(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119585252 A
(43)申请公布日 2025.03.07

(21)申请号 202380042490.9
(22)申请日 2023.03.24
(30)优先权数据
63/323,656 2022.03.25 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.11.22
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/064930 2023.03.24
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/183919 EN 2023.09.28
(71)申请人 翁科皮亚治疗公司和SK生命科学实验室
地址 美国宾夕法尼亚州
(72)发明人 邓巧临 张旭庆
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 陈文平
(51)Int.Cl.
C07D 401/14(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
C07D 495/02(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 31/4545(2006.01)
C07D 487/08(2006.01)

权利要求书10页 说明书409页

(54)发明名称

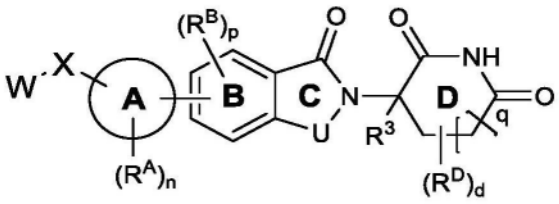
作为IKZF2降解剂的含二环杂芳基的化合物

(57)摘要

本文描述了式II的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,以及它们在治疗或预防疾病或病症中的用途(例如,作为IKZF2降解剂)。

CN 119585252 A

1.一种式II的化合物：



(II)，

或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

W是-N(R^1)$_2$、3至12元杂环基或5至10元杂芳基，其中所述杂环基或杂芳基任选地被一个或多个R^{1b}取代；

两个R^1与它们所连接的氮原子一起形成3至12元杂环基或5至10元杂芳基，其中所述杂环基或杂芳基任选地被一个或多个R^{1b}取代；

每个R^{1b}独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、-SR^b、-S(=O)R^a、

-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2OR^b$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cS(=O)$_2R^a$、

-NR^cS(=O)R^a、-NR^cS(=O)$_2OR^b$、-NR^cS(=O)$_2NR^cR^d$、

-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-OS(=O)$_2R^a$、

-OS(=O)$_2OR^b$、-OS(=O)$_2NR^cR^d$、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、

-OC(=O)NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b或-C(=O)NR^cR^d，其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代；或

两个邻位R^{1b}与插入原子一起形成C_{6-10}芳基或5至10元杂芳基，其中所述芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代；或

每个R^1独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、-(C_{1-6}亚烷基)-(C_{6-10}芳基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(5至10元杂芳基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(C_{3-12}碳环基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(3至12元杂环基)、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2OR^b$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b或-C(=O)NR^cR^d，其中所述烷基、亚烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^{1a}取代；

每个R^{1a}独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、-SR^b、-S(=O)R^a、

-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2OR^b$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cS(=O)$_2R^a$、

-NR^cS(=O)R^a、-NR^cS(=O)$_2OR^b$、-NR^cS(=O)$_2NR^cR^d$、

-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-OS(=O)$_2R^a$、

-OS(=O)$_2OR^b$、-OS(=O)$_2NR^cR^d$、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、

-OC(=O)NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b或-C(=O)NR^cR^d，其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代；

X是-[C(R^2)$_2$]-$_m$、O或NR^X；其中当X是O或NR^X时，W是3至12元杂环基或5至10元杂芳基，其中所述杂环基或杂芳基任选地被一个或多个R^{1b}取代；

每个R^2独立地是氢、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}

烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、$-SR^b$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2OR^b$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cS(=O)_2R^a$、$-NR^cS(=O)R^a$、$-NR^cS(=O)_2OR^b$、$-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-OS(=O)_2R^a$、$-OS(=O)_2OR^b$、$-OS(=O)_2NR^cR^d$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$或$-C(=O)NR^cR^d$,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代;

两个偕位R^2一起形成氧代;或

两个偕位R^2与它们所连接的碳原子一起形成C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代;m是0至5的整数;

R^X是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2OR^b$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$或$-C(=O)NR^cR^d$,其中所述烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代;

环A是包含至少一个5或6元杂芳基的9或10元双环稠环体系;每个R^A独立地是氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、$-SR^b$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2OR^b$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cS(=O)_2R^a$、$-NR^cS(=O)R^a$、$-NR^cS(=O)_2OR^b$、$-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-OS(=O)_2R^a$、$-OS(=O)_2OR^b$、$-OS(=O)_2NR^cR^d$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$或$-C(=O)NR^cR^d$,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代;

在化合价允许时,n是0至10的整数;或

两个邻位R^A与插入原子一起形成C_{3-12}碳环基或3至12元杂环基,其中所述碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代;

每个R^B独立地是卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5元至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3元至12元杂环基、$-SR^b$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2OR^b$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cS(=O)_2R^a$、$-NR^cS(=O)R^a$、$-NR^cS(=O)_2OR^b$、$-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-OS(=O)_2R^a$、$-OS(=O)_2OR^b$、$-OS(=O)_2NR^cR^d$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$或$-C(=O)NR^cR^d$,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代;

p是0至3的整数;

U是$-C(R^4)_2-$或-C(=O)-;

每个R^4独立地是氢、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代;或

两个R^4与它们所连接的碳原子一起形成C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代;

每个R^D独立地是氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、C_{6-10}芳基或5至10元杂芳基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代;

d是选自0至4的整数;

R^3是氢、氘、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}烷基;和

q是0至2的整数;

其中:

每个R^u独立地是氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、$-SR^b$、$-S(=O)R^a$、

$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2OR^b$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cS(=O)_2R^a$、

$-NR^cS(=O)R^a$、$-NR^cS(=O)_2OR^b$、$-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$、

$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-OS(=O)_2R^a$、

$-OS(=O)_2OR^b$、$-OS(=O)_2NR^cR^d$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、

$-OC(=O)NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$或$-C(=O)NR^cR^d$;其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基和5至6元杂芳基;或

两个R^u与一个或多个插入原子一起形成C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基或3至12元杂环基;

每个R^a独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、C_{6-10}芳基或5至10元杂芳基;

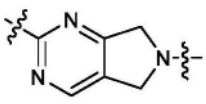
每个R^b独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、C_{6-10}芳基或5至10元杂芳基;和

每个R^c和R^d独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、C_{6-10}芳基或5至10元杂芳基;或

R^c和R^d与它们所连接的氮原子一起形成3至12元杂环基或5至10元杂芳基,其中所述杂环基或杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基和3至6元杂环基;其中R^a、R^b、R^c和R^d各自独立地且任选地被一个或多个R^z取代;每个R^z独立地是氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基或5至6元杂芳基,

条件是:

i)当环A是



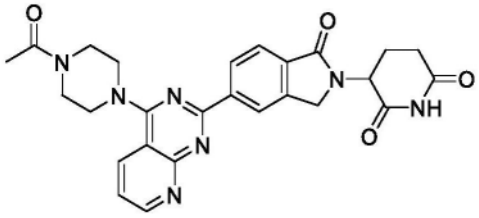
时,

则m不是0;

ii)当每个R^1独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{3-12}碳环基或$-C(=O)(C_{1-6}$烷基)时,则1)m不是0;并

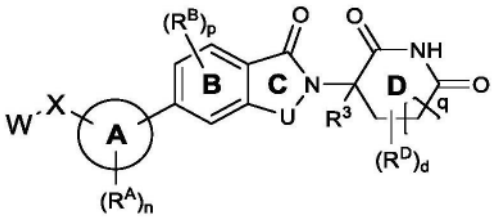
且2)两个偕位R^2不一起形成氧代;和

iii)所述化合物不是



。

2.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是式II-1的化合物



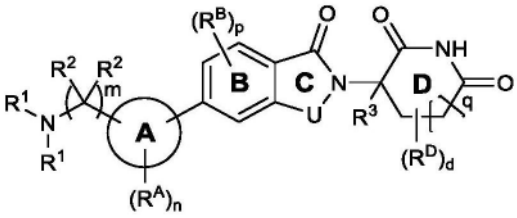
(II-1),

或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

3.根据权利要求1或2所述的化合物,其中X是$-[C(R^2)_2]-_m$。

4.根据权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中W是$-N(R^1)_2$。

5.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是式II-2的化合物

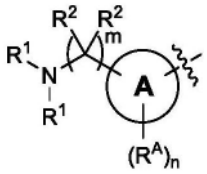


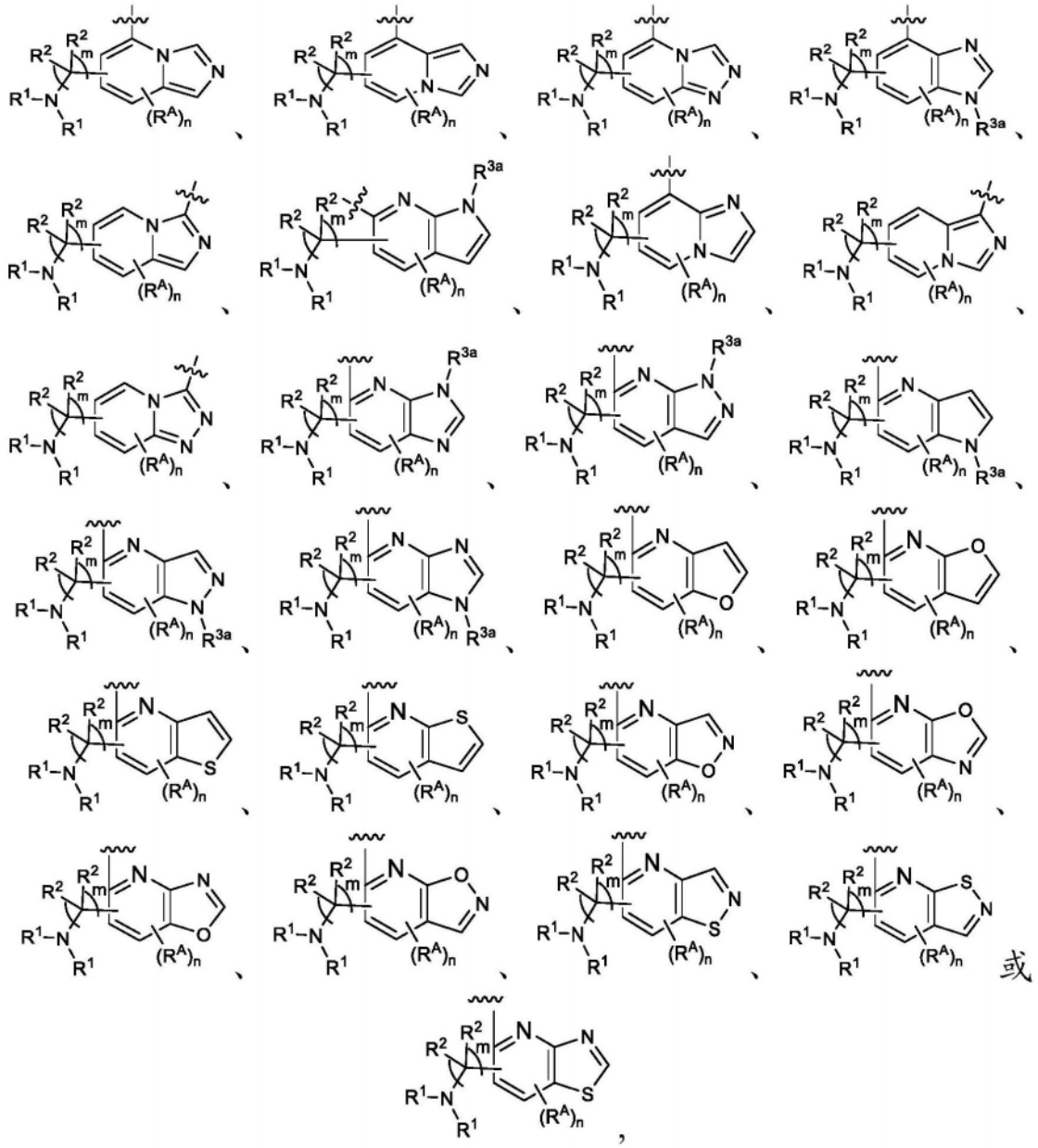
(II-2),

或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

6.根据权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中环A是包含1至4个氮原子的9元双环杂芳基。

7.根据权利要求6所述的化合物,其中环A是咪唑并[1,5-a]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吲哚基、苯并[d]咪唑基、吲唑基、苯并[d]异噁唑基、苯并[d]噁唑基、苯并[d]异噻唑基、苯并[d]噻唑基、苯并[b]噻吩基或苯并呋喃基。

8.根据权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中是

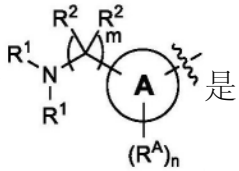


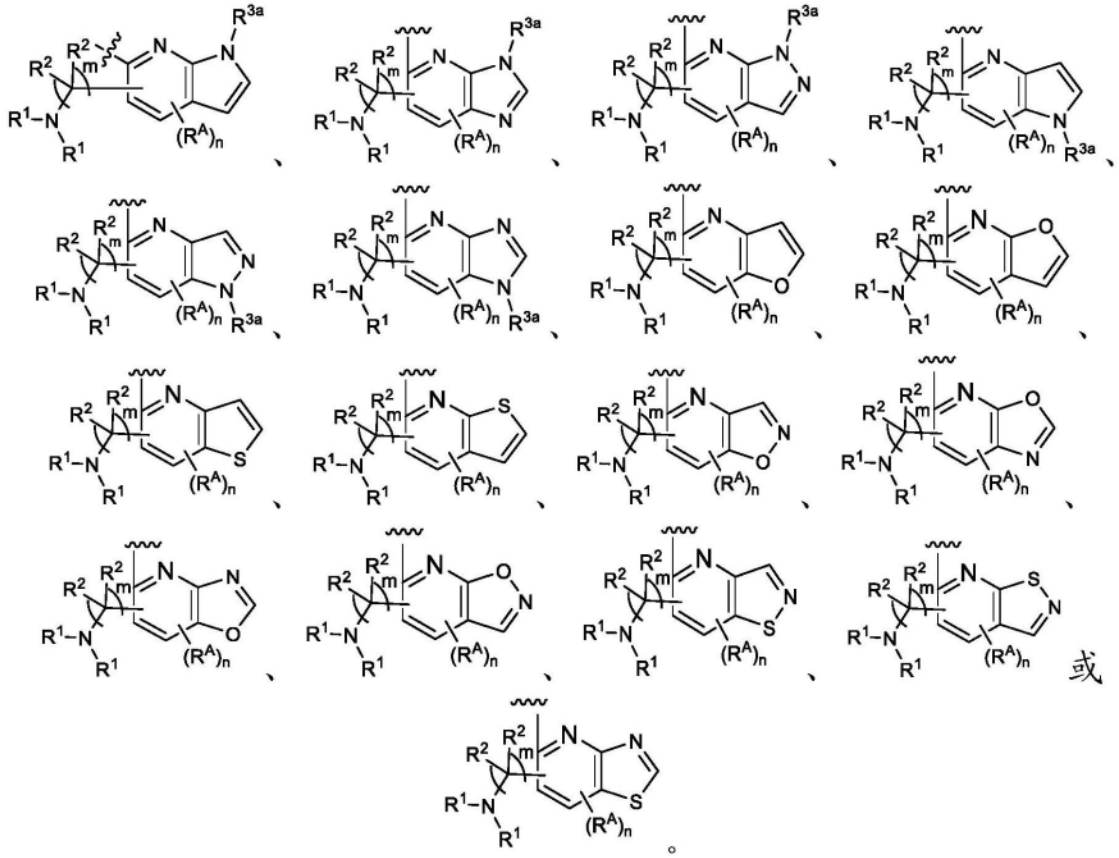
其中：

R^{3a}是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、-(C_{1-3}亚烷基)-(C_{3-6}碳环基)、-(C_{1-3}亚烷基)-(3至6元杂环基)、-(C_{1-3}亚烷基)-(C_6芳基)、

-(C_{1-3}亚烷基)-(5至6元杂芳基)、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2OR^b$、

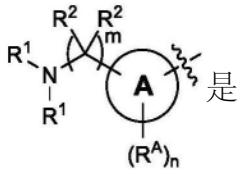
$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$或$-C(=O)NR^cR^d$，其中所述烷基、亚烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

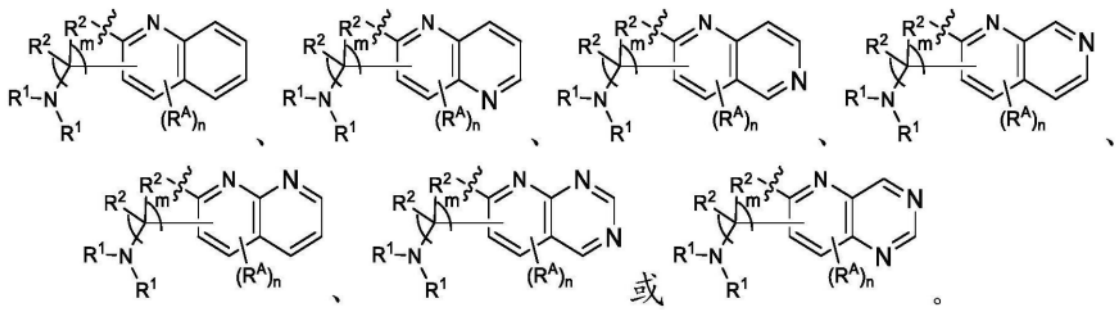
9.根据权利要求8所述的化合物，其中  是



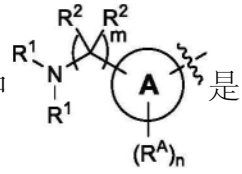
10.根据权利要求8或9所述的化合物,其中R^{3a}是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基或-(C_{1-3}亚烷基)-(C_6芳基),其中所述烷基、亚烷基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

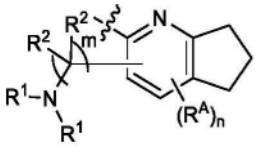
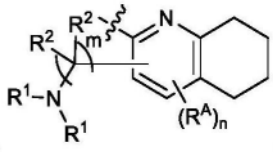
11.根据权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中环A是包含1至3个氮原子的10元双环杂芳基。

12.根据权利要求10所述的化合物,其中  是



13.根据权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中环A是9或10元双环稠环体系,其包含一个5或6元杂芳基和一个C_{5-6}碳环基。

14.根据权利要求13所述的化合物,其中是

或。

15.根据权利要求1-14中任一项所述的化合物,其中每个R^1独立地是氢、C_{1-6}烷基、-(C_{1-6}亚烷基)-(C_{6-10}芳基)或-(C_{1-6}亚烷基)-(5至10元杂芳基),其中所述烷基、亚烷基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^{1a}取代。

16.根据权利要求15所述的化合物,其中每个R^{1a}独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

17.根据权利要求15所述的化合物,其中每个R^{1a}独立地是卤素、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基或5至10元杂芳基,其中所述烷基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

18.根据权利要求1-14中任一项所述的化合物,其中两个R^1与它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个R^{1b}取代的5或10元杂环基。

19.根据权利要求1-14中任一项所述的化合物,其中两个R^1与它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个R^{1b}取代的5至10元杂芳基。

20.根据权利要求18或19所述的化合物,其中每个R^{1b}独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基、5至6元杂芳基或-S(=O)$_2R^a$,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

21.根据权利要求18或19所述的化合物,其中每个R^{1b}独立地是氧代、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_6芳基、5至6元杂芳基或-S(=O)$_2R^a$,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

22.根据权利要求1-21中任一项所述的化合物,其中每个R^2独立地是氢或C_{1-6}烷基。

23.根据权利要求1-21中任一项所述的化合物,其中每个R^2是氢。

24.根据权利要求1-21中任一项所述的化合物,其中两个R^2一起形成氧代。

25.根据权利要求1-24中任一项所述的化合物,其中m是1。

26.根据权利要求1-25中任一项所述的化合物,其中每个R^A独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基、C_6芳基、5至6元杂芳基或-NR^cS(=O)R^a,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

27.根据权利要求1-25中任一项所述的化合物,其中每个R^A独立地是氧代、卤素、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基、5至6元杂芳基或-NR^cS(=O)R^a,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

28.根据权利要求1-27中任一项所述的化合物,其中n是0、1或2。

29.根据权利要求1-28中任一项所述的化合物,其中每个R^B独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

30.根据权利要求1-28中任一项所述的化合物,其中每个R^B独立地是卤素、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基。

31.根据权利要求1-30中任一项所述的化合物,其中p是0或1。

32.根据权利要求1-31中任一项所述的化合物,其中U是-$C(R^4)_2$-,并且每个R^4独立地是氢或C_{1-6}烷基。

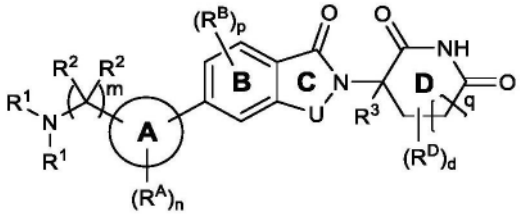
33.根据权利要求1-32中任一项所述的化合物,其中每个R^D独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

34.根据权利要求1-33中任一项所述的化合物,其中d是0。

35.根据权利要求1-34中任一项所述的化合物,其中R^3是氢。

36.根据权利要求1-35中任一项所述的化合物,其中q是1。

37.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是式II-2的化合物



(II-2),

或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中:

两个R^1与它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个R^{1b}取代的3至12元杂环基;

每个R^{1b}独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、-SR^b、-$S(=O)R^a$、

-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2OR^b$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-$NR^cS(=O)_2R^a$、

-$NR^cS(=O)R^a$、-$NR^cS(=O)_2OR^b$、-$NR^cS(=O)_2NR^cR^d$、

-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$OS(=O)_2R^a$、

-$OS(=O)_2OR^b$、-$OS(=O)_2NR^cR^d$、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、

-$OC(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$或-$C(=O)NR^cR^d$,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代;或

两个邻位R^{1b}与插入原子一起形成C_6芳基或5至6元杂芳基,其中

所述芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代;

每个R^2是氢;

m是1;

环A是包含一个5或6元杂芳基和一个C_{5-6}碳环基的9或10元双环稠合杂芳基或9或10元双环稠环体系;

每个R^A独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、-SR^b、-S(=O)R^a、

-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2OR^b$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-$NR^cS(=O)_2R^a$、

-$NR^cS(=O)R^a$、-$NR^cS(=O)_2OR^b$、-$NR^cS(=O)_2NR^cR^d$、

-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$OS(=O)_2R^a$、

-$OS(=O)_2OR^b$、-$OS(=O)_2NR^cR^d$、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、

-$OC(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$或-$C(=O)NR^cR^d$,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代;

n是0至2的整数;

每个R^B独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5元至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3元至12元杂环基、-SR^b、-S(=O)R^a、

-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2OR^b$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-$NR^cS(=O)_2R^a$、

-$NR^cS(=O)R^a$、-$NR^cS(=O)_2OR^b$、-$NR^cS(=O)_2NR^cR^d$、

-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$OS(=O)_2R^a$、

-$OS(=O)_2OR^b$、-$OS(=O)_2NR^cR^d$、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、

-$OC(=O)NR^cR^d$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$或-$C(=O)NR^cR^d$,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代;

p是0至3的整数;

U是-CH_2-;

每个R^D独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中

所述烷基、烷氧基、烷基氨基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代;

d是选自0至4的整数;

R^3是氢、氘、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}烷基;和

q是1。

38.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自表1中的化合物及其药学上可接受的盐。

39.一种药物组合物,其包含根据权利要求1-38中任一项所述的化合物和药学上可接受的赋形剂。

40.一种降解受试者或生物样品中的IKZF2蛋白的方法,其包括向所述受试者施用根据权利要求1-38中任一项所述的化合物或将所述生物样品与根据权利要求1-38中任一项所述的化合物接触。

41.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物在制备用于降解受试者或生物样品中的IKZF2蛋白的药物中的用途。

42.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其用于降解受试者或生物样品中的IKZF2蛋白。

43.一种治疗或预防有需要的受试者的疾病或病症的方法,其包括向所述受试者施用根据权利要求1-38中任一项所述的化合物。

44.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物在制备用于治疗或预防有需要的受试者的疾病或病症的药物中的用途。

45.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其用于治疗或预防有需要的受试者的疾病或病症。

46.根据权利要求43-45中任一项所述的方法、用途或用于所述用途的化合物,其中所述疾病或病症是IKZF2介导的疾病或病症。

47.根据权利要求43-45中任一项所述的方法、用途或化合物,其中所述疾病或病症是T细胞白血病、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、髓系白血病、非小细胞肺癌(NSCLC)、黑色素瘤、三阴性乳腺癌(TNBC)、鼻咽癌(NPC)、微卫星稳定型结直肠癌(mssCRC)、胸腺瘤、类癌或胃肠道间质瘤(GIST)。

作为IKZF2降解剂的含二环杂芳基的化合物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2022年3月25日提交的美国临时申请第63/323,656号的权益和优先权,其内容通过引用整体并入本文。

背景技术

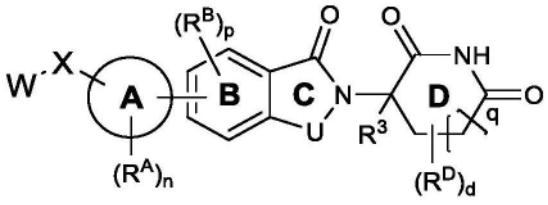
[0003] IKAROS家族锌指蛋白2(IKZF2)(也称为Helios)是在哺乳动物中发现的Ikaros转录因子家族的五个成员之一。IKZF2在N末端附近含有四个参与DNA结合的锌指结构域,并且在C末端含有两个参与蛋白质二聚化的锌指结构域。IKZF2与在锌指结构域中具有最高同源性(80%+同一性)的Ikaros家族成员Ikaros(IKZF1)、Aiolos(IKZF3)和Eos(IKZF4)约50%相同。这四种Ikaros家族转录因子结合相同的DNA共有位点并且在细胞中共表达时可以相互异二聚化。第五个Ikaros家族蛋白Pegasus(IKZF5)与IKZF2只25%相同,与其他Ikaros家族成员相比结合不同的DNA位点并且不易与其他Ikaros家族蛋白异二聚化。IKZF2、IKZF1和IKZF3主要在造血细胞中表达,而IKZF4和IKZF5在多种组织中表达。

[0004] IKZF2是T细胞活性和功能的关键调节因子。Helios的基因缺失导致抗肿瘤免疫反应增强。值得注意的是,Helios在调节性T细胞中高度表达,调节性T细胞是限制效应T细胞活性的T细胞亚群。调节性T细胞中Helios的选择性缺失引起抑制性活性的丧失和效应T细胞功能的获得。因此,Helios是限制Treg中T细胞效应子功能的关键因素。目前,抗CTLA4抗体在临床上用于靶向肿瘤中的Treg。然而,靶向CTLA4通常会引起T效应细胞的全身激活,导致过度毒性并限制治疗效用。多达3/4的用抗PD-1和抗CTLA4的组合治疗的患者报告了3级或更高级别的不良事件。因此,迫切需要提供靶向肿瘤中的Treg而不会引起T效应细胞的全身激活的化合物。IKZF2特异性降解剂有以下潜力:使增强的免疫反应集中在肿瘤内或肿瘤附近的区域,提供一种潜在更可耐受且毒性更低的用于治疗癌症的治疗剂。

[0005] 据报道,在慢性病毒感染的情境下以及在功能失调的嵌合抗原受体(CAR)T细胞中,Helios表达也在“耗竭的”T细胞中上调。已在几种血液恶性肿瘤(包括T细胞白血病和淋巴瘤)中报道了Helios和各种剪接同种型的过表达或异常表达。此外,在混合谱系白血病(MLL)驱动的髓系白血病模型中敲低Helios可有效抑制增殖并增加细胞死亡。与这些结果一致,基因组分析和染色质可及性分析证明IKZF2损失导致髓系分化增加。这些数据表明,与正常细胞相比,髓系白血病细胞对IKZF2的需求有所不同。因此,与正常造血干细胞相比,IKZF2的缺失在白血病干细胞中具有优先效应,从而为靶向白血病干细胞提供新策略。

发明内容

[0006] 在某些方面,本公开提供式II的化合物:

[0007] 

(II),

[0008] 及其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中式II中的各个变量描述、实施和例示于本文中。

[0009] 在某些方面,本公开提供药物组合物,其包含本文所公开的化合物和药学上可接受的赋形剂。

[0010] 在某些方面,本公开进一步提供降解受试者或生物样品中的IKZF2蛋白的方法,其包括向受试者施用本文所公开的化合物或将生物样品与本文所公开的化合物接触。

[0011] 在某些方面,本公开进一步提供本文所公开的化合物在制备用于降解受试者或生物样品中的IKZF2蛋白的药物中的用途。

[0012] 在某些方面,本公开提供本文所公开的化合物,其用于降解受试者或生物样品中的IKZF2蛋白。

[0013] 在某些方面,本公开提供治疗IKZF2介导的疾病或病症的方法,其包括向有需要的受试者施用本文所公开的化合物。

[0014] 在某些方面,本公开提供本文所公开的化合物在制备用于治疗IKZF2介导的疾病或病症的药物中的用途。

[0015] 在某些方面,本公开提供本文所公开的化合物,其用于治疗IKZF2介导的疾病或病症。

[0016] 在某些方面,本公开提供在受试者中(a)增加IL-2产生;(b)抑制调节性T细胞;(c)增强效应T细胞;(d)抑制肿瘤生长;和/或(e)增强肿瘤消退的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用本文所公开的化合物。

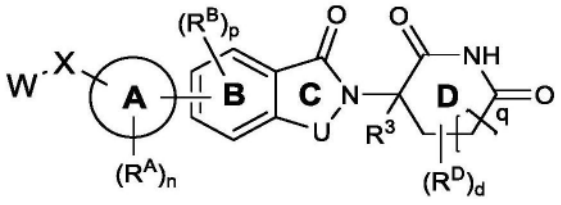
[0017] 在某些方面,本公开提供本文所公开的化合物在制备用于在受试者中(a)增加IL-2产生;(b)抑制调节性T细胞;(c)增强效应T细胞;(d)抑制肿瘤生长;和/或(e)增强肿瘤消退的药物中的用途。

具体实施方式

[0018] 本公开涉及降解IKZF2蛋白的化合物和方法,所述方法包括将IKZF2蛋白与IKZF2降解剂接触。本发明还涉及通过向有需要的患者施用IKZF2降解剂来治疗患者的IKZF2蛋白介导的疾病或病症的方法。本发明进一步涉及治疗患者的IKZF2介导的疾病或病症的方法,其包括向有需要的患者施用包含IKZF2降解剂的药物组合物。

[0019] 本公开的化合物

[0020] 本公开提供式II的化合物:

[0021] 

(II),

[0022] 及其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中:

[0023] W是-N(R^1)$_2$、3至12元杂环基或5至10元杂芳基,其中所述杂环基或杂芳基任选地被一个或多个R^{1b}取代;

[0024] 两个R^{1}与它们所连接的氮原子一起形成3至12元杂环基或5至10元杂芳基,其中所述杂环基或杂芳基任选地被一个或多个R^{1b}取代;

[0025] 每个R^{1b}独立地是氧代、卤素、-CN、-NO$_2$、-OH、-NH$_2$、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$烷基氨基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{6-10}$芳基、5至10元杂芳基、C$_{3-12}$碳环基、3至12元杂环基、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2$R^a、-S(=O)$_2$OR^b、-S(=O)$_2$NR^{c}R^d、-NR^{c}S(=O)$_2$R^a、-NR^{c}S(=O)R^a、-NR^{c}S(=O)$_2$OR^b、-NR^{c}S(=O)$_2$NR^{c}R^d、-NR^{b}C(=O)NR^{c}R^d、-NR^{b}C(=O)R^a、-NR^{b}C(=O)OR^b、-OS(=O)$_2$R^a、-OS(=O)$_2$OR^b、-OS(=O)$_2$NR^{c}R^d、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^{c}R^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^{b}或-C(=O)NR^{c}R^d,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^{u}取代;或

[0026] 两个邻位R^{1b}与插入原子一起形成C$_{6-10}$芳基或5至10元杂芳基,其中所述芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^{u}取代;或

[0027] 每个R^{1}独立地是氢、C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{6-10}$芳基、5至10元杂芳基、C$_{3-12}$碳环基、3至12元杂环基、-(C$_{1-6}$亚烷基)-(C$_{6-10}$芳基)、-(C$_{1-6}$亚烷基)-(5至10元杂芳基)、-(C$_{1-6}$亚烷基)-(C$_{3-12}$碳环基)、-(C$_{1-6}$亚烷基)-(3至12元杂环基)、-S(=O)$_2$R^a、-S(=O)$_2$OR^b、-S(=O)$_2$NR^{c}R^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^{b}或-C(=O)NR^{c}R^d,其中所述烷基、亚烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^{1a}取代;

[0028] 每个R^{1a}独立地是氧代、卤素、-CN、-NO$_2$、-OH、-NH$_2$、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$烷基氨基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{6-10}$芳基、5至10元杂芳基、C$_{3-12}$碳环基、3至12元杂环基、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2$R^a、-S(=O)$_2$OR^b、-S(=O)$_2$NR^{c}R^d、-NR^{c}S(=O)$_2$R^a、-NR^{c}S(=O)R^a、-NR^{c}S(=O)$_2$OR^b、-NR^{c}S(=O)$_2$NR^{c}R^d、-NR^{b}C(=O)NR^{c}R^d、-NR^{b}C(=O)R^a、-NR^{b}C(=O)OR^b、-OS(=O)$_2$R^a、-OS(=O)$_2$OR^b、-OS(=O)$_2$NR^{c}R^d、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^{c}R^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^{b}或-C(=O)NR^{c}R^d,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^{u}取代;

[0029] X是-[C(R^2)$_2$]-$_m$、O或NR^X;其中当X是O或NR^{X}时,W是3至12元杂环基或5至10元杂芳基,其中所述杂环基或杂芳基任选地被一个或多个R^{1b}取代;

[0030] 每个R^{2}独立地是氢、卤素、-CN、-NO$_2$、-OH、-NH$_2$、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$烷基氨基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{6-10}$芳基、5至10元杂芳基、C$_{3-12}$碳环基、3至12元杂环基、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2$R^a、-S(=O)$_2$OR^b、-S(=O)$_2$NR^{c}R^d、-NR^{c}S(=O)$_2$R^a、-NR^{c}S(=O)R^a、-NR^{c}S(=O)$_2$OR^b、-NR^{c}S(=O)$_2$NR^{c}R^d、-NR^{b}C(=O)NR^{c}R^d、-NR^{b}C(=O)R^a、-NR^{b}C(=O)OR^b、-OS(=O)$_2$R^a、-OS(=O)$_2$OR^b、-OS(=O)$_2$NR^{c}R^d、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^{c}R^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^{b}或-C(=O)NR^{c}R^d,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或

杂芳基任选地被一个或多个R^u取代；

[0031] 两个偕位R^2一起形成氧代；或

[0032] 两个偕位R^2与它们所连接的碳原子一起形成C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基，其中所述碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代；

[0033] m是0至5的整数；

[0034] R^X是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2OR^b$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$或$-C(=O)NR^cR^d$，其中所述烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代；

[0035] 环A是包含至少一个5或6元杂芳基的9或10元双环稠环体系；

[0036] 每个R^A独立地是氧代、卤素、$-CN$、$-NO_2$、$-OH$、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、$-SR^b$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2OR^b$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cS(=O)_2R^a$、$-NR^cS(=O)R^a$、$-NR^cS(=O)_2OR^b$、$-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-OS(=O)_2R^a$、$-OS(=O)_2OR^b$、$-OS(=O)_2NR^cR^d$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$或$-C(=O)NR^cR^d$，其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代；

[0037] 在化合价允许时，n是0至10的整数；或

[0038] 两个邻位R^A与插入原子一起形成C_{3-12}碳环基或3至12元杂环基，其中所述碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代；

[0039] 每个R^B独立地是卤素、$-CN$、$-NO_2$、$-OH$、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5元至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3元至12元杂环基、$-SR^b$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2OR^b$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cS(=O)_2R^a$、$-NR^cS(=O)R^a$、$-NR^cS(=O)_2OR^b$、$-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-OS(=O)_2R^a$、$-OS(=O)_2OR^b$、$-OS(=O)_2NR^cR^d$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$或$-C(=O)NR^cR^d$，其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代；

[0040] p是0至3的整数；

[0041] U是$-C(R^4)_2-$或$-C(=O)-$；

[0042] 每个R^4独立地是氢、卤素、$-CN$、$-NO_2$、$-OH$、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基，其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代；或

[0043] 两个R^4与它们所连接的碳原子一起形成C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基，其中所述碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代；

[0044] 每个R^D独立地是氧代、卤素、$-CN$、$-NO_2$、$-OH$、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、C_{6-10}芳基或5至10元杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代；

[0045] d是选自0至4的整数；

[0046] R^3是氢、氘、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}烷基；并且

[0047] q是0至2的整数;

[0048] 其中:

[0049] 每个R^u独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2OR^b$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cS(=O)$_2R^a$、-NR^cS(=O)R^a、-NR^cS(=O)$_2OR^b$、-NR^cS(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-OS(=O)$_2R^a$、-OS(=O)$_2OR^b$、-OS(=O)$_2NR^cR^d$、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b或-C(=O)NR^cR^d;其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基和5至6元杂芳基;或

[0050] 两个R^u与一个或多个插入原子一起形成C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基或3至12元杂环基;

[0051] 每个R^a独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、C_{6-10}芳基或5至10元杂芳基;

[0052] 每个R^b独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、C_{6-10}芳基或5至10元杂芳基;和

[0053] 每个R^c和R^d独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、C_{6-10}芳基或5至10元杂芳基;或

[0054] R^c和R^d与它们所连接的氮原子一起形成3至12元杂环基或5至10元杂芳基,其中该杂环基或杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基和3至6元杂环基;

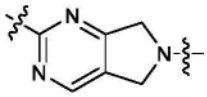
[0055] 其中R^a、R^b、R^c和R^d各自独立地且任选地被一个或多个R^z取代;

[0056] 每个R^z独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基或5至6元杂芳基。

[0057] 在某些实施方案中,当环A是10元双环杂芳基时,环A不是异喹啉基。

[0058] 在某些实施方案中,

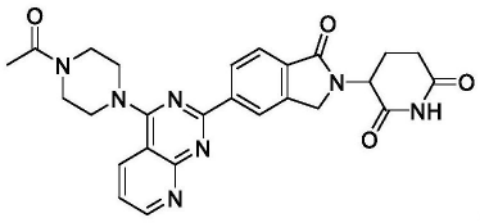
[0059] i)当环A是

[0060] 时,

[0061] 则m不是0;

[0062] ii)当每个R^1独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{3-12}碳环基或-C(=O)(C_{1-6}烷基)时,则1)m不是0;并且2)两个偕位R^2不一起形成氧代;和

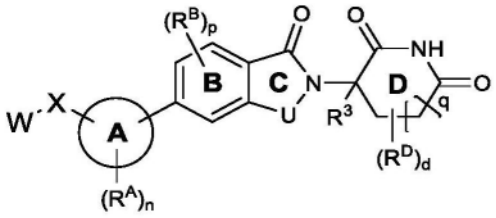
[0063] iii)所述化合物不是

[0064] 。

[0065] 在某些实施方案中,环A不是吡啶并[2,3-d]嘧啶基。

[0066] 在某些实施方案中,两个R^1与它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个R^{1b}取代的哌嗪基,则环A不是吡啶并[2,3-d]嘧啶基。

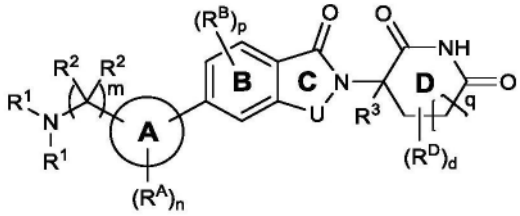
[0067] 在某些实施方案中,化合物是式II-1的化合物

[0068] 

(II-1),

[0069] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

[0070] 在某些实施方案中,化合物是式II-2的化合物

[0071] 

(II-2),

[0072] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

[0073] 在某些实施方案中,W是$-N(R^1)_2$、3至12元杂环基(例如,包含一个或两个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环基)或5至10元杂芳基(例如,包含一个或两个5或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂芳基),其中所述杂环基或杂芳基任选地被一个或多个R^{1b}取代。

[0074] 在某些实施方案中,两个R^1与它们所连接的氮原子一起形成3至12元杂环基(例如,包含一个或两个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环基)或5至10元杂芳基(例如,包含一个或两个5或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂芳基),其中所述杂环基或杂芳基任选地被一个或多个R^{1b}取代。

[0075] 在某些实施方案中,每个R^1独立地是氢、C_{1-6}烷基(例如,甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、戊基(C_5)或己基(C_6))、C_{2-6}烯基(例如,乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)、戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)或己烯基(C_6))、C_{2-6}炔基(例如,乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)、戊炔基(C_5)或己炔基(C_6))、C_{3-12}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)、环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、双环[2.2.1]庚烷基(C_7)、双环[2.2.2]辛烷基(C_8)、环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})或螺环[4.5]癸烷基(C_{10}))、3至12元杂环基(例如,包含一个或两个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环基)、C_{6-10}芳基(例如,苯基或萘基)、5至10元杂芳基(例如,包含一个或两个5或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂芳基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(C_{6-10}芳基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(5至10元杂芳基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(C_{3-12}碳环基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(3至12元杂环基)、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2OR^b$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$或$-C(=O)NR^cR^d$,其中所述烷基、亚烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地

被一个或多个R^{1a}取代。

[0076] 在某些实施方案中,每个R^1独立地是氢、C_{1-6}烷基、-(C_{1-6}亚烷基)-(C_{6-10}芳基)或-(C_{1-6}亚烷基)-(5至10元杂芳基),其中所述烷基、亚烷基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^{1a}取代。

[0077] 在某些实施档案中,每个R^{1a}独立地是氧代、卤素(例如,-F、-Cl、-Br或-I)、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基(例如,甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、戊基(C_5)或己基(C_6))、C_{1-6}烷氧基(例如,甲氧基(C_1)、乙氧基(C_2)、正丙氧基(C_3)、异丙氧基(C_3)、正丁氧基(C_4)、异丁氧基(C_4)、仲丁氧基(C_4)、叔丁氧基(C_4)、戊氧基(C_5)或己氧基(C_6))、C_{1-6}烷基氨基(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二-正丙基氨基、二-异丙基氨基、二-正丁基氨基、二-异丁基氨基、二-仲丁基氨基、二-叔丁基氨基、二戊基氨基、二己基氨基、甲基乙基氨基、甲基-正丙基氨基、甲基-异丙基氨基、甲基-正丁基氨基、甲基-异丁基氨基、甲基-仲丁基氨基、甲基-叔丁基氨基、甲基戊基氨基、甲基己基氨基、乙基-正丙基氨基、乙基-异丙基氨基、乙基-正丁基氨基、乙基-仲丁基氨基、乙基-异丁基氨基、乙基-叔丁基氨基、乙基戊基氨基、乙基己基氨基、丙基-正丁基氨基、丙基-异丁基氨基、丙基-仲丁基氨基、丙基-叔丁基氨基、丙基戊基氨基、丙基己基氨基、正丁基戊基氨基、异丁基戊基氨基、仲丁基戊基氨基、叔丁基戊基氨基、正丁基己基氨基、异丁基己基氨基、仲丁基己基氨基、叔丁基己基氨基或戊基己基氨基)、C_{2-6}烯基(例如,乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)、戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)或己烯基(C_6))、C_{2-6}炔基(例如,乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)、戊炔基(C_5)或己炔基(C_6))、C_{3-12}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)、环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、双环[2.2.1]庚烷基(C_7)、双环[2.2.2]辛烷基(C_8)、环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})或螺环[4.5]癸烷基(C_{10}))、3至12元杂环基(例如,包含一个或两个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环基)、C_{6-10}芳基(例如,苯基或萘基)、5至10元杂芳基(例如,包含一个或两个5或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂芳基)、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2OR^b$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cS(=O)$_2R^a$、-NR^cS(=O)R^a、-NR^cS(=O)$_2OR^b$、-NR^cS(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-OS(=O)$_2R^a$、-OS(=O)$_2OR^b$、-OS(=O)$_2NR^cR^d$、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b或-C(=O)NR^cR^d,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0078] 在某些实施方案中,每个R^{1a}独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0079] 在某些实施方案中,每个R^{1a}独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基、5至6元杂芳基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0080] 在某些实施方案中,每个R^{1a}独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0081] 在某些实施方案中,每个R^{1a}独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0082] 在某些实施方案中,每个R^{1a}独立地是卤素、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基或5至10元杂芳基,其中所述烷基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0083] 在某些实施方案中,每个R^{1b}独立地是氧代、卤素(例如,-F、-Cl、-Br或-I)、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基(例如,甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、戊基(C_5)或己基(C_6))、C_{1-6}烷氧基(例如,甲氧基(C_1)、乙氧基(C_2)、正丙氧基(C_3)、异丙氧基(C_3)、正丁氧基(C_4)、异丁氧基(C_4)、仲丁氧基(C_4)、叔丁氧基(C_4)、戊氧基(C_5)或己氧基(C_6))、C_{1-6}烷基氨基(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二-正丙基氨基、二-异丙基氨基、二-正丁基氨基、二-异丁基氨基、二-仲丁基氨基、二-叔丁基氨基、二戊基氨基、二己基氨基、甲基乙基氨基、甲基-正丙基氨基、甲基-异丙基氨基、甲基-正丁基氨基、甲基-异丁基氨基、甲基-仲丁基氨基、甲基-叔丁基氨基、甲基戊基氨基、甲基己基氨基、乙基-正丙基氨基、乙基-异丙基氨基、乙基-正丁基氨基、乙基-仲丁基氨基、乙基-异丁基氨基、乙基-叔丁基氨基、乙基戊基氨基、乙基己基氨基、丙基-正丁基氨基、丙基-异丁基氨基、丙基-仲丁基氨基、丙基-叔丁基氨基、丙基戊基氨基、丙基己基氨基、正丁基戊基氨基、异丁基戊基氨基、仲丁基戊基氨基、叔丁基戊基氨基、正丁基己基氨基、异丁基己基氨基、仲丁基己基氨基、叔丁基己基氨基或戊基己基氨基)、C_{2-6}烯基(例如,乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)、戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)或己烯基(C_6))、C_{2-6}炔基(例如,乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)、戊炔基(C_5)或己炔基(C_6))、C_{3-12}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)、环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、双环[2.2.1]庚烷基(C_7)、双环[2.2.2]辛烷基(C_8)、环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})或螺环[4.5]癸烷基(C_{10}))、3至12元杂环基(例如,包含一个或两个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环基)、C_{6-10}芳基(例如,苯基或萘基)、5至10元杂芳基(例如,包含一个或两个5或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂芳基)、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2OR^b$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cS(=O)$_2R^a$、-NR^cS(=O)R^a、-NR^cS(=O)$_2OR^b$、-NR^cS(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-OS(=O)$_2R^a$、-OS(=O)$_2OR^b$、-OS(=O)$_2NR^cR^d$、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b或-C(=O)NR^cR^d,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0084] 在某些实施方案中,每个R^{1b}独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0085] 在某些实施方案中,每个R^{1b}独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基、5至6元杂芳基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0086] 在某些实施方案中,每个R^{1b}独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0087] 在某些实施方案中,每个R^{1b}独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0088] 在某些实施方案中,每个R^{1b}独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基、5至6元杂芳基或-$S(=O)_2R^a$,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0089] 在某些实施方案中,每个R^{1b}独立地是氧代、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_6芳基、5至6元杂芳基或-$S(=O)_2R^a$,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0090] 在某些实施方案中,两个邻位R^{1b}与插入原子一起形成C_{6-10}芳基(例如,苯基或萘基)、5至10元杂芳基(例如,包含一个或两个5或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂芳基),其中所述芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0091] 在某些实施方案中,X是-$[C(R^2)_2]_m$-、O或NR^X。

[0092] 在某些实施方案中,X是-$[C(R^2)_2]_m$-。在某些实施方案中,X是O。在某些实施方案中,X是NR^X。在某些实施方案中,当X是O或NR^X时,则W是3至12元杂环基或5至10元杂芳基,其中所述杂环基或杂芳基任选地被一个或多个R^{1b}取代。

[0093] 在某些实施方案中,每个R^2独立地是氢、卤素(例如,-F、-Cl、-Br或-I)、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基(例如,甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、戊基(C_5)或己基(C_6))、C_{1-6}烷氧基(例如,甲氧基(C_1)、乙氧基(C_2)、正丙氧基(C_3)、异丙氧基(C_3)、正丁氧基(C_4)、异丁氧基(C_4)、仲丁氧基(C_4)、叔丁氧基(C_4)、戊氧基(C_5)或己氧基(C_6))、C_{1-6}烷基氨基(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二-正丙基氨基、二-异丙基氨基、二-正丁基氨基、二-异丁基氨基、二-仲丁基氨基、二-叔丁基氨基、二戊基氨基、二己基氨基、甲基乙基氨基、甲基-正丙基氨基、甲基-异丙基氨基、甲基-正丁基氨基、甲基-异丁基氨基、甲基-仲丁基氨基、甲基-叔丁基氨基、甲基戊基氨基、甲基己基氨基、乙基-正丙基氨基、乙基-异丙基氨基、乙基-正丁基氨基、乙基-仲丁基氨基、乙基-异丁基氨基、乙基-叔丁基氨基、乙基戊基氨基、乙基己基氨基、丙基-正丁基氨基、丙基-异丁基氨基、丙基-仲丁基氨基、丙基-叔丁基氨基、丙基戊基氨基、丙基己基氨基、正丁基戊基氨基、异丁基戊基氨基、仲丁基戊基氨基、叔丁基戊基氨基、正丁基己基氨基、异丁基己基氨基、仲丁基己基氨基、叔丁基己基氨基或戊基己基氨基)、C_{2-6}烯基(例如,乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)、戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)或己烯基(C_6))、C_{2-6}炔基(例如,乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)、戊炔基(C_5)或己炔基(C_6))、C_{3-12}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基

(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)、环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、双环[2.2.1]庚烷基(C_7)、双环[2.2.2]辛烷基(C_8)、环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})或螺环[4.5]癸烷基(C_{10}))、3至12元杂环基(例如,包含一个或两个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环基)、C_{6-10}芳基(例如,苯基或萘基)、5至10元杂芳基(例如,包含一个或两个5或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂芳基)、$-SR^b$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2OR^b$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cS(=O)_2R^a$、$-NR^cS(=O)R^a$、$-NR^cS(=O)_2OR^b$、$-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-OS(=O)_2R^a$、$-OS(=O)_2OR^b$、$-OS(=O)_2NR^cR^d$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$或$-C(=O)NR^cR^d$,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0094] 在某些实施方案中,每个R^2独立地是氢、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0095] 在某些实施方案中,每个R^2独立地是氢、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基、5至6元杂芳基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0096] 在某些实施方案中,每个R^2独立地是氢、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0097] 在某些实施方案中,每个R^2独立地是氢、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0098] 在某些实施方案中,每个R^2独立地是氢或C_{1-6}烷基。在某些实施方案中,每个R^2是氢。

[0099] 在某些实施方案中,两个偕位R^2一起形成氧代。

[0100] 在某些实施方案中,两个偕位R^2与它们所连接的碳原子一起形成C_{3-6}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)或环己二烯基(C_6))或3至6元杂环基(例如,包含一个3至6元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基),其中所述碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0101] 在某些实施方案中,m是0至5的整数。在某些实施方案中,m是0。在某些实施方案中,m是1。在某些实施方案中,m是2。在某些实施方案中,m是3。在某些实施方案中,m是4。在某些实施方案中,m是5。

[0102] 在某些实施方案中,R^X是氢、C_{1-6}烷基(例如,甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、戊基(C_5)或己基(C_6))、C_{2-6}烯基(例如,乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)、戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)或己烯基(C_6))、C_{2-6}炔基(例如,乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、

2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)、戊炔基(C_5)或己炔基(C_6))、C_{3-12}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)、环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、双环[2.2.1]庚烷基(C_7)、双环[2.2.2]辛烷基(C_8)、环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})或螺环[4.5]癸烷基(C_{10}))、3至12元杂环基(例如,包含一个或两个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环基)、C_{6-10}芳基(例如,苯基或萘基)、5至10元杂芳基(例如,包含一个或两个5或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂芳基)、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2OR^b$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b或-C(=O)NR^cR^d,其中所述烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0103] 在某些实施方案中,R^X是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基、5至6元杂芳基、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2OR^b$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b或-C(=O)NR^cR^d,其中所述烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0104] 在某些实施方案中,R^X是氢、C_{1-6}烷基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2OR^b$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b或-C(=O)NR^cR^d,其中所述烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0105] 在某些实施方案中,环A是9或10元双环稠环体系,其包含至少一个5或6元杂芳基(例如,包含一个5或6元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基)。

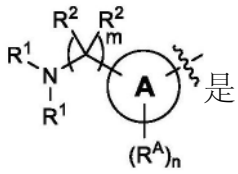
[0106] 在某些实施方案中,环A是9或10元双环稠环体系,其包含一个5或6元杂芳基(例如,包含一个5或6元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基)和一个C_{5-6}碳环基(例如,环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)或环己二烯基(C_6))或5至6元杂环基(例如,包含一个5至6元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基)。

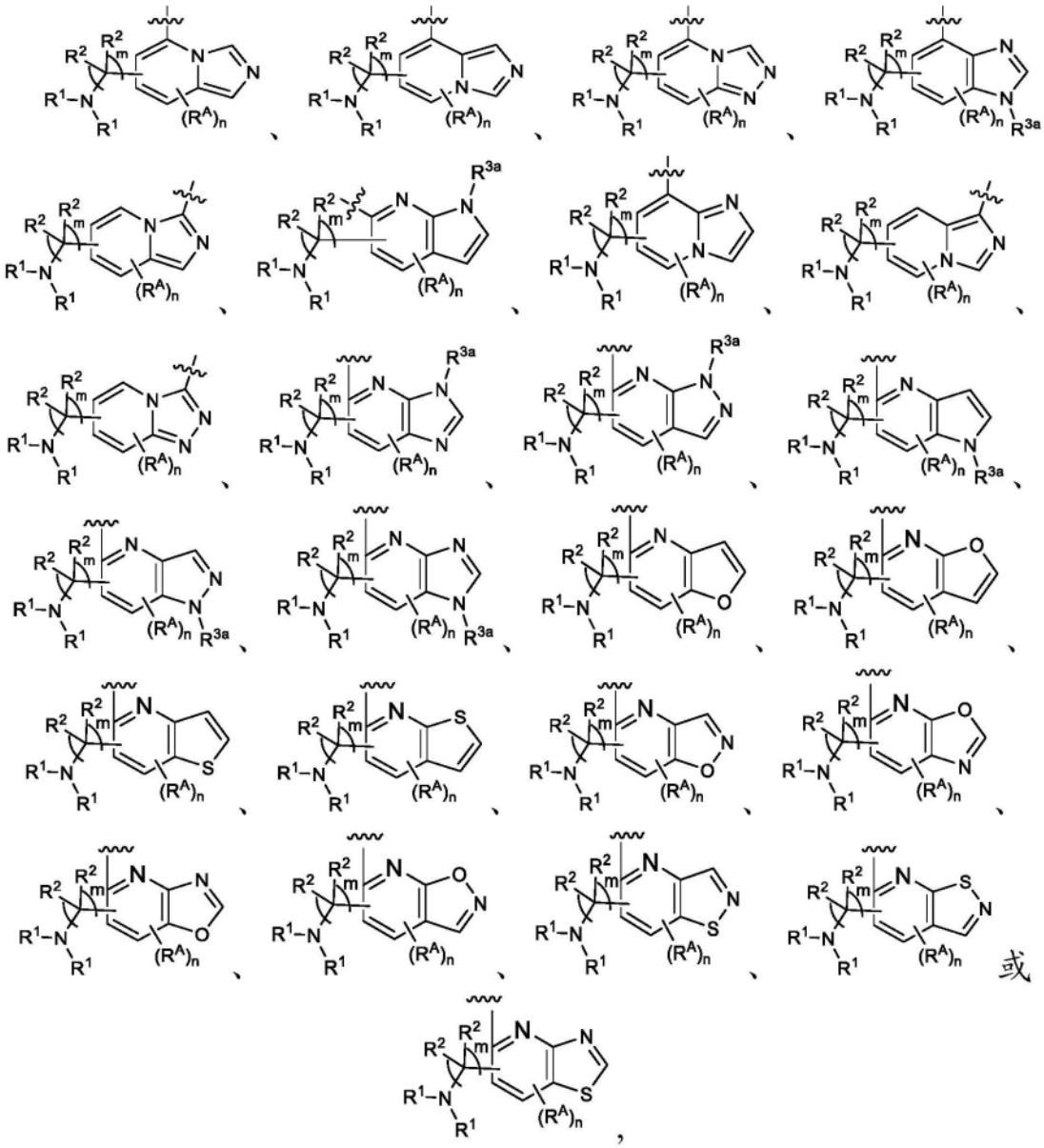
[0107] 在某些实施方案中,环A是9或10元双环杂芳基(例如,包含两个5或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的双环杂芳基)。

[0108] 在某些实施方案中,环A是9元双环杂芳基(例如,包含一个5元环和一个6元环以及1-5个选自N、O和S的杂原子的双环杂芳基,其中所述5元环和所述6元环中的至少一个是杂芳基)。

[0109] 在某些实施方案中,环A是包含1至4个氮原子的9元双环杂芳基。

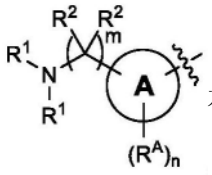
[0110] 在某些实施方案中,环A是咪唑并[1,5-a]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吲哚基、苯并[d]咪唑基、吲唑基、苯并[d]异噁唑基、苯并[d]噁唑基、苯并[d]异噻唑基、苯并[d]噻唑基、苯并[b]噻吩基或苯并呋喃基。

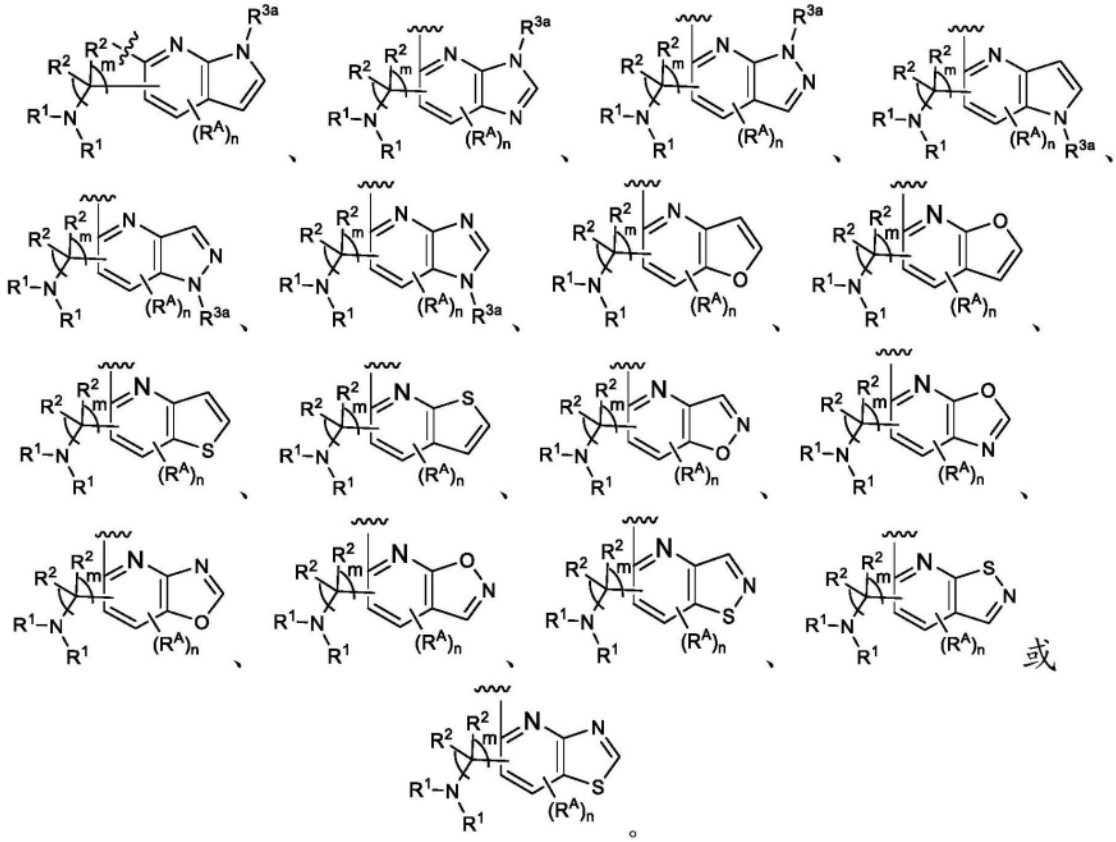
[0111] 在某些实施方案中,  是

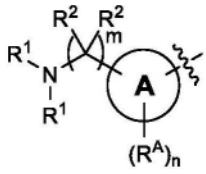
[0112] 

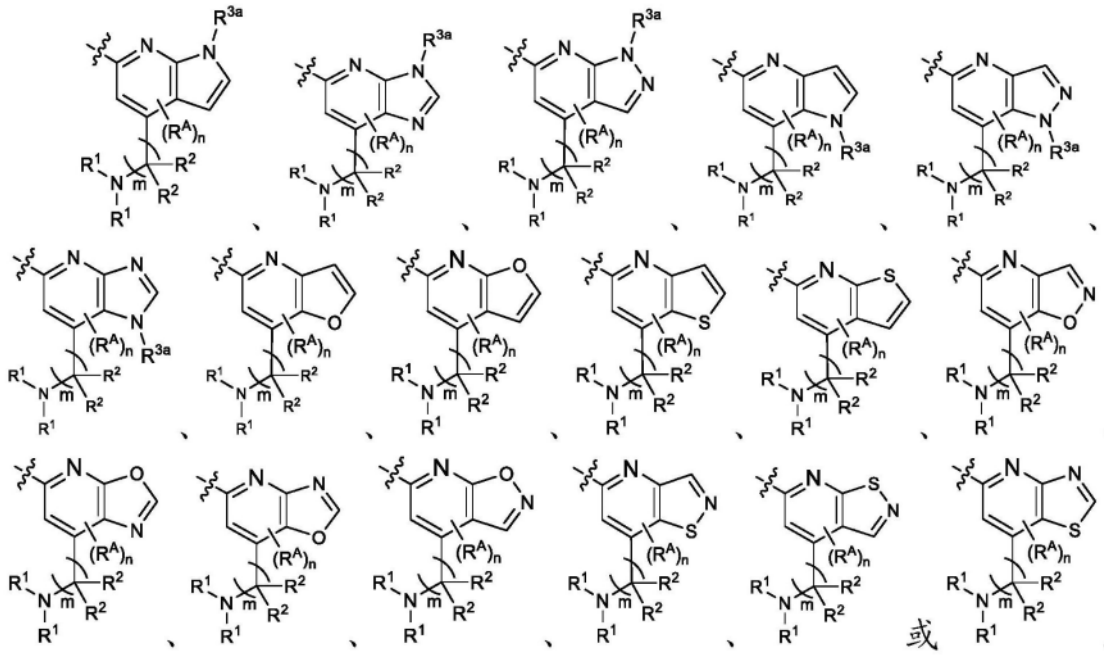
[0113] 其中：

[0114] R^{3a}是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2OR^b$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$或$-C(=O)NR^cR^d$，其中所述烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0115] 在某些实施方案中，是

[0116] 

[0117] 在某些实施方案中，是



[0118]

[0119] 在某些实施方案中，R^{3a}是氢、C_{1-6}烷基(例如，甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、戊基(C_5)或己基(C_6))、C_{1-6}杂烷基(例如，包含1-3个选自O、N和S的杂原子的C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基(例如，乙烯基(C_2)、1-丙烯

基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)、戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)或己烯基(C_6))、C_{2-6}炔基(例如,乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)、戊炔基(C_5)或己炔基(C_6))、C_{3-12}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)、环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、双环[2.2.1]庚烷基(C_7)、双环[2.2.2]辛烷基(C_8)、环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})或螺环[4.5]癸烷基(C_{10}))、3至12元杂环基(例如,包含一个或两个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环基)、C_{6-10}芳基(例如,苯基或萘基)、5至10元杂芳基(例如,包含一个或两个5或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂芳基)、-(C_{1-3}亚烷基)-(C_{3-6}碳环基)、-(C_{1-3}亚烷基)-(3至6元杂环基)、-(C_{1-3}亚烷基)-(C_6芳基)、-(C_{1-3}亚烷基)-(5至6元杂芳基)、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2OR^b$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$或$-C(=O)NR^cR^d$,其中所述烷基、亚烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

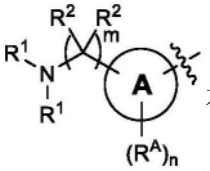
[0120] 在某些实施方案中,R^{3a}是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基、5至6元杂芳基、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2OR^b$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$或$-C(=O)NR^cR^d$,其中所述烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

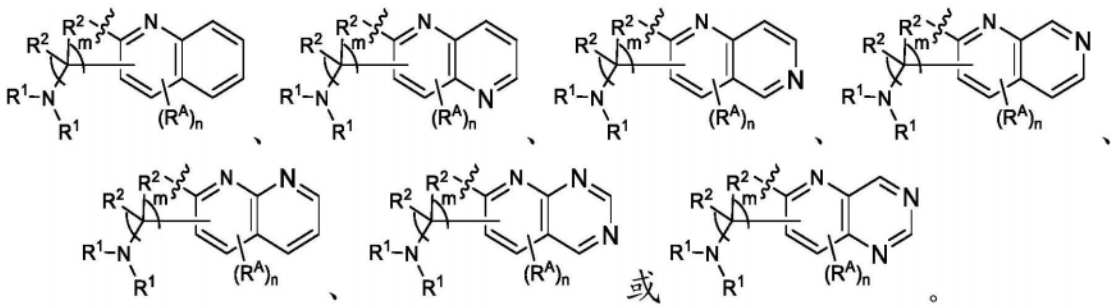
[0121] 在某些实施方案中,R^{3a}是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2OR^b$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$或$-C(=O)NR^cR^d$,其中所述烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0122] 在某些实施方案中,R^{3a}是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基或-(C_{1-3}亚烷基)-(C_6芳基),其中所述烷基、亚烷基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0123] 在某些实施方案中,环A是10元双环杂芳基(例如,包含两个6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的双环杂芳基,其中这两个6元环中的至少一个是杂芳基)。

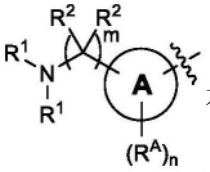
[0124] 在某些实施方案中,环A是包含1至3个氮原子的10元双环杂芳基。

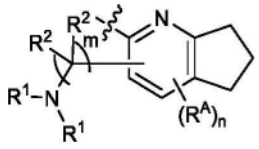
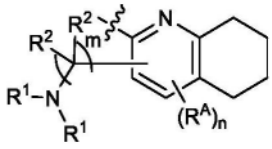
[0125] 在某些实施方案中, 是

[0126] 

[0127] 在某些实施方案中,环A是9或10元双环稠环体系,其包含一个5或6元杂芳基和一个5至6元杂环基或C_{5-6}碳环基。

[0128] 在某些实施方案中,环A是9或10元双环稠环体系,其包含一个5或6元杂芳基和一个C_{5-6}碳环基。

[0129] 在某些实施方案中,  是

[0130]  或 。

[0131] 在某些实施方案中,每个R^A独立地是氧代、卤素(例如,-F、-Cl、-Br或-I)、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基(例如,甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、戊基(C_5)或己基(C_6))、C_{1-6}烷氧基(例如,甲氧基(C_1)、乙氧基(C_2)、正丙氧基(C_3)、异丙氧基(C_3)、正丁氧基(C_4)、异丁氧基(C_4)、仲丁氧基(C_4)、叔丁氧基(C_4)、戊氧基(C_5)或己氧基(C_6))、C_{1-6}烷基氨基(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二-正丙基氨基、二-异丙基氨基、二-正丁基氨基、二-异丁基氨基、二-仲丁基氨基、二-叔丁基氨基、二戊基氨基、二己基氨基、甲基乙基氨基、甲基-正丙基氨基、甲基-异丙基氨基、甲基-正丁基氨基、甲基-异丁基氨基、甲基-仲丁基氨基、甲基-叔丁基氨基、甲基戊基氨基、甲基己基氨基、乙基-正丙基氨基、乙基-异丙基氨基、乙基-正丁基氨基、乙基-仲丁基氨基、乙基-异丁基氨基、乙基-叔丁基氨基、乙基戊基氨基、乙基己基氨基、丙基-正丁基氨基、丙基-异丁基氨基、丙基-仲丁基氨基、丙基-叔丁基氨基、丙基戊基氨基、丙基己基氨基、正丁基戊基氨基、异丁基戊基氨基、仲丁基戊基氨基、叔丁基戊基氨基、正丁基己基氨基、异丁基己基氨基、仲丁基己基氨基、叔丁基己基氨基或戊基己基氨基)、C_{2-6}烯基(例如,乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)、戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)或己烯基(C_6))、C_{2-6}炔基(例如,乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)、戊炔基(C_5)或己炔基(C_6))、C_{3-12}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)、环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、双环[2.2.1]庚烷基(C_7)、双环[2.2.2]辛烷基(C_8)、环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})或螺环[4.5]癸烷基(C_{10}))、3至12元杂环基(例如,包含一个或两个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环基)、C_{6-10}芳基(例如,苯基或萘基)、5至10元杂芳基(例如,包含一个或两个5或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂芳基)、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2OR^b$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cS(=O)$_2R^a$、-NR^cS(=O)R^a、-NR^cS(=O)$_2OR^b$、-NR^cS(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-OS(=O)$_2R^a$、-OS(=O)$_2OR^b$、-OS(=O)$_2NR^cR^d$、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b或-C(=O)NR^cR^d,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0132] 在某些实施方案中,每个R^A独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、C_{6-10}芳基、5至10元杂

芳基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0133] 在某些实施方案中,每个R^A独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基、5至6元杂芳基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0134] 在某些实施方案中,每个R^A独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0135] 在某些实施方案中,每个R^A独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0136] 在某些实施方案中,每个R^A独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基、C_6芳基、5至6元杂芳基或-$NR^cS(=O)R^a$,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0137] 在某些实施方案中,每个R^A独立地是氧代、卤素、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基、5至6元杂芳基或-$NR^cS(=O)R^a$,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0138] 在某些实施方案中,在化合价允许时,n是0至10的整数。

[0139] 在某些实施方案中,n是0。在某些实施方案中,n是1。在某些实施方案中,n是2。在某些实施方案中,n是3。在某些实施方案中,在化合价允许时,n是4。在某些实施方案中,在化合价允许时,n是5。在某些实施方案中,在化合价允许时,n是6。在某些实施方案中,在化合价允许时,n是7。在某些实施方案中,n是8。在某些实施方案中,在化合价允许时,n是9。在某些实施方案中,在化合价允许时,n是10。

[0140] 在某些实施方案中,两个邻位R^A与插入原子一起形成C_{3-12}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)、环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、双环[2.2.1]庚烷基(C_7)、双环[2.2.2]辛烷基(C_8)、环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})或螺环[4.5]癸烷基(C_{10}))、3至12元杂环基(例如,包含一个或两个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环基),其中所述碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0141] 在某些实施方案中,每个R^B独立地是卤素(例如,-F、-Cl、-Br或-I)、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基(例如,甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、戊基(C_5)或己基(C_6))、C_{1-6}烷氧基(例如,甲氧基(C_1)、乙氧基(C_2)、正丙氧基(C_3)、异丙氧基(C_3)、正丁氧基(C_4)、异丁氧基(C_4)、仲丁氧基(C_4)、叔丁氧基(C_4)、戊氧基(C_5)或己氧基(C_6))、C_{1-6}烷基氨基(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二-正丙基氨基、二-异丙基氨基、二-正丁基氨基、二-异丁基氨基、二-仲丁基氨基、二-叔丁基氨基、二

戊基氨基、二己基氨基、甲基乙基氨基、甲基-正丙基氨基、甲基-异丙基氨基、甲基-正丁基氨基、甲基-异丁基氨基、甲基-仲丁基氨基、甲基-叔丁基氨基、甲基戊基氨基、甲基己基氨基、乙基-正丙基氨基、乙基-异丙基氨基、乙基-正丁基氨基、乙基-仲丁基氨基、乙基-异丁基氨基、乙基-叔丁基氨基、乙基戊基氨基、乙基己基氨基、丙基-正丁基氨基、丙基-异丁基氨基、丙基-仲丁基氨基、丙基-叔丁基氨基、丙基戊基氨基、丙基己基氨基、正丁基戊基氨基、异丁基戊基氨基、仲丁基戊基氨基、叔丁基戊基氨基、正丁基己基氨基、异丁基己基氨基、仲丁基己基氨基、叔丁基己基氨基或戊基己基氨基)、C_{2-6}烯基(例如,乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)、戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)或己烯基(C_6))、C_{2-6}炔基(例如,乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)、戊炔基(C_5)或己炔基(C_6))、C_{3-12}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)、环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、双环[2.2.1]庚烷基(C_7)、双环[2.2.2]辛烷基(C_8)、环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})或螺环[4.5]癸烷基(C_{10}))、3至12元杂环基(例如,包含一个或两个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环基)、C_{6-10}芳基(例如,苯基或萘基)、5至10元杂芳基(例如,包含一个或两个5或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂芳基)、$-SR^b$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2OR^b$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cS(=O)_2R^a$、$-NR^cS(=O)R^a$、$-NR^cS(=O)_2OR^b$、$-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-OS(=O)_2R^a$、$-OS(=O)_2OR^b$、$-OS(=O)_2NR^cR^d$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$或$-C(=O)NR^cR^d$,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0142] 在某些实施方案中,每个R^B独立地是卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0143] 在某些实施方案中,每个R^B独立地是卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基、5至6元杂芳基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0144] 在某些实施方案中,每个R^B独立地是卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0145] 在某些实施方案中,每个R^B独立地是卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0146] 在某些实施方案中,每个R^B独立地是卤素、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基。

[0147] 在某些实施方案中,p是0至3的整数。

[0148] 在某些实施方案中,p是0。在某些实施方案中,p是1。在某些实施方案中,p是2。在某些实施方案中,p是3。

[0149] 在某些实施方案中,U是-C(R^4)$_2$-或-C(=O)-。

[0150] 在某些实施方案中,每个R^4独立地是氢、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基(例如,甲氧基(C_1)、乙氧基(C_2)、正丙氧基(C_3)、异丙氧基(C_3)、正丁氧基(C_4)、异丁氧基(C_4)、仲丁氧基(C_4)、叔丁氧基(C_4)、戊氧基(C_5)或己氧基(C_6))、C_{1-6}烷基氨基(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二-正丙基氨基、二-异丙基氨基、二-正丁基氨基、二-异丁基氨基、二-仲丁基氨基、二-叔丁基氨基、二戊基氨基、二己基氨基、甲基乙基氨基、甲基-正丙基氨基、甲基-异丙基氨基、甲基-正丁基氨基、甲基-异丁基氨基、甲基-仲丁基氨基、甲基-叔丁基氨基、甲基戊基氨基、甲基己基氨基、乙基-正丙基氨基、乙基-异丙基氨基、乙基-正丁基氨基、乙基-仲丁基氨基、乙基-异丁基氨基、乙基-叔丁基氨基、乙基戊基氨基、乙基己基氨基、丙基-正丁基氨基、丙基-异丁基氨基、丙基-仲丁基氨基、丙基-叔丁基氨基、丙基戊基氨基、丙基己基氨基、正丁基戊基氨基、异丁基戊基氨基、仲丁基戊基氨基、叔丁基戊基氨基、正丁基己基氨基、异丁基己基氨基、仲丁基己基氨基、叔丁基己基氨基或戊基己基氨基)、C_{3-6}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)或环己二烯基(C_6))或3至6元杂环基(例如,包含一个3至6元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基),其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0151] 在某些实施方案中,每个R^4独立地是氢或C_{1-6}烷基。在某些实施方案中,每个R^4是氢。

[0152] 在某些实施方案中,两个R^4与它们所连接的碳原子一起形成C_{3-6}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)或环己二烯基(C_6))或3至6元杂环基(例如,包含一个3至6元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基),其中该碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0153] 在某些实施方案中,每个R^D独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基(例如,甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、戊基(C_5)或己基(C_6))、C_{1-6}烷氧基(例如,甲氧基(C_1)、乙氧基(C_2)、正丙氧基(C_3)、异丙氧基(C_3)、正丁氧基(C_4)、异丁氧基(C_4)、仲丁氧基(C_4)、叔丁氧基(C_4)、戊氧基(C_5)或己氧基(C_6))、C_{1-6}烷基氨基(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二-正丙基氨基、二-异丙基氨基、二-正丁基氨基、二-异丁基氨基、二-仲丁基氨基、二-叔丁基氨基、二戊基氨基、二己基氨基、甲基乙基氨基、甲基-正丙基氨基、甲基-异丙基氨基、甲基-正丁基氨基、甲基-异丁基氨基、甲基-仲丁基氨基、甲基-叔丁基氨基、甲基戊基氨基、甲基己基氨基、乙基-正丙基氨基、乙基-异丙基氨基、乙基-正丁基氨基、乙基-仲丁基氨基、乙基-异丁基氨基、乙基-叔丁基氨基、乙基戊基氨基、乙基己基氨基、丙基-正丁基氨基、丙基-异丁基氨基、丙基-仲丁基氨基、丙基-叔丁基氨基、丙基戊基氨基、丙基己基氨基、正丁基戊基氨基、异丁基戊基氨基、仲丁基戊基氨基、叔丁基戊基氨基、正丁基己基氨基、异丁基己基氨基、仲丁基己基氨基、叔丁基己基氨基或戊基己基氨基)、C_{2-6}烯基(例如,乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)、戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)或己烯基(C_6))、C_{2-6}炔基(例如,乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)、戊炔基(C_5)或己炔基(C_6))、C_{3-12}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)、环庚基(C_7)、环庚

烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、双环[2.2.1]庚烷基(C_7)、双环[2.2.2]辛烷基(C_8)、环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})或螺环[4.5]癸烷基(C_{10}))、3至12元杂环基(例如,包含一个或两个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环基)、C_{6-10}芳基(例如,苯基或萘基)、5至10元杂芳基(例如,包含一个或两个5或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂芳基),其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0154] 在某些实施方案中,每个R^D独立地是氢、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基、5至6元杂芳基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0155] 在某些实施方案中,每个R^D独立地是氢、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0156] 在某些实施方案中,每个R^D独立地是氢、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0157] 在某些实施方案中,d是选自0至4的整数。

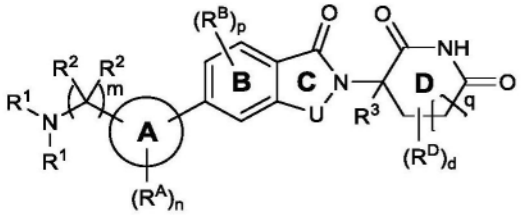
[0158] 在某些实施方案中,d是0。在某些实施方案中,d是1。在某些实施方案中,d是2。在某些实施方案中,d是3。在某些实施方案中,d是4。

[0159] 在某些实施方案中,R^3是氢、氘、C_{1-6}卤代烷基(例如,包含1-8个选自-F、-Cl和-Br的卤素原子的C_{1-6}烷基)或C_{1-6}烷基(例如,甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、戊基(C_5)或己基(C_6))。

[0160] 在某些实施方案中,R^3是氢。

[0161] 在某些实施方案中,q是0至2的整数。在某些实施方案中,q是0。在某些实施方案中,q是1。在某些实施方案中,q是2。

[0162] 在某些实施方案中,化合物是式II-2的化合物

[0163] 

(II-2),

[0164] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中:

[0165] 两个R^1与它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个R^{1b}取代的3至12元杂环基;

[0166] 每个R^{1b}独立地是氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、$-SR^b$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2OR^b$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cS(=O)_2R^a$、$-NR^cS(=O)R^a$、$-NR^cS(=O)_2OR^b$、$-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-OS(=O)_2R^a$、-OS

(=O)$_2$OR^b、-OS(=O)$_2$NR^{c}R^d、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^{c}R^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^{b}或-C(=O)NR^{c}R^d,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^{u}取代;或

[0167] 两个邻位R^{1b}与插入原子一起形成C$_6$芳基或5至6元杂芳基,其中该芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^{u}取代;

[0168] 每个R^{2}是氢;

[0169] m是1;

[0170] 环A是包含一个5或6元杂芳基和一个C$_{5-6}$碳环基的9或10元双环稠合杂芳基或9或10元双环稠环体系;

[0171] 每个R^{A}独立地是氧代、卤素、-CN、-NO$_2$、-OH、-NH$_2$、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$烷基氨基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{6-10}$芳基、5至10元杂芳基、C$_{3-12}$碳环基、3至12元杂环基、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2$R^a、-S(=O)$_2$OR^b、-S(=O)$_2$NR^{c}R^d、-NR^{c}S(=O)$_2$R^a、-NR^{c}S(=O)R^a、-NR^{c}S(=O)$_2$OR^b、-NR^{c}S(=O)$_2$NR^{c}R^d、-NR^{b}C(=O)NR^{c}R^d、-NR^{b}C(=O)R^a、-NR^{b}C(=O)OR^b、-OS(=O)$_2$R^a、-OS(=O)$_2$OR^b、-OS(=O)$_2$NR^{c}R^d、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^{c}R^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^{b}或-C(=O)NR^{c}R^d,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^{u}取代;

[0172] n是0至2的整数;

[0173] 每个R^{B}独立地是卤素、-CN、-NO$_2$、-OH、-NH$_2$、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$烷基氨基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{6-10}$芳基、5元至10元杂芳基、C$_{3-12}$碳环基、3元至12元杂环基、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2$R^a、-S(=O)$_2$OR^b、-S(=O)$_2$NR^{c}R^d、-NR^{c}S(=O)$_2$R^a、-NR^{c}S(=O)R^a、-NR^{c}S(=O)$_2$OR^b、-NR^{c}S(=O)$_2$NR^{c}R^d、-NR^{b}C(=O)NR^{c}R^d、-NR^{b}C(=O)R^a、-NR^{b}C(=O)OR^b、-OS(=O)$_2$R^a、-OS(=O)$_2$OR^b、-OS(=O)$_2$NR^{c}R^d、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^{c}R^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^{b}或-C(=O)NR^{c}R^d,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^{u}取代;

[0174] p是0至3的整数;

[0175] U是-CH$_2$-;

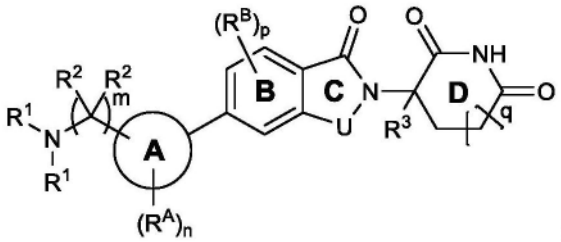
[0176] 每个R^{D}独立地是氧代、卤素、-CN、-NO$_2$、-OH、-NH$_2$、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$烷基氨基、C$_{3-6}$碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^{u}取代;

[0177] d是选自0至4的整数;

[0178] R^{3}是氢、氘、C$_{1-6}$卤代烷基或C$_{1-6}$烷基;并且

[0179] q是1。

[0180] 在某些实施方案中,化合物是式I的化合物:

[0181] 

(I),

[0182] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体，其中：

[0183] 每个R^1独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-14}芳基、5至14元杂芳基、C_{3-10}碳环基、3至10元杂环基、-(C_{1-6}烷基)-(C_{6-14}芳基)、-(C_{1-6}烷基)-(5至14元杂芳基)、-(C_{1-6}烷基)-(C_{3-10}碳环基)、-(C_{1-6}烷基)-(3至10元杂环基)，其中所述烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^{1a}取代；

[0184] 每个R^{1a}独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-14}芳基、5至14元杂芳基、C_{3-10}碳环基、3至10元杂环基、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2OR^b$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cS(=O)$_2R^a$、-NR^cS(=O)R^a、-NR^cS(=O)$_2OR^b$、-NR^cS(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-OS(=O)$_2R^a$、-OS(=O)$_2OR^b$、-OS(=O)$_2NR^cR^d$、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b或-C(=O)NR^cR^d，其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代；或

[0185] 两个R^1与它们所连接的氮原子一起形成3至12元杂环基，其中所述杂环基任选地被一个或多个R^{1b}取代；

[0186] 每个R^{1b}独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-14}芳基、5至14元杂芳基、C_{3-10}碳环基、3至10元杂环基、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2OR^b$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cS(=O)$_2R^a$、-NR^cS(=O)R^a、-NR^cS(=O)$_2OR^b$、-NR^cS(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-OS(=O)$_2R^a$、-OS(=O)$_2OR^b$、-OS(=O)$_2NR^cR^d$、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b或-C(=O)NR^cR^d，其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代；

[0187] 每个R^2独立地是氢、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-14}芳基、5至14元杂芳基、C_{3-10}碳环基、3至10元杂环基、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2OR^b$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cS(=O)$_2R^a$、-NR^cS(=O)R^a、-NR^cS(=O)$_2OR^b$、-NR^cS(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-OS(=O)$_2R^a$、-OS(=O)$_2OR^b$、-OS(=O)$_2NR^cR^d$、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b或-C(=O)NR^cR^d，其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代；

[0188] 两个R^2一起形成氧代；或

[0189] 两个R^2与插入碳原子一起形成C_{3-10}碳环基或3至10元杂环基，其中所述碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代；

[0190] m是1至5的整数；

[0191] 环A是9或10元双环杂芳基；

[0192] 每个R^A独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-14}芳基、5至14元杂芳基、C_{3-10}碳环基、3至10元杂环基、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2OR^b$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cS(=O)$_2R^a$、-NR^cS(=O)R^a、-NR^cS(=O)$_2OR^b$、-NR^cS(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-OS(=O)$_2R^a$、-OS(=O)$_2OR^b$、-OS(=O)$_2NR^cR^d$、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b或-C(=O)NR^cR^d，其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或

杂芳基任选地被一个或多个R^u取代;

[0193] 在化合价允许时,n是0至10的整数;

[0194] 每个R^B独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-14}芳基、5元至14元杂芳基、C_{3-10}碳环基、3元至10元杂环基、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2OR^b$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cS(=O)$_2R^a$、-NR^cS(=O)R^a、-NR^cS(=O)$_2OR^b$、-NR^cS(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-OS(=O)$_2R^a$、-OS(=O)$_2OR^b$、-OS(=O)$_2NR^cR^d$、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b或-C(=O)NR^cR^d,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代;

[0195] p是0至3的整数;

[0196] U是-CH_2-或-C(=O)-;

[0197] R^3是氢、氘、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}烷基;和

[0198] q是0至2的整数;

[0199] 其中:

[0200] 每个R^u独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-10}碳环基、3至10元杂环基、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2OR^b$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cS(=O)$_2R^a$、-NR^cS(=O)R^a、-NR^cS(=O)$_2OR^b$、-NR^cS(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-OS(=O)$_2R^a$、-OS(=O)$_2OR^b$、-OS(=O)$_2NR^cR^d$、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b或-C(=O)NR^cR^d;其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-10}碳环基和3至6元杂环基;或

[0201] 两个R^u与一个或多个插入原子一起形成C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-10}碳环基或3至10元杂环基;

[0202] 每个R^a独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}碳环基、3至10元杂环基、C_{6-10}芳基或5至10元杂芳基;

[0203] 每个R^b独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}碳环基、3至10元杂环基、C_{6-10}芳基或5至10元杂芳基;并且

[0204] 每个R^c和R^d独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}碳环基、3至10元杂环基、C_{6-10}芳基或5至10元杂芳基;或

[0205] R^c和R^d与它们所连接的氮原子一起形成3至10元杂环基,

[0206] 其中R^a、R^b、R^c和R^d各自独立地且任选地被一个或多个R^z取代;

[0207] 每个R^z独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,

[0208] 条件是:

[0209] 当环A是10元双环杂芳基时,环A不是异喹啉基。

[0210] 在某些实施方案中,每个R^1独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、-(C_{1-6}烷基)-(C_{6-10}芳基)、-(C_{1-6}烷基)-(5至10元杂芳基)、-(C_{1-6}烷基)-(C_{3-6}碳环基)或-(C_{1-6}烷基)-(3至6元杂环基),其中所述烷基、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基任选地被一个或多

个R^{1a}取代。

[0211] 在某些实施方案中,每个R^1独立地是氢、C_{1-6}烷基、-(C_{1-6}烷基)-(C_{6-14}芳基)或-(C_{1-6}烷基)-(5至14元杂芳基),其中所述烷基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^{1a}取代。

[0212] 在某些实施方案中,每个R^{1a}独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0213] 在某些实施方案中,每个R^{1a}独立地是卤素、C_{1-6}烷基、C_{6-14}芳基或5至14元杂芳基,其中所述烷基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0214] 在某些实施方案中,两个R^1与它们所连接的氮原子一起形成5或6元杂环基,其中所述杂环基任选地被一个或多个R^{1b}取代。

[0215] 在某些实施方案中,每个R^{1b}独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基或-S(=O)$_2R^a$,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0216] 在某些实施方案中,每个R^{1b}独立地是卤素、C_{1-6}烷基、C_{6-14}芳基或-S(=O)$_2R^a$,其中所述烷基或芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0217] 在某些实施方案中,每个R^2是氢。

[0218] 在某些实施方案中,两个R^2一起形成氧代。

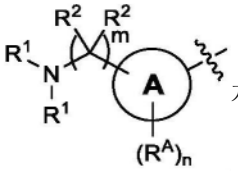
[0219] 在某些实施方案中,两个R^2与它们所连接的碳原子一起形成C_{3-10}碳环基或3至10元杂环基。

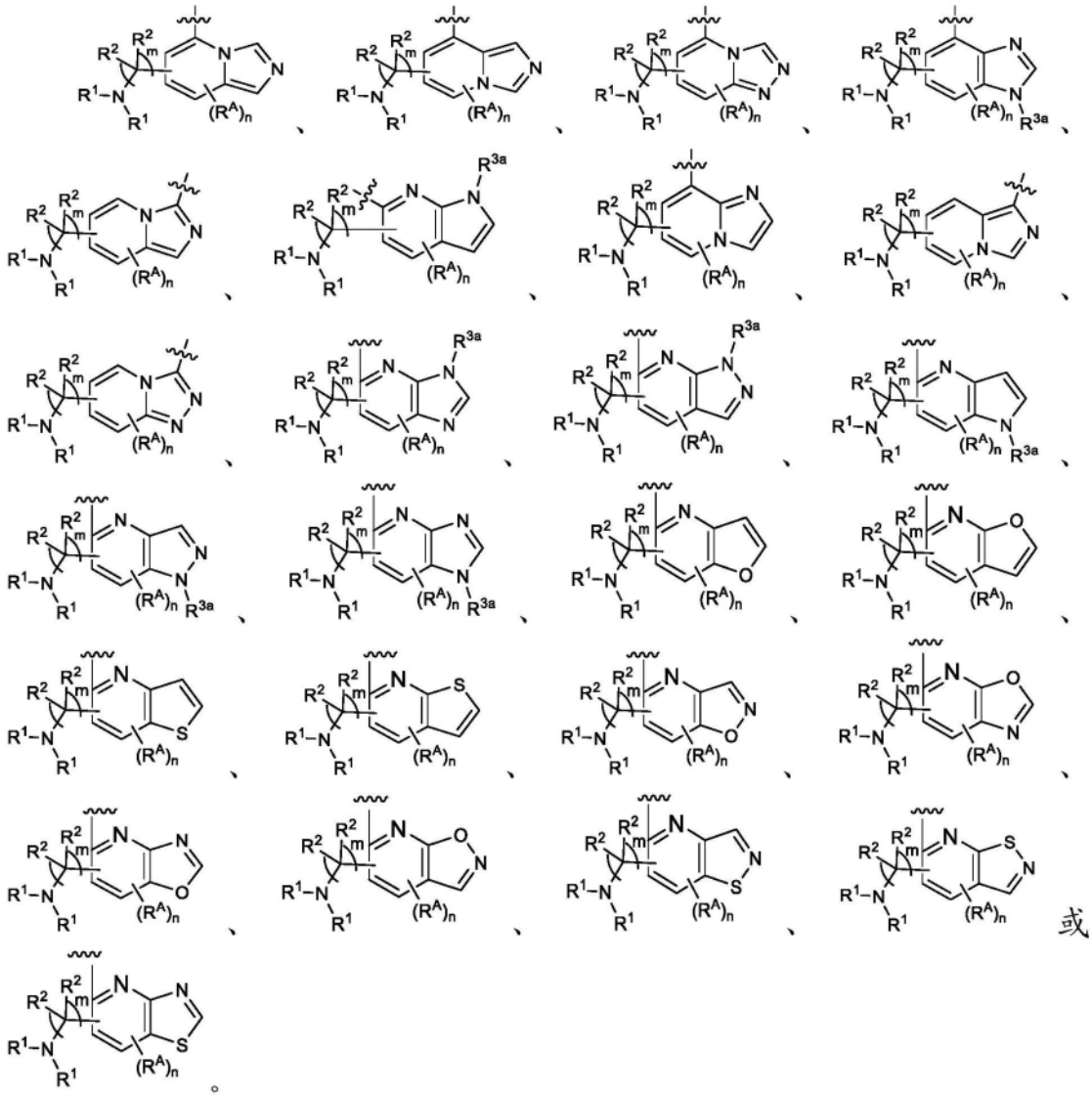
[0220] 在某些实施方案中,其中m是1。在某些实施方案中,其中m是2。在某些实施方案中,其中m是3。在某些实施方案中,其中m是4。在某些实施方案中,其中m是5。

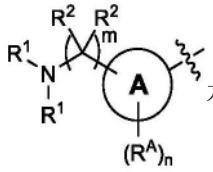
[0221] 在某些实施方案中,环A是9元双环杂芳基,其包含1至4个氮原子、任选地0至2个硫原子或0至2个氧原子。

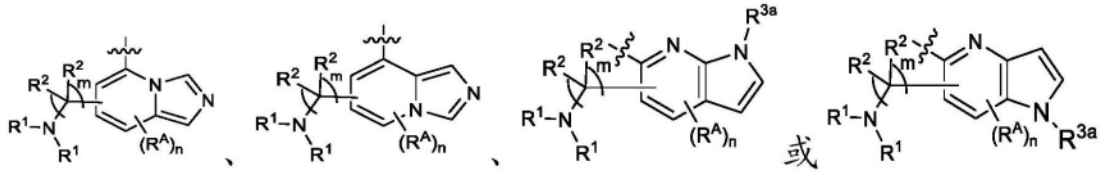
[0222] 在某些实施方案中,环A是咪唑并[1,5-a]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吲哚基、苯并[d]咪唑基、吲唑基、苯并[d]异噁唑基、苯并[d]噁唑基、苯并[d]异噻唑基、苯并[d]噻唑基、苯并[b]噻吩基或苯并呋喃基。

[0223] 在某些实施方案中,环A是包含1至3个氮原子的9元双环杂芳基。

[0224] 在某些实施方案中,  是

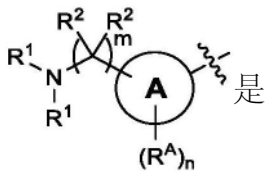
[0225] 

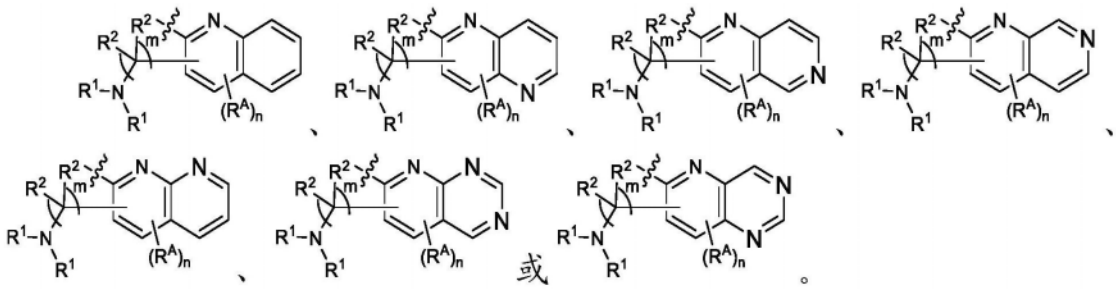
[0226] 在某些实施方案中，是

[0227] 

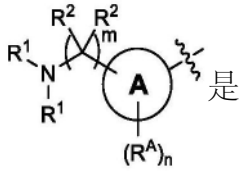
[0228] 在某些实施方案中，环A是10元双环杂芳基，其包含1至3个氮原子、任选地0至2个硫原子或0至2个氧原子。

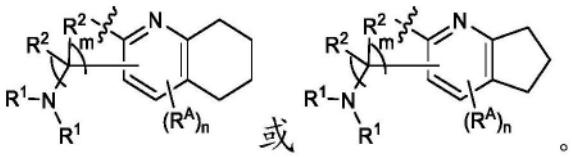
[0229] 在某些实施方案中，环A是包含1至3个氮原子的10元双环杂芳基。

[0230] 在某些实施方案中，是

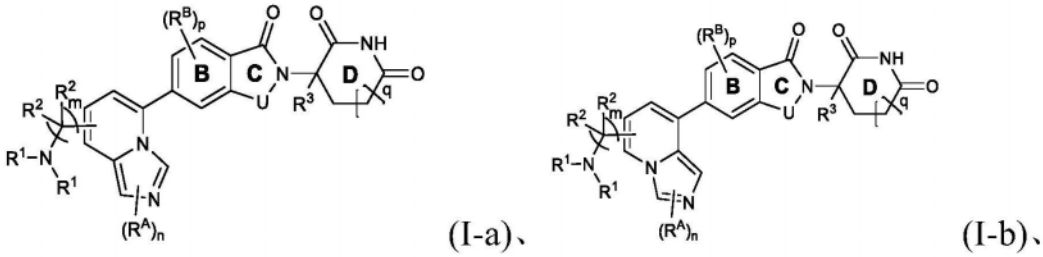
[0231] 

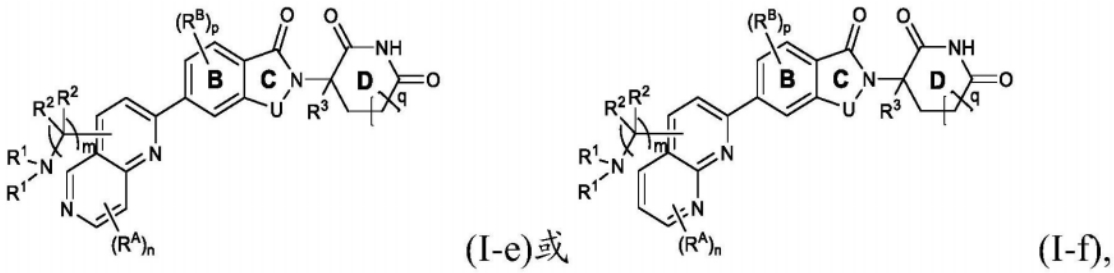
[0232] 在某些实施方案中,环A是与5至6元杂环基或C_{5-6}碳环基稠合的6元杂芳基。

[0233] 在某些实施方案中,  是

[0234] 

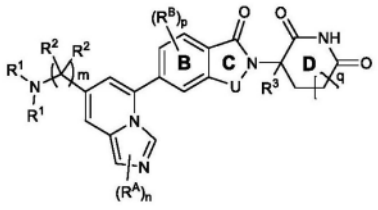
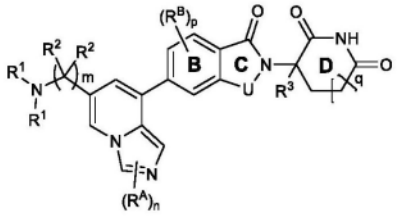
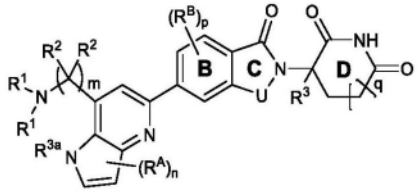
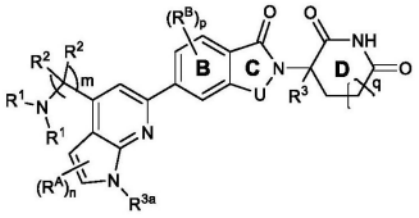
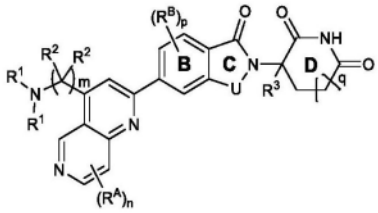
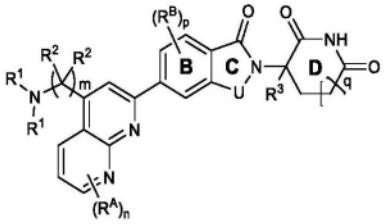
[0235] 在某些实施方案中,化合物是式I-a、I-b、I-c、I-d、I-e或I-f的化合物

[0236] 

[0237] 

[0238] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

[0239] 在某些实施方案中,该化合物是式I-a-1、I-b-1、I-c-1、I-d-1、I-e-1或I-f-1的化合物

[0240] 
(I-a-1)、

(I-b-1)、

(I-c-1)、

(I-d-1)、

(I-e-1)或

(I-f-1)，

[0241] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

[0242] 在某些实施方案中，每个R^A独立地是氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基，其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0243] 在某些实施方案中，每个R^A独立地是C_{1-6}烷基，其中所述烷基任选地被一个或多个R^u取代。

[0244] 在某些实施方案中，在化合价允许时，n是0至8的整数。在某些实施方案中，在化合价允许时，n是0至6的整数。在某些实施方案中，在化合价允许时，n是0至5的整数。在某些实施方案中，在化合价允许时，n是0至4的整数。在某些实施方案中，在化合价允许时，n是0至3的整数。在某些实施方案中，在化合价允许时，n是0或1的整数。在某些实施方案中，n是0。在某些实施方案中，n是1。在某些实施方案中，n是2。在某些实施方案中，n是3。在某些实施方案中，n是4。在某些实施方案中，n是5。在某些实施方案中，n是6。在某些实施方案中，n是7。在某些实施方案中，n是8。在某些实施方案中，n是9。在某些实施方案中，n是10。

[0245] 在某些实施方案中，每个R^B独立地是卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基，其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0246] 在某些实施方案中，每个R^B独立地是卤素或C_{1-6}烷氧基，其中所述烷氧基任选地被一个或多个R^u取代。

[0247] 在某些实施方案中，p是0或1。在某些实施方案中，p是0。在某些实施方案中，p是1。

[0248] 在某些实施方案中，U是-CH_2-。在某些实施方案中，U是-C(=O)-。

[0249] 在某些实施方案中，R^3是氢、氘、卤素、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}烷基。在某些实施方案中，R^3是氢、氘或C_{1-6}烷基。在某些实施方案中，R^3是氢。在某些实施方案中，R^3是氘。在某些实施方案中，R^3是C_{1-6}烷基。

[0250] 在某些实施方案中，q是0。在某些实施方案中，q是1。在某些实施方案中，q是2。

[0251] 在某些实施方案中,每个R^a独立地是C_{1-6}烷基(例如,甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、戊基(C_5)或己基(C_6))、C_{2-6}烯基(例如,乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)、戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)或己烯基(C_6))、C_{2-6}炔基(例如,乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)、戊炔基(C_5)或己炔基(C_6))、C_{3-12}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)、环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、双环[2.2.1]庚烷基(C_7)、双环[2.2.2]辛烷基(C_8)、环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})或螺环[4.5]癸烷基(C_{10}))、3至12元杂环基(例如,包含一个或两个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环基)、C_{6-10}芳基(例如,苯基或萘基)或5至10元杂芳基(例如,包含一个或两个5或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂芳基),其中所述烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0252] 在某些实施方案中,每个R^a独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基或5至6元杂芳基。

[0253] 在某些实施方案中,每个R^a独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基。

[0254] 在某些实施方案中,每个R^a独立地是C_{1-6}烷基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0255] 在某些实施方案中,每个R^b独立地是氢、C_{1-6}烷基(例如,甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、戊基(C_5)或己基(C_6))、C_{2-6}烯基(例如,乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)、戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)或己烯基(C_6))、C_{2-6}炔基(例如,乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)、戊炔基(C_5)或己炔基(C_6))、C_{3-12}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)、环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、双环[2.2.1]庚烷基(C_7)、双环[2.2.2]辛烷基(C_8)、环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})或螺环[4.5]癸烷基(C_{10}))、3至12元杂环基(例如,包含一个或两个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环基)、C_{6-10}芳基(例如,苯基或萘基)或5至10元杂芳基(例如,包含一个或两个5或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂芳基),其中所述烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0256] 在某些实施方案中,每个R^b独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基或5至6元杂芳基。

[0257] 在某些实施方案中,每个R^b独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基。

[0258] 在某些实施方案中,每个R^b独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基或C_{2-6}炔基,其中所述烷基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0259] 在某些实施方案中,每个R^c和每个R^d独立地是氢、C_{1-6}烷基(例如,甲基(C_1)、乙基

(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、戊基(C_5)或己基(C_6))、C_{2-6}烯基(例如,乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)、戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)或己烯基(C_6))、C_{2-6}炔基(例如,乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)、戊炔基(C_5)或己炔基(C_6))、C_{3-12}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)、环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、双环[2.2.1]庚烷基(C_7)、双环[2.2.2]辛烷基(C_8)、环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})或螺环[4.5]癸烷基(C_{10}))、3至12元杂环基(例如,包含一个或两个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环基)、C_{6-10}芳基(例如,苯基或萘基)或5至10元杂芳基(例如,包含一个或两个5或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂芳基),其中所述烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0260] 在某些实施方案中,每个R^c和每个R^d独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0261] 在某些实施方案中,R^c和R^d与它们所连接的氮原子一起形成3至12元杂环基(例如,包含一个或两个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环基),其中所述杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0262] 在某些实施方案中,R^a、R^b、R^c和R^d独立地且任选地被一个或多个R^z取代。

[0263] 在某些实施方案中,R^z独立地是氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基或5至6元杂芳基。

[0264] 在某些实施方案中,每个R^u独立地是氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基(例如,甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、戊基(C_5)或己基(C_6))、C_{1-6}烷氧基(例如,甲氧基(C_1)、乙氧基(C_2)、丙氧基(C_3)、异丙氧基(C_3)、正丁氧基(C_4)、异丁氧基(C_4)、仲丁氧基(C_4)、叔丁氧基(C_4)、戊氧基(C_5)或己氧基(C_6))、C_{1-6}烷基氨基(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二-正丙基氨基、二-异丙基氨基、二-正丁基氨基、二-异丁基氨基、二-仲丁基氨基、二-叔丁基氨基、二戊基氨基、二己基氨基、甲基乙基氨基、甲基-正丙基氨基、甲基-异丙基氨基、甲基-正丁基氨基、甲基-异丁基氨基、甲基-仲丁基氨基、甲基-叔丁基氨基、甲基戊基氨基、甲基己基氨基、乙基-正丙基氨基、乙基-异丙基氨基、乙基-正丁基氨基、乙基-仲丁基氨基、乙基-异丁基氨基、乙基-叔丁基氨基、乙基戊基氨基、乙基己基氨基、丙基-正丁基氨基、丙基-异丁基氨基、丙基-仲丁基氨基、丙基-叔丁基氨基、丙基戊基氨基、丙基己基氨基、正丁基戊基氨基、异丁基戊基氨基、仲丁基戊基氨基、叔丁基戊基氨基、正丁基己基氨基、异丁基己基氨基、仲丁基己基氨基、叔丁基己基氨基或戊基己基氨基)、C_{2-6}烯基(例如,乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)、戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)或己烯基(C_6))、C_{2-6}炔基(例如,乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)、戊炔基(C_5)或己炔基(C_6))、C_{3-12}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)、环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、双环[2.2.1]庚烷基(C_7)、双环[2.2.2]辛烷基(C_8)、环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、

八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})或螺环[4.5]癸烷基(C_{10}))、3至12元杂环基(例如,包含一个或两个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环基)、C_{6-10}芳基(例如,苯基或萘基)、5至10元杂芳基(例如,包含一个或两个5或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂芳基)、$-SR^b$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2OR^b$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cS(=O)_2R^a$、$-NR^cS(=O)R^a$、$-NR^cS(=O)_2OR^b$、$-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-OS(=O)_2R^a$、$-OS(=O)_2OR^b$、$-OS(=O)_2NR^cR^d$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$或$-C(=O)NR^cR^d$;其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基和5至6元杂芳基。

[0265] 在某些实施方案中,每个R^u独立地是氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、C_{6-10}芳基或5至10元杂芳基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基和5至6元杂芳基。

[0266] 在某些实施方案中,每个R^u独立地是氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基或5至6元杂芳基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基和5至6元杂芳基。

[0267] 在某些实施方案中,每个R^u独立地是氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基和5至6元杂芳基。

[0268] 在某些实施方案中,每个R^u独立地是氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基和5至6元杂芳基。

[0269] 在某些实施方案中,两个R^u与它们所连接的碳原子一起形成C_{3-6}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)或环己二烯基(C_6))、3至6元杂环基(例如,包含一个3至6元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基)、C_6芳基(即,苯基)或5至6元杂芳基(例如,包含一个5或6元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂芳基),其中所述碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^z取代。

[0270] 在某些实施方案中,两个R^u与它们所连接的碳原子一起形成C_{3-6}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)或环己二烯基(C_6))或3至6元杂环基(例如,包含一个3至6元环和1-3个

选自N、O和S的杂原子的杂环基),其中该碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^z取代。

[0271] 在某些实施方案中,两个偕位R^u与它们所连接的碳原子一起形成C_{3-6}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)或环己二烯基(C_6))或3至6元杂环基(例如,包含一个3至6元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基),其中所述碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^z取代。

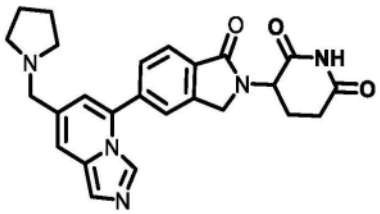
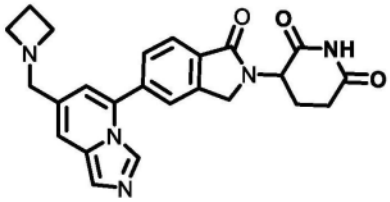
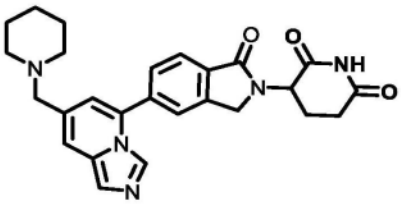
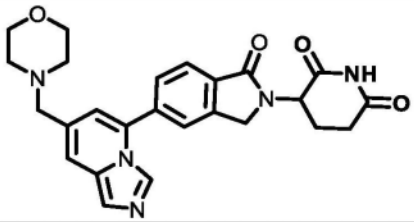
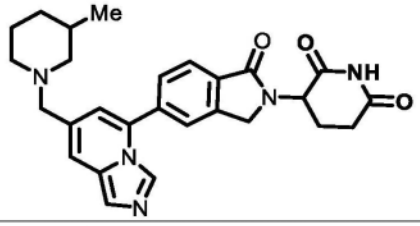
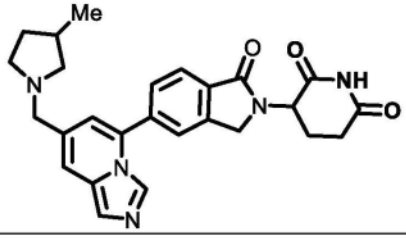
[0272] 如果适用的话,本文所述的任何式中的变量的实施方案如上所述。变量中的任一个可以是如以上实施方案中所述的任何部分。另外,如果适用的话,还考虑针对任何变量所述的任何部分与针对任何剩余变量所述的任何部分的组合。

[0273] 当列出值的范围时,还考虑该范围内的各离散值和子范围。例如,"C_{1-6}烷基"旨在涵盖C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}、C_{1-3}、C_{1-2}、C_{2-6}、C_{2-5}、C_{2-4}、C_{2-3}、C_{3-6}、C_{3-5}、C_{3-4}、C_{4-6}、C_{4-5}和C_{5-6}烷基。

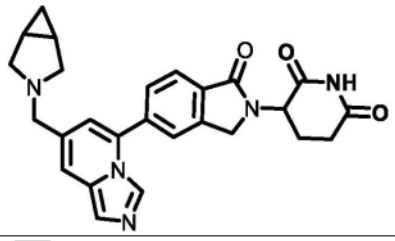
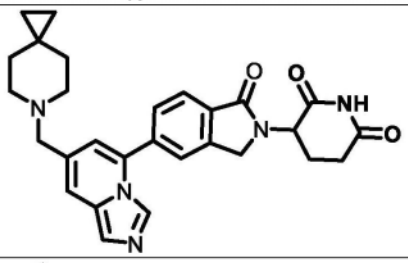
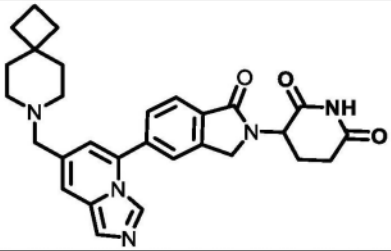
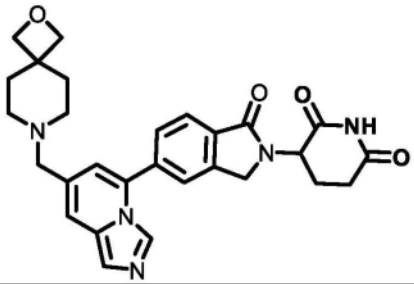
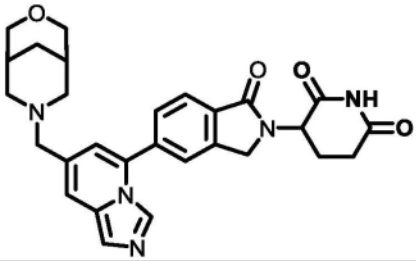
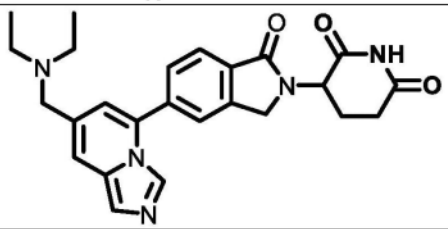
[0274] 在某些实施方案中,化合物选自表1中的化合物及其药学上可接受的盐:

[0275] 表1.

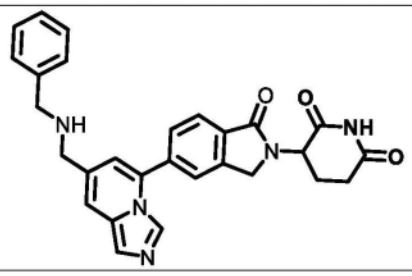
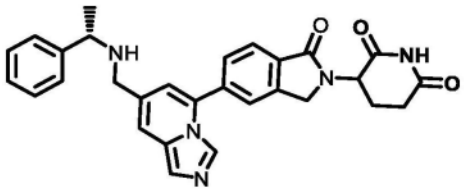
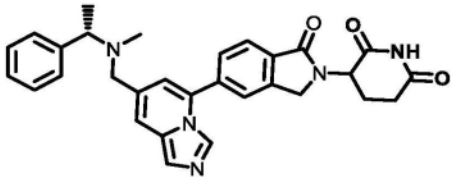
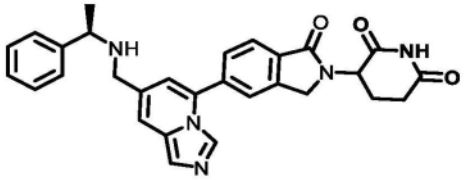
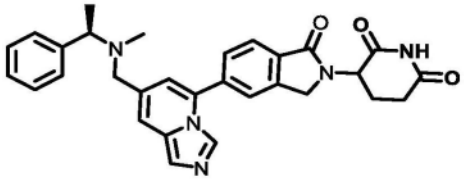
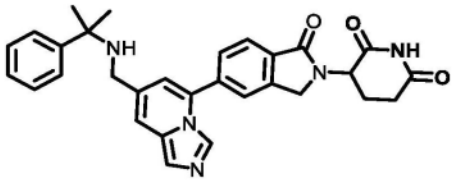
[0276]

化合物编号	结构	化合物名称
1		3-(1-氧代-5-(7-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
2		3-(5-(7-(氮杂环丁烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
3		3-(1-氧代-5-(7-(哌啶-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
4		3-(5-(7-(吗啉代甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
5		3-(5-(7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
6		3-(5-(7-((3-甲基吡咯烷-1-基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

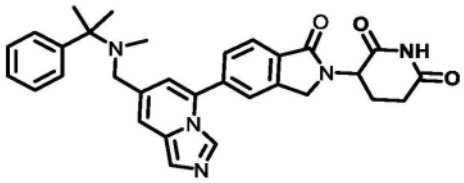
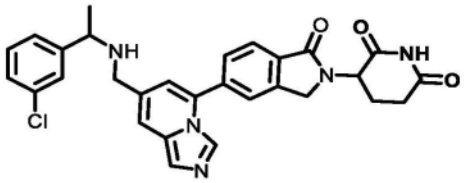
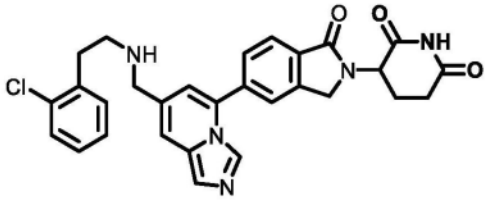
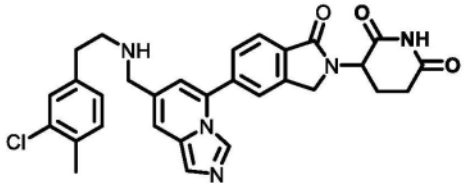
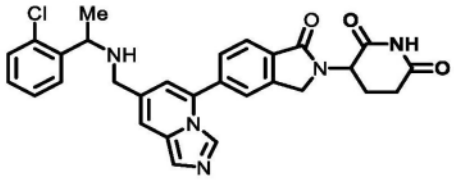
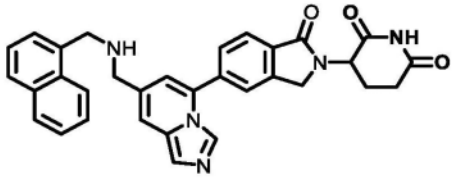
[0277]

化合物编号	结构	化合物名称
7		3-(5-(7-((3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
8		3-(5-(7-((6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
9		3-(5-(7-((7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
10		3-(5-(7-((2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
11		3-(5-(7-((3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
12		3-(5-(7-((二乙基氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

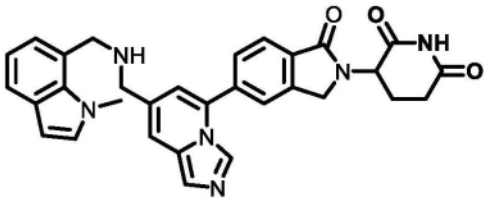
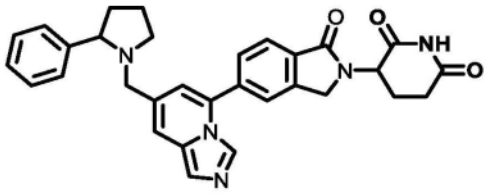
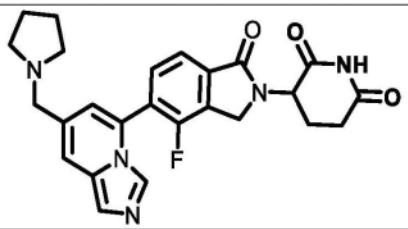
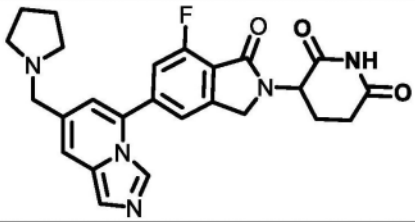
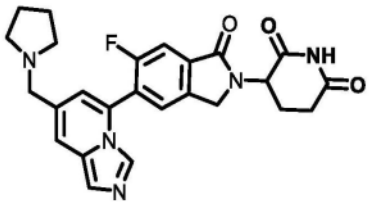
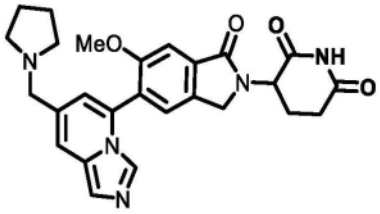
[0278]

化合物编号	结构	化合物名称
13		3-(5-(7-((苄基氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
14		3-(1-氧代-5-(7-((((S*)-1-苯基乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
15		3-(5-(7-((甲基((S*)-1-苯基乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
16		3-(1-氧代-5-(7-((((R*)-1-苯基乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
17		3-(5-(7-((甲基((R*)-1-苯基乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
18		3-(1-氧代-5-(7-(((2-苯基丙-2-基)氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

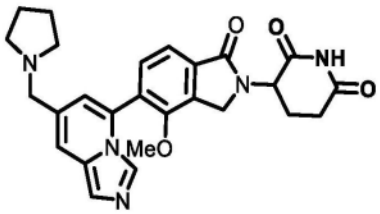
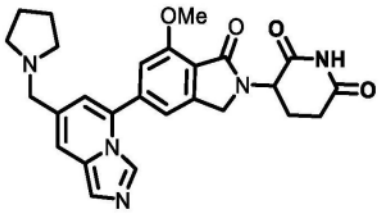
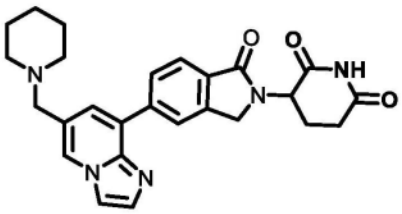
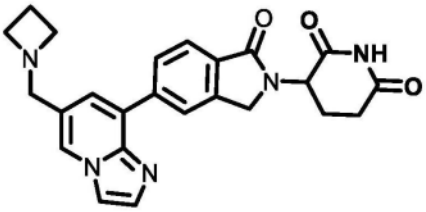
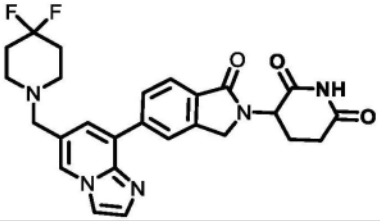
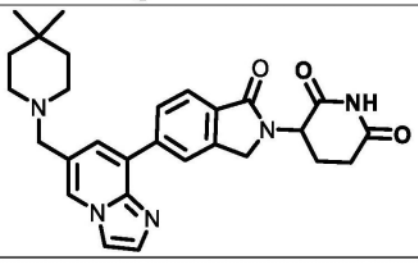
[0279]

化合物编号	结构	化合物名称
19		3-(5-(7-((甲基(2-苯基丙-2-基)氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
20		3-(5-(7-(((1-(3-氯苯基)乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
21		3-(5-(7-(((2-氯苯乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
22		3-(5-(7-(((3-氯-4-甲基苯乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
23		3-(5-(7-(((1-(2-氯苯基)乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
24		3-(5-(7-(((萘-1-基甲基)氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

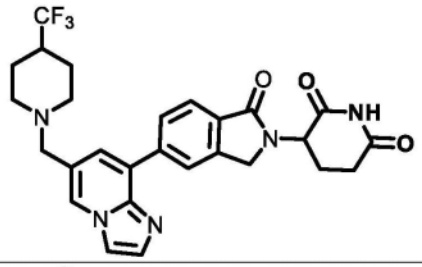
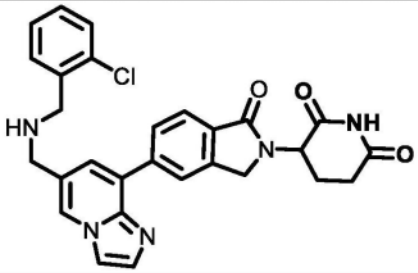
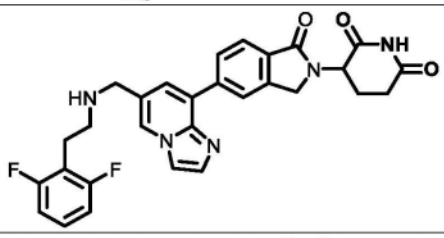
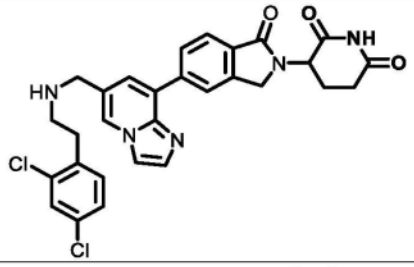
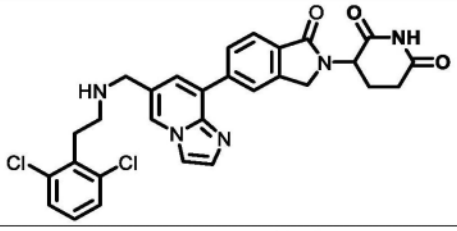
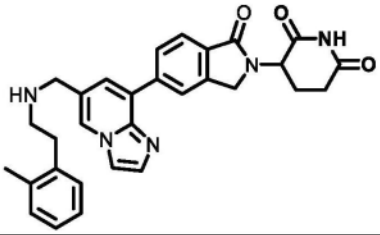
[0280]

化合物编号	结构	化合物名称
25		3-(5-(7-((((1-甲基-1H-吲哚-7-基)甲基)氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
26		3-(1-氧代-5-(7-((2-苯基吡咯烷-1-基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
27		3-(4-氟-1-氧代-5-(7-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
28		3-(7-氟-1-氧代-5-(7-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
29		3-(6-氟-1-氧代-5-(7-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
30		3-(6-甲氧基-1-氧代-5-(7-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

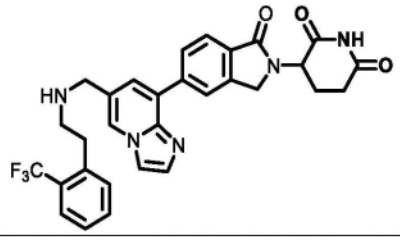
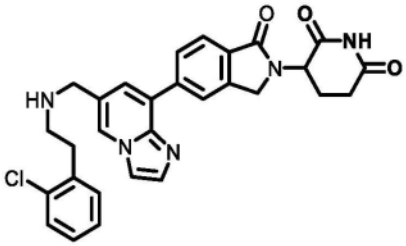
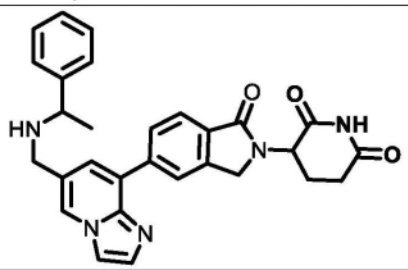
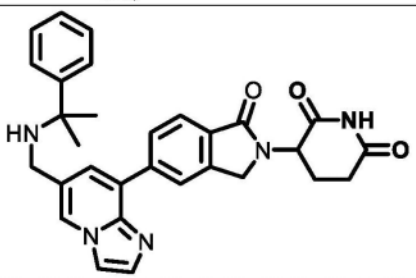
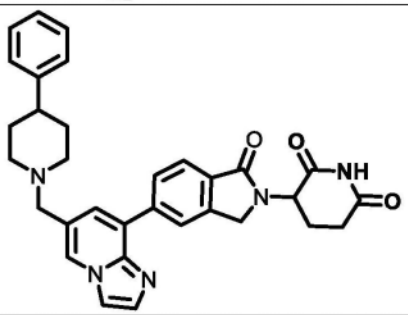
[0281]

化合物编号	结构	化合物名称
31		3-(4-甲氧基-1-氧代-5-(7-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
32		3-(7-甲氧基-1-氧代-5-(7-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
33		3-(1-氧代-5-(6-(哌啶-1-基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
34		3-(5-(6-(氮杂环丁烷-1-基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
35		3-(5-(6-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
36		3-(5-(6-((4,4-二甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

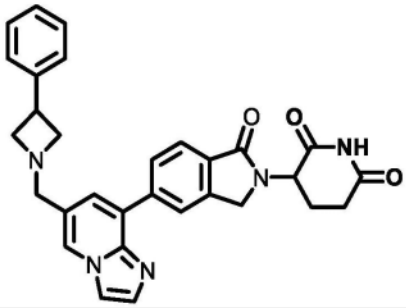
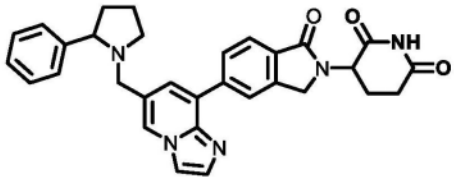
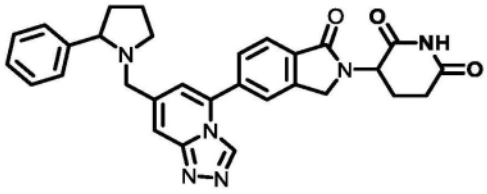
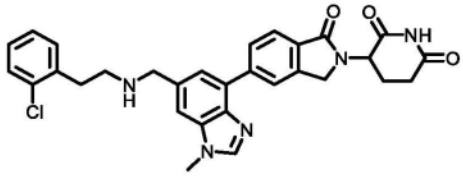
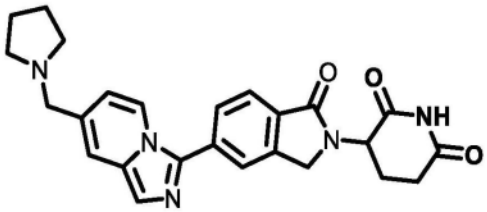
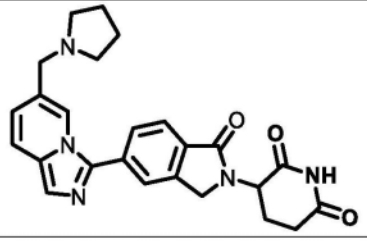
[0282]

化合物编号	结构	化合物名称
37		3-(1-氧代-5-(6-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
38		3-(5-(6-(((2-氯苄基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
39		3-(5-(6-(((2,6-二氟苯乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
40		3-(5-(6-(((2,4-二氯苯乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
41		3-(5-(6-(((2,6-二氯苯乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
42		3-(5-(6-(((2-甲基苯乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

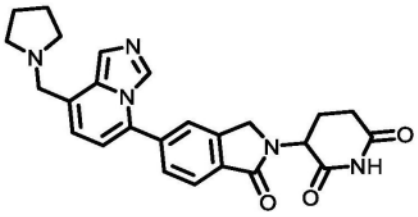
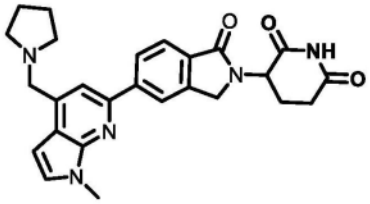
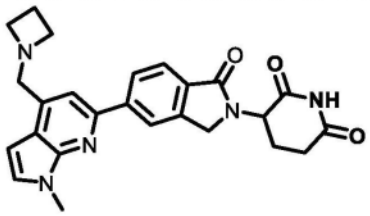
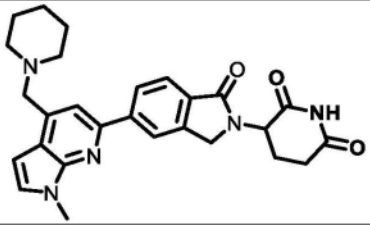
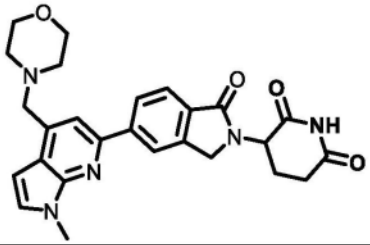
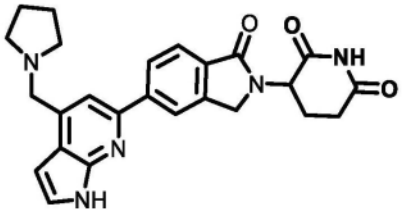
[0283]

化合物编号	结构	化合物名称
43		3-(1-氧代-5-(6-(((2-(三氟甲基)苯乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
44		3-(5-(6-(((2-氯苯乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
45		3-(1-氧代-5-(6-(((1-苯基乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
46		3-(1-氧代-5-(6-(((2-苯基丙-2-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
47		3-(1-氧代-5-(6-((4-苯基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

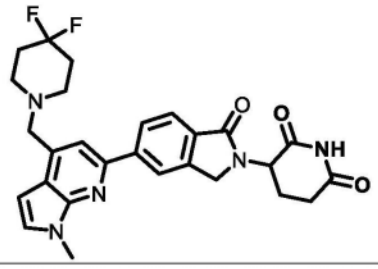
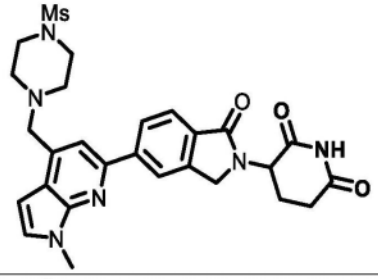
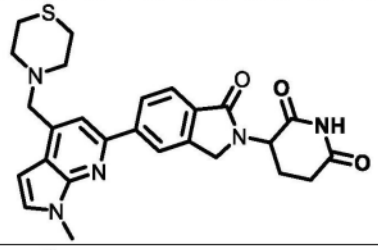
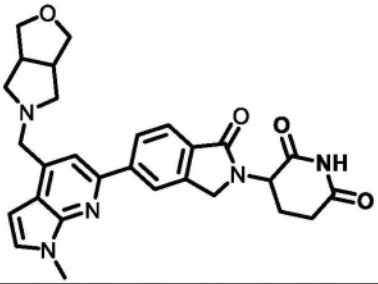
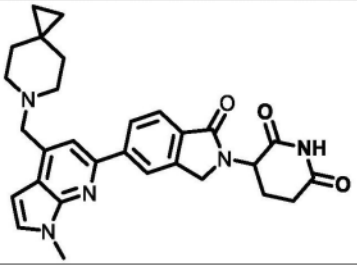
[0284]

化合物编号	结构	化合物名称
48		3-(1-氧代-5-(6-((3-苯基氮杂环丁烷-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
49		3-(1-氧代-5-(6-((2-苯基吡咯烷-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
50		3-(1-氧代-5-(7-((2-苯基吡咯烷-1-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
51		3-(5-(6-(((2-氯苯乙基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
52		3-(1-氧代-5-(7-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
53		3-(1-氧代-5-(6-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

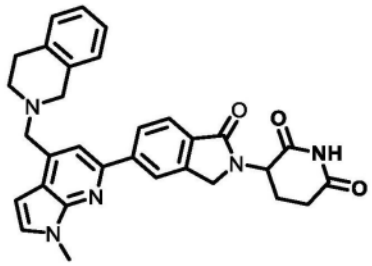
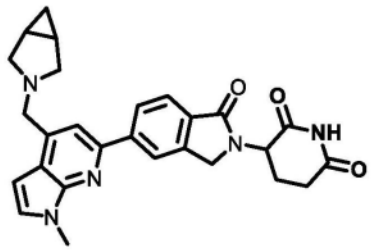
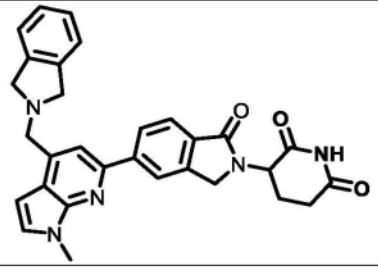
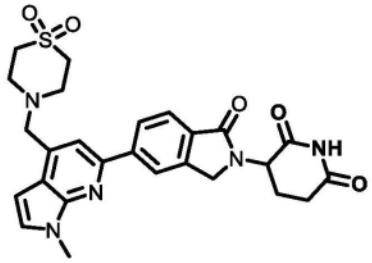
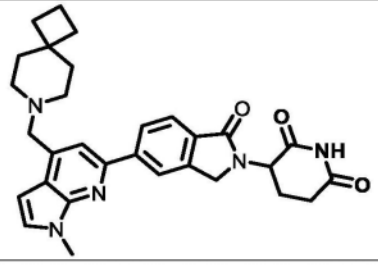
[0285]

化合物编号	结构	化合物名称
54		3-(1-氧代-5-(8-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
55		3-(5-(1-甲基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
56		3-(5-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
57		3-(5-(1-甲基-4-(哌啶-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
58		3-(5-(1-甲基-4-(吗啉代甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
59		3-(1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

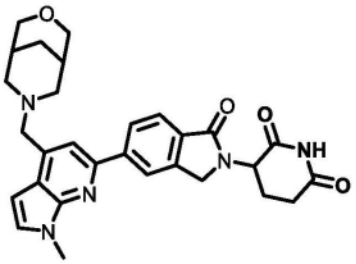
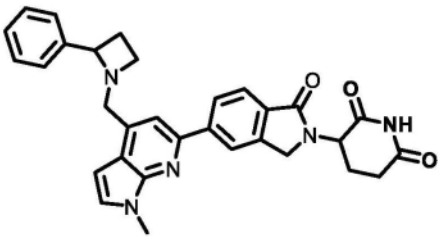
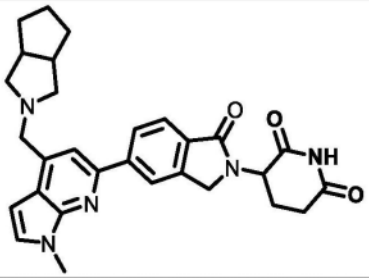
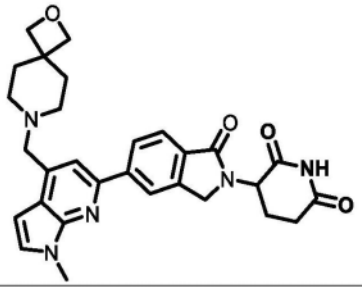
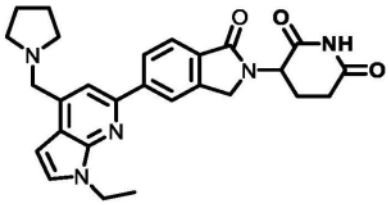
[0286]

化合物编号	结构	化合物名称
60		3-(5-(4-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
61		3-(5-(1-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
62		3-(5-(1-甲基-4-(硫代吗啉代甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
63		3-(5-(1-甲基-4-((四氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
64		3-(5-(4-((6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

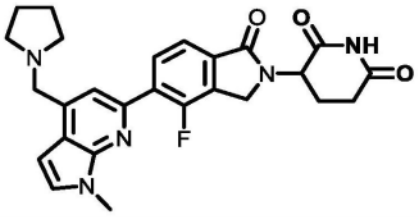
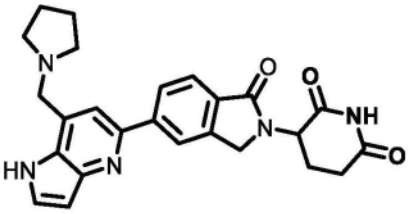
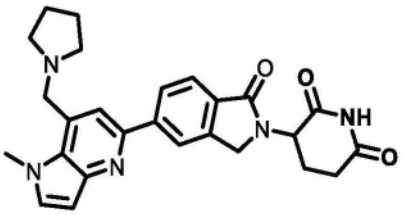
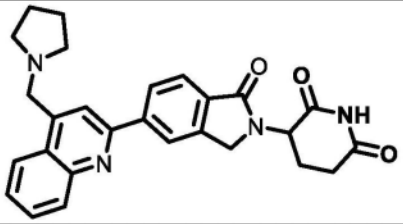
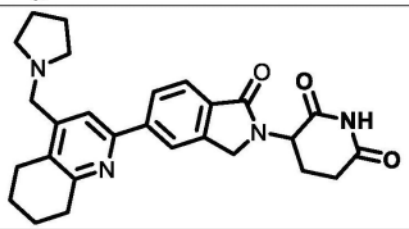
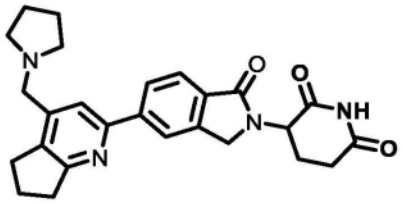
[0287]

