



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119930578 A

(43) 申请公布日 2025. 05. 06

(21) 申请号 202510008872.0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2020.05.29

C07D 401/04 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07D 401/14 (2006.01)

62/855,619 2019.05.31 US

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61K 31/5377 (2006.01)

202080040212.6 2020.05.29

A61P 35/02 (2006.01)

(71) 申请人 细胞基因公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 F·巴库利 K·诺斯柯特

M·D·科雷亚 J·汉森

L·A·勒布朗 C·C·鲁 G·鲁

M·A·纳吉 S·彭

S·佩林-宁科维奇

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

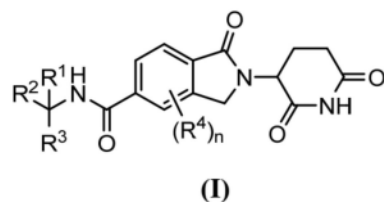
权利要求书3页 说明书110页

(54) 发明名称

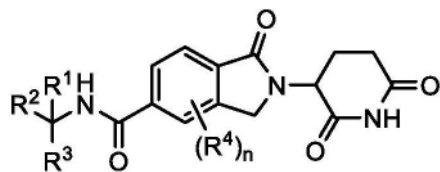
经取代1-氧代-异吲哚啉-5-羧酰胺化合物,
其组合物,及以此治疗的方法

(57) 摘要

本文提供具有下列式(I)的结构的1-氧代-异吲哚啉-5-羧酰胺化合物,其中R¹、R²、R³、R⁴及n是如本文定义;提供包含有效量的1-氧代-异吲哚啉-5-羧酰胺化合物的组合物,及用于治疗或预防病症的方法。



1. 一种式 (I) 化合物:



(I),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体,

其中:

R^1 是 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 氟烷基;

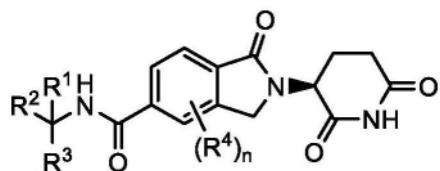
R^2 是经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-10} 环烷基、经取代或未经取代的 3 至 6 元杂环基、经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基或经取代或未经取代的 5 至 10 元杂芳基;

R^3 是 H;

R^4 是卤素; 及

n 是 0 至 3。

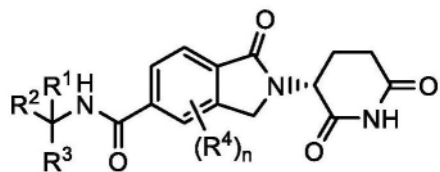
2. 如权利要求 1 的化合物, 其中该化合物是式 (II) 化合物:



(II),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体。

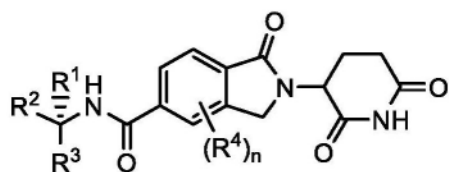
3. 如权利要求 1 的化合物, 其中该化合物是式 (III) 化合物:



(III),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体。

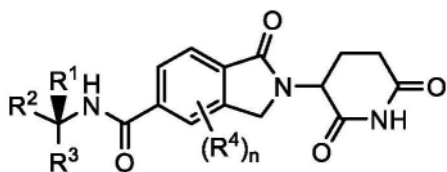
4. 如权利要求 1 的化合物, 其中该化合物是式 (IV) 化合物:



(IV),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体。

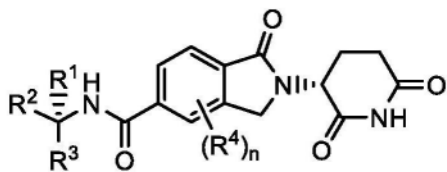
5. 如权利要求 1 的化合物, 其中该化合物是式 (V) 化合物:



(V),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体。

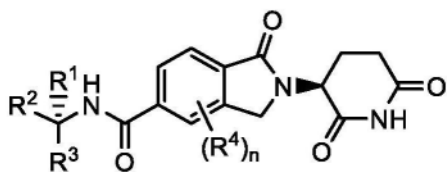
6. 如权利要求1的化合物,其中该化合物是式(VI)化合物:



(VI),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体。

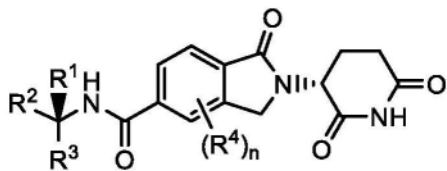
7. 如权利要求1的化合物,其中该化合物是式(VII)化合物:



(VII),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体。

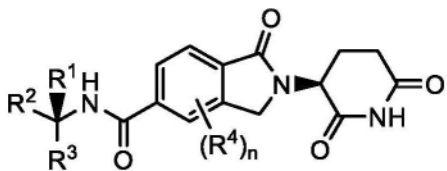
8. 如权利要求1的化合物,其中该化合物是式(VIII)化合物:



(VIII),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体。

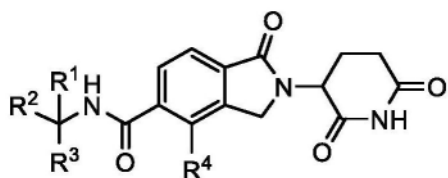
9. 如权利要求1的化合物,其中该化合物是式(IX)化合物:



(IX),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体。

10. 如权利要求1的化合物,其中该化合物是式(X)化合物:



(X),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体。

经取代1-氧代-异吲哚啉-5-羧酰胺化合物,其组合物,及以此治疗的方法

本申请是申请号为202080040212.6的中国专利申请(申请日:2020年5月29日,发明名称:经取代1-氧代-异吲哚啉-5-羧酰胺化合物,其组合物,及以此治疗的方法)的分案申请。

相关申请

[0001] 本申请案主张2019年5月31日申请的美国临时申请案第62/855,619号的权益,该案的公开内容是以全文引用的方式并入本文中。

【技术领域】

[0002] 本文提供某些1-氧代-异吲哚啉-5-羧酰胺化合物,包含有效量的这些化合物的组合物,及用于治疗或预防急性骨髓性白血病(AML)的方法,其等包括向有此需要的个体投与有效量的这些1-氧代-异吲哚啉-5-羧酰胺化合物。此外,本文提供这些1-氧代-异吲哚啉-5-羧酰胺化合物及包含有效量的这些化合物以用于该等方法中的组合物。

【先前技术】

[0003] 急性骨髓性白血病是美国(US)成人中最常报告的急性白血病类型。基于美国癌症协会的估计,2015年美国约20,830人将经诊断患有AML及10,460名病患将死于该疾病(American Cancer Society.Cancer Facts&Figures 2015.Atlanta,GA:American Cancer Society;2015)。诊断时的中值年龄是约67岁。

[0004] 急性骨髓性白血病可初发,继发于先前的细胞毒性化疗或通过现有骨髓增生异常的转化而发生。暴露于环境毒素、细胞毒性药物或辐射引起的疗法相关AML目前约占所有AML病例的5%至10%(Leone等人,Haematologica 1999;84(10):937-945)。据估计,35%至40%的患有骨髓增生异常综合征的病患将继续发展AML,及该疾病通常对当前疗法而言是难治的(Silverman等人,Cancer Medicine,第5版,Hamilton,Canada:BC Decker;2000,第1931至1946页)。先前存在的骨髓增生异常或骨髓增生性病症在老年AML病患中很常见,发生于24%至40%的病例中(Gajewski等人,J Clin Oncol 1989;7:1637-1645)。相较于那些患有初发疾病者,患有由于先前血液疾病导致的继发性AML的病患对疗法的反应较小。

[0005] AML的一般治疗分为两个阶段:缓解的诱导及巩固疗法。30多年来,阿糖胞苷及蒽环霉素的组合已为诱导缓解治疗的支柱(Lowenberg等人,N Engl J Med 1999;341:1051-1062;Tallman,Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005:143-150)。白血病中的诱导缓解疗法是经设计以产生正常骨髓功能的快速恢复。常见诱导方案由以下构成:阿糖胞苷7天组合柔红霉素3天,通常称为“7+3方案”。以阿糖胞苷及柔红霉素或其等类似物的组合,可在年龄<60岁的患有初发AML的成人的多达70%至80%中达成CR,CR通常在形态学上由骨髓中存在<5%胚泡定义以及外周血绝对中性粒细胞及血小板计数的恢复来定义(Lowenberg等人,N Engl J Med 1999;341:1051-1062;Tallman,Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005:143-150)。若达成CR,则针对缓解后疗法存在3种基本治疗选择:额外的化疗、来自供体的干细胞移植(同种异体干细胞移植)或使用病患自身的干细胞

进行干细胞移植(自体干细胞移植)。就缓解后化疗而言,通常将用于诱导缓解的相同化疗方案或阿糖胞苷的更高剂量方案重复一或多个周期,称为巩固化疗。当给定几个巩固疗程时,则就已达成CR的年轻至中年成人而言,2至3年时的存活率为35%至50%(Milligan等人,B J Hem 2006;135:450至474)。然而,尚未证明对老年AML病患进行巩固或缓解后化疗是有益的。

[0006] 鉴于老年AML病患的总体预后较差且与治疗相关的死亡率较高,因此一些医师不采用积极的诱导疗法,而选择不太积极的疗法。对选择不接受强化化疗的病患或被医师认为不适合(不适)接受强化化疗而言,治疗选择很少。用于这些病患的治疗选择包括低强度疗法,诸如低剂量阿糖胞苷或仅支持护理。

[0007] 由于涉及AML病患样本的定序的大量工作,已发现与AML相关联的突变谱,其已导致临床护理中的例行综合定序及靶向疗法的发展(Pollyea,Hematology 2018;45-50, 2018;Michaelis,Hematology 2018;51-62)。最近,针对AML的数种新治疗已收到FDA批准。2017年,FDA批准恩西地平(enasidenib)(**Idhifa®**)用于治疗具有IDH2突变的复发性/难治性AML。2018年,FDA批准依维替尼(ivosidenib)(**Tibsovo®**)用于治疗具有IDH1突变的复发性/难治性AML。2018年,FDA批准吉尔替尼(gilteritinib)(**Xospata®**)用于治疗针对FLT3基因突变AML测试呈阳性的病患,及格拉吉布(glasdegib)(Daurismo™)及维奈克拉(venetoclax)(**Venclexta®**)用于治疗年龄75或以上患有新诊断的AML的病患,或患有无法以标准强化化疗治疗的慢性健康病症或疾病的病患。所有均为靶向疗法,且除吉尔替尼外,均指示用于组合治疗(格拉吉布及低剂量阿糖胞苷及维奈克拉及阿扎胞苷(azacitidine)或地西他滨(decitabine)或低剂量阿糖胞苷)中。尽管这些近期进展,但经这些药剂治疗的大多数病患将复发或变得难治。

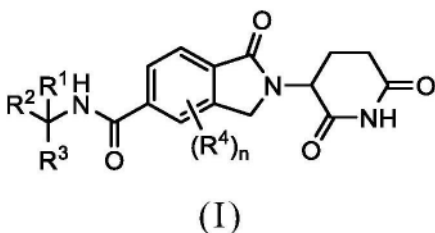
[0008] 酪蛋白激酶-1 α (CK1 α)(亦称为Csnk1a1)是丝氨酸-苏氨酸激酶,且是对正常及恶性干细胞生物学而言至关重要的多种途径的中央调节物,该等途径包括 β 链蛋白及p53途径(Liu等人,Cell 2002;108:837-847;Wang等人,Science 2010;327:1650-1653;Zhao等人,Genes Dev. 2010;24:1389-1402;Elyada等人,Nature 2011;470:409-413;Luis等人,Cell Stem Cell 2011;9:345-356)。另外,已显示CK1 α 在AML的生物学中发挥关键作用(Järås M等人,JExp Med. 2014;211(4):605-612)。已报导CK1 α 抑制剂,然而,无任何一者已批准用于治疗AML。

[0009] 仍显著需要对治疗、预防及处理AML,尤其针对标准治疗诸如手术、放射疗法、化疗及生物疗法而言难治的AML,同时减少或避免与习知疗法相关联的毒性及/或副作用的安全且有效的方法。

[0010] 本申请案的此部分中对任何参考文献的引用或认同均不应视为承认该参考文献为本申请案的先前技术。

【发明内容】

[0011] 本文提供具有下式(I)的化合物:



或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体(isotopolog)或立体异构体,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及n是如本文定义。

[0012] 式(I)化合物或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体(在本文中各称为“异吲啉酮羧酰胺化合物”)适用于降低CK1 α 蛋白浓度及治疗或预防AML。

[0013] 在一项方面中,本文提供如本发明中描述,诸如,例如,表1中描述的异吲哚啉酮羧酰胺化合物或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体及立体异构体。在一项方面中,本文提供如表1中描述的异吲哚啉酮羧酰胺化合物或其药物上可接受的盐。在一项方面中,本文提供如表1中描述的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。

[0014] 在一项方面中,本文提供包含有效量的如本文描述的异吡啶酮羧酰胺化合物及药物上可接受的载剂、赋形剂或媒剂的药物组合物。在一些实施方案中,该药物组合物适用于经口、非经肠、经粘膜、经皮或局部投与。

[0015] 在一项方面中,本文提供用于治疗或预防AML的方法,其等包括向有此需要的个体投与有效量的如本文描述的异吡啶啉酮羧酰胺化合物;及药物上可接受的载剂、赋形剂或媒剂。在一项方面中,本文提供用于降低CK1 α 蛋白浓度的方法,其等包括向有此需要的个体投与有效量的如本文描述的异吡啶啉酮羧酰胺化合物;及药物上可接受的载剂、赋形剂或媒剂。在另一方面中,本文提供用于治疗AML的异吡啶啉酮羧酰胺化合物。在另一方面中,本文提供用于降低CK1 α 蛋白浓度的异吡啶啉酮羧酰胺化合物。

[0016] 在另一方面中,本文提供用于制备如本文描述的异吲哚啉酮羧酰胺化合物的方法。

[0017] 本文实施方案可通过参考实施方式及实施例更充分地了解,该等参考实施方式及实施例意欲例示非限制性实施方案。

【实施方式】

定义

[0018] 如本文使用,术语“或”应解释为包含性“或”,意谓任何一者或任何组合。因此,“A、B或C”意谓下列中的任何一者:“A;B;C;A及B;A及C;B及C;A、B及C”。仅当元素、功能、步骤或作用的组合在一定程度上固有地互相排他性时才出现此定义的例外情况。

[0019] 如本文使用且除非本文另有规定,否则“烷基”是饱和、部分饱和或不饱和直链或分支链非环烃,其具有1至10个碳原子,通常1至8个碳,或在一些实施方案中,1至6、1至4或2至6个碳原子。典型的烷基包括-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基及-正己基;而饱和分支链烷基包括-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基、-异戊基、-新戊基、-叔戊基、-2-甲基戊基、-3-甲基戊基、-4-甲基戊基、-2,3-二甲基丁基及类似物。“烯基”是含有一或多个碳-碳双键的烷基。“炔基”是含有一或多个碳-碳三键的烷基。不饱和烷基的实施例包括(但不限于)乙烯基、烯丙基、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}$

(CH_2CH_3)= CH_2 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 及 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 等等。烷基可是经取代或未经取代的。当本文描述的烷基据说“经取代”时,其等可经任何取代基或如那些本文公开的例示性化合物及实施方案中发现的取代基取代,及卤素;羟基;烷氧基;环烷氧基、芳氧基、杂环氧基、杂芳氧基、杂环烷氧基、环烷基烷氧基、芳烷基氧基、杂环烷基氧基、杂芳烷基氧基、杂环烷基烷氧基;氧代(=O);氨基、烷基氨基、环烷基氨基、芳基氨基、杂环基氨基、杂芳基氨基、杂环烷基氨基、环烷基烷基氨基、芳烷基氨基、杂环烷基氨基、杂芳烷基氨基、杂环烷基烷基氨基;亚氨基;酰亚氨基;甲脒基;胍基;烯氨基;酰基氨基;磺酰基氨基;脲、硝脲;肱;羟基氨基;烷氧基氨基;芳烷氧基氨基;胍基;酰胍基;亚胍基;叠氮基;硝基;硫基(-SH),烷基硫基;=S;亚磺酰基;磺酰基;氨基磺酰基;膦酸酯;膦基;酰基;甲酰基;羧基;酯;胺甲酸酯;酰胺基;氰基;异氰酸根;异硫氰酸根;氰酸根;硫酸根;或 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 。

[0020] 如本文使用且除非本文另有规定,否则“环烷基”是3至10个碳原子的饱和或部分饱和和环烷基,其具有单环环或可任选经取代的多个稠环或桥环。在一些实施方案中,该环烷基具有3至8个环成员,而在其他实施方案中,环碳原子的数量在3至5、3至6或3至7的范围内变化。这些环烷基包括(以实施例说明的)单环结构诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、1-甲基环丙基、2-甲基环戊基、2-甲基环辛基及类似物,或多环或桥环结构诸如1-双环[1.1.1]戊基、双环[2.1.1]己基、双环[2.2.1]庚基、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基及类似物。不饱和环烷基的实施例包括环己烯基、环戊烯基、环己二烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基等等。环烷基可是经取代或未经取代的。这些经取代的环烷基包括(以实施例说明的)环己醇及类似物。

[0021] 如本文使用且除非本文另有规定,否则“芳基”是6至14个碳原子的芳族碳环基,其具有单环(例如,苯基)或多个稠环(例如,萘基或蒽基)。在一些实施方案中,芳基在该等基团的环部分中含有6至14个碳,及在其他实施方案中6至12或甚至6至10个碳原子。特定的芳基包括苯基、联苯、萘基及类似物。芳基可是经取代或未经取代的。词组“芳基”亦包括含有稠环的基团诸如稠合芳族-脂族环系统(例如,二氢茚基、四氢萘基及类似物)。

[0022] 如本文使用且除非本文另有规定,否则“杂芳基”是具有一至四个杂原子作为杂芳族环系统中的环原子的芳族环系统,其中该等原子中的剩余部分为碳原子。在一些实施方案中,杂芳基在该等基团的环部分中含有3至6个环原子,及在其他实施方案中6至9或甚至6至10个原子。合适的杂原子包括氧、硫及氮。在某些实施方案中,该杂芳基环系统是单环或双环的。非限制性实施例包括(但不限于)诸如以下的基团:吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、苯并异噁唑基(例如,苯并[d]异噁唑基)、噻唑基、吡咯基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基(例如,吡啶-2-酮基)、异吡啶-1-酮基、氮杂吡啶基、吡咯并吡啶基(例如,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)、吡唑基、苯并咪唑基(例如,1H-苯并[d]咪唑基)、氮杂苯并咪唑基、咪唑并吡啶基(例如,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、吡唑并吡啶基、三唑并吡啶基、苯并三唑基(例如,1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并噁唑基(例如,苯并[d]噁唑基)、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、异噁唑并吡啶基、噻萘基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、胍基、喹啉基、异喹啉基、3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮基、四氢喹啉基、喹喔啉基及喹唑啉基。杂芳基可是经取代或未经取代的。

[0023] 如本文使用且除非本文另有规定,否则“杂环基”是芳族环系统(亦称为杂芳基)或

非芳族环烷基(亦称为杂环烷基),其中环碳原子中之一至四个是独立地经杂原子置换。合适的杂原子包括氧、硫及氮。在一些实施方案中,杂环基包括3至10个环成员,而其他这些基团具有3至5、3至6或3至8个环成员。杂环基亦可于任何环原子处(即,于该杂环的任何碳原子或杂原子处)结合至其他基团。杂环基可是经取代或未经取代的。杂环基包含不饱和、部分饱和及饱和环系统,诸如,例如,咪唑基、咪唑啉基及咪唑烷基(例如,咪唑烷-4-酮基或咪唑烷-2,4-二酮基)。词组杂环基包括稠环种类,包括那些包含稠合芳族及非芳族基团者,诸如,例如,1-及2-氨基四氢化萘、苯并三唑基(例如,1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并咪唑基(例如,1H-苯并[d]咪唑基)、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基及苯并[1,3]二氧杂环戊烯基。该词组亦包括含有杂原子的桥接多环系统,诸如,但不限于,奎宁环基。杂环基的典型实施例包括(但不限于)氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基(例如,咪唑烷-4-酮基或咪唑烷-2,4-二酮基)、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、二氧杂环戊烯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、咪唑啉基、吡唑基、吡唑啉基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、苯并异噁唑基(例如,苯并[d]异噁唑基)、噻唑基、噻唑啉基、异噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基(例如,哌嗪-2-酮基)、吗啉基、硫基吗啉基、四氢吡喃基(例如,四氢-2H-吡喃基)、四氢硫基吡喃基、氧硫杂环己烷基、二氧基、二噻烷基、吡喃基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、二氢吡啶基、二氢二𪖇基、二氢二硫酮基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷基、高哌嗪基、奎宁环基、𪖇𪖇基(例如,𪖇𪖇-2-酮基)、异𪖇𪖇-1-酮基、𪖇𪖇啉基、异𪖇𪖇基、异𪖇𪖇啉基、氮杂𪖇𪖇基、吡咯并吡啶基(例如,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)、𪖇𪖇基、𪖇𪖇𪖇基、苯并三唑基(例如,1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并咪唑基(例如,1H-苯并[d]咪唑基或1H-苯并[d]咪唑并1-2(3H)-酮基)、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噁𪖇基、苯并二噻𪖇基、苯并噁噻𪖇基、苯并噻𪖇基、苯并噁唑基(例如,苯并[d]噁唑基)、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、吡唑并吡啶基(例如,1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基)、氮杂苯并咪唑基、咪唑并吡啶基(例如,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、三唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、胍基、喹啉基、异喹啉基、3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮基、喹啉𪖇基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞𪖇基、萘啶基、蝶啶基、噻𪖇基、二氢苯并噻𪖇基、二氢苯并呋喃基、二氢𪖇𪖇基、二氢苯并二氧杂环己烯基、四氢𪖇𪖇基、四氢𪖇𪖇基、四氢苯并咪唑基、四氢苯并三唑基、四氢吡咯并吡啶基、四氢吡唑并吡啶基、四氢咪唑并吡啶基、四氢三唑并吡啶基、四氢嘧啶-2(1H)-酮及四氢喹啉基。典型的非芳族杂环基不包括稠环种类,其等包含稠合芳族基团。非芳族杂环基的实施例包括氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、吡咯烷基、咪唑烷基(例如,咪唑烷-4-酮基或咪唑烷-2,4-二酮基)、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基(例如,哌嗪-2-酮基)、吗啉基、硫基吗啉基、四氢吡喃基(例如,四氢-2H-吡喃基)、四氢硫基吡喃基、氧硫杂环己烷基、二噻烷基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷基、高哌嗪基、奎宁环基或四氢嘧啶-2(1H)-酮。典型的经取代的杂环基可经单取代或经取代超过一次,诸如,但不限于,吡啶基或吗啉基,其等是2-、3-、4-、5-或6-取代的,或经诸如那些下文列举者的各种取代基双取代。

[0024] 如本文使用且除非本文另有规定,否则“环烷基烷基”是下式基团: -烷基-环烷基,其中烷基及环烷基是经上文定义。经取代的环烷基烷基可于该基团的烷基、环烷基或烷基

及环烷基部分处经取代。典型的环烷基烷基包括(但不限于)环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、环丙基乙基、环丁基乙基、环戊基乙基、环己基乙基、环戊基丙基、环己基丙基及类似物。

[0025] 如本文使用且除非本文另有规定,否则“芳烷基”是下式基团: -烷基-芳基,其中烷基及芳基是经上文定义。经取代的芳烷基可于该基团的烷基、芳基或烷基及芳基部分两者处经取代。典型的芳烷基包括(但不限于)苯甲基及苯乙基及芳烷基,其中该芳基稠合至环烷基,诸如二氢茚-4-基乙基。

[0026] 如本文使用且除非本文另有规定,否则“杂环基烷基”是下式基团: -烷基-杂环基,其中烷基及杂环基是经上文定义。“杂芳基烷基”是下式基团: -烷基-杂芳基,其中烷基及杂芳基是经上文定义。“杂环烷基烷基”是下式基团: -烷基-杂环烷基,其中烷基及杂环烷基是经上文定义。经取代的杂环基烷基可于该基团的烷基、杂环基或烷基及杂环基部分两者处经取代。典型的杂环基烷基包括(但不限于)吗啉-4-基乙基、吗啉-4-基丙基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、吡啶-3-基甲基、四氢呋喃-2-基乙基及吡咯-2-基丙基。

[0027] 如本文使用且除非本文另有规定,否则“卤素”是氟、氯、溴或碘。

[0028] 如本文使用且除非本文另有规定,否则“羟基烷基”是经一或多个羟基取代的如上文描述的烷基。

[0029] 如本文使用且除非本文另有规定,否则“烷氧基”是-O- (烷基),其中烷基是经上文定义。“烷基硫基”是-S- (烷基),其中烷基是经上文定义。

[0030] 如本文使用且除非本文另有规定,否则“烷氧基烷基”是- (烷基)-O- (烷基),其中烷基是经上文定义。

[0031] 如本文使用且除非本文另有规定,否则“环烷氧基”是-O- (环烷基),其中环烷基是经上文定义。

[0032] 如本文使用且除非本文另有规定,否则“芳氧基”是-O- (芳基),其中芳基是经上文定义。

[0033] 如本文使用且除非本文另有规定,否则“杂环氧基”是-O- (杂环基),其中杂环基是经上文定义。“杂芳氧基”是-O- (杂芳基),其中杂芳基是经上文定义。“杂环烷氧基”是-O- (杂环烷基),其中杂环烷基是经上文定义。

[0034] 如本文使用且除非本文另有规定,否则“氨基”是下式基团: -NH₂、-NH(R[#])或-N(R[#])₂,其中各R[#]独立地是上文定义的烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基(例如,杂芳基或杂环烷基)、或杂环基烷基(例如,杂芳基烷基或杂环烷基烷基),其等中的各者独立地是经取代或未经取代。

[0035] 在一项实施方案中,“氨基”是“烷基氨基”,其是下式基团: -NH-烷基或-N(烷基)₂,其中各烷基是独立地经上文定义。术语“环烷基氨基”、“芳基氨基”、“杂环基氨基”、“杂芳基氨基”、“杂环烷基氨基”或类似物,反映上文针对“烷基氨基”的描述,其中术语“烷基”分别是经“环烷基”、“芳基”、“杂环基”、“杂芳基”、“杂环烷基”或类似物置换。

[0036] 如本文使用且除非本文另有规定,否则“羧基”是下式基团: -C(O)OH。

[0037] 如本文使用且除非本文另有规定,否则“酰基”是下式基团: -C(O)(R[#])或-C(O)H,其中R[#]是经上文定义。“甲酰基”是下式基团: -C(O)H。

[0038] 如本文使用且除非本文另有规定,否则“酰胺基”是下式基团: -C(O)-NH₂、-C(O)-

$\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 或 $-\text{N}(\text{R}^\#)-\text{C}(\text{O})-(\text{R}^\#)$, 其中各 $\text{R}^\#$ 是独立地经上文定义。

[0039] 在一项实施方案中，“酰胺基”是“氨基羰基”，其是下式基团： $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(R^\#)$ 、 $-C(O)-N(R^\#)_2$ ，其中各 $R^\#$ 是独立地经上文定义。

[0040] 在一项实施方案中,“酰胺基”是“酰基氨基”,其是下式基团: $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 或 $-\text{N}(\text{R}^\#)-\text{C}(\text{O})-(\text{R}^\#)$,其中各 $\text{R}^\#$ 是独立地经上文定义。

[0041] 如本文使用且除非本文另有规定,否则“磺酰基氨基”是下式基团: $-\text{NHSO}_2(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{SO}_2(\text{R}^\#)$, 其中各 $\text{R}^\#$ 是经上文定义。

[0042] 如本文使用且除非本文另有规定,否则“酯基”是下式基团: $-C(O)-O-(R^\#)$ 或 $-O-C(O)-(R^\#)$, 其中 $R^\#$ 是经上文定义。

[0043] 在一项实施方案中,“酯基”是“烷氧基羰基”,其是下式基团: -C(O)-O-(烷基),其中烷基是经上文定义。术语“环烷氧基羰基”、“芳氧基羰基”、“杂环氧基羰基”、“杂芳氧基羰基”、“杂环烷氧基羰基”或类似物,反映上文针对“烷氧基羰基”的描述,其中术语“烷氧基”分别是经“环烷氧基”、“芳氧基”、“杂环氧基”、“杂芳氧基”、“杂环烷氧基”或类似物置换。

[0044] 如本文使用且除非本文另有规定,否则“胺甲酸酯”是下式基团: $-O-C(O)-NH_2$ 、 $-O-C(O)-NH(R^\#)$ 、 $-O-C(O)-N(R^\#)_2$ 、 $-NH-C(O)-O-(R^\#)$ 或 $-N(R^\#)-C(O)-O-(R^\#)$, 其中各 $R^\#$ 是独立地经上文定义。

[0045] 如本文使用且除非本文另有规定,否则“脲”是下式基团: $-\text{NH}(\text{CO})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$, 其中各 $\text{R}^\#$ 是独立地经上文定义。

[0046] 如本文使用且除非本文另有规定,否则“亚磺酰基”是下式基团: $-S(O)R^{\#}$, 其中 $R^{\#}$ 是经上文定义。

[0047] 如本文使用且除非本文另有规定,否则“磺酰基”是下式基团: $-S(O)_2R^\#$, 其中 $R^\#$ 是经上文定义。

[0048] 如本文使用且除非本文另有规定,否则“氨基磺酰基”是下式基团: $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^\#)_2$, 其中各 $\text{R}^\#$ 是独立地经上文定义。

