+ 561.7.</p>

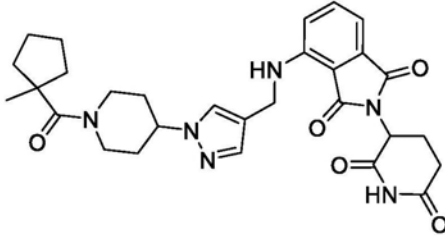
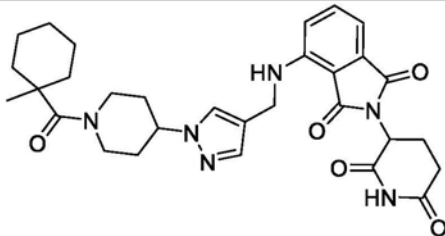
[0904]

编号	具有表征数据的化合物
32	<div style="text-align: center;">  </div> <p>170 mg, 60.38%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.68$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.64$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.00$ Hz, 1H), 6.79 (m, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.36, 5.00$ Hz, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 3H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 1H), 3.01-2.98 (m, 1H) 2.92-2.84 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 3H), 2.07-1.95 (m, 3H), 1.75-1.51 (m, 10H); LC MS: ES+ 533.7.</p>
44	<div style="text-align: center;">  </div> <p>145 mg, 45.82%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.82$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 6.96$ Hz, 1H), 6.79 (t, $J = 5.78$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.72, 5.32$ Hz, 1H), 4.44-4.35 (m, 5H), 2.94-2.84 (m, 3H), 2.6-2.55 (m, 2H), 2.07-1.90 (m, 12H) 1.74-1.68 (m, 8H); LC MS: ES+ 599.8.</p>

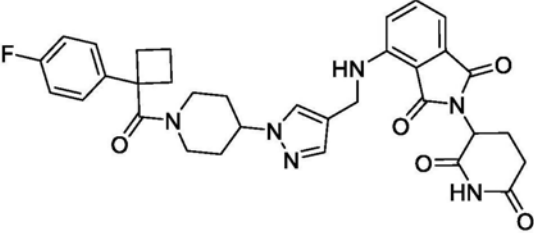
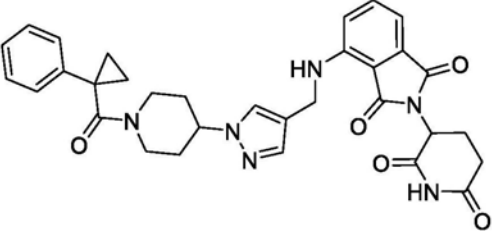
[0905]

编号	具有表征数据的化合物
47	 <p>170 mg, 52.49%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.80$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.08$ Hz, 1H), 6.80 (m, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.88, 5.4$ Hz, 1H), 4.53-4.49 (m, 1H), 4.36-4.35 (m, 3H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 1H) 2.92-2.84 (m, 1H), 2.68-2.55 (m, 2H), 2.20-2.17 (m, 1H), 2.09-1.84 (m, 8H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.71-1.57 (m, 13H); LC MS: ES+ 613.8.</p>
60	 <p>150 mg, 49.56%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.78$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 6.96$ Hz, 1H), 6.80 (m, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.88, 5.48$ Hz, 1H), 4.44-4.32 (m, 5H), 3.1-3.02 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 1H) 2.07-1.98 (m, 4H), 1.79-1.77 (m, 2H), 1.29-1.15 (m, 5H); LC MS: ES+ 573.4.</p>

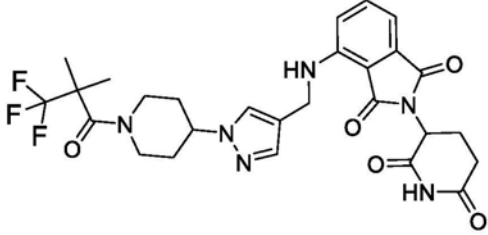
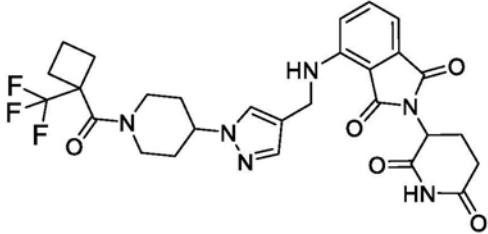
[0906]

编号	具有表征数据的化合物
62	 <p>150 mg, 51.91%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 6.80 (m, 1H), 5.05 (dd, J = 12.64, 5.36 Hz, 1H), 4.44-4.27 (m, 5H), 2.92-2.84 (m, 3H), 2.67-2.55 (m, 2H) 2.08-1.98 (m, 5H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.57-1.50 (m, 6H), 1.15 (s, 3H); LC MS: ES+ 547.4.</p>
63	 <p>130 mg, 43.86%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.80 (t, J=5.72 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.72, 5.4 Hz, 1H), 4.44-4.35 (m, 5H), 2.94-2.83 (m, 3H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 5H) 1.74-1.65 (m, 2H), 1.45-1.37 (m, 5H), 1.31-1.23 (m, 3H), 1.17 (s, 3H); LC MS: ES+ 561.4.</p>

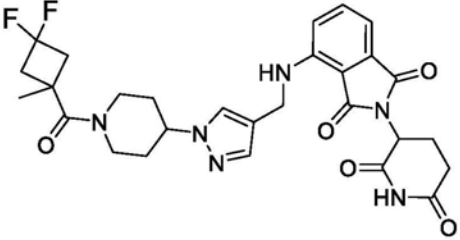
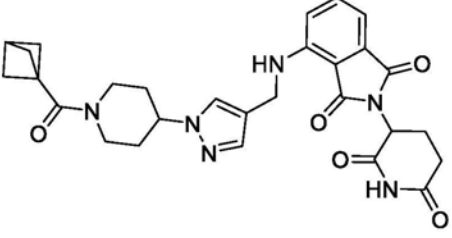
[0907]

编号	具有表征数据的化合物
70	 <p>130 mg, 40.14%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (t, J = 7.84 Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 3H), 7.19 (t, J = 8.62 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 6.96 Hz, 1H), 6.78 (m, 1H), 5.05 (dd, J = 12.72, 5.32 Hz, 1H), 4.47-4.45 (m, 1H), 4.33-4.32 (m, 2H), 4.26-4.23 (m, 2H), 2.92-2.67 (m, 6H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.38-2.32 (m, 1H) 2.30-2.25 (m, 1H), 2.02-1.85 (m, 3H), 1.78-1.75 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 2H), 1.2-1.16 (m, 1H); LC MS: ES+ 613.2.</p>
72	 <p>150 mg, 48.87%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (t, J = 7.52 Hz, 2H), 7.21-7.12 (m, 4H), 7.03 (d, J = 6.96 Hz, 1H), 6.79 (m, 1H), 5.05 (dd, J = 12.76, 5.44 Hz, 1H), 4.44-4.29 (m, 4H), 4.03-4.01 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 3H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 2H) 1.90-1.54 (m, 2H), 1.43-1.30 (m, 1H), 1.23-1.06 (m, 6H); LC MS: ES+ 581.4.</p>

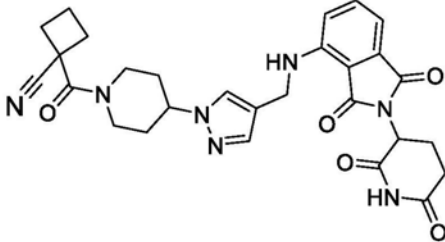
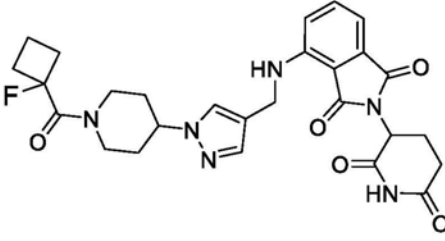
[0908]

编号	具有表征数据的化合物
73	 <p>160 mg, 52.68%收率, 黄色固体; ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ d 11.08 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.54 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.54 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.76, 5.28 Hz, 1H), 4.44-4.29 (m, 5H), 3.02-2.96 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.07-1.90 (m, 3H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.47 (s, 6H); LC MS: ES+ 575.7.</p>
75	 <p>155mg, 49.99%收率, 黄色固体; ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 11.07 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, J = 6.98 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.12 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.12 Hz, 1H), 6.80 (brs, 1H), 5.06-5.03 (m, 1H), 4.47-4.35 (m, 4H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.17-3.13 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.72-2.64 (m, 2H), 2.60-2.35 (m, 4H), 2.06-1.90 (m, 4H), 1.81-1.75 (m, 3H); LC MS: ES+ 587.7.</p>

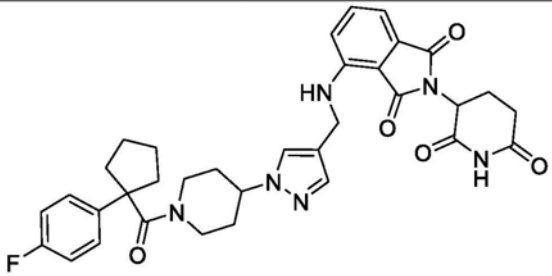
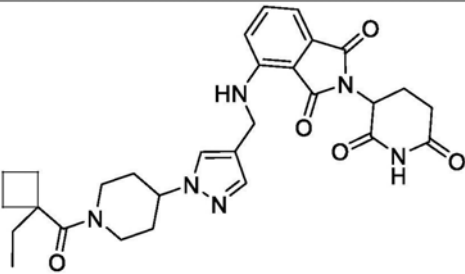
[0909]

编号	具有表征数据的化合物
74	<div style="text-align: center;">  </div> <p>140 mg, 46.58%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (d_6-DMSO, 400 MHz) δ 11.08 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 6.98$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.12$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.12$ Hz, 1H), 6.81 (t, $J = 5.64$ Hz, 1H), 5.04 (dd $J = 12.88, 5.56$ Hz, 1H), 4.41-4.35 (m, 4H), 3.61-3.59 (m, 1H), 3.21-3.19 (m, 1H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.75-2.73 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 4H), 2.01-1.97 (m, 3H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.40 (s, 3H); LC MS: ES+ 569.3</p>
76	<div style="text-align: center;">  </div> <p>160 mg, 57.05%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (d_6-DMSO, 400 MHz) δ 11.09 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.64$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.64$ Hz, 1H), 6.80 (brs, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 4H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.17-3.13 (m, 1H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.69-2.66 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 10H), 1.79-1.62 (m, 2H); LC MS: ES+ 531.3</p>

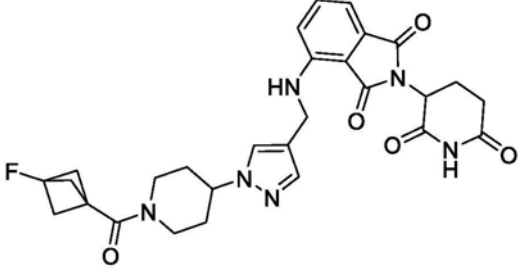
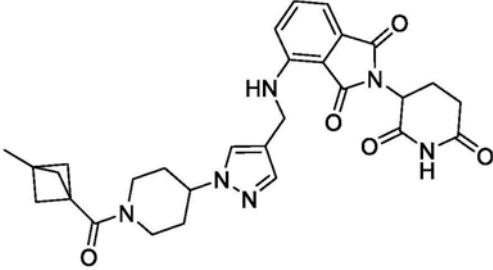
[0910]

编号	具有表征数据的化合物
81	 <p>150 mg, 52.20%收率, 黄色固体; ¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.07 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.68 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 6.81 (brs, 1H), 5.04 (dd, J = 11.52, 4.48 Hz, 1H), 4.43-4.36 (m, 4H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.60-2.49 (m, 4H), 2.13-2.03 (m, 4H), 1.89-1.75 (m, 3H); LC MS: ES+ 544.7.</p>
79	 <p>130 mg, 45.83%收率, 黄色固体; ¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.08 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.68 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 6.80 (brs, 1H), 5.04 (dd, J = 12.76, 5.2 Hz, 1H), 4.41-4.35 (m, 4H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.21-3.15 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.68-2.33 (m, 6H), 2.05-1.98 (m, 3H), 1.83-1.73 (m, 3H), 1.52-1.45 (m, 1H); LC MS: ES+ 537.4</p>

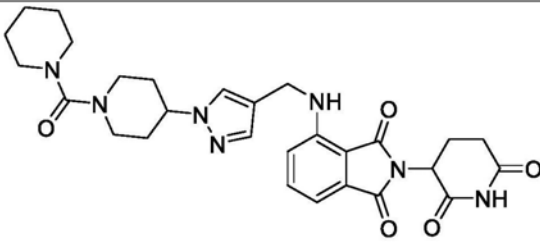
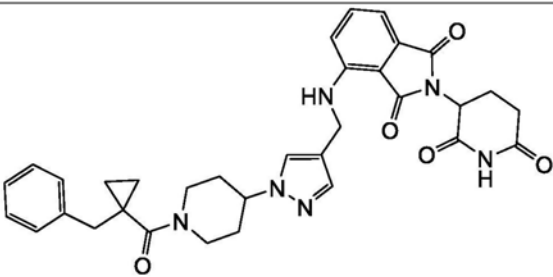
[0911]

编号	具有表征数据的化合物
77	 <p>170 mg, 51.32%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) δ 11.08 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (t, $J = 7.82$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 3H), 7.02 (d, $J = 7.04$ Hz, 1H), 6.79 (t, $J = 5.74$ Hz, 1H), 5.03 (dd, $J = 12.88, 5.48$ Hz, 1H), 4.50-4.41 (brs, 1H), 4.33 (d, $J = 5.72$ Hz, 2H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.49-3.39 (brs, 1H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.59-2.49 (m, 2H), 2.35-2.28 (m, 2H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.62 (brs, 5H); LC MS: ES+ 625.36</p>
86	 <p>155 mg, 53.64%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) δ 11.08 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.78$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 6.80 (t, $J = 5.22$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.8, 5.2$ Hz, 1H), 4.45-4.35 (m, 4H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.67-2.49 (m, 3H), 2.39-2.35 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 3H), 1.86-1.82 (m, 3H), 1.75-1.63 (m, 5H), 0.76 (t, $J = 7.26$ Hz, 3H); LC MS: ES+ 547.5</p>

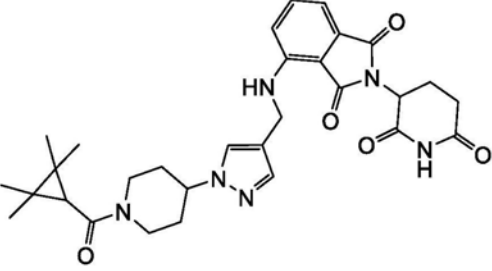
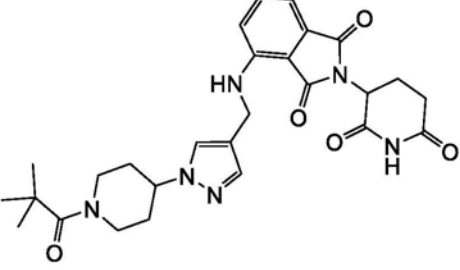
[0912]

编号	具有表征数据的化合物
78	 <p>170 mg, 58.62%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.78$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 6.80 (t, $J = 5.42$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.76, 5.4$ Hz, 1H), 4.42-4.35 (m, 4H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.07-1.95 (m, 3H), 1.77-1.68 (m, 2H); LC MS: ES+ 549.2</p>
85	 <p>140 mg, 48.63%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.78$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.48$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.48$ Hz, 1H), 6.80 (brs, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.72, 5.48$ Hz, 1H), 4.38-4.33 (m, 4H), 4.17-4.14 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 9H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.46 (s, 3H); LC MS: ES+ 545.3</p>

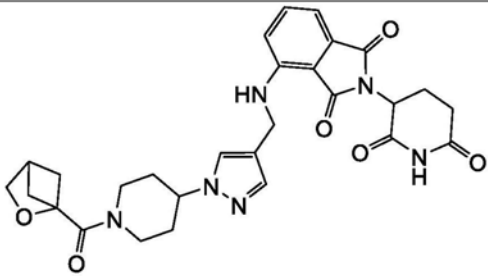
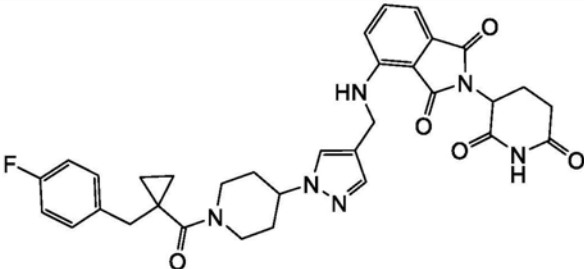
[0913]

编号	具有表征数据的化合物
88	 <p>190 mg, 97.69%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.74$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.80 (brs, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.8, 5.36$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 5.64$ Hz, 2H), 4.30-4.24 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.11 (brs, 4H), 2.87-2.81 (m, 3H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.03-1.80 (m, 5H), 1.51-1.46 (m, 6H); LC MS: ES+ 548.4</p>
71	 <p>120 mg, 47.72%收率, 黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 11.09 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.84$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 4H), 7.03 (d, $J = 7.04$ Hz, 1H), 6.82 (brs, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.64, 4.88$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 5.72$ Hz, 1H), 4.30-4.27 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 3H), 2.79 (s, 2H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 3H), 1.69-1.63 (m, 2H), 0.81 (s, 2H), 0.69 (s, 2H); LC MS: ES+ 595.4</p>

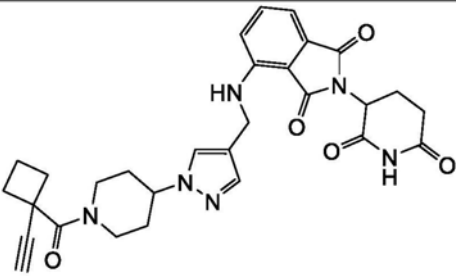
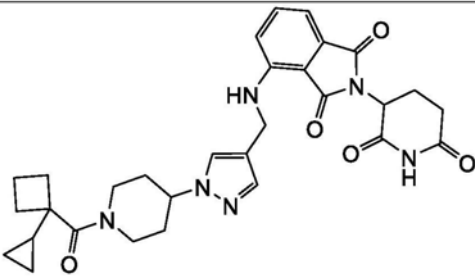
[0914]

编号	具有表征数据的化合物
89	 <p>128 mg, 43.19%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.74 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7Hz, 1H), 6.81 (brs, 1H), 5.04 (dd, J = 12.72, 5.24 Hz, 1H), 4.43-4.35 (m, 4H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.66-2.49 (m, 3H), 2.02-1.94 (m, 3H), 1.80-1.78 (m, 1H), 1.65-1.62 (m, 1H), 1.13 (s, 6H), 1.06 (s, 6H); LC MS: ES+ 561.4</p>
90	 <p>106 mg, 48.15%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.84 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 5.72, 1H), 5.04 (dd, J = 12.72, 5.4 Hz, 1H), 4.41-4.32 (m, 5H), 2.95-2.84 (m, 3H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.01-1.98 (m, 3H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.20 (s, 0H); LC MS: ES+ 521.4</p>

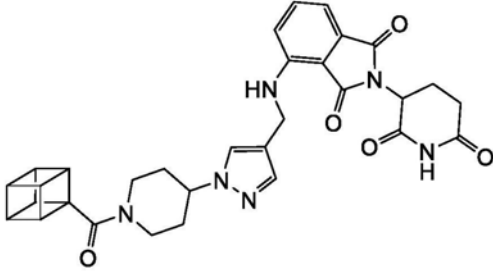
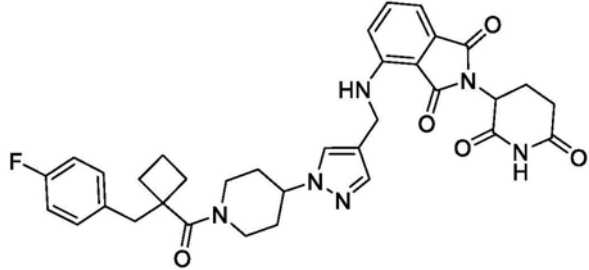
[0915]

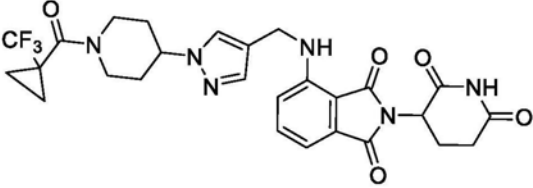
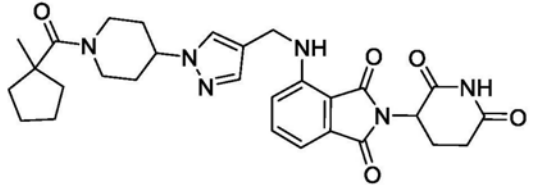
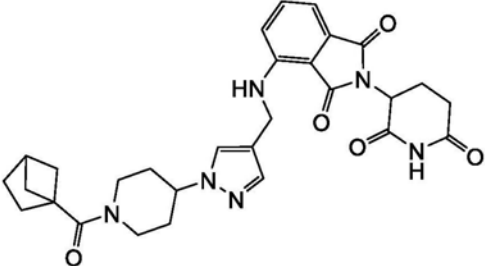
编号	具有表征数据的化合物
91	 <p>125 mg, 72.10 %收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7 Hz, 1H), 6.80 (brs, 1H), 5.04 (dd, J = 12.76, 5.32 Hz, 1H), 4.42-4.35 (m, 4H), 4.27-4.24 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 5H), 1.80-1.61 (m, 4H); LC MS: ES+ 547.2</p>
92	 <p>110 mg, 42.46 %收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.84 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10-7.02 (m, 3H), 6.81 (brs, 1H), 5.06-5.03 (m, 1H), 4.36 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.30-4.27 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 3H), 2.78 (s, 2H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 3H), 1.73-1.66 (m, 2H), 0.82 (s, 2H), 0.70 (s, 2H); LC MS: ES+ 613.4</p>

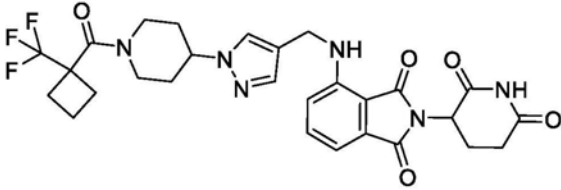
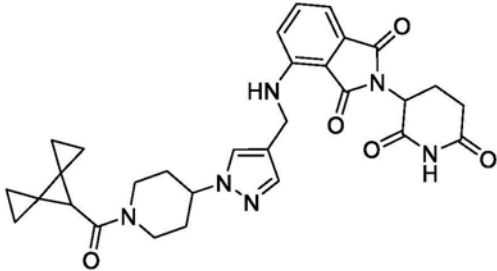
[0916]

编号	具有表征数据的化合物
93	 <p>120 mg, 69.73%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 6.96 Hz, 1H), 6.81 (brs, 1H), 5.05-5.02 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 4H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.16-3.12 (m, 1H), 2.89-2.77 (m, 2H), 2.66-2.49 (m, 4H), 2.25-2.22 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 4H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 2H; LC MS: ES+ 543.4</p>
94	 <p>110 mg, 62.08 %收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.82 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.81 (brs, 1H), 5.04 (dd, J = 12.76, 5.2 Hz, 1H), 4.40-4.35 (m, 4H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 6.69-2.65 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.34-2.30 (m, 2H), 2.00-1.97 (m, 3H), 1.73-1.68 (m, 5H), 1.59-1.57 (m, 1H), 0.86-0.84 (m, 1H), 0.45 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 0.31 (s, 2H); LC MS: ES+ 559.3</p>

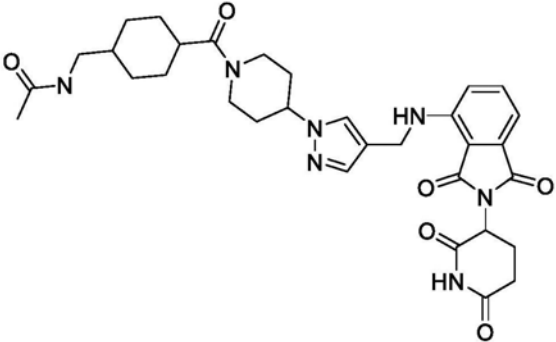
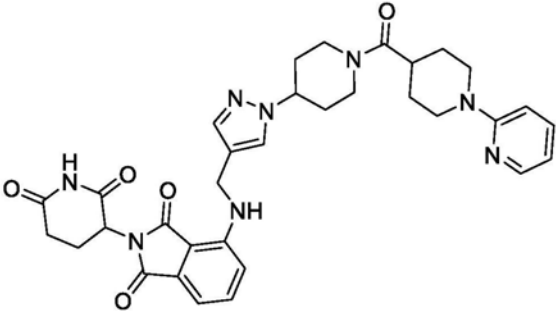
[0917]

编号	具有表征数据的化合物
95	 <p>115 mg, 63.99 %收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.82 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 6.96 Hz, 1H), 6.80 (brs, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.42-4.35 (m, 4H), 4.19 (s, 3H), 3.99 (s, 4H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.23-3.20 (m, 1H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 3H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.69-1.67 (m, 1H); LC MS: ES+ 567.4</p>
96	 <p>95 mg, 35.85%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.20-7.14 (m, 3H), 7.10-7.02 (m, 3H), 6.80 (t, J = 11.28 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.76, 5.36 Hz, 1H), 4.39-4.35 (m, 4H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.08-2.98 (m, 3H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.68-2.66 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.35-2.33 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 5H), 1.78-1.71 (m, 3H), 1.61-1.59 (m, 1H); LC MS: ES+ 627.0</p>

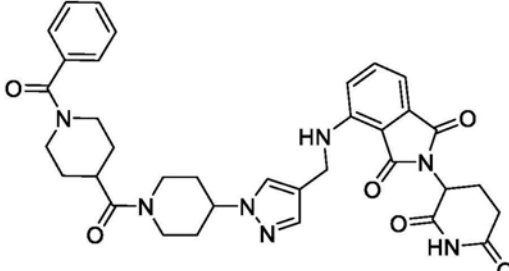
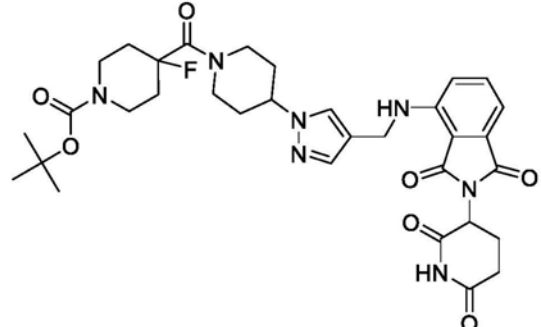
编号	具有表征数据的化合物
60	 <p>110 mg, 36.34%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.82 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 5.68 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.76, 5.36 Hz, 1H), 4.44-4.31 (m, 5H), 3.18-2.81 (m, 3H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 3H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.31-1.20 (m, 4H); LC MS: ES+ 573.6</p>
[0918] 62	 <p>220 mg, 19.03%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 5.32 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.76, 5.36 Hz, 1H), 4.41-4.26 (m, 5H), 2.92-2.84 (m, 3H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 5H), 1.77-1.69 (m, 2H), 1.57-1.50 (m, 6H), 1.21 (s, 3H); LC MS: ES+ 547.3</p>
97	 <p>115 mg, 49.93 %收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.74 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.68 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 6.84 Hz, 1H), 6.81 (brs, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.56 Hz, 1H), 4.40-4.35 (m, 4H), 3.75-3.73 (m, 1H), 3.43-3.09 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.68-2.66 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.31-2.29 (m, 1H), 2.01-1.98 (m, 3H), 1.72-1.68 (m, 7H), 1.33 (s, 2H); LC MS: ES+ 545.4</p>

编号	具有表征数据的化合物
75	 <p>400 mg, 43.00%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.76 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 6.81 (brs, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.47-4.35 (m, 4H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.72-2.64 (m, 3H), 2.60-2.49 (m, 3H), 2.07-1.90 (m, 4H), 1.78-1.75 (m, 3H); LC MS: ES- 585.6</p>
[0919] 98	 <p>24 mg, 50.98 %收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.82 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.72, 5.48 Hz, 1H), 4.36-4.32 (m, 4H), 3.94-3.91(m, 1H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.66-2.49 (m, 3H), 2.02-1.96 (m, 3H), 1.68-1.66 (m, 2H), 0.96-0.91 (m, 4H), 0.71-0.68 (m, 4H); LC MS: ES+ 557.3</p>

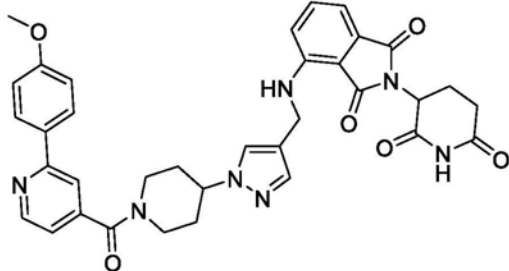
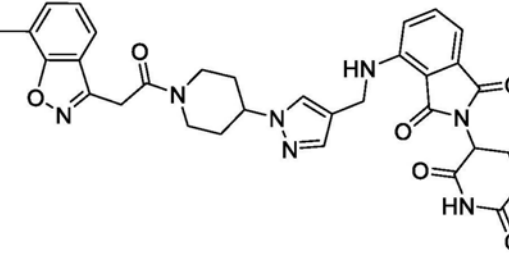
[0920]

编号	具有表征数据的化合物
99	 <p>17 mg, 22.82 %收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, J = 9.32 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 6.96 Hz, 1H), 6.80 (brs, 1H), 5.05-5.03 (m, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.36 (d, J = 6.04 Hz, 2H), 3.15-3.13 (m, 1H), 2.89-2.85 (m, 2H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.78-1.65 (m, 5H), 1.33-1.29 (m, 4H), 0.96-0.93 (m, 2H); LC MS: ES+ 618.5</p>
100	 <p>32 mg, 48.45 %收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H), 8.09 (d, J = 3.72 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 6.82-6.80 (m, 2H), 6.60-6.57 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.36 Hz, 1H), 4.47-4.36 (m, 4H), 4.30-4.27 (m, 2H), 4.13-4.10 (m, 1H), 3.19-3.17 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 4H), 2.70-2.56 (m, 3H), 2.03-1.96 (m, 3H), 1.82-1.80 (m, 1H), 1.68-1.65 (m, 3H), 1.56-1.49 (m, 2H); LC MS: ES+ 625.5</p>

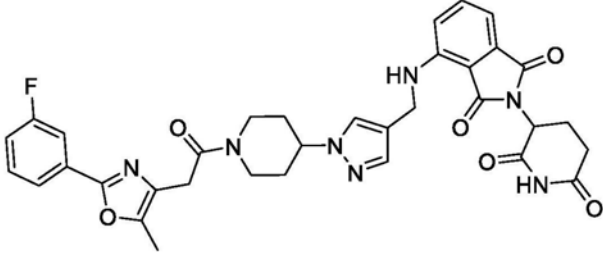
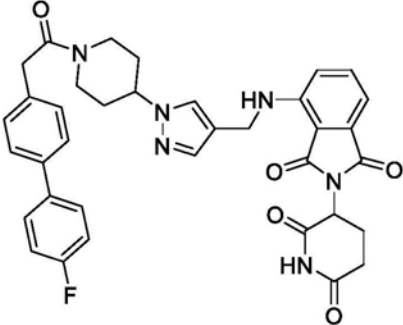
[0921]

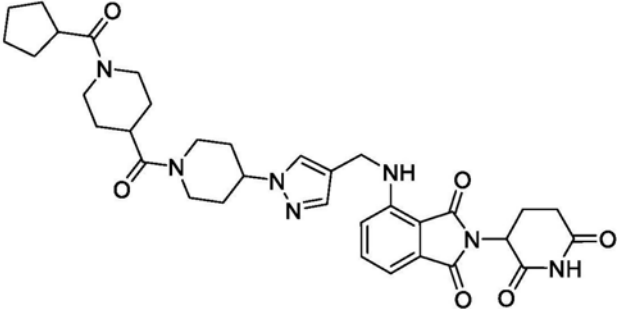
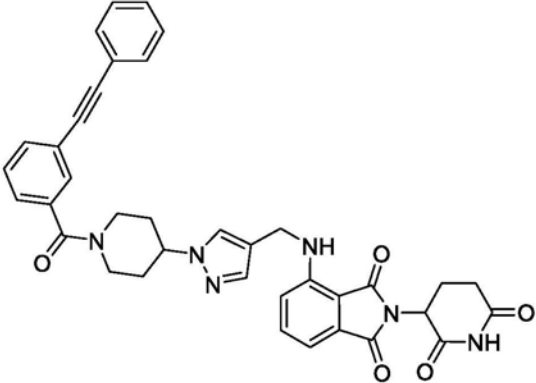
编号	具有表征数据的化合物
101	 <p>25mg, 36.0 %收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56 (t, J = 7.76 Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 5H), 7.15 (d, J = 8.52 Hz, 7.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.80 (brs, 1H), 5.04 (dd, J = 12.68, 5.4 Hz, 1H), 4.47-4.35 (m, 5H), 4.11-4.09 (m, 1H), 3.55-3.53 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 2H), 2.99-2.97 (m, 1H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.68-2.66 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.04-1.99 (m, 3H), 1.82-1.45 (m, 6H); LC MS: ES+ 652.8</p>
102	 <p>30 mg, 42.08%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.58-5.56 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.88 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (brs, 1H), 5.05-5.03 (m, 1H), 4.43-4.35 (m, 4H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.07-1.91 (m, 6H), 1.81-1.76 (m, 2H), 1.40 (s, 9H); LC MS: ES+ 667.0</p>

[0922]

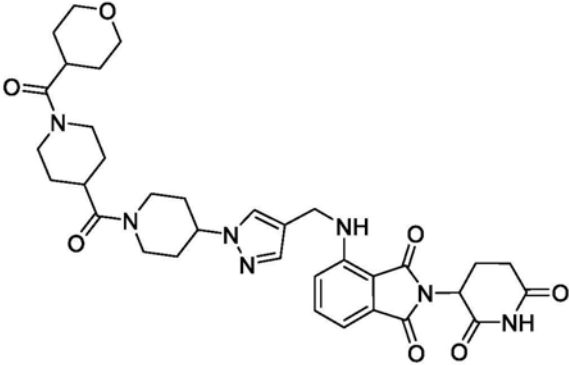
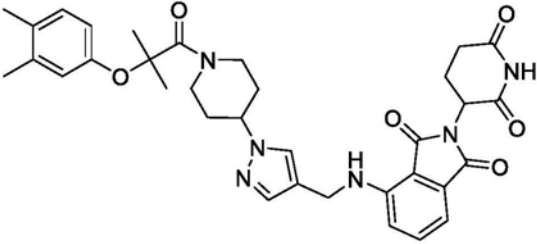
编号	具有表征数据的化合物
103	 <p>28 mg, 40.44 %收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.07 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.96 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 (d, J = 4.44 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 3H), 6.81 (brs, 1H), 5.04 (dd, J = 12.72, 5.56 Hz, 1H), 4.58-4.54 (m, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 4.37 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.23-3.21 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.32-1.85 (m, 5H); LC MS: ES+ 648.3</p>
104	 <p>25 mg, 34.01%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.597.55 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.52 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.64 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 5.74 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.84, 5.4 Hz, 1H), 4.43-4.36 (m, 4H), 4.23 (s, 3H), 4.13-4.10 (m, 1H), 3.25-3.23 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 2H), 2.60-2.49 (m, 5H), 2.07-1.98 (m, 3H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.74-1.70 (m, 1H); LC MS: ES+ 610.4</p>

[0923]

编号	具有表征数据的化合物
105	 <p>18 mg, 42.62 %收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.63 (d, J = 9.64 Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.32 (t, J = 8.76 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.64 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.12 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.96, 5.68 Hz, 1H), 4.45-4.35 (m, 4H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 1H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.07-1.89 (m, 4H), 1.72-1.70 (m, 1H); LC MS: ES+ 654.8</p>
106	 <p>35 mg, 49.14 %收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.12 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 8.82 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, 7.04 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 5.62 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.72, 5.44 Hz, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.39-4.35 (m, 3H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.83-3.73 (m, 2H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 3H), 1.73-1.69 (m, 2H); LC MS: ES+ 649.7</p>

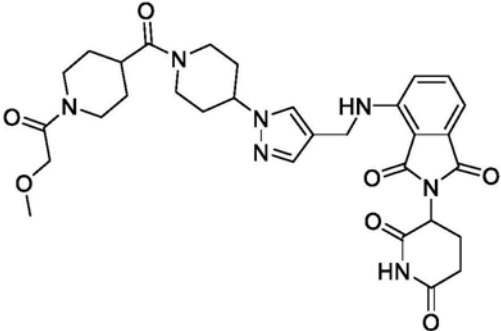
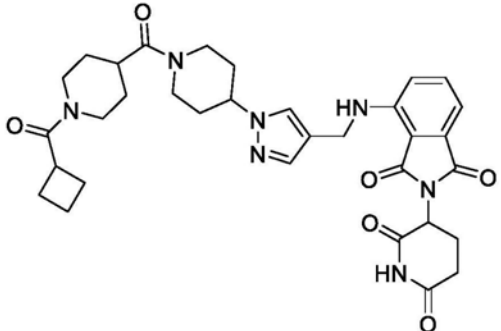
编号	具有表征数据的化合物
107	 <p data-bbox="391 622 1401 913">38 mg, 52.82%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8Hz, 1H), 6.81 (t, J = 4Hz, 1H), 5.05-5.02 (m, 1H), 4.46-4.35 (m, 5H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.25-3.17 (m, 1H), 3.10-3.06 (m, 1H), 3.03-2.86 (m, 2H), 2.84-2.67 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 3H), 1.81-1.51 (m, 13H), 1.31-1.23 (m, 2H). LCMS (ES⁺) = 644.1 [M+H]⁺</p>
108	 <p data-bbox="391 1339 1401 1630">20 mg, 28.84%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.08 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8Hz, 1H), 7.58-7.55 (m, 4H), 7.52 (t, J = 8Hz, 1H), 7.46-7.43 (m, 4H), 7.14 (d, J = 8Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8Hz, 1H), 6.83 (t, J = 4Hz, 1H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.44-4.43 (m, 2H), 4.37-4.36 (d, J = 4Hz, 2H), 3.60 (bs, 1H), 3.20 (bs, 1H), 2.88-2.84 (m, 2H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.02-1.86 (m, 6H). LCMS (ES⁺) = 641.1 [M+H]⁺.</p>

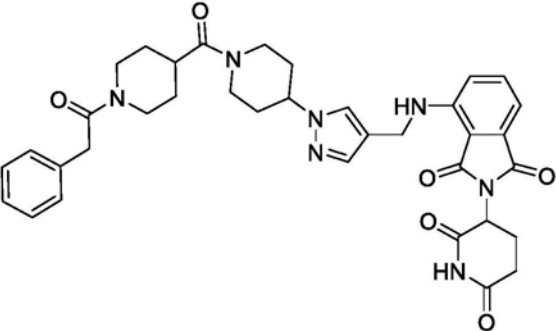
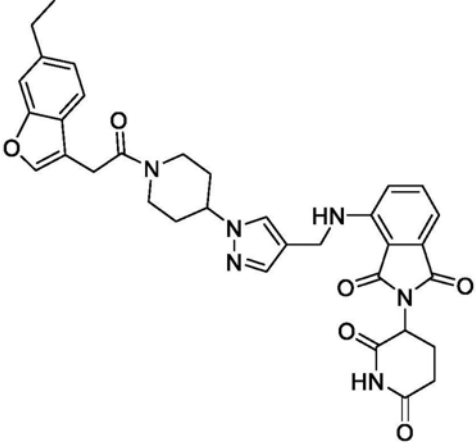
[0924]

编号	具有表征数据的化合物
109	<div style="text-align: center;">  </div> <p>25 mg, 35.37%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.59 (t, J = 8Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8Hz, 1H), 6.82(m, 1H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 4.37-4.35 (m, 4H), 4.10-4.07 (m, 1H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.40-3.37 (m, 2H), 3.30-3.16 (m, 1H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.94-2.83 (m, 3H), 2.66-2.55 (m, 4H), 2.01-1.98 (m, 3H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.78-1.56 (m, 8H), 1.13-1.12 (m, 1H)。LCMS (ES⁺) = 660.2 [M+H]⁺。</p>
110	<div style="text-align: center;">  </div> <p>30 mg, 41.07%收率, 黄色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.08 (s, 1H), 7.58-7.54 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.51-6.49 (d, 1H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.65-4.62 (m, 1H), 4.54-4.53 (m, 1H), 4.34-4.27 (m, 3H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.12-2.10 (m, 6H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.84-1.82 (m, 1H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.51 (m, 6H), 1.40 (m, 1H)。LCMS (ES⁺) = 627.1 [M+H]⁺。</p>

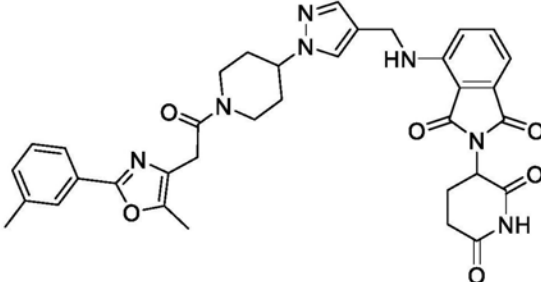
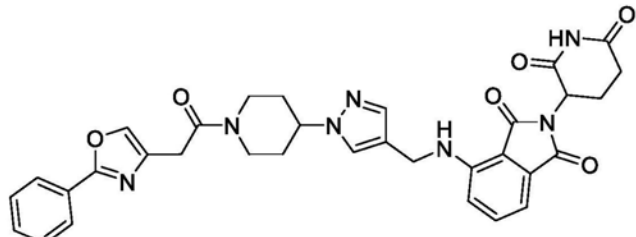
[0925]

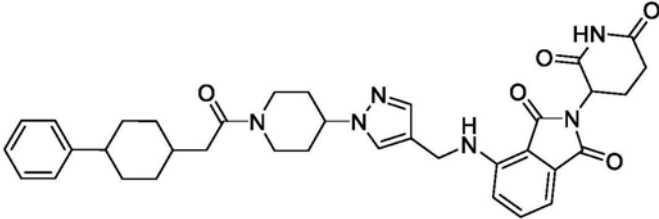
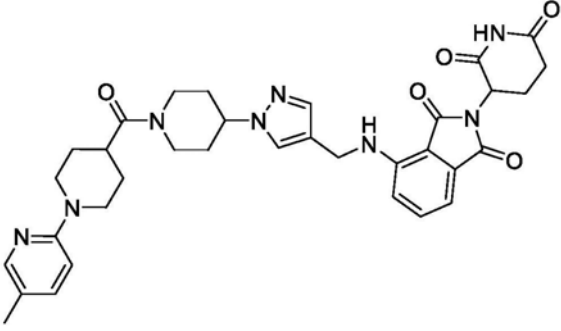
[0926]

编号	具有表征数据的化合物
111	 <p>(7 mg, 10.15%收率, 95%纯度, 黄色固体); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 6.81 (brs, J = 5.76 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.46-4.33 (m, 5H), 4.11-4.02 (m, 3H), 3.77-3.76 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.19-3.17 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 3H), 2.61-2.49 (m, 3H), 2.05-1.97 (m, 3H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 3H), 1.52-1.49 (m, 1H), 1.39-1.36 (m, 1H); LC MS: ES+ 620.5</p>
112	 <p>(20 mg, 29.31%收率, 97.55%纯度, 黄色固体); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (brs, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.13 (d, J = 7.12 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 6.40 (brs, 1H), 4.89 (dd, J = 11.88, 5.36 Hz, 1H), 4.73-4.69 (m, 1H), 4.58-4.54 (m, 1H), 4.35 (d, J = 5.36 Hz, 2H), 4.33-4.30 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.26-3.21 (m, 2H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.80-2.64 (m, 5H), 2.38-2.29 (m, 2H), 2.22-2.09 (m, 5H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.74-1.66 (m, 3H); LC MS: ES+ 630.5</p>

编号	具有表征数据的化合物
113	 <p>(18.0 mg, 23.18%收率, 98.23%纯度, 黄色固体); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.23-7.21 (m, 3H), 7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7 Hz, 1H), 6.81-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.47-4.35 (m, 5H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.18-3.11 (m, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 3.92-2.83 (m, 2H), 2.99-2.49 (m, 4H), 2.03-1.93 (m, 3H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 3H), 1.38-1.25 (m, 2H); LC MS: ES+ 665.5</p>
[0927] 114	 <p>(25.0 mg, 33.57%收率, 95.77%纯度, 黄色固体); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (s, J = 7.92 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.12 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 5.44 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.37-4.34 (m, 3H), 4.12-4.08 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.21-3.15 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.76-2.67 (m, 3H), 2.55-2.49 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 3H), 1.77-1.66 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LC MS: ES+ 623.4</p>

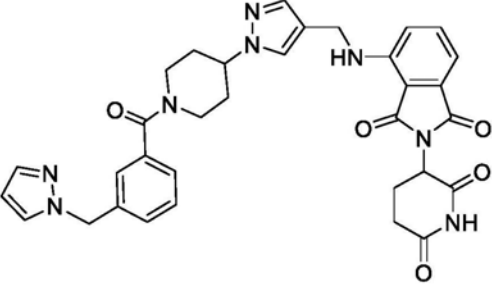
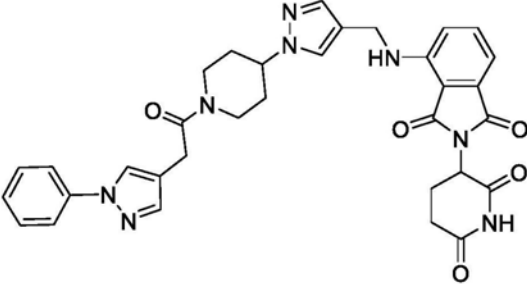
[0928]

编号	具有表征数据的化合物
115	 <p>(35.0 mg, 50.95%收率, 100%纯度, 黄色固体); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.76 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.82 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.64 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7 Hz, 1H), 6.82-6.80 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.45-4.39 (m, 2H), 4.35 (d, J = 5.68 Hz, 2H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.65-3.64 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.76-2.72 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.08-1.96 (m, 3H), 1.89-1.87 (m, 1H), 1.71-1.69 (m, 1H); LC MS: ES+ 650.4</p>
116	 <p>(30.0 mg, 41.39%收率, 90.67%纯度, 黄色固体); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.58-7.51 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 5.54 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.47-4.39 (m, 2H), 4.35 (d, J = 5.68 Hz, 2H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.26-3.20 (m, 1H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 2H), 2.07-1.88 (m, 4H), 1.74-1.70 (m, 1H); LC MS: ES+ 622.2</p>

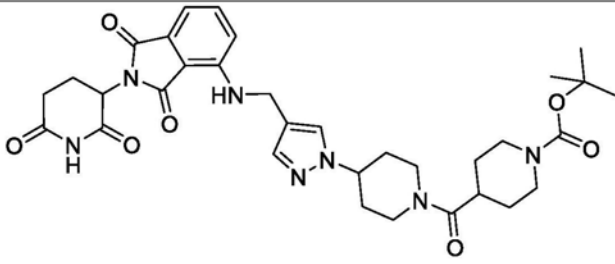
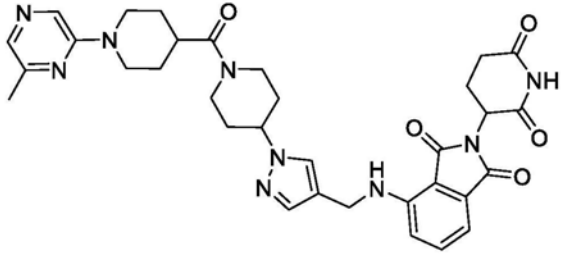
编号	具有表征数据的化合物
117	<div style="text-align: center;">  </div> <p>(28.0 mg, 36.47%收率, 95%纯度, 黄色固体); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.27-7.20 (m, 4H), 7.16-7.14 (m, 2H), 7.03 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 5.58 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 3H), 4.09-3.97 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 3H), 2.27-2.26 (m, 1H), 2.21-2.19 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 3H), 1.83-1.56 (m, 9H), 1.49-1.40 (m, 1H), 1.12-1.08 (m, 1H); LC MS: ES+ 637.2</p>
118	<div style="text-align: center;">  </div> <p>(18.0 mg, 23.37%收率, 95%纯度, 黄色固体); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.32 Hz), 7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 5.76 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.46-4.35 (m, 4H), 4.22-4.19 (m, 2H), 4.12-4.08 (m, 1H), 3.20-3.16 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 4H), 2.68-2.66 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.07-1.92 (m, 3H), 1.83-1.81 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 3H), 1.56-1.50 (m, 2H); LC MS: ES+ 639.0</p>

[0929]

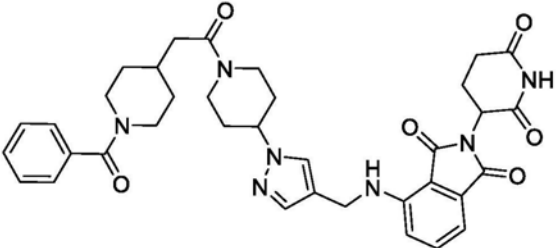
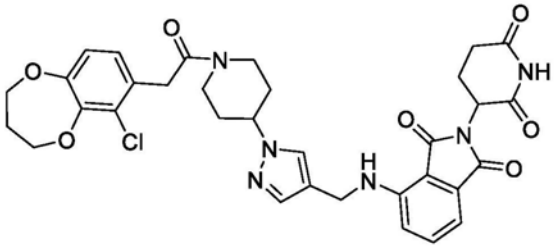
[0930]

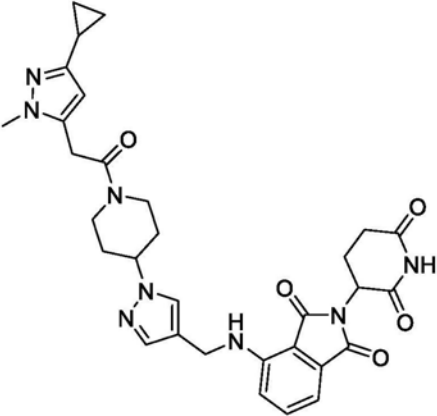
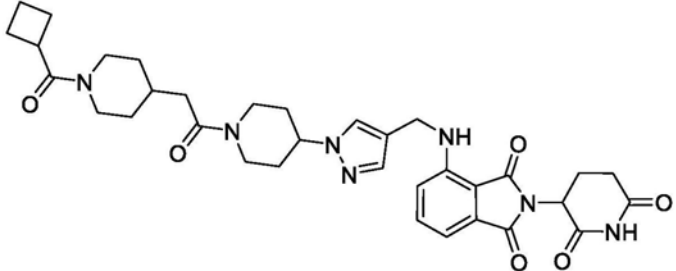
编号	具有表征数据的化合物
119	 <p>(18 mg, 27.43%收率, 100%纯度, 黄色固体); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56 (t, J = 7.82 Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7 Hz, 1H), 6.84-6.80 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.47-4.35 (m, 4H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.15-3.13 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 2H), 2.60-5.49 (m, 2H), 2.03-1.82 (m, 5H); LC MS: ES+ 621.3</p>
120	 <p>(34 mg, 51.45%收率, 99.3%纯度, 黄色固体); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.80-7.76 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (t, J = 7.82 Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 3H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7 Hz, 1H), 6.81-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.47-4.35 (m, 4H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.66-3.64 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.75-2.72 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 3H), 1.80-1.76 (m, 2H); LC MS: ES+ 621.3</p>

[0931]

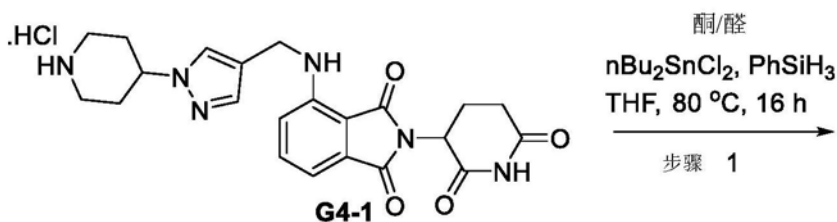
编号	具有表征数据的化合物
121	 <p>(55.0 mg, 63.58%收率, 95%纯度, 黄色固体); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 5.76 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.46-4.35 (m, 4H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.93-3.91 (m, 2H), 3.17-3.15 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 4H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 3H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 3H), 1.40-1.31 (m, 11H); LC MS: ES+ 648.8</p>
122	 <p>4.47 mg, 9.32%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.08 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.16-7.14 (d, 1H), 7.04-7.03 (d, 1H), 6.81 (t, 1H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.47-4.31 (m, 5H), 4.13-4.10 (m, 1H), 3.22-3.15 (m, 1H), 2.96-2.83 (m, 4H), 2.66 (s, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.32-2.28 (s, 3H), 2.03-2.00 (m, 3H), 1.83-1.80 (m, 1H), 1.70-1.68 (m, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.53-1.50 (s, 3H). LCMS: ES+ 640.5.</p>

[0932]

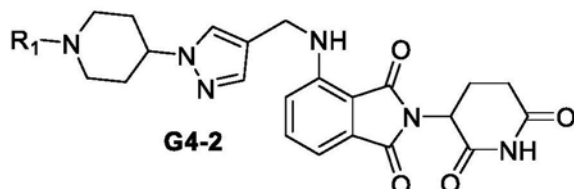
编号	具有表征数据的化合物
123	 <p data-bbox="389 562 1401 898">29.62 mg, 13.04%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.45-7.42 (m, 4H), 7.35-7.34 (m, 2H), 7.16-7.14 (d, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.81-6.80 (m, 1H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.47-4.44 (m, 2H), 4.39-4.35 (m, 3H), 3.99-3.95 (d, 1H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.32-2.30 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 4H), 1.79-1.77 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.14 (brs, 2H)。LCMS: ES+ 666.6.</p>
124	 <p data-bbox="389 1196 1401 1480">4.87 mg, 8.58%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.08 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.16-7.14 (d, 1H), 7.04-7.02 (d, 1H), 7.00-6.99 (d, 1H), 6.81-6.79 (m, 2H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.44-4.35 (m, 4H), 4.17-4.12 (m, 4H), 4.03-3.99 (d, 1H), 3.69-3.59 (m, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.13 (t, 1H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 2H), 2.03-1.94 (m, 3H), 1.77-1.66 (m, 2H)。LCMS: ES+ 661.2.</p>

编号	具有表征数据的化合物
125	<div style="text-align: center;">  </div> <p>34.97 mg, 51.59%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.07 (brs, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.16-7.14 (d, 1H), 7.04-7.03 (d, 1H), 6.82-6.81 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.37-4.36 (m, 4H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.77-2.74 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 2H), 1.96 (m, 3H), 1.77-1.69 (m, 3H), 1.23 (s, 1H), 0.78-0.77 (m, 2H), 0.55-0.54 (m, 2H)。 LCMS: ES+ 599.2.</p>
126	<div style="text-align: center;">  </div> <p>24 mg, 35%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.59-7.55 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8Hz, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.47 (bd, J = 12Hz, 1H), 4.39-4.28 (m, 4H), 3.97 (bd, J = 12Hz, 1H), 3.65 (bd, J = 12 Hz, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.55 (bs, 1H), 2.27-2.25 (d, J = 8Hz, 2H), 2.16 -1.95 (m, 8H), 1.90-1.78 (m, 3H), 1.75-1.67 (m, 4H), 1.10-0.95 (m, 2H)。 LCMS: ES+ 644.2.</p>

[0934] 实施例2:通过还原胺化合成的本发明化合物的说明性制备



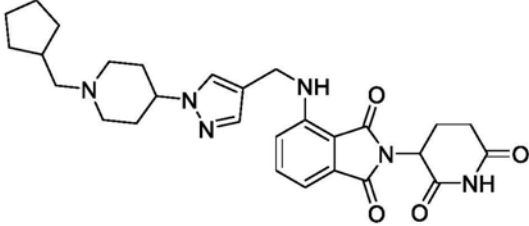
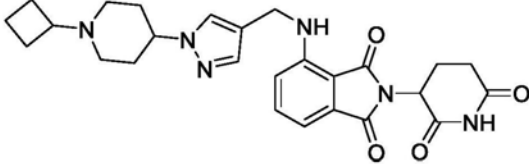
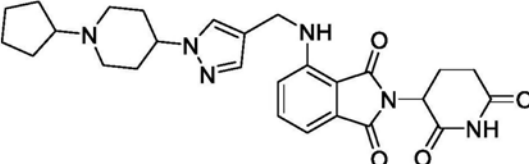
[0935]



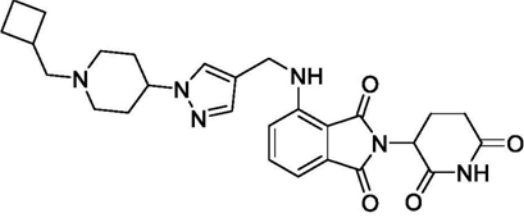
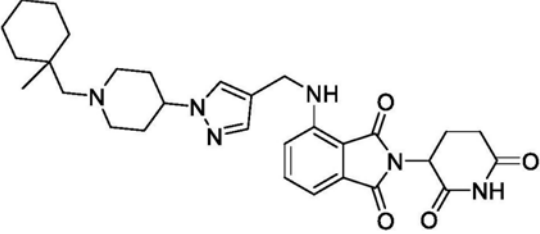
[0936] 向G4-1 (1mmol) 和醛/酮(1mmol) 在THF (3mL) 中的混合物中加入苯基硅烷(1mmol) 和三氯化二丁基锡(II) (1.2mmol)。将所得溶液在密封管中在80℃下加热16小时。将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩。然后将粗物质通过CombiFlash ISCO柱(用2%甲醇/DCM洗脱) 纯化以得到G4-2。

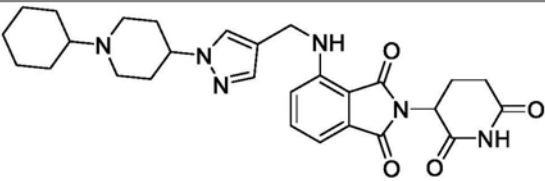
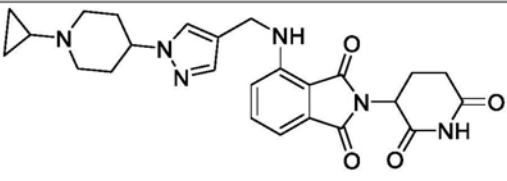
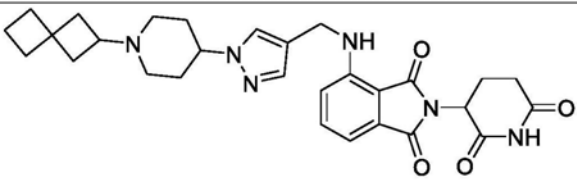
[0937] 根据实施例2的一般程序制备以下化合物：

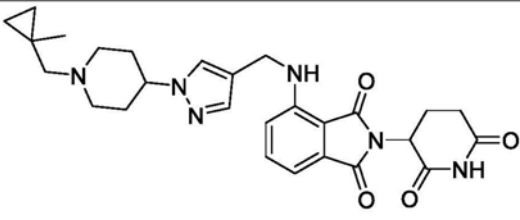
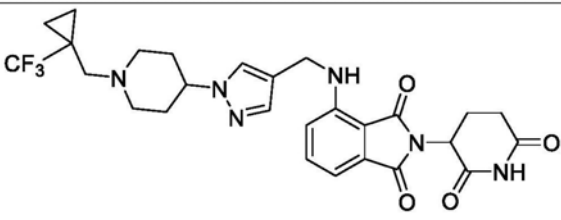
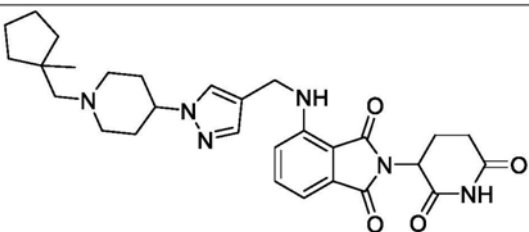
编号	具有表征数据的化合物
[0938] 127	
	<p>90 mg, 49.94%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (t, j = 7.84 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 6.79 (brs, 1H), 5.05 (dd, J = 12.72, 5.24 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.72 Hz, 2H), 4.07-4.03 (m, 1H), 2.87-2.84 (m, 3H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.06 (d, J = 6.76 Hz, 2H), 2.03-1.84 (m, 7H), 1.73-1.63 (m, 5H), 1.48-1.43 (m, 1H), 1.23-1.15 (m, 4H), 0.86-0.80 (m, 2H); LC MS: ES+ 533.3</p>

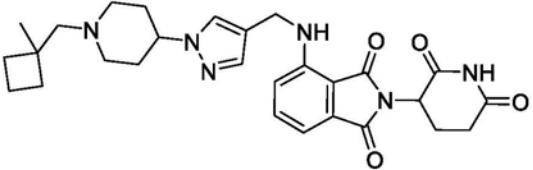
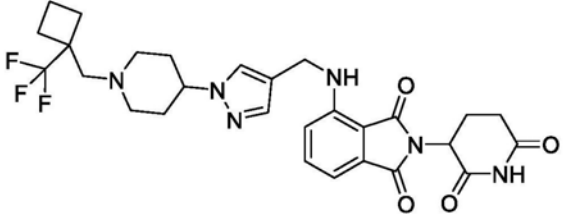
编号	具有表征数据的化合物
128	 <p>85 mg, 48.45%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (t, j = 7.84 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 6.80 (brs, 1H), 5.05 (dd, J = 12.72, 5.24 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.72 Hz, 2H), 4.07-4.03 (m, 1H), 2.94-2.88 (m, 3H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.18-2.16 (m, 2H), 2.06-1.84 (m, 8H), 1.68-1.65 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 4H), 1.18-1.14 (m, 2H); LC MS: ES+ 519.3</p>
[0939] 129	 <p>60 mg, 36.15%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (t, j = 7.84 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 6.80 (brs, 1H), 5.05 (dd, J = 12.72, 5.24 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.72 Hz, 2H), 4.07-4.03 (m, 1H), 2.89-2.83 (m, 3H), 2.69-2.67 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 5H), 1.88-1.72 (m, 6H), 1.62-1.58 (m, 2H); LC MS: ES+ 491.3</p>
130	 <p>65 mg, 40.61%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (t, j = 7.84 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 6.79 (brs, 1H), 5.05 (dd, J = 12.72, 5.24 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.72 Hz, 2H), 4.07-4.03 (m, 1H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 3H), 2.03-1.77 (m, 9H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 2H); LC MS: ES+ 505.3</p>