化合物编号	结构	化合物名称
65		3-(5-(4-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
66		3-(5-(4-((3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
67		3-(5-(4-(异吲哚啉-2-基甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
68		3-(5-(4-((1,1-二氧化硫代吗啉代)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
69		3-(5-(4-((7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

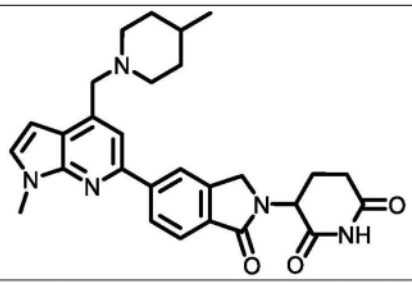
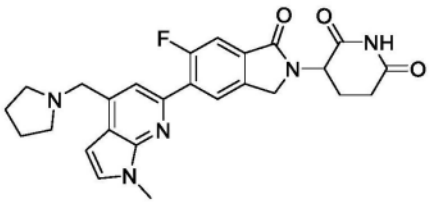
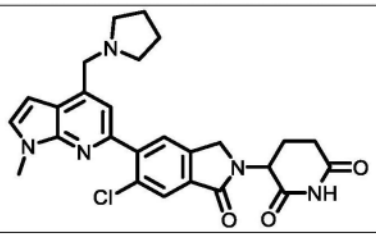
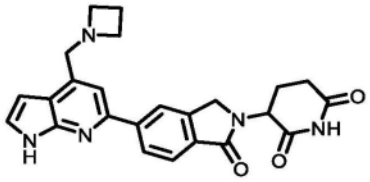
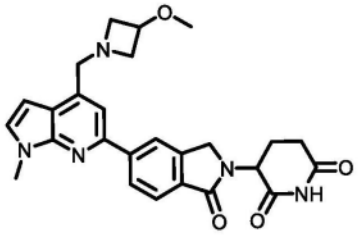
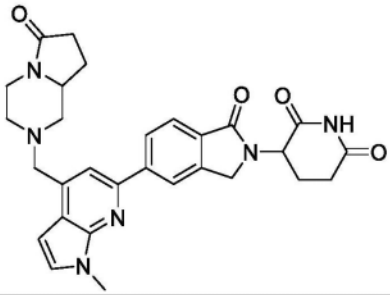
[0288]

化合物编号	结构	化合物名称
70		3-(5-(4-((3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
71		3-(5-(1-甲基-4-((2-苯基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
72		3-(5-(4-((六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
73		3-(5-(4-((2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
74		3-(5-(1-乙基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

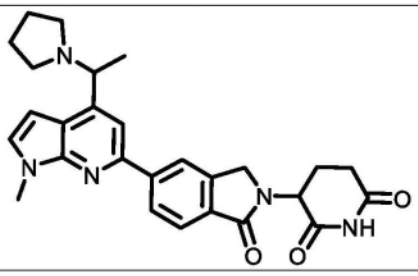
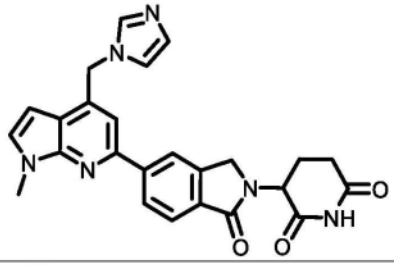
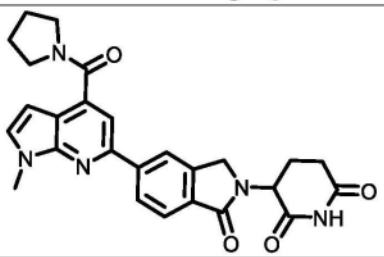
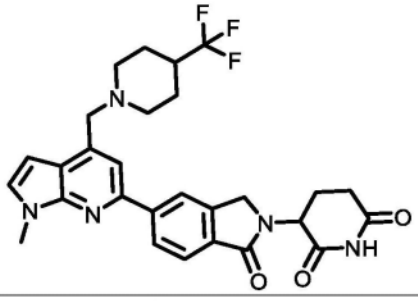
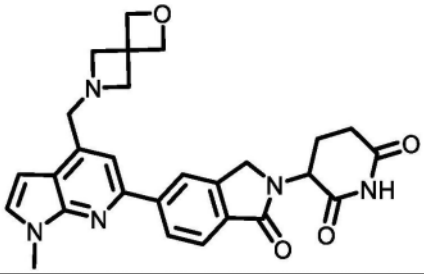
[0289]

化合物编号	结构	化合物名称
75		3-(4-氟-5-(1-甲基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
76		3-(1-氧代-5-(7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
77		3-(5-(1-甲基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
78		3-(1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)喹啉-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
79		3-(1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
80		3-(1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

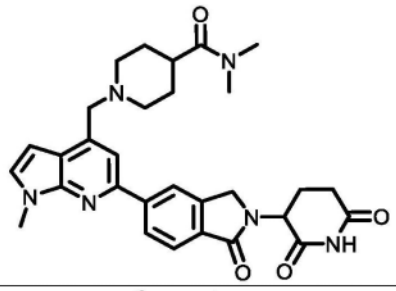
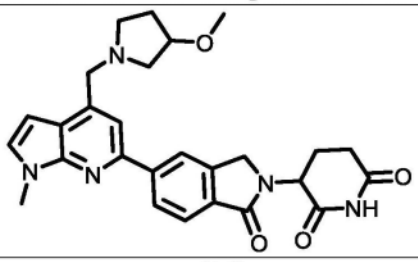
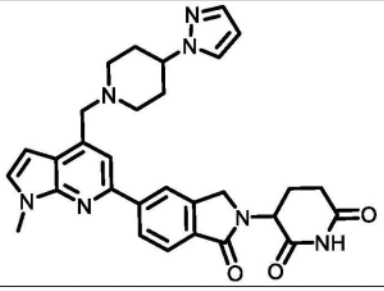
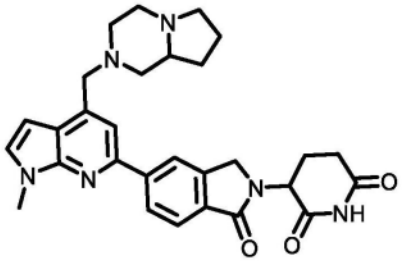
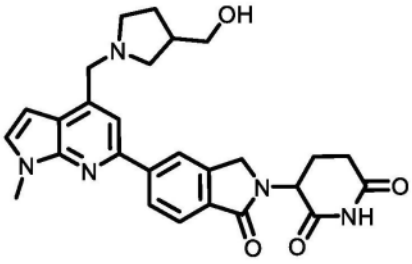
[0290]

化合物编号	结构	化合物名称
81		3-(5-(1-甲基-4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
82		3-(6-氟-5-(1-甲基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
83		3-(6-氯-5-(1-甲基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
84		3-(5-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
85		3-(5-(4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
86		3-(5-(1-甲基-4-((6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

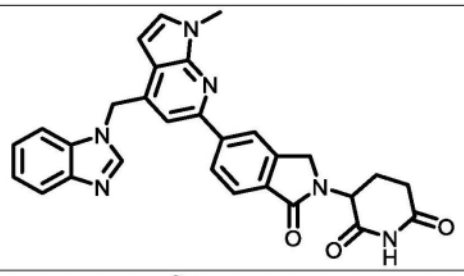
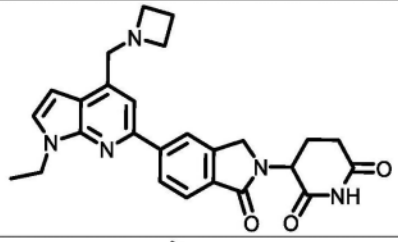
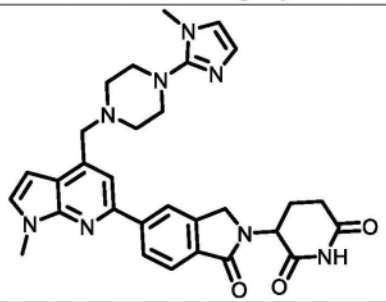
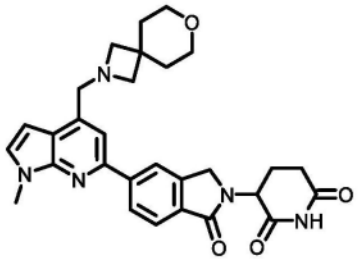
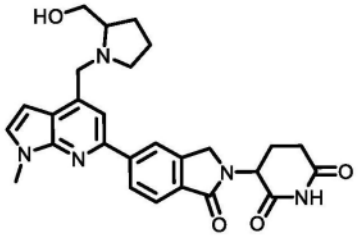
[0291]

化合物编号	结构	化合物名称
87		3-(5-(1-甲基-4-(1-(吡咯烷-1-基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
88		3-(5-(4-((1H-咪唑-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
89		3-(5-(1-甲基-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
90		3-(5-(1-甲基-4-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
91		3-(5-(4-((2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

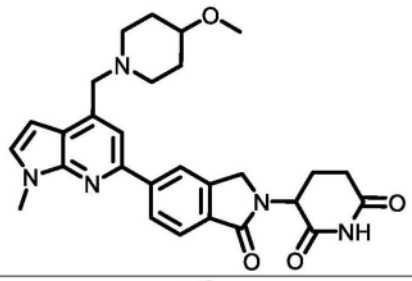
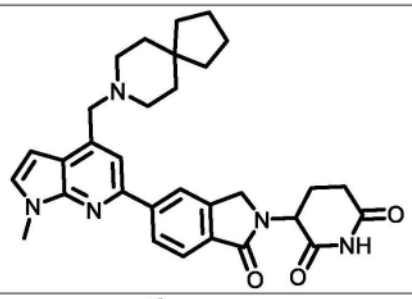
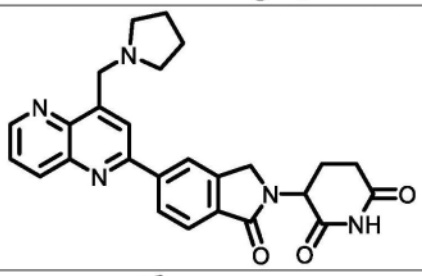
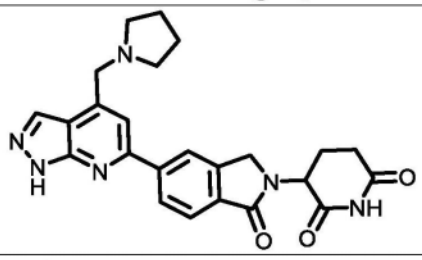
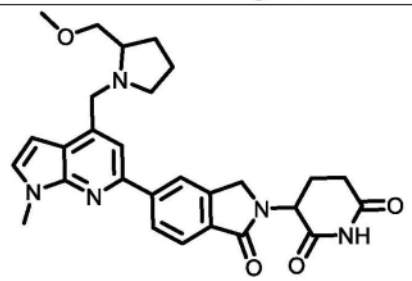
[0292]

化合物编号	结构	化合物名称
92		1-((6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-甲酰胺
93		3-(5-(4-((3-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
94		3-(5-(4-((4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
95		3-(5-(4-((六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
96		3-(5-(4-((3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

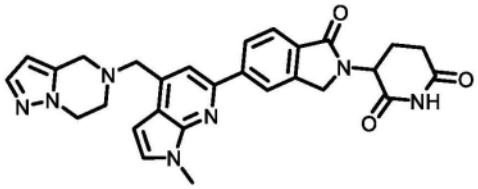
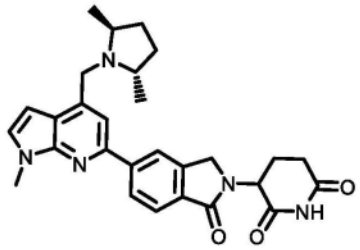
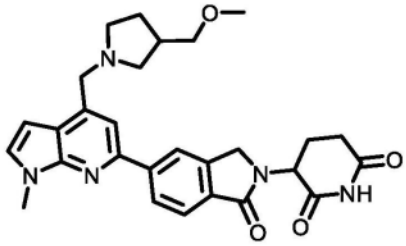
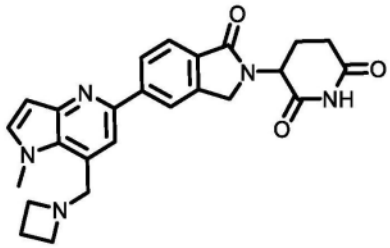
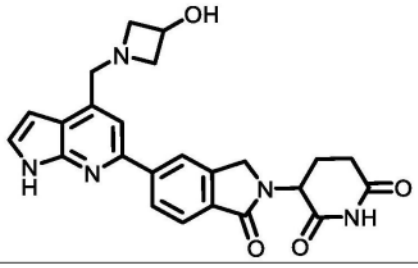
[0293]

化合物编号	结构	化合物名称
97		3-(5-(4-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
98		3-(5-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
99		3-(5-(1-甲基-4-((4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
100		3-(5-(4-((7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
101		3-(5-(4-((2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

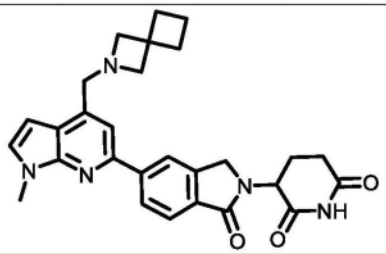
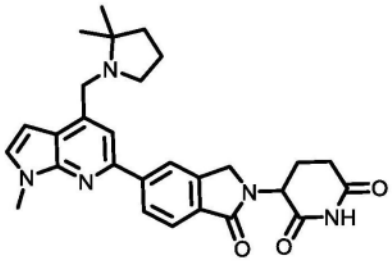
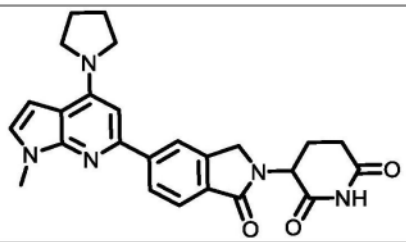
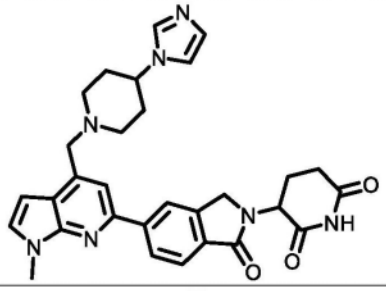
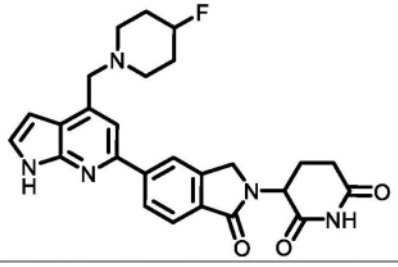
[0294]

化合物编号	结构	化合物名称
102		3-(5-(4-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
103		3-(5-(4-((8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
104		3-(1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
105		3-(1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
106		3-(5-(4-((2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

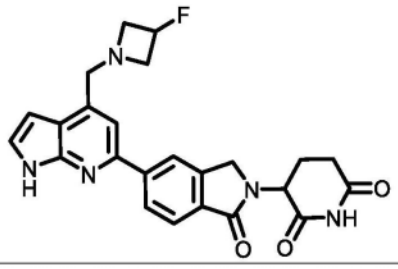
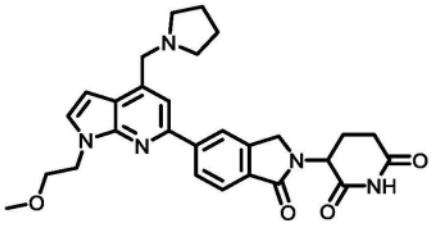
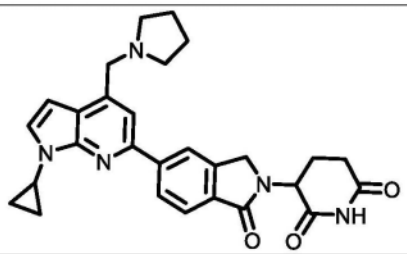
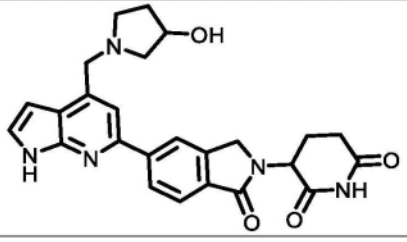
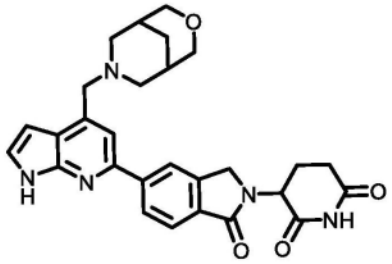
[0295]

化合物编号	结构	化合物名称
107		3-(5-(4-((6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
108		3-(5-(4-(((2S,5S)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
109		3-(5-(4-((3-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
110		3-(5-(7-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
111		3-(5-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

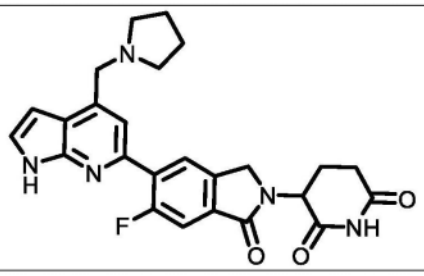
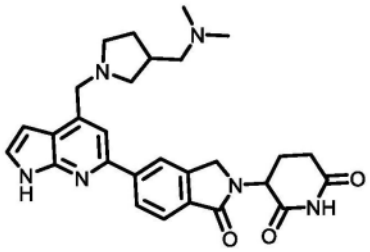
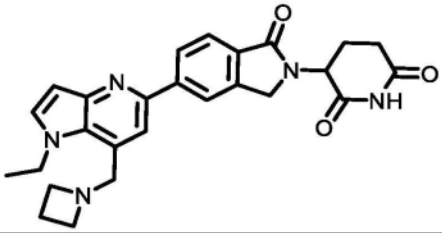
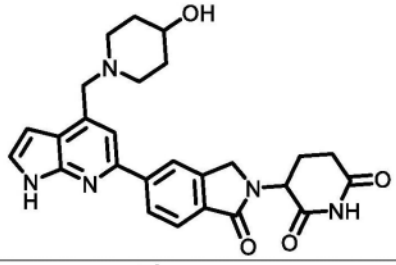
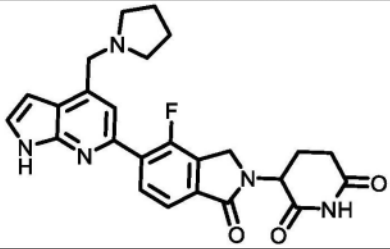
[0296]

化合物编号	结构	化合物名称
112		3-(5-(4-((2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
113		3-(5-(4-((2,2-二甲基吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
114		3-(5-(1-甲基-4-(吡咯烷-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
115		3-(5-(4-((4-(1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
116		3-(5-(4-((4-氟哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

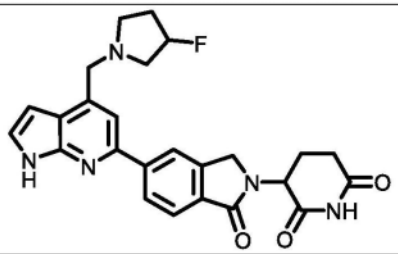
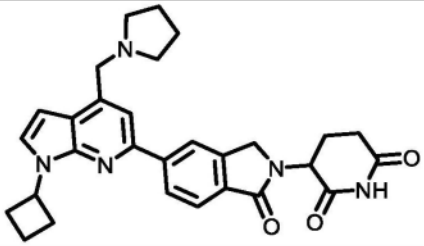
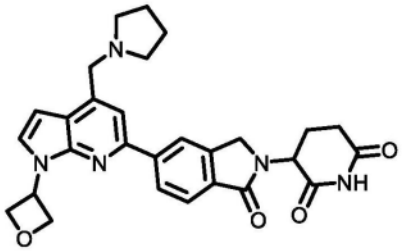
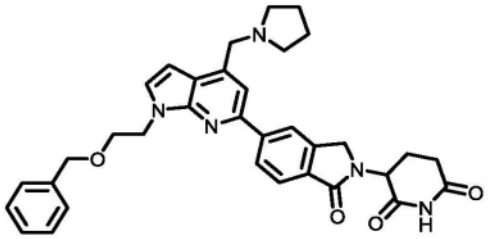
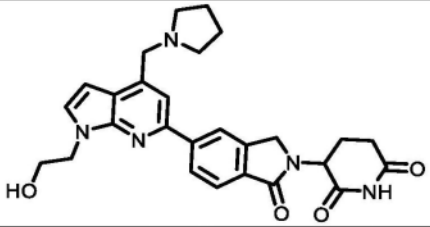
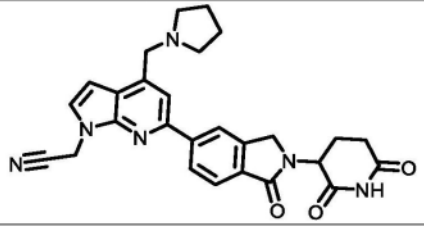
[0297]

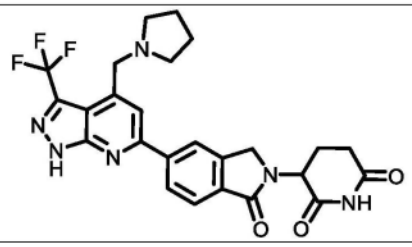
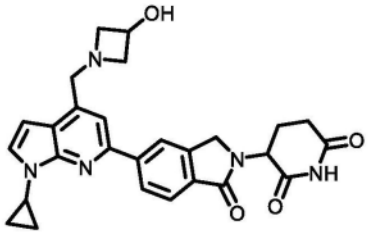
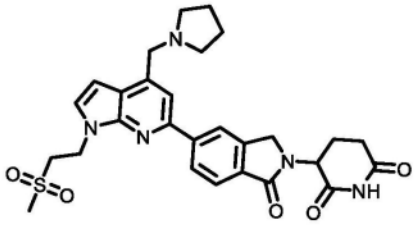
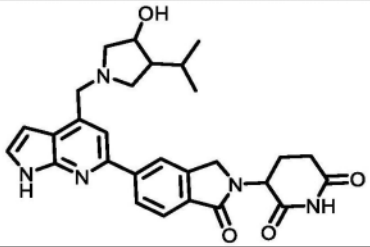
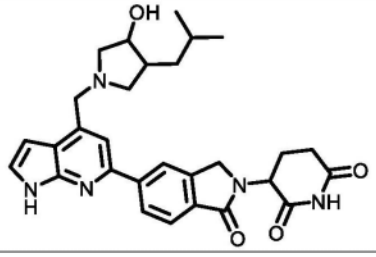
化合物编号	结构	化合物名称
117		3-(5-(4-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
118		3-(5-(1-(2-甲氧基乙基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
119		3-(5-(1-环丙基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
120		3-(5-(4-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
121		3-(5-(4-((3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0298]

化合物编号	结构	化合物名称
122		3-(6-氟-1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
123		3-(5-(4-((3-((二甲基氨基)甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
124		3-(5-(7-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1-乙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
125		3-(5-(4-((4-羟基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
126		3-(4-氟-1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

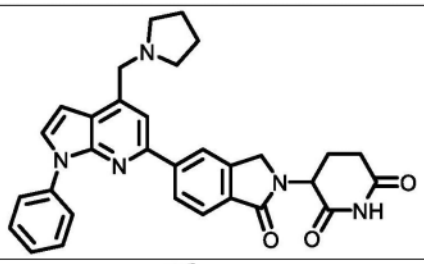
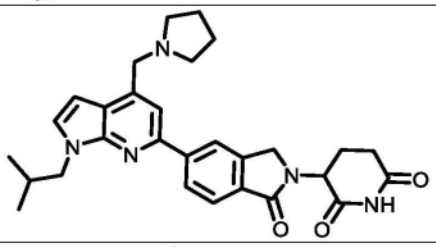
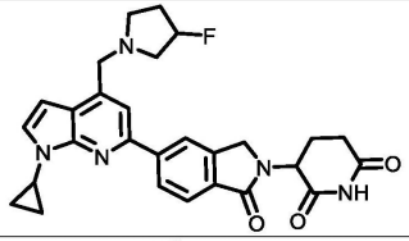
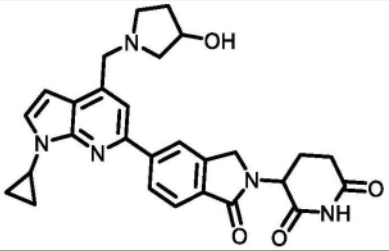
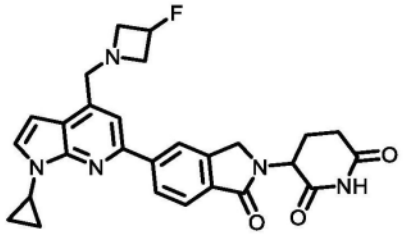
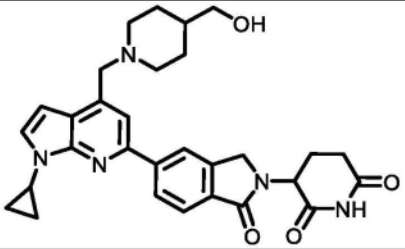
[0299]

化合物编号	结构	化合物名称
127		3-(5-(4-((3-氟吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
128		3-(5-(1-环丁基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
129		3-(5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
130		3-(5-(1-(2-(苄氧基)乙基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
131		3-(5-(1-(2-羟乙基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
133		2-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

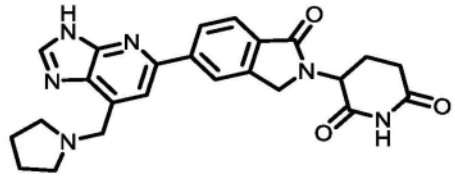
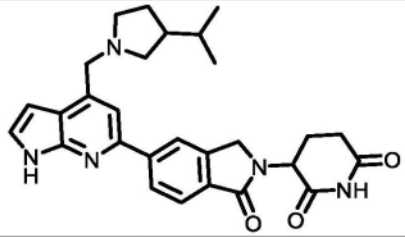
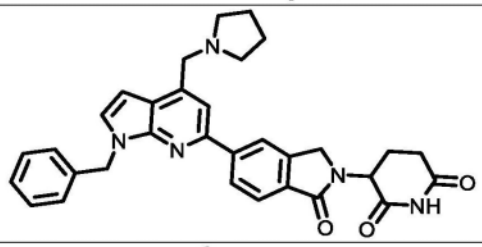
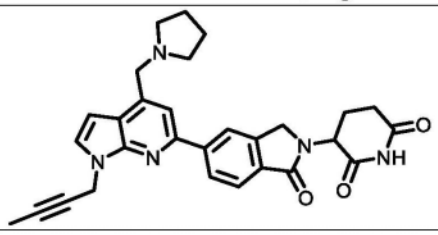
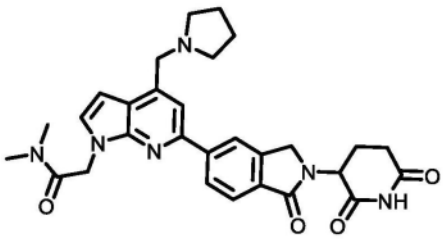
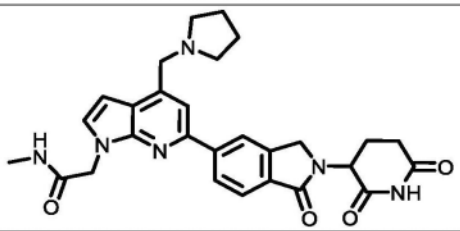
化合物编号	结构	化合物名称
		-1-基)乙腈
134		3-(1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
135		3-(5-(1-环丙基-4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
136		3-(5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
137		3-(5-(4-((3-羟基-4-异丙基吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
138		3-(5-(4-((3-羟基-4-异丁基吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0300]

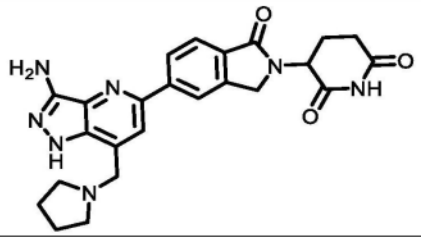
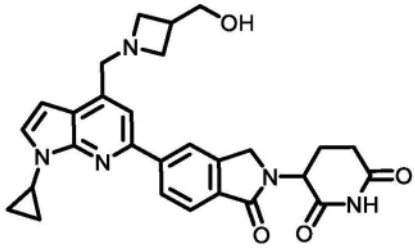
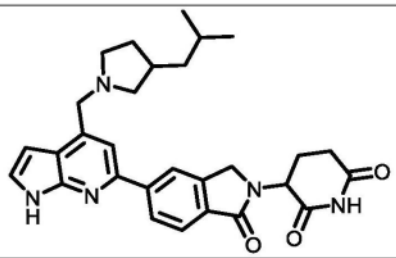
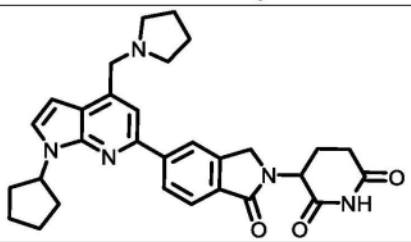
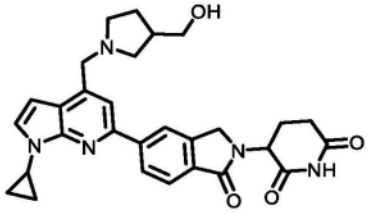
[0301]

化合物编号	结构	化合物名称
139		3-(1-氧代-5-(1-苯基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
140		3-(5-(1-异丁基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
141		3-(5-(1-环丙基-4-((3-氟吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
142		3-(5-(1-环丙基-4-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
143		3-(5-(1-环丙基-4-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
144		3-(5-(1-环丙基-4-((4-(羟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-

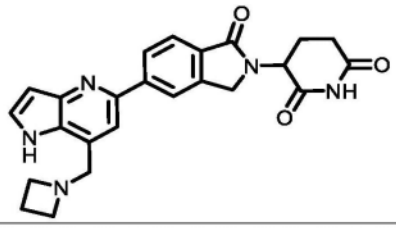
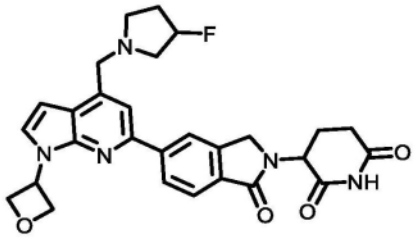
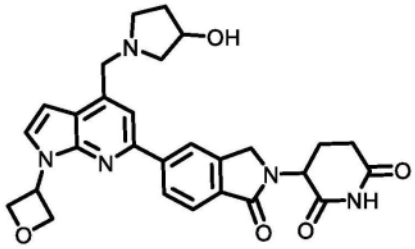
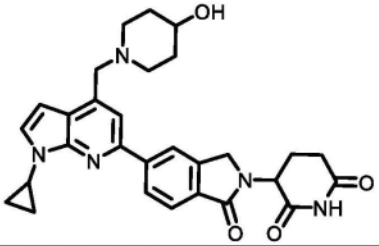
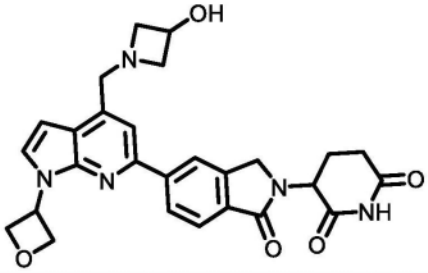
[0302]

化合物编号	结构	化合物名称
		二酮
145		3-(1-氧代-5-(7-(吡咯烷-1-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
146		3-(5-(4-((3-异丙基吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
147		3-(5-(1-苄基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
148		3-(5-(1-(丁-2-炔-1-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
149		2-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺
150		2-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

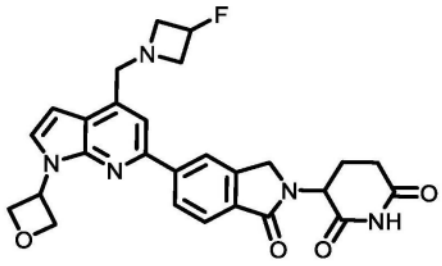
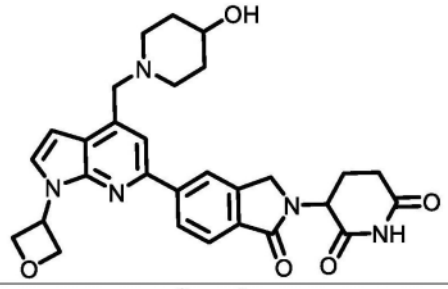
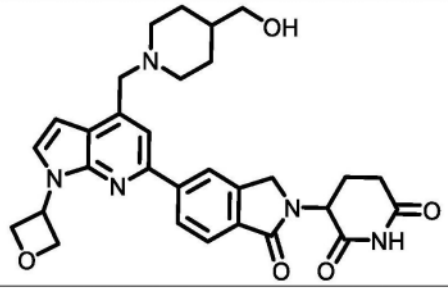
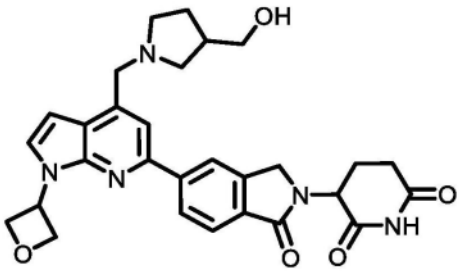
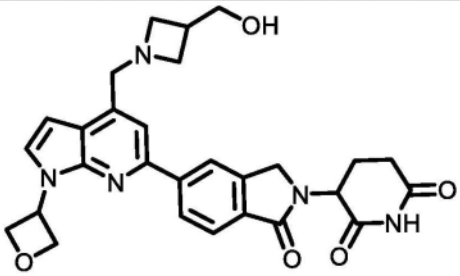
[0303]

化合物编号	结构	化合物名称
		-1-基)-N-甲基乙酰胺
151		3-(5-(3-氨基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
152		3-(5-(1-环丙基-4-((3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
153		3-(5-(4-((3-异丁基吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
154		3-(5-(1-环戊基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
155		3-(5-(1-环丙基-4-((3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

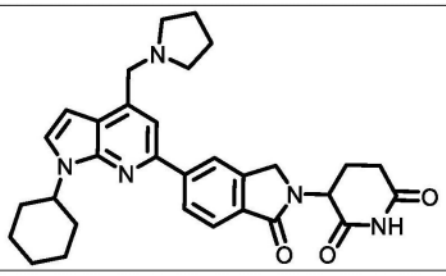
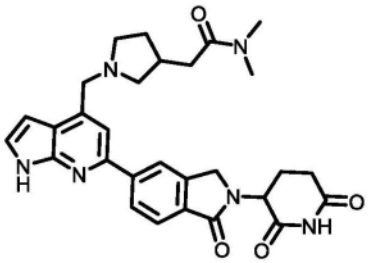
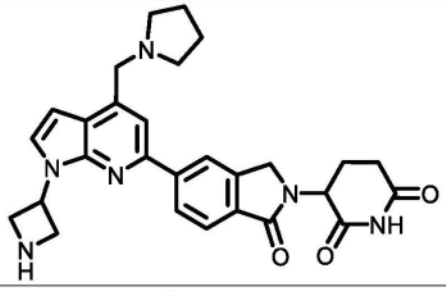
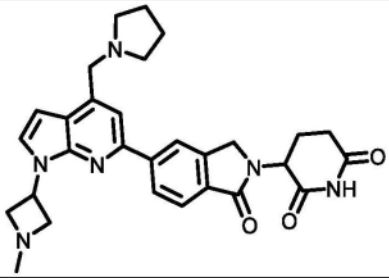
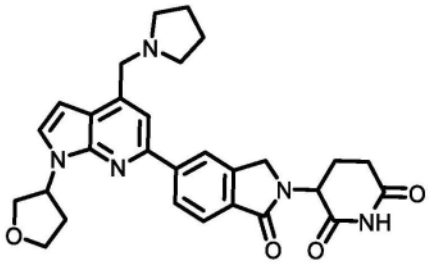
[0304]

化合物编号	结构	化合物名称
156		3-(5-(7-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
157		3-(5-(4-((3-氟吡咯烷-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
158		3-(5-(4-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
159		3-(5-(1-环丙基-4-((4-羟基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
160		3-(5-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

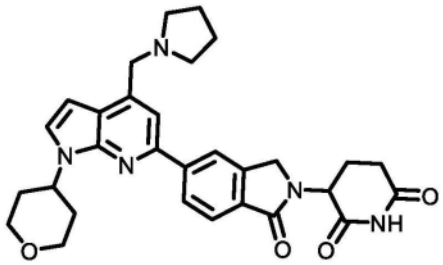
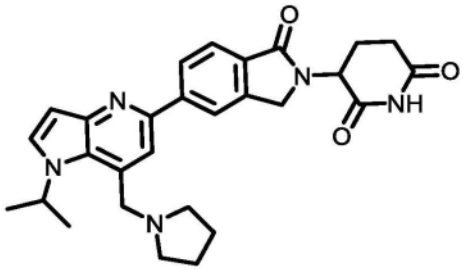
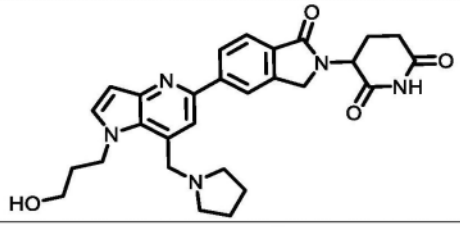
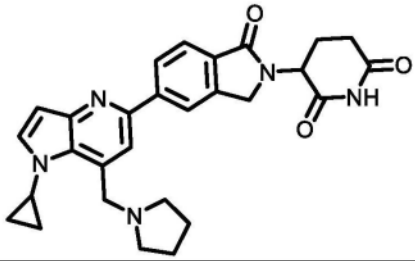
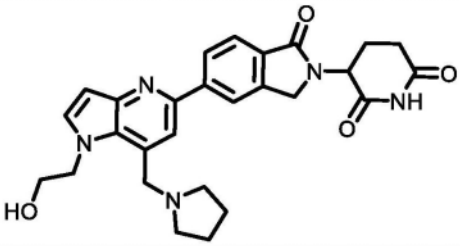
[0305]

化合物编号	结构	化合物名称
161		3-(5-(4-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
162		3-(5-(4-((4-羟基哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
163		3-(5-(4-((4-(羟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
164		3-(5-(4-((3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
165		3-(5-(4-((3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

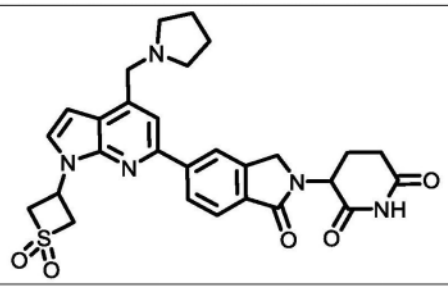
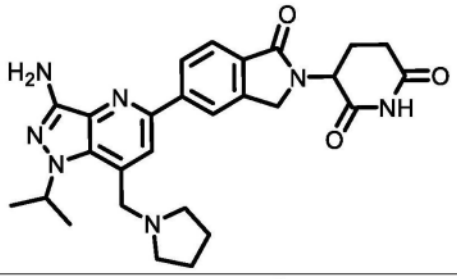
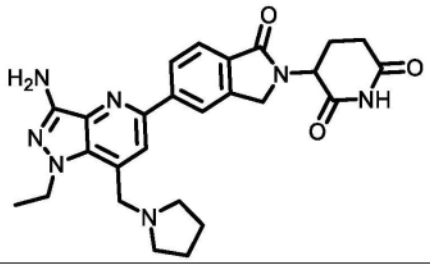
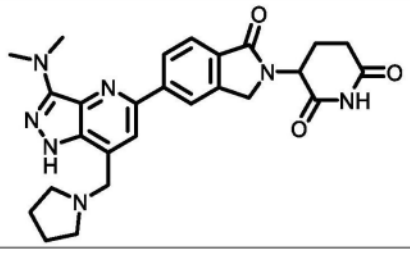
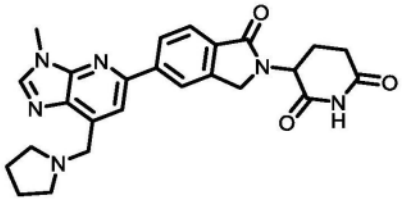
[0306]

化合物编号	结构	化合物名称
166		3-(5-(1-环己基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
167		2-(1-((6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-3-基)-N,N-二甲基乙酰胺
168		3-(5-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
169		3-(5-(1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
170		3-(1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

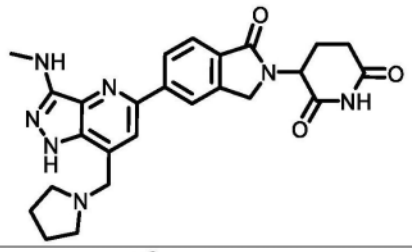
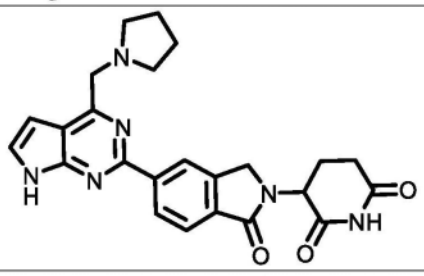
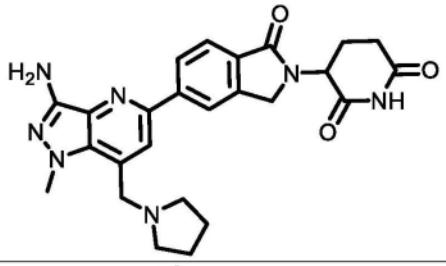
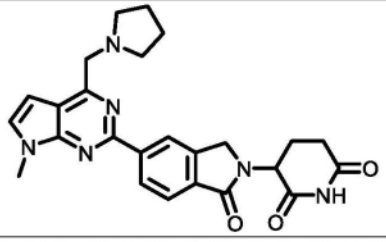
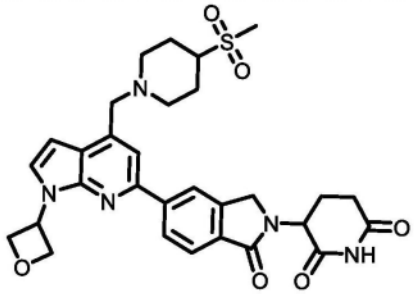
[0307]

化合物编号	结构	化合物名称
171		3-(1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
172		3-(5-(1-异丙基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
173		3-(5-(1-(3-羟丙基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
174		3-(5-(1-环丙基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
175		3-(5-(1-(2-羟乙基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

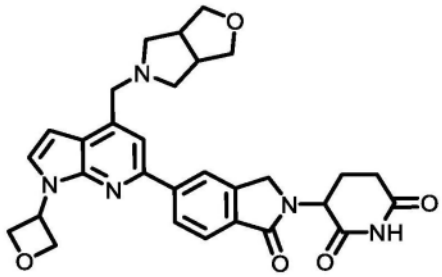
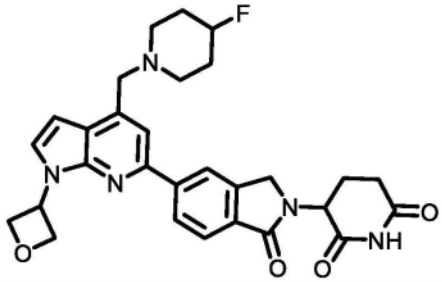
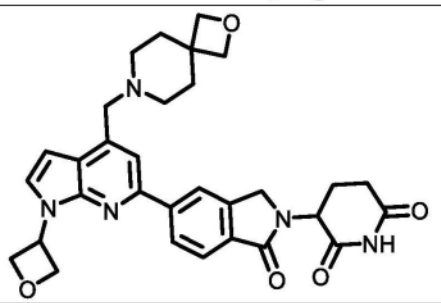
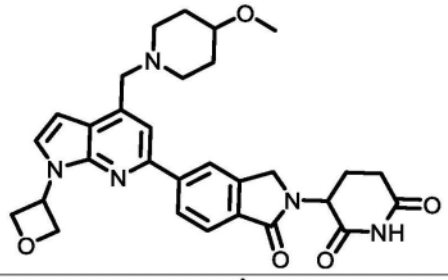
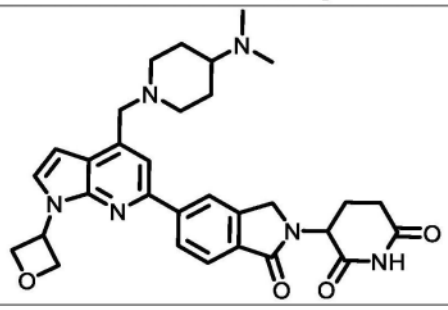
[0308]

化合物编号	结构	化合物名称
176		3-(5-(1-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
177		3-(5-(3-氨基-1-异丙基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
178		3-(5-(3-氨基-1-乙基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
179		3-(5-(3-(二甲基氨基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
180		3-(5-(3-甲基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

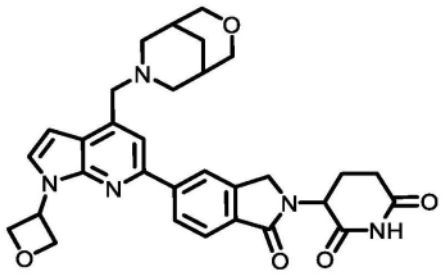
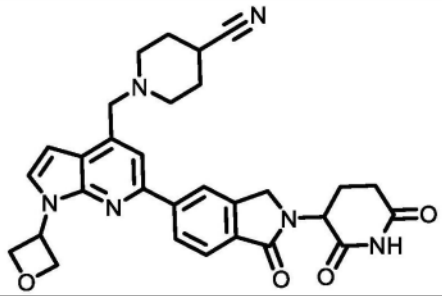
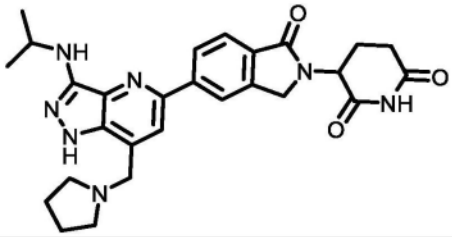
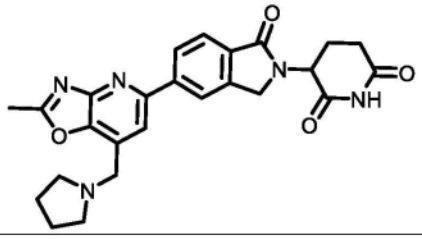
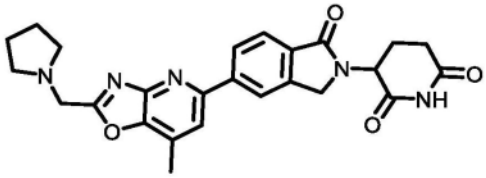
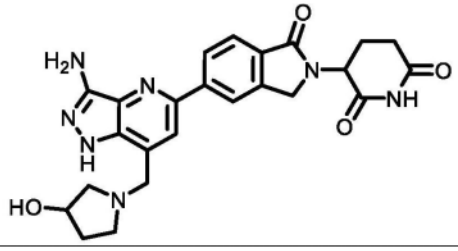
[0309]

化合物编号	结构	化合物名称
181		3-(5-(3-(甲基氨基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
182		3-(1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
183		3-(5-(3-氨基-1-甲基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
184		3-(5-(7-甲基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
185		3-(5-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

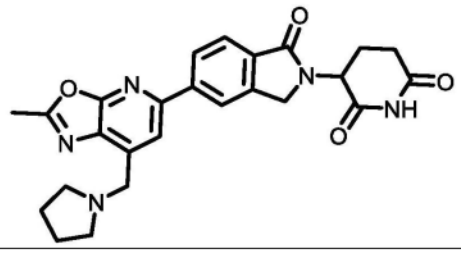
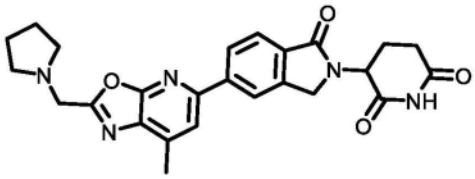
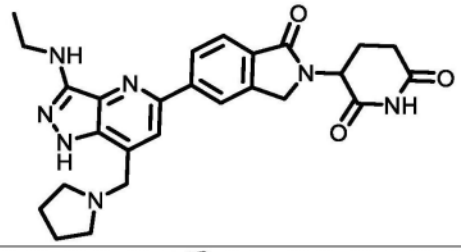
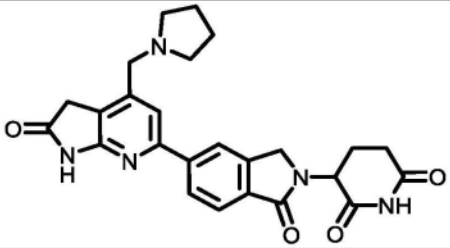
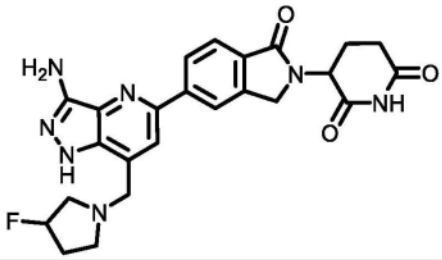
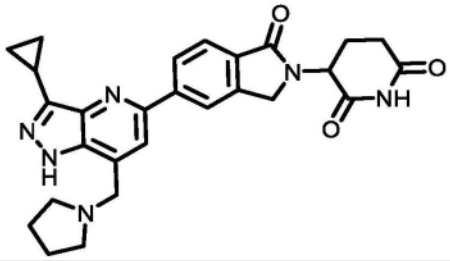
[0310]

化合物编号	结构	化合物名称
186		3-(5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-((四氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
187		3-(5-(4-((4-氟哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
188		3-(5-(4-((2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
189		3-(5-(4-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
190		3-(5-(4-((4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

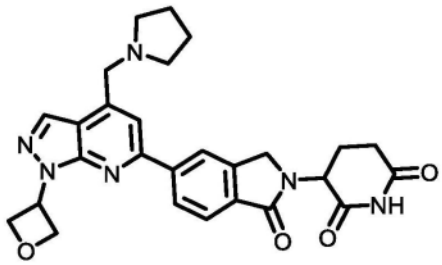
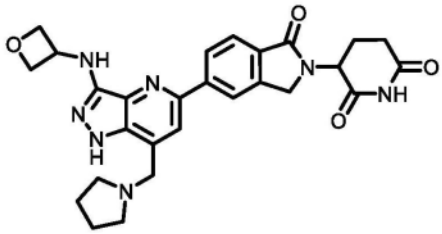
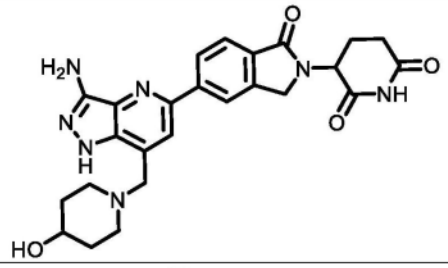
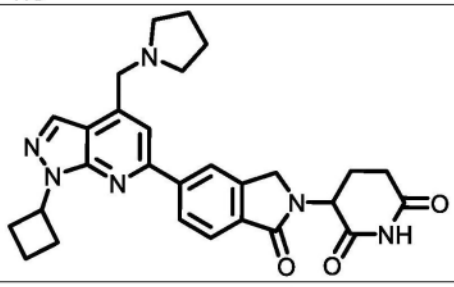
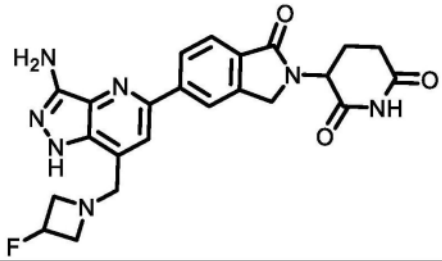
[0311]

化合物编号	结构	化合物名称
191		3-(5-(4-((3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
192		1-((6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲基)哌啶-4-甲腈
193		3-(5-(3-(异丙基氨基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
194		3-(5-(2-甲基-7-(吡咯烷-1-基甲基)噁唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
195		3-(5-(7-甲基-2-(吡咯烷-1-基甲基)噁唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
196		3-(5-(3-氨基-7-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

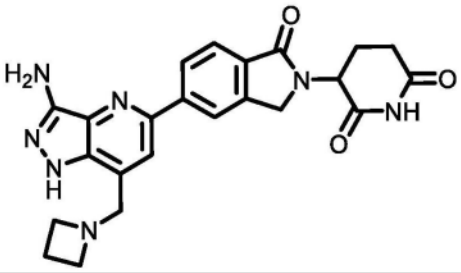
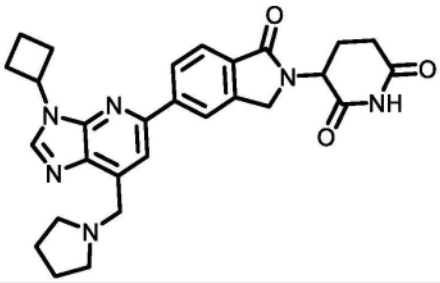
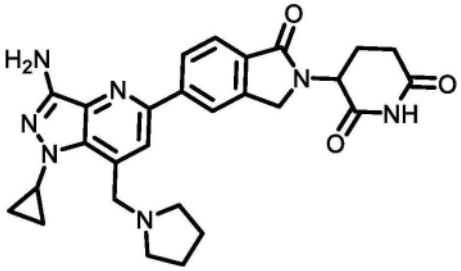
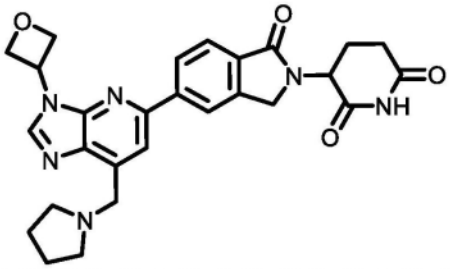
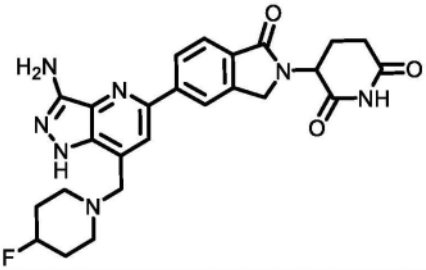
[0312]

化合物编号	结构	化合物名称
197		3-(5-(2-甲基-7-(吡咯烷-1-基甲基)噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
198		3-(5-(7-甲基-2-(吡咯烷-1-基甲基)噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
199		3-(5-(3-(乙基氨基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
200		3-(1-氧代-5-(2-氧代-4-(吡咯烷-1-基甲基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
201		3-(5-(3-氨基-7-((3-氟吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
202		3-(5-(3-环丙基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

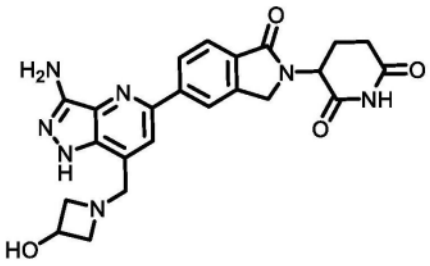
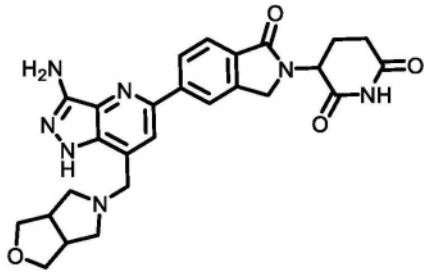
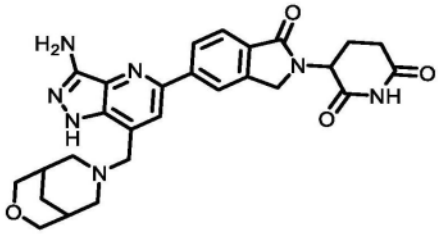
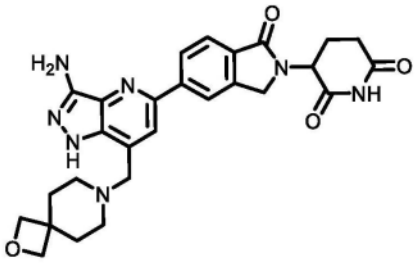
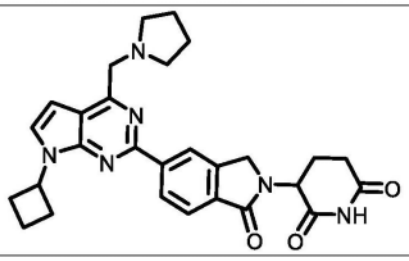
[0313]

化合物编号	结构	化合物名称
203		3-(5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
204		3-(5-(3-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
205		3-(5-(3-氨基-7-((4-羟基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
206		3-(5-(1-环丁基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
207		3-(5-(3-氨基-7-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

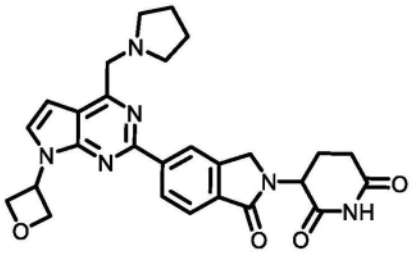
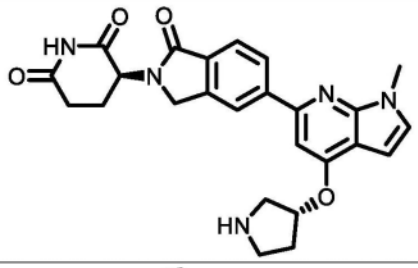
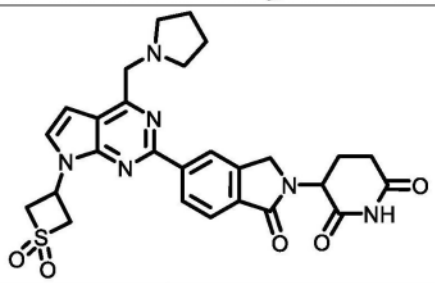
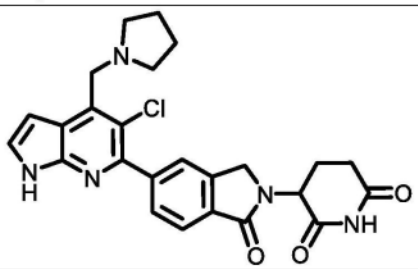
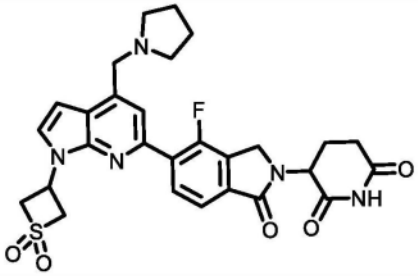
[0314]

化合物编号	结构	化合物名称
208		3-(5-(3-氨基-7-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
209		3-(5-(3-环丁基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
210		3-(5-(3-氨基-1-环丙基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
211		3-(5-(3-(氧杂环丁烷-3-基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
212		3-(5-(3-氨基-7-((4-氟哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

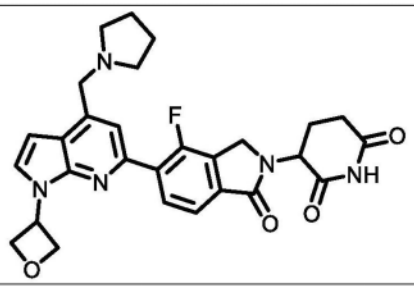
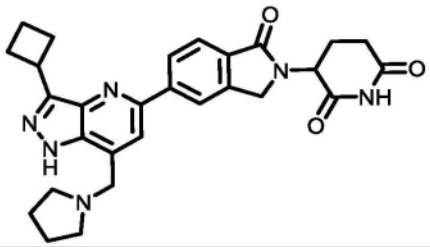
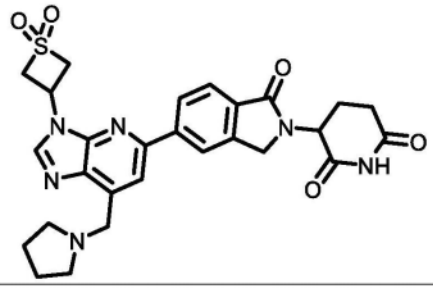
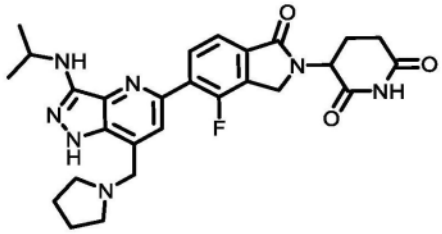
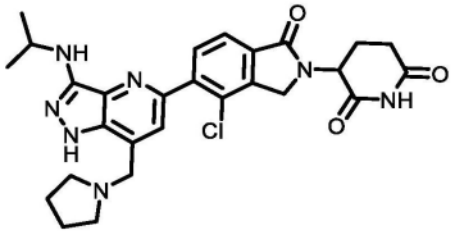
[0315]

化合物编号	结构	化合物名称
213		3-(5-(3-氨基-7-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
214		3-(5-(3-氨基-7-((四氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
215		3-(5-(7-((3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)甲基)-3-氨基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
216		3-(5-(7-((2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-3-氨基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
217		3-(5-(7-环丁基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

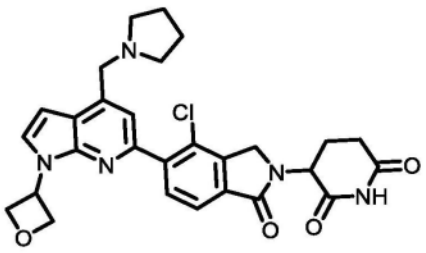
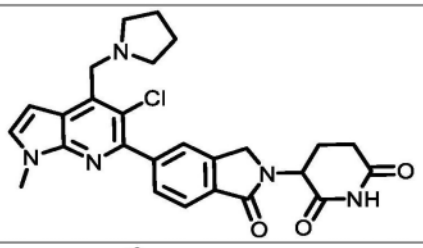
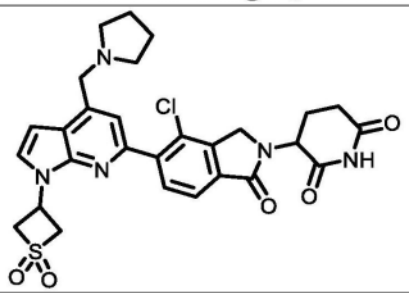
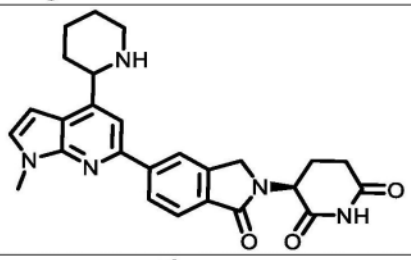
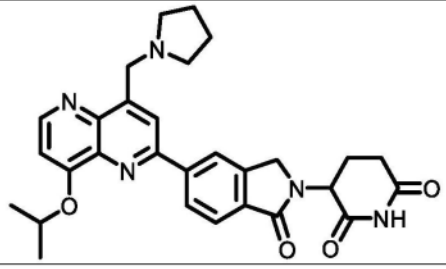
[0316]

化合物编号	结构	化合物名称
218		3-(5-(7-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
219		(S)-3-(5-(1-甲基-4-(((R)-吡咯烷-3-基)氧基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
220		3-(5-(7-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
221		3-(5-(5-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
222		3-(5-(1-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

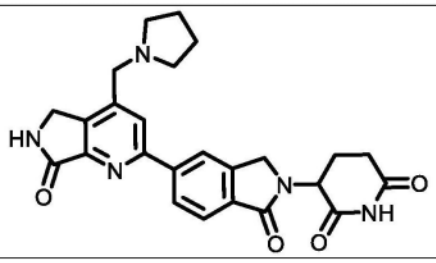
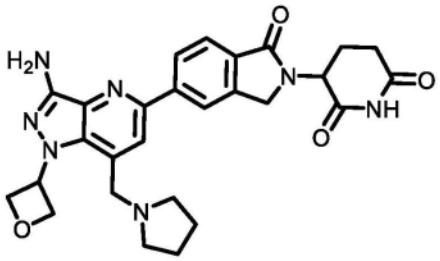
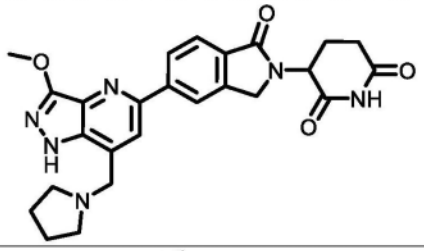
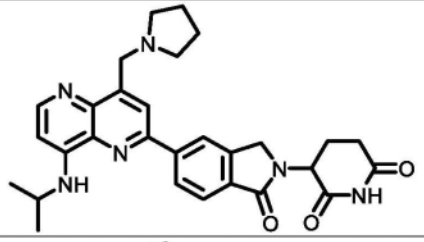
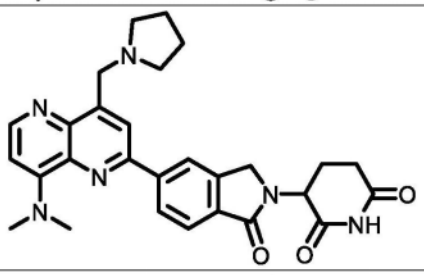
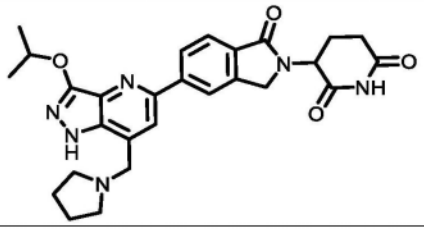
[0317]

化合物编号	结构	化合物名称
223		3-(4-氟-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
224		3-(5-(3-环丁基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
225		3-(5-(3-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
226		3-(4-氟-5-(3-(异丙基氨基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
227		3-(4-氯-5-(3-(异丙基氨基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

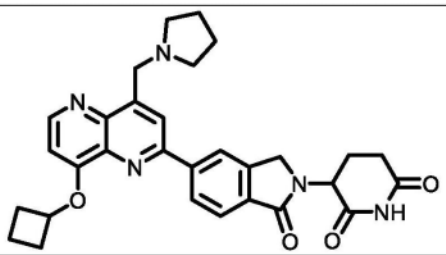
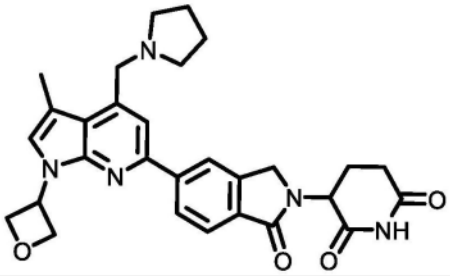
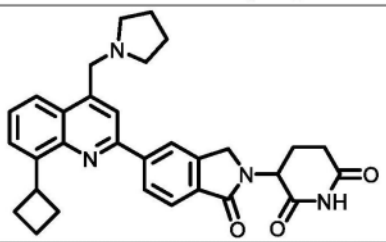
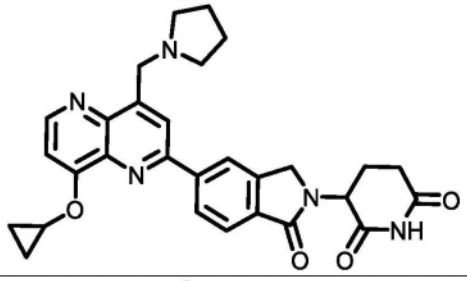
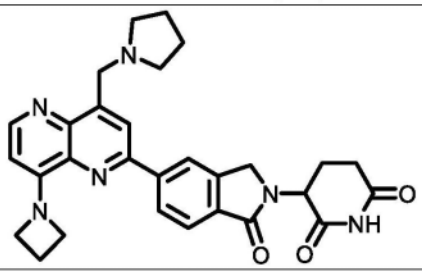
[0318]

化合物编号	结构	化合物名称
228		3-(4-氯-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
229		3-(5-(5-氯-1-甲基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
230		3-(4-氯-5-(1-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
231		(3S)-3-(5-(1-甲基-4-(哌啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
232		3-(5-(8-异丙氧基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

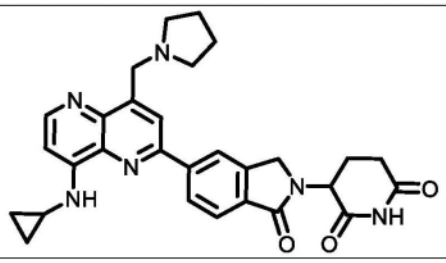
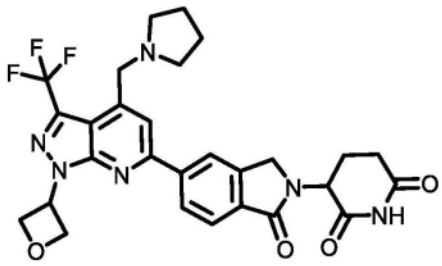
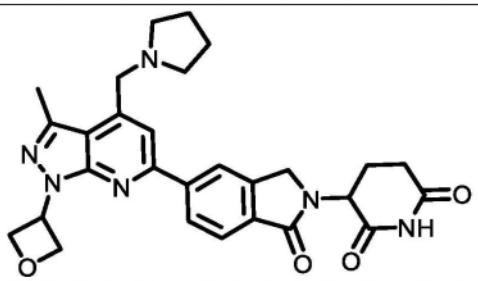
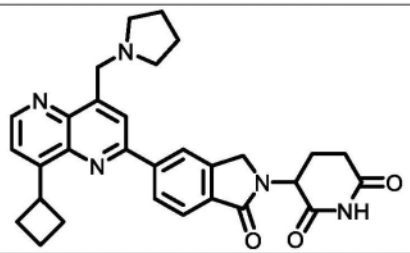
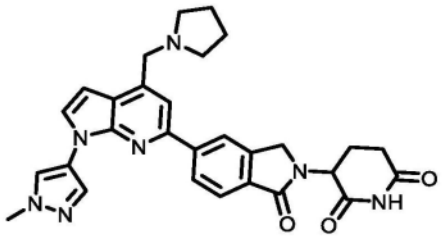
[0319]

化合物编号	结构	化合物名称
233		3-(1-氧代-5-(7-氧代-4-(吡咯烷-1-基甲基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
234		3-(5-(3-氨基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
235		3-(5-(3-甲氧基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
236		3-(5-(8-(异丙基氨基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
237		3-(5-(8-(二甲基氨基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
238		3-(5-(3-异丙氧基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

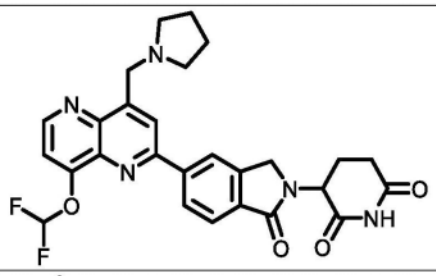
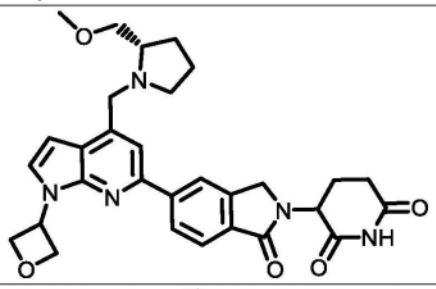
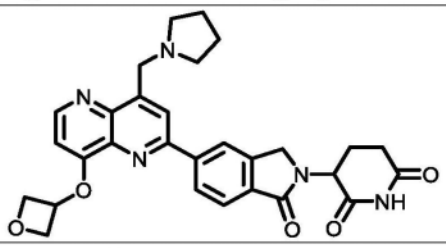
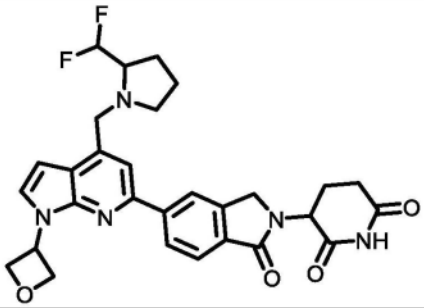
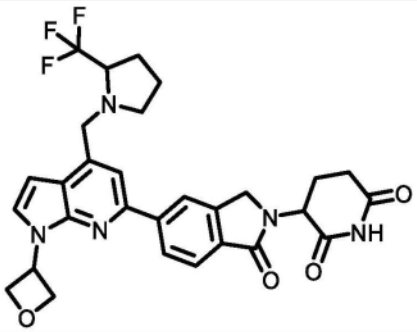
[0320]

化合物编号	结构	化合物名称
239		3-(5-(8-环丁氧基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
240		3-(5-(3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
241		3-(5-(8-环丁基-4-(吡咯烷-1-基甲基)喹啉-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
242		3-(5-(8-环丙氧基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
243		3-(5-(8-(氮杂环丁烷-1-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

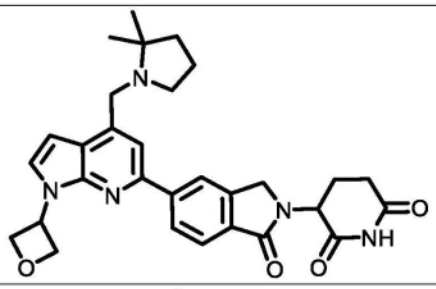
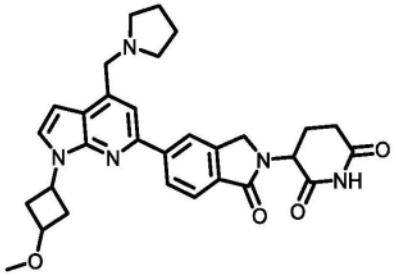
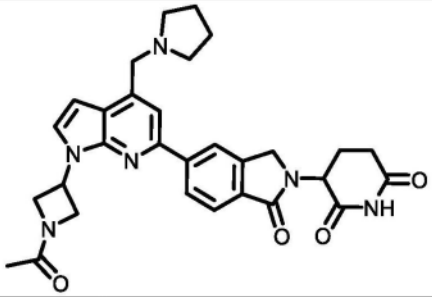
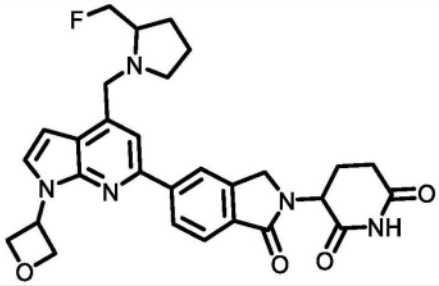
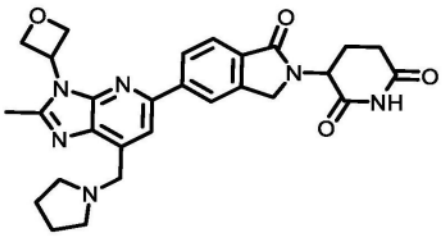
[0321]

化合物编号	结构	化合物名称
244		3-(5-(8-(环丙基氨基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
245		3-(5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
246		3-(5-(3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
247		3-(5-(8-环丁基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
248		3-(5-(1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

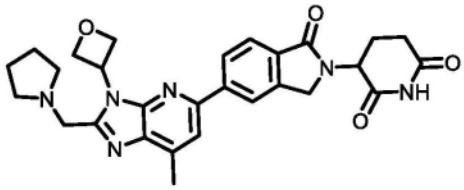
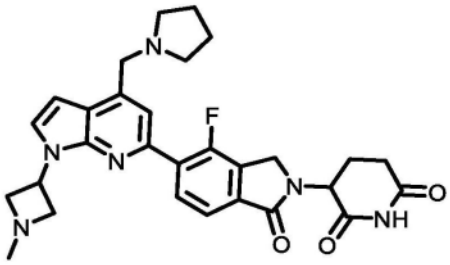
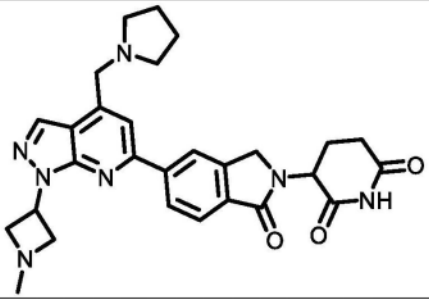
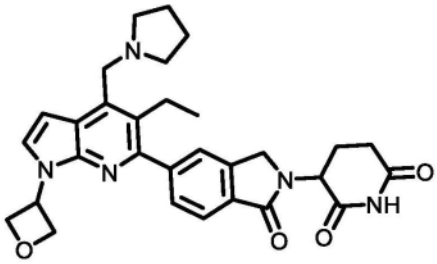
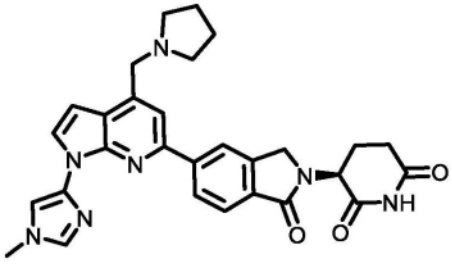
[0322]

化合物编号	结构	化合物名称
249		3-(5-(8-(二氟甲氧基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
250		3-(5-(4-(((S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
251		3-(5-(8-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
252		3-(5-(4-((2-(二氟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
253		3-(5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-((2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

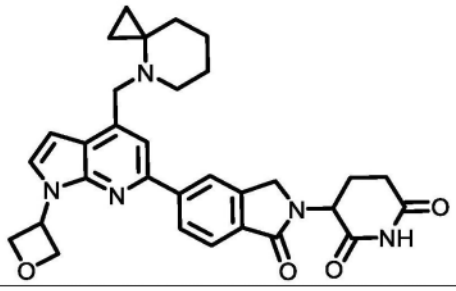
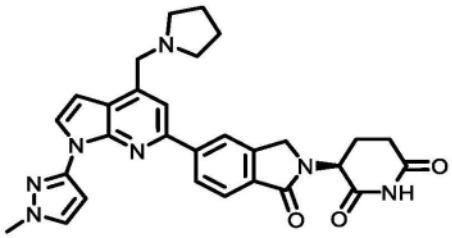
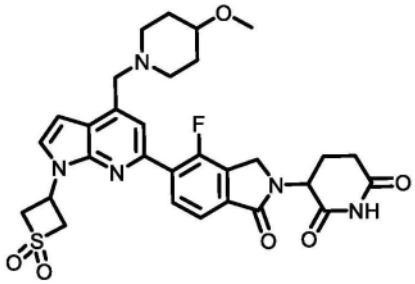
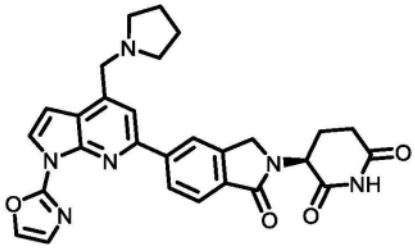
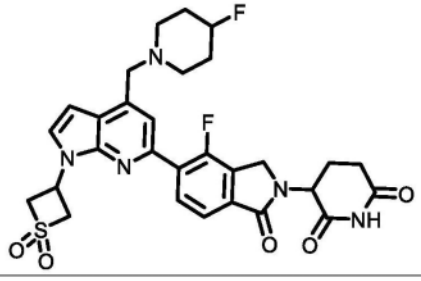
[0323]

化合物编号	结构	化合物名称
254		3-(5-(4-((2,2-二甲基吡咯烷-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
255		3-(5-(1-(3-甲氧基环丁基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
256		3-(5-(1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
257		3-(5-(4-((2-(氟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
258		3-(5-(2-甲基-3-(氧杂环丁烷-3-基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

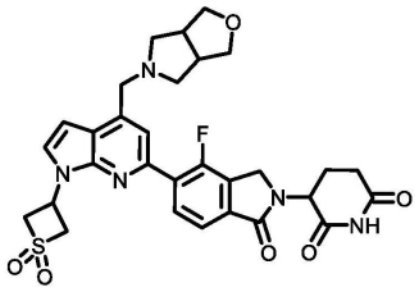
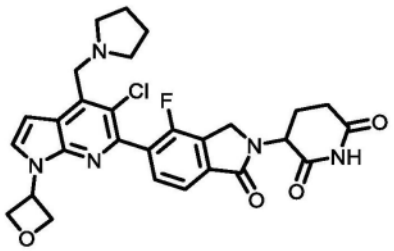
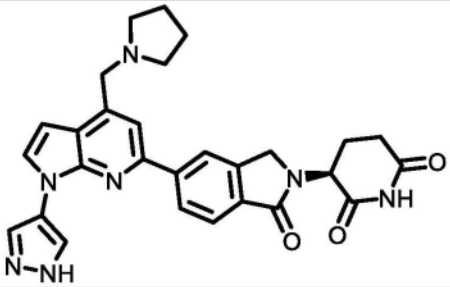
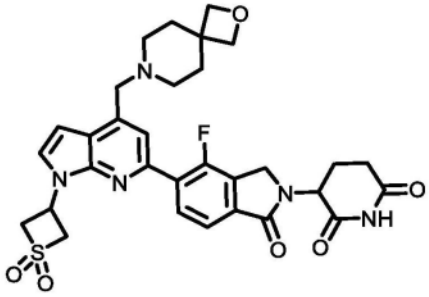
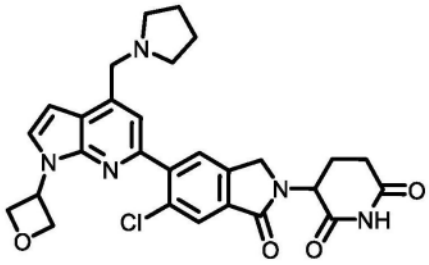
[0324]

化合物编号	结构	化合物名称
259		3-(5-(7-甲基-3-(氧杂环丁烷-3-基)-2-(吡咯烷-1-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
260		3-(4-氟-5-(1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
261		3-(5-(1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
262		3-(5-(5-乙基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
263		(S)-3-(5-(1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

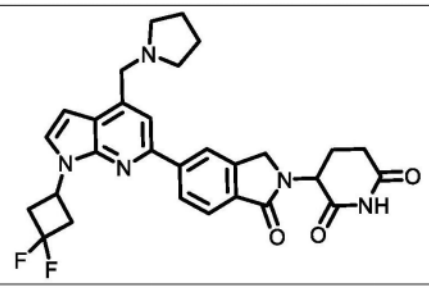
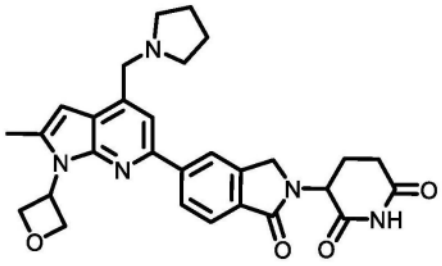
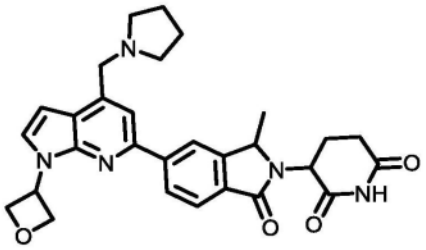
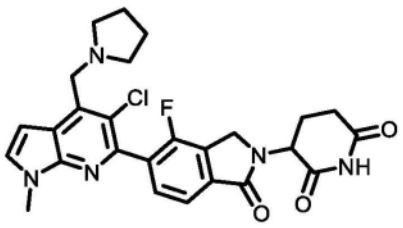
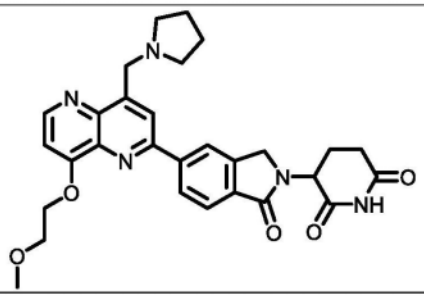
[0325]

化合物编号	结构	化合物名称
264		3-(5-(4-((4-氮杂螺[2.5]辛-4-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
265		(S)-3-(5-(1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
266		3-(5-(1-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-4-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
267		(S)-3-(5-(1-(噁唑-2-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
268		3-(5-(1-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-4-((4-氟哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

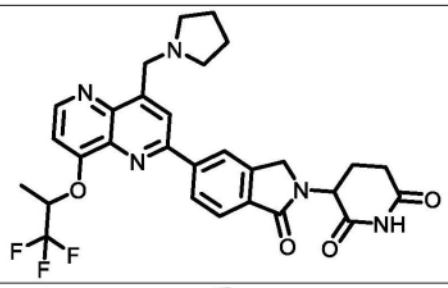
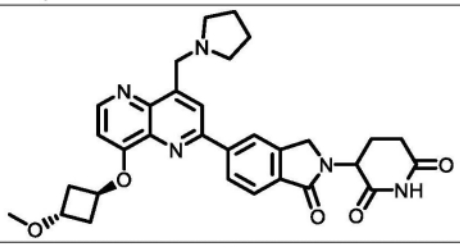
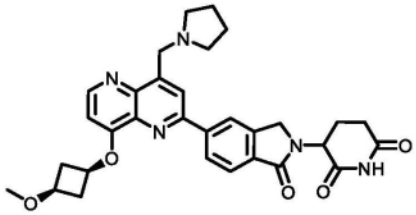
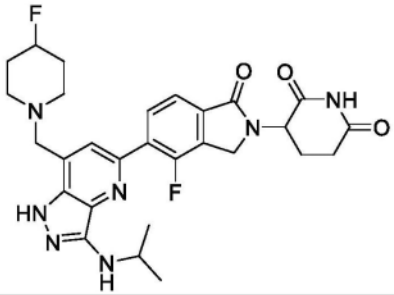
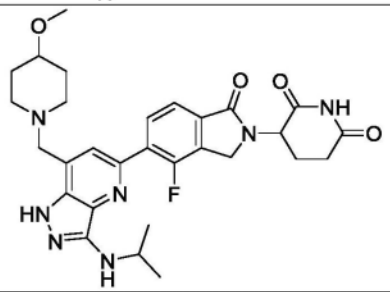
[0326]

化合物编号	结构	化合物名称
269		3-(5-(1-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-4-((四氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
270		3-(5-(5-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
271		(S)-3-(5-(1-(1H-吡唑-4-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
272		3-(5-(4-((2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
273		3-(6-氯-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

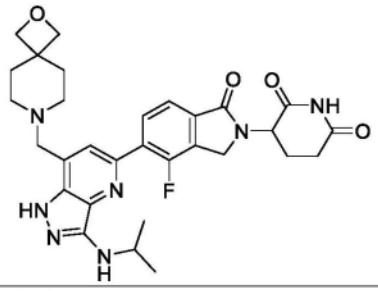
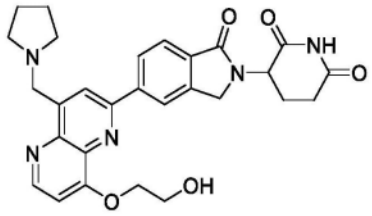
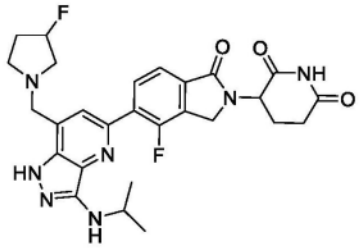
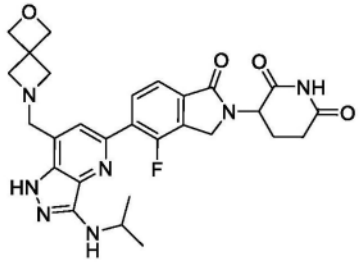
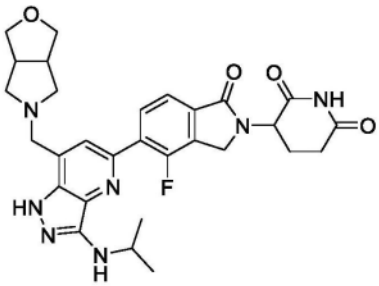
[0327]

化合物编号	结构	化合物名称
274		3-(5-(1-(3,3-二氟环丁基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
275		3-(5-(2-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
276		3-(3-甲基-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
277		3-(5-(5-氯-1-甲基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
278		3-(5-(8-(2-甲氧基乙氧基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

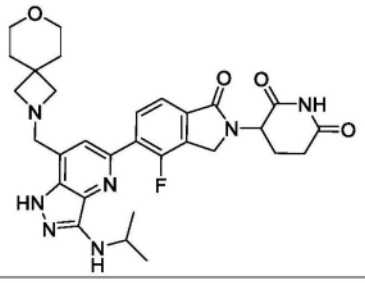
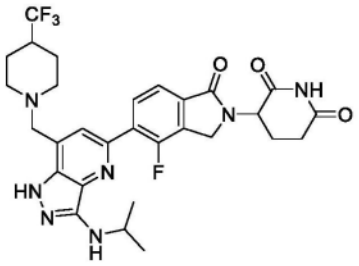
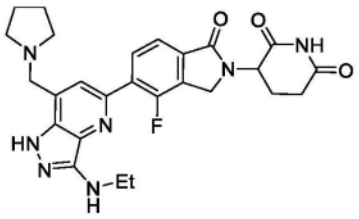
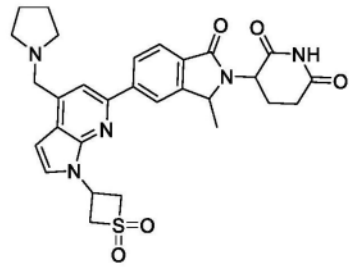
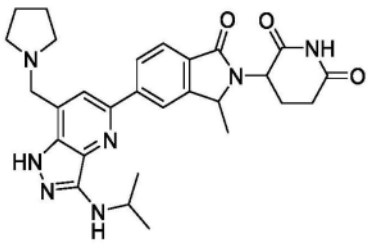
[0328]

化合物编号	结构	化合物名称
279		3-(1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-8-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)-1,5-萘啶-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
280		rel-3-(5-(8-((1r,3r)-3-甲氧基环丁氧基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
281		rel-3-(5-(8-((1s,3s)-3-甲氧基环丁氧基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
282		3-(4-氟-5-(7-((4-氟哌啶-1-基)甲基)-3-(异丙基氨基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
283		3-(4-氟-5-(3-(异丙基氨基)-7-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

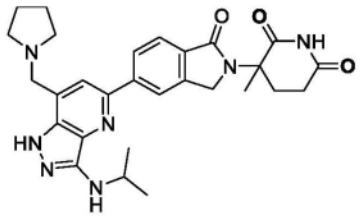
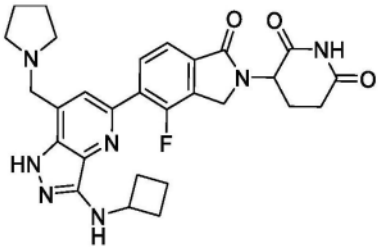
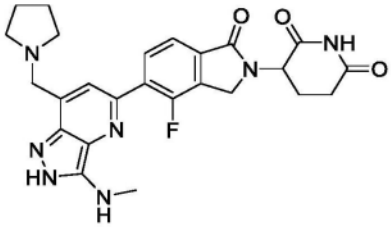
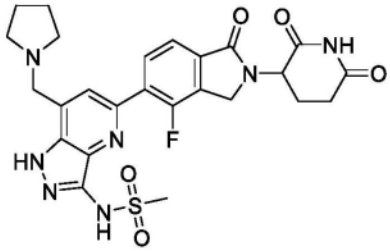
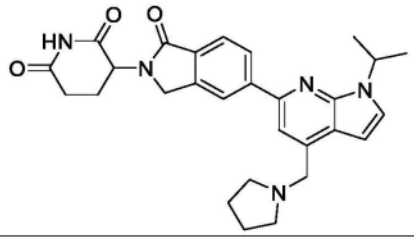
[0329]

化合物编号	结构	化合物名称
284		3-(5-(7-((2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-3-(异丙基氨基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
285		3-(5-(8-(2-羟基乙氧基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
286		3-(4-氟-5-(7-((3-氟吡咯烷-1-基)甲基)-3-(异丙基氨基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
287		3-(5-(7-((2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)甲基)-3-(异丙基氨基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
288		3-(4-氟-5-(3-(异丙基氨基)-7-((四氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

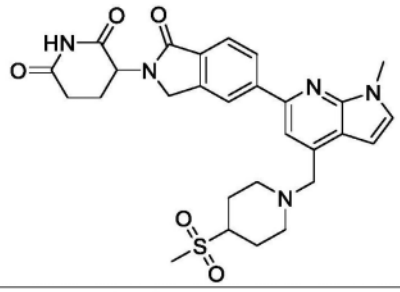
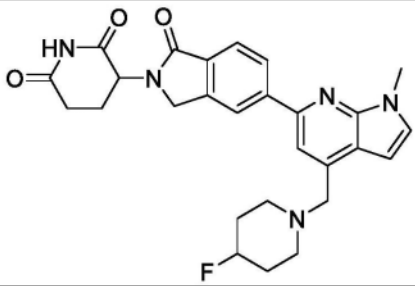
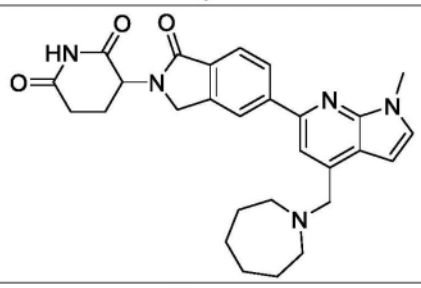
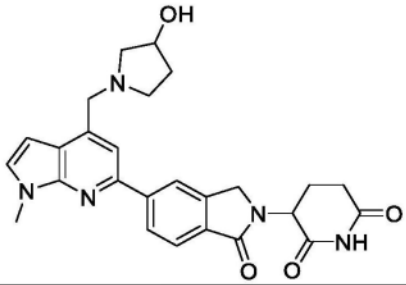
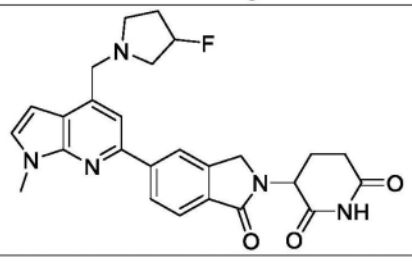
[0330]

化合物编号	结构	化合物名称
289		3-(5-(7-((7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲基)-3-(异丙基氨基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
290		3-(4-氟-5-(3-(异丙基氨基)-7-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
291		3-(5-(3-(乙基氨基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
292		3-(5-(1-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-3-甲基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
293		3-(5-(3-(异丙基氨基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-3-甲基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

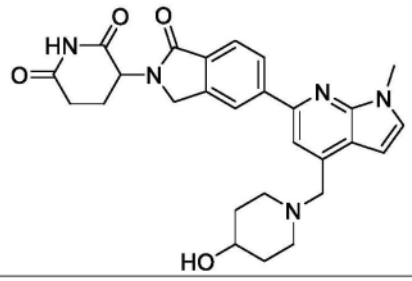
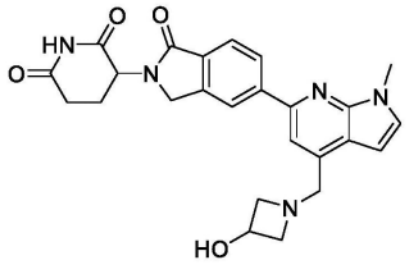
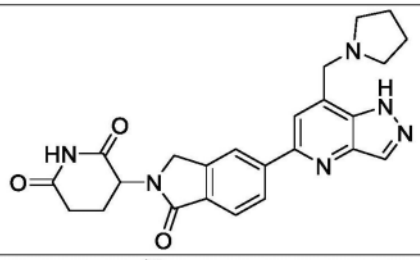
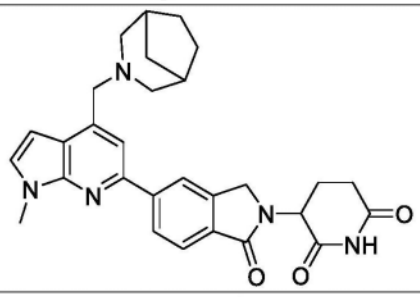
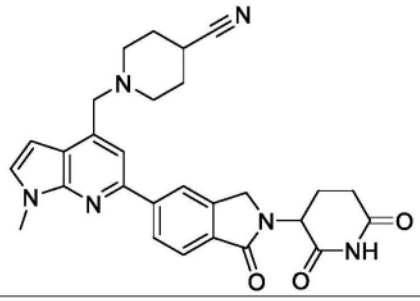
[0331]

化合物编号	结构	化合物名称
294		3-(5-(3-(异丙基氨基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-甲基哌啶-2,6-二酮
295		3-(5-(3-(环丁基氨基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
296		3-(4-氟-5-(3-(甲基氨基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
297		N-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-5-基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)甲磺酰胺
299		3-(5-(1-异丙基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

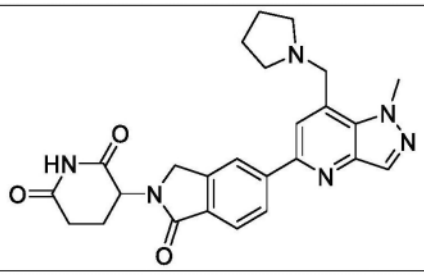
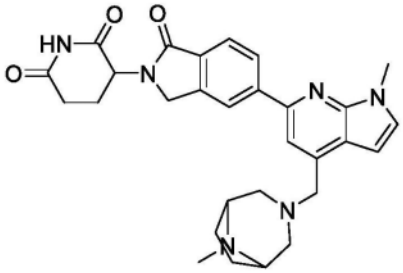
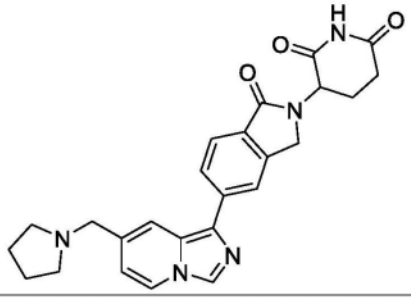
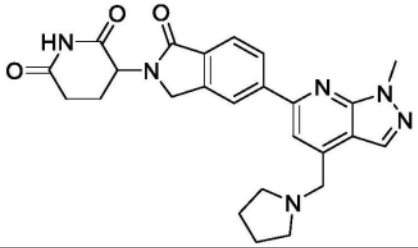
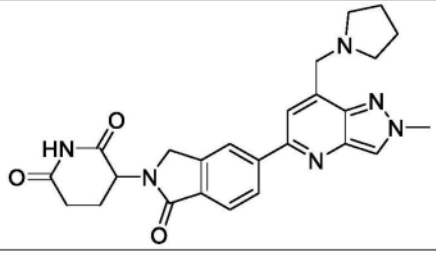
[0332]

化合物编号	结构	化合物名称
300		3-(5-(1-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
301		3-(5-(4-((4-氟哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
302		3-(5-(4-(氮杂环庚烷-1-基甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
303		3-(5-(4-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
304		3-(5-(4-((3-氟吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

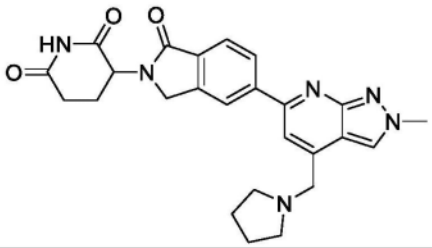
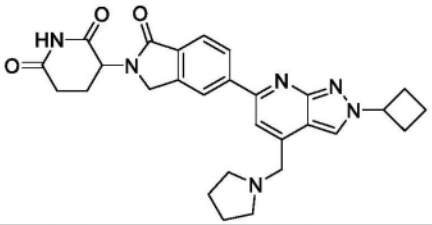
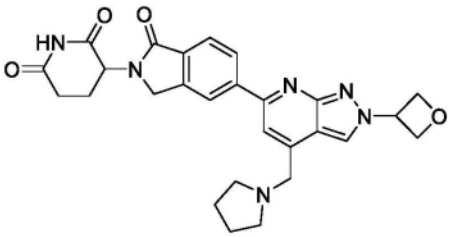
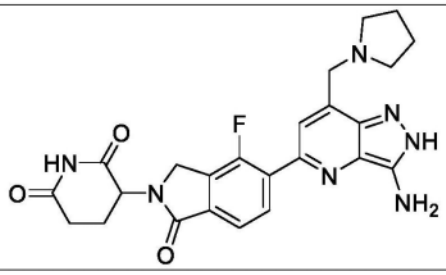
[0333]

化合物编号	结构	化合物名称
305		3-(5-(4-((4-羟基哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
306		3-(5-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
307		3-(1-氧代-5-(7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
308		3-(5-(4-((3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
309		1-((6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲基)哌啶-4-甲腈

[0334]

化合物编号	结构	化合物名称
310		3-(5-(1-甲基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
311		3-(5-(1-甲基-4-((8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
312		3-(1-氧代-5-(7-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
313		3-(5-(1-甲基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
314		3-(5-(2-甲基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0335]

化合物编号	结构	化合物名称
315		3-(5-(2-甲基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
316		3-(5-(2-环丁基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
317		3-(5-(2-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
318		3-(5-(3-氨基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0336] 与已知化合物(如已知的IKZF2降解剂)相比,本公开的化合物可具有有利特征。例如,本公开的化合物可展示更有效的IKZF2活性、更有利的药代动力学特性(例如,如通过C_{max}、T_{max}和/或AUC所测量的)和/或与其他细胞靶点(例如,肝细胞转运蛋白,如OATP1B1)的相互作用更少并因此提高安全性(例如,药物-药物相互作用)。本公开的化合物的这些有益特性可以根据本领域通常可用的方法(如本文例示的方法)来测量。

[0337] 与其他p300降解剂相比,本公开的化合物可具有有利特征。例如,本公开的化合物可能显示对IKZF2的选择性超过IKZF1,展示针对IKZF2的更有效降解活性、更有利的药代动力学特性(例如,如通过C_{max}、T_{max}和/或AUC所测量的)和/或与其他细胞靶点(例如,肝细胞转运蛋白,如OATP1B1)的相互作用更少并因此提高安全性(例如,药物-药物相互作用)。

[0338] 在某些实施方案中,当本文所公开的化合物选择性降解IKZF2或显示对IKZF2的选择性降解超过IKZF1时,其对IKZF2具有"选择性"或"显示"选择性。例如,当化合物对IKZF2的DC_{50}低于其对IKZF1的DC_{50}时,其对IKZF2具有选择性。在某些实施方案中,当本文所公开的化合物对IKZF2的D_{max}大于其对IKZF1的D_{max}时,其显示对IKZF2的选择性降解超过IKZF1。在某些实施方案中,本文所公开的化合物通过与IKZF1相比IKZF2的更低DC_{50}和更高D_{max}的组合来显示对IKZF2的选择性降解超过IKZF1。在某些实施方案中,当本文所公开的化合物对

IKZF2的DC_{50}比其对IKZF1的DC_{50}低至少10倍和/或对IKZF2的D_{max}减去对IKZF1的D_{max}的值(ΔD_{max})为至少30、至少35、至少40或至少45个百分点时,该化合物显示选择性。在某些优选实施方案中,当本文所公开的化合物对IKZF2的DC_{50}比其对IKZF1的DC_{50}低至少30倍和/或对IKZF2的D_{max}减去对IKZF1的D_{max}的值(ΔD_{max})为至少50、至少55、至少60或至少65个百分点时,该化合物显示选择性。在某些更优选实施方案中,当本文所公开的化合物对IKZF2的DC_{50}比其对IKZF1的DC_{50}低至少100倍和/或对IKZF2的D_{max}减去对IKZF1的D_{max}的值(ΔD_{max})为至少70、至少75、至少80、至少85或至少90个百分点时,该化合物显示选择性。本公开的化合物的这些有益特性可以根据本领域通常可用的方法(如本文例示的方法)来测量。

[0339] 由于存在双键,本公开的化合物可以呈顺式或反式、或者Z或E构型。应理解,尽管可以在本公开的化合物或式的结构中描绘一种构型,但本公开还涵盖另一种构型。例如,本公开的化合物或式可以以顺式或反式、或者Z或E构型描绘。

[0340] 在一个实施方案中,本公开的化合物(例如,本文所公开的任何式的化合物或任何单个化合物)是药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,本公开的化合物(例如,本文所公开的任何式的化合物或任何单个化合物)是溶剂合物。在另一个实施方案中,本公开的化合物(例如,本文所公开的任何式的化合物或任何单个化合物)是水合物。

[0341] 本公开的细节阐述于下文随附的说明中。虽然与本文所述的那些方法和材料类似或等同的方法和材料可以用于本公开的实践或测试,但现在描述说明性方法和材料。本公开的其他特征、目的和优点在从说明书和权利要求中是显而易见的。除非上下文另有明确规定,否则在说明书和所附权利要求中,单数形式还包括复数。除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的意义。在本说明书中引用的所有专利和出版物均通过引用整体并入本文。

[0342] 本文所公开的化合物的其他形式

[0343] 药学上可接受的盐

[0344] 在某些实施方案中,本文所公开的化合物以其药学上可接受的盐形式存在。在某些实施方案中,本文所公开的方法包括通过施用此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。在某些实施方案中,本文所公开的方法包括通过以药物组合物形式施用此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。

[0345] 在某些实施方案中,本文所述的化合物具有酸性或碱性基团,因此可与许多无机碱或有机碱以及无机酸和有机酸中的任一种反应,以形成药学上可接受的盐。在某些实施方案中,这些盐在本文所公开的化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或通过将纯化的自由形式的化合物与合适的酸或碱分别反应并分离由此形成的盐来制备。

[0346] 药学上可接受的盐的示例包括通过将本文所述的化合物与矿物质、有机酸或无机碱反应制备的那些盐,此类盐包括乙酸盐、丙烯酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、己酸盐、辛酸盐、氯苯甲酸盐、氯化盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、癸酸盐、二葡糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、己炔-1,6-二酸盐、羟基苯甲酸盐、γ-羟基丁酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、碘化物、异丁酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲磺酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲

酸盐、磷酸一氢盐、1-萘磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、焦硫酸盐、焦磷酸盐、丙炔酸盐、邻苯二甲酸盐、苯乙酸盐、苯丁酸盐、丙磺酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一烷酸盐和二甲苯磺酸盐。

[0347] 此外,本文所述的化合物可以制备为通过将游离碱形式的化合物与药学上可接受的无机酸或有机酸反应而形成的药学上可接受的盐,该无机酸或有机酸包括但不限于:无机酸,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸等;以及有机酸,如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、对甲苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、芳基磺酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸和粘康酸。

[0348] 在某些实施方案中,本文所述的包含游离酸基团的那些化合物与合适的碱(如药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐或硫酸盐),与氨或药学上可接受的有机伯胺、仲胺、叔胺或季胺反应。代表性的盐包括碱金属或碱土金属盐,如锂盐、钠盐、钾盐、钙盐和镁盐以及铝盐等。碱的说明性示例包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化胆碱、碳酸钠、$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$等。

[0349] 用于形成碱加成盐的代表性有机胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。应理解,本文所述的化合物还包括它们所含的任何碱性含氮基团的季铵化。在某些实施方案中,通过这种季铵化来获得水溶性或油溶性或可分散性产物。

[0350] 溶剂合物

[0351] 有机化学领域的技术人员将理解,许多有机化合物可以与溶剂形成复合物,这些有机化合物在溶剂中反应或从其中沉淀或结晶。这些复合物被称为"溶剂合物"。例如,与水的复合物被称为"水合物"。溶剂合物在本发明的范围内。

[0352] 有机化学方面的技术人员也将理解,许多有机化合物可以以超过一种的结晶形式存在。例如,结晶形式可以随溶剂合物而变化。因此,考虑所有结晶形式或其药学上可接受的溶剂合物,并且它们在本发明的范围内。

[0353] 在某些实施方案中,本文所述的化合物以溶剂合物形式存在。本公开提供通过施用此类溶剂合物来治疗疾病的方法。本公开进一步提供通过以药物组合物形式施用此类溶剂合物来治疗疾病的方法。

[0354] 溶剂合物含有化学计量或非化学计量量的溶剂,如水、乙醇等。当溶剂为水时形成水合物,或当溶剂为醇时形成醇化物。本文所述的化合物的溶剂合物可以方便地在本文所述的方法期间制备或形成。另外,本文所提供的化合物可以以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在。一般而言,出于本文所提供的化合物和方法的目的,溶剂化形式被认为等效于非溶剂化形式。

[0355] 异构体/立体异构体

[0356] 也应理解,具有相同分子式但其原子键合的性质或顺序或其原子在空间中的排列不同的化合物被称为"异构体"。原子在空间中排列不同的异构体被称为"立体异构体"。

[0357] 在某些实施方案中,本文所述的化合物以几何异构体形式存在。在某些实施方案中,本文所述的化合物具有一个或多个双键。本文所公开的化合物包括所有顺式、反式、顺、反、异侧(entgegen,E)和同侧(zusammen,Z)异构体以及其相应的混合物。考虑本文所公开的化合物的所有几何形式,并且它们在本发明的范围内。

[0358] 在某些实施方案中,本文所公开的化合物具有一个或多个手性中心,并且每个中心以R构型或S构型存在。本文所公开的化合物包括所有非对映异构体、对映异构体和差向异构体形式以及其相应的混合物。考虑本文所公开的化合物的所有非对映异构体、对映异构体和差向异构体形式,并且它们在本发明的范围内。

[0359] 在本文所提供的化合物和方法的另外实施方案中,由单一制备步骤、组合或相互转化产生的对映异构体和/或非对映异构体的混合物可用于本文所述的应用。在某些实施方案中,通过以下方式以单独的立体异构体形式制备本文所述的化合物:使化合物的外消旋混合物与光学活性拆分剂反应以形成非对映异构体化合物对,分离非对映异构体并回收光学纯对映异构体。在某些实施方案中,优选可解离的复合物。在某些实施方案中,非对映异构体具有不同的物理特性(例如,熔点、沸点、溶解度、反应性等),并通过利用这些差异来分离。在某些实施方案中,通过手性色谱法、或者优选地通过基于溶解度差异的分离/拆分技术来分离非对映异构体。在某些实施方案中,然后将光学纯对映异构体连同拆分剂一起回收。

[0360] 互变异构体

[0361] 在某些实施方案中,本文所述的化合物以互变异构体形式存在。本文所述的化合物包括本文所述的式内的所有可能的互变异构体。

[0362] 互变异构体是通过氢原子的迁移,伴随着单键和相邻双键的转换而相互转化的化合物。在可能发生互变异构化的键排列中,将存在互变异构体的化学平衡。考虑本文所公开的化合物的所有互变异构形式,并且它们在本发明的范围内。互变异构体的确切比率取决于几个因素,包括温度、溶剂和pH。

[0363] 药物组合物

[0364] 在某些实施方案中,以纯化学物质施用本文所述的化合物。在某些实施方案中,将本文所述的化合物与药学上合适的或可接受的载体(本文也称为药学上合适的(或可接受的)赋形剂、生理学上合适的(或可接受的)赋形剂、或生理学上合适的(或可接受的)载体)组合,该载体基于所选的施用途径和标准药学实践来选择,如例如以下文献中所述:Remington:The Science and Practice of Pharmacy(Gennaro,第21版Mack Pub.Co.,Easton,PA(2005))。

[0365] 因此,本公开提供药物组合物,这些药物组合物包含本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体以及药学上可接受的赋形剂。

[0366] 在某些实施方案中,本文所提供的化合物是基本上纯的,因为它含有少于约5%、或少于约1%、或少于约0.1%的其他有机小分子,如例如在合成方法的一个或多个步骤中产生的未反应的中间体或合成副产物。

[0367] 以适合于要治疗(或预防)的疾病的方式施用药物组合物。施用的适当剂量和合适的持续时间以及频率将由诸如以下因素决定:患者的状况、患者疾病的类型和严重程度、活性成分的特定形式和施用方法。一般而言,适当的剂量和治疗方案提供的组合物的量足以

提供治疗和/或预防益处,例如,改善的临床结局(如更频繁的完全或部分缓解、或更长的无病存活期和/或总存活期)或减轻症状严重程度。通常使用实验模型和/或临床试验确定最佳剂量。最佳剂量取决于患者的身体质量、体重或血容量。

[0368] 在某些实施方案中,配制药物组合物用于口服、局部(包括颊和舌下)、直肠、阴道、经皮、肠胃外、肺内、皮内、鞘内和硬膜外以及鼻内施用。肠胃外施用包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。在某些实施方案中,配制药物组合物用于静脉内注射、口服施用、吸入、鼻腔施用、局部施用或眼部施用。在某些实施方案中,配制药物组合物用于口服施用。在某些实施方案中,配制药物组合物用于静脉内注射。在某些实施方案中,将药物组合物配制为片剂、丸剂、胶囊、液体、吸入剂、鼻喷雾溶液、栓剂、混悬剂、凝胶、胶体、分散液、混悬剂、溶液、乳剂、软膏、洗剂、滴眼液或滴耳液。在某些实施方案中,将药物组合物配制为片剂。

[0369] 合适的剂量和给药方案由本领域普通技术人员已知的常规剂量范围探索技术确定。通常,以较小剂量开始治疗,其小于本文所公开的化合物的最佳剂量。之后,以小的增量增加剂量,直到在这种情况下达到最佳效果。在某些实施方案中,本发明方法涉及施用约0.1μg至约50mg的至少一种本文所述的化合物每kg受试者体重。对于70kg的患者,根据受试者的生理反应,更常用的剂量为约10μg至约200mg的本文所公开的化合物。

[0370] 仅举例而言,本文所述的化合物用于治疗如本文所述的疾病的方法的剂量为每天约0.001至约1mg/kg受试者体重,例如,每天约0.001mg、约0.002mg、约0.005mg、约0.010mg,0.015mg、约0.020mg、约0.025mg、约0.050mg、约0.075mg、约0.1mg、约0.15mg、约0.2mg、约0.25mg、约0.5mg、约0.75mg或约1mg/kg体重。在某些实施方案中,本文所述的化合物用于所述的方法的剂量为每天约1至约1000mg/kg正在接受治疗的受试者的体重,例如,每天约1mg、约2mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约500mg、约750mg或约1000mg。

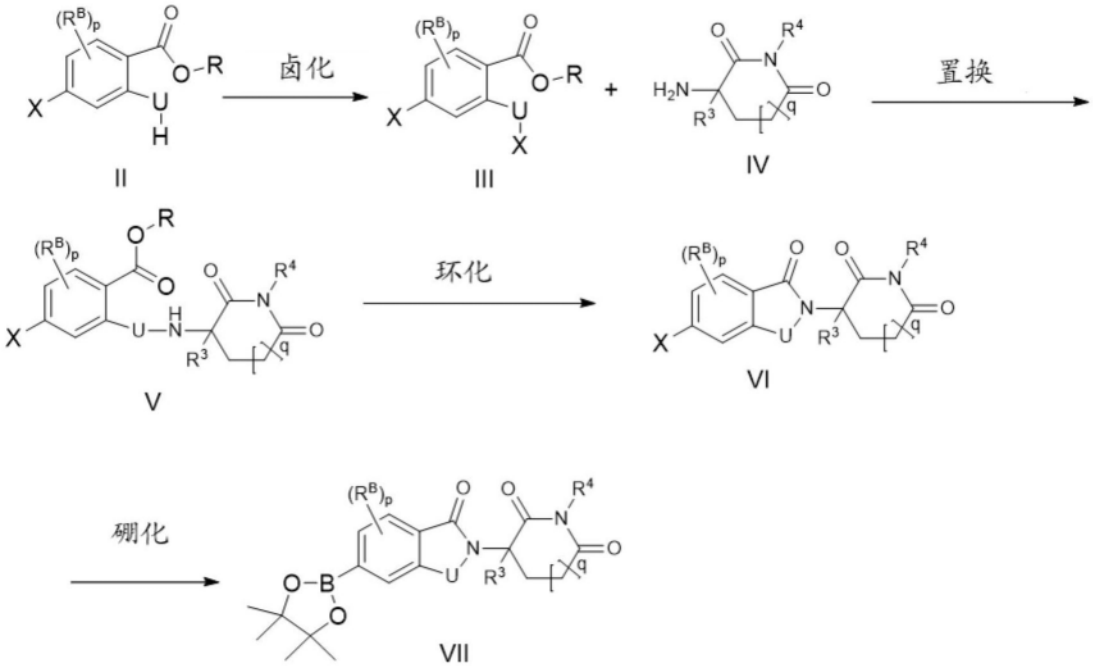
[0371] 化合物的制备

[0372] 本公开的化合物能以有机合成领域技术人员熟知的许多方法制备。举例而言,本公开的化合物可以使用下文所述的方法、以及有机化学合成领域中已知的合成方法或本领域技术人员所理解的其变化形式来合成。本公开的化合物(即,本申请的化合物(例如,本文所公开的任何式的化合物或任何单个化合物))可以通过遵循以下一般合成方案以及本文所述的示例、方案、程序和/或合成中概述的步骤(例如,实施例)来合成。

[0373] 一般合成方案

[0374] 可以通过遵循以下方案中概述的一般合成程序来制备示例性化合物。

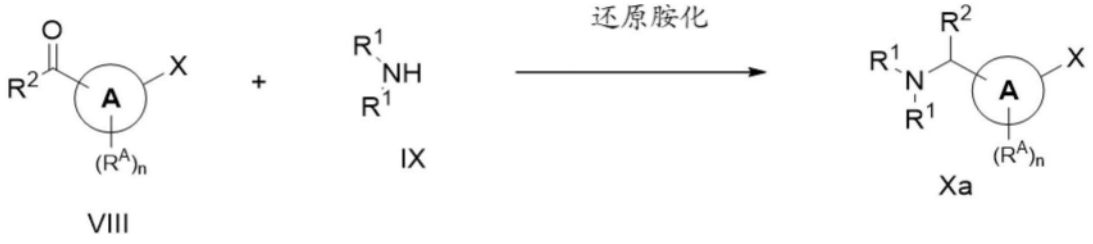
[0375]



方案 1

[0376] 根据方案1,在卤素源(如N-溴琥珀酰亚胺(NBS)、N-氯琥珀酰亚胺(NCS)等)的存在下,在合适的溶剂(如CCl_4、苯等)中,在范围为60℃至100℃的温度下,将可商购或合成可得的经取代的式(II,R是C_{1-6}烷基,X是卤素)的羧酸苯酯与自由基引发剂(如过氧化二苯甲酰(BPO)、偶氮二异丁腈(AIBN)等)反应,以提供式(III,R是C_{1-6}烷基,X是卤素)的卤化经取代的羧酸苯酯。在合适的碱(如DIPEA、TEA和类似物)的存在下,在非质子溶剂(如MeCN、DMF等)中,在范围为0℃至25℃的温度(优选10℃)下,用可商购的或合成可得的式IV的氨基戊二酰亚胺处理式III的卤化经取代羧酸苯酯,以提供式(V)的化合物。在合适的酸(如AcOH、TFA等)的存在下,在合适的溶剂(如二氯甲烷(DCM)、二氯乙烷(DCE)等)中,在范围为25℃至80℃(优选60℃)的温度下,使式(V)的化合物环化,以提供式(VI)的经环化化合物。在钯催化的硼化条件下,在合适的催化剂(如$Pd(dppf)Cl_2$、$Pd(OAc)_2$等)、合适的碱(如K_3PO_4、Cs_2CO_3、KOAc等)的存在下,在合适的溶剂(如二噁烷、DMF、THF等)中,在范围为60℃至约120℃的温度下,将式(VI)的化合物与可商购的4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)偶联,以提供式(VII)的硼酸酯化合物。

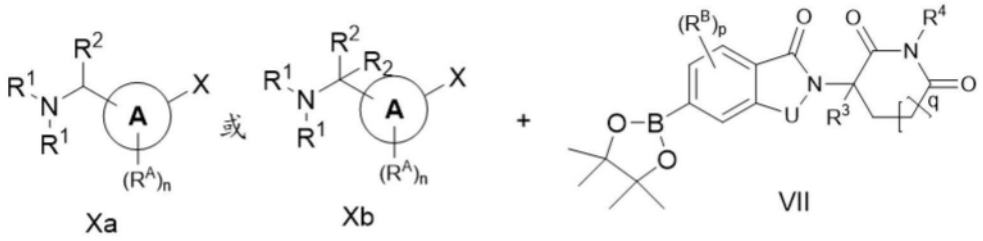
[0377]



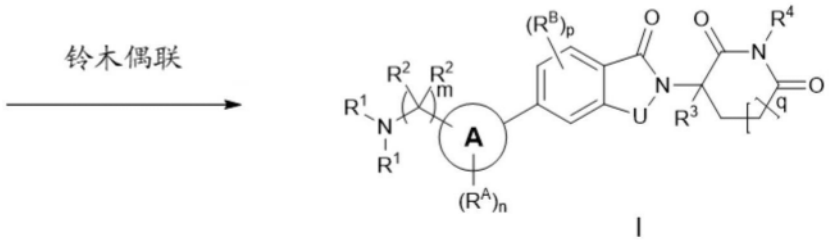
方案 2

[0378] 根据方案2,在合适的还原剂(如$NaBCNH_3$、$NaBH(OAc)_3$等)的存在下,在醇溶剂(如MeOH、EtOH等)中,在范围为0℃至约50℃(优选25℃)的温度下,将可商购的或合成可得的式(VIII,X=卤素)的醛或酮与可商购的或合成可得的式(IX)的胺化合物偶联,以提供式(Xa)

的化合物。

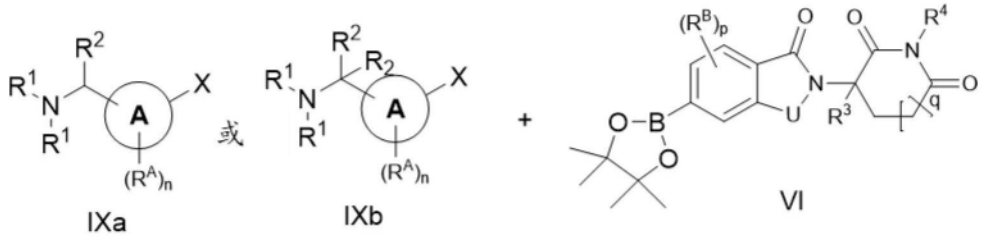


[0379]

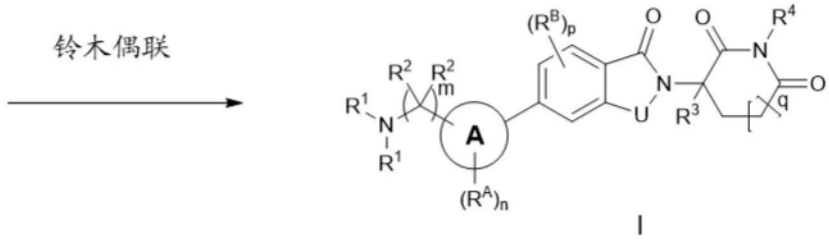


方案 3

[0380] 根据方案3,在溶剂(如乙醚、THF等)中,在范围从-20℃至约25℃(优选0℃)的温度下,将可商购的或合成可得的式(VIII,X=卤素)的醛或酮与可商购的或合成可得的式(XI)的格氏试剂反应,以提供式(XII)的醇化合物;在合适的碱(如DIPEA、TEA等)的存在下,在溶剂(如DCM、THF等)中,在范围为-10℃至约30℃(优选0℃)的温度下,将式(XII)的化合物与甲磺酰化试剂(如MsCl等)反应,以提供式(XIII)的化合物。在合适的碱(如Cs_2CO_3、K_2CO_3等)的存在下,在溶剂(如DMF、DMSO等)中,在范围为25℃至约100℃(优选80℃)的温度下,将式(XIII)的化合物与可商购的或合成可得的式(IX)的胺反应,以提供式(Xb)的化合物。



[0381]



方案 4

[0382] 根据方案4,在铃木偶联条件下,采用合适的催化剂(如$Pd(Ph_3P)_4$、$Pd_2(dba)_3$、Pd(ddpf)Cl_2等)、合适的碱(如K_3PO_4、Cs_2CO_3等),在合适的溶剂(如二噁烷、DMF等)中,在共溶剂(如水)的存在下,在范围从60℃至约120℃(优选80℃)的温度下,将式(VII)的硼酸酯化合物与式(Xa)或(Xb)的卤化化合物反应,以提供所要求的式(I)的化合物。

[0383] 本领域技术人员能辨别出在本公开的化合物(例如,本文所公开的任何式的化合物或任何单个化合物)中是否存在立体中心。因此,本公开包括两种可能的立体异构体(除非在合成中指定),并且不仅包括外消旋化合物,还包括单个对映异构体和/或非对映异构体。当期望化合物呈单一对映异构体或非对映异构体时,可以通过立体定向合成或通过拆分最终产物或任何方便的中间体来获得该化合物。最终产物、中间体或起始材料的拆分可能受到本领域已知的任何合适方法的影响。参见例如,E.L.Eliel,S.H.Wilen以及L.N.Mander的“Stereochemistry of Organic Compounds”(Wiley-lnterscience,1994)。

[0384] 根据本领域技术人员已知的有机合成技术,从可商购的化学品和/或化学文献中描述的化合物开始,制备本文所述的反应中使用的化合物。“可商购的化合物”获得自标准商业来源,包括Acros Organics(Pittsburgh,PA)、Aldrich Chemical(Milwaukee,WI,包括Sigma Chemical和Fluka)、Apin Chemicals Ltd.(Milton Park,UK)、Avocado Research(Lancashire,U.K.)、BDH,Inc.(Toronto,Canada)、Bionet(Cornwall,U.K.)、Chem Service Inc.(West Chester,PA)、Crescent Chemical Co.(Hauppauge,NY)、Eastman Organic Chemicals、Eastman Kodak Company(Rochester,NY)、Fisher Scientific Co.(Pittsburgh,PA)、Fisons Chemicals(Leicestershire,UK)、Frontier Scientific(Logan,UT)、ICN Biomedicals,Inc.(Costa Mesa,CA)、Key Organics(Cornwall,U.K.)、Lancaster Synthesis(Windham,NH)、Maybridge Chemical Co.Ltd.(Cornwall,U.K.)、Parish Chemical Co.(Orem,UT)、Pfaltz&Bauer,Inc.(Waterbury,CN)、Polyorganix(Houston,TX)、Pierce Chemical Co.(Rockford,IL)、Riedel de Haen AG(Hanover,Germany)、Spectrum Quality Product,Inc.(New Brunswick,NJ)、TCI America(Portland,OR)、Trans World Chemicals,Inc.(Rockville,MD)和Wako Chemicals USA,Inc.(Richmond,VA)。

[0385] 详细描述可用于制备本文所述化合物的反应物的合成或提供描述该制备的文章的参考的合适的参考书和论文包括例如,“Synthetic Organic Chemistry”,John Wiley&Sons,Inc.,New York;S.R.Sandler等人,“Organic Functional Group Preparations,”第2版,Academic Press,New York,1983;H.O.House,“Modern Synthetic Reactions”,第2版,W.A.Benjamin,Inc.Menlo Park,Calif.1972;T.L.Gilchrist,“Heterocyclic Chemistry”,第2版,John Wiley&Sons,New York,1992;J.March,“Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms and Structure”,第4版,Wiley-Interscience,New York,1992。详细描述可用于制备本文所述化合物的反应物的合成或提供描述该制备的文章的参考的另外合适的参考书和论文包括例如,Fuhrhop,J.和Penzlin G.“Organic Synthesis:Concepts,Methods,Starting Materials”,第二增订版(1994)John Wiley&Sons ISBN:3-527-29074-5;Hoffman,R.V.“Organic Chemistry,An Intermediate Text”(1996)Oxford University Press,ISBN 0-19-509618-5;Larock,R.C.“Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations”第2版(1999)Wiley-VCH,ISBN:0-471-19031-4;March,J.“Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure”第4版(1992)John Wiley&Sons,ISBN:0-471-60180-2;Otera,J.(编辑)“Modern Carbonyl Chemistry”(2000)Wiley-VCH,ISBN:3-527-29871-1;Patai,S.“Patai’s 1992Guide to the Chemistry of Functional Groups”(1992)Interscience

ISBN:0-471-93022-9;Solomons,T.W.G.“Organic Chemistry”第7版(2000)John Wiley& Sons,ISBN:0-471-19095-0;Stowell,J.C.,“Intermediate Organic Chemistry”第2版(1993)Wiley-Interscience,ISBN:0-471-57456-2;“Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates:An Ullmann’s Encyclopedia”(1999)John Wiley&Sons,ISBN:3-527-29645-X,共8卷;“Organic Reactions”(1942-2000)John Wiley& Sons,共超过55卷;以及“Chemistry of Functional Groups”John Wiley&Sons,共73卷。

[0386] 特定的和类似的反应物任选地通过美国化学学会(the American Chemical Society)的化学文摘社(the Chemical Abstract Service)制备的已知化学品的索引来鉴定,这些索引可在大多数公共图书馆和大学图书馆中以及在线上获得。已知但未列可商购目录的化学品任选地通过常规化学合成机构制备,其中许多标准化学品供应公司(例如,以上列出的那些)提供常规合成服务。本文所述的化合物的药用盐的制备和选择的参考文献是P.H.Stahl和C.G.Wermuth“Handbook of Pharmaceutical Salts”,Verlag Helvetica Chimica Acta,Zurich,2002。

[0387] 分析方法、材料与仪器

[0388] 除非另外指出,否则试剂和溶剂按来自商业供应商的原样使用。质子核磁共振(NMR)光谱在400MHz下在Bruker或Varian光谱仪上获得。光谱以ppm(δ)给出,并且耦合常数J以赫兹报告。使用四甲基硅烷(TMS)作为内标。使用SHIMADZU LCMS-2020EV或Agilent1260-6125B LCMS收集液相色谱-质谱(LC/MS)。使用Agilent1260-6125B LCMS系统(具有二极管阵列检测器和Agilent G6125BA质谱仪)或使用Waters Acquity UPLC系统(具有二极管阵列检测器和Waters 3100质谱仪)测量纯度和低分辨率质谱数据。通过UV波长214nm、220nm、254nm和ESI表征纯度。柱:poroshell 120EC-C18 2.7μm4.6X 100mm;流速0.8mL/min;溶剂A(100/0.1水/甲酸),溶剂B(100乙腈);梯度:保持5% B至0.3min,5%-95% B从0.3至2min,保持95% B至4.8min,95%-5% B从4.8至5.4min,然后保持5% B至6.5min。或者,柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7μm 2.1X 50mm;流速0.5mL/min;溶剂A(0.1%甲酸水),溶剂B(乙腈);梯度:保持5% B 0.2min,5%-95% B从0.2至2.0min,保持95% B至3.1min,然后在3.5min保持5% B。

[0389] 生物学测定

[0390] 可以用本领域已知的方法和测定来评估本申请的化合物的生物活性。

[0391] 使用HTRF测定技术确定化合物与CRBN/DDB1的结合效力。通过将Cy5标记的沙利度胺与测试化合物替换为His标记的CRBN+DDB-DLS7+CXU4来测量HTRF信号。使用XLfit使用四参数剂量响应曲线对数据进行分析以测定IC_{50}。

[0392] 通过FACS在Jurkat细胞中测量IKZF2的细胞降解活性,测试化合物浓度为0.001、0.01、0.1、1至10μM,持续24小时。通过PVDF膜和针对IKZF2的抗体的免疫印迹来评估蛋白质浓度。使用XLfit对条带强度进行量化和分析。

[0393] 或者,通过FACS在Jurkat细胞中测量IKZF2的细胞降解活性,测试化合物浓度为0.05至10μM,持续24小时。用IKZF2一抗和二抗对细胞进行染色,随后在iQue流式细胞仪上成像,并使用iQue软件定量IKZF2水平。

[0394] 或者,通过HiBit IKZF2测定来测量IKZF2的细胞降解活性,其中HiBiT蛋白标记系统应用于经修饰的HEK293T Flp-in-HiBiT细胞。测试化合物和参考化合物从1mM开始稀释3

倍,共11个剂量。使用Nano-Glo® HiBiT裂解检测系统来检测经处理细胞中HiBiT标签的生物发光,以确定标签的丰度与发光水平成正比。在基于DMSO标准化之后,绘制剂量响应曲线(GraphPad Prism),以确定每种化合物达到50%HiBiT-Helios降解时的浓度点。

[0395] 或者,通过HiBit IKZF1测定来测量IKZF1的细胞降解活性,其中HiBiT蛋白标记系统应用于经修饰的HEK293T Flp-in-HiBiT细胞。测试化合物和参考化合物从1mM开始稀释3倍,共11个剂量。使用Nano-Glo® HiBiT裂解检测系统来检测经处理细胞中HiBiT标签的生物发光,以确定标签的丰度与发光水平成正比。在基于DMSO标准化之后,绘制剂量响应曲线(GraphPad Prism),以确定每种化合物达到50%HiBiT-Ikaros降解时的浓度点。

[0396] 使用方法

[0397] 在某些方面,本公开提供降解受试者中的IKZF2蛋白的方法,其包括向所述受试者施用本文所公开的化合物。

[0398] 在某些方面,本公开提供本文所公开的化合物在制备用于降解受试者中的IKZF2蛋白的药物中的用途。

[0399] 在某些方面,本公开提供本文所公开的化合物,其用于降解受试者中的IKZF2蛋白。

[0400] 在某些方面,本公开提供治疗或预防有需要的受试者的疾病或病症的方法,其包括向所述受试者施用本文所公开的化合物(例如,以治疗有效量)。

[0401] 在某些方面,本公开提供治疗有需要的受试者的疾病或病症的方法,其包括向所述受试者施用本文所公开的化合物(例如,以治疗有效量)。

[0402] 在某些方面,本公开提供本文所公开的化合物在制备用于治疗或预防有需要的受试者的疾病或病症的药物中的用途。

[0403] 在某些方面,本公开提供本文所公开的化合物在制备用于治疗有需要的受试者的疾病或病症的药物中的用途。

[0404] 在某些方面,本公开提供本文所公开的化合物,其用于治疗或预防有需要的受试者的疾病或病症。

[0405] 在某些方面,本公开提供本文所公开的化合物,其用于治疗有需要的受试者的疾病或病症。

[0406] 在某些实施方案中,疾病或病症是IKZF2介导的疾病或病症。

[0407] 在某些实施方案中,疾病或病症选自T细胞白血病、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、髓系白血病、非小细胞肺癌(NSCLC)、黑色素瘤、三阴性乳腺癌(TNBC)、鼻咽癌(NPC)、微卫星稳定型结直肠癌(mssCRC)、胸腺瘤、类癌和胃肠道间质瘤(GIST)。

[0408] 在某些方面,本公开提供在受试者中(a)增加IL-2产生;(b)抑制调节性T细胞;(c)增强效应T细胞;(d)抑制肿瘤生长;和/或(e)增强肿瘤消退的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用本文所公开的化合物。

[0409] 在某些方面,本公开提供本文所公开的化合物在制备用于在受试者中(a)增加IL-2产生;(b)抑制调节性T细胞;(c)增强效应T细胞;(d)抑制肿瘤生长;和/或(e)增强肿瘤消退的药物中的用途。

[0410] 在某些实施方案中,受试者是哺乳动物。

[0411] 在某些实施方案中,受试者是人。

[0412] 定义

[0413] 除非有相反说明,否则如说明书和所附权利要求中所用,以下术语具有下文所示的含义。

[0414] 化学定义

[0415] 下面将更详细地描述特定官能团和化学术语的定义。根据化学与物理手册(Handbook of Chemistry and Physics)第75版内封面的元素周期表(the Periodic Table of the Elements)CAS版来鉴定化学元素,并且特定官能团一般如其中所述地被定义。此外,有机化学的一般原理以及特定的功能部分和反应性描述于以下文献中:Thomas Sorrell,Organic Chemistry,University Science Books,Sausalito,1999;Smith和March,March's Advanced Organic Chemistry,第5版,John Wiley&Sons,Inc.,New York,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers,Inc.,New York,1989;以及Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,第3版,Cambridge University Press,Cambridge,1987。

[0416] 本文所述的化合物可以包含一个或多个不对称中心,因此可以以各种异构体形式(例如,对映异构体和/或非对映异构体)存在。例如,本文所述的化合物可以呈单个对映异构体、非对映异构体或几何异构体的形式,或可以呈立体异构体的混合物(包括外消旋混合物和富集一种或多种立体异构体的混合物)的形式。可以通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离异构体,这些方法包括手性高压液相色谱(HPFC)以及手性盐的形成和结晶;或者可以通过不对称合成来制备优选的异构体。参见例如,Jacques等人,Enantiomers,Racemates and Resolutions(Wiley Interscience,New York,1981);Wilen等人,Tetrahedron 33:2725(1977);Eliel,Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962);以及Wilen,Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions第268页(E.F.Eliel编辑,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 1972)。

[0417] 本发明另外涵盖呈基本上不含其他异构体的单个异构体形式以及可替代地呈各种异构体的混合物形式的本文所述的化合物。

[0418] 当列出一系列值时,旨在涵盖该范围内的每个值和子范围。例如,"C_{1-6}烷基"旨在涵盖C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}、C_{1-3}、C_{1-2}、C_{2-6}、C_{2-5}、C_{2-4}、C_{2-3}、C_{3-6}、C_{3-5}、C_{3-4}、C_{4-6}、C_{4-5}和C_{5-6}烷基。

[0419] 以下术语旨在具有下文呈现的含义,并且有助于理解本发明的描述和预期范围。在描述可包括化合物、含有此类化合物的药物组合物以及使用此类化合物和组合物的方法的发明时,除非另有说明,否则以下术语(如果存在的话)具有以下含义。还应理解,当在本文中描述时,下面定义的任何部分都可以被多种取代基取代,并且各自的定义旨在将这些经取代的部分包括在其下文所述的范围内。除非另有说明,否则术语"经取代的"应如下文所阐述地定义。应进一步理解,术语"基团(groups)"和"基(radicals)"在本文中使用时可被认为是可互换的。冠词"一个/一种"可以在本文中用于指该冠词的一个/一种或多于一个/一种(例如,至少一个/一种)语法宾语。举例来说,"一种类似物"意指一种类似物或多于一种类似物。

[0420] 如本文所用的"烷基"是指具有1至20个碳原子的直链或支链饱和烃基的基团("C_{1-20}烷基")。在某些实施方案中,烷基具有1至12个碳原子("C_{1-12}烷基")。在某些实施方案

中,烷基具有1至10个碳原子(“C_{1-10}烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1至9个碳原子(“C_{1-9}烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1至8个碳原子(“C_{1-8}烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1至7个碳原子(“C_{1-7}烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1至6个碳原子(“C_{1-6}烷基”,其在本文中也称为“低级烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1至5个碳原子(“C_{1-5}烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1至4个碳原子(“C_{1-4}烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1至3个碳原子(“C_{1-3}烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1至2个碳原子(“C_{1-2}烷基”)。在某些实施方案中,烷基具有1个碳原子(“C_1烷基”)。C_{1-6}烷基的示例包括甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、异丁基(C_4)、正戊基(C_5)、3-戊基(C_5)、戊基(C_5)、新戊基(C_5)、3-甲基-2-丁基(C_5)、叔戊基(C_5)和正己基(C_6)。烷基的另外示例包括正庚基(C_7)、正辛基(C_8)等。除非另有说明,否则烷基的每个示例独立地任选地被取代,即是未取代的(“未取代的烷基”)或被以下取代(“经取代的烷基”):一个或多个取代基,例如,1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基。在某些实施方案中,烷基是未取代的C_{1-10}烷基(例如,$-CH_3$)。在某些实施方案中,烷基是经取代的C_{1-10}烷基。常见的烷基缩写包括Me($-CH_3$)、Et($-CH_2CH_3$)、i-Pr($-CH(CH_3)_2$)、n-Pr($-CH_2CH_2CH_3$)、n-Bu($-CH_2CH_2CH_2CH_3$)或i-Bu($-CH_2CH(CH_3)_2$)。