[0049] 当据说本文描述的基团(除烷基外)是“经取代”时,其等可经任何适当的取代基取代。取代基的说明性实施例是那些于本文公开的例示性化合物及实施方案中发现者,及卤素;烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、杂环烷基、环烷基烷基、芳烷基、杂环基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基,任选经进一步取代;羟基;烷氧基;环烷氧基、芳氧基、杂环氧基、杂芳氧基、杂环烷基氧基、环烷基烷基氧基、芳烷基氧基、杂环基烷基氧基、杂芳基烷基氧基、杂环烷基烷基氧基;氧代(-O);氧化物(例如,经氧化物取代的氮原子被称为N-氧化物);氨基;烷基氨基、环烷基氨基、芳基氨基、杂环基氨基、杂芳基氨基、杂环烷基氨基、环烷基烷基氨基、芳烷基氨基、杂环基烷基氨基、杂芳烷基氨基、杂环烷基烷基氨基;亚氨基;酰亚氨基;甲脒基;胍基;烯氨基;酰基氨基;磺酰基氨基;脲、硝脲;脞;羟基氨基;烷氧基氨基;芳烷氧基氨基;胼基;酰胼基;亚胼基;叠氮基;硝基;巯基(-SH),烷基巯基;=S;亚磺酰基;磺酰基;氨基磺酰基;磷酸酯;膦基;酰基;甲酰基;羧基;酯;胺甲酸酯;酰胺基;氰基;异氰酸根;异硫氰酸根;氰酸根;硫氰酸根;或-B(OH)₂。

[0050] 如本文使用,术语“异吲哚啉酮羧酰胺化合物”是指式(I)化合物,诸如式(II)至

(XI), 及本文提供的其他实施方案。在一项实施方案中, “异吡啶啉酮羧酰胺化合物” 是表1中列举的化合物。术语“异吡啶啉酮羧酰胺化合物” 包括本文提供的化合物的药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体及立体异构体。

[0051] 如本文使用, 术语“药物上可接受的盐” 是指自药物上可接受的无毒酸或碱(包括无机酸及碱及有机酸及碱) 制备的盐。合适的式(I) 化合物的药物上可接受的碱加成盐包括(但不限于) 自以下制得的金属盐: 铝、钙、锂、镁、钾、钠及锌, 或自以下制得的有机盐: 离氨酸、N,N'-二苯甲基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基-葡萄糖胺) 及普鲁卡因。合适的无毒酸包括(但不限于) 无机及有机酸, 诸如乙酸、海藻酸、邻胺苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、麸氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、异乙酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘液酸、硝酸、扑酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺氨酸、硫酸、酒石酸及对甲苯磺酸。特定的无毒酸包括盐酸、氢溴酸、马来酸、磷酸、硫酸及甲磺酸。因此, 特定的盐的实施例包括盐酸盐及甲磺酸盐。其他为此项技术中熟知的, 例如参见, Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, Mack Publishing, Easton PA(1990) 或 Remington: The Science及Practice of Pharmacy, 第19版, Mack Publishing, Easton PA(1995)。

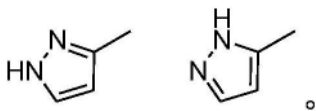
[0052] 如本文使用且除非本文另有指示, 否则术语“立体异构体” 或“立体异构纯” 意谓异吡啶啉酮羧酰胺化合物之一种立体异构体而大体上不含该化合物的其他立体异构体。例如, 具有一个手性中心的立体异构纯化合物将大体上不含该化合物的相反对映体。具有两个手性中心的立体异构纯化合物将大体上不含该化合物的其他非对映体。典型的立体异构纯化合物包含大于约80重量%的该化合物之一种立体异构体及小于约20重量%的该化合物的其他立体异构体, 大于约90重量%的该化合物之一种立体异构体及小于约10重量%的该化合物的其他立体异构体, 大于约95重量%的该化合物之一种立体异构体及小于约5重量%的该化合物的其他立体异构体或大于约97重量%的该化合物之一种立体异构体及小于约3重量%的该化合物的其他立体异构体。该等异吡啶啉酮羧酰胺化合物可具有手性中心且可作为外消旋物、个别对映体或非对映体及其混合物出现。所有这些异构形式均包括于本文公开的实施方案中, 包括其混合物。

[0053] 这些异吡啶啉酮羧酰胺化合物的立体异构纯形式的用途及那些形式的混合物的用途均由本文公开的实施方案包含。例如, 包含等量或不等量的特定异吡啶啉酮羧酰胺化合物的对映体的混合物可用于本文公开的方法及组合中。这些异构体可使用标准技术诸如手性管柱或手性光学解析剂进行不对称地合成或解析。参见, 例如, Jacques, J., 等人, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H 等人, Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268 (E.L.Eliel 编, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972); Todd, M., Separation Of Enantiomers: Synthetic Methods (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2014); Toda, F., Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods (Springer Science & Business Media, 2007); Subramanian, G. Chiral Separation Techniques: A Practical Approach (John Wiley & Sons, 2008); Ahuja, S., Chiral Separation Methods for Pharmaceutical and

Biotechnological Products (John Wiley&Sons, 2011)。

[0054] 亦应注意异吡啶啉酮羧酰胺化合物可包括E及Z异构体,或其混合物,及顺式及反式异构体或其混合物。在某些实施方案中,可将该等异吡啶啉酮羧酰胺化合物分离成E或Z异构体。在其他实施方案中,该等异吡啶啉酮羧酰胺化合物为E及Z异构体的混合物。

[0055] “互变异构体”是指化合物的彼此平衡的异构形式。异构形式的浓度将取决于发现该化合物的环境且可不同的,取决于(例如)该化合物是否为固体或有机或水溶液。例如,在水溶液中,吡唑可显示下列异构形式,其等被称为彼此的互变异构体:



[0056] 如熟悉此项技术者容易地了解,各种各样的官能基及其他结构可显示互变异构现象且式(I)化合物的所有互变异构体是于本发明的范围内。

[0057] 亦应注意异吡啶啉酮羧酰胺化合物于原子的一或多个处可含有非自然比例的原子同位素。例如,该等化合物可用放射性同位素诸如例如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)、硫-35(^{35}S)或碳-14(^{14}C)进行放射性标记,或可经诸如氘(^2H)、碳-13(^{13}C)或氮-15(^{15}N)同位素富集。如本文使用,“同位素体”是经同位素富集的化合物。术语“经同位素富集”是指除原子的天然同位素组成外具有同位素组成的原子。“经同位素富集”亦可是指含有除原子的天然同位素组合物外具有同位素组成的至少一个原子的化合物。术语“同位素组成”是指针对给定原子存在的各同位素的量。经放射性标记及经同位素富集的化合物适用于作为治疗剂,例如,癌症治疗剂、研究试剂,例如,结合分析试剂,及诊断剂,例如,活体内成像剂。如本文描述的异吡啶啉酮羧酰胺化合物的所有同位素变化(无论是否为放射性的)均意欲包含于本文提供的实施方案的范围内。在一些实施方案中,提供该等异吡啶啉酮羧酰胺化合物的同位素体,例如,该等同位素体为经氘、碳-13及/或氮-15富集的异吡啶啉酮羧酰胺化合物。如本文使用,“氘化”意谓其中至少一个氢(H)已经氘置换的化合物(由D或 ^2H 指示),即,该化合物是于至少一个位置富集氘。

[0058] 应了解,独立于立体或同位素组合物,本文中提及的各异吡啶啉酮羧酰胺化合物可以本文讨论的药物上可接受的盐中的任何一者的形式提供。同样地,应了解该同位素组合物可独立于本文中提及的各异吡啶啉酮羧酰胺化合物的立体组合物而变化。此外,该同位素组合物,尽管受限于那些个别异吡啶啉酮羧酰胺化合物或其盐中存在的元素,但仍可另外独立于该个别异吡啶啉酮羧酰胺化合物的药物上可接受的盐的选择而变化。

[0059] 应注意若本文绘示的结构与该结构的名称间存在差异,则本文绘示的结构将被赋予更大的权重。

[0060] 如本文使用,“治疗”意谓病症、疾病或病况,或与病症、疾病或病况相关联的症状中的一或多者的完全或部分缓解,或那些症状的进一步进展或恶化的减缓或停止,或该病症、疾病或病况本身的病因的缓解或根除。在一项实施方案中,该病症是如本文描述的AML或其症状。

[0061] 如本文使用,“预防”意谓完全或部分延迟及/或阻止病症、疾病或病况的发病、复发或扩散;阻止个体患有病症、疾病或病况;或降低个体患有病症、疾病或病况的风险的方法。在一项实施方案中,如本文描述,该病症是AML或其症状。

[0062] 结合异吲哚啉酮羧酰胺化合物的术语“有效量”意谓本文公开的可治疗或预防病症、疾病或病况或其症状的量。

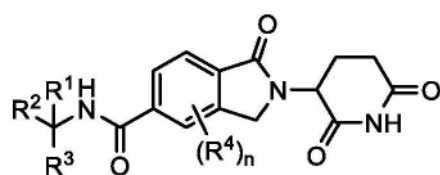
[0063] 如本文使用的术语“CK1 α ”是指酪蛋白激酶1 α ,由CSNK1A1基因编码的人类中的激酶。已显示CK1 α 在AML的生物学中发挥关键作用(Järås M等人, J Exp Med. 2014; 211 (4) : 605-612)。

[0064] 如本文使用的术语“降解”意谓由E3连接酶(例如,CRBN)介导的蛋白质的降解,导致蛋白浓度的降低。在一项实施方案中,该蛋白质为CK1 α 。

[0065] 术语“个体”包括动物,包括但不限于,诸如以下的动物:母牛、猴、马、绵羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔或豚鼠,在一项实施方案中,哺乳动物,在另一实施方案中,人类。在一项实施方案中,个体是患有或在患有AML或其症状的风险下的人类。

异吲哚啉酮羧酰胺化合物

[0066] 本文提供具有下式(I)的化合物:



(I)

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体,

其中:

R¹是C₁₋₃烷基或C₁₋₃氟烷基;

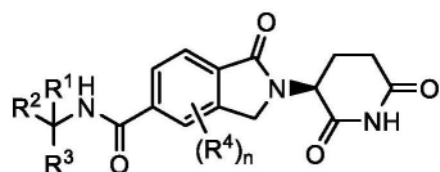
R²是经取代或未经取代的C₁₋₆烷基、经取代或未经取代的C₃₋₁₀环烷基、经取代或未经取代的3至6元杂环基、经取代或未经取代的C₆₋₁₀芳基或经取代或未经取代的5至10元杂芳基;

R³是H;

R⁴是卤素;及

n是0至3。

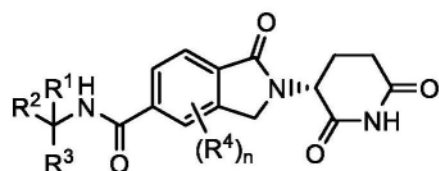
[0067] 在式(I)化合物的一些实施方案中,该化合物是式(II)化合物:



(II),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体。

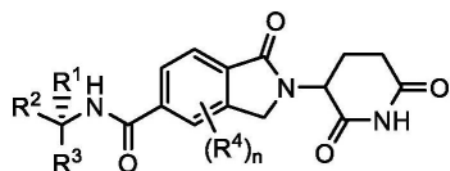
[0068] 在式(I)化合物的其他实施方案中,该化合物是式(III)化合物:



(III),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体。

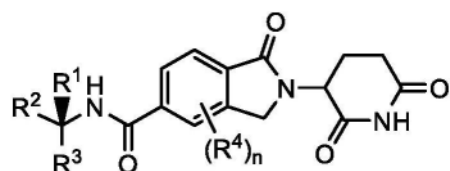
[0069] 在式(I)化合物的又其他实施方案中,该化合物是式(IV)化合物:



(IV),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体。

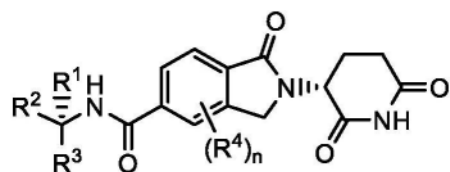
[0070] 在式(I)化合物的又其他实施方案中,该化合物是式(V)化合物:



(V),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体。

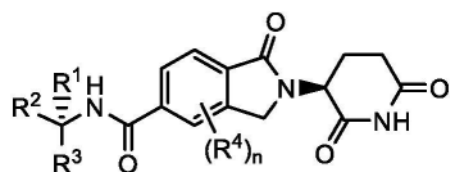
[0071] 在式(I)化合物的一些实施方案中,该化合物是式(VI)化合物:



(VI),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体。

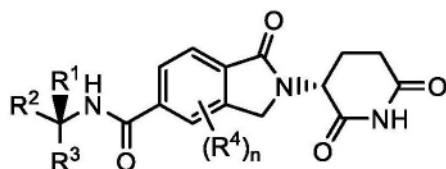
[0072] 在式(I)化合物的其他实施方案中,该化合物是式(VII)化合物:



(VII),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体。

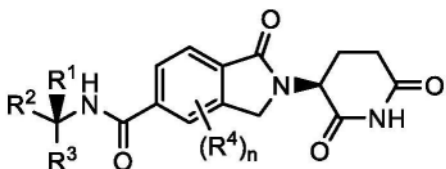
[0073] 在式(I)化合物的又其他实施方案中,该化合物是式(VIII)化合物:



(VIII),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体。

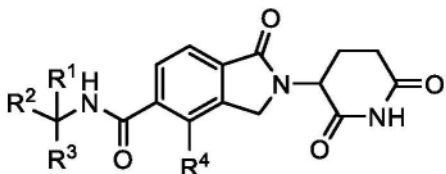
[0074] 在式(I)化合物的又其他实施方案中,该化合物是式(IX)化合物:



(IX),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体。

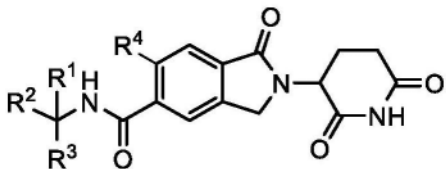
[0075] 在式(I)化合物的其他实施方案中,该化合物是式(X)化合物:



(X),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体。

[0076] 在式(I)化合物的又其他实施方案中,该化合物是式(XI)化合物:



(XI),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体。

[0077] 在式(I) - (XI)化合物的一些实施方案中, R^1 是甲基、乙基、正丙基、异丙基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_2F 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CF_3 、 $CHFCH_3$ 、 CF_2CH_3 或 CF_2CF_3 。在其他实施方案中, R^1 是甲基、乙基、异丙基、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CF_3 或 CF_2CH_3 。

[0078] 在式(I) - (XI)化合物的一些实施方案中, R^2 是经选自以下的一或多个取代基取代:卤素、CN、OR'、经取代或未经取代的 C_{1-3} 烷基及经取代或未经取代的-(C_{0-3} 烷基)(3至6元杂环基);其中各 R' 是独立地选自H、经取代或未经取代的 C_{1-3} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-6} 环烷基及苯基。在这些一些实施方案中, R^2 是经选自以下的一或多个取代基取代:F、Cl、Br、CN、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCH_2CH_3 、0-正丙基、0-异丙基、0-正丁基、0-仲丁基、0-叔丁基、0-环丙基、0-环丁基、0-苯基、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2NHCH_3 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 及-(C_{0-3} 烷基)(3至6元杂环基),其选自哌啶基、哌嗪基、吗啉基、 CH_2 -氮杂环丙基、 CH_2 -吡咯烷基、 CH_2 -哌嗪基、 CH_2 -哌啶

基、CH₂-吗啉基、CH₂(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基),其中该-(C₀₋₃烷基)(3至6元杂环基)是任选经一或多个F、Cl或CH₃取代。例如,在式(I)-(XI)化合物的一些实施方案中,R²是选自以下的一或多个取代基取代:F、Cl、CN、OH、OCH₃、OCF₃、O-异丙基、O-环丙基、O-苯基、CH₃、CF₃、CH₂CF₃、CH₂N(CH₃)₂及-(C₀₋₃烷基)(3至6元杂环基),其选自吗啉基、哌嗪基、CH₂-氮杂环丙基、CH₂-吡咯烷基、CH₂-哌嗪基、CH₂-吗啉基及CH₂(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基),其中该-(C₀₋₃烷基)(3至6元杂环基)是任选经一或多个F或CH₃取代。

[0079] 在式(I)-(XI)化合物的一些实施方案中,R²是C₁₋₆烷基,其未经取代或经独立地选自以下的一或多个取代基取代:卤素、CN及OR';C₃₋₁₀环烷基,其未经取代或经独立地选自以下的一或多个取代基取代:卤素、OR'及经取代或未经取代的C₁₋₃烷基;3至6元杂环基,其未经取代或经一或多个经取代或未经取代的C₁₋₃烷基取代;C₆₋₁₀芳基,其未经取代或经独立地选自以下的一或多个取代基取代:卤素、CN、OR'、经取代或未经取代的C₁₋₃烷基及经取代或未经取代的-(C₀₋₃烷基)(3至6元杂环基);或未经取代或经独立地选自以下的一或多个取代基取代的5至10元杂芳基:卤素、OR'及经取代或未经取代的C₁₋₃烷基;其中各R'是独立地选自H、经取代或未经取代的C₁₋₃烷基、经取代或未经取代的C₃₋₆环烷基及苯基。在式(I)-(XI)化合物的一些实施方案中,R²是C₁₋₆烷基,其未经取代或经独立地选自以下的一或多个取代基取代:F、CN及OH。在一些这些实施方案中,R²是CH₃、异丙基、叔丁基、C(CH₃)₂CH₂OH、C(CH₃)₂CN或C(CH₃)₂CF₃。在式(I)-(XI)化合物的一些其他实施方案中,R²是C₃₋₁₀环烷基,其未经取代或经独立地选自以下的一或多个取代基取代:F、OH、CH₃、C(CH₃)₂OH及CF₃。在一些这些实施方案中,R²是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、螺[3.5]壬基、双环[1.1.1]戊基或螺[2.5]辛基。在式(I)-(XI)化合物的又其他实施方案中,R²是3至6元杂环基,其未经取代或经一或多个CH₃及CH₂CF₃取代。在一些这些实施方案中,R²是氧杂环丁烷基、四氢吡喃基或哌啶基。在式(I)-(XI)化合物的又其他实施方案中,R²是C₆₋₁₀芳基,其未经取代或经独立地选自以下的一或多个取代基取代:F、Cl、CN、OH、OCH₃、OCF₃、O-异丙基、O-环丙基、O-苯基、CH₃、CF₃及CH₂N(CH₃)₂;及-(C₀₋₃烷基)(3至6元杂环基),其选自哌嗪基、吗啉基、CH₂-氮杂环丙基、CH₂-吡咯烷基、CH₂-哌嗪基、CH₂-吗啉基、CH₂(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基),其中该-(C₀₋₃烷基)(3至6元杂环基)是任选经一或多个F或CH₃取代。在一些这些实施方案中,R²是苯基。在式(I)-(XI)化合物的又其他实施方案中,R²是5至10元杂芳基,其未经取代或经独立地选自以下的一或多个取代基取代:F、Cl、OCH₃、CH₃、CF₃及CH₂N(CH₃)₂。在一些这些实施方案中,R²是吡唑基、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基。

[0080] 在式(I)-(XI)化合物的一些实施方案中,R⁴是F或Cl。

[0081] 在式(I)-(XI)化合物的一些实施方案中,n是0、1或2。

[0082] 在式(I)-(XI)化合物的一些实施方案中,R¹是甲基、乙基、正丙基、异丙基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₂F、CH₂CHF₂、CH₂CF₃、CHFCH₃、CF₂CH₃或CF₂CF₃,及R²是C₁₋₆烷基,其未经取代或经独立地选自以下的一或多个取代基取代:卤素、CN及OR';C₃₋₁₀环烷基,其未经取代或经独立地选自以下的一或多个取代基取代:卤素、OR'及经取代或未经取代的C₁₋₃烷基;3至6元杂环基,其未经取代或经一或多个经取代或未经取代的C₁₋₃烷基取代;C₆₋₁₀芳基,其未经取代或经独立地选自以下的一或多个取代基取代:卤素、CN、OR'、经取代或未经取代的C₁₋₃烷基及经取代或未经取代的-(C₀₋₃烷基)(3至6元杂环基);或未经取代或经独立地选自以下的一或多个取代基取代的5至10元杂芳基:卤素、OR'及经取代或未经取代的C₁₋₃烷基;其中各R'是

独立地选自H、经取代或未经取代的C₁₋₃烷基、经取代或未经取代的C₃₋₆环烷基及苯基。在式(I) - (XI)化合物的其他实施方案中,R¹是甲基、乙基、异丙基、CHF₂、CF₃、CH₂CF₃或CF₂CH₃,及R²是C₁₋₆烷基,其未经取代或经独立地选自以下的一或多个取代基取代:F、CN及OH。在一些这些实施方案中,R²是CH₃、异丙基、叔丁基、C(CH₃)₂CH₂OH、C(CH₃)₂CN或C(CH₃)₂CF₃。在式(I) - (XI)化合物的一些其他实施方案中,R¹是甲基、乙基、异丙基、CHF₂、CF₃、CH₂CF₃或CF₂CH₃,及R²是C₃₋₁₀环烷基,其未经取代或经独立地选自以下的一或多个取代基取代:F、OH、CH₃、C(CH₃)₂OH及CF₃。在一些这些实施方案中,R²是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、螺[3.5]壬基、双环[1.1.1]戊基或螺[2.5]辛基。在式(I) - (XI)化合物的其他实施方案中,R¹是甲基、乙基、异丙基、CHF₂、CF₃、CH₂CF₃或CF₂CH₃,及R²是3至6元杂环基,其未经取代或经一或多个CH₃,及CH₂CF₃取代。在一些这些实施方案中,R²是氧杂环丁烷基、四氢吡喃基或哌啶基。在式(I) - (XI)化合物的又其他实施方案中,R¹是甲基、乙基、异丙基、CHF₂、CF₃、CH₂CF₃或CF₂CH₃,及R²是C₆₋₁₀芳基,其未经取代或经独立地选自以下的一或多个取代基取代:F、Cl、CN、OH、OCH₃、OCF₃、O-异丙基、O-环丙基、O-苯基、CH₃、CF₃及CH₂N(CH₃)₂;及-(C₀₋₃烷基)(3至6元杂环基),其选自哌嗪基、吗啉基、CH₂-氮杂环丙基、CH₂-吡咯烷基、CH₂-哌嗪基、CH₂-吗啉基、CH₂(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基),其中该-(C₀₋₃烷基)(3至6元杂环基)是任选经一或多个F或CH₃取代。在一些这些实施方案中,R²是苯基。在式(I) - (XI)化合物的又其他实施方案中,R¹是甲基、乙基、异丙基、CHF₂、CF₃、CH₂CF₃或CF₂CH₃,及R²是5至10元杂芳基,其未经取代或经独立地选自以下的一或多个取代基取代:F、Cl、OCH₃、CH₃、CF₃及CH₂N(CH₃)₂。在一些这些实施方案中,R²是吡唑基、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基。

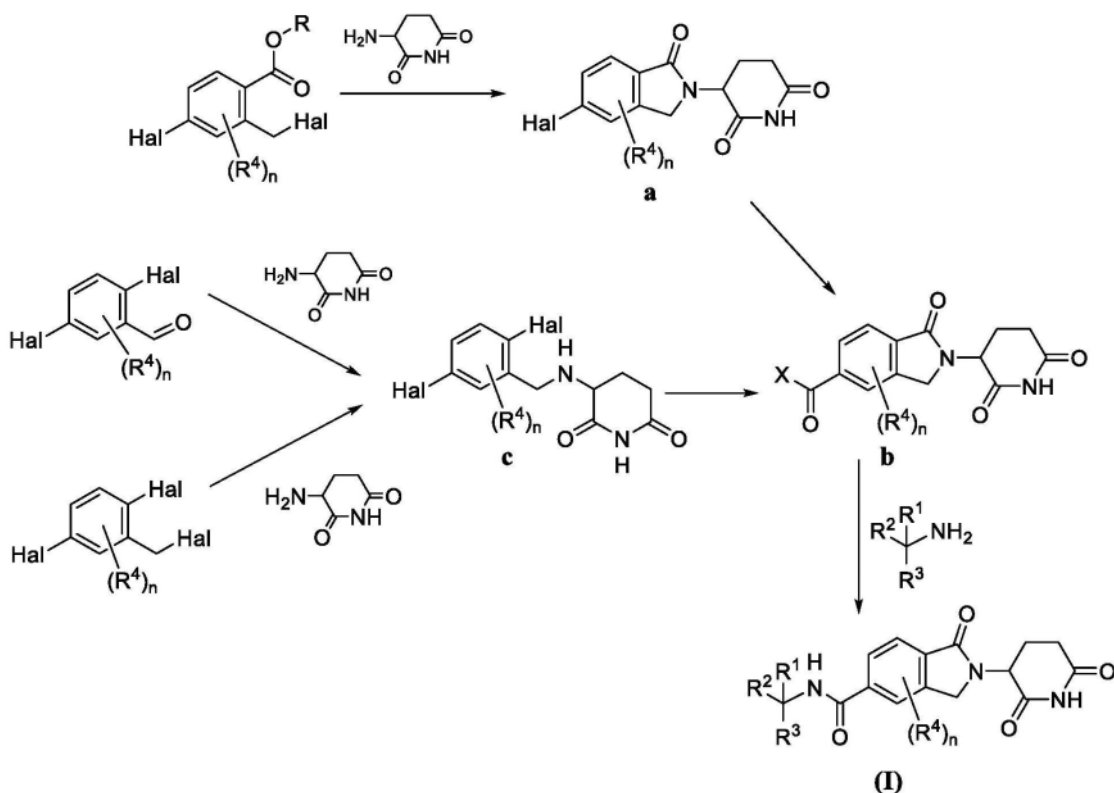
[0083] 本文提供的其他实施方案包括上文阐述的特定实施方案中的一或多者的组合。

[0084] 表1中阐述式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)及(XI)的典型化合物。

[0085] 表1中阐述的异吲哚啉酮羧酰胺化合物是在本文描述的分析中测试且于其中发现具有活性。在一项实施方案中,该异吲哚啉酮羧酰胺化合物是如本文描述的化合物,其中该化合物在1μM的浓度下将CK1α蛋白降解至少约50%或以上。

用于制造异吲哚啉酮羧酰胺化合物的方法

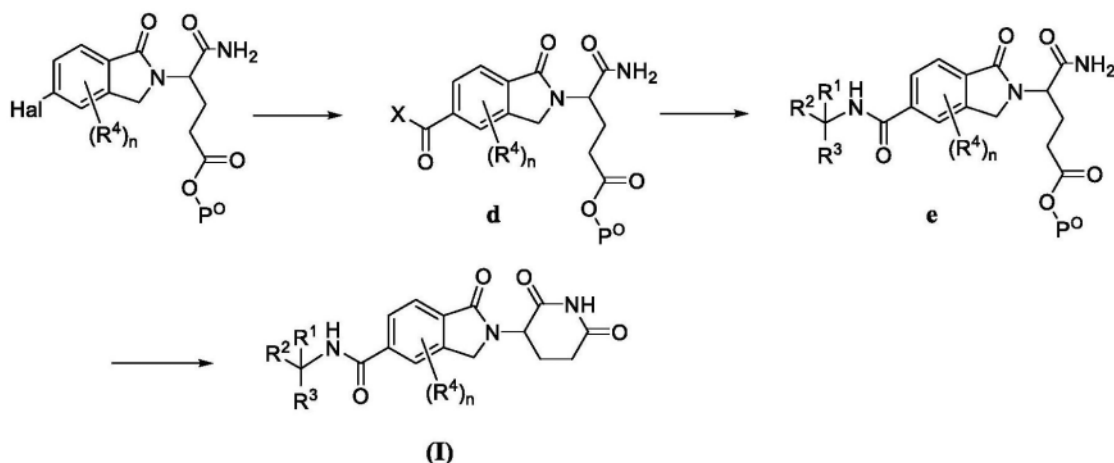
[0086] 异吲哚啉酮羧酰胺化合物可使用习知有机合成及市售起始材料制备。以实施例说明的且非限制,式(I)异吲哚啉酮羧酰胺化合物可如下文显示的方案1及2及本文阐述的实施例中概述制备。应注意本领域技术人员已知修改说明性方案及实施例中阐述的程序以达成所需产物的方法。



方案1

[0087] 如方案1中显示,式(I)异吲唑啉酮羧酰胺化合物(其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 n 是如本文定义)可通过使经适当衍生的苯甲酸烷基酯(其中Hal是Br或I,及R是 C_{1-3} 烷基)与3-氨基哌啶-2,6-二酮于溶剂(诸如ACN、THF、DCM、DMF、DMA或NMP)中,在碱(诸如DIPEA、TEA或NMM)的存在下,在室温至约80℃的温度反应获得,以获得卤化3-(1-氧代异吲唑啉-2-基)哌啶-2,6-二酮中间物a。通过用一氧化碳及水,在1,3-双(二苯基膦基)丙烷及钯触媒(诸如乙酸钯)的存在下,于溶剂(诸如DMF、DMA或NMP)中,在碱(诸如DIPEA、TEA或NMM)的存在下,在室温至约80℃的温度进行处理,将中间物羰基化以提供经衍生的2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲唑啉-5-羧酸b,其中X是OH。中间物b亦可通过经适当衍生的苯甲醛(其中Hal是Br或I)与3-氨基哌啶-2,6-二酮,在还原剂(诸如2-MePyBH₃、NaBH₄、NaBH₃CN、(CH₃COO)₃BHNa或癸硼烷)的存在下,于溶剂(诸如ACN、MeOH或EtOH)中,在酸(诸如乙酸或乙酸钠)的存在下进行还原胺化获得,以提供中间物c。然后中间物c用一氧化碳及水,在1,3-双(二苯基膦基)丙烷及钯触媒(诸如乙酸钯)的存在下,于溶剂(诸如DMF、DMA或NMP)中,在碱(诸如DIPEA、TEA或NMM)的存在下,在室温至约80℃的温度处理,以提供中间物b。在一替代方法中,中间物c亦可通过用3-氨基哌啶-2,6-二酮,于溶剂(诸如ACN、THF、DCM、DMF、DMA或NMP)中,在碱(诸如DIPEA、TEA或NMM)的存在下,在室温至约80℃的温度处理经适当衍生的卤化苄(其中Hal是Br或I)获得。