[0940]

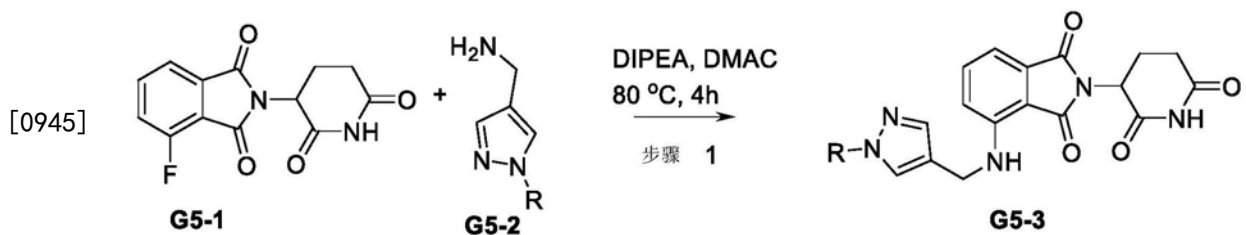
编号	具有表征数据的化合物
131	 <p data-bbox="391 526 1406 763">65 mg, 39.46%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (t, j = 7.66 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.64 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.64 Hz, 1H), 6.78 (brs, 1H), 5.04 (dd, J = 12.4, 4.76 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 5.48 Hz, 2H), 4.04-4.02 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 3H), 2.60-2.49 (m, 3H), 2.33 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.02-1.94 (m, 5H), 1.88-1.72 (m, 6H), 1.66-1.59 (m, 2H); LC MS: ES+ 505.3</p>
132	 <p data-bbox="391 1041 1406 1335">62 mg, 26.82%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (t, j = 7.74 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.64 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.64 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 5.68 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.4, 4.76 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.48 Hz, 2H), 4.05-4.02 (m, 1H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.80-2.77 (m, 2H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 2H), 2.10 (s, 2H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 4H), 1.43-1.27 (m, 4H), 1.23-1.16 (m, 6H), 0.84 (s, 3H); LC MS: ES+ 547.0</p>

编号	具有表征数据的化合物
133	 <p>65 mg, 39.52%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.76 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 6.96Hz, 1H), 6.79 (brs, 1H), 5.04 (dd, J = 12.92, 5.48 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.44 Hz, 2H), 4.05-4.02 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 3H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.32-2.30 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 3H), 1.83-1.73 (m, 5H), 1.58-1.55 (m, 1H), 1.23-1.19 (m, 4H), 1.08-1.06 (m, 1H); LC MS: ES+ 519.4</p>
[0941] 134	 <p>90 mg, 22.33%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.04Hz, 1H), 6.78 (t, J = 5.52 Hz 1H), 5.04 (dd, J = 12.84, 5.36 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 2.02-2.00 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.59-1.53 (m, 1H), 1.44-1.38 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 2H); LC MS: ES+ 477.0</p>
135	 <p>90 mg, 38.91%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.82 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.79 (brs, 1H), 5.04 (dd, J = 12.84, 5.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.36 Hz, 2H), 4.05-4.03 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 3H), 2.60-2.49 (m, 3H), 2.02-1.69 (m, 17H); LC MS: ES+ 531.1</p>

编号	具有表征数据的化合物
136	 <p>53 mg, 24.10%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.62 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 6.79 (brs, 1H), 5.06-5.03 (m, 1H), 4.35 (d, J = 4.88 Hz, 2H), 4.07-4.05 (m, 1H), 3.01-2.99 (m, 2H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.11 (s, 2H), 2.08-1.87 (m, 7H), 1.02 (s, 3H), 0.27 (s, 2H), 0.23 (s, 2H); LC MS: ES+ 505.5</p>
[0942] 137	 <p>70 mg, 29.63% 收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.64 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 6.88 Hz, 1H), 6.79 (brs, 1H), 5.04 (dd, J = 12.64, 5.04 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.28 Hz, 2H), 4.08-4.06 (m, 1H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.89-2.85 (m, 1), 2.60-2.49 (m, 3H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 3H), 0.95 (s, 2H), 0.72 (s, 2H); LC MS: ES+ 559.4</p>
138	 <p>30 mg, 12.92%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 5.88 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.84 Hz, 2H), 4.05-4.03 (m, 1H), 2.86-2.83 (m, 3H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 2H), 2.19 (s, 2H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 4H), 1.58-1.50 (m, 4H), 1.44-1.40 (m, 2H), 1.28-1.18 (m, 2H), 0.93 (s, 3H); LC MS: ES+ 533.2</p>

编号	具有表征数据的化合物
139	 <p>650 mg, 45.60%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.10 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (t, j = 7.80 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 6.78 (m, 1H), 5.05 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.64 Hz, 2H), 4.06-4.02 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.77-2.75 (m, 2H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.24 (s, 2H), 2.05-1.96 (m, 3H), 1.94-1.81 (m, 7H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.61-1.57 (m, 2H), 1.14 (s, 3H); LC MS: ES+ 519.4</p>
140	 <p>15 mg, 14.29%收率, 黄色固体; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.74 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 6.78 (brs, 1H), 5.04 (dd, J = 13.0, 5.52 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.76 Hz, 2H), 4.10-4.08 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 3H), 2.60-2.49 (m, 4H), 2.31-2.25 (m, 2H), 2.17-2.12 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 3H), 1.94-1.80 (m, 6H); LC MS: ES+ 573.4</p>

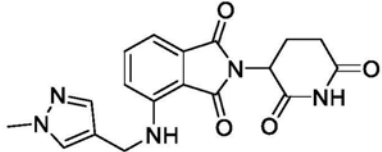
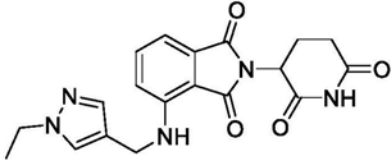
[0944] 实施例3:通过亲核芳香取代说明性合成本发明化合物

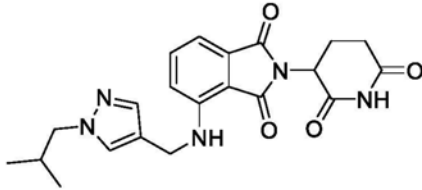
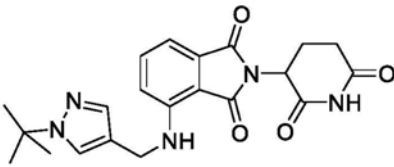
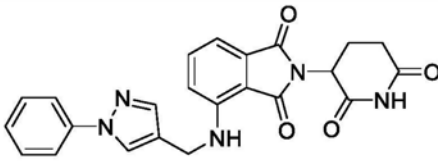


[0946] 在密封管中向2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-氟-异吲哚啉-1,3-二酮G5-1 (1mmol) 在DMAC (1mL) 中的搅拌溶液中加入DIPEA (2.2mmol), 随后加入G5-2 (1.2mmol)。将反应在80 °C下加热4小时, 然后用冰冷水淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩。粗物质混合物通过制备型TLC (1% 甲醇/二氯甲烷) 纯化以得到G5-3, 其为黄色固体。

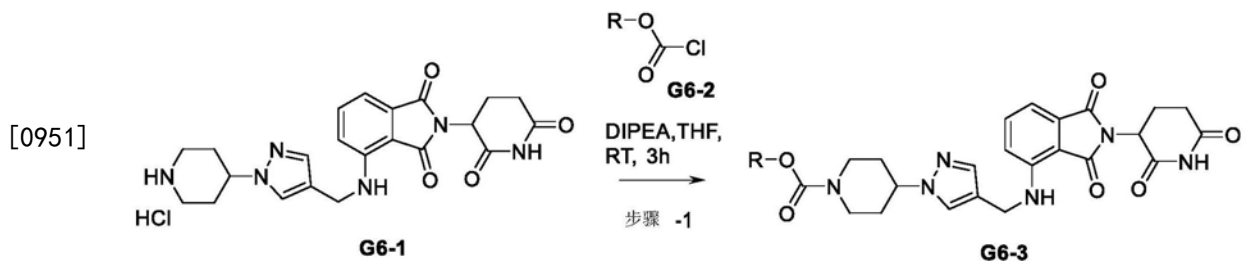
[0947] 使用实施例3的程序制备以下化合物:

[0948]

编号	具有表征数据的化合物
141	 <p>黄色固体, 16 mg, 12.03%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.00 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 5.72 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.72, 5.28 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.76 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 1H); LC MS: ES+ 368.06.</p>
142	 <p>黄色固体, 12 mg, 8.69%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 5.68 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 13.00, 5.48 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.16 Hz, 2H), 4.06 (q, J = 14.48, 7.2 Hz, 2H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.65-2.49 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.26 Hz, 3H); LC MS: ES+ 382.00.</p>

编号	具有表征数据的化合物
143	 <p>黄色固体, 12 mg, 8.10%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 6.96 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 5.24 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.68, 4.84 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 5.72 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 7.12 Hz, 2H), 2.88-2.83 (m, 2H), 2.66-2.50 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 2H), 0.79 (d, J = 6.60 Hz, 6H); LC MS: ES+ 410.4.</p>
[0949] 144	 <p>黄色固体, 7 mg, 4.72%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 6.81-6.74 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.88, 5.32 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.76 Hz, 2H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.66-2.49 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.46 (s, 9H); LC MS: ES+ 410.4.</p>
145	 <p>黄色固体, 17 mg, 10.93%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 3H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.12 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 5.82 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.76, 5.20 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 5.88 Hz, 2H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.65-2.49 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 1H); LC MS: ES+ 430.4.</p>

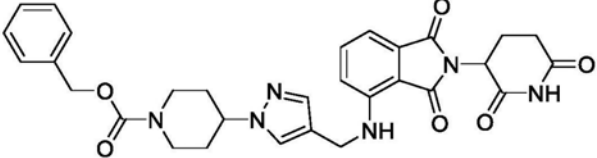
[0950] 实施例4: 本发明的含氨基甲酸酯的化合物的说明性制备

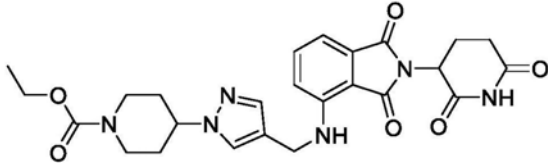
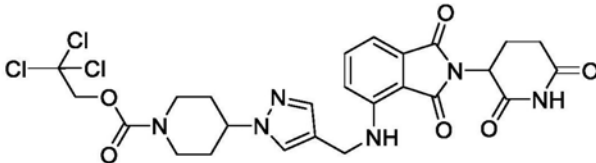
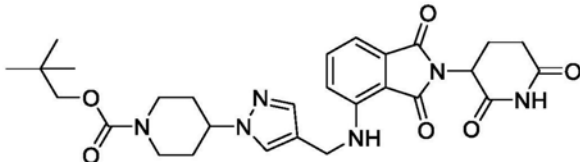


[0952] 向2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-[[1-(1-BLAH-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基氨基]

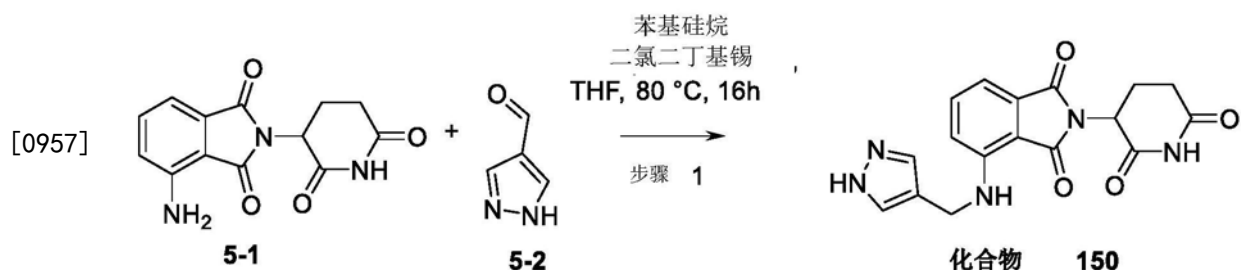
异吲哚啉-1,3-二酮G6-1 (1mmol) 在THF (1mL) 中的搅拌溶液中加入DIPEA (2.5mmol), 随后加入G6-2 (1mmol)。将反应在室温下搅拌2-4小时, 然后用冰冷的水淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。粗物质混合物通过制备型TLC (2-5% 甲醇/二氯甲烷) 纯化以得到G6-3, 其为黄色固体。

[0953] 根据实施例4的程序制备以下化合物:

编号	具有表征数据的化合物
[0954] 146	 <p>黄色固体, 10 mg, 27.63%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 4H), 7.16-7.14 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 7.04-7.02 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 6.81-6.78 (t, J = 5.62Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.08-5.02 (m, 3H), 4.36-4.33 (m, 2H), 4.09-4.06 (m, 2H), 3.00-2.83 (m, 4H), 2.67-2.50 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 3H), 1.80-1.74 (m, 2H), LC MS: ES+ 571.5.</p>

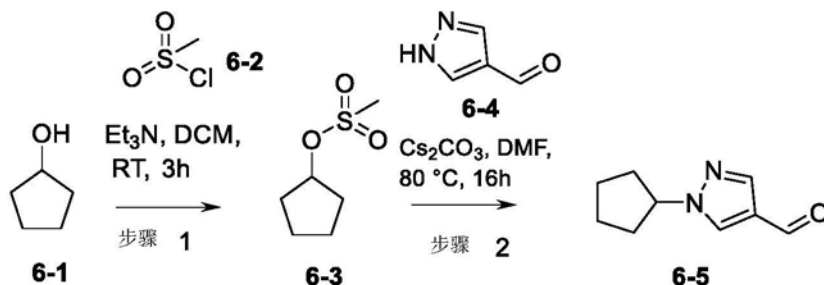
编号	具有表征数据的化合物
147	 <p>黄色固体, 12 mg, 37.20%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.16-7.14 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 7.04-7.02 (d, J = 7.00 Hz, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.88, 5.6 Hz, 1H), 4.36-4.29 (m, 3H), 4.04 (q, J = 12.00, 7.00 Hz, 3H), 3.00-2.83 (m, 4H), 2.67-2.44 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.23-1.18 (m, 3H), LC MS: ES+ 509.1.</p>
[0955] 148	 <p>黄色固体, 25 mg, 64.41%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.16-7.14 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 7.04-7.02 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 6.55-6.53 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.84, 5.32 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.38-4.35 (m, 2H), 4.10 (br, 2H), 3.17-2.50 (m, 5H), 2.03-2.00 (m, 3H), 1.84-1.78 (m, 2H), LC MS: ES+ 611.4.</p>
149	 <p>黄色固体, 16 mg, 34.36%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.16-7.14 (d, J = 8.68 Hz, 1H), 7.04-7.02 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.44, 5.24 Hz, 1H), 4.36-4.31 (m, 2H), 4.07-4.04 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.97-2.83 (m, 4H), 2.67-2.45 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 3H), 1.76-1.74 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), LC MS: ES+ 551.2.</p>

[0956] 实施例5:2-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-4-[(1H-吡唑-4-基甲基)-氨基]-异吲哚-1,3-二酮(化合物150)的合成

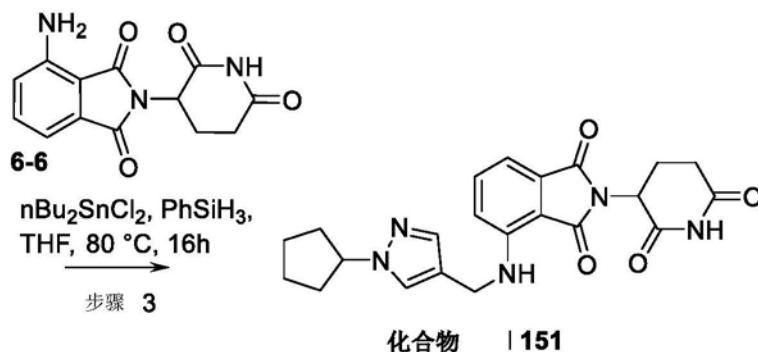


[0958] 在密封管中向4-氨基-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮5-1 (100.00mg, 365.97 μ mol) 和1H-吡唑-4-甲醛5-2 (35.17mg, 365.97 μ mol) 在THF (3mL) 中的搅拌溶液中加入苯基硅烷 (39.60mg, 365.97 μ mol, 45.10 μ L) 和二氯二丁基锡 (133.44mg, 439.17 μ mol, 98.12 μ L)。将反应在80 $^{\circ}$ C下加热16小时并用水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。粗物质通过制备型TLC (2% 甲醇/二氯甲烷) 纯化以得到2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-4-(1H-吡唑-4-基甲基氨基) 异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物150) (51mg, 144.34 μ mol, 39.44% 收率), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.75 (br, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.70-7.60 (br, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.56Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.08Hz, 1H), 6.79 (t, J=5.84Hz, 1H), 5.04 (dd, J=12.76, 5.32Hz, 1H), 4.38 (d, J=5.60Hz, 2H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 1H), LC MS: ES +354.05。

[0959] 实施例6: 4-[(1-环戊基-1H-吡唑-4-基甲基)-氨基]-2-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮化合物151的合成:



[0960]

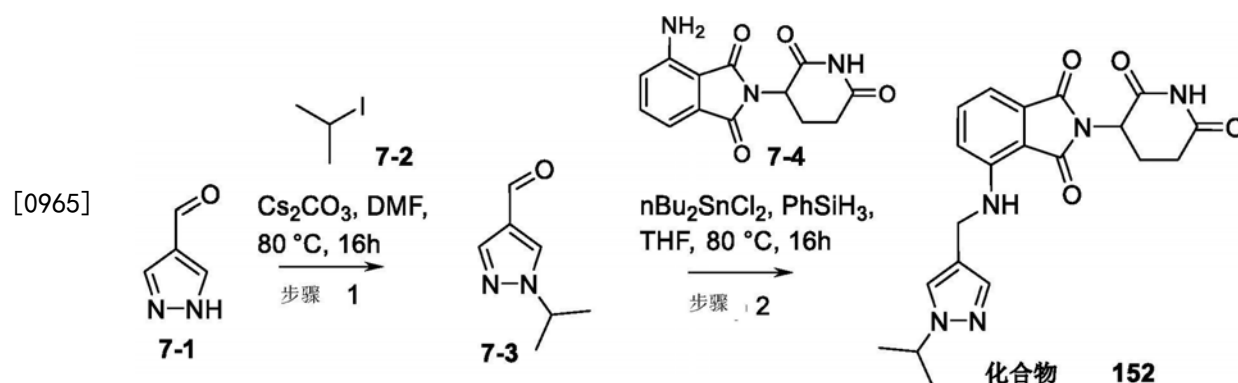


[0961] 步骤-1: 甲磺酸环戊酯的制备: 向环戊醇6-1 (200mg, 2.32mmol, 210.53 μ L) 在DCM (5mL) 中的搅拌溶液中加入三乙胺 (587.41mg, 5.81mmol, 809.11 μ L), 随后在0 $^{\circ}$ C下加入甲磺酰氯6-2 (292.59mg, 2.55mmol, 197.69 μ L)。将反应在室温下搅拌3小时。反应用DCM稀释, 用NaHCO₃水溶液和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到甲磺酸环戊酯6-3 (310mg, 1.89mmol, 81.30% 收率), 其为棕色液体。粗物质直接继续到下一步骤。

[0962] 步骤-2: 1-环戊基-1H-吡唑-4-甲醛的制备: 在0 $^{\circ}$ C下向甲磺酸环戊酯6-3 (380mg, 2.31mmol) 在DMF (2mL) 中的搅拌溶液中加入1H-吡唑-4-甲醛6-4 (266.81mg, 2.78mmol) 和碳酸铯 (1.51g, 4.63mmol)。将反应在80 $^{\circ}$ C下加热16小时, 然后用冰冷水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩。粗物质通过快速色谱 (使用0%-30% 乙酸乙酯/己烷) 纯化以得到1-环戊基吡唑-4-甲醛5 (280mg, 1.71mmol, 73.69% 收率), 其为棕色液体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.77 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.80-4.73 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.69-1.67 (m, 2H)。

[0963] 步骤-3: 4-[(1-环戊基-1H-吡唑-4-基甲基)-氨基]-2-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮的制备: 在密封管中向4-氨基-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮6-6 (100mg, 365.97 μ mol) 和1-环戊基吡唑-4-甲醛6-5 (60.09mg, 365.97 μ mol) 在THF (4mL) 中的搅拌溶液中加入苯基硅烷 (39.60mg, 365.97 μ mol, 45.10 μ L) 和二氯二丁基锡 (133.44mg, 439.17 μ mol, 98.12 μ L)。将反应在80 $^{\circ}$ C下加热16小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。粗物质通过制备型TLC (1% 甲醇/二氯甲烷) 纯化以得到4-[(1-环戊基吡唑-4-基) 甲基氨基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基) 异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物151) (25.0mg, 59.32 μ mol, 16.21% 收率), 其为黄色固体。 1 H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.08Hz, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 5.06-5.03 (m, 1H), 4.64-4.61 (m, 1H), 4.35 (d, J=5.72Hz, 2H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 3H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.76-1.61 (m, 2H), 1.60-1.59 (m, 2H); LC MS: ES+422.06。

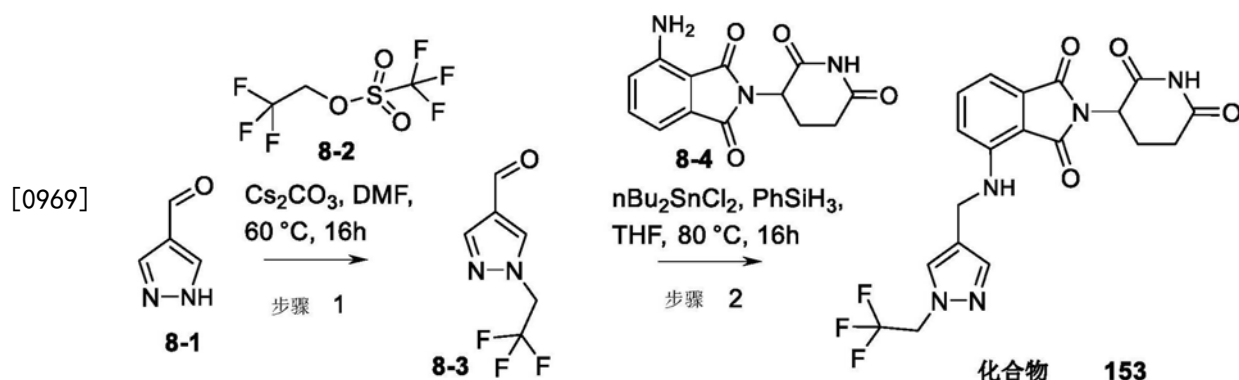
[0964] 实施例7: 2-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-4-[(1-异丙基-1H-吡唑-4-基甲基)-氨基]-异吲哚-1,3-二酮 (化合物152) 的合成



[0966] 步骤-1: 1-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛的制备: 在0 $^{\circ}$ C下向1H-吡唑-4-甲醛7-1 (200mg, 2.08mmol) 在DMF (2mL) 中的搅拌溶液中加入2-碘丙烷7-2 (707.66mg, 4.16mmol, 416.27 μ L) 和碳酸铯 (1.36g, 4.16mmol)。将反应在80 $^{\circ}$ C下加热16小时, 然后用冰冷水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩。粗物质通过快速色谱 (使用0%-30% 乙酸乙酯/己烷) 纯化以得到1-异丙基吡唑-4-甲醛7-3 (200mg, 1.45mmol, 69.54% 收率), 其为棕色液体。LCMS: ES+139.1。

[0967] 步骤-2: 2-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-4-[(1-异丙基-1H-吡唑-4-基甲基)-氨基]-异吲哚-1,3-二酮的制备: 在室温下在密封管中向4-氨基-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮7-4 (80mg, 292.78 μ mol) 在THF (2mL) 中的搅拌溶液中加入异丙基吡唑-4-甲醛7-3 (48.54mg, 351.33 μ mol)、苯基硅烷 (31.68mg, 292.78 μ mol) 和二氯二丁基锡 (106.75mg, 351.33 μ mol, 78.49 μ L)。将反应在80 $^{\circ}$ C下加热16小时, 然后在减压下浓缩。粗物质通过快速色谱 (使用0-5% MeOH-DCM) 纯化以得到2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-4-[(1-异丙基吡唑-4-基) 甲基氨基]异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物152) (52mg, 131.51 μ mol, 44.92% 收率), 其为黄色固体。 1 H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.04Hz, 1H), 6.78 (t, J=5.84Hz, 1H), 5.04 (dd, J=12.76, 5.48Hz, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 4.35 (d, J=5.8Hz, 2H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.66-2.49 (m, 2H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.35 (d, J=7.32Hz, 6H); LC MS: ES+369.08。

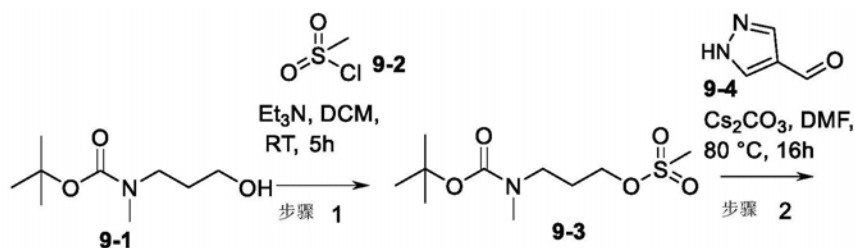
[0968] 实施例8:2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-4-[[1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡唑-4-基甲基]-氨基]-异吲哚-1,3-二酮(化合物153)的合成



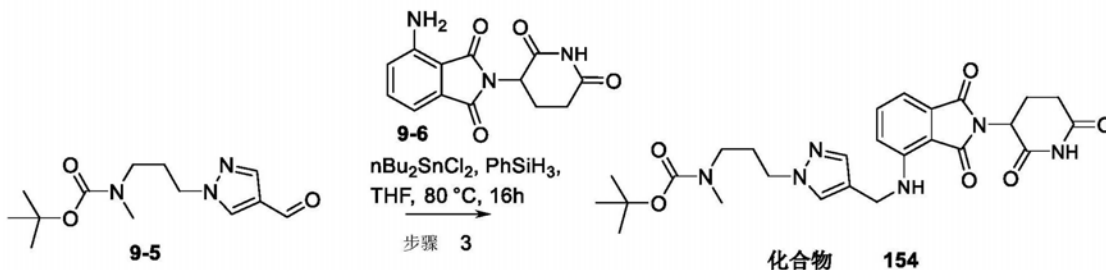
[0970] 步骤-1:1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡唑-4-甲醛的制备:向1H-吡唑-4-甲醛8-1 (200mg, 2.08mmol) 在DMF (5mL) 中的搅拌溶液中加入碳酸铯 (1.70g, 5.20mmol) 和三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯8-2 (579.73mg, 2.50mmol, 360.08uL)。将反应在60°C下加热16小时,然后用冷水淬灭。有机层用乙酸乙酯萃取,用饱和NaHCO₃水溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以得到粗物质,将其通过柱色谱纯化以得到1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-甲醛3 (60mg, 336.87umol, 16.18%收率),其为胶状液体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.85 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.27 (q, J=18.12, 9.00Hz, 2H)。

[0971] 步骤-2:2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-4-[[1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡唑-4-基甲基]-氨基]-异吲哚-1,3-二酮的制备:在密封管中向4-氨基-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚-1,3-二酮8-4 (80mg, 292.78umol) 和1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-甲醛8-3 (52.15mg, 292.78umol) 在THF (4mL) 中的搅拌溶液中加入苯基硅烷 (31.68mg, 292.78umol, 36.08uL) 和二氯二丁基锡 (106.75mg, 351.33umol, 78.49uL)。将反应在80°C下加热16小时。反应混合物用乙酸乙酯和水稀释。分离各层并将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在减压下浓缩以得到粗物质,将其通过制备型TLC板(用2%甲醇/DCM洗脱)纯化以得到2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-[[1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]甲基氨基]异吲哚-1,3-二酮(化合物153) (38mg, 87.28umol, 29.81%收率),其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.13 (d, J=8.56Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.00Hz, 1H), 6.94 (t, J=6.06Hz, 1H), 5.10-5.02 (m, 3H), 4.41 (d, J=6.00Hz, 2H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.61-2.49 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 1H); LC MS: ES+436.3。

[0972] 实施例9.[3-(4-甲酰基-吡唑-1-基)-丙基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯(化合物154)的合成



[0973]



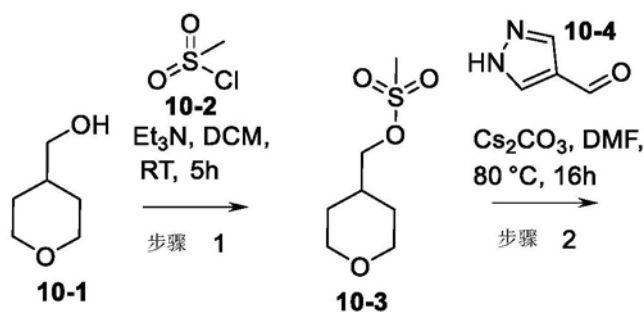
[0974] 步骤-1:的制备甲磺酸3-(叔丁氧基羰基-甲基-氨基)-丙酯:向N-(3-羟基丙基)-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯9-1 (200mg, 1.06mmol) 在DCM (5mL) 中的搅拌溶液中加入TEA (106.94mg, 1.06mmol, 147.30uL) 和甲磺酰氯9-2 (121.06mg, 1.06mmol, 81.80uL)。将反应在室温下搅拌5小时,然后用乙酸乙酯稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤。有机物之后经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到甲磺酸3-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]丙酯9-3 (150mg, 561.08umol, 53.09%收率),其为胶状物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 4.17 (t, J=6.20Hz, 2H), 3.24 (t, J=6.96Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.78-2.72 (m, 3H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

[0975] 步骤-2: [3-(4-甲酰基-吡唑-1-基)-丙基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯的制备:向甲磺酸3-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]丙酯9-3 (333.87mg, 1.25mmol) 在DMF (3mL) 中的搅拌溶液中加入碳酸铯 (847.72mg, 2.60mmol) 和1H-吡唑-4-甲醛9-4 (100mg, 1.04mmol)。将反应混合物在60°C下加热16小时。反应混合物用冷水淬灭并将有机层用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和NaHCO₃溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以得到粗物质,将其通过柱色谱(1%甲醇/二氯甲烷)纯化以得到N-[3-(4-甲酰基吡唑-1-基)丙基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯9-5 (130mg, 486.30umol, 46.73%收率),其为胶状液体。LCMS:ES+268.1。

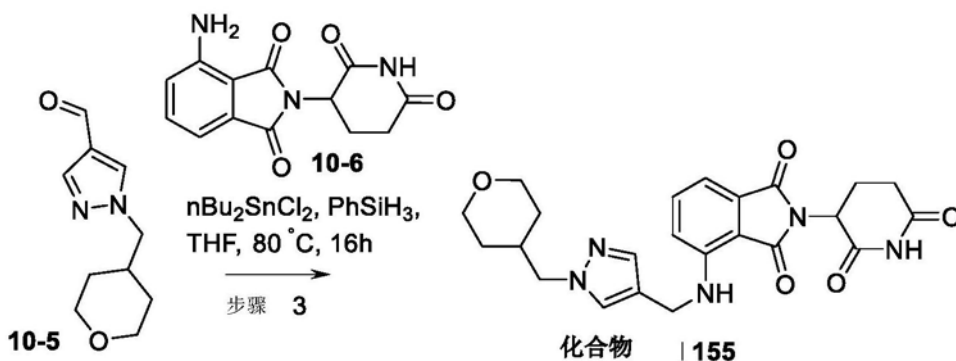
[0976] 步骤-3: [3-(4-{[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基氨基]-甲基}-吡唑-1-基)-丙基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯的制备:在密封管中向4-氨基-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮9-6 (80mg, 292.78umol) 和N-[3-(4-甲酰基吡唑-1-基)丙基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯9-5 (78.27mg, 292.78umol) 在THF (4mL) 中的搅拌溶液中加入苯基硅烷 (31.68mg, 292.78umol) 和二氯二丁基锡 (106.75mg, 351.33umol, 78.49uL)。将反应在80°C下加热16小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以得到粗物质,将其通过制备型TLC板(用2.5%甲醇/DCM洗脱)纯化以得到N-[3-[4-[[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]吡唑-1-基]丙基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(化合物154) (22mg, 41.81umol, 14.28%收率, 99.7%纯度),其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.13 (d, J=8.60Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.04Hz, 1H), 6.82 (t, J=6.32Hz, 1H), 5.04 (dd, J=12.64, 5.32Hz, 1H), 4.36 (d, J=5.64Hz, 2H), 4.02 (t,

$J=6.92\text{Hz}, 2\text{H}$), $3.11(\text{t}, J=7.02\text{Hz}, 2\text{H})$, $2.92-2.83(\text{m}, 1\text{H})$, $2.72(\text{s}, 3\text{H})$, $2.60-2.49(\text{m}, 2\text{H})$, $2.03-2.00(\text{m}, 1\text{H})$, $1.93-1.90(\text{m}, 2\text{H})$, $1.32(\text{s}, 9\text{H})$; LC MS: ES+525.3。

[0977] 实施例10. 2-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-4-[[1-(四氢-吡喃-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基甲基]-氨基]-异吲哚-1,3-二酮(化合物155)的合成



[0978]



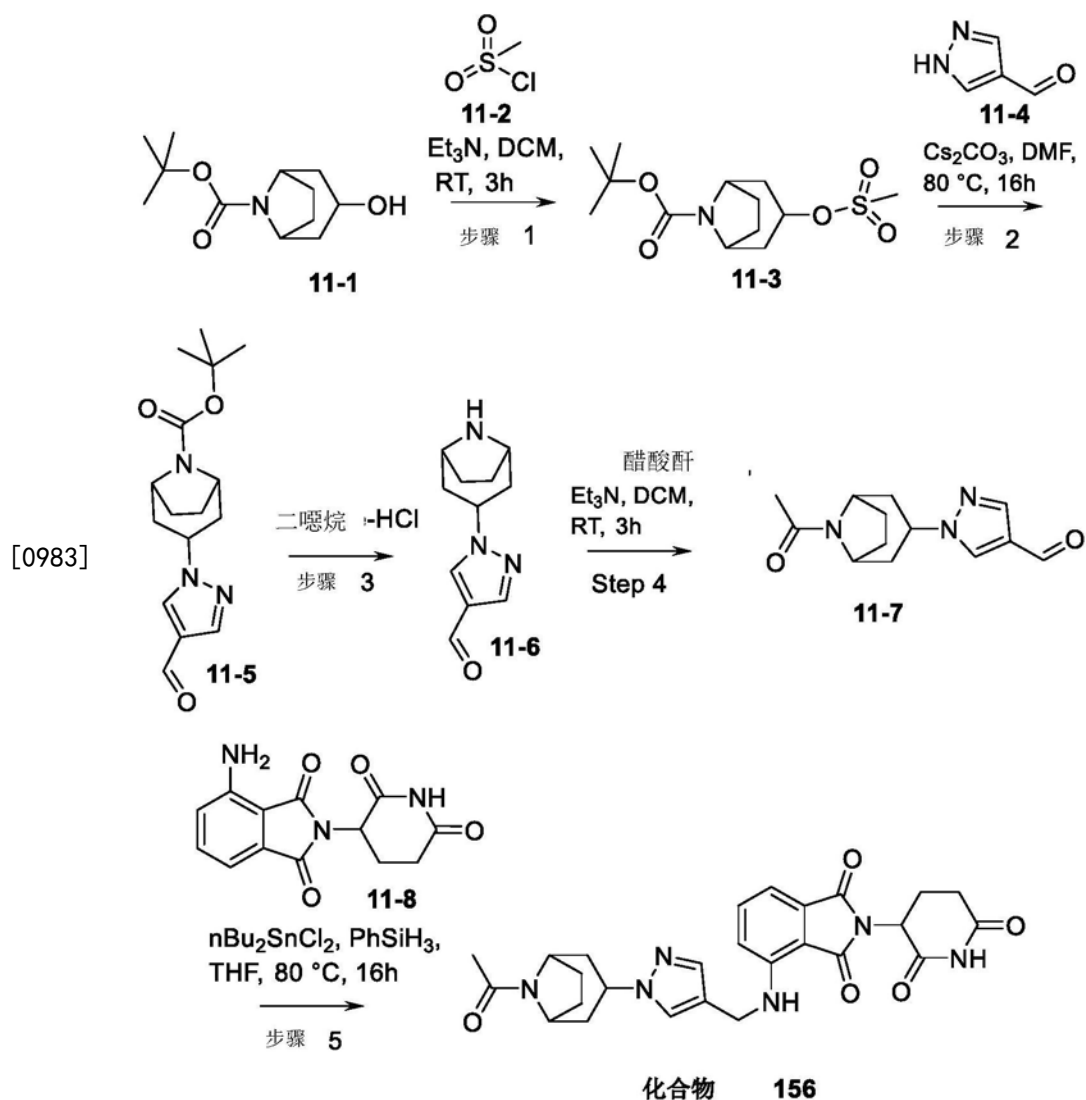
[0979] 步骤-1: 甲磺酸四氢-吡喃-4-基甲酯的制备: 向四氢吡喃-4-基甲醇10-1 (200mg, 1.72mmol) 在DCM (5mL) 中的搅拌溶液中加入TEA (348.46mg, 3.44mmol, 479.97uL), 随后加入甲磺酰氯10-2 (236.68mg, 2.07mmol, 159.92uL)。将反应在室温下搅拌5小时并冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到甲磺酸四氢吡喃-4-基甲酯10-3 (328mg, 1.69mmol, 98.07%收率), 其为胶状物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 4.1-4.0 (m, 2H), 3.85 (dd, $J=11.28, 3.96\text{Hz}$, 2H), 3.34-3.26 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.31-1.20 (m, 2H)。

[0980] 步骤-2: 1-(四氢-吡喃-4-基甲基)-1H-吡唑-4-甲醛的制备: 向1H-吡唑-4-甲醛10-4 (133.97mg, 1.39mmol) 和甲磺酸四氢吡喃-4-基甲酯10-3 (325mg, 1.67mmol) 在DMF (10mL) 中的搅拌溶液中加入 Cs_2CO_3 (2.34g, 2.79mmol)。将反应在80°C下加热16小时, 然后冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到1-(四氢吡喃-4-基甲基)吡唑-4-甲醛10-5 (130mg, 669.31umol, 48.00%收率), 其为胶状物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.87 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.08 (d, $J=7.16$, 2H), 3.82 (dd, $J=14.16, 2.92\text{Hz}$, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.39-1.34 (m, 2H), 1.27-1.17 (m, 2H)。

[0981] 步骤-3: 2-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-4-[[1-(四氢-吡喃-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基甲基]-氨基]-异吲哚-1,3-二酮的制备: 在密封管中向4-氨基-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚-1,3-二酮10-6 (80mg, 292.78umol) 和1-(四氢吡喃-4-基甲基)吡唑-4-甲醛10-5 (56.87mg, 292.78umol) 在THF (4mL) 中的搅拌溶液中加入苯基硅烷 (31.68mg, 292.78umol, 36.08uL) 和二氯二丁基锡 (106.75mg, 351.33umol, 78.49uL)。将反应混合物在

80℃下加热16小时,然后用乙酸乙酯和水稀释。分离各层并将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以得到粗物质,将其通过制备型TLC板(用2%甲醇/DCM洗脱)纯化以得到2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-4-[[1-(四氢吡喃-4-基甲基)吡唑-4-基]甲基氨基]异吲哚啉-1,3-二酮(化合物155)(51mg,111.83umol,38.20%收率,99%纯度),其为黄色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.08(s,1H),7.68(s,1H),7.57-7.53(m,1H),7.43(s,1H),7.12(d,J=8.60Hz,1H),7.03(d,J=7.04Hz,1H),6.83(t,J=5.94Hz,1H),5.04(dd,J=12.84,5.36Hz,1H),4.36(d,J=5.68Hz,2H),3.93(d,J=7.16Hz,2H),3.79(dd,J=11.16,2.92Hz,2H),3.25-3.18(m,2H),2.89-2.84(m,1H),2.60-2.50(m,2H),2.03-1.96(m,2H),1.34-1.31(m,2H),1.23-1.15(m,2H);LC MS:ES+452.1。

[0982] 实施例11. 4-[[1-(8-乙酰基-8-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基甲基]-氨基]-2-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮(化合物156)的合成



[0984] 步骤-1:3-甲磺酰氧基-8-氮杂-双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备:在0℃下向3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯11-1(200mg,879.90umol,210.52uL)在DCM(5mL)中的搅拌溶液中加入TEA(222.59mg,2.20mmol,306.60uL)和甲磺酰氯11-2(110.87mg,967.89umol,74.91uL)。将反应在室温下搅拌3小时并用DCM稀释,用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并在减压下浓缩以得到3-甲基磺酰基-8-氮杂双环

[3.2.1] 辛烷-8-甲酸叔丁酯11-3 (250mg, 863.89 μ mol, 98.18%收率), 其为棕色液体。粗物质用于下一步骤。

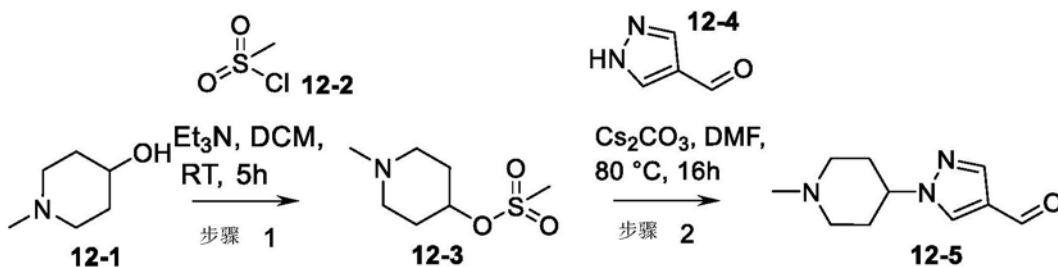
[0985] 步骤-2:3-(4-甲酰基-吡唑-1-基)-8-氮杂-双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备: 在0 $^{\circ}$ C下向1H-吡唑-4-甲醛11-4 (220mg, 2.29mmol) 在DMF (5mL) 中的搅拌溶液中加入3-甲基磺酰基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯11-3 (662.58mg, 2.29mmol) 和碳酸铯 (1.86g, 5.72mmol)。将反应在80 $^{\circ}$ C下加热16小时并用冰冷的水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩。粗物质通过快速色谱(使用0%-30%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到3-(4-甲酰基吡唑-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯11-5 (150mg, 491.21 μ mol, 21.45%收率), 为棕色液体。LCMS:ES+306.3。

[0986] 步骤-3:1-(8-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-甲醛的制备: 在0 $^{\circ}$ C下向3-(4-甲酰基吡唑-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯11-5 (150mg, 491.21 μ mol) 中的搅拌溶液中加入二噁烷.HCl (1mL)。将反应混合物在室温下搅拌4小时, 然后在减压下蒸发。粗物质用戊烷洗涤以得到1-(8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)吡唑-4-甲醛11-6 (100mg, 487.20 μ mol, 99.18%收率), 为灰白色固体。 1 H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.80 (s, 1H), 9.20 (br, 1H), 9.08 (br, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 4.87-4.79 (m, 1H), 4.10 (brs, 2H), 2.37-2.31 (m, 2H), 2.24-2.10 (m, 2H), 2.02 (s, 4H);

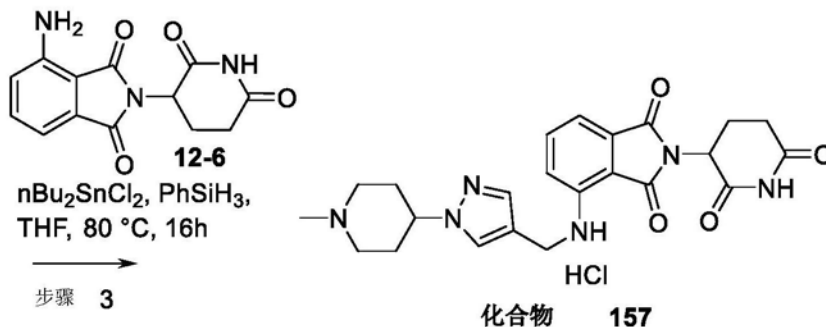
[0987] 步骤-4:1-(8-乙酰基-8-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-甲醛的制备: 在0 $^{\circ}$ C下向1-(8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)吡唑-4-甲醛11-6 (100mg, 487.20 μ mol) 在DCM (2mL) 中的搅拌溶液中加入TEA (123.25mg, 1.22mmol, 169.76 μ L) 和乙酸酐 (59.68mg, 584.64 μ mol, 55.26 μ L)。将反应搅拌3小时并用DCM稀释, 用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩以得到1-(8-乙酰基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)吡唑-4-甲醛11-7 (100mg, 404.38 μ mol, 83.00%收率), 为棕色液体。粗物质用于下一步骤。LCMS:ES+248.1。

[0988] 步骤-5:4-[[1-(8-乙酰基-8-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基甲基]-氨基]-2-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮的制备: 向4-氨基-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮11-8 (100mg, 365.97 μ mol) 和1-(8-乙酰基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)吡唑-4-甲醛11-7 (108.60mg, 439.17 μ mol) 在THF (2mL) (在密封管中) 中的搅拌溶液中加入苯基硅烷 (39.60mg, 365.97 μ mol, 45.10 μ L) 和二氯二丁基锡 (133.44mg, 439.17 μ mol, 98.12 μ L)。将反应混合物在80 $^{\circ}$ C下加热16小时, 然后在减压下浓缩。粗物质通过柱色谱(使用0-2%MeOH-DCM)纯化以得到4-[[1-(8-乙酰基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物156) (50mg, 99.10 μ mol, 27.08%收率), 其为黄色固体。 1 H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.13 (d, J=8.60Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.04Hz, 1H), 6.83 (m, 1H), 5.04 (dd, J=12.80, 5.40Hz, 1H), 4.79-4.70 (m, 1H), 4.51 (br, 1H), 4.36-4.33 (m, 2H), 4.28-4.26 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.60-2.45 (m, 2H), 2.02-1.79 (m, 9H); LCMS:ES+505.1。

[0989] 实施例12:2-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-4-[[1-(1-甲基-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基甲基]-氨基]-异吲哚-1,3-二酮(化合物157)的合成



[0990]

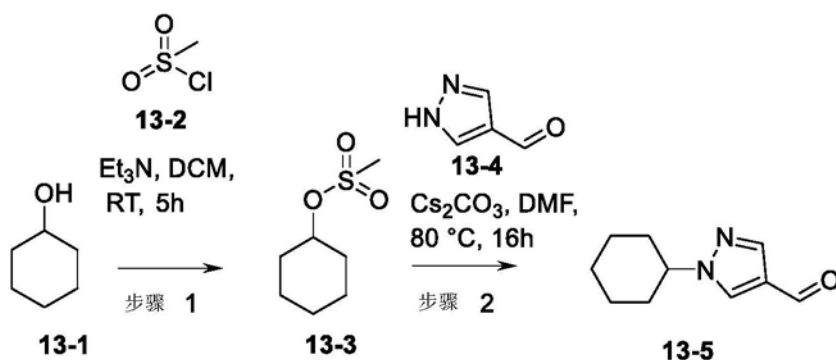


[0991] 步骤-1: 甲磺酸1-甲基-哌啶-4-基酯的制备: 在0℃下向1-甲基哌啶-4-醇12-1 (200mg, 1.74mmol, 210.52uL) 在DCM (5mL) 中的搅拌溶液中加入TEA (439.29mg, 4.34mmol, 605.09uL) 和甲磺酰氯12-2 (218.81mg, 1.91mmol, 147.84uL)。将反应混合物在室温下搅拌3小时, 然后用DCM稀释, 用饱和NaHCO₃水溶液、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩以得到甲磺酸(1-甲基-4-哌啶基)酯12-3 (290mg, 1.50mmol, 86.41%收率), 其为棕色液体。粗物质用于下一步骤。

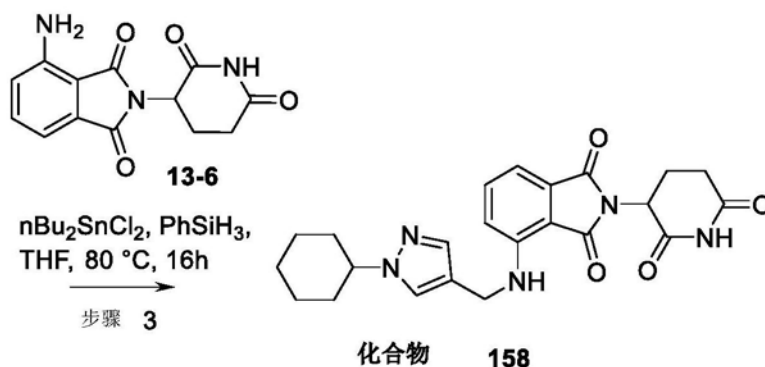
[0992] 步骤-2: 1-(1-甲基-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛的制备: 在0℃下向1H-吡唑-4-甲醛12-4 (300mg, 3.12mmol) 在DMF (5mL) 中的搅拌溶液中加入甲磺酸(1-甲基-4-哌啶基)酯12-3 (724.08mg, 3.75mmol) 和碳酸铯 (2.54g, 7.81mmol)。然后将反应混合物在80℃下加热16小时, 然后用冰冷水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩。粗物质通过快速色谱 (使用0%-10%MeOH-DCM) 纯化以得到(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-甲醛12-5 (190mg, 983.21umol, 31.49%收率), 其为棕色液体。LCMS: ES+194.1。

[0993] 步骤-3: 2-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-4-[[1-(1-甲基-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基甲基]-氨基]-异吲哚-1,3-二酮的制备: 向4-氨基-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮12-6 (80mg, 292.78umol) 和1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-甲醛12-5 (67.89mg, 351.33umol) 在THF (3mL) (在密封管中) 中的搅拌溶液中加入苯基硅烷 (31.68mg, 292.78umol) 和二氯二丁基锡 (106.75mg, 351.33umol, 78.49uL)。将反应混合物在80℃下加热16小时, 然后在减压下浓缩。粗物质通过柱色谱 (使用0%-10%MeOH-DCM) 纯化以得到2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-4-[[1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基氨基]异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物157) (30.0mg, 66.59umol, 22.75%收率), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 10.1 (br, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.56Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.04Hz, 1H), 6.84 (m, 1H), 5.04 (dd, J=12.90, 5.64Hz, 1H), 4.39-4.36 (m, 2H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.12-3.01 (m, 2H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 4H), 2.03-2.018 (m, 1H); LC MS: ES+451.2。

[0994] 实施例13: 4-[(1-环己基-1H-吡唑-4-基甲基)-氨基]-2-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮 (化合物158) 的合成



[0995]



化合物 158

[0996] 步骤-1: 甲磺酸环己酯的制备: 向环己醇13-1 (300mg, 3.00mmol, 315.46uL) 在DCM (5mL) 中的搅拌溶液中加入三乙胺 (757.72mg, 7.49mmol, 1.04mL)。将反应冷却至0℃, 随后滴加甲磺酰氯13-2 (411.73mg, 3.59mmol, 278.19uL)。将反应混合物在室温下搅拌4小时, 然后用饱和NaHCO₃水溶液稀释。分离各层并将有机层用水和盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥以得到甲磺酸环己酯13-3 (500mg, 2.81mmol, 93.65%收率), 其为胶状黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 4.64-4.58 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 2H), 1.56-1.44 (m, 3H), 1.40-1.29 (m, 2H), 1.27-1.17 (m, 1H)

[0997] 步骤-2: 1-环己基-1H-吡唑-4-甲醛的制备: 向1H-吡唑-4-甲醛13-4 (220mg, 2.29mmol) 在DMF (5mL) 中的搅拌溶液中加入碳酸铯 (1.86g, 5.72mmol) 和甲磺酸环己酯13-3 (489.74mg, 2.75mmol)。将反应混合物在60℃下加热16小时。反应混合物用冷水淬灭并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和NaHCO₃水溶液洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以得到粗物质, 将其通过柱色谱纯化以得到1-环己基吡唑-4-甲醛13-5 (220mg, 1.23mmol, 53.91%收率), 其为胶状液体。LC MS: ES+179。

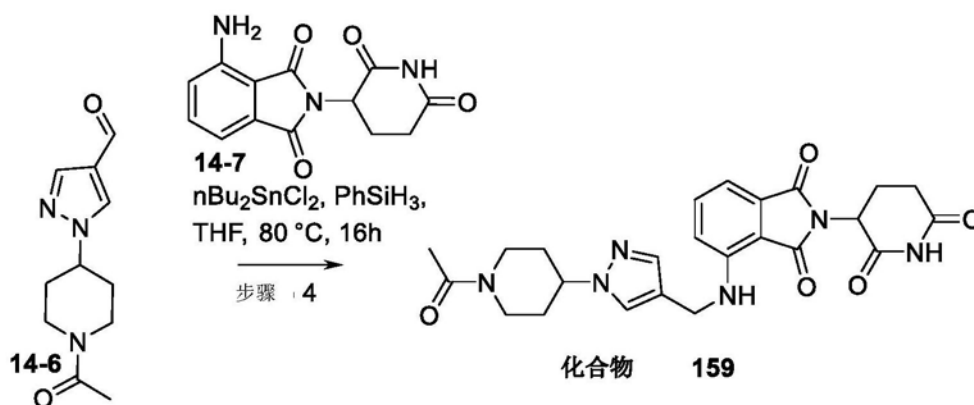
[0998] 步骤-3: 4-[(1-环己基-1H-吡唑-4-基甲基)-氨基]-2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮的制备: 向4-氨基-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮13-6 (80mg, 292.78umol) 和1-环己基吡唑-4-甲醛13-5 (52.18mg, 292.78umol) 在THF (4mL) (在密封管中) 中的搅拌溶液中加入苯基硅烷 (31.68mg, 292.78umol, 36.08uL) 和二氯二丁基锡 (106.75mg, 351.33umol, 78.49uL)。将反应混合物在80℃下加热16小时并用乙酸乙酯和水稀释。分离各层并将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以得到粗物质, 将其通过制备型TLC板 (洗脱用3% 甲醇/DCM) 纯化以得到4-[(1-环己基吡唑-4-基) 甲基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基) 异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物158) (22mg, 50.52umol, 17.26%收率), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.04Hz, 1H), 6.80-6.77 (m,

1H), 5.04 (dd, J=12.84, 5.44Hz, 1H), 4.36-4.34 (m, 2H), 4.09-4.03 (m, 1H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 3H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 3H), 1.41-1.30 (m, 2H), 1.23-1.16 (m, 1H) LC MS:ES+436.2。

[0999] 实施例14. 4-[[1-(1-乙酰基-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基甲基]-氨基]-2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮(化合物159)的合成



[1000]



[1001] 步骤-1:1-(4-羟基-哌啶-1-基)-乙酮的制备:在0℃下向1-乙酰基哌啶-4-酮14-1 (1500mg, 10.63mmol) 在DCM (25mL) 中的搅拌溶液中加入NaBH₄ (803.94mg, 21.25mmol, 751.34uL)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后用饱和氯化铵水溶液淬灭并用DCM萃取。有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。粗物质通过柱色谱以1%甲醇/二氯甲烷洗脱纯化以得到1-(4-羟基-1-哌啶基)乙酮14-2 (1.3g, 9.08mmol, 85.45%收率), 其为胶状物。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 4.72-4.71 (m, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.98-2.91 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.35-1.16 (m, 2H)

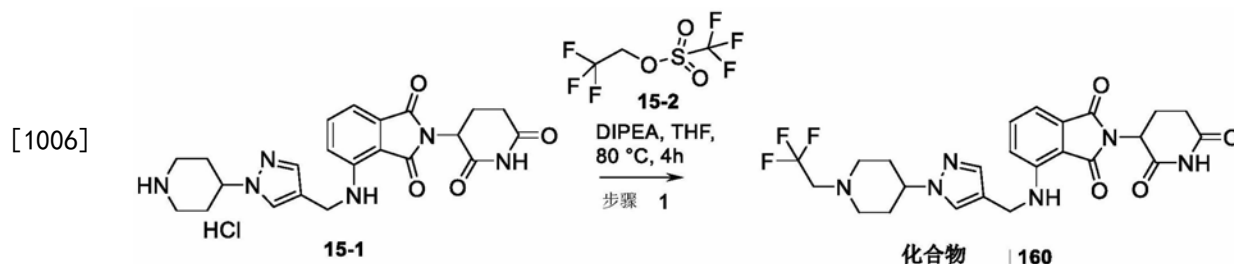
[1002] 步骤-2:甲磺酸1-乙酰基-哌啶-4-基酯的制备:向1-(4-羟基-1-哌啶基)乙酮 (310mg, 2.17mmol) 在DCM (10mL) 中的搅拌溶液中加入TEA (438.16mg, 4.33mmol, 603.53uL) 和甲磺酰氯14-3 (297.61mg, 2.60mmol, 201.09uL)。将反应混合物在室温下搅拌5小时,然后用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸氢钠溶液、水和盐水洗涤。粗物质经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到甲磺酸(1-乙酰基-4-哌啶基)酯14-4 (410mg, 1.85mmol, 85.58%收率), 其为胶状物。下一步骤中使用的产物是14-4及其氯代变体的混合物。

[1003] 步骤-3:1-(1-乙酰基-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛的制备:向1H-吡唑-4-甲醛14-5 (120mg, 1.25mmol) 在DMF (4mL) 中的搅拌溶液中加入碳酸铯 (1.02g, 3.12mmol) 和甲磺酸(1-乙酰基-4-哌啶基)酯14-4 (331.61mg, 1.50mmol)。将反应混合物在60℃下加热16小时,然后用冰水淬灭并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和水溶液NaHCO₃洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到粗物质,将其通过柱色谱纯化以得到1-(1-乙酰基-4-哌啶基)吡唑-4-

甲醛14-6 (80mg, 361.57 μ mol, 28.95%收率), 其为胶状液体。LC MS:ES+222.2。

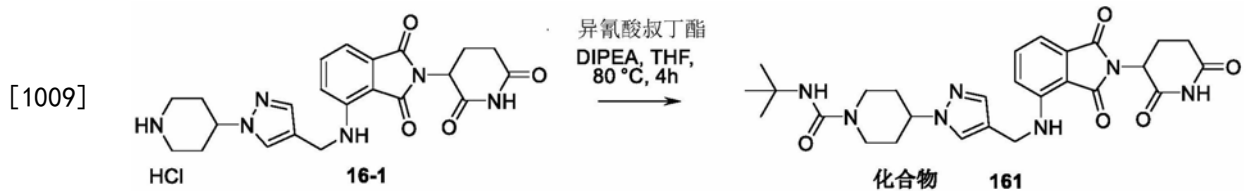
[1004] 步骤-4:4-[[1-(1-乙酰基-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基甲基]-氨基]-2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮的制备:向4-氨基-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮14-7 (80mg, 292.78 μ mol) 和1-(1-乙酰基-4-哌啶基)吡唑-4-甲醛14-6 (64.78mg, 292.78 μ mol) 在THF (4mL) (在密封管中) 中的搅拌溶液中加入苯基硅烷 (31.68mg, 292.78 μ mol, 36.08 μ L) 和二氯二丁基锡 (106.75mg, 351.33 μ mol, 78.49 μ L)。将反应混合物在80°C下加热16小时, 然后用乙酸乙酯和水稀释。分离各层并将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以得到粗物质, 将其通过制备型TLC板 (洗脱用3%甲醇/DCM) 纯化以得到4-[[1-(1-乙酰基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物159) (22mg, 45.98 μ mol, 15.70%收率), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.16-7.14 (d, J=8.56Hz, 1H), 7.04-7.02 (d, J=7.04Hz, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 5.04 (dd, J=12.84, 5.48Hz, 1H), 4.44-4.33 (m, 4H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.18-3.12 (t, J=11.82Hz, 1H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.69-2.49 (m, 4H), 2.01-1.93 (m, 5H), 1.84-1.81 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 1H), LC MS:ES+479.5。

[1005] 实施例15. 2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-4-([1-[1-(2,2,2-三氟-乙基)-哌啶-4-基]-1H-吡唑-4-基甲基]-氨基)-异吲哚-1,3-二酮 (化合物160) 的制备



[1007] 向2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-[[1-(1-BLAH-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基氨基]异吲哚啉-1,3-二酮15-1 (30mg, 63.44 μ mol) 在THF (1mL) 中的搅拌溶液中加入DIPEA (20.50mg, 158.59 μ mol, 27.62 μ L), 随后加入三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯15-2 (14.72mg, 63.44 μ mol, 9.14 μ L)。将反应混合物在80°C下加热4小时, 然后用冰冷水淬灭并用乙酸乙酯萃取。分离有机层, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩。将粗物质通过制备型TLC板 (用3%甲醇/二氯甲烷洗脱) 纯化以得到2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-[[1-[1-(2,2,2-三氟乙基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基氨基]异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物160) (15.0mg, 28.93 μ mol, 45.61%收率), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.16-7.14 (d, J=8.56Hz, 1H), 7.04-7.02 (d, J=7.04Hz, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 5.04 (dd, J=12.84, 5.48Hz, 1H), 4.36-4.35 (d, J=5.84Hz, 2H), 4.18-4.16 (m, 1H), 3.29-3.16 (m, 2H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.88-2.46 (m, 3H), 1.92-1.87 (m, 5H), LC MS:ES+519.5。

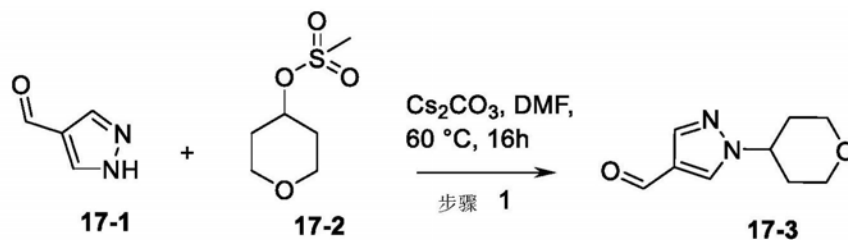
[1008] 实施例16. 4-(4-[[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基氨基]-甲基]-吡唑-1-基)-哌啶-1-甲酸叔丁酰胺 (化合物161) 的制备