[0421] 如本文所用的“亚烷基”是指其中两个氢被除去以提供二价基团的烷基。当为特定的“亚烷基”提供碳的范围或数目时,应理解,该范围或数目是指线性碳二价链中碳的范围或数目。“亚烷基”可以被一个或多个如本文所述的取代基取代或是未取代的。示例性未取代的二价亚烷基包括但不限于亚甲基($-CH_2-$)、亚乙基($-CH_2CH_2-$)、亚丙基($-CH_2CH_2CH_2-$)、亚丁基($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)、亚戊基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$)、亚己基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$)等。示例性经取代的二价亚烷基(例如,被一个或多个烷基(甲基)取代)包括但不限于经取代的亚甲基($-CH(CH_3)-$、$(-C(CH_3)_2-)$、经取代的亚乙基($-CH(CH_3)CH_2-$、$-CH_2CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2CH_2-$、$-CH_2C(CH_3)_2-$)、经取代的亚丙基($-CH(CH_3)CH_2CH_2-$、$-CH_2CH(CH_3)CH_2-$、$-CH_2CH_2CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$、$-CH_2C(CH3)_2CH_2-$、$-CH_2CH_2C(CH_3)_2-$)等。

[0422] 如本文所用的“烯基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳-碳双键(例如,1、2、3或4个碳-碳双键)和任选地一个或多个碳-碳三键(例如,1、2、3或4个碳-碳三键)的直链或支链烃基的基团(“C_{2-20}烯基”)。在某些实施方案中,烯基不含有任何三键。在某些实施方案中,烯基具有2至10个碳原子(“C_{2-10}烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2至9个碳原子(“C_{2-9}烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2至8个碳原子(“C_{2-8}烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2至7个碳原子(“C_{2-7}烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2至6个碳原子(“C_{2-6}烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2至5个碳原子(“C_{2-5}烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2至4个碳原子(“C_{2-4}烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2至3个碳原子(“C_{2-3}烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2个碳原子(“C_2烯基”)。一个或多个碳-碳双键可以是内部的(如在2-丁烯基中)或末端的(如在1-丁烯基中)。C_{2-4}烯基的示例包括乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)等。C_{2-6}烯基的示例包括上述C_{2-4}烯基以及戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)、己烯基(C_6)等。烯基的另外示例包括庚烯基(C_7)、辛烯基(C_8)、辛三烯基(C_8)等。除非另有说明,否则烯基的每个示例独立地任选地被取代,即是未取代的(“未取代的烯基”)或被以下取代(“经取代的烯基”):一个或多个取代基,例如,1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基。在某些实施方案中,烯基是未取代的C_{2-10}

烯基。在某些实施方案中,烯基是取代的C_{2-10}烯基。

[0423] 如本文所用的“亚烯基”是指其中两个氢被除去以提供二价基团的烯基。当为特定的“亚烯基”提供碳的范围或数目时,应理解,该范围或数目是指线性碳二价链中碳的范围或数目。“亚烯基”可以被一个或多个如本文所述的取代基取代或是未取代的。示例性未取代的二价亚烯基包括但不限于亚乙烯基(-CH=CH-)和亚丙烯基(例如,$-CH=CHCH_2-$、$-CH_2-CH=CH-$)。示例性经取代的二价亚烯基(例如,被一个或多个烷基(甲基)取代)包括但不限于经取代的乙烯($-C(CH_3)=CH-$、$-CH=C(CH_3)-$)、经取代的丙烯(例如,$-C(CH_3)=CHCH_2-$、$-CH=C(CH_3)CH_2-$、$-CH=CHCH(CH_3)-$、$-CH=CHC(CH_3)_2-$、$-CH(CH_3)-CH=CH-$、$-C(CH_3)_2-CH=CH-$、$-CH_2-C(CH_3)=CH-$、$-CH_2-CH=C(CH_3)-$)基团等。

[0424] 如本文所用的“炔基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳-碳三键(例如,1、2、3或4个碳-碳三键)和任选地一个或多个碳-碳双键(例如,1、2、3或4个碳-碳双键)的直链或支链烃基团的基团(“C_{2-20}炔基”)。在某些实施方案中,炔基不含有任何双键。在某些实施方案中,炔基具有2至10个碳原子(“C_{2-10}炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2至9个碳原子(“C_{2-9}炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2至8个碳原子(“C_{2-8}炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2至7个碳原子(“C_{2-7}炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2至6个碳原子(“C_{2-6}炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2至5个碳原子(“C_{2-5}炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2至4个碳原子(“C_{2-4}炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2至3个碳原子(“C_{2-3}炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2个碳原子(“C_2炔基”)。一个或多个碳-碳三键可以是内部的(如在2-丁炔基中)或末端的(如在1-丁炔基中)。C_{2-4}炔基的示例包括而不限于乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)等。C_{2-6}烯基的示例包括上述C_{2-4}炔基以及戊炔基(C_5)、己炔基(C_6)等。炔基的另外示例包括庚炔基(C_7)、辛炔基(C_8)等。除非另有说明,否则炔基的每个示例独立地任选地被取代,即是未取代的(“未取代的炔基”)或被以下取代(“经取代的炔基”):一个或多个取代基,例如,1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基。在某些实施方案中,炔基是未取代的C_{2-10}炔基。在某些实施方案中,炔基是经取代的C_{2-10}炔基。

[0425] 如本文所用的“亚炔基”是指其中两个氢被除去以提供二价基团的炔基。当为特定的“亚炔基”提供碳的范围或数目时,应理解,该范围或数目是指线性碳二价链中碳的范围或数目。“亚炔基”可以被一个或多个如本文所述的取代基取代或是未取代的。示例性二价亚炔基包括但不限于经取代的或未取代的亚乙炔基、经取代的或未取代的亚丙炔基等。

[0426] 如本文所用的术语“杂烷基”是指在母链中进一步包含1个或多个(例如,1、2、3或4个)杂原子(例如,氧、硫、氮、硼、硅、磷)的如本文所定义的烷基,其中该一个或多个杂原子插入母碳链内相邻碳原子之间和/或一个或多个杂原子插入碳原子和母体分子之间,即,插入连接点之间。在某些实施方案中,杂烷基是指具有1至10个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-10}烷基”)。在某些实施方案中,杂烷基是具有1至9个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-9}烷基”)。在某些实施方案中,杂烷基是具有1至8个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-8}烷基”)。在某些实施方案中,杂烷基是具有1至7个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-7}烷基”)。在某些实施方案中,杂烷基是具有1至6个碳原子和1、2或3个杂原子的基团(“杂C_{1-6}烷基”)。在某些实施方案中,杂烷基是具有1至5个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-5}烷基”)。在某些实施方案中,杂烷基是具有1至4

个碳原子和/或2个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-4}烷基”)。在某些实施方案中,杂烷基是具有1至3个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-3}烷基”)。在某些实施方案中,杂烷基是具有1至2个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-2}烷基”)。在某些实施方案中,杂烷基是具有1个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C_1烷基”)。在某些实施方案中,杂烷基是具有2至6个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂C_{2-6}烷基”)。除非另有说明,否则杂烷基的每个示例独立地是未取代的(“未取代的杂烷基”)或被一个或多个取代基取代(“经取代的杂烷基”)。在某些实施方案中,杂烷基是未取代的杂C_{1-10}烷基。在某些实施方案中,杂烷基是经取代的杂C_{1-10}烷基。

[0427] 如本文所用的术语“杂烯基”是指包含一个或多个(例如,1、2、3或4个)杂原子(例如,氧、硫、氮、硼、硅、磷)的如本文所定义的烯基,其中该一个或多个杂原子插入母碳链内相邻碳原子之间和/或一个或多个杂原子插入碳原子和母体分子之间,即,插入连接点之间。在某些实施方案中,杂烯基是指具有2至10个碳原子、至少一个双键和1、2、3或4个杂原子的基团(“杂C_{2-10}烯基”)。在某些实施方案中,杂烯基具有2至9个碳原子、至少一个双键和1、2、3或4个杂原子(“杂C_{2-9}烯基”)。在某些实施方案中,杂烯基具有2至8个碳原子、至少一个双键和1、2、3或4个杂原子(“杂C_{2-8}烯基”)。在某些实施方案中,杂烯基具有2至7个碳原子、至少一个双键和1、2、3或4个杂原子(“杂C_{2-7}烯基”)。在某些实施方案中,杂烯基具有2至6个碳原子、至少一个双键和1、2或3个杂原子(“杂C_{2-6}烯基”)。在某些实施方案中,杂烯基具有2至5个碳原子、至少一个双键和1或2个杂原子(“杂C_{2-5}烯基”)。在某些实施方案中,杂烯基具有2至4个碳原子、至少一个双键和1或2个杂原子(“杂C_{2-4}烯基”)。在某些实施方案中,杂烯基具有2至3个碳原子、至少一个双键和1个杂原子(“杂C_{2-3}烯基”)。在某些实施方案中,杂烯基具有2至6个碳原子、至少一个双键和1或2个杂原子(“杂C_{2-6}烯基”)。除非另有说明,否则杂烯基的每个示例独立地是未取代的(“未取代的杂烯基”)或被一个或多个取代基取代(“经取代的杂烯基”)。在某些实施方案中,杂烯基是未取代的杂C_{2-10}烯基。在某些实施方案中,杂烯基是经取代的杂C_{2-10}烯基。

[0428] 如本文所用的术语“杂炔基”是指包含一个或多个(例如,1、2、3或4个)杂原子(例如,氧、硫、氮、硼、硅、磷)的如本文所定义的炔基,其中该一个或多个杂原子插入母碳链内相邻碳原子之间和/或一个或多个杂原子插入碳原子和母体分子之间,即,插入连接点之间。在某些实施方案中,杂炔基是指具有2至10个碳原子、至少一个三键和1、2、3或4个杂原子的基团(“杂C_{2-10}炔基”)。在某些实施方案中,杂炔基具有2至9个碳原子、至少一个三键和1、2、3或4个杂原子(“杂C_{2-9}炔基”)。在某些实施方案中,杂炔基具有2至8个碳原子、至少一个三键和1、2、3或4个杂原子(“杂C_{2-8}炔基”)。在某些实施方案中,杂炔基具有2至7个碳原子、至少一个三键和1、2、3或4个杂原子(“杂C_{2-7}炔基”)。在某些实施方案中,杂炔基具有2至6个碳原子、至少一个三键和1、2或3个杂原子(“杂C_{2-6}炔基”)。在某些实施方案中,杂炔基具有2至5个碳原子、至少一个三键和1或2个杂原子(“杂C_{2-5}炔基”)。在某些实施方案中,杂炔基具有2至4个碳原子、至少一个三键和1或2个杂原子(“杂C_{2-4}炔基”)。在某些实施方案中,杂炔基具有2至3个碳原子、至少一个三键和1个杂原子(“杂C_{2-3}炔基”)。在某些实施方案中,杂炔基具有2至6个碳原子、至少一个三键和1或2个杂原子(“杂C_{2-6}炔基”)。除非另有说明,否则杂炔基的每个示例独立地是未取代的(“未取代的杂炔基”)或被一个或多个取代基取代(“经取代的杂炔基”)。在某些实施方案中,杂炔基是未取代的杂C_{2-10}炔基。在某些实施方

案中,杂炔基是经取代的杂C_{2-10}炔基。

[0429] 与如上文所定义的“亚烷基”、“亚烯基”和“亚炔基”类似,如本文所用的“杂亚烷基”、“杂亚烯基”和“杂亚炔基”分别是指杂烷基、杂烯基和杂炔基的二价基团。当为特定的“杂亚烷基”、“杂亚烯基”和“杂亚炔基”提供碳的范围或数目时,应理解,该范围或数目是指线性二价链中碳的范围或数目。“杂亚烷基”、“杂亚烯基”和“杂亚炔基”可以被一个或多个如本文所述的取代基取代或是未取代的。

[0430] “芳基”是指单环或多环(例如,双环或三环)4n+2芳环体系(例如,在环状阵列中共用6、10或14个π电子)的基团,该芳环体系中提供有6-14个环碳原子和零个杂原子(“C_{6-14}芳基”)。在一些实施方案中,芳基具有六个环碳原子(“C_6芳基”;例如苯基)。在一些实施方案中,芳基具有十个环碳原子(“C_{10}芳基”;例如,萘基,如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基具有十四个环碳原子(“C_{14}芳基”;例如蒽基)。

[0431] 典型的芳基包括但不限于衍生自以下的基团:醋蒽烯(aceanthrylene)、苊烯(acenaphthylene)、醋菲烯(acephenanthrylene)、蒽、蒀、苯、、晕苯、荧蒽、芴、并六苯(hexacene)、六苯(hexaphene)、己烯(hexalene)、as-二环戊二烯并苯、s-二环戊二烯并苯、茚满、茚、萘、并八苯(octacene)、八苯(octaphene)、辛搭烯(octalene)、卵苯、戊-2,4-二烯、并五苯、戊搭烯、五苯、苝、非那烯、菲、芘、七曜烯、苉、吡蒽、茹(rubicene)、三亚苯基和三萘。特定芳基包括苯基、萘基、茚基和四氢萘基。除非另有说明,否则芳基的每个示例独立地任选地被取代,即是未取代的(“未取代的芳基”)或被一个或多个取代基取代(“经取代的芳基”)。在某些实施方案中,芳基是未取代的C_{6-14}芳基。在某些实施方案中,芳基是经取代的C_{6-14}芳基。

[0432] 如本文所用的“亚芳基”是指其中两个氢被除去以提供二价基团的芳基。当为特定的“亚芳基”提供碳的范围或数目时,应理解,该范围或数目是指芳基中碳的范围或数目。“亚芳基”可以被一个或多个如本文所述的取代基取代或是未取代的。

[0433] “杂芳基”是指5至14元单环或多环4n+2芳环体系(例如,在环状阵列中共用6、10或14个π电子)的基团,该芳环体系中提供有环碳原子和1-8个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5至14元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中,在化合价允许时,连接点可以是碳或氮原子。杂芳基双环环体系可以在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。

[0434] “杂芳基”还包括其中如上文所定义的杂芳基与一个或多个芳基稠合的环体系,其中连接点在杂芳基或一个或多个芳基上,并且在这样的情况下,环成员的数目表示稠合的(芳基/杂芳基)环体系中环成员的总数目。当在这样的情况下指示取代时,除非另有说明,否则取代可以发生在杂芳基或一个或多个芳基上。其中一个环不含杂原子的双环杂芳基(例如,吲哚基、喹啉基、咔唑基等),连接点可以在任一环上,即携带杂原子的环(例如,2-吲哚基)或不含杂原子的环(例如,5-吲哚基)。

[0435] 在某些实施方案中,杂芳基是具有提供于芳环体系中的环碳原子和1-4个环杂原子的5至10元芳环体系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5至10元杂芳基”)。在某些实施方案中,杂芳基是具有提供于芳环体系中的环碳原子和1-4个环杂原子的5至9元芳环体系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5至9元杂芳基”)。在某些实施方案中,杂芳基是具有提供于芳环体系中的环碳原子和1-4个环杂原子的5至8元芳环体系,其中每个杂

原子独立地选自氮、氧和硫(“5至8元杂芳基”)。在某些实施方案中,杂芳基是具有提供于芳环体系中的环碳原子和1-4个环杂原子的5至6元芳环体系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5至6元杂芳基”)。在某些实施方案中,5至6元杂芳基具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的环杂原子。在某些实施方案中,5至6元杂芳基具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的环杂原子。在某些实施方案中,5至6元杂芳基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。除非另有说明,否则杂芳基的每个示例独立地任选地被取代,即是未取代的(“未取代的杂芳基”)或被一个或多个取代基取代(“经取代的杂芳基”)。在某些实施方案中,杂芳基是未取代的5至14元杂芳基。在某些实施方案中,杂芳基是经取代的5至14元杂芳基。

[0436] 含有一个杂原子的示例性5元杂芳基包括而不限于吡咯基、呋喃基和噻吩基。含有两个杂原子的示例性5元杂芳基包括而不限于咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。含有三个杂原子的示例性5元杂芳基包括而不限于三唑基、噁二唑基和噻二唑基。含有四个杂原子的示例性5元杂芳基包括而不限于四唑基。含有一个杂原子的示例性6元杂芳基包括而不限于吡啶基。含有两个杂原子的示例性6元杂芳基包括而不限于哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。含有三个或四个杂原子的示例性6元杂芳基分别包括而不限于三嗪基和四嗪基。含有一个杂原子的示例性7元杂芳基包括而不限于氮杂䓬基(azepinyl)、氧杂䓬基(oxepinyl)和硫杂䓬基(thiepinyl)。示例性5,6-双环杂芳基包括而不限于吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吲哚嗪基和嘌呤基。示例性6,6-双环杂芳基包括而不限于萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。

[0437] 如本文所用的“亚杂芳基”是指其中两个氢被除去以提供二价基团的杂芳基。当为特定的“亚杂芳基”提供环成员的范围或数目时,应理解,该范围或数目是指杂芳基中环成员的数目。“亚杂芳基”可以被一个或多个如本文所述的取代基取代或是未取代的。

[0438] “碳环基”是指在非芳环体系中具有3至12个环碳原子(“C_{3-12}碳环基”)和零个杂原子的非芳环烃基的基团。在某些实施方案中,碳环基具有3至10个环碳原子(“C_{3-10}碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基具有3至8个环碳原子(“C_{3-8}碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基具有3至6个环碳原子(“C_{3-6}碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基具有5至12个环碳原子(“C_{5-12}碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基具有5至10个环碳原子(“C_{5-10}碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基具有5至8个环碳原子(“C_{5-8}碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基具有5或6个环碳原子(“C_{5-6}碳环基”)。示例性C_{3-6}碳环基包括而不限于环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)等。示例性C_{3-8}碳环基包括而不限于上述C_{3-6}碳环基以及环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、双环[2.2.1]庚烷基(C_7)、双环[2.2.2]辛烷基(C_8)等。示例性C_{3-10}碳环基包括而不限于上述C_{3-8}碳环基以及环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})、螺环[4.5]癸烷基(C_{10})等。

[0439] 在某些实施方案中,“碳环基”是具有3至12个环碳原子的单环饱和碳环基(“C_{3-12}碳环基”)。在某些实施方案中,“碳环基”是具有3至10个环碳原子的单环饱和碳环基(“C_{3-10}

碳环基”)。在某些实施方案中,“碳环基”是具有3至8个环碳原子的单环饱和碳环基(“C_{3-8}碳环基”)。在某些实施方案中,“碳环基”是具有3至6个环碳原子的单环饱和碳环基(“C_{3-6}碳环基”)。在某些实施方案中,“碳环基”是具有5至12个环碳原子的单环饱和碳环基(“C_{5-12}碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基具有5至10个环碳原子(“C_{5-10}碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基具有5至8个环碳原子(“C_{5-8}碳环基”)。在某些实施方案中,“碳环基”是具有5或6个环碳原子的单环饱和碳环基(“C_{5-6}碳环基”)。C_{5-6}碳环基的示例包括环戊基(C_5)和环己基(C_5)。C_{3-6}碳环基的示例包括上述C_{5-6}碳环基以及环丙基(C_3)和环丁基(C_4)。C_{3-8}碳环基的示例包括上述C_{3-6}碳环基以及环庚基(C_7)和环辛基(C_8)。除非另有说明,否则碳环基的每个示例独立地是未取代的(“未取代的碳环基”)或被一个或多个取代基取代(“经取代的碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基是未取代的C_{3-12}碳环基。在某些实施方案中,碳环基是经取代的C_{3-12}碳环基。

[0440] 如前述示例所示,在某些实施方案中,碳环基是单环(“单环碳环基”)或含有稠合、桥连或螺环体系的多环(“多环碳环基”),并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。除非另有说明,否则碳环基的每个示例独立地任选地被取代,即是未取代的(“未取代的碳环基”)或被一个或多个取代基取代(“经取代的碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基是未取代的C_{3-12}碳环基。在某些实施方案中,碳环基是经取代的C_{3-12}碳环基。

[0441] “稠合碳环基”或“稠合碳环”是指如下环体系,其中如上文所定义的碳环基与一个或多个如上文所定义的碳环基稠合,即共用两个共同原子(因此,共用一个共同键),其中连接点在任一个稠环上。在这样的情况下,碳的数目表示稠环体系中碳的总数。当表示取代时,除非另有说明,否则取代可以发生在任一稠环上。

[0442] “螺碳环基”或“螺碳环”是指如下环体系,其中如上文所定义的碳环基与一个或多个如上文所定义的碳环基形成螺环结构,即共用一个共同原子,其中连接点在嵌入有螺环结构的碳环基环上。在这样的情况下,碳的数目表示嵌入有螺环结构的碳环基环的碳的总数。当表示取代时,除非另有说明,否则取代可以发生在嵌入有螺环结构的碳环基环上。

[0443] “桥连碳环基”或“桥连碳环”是指如下环体系,其中如上文所定义的碳环基与一个或多个如上文所定义的碳环基形成桥连结构,即共用超过两个原子(因此,共用超过一个键),其中连接点在嵌入有桥连结构的任一个碳环基环上。在这样的情况下,碳的数目表示嵌入有桥连结构的碳环基环的碳的总数。当表示取代时,除非另有说明,否则取代可以发生在嵌入有桥连结构的任何碳环基环上。

[0444] 如本文所用的“碳亚环基”是指其中两个氢被除去以提供二价基团的碳环基。二价基团可以存在于碳亚环基的不同原子或同一原子上。当为特定的“碳环基”提供碳的范围或数目时,应理解,该范围或数目是指碳环基中碳的范围或数目。“碳环基”可以被一个或多个如本文所述的取代基取代或是未取代的。

[0445] “杂环基”是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的3至12元非芳环体系的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“3至12元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基中,在化合价允许时,连接点可以是碳或氮原子。含有一个杂原子的示例性3元杂环基包括而不限于氮杂环丙烷基(azirdinyl)、氧杂环丙烷基(oxiranyl)、硫杂环丙烷基(thiorenyl)。含有一个杂原子的示例性4元杂环基包括而不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。含有一个杂原子的示例性5元杂环基包括而不限于四氢呋喃基、二

氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。含有两个杂原子的示例性5元杂环基包括而不限于二氧戊环基、氧硫呋喃基、二硫呋喃基和噁唑烷-2-酮。含有三个杂原子的示例性5元杂环基包括而不限于三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。含有一个杂原子的示例性6元杂环基包括而不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和噻烷基。含有两个杂原子的示例性6元杂环基包括而不限于哌嗪基、吗啉基、二噻烷基、二噁烷基。含有两个杂原子的示例性6元杂环基包括而不限于三嗪烷基。含有一个杂原子的示例性7元杂环基包括而不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。含有一个杂原子的示例性8元杂环基包括而不限于氮杂环辛烷基(azocanyl)、氧杂环辛烷基(oxecanyl)和硫杂环辛烷基(thiocanyl)。与C_6芳基环稠合的示例性5元杂环基(在本文中也称为5,6-双环杂环)包括而不限于吲哚啉基、异吲哚啉基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基等。与芳基环稠合的示例性6元杂环基(在本文中也称为6,6-双环杂环)包括而不限于四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0446] 在某些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5至12元非芳环体系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“5至12元杂环基”)。在某些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5至10元非芳环体系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“5至10元杂环基”)。在某些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5至8元非芳环体系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5至8元杂环基”)。在某些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5至6元非芳环体系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5至6元杂环基”)。在某些实施方案中,5至6元杂环基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在某些实施方案中,5至6元杂环基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在某些实施方案中,5至6元杂环基具有一个选自氮、氧和硫的环杂原子。

[0447] 如前述示例所示,在某些实施方案中,杂环基可以是单环(“单环杂环基”)或含有稠合、桥联或螺环体系的多环(“多环杂环基”),并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。杂环基多环体系可以在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂环基”还包括其中如上文所定义的杂环基与一个或多个碳环基稠合的环体系,其中连接点在碳环基或杂环基环上,并且在这样的情况下,环成员的数目表示整个环体系中环成员的总数。当在这样的情况下指示取代时,除非另有说明,否则取代可以发生在杂环基或一个或多个碳环基上。除非另有说明,否则杂环基的每个示例独立地任选地被取代,即是未取代的(“未取代的杂环基”)或被一个或多个取代基取代(“经取代的杂环基”)。在某些实施方案中,杂环基是未取代的3至12元杂环基。在某些实施方案中,杂环基是经取代的3至12元杂环基。

[0448] “稠合杂环基”或“稠合杂环”是指如下环体系,其中如上文所定义的杂环基与一个或多个如上文所定义的杂环基或碳环基稠合,即共用两个共同原子(因此,共用一个共同键),其中连接点在任一个稠环上。在这样的情况下,环成员的数目表示稠环体系中环成员的总数。当表示取代时,除非另有说明,否则取代可以发生在任一稠环上。

[0449] “螺杂环基”或“螺杂环”是指如下环体系,其中如上文所定义的杂环基与一个或多个如上文所定义的杂环基或碳环基形成螺环结构,即共用一个共同原子,其中连接点在嵌入有螺环结构的杂环基或碳环基环上。在这样的情况下,环成员的数目表示嵌入有螺环结构的杂环基或碳环基环的环成员的总数。当表示取代时,除非另有说明,否则取代可以发生

在嵌入有螺环结构的任一个杂环基或碳环基环上。

[0450] “桥连杂环基”或“桥连杂环”是指如下环体系,其中如上文所定义的杂环基与一个或多个如上文所定义的杂环基或碳环基形成桥连结构,即共用超过两个原子(因此,共用超过一个键),其中连接点在嵌入有桥连结构的杂环基或碳环基环上。在这样的情况下,环成员的数目表示嵌入有桥连结构的杂环基或碳环基环的环成员的总数。当表示取代时,除非另有说明,否则取代可以发生在嵌入有桥连结构的任一个杂环基或碳环基环上。

[0451] 如本文所用的“亚杂环基”是指其中两个氢被除去以提供二价基团的杂环基。二价基团可以存在于亚杂环基的不同原子或同一原子上。当为特定的“亚杂环基”提供环成员的范围或数目时,应理解,该范围或数目是指亚杂环基中环成员的数目。“亚杂环基”可以被一个或多个如本文所述的取代基取代或是未取代的。

[0452] 如本文所用的“烷氧基”是指基团-OR,其中R是如本文所定义的烷基。C_{1-6}烷氧基是指基团-OR,其中每个R是如本文所定义的C_{1-6}烷基、C_{3-4}碳环基或3至4元杂环基。示例性C_{1-6}烷基如上文所阐述。

[0453] 如本文所用的“烷基氨基”是指基团-NHR或-NR_2,其中每个R独立地是如本文所定义的烷基。C_{1-6}烷基氨基是指基团-NHR或-NR_2,其中每个R独立地是如本文所定义的C_{1-6}烷基、C_{3-4}碳环基或3至4元杂环基。示例性C_{1-6}烷基如上文所阐述。

[0454] “氧代”是指=O。当除芳基和杂芳基以外的基团或原子被氧代取代时,其意欲指示该基团或原子上的两个偕位基团与氧自由基形成双键。当杂芳基被氧代取代时,其意欲指示涉及杂原子的共振结构/互变异构体提供能够形成两个偕位基团的碳原子,该两个偕位基团与氧自由基形成双键。

[0455] “卤基”或“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。在某些实施方案中,卤基是氟或氯。

[0456] 如本文所用的“保护基团”是领域内公认的并且是指通过对官能团(例如,羟基、氨基、硫代和羧酸)进行化学修饰以在随后的化学反应中获得化学选择性而引入分子中的化学部分,在此期间,未修饰的官能团可能无法幸存或可能干扰化学反应。需要保护的常见官能团包括但不限于羟基、氨基、硫醇和羧酸。因此,保护基团分别称为羟基保护基团、氨基保护基团、硫醇保护基团和羧酸保护基团。

[0457] 羟基保护基团的常见类型包括但不限于醚(例如,甲氧基甲基(MOM)、β-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、四氢吡喃基(THP)、对甲氧基苯基(PMP)、叔丁基、三苯甲基(triphenylmethyl/Trityl)、烯丙基和苄基(Bn)醚)、甲硅烷基醚(例如,叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、三甲基甲硅烷基(TMS)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、三异丙基甲硅烷基氧基甲基(TOM)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)醚)以及酯(例如,新戊酸酯(Piv)和苯甲酸酯(benzoic acid ester/benzoate;Bz))。

[0458] 氨基保护基团的常见类型包括但不限于氨基甲酸酯(例如,叔丁基氧基羰基(Boc)、9-芴基甲基氧基羰基(Fmoc)、对甲氧基苄基羰基(Moz或MeOZ)、2,2,2-三氯乙氧基羰基(Troc)和苄基氨基甲酸酯(Cbz))、酯(例如,乙酰基(Ac)、苯甲酰基(Bz)、三氟乙酰基和邻苯二甲酰亚胺)、胺(例如,苄基(Bn)、对甲氧基苄基(PMB)、对甲氧基苯基(PMP)和三苯甲基(triphenylmethyl/trityl))和磺酰胺(例如,甲苯磺酰基(Ts)、N-烷基硝基苯磺酰胺(硝基苯磺酰基(Nosyl))和2-硝基苯硫基(Nps))。

[0459] 硫醇保护基团的常见类型包括但不限于硫化物(例如,对甲基苄基(Meb)、叔丁基、乙酰胺基甲基(Acm)和三苯甲基(triphenylmethyl/Trityl))。

[0460] 羧酸保护基团的常见类型包括但不限于酯(例如,甲基酯、三苯甲基(triphenylmethyl/Trityl)酯、叔丁基酯、苄基酯(Bn)、S-叔丁基酯、甲硅烷基酯和原酸酯)以及噁唑啉。

[0461] 这些和其他示例性取代基更详细地描述于具体实施方式、实施例和权利要求中。本发明不意图以任何方式受以上取代基示例性清单的限制。

[0462] 其他定义

[0463] "药学上可接受的"意指由联邦或州政府的监管机构或美国以外的国家的相应机构批准的或可批准的,或列于用于动物(更特别地,人)的美国药典中或其他公认药典中。

[0464] "药学上可接受的盐"是指药学上可接受的并且具有母体化合物的所需药理活性的本发明化合物的盐。特别地,此类盐是无毒的,可以是无机酸或有机酸加成盐和碱加成盐。具体而言,此类盐包括:(1)与无机酸(如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等)形成的酸加成盐;或与有机酸(如乙酸、丙酸、已酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等)形成的酸加成盐;或(2)当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子(例如,碱金属离子、碱土金属离子或铝离子)置换或与有机碱(如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡糖胺等)配位时形成的盐。仅举例而言,盐进一步包括钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵盐等;并且当化合物含有碱性官能团时,盐进一步包括无毒有机酸或无机酸的盐,如盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、马来酸盐、草酸盐等。

[0465] 术语"药学上可接受的阳离子"是指酸性官能团的可接受的阳离子反离子。此类阳离子的示例有钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵阳离子等(参见例如,Berge等人,J.Pharm.Sci.66(1):1-79(1月77))。

[0466] "药学上可接受的载剂"是指与本发明的化合物一起施用的稀释剂、辅助剂、赋形剂或载体。

[0467] "药学上可接受的代谢可切割基团"是指在体内被切割以产生本文所示结构式的母体分子的基团。代谢可切割基团的示例包括-COR、-COOR、-$CONR_2$和-CH_2OR基团,其中R在每次出现时独立地选自烷基、三烷基甲硅烷基、碳环芳基或被烷基、卤素、羟基或烷氧基中的一个或多个取代的碳环芳基。代表性代谢可切割基团的具体示例包括乙酰基、甲氧基羰基、苯甲酰基、甲氧基甲基和三甲基甲硅烷基。

[0468] "溶剂合物"是指通常通过溶剂分解反应与溶剂或水(也称为"水合物")缔合的化合物的形式。这种物理缔合包括氢键合。常规溶剂包括水、乙醇、乙酸等。本发明的化合物可以例如以结晶形式制备,并且可以是溶剂化的或水合的。合适的溶剂合物包括药学上可接受的溶剂合物,如水合物,并且进一步包括化学计量溶剂合物和非化学计量溶剂合物两者。在某些情况下,溶剂合物将能够分离,例如当一个或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。"溶剂合物"包括溶液相和可分离溶剂合物二者。代表性溶剂合物包括水合物、乙醇化物

和甲醇化物。

[0469] 预期施用的“受试者”包括但不限于人(即,任何年龄组的男性或女性,例如儿科受试者(例如,婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如,年轻人、中年人或老年人))和/或非人动物,例如哺乳动物(如灵长类动物(例如,食蟹猴、恒河猴)、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿动物、猫和/或狗。在某些实施方案中,该受试者是人。在某些实施方案中,该受试者是非人动物。

[0470] “有效量”意指当施用于受试者用于治疗或预防疾病时,足以实现如此治疗或预防的化合物的量。“有效量”可以根据化合物、疾病及其严重程度以及要治疗的受试者的年龄、体重等而变化。“治疗有效量”是指用于治疗性治疗的有效量。“预防有效量”是指用于预防性治疗的有效量。

[0471] “预防(preventing)”、“预防(prevention)”或“预防性治疗(prophylactic treatment)”是指降低获得或患上疾病或病症的风险(即,引起该疾病的至少一种临床症状不在尚未暴露于致病剂的受试者中或疾病发作之前易患该疾病的受试者中发生)。

[0472] 术语“预防(prophylaxis)”与“预防(prevention)”有关,并且是指目的是预防而不是治疗或治愈疾病的措施或程序。预防性措施的非限制性示例可以包括:施用疫苗;向有血栓形成风险(例如,由于不移动)的住院病人施用低分子量肝素;以及在访问疟疾为地方性的或感染疟疾的风险很高的地理区域之前,施用抗疟疾剂(如氯喹)。

[0473] 在一个实施方案中,“治疗(treating)”或“处理(treatment)”或“治疗性治疗(therapeutic treatment)”任何疾病或病症是指改善该疾病或病症(即,遏制该疾病或减轻其至少一种临床症状的表现、程度或严重程度)。在另一个实施方案中,“治疗(treating)”或“处理(treatment)”是指改善至少一个身体参数,其可能无法由受试者辨别。在另一个实施方案中,“治疗(treating)”或“处理(treatment)”是指在身体上(例如,使可辨别症状稳定)、在生理学上(例如,使身体参数稳定)、或在这两者上调节疾病或病症。在另外的实施方案中,“治疗(treating)”或“处理(treatment)”涉及减缓疾病的进展。

[0474] 也应理解,具有相同分子式但其原子键合的性质或顺序或其原子在空间中的排列不同的化合物被称为“异构体”。原子在空间中排列不同的异构体被称为“立体异构体”。

[0475] 彼此不为镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”,并且彼此为非重叠镜像的立体异构体被称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心,例如,它与四个不同的基团键合时,可能存在一对对映异构体。对映异构体可以表征为其不对称中心的绝对构型,并由Cahn和Prelog的R和S定序规则来描述,或者通过分子使偏振光平面旋转的方式来描述并指定为右旋或左旋(即,分别为(+)-或(-)-异构体)。手性化合物可以以单个对映异构体或其混合物的形式存在。含有等比例的对映异构体的混合物被称为“外消旋混合物”。

[0476] “互变异构体”是指具有可互换形式的特定化合物结构并且在氢原子和电子移位方面变化的化合物。因此,两种结构可以通过电子和原子(通常是H)的移动保持平衡。例如,烯醇和酮是互变异构体,因为它们通过用酸或碱处理而快速地相互转化。互变异构的另一示例是苯基硝基甲烷的酸式形式和硝基形式,其同样地通过用酸或碱处理形成。互变异构形式可能与目的化合物的最佳化学反应性和生物活性的获得有关。

[0477] 如本文所用,纯对映异构体化合物基本上不含该化合物的其他对映异构体或立体异构体(即,对映异构体过量)。换言之,化合物的“S”型基本上不含化合物的“R”型,因此是

“R”型的对映异构体过量。术语“对映异构纯的”或“纯对映异构体”表示化合物包含按重量计超过95%、按重量计超过96%、按重量计超过97%、按重量计超过98%、按重量计超过98.5%、按重量计超过99%、按重量计超过99.2%、按重量计超过99.5%、按重量计超过99.6%、按重量计超过99.7%、按重量计超过99.8%或按重量计超过99.9%的对映异构体。在某些实施方案中,重量基于化合物的所有对映异构体或立体异构体的总重量。

[0478] 如本文所用并且除非另有说明,否则术语“对映异构纯(R)-化合物”是指按重量计至少约95%(R)-化合物和按重量计至多约5%(S)-化合物、按重量计至少约99%(R)-化合物和按重量计至多约1%(S)-化合物、或按重量计至少约99.9%(R)-化合物和按重量计至多约0.1%(S)-化合物。在某些实施方案中,重量基于化合物的总重量。

[0479] 如本文所用并且除非另有说明,否则术语“对映异构纯(S)-化合物”或“(S)-化合物”是指按重量计至少约95%(S)-化合物和按重量计至多约5%(R)-化合物、按重量计至少约99%(S)-化合物和按重量计至多约1%(R)-化合物、或按重量计至少约99.9%(S)-化合物和按重量计至多约0.1%(R)-化合物。在某些实施方案中,重量基于化合物的总重量。

[0480] 在本文所提供的组合物中,对映异构纯化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物或前药可以与其他的活性或非活性成分一起存在。例如,包含对映异构纯(R)-化合物的药物组合物可以包含例如约90%的赋形剂和约10%的对映异构纯(R)-化合物。在某些实施方案中,这样的组合物中的对映异构纯(R)-化合物可以例如包含按化合物总重量计,按重量计至少约95%的(R)-化合物和按重量计至多约5%的(S)-化合物。例如,包含对映异构纯(S)-化合物的药物组合物可以包含例如约90%的赋形剂和约10%的对映异构纯(S)-化合物。在某些实施方案中,这样的组合物中的对映异构纯(S)-化合物可以例如包含按化合物总重量计,按重量计至少约95%的(S)-化合物和按重量计至多约5%的(R)-化合物。在某些实施方案中,活性成分可以在极少或无赋形剂或载体的情况下配制。

[0481] 本发明的化合物可以具有一个或多个不对称中心;因此,此类化合物可以以单独的(R)-或(S)-立体异构体或其混合物的形式产生。

[0482] 除非另有说明,否则本说明书和权利要求中特定化合物的描述或命名旨在包括其单独的对映异构体和混合物(外消旋或其他)两者。用于确定立体化学和分离立体异构体的方法是本领域熟知的。

[0483] 当提及数字或数值范围时,术语“约”意指所提及的数字或数值范围是实验变异性内(或统计学实验误差内)的近似值,因此在一些情况下,该数字或数值范围将在所陈述数字或数值范围的1%与15%之间变化。

[0484] 术语“包含(comprising)”(以及相关术语如“包含(comprise)”或“包含(comprise)”或“具有(having)”或“包括(including)”)并不旨在排除在其他某些实施方案中,例如,本文所述的任何物质组成、组合物、方法或过程等的实施方案“由所述的特征组成”或“基本上由所述的特征组成”。

[0485] 如本文在说明书和权利要求中使用的短语“和/或”应理解为意指如此结合的要素的“任一者或两者”,即,在某些情况下是结合地存在并且在其他情况下是未结合地存在的要素。以“和/或”列出的多个要素应该以相同方式解释,即,如此结合的“一个或多个”要素。除了由“和/或”从句具体标识的要素之外,可以任选地存在其他要素,无论它们是否与具体标识的那些要素相关。因此,作为非限制性示例,当与开放式语言(如“包含”)结合使用时,

提及“A和/或B”可以在一个实施方案中仅指A(任选地包括除B以外的要素);在另一个实施方案中仅指B(任选地包括除A以外的要素);在又另一个实施方案中指A和B两者(任选地包括其他要素);等等。

[0486] 如本文在说明书和权利要求中所用,“或”应理解为与以上所定义的“和/或”具有相同的含义。例如,当分隔清单中的项目时,“或”或“和/或”应被解释为包括性的,即,包括要素的数目或清单以及任选地另外未列出的项目中的至少一个,也包括多于一个。只有明确表示相反的术语,如“……中的只有一个”或“……中的恰好一个”,或者当在权利要求中使用时,“由……组成”将指包括要素的数目或清单中的恰好一个要素。一般而言,如本文所用的术语“或”当在排他性的术语(如“任一个”、“……中的一个”、“……的仅一个”、或“……中的恰好一个”)之前使用时应仅被解释为指示排他性替代物(即,“一个或另一个但不是两个”)。当在权利要求中使用时,“基本上由……组成”应具有其在专利法领域中使用的普通含义。

[0487] 如本文在说明书和权利要求中所用,短语“至少一个”在关于一个或多个要素的清单时应被理解为意指选自要素清单中任何一个或多个要素的至少一个要素,但不一定包括要素清单中具体列出的每一个要素中的至少一个并且不排除要素清单中要素的任何组合。该定义还允许可以任选地存在除了短语“至少一个”所指的要素清单中具体标识的要素以外的要素,无论是否与那些具体标识的要素相关。因此,作为非限制性示例,“A和B中的至少一个”(或等效地“A或B中的至少一个”,或等效地“A和/或B中的至少一个”)在一个实施方案中可以指至少一个(任选地包括多于一个)A,而不存在B(并且任选地包括除B以外的要素);在另一个实施方案中,指至少一个(任选地包括多于一个)B,而不存在A(并且任选地包括除A以外的要素);在又另一个实施方案中,指至少一个(任选地包括多于一个)A以及至少一个(任选地包括多于一个)B(并且任选地包括其他要素);等等。

[0488] 虽然本教导已结合各种实施方案和示例一起描述,但并不意欲使本教导受限于此类实施方案或示例。相反,如本领域技术人员将理解的那样,本教导涵盖各种替代物、修改和等效物。

[0489] 虽然本文已经描述和说明了各种发明实施方案,但本领域普通技术人员将容易地设想各种其他方式和/或结构以执行功能和/或获得本文所述的结果和/或一个或多个优点,并且此类变化和/或修改中的每一个都被认为在本文所述的发明实施方案的范围内。更一般而言,本领域技术人员将容易理解,本文所述的所有参数、尺寸、材料和配置都意欲是示例性的,并且实际的参数、尺寸、材料和/或配置将取决于使用本发明教示内容的一个或多个具体应用。本领域技术人员将认出本文所述的具体发明实施方案的许多等效物。因此,应理解,上述实施方案仅通过举例提出,并且在所附权利要求及其等效物的范围内,发明实施方案可以以不同于具体描述和要求的其他方式来实践。本公开的发明实施方案针对本文所述的每个单独的特征、系统、物品、材料、套组和/或方法。另外,如果这样的特征、系统、物品、材料、套组和/或方法不是相互不一致的,则两个或更多个这样的特征、系统、物品、材料、套组和/或方法的任何组合包括在本公开的发明范围内。

[0490] 除非描述为那个效果,否则权利要求不应被解读为受限于所描述的顺序或要素。应理解,在不脱离所附权利要求的精神和范围的情况下,本领域普通技术人员可以在形式和细节上做出各种变化。要求在以下权利要求及其等效物的精神和范围内的所有实施方

案。

[0491] 实施例

[0492] 为了能够更充分地理解本文所述的发明,阐述了以下实施例。提供本申请中描述的实施例来说明本文所提供的化合物、药物组合物和方法,并且不应以任何方式理解为限制其范围。

[0493] I.中间体和化合物1-318的合成与表征

[0494] 在以下实施例中,化学试剂购自商业来源(如Alfa、Acros、Sigma Aldrich、TCI和Shanghai Chemical Reagent Company),并且不经进一步纯化而使用。

[0495] 在获得以下实施例中所述的化合物和相应的分析数据时,除非另有说明,否则遵循以下实验和分析方案。

[0496] 除非另有说明,否则将反应混合物在氮气气氛下于室温(rt)磁力搅拌。当溶液被“干燥”时,它们通常经干燥剂(如Na_2SO_4或$MgSO_4$)干燥。当混合物、溶液和萃取物被“浓缩”时,它们通常在减压下在旋转蒸发器上浓缩。

[0497] 根据需要使用多种传统方法进行化合物纯化,这些方法包括但不限于在酸性、中性或碱性条件下使用正相或反相HPLC或快速柱或制备型TLC板进行制备型色谱。

[0498] 在Biotage Isolera One上经由具有200-300目硅胶颗粒的柱进行快速色谱。使用硅胶60GF254板进行分析型和制备型薄层色谱。还使用预填充的筒柱在硅胶(SiO_2)上进行正相硅胶色谱(FCC)。

[0499] 在以下任一者上进行制备型反相高效液相色谱(RP HPLC):

[0500] 方法A

[0501] 制备型HPLC,YMC-Actus Triart 18C(5μm,20x250mm),流动相为5%-99% ACN的水(0.1% HCOOH)溶液,经10min,然后在100% ACN下保持2min,流速为25mL/min;或

[0502] 方法B

[0503] 制备型超临界流体高效液相色谱(SFC)在Thar 80Prep-SFC系统或来自Waters的Waters 80Q Prep-SFC系统上进行。ABPR设置为100巴以在SF条件下保持CO_2,并且流速可以根据化合物特征进行验证,流速范围为50g/min至70g/min。柱温是环境温度。

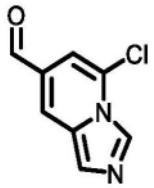
[0504] 除非另有说明,否则在约20℃-30℃,使用Brucker AVANCE NEO 400MHz记录核磁共振(NMR)光谱。使用以下缩写:s,单峰;d,二重峰;t,三重峰;q,四重峰;m,多重峰;dd,双二重峰;ddd,双重双二重峰;dt,双三重峰;bs,宽峰信号。化学位移以距四甲基硅烷的低场的百万分率(ppm,δ)来报告。应理解,对于包含可交换质子的化合物,所述质子可在NMR光谱上可见或不可见,这取决于用于操作NMR光谱的溶剂的选择和溶液中化合物的浓度。

[0505] 除非另有说明,否则使用正模式电喷雾电离(ESI)在SHIMADZU LCMS-2020MSD上获得质谱(MS)。计算的(calcd.)质量对应于精确质量。

[0506] 使用ChemDraw Ultra 12.0、ChemDraw Ultra 14.0(CambridgeSoft Corp.,Cambridge,MA)或ACD/Name版本10.01(Advanced Chemistry)生成化学名称。

[0507] 指定为R*或S*的化合物是不确定绝对构型的对映异构纯化合物。

[0508] 中间体1:5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛

[0509] 

[0510] 步骤A:2-(溴甲基)-6-氯吡啶-4-甲酸甲酯

[0511] 将2-氯-6-甲基吡啶-4-甲酸甲酯(9g,48.489mmol,1.0当量)、NBS(11.22g,63.036mmol,1.3当量)和AIBN(0.717mL,4.849mmol,0.1当量)在CCl_4(180mL)中的溶液在氮气下在90℃搅拌12h。在冷却至室温后,将混合物用冷水(300mL)稀释并用DCM(300mLx3)萃取。将合并的有机萃取物用水(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(EA的PE溶液,从0至10%)纯化残留物,以得到混合物(20g)。在0℃向混合物(20g)在THF(300mL)中的溶液中添加DIPEA(25.3mL,145.467mmol,3.0当量)和亚磷酸二乙酯(18.7mL,145.467mmol,3.0当量),并将所得混合物在室温搅拌4h。将混合物用(300mL)稀释并用EA(300mL x3)萃取。将有机层用水(300mLx3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(EA的PE溶液,从0至4%)纯化残留物,以得到呈白色固体的2-(溴甲基)-6-氯异烟酸甲酯(10g,产率78%)。

[0512] LC-MS(ESI):$C_8H_7BrClNO_2$的计算质量,262.93;m/z实测值,264.3$[M+H]^+$。

[0513] 步骤B:2-(叠氮基甲基)-6-氯吡啶-4-甲酸甲酯

[0514] 将2-(溴甲基)-6-氯吡啶-4-甲酸甲酯(8g,30.245mmol,1.0当量)和叠氮化钠(3.93g,60.489mmol,2.0当量)在DMF(80mL)中的溶液在室温搅拌12h。将混合物用冷水(200mL)稀释并用乙酸乙酯(200mLx3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(150mLx4)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以提供呈黄色油状物的粗产物2-(叠氮基甲基)-6-氯吡啶-4-甲酸甲酯(6g,产率87%)。

[0515] LC-MS(ESI):$C_8H_7ClN_4O_2$的计算质量,226.03;m/z实测值,227.1$[M+H]^+$。

[0516] 步骤C:2-(氨基甲基)-6-氯吡啶-4-甲酸甲酯

[0517] 将2-(叠氮基甲基)-6-氯吡啶-4-甲酸甲酯(6g,26.476mmol,1.0当量)和PPh_3(10.42g,39.714mmol,1.5当量)在THF(80mL)和H_2O(8mL)中的溶液在50℃加热1h。蒸发后,将混合物溶解于HCl水溶液(2N)(50mL)中并用DCM(50mLx3)萃取。丢弃有机层并将水层在减压下浓缩,以获得呈白色固体的2-(氨基甲基)-6-氯吡啶-4-甲酸甲酯盐酸盐(4.4g,产率70%)。

[0518] LC-MS(ESI):$C_8H_9ClN_2O_2$的计算质量,200.04;m/z实测值,201.1$[M+H]^+$。

[0519] 步骤D:2-氯-6-(甲酰胺基甲基)吡啶-4-甲酸甲酯

[0520] 向2-(氨基甲基)-6-氯吡啶-4-甲酸甲酯盐酸盐(1.5g,7.476mmol,1.0当量)在甲酸乙酯(30mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(0.31g,3.738mmol,0.5当量)和三乙胺(1.6mL,11.214mmol,1.5当量),并将混合物回流10h。过滤后,将滤液浓缩,以得到呈棕色油状物的粗产物2-氯-6-(甲酰胺基甲基)吡啶-4-甲酸甲酯(1.20g,产率70%)。将粗产物不经进一步纯化而用于下一步骤。

[0521] LC-MS(ESI):$C_9H_9ClN_2O_3$的计算质量,228.03;m/z实测值,229.2$[M+H]^+$。

[0522] 步骤E:5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯

[0523] 向2-氯-6-(甲酰胺基甲基)吡啶-4-甲酸甲酯(1.2g,5.249mmol,1.0当量)在二噁

烷(20mL)中的溶液中添加$POCl_3$(0.978mL,10.497mmol,2.0当量),并将混合物回流3小时。将反应混合物冷却至室温,用0℃的饱和$NaHCO_3$(50mL)水溶液淬灭并用EtOAc(30mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(EtOAc的石油醚溶液,30%)纯化粗产物,以得到呈黄色固体的5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯(340mg,产率28%)。

[0524] LC-MS(ESI):$C_9H_7ClN_2O_2$的计算质量,210.02;m/z实测值,211.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.69(s,1H),8.41(s,1H),7.94(s,1H),7.25(s,1H),3.87(s,3H)。

[0525] 步骤F:{5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基}甲醇

[0526] 在N_2下在-78℃,向5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯(340mg,1.614mmol,1.0当量)在无水THF(15mL)中的溶液中逐滴添加DIBAL-H(1N THF溶液)(2.4mL,2.421mmol,1.5当量),并将混合物在室温搅拌30min。将混合物用THF(30mL)稀释并用$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$缓慢淬灭,并且过滤。将滤液浓缩并通过柱色谱法在硅胶上(EtOAc的石油醚溶液,50%)纯化,以得到呈黄色固体的{5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基}甲醇(250mg,产率76.33%)。

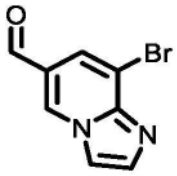
[0527] LC-MS(ESI):$C_8H_7ClN_2O$的计算质量,182.02;m/z实测值,183.2$[M+H]^+$。

[0528] 步骤G:5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛

[0529] 向{5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基}甲醇(250mg,1.369mmol,1.0当量)在DCM(5mL)中的溶液中添加戴斯-马丁高碘烷(1.279mL,4.107mmol,3.0当量)并将反应在室温搅拌1h。将反应混合物用Na_2SO_3水溶液(20mL)淬灭并用EtOAc(30mLx3)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(EtOAc的石油醚溶液,50%)纯化粗产物,以得到呈黄色固体的5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(200mg,产率73%)。

[0530] LC-MS(ESI):$C_8H_5ClN_2O$的计算质量,180.01;m/z实测值,181.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.82(s,1H),8.71(s,1H),8.43(s,1H),8.05(s,1H),7.15(d,J=1.0hz,1H)。

[0531] 中间体2:8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醛

[0532] 

[0533] 步骤A:8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯

[0534] 将6-氨基-5-溴吡啶-3-甲酸甲酯(2g,8.656mmol,1.0当量)、2-氯乙醛(2.062mL,12.984mmol,1.5当量)和$NaHCO_3$(1.09g,12.984mmol,1.5当量)在EtOH(40mL)中的溶液在80℃在氮气下搅拌12h。蒸发后,将混合物用冷水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(60mLx3)萃取。将合并的有机萃取物用水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(EA/PE=1/2)纯化残留物,以获得呈黄色固体的8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(1.5g,产率61%)。

[0535] LC-MS(ESI):$C_9H_7BrN_2O_2$的计算质量,253.97;m/z实测值,254.4$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.90(s,1H),8.01(s,1H),7.76(d,J=6.8Hz,2H),3.96(s,3H)。

[0536] 步骤B:{8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲醇

[0537] 在N_2下在-78℃,向8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(15g,58.807mmol,1.0当量)在THF(300mL)中的溶液中逐滴添加DIBAL-H(1N THF溶液)(88.2mL,88.210mmol,1.5当量)。然后将混合物升温至0℃并搅拌1小时。将反应混合物用THF(150mL)稀释,用$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$缓慢淬灭。过滤后,浓缩滤液并通过快速柱色谱法在硅胶上(EA/PE=1/1)纯化,以获得呈白色固体的{8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲醇(10g,产率67.4%)。

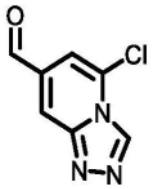
[0538] LC-MS(ESI):$C_8H_7BrN_2O$的计算质量,225.97;m/z实测值,227.4$[M+H]^+$。

[0539] 步骤C:8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醛

[0540] 向{8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}甲醇(10g,44.041mmol,1.0当量)在DCM(100mL)中的溶液中添加戴斯-马丁高碘烷(41.145mL,132.124mmol,3.0当量),并将混合物在室温搅拌1小时。将残留物倒入水(60mL)中并用EtOAc(60mLx4)萃取。将有机层经无水$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法在硅胶上(EA/PE=1/1)纯化残留物,以获得呈黄色固体的8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醛(8g,产率73%)。

[0541] LC-MS(ESI):$C_8H_5BrN_2O$的计算质量,223.96;m/z实测值,225.5$[M+H]^+$。

[0542] 中间体3:5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-甲醛

[0543] 

[0544] 步骤A:2-氯-6-肼基吡啶-4-甲酸叔丁酯

[0545] 向2,6-二氯吡啶-4-甲酸叔丁酯(3.912mL,20.152mmol,1.0当量)在EtOH(20mL)中的溶液中添加肼(3.23g,100.762mmol,5.0当量)。将混合物在75℃搅拌18h。将混合物冷却至室温,在减压下浓缩至一半体积,并沉淀出固体。过滤出固体并将滤液浓缩至干燥,以得到呈黄色固体的粗品2-氯-6-肼基吡啶-4-甲酸叔丁酯(4.1g,产率83%)。

[0546] LC-MS(ESI):$C_{10}H_{14}ClN_3O_2$的计算质量,243.08;m/z实测值,244.0$[M+H]^+$。

[0547] 步骤B:7-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-甲酸叔丁酯

[0548] 将2-氯-6-肼基吡啶-4-甲酸叔丁酯(4.1g,16.825mmol,1.0当量)在原甲酸三甲酯(15mL)中的混合物在85℃搅拌5h。将混合物冷却至室温并在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0至50%)纯化残留物,以提供7-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-甲酸叔丁酯(1.8g,产率42%)。

[0549] LC-MS(ESI):$C_{11}H_{12}ClN_3O_2$的计算质量,253.06;m/z实测值,254.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.61(s,1H),8.33(s,1H),7.47(d,J=1.0Hz,1H),1.59(s,9H)。

[0550] 步骤C:7-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-甲酸

[0551] 将TFA(20mL)添加到7-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-甲酸叔丁酯(4.2g,16.556mmol,1.0当量)在DCM(20mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌4h。将混合物在减压下浓缩,以得到呈粗黄色固体的7-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-甲酸(1.8g,产率55%)。

[0552] LC-MS(ESI):$C_7H_4ClN_3O_2$的计算质量,197.00;m/z实测值,198.1$[M+H]^+$。

[0553] 步骤D:(5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)甲醇

[0554] 在0℃,向7-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-甲酸(1.8g,9.110mmol,1.0当量)

在THF(20mL)中的溶液中逐滴添加硼烷-四氢呋喃复合物(1N)(45.5mL,45.551mmol,5.0当量)。将反应混合物在室温加热24h。在冷却至0℃后,将混合物用甲醇(50mL)缓慢淬灭并回流1h。蒸发后,在乙酸乙酯(200mL)和NaOH水溶液(50mL)之间分配残留物。将有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。用快速柱色谱法在硅胶上(甲醇的氯仿溶液,从0至5%)纯化残留物,以得到呈黄色固体的{7-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基}甲醇(760mg,产率45%)。

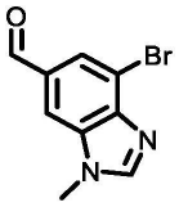
[0555] LC-MS(ESI):$C_7H_6ClN_3O$的计算质量,183.02;m/z实测值,184.1$[M+H]^+$。

[0556] 步骤E:7-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-甲醛

[0557] 向{7-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基}甲醇(620mg,3.377mmol,1.0当量)在DCM(20mL)中的溶液中添加戴斯-马丁高碘烷(2.15g,5.065mmol,1.5当量)并将混合物在室温搅拌2h。将混合物用EtOAc(60mL)稀释,用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(30mL)、饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)和盐水(20mL)洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速色谱法在硅胶上(石油醚/EtOAc=50/1)纯化粗产物,以提供呈黄色油状物的7-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-甲醛(350mg,产率57%)。

[0558] LC-MS(ESI):$C_7H_4ClN_3O$的计算质量,181.02;m/z实测值,182.1$[M+H]^+$。

[0559] 中间体4:4-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲醛

[0560] 

[0561] 步骤A:4-溴-1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-甲腈

[0562] 在0℃在氮气下,向4-溴-1H-1,3-苯并二唑-6-甲腈(1.0g,4.504mmol,1.0当量)在DMF(20mL)中的溶液中添加NaH(60%悬浮于油中)(0.27g,6.756mmol,1.5当量)。将反应混合物在0℃搅拌1小时,然后将碘甲烷(0.83g,5.855mmol,1.3当量)逐滴添加到以上混合物中并将混合物在0℃搅拌1h。将混合物用冷水(40mL)稀释并用乙酸乙酯(30mLx3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(30mLx4)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,10%)纯化残留物,以得到呈白色固体的4-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(0.314g,产率29%)。

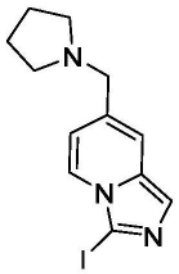
[0563] LC-MS(ESI):$C_9H_6BrN_3$的计算质量,234.97;m/z实测值,235.98$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.56(s,1H),8.31(d,J=1.2Hz,1H),7.92(d,J=1.2Hz,1H),3.92(s,3H)。

[0564] 步骤B:4-溴-1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-甲醛

[0565] 在0℃在氮气下,向4-溴-1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-甲腈(150mg,0.635mmol,1.0当量)在甲苯(10mL)中的溶液中逐滴添加DIBAL-H(1.5N THF溶液)(0.63mL,0.953mmol,1.5当量)。将反应混合物在室温搅拌1h,用NH_4Cl水溶液(20mL)稀释,并用乙酸乙酯(30mLx3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的4-溴-1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-甲醛(45mg,产率29%)。

[0566] LC-MS(ESI):$C_9H_7BrN_2O$的计算质量,237.97;m/z实测值,238.98$[M+H]^+$。

[0567] 中间体5:3-碘-7-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶

[0568] 

[0569] 步骤A:咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基(吡咯烷-1-基)甲酮

[0570] 向咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸(1g,6.167mmol,1.0当量)和吡咯烷(0.608mL,7.400mmol,1.2当量)在DMF(25mL)中的溶液中添加HATU(3.52g,9.251mmol,1.5当量)和TEA(2.572mL,18.501mmol,3.0当量)。将混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用水(30mL)稀释并用二氯甲烷(50mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mLx3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(甲醇的二氯甲烷溶液,从0%至10%)纯化残留物,以提供呈黄色油状物的咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基(吡咯烷-1-基)甲酮(1.3g,产率98%)。

[0571] LC-MS(ESI):$C_{12}H_{13}N_3O$的计算质量,215.11;m/z实测值,216$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.46(s,1H),8.35(d,J=7.2Hz,1H),7.81(s,1H),7.50(s,1H),6.78(d,J=7.2Hz,1H),3.52-3.47(m,4H),1.85(s,4H)

[0572] 步骤B:7-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶

[0573] 将咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基(吡咯烷-1-基)甲酮(1g,4.646mmol,1.0当量)和B2H6溶液(2N THF溶液)(11.614mL,23.228mmol,5.0当量)在THF(20mL)中的溶液在N_2下在70C搅拌过夜。将反应混合物冷却至0C,用MeOH(20mL)淬灭并将溶液在N_2下在70C搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温并浓缩,用水(10mL)稀释并用二氯甲烷(50mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mLx3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(甲醇的二氯甲烷溶液,从0%至10%)纯化残留物,以提供呈黄色油状物的7-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶(800mg,产率85%)。

[0574] LC-MS(ESI):$C_{12}H_{15}N_3$的计算质量,201.13;m/z实测值,202.3$[M+H]^+$。

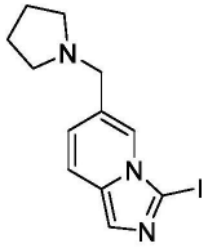
[0575] 步骤C:3-碘-7-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶

[0576] 在-78℃向7-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶(800mg,3.97mmol,1.0当量)在THF(20mL)中的溶液中添加nBuLi(2N正己烷溶液)(2.385mL,5.96mmol,1.5当量)。将混合物在-78℃在N_2下搅拌0.5小时。然后将碘(1010mg,3.97mmol,1.0当量)在THF(5mL)中的溶液逐滴添加到以上溶液中。将所得混合物在室温在-78℃搅拌0.5小时。将混合物用饱和NH_4Cl水溶液(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(40mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mLx3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以提供呈黄色油状物的3-碘-7-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶(500mg,产率38%)。

[0577] LC-MS(ESI):$C_{12}H_{14}IN_3$的计算质量,327.02;m/z实测值,328$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.98(d,J=7.2Hz,1H),7.42(d,J=5.0Hz,2H),6.78(d,J=7.2Hz,1H),

3.53(s,2H),2.45(s,4H),1.70(s,4H)。

[0578] 中间体6:3-碘-6-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶

[0579] 

[0580] 步骤A:咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基(吡咯烷-1-基)甲酮

[0581] 在室温向咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸(1g,6.2mmol,1.0当量)和HATU(3.5g,9.3mmol,1.5当量)在DMF(15mL)中的溶液中添加TEA(2.6mL,18.5mmol,3.0当量)和吡咯烷(0.76mL,9.3mmol,1.5当量)。将反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物用水(40mL)淬灭并用EtOAc(40mLx3)萃取。将有机层用盐水(40mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=1/1)纯化残留物,以提供呈黄色固体的1-{咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}吡咯烷(900mg,产率68%)。

[0582] LC-MS(ESI):$C_{12}H_{13}N_3O$的计算质量,215.11;m/z实测值,216.12$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.67(s,1H),8.42(s,1H),7.57(d,J=9.4Hz,1H),7.40(s,1H),6.90(d,J=9.4Hz,1H),3.53-3.47(m,4H),1.88-1.83(m,4H)。

[0583] 步骤B:6-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶

[0584] 在室温向1-{咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}吡咯烷(600mg,2.8mmol,1.0当量)在THF(5mL)中的溶液中添加B_2H_6-Me_2S复合物(2M THF溶液)(7mL,14.0mmol,5.0当量)。将反应混合物在70℃搅拌2h。将反应混合物冷却至室温,用MeOH(5mL)淬灭,然后在70℃搅拌30min。将反应混合物用稀HCl水溶液(1N)(10mL)稀释并搅拌30min,用饱和$NaHCO_3$溶液调节pH至8,并用EtOAc(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(DCM/MeOH=5/1)纯化残留物,以得到呈黄色固体的1-({咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基}甲基)吡咯烷(300mg,产率53%)。

[0585] LC-MS(ESI):$C_{12}H_{15}N_3$的计算质量,201.13;m/z实测值,202.13$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.38(s,1H),8.35(s,1H),7.56(d,J=9.4Hz,1H),7.35(s,1H),6.83(d,J=9.0Hz,1H),3.88-3.78(m,2H),2.93-2.74(m,4H),1.86-1.79(m,4H)。

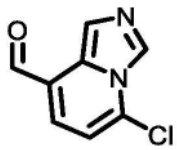
[0586] 步骤C:3-碘-6-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶

[0587] 在N_2下在-78℃,向1-({咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基}甲基)吡咯烷(300mg,1.5mmol,1.0当量)在无水THF(5mL)中的溶液中逐滴添加n-BuLi(1.6M己烷溶液)(0.894mL,2.3mmol,1.5当量)。将反应混合物在-78℃搅拌1h。将I_2(661.2mg,1.5mmol,1.0当量)在THF(5mL)中的溶液逐滴添加到以上混合物中,并将所得反应混合物在-78℃搅拌0.5h。将反应混合物用水(40mL)淬灭并用EtOAc(40mLx3)萃取。将有机层用盐水(40mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(DCM/MeOH=5/1)纯化残留物,以提供呈黄色固体的1-({3-碘咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基}甲基)吡咯烷(150mg,产率31%)。

[0588] LC-MS(ESI):$C_{12}H_{14}IN_3$的计算质量,327.02;m/z实测值,328.03$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.90(s,1H),7.53(d,J=9.4Hz,1H),7.48(s,1H),6.85(d,J=9.0Hz,

1H),3.61(s,2H),3.42(s,2H),3.04-2.89(m,2H),1.72(s,4H)。

[0589] 中间体7:5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-8-甲醛

[0590] 

[0591] 步骤A:3-溴-2-(溴甲基)-6-氯吡啶

[0592] 在室温向3-溴-6-氯-2-甲基吡啶(8g,38.747mmol,1.0当量)在四氯化碳(130mL)中的溶液中添加BPO(0.94g,3.875mmol,0.1当量)和NBS(8.97g,50.371mmol,1.3当量)。将反应混合物加热至95℃过夜。在冷却至室温后,将反应混合物用水(200mL)淬灭并用乙酸乙酯(200mLx3)萃取。将合并的有机萃取物用水(200mLx3)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=80/1)纯化残留物,以提供呈黄色油状物的3-溴-2-(溴甲基)-6-氯吡啶(7.1g,产率55%)。

[0593] LC-MS(ESI):$C_6H_4Br_2ClN$的计算质量,282.84;m/z实测值,283.85$[M+H]^+$。

[0594] 步骤B:2-(叠氮基甲基)-3-溴-6-氯吡啶

[0595] 在室温向3-溴-2-(溴甲基)-6-氯吡啶(7.1g,24.880mmol,1.0当量)在DMF(100mL)中的溶液中添加叠氮化钠(3.23g,49.760mmol,2.0当量)。将反应混合物在30℃搅拌1h。将反应用水(200mL)淬灭并用乙酸乙酯(150mLx3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(100mLx4)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色油状物的2-(叠氮基甲基)-3-溴-6-氯吡啶(6.0g,产率83%)。油状物不经进一步纯化而直接用于下一步骤。

[0596] LC-MS(ESI):$C_6H_4BrClN_4$的计算质量,245.93;m/z实测值,246.94$[M+H]^+$。

[0597] 步骤C:(3-溴-6-氯吡啶-2-基)甲胺

[0598] 在室温向2-(叠氮基甲基)-3-溴-6-氯吡啶(6.0g,24.244mmol,1.0当量)在THF(70mL)和H_2O(8mL)中的溶液中添加PPh_3(9.54g,36.366mmol,1.5当量)。将反应混合物在50℃搅拌2h。蒸发后,将残留物用水(30mL)稀释,用HCl溶液(2N)酸化至pH 2-3,并用DCM(50mLx2)萃取。在丢弃有机层后,将水相在减压下浓缩,以得到呈红色油状物的(3-溴-6-氯吡啶-2-基)甲胺盐酸盐(3.35g,产率56%)。

[0599] LC-MS(ESI):$C_6H_6BrClN_2$的计算质量,219.94;m/z实测值,220.95$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.61(s,3H),8.24(d,J=8.4Hz,1H),7.56(d,J=8.4Hz,1H),4.24(s,2H)。

[0600] 步骤D:N-[(3-溴-6-氯吡啶-2-基)甲基]甲酰胺

[0601] 在室温向(3-溴-6-氯吡啶-2-基)甲胺(3.35g,15.125mmol,1.0当量)在甲酸乙酯(80mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(2.54g,30.250mmol,2.0当量)和三乙胺(10.5mL,75.624mmol,5.0当量)。将反应混合物在70℃搅拌过夜。在冷却至室温后,将混合物过滤并将滤液在减压下浓缩,以得到呈粉色固体的N-[(3-溴-6-氯吡啶-2-基)甲基]甲酰胺(3.0g,产率64%),将其直接用于下一步骤。

[0602] LC-MS(ESI):$C_7H_6BrClN_2O$的计算质量,247.94;m/z实测值,248.94$[M+H]^+$。

[0603] 步骤E:8-溴-5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶

[0604] 在室温向N-[(3-溴-6-氯吡啶-2-基)甲基]甲酰胺(3.0g,12.024mmol,1.0当量)在二噁烷(60mL)中的溶液中添加$POCl_3$(2.2mL,24.048mmol,2.0当量)。将反应混合物在115℃

搅拌3h。在冷却至室温后,将混合物用$NaHCO_3$水溶液缓慢淬灭并用EtOAc(50mLx2)萃取。将有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=10/1)纯化粗产物,以提供呈黄色固体的8-溴-5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶(1.57g,产率56%)。

[0605] LC-MS(ESI):$C_7H_4BrClN_2$的计算质量,229.92;m/z实测值,230.93$[M+H]^+$。

[0606] 步骤F:5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸甲酯

[0607] 在室温向8-溴-5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶(0.5g,2.160mmol,1.0当量)在DMF(20mL)和MeOH(20mL)中的溶液中添加三乙胺(1.5mL,10.800mmol,5当量)和$Pd(dppf)Cl_2$(0.16g,0.216mmol,0.1当量)。将反应混合物在CO(1atm)下在80℃搅拌6小时。在冷却至室温后,将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(50mLx3)萃取。将合并的有机萃取物用水(30mLx2)和盐水(30mLx2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=6/1)纯化残留物,以提供呈黄色固体的5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸甲酯(0.21g,产率46%)。

[0608] LC-MS(ESI):$C_9H_7ClN_2O_2$的计算质量,210.02;m/z实测值,211.03$[M+H]^+$。

[0609] 步骤G:{5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基}甲醇

[0610] 在-70℃在氮气下,向5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸甲酯(210mg,0.997mmol,1.0当量)在THF(8mL)中的溶液中逐滴添加DIBAL-H(1M)(3mL,2.991mmol,3当量)。然后将反应混合物在0℃搅拌1h,用饱和NH_4Cl水溶液(10mL)缓慢稀释,并用乙酸乙酯(20mL x3)萃取。将合并的有机萃取物用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(100% EA)纯化残留物,以提供呈黄色固体的{5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基甲醇(100mg,产率55%)。

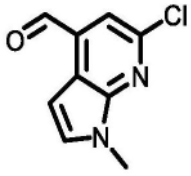
[0611] LC-MS(ESI):$C_8H_7ClN_2O$的计算质量,182.02;m/z实测值,183.03$[M+H]^+$。

[0612] 步骤H:5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-8-甲醛

[0613] 在0℃向{5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基}甲醇(100mg,0.548mmol,1.0当量)在DCM(8mL)中的溶液中添加戴斯-马丁高碘烷(302.16mg,0.712mmol,1.5当量)并将混合物在室温搅拌2h。将混合物用DCM(30mL)稀释,用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过制备型TLC(100% EA)纯化粗产物,以得到呈黄色固体的5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-8-甲醛(90mg,产率87%)。

[0614] LC-MS(ESI):$C_8H_5ClN_2O$的计算质量,180.01;m/z实测值,181.02$[M+H]^+$。

[0615] 中间体8:6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[0616] 

[0617] 步骤A:6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[0618] 在0℃向6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(800mg,3.8mmol,1.0当量)在DMF(10mL)中的溶液中添加NaH(60%悬浮于油中)(341.8mg,5.7mmol,1.5当量)和CH_3I(0.36mL,5.7mmol,1.5当量)。将反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物用水(40mL)淬灭并用EtOAc(40mLx3)萃取。将有机层用盐水(40mLx3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压

下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA＝10/1)纯化残留物,以提供呈黄色固体的6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(700mg,产率82%)。

[0619] LC-MS(ESI,m/z):$C_{10}H_9ClN_2O_2$的计算质量,224.04;实测值,224.9$[M+H]^+$。

[0620] 步骤B:(6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇

[0621] 在0℃向6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(700mg,3.1mmol,1.0当量)在无水THF(10mL)中的溶液中分批添加$LiAlH_4$(118.3mg,3.1mmol,1.0当量)。将反应混合物在0℃搅拌20min。将反应混合物用NaOH水溶液(1N)缓慢淬灭(40mL)并用EtOAc(40mLx3)萃取。将有机层用盐水(40mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA＝1/1)纯化残留物,以提供呈黄色固体的{6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}甲醇(500mg,产率82%)。

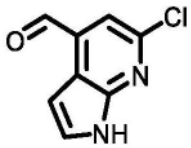
[0622] LC-MS(ESI,m/z):$C_9H_9ClN_2O$的计算质量,196.04;实测值,196.9$[M+H]^+$。

[0623] 步骤C:6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[0624] 在室温向{6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}甲醇(500mg,2.5mmol,1.0当量)在DMSO(15mL)中的溶液中分批添加IBX(2.1g,7.5mmol,3.0当量)。将反应混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用水(40mL)淬灭并用EtOAc(40mLx3)萃取。将有机层用盐水(40mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA＝2/1)纯化残留物,以提供呈黄色固体的6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(350mg,产率71%)。

[0625] LC-MS(ESI,m/z):$C_9H_7ClN_2O$的计算质量,194.02;实测值,195.2$[M+H]^+$。

[0626] 中间体9:6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[0627] 

[0628] 步骤A:(6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇

[0629] 在0℃向6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(120mg,570μmol,1.0当量)在THF(5.0mL)中的溶液中分批添加$LiAlH_4$(21.6mg,570μmol,1.0当量)。将反应混合物在0℃搅拌20min。将反应混合物用NaOH水溶液(1N)缓慢淬灭(5mL)并用EtOAc(5mLx3)萃取。将有机层用盐水(5mLx2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA＝1/1)纯化残留物,以提供呈黄色固体的(6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(100mg,产率96%)。

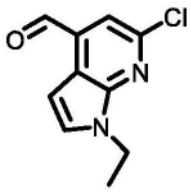
[0630] LC-MS(ESI):$C_8H_7ClN_2O$的计算质量,182.02;m/z实测值,183.02$[M+H]^+$。

[0631] 步骤B:6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[0632] 在室温向(6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(100mg,548μmol,1.0当量)在DMSO(5.0mL)中的溶液中分批添加IBX(383mg,1.4mmol,2.5当量)。将反应混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用水(10mL)淬灭并用EtOAc(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mL x4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA＝2/1)纯化残留物,以提供呈黄色固体的6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(80mg,产率81%)。

[0633] LC-MS(ESI):$C_8H_5ClN_2O$的计算质量,180.01;m/z实测值,181.01$[M+H]^+$。

[0634] 中间体10:6-氯-1-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[0635] 

[0636] 步骤A:6-氯-1-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[0637] 在0℃向6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(500mg,2.37mmol,1.0当量)在DMF(6.00mL)中的搅拌溶液中添加氢化钠(60％悬浮于油中)(0.19g,4.75mmol,2.0当量),并将反应混合物在0℃搅拌1小时。然后将碘乙烷(444mg,2.85mmol,1.2当量)添加到以上混合物中并将反应混合物在25℃在氮气气氛下搅拌30min。将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液(20mL)淬灭并用EtOAc(30mLx3)萃取。将合并的有机相用盐水(30mLx4)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc＝10/1)纯化残留物,以获得呈白色固体的6-氯-1-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(215mg,产率38％)。

[0638] LC-MS(ESI):$C_{11}H_{11}ClN_2O_2$的计算质量,238.05;m/z实测值,239.05$[M+H]^+$。

[0639] 步骤B:(6-氯-1-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇

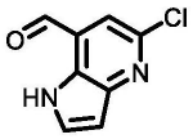
[0640] 在0℃向6-氯-1-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(215mg,901μmol,1.0当量)在THF(4.00mL)中的溶液中添加氢化铝锂(34.2mg,901μmol,1.0当量),并将反应混合物在0℃在氮气气氛下搅拌5min。将反应混合物用饱和NaOH溶液(5mL)淬灭并用EtOAc(20mLx3)萃取。将合并的有机相在减压下浓缩,以获得呈红色油状物的(6-氯-1-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(170mg,产率89.6％)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_{11}ClN_2O$的计算质量,210.06;m/z实测值,211.06$[M+H]^+$。

[0641] 步骤C:6-氯-1-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[0642] 向(6-氯-1-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(170mg,807μmol,1.0当量)在DMSO(4.00mL)中的搅拌溶液中添加IBX(678mg,2.42mmol,3.0当量),并将反应混合物在30℃在氮气气氛下搅拌20min。将反应混合物用水(15mL)淬灭并用EtOAc(20mLx3)萃取。将合并的有机相用盐水(20mLx4)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc＝10/1)纯化残留物,以获得呈黄色固体的6-氯-1-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(110mg,产率65％)。

[0643] LC-MS(ESI):$C_{10}H_9ClN_2O$的计算质量,208.04;m/z实测值,209.04$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.28(s,1H),7.90(d,J＝3.4Hz,1H),7.70(s,1H),7.00(d,J＝3.4Hz,1H),4.31(q,J＝7.2Hz,2H),1.39(t,J＝7.2Hz,3H)。

[0644] 中间体11:5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛

[0645] 

[0646] 步骤A:(5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)甲醇

[0647] 在0℃向5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯(350mg,1.66mmol,1.0当量)在THF(10.0mL)中的溶液中添加$LiAlH_4$(94.6mg,2.49mmol,1.5当量),并将混合物在0℃搅拌30min。将混合物用$Na_2SO_4\cdot 10H_2O$淬灭并过滤。将滤液在减压下浓缩,以提供呈淡黄色固体

的(5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)甲醇(250mg,产率82%)。

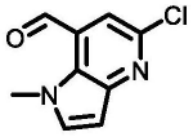
[0648] LC-MS(ESI):$C_8H_7ClN_2O$的计算质量182.6;m/z实测值,183.2$[M+H]^+$

[0649] 步骤B:5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛

[0650] 向(5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)甲醇(250mg,1.37mmol,1.0当量)在DMSO(5.00mL)中的溶液中添加IBX(575mg,2.05mmol,1.5当量)。将混合物在30℃搅拌3h。将反应混合物用冰水(20mL)淬灭并用EA(15mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0至30%)纯化残留物,以提供呈淡黄色固体的5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛(180mg,产率73%)。

[0651] LC-MS(ESI):$C_8H_5ClN_2O$的计算质量180.01;m/z实测值,181.1$[M+H]^+$

[0652] 中间体12:5-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛

[0653] 

[0654] 步骤A:5-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯

[0655] 在0C向5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯(150mg,0.71mmol,1.0当量)在DMF(3.00mL)中的混合物中添加NaH(60%悬浮于油中)(51mg,2.14mmol,3.0当量),并将混合物在N_2气氛下搅拌1小时。然后将MeI(355mg,2.14mmol,3.0当量)添加到以上混合物中并将所得混合物在0C搅拌2小时。将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液(20mL)淬灭并用EtOAc(15mLx3)萃取。将有机层用盐水(20mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(EtOAc的PE溶液,从0至50%)纯化残留物,以提供呈白色固体的5-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯(50.0mg,产率30%)。

[0656] LC-MS(ESI):$C_{10}H_9ClN_2O_2$的计算质量223.2;m/z实测值,225.2$[M+H]^+$

[0657] 步骤B:(5-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)甲醇

[0658] 在0℃向5-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯(370mg,1.65mmol,1.0当量)在THF(10.0mL)中的溶液中添加LiAlH4(93.8mg,2.47mmol,1.5当量)。将混合物在0℃搅拌30min,然后用$Na_2SO_4\cdot 10H_2O$淬灭,在室温搅拌10min。过滤后,将滤液在减压下浓缩,以提供呈淡黄色固体的(5-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)甲醇(280mg,1.42mmol,86.5%)。

[0659] LC-MS(ESI):$C_9H_9ClN_2O$的计算质量196.6;m/z实测值,197$[M+H]^+$。

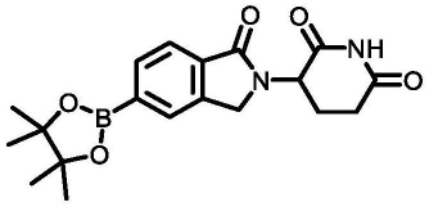
[0660] 步骤C:5-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛

[0661] 在0℃向(5-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)甲醇(280mg,1.42mmol,1.0当量)在DMSO(8.00mL)中的溶液中添加IBX(598mg,2.14mmol,1.5当量)。将混合物在室温搅拌30min。将反应混合物用冰水(10mL)淬灭并用EA(15mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(EA的PE溶液,从0至30%)纯化残留物,以提供呈淡黄色固体的5-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛(160mg,产率58%)。

[0662] LC-MS(ESI):$C_9H_7ClN_2O$的计算质量194.02;m/z实测值,195.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.50(s,1H),7.86(d,J=3.4Hz,1H),7.60(s,1H),6.70(d,J=3.4Hz,

1H),4.11(s,3H)

[0663] 中间体13:3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0664] 

[0665] 步骤A:3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0666] 在室温向4-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(20g,65.1mmol,1.0当量)在ACN(500mL)中的溶液中添加3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(10.7g,65.1mmol,1.0当量)和DIPEA(25.2g,195.3mmol,3.0当量)。将反应混合物在85℃搅拌12h。蒸发后,将残留物用ACN和H_2O的混合物(160mL,3/1v/v)稀释并过滤,以得到蓝色固体。将固体干燥,以得到3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(10.5g,产率50%)。

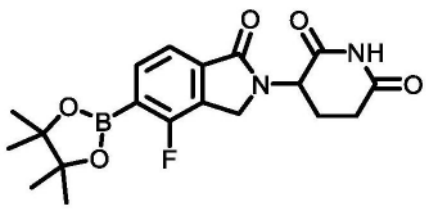
[0667] LC-MS(ESI):$C_{13}H_{11}BrN_2O_3$的计算质量,322.00;m/z实测值,323.00$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.00(s,1H),7.89(s,1H),7.73-7.66(m,2H),5.14-5.09(m,1H),4.47(d,J=16.8Hz,1H),4.34(d,J=16.8Hz,1H),3.02-2.77(m,1H),2.62-2.58(m,1H),2.45-2.36(m,1H),2.13-1.92(m,1H)。

[0668] 步骤B:3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0669] 在室温向甲基3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(10.5g,32.5mmol,1.0当量)在无水二噁烷(150mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(9.9g,39.0mmol,1.2当量)、Pd(dppf)Cl_2(1.2g,1.62mmol,0.05当量)和KOAc(9.5g,97.5mmol,3.0当量)。将反应混合物在100℃在N_2下搅拌12h。蒸发后,将残留物用H_2O(150mL)稀释并过滤,以得到蓝色固体。将蓝色固体用EA(50mLx3)洗涤并干燥,以得到呈蓝色固体的3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(9.2g,产率71%)。

[0670] LC-MS(ESI):$C_{19}H_{23}BN_2O_5$,370.17;m/z实测值,371.21$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.99(s,1H),7.90(s,1H),7.80(d,J=7.6Hz,1H),7.73(d,J=7.6Hz,1H),5.15-5.10(m,1H),4.47(d,J=16.8Hz,1H),4.35(d,J=16.8Hz,1H),3.08-2.80(m,1H),2.62-2.58(m,1H),2.45-2.33(m,1H),2.18-1.94(m,1H),1.24(s,12H)。

[0671] 中间体14:3-(4-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

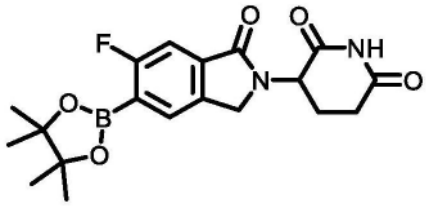
[0672] 

[0673] 通过溴化4-溴-3-氟-2-甲基苯甲酸甲酯,与3-氨基哌啶-2,6-二酮偶联,环化然后用4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)硼化,以类似于中间体

13的方式制备标题化合物。

[0674] LC-MS(ESI):$C_{19}H_{22}BFN_2O_5$的计算质量,388.16;m/z实测值,389.3[M+H]$^+$。

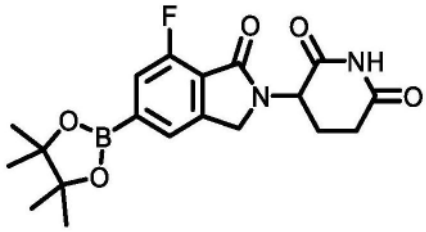
[0675] 中间体15:3-(6-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0676] 

[0677] 通过溴化4-溴-5-氟-2-甲基苯甲酸甲酯,与3-氨基哌啶-2,6-二酮偶联,环化然后用4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)硼化,以类似于中间体13的方式制备标题化合物。

[0678] LC-MS(ESI):$C_{19}H_{22}BFN_2O_5$的计算质量,388.20;m/z实测值,389.1[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),7.89(d,J=4.0Hz,1H),7.45(d,J=8.0Hz,1H),5.15-5.11(m,1H),4.45(d,J=17.6Hz,1H),4.33(d,J=17.6Hz,1H),2.93-2.91(m,1H),2.62-2.58(m,1H),2.41-2.36(m,1H),2.03-1.99(m,1H),1.32(s,12H)。

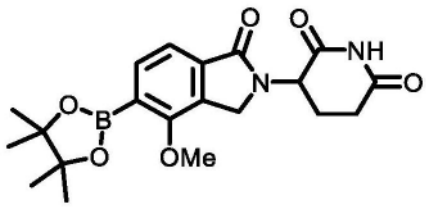
[0679] 中间体16:3-(7-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0680] 

[0681] 通过溴化4-溴-6-氟-2-甲基苯甲酸甲酯,与3-氨基哌啶-2,6-二酮偶联,环化然后用4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)硼化,以类似于中间体13的方式制备标题化合物。

[0682] LC-MS(ESI):$C_{19}H_{22}BFN_2O_5$的计算质量,388.20;m/z实测值,389.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),7.71(s,1H),7.39(d,J=8.0Hz,1H),5.12-5.07(m,1H),4.49(d,J=17.6Hz,1H),4.37(d,J=17.6Hz,1H),2.94-2.91(m,1H),2.62-2.59(m,1H),2.50-2.48(m,1H),2.01-1.99(m,1H),1.32(s,12H)。

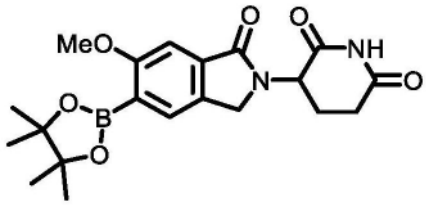
[0683] 中间体17:3-(4-甲氧基-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0684] 

[0685] 通过溴化4-溴-3-甲氧基-2-甲基苯甲酸甲酯,与3-氨基哌啶-2,6-二酮偶联,环化然后用4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)硼化,以类似于中

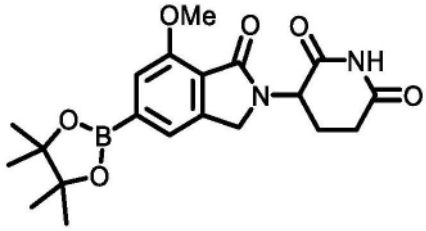
间体13的方式制备标题化合物。

[0686] 中间体18:3-(6-甲氧基-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0687] 

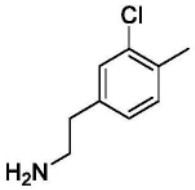
[0688] 通过溴化4-溴-5-甲氧基-2-甲基苯甲酸甲酯,与3-氨基哌啶-2,6-二酮偶联,环化然后用4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)硼化,以类似于中间体13的方式制备标题化合物。

[0689] 中间体19:3-(7-甲氧基-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0690] 

[0691] 通过溴化4-溴-6-甲氧基-2-甲基苯甲酸甲酯,与3-氨基哌啶-2,6-二酮偶联,环化然后用4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)硼化,以类似于中间体13的方式制备标题化合物。

[0692] 中间体20:2-(3-氯-4-甲基苯基)乙-1-胺

[0693] 

[0694] 步骤A:甲磺酸(3-氯-4-甲基苯基)甲酯

[0695] 在0℃向(3-氯-4-甲基苯基)甲醇(1g,6.385mmol,1.0当量)和TEA(1.8mL,12.77mmol,2.0当量)在DCM(15mL)中的溶液中逐滴添加MsCl(0.741mL,9.578mmol,1.5当量)。将混合物在室温搅拌2h。将残留物倒入水(30mL)中并用DCM(30mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,10%)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的甲磺酸(3-氯-4-甲基苯基)甲酯(0.6g,产率36%)。

[0696] 步骤B:2-(3-氯-4-甲基苯基)乙腈

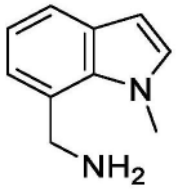
[0697] 向甲磺酸(3-氯-4-甲基苯基)甲酯(500mg,2.130mmol,1.0当量)在DMF(1mL)中的溶液中添加NaCN(0.131mL,4.261mmol,2.0当量),并将混合物在50℃搅拌过夜。将混合物倒入水(6mL)中并用DCM(15mLx3)萃取。将有机层用盐水(15mLx4)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,10%)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的2-(3-氯-4-甲基苯基)乙腈(300mg,产率76%)。

[0698] 步骤C:2-(3-氯-4-甲基苯基)乙-1-胺

[0699] 向2-(3-氯-4-甲基苯基)乙腈(300mg,1.811mmol,1.0当量)在THF(5mL)中的溶液中添加BH_3-THF(1M THF溶液)(5.4mL,5.433mmol,3.0当量),并将混合物在40C搅拌过夜。将残留物用MeOH(6mL)淬灭并搅拌30min。然后将浓HCl(3mL)添加到以上混合物中并搅拌30min。蒸发后,将残留物用H2O(10mL)稀释,调节至pH9-10,并用DCM(15mLx3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,40%)纯化粗产物,以得到呈黄色油状物的2-(3-氯-4-甲基苯基)乙-1-胺(100mg,产率29.3%)。

[0700] LC-MS(ESI):$C_9H_{12}ClN$的计算质量,169.07;m/z实测值,170.3$[M+H]^+$。

[0701] 中间体21:(1-甲基-1H-吲哚-7-基)甲胺

[0702] 

[0703] 步骤A:1-甲基-1H-吲哚-7-甲醛

[0704] 向1H-吲哚-7-甲醛(1.4g,9.645mmol,1.0当量)在DMF(10mL)中的溶液中添加NaH(60%悬浮于油中)(0.46g,11.574mmol,1.2当量),并将混合物搅拌20min。然后将碘甲烷(1.64g,11.574mmol,1.2当量)逐滴添加到以上混合物中并将混合物在室温搅拌12h。将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液(30mL)淬灭并用EA(40mLx3)萃取。将合并的有机相用盐水(30mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。残留物通过快速柱色谱法在硅胶上(MeOH/DCM=1/10)纯化,以得到呈黄色油状物的1-甲基-1H-吲哚-7-甲醛(700mg,产率46%)。

[0705] LC-MS(ESI):$C_{10}H_9NO$的计算质量,159.07;m/z实测值,160.10$[M+H]^+$。

[0706] 步骤B:2-甲基-N-((1-甲基-1H-吲哚-7-基)甲基)丙烷-2-亚磺酰胺

[0707] 向1-甲基-1H-吲哚-7-甲醛(700mg,4.397mmol,1.0当量)和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1065.83mg,8.794mmol,2.0当量)在THF(20mL)中的溶液中添加$Ti(OEt)_4$(0.922mL,4.397mmol,1.0当量),并将混合物在70℃搅拌30min。在冷却至室温后,将$NaBH_4$(250mg,6.596mmol,1.5当量)在0℃添加到以上混合物中并将混合物在50℃搅拌24h。在冷却至室温后,将混合物用饱和NH_4Cl水溶液(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mLx3)萃取。将有机层用5%KH_2PO_4水溶液(50mL,pH 5,以破坏硼烷复合物)和盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。在回流下将残留物溶解于乙酸乙酯(50mL)中,冷却至22℃,同时一次性添加庚烷(50mL)。将溶液在22℃搅拌30分钟,同时开始结晶。然后冷却至5℃并搅拌30分钟,过滤出固体,用EtOAc/Hep(20mL,1/1)和戊烷(20mL)洗涤,并干燥,以得到呈白色固体的2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吲哚-7-基)甲基]丙烷-2-亚磺酰胺(800mg,产率68.81%)。

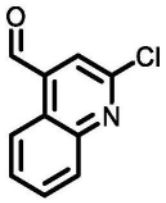
[0708] LC-MS(ESI):C14H20N2OS的计算质量,264.13;m/z实测值,265.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.46(dd,J=7.8,0.8Hz,1H),7.22(d,J=3.2Hz,1H),7.06(d,J=7.0Hz,1H),6.94(t,J=7.4Hz,1H),6.39(d,J=3.2Hz,1H),5.64(t,J=5.2Hz,1H),4.63(dd,J=13.8,4.6Hz,1H),4.52(dd,J=13.8,5.6Hz,1H),4.05(s,3H),1.36(s,9H)。

[0709] 步骤C:(1-甲基-1H-吲哚-7-基)甲胺

[0710] 在0℃向2-甲基-N-[(1-甲基-1H-吲哚-7-基)甲基]丙烷-2-亚磺酰胺(800mg,3.026mmol,1.0当量)在二噁烷(5mL)中的溶液中添加盐酸(4N二噁烷溶液)(3.1mL,12.500mmol,4.0当量),并将所得反应混合物在室温搅拌2h。将混合物浓缩,以获得呈灰白色固体的(1-甲基-1H-吲哚-7-基)甲胺盐酸盐(460mg,产率95%)。

[0711] LC-MS(ESI):化学式$C_{10}H_{12}N_2$的计算质量,160.10;m/z实测值,161.0$[M+H]^+$。

[0712] 中间体22:2-氯喹啉-4-甲醛

[0713] 

[0714] 步骤A:(2-氯喹啉-4-基)(吡咯烷-1-基)甲酮

[0715] 在20℃向2-氯喹啉-4-甲酸(1.00g,1.0当量,4.82mmol)在无水DMF(10mL)中的混合物中添加HATU(2.20g,1.2当量,5.78mmol)、DIEA(2.52mL,3.0当量,14.5mmol)和吡咯烷(603μL,1.5当量,7.23mmol)。将混合物在20℃搅拌30min,以得到黄色溶液。将反应溶液倒入饱和NH_4Cl中并用EtOAc萃取三次。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶色谱法(100-200目硅胶,0-67% EtOAc的PE溶液)纯化,以提供呈黄色固体的(2-氯喹啉-4-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(1.20g,95.6%)。

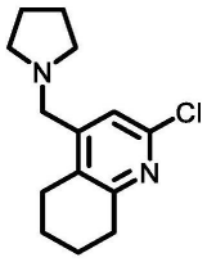
[0716] LC-MS(ESI):化学式$C_{14}H_{13}ClN_2O$的计算质量,260.7;m/z实测值,261.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.03(d,J=8.4Hz,1H),7.91-7.83(m,2H),7.72(dd,J=11.2,4.0Hz,1H),7.66(s,1H),3.62(t,J=7.0Hz,2H),3.10(t,J=6.7Hz,2H),1.96-1.88(m,2H),1.80(p,J=6.7Hz,2H)。

[0717] 步骤B:2-氯喹啉-4-甲醛

[0718] 在冰水浴下,向(2-氯喹啉-4-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(400mg,1.0当量,1.53mmol)在THF(6mL)中的混合物中添加LAH(116mg,2.0当量,3.07mmol)。将反应在0℃搅拌5min。将反应溶液倒入饱和NH_4Cl中并用EtOAc萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将残留物通过硅胶色谱法(100-200目硅胶,0-30%的在PE中的EtOAc)纯化,以提供呈黄色固体的2-氯喹啉-4-甲醛(150mg,51.0%)。

[0719] LC-MS(ESI):化学式$C_{10}H_6ClNO$的计算质量,191.0;m/z实测值,192.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.55(s,1H),8.99(d,J=8.4Hz,1H),8.21(s,1H),8.16(d,J=8.1Hz,1H),8.03-7.97(m,1H),7.93-7.86(m,1H)。

[0720] 中间体23:2-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-5,6,7,8-四氢喹啉

[0721] 

[0722] 步骤A:3-氰基-2-氧代-1,2,5,6,7,8-六氢喹啉-4-甲酸乙酯

[0723] 向乙醇钠(26.6g,25%wt,1.2当量,97.8mmol)在EtOH(30mL)和草酸二乙酯

(11.9g,1.0当量,81.5mmol)的混合物中逐滴添加环己酮(8.0g,1.0当量,81.5mmol)。将混合物在25℃搅拌3小时,然后添加2-氰基乙酰胺(6.85g,1.0当量,81.5mmol)。将反应在80℃搅拌2小时,然后在真空中浓缩。将残留物吸收于150mL沸水和12mL乙酸中并在0℃搅拌10min。出现沉淀物并且将固体通过过滤而分离并在真空中干燥,以提供呈棕色固体的3-氰基-2-氧代-1,2,5,6,7,8-六氢喹啉-4-甲酸乙酯(12.6g,62.8%产率)。

[0724] LC-MS(ESI):化学式$C_{13}H_{14}N_2O_3$的计算质量,246.3;m/z实测值,247.2$[M+H]^+$。

[0725] 步骤B:2-氧代-1,2,5,6,7,8-六氢喹啉-4-甲酸

[0726] 将3-氰基-2-氧代-1,2,5,6,7,8-六氢喹啉-4-甲酸乙酯(12.5g,1当量,50.8mmol)和36%盐酸水溶液(34.5mL,10当量,508mmol)的混合物在115℃搅拌过夜。再将2mL的6M盐酸添加到混合物中并将反应进一步加热至115℃过夜。将热的反应溶液倒在冰上以形成沉淀物并将固体过滤。将固体在65℃在真空中干燥,以得到2-氧代-1,2,5,6,7,8-六氢喹啉-4-甲酸(8.60g,44%产率)。

[0727] LC-MS(ESI):化学式$C_{10}H_{11}NO_3$的计算质量,193.2;m/z实测值,194.1$[M+H]^+$。

[0728] 步骤C:(2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)(吡咯烷-1-基)甲酮

[0729] 将2-氧代-1,2,5,6,7,8-六氢喹啉-4-甲酸(4.0g,1.0当量,10.4mmol)在$POCl_3$(18.2mL,18.9当量,196mmol)中的溶液在100℃搅拌2小时。将反应混合物在真空下浓缩,以得到粗产物。然后在0℃将其添加到DCM(50mL)中,随后添加TEA(2.89mL,2.0当量,20.7mmol)。然后将该混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物用水(15mL)淬灭并用DCM(50mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以提供粗产物。然后将粗产物通过快速色谱法用EA/PE=48%纯化,以提供呈黄色油状物的(2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(1.00g,36.5%产率)。

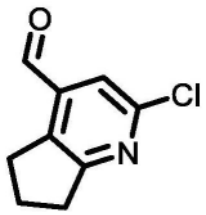
[0730] LC-MS(ESI):化学式$C_{14}H_{17}ClN_2O$的计算质量,264.1;m/z实测值,265.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.23(s,1H),3.45(t,J=6.7Hz,2H),3.08(t,J=6.3Hz,2H),2.81(t,J=6.3Hz,2H),2.55(t,J=6.0Hz,2H),1.91-1.68(m,9H)。

[0731] 步骤D:2-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-5,6,7,8-四氢喹啉

[0732] 在0℃向(2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(500mg,1.0当量,1.89mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加LAH(143mg,2.0当量,3.78mmol)。将反应混合物在0℃搅拌10min。在0℃将反应溶液添加到饱和NH_4Cl中。将混合的溶液过滤并将滤液在水(3mL)与EA(5mLx3)之间分配。将有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并通过制备型TLC(PE:EA=1:1)纯化,以得到呈黄色固体的2-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-5,6,7,8-四氢喹啉(40mg,8.45%产率)。

[0733] LC-MS(ESI):化学式$C_{14}H_{19}ClN$的计算质量,193.2;m/z实测值,251$[M+H]^+$。

[0734] 中间体24:2-氯-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-4-甲醛

[0735] 

[0736] 步骤A:3-氰基-2-氧代-2,5,6,7-四氢-1H-环戊[b]吡啶-4-甲酸酯

[0737] 向乙醇钠(20％,27.9mL,1.2当量,71.3mmol)在乙醇中的溶液和环戊酮(5.00g,1.0当量,59.4mmol)中的混合物中逐滴添加草酸二乙酯(8.69g,1.0当量,59.4mmol)。将混合物在25℃搅拌3小时。然后添加2-氰基乙酰胺(5.00g,1.0当量,59.4mmol)。将反应在80℃搅拌2小时。将反应混合物在真空中浓缩。在0℃将残留物吸收于250mL沸水和20mL乙酸中。沉淀出固体并通过过滤分离,并且将收集的固体在真空中干燥,以得到呈绿色固体的3-氰基-2-氧代-2,5,6,7-四氢-1H-环戊[b]吡啶-4-甲酸乙酯(4.90g,35.5％产率)。

[0738] LC-MS(ESI):化学式$C_{12}H_{12}N_2O_3$的计算质量,232.2;m/z实测值,233.1$[M+1]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.22(s,1H),4.38(q,J＝7.1Hz,2H),2.87(t,J＝7.7Hz,2H),2.79(t,J＝7.3Hz,2H),2.09-1.99(m,2H),1.32(t,J＝7.1Hz,3H)。

[0739] 步骤B:2-氧代-2,5,6,7-四氢-1H-环戊[b]吡啶-4-甲酸

[0740] 向3-氰基-2-氧代-2,5,6,7-四氢-1H-环戊[b]吡啶-4-甲酸乙酯(4.90g,1.0当量,21.1mmol)在6N HCl的水溶液(35.2mL,211mmol)中的溶液中。将混合物在115℃搅拌16小时。将热的反应溶液倒在冰上以沉淀出固体。然后将固体过滤。将滤饼在45℃在真空中干燥,以得到呈红色固体的2-氧代-2,5,6,7-四氢-1H-环戊[b]吡啶-4-甲酸(3.00g,79.4％)。

[0741] LC-MS(ESI):化学式$C_9H_9NO_3$的计算质量,179.2;m/z实测值,180.2$(M+H)^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.64(s,1H),2.89(t,J＝7.4Hz,2H),2.76(t,J＝7.7Hz,2H),2.05-1.95(m,2H)。

[0742] 步骤C:2-氯-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-4-甲酸甲酯

[0743] 向2-氧代-2,5,6,7-四氢-1H-环戊[b]吡啶-4-甲酸(600mg,1.0当量,3.35mmol)在$POCl_3$(6.00mL,64.4mmol)中的溶液中。将混合物在90℃搅拌16小时。将反应混合物在真空下浓缩,以得到呈棕色油状物的粗产物2-氯-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-4-碳酰氯(600mg,82.9％)。

[0744] 在-40℃向2-氯-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-4-碳酰氯(600mg,1.85mmol)在DCM(3.0mL)中的溶液中添加甲醇(600mL,18.5mmol)。将该混合物在室温搅拌20min。将反应混合物用水(15mL)淬灭并用DCM(15mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水溶液洗涤并经无水Na2SO4干燥,过滤并在减压下浓缩,以提供粗产物。然后将粗产物通过快速色谱法用EA/PE＝20％纯化,以提供呈黄色固体的2-氯-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-4-甲酸甲酯(300mg,76.6％)。

[0745] LC-MS(ESI):化学式$C_{10}H_{10}ClNO_2$的计算质量,211.6;m/z实测值,198.4$(M-19)^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.57(s,1H),3.88(s,3H),3.16(t,J＝7.6Hz,2H),2.97(t,J＝7.8Hz,2H),2.09(p,J＝7.7Hz,2H)。

[0746] 步骤D:(2-氯-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-4-基)甲醇

[0747] 在0℃向2-氯-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-4-甲酸甲酯(300mg,1.0当量,1.42mmol)在THF(5.0mL)中的溶液中添加$LiAlH_4$(53.8mg,1.0当量,1.42mmol)。将反应混合物在0℃搅拌10min。在0℃将$Na_2SO_4.10H_2O$添加到混合物中。将混合的溶液过滤并将滤液在水(3mL)与EA(5mLx3)之间分配。将有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的(2-氯-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-4-基)甲醇(250mg,96.0％)。

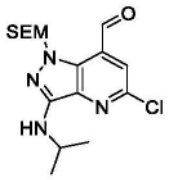
[0748] LC-MS(ESI):化学式$C_9H_{10}ClNO$的计算质量,183.6;m/z实测值,184.5$[M+1]^+$。

[0749] 步骤E:2-氯-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-4-甲醛

[0750] 在0℃向(2-氯-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-4-基)甲醇(250mg,1当量,1.36mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加DMP(866mg,1.5当量,2.04mmol)。将反应混合物在室温搅拌1.5小时。将反应混合物通过滴加饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)淬灭。将混合溶液通过硅藻土垫过滤并将滤液用DCM(15mLx3)萃取。将有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩。然后将粗产物通过制备型TLC用PE/EA=2.5:1纯化,以得到呈黄色固体的2-氯-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-4-甲醛(150mg,60.7%产率)。

[0751] LC-MS(ESI):C_9H_8ClNO的计算质量,181.0;m/z实测值,182.1$[M+1]^+$。

[0752] 中间体25:5-氯-3-(异丙基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[0753] 

[0754] 步骤A:4-溴-6-氯-2-甲基吡啶-3-胺

[0755] 在0℃向6-氯-2-甲基吡啶-3-胺(40g,0.28mol,1.0当量)和AcOH(30.4mL,0.53mol,1.9当量)在MeOH(400mL)中的溶液中逐滴添加Br_2(26mL,0.504mol,1.8当量),并将混合物在0℃搅拌6h。蒸发后,将反应混合物用EA(1L)稀释,用饱和硫代硫酸钠水溶液(500mLx2)、饱和$NaHCO_3$水溶液(500mLx2)和盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=10/1v/v)纯化残留物,以提供呈黄色固体的4-溴-6-氯-2-甲基吡啶-3-胺(55g,产率90%)。LC-MS(ESI):$C_6H_6BrClN_2$的计算质量,219.94;m/z实测值,221.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.41(s,1H),5.39(s,2H),2.33(s,3H)。

[0756] 步骤B:7-溴-5-氯-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶

[0757] 在0℃向4-溴-6-氯-2-甲基吡啶-3-胺(25g,113mmol,1.0当量)在甲苯(625mL)中的溶液中添加乙酸钾(22.2g,226mmol,2.0当量)和AcOH(210mL)。然后在0℃将亚硝酸异戊酯(19.8g,22.7mL,169mmol,1.5当量)逐滴添加到以上混合物中。将所得混合物在0℃搅拌6h。蒸发后,将混合物倒入冰水(300mL)中,用固体$NaHCO_3$调节至pH 7-8,并用EA(300mLx3)萃取。将有机层用水(300mL)和盐水(300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从2%至15%v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的7-溴-5-氯-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(8.4g,产率32%)。LC-MS(ESI):$C_6H_3BrClN_3$的计算质量,230.92;m/z实测值,232.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.14(s,1H),8.43(s,1H),7.87(s,1H)。

[0758] 步骤C:7-溴-5-氯-3-硝基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶

[0759] 在0℃向7-溴-5-氯-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(15.0g,64.5mmol,1.0当量)在浓H_2SO_4(48mL)中的溶液中逐滴添加浓H_2SO_4/浓HNO_3(96mL,1/1v/v)(在0℃将浓HNO_3添加到浓H_2SO_4中)。然后将混合物在110℃搅拌2h。在冷却至室温后,将混合物倒入冰水(300mL)中并搅拌0.5h。将混合物用EA(200mLx3)提取。将有机层用H_2O(300mLx4)和盐水(300mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并过滤。将滤液在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的7-溴-5-氯-3-硝基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(17.9g,产率100%)。LC-MS(ESI):$C_6H_2BrClN_4O_2$的计算质量,275.90;m/z

实测值,276.9[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.35(s,1H),8.13(s,1H)。

[0760] 步骤D:7-溴-5-氯-3-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(4a)和7-溴-5-氯-3-硝基-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶

[0761] 在0℃向7-溴-5-氯-3-硝基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(35.8g,129mmol,1.0当量)在无水DMF(500mL)中的溶液中分批添加氢化钠(60%悬浮于油中)(9.29g,232mmol,1.8当量),并将混合物在0℃搅拌30min。然后将2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(25.8g,27.4mL,155mmol,1.2当量)逐滴添加到以上混合物中并将所得混合物在0℃搅拌30min。在0℃将混合物用饱和NH_4Cl水溶液(1000mL)淬灭并用EA(800mLx3)萃取。将有机层用H_2O(500mLx4)和盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。用快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至10%)纯化残留物,以得到呈黄色固体的7-溴-5-氯-3-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(28.2g,产率54%)和呈黄色固体的7-溴-5-氯-3-硝基-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶(14.8g,产率28%)。

[0762] 7-溴-5-氯-3-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶:LC-MS(ESI):$C_{12}H_{16}BrClN_4O_3Si$的计算质量,405.99;m/z实测值,407.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.35(s,1H),6.16(s,2H),3.71(t,J=7.8Hz,2H),0.93(t,J=7.8Hz,2H),-0.00(s,9H)。

[0763] 7-溴-5-氯-3-硝基-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶:LC-MS(ESI):$C_{12}H_{16}BrClN_4O_3Si$的计算质量,405.99;m/z实测值,407.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.24(s,1H),6.26(s,2H),3.77(dd,J=16.7,8.9Hz,2H),0.94(t,J=8.1Hz,2H),-0.00(s,9H)。

[0764] 步骤E:7-溴-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺

[0765] 在室温向7-溴-5-氯-3-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(28.0g,68.7mmol,1.0当量)和氯化铵(18.4g,343mmol,5.0当量)在EtOH(400mL)、THF(400mL)和水(200mL)中的溶液中添加铁粉(19.2g,343mmol,5.0当量)。将混合物在70℃搅拌2h。在冷却至室温后,将混合物过滤并将滤饼用EA(200mLx3)洗涤。将滤液在减压下浓缩并将残留物用EA(1200mL)稀释。将有机层用水(500mL)和盐水(500mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的7-溴-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(26.0g,产率100%),其不经进一步纯化而直接用于下一步骤。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{18}BrClN_4OSi$的计算质量,376.01;m/z实测值,377.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.96(s,1H),6.02(s,2H),5.78(s,2H),3.64(t,J=7.8Hz,2H),0.89(t,J=7.8Hz,2H),0.00(s,9H)。

[0766] 步骤F:7-溴-5-氯-N-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺

[0767] 在室温向7-溴-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(5.00g,13.2mmol,1.0当量)在丙酮(150mL)中的溶液中添加乙酸(5.23g,5.00mL,87.0mmol,6.57当量),并将混合物在50℃搅拌4h。然后将氰基硼氢化钠(4.16g,

66.2mmol,5.0当量)分批添加到以上混合物中并将反应混合物在50℃搅拌过夜。蒸发后,将残留物用EA(200mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液(200mL x3)、水(200mL)和盐水(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到粗产物。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=15/1至10/1v/v)纯化粗产物,以得到呈黄色固体的7-溴-5-氯-N-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(3.20g,产率58%)。LC-MS(ESI):$C_{15}H_{24}BrClN_4OSi$的计算质量,418.06;m/z实测值,419.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.98(s,1H),6.32(d,J=7.6Hz,1H),5.83(s,2H),4.02-3.98(m,1H),3.67(t,J=7.6Hz,2H),1.35(d,J=6.0Hz,6H),0.90(t,J=7.64Hz,2H),-0.00(s,9H)。

[0768] 步骤G:5-氯-N-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺

[0769] 在室温向7-溴-5-氯-N-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(2.30g,5.48mmol,1.0当量)和乙烯基三氟硼酸钾(1.10g,8.22mmol,1.5当量)以及磷酸三钾(3.49g,16.4mmol,3.0当量)在1,4-二噁烷(50.00mL)和水(5.00mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(401mg,548μmol,0.1当量)。将反应混合物在85℃搅拌2.5-3h。将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将残留物用EA(100mL)稀释,用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到粗产物。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,6%v/v)纯化粗产物,以提供呈红色油状物的5-氯-N-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(1.63g,产率81%)。LC-MS(ESI):$C_{17}H_{27}ClN_4OSi$的计算质量,366.16;m/z实测值,367.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.66(s,1H),7.37(dd,J=17.4,11.2Hz,1H),6.32(d,J=17.4Hz,1H),6.09(d,J=8.0Hz,1H),5.83(d,J=11.8Hz,1H),5.66(s,2H),4.05-3.96(m,1H),3.68-3.58(m,2H),1.35(d,J=6.4Hz,6H),0.96-0.84(m,2H),0.00(s,9H)。

[0770] 步骤H:1-(5-氯-3-(异丙基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)乙烷-1,2-二醇

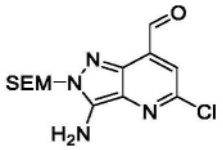
[0771] 向5-氯-N-异丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(6.10g,16.6mmol,1.0当量)在丙酮(120.00mL)和水(60.0mL)中的溶液中添加NMO(3.89g,33.2mmol,2.0当量)和锇酸钾(VI)二水合物(612mg,1.66mmol,0.1当量)。将反应在15℃搅拌16h。过滤后,将滤液在减压下蒸发。将残留物用EA(250mL)稀释,用水(150mL)和盐水(150mL)洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到粗产物。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,36%v/v)纯化粗产物,以提供呈黑色油状物的1-(5-氯-3-(异丙基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)乙烷-1,2-二醇(4.78g,产率72%)。LC-MS(ESI):$C_{17}H_{29}ClN_4O_3Si$的计算质量,400.17;m/z实测值,401.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.53(s,1H),6.01(d,J=8.0Hz,1H),5.93(d,J=5.0Hz,1H),5.77(d,J=11.8Hz,1H),5.59(d,J=11.8Hz,1H),5.23(q,J=5.6Hz,1H),5.13(t,J=5.6Hz,1H),3.98(dq,J=13.0,6.4Hz,1H),3.72(t,J=5.6Hz,2H),3.67-3.51(m,2H),1.32(d,J=6.4Hz,6H),0.95-0.82(m,2H),0.00(s,9H)。

[0772] 步骤I:5-氯-3-(异丙基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[0773] 在0℃向1-(5-氯-3-(异丙基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-

吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)乙烷-1,2-二醇(2.10g,5.24mmol,1.0当量)在THF(20mL)和水(10mL)中的溶液中添加$NaIO_4$(2.24g,10.5mmol,2.0当量)。将反应混合物在0℃搅拌1h。将反应混合物通过添加饱和硫代硫酸钠水溶液(30mL)淬灭并用EA(40mLx3)萃取。将合并的有机层用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,15%v/v)纯化粗产物,以提供呈红色固体的5-氯-3-(异丙基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(1.70g,产率88%)。LC-MS(ESI):$C_{16}H_{25}ClN_4O_2Si$的计算质量,368.14;m/z实测值,387.2[M+18+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.42(s,1H),8.08(s,1H),6.46(d,J=8.0Hz,1H),5.94(s,2H),4.12-3.98(m,1H),3.59(t,J=8.0Hz,2H),1.39(d,J=6.4Hz,6H),0.88(t,J=8.0Hz,2H),0.00(s,9H)。

[0774] 中间体26:3-氨基-5-氯-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[0775] 

[0776] 步骤A:7-溴-5-氯-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺

[0777] 在室温向7-溴-5-氯-3-硝基-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶(14.8g,36.3mmol,1.0当量)和氯化铵(9.71g,181mmol,5.0当量)在EtOH(200.0mL)、THF(200.0mL)和水(100.0mL)中的溶液中添加铁粉(10.1g,181mmol,5.0当量)。将混合物在70℃搅拌1h。在冷却至室温后,将混合物过滤并将滤饼用EA(150mLx3)洗涤。将滤液在减压下浓缩并将残留物用EA(500mL)稀释。将有机层用水(200mL)和盐水(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的7-溴-5-氯-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(13.7g,产率100%),其不经进一步纯化而直接用于下一步骤。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{18}BrClN_4OSi$的计算质量,376.01;m/z实测值,377.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.63(s,1H),6.89(s,2H),5.63(s,2H),3.68(t,J=7.8Hz,2H),0.91(t,J=7.8Hz,2H),-0.00(s,9H)。

[0778] 步骤B:3-氨基-5-氯-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲酸甲酯

[0779] 向7-溴-5-氯-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(5.00g,13.2mmol,1.0当量)和三乙胺(4.02g,5.52mL,39.7mmol,3.0当量)在DMF(60.0mL)和MeOH(60.0mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(969mg,1.32mmol,0.1当量)。将混合物在CO(气球)下在70℃搅拌6h。在冷却至室温后,在减压下除去MeOH并将溶液用EA(100mlx3)萃取。将有机层用盐水(80mLx4)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(EA/PE=1/1v/v)纯化残留物,以得到呈红色固体的3-氨基-5-氯-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲酸甲酯(3.3g,产率72%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{21}ClN_4O_3Si$的计算质量,356.11;m/z实测值,357.1[M+H]$^+$。

[0780] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.61(s,1H),6.98(s,2H),5.64(s,2H),3.95(s,3H),

3.68(t,J＝7.8Hz,2H),0.91(t,J＝7.8Hz,2H),-0.00(s,9H)。

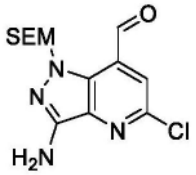
[0781] 步骤C:(3-氨基-5-氯-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)甲醇

[0782] 在0℃向3-氨基-5-氯-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲酸甲酯(1.00g,2.80mmol,1.0当量)在THF(40.0mL)中的溶液中添加氢化铝锂(213mg,5.60mmol,2.0当量)。将反应混合物在0℃搅拌30min。将反应混合物用$Na_2SO4\cdot 10H_2O$淬灭并搅拌30min。过滤后,将滤液用水(15mL)稀释并用乙酸乙酯(20mLx3)萃取。将合并的有机萃取物用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的(3-氨基-5-氯-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)甲醇(600mg,产率65%),其不经进一步纯化而直接用于下一步骤。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{21}ClN_4O_2Si$的计算质量,328.11;m/z实测值,329.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.15(s,1H),6.61(s,2H),5.59(s,2H),5.56(d,J＝5.6Hz,1H),4.88-4.76(m,2H),3.72-3.63(m,2H),0.95-0.87(m,2H),-0.01(s,9H)。

[0783] 步骤D:3-氨基-5-氯-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[0784] 在室温(10℃)向(3-氨基-5-氯-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)甲醇(315mg,958μmol,1.0当量)在DMSO(20.0mL)中的溶液中添加IBX(536mg,1.92mmol,2.0当量)。将反应混合物在27℃搅拌1h。将反应混合物用水(40mL)稀释并用乙酸乙酯(40mLx3)萃取。将合并的有机萃取物用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(40mLx2)、饱和$NaHCO_3$水溶液(40mL)和盐水(40mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型TLC(PE/EA＝6/1)纯化,以提供呈红色固体的3-氨基-5-氯-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(50.0mg,产率16%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{19}ClN_4O_2Si$的计算质量,326.10;m/z实测值,327.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.34(s,2H),7.70(s,1H),7.10(s,2H),5.65(s,2H),3.70-3.61(m,2H),0.94-0.85(m,2H),-0.00(s,9H)。

[0785] 中间体27:3-氨基-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[0786] 

[0787] 步骤A:3-氨基-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲酸甲酯

[0788] 向7-溴-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(18.0g,47.7mmol,1.0当量)在DMF(50.0mL)和MeOH(50.0mL)中的搅拌溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(3.49g,4.77mmol,0.1当量)和TEA(14.5g,19.9mL,143mmol,3.0当量)。将反应混合物在CO气氛(气球)下在70℃搅拌16h。在冷却至室温后,将混合物过滤并将滤液用EtOAc(600mL)稀释。将有机层用盐水(200mLx3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc＝1/1v/v)纯化残留物,以得到呈棕色油状物的3-氨

基-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲酸甲酯(14.0g,产率82%,纯度50%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{21}ClN_4O_3Si$的计算质量,356.11;m/z实测值,357.1[M+H]$^+$。

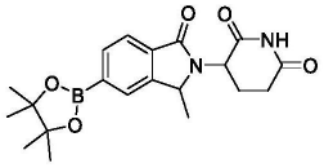
[0789] 步骤B:(3-氨基-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)甲醇

[0790] 在0℃向3-氨基-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲酸甲酯(4.00g,11.2mmol,1.0当量)在THF(20.0mL)中的溶液中分批添加$LiAlH_4$(638mg,16.8mmol,1.5当量)。将所得混合物在0℃搅拌1h。将反应用硫酸钠十水合物淬灭并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=1/1v/v)纯化,以得到呈淡黄色固体的(3-氨基-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)甲醇(1.40g,产率38%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{21}ClN_4O_2Si$的计算质量,328.11;m/z实测值,329.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.35(s,1H),5.62(s,2H),5.07(s,2H),4.69(s,2H),4.63-4.44(m,1H),3.60-3.52(m,2H),0.94-0.84(m,2H),-0.00(s,9H)。

[0791] 步骤C:3-氨基-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[0792] 向(3-氨基-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)甲醇(1.40g,4.26mmol,1.0当量)在DMSO(20.0mL)中的搅拌混合物中添加IBX(1.79g,6.39mmol,1.5当量)。将所得混合物在25℃搅拌2h。将反应混合物用饱和Na_2SO_3水溶液(30mL)淬灭并用EtOAc(80mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,10%v/v)纯化粗产物,以得到呈红色固体的3-氨基-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(900mg,产率64%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{19}ClN_4O_2Si$的计算质量,326.10;m/z实测值,327.1[M+H]$^+$。

[0793] 中间体28:3-(3-甲基-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0794] 

[0795] 步骤A:4-溴-2-乙基苯甲酸甲酯

[0796] 向4-溴-2-乙基苯甲酸(5.0g,21.8mmol,1.0当量)在DMF(25.0mL)中的溶液中添加碳酸钾(6.03g,43.7mmol,2.0当量)和碘甲烷(4.65g,2.04mL,32.7mmol,1.5当量)。将混合物在室温搅拌16h。过滤后,将滤饼用EA(50mL)洗涤。将滤液用EA(200mL)稀释,用盐水(100mLx4)洗涤,经无水Na2SO4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的4-溴-2-乙基苯甲酸甲酯(4.4g,产率83%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_{11}BrO_2$的计算质量,241.99;m/z实测值,无质量[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.71(d,J=8.4Hz,1H),7.59(s,1H),7.53(d,J=8.4Hz,1H),3.84(s,3H),2.89(q,J=7.4Hz,2H),1.15(t,J=7.4Hz,3H)

[0797] 步骤B:4-溴-2-(1-溴乙基)苯甲酸甲酯

[0798] 向4-溴-2-乙基苯甲酸甲酯(4.3g,17.7mmol,1.0当量)在CCl4(40mL)中的搅拌混合物中添加BPO(857mg,3.54mmol,0.2当量)和NBS(3.46g,19.5mmol,1.1当量)。将所得混合物在N_2下在80℃搅拌3h。蒸发后,将残留物用EA(200mL)稀释,用饱和Na_2SO_3水溶液(100mLx2)、饱和$NaHCO_3$水溶液(100mLx2)和盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=5/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的4-溴-2-(1-溴乙基)苯甲酸甲酯(4.2g,产率74%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_{10}Br_2O_2$的计算质量,319.90;m/z实测值,无质量$[M+H]^+$。

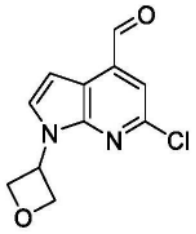
[0799] 步骤C:3-(5-溴-3-甲基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0800] 向4-溴-2-(1-溴乙基)苯甲酸甲酯(2.0g,6.21mmol,10当量)和3-氨基哌啶-2.6-二酮盐酸盐(1.53g,9.32mmol,1.5当量)在MeCN(20mL)中的溶液中添加DIPEA(2.41g,3.3mL,18.6mmol,3.0当量)。将混合物在N_2下在85C搅拌16h。蒸发后,通过快速柱色谱法在硅胶柱上(100%乙酸乙酯)纯化残留物,以得到呈灰色固体的3-(5-溴-3-甲基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(1.0g,产率48%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{13}BrN_2O_3$的计算质量,336.01;m/z实测值,337.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.00-10.66(m,1H),7.98-7.83(m,1H),7.74-7.56(m,2H),4.96-4.50(m,2H),2.89-2.69(m,1H),2.68-2.52(m,2H),2.03-1.98(m,1H),1.58-1.39(m,3H)。

[0801] 步骤D:3-(3-甲基-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0802] 向3-(5-溴-3-甲基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(1.1g,3.26mmol,1.0当量)、无水乙酸钾(961mg,9.79mmol,3.0当量)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(1.24g,4.89mmol,1.5当量)在无水二噁烷(10mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(239mg,326μmol,0.1当量)。将反应混合物在N_2下在100℃搅拌16h。蒸发后,将残留物用水(50mL)和EA(10mL)洗涤,干燥,以得到呈灰色固体的3-(3-甲基-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(900mg,产率72%)。LC-MS(ESI):$C_{20}H_{25}BN_2O_5$的计算质量,384.19;m/z实测值,385.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.93(d,J=12.4Hz,1H),7.93-7.87(m,1H),7.83-7.75(m,1H),7.71-7.63(m,1H),4.86-4.59(m,2H),2.82-2.75(m,1H),2.62-2.56(m,2H),2.03-1.99(m,1H),1.46-1.42(m,3H),1.32(s,12H)。

[0803] 中间体29:6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[0804] 

[0805] 步骤A:6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[0806] 向6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(1.10g,5.22mmol,1.0当量)在DMF(30mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(5.10g,15.7mmol,3.0当量)和3-碘氧杂环丁烷(2.40g,13.1mmol,2.5当量),并将反应混合物在N_2下在80℃搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物过滤并将滤饼用EA(100mLx2)洗涤。将合并的滤液用盐水(100mLx4)洗涤,经无水硫酸钠

干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至20%v/v)纯化粗产物,以提供呈黄色固体的6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(650mg,产率47%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{11}ClN_2O_3$的计算质量,266.05;m/z实测值,267.0$[M+H]^+$。^1H NMR(DMSO-d_6)δ8.26(d,J=3.6Hz,1H),7.62(s,1H),7.01(d,J=3.6Hz,1H),6.01-5.88(m,1H),5.05-4.94(m,4H),3.97(s,3H)。

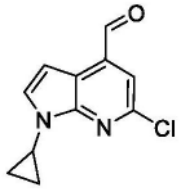
[0807] 步骤B:(6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇

[0808] 在0C向6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(2.00g,7.50mmol,1.0当量)在THF(40.0mL)中的溶液中分批添加$LiAlH_4$(427mg,11.2mmol,1.5当量)并将反应在0C搅拌1h。将反应用THF(50mL)稀释,用硫酸钠十水合物淬灭并搅拌1h。将混合物过滤并将滤液在减压下浓缩,以提供呈黄色固体的(6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(1.80g,产率98%)。粗产物不经进一步纯化而直接用于下一步骤。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{11}ClN_2O_2$的计算质量,238.05;m/z实测值,239.0$[M+H]^+$。

[0809] 步骤C:6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[0810] 向(6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(1.80g,7.32mmol,1.0当量)在DMSO(20.0mL)中的溶液中分批添加IBX(8.19g,50%wt,14.6mmol,2.0当量),并将反应混合物在室温搅拌1h。将反应溶液用乙酸乙酯(150mL)稀释,用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(100mLx2)、饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从10%至20%)纯化残留物,以得到呈黄色固体的6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(500mg,产率29%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_9ClN_2O_2$的计算质量,236.04;m/z实测值,237.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.31(s,1H),8.30(d,J=3.6Hz,1H),7.78(s,1H),7.14(d,J=3.6Hz,1H),6.00-5.93(m,1H),5.04(t,J=7.4Hz,2H),4.97(t,J=7.4Hz,2H)。

[0811] 中间体30:6-氯-1-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[0812] 

[0813] 步骤A:6-氯-1-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[0814] 向6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(1.50g,7.12mmol,1.0当量)在DCM(20.0mL)和DMF(5mL)中的溶液中添加乙酸铜一水合物(2.84g,14.2mmol,2.0当量)、环丙基硼酸(3.06g,35.6mmol,5.0当量)和TEA(7.21g,9.93mL,71.2mmol,10.0当量)。将反应混合物在N_2(含O_2)下在40℃搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物过滤并将滤液用DCM(150mL)稀释。将滤液用盐水(100mLx4)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至30%v/v)纯化粗产物,以提供呈白色固体的6-氯-1-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(700mg,产率39%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{11}ClN_2O_2$的计算质量,250.05;m/z实测值,251.1$[M+H]^+$。

[0815] 步骤B:(6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇

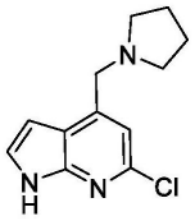
[0816] 在0℃向6-氯-1-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(700mg,2.79mmol,1.0当量)在THF(10.0mL)中的溶液中分批添加氢化铝(III)锂(117mg,3.07mmol,1.1当量),

并将混合物在0℃搅拌10min。在0℃将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液(15mL)淬灭并用EA(15mL x3)萃取。将有机层用H_2O(15mLx3)和盐水(15mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的(6-氯-1-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(600mg,产率96%)。粗产物不经进一步纯化而直接用于下一步骤。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{11}ClN_2O$的计算质量,222.06;m/z实测值,223.0$[M+H]^+$。

[0817] 步骤C:6-氯-1-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

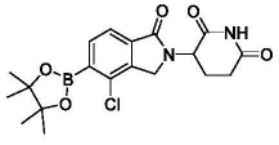
[0818] 在室温向(6-氯-1-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(700mg,3.14mmol,1.0当量)在DMSO(20.0mL)中的溶液中分批添加IBX(2.64g,9.43mmol,3.0当量),并将混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(50mL)淬灭并用EA(35mLx3)萃取。将有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液(40mL)和盐水(40mLx3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(DCM/EA=1/3v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的6-氯-1-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(400mg,产率52%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_9ClN_2O$的计算质量,220.04;m/z实测值,221.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.26(s,1H),7.51(s,1H),7.39(d,J=3.6Hz,1H),7.02(d,J=3.6Hz,1H),3.61-3.55(m,1H),1.19-1.15(m,2H),1.07-1.05(m,1H)。

[0819] 中间体31:6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[0820] 

[0821] 在N_2下于25℃,向6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(1.50g,8.31mmol,1.0当量)在DCM(30.0mL)中的溶液中添加吡咯烷(886mg,12.5mmol,1.5当量)和AcOH(748mg,713μL,12.5mmol,1.5当量),并将混合物在25℃搅拌16h。然后将三乙酰氧基硼氢化钠(3.52g,16.6mmol,2.0当量)添加到以上混合物中并将所得混合物在25℃搅拌0.5h。将反应混合物用H_2O(20mL)淬灭并用DCM(30mLx3)萃取。将有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液(30mLx2)和盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至20%v/v)纯化残留物,以提供呈黄色固体的6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.64g,产率84%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{14}ClN_3$的计算质量,235.09;m/z实测值,236.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.82(s,1H),7.45(s,1H),7.07(s,1H),6.59(s,1H),3.86(s,2H),2.50-2.46(m,4H),1.72(s,4H)。

[0822] 中间体32:3-(4-氯-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0823] 

[0824] 步骤A:4-溴-3-氯-2-甲基苯甲酸甲酯

[0825] 向4-溴-3-氯-2-甲基苯甲酸(5.00g,20.0mmol,1.0当量)在DMF(25.0mL)中的溶液中添加碳酸钾(5.54g,40.1mmol,2.0当量)和碘甲烷(4.27g,1.87mL,30.1mmol,1.5当量)。

将混合物在室温搅拌16h。过滤后,将滤液用水(100mL)和EA(100mLx4)稀释。将有机相用盐水(100mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的4-溴-3-氯-2-甲基苯甲酸甲酯(5.00g,产率95%)。LC-MS(ESI):$C_9H_8BrClO_2$的计算质量,261.94;m/z实测值,无质量$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.76(d,J=8.4Hz,1H),7.63-7.56(m,1H),3.85(s,3H),2.58(s,3H)。

[0826] 步骤B:4-溴-2-(溴甲基)-3-氯苯甲酸甲酯

[0827] 向4-溴-3-氯-2-甲基苯甲酸甲酯(2.50g,9.49mmol,1.0当量)和NBS(1.69g,9.49mmol,1.0当量)在CCl_4(50.0mL)中的溶液中添加BPO(460mg,1.9mmol,0.2当量)。将反应混合物在90℃搅拌16h。蒸发后,通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至5%v/v)纯化残留物,以得到呈白色固体的4-溴-2-(溴甲基)-3-氯苯甲酸甲酯(3.00g,产率92%)。LC-MS(ESI):$C_9H_7Br_2ClO_2$的计算质量,339.85;m/z实测值,无质量$[M+H]^+$。

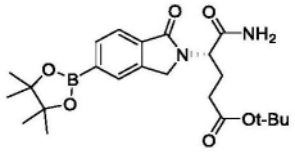
[0828] 步骤C:3-(5-溴-4-氯-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0829] 向4-溴-2-(溴甲基)-3-氯苯甲酸甲酯(4.50g,13.1mmol,1.0当量)和3-氨基哌啶-2,6-二酮HCl(3.24g,19.7mmol,1.5当量)在MeCN(40.0mL)中的溶液中添加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(5.10g,6.87mL,39.4mmol,3.0当量)。将反应混合物加热至85℃并搅拌16h。蒸发后,将反应混合物用EA(40mL)和水(10mL)浆化。过滤后,将滤饼用叔丁基甲基醚洗涤并干燥,以得到呈蓝色固体的3-(5-溴-4-氯-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(3.00g,产率64%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{10}BrClN_2O_3$的计算质量,355.96;m/z实测值,357.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),7.95(d,J=8.0Hz,1H),7.65(d,J=8.0Hz,1H),5.16-5.11(m,1H),4.54(d,J=18.0Hz,1H),4.37(d,J=18.0Hz,1H),2.98-2.85(m,1H),2.60(d,J=17.4Hz,1H),2.47-2.41(m,1H),2.03-1.98(m,1H)。

[0830] 步骤D:3-(4-氯-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0831] 向3-(5-溴-4-氯-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(500mg,1.40mmol,1.0当量)和乙酸钾(412mg,4.19mmol,3.0当量)在1,4-二噁烷(10.0mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(426mg,1.68mmol,1.2当量)和Pd(dppf)Cl_2(102mg,140μmol,0.1当量)。将混合物在N_2下在95℃搅拌16h。将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将残留物倒入水(20mL)中并用EtOAc(20mLx3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化残留物,以获得呈棕色固体的3-(4-氯-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(400mg,产率78%,80%纯度)。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{22}BClN_2O_5$的计算质量,404.13;m/z实测值,405.1$[M+H]^+$。

[0832] 中间体33:(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯

[0833] 

[0834] 步骤A:4-溴-2-(羟甲基)苯甲酸

[0835] 在0℃向5-溴异苯并呋喃-1(3H)-酮(20.0g,93.9mmol,1.0当量)在MeOH(210mL)、THF(210mL)和水(70.0mL)中的溶液中添加NaOH(7.5g,188mmol,2.0当量),并将混合物在40℃搅拌2h。在蒸发以除去THF/MeOH后,将残留物用水(50mL)稀释,并用稀HCl水溶液(1N)酸化至pH 5-6,并用DCM(300mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的4-溴-2-(羟甲基)苯甲酸(20.0g,产率92%)。粗产物不经进一步纯化而直接用于下一步骤。LC-MS(ESI):$C_8H_7BrO_3$的计算质量,229.96;m/z实测值,253.0$[M+Na]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.89-7.86(m,1H),7.79(d,J=8.2Hz,1H),7.55(dd,J=8.2,2.0Hz,1H),4.83(s,2H)。

[0836] 步骤B:5-溴-3-羟基异苯并呋喃-1(3H)-酮

[0837] 向4-溴-2-(羟甲基)苯甲酸(6.00g,26.0mmol,1.0当量)在DMF(120mL)中的溶液中添加活性二氧化锰(38.4g,441mmol,27.0当量),并将混合物在30℃搅拌16h。过滤后,将滤液在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化粗产物,以提供呈黄色固体的5-溴-3-羟基异苯并呋喃-1(3H)-酮(5.80g,产率97%)。LC-MS(ESI):$C_8H_5BrO_3$的计算质量,227.94;m/z实测值,227.0$[M-H]^-$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.93(d,J=1.6Hz,1H),7.86(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.77(d,J=8.0Hz,1H),7.13(s,1H)。

[0838] 步骤C:(S)-5-氨基-4-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

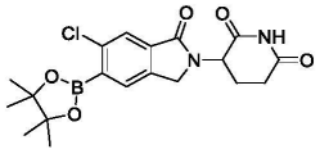
[0839] 在室温向5-溴-3-羟基异苯并呋喃-1(3H)-酮(7.60g,33.2mmol,1.0当量)、(S)-4,5-二氨基-5-氧代戊酸酯盐酸叔丁酯(10.3g,43.1mmol,1.3当量)和乙酸(19.9g,19.1mL,332mmol,10.0当量)在DMF(150mL)中的溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠(21.1g,99.6mmol,3.0当量)。将反应混合物在35℃搅拌16h。将混合物用饱和NH_4Cl水溶液(300mL)淬灭并用EtOAc(300mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(300mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=1/1v/v)纯化粗产物,以提供呈白色固体的(S)-5-氨基-4-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(7.80g,产率59%)。LC-MS(ESI):$C_{17}H_{21}BrN_2O_4$的计算质量,396.07;m/z实测值,419.1$[M+Na]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.88(d,J=1.6Hz,1H),7.69(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.64(d,J=8.0Hz,1H),7.59(s,1H),7.21(s,1H),4.75-4.70(m,1H),4.61(d,J=18.0Hz,1H),4.47(d,J=18.0Hz,1H),2.21-2.11(m,3H),2.04-1.93(m,1H),1.33(s,9H)。