[0088] 羧酸b与胺NH₂($CR^1R^2R^3$),于溶剂(诸如DMF、DMA、DCM、THF或NMP)中,在偶合剂(诸如HOBt、EDCI、HATU或T3P)及碱(诸如DIPEA、TEA或NMM)的存在下,在室温至约50℃的温度偶合,提供式(I)化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 n 是如本文定义。



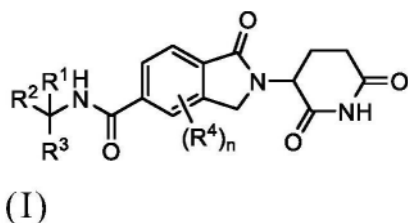
方案2

[0089] 方案2中显示式(I)化合物之一替代合成,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 n 是如本文定义。经适当衍生的受羧基保护的5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代异吲哚啉-2-基)戊酸(其中Hal是Br或I及 P^O 是羧基保护基,诸如叔丁基)是通过用一氧化碳及水,在二环己基(3-二环己基膦酰基)双四氟硼酸磷及钯触媒(例如,乙酸钯)的存在下,于溶剂(诸如DMF、DMA或NMP)中,在碱(诸如DIPEA、TEA、NMM、 K_2CO_3 或 Na_2CO_3)的存在下,在室温至约80℃的温度进行处理而羰基化,以提供中间物d,其中X是OH。中间物d与胺 NH_2 ($CR^1R^2R^3$),于溶剂(诸如DMF、DMA、DCM、THF或NMP)中,在偶合剂(诸如HOBt、EDCI、HATU或T3P)及碱(诸如DIPEA、TEA或NMM)的存在下,在室温至约50℃的温度偶合,提供受羧基保护的中间物e。脱保护及环化是通过用酸(诸如苯磺酸、甲磺酸或对甲苯磺酸),于溶剂(诸如ACN、THF、DMF、DMA或NMP)中,在室温至约80℃的温度处理中间物e达成,以提供式(I)化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 n 是如本文定义。

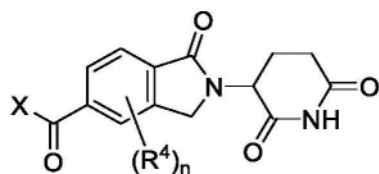
[0090] 在一些实施方案中,如上文描述制备的式(I)化合物的非对映体的混合物的手性分离(通过标准方法及如本文描述)可用于提供式(II)至(IX)化合物。或者,可使用方案2中描述的方法,起始自经适当衍生的手性起始材料(R)-2-(1-氨基-4-羧基-1-氧代丁-2-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸或(S)-2-(1-氨基-4-羧基-1-氧代丁-2-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸,以提供式(II)、(III)及(VI)至(IX)化合物。

[0091] 关于官能基的术语“受保护”是指这些官能基的形式,这些官能基经本领域技术人员已知的保护基(诸如那些Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P.G.M., John Wiley & Sons, New York, N.Y., (第5版, 2014)中列举者)保护以免于发生非所需反应,该等保护基可使用其中阐述的程序添加或移除。如本文使用的针对羧基的保护基的实施例包括叔丁基保护基。

[0092] 在一项方面中,本文提供用于制备式(I)化合物的方法:



该等方法包括使式b化合物:



b

其中X是OH, 与 $\text{NH}_2(\text{CR}^1\text{R}^2\text{R}^3)$, 于溶剂中, 在偶合剂及碱的存在下, 在适用于提供式(I)化合物的条件下接触, 其中:

R^1 是 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 氟烷基;

R^2 是经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基、经取代或未经取代的 C_{3-10} 环烷基、经取代或未经取代的3至6元杂环基、经取代或未经取代的 C_{6-10} 芳基或经取代或未经取代的5至10元杂芳基;

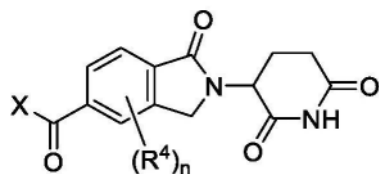
R^3 是H;

R^4 是卤素; 及

n是0至3。

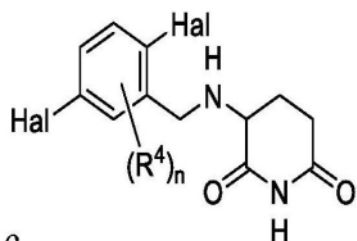
[0093] 在一项实施方案中, 该溶剂是DMF、DMA、DCM、THF或NMP。在另一实施方案中, 该偶合剂是HOBT、EDCI、HATU或T3P。在另一实施方案中, 该碱是DIPEA、TEA或NMM。在一些实施方案中, 该接触是在室温至约 50°C 的温度进行。

[0094] 在一些实施方案中, 该方法进一步包括制备式b化合物:



b

该方法包括使式c化合物:

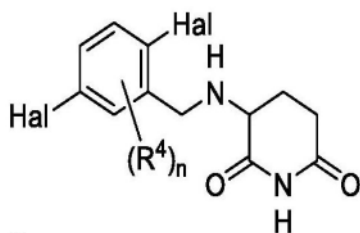


c

其中Hal是Br或I, 与一氧化碳及水, 在1,3-双(二苯基膦基)丙烷及钯触媒的存在下, 于溶剂中, 在碱的存在下, 在适用于提供式b化合物的条件下接触。

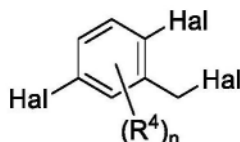
[0095] 在一项实施方案中, 该钯触媒是乙酸钯。在一项实施方案中, 该溶剂是DMF、DMA或NMP。在另一实施方案中, 该碱是DIPEA、TEA或NMM。在一些实施方案中, 该接触是在室温至约 80°C 的温度进行。

[0096] 在一些实施方案中, 该方法进一步包括制备式c化合物:



c

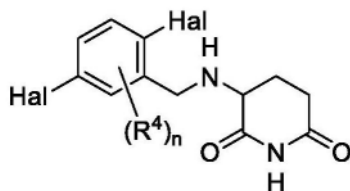
该方法包括使下式卤化苄：



其中Hal是Br或I,与3-氨基吡啶-2,6-二酮,于溶剂中,在碱的存在下,在适用于提供式c化合物的条件下接触。

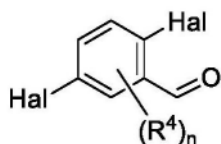
[0097] 在一项实施方案中,该溶剂是ACN、THF、DCM、DMF、DMA或NMP。在另一实施方案中,该碱是DIPEA、TEA或NMM。在一些实施方案中,该接触是在室温至约80℃的温度进行。

[0098] 在一些其他实施方案中,该方法进一步包括制备式c化合物：



c

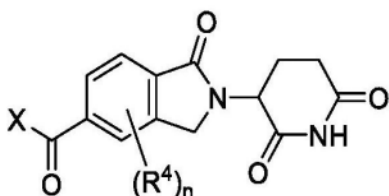
该方法包括使下式苯甲醛：



其中Hal是Br或I,与3-氨基吡啶-2,6-二酮,在还原剂的存在下,于溶剂中,在酸的存在下,在适用于提供式c化合物的条件下接触。

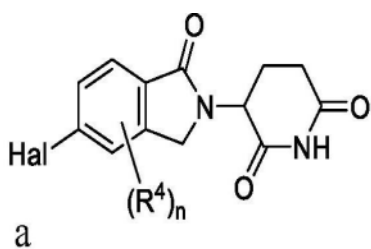
[0099] 在一项实施方案中,该还原剂是2-MePyBH₃、NaBH₄、NaBH₃CN、(CH₃COO)₃BHNa或癸硼烷。在一项实施方案中,该溶剂是ACN、MeOH或EtOH。在一项实施方案中,该酸是乙酸或乙酸钠。

[0100] 在一些实施方案中,该方法进一步包括制备式b化合物：



b

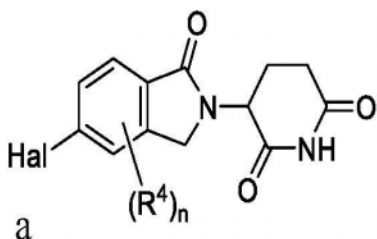
该方法包括使式a化合物：



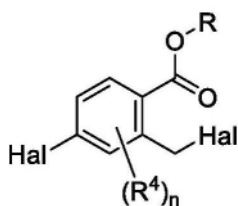
其中Hal是Br或I,与一氧化碳及水,在1,3-双(二苯基膦基)丙烷及钯触媒的存在下,于溶剂中,在碱的存在下,在适用于提供式b化合物的条件下接触。

[0101] 在一项实施方案中,该钯触媒是乙酸钯。在一项实施方案中,该溶剂是DMF、DMA或NMP。在另一实施方案中,该碱是DIPEA、TEA或NMM。在一些实施方案中,该接触是在室温至约80℃的温度进行。

[0102] 在一些实施方案中,该方法进一步包括制备式a化合物:



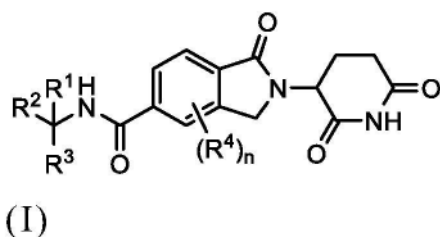
该方法包括使下式苯甲酸烷基酯:



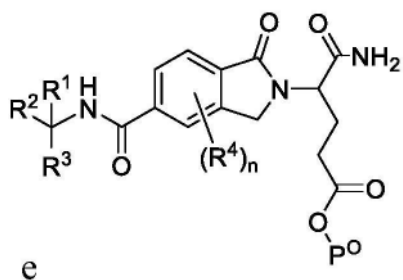
其中Hal是Br或I及R是C₁₋₃烷基,与3-氨基哌啶-2,6-二酮,于溶剂中,在碱的存在下,在适用于提供式a化合物的条件下接触。

[0103] 在一项实施方案中,该溶剂是ACN、THF、DCM、DMF、DMA或NMP。在另一实施方案中,该碱是DIPEA、TEA或NMM。在一些实施方案中,该接触是在室温至约80℃的温度进行。

[0104] 在另一方面中,本文提供用于制备式(I)化合物的方法:



该方法包括使式e化合物:



其中P⁰是羧基保护基,与酸,于溶剂中,在适用于提供式(I)化合物的条件下接触,其中:

R¹是C₁₋₃烷基或C₁₋₃氟烷基;

R²是经取代或未经取代的C₁₋₆烷基、经取代或未经取代的C₃₋₁₀环烷基、经取代或未经取代的3至6元杂环基、经取代或未经取代的C₆₋₁₀芳基或经取代或未经取代的5至10元杂芳基;

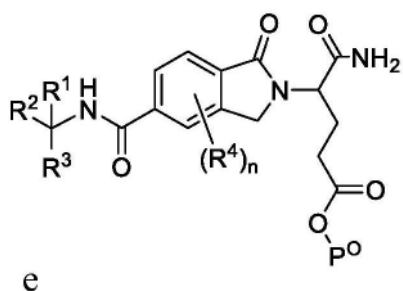
R³是H;

R⁴是卤素;及

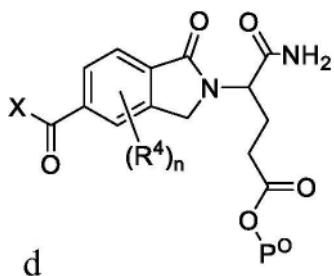
n是0至3。

[0105] 在一项实施方案中,P⁰是叔丁基。在一项实施方案中,该酸是苯磺酸、甲磺酸或对甲苯磺酸。在一项实施方案中,该溶剂是ACN、THF、DMF、DMA或NMP。在一些实施方案中,该接触是在室温至约80℃的温度进行。

[0106] 在一些实施方案中,该方法进一步包括制备式e化合物:



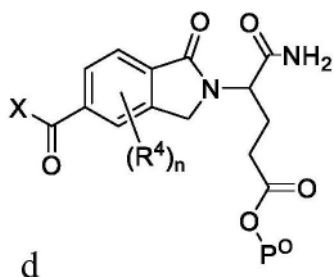
该方法包括使式d化合物:



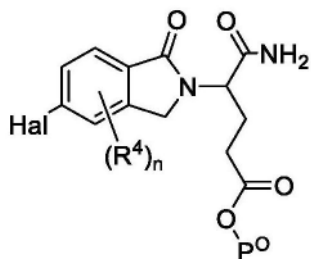
其中X是OH,与NH₂(CR¹R²R³),于溶剂中,在偶合剂及碱的存在下,在适用于提供式e化合物的条件下接触。

[0107] 在一项实施方案中,该溶剂是DMF、DMA、DCM、THF或NMP。在另一实施方案中,该偶合剂是HOBT、EDCI、HATU或T3P。在另一实施方案中,该碱是DIPEA、TEA或NMM。在一些实施方案中,该接触是在室温至约50℃的温度进行。

[0108] 在一些实施方案中,该方法进一步包括制备式d化合物:



该方法包括使下式化合物：



其中Hal是Br或I,与一氧化碳及水,在二环己基(3-二环己基膦酰基丙基)双四氟硼酸磷及钯触媒的存在下,于溶剂中,在碱的存在下,在适用于提供式d化合物的条件下接触。

[0109] 在一项实施方案中,该钯触媒是乙酸钯。在一项实施方案中,该溶剂是DMF、DMA或NMP。在另一实施方案中,该碱是DIPEA、TEA、NMM、K₂CO₃或Na₂CO₃。在一些实施方案中,该接触是在室温至约80℃的温度进行。

使用方法及用于这些方法中的化合物或药物组合物

[0110] 异吲哚啉酮羧酰胺化合物可用作药物以治疗、预防或改善动物或人类的病症。因此,本文提供异吲哚啉酮羧酰胺化合物或包含该等异吲哚啉酮羧酰胺化合物的药物组合物以用作药物,包括治疗或预防那些下文阐述的疾病。本文提供的方法包括向有此需要的个体投与有效量的一或多种异吲哚啉酮羧酰胺化合物。

[0111] 在一项方面中,本文提供用于治疗或预防AML的方法,其等包括向有此需要的个体投与有效量的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。例如,该异吲哚啉酮羧酰胺化合物是来自表1的化合物。本文提供用于治疗或预防AML的方法,其等包括向有此需要的个体投与有效量的如本文提供的药物组合物,该药物组合物包含该异吲哚啉酮羧酰胺化合物。

[0112] 在另一方面中,本文提供用于治疗或预防AML的化合物,其包括向有此需要的个体投与有效量的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。在一些实施方案中,本文提供用于治疗AML的化合物,其包括向有此需要的个体投与有效量的如本文描述的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。本文提供用于治疗或预防AML的方法中的药物组合物,其等包括向有此需要的个体投与有效量的如本文提供的药物组合物,该药物组合物包含该异吲哚啉酮羧酰胺化合物。本文提供用于治疗AML的方法中的药物组合物,其等包括向有此需要的个体投与有效量的如本文提供的药物组合物,该药物组合物包含该异吲哚啉酮羧酰胺化合物。

[0113] 在一些实施方案中,该AML是新诊断的AML。在一些实施方案中,该AML是原发性AML。在其他实施方案中,该AML是复发性AML。在又其他实施方案中,该AML是难治性AML。在一些实施方案中,该AML是复发性/难治性AML。在一项实施方案中,该AML是对糖胞苷(cytarabine)、柔红霉素(daunorubicin)、伊达比星(idarubicin)、米哌妥林

(midostaurin)、克拉屈滨(cladribine)、单抗奥佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、氟达拉滨(fludarabine)、米托蒽醌(mitoxantrone)、吉尔替尼(gilteritinib)、格拉吉布(glasdegib)及维奈克拉(venetoclax)中的一或多者难治的。

[0114] 在某些实施方案中,本文提供的方法包括治疗针对AML先前未经治疗的个体。在一些实施方案中,该个体未经历同种异体骨髓移植。在一些实施方案中,该个体未经历干细胞移植。在一些实施方案中,该个体未接受羟基脲治疗。在一些实施方案中,该个体未经历全身糖皮质激素治疗。

[0115] 在其他实施方案中,该等方法包括治疗针对AML先前已经治疗或当前正在治疗的个体。例如,该个体可针对AML先前已经或当前正经标准治疗方案治疗。该个体可已经熟习本领域的从业者已知的任何标准AML治疗方案治疗。在某些实施方案中,该个体先前已经至少一种诱导/再诱导或巩固AML方案治疗。在一些实施方案中,该个体已经历自体骨髓移植或干细胞移植作为巩固方案的一部分。在一些实施方案中,该个体已经历羟基脲治疗。在一些实施方案中,该个体已经历使用阿糖胞苷(Ara-C)的先前诱导或巩固疗法。在一些实施方案中,该个体已经历使用全身糖皮质激素的治疗。在其他实施方案中,该等方法包括治疗针对AML先前已经治疗,但对标准疗法无反应的个体。

[0116] 本文亦包含用于治疗患有复发性或难治性AML的个体的方法。在一些实施方案中,该个体已诊断患有如由世界卫生组织(WHO)定义的复发性或难治性AML亚型。复发性或难治性疾病可为初发AML(*de novo* AML)或继发性AML,例如,疗法相关AML(t-AML)。

[0117] 用于治疗、预防或处理个体的AML的方法包括向该个体投与一定量的本文提供的异吲哚啉酮羧酰胺化合物的步骤,其单独或与护理标准组合有效地治疗、预防或处理AML。在一些这些实施方案中,该护理标准是使用阿糖胞苷、柔红霉素、伊达比星、米哌妥林、克拉屈滨、单抗奥佐米星、氟达拉滨、米托蒽醌、吉尔替尼、格拉吉布及维奈克拉中的一或多者的治疗。

[0118] 本文提供用于降低CK1 α 蛋白浓度的方法,该等方法包括向个体投与有效量的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。本文亦提供异吲哚啉酮羧酰胺化合物用于降低活体内、离体或活体外细胞中CK1 α 蛋白浓度的方法中,其等包括使该细胞与有效量的异吲哚啉酮羧酰胺化合物接触。在一项实施方案中,该细胞系在病患中。本文提供异吲哚啉酮羧酰胺化合物用于降低离体或活体外细胞中CK1 α 蛋白浓度的方法,其等包括使该细胞与有效量的异吲哚啉酮羧酰胺化合物接触。在一项实施方案中,该细胞不在病患中。在一些实施方案中,相较于异吲哚啉酮羧酰胺化合物投与前的CK1 α 蛋白浓度,该等CK1 α 蛋白浓度降低。在一些实施方案中,相较于异吲哚啉酮羧酰胺化合物投与前的CK1 α 蛋白浓度,该等CK1 α 蛋白浓度降低20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%。

[0119] 在本文提供的方法的某些实施方案中,该个体是动物,优选哺乳动物,更优选非人类灵长类动物。在特定实施方案中,该个体是人类。该个体可为雄性或雌性个体。

药物组合物及投与途径

[0120] 异吲哚啉酮羧酰胺化合物可以制剂的习知形式诸如胶囊、微胶囊、片剂、颗粒、粉末、片剂、丸剂、栓剂、注射剂、悬浮液、糖浆、贴剂、乳膏剂、洗剂、软膏、凝胶、喷雾、溶液及乳剂向个体经口、局部或非经肠投与。合适的调配物可通过通常采用的方法使用诸如以下的习知有机或无机添加剂制备:赋形剂(例如,蔗糖、淀粉、甘露醇、山梨醇、乳糖、葡萄糖、纤维

素、滑石、磷酸钙或碳酸钙)、粘合剂(例如,纤维素、甲基纤维素、羟基甲基纤维素、聚丙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、阿拉伯树胶、聚乙二醇、蔗糖或淀粉)、崩解剂(例如,淀粉、羧基甲基纤维素、羟基丙基淀粉、低取代的羟基丙基纤维素、碳酸氢钠、磷酸钙或柠檬酸钙)、润滑剂(例如,硬脂酸镁、轻质无水硅酸、滑石或月桂基硫酸钠)、调味剂(例如,柠檬酸、薄荷脑、甘氨酸或橙粉)、防腐剂(例如,苯甲酸钠、亚硫酸氢钠、对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯)、稳定剂(例如,柠檬酸、柠檬酸钠或乙酸)、悬浮剂(例如,甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或硬脂酸铝)、分散剂(例如,羟基丙基甲基纤维素)、稀释剂(例如,水)及底蜡(例如,可可脂、白凡士林或聚乙二醇)。药物组合中异吡啶啉酮羧酰胺化合物的有效量可在将发挥预期效应的水平下;例如,以用于经口或非经肠投与两者的单位剂量,约0.005mg/kg个体体重至约10mg/kg个体体重。

[0121] 待向个体投与的异吡啶啉酮羧酰胺化合物的剂量可相当广泛地变化且可经保健医师的判断。一般而言,该等异吡啶啉酮羧酰胺化合物可以约0.001mg/kg个体体重至约10mg/kg个体体重的剂量一天投与一至四次,但上文剂量可取决于个体的年龄、体重及医学病症及投与类型而适当地变化。在一项实施方案中,该剂量是约0.001mg/kg个体体重至约5mg/kg个体体重、约0.01mg/kg个体体重至约5mg/kg个体体重、约0.05mg/kg个体体重至约1mg/kg个体体重、约0.1mg/kg个体体重至约0.75mg/kg个体体重或约0.25mg/kg个体体重至约0.5mg/kg个体体重。在一项实施方案中,该剂量是约0.001mg/kg个体体重至约5mg/kg个体体重。在一项实施方案中,该剂量是约0.01mg/kg个体体重至约5mg/kg个体体重。在一项实施方案中,该剂量是约0.05mg/kg个体体重至约1mg/kg个体体重。在一项实施方案中,该剂量是约0.1mg/kg个体体重至约0.75mg/kg个体体重。在一项实施方案中,该剂量是约0.25mg/kg个体体重至约0.5mg/kg个体体重。在一项实施方案中,每天给予一个剂量。在任何给定的情况下,投与的异吡啶啉酮羧酰胺化合物的量将取决于诸如以下的因素:活性组分的溶解度、使用的调配物及投与途径。

[0122] 在另一实施方案中,本文提供用于治疗或预防疾病或病症的方法,其等包括有此需要的个体投与约0.01mg/天至约750mg/天、约0.1mg/天至约375mg/天、约0.1mg/天至约150mg/天、约0.1mg/天至约75mg/天、约0.1mg/天至约50mg/天、约0.1mg/天至约25mg/天或约0.1mg/天至约10mg/天的异吡啶啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,用于治疗或预防疾病或病症的方法包括向有此需要的个体投与约0.01mg/天至约750mg/天的异吡啶啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,用于治疗或预防疾病或病症的方法包括向有此需要的个体投与约0.1mg/天至约375mg/天的异吡啶啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,用于治疗或预防疾病或病症的方法包括向有此需要的个体投与约0.1mg/天至约150mg/天的异吡啶啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,用于治疗或预防疾病或病症的方法包括向有此需要的个体投与约0.1mg/天至约75mg/天的异吡啶啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,用于治疗或预防疾病或病症的方法包括向有此需要的个体投与约0.1mg/天至约50mg/天的异吡啶啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,用于治疗或预防疾病或病症的方法包括向有此需要的个体投与约0.1mg/天至约25mg/天的异吡啶啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,用于治疗或预防疾病或病症的方法包括向有此需要的个体投与约0.1mg/天至约10mg/天的异吡啶啉酮羧酰胺化合物。

[0123] 在另一实施方案中,本文提供包含约0.1mg至500mg、约1mg至250mg、约1mg至约

100mg、约1mg至约50mg、约1mg至约25mg或约1mg至约10mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物的单位剂量调配物。在一项实施方案中,该等单位剂量调配物包含约0.1mg至500mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,该等单位剂量调配物包含约1mg至250mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,该等单位剂量调配物包含约1mg至约100mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,该等单位剂量调配物包含约1mg至约50mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,该等单位剂量调配物包含约1mg至约25mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,该等单位剂量调配物包含约1mg至约10mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。

[0124] 在一特定实施方案中,本文提供包含约0.1mg或100mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物的单位剂量调配物。

[0125] 在另一实施方案中,本文提供包含0.5mg、1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、35mg、50mg、70mg、100mg、125mg、140mg、175mg、200mg、250mg、280mg、350mg、500mg、560mg、700mg、750mg、1000mg或1400mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物的单位剂量调配物。在一项实施方案中,该等单位剂量调配物包含0.5mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,该等单位剂量调配物包含1mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,该等单位剂量调配物包含5mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,该等单位剂量调配物包含10mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,该等单位剂量调配物包含15mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,该等单位剂量调配物包含20mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,该等单位剂量调配物包含30mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,该等单位剂量调配物包含35mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,该等单位剂量调配物包含50mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,该等单位剂量调配物包含70mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,该等单位剂量调配物包含100mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,该等单位剂量调配物包含125mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,该等单位剂量调配物包含140mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,该等单位剂量调配物包含175mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,该等单位剂量调配物包含200mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,该等单位剂量调配物包含250mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,该等单位剂量调配物包含280mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,该等单位剂量调配物包含350mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,该等单位剂量调配物包含500mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,该等单位剂量调配物包含560mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,该等单位剂量调配物包含700mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,该等单位剂量调配物包含750mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,该等单位剂量调配物包含1000mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。在一项实施方案中,该等单位剂量调配物包含1400mg的异吲哚啉酮羧酰胺化合物。

[0126] 异吲哚啉酮羧酰胺化合物可每天投与一次、两次、三次、四次或更多次。在一特定实施方案中,100mg或更小的剂量是作为每天一次剂量投与及大于100mg的剂量是每天两次以等于总每日剂量的一半的量投与。

[0127] 为方便起见,异吲哚啉酮羧酰胺化合物可经口投与。在一项实施方案中,当经口投

与时,异吲哚啉酮羧酰胺化合物是随餐及水投与。在另一实施方案中,将该异吲哚啉酮羧酰胺化合物分散于水或果汁(例如,苹果汁或橙汁)中及作为溶液或悬浮液经口投与。

[0128] 异吲哚啉酮羧酰胺化合物亦可皮内、肌肉内、腹膜内、经皮、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外、舌下、脑内、阴道内、经皮、直肠、粘膜、通过吸入或局部向鼻、眼或皮肤投与。投与模式留待保健医师自由裁量,且可部分取决于医学病症的位点。

[0129] 在一项实施方案中,本文提供含有异吲哚啉酮羧酰胺化合物而无额外载剂、赋形剂或媒剂的胶囊。

[0130] 在另一实施方案中,本文提供包含有效量的异吲哚啉酮羧酰胺化合物及药物上可接受的载剂或媒剂的组合物,其中药物上可接受的载剂或媒剂可包含赋形剂、稀释剂或其混合物。在一项实施方案中,该组合物是药物组合物。

[0131] 组合物可以片剂、咀嚼锭、胶囊、溶液、非经肠溶液、糖锭、栓剂及悬浮液及类似物的形式。组合物可经调配以含有每日剂量或每日剂量的方便部分于剂量单位中,其可为单锭或胶囊或便利体积的液体。在一项实施方案中,该等溶液是自水溶性盐(诸如盐酸盐)制备。一般而言,所有组合物均根据药物化学中已知的方法制备。胶囊可通过混合异吲哚啉酮羧酰胺化合物与合适的载剂或稀释剂并将适当量的该混合物填充至胶囊中制备。常用载剂及稀释剂包括(但不限于)惰性粉状物质,诸如许多不同种类的淀粉、粉状纤维素(尤其结晶及微晶纤维素)、糖(诸如果糖、甘露醇及蔗糖)、谷物粉及类似可食用粉末。

[0132] 片剂可通过直接压缩、通过湿法制粒或通过干法制粒制备。其等调配物通常并入稀释剂、粘合剂、润滑剂及崩解剂及化合物。典型的稀释剂包括(例如)各种类型的淀粉、乳糖、甘露醇、高岭土、磷酸钙或硫酸钙、无机盐(诸如氯化钠及糖粉)。粉状纤维素衍生物亦为有用的。典型的片剂结合剂是诸如淀粉、明胶的物质及诸如乳糖、果糖、葡萄糖及类似物的糖。天然及合成胶亦为便利的,包括阿拉伯树胶、海藻酸盐、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷及类似物。聚乙二醇、乙基纤维素及蜡亦可充当粘合剂。

[0133] 润滑剂在片剂调配物中可是必需的以防止该片剂及冲压机粘附于染料中。该润滑剂可选自诸如滑石、硬脂酸镁及硬脂酸钙、硬脂酸及氢化植物油的光滑固体。片剂崩解剂是湿润时膨胀以分解该片剂并释放化合物的物质。其等包括淀粉、粘土、纤维素、海藻及树胶。更特定言之,例如,可使用玉米及马铃薯淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、木纤维素、粉状天然海绵、阳离子交换树脂、海藻酸、瓜尔胶、柑橘果肉及羧基甲基纤维素及月桂基硫酸钠。片剂可用诸如调味剂及密封剂,或用成膜保护剂包覆以修饰该片剂的溶解性质。亦可将组合物调配成咀嚼锭,例如,通过在该调配物中使用诸如甘露醇的物质。

[0134] 当需作为栓剂投与异吲哚啉酮羧酰胺化合物时,可使用典型的碱。可可脂是典型的栓剂碱,其可通过添加蜡以略微升高其熔点进行修饰。广泛使用与水混溶的栓剂碱,其等包含(尤其)各种分子量的聚乙二醇。

[0135] 异吲哚啉酮羧酰胺化合物的效应可由适当的调配物延迟或延长。例如,可制备异吲哚啉酮羧酰胺化合物的缓慢溶解的药丸并并入片剂或胶囊内,或作为缓释可植入装置。该技术亦包括制造数种不同溶解速率的药丸并用该等药丸的混合物填充胶囊。片剂或胶囊可用在可预测时间内抵抗溶解的薄膜进行包覆。甚至可将非经肠制剂制成长效的,通过将该异吲哚啉酮羧酰胺化合物溶解或悬浮于使其缓慢分散于血清中的油性或经乳化的媒剂中。