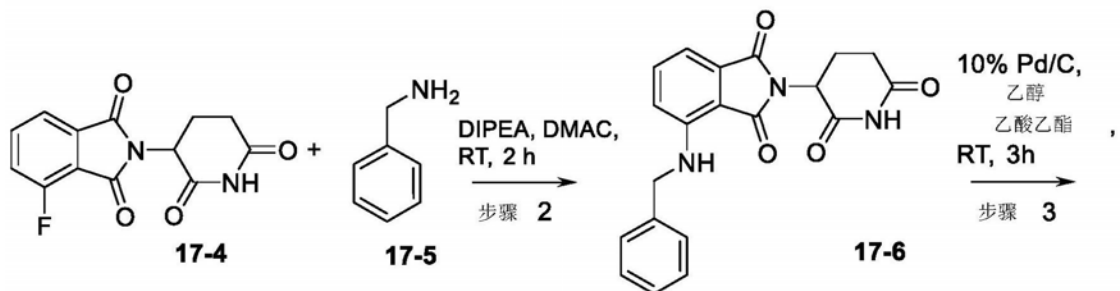
[1010] 在密封管中向2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-[[1-(1-BLAH-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基氨基]异吲哚啉-1,3-二酮16-1 (40mg, 84.58 μ mol) 在THF (3mL) 中的搅拌悬浮液中加入DIPEA (27.33mg, 211.45 μ mol, 36.83 μ L)。将反应冷却至0 $^{\circ}$ C并滴加异氰酸叔丁酯 (8.38mg, 84.58 μ mol, 9.66 μ L)。将反应在80 $^{\circ}$ C下加热4小时, 然后用饱和NaHCO₃水溶液和乙酸乙酯稀释。分离各层, 有机层用水、盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以得到粗物质, 将其通过制备型TLC板 (洗脱用3%甲醇/DCM) 纯化以得到N-叔丁基-4-[4-[[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酰胺 (化合物161) (14mg, 26.14 μ mol, 30.90%收率), 为黄色固体。

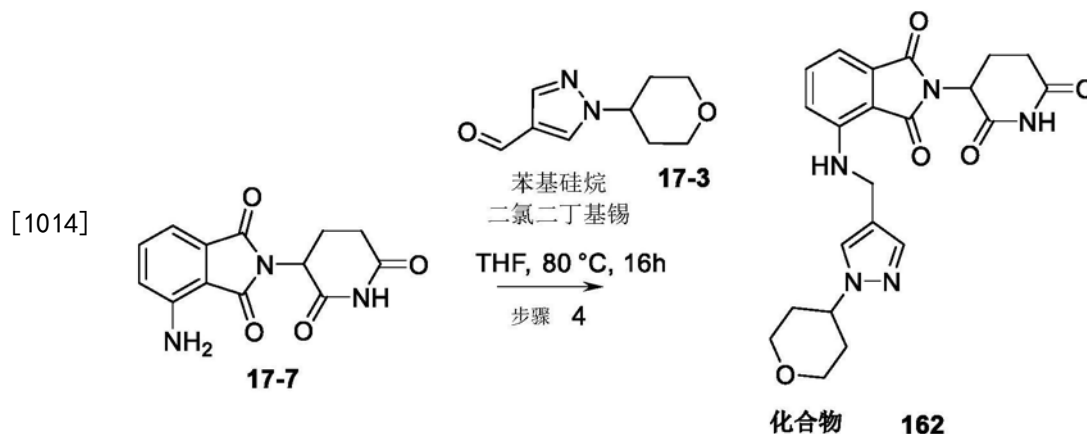
[1011] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.17-7.15 (d, J=8.56Hz, 1H), 7.04-7.02 (d, J=7.04Hz, 1H), 6.81-6.78 (M, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.04 (dd, J=12.72, 5.28Hz, 1H), 4.36-4.35 (d, J=5.8Hz, 2H), 43.28-4.22 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.75-2.66 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), LC MS: ES+536.5。

[1012] 实施例17. 2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-4-[[1-(四氢-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基甲基]-氨基]-异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物162) 的合成



[1013]





[1015] 步骤-1:1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛的制备:向甲磺酸四氢吡喃-4-酯17-2 (675.22mg, 3.75mmol) 在DMF (5mL) 中的搅拌溶液中加入碳酸铯 (3.05g, 9.37mmol) 和1H-吡唑-4-甲醛17-1 (300mg, 3.12mmol)。将反应混合物在60°C下加热16小时,然后用冷水淬灭。有机层用乙酸乙酯萃取,用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗物质,将其通过柱色谱纯化以得到1-四氢吡喃-4-基吡唑-4-甲醛17-3 (210mg, 1.17mmol, 37.33%收率),其为胶状固体。LC MS:ES+181.1。

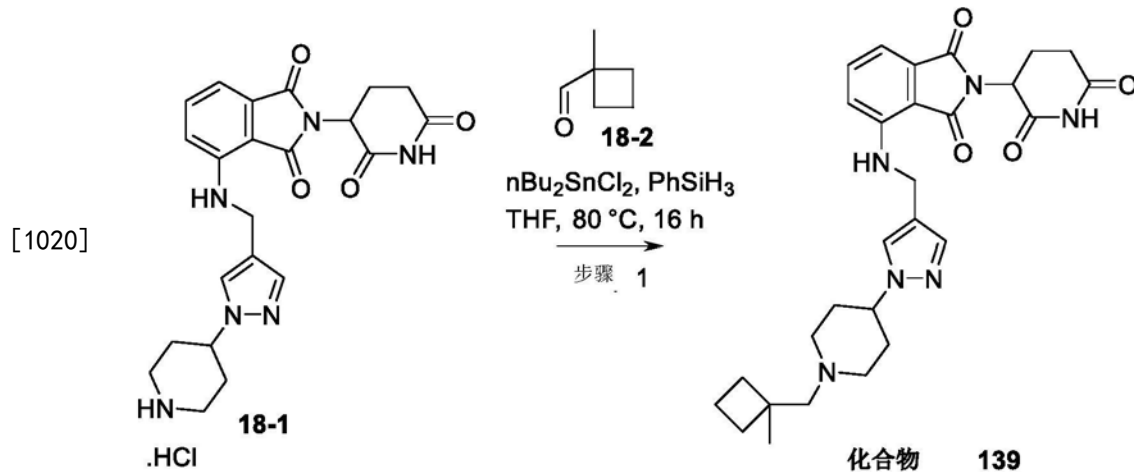
[1016] 步骤-2:4-苄基氨基-2-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮的制备:向苯甲胺17-5 (387.93mg, 3.62mmol) 在DMAC (10mL) 中的搅拌溶液中加入DIPEA (935.78mg, 7.24mmol, 1.26mL) 并将反应混合物搅拌15分钟。然后向反应混合物中加入2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-4-氟-异吲哚-1,3-二酮17-4 (1g, 3.62mmol) 并将反应在室温下搅拌2小时。反应混合物用冷水淬灭并将有机层用乙酸乙酯萃取,用饱和NaHCO₃溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空泵下浓缩以得到粗物质,将其通过柱色谱纯化以得到4-(苄基氨基)-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚-1,3-二酮17-6 (700mg, 1.93mmol, 53.21%收率),其为黄色固体。LC MS:ES+364.2。

[1017] 步骤-3:4-氨基-2-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮的制备:在氩气下将4-(苄基氨基)-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚-1,3-二酮17-6 (700mg, 1.93mmol) 在乙醇 (5mL) 中的搅拌溶液脱气15分钟。向反应混合物中加入Pd/C (233.97mg, 1.93mmol) 并使反应混合物在氢气球下氢化3小时。反应混合物通过硅藻土床过滤并将滤液在真空泵下浓缩以得到粗物质,将其通过柱色谱纯化以得产物4-氨基-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚-1,3-二酮17-7 (80mg, 292.78umol, 15.20%收率),其为黄色固体。LC MS:ES+274.3。

[1018] 步骤-4:2-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-4-[[1-(四氢-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基甲基]-氨基]-异吲哚-1,3-二酮的制备:向4-氨基-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚-1,3-二酮17-7 (80mg, 292.78umol) 和1-四氢吡喃-4-基吡唑-4-甲醛 (52.76mg, 292.78umol) 在THF (4mL) (在密封管中) 中的搅拌溶液中加入苯基硅烷 (31.68mg, 292.78umol, 36.08uL) 和二氯二丁基锡 (106.75mg, 351.33umol, 78.49uL)。将反应混合物在80°C下加热16小时,此时LCMS显示产物物质响应 (mass response)。反应混合物用乙酸乙酯和水稀释并分离各层。有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以得到粗物质,将其通过制备型TLC (洗脱用2.5%MeOH/DCM) 纯化以得到2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-4-[[1-(四氢吡喃-4-基)吡唑-4-基]甲基氨基]异吲哚-1,3-二酮 (化合物162) (55mg, 125.73umol, 42.94%收率),其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, J=7.82Hz, 1H), 7.46

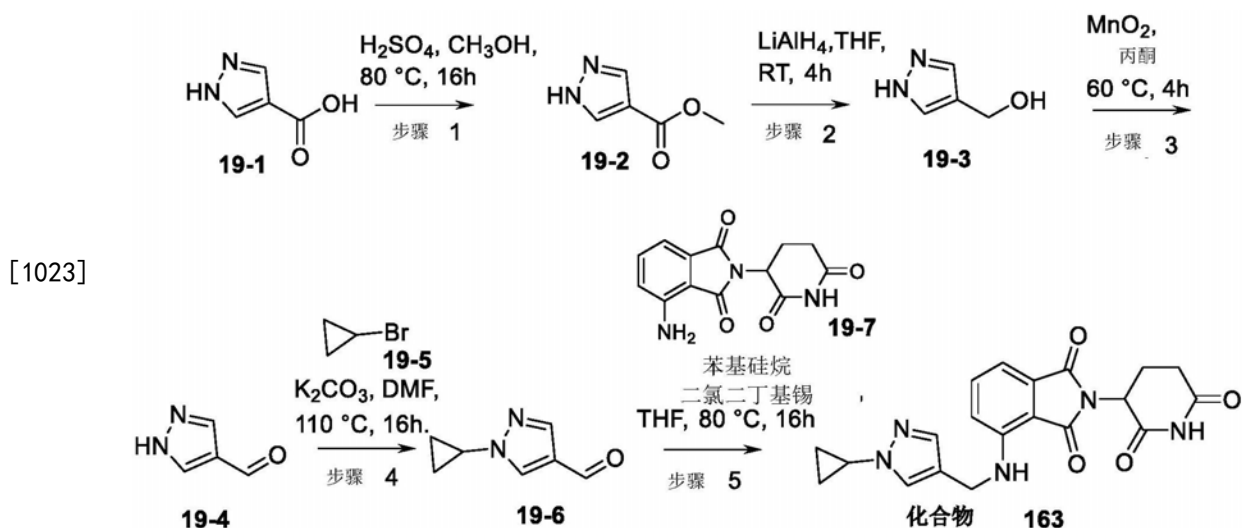
(s, 1H), 7.16 (d, J=8.56Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.80 (t, J=5.74Hz, 1H), 5.04 (dd, J=12.76, 5.36Hz, 1H), 4.37-4.31 (m, 3H), 3.93-3.91 (m, 2H), 3.45-3.39 (m, 2H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 4H); LC MS: ES+438.3。

[1019] 实施例18. 2-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-4-([1-[1-(1-甲基-环丁基甲基)-哌啶-4-基]-1H-吡唑-4-基甲基]-氨基)-异吲哚-1,3-二酮(化合物139)的制备



[1021] 在密封管中向2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-4-[[1-[1-(1-甲基环丁基)甲基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基氨基]异吲哚-1,3-二酮18-1 (50.0mg, 107.09 μ mol) 在THF (2.0mL) 中的搅拌溶液中加入1-甲基环丁烷甲醛18-2 (10.51mg, 107.09 μ mol, 10.41 μ L), 随后加入苯基硅烷 (11.59mg, 107.09 μ mol, 13.20 μ L) 和二氯二丁基锡 (39.05mg, 128.51 μ mol, 28.71 μ L) 并将反应在80 $^{\circ}$ C下加热16小时。将反应混合物过滤并用10%MeOH-DCM洗涤, 然后在减压下蒸发以获得粗化合物, 将其通过快速色谱(使用0-5%MeOH-DCM)纯化, 然后通过制备型TLC板(洗脱用4%甲醇/DCM)纯化以得到2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-4-[[1-[1-(1-甲基环丁基)甲基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基氨基]异吲哚-1,3-二酮(化合物139) (7.0mg, 13.50 μ mol, 12.60%收率), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (t, J=7.72Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.03 (d, J=6.92Hz, 1H), 6.80-6.78 (m, 1H), 5.04 (dd, J=12.52, 5.08Hz, 1H), 4.35 (d, J=5.52Hz, 2H), 4.05 (brs, 1H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.78-2.75 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.25-2.24 (m, 2H), 2.06-1.79 (m, 10H), 1.73-1.71 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.14 (s, 3H); LC MS: ES+519.6。

[1022] 实施例19. 4-[(1-环丙基-1H-吡唑-4-基甲基)-氨基]-2-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮(化合物163)的合成



[1024] 步骤-1: 1H-吡唑-4-甲酸甲酯的制备: 在0℃下向1H-吡唑-4-甲酸19-1 (20g, 178.43mmol) 在甲醇 (100mL) 中的搅拌溶液中加入H₂SO₄ (17.50g, 178.43mmol, 9.51mL) 并将反应混合物在80℃下回流16小时。蒸发溶剂并将粗物质通过饱和碳酸氢钠溶液中中和。将水层用乙酸乙酯萃取并用盐水洗涤。分离后, 有机层经硫酸钠干燥并蒸发以获得1H-吡唑-4-甲酸甲酯19-2 (21g, 166.52mmol, 93.32%收率), 其为白色固体。LC MS: ES+127.0。

[1025] 步骤-2: (1H-吡唑-4-基)-甲醇的制备: 在0℃下向1H-吡唑-4-甲酸甲酯19-2 (19g, 150.66mmol) 在THF (500mL) 中的搅拌溶液中分批加入氢化铝锂 (8.58g, 225.99mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时, 然后冷却至室温并通过Fieser后处理来淬灭。有机物之后通过硅藻土过滤并在减压下浓缩以得到1H-吡唑-4-基甲醇19-3 (11.2g, 114.17mmol, 75.78%收率), 其为白色固体。LC MS: ES+99.0

[1026] 步骤-3: 1H-吡唑-4-甲醛的制备: 向1H-吡唑-4-基甲醇19-3 (4000mg, 40.77mmol) 在丙酮 (10mL) 中的搅拌溶液中加入二氧化锰 (35.45g, 407.73mmol)。将反应混合物在60℃下加热4小时, 然后通过硅藻土过滤并在减压下浓缩。粗物质通过柱色谱 (2% 甲醇/二氯甲烷) 纯化以得到1H-吡唑-4-甲醛19-4 (2.05g, 21.33mmol, 52.33%收率), 其为淡黄色固体。

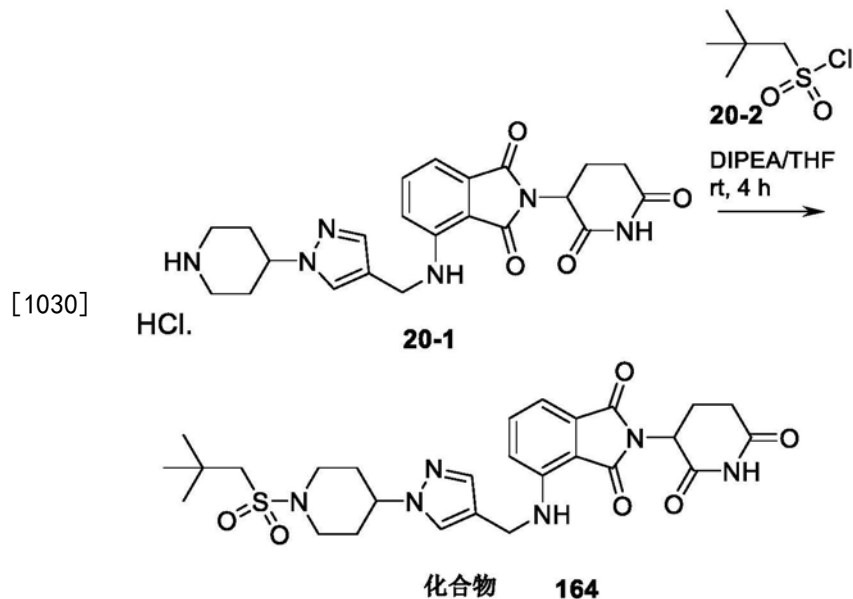
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.55 (br s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.00 (br s, 1H);

[1027] 步骤-4: 1-环丙基-1H-吡唑-4-甲醛的制备: 在密封管中向1H-吡唑-4-甲醛19-4 (200mg, 2.08mmol) 在DMF (2mL) 中的搅拌溶液中加入碳酸钾 (719.19mg, 5.20mmol, 314.06uL) 和溴环丙烷19-5 (251.80mg, 2.08mmol, 166.76uL)。将反应混合物在110℃下加热16小时, 然后冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。粗物质通过柱色谱纯化以得到1-环丙基吡唑-4-甲醛19-6 (25mg, 183.62umol, 8.82%收率), 其为胶状物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.75 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 1.10-1.08 (m, 2H), 1.03-0.98 (m, 2H);

[1028] 步骤-5: 4-[(1-环丙基-1H-吡唑-4-基甲基)-氨基]-2- (2,6-二氧代-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮的制备: 向4-氨基-2- (2,6-二氧代-3-哌啶基) 异吲哚-1,3-二酮19-7 (50mg, 182.99umol) 和1-环丙基吡唑-4-甲醛19-6 (24.91mg, 182.99umol) 在THF (3mL) (在密封管中) 中的搅拌溶液中加入苯基硅烷 (19.80mg, 182.99umol, 22.55uL) 和二氯二丁基锡 (66.72mg, 219.58umol, 49.06uL)。将反应混合物在80℃下加热16小时, 此时LCMS显示产物物质响应。反应混合物用乙酸乙酯和水稀释。分离各层并将有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干

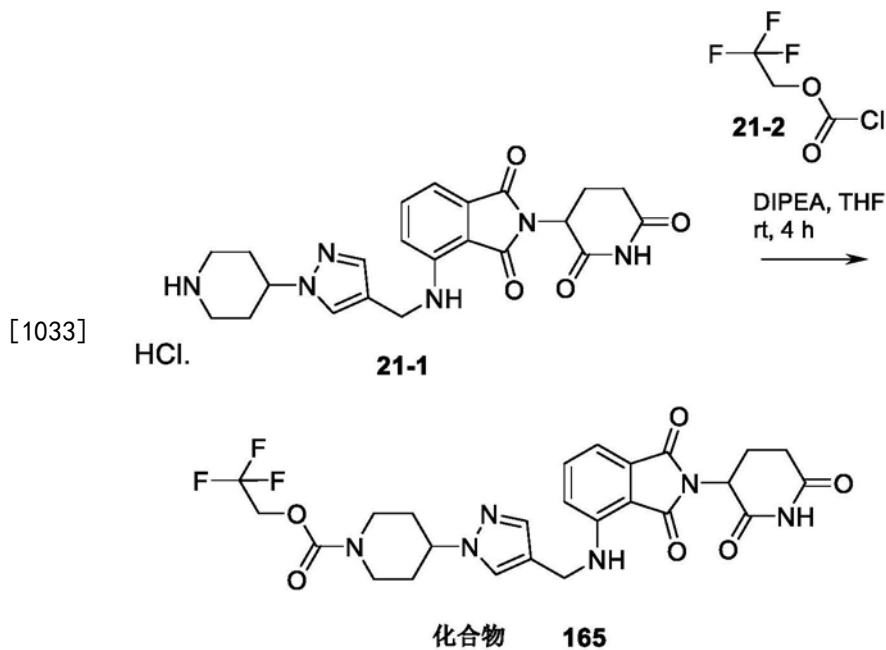
干燥并在减压下浓缩以得到粗物质,将其通过制备型TLC板(用3%甲醇/二氯甲烷洗脱)纯化以得到4-[(1-环丙基吡唑-4-基)甲基氨基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物163)(10mg,25.23 μ mol,13.79%收率,99.25%纯度),其为黄色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.08(s,1H),7.76(s,1H),7.57(t,J=7.8Hz,1H),7.41(s,1H),7.14(d,J=8.56Hz,1H),7.03(d,J=7.0Hz,1H),6.81(t,J=5.68Hz,1H),5.04(dd,J=12.92,5.32Hz,1H),4.34(d,J=5.92Hz,2H),3.67-3.65(m,1H),2.90-2.86(m,1H),2.60-2.55(m,2H),2.04-2.00(m,1H),0.97-0.95(m,2H),0.92-0.89(m,2H);LC MS:ES+394.3。

[1029] 实施例20:4-([1-[1-(2,2-二甲基-丙烷-1-磺酰基)-哌啶-4-基]-1H-吡唑-4-基甲基]-氨基)-2-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮(化合物164)的制备



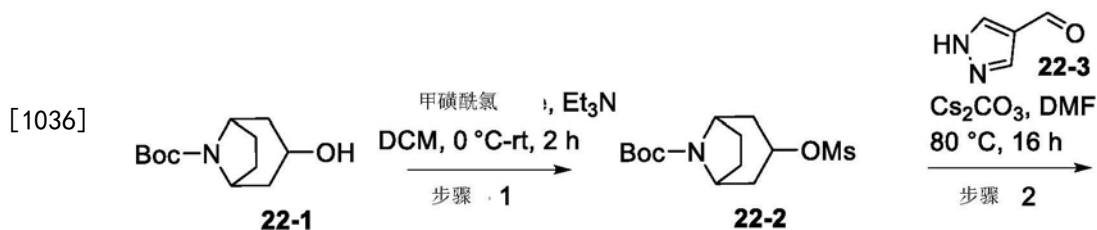
[1031] 向2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-4-[[1-(1-BLAH-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基氨基]异吲哚啉-1,3-二酮20-1(100mg,211.45 μ mol)在THF(3mL)中的搅拌悬浮液中加入DIPEA(68.32mg,528.63 μ mol,92.08 μ L)并将反应混合物冷却至0 $^{\circ}$ C,随后滴加2,2-二甲基丙烷-1-磺酰氯20-2(36.09mg,211.45 μ mol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时,然后用饱和NaHCO₃溶液和乙酸乙酯稀释。分离各层并将有机层用水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以得到粗物质,将其通过制备型TLC板(洗脱用3%MeOH/DCM)纯化以得到4-[[1-[1-(2,2-二甲基丙基磺酰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物164)(7mg,11.92 μ mol,5.64%收率,97.14%纯度),其为黄色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.09(s,1H),7.81(s,1H),7.57(t,J=7.8Hz,1H),7.47(s,1H),7.15(d,J=8.56Hz,1H),7.03(d,J=7.0Hz,1H),6.81(t,J=5.68Hz,1H),5.04(dd,J=12.92,5.32Hz,1H),4.36(d,J=5.88Hz,2H),4.25-4.19(m,1H),3.67-3.62(m,2H),2.93(s,2H),2.90-2.88(m,3H),2.55-2.50(m,2H),2.09-2.02(m,3H),1.91-1.88(m,2H),1.09(s,9H)。LC MS:ES+571.6。

[1032] 实施例21. 4-(4-[[2-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基氨基]-甲基]-吡唑-1-基)-哌啶-1-甲酸2,2,2-三氟乙酯(化合物165)的制备



[1034] 向2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-4-[[1-(1-BLAH-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基氨基]异吲哚啉-1,3-二酮21-1 (40mg, 84.58 μ mol) 在THF (1mL) 中的搅拌溶液中加入DIPEA (27.33mg, 211.45 μ mol, 36.83 μ L), 随后加入2,2,2-三氟乙氧基羰基氯21-2 (13.74mg, 84.58 μ mol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时, 然后用冰冷水淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 用饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩。将粗物质通过制备型TLC板 (用3%甲醇/二氯甲烷洗脱) 纯化以得到4-[4-[[2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-1,3-二氧化-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸2,2,2-三氟乙酯 (化合物165) (21mg, 37.33 μ mol, 44.14% 收率), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.56Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.81 (t, J=5.68Hz, 1H), 5.04 (dd, J=12.92, 5.32Hz, 1H), 4.72-4.69 (m, 2H), 4.36-4.33 (m, 3H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.19-2.95 (m, 2H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 2H), 2.01-1.98 (m, 3H), 1.82-1.76 (m, 2H); LC MS: ES+563.1。

[1035] 实施例22. 3-(4-(((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (化合物166) 的合成制备:



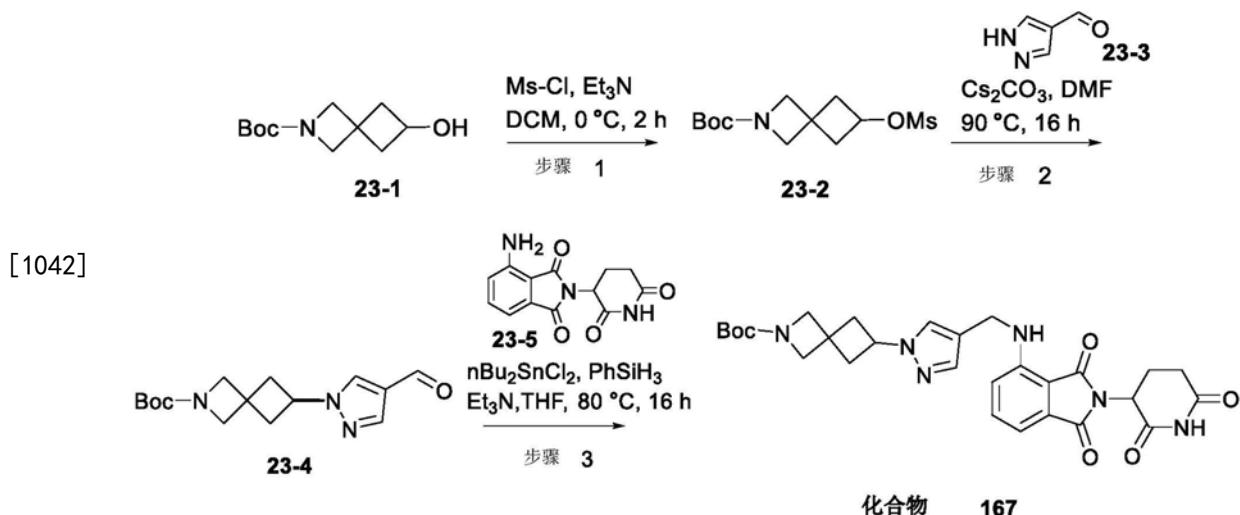


[1038] 步骤-1:3-((甲基磺酰基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备:向3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯22-1(500mg,2.20mmol)在DCM(10mL)中的冷却至0℃的搅拌溶液中加入三乙胺(445.18mg,4.40mmol,613.20uL),随后加入甲磺酰氯(327.58mg,2.86mmol,221.34uL)并使反应混合物在室温下搅拌16小时。反应物质用DCM稀释并将溶液用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以得到3-甲基磺酰基氧基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯22-2(600mg,1.96mmol,89.32%收率),其为灰白色固体,其未经进一步纯化即原样用于下一步骤。¹H NMR(d₆-DMSO,400MHZ)δ5.00-4.92(m,1H),4.11-4.10(m,2H),3.20(s,3H),2.06(br s,2H),1.87-1.85(m,2H),1.74-1.70(m,2H),1.63-1.60(m,2H),1.39(s,9H);

[1039] 步骤-2:3-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备:向3-甲基磺酰基氧基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯22-2(650mg,2.13mmol)和1H-吡唑-4-甲醛22-3(204.51mg,2.13mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液中加入碳酸铯(1.39g,4.26mmol)并将反应混合物在80℃下搅拌16小时。反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机层用水洗涤并经无水硫酸钠干燥以得到粗产物。由此获得的粗物质通过柱色谱(用30-35%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化以得到胶状液体状的3-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯22-4(250mg,736.81umol,34.62%收率,90%纯度),其继续进行。

[1040] 步骤-3:3-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(化合物166)的制备:化合物166按照实施例19的一般还原胺化程序合成以得到3-[4-[[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]吡唑-1-基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(50mg,88.87umol,13.57%收率),其为黄色固体。¹H NMR(d₆-DMSO,400MHZ)δ11.09(s,1H),7.99(s,1H),7.55(t,J=7.7Hz,1H),7.48(s,1H),7.14(d,J=8.72Hz,1H),7.03(d,J=7.0Hz,1H),6.82(m,1H),5.04(dd,J=12.48,5.12Hz,1H),4.39-4.32(m,3H),4.06(br s,2H),2.88-2.84(m,1H),2.67-2.55(m,2H),2.54-2.50(m,4H),2.32-2.22(m,2H),2.03-2.00(m,1H),1.68-1.66(m,2H),1.41(s,9H);LC MS:ES+563.6。

[1041] 实施例23. 6-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(化合物167)的合成:

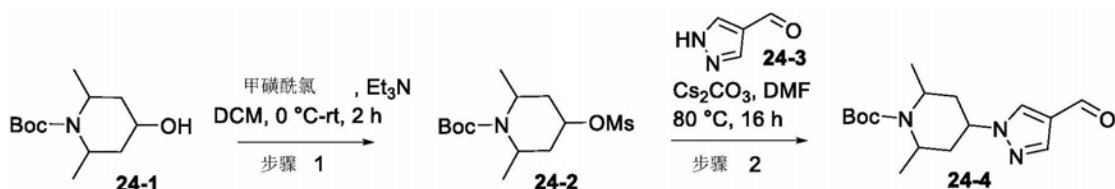


[1043] 步骤-1: 6-((甲基磺酰基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制备: 在0 °C下向6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯23-1 (500mg, 2.34mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的搅拌溶液中加入三乙胺 (474.46mg, 4.69mmol, 653.53uL), 随后滴加甲磺酰氯 (402.83mg, 3.52mmol, 272.18uL)。使反应混合物在环境温度下搅拌1小时。然后将反应物质用DCM稀释并用水、饱和NaHCO₃溶液和盐水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以得到粗产物, 将其用乙醚研磨以得到6-甲基磺酰基氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯23-2 (500mg, 1.72mmol, 73.20%收率), 其为白色半固体。¹H NMR (d₆-DMSO, 400MHZ) δ 4.89-4.85 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.63-2.60 (m, 2H), 2.37-2.34 (m, 2H), 1.35 (s, 9H);

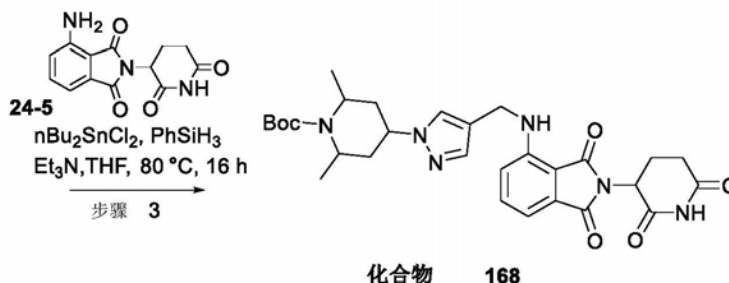
[1044] 步骤-2: 6-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制备: 向6-甲基磺酰基氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯23-2 (500mg, 1.72mmol) 和1H-吡唑-4-甲醛23-3 (164.89mg, 1.72mmol) 在DMF (10mL) 中的搅拌溶液中加入碳酸铯 (1.12g, 3.43mmol) 并将反应混合物在80 °C下搅拌16小时。反应混合物用冷水和EtOAc稀释, 并分离各层。有机层用水、盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以得到粗物质, 将其通过色谱谱纯化以得到6-(3-甲酰基吡唑-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯23-4 (420mg, 1.44mmol, 84.01%收率), 其为胶状固体。LC MS: ES+292.2。

[1045] 步骤-3: 6-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯 (化合物167) 的制备: 化合物167按照实施例19的一般还原胺化程序合成以得到6-[4-[[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]吡唑-1-基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯 (80mg, 145.83umol, 23.37%收率), 其为黄色固体。¹H NMR (d₆-DMSO, 400MHZ) δ 11.08 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.13 (d, J=8.56Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.82 (t, J=5.7Hz, 1H), 5.04 (dd, J=12.76, 5.36Hz, 1H), 4.72-4.67 (m, 1H), 4.35 (d, J=5.72Hz, 2H), 3.92 (br s, 2H), 3.82 (br s, 2H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.69-2.55 (m, 6H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.36 (s, 9H); LC MS: ES+549.4。

[1046] 实施例24. 4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (化合物168) 的合成:



[1047]



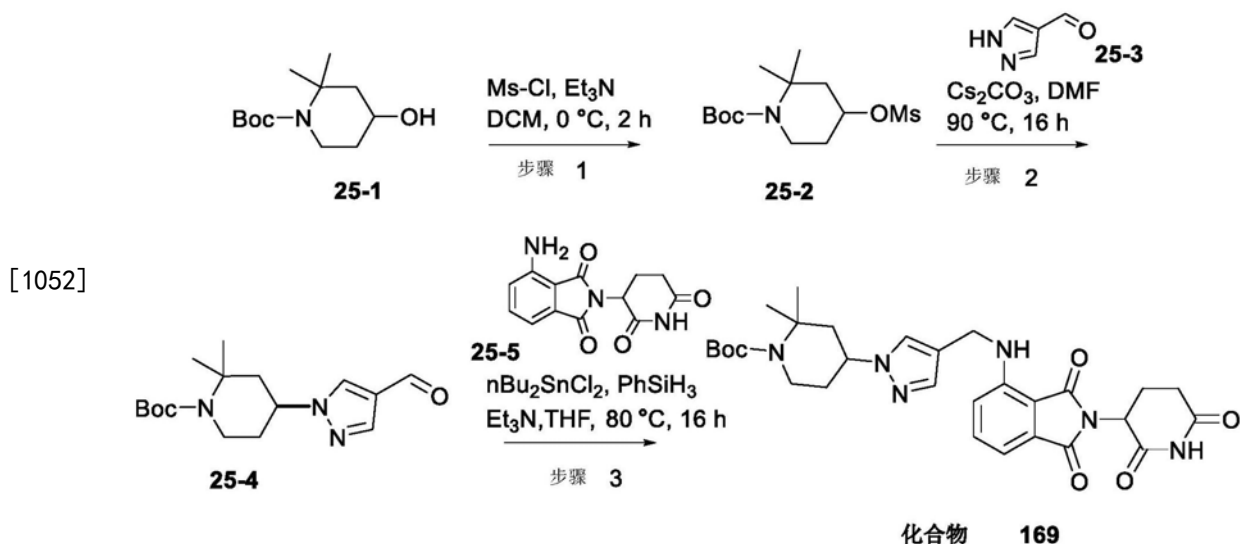
化合物 168

[1048] 步骤-1: 2,6-二甲基-4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 在0°C下向4-羟基-2,6-二甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯24-1 (300.0mg, 1.31mmol) 在DCM(4mL) 中的搅拌溶液中加入三乙胺(264.76mg, 2.62mmol, 364.69uL), 随后在0°C下加入甲磺酰氯(224.79mg, 1.96mmol, 151.89uL)。10分钟后, 使反应混合物升温至室温并搅拌1小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用碳酸氢钠溶液、水和盐水溶液洗涤。分离有机部分, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得2,6-二甲基-4-甲基磺酰基氧基-哌啶-1-甲酸叔丁酯24-2 (400.0mg, 1.30mmol, 99.46%收率), 为粗物质化合物, 其未经纯化即直接用于下一步骤。LC MS: ES+308.4。

[1049] 步骤-2: 4-(4-甲酰基-1H-吡啶-1-基)-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 向2,6-二甲基-4-甲基磺酰基氧基-哌啶-1-甲酸叔丁酯24-2 (400.0mg, 1.30mmol) 在DMF (3.5mL) 中的搅拌溶液中加入碳酸铯(847.92mg, 2.60mmol) 和1H-吡啶-4-甲醛3 (125.03mg, 1.30mmol)。将反应混合物在70°C下加热16小时。反应混合物用乙酸乙酯、水和盐水溶液稀释。分离有机部分, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗化合物, 将其通过快速色谱(使用0-30%乙酸乙酯-己烷) 纯化以得到4-(4-甲酰基吡啶-1-基)-2,6-二甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯24-4 (200.0mg, 650.65umol, 50.00%收率), 其为灰白色固体。LC MS: ES+308.3。

[1050] 步骤-3: 4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡啶-1-基)-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物168)的制备: 化合物168按照实施例19的一般还原胺化程序合成以得到黄色固体状的4-[4-[[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]吡啶-1-基]-2,6-二甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯, 其为顺反异构体的混合物(200.0mg, 354.21umol, 59.88%收率)。¹H NMR (d6-DMSO, 400MHZ) δ11.09 (s, 1H), 7.79 (d, J=10.08Hz, 1H), 7.57 (t, J=7.62Hz, 1H), 7.47-7.46 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.48Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.08Hz, 1H), 6.83-6.81 (m, 1H), 5.04 (dd, J=12.64, 5.44Hz, 1H), 4.73-4.62 (m, 1H), 4.36-4.25 (m, 3H), 3.71-3.43 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.66-2.50 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.03-1.78 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.32-1.12 (m, 6H); LC MS: ES+565.2。

[1051] 实施例25. 4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡啶-1-基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物169)的合成:

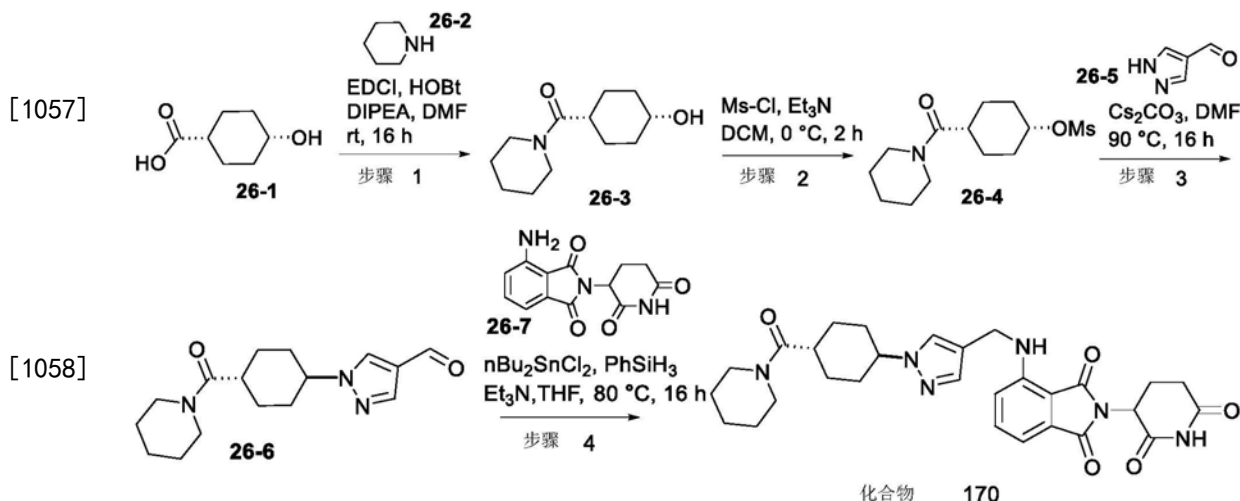


[1053] 步骤-1: 2,2-二甲基-4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 在0°C下向4-羟基-2,2-二甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯25-1 (500mg, 2.18mmol) 在二氯甲烷(10mL)中的搅拌溶液中加入三乙胺(441.27mg, 4.36mmol, 607.81uL), 随后滴加甲磺酰氯(374.65mg, 3.27mmol, 253.14uL)。使反应混合物在环境温度下搅拌1小时, 然后用DCM稀释并用水、饱和NaHCO₃溶液和盐水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以得到粗产物, 将其通过柱色谱纯化以得到2,2-二甲基-4-甲基磺酰基氧基-哌啶-1-甲酸叔丁酯25-2 (500mg, 1.63mmol, 74.60%收率), 其为无色油状物, 其未经纯化即直接用于下一步骤。

[1054] 步骤-2: (S)-4-(4-甲酰基-1H-吡啶-1-基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 向2,2-二甲基-4-甲基磺酰基氧基-哌啶-1-甲酸叔丁酯25-2 (650mg, 2.11mmol) 和1H-吡啶-4-甲醛3 (203.17mg, 2.11mmol) 在DMF (10mL) 中的搅拌溶液中加入碳酸铯(1.38g, 4.23mmol) 并将反应混合物在80°C下搅拌16小时。反应混合物用冷水和EtOAc稀释并分离各层。有机层用水、盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以得到粗物质, 将其通过柱色谱纯化以得到4-(4-甲酰基吡啶-1-基)-2,2-二甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯25-4 (310mg, 1.01mmol, 47.70%收率), 其为胶状固体。LC MS: ES+308.3。

[1055] 步骤-3: 4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡啶-1-基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物169)的制备: 化合物169按照实施例19的一般还原胺化程序合成以得到4-[4-[[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]吡啶-1-基]-2,2-二甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(130mg, 230.24umol, 38.92%收率), 其为黄色固体。¹H NMR (d₆-DMSO, 400MHZ) δ 11.09 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, J=7.82Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.52Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.04Hz, 1H), 6.81 (m, 1H), 5.04 (dd, J=12.72, 5.24Hz, 1H), 4.48-4.43 (m, 1H), 4.36 (d, J=5.64Hz, 2H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.25-3.18 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 3H), 1.82-1.78 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.31 (s, 3H); LC MS: ES+565.4。

[1056] 实施例26. 1-((1r,4r)-4-(哌啶-1-羰基)环己基)-1H-吡啶-4-甲醛(化合物170)的合成:



[1059] 步骤-1: ((1s,4s)-4-羟基环己基)(哌啶-1-基)甲酮的制备:在0°C下向4-羟基环己烷甲酸26-1(600.0mg,4.16mmol)在DMF(6mL)中的搅拌溶液中加入哌啶26-2(354.37mg,4.16mmol,411.10uL)和N,N-二异丙基乙胺(1.61g,12.49mmol,2.17mL),随后加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(1.60g,8.32mmol)和羟基苯并三唑(1.12g,8.32mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。反应混合物用水稀释并用20%异丙醇-DCM萃取。有机部分用碳酸氢钠溶液和水洗涤并分离。然后混合物经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗化合物,将其通过柱色谱(使用0-5%MeOH-DCM)纯化以得到(4-羟基环己基)-(1-哌啶基)甲酮26-3(715mg,3.38mmol,81.31%收率),其为白色固体。LC MS:ES+212.1

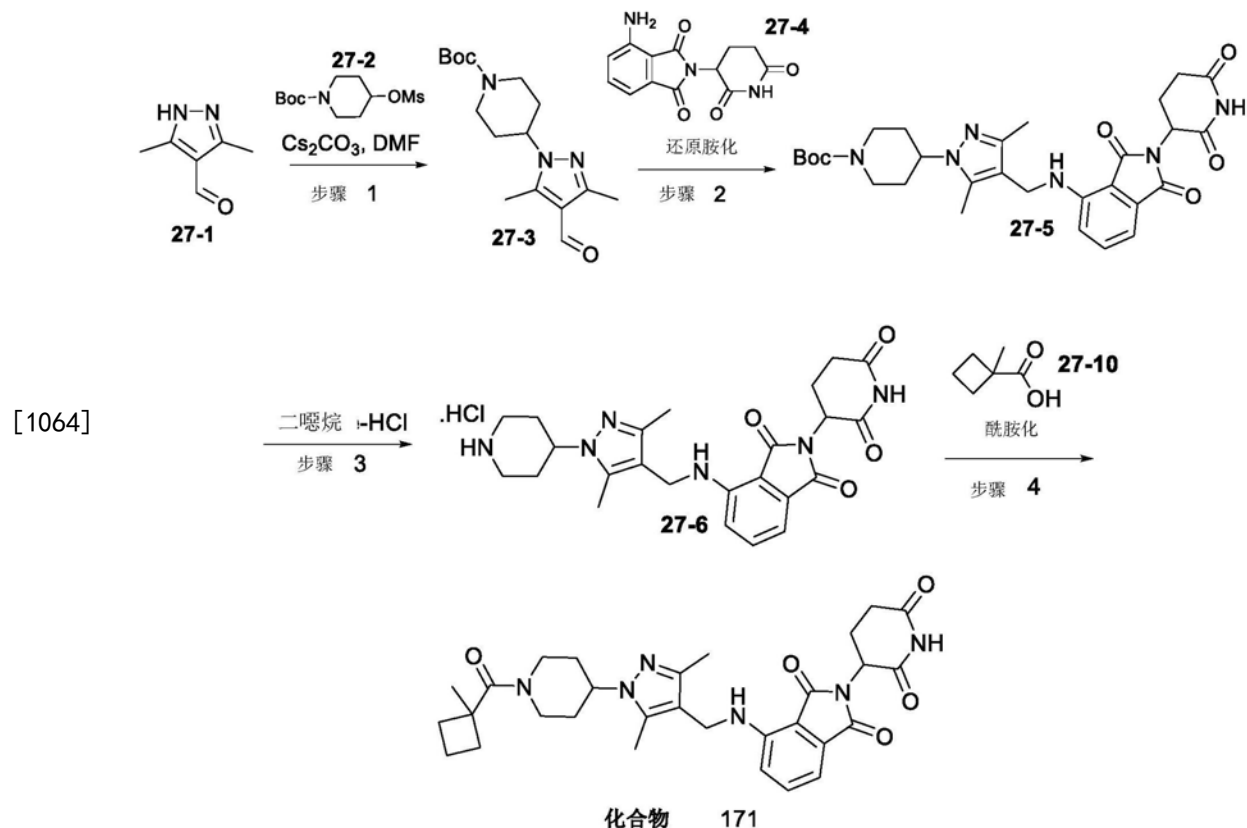
[1060] 步骤-2:甲磺酸(1s,4s)-4-(哌啶-1-羰基)环己酯的制备:在0°C下向(4-羟基环己基)-(1-哌啶基)甲酮26-3(500.0mg,2.37mmol)在DCM(6.0mL)中的搅拌溶液中加入三乙胺(478.89mg,4.73mmol,659.63uL),随后加入甲磺酰氯(677.66mg,5.92mmol,457.88uL)。使反应升温至室温并搅拌1小时。反应混合物用DCM稀释并用碳酸氢钠溶液、水和盐水溶液洗涤。分离有机部分,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得[4-(哌啶-1-羰基)环己基]甲磺酸酯26-4(642.0mg,2.22mmol,93.75%收率),为粗化合物,其未经纯化即直接用于下一步骤。LC MS:ES+290.1。

[1061] 步骤-3:1-((1r,4r)-4-(哌啶-1-羰基)环己基)-1H-吡唑-4-甲醛的制备:向[4-(哌啶-1-羰基)环己基]甲磺酸酯26-4(642.0mg,2.22mmol)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中加入碳酸铯(1.45g,4.44mmol),随后加入1H-吡唑-4-甲醛26-5(213.17mg,2.22mmol)。将反应混合物在70°C下加热16小时并用乙酸乙酯稀释,将溶液用水和盐水洗涤,并分离有机部分。有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗物质,将其通过快速色谱(使用0-20%乙酸乙酯-己烷)纯化以得到1-[4-(哌啶-1-羰基)环己基]吡唑-4-甲醛(150.0mg,518.36umol,23.37%收率),其为白色固体。LC MS:ES+290.2。

[1062] 步骤-4:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-((1r,4r)-4-(哌啶-1-羰基)环己基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备:化合物170按照实施例19的一般还原胺化程序合成以得到2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-[[1-(1S)-1-[4-(哌啶-1-羰基)环己基]吡唑-4-基]甲基氨基]异吲哚啉-1,3-二酮(140.0mg,256.12umol,60.39%收率),其为黄色固体。¹H NMR (d6-DMSO,400MHZ) δ11.06(s,1H),7.68(s,1H),7.54(t,J=7.82Hz,

1H), 7.40 (s, 1H), 7.12 (d, J=8.56Hz, 1H), 7.01 (d, J=7.04Hz, 1H), 6.78 (m, 1H), 5.02 (dd, J=12.8, 5.36Hz, 1H), 4.33 (d, J=5.6Hz, 2H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 4H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.52-2.50 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 3H), 1.80-1.69 (m, 4H), 1.54-1.19 (m, 8H); LC MS: ES+547.3。

[1063] 实施例27: 4-(((3,5-二甲基-1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物171)的合成:



[1065] 步骤-1: 4-(4-甲酰基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 向3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲醛27-1 (250mg, 2.01mmol) 在DMF (8mL) 中的搅拌溶液中, 加入碳酸铯 (1.31g, 4.03mmol) 并将反应在60℃下加热20分钟, 随后加入4-甲基磺酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯27-2 (689.46mg, 2.62mmol)。将反应在60℃下搅拌3小时。加入冰冷的水并将有机物用乙酸乙酯萃取。分离有机部分, 经硫酸钠干燥并浓缩。粗残留物通过柱色谱纯化以得到4-(4-甲酰基-3,5-二甲基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯27-3 (550mg, 1.79mmol, 88.85%收率), 其为灰白色固体。LC MS: ES+308.3。

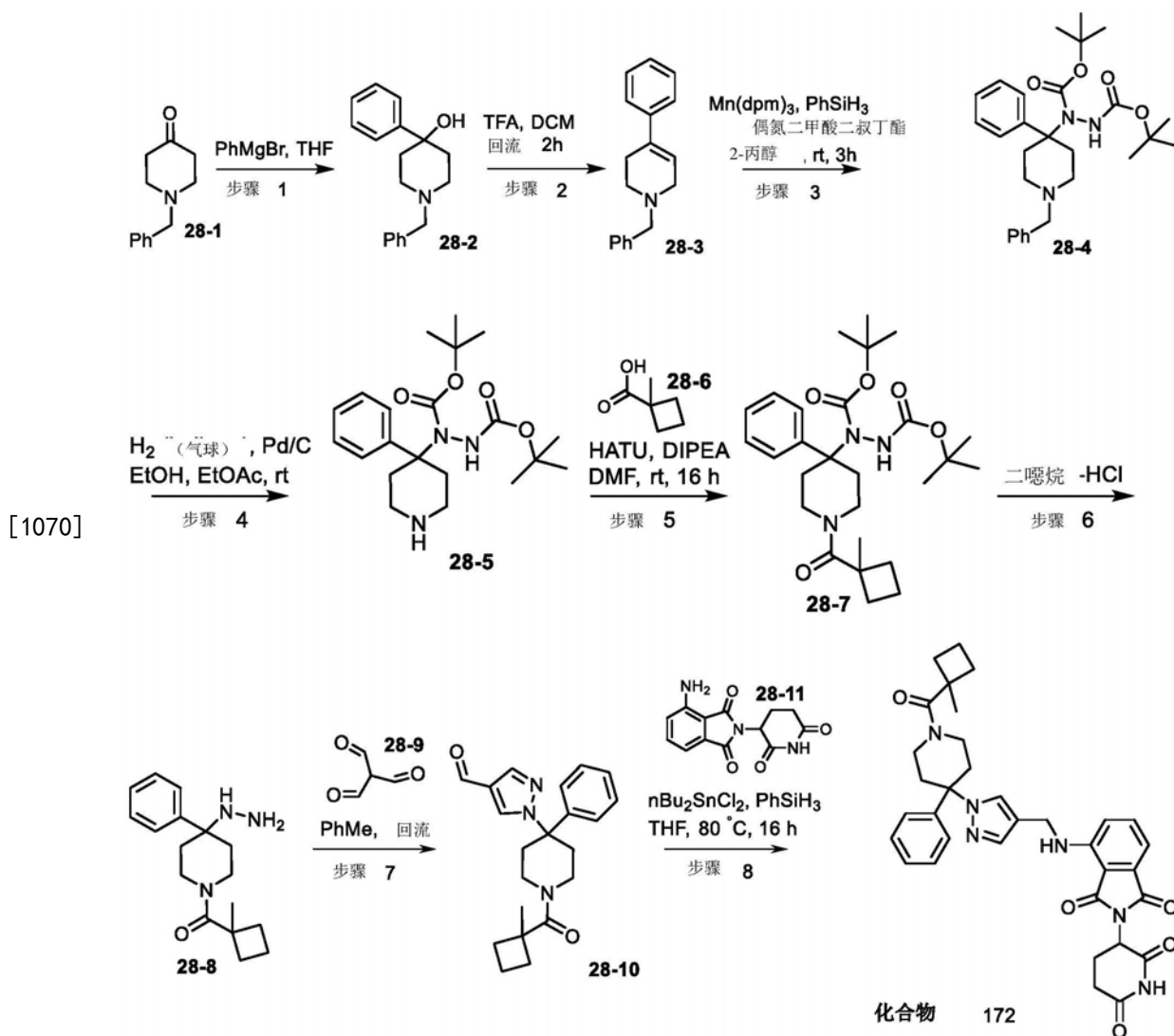
[1066] 步骤-2: 4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 向4-氨基-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮27-4 (250mg, 914.93umol) 和4-(4-甲酰基-3,5-二甲基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯27-3 (281.24mg, 914.93umol) 在THF (3mL) 中的搅拌溶液中, 加入二丁基三氯化锡 (dibutyltin trichloride) (278.00mg, 914.93umol, 204.41uL), 随后在室温下加入苯基硅烷 (99.01mg, 914.93umol)。将反应混合物在80℃下加热12小时, 然后浓缩。粗残留物通过柱色谱纯化以得到4-[4-[[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]-3,5-二甲基-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯27-5 (350mg,

619.87 μmol , 67.75%收率), 其为黄色固体。LC MS:ES+565.4。

[1067] 步骤-3:4-(((3,5-二甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐的制备:向固体4-[4-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]-3,5-二甲基-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯27-5 (300mg, 531.32 μmol) 中,加入4M二噁烷-HCl (4mL) 并将反应搅拌2小时。移除挥发物以获得4-[3,5-二甲基-1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮;盐酸盐27-6 (250mg, 499.02 μmol , 93.92%收率)。LC MS:ES+465.4。

[1068] 步骤-4:4-(((3,5-二甲基-1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备:化合物171使用实施例1的HATU/DIPEA按照一般酰胺化程序合成以得到4-[3,5-二甲基-1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (175mg, 312.14 μmol , 72.50%收率), 其为黄色固体。¹H NMR (d₆-DMSO, 400MHz) δ 11.08 (s, 1H), 7.62 (t, J=7.76Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.52Hz, 1H), 7.06 (d, J=7.08Hz, 1H), 6.22 (m, 1H), 5.03 (dd, J=12.84, 5.36Hz, 1H), 4.46-4.44 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.25-4.23 (m, 2H), 3.61 (br, 1H), 3.12 (br, 1H), 2.90-2.54 (m, 3H), 2.44-2.39 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.02-1.61 (m, 8H), 1.36 (s, 3H), 1.28-1.26 (m, 2H); LC MS:ES+561.3。

[1069] 实施例28. 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-4-苯基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物172) 的合成:



[1071] 步骤-1:1-苄基-4-苯基哌啶-4-醇的制备:在-78℃下向1-苄基哌啶-4-酮28-1 (5g, 26.42mmol, 4.72mL) 在THF (10mL) 中的搅拌溶液中,加入(苄基) 溴化镁(11.98g, 66.05mmol) 并将反应在室温下在N₂气氛下搅拌12小时。反应混合物用饱和氯化钠溶液淬灭并用乙酸乙酯(25ml) 萃取。分离有机层,经硫酸钠干燥并在真空下浓缩以得到1-苄基-4-苯基-哌啶-4-醇28-2 (6g, 17.95mmol, 67.95%收率, 80%纯度), 其为淡黄色固体。LC MS:ES+ 206.2。

[1072] 步骤-2:1-苄基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶的制备:将1-苄基-4-苯基-哌啶-4-醇 28-2 (1g, 3.74mmol) 在TFA (10mL) 中的溶液在50℃下加热3小时。将反应混合物在室温下冷却并倒入冰冷的水中。水性部分用NH₃水溶液 (pH~10) 中和并用乙酸乙酯萃取。将有机部分蒸发并将粗残留物通过柱色谱纯化以得到1-苄基-4-苯基-3,6-二氢-2H-吡啶28-3 (800mg, 2.57mmol, 68.62%收率, 80%纯度), 为棕色粘性固体状,其继续进行下一步骤。

[1073] 步骤-3:1-(1-苄基-4-苯基哌啶-4-基) 胍-1,2-二甲酸二叔丁酯的制备:在0℃下向1-苄基-4-苯基-3,6-二氢-2H-吡啶28-3 (480.73mg, 1.93mmol) 在2-丙醇 (10mL) 中的搅拌溶液中,加入苄基硅烷 (208.63mg, 1.93mmol) 和[(Z)-1-叔丁基-3-羟基-4,4-二甲基-戊-2-烯亚基] 氧鎂; 锰 (1.18g, 1.93mmol), 随后加入 (NE)-N-叔丁氧基羰基亚氨基氨基甲酸叔丁酯 (665.90mg, 2.89mmol)。加入完成后,将反应混合物在室温下搅拌6小时。将反应物质蒸发

以得到粗N-(1-苄基-4-苯基-4-哌啶基)-N-(叔丁氧基羰基氨基)氨基甲酸叔丁酯28-4 (500mg, 1.04mmol, 53.85%收率), 其为棕色胶状物。LC MS:ES+482.7。

[1074] 步骤-4: 1-(4-苄基哌啶-4-基)胍-1,2-二甲酸二叔丁酯的制备: 向N-(1-苄基-4-苯基-4-哌啶基)-N-(叔丁氧基羰基氨基)氨基甲酸叔丁酯28-4 (500mg, 1.04mmol) 在EtOH (4mL) 和乙酸乙酯 (4mL) 中的搅拌溶液中, 加入钯 (110.48mg, 1.04mmol) 并将反应在室温下在气球压力下氢化12小时。反应混合物通过硅藻土床过滤并收集滤液并在真空下浓缩以得到粗N-(叔丁氧基羰基氨基)-N-(4-苄基-4-哌啶基)氨基甲酸叔丁酯28-5 (350mg, 625.79umol, 60.28%收率, 70%纯度), 其为黄色粘性固体。

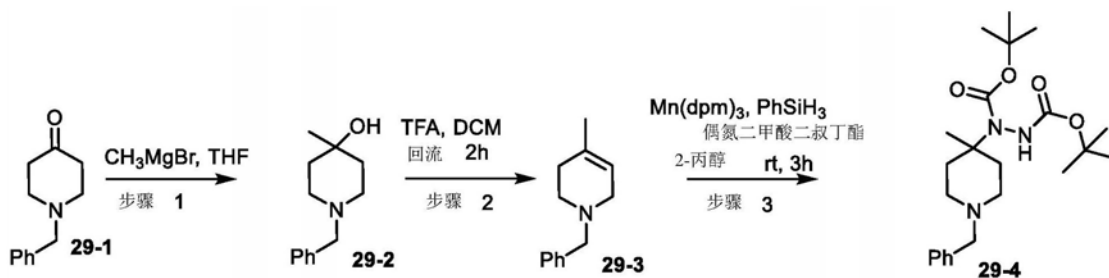
[1075] 步骤-5: 1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-4-苄基哌啶-4-基)胍-1,2-二甲酸二叔丁酯的制备: 向1-甲基环丁烷甲酸6 (85mg, 744.69umol) 在DMF (4mL) 中的搅拌溶液中, 加入HATU (311.47mg, 819.16umol), 随后在氩气氛下加入DIPEA (192.49mg, 1.49mmol, 259.42uL) 和N-(叔丁氧基羰基氨基)-N-(4-苄基-4-哌啶基)氨基甲酸叔丁酯28-5 (291.55mg, 744.69umol)。将反应混合物在室温下搅拌6小时。将冰冷的水加入到反应混合物中并用乙酸乙酯萃取。分离有机部分, 经硫酸钠干燥并浓缩以得到粗N-(叔丁氧基羰基氨基)-N-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-苄基-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯28-7 (300mg, 615.22umol, 82.61%收率), 其为棕色粘性固体。将该粗物质继续进行下一步骤。LC MS:ES+488.2。

[1076] 步骤-6: (4-胍基-4-苄基哌啶-1-基)(1-甲基环丁基)甲酮的制备: 向N-(叔丁氧基羰基氨基)-N-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-苄基-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯28-7 (600mg, 1.23mmol) 中, 加入4M二噁烷-HCl (4mL) 并将反应搅拌2小时。在真空下移除挥发物以得到粗物质, 将其用amberlyst-21树脂处理以得到粗(4-胍基-4-苄基-1-哌啶基)-(1-甲基环丁基)甲酮28-8 (350mg, 864.57umol, 70.27%收率, 80%纯度), 为棕色粘性固体状, 将其继续进行下一步骤。

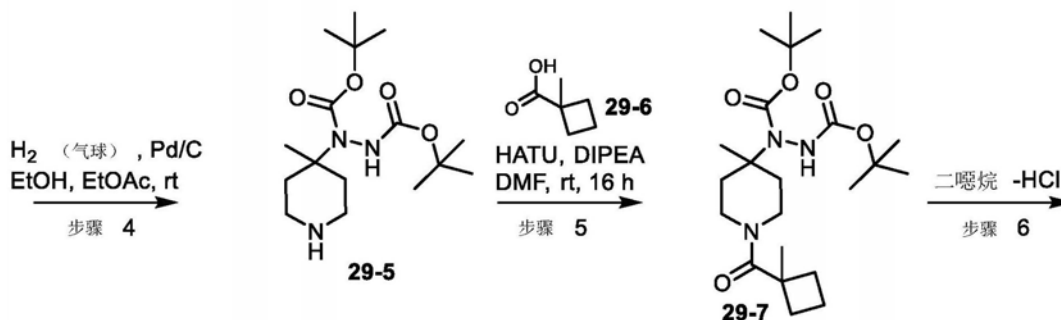
[1077] 步骤-7: 1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-4-苄基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛的制备: 将甲烷三甲醛28-9 (100mg, 999.27umol) 和(4-胍基-4-苄基-1-哌啶基)-(1-甲基环丁基)甲酮28-8 (124.76mg, 434.12umol) 在甲苯 (2.50mL) 中的溶液在110°C下回流12小时。蒸发溶剂并将粗物质通过制备型TLC板纯化以得到1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-苄基-4-哌啶基]吡唑-4-甲醛28-10 (25mg, 69.71umol, 16.06%收率, 98%纯度)。LC MS:ES+352.5。