[0840] 步骤D:(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯

[0841] 向(S)-5-氨基-4-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(2.00g,5.03mmol,1.0当量)、双(频哪醇合)二硼烷(1.53g,6.04mmol,1.2当量)和无水乙酸钾(1.48g,15.1mmol,3.0当量)在1,4-二噁烷(50.0mL)中的悬浮液中添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)(368mg,503μmol,0.1当量)。将反应混合物在氮气下在95℃搅拌16h。蒸发后,将粗产物用水(20mL)、混合溶剂(40mL)(PE/EA=3/1v/v)洗涤,并干燥,以得到呈灰色固体的(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯(1.70g,产率76%)。LC-MS(ESI):$C_{23}H_{33}BN_2O_6$的计算质量,444.24;m/z实测值,445.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.90(s,1H),7.78(d,J=7.6Hz,1H),7.70(d,J=7.6Hz,1H),7.58(s,1H),7.20(s,1H),4.77-4.73(m,1H),4.61(d,J=17.8Hz,1H),4.47(d,J=17.8Hz,1H),2.17-2.14(m,3H),2.04-1.89(m,1H),1.33(t,J=

3.8Hz,21H)。

[0842] 中间体34:3-(6-氯-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0843] 

[0844] 步骤A:4-溴-5-甲氧基-2-甲基苯甲酸甲酯

[0845] 向4-溴-5-氟-2-甲基苯甲酸(1.50g,6.0mmol,1.0当量)在DMF(20.0mL)中的溶液中添加碳酸钾(1.66g,12.0mmol,2.0当量),并将反应混合物在25℃搅拌2h。然后将碘甲烷(0.56mL,9.0mmol,1.5当量)添加到以上混合物中并将所得混合物在25℃搅拌10h。将反应混合物用EA(100mL)稀释,用盐水(30mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并过滤。将滤液在减压下浓缩,以得到呈白色固体的4-溴-5-氯-2-甲基苯甲酸甲酯(1.40g,产率88%)。LC-MS(ESI):$C_9H_8BrClO_2$的计算质量,261.94;m/z实测值,无信号。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.95(s,1H),7.83(s,1H),3.84(s,3H),2.49(s,3H)。

[0846] 步骤B:4-溴-2-(溴甲基)-5-氯苯甲酸甲酯

[0847] 向4-溴-5-氯-2-甲基苯甲酸甲酯(1.4g,5.31mmol,1.0当量)在CCl_4(15.0mL)中的溶液中添加NBS(1.04g,5.84mmol,1.1当量)和过氧化苯甲酰(257mg,1.06mmol,0.2当量)。将反应在N_2下在80℃搅拌2h。在冷却至室温后,将反应混合物用水(20mL)淬灭并用EA(30mLx3)萃取。将有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=10/1)纯化残留物,以得到呈白色固体的4-溴-2-(溴甲基)-5-氯苯甲酸甲酯(1.4g,产率76%)。LC-MS(ESI):$C_9H_7Br_2ClO_2$的计算质量,339.85;m/z实测值,无信号。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.10(s,1H),8.02(s,1H),4.97(s,2H),3.88(s,3H)。

[0848] 步骤C:3-(5-溴-6-氯-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

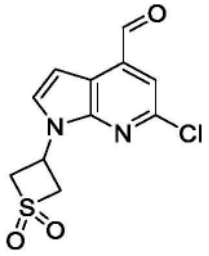
[0849] 在室温向4-溴-2-(溴甲基)-5-氯苯甲酸甲酯(700mg,2.04mmol,1.0当量)在MeCN(20.0mL)中的搅拌溶液中添加3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(505mg,3.07mmol,1.5当量)和DIPEA(0.79g,1.07mL,6.13mmol,3.0当量),并将所得混合物在80℃搅拌过夜。在冷却至室温后,将混合物用水(30mL)淬灭并用EA(30mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0至100%)纯化残留物,以提供呈白色固体的3-(5-溴-6-氯-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(370mg,产率50%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{10}BrClN_2O_3$的计算质量,355.96;m/z实测值,357.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.11(s,1H),7.93(s,1H),5.14-5.09(m,1H),4.47(d,J=17.8Hz,1H),4.35(d,J=17.8Hz,1H),2.95-2.86(m,1H),2.65-2.56(m,1H),2.41-2.37(m,1H),2.04-1.99(m,1H)。

[0850] 步骤D:3-(6-氯-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0851] 在室温向3-(5-溴-6-氯-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,0.28mmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(5.00mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(345mg,3.52mmol,

3.0当量)、双(频哪醇合)二硼烷(447mg,1.76mmol,1.5当量)和Pd(dppf)Cl_2(85mg,117μmol,0.1当量)。将混合物在N_2下在90℃搅拌3h。在冷却至室温后,将混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0至100%)纯化残留物,以提供呈棕色固体的3-(6-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(150mg,产率33%)。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{22}BrFN_2O_5$的计算质量,404.13;m/z实测值,405.0$[M+H]^+$。

[0852] 中间体35:6-氯-1-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[0853] 

[0854] 步骤A:6-氯-1-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[0855] 在0℃向6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(100mg,1当量,475μmol)在DMF(3.00mL)中的溶液中添加NaH(14mg,570μmol)。30分钟后,将3-溴硫杂环丁烷1,1-二氧化物(105mg,570μmol)添加到反应溶液中。将混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物用氯化铵溶液淬灭,过滤,并将滤饼用水、乙酸乙酯洗涤,并干燥,以得到呈白色固体的6-氯-1-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(100mg,318μmol,66.9%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{11}ClN_2O_4S$的计算质量,314.0;m/z实测值,315.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ8.10(d,J=3.7Hz,1H),7.66(s,1H),7.01(d,J=3.7Hz,1H),5.71(tt,J=9.4,4.9Hz,1H),4.98-4.88(m,2H),4.78-4.70(m,2H),3.97(s,3H)。

[0856] 步骤B:3-(6-氯-4-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)硫杂环丁烷1,1-二氧化物

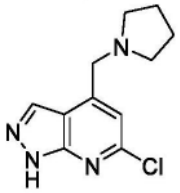
[0857] 在0℃向6-氯-1-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(100mg,318μmol)在THF(8.00mL)和MeOH(8.00mL)中的溶液中添加$LiBH_4$(635μL,2.00N在THF,1.27mmol)。将混合物在50℃搅拌2小时。将反应混合物用氯化铵溶液(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(15mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的3-(6-氯-4-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)硫杂环丁烷1,1-二氧化物(100mg,100%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{11}ClN_2O_3S$的计算质量,286.7;m/z实测值,287.1$[M+H]^+$。

[0858] 步骤C:6-氯-1-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[0859] 在0℃向3-(6-氯-4-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)硫杂环丁烷1,1-二氧化物(100mg,349μmol)在DMSO(3.00mL)中的溶液中添加IBX(244mg,872μmol)。将混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物用$Na_2S_2O_3$(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(5mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的6-氯-1-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(110mg,100%)。LC-MS

(ESI):$C_{11}H_9ClN_2O_3S$的计算质量,284.7;m/z实测值,285.1$[M+H]^+$。

[0860] 中间体36:6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0861] 

[0862] 步骤A:6-羟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯

[0863] 向1H-吡唑-3-胺(5.00g,60.2mmol,1.0当量)在H_2O(120mL)中的溶液中添加(Z)-1,4-二乙氧基-1,4-二氧代丁-2-烯-2-酸钠(12.6g,60.2mmol,1.0当量)和AcOH(40.0mL),并将混合物在85℃搅拌16h。蒸发后,将残留物倒入水(60mL)中并用EA(60mLx3)萃取。将有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至50%v/v)纯化粗产物,以获得呈黄色固体的6-羟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯(3.50g,产率25%)。LC-MS(ESI):$C_9H_9N_3O_3$的计算质量,207.0;m/z实测值,208.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.33(s,1H),12.12(s,1H),8.16(s,1H),6.67(s,1H),4.36(q,J=7.2Hz,2H),1.35(t,J=7.2Hz,3H)。

[0864] 步骤B:6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯

[0865] 向6-羟基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯(2.00g,9.65mmol,1.0当量)在甲苯(50.0mL)中的溶液中添加DBU(1.76g,11.6mmol,1.2当量),并将混合物在室温搅拌10min。然后将三氯氧磷(1.63g,10.6mmol,1.1当量)添加到以上混合物中并将所得混合物在110℃搅拌4h。在冷却至室温后,将残留物用饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)淬灭并用EtOAc(40mLx4)萃取。将有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至50%v/v)纯化粗产物,以获得呈白色固体的6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯(1.20g,产率50%)。LC-MS(ESI):$C_9H_8ClN_3O_2$的计算质量,225.0;m/z实测值,226.3$[M+H]^+$。

[0866] 步骤C:(6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)甲醇

[0867] 在N_2下在-78℃,向6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯(1.00g,4.43mmol,1.0当量)在无水THF(20.0mL)中的溶液中逐滴添加DIBAL-H(1N THF溶液)(6.65mL,6.65mmol,1.5当量),持续10min。然后将混合物升温至0℃并在该温度搅拌1h。将反应混合物升温至室温,用H_2O(15mL)缓慢淬灭,并用EtOAc(20mLx3)萃取。将有机层经无水$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至33%v/v)纯化残留物,以获得呈黄色固体的(6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)甲醇(500mg,产率55%)。LC-MS(ESI):$C_7H_6ClN_3O$的计算质量,183.0;m/z实测值,184.2$[M+H]^+$。

[0868] 步骤D:6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲醛

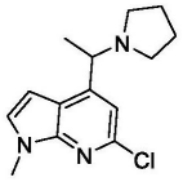
[0869] 向(6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)甲醇(300mg,1.63mmol,1.0当量)在DMSO(10.0mL)中的溶液中添加IBX(1.14g,4.08mmol,2.5当量),并将混合物在室温搅拌1h。将混合物用Na_2CO_3水溶液(5mL)淬灭,用水(6mL)稀释,并用EA(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mLx4)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至33%)纯化残留物,以获得呈黄色固体的6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲醛(150mg,产率46%)。LC-MS(ESI):$C_7H_4ClN_3O$的计算质量,181.0;m/z实测

值,182.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.28(s,1H),10.28(s,1H),8.52(s,1H),7.90(s,1H)。

[0870] 步骤E:6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0871] 向6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲醛(230mg,1.27mmol,1.0当量)和吡咯烷(135mg,1.90mmol,1.5当量)在DCM(2.0mL)中的溶液中添加AcOH(0.1mL),并将混合物在室温搅拌1h。然后将三乙酰氧基硼氢化钠(537mg,2.53mmol,2.0当量)添加到以上混合物中并将混合物在室温搅拌过夜。将混合物倒入水(6mL)中并用DCM(10mLx3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色油状物的6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(120mg,产率36%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{13}ClN_4$的计算质量,236.0;m/z实测值,237.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.78(s,1H),8.29(s,1H),7.18(s,1H),3.96(s,2H),2.50(s,4H),1.74(s,4H)。

[0872] 中间体37:6-氯-1-甲基-4-(1-(吡咯烷-1-基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[0873] 

[0874] 步骤A:1-(6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙-1-酮

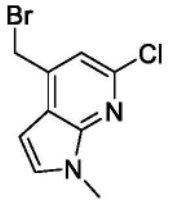
[0875] 向4-溴-6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(500mg,2.04mmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(10.0mL)中的溶液中添加双(二亚苄基丙酮)钯(143mg,204μmol,0.1当量)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(1.10g,3.05mmol,1.5当量)和磷酸三钾(1.30g,6.11mmol,3.0当量)。将混合物在N_2下在90℃搅拌3h。将反应混合物冷却至室温,用水(20mL)淬灭,并用EtOAc(50mLx3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mLx2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到粗产物6-氯-4-(1-乙氧基乙烯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(400mg)。将粗产物6-氯-4-(1-乙氧基乙烯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(400mg,1.69mmol,1.0当量)溶解于稀HCl水溶液(2N)(30mL)中并将反应混合物在室温搅拌3h。将所得混合物用EtOAc(100mL)稀释,用盐水(50mLx2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至40%v/v)纯化残留物,以得到呈淡黄色固体的1-(6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙-1-酮(230mg,产率63.5%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_9ClN_2O$的计算质量,208.04;m/z实测值,209.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.94(d,J=3.4Hz,1H),7.75(s,1H),6.65(d,J=3.4Hz,1H),3.94(s,3H),2.71(s,3H)。

[0876] 步骤B:6-氯-1-甲基-4-(1-(吡咯烷-1-基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[0877] 向1-(6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙-1-酮(200mg,0.96mmol,1.0当量)在DCM(10.0mL)中的溶液中添加吡咯烷(136mg,1.92mmol,2.0当量)和AcOH(115mg,1.92mmol,2.0当量)。将混合物在室温搅拌30min。将三乙酰氧基硼氢化钠(406mg,1.92mmol,2.0当量)添加到以上混合物中并将所得混合物在室温搅拌3h。将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)淬灭并用DCM(50mLx3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mLx2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(MeOH的DCM溶液,从0%至10%v/v)纯化残留物,以得到呈淡黄色油状物的6-氯-1-甲基-4-(1-(吡咯烷-1-基)乙

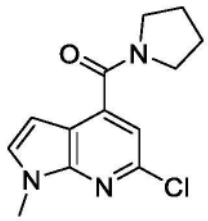
基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(160mg,产率63%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{18}ClN_3$的计算质量,263.12;m/z实测值,264.1[M+H]$^+$。

[0878] 中间体38:4-(溴甲基)-6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[0879] 

[0880] 向(6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(420.0mg,2.14mmol,1.0当量)在DCM(10.00mL)中的溶液中添加PPh_3(560mg,2.14mol,1.0当量)、咪唑(305mg,4.49mmol,2.1当量)和CBr_4(779mg,2.35mmol,1.1当量)。将混合物在10℃搅拌2h。将混合物用DCM(20mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,5%v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的4-(溴甲基)-6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(148mg,产率27%)。LC-MS(ESI):$C_9H_8BrClN_2$的计算质量,257.96;m/z实测值,259.5[M+H]$^+$。

[0881] 中间体39:(6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)(吡咯烷-1-基)甲酮

[0882] 

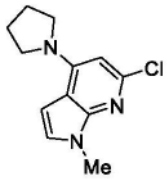
[0883] 步骤A:6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸

[0884] 向6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(260mg,1.16mmol,1.0当量)在THF/MeOH/水(2mL/2mL/2mL)中的溶液中分批添加LiOH(55.4mg,2.31mmol,2.0当量)。将反应混合物在室温搅拌1h。蒸发后,将残留物用水(25mL)稀释并用乙酸乙酯(25mLx2)萃取。将水层用稀HCl水溶液(1N)酸化至pH 2.0并形成沉淀的固体。将混合物过滤并将滤饼用水(5mL)洗涤,并在减压下干燥。将固体用乙酸乙酯浆化,过滤,并干燥,以得到呈白色固体的6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸(220mg,产率90%)。LC-MS(ESI):$C_9H_7ClN_2O_2$的计算质量,224.04;m/z实测值,211.1[M+H]$^+$。

[0885] 步骤B:(6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)(吡咯烷-1-基)甲酮

[0886] 向6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸(110mg,522μmol,1.0当量)和吡咯烷(74.3mg,1.04mmol,2.0当量)在DMF(3.0mL)中的溶液中添加HATU(298mg,783μmol,1.5当量)和DIPEA(135mg,182μL,1.04mmol,2.0当量),并将混合物在室温搅拌2h。将混合物用水(15mL)稀释并用乙酸乙酯(50mLx3)萃取。将有机层用盐水(20mLx4)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从33%至50%v/v)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的(6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(65.0mg,产率47%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{14}ClN_3O$的计算质量,197.00;m/z实测值,264.1[M+H]$^+$。

[0887] 中间体40:6-氯-1-甲基-4-(吡咯烷-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[0888] 

[0889] 步骤A:4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物

[0890] 在0C向4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.0g,10.2mmol,1.0当量)在乙酸乙酯(50.0mL)中的溶液中分批添加3-氯过氧苯甲酸(85%)(3.3g,16.2mmol,1.6当量),并将混合物在N_2下在室温搅拌3h。将形成的沉淀物过滤并将滤饼用冷水(15mLx3)洗涤。将滤饼干燥,以提供呈白色固体的4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物(1.3g,产率60%)。LC-MS(ESI):$C_7H_5BrN_2O$的计算质量,213.03.;m/z实测值,213.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.87(s,1H),8.08(d,J=6.5Hz,1H),7.58(s,1H),7.34(d,J=6.5Hz,1H),6.52(s,1H)。

[0891] 步骤B:4-溴-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[0892] 在50C向4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物(1.0g,4.69mmol,1.0当量)在DMF(15.0mL)中的溶液中逐滴添加甲磺酰氯(1.34g,11.7mmol,2.5当量),并将混合物在N_2下在75C搅拌1h。在冷却至室温后,将反应用0C的水(25mL)淬灭,并用氢氧化钠水溶液(6N)中和,并且将所得浆液在室温搅拌3h。将形成的沉淀物过滤并用冷水洗涤,干燥,以提供呈紫色固体的4-溴-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.5g,产率46%)。LC-MS(ESI):$C_7H_4BrClN_2$的计算质量,231.48;m/z实测值,232.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.27(s,1H),7.64(p,J=3.2Hz,1H),7.35(d,J=5.5Hz,1H),6.55(dd,J=3.5,1.9Hz,1H)。

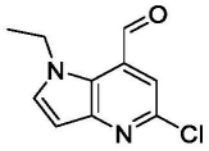
[0893] 步骤C:4-溴-6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[0894] 在0℃向4-溴-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.5g,2.16mmol,1.0当量)在DMF(15mL)中的溶液中添加NaH(60%悬浮于油中)(0.13g,3.24mmol,1.5当量),并将混合物在N_2下在0℃搅拌0.5h。然后将CH_3I(0.3mL,4.31mmol,2.0当量)添加到以上混合物中并将所得混合物在室温在0℃搅拌2h。将混合物用水(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(15mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mLx3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并过滤。将滤液在减压下浓缩,以提供呈白色固体的4-溴-6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.4g,产率75%)。粗产物不经进一步纯化而直接用于下一步骤。LC-MS(ESI):$C_8H_6BrClN_2$的计算质量,245.50;m/z实测值,246.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.70-7.65(m,1H),7.38(s,1H),6.57(dd,J=3.5,2.3Hz,1H),3.81(s,1H)。

[0895] 步骤D:(6-氯-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)甲醇

[0896] 向4-溴-6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(50mg,0.204mmol,1.0当量)、xantphos(23.6mg,0.0407mmol,0.2当量)和吡咯烷(29.0mg,0.407mmol,2.0当量)在二噁烷(5mL)中的溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(18.7mg,0.0204mmol,0.1当量)和Cs_2CO_3(133mg,0.407mmol,2.0当量)。将混合物在N_2下在80℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并过滤。将滤液浓缩并将残留物通过制备型TLC(PE/EA=5/1v/v)纯化,以提供呈黄色固体的6-氯-1-甲基-4-(吡咯烷-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(10mg,产率72%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{14}ClN_3$的计算质量,235.71;m/z实测值,236.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.11(d,J=3.4Hz,1H),6.35(s,1H),6.25(d,J=3.4Hz,1H),3.66(s,3H),3.23(s,4H),1.97-1.93(m,4H)。

[0897] 中间体41:5-氯-1-乙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛

[0898] 

[0899] 步骤A:5-氯-1-乙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯

[0900] 在0C向5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯(500mg,2.37mmol,1.0当量)在DMF(10.0mL)中的溶液中添加NaH(60％悬浮于油中)(85mg,3.56mmol,1.5当量),并将混合物在0℃搅拌10min。然后将碘乙烷(555mg,3.56mmol,1.5当量)添加到以上混合物中并将所得混合物在N_2下在室温搅拌3h。将混合物用冰水(40mL)淬灭并用EtOAc(50mLx3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0％至30％v/v)纯化残留物,以得到呈白色固体的5-氯-1-乙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯(375mg,产率66％)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_{11}ClN_2O_2$的计算质量,238.05;m/z实测值,239.1$[M+H]^+$。

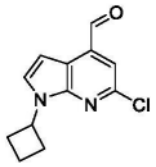
[0901] 步骤B:(5-氯-1-乙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)甲醇

[0902] 在0C向5-氯-1-乙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸乙酯(370mg,1.46mmol,1.0当量)在THF(10.0mL)中的溶液中分批添加$LiAlH_4$(83.3mg,2.20mmol,1.5当量),并将混合物在N_2下在0℃搅拌1h。将所得混合物用(30mL)稀释,用硫酸钠十水合物缓慢淬灭,并过滤。将滤液在减压下浓缩,以得到呈淡黄色油状物的(5-氯-1-乙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)甲醇(260mg,产率84％)。粗产物不经进一步纯化而直接用于下一步骤。LC-MS(ESI):$C_{10}H_{11}ClN_2O$的计算质量,210;m/z实测值,211.1$[M+H]^+$。

[0903] 步骤C:5-氯-1-乙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛

[0904] 向(5-氯-1-乙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)甲醇(260mg,1.23mmol,1.0当量)在DMSO(5.00mL)中的溶液中添加IBX(691mg,2.47mmol,2.0当量)。将混合物在30℃搅拌3h,用冰水(15mL)淬灭,并用EtOAc(20mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从20％至80％v/v)纯化残留物,以提供呈白色固体的5-氯-1-乙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛(190mg,产率74％)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_9ClN_2O$的计算质量,208.04;m/z实测值,209.1$[M+H]^+$。

[0905] 中间体42:6-氯-1-环丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[0906] 

[0907] 步骤A:6-氯-1-(氰基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[0908] 向6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(180mg,0.86mmol,1.0当量)在DMF(10.0mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(557mg,1.71mmol,2.0当量)和溴环丁烷(173mg,1.29mmol,1.5当量)。将混合物在N_2下在70℃搅拌3h。将所得混合物冷却至室温,用H_2O(30mL)稀释,并用EA(50mLx3)萃取。将有机层用盐水(20mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0％至30％v/v)纯化残留物,以得到呈灰白色固体的6-氯-1-环丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(190mg,产率

84%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{13}ClN_2O_2$的计算质量,264.07;m/z实测值,265.1[M+H]$^+$。

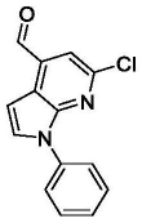
[0909] 步骤B:(6-氯-1-环丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇

[0910] 在0C向6-氯-1-环丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(190mg,0.72mmol,1.0当量)在THF(10.0mL)中的溶液中分批添加$LiAlH_4$(83.3mg,2.20mmol,1.5当量)。将混合物在N_2下在0℃搅拌1h。将所得混合物用THF(20mL)稀释,用硫酸钠十水合物缓慢淬灭,并过滤。将滤液在减压下浓缩,以得到呈淡黄色油状物的(6-氯-1-环丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(110mg,产率65%)。粗产物不经进一步纯化而直接用于下一步骤。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{13}ClN_2O$的计算质量,236.07;m/z实测值,237.2[M+H]$^+$。

[0911] 步骤C:6-氯-1-环丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[0912] 向(6-氯-1-环丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(110mg,0.47mmol,1.0当量)在DMSO(10.0mL)中的溶液中添加IBX(210mg,0.84mmol,1.8当量),并将所得混合物在30℃搅拌3h。将反应混合物用冰水(40mL)淬灭并用EtOAc(50mLx3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至70%v/v)纯化残留物,以得到呈白色固体的6-氯-1-环丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(90mg,产率82%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{11}ClN_2O$的计算质量,234.06;m/z实测值,235.1[M+H]$^+$。

[0913] 中间体43:6-氯-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[0914] 

[0915] 步骤A:6-氯-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[0916] 向6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(200mg,950μmol,1.0当量)、苯基硼酸(347mg,2.85mmol,3.0当量)和三乙胺(961mg,1.32mL,9.50mmol,10.0当量)在DCM(3.00mL)和DMF(3.00mL)中的悬浮液中添加二乙酸铜(345mg,1.90mmol,2.0当量)。将反应混合物在O_2(1atm)下在40℃搅拌16h。在冷却至室温后,将混合物过滤并将滤液在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=10/1v/v)纯化粗产物,以提供呈黄色固体的6-氯-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(200mg,产率73%)。LC-MS(ESI):$C_{15}H_{11}ClN_2O_2$的计算质量,286.05;m/z实测值,287.0[M+H]$^+$。

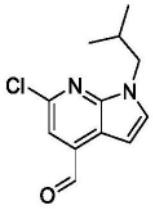
[0917] 步骤B:(6-氯-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇

[0918] 在0℃向6-氯-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(408mg,1.42mmol,1.0当量)在THF(10.0mL)中的溶液中添加氢化铝锂(108mg,2.85mmol,2.0当量)。将反应混合物在0℃搅拌20min。将反应混合物用$Na_2SO_4\cdot 10H_2O$淬灭并搅拌30min。过滤后,将滤液用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(20mLx3)萃取。将合并的有机萃取物用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并过滤。将滤液在减压下浓缩,以得到呈棕色固体的(6-氯-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(355mg,产率96%),将其直接用于下一步骤。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{11}ClN_2O$的计算质量,258.06;m/z实测值,259.1[M+H]$^+$。

[0919] 步骤C:6-氯-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[0920] 在室温向(6-氯-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(355mg,1.37mmol,1.0当量)在DMSO(10.0mL)中的溶液中添加IBX(纯度45% W.t)(1.15g,4.12mmol,3.0当量)。将反应混合物在室温搅拌15min。将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(20mLx3)萃取。将合并的有机萃取物用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(20mLx3)、饱和$NaHCO_3$水溶液(20mLx2)和盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=10/1v/v)纯化粗产物,以提供呈黄色固体的6-氯-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(112mg,产率32%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_9ClN_2O$的计算质量,256.04;m/z实测值,257.0$[M+H]^+$。

[0921] 中间体44:6-氯-1-异丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[0922] 

[0923] 步骤A:6-氯-1-异丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[0924] 在20C向6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(300mg,1.4mmol,1.0当量)和Cs_2CO_3(928mg,2.9mmol,2.0当量)在DMF(5.0mL)中的溶液中添加1-碘-2-甲基丙烷(315mg,1.7mmol,1.2当量)。将反应混合物在70℃搅拌3h。在冷却至室温后,将反应混合物用水(20mL)淬灭并用EA(30mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=20/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的6-氯-1-异丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(300mg,产率79%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{15}ClN_2O_2$的计算质量,266.1;m/z实测值,267.1$[M+H]^+$。

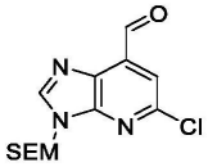
[0925] 步骤B:(6-氯-1-异丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇

[0926] 在0℃向6-氯-1-异丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(300mg,1.1mmol,1.0当量)在THF(6.0mL)中的溶液中添加LAH(85mg,2.3mmol,2.0当量)。将反应混合物在0℃搅拌2min。将反应混合物用水(20mL)淬灭并用EA(30mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=2/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的(6-氯-1-异丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(250mg,产率93%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{15}ClN_2O$的计算质量,238.1;m/z实测值,239.1$[M+H]^+$。

[0927] 步骤C:6-氯-1-异丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[0928] 在25℃向(6-氯-1-异丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(200mg,838μmol,1.0当量)在DMSO(5.0mL)中的溶液中添加IBX(纯度45%-55%)(704mg,2.5mmol,3.0当量)。将反应混合物在室温搅拌20min。将反应混合物用水(20mL)淬灭并用DCM(20mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=20/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的6-氯-1-异丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(150mg,产率76%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{13}ClN_2O$的计算质量,236.1;m/z实测值,237.1$[M+H]^+$。

[0929] 中间体45:5-氯-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-甲醛

[0930] 

[0931] 步骤A:7-溴-5-氯-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[0932] 在0℃向7-溴-5-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(1.20g,5.16mmol,1.0当量)在DMF(15.0mL)中的溶液中添加NaH(60%悬浮于油中)(0.15g,6.19mmol,1.2当量)。30min后,将2-(氯甲氧基乙基)三甲基硅烷(947mg,1.00mL,5.68mmol,1.1当量)添加到以上混合物中并将所得混合物在25℃搅拌2h。将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液(50mL)淬灭并用EA(20mLx3)萃取。将有机层用盐水(50mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,12%v/v)纯化粗产物,以获得呈无色油状物的7-溴-5-氯-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(990mg,产率52%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{17}BrClN_3OSi$的计算质量,361.00;m/z实测值,362.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.84(s,1H),7.82(d,J=43.8Hz,1H),5.71(s,2H),3.68(t,J=7.6Hz,2H),0.94(t,J=7.6Hz,2H),-0.00(s,9H)。

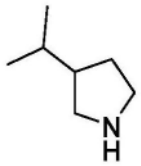
[0933] 步骤B:5-氯-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[0934] 向7-溴-5-氯-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(450mg,1.24mmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(7.00mL)和水(0.50mL)中的溶液中添加磷酸三钾(790mg,3.72mmol,3.0当量)、三氟(乙烯基)硼酸钾(1-)(332mg,2.48mmol,2.0当量)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)(90.8mg,124μmol,0.1当量)。将混合物在N_2下在80℃搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物用水(20mL)淬灭并用EA(20mLx3)萃取。将有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,13%v/v)纯化粗产物,以获得呈黄色固体的5-氯-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(390mg,产率99%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{20}ClN_3OSi$的计算质量,309.11;m/z实测值,310.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.78(d,J=9.8Hz,1H),7.76(s,1H),6.99-6.90(m,1H),6.46-6.42(m,1H),5.78-5.71(m,3H),3.73-3.70(m,2H),1.00-0.93(m,2H),0.00(s,9H)。

[0935] 步骤C:5-氯-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-甲醛

[0936] 在-70℃将臭氧(O_3)连续鼓泡至5-氯-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(210mg,678μmol,1.0当量)在DCM(20.0mL)中的溶液中,持续1h。在用N_2除去过量O_3后,将二甲基硫醚(5.0mL)逐滴添加到以上混合物中并将混合物搅拌30min。蒸发后,将粗产物通过制备型TLC(PE/EA=1/1v/v)纯化,以获得呈黄色油状物的5-氯-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-甲醛(70mg,产率33%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{18}ClN_3O2Si$的计算质量,311.09;m/z实测值,312.1$[M+H]^+$。

[0937] 中间体46:3-异丙基吡咯烷

[0938] 

[0939] 步骤A:3-羟基-4-异丙基吡咯烷-1-甲酸苄酯

[0940] 在N_2下在-20℃,向6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯(2.30g,10.5mmol,1.0当量)和CuBr-Me_2S(431mg,2.10mmol,0.2当量)在THF(50.0mL)中的溶液中逐滴添加异丙基溴化镁(2M THF溶液)(23.6mL,47.2mmol,4.5当量)。将混合物溶液在-20℃搅拌4h。将混合物溶液用饱和NH_4Cl水溶液(50mL)淬灭并用EA(100mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到粗产物。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=5/1v/v)纯化粗产物,以提供呈无色油状物的3-羟基-4-异丙基吡咯烷-1-甲酸苄酯(1.80g,产率65%)。LC-MS(ESI):$C_{15}H_{21}NO_3$的计算质量,263.1;m/z实测值,264.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.37-7.32(m,5H),5.05-5.02(m,3H),3.60-3.42(m,2H),3.11-2.96(m,3H),1.77-1.72(m,1H),1.60-1.54(m,1H),0.95-0.92(m,3H),0.86-0.82(m,3H)。

[0941] 步骤B:3-异丙基-4-(((甲基硫代)碳硫酰基)氧基)吡咯烷-1-甲酸苄酯

[0942] 在0℃向3-羟基-4-异丙基吡咯烷-1-甲酸苄酯(1.80g,6.84mmol,1.0当量)在THF(50.0mL)中的溶液中添加NaH(60%悬浮于油中)(0.60g,15.0mmol,2.2当量),并将混合物在25℃搅拌2h。然后将CS_2(1.67g,1.32mL,21.9mmol,3.2当量)添加到以上混合物中并将混合物在25℃搅拌1h。添加MeI(2.04g,898μL,14.4mmol,2.1当量)并将所得混合物在25℃搅拌10h。将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL)淬灭并用EA(100mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=8/1v/v)纯化残留物,以提供呈无色油状物的产物3-异丙基-4-(((甲基硫代)碳硫酰基)氧基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(1.50g,产率62%)。LC-MS(ESI):$C_{17}H_{23}NO_3S_2$的计算质量,353.1;m/z实测值,354.3$[M+H]^+$。

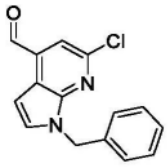
[0943] 步骤C:3-异丙基吡咯烷-1-甲酸苄酯

[0944] 在N_2下在室温,向3-异丙基-4-(((甲基硫代)碳硫酰基)氧基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(1.50g,4.24mmol,1.0当量)在甲苯(35.0mL)中的溶液中添加AIBN(139mg,849μmol,0.2当量)和三丁基氢化锡(2.47g,2.30mL,8.49mmol,2.0当量)。将混合物溶液在85℃搅拌12h。在冷却至室温后,将混合物溶液用饱和KF水溶液(100mL)淬灭并搅拌2h。将混合物用EA(50mLx3)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=10/1v/v)纯化残留物,以提供呈无色油状物的产物3-异丙基吡咯烷-1-甲酸苄酯(700mg,产率66%)。LC-MS(ESI):$C_{15}H_{21}NO_2$的计算质量,247.2;m/z实测值,248.3$[M+H]^+$。

[0945] 步骤D:3-异丙基吡咯烷

[0946] 向3-异丙基吡咯烷-1-甲酸苄酯(700mg,2.83mmol,1.0当量)在MeOH(10.0mL)中的溶液中添加10% Pd/C(301mg,283μmol)和浓HCl(1.00mL)。将混合物溶液在H_2(1atm)下在25℃搅拌12h。过滤后,将滤液在减压下浓缩,以得到呈无色油状物的产物3-异丙基吡咯烷盐酸盐(285mg,产率89%)。LC-MS(ESI):$C_7H_{15}N$的计算质量,113.1;m/z实测值,114.2$[M+H]^+$。

[0947] 中间体47:1-苄基-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[0948] 

[0949] 步骤A:1-苄基-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[0950] 向6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(300mg,1.42mmol,1.0当量)和(溴甲基)苯(292mg,1.71mmol,1.2当量)在DMF(5.00mL)中的搅拌溶液中添加碳酸铯(928mg,2.85mmol,2.0当量)。将反应混合物在氮气气氛下在80℃搅拌1h。在冷却至室温后,将反应混合物用水(15mL)稀释并用EtOAc(15mLx3)萃取。将合并的有机相用盐水(15mLx4)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=4/1v/v)纯化残留物,以获得呈绿色固体的1-苄基-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(400mg,产率93%)。LC-MS(ESI):$C_{16}H_{13}ClN_2O_2$的计算质量,300.07;m/z实测值,301.1$[M+H]^+$。

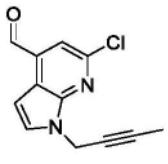
[0951] 步骤B:(1-苄基-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇

[0952] 在0℃向1-苄基-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(400mg,1.33mmol,1.0当量)在THF(5.00mL)中的搅拌溶液中添加氢化铝锂(50.5mg,1.33mmol,1.0当量),并将反应混合物在氮气气氛下在0℃搅拌10min。然后将反应混合物用NaOH水溶液(1N,1mL)淬灭并用EtOAc(15mLx3)萃取。将合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并过滤。将滤液在减压下浓缩,以获得呈红色油状物的(1-苄基-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(350mg,产率96%)。LC-MS(ESI):$C_{15}H_{13}ClN_2O$的计算质量,272.07;m/z实测值,273.1$[M+H]^+$。

[0953] 步骤C:1-苄基-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[0954] 向(1-苄基-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(350mg,1.28mmol,1.0当量)在DMSO(5.00mL)中的搅拌溶液中分批添加IBX(纯度45%-55%)(1.08g,3.85mmol,3.0当量)。将反应混合物在30℃搅拌30min。将反应混合物用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(30mL)淬灭并用EtOAc(20mLx3)萃取。将合并的有机相用盐水(20mLx4)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=4/1v/v)纯化残留物,以获得呈黄色固体的1-苄基-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(200mg,产率57%)。LC-MS(ESI):$C_{15}H_{11}ClN_2O$的计算质量,270.06;m/z实测值,271.0$[M+H]^+$。

[0955] 中间体48:1-(丁-2-炔-1-基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[0956] 

[0957] 步骤A:1-(丁-2-炔-1-基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[0958] 在室温向6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(300mg,1.42mmol,1.0当量)和1-溴丁-2-炔(227mg,1.71mmol,1.2当量)在DMF(5.00mL)中的搅拌溶液中添加碳酸铯(928mg,2.85mmol,2.0当量)。将反应混合物在氮气气氛下在75℃搅拌1h。在冷却至室温后,将反应混合物用水(15mL)稀释并用EtOAc(15mLx3)萃取。将合并的有机相用盐水(15mLx4)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=

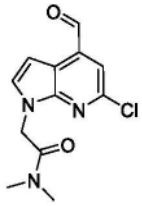
4/1v/v)纯化残留物,以获得呈绿色油状物的1-(丁-2-炔-1-基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(368mg,产率98%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{11}ClN_2O_2$的计算质量,262.05;m/z实测值,263.0$[M+H]^+$。

[0959] 步骤B:(1-(丁-2-炔-1-基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇在0℃向1-(丁-2-炔-1-基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(370mg,1.41mmol,1.0当量)在无水THF(5.00mL)中的搅拌溶液中添加氢化铝锂(53.5mg,1.41mmol,1.0当量),并将反应混合物在氮气气氛下在0℃搅拌10min。然后将反应混合物用NaOH水溶液(1N,1mL)淬灭并用EtOAc(15mLx3)萃取。将合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并过滤。将滤液在减压下浓缩,以获得呈灰色固体的(1-(丁-2-炔-1-基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(300mg,产率91%)。粗产物不经进一步纯化而直接用于下一步骤。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{11}ClN_2O$的计算质量,234.06;m/z实测值,235.1$[M+H]^+$。

[0960] 步骤C:1-(丁-2-炔-1-基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[0961] 向(1-(丁-2-炔-1-基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(300mg,1.28mmol,1.0当量)在DMSO(5.00mL)中的搅拌溶液中添加IBX(纯度45%-55%)(1.07g,3.84mmol,3.0当量)。将反应混合物在30℃搅拌30min。将反应混合物用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(30mL)淬灭并用EtOAc(20mLx3)萃取。将合并的有机相用盐水(20mLx4)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=5/1v/v)纯化残留物,以获得呈黄色固体的1-(丁-2-炔-1-基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(200mg,产率67%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_9ClN_2O$的计算质量,232.04;m/z实测值,233.0$[M+H]^+$。

[0962] 中间体49:2-(6-氯-4-甲酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺

[0963] 

[0964] 步骤A:6-氯-1-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[0965] 在25℃向6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(300mg,1.42mmol,1.0当量)和2-溴-N,N-二甲基乙酰胺(236mg,1.42mmol,1.0当量)在DMF(3.0mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(928mg,2.9mmol,2.0当量)。将混合物在50℃搅拌5h。将反应混合物用EtOAc(5mL)稀释,用饱和NH_4Cl水溶液(10mLx3)洗涤。将有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=1/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的6-氯-1-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(300mg,产率71%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{14}ClN_3O_3$的计算质量,295.1;m/z实测值,296.1$[M+H]^+$。

[0966] 步骤B:2-(6-氯-4-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺

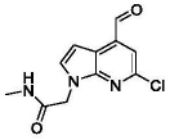
[0967] 在0℃向6-氯-1-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(300mg,1.0mmol,1.0当量)在THF(5.0mL)中的溶液中添加$LiBH_4$(33% W.t.THF溶液)(7.33g,25.8mmol,25.0当量)。将反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物用水(20mL)淬灭并用EA(20mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓

缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA＝2/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的2-(6-氯-4-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(100mg,产率37％)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{14}ClN_3O_2$的计算质量,267.1;m/z实测值,268.1$[M+H]^+$。

[0968] 步骤C:2-(6-氯-4-甲酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺

[0969] 在25℃向2-(6-氯-4-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(100mg,374μmol,1.0当量)在DMSO(5.0mL)中的溶液中添加IBX(314mg,1.1mmol,3.0当量)。将反应混合物在室温搅拌20min。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)、饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(10mL)淬灭,并用DCM(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA＝1/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的2-(6-氯-4-甲酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(90mg,产率91％)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{12}ClN_3O_2$的计算质量,265.1;m/z实测值,266.1$[M+H]^+$。

[0970] 中间体50:2-(6-氯-4-甲酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-甲基乙酰胺

[0971] 

[0972] 步骤A:6-氯-1-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[0973] 在25℃向6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(300mg,1.4mmol,1.0当量)和2-溴-N-甲基乙酰胺(216mg,1.4mmol,1.0当量)在DMF(10mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(928mg,2.8mmol,2.0当量),将混合物在50℃搅拌3h。将反应混合物冷却至室温,用H_2O(20mL)淬灭,并用EA(30mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA＝2/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的6-氯-1-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(300mg,产率75％)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{12}ClN_3O_3$的计算质量,281.06;m/z实测值,282.1$[M+H]^+$。

[0974] 步骤B:2-(6-氯-4-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-甲基乙酰胺

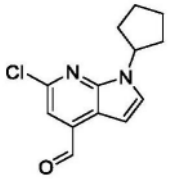
[0975] 在25℃向6-氯-1-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(300mg,1.1mmol,1.0当量)在THF(10.0mL)中的溶液中逐滴添加$LiBH_4$(33％ W.t THF溶液)(4.13mL,10.6mmol,10.0当量),并将混合物在N_2下在25℃搅拌1h。将混合物用饱和NH_4Cl水溶液(30mL)淬灭并用EA(30mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA＝1/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的2-(6-氯-4-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(200mg,产率74％)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{12}ClN_3O_2$的计算质量,253.1;m/z实测值,254.1$[M+H]^+$。

[0976] 步骤C:2-(6-氯-4-甲酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-甲基乙酰胺

[0977] 在25℃向2-(6-氯-4-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(100mg,394μmol,1.0当量)在DMSO(2.0mL)中的溶液中添加IBX(纯度45％ W.t)(331mg,1.2mmol,3.0当量)。将混合物在25℃搅拌1h。将反应混合物用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(20mL)淬灭并用EA(15mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残留物通过制备型TLC(PE/EA＝1/1v/v)纯化,以得到呈黄色固体的2-(6-氯-4-

甲酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(90.0mg,产率91%)。LC-MS(ESI):C11H10ClN3O2的计算质量,251.1;m/z实测值,252.1[M+H]$^+$。

[0978] 中间体51:6-氯-1-环戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[0979] 

[0980] 步骤A:6-氯-1-环戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[0981] 在20℃向6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(300mg,1.4mmol,1.0当量)和Cs_2CO_3(928mg,2.9mmol,2.0当量)在DMF(6.0mL)中的溶液中添加碘代环戊烷(335mg 1.7mmol,1.2当量)。将反应混合物在70℃搅拌5h。在冷却至室温后,将反应混合物用水(10mL)淬灭并用EA(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mLx3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=20/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的6-氯-1-环戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(310mg,产率78%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{15}ClN_2O_2$的计算质量,278.1;m/z实测值,279.1[M+H]$^+$。

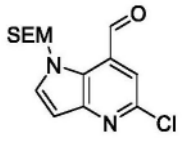
[0982] 步骤B:(6-氯-1-环戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇

[0983] 在0℃向6-氯-1-环戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(300mg,1.1mmol,1.0当量)在THF(5.0mL)中的溶液中添加LAH(81.7mg,2.2mmol,2.0当量)。将反应混合物在0℃搅拌2min。将反应混合物用水(10mL)淬灭并用EA(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=2/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的(6-氯-1-环戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(260mg,产率96%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{15}ClN_2O$的计算质量,250.1;m/z实测值,251.1[M+H]$^+$。

[0984] 步骤C:6-氯-1-环戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[0985] 在25℃向(6-氯-1-环戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(270mg,1.1mmol,1.0当量)在DMSO(5.0mL)中的溶液中添加IBX(纯度45%-55%)(905mg,2.2mmol,2.0当量)。将反应混合物在室温搅拌20min。将反应混合物用水(20mL)淬灭并用DCM(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=20/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的6-氯-1-环戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(250mg,产率93%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{13}ClN_2O$的计算质量,248.1;m/z实测值,249.1[M+H]$^+$。

[0986] 中间体52:5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛

[0987] 

[0988] 步骤A:5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯

[0989] 在0℃向5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯(400mg,1.90mmol,1.0当量)在DMF(5.00mL)中的溶液中添加NaH(60%悬浮于油中)(68mg,2.85mmol,1.5当量)。30min后,

将(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷(633mg,3.80mmol,2.0当量)逐滴添加到以上混合物中并将混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液(50mL)淬灭并用EA(50mLx4)萃取。将有机层用盐水(50mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=2/1v/v)纯化粗产物,以得到呈无色油状物的5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯(220mg,产率34%)。LC-MS(ESI):$C_{15}H_{21}ClN_2O_3Si$的计算质量,340.10;m/z实测值,341.1$[M+H]^+$。

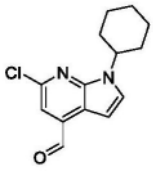
[0990] 步骤B:(5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)甲醇

[0991] 在0℃向5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯(220mg,645μmol,1.0当量)在无水THF(10mL)中的溶液中分批添加LAH(49.0mg,1.29mmol,2.0当量)。将反应混合物在0℃搅拌20min。将反应混合物用NaOH水溶液(1N)(40mL)缓慢淬灭并用EtOAc(40mLx3)萃取。将有机层用盐水(40mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=1/1v/v)纯化残留物,以提供呈黄色固体的(5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)甲醇(180mg,产率89%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{21}ClN_2O_2Si$的计算质量,312.11;m/z实测值,313.1$[M+H]^+$。

[0992] 步骤C:5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛

[0993] 在室温向(5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)甲醇(180mg,575μmol,1.0当量)在DMSO(5.00mL)中的溶液中添加IBX(纯度45% W.t)(483mg,1.73mmol,3.0当量)。将反应混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用水(5mL)淬灭并用EtOAc(15mLx3)萃取。将有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化,以得到呈黄色固体的5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛(150mg,产率84%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{19}ClN_2O_2Si$的计算质量,310.09;m/z实测值,311.1$[M+H]^+$。

[0994] 中间体53:6-氯-1-环己基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[0995] 

[0996] 步骤A:6-氯-1-环己基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[0997] 在0℃向6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(300mg,1.4mmol,1.0当量)、环己醇(214mg,2.1mmol,1.5当量)和PPh_3(560mg,2.1mmol,1.5当量)在THF(10mL)中的溶液中添加DIAD(432mg,2.1mmol,1.5当量)。将反应混合物在N_2下在室温搅拌16h。将反应混合物用H_2O(20mL)淬灭并用EA(30mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=20/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的6-氯-1-环己基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(180mg,产率43%)。LC-MS(ESI):$C_{15}H_{17}ClN_2O_2$的计算质量,292.1;m/z实测值,293.1$[M+H]^+$。

[0998] 步骤B:(6-氯-1-环己基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇

[0999] 在0℃向6-氯-1-环己基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(180mg,615μmol,1.0当量)在THF(5.0mL)中的溶液中添加LAH(46.7mg,1.2mmol,2.0当量)。将反应混合物在0℃搅拌5min。将反应混合物用H_2O(20mL)淬灭并用EA(30mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并过滤。将滤液在减压下浓缩。得到呈黄色油状物的(6-氯-1-环己基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(150mg,产率92%),将其不经进一步纯化而直接用于下一步骤。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{17}ClN_2O$的计算质量,264.1;m/z实测值,265.1$[M+H]^+$。

[1000] 步骤C:6-氯-1-环己基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[1001] 在25℃向(6-氯-1-环己基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(150mg,567μmol,1.0当量)在DMSO(5.0mL)中的溶液中添加IBX(纯度45%-55%)(476mg,1.7mmol,3.0当量)。将反应混合物在室温搅拌15min。将反应混合物用水(20mL)淬灭并用EA(30mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=20/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的6-氯-1-环己基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(120mg,产率81%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{15}ClN_2O$的计算质量,262.1;m/z实测值,263.1$[M+H]^+$。

[1002] 中间体54:N,N-二甲基-2-(吡咯烷-3-基)乙酰胺

[1003] 

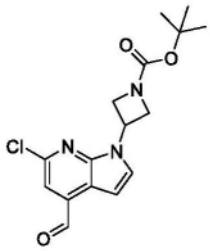
[1004] 步骤A:3-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1005] 向2-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)乙酸(500mg,2.18mmol,1.0当量)在DMF(6.00mL)中的溶液中添加DIPEA(846mg,6.54mmol,3.0当量)和HATU(1.24g,3.27mmol,1.5当量)。在0℃将二甲胺(108mg,2.40mmol 1.1当量)添加到以上中并将混合物在30℃搅拌16h。将反应溶液用水(20mL)稀释并用EA(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈无色油状物的粗产物3-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(380mg,产率68%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{24}N_2O_3$的计算质量,256.35;m/z实测值,257.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.47(td,J=10.0,6.2Hz,1H),3.29(dd,J=8.2,3.6Hz,1H),3.21-3.09(m,1H),2.94(s,3H),2.82-2.76(m,4H),2.47-2.34(m,3H),1.95(s,1H),1.53-1.42(m,1H),1.39(s,9H)。

[1006] 步骤B:N,N-二甲基-2-(吡咯烷-3-基)乙酰胺

[1007] 向3-(2-(二甲基氨基)乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(380mg,1.57mmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(3.00mL)中的溶液中添加HCl(4N二噁烷溶液)(8.00mL,32.0mmol,20.4当量)。将反应混合物在30℃搅拌1h。将混合物在减压下浓缩,以得到呈白色固体的粗产物N,N-二甲基-2-(吡咯烷-3-基)乙-1-胺盐酸盐(222mg,产率99%)。LC-MS(ESI):$C_8H_{16}N_2O$的计算质量,156.23;m/z实测值,157.2$[M+H]^+$。

[1008] 中间体55:3-(6-氯-4-甲酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1009] 

[1010] 步骤A:1-(1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[1011] 在室温向6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(300mg,1.42mmol,1.0当量)和3-溴氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(841mg,3.56mmol,2.5当量)在DMF(5.00mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(1.39g,4.27mmol,3.0当量)和KI(47.3mg,285μmol,0.2当量)。将反应混合物在80℃搅拌18h。将粗混合物冷却至室温,倒入冰水(20mL)中,并用乙酸乙酯(15mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mLx3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,15%v/v)纯化粗产物,以提供呈白色固体的1-(1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(380mg,产率72%)。LC-MS(ESI):C17H20ClN3O4的计算质量,365.81;m/z实测值,366.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.13(d,J=3.6Hz,1H),7.61(s,1H),6.96(d,J=3.6Hz,1H),5.62-5.54(m,1H),4.39(t,J=8.4Hz,2H),4.27(d,J=5.6Hz,2H),3.97(s,3H),1.44(s,9H)。

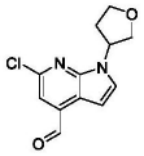
[1012] 步骤B:3-(6-氯-4-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1013] 在0℃向1-(1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(350mg,957μmol,1.0当量)在THF(10.0mL)中的溶液中添加$LiAlH_4$(36.3mg,957μmol,1.0当量)。将反应混合物在N_2气氛下在0℃搅拌10min。将反应混合物用0℃的$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$(500mg)淬灭并搅拌10min。过滤后,将滤液在真空中浓缩,以提供呈绿色油状物的粗产物3-(6-氯-4-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(380mg,产率118%)。粗产物不经进一步纯化而直接用于下一步骤。LC-MS(ESI):C16H20ClN3O3的计算质量,337.8;m/z实测值,338.2$[M+H]^+$。

[1014] 步骤C:3-(6-氯-4-甲酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1015] 向3-(6-氯-4-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(390mg,1.15mmol,1.0当量)在DMSO(5.00mL)中的溶液中添加IBX(808mg,2.89mmol,2.5当量)。将所得混合物在30℃搅拌30min。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(15mL)淬灭并过滤。将滤液用水(15mL)稀释并用EA(15mlx3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mLx3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,22%v/v)纯化残留物,以提供呈黄色固体的3-(6-氯-4-甲酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(190mg,产率49%)。LC-MS(ESI):C16H18ClN3O3的计算质量,335.79;m/z实测值,358.2$[M+23]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.30(s,1H),8.18(d,J=3.6Hz,1H),7.77(s,1H),7.10(d,J=3.6Hz,1H),5.63-5.56(m,1H),4.39(t,J=8.4Hz,2H),4.27(s,2H),1.44(s,9H)。

[1016] 中间体56:6-氯-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[1017] 

[1018] 步骤A:6-氯-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

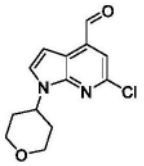
[1019] 在20℃向6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(300mg,1.4mmol,1.0当量)和Cs_2CO_3(928mg,2.9mmol,2.0当量)在DMF(6.0mL)中的溶液中添加3-碘四氢呋喃(423mg,2.1mmol,1.5当量)。将反应混合物在80℃搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物用水(10mL)淬灭并用EA(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=2/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的6-氯-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(180mg,产率45%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{13}ClN_2O_3$的计算质量,280.1;m/z实测值,281.1$[M+H]^+$。

[1020] 步骤B:(6-氯-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇在0℃向6-氯-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(180mg,641μmol,1.0当量)在THF(5.0mL)中的溶液中添加$LiAlH_4$(24.3mg,641μmol,1.0当量)。将反应混合物在0℃搅拌5min。将反应混合物用水(10mL)淬灭并用EA(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色油状物的(6-氯-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(160mg,产率99%)。粗产物不经进一步纯化而直接用于下一步骤。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{13}ClN_2O_2$的计算质量,252.1;m/z实测值,253.1$[M+H]^+$。

[1021] 步骤C:6-氯-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[1022] 在25℃向(6-氯-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(180mg,712μmol,1.0当量)在DMSO(5.0mL)中的溶液中添加IBX(纯度45%-55%)(598mg,2.1mmol,3.0当量)。将反应混合物在室温搅拌20min。将反应混合物用水(20mL)淬灭并用DCM(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=5/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的6-氯-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(160mg,产率90%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{11}ClN_2O_2$的计算质量,250.1;m/z实测值,251.1$[M+H]^+$。

[1023] 中间体57:6-氯-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[1024] 

[1025] 步骤A:6-氯-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[1026] 在25℃向四氢-2H-吡喃-4-基甲磺酸酯(513mg,2.8mmol,2.0当量)和6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(300mg,1.4mmol,1.0当量)在DMF(10.0mL)中的混合物中添加K_2CO_3(394mg,2.8mmol,2.0当量)。将混合物在N_2下在100℃搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物用水(20mL)淬灭并用EA(30mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=3/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的6-氯-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲

酯(150mg,产率36%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{15}ClN_2O_3$的计算质量,294.1;m/z实测值,295.1[M+H]$^+$。

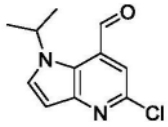
[1027] 步骤B:(6-氯-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇

[1028] 在0℃在N_2下,向6-氯-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(150mg,509μmol,1.0当量)在THF(5.0mL)中的溶液中添加$LiAlH_4$(38.6mg,1.0mmol,2.0当量)。将反应混合物在0℃搅拌5min。将反应混合物用水(20mL)淬灭并用EA(20mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=20/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的(6-氯-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(120mg,产率88%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{15}ClN_2O_2$的计算质量,266.1;m/z实测值,267.1[M+H]$^+$。

[1029] 步骤C:6-氯-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[1030] 在室温向(6-氯-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(150mg,562μmol,1.0当量)在DMSO(5.0mL)中的溶液中添加IBX(纯度45% W.t)(472mg,1.7mmol,3.0当量),并将反应混合物在室温搅拌20min。将反应混合物用水(20mL)淬灭并用EA(30mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mLx3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=10/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的6-氯-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(130mg,产率87%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{13}ClN_2O_2$的计算质量,264.1;m/z实测值,265.1[M+H]$^+$。

[1031] 中间体58:5-氯-1-异丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛

[1032] 

[1033] 步骤A:5-氯-1-异丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯

[1034] 在室温向5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯(200mg,950μmol,1.0当量)和2-碘丙烷(323mg,1.90mmol,2.0当量)在DMF(5.00mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(619mg,1.90mmol,2.0当量)。将反应混合物在80℃搅拌16h。将反应混合物冷却至室温,用水(50mL)淬灭,并用EtOAc(50mLx3)萃取。将有机层用盐水(50mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过快速色谱法(乙酸乙酯的石油醚溶液,15%v/v)纯化,以得到呈白色固体的5-氯-1-异丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯(100mg,产率42%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{13}ClN_2O_2$的计算质量,252.07;m/z实测值,253.2[M+H]$^+$。

[1035] 步骤B:(5-氯-1-异丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)甲醇

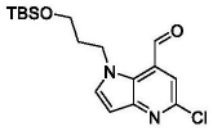
[1036] 在0℃向5-氯-1-异丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯(100mg,396μmol,1.0当量)在无水THF(10mL)中的溶液中分批添加$LiAlH_4$(30.0mg,791μmol,2.0当量)。将反应混合物在0℃搅拌20min。将反应混合物用NaOH水溶液(1N)(40mL)缓慢淬灭并用EtOAc(40mLx3)萃取。将有机层用盐水(40mLx2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=1/1v/v)纯化残留物,以提供呈黄色固体的(5-氯-1-异丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)甲醇(80.0mg,产率90%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{13}ClN_2O$的计算质量,224.07;m/z实测值,225.1[M+H]$^+$。

[1037] 步骤C:5-氯-1-异丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛

[1038] 在室温向(5-氯-1-异丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)甲醇(80.0mg,356μmol,

1.0当量)在DMSO(3.00mL)中的溶液中添加IBX(纯度45% W.t)(299mg,1.07mmol,3.0当量)。将反应混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用水(15mL)淬灭并用EtOAc(25mLx3)萃取。将有机层用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(30mLx2)、饱和$NaHCO_3$水溶液(30mLx2)和盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化,以得到呈黄色固体的5-氯-1-异丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛(50.0mg,产率63%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{11}ClN_2O$的计算质量,222.06;m/z实测值,223.1$[M+H]^+$。

[1039] 中间体59:1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛

[1040] 

[1041] 步骤A:1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯

[1042] 向5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯(400mg,1.90mmol,1.0当量)在DMF(20.0mL)中的搅拌混合物中添加(3-溴丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(962mg,3.80mmol,2.0当量)和Cs_2CO_3(1.86g,5.7mmol,3.0当量)。将所得混合物在80℃搅拌16h。在冷却至室温后,将混合物用H_2O(40mL)稀释并用EtOAc(50mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=5/1v/v)纯化残留物,以得到呈绿色油状物的1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯(400mg,产率55%)。LC-MS(ESI):$C_{18}H_{27}ClN_2O_3Si$的计算质量,382.15;m/z实测值,383.1$[M+H]^+$。

[1043] 步骤B:(1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)甲醇

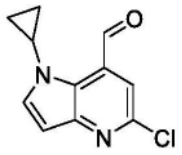
[1044] 在0℃向1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯(400mg,1.04mmol,1.0当量)在THF(20.0mL)中的溶液中分批添加$LiAlH_4$(59.5mg,1.57mmol,1.5当量)。将所得混合物在0℃搅拌1h。将反应用硫酸钠十水合物淬灭并过滤。将滤液在减压下浓缩,以获得呈棕色固体的(1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)甲醇(200mg,产率54%)。LC-MS(ESI):$C_{17}H_{27}ClN_2O_2Si$的计算质量,354.154;m/z实测值,355.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 7.59(d,J=3.2Hz,1H),7.14(s,1H),6.51(d,J=3.2Hz,1H),5.61(t,J=5.8Hz,1H),4.89(d,J=5.8Hz,2H),4.34(t,J=7.2Hz,2H),3.54(t,J=5.8Hz,2H),1.91-1.81(m,2H),0.84(s,9H),0.00(s,6H)。

[1045] 步骤C:1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛

[1046] 向(1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)甲醇(200mg,563umol,1.0当量)在DMSO(5.0mL)中的搅拌混合物中添加IBX(237mg,845umol,1.5当量)。将所得混合物在25℃搅拌2h。将反应混合物用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(50mL)淬灭并用EtOAc(50mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=3/1v/v)纯化残留物,以得到

呈黄色固体的1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛(100mg,产率50%)。LC-MS(ESI):$C_{17}H_{25}ClN_2O_2Si$的计算质量,352.14;m/z实测值,353.1$[M+H]^+$。

[1047] 中间体60:5-氯-1-环丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛

[1048] 

[1049] 步骤A:5-氯-1-环丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯

[1050] 在25℃向环丙基硼酸(367mg,4.3mmol,3.0当量)和5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯(300mg,1.4mmol,1.0当量)在DCE(8.0mL)中的溶液中添加2,2'-联吡啶(445mg,2.9mmol,2.0当量)、Na_2CO_3(755mg,7.1mmol,5.0当量)和$Cu(OAc)_2$(517mg,2.9mmol,2.0当量)。将反应混合物在O_2(1atm)下在70℃搅拌4h。在冷却至室温后,将反应混合物过滤,并且将有机层用水(20mL)淬灭并用DCM(30mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=2/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的5-氯-1-环丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯(180mg,产率50%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{11}ClN_2O_2$的计算质量,250.1;m/z实测值,251.1$[M+H]^+$。

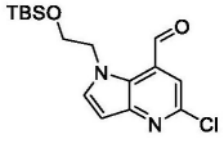
[1051] 步骤B:(5-氯-1-环丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)甲醇

[1052] 在0℃向5-氯-1-环丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯(300mg,1.2mmol,1.0当量)在THF(5.0mL)中的溶液中添加$LiAlH_4$(90.8mg,2.4mmol,2.0当量),并将反应混合物在N_2下在0℃搅拌5min。将反应混合物用水(20mL)淬灭并用EA(20mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=2/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的(5-氯-1-环丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)甲醇(250mg,产率94%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{11}ClN_2O$的计算质量,222.1;m/z实测值,223.1$[M+H]^+$。

[1053] 步骤C:5-氯-1-环丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛

[1054] 在室温向(5-氯-1-环丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)甲醇(250mg,1.1mmol,1.0当量)在DMSO(5.0mL)中的溶液中添加IBX(纯度45% W.t)(943mg,3.4mmol,3.0当量),并将反应混合物在室温搅拌20min。将反应混合物用水(20mL)淬灭并用EA(30mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mLx3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=10/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的5-氯-1-环丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛(230mg,产率93%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_9ClN_2O$的计算质量,220.0;m/z实测值,221.0$[M+H]^+$。

[1055] 中间体61:1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛

[1056] 

[1057] 步骤A:1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯

[1058] 向5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯(500mg,2.37mmol,1.0当量)在DMF(20.0mL)中的搅拌混合物中添加(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(1.14g,4.75mmol,2.0当量)和Cs_2CO_3(2.32g,7.12mmol,3.0当量)。将所得混合物在80℃搅拌16h。在冷却至室温后,将混合物用H_2O(40mL)稀释并用EtOAc(50mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=5/1v/v)纯化残留物,以得到呈绿色油状物的1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯(800mg,产率91%)。LC-MS(ESI):$C_{17}H_{25}ClN_2O_3Si$的计算质量,368.13;m/z实测值,369.1$[M+H]^+$。

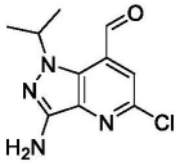
[1059] 步骤B:(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)甲醇

[1060] 在0℃向1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酸甲酯(600mg,1.63mmol,1.0当量)在THF(20.0mL)中的溶液中分批添加$LiAlH_4$(92.6mg,2.44mmol,1.5当量)。将所得混合物在0℃搅拌1h。将反应用硫酸钠十水合物淬灭并过滤。将滤液在减压下浓缩,以获得呈棕色固体的(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)甲醇(500mg,产率90%)。LC-MS(ESI):$C_{16}H_{25}ClN_2O_2Si$的计算质量,340.14;m/z实测值,341.1$[M+H]^+$。

[1061] 步骤C:1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛

[1062] 向(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)甲醇(500mg,1.47mmol,1.0当量)在DMSO(10.0mL)中的搅拌混合物中添加IBX(616mg,2.20mmol,1.5当量)。将所得混合物在25℃搅拌2h。将反应混合物用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(50mL)淬灭并用EtOAc(50mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=3/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛(350mg,产率70%)。LC-MS(ESI):$C_{16}H_{23}ClN_2O_2Si$的计算质量,338.12;m/z实测值,339.1$[M+H]^+$。

[1063] 中间体62:3-氨基-5-氯-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[1064] 

[1065] 步骤A:7-溴-5-氯-1-异丙基-3-硝基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶

[1066] 在0℃向7-溴-5-氯-3-硝基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(2.00g,7.21mmol,1.0当量)在DMF(20.0mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(4.70g,14.4mmol,2.0当量)。30min后,将2-碘丙烷(1.84g,1.08mL,10.8mmol,1.5当量)添加到以上混合物中并将混合物在100℃搅拌2.0h。在冷却至室温后,将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液(50mL)淬灭并用EA(50mLx4)萃取。将有机层用盐水(50mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=2/1v/v)纯化粗产物,以得到呈黄色油状物的7-溴-5-氯-1-异丙基-3-硝基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(1.00g,产率44%)。LC-MS(ESI):$C_9H_8BrClN_4O_2Si$的计算质量,

317.95;m/z实测值,318.9[M+H]$^+$。

[1067] 步骤B:7-溴-5-氯-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺

[1068] 向7-溴-5-氯-1-异丙基-3-硝基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(1.00g,3.13mmol,1.0当量)在水(5mL)、乙醇(10mL)和THF(10.0mL)中的混合物中添加铁(874mg,15.6mmol,5.0当量)和氯化铵(837mg,15.6mmol,5.0当量)。将混合物在80℃搅拌1h。在冷却至室温后,将混合物过滤并将滤液在真空中浓缩。将残留物用EA(100mL)稀释,用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=9/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的7-溴-5-氯-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(680mg,产率75%)。LC-MS(ESI):$C_9H_{10}BrClN_4Si$的计算质量,287.98;m/z实测值,289.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.74(s,1H),5.77(s,2H),5.46-5.36(m,1H),1.40(d,J=6.4Hz,6H)。

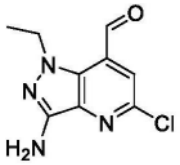
[1069] 步骤C:5-氯-1-异丙基-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺

[1070] 向7-溴-5-氯-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(650mg,2.24mmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(10.0mL)和H_2O(1.50mL)中的搅拌混合物中添加磷酸三钾(1.43g,6.73mmol,3.0当量)、乙烯基三氟硼酸钾(451mg,3.37mmol,1.5当量)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)(329mg,449μmol,0.2当量)。将所得混合物在N_2下在80℃搅拌2h。在冷却至室温后,将反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(30mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水$N_{a2}SO_4$干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=3/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的5-氯-1-异丙基-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(310mg,产率58%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{13}ClN_4$的计算质量,236.08;m/z实测值,273.2[M+H]$^+$。

[1071] 步骤D:3-氨基-5-氯-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[1072] 向5-氯-1-异丙基-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(110mg,465μmol,1.0当量)在丙酮(10mL)和H_2O(10mL)中的搅拌混合物中添加锇酸钾(VI)二水合物(85.6mg,232μmol,0.5当量)和NMO(136mg,1.16mmol,2.5当量)。将所得混合物在室温搅拌2h。将偏高碘酸钠(497mg,123μL,2.32mmol,5.0当量)添加到以上混合物中并将所得混合物在室温搅拌2h。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(50mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mLx3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=1/1v/v)纯化残留物,以得到呈白色固体的3-氨基-5-氯-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(35.0mg,产率32%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_{11}ClN_4O$的计算质量,238.06;m/z实测值,271.1[M+H]$^+$。

[1073] 中间体63:3-氨基-5-氯-1-乙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[1074] 

[1075] 步骤A:7-溴-5-氯-1-乙基-3-硝基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶

[1076] 在室温向7-溴-5-氯-3-硝基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(2.00g,7.21mmol,1.0当量)在DMF(20mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(4.70g,14.4mmol,2.0当量),并将混合物搅拌10min。将碘乙烷(1.12g,578μL,7.21mmol,1.0当量)添加到以上混合物中并将混合物在N_2下在60℃搅拌4h。在冷却至室温后,将反应混合物用EA(60mL)稀释并过滤。将滤液用盐水(30mLx4)洗

涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0至30%)纯化残留物,以得到呈黄色固体的7-溴-5-氯-1-乙基-3-硝基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(940mg,产率42%)。LC-MS(ESI):$C_8H_6BrClN_4O_2$的计算质量,305.52;m/z实测值,305.2$[M+H+1]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.22(s,1H),4.87(q,J=7.2Hz,2H),1.53(t,J=7.2Hz,3H)。

[1077] 步骤B:7-溴-5-氯-1-乙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺

[1078] 向7-溴-5-氯-1-乙基-3-硝基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(940mg,3.08mmol,1.0当量)和氯化铵(823mg,15.4mmol,5.0当量)在THF(10.0mL)、EtOH(10.0mL)和水(5.00mL)中的溶液中添加铁(859mg,15.4mmol,5.0当量)。将反应混合物在70℃搅拌1h。在冷却至室温后,将混合物过滤并将滤饼用EA(30mLx3)洗涤。将滤液在减压下浓缩并将残留物用EA(40mL)稀释。将有机层用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至30%)纯化粗产物,以得到呈黄色固体的7-溴-5-氯-1-乙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(720mg,产率84%)。LC-MS(ESI):$C_8H_8BrClN_4$的计算质量,275.53;m/z实测值,275.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.74(s,1H),5.75(s,2H),4.44(q,J=7.2Hz,2H),1.29(t,J=7.2Hz,3H)。

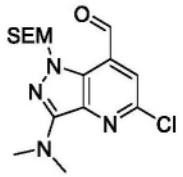
[1079] 步骤C:5-氯-1-乙基-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺

[1080] 向7-溴-5-氯-1-乙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(720mg,2.61mmol,1.0当量)和K_2CO_3(722mg,5.23mmol,2.0当量)在1,4-二噁烷(10.0mL)和水(1.00mL)中的溶液中添加乙烯基三氟硼酸钾(525mg,3.92mmol,15当量)和Pd(dppf)Cl_2(191mg,261μmol,0.1当量)。将反应混合物在N_2下在90℃搅拌5h。在冷却至室温后,将混合物过滤并将滤饼用EtOAc(30mLx3)洗涤。将滤液浓缩并将残留物用EtOAc(40mL)稀释。将有机层用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至30%)纯化粗产物,以得到呈黄色固体的5-氯-1-乙基-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(330mg,产率56%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_{11}ClN_4$的计算质量,222.68;m/z实测值,223.1$[M+H]^+$。

[1081] 步骤D:3-氨基-5-氯-1-乙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[1082] 向5-氯-1-乙基-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(300mg,1.35mmol,1.0当量)和N-甲基吗啉N-氧化物(158mg,1.35mmol,1.0当量)在丙酮(10.0mL)和水(5.00mL)中的溶液中添加锇酸钾(VI)二水合物(49.6mg,135μmol,0.1当量)。将反应混合物在25℃搅拌1h。然后将偏高碘酸钠(864mg,214μL,4.04mmol,3.0当量)添加到以上混合物中并将混合物在25℃搅拌2h。将混合物过滤并将滤饼用EtOAc(30mLx3)洗涤。将滤液浓缩并将残留物用EtOAc(40mL)稀释。将有机层用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至30%)纯化粗产物,以得到呈黄色固体的3-氨基-5-氯-1-乙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(260mg,产率85%)。LC-MS(ESI):$C_9H_9ClN_4O$的计算质量,224.65;m/z实测值,225.0$[M+H]^+$。

[1083] 中间体64:5-氯-3-(二甲基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[1084] 

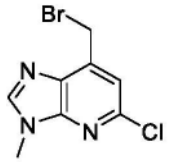
[1085] 步骤A:5-氯-N,N-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺

[1086] 向7-溴-5-氯-N,N-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(300mg,739μmol,1.0当量)和乙烯基三氟硼酸钾(109mg,813μmol,1.1当量)在二噁烷(5mL)和水(0.5mL)中的溶液中添加磷酸钾(471mg,2.22mmol,3.0当量)和$PdCl_2$(dppf)(54.1mg,73.9μmol,0.1当量)。将混合物在N_2下在80℃搅拌16h。将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将残留物倒入水(5mL)中并用EtOAc(10mLx3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=20/1v/v)纯化残留物,以获得呈黄色油状物的5-氯-N,N-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(200mg,产率69%)。LC-MS(ESI):$C_{16}H_{25}ClN_4OSi$的计算质量,352.1;m/z实测值,353.1$[M+H]^+$。

[1087] 步骤B:5-氯-3-(二甲基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[1088] 将5-氯-N,N-二甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(170mg,482μmol,1.0当量)、4-甲基吗啉4-氧化物(141mg,1.20mmol,2.5当量)和锇酸钾(VI)二水合物(32.0mg,96.3μmol,0.2当量)在丙酮(5.00mL)和H_2O(2.50mL)中的混合物在室温搅拌0.5h。然后将高碘酸钠(515mg,2.41mmol,5.0当量)添加到以上混合物中并将混合物在室温搅拌2h。过滤后,将滤液用水(6mL)稀释并用EA(10mLx3)萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型TLC(PE/EA=20/1v/v)纯化,以得到呈黄色油状物的5-氯-3-(二甲基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(100mg,产率53%)。LC-MS(ESI):$C_{15}H_{23}ClN4O_2Si$的计算质量,354.1;m/z实测值,355.1$[M+H]^+$。

[1089] 中间体65:7-(溴甲基)-5-氯-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[1090] 

[1091] 步骤A:6-氯-N,4-二甲基-3-硝基吡啶-2-胺

[1092] 向2,6-二氯-4-甲基-3-硝基吡啶(1.00g,4.83mmol,1.0当量)在THF(20.0mL)中的溶液中添加DIPEA(1.87g,14.5mmol,3.0当量)。然后在-30℃将甲胺(2.0M THF溶液)(165mg,2.66mL,5.31mmol,1.1当量)添加到以上混合物中并将混合物在-30℃搅拌1h。蒸发后,通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,8%v/v)纯化残留物,以获得呈黄色固体的6-氯-N,4-二甲基-3-硝基吡啶-2-胺(950mg,产率97%)。LC-MS(ESI):$C_7H_8ClN_3O_2$的计算质量,201.61;m/z实测值,202.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.94(q,J=4.6Hz,1H),6.71(s,1H),2.89(d,J=4.6Hz,3H),2.38(s,3H)。

[1093] 步骤B:6-氯-N2,4-二甲基吡啶-2,3-二胺

[1094] 向6-氯-N,4-二甲基-3-硝基吡啶-2-胺(950mg,4.71mmol,1.0当量)在EtOH(20.0mL)和AcOH(2.00mL)中的溶液中添加铁(2.63g,47.1mmol,10.0当量)。将混合物在30℃搅拌30min。将反应混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。将残留物用EA(50mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,30%v/v)纯化粗产物,以获得呈棕色油状物的6-氯-N2,4-二甲基吡啶-2,3-二胺(330mg,产率40%)。LC-MS(ESI):$C_7H_{10}ClN_3$的计算质量,171.63;m/z实测值,172.1$[M+H]^+$。

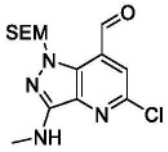
[1095] 步骤C:5-氯-3,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[1096] 向6-氯-N2,4-二甲基吡啶-2,3-二胺(330mg,1.92mmol,1.0当量)在三甲氧基甲烷(20.0mL)中的溶液中添加FA(0.40mL)。将混合物在90℃搅拌2h。将反应混合物冷却至室温并在真空中浓缩。将粗产物通过制备型TLC(PE/EA=2/1v/v)纯化,以获得呈白色固体的5-氯-3,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(330mg,产率94%)。LC-MS(ESI):$C_8H_8ClN_3$的计算质量,181.62;m/z实测值,182.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.38(s,1H),7.21(s,1H),3.80(s,3H),2.56(s,3H)。

[1097] 步骤D:7-(溴甲基)-5-氯-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[1098] 向5-氯-3,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(330mg,1.82mmol,1.0当量)在CCl_4(15.0mL)中的溶液中添加NBS(356mg,2.00mmol,1.1当量)和过氧化苯甲酰(44.0mg,182μmol,0.1当量)。将混合物在90℃搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物用水(20mL)淬灭并用DCM(20mLx3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型TLC(PE/EA=4/1v/v)纯化,以获得呈白色固体的7-(溴甲基)-5-氯-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(210mg,产率44%)。LC-MS(ESI):$C_8H_7BrClN_3$的计算质量,260.52;m/z实测值,261.2$[M+H]^+$。

[1099] 中间体66:5-氯-3-(甲基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[1100] 

[1101] 步骤A:7-溴-5-氯-N-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺

[1102] 在室温向7-溴-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(2.00g,5.29mmol,1.0当量)和Cs_2CO_3(8.63g,26.5mmol,5.0当量)在DMF(20.0mL)中的溶液中添加MeI(7.52g,3.31mL,52.9mmol,10.0当量)。将反应混合物在100℃搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(50mL x3)萃取。将有机层用盐水(50mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过快速色谱法(乙酸乙酯的石油醚溶液,15%v/v)纯化,以得到呈白色固体的7-溴-5-氯-N-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(410mg,产率20%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{20}BrClN_4OSi$的计算质量,390.03;m/z实测值,391.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ

7.97(s,1H),6.57(q,J=5.0Hz,1H),5.82(s,2H),3.66(t,J=8.0Hz,2H),2.97(d,J=5.0Hz,3H),0.89(t,J=8.0Hz,2H),0.00(s,9H)。

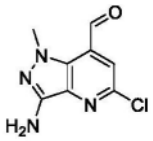
[1103] 步骤B:5-氯-N-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺

[1104] 向7-溴-5-氯-N-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(810mg,2.07mmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(10.0mL)和H_2O(1.50mL)中的搅拌混合物中添加磷酸三钾(658mg,3.10mmol,1.5当量)、乙烯基三氟硼酸钾(55.4mg,414μmol,0.2当量)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)(151mg,207μmol,0.1当量)。将所得混合物在N_2下在80℃搅拌2h。在冷却至室温后,将反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(30mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=3/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的5-氯-N-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(340mg,产率48%)。LC-MS(ESI):$C_{15}H_{23}ClN_4OSi$的计算质量,338.13;m/z实测值,339.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.66(s,1H),7.36(dd,J=17.4,11.0Hz,1H),6.39(d,J=5.0Hz,1H),6.31(d,J=17.2Hz,1H),5.82(d,J=7.8Hz,1H),5.64(s,2H),3.65-3.60(m,2H),2.95(d,J=5.0Hz,3H),0.90(t,J=8.0Hz,2H),0.00(s,9H)。

[1105] 步骤C:5-氯-3-(甲基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[1106] 向5-氯-N-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(120mg,354μmol,1.0当量)在丙酮(10mL)和H_2O(10mL)中的搅拌混合物中添加锇酸钾(VI)二水合物(39.1mg,106μmol,0.3当量)和NMO(83.0mg,708μmol,2.0当量)。将所得混合物在室温搅拌2h。将偏高碘酸钠(454mg,112μL,2.12mmol,6.0当量)添加到以上混合物中并将所得混合物在室温搅拌2h。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(50mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mLx3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=1/1v/v)纯化残留物,以得到呈白色固体的5-氯-3-(甲基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(50.0mg,产率41%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{21}ClN_4O_2Si$的计算质量,340.1;m/z实测值,341.0$[M+H]^+$。

[1107] 中间体67:3-氨基-5-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[1108] 

[1109] 步骤A:7-溴-5-氯-1-甲基-3-硝基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶

[1110] 在室温向7-溴-5-氯-3-硝基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(1.50g,5.41mmol,1.0当量)在DMF(20mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(4.40g,13.5mmol,2.5当量),并将混合物搅拌10min。将MeI(1.15g,507μL,8.11mmol,1.5当量)添加到以上混合物中并将混合物在N_2下在室温搅拌2h。将反应混合物用EA(150mL)稀释并过滤。将滤液用盐水(60mLx5)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(EA/PE=1/5至1/2v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的7-溴-5-氯-1-甲基-3-硝基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(1.17g,

4.01mmol,产率74%)。LC-MS(ESI):$C_7H_4BrClN_4O_2$的计算质量,289.92;m/z实测值,290.93[M+H]$^+$。

[1111] 步骤B:7-溴-5-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺

[1112] 在室温向7-溴-5-氯-1-甲基-3-硝基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(1.17g,4.01mmol,1.0当量)和氯化铵(1.07g,20.1mmol,5.0当量)在THF(40mL)、EtOH(40mL)和H_2O(20mL)中的溶液中添加铁(1.12g,20.1mmol,5.0当量)。将混合物在70℃搅拌1h。在冷却至室温后,将混合物过滤并将滤饼用EA(50mLx3)洗涤。将有机层浓缩并将残留物用EA(150mL)稀释。将有机层用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的7-溴-5-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(1.03g,产率98%)。LC-MS(ESI):$C_7H_6BrClN_4$的计算质量,259.95;m/z实测值,260.95[M+H]$^+$。

[1113] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.84(s,1H),5.83(s,2H),4.13(s,3H)。

[1114] 步骤C:5-氯-1-甲基-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺

[1115] 向7-溴-5-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(650mg,2.49mmol,1.0当量)、乙烯基三氟硼酸钾(433mg,3.23mmol,1.3当量)和磷酸三钾(1.58g,7.46mmol,3.0当量)在1,4-二噁烷(25.0mL)和水(6.00mL)中的溶液中添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)(182mg,249μmol,0.1当量)。将反应混合物在氮气下在80℃搅拌2h。在冷却至室温后,将混合物过滤并将滤液在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=3/1v/v)纯化粗产物,以提供呈黄色固体的5-氯-1-甲基-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(348mg,产率67%)。LC-MS(ESI):$C_9H_9ClN_4$的计算质量,208.05;m/z实测值,209.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.40(s,1H),7.39-7.32(m,1H),6.11(d,J=17.2Hz,1H),5.70(d,J=11.0Hz,1H),5.53(s,2H),3.92(s,3H)。

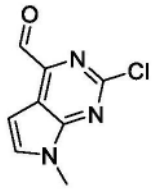
[1116] 步骤D:1-(3-氨基-5-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)乙烷-1,2-二醇

[1117] 向5-氯-1-甲基-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(100mg,479μmol,1.0当量)和锇酸钾(VI)二水合物(17.7mg,47.9μmol,0.1当量)在丙酮(6.00mL)和水(3.00mL)中的溶液中添加锇酸钾(VI)二水合物(17.7mg,47.9μmol,0.1当量)。将反应混合物在室温搅拌2h。将混合物过滤并将滤液在真空中浓缩。将粗产物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化,以得到呈黄色固体的1-(3-氨基-5-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)乙烷-1,2-二醇(63.0mg,产率54%)。LC-MS(ESI):$C_9H_{11}ClN_4O_2$的计算质量,242.06;m/z实测值,243.1[M+H]$^+$。

[1118] 步骤E:3-氨基-5-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[1119] 向1-(3-氨基-5-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)乙烷-1,2-二醇(63.0mg,260μmol,1.0当量)在THF(6.00mL)和水(3.00mL)中的溶液中添加偏高碘酸钠(83.3mg,389μmol,1.5当量)。将反应混合物在室温搅拌2h。将混合物用饱和Na_2SO_3水溶液(30mL)淬灭并用EA(20mLx3)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(EA/PE=1/5v/v)纯化,以得到呈黄色固体的3-氨基-5-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(50.0mg,产率91%)。LC-MS(ESI):$C_8H_7ClN_4O$的计算质量,210.03;m/z实测值,211.04[M+H]$^+$。

[1120] 中间体68:2-氯-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲醛

[1121] 

[1122] 步骤A:2,4-二氯-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[1123] 在0℃向2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.00g,5.32mmol,1.0当量)在DMF(20mL)中的溶液中添加氢化钠(60%悬浮于油中)(0.26g,6.38mmol,1.2当量)。将混合物在0℃搅拌0.5h并添加MeI(906mg,399μL,6.38mmol,1.2当量)。将所得混合物在室温搅拌2h,用水(20mL)稀释,并用乙酸乙酯(20mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至10%v/v)纯化残留物,以提供呈白色固体的2,4-二氯-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.00g,产率93%)。LC-MS(ESI):$C_7H_5Cl_2N_3$的计算质量,202.04;m/z实测值,202.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.73(d,J=3.6Hz,1H),6.66(d,J=3.6Hz,1H),3.80(s,3H)。

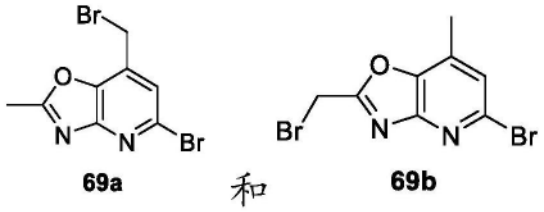
[1124] 步骤B:2-氯-7-甲基-4-乙烯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[1125] 向2,4-二氯-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(600mg,2.97mmol,1.0当量)和三丁基甲锡烷基乙烯(1.41g,1.30mL,4.45mmol,1.5当量)在THF(15.0mL)中的溶液中添加双-(三苯基膦基)-氯化钯(104mg,148μmol,0.05当量)。将混合物在N_2下在75℃搅拌过夜。蒸发后,将反应混合物用H_2O(100mL)稀释并用乙酸乙酯(40mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mLx3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至10%v/v)纯化残留物,以提供呈黄色油状物的2-氯-7-甲基-4-乙烯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(400mg,产率79%)。LC-MS(ESI):$C_9H_8ClN_3$的计算质量,193.63;m/z实测值,194.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.74(d,J=3.6Hz,1H),7.28-7.23(m,1H),6.99(d,J=3.6Hz,1H),6.70(dd,J=17.2,1.6Hz,1H),5.96(dd,J=10.8,1.6Hz,1H),3.88(s,3H)。

[1126] 步骤C:2-氯-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲醛

[1127] 向2-氯-7-甲基-4-乙烯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(300mg,1.55mmol,1.0当量)在丙酮(5.00mL)和H_2O(5.00mL)中的溶液中添加锇酸钾(VI)二水合物(57.1mg,155μmol,0.1当量)和NMO(454mg,3.87mmol,2.5当量)。将混合物在室温搅拌1h,用水(10mL)稀释,并用乙酸乙酯(20mLx3)萃取。将有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)和盐水(10mLx3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物溶解于THF(6.00mL)和H_2O(3.00mL)中,添加偏高碘酸钠(497mg,2.32mmol,1.5当量)。将混合物在N_2下在室温搅拌2h。将反应混合物用饱和亚硫酸钠溶液(2mL)和水(5mL)淬灭,并用乙酸乙酯(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(5mLx3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至50%v/v)纯化残留物,以提供呈白色固体的2-氯-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲醛(100mg,产率33%)。LC-MS(ESI):$C_8H_6ClN_3O$的计算质量,195.61;m/z实测值,196.1[M+1]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.23(s,1H),8.08(d,J=3.6Hz,1H),7.17(d,J=3.6Hz,1H),4.00(s,3H)。

[1128] 中间体69:5-溴-7-(溴甲基)-2-甲基噁唑并[4,5-b]吡啶(69a)和5-溴-2-(溴甲基)-7-甲基噁唑并[4,5-b]吡啶(69b)

[1129] 

[1130] 步骤A:4-甲基-2-硝基吡啶-3-醇

[1131] 在0℃向4-甲基吡啶-3-醇(5.0g,45.8mmol,1.0当量)在浓H_2SO_4(10.0mL)中的溶液中逐滴添加发烟硝酸(3.5mL,45.8mmol,1.5当量),并将混合物在0℃搅拌2h。将混合物用冰水(50mL)淬灭,用NaOH水溶液(8N)调节至pH 6,并用EA(40mLx3)萃取。将合并的有机相用盐水(20mLx3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈淡黄色固体的粗品4-甲基-2-硝基吡啶-3-醇(6.0g,产率85%)。LC-MS(ESI):$C_6H_6N_2O_3$的计算质量,154;m/z实测值,155$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.58(s,1H),7.95(d,J=4.6Hz,1H),7.58(d,J=4.6Hz,1H),2.33(s,3H)。

[1132] 步骤B:6-溴-4-甲基-2-硝基吡啶-3-醇

[1133] 向4-甲基-2-硝基吡啶-3-醇(4.00g,26.0mmol,1.0当量)在MeOH(100mL)中的溶液中添加甲醇钠(2.10g,38.9mmol,1.5当量)。将溶液在室温搅拌15min,然后冷却至0℃。将Br_2(4.56g,1.47mL,28.5mmol,1.1当量)在甲醇(25mL)中的溶液逐滴添加到以上混合物中并将反应混合物在0℃搅拌2h。蒸发后,通过快速柱色谱法在硅胶上(100% CH_2Cl_2)纯化残留物,以获得呈黄色固体的6-溴-4-甲基-2-硝基吡啶-3-醇(4.40g,产率73%)。LC-MS(ESI):$C_6H_5BrN_2O_3$的计算质量,233.02;m/z实测值,233.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.52(s,1H),7.61(s,1H),2.42(s,3H)。

[1134] 步骤C:2-氨基-6-溴-4-甲基吡啶-3-醇

[1135] 向6-溴-4-甲基-2-硝基吡啶-3-醇(3.40g,14.6mmol,1.0当量)和氯化铵(3.90g,2.71mL,73.0mmol,5.0当量)在水(20mL)、乙醇(40mL)和THF(40.0mL)中的溶液中添加铁粉(4.07g,73.0mmol,5.0当量),并将混合物在80℃搅拌2h。在冷却至室温后,将混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。将残留物用EA(50mL)稀释,用盐水(30mLx2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至10%)纯化残留物,以得到呈黄色固体的2-氨基-6-溴-4-甲基吡啶-3-醇(2.40g,产率81%)。LC-MS(ESI):$C_6H_5BrN_2O_3$的计算质量,203.04;m/z实测值,202.9$[M+H]^+$。

[1136] 步骤D:5-溴-2,7-二甲基苯并[d]噁唑

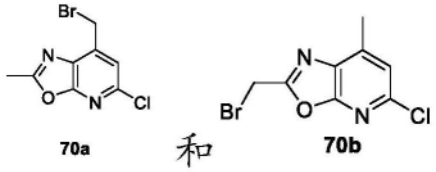
[1137] 向2-氨基-4-溴-6-甲基苯酚(2.70g,13.4mmol,1.0当量)在原乙酸三乙酯(50.0mL)中的溶液中添加乙酸(1.60g,1.54mL,26.7mmol,2.0当量),并将混合物在120℃搅拌16h。蒸发后,通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至30%)纯化残留物,以提供呈黄色油状物的5-溴-2,7-二甲基苯并[d]噁唑(2.30g,产率76%)。LC-MS(ESI):C_9H_8BrNO的计算质量,226.07;m/z实测值,226.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.52(s,1H),2.69(s,3H),2.50(s,3H)。

[1138] 步骤E:5-溴-7-(溴甲基)-2-甲基噁唑并[4,5-b]吡啶(69a)和5-溴-2-(溴甲基)-7-甲基噁唑并[4,5-b]吡啶(69b)

[1139] 将5-溴-2,7-二甲基噁唑并[4,5-b]吡啶(1.00g,4.40mmol,1.0当量)、NBS(1.41g,

7.93mmol,1.8当量)和AIBN(145mg,881μmol,0.2当量)在CCl_4(40mL)中的溶液在80℃搅拌过夜。在冷却至室温后,将混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至10%)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的5-溴-7-(溴甲基)-2-甲基噁唑并[4,5-b]吡啶(800mg,产率31%)和5-溴-2-(溴甲基)-7-甲基噁唑并[4,5-b]吡啶(180mg,产率12%)。LC-MS(ESI):$C_8H_6Br_2N_2O$的计算质量,305.96;m/z实测值,304.8$[M+H]^+$。

[1140] 中间体70:7-(溴甲基)-5-氯-2-甲基噁唑并[5,4-b]吡啶(70a)和2-(溴甲基)-5-氯-7-甲基噁唑并[5,4-b]吡啶(70b)

[1141] 

[1142] 步骤A:6-氯-4-甲基-3-硝基吡啶-2-醇

[1143] 向2,6-二氯-4-甲基-3-硝基吡啶(2.0g,9.7mmol,1.0当量)在H_2O(25.0mL)中的搅拌混合物中添加NaOH(0.77g,19.3mmol,2.0当量)。将所得混合物在70℃搅拌16h。将反应混合物用HCl溶液(1N)调节至pH 4-5并用EtOAc(50mLx3)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=1/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的6-氯-4-甲基-3-硝基吡啶-2-醇(1.20g,产率66%)。LC-MS(ESI):$C_6H_5ClN_2O_3$的计算质量,188.0;m/z实测值,189.0$[M+H]^+$。

[1144] 步骤B:3-氨基-6-氯-4-甲基吡啶-2-醇

[1145] 向6-氯-4-甲基-3-硝基吡啶-2-醇(1.1g,5.8mmol,1.0当量)在EtOH(8.0mL)、THF(8.0mL)和H_2O(4.0mL)中的搅拌溶液中添加铁(1.6g,29.2mmol,5.0当量)和氯化铵(1.6g,29.2mmol,5.0当量)。将反应混合物在80℃搅拌2h。在冷却至室温后,将反应混合物过滤并将滤饼用MeOH(30mLx3)洗涤。将合并的滤液浓缩,以提供呈棕色固体的3-氨基-6-氯-4-甲基吡啶-2-醇(600mg,产率65%)。LC-MS(ESI):$C_6H_7ClN_2O$的计算质量,158.0;m/z实测值,159.0$[M+H]^+$。

[1146] 步骤C:5-氯-2,7-二甲基噁唑并[5,4-b]吡啶

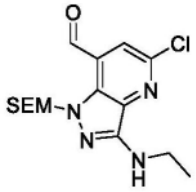
[1147] 向3-氨基-6-氯-4-甲基吡啶-2-醇(550mg,3.5mmol,1.0当量)在AcOH(10.0mL)中的搅拌溶液中添加原乙酸三乙酯(563mg,635μL,3.47mmol,1.0当量)。将反应混合物在氮气气氛下在120℃搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物用稀$NaHCO_3$水溶液调节至pH 7-8并用EtOAc(50mLx3)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=1/1v/v)纯化残留物,以得到呈白色固体的5-氯-2,7-二甲基噁唑并[5,4-b]吡啶(430mg,产率68%)。LC-MS(ESI):$C_8H_7ClN_2O$的计算质量,182.0;m/z实测值,183.0$[M+H]^+$。

[1148] 步骤D:7-(溴甲基)-5-氯-2-甲基噁唑并[5,4-b]吡啶(70a)和2-(溴甲基)-5-氯-7-甲基噁唑并[5,4-b]吡啶(70b)

[1149] 向5-氯-2,7-二甲基噁唑并[5,4-b]吡啶(330mg,1.8mmol,1.0当量)在CCl_4(10.0mL)中的搅拌混合物中添加AIBN(593mg,3.6mmol,2.0当量)和NBS(482mg,2.7mmol,1.5当量)。将所得混合物在氮气气氛下在80℃搅拌2h。在冷却至室温后,将反应混合物用饱

和$Na_2S_2O_3$水溶液(30mL)淬灭并用EtOAc(50mLx3)萃取。将合并的有机层用H_2O(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=1/1v/v)纯化残留物,以得到呈白色固体的7-(溴甲基)-5-氯-2-甲基噁唑并[5,4-b]吡啶(5a)(70.0mg,产率15%)和呈白色固体的2-(溴甲基)-5-氯-7-甲基噁唑并[5,4-b]吡啶(5b)(70.0mg,产率15%)。LC-MS(ESI):$C_8H_6BrClN_2O$的计算质量,259.9;m/z实测值,260.9$[M+H]^+$。

[1150] 中间体71:5-氯-3-(乙基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[1151] 

[1152] 步骤A:7-溴-5-氯-N-乙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺

[1153] 向7-溴-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(1.00g,2.65mmol,1.0当量)在DCM(10.0mL)中的搅拌溶液中添加乙醛(198mg,4.50mmol,1.7当量)和AcOH(0.1mL).将反应混合物在25℃搅拌16h。然后将氰基硼氢化钠(416mg,6.62mmol,2.5当量)分批添加到以上混合物中并将所得混合物在25℃搅拌4h。将反应混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=10/1v/v)纯化残留物,以获得呈绿色油状物的7-溴-5-氯-N-乙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(300mg,产率28%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{22}BrClN_4OSi$的计算质量,404.04;m/z实测值,405.0$[M+H]^+$。

[1154] 步骤B:5-氯-N-乙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺

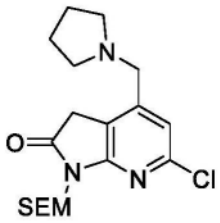
[1155] 向7-溴-5-氯-N-乙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(750mg,1.85mmol,1.0当量)和三氟(乙烯基)硼酸钾(322mg,2.40mmol,1.3当量)在1,4-二噁烷(12.0mL)和水(1.80mL)中的搅拌溶液中添加磷酸三钾(1.18g,5.54mmol,3.0当量)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)(676mg,924μmol,0.5当量)。将反应混合物在氮气气氛下在80℃搅拌8h。在冷却至室温后,将反应混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=10/1v/v)纯化残留物,以获得呈黄色油状物的5-氯-N-乙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(200mg,产率30%)。LC-MS(ESI):$C_{16}H_{25}ClN_4OSi$的计算质量,352.15;m/z实测值,353.1$[M+H]^+$。

[1156] 步骤C:5-氯-3-(乙基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[1157] 在室温向5-氯-N-乙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(330mg,935μmol,1.0当量)在丙酮(8.00mL)和水(4.00mL)中的搅拌溶液中添加锇酸钾(VI)二水合物(172mg,468μmol,0.5当量)和N-甲基吗啉N-氧化物(274mg,2.34mmol,2.5当量)。将反应混合物在氮气气氛下在25℃搅拌1h。然后将偏高碘酸钠(1.00g,4.68mmol,5.0当量)添加到以上混合物中并将所得混合物在25℃搅拌20min。将

反应混合物用水(30mL)淬灭并用EtOAc(40mLx4)萃取。将有机层用盐水(50mLx2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=10/1v/v)纯化残留物,以获得呈红色油状物的5-氯-3-(乙基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(206mg,产率62%)。LC-MS(ESI):$C_{15}H_{23}ClN_4O_2Si$的计算质量,354.13;m/z实测值,355.1$[M+H]^+$。

[1158] 中间体72:6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,3-二氢-2H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮

[1159] 

[1160] 步骤A:6-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[1161] 在0℃向6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(500mg,2.37mmol,1.0当量)在DMF(5.00mL)中的溶液中添加NaH(60%悬浮于油中)(68mg,2.85mmol,1.2当量),并将混合物搅拌30min。在0℃将SEM-Cl(435mg,462μL,2.61mmol,1.1当量)逐滴添加到以上混合物中并将混合物在25℃搅拌2h。将混合物用饱和NH_4Cl水溶液(30.00mL)淬灭并用EA(20mLx3)萃取。将有机层用盐水(20mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,9%v/v)纯化粗产物,以获得呈无色油状物的6-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(650mg,产率80%)。LC-MS(ESI):$C_{15}H_{21}ClN_2O_3Si$的计算质量,340.88;m/z实测值,341.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.02(d,J=3.6Hz,1H),7.74(s,1H),7.06(d,J=3.6Hz,1H),5.74(s,2H),4.07(s,3H),3.65-3.60(m,2H),0.96-0.91(m,2H),-0.00(s,9H)。

[1162] 步骤B:3,3-二溴-6-氯-2-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[1163] 向6-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(650mg,1.91mmol,1.0当量)在t-BuOH(15.0mL)中的溶液中添加NBS(1.70g,9.53mmol,5.0当量)。将混合物在30℃搅拌16h。将反应混合物在真空中浓缩,以得到呈红色固体的粗产物3,3-二溴-6-氯-2-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(980mg,产率99%)。粗产物不经进一步纯化而直接用于下一步骤。LC-MS(ESI):$C_{15}H_{19}Br_2ClN_2O_4Si$的计算质量,514.67;m/z实测值,513.1$[M+H]^+$。

[1164] 步骤C:6-氯-2-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[1165] 向3,3-二溴-6-氯-2-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(980mg,1.90mmol,1.0当量)在THF(10.0mL)和饱和氯化铵水溶液(10mL)中的溶液中添加锌(2.49g,38.1mmol,20.0当量)。将反应混合物在30℃搅拌30min。过滤后,将滤液用水(10mL)稀释并用EA(15mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石

油醚溶液,13%v/v)纯化粗产物,以获得呈红色固体的6-氯-2-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(370mg,产率54%)。LC-MS(ESI):$C_{15}H_{21}ClN_2O_4Si$的计算质量,356.88;m/z实测值,357.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.49(s,1H),5.11(s,2H),3.94(s,5H),3.68-3.61(m,2H),0.94-0.89(m,2H),-0.01(s,9H)。

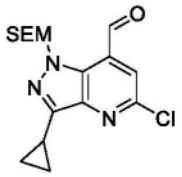
[1166] 步骤D:6-氯-4-(羟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,3-二氢-2H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮

[1167] 在0℃向6-氯-2-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(370mg,1.04mmol,1.0当量)在THF(7.00mL)中的溶液中添加$LiAlH_4$(78.7mg,2.07mmol,2.0当量),并将混合物搅拌30min。将混合物用0℃的$Na_2SO_4.10H_2O$(1g)淬灭,过滤,并将滤液在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,40%v/v)纯化粗产物,以获得呈黄色固体的6-氯-4-(羟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,3-二氢-2H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮(180mg,产率52%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{21}ClN_2O_3Si$的计算质量,328.87;m/z实测值,329.1$[M+H]^+$。

[1168] 步骤E:6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,3-二氢-2H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮

[1169] 在0℃向6-氯-4-(羟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,3-二氢-2H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮(60.0mg,182μmol,1.0当量)在DCM(4.00mL)中的溶液中添加TEA(55.4mg,547μmol,3.0当量)和甲磺酰氯(52.2mg,35.3μL,456μmol,2.5当量)。将混合物在0℃搅拌1h。然后将吡咯烷(64.9mg,912μmol,5.0当量)添加到以上混合物中并将所得反应混合物在30℃搅拌2h。蒸发后,将粗产物通过制备型TLC(DCM/MeOH=15/1v/v)纯化,以获得呈黄色油状物的6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,3-二氢-2H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮(15.0mg,产率21%)。LC-MS(ESI):$C_{18}H_{28}ClN_3O_2Si$的计算质量,381.98;m/z实测值,382.2$[M+H]^+$。

[1170] 中间体73:5-氯-3-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[1171] 

[1172] 步骤A:5-氯-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶

[1173] 向7-溴-5-氯-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(5.00g,21.5mmol,1.0当量)、三氟(乙烯基)硼酸钾(3.46g,25.8mmol,1.2当量)和碳酸钠(5.70g,53.8mmol,2.5当量)在1,4-二噁烷(50.0mL)和水(10.0mL)中的混合物中添加$Pd(Ph_3P)_4$(1.24g,1.08mmol,0.05当量)。将混合物在N_2下在100℃搅拌16h。在冷却至室温后,将混合物用水(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(100mLx3)萃取。将合并的萃取物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。用快速柱色谱法在硅胶上(PE的EA溶液,从0%至40%v/v)纯化残留物,以提供呈灰白色固体的5-氯-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(2.1g,产率54%)。LC-MS(ESI):$C_8H_6ClN_3$的计算质量,179.03;m/z实测值,180.0$[M+H]^+$。

[1174] 步骤B:5-氯-3-碘-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶

[1175] 向5-氯-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(2.10g,11.7mmol,1.0当量)在DMF(20.0mL)中的溶液中添加氢氧化钾(1.18g,21.0mmol,1.8当量)和二碘(4.45g,17.5mmol,1.5当量)。将混合物在室温搅拌2h。将混合物用水(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mLx3)萃取。将合并的萃取物用硫代硫酸钠水溶液(30mLx3)和盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。用快速柱色谱法在硅胶上(PE的EA溶液,从20%至40%v/v)纯化残留物,以提供呈淡黄色固体的5-氯-3-碘-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(2.20g,产率62%)。LC-MS(ESI):$C_8H_5ClIN_3$的计算质量,304.92;m/z实测值,306.1$[M+H]^+$。

[1176] 步骤C:5-氯-3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶

[1177] 在0℃向5-氯-3-碘-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(2.20g,7.20mmol,1.0当量)在DMF(20.0mL)中的溶液中添加NaH(60%悬浮于油中)(0.52g,13.0mmol,1.8当量),并将混合物在N_2下在0℃搅拌20min。然后将SEMCl(1.80g,10.8mmol,1.5当量)逐滴添加到以上混合物中并将混合物在N_2下在0℃搅拌1h。将混合物用冰水(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mLx3)萃取。将合并的萃取物用盐水(40mLx4)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。用快速柱色谱法在硅胶上(PE的EA溶液,从0%至20%v/v)纯化残留物,以提供呈无色油状物的5-氯-3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(1.30g,产率41%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{19}ClIN_3OSi$的计算质量,435.00;m/z实测值,436.2$[M+H]^+$。

[1178] 步骤D:5-氯-3-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶

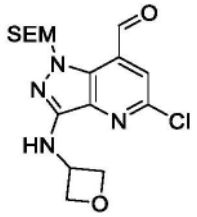
[1179] 向5-氯-3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(500mg,1.15mmol,1.0当量)和环丙基硼酸(148mg,1.72mmol,1.5当量)在1,4-二噁烷(5.0mL)和H_2O(1.0mL)中的搅拌混合物中添加Cs_2CO_3(1.12g,3.44mmol,3.0当量)和$PdCl_2$(dppf)(84.0mg,115μmol,0.1当量)。将所得混合物在N_2下在80℃搅拌5h。将反应混合物冷却至室温,用H_2O(50mL)稀释,并用EtOAc(50mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mLx2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE的EA溶液,从0%至30%v/v)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的5-氯-3-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(130mg,产率32%)。LC-MS(ESI):$C_{17}H_{24}ClN_3OSi$的计算质量,349.14;m/z实测值,350.0$[M+H]^+$。

[1180] 步骤E:5-氯-3-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[1181] 向5-氯-3-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(70.0mg,200μmol,1.0当量)在丙酮(3.0mL)和H_2O(3.0mL)中的搅拌混合物中添加NMO(117mg,1.00mmol,5.0当量)和锇酸钾(VI)二水合物(369mg,1.00mmol,5.0当量)。将所得混合物在室温搅拌1h。将偏高碘酸钠(214mg,1.00mmol,5.0当量)添加到以上混合物中并将所得混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(50mLx3)萃取。将合并的有机层用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE的EA溶液,从0%至15%v/v)纯化残留

物,以得到呈黄色油状物的5-氯-3-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(30.0mg,产率42%)。LC-MS(ESI):$C_{16}H_{22}ClN_3O_2Si$的计算质量,351.12;m/z实测值,352.1$[M+H]^+$。

[1182] 中间体74:5-氯-3-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[1183] 

[1184] 步骤A:7-溴-5-氯-N-(氧杂环丁烷-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺

[1185] 向7-溴-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(1.00g,2.65mmol,1.0当量)在MeOH(20.0mL)中的溶液中添加AcOH(1.05g,1.00mL,17.5mmol,6.60当量)和$MgSO_4$(5.00g,40.5mmol,15.3当量),并将混合物在室温搅拌18h。将氰基硼氢化钠(250mg,3.97mmol,1.5当量)添加到以上混合物中并将混合物在N_2下在室温再搅拌18h。将溶液用H_2O(10mL)稀释并用乙酸乙酯(30mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mLx3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至35%v/v)纯化残留物,以提供呈白色固体的7-溴-5-氯-N-(氧杂环丁烷-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(1.00g,产率87%)。LC-MS(ESI):$C_{15}H_{22}BrClN_4O_2Si$的计算质量,432.04;m/z实测值,433.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.89(s,1H),7.30(d,J=5.0Hz,1H),5.68(s,2H),4.78(s,2H),4.59(s,2H),3.50(t,J=7.8Hz,2H),0.75(t,J=7.8Hz,2H),-0.13(s,9H)。

[1186] 步骤B:5-氯-N-(氧杂环丁烷-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺

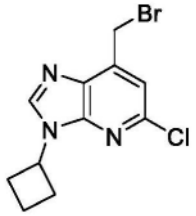
[1187] 向7-溴-5-氯-N-(氧杂环丁烷-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(100mg,231μmol,1.0当量)和乙烯基三氟硼酸钾(37.1mg,277μmol,1.2当量)在二噁烷(10.0mL)和H_2O(1.00mL)中的混合物中添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)(84.3mg,115μmol,0.5当量)和磷酸三钾(147mg,692μmol,3.0当量)。将混合物在N_2下在80℃搅拌18h。将反应混合物冷却至室温并过滤。将滤液浓缩并通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至40%v/v)纯化残留物,以提供呈黄色油状物的5-氯-N-(氧杂环丁烷-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(50.0mg,产率57%)。LC-MS(ESI):$C_{17}H_{25}ClN_4O_2Si$的计算质量,380.14;m/z实测值,381.0$[M+H]^+$。

[1188] 步骤C:5-氯-3-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[1189] 向5-氯-N-(氧杂环丁烷-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(200mg,525μmol,1.0当量)在丙酮(10mL)和水(6.00mL)中的搅拌混合物中添加锇酸钾(VI)二水合物(58.0mg,158μmol,0.3当量)和NMO(185mg,

1.58mmol,3.0当量)。将所得混合物在室温搅拌1h。将偏高碘酸钠(561mg,139μL,2.63mmol,5.0当量)添加到以上混合物中并将所得混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(50mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mLx3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=1/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的5-氯-3-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(80.0mg,产率40%)。LC-MS(ESI):$C_{16}H_{23}ClN_4O_3Si$的计算质量,382.12;m/z实测值,383.1$[M+H]^+$。

[1190] 中间体75:7-(溴甲基)-5-氯-3-环丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[1191] 

[1192] 步骤A:6-氯-N-环丁基-4-甲基-3-硝基吡啶-2-胺

[1193] 在-40℃在N_2气氛下,向2,6-二氯-4-甲基-3-硝基吡啶(3.00g,14.5mmol,1.0当量)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(5.62g,43.5mmol,3.0当量)在DMF(30.0mL)中的溶液中添加环丁基-胺(1.03g,14.5mmol,1.0当量),并将反应混合物在室温搅拌16h。蒸发后,通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,16%v/v)纯化残留物,以获得呈黄色油状物的6-氯-N-环丁基-4-甲基-3-硝基吡啶-2-胺(2.90g,产率82%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_{12}ClN_3O_2$的计算质量,241.68;m/z实测值,242.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.80(d,J=6.8Hz,1H),6.72(s,1H),4.52-4.36(m,1H),2.34(s,3H),2.32-2.19(m,2H),2.13-1.97(m,2H),1.72-1.63(m,2H)。

[1194] 步骤B:6-氯-N2-环丁基-4-甲基吡啶-2,3-二胺

[1195] 向6-氯-N-环丁基-4-甲基-3-硝基吡啶-2-胺(2.90g,12.0mmol,1.0当量)在THF(12.0mL)、EtOH(12.0mL)和H_2O(6.00mL)中的溶液中添加氯化铵(3.21g,60.0mmol,5.0当量)和铁(3.35g,60.0mmol,5.0当量)。将反应在80℃搅拌2h,冷却至室温,并过滤。将滤液在减压下浓缩。将残留物用EA(100mL)稀释,用H_2O(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,33%v/v)纯化粗产物,以获得呈黄色油状物的6-氯-N2-环丁基-4-甲基吡啶-2,3-二胺(2.20g,产率86%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_{14}ClN_3$的计算质量,211.69;m/z实测值,212.1$[M+H]^+$。

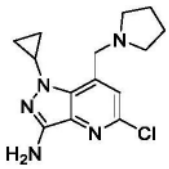
[1196] 步骤C:5-氯-3-环丁基-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[1197] 向6-氯-N2-环丁基-4-甲基吡啶-2,3-二胺(2.20g,10.4mmol,1.0当量)在三甲氧基甲烷(100mL)中的溶液中添加甲酸(5.00mL)并,将反应混合物在90℃搅拌2h。将反应混合物冷却至室温并在真空中浓缩。将残留物用EA(50mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液(50mLx2)和盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,50%v/v)纯化粗产物,以获得呈黄色油状物的5-氯-3-环丁基-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(2.00g,产率86%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{12}ClN_3$的计算质量,221.69;m/z实测值,222.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.64(s,1H),7.21(s,1H),5.09-5.00(m,1H),2.69-2.57(m,2H),2.56(s,3H),2.49-2.42(m,2H),1.92-1.84(m,2H)。

[1198] 步骤D:7-(溴甲基)-5-氯-3-环丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[1199] 向5-氯-3-环丁基-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(330mg,1.49mmol,1.0当量)在CCl_4(2.00mL)中的溶液中添加NBS(291mg,1.64mmol,1.1当量)和BPO(36.1mg,149μmol,0.1当量)。将混合物在90℃搅拌2h。将反应混合物冷却至室温并在真空中浓缩。将残留物用EA(30mL)稀释,用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(20mL)、水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗产物通过制备型TLC(PE/EA=2/1v/v)纯化,以获得呈白色固体的7-(溴甲基)-5-氯-3-环丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(33.0mg,产率7%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{11}BrClN_3$的计算质量,298.98;m/z实测值,300.1$[M+H]^+$。

[1200] 中间体76:5-氯-1-环丙基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺

[1201] 

[1202] 步骤A:7-溴-5-氯-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺

[1203] 在25℃向7-溴-5-氯-3-硝基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(3.0g,10.8mmol,1.0当量)和NH_4Cl(2.9g,54.1mmol,5.0当量)在EtOH(15.0mL)、THF(15.0mL)和H_2O(7.5mL)中的溶液中添加Fe粉(3.0g,54.1mmol,5.0当量)。将反应混合物在80℃搅拌1h。在冷却至室温后,将反应混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。将残留物用H_2O(30mL)稀释并用EA(30mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并过滤。将滤液在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的7-溴-5-氯-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(2.5g,产率93%)。粗产物不经进一步纯化而直接用于下一步骤。LC-MS(ESI):$C_6H_4BrClN_4$的计算质量,245.9;m/z实测值,246.9$[M+H]^+$。

[1204] 步骤B:2-(7-溴-5-氯-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1205] 在25℃向7-溴-5-氯-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(2.5g,10.1mmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(15.0mL)中的溶液中添加异苯并呋喃-1,3-二酮(1.8g,12.1mmol,1.2当量)。将反应混合物在120℃搅拌6h。在冷却至室温后,将反应混合物用水(50mL)淬灭并用EA(50mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=2/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的2-(7-溴-5-氯-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(1.6g,产率42%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_6BrClN_4O_2$的计算质量,375.9;m/z实测值,377.1$[M+H]^+$。

[1206] 步骤C:2-(7-溴-5-氯-1-环丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1207] 在25℃向2-(7-溴-5-氯-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(1.5g,4.0mmol,1.0当量)和环丙基硼酸(1.0g,12.0mmol,3.0当量)在DCE(15.0mL)中的溶液中添加Na_2CO_3(1.3g,12.0mmol,3.0当量)、2,2'-联吡啶(620mg,4.0mmol,1.0当量)和$Cu(OAc)_2$(722mg,4.0mmol,1.0当量)。将反应混合物在O_2(1atm)下在75℃搅拌6h。在冷却至室温后,将反应混合物过滤,将滤液用水(20mL)淬灭并用DCM(30mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=2/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的2-(7-溴-5-氯-1-环丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(800mg,产率48%)。LC-MS(ESI):$C_{17}H_{10}BrClN_4O_2$的计算质

量,416.0;m/z实测值,417.0[M+H]$^+$。

[1208] 步骤D:2-(5-氯-1-环丙基-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1209] 在25℃向2-(7-溴-5-氯-1-环丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(800mg,1.9mmol,1.0当量)在DMF(5.0mL)中的溶液中添加三丁基(乙烯基)锡烷(729mg,2.3mmol,1.2当量)和Pd(PPh_3)$_4$(443mg,383μmol,0.2当量)。将反应混合物在N_2下在75℃搅拌2h。在冷却至室温后,将反应混合物用饱和KF水溶液(10mL)淬灭,搅拌1h,并用EA(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=3/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的2-(5-氯-1-环丙基-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(500mg,产率72%)。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{13}ClN_4O_2$的计算质量,364.1;m/z实测值,365.1[M+H]$^+$。

[1210] 步骤E:2-(5-氯-1-环丙基-7-(1,2-二羟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1211] 在25℃向2-(5-氯-1-环丙基-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(500mg,1.4mmol,1.0当量)在丙酮(6.0mL)和H_2O(6.0mL)中的溶液中添加$K_2OsO_4\cdot 2H_2O$(101mg,274μmol,0.2当量)和NMO(321mg,2.74mmol,2.0当量)。将反应混合物在室温搅拌3h。将反应混合物用水(20mL)淬灭并用DCM(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化,以得到呈黄色固体的2-(5-氯-1-环丙基-7-(1,2-二羟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(500mg,产率92%)。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{15}ClN_4O_4$的计算质量,398.1;m/z实测值,399.1[M+H]$^+$。

[1212] 步骤F:5-氯-1-环丙基-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[1213] 在0℃向2-(5-氯-1-环丙基-7-(1,2-二羟乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(500mg,1.3mmol,1.0当量)在THF(6.0mL)和H_2O(6.0mL)中的溶液中添加$NaIO_4$(536mg,2.5mmol,2.0当量)。将反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(20mL)淬灭并用EA(20mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(PE/EA=2/1v/v)纯化,以得到呈黄色固体的5-氯-1-环丙基-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(400mg,产率87%)。LC-MS(ESI):$C_{18}H_{11}ClN_4O_3$的计算质量,366.1;m/z实测值,367.1[M+H]$^+$。

[1214] 步骤G:2-(5-氯-1-环丙基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

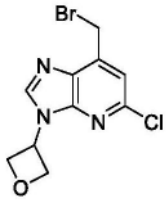
[1215] 在25℃向5-氯-1-环丙基-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(200mg,545μmol,1.0当量)和吡咯烷(116mg,1.6mmol,3.0当量)在DCM(6.0mL)中的溶液中添加AcOH(0.1mL)。将反应混合物在室温搅拌16h。将NaBH(OAc)$_3$(116mg,545μmol,1.0当量)添加到以上混合物中并将反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物用水(20mL)淬灭并用DCM(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化,以得到呈黄色固体的2-(5-氯-1-环丙基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(117mg,产率

51％)。LC-MS(ESI):$C_{22}H_{20}ClN_5O_2$的计算质量,421.1;m/z实测值,422.1[M+H]$^+$。

[1216] 步骤H:5-氯-1-环丙基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺

[1217] 在25℃向2-(5-氯-1-环丙基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(117mg,277μmol,1.0当量)在EtOH(5.0mL)中的溶液中添加水合肼(80％ W.t,在水中)(84.4μL,1.4mmol,5.0当量)。将反应混合物在室温搅拌5min。将反应混合物用水(10mL)淬灭并用EA(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH＝10/1v/v)纯化,以得到呈黄色固体的5-氯-1-环丙基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(50.0mg,产率62％)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{18}ClN_5$的计算质量,291.1;m/z实测值,292.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)7.35(s,1H),5.55(s,2H),4.16(s,2H),3.94-3.88(m,1H),2.64-2.57(m,4H),1.82-1.73(m,4H),1.22-1.17(m,2H),1.08-1.02(m,2H)。

[1218] 中间体77:7-(溴甲基)-5-氯-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[1219] 

[1220] 步骤A:6-氯-4-甲基-3-硝基-N-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-胺

[1221] 在室温向2,6-二氯-4-甲基-3-硝基吡啶(500mg,2.42mmol,1.0当量)在THF(8mL)中的溶液中添加二异丙基乙胺(1.56g,2.09mL,12.1mmol,5.0当量)。然后在-40℃将氧杂环丁烷-3-胺(177mg,2.42mmol,1.0当量)在THF(2mL)中的溶液逐滴添加到以上混合物中,并将反应混合物在室温搅拌16h。将混合物用水(20mL)淬灭并用EtOAc(20mLx3)萃取。将有机层用盐水(20mLx3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA＝10/1v/v)纯化粗产物,以提供呈黄色固体的6-氯-4-甲基-3-硝基-N-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-胺(180mg,产率31％)。LC-MS(ESI):$C_9H_{10}ClN_3O_3$的计算质量,243.04;m/z实测值,244.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.23(d,J＝4.4Hz,1H),6.88(s,1H),4.99-4.97(m,1H),4.80(t,J＝6.8Hz,2H),4.61(t,J＝6.4Hz,2H),2.41(s,3H)。

[1222] 步骤B:6-氯-4-甲基-N2-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2,3-二胺

[1223] 在室温向6-氯-4-甲基-3-硝基-N-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-胺(1.56g,6.40mmol,1.0当量)和氯化铵(1.71g,32.0mmol,5.0当量)在THF(30.0mL)、EtOH(30.0mL)和水(15.0mL)中的溶液中添加铁(1.79g,32.0mmol,5.0当量)。将混合物在70℃搅拌1h。在冷却至室温后,将混合物过滤并将滤饼用EA(100mLx3)洗涤。将滤液浓缩并将残留物用EA(60mL)稀释。将有机层用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的6-氯-4-甲基-N2-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2,3-二胺(1.20g,产率88％)。LC-MS(ESI):$C_9H_{12}ClN_3O$的计算质量,213.07;m/z实测值,214.1[M+H]$^+$。

[1224] 步骤C:5-氯-7-甲基-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[1225] 在室温向6-氯-4-甲基-N2-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2,3-二胺(130mg,608μmol,1.0当量)在原甲酸三甲酯(TMOF)(8.00mL)中的溶液中添加甲酸(0.20mL)。将反应混合物在90℃搅拌2h。蒸发后,通过快速柱色谱法在硅胶上(100％ EA)纯化粗产物,以提供呈黄色固

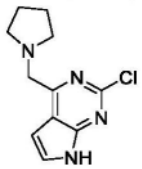
体的5-氯-7-甲基-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(74.0mg,产率54%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_{10}ClN_3O$的计算质量,223.05;m/z实测值,224.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.75(s,1H),7.26(s,1H),5.81-5.73(m,1H),5.09(t,J=6.8Hz,2H),4.99(t,J=7.2Hz,2H),2.58(s,3H)。

[1226] 步骤D:7-(溴甲基)-5-氯-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[1227] 在室温向5-氯-7-甲基-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(350mg,1.56mmol,1.0当量)和N-溴琥珀酰亚胺(306mg,1.72mmol,1.1当量)在CCl_4(20.0mL)中的溶液中添加过氧化苯甲酰(56.9mg,235μmol,0.15当量)。将反应混合物在90℃加热3h。在冷却至室温后,将混合物用饱和$NaHCO_3$溶液(3 0mL)淬灭并用DCM(30mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗产物通过制备型TLC(PE/EA=1/2v/v)纯化,以得到呈黄色油状物的7-(溴甲基)-5-氯-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(50.0mg,产率11%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_9BrClN_3O$的计算质量,300.96;m/z实测值,301.97$[M+H]^+$。

[1228] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.87(s,1H),7.52(s,1H),5.85-5.75(m,1H),5.11(t,J=6.8Hz,2H),5.00(t,J=7.4Hz,2H),4.95(s,2H)。

[1229] 中间体78:2-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[1230] 

[1231] 步骤A:2,4-二氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[1232] 在0℃向2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(5.00g,26.6mmol,1.0当量)在DMF(50.0mL)中的溶液中分批添加NaH(60%悬浮于油中)(1.60g,39.9mmol,1.5当量),并将混合物搅拌1h。然后将SEM-Cl(6.65g,7.06mL,9.9mmol,1.5当量)添加到以上混合物中并将反应混合物在室温搅拌1h。将反应溶液用乙酸乙酯(50mL)稀释,通过添加饱和氯化铵水溶液(30mL)淬灭,并用EA(50mLx3)萃取。将有机相用盐水(50mLx3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并过滤。将滤液在减压下浓缩,以获得呈黄色油状物的2,4-二氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(8.30g,产率88%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{17}C_{12}N_3OSi$的计算质量,317.05;m/z实测值,无质量信号。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.90(d,J=3.6Hz,1H),6.78(d,J=3.6Hz,1H),5.60(s,2H),3.56-3.50(m,2H),0.87-0.81(m,2H),-0.09(s,9H)。

[1233] 步骤B:2-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4-乙烯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[1234] 向2,4-二氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(7.30g,20.6mmol,1.0当量)和双-(三苯基膦基)-氯化钯(1.45g,2.06mmol,0.1当量)在THF(80.0mL)中的溶液中添加二丁基(戊基)(乙烯基)锡烷(8.20g,7.57mL,24.8mmol,1.2当量),并将反应混合物在N_2下在70℃搅拌6h。在冷却至室温后,将反应混合物用乙酸乙酯(200mL)和饱和氟化钾水溶液(200mL)稀释。将混合物搅拌1h,过滤,并将滤液用EA(100mLx3)萃取。将有机相用盐水(150mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。

通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至10%v/v)纯化残留物,以提供呈黄色油状物的2-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4-乙烯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(3.00g,产率47%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{20}ClN_3OSi$的计算质量,309.11;m/z实测值,310.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.88(d,J=3.6Hz,1H),7.30(dd,J=17.2,10.8Hz,1H),7.08(d,J=3.6Hz,1H),6.72(dd,J=17.2,1.2Hz,1H),5.99(dd,J=10.8,1.2Hz,1H),5.67(s,2H),3.68-3.55(m,2H),0.98-0.89(m,2H),0.00(s,9H)。

[1235] 步骤C:2-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲醛

[1236] 向2-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4-乙烯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.00g,3.22mmol,1.0当量)在丙酮(10.0mL)和H_2O(10.0mL)中的溶液中添加$K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$(56.0mg,322μmol,0.1当量)和NMO(753mg,6.43mmol,2.0当量),并将混合物在室温搅拌4h。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残留物用EA(50mL)稀释,用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物溶解于THF(20mL)和H_2O(10mL)中,将高碘酸钠(3.44g,16.1mmol,5.0当量)添加到以上溶液中。将反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(30mL)淬灭并用EA(40mLx3)萃取。将有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至15%v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的2-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲醛(310mg,产率31%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{18}ClN_3O_2Si$的计算质量,311.09;m/z实测值,312.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.17(s,1H),8.17(d,J=3.6Hz,1H),7.18(d,J=3.6Hz,1H),5.74(s,2H),3.67-3.57(m,2H),1.01-0.88(m,2H),0.00(s,9H)。

[1237] 步骤D:2-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

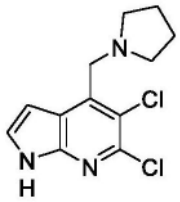
[1238] 向2-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲醛(1.10g,3.53mmol,1.0当量)在DMF(15.0mL)中的溶液中添加吡咯烷(376mg,5.29mmol,1.5当量)和AcOH(21.2mg,353μmol,0.1当量),并将反应在室温搅拌4h。然后将氰基硼氢化钠(665mg,10.6mmol,3.0当量)添加到以上混合物中并将反应在室温搅拌2h。将反应溶液用乙酸乙酯(50mL)稀释,用盐水(30mLx4)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(甲醇的二氯甲烷溶液,从0%至5%v/v)纯化残留物,以提供呈黄色油状物的2-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(800mg,产率56%)。LC-MS(ESI):$C_{17}H_{27}ClN_4OSi$的计算质量,366.16;m/z实测值,367.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.81(d,J=3.6Hz,1H),6.99(d,J=3.6Hz,1H),5.67(s,2H),4.06(s,2H),3.69-3.56(m,2H),2.65-2.62(m,4H),1.84-1.80(m,4H),0.98-0.85(m,2H),0.00(s,9H)。

[1239] 步骤E:2-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[1240] 向2-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(750mg,2.04mmol,1.0当量)在DCM(6.00mL)中的溶液中添加TFA(2.00mL),并将反应混合物在室温搅拌1h。蒸发后,将残留物用MeOH(5.00mL)和NH_4OH(2.00mL)稀释。将所得反应混合物在室温搅拌1h。将混合物在减压下浓缩,以获得呈黄色固体的2-氯-4-

(吡咯烷-1-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(450mg,产率93%)。产物不经进一步纯化而直接用于下一步骤。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{13}ClN_4$的计算质量,236.08;m/z实测值,237.3[M+H]$^+$。

[1241] 中间体79:5,6-二氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[1242] 

[1243] 步骤A:(5,6-二氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇

[1244] 在0℃向5,6-二氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(250mg,1.02mmol,1.0当量)在THF(10.00mL)中的溶液中分批添加LiAlH4(116mg,3.06mmol,3.0当量)。将混合物在0℃搅拌10min。将反应混合物用0℃的$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$(300mg)淬灭并搅拌10min。过滤后,将滤液在真空中浓缩,以提供呈黄色固体的粗产物(5,6-二氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(200mg,产率90%)。粗产物不经进一步纯化而直接用于下一步骤。LC-MS(ESI):$C_8H_6Cl_2N_2O$的计算质量,217.05;m/z实测值,217.1[M+H]$^+$。

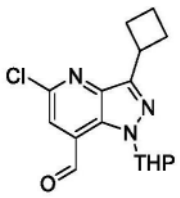
[1245] 步骤B:5,6-二氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[1246] 向(5,6-二氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(200mg,921μmol,1.0当量)在DMSO(8.00mL)中的溶液中添加IBX(纯度45% W.t)(1.15g,1.84mmol,2.0当量)。将混合物在30℃搅拌1h。将混合物用饱和Na_2SO_3水溶液(20mL)淬灭并用EA(10mLx3)萃取。将有机层用$NaHCO_3$水溶液(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型TLC(PE/EA=4/1v/v)纯化,以提供呈黄色固体的5,6-二氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(180mg,产率90%)。LC-MS(ESI):$C_8H_4Cl_2N_2O$的计算质量,215.03;m/z实测值,215.0[M+H]$^+$。

[1247] 步骤C:5,6-二氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[1248] 向5,6-二氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(180mg,837μmol,1.0当量)在DCM(6.00mL)中的溶液中添加AcOH(0.2mL)和吡咯烷(119mg,1.67mmol,2.0当量)。1h后,将三乙酰氧基硼氢化钠(266mg,1.26mmol,1.5当量)添加到以上混合物中并将所得反应混合物在30℃搅拌1h。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(15mL)淬灭并用DCM(15mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化,以提供呈白色固体的5,6-二氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(130mg,产率57%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{13}Cl_2N_3$的计算质量,270.16;m/z实测值,270.2[M+H]$^+$。

[1249] 中间体80:5-氯-3-环丁基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[1250] 

[1251] 步骤A:(6-氯-3-氟吡啶-2-基)(环丁基)甲醇

[1252] 在0℃向6-氯-3-氟吡啶甲醛(3.5g,21.9mmol,1.0当量)在THF(30mL)中的溶液中

逐滴添加环丁基溴化镁(2M THF溶液)(16.5mL,32.9mmol,1.5当量)。将反应混合物在0℃搅拌1h,用水(20mL)淬灭,并用EA(30mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=10/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的(6-氯-3-氟吡啶-2-基)(环丁基)甲醇(1.5g,产率32%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_{11}ClFNO$的计算质量,215.1;m/z实测值,216.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.78(t,J=8.8Hz,1H),7.47(dd,J=8.8,3.2Hz,1H),5.39(d,J=6.2Hz,1H),4.77-4.64(m,1H),2.79-2.69(m,1H),2.80-1.93(m,2H),1.85-1.57(m,4H)。

[1253] 步骤B:(6-氯-3-氟吡啶-2-基)(环丁基)甲酮

[1254] 在25℃向(6-氯-3-氟吡啶-2-基)(环丁基)甲醇(390mg,1.8mmol,1.0当量)在DMSO(8.0mL)中的溶液中添加IBX(506mg,1.8mmol,1.0当量)。将反应混合物在室温搅拌12h。将反应混合物用水(30mL)淬灭并用DCM(30mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mLx3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=2/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的(6-氯-3-氟吡啶-2-基)(环丁基)甲酮(300mg,产率78%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_9ClFNO$的计算质量,213.0;m/z实测值,214.0$[M+H]^+$。

[1255] 步骤C:5-氯-3-环丁基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶

[1256] 在25℃向(6-氯-3-氟吡啶-2-基)(环丁基)甲酮(300mg,1.4mmol,1.0当量)在吡啶(3.0mL)中的溶液中添加水合肼(80%w.t.,在水中)(855μL,14.0mmol,10.0当量)。将反应混合物在微波下在120℃搅拌2h。在冷却至室温后,将反应混合物用稀HCl水溶液(3M)(50mL)淬灭并用EA(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=2/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的5-氯-3-环丁基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(250mg,产率86%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_{10}ClN_3$的计算质量,207.1;m/z实测值,208.1$[M+H]^+$。

[1257] 步骤D:5-氯-3-环丁基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶

[1258] 在25℃向5-氯-3-环丁基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(1.0g,4.8mmol,1.0当量)在DCM(12.0mL)中的溶液中添加对甲苯磺酸(82.9mg,482μmol,0.1当量)和3,4-二氢-2H-吡喃(608mg,7.2mmol,1.5当量)。将反应混合物在室温搅拌16h。将反应混合物用水(10mL)淬灭并用DCM(10mLx3)萃取。将有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液(30mL x2)和盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=5/1v/v)纯化残留物,以得到呈白色固体的5-氯-3-环丁基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(1.2g,产率85%)。LC-MS:292$(M+H)^+$。修改如下:LC-MS(ESI):C15H18ClN3O的计算质量,291.1;m/z实测值,292.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.24(d,J=8.8Hz,1H),7.47(d,J=8.8Hz,1H),5.83(dd,J=9.6,2.2Hz,1H),3.96-3.85(m,2H),3.75-3.70(m,1H),2.53-2.45(m,2H),2.42-2.29(m,2H),2.16-1.93(m,4H),1.79-1.67(m,1H),1.63-1.55(m,2H),1.52-1.42(m,1H)。

[1259] 步骤E:5-氯-3-环丁基-7-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶

[1260] 在N_2下在-78℃,向5-氯-3-环丁基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(200mg,685μmol,1.0当量)在无水THF(3mL)中的溶液中添加正丁基锂(2.5M,正己烷溶液)(411μL,1.1mmol,1.5当量)。将反应混合物在-78℃搅拌0.5h。将I_2(261mg,1.1mmol,1.5当量)在THF(0.5mL)中的溶液逐滴添加到以上混合物中并将所得反应混合物在-78℃搅拌

0.5h。将反应混合物用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(10mL)淬灭并用EA(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=5/1v/v)纯化残留物,以得到呈白色固体的5-氯-3-环丁基-7-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(138mg,产率48%)。LC-MS(ESI):$C_{15}H_{17}ClIN_3O$的计算质量,417.0;m/z实测值,418.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.97(s,1H),6.26(d,J=8.4Hz,1H),3.90-3.81(m,2H),3.75-3.66(m,1H),2.52-2.26(m,6H),2.02(dd,J=18.6,9.6Hz,3H),1.93-1.83(m,1H),1.71-1.60(m,1H),1.56-1.48(m,1H)。

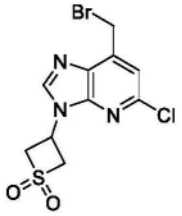
[1261] 步骤F:5-氯-3-环丁基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶

[1262] 在室温向5-氯-3-环丁基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(600mg,1.9mmol,1.0当量)在丙酮(10.0mL)和H_2O(5.0mL)中的溶液中添加锇酸钾(VI)二水合物(139mg,378μmol,0.2当量)和NMO(442mg,3.8mmol,2.0当量)。将反应混合物在25℃搅拌1h。将反应混合物用H_2O(10mL)淬灭并用EA(5mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化,以提供呈棕色固体的1-(5-氯-3-环丁基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)乙烷-1,2-二醇(500mg,产率75%)。LC-MS(ESI):$C_{17}H_{22}ClN_3O_3$的计算质量,351.1;m/z实测值,352.1$[M+H]^+$。

[1263] 步骤G:5-氯-3-环丁基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[1264] 在25℃向1-(5-氯-3-环丁基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)乙烷-1,2-二醇(500mg,1.4mmol,1.0当量)在丙酮(5.0mL)和H_2O(2.5mL)中的溶液中添加$NaIO_4$(608mg,2.8mmol,2.0当量)。将反应混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用H_2O(10mL)淬灭并用EA(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=5/1v/v)纯化残留物,以得到呈白色固体的5-氯-3-环丁基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(400mg,产率88%)。LC-MS(ESI):$C_{16}H_{18}ClN_3O_2$的计算质量,319.1;m/z实测值,320.1$[M+H]^+$。

[1265] 中间体81:3-(7-(溴甲基)-5-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)硫杂环丁烷1,1-二氧化物

[1266] 

[1267] 步骤A:6-氯-4-甲基-3-硝基吡啶-2-胺

[1268] 将2,6-二氯-4-甲基-3-硝基吡啶(3.00g,14.5mmol,1.0当量)悬浮于NH_3-MeOH(7M)(100mL)中。将反应在室温搅拌40h。蒸发后,通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=20/1v/v)纯化粗产物,以提供呈黄色固体的6-氯-4-甲基-3-硝基吡啶-2-胺(1.54g,产率56%)。LC-MS(ESI):$C_6H_6ClN_3O_2$的计算质量,187.01;m/z实测值,188.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.58(s,2H),6,71(s,1H),2.37(s,3H)。

[1269] 步骤B:6-氯-4-甲基吡啶-2,3-二胺

[1270] 在室温向6-氯-4-甲基-3-硝基吡啶-2-胺(1.00g,5.33mmol,10当量)和氯化铵(1.43g,26.7mmol,5.0当量)在EtOH(20.0mL)、THF(20.0mL)和水(10.0mL)中的溶液中添加铁(1.49g,26.7mmol,5.0当量)。将混合物在70℃搅拌1h。在冷却至室温后,将混合物过滤并将滤饼用EA(60mLx3)洗涤。将滤液浓缩并将残留物用EA(60mL)稀释。将有机层用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的6-氯-4-甲基吡啶-2,3-二胺(800mg,产率95%)。LC-MS(ESI):$C_6H_8ClN_3$的计算质量,157.04;m/z实测值,158.2$[M+H]^+$。

[1271] 步骤C:5-氯-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[1272] 在室温向6-氯-4-甲基吡啶-2,3-二胺(1.22g,7.74mmol,1.0当量)在原甲酸三甲酯(TMOF)(30.0mL)中的溶液中添加甲酸(0.75mL)。将反应混合物在90℃搅拌2h。蒸发后,通过快速柱色谱法在硅胶上(EA,100%v/v)纯化粗产物,以提供呈黄色固体的5-氯-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(0.60g,产率46%)。LC-MS(ESI):$C_7H_6ClN_3$的计算质量,167.03;m/z实测值,168.1$[M+H]^+$。

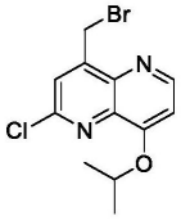
[1273] 步骤D:3-(5-氯-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)硫杂环丁烷1,1-二氧化物

[1274] 在0℃向5-氯-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(100mg,597μmol,1.0当量)在DMF(6mL)中的溶液中添加氢化钠(60%悬浮于油中)(35.8mg,895μmol,15当量)。将混合物在0℃搅拌1h。然后在0℃将3-溴硫杂环丁烷1,1-二氧化物(132mg,716μmol,1.2当量)在DMF(2mL)中的溶液逐滴添加到以上混合物中。将反应混合物在室温搅拌1h,用冷水(15mL)淬灭,并用EtOAc(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗产物通过制备型TLC(EA,100%v/v)纯化,以得到呈黄色固体的3-(5-氯-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)硫杂环丁烷1,1-二氧化物(20.0mg,产率12%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_{10}ClN_3O_2S$的计算质量,271.02;m/z实测值,272.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.67(s,1H),7.30(s,1H),5.53-5.46(m,1H),4.89(d,J=6.8Hz,4H),2.58(s,3H)。

[1275] 步骤E:3-(7-(溴甲基)-5-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)硫杂环丁烷1,1-二氧化物