实施例

[0136] 下列实施例是借助于阐述而非限制的方式呈现。化合物是使用ChemBiodraw Ultra (Cambridgesoft) 中提供的自动名称生成工具命名, 该工具针对化学结构产生系统名称, 并支持立体化学的Cahn-Ingold-Prelog规则。本领域技术人员可修饰说明性实施例中阐述的程序以达成所需产物。

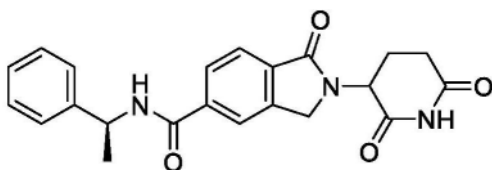
[0137] 本文使用的缩写:

Ac	乙酰基
ACN	乙腈
nBuLi	正丁基锂
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
DMA	N,N-二甲基乙酰胺
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
DSMZ	Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
ESI	电喷洒游离
EtOH	乙醇
EtOAc	乙酸乙酯
FBS	胎牛血清
HATU	六氟磷酸氮杂苯并三唑四甲基脒鎓
HOBt	羟基苯并三唑

HPLC	高效液相层析术
IMDM	伊思柯夫氏改良杜贝卡培养基
LCMS	液相层析质谱法
MeOH	甲醇
MEM	最低必需培养基
2-MePyBH ₃	2-甲基吡啶硼烷络合物
MS	质谱法
NMM	N-甲基吗啉
NMP	N-甲基吡咯烷酮
NMR	核磁共振
SFC	超临界流体层析术
T3P	丙基膦酸酐
TEA	三乙胺
THF	四氢呋喃
TLC	薄层层析术

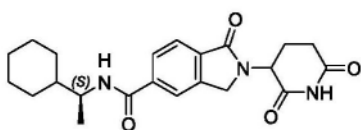
化合物合成

实施例1: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-1-苯基乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺



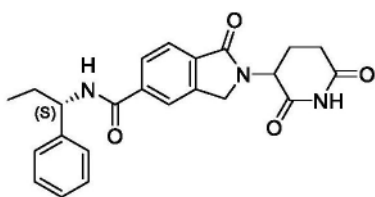
[0138] A. 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-1-苯基乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺。将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸(1.0当量)、(S)-1-苯乙胺(1.0当量)、DIPEA(3.0当量)及DMF(0.17M)搅拌5min。添加HATU(1.1当量)并在周围温度将所得混合物搅拌18h。该反应混合物是通过标准方法纯化以提供2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-1-苯基乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺(78.0%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.01(s, 1H), 9.00(d, J=7.88Hz, 1H), 8.10(d, J=0.63Hz, 1H), 8.02(dd, J=1.26, 7.88Hz, 1H), 7.83(d, J=7.57Hz, 1H), 7.40-7.44(m, 2H), 7.31-7.37(m, 2H), 7.22-7.26(m, 1H), 5.11-5.24(m, 2H), 4.49-4.56(m, 1H), 4.37-4.44(m, 1H), 2.93(ddd, J=5.36, 13.64, 17.58Hz, 1H), 2.58-2.66(m, 1H), 2.38-2.48(m, 1H), 2.04(dtd, J=2.05, 5.32, 12.53Hz, 1H), 1.51(d, J=7.25Hz, 3H)。LCMS(ESI)m/z 392.3[M+H]⁺。

实施例2: N-((S)-1-环己基乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺。



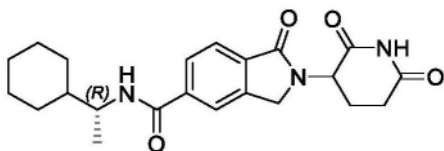
[0139] A.N-((S)-1-环己基乙基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺。组合2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸(1.0当量)、(S)-1-环己基乙-1-胺(1.25当量)、DIPEA(3.0当量)、HOBt(1.5当量)、EDCI(1.5当量)及DMF(1.0M)并在周围温度将所得混合物搅拌12h。该反应混合物是通过标准方法纯化以提供N-((S)-1-环己基乙基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺(71.7%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.01(s,1H),8.32(d,J=8.8Hz,1H),8.04(s,1H),7.96(d,J=7.6Hz,1H),7.80(d,J=8.0Hz,1H),5.14(dd,J=5.2,13.2Hz,1H),4.52(dd,J=2.8,17.6Hz,1H),4.40(dd,J=2.8,17.6Hz,1H),4.92-3.82(m,1H),2.96-2.87(m,1H),2.65-2.57(m,1H),2.45-2.36(m,1H),2.07-1.98(m,1H),1.82-1.67(m,4H),1.65-1.57(m,1H),1.44-1.39(m,1H),1.18-1.11(m,6H),0.97-0.94(m,2H)。LCMS(ESI)m/z 398.1[M+H]⁺。

实施例3:2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-1-苯基丙基)异吲哚啉-5-羧酰胺。



[0140] A.2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-1-苯基丙基)异吲哚啉-5-羧酰胺。组合2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸(1.0当量)、(S)-1-苯基丙-1-胺(1.0当量)、DIPEA(3.0当量)、HOBt(1.5当量)、EDCI(1.5当量)及DMF(0.27M)并在周围温度将所得混合物搅拌12h。该反应混合物是通过标准方法纯化以提供2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-1-苯基丙基)异吲哚啉-5-羧酰胺(59.5%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.99(s,1H),8.93(d,J=8.4Hz,1H),8.07(s,1H),7.99(d,J=8.0Hz,1H),7.81(d,J=7.6Hz,1H),7.40(d,J=7.6Hz,2H),7.32(t,J=7.2Hz,2H),7.22(t,J=7.2Hz,1H),5.13(dd,J=5.2,8.0Hz,1H),4.95-4.89(m,1H),4.51(d,J=17.6Hz,1H),4.39(d,J=17.2Hz,1H),2.96-2.86(m,1H),2.62-2.58(m,1H),2.43-2.39(m,1H),2.03-2.01(m,1H),1.88-1.79(m,2H),0.91(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS(ESI)m/z 406.2[M+H]⁺。

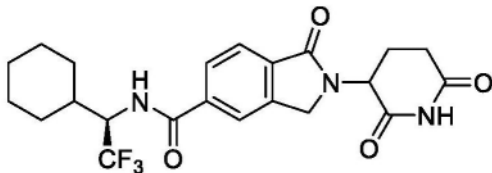
实施例4:N-((R)-1-环己基乙基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺。



[0141] A.2N-((R)-1-环己基乙基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺。组合2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸(1.0当量)、(R)-1-环己基乙-1-胺、DIPEA(3.0当量)、HOBt(1.2当量)、EDCI(1.2当量)及DMF(0.3M)并在周围温度将所得混合物搅拌12h。该反应混合物是通过标准方法纯化以提供N-((R)-1-环己基乙基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺(50.2%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.00(s,1H),8.31(d,J=8.8Hz,1H),8.04(s,1H),7.96(d,J=8.0Hz,1H),7.80(d,J=8.0Hz,1H),5.14(dd,J=6.0,12.8Hz,1H),4.57-4.45(m,1H),4.44-4.32(m,1H),3.92-3.79

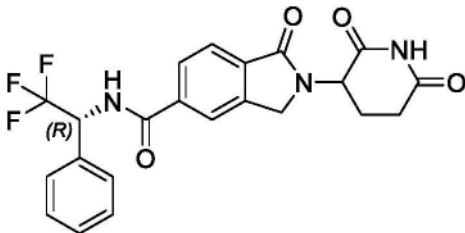
(m, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.61 (d, J=17.2Hz, 1H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.81-1.65 (m, 4H), 1.65-1.54 (m, 1H), 1.48-1.37 (m, 1H), 1.25-1.06 (m, 6H), 1.01-0.91 (m, 2H). LCMS (ESI) m/z 398.1 [M+H]⁺.

实施例5: N-((R)-1-环己基-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺。



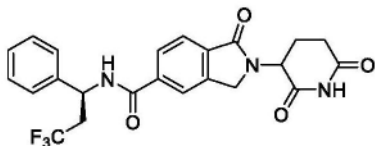
[0142] A. N-((R)-1-环己基-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺。组合2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸(1.0当量)、(R)-1-环己基-2,2,2-三氟乙-1-胺盐酸盐(1.0当量)、DIPEA(4.0当量)及DMF(0.17M)并搅拌5min。添加HATU(1.1当量)并在周围温度将所得混合物搅拌4h。该反应混合物是通过标准方法纯化以提供2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺(59.7%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.99-11.04 (m, 1H), 8.91-8.98 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97-8.02 (m, 1H), 7.82-7.88 (m, 1H), 5.11-5.18 (m, 1H), 4.57-4.70 (m, 1H), 4.38-4.57 (m, 2H), 2.87-2.98 (m, 1H), 2.57-2.65 (m, 1H), 2.36-2.46 (m, 1H), 1.99-2.08 (m, 1H), 1.59-1.95 (m, 6H), 1.07-1.33 (m, 5H). LCMS (ESI) m/z 452.2 [M+H]⁺.

实施例6: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺。



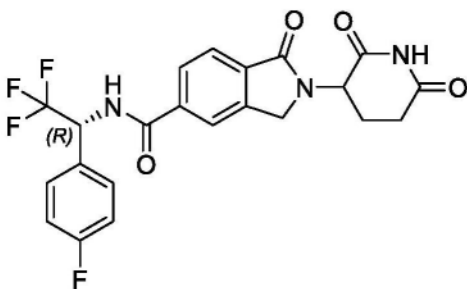
[0143] A. 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺。组合2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸(1.0当量)、(R)-2,2,2-三氟-1-苯乙胺(1.0当量)、DIPEA(3.0当量)及DMF(0.17M)并搅拌5min。添加HATU(1.1当量)并在周围温度将所得混合物搅拌16h。该反应混合物是通过标准方法纯化以提供2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺(60.5%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.97-11.04 (m, 1H), 9.66-9.77 (m, 1H), 8.10-8.14 (m, 1H), 7.99-8.05 (m, 1H), 7.82-7.88 (m, 1H), 7.68-7.74 (m, 2H), 7.39-7.50 (m, 3H), 6.02-6.15 (m, 1H), 5.11-5.19 (m, 1H), 4.36-4.58 (m, 2H), 2.85-2.98 (m, 1H), 2.57-2.65 (m, 1H), 2.36-2.47 (m, 1H), 1.99-2.08 (m, 1H). LCMS (ESI) m/z 446.2 [M+H]⁺.

实施例7: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-3,3,3-三氟-1-苯基丙基)异吲哚啉-5-羧酰胺。



[0144] A. 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-3,3,3-三氟-1-苯基丙基)异吲哚啉-5-羧酰胺。组合2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸(1.0当量)、(S)-3,3,3-三氟-1-苯基丙-1-胺(1.0当量)、DIPEA(3.0当量)及DMF(0.17M)并搅拌5min。添加HATU(1.1当量)并在周围温度将所得混合物搅拌16h。该反应混合物是通过标准方法纯化以提供2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-3,3,3-三氟-1-苯基丙基)异吲哚啉-5-羧酰胺(44.7%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.98-11.04(m, 1H), 9.20至9.27(m, 1H), 8.03-8.07(m, 1H), 7.95-8.00(m, 1H), 7.82-7.88(m, 1H), 7.45-7.51(m, 2H), 7.34-7.41(m, 2H), 7.26-7.32(m, 1H), 5.43-5.51(m, 1H), 5.10至5.18(m, 1H), 4.50至4.57(m, 1H), 4.37-4.44(m, 1H), 2.79-3.08(m, 3H), 2.57-2.65(m, 1H), 2.35-2.47(m, 1H), 1.98-2.07(m, 1H)。LCMS(ESI)m/z 452.2[M+H]⁺。

实施例8: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺。



[0145] A. (S,E)-N-(4-氟苯亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。在60℃下将4-氟苯甲醛(1.0当量)及2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)于四乙醇酸钛(2.0当量)中的混合物搅拌12h。该混合物由EtOAc稀释并添加饱和氯化钠水溶液。使该混合物滤过硅藻土并用EtOAc洗。在减压下浓缩经组合的滤液以提供(S,E)-N-(4-氟苯亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(定量产率)。LCMS(ESI)m/z: 228.1[M+H]⁺。

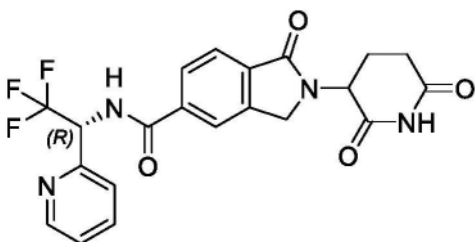
[0146] B. (S)-2-甲基-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺。在-60℃向(S,E)-N-(4-氟苯亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)于THF(0.3M)中的溶液添加二氟三苯基硅酸四丁基铵(0.2当量)。然后将该混合物搅拌0.5h并将(三氟甲基)三甲基硅烷(2.0当量)滴加至该溶液。将该混合物在-60℃搅拌2.5h及然后在-20℃搅拌12h。该反应用氯化铵水溶液淬灭并用EtOAc萃取。有机层用盐水洗,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩滤液。残余物是通过管柱层析术于硅胶上(石油醚至10:1石油醚:EtOAc)纯化,提供呈白色固体的(S)-2-甲基-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(79.8%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.45-7.41(m, 2H), 7.13-7.08(m, 2H), 4.87-4.80(m, 1H), 3.61(d, J=6.0Hz, 1H), 1.26(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z: 298.1[M+H]⁺。

[0147] C. (R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙-1-胺盐酸盐。在0℃向(S)-2-甲基-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)于DCM(0.24M)中的溶液添加盐酸于EtOAc中的4M溶液(19.5当量)。在25℃将该溶液搅拌48h。浓缩该溶液,提供(R)-2,2,

2-三氟-1-(4-氟苯基)乙-1-胺盐酸盐(97.9%产率)。LCMS (ESI) m/z : 194.0 $[M+H]^+$ 。

[0148] D. 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺。向2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-羧酸(1.0当量)于DMF(0.73M)中的溶液添加HATU(1.2当量)、DIPEA(3.0当量)及(R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙-1-胺盐酸盐(1.0当量)。在25℃将该溶液搅拌12h。该反应混合物是通过标准方法纯化,提供2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-1-氧代-N-[(R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基]异吲哚啉-5-羧酰胺(59.1%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.03(s, 1H), 9.72(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 8.05-8.01(m, 1H), 7.87-7.85(m, 1H), 7.81-7.77(m, 2H), 7.32-7.28(m, 2H), 6.19-6.12(m, 1H), 5.18-5.13(m, 1H), 4.57-4.40(m, 2H), 2.97-2.92(m, 1H), 2.64-2.55(m, 1H), 2.44-2.41(m, 1H), 2.05-2.03(m, 1H)。LCMS (ESI) m/z : 464.2 $[M+H]^+$ 。

实施例9: 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-2-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺。



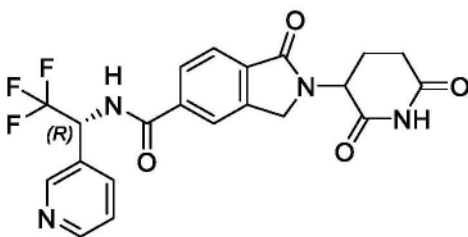
[0149] A. (S,E)-2-甲基-N-(吡啶-2-基亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺。向吡啶甲醛(1.0当量)及(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)于DCM(0.6M)中的溶液添加 Cs_2CO_3 (2.0当量)。在周围温度将该混合物搅拌12h。过滤该混合物并在减压下浓缩以提供(S,E)-2-甲基-N-(吡啶-2-基亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺(定量产率)。¹H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.69(s, 1H), 8.01(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.81(t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.42-7.35(m, 1H), 1.27(s, 9H)。LCMS (ESI) m/z 211.0 $[M+H]^+$ 。

[0150] B. (S)-2-甲基-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-2-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺。在-60℃向(S,E)-2-甲基-N-(吡啶-2-基亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)于THF(0.19M)中的溶液添加二氟三苯基硅酸四丁基铵(0.20当量)并将该混合物搅拌0.5h。滴加(三氟甲基)三甲基硅烷(2.0当量)并在-60℃将该混合物搅拌5h。然后将该混合物升温至-10℃并搅拌12h。该混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭并用EtOAc萃取。在减压下浓缩经组合的有机层。残余物是通过制备型TLC(50% EtOAc于石油醚中)纯化以提供粗产物及然后通过制备型HPLC(28至58%乙腈于水中+0.05%氢氧化氨, 历时10min)进一步纯化。含有产物的洗脱份用EtOAc萃取。在真空中浓缩有机层以提供(S)-2-甲基-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-2-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(49.5%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.64(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.96-7.89(m, 1H), 7.68(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.51-7.44(m, 1H), 6.05(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.53-5.43(m, 1H), 1.18(s, 9H)。LCMS (ESI) m/z : 281.1 $[M+H]^+$ 。

[0151] C. (R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-2-基)乙-1-胺盐酸盐。在0℃向(S)-2-甲基-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-2-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)于DCM(0.33M)中的溶液添加盐酸于EtOAc中的4M溶液(8.4当量)。在15℃将该混合物搅拌1h。在减压下浓缩该混合物以提供(R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-2-基)乙-1-胺盐酸盐(98.8%产率)。LCMS (ESI) m/z : 176.0 $[M+H]^+$ 。

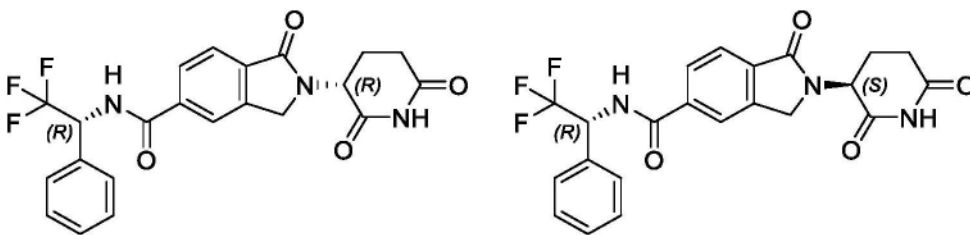
[0152] D. 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-2-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺。向(R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-2-基)乙-1-胺盐酸盐(1.2当量)及2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸(1.0当量)于DMF(0.33M)中的溶液添加DIPEA(3.0当量)及HATU(1.2当量)。在20℃将该混合物搅拌12h。该反应混合物是通过标准方法纯化以提供2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-2-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺(43.4%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.02(s, 1H), 9.65(d, J=9.2Hz, 1H), 8.65(d, J=4.4Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 8.04(d, J=7.6Hz, 1H), 7.97-7.91(m, 1H), 7.88-7.79(m, 2H), 7.52-7.45(m, 1H), 6.24-6.12(m, 1H), 5.15(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.58-4.49(m, 1H), 4.46-4.37(m, 1H), 2.98-2.86(m, 1H), 2.65-2.58(m, 1H), 2.46-2.35(m, 1H), 2.07-1.99(m, 1H)。LCMS(ESI)m/z: 447.0[M+H]⁺。

实施例10: 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺



[0153] A. 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺。组合2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸(1.0当量)、(R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙-1-胺盐酸盐(1.2当量)、DIPEA(5.0当量)及DMF(0.19M)并搅拌5min。添加HATU(1.2当量)并在周围温度将所得混合物搅拌12h。该反应混合物是通过标准方法纯化以提供2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺(29.0%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.01(s, 1H), 9.85(dd, J=2.0Hz, 9.6Hz, 1H), 9.07(d, J=2.0Hz, 1H), 8.79(dd, J=1.2Hz, 4.8Hz, 1H), 8.47(d, J=8.0Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 8.04(d, J=8.0Hz, 1H), 7.87(d, J=8.0Hz, 1H), 7.77(dd, J=5.2Hz, 8.0Hz, 1H), 6.43-6.34(m, 1H), 5.15(dd, J=4.8Hz, 13.2Hz, 1H), 4.54(dd, J=4.0Hz, 17.6Hz, 1H), 4.42(d, J=17.2Hz, 1H), 2.97-2.88(m, 1H), 2.64-2.59(m, 1H), 2.45-2.37(m, 1H), 2.06-2.01(m, 1H)。LCMS(ESI)m/z 447.1[M+H]⁺。

实施例11及12: 2-((R)-2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺及2-((S)-2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺



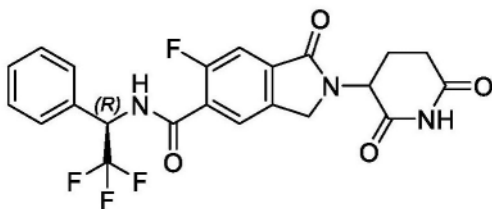
[0154] A. 2-((R)-2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺及2-((S)-2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基

乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺。2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺(本文描述的制剂)是通过制备型手性SFC层析术分离以提供个别非对映体,其等绝对立体化学是使用振动圆二色性证实。

[0155] 2-((R)-2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺是在分离后以42.0%产率获得。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.73 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.72-7.71 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 3H), 6.11-6.07 (m, 1H), 5.18-5.13 (m, 1H), 4.57-4.40 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.05-2.03 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z 446.3 [M+H]⁺。

[0156] 2-((S)-2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺是在分离后以29.0%产率获得。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.73 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 3H), 6.11-6.07 (m, 1H), 5.18-5.14 (m, 1H), 4.56-4.40 (m, 2H), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z 446.1 [M+H]⁺。

实施例13: 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺。



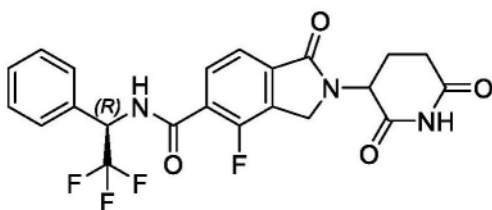
[0157] A. 3-(5-溴-6-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。向4-溴-2-(溴甲基)-5-氟-苯甲酸甲酯(1.0当量)于乙腈(0.13M)中的溶液添加3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(1.0当量)及DIPEA(2.5当量)。在80℃将该溶液搅拌12h。浓缩该溶液,以EtOAc研磨,过滤并用EtOAc洗以提供3-(5-溴-6-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(定量产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.70-8.68 (m, 1H), 7.81 (dd, J=0.8, 8.0Hz, 1H), 7.36 (dd, J=4.4, 8.4Hz, 1H), 1.30 (s, 9H)。LCMS (ESI) m/z 340.9 [M+H]⁺。

[0158] B. 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸。向3-(5-溴-6-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(1.0当量)于DMF(0.15M)中的溶液添加乙酸钡(0.5当量)、1,3-双(二苯基膦基)丙烷(0.5当量)、DIPEA(1.0当量)及水(10.0当量)。在80℃在一氧化碳气氛(50psi)下将该混合物搅拌48h。过滤该反应并在减压下浓缩滤液。残余物是通过标准方法纯化以提供2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸(6.3%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.09 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.62 (d, J=9.2Hz, 1H), 5.16-5.11 (m, 1H), 4.52-4.36 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.68-2.55 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 307.1 [M+H]⁺。

[0159] C. 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺。组合2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸(1.0当量)、(R)-2,2,2-三氟-1-苯乙胺(1.0当量)、DIPEA(3.0当量)及DMF(0.16M)并搅拌5min。添

加HATU (1.1当量)并在周围温度将所得混合物搅拌3h。该反应混合物是通过标准方法纯化以提供2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺 (61.8%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.93-11.07(m, 1H), 9.83-9.93(m, 1H), 7.74-7.81(m, 1H), 7.59-7.71(m, 3H), 7.35-7.52(m, 3H), 5.97-6.10(m, 1H), 5.09-5.20(m, 1H), 4.44-4.52(m, 1H), 4.31-4.40(m, 1H), 2.86-2.98(m, 1H), 2.56-2.65(m, 1H), 2.34-2.46(m, 1H), 1.98-2.08(m, 1H)。LCMS (ESI)m/z 464.0[M+H]⁺。

实施例14:2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺



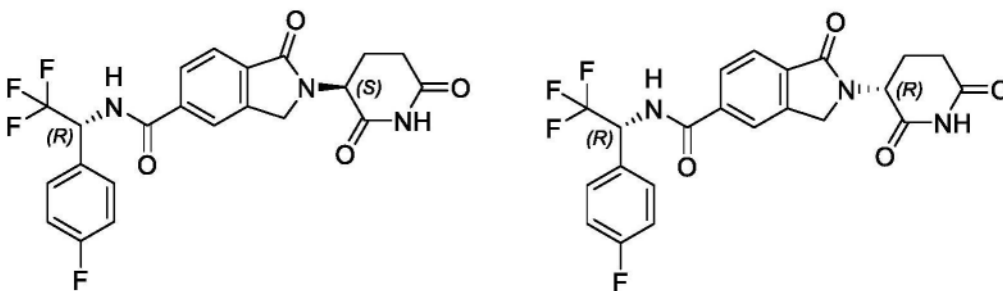
[0160] A.3-((3,6-二溴-2-氟苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮。向3,6-二溴-2-氟苯甲醛 (1.0当量)于乙腈 (0.21M)中的溶液添加3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (1.5当量)及乙酸钠 (1.5当量)。添加2-甲基吡啶硼烷络合物 (2.0当量)并在周围温度将该溶液搅拌12h。浓缩该溶液,溶解于EtOAc中,用水洗并浓缩有机层。残余物是通过标准方法纯化以提供3-((3,6-二溴-2-氟苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮 (71.5%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.03-7.89(m, 1H), 7.42-7.38(m, 1H), 7.32-7.30(m, 1H), 4.17-4.10(m, 2H), 3.36-3.32(m, 1H), 2.98-2.83(m, 1H), 2.63-2.59(m, 1H), 2.41-2.40(m, 1H), 2.07-1.96(m, 1H)。LCMS (ESI)m/z 394.8[M+H]⁺。

[0161] B.2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸。向3-((3,6-二溴-2-氟苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮 (1.0当量)于DMF (0.19M)中的溶液添加1,3-双(二苯基膦基)丙烷 (0.1当量)、乙酸钯 (0.1当量)、DIPEA (5.0当量)及水 (3.0当量)。在80℃在一氧化碳气氛 (50psi)下将该溶液搅拌12h。过滤该溶液,用DMF洗并在减压下浓缩以提供残余物。残余物是通过标准方法纯化以提供2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸 (60.8%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.04(s, 1H), 8.04-8.00(m, 1H), 7.68-7.66(m, 1H), 5.17-5.13(m, 1H), 4.65-4.44(m, 1H), 2.95-2.92(m, 1H), 2.63-2.53(m, 1H), 2.48-2.44(m, 1H), 2.05-2.03(m, 1H)。LCMS (ESI)m/z: 329.1[M+H]⁺。

[0162] C.2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺。组合2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸 (1.0当量)、(R)-2,2,2-三氟-1-苯乙胺 (1.0当量)、DIPEA (3.0当量)及DMF (0.16M)并搅拌5min。添加HATU (1.1当量)并在周围温度将所得混合物搅拌3h。该反应混合物是通过标准方法纯化以提供2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺 (49.8%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 10.99-11.06(m, 1H), 9.83-9.92(m, 1H), 7.61-7.72(m, 4H), 7.40-7.50(m, 3H), 5.97-6.09(m, 1H), 5.10-5.20(m, 1H), 4.58-4.65(m, 1H), 4.41-4.49(m, 1H), 2.87-2.98(m, 1H), 2.57-2.65(m, 1H), 2.39-2.48(m, 1H), 1.99-2.09(m, 1H)。LCMS (ESI)m/z 464.2[M+H]⁺。

实施例15及16:2-((S)-2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-

(4-氟苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺及2-((R)-2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺

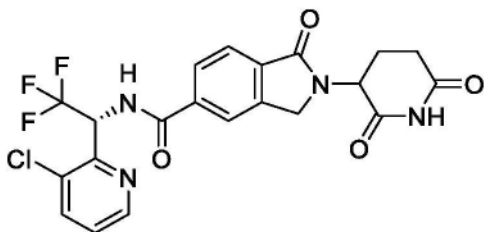


[0163] A. 2-((S)-2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺及2-((R)-2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺。2-((2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺(本文描述的制剂)是通过手性制备型SFC层析术分离以提供个别非对映体,其等绝对立体化学是使用振动圆二色性证实。

[0164] 2-((S)-2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺是在分离后以44.0%产率获得。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.01(s, 1H), 9.70(d, J=9.6Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 8.02(d, J=8.0Hz, 1H), 7.87-7.77(m, 3H), 7.32-7.28(m, 2H), 6.16-6.11(m, 1H), 5.15(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.55-4.39(m, 2H), 2.97-2.87(m, 1H), 2.64-2.58(m, 1H), 2.45-2.41(m, 1H), 2.07-2.02(m, 1H)。LCMS(ESI)m/z 464.3 [M+H]⁺。

[0165] 2-((R)-2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺是在分离后以43.0%产率获得。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.01(s, 1H), 9.70(d, J=9.6Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 8.01(d, J=8.0Hz, 1H), 7.87-7.77(m, 3H), 7.32-7.28(m, 2H), 6.16-6.11(m, 1H), 5.15(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.56-4.39(m, 2H), 2.96-2.88(m, 1H), 2.63-2.59(m, 1H), 2.45-2.41(m, 1H), 2.07-2.03(m, 1H)。LCMS(ESI)m/z 464.4 [M+H]⁺。

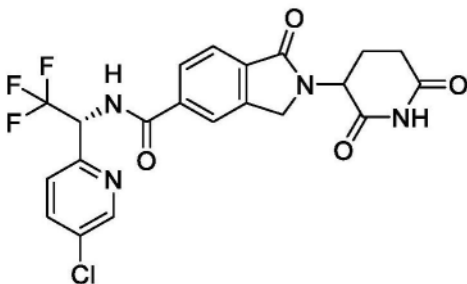
实施例17:N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺



[0166] A. N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺。向(R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺盐酸盐(本文描述的制剂, 1.1当量)及2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸(1.0当量)于DMF(0.28M)中的溶液添加DIPEA(3.0当量)及HATU(1.2当量)。在25℃将该混合物搅拌12h。该反应混合物是通过标准方法纯化以提供N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺(52.2%产率)。¹H NMR(400MHz,

DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 9.68 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.67 (dd, $J=0.8, 4.8$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (dd, $J=1.6, 8.4$ Hz, 1H), 8.04-8.00 (m, 1H), 7.81 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=4.4, 8.0$ Hz, 1H), 6.57-6.53 (m, 1H), 5.14 (dd, $J=4.8, 13.2$ Hz, 1H), 4.54-4.37 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z : 481.0 $[M+H]^+$ 。

实施例18: N-((R)-1-(5-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺



[0167] A. (S,E)-N-((5-氯吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。向5-氯吡啶甲醛(1.0当量)及(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)于DCM(0.35M)中的溶液添加 CS_2CO_3 (2.0当量)。在40℃将该混合物搅拌12h。过滤该混合物并在减压下浓缩以提供(S,E)-N-((5-氯吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(定量产率)。LCMS (ESI) m/z 245.0 $[M+H]^+$ 。

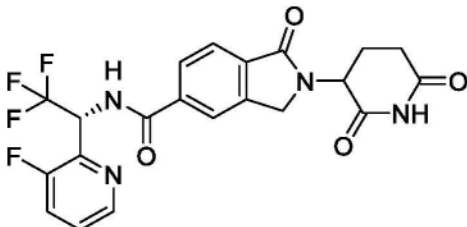
[0168] B. (S)-N-((R)-1-(5-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。在-60℃向(S,E)-N-((5-氯吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)于THF(0.33M)中的溶液添加二氟三苯基硅酸四丁基铵(0.20当量)并将该混合物搅拌0.5h。滴加(三氟甲基)三甲基硅烷(2.0当量)并在-60℃将该混合物搅拌2.5h。然后将该混合物升温至-20℃并将其搅拌2.5h。该混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭并用EtOAc萃取。经组合的有机层是经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤有机层并在减压下浓缩滤液。残余物是通过制备型HPLC(40至58%乙腈+0.2%甲酸于水中,历时25min)纯化并在减压下浓缩含有产物的洗脱份以提供(S)-N-((R)-1-(5-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(58.3%产率)。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 1.33 (s, 9H)。LCMS (ESI) m/z : 315.1 $[M+H]^+$ 。

[0169] C. (R)-1-(5-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺盐酸盐。在0℃向(S)-N-((R)-1-(5-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)于DCM(0.18M)中的溶液添加盐酸于EtOAc中的4M溶液(19.5当量)。在25℃将该混合物搅拌12h。在减压下浓缩该混合物及残余物以石油醚(60mL)研磨,过滤并在减压下干燥以提供(R)-1-(5-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺盐酸盐(定量产率)。LCMS (ESI) m/z : 211.0 $[M+H]^+$ 。

[0170] D. N-((R)-1-(5-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺。向(R)-1-(5-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺盐酸盐(1.1当量)及2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸(1.0当量)于DMF(0.30M)中的溶液添加DIPEA(3.0当量)及HATU(1.2当量)。在25℃将该混合物搅拌12h。该反应混合物是通过标准方法纯化以提供N-((R)-1-(5-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺(33.5%产率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s,

1H), 9.72 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.72 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.14-8.11 (m, 2H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.87-7.84 (m, 2H), 6.25-6.20 (m, 1H), 5.17-5.13 (m, 1H), 4.56-4.39 (m, 2H), 2.93-2.92 (m, 1H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.45-2.42 (m, 1H), 2.07-2.04 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 481.2 [M+H]⁺。

实施例19: 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-氟吡啶-2-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺



[0171] A. (S,E)-N-((3-氟吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。向3-氟吡啶甲醛(1.0当量)及(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.2当量)于DCM(0.53M)中的溶液添加CuSO₄(2.0当量)。在周围温度将该混合物搅拌3h。过滤该混合物并在减压下浓缩以提供(S,E)-N-((3-氟吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(定量产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.63 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.96-7.91 (m, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 1.19 (s, 9H)。LCMS (ESI) m/z 229.0 [M+H]⁺。

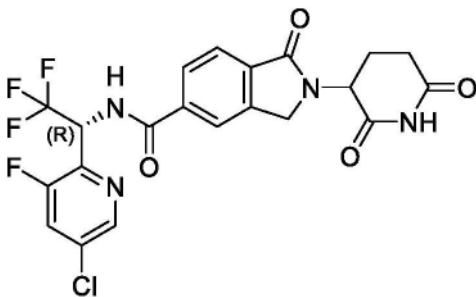
[0172] B. (S)-2-甲基-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-氟吡啶-2-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺。在-60℃向(S,E)-N-((3-氟吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)于THF(0.22M)中的溶液添加二氟三苯基硅酸四丁基铵(0.20当量)并将该混合物搅拌0.5h。滴加(三氟甲基)三甲基硅烷(2.0当量)并在-60℃将该混合物搅拌2.5h。然后将该混合物升温至-20℃并将其搅拌11.5h。在减压下浓缩该混合物。残余物是通过制备型HPLC(38至68%乙腈+0.05%氢氧化氨于水中,历时10min)纯化,并在减压下浓缩含有产物的洗脱份以提供(S)-2-甲基-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-氟吡啶-2-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(18.4%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.57-8.55 (m, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 6.07 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.59 (t, J=7.6Hz, 1H), 1.16 (s, 9H)。LCMS (ESI) m/z: 299.1 [M+H]⁺。

[0173] C. (R)-2,2,2-三氟-1-(3-氟吡啶-2-基)乙-1-胺盐酸盐。向(S)-2-甲基-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-氟吡啶-2-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)于DCM(0.13M)中的溶液添加盐酸于EtOAc中的4M溶液(30.0当量)。在25℃将该混合物搅拌1h。在减压下浓缩该混合物以提供(R)-2,2,2-三氟-1-(3-氟吡啶-2-基)乙-1-胺盐酸盐(97.0%产率)。LCMS (ESI) m/z: 195.0 [M+H]⁺。

[0174] D. 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-氟吡啶-2-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺。向(R)-2,2,2-三氟-1-(3-氟吡啶-2-基)乙-1-胺盐酸盐(1.0当量)及2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸(1.2当量)于DMF(0.13M)中的溶液添加DIPEA(3.0当量)及HATU(1.2当量)。在25℃将该混合物搅拌12h。该反应混合物是通过标准方法纯化以提供2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-氟吡啶-2-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺(31.4%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.01 (s, 1H), 9.76 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.56 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (dd, J=4.0, 7.6Hz, 1H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.83 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 6.45-6.37 (m, 1H), 5.16 (dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.54-4.37 (m, 2H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.44-

2.38 (m, 1H), 2.04-2.00 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z : 465.2 $[M+H]^+$ 。

实施例20: N-((R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺



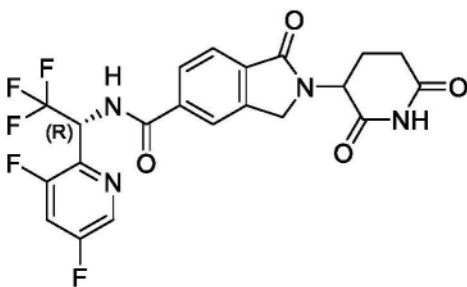
[0175] A. (S,E)-N-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。向5-氯-3-氟吡啶甲醛(1.0当量)及(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.2当量)于DCM(0.5M)中的溶液添加 CuSO_4 (1.5当量)。在周围温度将该混合物搅拌3h。过滤该混合物并在减压下浓缩以提供(S,E)-N-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(98.7%产率)。LCMS (ESI) m/z 262.0 $[M+H]^+$ 。

[0176] B. (S)-N-((R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。在-78℃向(S,E)-N-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)于THF(0.38M)中的溶液添加二氟三苯基硅酸四丁基铵(0.20当量)并将该混合物搅拌0.5h。滴加(三氟甲基)三甲基硅烷(3.0当量)并在-10℃下将该混合物搅拌1h。在减压下浓缩该混合物。残余物是通过制备型HPLC(48至78%乙腈+0.05%氢氧化氨于水中,历时10min)纯化并在减压下浓缩含有产物的洗脱份以提供(S)-N-((R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(22.1%产率)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.66 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.30 (dd, $J=2.0, 9.6\text{Hz}$, 1H), 6.14 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.61-5.58 (m, 1H), 1.13 (s, 9H)。LCMS (ESI) m/z : 333.1 $[M+H]^+$ 。

[0177] C. (R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺盐酸盐。向(S)-N-((R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)于DCM(0.28M)中的溶液添加盐酸于EtOAc中的4M溶液(14.3当量)。在25℃将该混合物搅拌1h。在减压下浓缩该混合物以提供(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺盐酸盐(98.6%产率)。LCMS (ESI) m/z : 229.0 $[M+H]^+$ 。

[0178] D. N-((R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺。向(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺盐酸盐(1.0当量)及2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸(1.2当量)于DMF(0.11M)中的溶液添加DIPEA(3.0当量)及HATU(1.2当量)。在25℃将该混合物搅拌12h。该反应混合物是通过标准方法纯化以提供N-((R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺(63.1%产率)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 9.82 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.29 (dd, $J=2.0, 9.6\text{Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.83 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.41 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.15 (dd, $J=5.2, 13.2\text{Hz}$, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z : 499.0 $[M+H]^+$ 。

实施例21: N-((R)-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺



[0179] A. (S,E)-N-((3,5-二氟吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。向3,5-二氟吡啶甲醛(1.0当量)及(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.2当量)于DCM(0.63M)中的溶液添加CuSO₄(1.5当量)。在周围温度将该混合物搅拌23h。过滤该混合物并在减压下浓缩以提供(S,E)-N-((3,5-二氟吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(定量产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.85(s, 1H), 8.53(s, 1H), 7.37-7.27(m, 1H), 1.31(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 247.0[M+H]⁺。

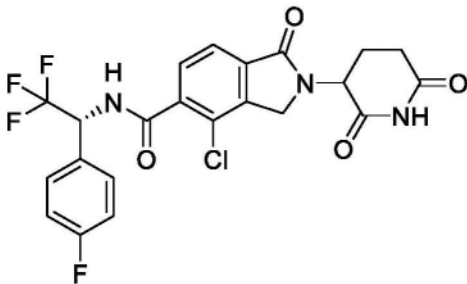
[0180] B. (S)-N-((R)-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。在-70℃向(S,E)-N-((3,5-二氟吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)于THF(0.29M)中的溶液添加二氟三苯基硅酸四丁基铵(0.20当量)并将该混合物搅拌0.5h。滴加(三氟甲基)三甲基硅烷(3.0当量)并在-70℃将该混合物搅拌4h。将该混合物升温至-10℃并将其搅拌12h,然后用饱和氯化铵水溶液淬灭,并用EtOAc萃取。经组合的有机层是经无水硫酸钠干燥。过滤有机层并在真空中浓缩滤液。残余物是通过硅胶管柱层析术于硅胶上(9%至33% EtOAc于石油醚中)纯化。残余物是通过制备型HPLC(38至68%乙腈+0.225%甲酸于水中,历时10min)纯化并在减压下浓缩含有产物的洗脱份以提供(S)-N-((R)-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(6.8%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.39(d, J=2.0Hz, 1H), 7.33-7.29(m, 1H), 5.34-5.31(m, 1H), 5.23(t, J=6.4Hz, 1H), 1.32(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z: 316.9[M+H]⁺。

[0181] C. (R)-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺盐酸盐。向(S)-N-((R)-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)于DCM(0.14M)中的溶液添加盐酸于EtOAc中的4M溶液(30.0当量)。在25℃将该混合物搅拌1h。在减压下浓缩该混合物以提供(R)-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺盐酸盐(定量产率)。LCMS(ESI)m/z: 212.9[M+H]⁺。

[0182] D. N-((R)-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺。向(R)-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺盐酸盐(1.0当量)及2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸(1.0当量)于DMF(0.35M)中的溶液添加DIPEA(3.0当量)及HATU(1.5当量)。在25℃将该混合物搅拌12h。该反应混合物是通过标准方法纯化以提供N-((R)-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺(64.9%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.00(s, 1H), 9.79(d, J=8.8Hz, 1H), 8.66(d, J=2.0Hz, 1H), 8.16-8.11(m, 2H), 8.05-8.01(m, 1H), 7.82(d, J=8.0Hz, 1H), 6.40(t, J=8.4Hz, 1H), 5.14(dd, J=5.2, 13.6Hz, 1H), 4.55-4.38(m, 2H), 2.92-2.89(m, 1H), 2.63-2.59(m, 1H), 2.45-2.37(m, 1H),

2.06-1.97 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z : 483.2 $[M+H]^+$ 。

实施例22: 4-氯-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺

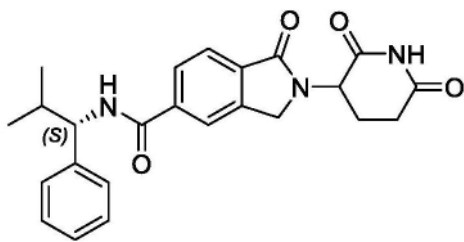


[0183] A. 3-((3,6-二溴-2-氯苯甲基)氨基)哌啶-2,6-二酮。向1,4-二溴-2-(溴甲基)-3-氯苯(1.0当量)及3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(3.0当量)于乙腈(0.28M)中的溶液添加DIPEA(5.0当量)。在60℃将该混合物搅拌12h。浓缩该混合物。残余物是通过硅胶管柱层析术(9%至33% EtOAc于石油醚中)纯化以提供3-((3,6-二溴-2-氯苯甲基)氨基)哌啶-2,6-二酮(69.5%产率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.79 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 4.20-4.07 (m, 2H), 3.38 (dd, $J=3.6, 11.2\text{Hz}$, 1H), 2.58-2.50 (m, 2H), 2.23-2.19 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z 410.7 $[M+H]^+$ 。

[0184] B. 4-氯-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸。向3-((3,6-二溴-2-氯苯甲基)氨基)哌啶-2,6-二酮(1.0当量)于DMF(0.22M)中的溶液添加乙酸钡(0.1当量)、1,3-双(二苯基膦基)丙烷(0.1当量)、DIPEA(5.0当量)及水(3.0当量)。在80℃在一氧化碳气氛(50psi)下将该混合物搅拌60h。过滤该混合物并浓缩滤液。残余物是通过制备型HPLC(1至30%乙腈+0.2%甲酸于水中,历时30min)纯化以提供4-氯-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸(35.7%产率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 7.94 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 5.15 (dd, $J=4.8, 13.2\text{Hz}$, 1H), 4.56-4.35 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.61 (d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H), 2.46-2.45 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z : 322.8 $[M+H]^+$ 。

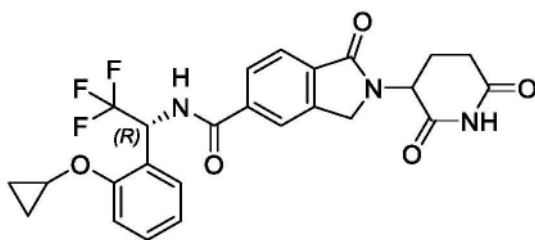
[0185] C. 4-氯-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺。将4-氯-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-异吲哚啉-5-羧酸(1.0当量)、(R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙胺盐酸盐(1.0当量)及DIPEA(4.0当量)组合于DMF(0.16M)中。向此溶液添加HATU(1.1当量)并在周围温度将所得混合物搅拌16h。该反应混合物是通过标准方法纯化以提供4-氯-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺(53.6%产率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.98-11.06 (m, 1H), 9.88-9.97 (m, 1H), 7.77-7.84 (m, 1H), 7.66-7.76 (m, 2H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.25-7.37 (m, 2H), 6.03-6.16 (m, 1H), 5.12-5.22 (m, 1H), 4.50至4.59 (m, 1H), 4.32-4.43 (m, 1H), 2.86-2.98 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.39-2.48 (m, 1H), 1.99-2.10 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z : 498.0 $[M+H]^+$ 。

实施例23: 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-N-((S)-2-甲基-1-苯基丙基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺



[0186] A. 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-((S)-2-甲基-1-苯基丙基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺。将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸(1.0当量)、(S)-2-甲基-1-苯基-丙-1-胺盐酸盐(1.0当量)及DIPEA(4.0当量)组合于DMF(0.17M)中。向此溶液添加HATU(1.1当量)并在周围温度将所得混合物搅拌16h。该反应混合物是通过标准方法纯化以提供2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-((S)-2-甲基-1-苯基丙基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺(52.8%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.98-11.03(m, 1H), 8.88-8.95(m, 1H), 8.02-8.06(m, 1H), 7.94-7.99(m, 1H), 7.79-7.84(m, 1H), 7.38-7.47(m, 2H), 7.32(s, 2H), 7.18-7.26(m, 1H), 5.09-5.17(m, 1H), 4.65-4.72(m, 1H), 4.48-4.55(m, 1H), 4.35-4.43(m, 1H), 2.86-2.98(m, 1H), 2.57-2.65(m, 1H), 2.35-2.45(m, 1H), 2.09-2.20(m, 1H), 1.97-2.06(m, 1H), 0.99-1.05(m, 3H), 0.69-0.76(m, 3H)。LCMS(ESI)m/z: 420.2[M+H]⁺。

实施例24:N-((R)-1-(2-环丙氧基苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺



[0187] A. 2-环丙氧基苯甲醛。向2-羟基苯甲醛(1.0当量)及溴环丙烷(10.0当量)于DMA(0.82M)中的溶液添加Cs₂CO₃(2.0当量)及碘化钾(0.3当量)。在150℃将该混合物搅拌12h。该反应混合物用水稀释,用EtOAc萃取,及经组合的有机层用盐水洗,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以产生残余物。残余物是通过标准方法纯化以提供2-环丙氧基苯甲醛(25.1%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ10.41(s, 1H), 7.83-7.81(m, 1H), 7.58-7.56(m, 1H), 7.37(d, J=8.0Hz, 1H), 7.05-7.03(m, 1H), 3.88-3.83(m, 1H), 0.88-0.86(m, 4H)。

[0188] B. (S,E)-N-(2-环丙氧基苯亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。向2-环丙氧基苯甲醛(1.0当量)、(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)于THF(0.28M)中的溶液添加四乙氧基钛(2.0当量),并在20℃将该混合物搅拌0.5h。然后在60℃将该混合物搅拌11.5h。向该混合物添加水,过滤该混合物及滤饼用EtOAc洗。滤液用水稀释并用EtOAc萃取。经组合的有机层用盐水洗,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以产生残余物。残余物是通过标准方法纯化以提供(S,E)-N-(2-环丙氧基苯亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(81.5%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.98(s, 1H), 7.99-7.97(m, 1H), 7.50-7.46(m, 1H), 7.36-7.33(m, 1H), 7.05-7.01(m, 1H), 3.82-3.77(m, 1H), 1.26(s, 9H), 0.87-0.82(m, 4H)。LCMS(ESI)m/z: 266.1[M+H]⁺。

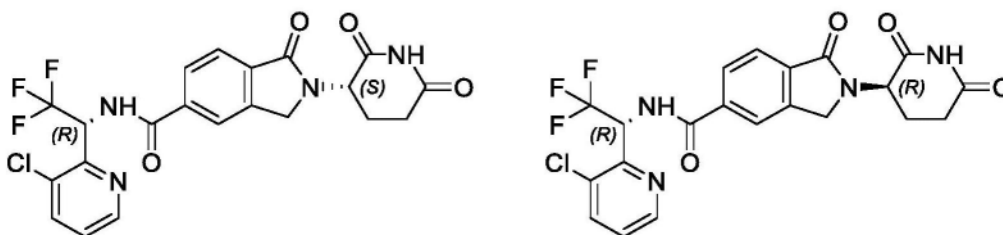
[0189] C. (S)-N-((R)-1-(2-环丙氧基苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰

胺。在-60℃向(S,E)-N-(2-环丙氧基苯亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)于THF(50mL)中的溶液添加二氟三苯基硅酸四丁基铵(0.5当量)。在-60℃将该混合物搅拌30min并添加(三氟甲基)三甲基硅烷(3.0当量)。在-60℃将该混合物搅拌11.5h。该反应用饱和氯化铵水溶液淬灭,用水稀释并用EtOAc萃取。有机层用盐水洗,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。残余物是通过标准方法纯化以提供(S)-N-((R)-1-(2-环丙氧基苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(47.47%产率)。LCMS(ESI)m/z:336.0[M+H]⁺。

[0190] D. (R)-1-(2-环丙氧基苯基)-2,2,2-三氟乙-1-胺盐酸盐。向(S)-N-((R)-1-(2-环丙氧基苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)于DCM(0.3M)中的溶液添加盐酸于EtOAc中的4M溶液(13.4当量)。在20℃将该溶液搅拌2h。在减压下浓缩该反应混合物以产生残余物。向该残余物添加水及然后在减压下浓缩该混合物以提供(R)-1-(2-环丙氧基苯基)-2,2,2-三氟乙胺盐酸盐(62.65%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.23(s, 3H), 7.60(m, 1H), 7.58-7.51(m, 1H), 7.46-7.43(m, 1H), 7.15-7.10(m, 1H), 5.45-5.28(m, 1H), 4.01-3.97(m, 1H), 0.84-0.69(m, 4H)。LCMS(ESI)m/z:232.0[M+H]⁺。

[0191] E. N-((R)-1-(2-环丙氧基苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺。向(R)-1-(2-环丙氧基苯基)-2,2,2-三氟乙胺盐酸盐(1.0当量)及2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸(1.2当量)于DMF(0.11M)中的溶液添加DIPEA(3.0当量)及HATU(1.2当量)。在25℃将该混合物搅拌12h。该反应混合物是通过标准方法纯化以提供N-((R)-1-(2-环丙氧基苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺(63.1%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.00(s, 1H), 9.53(d, J=9.2Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 7.99(d, J=7.6Hz, 1H), 7.84(d, J=8.0Hz, 1H), 7.78(d, J=7.6Hz, 1H), 7.43-7.37(m, 2H), 7.07(t, J=7.2Hz, 1H), 6.43-6.36(m, 1H), 5.16-5.12(m, 1H), 4.55-4.51(m, 1H), 4.43-4.39(m, 1H), 4.00(d, J=2.0Hz, 1H), 2.95-2.88(m, 1H), 2.63(s, 1H), 2.42-2.41(m, 1H), 2.05-2.02(m, 1H), 0.82(d, J=3.1Hz, 2H), 0.66(s, 2H)。LCMS(ESI)m/z:502.2[M+H]⁺。

实施例25及26: N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((S)-2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺及N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((R)-2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺



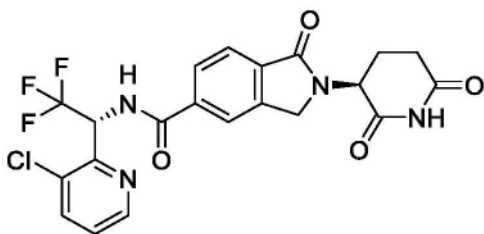
[0192] A. N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((S)-2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺及N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((R)-2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺。N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺(本文描述的制剂)是通过手性制备型SFC层析术分离以提供个别非对映体,其等绝对立体化学是使用振动圆二色性证实。

[0193] N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((S)-2,6-二氧化哌啶-3-基)-

1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺是在分离后以19.2%产率获得。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 9.68 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.67 (dd, $J=1.2, 4.4\text{Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (dd, $J=1.2, 8.4\text{Hz}$, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.81 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.57 (dd, $J=4.4, 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.55 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.14 (dd, $J=5.2, 13.2\text{Hz}$, 1H), 4.54-4.37 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z 481.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0194] N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺是在分离后以14.9%产率获得。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 9.67 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.67 (dd, $J=1.2, 4.4\text{Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (dd, $J=1.2, 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.57 (dd, $J=4.4, 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.59-6.51 (m, 1H), 5.14 (dd, $J=5.2, 13.2\text{Hz}$, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.38-2.37 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z 481.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例27: N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺的替代合成



[0195] A. (S,E)-N-((3-氯吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。向3-氯吡啶甲醛(1.0当量)及(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)于DCM(0.6M)中的溶液添加 Cs_2CO_3 (1.2当量)。在周围温度将该混合物搅拌12h。过滤该混合物并在减压下浓缩以提供(S,E)-N-((3-氯吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(定量产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.05 (s, 1H), 8.70-8.68 (m, 1H), 7.81 (dd, $J=0.8, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.36 (dd, $J=4.4, 8.4\text{Hz}$, 1H), 1.30 (s, 9H)。LCMS (ESI) m/z 245.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0196] B. (S)-N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。在-70℃向(S,E)-N-((3-氯吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)于THF(0.4M)中的溶液添加二氟三苯基硅酸四丁基铵(0.20当量)并将该混合物搅拌0.5h。滴加(三氟甲基)三甲基硅烷(2.0当量)并在-70℃将该混合物搅拌2h。然后将该混合物升温至-10℃并搅拌2h。该混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭并用EtOAc萃取。经组合的有机层是经无水硫酸钠干燥。过滤有机层并在减压下浓缩滤液。残余物是通过制备型HPLC(40至58%乙腈+0.2%甲酸于水中, 历时25min)纯化并在减压下浓缩含有产物的洗脱份以提供(S)-N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(58.2%产率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.57 (dd, $J=4.8, 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.08 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.58-5.54 (m, 1H), 1.13 (s, 9H)。LCMS (ESI) m/z : 315.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0197] C. (R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺盐酸盐。在0℃向(S)-N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)于DCM(0.2M)中的溶液添加盐酸于EtOAc中的4M溶液(12.6当量)。在25℃将该混合物搅拌2h。在减压下浓缩该

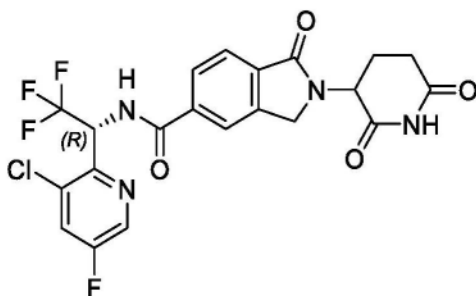
混合物及残余物以石油醚研磨,过滤并在减压下干燥以提供(R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺盐酸盐(定量产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.00-9.17 (m, 3H), 8.72-8.71 (m, 1H), 8.18 (dd, J=1.2, 8.4Hz, 1H), 7.66 (dd, J=4.4, 8.0Hz, 1H), 5.84-5.75 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 211.0 [M+H]⁺。

[0198] D. (S)-2-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊-2-基)-1-氧代异吡啶啉-5-羧酸。向5-氨基-4-[(2S)-5-溴-1-氧代-异吡啶啉-2-基]-5-氧代-戊酸叔丁基酯(1.0当量)及二环己基(3-二环己基膦酰基丙基)双四氟硼酸磷(1.0当量)于DMF (0.5M)中的溶液添加水(2.0当量)、乙酸钡(0.1当量)及K₂CO₃ (1.5当量)。该悬浮液在真空下脱气并用一氧化碳冲洗数次。在一氧化碳气氛(50psi)下在80℃将该混合物搅拌16h,然后冷却至周围温度并过滤。向该滤液添加水,及水层用EtOAc洗。然后用12N盐酸水溶液将该水层酸化至pH 2并用EtOAc萃取且经组合的有机层用水,盐水洗,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。粗产物以甲基叔丁基醚研磨并过滤以提供(2S)-2-(4-叔丁氧基-1-氨基甲酰基-4-氧代-丁基)-1-氧代-异吡啶啉-5-羧酸(44.2%产率)。LCMS (ESI) m/z: 385.1 [M+Na]⁺。

[0199] E. 5-氨基-4-(5-(((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)-5-氧代戊酸(S)-叔丁基酯。向(S)-2-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊-2-基)-1-氧代异吡啶啉-5-羧酸(1.0当量)及(R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺盐酸盐(1.0当量)于DMF (0.28M)中的溶液添加HATU(1.2当量)及DIPEA(3.0当量)。在25℃将该混合物搅拌2h及然后在减压下浓缩。残余物是通过制备型HPLC(40至70%乙腈+0.2%甲酸于水中,历时13min)纯化并在减压下浓缩含有产物的洗脱份以提供5-氨基-4-(5-(((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)-5-氧代戊酸(S)-叔丁基酯(52.0%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.62 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.67 (dd, J=1.2, 4.4Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (dd, J=1.6, 8.4Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.59-6.51 (m, 1H), 4.75 (dd, J=3.6, 10.0Hz, 1H), 4.67-4.63 (m, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 2.19-2.15 (m, 3H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.32 (s, 9H)。LCMS (ESI) m/z: 555.2 [M+H]⁺。

[0200] F. N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-5-羧酰胺。5-氨基-4-(5-(((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)-5-氧代戊酸(S)-叔丁基酯(1.0当量)、苯磺酸(2.5当量)于乙腈(0.18M)中的混合物是经脱气并用氮冲洗3次及然后在60℃在氮气氛下将该混合物搅拌12h。浓缩该混合物及然后用DCM稀释。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩滤液。残余物是通过标准方法纯化以提供N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-5-羧酰胺(58.6%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.02 (s, 1H), 9.70 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.67 (dd, J=1.2, 4.4Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (dd, J=1.2, 8.0Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.57 (dd, J=4.4, 8.0Hz, 1H), 6.55 (q, J=8.0Hz, 1H), 5.14 (dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.54-4.37 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.41-2.38 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 481.1 [M+H]⁺。

实施例28: N-((R)-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-5-羧酰胺



[0201] A. (S,E)-N-((3-氯-5-氟吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。向3-氯-5-氟吡啶甲醛(1.0当量)及(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.5当量)于DCM(0.34M)中的溶液添加CuSO₄(2.0当量)。在周围温度将该混合物搅拌12h。过滤该混合物,在减压下浓缩,及然后通过硅胶层析术(0至8% EtOAc于石油醚中)纯化以提供(S,E)-N-((3-氯-5-氟吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(90.0%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.02(s,1H), 8.61(d,J=2.4Hz,1H), 7.62(dd,J=2.4Hz,7.6Hz,1H), 1.33(s,9H)。LCMS(ESI)m/z 262.9[M+H]⁺。