[1078] 步骤-8: 2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-4-苄基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备: 化合物172按照实施例19的一般还原胺化程序合成以得到2-(2,6-二氧化代-3-哌啶基)-4-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-苄基-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基氨基]异吲哚啉-1,3-二酮 (18mg, 27.71umol, 7.57%收率, 93.71%纯度), 其为黄色固体。¹H NMR (d₆-DMSO, 400MHZ) δ 11.09 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (t, J=7.84Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 3H), 7.13 (d, J=8.52Hz, 1H), 7.04 (d, J=6.92Hz, 1H), 6.92-6.88 (m, 3H), 5.05 (dd, J=12.52, 4.92Hz, 1H), 4.42 (d, J=5.44Hz, 1H), 4.24-4.22 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 2.95-2.55 (m, 6H), 2.45-2.20 (m, 5H), 2.02-2.01 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.78-1.76 (m, 2H), 1.61-1.59 (m, 1H), 1.33 (s, 3H); LC MS:ES+609.4。

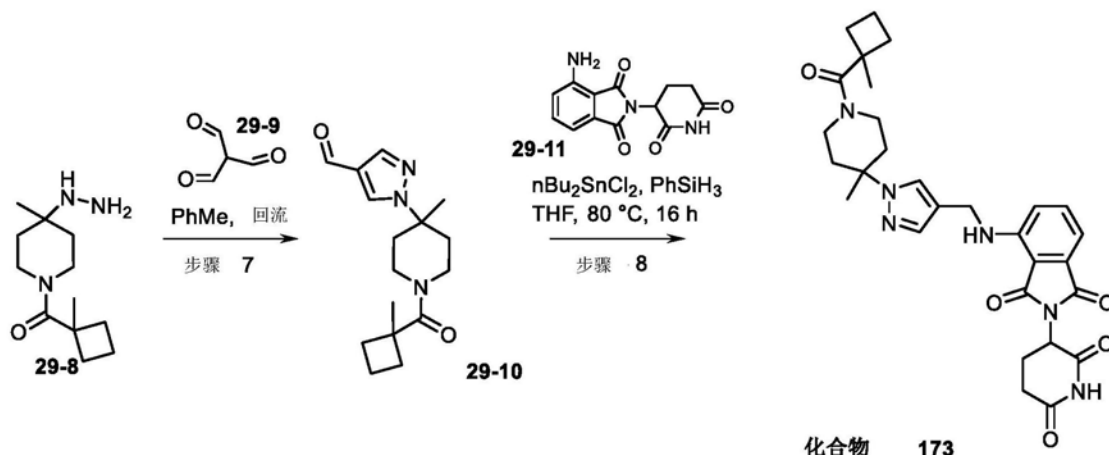
[1079] 实施例29: 2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-4-(((1-(4-甲基-1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物173) 的合成:



[1080]



[1081]



化合物 173

[1082] 步骤-1:1-苄基-4-甲基哌啶-4-醇的制备:在 -78°C 下向1-苄基哌啶-4-酮29-1 (1g, 5.28mmol, 943.40 μL) 在THF (10mL) 中的搅拌溶液中,加入甲基溴化镁 (921.15mg, 7.93mmol, 894.32 μL) 并将反应在室温下搅拌12小时。反应混合物用饱和氯化钠溶液淬灭并用乙酸乙酯 (25ml) 萃取。分离有机层,经硫酸钠干燥并在真空下浓缩以得到1-苄基-4-甲基-哌啶-4-醇29-2 (850mg, 4.14mmol, 78.36%收率), 其为棕色胶状物。LC MS:ES+269.4。

[1083] 步骤-2:1-苄基-4-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶的制备:将1-苄基-4-甲基-哌啶-4-醇29-2 (2g, 9.74mmol) 在TFA (10mL) 中的溶液在 50°C 下加热3小时。将反应混合物在室温下冷却并倒入冰冷的水中。水性部分用 NH_3 水溶液 (pH \sim 10) 中和并用乙酸乙酯萃取。将有机部分蒸发并将粗残留物通过柱色谱纯化以得到1-苄基-4-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶29-3 (1.6g, 5.13mmol, 52.62%收率, 60%纯度), 其为浅黄色胶状物。LC MS:ES+188.3。

[1084] 步骤-3:1-(1-苄基-4-甲基哌啶-4-基) 胍-1,2-二甲酸二叔丁酯的制备:在 0°C 下向1-苄基-4-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶29-3 (800mg, 4.27mmol) 在2-丙醇 (10mL) 中的搅拌溶液中,加入苯基硅烷 (462.24mg, 4.27mmol) 和[(Z)-1-叔丁基-3-羟基-4,4-二甲基-戊-2-烯亚基]氧鎂 (2.61g, 4.27mmol), 随后加入 (NE)-N-叔丁氧基羰基氨基氨基甲酸叔丁酯 (1.48g, 6.41mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌6小时。将反应物质蒸发并将粗残留物

通过柱色谱纯化以得到N-(1-苄基-4-甲基-4-哌啶基)-N-(叔丁氧基羰基氨基)氨基甲酸叔丁酯29-4 (600mg, 1.37mmol, 32.14%收率, 96%纯度), 其为棕色胶状物。LC MS:ES+420.0。

[1085] 步骤-4: 1-(4-甲基哌啶-4-基)胍-1,2-二甲酸二叔丁酯的制备: 向N-(1-苄基-4-甲基-4-哌啶基)-N-(叔丁氧基羰基氨基)氨基甲酸叔丁酯29-4 (400mg, 953.39 μ mol) 在EtOH (5mL) 和乙酸乙酯 (5mL) 中的搅拌溶液中, 加入钨 (101.46mg, 953.39 μ mol) 并将反应在室温下在气球压力下氢化12小时。反应混合物通过硅藻土床过滤并收集滤液并在真空下浓缩以得到粗1-(4-甲基哌啶-4-基)胍-1,2-二甲酸二叔丁酯29-5 (290mg, 528.18 μ mol, 55.40%收率, 60%纯度), 为棕色胶状物状, 其直接用于下一步骤。

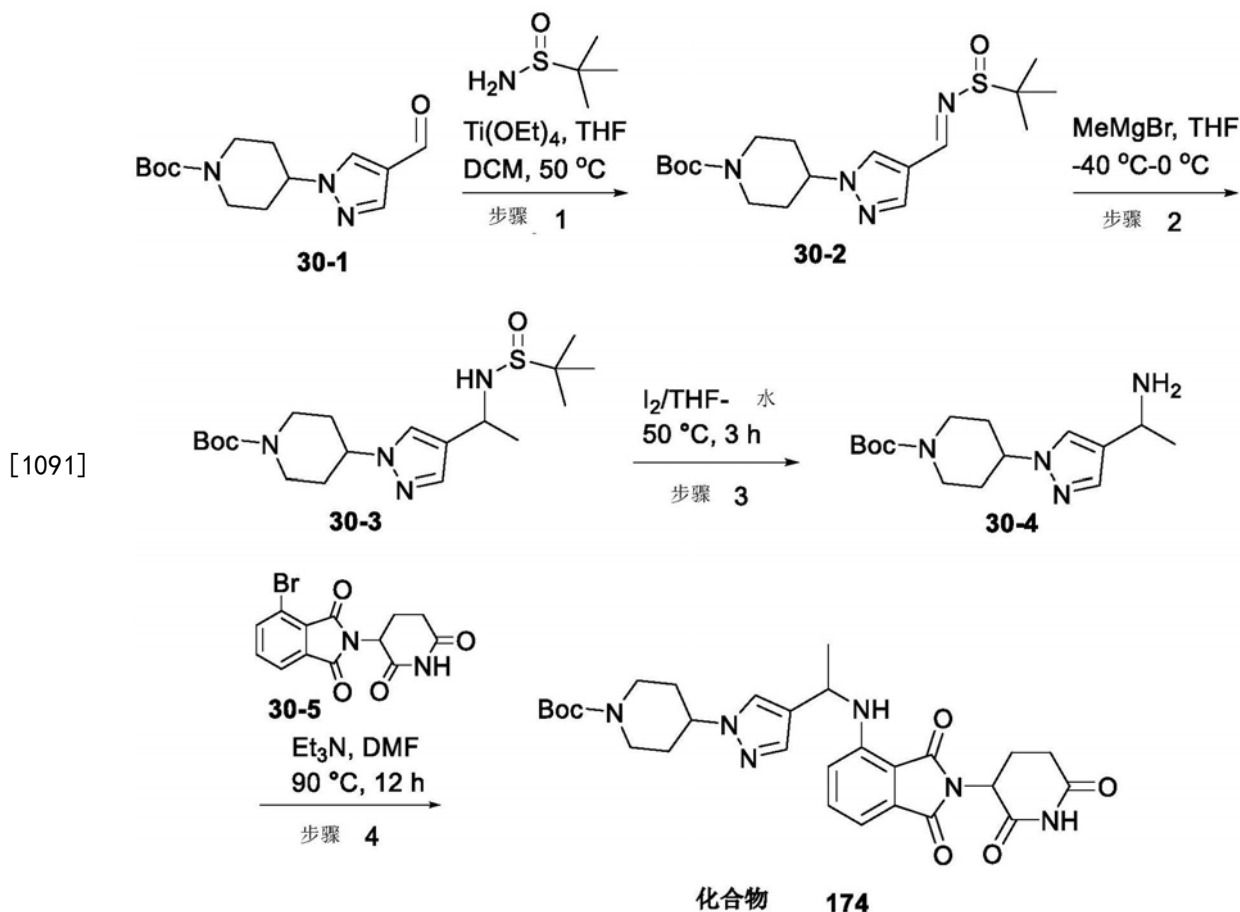
[1086] 步骤-5L 1-(4-甲基-1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)胍-1,2-二甲酸二叔丁酯的制备: 向1-甲基环丁烷甲酸29-6 (200mg, 1.75mmol) 在DMF (4mL) 中的搅拌溶液中, 加入HATU (732.86mg, 1.93mmol), 随后在惰性气氛下加入DIPEA (452.91mg, 3.50mmol, 610.39 μ L) 和N-(叔丁氧基羰基氨基)-N-(4-甲基-4-哌啶基)氨基甲酸叔丁酯29-5 (577.24mg, 1.75mmol)。将反应混合物搅拌6小时, 然后将冰冷的水加入到反应混合物中并将有机层用乙酸乙酯萃取。分离有机部分, 经硫酸钠干燥并浓缩以得到粗N-(叔丁氧基羰基氨基)-N-[4-甲基-1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯29-7 (250mg, 587.46 μ mol, 33.53%收率), 其为粘性固体, 将其继续进行下一步骤。

[1087] 步骤-6: (4-胍基-4-甲基哌啶-1-基)(1-甲基环丁基)甲酮的制备: 向N-(叔丁氧基羰基氨基)-N-[4-甲基-1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]氨基甲酸叔丁酯29-7 (250mg, 587.46 μ mol) 的溶液中, 加入4M二噁烷-HCl (4mL) 并将反应在室温下搅拌8小时。在真空下移除挥发物以得到粗物质, 将其用amberlyst-21树脂处理以得到(4-胍基-4-甲基-1-哌啶基)-(1-甲基环丁基)甲酮29-8 (130mg, 496.58 μ mol, 84.53%收率), 其为棕色胶状物。LC MS:ES+226.3。

[1088] 步骤-7: 1-(4-甲基-1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛的制备: 将甲烷三甲醛29-9 (100mg, 999.27 μ mol) 和(4-胍基-4-甲基-1-哌啶基)-(1-甲基环丁基)甲酮29-8 (97.82mg, 434.12 μ mol) 在甲苯 (5mL) 中的混合物溶液在110 $^{\circ}$ C下回流12小时。蒸发溶剂并将粗物质通过制备型TLC板纯化以得到1-[4-甲基-1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-甲醛29-10 (35mg, 120.95 μ mol, 27.86%收率)。LC MS:ES+290.2。

[1089] 步骤-8: 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-(((1-(4-甲基-1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备: 化合物173按照实施例19的一般还原胺化程序合成以得到2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-4-[[1-[4-甲基-1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基氨基]异吲哚啉-1,3-二酮 (7.5mg, 13.36 μ mol, 11.06%收率, 97.39%纯度), 其为黄色固体。 1 H NMR (d6-DMSO, 400MHZ) δ 11.08 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.57 (t, J=7.58Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.84Hz, 1H), 7.04 (d, J=6.92Hz, 1H), 6.78 (m, 1H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.37 (d, J=5.76Hz, 2H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.09-3.08 (m, 2H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 4H), 2.03-1.88 (m, 2H), 1.77-1.75 (m, 4H), 1.61-1.60 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 3H); LC MS:ES+547.4。

[1090] 实施例30. 4-(4-(1-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (化合物174) 的合成:



[1092] 步骤-1: (E)-4-(4-(((叔丁基亚磺酰基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备:将4-(4-甲酰基吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯30-1 (2g, 7.16mmol)、2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (954.56mg, 7.88mmol) 和乙醇钛(4+) (1.80g, 7.88mmol, 1.65mL) 在THF (10mL) 中的混合物在50°C下搅拌12小时。反应用水 (5mL) 淬灭并将所得悬浮液通过硅胶短垫 (200-300目) 过滤。固体饼用乙酸乙酯洗涤, 并将分离的有机层用盐水洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。残留物通过快速柱色谱 (用石油醚/EtOAc (5:1) 洗脱) 纯化以得到4-[4-[(Z)-叔丁基亚磺酰基氨基甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯30-2 (2.2g, 5.23mmol, 73.02%收率)。LC MS:ES+383.2。

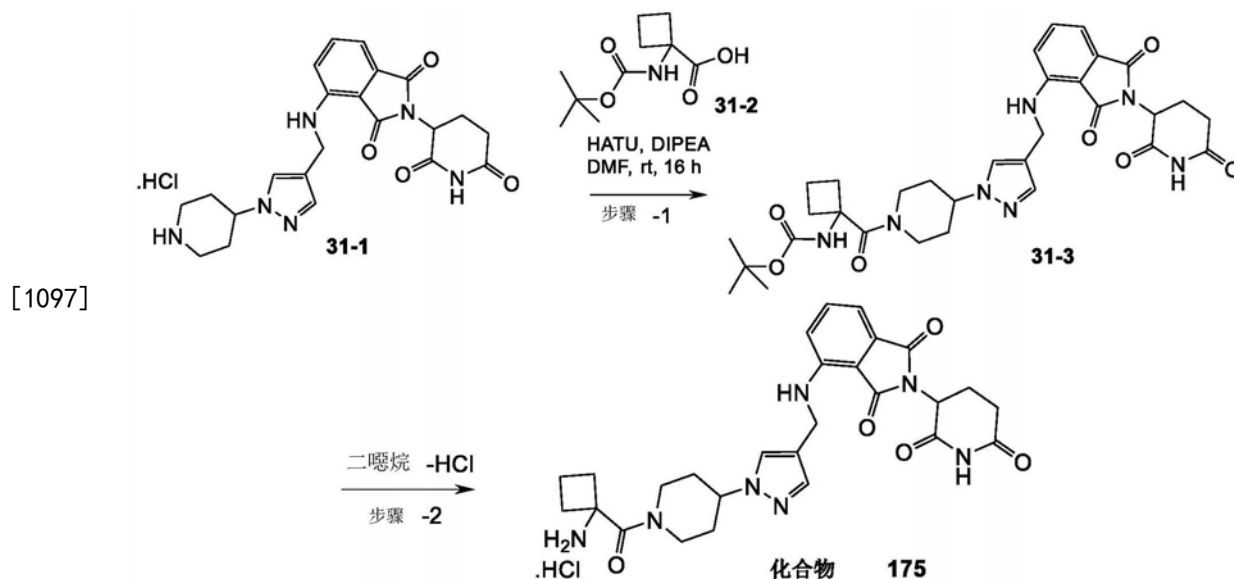
[1093] 步骤-2:4-(4-(1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备:向4-[4-[(Z)-叔丁基亚磺酰基氨基甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯30-2 (800mg, 2.09mmol) 在THF (10mL) 中的搅拌溶液中, 加入甲基溴化镁 (364.59mg, 3.14mmol, 353.97uL) 并将反应在室温下搅拌16小时。将冰冷的水加入到反应混合物中并用乙酸乙酯萃取。分离有机部分, 经硫酸钠干燥并在真空下浓缩以得到粗4-[4-[1-(叔丁基亚磺酰基氨基)乙基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯30-3 (630mg, 1.58mmol, 75.58%收率), 将其用于下一步骤。

[1094] 步骤-3:4-(4-(1-氨基乙基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备:向4-[4-[1-(叔丁基亚磺酰基氨基)乙基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯30-3 (600mg, 1.51mmol) 在THF (5mL) 和水 (1mL) 中的搅拌溶液中, 分批加入分子碘 (38.21mg, 150.54umol) 并将反应混合物在50°C下加热3小时。反应混合物用乙酸乙酯 (20mL) 稀释并用水萃取。分离有机部分并

在真空下浓缩以得到4-[4-(1-氨基乙基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯30-4 (400mg, 1.36mmol, 90.26%收率), 其未经另外纯化即用于下一步骤。LC MS:ES+295.4。

[1095] 步骤-4:4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备:向4-溴-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮30-5 (350mg, 1.04mmol) 和4-[4-(1-氨基乙基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯30-4 (305.64mg, 1.04mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液中, 加入N,N-二乙基乙胺 (105.05mg, 1.04mmol, 144.70uL) 并将反应加热至90℃并搅拌12小时。将冰冷的水加入到反应混合物中并用乙酸乙酯 (20mL) 萃取。分离有机部分并在真空下浓缩。粗残留物通过柱色谱纯化以得到4-[4-[1-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]乙基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (化合物174) (100mg, 181.62umol, 17.49%收率), 其为黄色固体。¹H NMR (d6-DMSO, 400MHZ) δ11.10 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.05 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.42-6.40 (m, 1H), 5.04 (dd, J=12.76, 5.96Hz, 1H), 4.88-4.85 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 3H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.07-1.93 (m, 3H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.51 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.40 (s, 9H); LC MS:ES+551.3。

[1096] 实施例31. 4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (化合物175) 的合成:

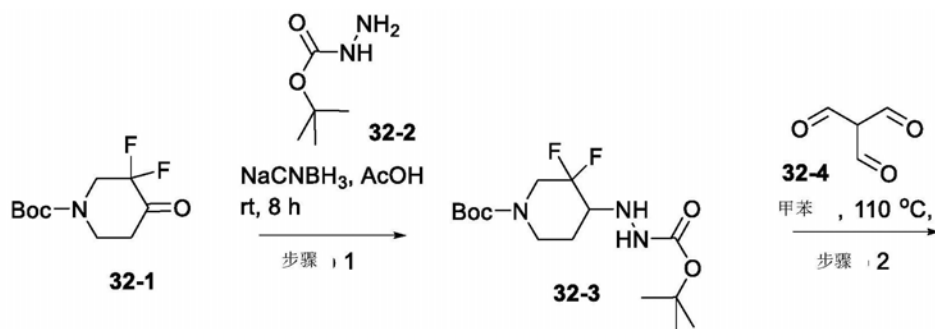


[1098] 步骤-1: {1-[4-(4-[[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基氨基]-甲基]-吡唑-1-基)-哌啶-1-羰基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯的制备:向4-[[1-(1-氯哌啶-1-基)-4-基]吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮31-1 (250mg, 528.63umol) 在DMF (2mL) 中的搅拌溶液中加入1-叔丁氧基羰基氨基-环丁烷甲酸31-2 (634.35umol), 随后加入HATU (301.50mg, 792.94umol) 并将反应混合物冷却至0℃。加入DIPEA (341.60mg, 2.64mmol, 460.38uL) 并使反应混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和碳酸氢钠溶液、水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。由此获得的粗产物通过制备型TLC板 (用3% MeOH/DCM洗脱) 纯化以得到{1-[4-(4-[[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二

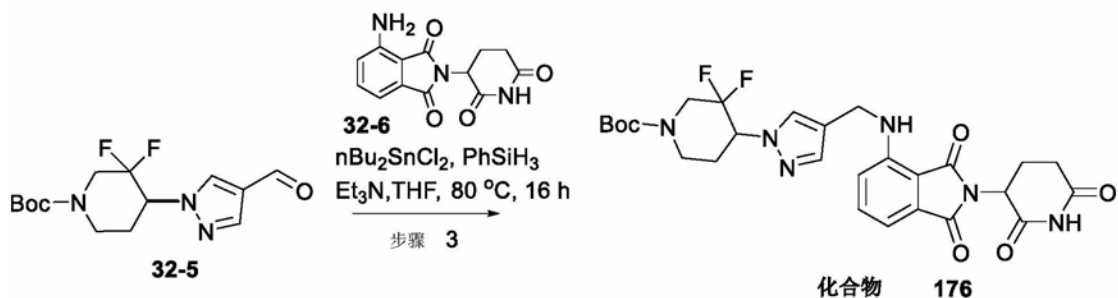
氢-1H-异吲哚-4-基氨基]-甲基)-吡唑-1-基)-哌啶-1-羰基]-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯 31-3 (170mg, 268.27 μ mol, 50.75% 收率), 其为黄色固体。LC MS: ES+634.4。

[1099] 步骤-2: 4-((1-[1-(1-氨基-环丁烷羰基)-哌啶-4-基]-1H-吡唑-4-基甲基)-氨基)-2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮盐酸盐的制备: 在0 $^{\circ}$ C下向N-[1-[4-[4-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-羰基]环丁基]氨基甲酸叔丁酯31-3 (160mg, 252.49 μ mol) 在二噁烷(2mL) 中的搅拌溶液中加入4M二噁烷-HCl (252.49 μ mol, 2mL)。将反应混合物在室温下搅拌2小时, 然后在减压下浓缩以得到4-[[1-[1-(1-氨基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐(化合物175) (115mg, 215.53 μ mol, 85.36% 收率), 其为黄色固体。 1 H NMR (d₆-DMSO, 400MHz) δ 11.09 (s, 1H), 8.89-8.83 (br s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, J=7.76Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.64Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.08Hz, 1H), 6.82 (br, 1H), 5.04 (dd, J=12.68, 5.24Hz, 1H), 4.38-4.37 (m, 2H), 4.12-3.92 (m, 2H), 3.03-3.02 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.33-2.32 (m, 2H), 2.20-2.15 (m, 1H), 2.03-2.01 (m, 3H), 1.88-1.79 (m, 3H); LC MS: ES+534.3。

[1100] 实施例32. 4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物176)的合成:



[1101]



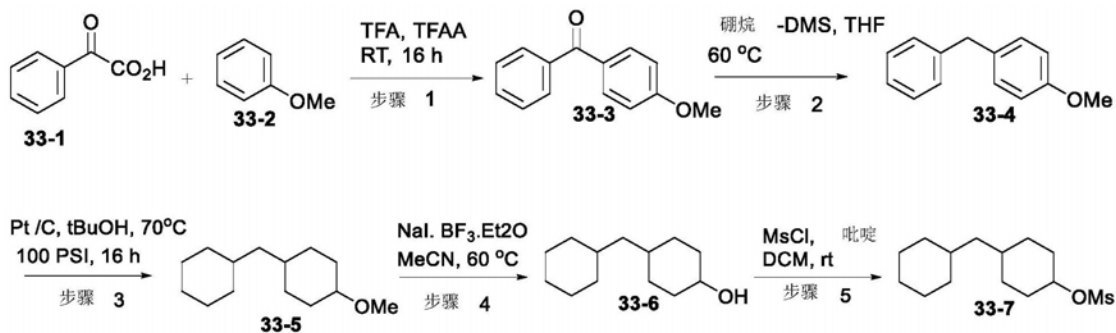
[1102] 步骤-1: (S)-3,3-二氟-4-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 将3,3-二氟-4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁酯32-1 (200mg, 850.24 μ mol) 和N-氨基氨基甲酸叔丁酯32-2 (449.48mg, 3.40mmol, 165.29 μ L) 在乙酸(3mL) 中的溶液在室温下搅拌10分钟, 随后加入氰基硼氢化钠(349.64mg, 850.24 μ mol)。将反应搅拌8小时, 然后用DCM(20mL) 稀释并用饱和碳酸氢钠溶液萃取。分离有机部分并用水和盐水洗涤。分离后, 有机相经硫酸钠干燥并浓缩以获得粗4-(2-叔丁氧基羰基胍基)-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯32-3 (250mg, 711.46 μ mol, 83.68% 收率), 作为粗物质用于下一步骤。

[1103] 步骤-2: (S)-3,3-二氟-4-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 将4-(2-叔丁氧基羰基胍基)-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯32-3 (120mg, 341.50 μ mol) 和甲

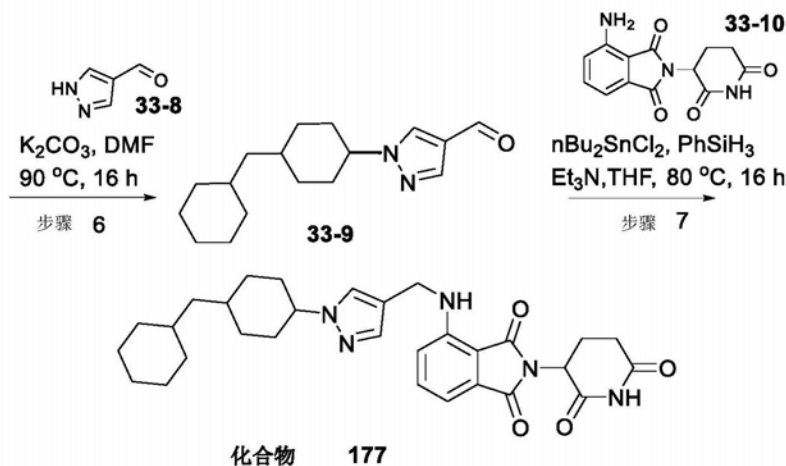
烷三甲醛 (34.18mg, 341.50 μ mol) 在甲苯中的溶液在110 $^{\circ}$ C下回流12小时。分离溶剂以得到 (S)-3,3-二氟-4-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (60.00mg, 190.29 μ mol), 其为粗物质, 其未经任何纯化即直接用于下一步骤。

[1104] 步骤-3: 4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 化合物176按照实施例19的一般还原胺化程序合成以得到4-[4-[[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]吡唑-1-基]-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 (18.0mg, 31.44 μ mol, 16.52% 收率), 为黄色固体。 1 H NMR (d₆-DMSO, 400MHz) δ 11.09 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.44Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.08Hz, 1H), 6.88-6.86 (m, 1H), 5.04-5.02 (m, 2H), 4.40-4.38 (m, 2H), 4.22-4.00 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.32-2.12 (m, 1H), 2.03-2.01 (m, 2H), 1.41 (s, 9H); LC MS: ES-571.4。

[1105] 实施例33. 4-(((1-(4-(环己基甲基)环己基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物177) 的合成:



[1106]



[1107] 步骤-1: (4-甲氧基苯基)(苯基)甲酮的制备: 将苯甲酸1 (1g, 8.19mmol, 757.58 μ L) 和苯甲酰2 (885.50mg, 8.19mmol, 890.84 μ L) 在2,2,2-三氟乙酸 (14.80g, 129.80mmol, 10mL) 中的混合物在2,2,2-三氟乙酸(2,2,2-三氟乙酰基)酯 (171.99mg, 818.86 μ mol, 115.43 μ L) 的存在下搅拌12小时。在减压下移除挥发物以得到(4-甲氧基苯基)-苯基-甲酮33-3 (1.3g, 6.13mmol, 74.80%收率)。LC MS: ES+213.2。

[1108] 步骤-2: 1-苄基-4-甲氧基苯的制备: 在0 $^{\circ}$ C下向(4-甲氧基苯基)-苯基-甲酮33-3 (1g, 4.71mmol) 在THF (12mL) 中的溶液中, 加入硼烷; 甲硫基甲烷 (357.93mg, 4.71mmol, 446.86 μ L) 并将反应加热至60 $^{\circ}$ C并搅拌12小时。将反应混合物冷却至室温, 用甲醇淬灭, 并

在60℃下再加热30分钟。然后将反应物质在真空下浓缩并再溶于乙醚(20mL)中。有机部分用水/盐水洗涤,分离,并浓缩以得到1-苄基-4-甲氧基-苯33-4(900mg,4.54mmol,96.35%收率)。¹H NMR(d₆-DMSO,400MHZ) δ7.30-7.25(m,2H),7.20-7.15(m,3H),7.12-7.09(m,2H),6.84-6.81(m,2H),3.92(s,2H),3.77(s,3H);

[1109] 步骤-3:(环己基甲基)-4-甲氧基环己烷的制备1-:将1-苄基-4-甲氧基-苯33-4(850mg,4.29mmol)在EtOH(20mL)中的搅拌溶液在铂炭5%(500mg)存在下在高压釜中在80℃下在50atm压力下氢化12小时。完成后,反应混合物通过硅藻土床过滤并收集滤液并在真空下浓缩以得到1-(环己基甲基)-4-甲氧基-环己烷33-5(700mg,3.33mmol,77.62%收率)。

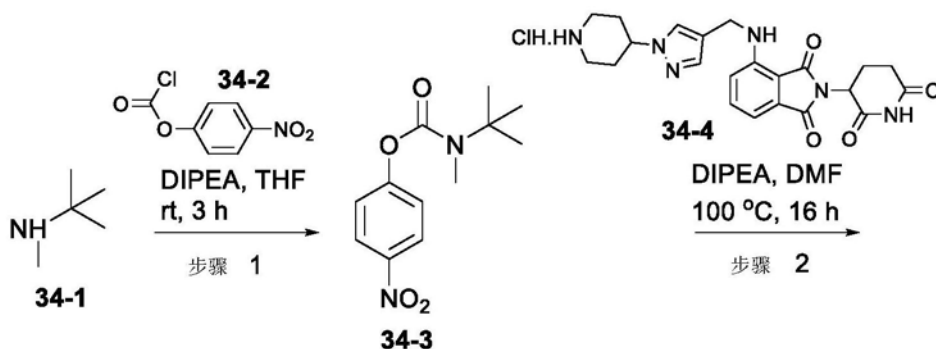
[1110] 步骤-4:4-(环己基甲基)环己-1-醇的制备:在室温下向1-(环己基甲基)-4-甲氧基-环己烷33-5(200mg,950.77umol)在乙腈(2mL)中的搅拌溶液中,加入碘化钠(285.03mg,1.90mmol,77.66uL)和二乙基氧鎓(三氟)硼氟化物(diethylxonio(trifluoro)boranuide)(269.88mg,1.90mmol)。加入完成后,将反应混合物在70℃下加热5小时,然后用乙醚(15mL)稀释并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。分离乙醚层并用硫代硫酸钠溶液洗涤。分离后,将有机部分在真空下浓缩以得到4-(环己基甲基)环己-1-醇33-6(200mg,1.02mmol),将其继续进行到下一步骤。

[1111] 步骤-5:甲磺酸4-(环己基甲基)环己酯的制备:向4-(环己基甲基)环己醇33-6(200mg,1.02mmol)在DCM(5mL)中的搅拌溶液中,加入4-甲基苯磺酰氯(291.32mg,1.53mmol),随后加入三乙胺(206.17mg,2.04mmol,283.97uL)。将反应在室温下搅拌6小时,然后用饱和碳酸氢钠溶液淬灭。分离有机部分,经硫酸钠干燥并在真空下浓缩以得到粗4-甲基苯磺酸[4-(环己基甲基)环己基]酯33-7(250mg,713.24umol,70.01%收率),将其直接用于下一步骤。

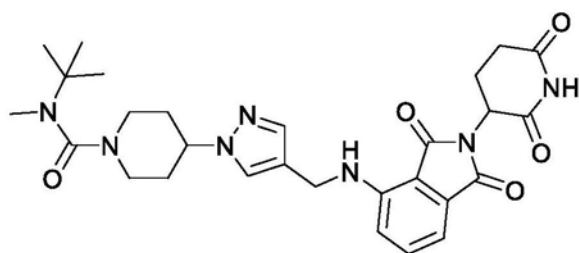
[1112] 步骤-6:1-(4-(环己基甲基)环己基)-1H-吡啶-4-甲醛的制备:向1H-吡啶-4-甲醛33-8(50mg,520.36umol)在DMF(2mL)中的搅拌溶液中,加入无水碳酸钾99%(143.83mg,1.04mmol,62.81uL)并将反应在60℃下加热10分钟,随后加入4-甲基苯磺酸[4-(环己基甲基)环己基]酯33-7(182.39mg,520.36umol)。将反应混合物在相同温度下搅拌12小时,然后冷却至室温,然后加入冰冷的水。水性部分用乙酸乙酯萃取,分离并浓缩以得到粗1-[4-(环己基甲基)环己基]吡啶-4-甲醛33-9(80mg,291.55umol,56.03%收率),将其直接用于下一步骤。

[1113] 步骤-7:4-(((1-(4-(环己基甲基)环己基)-1H-吡啶-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备:化合物177按照实施例19的一般还原胺化程序合成以得到4-[[1-[4-(环己基甲基)环己基]吡啶-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(15mg,28.21umol,9.68%收率),其为黄色固体。¹H NMR(d₆-DMSO,400MHZ) δ11.08(s,1H),7.72(s,1H),7.57(t,J=7.8Hz,1H),7.41(s,1H),7.15(d,J=8.6Hz,1H),7.03(d,J=7.04Hz,1H),6.79-6.77(m,1H),5.06-5.03(m,1H),4.36-4.34(m,2H),4.04-4.02(m,1H),2.95-2.85(m,1H),2.60-2.55(m,2H),2.02-1.95(m,4H),1.82-1.45(m,8H),1.40-0.75(m,10H);LC MS:ES+532.3。

[1114] 实施例34:N-(叔丁基)-4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡啶-1-基)-N-甲基哌啶-1-甲酰胺(化合物178)的合成:



[1115]

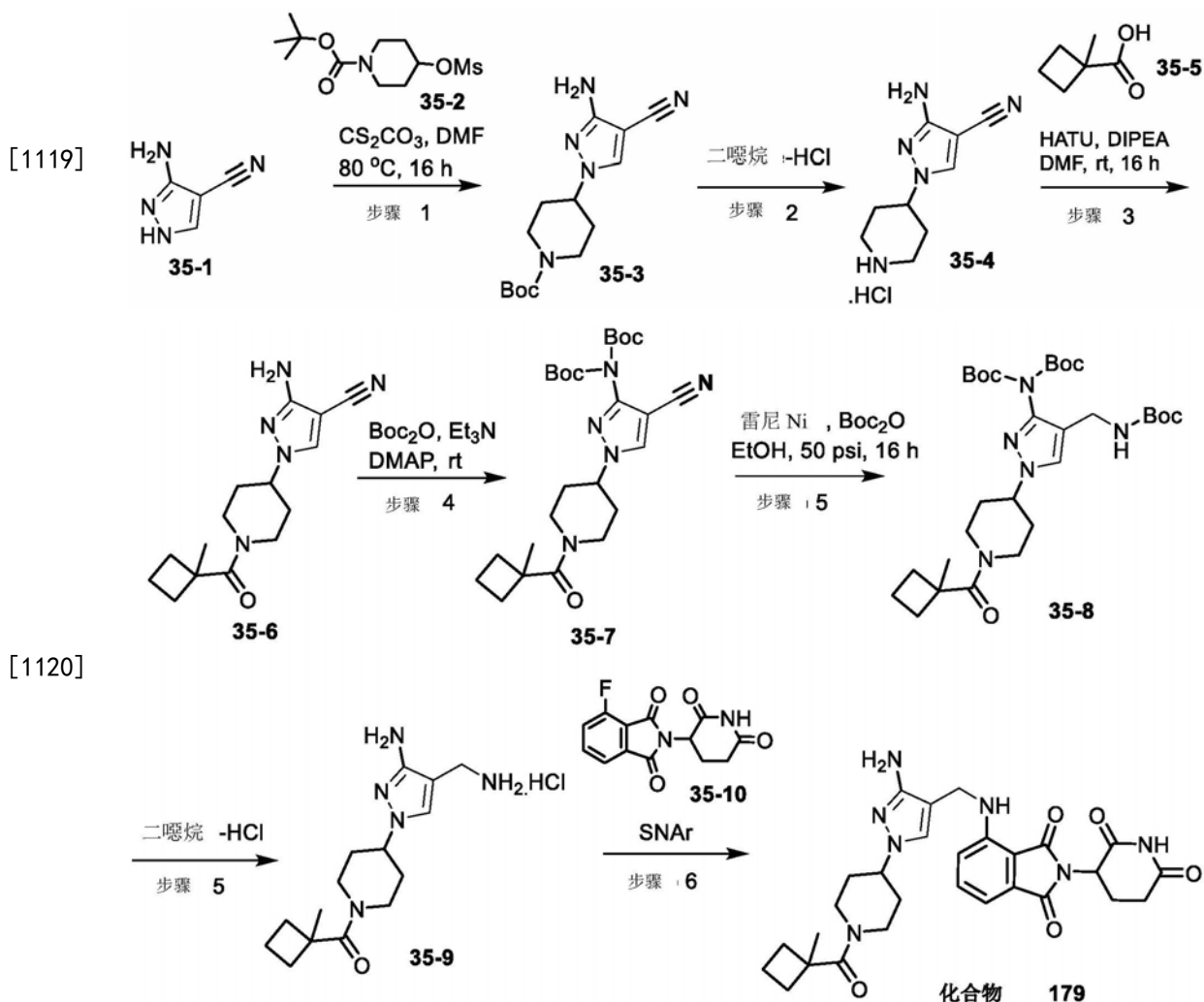


化合物 178

[1116] 步骤-1:叔丁基(甲基)氨基甲酸4-硝基苯酯的制备:在冷条件下向N,2-二甲基丙-2-胺34-1(200.0mg,2.29mmol,275.10uL)和氯甲酸(4-硝基苯基)酯34-2(508.75mg,2.52mmol)在THF(4mL)中的搅拌溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(444.83mg,3.44mmol,599.50uL)并将反应在室温下继续搅拌2小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并将溶液用水和盐水洗涤。分离有机部分,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗物质,将其通过快速色谱(使用0-30%乙酸乙酯-己烷)纯化以得到N-叔丁基-N-甲基-氨基甲酸(4-硝基苯基)酯34-3(460.0mg,1.82mmol,79.47%收率),其为灰白色固体。LC MS:ES+253.3。

[1117] 步骤-2:N-(叔丁基)-4-(4-(((2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)氨基)甲基)-1H-吡啶-1-基)-N-甲基吡啶-1-甲酰胺的制备:向4-[[1-(1-氯-4-吡啶基)吡啶-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-吡啶基)异吡啶-1,3-二酮34-3(149.98mg,317.13umol)和N-叔丁基-N-甲基-氨基甲酸(4-硝基苯基)酯(80.0mg,317.13umol)在DMF(1.5mL)中的搅拌溶液中加入N,N-二异丙基胺(96.27mg,951.38umol,134.08uL),并将反应混合物在100°C下加热16小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用碳酸氢钠溶液和水洗涤并分离有机部分。有机物经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗物质,将其通过制备型TLC板方法纯化以得到N-叔丁基-4-[4-[[[2-(2,6-二氧代-3-吡啶基)-1,3-二氧代-异吡啶-4-基]氨基]甲基]吡啶-1-基]-N-甲基-吡啶-1-甲酰胺(化合物178)(20.0mg,34.93umol,11.02%收率,96%纯度,000),其为黄色固体。¹H NMR(d₆-DMSO,400MHZ)δ:11.09(s,1H),7.78(s,1H),7.57(t,J=7.72Hz,1H),7.45(s,1H),7.16(d,J=8.52Hz,1H),7.03(d,J=7.08Hz,1H),6.82-6.81(m,1H),5.04(dd,J=12.2,5.24Hz,1H),4.36(d,J=5.44Hz,2H),4.28-4.25(m,1H),3.73-3.69(m,2H),2.91-2.78(m,3H),2.70(s,3H),2.67-2.55(m,2H),2.01-2.00(m,1H),1.94-1.92(m,2H),1.81-1.73(m,2H),1.24(s,9H);LC MS:ES+550.4。

[1118] 实施例35:4-(((3-氨基-1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)异吡啶-1,3-二酮(化合物179)的合成:



17.57mmol, 3.06mL)。将反应混合物在0℃下搅拌10分钟并加入HATU (2.00g, 5.27mmol)。将反应在室温下搅拌16小时, 然后用乙酸乙酯稀释并用饱和碳酸氢钠溶液、水和盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥, 在减压下浓缩, 并通过combiflash (以0%-2% 甲醇/二氯甲烷洗脱) 纯化以得到3-氨基-1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基) 哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-腈35-6 (600mg, 1.98mmol, 56.46% 收率, 95% 纯度, 000), 其为粘性液体。LC MS:ES+288.2。

[1124] 步骤-4: N-叔丁氧基羰基-N-[4-氰基-1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯的制备: 在冷条件下向3-氨基-1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-腈35-6 (400.0mg, 1.39mmol) 在THF (5mL) 中的搅拌溶液中加入三乙胺 (281.71mg, 2.78mmol, 388.03uL), 随后加入 boc-酸酐 (911.40mg, 4.18mmol, 958.36uL) 和 DMAP (34.01mg, 278.40umol)。将反应在室温下搅拌16小时, 然后用乙酸乙酯稀释并将溶液用水和盐水洗涤。分离有机部分, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗化合物, 将其通过快速色谱 (使用0%-30% 乙酸乙酯-DCM) 纯化以得到 N-叔丁氧基羰基-N-[4-氰基-1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯35-7 (210.0mg, 430.69umol, 30.94% 收率), 其为无色胶状物。LC MS:ES+488.4。

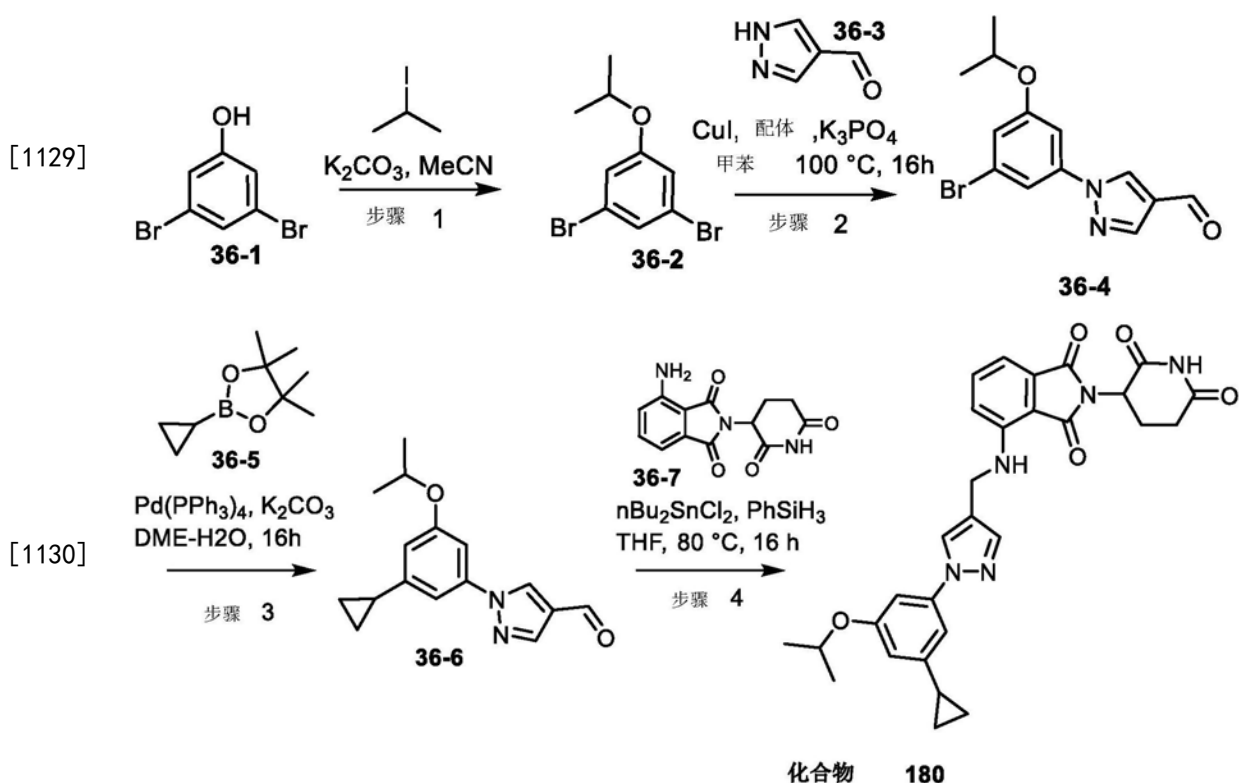
[1125] 步骤-5: (叔丁氧基羰基) (4-(((叔丁氧基羰基) 氨基) 甲基)-1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基) 哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-基) 氨基甲酸叔丁酯的制备: 将 N-叔丁氧基羰基-N-[4-氰基-1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯35-7 (210.0mg, 430.69umol) 和二氨基甲酸二叔丁酯 (188.00mg, 861.38umol, 197.68uL) 在乙醇 (5.0mL) 中的搅拌溶液在氩气氛下脱气15分钟, 随后加入雷尼镍 (36.90mg, 430.69umol)。将反应在帕尔摇床 (parr shaker) 中在50psi下搅拌16小时, 然后经硅藻土床过滤。将滤液在减压下蒸发以获得粗物质, 将其通过柱色谱 (使用0-2% MeOH-DCM) 纯化以得到 (叔丁氧基羰基) (4-(((叔丁氧基羰基) 氨基) 甲基)-1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基) 哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-基) 氨基甲酸叔丁酯35-8 (150.0mg, 253.49umol, 58.86% 收率), 其为无色胶状物。LC MS:ES+592.6。

[1126] 步骤-6: (4-(3-氨基-4-(氨基甲基)-1H-吡唑-1-基) 哌啶-1-基) (1-甲基环丁基) 甲酮盐酸盐的制备: 向 N-叔丁氧基羰基-N-[4-[(叔丁氧基羰基氨基) 甲基]-1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-3-基]氨基甲酸叔丁酯35-8 (150.0mg, 253.49umol) 在二噁烷 (1mL) 中的搅拌溶液中加入盐酸/二噁烷 (253.49umol, 4mL) 并将反应在室温下搅拌2小时。在减压下蒸发溶剂并将获得的固体用乙醚和戊烷洗涤以得到 (4-(3-氨基-4-(氨基甲基)-1H-吡唑-1-基) 哌啶-1-基) (1-甲基环丁基) 甲酮盐酸盐35-9 (120.0mg, 329.39umol, 129.94% 收率), 其为黄色固体。LC MS:ES+292.2。

[1127] 步骤-7: 4-(((3-氨基-1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基) 哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基) 甲基) 氨基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基) 异吲哚啉-1,3-二酮的制备: 向 [4-[3-(氯氨基)-4-[(氯氨基) 甲基]吡唑-1-基]-1-哌啶基]-(1-甲基环丁基) 甲酮35-9 (130.0mg, 356.84umol)、2-(2,6-二氧化代-3-哌啶基)-4-氟-异吲哚啉-1,3-二酮10 (98.57mg, 356.84umol) 在NMP (1.5mL) 中的搅拌溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (138.36mg, 1.07mmol, 186.46uL) 并将反应混合物在80℃下加热16小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用碳酸氢钠溶液、水和盐水洗涤并分离有机部分。然后有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗化合物, 将其通过制备型TLC板方法 (以2% MeOH-乙酸乙酯显影板) 纯化以得到4-[3-

氨基-1-[1-(1-甲基环丁烷羧基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物179)(12.0mg,20.82 μ mol,5.83%收率,95%纯度,000),其为黄色固体。¹H NMR(d₆-DMSO,400MHZ) δ 11.08(s,1H),7.56(t,J=7.78Hz,1H),7.47(s,1H),7.16(d,J=8.4Hz,1H),7.01(d,J=7.04Hz,1H),6.79-6.77(m,1H),5.03(dd,J=12.96,5.92Hz,1H),4.73(s,2H),4.37-4.35(m,1H),4.18(d,J=5.24Hz,2H),4.04-4.01(m,1H),3.57-3.56(m,1H),3.05-3.03(m,1H),2.87-2.84(m,1H),2.66-2.56(m,2H),2.42-2.32(m,3H),2.02-1.98(m,1H),1.89-1.87(m,3H),1.80-1.78(m,2H),1.61-1.58(m,3H),1.33(s,3H);LC MS:ES+549.5。

[1128] 实施例36. 4-{[1-(3-环丙基-5-异丙氧基-苯基)-1H-吡唑-4-基甲基]-氨基}-2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮(化合物180)的合成:



[1131] 步骤-1:1,3-二溴-5-异丙氧基-苯的制备:在室温下向3,5-二溴苯酚(3g,11.91mmol)在DMF(15mL)中的搅拌溶液中加入碳酸钾(3.29g,23.82mmol,1.44mL)并将反应搅拌30分钟。向该反应混合物中,滴加2-碘丙烷(2.43g,14.29mmol,1.43mL)并将所得反应混合物在80-90℃下搅拌。5小时后TLC(乙酸乙酯:正己烷(1:9)的流动相)确认起始原料已消耗,之后将反应用冰水浆液淬灭并将有机物通过乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得粗反应物质,将其进行使用combi-flash的柱色谱(以2-3%乙酸乙酯/己烷洗脱)以得到1,3-二溴-5-异丙氧基-苯(3.2g,10.88mmol,91.40%收率),其为澄清液体。 $m/z=293$ 。

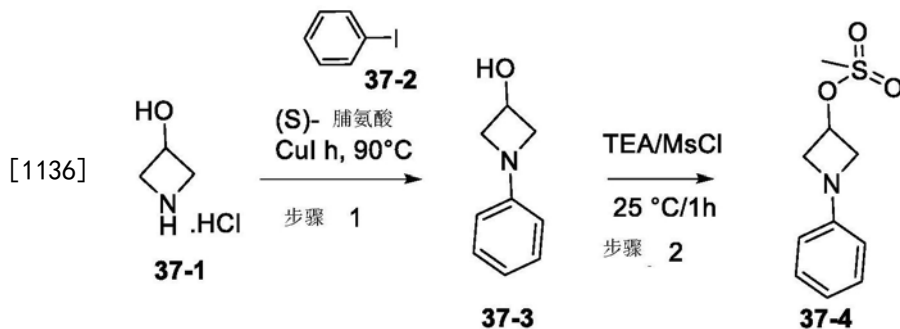
[1132] 步骤-2:1-(3-溴-5-异丙氧基-苯基)-1H-吡唑-4-甲醛的制备:向1,3-二溴-5-异丙氧基-苯(500mg,1.70mmol)在甲苯(15mL)中的搅拌溶液中加入1H-吡唑-4-甲醛(179.77mg,1.87mmol)和无水磷酸三钾(722.05mg,3.40mmol),并将反应用N₂脱气10分钟。将碘化铜(I)(64.78mg,340.16 μ mol,11.53 μ L)和N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(48.38mg,

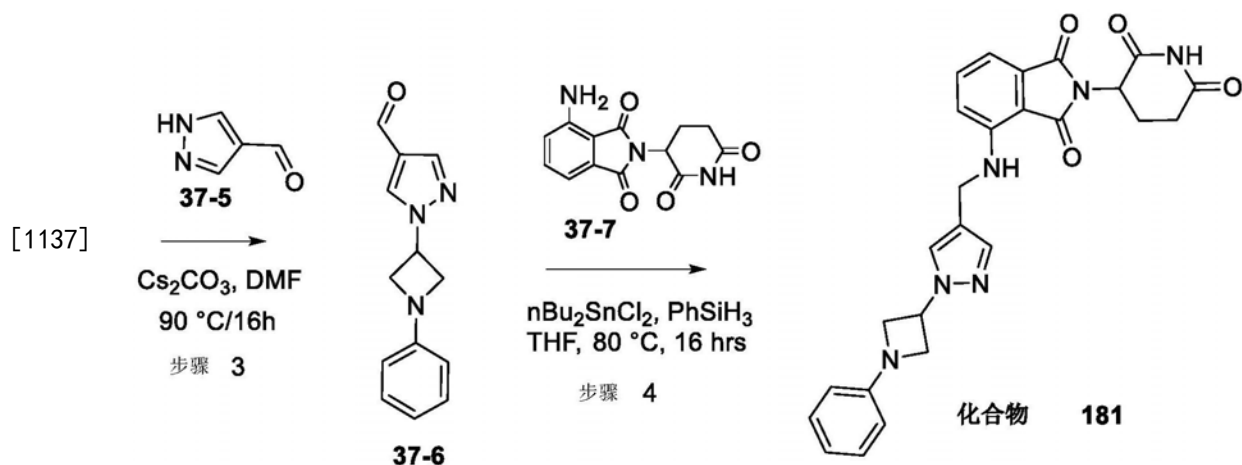
340.16 μ mol) 加入到反应中并将反应再次脱气10分钟。将反应在密封管中加热至130 $^{\circ}$ C并保持16小时,此时TLC确认产物形成。将反应冷却并用水和EtOAc稀释。分离有机物并将水性部分用EtOAc萃取。合并的有机物用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到粗化合物,将其通过combi-flash(使用20-50%EtOAc/己烷)纯化以得到1-(3-溴-5-异丙氧基-苯基)-1H-吡唑-4-甲醛(190mg, 583.84 μ mol, 34.33%收率, 95%纯度, 000), 其为棕色固体。 m/z = 309。

[1133] 步骤-3: 1-(3-环丙基-5-异丙氧基-苯基)-1H-吡唑-4-甲醛的制备: 将1-(3-溴-5-异丙氧基-苯基)吡唑-4-甲醛(420mg, 1.36mmol)、2-环丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(273.95mg, 1.63mmol, 297.12 μ L)和碳酸钾(2M, 4.79mL)在DME(15mL)中的混合物脱气,随后加入四(三苯基膦)钯(0)(78.49mg, 67.93 μ mol)。将反应在氩气下加热至95 $^{\circ}$ C并保持16小时。反应混合物用EtOAc稀释并用水洗涤。水层用乙酸乙酯萃取(2 \times 30mL)。合并的有机物经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗产物,将其通过combi-flash(使用20-50%EtOAc/己烷)纯化以得到1-(3-环丙基-5-异丙氧基-苯基)-1H-吡唑-4-甲醛(210mg, 543.79 μ mol, 40.03%收率, 70%纯度, 000), 其为粘稠凝胶。 m/z = 270。

[1134] 步骤-4: 4-[[1-(3-环丙基-5-异丙氧基-苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基]-氨基]-2-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮的制备: 向1-(3-环丙基-5-异丙氧基-苯基)吡唑-4-甲醛(80mg, 295.94 μ mol)和4-氨基-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚-1,3-二酮(80.86mg, 295.94 μ mol)在THF(2mL)中的搅拌溶液中加入二丁基二氯化锡(107.90mg, 355.13 μ mol, 79.34 μ L),随后加入苯基硅烷(32.02mg, 295.94 μ mol, 36.47 μ L)。将反应在回流温度下加热16小时,此时TLC和LCMS确认产物形成。将反应冷却,用水淬灭,并用EtOAc萃取。合并的有机物用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。粗物质通过combi-flash(使用30-80%EtOAc/己烷)纯化并通过制备型HPLC再纯化以得到4-[[1-(3-环丙基-5-异丙氧基-苯基)吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚-1,3-二酮(27mg, 50.34 μ mol, 17.01%收率, 98.37%纯度, 000)(化合物180), 其为黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.1(bs, 1H), 8.52(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.59(t, J=8Hz, 1H), 7.18(d, J=8Hz, 1H), 7.09(s, 1H), 7.05-7.03(m, 2H), 6.97(t, J=8Hz, 1H), 6.53(s, 1H), 5.08-5.03(m, 1H), 4.68-4.65(m, 1H), 4.46(d, J=8Hz, 2H), 2.88-2.85(m, 1H), 2.60-2.50(m, 2H), 2.03-2.01(m, 1H), 1.95-1.91(m, 1H), 1.28(d, J=8Hz, 6H), 0.97-0.92(m, 2H), 0.75-0.72(m, 2H)。LCMS(ES⁺) = 528.2 [M+H]⁺。

[1135] 实施例37. 2-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-4-[[1-(1-苯基-氮杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基]甲基]-氨基]-异吲哚-1,3-二酮(化合物181)的合成





[1138] 步骤-1: 1-苯基-氮杂环丁-3-醇的制备: 在密封管中, 将碘苯 (1g, 4.90mmol, 546.45uL)、氮杂环丁-3-醇盐酸盐 (1.07g, 14.71mmol, 021) 和脯氨酸 (112.87mg, 980.35umol) 的溶液与DMSO (10mL) 混合。加入碳酸钾 (3.39g, 24.51mmol, 1.48mL) 和碘化铜 (I) (93.35mg, 490.18umol, 16.61uL) 并将管用铁氟龙衬里的盖子密封。将反应混合物加热至90°C并保持16小时。起始原料消耗后, 反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩以得到粗物质, 将其通过combi-flash柱色谱 (使用30%乙酸乙酯/正己烷) 纯化以得到1-苯基-氮杂环丁-3-醇 (650mg, 4.14mmol, 84.44%收率, 95%纯度, 000), 其为无色粘性液体。LCMS (ES+) = 150.0[M+H]⁺。

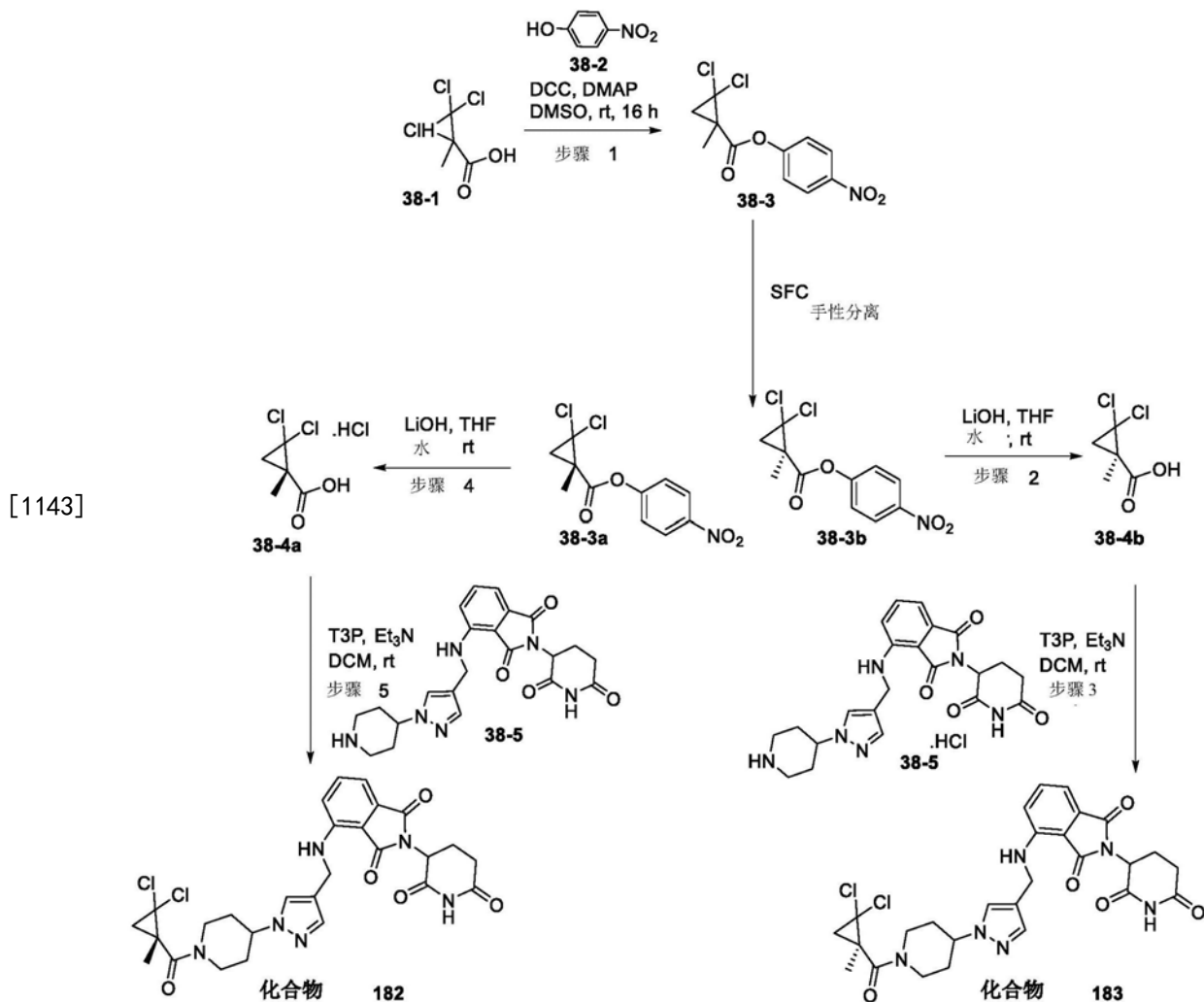
[1139] 步骤-2: 甲磺酸1-苯基-氮杂环丁-3-基酯的制备: 向1-苯基氮杂环丁-3-醇 (600mg, 4.02mmol) 在DCM (10mL) 中的搅拌溶液中加入三乙胺 (813.92mg, 8.04mmol, 1.12mL) 并将反应混合物加热至25°C并保持1小时。起始原料消耗后, 反应物质用水稀释, 用DCM萃取, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩以得到粗甲磺酸1-苯基-氮杂环丁-3-基酯 (900mg, 3.92mmol, 97.48%收率, 99%纯度, 000), 其为无色液体, 其未经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS (ES+) = 228.0[M+H]⁺。

[1140] 步骤-3: 1-(1-苯基-氮杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-甲醛的制备: 向(1-苯基氮杂环丁-3-基)甲磺酸酯 (500mg, 2.20mmol) 和H-吡唑-4-甲醛 (317.08mg, 3.30mmol) 在DMF (10mL) 中的搅拌溶液中加入碳酸铯 (1.43g, 4.40mmol) 并将反应混合物加热至80°C并保持16小时。起始原料消耗后, 反应物质用水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。粗物质通过combi-flash柱色谱 (使用30%乙酸乙酯/正己烷) 纯化以得到1-(1-苯基-氮杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-甲醛 (300mg, 1.23mmol, 55.80%收率, 93%纯度, 000), 其为淡黄色固体。LCMS (ES+) = 227.8[M+H]⁺。

[1141] 步骤-4: 2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-4-[[1-(1-苯基-氮杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基甲基]-氨基]-异吲哚-1,3-二酮的制备: 在密封管中, 向1-(1-苯基氮杂环丁-3-基)吡唑-4-甲醛 (200mg, 880.04umol) 和4-氨基-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (240.47mg, 880.04umol) 在THF (10mL) 中的搅拌溶液中加入苯基硅烷 (95.23mg, 880.04umol, 108.59uL) 和二丁基二氯化锡 (320.88mg, 1.06mmol, 235.94uL)。将反应混合物加热至70°C并保持16小时。起始原料消耗后, 在减压下蒸发过量的溶剂并将反应物质溶于乙酸乙酯中并用水洗涤。有机层经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩以得到粗产物。该粗物质通过制备型HPLC纯化以得到2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-4-[[1-(1-苯基-氮杂环丁-3-基)-