[1276] 向3-(5-氯-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)硫杂环丁烷1,1-二氧化物(52.0mg,191μmol,1.0当量)和N-溴琥珀酰亚胺(37.5mg,211μmol,1.1当量)在CCl_4(8.00mL)中的悬浮液中添加过氧化苯甲酰(6.95mg,28.7μmol,0.15当量)。将反应混合物在90℃搅拌16h。在冷却至室温后,将混合物用DCM(50mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液(50mLx2)和盐水(50mL)洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型TLC(DCM/MeOH=15/1v/v)纯化,以得到呈白色固体的3-(7-(溴甲基)-5-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)硫杂环丁烷1,1-二氧化物(5.00mg,产率7%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_9BrClN_3O_2S$的计算质量,348.93;m/z实测值,349.94$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.79(s,1H),7.54(s,1H),5.56-5.48(m,1H),5.08(s,2H),4.92(d,J=6.8Hz,4H)。

[1277] 中间体82:4-(溴甲基)-2-氯-8-异丙氧基-1,5-萘啶

[1278] 

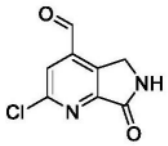
[1279] 步骤A:2-氯-8-异丙氧基-4-甲基-1,5-萘啶

[1280] 向6-氯-8-甲基-1,5-萘啶-4-醇(50.0mg,257μmol,1.0当量)在DMF(2.00mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(251mg,771μmol,3.0当量)和异丙碘(131mg,77.0μL,771μmol,3.0当量)。将混合物在80℃搅拌3h。在冷却至室温后,将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液(5mL)淬灭并用EA(5mLx3)萃取。将有机层用盐水(5mLx4)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型TLC(PE/EA=1/1v/v)纯化,以获得呈黄色油状物的2-氯-8-异丙氧基-4-甲基-1,5-萘啶(60.0mg,产率98%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{13}ClN_2O$的计算质量,236.07;m/z实测值,237.1$[M+H]^+$。

[1281] 步骤B:4-(溴甲基)-2-氯-8-异丙氧基-1,5-萘啶

[1282] 向2-氯-8-异丙氧基-4-甲基-1,5-萘啶(60.0mg,253μmol,1.0当量)在CCl_4(4.00mL)中的溶液中添加NBS(49.6mg,279μmol,1.1当量)和过氧化苯甲酰(6.14mg,25.3μmol,0.1当量)。将混合物在90℃搅拌3h。将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型TLC(PE/EA=2/1v/v)纯化,以获得呈白色固体的4-(溴甲基)-2-氯-8-异丙氧基-1,5-萘啶(35.0mg,产率43%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{12}BrClN_2O$的计算质量,315.60;m/z实测值,316.6$[M+H]^+$。

[1283] 中间体83:2-氯-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-甲醛

[1284] 

[1285] 步骤A:2-(甲氧基羰基)-3-甲基吡啶1-氧化物

[1286] 在0℃向3-甲基吡啶甲酸甲酯(10.0g,66.2mmol,1.0当量)在DCM(150mL)中的搅拌混合物中添加m-CPBA(17.1g,99.2mmol,1.5当量)。将所得混合物在25℃搅拌16h。将反应混合物用$NaHCO_3$水溶液(200mL)淬灭并用EtOAc(200mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=10/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的2-(甲氧基羰基)-3-甲基吡啶1-氧化物(7.0g,产率63%)。LC-MS(ESI):$C_8H_9NO_3$的计算质量,167.06;m/z实测值,168.1$[M+H]^+$。

[1287] 步骤B:2-(甲氧基羰基)-3-甲基-4-硝基吡啶1-氧化物

[1288] 在0℃向2-(甲氧基羰基)-3-甲基吡啶1-氧化物(1.0g,5.98mmol,1.0当量)在浓H_2SO_4(15.0mL)中的搅拌混合物中添加发烟硝酸(1.88g,1.53mL,29.9mmol,5.0当量)。将所得混合物在100℃搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物用稀K_2CO_3水溶液(1N)调节至pH 7-8并用EtOAc(100mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=1/1v/v)纯化残留物,以得到呈白色固体的2-(甲氧基羰基)-3-甲基-4-硝基吡啶1-氧化物(220mg,产率17%)。LC-MS(ESI):$C_8H_8N_2O_5$的计算质量,212.04;m/z实测值,213.0$[M+H]^+$。

[1289] 步骤C:4-溴-2-(甲氧基羰基)-3-甲基吡啶1-氧化物

[1290] 在0℃向2-(甲氧基羰基)-3-甲基-4-硝基吡啶1-氧化物(2.30g,10.8mmol,1.0当量)在AcOH(25.0mL)中的搅拌混合物中添加乙酰溴(6.66g,4.01mL,54.2mmol,5.0当量)。将所得混合物在80℃搅拌1h。在冷却至室温后,将反应混合物用稀$NaHCO_3$水溶液(1N)调节至pH7-8并用EtOAc(100mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=1/1v/v)纯化残留物,以得到呈白色固体的4-溴-2-(甲氧基羰基)-3-甲基吡啶1-氧化物(1.20g,产率45%)。LC-MS(ESI):$C_8H_8BrNO_3$的计算质量,244.97;m/z实测值,245.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.15(d,J=6.8Hz,1H),7.81(d,J=6.8Hz,1H),3.93(s,3H),2.23(s,3H)。

[1291] 步骤D:4-溴-6-氯-3-甲基吡啶甲酸甲酯

[1292] 向4-溴-2-(甲氧基羰基)-3-甲基吡啶1-氧化物(2.50g,10.2mmol,1.0当量)在甲苯(30.0mL)中的搅拌混合物中添加$POCl_3$(3.12g,1.89mL,20.3mmol,2.0当量)。将所得混合物在100℃搅拌2h。在冷却至室温后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL)淬灭并用EtOAc(80mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=5/1v/v)纯化残留物,以获得呈白色固体的4-溴-6-氯-3-甲基吡啶甲酸甲酯(600mg,产率22%)。LC-MS(ESI):$C_8H_7BrClNO_2$的计算质量,262.93;m/z实测值,263.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.58(s,1H),3.92(s,3H),2.59(s,3H)。

[1293] 步骤E:4-溴-3-(溴甲基)-6-氯吡啶甲酸甲酯

[1294] 向4-溴-6-氯-3-甲基吡啶甲酸甲酯(1.20g,4.54mmol,1.0当量)在CCl_4(15.0mL)中的搅拌混合物中添加NBS(969mg,5.44mmol,1.2当量)和过氧化苯甲酰(549mg,2.27mmol,0.5当量)。将所得混合物在N_2下在80℃搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(80mL)淬灭并用EtOAc(80mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=1/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的4-溴-3-(溴甲基)-6-氯吡啶甲酸甲酯(1.10g,产率70%)。LC-MS(ESI):$C_8H_6Br_2ClNO_2$的计算质量,340.85;m/z实测值,341.8$[M+H]^+$。

[1295] 步骤F:4-溴-2-氯-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮

[1296] 向4-溴-3-(溴甲基)-6-氯吡啶甲酸甲酯(1.0g,2.91mmol,1.0当量)在MeOH(9.0mL)中的搅拌混合物中添加氨(3.0mL,77.5mmol,27当量)。将所得混合物在25℃搅拌20min。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(50mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mLx3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=1/1v/v)纯化残留物,以得到呈白色固体的4-溴-2-氯-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮(250mg,产率35%)。LC-MS(ESI):$C_7H_4BrClN_2O$的计算质量,245.92;m/z实测值,246.9$[M+H]^+$。

[1297] 步骤G:2-氯-4-乙烯基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮

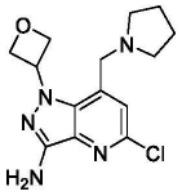
[1298] 向乙烯基三氟硼酸钾(130mg,970μmol,1.2当量)和4-溴-2-氯-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮(200mg,808μmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(10.0mL)和H_2O(1.0mL)中的搅拌溶液中添加$Pd(Ph_3P)_4$(93.4mg,80.8μmol,0.1当量)和Na_2CO_3(257mg,2.42mmol,3.0当量)。将反应混合物在N_2下在95℃搅拌2h。在冷却至室温后,将混合物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(50mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓

缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc＝3/1v/v)纯化残留物,以得到呈棕色固体的2-氯-4-乙烯基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮(120mg,产率76%)。LC-MS(ESI):$C_9H_7ClN_2O$的计算质量,194.02;m/z实测值,195.0$[M+H]^+$。

[1299] 步骤H:2-氯-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-甲醛

[1300] 在-78℃将臭氧鼓泡到2-氯-4-乙烯基-5,6-二氢-7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮(110mg,565μmol,1.0当量)在DCM(10.0mL)中的溶液中,持续1h。完成后,用氮气从反应中清除过量臭氧并添加二甲基硫醚(1mL)。将反应混合物在室温搅拌0.5h。蒸发后,将残留物通过硅胶快速色谱法(PE/EA＝1/1v/v)纯化,以得到呈淡黄色固体的2-氯-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-甲醛(60.0mg,产率54%)。LC-MS(ESI):$C_8H_5ClN_2O_2$的计算质量,196.00;m/z实测值,197.0$[M+H]^+$。

[1301] 中间体84:5-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺

[1302] 

[1303] 步骤A:2-(7-溴-5-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1304] 在0℃向2-(7-溴-5-氯-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(2.4g,6.4mmol,1.0当量)、PPh_3(3.3g,12.7mmol,2.0当量)和氧杂环丁烷-3-醇(94.0mg,12.7mmol,2.0当量)在THF(35.0mL)中的溶液中添加DIAD(2.5mL,12.7mmol,2.0当量),并将混合物在N_2下在50℃搅拌12h。将反应混合物冷却至室温,用H_2O(20mL)淬灭,并用EA(30mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA＝5/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的2-(7-溴-5-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(1.5g,产率54%)。LC-MS(ESI):$C_{17}H_{10}BrClN_4O_3$的计算质量,432.0;m/z实测值,433.0$[M+H]^+$。

[1305] 步骤B:2-(5-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1306] 在25℃向2-(7-溴-5-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(600mg,1.4mmol,1.0当量)在DMF(25.0mL)中的溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$(160mg,138μmol,0.1当量)和三丁基(乙烯基)锡烷(658mg,2.1mmol,1.5当量),并将混合物在N_2下在70℃搅拌3h。将反应混合物冷却至室温,用H_2O(20mL)淬灭,并用EA(30mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA＝5/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的2-(5-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(100mg,产率19%)。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{13}ClN_4O_3$的计算质量,380.1;m/z实测值,381.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)8.09-8.07(m,2H),8.04-8.01(m,2H),7.63(s,1H),7.30(dd,J＝17.2,11.2Hz,1H),6.21-6.12(m,2H),5.84(d,J＝11.8Hz,1H),5.04(d,J＝6.6Hz,4H)。

[1307] 步骤C:2-(5-氯-7-(1,2-二羟乙基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡

啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1308] 在25℃向2-(5-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(332mg,872μmol,1.0当量)在丙酮(10.0mL)和H_2O(5.0mL)中的溶液中添加NMO(204mg,1.7mmol,2当量)和$K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$(64.2mg,174μmol,0.2当量),并将反应混合物在25℃搅拌1h。将反应混合物用H_2O(20mL)淬灭并用EA(30mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并过滤。将滤液在减压下浓缩,以提供呈黄色固体的2-(5-氯-7-(1,2-二羟乙基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(270mg,产率75%)。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{15}ClN_4O_5$的计算质量,414.1;m/z实测值,415.0$[M+H]^+$。

[1309] 步骤D:5-氯-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[1310] 在25℃向2-(5-氯-7-(1,2-二羟乙基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(270mg,651μmol,1.0当量)在THF(10.0mL)和H_2O(5.0mL)中的溶液中添加$NaIO_4$(278mg,1.3mmol,2.0当量),并将反应混合物在25℃搅拌1h。将反应混合物用H_2O(10mL)淬灭,并用EA(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(20mLx2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(PE/EA=1/1v/v)纯化,以提供呈黄色固体的5-氯-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(37.0mg,产率15%)。LC-MS(ESI):$C_{18}H_{11}ClN_4O_4$的计算质量,382.1;m/z实测值,383.0$[M+H]^+$。

[1311] 步骤E:2-(5-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

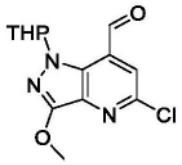
[1312] 在25℃向5-氯-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(100mg,261μmol,1.0当量)和吡咯烷(55.7mg,784μmol,3.0当量)在DCM(10.0mL)中的溶液中添加AcOH(15.7mg,261μmol,1.0当量),将混合物在25℃搅拌12h。将$NaBH(OAc)_3$(166mg,784μmol,3.0当量)添加到以上混合物中并将反应混合物在室温搅拌2.5h。将反应混合物用H_2O(10mL)淬灭并用DCM(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(EA/PE=1/3v/v)纯化,以提供呈黄色固体的2-(5-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(50.0mg,产率44%)。LC-MS(ESI):$C_{22}H_{20}ClN_5O_3$的计算质量,437.1;m/z实测值,438.1$[M+H]^+$。

[1313] 步骤F:5-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺

[1314] 在25℃向2-(5-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(50.0mg,114μmol,1.0当量)在EtOH(3.0mL)中的溶液中添加水合肼(80% W.t,在水中)(10.3mg,343μmol,3.0当量),并将反应混合物在25℃搅拌0.5h。将反应混合物用H_2O(10mL)淬灭并用DCM(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化,以提供呈黄色固体的5-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(22.0mg,产率63%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{18}ClN_5O$的计算质量,307.1;m/z

实测值,308.1[M+H]$^+$。

[1315] 中间体85:5-氯-3-甲氧基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[1316] 

[1317] 步骤A:6-氯-3-氟吡啶甲酸甲酯

[1318] 在0℃向6-氯-3-氟吡啶甲酸(5.00g,28.5mmol,1.0当量)在MeOH(50.0mL)中的溶液中逐滴添加浓H_2SO_4(5.00mL)。将混合物在70℃搅拌16h。蒸发后,将残留物用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭,用水(200mL)稀释,并用EA(200mLx3)萃取。将有机层用盐水(100mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,20%v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的6-氯-3-氟吡啶甲酸甲酯(4.50g,产率75%)。LC-MS(ESI):$C_7H_5ClFNO_2$的计算质量,189.1;m/z实测值,190.1[M+H]$^+$。

[1319] 步骤B:5-氯-1,2-二氢-3H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-酮

[1320] 向6-氯-3-氟吡啶甲酸甲酯(1.50g,7.91mmol,1.0当量)在EtOH(10.0mL)中的搅拌混合物中添加$N_2H_4 \cdot H_2O$(317mg,6.33mmol,0.8当量)。将所得混合物在微波中在110℃搅拌2h。在冷却至室温后,将混合物过滤并将滤饼干燥,以得到呈黄色固体的粗产物5-氯-1,2-二氢-3H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-酮(1.00g,产率67%)。LC-MS(ESI):$C_6H_4ClN_3O$的计算质量,169.1;m/z实测值,170.1[M+H]$^+$。

[1321] 步骤C:5-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-酮

[1322] 向5-氯-1,2-二氢-3H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-酮(1.50g,8.85mmol,1.0当量)和3,4-二氢-2H-吡喃(1.49g,17.7mmol,2.0当量)在DCM(30.0mL)中的溶液中添加4-甲基苯磺酸水合物(168mg,885μmol,0.1当量)。将混合物在室温搅拌16h。将混合物倒入水(5mL)中并用DCM(15mLx3)萃取。将有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液(30mLx2)和盐水(30mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,50%v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的5-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-酮(350mg,产率14%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{12}ClN_3O_2$的计算质量,253.1;m/z实测值,254.1[M+H]$^+$。

[1323] 步骤D:5-氯-3-甲氧基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶

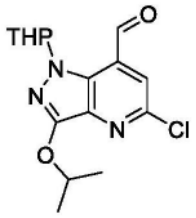
[1324] 在N_2下在0℃,向5-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-酮(140mg,552μmol,1.0当量)在DMF(3.00mL)中的溶液中添加氢化钠(60%悬浮于油中)(15.9mg,662μmol,1.2当量),并将混合物搅拌0.5h。然后将碘甲烷(117mg,828μmol,1.5当量)添加到以上混合物中并将混合物在0℃搅拌1.5h。将混合物用饱和NH_4Cl水溶液(2mL)淬灭,用水(5mL)稀释,并用EtOAc(10mLx3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(PE/EA=3/2v/v)纯化,以获得呈黄色油状物的5-氯-3-甲氧基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(70.0mg,产率43%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{14}ClN_3O_2$的计算质量,267.1;m/z实测值,268.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.20(d,J=8.8Hz,1H),7.51(d,J=8.8Hz,1H),5.74-5.71(m,1H),4.06(s,3H),3.93-3.84(m,

1H),3.74-3.66(m,1H),2.32-2.27(m,1H),1.96-1.92(m,1H),1.85-1.63(m,2H),1.62-1.49(m,2H)。

[1325] 步骤E:5-氯-3-甲氧基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[1326] 在N_2下在-78℃,向5-氯-3-甲氧基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(70.0mg,261μmol,1.0当量)在THF(3.00mL)中的溶液中逐滴添加正丁基锂(1.6M,在己烷中)(245μL,392μmol,1.5当量),并将混合物在-78℃搅拌0.5h。然后将DMF(28.7mg,30.4μL,392μmol,1.5当量)添加到以上混合物中并将混合物在-78℃再搅拌1.5h。将反应混合物升温至室温,用饱和NH_4Cl水溶液(0.5mL)淬灭,用水(5mL)稀释,并用EtOAc(10mLx3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(PE/EA=3/2v/v)纯化,以获得呈黄色油状物的5-氯-3-甲氧基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(60.0mg,产率70%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{13}ClN_3O_3$的计算质量,295.1;m/z实测值,296.1$[M+H]^+$。

[1327] 中间体86:5-氯-3-异丙氧基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[1328] 

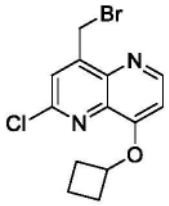
[1329] 步骤A:5-氯-3-异丙氧基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶

[1330] 在N_2下在0℃,向5-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-醇(150mg,591μmol,1.0当量)在DMF(3.00mL)中的溶液中添加NaH(60%悬浮于油中)(17.0mg,710μmol,1.2当量),并将混合物搅拌0.5h。然后将异丙碘(151mg,88.6μL,887μmol,1.5当量)添加到以上混合物中并将混合物在0℃搅拌1.5h。将混合物用饱和NH_4Cl水溶液(2mL)淬灭,用水(5mL)稀释,并用EtOAc(10mL x3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(PE/EA=3/2v/v)纯化,以获得呈黄色油状物的5-氯-3-异丙氧基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(60.0mg,产率31%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{18}ClN_3O_2$的计算质量,295.1;m/z实测值,296.2$[M+H]^+$。

[1331] 步骤B:5-氯-3-异丙氧基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[1332] 在N_2下在-78℃,向5-氯-3-异丙氧基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(60.0mg,203μmol,1.0当量)在THF(3.00mL)中的溶液中添加丁基锂(1.6M,正己烷溶液)(0.19mL,304μmol,1.5当量),并将混合物在-78℃搅拌0.5h。然后将无水N,N-二甲基甲酰胺(22.2mg,304μmol,1.5当量)添加到以上混合物中并将混合物在-78℃再搅拌1.5h。将反应混合物升温至室温,用饱和NH_4Cl水溶液(0.5mL)淬灭,用水(5mL)稀释,并用EtOAc(10mLx3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(PE/EA=3/2v/v)纯化,以获得呈黄色油状物的5-氯-3-异丙氧基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(50.0mg,产率69%)。LC-MS(ESI):$C_{15}H_{18}ClN_3O_3$的计算质量,323.1;m/z实测值,324.2$[M+H]^+$。

[1333] 中间体87:4-(溴甲基)-2-氯-8-环丁氧基-1,5-萘啶

[1334] 

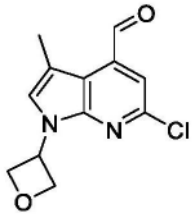
[1335] 步骤A:2-氯-8-环丁氧基-4-甲基-1,5-萘啶

[1336] 向6-氯-8-甲基-1,5-萘啶-4-醇(100mg,514μmol,1.0当量)在DMF(3.00mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(502mg,1.54mmol,3.0当量)和溴环丁烷(208mg,1.54mmol,3.0当量)。将混合物在80℃搅拌3h。在冷却至室温后,将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液(10mL)淬灭并用EA(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mLx4)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型TLC(PE/EA=1/1v/v)纯化,以获得呈黄色油状物的2-氯-8-环丁氧基-4-甲基-1,5-萘啶(120mg,产率94%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{13}ClN_2O$的计算质量,248.71;m/z实测值,249.2$[M+H]^+$。

[1337] 步骤B:4-(溴甲基)-2-氯-8-环丁氧基-1,5-萘啶

[1338] 向2-氯-8-环丁氧基-4-甲基-1,5-萘啶(120mg,483μmol,1.0当量)在CCl_4(7.00mL)中的溶液中添加NBS(95mg,532μmol,1.1当量)和过氧化苯甲酰(11.7mg,48.3μmol,0.1当量)。将混合物在90℃搅拌3h。在冷却至室温后,将反应混合物用水(10mL)淬灭并用DCM(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型TLC(PE/EA=2/1v/v)纯化,以获得呈白色固体的4-(溴甲基)-2-氯-8-环丁氧基-1,5-萘啶(80.0mg,产率50%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{12}BrClN_2O$的计算质量,327.61;m/z实测值,328.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.85(d,J=5.2Hz,1H),8.01(s,1H),7.20(d,J=5.2Hz,1H),5.15(s,2H),5.05-4.97(m,1H),2.61-2.55(m,2H),2.27-2.19(m,2H),1.93-1.84(m,1H),1.76-1.69(m,1H)。

[1339] 中间体88:6-氯-3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[1340] 

[1341] 步骤A:6-氯-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[1342] 在室温向6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(5.0g,23.7mmol,1.0当量)在DMF(66.0mL)中的溶液中添加NIS(16.0g,71.2mmol,3.0当量),并将反应混合物在N_2下在室温搅拌16h。将反应混合物用H_2O(200mL)淬灭并用EA(200mLx3)萃取。将有机层用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(200mLx2)和盐水(200mLx3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=2/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的6-氯-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(5.5g,产率69%)。LC-MS(ESI):$C_9H_6ClIN_2O_2$的计算质量,335.9;m/z实测值,336.9$[M+H]^+$。

[1343] 步骤B:6-氯-3-碘-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[1344] 在25℃向6-氯-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(1.4g,4.2mmol,1.0当量)在DMF(15.0mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(2.7g,8.3mmol,2.0当量)和3-碘氧杂环丁烷(1.2g,6.2mmol,1.5当量)。将反应混合物在N_2下在80℃搅拌4h。在冷却至室温后,将反应混合物过滤并将有机层用H_2O(40mL)淬灭并用EA(40mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mLx4)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=2/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的6-氯-3-碘-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(815mg,产率50%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{10}ClIN_2O_3$的计算质量,391.9;m/z实测值,393.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.42(s,1H),7.46(s,1H),5.95-5.88(m,1H),4.99(d,J=1.6Hz,2H),4.97(d,J=1.6Hz,2H),3.97(s,3H)。

[1345] 步骤C:6-氯-3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[1346] 在25℃向6-氯-3-碘-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(900mg,2.0mmol,1.0当量)和2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼环己烷(50% W.t THF溶液)(644μL,2.0mmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(5.0mL)和H_2O(0.5mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(373mg,0.5mmol,0.3当量)和K_2CO_3(938mg,6.8mmol,3.0当量),并将反应混合物在N_2下在110℃搅拌1h。在冷却至室温后,将反应混合物用H_2O(20mL)淬灭并用EA(20mLx3)萃取。将有机层用盐水(20mLx3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=2/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的6-氯-3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(100mg,产率14%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{13}ClN_2O_3$的计算质量,280.1;m/z实测值,281.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.03(d,J=0.8Hz,1H),7.44(s,1H),5.95-5.86(m,1H),5.01(t,J=7.2Hz,2H),4.91(t,J=7.2Hz,2H),3.94(s,3H),2.33(s,3H)。

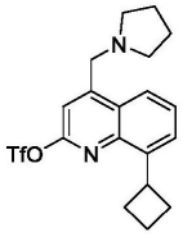
[1347] 步骤D:(6-氯-3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇

[1348] 在0℃向6-氯-3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(175mg,623μmol,1.0当量)在THF(5.0mL)中的溶液中添加$LiAlH_4$(47.3mg,1.3mmol,2.0当量),并将反应混合物在0℃搅拌15min。将反应混合物用水(10mL)淬灭并用EA(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=2/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的(6-氯-3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(138mg,产率88%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{13}ClN_2O_2$的计算质量,252.1;m/z实测值,253.1$[M+H]^+$。

[1349] 步骤E:6-氯-3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[1350] 在25℃向(6-氯-3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(138mg,546μmol,1.0当量)在DMSO(5.0mL)中的溶液中添加IBX(纯度45% W.t)(459mg,1.6mmol,3.0当量),并将反应混合物在25℃搅拌15min。将反应混合物用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(10mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)淬灭,并用EA(20mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mLx3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(PE/EA=5/1v/v)纯化,以提供呈黄色固体的6-氯-3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(75.0mg,产率55%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{11}ClN_2O_2$的计算质量,250.1;m/z实测值,251.1$[M+H]^+$。

[1351] 中间体89:三氟甲磺酸8-环丁基-4-(吡咯烷-1-基甲基)喹啉-2-基酯

[1352] 

[1353] 步骤A:N-(2-溴苯基)-3-氧代丁酰胺

[1354] 将2-溴苯胺(10.00g,58.13mmol,1.0当量)在3-氧代丁酸乙酯(14.72mL,116.3mmol,2.0当量)中的混合物在180℃搅拌2h。蒸发后,通过快速柱色谱法在硅胶上(甲醇的二氯甲烷溶液,从0%至5%v/v)纯化粗产物,以提供呈白色固体的N-(2-溴苯基)-3-氧代丁酰胺(6.50g,产率44%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_{10}BrNO_2$的计算质量,254.99;m/z实测值,256.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.73(s,1H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.69-7.63(m,1H),7.40-7.35(m,1H),7.13(t,J=7.2Hz,1H),3.65(s,2H),2.23(s,3H)。

[1355] 步骤B:8-溴-4-甲基喹啉-2-醇

[1356] 将N-(2-溴苯基)-3-氧代丁酰胺(6.50g,25.4mmol,1.0当量)溶解于浓硫酸(10mL)中并将混合物加热至95℃,持续1h。将粗混合物冷却至室温,倒入冰水(30mL)中,并用乙酸乙酯(50mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mLx3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以提供呈白色固体的8-溴-4-甲基喹啉-2-醇(850mg,产率14%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_8BrNO$的计算质量,236.98;m/z实测值,238.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.23(s,1H),7.83(d,J=8.0Hz,1H),7.76(d,J=8.0Hz,1H),7.17(t,J=7.2Hz,1H),6.51(s,1H),2.45(s,3H)。

[1357] 步骤C:8-溴-4-(溴甲基)喹啉-2-醇

[1358] 向8-溴-4-甲基喹啉-2-醇(1.00g,4.20mmol,1.0当量)在CCl_4(20.0mL)中的搅拌混合物中添加AIBN(138mg,840μmol,0.2当量)和NBS(897mg,5.04mmol,1.2当量)。将所得混合物在N_2下在90℃搅拌3h。在冷却至室温后,将反应混合物用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(80mL)淬灭并用EtOAc(80mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mLx3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=1/1v/v)纯化残留物,以得到呈白色固体的8-溴-4-(溴甲基)喹啉-2-醇(610mg,产率46%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_7Br_2NO$的计算质量,314.89;m/z实测值,316.3$[M+H]^+$。

[1359] 步骤D:8-溴-4-(吡咯烷-1-基甲基)喹啉-2-醇

[1360] 向8-溴-5-(溴甲基)喹啉-2-醇(430mg,1.36mmol,1.0当量)在DCM(5.00mL)中的搅拌混合物中添加DIPEA(263mg,354μL,2.03mmol,1.5当量)。将所得混合物在25℃搅拌10min。然后将吡咯烷(116mg,134μL,1.63mmol,1.2当量)添加到以上混合物中并将所得混合物在25℃搅拌15min。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(40mL)淬灭并用EtOAc(40mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的8-溴-5-(吡咯烷-1-基甲基)喹啉-2-醇(623mg,产率100%,70%纯度)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{15}BrN_2O$的计算质量,306.04;m/z实测值,307.1$[M+H]^+$。

[1361] 步骤E:8-环丁基-4-(吡咯烷-1-基甲基)喹啉-2-醇

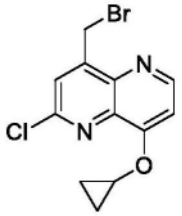
[1362] 在0℃向8-溴-4-(吡咯烷-1-基甲基)喹啉-2-醇(1.10g,3.58mmol,1.0当量)在THF

(10.0mL)和NMP(2.00mL)中的溶液中添加Fe(acac)3(632mg,1.79mmol,0.5当量)和环丁基溴化镁(0.5M THF溶液)(35.8mL,17.9mmol,5.0当量)。将混合物在N_2下在25℃搅拌8h。将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液(50mL)淬灭并用EA(20mLx3)萃取。将有机层用盐水(50mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(MeOH的DCM溶液,4%v/v)纯化粗产物,以获得呈黄色固体的8-环丁基-4-(吡咯烷-1-基甲基)喹啉-2-醇(690mg,产率68%)。LC-MS(ESI):$C_{18}H_{22}N_2O$的计算质量,282.39;m/z实测值,283.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.35(s,1H),7.76(d,J=8.0Hz,1H),7.43(d,J=7.4Hz,1H),7.18(t,J=7.8Hz,1H),6.51(s,1H),4.09-4.01(m,1H),3.77(s,2H),2.52(s,4H),2.41(t,J=7.2Hz,2H),2.07-2.00(m,4H),1.71(s,4H)。

[1363] 步骤F:三氟甲磺酸8-环丁基-4-(吡咯烷-1-基甲基)喹啉-2-基酯

[1364] 在0℃向8-环丁基-4-(吡咯烷-1-基甲基)喹啉-2-醇(100mg,354μmol,1.0当量)在DCM(5.00mL)中的溶液中添加吡啶(140mg,1.77mmol,5.0当量)和Tf_2O(200mg,708μmol,2.0当量)。将混合物在30℃搅拌3h。将反应混合物用水(10mL)淬灭并用DCM(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型TLC(DCM/MeOH=20/1v/v)纯化,以获得呈黄色油状物的三氟甲磺酸8-环丁基-4-(吡咯烷-1-基甲基)喹啉-2-基酯(140mg,产率95%)。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{21}F_3N_2O_3S$的计算质量,414.44;m/z实测值,415.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.17(d,J=8.0Hz,1H),7.80(d,J=7.2Hz,1H),7.75-7.68(m,1H),7.58(s,1H),4.34-4.22(m,1H),4.14(s,2H),2.57(s,4H),2.47-2.39(m,2H),2.25-2.14(m,2H),2.10-2.04(m,1H),1.89-1.82(m,1H),1.74(s,4H)。

[1365] 中间体90:4-(溴甲基)-2-氯-8-环丙氧基-1,5-萘啶

[1366] 

[1367] 步骤A:2-氯-8-环丙氧基-4-甲基-1,5-萘啶

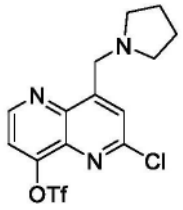
[1368] 向6-氯-8-甲基-1,5-萘啶-4-醇(300mg,1.54mmol,1.0当量)在DMF(6.00mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(1.51g,4.62mmol,3.0当量)和溴环丙烷(1.68g,13.9mmol,9.0当量)。将混合物在140℃搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液(15mL)淬灭并用EA(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(20mLx4)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,30%v/v)纯化粗产物,以获得呈黄色油状物的2-氯-8-环丙氧基-4-甲基-1,5-萘啶(60.0mg,产率16%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{11}ClN_2O$的计算质量,234.68;m/z实测值,235.1$[M+H]^+$。

[1369] 步骤B:4-(溴甲基)-2-氯-8-环丙氧基-1,5-萘啶

[1370] 向2-氯-8-环丙氧基-4-甲基-1,5-萘啶(60.0mg,256μmol,1.0当量)在CCl_4(7.00mL)中的溶液中添加NBS(50.1mg,281μmol,1.1当量)和过氧化苯甲酰(6.19mg,25.6μmol,0.1当量)。将混合物在90℃搅拌8h。在冷却至室温后,将反应混合物用水(10mL)淬灭并用DCM(10mLx3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型TLC(PE/EA=2/1v/v)纯化,以获得呈白色固体的4-(溴甲基)-2-氯-8-环丙氧基-1,5-萘啶

(20.0mg,产率24%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{10}BrClN_2O$的计算质量,313.58;m/z实测值,314.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.00(d,J=5.2Hz,1H),8.08(s,1H),7.69(d,J=5.2Hz,1H),5.22(s,2H),4.27-4.22(m,1H),1.04-0.99(m,2H),0.96-0.91(m,2H)。

[1371] 中间体91:三氟甲磺酸6-氯-8-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-4-基酯

[1372] 

[1373] 步骤A:5-(((6-氯-4-甲基吡啶-3-基)氨基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮

[1374] 将6-氯-4-甲基吡啶-3-胺(12.5g,87.7mmol,1.0当量)和2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(12.6g,87.7mmol,1.0当量)的混合物加热至100℃,并将混合物搅拌10min,直至材料消失。然后将$CH(OMe)_3$(125mL)添加到以上混合物中并将所得反应混合物在100℃搅拌30min。将溶液冷却至室温并沉淀出固体。过滤后,将滤饼用MTBE(100mL)洗涤并干燥,以得到呈白色固体的5-(((6-氯-4-甲基吡啶-3-基)氨基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(20.0g,产率77%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{13}ClN_2O_4$的计算质量,296.06;m/z实测值,297.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.15(s,1H),8.62(s,1H),8.57(s,1H),7.54(s,1H),2.35(s,3H),1.69(s,6H)。

[1375] 步骤B:6-氯-8-甲基-1,5-萘啶-4-醇

[1376] 将溶剂二苯基醚(230mL)加热至220℃,并将5-(((6-氯-4-甲基吡啶-3-基)氨基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(5.00g,16.9mmol,1.0当量)添加到二苯基醚中。将混合物在220℃搅拌30min。将反应混合物冷却至室温并沉淀出固体。过滤后,将滤饼用MTBE(100mL)洗涤并干燥,以获得呈黄色固体的产物6-氯-8-甲基-1,5-萘啶-4-醇(1.50g,产率46%)。LC-MS(ESI):$C_9H_7ClN_2O$的计算质量,194.02;m/z实测值,195.1[M+H]$^+$。

[1377] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.46(s,1H),7.96(s,1H),7.66(s,1H),6.36(s,1H),2.55(s,3H)。

[1378] 步骤C:三氟甲磺酸6-氯-8-甲基-1,5-萘啶-4-基酯

[1379] 在0℃向6-氯-8-甲基-1,5-萘啶-4-醇(1.00g,5.14mmol,1.0当量)和TEA(1.04g,1.43mL,10.3mmol,2.0当量)在DCM(10.0mL)中的溶液中添加Tf_2O(2.17g,1.29mL,7.71mmol,1.5当量)。将反应混合物在25℃搅拌2h。将混合物用DCM(50mL)稀释,用盐水(20mLx2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=5/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的三氟甲磺酸6-氯-8-甲基-1,5-萘啶-4-基酯(1.30g,产率78%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_6ClF_3N_2O_3S$的计算质量,325.97;m/z实测值,327.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.19(d,J=5.0Hz,1H),8.10(d,J=5.0Hz,1H),7.98(s,1H),2.80(s,3H)。

[1380] 步骤D:(溴甲基)-6-氯-1,5-萘啶-4-基三氟甲磺酸酯

[1381] 向6-氯-8-甲基-1,5-萘啶-4-基三氟甲磺酸酯(870mg,2.66mmol,1.0当量)和NBS(521mg,2.93mmol,1.1当量)在CCl_4(20.0mL)中的溶液中添加过氧化苯甲酰(96.8mg,399μ

mol,0.15当量)。将反应混合物在N_2气氛下在90℃搅拌2h。蒸发后,将残留物用EA(50mL)稀释,用饱和Na_2SO_3水溶液(50mLx2)和盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=2/1v/v)纯化残留物,以获得呈白色固体的8-(溴甲基)-6-氯-1,5-萘啶-4-基三氟甲磺酸酯(400mg,产率37%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_5BrClF_3N_2O_3S$的计算质量,403.88;m/z实测值,405.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.27(d,J=5.0Hz,1H),8.26(s,1H),8.17(d,J=5.0Hz,1H),5.20(s,2H)。

[1382] 步骤E:6-氯-8-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-4-三氟甲磺酸基酯

[1383] 向8-(溴甲基)-6-氯-1,5-萘啶-4-基三氟甲磺酸酯(1.10g,2.71mmol,1.0当量)和DIPEA(1.05g,8.14mmol,3.0当量)在DCM(10.0mL)中的溶液中添加吡咯烷(174mg,2.44mmol,0.9当量)。将反应混合物在25℃搅拌1h。蒸发后,通过快速柱色谱法在硅胶上(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化残留物,以获得呈黄色油状物的6-氯-8-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-4-基三氟甲磺酸酯(800mg,产率75%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{13}ClF_3N_3O_3S$的计算质量,395.03;m/z实测值,396.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.20(d,J=4.8Hz,1H),8.13(d,J=4.8Hz,1H),7.96(s,1H),4.37(s,2H),2.67(s,4H),1.80(s,4H)。

[1384] 中间体92:6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲醛

[1385] 

[1386] 步骤A:6-氯-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯

[1387] 向6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯(5.00g,22.6mmol,1.0当量)在DMF(80.0mL)中的溶液中添加K_2CO_3(3.12g,22.6mmol,1.0当量),并将混合物在25℃搅拌10min。然后将二碘(14.3g,56.5mmol,2.5当量)添加到以上混合物中并将所得混合物在110℃搅拌16h。在冷却至室温后,将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(60mL)淬灭并用EtOAc(150mLx3)萃取。将有机层用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(100m Lx3)和盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=1/1v/v)纯化残留物,以获得呈白色固体的6-氯-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯(4.40g,产率55%)。LC-MS(ESI):$C_9H_7ClIN_3O_2$的计算质量,350.93;m/z实测值,352.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.60(s,1H),7.55(s,1H),4.48(q,J=7.2Hz,2H),1.42(t,J=7.2Hz,3H)。

[1388] 步骤B:6-氯-3-碘-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯

[1389] 在25℃向6-氯-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯(1.00g,2.84mmol,1.0当量)在DMA(15.0mL)中的溶液中添加K_2CO_3(1.18g,8.53mmol,3.0当量)和3-碘氧杂环丁烷(785mg,4.27mmol,1.5当量),并将混合物在80℃搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物用水(20mL)淬灭并用EtOAc(30mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mLx3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。用快速柱色谱法在硅胶上(EA的PE溶液,从0%至20%v/v)纯化残留物,以提供呈黄色固体的6-氯-3-碘-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯(540mg,产率47%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{11}ClIN_3O_3$的计算质量,406.95;m/z实测值,

408.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.61(s,1H),6.12-6.05(m,1H),5.03-4.99(m,4H),4.48(q,J=7.2Hz,2H),1.42(t,J=7.2Hz,3H)。

[1390] 步骤C:6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯

[1391] 在25℃向6-氯-3-碘-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯(1.25g,3.07mmol,1.0当量)在DMF(30.0mL)中的溶液中添加二氟(氟-磺酰基)乙酸甲乙酯(1.77g,9.20mmol,3.0当量)和CuI(1.75g,9.20mmol,3.0当量)。将混合物在N2下在80℃搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物过滤并将滤液用EA(100mL)稀释。将有机层用盐水(50mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。用快速柱色谱法在硅胶上(EA的PE溶液,从0%至20%v/v)纯化残留物,以提供呈黄色固体的6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯(900mg,产率84%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{11}ClF_3N_3O_3$的计算质量,349.04;m/z实测值,350.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.86(s,1H),6.25-6.17(m,1H),5.06-5.02(m,4H),4.43(q,J=7.2Hz,2H),1.35(t,J=7.2Hz,3H)。

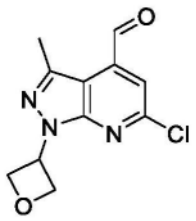
[1392] 步骤D:(6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)甲醇

[1393] 在N_2下在0℃,向6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯(400mg,1.14mmol,1.0当量)在THF(10.0mL)中的溶液中添加$LiAlH_4$(52.1mg,1.37mmol,1.2当量),持续10min。将混合物用饱和NH_4Cl水溶液(5mL)淬灭,用水(5mL)稀释,并用EtOAc(10mLx3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩,以获得呈棕色固体的粗产物(6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)甲醇(200mg,产率57%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_9ClF_3N_3O_2$的计算质量,307.1;m/z实测值,308.1[M+H]$^+$。

[1394] 步骤E:6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲醛

[1395] 在25℃向(6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)甲醇(300mg,975μmol,1.0当量)在DMSO(10.0mL)中的溶液中添加IBX(546mg,1.95mmol,2.0当量),并将混合物在室温搅拌2h。将混合物用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(5mL)淬灭,用水(5mL)稀释,并用EtOAc(10mLx3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。用快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至100%v/v)纯化残留物,以提供呈黄色固体的6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲醛(40.0mg,产率12%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_7ClF_3N_3O_2$的计算质量,305.1;m/z实测值,306.1[M+H]$^+$。

[1396] 中间体93:6-氯-3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲醛

[1397] 

[1398] 步骤A:6-羟基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯

[1399] 向5-甲基-1H-吡唑-3-胺(4.0g,41.2mmol,1.0当量)在H_2O(6.0mL)中的溶液中添加(Z)-1,4-二乙氧基-1,4-二氧代丁-2-烯-2-醇钠(8.66g,41.2mmol,1.0当量)和AcOH(2.0mL)。将混合物在85℃搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物过滤并将滤饼干燥,以得到呈棕色固体的6-羟基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯(2.30g,产率25%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_{11}N_3O_3$的计算质量,221.08;m/z实测值,222.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.06(s,1H),11.95(s,1H),6.46(s,1H),4.35(q,J=7.2Hz,2H),2.46(s,3H),1.33(t,J=7.2Hz,3H)。

[1400] 步骤B:6-氯-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯

[1401] 向6-羟基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯(11.5g,52.0mmol,1.0当量)在甲苯(120mL)中的溶液中添加DBU(15.8g,104mmol,2.0当量),并将混合物在25℃搅拌10min。然后将三氯氧磷(12.0g,78.0mmol,1.5当量)添加到以上混合物中并将所得混合物在100℃搅拌2h。在冷却至室温后,将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(150mL)淬灭并用EtOAc(300mLx3)萃取。将有机层用盐水(300mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE:乙酸乙酯=1:1)纯化残留物,以获得呈白色固体的6-氯-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯(3.0g,产率24%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_{10}ClN_3O_2$的计算质量,239.05;m/z实测值,240.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.46(s,1H),4.35(q,J=7.2Hz,2H),2.45(s,3H),1.33(t,J=7.2Hz,3H)。

[1402] 步骤C:6-氯-3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[1403] 向6-氯-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯(500mg,2.09mmol,1.0当量)在DMF(15.0mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(1.36g,4.18mmol,2.0当量),并将混合物在25℃搅拌10min。然后将3-碘氧杂环丁烷(576mg,3.13mmol,1.5当量)添加到以上混合物中并将混合物在100℃搅拌10h。在冷却至室温后,将MeI(318mg,140μL,2.24mmol,2.0当量)添加到以上混合物中并将混合物在25℃搅拌1h。将混合物倒入水(30mL)中并用EA(30mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型TLC(PE/EA=5/1v/v)纯化,以得到呈白色固体的6-氯-3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸(200.0mg,产率40%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{12}ClN_3O_3$的计算质量,281.06;m/z实测值,282.06$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.61(s,1H),6.06(p,J=7.0Hz,1H),5.08-4.92(m,4H),3.98(s,3H),2.65(s,3H)。

[1404] 步骤D:(6-氯-3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)甲醇

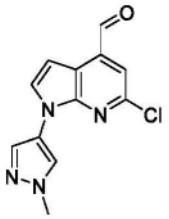
[1405] 在0℃向6-氯-3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸甲酯(580mg,2.06mmol,1.0当量)在THF(30.0mL)中的溶液中分批添加$LiAlH_4$(156mg,4.12mmol,2.0当量)。将混合物在25℃搅拌2h。将残留物用$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化,以得到呈黄色固体的(6-氯-3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)甲醇(520.2mg,产率100%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{12}ClN_3O_2$的计算质量,253.06;m/z实测值,254.06$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.22(s,1H),5.98(p,J=7.0Hz,1H),5.71(t,J=5.6Hz,1H),5.06-4.93(m,6H),2.63(s,3H)。

[1406] 步骤E:6-氯-3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲醛

[1407] 向(6-氯-3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)甲醇

(150mg,591μmol,1.0当量)在DMSO(10.0mL)中的搅拌混合物中添加IBX(248mg,887μmol,1.5当量)。将所得混合物在25℃搅拌1h。将反应混合物用饱和Na_2SO_3水溶液(30mL)淬灭并用EtOAc(20mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mLx3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=5/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的6-氯-3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲醛(110mg,产率74%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{10}ClN_3O_2$的计算质量,251.05;m/z实测值,252.0$[M+H]^+$。

[1408] 中间体94:6-氯-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[1409] 

[1410] 步骤A:6-氯-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[1411] 向6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(500mg,2.37mmol,1.0当量)、(1-甲基-1H-吡唑-4-基)硼酸(897mg,7.12mmol,3.0当量)、碳酸钠(1.26g,11.9mmol,5.0当量)在1,2-二氯乙烷(50.0mL)中的悬浮液中添加$Cu(OAc)_2$(862mg,4.75mmol,2.0当量)和2,2'-联吡啶(742mg,4.75mmol,2.0当量),并将混合物在O_2(1atm)下在90℃搅拌24h。在冷却至室温后,将混合物过滤并将滤液用乙酸乙酯(100mL)稀释。将有机层用饱和氯化铵水溶液(50mL)、水(50mL)和饱和盐水(50mL)洗涤,并经硫酸镁干燥。将滤液在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=3/1v/v)纯化残留物,以提供呈黄色固体的6-氯-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(40.0mg,产率6%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{11}ClN_4O_2$的计算质量,290.06;m/z实测值,291.1$[M+H]^+$。

[1412] 步骤B:(6-氯-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇

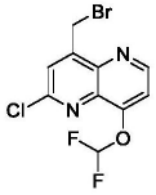
[1413] 在0℃向6-氯-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(124mg,427μmol,1.0当量)在THF(10.0mL)中的溶液中添加氢化铝锂(32.4mg,853μmol,2.0当量)。将反应混合物在0℃搅拌20min。将反应混合物用$Na_2SO_4\cdot 10H_2O$淬灭并搅拌30min。将混合物过滤并将滤液用水(10mL)稀释,并用乙酸乙酯(10mLx3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩,以得到呈黄色油状物的(6-氯-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(85.0mg,产率76%)。将粗产物不经进一步纯化而直接用于下一步骤。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{11}ClN_4O$的计算质量,262.06;m/z实测值,263.2$[M+H]^+$。

[1414] 步骤C:6-氯-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[1415] 在室温向(6-氯-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(85.0mg,324μmol,1.0当量)在DMSO(8.00mL)中的溶液中添加IBX(纯度45% W.t)(227mg,809μmol,2.5当量)。将反应混合物在30℃搅拌30min。将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(20mLx3)萃取。将合并的有机萃取物用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(30mLx2)、饱和$NaHCO_3$水溶液(30mLx2)和盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗产物通过制备型TLC(PE/EA=1/1v/v)纯化,以提供呈黄色固体的6-氯-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(58.0mg,产率69%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_9ClN_4O$的计算质量,

260.05;m/z实测值,261.1[M+H]$^+$。

[1416] 中间体95:4-(溴甲基)-2-氯-8-(二氟甲氧基)-1,5-萘啶

[1417] 

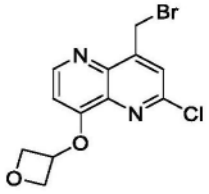
[1418] 步骤A:2-氯-8-(二氟甲氧基)-4-甲基-1,5-萘啶

[1419] 向6-氯-8-甲基-1,5-萘啶-4-醇(100mg,514μmol,1.0当量)在DMF(3.00mL)中的溶液中添加K_2CO_3(178mg,1.28mmol,2.5当量)和2-氯-2,2-二氟乙酸钠(118mg,771μmol,1.5当量)。将混合物在80℃搅拌3h。在冷却至室温后,将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液(8mL)淬灭并用EA(5mLx3)萃取。将有机层用盐水(5mLx4)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型TLC(PE/EA=1/1v/v)纯化,以获得呈白色固体的2-氯-8-(二氟甲氧基)-4-甲基-1,5-萘啶(84.0mg,产率66%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_7ClF_2N_2O$的计算质量,244.63;m/z实测值,245.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.97(d,J=5.2Hz,1H),7.83(d,J=0.8Hz,1H),7.88-7.50(dd,J=72.6,1H),7.59(d,J=5.2Hz,1H),2.75(d,J=0.8Hz,3H)。

[1420] 步骤B:4-(溴甲基)-2-氯-8-(二氟甲氧基)-1,5-萘啶

[1421] 向2-氯-8-(二氟甲氧基)-4-甲基-1,5-萘啶(68.0mg,278μmol,1.0当量)在CCl_4(7.00mL)中的溶液中添加NBS(54.4mg,306μmol,1.1当量)和过氧化苯甲酰(6.73mg,27.8μmol,0.1当量)。将混合物在90℃搅拌8h。在冷却至室温后,将反应混合物用水(10mL)淬灭并用DCM(10mLx3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型TLC(PE/EA=4/1v/v)纯化,以获得呈黄色固体的4-(溴甲基)-2-氯-8-(二氟甲氧基)-1,5-萘啶(66.0mg,产率73%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_6BrClF_2N_2O$的计算质量,323.52;m/z实测值,324.1[M+H]$^+$。

[1422] 中间体96:4-(溴甲基)-2-氯-8-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-1,5-萘啶

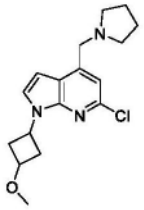
[1423] 

[1424] 步骤A:2-氯-4-甲基-8-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-1,5-萘啶

[1425] 向6-氯-8-甲基-1,5-萘啶-4-醇(500mg,2.57mmol,1.0当量)在DMF(10.0mL)中的溶液中添加3-碘氧杂环丁烷(1.42g,7.71mmol,3.0当量)和Cs_2CO_3(2.51g,7.71mmol,3.0当量)。将反应混合物在80℃搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物用EA(100mL)稀释,用水(30mLx4)和盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=2/1v/v)纯化残留物,以获得呈黄色油状物的2-氯-4-甲基-8-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-1,5-萘啶(330mg,产率51%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{11}ClN_2O_2$的计算质量,250.05;m/z实测值,251.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.79(d,J=5.2Hz,1H),7.77(d,J=0.8Hz,1H),6.98(d,J=5.2Hz,1H),5.65-5.47(m,1H),5.05(t,J=7.0Hz,2H),4.72-4.69(m,2H),2.72(s,3H)。

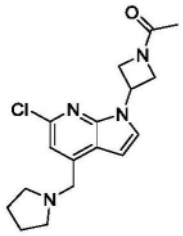
[1426] 步骤B:4-(溴甲基)-2-氯-8-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-1,5-萘啶在N_2气氛下,向2-氯-4-甲基-8-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-1,5-萘啶(300mg,1.20mmol,1.0当量)和NBS(234mg,1.32mmol,1.1当量)在CCl_4(20.00mL)中的溶液中添加AIBN(19.7mg,120μmol,0.1当量)。将反应混合物在N_2气氛下在90℃搅拌3h。在冷却至室温后,将反应混合物在减压下浓缩并将残留物通过制备型TLC(PE/EA=2/1v/v)纯化,以获得呈黄色油状物的4-(溴甲基)-2-氯-8-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-1,5-萘啶(40.0mg,产率10%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{10}BrClN_2O_2$的计算质量,327.96;m/z实测值,329.0$[M+H]^+$。

[1427] 中间体97:6-氯-1-(3-甲氧基环丁基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[1428] 

[1429] 在25℃向6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(50.0mg,212μmol,1.0当量)在DMF(3.00mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(207mg,636μmol,3.0当量)和甲磺酸3-甲氧基环丁基酯(115mg,636μmol,3.0当量)。将混合物在80℃搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物用水(10mL)淬灭并用EtOAc(20mLx3)萃取。将有机层用盐水(15mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化,以提供呈黄色固体的6-氯-1-(3-甲氧基环丁基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(30.0mg,产率44%)。LC-MS(ESI):$C_{17}H_{22}ClN_3O$的计算质量,319.15;m/z实测值,320.0$[M+H]^+$。

[1430] 中间体98:1-(3-(6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮

[1431] 

[1432] 步骤A:3-(6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1433] 在25℃向6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(400mg,1.7mmol,1.0当量)在DMF(10mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(1.7g,5.1mmol,3.0当量)和3-溴氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(481mg,2.0mmol,1.2当量)。将反应混合物在80℃搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物用H_2O(20mL)淬灭并用EtOAc(20mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化残留物,以得到呈白色固体的3-(6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(500mg,产率75%)。LC-MS(ESI):$C_{20}H_{27}ClN_4O_2$的计算质量,390.2;m/z实测值,391.2$[M+H]^+$。

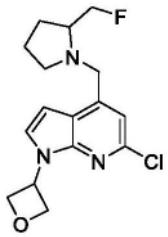
[1434] 步骤B:1-(氮杂环丁烷-3-基)-6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[1435] 在25℃向3-(6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,512μmol,1.0当量)在DCM(6.0mL)中的溶液中添加TFA(2.0mL)。将反应混合物在室温搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈黄色油状物的1-(氮杂环丁烷-3-基)-6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(130mg,产率87%)。将粗产物不经进一步纯化而直接用于下一步骤。LC-MS(ESI):$C_{15}H_{19}ClN_4$的计算质量,290.1;m/z实测值,291.1$[M+H]^+$。

[1436] 步骤C:1-(3-(6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮

[1437] 在25℃向1-(氮杂环丁烷-3-基)-6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(100mg,344μmol,1.0当量)在DCM(5.0mL)中的溶液中添加TEA(52mg,516μmol,1.5当量)和AcOH(53mg,516μmol,1.0当量)。将反应混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用水(5mL)淬灭并用DCM(5mLx3)萃取。将有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化,以得到呈棕色固体的1-(3-(6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮(20mg,产率18%)。LC-MS(ESI):$C_{17}H_{21}ClN_4O$的计算质量,332.1;m/z实测值,333.1$[M+H]^+$。

[1438] 中间体99:6-氯-4-((2-(氟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[1439] 

[1440] 步骤A:(1-((6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-基)甲醇

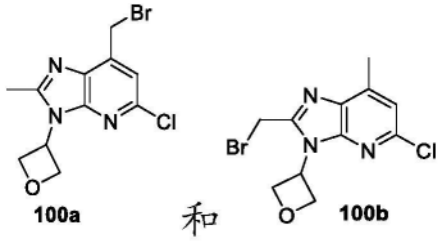
[1441] 向6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(200mg,845μmol,1.0当量)和吡咯烷-2-基甲醇(103mg,1.01mmol,1.2当量)在DCM(4.00mL)中的溶液中添加AcOH(0.1mL),并将混合物在室温搅拌1h。然后将三乙酰氧基硼氢化钠(448mg,2.11mmol,2.5当量)添加到以上混合物中并将混合物在室温搅拌过夜。将混合物倒入水(6mL)中并用DCM(10mLx3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化,以得到呈黄色油状物的(1-((6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-基)甲醇(130mg,产率43%)。LC-MS(ESI):$C_{16}H_{20}ClN_3O_2$的计算质量,321.1;m/z实测值,322.2$[M+H]^+$。

[1442] 步骤B:6-氯-4-((2-(氟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[1443] 向(1-((6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-基)甲醇(50.0mg,155μmol,1.0当量)在DCM(3.00mL)中的溶液中添加DAST(50.1mg,41.1μL,311μmol,2.0当量),并将混合物在室温搅拌16h。将混合物倒入水(5mL)中并用DCM

(15mL x3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(EA/PE=2/1v/v)纯化,以获得呈黄色油状物的6-氯-4-((2-(氟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(10.0mg,产率18%)。LC-MS(ESI):$C_{16}H_{19}ClFN_3O$的计算质量,323.1;m/z实测值,324.1$[M+H]^+$。

[1444] 中间体100:7-(溴甲基)-5-氯-2-甲基-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(100a)和2-(溴甲基)-5-氯-7-甲基-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(100b)

[1445] 

[1446] 步骤A:6-氯-4-甲基-3-硝基-N-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-胺

[1447] 在室温向2,6-二氯-4-甲基-3-硝基吡啶(500mg,2.42mmol,1.0当量)在THF(8mL)中的溶液中添加二异丙基乙胺(1.56g,2.09mL,12.1mmol,5.0当量)。然后在-40℃将氧杂环丁烷-3-胺(177mg,2.42mmol,1.0当量)在THF(2mL)中的溶液逐滴添加到以上混合物中,并将所得反应混合物在室温搅拌16h。将混合物用水(20mL)淬灭并用EtOAc(40mLx3)萃取。将有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=10/1v/v)纯化粗产物,以提供呈黄色固体的6-氯-4-甲基-3-硝基-N-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-胺(180mg,产率31%)。LC-MS(ESI):$C_9H_{10}ClN_3O_3$的计算质量,243.04;m/z实测值,244.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.23(d,J=4.4Hz,1H),6.88(s,1H),4.99-4.95(m,1H),4.80(t,J=6.8Hz,2H),4.61(t,J=6.4Hz,2H),2.41(s,3H)。

[1448] 步骤B:6-氯-4-甲基-N2-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2,3-二胺

[1449] 在室温向6-氯-4-甲基-3-硝基-N-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-胺(1.56g,6.40mmol,1.0当量)和氯化铵(1.71g,32.0mmol,5.0当量)在THF(30.0mL)、EtOH(30.0mL)和水(15.0mL)中的溶液中添加铁(1.79g,32.0mmol,5.0当量)。将混合物在70℃搅拌1h。在冷却至室温后,将混合物过滤并将滤饼用EA(100mLx3)洗涤。将合并的滤液在减压下浓缩并将残留物用EA(60mL)稀释。将有机层用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的6-氯-4-甲基-N2-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2,3-二胺(1.20g,产率88%)。LC-MS(ESI):$C_9H_{12}ClN_3O$的计算质量,213.07;m/z实测值,214.1$[M+H]^+$。

[1450] 步骤C:N-(6-氯-4-甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-3-基)乙酰胺

[1451] 在N_2下在25℃,向6-氯-4-甲基-N2-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2,3-二胺(1.10g,5.15mmol,1.0当量)在DMF(20.0mL)中的溶液中添加三乙胺(1.56g,2.15mL,15.4mmol,3.0当量)和Ac_2O(1.58g,1.46mL,15.4mmol,3.0当量)。将混合物在80℃搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物用H_2O(30mL)稀释并用EtOAc(20mLx3)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。用快速柱色谱法在硅胶上(EA的PE溶液,从0%至20%v/v)纯化残留物,以提供呈黄色固体的N-(6-氯-4-甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-3-基)乙酰胺(0.77g,产率58%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{14}ClN_3O_2$的计算质量,255.08;m/z实测

值,256.3[M+H]$^+$。

[1452] 步骤D:5-氯-2,7-二甲基-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[1453] 在N_2下在25℃,向N-(6-氯-4-甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-3-基)乙酰胺(1.45g,5.67mmol,1.0当量)在EtOH(50.0mL)中的溶液中添加NaOH(2.27g,56.7mmol,10.0当量),并将混合物在75℃搅拌5h。蒸发后,将残留物用H_2O(40mL)稀释并用EA(50mLx3)萃取。将有机层用盐水(40mLx2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。用快速柱色谱法在硅胶上(MeOH的DCM溶液,从0%至5%v/v)纯化残留物,以提供呈黄色固体的5-氯-2,7-二甲基-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(1.20g,产率89%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{12}ClN_3O$的计算质量,237.07;m/z实测值,238.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.18(s,1H),5.78-5.70(m,1H),5.34(t,J=6.8Hz,2H),4.93-4.87(m,2H),2.56(s,3H),2.51(s,3H)。

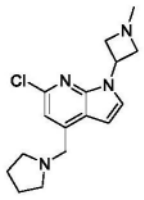
[1454] 步骤E:7-(溴甲基)-5-氯-2-甲基-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(100a)和2-(溴甲基)-5-氯-7-甲基-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(100b)

[1455] 在室温向5-氯-2,7-二甲基-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(100mg,421μmol,1.0当量)和N-溴琥珀酰亚胺(112mg,631μmol,1.5当量)在CCl_4(10.0mL)中的悬浮液中添加过氧化苯甲酰(15.3mg,63.1μmol,0.15当量)。将反应混合物在90℃搅拌5h。蒸发后,将混合物用DCM(50mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液(30mLx2)和盐水(30mL)洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型TLC(DCM/MeOH=20/1v/v)纯化,以得到呈黄色固体的7-(溴甲基)-5-氯-2-甲基-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(100a)(4.00mg,产率3%)和呈黄色固体的2-(溴甲基)-5-氯-7-甲基-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(100b)(30.0mg,产率22%)。

[1456] 7-(溴甲基)-5-氯-2-甲基-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(100a):LC-MS(ESI):$C_{11}H_{11}BrClN_3O$的计算质量,314.98;m/z实测值,315.99[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.45(s,1H),5.81-5.73(m,1H),5.35(t,J=6.8Hz,2H),4.92(d,J=7.0Hz,2H),4.89(s,2H),2.62(s,3H)。

[1457] 2-(溴甲基)-5-氯-7-甲基-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(100b):LC-MS(ESI):$C_{11}H_{11}BrClN_3O$的计算质量,314.98;m/z实测值,315.99[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.32(s,1H),5.95-5.87(m,1H),5.50-5.43(m,2H),4.97(s,2H),4.92-4.88(m,2H),2.56(s,3H)。

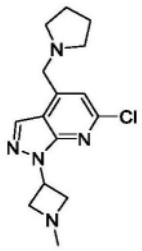
[1458] 中间体101:6-氯-1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[1459] 

[1460] 在25℃向1-(氮杂环丁烷-3-基)-6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(100mg,344μmol,1.0当量)在DCM(5.0mL)中的溶液中添加甲醛(33%wt,在水中)(271μL,3.4mmol,10.0当量)。将反应混合物在25℃搅拌15h。将$NaBH(OAc)_3$(109mg,516μmol,1.5当量)添加到以上混合物中并将反应混合物在25℃搅拌1h。将反应混合物过滤并在减压下

浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH＝5/1v/v)纯化,以得到呈黄色固体的6-氯-1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(80mg,产率76%)。LC-MS(ESI):$C_{16}H_{21}ClN_4$的计算质量,304.2;m/z实测值,305.2$[M+H]^+$。

[1461] 中间体102:6-氯-1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[1462] 

[1463] 步骤A:3-(6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1464] 向6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(120mg,507μmol,1.0当量)和3-溴氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(180mg,760μmol,1.5当量)在DMF(3.00mL)中的溶液中添加碳酸钾(210mg,1.52mmol,3.0当量),并将混合物在80℃搅拌16h。在冷却至室温后,将残留物倒入水(10mL)中并用EtOAc(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mLx4)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(PE/EA＝1/1v/v)纯化,以获得呈黄色油状物的3-(6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(70.0mg,产率32%)。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{26}ClN_5O_2$的计算质量,391.90;m/z实测值,392.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.45(s,1H),7.26(s,1H),5.72-5.68(m,1H),4.31(t,J＝7.6Hz,2H),4.24(t,J＝7.6Hz,2H),3.97(s,2H),2.51(s,4H),1.74(s,4H),1.42(s,9H)。

[1465] 步骤B:1-(氮杂环丁烷-3-基)-6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

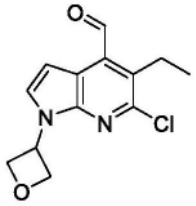
[1466] 向3-(6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(70.0mg,179μmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(2.00mL)中的溶液中添加盐酸(4M二噁烷溶液)(0.4mL,1.6mmol,9.0当量),并将混合物在25℃搅拌16h。将反应混合物用EtOAc(30mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液(30mLx3)和盐水(30mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH＝10/1v/v)纯化,以获得呈黄色油状物的1-(氮杂环丁烷-3-基)-6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(40.0mg,产率69%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{18}ClN_5$的计算质量,291.13;m/z实测值,292.2$[M+H]^+$。

[1467] 步骤C:6-氯-1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[1468] 向1-(氮杂环丁烷-3-基)-6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(40.0mg,137μmol,1.0当量)和甲醛(30% W.t,在H_2O中)(6.18mg,5.67μL,206μmol,1.5当量)在MeOH(2.00mL)中的溶液中添加AcOH(0.1mL),并将混合物在室温搅拌1h。然后将三乙酰氧基硼氢化钠(72.6mg,50.8μL,343μmol,2.5当量)添加到以上混合物中并将混合物在室温搅拌过夜。将混合物倒入水(6mL)中并用DCM(10mLx3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤

并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH＝8/1v/v)纯化,以得到呈黄色油状物的6-氯-1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(30.0mg,产率64％)。LC-MS(ESI):$C_{15}H_{20}ClN_5$的计算质量,305.14;m/z实测值,306.1$[M+H]^+$。

[1469] 中间体103:6-氯-5-乙基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[1470] 

[1471] 步骤A:2-氨基-5-溴-3-碘异烟酸甲酯

[1472] 向2-氨基-5-溴异烟酸甲酯(5.0g,21.6mmol,1.0当量)在ACN(100.0mL)和TFA(10.0mL)中的搅拌溶液中添加NIS(7.30g,32.5mmol,1.5当量)。将反应混合物在氮气气氛下在70℃搅拌16h。在冷却至室温后,将混合物用H_2O(100mL)稀释并用EtOAc(100mLx3)萃取。将合并的有机层用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(100mLx3)和盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc＝1/1v/v)纯化残留物,以得到呈淡黄色固体的2-氨基-5-溴-3-碘异烟酸甲酯(7.0g,产率90％)。LC-MS(ESI):$C_7H_6BrIN_2O_2$的计算质量,355.87;m/z实测值,356.9$[M+H]^+$。

[1473] 步骤B:5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[1474] 向2-氨基-5-溴-3-碘异烟酸甲酯(7.0g,19.6mmol,1.0当量)和(E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(7.77g,39.2mmol,2.0当量)在ACN(100mL)和H_2O(10.0mL)中的搅拌溶液中添加2-二环已基膦基-2,6-二甲氧基-1,1-联苯基(805mg,1.96mmol,0.1当量)、$Pd(OAc)_2$(220mg,981μmol,0.05当量)和磷酸三钾(8.33g,39.2mmol,2.0当量)。将反应混合物在氮气气氛下在90℃搅拌16h。在冷却至室温后,将混合物用H_2O(150mL)稀释并用EtOAc(200mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc＝3/1v/v)纯化残留物,以得到呈棕色油状物的(E)-2-氨基-5-溴-3-(2-乙氧基乙烯基)异烟酸甲酯(5.00g,16.6mmol,84.7％)。

[1475] 将(E)-2-氨基-5-溴-3-(2-乙氧基乙烯基)异烟酸甲酯(5.0g,16.6mmol,1.0当量)在AcOH(60.0mL)中的溶液在N_2下在110℃搅拌16h。将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将混合物用冷水(30mL)淬灭,用饱和$NaHCO_3$水溶液调节至pH 7-8,并用EtOAc(150mLx3)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc＝1/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(2.60g,产率61％)。LC-MS(ESI):$C_9H_7BrN_2O_2$的计算质量,253.97;m/z实测值,255.0$[M+H]^+$。

[1476] 步骤C:5-乙烯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[1477] 向5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(2.50g,9.80mmol,1.0当量)和乙烯基三氟硼酸钾(1.97g,14.7mmol,1.5当量)在1,4-二噁烷(30.0mL)和H_2O(3.0mL)中的搅拌溶液中添加Na_2CO_3(3.12g,29.4mmol,3.0当量)和$Pd(PPh_3)_4$(1.13g,980μmol,0.1当量)。将反应混合物在N_2下在95℃搅拌16h。在冷却至室温后,将混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc

(50mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=3/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的5-乙烯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(950mg,产率48%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{10}N_2O_2$的计算质量,202.07;m/z实测值,203.1$[M+H]^+$。

[1478] 步骤D:5-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[1479] 向5-乙烯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(900mg,4.45mmol,1.0当量)在MeOH(20.0mL)中的搅拌溶液中添加10% Pd/C(900mg,8.46mmol,1.9当量)。将反应混合物在H_2(1atm)下在25℃搅拌2h。过滤后,将滤液浓缩,以提供呈白色固体的5-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(850mg,产率94%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{12}N_2O_2$的计算质量,204.09;m/z实测值,205.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.85(s,1H),8.22(s,1H),7.60-7.58(m,1H),6.57(s,1H),3.95(s,3H),2.90(q,J=7.2Hz,2H),1.18(t,J=7.2Hz,3H)。

[1480] 步骤E:6-氯-5-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[1481] 向5-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(850mg,4.16mmol,1.0当量)在EA(25.0mL)中的搅拌溶液中添加m-CPBA(1.08g,6.24mmol,1.5当量)。将反应混合物在25℃搅拌16h。过滤后,将滤饼用EA洗涤并干燥,以提供呈白色固体的5-乙基-4-(甲氧基羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物(350mg,1.59mmol,产率38%)。

[1482] 将5-乙基-4-(甲氧基羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物(350mg,1.59mmol,1.0当量)在DMF(10.0mL)中的溶液在氮气气氛下在50℃搅拌10min。并且将MsCl(455mg,310μL,3.97mmol,2.5当量)逐滴添加到以上混合物中并将所得反应混合物在氮气气氛下在80℃搅拌30min。在冷却至室温后,将反应混合物用EA(40mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液(30mL)调节至pH 7-8,并用EtOAc(20mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=1/1v/v)纯化残留物,以得到呈白色固体的6-氯-5-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(250mg,产率66%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{11}ClN_2O_2$的计算质量,238.05;m/z实测值,239.1$[M+H]^+$。

[1483] 步骤F:6-氯-5-乙基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[1484] 向6-氯-5-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(220mg,922μmol,1.0当量)和3-碘氧杂环丁烷(254mg,1.38mmol,1.5当量)在DMF(8.0mL)中的搅拌混合物中添加Cs_2CO_3(901mg,2.77mmol,3.0当量)。将所得混合物在80℃搅拌2h。在冷却至室温后,将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(50mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mLx3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈淡黄色固体的6-氯-5-乙基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(250mg,产率92%)。LC-MS(ESI):C14H15ClN2O3的计算质量,294.08;m/z实测值,295.1$[M+H]^+$。

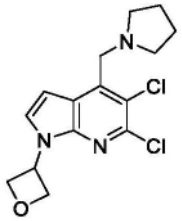
[1485] 步骤G:(6-氯-5-乙基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇

[1486] 向6-氯-5-乙基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(250mg,848μmol,1.0当量)在THF(10.0mL)中的搅拌混合物中添加$LiAlH_4$(48.3mg,1.27mmol,1.5当量)。将所得混合物在25℃搅拌1h。将反应用硫酸钠十水合物淬灭并过滤。将滤液在减压下浓缩,以获得呈淡黄色固体的(6-氯-5-乙基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(200mg,产率88%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{15}ClN_2O_2$的计算质量,266.08;m/z实测值,267.1$[M+H]^+$。

[1487] 步骤H:6-氯-5-乙基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

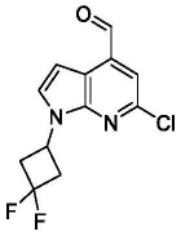
[1488] 向(6-氯-5-乙基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(200mg,750μmol,1.0当量)在DMSO(8.0mL)中的搅拌混合物中添加IBX(315mg,1.12mmol,1.5当量)。将所得混合物在25℃搅拌1h。将反应混合物用饱和Na_2SO_3水溶液(40mL)淬灭并用EtOAc(50mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=3/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的6-氯-5-乙基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(110mg,产率55%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{13}ClN_2O_2$的计算质量,264.07;m/z实测值,265.1$[M+H]^+$。

[1489] 中间体104:5,6-二氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[1490] 

[1491] 向5,6-二氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(70.0mg,259μmol,1.0当量)在DMF(2.00mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(253mg,777μmol,3.0当量)和3-碘氧杂环丁烷(119mg,648μmol,2.5当量)。将反应混合物在80℃搅拌3h。在冷却至室温后,将混合物用水淬灭(10.0mL)并用DCM(6.0mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化,以提供呈黄色油状物的5,6-二氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(45.0mg,产率53%)。LC-MS(ESI):$C_{15}H_{17}Cl_2N_3O$的计算质量,326.22;m/z实测值,326.2$[M+H]^+$。

[1492] 中间体105:6-氯-1-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[1493] 

[1494] 步骤A:6-氯-1-(5,8-二氧杂螺[3.4]辛-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[1495] 在25℃向6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(2.0g,9.5mmol,1.0当量)在DMF(25.0mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(9.3g,28.5mmol,3.0当量)和2-溴-5,8-二氧杂螺[3.4]辛烷(1.8g,9.5mmol,1.0当量)。将反应混合物在80℃搅拌6h。在冷却至室温后,将混合物用H_2O(100mL)淬灭并用EA(100mLx3)萃取。将有机层用盐水(100mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=10/1v/v)纯化残留物,以得到呈棕色固体的6-氯-1-(5,8-二氧杂螺[3.4]辛-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(1.0g,产率33%)。LC-MS(ESI):$C_{15}H_{15}ClN_2O_4$的计算质量,322.1;m/z实测值,323.1$[M+H]^+$。

[1496] 步骤B:6-氯-1-(3-氧代环丁基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[1497] 在25℃向6-氯-1-(5,8-二氧杂螺[3.4]辛-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(1.0g,3.1mmol,1.0当量)在THF(5mL)中的溶液中添加HCl水溶液(2M)(10mL)。将反应混合物在60℃搅拌1h。在冷却至室温后,将反应混合物用水(10mL)淬灭并用EA(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并过滤。将滤液在减压下浓缩,以提供呈黄色固体的6-氯-1-(3-氧代环丁基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(640mg,产率74%)。将粗产物不经进一步纯化而直接用于下一步骤。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{11}ClN_2O_3$的计算质量,278.1;m/z实测值,279.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.19(s,1H),7.62(s,1H),6.97(s,1H),5.60-5.52(m,1H),3.97(s,3H),3.76-3.60(m,4H)。

[1498] 步骤C:6-氯-1-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[1499] 在氮气下在0℃,向6-氯-1-(3-氧代环丁基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(235mg,843μmol,1.0当量)在DCM(20.0mL)中的溶液中逐滴添加DAST(816mg,653μL,5.06mmol,6.0当量)。将反应混合物在25℃搅拌16h。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)淬灭并用DCM(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=10/1v/v)纯化残留物,以提供呈黄色固体的6-氯-1-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(65.0mg,产率25%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{11}ClF_2N_2O_2$的计算质量,300.05;m/z实测值,301.0$[M+H]^+$。

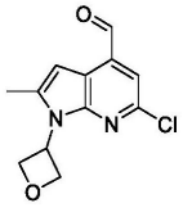
[1500] 步骤D:(6-氯-1-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇

[1501] 在0℃向6-氯-1-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(144mg,479μmol,1.0当量)在THF(10.0mL)中的溶液中逐滴添加氢化铝锂(2.5M THF溶液)(383μL,958μmol,2.0当量)。将反应混合物在0℃搅拌20min。将反应混合物用$Na_2SO_4\cdot 10H_2O$淬灭,并且搅拌30min并过滤。将滤液用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(15mLx3)萃取。将合并的有机萃取物用水(15mL)和盐水(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并过滤。将滤液在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的(6-氯-1-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(120mg,产率92%)。将粗产物不经进一步纯化而直接用于下一步骤。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{11}ClF_2N_2O$的计算质量,272.05;m/z实测值,273.1$[M+H]^+$。

[1502] 步骤E:6-氯-1-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[1503] 在室温向(6-氯-1-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(120mg,440μmol,1.0当量)在DMSO(8.00mL)中的溶液中添加IBX(纯度45% W.t)(308mg,1.10mmol,2.5当量)。将反应混合物在25℃搅拌1h。将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(20mLx3)萃取。将合并的有机萃取物用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(20mLx2)、饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(EA/PE=1/5v/v)纯化,以提供呈黄色固体的6-氯-1-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(50.0mg,产率42%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_9ClF_2N_2O$的计算质量,270.04;m/z实测值,271.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.30(s,1H),8.11(s,1H),7.78(s,1H),7.09(s,1H),5.25-5.20(m,1H),3.29-3.23(m,4H)。

[1504] 中间体106:6-氯-2-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[1505] 

[1506] 步骤A:4-溴-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物

[1507] 在0℃向4-溴-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(4.00g,19.0mmol,1.0当量)在叔丁基甲基醚(50.0mL)中的溶液中添加m-CPBA(4.74g,27.5mmol,1.45当量)。将混合物在25℃搅拌16h。将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(30mL)淬灭并过滤。将滤饼用水(20mL)和EA(20mLx3)洗涤,并干燥,以得到呈灰色固体的4-溴-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物(2.70g,产率90%)。LC-MS(ESI):$C_8H_7BrN_2O$的计算质量,227.06;m/z实测值,227.1$[M+H]^+$。

[1508] 步骤B:4-溴-6-氯-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[1509] 向4-溴-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物(2.70g,11.9mmol,1.0当量)在甲苯(100mL)中的溶液中添加$POCl_3$(50.0mL)。将混合物在110℃搅拌24h。在冷却至室温后,将反应混合物在真空中浓缩。将残留物用EA(80mL)稀释,用$NaHCO_3$水溶液(80mL)和盐水(80mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并过滤。将滤液在减压下浓缩,以得到呈棕色固体的粗产物4-溴-6-氯-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.30g,产率79%)。LC-MS(ESI):$C_8H_6BrClN_2$的计算质量,245.5;m/z实测值,245.3$[M+H]^+$。

[1510] 步骤C:4-溴-6-氯-2-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[1511] 向4-溴-6-氯-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.30g,9.37mmol,1.0当量)在DMF(35.00mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(9.16g,28.1mmol,3.0当量)和3-碘氧杂环丁烷(5.17g,28.1mmol,3.0当量)。将反应混合物在80℃搅拌6h。在冷却至室温后,将混合物用饱和NH_4Cl水溶液(100mL)淬灭并用EA(50mLx3)萃取。将有机层用盐水(40mL x4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,15%v/v)纯化粗产物,以获得呈黄色固体的4-溴-6-氯-2-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(850mg,产率30%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{10}BrClN_2O$的计算质量,301.57;m/z实测值,303.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.49(s,1H),6.33(s,1H),5.80-5.69(m,1H),5.33(t,J=6.4Hz,2H),4.92(t,J=7.0Hz,2H),2.49(s,3H)。

[1512] 步骤D:6-氯-2-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-乙烯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[1513] 向4-溴-6-氯-2-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(100.0mg,331.6μmol,1.0当量)、乙烯基三氟硼酸钾(48.86mg,364.8μmol,1.1当量)和碳酸钾(137.5mg,994.8μmol,3.0当量)在1,4-二噁烷(3.00mL)和水(0.3mL)中的溶液中添加Pd$(Ph_3P)_4$(38.32mg,33.16μmol,0.1当量)。将混合物在N_2下在95℃搅拌3h。在冷却至室温后,将反应混合物过滤并将滤液在真空中浓缩。将粗产物通过制备型TLC(PE/EA=6/1v/v)纯化,以获得呈棕色油状物的6-氯-2-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-乙烯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(60.0mg,产率72%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{13}ClN_2O$的计算质量,248.71;m/z实测值,249.1$[M+H]^+$。

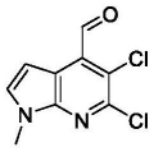
[1514] 步骤E:1-(6-氯-2-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙烷-1,2-二醇

[1515] 向6-氯-2-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-乙烯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(60.0mg,241μmol,1.0当量)在丙酮(4.00mL)和水(2.00mL)中的溶液中添加NMO(56.5mg,482μmol,2.0当量)和锇酸钾(VI)二水合物(8.89mg,24.1μmol,0.1当量)。将反应在15℃搅拌16h。将反应混合物过滤并将滤液用EA(5mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈棕色油状物的粗产物1-(6-氯-2-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙烷-1,2-二醇(68.0mg,产率99%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{15}ClN_2O_3$的计算质量,282.72;m/z实测值,283.2$[M+H]^+$。

[1516] 步骤F:6-氯-2-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[1517] 在0℃向1-(6-氯-2-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙烷-1,2-二醇(68.0mg,241μmol,1.0当量)在THF(4.00mL)和水(2.00mL)中的溶液中添加偏高碘酸钠(103mg,481μmol,2.0当量)。将反应在0℃搅拌1h。将混合物用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(8mL)淬灭并用EA(5mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型TLC(PE/EA=3/1v/v)纯化,以获得呈黄色固体的6-氯-2-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(20.0mg,产率33%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{11}ClN_2O_2$的计算质量,250.68;m/z实测值,251.0$[M+H]^+$。

[1518] 中间体107:5,6-二氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[1519] 

[1520] 步骤A:4-溴-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[1521] 在0℃向4-溴-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(5.00g,21.6mmol,1.0当量)在DMF(70.00mL)中的溶液中添加NaH(60%悬浮于油中)(1.04g,25.9mmol,1.2当量),并将混合物在0℃搅拌30min。将SEM-Cl(3.96g,23.8mmol,1.1当量)添加到以上混合物中并将所得反应混合物在25℃搅拌1h。将混合物用饱和NH_4Cl水溶液(100mL)淬灭并用EA(50mLx3)萃取。将有机层用盐水(100mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,9%v/v)纯化粗产物,以得到呈无色油状物的产物4-溴-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(5.20g,产率66%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{18}BrClN_2OSi$的计算质量,361.74;m/z实测值,363.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.50(s,1H),7.98(d,J=2.2Hz,1H),6.65(d,J=2.2Hz,1H),5.73(s,2H),3.61(t,J=7.8Hz,2H),0.92(t,J=7.8Hz,2H),-0.00(s,9H)。

[1522] 步骤B:5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[1523] 向4-溴-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(5.20g,14.4mmol,1.0当量)在MeOH(150mL)中的溶液中添加TEA(7.27g,71.9mmol,5当量)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的复合物(1.58g,2.16mmol,0.15当量)。将反应混合物在CO气氛(1atm)下在60℃搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物过滤并将滤液在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,9%v/v)纯化粗产物,以得到呈无色油状物的产物5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲

基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(4.50g,产率91%)。LC-MS(ESI):$C_{15}H_{21}ClN_2O_3Si$的计算质量,340.88;m/z实测值,341.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.54(s,1H),8.01(d,J=3.6Hz,1H),6.79(d,J=3.6Hz,1H),5.76(s,2H),4.10(s,3H),3.65-3.58(m,2H),0.95-0.88(m,2H),-0.01(s,9H)。

[1524] 步骤C:5-氯-1-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[1525] 向5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(4.50g,13.2mmol,1.0当量)在DCM(40.0mL)中的溶液中添加TFA(4.0mL)。将反应混合物在20℃搅拌2h。将混合物在减压下浓缩,以得到呈棕色油状物的粗产物5-氯-1-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(3.20g,产率99%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_9ClN_2O_3$的计算质量,240.64;m/z实测值,241.1[M+H]$^+$。

[1526] 步骤D:5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[1527] 向5-氯-1-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(3.20g,13.3mmol,1.0当量)在ACN(30.0mL)和MeOH(10.0mL)中的溶液中添加氢氧化铵(10.0mL)。将反应混合物在20℃搅拌30min。蒸发后,通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,25%v/v)纯化粗产物,以得到呈白色固体的产物5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(2.00g,产率71%)。LC-MS(ESI):$C_9H_7ClN_2O_2$的计算质量,210.62;m/z实测值,211.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.21(s,1H),8.34(s,1H),7.73(d,J=3.4Hz,1H),6.58(d,J=3.4Hz,1H),3.98(s,3H)。

[1528] 步骤E:5-氯-4-(甲氧基羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物

[1529] 在0℃向5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(1.00g,4.75mmol,1.0当量)在乙酸乙酯(50.0mL)中的溶液中添加m-CPBA(纯度85%)(1.45g,7.12mmol,1.5当量),并将混合物在20℃搅拌16h。将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭并过滤。将滤饼用水和EA洗涤,并干燥,以得到呈灰色固体的产物5-氯-4-(甲氧基羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物(490mg,产率45%)。LC-MS(ESI):$C_9H_7ClN_2O_3$的计算质量,226.62;m/z实测值,227.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.98(s,1H),8.48(s,1H),7.65(s,1H),6.76(s,1H),3.96(s,3H)。

[1530] 步骤F:5,6-二氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[1531] 将5-氯-4-(甲氧基羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶7-氧化物(490mg,2.16mmol,1.0当量)在$POCl_3$(15.0mL)中的溶液在70℃搅拌8h。在冷却至室温后,将反应混合物在真空中浓缩。将残留物用DCM(50mL)稀释,用$NaHCO_3$水溶液(50mL)和盐水(50mL)洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型TLC(PE/EA=4/1v/v)纯化,以获得呈白色固体的5,6-二氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(60.0mg,产率11%)。LC-MS(ESI):$C_9H_6Cl_2N_2O_2$的计算质量,243.98;m/z实测值,245.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.45(s,1H),7.82(s,1H),6.62(s,1H),4.06(s,3H)。

[1532] 步骤G:5,6-二氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[1533] 在0℃向5,6-二氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(60.0mg,245μmol,1.0当量)在DMF(2.00mL)中的溶液中添加NaH(60%悬浮于油中)(11.8mg,294μmol,1.2当量),并将混合物搅拌30min。将MeI(52.1mg,367μmol,1.5当量)添加到以上混合物中并将所得混合物在15℃搅拌1h。将混合物用饱和NH_4Cl水溶液淬灭(8mL)并用EA(5mLx3)萃取。将有机层用

盐水(10mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型TLC(PE/EA=4/1v/v)纯化,以获得呈白色固体的5,6-二氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(40.0mg,产率63%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_8Cl_2N_2O_2$的计算质量,258.00;m/z实测值,259.1$[M+H]^+$。

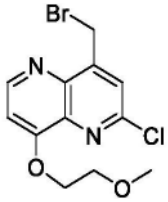
[1534] 步骤H:(5,6-二氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇

[1535] 在0℃向5,6-二氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(40.0mg,154μmol,1.0当量)在THF(4.00mL)中的溶液中添加$LiAlH_4$(17.6mg,463μmol,3.0当量),并将混合物在0℃搅拌10min。将反应混合物用0℃的$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$(150mg)淬灭并搅拌10min。过滤后,将滤液在真空中浓缩,以提供呈黄色固体的粗产物(5,6-二氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(30.0mg,产率84%)。LC-MS(ESI):$C_9H_8Cl_2N_2O$的计算质量,230.00;m/z实测值,231.1$[M+H]^+$。

[1536] 步骤I:5,6-二氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[1537] 向(5,6-二氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(30.0mg,130μmol,1.0当量)在DMSO(2.00mL)中的溶液中添加IBX(纯度45%W.t)(162mg,260μmol,2.0当量)。将混合物在30℃搅拌1h。将混合物用饱和Na_2SO_3水溶液(8mL)淬灭并用EA(5mLx3)萃取。将有机层用$NaHCO_3$水溶液(8mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以提供呈黄色固体的粗产物5,6-二氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(30.0mg,产率99%)。LC-MS(ESI):$C_9H_6Cl_2N_2O$的计算质量,227.99;m/z实测值,229.1$[M+H]^+$。

[1538] 中间体108:4-(溴甲基)-2-氯-8-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-萘啶

[1539] 

[1540] 步骤A:6-氯-8-甲基-1,5-萘啶-4-醇

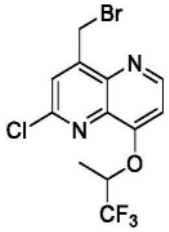
[1541] 向6-氯-8-甲基-1,5-萘啶-4-醇(200mg,1.03mmol,1.0当量)和Cs_2CO_3(1.00g,3.08mmol,3.0当量)在DMF(3.00mL)中的溶液中添加1-溴-2-甲氧基乙烷(428mg,3.08mmol,3.0当量)。将反应混合物在80℃搅拌3h。将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯(50mL)稀释。将有机层用盐水(50mLx4)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以获得呈棕色固体的2-氯-8-(2-甲氧基乙氧基)-4-甲基-1,5-萘啶(140mg,产率54%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{13}ClN_2O_2$的计算质量,252.07;m/z实测值,253.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.81(s,1H),7.73(s,1H),7.33(s,1H),4.39(s,2H),3.82(s,2H),3.36(s,3H),2.71(s,3H)。

[1542] 步骤B:4-(溴甲基)-2-氯-8-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-萘啶

[1543] 向2-氯-8-(2-甲氧基乙氧基)-4-甲基-1,5-萘啶(50.0mg,198μmol,1.0当量)和1-溴吡咯烷-2,5-二酮(77.4mg,436μmol,2.1当量)在CCl_4(1.50mL)中的溶液中添加AIBN(6.50mg,79.2μmol,0.4当量)。将反应混合物在N_2气氛下在90℃搅拌2h。蒸发后,将残留物用EA(5mL)稀释,用饱和Na_2SO_3水溶液(5mLx2)和盐水(5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(EA/PE=2/3v/v)纯化,以获得呈白色固体的4-(溴甲基)-2-氯-8-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-萘啶(15.0mg,产率23%)。LC-MS(ESI):

$C_{12}H_{12}BrClN_2O_2$的计算质量,329.97;m/z实测值,331.1[M+H]$^+$。

[1544] 中间体109:4-(溴甲基)-2-氯-8-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)-1,5-萘啶

[1545] 

[1546] 步骤A:三氟甲磺酸1,1,1-三氟丙-2-基酯

[1547] 向1,1,1-三氟丙-2-醇(400mg,3.51mmol,1.0当量)在DCM(6.00mL)中的溶液中添加吡啶(305mg,312μL,3.86mmol,1.1当量)。在0℃将Tf_2O(989mg,592μL,3.51mmol,1.0当量)逐滴添加到以上混合物中并将反应混合物在15℃搅拌2h。过滤后,将溶液不经进一步纯化而直接用于下一步骤。LC-MS(ESI):$C_4H_4F_6O_3S$的计算质量,246.12;m/z实测值,无质量[M+H]$^+$。

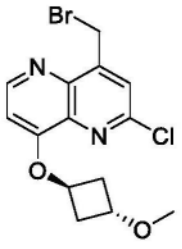
[1548] 步骤B:2-氯-4-甲基-8-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)-1,5-萘啶

[1549] 向6-氯-8-甲基-1,5-萘啶-4-醇(300mg,1.54mmol,1.0当量)在DMF(6.00mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(1.00g,3.08mmol,2.0当量)。将混合物在20℃搅拌30min。在0℃将三氟甲磺酸1,1,1-三氟丙-2-基酯添加到以上混合物中并将混合物在80℃搅拌3h。在冷却至室温后,将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液(15mL)淬灭并用EA(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(50mLx4)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,25%v/v)纯化粗产物,以获得呈白色固体的产物2-氯-4-甲基-8-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)-1,5-萘啶(180mg,产率40%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{10}ClF_3N_2O$的计算质量,290.67;m/z实测值,291.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.88(d,J=5.2Hz,1H),7.77(d,J=0.8Hz,1H),7.58(d,J=5.2Hz,1H),5.76-5.66(m,1H),2.72(s,3H),1.57(d,J=6.4Hz,3H)。

[1550] 步骤C:4-(溴甲基)-2-氯-8-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)-1,5-萘啶

[1551] 向2-氯-4-甲基-8-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)-1,5-萘啶(180.0mg,619.3μmol,1.0当量)在CCl_4(7.00mL)中的溶液中添加NBS(132.3mg,743.1μmol,1.2当量)和过氧化苯甲酰(15.00mg,61.93μmol,0.1当量)。将混合物在90℃搅拌8h。在冷却至室温后,将反应混合物用水(10mL)淬灭并用DCM(10mLx3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型TLC(PE/EA=2/1v/v)纯化,以获得呈白色固体的4-(溴甲基)-2-氯-8-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)-1,5-萘啶(65.0mg,产率28%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_9BrClF_3N_2O$的计算质量,369.57;m/z实测值,370.2[M+H]$^+$。

[1552] 中间体110:4-(溴甲基)-2-氯-8-((1r,3r)-3-甲氧基环丁氧基)-1,5-萘啶

[1553] 

[1554] 步骤A:2-氯-8-((1r,3r)-3-甲氧基环丁氧基)-4-甲基-1,5-萘啶(Xa)和2-氯-8-((1s,3s)-3-甲氧基环丁氧基)-4-甲基-1,5-萘啶(Xb)

[1555] 向6-氯-8-甲基-1,5-萘啶-4-醇(100.0mg,513.8μmol,1.0当量)在DMF(3.00mL)中的溶液中添加K_2CO_3(213.0mg,1.541mmol,3.0当量)和甲磺酸3-甲氧基环丁基酯(277.8mg,1.541mmol,3.0当量)。将混合物在80℃搅拌16h。将反应混合物冷却至室温,用饱和NH_4Cl水溶液(10mL)稀释,并用EA(15mLx3)萃取。将有机层用盐水(15mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残留物通过制备型TLC(PE/EtOAc=1/1v/v)纯化,以获得呈棕色固体的2-氯-8-((1r,3r)-3-甲氧基环丁氧基)-4-甲基-1,5-萘啶(Xa)(48.0mg,产率33%)和呈棕色固体的2-氯-8-((1s,3s)-3-甲氧基环丁氧基)-4-甲基-1,5-萘啶(Xb)(21.0mg,产率15%)。

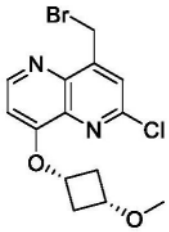
[1556] 2-氯-8-((1r,3r)-3-甲氧基环丁氧基)-4-甲基-1,5-萘啶(Xa):LC-MS(ESI):$C_{14}H_{15}ClN_2O_2$的计算质量,278.08;m/z实测值,279.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.78(d,J=3.2Hz,1H),7.73(s,1H),7.09(d,J=3.2Hz,1H),5.13-5.10(m,1H),4.19-4.07(m,1H),3.20(s,3H),2.71(s,3H),2.61-2.53(m,2H),2.47-2.43(m,2H)。

[1557] 2-氯-8-((1s,3s)-3-甲氧基环丁氧基)-4-甲基-1,5-萘啶(Xb):LC-MS(ESI):$C_{14}H_{15}ClN_2O_2$的计算质量,278.08;m/z实测值,279.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.79(d,J=3.2Hz,1H),7.74(s,1H),7.15(d,J=3.2Hz,1H),4.71-4.64(m,1H),3.74-3.67(m,1H),3.19(s,3H),3.02-3.01(m,2H),2.71(s,3H),2.08-2.04(m,2H)。

[1558] 步骤B:4-(溴甲基)-2-氯-8-((1r,3r)-3-甲氧基环丁氧基)-1,5-萘啶

[1559] 向2-氯-8-((1r,3r)-3-甲氧基环丁氧基)-4-甲基-1,5-萘啶(57.0mg,204μmol,1.0当量)在CCl_4(3.00mL)中的搅拌混合物中添加AIBN(6.72mg,40.9μmol,0.2当量)和NBS(54.6mg,307μmol,1.5当量)。将所得混合物在N_2下在80℃搅拌3h。将反应混合物冷却至室温,用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(20mL)淬灭,并用DCM(20mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残留物通过制备型TLC(PE/EA=1/1v/v)纯化,以得到呈黄色油状物的4-(溴甲基)-2-氯-8-((1r,3r)-3-甲氧基环丁氧基)-1,5-萘啶(25.0mg,产率34%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{14}BrClN_2O_2$的计算质量,355.99;m/z实测值,357.1$[M+H]^+$。

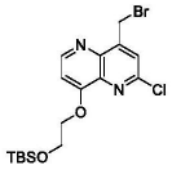
[1560] 中间体111:4-(溴甲基)-2-氯-8-((1s,3s)-3-甲氧基环丁氧基)-1,5-萘啶

[1561] 

[1562] 向2-氯-8-((1s,3s)-3-甲氧基环丁氧基)-4-甲基-1,5-萘啶(43.0mg,154μmol,1.0当量)在CCl_4(8.00mL)中的搅拌混合物中添加AIBN(5.07mg,30.9μmol,0.2当量)和NBS(41.2mg,231μmol,1.5当量)。将所得混合物在N_2下在80℃搅拌3h。将反应混合物冷却至室温,用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(20mL)淬灭,并用DCM(20mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残留物通过制备型TLC(PE/EA=1/1v/v)纯化,以得到呈黄色油状物的4-(溴甲基)-2-氯-8-((1s,3s)-3-甲氧基环丁氧基)-1,

5-萘啶(20.0mg,产率36%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{14}BrClN_2O_2$的计算质量,355.99;m/z实测值,357.1[M+H]$^+$。

[1563] 中间体112:4-(溴甲基)-8-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-2-氯-1,5-萘啶

[1564] 

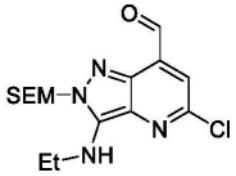
[1565] 步骤A:8-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-2-氯-4-甲基-1,5-萘啶

[1566] 向6-氯-8-甲基-1,5-萘啶-4-醇(1.00g,5.14mmol,1.0当量)在DMF(20.0mL)中的溶液中添加碳酸铯(5.02g,15.4mmol,3.0当量),并将混合物在80℃搅拌1h。然后将(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(1.84g,7.71mmol,1.5当量)添加到以上混合物中并将混合物在80℃搅拌过夜。在冷却至室温后,将混合物倒入水(80mL)中并用EA(40mLx3)萃取。将有机层用盐水(40mLx4)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=3/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的8-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-2-氯-4-甲基-1,5-萘啶(1.40g,产率70%)。LC-MS(ESI):$C_{17}H_{25}ClN_2O_2Si$的计算质量,352.14;m/z实测值,353.2[M+H]$^+$。

[1567] 步骤B:8-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-2-氯-4-甲基-1,5-萘啶

[1568] 向8-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-2-氯-4-甲基-1,5-萘啶(1.40g,3.97mmol,1.0当量)和AIBN(195mg,1.19mmol,0.3当量)在CCl_4(20.0mL)中的溶液中添加NBS(1.41g,7.93mmol,2.0当量)。将混合物在N_2下在95℃搅拌16h。将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将残留物倒入水(15mL)中并用EtOAc(20mL x3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,30%v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的4-(溴甲基)-8-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-2-氯-1,5-萘啶(200mg,产率11%)。LC-MS(ESI):$C_{17}H_{24}BrClN_2O2Si$的计算质量,430.05;m/z实测值,431.2[M+H]$^+$。

[1569] 中间体113:5-氯-3-(乙基氨基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[1570] 

[1571] 步骤A:5-氯-3-(乙基氨基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲酸甲酯

[1572] 在室温向3-氨基-5-氯-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲酸甲酯(2.00g,5.60mmol,1.0当量)在MeOH(20.0mL)中的溶液中添加乙醛(30% W.t)(6.72mL,33.6mmol,6.0当量)和乙酸(673mg,644μL,11.2mmol,2.0当量),并将混合物在50℃搅拌4h。然后将氰基硼氢化钠(1.76g,28.0mmol,5.0当量)分批添加到以上混合物中并将所得反应混合物在50℃搅拌16h。蒸发后,将残留物用EA(200mL)稀释,用水

(200mL)和盐水(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=3/1v/v)纯化粗产物,以得到呈黄色固体的5-氯-3-(乙基氨基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲酸甲酯(1.10g,产率51%)。LC-MS(ESI):$C_{16}H_{25}ClN_4O_3Si$的计算质量,384.14;m/z实测值,385.1$[M+H]^+$。

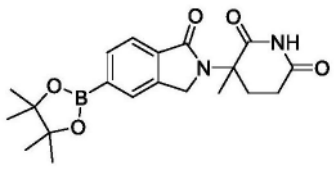
[1573] 步骤B:(5-氯-3-(乙基氨基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)甲醇

[1574] 向5-氯-3-(乙基氨基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲酸甲酯(1.10g,2.86mmol,1.0当量)在THF(20.0mL)中的溶液中添加$LiAlH_4$(130mg,3.43mmol,1.2当量),并将混合物在N_2下在0℃搅拌10min。将混合物用饱和NH_4Cl水溶液(5mL)淬灭,用水(5mL)稀释,并用EtOAc(10mLx3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩,以获得呈红色固体的粗产物(5-氯-3-(乙基氨基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)甲醇(800mg,产率71%)。将粗产物不经进一步纯化而直接用于下一步骤。LC-MS(ESI):$C_{15}H_{25}ClN_4O_2Si$的计算质量,356.14;m/z实测值,357.1$[M+H]^+$。

[1575] 步骤C:5-氯-3-(乙基氨基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[1576] 在25℃向(5-氯-3-(乙基氨基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)甲醇(800mg,2.24mmol,1.0当量)在DMSO(20.00mL)中的溶液中添加IBX(816mg,2.91mmol,1.3当量),并将混合物在25℃搅拌1h。将混合物用饱和Na_2SO_3水溶液(15mL)淬灭,倒入水(15mL)中,并用EtOAc(30mLx3)萃取。将有机层用盐水(20mLx4)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。用快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至100%v/v)纯化残留物,以提供呈红色固体的5-氯-3-(乙基氨基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(600mg,产率90%)。LC-MS(ESI):$C_{15}H_{23}ClN_4O_2Si$的计算质量,354.13;m/z实测值,355.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 10.27(s,1H),7.61(s,1H),7.02(t,J=5.6Hz,1H),3.83-3.76(m,2H),3.59(t,J=8.0Hz,2H),1.22(t,J=7.0Hz,3H),0.84(t,J=8.0Hz,2H),-0.07(s,9H)。

[1577] 中间体114:3-甲基-3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1578] 

[1579] 步骤A:3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-甲基哌啶-2,6-二酮

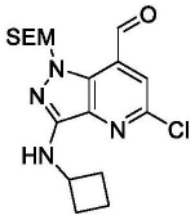
[1580] 向3-氨基-3-甲基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(400mg,2.24mmol,1.0当量)和4-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(690mg,2.24mmol,1.0当量)在MeCN(10.0mL)中的溶液中添加DIPEA(868mg,1.17mL,6.72mmol,3.0当量)。将混合物在N_2下在85℃搅拌16h。将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将残留物倒入水(5mL)中并用EtOAc(10mLx3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化,以获得呈棕色固体的3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-甲基哌啶-2,6-二酮(300mg,产率

36%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{13}BrN_2O_3$的计算质量,336.01;m/z实测值,337.2[M+H]$^+$。

[1581] 步骤B:3-甲基-3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1582] 向3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-甲基哌啶-2,6-二酮(300mg,890μmol,1.0当量)和无水乙酸钾(262mg,2.67mmol,3.0当量)在无水1,4-二噁烷(10.0mL)中的溶液中添加双(频哪醇合)二硼烷(271mg,1.07mmol,1.2当量)和$PdCl_2$(dppf)(65.1mg,89.0μmol,0.1当量)。将混合物在N_2下在95℃搅拌16h。将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将残留物倒入水(10mL)中并用EtOAc(20mLx3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化,以获得呈棕色固体的3-甲基-3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(230mg,产率61%)。LC-MS(ESI):$C_{20}H_{25}BN_2O_5$的计算质量,384.19;m/z实测值,385.2[M+H]$^+$。

[1583] 中间体115:5-氯-3-(环丁基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[1584] 

[1585] 步骤A:7-溴-5-氯-N-环丁基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺

[1586] 在室温向7-溴-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(4.00g,10.58mmol,1.0当量)在MeOH(40.0mL)中的溶液中添加环丁酮(4.46g,63.6mmol,6.0当量)和乙酸(1.27g,21.2mmol,2.0当量),并将混合物在50℃搅拌4h。然后将氰基硼氢化钠(3.32g,53.0mmol,5.0当量)分批添加到以上混合物中并将反应混合物在50℃搅拌16h。蒸发后,将残留物用EA(300mL)稀释,用水(300mL)和盐水(300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=3/1v/v)纯化粗产物,以得到呈黄色固体的7-溴-5-氯-N-环丁基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(2.80g,产率61%)。LC-MS(ESI):$C_{16}H_{24}BrClN_4OSi$的计算质量,430.06;m/z实测值,431.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.98(s,1H),6.86(d,J=8.0Hz,1H),5.81(s,2H),4.34-4.28(m,1H),3.71-3.61(m,2H),2.40-2.37(m,2H),2.20-2.14(m,2H),1.86-1.70(m,2H),0.89(t,J=8.0Hz,2H),0.00(s,9H)。

[1587] 步骤B:5-氯-N-环丁基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺

[1588] 在25℃向7-溴-5-氯-N-环丁基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(2.80g,6.48mmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(50.0mL)和水(5.0mL)中的溶液中添加磷酸三钾(4.12g,19.46mmol,3.0当量)、乙烯基三氟硼酸钾(1.30g,9.72mmol,1.5当量)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)(474mg,648μmol,0.1当量)。将混合物在N_2下在80℃搅拌3h。在冷却至室温后,将反应混合物过滤并将滤液用EtOAc(200mL)稀释。将有机层用盐水(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱

法在硅胶上(PE/EtOAc＝2/1v/v)纯化残留物,以获得呈黄色油状物的5-氯-N-环丁基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(1.60g,产率65%)。LC-MS(ESI):$C_{18}H_{27}ClN_4OSi$的计算质量,378.16;m/z实测值,379.1$[M+H]^+$。

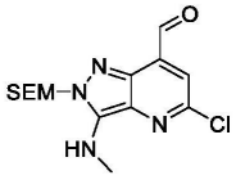
[1589] 步骤C:1-(5-氯-3-(环丁基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)乙烷-1,2-二醇

[1590] 向5-氯-N-环丁基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(1.60g,4.22mmol,1.0当量)和N-甲基吗啉N-氧化物(989mg,8.44mmol,2.0当量)在丙酮(20.0mL)和水(10.0mL)中的溶液中添加锇酸钾(VI)二水合物(156mg,422μmol,0.1当量)。将反应在25℃搅拌16h。过滤后,将滤液在真空中浓缩并将残留物用EA(100mL)稀释。将有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc＝1/1v/v)纯化残留物,以得到呈黑色固体的1-(5-氯-3-(环丁基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)乙烷-1,2-二醇(1.40g,产率80%)。LC-MS(ESI):$C_{18}H_{29}ClN_4O_3Si$的计算质量,412.17;m/z实测值,413.2[M+H]。

[1591] 步骤D:5-氯-3-(环丁基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[1592] 向1-(5-氯-3-(环丁基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)乙烷-1,2-二醇(1.40g,3.39mmol,1.0当量)在THF(30.0mL)和水(10.0mL)中的溶液中添加偏高碘酸钠(1.45g,6.78mmol,2.0当量)。将所得混合物在25℃搅拌1h。将反应混合物用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(100mL)淬灭并用EtOAc(100mL x3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mLx3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc＝1/1v/v)纯化残留物,以得到呈红色固体的5-氯-3-(环丁基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(1.10g,产率85%)。LC-MS(ESI):$C_{17}H_{25}ClN_4O_2Si$的计算质量,380.14;m/z实测值,381.1$[M+H]$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.41(s,1H),8.08(s,1H),6.99(d,J＝8.0Hz,1H),5.92(s,2H),4.41-4.29(m,1H),3.60-3.57(m,2H),2.44-2.39(m,2H),2.24-2.20(m,2H),1.86-1.78(m,2H),0.90-0.84(m,2H),-0.01(s,9H)。

[1593] 中间体116:5-氯-3-(甲基氨基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[1594] 

[1595] 步骤A:5-氯-3-(甲基氨基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲酸甲酯

[1596] 向3-氨基-5-氯-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲酸甲酯(1.00g,2.80mmol,1.0当量)在MeOH(10.0mL)中的溶液中添加甲醛水溶液(37% W.t)(505mg,16.8mmol,6.0当量)和乙酸(337mg,5.60mmol,2.0当量)。将反应混合物在50℃搅拌4h。将氰基硼氢化钠(880mg,14.0mmol,5.0当量)添加到以上混合物中并将所得

反应混合物在50℃搅拌20h。将混合物在减压下浓缩并将残留物用EA(40mL)稀释。将有机层用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,15%v/v)纯化粗产物,以得到呈黄色固体的5-氯-3-(甲基氨基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲酸甲酯(500mg,产率48%)。LC-MS(ESI):$C_{15}H_{23}ClN_4O_3Si$的计算质量,370.12;m/z实测值,371.0$[M+H]^+$。

[1597] 步骤B:(5-氯-3-(甲基氨基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)甲醇

[1598] 在0℃向5-氯-3-(甲基氨基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲酸甲酯(500.0mg,1.348mmol,1.0当量)在THF(10.00mL)中的溶液中添加$LiAlH_4$(76.74mg,2.022mmol,1.5当量)。将混合物在0℃搅拌10min。将反应混合物用0℃的$Na_2SO_4\cdot 10H_2O$(150mg)淬灭并搅拌10min。过滤后,将滤液在真空中浓缩,以提供呈黄色油状物的粗产物(5-氯-3-(甲基氨基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)甲醇(450mg,产率97%)。将粗产物不经进一步纯化而直接用于下一步骤。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{23}ClN_4O_2Si$的计算质量,342.13;m/z实测值,343.1$[M+H]^+$。

[1599] 步骤C:5-氯-3-(甲基氨基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛

[1600] 向(5-氯-3-(甲基氨基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)甲醇(450.0mg,1.312mmol,1.0当量)在DMSO(10.00mL)中的溶液中添加IBX(纯度:45% W.t)(1.633g,2.625mmol,2.0当量)。将反应混合物在30℃搅拌1h,用饱和Na_2SO_3水溶液(40mL)淬灭并用EA(20mLx3)萃取。将有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,15%v/v)纯化粗产物,以得到呈红色固体的5-氯-3-(甲基氨基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(250mg,产率55%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{21}ClN_4O_2Si$的计算质量,340.11;m/z实测值,341.2$[M+H]^+$。

[1601] 中间体117:N-(5-氯-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)甲磺酰胺

[1602] 

[1603] 步骤A:N-(7-溴-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺

[1604] 将7-溴-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(3.00g,7.94mmol,1.0当量)、DMAP(48.5mg,397μmol,0.05当量)和DIPEA(3.08g,23.8mmol,3当量)在DCM(30.00mL)中的溶液在20℃搅拌5min,然后在0℃将甲磺酰氯(2.27g,19.9mmol,2.5当量)逐滴添加到以上混合物中。将反应混合物在20℃搅拌3h,用水(30mL)稀释,并用DCM(30mLx3)萃取。将有机相用稀盐酸水溶液(1N)(30mLx2)、饱和$NaHCO_3$

水溶液(30mL)和盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,28%v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的N-(7-溴-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺(3.50g,产率82%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{22}BrClN_4O_5S_2Si$的计算质量,531.97;m/z实测值,533.0$[M+H]^+$。

[1605] 步骤B:N-(5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺

[1606] 在25℃向N-(7-溴-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺(3.50g,6.56mmol,1.0当量)在二噁烷(40.0mL)和水(4.0mL)中的溶液中添加磷酸钾(4.17g,19.7mmol,3.0当量)、乙烯基三氟硼酸钾(1.32g,9.83mmol,1.5当量)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)(480mg,656μmol,0.1当量)。将混合物在N_2下在85℃搅拌1h。在冷却至室温后,将反应混合物过滤并将滤液用EtOAc(100mL)稀释。将有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=3/1v/v)纯化残留物,以获得呈黄色固体的N-(5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺(2.00g,产率63%)。LC-MS(ESI):$C_{16}H_{25}ClN_4O_5S_2Si$的计算质量,480.07;m/z实测值,481.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.96(s,1H),7.47(dd,J=17.2,11.2Hz,1H),6.49(d,J=17.2Hz,1H),6.02-5.95(m,3H),3.85(s,6H),3.65-3.55(m,2H),0.95-0.81(m,2H),-0.02(s,9H)。

[1607] 步骤C:N-(5-氯-7-(1,2-二羟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺

[1608] 向N-(5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7-乙烯基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺(2.00g,4.16mmol,1.0当量)和N-甲基吗啉N-氧化物(974mg,8.32mmol,2当量)在丙酮(20.0mL)和水(10.0mL)中的溶液中添加锇酸钾(VI)二水合物(153mg,416μmol,0.1当量)。将反应在25℃搅拌16h。过滤后,将滤液用H_2O(20mL)稀释并用EA(40mLx3)萃取。将有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=1/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的N-(5-氯-7-(1,2-二羟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺(1.40g,产率65%)。LC-MS(ESI):$C_{16}H_{27}ClN_4O_7S_2Si$的计算质量,514.08;m/z实测值,515.1$[M+H]^+$。

[1609] 步骤D:N-(5-氯-7-甲酰基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺

[1610] 向N-(5-氯-7-(1,2-二羟乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺(1.80g,3.49mmol,1.0当量)在THF(30.0mL)和水(10.0mL)中的搅拌混合物中添加偏高碘酸钠(1.49g,6.99mmol,2.0当量)。将所得混合物在25℃搅拌1h。将反应混合物用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(50mL)淬灭并用EtOAc(50mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mLx3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=1/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的N-(5-氯-7-甲酰基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-

基)-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺(1.20g,产率71%)。LC-MS(ESI):$C_{15}H_{23}ClN_4O_6S_2Si$的计算质量,482.05;m/z实测值,483.1[M+H]。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.51(s,1H),8.28(s,1H),6.22(s,2H),3.88(s,6H),3.59-3.54(m,2H),0.93-0.82(m,2H),0.00(s,9H)。

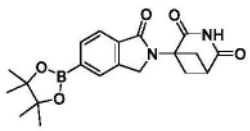
[1611] 步骤E:N-(5-氯-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺

[1612] 在室温向N-(5-氯-7-甲酰基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺(300mg,621μmol,1.0当量)和吡咯烷(66.3mg,932μmol,1.5当量)在DCM(10.0mL)中的溶液中添加乙酸(37.3mg,621μmol,1.0当量),并将反应混合物在15℃搅拌16h。然后将三乙酰氧基硼氢化钠(395mg,1.86mmol,3.0当量)添加到以上混合物中并将反应混合物在15℃搅拌2h。将混合物用水(50mL)淬灭并用DCM(50mLx3)萃取。将有机层用盐水(50mLx3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(PE/EA=2/1v/v)纯化,以得到呈白色固体的N-(5-氯-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺(187mg,产率56%)。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{32}ClN_5O_5S_2Si$的计算质量,537.13;m/z实测值,538.2$[M+H]^+$。

[1613] 步骤F:N-(5-氯-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)甲磺酰胺

[1614] 向N-(5-氯-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺(187.0mg,347.5μmol,1.0当量)在DCM(5.00mL)中的溶液中添加碳酸钾(240.1mg,1.74mmol,5.0当量)在MeOH(5.0mL)中的溶液,并将溶液在20℃搅拌20min。将反应混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。将残留物用制备型TLC(EA/PE=2/1v/v)纯化,以得到呈黄色油状物的N-(5-氯-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)甲磺酰胺(110mg,产率69%)。LC-MS(ESI):$C_{18}H_{30}ClN_5O_3SSi$的计算质量,459.15;m/z实测值,460.1[M+H]。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.61(s,1H),7.64(s,1H),5.94(s,2H),4.06(s,2H),3.60(t,J=8.0Hz,2H),3.42(s,3H),2.61(s,4H),1.83(s,4H),0.89(t,J=8.0Hz,2H),-0.00(s,9H)。

[1615] 中间体118:1-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-2,4-二酮

[1616] 

[1617] 步骤A:3-氰基-3-((4-甲氧基苄基)氨基)环丁烷-1-甲酸甲酯向3-氧代环丁烷-1-甲酸甲酯(10.0g,78.0mmol,1.0当量)在MeOH(100.0mL)中的溶液中添加(4-甲氧基苯基)甲胺(11.8g,11.2mL,85.9mmol,1.1当量)。将混合物在25℃搅拌1h。然后在0℃将三甲基甲硅烷基腈(15.5g,156mmol,2.0当量)逐滴添加到以上溶液中并将所得反应混合物在25℃搅拌16h。蒸发后,通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,46%v/v)纯化粗产物,以获得呈黄色油状物的3-氰基-3-((4-甲氧基苄基)氨基)环丁烷-1-甲酸甲酯(15.0g,产率70%)。LC-MS(ESI):$C_{15}H_{18}N_2O_3$的计算质量,274.32;m/z实测值,275.3$[M+H]^+$。

[1618] 步骤B:1-((4-甲氧基苄基)氨基)-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-2,4-二酮

[1619] 向3-氰基-3-((4-甲氧基苄基)氨基)环丁烷-1-甲酸甲酯(5.00g,18.2mmol,1.0当量)在AcOH(55.0mL)中的溶液中添加浓H_2SO_4(8.00mL)。将反应混合物在45℃搅拌16h。在冷却至室温后,将反应溶液倒入冰水(200.0mL)中,用碳酸氢钠小心地调节至pH 7,并将萃取物用EA(200mLx3)萃取。将有机层用$NaHCO_3$水溶液(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(MeOH的DCM溶液,4%v/v)纯化粗产物,以获得呈白色固体的1-((4-甲氧基苄基)氨基)-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-2,4-二酮(1.20g,产率25%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{16}N_2O_3$的计算质量,260.29;m/z实测值,261.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.25(d,J=8.6Hz,2H),6.88(d,J=8.6Hz,2H),3.74(s,3H),3.59(s,2H),3.13-3.04(m,1H),2.60-2.57(m,2H),2.31-2.23(m,2H)。

[1620] 步骤C:1-氨基-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-2,4-二酮盐酸盐

[1621] 向1-((4-甲氧基苄基)氨基)-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-2,4-二酮(500.0mg,1.921mmol,1.0当量)在EtOH(10.0mL)中的搅拌溶液中添加10% Pd/C(204.4mg,1.921mmol,1.0当量)。将反应混合物在氢气气氛(1atm)下在50℃搅拌20h。在冷却至室温后,将混合物过滤并将滤液在真空中浓缩。将粗产物溶解于1.4-二噁烷(5mL)中并将HCl-二噁烷溶液(4M)添加到以上混合物中。沉淀出固体并过滤。将滤饼用1.4-二噁烷洗涤并干燥,以获得呈白色固体的1-氨基-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-2,4-二酮盐酸盐(250mg,产率92%)。LC-MS(ESI):$C_6H_8N_2O_2$的计算质量,140.14;m/z实测值,141.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.24(s,1H),9.13(s,3H),3.08-3.04(m,1H),2.88-2.84(m,2H),2.58-2.52(m,2H)。

[1622] 步骤D:4-溴-2-(((2,4-二氧代-3-氮杂双环[3.1.1]庚-1-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯

[1623] 向4-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(233.0mg,756.6μmol,1.0当量)在乙腈(10.00mL)中的溶液中添加DIPEA(391.1mg,3.026mmol,4.0当量)和1-氨基-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-2,4-二酮HCl(200.4mg,1.135mmol,1.5当量)。将混合物在80℃搅拌16h。在冷却至室温后,将混合物在真空中浓缩,以获得呈白色固体的粗产物4-溴-2-(((2,4-二氧代-3-氮杂双环[3.1.1]庚-1-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(300mg,产率99%)。LC-MS(ESI):$C_{15}H_{15}BrN_2O_4$的计算质量,366.02;m/z实测值,367.2[M+H]$^+$。

[1624] 步骤E:1-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-2,4-二酮

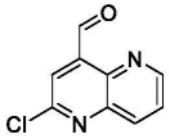
[1625] 向4-溴-2-(((2,4-二氧代-3-氮杂双环[3.1.1]庚-1-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(300mg,817μmol,1.0当量)在DCM(10.0mL)和乙腈(2.00mL)中的溶液中添加AcOH(245mg,4.08mmol,5.0当量)。将反应混合物在20℃搅拌1h。蒸发后,将残留物用EA和PE的混合溶液(10mL,4/1v/v)浆化,过滤,干燥,以获得呈白色固体的产物1-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-2,4-二酮(270mg,产率98%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{11}BrN_2O_3$的计算质量,334.00;m/z实测值,335.2[M+H]$^+$。

[1626] 步骤F:1-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-2,4-二酮

[1627] 向1-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-2,4-二酮(270.0mg,805.6μmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(5.00mL)中的溶液中添加双(频哪醇合)二硼烷(409.1mg,1.611mmol,2.0当量)、无水乙酸钾(237.2mg,2.417mmol,3.0当量)和$PdCl_2$

(dppf)(58.95mg,80.56μmol,0.1当量)。将混合物在N_2下在100℃搅拌3h。在冷却至室温后,将混合物在减压下浓缩。将残留物溶解于水(5mL)中,过滤,并将滤饼用EA(5mL)洗涤。将滤饼干燥,以得到呈灰色固体的1-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-2,4-二酮(230mg,产率74%)。LC-MS(ESI):$C_{20}H_{23}BN_2O_5$的计算质量,382.22;m/z实测值,383.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.97(s,1H),7.89(s,1H),7.81(d,J=7.4Hz,1H),7.69(d,J=7.4Hz,1H),4.41(s,2H),3.08(s,1H),2.85(s,4H),1.33(s,12H)。

[1628] 中间体119:2-氯-1,5-萘啶-4-甲醛

[1629] 

[1630] 步骤A:2-(3-硝基吡啶-2-基)丙二酸1-(叔丁基)3-乙酯

[1631] 在60℃向t-BuOK(5.31g,47.3mmol,1.5当量)在THF(100mL)中的溶液中逐滴添加丙二酸叔丁基乙酯(8.90g,47.3mmol,1.5当量),随后添加2-氯-3-硝基吡啶(5.00g,31.5mmol,1.0当量)在THF(30.0mL)中的溶液。将所得反应混合物在70℃搅拌4h。在冷却至室温后,将反应混合物在减压下浓缩并将残留物用稀HCl水溶液(1M)(80mL)稀释。将水溶液用EA(100mLx4)萃取。将有机层用盐水(300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈红色油状物的粗品2-(3-硝基吡啶-2-基)丙二酸1-(叔丁基)3-乙酯(13g,产率133%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{18}N_2O_6$的计算质量,310.31;m/z实测值,311.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.82(dd,J=4.6,1.4Hz,1H),8.47(dd,J=8.2,1.4Hz,1H),7.51(dd,J=8.2,4.6Hz,1H),5.44(s,1H),4.31(dddd,J=17.8,10.8,7.0,3.6Hz,2H),1.49(s,9H),1.29(d,J=7.2Hz,3H)。

[1632] 步骤B:2-(3-硝基吡啶-2-基)乙酸乙酯

[1633] 向2-(3-硝基吡啶-2-基)丙二酸1-(叔丁基)3-乙酯(13g,41.9mmol,1.0当量)在DCM(60mL)中的溶液中逐滴添加TFA(20mL)。将混合物在室温搅拌16h。蒸发后,将残留物用饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL)稀释并用EA(50mLx3)萃取。将有机层用盐水(80mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈棕色油状物的粗品2-(3-硝基吡啶-2-基)乙酸乙酯(6.3g,产率71%,两个步骤)。LC-MS(ESI):$C_9H_{10}N_2O_4$的计算质量,210.19;m/z实测值,211.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.80(dd,J=4.6,1.4Hz,1H),8.43(dd,J=8.2,1.2Hz,1H),7.48(dd,J=8.2,4.6Hz,1H),4.33(s,2H),4.20(q,J=7.0Hz,2H),1.26(t,J=7.0Hz,3H)。

[1634] 步骤C:2-(3-氨基吡啶-2-基)乙酸乙酯

[1635] 向2-(3-硝基吡啶-2-基)乙酸乙酯(6.3g,30mmol,1.0当量)在EtOH(60mL)中的溶液中添加10% Pd/C(630mg)。将混合物在H_2气氛(1atm)下在25℃搅拌16h。过滤后,将滤液在减压下浓缩,以得到呈棕色油状物的粗品2-(3-氨基吡啶-2-基)乙酸乙酯(5.4g,产率100%)。LC-MS(ESI):$C_9H_{12}N_2O_2$的计算质量,180.21;m/z实测值,181.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.74(dd,J=3.2,2.8Hz,1H),7.07-7.01(m,2H),5.24(s,2H),4.08(q,J=7.0Hz,2H),3.72(s,2H),1.18(t,J=7.0Hz,3H)。

[1636] 步骤D:2,2-二乙氧基乙酸

[1637] 向2,2-二乙氧基乙酸乙酯(8.0g,45.4mmol,1.0当量)在EtOH(30mL)中的溶液中添加NaOH水溶液(2N)(45.4mL,90.8mmol,2.0当量)。将混合物在室温搅拌16h。在蒸发以除去EtOH后,将残留物用PE/EA(10/1)的混合溶剂萃取并丢弃有机层。将水层用HCl水溶液(2N)酸化至pH 3-4,用固体NaCl饱和,并用EA(30mLx3)萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈无色油状物的粗品2,2-二乙氧基乙酸(6.6g,产率98%)。LC-MS(ESI):$C_6H_{12}O_4$的计算质量,148.16;m/z实测值,147.1$[M-H]^-$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.85(s,1H),4.81(s,1H),3.63-3.50(m,4H),1.14(t,J=7.0Hz,6H)。

[1638] 步骤E:2-(3-(2,2-二乙氧基乙酰胺基)吡啶-2-基)乙酸乙酯

[1639] 向2,2-二乙氧基乙酸(4.88g,33.0mmol,1.1当量)在DMF(55mL)中的溶液中添加二异丙基乙胺(11.6g,89.9mmol,3.0当量)和HATU(17.1g,44.9mmol,1.5当量)。将混合物在室温搅拌30分钟,将2-(3-氨基吡啶-2-基)乙酸乙酯(5.40g,30.0mmol,1.0当量)添加到以上混合物中。将所得混合物在室温搅拌16h。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)淬灭并用EA(70mLx3)萃取。将有机层用盐水(80mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至43%v/v)纯化粗产物,以得到呈黄色油状物的2-(3-(2,2-二乙氧基乙酰胺基)吡啶-2-基)乙酸乙酯(4.3g,产率46%)。LC-MS(ESI):$C_{15}H_{22}N_2O_5$的计算质量,310.35;m/z实测值,311.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.59(s,1H),8.35(dd,J=4.6,1.2Hz,1H),7.87(dd,J=8.0,1.0Hz,1H),7.35(dd,J=8.0,4.6Hz,1H),4.95(s,1H),4.08(q,J=7.0Hz,2H),3.87(s,2H),3.65(tdd,J=9.6,7.0,2.4Hz,4H),1.22-1.15(m,9H)。

[1640] 步骤F:2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-甲酸乙酯

[1641] 向2-(3-(2,2-二乙氧基乙酰胺基)吡啶-2-基)乙酸乙酯(1.0g,3.2mmol,1.0当量)在TFA(15mL)和水(0.5mL)中的溶液中添加I_2溶液(30mg I_2的10mL TFA溶液)(1滴)。将混合物在50℃在密封管中搅拌16h。在冷却至室温后,将混合物在减压下浓缩,以得到呈深紫色油状物的粗品2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-甲酸乙酯(1.3g,产率185%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{10}N_2O_3$的计算质量,218.21;m/z实测值,219.2$[M+H]^+$。

[1642] 步骤G:2-氯-1,5-萘啶-4-甲酸乙酯

[1643] 将2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-甲酸乙酯(1.3g,5.9mmol,1.0当量)在$POCl_3$(15mL)中的溶液在90℃搅拌4h。在蒸发以除去$POCl_3$后,在0℃将残留物用饱和$NaHCO_3$水溶液调节至pH=8并用DCM(20mLx4)萃取。将有机层用盐水(60mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至30%v/v)纯化粗产物,以得到呈黄色固体的2-氯-1,5-萘啶-4-甲酸乙酯(270mg,产率19%,两个步骤)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_9ClN_2O_2$的计算质量,236.66;m/z实测值,237.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.08(dd,J=4.2,1.6Hz,1H),8.47(dd,J=8.6,1.6Hz,1H),8.09(s,1H),7.93(dd,J=8.6,4.2Hz,1H),4.46(q,J=7.0Hz,2H),1.36(t,J=7.0Hz,3H)。

[1644] 步骤H:(2-氯-1,5-萘啶-4-基)甲醇

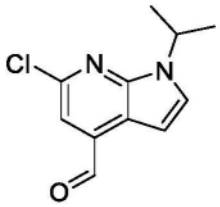
[1645] 在-70℃向2-氯-1,5-萘啶-4-甲酸乙酯(270mg,1.1mmol,1当量)在无水THF(5mL)中的溶液中添加DIBAL-H溶液(1N THF溶液)(1.7mL,1.7mmol,1.5当量)。将混合物在-70℃搅拌15min,用THF(20mL)稀释,用$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭,并过滤。将滤液在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的(2-氯-1,5-萘啶-4-基)甲醇(250mg,产率113%)。LC-MS(ESI):$C_9H_7ClN_2O$的计

算质量,194.62;m/z实测值,195.3[M+H]$^+$。

[1646] 步骤I:2-氯-1,5-萘啶-4-甲醛

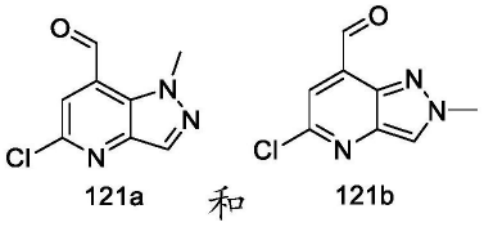
[1647] 在0℃向乙基(2-氯-1,5-萘啶-4-基)甲醇(250mg,1.2mmol,1.0当量)在DCM(10mL)中的溶液中添加戴斯-马丁高碘烷(817mg,1.9mmol,1.5当量)。将混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用$NaHSO_3$水溶液(20mL)淬灭并用DCM(20mLx3)萃取。将有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至40%v/v)纯化粗产物,以得到呈黄色固体的2-氯-1,5-萘啶-4-甲醛(80mg,产率32%)。LC-MS(ESI):$C_9H_5ClN_2O$的计算质量,192.6;m/z实测值,193.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.20(s,1H),9.22(dd,J=4.2,1.6Hz,1H),8.55(dd,J=8.6,1.4Hz,1H),8.00(dd,J=9.0,3.6Hz,2H)。

[1648] 中间体120:6-氯-1-异丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[1649] 

[1650] 与中间体10的程序类似地,通过用NaH使6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯与异丙碘烷基化,随后进行LAH还原和IBX氧化,获得标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{11}ClN_2O$的计算质量,222.1;m/z实测值,223.4[M+H]$^+$。

[1651] 中间体121a和121b:5-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(121a)和5-氯-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(121b)

[1652] 

[1653] 步骤A:5-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯和5-氯-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯

[1654] 向5-氯-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯(1.10g,4.88mmol)在DMF(20.0mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(3.18g,9.75mmol)并将混合物在0℃搅拌10min。然后向混合物中添加碘甲烷(2.08g,14.6mmol)并将混合物在室温搅拌1小时。将残留物倒入水(20mL)中并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层经MgSO4干燥,过滤并浓缩。将有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩。将粗品通过硅胶快速柱色谱法(10% EA/PE)纯化,以得到呈白色固体的所需化合物5-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯(700mg,54%)和5-氯-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯(230mg,18%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_{10}ClN_3O_2$的计算质量,239.1;m/z实测值,240.1[M+H]$^+$。

[1655] 步骤B:(5-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)甲醇

[1656] 在N_2下在搅拌下在-78℃,向5-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲酸乙酯(700mg,2.92mmol)在THF(10.0mL)中的溶液中逐滴添加DIBAL-H(623mg,4.38mmol),持续

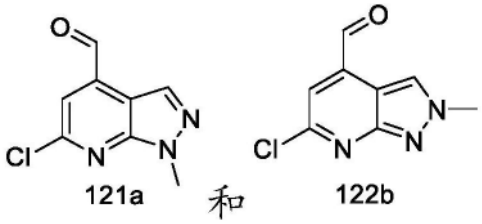
10min。然后将混合物升温至0℃并搅拌1小时。将反应混合物升温至室温并添加H_2O(5mL)。将残留物倒入水(20mL)中并用EtOAc(20mL)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,并且通过硅胶柱色谱法(PE:乙酸乙酯=2:1)纯化,以获得呈黄色固体的(5-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)甲醇(300mg,47%)。LC-MS(ESI):$C_8H_8ClN_3O$的计算质量,197.0;m/z实测值,198.1$[M+H]^+$。

[1657] 步骤C:5-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(121a)和5-氯-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(121b)

[1658] 向(5-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-基)甲醇(200mg,1.01mmol)在DMSO(5.00mL)中的溶液中添加IBX(708mg,2.53mmol),并将混合物在室温搅拌1h。将混合物用Na_2CO_3(水溶液)淬灭并倒入水(6mL)中,并且用EA(10mLx3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(EA/PE=1/1)纯化,以得到呈黄色固体的5-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(100mg,45%)。LC-MS(ESI):$C_8H_6ClN_3O$的计算质量,195.2;m/z实测值,196.1$[M+H]^+$。

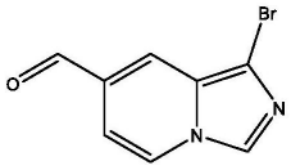
[1659] 经由相同的反应顺序和方案获得5-氯-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(121b)。LC-MS(ESI):$C_8H_6ClN_3O$的计算质量,195.2;m/z实测值,196.1$[M+H]^+$。

[1660] 中间体122a和122b:6-氯-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲醛(122a)和6-氯-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲醛(122b)

[1661] 

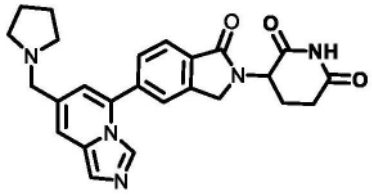
[1662] 通过6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯的甲基化,随后进行DIBAL还原和IBX氧化,与中间体121a和121b的程序类似地获得标题化合物。LC-MS(ESI):$C_8H_6ClN_3O$的计算质量,195.2;m/z实测值,196.1$[M+H]^+$。

[1663] 中间体123:1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛

[1664] 

[1665] 通过1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸乙酯(可商购的)的DIBAL还原,随后进行戴斯-马丁氧化,与中间体2的程序类似地获得标题化合物。LC-MS(ESI):$C_8H_5BrN_2O$的计算质量,223.9;m/z实测值,225.1$[M+H]^+$。

[1666] 实施例1.3-(1-氧代-5-(7-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1667] 

[1668] 步骤A:1-({5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基}甲基)吡咯烷

[1669] 向5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1,50mg,0.277mmol,1.0当量)和吡咯烷(0.034mL,0.415mmol,1.5当量)在DCM(1mL)中的溶液中添加AcOH(0.1mL),并将混合物在室温搅拌1h。然后将$NaBH(OAc)_3$(176.04mg,0.831mmol,3.0当量)添加到以上混合物中并将混合物在室温搅拌过夜。将残留物倒入水(6mL)中并用DCM(10mLx3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的化合物1-({5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基}甲基)吡咯烷(40mg,产率55%)。

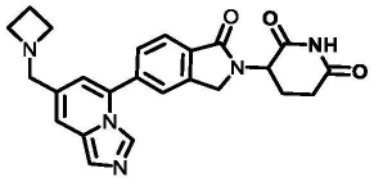
[1670] LC-MS(ESI):$C_{12}H_{14}ClN_3$的计算质量,235.09;m/z实测值,236.3$[M+H]^+$。

[1671] 步骤B:3-(1-氧代-5-{7-[(吡咯烷-1-基)甲基]咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1672] 向5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(40mg,0.221mmol,1.0当量)和3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13,75.39mg,0.204mmol,1.2当量)在二噁烷(1mL)和水(0.1mL)中的溶液中添加$Pd(dtbpf)Cl_2$(5mg,0.02mmol,0.2当量)和K_3PO_4(60.12mg,0.286mmol,3.0当量)。将混合物在N_2下在95℃搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将残留物倒入水(5mL)中并用EtOAc(10mLx3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以获得呈黄色固体的3-(1-氧代-5-{7-[(吡咯烷-1-基)甲基]咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(5mg,产率6.3%)。

[1673] LC-MS(ESI):$C_{25}H_{25}N_5O_3$的计算质量,443.20;m/z实测值,444.20$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.30(s,1H),8.02(s,1H),7.92-7.85(m,2H),7.50(s,1H),7.45(s,1H),6.71(s,1H),5.19-5.14(m,1H),4.57(d,J=17.6Hz,1H),4.45(d,J=17.6Hz,1H),3.57(s,2H),3.42(s,4H),2.96-2.85(m,1H),2.64-2.60(m,1H),2.44-2.37(m,1H),2.06-2.02(m,1H),1.71(s,4H)。

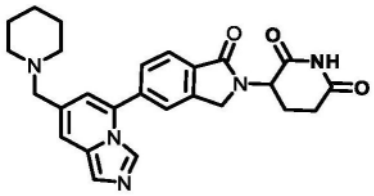
[1674] 实施例2.3-(5-(7-(氮杂环丁烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1675] 

[1676] 通过氮杂环丁烷与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1677] LC-MS(ESI):$C_{24}H_{23}N_5O_3$的计算质量,429.18;m/z实测值,430.18$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.31(s,1H),8.04(d,J=20.2Hz,1H),7.93-7.85(m,2H),7.47(s,2H),6.67(s,1H),5.19-5.14(m,1H),4.54(d,J=17.6Hz,1H),4.47(d,J=17.6Hz,1H),3.50(s,2H),3.23-3.21(m,2H),2.56(s,2H),2.46-2.41(m,3H),2.08-2.04(m,3H)。

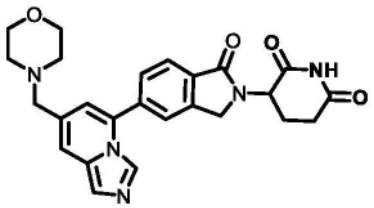
[1678] 实施例3.3-(1-氧代-5-(7-(哌啶-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1679] 

[1680] 通过哌啶与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1681] LC-MS(ESI):$C_{26}H_{27}N_5O_3$的计算质量,457.21;m/z实测值,458.21$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.30(s,1H),8.01(s,1H),7.92-7.85(m,2H),7.47(d,J=12.2Hz,2H),6.69(s,1H),5.19-5.14(m,1H),4.57(d,J=17.6Hz,1H),4.46(d,J=17.6Hz,1H),3.66(s,2H),2.93-2.90(m,1H),2.66-2.59(m,1H),2.43(s,1H),2.38(s,4H),2.04(s,1H),1.50(d,J=5.0Hz,4H),1.39(s,2H)。

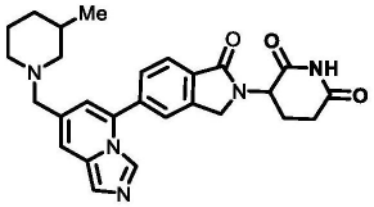
[1682] 实施例4.3-(5-(7-(吗啉代甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1683] 

[1684] 通过吗啉与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1685] LC-MS(ESI):$C_{25}H_{25}N_5O_4$的计算质量,459.19;m/z实测值,460.19$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.31(s,1H),8.02(s,1H),7.89(dd,J=21.8,7.7Hz,2H),7.50(d,J=20.8Hz,2H),6.72(s,1H),5.19-5.14(m,1H),4.57(d,J=17.6Hz,1H),4.46(d,J=17.6Hz,1H),3.59(s,4H),3.48(s,2H),2.98-2.88(m,1H),2.66-2.60(m,1H),2.43(s,5H),2.09-2.01(m,1H)。