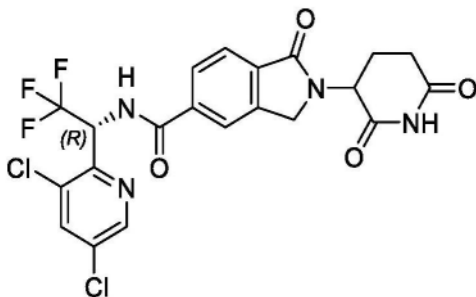
[0202] B. (S)-N-((R)-1-(3-氯-5-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。在-60℃向(S,E)-N-((3-氯-5-氟吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)于THF(0.26M)中的溶液添加二氟三苯基硅酸四丁基铵(0.2当量)并将该混合物搅拌0.5h。滴加(三氟甲基)三甲基硅烷(1.6当量)并在-60℃下将该混合物搅拌3h。将该混合物升温至-10℃,搅拌12h,然后用饱和氯化铵水溶液淬灭,并用EtOAc萃取。经组合的有机层是经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩滤液。残余物是通过标准方法纯化以提供(S)-N-((R)-1-(3-氯-5-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(20.0%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.36(d,J=2.4Hz,1H), 7.49(dd,J=2.4Hz,7.6Hz,1H), 5.36-5.29(m,1H), 5.13(d,J=8.8Hz,1H), 1.22(s,9H)。LCMS(ESI)m/z:332.9[M+H]⁺。

[0203] C. (R)-1-(3-氯-5-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺盐酸盐。向(S)-N-((R)-1-(3-氯-5-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)于DCM(0.09M)中的溶液添加盐酸于EtOAc中的4M溶液(7.5当量)。在15℃将该混合物搅拌1h。在减压下浓缩该混合物以提供(R)-1-(3-氯-5-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺盐酸盐(96.6%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.69(d,J=2.4Hz,1H), 8.12(dd,J=2.4Hz,8.0Hz,1H), 5.93(q,J=6.4Hz,1H)。LCMS(ESI)m/z:228.9[M+H]⁺。

[0204] D. N-((R)-1-(3-氯-5-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-5-羧酰胺。向(R)-1-(3-氯-5-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺盐酸盐(1.0当量)及2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-5-羧酸(1.0当量)于DMF(0.13M)中的溶液添加DIPEA(5.0当量)及HATU(1.2当量)。在25℃将该混合物搅拌12h。该反应混合物是通过标准方法纯化以提供N-((R)-1-(3-氯-5-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-5-羧酰胺(45.1%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.00(s,1H), 9.70(d,J=8.4Hz,1H), 8.75(d,J=2.0Hz,1H), 8.29(dd,J=2.4Hz,8.4Hz,1H), 8.13(s,1H), 8.02(t,J=3.2Hz,1H), 7.82(d,J=8.0Hz,1H), 6.57-6.49(m,1H), 5.14(dd,J=5.2Hz,13.2Hz,1H), 4.52(d,J=17.6Hz,1H), 4.40(d,J=17.6Hz,1H), 2.96-2.87(m,1H), 2.63-2.59(m,1H), 2.45-2.40(m,1H), 2.04-2.03(m,1H)。LCMS(ESI)

m/z: 499.0 [M+H]⁺。

实施例29: N-((R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺



[0205] A. (S,E)-N-((3,5-二氯吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。向3,5-二氯吡啶甲醛(1.0当量)及(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.5当量)于DCM(0.61M)中的溶液添加CuSO₄(2.0当量)。在周围温度将该混合物搅拌12h。过滤该混合物,在减压下浓缩,及然后通过硅胶层析术(0至8% EtOAc于石油醚中)纯化以提供(S,E)-N-((3,5-二氯吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(47.3%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ9.01(s, 1H), 8.67(d, J=2.0Hz, 1H), 7.87(d, J=2.0Hz, 1H), 1.33(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 278.9[M+H]⁺。

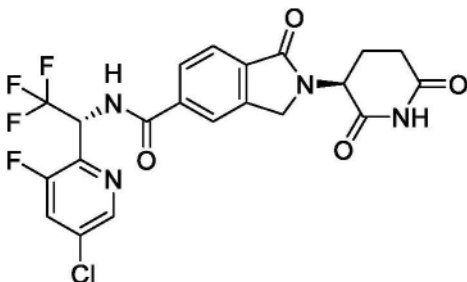
[0206] B. (S)-N-((R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。在-60℃向(S,E)-N-((3,5-二氯吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)于THF(0.24M)中的溶液添加二氟三苯基硅酸四丁基铵(0.2当量)并将该混合物搅拌0.5h。滴加(三氟甲基)三甲基硅烷(1.5当量)并在-60℃将该混合物搅拌3h。将该混合物升温至-10℃并将其搅拌12h,然后用饱和氯化铵水溶液淬灭,并用EtOAc萃取。经组合的有机层是经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩滤液。残余物是通过标准方法纯化以提供(S)-N-((R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(29.9%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.52(d, J=2.4Hz, 1H), 7.82(d, J=2.0Hz, 1H), 5.44-5.37(m, 1H), 5.23(d, J=8.8Hz, 1H), 1.32(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z: 349.1[M+H]⁺。

[0207] C. (R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺盐酸盐。向(S)-N-((R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)于DCM(0.3M)中的溶液添加盐酸于EtOAc中的4M溶液(40.0当量)。在15℃将该混合物搅拌1h。在减压下浓缩该混合物以提供(R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺盐酸盐(定量产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.17(s, 2H), 8.84(d, J=2.0Hz, 1H), 8.53(d, J=2.0Hz, 1H), 5.82(q, J=6.8Hz, 1H)。LCMS(ESI)m/z: 244.9[M+H]⁺。

[0208] D. N-((R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺。向(R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺盐酸盐(1.0当量)及2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸(1.0当量)于DMF(0.42M)中的溶液添加DIPEA(4.7当量)及HATU(1.1当量)。在25℃将该混合物搅拌12h。该反应混合物是通过标准方法纯化以提供N-((R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺(54.3%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.02(s, 1H), 9.73(d, J=8.4Hz, 1H), 8.77(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.02(dd, J=4.0Hz, 7.2Hz, 1H), 7.82(d, J=8.0Hz, 1H), 6.55-6.47(m, 1H), 5.15(dd, J=

5.2Hz, 13.2Hz, 1H), 4.52 (d, J=17.6Hz, 1H), 4.40 (d, J=17.6Hz, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.04-2.01 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 515.0 [M+H]⁺。

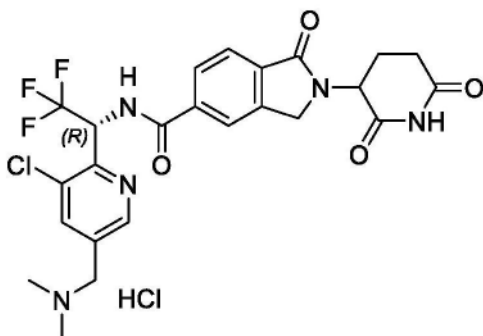
实施例30: N-((R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺



[0209] A. (S)-5-氨基-4-(5-(((R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁基酯。向(S)-2-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊-2-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸(本文描述的制剂, 1.0当量)及(R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺盐酸盐(本文描述的制剂, 1.0当量)于DMF (0.26M)中的溶液添加HATU (1.2当量)及DIPEA (3.0当量)。在25℃将该混合物搅拌12h及然后在减压下浓缩。残余物是通过制备型HPLC (45至75%乙腈+0.2%甲酸于水中, 历时15min)纯化并在减压下浓缩含有产物的洗脱份以提供(S)-5-氨基-4-(5-(((R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁基酯 (59.5%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.78 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.67 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.29 (dd, J=1.6, 9.6Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.42-6.38 (m, 1H), 4.77-4.50 (m, 1H), 4.67-4.63 (m, 3H), 2.17-2.15 (m, 3H), 2.02-2.01 (m, 1H), 1.32 (s, 9H)。LCMS (ESI) m/z: 573.2 [M+H]⁺。

[0210] B. N-((R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺。在60℃在氮气氛下将(S)-5-氨基-4-(5-(((R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁基酯 (1.0当量)及苯磺酸 (2.5当量)于乙腈 (0.18M)中的混合物搅拌12h。浓缩该混合物, 用DCM稀释, 并用饱和碳酸氢钠水溶液洗。有机层是经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩滤液。残余物是通过标准方法纯化以提供N-((R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺 (72.7%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.81 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.31-8.30 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.43-6.39 (m, 1H), 5.18-5.11 (m, 1H), 4.55-4.39 (m, 2H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.45-2.33 (m, 1H), 2.05-2.04 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 499.2 [M+H]⁺。

实施例31: N-((R)-1-(3-氯-5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺盐酸盐



[0211] A. 3-氯-5-((二甲基氨基)甲基)吡啶甲腈。向3-氯-5-(氯甲基)吡啶甲腈(1.0当量)于乙腈(0.4M)中的溶液添加二甲基胺盐酸盐(2.0当量)及 K_2CO_3 (3.0当量)。在55℃将所得混合物搅拌12h,及然后过滤。在减压下浓缩滤液。残余物是通过硅胶层析术(0至25% EtOAc于石油醚中)纯化以提供3-氯-5-((二甲基氨基)甲基)吡啶甲腈(84.0%产率)。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.54(s, 1H), 7.90(s, 1H), 3.52(s, 2H), 2.29(s, 6H)。LCMS(ESI) m/z : 195.9[M+H] $^+$ 。

[0212] B. 3-氯-5-((二甲基氨基)甲基)吡啶甲酸盐盐酸盐。向3-氯-5-((二甲基氨基)甲基)吡啶甲腈(1.0当量)于EtOH(0.8M)中的溶液添加氢氧化钠(5.0当量)于水(0.8M)中的水溶液。在90℃将所得混合物搅拌12h。用盐酸水溶液将该反应混合物的pH调节至1。在减压下浓缩该混合物。将残余物悬浮于甲醇中,过滤并在减压下浓缩以提供呈白色固体的3-氯-5-((二甲基氨基)甲基)吡啶甲酸盐盐酸盐(定量产率)。LCMS(ESI) m/z : 215.0[M+H] $^+$ 。

[0213] C. 3-氯-5-((二甲基氨基)甲基)-N-甲氧基-N-甲基吡啶甲酰胺。向3-氯-5-((二甲基氨基)甲基)吡啶甲酸盐盐酸盐(1.0当量)于DCM(0.22M)中的混合物添加N,0-二甲基羟基胺盐酸盐(1.6当量)、4-甲基吗啉(10.0当量)、HOBt(1.0当量)及EDCI(1.7当量)。在15℃将所得混合物搅拌12h。该混合物用DCM稀释,过滤并在减压下浓缩滤液。残余物是通过标准方法纯化以提供3-氯-5-((二甲基氨基)甲基)-N-甲氧基-N-甲基吡啶甲酰胺(47.2%产率)。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.34(s, 1H), 7.69(s, 1H), 3.49(s, 3H), 3.38(s, 2H), 3.33(s, 3H), 2.19(s, 6H)。LCMS(ESI) m/z : 258.0[M+H] $^+$ 。

[0214] D. 3-氯-5-((二甲基氨基)甲基)吡啶甲醛。在氮气氛下在-70℃向3-氯-5-((二甲基氨基)甲基)-N-甲氧基-N-甲基吡啶甲酰胺(1.0当量)于THF(0.29M)中的溶液添加氢化铝锂于THF中的2.4M溶液(1.0当量)。在氮气氛下在-70℃将所得混合物搅拌4h。该混合物在-70℃用氯化铵的饱和水溶液淬灭。该混合物用DCM稀释并在10℃搅拌30min。过滤该混合物并在减压下浓缩滤液以产生3-氯-5-((二甲基氨基)甲基)吡啶甲醛(47.2%产率)。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 10.33(s, 1H), 8.65(d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 2.74(s, 2H), 2.30(s, 6H)。LCMS(ESI) m/z : 198.9[M+H] $^+$ 。

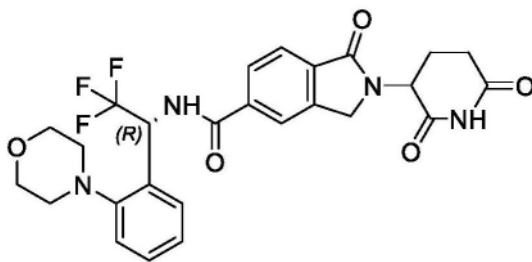
[0215] E. (S,E)-N-((3-氯-5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。向3-氯-5-((二甲基氨基)甲基)吡啶甲醛(1.0当量)及(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)于DCM(0.36M)中的溶液添加 Cs_2CO_3 (2.0当量)。在周围温度将该混合物搅拌12h。过滤该混合物,在减压下浓缩,及然后通过标准方法纯化以提供(S,E)-N-((3-氯-5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.98(s, 1H), 8.52(s, 1H), 7.76(d, $J=1.6$ Hz, 1H), 3.42(s, 2H), 2.20(s, 6H), 1.24(s, 9H)。LCMS(ESI) m/z : 302.0[M+H] $^+$ 。

[0216] F. (S)-N-((R)-1-(3-氯-5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。在-60℃向(S,E)-N-((3-氯-5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)于THF(0.28M)中的溶液添加二氟三苯基硅酸四丁基铵(0.20当量)并将该混合物搅拌10min。滴加(三氟甲基)三甲基硅烷(2.0当量)并在-60℃将该混合物搅拌2h。将该混合物升温至-20℃并将其搅拌12h,然后用饱和氯化铵水溶液淬灭,并用EtOAc萃取。经组合的有机层是经无水硫酸钠干燥。过滤有机层并在减压下浓缩滤液。残余物是通过标准方法纯化以提供(S)-N-((R)-1-(3-氯-5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(43.2%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.36(s, 1H), 7.74(s, 1H), 5.38-5.31(m, 1H), 5.28(d, J=8.4Hz, 1H), 3.39(s, 2H), 2.21(s, 6H), 1.23(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z: 372.0[M+H]⁺。

[0217] G. (R)-1-(3-氯-5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺二盐酸盐。向(S)-N-((R)-1-(3-氯-5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)于EtOAc(0.14M)中的溶液添加盐酸于EtOAc中的4M溶液(16.8当量)。在15℃将该混合物搅拌1h并过滤该等固体以提供(R)-1-(3-氯-5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺二盐酸盐(88.2%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.53(s, 1H), 9.18(s, 2H), 8.96(d, J=1.6Hz, 1H), 8.51(s, 1H), 5.85(q, J=6.8Hz, 1H), 2.43(s, 2H), 2.73(s, 6H)。LCMS(ESI)m/z: 267.9[M+H]⁺。

[0218] H. N-((R)-1-(3-氯-5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺盐酸盐。向(R)-1-(3-氯-5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺二盐酸盐(1.0当量)及2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸(1.0当量)于DMF(0.14M)中的溶液添加DIPEA(5.0当量)及HATU(1.2当量)。在25℃下将该混合物搅拌12h。该反应混合物是通过标准方法纯化以提供N-((R)-1-(3-氯-5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺盐酸盐(61.1%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.25(s, 1H), 11.01(s, 1H), 9.73(d, J=8.8Hz, 1H), 8.86(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.15(s, 1H), 8.04(t, J=7.2Hz, 1H), 7.82(d, J=8.0Hz, 1H), 6.62-6.54(m, 1H), 5.15(dd, J=5.2Hz, 13.6Hz, 1H), 4.53(d, J=17.6Hz, 1H), 4.42(s, 2H), 4.38(d, J=4.0Hz, 1H), 2.97-2.88(m, 1H), 2.74(t, J=3.2Hz, 6H), 2.63-2.59(m, 1H), 2.45-2.38(m, 1H), 2.08-2.02(m, 1H)。LCMS(ESI)m/z: 538.3.0[M+H]⁺。

实施例32: 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(2-吗啉基苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺



[0219] A. (S,E)-2-甲基-N-(2-吗啉基苯亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺。向(S,E)-2-甲基-N-(2-吗啉基苯亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)及(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当

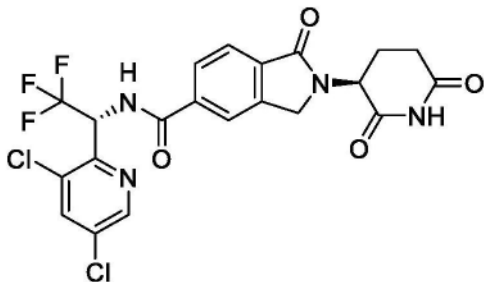
量)于DCM(0.36M)中的溶液添加四乙氧基钛(2.0当量)。在60℃将该混合物搅拌12h。过滤该混合物,在减压下浓缩,及然后通过标准方法纯化以提供(S,E)-2-甲基-N-(2-吗啉基苯亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.02(s,1H),7.97(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.50-7.46(m,1H),7.17-7.12(m,2H),3.92-3.89(m,4H),3.01-2.99(m,4H),1.27(s,9H)。LCMS(ESI)m/z 295.0[M+H]⁺。

[0220] B. (S)-N-((R)-1-(3-氯-5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。在-70℃向(S,E)-2-甲基-N-(2-吗啉基苯亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)于THF(0.45M)中的溶液添加二氟三苯基硅酸四丁基铵(0.20当量)并将该混合物搅拌0.5h。滴加(三氟甲基)三甲基硅烷(2.0当量)并在-70℃将该混合物搅拌0.5h。将该混合物升温至0℃,搅拌2h,然后用饱和氯化铵水溶液淬灭,并用EtOAc萃取。经组合的有机层是经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩滤液。残余物是通过标准方法纯化以提供(S)-N-((R)-1-(3-氯-5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(4.1%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.42-7.36(m,3H),7.27-7.23(m,1H),5.64(t,J=8.4Hz,1H),4.61(d,J=7.2Hz,1H),3.89(s,4H),3.00-2.90(m,4H),1.27(s,9H)。LCMS(ESI)m/z:365.30[M+H]⁺。

[0221] C. (R)-2,2,2-三氟-1-(2-吗啉基苯基)乙-1-胺盐酸盐。向(S)-N-((R)-1-(3-氯-5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0当量)于DCM(0.18M)中的溶液添加盐酸于EtOAc中的4M溶液(22.2当量)。在15℃将该混合物搅拌1h并过滤该等固体以提供(R)-2,2,2-三氟-1-(2-吗啉基苯基)乙-1-胺盐酸盐(定量产率)。LCMS(ESI)m/z:261.3[M+H]⁺。

[0222] D. 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(2-吗啉基苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺。向(R)-2,2,2-三氟-1-(2-吗啉基苯基)乙-1-胺盐酸盐(1.0当量)及2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸(1.0当量)于DMF(0.28M)中的溶液添加DIPEA(3.0当量)及HATU(1.2当量)。在25℃将该混合物搅拌12h。该反应混合物是通过标准方法纯化以提供2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(2-吗啉基苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺(38.5%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.00(s,1H),9.57(d,J=9.6Hz,1H),8.09(s,1H),8.00(d,J=7.6Hz,1H),7.86-7.82(m,2H),7.45-7.39(m,2H),7.31-7.29(m,1H),6.94(t,J=9.2Hz,1H),5.14(dd,J=4.8,13.2Hz,1H),4.50-4.38(m,2H),3.85-3.81(m,2H),3.75-3.71(m,2H),2.98-2.95(m,3H),2.70-2.67(m,2H),2.65-2.63(m,1H),2.50-2.40(m,1H),2.07-2.01(m,1H)。LCMS(ESI)m/z:531.2[M+H]⁺。

实施例33:N-((R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((S)-2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺



[0223] A. (S)-5-氨基-4-(5-(((R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰

基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁基酯。向(S)-2-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊-2-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酸(本文描述的制剂,1.0当量)及(R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺盐酸盐(本文描述的制剂,1.0当量)于DMF(0.20M)中的溶液添加HATU(1.2当量)及DIPEA(3.0当量)。将该混合物在25℃搅拌12h及然后在减压下浓缩。残余物是通过制备型HPLC(40至55%乙腈+0.2%甲酸于水中,历时24min)纯化并在减压下浓缩含有产物的洗脱份,提供(S)-5-氨基-4-(5-(((R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁基酯(77.6%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.68(d,J=8.8Hz,1H),8.77(d,J=2.4Hz,1H),8.44(s,1H),8.13(d,J=6.0Hz,1H),8.02-7.99(m,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.60(s,1H),7.21(s,1H),6.55-6.47(m,1H),4.77-4.76(m,1H),4.75-4.50(m,2H),2.17-2.15(m,1H),2.08-2.01(m,1H),1.33(s,9H)。LCMS(ESI)m/z:589.2[M+H]⁺。

[0224] B.N-((R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺。在60℃在氮气氛下将(S)-5-氨基-4-(5-(((R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁基酯(1.0当量)及苯磺酸(2.5当量)于乙腈(0.18M)中的混合物搅拌12h。浓缩该混合物,用DCM稀释,并用饱和碳酸氢钠水溶液洗。有机层是经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩滤液。残余物是通过标准方法纯化,提供N-((R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺(50.0%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.02(s,1H),9.73(d,J=8.8Hz,1H),8.77(d,J=2.0Hz,1H),8.43(d,J=2.0Hz,1H),8.14(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.82(d,J=8.0Hz,1H),6.54-6.50(m,1H),5.17-5.13(m,1H),4.54-4.38(m,2H),2.97-2.92(m,1H),2.64-2.59(m,1H),2.45-2.41(m,1H),2.05-2.03(m,1H)。LCMS(ESI)m/z:515.2[M+H]⁺。

分析

CK1α降解分析

[0225] CK1αePL分析。下列是可用于测定异吲哚啉酮羧酰胺化合物于细胞系(例如MDS-L细胞系)中的CK1α降解活性的分析实施例。

[0226] 将稳定表达增强的ProLabel(ePL)标记的CK1α的MDS-L细胞分配至经化合物预点样的384孔盘(目录编号3712,Corning)内。化合物是在10点剂量反应曲线中使用于10μM开始并下降至于DMSO中的0.0005μM的3倍稀释剂由声学分配器(来自EDC Biosystems的ATS声学传递系统)分配至384孔内。每孔分配含有5000个细胞的二十五微升的培养基(RPMI 1640+20%经热灭活的FBS+1X BME+2μg/mL嘌呤霉素+200μg/mL潮霉素)。在37℃以5% CO₂将分析盘培养指定时间。在不同时间点,将25μL InCELL Hunter™检测试剂工作溶液(目录编号96-0002,DiscoverX,Fremont,CA)添加至各孔并在室温培养30min,避光保护。30min后,在PHERAstar亮度计(BMG LABTECH,Cary,NC)上对发光进行读数。使用活性库(Activity Base)(IDBS,Alameda,CA)处理并评估对照CK1α破坏曲线的所有百分率及然后合并结果并使用活性库(IDBS)制图。

[0227] 将经化合物处理的孔中的CK1α浓度标准化至DMSO对照的浓度并表示为对照的百分率(PoC)(y)。使用四参数对数模型(S型剂量反应模型)以测定该化合物的DC₅₀及EC₅₀,使用下列等式:

$$y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$$

$A = Y_{\text{Min}}$ (如通过曲线拟合测定, 应化合物治疗而标准化至DMSO对照的最低CK1 α 浓度)

$$B = Y_{\text{Max}} \text{ (DMSO对照中的CK1}\alpha\text{浓度)}$$

$$C = EC_{50}$$

$$D = \text{希尔斜率 (Hill Slope)}$$

$$x = \text{化合物浓度}$$

$$EC_{50} = \text{当 } y = (Y_{\text{Max}} - Y_{\text{Min}}) / 2 \text{ 时, 化合物的浓度}$$

$$DC_{50} = \text{当 } y = 50\% \text{ DMSO对照 (50\% CK1}\alpha\text{降解) 时, 该化合物的浓度}$$

$$y = \text{标准化至DMSO对照的CK1}\alpha\text{蛋白浓度}$$

[0228] 应化合物治疗而标准化至DMSO对照的最低测量CK1 α 浓度 (称为Y值) 是用于表征该化合物介导的CK1 α 降解效率。

[0229] 表1中的异吲哚啉酮羧酰胺化合物的各者是在MDS-L CK1 α ePL降解分析中测试, 并于其中发现具有活性。显示表1中的所有化合物具有DMSO对照的 $DC_{50} < 1\mu\text{M}$ 及 $Y < 50\%$ 。

基于细胞的分析

[0230] OCI-AML2细胞增殖分析。下列为可用于测定CK1 α 降解异吲哚啉酮羧酰胺化合物在处理120h在AML细胞系 (例如, OCI-AML2细胞系 (DSMZ: 目录编号ACC-99)) 或MV-4-11细胞系 (ATCC: 目录编号CRL-9591) 中的抗增殖活性的分析的实施例。将接种密度 (每孔2000个细胞) 优化以在384孔盘中确保分析线性。

[0231] 经由HP300数位分配器以10点稀释方式将渐增浓度的测试化合物 (0至 $10\mu\text{M}$, 半对数间隔) 点样至空384孔盘内。DMSO浓度针对0.1% DMSO的最终分析浓度保持恒定。在测试前, 使细胞在具有10% FBS (HyClone) 的培养基 (MEM用于OCI-AML2细胞系, IMDM用于MV-4-11细胞系) 中生长并在培养瓶中扩增以提供足量的起始材料。然后在 $50\mu\text{L}$ 体积内将细胞稀释至每孔2000个细胞, 并直接添加至经该化合物点样的384孔盘。让细胞在5% CO_2 中在 37°C 生长120h。将细胞暴露于化合物120h后, 经由Cell Titer-Glo[®] 发光细胞存活率分析在1体积:2体积比率下根据制造商的说明 (Promega公司, Madison, WI) 通过定量由存在的腺苷-5'-三磷酸盐 (ATP) 产生的发光程度并读取发光进行评定活细胞数量。所有生长抑制曲线是使用活性库 (IDBS, Alameda, CA) 处理并评估。细胞存活率 IC_{50} 值是使用四参数对数模型 (S型剂量反应模型) 计算:

$$y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$$

其中:

$$A = Y_{\text{Min}}$$

$$B = Y_{\text{Max}}$$

$$C = EC_{50}$$

$$D = \text{希尔斜率}$$

$$IC_{50} = \text{当 } Y = 50\% \text{ DMSO对照时, 该化合物的浓度}$$

$$Y = \text{作为发光单位测量的细胞存活率, 及}$$

$$x = \text{化合物的浓度。}$$

[0232] 异吲哚啉酮羧酰胺化合物已在或将在基于细胞的分析中测试, 且已显示或将显示

作为AML细胞生长的抑制剂是有效的。

活体内分析

[0233] MV4-11或OCI-AML2 AML异种移植模型。根据制造商的说明在培养基中培养MV4-11(ATCC)或OCI AML2(DSMZ)细胞系。这些细胞系是经转导以使用携载发绿光海肾荧光素酶转基因的RediFect™绿色海肾-嘌呤霉素慢病毒颗粒在稳定UbC启动子的控制下表达荧光素酶。

[0234] 为建立活体内效用扩散的异种移植模型,对雌性NSG小鼠(Jackson实验室)静脉内注射 5×10^6 个细胞/小鼠。针对OCI-AML2或MV4-11分别在第5天或第14天,通过IVIS Lumina成像系统测量生物发光并将动物随机分为治疗组。治疗在随机分组当日开始并持续长达3周。动物是使用IVIS Lumina成像系统针对疾病进展一周一次成像及针对存活作为研究端点进行监测。

[0235] 肿瘤生长抑制(TGI)是使用下式计算: $TGI = \frac{\text{最终时间点的媒剂组的生物发光光子值} - \text{开始时间点的媒剂组的生物发光光子值}}{\text{开始时间点的媒剂组的生物发光光子值}} \times 100\%$ 。就各组而言,自最终生物发光光子值减去开始生物发光光子值并相较于媒剂对照100%生长。

[0236] CK1 α 降解模型。就PK-PD分析而言,对动物后肋皮下接种肿瘤细胞。接种后四周,使用LCD数位卡尺以mm测量肿瘤尺寸并计算肿瘤体积(宽度²×长度/2并以mm³表示)。倘若肿瘤体积达成约500mm³,则将动物随机分为治疗组。动物接受单剂量或5个每日剂量的媒剂(5%吐温80于25mM柠檬酸盐缓冲剂pH 3.0中)、测试物品或阳性对照(Ara-c 50mg/kg QD)及在最后剂量后的0.5h至48h内的时间点下对肿瘤及血液样本进行采样用于评定药物动力学及药效学端点。药效学端点包括CK1 α 浓度的测量以评定CK1 α 降解,并经由西方墨点法裂解半胱天冬酶3,作为凋亡诱导的度量。

[0237] 可用于本文描述的异种移植分析中的细胞系包括AML细胞系,例如,MV4-11、OCI-AML2、MOLM-13及HNT-34。

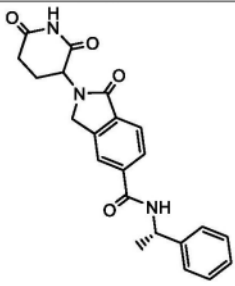
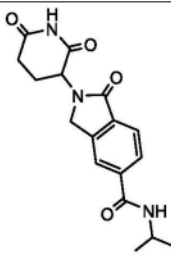
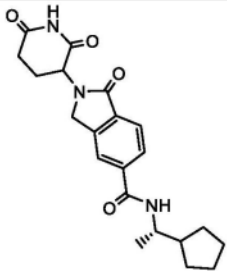
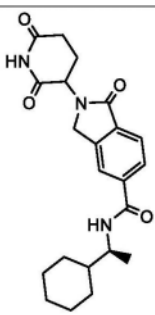
[0238] 异吲哚啉酮羧酰胺化合物已在或将在本文描述的AML异种移植模型中测试,且已显示或将显示在该等模型中作为AML的治疗是有效的。