1H-吡唑-4-基甲基)-氨基)-异吲哚-1,3-二酮(化合物181) (28mg, 56.06 μ mol, 6.37%收率, 97.01%纯度, 000), 其为黄色固体。LCMS (ES+) = 485.5 [M+H]⁺。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 11.08 (brs, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 3H), 7.04-7.02 (d, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.50-6.48 (d, 2H), 5.34 (t, 1H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.39-4.37 (d, 2H), 4.26 (t, 2H), 4.02 (t, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.03-2.01 (m, 1H)。

[1142] 实施例38. 4-(((1-(1-((R)-2,2-二氯-1-甲基环丙烷-1-羧基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物182)和4-(((1-(1-((S)-2,2-二氯-1-甲基环丙烷-1-羧基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物183)的合成:



[1144] 步骤-1: 2,2-二氯-1-甲基环丙烷-1-甲酸 4-硝基苯酯的制备: 向2,2-二氯-1-甲基-环丙烷甲酸38-1 (1g, 5.92mmol) 在DMSO (20.0mL) 中的搅拌溶液中加入4-硝基苯酚38-2 (987.72mg, 7.10mmol)、DMAP (722.86mg, 5.92mmol) 和DCC (1.46g, 7.10mmol) 并将反应混合物在室温下搅拌16小时。然后将反应用乙醚稀释并将有机部分用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩以得到粗物质。然后粗物质通过柱色谱(使用0%-10%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到2,2-二氯-1-甲基环丙烷-1-甲酸 4-硝基苯酯38-3 (1.2g, 4.14mmol, 69.91%)。然后将化合物38-3溶于MeOH中并经由SFC手性分离使用Chiralpak IG (4.6x 250mm), 5 μ , 流动相为己烷/乙醇/IP胺 (80:20:0.1) 且流速为1.0mL/min进行分离以得到

(R)-2,2-二氯-1-甲基环丙烷-1-甲酸4-硝基苯酯38-3b (250mg, ee-100%) 和 (S)-2,2-二氯-1-甲基环丙烷-1-甲酸4-硝基苯酯38-3a (250mg, ee-98.32%)。

[1145] 38-3b: ^1H NMR (d₆-DMSO, 400MHz) δ 8.33 (d, J=9.04Hz, 2H), 7.49 (d, J=9.04Hz, 2H), 2.37 (d, J=8.12Hz, 1H), 1.99 (d, J=8.04Hz, 1H), 1.70 (s, 3H)

[1146] 38-3a: ^1H NMR (d₆-DMSO, 400MHz) δ 8.33 (d, J=9.04Hz, 2H), 7.49 (d, J=9.04Hz, 2H), 2.37 (d, J=8.12Hz, 1H), 1.99 (d, J=8.04Hz, 1H), 1.70 (s, 3H)。

[1147] 步骤-2: (R)-2,2-二氯-1-甲基环丙烷-1-甲酸的制备: 将 (1R)-2,2-二氯-1-甲基-环丙烷甲酸 (4-硝基苯基) 酯38-3b (250.00mg, 861.77 μmol) 在 THF (8mL) 中的搅拌溶液冷却至 0°C 并加入溶于水 (2mL) 中的一水氢氧化锂, 98% (43.40mg, 1.03mmol, 28.74 μL)。使反应混合物在室温下搅拌3小时。在减压下蒸发反应混合物, 用水稀释, 并用乙酸乙酯萃取。水溶液用 1N HCl 酸化至 pH~4 并用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸钠干燥并在减压下蒸发以得到 (1R)-2,2-二氯-1-甲基-环丙烷甲酸38-4b (140mg, 828.37 μmol , 96.12% 收率), 将其未经进一步纯化即用于下一步骤。

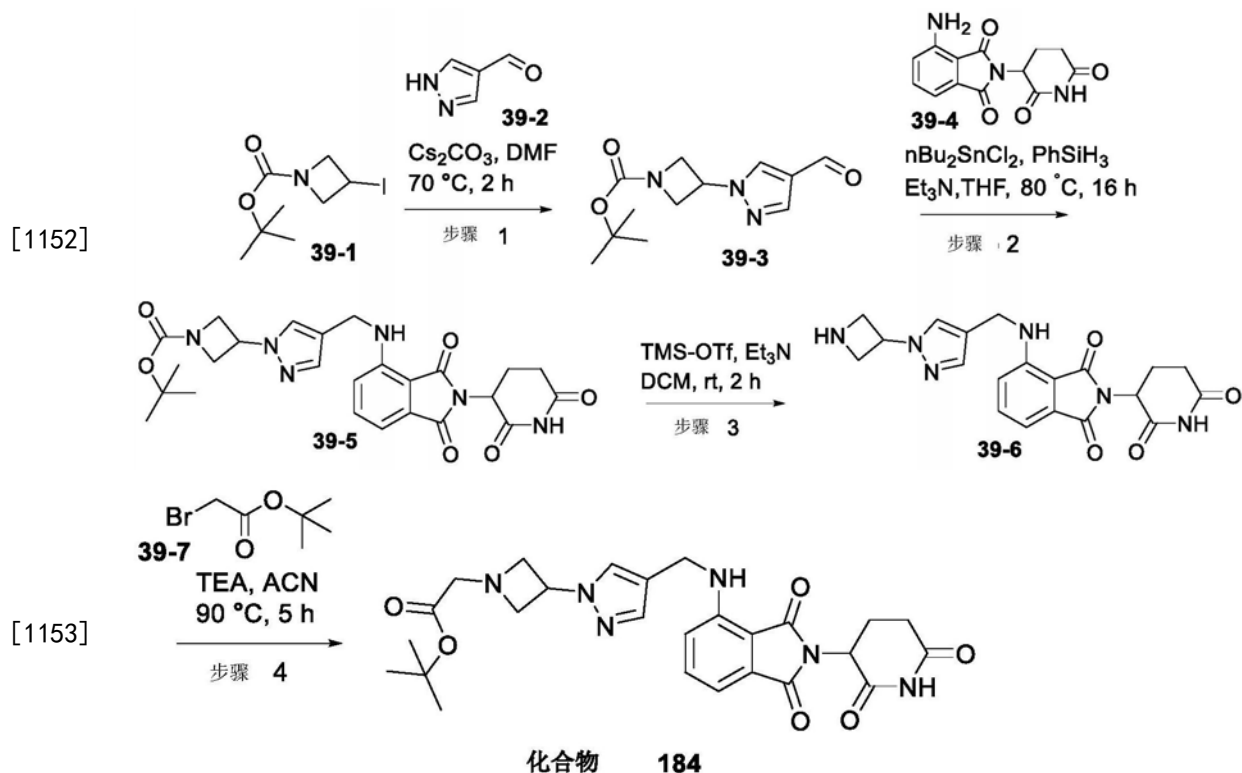
[1148] 步骤-3: 4-(((1-(1-((R)-2,2-二氯-1-甲基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备: 向 4-[1-(1-氯哌啶-1-鎓-4-基)吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧化代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 38-5 (200mg, 422.90 μmol) 在 DCM (10mL) 中的搅拌溶液中加入 (1R)-2,2-二氯-1-甲基-环丙烷甲酸38-4b (85.77mg, 507.48 μmol), 随后在 0°C 下加入三乙胺 (171.17mg, 1.69mmol, 235.78 μL) 并使反应混合物在室温下搅拌16小时。反应混合物用 DCM 稀释并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 随后用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。由此获得的粗产物通过硅胶柱色谱 (用 2.5% MeOH/DCM 洗脱) 纯化以得到 4-[1-[1-[(1R)-2,2-二氯-1-甲基-环丙烷羰基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧化代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物182) (105mg, 178.74 μmol , 42.26% 收率), 其为黄色固体。 ^1H NMR (d₆-DMSO, 400MHz) δ 11.08 (s, 1H), 7.82 (d, J=3.76Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.48 (d, J=4.96Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.56Hz, 1H), 7.04 (d, J=6.88Hz, 1H), 6.84-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, J=13.04, 5.32Hz, 1H), 4.46-4.34 (m, 4H), 3.92-3.75 (m, 1H), 3.47-3.31 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.20-2.16 (m, 1H), 2.07-1.85 (m, 4H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.48 (d, J=12.84Hz, 3H); LC MS: ES+587.2。

[1149] 步骤-4: (S)-2,2-二氯-1-甲基环丙烷-1-甲酸的制备: 将 (1S)-2,2-二氯-1-甲基-环丙烷甲酸 (4-硝基苯基) 酯38-3a (250.00mg, 861.77 μmol) 在 THF (8mL) 中的搅拌溶液冷却至 0°C 并加入溶于水 (2mL) 中的一水氢氧化锂, 98% (43.40mg, 1.03mmol, 28.74 μL)。使反应混合物在室温下搅拌3小时。在减压下蒸发反应混合物, 用水稀释, 并用乙酸乙酯萃取。水性溶液用 1N HCl 酸化至 pH~4 并用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸钠干燥并在减压下蒸发以得到 (1S)-2,2-二氯-1-甲基-环丙烷甲酸38-4a (140mg, 828.37 μmol , 96.12% 收率), 将其未经进一步纯化即用于下一步骤。

[1150] 步骤-5: 4-(((1-(1-((S)-2,2-二氯-1-甲基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备: 向 4-[1-(1-氯哌啶-1-鎓-4-基)吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧化代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 38-5 (200mg, 422.90 μmol) 在 DCM (2mL) 中的搅拌溶液中加入 (1S)-2,2-二氯-1-甲基-环丙烷

甲酸38-4a (85.77mg, 507.48 μ mol), 随后在0 $^{\circ}$ C下加入三乙胺 (171.17mg, 1.69mmol, 235.78 μ L) 并使反应混合物在室温下搅拌16小时。反应混合物用DCM稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液、水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。由此获得的粗产物通过硅胶柱色谱(用2.5%MeOH/DCM洗脱)纯化以得到4-[[1-[1-[(1S)-2,2-二氯-1-甲基-环丙烷羰基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物183) (105mg, 178.74 μ mol, 42.26%收率), 其为黄色固体。 1 H NMR (d₆-DMSO, 400MHz) δ 11.08 (s, 1H), 7.82 (d, J=3.76Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.48 (d, J=4.96Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.64Hz, 1H), 7.04 (d, J=6.96Hz, 1H), 6.84-6.79 (m, 1H), 5.04 (dd, J=12.76, 5.0Hz, 1H), 4.46-4.34 (m, 4H), 3.92-3.75 (m, 1H), 3.47-3.31 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.20-2.16 (m, 1H), 2.07-1.85 (m, 4H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.48 (d, J=12.84Hz, 3H); LC MS: ES+587.2。

[1151] 实施例39. 2-(3-(4-(((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁-1-基)乙酸叔丁酯(化合物184)的合成:



[1154] 步骤-1: 3-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的制备: 向1H-吡唑-4-甲醛39-2 (1g, 10.41mmol) 在DMF (10mL) 中的搅拌溶液中加入3-碘氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯39-1 (2.95g, 10.41mmol) 和碳酸铯 (5.09g, 15.61mmol) 并将反应混合物在90 $^{\circ}$ C下加热16小时。移除挥发物并将残留物用水和乙酸乙酯稀释。分离各层并将有机部分经Na₂SO₄干燥并在减压下蒸发以得到粗物质, 将其通过柱色谱纯化以得到3-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯39-3 (2g, 7.88mmol, 75.71%收率, 99%纯度, 000), 其为灰白色固体。LC MS: ES+252.0。

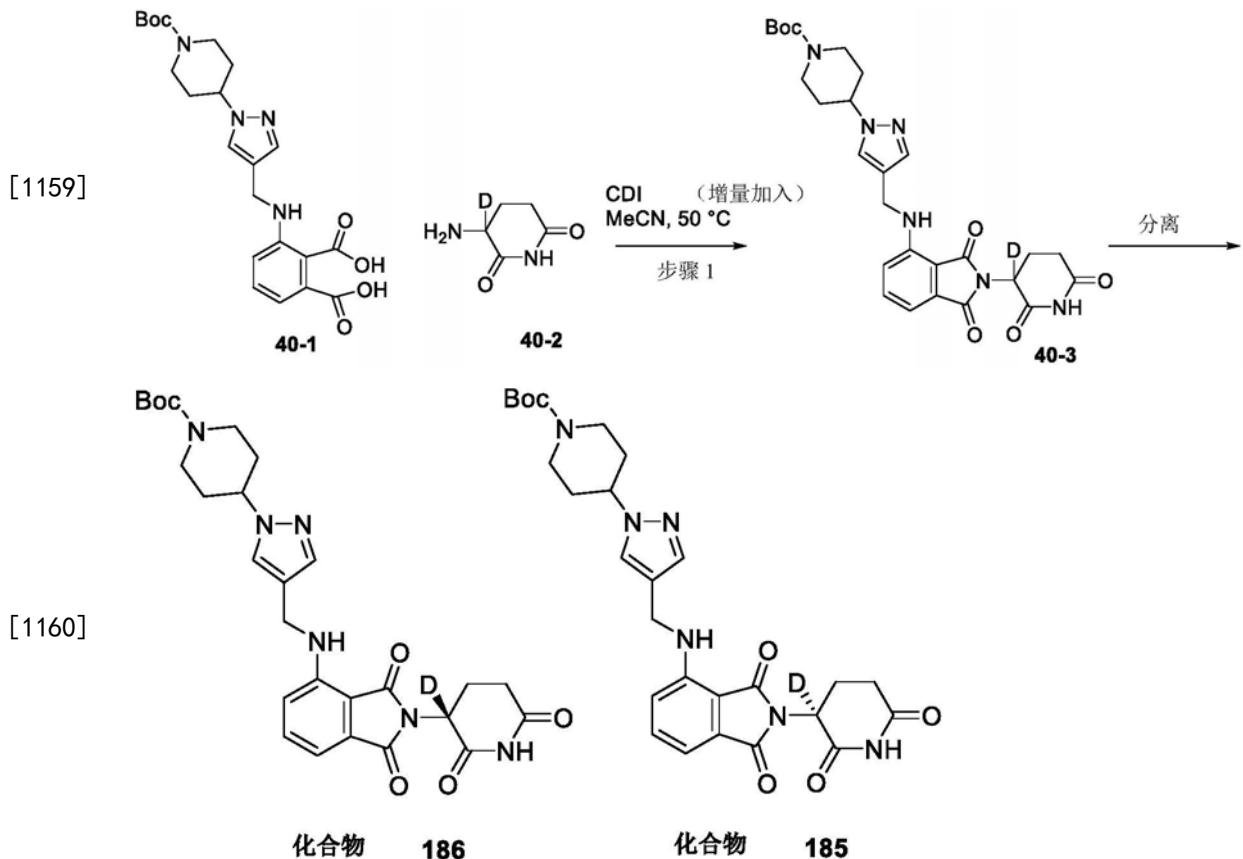
[1155] 步骤-2: 3-(4-(((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的制备: 向4-氨基-2-(2,6-二氧化-3-哌

啉基)异吡啶啉-1,3-二酮39-4 (500mg, 1.83mmol) 和3-(4-甲酰基吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯39-3 (459.81mg, 1.83mmol) 在THF (3mL) 中的搅拌溶液中, 加入五氯化丁基锡 (516.36mg, 1.83mmol, 305.54uL), 随后在室温下加入苯基硅烷 (198.01mg, 1.83mmol)。加入完成后, 将反应混合物在80℃下加热12小时。在减压下移除挥发物以得到粗物质, 将其通过柱色谱通过洗脱 (50%EtOAc: 己烷) 纯化以得到3-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯39-5 (500mg, 747.26umol, 40.84%收率, 76%纯度, 000), 其为黄色固体。LC MS: ES+509.4。

[1156] 步骤-3: 4-(((1-(氮杂环丁-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吡啶啉-1,3-二酮的制备: 在0℃下向3-[4-[[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吡啶啉-4-基]氨基]甲基]吡啶-1-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯39-5 (400mg, 786.59umol) 在DCM (8mL) 中的搅拌溶液中加入三氟甲磺酸三甲基硅烷酯 (262.24mg, 1.18mmol, 228.03uL) 和TEA (119.39mg, 1.18mmol, 164.45uL)。将反应在室温下搅拌2小时, 然后用水淬灭, 用10%MeOH/DCM萃取, 经Na₂SO₄干燥, 并在减压下蒸发以得到粗4-(((1-(氮杂环丁-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吡啶啉-1,3-二酮39-6 (320mg, 783.53umol, 99.61%收率, 纯度, 000), 其为黄色固体。LC MS: ES+409.2。

[1157] 步骤-4: 2-(3-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁-1-基)乙酸叔丁酯的制备: 向4-[[[1-(氮杂环丁-3-基)吡啶-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吡啶啉-1,3-二酮39-6 (320mg, 783.53umol) 在ACN (7mL) 中的搅拌溶液中加入2-溴乙酸叔丁酯39-7 (168.11mg, 861.88umol, 126.40uL) 和TEA (79.29mg, 783.53umol, 109.21uL)。将反应混合物在90℃下搅拌5小时。移除挥发物并将残留物用水和乙酸乙酯稀释。分离各层并将有机部分经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以得到粗物质, 将其通过制备型TLC纯化以得到2-(3-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁-1-基)乙酸叔丁酯 (化合物184) (18mg, 32.77umol, 4.18%收率, 95.14%纯度, 000), 其为黄色固体。¹H NMR (d₆-DMSO, 400MHZ) δ 11.09 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56 (t, J=7.84Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.14 (d, J=8.64Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.04Hz, 1H), 6.88-6.85 (m, 1H), 5.04 (dd, J=12.8, 5.28Hz, 1H), 4.99-4.95 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.45-3.43 (m, 2H), 3.26-3.23 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.39 (s, 9H); LC MS: ES+523.3。

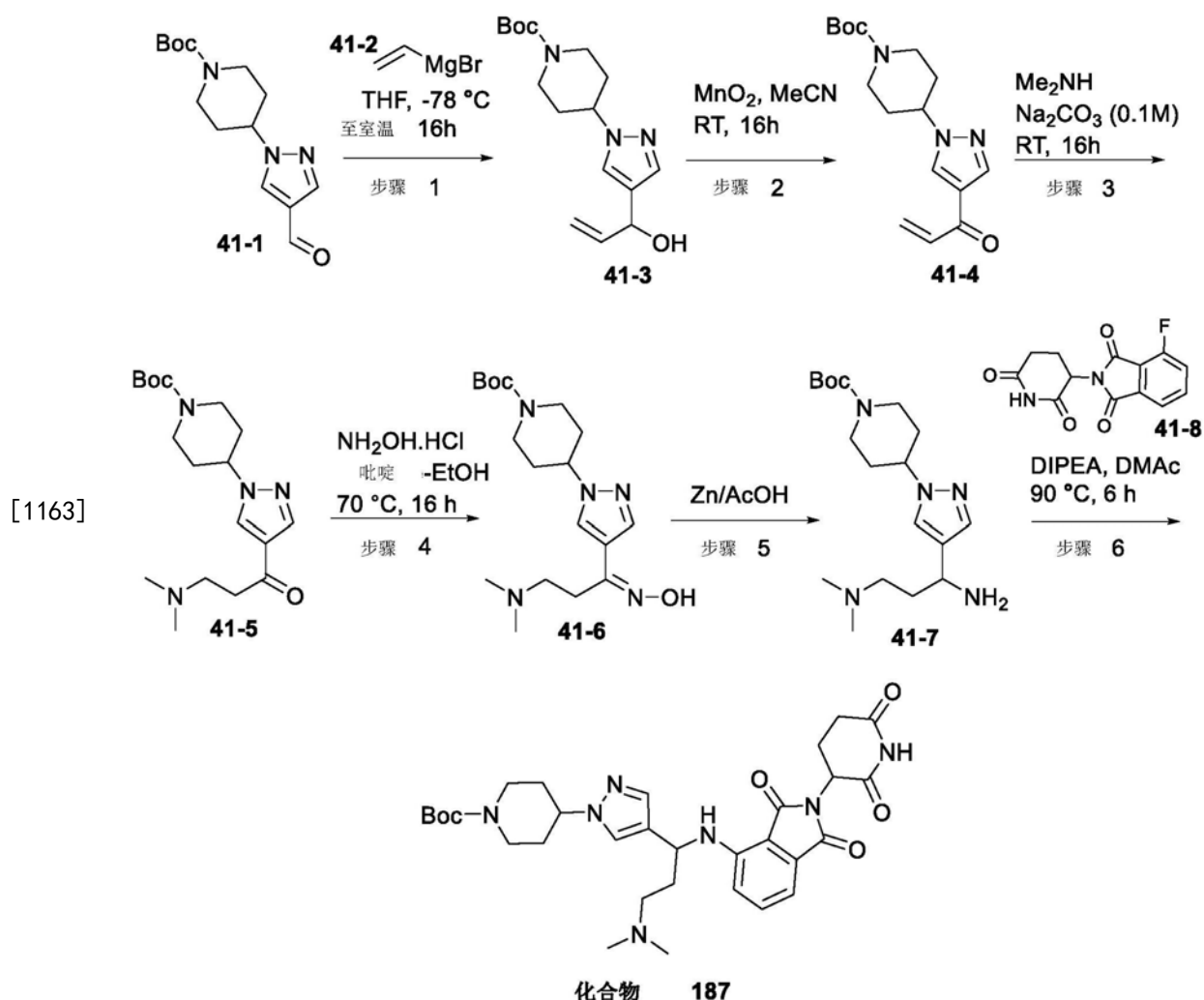
[1158] 实施例40. 4-[4-[[[2-[(3R)-3-氘代-2,6-二氧代-3-哌啶基]-1,3-二氧代-异吡啶啉-4-基]氨基]甲基]吡啶-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (化合物185) 和4-[4-[[[2-[(3S)-3-氘代-2,6-二氧代-3-哌啶基]-1,3-二氧代-异吡啶啉-4-基]氨基]甲基]吡啶-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (化合物186) 的合成:



[1161] 步骤-1: 4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基-3-d)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 在45℃下向3-[[1-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基氨基]邻苯二甲酸40-1 (150.0mg, 337.47 μ mol) 在ACN (3mL) 中的搅拌溶液中加入羰基二咪唑 (71.14mg, 438.72 μ mol) 并继续加热20分钟。然后将反应混合物冷却至室温并加入羰基二咪唑 (71.14mg, 438.72 μ mol), 随后加入3-(氨基)-3-氘代-哌啶-2,6-二酮40-2 (83.83mg, 506.21 μ mol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。TLC和LCMS确认产物形成。向反应混合物中进一步加入羰基二咪唑 (82.08mg, 506.21 μ mol) 并将反应在室温下搅拌2小时, 然后在50℃下搅拌1小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤并分离有机部分。然后将有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗物质, 将其通过快速色谱 (使用0-1% MeOH-DCM) 纯化以得到4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基-3-d)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯40-3 (130mg), 其为两种异构体的混合物。将化合物40-3溶于MeOH中并将该两种异构体通过手性制备型HPLC使用Chiralpak IC (4.6x 250mm), 5 μ 柱 (流动相: ACN:100; 流速: 1.0ml/min) 进行分离以得到4-[4-[[[2-[(3R)-3-氘代-2,6-二氧代-3-哌啶基]-1,3-二氧代-异吡啶-4-基]氨基]甲基]吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (化合物185) (50.0mg, 93.01 μ mol, 27.56% 收率), 为 (60% D-掺入, 峰-1, 首先洗脱, %ee-99.74)。¹H NMR (d₆-DMSO, 400MHz) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.52Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.04Hz, 1H), 6.79 (t, J=5.54Hz, 1H), 5.06-5.03 (m, 0.4H), 4.36-4.26 (m, 3H), 4.02-3.98 (m, 2H), 2.92-2.83 (m, 3H), 2.66-2.53 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 3H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.40 (s, 9H); LC MS: ES+538.4和4-[4-[[[2-[(3S)-3-氘代-2,6-二氧代-3-哌啶基]-1,3-二氧代-异吡啶-4-

基]氨基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物186) (45.0mg, 83.71 μ mol, 24.80%收率), 为(60%D-掺入, 峰2, 第二洗脱, %ee=93.08), 均为黄色固体。¹H NMR (d6-DMSO, 400MHZ) δ 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.52Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.04Hz, 1H), 6.79 (t, J=5.54Hz, 1H), 5.06-5.03 (m, 0.4H), 4.36-4.26 (m, 3H), 4.02-3.98 (m, 2H), 2.92-2.83 (m, 3H), 2.66-2.53 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 3H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.40 (s, 9H); LC MS: ES+538.4。

[1162] 实施例41. 4-(4-(3-(二甲基氨基)-1-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物187)的合成:



[1164] 步骤-1: 4-(4-(1-羟基烯丙基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 在-78 °C下向4-(4-甲酰基吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯41-1 (2g, 7.16mmol) 在THF (50mL) 中的搅拌溶液中加入乙烯基溴化镁41-2 (1M, 10.74mL) 并将反应在室温下搅拌16小时。反应混合物用饱和NH₄Cl溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取。粗物质通过柱色谱(100-200硅胶; 30%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到4-[4-(1-羟基烯丙基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯41-3 (1.7g, 5.53mmol, 77.24%收率)。¹H NMR (d6-DMSO, 400MHZ) δ 7.60 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.04-5.95 (m, 1H), 5.22-5.17 (m, 2H), 5.04-4.99 (m, 2H), 4.31-4.25 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 2H), 2.90-2.85 (m, 2H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 2H), 1.40 (s, 9H) ;

[1165] 步骤-2: 4-(4-丙烯酰基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 向4-[4-(1-

羟基烯丙基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯41-3 (1.6g, 5.21mmol) 在乙腈 (25mL) 中的搅拌溶液中加入氧化锰 (2.58g, 36.44mmol) 并将反应混合物在室温下搅拌16小时。反应混合物通过硅藻土床过滤并用乙酸乙酯洗涤。然后将滤液用水和饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。粗物质通过组合快速柱 (30-40% EtOAc/己烷) 纯化以得到4-(4-丙-2-烯酰基吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯41-4 (900mg, 2.95mmol, 56.62% 收率), 其为白色固体。LC MS:ES+306.2。

[1166] 步骤-3: 4-(4-(3-(二甲基氨基)丙酰基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 向4-(4-丙-2-烯酰基吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯41-4 (900mg, 2.95mmol) 在水 (10mL) 中的搅拌溶液中加入N-甲基甲胺 (2M, 1.23mL) 和 (0.1M) 碳酸钠 (2.46mmol, 2.73mL) 并将反应混合物在室温下搅拌16小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。分离各层并将有机部分经硫酸钠干燥。将有机部分浓缩以得到4-[4-[3-(二甲基氨基)丙酰基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯41-5 (600mg, 1.71mmol, 69.71% 收率), 其为粗物质。LC MS:ES+351.4。

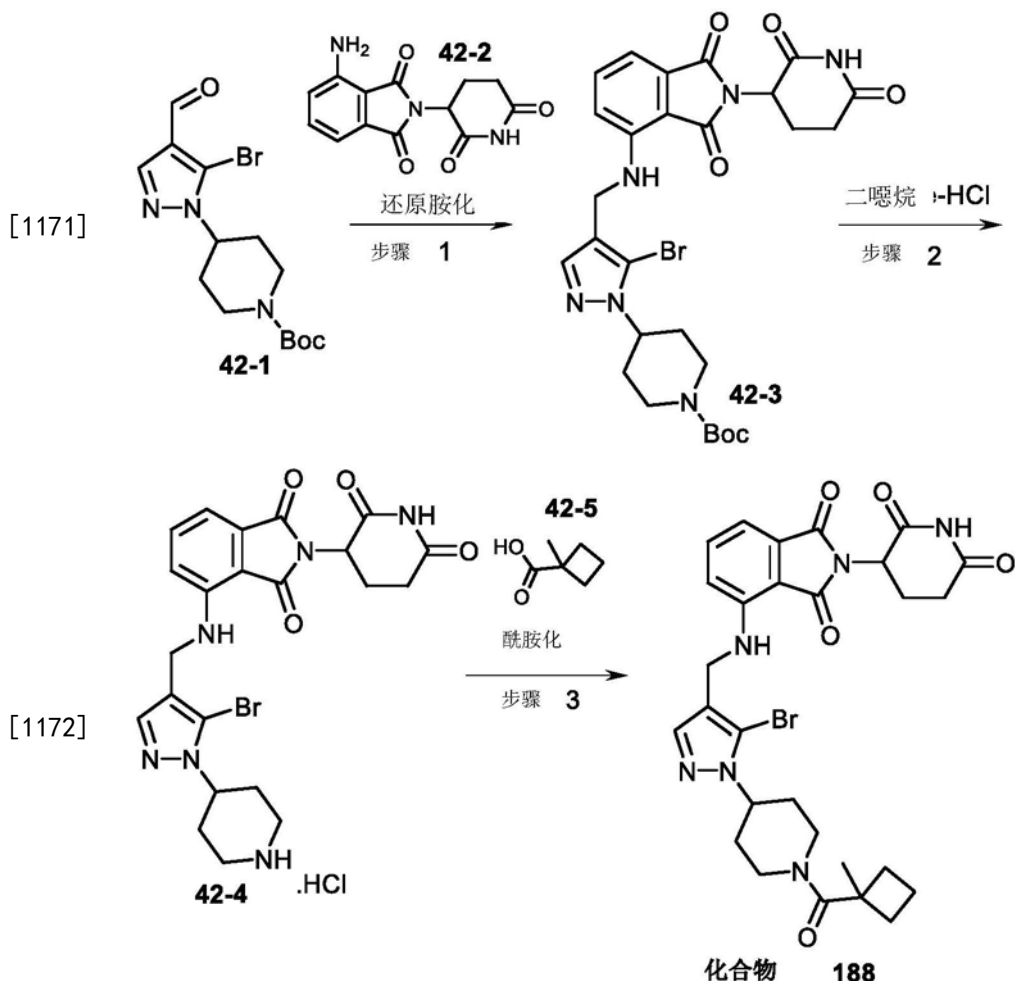
[1167] 步骤-4: (Z)-4-(4-(3-(二甲基氨基)-1-(羟基亚氨基)丙基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 向4-[4-[3-(二甲基氨基)丙酰基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯41-5 (200.0mg, 570.69 μ mol) 在乙醇 (4mL) 中的搅拌溶液中加入羟胺盐酸盐 (79.32mg, 1.14mmol, 47.49 μ L) 和吡啶 (1mL)。将反应混合物在80 $^{\circ}$ C下加热16小时。将反应混合物中的溶剂在减压下蒸发并用乙醚和戊烷洗涤以得到4-[4-[(E)-C-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-羟基-碳亚氨基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯41-6 (200.0mg, 547.24 μ mol, 95.89% 收率), 其为灰白色固体。LC MS:ES+366.4。

[1168] 步骤-5: 4-(4-(1-氨基-3-(二甲基氨基)丙基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 向4-[4-[(E)-C-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-羟基-碳亚氨基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯41-6 (350.0mg, 957.67 μ mol) 在乙酸 (5mL) 中的搅拌溶液中加入锌 (313.11mg, 4.79mmol, 43.85 μ L) 并将反应混合物在60 $^{\circ}$ C下加热24小时。反应混合物经硅藻土床过滤并将滤液在减压下蒸发并用戊烷洗涤以得到粗物质化合物, 将其通过反相制备型HPLC使用LYMC:YMC-Actus Triart C-18 (250X 20mm, 5 μ) H₂O-水柱, 流速为5mL/min且运行时间为20分钟 (溶剂A:ACN; 溶剂B:NaHCO₃) 进行纯化以分离4-(4-(1-氨基-3-(二甲基氨基)丙基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯41-7 (52.0mg, 147.94 μ mol, 15.45% 收率), 其为无色胶状物。LC MS:ES+352.4。

[1169] 步骤-6: 4-(4-(3-(二甲基氨基)-1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 向4-[4-[1-氨基-3-(二甲基氨基)丙基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯41-7 (40.0mg, 113.80 μ mol) 在NMP (1.0mL) 中的搅拌溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (36.77mg, 284.51 μ mol, 49.56 μ L), 随后加入2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-氟-异吲哚啉-1,3-二酮41-8 (34.58mg, 125.18 μ mol)。将反应在90 $^{\circ}$ C下加热16小时, 然后用乙酸乙酯稀释并用碳酸氢钠溶液、水洗涤。分离有机部分并经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗化合物, 将其通过制备型TLC板 (用4% MeOH-DCM洗脱) 纯化以得到4-[4-[3-(二甲基氨基)-1-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]丙基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (化合物187) (4mg, 6.31 μ mol, 5.55% 收率, 95.89% 纯度, 000), 为黄色固体。¹H NMR (d₆-DMSO, 400MHZ) δ 11.08

(s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.52 (t, J=7.86Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 5.05 (dd, J=12.76, 5.24Hz, 1H), 4.81-4.80 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 4H), 2.60-2.56 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.73-1.68 (m, 2H), 1.39 (s, 9H); LC MS: ES+608.5.

[1170] 实施例42. 4-((5-溴-1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物188)的合成:



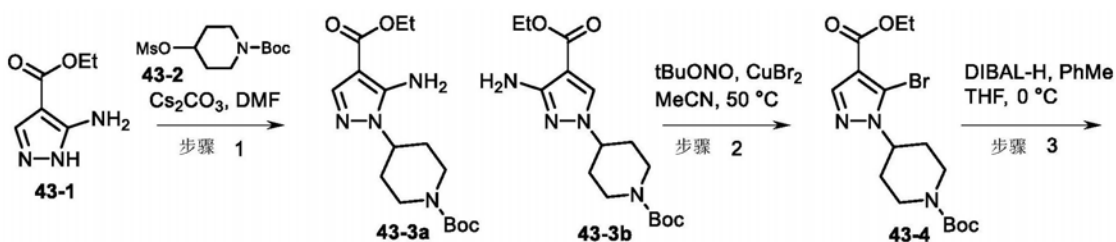
[1173] 步骤-1: 4-(5-溴-4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 在密封管中向4-氨基-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮42-2 (100mg, 365.97 μ mol) 在THF (4mL) 中的搅拌溶液中加入4-(5-溴-4-甲酰基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯42-1 (131.10mg, 365.97 μ mol), 随后加入二氯二丁基锡 (133.44mg, 439.17 μ mol, 98.12 μ L) 和苯基硅烷 (39.60mg, 365.97 μ mol, 45.16 μ L)。将反应混合物在80 $^{\circ}$ C下加热16小时, 然后浓缩以得到粗物质, 将其通过柱色谱(使用0%-20%EtOAc-DCM)纯化以得到4-[5-溴-4-[[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯42-3 (80mg, 129.98 μ mol, 35.52%收率), 其为黄色固体。LC MS: ES+615.2, 617.5 (溴模式)

[1174] 步骤-2: 4-((5-溴-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐的制备: 在0 $^{\circ}$ C下向4-[5-溴-4-[[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯42-3

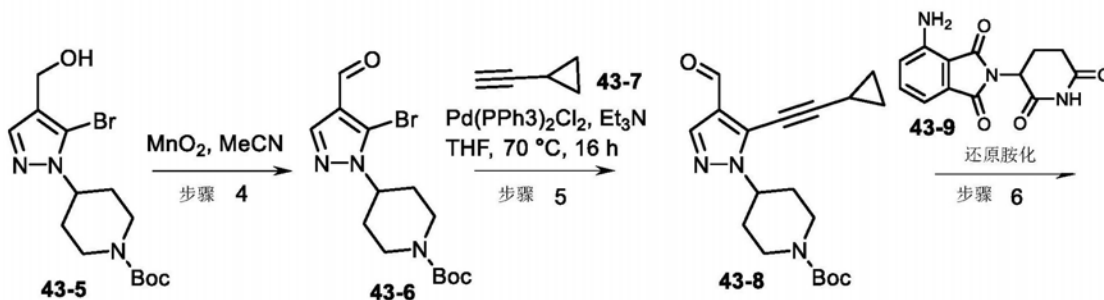
(100mg, 162.48 μ mol) 在二噁烷 (2mL) 中的搅拌溶液中, 滴加 4M 二噁烷 HCl (5mL)。然后将反应混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后在减压下浓缩, 用乙醚洗涤并干燥以得到 4-[[5-溴-1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐 42-4 (89mg, 161.28 μ mol, 99.27% 收率), 其为黄色固体。LC MS: ES+515.3, 515.3 (溴模式)。

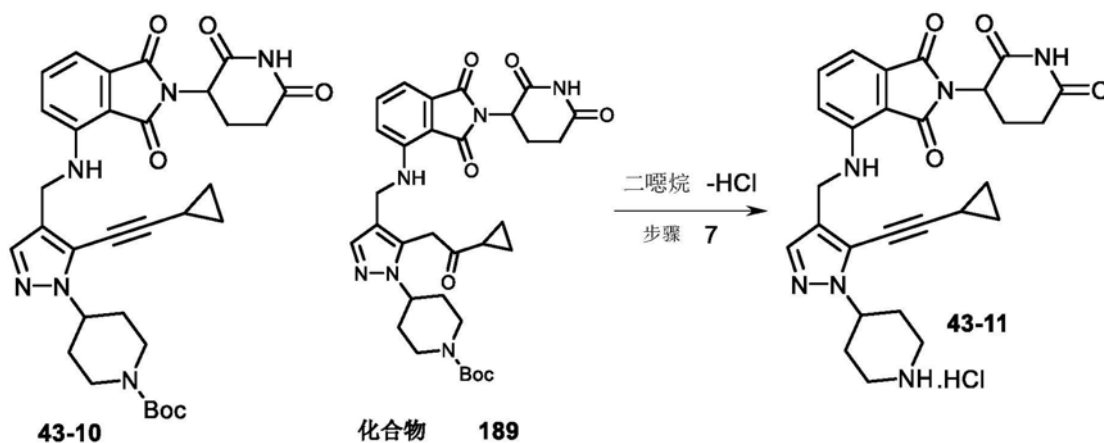
[1175] 步骤-3: 4-((5-溴-1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备: 向 4-[[5-溴-1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮; 盐酸盐 42-4 (100mg, 181.22 μ mol) 在 DMF (2mL) 中的搅拌溶液中加入 1-甲基环丁烷甲酸 42-5 (20.68mg, 181.22 μ mol, 18.47 μ L) 并将反应混合物冷却至 0 $^{\circ}$ C, 随后加入 HATU (103.36mg, 271.83 μ mol) 和 DIPEA (93.68mg, 724.87 μ mol, 126.26 μ L)。使反应混合物在室温下搅拌 16 小时, 然后用水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和碳酸氢钠溶液、水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。由此获得的粗产物通过硅胶柱色谱 (用 2.5-3% MeOH/DCM 洗脱) 纯化以得到 4-[[5-溴-1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 188) (50mg, 81.77 μ mol, 45.12% 收率, 100% 纯度, 000), 其为黄色固体。 1 H NMR (d₆-DMSO, 400MHz) δ 11.09 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.04Hz, 1H), 6.80 (t, J = 5.56Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.56Hz, 1H), 4.57-4.50 (m, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.34-4.33 (m, 2H), 3.64-3.62 (m, 1H), 3.18-3.16 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.74-2.72 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.43-2.32 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.96-1.66 (m, 8H), 1.65-0.9 (m, 1H), 1.35 (s, 3H); LC MS: ES+611.3, 613.3 (溴模式)。

[1176] 实施例 43. 4-[5-(2-环丙基-2-氧代-乙基)-4-[[[2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-1,3-二氧化-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (化合物 189) 和 4-((5-(环丙基乙炔基)-1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 190) 的最终报告:

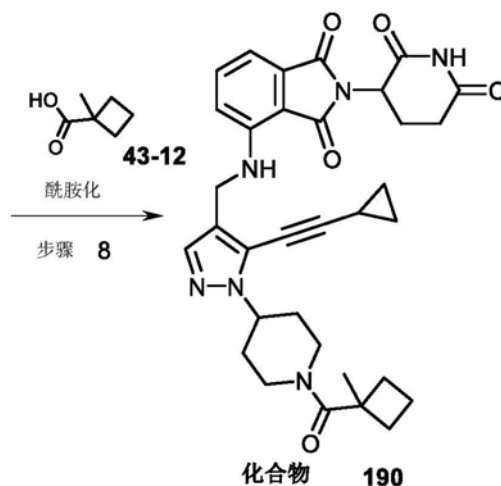


[1177]





[1178]



[1179] 步骤-1: 4-(5-氨基-4-乙氧基羰基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 向5-氨基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯43-1 (10g, 64.45mmol) 在DMF (100mL) 中的搅拌溶液中, 加入4-甲基磺酰基氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯43-2 (25.21g, 90.23mmol) 和碳酸铯 (42.00g, 128.90mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌16小时, 然后用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。粗物质通过柱色谱纯化, 用10%乙酸乙酯-DCM洗脱以得到4-(5-氨基-4-乙氧基羰基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯43-3a (4.8g, 14.18mmol, 22.01%收率) 和用15%乙酸乙酯-DCM洗脱以得到极性异构点4-(3-氨基-4-乙氧基羰基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯43-3b (3.0g, 8.87mmol, 13.75%收率), 其为灰白色固体。LC MS: ES+339.1。

[1180] 步骤-2: 4-(5-溴-4-乙氧基羰基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 向亚硝酸叔丁酯 (2.10g, 20.39mmol, 2.43mL) 和溴化铜 (cupric bromide) (3.68g, 16.31mmol) 在乙腈 (50mL) 中的搅拌溶液中分批加入4-(5-氨基-4-乙氧基羰基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯43-3a (4.6g, 13.59mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时并在65℃下搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温, 用水淬灭, 用二氯甲烷萃取, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。粗物质通过组合快速色谱 (以1.2%甲醇/二氯甲烷洗脱) 纯化以得到4-(5-溴-4-乙氧基羰基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯43-4 (3.1g, 7.71mmol, 56.69%收率), 其为无色胶状物。LC MS: ES+402.2和404.2 (溴模式)。

[1181] 步骤-3: 4-[5-溴-4-(羟基甲基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 在0℃下向4-(5-溴-4-乙氧基羰基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯43-4 (4.5g, 11.19mmol) 在THF

(30mL) 中的搅拌溶液中滴加DIBAL-H (3.18g, 22.37mmol, 4.54mL)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟。反应用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。粗物质用柱色谱(以1.5%甲醇/二氯甲烷洗脱)纯化以得到4-[5-溴-4-(羟基甲基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯43-5 (3.1g, 8.61mmol, 76.93%收率), 其为无色胶状物。LC MS:ES+360.1和362.1(溴模式)。

[1182] 步骤-4: 4-(5-溴-4-甲酰基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 向4-[5-溴-4-(羟基甲基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯43-5 (3.0g, 8.33mmol) 在乙腈(20mL) 中的搅拌溶液中加入二氧化锰(3.62g, 41.64mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时, 然后通过硅藻土过滤, 在减压下浓缩并通过combiflash(以1%甲醇/二氯甲烷洗脱)纯化以得到4-(5-溴-4-甲酰基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯43-6 (1800mg, 5.02mmol, 60.34%收率), 其为灰白色固体。LC MS:ES+358.0。

[1183] 步骤-5: 4-[5-(2-环丙基乙炔基)-4-甲酰基-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 在密封管中向4-(5-溴-4-甲酰基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯43-6 (1000mg, 2.79mmol) 在THF (10mL) 中的搅拌溶液中加入环丙基乙炔(cyclopropyl acetylene) 43-7 (184.52mg, 2.79mmol, 236.26uL) 和三乙胺(1.13g, 11.17mmol, 1.56mL)。反应混合物用氩气脱气10分钟, 然后加入双(三苯基膦)二氯化钯(II) (195.94mg, 279.15umol) 和碘化铜(I) (53.16mg, 279.15umol, 9.46uL)。将反应混合物在80℃下加热16小时, 然后冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩。粗物质通过组合快速色谱(以1.5%甲醇/二氯甲烷洗脱)纯化以得到4-[5-(2-环丙基乙炔基)-4-甲酰基-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯43-8 (610mg, 1.78mmol, 63.63%收率), 其为棕色胶状物。LC MS:ES+344.1。

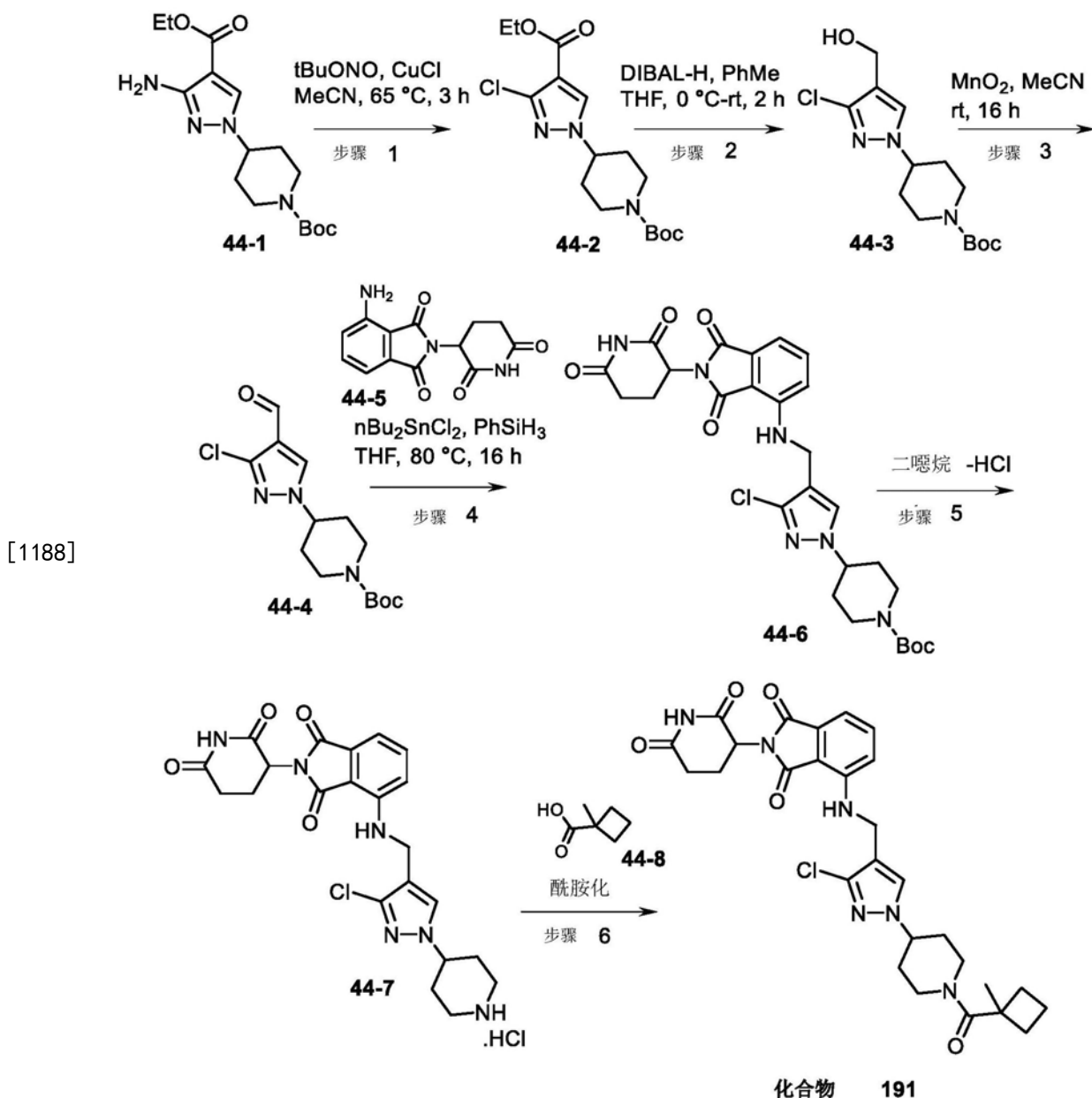
[1184] 步骤-6: 4-[5-(2-环丙基-2-氧代-乙基)-4-[[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吡啶啉-4-基]氨基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 向4-[5-(2-环丙基乙炔基)-4-甲酰基-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯43-8 (100mg, 291.19umol) 和4-氨基-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吡啶啉-1,3-二酮43-9 (79.57mg, 291.19umol) 的搅拌溶液中加入苯基硅烷(31.51mg, 291.19umol, 35.89uL) 和二氯二丁基锡(106.17mg, 349.43umol, 78.07uL) 并将反应混合物在80℃下加热16小时。将反应混合物浓缩并将粗物质通过柱色谱(使用0%-1.5%MeOH/DCM)纯化以得到4-[5-(2-环丙基乙炔基)-4-[[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吡啶啉-4-基]氨基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯43-10 (30.0mg, 49.94umol, 17.15%收率), 其为黄色固体, LC MS:ES+601.4, 以及一个副产物4-[5-(2-环丙基-2-氧代-乙基)-4-[[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吡啶啉-4-基]氨基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物189) (10mg, 13.41umol, 13.16%收率), 其为黄色固体。¹H NMR (d6-DMSO, 400MHZ) δ11.08 (s, 1H), 7.56 (t, J=7.78Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.14 (d, J=8.56Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.04Hz, 1H), 6.67 (t, J=5.44Hz, 1H), 5.03 (dd, J=12.68, 5.48Hz, 1H), 4.30-4.28 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.15-4.10 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 2H), 2.90-2.81 (m, 3H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 3H), 1.82-1.70 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 0.88-0.82 (m 4H); LC MS:ES+619.4。

[1185] 步骤-7: 4-(((5-(环丙基乙炔基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吡啶啉-1,3-二酮盐酸盐的制备: 在0℃下向4-[5-(2-环丙基乙

炔基)-4-[[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吡啶啉-4-基]氨基]甲基]吡啶-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯43-10 (30mg, 49.94 μ mol) 在DCM (2mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入TFA (740.00mg, 6.49mmol, 0.5mL)。然后将反应混合物在室温下搅拌2小时。在减压下蒸发挥发物,用乙醚研磨以得到4-((5-(环丙基乙炔基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吡啶啉-1,3-二酮盐酸盐(24mg, 47.95 μ mol, 96.00%收率, 101), 其为灰白色固体, 将其未经进一步纯化即用于下一步骤。

[1186] 步骤-8: 4-((5-(环丙基乙炔基)-1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吡啶啉-1,3-二酮的制备: 向1-甲基环丁烷甲酸43-11 (6.14mg, 53.78 μ mol, 5.48 μ L) 在DMF (2mL) 中的搅拌溶液中加入4-((5-(环丙基乙炔基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吡啶啉-1,3-二酮盐酸盐 (30mg, 48.89 μ mol)。将反应混合物冷却至0 $^{\circ}$ C, 加入HATU (27.89mg, 73.34 μ mol) 和DIPEA (31.60mg, 244.47 μ mol, 42.58 μ L)。将反应混合物在室温下搅拌16小时, 然后用水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机层用硫酸钠干燥并在减压下蒸发。粗物质通过制备型TLC (用4%MEOH/DCM洗脱) 纯化以得到4-[5-(2-环丙基乙炔基)-1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡啶-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吡啶啉-1,3-二酮(化合物190) (10mg, 16.73 μ mol, 34.22%收率, 99.82%纯度, 000)。 1 H NMR (d₆-DMSO, 400MHZ) δ 11.09 (s, 1H), 7.57 (t, J=7.74Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.12 (d, J=8.56Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.04Hz, 1H), 6.86-6.84 (m, 1H), 5.05 (dd, J=12.04, 4.72Hz, 1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 4.45-4.44 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 2H), 3.65-3.63 (m, 1H), 3.15-3.13 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.72-2.70 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.02-2.00 (m, 1H), 1.96-1.78 (m, 6H), 1.66-1.63 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 0.95-0.93 (m, 2H), 0.79-0.78 (m, 2H); LC MS: ES+ 597.8。

[1187] 实施例44. 3-(4-((3-氯-1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)甲基)氨基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)哌啶-2,6-二酮(化合物191)的合成:



[1189] 步骤-1: 4-(3-氯-4-(乙氧基羰基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 在0℃下向4-(3-氨基-4-乙氧基羰基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯44-1 (2.1g, 6.21mmol) 在乙腈(10.0mL)中的搅拌溶液中加入亚硝酸叔丁酯90% (959.89mg, 9.31mmol, 1.11mL), 随后加入CuCl (921.53mg, 9.31mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时, 然后在65℃下搅拌2小时。然后将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯稀释。分离有机层并用水、饱和碳酸氢钠溶液和盐水溶液洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。然后将粗物质通过柱色谱(1-1.5%MeOH-DCM洗脱)纯化以得到4-(3-氯-4-乙氧基羰基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯44-2 (1g, 2.79mmol, 45.03%收率), 其为胶状绿色液体。LC MS: ES+358.3。

[1190] 步骤-2: 4-(3-氯-4-(羟基甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 在0℃下向4-(3-氯-4-乙氧基羰基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯44-2 (2.73g, 7.63mmol) 在THF (25.0mL)中的溶液中, 滴加DIBAL (13.02g, 22.89mmol, 18.57mL, 25%纯度)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。然后在0℃下将反应混合物用水(20.0ml)淬灭并将混合物在室温下搅拌1小时, 然后通过硅藻土床过滤。分离滤液并将有机部分经硫酸钠干燥并在减压下浓

缩。粗物质通过柱色谱(2-2.5%MeOH-DCM洗脱)纯化以得到4-[3-氯-4-(羟基甲基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯44-3(800mg, 2.53mmol, 33.20%收率), 其为无色液体。LC MS:ES+316.2。

[1191] 步骤-3: 4-(3-氯-4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 向4-[3-氯-4-(羟基甲基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯44-3(800mg, 2.53mmol)在DCM(10.0mL)中的搅拌溶液中加入MnO₂(2.20g, 25.33mmol)并将反应混合物在室温下搅拌16小时。反应混合物通过硅藻土床过滤并将滤液在减压下浓缩以得到粗化合物。粗物质通过柱色谱(2-2.5%MeOH/DCM洗脱)纯化以得到4-(3-氯-4-甲酰基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯44-4(600mg, 1.91mmol, 75.48%收率), 其为白色固体。LC MS:ES+314.2。

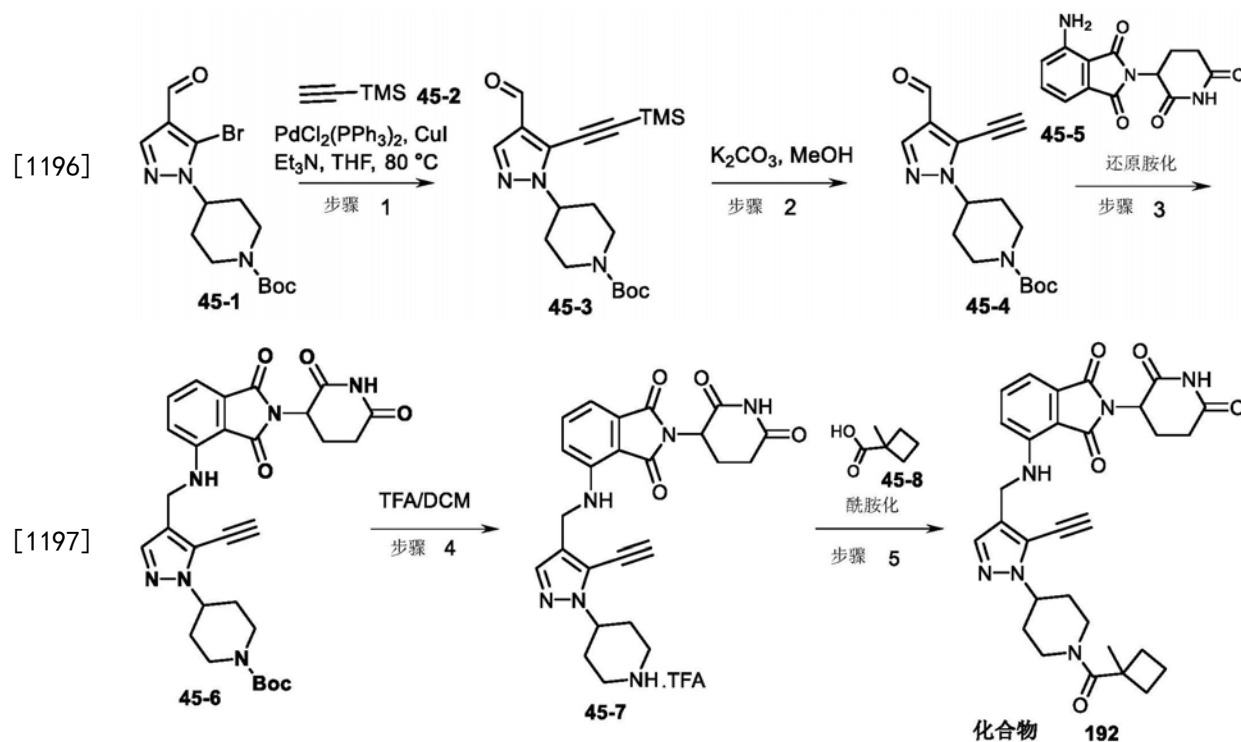
[1192] 步骤-4: 4-(3-氯-4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 向4-(3-氯-4-甲酰基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯44-4(300mg, 956.09umol)在THF(5.0mL)中的溶液中加入4-氨基-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮44-5(261.25mg, 956.09umol)。将苯基硅烷(103.46mg, 956.09umol, 117.97uL)和二丁基二氯化锡(348.60mg, 1.15mmol, 256.33uL)加入到反应混合物中并将反应混合物在80℃下加热16小时。将反应混合物冷却至室温, 通过硅藻土床过滤并将滤液在减压下浓缩以得到粗产物。粗物质通过柱色谱(1.5-2%MeOH/DCM洗脱)纯化以得到4-[3-氯-4-[[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯44-6(140mg, 245.17umol, 25.64%收率), 其为黄色固体。LC MS:ES+571.3。

[1193] 步骤-5: 3-(4-((3-氯-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐的制备: 向4-[3-氯-4-[[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯44-6(130mg, 227.66umol)在二噁烷(3.0mL)中的溶液中加入二噁烷-HCl(227.66umol, 6mL)并将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩并用乙醚研磨以得到3-(4-((3-氯-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐44-7(140mg, 275.93umol, 121.20%收率, 粗纯度)。LC MS:ES+471.5。

[1194] 步骤-6: 3-(4-((3-氯-1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-基)哌啶-2,6-二酮的制备: 在0℃下向4-[[3-氯-1-(1-氯-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮44-7(140.28mg, 276.48umol)和1-甲基环丁烷甲酸(31.56mg, 276.48umol)在DMF(8.0mL)中的搅拌溶液中加入HATU(157.69mg, 414.72umol), 随后加入DIPEA(178.67mg, 1.38mmol, 240.79uL)。将反应混合物在室温下搅拌16小时, 然后用乙酸乙酯稀释, 用水、饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩以得到粗化合物。然后将粗物质通过柱色谱(2-2.5%MeOH/DCM洗脱)纯化以得到4-[[3-氯-1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物191)(50mg, 83.77umol, 30.30%收率, 95%纯度, 000), 其为黄色固体。1H NMR(d₆-DMSO, 400MHZ) δ11.08(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.59(t, J=7.82Hz, 1H), 7.11(d, J=8.6Hz, 1H), 7.06(d, J=7.04Hz, 1H), 6.80(t, J=5.94Hz, 1H), 5.05(dd, J=12.88, 5.52Hz, 1H), 4.39-4.32(m, 4H), 3.62-3.58(m, 1H), 3.07-3.05(m, 1H), 2.92-2.83(m, 1H), 2.66-2.55(m, 2H), 2.42-2.30(m,

2H), 2.03-1.87 (m, 4H), 1.81-1.78 (m, 3H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.34 (s, 3H); LC MS: ES+ 567.4。

[1195] 实施例45. 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((5-乙炔基-1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物192)的合成:



[1198] 步骤-1: 4-(4-甲酰基-5-((三甲基硅烷基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 在密封管中向4-(5-溴-4-甲酰基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯45-1 (500mg, 1.40mmol) 在THF (5mL) 中的搅拌溶液中加入TMS乙炔45-2 (137.09mg, 1.40mmol, 197.25 μ L) 和三乙胺 (564.94mg, 5.58mmol, 778.16 μ L)。反应混合物用氩气脱气10分钟, 然后将双(三苯基膦)二氯化钯(II) (97.97mg, 139.58 μ mol) 和碘化铜(I) (26.58mg, 139.58 μ mol, 4.73 μ L) 加入到反应混合物中并将反应混合物在80 $^\circ$ C下加热16小时。将反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯和水稀释。分离各层并将有机部分用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩。粗物质通过combiflash色谱(以20-30%EtOAc-己烷洗脱)纯化以得到4-[4-甲酰基-5-(2-三甲基硅烷基乙炔基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯45-3 (380mg, 1.01mmol, 72.50%收率), 其为棕色胶状物。LC MS: ES+376.0。

[1199] 步骤-2: 4-(5-乙炔基-4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 在0 $^\circ$ C下向4-[4-甲酰基-5-(2-三甲基硅烷基乙炔基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯45-3 (700mg, 1.86mmol) 在甲醇 (5mL) 中的搅拌溶液中加入碳酸钾 (515.25mg, 3.73mmol, 225.00 μ L)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。反应混合物用EtOAc和水稀释并分离各层。有机层用水、盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以得到粗物质, 将其通过柱色谱(使用30-40%EtOAc-己烷作为洗脱剂)纯化以得到4-(5-乙炔基-4-甲酰基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯45-4 (400mg, 1.32mmol, 70.74%收率), 其为棕色半固体。LC MS: ES+248.4 (叔丁基为-56片段)。

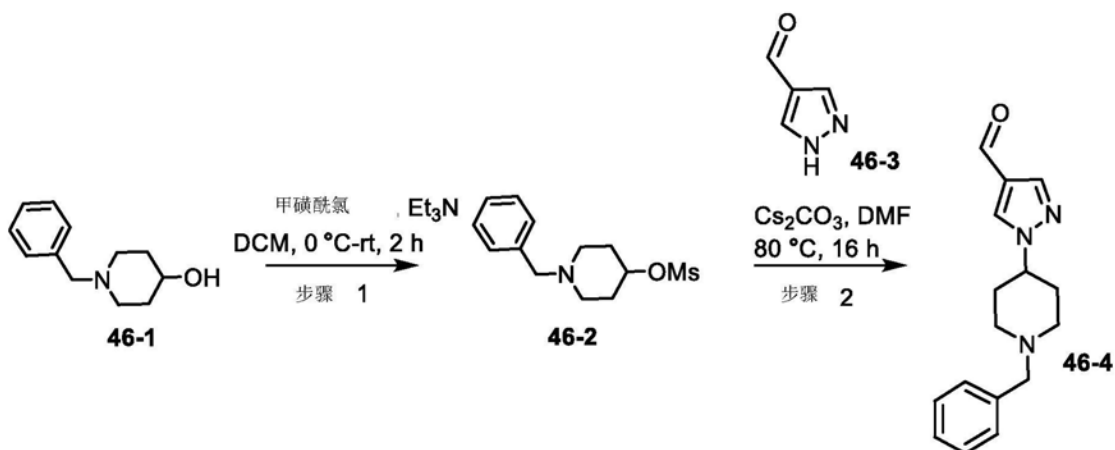
[1200] 步骤-3: 4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)