[1686] 实施例5.3-(5-(7-((3-甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

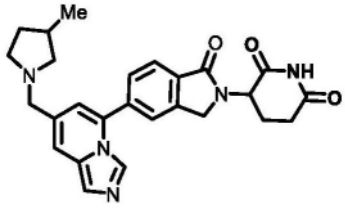
[1687] 

[1688] 通过3-甲基哌啶与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1689] LC-MS(ESI):$C_{27}H_{29}N_5O_3$的计算质量,471.23;m/z实测值,472.23$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.31(s,1H),8.02(s,1H),7.92(d,J=7.8Hz,1H),7.86

(d,J＝7.8Hz,1H),7.47(d,J＝11.4Hz,2H),6.69(d,J＝1.2Hz,1H),5.20-5.15(m,1H),4.57(d,J＝17.6Hz,1H),4.46(d,J＝17.6Hz,1H),3.42(s,2H),2.98-2.89(m,1H),2.77(t,J＝9.4Hz,2H),2.62(d,J＝17.5Hz,1H),2.48-2.37(m,2H),2.07-2.00(m,1H),1.91(t,J＝10.3Hz,1H),1.62(dd,J＝18.6,10.0Hz,4H),1.47(d,J＝12.2Hz,1H),0.82(d,J＝6.0Hz,3H)。

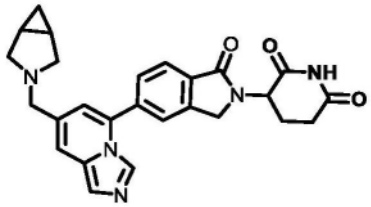
[1690] 实施例6.3-(5-(7-((3-甲基吡咯烷-1-基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1691] 

[1692] 通过3-甲基吡咯烷与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1693] LC-MS(ESI):$C_{26}H_{27}N_5O_3$的计算质量,457.21;m/z实测值,458.21$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.35(s,1H),8.04(s,1H),7.93(d,J＝7.8Hz,1H),7.88(d,J＝7.6Hz,1H),7.55(d,J＝28.0Hz,2H),6.78(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.57(d,J＝17.6Hz,1H),4.46(d,J＝17.6Hz,1H),3.83(s,2H),2.93(dd,J＝21.8,9.1Hz,2H),2.62(d,J＝15.5Hz,1H),2.44(d,J＝4.0Hz,2H),2.22(s,2H),2.07-2.02(m,3H),1.34-1.32(m,1H),1.01(d,J＝6.4Hz,3H)。

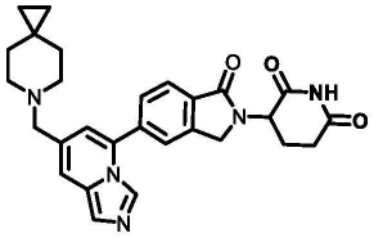
[1694] 实施例7.3-(5-(7-((3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1695] 

[1696] 通过3-氮杂双环[3.1.0]己烷与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1697] LC-MS(ESI):$C_{26}H_{25}N_5O_3$的计算质量,455.20;m/z实测值,456.20$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.30(s,1H),8.01(s,1H),7.92(d,J＝7.8Hz,1H),7.86(d,J＝8.0Hz,1H),7.45(s,2H),6.64(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.57(d,J＝17.6Hz,1H),4.46(d,J＝17.5Hz,1H),3.57(s,2H),2.94-2.91(m,3H),2.62(d,J＝17.9Hz,1H),2.44(s,1H),2.37(d,J＝8.3Hz,2H),2.07-2.01(m,1H),1.37(s,2H),0.69(d,J＝3.7Hz,1H),0.34-0.31(m,1H)。

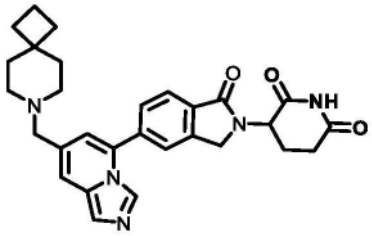
[1698] 实施例8.3-(5-(7-((6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1699] 

[1700] 通过6-氮杂螺[2.5]辛烷与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1701] LC-MS(ESI):$C_{28}H_{29}N_5O_3$的计算质量,483.23;m/z实测值,484.23$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ11.02(s,1H),8.31(s,1H),8.02(s,1H),7.92(d,J=8.0Hz,1H),7.87(d,J=8.2Hz,1H),7.50(s,1H),7.46(s,1H),6.72(s,1H),5.19-5.14(m,1H),4.58(d,J=17.6Hz,1H),4.46(d,J=17.6Hz,1H),3.49(s,2H),2.94-2.91(m,1H),2.62(d,J=16.0Hz,1H),2.44-2.41(m,5H),2.06-2.02(m,1H),1.35-1.34(m,4H),0.25(s,4H)。

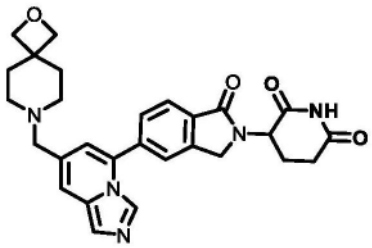
[1702] 实施例9.3-(5-(7-((7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1703] 

[1704] 通过7-氮杂螺[3.5]壬烷与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1705] LC-MS(ESI):$C_{29}H_{31}N_5O_3$的计算质量,497.24;m/z实测值,498.25$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.31(s,1H),8.07(s,1H),8.02(s,1H),7.92(d,J=7.8Hz,1H),7.86(d,J=9.0Hz,1H),7.47(d,J=11.4Hz,2H),6.70(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.57(d,J=17.6Hz,1H),4.46(d,J=17.6Hz,1H),3.42(s,2H),2.95-2.89(m,1H),2.62(d,J=18.6Hz,1H),2.44(s,1H),2.31-2.25(m,2H),2.18(t,J=7.3Hz,1H),2.05-1.98(m,2H),1.82(d,J=7.7Hz,2H),1.70(t,J=7.2Hz,4H),1.55(s,4H)。

[1706] 实施例10.3-(5-(7-((2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

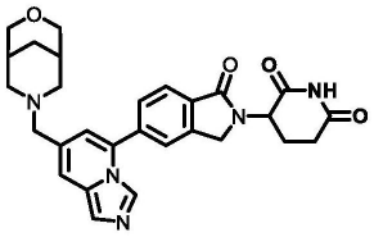
[1707] 

[1708] 通过2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲

哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1709] LC-MS(ESI):$C_{28}H_{29}N_5O_4$的计算质量,499.22;m/z实测值,500.22$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.31(s,1H),8.17(s,1H),8.00(s,1H),7.91(d,J=7.9Hz,1H),7.85(d,J=7.9Hz,1H),7.46(d,J=7.8Hz,2H),6.68(s,1H),5.19-5.14(m,1H),4.56(d,J=17.6Hz,1H),4.45(d,J=17.6Hz,1H),4.26(s,4H),3.41(s,2H),2.98-2.88(m,1H),2.67-2.56(m,1H),2.47-2.40(m,1H),2.32(s,4H),2.07-2.02(m,1H),1.77(s,4H)。

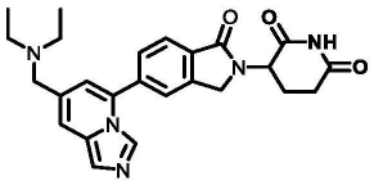
[1710] 实施例11.3-(5-(7-((3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1711] 

[1712] 通过3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬烷与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1713] LC-MS(ESI):$C_{28}H_{29}N_5O_4$的计算质量,499.22;m/z实测值,500.4$[M+H]^+$。^1HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.32(s,1H),8.02(s,1H),7.93(d,J=7.8Hz,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),7.58(s,1H),7.48(s,1H),6.84(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.58(d,J=17.4Hz,1H),4.46(d,J=17.4Hz,1H),3.79(d,J=11.2Hz,2H),3.64(d,J=10.2Hz,3H),3.51(s,1H),2.97-2.90(m,4H),2.62(d,J=16.8Hz,1H),2.44(s,2H),2.03(s,1H),1.76(s,3H),1.61(s,1H)。

[1714] 实施例12.3-(5-(7-((二乙基氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

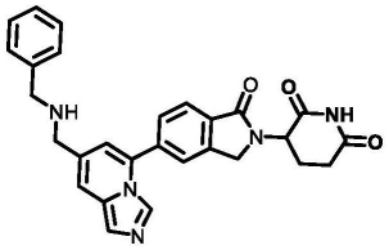
[1715] 

[1716] 通过二乙胺与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1717] LC-MS(ESI):$C_{25}H_{27}N_5O_3$的计算质量,445.21;m/z实测值,446.21$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.30(s,1H),8.01(s,1H),7.92(d,J=7.8Hz,1H),7.86(d,J=8.2Hz,1H),7.53(s,1H),7.46(s,1H),6.71(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.58(d,J=17.6Hz,1H),4.46(d,J=17.6Hz,1H),3.56(s,2H),2.96-2.88(m,1H),2.65-2.53(m,5H),2.46-2.44(m,1H),2.08-2.01(m,1H),1.01(t,J=7.0Hz,6H)。

[1718] 实施例13.3-(5-(7-((苄基氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚

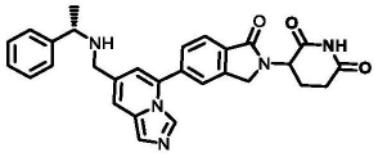
啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1719] 

[1720] 通过苄胺与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1721] LC-MS(ESI):$C_{28}H_{25}N_5O_3$的计算质量,479.20;m/z实测值,480.20$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.31(s,1H),8.02(s,1H),7.93(d,J=7.8Hz,1H),7.87(d,J=8.0Hz,1H),7.54(s,1H),7.46(s,1H),7.40-7.30(m,4H),7.24(t,J=7.2Hz,1H),6.81(s,1H),5.20-5.16(m,1H),4.58(d,J=17.6Hz,1H),4.46(d,J=17.6Hz,1H),3.75(d,J=13.6Hz,4H),2.99-2.89(m,1H),2.65-2.60(m,1H),2.48-2.43(m,1H),2.08-2.02(m,1H)。

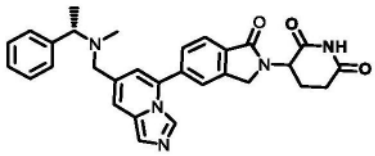
[1722] 实施例14.3-(1-氧代-5-(7-((((S*)-1-苯基乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1723] 

[1724] 通过(S)-1-苯基乙-1-胺与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1725] LC-MS(ESI):$C_{29}H_{27}N_5O_3$的计算质量,493.21;m/z实测值,494.21$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.30(s,1H),8.00(s,1H),7.92(d,J=7.8Hz,1H),7.86(d,J=8.0Hz,1H),7.46(d,J=5.6Hz,2H),7.39(d,J=7.2Hz,2H),7.33(t,J=7.4Hz,2H),7.24(d,J=6.7Hz,1H),6.74(s,1H),5.20-5.16(m,1H),4.57(d,J=17.6Hz,1H),4.46(d,J=17.6Hz,1H),3.80(s,1H),3.55(s,2H),2.98-2.90(m,1H),2.62(d,J=16.7Hz,1H),2.47-2.43(m,1H),2.08-2.01(m,1H),1.32(d,J=5.4Hz,3H)。

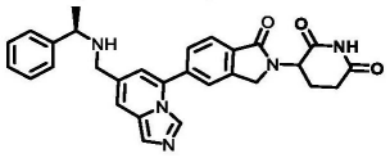
[1726] 实施例15.3-(5-(7-((甲基((S*)-1-苯基乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1727] 

[1728] 通过甲基[(1S)-1-苯基乙基]胺与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{29}N_5O_3$的计算质量,507.23;m/z实测值,508.23$[M+H]^+$。^1H NMR

(400MHz,DMSO-d_6)δ11.04(s,1H),8.28(s,1H),8.00(s,1H),7.93(d,J=7.6Hz,1H),7.85(d,J=7.0Hz,1H),7.48(d,J=18.6Hz,2H),7.42-7.32(m,4H),7.25(d,J=6.8Hz,1H),6.66(s,1H),5.20-5.16(m,1H),4.59(d,J=17.6Hz,1H),4.47(d,J=17.6Hz,1H),3.73(d,J=5.8Hz,1H),3.49(d,J=13.6Hz,2H),2.95(t,J=12.8Hz,1H),2.65-2.61(m,1H),2.45(s,1H),2.11(s,3H),2.08-2.04(m,1H),1.39(d,J=6.4Hz,3H)。

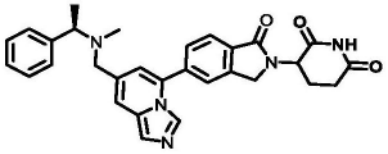
[1729] 实施例16.3-(1-氧代-5-(7-((((R*)-1-苯基乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1730] 

[1731] 通过(R)-1-苯基乙-1-胺与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1732] LC-MS(ESI):$C_{29}H_{27}N_5O_3$的计算质量,493.21;m/z实测值,494.21$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.29(s,1H),8.00(s,1H),7.92(d,J=7.8Hz,1H),7.85(d,J=7.8Hz,1H),7.44(s,2H),7.39-7.30(m,4H),7.23(d,J=7.0Hz,1H),6.73(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.57(d,J=17.6Hz,1H),4.45(d,J=17.6Hz,1H),3.75(d,J=15.0Hz,1H),3.54(s,2H),2.95-2.94(m,1H),2.62(d,J=16.0Hz,1H),2.45-2.39(m,1H),2.06-2.03(m,1H),1.31(d,J=6.4Hz,3H)。

[1733] 实施例17.3-(5-(7-((甲基((R*)-1-苯基乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1734] 

[1735] 步骤A:({5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基}甲基)[(1R)-1-苯基乙基]胺

[1736] 向5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1,50mg,0.277mmol,1.0当量)和(R)-1-苯基乙-1-胺(0.035mL,0.277mmol,1.0当量)在DMF(1mL)中的溶液中添加HOAc(0.1mL),并将混合物在室温搅拌1h。然后添加$NaBH_3CN$(13.08mg,0.387mmol,1.4当量)并将混合物在室温搅拌过夜。将残留物倒入水(6mL)中并用DCM(10mLx3)萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色油状物的({5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基}甲基)[(1R)-1-苯基乙基]胺(40mg,产率45%)。LC-MS(ESI):$C_{16}H_{16}ClN_3$的计算质量,285.10;m/z实测值,286.4$[M+H]^+$。

[1737] 步骤B:({5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基}甲基)(甲基)[(1R)-1-苯基乙基]胺

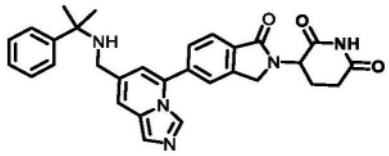
[1738] 向({5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基}甲基)[(1R)-1-苯基乙基]胺(40mg,0.140mmol,1.0当量)和HCHO水溶液(37%)(6.30mg,0.210mmol,1.5当量)在DMF(1mL)中的溶液中添加HOAc(0.1mL),并将混合物在室温搅拌1h。然后添加$NaBH_3CN$(13.08mg,0.387mmol,1.4当量)并将混合物在室温搅拌过夜。将残留物倒入水(6mL)中并用DCM(10mLx3)萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型TLC

(DCM/MeOH＝10/1)纯化,以得到呈黄色油状物的({5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基}甲基)(甲基)[(1R)-1-苯基乙基]胺(30mg,产率64％)。LC-MS(ESI):$C_{17}H_{18}ClN_3$的计算质量,299.12;m/z实测值,300.4$[M+H]^+$。

[1739] 步骤C:3-(5-(7-((甲基((R*)-1-苯基乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1740] 向({5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基}甲基)(甲基)[(1R)-1-苯基乙基]胺(30mg,0.100mmol,1.0当量)和3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13,37.04mg,0.100mmol,1.0当量)在二噁烷(1mL)和水(0.1mL)中的溶液中添加Pd(dtbpf)Cl_2(6.46mg,0.010mmol,0.1当量)和K_3PO4(63.72mg,0.300mmol,3.0当量)。将混合物在N_2下在95℃搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将残留物倒入水(5mL)中并用EtOAc(10mLx3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH＝10/1)纯化,以获得呈黄色固体的3-(5-(7-((甲基((R*)-1-苯基乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(4mg,产率7.1％)。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{29}N_5O_3$的计算质量,507.23;m/z实测值,508.23$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.27(s,1H),7.99(s,1H),7.93(d,J＝7.8Hz,1H),7.85(d,J＝8.0Hz,1H),7.50(s,1H),7.44(s,1H),7.40(d,J＝7.3Hz,2H),7.34(t,J＝7.5Hz,2H),7.24(t,J＝7.2Hz,1H),6.66(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.58(d,J＝17.4Hz,1H),4.46(d,J＝17.4Hz,1H),3.73(d,J＝6.4Hz,1H),3.49(d,J＝14.0Hz,1H),3.36(s,1H),2.92(d,J＝12.4Hz,1H),2.62(d,J＝18.2Hz,1H),2.44-2.37(m,1H),2.11(s,3H),2.06-2.02(m,1H),1.38(d,J＝6.7Hz,3H)。

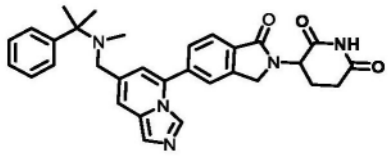
[1741] 实施例18.3-(1-氧代-5-(7-(((2-苯基丙-2-基)氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1742] 

[1743] 通过2-苯基丙-2-胺与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1744] LC-MS(ESI):$C_{30}H_{29}N_5O_3$的计算质量,507.23;m/z实测值,508.23$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.04(s,1H),10.02(s,2H),8.97(s,1H),8.09(s,1H),7.98(d,J＝7.8Hz,1H),7.93(d,J＝8.0Hz,2H),7.78(s,1H),7.74(d,J＝7.8Hz,2H),7.48(t,J＝7.6Hz,2H),7.40(t,J＝7.2Hz,1H),7.13(s,1H),5.21-5.17(m,1H),4.59(d,J＝17.6Hz,1H),4.48(d,J＝17.6Hz,1H),3.82(s,2H),2.97-2.86(m,1H),2.63(d,J＝17.4Hz,1H),2.45-2.37(m,1H),2.05(d,J＝5.4Hz,1H),1.84(s,6H)。

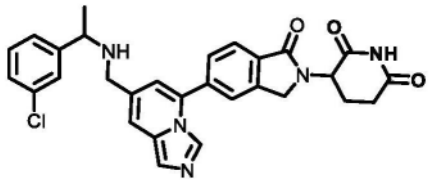
[1745] 实施例19.3-(5-(7-((甲基(2-苯基丙-2-基)氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1746] 

[1747] 通过2-苯基丙-2-胺与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1)之间的还原胺化,用HCHO进行还原甲基化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例17的方式制备标题化合物。

[1748] LC-MS(ESI):$C_{31}H_{31}N_5O_3$的计算质量,521.24;m/z实测值,522.24$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.26(s,1H),7.98(s,1H),7.93(d,J=7.8Hz,1H),7.84(d,J=7.8Hz,1H),7.61(d,J=7.8Hz,2H),7.52(s,1H),7.44(s,1H),7.33(t,J=7.8Hz,2H),7.21(d,J=7.4Hz,1H),6.60(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.58(d,J=17.6Hz,1H),4.46(d,J=17.6Hz,1H),3.41(s,2H),2.92(d,J=12.2Hz,1H),2.62(d,J=18.3Hz,1H),2.44(s,1H),2.14(s,3H),2.05-2.00(m,1H),1.41(s,6H)。

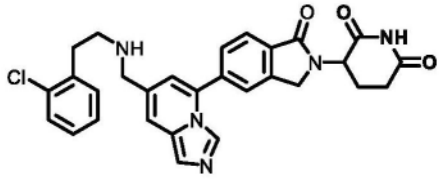
[1749] 实施例20.3-(5-(7-(((1-(3-氯苯基)乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1750] 

[1751] 通过1-(3-氯苯基)乙-1-胺与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1752] LC-MS(ESI):$C_{29}H_{26}N_5O_3$的计算质量,527.17;m/z实测值,528.18$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.29(s,1H),8.00(s,1H),7.92(d,J=7.8Hz,1H),7.86(d,J=7.8Hz,1H),7.44(s,3H),7.34(d,J=7.2Hz,2H),7.27(d,J=6.8Hz,1H),6.72(s,1H),5.20-5.16(m,1H),4.58(d,J=17.4Hz,1H),4.46(d,J=17.7Hz,1H),3.78-3.74(m,1H),3.56-3.46(m,2H),2.96-2.91(m,1H),2.65-2.62(m,1H),2.47-2.42(m,1H),2.08-2.02(m,1H),1.29(d,J=6.5Hz,3H)。

[1753] 实施例21.3-(5-(7-(((2-氯苯乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

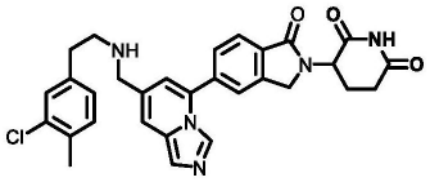
[1754] 

[1755] 通过2-(2-氯苯基)乙-1-胺与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合

物。

[1756] LC-MS(ESI):$C_{29}H_{26}ClN_5O_3$的计算质量,527.17;m/z实测值,528.17$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.30(s,1H),8.00(s,1H),7.93(d,J=7.8Hz,1H),7.85(d,J=9.2Hz,1H),7.48(s,1H),7.43(s,1H),7.39-7.34(m,2H),7.26-7.21(m,2H),6.74(d,J=1.2Hz,1H),5.20-5.16(m,1H),4.57(d,J=17.6Hz,1H),4.46(d,J=17.6Hz,1H),3.75(s,2H),2.98-2.93(m,1H),2.91-2.86(m,2H),2.78(t,J=7.1Hz,2H),2.67-2.63(m,1H),2.46-2.43(m,1H),2.07-2.02(m,1H)。

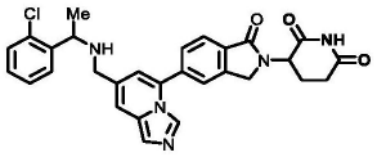
[1757] 实施例22.3-(5-(7-(((3-氯-4-甲基苯乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1758] 

[1759] 通过2-(3-氯-4-甲基苯基)乙-1-胺(中间体20)与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1760] LC-MS(ESI):$C_{30}H_{28}ClN_5O_3$的计算质量,541.19;m/z实测值,542.19$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.04(s,1H),8.30(d,J=10.2Hz,3H),8.00(s,1H),7.91(d,J=7.8Hz,1H),7.83(d,J=7.8Hz,1H),7.43(d,J=17.2Hz,2H),7.26(s,1H),7.20(d,J=7.8Hz,1H),7.08(d,J=6.8Hz,1H),6.71(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.57(d,J=17.6Hz,1H),4.46(d,J=17.6Hz,1H),3.70(s,2H),2.97-2.90(m,1H),2.74-2.70(m,4H),2.64-2.60(m,1H),2.46-2.44(m,1H),2.25(s,3H),2.06-2.03(m,1H)。

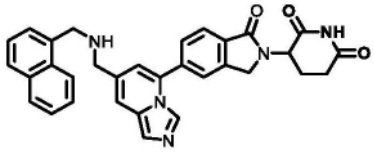
[1761] 实施例23.3-(5-(7-(((1-(2-氯苯基)乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1762] 

[1763] 通过1-(2-氯苯基)乙-1-胺与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1764] LC-MS(ESI):$C_{29}H_{26}N_5O_3$的计算质量,527.17;m/z实测值,528.18$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.31(s,1H),8.01(s,1H),7.93(d,J=7.8Hz,1H),7.86(d,J=7.8Hz,1H),7.72(d,J=7.4Hz,1H),7.46(s,2H),7.38(t,J=7.8Hz,2H),7.25(t,J=7.2Hz,1H),6.75(s,1H),5.20-5.16(m,1H),4.58(d,J=17.6Hz,1H),4.46(d,J=17.6Hz,1H),4.23(s,1H),3.57-3.52(m,2H),2.94-2.89(m,1H),2.65-2.61(m,1H),2.47-2.43(m,1H),2.08-2.02(m,1H),1.29(d,J=5.2Hz,3H)。

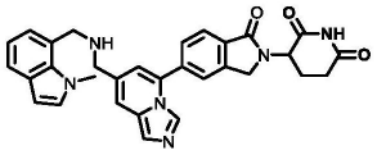
[1765] 实施例24.3-(5-(7-(((萘-1-基甲基)氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1766] 

[1767] 通过萘-1-基甲胺与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1768] LC-MS(ESI):$C_{32}H_{27}N_5O_3$的计算质量,529.21;m/z实测值,530.21$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.04(s,1H),8.33(s,1H),8.18(d,J=5.4Hz,1H),7.99(s,1H),7.93(d,J=8.0Hz,2H),7.85(d,J=9.0Hz,2H),7.63-7.56(m,2H),7.55-7.45(m,4H),6.83(s,1H),5.20-5.16(m,1H),4.58(d,J=17.6Hz,1H),4.46(d,J=17.6Hz,1H),4.26(s,2H),3.91(s,2H),3.00-2.89(m,1H),2.65-2.61(m,1H),2.48-2.41(m,1H),2.09-2.02(m,1H)。

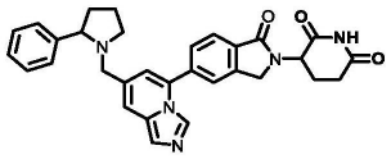
[1769] 实施例25.3-(5-(7-((((1-甲基-1H-吲哚-7-基)甲基)氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1770] 

[1771] 通过(1-甲基-1H-吲哚-7-基)甲胺(中间体21)与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1772] LC-MS(ESI):化学式$C_{31}H_{28}N_6O_3$的计算质量,532.22;m/z实测值,533.4$[M+H]^+$。^1HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.29(s,1H),8.21(s,1H),7.99(s,1H),7.92(d,J=7.6Hz,1H),7.85(d,J=7.8Hz,1H),7.54(s,1H),7.43(d,J=11.2Hz,2H),7.21(d,J=3.0Hz,1H),6.98(d,J=6.8Hz,1H),6.90(t,J=7.4Hz,1H),6.77(s,1H),6.37(d,J=3.0Hz,1H),5.20-5.16(m,1H),4.57(d,J=17.4Hz,1H),4.46(d,J=17.4Hz,1H),4.11(s,3H),4.08(s,2H),3.79(s,2H),2.99-2.88(m,1H),2.64-2.62(m,1H),2.44(s,1H),2.10-1.99(m,1H)。

[1773] 实施例26.3-(1-氧代-5-(7-((2-苯基吡咯烷-1-基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

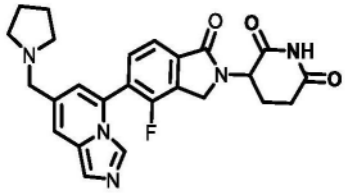
[1774] 

[1775] 通过2-苯基吡咯烷与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1776] LC-MS(ESI):$C_{21}H_{29}N_5O_3$的计算质量,519.23;m/z实测值,520.23$[M+H]^+$。^1H NMR

(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.24(d,J＝11.4Hz,1H),7.97-7.88(m,2H),7.81(d,J＝7.8Hz,1H),7.47(s,1H),7.42(d,J＝7.2Hz,3H),7.31(t,J＝7.6Hz,2H),7.20(t,J＝7.2Hz,1H),6.54(s,1H),5.18-5.14(m,1H),4.54(d,J＝17.6Hz,1H),4.47(d,J＝17.6Hz,1H),3.63(d,J＝14.0Hz,2H),3.17-3.12(m,2H),2.94-2.91(m,1H),2.65-2.62(m,1H),2.45-2.42(m,1H),2.28(d,J＝8.8Hz,1H),2.18(d,J＝8.8Hz,1H),2.08-2.01(m,1H),1.88-1.79(m,2H),1.67-1.61(m,1H)。

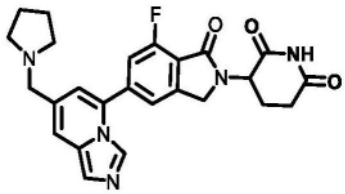
[1777] 实施例27.3-(4-氟-1-氧代-5-(7-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1778] 

[1779] 通过吡咯烷与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1)之间的还原胺化,随后与3-(4-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体14)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1780] LC-MS(ESI):$C_{25}H_{24}FN_5O_3$的计算质量,461.19;m/z实测值,462.19$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.05(s,1H),8.13(d,J＝3.4Hz,1H),7.88-7.83(m,1H),7.79(d,J＝7.6Hz,1H),7.64(s,1H),7.50(s,1H),6.83(s,1H),5.21-5.17(m,1H),4.68(d,J＝17.4Hz,1H),4.54(d,J＝17.4Hz,1H),3.76(s,2H),3.00-2.88(m,1H),2.80-2.53(m,5H),2.45(s,1H),2.08-1.99(m,1H),1.77(s,4H)。

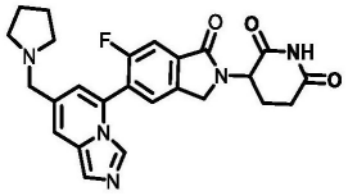
[1781] 实施例28.3-(7-氟-1-氧代-5-(7-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1782] 

[1783] 通过吡咯烷与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1)之间的还原胺化,随后与3-(7-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体16)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1784] LC-MS(ESI):$C_{25}H_{24}FN_5O_3$的计算质量,461.19;m/z实测值,462.4$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.05(s,1H),9.98(s,1H),8.66(s,1H),7.92(s,1H),7.86(s,1H),7.75(s,1H),7.73(s,1H),6.99(s,1H),5.17-5.12(m,1H),4.54(d,J＝18.0Hz,1H),4.46(d,J＝18.0Hz,1H),4.37(d,J＝5.0Hz,2H),3.50-3.44(m,2H),3.20-3.10(m,2H),3.00-2.86(m,1H),2.63-2.59(m,1H),2.46-2.45(m,1H),2.06-2.01(m,3H),1.90-1.88(m,2H)。

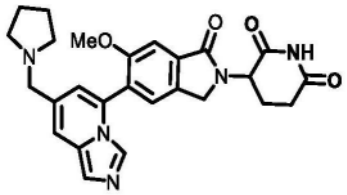
[1785] 实施例29.3-(6-氟-1-氧代-5-(7-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1786] 

[1787] 通过吡咯烷与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1)之间的还原胺化,随后与3-(6-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体15)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1788] LC-MS(ESI):$C_{25}H_{24}FN_5O_3$的计算质量,461.19;m/z实测值,462.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.04(s,1H),8.21(s,1H),8.01(d,J=2.6Hz,1H),7.97(d,J=6.0Hz,1H),7.78(d,J=8.8Hz,1H),7.56(s,1H),7.45(s,1H),6.75(s,1H),5.20-5.16(m,1H),4.55(d,J=17.6Hz,1H),4.43(d,J=17.6Hz,1H),3.59(s,2H),3.29-3.25(m,4H),2.98-2.89(m,1H),2.64-2.59(m,1H),2.47-2.39(m,1H),2.06-2.00(m,1H),1.73-1.72(m,4H)。

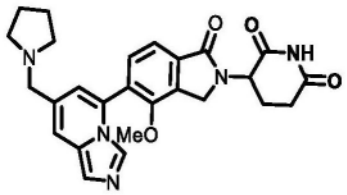
[1789] 实施例30.3-(6-甲氧基-1-氧代-5-(7-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1790] 

[1791] 通过吡咯烷与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1)之间的还原胺化,随后与3-(6-甲氧基-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体18)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1792] LC-MS(ESI):$C_{26}H_{27}N_5O_4$的计算质量,473.53;m/z实测值,474.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),10.05(s,1H),8.10(s,1H),7.87(s,1H),7.75(s,1H),7.72(s,1H),7.55(s,1H),6.91(s,1H),5.21-5.16(m,1H),4.48(d,J=17.0Hz,1H),4.43-4.32(m,3H),3.86(s,3H),3.17-3.14(m,4H),3.00-2.88(m,1H),2.67-2.56(m,1H),2.46-2.39(m,1H),2.07-1.86(m,5H)。^{19}F NMR(377MHz,DMSO-d_6)δ-73.96。

[1793] 实施例31.3-(4-甲氧基-1-氧代-5-(7-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

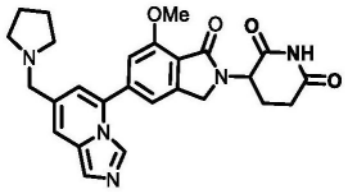
[1794] 

[1795] 通过吡咯烷与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1)之间的还原胺化,随后与3-(4-甲氧基-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体17)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1796] LC-MS(ESI):化学式$C_{26}H_{27}N_5O_4$的计算质量,473.21;m/z实测值,474.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.06(s,1H),10.33(s,1H),8.67-8.63(m,1H),7.94(s,2H),7.66(d,J=7.6Hz,1H),7.59(d,J=7.6Hz,1H),7.04(s,1H),5.22-5.18(m,1H),4.90(d,J=

17.2Hz,1H),4.76(d,J＝17.2Hz,1H),4.42(s,2H),3.91(s,3H),3.49(s,2H),3.16(s,2H),3.02-2.88(m,1H),2.64(d,J＝17.6Hz,1H),2.59-2.52(m,1H),2.09-2.03(m,3H),1.90(d,J＝5.2Hz,2H)。

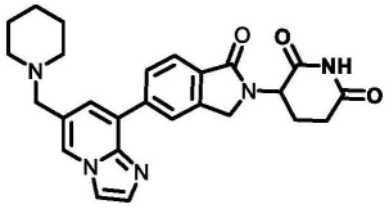
[1797] 实施例32.3-(7-甲氧基-1-氧代-5-(7-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1798] 

[1799] 通过吡咯烷与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体1)之间的还原胺化,随后与3-(7-甲氧基-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体19)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1800] LC-MS(ESI):$C_{26}H_{27}N_5O_4$的计算质量,473.21;m/z实测值,474.4$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)11.00(s,1H),10.36(s,1H),8.80(s,1H),7.88(s,1H),7.83(s,1H),7.54(s,1H),7.45(s,1H),7.06(s,1H),5.12-5.07(m,1H),4.47(d,J＝16.8Hz,1H),4.39-4.33(m,3H),3.96(s,3H),3.49(s,2H),3.16(s,2H),3.01-2.89(m,1H),2.63-2.58(m,1H),2.43-2.40(m,1H),2.07-2.00(m,3H),1.99-1.88(m,2H)。

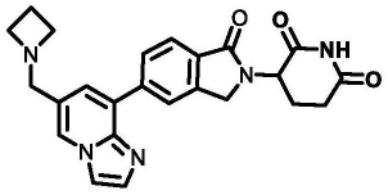
[1801] 实施例33.3-(1-氧代-5-(6-(哌啶-1-基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1802] 

[1803] 通过哌啶与8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醛(中间体2)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1804] LC-MS(ESI):$C_{26}H_{27}N_5O_3$的计算质量,457.21;m/z实测值,458.21$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.47(s,3H),8.31(d,J＝7.8Hz,1H),8.12(d,J＝14.2Hz,1H),7.87(d,J＝8.0Hz,1H),7.68(s,1H),5.18-5.13(m,1H),4.57(d,J＝17.4Hz,1H),4.43(d,J＝17.4Hz,1H),3.35(s,2H),3.01-2.97(m,2H),2.96-2.87(m,1H),2.69-2.55(m,2H),2.43(dd,J＝13.2,8.6Hz,2H),2.09-2.00(m,1H),1.70-1.61(m,4H),1.55(d,J＝5.0Hz,2H)。

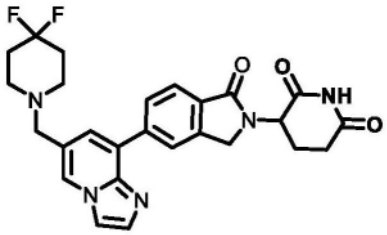
[1805] 实施例34.3-(5-(6-(氮杂环丁烷-1-基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1806] 

[1807] 通过氮杂环丁烷与8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醛(中间体2)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1808] LC-MS(ESI):$C_{24}H_{23}N_5O_3$的计算质量,429.18;m/z实测值,430.19$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.51(s,1H),8.41(s,1H),8.29(d,J=7.8Hz,1H),8.04(d,J=1.0Hz,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=1.0Hz,1H),7.49(d,J=1.0Hz,1H),5.18-5.14(m,1H),4.56(d,J=17.4Hz,1H),4.43(d,J=17.4Hz,1H),3.60(s,2H),3.20(t,J=7.0Hz,4H),3.01-2.87(m,1H),2.63(d,J=16.6Hz,1H),2.46-2.42(m,1H),2.08-1.96(m,3H)。

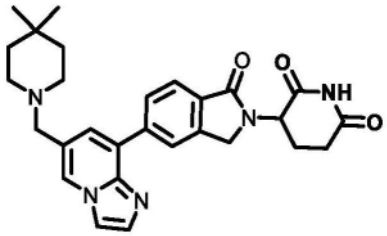
[1809] 实施例35.3-(5-(6-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1810] 

[1811] 通过4,4-二氟哌啶与8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醛(中间体2)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1812] LC-MS(ESI):$C_{26}H_{25}F_2N_5O_3$的计算质量,493.19;m/z实测值,494.20$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.56(s,1H),8.42(s,1H),8.29(d,J=8.0Hz,1H),8.04(d,J=1.0Hz,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),7.64(d,J=1.2Hz,1H),7.56(d,J=1.2Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.57(d,J=17.4Hz,1H),4.43(d,J=17.4Hz,1H),3.64(s,2H),3.01-2.87(m,1H),2.68-2.54(m,5H),2.45-2.38(m,1H),2.07-1.94(m,5H)。

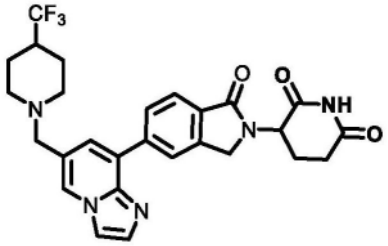
[1813] 实施例36.3-(5-(6-((4,4-二甲基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1814] 

[1815] 通过4,4-二甲基哌啶与8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醛(中间体2)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1816] LC-MS(ESI):$C_{28}H_{31}N_5O_3$的计算质量,485.24;m/z实测值,486.24$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.55(s,1H),8.42(s,1H),8.28(d,J=7.8Hz,1H),8.06(s,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),7.64(s,1H),7.54(s,1H),5.18-5.14(m,1H),4.57(d,J=17.4Hz,1H),4.43(d,J=17.4Hz,1H),3.55(s,2H),2.94(s,1H),2.66(d,J=8.8Hz,3H),2.43-2.39(m,3H),2.05(s,1H),1.34(d,J=6.0Hz,4H),1.23(s,6H)。

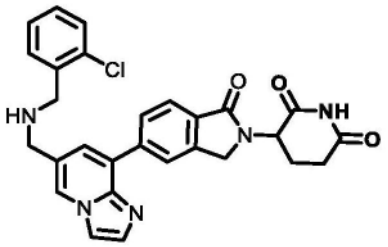
[1817] 实施例37.3-(1-氧代-5-(6-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1818] 

[1819] 通过4-三氟甲基哌啶与8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醛(中间体2)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1820] LC-MS(ESI):$C_{27}H_{26}F_3N_5O_3$的计算质量,525.10;m/z实测值,526$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.55(s,1H),8.41(s,1H),8.28(d,J=8.2Hz,1H),8.05(d,J=1.0Hz,1H),.85(d,J=8.0Hz,1H),7.64(d,J=1.0Hz,1H),7.53(d,J=1.2Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.57(d,J=17.4Hz,1H),4.43(d,J=17.4Hz,1H),3.58(s,2H),3.02-2.91(m,3H),2.63(d,J=17.4Hz,1H),2.44(dd,J=13.2,4.4Hz,1H),2.29(d,J=8.4Hz,1H),2.07-2.02(m,3H),1.80-1.77(m,2H),1.51-1.47(m,2H)。

[1821] 实施例38.3-(5-(6-(((2-氯苄基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

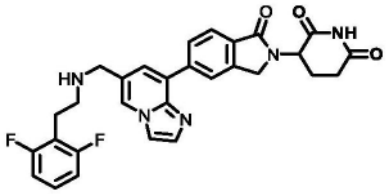
[1822] 

[1823] 通过(2-氯苯基)甲胺与8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醛(中间体2)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1824] LC-MS(ESI):$C_{28}H_{24}ClN_5O_3$的计算质量,513.16;m/z实测值,514.16$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.56(s,1H),8.44(s,1H),8.31(d,J=8.2Hz,1H),8.04(d,J=1.0Hz,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),7.66(d,J=1.2Hz,1H),7.63-7.60(m,2H),7.42-7.39(m,1H),7.34(dd,J=7.4,6.2Hz,1H),7.27-7.25(m,,1H),5.19-5.14(m,1H),4.56(d,J=17.4Hz,1H),4.43(d,J=17.4Hz,1H),3.83(s,4H),2.98-2.90(m,1H),2.64-2.60(m,1H),2.47-2.43(m,1H),2.06-2.00(m,1H)。

[1825] 实施例39.3-(5-(6-(((2,6-二氟苯乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-

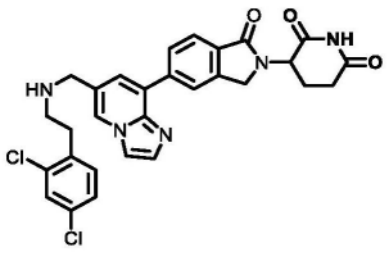
1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1826] 

[1827] 通过2-(2,6-二氟苯基)乙-1-胺与8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醛(中间体2)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1828] LC-MS(ESI):$C_{29}H_{25}F_2N_5O_3$的计算质量,529.19;m/z实测值,530.20$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.49(s,1H),8.41(s,1H),8.27(d,J=8.2Hz,1H),8.01(s,1H),7.86(d,J=8.0Hz,1H),7.62(d,J=10.0Hz,2H),7.33-7.25(m,1H),7.04(t,J=7.8Hz,2H),5.19-5.15(m,1H),4.57(d,J=17.4Hz,1H),4.43(d,J=17.4Hz,1H),3.82(s,2H),2.96-2.90(m,1H),2.83-2.75(m,4H),2.67-2.65(m,1H),2.45-2.42(m,1H),2.09-2.02(m,1H)。

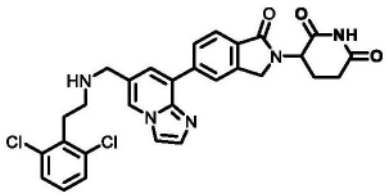
[1829] 实施例40.3-(5-(6-(((2,4-二氯苯乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1830] 

[1831] 通过2-(2,4-二氯苯基)乙-1-胺与8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醛(中间体2)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1832] LC-MS(ESI):$C_{29}H_{25}Cl_2N_5O_3$的计算质量,561.13;m/z实测值,562.14$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.49(s,1H),8.42(s,1H),8.27(d,J=8.2Hz,1H),8.01(d,J=1.2Hz,1H),7.85(d,J=8.2Hz,1H),7.61(dd,J=13.2,1.2Hz,2H),7.53(d,J=2.0Hz,1H),7.40(d,J=8.2Hz,1H),7.33(dd,J=8.2,2.1Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.57(d,J=17.2Hz,1H),4.43(d,J=17.2Hz,1H),3.81(s,2H),3.00-2.84(m,4H),2.79-2.76(m,1H),2.66-2.58(m,1H),2.45-2.40(m,1H),2.09-2.01(m,1H)。

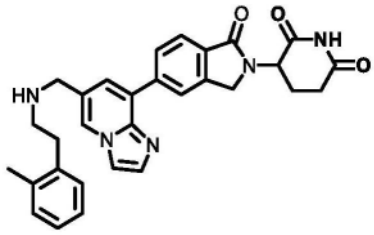
[1833] 实施例41.3-(5-(6-(((2,6-二氯苯乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1834] 

[1835] 通过2-(2,6-二氯苯基)乙-1-胺与8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醛(中间体2)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1836] LC-MS(ESI):$C_{29}H_{25}Cl_2N_5O_3$的计算质量,561.13;m/z实测值,562.14$[M+H]^+$。^1H NMR(400Mhz,DMSO-d_6):δ11.02(s,1H),8.52(s,1H),8.43(s,1H),8.29(d,J=7.8Hz,1H),8.01(d,J=1.2Hz,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),7.63(dd,J=5.2,1.2Hz,2H),7.41(d,J=8.0Hz,2H),7.26-7.20(m,1H),5.19-5.14(m,1H),4.57(d,J=17.4Hz,1H),4.43(d,J=17.4Hz,1H),3.84(s,2H),3.11-3.05(m,2H),2.96-2.90(m,1H),2.75-2.70(m,2H),2.65-2.58(m,1H),2.44-2.43(m,1H),2.09-2.03(m,1H)。

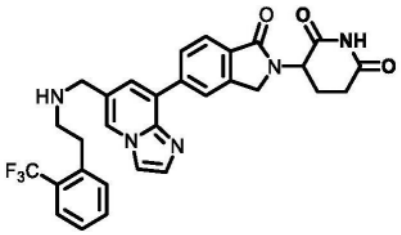
[1837] 实施例42.3-(5-(6-(((2-甲基苯乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1838] 

[1839] 通过2-(2-甲基苯基)乙-1-胺与8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醛(中间体2)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1840] LC-MS(ESI):$C_{30}H_{29}N_5O_3$的计算质量,507.23;m/z实测值,508.23$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.55(s,1H),8.44(s,1H),8.29(d,J=8.2Hz,1H),8.04(s,1H),7.86(d,J=8.0Hz,1H),7.68-7.61(m,2H),7.16-7.08(m,4H),5.19-5.14(m,1H),4.57(d,J=17.4Hz,1H),4.43(d,J=17.4Hz,1H),3.91(s,2H),2.95-2.89(m,1H),2.80(s,4H),2.67-2.64(m,1H),2.44-2.42(m,1H),2.26(s,3H),2.08-2.02(m,1H)。

[1841] 实施例43.3-(1-氧代-5-(6-(((2-(三氟甲基)苯乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

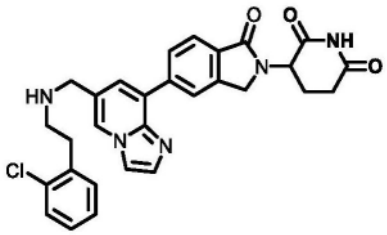
[1842] 

[1843] 通过2-(2-三氟甲基苯基)乙-1-胺与8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醛(中间体2)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1844] LC-MS(ESI):$C_{30}H_{26}F_3N_5O_3$的计算质量,561.20;m/z实测值,562.20$[M+H]^+$。^1H NMR

(400Mhz,DMSO-d_6):δ11.02(s,1H),8.54(s,1H),8.43(s,1H),8.29(d,J=8.0Hz,1H),8.04(s,1H),7.86(d,J=8.2Hz,1H),7.65(dd,J=10.4,4.7Hz,3H),7.59(t,J=7.4Hz,1H),7.51(d,J=7.4Hz,1H),7.41(t,J=7.8Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.57(d,J=17.4Hz,1H),4.43(d,J=17.4Hz,1H),3.88(s,2H),2.98-2.96(m,3H),2.92-2.83(m,2H),2.67-2.64(m,1H),2.46-2.40(m,1H),2.09-2.02(m,1H)。

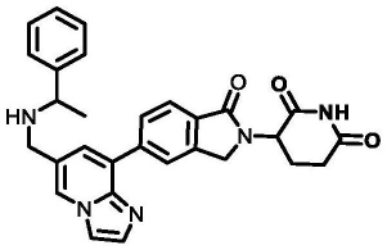
[1845] 实施例44.3-(5-(6-(((2-氯苯乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1846] 

[1847] 通过2-(2-氯苯基)乙-1-胺与8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醛(中间体2)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1848] LC-MS(ESI):$C_{29}H_{26}ClN_5O_3$的计算质量,527.17;m/z实测值,528.17$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.50(s,1H),8.41(s,1H),8.27(d,J=8.0Hz,1H),8.01(d,J=1.2Hz,1H),7.86(d,J=8.0Hz,1H),7.62(dd,J=7.2,1.0Hz,2H),7.39-7.35(m,2H),7.26-7.21(m,2H),5.18-5.14(m,1H),4.57(d,J=17.4Hz,1H),4.44(d,J=17.4Hz,1H),3.83(s,2H),2.89(d,J=7.4Hz,2H),2.81-2.77(m,2H),2.63(d,J=19.2Hz,1H),2.44(d,J=4.4Hz,2H),2.08-2.03(m,1H)。

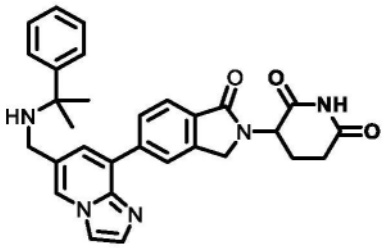
[1849] 实施例45.3-(1-氧代-5-(6-(((1-苯基乙基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1850] 

[1851] 通过1-苯基乙-1-胺与8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醛(中间体2)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1852] LC-MS(ESI):$C_{29}H_{27}N_5O_3$的计算质量,493.21;m/z实测值,494.21$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.44(d,J=15.2Hz,2H),8.29(d,J=9.1Hz,1H),8.03(s,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),7.64-7.55(m,2H),7.40(d,J=7.2Hz,2H),7.34(t,J=7.6Hz,2H),7.23(t,J=7.2Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.56(d,J=17.4Hz,1H),4.42(d,J=17.4Hz,1H),3.79(s,1H),3.61(s,2H),2.99-2.89(m,1H),2.62(d,J=18.0Hz,1H),2.44-2.34(m,1H),2.05(dd,J=10.2,5.0Hz,1H),1.23(d,J=3.6Hz,3H)。

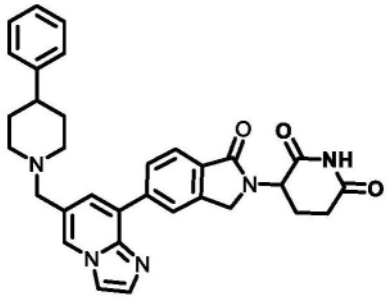
[1853] 实施例46.3-(1-氧代-5-(6-(((2-苯基丙-2-基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1854] 

[1855] 通过2-苯基丙-2-胺与8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醛(中间体2)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1856] LC-MS(ESI):$C_{30}H_{29}N_5O_3$的计算质量,507.23;m/z实测值,508.23$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.54(s,1H),8.42(s,1H),8.29(d,J=7.8Hz,1H),8.06(s,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),7.62(s,2H),7.54(d,J=7.4Hz,1H),7.48-7.31(m,3H),7.23(s,1H),5.18-5.13(m,1H),4.56(d,J=17.4Hz,1H),4.43(d,J=17.4Hz,1H),3.49(s,2H),3.01-2.88(m,1H),2.62(d,J=17.4Hz,1H),2.46-2.38(m,1H),2.10-1.99(m,1H),1.50(s,6H)。

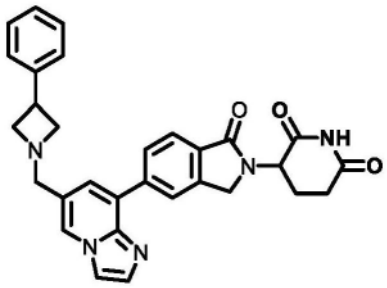
[1857] 实施例47.3-(1-氧代-5-(6-((4-苯基哌啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1858] 

[1859] 通过4-苯基哌啶与8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醛(中间体2)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1860] LC-MS(ESI):$C_{32}H_{31}N_5O_3$的计算质量,533.24;m/z实测值,534$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.57(s,1H),8.42(s,1H),8.30(d,J=8.0Hz,1H),8.05(d,J=1.2Hz,1H),7.86(d,J=8.2Hz,1H),7.64(d,J=1.2Hz,1H),7.58(s,1H),7.28-7.23(m,4H),7.17(t,J=6.8Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.57(d,J=17.2Hz,1H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),3.60(s,2H),3.02(d,J=11.2Hz,2H),2.94(s,1H),2.66(d,J=9.8Hz,1H),2.43(d,J=4.6Hz,1H),2.14(t,J=10.1Hz,2H),2.03-1.97(m,2H),1.75-1.66(m,4H)。

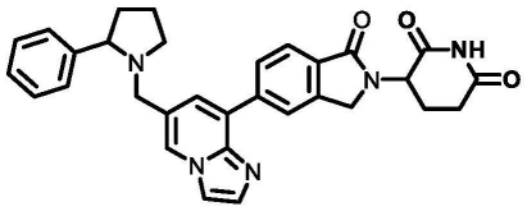
[1861] 实施例48.3-(1-氧代-5-(6-((3-苯基氮杂环丁烷-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1862] 

[1863] 通过4-苯基氮杂环丁烷与8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醛(中间体2)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1864] LC-MS(ESI):$C_{30}H_{27}N_5O_3$的计算质量,505.21;m/z实测值,506.21$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.58(s,1H),8.42(s,1H),8.33-8.27(m,1H),8.06(d,J=1.0Hz,1H),7.86(d,J=8.0Hz,1H),7.64(d,J=1.1Hz,1H),7.56(s,1H),7.40-7.30(m,4H),7.23(t,J=7.0Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.57(d,J=17.4Hz,1H),4.43(d,J=17.4Hz,1H),3.75(s,5H),3.26(s,2H),2.96-2.89(m,1H),2.66-2.63(m,1H),2.47-2.42(m,1H),2.09-2.01(m,1H)。

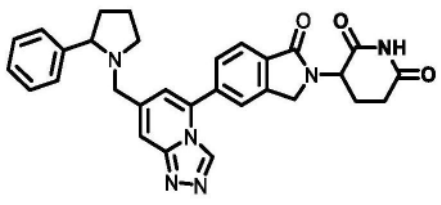
[1865] 实施例49.3-(1-氧代-5-(6-((2-苯基吡咯烷-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1866] 

[1867] 通过2-苯基吡咯烷与8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醛(中间体2)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1868] LC-MS(ESI):$C_{31}H_{29}N_5O_3$的计算质量,519.23;m/z实测值,520.23$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.48(s,1H),8.31(s,1H),8.19(d,J=8.2Hz,1H),8.02(d,J=1.0Hz,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.60(d,J=1.0Hz,1H),7.45(d,J=7.2Hz,2H),7.33(dd,J=14.2,6.8Hz,3H),7.22(d,J=7.2Hz,1H),5.17-5.13(m,1H),4.57(d,J=17.4Hz,1H),4.44(d,J=17.4Hz,1H),3.72(d,J=13.4Hz,1H),3.28(s,2H),3.14(t,J=7.0Hz,1H),2.98 -2.81(m,1H),2.62(d,J=15.8Hz,1H),2.37(ddd,J=26.2,15.4,8.8Hz,2H),2.24-2.13(m,1H),2.10-1.99(m,1H),1.82-1.78(m,2H),1.69-1.53(m,1H)。

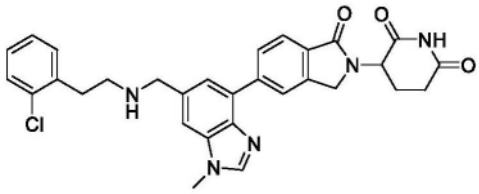
[1869] 实施例50.3-(1-氧代-5-(7-((2-苯基吡咯烷-1-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1870] 

[1871] 通过2-苯基吡咯烷与5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-甲醛(中间体3)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1872] LC-MS(ESI):$C_{30}H_{28}N_6O_3$的计算质量,520.22;m/z实测值,521.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.11(s,1H),8.04(d,J=7.6Hz,1H),7.93(s,1H),7.85(d,J=8.4Hz,1H),7.66(s,1H),7.41(d,J=7.4Hz,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.16(d,J=7.4Hz,1H),6.99(s,1H),5.22(d,J=13.0Hz,1H),4.64(d,J=5.8Hz,2H),3.83(d,J=14.4Hz,1H),3.48(t,J=10.6Hz,3H),2.94(s,1H),2.83(s,1H),2.71-2.48(m,1H),2.42(d,J=9.0Hz,1H),2.25(s,2H),1.98-1.83(m,3H)。

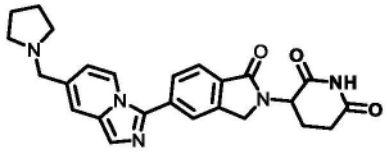
[1873] 实施例51:3-(5-(6-(((2-氯苯乙基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1874] 

[1875] 通过2-(2-氯苯基)乙-1-胺与4-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲醛(中间体4)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1876] LC-MS(ESI):$C_{30}H_{28}ClN_5O_3$的计算质量,541.19;m/z实测值,542.20$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.35(s,1H),8.26(d,J=7.4Hz,2H),8.18(s,1H),7.83(d,J=8.0Hz,1H),7.58(d,J=3.2Hz,2H),7.38-7.35(m,2H),7.29-7.21(m,2H),5.19-5.14(m,1H),4.56(d,J=17.2Hz,1H),4.42(d,J=17.2Hz,1H),3.99(s,2H),3.87(s,3H),2.95-2.90(m,2H),2.86-2.80(m,2H),2.67-2.60(m,1H),2.54-2.52(m,1H),2.46-2.42(m,1H),2.06-1.99(m,1H)。

[1877] 实施例52.3-(1-氧代-5-(7-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

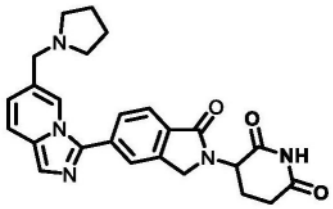
[1878] 

[1879] 通过3-碘-7-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶(中间体5)与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)的铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1880] LC-MS(ESI):$C_{25}H_{25}N_5O_3$的计算质量,443.20;m/z实测值,444.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.56(d,J=7.2Hz,1H),8.30(s,2H),8.08(s,1H),7.99(d,J=8.2Hz,1H),7.87(d,J=7.8Hz,1H),7.54(s,2H),6.76(dd,J=7.4,1.6Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.56(d,J=17.6Hz,1H),4.44(d,J=17.6Hz,1H),3.55(s,2H),2.99-2.86(m,

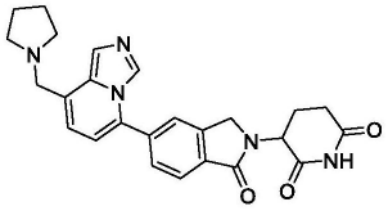
1H),2.60(s,1H),2.52(s,4H),2.43(s,1H),2.05-2.02(m,1H),1.72(s,4H)。

[1881] 实施例53.3-(1-氧代-5-(6-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1882] 

[1883] 通过3-碘-6-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶(中间体6)与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)的铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{25}N_5O_3$的计算质量,443.20;m/z实测值,444.21$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.44(s,1H),8.36(s,2H),8.07(s,1H),7.98(d,J=8.0Hz,1H),7.89(d,J=7.8Hz,1H),7.65(d,J=9.4Hz,1H),7.58(s,1H),6.92(d,J=9.8Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.58(d,J=17.6Hz,1H),4.46(d,J=17.4Hz,1H),3.56(s,2H),2.98-2.89(m,1H),2.67-2.60(m,1H),2.48-2.33(m,5H),2.11-2.03(m,1H),1.69(s,4H)。

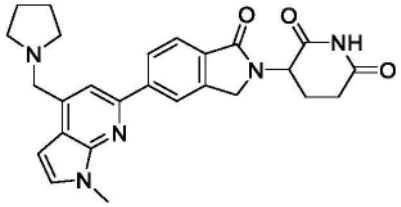
[1884] 实施例54.3-(1-氧代-5-(8-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1885] 

[1886] 通过吡咯烷与5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-8-甲醛(中间体7)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备标题化合物。

[1887] LC-MS(ESI):$C_{25}H_{25}N_5O_3$的计算质量,443.20;m/z实测值,444.20$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.35(s,1H),8.24(s,1H),8.00(s,1H),7.91(d,J=7.8Hz,1H),7.85(d,J=7.6Hz,1H),7.62(s,1H),6.90(d,J=6.8Hz,1H),6.74(d,J=6.8Hz,1H),5.19-5.15(m,1H),4.57(d,J=17.4Hz,1H),4.45(d,J=17.4Hz,1H),3.80(s,2H),2.99-2.89(m,1H),2.66(d,J=11.4Hz,1H),2.55(s,4H),2.45-2.39(m,1H),2.08-1.99(m,1H),1.74(s,4H)。

[1888] 实施例55.3-(5-(1-甲基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1889] 

[1890] 步骤A:6-氯-1-甲基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

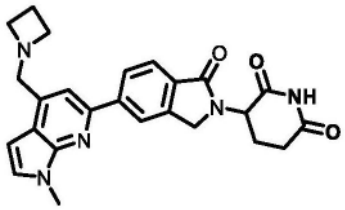
[1891] 在室温向6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8,200mg,1mmol,1.0当量)和吡咯烷(0.1mL,1.2mmol,1.2当量)在DMF(5mL)中的溶液中添加AcOH(0.06mL,1mmol,1.0当量)。将反应混合物在室温搅拌1h。将$NaBH(OAc)_3$(326.7mg,1.5mmol,1.5当量)添加到以上混合物中并将所得混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(30mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=1/1)纯化残留物,以得到呈黄色固体的1-({6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}甲基)吡咯烷(200mg,产率78%)。LC-MS(ESI,m/z):$C_{13}H_{16}ClN_3$的计算质量,249.10;实测值,250.10$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.59(d,J=2.2Hz,1H),7.35(s,1H),6.81-6.68(m,1H),4.33(s,2H),3.79(s,3H),3.06-2.77(m,4H),1.90-1.78(m,4H)。

[1892] 步骤B:3-(5-(1-甲基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1893] 在室温向3-[1-氧代-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(74.1mg,0.2mmol,1.0当量)、1-({6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}甲基)吡咯烷(50mg,0.2mmol,1.0当量)在二噁烷(2mL)和H_2O(0.1mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(26mg,0.04mmol,0.2当量)和K_3PO_4(127.5mg,0.6mmol,3.0当量)。将反应混合物在90℃搅拌1h。在冷却至室温后,将反应混合物用水(5mL)淬灭并在减压下浓缩。将水相通过制备型HPLC(方法A)(使用YMC-Actus Triart 18C(5μm,20x250mm),流动相为在10min内在水(0.1% HCOOH)中的5%-99% ACN,然后在100% ACN保持2min,流速为25mL/min)纯化,以得到呈白色固体的3-(5-{1-甲基-4-[(吡咯烷-1-基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐(5mg,5%)。LC-MS(ESI,m/z):$C_{26}H_{27}N_5O_3$的计算质量,457.21;实测值,458.2$[M+H]^+$。

[1894] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.37(s,1H),8.33(d,J=8.0Hz,1H),8.24(s,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.75(s,1H),7.55(d,J=3.2Hz,1H),6.63(d,J=3.2Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.57(d,J=16.8Hz,1H),4.44(d,J=16.8Hz,1H),3.95(s,2H),3.90(s,3H),3.00-2.88(m,1H),2.64-2.55(m,1H),2.54-2.53(m,4H),2.45-2.34(m,1H),2.09-2.00(m,1H),1.75-1.71(m,4H)。

[1895] 实施例56.3-(5-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

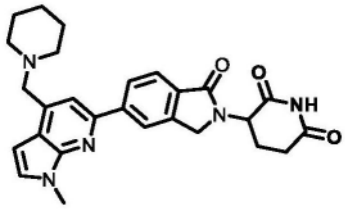
[1896] 

[1897] 通过氮杂环丁烷与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例55的方式制备标题化合物。

[1898] LC-MS(ESI):$C_{25}H_{25}N_5O_3$的计算质量,443.20;m/z实测值,444.20$[M+H]^+$。^1H NMR

(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.40(s,1H),8.35(d,J＝8.0Hz,1H),7.86(d,J＝8.0Hz,2H),7.63(d,J＝3.4Hz,1H),6.72(d,J＝3.4Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.58(d,J＝17.4Hz,1H),4.44(d,J＝17.4Hz,1H),4.30(s,2H),3.91(s,3H),3.66(s,4H),2.96-2.87(m,1H),2.63(d,J＝17.6Hz,1H),2.46-2.42(m,1H),2.24-2.15(m,2H),2.09-2.00(m,1H)。

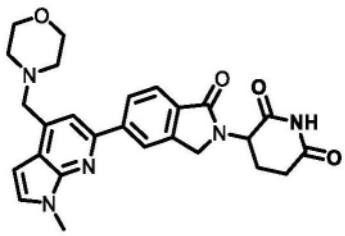
[1899] 实施例57.3-(5-(1-甲基-4-(哌啶-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1900] 

[1901] 通过哌啶与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例55的方式制备标题化合物。

[1902] LC-MS(ESI):$C_{27}H_{29}N_5O_3$的计算质量,471.23;m/z实测值,472.23$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.41-8.29(m,2H),7.84(d,J＝8.2Hz,1H),7.76(s,1H),7.57(s,1H),6.69(s,1H),5.18-5.13(m,1H),4.57(d,J＝17.2Hz,1H),4.44(d,J＝17.2Hz,1H),3.90(s,3H),3.82(s,2H),3.32-3.27(m,4H),3.01-2.89(m,1H),2.65-2.60(m,1H),2.46-2.42(m,1H),2.05(dd,J＝10.8,5.8Hz,1H),1.62-1.51(m,4H),1.47-1.38(m,2H)。

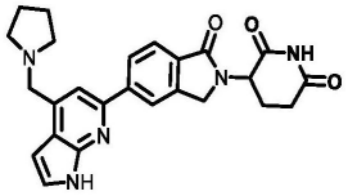
[1903] 实施例58.3-(5-(1-甲基-4-(吗啉代甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1904] 

[1905] 通过吗啉与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例55的方式制备标题化合物。

[1906] LC-MS(ESI):$C_{26}H_{27}N_5O_4$的计算质量,473.21;m/z实测值,474.21$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.37(s,1H),8.35-8.29(m,1H),7.84(d,J＝8.0Hz,1H),7.75(s,1H),7.56(d,J＝3.4Hz,1H),6.68(d,J＝3.4Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.56(d,J＝17.4Hz,1H),4.44(d,J＝17.4Hz,1H),3.90(s,3H),3.83(s,2H),3.64-3.56(m,4H),2.99-2.87(m,1H),2.63(d,J＝16.4Hz,1H),2.45(s,5H),2.07-2.02(m,1H)。

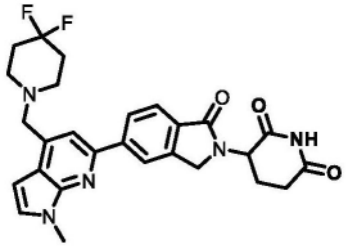
[1907] 实施例59.3-(1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1908] 

[1909] 通过吡咯烷与6-氯-1-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体9)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例55的方式制备标题化合物。

[1910] LC-MS(ESI):$C_{25}H_{25}N_5O_3$的计算质量,443.20;m/z实测值,444.21$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.95(s,1H),11.02(s,1H),8.47-7.97(m,3H),7.84(d,J=7.8Hz,1H),7.61(s,1H),6.77(s,1H),5.18-5.13(m,1H),4.85-4.25(m,4H),3.31-2.70(m,5H),2.63(d,J=16.2Hz,1H),2.47-2.38(m,1H),2.64-1.91(m,5H)。

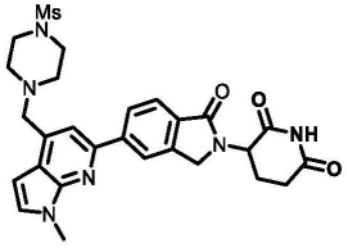
[1911] 实施例60.3-(5-(4-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1912] 

[1913] 通过4,4-二氟哌啶与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例55的方式制备标题化合物。

[1914] LC-MS(ESI):$C_{27}H_{27}F_2N_5O_3$的计算质量,507.21;m/z实测值,508.21$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.38(s,1H),8.35(d,J=8.2Hz,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.77(s,1H),7.57(d,J=3.4Hz,1H),6.69(d,J=3.4Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.57(d,J=17.2Hz,1H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),3.92(s,3H),3.90(s,2H),3.02-2.85(m,1H),2.64-2.58(m,5H),2.47-2.34(m,1H),2.08-1.93(m,5H)。

[1915] 实施例61.3-(5-(1-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

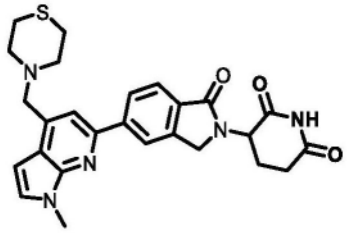
[1916] 

[1917] 通过1-(甲基磺酰基)哌嗪与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例55的方式制

备标题化合物。

[1918] LC-MS(ESI):$C_{27}H_{30}N_6O_5S$的计算质量,550.2;m/z实测值,551.21$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.39(s,1H),8.34-8.32(m,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.75(s,1H),7.57(d,J=3.4Hz,1H),6.68(d,J=3.4Hz,1H),5.18-5.14(m,1H),4.57(d,J=17.2Hz,1H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),3.91(s,5H),3.14-3.13(m,4H),2.99-2.92(m,1H),2.91(s,3H),2.65-2.54(m,5H),2.46-2.37(m,1H),2.05-2.03(m,1H)。

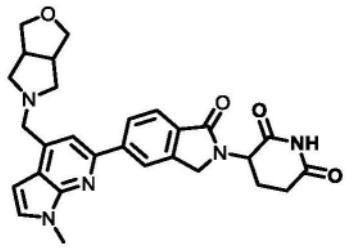
[1919] 实施例62.3-(5-(1-甲基-4-(硫代吗啉代甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1920] 

[1921] 通过硫代吗啉与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例55的方式制备标题化合物。

[1922] LC-MS(ESI):$C_{26}H_{27}N_5O_3S$的计算质量,489.18;m/z实测值,490.18$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.38(s,1H),8.34(d,J=8.0Hz,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.74(s,1H),7.56(d,J=3.4Hz,1H),6.68(d,J=3.4Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.57(d,J=17.2Hz,1H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),3.90(s,3H),3.87(s,2H),3.00-2.89(m,1H),2.72(d,J=4.0Hz,4H),2.65-2.60(m,5H),2.47-2.37(m,1H),2.06-2.03(m,1H)。

[1923] 实施例63.3-(5-(1-甲基-4-((四氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

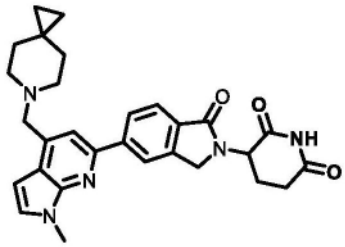
[1924] 

[1925] 通过六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例55的方式制备标题化合物。

[1926] LC-MS(ESI):$C_{28}H_{29}N_5O_4$的计算质量,499.22;m/z实测值,500.22$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.36(s,1H),8.33(d,J=8.0Hz,1H),8.14(s,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.74(s,1H),7.56(d,J=3.4Hz,1H),6.67(d,J=3.4Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.57(d,J=17.2Hz,1H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),3.93(s,2H),3.90(s,3H),3.79-3.71(m,2H),3.41(d,J=5.0Hz,2H),2.94-2.89(m,1H),2.73(s,2H),2.66(d,J=9.2Hz,

1H),2.60(s,2H),2.44(d,J=8.6Hz,3H),2.10-1.99(m,1H)。

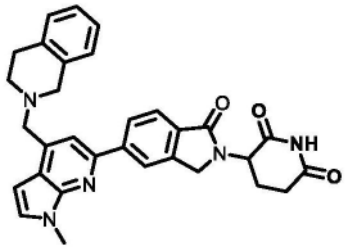
[1927] 实施例64.3-(5-(4-((6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1928] 

[1929] 通过6-氮杂螺[2.5]辛烷与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例55的方式制备标题化合物。

[1930] LC-MS(ESI):$C_{29}H_{31}N_5O_3$的计算质量,497.24;m/z实测值,498.24$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.04(s,1H),10.09(s,1H),8.39(s,1H),8.35(d,J=8.2Hz,1H),8.06(s,1H),7.90(d,J=8.2Hz,1H),7.75(d,J=3.6Hz,1H),6.89(d,J=3.6Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.73(d,J=4.4Hz,2H),4.59(d,J=17.4Hz,1H),4.46(d,J=17.6Hz,1H),3.95(s,3H),3.46(d,J=11.0Hz,2H),3.18-3.15(m,2H),3.01-2.89(m,1H),2.64(d,J=17.0Hz,1H),2.48-2.34(m,1H),2.08(dt,J=10.2,9.0Hz,3H),1.14(d,J=14.0Hz,2H),0.43-0.39(m,4H)。

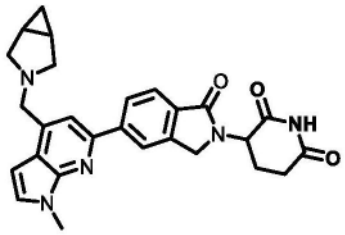
[1931] 实施例65.3-(5-(4-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1932] 

[1933] 通过1,2,3,4-四氢异喹啉与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例55的方式制备标题化合物。

[1934] LC-MS(ESI):$C_{31}H_{29}N_5O_3$的计算质量,519.23;m/z实测值,520.23$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.38(s,1H),8.34(d,J=8.2Hz,1H),7.86-7.81(m,2H),7.56(d,J=3.4Hz,1H),7.13-7.06(m,3H),7.01(d,J=7.2Hz,1H),6.68(d,J=3.4Hz,1H),5.17-5.12(m,1H),4.57(d,J=17.2Hz,1H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),4.03(s,2H),3.92(s,3H),3.66(s,2H),2.98-2.90(m,1H),2.85(d,J=5.2Hz,2H),2.78(d,J=5.2Hz,2H),2.65-2.61(m,1H),2.46-2.37(m,1H),2.07-2.04(m,1H)。

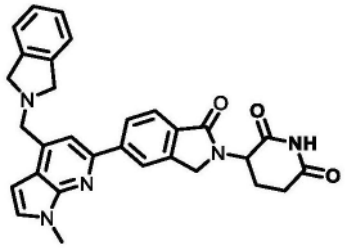
[1935] 实施例66.3-(5-(4-((3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1936] 

[1937] 通过3-氮杂双环[3.1.0]己烷与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例55的方式制备标题化合物。

[1938] LC-MS(ESI):$C_{27}H_{27}N_5O_3$的计算质量,469.21;m/z实测值,470.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.36(s,1H),8.32(d,J=8.0Hz,1H),8.14(s,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.69(s,1H),7.55(d,J=3.4Hz,1H),6.59(d,J=3.4Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.57(d,J=17.4Hz,1H),4.44(d,J=17.4Hz,1H),3.96(s,2H),3.90(s,3H),2.96-2.90(m,3H),2.63(d,J=17.2Hz,1H),2.48-2.36(m,3H),2.11-1.98(m,1H),1.39(s,2H),0.74(d,J=3.8Hz,1H),0.43-0.29(m,1H)。

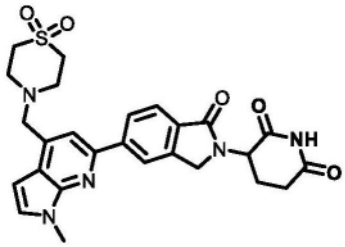
[1939] 实施例67.3-(5-(4-(异吲哚啉-2-基甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1940] 

[1941] 通过异吲哚啉与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例55的方式制备标题化合物。

[1942] LC-MS(ESI):$C_{30}H_{27}N_5O_3$的计算质量,505.21;m/z实测值,506.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.39(s,1H),8.36(d,J=8.4Hz,1H),7.84(d,J=8.2Hz,2H),7.58(s,1H),7.22(d,J=12.2Hz,4H),6.69(s,1H),5.16-5.12(m,H),4.56(d,J=17.4Hz,1H),4.43(d,J=17.4Hz,1H),4.26(s,2H),3.97(s,4H),3.92(s,3H),2.94-2.89(m,1H),2.64-2.60(m,1H),2.44-2.39(m,1H),2.05-2.02(m,1H)。

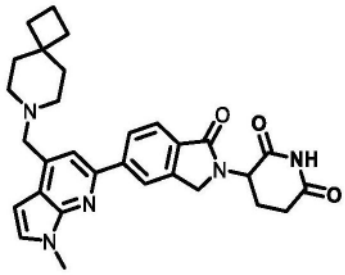
[1943] 实施例68.3-(5-(4-((1,1-二氧化硫代吗啉代)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1944] 

[1945] 通过硫代吗啉1,1-二氧化物与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例55的方式制备标题化合物。

[1946] LC-MS(ESI):$C_{26}H_{27}N_5O_5S$的计算质量,521.17;m/z实测值,522.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.48-8.24(m,2H),7.91-7.76(m,2H),7.58(d,J=3.0Hz,1H),6.73(d,J=3.0Hz,1H),5.18-5.14(m,1H),4.57(d,J=17.2Hz,1H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),4.05(s,2H),3.91(s,3H),3.17(s,4H),2.98(s,4H),2.92(dd,J=14.0,5.0Hz,1H),2.65-2.64(m,1H),2.43-2.40(s,1H),2.06-2.04(m,1H)。

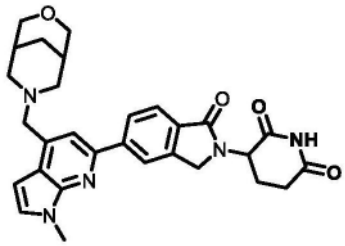
[1947] 实施例69.3-(5-(4-((7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1948] 

[1949] 通过7-氮杂螺[3.5]壬烷与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例55的方式制备标题化合物。

[1950] LC-MS(ESI):$C_{30}H_{33}N_5O_3$的计算质量,511.26;m/z实测值,512.27$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),9.69(s,1H),8.38(s,1H),8.34(d,J=8.2Hz,1H),8.02(s,1H),7.90(d,J=8.0Hz,1H),7.75(d,J=3.4Hz,1H),6.86(d,J=3.4Hz,1H),5.18-5.14(m,1H),4.66(d,J=4.8Hz,2H),4.59(d,J=17.2Hz,1H),4.46(d,J=17.2Hz,1H),3.95(s,3H),3.32(d,J=11.2Hz,2H),3.10-3.02(m,2H),2.99-2.89(m,1H),2.64(d,J=16.4Hz,1H),2.47-2.43(m,1H),2.09-2.02(m,1H),1.92-1.89(m,2H),1.85(s,4H),1.69-1.63(m,4H)。

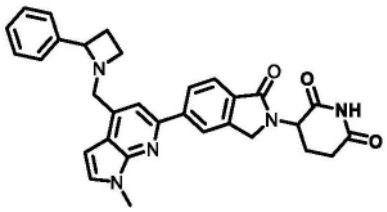
[1951] 实施例70.3-(5-(4-((3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1952] 

[1953] 通过3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬烷与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例55的方式制备标题化合物。

[1954] LC-MS(ESI):$C_{29}H_{31}N_5O_4$的计算质量,513.24;m/z实测值,514.25$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.92(s,1H),8.38(s,1H),8.33(d,J=8.2Hz,1H),8.18(s,1H),7.92(d,J=8.0Hz,1H),7.76(d,J=3.4Hz,1H),6.89(d,J=3.4Hz,1H),5.19-5.15(m,1H),4.61(d,J=5.4Hz,2H),4.58(d,J=17.4Hz,1H),4.47(d,J=17.4Hz,1H),4.00(d,J=11.0Hz,2H),3.95(s,3H),3.68(d,J=11.4Hz,2H),3.60(d,J=11.4Hz,2H),3.40(t,J=10.6Hz,2H),3.00-2.90(m,1H),2.66-2.61(m,1H),2.47-2.43(m,1H),2.09-2.03(m,1H),2.01(s,2H),1.88-1.82(m,2H)。

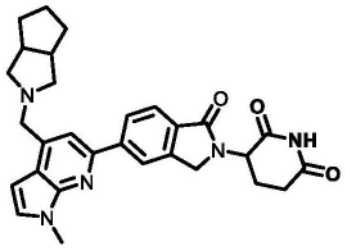
[1955] 实施例71.3-(5-(1-甲基-4-((2-苯基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1956] 

[1957] 通过2-苯基氮杂环丁烷与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例55的方式制备标题化合物。

[1958] LC-MS(ESI):$C_{31}H_{29}N_5O_3$的计算质量,519.23;m/z实测值,519.23$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.21(d,J=1.6Hz,2H),7.82(d,J=8.4Hz,1H),7.64(s,1H),7.55(d,J=3.2Hz,1H),7.50(d,J=7.2Hz,2H),7.35(t,J=7.4Hz,2H),7.26(d,J=7.2Hz,1H),6.58(d,J=3.2Hz,1H),5.18-5.14(m,1H),4.57(d,J=17.4Hz,1H),4.44(d,J=17.4Hz,1H),4.25(t,J=8.0Hz,1H),4.07(d,J=14.2Hz,1H),3.87(d,J=10.2Hz,4H),3.33(s,1H),3.00-2.94(m,2H),2.63(d,J=17.0Hz,1H),2.47-2.42(m,1H),2.37-2.32(m,1H),2.07-2.02(m,2H)。

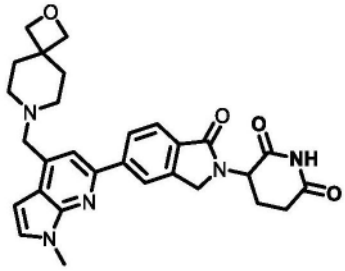
[1959] 实施例72.3-(5-(4-((六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1960] 

[1961] 通过八氢环戊[c]吡咯与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例55的方式制备标题化合物。

[1962] LC-MS(ESI):$C_{29}H_{31}N_5O_3$的计算质量,497.24;m/z实测值,498.24$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.41(s,1H),8.36(d,J=8.0Hz,1H),8.10(s,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),7.64(d,J=2.4Hz,1H),6.77(s,1H),5.18-5.13(m,1H),4.57(d,J=17.4Hz,1H),4.43(d,J=17.4Hz,1H)4.41(s,2H),3.92(s,3H),3.24-3.03(m,2H),2.96-2.87(m,1H),2.64-2.60(m,5H),2.46-2.42(m,1H),2.11-1.95(m,1H),1.72-1.41(m,6H)。

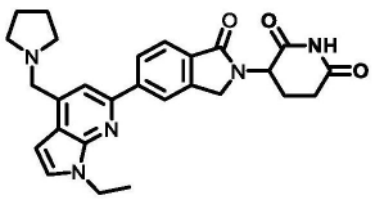
[1963] 实施例73.3-(5-(4-((2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1964] 

[1965] 通过2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例55的方式制备标题化合物。

[1966] LC-MS(ESI):$C_{29}H_{31}N_5O_4$的计算质量,513.24;m/z实测值,514.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.37(s,1H),8.32(d,J=8.0Hz,1H),8.14(s,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.73(s,1H),7.55(d,J=3.4Hz,1H),6.66(d,J=3.4Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.57(d,J=17.4Hz,1H),4.44(d,J=17.4Hz,1H),4.28(s,4H),3.90(s,3H),3.80(s,2H),3.00-2.88(m,1H),2.65-2.61(m,1H),2.46-2.31(m,5H),2.10-1.99(m,1H),1.81(s,4H)。

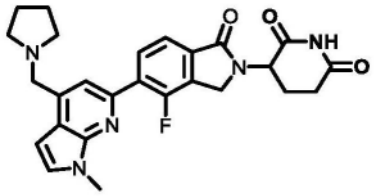
[1967] 实施例74.3-(5-(1-乙基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1968] 

[1969] 通过吡咯烷与6-氯-1-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体10)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例55的方式制备标题化合物。

[1970] LC-MS(ESI):$C_{27}H_{29}N_5O_3$的计算质量,471.23;m/z实测值,472.23$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.04(s,1H),8.39(s,1H),8.35(d,J=8.1Hz,1H),8.24(s,1.5H),7.99(s,1H),7.86(d,J=8.0Hz,1H),7.70(d,J=3.5Hz,1H),6.74(d,J=3.5Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.58(d,J=17.4Hz,1H),4.49-4.36(m,3H),4.31(s,2H),3.04-2.77(m,5H),2.68-2.60(m,1H),2.47-2.44(m,1H),2.07-2.05(m,1H),1.85(s,4H),1.46(t,J=7.2Hz,3H)。

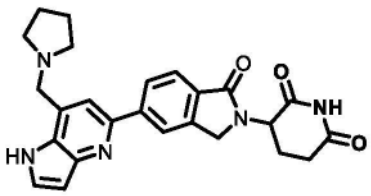
[1971] 实施例75.3-(4-氟-5-(1-甲基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1972] 

[1973] 通过吡咯烷与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(4-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体14)进行铃木偶联,以类似于实施例55的方式制备标题化合物。

[1974] LC-MS(ESI):$C_{26}H_{26}FN_5O_3$的计算质量,475.20;m/z实测值,476.20$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.04(s,1H),8.21(t,J=7.4Hz,1H),7.73(d,J=7.8Hz,2H),7.65(s,1H),6.72(s,1H),5.19-5.14(m,1H),4.67(d,J=17.4Hz,1H),4.50(d,J=17.4Hz,1H),4.19(s,2H),3.89(s,3H),3.01-2.58(m,6H),2.47-2.46(m,1H),2.07-2.03(m,1H),1.80(s,4H)。

[1975] 实施例76.3-(1-氧代-5-(7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

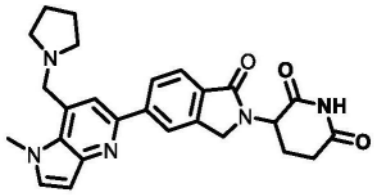
[1976] 

[1977] 通过吡咯烷与5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛(中间体11)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例55的方式制备标题化合物。

[1978] LC-MS(ESI):$C_{10}H_9ClN_2O_2$的计算质量,443.5;m/z实测值,444.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.30(s,1H),11.01(s,1H),8.33(s,1H),8.25(d,J=8.0Hz,1H),8.18(s,1H),7.80(d,J=8.0Hz,1H),7.73(d,J=3.6Hz,1H),7.66(s,1H),6.64(d,J=1.6Hz,1H),5.17-5.12(m,1H),4.55(d,J=17.4Hz,1H),4.42(d,J=17.4Hz,1H),3.98(s,2H),2.96-2.88(m,1H),2.69-2.53(m,5H),2.44-2.38(m,1H),2.09-2.00(m,1H),1.75(s,4H)。

[1979] 实施例77.3-(5-(1-甲基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-

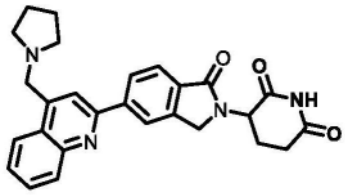
1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1980] 

[1981] 通过吡咯烷与5-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛(中间体12)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例55的方式制备标题化合物。

[1982] LC-MS(ESI):$C_{26}H_{27}N_5O_3$的计算质量,456.4;m/z实测值,458.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.35(s,1H),8.26(d,J=8.0Hz,1H),8.17(s,1H),7.80(d,J=8.0Hz,1H),7.71(s,1H),7.59(d,J=3.2Hz,1H),6.61(d,J=3.2Hz,1H),5.17-5.12(m,1H),4.55(d,J=17.4Hz,1H),4.42(d,J=17.4Hz,1H),4.14(s,3H),4.02(s,2H),3.00-2.87(m,1H),2.64-2.59(m,1H),2.55-2.53(m,4H),2.48-2.37(m,1H),2.07-1.98(m,1H),1.73-1.71(m,4H)。

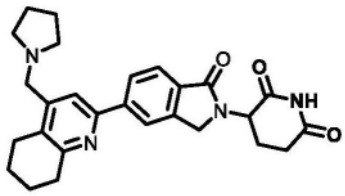
[1983] 实施例78:3-(1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)喹啉-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1984] 

[1985] 通过吡咯烷与2-氯喹啉-4-甲醛(中间体22)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例55的方式制备标题化合物。

[1986] LC-MS(ESI):$C_{26}H_{27}N_4O_3$的计算质量,454.5;m/z实测值,455.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ11.03(s,1H),8.51(s,1H),8.43(d,J=8.1Hz,1H),8.33(d,J=8.3Hz,1H),8.19(s,1H),8.16-8.10(m,2H),7.91(d,J=8.0Hz,1H),7.81(t,J=7.6Hz,1H),7.64(t,J=7.6Hz,1H),5.18(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.54(dd,J=50.3,17.4Hz,2H),4.16(s,2H),2.99-2.89(m,1H),2.63(d,J=20.1Hz,5H),2.45(dd,J=13.1,4.3Hz,1H),2.10-2.02(m,1H),1.75(s,4H)。

[1987] 实施例79:3-(1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

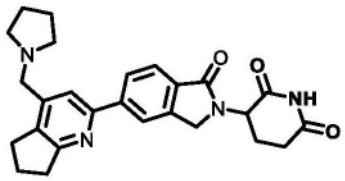
[1988] 

[1989] 通过2-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-5,6,7,8-四氢喹啉(中间体23)与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体

13)的铃木偶联,以类似于实施例55的方式制备标题化合物。

[1990] LC-MS(ESI):$C_{27}H_{30}N_4O_3$的计算质量,458.2;m/z实测值,459.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ11.01(s,1H),8.25(s,1H),8.18(d,J=8.1Hz,1H),8.15(s,1H),7.81(d,J=8.0Hz,1H),7.78(s,1H),5.14(dd,J=13.2,5.1Hz,1H),4.54(d,J=17.4Hz,1H),4.41(d,J=17.3Hz,1H),3.62(s,2H),2.98-2.87(m,3H),2.80(d,J=6.1Hz,2H),2.62(d,J=17.5Hz,1H),2.52(s,4H),2.45-2.31(m,1H),2.09-1.98(m,1H),1.87-1.77(m,4H),1.74(s,4H)。

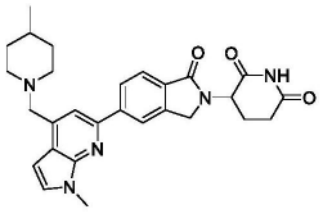
[1991] 实施例80:3-(1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1992] 

[1993] 通过吡咯烷与2-氯-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-4-甲醛(中间体24)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例55的方式制备标题化合物。

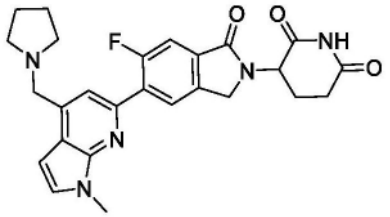
[1994] LC-MS(ESI):$C_{26}H_{28}N_4O_3$的计算质量,444.2;m/z实测值,445.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ11.01(s,1H),8.27(s,1H),8.20(s,1H),8.17(d,J=1.6Hz,1H),7.81(d,J=8.0Hz,1H),7.74(s,1H),5.15(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.54(d,J=17.4Hz,1H),4.42(d,J=17.3Hz,1H),3.64(s,2H),2.96(ddd,J=25.0,16.5,6.5Hz,5H),2.67-2.58(m,1H),2.52(d,J=1.6Hz,4H),2.47-2.37(m,1H),2.15-1.99(m,3H),1.74(s,4H)。

[1995] 实施例81:3-(5-(1-甲基-4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1996] 

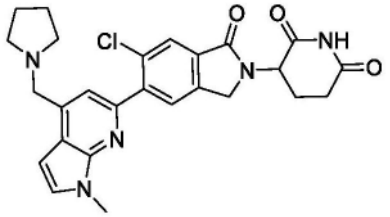
[1997] 通过4-甲基哌啶与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{31}N_5O_3$的计算质量,485.24;m/z实测值,486.25$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.38(s,1H),8.33(d,J=7.8Hz,1H),7.85(d,J=7.2Hz,1H),7.73(s,1H),7.56(s,1H),6.67(s,1H),5.18-5.14(m,1H),4.58(d,J=17.2Hz,1H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),3.91(s,3H),3.81(s,2H),3.02-2.75(m,3H),2.65-2.58(m,1H),2.45-2.42(m,1H),2.06-2.03(m,3H),1.57(s,2H),1.57-1.11(m,3H),0.90(d,J=6.4Hz,3H)。

[1998] 实施例82:3-(6-氟-5-(1-甲基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1999] 

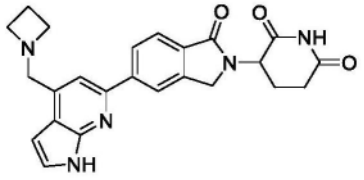
[2000] 通过吡咯烷与6-氯-1-甲基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(6-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体15)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{26}H_{26}FN_5O_3$的计算质量,475.20;m/z实测值,476.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ11.03(s,1H),8.21(d,J=6.6Hz,1H),7.66(d,J=10.0Hz,1H),7.60(d,J=3.4Hz,2H),6.65(d,J=3.4Hz,1H),5.16(dd,J=13.3,5.0Hz,1H),4.56(d,J=17.2Hz,1H),4.42(d,J=17.2Hz,1H),3.96(s,2H),3.88(s,3H),3.03-2.87(m,1H),2.65-2.62(m,1H),2.55(s,4H),2.46-2.36(m,1H),2.03-1.96(m,1H),1.73(m,4H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-117.08(s)。

[2001] 实施例83:3-(6-氯-5-(1-甲基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2002] 

[2003] 通过6-氯-1-甲基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体8)与3-(6-氯-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体34)的铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{26}H_{26}ClN_5O_3$的计算质量,491.17;m/z实测值,493.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),7.88-7.87(m,2H),7.58(d,J=3.4Hz,1H),7.38(s,1H),6.65(d,J=3.4Hz,1H),5.17-5.14(m,1H),4.56(d,J=17.6Hz,1H),4.42(d,J=17.6Hz,1H),3.94(s,2H),3.84(s,3H),2.94-2.88(m,1H),2.65-2.58(m,1H),2.53(s,4H),2.47-2.38(m,1H),2.10-2.06(m,1H),1.74-1.71(m,4H)。

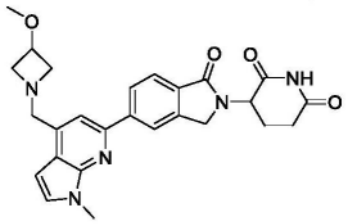
[2004] 实施例84:3-(5-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2005] 

[2006] 通过氮杂环丁烷与6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体9)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{24}H_{23}N_5O_3$的计算质量,429.18;m/z实测值,430.2$[M+H]^+$。^1H NMR

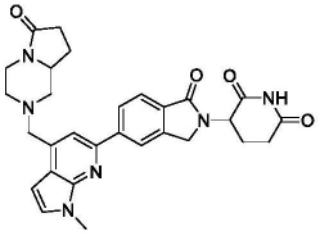
(400MHz,DMSO-d_6)δ11.76(s,1H),11.02(s,1H),8.31(s,2H),8.25(d,J=8.0Hz,1H),7.83(d,J=8.0Hz,1H),7.67(s,1H),7.52-7.50(m,1H),6.61-6.59(m,1H),5.18-5.13(m,1H),4.57(d,J=17.2Hz,1H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),3.90(s,2H),3.26(t,J=7.0Hz,4H),2.99-2.89(m,1H),2.68-2.60(m,1H),2.46-2.38(m,1H),2.08-2.01(m,3H)。

[2007] 实施例85:3-(5-(4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2008] 

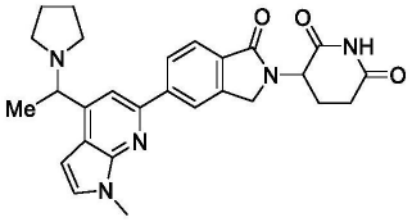
[2009] 通过3-甲氧基氮杂环丁烷与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{26}H_{27}N_5O_4$的计算质量,473.2;m/z实测值,474.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.31(s,1H),8.25(d,J=9.2Hz,1H),7.83(d,J=8.0Hz,1H),7.67(s,1H),7.56-7.47(m,1H),6.60(d,J=3.4Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.58(d,J=17.2Hz,1H),4.45(d,J=17.2Hz,1H),4.05-4.03(m,1H),3.98(s,2H),3.90(s,3H),3.63-3.59(m,2H),3.16(s,3H),2.99-2.90(m,3H),2.67-2.60(m,1H),2.47-2.40(m,1H),2.08-2.04(m,1H)。

[2010] 实施例86:3-(5-(1-甲基-4-((6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2011] 

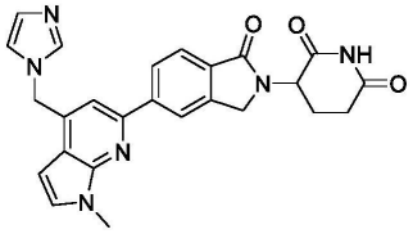
[2012] 通过六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(2H)-酮与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{30}N_6O_4$的计算质量,526.2;m/z实测值,527.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.38(s,1H),8.35(d,J=8.0Hz,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),7.77(s,1H),7.58(d,J=3.4Hz,1H),6.70(d,J=3.4Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.58(d,J=17.2Hz,1H),4.45(d,J=17.2Hz,1H),3.96-3.86(m,5H),3.83-3.75(m,1H),3.65-3.58(m,1H),3.05-2.77(m,4H),2.69-2.59(m,1H),2.47-2.40(m,1H),2.30-2.15(m,2H),2.12-1.93(m,3H),1.79(t,J=10.8Hz,1H),1.52-1.44(m,1H)。

[2013] 实施例87:3-(5-(1-甲基-4-(1-(吡咯烷-1-基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2014] 

[2015] 通过6-氯-1-甲基-4-(1-(吡咯烷-1-基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体37)与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)的铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈灰白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{29}N_5O$的计算质量,471.23;m/z实测值,472.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)11.03(s,1H),8.34(s,2H),7.99(s,1H),7.92-7.83(m,2H),7.58(d,J=3.4Hz,1H),7.37(s,1H),6.65(d,J=3.4Hz,1H),5.20-5.15(m,1H),4.59(d,J=17.2Hz,1H),4.46(d,J=17.2Hz,1H),3.86(s,3H),3.57-3.55(m,1H),2.99-2.89(m,1H),2.67-2.56(m,3H),2.47-2.42(m,3H),2.08-2.02(m,1H),1.70(s,4H),1.44(d,J=6.6Hz,3H)。

[2016] 实施例88:3-(5-(4-((1H-咪唑-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2017] 

[2018] 步骤A:4-((1H-咪唑-1-基)甲基)-6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

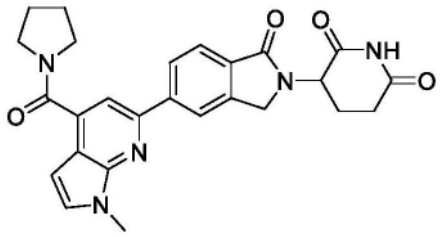
[2019] 向4-(溴甲基)-6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体38,50mg,0.19mmol,1.0当量)和咪唑(30mg,0.58mmol,3.0当量)在DMF(2.0mL)中的溶液中添加K_2CO_3(80mg,0.58mmol,3.0当量)和18-冠-6(10mg)。将混合物在50℃搅拌2h。在冷却至室温后,将混合物用水(20mL)淬灭并用EA(20mLx3)萃取。将有机层用盐水(20mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=8/1v/v)纯化,以得到呈黄色固体的4-((1H-咪唑-1-基)甲基)-6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(35mg,产率60%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{11}ClN_4$的计算质量,246.07;m/z实测值,246.9$[M+H]^+$。

[2020] 步骤B:3-(5-(4-((1H-咪唑-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2021] 向4-((1H-咪唑-1-基)甲基)-6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(405.0mg,162μmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(4.00mL)和水(0.40mL)中的溶液中添加3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13,78mg,211μmol,1.3当量)和磷酸三钾(103mg,486μmol,3.0当量)以及1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(10.6mg,16.2μmol,0.1当量)。将混合物在N_2下在95℃搅拌1.5h。在冷却至室温后,将反应混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=7/1v/v)纯化,以得到呈黄色固体的3-(5-(4-((1H-咪唑-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(6.2mg,产率8%)。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{22}N_6O_3$的计算质量,454.18;m/z实测值,455.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ

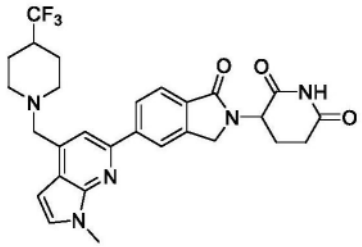
11.02(s,1H),8.35(s,1H),8.29(d,J＝8.0Hz,1H),7.90(s,1H),7.86(d,J＝8.2Hz,1H),7.69(s,1H),7.61(d,J＝3.4Hz,1H),7.30(s,1H),6.93(s,1H),6.47(d,J＝3.4Hz,1H),5.58(s,2H),5.17-5.13(m,1H),4.57(d,J＝17.2Hz,1H),4.45(d,J＝17.2Hz,1H),3.91(s,3H),2.99-2.89(m,1H),2.65-2.60(m,1H),2.48-2.38(m,1H),2.08-2.02(m,1H)。

[2022] 实施例89:3-(5-(1-甲基-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2023] 

[2024] 通过(6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(中间体39)与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)的铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{26}H_{25}N_5O_4$的计算质量,471.19;m/z实测值,472.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.44(s,1H),8.40(d,J＝8.0Hz,1H),7.84(d,J＝8.8Hz,2H),7.70(d,J＝3.4Hz,1H),6.47(d,J＝3.4Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.57(d,J＝17.2Hz,1H),4.44(d,J＝17.2Hz,1H),3.95(s,3H),3.59(t,J＝6.8Hz,2H),3.30(d,J＝6.8Hz,2H),3.00-2.89(m,1H),2.65-2.60(m,1H),2.49-2.38(m,1H),2.09-2.01(m,1H),1.98-1.88(m,2H),1.87-1.77(m,2H)。

[2025] 实施例90:3-(5-(1-甲基-4-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

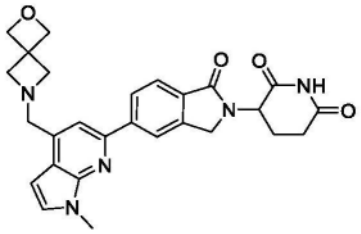
[2026] 

[2027] 通过4-(三氟甲基)哌啶与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{28}F_3N_5O_3$的计算质量,539.21;m/z实测值,540.3[M+H]$^+$。

[2028] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.38(s,1H),8.34(d,J＝8.2Hz,1H),7.85(d,J＝8.2Hz,1H),7.74(s,1H),7.57(d,J＝3.4Hz,1H),6.68(d,J＝3.4Hz,1H),5.18-5.14(m,1H),4.58(d,J＝17.2Hz,1H),4.45(d,J＝17.2Hz,1H),3.91(s,3H),3.87(s,2H),2.99-2.91(m,3H),2.65-2.59(m,1H),2.47-2.38(m,1H),2.36-2.31(m,1H),2.07(t,J＝11.2Hz,3H),1.79(d,J＝11.6Hz,2H),1.51(q,J＝12.2Hz,2H)。

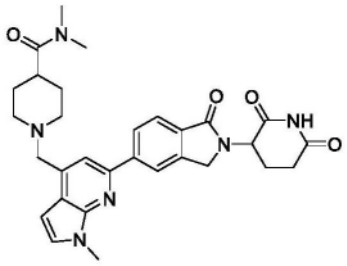
[2029] 实施例91:3-(5-(4-((2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并

[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2030] 

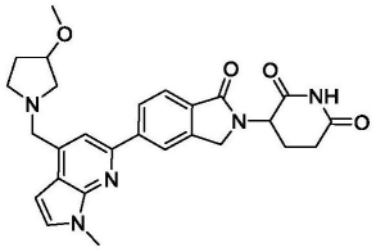
[2031] 通过2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{27}N_5O_4$的计算质量,485.2;m/z实测值,486.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.36(s,1H),8.32(d,J=8.0Hz,1H),7.83(d,J=8.0Hz,1H),7.67(s,1H),7.55(d,J=3.4Hz,1H),6.58(d,J=3.4Hz,1H),5.19-5.15(m,1H),4.62(s,4H),4.57(d,J=17.2Hz,1H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),3.89(s,3H),3.87(s,2H),3.41(s,4H),2.96-2.87(m,1H),2.65-2.60(m,1H),2.46-2.41(m,1H),2.06-2.03(m,1H)。

[2032] 实施例92:1-((6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-甲酰胺

[2033] 

[2034] 通过N,N-二甲基哌啶-4-甲酰胺盐酸盐与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{34}N_6O_4$的计算质量,542.26;m/z实测值,543.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.38(s,1H),8.34(d,J=8.0Hz,1H),8.15(s,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),7.75(s,1H),7.57(d,J=3.4Hz,1H),6.69(d,J=3.4Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.58(d,J=17.2Hz,1H),4.45(d,J=17.2Hz,1H),3.91(s,3H),3.88(s,2H),2.99(s,3H),2.97-2.90(m,3H),2.80(s,3H),2.65-2.58(m,2H),2.47-2.38(m,1H),2.16 -2.08(m,3H),1.65-1.62(m,4H)。

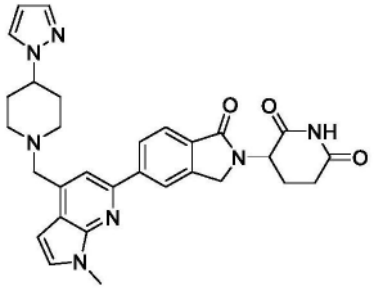
[2035] 实施例93:3-(5-(4-((3-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2036] 

[2037] 通过3-甲氧基吡咯烷与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{29}N_5O_4$的计算质量,487.2;m/z实测值,488.3$[M+H]^+$。

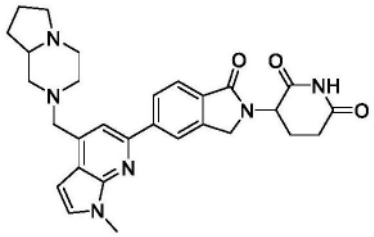
[2038] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.36(s,1H),8.33(d,J=8.0Hz,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.75(s,1H),7.56(d,J=3.4Hz,1H),6.64(d,J=3.4Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.57(d,J=17.2Hz,1H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),3.96(s,2H),3.90(s,4H),3.15(s,3H),2.95-2.86(m,1H),2.65-2.55(m,5H),2.45-2.36(m,1H),2.08-1.97(m,2H),1.70(s,1H)。

[2039] 实施例94:3-(5-(4-((4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2040] 

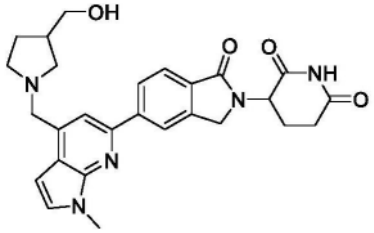
[2041] 通过4-(1H-吡唑-1-基)哌啶与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{31}N_7O_3$的计算质量,537.25;m/z实测值,538.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.39(s,1H),8.35(d,J=8.0Hz,1H),8.15(s,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),7.78(d,J=2.2Hz,2H),7.58(d,J=3.4Hz,1H),7.43(d,J=1.6Hz,1H),6.71(d,J=3.4Hz,1H),6.22(t,J=2.0Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.58(d,J=17.2Hz,1H),4.45(d,J=17.2Hz,1H),4.22-4.13(m,1H),3.92(s,3H),3.91(s,2H),3.02-2.90(m,3H),2.65-2.58(m,1H),2.47-2.40(m,1H),2.24(t,J=2.2Hz,2H),2.10-2.00(m,5H)。

[2042] 实施例95:3-(5-(4-((六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2043] 

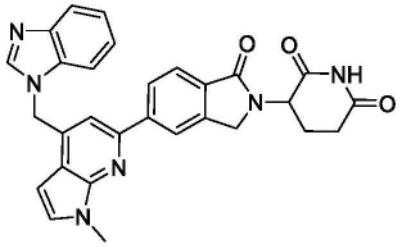
[2044] 通过八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{32}N_6O_3$的计算质量,512.25;m/z实测值,513.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.37(s,1H),8.33(d,J=8.0Hz,1H),8.17(s,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),7.74(s,1H),7.56(d,J=3.4Hz,1H),6.68(d,J=3.4Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.58(d,J=17.2Hz,1H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),3.93-3.87(m,5H),2.98-2.92(m,4H),2.79(t,J=9.8Hz,1H),2.65-2.60(m,1H),2.47-2.43(m,1H),2.25-2.23(m,2H),2.10-2.06(m,3H),1.91(t,J=9.8Hz,1H),1.71-1.63(m,3H),1.31-1.21(m,1H)。

[2045] 实施例96:3-(5-(4-((3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2046] 

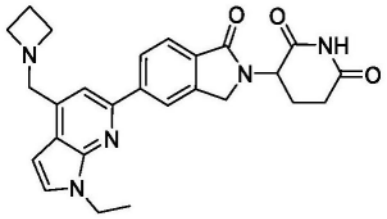
[2047] 通过吡咯烷-3-基甲醇与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{29}N_5O_4$的计算质量,487.22;m/z实测值,488.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),10.25-10.09(m,1H),8.40(s,1H),8.35(d,J=8.0Hz,1H),8.04(d,J=6.8Hz,1H),7.91(d,J=8.0Hz,1H),7.75(d,J=3.4Hz,1H),6.85(dd,J=4.8,3.6Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.92(s,1H),4.77(d,J=5.4Hz,2H),4.60(d,J=17.4Hz,1H),4.47(d,J=17.4Hz,1H),3.95(s,3H),3.48-3.24(m,5H),3.05-2.89(m,2H),2.64(d,J=15.8Hz,1H),2.50-2.39(m,2H),2.17-2.03(m,2H),1.88-1.65(m,1H)。

[2048] 实施例97:3-(5-(4-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2049] 

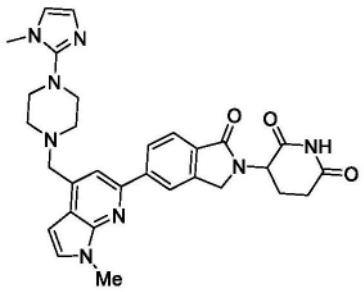
[2050] 通过1H-苯并[d]咪唑与4-(溴甲基)-6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体38)之间的置换反应,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例88的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{24}N_6O_3$的计算质量,504.19;m/z实测值,505.5 $[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.58(s,1H),8.34(s,1H),8.29(d,J=8.2Hz,1H),7.84(d,J=9.6Hz,2H),7.69-7.64(m,1H),7.58(d,J=3.4Hz,1H),7.52(dt,J=7.2,3.4Hz,1H),7.19-7.15(m,2H),6.42(d,J=3.4Hz,1H),5.89(s,2H),5.18-5.13(m,1H),4.57(d,J=17.2Hz,1H),4.43(d,J=17.2Hz,1H),3.88(s,3H),2.99-2.89(m,1H),2.67-2.59(m,1H),2.46-2.41(m,1H),2.08-2.01(m,1H)。

[2051] 实施例98:3-(5-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2052] 

[2053] 通过氮杂环丁烷与6-氯-1-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体10)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{26}H_{27}N_5O_3$的计算质量,457.21;m/z实测值,458.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.36(s,1H),8.32(d,J=8.0Hz,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),7.74(s,1H),7.65(d,J=3.4Hz,1H),6.65(d,J=3.4Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.58(d,J=17.2Hz,1H),4.45(d,J=17.2Hz,1H),4.39(q,J=7.2Hz,2H),4.03(s,2H),3.39(s,4H),3.00-2.90(m,1H),2.66-2.61(m,1H),2.46-2.41(m,1H),2.14-2.03(m,3H),1.45(t,J=7.2Hz,3H)。

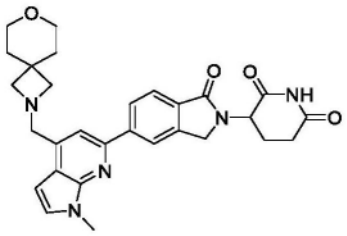
[2054] 实施例99:3-(5-(1-甲基-4-((4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2055] 

[2056] 通过1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)哌嗪与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{32}N_8O_3$的计算质量,552.64;m/z实测值,553.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.39(s,1H),8.36(d,J=8.0Hz,1H),8.16(s,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),7.78(s,1H),7.58(d,J=3.4Hz,1H),6.85(d,J=

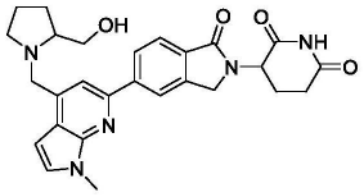
1.4Hz,1H),6.72(d,J＝3.4Hz,1H),6.58(d,J＝1.0Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.58(d,J＝17.2Hz,1H),4.45(d,J＝17.2Hz,1H),3.93(s,2H),3.92(s,3H),3.42(s,3H),2.99(d,J＝4.4Hz,4H),2.96-2.90(m,1H),2.65-2.62(m,5H),2.48-2.39(m,1H),2.12-2.00(m,1H)。

[2057] 实施例100:3-(5-(4-((7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2058] 

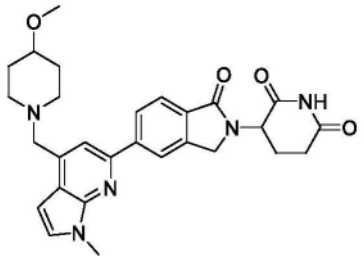
[2059] 通过7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{31}N_5O_4$的计算质量,513.24;m/z实测值,514.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.37(s,1H),8.33(d,J＝8.0Hz,1H),8.15(s,1H),7.85(d,J＝8.0Hz,1H),7.71(s,1H),7.57(d,J＝3.4Hz,1H),6.65(d,J＝3.4Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.58(d,J＝17.2Hz,1H),4.45(d,J＝17.2Hz,1H),4.01(s,2H),3.91(s,3H),3.50-3.46(m,4H),3.14(s,4H),3.00-2.90(m,1H),2.66-2.61(m,1H),2.47-2.43(m,1H),2.07-2.04(m,1H),1.71-1.68(m,4H)。

[2060] 实施例101:3-(5-(4-((2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2061] 

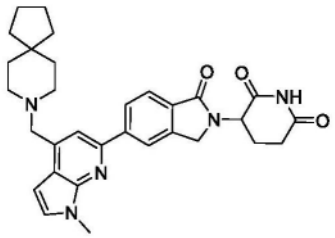
[2062] 通过吡咯烷-2-基甲醇与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{29}N_5O_4$的计算质量,487.22;m/z实测值,488.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.38(s,1H),8.33(d,J＝8.0Hz,1H),7.84(d,J＝8.0Hz,1H),7.77(s,1H),7.54(d,J＝3.4Hz,1H),6.66(d,J＝3.4Hz,1H),5.17-5.13(m,1H),4.57(d,J＝17.2Hz,1H),4.47-4.38(m,2H),3.90(s,3H),3.72(d,J＝13.8Hz,1H),3.56-3.52(m,1H),3.41-3.39(m,1H),3.38-3.37(m,1H),2.99-2.88(m,1H),2.84(s,1H),2.65-2.58(m,2H),2.46-2.37(m,1H),2.30-2.19(m,1H),2.09-2.01(m,1H),1.93-1.81(m,1H),1.69-1.53(m,3H)。

[2063] 实施例102:3-(5-(4-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2064] 

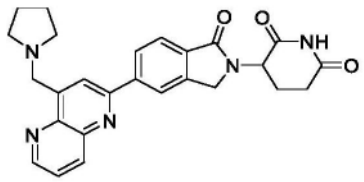
[2065] 通过4-甲氧基哌啶与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{31}N_5O_4$的计算质量,501.24;m/z实测值,502.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.37(s,1H),8.34(d,J=8.0Hz,1H),8.16(s,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.74(s,1H),7.56(d,J=3.4Hz,1H),6.67(d,J=3.4Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.58(d,J=17.2Hz,1H),4.45(d,J=17.2Hz,1H),3.91(s,3H),3.83(s,2H),3.22(s,3H),3.21-3.18(m,1H),3.00-2.88(m,1H),2.79-2.69(m,2H),2.65-2.60(m,1H),2.47-2.38(m,1H),2.20(t,J=9.6Hz,2H),2.09-2.01(m,1H),1.84(d,J=9.8Hz,2H),1.49-1.46(m,2H)。

[2066] 实施例103:3-(5-(4-((8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2067] 

[2068] 通过8-氮杂螺[4.5]癸烷与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{31}H_{35}N_5O_3$的计算质量,525.27;m/z实测值,526.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.38(s,1H),8.33(d,J=8.0Hz,1H),8.15(s,1H),7.87-7.80(m,2H),7.58(d,J=3.4Hz,1H),6.71(d,J=3.4Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.58(d,J=17.2Hz,1H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),3.98(s,2H),3.91(s,3H),2.99-2.88(m,1H),2.65-2.57(m,5H),2.47-2.38(m,1H),2.09-2.01(m,1H),1.56(t,J=6.8Hz,4H),1.49(t,J=4.8Hz,4H),1.39(t,J=6.8Hz,4H)。

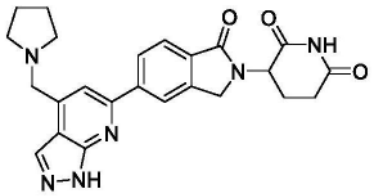
[2069] 实施例104:3-(1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2070] 

[2071] 通过吡咯烷与2-氯-1,5-萘啶-4-甲醛(中间体119)之间的还原胺化,随后与3-(1-

氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{26}H_{25}N_5O_3$的计算质量,455.52;m/z实测值,456.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 11.09(s,1H),9.13(d,J=3.4Hz,1H),8.71(s,1H),8.63(d,J=8.2Hz,1H),8.59(s,1H),8.51(d,J=8.0Hz,1H),8.20(s,1H),8.01(d,J=8.0Hz,1H),7.97(dd,J=8.4,4.2Hz,1H),5.27-5.21(m,1H),4.82(s,2H),4.68(d,J=17.4Hz,1H),4.56(d,J=17.4Hz,1H),3.12(s,4H),3.04-2.96(m,1H),2.72-2.67(m,1H),2.51-2.49(m,1H),2.17-2.09(m,1H),1.97(s,4H)。

[2072] 实施例105:3-(1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2073] 

[2074] 步骤A:6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯

[2075] 将6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(中间体36,50.0mg,211μmol,1.0当量)和TEA(64.1mg,88.3μL,634μmol,3.0当量)在DCM(2.0mL)中的溶液在室温搅拌10min。然后将Boc_2O(69.2mg,72.8μL,317μmol,1.5当量)添加到以上混合物中并将混合物在室温搅拌2h。将混合物倒入水(6mL)中并用DCM(10mLx3)萃取。将有机层经无水$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化,以得到呈黄色油状物的6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(50.0mg,产率63%)。LC-MS(ESI):$C_{16}H_{21}ClN_4O_2$的计算质量,336.1;m/z实测值,337.1$[M+H]^+$。

[2076] 步骤B:6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯

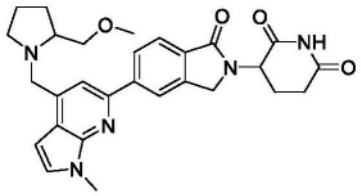
[2077] 向6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(50.0mg,148μmol,1.0当量)和3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13,65.9mg,178μmol,1.2当量)在二噁烷(2mL)和水(0.2mL)中的溶液中添加1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(9.68mg,14.8μmol,0.1当量)和磷酸三钾(94.5mg,445μmol,3.0当量)。将混合物在N_2下在95℃搅拌2h。将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将残留物倒入水(5mL)中并用EtOAc(10mLx3)萃取。将有机层经无水$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化,以获得呈黄色油状物的6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(20.0mg,产率22%)。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{32}N_6O_5$的计算质量,544.2;m/z实测值,545.2$[M+H]^+$。

[2078] 步骤C:3-(1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2079] 向6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(30.0mg,55.1μmol,1.0当量)在二噁烷(2mL)中的溶液中添加HCl-二噁烷(4N)(0.2mL,0.2mmol,3.6当量)。将混合物在25℃搅拌2h。蒸发

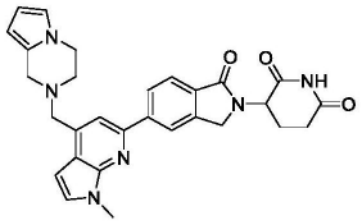
后,将粗产物通过制备型HPLC(使用YMC-Actus Triart C18(5μm,21.2x250mm),流动相在20min内为5%-95% ACN的水(0.1% FA)溶液,然后在95%ACN保持3min,流速为20mL/min)纯化,以获得呈白色固体的3-(1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐(2.60mg,产率10%)。LC-MS(ESI):$C_{24}H_{24}N_6O_3$的计算质量,444.2;m/z实测值,445.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.74(s,1H),11.02(s,1H),8.38(s,1H),8.31(d,J=9.8Hz,2H),8.15(s,1H),7.87(d,J=8.0Hz,2H),5.18-5.13(m,1H),4.58(d,J=17.4Hz,1H),4.45(d,J=17.4Hz,1H),4.14(s,2H),2.96-2.88(m,1H),2.64-2.60(m,5H),2.45-2.42(m,1H),2.10-2.00(m,1H),1.79(s,4H)。

[2080] 实施例106:3-(5-(4-((2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2081] 

[2082] 通过2-(甲氧基甲基)吡咯烷与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{31}N_5O_4$的计算质量,501.24;m/z实测值,502.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),9.83(s,1H),8.42(s,1H),8.36(d,J=8.6Hz,1H),8.04(s,1H),7.91(d,J=8.0Hz,1H),7.77(d,J=3.4Hz,1H),6.78(d,J=3.4Hz,1H),5.20-5.15(m,1H),4.89(d,J=12.8Hz,1H),4.69-4.62(m,1H),4.60(d,J=17.4Hz,1H),4.47(d,J=17.4Hz,1H),3.96(s,3H),3.91(d,J=5.0Hz,1H),3.65(d,J=6.8Hz,2H),3.42-3.31(m,5H),3.00-2.89(m,1H),2.66-2.60(m,1H),2.48-2.44(m,1H),2.29-2.16(m,1H),2.11-2.01(m,2H),1.90-1.68(m,2H)。

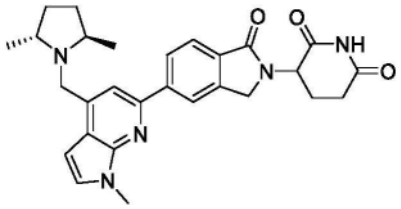
[2083] 实施例107:3-(5-(4-((6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2084] 

[2085] 通过4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪盐酸盐与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_7O_3$的计算质量,509.22;m/z实测值,510.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.39-8.33(m,2H),8.22(s,1H),7.84(d,J=8.6Hz,2H),7.58(d,J=3.4Hz,1H),7.38(d,J=1.8Hz,1H),6.68(d,J=3.4Hz,1H),6.00(d,J=1.8Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.57(d,J=17.4Hz,1H),4.44(d,J=

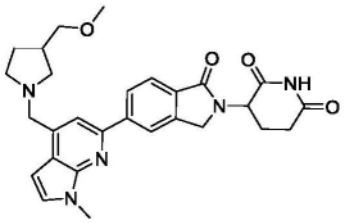
17.4Hz,1H),4.13-4.09(m,4H),3.92(s,3H),3.74(s,2H),3.05-2.97(m,2H),2.96-2.88(m,1H),2.65-2.60(m,1H),2.46-2.37(m,1H),2.10-2.01(m,1H)。

[2086] 实施例108:3-(5-(4-(((2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2087] 

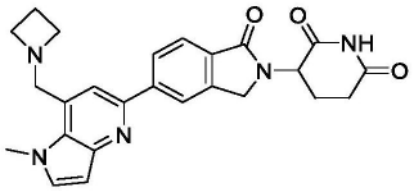
[2088] 通过(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{31}N_5O_3$的计算质量,485.24;m/z实测值,486.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.08(s,1H),8.48(s,1H),8.42(d,J=8.0Hz,1H),8.20(s,1H),8.13(s,1H),7.92(d,J=8.0Hz,1H),7.68(d,J=2.8Hz,1H),6.80(d,J=3.3Hz,1H),5.25-5.20(m,1H),4.64(d,J=17.2Hz,1H),4.51(d,J=17.2Hz,1H),4.44(s,1H),4.29(s,1H),3.98(s,3H),3.05-2.95(m,1H),2.69(d,J=17.4Hz,1H),2.54-2.45(m,1H),2.19(s,2H),2.14-2.07(m,1H),1.59(s,2H),1.29(s,1H),1.18(d,J=4.8Hz,7H)。

[2089] 实施例109:3-(5-(4-((3-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2090] 

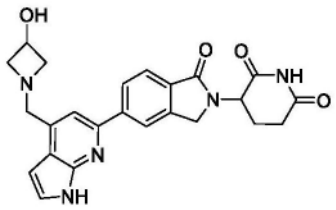
[2091] 通过3-(甲氧基甲基)吡咯烷与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{31}N_5O_4$的计算质量,501.24;m/z实测值,502.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.38(s,1H),8.34(d,J=8.2Hz,1H),8.15(s,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),7.77(s,1H),7.57(d,J=3.4Hz,1H),6.65(d,J=3.4Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.57(d,J=17.2Hz,1H),4.45(d,J=17.2Hz,1H),4.03-3.94(m,2H),3.91(s,3H),3.25(d,J=6.8Hz,2H),3.22(s,3H),2.99-2.90(m,1H),2.70-2.58(m,4H),2.48-2.36(m,3H),2.10-2.01(m,1H),1.90-1.86(m,1H),1.46-1.38(m,1H)。

[2092] 实施例110:3-(5-(7-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2093] 

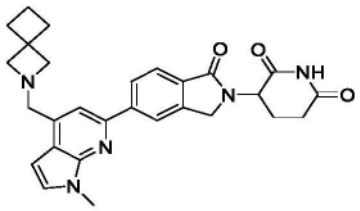
[2094] 通过氮杂环丁烷与5-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛(中间体12)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{25}N_5O_3$的计算质量,443;m/z实测值,444.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.35(s,1H),8.27(d,J=8.0Hz,1H),7.82(d,J=8.0Hz,1H),7.71(s,1H),7.60(d,J=3.2Hz,1H),6.61(d,J=3.2Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.56(d,J=17.2Hz,1H),4.43(d,J=17.2Hz,1H),4.12(s,5H),3.22(s,4H),2.94-2.89(m,1H),2.65-2.60(m,1H),2.48-2.40(m,1H),2.08-2.03(m,3H)。

[2095] 实施例111:3-(5-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2096] 

[2097] 通过氮杂环丁烷-3-醇与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体9)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈灰色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{24}H_{23}N_5O_4$的计算质量,445.2;m/z实测值,446.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.81(s,1H),11.02(s,1H),8.31(s,1H),8.26(d,J=8.0Hz,1H),8.15(s,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.72(s,1H),7.55(s,1H),6.63(s,1H),5.51(s,1H),5.17-5.13(m,1H),4.57(d,J=17.2Hz,1H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),4.32(s,1H),4.10(s,2H),3.75(s,2H),3.10(s,2H),3.00-2.88(m,1H),2.65-2.61(m,1H),2.48-2.36(m,1H),2.09-2.01(m,1H)。

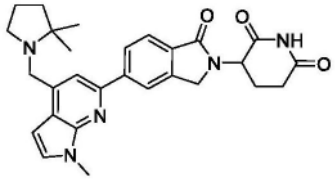
[2098] 实施例112:3-(5-(4-((2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2099] 

[2100] 通过2-氮杂螺[3.3]庚烷与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{29}N_5O_3$的计算质量,483.2;m/z实测值,484.3$[M+H]^+$。

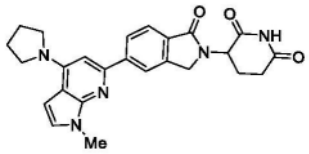
^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.38(s,1H),8.33(d,J=8.2Hz,1H),8.15(s,1H),7.86(d,J=8.0Hz,1H),7.73(s,1H),7.60(d,J=3.4Hz,1H),6.65(d,J=3.4Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.58(d,J=17.2Hz,1H),4.45(d,J=17.2Hz,1H),4.05(s,2H),3.91(s,3H),3.42(s,4H),3.01-2.88(m,1H),2.65-2.61(m,1H),2.48-2.37(m,1H),2.15-2.00(m,5H),1.80-1.71(m,2H)。

[2101] 实施例113:3-(5-(4-((2,2-二甲基吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2102] 

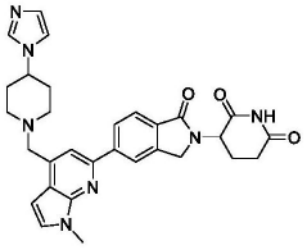
[2103] 通过2,2-二甲基吡咯烷与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{31}N_5O_3$的计算质量,485.59;m/z实测值,486.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.37(s,1H),8.32(d,J=8.0Hz,1H),8.23(s,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.74(s,1H),7.54(d,J=3.4Hz,1H),6.65(d,J=3.4Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.58(d,J=17.2Hz,1H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),3.90(s,3H),3.87(s,2H),3.01-2.90(m,1H),2.70-2.55(m,3H),2.44-2.38(m,1H),2.09-2.02(m,1H),1.67(s,4H),1.16(s,6H)。

[2104] 实施例114:3-(5-(1-甲基-4-(吡咯烷-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2105] 

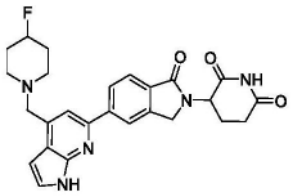
[2106] 通过6-氯-1-甲基-4-(吡咯烷-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体40)与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)的铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{25}N_5O_3$的计算质量,443.51;m/z实测值,444.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),7.95(s,1H),7.86(s,2H),7.13(d,J=3.4Hz,1H),6.42(s,1H),6.40(d,J=3.4Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.57(d,J=17.4Hz,1H),4.44(d,J=17.4Hz,1H),3.72(s,3H),3.52(s,4H),2.98-2.89(m,1H),2.67-2.60(m,1H),2.46-2.32(m,1H),2.08-2.02(m,1H),1.97(s,4H)。

[2107] 实施例115:3-(5-(4-((4-(1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2108] 

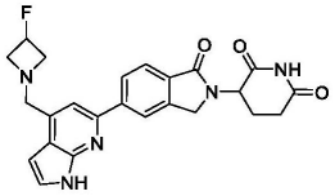
[2109] 通过4-(1H-咪唑-1-基)哌啶与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{31}N_7O_3$的计算质量,537.62;m/z实测值,538.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.38(s,1H),8.34(d,J=8.2Hz,1H),8.14(s,1H),7.96(s,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),7.77(s,1H),7.57(d,J=3.4Hz,1H),7.44(s,1H),6.99(s,1H),6.71(d,J=3.4Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.57(d,J=17.2Hz,1H),4.45(d,J=17.2Hz,1H),4.17(s,1H),3.91(s,5H),3.02(d,J=11.2Hz,2H),2.98-2.88(m,1H),2.65-2.60(m,1H),2.48-2.38(m,1H),2.21-2.18(m,2H),2.06-2.02(m,1H),1.97(s,4H)。

[2110] 实施例116:3-(5-(4-((4-氟哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2111] 

[2112] 通过4-氟哌啶与6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体9)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{26}H_{26}FN_5O_3$的计算质量,475.2;m/z实测值,476.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.76(s,1H),11.02(s,1H),8.31(s,1H),8.26(d,J=8.0Hz,1H),8.14(s,1H),7.83(d,J=8.0Hz,1H),7.72(s,1H),7.55-7.48(m,1H),6.67(dd,J=3.4,1.8Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.72-4.60(m,1H),4.57(d,J=17.2Hz,1H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),3.87(s,2H),3.02-2.94(m,1H),2.63(d,J=15.6Hz,3H),2.49-2.39(m,3H),2.10-2.00(m,1H),1.89-1.82(m,2H),1.78-1.76(m,2H)。

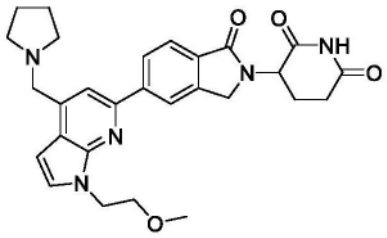
[2113] 实施例117:3-(5-(4-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2114] 

[2115] 通过3-氟氮杂环丁烷盐酸盐与6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体9)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲

哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{24}H_{22}FN_5O_3$的计算质量,447.17;m/z实测值,448.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.77(s,1H),11.01(s,1H),8.30(s,1H),8.25(d,J=8.0Hz,1H),8.16(s,1H),7.83(d,J=8.0Hz,1H),7.67(s,1H),7.55-7.50(m,1H),6.60(dd,J=3.2,1.8Hz,1H),5.35-5.10(m,2H),4.56(d,J=17.2Hz,1H),4.43(d,J=17.2Hz,1H),4.01(s,2H),3.70-3.64(m,2H),3.25-3.21(m,2H),2.98-2.89(m,1H),2.65-2.60(m,1H),2.46-2.37(m,1H),2.08-1.98(m,1H)。

[2116] 实施例118:3-(5-(1-(2-甲氧基乙基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2117] 

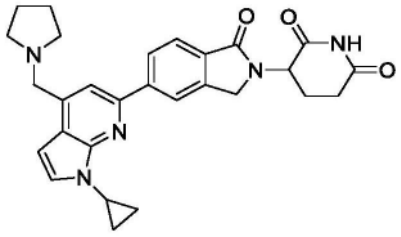
[2118] 步骤A:6-氯-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[2119] 在室温向6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体9,100mg,554μmol,1.0当量)在无水DMF(5mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(361mg,1.11mmol,2.0当量),并将反应混合物搅拌15min。然后将1-溴-2-甲氧基乙烷(115mg,831μmol,1.5当量)添加到以上混合物中并将反应混合物在80℃搅拌1h。在冷却至室温后,将反应混合物用冰冷的水(15mL)淬灭并用乙酸乙酯(30mLx3)萃取。将合并的有机层用水(30mLx4)和盐水(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至20%v/v)纯化粗产物,以得到呈黄色固体的6-氯-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(50.0mg,产率38%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{11}ClN_2O_2$的计算质量,238.05;m/z实测值,239.1$[M+H]^+$。

[2120] 步骤B:3-(5-(1-(2-甲氧基乙基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2121] 通过吡咯烷与6-氯-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{31}N_5O_4$的计算质量,501.24;m/z实测值,502.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.35(s,1H),8.31(d,J=8.0Hz,1H),8.19(s,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.76(s,1H),7.59(d,J=3.0Hz,1H),6.64(d,J=3.0Hz,1H),5.17-5.13(m,1H),4.60-4.42(m,4H),3.97(s,2H),3.83-3.76(m,2H),3.27(s,3H),3.00-2.89(m,1H),2.67-2.55(m,5H),2.46-2.40(m,1H),2.07-2.05(m,1H),1.75(s,4H)。

[2122] 实施例119:3-(5-(1-环丙基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2123] 

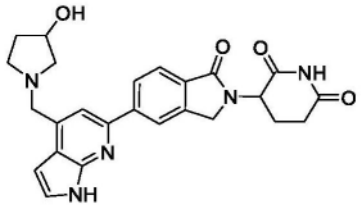
[2124] 步骤A:6-氯-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[2125] 向6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体9,100mg,554μmol,1.0当量)在MeCN(5.00mL)中的搅拌溶液中添加环丙基硼酸(238mg,2.77mmol,5.0当量)、乙酸铜一水合物(221mg,1.11mmol,2.0当量)和TEA(560mg,772μL,5.54mmol,10.0当量)。将反应混合物在干空气气氛下在室温搅拌24h。将反应混合物用EtOAc(30mL)稀释并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至20%v/v)纯化粗产物,以提供呈黄色固体的6-氯-1-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(30.0mg,产率24%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_9ClN_2O$的计算质量,220.04;m/z实测值,221.3$[M+H]^+$。

[2126] 步骤B:3-(5-(1-环丙基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2127] 通过吡咯烷与6-氯-1-环丙基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{29}N_5O_3$的计算质量,483.23;m/z实测值,484.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.37(s,1H),8.34(d,J=8.0Hz,1H),8.14(s,1H),7.86(d,J=8.0Hz,1H),7.83(s,1H),7.53(d,J=3.4Hz,1H),6.64(d,J=3.4Hz,1H),5.18-5.14(m,1H),4.58(d,J=17.2Hz,1H),4.45(d,J=17.2Hz,1H),4.08(s,2H),3.75(s,1H),2.99-2.89(m,1H),2.72-2.60(m,5H),2.47-2.42(m,1H),2.07-2.02(m,1H),1.78(s,4H),1.12-1.10(m,4H)。

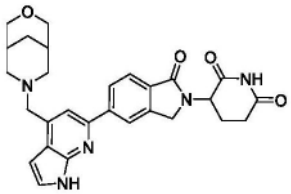
[2128] 实施例120:3-(5-(4-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2129] 

[2130] 通过吡咯烷-3-醇与6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体9)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{25}N_5O_4$的计算质量,459.19;m/z实测值,460.3$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.79(s,1H),11.01(s,1H),8.31(s,1H),8.25(d,J=8.0Hz,1H),8.13(s,1H),7.83(d,J=8.0Hz,1H),7.78(s,1H),7.56-7.51(m,1H),6.66-6.64(m,1H),5.18-5.13(m,1H),4.83(s,1H),4.56(d,J=17.2Hz,1H),4.43(d,J=17.2Hz,1H),4.27(s,1H),4.07(s,2H),2.94-2.89(m,3H),2.69-2.54(m,3H),2.48-2.37(m,1H),2.07-2.03(m,2H),

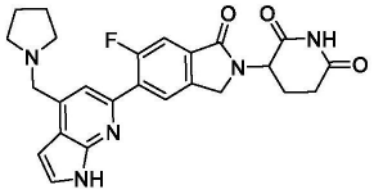
1.64(s,1H)。

[2131] 实施例121:3-(5-(4-((3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2132] 

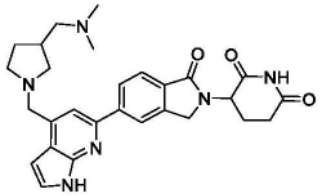
[2133] 通过3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬烷与6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体9)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{29}N_5O_4$的计算质量,499.22;m/z实测值,500.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.73(s,1H),11.02(s,1H),8.30(s,1H),8.25(d,J=8.2Hz,1H),7.86-7.58(m,3H),6.90-6.88(m,1H),5.18-5.13(m,1H),4.57(d,J=17.2Hz,1H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),3.92(s,2H),3.69(d,J=10.8Hz,4H),3.51-3.33(m,2H),3.28-3.02(m,2H),2.94-2.89(m,1H),2.65-2.59(m,1H),2.46-2.41(m,1H),2.06-2.03(m,1H),1.83(s,4H)。

[2134] 实施例122:3-(6-氟-1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2135] 

[2136] 通过6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体9)与3-(6-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体15)的铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈淡黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{24}H_{24}FN_5O_3$的计算质量,461.19;m/z实测值,462.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.93(s,1H),11.03(s,1H),8.15(s,1H),8.13(s,1H),7.66(d,J=9.8Hz,2H),7.60(s,1H),6.71(s,1H),5.18-5.14(m,1H),4.55(d,J=17.2Hz,1H),4.42(d,J=17.2Hz,1H),4.19(s,2H),3.00-2.88(m,1H),2.77(s,2H),2.64-2.58(m,1H),2.49-2.40(m,3H),2.10-2.02(m,1H),1.81(s,4H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-117.07(s)。

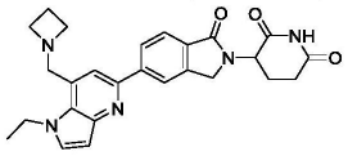
[2137] 实施例123:3-(5-(4-((2,2-二甲基吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2138] 

[2139] 通过N,N-二甲基-1-(吡咯烷-3-基)甲胺与6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体9)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼