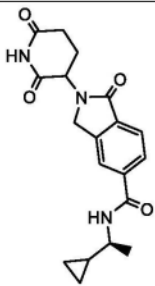
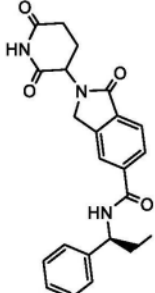
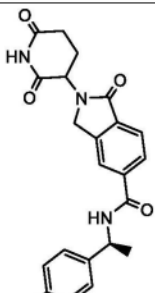
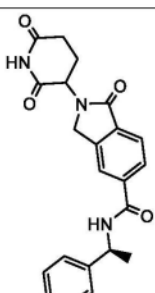
活性表

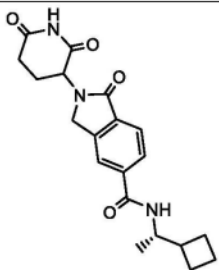
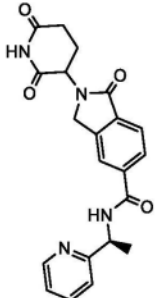
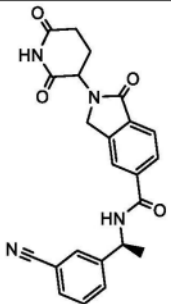
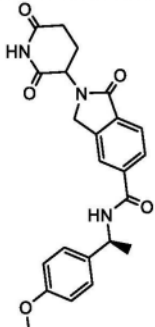
[0239] 表1中的异吲哚啉酮羧酰胺化合物的各者是在分析的一或多者(例如,ePL CK1 α 降解分析)中测试,且发现于其中具有活性。显示表1中的所有化合物具有<1 μ M的DC₅₀及<DMSO对照的50%的Y值,及一些化合物具有由C:DC₅₀≤0.10 μ M指示的DC₅₀值,一些具有由B:0.10 μ M<DC₅₀≤0.50 μ M指示的DC₅₀值,及其他由A:0.50 μ M<DC₅₀≤1.0 μ M指示的DC₅₀值。

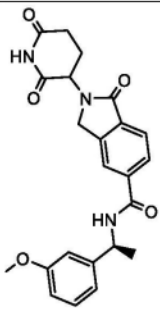
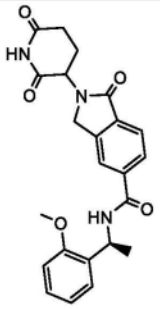
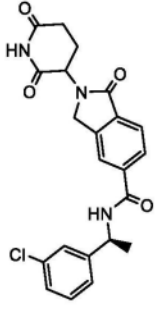
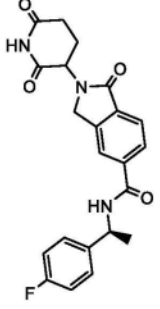
[0240] 另外,显示该等化合物具有<DMSO对照的50%的CK1 α 降解效用Y值,及一些化合物具有0<Y≤20%的Y值(显示为*),一些化合物具有20%<Y≤35%的Y值(显示为**),及其他具有35%<Y≤50%的Y值(显示为***)。

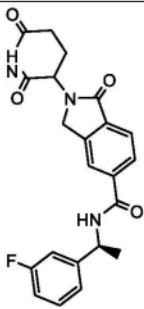
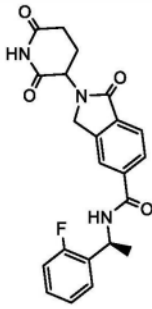
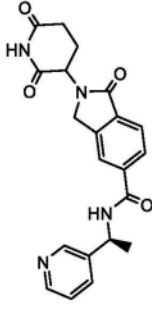
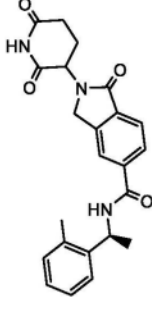
[0241] 表1:

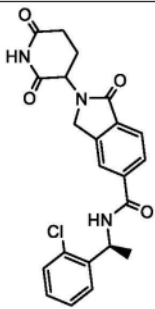
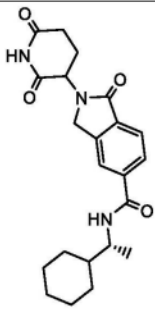
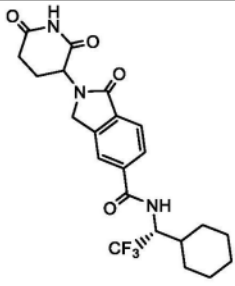
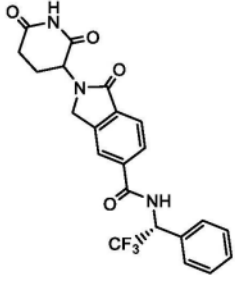
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
1		2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-1-苯基乙基)异喹啉-5-羧酰胺	392.3	C	*
2		2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-N-异丙基-1-氧代异喹啉-5-羧酰胺	330.1	B	**
3		N-((S)-1-环戊基乙基)-2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1-氧代异喹啉-5-羧酰胺	384.2	C	*
4		N-((S)-1-环己基乙基)-2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1-氧代异喹啉-5-羧酰胺	398.1	C	*

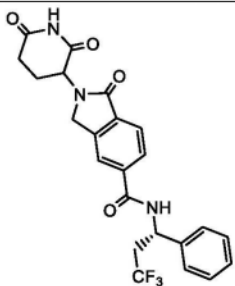
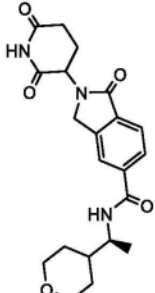
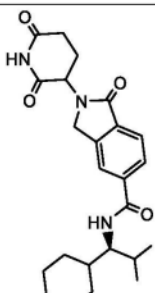
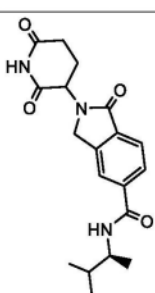
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
5		N-((S)-1-环丙基乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异嘧啶-5-羧酰胺	356.1	B	**
6		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-1-苯基丙基)异嘧啶-5-羧酰胺	406.2	C	*
7		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-1-对甲苯基乙基)异嘧啶-5-羧酰胺	406.2	C	*
8		N-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异嘧啶-5-羧酰胺	426	C	*

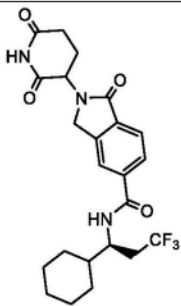
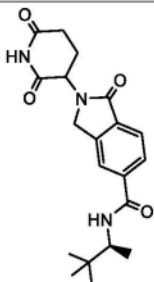
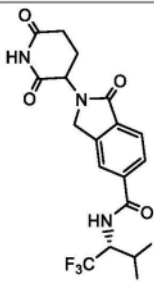
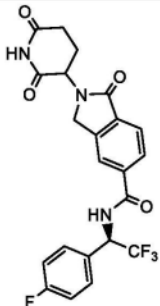
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
9		N-((S)-1-环丁基乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	370.2	C	**
10		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-1-(吡啶-2-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	393.1	B	**
11		N-((S)-1-(3-氰基苯基)乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	417.1	B	**
12		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	422.2	C	**

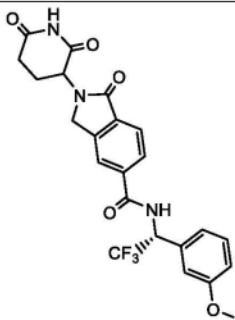
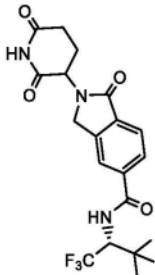
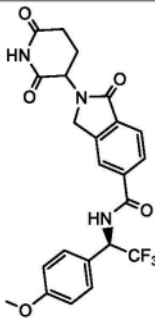
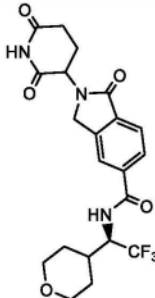
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
13		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	422.2	C	**
14		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-((S)-1-(2-甲氧基苯基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	422.2	C	*
15		N-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	426.1	C	*
16		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	410.1	C	**

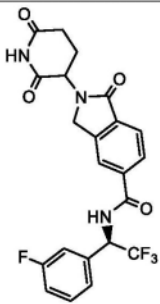
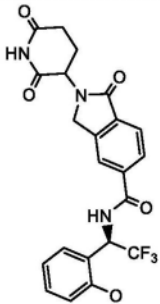
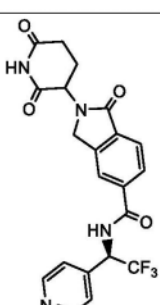
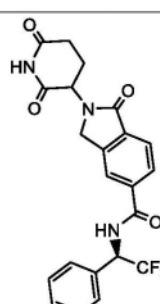
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
17		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-((S)-1-(3-氟苯基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	410.1	C	**
18		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-((S)-1-(2-氟苯基)乙基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	410.1	C	**
19		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-1-(吡啶-3-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	393.1	B	**
20		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-1-邻甲苯基乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	406.2	C	*

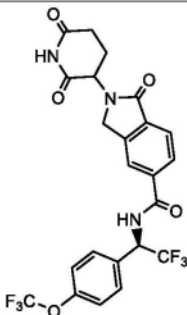
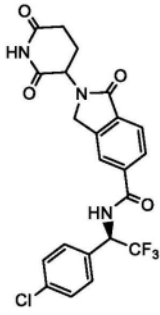
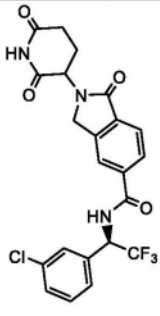
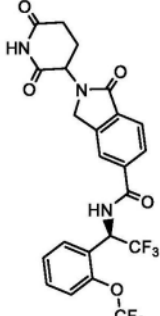
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
21		N-((S)-1-(2-氯苯基)乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	426.1	C	*
22		N-((R)-1-环己基乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	398.1	A	***
23		N-((R)-1-环己基-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	452.2	C	*
24		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	446.2	C	*

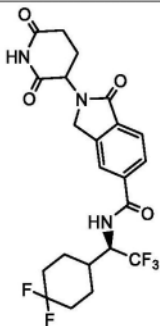
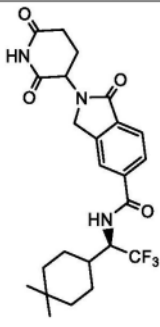
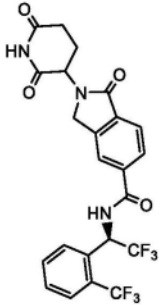
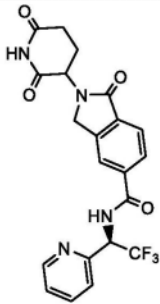
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
25		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-3,3,3-三氟-1-苯基丙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	460.2	C	*
26		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((S)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	400.2	B	**
27		N-((S)-1-环己基-2-甲基丙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	426.2	B	**
28		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-((S)-3-甲基丁-2-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	358.1	B	**

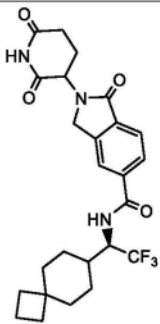
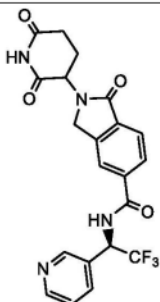
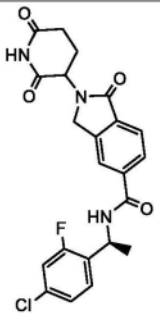
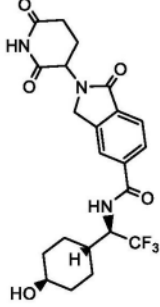
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
29		N-((S)-1-环己基-3,3,3-三氟丙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异喹啉啉-5-羧酰胺	466.2	C	**
30		N-((S)-3,3-二甲基丁-2-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异喹啉啉-5-羧酰胺	372.3	A	**
31		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-1,1,1-三氟-3-甲基丁-2-基)异喹啉啉-5-羧酰胺	412.2	B	**
32		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)异喹啉啉-5-羧酰胺	464.2	C	*

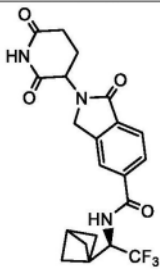
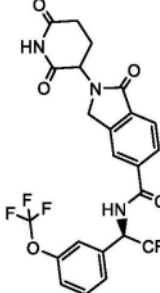
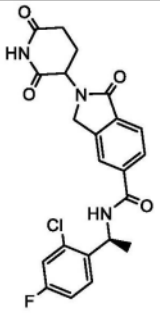
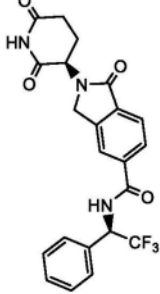
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
33		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-甲氧基苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	475.8	C	*
34		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-1,1,1-三氟-3,3-二甲基丁-2-基)异吲哚啉-5-羧酰胺	426.1	B	**
35		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-甲氧基苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	476	C	*
36		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	454.1	B	**

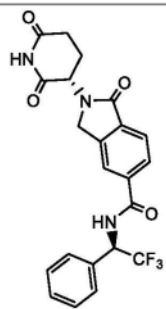
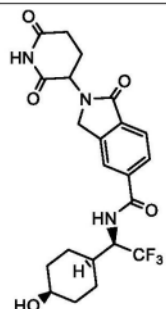
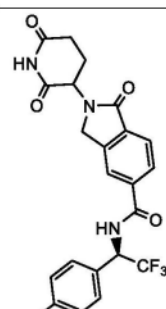
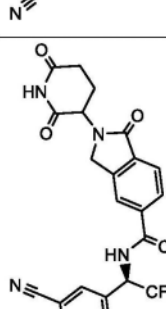
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
37		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-氟苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	426.1	C	**
38		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(2-甲氧基苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	476.1	C	*
39		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-4-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	447.1	A	***
40		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	514.2	C	*

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
41		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	530.2	B	*
42		N-((R)-1-(4-氯苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	480	C	*
43		N-((R)-1-(3-氯苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	476.3	C	*
44		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(2-(三氟甲氧基)苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	530	C	*

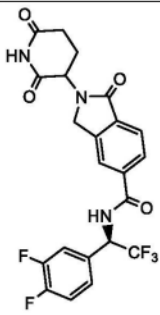
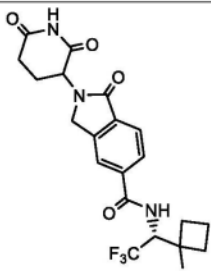
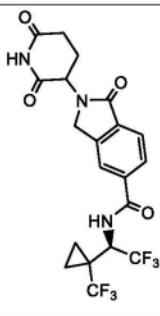
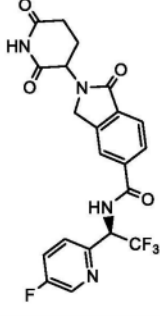
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
45		N-((R)-1-(4,4-二氟环己基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1-氧代异𪔐𪔐𪔐-5-羧酰胺	488.3	B	*
46		N-((R)-1-(4,4-二甲基环己基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1-氧代异𪔐𪔐𪔐-5-羧酰胺	480.1	B	*
47		2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)异𪔐𪔐𪔐-5-羧酰胺	514.2	C	*
48		2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-2-基)乙基)异𪔐𪔐𪔐-5-羧酰胺	447	B	**

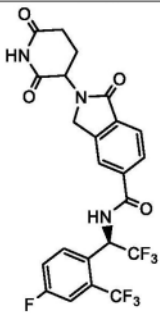
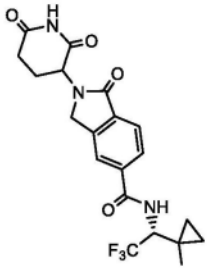
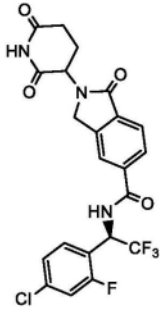
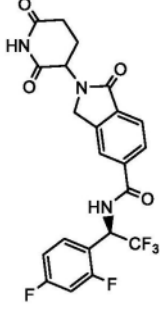
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
53		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((1R)-2,2,2-三氟-1-(螺[3.5]壬-7-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	492.2	C	*
54		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	447	B	**
55		N-((S)-1-(4-氯-2-氟苯基)乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	444	C	*
56		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-((1R,4R)-4-羟基环己基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	468.3	B	*

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
57		N-((R)-1-(双环[1.1.1]戊-1-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	436.1	C	*
58		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	530	C	*
59		N-((S)-1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	444	C	*
60		2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	446.1	C	*

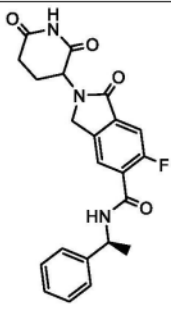
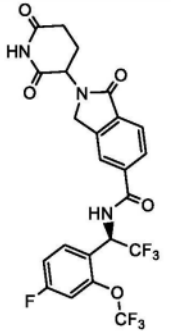
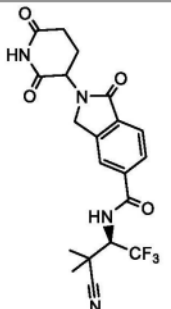
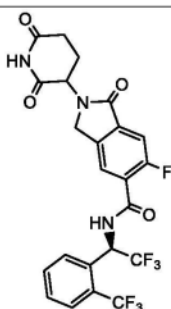
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
61		2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	446.1	C	*
62		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-((1s,4S)-4-羟基环己基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	468.2	B	*
63		N-((R)-1-(4-氟基苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	471	C	*
64		N-((R)-1-(3-氟基苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	471.1	C	*

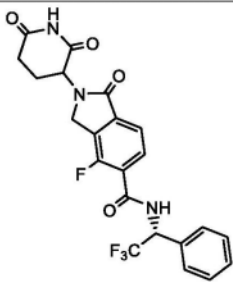
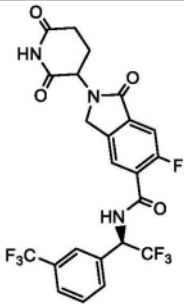
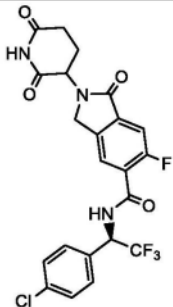
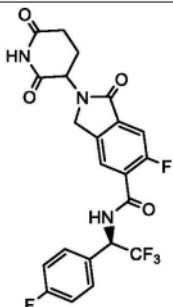
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
65		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	450.3	A	**
66		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(嘧啶-5-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	448	A	**
67		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟-2-甲氧基苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	494.1	C	*
68		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-((R)-1,1,1,4,4,4-六氟-3,3-二甲基丁-2-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	480.2	B	**

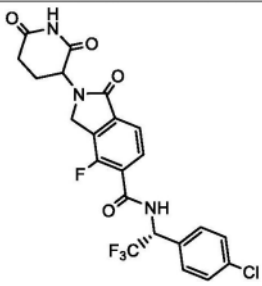
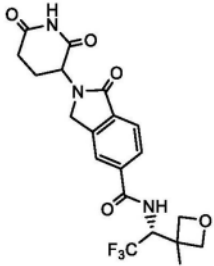
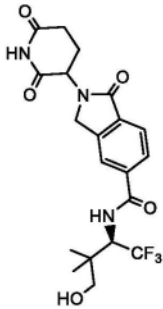
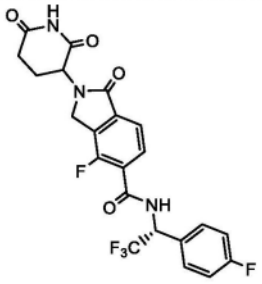
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
73		N-((R)-1-(3,4-二氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	482.3	C	*
74		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基环丁基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	438.2	C	*
75		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(1-(三氟甲基)环丙基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	478	B	**
76		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(5-氟吡啶-2-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	465	C	**

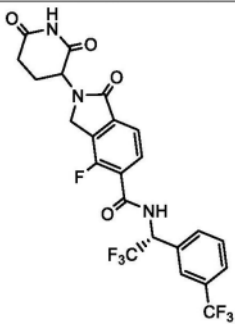
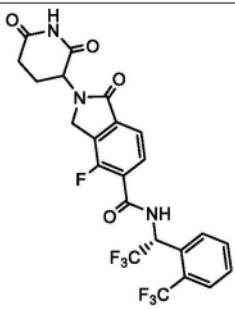
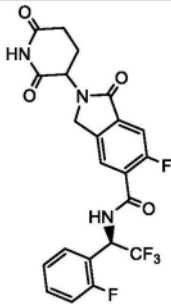
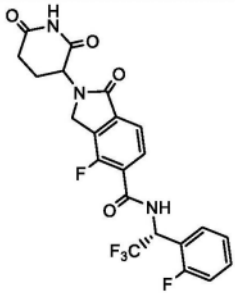
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
77		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	532	C	*
78		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基环丙基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	465	C	*
79		N-((R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	498	C	*
80		N-((R)-1-(2,4-二氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	482	C	*

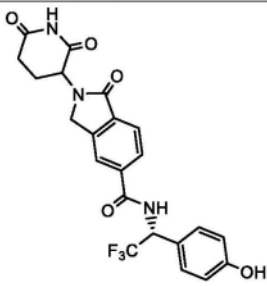
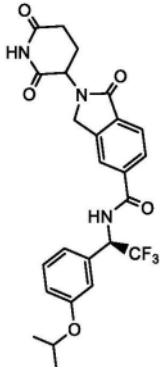
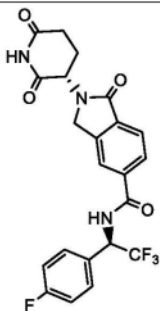
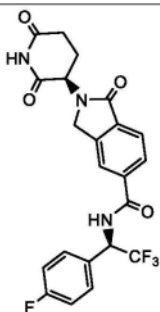
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
81		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	467.1	A	**
82		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(吡嗪-2-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	448	B	**
83		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基环戊基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	452.1	C	*
84		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	464	B	**

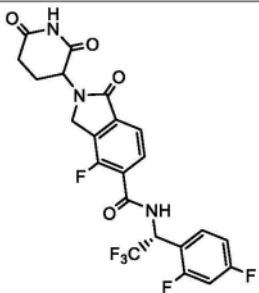
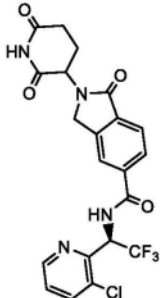
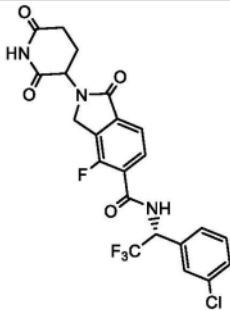
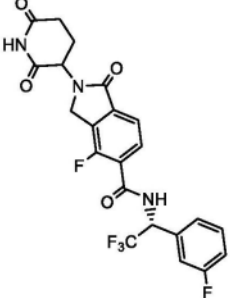
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
85		2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-6-氟-1-氧代-N-((S)-1-苯基乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	410	A	***
86		2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟-2-(三氟甲氧基)苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	548.3	C	*
87		N-((R)-3-氟基-1,1,1-三氟-3-甲基丁-2-基)-2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	437.3	B	**
88		2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-6-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	532.2	C	*

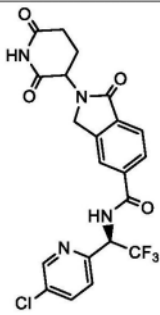
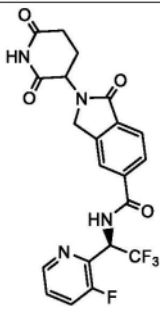
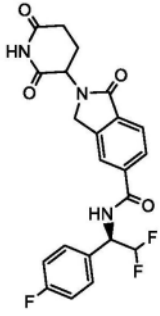
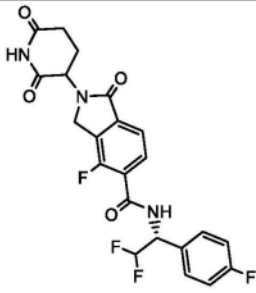
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
89		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-苯基乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	464.2	C	**
90		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	532.2	B	**
91		N-((R)-1-(4-氯苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	498.1	C	**
92		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	482.1	B	**

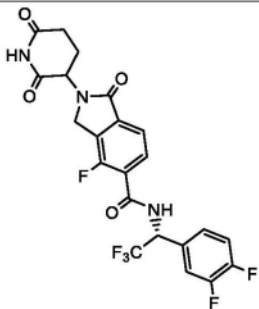
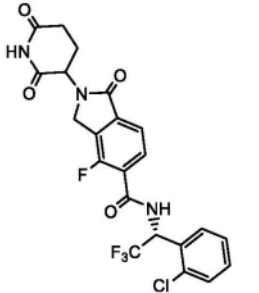
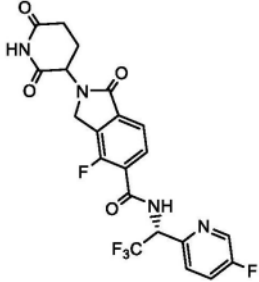
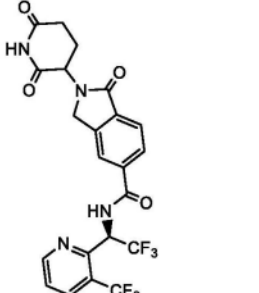
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
93		N-((R)-1-(4-氯苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	498.3	C	*
94		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	440.3	B	**
95		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-1,1,1-三氟-4-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)异吲哚啉-5-羧酰胺	442.2	A	**
96		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	481	C	*

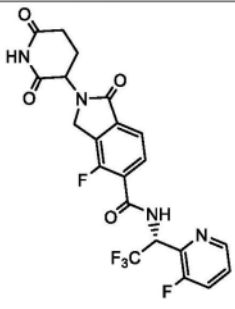
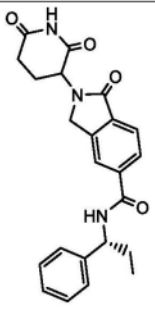
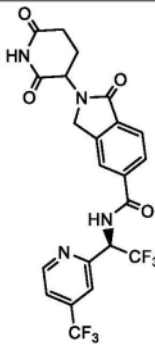
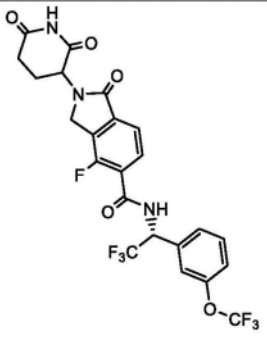
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
97		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	532.3	B	**
98		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(2-(三氟甲基)苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	532.3	C	*
99		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(2-氟苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	482.3	B	**
100		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(2-氟苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	482.2	B	*

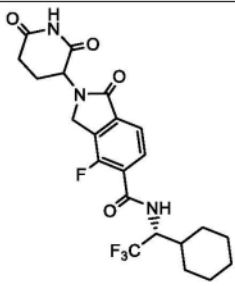
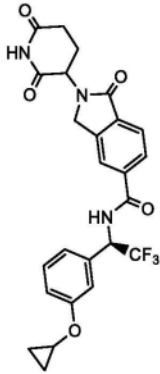
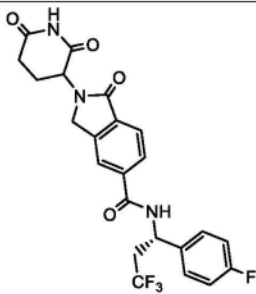
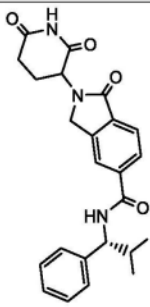
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
101		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-羟基苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	462	C	*
102		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-异丙氧基苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	504.2	C	**
103		2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	464.4	C	*
104		2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	464.3	C	*

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
105		N-((R)-1-(2,4-二氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	500.2	C	*
106		N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	481.2	C	*
107		N-((R)-1-(3-氯苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	498.1	B	**
108		2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-4-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-氟苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	482.1	B	**

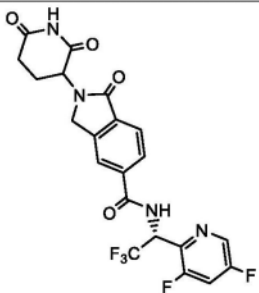
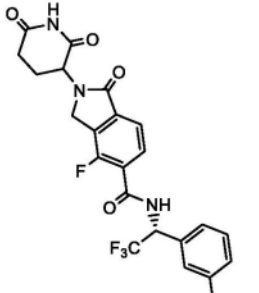
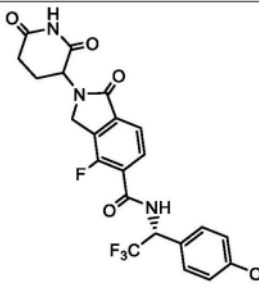
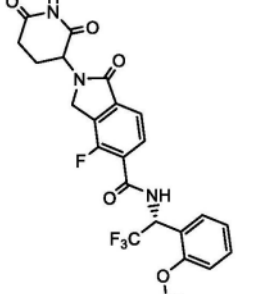
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
109		N-((R)-1-(5-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异喹啉-5-羧酰胺	481.2	C	*
110		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-氟吡啶-2-基)乙基)异喹啉-5-羧酰胺	465.2	C	*
111		N-((R)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异喹啉-5-羧酰胺	446.3	C	*
112		N-((R)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代异喹啉-5-羧酰胺	464.3	C	*

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
113		N-((R)-1-(3,4-二氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	500.1	B	**
114		N-((R)-1-(2-氯苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	498.1	C	*
115		2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-4-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(5-氟吡啶-2-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	483.1	B	**
116		2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	515.1	B	**