甲基)-5-乙炔基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备:在密封管中向4-氨基-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮45-5 (270.22mg, 988.94 μ mol)在THF (8mL)中的搅拌溶液中加入4-(5-乙炔基-4-甲酰基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯45-4 (300mg, 988.94 μ mol),随后加入二氯二丁基锡 (360.59mg, 1.19mmol, 265.14 μ L)和苯基硅烷 (107.01mg, 988.94 μ mol, 122.02 μ L)。然后将反应混合物在80 $^{\circ}$ C下加热16小时。将反应混合物在减压下浓缩以得到粗物质,将其通过柱色谱(使用10%EtOAc/DCM作为洗脱剂)纯化以得到4-[4-[[[2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-1,3-二氧化-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]-5-乙炔基-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯45-6 (150mg, 267.57 μ mol, 27.06%收率),其为黄色固体。LC MS:ES+561.5。

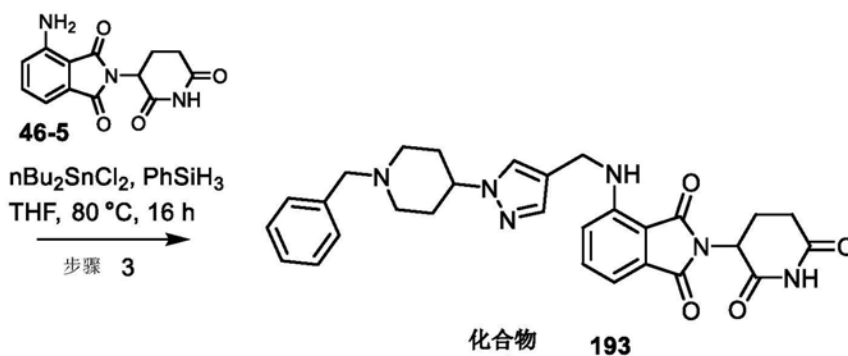
[1201] 步骤-4:2,2,2-三氟乙醛化合物与2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-((5-乙炔基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(1:1)的制备:在0 $^{\circ}$ C下向4-[4-[[[2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-1,3-二氧化-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]-5-乙炔基-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯45-6 (150mg, 267.57 μ mol)在DCM (6mL)中的搅拌溶液中加入TFA (2mL)。然后将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩并用乙醚洗涤并干燥以得到2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-4-[[5-乙炔基-1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基氨基]异吲哚啉-1,3-二酮,TFA盐7 (120mg, 260.60 μ mol, 97.39%收率),其为黄色固体。LC MS:ES+461.2。

[1202] 步骤-5:2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-((5-乙炔基-1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备:向2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-4-[[5-乙炔基-1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基氨基]异吲哚啉-1,3-二酮;2,2,2-三氟乙酸45-7 (120mg, 208.87 μ mol)在DMF (3mL)中的搅拌溶液中加入1-甲基环丁烷甲酸 (23.84mg, 208.87 μ mol, 21.29 μ L),随后加入HATU (119.13mg, 313.31 μ mol)并将反应混合物冷却至0 $^{\circ}$ C。将DIPEA (107.98mg, 835.50 μ mol, 145.53 μ L)加入到反应混合物中并在室温下搅拌16小时。反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和碳酸氢钠溶液、水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并在减压下浓缩以得到粗产物。由此获得的粗物质通过制备型TLC(用2%MeOH/DCM洗脱)纯化以得到2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-4-[[5-乙炔基-1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基氨基]异吲哚啉-1,3-二酮(化合物192) (40mg, 68.27 μ mol, 32.68%收率, 95%纯度, 000),为黄色固体。 1 H NMR (d₆-DMSO, 400MHZ) δ 11.08 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.12 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.05 (d, J=7.08Hz, 1H), 6.86 (t, J=5.58Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.04 (dd, J=12.76, 5.32Hz, 1H), 4.60-4.58 (m, 1H), 4.43-4.41 (m, 3H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.16-3.15 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.73-2.71 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.43-2.32 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 4H), 1.82-1.77 (m, 3H), 1.66-1.60 (m, 1H), 1.35 (s, 3H); LC MS:ES+557.5。

[1203] 实施例46. 4-(((1-(1-苄基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物193)的合成:



[1204]



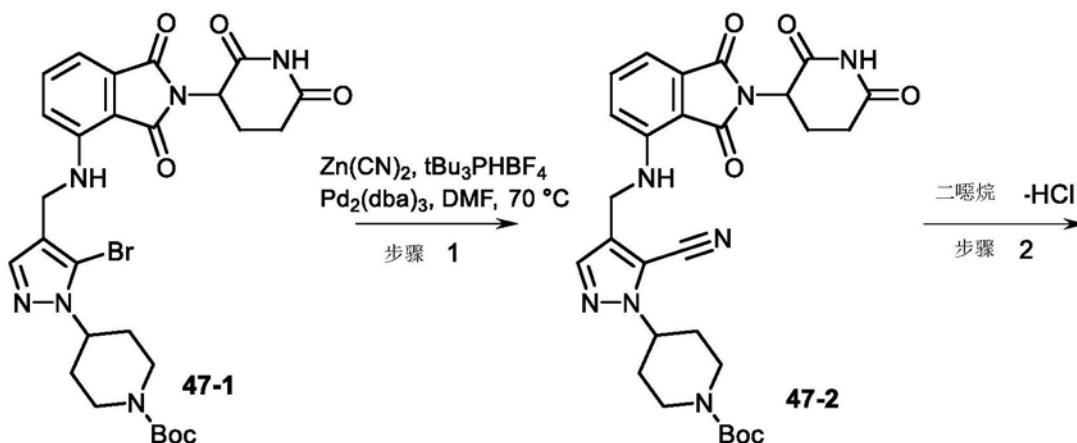
[1205] 步骤-1: 甲磺酸1-苄基哌啶-4-基酯的制备: 向1-苄基哌啶-4-醇46-1 (1g, 5.23mmol) 在DCM (20mL) 中的搅拌溶液中加入三乙胺 (1.32g, 13.07mmol, 1.82mL), 随后在0℃下加入甲磺酰氯 (718.67mg, 6.27mmol, 485.59uL)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。反应混合物用DCM稀释, 用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到(1-苄基-4-哌啶基)甲磺酸酯46-2 (1.35g, 5.01mmol, 95.86%收率), 其为胶状物。LC MS: ES+269.9。

[1206] 步骤-2: 1-(1-(1-苄基-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-4-甲醛的制备: 向1H-吡唑-4-甲醛46-3 (461.54mg, 4.80mmol) 和甲磺酸(1-苄基-4-哌啶基)酯46-2 (1.2g, 4.46mmol) 在DMF (20mL) 中的搅拌溶液中加入碳酸铯 (3.35g, 10.28mmol)。将反应混合物在80℃下加热16小时, 然后冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。粗物质通过组合快速色谱(以0.1%甲醇/二氯甲烷洗脱)纯化以得到1-(1-(1-苄基-4-哌啶基)吡唑-4-基)-4-甲醛46-4 (650mg, 2.41mmol, 70.42%收率), 其为棕色胶状物。LC MS: ES+269.8。

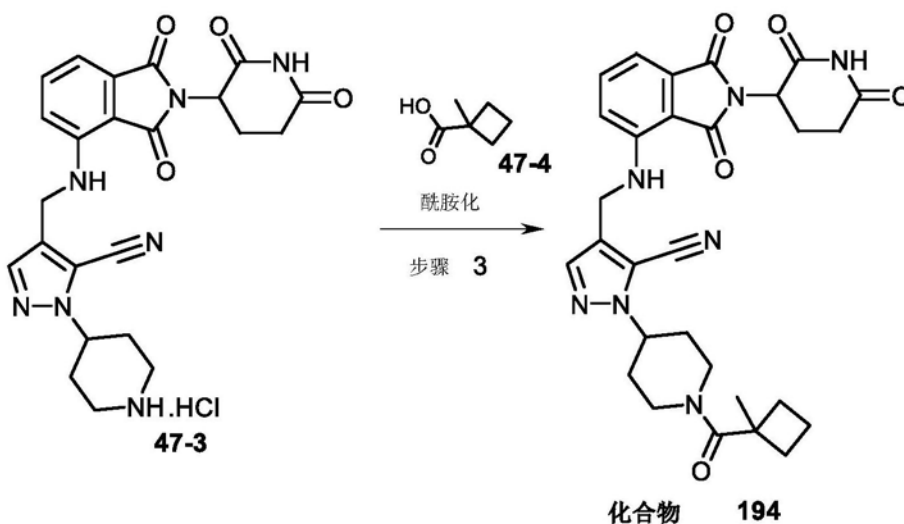
[1207] 步骤-3: 4-(((1-(1-苄基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备: 向1-(1-(1-苄基-4-哌啶基)吡唑-4-基)-4-甲醛46-4 (100mg, 371.28umol) 和4-氨基-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮46-5 (92.23mg, 337.52umol) 在THF (5mL) 中的搅拌溶液中加入二丁基二氯化锡 (153.84mg, 506.29umol, 113.11uL), 随后加入苯基硅烷 (109.57mg, 1.01mmol, 124.80uL) 并将反应混合物在密封管中在80℃下加热16小时。将反应用水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。粗物质通过组合快速色谱(以1.5%甲醇/二氯甲烷洗脱)纯化并通过制备型TLC (3.5%甲醇/二氯甲烷) 进一步纯化以得到4-[[1-(1-苄基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物193) (6.0mg, 11.06umol, 3.28%收率, 97.05%纯度, 000), 其为黄色固体。¹H NMR (d₆-DMSO, 400MHZ) δ11.07 (s, 1H), 7.77 (s, 1H),

7.57 (t, J=7.64Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31-7.29 (br s, 4H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.03 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.79-6.78 (m, 1H), 5.05-5.03 (m, 1H), 4.36-4.34 (m, 2H), 4.10-4.08 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.88-2.84 (m, 3H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 3H), 1.92-1.86 (m, 4H); LC MS: ES+526.8。

[1208] 实施例47. 4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-腈(化合物194)的合成制备:



[1209]



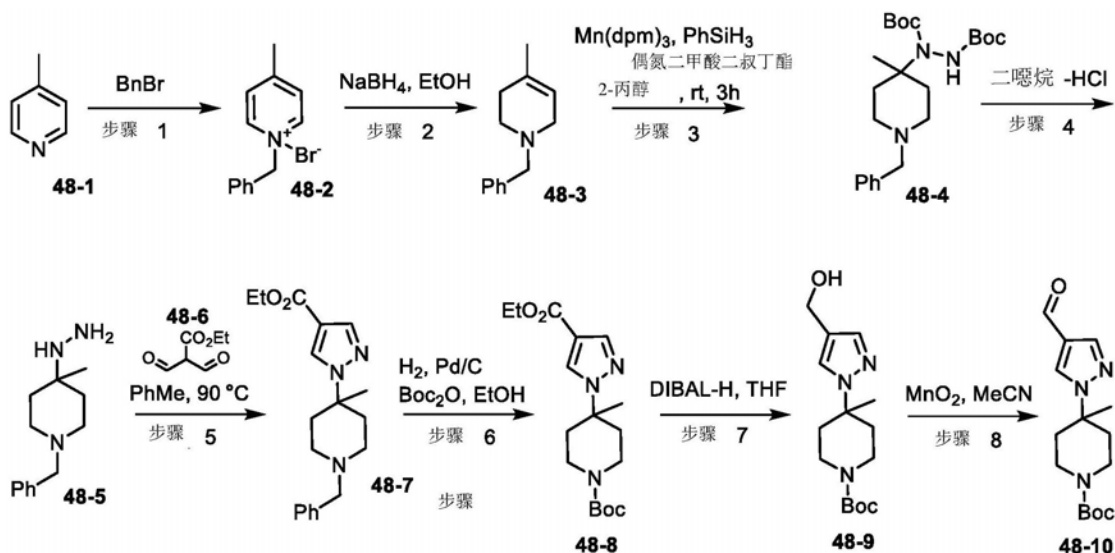
[1210] 步骤-1: 4-(5-氰基-4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 向4-[4-溴-5-[[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]-1H-咪唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯47-1 (170mg, 276.21umol) 在DMF (1mL) 中的搅拌溶液中加入氰化锌 (64.87mg, 552.42umol, 35.06uL)。反应混合物用氩气脱气, 随后加入(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮钯 (25.29mg, 27.62umol) 和[[(CH₃)₃C]₃Ph]BF₄ (16.03mg, 55.24umol)。然后将反应物质在70℃下搅拌16小时。粗LCMS确认产物形成。反应混合物通过硅藻土床过滤并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 在减压下浓缩以得到粗4-[4-氰基-5-[[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]-1H-咪唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯47-2 (150mg, 267.10umol, 96.70%收率)。将粗物质继续进行下一步骤。LC MS: ES+561.4。

[1211] 步骤-2: 4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲

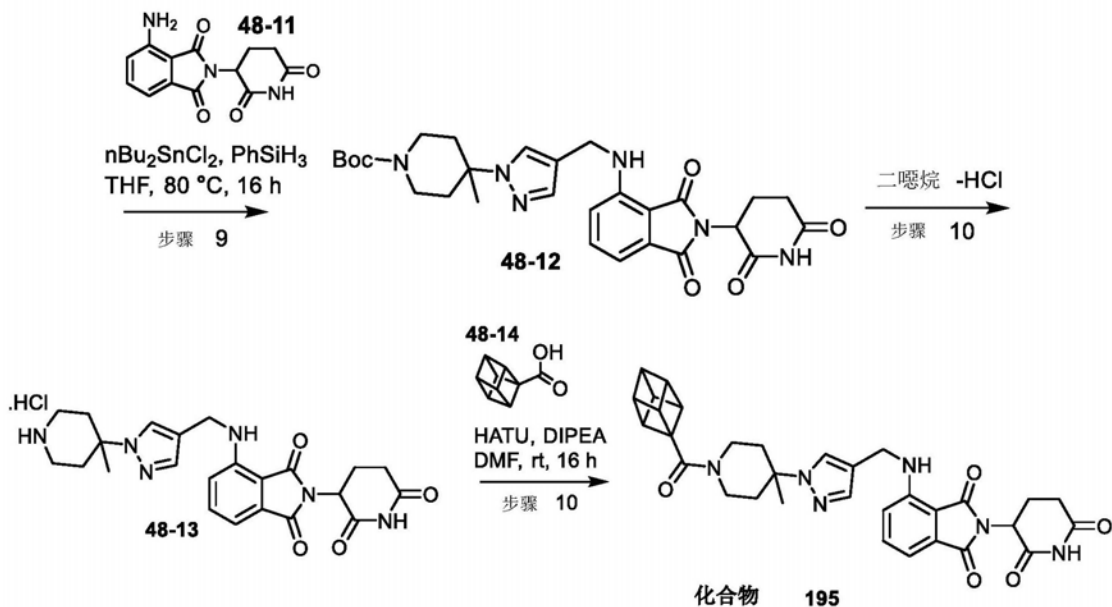
基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-腈盐酸盐的制备:向4-[5-氰基-4-[[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]吡啶-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯47-2 (220mg, 391.75umol) 在1,4-二噁烷 (1mL) 中的搅拌溶液中加入二噁烷-HCl (4M) (1mL) 并将反应物质在室温下搅拌2小时。将反应物质在减压下蒸发并用乙醚洗涤以得到4-[[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]-2-(4-哌啶基)吡啶-3-腈; 盐酸盐47-3 (180mg, 361.49umol, 92.28%收率), 其为黄色固体。将粗物质继续进行下一步骤。

[1212] 步骤-3: 4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-腈的制备: 在0°C下向4-[[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]-2-(4-哌啶基)吡啶-3-腈; 盐酸盐47-3 (180.36mg, 362.21umol) 在DMF (2mL) 中的搅拌溶液中加入1-甲基环丁烷甲酸47-4 (45.48mg, 398.43umol)、HATU (206.58mg, 543.31umol) 和DIPEA (234.06mg, 1.81mmol, 315.44uL) 并将反应混合物在室温下搅拌16小时。反应混合物用乙酸乙酯和水稀释。分离各层并将有机层用饱和NaHCO₃溶液、水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并浓缩以得到粗物质, 将其通过制备型TLC板 (用3% 甲醇/DCM洗脱) 纯化以得到4-[[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]-2-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡啶-3-腈化合物194 (25.0mg, 44.84umol, 12.38%收率, 100%纯度, 000), 其为黄色固体。¹H NMR (d₆-DMSO, 400MHZ) δ 11.08 (br s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 (t, J=7.82Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 3H), 5.06 (dd, J=12.8, 5.0Hz, 1H), 4.69-4.62 (m, 1H), 4.58-4.57 (m, 2H), 4.45-4.42 (m, 1H), 3.64-3.62 (m, 1H), 3.18-3.16 (m, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.75-2.73 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.06-1.97 (m, 3H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 3H), 1.63-1.60 (m, 1H), 1.35 (s, 3H); LC MS: ES+558.3。

[1213] 实施例48. 4-[[1-[1-(立方烷-1-羰基)-4-甲基-4-哌啶基]吡啶-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物195) 的合成:



[1214]



[1215] 步骤1:1-苄基-1-溴-4-甲基-吡啶鎓溴化物的制备:在室温下向4-甲基吡啶(20g, 214.76mmol, 20.90mL)在干燥级乙腈(100mL)中的溶液中,加入溴苄(44.08g, 257.71mmol, 30.61mL)并将所得将反应混合物在100℃下加热12小时。反应完成(通过TLC监测)后,在真空下移除挥发物并将由此获得的固体用乙酸乙酯和乙醚研磨以获得1-苄基-1-溴-4-甲基-吡啶48-2(56g, 211.99mmol, 98.71%收率),其为微黄色固体。LC MS:ES+183.9。

[1216] 步骤2:1-苄基-4-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶的制备:在0℃下向1-苄基-1-溴-4-甲基-吡啶鎓溴化物48-2(56.0g, 211.99mmol)在EtOH(72mL)和水(8mL)的混合溶剂中的搅拌溶液中,分批加入硼氢化钠(20.05g, 529.98mmol, 18.74mL)。加入完成后,将反应物质在环境温度下搅拌12小时。LCMS监测反应完成后,反应混合物用水(30mL)淬灭并在减压下移除乙醇。水性部分用乙酸乙酯(2x 200mL)萃取。合并的有机部分经无水Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩。粗残留物通过柱色谱(100-200硅胶;2%EtOAc/己烷)纯化以得到1-苄基-4-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶48-3(39.3g, 209.85mmol, 98.99%收率),其为黄色油状物。LC MS:ES+187.8

[1217] 步骤3: N-(1-苄基-4-甲基-4-哌啶基)-N-(叔丁氧基羰基氨基)氨基甲酸叔丁酯的制备: 在0℃下向1-苄基-4-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶48-3 (25.0g, 133.49mmol) 在2-丙醇 (20mL) 中的脱气搅拌溶液中加入苯基硅烷 (14.44g, 133.49mmol, 16.45mL) 和[(Z)-1-叔丁基-3-羟基-4,4-二甲基-戊-2-烯亚基]氧鎓锰 (1.61g, 2.67mmol), 随后在氮气氛下加入N-叔丁氧基羰基亚氨基氨基甲酸叔丁酯 (46.11g, 200.23mmol)。加入完成后, 将反应混合物在相同温度下搅拌6小时。反应完成(通过TLC监测)后, 将反应物质蒸发并将由此获得的粗物质通过柱色谱(100-200硅胶; 30%EtOAc/己烷)纯化以得到N-(1-苄基-4-甲基-4-哌啶基)-N-(叔丁氧基羰基氨基)氨基甲酸叔丁酯48-4 (15g, 35.75mmol, 26.78%收率), 其为黄色粘性固体。LC MS:ES+420.0。

[1218] 步骤4: (1-苄基-4-甲基-4-哌啶基)肼的制备: 在0℃下将4M二噁烷-HCl (30mL) 加入到N-(1-苄基-4-甲基-4-哌啶基)-N-(叔丁氧基羰基氨基)氨基甲酸叔丁酯48-4 (15.0g, 35.75mmol) 中并将反应在室温下搅拌8小时。反应完成(如LCMS所证实)后, 在真空下移除挥发物。将由此获得的粗物质溶于10%MeOH/DCM中并用Amberlyst-A21树脂中和。滤除固体聚合物并用10%MeOH/DCM洗涤几次。将合并的滤液在减压下浓缩以得到(1-苄基-4-甲基-4-哌啶基)肼48-5 (7.4g, 33.74mmol, 94.37%收率, 90%纯度), 其为黄色固体。LC MS:ES+220.0。

[1219] 步骤5: 1-(1-苄基-4-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-甲酸乙酯的制备: 在0℃下向2-甲酰基-3-氧代-丙酸乙酯48-6 (4.73g, 32.83mmol) 在甲苯 (15mL) 中的搅拌溶液中加入粗(1-苄基-4-甲基-4-哌啶基)肼48-5 (6.0g, 27.36mmol) 并将反应在90℃下加热12小时。反应完成(通过LC MS监测)后, 蒸发所有挥发物并将由此获得的粗物质通过柱色谱(100-200硅胶; 30%EtOAc/己烷作为洗脱剂)纯化以得到1-(1-苄基-4-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-甲酸乙酯48-7 (4.36g, 13.33mmol, 48.72%收率), 其为浅黄色胶状物。LC MS:ES+328.3。

[1220] 步骤6: 4-(4-乙氧基羰基吡唑-1-基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 向1-(1-苄基-4-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-甲酸乙酯48-7 (6.0g, 18.33mmol) 在EtOH (20mL) 中的搅拌溶液中加入碳酸叔丁氧基羰基酯叔丁酯(*tert*-butoxycarbonyl *tert*-butyl carbonate) (10.85g, 49.73mmol, 11.41mL) 和三乙胺 (7.55g, 74.59mmol, 10.40mL)。反应混合物用氩气脱气15分钟, 随后加入20%钨/碳(湿) (2.93g, 27.49mmol) 并将所得反应混合物在氢气氛下在室温下搅拌16小时。反应完成(通过TLC和LCMS监测)后, 通过硅藻土过滤反应混合物。然后浓缩滤液并通过柱色谱(100-200硅胶; 2%甲醇/DCM)纯化以得到4-(4-乙氧基羰基吡唑-1-基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯48-8 (4.8g, 14.23mmol, 57.22%收率, 99%纯度), 其为棕色胶状物。LC MS:ES+338.3。

[1221] 步骤7: 4-[4-(羟基甲基)吡唑-1-基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 在-78℃向4-(4-乙氧基羰基吡唑-1-基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯48-8 (4.8g, 10.67mmol) 在THF (50mL) 中的搅拌溶液中加入二异丁基氢化铝 (10.12g, 71.13mmol, 60mL) 并将反应在室温下在N₂气氛下搅拌1小时。完全消耗(如TLC所证实)后, 反应物质用乙酸乙酯 (300mL) 稀释并用水 (50mL) 萃取。分离有机相, 经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以得到4-[4-(羟基甲基)吡唑-1-基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯48-9 (4.05g, 13.72mmol, 96.43%收率), 为棕色胶状物, 将其未经任何进一步纯化即继续进行到下一步骤。LC MS:ES+296.2。

[1222] 步骤8: 4-(4-甲酰基吡唑-1-基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 向4-[4-(羟

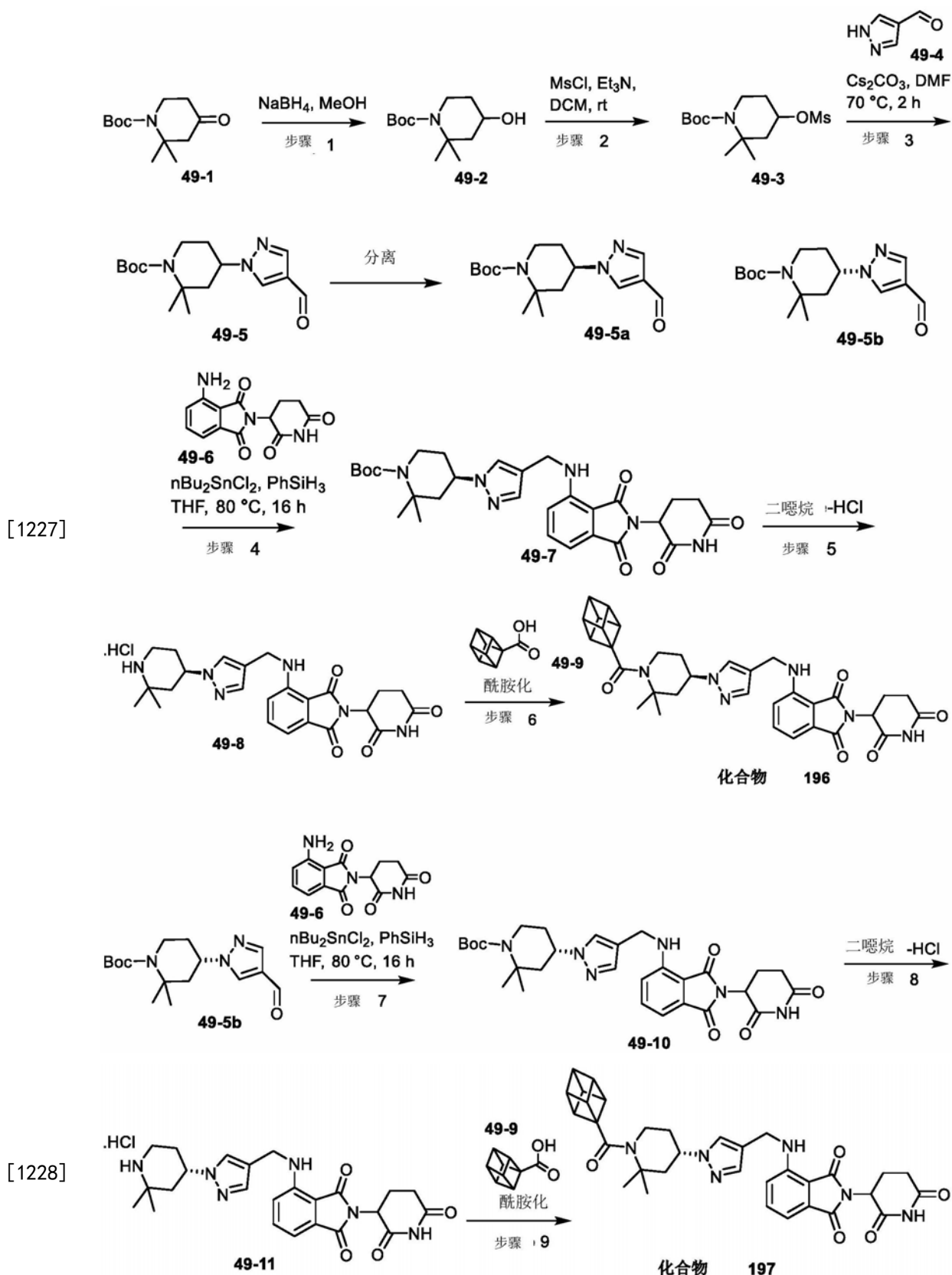
基甲基)吡唑-1-基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯48-9(4.0g,13.54mmol)在乙腈(20mL)中的搅拌溶液中加入活化MnO₂(9.42g,108.34mmol)并将反应在室温下搅拌24小时。反应完成(通过TLC和LC MS监测)后,反应物质通过硅藻土过滤并将滤液在减压下浓缩。粗物质通过柱色谱(100-200硅胶;2-3%MeOH/DCM作为洗脱剂)纯化以得到4-(4-甲酰基吡唑-1-基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯48-10(3.0g,10.23mmol,75.52%收率),其为无色粘性固体。LC MS:ES+294.3。

[1223] 步骤9:4-[4-[[[2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-1,3-二氧化-异吲哚啉-4基]氨基]甲基]吡唑-1-基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备:向粗4-氨基-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮48-11(60mg,219.58umol)和4-(4-甲酰基吡唑-1-基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯48-10(64.42mg,219.58umol)在THF(5mL)中的搅拌溶液中加入二丁基二氯化锡(80.06mg,263.50umol,58.87uL),随后在室温下加入苯基硅烷(23.76mg,219.58umol)。将所得反应混合物在密封管中在80℃下加热12小时。反应完成(通过LC MS监测)后,将反应混合物在减压下浓缩。由此获得的粗物质通过柱色谱(100-200硅胶;2-3%MeOH/DCM作为洗脱剂)纯化以得到4-[4-[[[2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-1,3-二氧化-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]吡唑-1-基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯48-12(56mg,101.71umol,46.32%收率),其为黄色固体。LC MS:ES+551.1。

[1224] 步骤10:2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-4-[[1-(4-甲基-4-哌啶基)吡唑-4基]甲基氨基]异吲哚啉-1,3-二酮;盐酸盐的制备:在0℃下将4M二噁烷-HCl(2mL)加入到4-[4-[[[2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-1,3-二氧化-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]吡唑-1-基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯48-12(50mg,90.81umol)中并将反应混合物在室温下搅拌1小时。反应完成后,蒸发挥发物以得到2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-4-[[1-(4-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基氨基]异吲哚啉-1,3-二酮;盐酸盐48-13(32mg,65.72umol,72.37%收率)。LC MS:ES+451.3。

[1225] 步骤11:4-[[1-[1-(立方烷-1-羰基)-4-甲基-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备:在0℃下向立方烷-1-甲酸48-14(9.74mg,65.72umol)在干DMF(1mL)中的搅拌溶液中加入HATU(37.48mg,98.57umol)并将反应在室温下在氩气氛下搅拌15分钟。向该反应混合物中,加入4-[[1-(1-氯-4-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(32mg,65.72umol)和N,N-二异丙基乙胺(25.48mg,197.15umol,34.34uL)在DMF(0.5mL)中的溶液并将所得反应混合物在室温下搅拌12小时。反应完成(如LC MS所证实)后,将冰冷的水(2mL)加入到反应混合物中并将有机物用乙酸乙酯(3x10 mL)萃取。分离合并的萃取物,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。粗反应物质经制备型TLC板(5%MeOH/DCM)纯化以得到4-[[1-[1-(立方烷-1-羰基)-4-甲基-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物195)(10mg,16.31umol,24.83%收率),其为黄色固体。LC MS:ES+580.9。

[1226] 实施例49. 4-[[1-[1-(4R)-1-(立方烷-1-羰基)-2,2-二甲基-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物196)和4-[[1-[1-(4S)-1-(立方烷-1-羰基)-2,2-二甲基-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物197)的合成:



[1229] 步骤1: 4-羟基-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 在0°C下向2,2-二甲基-4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁酯49-1 (4g, 17.60mmol) 在甲醇 (25.0mL) 中的搅拌溶液中, 将硼氢化钠 (998.66mg, 26.40mmol, 933.33uL) 分批加入到反应混合物中并将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩, 用水淬灭, 并用乙酸乙酯稀释。分离各层并将有机部分

用水洗涤并在减压下浓缩以得到4-羟基-2,2-二甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯49-2 (4.04g, 17.62mmol, 100.00%收率), 其未经进一步纯化即继续进行。LC MS:ES+230.2。

[1230] 步骤2: 2,2-二甲基-4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 在0°C下向4-羟基-2,2-二甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯49-2 (2.02g, 8.81mmol) 在DCM (10.0mL) 中的搅拌溶液中加入三乙胺 (1.78g, 17.62mmol, 2.46mL)。然后将甲磺酰氯 (1.51g, 13.21mmol, 1.02mL) 加入到反应混合物中并将反应在室温下搅拌2小时。反应混合物用DCM稀释并用水洗涤。有机部分用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩以得到2,2-二甲基-4-甲基磺酰基氧基-哌啶-1-甲酸叔丁酯49-3 (2.71g, 8.82mmol, 100.00%收率), 其未经纯化即继续进行。LC MS:ES+308.1。

[1231] 步骤3: (R)-4-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯和(S)-4-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 向2,2-二甲基-4-甲基磺酰基氧基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.46g, 4.74mmol) 在DMF (10.0mL) 中的搅拌溶液中加入1H-吡唑-4-甲醛 (350.0mg, 3.64mmol) 和碳酸铯 (2.37g, 7.29mmol)。将反应混合物在80°C下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯和水稀释。然后分离有机部分, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗化合物。将粗物质化合物溶于MeOH中并使用Chiralpak IC (4.6x 250mm), 5 μ 柱, 流速为1.0mL/min且流动相为己烷/EtOH (75:25) 进行制备型HPLC分离以得到(4R)-4-(4-甲酰基吡唑-1-基)-2,2-二甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯49-5a (300mg, 975.97 μ mol, 26.79%收率, %ee-97.02) (首先洗脱) 和(4S)-4-(4-甲酰基吡唑-1-基)-2,2-二甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯49-5b (160mg, 520.52 μ mol, 14.29%收率, %ee-99.20) (第二洗脱), 其为白色固体。LC MS:ES+308.3

[1232] 步骤4: (4R)-4-(4-(((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 向(4R)-4-(4-甲酰基吡唑-1-基)-2,2-二甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯49-5a (150.00mg, 487.98 μ mol) 和4-氨基-2-(2,6-二氧化代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮49-6 (133.34mg, 487.98 μ mol) 在THF (5.0mL) 中的搅拌溶液中加入苯基硅烷 (52.81mg, 487.98 μ mol, 60.21 μ L) 和二丁基二氯化锡 (177.93mg, 585.58 μ mol, 130.83 μ L) 并将反应混合物在80°C下搅拌16小时。反应混合物通过硅藻土床过滤并将滤液在减压下浓缩以得到粗化合物。粗物质通过combiflash色谱 (25-30%乙酸乙酯/DCM洗脱) 纯化以得到(4R)-4-[4-[[[2-(2,6-二氧化代-3-哌啶基)-1,3-二氧化代-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]吡唑-1-基]-2,2-二甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯49-7 (100mg, 177.11 μ mol, 36.29%收率), 其为黄色固体。LC MS:ES+565.4。

[1233] 步骤5: 4-(((1-((R)-2,2-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐的制备: 向(4R)-4-[4-[[[2-(2,6-二氧化代-3-哌啶基)-1,3-二氧化代-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]吡唑-1-基]-2,2-二甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯49-7 (50.0mg, 88.55 μ mol) 在二噁烷 (1mL) 中的搅拌溶液中加入盐酸/二噁烷 (88.55 μ mol, 5mL) 并将反应在室温下搅拌2小时。将反应混合物中的溶剂在减压下蒸发以获得黄色固体, 将其用乙醚和戊烷洗涤以得到4-[1-[1-((4R)-1-氯-2,2-二甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧化代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮49-8 (44.0mg, 87.83 μ mol, 99.18%收率), 其为黄色固体。LC MS:ES+465.1。

[1234] 步骤6: 4-[1-[1-((4R)-1-(立方烷-1-羰基)-2,2-二甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲

基氨基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吡啶啉-1,3-二酮的制备:在冷条件下向4-[[1-[(4R)-1-氯-2,2-二甲基-4-哌啶基]吡啶-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吡啶啉-1,3-二酮49-8 (44.00mg, 87.83 μ mol) 的搅拌溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (34.05mg, 263.49 μ mol, 45.89 μ L) 并将反应搅拌10分钟。然后向反应混合物中加入立方烷-1-甲酸49-9 (13.01mg, 87.83 μ mol) 和HATU (50.09mg, 131.74 μ mol)。将反应混合物在室温下继续16小时。反应混合物用乙酸乙酯和水稀释。分离各层并将有机部分用饱和碳酸氢钠水溶液、水和盐水溶液洗涤。然后有机物经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗化合物, 将其通过制备型TLC板(用3%MeOH-DCM洗脱)纯化以得到4-[[1-[(4R)-1-(立方烷-1-羰基)-2,2-二甲基-4-哌啶基]吡啶-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吡啶啉-1,3-二酮(化合物196) (10.0mg, 16.37 μ mol, 18.64%收率, 97.36%纯度, 000), 其为黄色固体。¹H NMR (d₆-DMSO, 400MHz) δ 11.08 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (t, J=7.56Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.84Hz, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 5.06-5.03 (m, 1H), 4.54-4.53 (m, 1H), 4.37-4.36 (m, 2H), 4.13 (br s, 3H), 3.95 (br s, 4H), 3.44-3.40 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 1H), 2.91-2.75 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 3H), 1.90-1.79 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.39 (s, 3H); LC MS: ES+595.3。

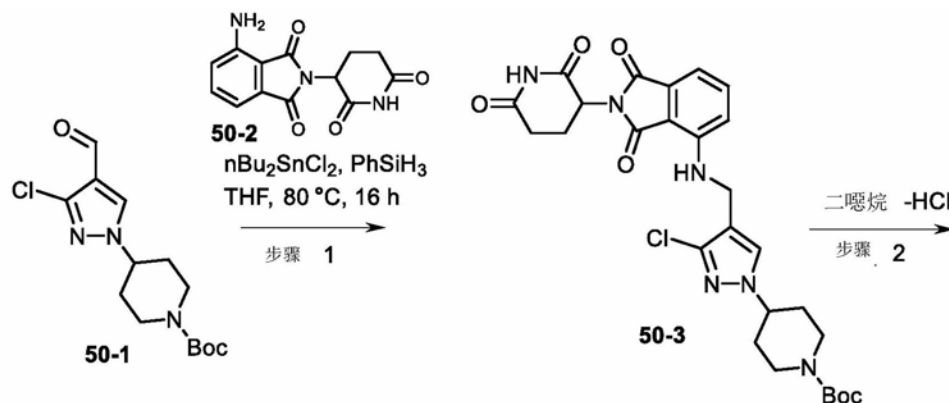
[1235] 步骤7: (4S)-4-(4-(((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吡啶啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡啶-1-基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备:向(4S)-4-(4-甲酰基吡啶-1-基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯49-5b (57.00mg, 185.43 μ mol) 和4-氨基-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吡啶啉-1,3-二酮49-6 (50.67mg, 185.43 μ mol) 在THF (2mL) 中的搅拌溶液中加入苯基硅烷 (20.07mg, 185.43 μ mol, 22.88 μ L) 和二丁基二氯化锡 (67.61mg, 222.52 μ mol, 49.72 μ L), 然后将反应混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌16小时。将反应混合物在减压下蒸发以获得粗化合物, 将其通过快速色谱 (25-30%乙酸乙酯/DCM洗脱) 纯化以得到(4S)-4-[4-[[[2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-1,3-二氧化-异吡啶啉-4-基]氨基]甲基]吡啶-1-基]-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯49-10 (60.0mg, 106.26 μ mol, 57.31%收率), 其为黄色固体。LC MS: ES+565.6。

[1236] 步骤8: 4-(((1-((S)-2,2-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吡啶啉-1,3-二酮盐酸盐的制备:向4-[(1R)-4-[[[2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-1,3-二氧化-异吡啶啉-4-基]氨基]甲基]吡啶-1-基]-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯49-10 (60.00mg, 106.26 μ mol) 在二噁烷 (1mL) 中的搅拌溶液中加入盐酸/二噁烷 (106.26 μ mol, 5mL) 并将反应在室温下搅拌2小时。将反应混合物中的溶剂在减压下蒸发以获得黄色固体, 将其用乙醚和戊烷洗涤以得到4-[(1R)-1-(1-氯-2,2-二甲基-4-哌啶基)吡啶-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吡啶啉-1,3-二酮49-11 (53.0mg, 105.79 μ mol, 99.56%收率), 其为黄色固体。LC MS: ES+465.2。

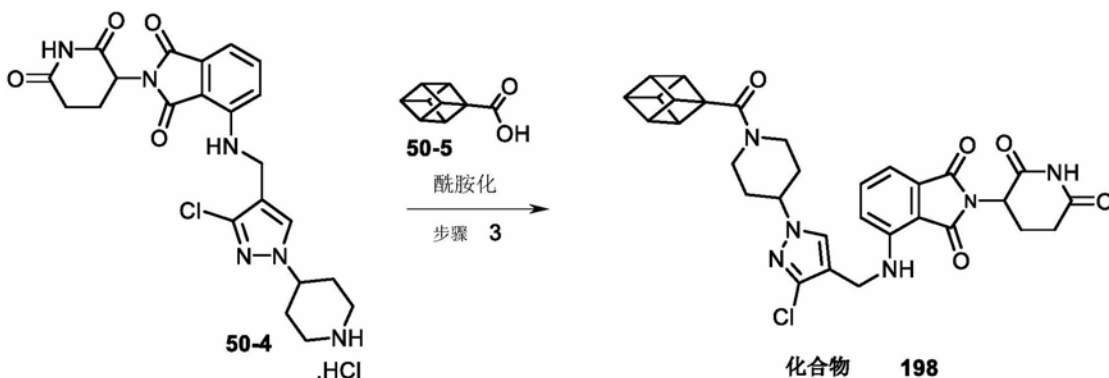
[1237] 步骤9: 4-[[1-[(4S)-1-(立方烷-1-羰基)-2,2-二甲基-4-哌啶基]吡啶-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吡啶啉-1,3-二酮的制备:在冷条件下向4-[[1-[(4S)-1-氯-2,2-二甲基-4-哌啶基]吡啶-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吡啶啉-1,3-二酮49-11 (53.00mg, 105.79 μ mol) 的搅拌溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (41.02mg, 317.38 μ mol, 55.28 μ L) 并将反应搅拌10分钟。然后向反应混合物中加入立方烷-1-甲酸49-9 (15.67mg, 105.79 μ mol) 和HATU (60.34mg, 158.69 μ mol) 并将反应在室温下搅拌

16小时。反应混合物用乙酸乙酯和水稀释。分离各层并将有机部分用饱和碳酸氢钠水溶液、水和盐水溶液洗涤。然后有机物经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗化合物,将其通过制备型TLC板(用3%MeOH-DCM洗脱)纯化以得到4-[[1-[(4S)-1-(立方烷-1-羰基)-2,2-二甲基-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物197)(30.0mg,47.89 μ mol,45.27%收率,94.93%纯度,000),其为黄色固体。¹H NMR(d₆-DMSO,400MHZ) δ 11.08(s,1H),7.80(s,1H),7.57(t,J=7.82Hz,1H),7.47(s,1H),7.15(d,J=8.6Hz,1H),7.04(d,J=7.48Hz,1H),6.83-6.81(m,1H),5.04(dd,J=12.76,4.92Hz,1H),4.54-4.52(m,1H),4.37-4.36(m,2H),4.13(br s,3H),3.95-3.94(m,4H),3.39-3.37(m,1H),3.10-3.07(m,1H),2.89-2.84(m,1H),2.64-2.60(m,2H),2.15-2.08(m,1H),2.07-2.01(m,2H),1.92-1.90(m,1H),1.79-1.75(m,1H),1.49(s,3H),1.39(s,3H);LC MS:ES+595.5。

[1238] 实施例50. 4-(((3-氯-1-(1-(立方烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物198)的合成:



[1239]

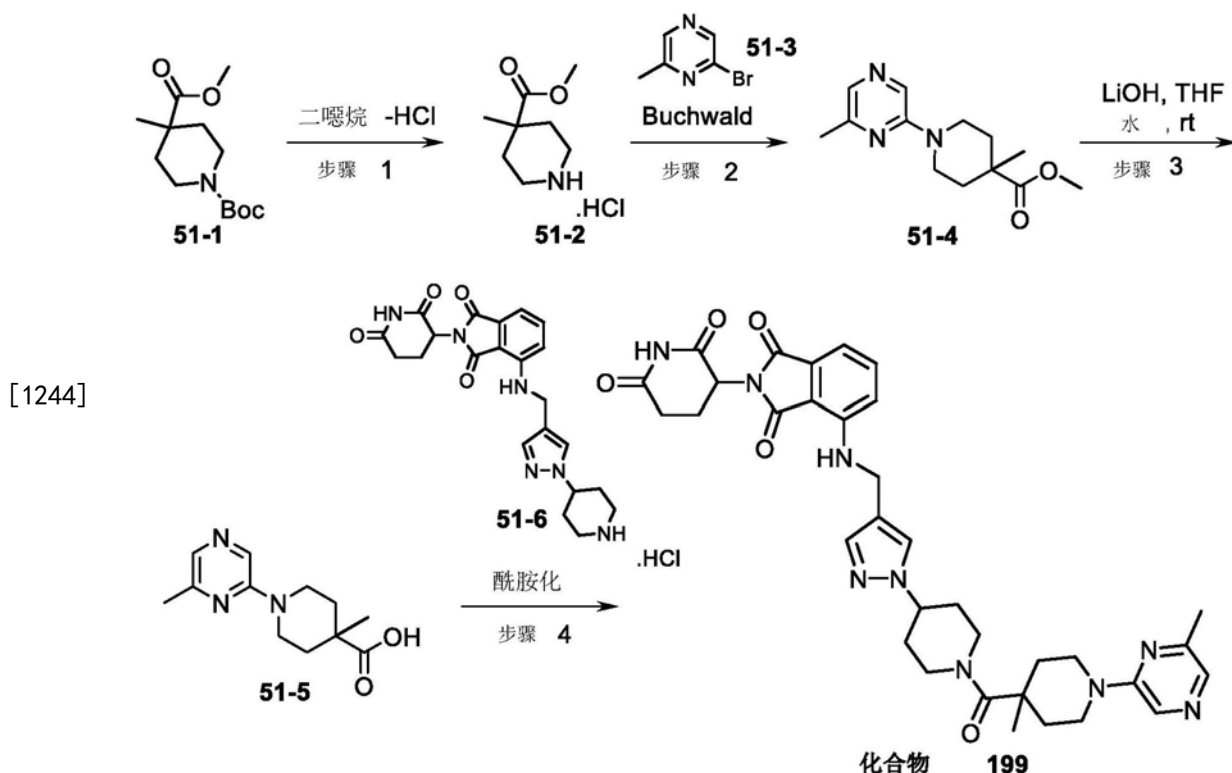


[1240] 步骤-1:4-(3-氯-4-(((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备:向4-(3-氯-4-甲酰基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯50-1(300mg,956.09 μ mol)在THF(5.0mL)中的搅拌溶液中加入4-氨基-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮50-2(261.25mg,956.09 μ mol)。然后将苯基硅烷(103.46mg,956.09 μ mol,117.97 μ L)和二丁基二氯化锡(348.60mg,1.15mmol,256.33 μ L)加入到反应混合物中。然后将反应混合物在80°C下加热16小时,然后冷却至室温并在减压下浓缩。粗物质通过柱色谱(用1.5%-2%MeOH/DCM洗脱)纯化以得到4-[3-氯-4-[[[2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-1,3-二氧化-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯50-3(140mg,245.17 μ mol,25.64%收率),其为黄色固体。LC MS:ES+571.3。

[1241] 步骤-2:4-(((3-氯-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐的制备:向4-[3-氯-4-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯50-3 (100mg, 175.12umol) 在二噁烷 (3.0mL) 中的搅拌溶液中加入二噁烷-HCl (175.12umol, 6mL) 并将反应混合物在室温下搅拌2小时。移除挥发物并将所得固体用乙醚研磨以得到4-[3-氯-1-(1-氯-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮50-4 (88.85mg, 175.12umol, 100.00%收率), 其为黄色固体。LC MS:ES+471.5。

[1242] 步骤-3:4-(((3-氯-1-(1-(立方烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备:向4-[3-氯-1-(1-氯-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮50-4 (88.85mg, 175.12umol) 和立方烷-1-甲酸50-5 (25.95mg, 175.12umol) 在DMF (5.0mL) 中的搅拌溶液中加入HATU (99.88mg, 262.68umol), 随后在0℃下加入DIPEA (113.16mg, 875.60umol, 152.51uL)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。反应混合物用乙酸乙酯和水稀释。分离各层并将有机部分用水和饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。然后将粗物质通过制备型TLC板 (2.5%-3%MeOH/DCM洗脱) 纯化以得到4-[3-氯-1-[1-(立方烷-1-羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物198) (40mg, 66.55umol, 38.00%收率, 100.0%纯度, 000), 其为黄色固体。¹H NMR (d6-DMSO, 400MHZ) δ11.09 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.59 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.56Hz, 1H), 7.06 (d, J=7.04Hz, 1H), 6.82-6.80 (m, 1H), 5.05 (dd, J=12.8, 5.28Hz,), 4.41-4.33 (m, 4H), 4.19-4.18 (m, 3H), 3.98 (br s, 4H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 3H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H); LC MS:ES+601.3。

[1243] 实施例51. 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(4-甲基-1-(6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物199) 的合成:



[1245] 步骤-1: 4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯盐酸盐的制备: 向4-甲基哌啶-1,4-二甲酸O1-叔丁酯O4-甲酯51-1 (3.0g, 11.66mmol) 在二噁烷 (25mL) 中的溶液中加入4M二噁烷-HCl (4M, 14.57mL)。将反应混合物在室温下搅拌4小时, 然后在减压下浓缩以得到4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯51-2 (1.8g, 11.45mmol, 98.21%收率), 为灰白色固体。粗物质继续进行下一步骤。

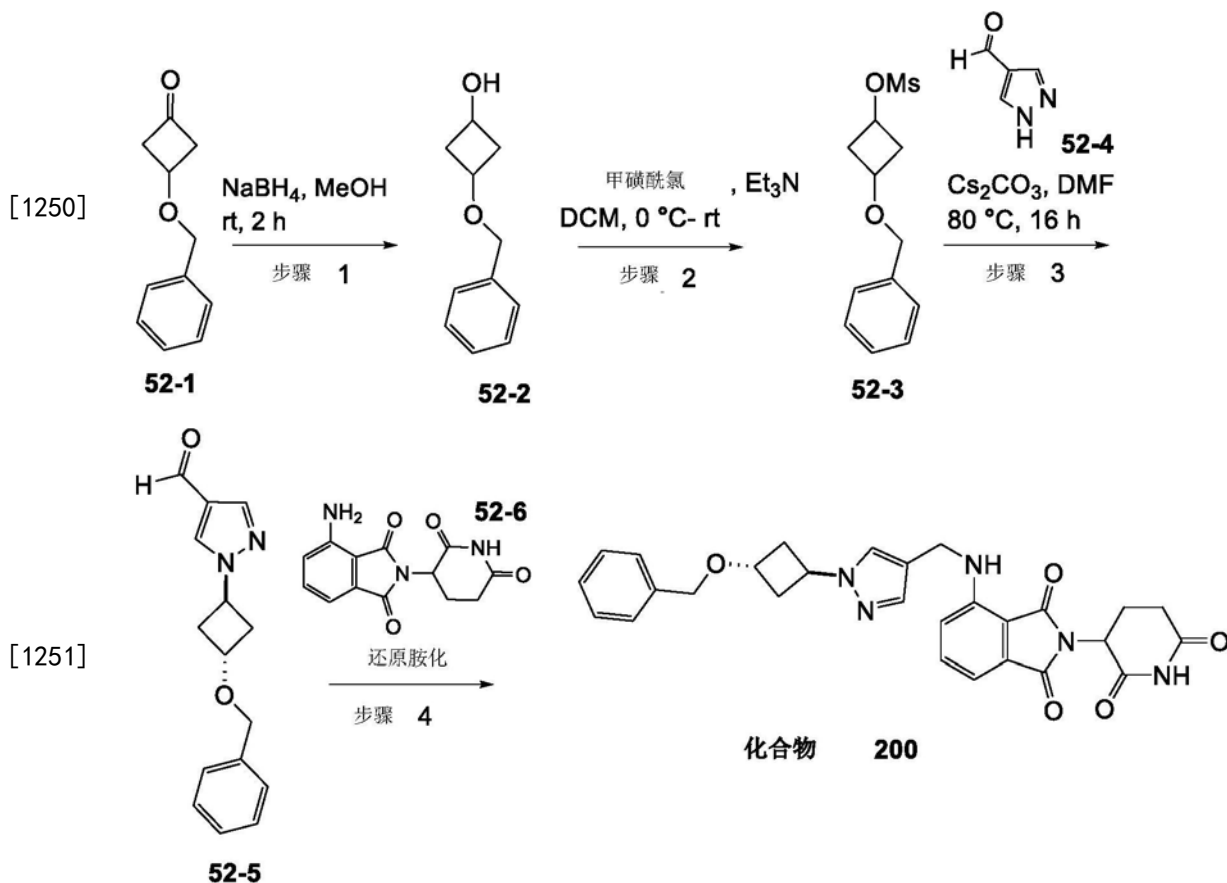
[1246] 步骤-2: 4-甲基-1-(6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯的制备: 向2-溴-6-甲基吡嗪51-3 (812.11mg, 4.69mmol) 和1-氯-4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯51-2 (1000mg, 5.16mmol) 在甲苯 (25mL) 中的搅拌溶液中加入碳酸铯 (4.59g, 14.08mmol)。反应用氩气脱气10分钟。将Xanthphos (135.80mg, 234.70 μ mol) 和Pd₂(dba)₃ (214.92mg, 234.70 μ mol) 加入到反应混合物中并将反应混合物在90℃下加热16小时。将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯和水稀释。分离各层并将有机层用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。粗物质通过combiflash色谱 (以2%甲醇/二氯甲烷洗脱) 纯化以得到4-甲基-1-(6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯51-4 (630mg, 2.53mmol, 53.83%收率), 其为棕色胶状物。LC MS: ES+250.3。

[1247] 步骤-3: 4-甲基-1-(6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酸的制备: 向4-甲基-1-(6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯51-4 (650mg, 2.61mmol) 在THF (8mL) 和水 (2mL) 中的搅拌溶液中加入氢氧化锂水合物 (218.82mg, 5.21mmol, 144.91 μ L)。将反应在室温下搅拌16小时并用水稀释并用乙酸乙酯洗涤。水性部分用1N HCl酸化并用乙酸乙酯萃取。有机部分用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩以得到4-甲基-1-(6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酸51-5 (310mg, 1.32mmol, 50.54%收率), 其为棕色固体。LC MS: ES+236.1。

[1248] 步骤-4: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(1-(4-甲基-1-(6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备: 在冷条件下向4-[[1-(1-氯-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮51-6 (60.0mg, 126.87 μ mol) 在DMF (1mL) 中的搅拌溶液中加入N,N-二异丙基乙

胺 (49.19mg, 380.61 μ mol, 66.30 μ L), 随后加入4-甲基-1-(6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酸51-5 (29.85mg, 126.87 μ mol) 和HATU (72.36mg, 190.31 μ mol)。将反应在室温下搅拌16小时。反应混合物用乙酸乙酯和水稀释。有机层用碳酸氢钠溶液、水和盐水溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗化合物, 将其通过制备型TLC板 (用3% MeOH-DCM洗脱) 纯化以得到2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-4-[[1-[1-[4-甲基-1-(6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基氨基]异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物199) (15mg, 22.70 μ mol, 17.89% 收率, 98.92% 纯度, 000), 其为黄色固体。¹H NMR (d₆-DMSO, 400MHz) δ 11.08 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (t, J=7.74Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.72Hz, 1H), 7.03 (d, J=6.96Hz, 1H), 6.81-6.80 (m, 1H), 5.04 (dd, J=13.0, 5.36Hz, 1H), 4.38-4.35 (m, 4H), 3.77-3.75 (m, 2H), 3.32-3.30 (m, 2H), 3.10-2.84 (m, 3H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.50-2.48 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.11-1.99 (m, 4H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.27 (s, 3H); LC MS: ES+654.6。

[1249] 实施例52. 4-(((1-((1r,3r)-3-(苄基氧基)环丁基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物200) 的合成:



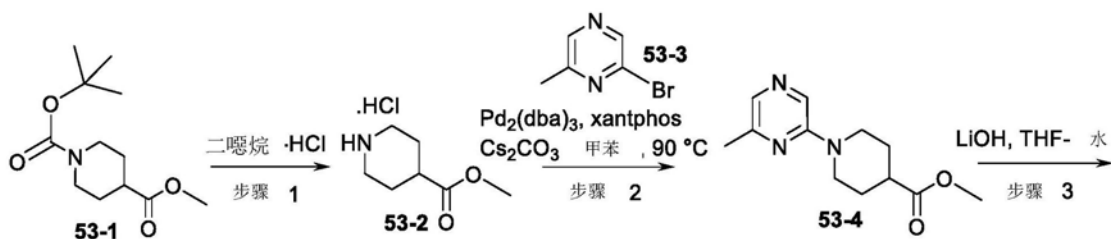
[1252] 步骤-1: 3-(苄基氧基)环丁-1-醇的制备: 在0°C下向3-苄基氧基环丁酮52-1 (500mg, 2.84mmol) 在甲醇 (5mL) 中的搅拌溶液中加入硼氢化钠 (161.02mg, 4.26mmol, 150.49 μ L) 并将反应混合物搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩并将EtOAc和水加入到残留物中。分离各层并将有机层用水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥以得到粗产物3-苄基氧基环丁醇52-2 (500mg, 2.81mmol, 98.87% 收率), 为无色油状物, 其未经进一步纯化即用于下一步骤。LC MS: ES+179.0。

[1253] 步骤-2: 甲磺酸3-(苄基氧基)环丁酯的制备: 向3-苄基氧基环丁醇52-2 (500mg, 2.81mmol) 在DCM (10mL) 中的搅拌溶液中加入三乙胺 (567.76mg, 5.61mmol, 782.04uL) 并将反应冷却至0℃, 随后滴加甲烷磺酰氯 (385.63mg, 3.37mmol, 260.56uL)。将反应混合物在室温下搅拌1小时, 然后用水稀释并用DCM萃取。有机层用饱和NaHCO₃溶液和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并在减压下蒸发以得到粗化合物甲磺酸(3-苄基氧基环丁基)酯52-3 (700mg, 2.73mmol, 97.35%收率), 为橙色液体, 其未经进一步纯化即用于下一步骤。LC MS: ES+ 257.0

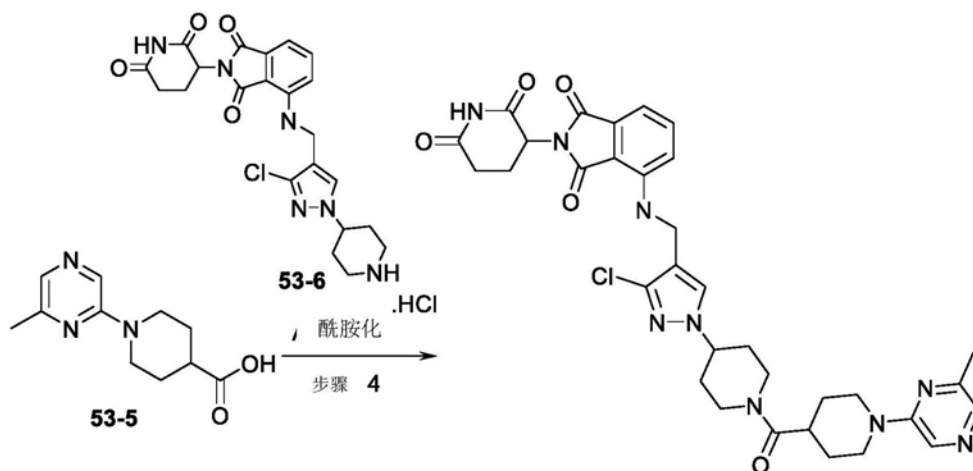
[1254] 步骤-3: 1-((1r,3r)-3-(苄基氧基)环丁基)-1H-吡唑-4-甲醛的制备: 向1H-吡唑-4-甲醛52-4 (300mg, 3.12mmol) 和甲磺酸(3-苄基氧基环丁基)酯52-3 (800.26mg, 3.12mmol) 在DMF (10mL) 中的搅拌溶液中加入碳酸铯 (2.03g, 6.24mmol) 并将反应混合物在80℃下加热16小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤并分离有机部分。然后有机物经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗物质, 将其通过快速色谱(使用0-20%乙酸乙酯-己烷)纯化以得到1-(3-苄基氧基环丁基)吡唑-4-甲醛52-5 (520mg, 2.03mmol, 64.98%收率), 其为无色胶状物。LC MS: ES+257.3。

[1255] 步骤-4: 4-(((1-((1r,3r)-3-(苄基氧基)环丁基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备: 在密封管中向4-氨基-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮52-6 (106.61mg, 390.17umol) 在THF (4mL) 中的搅拌溶液中加入1-(3-苄基氧基环丁基)吡唑-4-甲醛52-5 (100.00mg, 390.17umol), 随后加入苯基硅烷 (42.22mg, 390.17umol, 48.14uL) 和二氯二丁基锡 (142.26mg, 468.20umol, 104.61uL)。将反应混合物在80℃下加热16小时。将反应混合物在减压下浓缩以得到粗物质, 将其通过柱色谱(使用10%EtOAc/DCM作为洗脱剂)纯化以得到4-[[1-(3-苄基氧基环丁基)吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物200) (80.0mg, 140.20umol, 35.93%收率, 90%纯度, 000), 其为黄色固体。¹H NMR (d6-DMSO, 400MHZ) δ 11.07 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56 (t, J=7.82Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 5H), 7.14 (d, J=8.56Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 5.04 (dd, J=12.96, 5.44Hz, 1H), 4.94-4.91 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.36-4.32 (m, 3H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 4H), 2.49-2.45 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 1H); LC MS: ES+514.3。

[1256] 实施例53. 4-(((3-氯-1-(1-(1-(6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物201)的合成:



[1257]



化合物 201

[1258] 步骤-1: 哌啶-4-甲酸甲酯盐酸盐的制备: 向哌啶-1,4-二甲酸O1-叔丁酯O4-甲酯 53-1 (5g, 20.55mmol) 在二噁烷 (25mL) 中的搅拌溶液中加入4M二噁烷-HCl (4M, 25.69mL)。将反应在室温下搅拌4小时, 然后在减压下浓缩以得到哌啶-4-甲酸甲酯 53-2 (2.93g, 20.46mmol, 99.57%收率), 为灰白色固体, 其继续用于下一步骤。