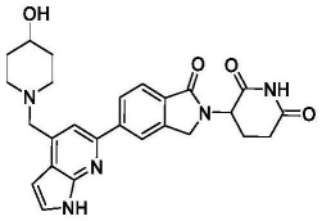
烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{32}N_6O_3$的计算质量,500.6;m/z实测值,501.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.76(s,1H),11.01(s,1H),8.30(s,1H),8.25(d,J=8.0Hz,1H),8.17(s,1H),7.83(d,J=8.0Hz,1H),7.72(s,1H),7.52(s,1H),6.63(s,1H),5.18-5.13(m,1H),4.56(d,J=17.2Hz,1H),4.43(d,J=17.2Hz,1H),3.95(t,J=7.6Hz,2H),2.95-2.89(m,1H),2.70-2.60(m,5H),2.45-2.35(m,4H),2.26(s,6H),2.05-1.94(m,2H),1.50-1.39(m,1H)。

[2140] 实施例124:3-(5-(7-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1-乙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2141] 

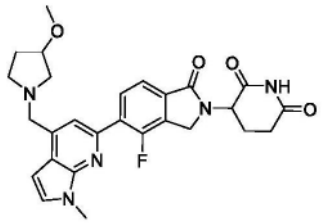
[2142] 通过氮杂环丁烷与5-氯-1-乙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛(中间体41)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈灰白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{26}H_{27}N_5O_3$的计算质量,457.21;m/z实测值,458.6$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.34(s,1H),8.26(d,J=8.0Hz,1H),8.14(s,1H),7.81(d,J=8.0Hz,1H),7.72(s,1H),7.68(d,J=3.0Hz,1H),6.65(d,J=3.0Hz,1H),5.17-5.13(m,1H),4.53-4.45(m,4H),3.97(s,2H),3.25(t,J=6.6Hz,4H),2.98-2.88(m,1H),2.64-2.56(m,1H),2.47-2.40(m,1H),2.05-2.01(m,3H),1.40(t,J=7.1Hz,3H)。

[2143] 实施例125:3-(5-(4-((4-羟基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2144] 

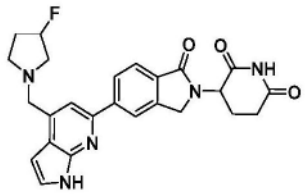
[2145] 通过哌啶-4-醇与6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体9)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{26}H_{27}N_5O_4$的计算质量,473.21;m/z实测值,474.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.78(s,1H),11.01(s,1H),8.31(s,1H),8.25(d,J=7.8Hz,1H),8.14(s,1H),7.84(d,J=7.8Hz,1H),7.74(s,1H),7.53(s,1H),6.68(s,1H),5.18-5.13(m,1H),4.57(d,J=17.2Hz,2H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),3.89(s,2H),3.52(s,1H),2.98-2.89(m,1H),2.82(s,2H),2.70-2.58(m,1H),2.46-2.36(m,1H),2.25(s,2H),2.08-2.03(m,1H),1.79-1.73(m,2H),1.51-1.45(m,2H)。

[2146] 实施例126:3-(4-氟-1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2147] 

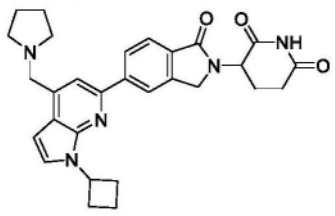
[2148] 通过吡咯烷与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(4-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体14)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{24}FN_5O3$的计算质量,461.2;m/z实测值,462.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.98(s,1H),11.03(s,1H),8.14(s,1H),8.11(d,J=7.2Hz,1H),7.78-7.70(m,2H),7.64(s,1H),6.75(s,1H),5.18-5.13(m,1H),4.66(d,J=17.4Hz,1H),4.49(d,J=17.4Hz,1H),4.33(s,2H),3.04-2.81(m,5H),2.65-2.60(m,1H),2.47-2.40(m,1H),2.13-1.99(m,1H),1.85(s,4H)。

[2149] 实施例127:3-(5-(4-((3-氟吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2150] 

[2151] 通过3-氟吡咯烷与6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体9)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{24}FN_5O_4$的计算质量,461.19;m/z实测值,462.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.76(s,1H),11.01(s,1H),8.30(s,1H),8.24(d,J=7.8Hz,1H),7.82(d,J=7.8Hz,1H),7.72(s,1H),7.52(s,1H),6.64(s,1H),5.33-5.11(m,2H),4.56(d,J=17.2Hz,1H),4.43(d,J=17.2Hz,1H),3.99(s,2H),2.92-2.64(m,4H),2.44-2.32(m,3H),2.27-2.09(m,1H),2.08-2.01(m,1H),2.00-1.82(m,1H)。

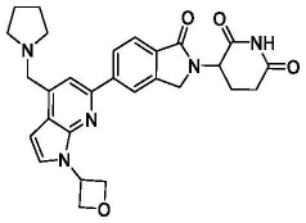
[2152] 实施例128:3-(5-(1-环丁基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2153] 

[2154] 通过吡咯烷与6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体42)之间的还原胺化,随后与6-氯-1-环丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈灰白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{31}N_5O_3$的计算质量,497.24;m/z实测值,498.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.36(s,1H),8.32(d,J=8.0Hz,1H),8.16(s,1H),7.88-7.81(m,2H),7.76(s,1H),6.68(d,J=3.2Hz,

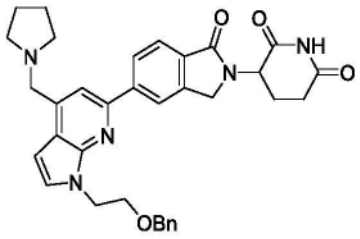
1H),5.49-5.40(m,1H),5.18-5.13(m,1H),4.57(d,J=17.2Hz,1H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),3.97(s,2H),3.00-2.88(m,1H),2.98-2.53(m,7H),2.49-2.31(m,3H),2.09-2.01(m,1H),1.95-1.84(m,2H),1.74(s,4H)。

[2155] 实施例129:3-(5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2156] 

[2157] 通过吡咯烷与6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体29)之间的还原胺化,随后与6-氯-1-环丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{29}N_5O_4$的计算质量,499.2;m/z实测值,500.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.36(s,1H),8.33(d,J=8.0Hz,1H),8.19(s,1H),7.99(d,J=3.6Hz,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.80(s,1H),6.78(d,J=3.6Hz,1H),6.15-6.10(m,1H),5.18-5.13(m,1H),5.06(t,J=7.0Hz,4H),4.57(d,J=17.2Hz,1H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),3.98(s,2H),3.00-2.89(m,1H),2.65-2.63(m,1H),2.60-2.52(m,4H),2.47-2.37(m,1H),2.09-2.00(m,1H),1.78-1.70(m,4H)。

[2158] 实施例130:3-(5-(1-(2-(苄氧基)乙基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2159] 

[2160] 步骤A:1-(2-(苄氧基)乙基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[2161] 向6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(500mg,2.37mmol,1.0当量)在DMF(10.0mL)中的溶液中添加((2-溴乙氧基)甲基)苯(766mg,3.56mmol,1.5当量)和Cs_2CO_3(1.55g,4.75mmol,2.0当量)。将混合物在N_2下在70℃搅拌3h。将所得混合物冷却至室温,用H_2O(30mL)稀释,并用EA(40mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至40%v/v)纯化残留物,以得到呈灰白色固体的1-(2-(苄氧基)乙基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(610mg,产率74%)。LC-MS(ESI):$C_{18}H_{17}ClN_2O_3$的计算质量,344.09;m/z实测值,345.1$[M+H]^+$。

[2162] 步骤B:(1-(2-(苄氧基)乙基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇

[2163] 在0℃向1-(2-(苄氧基)乙基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(600mg,1.74mmol,1.0当量)在THF(10.0mL)中的溶液中分批添加$LiAlH_4$(132mg,3.48mmol,2.0当量)。将混合物在N_2下在0℃搅拌1h。将所得混合物用$Na_2SO_4\cdot 10H_2O$淬灭并过滤。将滤液在减

压下浓缩,以得到呈白色固体的(1-(2-(苄氧基)乙基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(400mg,产率73%)。LC-MS(ESI):$C_{17}H_{17}ClN_2O_2$的计算质量,316.10;m/z实测值,317.2$[M+H]^+$。

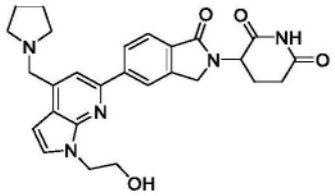
[2164] 步骤C:1-(2-(苄氧基)乙基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[2165] 向(1-(2-(苄氧基)乙基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(400mg,1.26mmol,1.0当量)在DMSO(10.0mL)中的溶液中添加IBX(707mg,2.53mmol,2.0当量),并将混合物在30℃搅拌3h。将所得混合物用冰水(30mL)淬灭并用EtOAc(50mLx3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至70%v/v)纯化残留物,以得到呈白色固体的1-(2-(苄氧基)乙基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(210mg,产率53%)。LC-MS(ESI):$C_{17}H_{15}ClN_2O_2$的计算质量,314.08;m/z实测值,315.2$[M+H]^+$。

[2166] 步骤D:3-(5-(1-(2-(苄氧基)乙基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

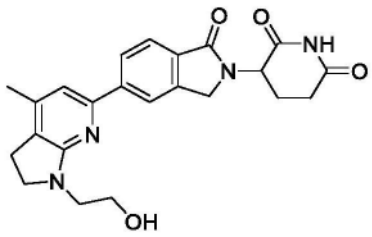
[2167] 通过吡咯烷与1-(2-(苄氧基)乙基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛之间的还原胺化,随后与6-氯-1-环丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈灰白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{34}H_{35}N_5O_4$的计算质量,577.27;m/z实测值,578.7$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.00(s,1H),8.38-8.22(m,2H),8.15(s,1H),7.82(d,J=7.8Hz,1H),7.75(s,1H),7.61(s,1H),7.25-7.18(m,5H),6.65(s,1H),5.17-5.13(m,1H),4.64-4.34(m,6H),3.97(s,2H),3.89(s,2H),2.94-2.90(m,1H),2.65(s,1H),2.57(s,4H),2.45-2.40(m,1H),2.07-2.03(m,1H),1.74(s,4H)。

[2168] 实施例131:3-(5-(1-(2-羟乙基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2169] 

[2170] 在0℃向3-(5-(1-(2-(苄氧基)乙基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(实施例130,100mg,173μmol,1.0当量)在2,2,2-三氟乙醇(10.0mL)中的溶液中添加10% Pd/C(36.8mg)。将混合物在H_2(1atm)下在0℃搅拌1h。将混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。将残留物通过制备型HPLC(使用YMC-Actus Triart 18C(5μm,20x250mm),流动相在10min内为5%-99% ACN的水(0.1% FA)溶液,然后在100% ACN保持2min,流速为25mL/min)纯化,以提供呈白色固体的3-(5-(1-(2-羟乙基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐(2.00mg,产率2%)。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{29}N_5O_4$的计算质量,487.22;m/z实测值,488.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.34(s,1H),8.31(d,J=8.0Hz,1H),8.27(s,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.74(s,1H),7.58(s,1H),6.62(s,1H),5.18-5.13(m,1H),4.97(s,1H),4.57(d,J=17.6Hz,1H),4.41-4.38(m,3H),3.94(s,2H),3.83(t,J=5.6Hz,2H),2.94-2.90(m,1H),2.67-2.54(m,5H),2.47-2.40(m,1H),2.07-2.00(m,1H),1.74(s,4H)。

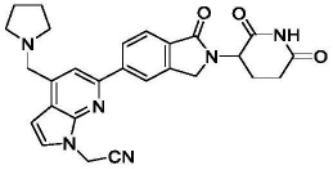
[2171] 实施例132 3-(5-(1-(2-羟乙基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2172] 

[2173] 向3-(5-(1-(2-(苄氧基)乙基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(实施例130,

[2174] 0.0mg,156mmol,1.0当量)在乙酸乙酯(10.0mL)和AcOH(10mL)中的溶液中添加10% Pd/C(50mg)。将混合物在H_2(1atm)下在40℃搅拌10h。将混合物冷却至室温并过滤。将滤液在减压下浓缩。将残留物通过制备型HPLC(使用YMC-Actus Triart 18C(5μm,20x250mm),流动相在10min内为5%-99% ACN的水(0.1% FA)溶液,然后在100% ACN保持2min,流速为25mL/min)纯化,以得到呈白色固体的3-(5-(1-(2-羟乙基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐(2.00mg,产率3.5%)。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{29}N_5O_4$的计算质量,420.18;m/z实测值,421.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.99(s,1H),8.19(s,1H),8.14(d,J=8.0Hz,1H),7.75(d,J=8.0Hz,1H),7.01(s,1H),5.15-5.10(m,1H),4.78(t,J=4.8Hz,1H),4.52(d,J=17.2Hz,1H),4.38(d,J=17.2Hz,1H),3.68-3.58(m,4H),3.46(t,J=5.6Hz,2H),2.97-2.88(m,3H),2.67-2.58(m,1H),2.45-2.36(m,1H),2.18(s,3H),2.05-1.99(m,1H)。

[2175] 实施例133:2-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙腈

[2176] 

[2177] 步骤A:6-氯-1-(氰基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[2178] 向6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(500mg,2.37mmol,1.0当量)在DMF(10.0mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(1.55g,4.75mmol,2.0当量)和2-溴乙腈(427mg,3.56mmol,1.5当量)。将混合物在N_2下在70℃搅拌3h。将所得混合物冷却至室温,用H_2O(30mL)稀释,并用EA(50mLx3)萃取。将有机层用盐水(20mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至30%v/v)纯化残留物,以得到呈灰白色固体的6-氯-1-(氰基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(420mg,产率70%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_8ClN_3O_2$的计算质量,249.03;m/z实测值,250.1$[M+H]^+$。

[2179] 步骤B:2-(6-氯-4-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙腈

[2180] 向6-氯-1-(氰基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(400mg,1.60mmol,1.0当量)在MeOH(10.0mL)中的溶液中分批添加$NaBH_4$(300mg,8.00mmol,5.0当量)。将混合物在室温搅拌3h。将所得混合物用MeOH(10mL)淬灭并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至50%v/v)纯化残留物,以得到呈白色固体的2-(6-

氯-4-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙腈(250mg,产率78%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_8ClN_3O$的计算质量,221.04;m/z实测值,222.1[M+H]$^+$。

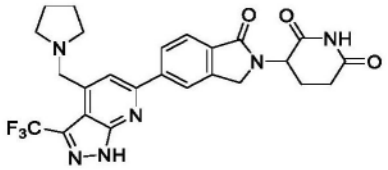
[2181] 步骤C:2-(6-氯-4-甲酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙腈

[2182] 向2-(6-氯-4-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙腈(250mg,1.35mmol,1.0当量)在DMSO(10.0mL)中的溶液中分批添加IBX(682mg,2.44mmol,1.8当量),并将混合物在30℃搅拌3h。将所得混合物用冷水(30mL)淬灭并用EtOAc(50mLx3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至50%)纯化残留物,以得到呈白色固体的2-(6-氯-4-甲酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙腈(150mg,产率:70%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_6ClN_3O$的计算质量,219.02;m/z实测值,220.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.31(s,1H),7.93(d,J=2.8Hz,1H),7.86(s,1H),7.11(d,J=2.8Hz,1H),5.57(s,2H)。

[2183] 步骤D:2-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙腈

[2184] 通过吡咯烷与2-(6-氯-4-甲酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙腈之间的还原胺化,随后与6-氯-1-环丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{26}N_6O_3$的计算质量,482.21;m/z实测值,483.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.42-8.35(m,2H),8.18(s,1H),7.86(d,J=8.4Hz,2H),7.66(s,1H),6.78(s,1H),5.58(s,2H),5.17-5.13(m,1H),4.58(d,J=17.2Hz,1H),4.45(d,J=17.2Hz,1H),3.97(s,2H),2.97-2.87(m,1H),2.67-2.55(m,5H),2.45-2.33(m,1H),2.10-2.01(m,1H),1.74(s,4H)。

[2185] 实施例134:3-(1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2186] 

[2187] 步骤A:6-氯-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯

[2188] 向6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯(5.00g,22.2mmol,1.0当量)在DMF(100mL)中的溶液中添加K_2CO_3(3.06g,22.2mmol,1.0当量)和I_2(5.62g,22.2mmol,1.0当量),并将混合物在25℃搅拌16h。将混合物用饱和Na_2SO_3水溶液(100mL)淬灭,倒入水(50mL)中,并用EA(50mLx3)萃取。将有机层用盐水(50mLx4)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=5/1v/v)纯化残留物,以获得呈黄色固体的6-氯-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯(5.00g,产率58%)。LC-MS(ESI):$C_9H_7ClIN_3O_2$的计算质量,351.1;m/z实测值,352.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.61(s,1H),7.55(s,1H),4.48(q,J=7.2Hz,2H),1.42(t,J=7.2Hz,3H)。

[2189] 步骤B:6-氯-3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯

[2190] 向6-氯-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯(4.20g,11.9mmol,1.0当量)在THF(100mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(7.79g,23.9mmol,2.0当量),并将混合物在0℃搅拌

10min。然后将SEM-Cl(2.99g,3.17mL,17.9mmol,1.5当量)添加到以上混合物中并将混合物在0℃搅拌1h。将混合物用水(20mL)淬灭并用EA(20mLx3)萃取。将有机层用盐水(20mLx4)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=10/1v/v)纯化残留物,以获得呈黄色固体的6-氯-3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯(4.00g,产率63%)。LC-MS(ESI):$C_{15}H_{21}ClIN_3O_3Si$的计算质量,481.1;m/z实测值,482.1$[M+H]^+$。

[2191] ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.65(s,1H),5.74(s,2H),4.48(q,J=7.2Hz,2H),3.63-3.55(m,2H),1.41(t,J=7.2Hz,3H),0.87-0.78(m,2H),-0.09(s,9H)。

[2192] 步骤C:6-氯-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯

[2193] 向6-氯-3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯(2.00g,4.15mmol,1.0当量)在DMF(20.0mL)中的溶液中添加碘化亚铜(I)(2.37g,12.5mmol,3.0当量)和2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(2.39g,12.5mmol,3.0当量)。将混合物在N_2下在80℃搅拌16h。将反应混合物冷却至室温,过滤并将滤液在减压下浓缩。将残留物倒入水(5mL)中并用EtOAc(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mLx3)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=10/1v/v)纯化残留物,以获得呈白色油状物的6-氯-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯(1.30g,产率66%)。LC-MS(ESI):$C_{16}H_{21}ClF_3N_3O_3Si$的计算质量,423.1;m/z实测值,424.1$[M+H]^+$。

[2194] 步骤D:(6-氯-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)甲醇

[2195] 在N_2下在-78℃,向6-氯-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸乙酯(900mg,2.12mmol,1.0当量)在THF(10.0mL)中的溶液中逐滴添加二异丁基氢化铝(1.5M THF溶液)(5.66mL,8.49mmol,4.0当量),并将混合物在该温度搅拌10min。然后将混合物升温至0℃并搅拌1h。将反应混合物用0℃的H_2O(5mL)淬灭,用水(20mL)稀释,并用EtOAc(20mLx3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=1/1v/v)纯化残留物,以获得呈白色固体的(6-氯-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)甲醇(800mg,产率89%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{19}ClF_3N_3O_2Si$的计算质量,381.1;m/z实测值,382.1$[M+H]^+$。

[2196] 步骤E:6-氯-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲醛

[2197] 在室温向(6-氯-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)甲醇(700mg,1.83mmol,1.0当量)在DMSO(15mL)中的溶液中分批添加IBX(45w.t.%)(2.8g,5.5mmol,3.0当量),并将混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用0℃的饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL)淬灭并用EA(35mLx3)萃取。将有机层用H_2O(35mLx3)和盐水(35mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(EA/PE=1/5v/v)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的6-氯-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲醛(600mg,产率78%)。LC-MS(ESI):

$C_{14}H_{17}ClF_3N_3O_2Si$的计算质量,379.1;m/z实测值,380.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.56(s,1H),7.83(s,1H),5.96(s,2H),3.76(t,J=7.6Hz,2H),0.98(t,J=7.6Hz,2H),0.00(s,9H)。

[2198] 步骤F:6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[2199] 向6-氯-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲醛(400mg,1.05mmol,1.0当量)和吡咯烷(150mg,173μL,2.11mmol,2.0当量)在DCM(10mL)中的溶液中添加AcOH(0.10mL,1.7mmol,1.7当量),并将混合物在室温搅拌1h。然后将三乙酰氧基硼氢化钠(670mg,3.16mmol,3.0当量)添加到以上混合物中并将混合物在室温搅拌过夜。将混合物用DCM(30mL)稀释,用盐水(30mLx2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(EA/PE=1/5v/v)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(400mg,产率79%)。LC-MS(ESI):$C_{18}H_{26}ClF_3N_4OSi$的计算质量,434.1;m/z实测值,435.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.60(s,1H),5.89(s,2H),4.03(s,2H),3.74(t,J=8.0Hz,2H),2.68(s,4H),1.89(s,4H),0.98(t,J=8.0Hz,2H),0.00(s,9H)。

[2200] 步骤G:3-(1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

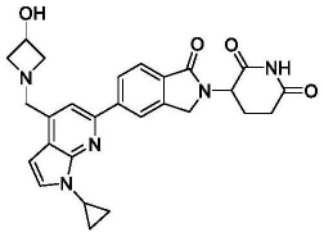
[2201] 向6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(100mg,230μmol,1.0当量)在二噁烷(5mL)和水(0.5mL)中的溶液中添加3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13,102mg,276μmol,1.2当量)、Pd(dtbpf)Cl_2(15.0mg,23.0μmol,0.1当量)和磷酸钾(146mg,690μmol,3.0当量)。将混合物在N_2下在95℃搅拌1h。在冷却至室温后,将混合物过滤并将滤饼用EA(20mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩并将残留物通过制备型TLC(100% EA,v/v)纯化,以得到呈黄色油状物的3-(1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(140mg,产率85%)。LC-MS(ESI):$C_{31}H_{37}F_3N_6O_4Si$的计算质量,642.2;m/z实测值,643.1[M+H]$^+$。

[2202] 步骤H:3-(1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2203] 在0℃向3-(1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(130mg,202μmol,1.0当量)在DCM(5.0mL)中的溶液中逐滴添加TFA(1.48g,1.00mL,13.0mmol,65当量),并将混合物在室温搅拌16小时。将混合物倒入水(6mL)中并用DCM(10mLx3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化,以得到呈白色固体的3-(1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(30.3mg,产率28%)。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{23}F_3N_6O_3$的计算质量,512.1;m/z实测值,513.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.76(s,1H),11.00(s,1H),8.38(s,1H),8.31(d,J=8.0Hz,1H),8.12(d,J=11.6Hz,1H),7.91(d,J=8.0Hz,1H),5.17-5.12(m,1H),4.58(d,J=17.6Hz,1H),

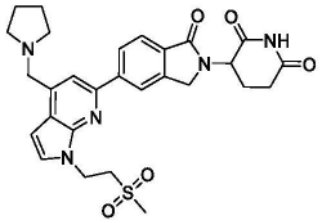
4.46(d,J＝17.6Hz,1H),4.08(s,2H),2.94(dd,J＝13.8,5.4Hz,1H),2.74-2.58(m,5H),2.45-2.37(m,1H),2.07-2.00(m,1H),1.83(s,4H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-73.47(ppm)。

[2204] 实施例135:3-(5-(1-环丙基-4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2205] 

[2206] 通过氮杂环丁烷-3-醇与6-氯-1-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体30)之间的还原胺化,随后与6-氯-1-环丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{27}N_5O_4$的计算质量,485.2;m/z实测值,486.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.36(s,1H),8.34(d,J＝8.0Hz,1H),8.14(s,1H),7.86(d,J＝8.0Hz,1H),7.77(s,1H),7.54(d,J＝3.6Hz,1H),6.62(d,J＝3.6Hz,1H),5.56(s,1H),5.18-5.13(m,1H),4.58(d,J＝17.2Hz,1H),4.45(d,J＝17.2Hz,1H),4.38-4.25(m,1H),4.13(s,2H),3.78-3.72(m,4H),3.17-3.13(m,1H),2.98-2.86(m,1H),2.63(d,J＝16.8Hz,1H),2.47-2.35(m,1H),2.09-2.03(m,1H),1.12-1.08(m,4H)。

[2207] 实施例136:3-(5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2208] 

[2209] 步骤A:6-氯-1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯

[2210] 向1-溴-2-(甲基磺酰基)乙烷(666mg,3.6mmol,1.5当量)和6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(500mg,2.4mmol,1.0当量)在DMF(10.0mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(1.6g,4.8mmol,2.0当量)。将混合物在N_2下在70℃搅拌3h。将所得混合物冷却至室温并用EA(100mL)稀释。将混合物用盐水(100mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA＝3/1v/v)纯化残留物,以得到呈灰白色固体的6-氯-1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(430mg,产率57%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{13}ClN_2O_4S$的计算质量,316.03;m/z实测值,317.0[M+H]$^+$。

[2211] 步骤B:(6-氯-1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇

[2212] 在N_2下在0℃,向6-氯-1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸甲酯(220mg,695μmol,1.0当量)在THF(3.0mL)中的溶液中添加DIBAL-H(2M THF溶液)(0.7mL,1.4mmol,2.0当量)。将反应混合物在0℃搅拌2h。将反应混合物用水(20mL)淬灭并用DCM(30mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通

过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA＝20/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的(6-氯-1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(180mg,产率90％)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{13}ClN_2O_3S$的计算质量,288.0;m/z实测值,289.0$[M+H]^+$。

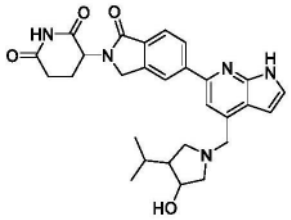
[2213] 步骤C:6-氯-1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

[2214] 在室温向(6-氯-1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇(200mg,693μmol,1.0当量)在DMSO(5.0mL)中的溶液中添加IBX(纯度45％ W.t)(388mg,1.39mmol,2.0当量),并将反应混合物在室温搅拌20min。将反应混合物用水(20mL)淬灭并用EA(30mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mLx3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA＝10/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的6-氯-1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(120mg,产率60％)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{11}ClN_2O_3S$的计算质量,286.0;m/z实测值,287.0$[M+H]^+$。

[2215] 步骤D:3-(5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

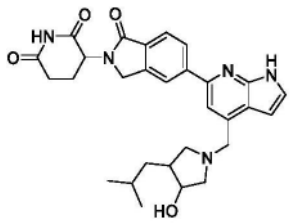
[2216] 通过吡咯烷与6-氯-1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛之间的还原胺化,随后与6-氯-1-环丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{31}N_5O_5S$的计算质量,549.2;m/z实测值,550.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.07(s,1H),8.45(s,1H),8.40(d,J＝8.0Hz,1H),8.23(s,1H),7.98(s,1H),7.91(d,J＝8.0Hz,1H),7.74(d,J＝3.6Hz,1H),6.79(d,J＝3.6Hz,1H),5.22(dd,J＝13.2,5.2Hz,1H),4.85(t,J＝6.8Hz,2H),4.63(d,J＝17.2Hz,1H),4.50(d,J＝17.2Hz,1H),4.25(s,2H),3.89(d,J＝6.8Hz,2H),3.05(s,3H),2.99(dd,J＝10.8,6.8Hz,1H),2.83(s,4H),2.68(d,J＝16.4Hz,1H),2.53-2.44(m,1H),2.16-2.05(m,1H),1.87(s,4H)。

[2217] 实施例137:3-(5-(4-((3-羟基-4-异丙基吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2218] 

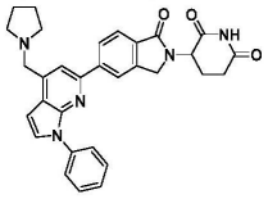
[2219] 通过4-异丙基吡咯烷-3-醇与6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体9)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{31}N_5O_4$的计算质量,501.2;m/z实测值,502.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.82(s,1H),11.07(s,1H),8.36(s,1H),8.30(d,J＝8.0Hz,1H),8.22(s,1H),7.89(d,J＝8.0Hz,1H),7.81(s,1H),7.60-7.55(m,1H),6.70(dd,J＝3.2,1.6Hz,1H),5.23-5.18(m,1H),4.62(d,J＝17.2Hz,1H),4.49(d,J＝17.2Hz,1H),4.06-3.93(m,3H),3.02-2.94(m,2H),2.73-2.64(m,3H),2.48(tt,J＝13.2,6.8Hz,1H),2.27(t,J＝8.8Hz,1H),2.17-2.05(m,1H),1.78-1.70(m,1H),1.62(dd,J＝13.2,6.8Hz,1H),0.99(d,J＝6.8Hz,3H),0.88(t,J＝5.2Hz,3H)。

[2220] 实施例138:3-(5-(4-((3-羟基-4-异丁基吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2221] 

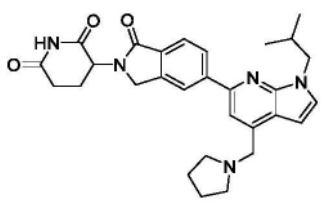
[2222] 通过4-异丁基吡咯烷-3-醇与6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体9)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{33}N_5O_4$的计算质量,515.3;m/z实测值,516.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.76(s,1H),11.01(s,1H),8.30(s,1H),8.25(d,J=8.0Hz,1H),8.17(s,1H),7.83(d,J=8.0Hz,1H),7.74(s,1H),7.54-7.47(m,1H),6.64(dd,J=3.2,2.0Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.56(d,J=17.2Hz,1H),4.43(d,J=17.2Hz,1H),4.02-3.89(m,2H),3.79-3.75(m,1H),2.99-2.89(m,2H),2.77-2.70(m,1H),2.66-2.57(m,2H),2.46-2.36(m,1H),2.21-2.15(m,1H),2.08-1.94(m,2H),1.54(td,J=13.2,6.8Hz,1H),1.35(dt,J=13.8,7.2Hz,1H),1.18(dd,J=7.6,5.6Hz,1H),0.90-0.79(m,6H)。

[2223] 实施例139:3-(1-氧代-5-(1-苯基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2224] 

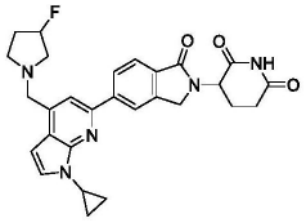
[2225] 通过吡咯烷与6-氯-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体43)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{31}H_{29}N_5O_3$的计算质量,519.23;m/z实测值,520.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.34(s,1H),8.29(d,J=8.0Hz,1H),8.15(s,1H),8.04-8.00(m,2H),7.99(s,2H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.61(t,J=8.0Hz,2H),7.40(t,J=7.4Hz,1H),6.96(d,J=3.6Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.57(d,J=17.4Hz,1H),4.43(d,J=17.4Hz,1H),4.20(s,2H),2.97-2.90(m,1H),2.77(s,4H),2.62(d,J=16.8Hz,1H),2.45-2.40(m,1H),2.08-2.01(m,1H),1.82(s,4H)。

[2226] 实施例140:3-(5-(1-异丁基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2227] 

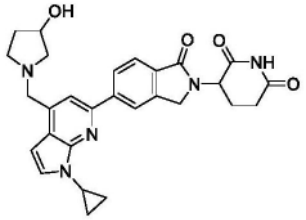
[2228] 通过吡咯烷与-氯-1-异丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体44)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{33}N_5O_3$的计算质量,499.26;m/z实测值,500.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.34(s,1H),8.30(d,J=8.0Hz,1H),8.21(s,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.80(s,1H),7.59(d,J=3.2Hz,1H),6.66(d,J=3.2Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.58(d,J=17.4Hz,1H),4.44(d,J=17.4Hz,1H),4.17(d,J=7.2Hz,2H),4.05(s,2H),3.02-2.87(m,1H),2.68-2.56(m,5H),2.48-2.36(m,1H),2.32-2.23(m,1H),2.11-1.99(m,1H),1.83-1.71(m,4H),0.90(d,J=6.6Hz,6H)。

[2229] 实施例141:3-(5-(1-环丙基-4-((3-氟吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2230] 

[2231] 通过3-氟吡咯烷与6-氯-1-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体30)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{28}FN_5O_3$的计算质量,501.56;m/z实测值,502.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),10.75(d,J=113.0Hz,1H),8.38(s,1H),8.35(d,J=8.0Hz,1H),8.06(s,1H),7.91(d,J=8.0Hz,1H),7.70(d,J=3.6Hz,1H),6.80(d,J=3.6Hz,1H),5.49(d,J=52.6Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.77(s,2H),4.60(d,J=17.4Hz,1H),4.47(d,J=17.4Hz,1H),3.81-3.76(m,3H),3.52(s,1H),3.37(s,1H),3.01-2.86(m,1H),2.64(d,J=17.8Hz,1H),2.51(s,1H),2.49-2.39(m,1H),2.23(s,1H),2.10-2.01(m,1H),1.19-1.06(m,4H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-73.75,-170.22(ppm)。

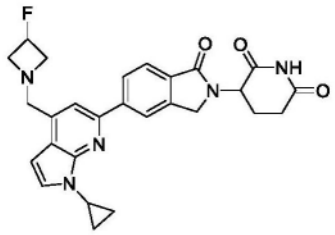
[2232] 实施例142:3-(5-(1-环丙基-4-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2233] 

[2234] 通过吡咯烷-3-醇与6-氯-1-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体30)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{29}N_5O_4$的计算质量,499.57;m/z实测值,500.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),10.45(d,J=86.2Hz,1H),8.38(s,1H),8.35(d,J=8.2Hz,1H),8.07(d,J=12.2Hz,1H),7.91(d,J=8.0Hz,1H),7.69(d,J=3.2Hz,1H),6.79

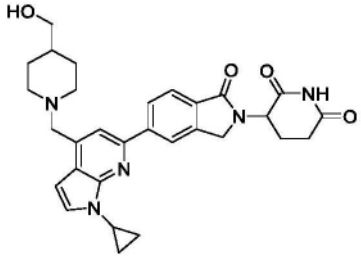
(s,1H),5.52(d,J＝44.4Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.75(d,J＝27.6Hz,2H),4.60(d,J＝17.4Hz,1H),4.47(d,J＝17.4Hz,2H),3.80-3.76(m,1H),3.59(s,1H),3.44(s,1H),3.13(s,2H),3.01-2.89(m,1H),2.64(d,J＝16.8Hz,1H),2.49-2.27(m,2H),2.08-2.02(m,1H),1.93(d,J＝49.2Hz,1H),1.17-1.08(m,4H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-73.12(ppm)。

[2235] 实施例143:3-(5-(1-环丙基-4-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2236] 

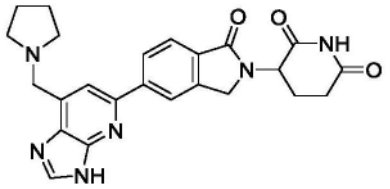
[2237] 通过3-氟氮杂环丁烷盐酸盐与6-氯-1-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体30)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{26}FN_5O_3$的计算质量,487.2;m/z实测值,488.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.36(s,1H),8.34(d,J＝8.0Hz,1H),7.85(d,J＝8.0Hz,1H),7.72(s,1H),7.51(d,J＝3.6Hz,1H),6.58(d,J＝3.6Hz,1H),5.35-5.09(m,2H),4.58(d,J＝17.2Hz,1H),4.44(d,J＝17.2Hz,1H),4.00(s,2H),3.77-3.59(m,3H),3.28-3.22(m,2H),2.98-2.86(m,1H),2.63(d,J＝16.2Hz,1H),2.44(dd,J＝13.2,4.4Hz,1H),2.11-1.99(m,1H),1.12-1.04(m,4H)。

[2238] 实施例144:3-(5-(1-环丙基-4-((4-(羟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2239] 

[2240] 通过哌啶-4-基甲醇与6-氯-1-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体30)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{33}N_5O_4$的计算质量,527.2;m/z实测值,528.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.36(s,1H),8.33(d,J＝8.2Hz,1H),7.85(d,J＝8.0Hz,1H),7.74(s,1H),7.49(s,1H),6.63(s,1H),5.18-5.13(m,1H),4.58(d,J＝17.4Hz,1H),4.44(d,J＝17.4Hz,2H),3.85-3.68(m,3H),3.25(t,J＝5.4Hz,2H),3.01-2.81(m,3H),2.63(d,J＝17.2Hz,1H),2.44(dd,J＝13.2,4.4Hz,1H),2.04(dd,J＝8.8,3.6Hz,3H),1.63(s,2H),1.37(d,J＝14.4Hz,2H),1.19(s,1H),1.10(d,J＝7.8Hz,4H)。

[2241] 实施例145:3-(1-氧代-5-(7-(吡咯烷-1-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2242] 

[2243] 步骤A:5-氯-7-(吡咯烷-1-基甲基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[2244] 向5-氯-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-甲醛(中间体45,70.0mg,224μmol,1.0当量)在DCM(1.50mL)中的溶液中添加吡咯烷(19.2mg,269μmol,1.2当量)和AcOH(0.10mL)。将混合物在30℃搅拌16h。将三乙酰氧基硼氢化钠(71.4mg,337μmol,1.5当量)添加到以上混合物中并将所得反应混合物在30℃搅拌2h。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)淬灭并用DCM(5mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化,以提供呈黄色油状物的5-氯-7-(吡咯烷-1-基甲基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(60.0mg,产率72%)。LC-MS(ESI):$C_{17}H_{27}ClN_4OSi$的计算质量,366.16;m/z实测值,367.1$[M+H]^+$。

[2245] 步骤B:3-(1-氧代-5-(7-(吡咯烷-1-基甲基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2246] 向5-氯-7-(吡咯烷-1-基甲基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(60.0mg,164μmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(2.00mL)和水(0.20mL)中的溶液中添加3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13,72.6mg,196μmol,1.2当量)、磷酸三钾(104mg,491μmol,3当量)和1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(10.7mg,16.4μmol,0.1当量)。将混合物在N_2下在95℃搅拌3h。在冷却至室温后,将反应混合物过滤并将滤液在真空中浓缩。将粗产物通过制备型TLC(DCM/MeOH=7/1v/v)纯化,以提供呈黄色固体的3-(1-氧代-5-(7-(吡咯烷-1-基甲基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(70.0mg,产率74%)。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{38}N_6O_4Si$的计算质量,574.27;m/z实测值,575.1$[M+H]^+$。

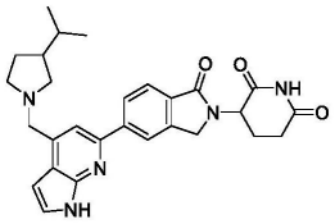
[2247] 步骤C:3-(1-氧代-5-(7-(吡咯烷-1-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2248] 向3-(1-氧代-5-(7-(吡咯烷-1-基甲基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(70.0mg,122μmol,1.0当量)在DCM(1.50mL)中的溶液中添加TFA(3.00mL)。将混合物在25℃搅拌16h。蒸发后,将粗产物通过制备型HPLC(使用YMC-Actus Triart 18C(5μm,20x250mm),流动相在10min内为5%-35% ACN的水(0.05% TFA)溶液,在6min内为35%-50% ACN的水溶液,在1min内为50%-95% ACN的水溶液,然后在95% ACN保持2min,流速为25mL/min)纯化,以提供呈白色固体的3-(1-氧代-5-(7-(吡咯烷-1-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮三氟乙酸盐(23.8mg,产率44%)。LC-MS(ESI):$C_{24}H_{24}N_6O_3$的计算质量,444.5;m/z实测值,445.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),10.35(s,1H),8.67(s,1H),8.44(s,1H),8.32(d,J=7.8Hz,1H),7.96(d,J=8.0Hz,1H),7.82(s,1H),

5.20-5.16(m,1H),4.67(d,J=5.2Hz,2H),4.60(d,J=17.6Hz,1H),4.48(d,J=17.6Hz,1H),3.54(s,2H),3.23(s,2H),3.02-2.89(m,1H),2.64(d,J=16.4Hz,1H),2.49-2.40(m,1H),2.14-2.00(m,3H),1.93(s,2H)。

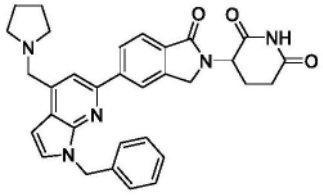
[2249] ^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-74.26(ppm)。

[2250] 实施例146:3-(5-(4-((3-异丙基吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2251] 

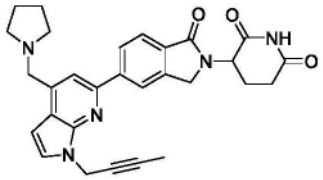
[2252] 通过异丙基吡咯烷盐酸盐(中间体46)与6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体9)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{31}N_5O_3$的计算质量,485.2;m/z实测值,486.3$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.73(s,1H),11.01(s,1H),8.42(s,1H),8.29(s,1H),8.24(d,J=8.0Hz,1H),7.82(d,J=8.0Hz,1H),7.71(s,1H),7.56-7.44(m,1H),6.62(dd,J=3.4,1.8Hz,1H),5.16-5.13(m,1H),4.54(d,J=17.4Hz,1H),4.44(d,J=17.4Hz,1H),3.92(q,J=13.8Hz,2H),2.92(dd,J=21.6,9.4Hz,1H),2.80-2.61(m,3H),2.45-2.37(m,1H),2.22-2.16(m,1H),2.11-1.75(m,4H),1.44(dd,J=13.6,6.0Hz,2H),0.84(dd,J=18.4,6.6Hz,6H)。

[2253] 实施例147:3-(5-(1-苄基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2254] 

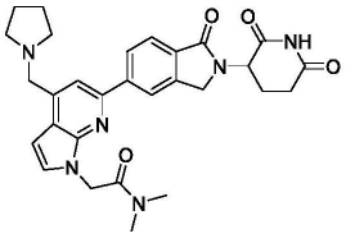
[2255] 通过吡咯烷与1-苄基-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体47)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{32}H_{31}N_5O_3$的计算质量,533.24;m/z实测值,534.3$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.36(s,1H),8.32(d,J=8.0Hz,1H),8.15(s,1H),7.83(d,J=8.0Hz,1H),7.77(s,1H),7.66(d,J=3.6Hz,1H),7.37-7.30(m,4H),7.25(t,J=6.8Hz,1H),6.67(d,J=3.6Hz,1H),5.57(s,2H),5.18-5.13(m,1H),4.57(d,J=17.2Hz,1H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),3.96(s,2H),2.98-2.89(m,1H),2.62(d,J=17.4Hz,1H),2.55(s,4H),2.48-2.40(m,1H),2.08-2.01(m,1H),1.73(s,4H)。

[2256] 实施例148:3-(5-(1-(丁-2-炔-1-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2257] 

[2258] 通过吡咯烷与1-(丁-2-炔-1-基)-6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体48)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{29}N_5O3$的计算质量,495.23;m/z实测值,496.3 $[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),10.20(s,1H),8.40(s,1H),8.34(d,J=8.0Hz,1H),8.06(s,1H),7.91(d,J=8.0Hz,1H),7.82(d,J=3.6Hz,1H),6.90(d,J=3.6Hz,1H),5.21(s,2H),5.19-5.14(m,1H),4.76(d,J=5.0Hz,2H),4.59(d,J=17.4Hz,1H),4.47(d,J=17.4Hz,1H),3.52(s,2H),3.23(s,2H),3.00-2.89(m,1H),2.64(d,J=16.6Hz,1H),2.48-2.44(m,1H),2.11-2.05(m,3H),1.91-1.87(m,2H),1.81(s,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-73.56(ppm)。

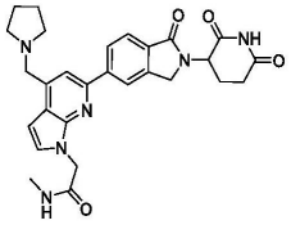
[2259] 实施例149:2-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺

[2260] 

[2261] 通过吡咯烷与2-(6-氯-4-甲酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(中间体49)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{32}N_6O_4$的计算质量,528.3;m/z实测值,529.3$[M+H]^+$。

[2262] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.37(s,1H),8.33(d,J=8.0Hz,1H),8.17(s,1H),8.02(s,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.54(d,J=3.6Hz,1H),6.74(d,J=3.6Hz,1H),5.30(s,2H),5.18-5.13(m,1H),4.57(d,J=17.2Hz,1H)4.43(d,J=17.2Hz,1H),4.33(s,2H),3.19(s,3H),3.96-2.83(m,8H),2.66-2.59(m,1H),2.47-2.39(m,1H),2.07-2.00(m,1H),1.91-1.83(m,4H)。

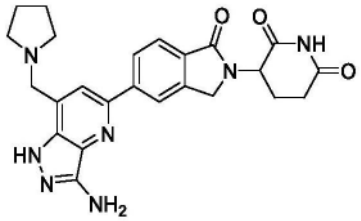
[2263] 实施例150:2-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-甲基乙酰胺

[2264] 

[2265] 通过吡咯烷与2-(6-氯-4-甲酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(中间体50)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{30}N_6O_4$的计算质量,514.2;m/z实测值,515.3$[M+H]^+$。

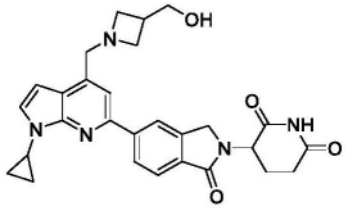
[2266] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.36(s,1H),8.32(d,J=8.0Hz,1H),8.19(d,J=4.8Hz,2H),7.93(s,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.58(d,J=3.6Hz,1H),6.71(d,J=3.6Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),5.00(s,2H),4.57(d,J=17.2Hz,1H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),4.18(s,2H),3.00-2.90(m,1H),2.82-2.71(m,4H),2.67-2.59(m,4H),2.47-2.37(m,1H),2.11-2.00(m,1H),1.87-1.78(m,4H)。

[2267] 实施例151:3-(5-(3-氨基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2268] 

[2269] 通过吡咯烷与3-氨基-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体27)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联并用TFA使SEM基团脱保护,以类似于实施例134的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{24}H_{25}N_7O_3$的计算质量,459.20;m/z实测值,460.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.13(s,1H),11.02(s,1H),10.08(s,1H),8.37(s,1H),8.32(d,J=8.0Hz,1H),8.19(s,1H),7.90(d,J=8.0Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.66(s,2H),4.58(d,J=17.4Hz,1H),4.45(d,J=17.4Hz,1H),3.25(s,4H),2.98-2.89(m,1H),2.64(d,J=16.4Hz,1H),2.47-2.38(m,1H),2.08-2.04(m,3H),1.93(s,2H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-74.05(ppm)。

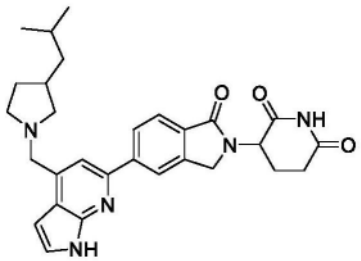
[2270] 实施例152:3-(5-(1-环丙基-4-((3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2271] 

[2272] 通过氮杂环丁烷-3-基甲醇盐酸盐与6-氯-1-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体30)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{29}N_5O_4$的计算质量,499.2;m/z实测值,500.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.41(s,1H),8.37(d,J=8.0Hz,1H),7.99(s,1H),7.86(d,J=8.0Hz,1H),7.61(d,J=3.4Hz,1H),6.72(s,1H),5.18-5.13

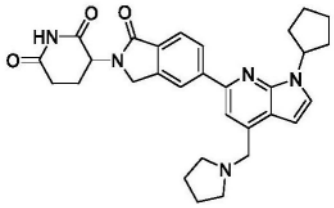
(m,1H),4.97(s,1H),4.59(d,J＝17.2Hz,1H),4.45(d,J＝17.2Hz,3H),3.87(s,2H),3.77-3.73(m,1H),3.55(s,4H),2.99-2.88(m,1H),2.78(s,1H),2.63(d,J＝17.0Hz,1H),2.45(dd,J＝13.4,4.8Hz,1H),2.10-2.01(m,1H),1.14-1.05(m,4H)。

[2273] 实施例153:3-(5-(4-((3-异丁基吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2274] 

[2275] 通过3-异丁基吡咯烷(中间体46的合成类似物)与6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体9)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{33}N_5O_3$的计算质量,499.26;m/z实测值,500.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.06(s,1H),11.02(s,1H),10.16(s,1H),8.32(s,1H),8.26(d,J＝8.2Hz,1H),7.98(d,J＝4.8Hz,1H),7.89(d,J＝8.0Hz,1H),7.72-7.69(m,1H),6.82(dd,J＝3.4,1.8Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.75(d,J＝5.2Hz,2H),4.58(d,J＝17.4Hz,1H),4.45(d,J＝17.4Hz,1H),3.37-3.07(m,2H),2.94-2.89(m,1H),2.63(d,J＝15.6Hz,1H),2.46-2.42(m,1H),2.29(dd,J＝19.89,10.4Hz,1H),2.09-2.02(m,2H),1.76-1.46(m,2H),1.36-1.21(m,4H),0.86(t,J＝5.8Hz,6H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-73.97(ppm)。

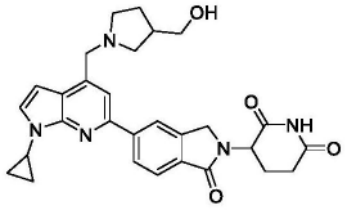
[2276] 实施例154:3-(5-(1-环戊基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2277] 

[2278] 通过吡咯烷与6-氯-1-环戊基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体51)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{33}N_5O_3$的计算质量,511.3;m/z实测值,512.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.35(s,1H),8.31(d,J＝9.2Hz,1H),8.18(s,1H),7.84(d,J＝8.0Hz,1H),7.76(s,1H),7.67(d,J＝3.6Hz,1H),6.66(d,J＝3.6Hz,1H),5.39-5.26(m,1H),5.17-5.13(m,1H),4.57(d,J＝17.2Hz,1H),4.44(d,J＝17.2Hz,1H),3.98(s,2H),2.98-2.90(m,1H),2.65-2.54(m,5H),2.45-2.42(m,1H),2.22-2.19(m,2H),2.07-2.01(m,1H),1.96-1.87(m,4H),1.78-1.70(m,6H)。

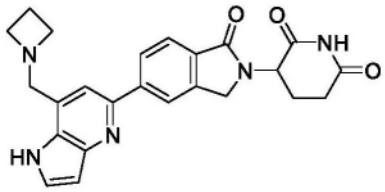
[2279] 实施例155:3-(5-(1-环丙基-4-((3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,

3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2280] 

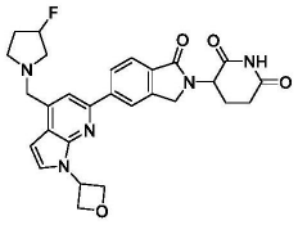
[2281] 通过吡咯烷-3-基甲醇与6-氯-1-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体30)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{31}N_5O_4$的计算质量,513.24;m/z实测值,514.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.39-8.32(m,2H),8.14(s,1H),7.91-7.83(m,2H),7.55(d,J=3.6Hz,1H),6.66(d,J=3.6Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.58(d,J=17.4Hz,1H),4.45(d,J=17.4Hz,1H),4.15(s,2H),3.77-3.71(m,1H),3.35(s,2H),2.98-2.90(m,1H),2.80(s,2H),2.63(d,J=18.0Hz,2H),2.45-2.38(m,1H),2.32(s,1H),2.12-1.81(m,3H),1.51(d,J=6.0Hz,1H),1.11(d,J=7.8Hz,4H)。

[2282] 实施例156:3-(5-(7-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2283] 

[2284] 通过氮杂环丁烷与5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛(中间体52)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联并用TFA使SEM基团脱保护,以类似于实施例134的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{24}H_{23}N_5O_3$的计算质量,429.18;m/z实测值,430.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.89(s,1H),11.02(s,1H),10.34(s,1H),8.35(s,1H),8.25(d,J=8.0Hz,1H),7.94(s,1H),7.92(s,1H),7.87(d,J=8.0Hz,1H),6.76(s,1H),5.16(dd,J=13.2,5.2Hz,1H),4.77(s,2H),4.57(d,J=17.4Hz,1H),4.44(d,J=17.4Hz,1H),4.22-4.05(m,4H),3.01-2.88(m,1H),2.63(d,J=17.0Hz,1H),2.45(d,J=8.4Hz,3H),2.12-2.00(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-74.28(ppm)。

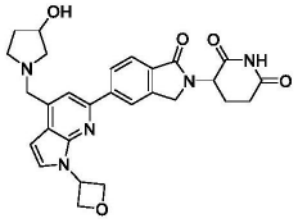
[2285] 实施例157:3-(5-(4-((3-氟吡咯烷-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2286] 

[2287] 通过3-氟吡咯烷与6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛

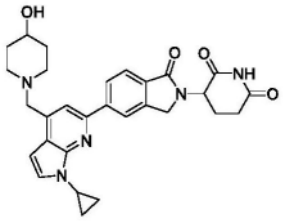
(中间体29)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{28}FN_5O_4$的计算质量,517.56;m/z实测值,518.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.38(s,1H),8.33(d,J=8.0Hz,1H),8.14(s,1H),7.99(d,J=3.6Hz,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.80(s,1H),6.79(d,J=3.6Hz,1H),6.15-6.11(m,1H),5.30-5.13(m,2H),5.07(d,J=7.4Hz,4H),4.57(d,J=17.2Hz,1H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),3.98(d,J=14.2Hz,2H),2.99-2.82(m,3H),2.80-2.68(m,1H),2.63(d,J=16.6Hz,1H),2.48-2.39(m,2H),2.23-2.15(m,1H),2.08-2.00(m,1H),1.99-1.82(m,1H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-166.55(ppm)。

[2288] 实施例158:3-(5-(4-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2289] 

[2290] 通过吡咯烷-3-醇与6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体29)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黑色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{29}N_5O_5$的计算质量,515.57;m/z实测值,516.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.38(s,1H),8.33(d,J=8.0Hz,1H),8.15(s,1H),7.99(d,J=3.6Hz,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.81(s,1H),6.79(d,J=3.6Hz,1H),6.14-6.10(m,1H),5.18-5.13(m,1H),5.11-5.03(m,4H),4.57(d,J=17.2Hz,1H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),4.27-4.21(m,1H),3.98(q,J=14.0Hz,2H),2.98-2.89(m,1H),2.81(dd,J=9.6,6.0Hz,1H),2.73(dd,J=15.6,7.8Hz,1H),2.63(d,J=17.0Hz,1H),2.56(dd,J=14.0,8.2Hz,1H),2.48-2.40(m,2H),2.09-1.99(m,2H),1.60(dt,J=12.8,8.0Hz,1H)。

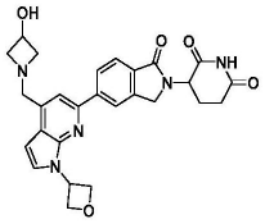
[2291] 实施例159:3-(5-(1-环丙基-4-((4-羟基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2292] 

[2293] 通过哌啶-4-醇与6-氯-1-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体30)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{31}N_5O_4$的计算质量,513.2;m/z实测值,514.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.37(s,1H),8.34(d,J=8.2Hz,1H),7.85(d,J=

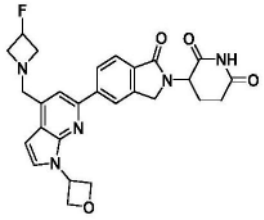
8.0Hz,1H),7.75(s,1H),7.51(s,1H),6.64(s,1H),5.18-5.13(m,1H),4.58(d,J＝17.2Hz,2H),4.44(d,J＝17.2Hz,1H),3.76(dd,J＝14.8,8.0Hz,3H),3.50(d,J＝13.8Hz,1H),2.96-2.88(m,1H),2.83-2.66(m,2H),2.63(d,J＝15.8Hz,1H),2.45-2.37(m,1H),2.13-2.03(m,3H),1.74(s,2H),1.46(s,2H),1.10(d,J＝7.2Hz,4H)。

[2294] 实施例160:3-(5-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2295] 

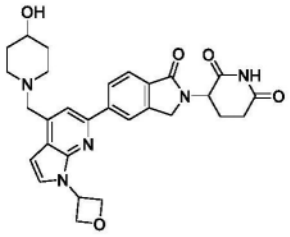
[2296] 通过氮杂环丁烷-3-醇与6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体29)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{27}N_5O_5$的计算质量,501.2;m/z实测值,502.3$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.37(s,1H),8.33(d,J＝8.2Hz,1H),7.99(d,J＝3.6Hz,1H),7.84(d,J＝8.0Hz,1H),7.75(s,1H),6.75(d,J＝3.6Hz,1H),6.16-6.06(m,1H),5.38(s,1H),5.15(dd,J＝13.2,5.2Hz,1H),5.07(d,J＝7.6Hz,4H),4.57(d,J＝17.2Hz,1H),4.44(d,J＝17.2Hz,1H),4.27(d,J＝6.0Hz,1H),3.98(s,2H),3.64(s,2H),2.97-2.89(m,3H),2.63(d,J＝16.2Hz,1H),2.46-2.41(m,1H),2.08-2.00(m,1H)。

[2297] 实施例161:3-(5-(4-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2298] 

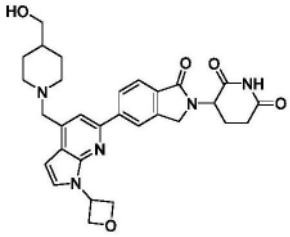
[2299] 通过3-氟氮杂环丁烷盐酸盐与6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体29)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{26}FN_5O_4$的计算质量,503.2;m/z实测值,504.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.37(s,1H),8.33(d,J＝8.0Hz,1H),7.99(d,J＝3.6Hz,1H),7.84(d,J＝8.0Hz,1H),7.75(s,1H),6.75(d,J＝3.6Hz,1H),6.14-6.09(m,1H),5.30-5.13(m,2H),5.07(d,J＝7.2Hz,4H),4.57(d,J＝17.2Hz,1H),4.44(d,J＝17.2Hz,1H),4.02(s,2H),3.72-3.59(m,2H),3.23(dd,J＝9.2,4.6Hz,2H),2.96-2.88(m,1H),2.63(d,J＝16.2Hz,1H),2.47-2.39(m,1H),2.13-1.98(m,1H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-177.65(ppm)。

[2300] 实施例162:3-(5-(4-((4-羟基哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2301] 

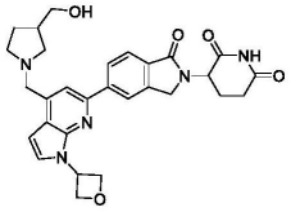
[2302] 通过哌啶-4-醇与6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体29)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{31}N_5O_5$的计算质量,529.2;m/z实测值,530.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.00(s,1H),8.37(s,1H),8.33(d,J=8.0Hz,1H),7.98(d,J=3.6Hz,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.77(s,1H),6.80(d,J=3.6Hz,1H),6.14-6.10(m,1H),5.18-5.13(m,1H),5.07(d,J=7.2Hz,4H),4.57(d,J=17.2Hz,2H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),3.83(s,2H),3.47(s,1H),2.98-2.87(m,1H),2.74(s,2H),2.63(d,J=16.8Hz,1H),2.47-2.41(m,1H),2.16(s,2H),2.09-2.00(m,1H),1.73(d,J=9.0Hz,2H),1.44(d,J=9.0Hz,2H)。

[2303] 实施例163:3-(5-(4-((4-(羟甲基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2304] 

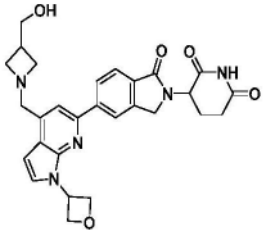
[2305] 通过哌啶-4-基甲醇与6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体29)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{33}N_5O_5$的计算质量,543.2;m/z实测值,544.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.00(s,1H),8.37(s,1H),8.32(d,J=8.2Hz,1H),7.98(d,J=3.6Hz,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.77(s,1H),6.80(d,J=3.6Hz,1H),6.15-6.09(m,1H),5.19-5.13(m,1H),5.07(d,J=7.2Hz,4H),4.57(d,J=17.2Hz,1H),4.42(d,J=17.2Hz,2H),3.83(s,2H),3.27-3.24(m,2H),2.96-2.85(m,3H),2.63(d,J=16.4Hz,1H),2.47-2.41(m,1H),2.09-2.02(m,3H),1.64(d,J=12.2Hz,2H),1.34(s,1H),1.19(d,J=9.6Hz,2H)。

[2306] 实施例164:3-(5-(4-((3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2307] 

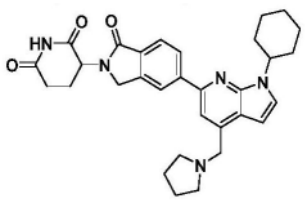
[2308] 通过吡咯烷-3-基甲醇与6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体29)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{31}N_5O_5$的计算质量,529.2;m/z实测值,530.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.37(s,1H),8.33(d,J=8.2Hz,1H),7.98(d,J=3.6Hz,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.80(s,1H),6.78(d,J=3.6Hz,1H),6.19-6.10(m,1H),5.17-5.13(m,1H),5.07(d,J=7.2Hz,4H),4.58(d,J=17.2Hz,1H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),3.95(s,2H),3.28(s,2H),2.96-2.88(m,1H),2.65-2.60(m,3H),2.45-2.37(m,2H),2.24(s,1H),2.06-2.03(m,1H),1.84(s,1H),1.42(s,1H),1.25-1.21(m,1H)。

[2309] 实施例165:3-(5-(4-((3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2310] 

[2311] 通过氮杂环丁烷-3-基甲醇盐酸盐与6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体29)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{29}N_5O_5$的计算质量,515.2;m/z实测值,516.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.37(s,1H),8.32(d,J=8.2Hz,1H),7.98(d,J=3.6Hz,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.78(s,1H),6.76(d,J=3.6Hz,1H),6.17-6.09(m,1H),5.17-5.13(m,1H),5.07(d,J=7.2Hz,4H),4.57(d,J=17.2Hz,2H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),3.94(s,2H),3.52(s,2H),3.36(s,2H),3.03(s,1H),2.98-2.89(m,1H),2.65-2.60(m,2H),2.45-2.37(m,1H),2.06-2.03(m,1H)。

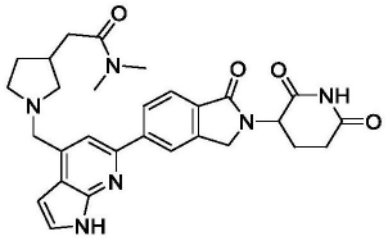
[2312] 实施例166:3-(5-(1-环己基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2313] 

[2314] 通过吡咯烷与6-氯-1-环己基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体53)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{31}H_{35}N_5O_3$的计算质量,525.3;m/z实测值,526.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.34(s,1H),8.30(d,J=8.0Hz,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.73(s,1H),7.68(d,J=3.2Hz,1H),6.63(d,J=3.2Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.81(t,J=11.2Hz,1H),4.58(d,J=17.2Hz,1H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),3.93(s,2H),

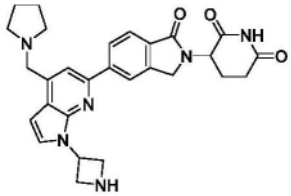
2.94(t,J＝12.8Hz,1H),2.69-2.53(m,5H),2.45-2.40(m,1H),2.11-1.97(m,3H),1.88(d,J＝10.6Hz,4H),1.73(s,5H),1.56-1.51(m,2H),1.37-1.25(m,1H)。

[2315] 实施例167:2-(1-((6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-3-基)-N,N-二甲基乙酰胺

[2316] 

[2317] 通过N,N-二甲基-2-(吡咯烷-3-基)乙酰胺盐酸盐(中间体54)与6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体9)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{32}N_6O_4$的计算质量,528.61;m/z实测值,529.6$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.76(s,1H),11.01(s,1H),8.31(s,1H),8.25(d,J＝8.4Hz,1H),8.15(s,1H),7.83(d,J＝8.0Hz,1H),7.73(s,1H),7.52(d,J＝3.4Hz,1H),6.63(d,J＝3.4Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.56(d,J＝17.2Hz,1H),4.43(d,J＝17.2Hz,1H),4.02-3.93(m,2H),2.98-2.90(m,4H),2.83-2.78(m,1H),2.76(s,3H),2.64(dd,J＝16.2,9.8Hz,3H),2.45(d,J＝3.6Hz,1H),2.41(d,J＝7.0Hz,3H),2.28-2.23(m,1H),2.07-1.97(m,2H),1.46-1.37(m,1H)。

[2318] 实施例168:3-(5-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2319] 

[2320] 步骤A:3-(6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2321] 向3-(6-氯-4-甲酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(中间体55,190mg,566μmol,1.0当量)在DCM(5.00mL)中的溶液中添加吡咯烷(48.3mg,679μmol,1.2当量)和AcOH(0.10mL)。将混合物在30℃搅拌16h。将三乙酰氧基硼氢化钠(180mg,849μmol,1.5当量)添加到以上混合物中并将所得反应混合物在30℃搅拌2h。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)淬灭并用DCM(10mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型TLC(DCM/MeOH＝18/1v/v)纯化,以提供呈白色固体的3-(6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(70.0mg,产率32%)。LC-MS(ESI):$C_{20}H_{27}ClN_4O_2$的计算质量,390.91;m/z实测值,391.2$[M+H]^+$。

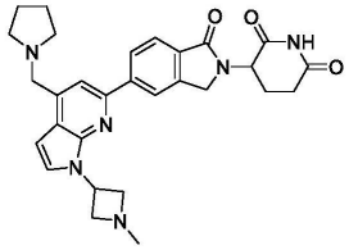
[2322] 步骤B:3-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[2323] 向3-(6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(70.0mg,179μmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(2.00mL)和水(0.2mL)中的溶液中添加3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13,79.6mg,215μmol,1.2当量)、磷酸三钾(114mg,537μmol,3.0当量)和1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(11.7mg,17.9μmol,0.1当量)。将混合物在N_2下在95℃搅拌8h。在冷却至室温后,将反应混合物过滤并将滤液在真空中浓缩。将粗产物通过制备型TLC(DCM/MeOH=17/1v/v)纯化,以获得呈黄色固体的3-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(80.0mg,产率74%)。LC-MS(ESI):$C_{33}H_{38}N_6O_5$的计算质量,598.7;m/z实测值,599.2$[M+H]^+$。

[2324] 步骤C:3-(5-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2325] 向3-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(80.0mg,134μmol,1.0当量)在DCM(3.00mL)中的溶液中添加TFA(3.00mL)。将混合物在30℃搅拌30min。蒸发后,将粗产物通过制备型HPLC(使用YMC-Actus Triart C18(5μm,21.2x250mm),流动相在10min内为5%-25% ACN的水(0.05% TFA)溶液,在5min内25%-95%,然后在95% ACN保持3min,流速为20mL/min)纯化,以获得呈白色固体的3-(5-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(3.90mg,产率5%)。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{30}N_6O_3$的计算质量,498.59;m/z实测值,499.3$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),10.60(s,1H),9.27(s,1H),8.37(d,J=10.4Hz,2H),8.12(s,1H),8.08(d,J=3.6Hz,1H),7.90(d,J=8.0Hz,1H),6.99(d,J=3.6Hz,1H),5.98-5.92(m,1H),5.20-5.15(m,1H),4.78(s,2H),4.72(s,2H),4.61-4.43(m,4H),3.21(s,2H),3.01-2.89(m,1H),2.64(d,J=17.4Hz,1H),2.53(s,2H),2.47-2.40(m,1H),2.09-2.05(m,3H),1.97-1.83(m,2H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-73.68(ppm)。

[2326] 实施例169:3-(5-(1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2327] 

[2328] 步骤A:1-(羟甲基)-3-(5-(1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

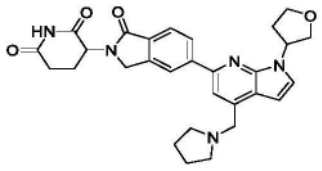
[2329] 向3-(5-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(实施例168,50.0mg,100μmol,1.0当量)在DMF(1.00mL)中的溶液中添加甲醛(30% W.t,在H_2O中)(1.00mL,333μmol,3.0当量),并将混合物搅拌30min。将三乙酰氧基硼氢化钠(31.9mg,150μmol,1.5当量)添加到以上混合物

中并将所得混合物在30℃搅拌2h。蒸发后,将粗产物通过制备型HPLC(使用YMC-Actus Triart C18(5μm,21.2x250mm),流动相在16min内为5%-35% ACN的水(0.1% FA)溶液,在5min内为35%-95%ACN的水(0.1% FA),然后在95% ACN保持3min,流速为20mL/min)纯化,以得到呈白色固体的1-(羟甲基)-3-(5-(1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮和3-(5-(1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(20.0mg,产率36%)的混合物。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{34}N_6O_4$的计算质量,542.64;m/z实测值,543.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.37(s,1H),8.32(d,J=7.8Hz,1H),8.18(s,1H),7.93(s,1H),7.87(d,J=12.2Hz,2H),6.79(d,J=2.7Hz,1H),6.01(d,J=140.6Hz,1H),5.65(s,1H),5.25(dd,J=13.2,4.6Hz,1H),5.20-4.36(m,9H),4.22-3.86(m,6H),3.30(d,J=9.2Hz,1H),3.08(t,J=12.8Hz,1H),3.01-2.87(m,1H),2.86-2.59(m,7H),2.42(d,J=9.0Hz,1H),2.09(d,J=12.0Hz,1H),1.79(s,4H)。

[2330] 步骤B:3-(5-(1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2331] 在0℃将1-(羟甲基)-3-(5-(1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(20.0mg,36.9μmol,1.0当量)在ACN(2.00mL)中的溶液用氨水调节至pH 8,并将所得混合物在5℃搅拌30min。蒸发后,将粗产物通过制备型HPLC(使用YMC-Actus Triart C18(5μm,21.2x250mm),流动相在18min内为5%-30% ACN的水(0.1% FA)溶液,在5min内为30%-95% ACN的水(0.1% FA)溶液,然后在95% ACN保持3min,流速为20mL/min)纯化,以得到呈白色固体的3-(5-(1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐(6.80mg,产率36%)。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{32}N_6O_3$的计算质量,512.61;m/z实测值,513.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.37(s,1H),8.32(d,J=8.0Hz,1H),8.15(s,1H),7.89(d,J=3.6Hz,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.78(s,1H),6.73(d,J=3.6Hz,1H),5.57-5.47(m,1H),5.18-5.13(m,1H),4.57(d,J=17.2Hz,1H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),3.97(s,2H),3.88(t,J=7.2Hz,2H),3.58(d,J=7.2Hz,2H),2.98-2.89(m,1H),2.62(dd,J=16.8,2.2Hz,1H),2.56(s,4H),2.45(s,3H),2.41(dd,J=10.2,3.4Hz,1H),2.09-2.01(m,1H),1.74(s,4H)。

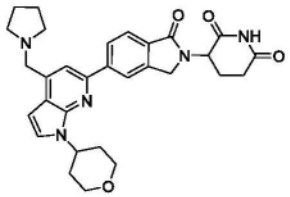
[2332] 实施例170:3-(1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2333] 

[2334] 通过吡咯烷与6-氯-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体56)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{31}N_5O_4$的计算质量,513.24;m/z实测值,514.2

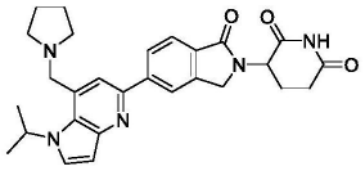
[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.08(s,1H),8.45(s,1H),8.41(d,J=8.2Hz,1H),8.21(s,1H),7.97(s,1H),7.91(d,J=8.0Hz,1H),7.71(d,J=3.6Hz,1H),6.81(d,J=3.6Hz,1H),5.80-5.64(m,1H),5.24-5.19(m,1H),4.63(d,J=17.2Hz,1H),4.50(d,J=17.2Hz,1H),4.28-4.08(m,4H),4.00-3.93(m,2H),3.05-2.95(m,1H),2.83(s,4H),2.73-2.60(m,2H),2.54-2.44(m,1H),2.30-2.27(m,1H),2.12-2.09(m,1H),1.87(s,4H)。

[2335] 实施例171:3-(1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2336] 

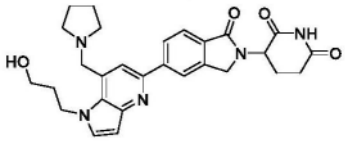
[2337] 通过吡咯烷与6-氯-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体57)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{33}N_5O_4$的计算质量,527.3;m/z实测值,528.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.08(s,1H),8.43(s,1H),8.40(d,J=8.0Hz,1H),8.21(s,1H),7.96(s,1H),7.91(d,J=8.0Hz,1H),7.85(d,J=3.6Hz,1H),6.79(d,J=3.6Hz,1H),5.25-5.20(m,1H),5.18-5.10(m,1H),4.64(d,J=17.2Hz,1H),4.50(d,J=17.2Hz,1H),4.24(s,2H),4.10(dd,J=11.4,3.6Hz,2H),3.68(t,J=11.2Hz,2H),3.04-2.97(m,1H),2.87-2.78(m,4H),2.72-2.65(m,1H),2.49(dt,J=13.2,8.0Hz,1H),2.31-2.18(m,2H),2.11(dd,J=10.6,5.2Hz,1H),2.01(dd,J=13.6,4.4Hz,2H),1.89-1.85(m,4H)。

[2338] 实施例172:3-(5-(1-异丙基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2339] 

[2340] 通过吡咯烷与5-氯-1-异丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛(中间体58)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{31}N_5O_3$的计算质量,485.24;m/z实测值,486.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.35(s,1H),8.27(d,J=7.8Hz,2H),7.88(d,J=3.4Hz,1H),7.81(d,J=8.0Hz,1H),7.73(s,1H),6.71(d,J=3.4Hz,1H),5.36-5.24(m,1H),5.18-5.13(m,1H),4.55(d,J=17.4Hz,1H),4.43(d,J=17.4Hz,1H),4.00(s,2H),3.27-3.20(m,4H),2.94-2.90(m,1H),2.63(d,J=16.4Hz,1H),2.45(d,J=13.4Hz,1H),2.09-2.01(m,1H),1.72(s,4H),1.49(d,J=6.6Hz,6H)。

[2341] 实施例173:3-(5-(1-(3-羟丙基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2342] 

[2343] 步骤A:1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-5-氯-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

[2344] 向1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛(中间体59,100mg,283μmol,1.0当量)和吡咯烷(30.2mg,425mmol,1.5当量)在DCM(6.0mL)中的溶液中添加AcOH(0.1mL),并将反应混合物在40℃搅拌2h。将三乙酰氧基硼氢化钠(120mg,567μmol,2.0当量)添加到以上混合物中并将所得反应混合物在40℃搅拌2h。蒸发后,将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化,以获得呈黄色固体的1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-5-氯-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(50mg,产率43%)。LC-MS(ESI):$C_{21}H_{34}ClN_3OSi$的计算质量,407.22;m/z实测值,408.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.24(d,J=3.2Hz,1H),6.97(s,1H),6.57(d,J=3.2Hz,1H),4.46(t,J=7.0Hz,2H),3.85(s,2H),3.52(t,J=5.6Hz,2H),2.52(s,4H),1.94-1.81(m,2H),1.74-1.70(m,4H),0.85(s,9H),-0.00(s,6H)。

[2345] 步骤B:3-(5-(1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

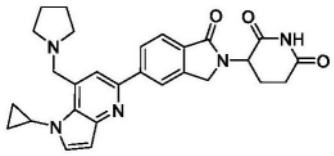
[2346] 向1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-5-氯-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(50mg,123μmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(5.0mL)和H_2O(0.5mL)中的搅拌混合物中添加3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(54.4mg,147μmol,1.2当量)、磷酸三钾(78mg,368μmol,3.0当量)和1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(8.0mg,12.3μmol,0.1当量)。将混合物在N_2下在95℃搅拌2h。在冷却至室温后,将反应混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(MeOH/DCM=10/1v/v)纯化,以得到呈棕色固体的3-(5-(1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(30.0mg,产率40%)。LC-MS(ESI):$C_{34}H_{45}N_5O_4Si$的计算质量,615.32;m/z实测值,616.2$[M+H]^+$。

[2347] 步骤C:3-(5-(1-(3-羟丙基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2348] 向3-(5-(1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(30.0mg,48.7μmol,1.0当量)在DCM(5.0mL)中的搅拌混合物中添加TFA(1.0mL)。将所得混合物在25℃搅拌8h。蒸发后,将残留物通过制备型HPLC(使用YMC-Actus Triart 18C(5μm,20x250mm),流动相为10min内为5%-99% ACN的水(0.1% TFA)溶液,然后在100%ACN保持2min,流速为25mL/min)纯化,以获得呈白色固体的3-(5-(1-(3-羟丙基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮三氟乙酸盐(11.0mg,产率17%)。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{31}N_5O_4$的计算质量,501.24;m/z实测值,502.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),10.29(s,1H),8.38(s,1H),8.29(d,J=8.0Hz,1H),8.02(s,1H),7.88(d,J=8.0Hz,1H),7.84(d,J=3.4Hz,1H),6.78(d,J=3.4Hz,1H),5.19-5.14

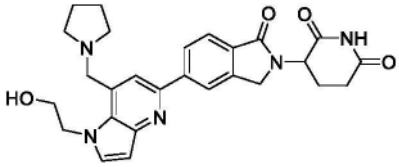
(m,1H),4.96(s,2H),4.57(d,J＝17.2Hz,1H),4.47-4.42(m,3H),3.45(s,2H),3.42(t,J＝5.6Hz,2H),3.34(s,2H),3.02-2.88(m,1H),2.64(d,J＝16.8Hz,1H),2.49-2.38(m,1H),2.12-2.05(m,3H),2.22-1.80(m,4H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-74.35(ppm)。

[2349] 实施例174:3-(5-(1-环丙基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2350] 

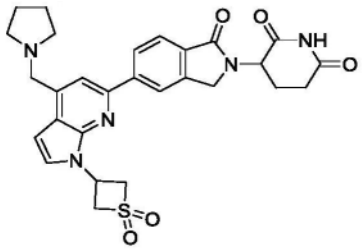
[2351] 通过吡咯烷与5-氯-1-环丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛(中间体60)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{29}N_5O_3$的计算质量,483.2;m/z实测值,484.2[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.33(s,1H),8.26-8.23(m,2H),7.86-7.75(m,2H),7.64(d,J＝3.6Hz,1H),6.58(d,J＝3.2Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.56(d,J＝17.2Hz,1H),4.43(d,J＝17.2Hz,1H),4.26(s,2H),3.99(d,J＝4.0Hz,1H),2.98-2.90(m,1H),2.65-2.60(m,1H),2.59-2.54(m,4H),2.44(dd,J＝13.2,4.8Hz,1H),2.05(dd,J＝11.6,6.4Hz,1H),1.77-1.71(m,4H),1.17-1.08(m,4H)。

[2352] 实施例175:3-(5-(1-(2-羟乙基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2353] 

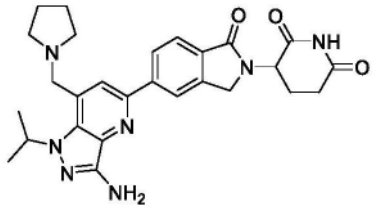
[2354] 通过吡咯烷与1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲醛(中间体61)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联并使OTBS基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{29}N_5O_4$的计算质量,487.22;m/z实测值,488.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),10.44(s,1H),8.37(s,1H),8.29(d,J＝8.0Hz,1H),8.01(s,1H),7.86(dd,J＝12.0,5.6Hz,2H),6.81(d,J＝3.6Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),5.02(s,2H),4.57(d,J＝17.2Hz,1H),4.47(dd,J＝15.6,11.0Hz,3H),3.79(s,2H),3.62(s,2H),3.41-3.23(m,2H),3.02-2.87(m,1H),2.64(d,J＝16.9Hz,1H),2.49-2.36(m,1H),2.19-1.78(m,5H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-74.13(ppm)。

[2355] 实施例176:3-(5-(1-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2356] 

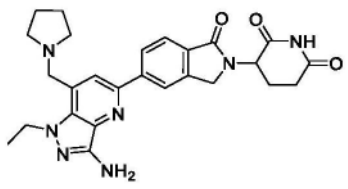
[2357] 通过吡咯烷与6-氯-1-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体35)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体(TFA盐)的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{29}N_5O_5S$的计算质量,547.63;m/z实测值,548.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),10.17(s,1H),8.48(s,1H),8.38(d,J=8.0Hz,1H),8.13(s,1H),7.99(d,J=3.6Hz,1H),7.90(d,J=8.0Hz,1H),6.96(d,J=3.6Hz,1H),5.86-5.80(m,1H),5.17(dd,J=13.2,5.2Hz,1H),4.94(d,J=7.6Hz,4H),4.77(s,2H),4.58(d,J=17.2Hz,1H),4.45(d,J=17.2Hz,1H),3.52(s,2H),3.22(s,2H),3.00-2.89(m,1H),2.63(d,J=15.0Hz,1H),2.44(d,J=13.0Hz,1H),2.09-2.04(m,3H),1.95-1.84(m,2H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-73.61(ppm)。

[2358] 实施例177:3-(5-(3-氨基-1-异丙基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2359] 

[2360] 通过吡咯烷与3-氨基-5-氯-1-异丙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体62)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{31}N_7O_3Si$的计算质量,501.25;m/z实测值,502.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.36(s,1H),8.33(d,J=8.0Hz,1H),8.14(s,1H),7.88(s,1H),7.82(d,J=8.0Hz,1H),5.54(s,2H),5.17-5.13(m,1H),5.12-5.04(m,1H),4.55(d,J=17.2Hz,1H),4.42(d,J=17.2Hz,1H),3.96(s,2H),2.98-2.89(m,1H),2.62(d,J=15.6Hz,1H),2.51(s,4H),2.44(s,1H),2.09-2.00(m,1H),1.72(s,4H),1.40(d,J=6.4Hz,6H)。

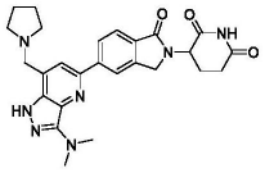
[2361] 实施例178:3-(5-(3-氨基-1-乙基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2362] 

[2363] 通过吡咯烷与3-氨基-5-氯-1-乙基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体63)

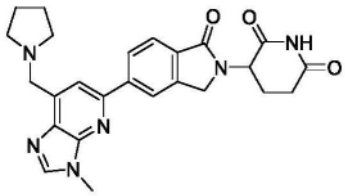
之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{26}H_{29}N_7O_3$的计算质量,487.56;m/z实测值,488.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.37(s,1H),8.33(d,J=8.4Hz,1H),8.17(s,1H),7.90(s,1H),7.82(d,J=8.0Hz,1H),5.53(s,2H),5.17-5.14(m,1H),4.55(d,J=17.2Hz,1H),4.46-4.33(m,3H),3.94(s,2H),2.93-2.90(m,1H),2.67-2.60(m,5H),2.46-2.41(m,1H),2.08-2.01(m,1H),1.73(s,4H),1.32(t,J=7.2Hz,3H)。

[2364] 实施例179:3-(5-(3-(二甲基氨基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2365] 

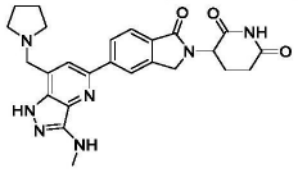
[2366] 通过吡咯烷与5-氯-3-(二甲基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体64)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联并使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{26}H_{29}N_7O_3$的计算质量,487.1;m/z实测值,488.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.40(s,1H),11.02(s,1H),10.04(s,1H),8.32(s,1H),8.27(d,J=8.0Hz,1H),8.22(s,1H),7.90(d,J=8.0Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.68(s,2H),4.59(d,J=17.4Hz,1H),4.45(d,J=17.4Hz,1H),3.55(s,2H),3.26(s,6H),2.97-2.88(m,1H),2.61(s,1H),2.54(s,2H),2.43(s,1H),2.07(s,3H),1.91(s,2H)。

[2367] 实施例180:3-(5-(3-甲基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2368] 

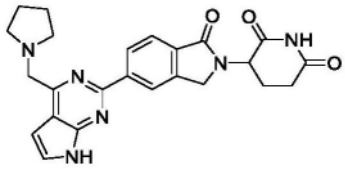
[2369] 通过吡咯烷与7-(溴甲基)-5-氯-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(中间体65)之间的置换反应,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例88的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{26}N_6O_3$的计算质量,458.52;m/z实测值,459.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.52(s,1H),8.39(s,1H),8.33(d,J=8.0Hz,1H),8.15(s,1H),8.10(s,1H),7.88(d,J=8.0Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.58(d,J=17.4Hz,1H),4.46(d,J=17.4Hz,1H),4.37(s,2H),3.94(s,3H),2.99-2.91(m,1H),2.88(s,4H),2.63(d,J=16.0Hz,1H),2.47-2.42(m,1H),2.10-2.02(m,1H),1.83(s,4H)。

[2370] 实施例181:3-(5-(3-(甲基氨基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2371] 

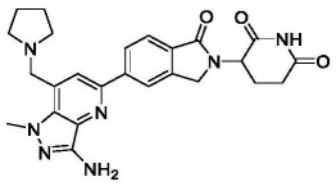
[2372] 通过吡咯烷与5-氯-3-(甲基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体66)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联并使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈黄色固体(TFA盐)的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{27}N_7O_3$的计算质量,473.22;m/z实测值,474.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.08(s,1H),11.02(s,1H),10.12(s,1H),8.34(s,1H),8.30(d,J=8.0Hz,1H),8.19(s,1H),7.89(d,J=8.0Hz,1H),5.17-5.13(m,1H),4.66(s,2H),4.57(d,J=17.4Hz,1H),4.45(d,J=17.4Hz,1H),3.41-3.25(m,4H),2.95(s,3H),2.90(dd,J=8.0,4.0Hz,1H),2.63(d,J=18.0Hz,1H),2.46-2.42(m,1H),2.07(s,3H),1.92(s,2H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-74.01(ppm)。

[2373] 实施例182:3-(1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2374] 

[2375] 通过2-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(中间体78)与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)的铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{24}H_{24}N_6O_3$的计算质量,444.50;m/z实测值,445.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.16(s,1H),11.02(s,1H),8.62(d,J=12.0Hz,2H),8.18(s,1H),7.86(d,J=8.0Hz,1H),7.57(s,1H),6.80(s,1H),5.18-5.14(m,1H),4.59(d,J=17.2Hz,1H),4.46(d,J=17.2Hz,1H),4.10(s,2H),2.97-2.90(m,1H),2.65(s,5H),2.45-2.41(m,1H),2.07-2.02(m,1H),1.75(s,4H)。

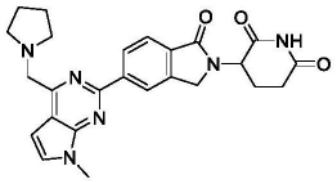
[2376] 实施例183:3-(5-(3-氨基-1-甲基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2377] 

[2378] 通过吡咯烷与3-氨基-5-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体67)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{27}N_7O_3$的计算质量,473.22;m/z实测值,474.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.37(s,1H),8.33(d,J=8.2Hz,1H),7.88(s,1H),

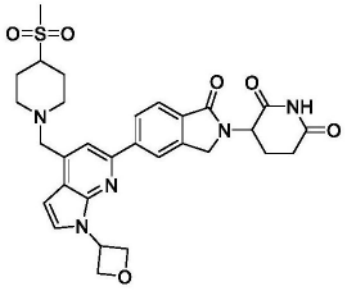
7.83(d,J＝8.0Hz,1H),5.50(s,2H),5.15(dd,J＝13.2,5.2Hz,1H),4.56(d,J＝17.2Hz,1H),4.43(d,J＝17.2Hz,1H),4.03(s,3H),3.98(s,2H),2.98-2.89(m,1H),2.63(d,J＝17.4Hz,1H),2.54(s,4H),2.45(dd,J＝8.8,4.8Hz,1H),2.09-2.01(m,1H),1.74(s,4H)。

[2379] 实施例184:3-(5-(7-甲基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2380] 

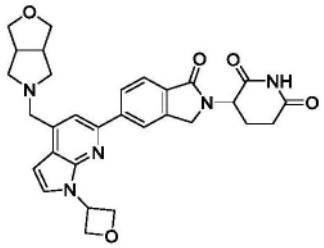
[2381] 通过吡咯烷与2-氯-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲醛(中间体68)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{26}N_6O_3$的计算质量,458.52;m/z实测值,459.2$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.04(s,1H),8.74(d,J＝11.8Hz,2H),7.89(d,J＝8.0Hz,1H),7.67(s,1H),6.82(d,J＝3.4Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.61(d,J＝17.4Hz,1H),4.49(s,2H),4.47(d,J＝17.2Hz,1H),3.93(s,3H),3.17-2.88(m,5H),2.64(d,J＝16.8Hz,1H),2.44-2.38(m,1H),2.09-2.02(m,1H),1.87(s,4H)。

[2382] 实施例185:3-(5-(4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2383] 

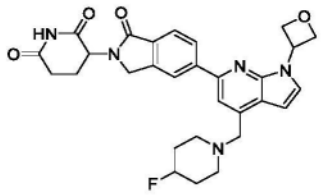
[2384] 通过4-(甲基磺酰基)哌啶与6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体29)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈灰色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{33}N_5O_6S$的计算质量,591.22;m/z实测值,592.3$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.38(s,1H),8.34(d,J＝8.5Hz,1H),8.21(s,1H),8.00(d,J＝3.6Hz,1H),7.85(d,J＝8.0Hz,1H),7.78(s,1H),6.82(d,J＝3.6Hz,1H),6.17-6.09(m,1H),5.17-5.13(m,1H),5.08(d,J＝7.2Hz,4H),4.58(d,J＝17.4Hz,1H),4.45(d,J＝17.4Hz,1H),3.88(s,2H),3.11-3.01(m,3H),2.93(d,J＝9.4Hz,4H),2.67-2.60(m,1H),2.47-2.40(m,1H),2.13-1.97(m,5H),1.71-1.62(m,2H)。

[2385] 实施例186:3-(5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-((四氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2386] 

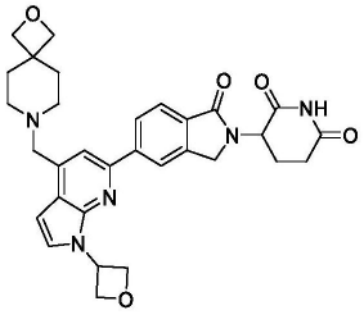
[2387] 通过六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯HCl盐与6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体29)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{31}N_5O_5$的计算质量,541.61;m/z实测值,542.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.07(s,1H),8.43(s,1H),8.39(d,J=8.0Hz,1H),8.20(s,1H),8.05(d,J=3.6Hz,1H),7.90(d,J=8.0Hz,1H),7.85(s,1H),6.87(d,J=3.6Hz,1H),6.20-6.16(m,1H),5.24-5.20(m,1H),5.13(d,J=7.2Hz,4H),4.63(d,J=17.2Hz,1H),4.50(d,J=17.2Hz,1H),4.02(s,2H),3.83-3.76(m,2H),3.49-3.46(m,2H),3.05-2.95(m,1H),2.79(s,2H),2.69(d,J=13.4Hz,3H),2.51(s,3H),2.15-2.07(m,1H)。

[2388] 实施例187:3-(5-(4-((4-氟哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2389] 

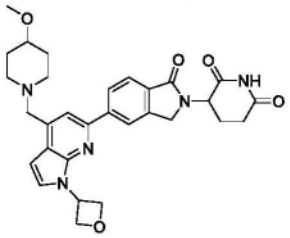
[2390] 通过4-氟哌啶与6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体29)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{30}FN_5O_4$的计算质量,531.23;m/z实测值,532.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.08(s,1H),8.45(s,1H),8.40(d,J=8.4Hz,1H),8.21(s,1H),8.05(d,J=3.6Hz,1H),7.91(d,J=8.0Hz,1H),7.85(s,1H),6.88(d,J=3.6Hz,1H),6.23-6.14(m,1H),5.24-5.19(m,1H),5.14(d,J=7.2Hz,4H),4.78-4.65(m,1H),4.64(d,J=17.2Hz,1H),4.51(d,J=17.2Hz,1H),3.93(s,2H),3.03-2.97(m,1H),2.71-2.67(m,3H),2.51-2.45(m,3H),2.11(t,J=11.4Hz,1H),2.01-1.90(m,2H),1.81-1.77(m,2H)。^{19}FNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-73.45(ppm)。

[2391] 实施例188:3-(5-(4-((2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2392] 

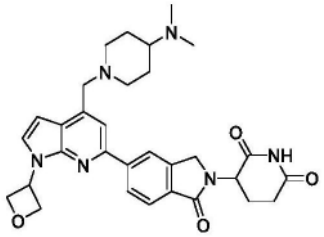
[2393] 通过2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷与6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体29)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{31}H_{33}N_5O_5$的计算质量,555.63;m/z实测值,556.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.07(s,1H),8.43(s,1H),8.38(d,J=8.0Hz,1H),8.25(s,1H),8.03(d,J=3.4Hz,1H),7.89(d,J=8.0Hz,1H),7.82(s,1H),6.85(d,J=3.4Hz,1H),6.21-6.14(m,1H),5.21-5.16(m,1H),5.13(d,J=7.2Hz,4H),4.62(d,J=17.2Hz,1H),4.50(d,J=17.2Hz,1H),4.33(s,4H),3.85(s,3H),3.04-2.94(m,1H),2.69(d,J=17.0Hz,1H),2.53-2.46(m,1H),2.41(s,4H),2.15-2.07(m,1H),1.86(s,4H)。

[2394] 实施例189:3-(5-(4-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2395] 

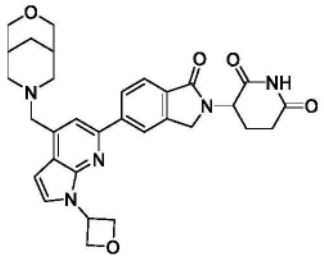
[2396] 通过4-甲氧基哌啶与6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体29)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{33}N_5O_5$的计算质量,543.25;m/z实测值,544.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.37(s,1H),8.33(d,J=8.4Hz,1H),8.24(s,1H),7.98(d,J=3.6Hz,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.77(s,1H),6.80(d,J=3.6Hz,1H),6.14-6.10(m,1H),5.17-5.13(m,1H),5.07(d,J=7.2Hz,4H),4.57(d,J=17.4Hz,1H),4.44(d,J=17.4Hz,1H),3.83(s,2H),3.22(s,3H),3.18(s,1H),2.99-2.89(m,1H),2.71(s,2H),2.63(d,J=17.8Hz,1H),2.47-2.40(m,1H),2.20(t,J=9.6Hz,2H),2.10-2.00(m,1H),1.83(s,2H),1.47(q,J=10.8Hz,2H)。

[2397] 实施例190:3-(5-(4-((4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2398] 

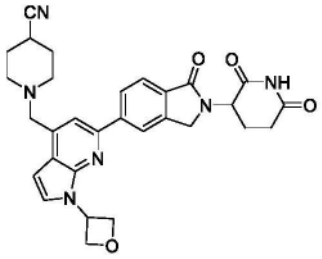
[2399] 通过N,N-二甲基哌啶-4-胺与6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体29)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{31}H_{36}N_6O_4$的计算质量,556.28;m/z实测值,557.39$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.38(s,1H),8.33(d,J=8.0Hz,1H),8.24(s,1H),7.98(d,J=3.6Hz,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.77(s,1H),6.80(d,J=3.6Hz,1H),6.15-6.09(m,1H),5.18-5.13(m,1H),5.08(t,J=7.0Hz,4H),4.57(d,J=17.4Hz,1H),4.44(d,J=17.4Hz,1H),3.84(s,2H),2.99-2.88(m,3H),2.63(d,J=16.0Hz,1H),2.44(dd,J=13.2,4.4Hz,1H),2.41-2.35(m,1H),2.32(s,6H),2.05(t,J=10.8Hz,3H),1.79(d,J=11.0Hz,2H),1.50(dd,J=20.8,11.2Hz,2H)。

[2400] 实施例191:3-(5-(4-((3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2401] 

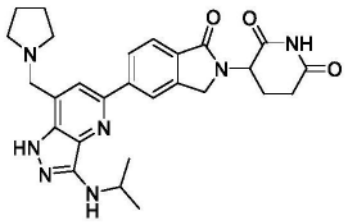
[2402] 通过3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬烷与6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体29)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{31}H_{33}N_5O_5$的计算质量,555.25;m/z实测值,556.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.00(s,1H),8.37(s,1H),8.32(d,J=8.4Hz,1H),8.18(s,1H),7.95(d,J=3.6Hz,1H),7.88(s,1H),7.83(d,J=8.0Hz,1H),7.07(d,J=3.6Hz,1H),6.18-6.08(m,1H),5.18-5.13(m,1H),5.07(d,J=7.2Hz,4H),4.57(d,J=17.2Hz,1H),4.43(d,J=17.2Hz,1H),3.84(d,J=10.8Hz,2H),3.80(s,2H),3.69(d,J=10.0Hz,2H),2.99(d,J=10.0Hz,2H),2.92(d,J=13.2Hz,1H),2.62(d,J=16.4Hz,1H),2.46(dd,J=7.4,6.0Hz,1H),2.39(d,J=10.0Hz,2H),2.09-2.00(m,1H),1.79(d,J=10.8Hz,1H),1.71(s,2H),1.61-1.55(m,1H)。

[2403] 实施例192:1-((6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲基)哌啶-4-甲腈

[2404] 

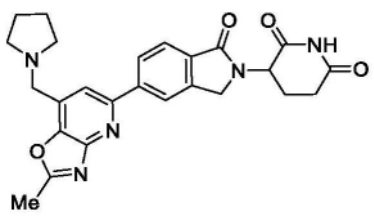
[2405] 通过哌啶-4-甲腈与6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体29)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{30}N_6O_4$的计算质量,538.61;m/z实测值,539.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.38(s,1H),8.34(d,J=8.0Hz,1H),8.21(s,1H),7.99(d,J=3.6Hz,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.78(s,1H),6.81(d,J=3.6Hz,1H),6.16-6.08(m,1H),5.17-5.11(m,1H),5.07(d,J=7.2Hz,4H),4.57(d,J=17.4Hz,1H),4.44(d,J=17.4Hz,1H),3.86(s,2H),2.97-2.87(m,2H),2.68-2.58(m,3H),2.47-2.31(m,3H),2.10-2.00(m,1H),1.94-1.84(m,2H),1.80-1.69(m,2H)。

[2406] 实施例193:3-(5-(3-(异丙基氨基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2407] 

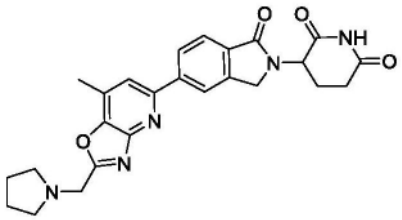
[2408] 通过吡咯烷与5-氯-3-(异丙基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体25或中间体26)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联并使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{31}N_7O_3$的计算质量,501.25;m/z实测值,502.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.73(s,1H),11.01(s,1H),8.35(s,1H),8.32(d,J=8.0Hz,1H),8.24(s,1H),7.88(s,1H),7.82(d,J=8.0Hz,1H),5.57(d,J=8.0Hz,1H),5.17-5.12(m,1H),4.55(d,J=17.2Hz,1H),4.43(d,J=17.2Hz,1H),4.02-3.99(m,1H),3.90(s,2H),2.98-2.88(m,1H),2.62(d,J=17.6Hz,1H),2.55(s,4H),2.45(dd,J=13.2,4.2Hz,1H),2.09-2.00(m,1H),1.75(s,4H),1.28(d,J=6.4Hz,6H)。

[2409] 实施例194:3-(5-(2-甲基-7-(吡咯烷-1-基甲基)噁唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2410] 

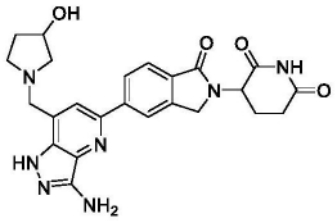
[2411] 通过吡咯烷与5-溴-7-(溴甲基)-2-甲基噁唑并[4,5-b]吡啶(中间体69a)之间的置换反应,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例88的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{25}N_5O_4$的计算质量,459.61;m/z实测值,460.5[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.09(s,1H),8.40(s,1H),8.31(d,J=8.0Hz,1H),8.26(s,1H),8.11(s,1H),7.92(d,J=8.0Hz,1H),5.24-5.19(m,1H),4.64(d,J=17.4Hz,1H),4.51(d,J=17.4Hz,1H),4.07(s,2H),3.06-2.94(m,1H),2.79(s,3H),2.73-2.64(m,5H),2.54-2.45(m,1H),2.14-2.10(m,1H),1.82(s,4H)。

[2412] 实施例195:3-(5-(7-甲基-2-(吡咯烷-1-基甲基)噁唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2413] 

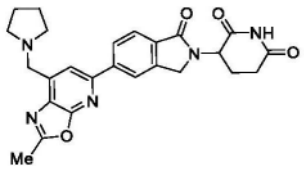
[2414] 通过吡咯烷与5-溴-2-(溴甲基)-7-甲基噁唑并[4,5-b]吡啶(中间体69b)之间的置换反应,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例88的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{25}N_5O_4$的计算质量,459.61;m/z实测值,460.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.35(s,1H),8.26(d,J=8.0Hz,1H),8.15(s,1H),8.02(s,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.56(d,J=17.4Hz,1H),4.44(d,J=17.4Hz,1H),4.03(s,2H),2.99-2.88(m,1H),2.69-2.59(m,8H),2.48-2.41(m,1H),2.09-1.99(m,1H),1.81-1.70(m,4H)。

[2415] 实施例196:3-(5-(3-氨基-7-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2416] 

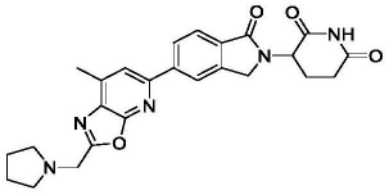
[2417] 通过吡咯烷-3-醇与3-氨基-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体27)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联并使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈灰色固体(TFA盐)的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{24}H_{25}N_7O_4$的计算质量,475.20;m/z实测值,476.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.37(s,1H),8.33(d,J=7.6Hz,1H),8.22(s,1H),7.89(d,J=8.0Hz,1H),5.54(s,1H),5.18-5.14(m,1H),4.68(s,2H),4.58(d,J=17.4Hz,1H),4.45(d,J=17.2Hz,2H),3.59(s,4H),2.98-2.89(m,1H),2.64(d,J=18.6Hz,1H),2.46-2.42(m,1H),2.09-1.96(m,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-73.61(ppm)。

[2418] 实施例197:3-(5-(2-甲基-7-(吡咯烷-1-基甲基)噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2419] 

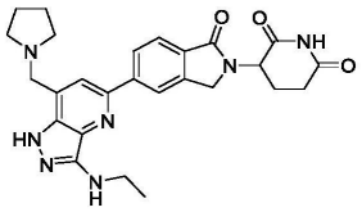
[2420] 通过吡咯烷与7-(溴甲基)-5-氯-2-甲基噁唑并[5,4-b]吡啶(中间体70a)之间的置换反应,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例88的方式制备呈淡黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{25}N_5O_4$的计算质量,459.2;m/z实测值,460.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.08(s,1H),8.39(s,1H),8.30(d,J=8.0Hz,1H),8.12(s,1H),7.92(d,J=8.0Hz,1H),5.24-5.19(m,1H),4.63(d,J=17.4Hz,1H),4.50(d,J=17.4Hz,1H),4.07(s,2H),3.06-2.93(m,1H),2.75(s,3H),2.71(s,1H),2.63(s,4H),2.50(dd,J=13.0,4.6Hz,1H),2.15-2.07(m,1H),1.80(s,4H)。

[2421] 实施例198:3-(5-(7-甲基-2-(吡咯烷-1-基甲基)噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2422] 

[2423] 通过吡咯烷与2-(溴甲基)-5-氯-7-甲基噁唑并[5,4-b]吡啶(中间体70b)之间的置换反应,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例88的方式制备呈淡黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{25}N_5O_4$的计算质量,459.2;m/z实测值,460.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.08(s,1H),8.42(s,1H),8.34(d,J=8.0Hz,1H),8.13(s,1H),7.92(d,J=8.0Hz,1H),5.25-5.20(m,1H),4.63(d,J=17.2Hz,1H),4.51(d,J=17.2Hz,1H),4.06(s,2H),3.07-2.94(m,1H),2.71-2.66(m,8H),2.50-2.42(m,1H),2.15-2.07(m,1H),1.81(s,4H)。

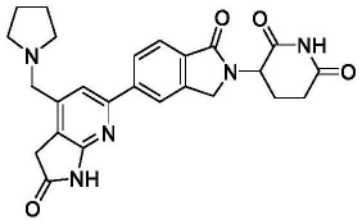
[2424] 实施例199:3-(5-(3-(乙基氨基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2425] 

[2426] 通过吡咯烷与5-氯-3-(乙基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体71)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联并使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈绿色油状物(TFA盐)的标

题化合物。LC-MS(ESI):$C_{26}H_{29}N_7O_3$的计算质量,487.23;m/z实测值,488.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.06(s,1H),11.02(s,1H),10.04(s,1H),8.36(s,1H),8.32(d,J=8.2Hz,1H),8.19(s,1H),7.89(d,J=8.0Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.66(s,2H),4.57(d,J=17.4Hz,1H),4.45(d,J=17.4Hz,1H),3.43-3.37(m,2H),3.26(s,2H),2.99-2.91(m,1H),2.63(d,J=18.4Hz,1H),2.46-2.42(m,1H),2.14-1.86(m,7H),1.27(d,J=7.2Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-74.26(ppm)。

[2427] 实施例200:3-(1-氧代-5-(2-氧代-4-(吡咯烷-1-基甲基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2428] 

[2429] 步骤A:3-(1-氧代-5-(2-氧代-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

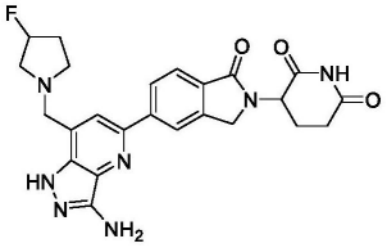
[2430] 向6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,3-二氢-2H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮(中间体72,15.0mg,39.3μmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(2.00mL)和水(0.20mL)中的溶液中添加3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13,17.4mg,47.1μmol,1.2当量)、磷酸三钾(25.0mg,118μmol,3当量)和1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(2.56mg,3.93μmol,0.1当量)。将混合物在N_2下在95℃搅拌3h。在冷却至室温后,将反应混合物过滤并将滤液在真空中浓缩。将粗产物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化,以获得呈黄色固体的3-(1-氧代-5-(2-氧代-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(10.0mg,产率43%)。LC-MS(ESI):$C_{31}H_{39}N_5O_5Si$的计算质量,589.77;m/z实测值,590.0[M+H]$^+$。

[2431] 步骤B:3-(1-氧代-5-(2-氧代-4-(吡咯烷-1-基甲基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2432] 向3-(1-氧代-5-(2-氧代-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(10.0mg,17.0μmol,1.0当量)在DCM(2.00mL)中的溶液中添加TFA(1.00mL)。将混合物在25℃搅拌16h。蒸发后,然后将粗产物通过制备型HPLC(使用YMC-Actus Triart C18(5μm,21.2x250mm),流动相在15min内为5%-35% ACN的水(0.1% FA)溶液,在5min内35%-95%,然后在95% ACN保持3min,流速为20mL/min)纯化,以提供呈黄色固体的3-(1-氧代-5-(2-氧代-4-(吡咯烷-1-基甲基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐(1.10mg,产率14%)。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{25}N_5O_4$的计算质量,459.51;m/z实测值,460.5[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.12(s,1H),11.02(s,1H),8.22(s,1H),8.15(d,J=5.8Hz,2H),7.83(d,J=8.0Hz,1H),7.59(s,1H),7.40(t,J=7.6Hz,1H),7.25(dd,J=31.2,8.6Hz,1H),6.54(s,1H),5.15(dd,J=13.2,5.2Hz,1H),4.55(d,J=17.4Hz,1H),4.42(d,J=17.4Hz,1H),3.63(d,J=24.4Hz,2H),2.97-2.89(m,1H),2.65-

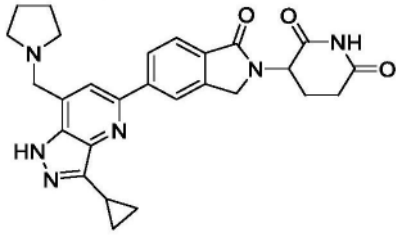
2.54(m,5H),2.43(d,J＝9.0Hz,1H),2.04(dd,J＝11.2,5.2Hz,1H),1.75(s,4H)。

[2433] 实施例201:3-(5-(3-氨基-7-((3-氟吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2434] 

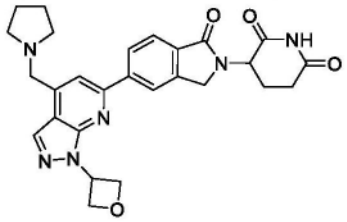
[2435] 通过3-氟吡咯烷HCl盐与3-氨基-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体27)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联并使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{24}H_{24}FN_7O_3$的计算质量,477.19;m/z实测值,478.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.77(s,1H),11.01(s,1H),8.35(s,1H),8.31(d,J＝8.0Hz,1H),8.15(s,1H),7.89(s,1H),7.83(d,J＝8.0Hz,1H),5.46(s,2H),5.30-5.12(m,2H),4.55(d,J＝17.2Hz,1H),4.43(d,J＝17.2Hz,1H),3.95(s,2H),3.02-2.71(m,5H),2.62(d,J＝17.4Hz,1H),2.44-2.40(m,1H),2.26-2.09(m,1H),2.08-1.99(m,1H),1.99-1.84(m,1H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-166.88(ppm)。

[2436] 实施例202:3-(5-(3-环丙基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2437] 

[2438] 通过吡咯烷与5-氯-3-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体73)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联并使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{28}N_6O_3$的计算质量,484.22;m/z实测值,485.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.87(s,1H),11.03(s,1H),8.35(s,1H),8.29(d,J＝8.0Hz,2H),7.94(s,1H),7.86(d,J＝8.0Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.58(d,J＝17.4Hz,1H),4.45(d,J＝17.4Hz,1H),3.98(s,2H),3.02-2.89(m,1H),2.63(d,J＝17.4Hz,1H),2.56(s,4H),2.46-2.41(m,2H),2.12-1.99(m,1H),1.75(s,4H),1.28-1.24(m,2H),1.09-1.05(m,2H)。

[2439] 实施例203:3-(5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2440] 

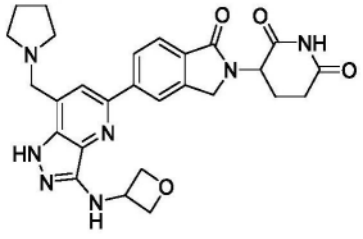
[2441] 步骤A:6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[2442] 向6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(中间体36,200mg,845μmol,1.0当量)和3-碘氧杂环丁烷(233mg,1.27mmol,1.5当量)在DMF(5.00mL)中的溶液中添加碳酸钾(350mg,2.53mmol,3.0当量),并将混合物在80℃搅拌16h。在冷却至室温后,将混合物倒入水(6mL)中并用DCM(10mLx3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(EA,100%v/v)纯化,以得到呈黄色油状物的6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(70.0mg,产率25%)和6-氯-2-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶(20.0mg,产率7%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{17}ClN_4O$的计算质量,292.1;m/z实测值,293.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.45(s,1H),7.25(s,1H),6.08-6.04(m,1H),5.04-4.98(m,4H),3.96(s,2H),2.51(s,2H),2.50(s,2H),1.73(t,J=3.4Hz,4H)。

[2443] 步骤B:3-(5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

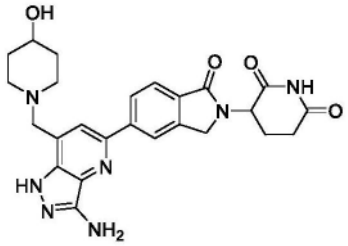
[2444] 向6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(70.0mg,239μmol,1.0当量)和3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13,106mg,287μmol,1.2当量)在二噁烷(2mL)和水(0.2mL)中的溶液中添加$PdCl_2$(dtbpf)(15.6mg,23.9μmol,0.1当量)和磷酸钾(152mg,717μmol,3.0当量)。将混合物在N_2下在95℃搅拌1h。将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将残留物倒入水(5mL)中并用EtOAc(10mLx3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=8/1v/v)纯化,以获得呈棕色固体的3-(5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(27.9mg,产率22%)。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{28}N_6O_4$的计算质量,500.1;m/z实测值,501.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.46(s,2H),8.39(d,J=7.8Hz,1H),7.89(d,J=8.0Hz,2H),6.33-6.28(m,1H),5.21-5.16(m,1H),5.13-5.08(m,4H),4.59(d,J=17.4Hz,1H),4.46(d,J=17.4Hz,1H),4.06(s,2H),2.92(dd,J=12.9,4.6Hz,1H),2.63(d,J=17.8Hz,3H),2.47-2.39(m,3H),2.06-2.03(m,1H),1.78(s,4H)。

[2445] 实施例204:3-(5-(3-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2446] 

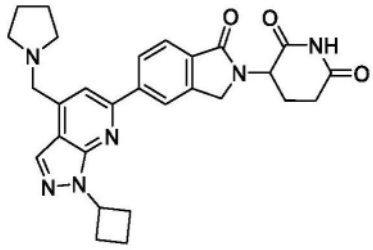
[2447] 通过吡咯烷与5-氯-3-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体74)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联并使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{29}N_7O_4$的计算质量,515.23;m/z实测值,516.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.30(s,1H),11.06(s,1H),8.14(s,1H),8.06(d,J=8.4Hz,2H),7.93(d,J=7.8Hz,1H),7.34(s,1H),5.25-5.16(m,1H),4.73(d,J=18.6Hz,3H),4.62(d,J=18.8Hz,1H),4.54-4.47(m,1H),3.68-3.54(m,6H),3.19-3.07(m,2H),2.94(d,J=12.2Hz,1H),2.64(d,J=16.6Hz,1H),2.44(d,J=17.0Hz,1H),1.97-1.84(m,5H)。

[2448] 实施例205:3-(5-(3-氨基-7-((4-羟基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2449] 

[2450] 通过哌啶-4-醇与3-氨基-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体27)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联并使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈灰色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{27}N_7O$的计算质量,489.21;m/z实测值,490.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.69(s,1H),11.01(s,1H),8.35(s,1H),8.31(d,J=8.0Hz,1H),8.15(s,1H),7.86(s,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),5.46(s,2H),5.33(t,J=4.6Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.56(d,J=17.2Hz,1H),4.43(d,J=17.2Hz,1H),3.77(s,2H),2.99-2.89(m,1H),2.78-2.73(m,2H),2.63(d,J=15.8Hz,1H),2.47-2.43(m,1H),2.16(t,J=9.2Hz,2H),2.04(d,J=6.4Hz,1H),1.73(d,J=9.6Hz,2H),1.49-1.44(m,2H)。

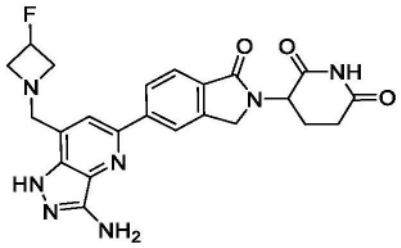
[2451] 实施例206:3-(5-(1-环丁基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2452] 

[2453] 通过用溴环丁烷使6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(中间体36)烷基化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例203的方式制备呈白色固体(TFA盐)的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{30}N_6O_3$的计算质量,498.2;m/z实测值,499.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),10.29(s,1H),8.54(s,1H),8.45(s,1H),8.38

(d,J＝8.0Hz,1H),8.14(s,1H),7.95(d,J＝8.0Hz,1H),5.71-5.55(m,1H),5.20-5.15(m,1H),4.83(s,2H),4.61(d,J＝17.4Hz,1H),4.48(d,J＝17.4Hz,1H),3.55(s,2H),3.24(s,4H),2.93(dd,J＝22.0,8.8Hz,1H),2.79-2.69(m,2H),2.64(d,J＝17.8Hz,1H),2.45(s,1H),2.06(d,J＝12.8Hz,3H),1.98-1.83(m,4H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-73.57(ppm)。

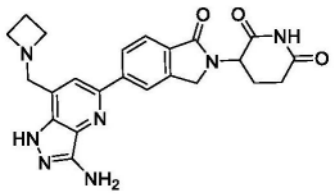
[2454] 实施例207:3-(5-(3-氨基-7-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2455] 

[2456] 通过3-氟氮杂环丁烷盐酸盐与3-氨基-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体27)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联并使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈黄色固体的标题化合物。

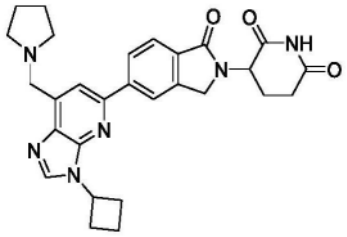
[2457] LC-MS(ESI):$C_{23}H_{22}FN_7O_3$的计算质量,463.18;m/z实测值,464.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.37(s,1H),8.32(d,J＝8.0Hz,1H),8.11(s,1H),7.88(d,J＝8.0Hz,1H),5.55-5.38(m,1H),5.19-5.13(m,1H),4.73(s,2H),4.59-4.42(m,8H),2.98-2.89(m,1H),2.63(d,J＝16.6Hz,1H),2.48-2.40(m,1H),2.10-2.00(m,1H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-74.07(ppm)。

[2458] 实施例208:3-(5-(3-氨基-7-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2459] 

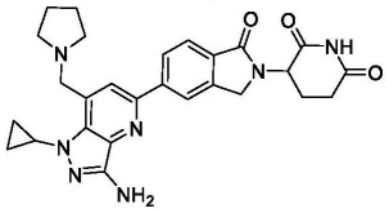
[2460] 通过氮杂环丁烷与3-氨基-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体27)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联并使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{23}H_{23}N_7O_3$的计算质量,445.19;m/z实测值,446.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.89(s,1H),11.02(s,1H),8.35(s,1H),8.30(d,J＝8.0Hz,1H),8.13(s,1H),7.87(t,J＝15.2Hz,2H),5.52(s,2H),5.18-5.13(m,1H),4.56(d,J＝17.2Hz,1H),4.44(d,J＝17.2Hz,1H),4.21-3.94(m,2H),3.58-3.46(m,4H),2.96-2.89(m,1H),2.63(d,J＝15.8Hz,1H),2.46-2.42(m,1H),2.24-2.11(m,2H),2.05-2.02(m,1H)。

[2461] 实施例209:3-(5-(3-环丁基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2462] 

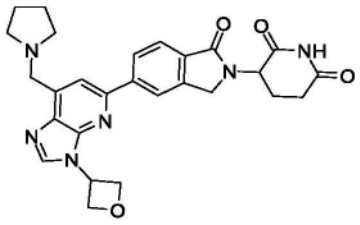
[2463] 通过吡咯烷与7-(溴甲基)-5-氯-3-环丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(中间体75)之间的置换反应,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例88的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{30}N_6O_3$的计算质量,498.59;m/z实测值,499.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.94(s,1H),8.38(s,1H),8.32(d,J=7.8Hz,1H),8.07(s,2H),7.90(d,J=8.0Hz,1H),5.34-5.23(m,1H),5.18-5.13(m,1H),4.59(d,J=17.4Hz,1H),4.46(d,J=17.4Hz,1H),4.35(s,2H),2.93(dd,J=21.8,9.0Hz,3H),2.82-2.74(m,2H),2.60(dd,J=26.6,11.8Hz,3H),2.43(d,J=4.3Hz,1H),2.09-2.02(m,1H),2.00-1.93(m,2H),1.88(s,4H),1.55-1.42(m,1H),1.30-1.26(m,1H)。

[2464] 实施例210:3-(5-(3-氨基-1-环丙基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2465] 

[2466] 通过5-氯-1-环丙基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(中间体76)与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)的铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{29}N_7O_3$的计算质量,499.2;m/z实测值,500.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.36(s,1H),8.32(d,J=8.0Hz,1H),8.20(s,1H),7.94(s,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),5.53(s,2H),5.18-5.14(m,1H),4.56(d,J=17.2Hz,1H),4.43(d,J=17.2Hz,1H),4.17(s,2H),3.94-3.89(m,1H),3.00-2.86(m,1H),2.65-2.60(m,5H),2.47-2.36(m,1H),2.11-2.02(m,1H),1.74(s,4H),1.21-1.13(m,2H),1.07-0.95(m,2H)。

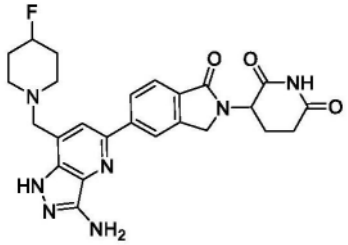
[2467] 实施例211:3-(5-(3-(氧杂环丁烷-3-基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2468] 

[2469] 通过吡咯烷与7-(溴甲基)-5-氯-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(中间体77)之间的置换反应,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例88的

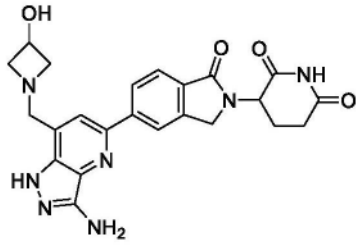
方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{28}N_6O_4$的计算质量,500.22;m/z实测值,501.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.76(s,1H),8.36(s,1H),8.31(d,J=9.0Hz,1H),8.17(s,1H),7.98(s,1H),7.86(d,J=8.0Hz,1H),5.98-5.91(m,1H),5.24(t,J=6.8Hz,2H),5.18-5.13(m,1H),5.06(t,J=7.4Hz,2H),4.58(d,J=17.4Hz,1H),4.45(d,J=17.4Hz,1H),4.10(s,2H),2.95-2.89(m,1H),2.65-2.58(m,5H),2.46-2.38(m,1H),2.07-2.03(m,1H),1.74(s,4H)。

[2470] 实施例212:3-(5-(3-氨基-7-((4-氟哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2471] 

[2472] 通过4-氟哌啶与3-氨基-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体27)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联并使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{26}FN_7O_3$的计算质量,491.21;m/z实测值,492.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),10.07(s,1H),8.36(s,1H),8.32(d,J=8.0Hz,1H),8.15(s,1H),7.89(d,J=8.0Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.99(d,J=45.4Hz,1H),4.61-4.53(m,3H),4.45(d,J=17.4Hz,1H),4.04(s,2H),3.49-3.22(m,4H),2.99-2.89(m,1H),2.63(d,J=17.2Hz,1H),2.44(dd,J=13.0,8.6Hz,1H),2.15-1.94(m,5H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-74.04,-187.41(ppm)。

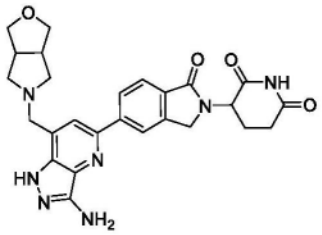
[2473] 实施例213:3-(5-(3-氨基-7-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2474] 

[2475] 通过氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐与3-氨基-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体27)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联并使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{23}H_{23}N_7O_4$的计算质量,461.18;m/z实测值,462.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.37(s,1H),8.32(d,J=8.0Hz,1H),8.12(s,1H),7.89(d,J=8.2Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.69(s,2H),4.55(s,1H),4.45(d,J=17.2Hz,2H),4.39-4.33(m,2H),4.08(s,2H),2.93(d,J=12.2Hz,1H),2.61(s,1H),2.43(d,J=13.2Hz,

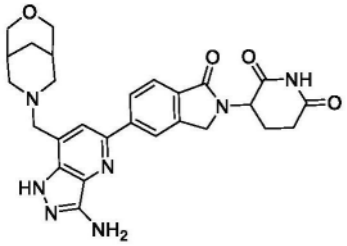
1H),2.09-2.02(m,1H)。

[2476] 实施例214:3-(5-(3-氨基-7-((四氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2477] 

[2478] 通过六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯盐酸盐与3-氨基-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体27)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联并使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{26}H_{27}N_7O_4$的计算质量,501.21;m/z实测值,502.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.36(s,1H),8.31(d,J=7.4Hz,1H),8.16(s,1H),7.90(d,J=8.0Hz,1H),5.17-5.13(m,1H),4.57(d,J=17.6Hz,3H),4.47(s,1H),3.85-3.76(m,4H),2.95(d,J=4.8Hz,5H),2.60(d,J=8.2Hz,1H),2.39(d,J=13.0Hz,1H),2.10-1.96(m,3H)。

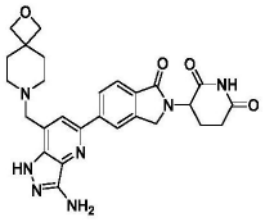
[2479] 实施例215:3-(5-(7-((3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基)甲基)-3-氨基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2480] 

[2481] 通过3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬烷盐酸盐与3-氨基-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体27)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联并使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈黄色固体(TFA盐)的标题化合物。

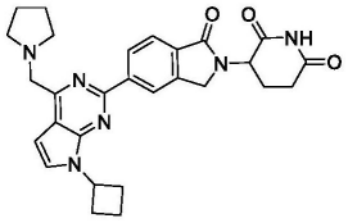
[2482] LC-MS(ESI):$C_{27}H_{29}N_7O_4$的计算质量,515.23;m/z实测值,516.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),9.08(s,1H),8.35(s,1H),8.30(d,J=8.0Hz,1H),8.25(s,1H),7.91(d,J=8.0Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.61-4.53(m,3H),4.45(d,J=17.4Hz,1H),4.00(d,J=10.8Hz,2H),3.73-3.60(m,6H),2.99-2.86(m,1H),2.63(d,J=16.8Hz,1H),2.45-2.39(m,1H),2.04(s,3H),1.93(d,J=13.4Hz,1H),1.82(d,J=13.4Hz,1H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-74.95(ppm)。

[2483] 实施例216:3-(5-(7-((2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-3-氨基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2484] 

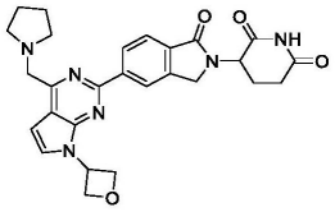
[2485] 通过2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷与3-氨基-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体27)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联并使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈灰色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{29}N_7O_4$的计算质量,515.23;m/z实测值,516.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.05(s,1H),11.03(s,1H),9.75(s,1H),8.36(s,1H),8.31(d,J=8.0Hz,1H),8.09(s,1H),7.90(d,J=8.0Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.60-4.31(m,8H),3.58(s,2H),2.99-2.91(m,3H),2.64(d,J=17.6Hz,1H),2.45-2.42(m,1H),2.25(s,2H),2.09-2.00(m,3H),1.83(s,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-73.71(ppm)。

[2486] 实施例217:3-(5-(7-环丁基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2487] 

[2488] 通过用溴环丁烷使-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(中间体78)烷基化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例203的方式制备呈灰白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{30}N_6O_3$的计算质量,498;m/z实测值,499.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.67(d,J=10.4Hz,2H),8.16(s,1H),7.91(d,J=3.6Hz,1H),7.87(d,J=8.0Hz,1H),6.86(d,J=3.6Hz,1H),5.46-5.40(m,1H),5.18-5.13(m,1H),4.60(d,J=17.4Hz,1H),4.47(d,J=17.4Hz,1H),4.09(s,2H),2.99-2.88(m,1H),2.63-2.52(m,8H),2.46-2.42(m,1H),2.11-2.00(m,1H),1.97-1.85(m,2H),1.74(s,4H)。

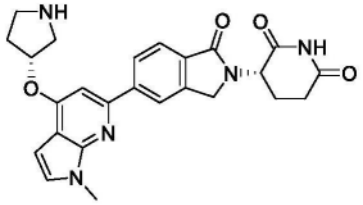
[2489] 实施例218:3-(5-(7-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2490] 

[2491] 通过用甲磺酸氧杂环丁烷-3-基酯使-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(中间体78)烷基化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例203的

方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{28}N_6O_4$的计算质量,500.22;m/z实测值,501.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.08(s,1H),8.75(s,1H),8.73(d,J=8.0Hz,1H),8.24(s,1H),8.11(d,J=3.6Hz,1H),7.93(d,J=8.0Hz,1H),7.01(d,J=3.6Hz,1H),6.26-6.11(m,1H),5.23-5.21(m,1H),5.17-5.08(m,4H),4.66(d,J=17.4Hz,1H),4.52(d,J=17.4Hz,1H),4.16(s,2H),3.05-2.97(m,1H),2.70-2.62(m,5H),2.53-2.41(m,1H),2.13-2.10(m,1H),1.81(s,4H)。

[2492] 实施例219:(S)-3-(5-(1-甲基-4-(((R)-吡咯烷-3-基)氧基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2493] 

[2494] 步骤A:4,6-二氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[2495] 向4,6-二氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.00g,5.35mmol,1.0当量)在DMF(15.0mL)中的搅拌混合物中添加K_2CO_3(2.22g,16.0mmol,3.0当量)和MeI(1.52g,669μL,10.7mmol,2.0当量)。将所得混合物在25℃搅拌2h。将反应混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(50mLx3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc=3/1v/v)纯化残留物,以得到呈白色固体的4,6-二氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.00g,产率93%)。LC-MS:201$(M+H)^+$。修改如下:LC-MS(ESI):$C_8H_6Cl_2N_2$的计算质量,199.99;m/z实测值,201.2$[M+H]^+$。

[2496] 步骤B:(R)-3-((6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2497] 向(R)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(300mg,1.60mmol,1.0当量)在DMF(10.0mL)中的溶液中添加氢化钠(60%悬浮于油中)(57.6mg,2.40mmol,1.5当量)。将反应混合物在0℃搅拌1h。然后将4,6-二氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(386mg,1.92mmol,1.2当量)添加到以上混合物中并将所得混合物搅拌1h。将混合物用饱和NH_4Cl水溶液(20mL)淬灭并用EA(30mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mLx4)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(EA/PE=1/5v/v)纯化残留物,以得到呈白色固体的(R)-3-((6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(128mg,产率23%)。LC-MS(ESI):$C_{17}H_{22}ClN_3O_3$的计算质量,351.13;m/z实测值,352.2$[M+H]^+$。

[2498] 步骤C:(R)-3-((6-(2-((S)-1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊-2-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

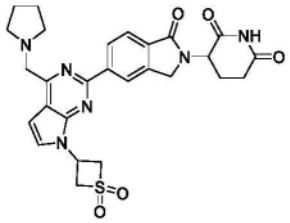
[2499] 将(R)-3-((6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(128mg,364μmol,1.0当量)、(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯(中间体33,210mg,473μmol,1.3当量)、1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(23.7mg,36.4μmol,0.1当量)和磷酸三钾(232mg,1.09mmol,3.0当量)在1,4-二噁烷(6.00mL)和H_2O(0.60mL)中的混合物在N_2下在90℃搅拌2h。在冷却至室温后,将反应混合物用DCM(50mL)稀释并过滤。将滤液在减压下浓缩

并将残留物通过制备型TLC(100% EA)纯化,以得到呈黄色油状物的(R)-3-((6-(2-((S)-1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊-2-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(138mg,产率60%)。LC-MS(ESI):$C_{34}H_{43}N_5O_7$的计算质量,633.32;m/z实测值,634.3$[M+H]^+$。

[2500] 步骤D:(S)-3-(5-(1-甲基-4-(((R)-吡咯烷-3-基)氧基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

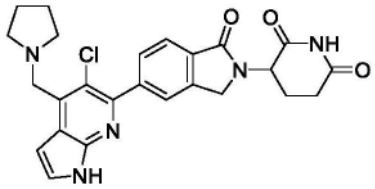
[2501] 在室温下向(R)-3-((6-(2-((S)-1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊-2-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(50.0mg,78.9μmol,1.0当量)在MeCN(10.0mL)中的溶液中添加无水苯磺酸(37.4mg,237μmol,3.0当量)。将混合物在85℃搅拌16h。蒸发后,将粗产物通过制备型HPLC(使用YMC-Actus Triart C18(5μm,21.2x250mm),流动相在23min内为5%-95% ACN的水(0.1% FA)溶液,然后在95% ACN保持3min,流速为20mL/min)纯化,以得到呈白色固体的(S)-3-(5-(1-甲基-4-(((R)-吡咯烷-3-基)氧基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐(5.00mg,产率14%)。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{25}N_5O_4$的计算质量,459.19;m/z实测值,460.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.00(s,1H),8.42(s,1H),8.36(d,J=8.0Hz,1H),8.27(s,1H),7.83(d,J=8.0Hz,1H),7.42(d,J=3.4Hz,1H),7.34(s,1H),6.48(d,J=3.4Hz,1H),5.50-5.48(m,1H),5.18-5.13(m,1H),4.57(d,J=17.2Hz,1H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),3.87(s,3H),3.26(d,J=12.6Hz,2H),3.16(dd,J=15.4,7.8Hz,2H),2.97-2.89(m,1H),2.63(dd,J=13.0,2.6Hz,1H),2.46-2.37(m,1H),2.29-2.24(m,1H),2.13-2.01(m,2H)。

[2502] 实施例220:3-(5-(7-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2503] 

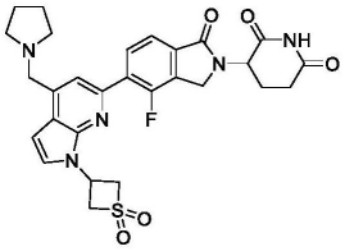
[2504] 通过用3-溴硫杂环丁烷1,1-二氧化物使-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(中间体78)烷基化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例203的方式制备呈白色固体(TFA盐)的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{28}N_6O_5S$的计算质量,548.18;m/z实测值,549.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),10.35(s,1H),8.88-8.80(m,2H),7.99(d,J=3.6Hz,1H),7.91(d,J=8.0Hz,1H),6.90(d,J=3.6Hz,1H),5.89-5.79(m,1H),5.18(dd,J=13.2,5.2Hz,1H),5.04(d,J=5.6Hz,2H),4.97(d,J=8.0Hz,4H),4.60(d,J=17.4Hz,1H),4.47(d,J=17.6Hz,1H),3.80(s,2H),3.27(s,2H),3.00-2.89(m,1H),2.63(d,J=18.2Hz,1H),2.44(d,J=13.0Hz,1H),2.11-2.03(m,5H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-73.67(ppm)。

[2505] 实施例221:3-(5-(5-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2506] 

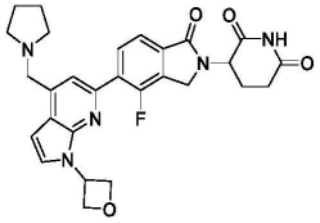
[2507] 通过5,6-二氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体79)与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)的铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{24}ClN_5O_3$的计算质量,477.95;m/z实测值,478.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.90(s,1H),11.02(s,1H),8.14(s,1H),7.84(s,1H),7.82(d,J=7.8Hz,1H),7.74(d,J=7.8Hz,1H),7.61-7.58(m,1H),6.75(dd,J=3.0,1.8Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.55(d,J=17.4Hz,1H),4.41(d,J=17.4Hz,1H),4.09(s,2H),2.98-2.88(m,1H),2.62(d,J=12.0Hz,5H),2.46-2.37(m,1H),2.08-2.00(m,1H),1.71(s,4H)。

[2508] 实施例222:3-(5-(1-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2509] 

[2510] 通过吡咯烷与6-氯-1-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体35)之间的还原胺化,随后与3-(4-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体14)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{28}FN_5O_5S$的计算质量,565.62;m/z实测值,566.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.28(t,J=7.2Hz,1H),8.14(s,1H),7.89(d,J=3.6Hz,1H),7.70(d,J=8.0Hz,2H),6.79(d,J=3.6Hz,1H),5.82-5.74(m,1H),5.19-5.14(m,1H),4.89(d,J=7.4Hz,4H),4.66(d,J=17.4Hz,1H),4.50(d,J=17.4Hz,1H),3.99(s,2H),3.00-2.89(m,1H),2.63(d,J=16.6Hz,1H),2.57(s,4H),2.49-2.41(m,1H),2.07-2.03(m,1H),1.74(s,4H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-123.93(ppm)。

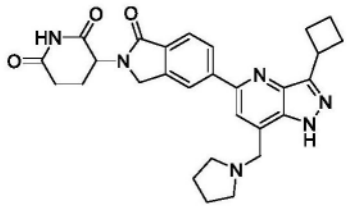
[2511] 实施例223:3-(4-氟-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2512] 

[2513] 通过吡咯烷与6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体29)之间的还原胺化,随后与3-(4-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼

烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体14)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{28}FN_5O_4$的计算质量,517.2;m/z实测值,518.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.04(s,1H),8.22(t,J=7.2Hz,1H),8.08(s,1H),7.73(d,J=7.8Hz,2H),6.84(s,1H),6.09-6.05(m,1H),5.17(dd,J=13.2,5.2Hz,1H),5.06(d,J=7.2Hz,4H),4.67(d,J=17.4Hz,1H),4.50(d,J=17.4Hz,1H),3.99(s,2H),3.29(d,J=2.2Hz,4H),2.92(dd,J=13.2,5.0Hz,1H),2.61(s,1H),2.47-2.41(m,1H),2.09-2.02(m,1H),1.85(s,4H)。

[2514] 实施例224:3-(5-(3-环丁基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2515] 

[2516] 步骤A:5-氯-3-环丁基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶

[2517] 在25℃向5-氯-3-环丁基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体80,90mg,281μmol,1.0当量)在DCM(5.0mL)中的溶液中添加吡咯烷(60mg,844μmol,3.0当量)和AcOH(33.8mg,563μmol,2.0当量)。将反应混合物在室温搅拌15h。然后将$NaBH(OAc)_3$(89.5mg,422μmol,1.5当量)添加到以上混合物中并将所得反应混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用水(10mL)淬灭并用DCM(10mL x3)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EA=1/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色固体的5-氯-3-环丁基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(30mg,产率28%)。LC-MS(ESI):$C_{20}H_{27}ClN_4O$的计算质量,374.2;m/z实测值,375.2$[M+H]^+$。

[2518] 步骤B:3-(5-(3-环丁基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

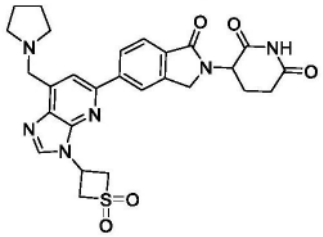
[2519] 在25℃向5-氯-3-环丁基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(30mg,80μmol,1.0当量)和3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13,44.4mg,120μmol,1.5当量)在1,4-二噁烷(3.0mL)和H_2O(0.2mL)中的溶液中添加K_3PO_4(51mg,240μmol,3.0当量)和Pd(dtbpf)Cl_2(10.4mg,16μmol,0.2当量)。将反应混合物在N_2下在95℃搅拌1h。在冷却至室温后,将反应混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化,以得到呈黄色固体的3-(5-(3-环丁基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(30mg,产率64%)。LC-MS(ESI):$C_{33}H_{38}N_6O_4$的计算质量,582.3;m/z实测值,583.3$[M+H]^+$。

[2520] 步骤C:3-(5-(3-环丁基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2521] 在25℃向3-(5-(3-环丁基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-

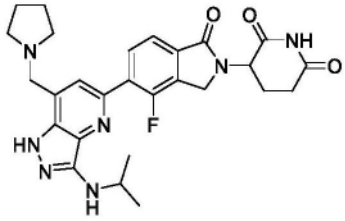
吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(30mg,51.5μmol,1.0当量)在DCM(3.0mL)中的溶液中添加TFA(1.0mL,13.1mmol,255当量)。将反应混合物在室温搅拌3h。蒸发后,将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化,以提供呈白色固体的3-(5-(3-环丁基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(4.1mg,产率16%)。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{30}N_6O_3$的计算质量,498.2;m/z实测值,499.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.05(s,1H),11.08(s,1H),8.41(s,1H),8.36(d,J=8.0Hz,1H),8.01(s,1H),7.92(d,J=8.0Hz,1H),5.24-5.20(m,1H),4.64(d,J=17.4Hz,1H),4.51(d,J=17.4Hz,1H),4.21-4.11(m,1H),4.07(s,2H),3.05-2.93(m,1H),2.75-2.59(m,7H),2.50-2.45(m,3H),2.21-2.06(m,3H),1.83-1.80(m,4H)。