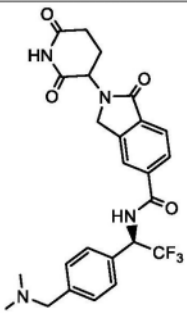
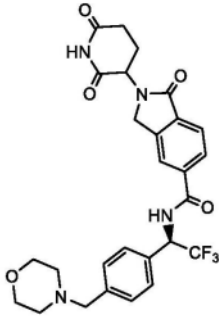
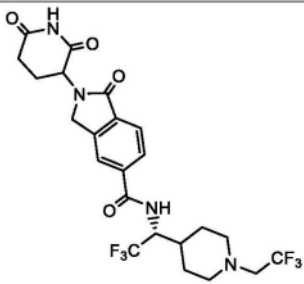
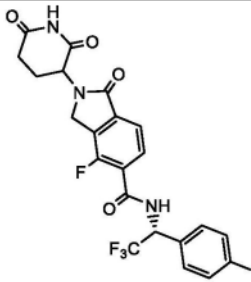
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
117		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-氟吡啶-2-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	483.1	B	**
118		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-1-苯基丙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	406.1	B	**
119		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	515.1	C	**
120		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	548.2	B	**

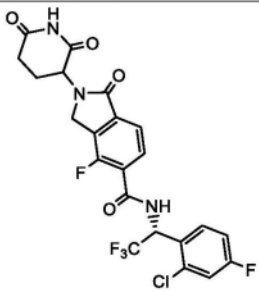
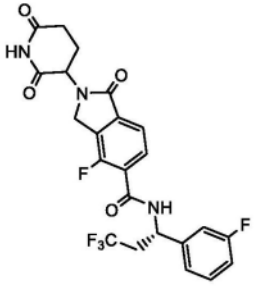
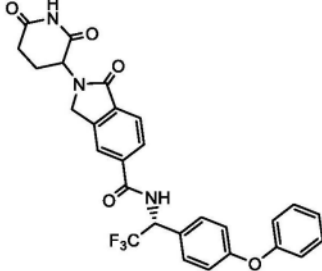
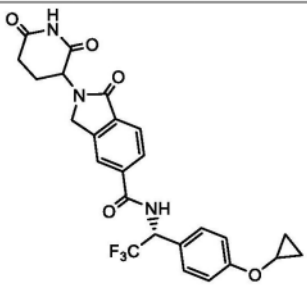
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
121		N-((R)-1-环己基-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代吲哚啉-3-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	470.3	C	*
122		N-((R)-1-(3-环丙氧基苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代吲哚啉-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	502.2	C	*
123		2-(2,6-二氧代吲哚啉-3-基)-1-氧代-N-((S)-3,3,3-三氟-1-(4-氟苯基)丙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	478.2	B	**
124		2-(2,6-二氧代吲哚啉-3-基)-N-((R)-2-甲基-1-苯基丙基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	420.3	C	*

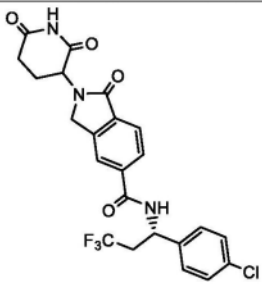
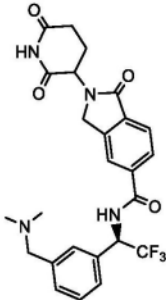
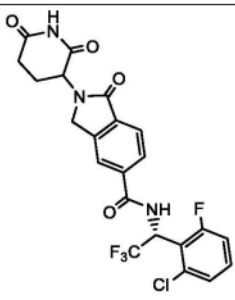
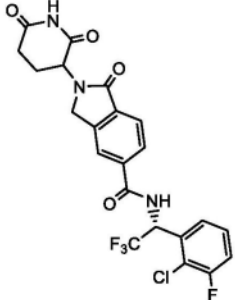
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
129		N-((S)-1-(4-氯苯基)-3,3,3-三氟丙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	512.3	A	***
130		N-((R)-1-(4-环丙氧基苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	520.2	B	**
131		N-((R)-1-(2-氟基苯基)乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	417.2	C	**
132		N-((R)-1-环戊基乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	384.1	B	**

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
133		N-((R)-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	483.1	C	*
134		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-间甲苯基乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	478.2	C	**
135		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	548.1	B	**
136		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(2-(三氟甲氧基)苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	548.1	C	*

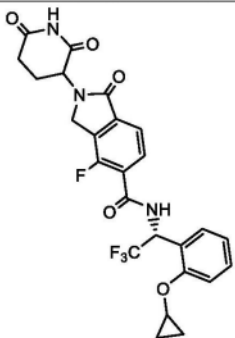
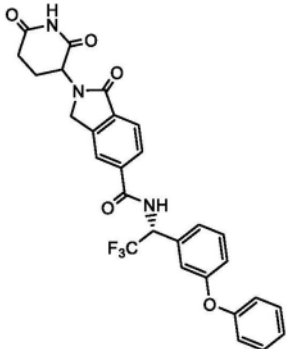
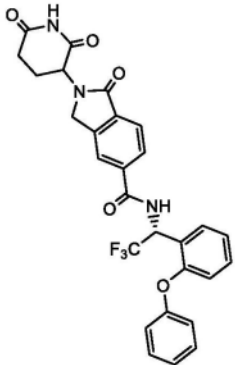
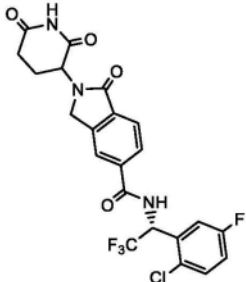
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
137		N-((R)-1-环戊基-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	456.2	C	*
138		N-((R)-1-(双环[1.1.1]戊-1-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	454.2	C	*
139		N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	498.6	C	*
140		2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-(吗啉基甲基)苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	545.3	C	*

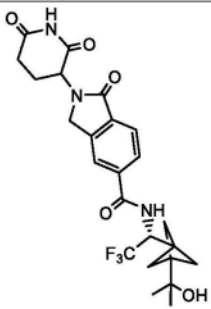
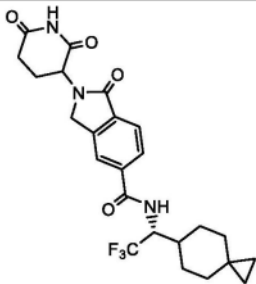
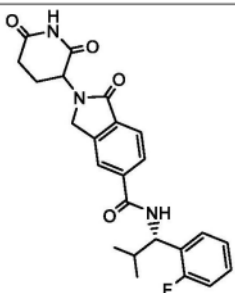
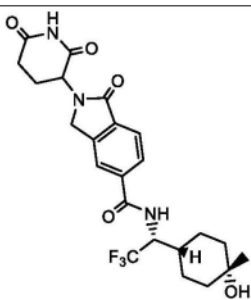
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
141		N-((R)-1-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	503.3	C	*
142		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-(吗啉基甲基)苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	545.2	C	*
143		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	535.2	B	*
144		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-对甲苯基乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	478.1	B	*

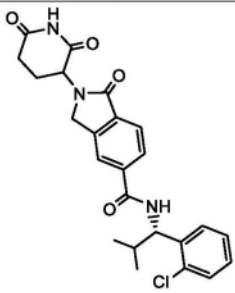
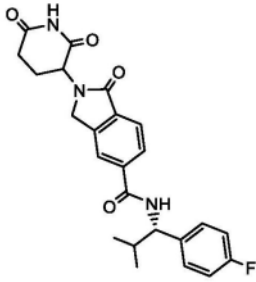
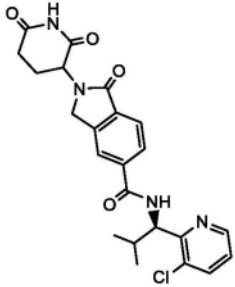
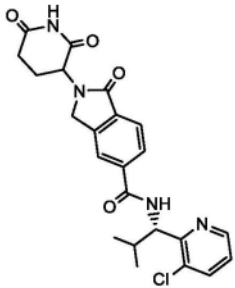
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
145		N-((R)-1-(2-氯-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	516.2	C	*
146		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-N-((S)-3,3,3-三氟-1-(3-氟苯基)丙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	496.1	B	**
147		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-苯氧基苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	538.2	B	**
148		N-((R)-1-(4-环丙氧基苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	502.2	C	*

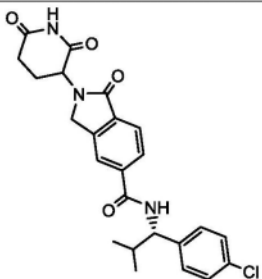
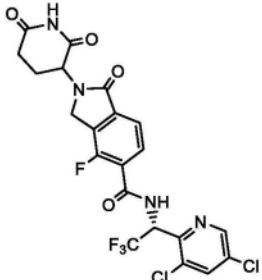
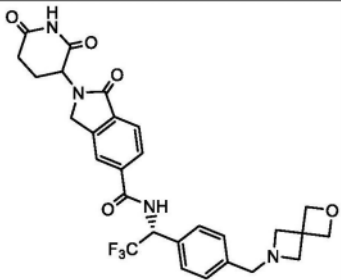
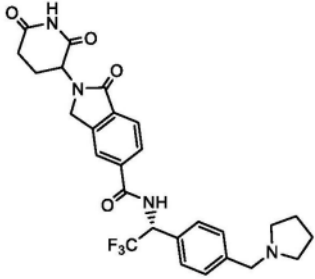
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
149		N-((S)-1-(4-氯苯基)-3,3,3-三氟丙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	494.1	A	**
150		N-((R)-1-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	503.3	B	**
151		N-((R)-1-(2-氯-6-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	498.1	C	*
152		N-((R)-1-(2-氯-3-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	498.1	C	*

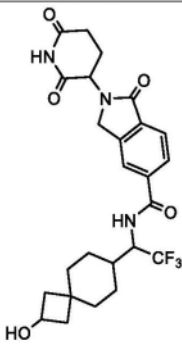
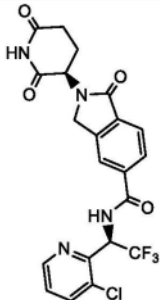
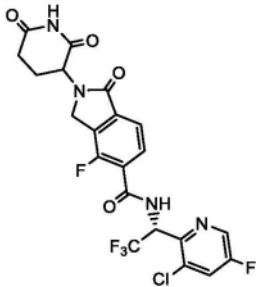
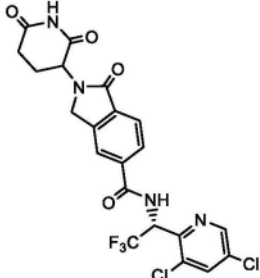
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
153		4-氯-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	498	B	**
154		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-((S)-2-甲基-1-苯基丙基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	420.2	C	*
155		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(2-(吗啉基甲基)苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	545.2	C	*
156		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	482.2	B	*

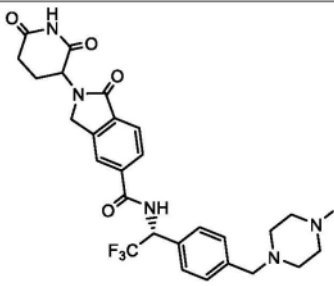
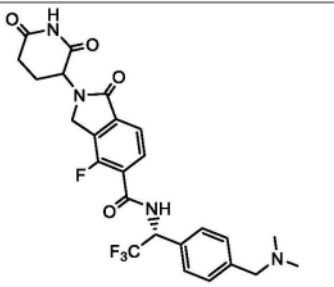
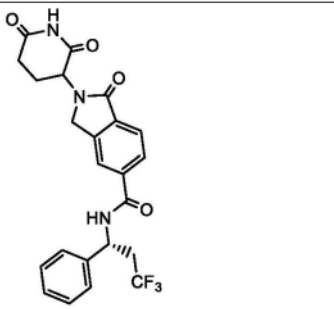
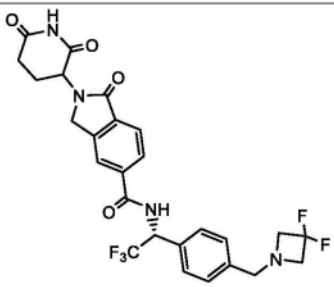
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
157		N-((R)-1-(2-环丙氧基苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	520.2	C	**
158		2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-苯氧基苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	538.2	C	*
159		2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(2-苯氧基苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	538.2	C	*
160		N-((R)-1-(2-氯-5-氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	498.1	C	*

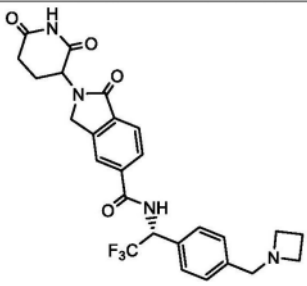
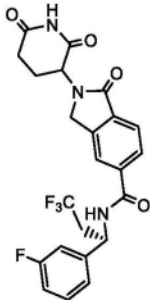
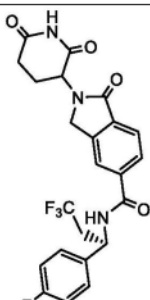
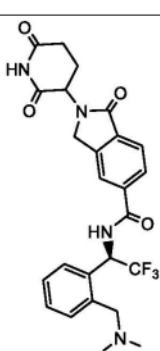
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
165		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-(2-羟基丙-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	494.1	C	*
166		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((1R)-2,2,2-三氟-1-(螺[2.5]辛-6-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	478.2	C	*
167		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-((S)-1-(2-氟苯基)-2-甲基丙基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	438.3	C	*
168		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-((1S,4S)-4-羟基-4-甲基环己基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	482.2	C	*

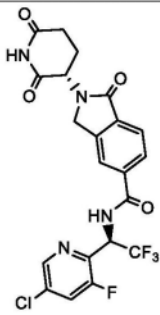
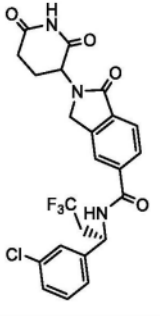
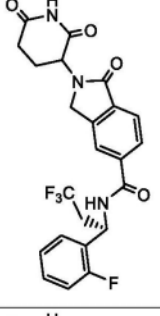
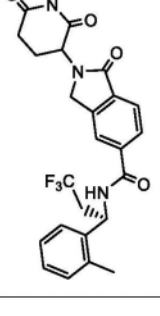
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
169		N-((S)-1-(2-氯苯基)-2-甲基丙基)-2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	454.2	C	*
170		2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-N-((S)-1-(4-氟苯基)-2-甲基丙基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	438.3	C	*
171		N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2-甲基丙基)-2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	455.1	B	**
172		N-((S)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2-甲基丙基)-2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	455.3	C	*

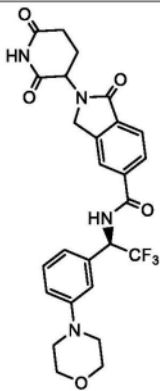
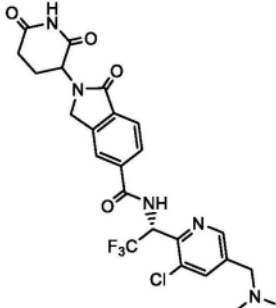
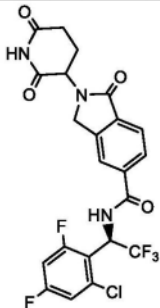
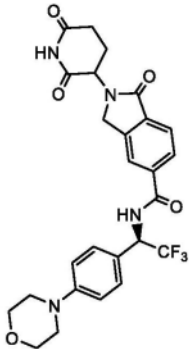
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
177		N-((S)-1-(4-氯苯基)-2-甲基丙基)-2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	454.1	C	*
178		N-((R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	533.1	C	*
179		N-((1R)-1-(4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	557.3	B	*
180		2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	529.3	C	*

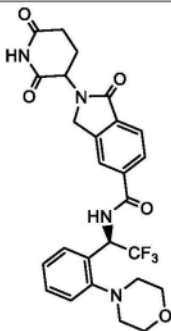
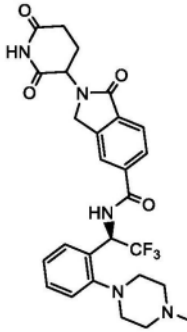
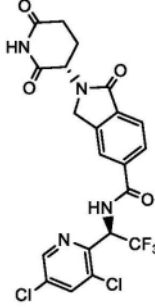
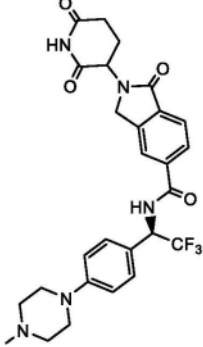
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
181		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-(2,2,2-三氟-1-(2-羟基螺[3.5]壬-7-基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	508.3	B	*
182		N-((R)-1-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	481.1	C	*
183		N-((R)-1-(3-氯-5-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	517	C	*
184		N-((R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	515	C	*

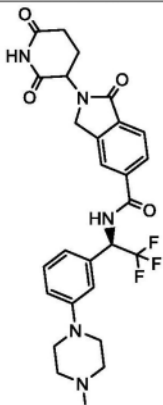
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
185		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-((4-甲基咪唑-1-基)甲基)苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	558.3	B	*
186		N-((R)-1-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	521.3	C	*
187		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-3,3,3-三氟-1-苯基丙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	460.2	B	**
188		N-((R)-1-(4-((3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	551.3	B	**

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
189		N-((R)-1-(4-(4-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶啉-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	515.2	C	*
190		2-(2,6-二氧代哌啶啉-3-基)-1-氧代-N-((R)-3,3,3-三氟-1-(3-氟苯基)丙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	478.1	C	**
191		2-(2,6-二氧代哌啶啉-3-基)-1-氧代-N-((R)-3,3,3-三氟-1-(4-氟苯基)丙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	478.2	B	**
192		N-((R)-1-(2-((二甲基氨基)甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶啉-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	503.3	C	*

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
193		N-((R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((S)-2,6-二氧代哌啶啉-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	499	C	*
194		N-((R)-1-(3-氯苯基)-3,3,3-三氟丙基)-2-((S)-2,6-二氧代哌啶啉-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	494.1	C	**
195		2-((S)-2,6-二氧代哌啶啉-3-基)-1-氧代-N-((R)-3,3,3-三氟-1-(2-氟苯基)丙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	478.1	C	*
196		2-((S)-2,6-二氧代哌啶啉-3-基)-1-氧代-N-((R)-3,3,3-三氟-1-邻甲苯基丙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	474.2	C	*

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
201		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-吗啉基苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	531.3	C	*
202		N-((R)-1-(3-氯-5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	538.2	C	*
203		N-((R)-1-(2-氯-4,6-二氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	516	C	*
204		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-吗啉基苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	531.2	C	*

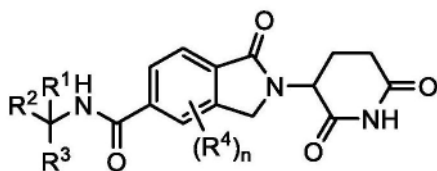
化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
205		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(2-吗啉基苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	531.2	C	*
206		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	544.3	C	*
207		N-((R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-羧酰胺	515.2	C	*
208		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	544.3	C	*

化合物编号	化合物结构	化合物名称	MH ⁺	DC ₅₀	Y
209		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-N-((R)-2,2,2-三氟-1-(3-(4-甲基咪唑-1-基)苯基)乙基)异吲哚啉-5-羧酰胺	544.3	B	**

[0242] 本文已引用许多参考文献,其等的公开内容是以全文引用的方式并入本文中。

[0243] 综上所述,本发明包括但不限于以下项:

1、一种式(I)化合物:



(I),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体,

其中:

R¹是C₁₋₃烷基或C₁₋₃氟烷基;

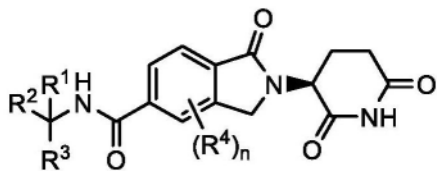
R²是经取代或未经取代的C₁₋₆烷基、经取代或未经取代的C₃₋₁₀环烷基、经取代或未经取代的3至6元杂环基、经取代或未经取代的C₆₋₁₀芳基或经取代或未经取代的5至10元杂芳基;

R³是H;

R⁴是卤素;及

n是0至3。

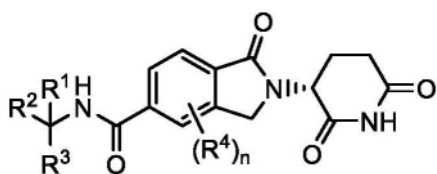
2、如项1的化合物,其中该化合物是式(II)化合物:



(II),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体。

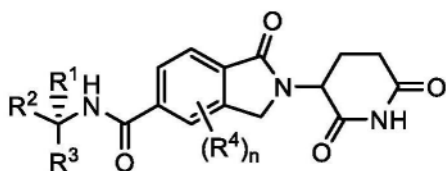
3、如项1的化合物,其中该化合物是式(III)化合物:



(III),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体。

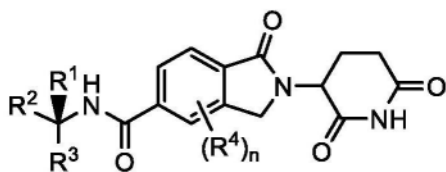
4、如项1的化合物,其中该化合物是式(IV)化合物:



(IV),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体。

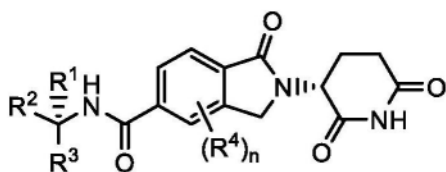
5、如项1的化合物,其中该化合物是式(V)化合物:



(V),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体。

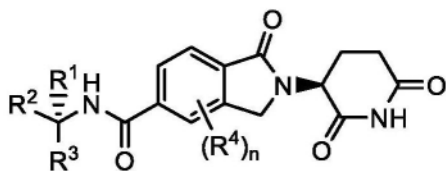
6、如项1的化合物,其中该化合物是式(VI)化合物:



(VI),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体。

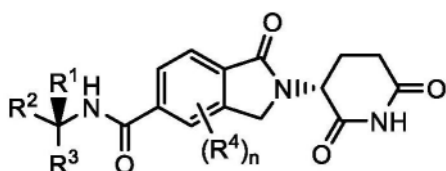
7、如项1的化合物,其中该化合物是式(VII)化合物:



(VII),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体。

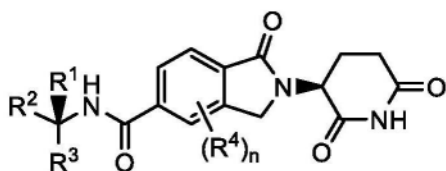
8、如项1的化合物,其中该化合物是式(VIII)化合物:



(VIII),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体。

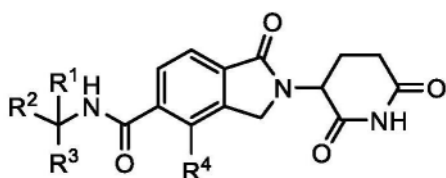
9、如项1的化合物,其中该化合物是式 (IX) 化合物:



(IX),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体。

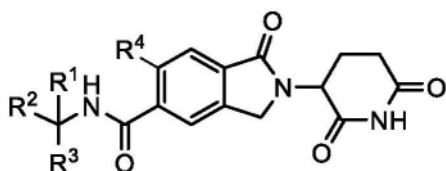
10、如项1的化合物,其中该化合物是式 (X) 化合物:



(X),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体。

11、如项1的化合物,其中该化合物是式 (XI) 化合物:



(XI),

或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体。

12、如项1至11中任一项的化合物,其中R¹是甲基、乙基、正丙基、异丙基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₂F、CH₂CHF₂、CH₂CF₃、CHFC H₃、CF₂CH₃或CF₂CF₃。

13、如项1至12中任一项的化合物,其中R¹是甲基、乙基、异丙基、CHF₂、CF₃、CH₂CF₃或CF₂CH₃。

14、如项1至13中任一项的化合物,其中R²是经一或多个选自以下的取代基取代: 卤素、CN、OR'、经取代或未经取代的C₁₋₃烷基及经取代或未经取代的-(C₀₋₃烷基)(3至6元杂环基);其中各R'是独立地选自H、经取代或未经取代的C₁₋₃烷基、经取代或未经取代的C₃₋₆环烷基及苯基。

15、如项1至14中任一项的化合物,其中R²是经一或多个选自以下的取代基取代: F、Cl、Br、CN、OH、OCH₃、OCF₃、OCH₂CH₃、O-正丙基、O-异丙基、O-正丁基、O-仲丁基、O-叔丁基、O-环丙基、O-环丁基、O-苯基、CH₃、CH₂CH₃、CF₃、CH₂CF₃、CH₂NHCH₃、CH₂N(C H₃)₂,及-(C₀₋₃烷基)

(3至6元杂环基),其选自哌啶基、哌嗪基、吗啉基、CH₂-氮杂环丙基、CH₂-吡咯烷基、CH₂-哌嗪基、CH₂-哌啶基、CH₂-吗啉基及CH₂(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基),其中该-(C₀₋₃烷基)(3至6元杂环基)是任选经一或多个F、Cl或CH₃取代。

16、如项1至15中任一项的化合物,其中R²是经一或多个选自以下的取代基取代:F、Cl、CN、OH、OCH₃、OCF₃、O-异丙基、O-环丙基、O-苯基、CH₃、CF₃、CH₂CF₃、CH₂N(CH₃)₂,及-(C₀₋₃烷基)(3至6元杂环基),其选自吗啉基、哌嗪基、CH₂-氮杂环丙基、CH₂-吡咯烷基、CH₂-哌嗪基、CH₂-吗啉基及CH₂(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基),其中该-(C₀₋₃烷基)(3至6元杂环基)是任选经一或多个F或CH₃取代。

17、如项1至16中任一项的化合物,其中R²是C₁₋₆烷基,其未经取代或经一或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、CN及OR';C₃₋₁₀环烷基,其未经取代或经一或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、OR'及经取代或未经取代的C₁₋₃烷基;3至6元杂环基,其未经取代或经一或多个经取代或未经取代的C₁₋₃烷基取代;C₆₋₁₀芳基,其未经取代或经一或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、CN、OR'、经取代或未经取代的C₁₋₃烷基,及经取代或未经取代的-(C₀₋₃烷基)(3至6元杂环基);或未经取代或经一或多个独立地选自以下的取代基取代的5至10元杂芳基:卤素、OR'及经取代或未经取代的C₁₋₃烷基;其中各R'是独立地选自H、经取代或未经取代的C₁₋₃烷基、经取代或未经取代的C₃₋₆环烷基,及苯基。

18、如项1至13及17中任一项的化合物,其中R²是C₁₋₆烷基,其未经取代或经一或多个独立地选自以下的取代基取代:F、CN及OH。

19、如项18的化合物,其中R²是CH₃、异丙基、叔丁基、C(CH₃)₂CH₂OH、C(CH₃)₂CN或C(CH₃)₂CF₃。

20、如项1至13中任一项的化合物,其中R²是C₃₋₁₀环烷基,其未经取代或经一或多个独立地选自以下的取代基取代:F、OH、CH₃、C(CH₃)₂OH及CF₃。

21、如项20的化合物,其中R²是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、螺[3.5]壬基、双环[1.1.1]戊基或螺[2.5]辛基。

22、如项1至13中任一项的化合物,其中R²是3至6元杂环基,其未经取代或经一或多个CH₃及CH₂CF₃取代。

23、如项22的化合物,其中R²是氧杂环丁烷基、四氢吡喃基或哌啶基。

24、如项1至13中任一项的化合物,其中R²是C₆₋₁₀芳基,其未经取代或经一或多个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、CN、OH、OCH₃、OCF₃、O-异丙基、O-环丙基、O-苯基、CH₃、CF₃及CH₂N(CH₃)₂;及-(C₀₋₃烷基)(3至6元杂环基),其选自哌嗪基、吗啉基、CH₂-氮杂环丙基、CH₂-吡咯烷基、CH₂-哌嗪基、CH₂-吗啉基及CH₂(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基),其中该-(C₀₋₃烷基)(3至6元杂环基)是任选经一或多个F或CH₃取代。

25、如项24的化合物,其中R²是苯基。

26、如项1至13中任一项的化合物,其中R²是5至10元杂芳基,其未经取代或经一或多个独立地选自以下的取代基取代:F、Cl、OCH₃、CH₃、CF₃及CH₂N(CH₃)₂。

27、如项1至13及26中任一项的化合物,其中R²是吡唑基、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基。

28、如项1至27中任一项的化合物,其中R⁴是F或Cl。

29、如项1至28中任一项的化合物,其中n是0、1或2。

30、一种来自表1的化合物或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体。

31、一种药物组合物,其包含有效量的如项1至30中任一项的化合物,或其药物上可接受的盐、互变异构体、同位素体或立体异构体,及药物上可接受的载剂、赋形剂或媒剂。

32、一种用于治疗或预防急性骨髓性白血病的方法,该方法包括向有此需要的个体投与有效量的如项1至30中任一项的化合物。

33、一种用于治疗或预防急性骨髓性白血病的方法,该方法包括向有此需要的个体投与有效量的如项31的药物组合物。

34、如项32至33中任一项的方法,其中该急性骨髓性白血病是新诊断的急性骨髓性白血病。

35、如项32至33中任一项的方法,其中该急性骨髓性白血病是复发性、难治性或对习知疗法有抗性的。

36、一种用于降低CK1 α 蛋白浓度的方法,该方法包括使细胞与有效量的如项1至30中任一项的化合物接触。

37、如项36的方法,其中该细胞系于个体中。

38、如项1至30中任一项的化合物或如项31的药物组合物,其用作药物。

39、如项1至30中任一项的化合物,其用于治疗或预防急性骨髓性白血病的方法中,该方法包括向有此需要的个体投与有效量的该化合物。

40、如项31的药物组合物,其用于治疗或预防急性骨髓性白血病的方法中,该方法包括向有此需要的个体投与有效量的该药物组合物。

41、如项39使用的化合物或如项40使用的药物组合物,其中该急性骨髓性白血病是新诊断的急性骨髓性白血病。

42、如项39使用的化合物或如项40使用的药物组合物,其中该急性骨髓性白血病是复发性、难治性或对习知疗法有抗性的。

43、一种用于降低离体或活体外细胞中CK1 α 蛋白浓度的方法,该方法包括使细胞与有效量的如项1至30中任一项的化合物接触。