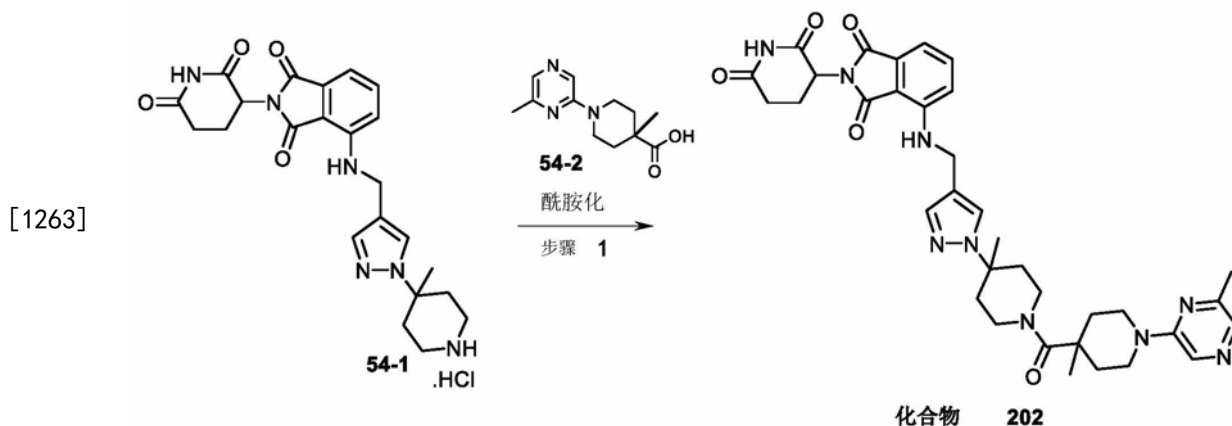
[1259] 步骤-2: 1-(6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯的制备: 向2-溴-6-甲基-吡嗪 53-3 (875.52mg, 5.06mmol) 和1-氯哌啶-4-甲酸甲酯 53-2 (1000mg, 5.57mmol) 在甲苯 (25mL) 中的溶液中加入碳酸铯 (4.95g, 15.18mmol)。反应用氩气脱气10分钟。加入Xanthphos (146.40mg, 253.03umol) 和Pd₂(dba)₃ (231.70mg, 253.03umol) 并将混合物在90°C下加热16小时。然后将反应冷却至室温并用乙酸乙酯稀释。有机层用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 在减压下浓缩, 并通过组合快速色谱(用2%甲醇/二氯甲烷洗脱)纯化以得到1-(6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯 53-4 (750mg, 3.19mmol, 62.99%收率), 其为棕色固体。LC MS: ES +235.9。

[1260] 步骤-3: 1-(6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酸的制备: 向1-(6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯 53-4 (750mg, 3.19mmol) 在THF (8mL) 和水 (2mL) 中的搅拌溶液中加入氢氧化锂水合物 (267.53mg, 6.38mmol, 177.17uL)。将反应混合物在室温下搅拌4小时并用水稀释并用乙酸乙酯洗涤。水性部分用1N HCl酸化并用乙酸乙酯萃取。有机部分用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到1-(6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酸 53-5 (450mg, 2.03mmol, 63.80%收率), 其为棕色固体。LC MS: ES+222.1

[1261] 步骤-4: 4-(((3-氯-1-(1-(1-(6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备: 在圆底烧瓶中在氮气氛下将4-[[3-氯-1-(1-氯-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧代-

3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮53-6 (75mg, 147.82 μ mol) 和1-(6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酸53-5 (32.71mg, 147.82 μ mol) 溶解于DMF (3.0mL) 中并在0 $^{\circ}$ C下加入DIPEA (95.52mg, 739.11 μ mol, 128.74 μ L) 和HATU (84.31mg, 221.73 μ mol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。反应混合物用乙酸乙酯萃取并将有机部分用水和饱和碳酸氢钠溶液洗涤。然后有机部分经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗物质。然后将粗物质通过制备型TLC板(用3% MeOH/DCM洗脱)纯化以得到4-[[3-氯-1-[1-[1-(6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物202) (40mg, 56.37 μ mol, 38.13%收率, 95%纯度, 000), 其为黄色固体。 ^1H NMR (d₆-DMSO, 400MHz) δ 11.10 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (t, J=7.74Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.44Hz, 1H), 7.06 (d, J=7.08Hz, 1H), 6.82-6.81 (m, 1H), 5.05 (dd, J=12.92, 5.48Hz, 1H), 4.48-4.34 (m, 6H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 4H), 2.70-2.56 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.07-1.90 (m, 3H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.67-1.52 (m, 5H); LC MS: ES+ 674.5。

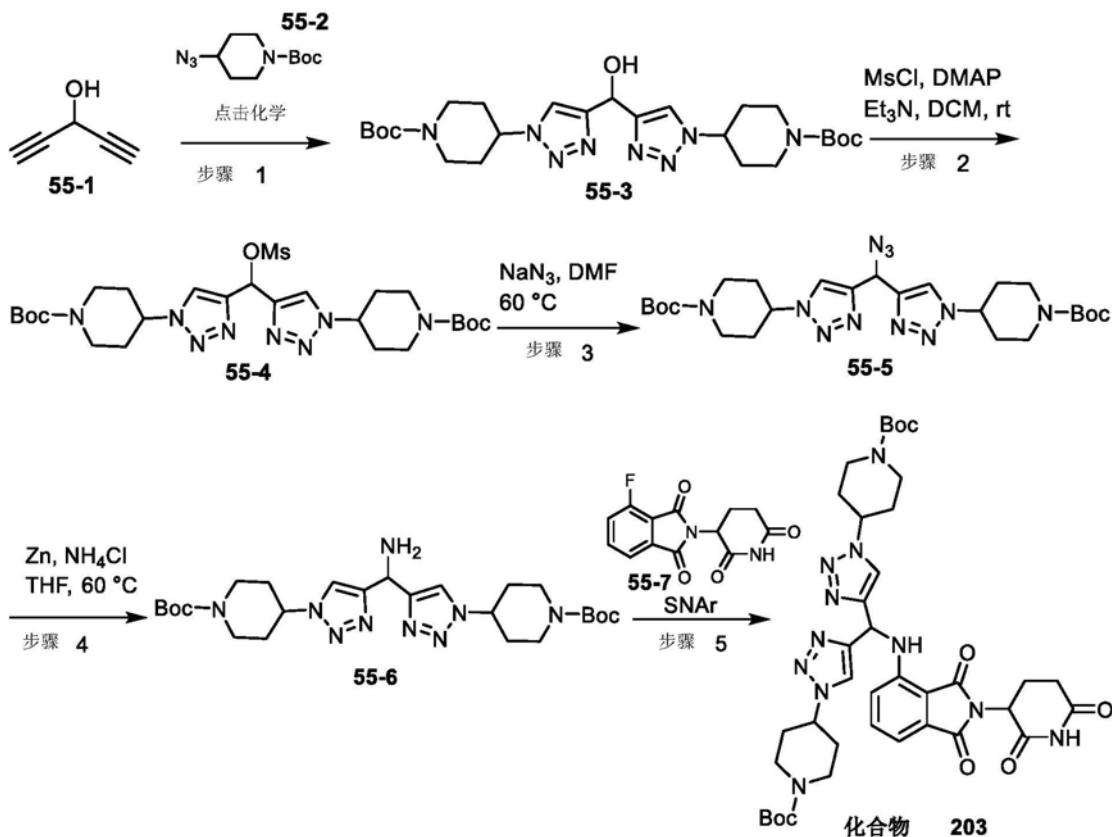
[1262] 实施例54. 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(4-甲基-1-(4-甲基-1-(6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(化合物202)的合成:



[1264] 步骤-1: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(((1-(4-甲基-1-(4-甲基-1-(6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备: 在0 $^{\circ}$ C下在N₂气氛下向4-甲基-1-(6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-甲酸54-2 (28.99mg, 123.22 μ mol) 在DMF (2.0mL) 中的搅拌溶液中加入HATU (51.54mg, 135.54 μ mol) 并将反应搅拌15分钟。加入N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺 (31.85mg, 246.43 μ mol, 42.92 μ L) 和2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-[[1-(4-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基氨基]异吲哚啉-1,3-二酮; 盐酸盐54-1 (60mg, 123.22 μ mol) 并将所得反应混合物再搅拌12小时。加入冰冷的水 (2mL) 并将水性部分用乙酸乙酯萃取。分离有机部分, 经硫酸钠干燥并在真空下浓缩。粗残留物通过制备型TLC板(用3% 甲醇/DCM洗脱)纯化以得到2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-[[1-[4-甲基-1-[4-甲基-1-(6-甲基吡嗪-2-基)哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基氨基]异吲哚啉-1,3-二酮(化合物202) (23mg, 32.49 μ mol, 26.37%收率, 94.32%纯度, 000)。 ^1H NMR (d₆-DMSO, 400MHz) δ 11.08 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (t, J=8.04Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.56Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.12Hz, 1H), 6.80-6.78 (m, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.39-4.37 (m, 2H), 3.75-3.73 (m, 4H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.60-2.55 (s,

2H), 2.49-2.48 (m, 4H), 2.32-2.27 (m, 5H), 2.10-2.07 (m, 3H), 1.81-1.79 (m, 2H), 1.53-1.48 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.25 (s, 3H); LC MS: ES+668.4。

[1265] 实施例55. 4-[4-[[1-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)三唑-4-基]-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]三唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物203)的合成



[1266] 步骤1: 4-[4-[[1-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)三唑-4-基]-羟基-甲基]三唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 向戊-1,4-二炔-3-醇55-1 (100mg, 1.25mmol, 733.94 μ L) 和 4-叠氮基哌啶-1-甲酸叔丁酯55-2 (565.09mg, 2.50mmol) 在THF (20mL) 中的搅拌溶液中, 加入5mL五水合硫酸铜水溶液 (31.18mg, 124.87 μ mol) 并将反应在室温下搅拌15分钟。将(2R)-2-[(1S)-1,2-二羟基乙基]-4-羟基-5-氧代-2H-咪唑-3-醇钠 (98.95mg, 499.47 μ mol) 加入到所得反应混合物中并在相同温度下继续搅拌16小时。反应完成(如通过LCMS所监测)后, 反应物质通过硅藻土床过滤, 将其用乙酸乙酯洗涤几次。收集滤液并蒸发并将所得粗残留物通过柱色谱(100-200硅胶; 30%乙酸乙酯/己烷至80%乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂)纯化以得到4-[4-[[1-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)三唑-4-基]-羟基-甲基]三唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯55-3 (250mg, 422.43 μ mol, 33.83%收率, 90%纯度, 000), 其为棕色粘性固体。LC MS: ES+533.4。

[1267] 步骤2: 4-[4-[[1-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)三唑-4-基]-甲基磺酰基氧基-甲基]三唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 向4-[4-[[1-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)三唑-4-基]-羟基-甲基]三唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯55-3 (200mg, 375.49 μ mol) 在干DCM (4mL) 中的搅拌溶液中, 加入三乙胺 (75.99mg, 750.98 μ mol, 104.67 μ L) 和N,N-二甲基吡啶-4-胺 (4.59mg, 37.55 μ mol), 随后在0 $^{\circ}$ C下在N₂气氛下滴加甲磺酰氯 (64.52mg, 563.24 μ mol,

43.59uL)。将反应在室温下搅拌12小时。起始原料完全消耗(如LCMS所证实)后,反应物质用饱和碳酸氢钠溶液淬灭并用DCM(2x30 mL)萃取。分离有机部分,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到4-[4-[[1-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)三唑-4-基]-甲基磺酰基氧基-甲基]三唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯55-4(150mg,245.61umol,65.41%收率),其为棕色粘性固体,其继续进行下一步骤。

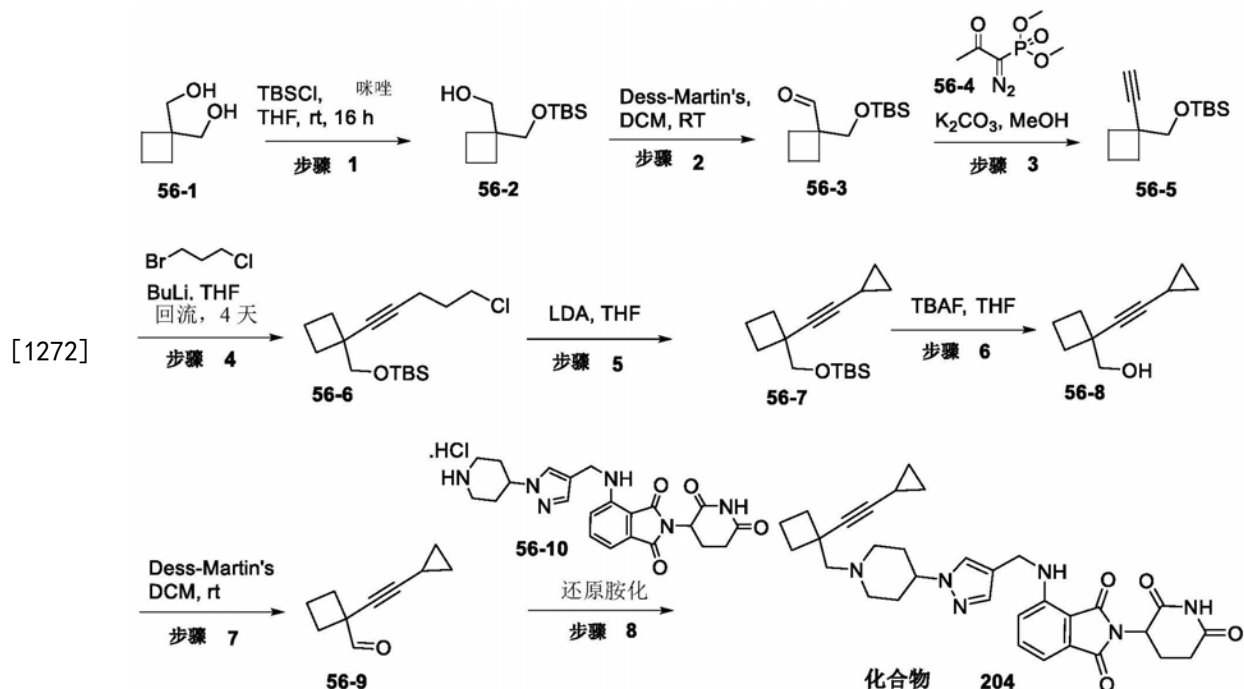
[1268] 步骤3:4-[4-[叠氮基-[1-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)三唑-4-基]甲基]三唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备:向4-[4-[[1-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)三唑-4-基]-甲基磺酰基氧基-甲基]三唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯55-4(600mg,982.44umol)在DMF(3mL)中的搅拌溶液中,加入叠氮化钠(319.34mg,4.91mmol,172.62uL)并将所得反应物质在80°C下加热12小时。形成所需产物(如LCMS所确认)后,将冰冷的水(5mL)加入到反应物质中并用乙酸乙酯(2x25 mL)萃取。分离有机相,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。粗残留部分通过柱色谱(100-200硅胶;30%乙酸乙酯/己烷至70%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到4-[4-[叠氮基-[1-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)三唑-4-基]甲基]三唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯55-5(400mg,717.30umol,73.01%收率),其为微黄色固体。LC MS:ES+558.4。

[1269] 步骤4:4-[4-[氨基-[1-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)三唑-4-基]甲基]三唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备:向4-[4-[叠氮基-[1-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)三唑-4-基]甲基]三唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯55-5(700mg,1.26mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中,加入锌(410.41mg,6.28mmol,57.48uL),随后加入氯化铵水溶液(3mL,268.59mg,5.02mmol,175.55uL)。将所得溶液在60°C下加热6小时。起始原料完全消耗(如TLC和LCMS所证实)后,反应混合物通过硅藻土床过滤并用5%MeOH-DCM洗涤3次。收集滤液并在真空下浓缩。粗反应物质通过柱色谱(100-200硅胶;DCM至5%MeOH/DCM作为洗脱剂)纯化以得到4-[4-[氨基-[1-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)三唑-4-基]甲基]三唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯55-6(350mg,658.33umol,52.44%收率),其为黄色固体。LC MS:ES+532.2。

[1270] 步骤5:4-[4-[[1-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)三唑-4-基]-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吡啶啉-4-基]氨基]甲基]三唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备:向2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-氟-异吡啶啉-1,3-二酮55-7(70mg,253.42umol)在1-甲基吡咯烷-2-酮(1mL)中的充分脱气溶液中,加入4-[4-[氨基-[1-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)三唑-4-基]甲基]三唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯55-6(134.73mg,253.42umol)并在密封管中将反应加热至120°C并保持12小时。反应完成(如通过LCMS所证实)后,将冰冷的水(2mL)加入到反应物质中并用乙酸乙酯(2x30 mL)萃取。分离有机部分,经硫酸钠干燥并浓缩。粗物质通过制备型TLC(5%MeOH/DCM)纯化以得到4-[4-[[1-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)三唑-4-基]-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吡啶啉-4-基]氨基]甲基]三唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物203)(28mg,31.99umol,12.62%收率,90%纯度,000),其为黄色固体。¹H NMR(d6-DMSO,400MHZ) δ11.11(s,1H),8.20(s,2H),7.59(t,J=7.82Hz,1H),7.28(d,J=7.04Hz,1H),7.20(d,J=8.68Hz,1H),7.11(d,J=7.04Hz,1H),6.32(d,J=7.28Hz,1H),5.08-5.05(m,1H),4.72-4.66(m,2H),4.04-4.01(m,4H),2.93-2.82(m,5H),2.60-2.49(m,2H),2.05-2.01(m,5H),1.85-1.78(m,4H),1.40(s,18H);LC MS:ES+788.2。

[1271] 实施例56. 4-({1-[1-(1-环丙基乙炔基-环丁基甲基)-哌啶-4-基]-1H-吡唑-4-

基甲基)-氨基)-2-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮(化合物204)的合成



[1273] 步骤-1: [1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-环丁基]-甲醇的制备: 在0-25℃下向[1-(羟基甲基)环丁基]甲醇56-1 (10g, 86.09mmol) 和咪唑 (11.72g, 172.18mmol) 在DCM (200mL) 中的搅拌溶液中加入叔丁基二甲基氯硅烷 (12.98g, 86.09mmol)。将混合物在室温下搅拌16hr, 然后通过加入NaHCO₃溶液 (60mL) 淬灭。混合物使用DCM萃取, 经MgSO₄干燥, 过滤, 然后浓缩。残留物通过硅胶柱色谱 (EtOAc/己烷, 1:10) 纯化以得到[1-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基甲基]环丁基]甲醇56-2 (8g, 34.72mmol, 40.33%收率), 其为无色液体。¹H NMR (400MHz, CDC13): δ3.70-3.67 (m, 4H), 2.83-2.80 (m, 1H), 1.93-1.67 (m, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.086 (s, 6H)。

[1274] 步骤-2: 1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-环丁烷甲醛的制备: 将Dess-Martin高碘烷 (17.67g, 41.66mmol) 加入到[1-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基甲基]环丁基]甲醇56-2 (8g, 34.72mmol) 和碳酸氢钠 (29.17g, 347.19mmol, 13.50mL) 在DCM (300mL) 中的异质混合物中。搅拌24小时后, 该异质混合物用饱和亚硫酸钠水溶液和水稀释, 然后用DCM萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。残留物通过2-5%乙醚/己烷研磨并过滤。将滤液蒸发至干以得到1-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基甲基]环丁烷甲醛56-3 (4.2g, 18.39mmol, 52.96%收率), 其为澄清液体。¹H NMR (400MHZ, CDC13): δ9.66 (s, 1H), 3.85-3.76 (m, 3H), 2.29-2.19 (m, 2.7H), 1.99-1.84 (m, 5.8H), 0.92-0.86 (m, 14H), 0.046 (s, 7H)。

[1275] 步骤-3: 叔丁基-(1-乙炔基-环丁基甲氧基)-二甲基-硅烷的制备: 向1-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基甲基]环丁烷甲醛56-3 (5g, 21.89mmol) 在甲醇 (30mL) 中的搅拌溶液中加入碳酸钾 (6.05g, 43.78mmol, 2.64mL), 随后加入1-重氮-1-二甲氧基磷酰基-丙-2-酮56-4 (4.21g, 21.89mmol) 并在25℃下搅拌16h。TLC中形成一个新的非极性斑点。反应通过硅藻土过滤并用EtOAc稀释并用水洗涤, 随后用盐水洗涤并经硫酸钠干燥。将粗物质蒸发至干以得到叔丁基-(1-乙炔基环丁基)甲氧基]-二甲基-硅烷56-5 (4.2g, 18.72mmol, 85.49%

收率), 其为澄清液体。¹H NMR (400MHZ, CDC13) : δ 3.57 (s, 2H) , 2.22 (s, 1H) , 2.20-2.09 (m, 3H) , 2.04-1.96 (m, 1H) , 1.87-1.83 (m, 1H) , 0.91 (s, 9H) , 0.069 (s, 6H) 。

[1276] 步骤-4:叔丁基-[1-(5-氯-戊-1-炔基)-环丁基甲氧基]-二甲基-硅烷的制备:在-78℃下在60分钟内向叔丁基-[(1-乙炔基环丁基)甲氧基]-二甲基-硅烷56-5 (3.4g, 15.15mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中加入正丁基锂 (2.2M, 6.89mL) 。将混合物温热至0℃并在相同温度下搅拌1小时。然后滴加1-溴-3-氯-丙烷 (2.39g, 15.15mmol, 1.50mL) 并将反应混合物加热至回流并保持4天。反应完成后, 加入NH₄Cl (200mL) 并用EtOAc萃取。粗物质经硫酸钠干燥并蒸发至干。然后将其通过柱 (洗脱溶剂1-10%EtOAc/己烷) 纯化以得到叔丁基-[[1-(5-氯戊-1-炔基)环丁基]甲氧基]-二甲基-硅烷56-6 (1.8g, 5.98mmol, 39.48%收率), 其为澄清液体。¹H NMR (400MHZ, CDC13) : δ 3.65 (t, J=8Hz, 2H) , 3.52 (s, 2H) , 2.38 (t, J=8Hz, 2H) , 2.16-2.12 (m, 2H) , 2.09-2.02 (m, 1H) , 1.95-1.90 (m, 2.4H) , 1.83-1.79 (m, 1H) , 0.90 (s, 9H) , 0.063 (s, 6H) 。

[1277] 步骤-5:2-叔丁基-(1-环丙基乙炔基-环丁基甲氧基)-二甲基-硅烷的制备:在0℃下将叔丁基-[[1-(5-氯戊-1-炔基)环丁基]甲氧基]-二甲基-硅烷56-6 (2.1g, 6.98mmol) 在THF (60mL) 中的溶液滴加到LDA溶液 (2M, 7.68mL) 中并将反应混合物在70℃下加热4小时。反应完成后, 将其用水稀释并在相分离后, 水相用乙醚 (2x 20mL) 萃取。合并的有机相用H₂O和饱和NaCl (30mL) 洗涤并经MgSO₄干燥。移除溶剂并将残留物通过combi-flash色谱 (洗脱溶剂1-10%EtOAc/己烷) 纯化以得到叔丁基-[[1-(2-环丙基乙炔基)-环丁基]甲氧基]-二甲基-硅烷56-7 (1.3g, 4.92mmol, 70.44%收率), 其为澄清油状物。¹H NMR (400MHZ, CDC13) : δ 3.50 (s, 2H) , 2.17-2.11 (m, 2H) , 2.08-2.01 (m, 2H) , 1.94-1.90 (m, 1H) , 1.82-1.77 (m, 1H) , 1.25-1.19 (m, 2H) , 0.90 (s, 10H) , 0.72-0.68 (m, 2H) , 0.61-0.58 (m, 2H) , 0.01 (s, 6H) 。

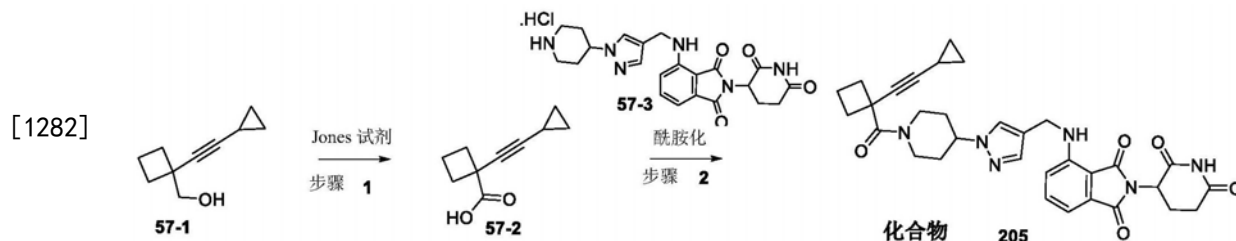
[1278] 步骤-6:2-叔丁基-(1-环丙基乙炔基-环丁基甲氧基)-二甲基-硅烷的制备:将叔丁基-[[1-(2-环丙基乙炔基)环丁基]甲氧基]-二甲基-硅烷56-7 (98mg, 370.54umol) 和四丁基氟化铵 (1M, 555.81uL) 在THF (2mL) 中的混合物在室温下搅拌2h。反应完成后, 移除溶剂并将残留物进行combi-flash色谱 (使用EtOAc/己烷 (3-35%)) 以得到[1-(2-环丙基乙炔基)环丁基]甲醇56-8 (30mg, 199.71umol, 53.90%收率), 其为澄清凝胶。¹H NMR (400MHZ, CDC13) : δ 3.57 (d, J=8Hz, 2H) , 2.21-2.14 (m, 2H) , 2.02-1.83 (m, 4H) , 1.71 (d, J=8Hz, 1H) , 1.26-1.20 (m, 2H) , 0.76-0.74 (m, 2H) , 0.73-0.72 (m, 2H) 。

[1279] 步骤-7:1-环丙基乙炔基-环丁烷甲醛的制备:将Dess-Martin高碘烷 (211.76mg, 499.28umol) 加入到[1-(2-环丙基乙炔基)环丁基]甲醇56-8 (50mg, 332.85umol) 和碳酸氢钠 (167.77mg, 2.00mmol, 77.67uL) 在DCM (10mL) 中的异质混合物中。搅拌16小时后, 异质混合物用饱和亚硫酸钠水溶液和水稀释, 然后用DCM萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。残留物通过2-5%乙醚/己烷研磨并过滤。将滤液蒸发至干以得到1-(2-环丙基乙炔基)环丁烷甲醛56-9 (45mg, 303.64umol, 91.22%收率), 其为澄清液体。¹H NMR (400MHZ, CDC13) : δ 9.52 (s, 1H) , 2.50-2.43 (m, 2H) , 2.24-2.17 (m, 2H) , 2.03-1.97 (m, 2H) , 1.89-1.82 (m, 1H) , 0.94-0.79 (m, 6.5H) , 0.77-0.75 (m, 2.4H) , 0.68-0.66 (m, 2H) 。

[1280] 步骤-8:4-({1-[1-(1-环丙基乙炔基-环丁基甲基)-哌啶-4-基]-1H-吡唑-4-基甲基}-氨基)-2-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮的制备:向2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-4-[[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基氨基]异吲哚-1,3-二酮56-10的盐酸盐

(140mg, 320.76 μ mol) 和三乙胺 (35.70mg, 352.84 μ mol, 49.18 μ L) 在 THF (25mL) 中的搅拌溶液中加入 1-(2-环丙基乙炔基) 环丁烷甲醛 56-9 (47.54mg, 320.76 μ mol) 和二丁基二氯化锡 (116.96mg, 384.91 μ mol, 86.00 μ L), 随后加入苯基硅烷 (34.71mg, 320.76 μ mol, 39.53 μ L) 并将反应在回流温度下加热 16 小时。TLC 显示一些起始原料形成新的斑点。粗 LCMS 显示产物形成。将反应冷却并蒸发至干。粗物质通过 combi-flash (洗脱溶剂 30-100% EtOAc/己烷) 纯化以得到 4-[[1-[1-[1-(2-环丙基乙炔基) 环丁基] 甲基]-4-哌啶基] 吡啶-4-基] 甲基氨基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基) 异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 204) (54mg, 94.96 μ mol, 29.60% 收率, 000) (CFT-00012828-000-01), 其为黄色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.10 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.59 (t, J=8Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.17 (d, J=12Hz, 1H), 7.04 (d, J=8Hz, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.36 (d, J=8Hz, 2H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.02 (bd, J=12Hz, 2H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.67-2.57 (m, 1H), 2.45 (s, 2H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.97-1.80 (m, 12H), 1.21-1.19 (m, 1H), 0.71-0.69 (m, 2H), 0.49 (m, 2H)。LCMS (ES+) = 569.3 [M+H] $^+$ 。

[1281] 实施例 57. 4-({1-[1-(1-环丙基乙炔基-环丁烷羰基)-哌啶-4-基]-1H-吡啶-4-基-甲基}-氨基)-2-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 205) 的合成



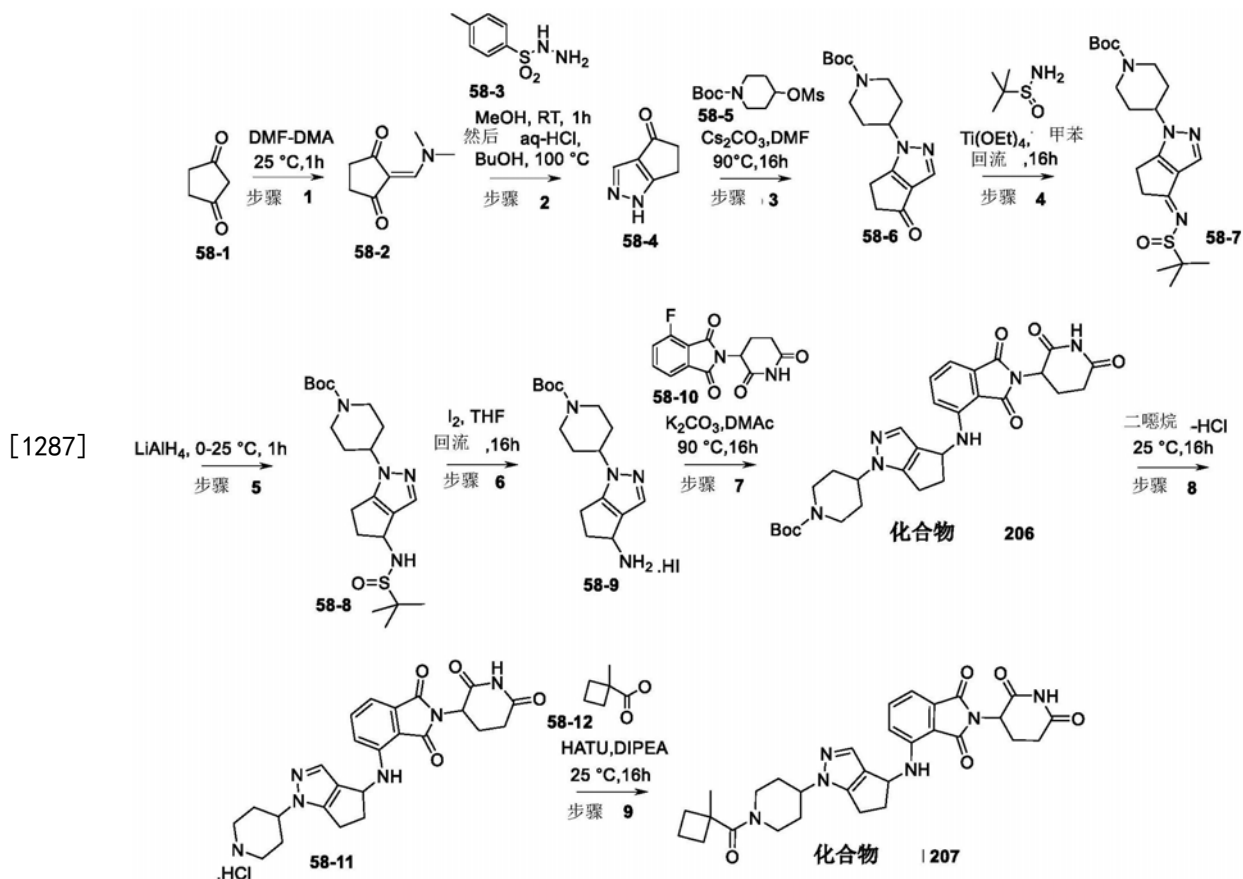
[1283] 步骤-1: 1-环丙基乙炔基-环丁烷甲酸的制备: 在 0 $^{\circ}$ C 下向 [1-(2-环丙基乙炔基) 环丁基] 甲醇 57-1 (50mg, 332.85 μ mol) 在丙酮 (5mL) 中的搅拌溶液中滴加 Jones 试剂 (2.5M, 266.28 μ L) 并将所得反应混合物在 0 $^{\circ}$ C 下搅拌 3 小时。然后将其通过加入 i-PrOH (8mL) 淬灭。然后滤除反应混合物并将有机相通过蒸发浓缩。加入水 (10mL) 并将水相用 CH_2Cl_2 (5 \times 10mL) 萃取。然后合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩以得到 1-(2-环丙基乙炔基) 环丁烷甲酸 57-2 (51mg, 310.60 μ mol, 93.31% 收率), 其为灰白色固体。m/z = 164。

[1284] 注意: Jones 试剂是通过将 7.5g CrO_3 溶解在浓 H_2SO_4 (7.5mL) 中制备的。在 0 $^{\circ}$ C 下将该溶液滴加到水 (22.5mL) 中, 其产生 Jones 试剂 (2.5M, 30ml)。

[1285] 步骤-2: 4-({1-[1-(1-环丙基乙炔基-环丁烷羰基)-哌啶-4-基]-1H-吡啶-4-基-甲基}-氨基)-2-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-异吲哚啉-1,3-二酮的制备: 向 2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-4-[[1-(4-哌啶基) 吡啶-4-基] 甲基氨基] 异吲哚啉-1,3-二酮 57-3 (40mg, 91.65 μ mol) 和 1-(2-环丙基乙炔基) 环丁烷甲酸 57-2 (15.05mg, 91.65 μ mol) 在 DMF (3mL) 中的搅拌溶液中加入 DIPEA (11.84mg, 91.65 μ mol, 15.96 μ L) 并在 25 $^{\circ}$ C 下搅拌几分钟。将 HATU (34.85mg, 91.65 μ mol) 加入到反应物质中并继续 16 小时。粗 LCMS 显示产物形成。将水加入到反应混合物中并用 EtOAc 萃取。有机层用水、盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。将粗物质蒸发至干并通过制备型 TLC (洗脱溶剂 3% MeOH/DCM) 纯化以得到 4-[[1-[1-[1-(2-环丙基-乙炔基) 环丁烷羰基]-4-哌啶基] 吡啶-4-基] 甲基氨基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基) 异吲哚啉-1,3-二酮 (化合物 205) (12mg, 19.67 μ mol, 21.47% 收率, 95.52% 纯度, 000) (CFT-00013062-000-01), 其为黄色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (t, J=8Hz,

1H), 7.46 (s, 1H), 7.16 (d, J=8Hz, 1H), 7.04 (d, J=8Hz, 1H), 6.83 (t, J=8Hz, 1H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.40-4.36 (m, 4H), 3.85 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.88-2.87 (m, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.68-2.47 (m, 3H), 2.17-2.13 (bs, 2H), 2.02-1.96 (m, 4H), 1.80 (m, 1H), 1.72-1.68 (m, 2H), 1.33-1.25 (m, 3H), 0.76-0.74 (m, 2H), 0.56 (m, 2H)。LCMS (ES+) = 583.4 [M+H]⁺。

[1286] 实施例58. 4-{4-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基氨基]-5,6-二氢-4H-环戊吡唑-1-基}-哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物206)和2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-4-[1-[1-(1-甲基-环丁烷羰基)-哌啶-4-基]-1,4,5,6-四氢-环戊吡唑-4-基氨基]-异吲哚-1,3-二酮(化合物207)的合成



[1288] 步骤-1:2-二甲基氨基亚甲基-环戊烷-1,3-二酮的制备:将环戊烷-1,3-二酮58-1 (5g, 50.97mmol) 在DMF-DMA (50mL) 中的溶液在25°C下搅拌1小时。反应完成后,将反应混合物在真空下浓缩并将固体用戊烷洗涤,然后干燥以得到标题化合物2-二甲基氨基亚甲基-环戊烷-1,3-二酮58-2 (7.5g, 47.98mmol, 94.14%收率,粗物质),其为棕色固体。LCMS (ES+) = 154.1 [M+H]⁺。

[1289] 步骤-2:5,6-二氢-1H-环戊吡唑-4-酮的制备:向2-(二甲基氨基亚甲基)环戊烷-1,3-二酮58-2 (5g, 32.64mmol) 在MeOH (12mL) 中的搅拌溶液中加入4-甲基苯磺酰肼58-3 (6.38g, 34.27mmol, 4.56mL) 并将混合物在RT下搅拌1小时。然后将混合物真空浓缩以得到粗产物。将该粗产物溶解于丁醇 (15mL) 中,然后加入HCl (37%于H2O中) (16.66g, 456.98mmol, 20.83mL) 并将反应混合物加热至110°C并保持2小时。此后,然后将反应混合物在真空下浓缩以得到粗物质,将其通过combi-flash柱色谱 (70%乙酸乙酯/己烷) 纯化以得到标题化合物5,6-二氢-1H-环戊吡唑-4-酮58-4 (500mg, 3.48mmol, 10.66%收率,85%纯

度),其为棕色固体。LCMS (ES+) = 122.9[M+H]⁺。

[1290] 步骤-3:4-(4-氧代-5,6-二氢-4H-环戊吡唑-1-基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备:在密封管中向4-甲基磺酰基氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯58-5 (10g, 35.80mmol) 和5,6-二氢-1H-环戊二烯并[c]吡唑-4-酮58-4 (5.25g, 42.96mmol) 在DMF (15mL) 中的搅拌溶液中加入碳酸铯 (17.50g, 53.70mmol), 然后将反应混合物加热至90°C并保持16小时。反应完成后,将其用冰冷的水稀释并用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。然后将其通过combi-flash柱色谱(使用50%乙酸乙酯/正己烷)纯化以得到两种异构体的混合物4-(4-氧代-5,6-二氢-4H-环戊吡唑-1-基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯58-6 (8g, 26.20mmol, 73.18%收率),其为无色粘性固体。LCMS (ES+) = 306.3[M+H]⁺。

[1291] 步骤-4:4-{4-[(E)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰基氨基]-5,6-二氢-4H-环戊吡唑-1-基}-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备:向4-(4-氧代-5,6-二氢环戊二烯并[c]吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯58-6 (5.2g, 17.03mmol) 和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (2.27g, 18.73mmol) 在甲苯 (50mL) 中的搅拌溶液中加入乙醇钛 (IV) (5.83g, 25.54mmol, 5.35mL), 然后将反应混合物加热至回流并保持16小时。反应完成后,反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取,经硫酸钠干燥,在减压下浓缩以得到两种异构体的混合物,为粗物质。然后将其通过combi-flash柱色谱(通过80%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化并分离所需异构体4-[(4Z)-4-叔丁基亚磺酰基氨基-5,6-二氢环戊二烯并[c]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯58-7 (2.5g, 6.12mmol, 35.93%收率),其为棕色粘性固体。LC-MS: (ES+) = 409.2[M+H]⁺

[1292] 步骤-5:4-[4-(2-甲基-丙烷-2-亚磺酰基氨基)-5,6-二氢-4H-环戊吡唑-1-基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备:在0°C下向4-[(4E)-4-叔丁基亚磺酰基氨基-5,6-二氢环戊二烯并[c]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯58-7 (1.5g, 3.67mmol) 在THF (10mL) 中的搅拌溶液中缓慢滴加氢化铝锂 (1M于THF中, 4.41mL), 然后将温度缓慢升至RT, 然后将其在25°C下搅拌1小时。反应完成后,将其通过十水合硫酸钠淬灭。然后将其通过硅藻土床过滤并将滤液在减压下浓缩以得到标题化合物4-[4-(叔丁基亚磺酰基氨基)-5,6-二氢-4H-环戊二烯并[c]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯58-8 (1.5g, 3.65mmol, 99.51%收率),其为无色粘性液体。LC-MS: (ES+) = 411.2[M+H]⁺。

[1293] 步骤-6:4-(4-氨基-5,6-二氢-4H-环戊吡唑-1-基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯.HI盐的制备:向4-[4-(叔丁基亚磺酰基氨基)-5,6-二氢-4H-环戊二烯并[c]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯58-8 (1.5g, 3.65mmol) 在THF (10mL) 中的搅拌溶液中加入碘 (927.27mg, 3.65mmol), 然后将反应混合物回流16小时。反应完成后,将其在减压下浓缩并将粗物质通过30%乙酸乙酯/己烷洗涤,然后干燥以得到标题化合物4-(4-氨基-5,6-二氢-4H-环戊二烯并[c]吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (500mg, 1.63mmol, 44.67%收率) 58-9,其为棕色固体。LC-MS: (ES+) = 307.4[M+H]⁺。

[1294] 步骤-7:4-{4-[2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基氨基]-5,6-二氢-4H-环戊吡唑-1-基}-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备:在密封管中向4-(4-氨基-5,6-二氢-4H-环戊二烯并[c]吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯.HI盐58-9 (500mg, 1.62mmol) 和2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-4-氟-异吡啶啉-1,3-二酮58-10 (455.35mg, 1.62mmol) 在二甲基乙酰胺 (5mL) 中的搅拌溶液中加入碳酸钾 (273.40mg, 1.94mmol, 119.39uL, 98%纯度) 并将反应混合物加热至90°C并保持16小时。LCMS显示所需物质并将反

应混合物用乙酸乙酯稀释并用EtOAc萃取。合并的有机层用水洗涤,分离有机层,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗物质。该粗物质通过组合快速柱色谱(使用50%乙酸乙酯/n-己烷)纯化以得到标题化合物4-{4-[2-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基氨基]-5,6-二氢-4H-环戊吡唑-1-基}-哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物206)(130mg,218.40 μ mol,13.52%收率,94.52%纯度)(CFT-00013123-000-01),其为黄色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.07(s,1H),7.65(t,1H),7.27-7.23(m,2H),7.10-7.08(d,1H),6.36-6.35(d,1H),5.05-5.00(m,2H),4.29-4.23(m,1H),4.04-4.01(d,2H),3.05-3.02(m,1H),2.98-2.86(m,4H),2.83-2.76(m,1H),2.58(s,2H),2.37-2.32(m,1H),2.02-1.94(m,3H),1.77(brs,2H),1.42(s,9H);LCMS(ES⁺)=563.5[M+H]⁺。

[1295] 步骤-8:2-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-4-(1-哌啶-4-基-1,4,5,6-四氢-环戊吡唑-4-基氨基)-异吲哚-1,3-二酮.HCl盐的制备

[1296] 在0 $^{\circ}$ C下向4-[4-[[2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-1,3-二氧化-异吲哚啉-4-基]氨基]-5,6-二氢-4H-环戊二烯并[c]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物206)(50mg,88.87 μ mol)在1,4-二噁烷(5mL)中的搅拌溶液中缓慢滴加HCl/二噁烷(4M,888.68 μ L),并将反应混合物在25 $^{\circ}$ C下搅拌16小时。反应完成后,将其在减压下浓缩,用戊烷洗涤,并干燥以得到标题化合物2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-4-[[1-(4-哌啶基)-5,6-二氢-4H-环戊二烯并[c]吡唑-4-基]氨基]异吲哚啉-1,3-二酮58-11(40mg,86.49 μ mol,97.32%收率,HCl盐),其为黄色固体。LCMS(ES⁺)=463.2[M+H]⁺。

[1297] 步骤-9:2-(2,6-二氧化-哌啶-3-基)-4-{1-[1-(1-甲基-环丁烷羰基)-哌啶-4-基]-1,4,5,6-四氢-环戊吡唑-4-基氨基}-异吲哚-1,3-二酮的制备:向2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-4-[[1-(4-哌啶基)-5,6-二氢-4H-环戊二烯并[c]吡唑-4-基]氨基]异吲哚啉-1,3-二酮58-11(50mg,108.11 μ mol)和1-甲基环丁烷甲酸58-12(12.34mg,108.11 μ mol)在DMF(2mL)中的搅拌溶液中加入HATU(61.66mg,162.16 μ mol)和DIPEA(41.92mg,324.32 μ mol,56.49 μ L)并在25 $^{\circ}$ C下搅拌16小时。LCMS显示所需物质,将反应混合物用乙酸乙酯和水稀释,然后用EtOAc萃取。合并的有机层用水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。然后将其通过制备型TLC(使用100%乙酸乙酯)纯化以得到标题化合物2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-4-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]-5,6-二氢-4H-环戊二烯并[c]吡唑-4-基]氨基]异吲哚啉-1,3-二酮(化合物207)(5mg,8.13 μ mol,7.52%收率,90.85%纯度)(CFT-00013187-000-01),其为黄色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.07(s,1H),7.67-7.63(t,1H),7.27-7.23(m,2H),7.10-7.09(d,1H),6.36-6.35(d,1H),5.05-5.00(m,2H),4.43(m,1H),4.33(m,1H),3.63(m,1H),3.49-3.46(m,1H),3.42-3.41(m,1H),3.20-3.12(m,1H),3.09-3.06(m,2H),2.81-2.79(m,2H),2.53-2.50(m,1H),2.42-2.37(m,4H),2.01-1.98(m,3H),1.93-1.90(m,1H),2.82-2.78(m,3H),1.36-1.33(m,3H);LCMS(ES⁺)=557.3[M-H]⁺。

[1298] 实施例59.细胞活力测定

[1299] 材料

[1300] RPMI 1640培养基、胎牛血清(FBS)和2-巯基乙醇购自Gibco(Grand Island,NY,USA)。CellTiter-Glo[®]2.0 Assay购自Promega(Madison,WI,USA)。NCIH929.1细胞系购自ATCC(Manassas,VA,USA)。细胞培养瓶和384孔微孔板获自VWR(Radnor,PA,USA)。

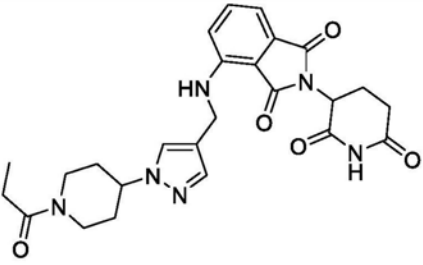
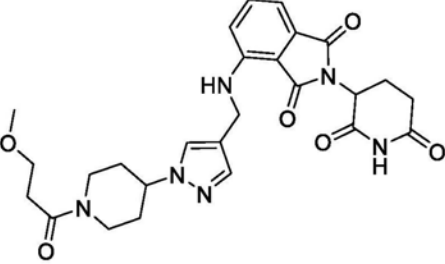
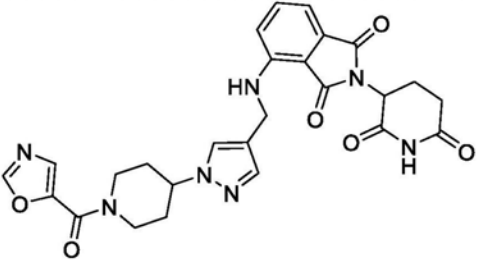
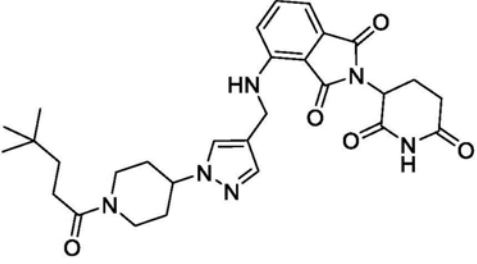
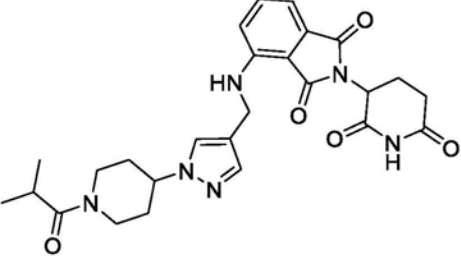
[1301] 细胞活力分析

[1302] NCIH929.1细胞活力是使用CellTiter-Glo®2.0发光测定试剂盒基于ATP的定量确定的,该试剂盒可指示存在代谢活性细胞。简而言之,将测试化合物以1 μ M的最高浓度添加到384孔板中,含10个点,一式两份进行半对数滴定。将NCIH929.1细胞以每孔750个细胞的细胞密度接种到含有10%FBS和0.05mM 2-巯基乙醇的RPMI培养基中的384孔板中。在没有测试化合物的情况下处理的细胞为阴性对照,在没有CellTiter-Glo®2.0的情况下处理的细胞为阳性对照。在化合物处理的同一天,将CellTiter-Glo®2.0加入在没有测试化合物的情况下处理过的细胞的板中,以建立细胞生长抑制对照值(C_{T0})。将用测试化合物处理过的细胞在37℃和5%CO₂下孵育96小时。然后将CellTiter-Glo试剂添加到细胞中,并在EnVision™ Multilabel Reader (PerkinElmer, Santa Clara, CA, USA)上获取发光。

[1303] 结果

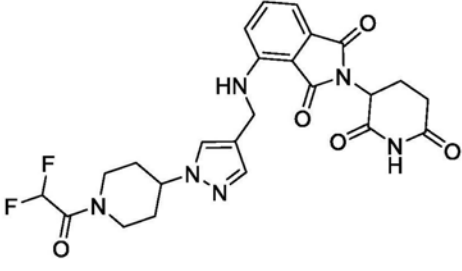
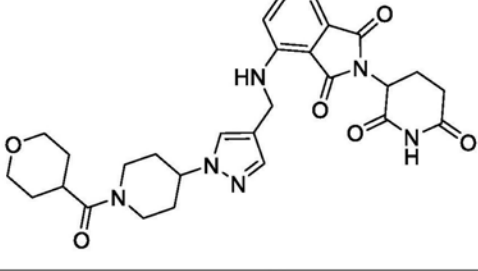
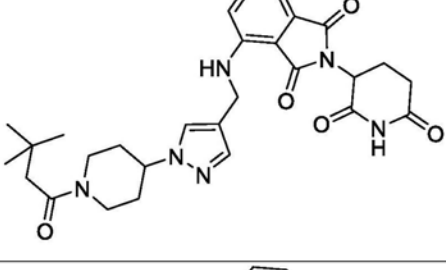
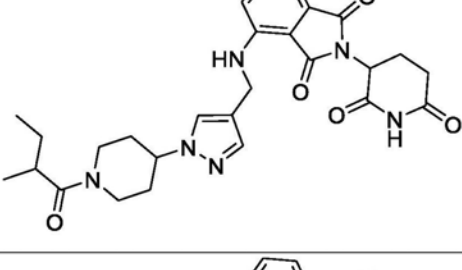
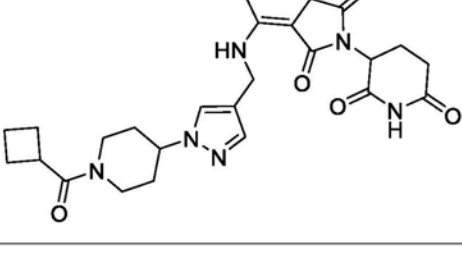
[1304] 使用上述测定法,在下表2中确定了代表性化合物的GI50数据。

[1305] 表2.

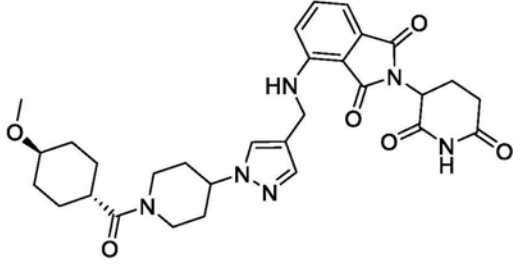
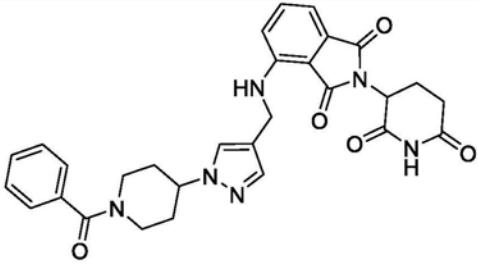
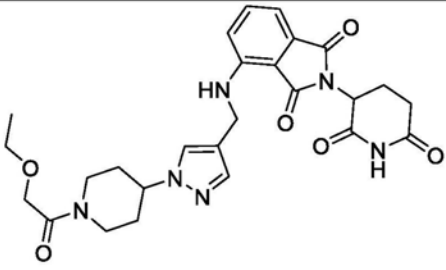
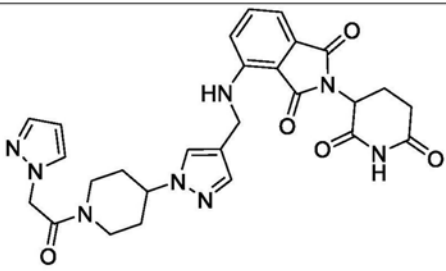
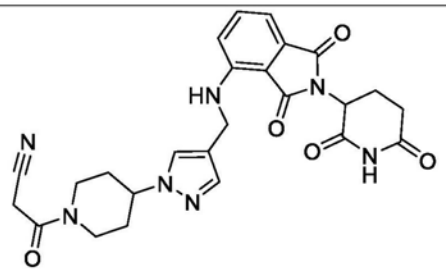
化合物#	结构	GI50
5		ND
6		++
7		++
8		+++
9		++

[1306]

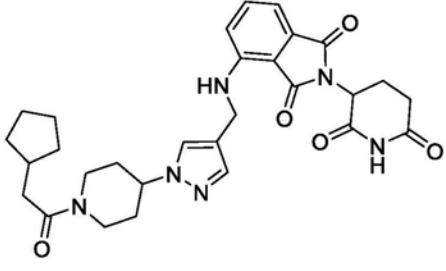
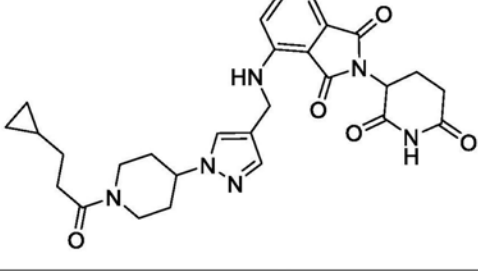
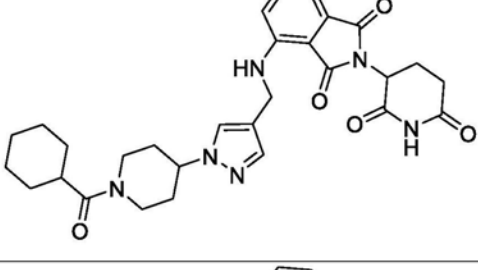
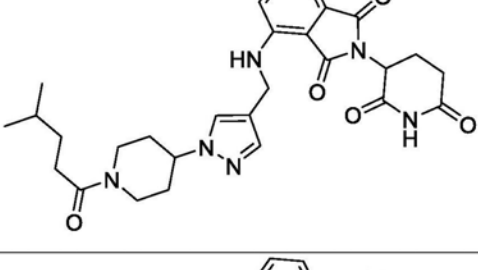
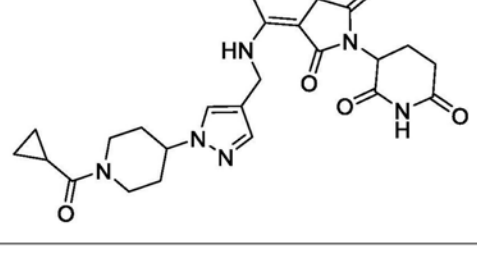
[1307]

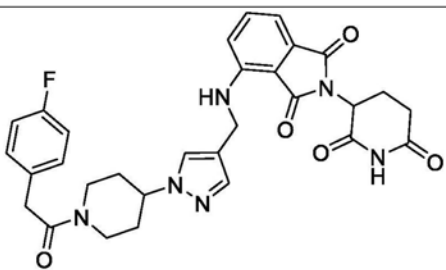
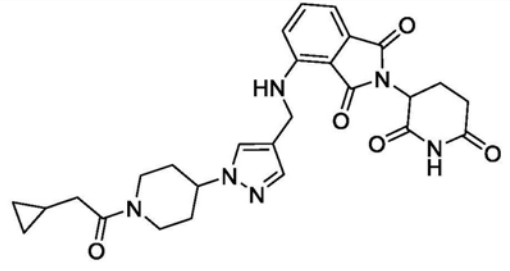
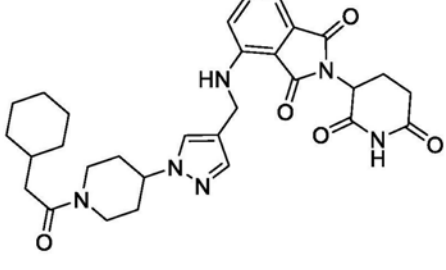
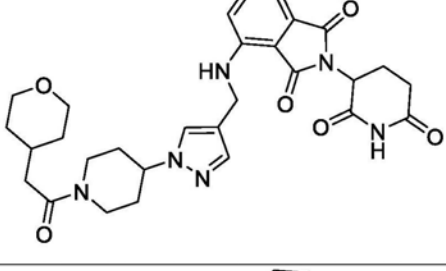
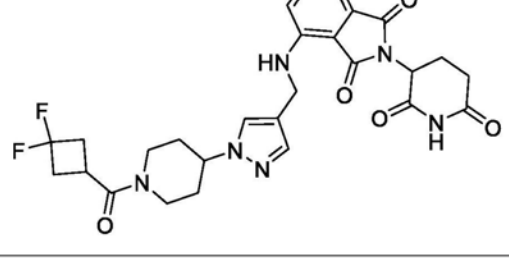
化合物#	结构	GI50
10		++
11		++
12		++
13		++
14		++

[1308]

化合物#	结构	GI50
15		++
16		++
17		++
18		++
19		++

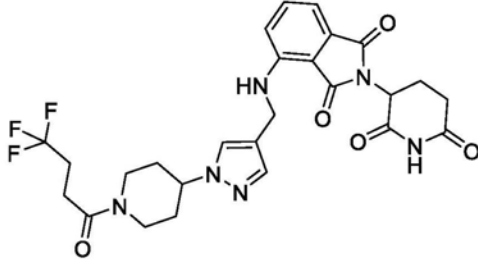
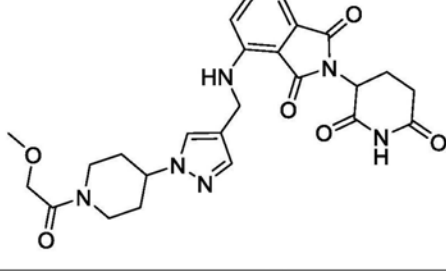
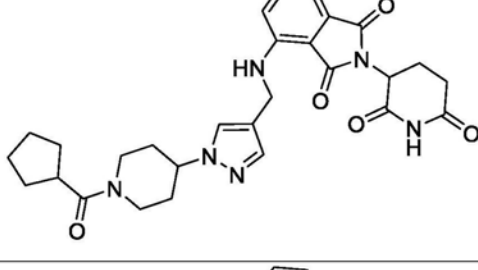
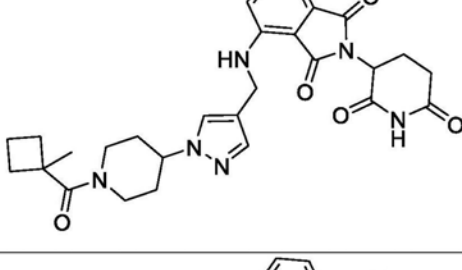
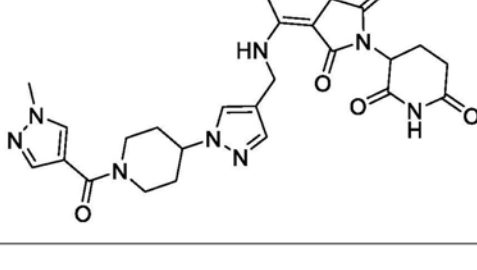
[1309]

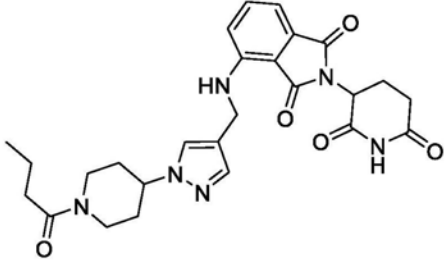
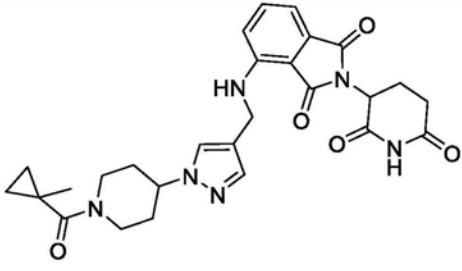
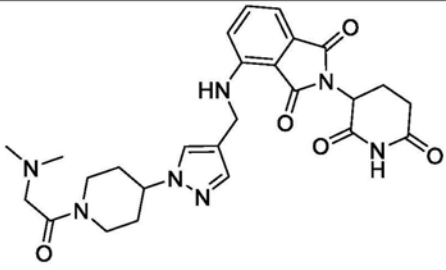
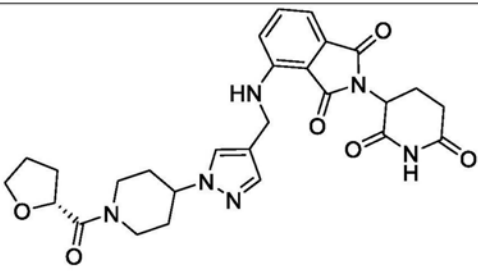
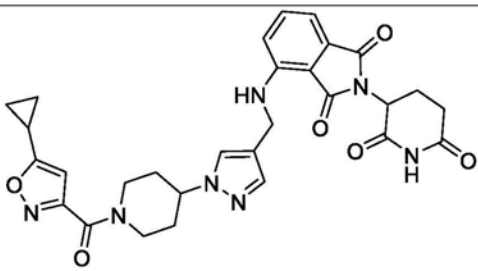
化合物#	结构	GI50
20		++
21		++
22		++
23		+++
24		++

化合物#	结构	GI50
25		++
26		++
27		+++
28		++
29		++

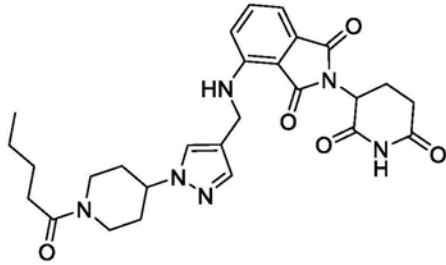
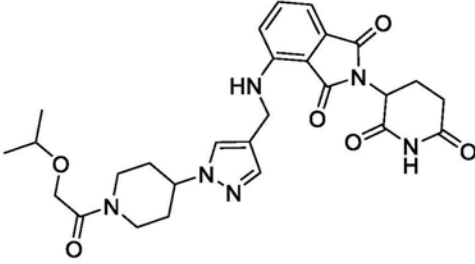
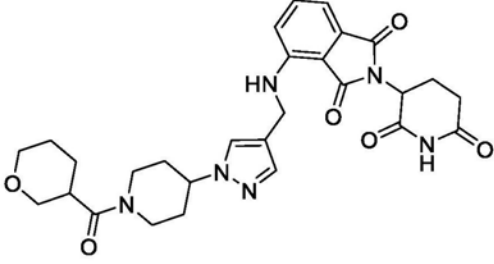
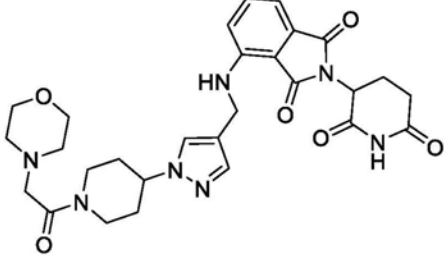
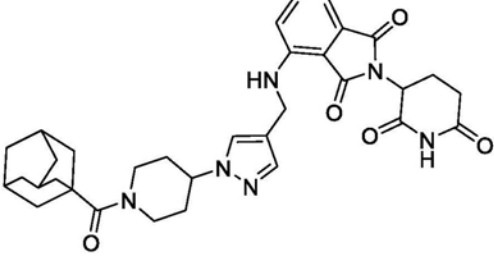
[1310]

[1311]

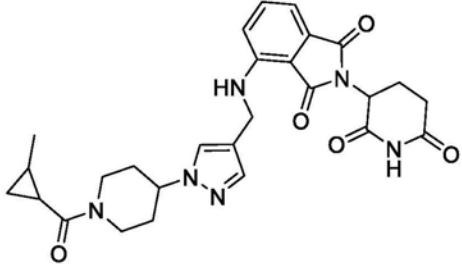
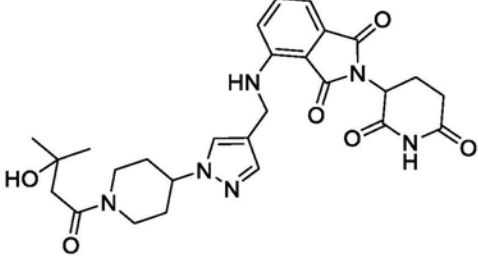
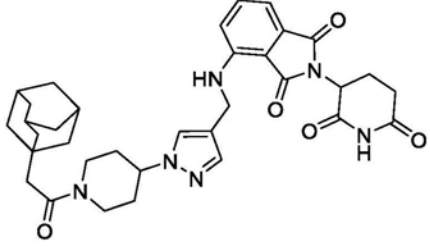
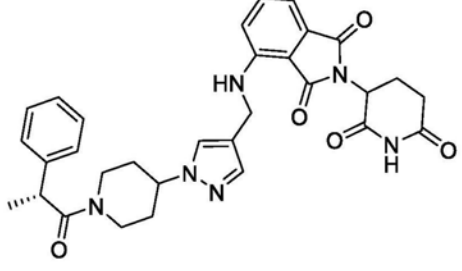
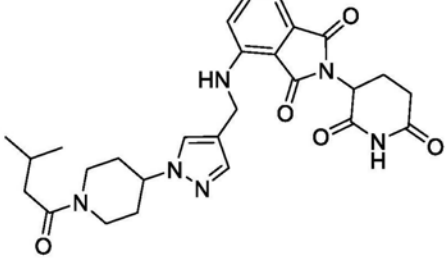
化合物#	结构	GI50
30		++
31		++
32		++
33		+++
34		++

化合物#	结构	GI50
35		++
36		++
37		++
38		++
39		++

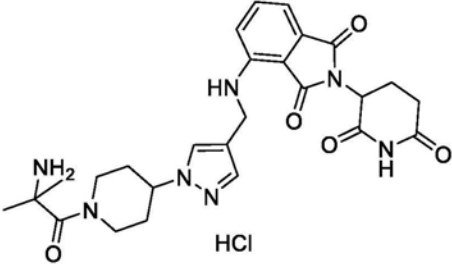
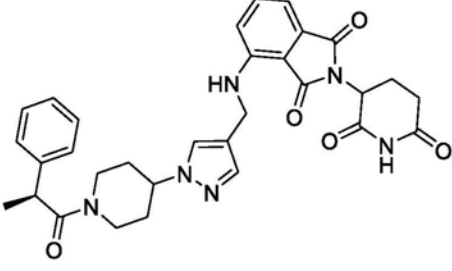
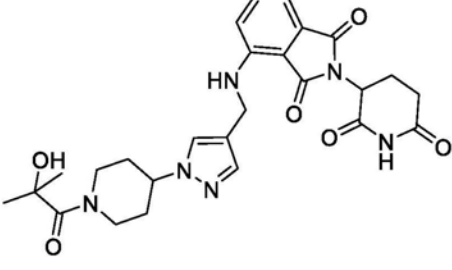
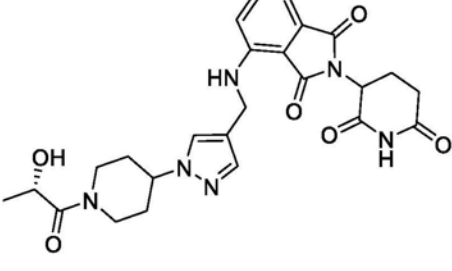
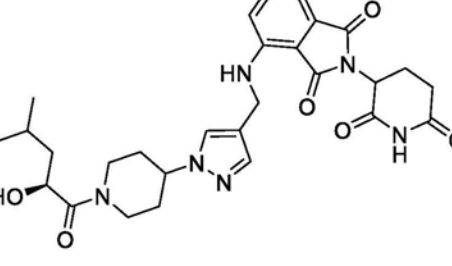
[1312]

化合物#	结构	GI50
40		++
41		++
42		++
43		++
44		+++

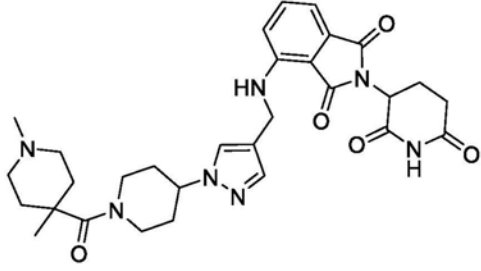
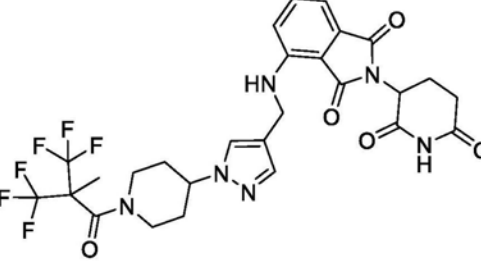
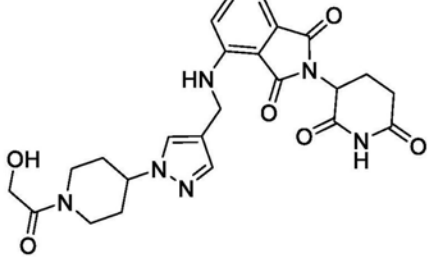
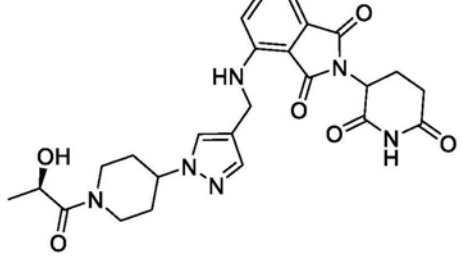
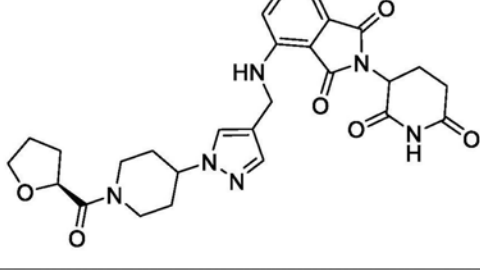
[1313]

化合物#	结构	GI50
45		++
46		++
47		+++
48		++
49		++

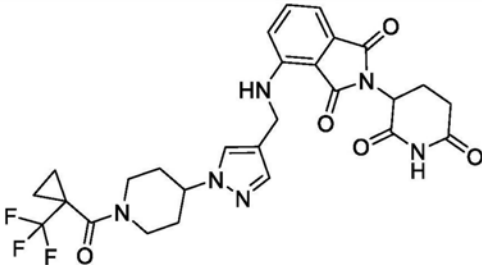
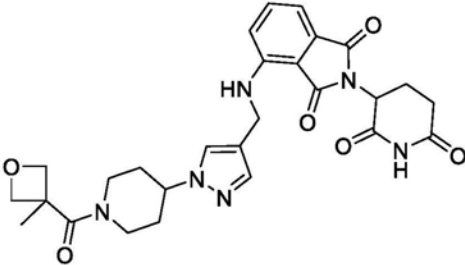
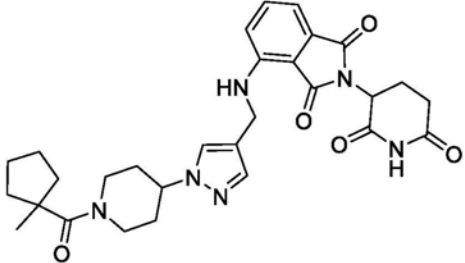
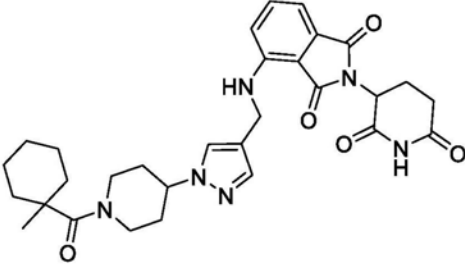
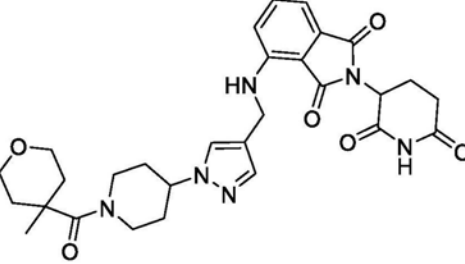
[1314]

化合物#	结构	GI50
50	 HCl	++
51		++
52		++
53		++
54		++

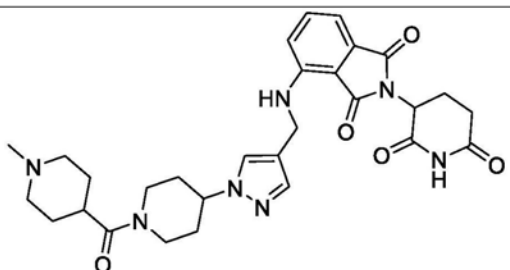
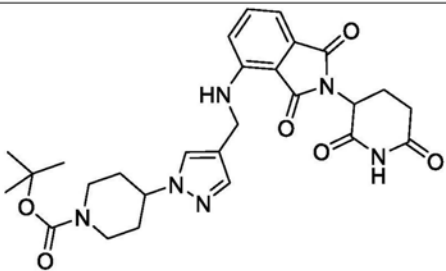
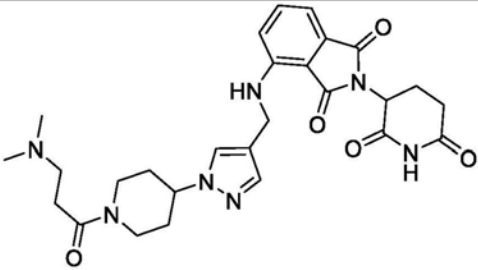
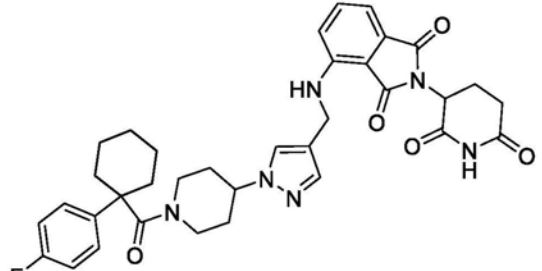
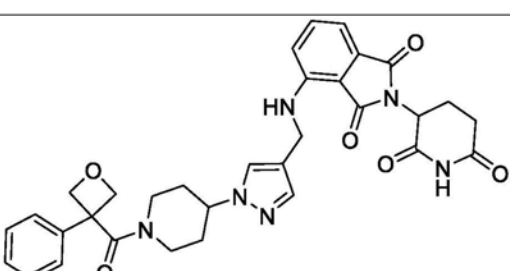
[1315]

化合物#	结构	GI50
55		++
56		++
57		ND
58		ND
59		++

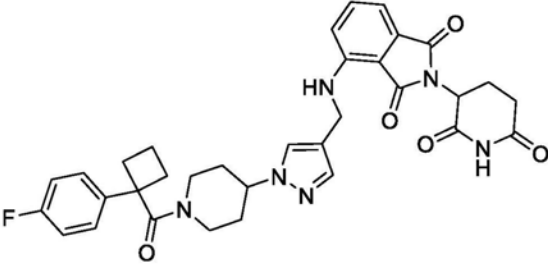
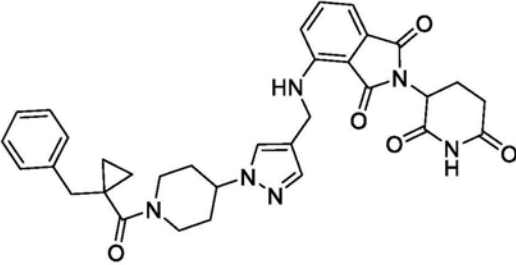
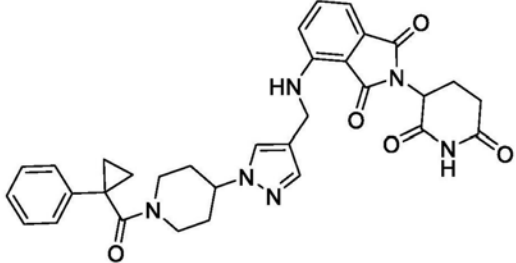
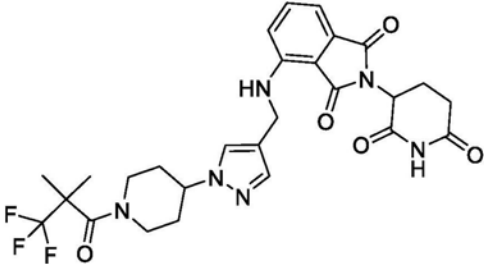
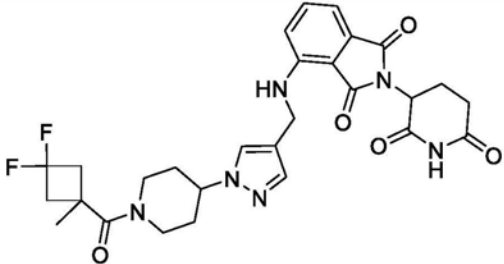
[1316]

化合物#	结构	GI50
60		++
61		++
62		+++
63		+++
64		++

[1317]

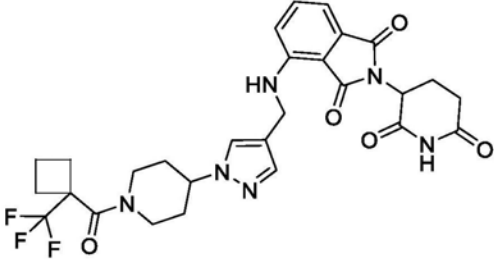
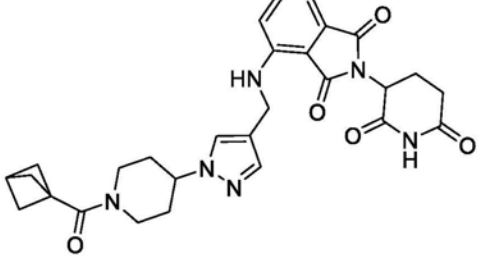
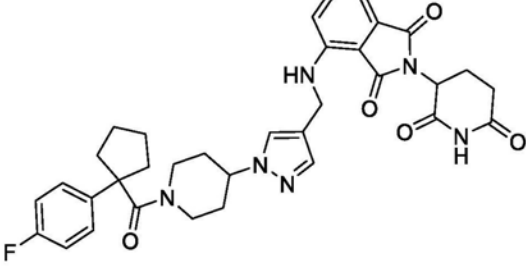
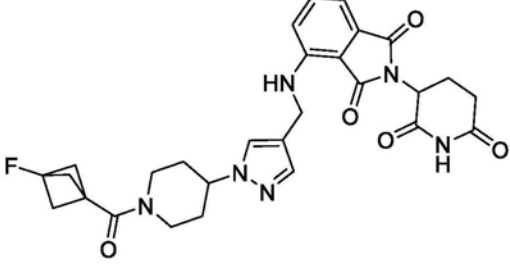
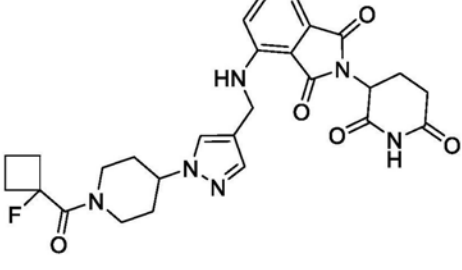
化合物#	结构	GI50
65		ND
66		++
67		ND
68		++
69		++

[1318]

化合物#	结构	GI50
70		+++
71		++
72		++
73		++
74		++

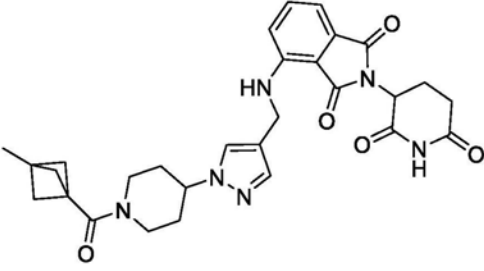
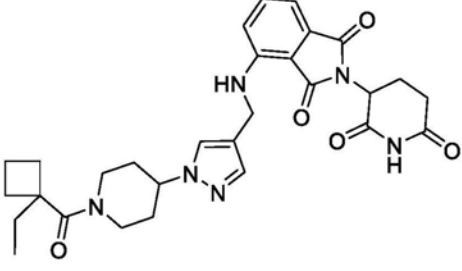
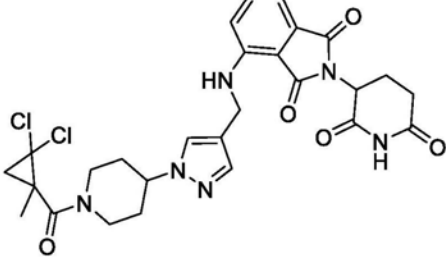
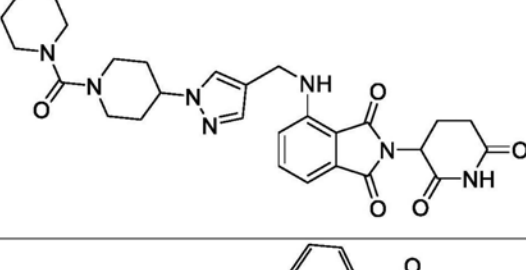
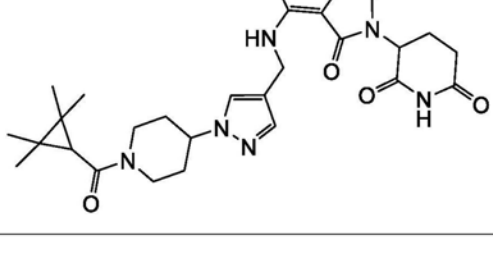
[1319]

[1320]

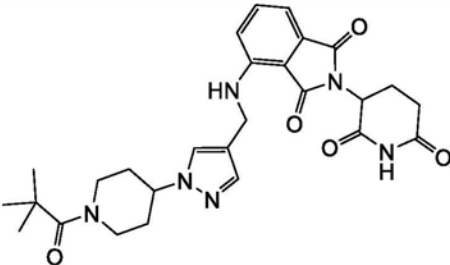
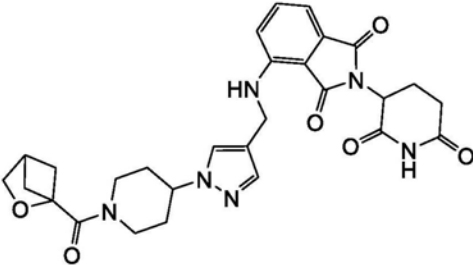
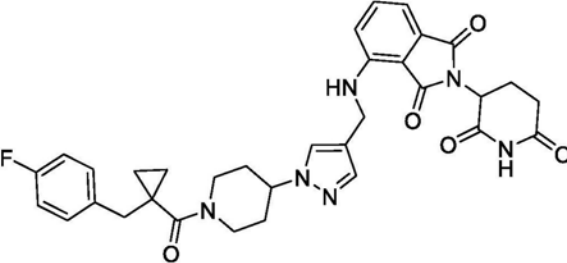
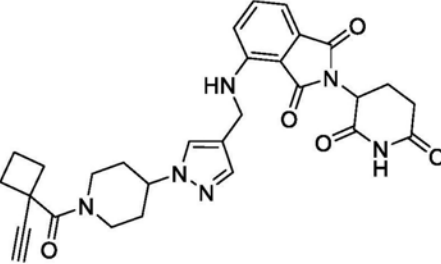
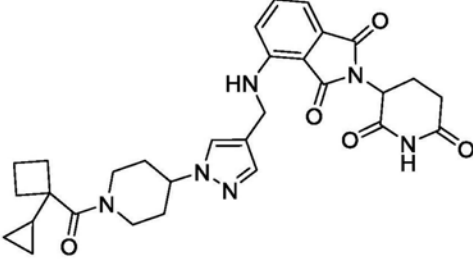
化合物#	结构	GI50
75		+++
76		++
77		+++
78		++
79		++

化合物#	结构	GI50
80		ND
81		++
82		++
83		++
84		++

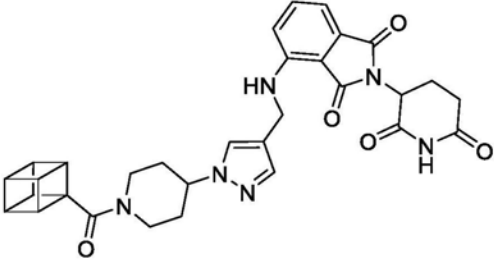
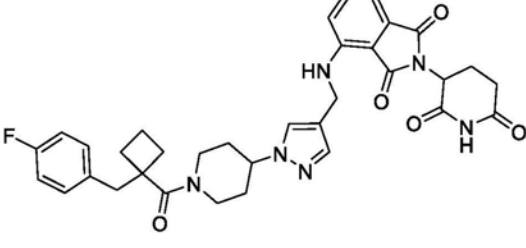
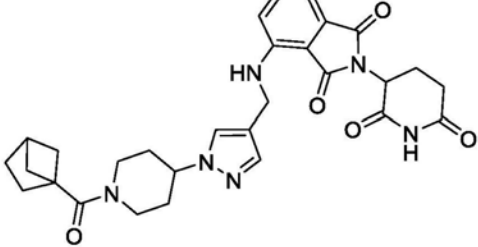
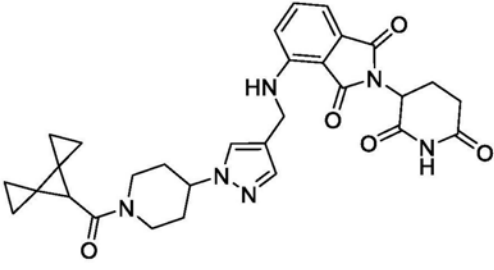
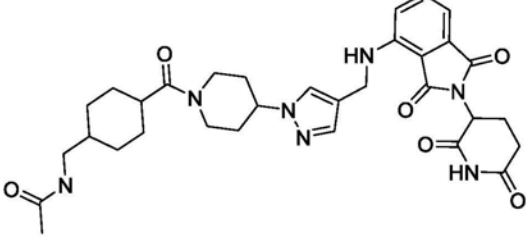
[1321]

化合物#	结构	GI50
85		++
86		++
87		+++
88		++
89		+++

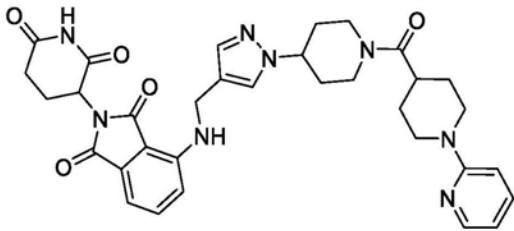
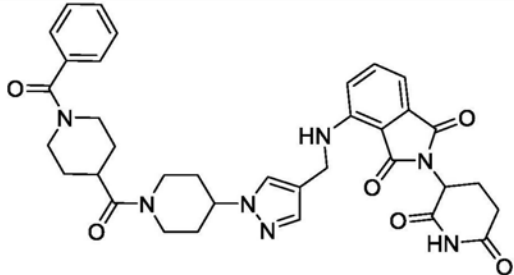
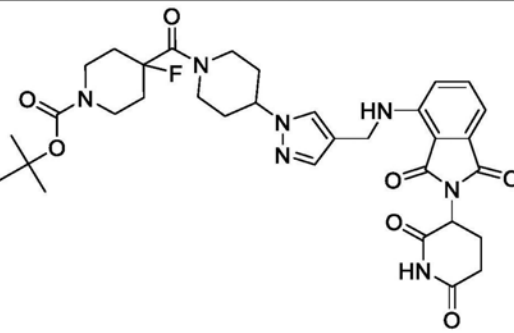
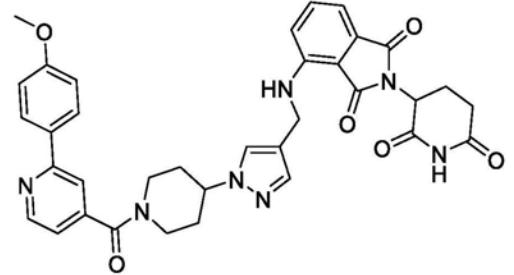
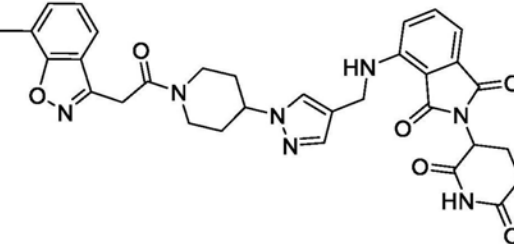
[1322]

化合物#	结构	GI50
90		+++
91		++
92		++
93		+++
94		+++

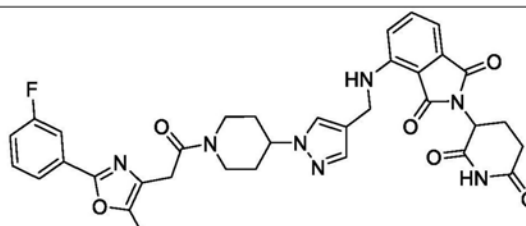
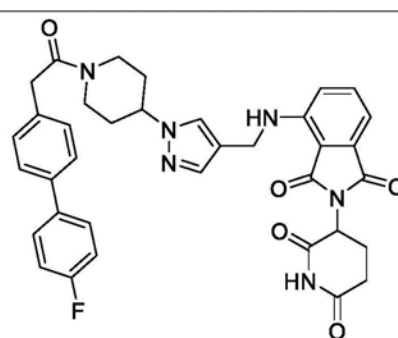
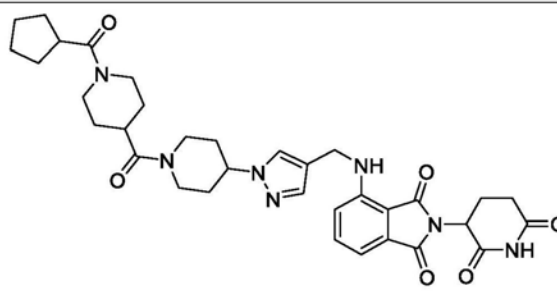
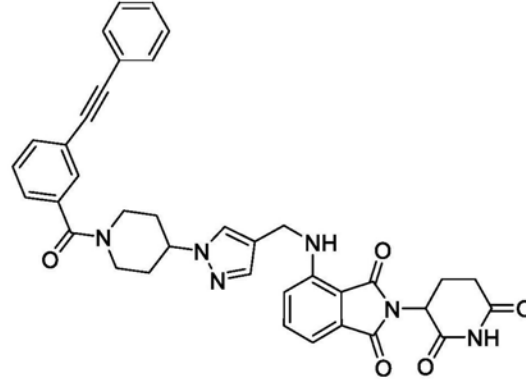
[1323]

化合物#	结构	GI50
95		+++
96		+++
97		++
98		+++
99		++

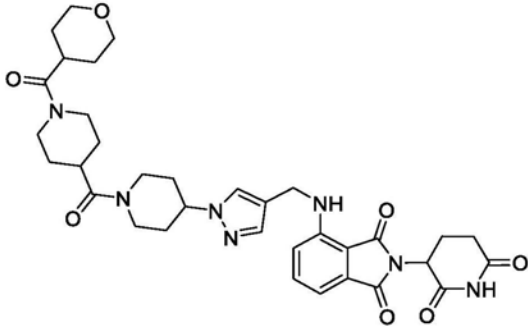
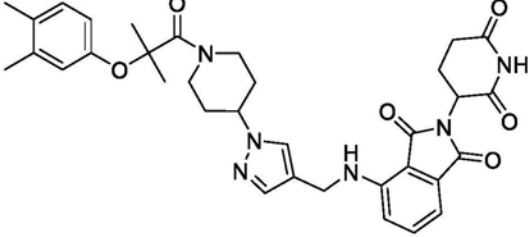
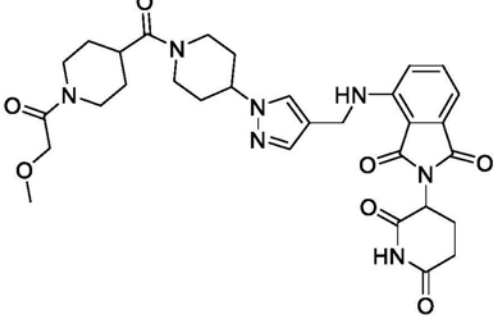
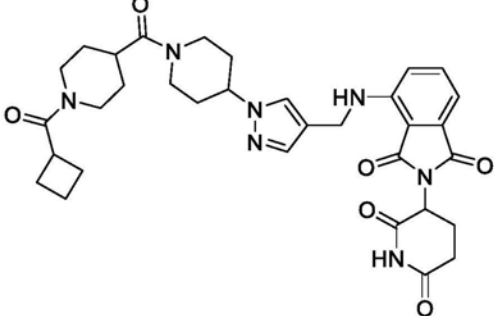
[1324]

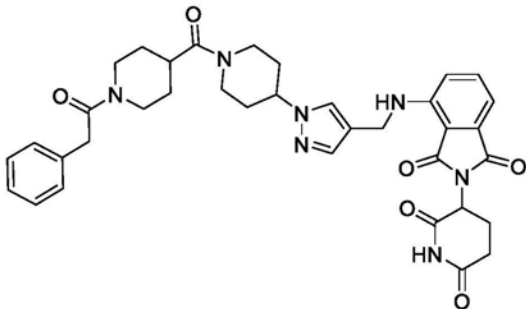
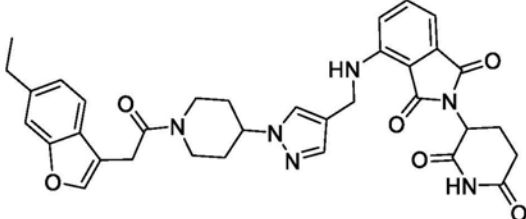
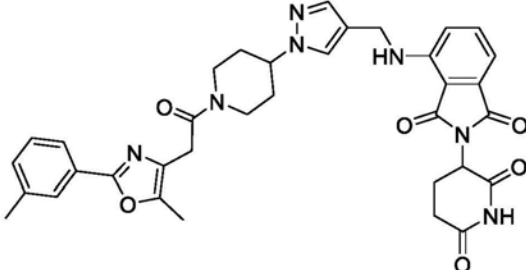
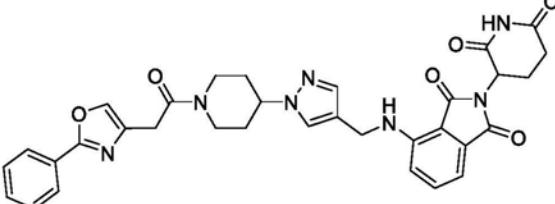
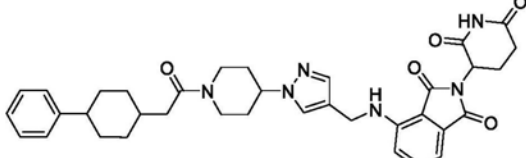
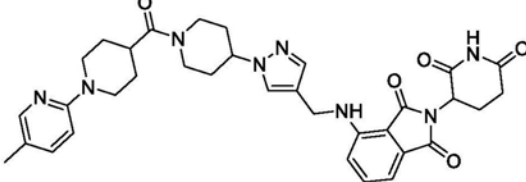
化合物#	结构	GI50
100		+++
101		++
102		++
103		++
104		+++

[1325]

化合物#	结构	GI50
105		++
106		++
[1326] 107		++
108		++

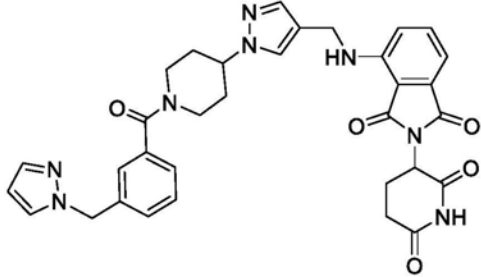
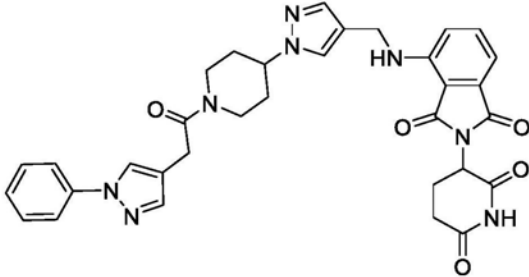
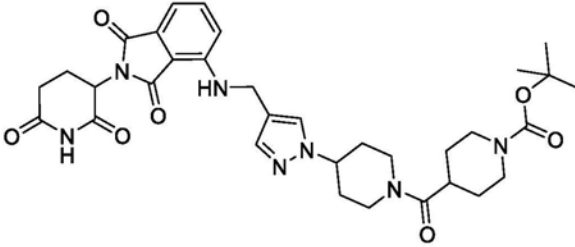
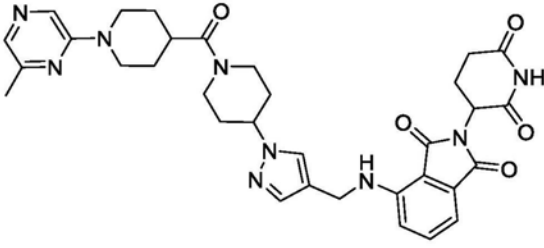
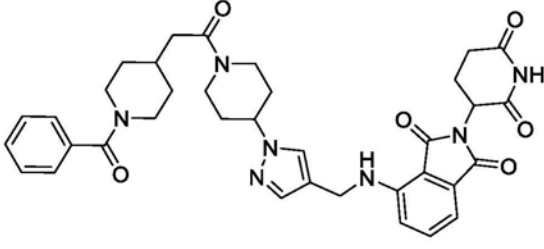
[1327]

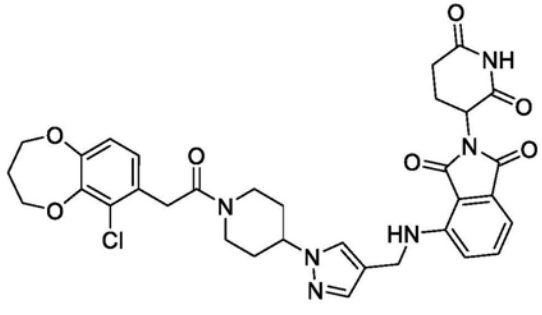
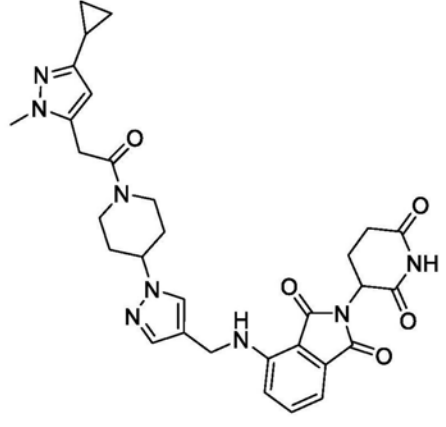
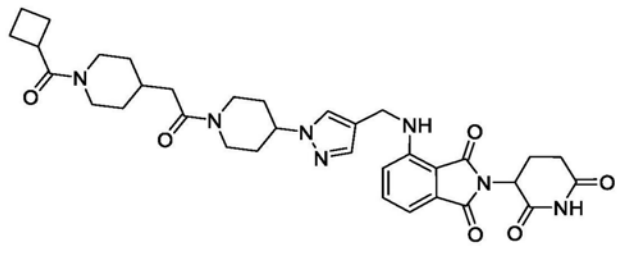
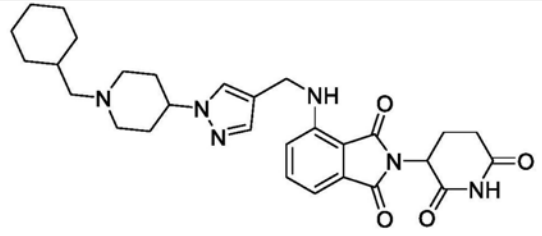
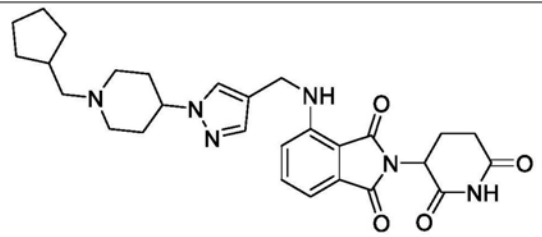
化合物#	结构	GI50
109		++
110		++
111		++
112		++

化合物#	结构	GI50
113		++
114		++
115		++
116		++
117		++
118		+++

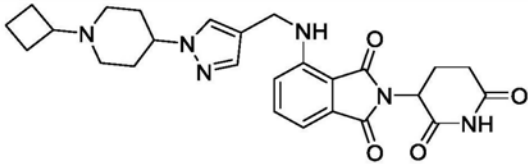
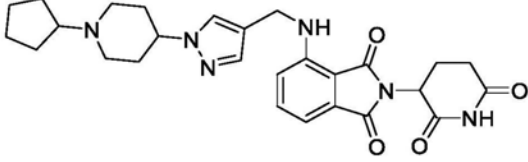
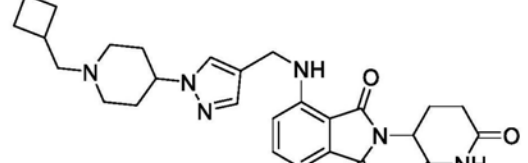
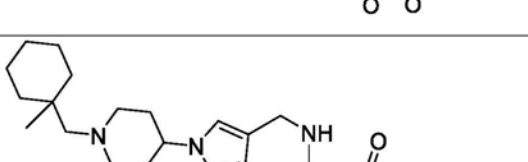
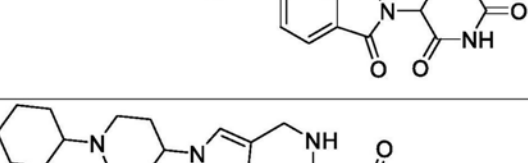
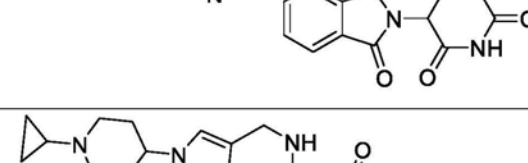
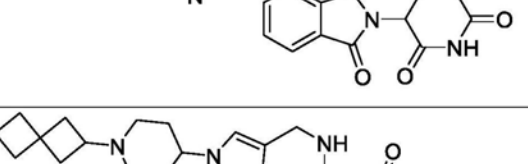
[1328]

[1329]

化合物#	结构	GI50
119		++
120		++
121		++
122		+++
123		++

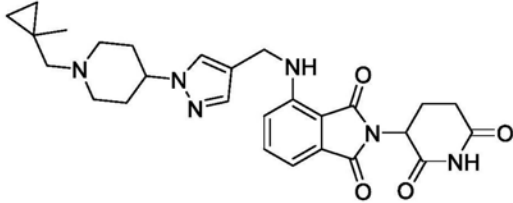
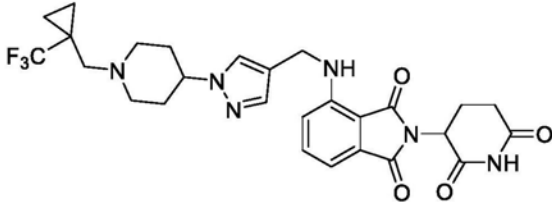
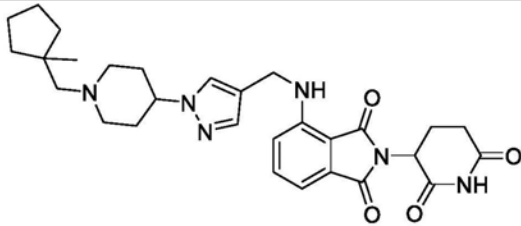
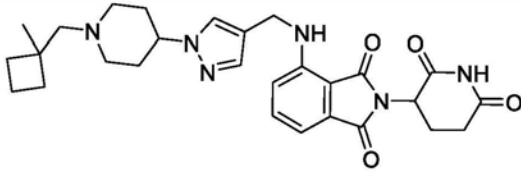
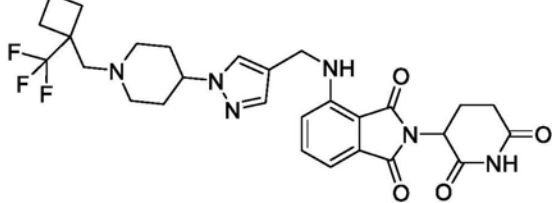
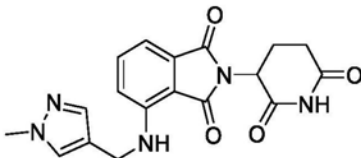
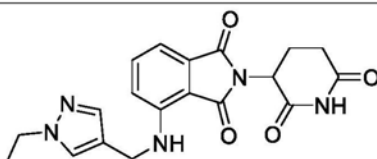
化合物#	结构	GI50
124		++
125		++
126		++
127		++
128		++

[1330]

化合物#	结构	GI50
129		++
130		++
131		++
132		++
133		++
134		++
135		++

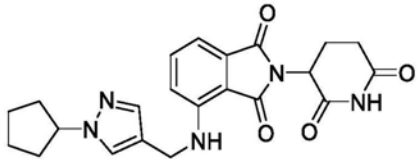
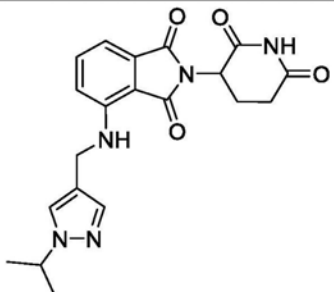
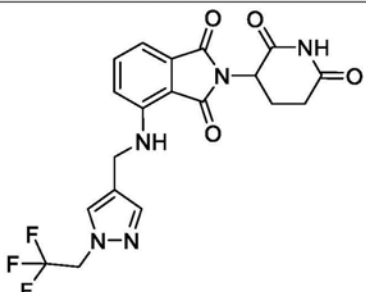
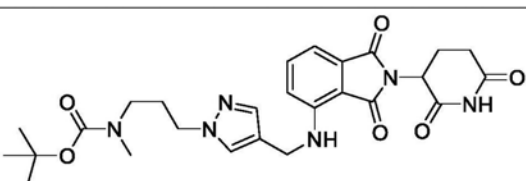
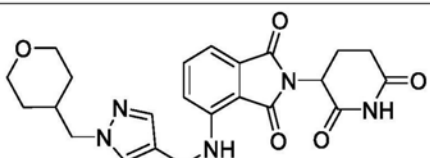
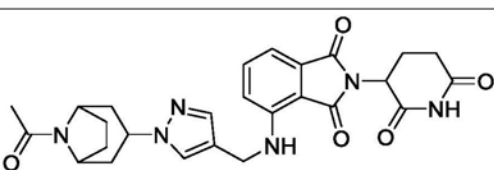
[1331]

[1332]

化合物#	结构	GI50
136		+++
137		++
138		+++
139		++
140		++
141		++
142		++

[1333]

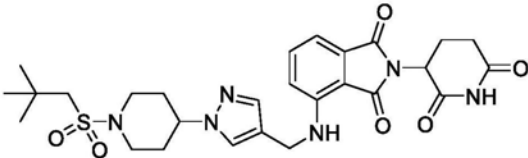
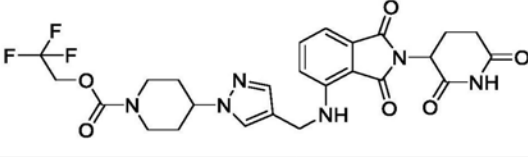
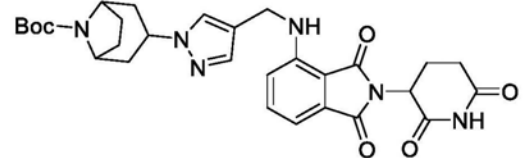
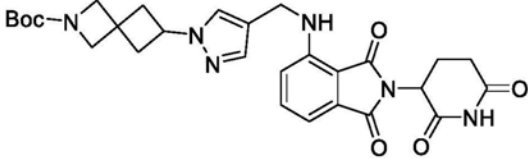
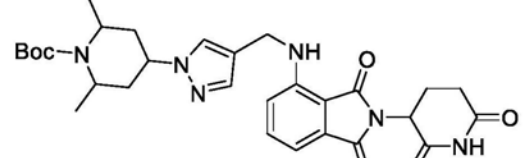
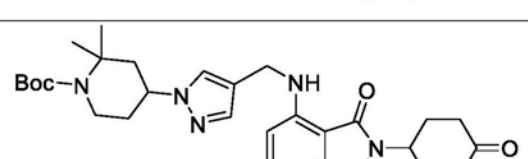
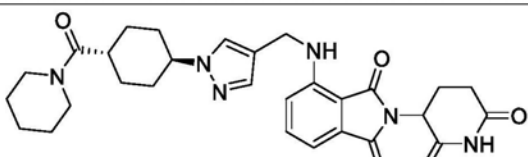
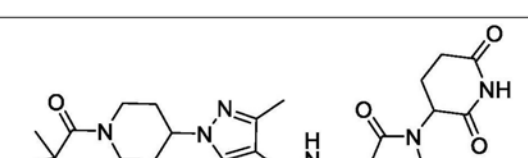
化合物#	结构	GI50
143		+
144		++
145		++
146		++
147		++
148		++
149		+++
150		ND

化合物#	结构	GI50
151		++
152		++
153		++
154		++
155		++
156		++

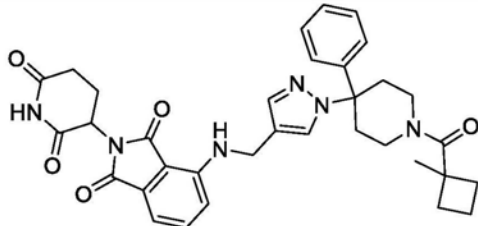
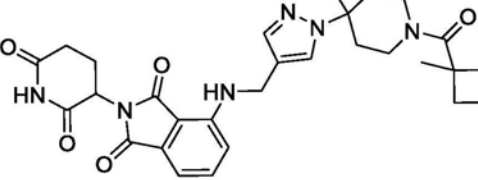
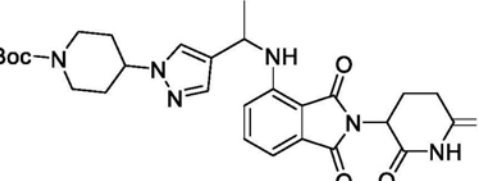
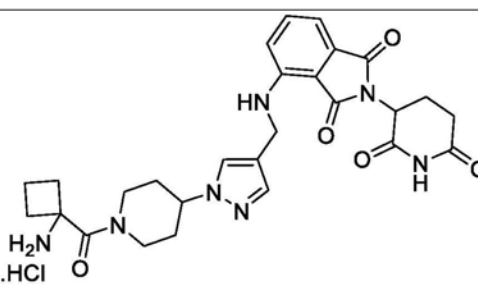
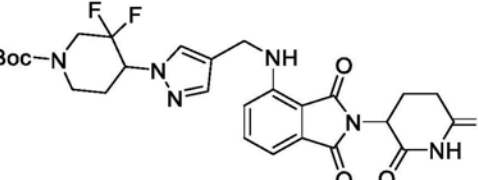
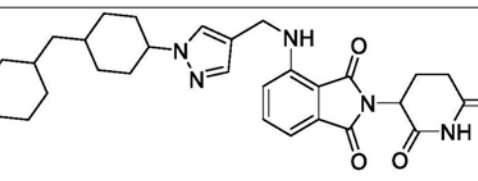
[1334]

[1335]

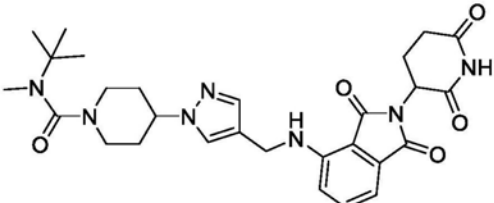
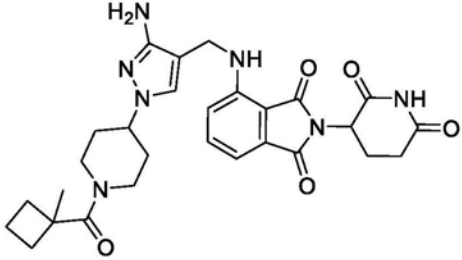
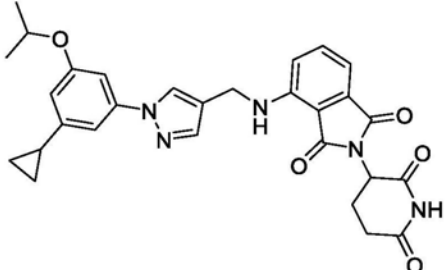
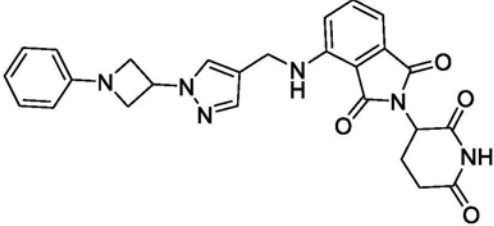
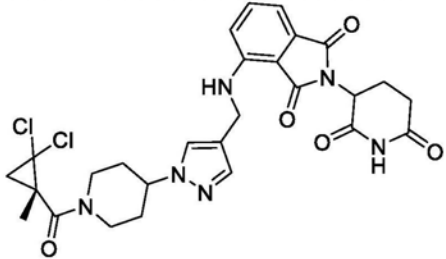
化合物#	结构	GI50
157	 HCl	++
158		++
159		++
160		++
161		++
162		ND
163		++

化合物#	结构	GI50
164		ND
165		++
166		++
167		++
168		++
169		+++
170		++
171		++

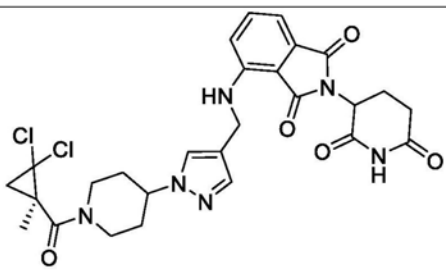
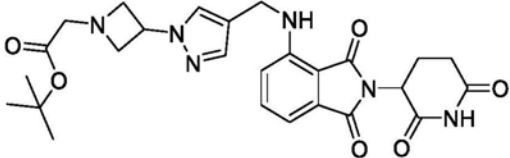
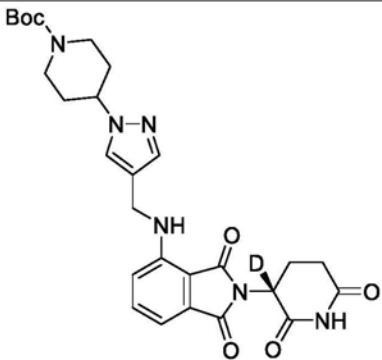
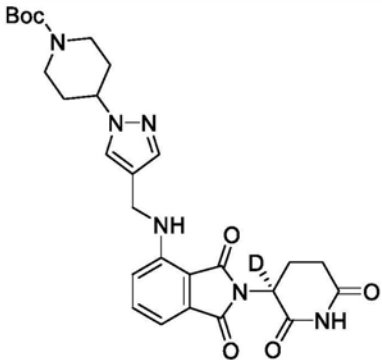
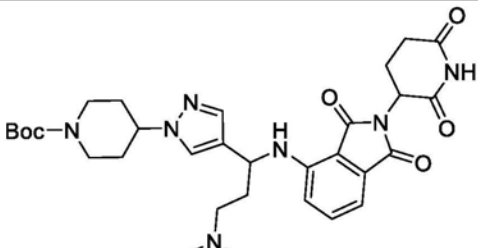
[1336]

化合物#	结构	GI50
172		++
173		++
174		++
175		++
176		++
177		++

[1337]

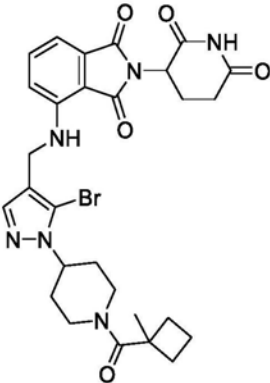
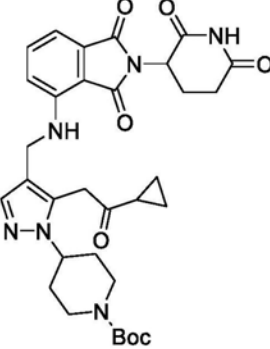
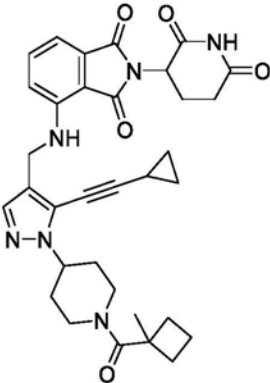
化合物#	结构	GI50
178		++
179		++
180		++
181		++
182		++

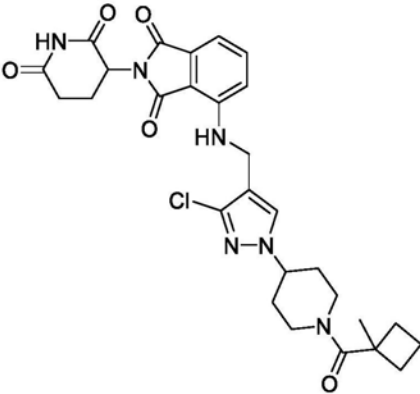
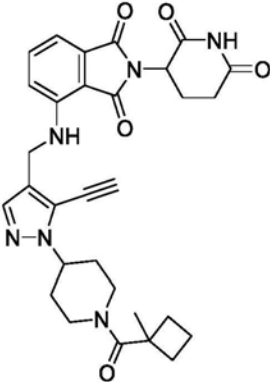
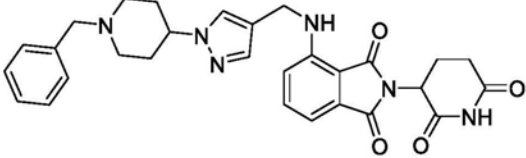
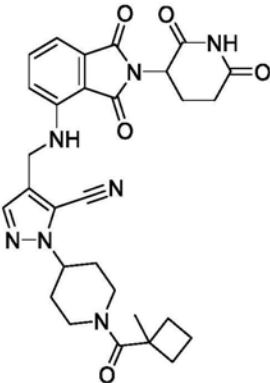
[1338]

化合物#	结构	GI50
183		+++
184		++
185		++
186		++
187		+

[1339]

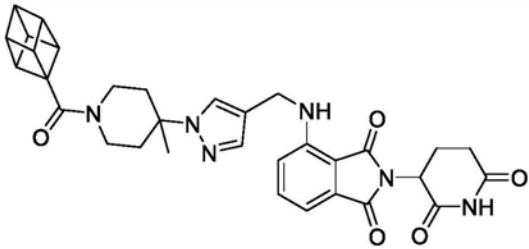
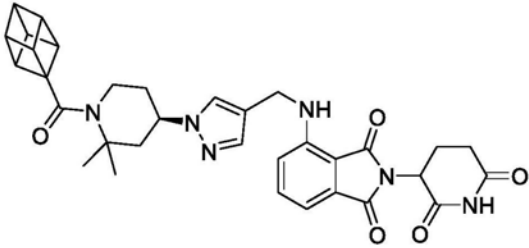
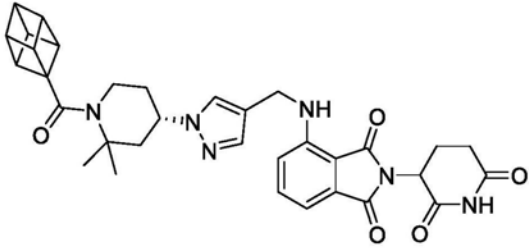
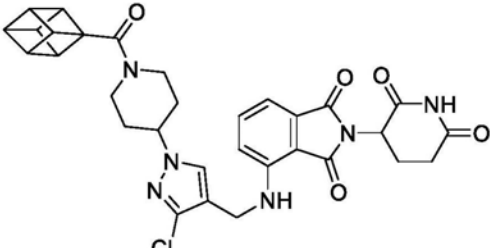
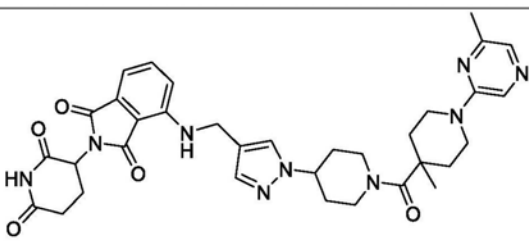
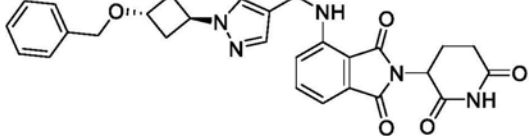
[1340]

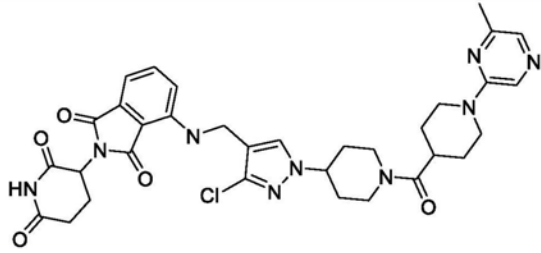
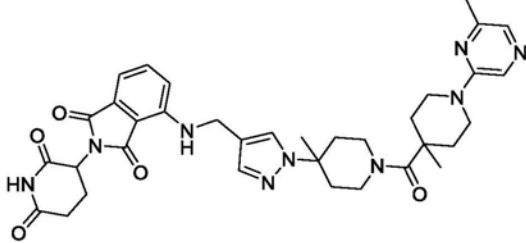
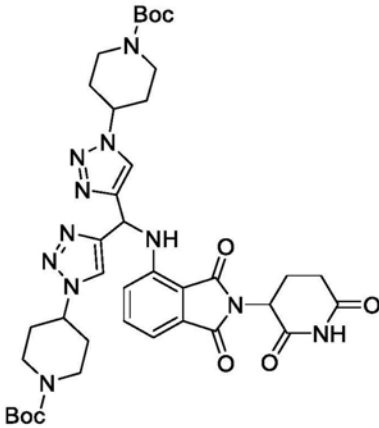
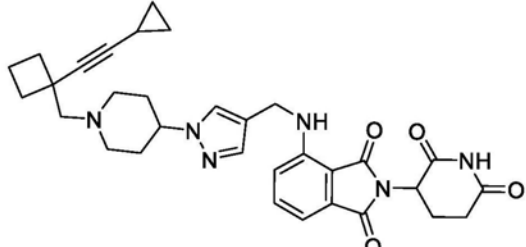
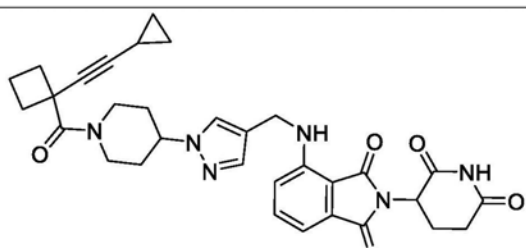
化合物#	结构	GI50
188		++
189		++
190		++

化合物#	结构	GI50
191		+++
192		++
193		ND
194		++

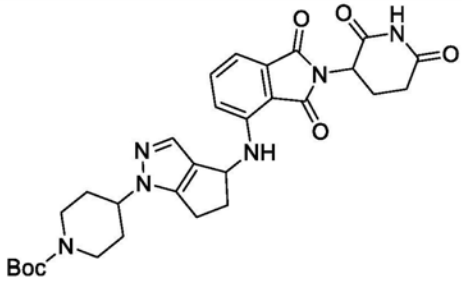
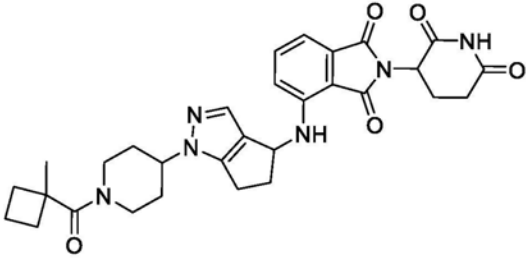
[1341]

[1342]

化合物#	结构	GI50
195		ND
196		+++
197		++
198		ND
199		ND
200		ND

化合物#	结构	GI50
201		ND
202		ND
203		+
204		++
205		++

[1343]

化合物#	结构	GI50
206		ND
207		++

[1344]

[1345] 在上表中:+++为<1nM; ++为<100nM; +为>100nM; ND为未测定。

[1346] 本说明书中引用的所有出版物和专利申请均通过引用并入本文,就如同每个单独的出版物或专利申请都被具体地和单独地指出通过引用并入。

[1347] 尽管为了清楚理解起见,通过举例说明和实施例的方式对上述发明进行了相当详细地描述,但根据本发明的教导,对于本领域普通技术人员显而易见的是,可以在不脱离权利要求所限定的本发明的精神或范围的情况下,对本发明进行某些修改和改变。