[2522] 实施例225:3-(5-(3-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2523] 

[2524] 通过吡咯烷与3-(7-(溴甲基)-5-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)硫杂环丁烷1,1-二氧化物(中间体81)之间的烷基化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例203的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{28}N_6O_5S$的计算质量,548.18;m/z实测值,549.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.65(s,1H),8.44(s,1H),8.36(d,J=8.0Hz,1H),8.17(s,1H),8.02(s,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),5.70-5.63(m,1H),5.20-5.08(m,3H),4.91(dd,J=15.0,9.2Hz,2H),4.51(d,J=17.2Hz,1H),4.46(d,J=17.2Hz,1H),4.10(s,2H),2.93(dd,J=21.8,9.4Hz,1H),2.65-2.58(m,5H),2.48-2.43(m,1H),2.09 2.01(m,1H),1.75(s,4H)。

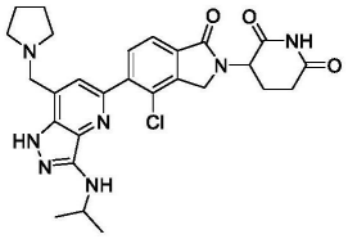
[2525] 实施例226:3-(4-氟-5-(3-(异丙基氨基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2526] 

[2527] 通过吡咯烷与5-氯-3-(异丙基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体25)之间的还原胺化,随后与3-(4-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体14)进行铃木偶联,随后使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{30}FN_7O_3$的计算质量,519.24;m/z实测值,520.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.84(s,1H),11.04(s,1H),8.19(t,J=7.4Hz,1H),7.73(dd,J=15.0,7.4Hz,2H),5.65(s,1H),5.16(dd,J=13.2,5.2Hz,1H),4.66(d,J=17.4Hz,1H),4.49(d,J

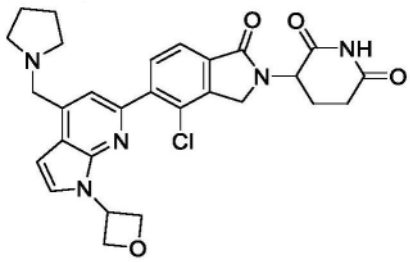
＝17.4Hz,1H),4.02-4.00(m,1H),3.38(d,J＝1.2Hz,2H),2.97-2.90(m,1H),2.62(d,J＝17.0Hz,5H),2.46(s,1H),2.05(s,1H),1.76(s,4H),1.26(d,J＝6.4Hz,6H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-73.42,-124.58(ppm)。

[2528] 实施例227:3-(4-氯-5-(3-(异丙基氨基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2529] 

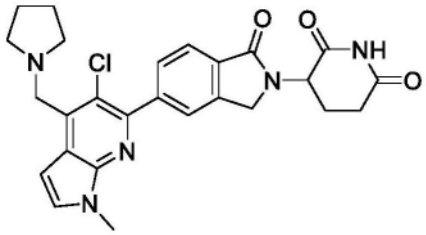
[2530] 通过吡咯烷与5-氯-3-(异丙基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体25)之间的还原胺化,随后与3-(4-氯-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体32)进行铃木偶联,以类似于实施例173的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{30}ClN_7O_3$的计算质量,535.21;m/z实测值,536.21[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.84(s,1H),11.04(s,1H),8.28(s,1H),7.84-7.78(m,2H),7.54(s,1H),5.57(d,J＝8.0Hz,1H),5.21-5.16(m,1H),4.57(d,J＝17.8Hz,1H),4.41(d,J＝17.8Hz,1H),4.01-3.96(m,1H),3.90(s,2H),3.00-2.89(m,1H),2.62(d,J＝17.6Hz,1H),2.56(s,4H),2.46(s,1H),2.11-2.01(m,1H),1.74(s,4H),1.24(d,J＝6.4Hz,6H)。

[2531] 实施例228:3-(4-氯-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2532] 

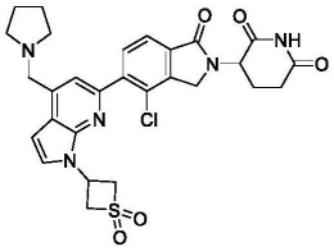
[2533] 通过吡咯烷与6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体29)之间的还原胺化,随后与3-(4-氯-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体32)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{28}ClN_5O_4$的计算质量,533.18;m/z实测值,534.5[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.04(s,1H),8.00(d,J＝3.6Hz,1H),7.83(s,2H),7.46(s,1H),6.79(d,J＝3.6Hz,1H),6.04-5.93(m,1H),5.21-5.15(m,1H),5.06-5.00(m,4H),4.57(d,J＝18.0Hz,1H),4.41(d,J＝18.0Hz,1H),3.96(s,2H),2.97-2.92(m,1H),2.65-2.59(m,1H),2.56-2.53(m,4H),2.46-2.39(m,1H),2.08-2.03(m,1H),1.75-1.69(m,4H)。

[2534] 实施例229:3-(5-(5-氯-1-甲基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2535] 

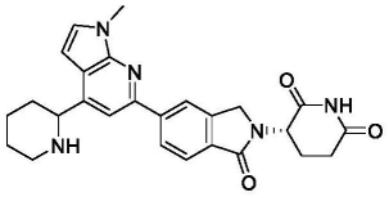
[2536] 通过吡咯烷与5,6-二氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体107)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{26}H_{26}ClN_5O_3$的计算质量,491.98;m/z实测值,492.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.07(s,1H),7.86-7.81(m,2H),7.74(d,J=9.0Hz,1H),7.64(d,J=3.4Hz,1H),6.77(d,J=3.4Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.56(d,J=17.4Hz,1H),4.42(d,J=17.4Hz,1H),4.09(s,2H),3.81(s,3H),2.97-2.89(m,1H),2.66(dd,J=11.2,2.4Hz,1H),2.63-2.55(m,4H),2.43(dd,J=12.8,4.4Hz,1H),2.09-2.03(m,1H),1.72-1.68(m,4H)。

[2537] 实施例230:3-(4-氯-5-(1-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2538] 

[2539] 通过吡咯烷与6-氯-1-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体35)之间的还原胺化,随后与3-(4-氯-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体32)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{28}ClN_5O_5S$的计算质量,582.07;m/z实测值,582.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.04(s,1H),7.90(d,J=3.6Hz,1H),7.87(d,J=7.8Hz,1H),7.83(d,J=7.8Hz,1H),7.52(s,1H),6.80(d,J=3.6Hz,1H),5.75-5.67(m,1H),5.20-5.16(m,1H),4.85(d,J=7.4Hz,4H),4.57(d,J=17.6Hz,1H),4.41(d,J=17.6Hz,1H),4.00(s,2H),3.00-2.88(m,1H),2.69-2.52(m,5H),2.46(d,J=4.2Hz,1H),2.09-2.04(m,1H),1.74(s,4H)。

[2540] 实施例231:(3S)-3-(5-(1-甲基-4-(哌啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2541] 

[2542] 步骤A:4,6-二氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[2543] 在0℃向4,6-二氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(4.00g,21.4mmol,1.0当量)在DMF

(40.0mL)中的溶液中添加NaH(60％悬浮于油中)(1.28g,32.1mmol,1.5当量),并将混合物搅拌20min。然后将MeI(4.55g,2.01mL,32.1mmol,1.5当量)添加到以上混合物中并将所得反应混合物在室温搅拌2h。将混合物用饱和NH4Cl水溶液(40mL)淬灭并用乙酸乙酯(30mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mLx4)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc＝3/1v/v)纯化残留物,以得到呈黄色油状物的4,6-二氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(3.70g,产率86％)。LC-MS(ESI):$C_8H_6Cl_2N_2$的计算质量,200;m/z实测值,201.1$[M+H]^+$

[2544] 步骤B:(1-(叔丁氧基羰基)-4,4-二甲基哌啶-2-基)氯化锌(II)

[2545] 在N_2下在-70℃向哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.00g,21.6mmol,1.0当量)和TMEDA(3.01g,3.88mL,25.9mmol,1.2当量)在THF(50.0mL)中的溶液中逐滴添加仲丁基锂(1.4M THF溶液)(23.1mL,32.4mmol,1.5当量)。将反应混合物在N_2下在-70℃搅拌3h。然后将氯化锌(II)(0.7M THF溶液)(46.3mL,32.4mmol,1.5当量)逐滴添加到以上混合物中并将所得混合物在-70℃搅拌30min。然后将反应混合物在N_2下在室温搅拌1h。将溶液不经进一步纯化而直接用于下一步骤。

[2546] 步骤C:2-(6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2547] 向4,6-二氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(2.00g,9.95mmol,1.0当量)在THF(30.0mL)中的溶液中添加四氟硼酸三-叔丁基鏻(1.15g,3.98mmol,0.4当量)、(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-基)氯化锌(II)溶液(步骤B)(2.84g,9.95mmol,1.1当量)和二乙酰氧基钯(447mg,1.99mmol,0.2当量)。将反应混合物在N_2下在室温搅拌16h。将混合物用NH_4OH(30mL)淬灭并用乙酸乙酯(40mLx3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc＝2/1v/v)纯化残留物,以得到呈淡黄色油状物的2-(6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(320mg,产率9％)。LC-MS(ESI):$C_{18}H_{24}ClN_3O_2$的计算质量,349;m/z实测值,350.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.12(d,J＝3.6Hz,1H),6.91(s,1H),6.54(s,1H),4.30(s,1H),4.22-4.04(m,1H),3.85(s,3H),3.16-3.00(m,1H),2.96-2.75(m,2H),2.10(d,J＝10.8Hz,1H),1.86-1.74(m,2H),1.61(d,J＝20.4Hz,1H),1.47(d,J＝9.8Hz,9H)。

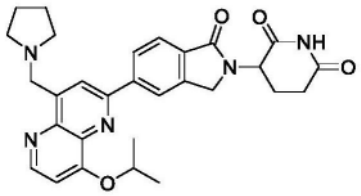
[2548] 步骤D:2-(6-(2-((S)-1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊-2-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2549] 向2-(6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,286μmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(4.00mL)和H_2O(0.40mL)中的溶液中添加(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁基酯(中间体33,165mg,372μmol,1.3当量)、磷酸三钾(182mg,857μmol,3.0当量)和1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(18.6mg,28.6μmol,0.1当量)。将反应混合物在N_2下在95℃搅拌2h。在冷却至室温后,将混合物用H_2O(5mL)稀释并用乙酸乙酯(10mLx3)萃取。将有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(PE/EtOAc＝1/1v/v)纯化残留物,以得到呈淡黄色油状物的2-(6-(2-((S)-1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊-2-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(80.0mg,产率44％)。LC-MS(ESI):$C_{35}H_{45}N_5O_6$的计算质量,631;m/z实测值,632.1$[M+H]^+$。

[2550] 步骤E:(3S)-3-(5-(1-甲基-4-(哌啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

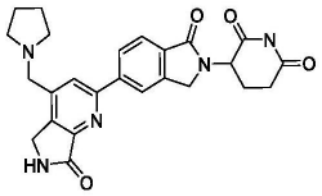
[2551] 向2-(6-(2-((S)-1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊-2-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(80.0mg,127μmol,1.0当量)在ACN(10.0mL)中的搅拌溶液中添加苯磺酸(60.0mg,380μmol,3.0当量)。将反应混合物在氮气气氛下在95℃搅拌2h。蒸发后,将残留物通过制备型HPLC(使用YMC-Actus Triart 18C(5μm,20x250mm),流动相在10min内为5%-99% ACN的水(0.1% TFA)溶液,然后在100% ACN保持2min,流速为25mL/min)纯化,以得到呈淡黄色固体的(3S)-3-(5-(1-甲基-4-(哌啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮三氟乙酸盐(23.0mg,产率40%)。LC-MS(ESI):$C_{26}H_{27}N_5O_3$的计算质量,457;m/z实测值,458.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.92(d,J=11.2Hz,1H),8.58(s,1H),8.42(s,1H),8.37(d,J=8.0Hz,1H),7.86(d,J=8.0Hz,1H),7.75(s,1H),7.62(dd,J=11.0,3.6Hz,1H),6.65(d,J=3.6Hz,1H),5.18-5.13(m,1H),4.66-4.52(m,1H),4.45(d,J=17.2Hz,1H),3.91(s,3H),3.48-3.37(m,4H),3.08-2.92(m,2H),2.63(d,J=16.6Hz,1H),2.49-2.42(m,1H),2.11-1.78(m,5H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-73.84(ppm)。

[2552] 实施例232:3-(5-(8-异丙氧基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2553] 

[2554] 通过吡咯烷与4-(溴甲基)-2-氯-8-异丙氧基-1,5-萘啶(中间体82)之间的烷基化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例203的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{31}N_5O_4$的计算质量,513.6;m/z实测值,514.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.00(s,1H),8.79(d,J=5.2Hz,1H),8.44(s,2H),8.40(d,J=8.0Hz,1H),8.15(s,1H),7.93(d,J=8.0Hz,1H),7.33(d,J=3.8Hz,1H),5.20-5.15(m,1H),5.08-5.02(m,1H),4.63(d,J=17.4Hz,1H),4.49(d,J=17.4Hz,1H),4.47(s,2H),2.99-2.90(m,1H),2.81(s,4H),2.64(d,J=18.6Hz,1H),2.49-2.38(m,1H),2.10-2.03(m,1H),1.84(s,4H),1.48(d,J=6.0Hz,6H)。

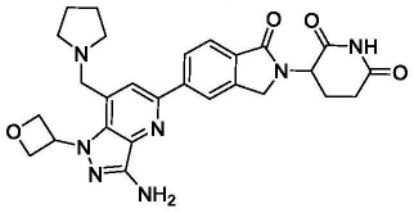
[2555] 实施例233:3-(1-氧代-5-(7-氧代-4-(吡咯烷-1-基甲基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2556] 

[2557] 通过4-甲氧基哌啶与2-氯-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-4-甲醛(中间体83)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-

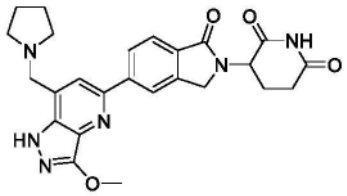
2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{25}N_5O_4$的计算质量,459.19;m/z实测值,460.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.04(s,1H),10.32(s,1H),9.30(s,1H),8.02(s,1H),7.97-7.88(m,3H),5.20-5.15(m,1H),4.73(s,2H),4.69(s,2H),4.58(d,J=17.6Hz,1H),4.45(d,J=17.6Hz,1H),3.57(s,2H),3.19(d,J=11.2Hz,2H),2.99-2.90(m,1H),2.64(d,J=15.6Hz,1H),2.46-2.42(m,1H),2.08(s,3H),1.95(s,2H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-73.53(ppm)。

[2558] 实施例234:3-(5-(3-氨基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2559] 

[2560] 通过5-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(中间体84)与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)的铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{29}N_7O_4$的计算质量,515.2;m/z实测值,516.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.38(s,1H),8.34(d,J=8.0Hz,1H),8.07(s,1H),7.92(s,1H),7.83(d,J=8.0Hz,1H),6.08(dd,J=14.0,7.2Hz,1H),5.81(s,2H),5.15(dd,J=13.2,5.2Hz,1H),5.02(t,J=6.4Hz,2H),4.86(t,J=6.8Hz,2H),4.55(d,J=17.6Hz,1H),4.43(d,J=17.6Hz,1H),3.96(s,2H),2.93(dd,J=8.8,6.0Hz,1H),2.66-2.59(m,1H),2.47-2.44(m,5H),2.03(s,1H),1.71(s,4H)。

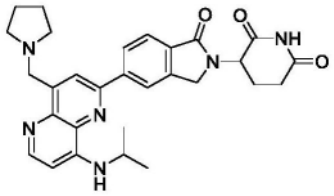
[2561] 实施例235:3-(5-(3-甲氧基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2562] 

[2563] 通过吡咯烷与5-氯-3-甲氧基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体85)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联并使N-THP基团脱保护,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{26}N_6O_4$的计算质量,474.2;m/z实测值,475.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.25(s,1H),11.01(s,1H),8.33(s,1H),8.24(d,J=8.8Hz,1H),7.96(s,1H),7.83(d,J=8.0Hz,1H),5.17-5.12(m,1H),4.55(d,J=17.4Hz,1H),4.43(d,J=17.4Hz,1H),4.09(s,3H),3.95(s,2H),2.98-2.87(m,1H),2.62(d,J=18.0Hz,1H),2.55(s,4H),2.43(dd,J=13.2,4.4Hz,1H),2.09-2.01(m,1H),1.75(s,4H)。

[2564] 实施例236:3-(5-(8-(异丙基氨基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-

氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2565] 

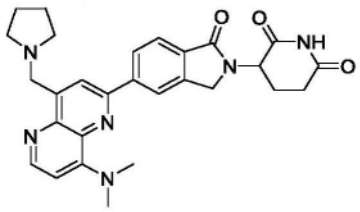
[2566] 步骤A:6-氯-N-异丙基-8-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-4-胺

[2567] 向三氟-甲磺酸6-氯-8-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-4-基酯(中间体91,70.0mg,177μmol,1.0当量)在DCM(2.00mL)中的溶液中添加丙-2-胺(105mg,1.77mmol,10.0当量),并将反应混合物在25℃搅拌16h。蒸发后,将粗产物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化,以获得呈黄色油状物的6-氯-N-异丙基-8-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-4-胺(20.0mg,产率37%)。LC-MS(ESI):$C_{16}H_{21}ClN_4$的计算质量,304.82;m/z实测值,305.2$[M+H]^+$。

[2568] 步骤B:3-(5-(8-(异丙基氨基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2569] 向6-氯-N-异丙基-8-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-4-胺(20.0mg,65.6μmol,1当量)在1,4-二噁烷(2.00mL)和水(0.20mL)中的溶液中添加3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13,29.1mg,78.7μmol,1.2当量)、磷酸三钾(41.8mg,197μmol,3.0当量)和1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(4.28mg,6.56μmol,0.1当量)。将混合物在N_2下在95℃搅拌1h。在冷却至室温后,将反应混合物过滤并将滤液在真空中浓缩。将粗产物通过制备型HPLC(使用YMC-Actus Triart C18(5μm,21.2x250mm),流动相在23min内为5%-95% ACN的水(0.1% HCOOH)溶液,然后在95% ACN保持3min)纯化,以得到呈黄色固体的3-(5-(8-(异丙基氨基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(1.50mg,产率4%)。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{29}N_5O_4$的计算质量,511.58;m/z实测值,512.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.51(s,1H),8.49-8.42(m,2H),8.31(s,1H),7.89(d,J=8.0Hz,1H),7.02(d,J=8.4Hz,1H),6.72(d,J=5.6Hz,1H),5.20-5.15(m,1H),4.61(d,J=17.4Hz,1H),4.48(d,J=17.4Hz,1H),4.27(s,2H),3.93(dd,J=14.6,6.4Hz,1H),3.00-2.87(m,1H),2.64(s,5H),2.47-2.42(dd,J=13.2,4.6Hz,1H),2.11-2.00(m,1H),1.79(s,4H),1.35(d,J=6.4Hz,6H)。

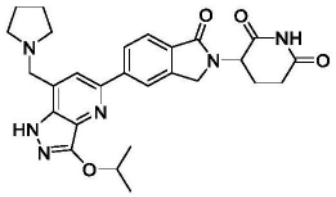
[2570] 实施例237:3-(5-(8-(二甲基氨基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2571] 

[2572] 通过用二甲胺置换三氟甲磺酸6-氯-8-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-4-基酯(中间体91),随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例236的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{30}N_6O_3$的计算质量,498.1;m/z实测值,499.1$[M+H]^+$。^{1}H

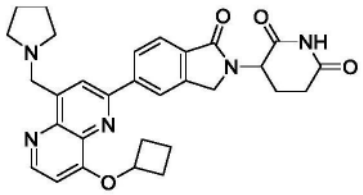
NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.49(s,1H),8.42-8.30(m,3H),7.91(d,J＝8.0Hz,1H),6.85(s,1H),5.19-5.14(m,1H),4.60(d,J＝17.4Hz,1H),4.53-4.26(m,3H),3.46(s,6H),2.93(d,J＝13.8Hz,1H),2.64(d,J＝25.8Hz,5H),2.43(s,1H),2.06(s,1H),1.84(s,4H)。

[2573] 实施例238:3-(5-(3-异丙氧基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2574] 

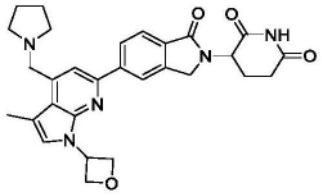
[2575] 通过吡咯烷与5-氯-3-异丙氧基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体86)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联并使N-THP基团脱保护,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{30}N_6O_4$的计算质量,502.2;m/z实测值,503.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.62(s,1H),11.02(s,1H),10.25(s,1H),8.35(s,1H),8.29-8.24(m,2H),7.90(d,J＝8.0Hz,1H),5.23(dd,J＝12.2,6.2Hz,1H),5.16(dd,J＝13.2,5.2Hz,1H),4.71(s,2H),4.58(d,J＝17.4Hz,1H),4.46(d,J＝17.4Hz,1H),3.56(s,2H),3.26(s,2H),2.99-2.88(m,1H),2.63(d,J＝16.8Hz,1H),2.45(dd,J＝13.2,4.6Hz,1H),2.15-2.01(m,3H),1.91(d,J＝5.8Hz,2H),1.45(d,J＝6.0Hz,6H)。

[2576] 实施例239:3-(5-(8-环丁氧基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2577] 

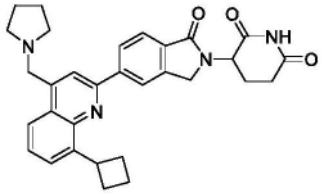
[2578] 通过吡咯烷与4-(溴甲基)-2-氯-8-环丁氧基-1,5-萘啶(中间体87)之间的烷基化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例203的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{31}N_5O_4$的计算质量,525.61;m/z实测值,526.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.79(d,J＝5.2Hz,1H),8.51(s,1H),8.48(s,1H),8.42(d,J＝8.0Hz,1H),8.17(s,1H),7.95(d,J＝8.0Hz,1H),7.20(s,1H),5.21-5.16(m,1H),5.12-5.03(m,1H),4.63(d,J＝17.4Hz,1H),4.57-4.46(m,3H),3.01-2.81(m,5H),2.64(d,J＝11.0Hz,3H),2.48-2.39(m,1H),2.35-2.23(m,2H),2.11-2.03(m,1H),1.96-1.82(m,5H),1.80-1.72(m,H)。

[2579] 实施例240:3-(5-(3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2580] 

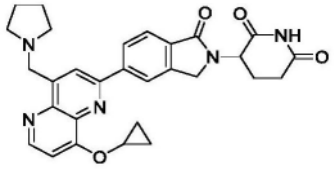
[2581] 通过吡咯烷与6-氯-3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体88)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{31}N_5O_4$的计算质量,513.2;m/z实测值,514.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.37(s,1H),8.32(d,J=8.0Hz,1H),8.22(s,1H),7.83(d,J=8.0Hz,1H),7.73(d,J=10.8Hz,2H),6.13-6.05(m,1H),5.15(dd,J=13.2,5.2Hz,1H),5.05(t,J=7.2Hz,2H),5.00(t,J=6.8Hz,2H),4.56(d,J=17.2Hz,1H),4.43(d,J=17.2Hz,1H),3.99(s,2H),2.92(dd,J=13.2,5.2Hz,1H),2.67-2.58(m,1H),2.54(s,7H),2.46-2.39(m,1H),2.07-1.99(m,1H),1.72(s,4H)。

[2582] 实施例241:3-(5-(8-环丁基-4-(吡咯烷-1-基甲基)喹啉-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2583] 

[2584] 通过三氟甲磺酸8-环丁基-4-(吡咯烷-1-基甲基)喹啉-2-基酯(中间体89)与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)的铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{31}H_{32}N_4O_3$的计算质量,508.62;m/z实测值,509.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.00(s,1H),8.50(s,1H),8.46(d,J=8.0Hz,1H),8.18(s,1H),8.17(s,1H),8.15(d,J=8.2Hz,1H),7.92(d,J=8.0Hz,1H),7.68(d,J=7.0Hz,1H),7.59(t,J=7.8Hz,1H),5.20-5.15(m,1H),4.67-4.56(m,2H),4.49(d,J=17.2Hz,1H),4.12(s,2H),3.00-2.90(m,1H),2.69-2.53(m,7H),2.48-2.39(m,1H),2.33-2.23(m,2H),2.00-2.15(m,1H),2.10-2.02(m,1H),1.94-1.89(m,1H),1.74(s,4H)。

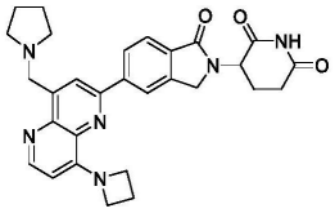
[2585] 实施例242:3-(5-(8-环丙氧基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2586] 

[2587] 通过吡咯烷与4-(溴甲基)-2-氯-8-环丙氧基-1,5-萘啶(中间体90)之间的烷基化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例203的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{29}N_5O_4$的计算质量,511.58;m/z实测值,512.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR

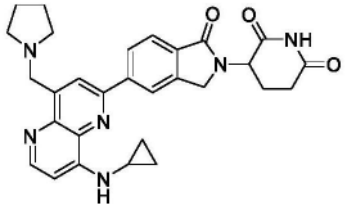
(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.89(d,J=5.2Hz,1H),8.52(s,1H),8.45(s,1H),8.39(d,J=8.0Hz,1H),8.16(s,1H),7.94(d,J=8.0Hz,1H),7.64(d,J=4.6Hz,1H),5.20-5.15(m,1H),4.61(t,J=11.0Hz,3H),4.49(d,J=17.4Hz,1H),4.22(s,1H),3.00-2.88(m,5H),2.64(d,J=17.0Hz,1H),2.48-2.39(m,1H),2.10-2.02(m,1H),1.88(s,4H),1.00(t,J=5.6Hz,2H),0.92(s,2H)。

[2588] 实施例243:3-(5-(8-(氮杂环丁烷-1-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2589] 

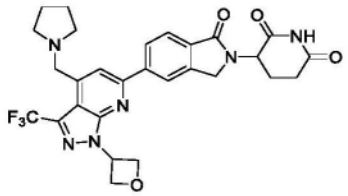
[2590] 通过用氮杂环丁烷置换三氟甲磺酸6-氯-8-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-4-基酯(中间体91),随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例236的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{30}N_6O_3$的计算质量,510.24;m/z实测值,511.6$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.39(d,J=5.2Hz,1H),8.31(dd,J=17.6,11.2Hz,3H),8.15(s,1H),7.89(d,J=8.0Hz,1H),6.40(d,J=5.23Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.59(d,J=17.4Hz,1H),4.46(d,J=17.4Hz,1H),4.35(s,2H),4.34-3.91(m,4H),2.99-2.90(m,1H),2.76(s,4H),2.63(d,J=17.2Hz,1H),2.47-2.41(m,3H),2.10-2.01(m,1H),1.82(s,4H)。

[2591] 实施例244:3-(5-(8-(环丙基氨基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2592] 

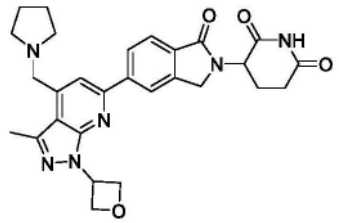
[2593] 通过用环丙胺置换三氟甲磺酸6-氯-8-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-4-基酯(中间体91),随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例236的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{30}N_6O_3$的计算质量,510.2;m/z实测值,511.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.60(s,1H),8.53(dd,J=14.6,6.8Hz,2H),8.34(s,1H),8.22(s,1H),7.86(d,J=8.0Hz,1H),7.72(s,1H),6.96(d,J=5.2Hz,1H),5.20-5.15(m,1H),4.59(d,J=17.4Hz,1H),4.47(d,J=17.4Hz,1H),4.29(s,2H),2.96-2.89(m,1H),2.65(s,6H),2.47-2.39(m,1H),2.10-2.02(m,1H),1.79(s,4H),0.93-0.86(m,2H),0.71(d,J=2.8Hz,2H)。

[2594] 实施例245:3-(5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2595] 

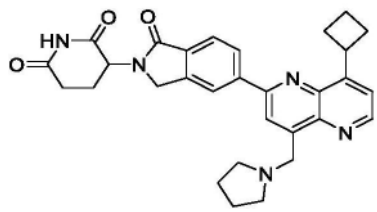
[2596] 通过吡咯烷与6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲醛(中间体92)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{27}F_3N_6O_4$的计算质量,568.2;m/z实测值,569.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.50(s,2H),8.14(s,1H),7.93(d,J=8.0Hz,1H),6.42(s,1H),5.20-5.15(m,1H),5.12(d,J=7.0Hz,4H),4.61(d,J=17.6Hz,1H),4.48(d,J=17.6Hz,1H),4.03(s,2H),2.97-2.89(m,1H),2.63(d,J=17.6Hz,5H),2.43(d,J=12.8Hz,1H),2.08-2.04(m,1H),1.76(s,4H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-73.43(ppm)。

[2597] 实施例246:3-(5-(3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2598] 

[2599] 通过吡咯烷与6-氯-3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲醛(中间体93)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{30}N_6O_4$的计算质量,514.23;m/z实测值,515.23$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.04(s,1H),8.44(s,1H),8.38(d,J=8.2Hz,1H),7.88(d,J=8.2Hz,1H),7.82(s,1H),6.31-6.17(m,1H),5.19-5.14(m,1H),5.10(t,J=6.4Hz,2H),5.04(t,J=7.0Hz,2H),4.58(d,J=17.4Hz,1H),4.45(d,J=17.4Hz,1H),4.03(s,2H),3.01-2.87(m,1H),2.73(s,3H),2.63(d,J=16.2Hz,1H),2.55(s,4H),2.46(d,J=13.2Hz,1H),2.10-2.00(m,1H),1.73(s,4H)。

[2600] 实施例247:3-(5-(8-环丁基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2601] 

[2602] 步骤A:2-氯-8-环丁基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶

[2603] 在N_2下在0℃,将$ZnCl_2$(0.5M THF溶液)(30mL,15mmol,1.0当量)逐滴添加到环丁基溴化镁(0.5M THF溶液)(30mL,15mmol,1.0当量)在无水THF(20mL)中的溶液中,并将混合物

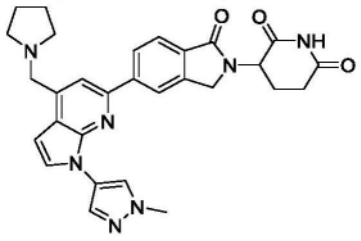
在0℃搅拌30min。将溶液不经进一步纯化而直接用于下一步。

[2604] 在N_2下在0℃,向三氟甲磺酸6-氯-8-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-4-基酯(中间体91,200mg,505μmol,1.0当量)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)(74.0mg,101μmol,0.2当量)和氯化锂(64.3mg,1.52mmol,3.0当量)在THF(10.0mL)和NMP(2.0mL)中的溶液中逐滴添加环丁基氯化锌(II)(630mg,4.04mmol,8.0当量)。将反应在室温搅拌2h。将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液(20mL)淬灭并用EA(30mLx4)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物用制备型TLC(DCM/MeOH=15/1v/v)纯化,以得到呈棕色固体的2-氯-8-环丁基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶(25.0mg,产率16%)。LC-MS(ESI):$C_{17}H_{20}ClN_3$的计算质量,301.13;m/z实测值,302.1$[M+H]^+$。

[2605] 步骤B:3-(5-(8-环丁基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2606] 在室温向3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13,29.4mg,79.5μmol,1.2当量)、2-氯-8-环丁基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶(20.0mg,66.3μmol,1.0当量)和K_3PO_4(42.2mg,199μmol,3.0当量)在1,4-二噁烷(2.0mL)和H_2O(0.2mL)中的溶液中添加Pd(dtbpf)Cl_2(8.6mg,13.3μmol,0.2当量)。将反应混合物在N_2下在90℃搅拌1h。在冷却至室温后,将反应混合物用水(5mL)淬灭并用EtOAc(5mLx3)萃取。将有机层用盐水(5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化,以提供呈棕色固体的3-(5-(8-环丁基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐(5.5mg,产率16%)。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{31}N_5O_3$的计算质量,509.2;m/z实测值,510.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.93(d,J=4.4Hz,1H),8.48(s,1H),8.42(s,1H),8.40(s,1H),8.24(s,1H),7.94(d,J=8.0Hz,1H),7.71(d,J=4.4Hz,1H),5.19-5.15(m,1H),4.66-4.60(m,2H),4.50(d,J=17.4Hz,1H),4.38(s,2H),2.94(d,J=13.2Hz,1H),2.69-2.65(m,4H),2.63-2.54(m,3H),2.45(d,J=13.6Hz,1H),2.35-2.28(m,2H),2.20(dd,J=18.6,9.2Hz,1H),2.09-2.02(m,1H),1.95-1.90(m,1H),1.81-1.76(m,4H)。

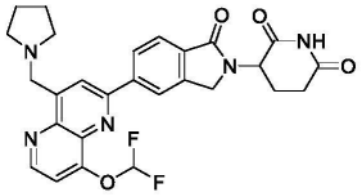
[2607] 实施例248:3-(5-(1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2608] 

[2609] 通过吡咯烷与6-氯-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体94)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{29}N_7O_3$的计算质量,523.23;m/z实测值,524.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.50(s,1H),8.40(s,1H),8.33(d,J=8.0Hz,1H),8.24(s,1H),8.15(s,1H),7.91(d,J=3.6Hz,1H),7.88-7.83(m,2H),6.85(d,J=3.6Hz,1H),5.19-5.14(m,1H),4.59(d,J=17.4Hz,1H),4.46(d,J=17.4Hz,1H),3.99

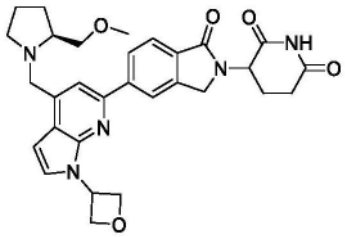
(s,2H),3.97(s,3H),2.99-2.89(m,1H),2.64(t,J＝12.8Hz,1H),2.56(s,4H),2.48-2.36(m,1H),2.08-2.02(m,1H),1.75(s,4H)。

[2610] 实施例249:3-(5-(8-(二氟甲氧基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2611] 

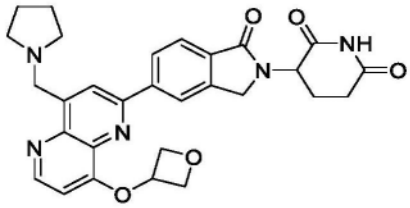
[2612] 通过吡咯烷与4-(溴甲基)-2-氯-8-(二氟甲氧基)-1,5-萘啶(中间体95)之间的烷基化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例203的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{25}F_2N_5O_4$的计算质量,521.52;m/z实测值,522.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),9.01(d,J＝5.0Hz,1H),8.69(s,1H),8.51(s,1H),8.45(d,J＝8.0Hz,1H),8.14(s,1H),7.97(d,J＝8.0Hz,1H),7.85(t,J＝72.8Hz,1H),7.64(d,J＝5.0Hz,1H),5.21-5.16(m,1H),4.70(s,2H),4.64(d,J＝17.6Hz,1H),4.50(d,J＝17.6Hz,1H),3.11-2.87(m,5H),2.64(d,J＝16.8Hz,1H),2.49-2.39(m,1H),2.07(dt,J＝10.2,5.0Hz,1H),1.89(s,4H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-83.57(ppm)。

[2613] 实施例250:3-(5-(4-(((S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2614] 

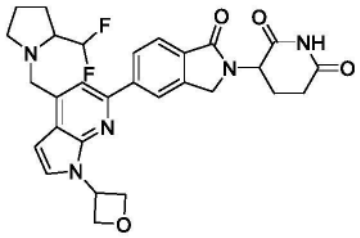
[2615] 通过(s)-2-甲氧基甲基-吡咯烷与6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体29)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体(TFA盐)的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{33}N_5O_5$的计算质量,543.25;m/z实测值,544.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),10.06(s,1H),8.43(s,1H),8.37(d,J＝8.0Hz,1H),8.19(s,1H),8.12(s,1H),7.89(d,J＝7.6Hz,1H),6.92(s,1H),6.18-6.14(m,1H),5.18-5.14(m,1H),5.13-5.03(m,4H),4.92-4.89(m,1H),4.69-4.60(m,1H),4.59(d,J＝17.2Hz,1H),4.46(d,J＝17.2Hz,1H),3.90(s,1H),3.68(d,J＝16.8Hz,2H),3.40(s,5H),3.01-2.87(m,1H),2.63(d,J＝17.0Hz,1H),2.48-2.43(m,1H),2.22(s,1H),2.12-1.96(m,2H),1.87(s,1H),1.74(s,1H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-73.55(ppm)。

[2616] 实施例251:3-(5-(8-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2617] 

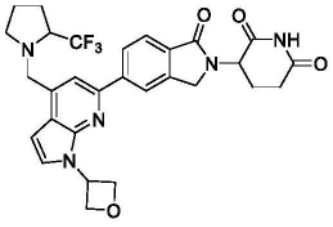
[2618] 通过吡咯烷与4-(溴甲基)-2-氯-8-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-1,5-萘啶(中间体96)之间的烷基化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例203的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{29}N_5O_5$的计算质量,527.22;m/z实测值,528.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.80(d,J=5.2Hz,1H),8.53(d,J=9.0Hz,1H),8.51(s,1H),8.44(d,J=8.0Hz,1H),8.14(s,1H),7.95(d,J=8.0Hz,1H),7.00(d,J=5.2Hz,1H),5.70-5.62(m,1H),5.20-5.14(m,1H),5.117(t,J=6.8Hz,2H),4.80-4.75(m,2H),4.63(d,J=17.4Hz,1H),4.55(d,J=18.4Hz,2H),4.50(d,J=17.4Hz,1H),2.99-2.90(m,5H),2.67-2.62(m,1H),2.47-2.43(m,1H),2.11-2.03(m,1H),1.87(s,4H)。

[2619] 实施例252:3-(5-(4-((2-(二氟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2620] 

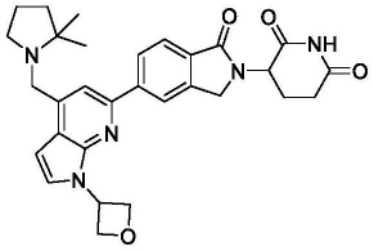
[2621] 通过2-(二氟甲基)吡咯烷与6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体29)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{29}F_2N_5O_4$的计算质量,549.22;m/z实测值,550.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.38(s,1H),8.33(d,J=7.8Hz,1H),8.00(d,J=3.6Hz,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.79(s,1H),6.79(d,J=3.6Hz,1H),6.15-6.01(m,2H),5.18-5.13(m,1H),5.08(t,J=7.2Hz,4H),4.57(d,J=17.2Hz,1H),4.46-4.33(m,2H),3.93(d,J=13.8Hz,1H),3.18-3.10(m,1H),3.00-2.90(m,1H),2.83(s,1H),2.66(d,J=9.2Hz,1H),2.46-2.38(m,2H),2.04(d,J=7.1Hz,1H),2.00-1.90(m,1H),1.82-1.76(m,1H),1.75-1.58(m,2H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-125.30~-124.46(ppm)。

[2622] 实施例253:3-(5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-((2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2623] 

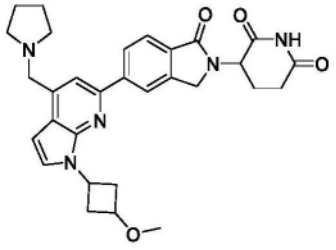
[2624] 通过2-(三氟甲基)吡咯烷与6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体29)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{28}F_3N_5O_4$的计算质量,567.21;m/z实测值,568.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.37(s,1H),8.32(d,J=8.0Hz,1H),8.01(d,J=3.4Hz,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),7.77(s,1H),6.75(d,J=3.4Hz,1H),6.17-6.09(m,1H),5.15-5.10(m,1H),5.08-5.06(m,4H),4.58(d,J=17.2Hz,1H),4.40-4.05(m,2H),4.04(d,J=13.8Hz,1H),3.65(t,J=8.2Hz,1H),3.00-2.88(m,1H),2.84(t,J=8.0Hz,1H),2.63(d,J=16.4Hz,1H),2.47-2.27(m,2H),2.17-1.99(m,2H),1.95-1.84(m,1H),1.80-1.72(m,2H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-74.59(ppm)。

[2625] 实施例254:3-(5-(4-((2,2-二甲基吡咯烷-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2626] 

[2627] 通过2,2-二甲基-吡咯烷与6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体29)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{33}N_5O_4$的计算质量,527.25;m/z实测值,528.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.37(s,1H),8.32(d,J=7.6Hz,2H),7.96(d,J=3.6Hz,1H),7.84(d,J=7.8Hz,1H),7.77(s,1H),6.78(d,J=3.6Hz,1H),6.16-6.08(m,1H),5.18-5.13(m,1H),5.07(d,J=7.6Hz,4H),4.57(d,J=17.4Hz,1H),4.44(d,J=17.4Hz,1H),3.87(s,2H),2.98-2.90(m,1H),2.67-2.58(m,3H),2.46-2.42(m,1H),2.09-2.02(m,1H),1.67(s,4H),1.16(s,6H)。

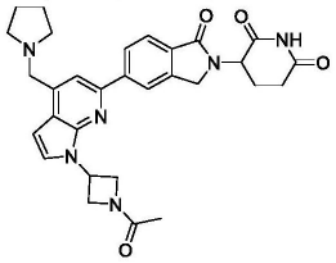
[2628] 实施例255:3-(5-(1-(3-甲氧基环丁基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2629] 

[2630] 通过6-氯-1-(3-甲氧基环丁基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体97)与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)的铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{33}N_5O_4$的计算质量,527.25;m/z实测值,528.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.35(s,1H),8.30(d,J=9.2Hz,2H),7.84(dd,J=10.8,

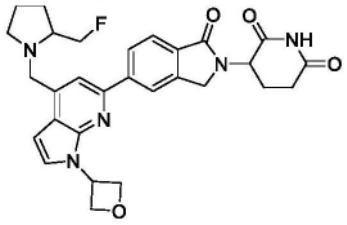
6.0Hz,2H),7.76(s,1H),6.69(d,J=3.6Hz,1H),5.66-5.50(m,1H),5.17-5.12(m,1H),4.59(d,J=17.4Hz,1H),4.45(d,J=17.4Hz,1H),4.22(s,1H),3.95(s,2H),3.27(s,3H),2.92(d,J=12.6Hz,1H),2.76(d,J=6.6Hz,2H),2.64-2.53(m,7H),2.44(d,J=12.6Hz,1H),2.06(d,J=6.45Hz,1H),1.74(s,4H)。

[2631] 实施例256:3-(5-(1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2632] 

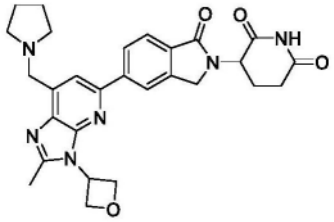
[2633] 通过1-(3-(6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮(中间体98)与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)的铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{32}N_6O_4$的计算质量,540.3;m/z实测值,541.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.37(s,1H),8.30(d,J=8.0Hz,1H),8.19(s,1H),7.83(dd,J=9.6,5.4Hz,3H),6.74(d,J=3.4Hz,1H),5.76-5.64(m,1H),5.18-5.13(m,1H),4.70-4.64(m,2H),4.55(dd,J=17.2,3.2Hz,1H),4.45-4.34(m,3H),3.98(s,2H),2.96-2.89(m,1H),2.67-2.54(m,5H),2.47-2.44(m,1H),2.08-2.01(m,1H),1.88(d,J=4.4Hz,3H),1.77-1.71(m,4H)。

[2634] 实施例257:3-(5-(4-((2-(氟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2635] 

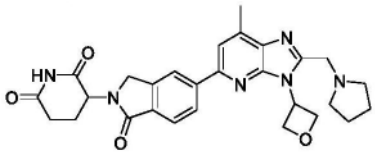
[2636] 通过16-氯-4-((2-(氟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体99)与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)的铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{30}FN_5O_4$的计算质量,531.1;m/z实测值,532.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.38(s,1H),8.33(d,J=8.0Hz,1H),8.17(s,1H),7.99(s,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.78(s,1H),6.80(dd,J=11.2,3.4Hz,1H),6.17-6.08(m,1H),5.18-5.13(m,1H),5.07(d,J=7.2Hz,4H),4.79-4.50(m,2H),4.41(dd,J=25.0,15.4Hz,2H),3.90(s,1H),3.81(d,J=13.6Hz,1H),2.92(d,J=12.8Hz,1H),2.79(dd,J=25.4,13.6Hz,1H),2.63(d,J=17.8Hz,1H),2.45(d,J=13.6Hz,1H),2.34(d,J=8.2Hz,1H),2.10-2.00(m,1H),1.85-1.41(m,4H),1.16(dd,J=12.2,7.2Hz,1H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-220.85(ppm)。

[2637] 实施例258:3-(5-(2-甲基-3-(氧杂环丁烷-3-基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2638] 

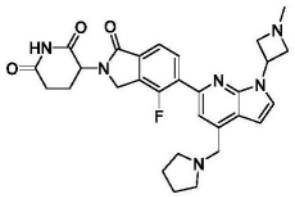
[2639] 通过吡咯烷与7-(溴甲基)-5-氯-2-甲基-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(中间体100a)之间的烷基化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例203的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{30}N_6O_4$的计算质量,514.23;m/z实测值,515.34$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.35(s,1H),8.31(d,J=8.2Hz,1H),8.18(s,1H),7.92(s,1H),7.85(d,J=7.9Hz,1H),5.88-5.79(m,1H),5.55(s,2H),5.21-5.12(m,1H),5.00(t,J=7.0Hz,2H),4.58(d,J=17.2Hz,1H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),4.03(s,2H),2.99-2.90(m,1H),2.66(d,J=10.0Hz,1H),2.61(s,3H),2.56(s,4H),2.45-2.33(m,1H),2.09-2.01(m,1H),1.73(s,4H)。

[2640] 实施例259:3-(5-(7-甲基-3-(氧杂环丁烷-3-基)-2-(吡咯烷-1-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2641] 

[2642] 通过吡咯烷与5-氯-7-甲基-3-(氧杂环丁烷-3-基)-2-(吡咯烷-1-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(中间体100b)之间的烷基化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例203的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{30}N_6O_4$的计算质量,514.23;m/z实测值,515.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.37(s,1H),8.33(d,J=8.2Hz,1H),7.88(s,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),5.97(t,J=8.0Hz,1H),5.62(s,2H),5.16(d,J=7.8Hz,1H),4.94(t,J=7.2Hz,2H),4.58(d,J=17.4Hz,1H),4.43(d,J=17.4Hz,1H),3.92(s,2H),2.93(d,J=13.2Hz,1H),2.62(d,J=8.0Hz,4H),2.43(s,5H),2.06(s,1H),1.71(s,4H)。

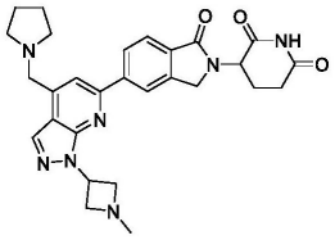
[2643] 实施例260:3-(4-氟-5-(1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2644] 

[2645] 通过-氯-1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体101)与3-(4-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-

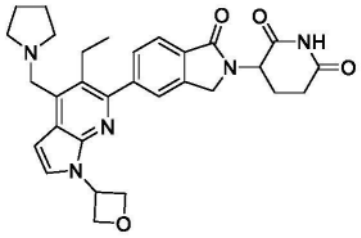
基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体14)的铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{31}FN_6O_3$的计算质量,530.2;m/z实测值,531.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.04(s,1H),8.25(s,1H),8.20(d,J=7.2Hz,1H),7.92(d,J=2.4Hz,1H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.64(s,1H),6.73(d,J=2.8Hz,1H),5.52-5.39(m,1H),5.19-5.14(m,1H),4.66(d,J=17.6Hz,1H),4.49(d,J=17.6Hz,1H),3.95(s,2H),3.83(s,2H),3.57(s,2H),2.92(dd,J=12.8,4.0Hz,1H),2.67-2.60(m,1H),2.57-2.52(m,4H),2.48-2.44(m,1H),2.42(d,J=0.6Hz,3H),2.09-2.02(m,1H),1.75-1.70(m,4H)。

[2646] 实施例261:3-(5-(1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2647] 

[2648] 通过66-氯-1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(中间体102)与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)的铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{31}N_7O_3$的计算质量,513.25;m/z实测值,514.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.46(s,1H),8.42(s,1H),8.39(d,J=8.4Hz,1H),8.19(s,2H),7.92-7.86(m,2H),5.79-5.66(m,1H),5.19-5.14(m,1H),4.59(d,J=17.4Hz,1H),4.46(d,J=17.4Hz,1H),4.07(s,2H),4.02(t,J=7.4Hz,2H),3.79(d,J=7.4Hz,2H),2.98-2.91(m,1H),2.65-2.50(m,5H),2.52(s,3H),2.48-2.40(m,1H),2.11-2.00(m,1H),1.76(s,4H)。

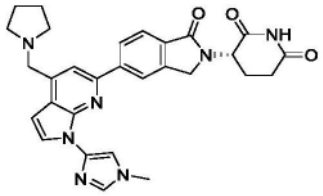
[2649] 实施例262:3-(5-(5-乙基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2650] 

[2651] 通过吡咯烷与6-氯-5-乙基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体103)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{33}N_5O_4$的计算质量,527.25;m/z实测值,528.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.15(s,1H),7.95(d,J=2.4Hz,1H),7.81(d,J=7.8Hz,1H),7.66(s,1H),7.56(d,J=7.8Hz,1H),6.83(s,1H),5.94-5.90(m,1H),5.19-5.14(m,1H),4.96(d,J=7.2Hz,4H),4.54(d,J=17.4Hz,1H),4.40(d,J=17.4Hz,1H),3.94(s,2H),2.93(dd,J=21.8,9.0Hz,1H),2.79(d,J=7.4Hz,2H),2.62(d,J

＝16.8Hz,1H),2.50-2.48(m,4H),2.47-2.34(m,1H),2.12-1.99(m,1H),1.69(s,4H),0.94(t,J＝7.2Hz,3H)。

[2652] 实施例263:(S)-3-(5-(1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2653] 

[2654] 步骤A:6-氯-1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[2655] 向6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体31,100mg,424μmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(7.00mL)中的溶液中添加4-碘-1-甲基-1H-咪唑(132mg,636μmol,1.5当量)、磷酸三钾(180mg,849μmol,2.0当量)、(1S,2S)-环己烷-1,2-二胺(9.69mg,84.9μmol,0.2当量)和CuI(8.08mg,42.4μmol,0.1当量)。将混合物在N_2下在110℃搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物用水(10mL)淬灭并用DCM(10mLx3)萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型TLC(DCM/MeOH＝10/1v/v)纯化,以提供呈黄色固体的6-氯-1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(130mg,产率97%)。LC-MS(ESI):$C_{16}H_{18}ClN_5$的计算质量,315.81;m/z实测值,316.2$[M+H]^+$。

[2656] 步骤B:(S)-5-氨基-4-(5-(1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

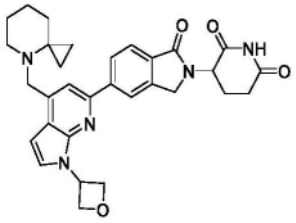
[2657] 向6-氯-1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(130mg,412μmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(5.00mL)和水(0.50mL)中的溶液中添加(R)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯(中间体33,274mg,617μmol,1.5当量)、磷酸三钾(262mg,1.23mmol,3.0当量)和1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(26.8mg,41.2μmol,0.1当量)。将混合物在N_2下在95℃搅拌1h。在冷却至室温后,将反应混合物过滤并将滤液在真空中浓缩。将粗产物通过制备型TLC(DCM/MeOH＝15/1v/v)纯化,以得到呈黄色固体的(S)-5-氨基-4-(5-(1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(160mg,产率65%)。LC-MS(ESI):$C_{33}H_{39}N_7O_4$的计算质量,597.72;m/z实测值,598.1$[M+H]^+$。

[2658] 步骤C:(S)-3-(5-(1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2659] 向(R)-5-氨基-4-(5-(1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(160mg,268μmol,1.0当量)在ACN(4.00mL)中的溶液中添加苯磺酸(127mg,803μmol,3.0当量)。将混合物在95℃搅拌8h。在冷却至室温后,将反应混合物过滤并将滤液在真空中浓缩。将粗产物通过制备型HPLC(使用YMC-Actus Triart 18C(5μm,20x250mm),流动相在10min内为5%-99% ACN的水(0.1% FA)溶液,然后在100%ACN保持2min,流速为25mL/min)纯化,以得到呈黄色固体的

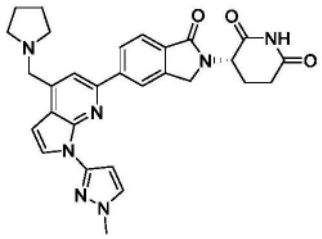
(S)-3-(5-(1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(72.0mg,产率51%)。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{29}N_7O_3$的计算质量,523.6;m/z实测值,524.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.43(s,1H),8.36(d,J=7.8Hz,1H),8.14(s,1H),7.89(d,J=8.0Hz,1H),7.67(s,1H),7.60(d,J=6.4Hz,1H),7.31(d,J=5.6Hz,1H),6.92(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.60(d,J=17.2Hz,1H),4.49(d,J=17.2Hz,1H),4.33(s,2H),3.82(s,3H),2.98-2.90(m,5H),2.63(d,J=17.2Hz,1H),2.49-2.38(m,1H),2.10-2.01(m,1H),1.85(s,4H)。

[2660] 实施例264:3-(5-(4-((4-氮杂螺[2.5]辛-4-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2661] 

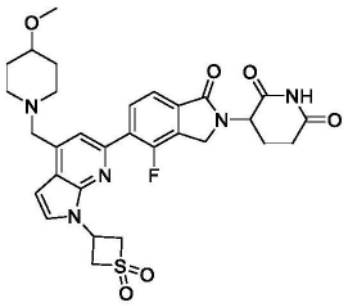
[2662] 通过4-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐与6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体29)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{31}H_{33}N_5O_4$的计算质量,539.25;m/z实测值,540.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.36(s,1H),8.31(d,J=7.6Hz,1H),7.96(s,1H),7.83(d,J=8.0Hz,1H),7.75(s,1H),6.72(s,1H),6.17-6.06(m,1H),5.18-5.13(m,1H),5.06(d,J=7.4Hz,4H),4.57(d,J=16.6Hz,1H),4.44(d,J=16.4Hz,1H),4.18(s,2H),2.99-2.87(m,1H),2.67-2.60(m,3H),2.46-2.41(m,1H),2.13-1.99(m,1H),1.69(d,J=4.0Hz,2H),1.52-1.49(m,4H),0.65(s,2H),0.42(s,2H)。

[2663] 实施例265:(S)-3-(5-(1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2664] 

[2665] 通过3-碘-1-甲基-1H-吡唑与6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体31)的乌尔曼偶联,随后与(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯(中间体33)进行铃木偶联并用苯磺酸进行酸催化的环化,以类似于实施例263的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{29}N_7O_3$的计算质量,523.2;m/z实测值,524.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.39(s,1H),8.34(d,J=8.0Hz,1H),8.09(s,1H),8.03(s,1H),7.89(s,1H),7.61(s,1H),7.31(s,1H),7.20(s,1H),6.99(s,1H),5.19-5.15(m,1H),4.60(d,J=17.2Hz,1H),4.46(d,J=17.2Hz,1H),4.44(s,2H),3.92(s,3H),3.04-2.92(m,5H),2.63(d,J=16.4Hz,1H),2.43(t,J=17.6Hz,1H),2.06(t,J=12.2Hz,1H),1.94-1.82(m,4H)。

[2666] 实施例266:3-(5-(1-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-4-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2667] 

[2668] 步骤A:6-氯-4-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[2669] 向6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体9,200mg,1.11mmol,1.0当量)和4-甲氧基哌啶(191mg,1.66mmol,1.5当量)在DCM(10.0mL)和MeOH(1.00mL)中的溶液中添加乙酸(333mg,318μL,5.54mmol,5.0当量)。将反应混合物在室温搅拌18h。然后将三乙酰氧基硼氢化钠(469mg,2.21mmol,2.0当量)添加到以上混合物中并将反应混合物在室温搅拌2h。将混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上(DCM/MeOH=60/1v/v)纯化粗产物,以得到呈白色固体的6-氯-4-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(114mg,产率37%)。LC-MS(ESI):$C_{14}H_{18}ClN_3O$的计算质量,279.11;m/z实测值,280.1 $[M+H]^+$。

[2670] 步骤B:3-(6-氯-4-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)硫杂环丁烷1,1-二氧化物

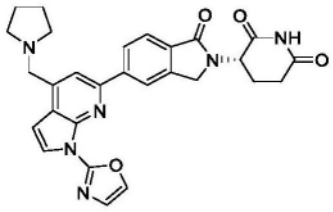
[2671] 在0℃向6-氯-4-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(114mg,407μmol,1.0当量)在DMF(6mL)中的溶液中添加氢化钠(60%悬浮于油中)(24.4mg,611μmol,1.5当量),并将混合物在0℃搅拌30min。然后在0℃将3-溴硫杂环丁烷1,1-二氧化物(98.0mg,530μmol,1.3当量)在DMF(4mL)中的溶液逐滴添加到以上混合物中,并将反应混合物在0℃搅拌30min。将混合物用冷水(10mL)淬灭并用EtOAc(20mLx3)萃取。将有机层用盐水(20mLx4)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗产物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化,以得到呈黄色固体的3-(6-氯-4-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)硫杂环丁烷1,1-二氧化物(120mg,产率77%)。LC-MS(ESI):$C_{17}H_{22}ClN_3O_3S$的计算质量,383.11;m/z实测值,384.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.84(d,J=2.8Hz,1H),7.16(s,1H),6.80(d,J=2.8Hz,1H),5.68-5.61(m,1H),4.90(dd,J=13.8,9.6Hz,2H),4.70(dd,J=14.4,3.8Hz,2H),3.75(s,2H),3.21(s,3H),3.18-3.14(m,1H),2.65(d,J=4.6Hz,2H),2.16(t,J=9.8Hz,2H),1.82(d,J=10.6Hz,2H),1.48-1.41(m,2H)。

[2672] 步骤C:3-(5-(1-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-4-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2673] 向3-(6-氯-4-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)硫杂环丁烷1,1-二氧化物(20.0mg,52.1μmol,1.0当量)、3-(4-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体14,30.3mg,78.1μmol,1.5当量)和磷酸三钾(33.2mg,156μmol,3.0当量)在1,4-二噁烷(4.00mL)和水

(0.40mL)中的悬浮液中添加1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(3.40mg,5.21μmol,0.1当量)。将反应混合物在氮气下在95℃搅拌1h。在冷却至室温后,将混合物过滤并将滤液在真空中浓缩。将粗产物通过制备型TLC(DCM/MeOH=9/1v/v)纯化,以得到呈黄色固体的不纯产物。将不纯产物进一步通过制备型HPLC(使用Kromasil EternityXT C18(10μm,21.2x250mm),流动相在10min内为5%-95% ACN的水(0.1%FA)溶液,然后在100% ACN保持3min,流速为30mL/min)纯化,以得到呈白色固体的3-(5-(1-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-4-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐(9.90mg,产率31%)。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{32}FN_5O_6S$的计算质量,609.21;m/z实测值,610.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.29(t,J=7.6Hz,1H),8.13(s,1H),7.89(s,1H),7.71(s,2H),6.81(s,1H),5.84-5.73(m,1H),5.18-5.13(m,1H),4.89(d,J=7.4Hz,4H),4.67(d,J=17.4Hz,1H),4.50(d,J=17.4Hz,1H),3.85(s,2H),3.22(s,4H),2.94(t,J=13.4Hz,1H),2.73(s,2H),2.63(d,J=16.4Hz,1H),2.47(s,1H),2.21(s,2H),2.08-2.03(m,1H),1.86-1.82(m,2H),1.50-1.45(m,2H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-123.94(ppm)。

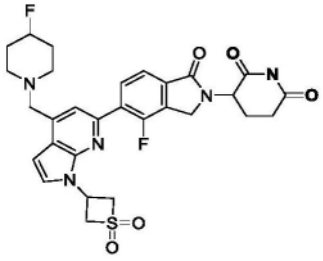
[2674] 实施例267:(S)-3-(5-(1-(噁唑-2-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2675] 

[2676] 通过2-碘噁唑与6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体31)的乌尔曼偶联,随后与(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯(中间体33)进行铃木偶联并用苯磺酸进行酸催化的环化,以类似于实施例263的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{26}N_6O_4$的计算质量,510.20;m/z实测值,511.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),10.29(s,1H),8.41-8.32(m,2H),8.24(d,J=13.6Hz,2H),8.15(s,1H),7.92(d,J=8.0Hz,1H),7.44(s,1H),7.21(s,1H),5.17-5.12(m,1H),4.81(s,2H),4.60(d,J=17.2Hz,1H),4.47(d,J=17.2Hz,1H),3.62(s,2H),3.25(s,2H),2.93(t,J=12.8Hz,1H),2.64(d,J=16.6Hz,1H),2.48-2.38(m,1H),2.07(d,J=7.4Hz,3H),1.92(s,2H)。

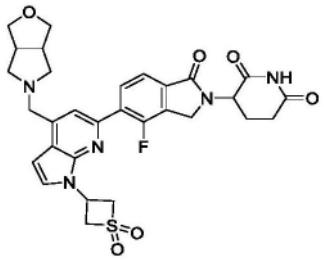
[2677] ^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-73.73(ppm)。

[2678] 实施例268:3-(5-(1-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-4-((4-氟哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2679] 

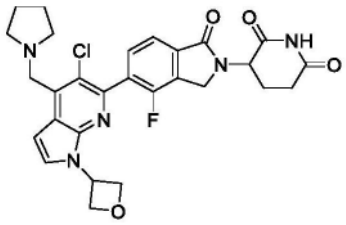
[2680] 通过4-氟哌啶与6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体9)之间的还原胺化,随后用3-溴硫杂环丁烷1,1-二氧化物进行置换,并且与3-(4-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体14)进行铃木偶联,以类似于实施例266的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS:598(M+H)$^+$。修改如下:LC-MS(ESI):$C_{29}H_{29}F_2N_5O_5S$的计算质量,597.1;m/z实测值,598.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.05(s,1H),8.29(t,J=7.2Hz,1H),8.14(s,1H),7.90(s,1H),7.71(s,2H),6.83(s,1H),5.82-5.73(m,1H),5.17(dd,J=13.2,4.6Hz,1H),4.89(d,J=7.4Hz,4H),4.81-4.61(m,2H),4.50(d,J=17.2Hz,1H),3.87(s,2H),2.95(t,J=12.89Hz,1H),2.62(d,J=13.6Hz,3H),2.44(d,J=24.4Hz,3H),2.10-2.00(m,1H),1.87(d,J=17.4Hz,2H),1.75(s,2H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-123.95(ppm)。

[2681] 实施例269:3-(5-(1-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-4-((四氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2682] 

[2683] 通过六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯与6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体9)之间的还原胺化,随后用3-溴硫杂环丁烷1,1-二氧化物进行置换,并且与3-(4-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体14)进行铃木偶联,以类似于实施例266的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{30}FN_5O_6S$的计算质量,607.66;m/z实测值,608.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.30(t,J=6.8Hz,1H),7.90(s,1H),7.71(d,J=8.0Hz,2H),6.80(s,1H),5.82-5.75(m,1H),5.19-5.14(m,1H),4.89(d,J=7.4Hz,4H),4.67(d,J=17.2Hz,1H),4.50(d,J=17.2Hz,1H),3.92(s,2H),3.78(s,2H),3.40(s,2H),3.01-2.89(m,1H),2.73(s,2H),2.63(d,J=17.6Hz,1H),2.54(d,J=2.6Hz,3H),2.46(d,J=11.8Hz,2H),2.11-2.00(m,1H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-124.02(ppm)。

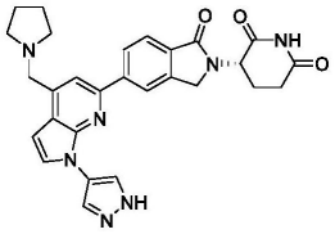
[2684] 实施例270:3-(5-(5-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2685] 

[2686] 通过5,6-二氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体104)与3-(4-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体14)的铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白

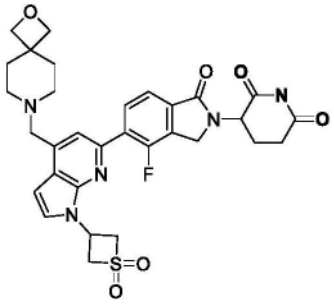
色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{27}ClFN_5O_4$的计算质量,552.00;m/z实测值,552.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.05(s,1H),9.91(s,1H),8.36(s,1H),7.76(d,J=7.6Hz,1H),7.68(t,J=6.4Hz,1H),7.14(s,1H),6.02-5.91(m,1H),5.20-5.16(m,1H),5.04-4.96(m,4H),4.90(s,2H),4.68(d,J=17.4Hz,1H),4.49(d,J=17.4Hz,1H),3.56(s,2H),3.32(s,2H),2.95(t,J=13.0Hz,1H),2.63(d,J=17.0Hz,1H),2.44(d,J=13.4Hz,1H),2.09(d,J=1.8Hz,3H),1.89(d,J=4.6Hz,2H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-73.80,-121.53(ppm)。

[2687] 实施例271:(S)-3-(5-(1-(1H-吡唑-4-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2688] 

[2689] 通过4-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑与6-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体31)的乌尔曼偶联,随后与(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯(中间体33)进行铃木偶联并用苯磺酸进行酸催化的环化,以类似于实施例263的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{27}N_7O_3$的计算质量,509.22;m/z实测值,510.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.96(s,1H),11.02(s,1H),8.39(s,2H),8.34(d,J=8.0Hz,1H),8.14(s,1H),7.97(s,1H),7.87(d,J=7.2Hz,2H),6.88(s,1H),5.19-5.15(m,1H),4.59(d,J=17.4Hz,1H),4.46(d,J=17.4Hz,1H),4.09(s,2H),2.94(t,J=14.0Hz,1H),2.64(d,J=24.8Hz,5H),2.48-2.36(m,1H),2.10-2.01(m,1H),1.78(s,4H)。

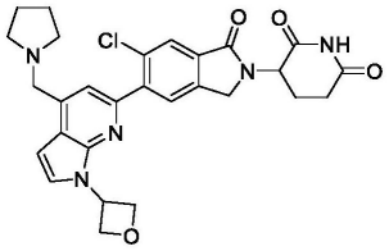
[2690] 实施例272:3-(5-(4-((2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2691] 

[2692] 通过2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷与6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体9)之间的还原胺化,随后用3-溴硫杂环丁烷1,1-二氧化物进行置换,并且与3-(4-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体14)进行铃木偶联,以类似于实施例266的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{31}H_{32}FN_5O_6S$的计算质量,621.2;m/z实测值,622.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.04(s,1H),8.29(t,J=7.2Hz,1H),8.19(s,1H),7.89(s,1H),7.70(d,J=6.8Hz,2H),6.79(s,1H),5.82-5.72(m,1H),5.17(d,J=8.2Hz,1H),4.89(d,J=7.2Hz,4H),4.66(d,J=

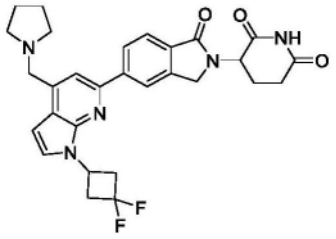
17.4Hz,1H),4.50(d,J＝17.4Hz,1H),4.27(s,4H),3.80(s,2H),2.98-2.91(m,1H),2.63(d,J＝15.6Hz,1H),2.45(d,J＝13.4Hz,1H),2.35(s,4H),2.10-2.02(m,1H),1.80(s,4H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-123.95(ppm)。

[2693] 实施例273:3-(6-氯-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2694] 

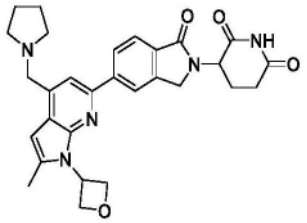
[2695] 通过吡咯烷与6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体29)之间的还原胺化,随后与3-(6-氯-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体34)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{28}ClN_5O_4$的计算质量,533.2;m/z实测值,534.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.14(s,1H),8.05(s,1H),7.89(s,2H),7.52(s,1H),6.85(s,1H),6.05-5.95(m,1H),5.16(d,J＝9.4Hz,1H),5.02(dd,J＝16.0,7.2Hz,4H),4.55(d,J＝17.6Hz,1H),4.42(d,J＝17.6Hz,1H),4.17(s,2H),2.92(d,J＝13.4Hz,1H),2.74(s,4H),2.62(d,J＝15.8Hz,1H),2.43(d,J＝13.0Hz,1H),2.11-2.00(m,1H),1.79(s,4H)。

[2696] 实施例274:3-(5-(1-(3,3-二氟环丁基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2697] 

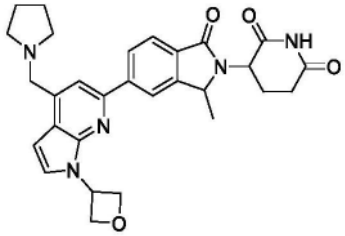
[2698] 通过吡咯烷与6-氯-1-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体105)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{29}F_2N_5O_3$的计算质量,533.22;m/z实测值,534.3$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),8.39(s,1H),8.33(d,J＝8.0Hz,1H),8.14(s,1H),7.83(t,J＝10.0Hz,3H),6.73(s,1H),5.37-5.27(m,1H),5.18-5.14(m,1H),4.57(d,J＝17.2Hz,1H),4.44(d,J＝17.2Hz,1H),4.02(s,2H),3.48-3.41(m,2H),3.28-3.20(m,2H),2.94(t,J＝14.2Hz,1H),2.63(d,J＝13.2Hz,5H),2.45-2.42(m,1H),2.06-2.02(m,1H),1.76(s,4H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-82.4-82.9;98.1-98.6(ppm)。

[2699] 实施例275:3-(5-(2-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2700] 

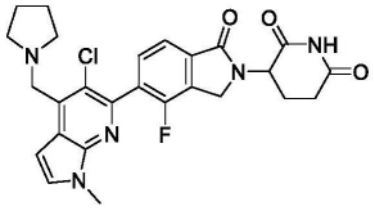
[2701] 通过吡咯烷与6-氯-2-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体106)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{31}N_5O_4$的计算质量,513.6;m/z实测值,514.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.36(s,1H),8.33(d,J=8.0Hz,1H),8.16(s,1H),7.84(d,J=7.8Hz,1H),7.78(s,1H),6.47(s,1H),5.87-5.75(m,1H),5.55(s,2H),5.14(d,J=13.2Hz,1H),5.02(s,2H),4.57(d,J=17.4Hz,1H),4.43(d,J=17.2Hz,1H),3.96(s,2H),2.93(t,J=13.4Hz,1H),2.67(d,J=10.2Hz,1H),2.60(s,5H),2.49(s,2H),2.44(d,J=10.8Hz,1H),2.10-2.01(m,1H),1.75(s,4H)。

[2702] 实施例276:3-(3-甲基-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2703] 

[2704] 通过吡咯烷与6-氯-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体29)之间的还原胺化,随后与3-(3-甲基-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体28)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{31}N_5O_4$的计算质量,513.24;m/z实测值,514.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.95(d,J=12.8Hz,1H),8.39(s,1H),8.32(d,J=7.8Hz,1H),8.17(s,1H),7.99(d,J=3.6Hz,1H),7.82(s,1H),7.79-7.75(m,1H),6.78(d,J=3.6Hz,1H),6.20-6.10(m,1H),5.08(t,J=7.2Hz,4H),4.89-4.75(m,2H),3.98(s,2H),2.90-2.80(m,1H),2.65-2.62(m,2H),2.56(s,4H),2.07-2.02(m,1H),1.74(s,4H),1.56-1.52(m,3H)。

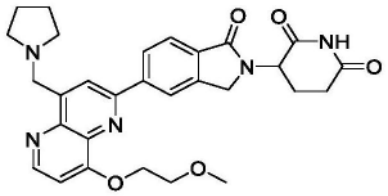
[2705] 实施例277:3-(5-(5-氯-1-甲基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2706] 

[2707] 通过吡咯烷与5,6-二氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体107)之间的还原胺化,随后与3-(4-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-

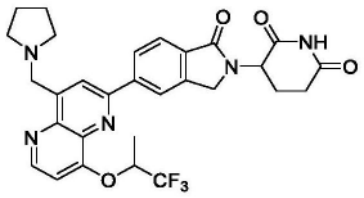
基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体14)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{26}H_{25}ClFN_5O_3$的计算质量,509.16;m/z实测值,510.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.05(s,1H),8.15(s,1H),7.72(d,J=7.2Hz,1H),7.66(dd,J=10.4,5.2Hz,2H),6.80(d,J=3.6Hz,1H),5.20-5.15(m,1H),4.67(d,J=17.4Hz,1H),4.49(d,J=17.4Hz,1H),4.10(s,2H),3.80(s,3H),2.97-2.89(m,1H),2.63(d,J=17.8Hz,5H),2.46-2.42(m,1H),2.09-2.05(m,1H),1.71(s,4H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-121.73(ppm)。

[2708] 实施例278:3-(5-(8-(2-甲氧基乙氧基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2709] 

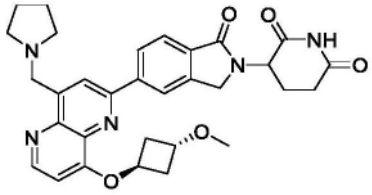
[2710] 通过吡咯烷与4-(溴甲基)-2-氯-8-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-萘啶(中间体108)之间的烷基化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例203的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{31}N_5O_5$的计算质量,529.23;m/z实测值,530.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.80(d,J=5.2Hz,1H),8.44(d,J=4.2Hz,2H),8.39(d,J=8.2Hz,1H),8.14(s,1H),7.93(d,J=8.0Hz,1H),7.33(d,J=5.2Hz,1H),5.20-5.14(m,1H),4.62(d,J=17.6Hz,1H),4.52-4.46(m,3H),4.42(s,2H),3.90-3.84(m,2H),3.43(s,3H),2.98-2.93(m,1H),2.74(s,4H),2.63(d,J=16.4Hz,1H),2.41-2.39(m,1H),2.08-2.02(m,1H),1.81(s,4H)。

[2711] 实施例279:3-(1-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-8-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)-1,5-萘啶-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2712] 

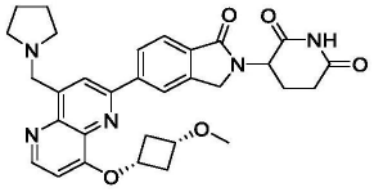
[2713] 通过吡咯烷与4-(溴甲基)-2-氯-8-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)-1,5-萘啶(中间体109)之间的烷基化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例203的方式制备呈粉色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{28}F_3N_5O_4$的计算质量,567.57;m/z实测值,568.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.92(d,J=5.2Hz,1H),8.67(s,1H),8.47(s,1H),8.43(d,J=8.0Hz,1H),8.14(s,1H),7.96(d,J=8.0Hz,1H),7.61(d,J=5.4Hz,1H),5.87-5.75(m,1H),5.20-5.15(m,1H),4.74(s,2H),4.64(d,J=17.0Hz,1H),4.50(d,J=17.0Hz,1H),3.08(s,4H),3.00-2.90(m,1H),2.63(d,J=16.2Hz,1H),2.48-2.40(m,1H),2.10-2.02(m,1H),1.91(s,4H),1.64(d,J=6.2Hz,3H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-77.12(ppm)。

[2714] 实施例280:3-(5-(8-((1r,3r)-3-甲氧基环丁氧基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2715] 

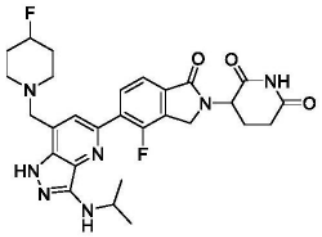
[2716] 通过吡咯烷与4-(溴甲基)-2-氯-8-((1r,3r)-3-甲氧基环丁氧基)-1,5-萘啶(中间体110)之间的烷基化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例203的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{31}H_{33}N_5O_5$的计算质量,555.1;m/z实测值,556.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.79(d,J=5.2Hz,1H),8.47(s,2H),8.42(d,J=8.2Hz,1H),8.14(s,1H),7.94(d,J=8.0Hz,1H),7.11(d,J=5.4Hz,1H),5.21-5.16(m,2H),4.63(d,J=17.4Hz,1H),4.50(d,J=17.4Hz,3H),4.17(s,1H),3.22(s,3H),2.93(d,J=7.0Hz,1H),2.88-2.81(m,2H),2.64(d,J=16.8Hz,5H),2.55(d,J=6.8Hz,2H),2.43(d,J=4.6Hz,1H),2.09-2.04(m,1H),1.85(s,4H)。

[2717] 实施例281:3-(5-(8-((1s,3s)-3-甲氧基环丁氧基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2718] 

[2719] 通过吡咯烷与4-(溴甲基)-2-氯-8-((1s,3s)-3-甲氧基环丁氧基)-1,5-萘啶(中间体111)之间的烷基化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例203的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{31}H_{33}N_5O_5$的计算质量,555.1;m/z实测值,556.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.78(d,J=5.2Hz,1H),8.47(d,J=8.6Hz,2H),8.41(d,J=7.8Hz,1H),8.14(s,1H),7.93(d,J=8.0Hz,1H),7.15(d,J=5.2Hz,1H),5.20-5.15(m,1H),4.80-4.72(m,1H),4.63(d,J=17.2Hz,1H),4.54-4.35(m,3H),3.75(t,J=6.6Hz,1H),3.20(s,3H),3.07(s,2H),2.93(d,J=12.4Hz,1H),2.81-2.63(m,5H),2.45-2.41(m,1H),2.14-2.04(m,3H),1.82(s,4H)。

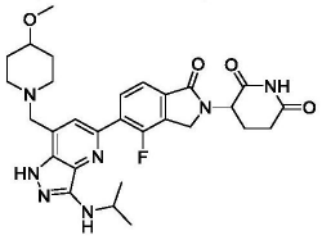
[2720] 实施例282:3-(4-氟-5-(7-((4-氟哌啶-1-基)甲基)-3-(异丙基氨基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2721] 

[2722] 通过4-氟哌啶与5-氯-3-(异丙基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-

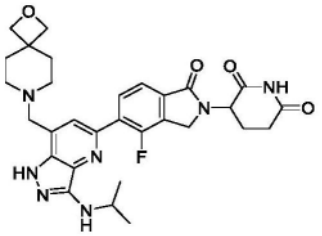
1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体25或中间体26)之间的还原胺化,随后与3-(4-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体14)进行铃木偶联并使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{31}F_2N_7O_3$的计算质量,551.25;m/z实测值,552.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.05(s,1H),10.97(s,1H),9.82(s,1H),8.16(t,J=7.4Hz,1H),7.87(s,1H),7.68(d,J=8.0Hz,1H),5.87(s,1H),5.13-5.08(m,1H),4.92(d,J=46.8Hz,1H),4.59(d,J=17.4Hz,3H),4.43(d,J=17.4Hz,1H),3.99-3.90(m,1H),3.35-3.28(m,4H),2.93-2.83(m,1H),2.56(d,J=17.0Hz,1H),2.38(dd,J=13.4,4.4Hz,1H),2.11-1.71(m,5H),1.20(d,J=6.4Hz,6H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-73.87,-124.23,-187.32(ppm)。

[2723] 实施例283:3-(4-氟-5-(3-(异丙基氨基)-7-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2724] 

[2725] 通过4-甲氧基哌啶与5-氯-3-(异丙基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体25或中间体26)之间的还原胺化,随后与3-(4-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体14)进行铃木偶联并使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{34}FN_7O_4$的计算质量,563.63;m/z实测值,564.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.10(s,1H),11.05(s,1H),9.86(s,1H),8.24(t,J=7.4Hz,1H),7.96(s,1H),7.75(d,J=8.0Hz,1H),5.96(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.66(d,J=17.4Hz,1H),4.62(s,2H),4.51(d,J=17.4Hz,1H),4.07-3.97(m,1H),3.55(s,1H),3.46-3.02(m,7H),3.01-2.90(m,1H),2.64(d,J=16.8Hz,1H),2.48-2.45(m,1H),2.17(s,1H),2.10-1.97(m,2H),1.80(s,1H),1.54(s,1H),1.28(d,J=6.4Hz,6H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-74.54,-124.21(ppm)。

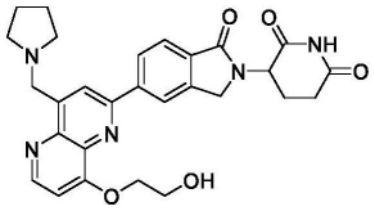
[2726] 实施例284:3-(5-(7-((2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)-3-(异丙基氨基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2727] 

[2728] 通过2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷与5-氯-3-(异丙基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体25或中间体26)之间的还原胺化,随后与3-(4-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-

2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体14)进行铃木偶联并使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{34}FN_7O_4$的计算质量,575.65;m/z实测值,576.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.10(s,1H),11.05(s,1H),9.94(s,1H),8.24(t,J=7.4Hz,1H),7.92(s,1H),7.75(d,J=8.0Hz,1H),6.14(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.66(d,J=17.4Hz,1H),4.58(s,2H),4.51(d,J=17.4Hz,1H),4.42(s,2H),4.29(s,2H),4.09-3.96(m,1H),3.43(s,2H),3.00-2.95(m,3H),2.64(d,J=17.2Hz,1H),2.46(dd,J=13.8,4.2Hz,1H),2.24(s,2H),2.10-2.03(m,1H),1.83(s,2H),1.28(d,J=6.4Hz,6H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-74.71,-124.20(ppm)。

[2729] 实施例285:3-(5-(8-(2-羟基乙氧基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2730] 

[2731] 步骤A:8-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-2-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶

[2732] 向4-(溴甲基)-8-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-2-氯-1,5-萘啶(中间体112,180mg,417μmol,1.0当量)在DCM(10.00mL)中的溶液中添加DIPEA(162mg,1.25mmol,3.0当量),并将混合物在室温搅拌0.5h。然后将吡咯烷(44.5mg,625μmol,1.5当量)添加到以上混合物中并将混合物在室温搅拌0.5h。蒸发后,将残留物倒入水(5mL)中并用DCM(10mLx3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化,以获得呈黄色固体的8-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-2-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶(70.0mg,产率36%)。LC-MS(ESI):$C_{21}H_{32}ClN_3O_2Si$的计算质量,421.20;m/z实测值,422.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.82(t,J=4.8Hz,1H),7.90(s,1H),7.37(d,J=4.6Hz,1H),4.37-4.33(m,2H),4.16-4.01(m,4H),3.17(d,J=5.2Hz,4H),1.83(s,4H),0.85(s,9H),0.11(s,6H)。

[2733] 步骤B:3-(5-(8-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

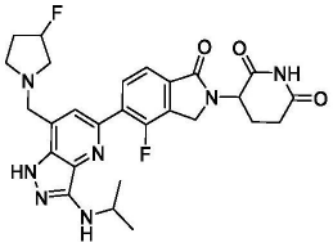
[2734] 向8-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-2-氯-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶(70.0mg,166μmol,1.0当量)和3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13,73.7mg,199μmol,1.2当量)在二噁烷(2mL)和水(0.2mL)中的溶液中添加1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(10.8mg,16.6μmol,0.1当量)和磷酸三钾(106mg,498μmol,3.0当量)。将混合物在N_2下在95℃搅拌2h。将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将残留物倒入水(5mL)中并用EtOAc(10mLx3)萃取。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1v/v)纯化,以获得呈黄色固体的3-(5-(8-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(30.0mg,产率26%)。LC-MS(ESI):$C_{34}H_{43}N_5O_5Si$的计算质量,629.30;m/z实测值,630.2

$[M+H]^+$。

[2735] 步骤C:3-(5-(8-(2-羟基乙氧基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

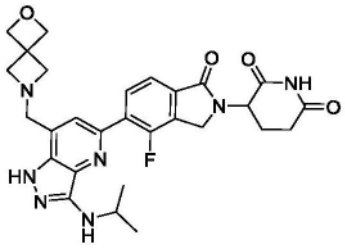
[2736] 在25℃向3-(5-(8-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(30.0mg,47.6μmol,1.0当量)在DCM(2.00mL)中的溶液中逐滴添加TFA(0.5mL),并将混合物在室温搅拌2h。蒸发后,将粗产物通过制备型HPLC(使用YMC-Actus Triart 18C(5μm,20x250mm),流动相在10min内为5%-99% ACN的水(0.1% FA)溶液,然后在100% ACN保持2min,流速为25mL/min)纯化,以得到呈黄色固体的3-(5-(8-(2-羟基乙氧基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1,5-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐(4.90mg,产率18%)。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{29}N_5O_5$的计算质量,515.22;m/z实测值,516.3$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(s,1H),8.79(d,J=5.2Hz,1H),8.41(dd,J=16.8,8.2Hz,3H),8.18(s,1H),7.92(d,J=8.0Hz,1H),7.32(d,J=5.2Hz,1H),5.20-5.15(m,1H),5.03(s,1H),4.62(d,J=17.4Hz,1H),4.49(d,J=17.4Hz,1H),4.39-4.34(m,4H),3.93(d,J=4.8Hz,2H),2.97-2.89(m,1H),2.66-2.61(m,5H),2.46-2.42(m,1H),2.10-2.02(m,1H),1.79(s,4H)。

[2737] 实施例286:3-(5-(7-((2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)甲基)-3-(异丙基氨基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2738] 

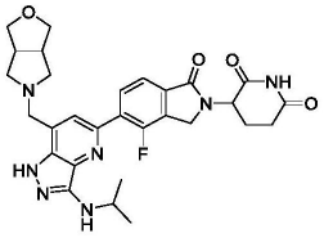
[2739] 通过3-氟吡咯烷盐酸盐与5-氯-3-(异丙基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体25或中间体26)之间的还原胺化,随后与3-(4-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体14)进行铃木偶联并使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{27}HF_2N_7O_3$的计算质量,537.23;m/z实测值,538.3[M+H]。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.11(s,1H),11.04(s,1H),8.21(t,J=7.4Hz,1H),7.99(s,1H),7.75(d,J=8.0Hz,1H),5.88(s,1H),5.47(d,J=52.6Hz,1H),5.20-5.14(m,1H),4.76-4.61(m,3H),4.50(d,J=17.4Hz,1H),4.03-4.01(m,1H),3.64-3.55(m,2H),3.24(s,2H),2.99-2.90(m,1H),2.66-2.60(m,1H),2.48-2.41(m,1H),2.25(s,2H),2.07-2.03(m,1H),1.27(d,J=6.4Hz,6H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-74.08,-124.24,-171.75(ppm)。

[2740] 实施例287:3-(5-(7-((2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)甲基)-3-(异丙基氨基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2741] 

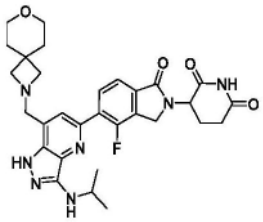
[2742] 通过2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷与5-氯-3-(异丙基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体25或中间体26)之间的还原胺化,随后与3-(4-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体14)进行铃木偶联并使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{30}FN_7O_4$的计算质量,547.23;m/z实测值,548.3[M+H]。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.06(s,1H),11.04(s,1H),10.12(s,1H),8.20(t,J=7.4Hz,1H),7.83(s,1H),7.75(d,J=8.0Hz,1H),5.92(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.70-4.52(m,7H),4.50(d,J=17.4Hz,1H),4.42(s,2H),4.36(s,2H),4.07-3.94(m,1H),2.99-2.89(m,1H),2.63(d,J=15.0Hz,1H),2.48-2.42(m,1H),2.09-2.04(m,1H),1.26(d,J=6.4Hz,6H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO)δ-73.90,-124.32(ppm)。

[2743] 实施例288:3-(4-氟-5-(3-(异丙基氨基)-7-((四氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2744] 

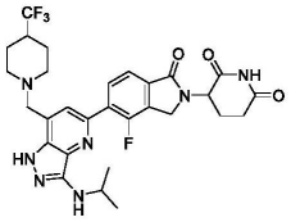
[2745] 通过六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯与5-氯-3-(异丙基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体25或中间体26)之间的还原胺化,随后与3-(4-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体14)进行铃木偶联并使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{32}FN_7O_4$的计算质量,561.25;m/z实测值,562.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.08(s,1H),11.04(s,1H),10.45(s,1H),8.22(t,J=7.4Hz,1H),7.97(s,1H),7.75(d,J=8.0Hz,1H),5.85(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.66(d,J=17.4Hz,3H),4.50(d,J=17.4Hz,1H),4.08-3.95(m,1H),3.78(d,J=7.2Hz,4H),3.47(s,2H),3.09-2.84(m,4H),2.63(d,J=16.8Hz,1H),2.54(d,J=4.4Hz,1H),2.46(dd,J=13.2,4.4Hz,1H),2.11-2.02(m,1H),1.27(d,J=6.4Hz,6H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-74.50,-124.18(ppm)。

[2746] 实施例289:3-(5-(7-((7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲基)-3-(异丙基氨基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2747] 

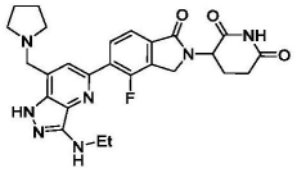
[2748] 通过7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷与5-氯-3-(异丙基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体25或中间体26)之间的还原胺化,随后与3-(4-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体14)进行铃木偶联并使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{34}FN_7O_4$的计算质量,575.26;m/z实测值,576.0[M+H]。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.12(s,1H),11.04(s,1H),10.36(s,1H),8.18(t,J=7.4Hz,1H),7.92(s,1H),7.75(d,J=8.0Hz,1H),5.20-5.15(m,1H),4.74(s,2H),4.66(d,J=17.4Hz,1H),4.50(d,J=17.4Hz,1H),4.19-3.96(m,5H),3.47(s,4H),3.00-2.89(m,1H),2.63(d,J=18.6Hz,1H),2.45(dd,J=13.6,4.4Hz,1H),2.10-2.02(m,1H),1.80(s,4H),1.26(d,J=6.4Hz,6H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-74.28,-124.23(ppm)。

[2749] 实施例290:3-(4-氟-5-(3-(异丙基氨基)-7-((4-(三氟甲基)哌啶-1-基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2750] 

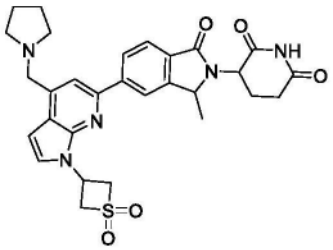
[2751] 通过4-(三氟甲基)哌啶与5-氯-3-(异丙基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体25或中间体26)之间的还原胺化,随后与3-(4-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体14)进行铃木偶联并使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{31}F_4N_7O_3$的计算质量,601.2;m/z实测值,602.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.16(s,1H),11.04(s,1H),10.09(s,1H),8.23(t,J=7.4Hz,1H),7.94(s,1H),7.75(d,J=8.0Hz,1H),5.20-5.15(m,1H),4.64(t,J=17.4Hz,3H),4.50(d,J=17.4Hz,1H),4.03-3.99(m,1H),3.60(s,2H),3.18-2.98(m,2H),2.96-2.89(m,1H),2.63(d,J=16.8Hz,2H),2.45(dd,J=13.2,4.4Hz,1H),2.05(dd,J=11.0,5.8Hz,3H),1.74(d,J=15.4Hz,2H),1.27(d,J=6.4Hz,6H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-74.23,-124.21(ppm)。

[2752] 实施例291:3-(5-(3-(乙基氨基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2753] 

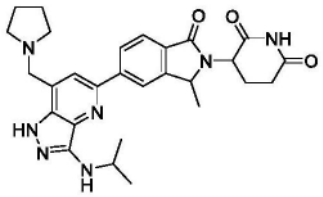
[2754] 通过吡咯烷与5-氯-3-(乙基氨基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体113)之间的还原胺化,随后与3-(4-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体14)进行铃木偶联,随后使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{26}H_{28}FN_7O_3$的计算质量,505.3;m/z实测值,506.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.16(s,1H),11.05(s,1H),10.09(s,1H),8.19(t,J=7.4Hz,1H),7.97(s,1H),7.76(d,J=8.0Hz,1H),5.20-5.15(m,1H),4.69(s,2H),4.66(d,J=17.4Hz,1H),4.51(d,J=17.4Hz,1H),3.54(s,2H),3.20(d,J=21.8Hz,4H),2.97-2.89(m,1H),2.64(d,J=16.8Hz,1H),2.48-2.42(m,1H),2.08-1.99(m,3H),1.90(s,2H),1.25(t,J=7.2Hz,3H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-74.04,-124.31(ppm)。

[2755] 实施例292:3-(5-(1-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-3-甲基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2756] 

[2757] 通过吡咯烷与6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体9)之间的还原胺化,随后用3-溴硫杂环丁烷1,1-二氧化物进行置换,并且与3-(3-甲基-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体28)进行铃木偶联,以类似于实施例266的方式制备呈白色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{31}N_5O_5S$的计算质量,561.20;m/z实测值,562.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.95(d,J=12.6Hz,1H),8.52(d,J=3.6Hz,1H),8.34(d,J=8.0Hz,1H),8.16(s,1H),7.87(s,1H),7.79-7.74(m,2H),6.75(d,J=3.6Hz,1H),5.84-5.74(m,1H),5.03(td,J=13.6,6.2Hz,2H),4.92-4.73(m,4H),3.98(s,2H),2.91-2.77(m,1H),2.76-2.60(m,2H),2.56(s,4H),2.08-1.99(m,1H),1.74(s,4H),1.57-1.53(m,3H)。

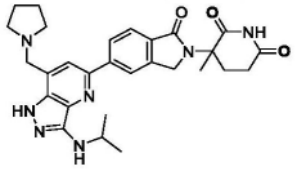
[2758] 实施例293:3-(5-(3-(异丙基氨基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-3-甲基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2759] 

[2760] 通过吡咯烷与5-氯-3-(异丙基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体25)之间的还原胺化,随后与3-(3-甲基-1-氧代-5-

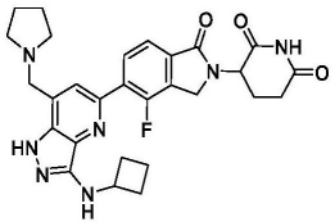
(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体28)进行铃木偶联,随后使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{33}N_7O_3$的计算质量,515.26;m/z实测值,516.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.14(s,1H),10.96(d,J=13.6Hz,1H),10.23(s,1H),8.37(s,1H),8.32(d,J=8.2Hz,1H),8.21(s,1H),7.86-7.78(m,1H),6.02(s,1H),4.92-4.74(m,2H),4.66(s,2H),4.07-3.96(m,1H),3.55(s,2H),3.26(s,2H),2.93-2.55(m,3H),2.18-1.99(m,3H),1.91(s,2H),1.54(t,J=7.6Hz,3H),1.29(d,J=6.4Hz,6H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-74.55(ppm)。

[2761] 实施例294:3-(5-(3-(异丙基氨基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-甲基哌啶-2,6-二酮

[2762] 

[2763] 通过5-氯-N-异丙基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(中间体25)与3-甲基-3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体114)的铃木偶联,随后使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{33}N_7O_3$的计算质量,515.26;m/z实测值,516.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.78(s,1H),10.89(s,1H),8.35(s,1H),8.29(d,J=8.0Hz,1H),8.14(s,1H),7.92(s,1H),7.74(d,J=8.0Hz,1H),5.60(d,J=7.4Hz,1H),4.76(q,J=17.2Hz,2H),4.01(dd,J=13.6,6.4Hz,3H),2.81-2.66(m,5H),2.56(s,2H),1.94(d,J=11.6Hz,1H),1.78(s,4H),1.71(s,3H),1.28(d,J=6.4Hz,6H)。

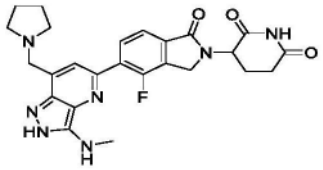
[2764] 实施例295:1.3-(5-(3-(环丁基氨基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2765] 

[2766] 通过吡咯烷与5-氯-3-(环丁基氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体115)之间的还原胺化,随后与3-(4-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体14)进行铃木偶联并使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{30}FN_7O_3$的计算质量,531.24;m/z实测值,532.3$[M+H]$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.17(s,1H),11.04(s,1H),10.05(s,1H),8.20(t,J=7.4Hz,1H),7.96(s,1H),7.76(d,J=8.0Hz,1H),6.48(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.68(s,2H),4.66(d,J=17.4Hz,1H),4.50(d,J=17.4Hz,1H),4.37-4.26(m,1H),3.52(s,2H),3.21(s,2H),3.00-2.87(m,1H),2.63(d,J=17.0Hz,1H),2.44(s,1H),2.34-2.28(m,2H),2.10-2.05(m,5H),

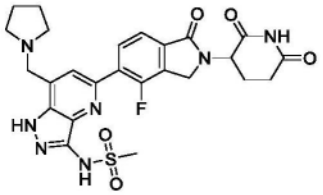
1.88(s,2H),1.72-1.67(m,2H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-73.81,-124.29(ppm)。

[2767] 实施例296:3-(4-氟-5-(3-(甲基氨基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2768] 

[2769] 通过吡咯烷与5-氯-3-(甲基氨基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体116)之间的还原胺化,随后与3-(4-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体14)进行铃木偶联,随后使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{26}FN_7O_3$的计算质量,491.21;m/z实测值,492.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.15(s,1H),11.05(s,1H),10.01(s,1H),8.17(t,J=7.4Hz,1H),7.97(s,1H),7.77(d,J=8.0Hz,1H),5.20-5.15(m,1H),4.67(d,J=17.4Hz,3H),4.51(d,J=17.4Hz,1H),3.52(s,2H),3.23(s,2H),3.00-2.88(m,4H),2.63(d,J=18.2Hz,1H),2.45(d,J=5.0Hz,1H),2.09-2.05(m,3H),1.89(s,2H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-74.19,-124.35(ppm)。

[2770] 实施例297:N-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-5-基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)甲磺酰胺

[2771] 

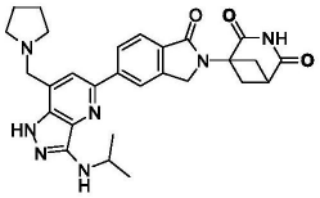
[2772] 步骤A:N-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-5-基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)甲磺酰胺

[2773] 向N-(5-氯-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)甲磺酰胺(中间体117,110mg,239μmol,1.0当量)、3-(4-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体14,139mg,359μmol,1.5当量)和磷酸三钾(152mg,717μmol,3.0当量)在1,4-二噁烷(4.00mL)和水(0.40mL)中的溶液中添加1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(15.6mg,23.9μmol,0.1当量),并将混合物在N_2下在95℃搅拌1h。在冷却至室温后,将溶液过滤并将滤液在真空中浓缩。将混合物通过制备型TLC(DCM/MeOH=20/1v/v)纯化,以得到呈棕色油状物的N-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-5-基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)甲磺酰胺(35.0mg,产率21%)。LC-MS(ESI):$C_{31}H_{40}FN_7O_6SSi$的计算质量,685.25;m/z实测值,686.3$[M+H]^+$。

[2774] 步骤B:N-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-5-基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)甲磺酰胺

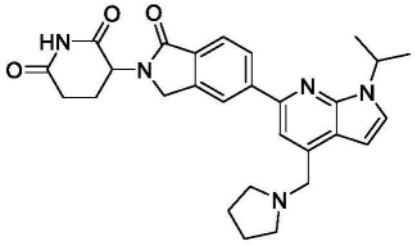
[2775] 在0℃向N-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-5-基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)甲磺酰胺(40.0mg,58.3μmol,1.0当量)在DCM(5.00mL)中的溶液中添加TFA(1.50mL)。将混合物在27℃搅拌5h。蒸发后,将粗产物通过制备型HPLC(使用YMC TA C18(250x21.2mm,5um),流动相在10min内为5%-99% ACN的水(0.1% TFA)溶液,然后在100% ACN保持2min,流速为25mL/min)纯化,以得到呈白色固体的N-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-5-基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)甲磺酰胺三氟乙酸盐(10.4mg,产率32%)。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{26}FN_7O_5S$的计算质量,555.17;m/z实测值,556.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.55(s,1H),11.04(s,1H),10.52(s,1H),10.13(s,1H),8.20-8.02(m,2H),7.79(d,J=7.8Hz,1H),5.20-5.15(m,1H),4.78(s,2H),4.67(d,J=17.6Hz,1H),4.51(d,J=17.6Hz,1H),3.55(s,2H),3.43(s,3H),3.26(s,2H),3.00-2.88(m,1H),2.63(d,J=17.2Hz,1H),2.46-2.41(m,1H),2.08(s,3H),1.89(s,2H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-73.64,-124.30(ppm)。

[2776] 实施例298:1-(5-(3-(异丙基氨基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-2,4-二酮

[2777] 

[2778] 通过吡咯烷与5-氯-3-(异丙基氨基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体25)之间的还原胺化,随后与1-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-2,4-二酮(中间体118)进行铃木偶联,随后使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{31}N_7O_3$的计算质量,513.6;m/z实测值,514.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.15(s,1H),11.04(s,1H),10.18(s,1H),8.42(s,1H),8.38(d,J=8.2Hz,1H),8.25(s,1H),7.89(d,J=8.0Hz,1H),5.94(s,1H),4.72(s,2H),4.56(s,2H),4.10-4.05(m,1H),3.59(s,2H),3.31(s,2H),3.16(s,1H),2.94(d,J=2.4Hz,4H),2.15(s,2H),1.97(s,2H),1.34(d,J=6.4Hz,6H)。^{19}F NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ-73.77(ppm)。

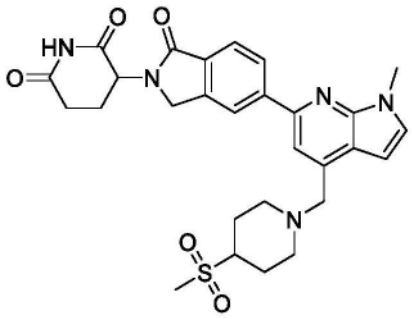
[2779] 实施例299:3-(5-(1-异丙基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2780] 

[2781] 通过吡咯烷与6-氯-1-异丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体120)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固

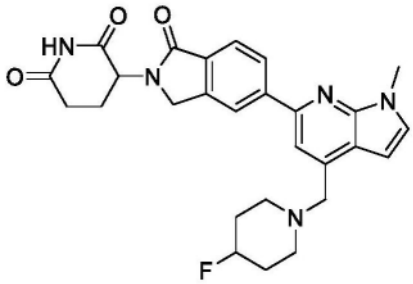
体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{31}N_5O_3$的计算质量,485.6;m/z实测值,486.5[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ11.03(s,1H),8.39(s,1H),8.35(d,J=8.4Hz,1H),7.98(s,1H),7.86(d,J=8.0Hz,1H),7.77(d,J=3.6Hz,1H),6.74(d,J=3.5Hz,1H),5.28-5.21(m,1H),5.17(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.58(d,J=17.3Hz,1H),4.45(d,J=17.3Hz,1H),4.28(s,2H),3.00-2.92(m,1H),2.88(s,4H),2.63(d,J=17.2Hz,1H),2.48-2.38(m,1H),2.08-2.02(m,1H),1.85(s,4H),1.54(d,J=6.7Hz,6H)。

[2782] 实施例300:3-(5-(1-甲基-4-((4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2783] 

[2784] 通过4-(甲基磺酰基)哌啶与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{31}N_5O_5S$的计算质量,549.6;m/z实测值,550.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ11.02(s,1H),8.45-8.26(m,2H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.74(s,1H),7.57(d,J=3.4Hz,1H),6.68(d,J=3.4Hz,1H),5.16(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.58(d,J=17.3Hz,1H),4.44(d,J=17.3Hz,1H),3.89(d,J=15.0Hz,5H),3.07(ddd,J=23.6,10.7,7.4Hz,3H),2.98-2.87(m,4H),2.63(dd,J=15.0,4.3Hz,1H),2.49-2.37(m,1H),2.12-1.94(m,5H),1.67(dt,J=21.3,10.7Hz,2H)。

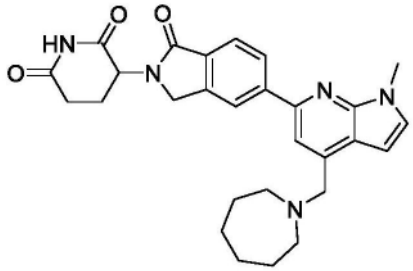
[2785] 实施例301:3-(5-(4-((4-氟哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2786] 

[2787] 通过4-氟-哌啶与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{28}N_5O_3F$的计算质量,489.5;m/z实测值,490.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ11.02(s,1H),8.38(s,1H),8.34(d,J=7.9Hz,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),7.75(s,1H),7.56(s,1H),6.68(s,1H),5.16(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.70(dd,J=45.5,10.0Hz,1H),4.57(d,J=17.3Hz,1H),4.44(d,J=17.2Hz,1H),3.91(s,3H),3.85(s,

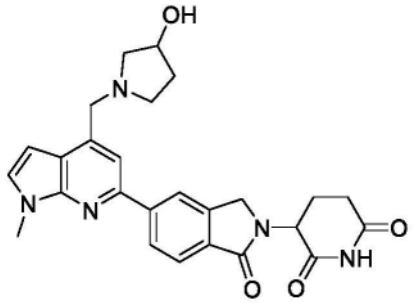
2H),2.97-2.89(m,1H),2.68-2.57(m,3H),2.48-2.33(m,3H),2.06(dd,J=10.6,5.4Hz,1H),1.94-1.70(m,4H)。

[2788] 实施例302:3-(5-(4-(氮杂环庚烷-1-基甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2789] 

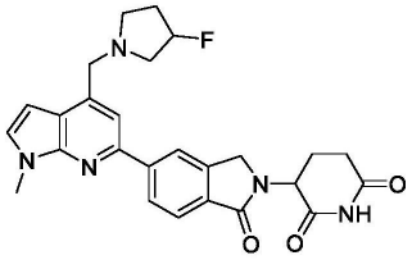
[2790] 通过氮杂环庚烷与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{31}N_5O_3$的计算质量,485.6;m/z实测值,486.4$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ11.01(s,1H),8.36(s,1H),8.32(d,J=8.1Hz,1H),8.14(s,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),7.78(s,1H),7.56(d,J=3.4Hz,1H),6.68(d,J=3.4Hz,1H),5.16(dd,J=13.2,5.1Hz,1H),4.58(d,J=17.2Hz,1H),4.44(d,J=17.3Hz,1H),4.00(s,2H),3.90(s,3H),3.00-2.88(m,1H),2.69(s,4H),2.66-2.59(m,1H),2.47-2.37(m,1H),2.06(dd,J=13.0,7.8Hz,1H),1.60(s,9H)。

[2791] 实施例303:3-(5-(4-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2792] 

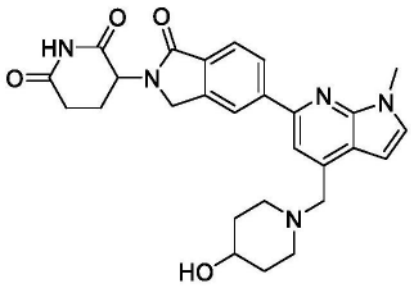
[2793] 通过吡咯烷-3-醇与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{26}H_{27}N_5O_4$的计算质量,473.5;m/z实测值,474.4$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ11.02(s,1H),8.38(s,1H),8.34(d,J=8.2Hz,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),7.79(s,1H),7.58(s,1H),6.66(s,1H),5.16(dd,J=13.2,5.0Hz,1H),4.74(s,1H),4.60-4.41(m,2H),4.25(s,1H),3.92(s,1H),3.91(s,3H),2.99-2.55(m,5H),2.49-2.35(m,3H),2.05(dd,J=10.8,5.4Hz,2H),1.61(s,1H)。

[2794] 实施例304:3-(5-(4-((3-氟吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2795] 

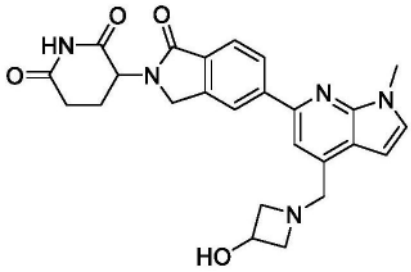
[2796] 通过3-氟吡咯烷与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{26}H_{26}FN_5O_3$的计算质量,475.5;m/z实测值,476.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ11.01(s,1H),8.37(s,1H),8.33(d,J=8.1Hz,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.75(s,1H),7.56(d,J=3.4Hz,1H),6.65(d,J=3.4Hz,1H),5.32-5.10(m,2H),4.51(dd,J=52.6,17.3Hz,2H),4.01(d,J=14.2Hz,2H),3.91(s,3H),2.98-2.82(m,3H),2.78-2.58(m,2H),2.47-2.36(m,2H),2.25-2.08(m,1H),2.05(dd,J=8.9,3.7Hz,1H),2.00-1.82(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-166.54(s)。

[2797] 实施例305:3-(5-(4-((4-羟基哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2798] 

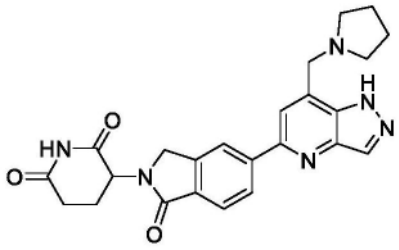
[2799] 通过4-羟基-哌啶与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{29}N_5O_4$的计算质量,487.5;m/z实测值,488.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ11.02(s,1H),8.37(s,1H),8.33(d,J=8.0Hz,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.74(s,1H),7.56(d,J=3.2Hz,1H),6.67(d,J=3.0Hz,1H),5.16(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.57(d,J=17.2Hz,2H),4.44(d,J=17.3Hz,1H),3.90(s,3H),3.83(s,2H),3.48(s,1H),3.00-2.89(m,1H),2.76(s,2H),2.63(d,J=17.0Hz,1H),2.47-2.37(m,1H),2.16(s,2H),2.05(dd,J=10.8,5.5Hz,1H),1.73(d,J=9.5Hz,2H),1.45(d,J=9.1Hz,2H)。

[2800] 实施例306:3-(5-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2801] 

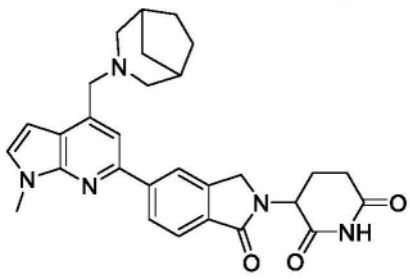
[2802] 通过氮杂环丁烷-3-醇与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{25}N_5O_4$的计算质量,459.5;m/z实测值,460.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ11.01(s,1H),8.37(s,1H),8.33(d,J=8.0Hz,1H),8.14(s,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.70(s,1H),7.57(d,J=3.4Hz,1H),6.61(d,J=3.4Hz,1H),5.37(s,1H),5.16(dd,J=13.2,5.2Hz,1H),4.57(d,J=17.3Hz,1H),4.44(d,J=17.4Hz,1H),4.30-4.23(m,1H),3.97(s,2H),3.90(s,3H),3.63(t,J=6.9Hz,2H),2.99-2.89(m,3H),2.63(d,J=17.3Hz,1H),2.47-2.38(m,1H),2.08-2.01(m,1H)。

[2803] 实施例307:3-(1-氧代-5-(7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2804] 

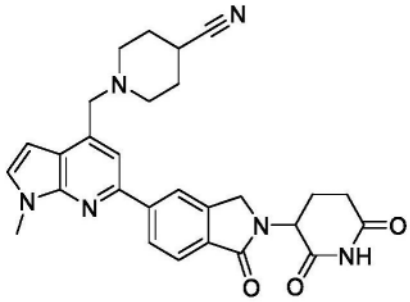
[2805] 通过吡咯烷与5-氯-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(可商购的)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{24}H_{24}N_6O_3$的计算质量,444.5;m/z实测值,445.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ13.60-13.21(s,1H),11.02(s,1H),8.37(s,2H),8.28(d,J=8.6Hz,1H),8.22(s,1H),7.98(s,1H),7.85(d,J=8.2Hz,1H),5.16(dd,J=13.5,5.1Hz,1H),4.57(d,J=17.6Hz,1H),4.44(d,J=17.3Hz,1H),4.03(s,2H),2.92(d,J=12.6Hz,1H),2.65(s,1H),2.58(s,4H),2.43(s,1H),2.07(s,1H),1.76(s,4H)。

[2806] 实施例308:3-(5-(4-((3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2807] 

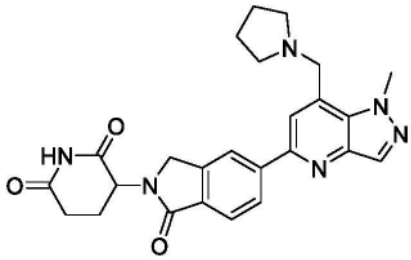
[2808] 通过3-氮杂双环[3.2.1]辛烷与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{31}N_5O_3$的计算质量,497.6;m/z实测值,498.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ11.01(s,1H),8.36(s,1H),8.32(d,J=8.1Hz,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.72(s,1H),7.55(d,J=3.4Hz,1H),6.68(d,J=3.4Hz,1H),5.16(dd,J=13.2,5.1Hz,1H),4.51(dd,J=53.8,17.2Hz,2H),3.90(s,3H),3.79(s,2H),3.01-2.86(m,1H),2.64(d,J=7.3Hz,3H),2.44(dd,J=13.1,4.5Hz,1H),2.17-2.03(m,5H),1.70(d,J=6.6Hz,2H),1.54(d,J=4.5Hz,2H),1.44(d,J=11.3Hz,1H),1.34(d,J=10.8Hz,1H)。

[2809] 实施例309:1-((6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲基)哌啶-4-甲腈

[2810] 

[2811] 通过哌啶-4-甲腈与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{28}N_6O_3$的计算质量,496.5;m/z实测值,497.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ11.01(s,1H),8.38(s,1H),8.34(d,J=8.2Hz,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.74(s,1H),7.56(s,1H),6.68(d,J=2.4Hz,1H),5.16(dd,J=13.2,4.9Hz,1H),4.51(dd,J=52.4,17.3Hz,2H),3.91(s,3H),3.85(s,2H),3.01-2.86(m,2H),2.63(d,J=14.9Hz,3H),2.46-2.32(m,3H),2.07-2.01(m,1H),1.88(s,2H),1.76(s,2H)。

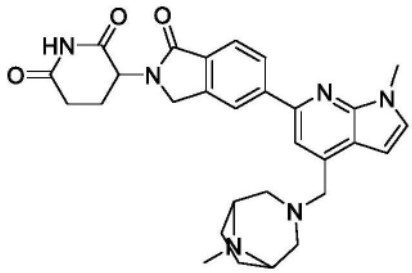
[2812] 实施例310:3-(5-(1-甲基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2813] 

[2814] 通过吡咯烷与5-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体121a)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{26}N_6O_3$的计算质量,458.5;m/z实测值,459.3$[M+H]^+$。^1H

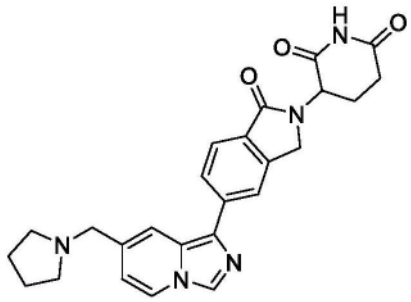
NMR(400MHz,DMSO)δ11.02(s,1H),8.40(s,1H),8.35-8.27(m,2H),8.00(s,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),5.16(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.57(d,J=17.4Hz,1H),4.45(d,J=17.3Hz,1H),4.36(s,3H),4.10(s,2H),3.03-2.84(m,1H),2.63(d,J=18.4Hz,1H),2.56(s,4H),2.49-2.39(m,1H),2.16-1.92(m,1H),1.74(s,4H)。

[2815] 实施例311:3-(5-(1-甲基-4-((8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2816] 

[2817] 通过8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷与6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲醛(中间体8)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{32}N_6O_3$的计算质量,512.6;m/z实测值,513.4$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ11.02(s,1H),8.37(s,1H),8.33(d,J=8.0Hz,1H),8.29(s,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),7.72(s,1H),7.57(d,J=3.4Hz,1H),6.68(d,J=3.4Hz,1H),5.15(dd,J=13.2,5.0Hz,1H),4.58(d,J=17.3Hz,1H),4.44(d,J=17.3Hz,1H),3.91(s,3H),3.80(s,2H),3.10(s,2H),2.92(dd,J=17.6,4.9Hz,1H),2.63(d,J=17.6Hz,1H),2.56(d,J=8.4Hz,2H),2.44(dd,J=13.2,4.8Hz,1H),2.37(s,1H),2.34(s,1H),2.21(s,3H),2.09-2.02(m,1H),1.88(d,J=4.8Hz,2H),1.79(d,J=7.0Hz,2H)。

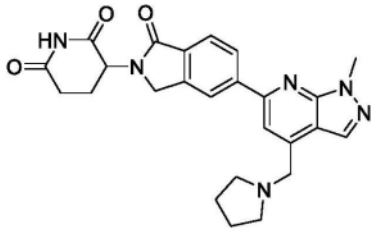
[2818] 实施例312:3-(1-氧代-5-(7-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2819] 

[2820] 通过吡咯烷与1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(中间体123)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{25}N_5O_3$的计算质量,443.2;m/z实测值,444.3$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ11.01(s,1H),8.50(s,1H),8.38(d,J=7.4Hz,1H),8.32(s,2H),8.12(s,1H),8.07(d,J=8.1Hz,1H),7.90(s,1H),7.77(d,J=8.0Hz,1H),6.79(d,J=7.2Hz,1H),5.14(m,1H),4.54(d,J=17.2Hz,1H),4.41(d,J=17.2Hz,1H),3.61(s,2H),2.95(dd,J=22.3,9.2Hz,1H),2.63(d,J=15.3Hz,1H),2.50-2.46(m,4H),2.44-2.39(m,1H),2.08-1.99(m,

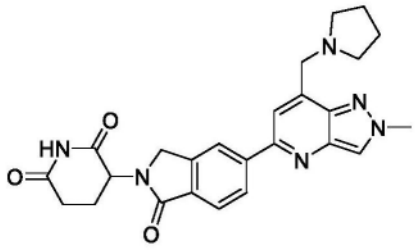
1H),1.72(s,4H)。

[2821] 实施例313:3-(5-(1-甲基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2822] 

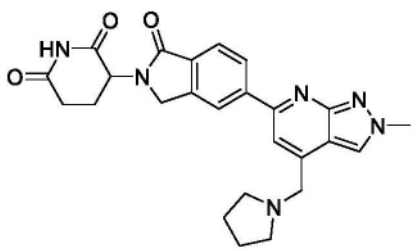
[2823] 通过吡咯烷与6-氯-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲醛(中间体122a)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{26}N_6O_3$的计算质量,458.5;m/z实测值,459.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ11.01(s,1H),8.44(s,1H),8.38(d,J=8.2Hz,1H),8.29(s,1H),7.92-7.82(m,2H),5.16(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.59(d,J=17.5Hz,1H),4.46(d,J=17.3Hz,1H),4.13(s,3H),4.04(s,2H),2.92(d,J=13.1Hz,1H),2.63(d,J=17.5Hz,1H),2.55(s,4H),2.43(s,1H),2.03(dd,J=5.9,2.8Hz,1H),1.75(s,4H)。

[2824] 实施例314:3-(5-(2-甲基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2825] 

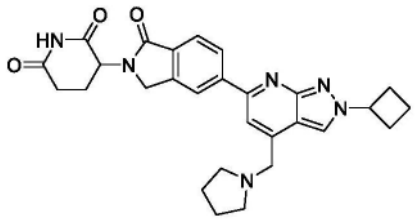
[2826] 通过吡咯烷与5-氯-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体121b)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{26}N_6O_3$的计算质量,458.5;m/z实测值,459.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ11.02(s,1H),8.71(s,1H),8.34(s,1H),8.25(d,J=8.0Hz,1H),8.15(s,1H),7.89(s,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),5.16(dd,J=13.2,5.1Hz,1H),4.57(d,J=17.3Hz,1H),4.45(d,J=17.3Hz,1H),4.25(s,3H),4.08(s,2H),3.05-2.83(m,1H),2.63(s,5H),2.49-2.37(m,1H),2.17-1.93(m,1H),1.77(s,4H)。

[2827] 实施例315:3-(5-(2-甲基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2828] 

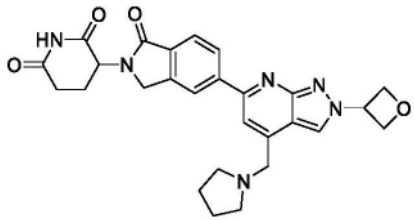
[2829] 通过吡咯烷与6-氯-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲醛(中间体122b)之间的还原胺化,随后与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)进行铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{26}N_6O_3$的计算质量,458.5;m/z实测值,459.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ11.02(s,1H),8.55(s,1H),8.40(s,1H),8.31(d,J=8.1Hz,1H),7.87(d,J=8.0Hz,1H),7.73(s,1H),5.19-5.14(m,1H),4.58(d,J=17.3Hz,1H),4.46(d,J=17.4Hz,1H),4.23(s,3H),3.96(s,2H),2.93(dd,J=21.6,9.5Hz,1H),2.63(d,J=17.4Hz,1H),2.55(s,2H),2.45(dd,J=13.0,4.3Hz,3H),2.09-2.02(m,1H),1.76(s,4H)。

[2830] 实施例316:3-(5-(2-环丁基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2831] 

[2832] 通过6-氯-2-环丁基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶(实施例206,副产物)与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)的铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{30}N_6O_3$的计算质量,498.6;m/z实测值,499.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ11.02(s,1H),8.64(d,J=8.9Hz,1H),8.41(s,1H),8.32(d,J=8.1Hz,1H),8.14(s,1H),7.87(d,J=8.0Hz,1H),7.81(s,1H),5.27-5.20(m,1H),5.16(dd,J=13.2,5.0Hz,1H),4.58(d,J=17.5Hz,1H),4.45(d,J=17.4Hz,1H),4.11(s,2H),2.92(dd,J=12.9,4.5Hz,1H),2.76-2.63(m,6H),2.60(s,1H),2.55(s,2H),2.43(d,J=4.3Hz,1H),2.09-2.01(m,1H),1.93(ddd,J=13.7,8.6,3.4Hz,2H),1.80(s,4H)。

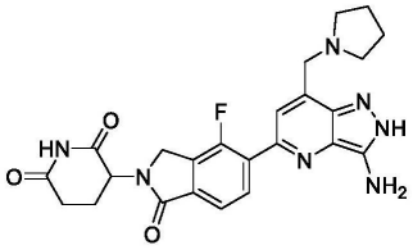
[2833] 实施例317:3-(5-(2-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2834] 

[2835] 通过6-氯-2-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶(实施例203,步骤A,副产物)与3-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体13)的铃木偶联,以类似于实施例1的方式制备呈棕色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{28}N_6O_4$的计算质量,500.6;m/z实测值,501.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ11.02(s,1H),8.71(s,1H),8.44(s,1H),8.34(d,J=7.7Hz,1H),7.88(d,J=8.0Hz,1H),7.78(s,1H),5.96(t,J=7.0Hz,1H),5.17(dd,J=13.1,5.1Hz,1H),5.08(d,J=6.1Hz,4H),4.59(d,J=17.2Hz,1H),4.46(d,J=17.4Hz,1H),3.97(s,2H),2.92(d,J=12.3Hz,1H),2.62(d,J=18.9Hz,3H),2.46-2.39(m,3H),2.05(d,J=5.1Hz,1H),

1.77(s,4H)。

[2836] 实施例318:3-(5-(3-氨基-7-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[2837] 

[2838] 通过吡咯烷与3-氨基-5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-7-甲醛(中间体27)之间的还原胺化,随后与3-(4-氟-1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体14)进行铃木偶联并使N-SEM基团脱保护,以类似于实施例173的方式制备呈黄色固体的标题化合物。LC-MS(ESI):$C_{24}H_{24}FN_7O_3$的计算质量,477.5;m/z实测值,478.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ 12.17(s,1H),11.05(s,1H),10.04(s,1H),8.18(t,J=7.3Hz,1H),7.96(s,1H),7.76(d,J=7.8Hz,1H),5.71(s,2H),5.18(dd,J=13.3,4.6Hz,1H),4.67(d,J=17.1Hz,3H),4.51(d,J=17.6Hz,1H),3.51(s,2H),3.20(s,2H),2.94(d,J=11.5Hz,1H),2.62(s,1H),2.47(d,J=1.9Hz,1H),2.08(s,3H),1.90(s,2H)。

[2839] II.生物学测定

[2840] 体外测定:与CRBN/DDB1的结合的IC_{50}测量(表E1)

[2841] 使用HTRF测定技术(Perkin Elmer)测定结合效力。将化合物连续稀释于DMSO中,并将0.2μL的体积转移到白色384孔板上。反应以20μL的总体积进行,其中将2nM His标记的CRBN+DDB-DLS7+CXU4(Wuxi,目录号RP210521GA)添加到化合物中,随后在测定缓冲液(50mM HEPES pH 7.5,1mM TCEP,0.01%Brij-35,50mM NaCl和0.1% BSA)中添加60nM荧光探针Cy5标记的沙利度胺(Tenova Pharma,目录号T52461)和0.4nM的MAb抗6HIS Tb cryptate Gold(Cisbio,目录号61HI2TLA)。在室温孵育一小时后,在Envision读取器(Perkin Elemer)上读取HTRF信号。使用XLfit使用四参数剂量响应曲线对数据进行分析以测定IC_{50}。A:IC_{50}<0.1mM;B:0.1mM<IC_{50}<0.5mM;C:0.5mM<IC_{50}<1mM;D:1mM<IC_{50}<5mM;E:5mM<IC_{50}<10mM

[2842] 表E1.CRBN结合IC_{50}

[2843]

化合物编号	CRBN 结合 IC_{50} (mM)	化合物编号	CRBN 结合 IC_{50} (mM)
1	B	41	B
2	B	42	A
3	B	43	A
4	D	44	B
5	D	45	B
6	B	46	B

[2844]

化合物编号	CRBN 结合 IC_{50}（mM）	化合物编号	CRBN 结合 IC_{50}（mM）
7	C	47	A
8	D	48	A
9	C	49	B
10	C	50	D
11	C	51	B
12	B	52	C
13	B	53	E
14	B	54	D
15	D	55	B
16	C	56	A
17	D	57	B
18	C	58	C
19	D	59	B
20	D	60	C
21	B	61	C
22	D	62	B
23	D	63	B
24	D	64	B
25	B	65	B
26	B	66	B
27	C	67	C
28	C	68	D
29	D	69	B
30	D	70	D
31	B	71	B
32	B	72	B
33	B	73	B

[2845]

化合物编号	CRBN 结合 IC_{50}（mM）	化合物编号	CRBN 结合 IC_{50}（mM）
34	A	74	C
35	B	75	B
36	B	76	D
37	A	77	D
38	B	78	C
39	A	79	B
40	B	80	B
81	E	171	B
82	E	172	D
83	D	173	D
84	A	174	C
85	B	175	D
87	B	176	C
88	D	177	C
89	C	178	C
90	B	179	E
91	C	184	C
92	A	185	C
93	B	186	B
94	A	187	B
95	B	188	C
96	B	189	B
97	A	190	B
98	A	191	D
99	B	192	D
100	B	193	D
101	B	194	D

[2846]

化合物编号	CRBN 结合 IC_{50}（mM）	化合物编号	CRBN 结合 IC_{50}（mM）
102	B	195	D
103	B	196	D
104	C	197	C
105	C	200	B
106	B	201	C
107	B	204	D
108	C	205	C
109	B	207	B
110	C	208	A
111	B	209	D
112	B	210	C
113	D	211	C
114	D	212	A
115	C	213	B
116	B	214	B
117	B	215	B
118	C	216	D
119	D	217	C
120	B	218	C
121	D	219	D
122	D	221	B
123	B	222	B
124	D	223	B
125	B	224	D
126	B	225	C
127	B	226	B
128	B	227	C

[2847]

化合物编号	CRBN 结合 IC_{50}（mM）	化合物编号	CRBN 结合 IC_{50}（mM）
129	B	228	B
130	B	229	B
131	D	230	B
132	E	231	B
133	B	232	C
139	C	233	D
140	B	234	D
141	D	235	E
142	C	236	D
143	D	237	D
144	B	238	D
145	D	239	D
146	B	299	C
147	B	300	D
148	B	301	D
149	D	302	D
154	C	170	C
155	B	303	D
156	D	304	D
157	C	305	D
158	B	306	B
159	B	307	B
160	A	308	B
161	B	309	D
162	B	310	C
163	B	311	C
164	B	312	D

[2848]

化合物编号	CRBN 结合 IC_{50}（mM）	化合物编号	CRBN 结合 IC_{50}（mM）
165	B	313	D
166	B	314	B
167	B	315	B
168	C	316	B
169	A	317	B

[2849] 体外IKZF2蛋白质印记测定

[2850] 在RPMI1640+10％ FBS+1％ P/S中培养Jurkat细胞(ATCC,目录号HB-8065)。以所需的化合物浓度(0.001、0.01、0.1、1和10μM)和DMSO作为载体对照处理化合物24小时。处理24小时后,通过离心收集细胞并在冰上的RIPA裂解缓冲液中裂解10min。在通过BCA测定(Pierce)评估蛋白质浓度后,将每个样品的等量的蛋白质装载到4％-12％ Bis-Tris凝胶(Invitrogen)中,转移到PVDF膜上并用抗IKZF2和肌动蛋白的抗体(Cell Signaling)进行免疫印迹。在与IRDye800标记的山羊抗兔IgG和IRDye680标记的山羊抗小鼠IgG(LI-COR)二级抗体一起孵育后,将膜在Odyssey检测系统(LI-COR Biosciences)上显色。使用ImageStudio软件对带强度进行定量。使用XLfit对数据进行进一步分析。IKZF2蛋白降解百分比:A(>50％);B(30％-50％);C(<30％)(表2)。

[2851] 表2.根据蛋白质印记的IKZF2降解

[2852]

化合物编号	IKZF2 降解（％）@ μM				
	0.001	0.01	0.1	1	10
21	B	A	A	A	A
26	C	C	B	B	B
33	C	A	A	A	A
34	B	B	A	A	A
35	C	C	C	C	C

[2853]

化合物编号	IKZF2 降解（%）@ μM				
	0.001	0.01	0.1	1	10
36	B	B	C	C	C
37	C	C	C	C	C
38	C	C	C	C	C
39	C	C	C	C	C
40	C	C	C	C	B
41	C	C	C	C	C
42	C	C	C	C	B
43	C	C	C	C	C
44	C	C	B	C	B
45	B	C	C	A	C
46	C	C	B	A	A
47	B	B	C	C	C
48	C	C	C	C	C
49	C	C	C	C	C

[2854] 体外IKZF2 FACS测定

[2855] 在RPMI1640+10％ FBS+1％ P/S中培养Jurkat细胞(ATCC,目录号HB-8065)。以所需的化合物浓度(0.05至10μM)和DMSO作为载体对照处理细胞24小时。在药物处理24小时后,将细胞洗涤,固定(3.7％ PFA),并用perm缓冲液(在1％ BSA溶液中的0.3％ Triton X-100)渗透。随后,将细胞用IKZF2(1:100,Cell signaling)一级抗体和Alexa 488标记的抗兔IgG(1:200,Cell Signaling)二级抗体在染色缓冲液(在PBS中的1％ BSA)中染色。使细胞在iQue流式细胞仪上成像,并使用iQue软件定量IKZF2水平。使用XLfit使用四参数剂量响应曲线对数据进行进一步分析以测定DC_{50}和D_{max}。IKZF2的半最大降解浓度值(DC50)和最大降解百分比(Dmax,％)概述于表3中。DC_{50},A:<1nM;B:1-10nM;C:10-100nM;D:100-1000nM;E:>1000nM。D_{max},A:>80％;B:60％-80％;C:40％-60％;D:20％-40％;E:<20％。

[2856] 表3.根据FACS的IKZF2降解

[2857]

化合物编号	IKZF2 FACS	
	DC_{50}（nM）	D_{max}（%）
1	C	B
2	D	C
3	C	C
4	E	D
5	C	C
6	C	B
7	C	C
8	C	C
9	C	C
10	B	C
11	D	C
12	D	C
13	C	D
14	C	C
15	C	D
16	C	C
17	C	D
18	D	C
19	D	D
20	C	D
22	E	D
23	C	D
24	C	D

[2858]

化合物编号	IKZF2 FACS	
	DC_{50}（nM）	D_{max}（%）
25	E	E
27	C	C
31	E	E
51	E	D
52	C	C
53	E	D
54	A	A
55	A	A
56	B	B
105	B	A
116	B	A
117	B	A
119	B	A
121	C	A
128	B	A
129	B	A
151	B	A
158	C	A
161	C	B
162	C	A
163	B	A
164	C	A
170	C	B
176	B	B
180	C	A
181	B	A
182	C	B

[2859]

化合物编号	IKZF2 FACS	
	DC_{50}（nM）	D_{max}（%）
186	B	A
187	B	A
189	B	A
193	B	C
199	C	B
203	B	A
205	D	B
206	B	A
209	C	A
210	B	A
211	C	B
212	C	A
215	C	A
216	D	B
218	C	B
220	C	C
221	B	A
222	B	A
223	B	A
226	B	A
227	C	A
228	C	B
229	B	B
230	B	A
232	C	B
236	E	E
237	C	C

[2860]

化合物编号	IKZF2 FACS	
	DC_{50}（nM）	D_{max}（%）
239	C	B
240	B	A
242	B	A
245	B	C
246	B	A
248	A	A
249	B	A
250	B	B
254	C	B
255	B	A
260	B	A
261	B	A
264	C	C
265	B	B
266	B	A
268	B	A
269	B	A
270	B	A
272	B	A
274	B	B
275	C	B
276	B	A
277	B	A
280	C	B
282	C	A
283	B	A
284	C	B

[2861]

化合物编号	IKZF2 FACS	
	DC_{50}（nM）	D_{max}（%）
288	C	B
289	B	A
290	C	B
291	A	A
292	B	A
293	B	A
295	B	A
307	B	A
314	B	A
318	B	A

[2862] 体外IKZF2 HiBit测定

[2863] 经由CRISPR/Cas9介导的将HiBiT肽标签(Promega™)插入IKZF2基因座的N末端(Neon™转染系统),将HiBiT蛋白标记系统应用于经修饰的HEK293T Flp-in-HiBiT细胞(多克隆)。测试化合物和参考化合物从1mM开始稀释3倍,共11个剂量。使用ECHO550将25nL的稀释的化合物转移到测定板(Corning3570)上,最终DMSO浓度为0.1%。将细胞以3000/25mL/孔接种到化合物板上。然后将其在TC培养箱中孵育6小时。计算进行所需实验所需的Nano-Glo®HiBiT裂解试剂的量。使Nano-Glo®HiBiT裂解试剂达到室温。将LgBiT蛋白以1:100稀释,并将Nano-Glo®HiBiT裂解底物以1:50稀释至适当体积的室温Nano-Glo®HiBiT裂解缓冲液中。根据布局,将15mL的检测试剂(或不含LgBiT)分配到相应的孔中。然后将板在室温振荡10min。短暂离心后,在Envision上读取板。在指定时间点,使用Nano-Glo®HiBiT裂解检测系统(Promega™)来检测经处理细胞中HiBiT标签的生物发光:标签的丰度与发光水平成正比。在相对于DMSO归一后,绘制剂量响应曲线(GraphPad Prism),以确定每种化合物达到50% HiBiT-Helios降解时的浓度点。计算从最高浓度点到最低浓度点的降解程度(发光范围),以确定D_{max}。

[2864] 体外IKZF1 HiBit测定

[2865] 经由CRISPR/Cas9介导的将HiBiT肽标签(Promega™)插入IKZF2基因座的N末端(Neon™转染系统),将HiBiT蛋白标记系统应用于经修饰的细胞:经修饰的HEK293T Flp-in-HiBiT-IKZF1稳定细胞系(多克隆)。

[2866] 将10mM的测试化合物和参考化合物(50mM的CC-92480和10mM的I-57)稀释3倍,共11个剂量。使用ECHO550将25nL的稀释的化合物转移到测定板(Corning3571)上,最终DMSO浓度为0.1%。将细胞以3000/25mL/孔接种到化合物板上。将板在TC培养箱中孵育6小时。计算进行所需实验所需的Nano-Glo®HiBiT裂解试剂的量。使Nano-Glo®HiBiT裂解试剂达到室温。将LgBiT蛋白以1:100稀释,并将Nano-Glo®HiBiT裂解底物以1:50加入适当

体积的室温Nano-Glo®HiBiT裂解缓冲液中。根据布局,将15mL的检测试剂(或不含LgBiT)分配到相应的孔中。将板在室温振荡10min。短暂离心后,在Envision上读取板。在指定时间点,使用Nano-Glo®HiBiT裂解检测系统(Promega™)来检测经处理细胞中HiBiT标签的生物发光:标签的丰度与发光水平成正比。在相对于DMSO归一后,绘制剂量响应曲线(GraphPad Prism),以确定每种化合物达到50% HiBiT-Ikaros降解时的浓度点。计算从最高浓度点到最低浓度点的降解程度(发光范围),以确定D_{max}。

[2867] IKZF2和IKZF1的半最大降解浓度值(DC_{50})和最大降解百分比(D_{max},%)概述于表4中。DC_{50},A:<1nM;B:1-10nM;C:10-100nM;D:100-1000nM;E:1000-10000nM;F:>10,000nM。D_{max},A:>80%;B:60%-80%;C:40%-60%;D:20%-40%;E:<20%。

[2868] 表4.根据HiBit的IKZF2和IKZF1降解

[2869]

化合物编	IKZF2 HiBit	IKZF1 HiBit

[2870]

号	DC_{50}（nM）	D_{max}（%）	DC_{50}（nM）	D_{max}（%）
1	C	B	F	E
3	C	B	F	E
6	C	B	F	E
8	C	C	F	E
10	E	C	F	E
30	E	E	F	E
52	B	B	F	E
54	E	E	F	E
55	A	A	F	D
56	A	A	F	D
57	A	A	F	D
58	B	B	F	E
59	B	A	F	D
60	B	B	F	E
61	C	C	F	E
62	B	A	F	E
63	A	A	F	D
64	A	A	F	D
65	B	A	F	D
66	A	A	F	D
67	B	B	F	D
68	D	D	F	E
69	A	A	F	D
70	B	A	F	E
71	B	A	F	D
72	A	A	F	C
73	B	A	F	D
74	B	A	F	E

[2871]

化合物编号	IKZF2 HiBit		IKZF1 HiBit	
	DC_{50}（nM）	D_{max}（%）	DC_{50}（nM）	D_{max}（%）
75	A	A	F	D
76	A	A	F	D
77	A	A	F	D
78	A	A	F	D
79	A	A	F	D
80	A	A	FE	D
81	A	A	C	C
82	D	D	F	E
83	B	A	F	E
84	B	A	C	D
85	B	A	B	D
87	D	E	F	E
88	C	A	F	E
89	D	D	F	E
90	B	A	C	D
91	B	A	C	D
92	B	A	F	E
93	A	A	C	D
94	B	B	F	E
95	B	B	F	E
96	B	A	C	D
97	C	C	F	E
98	B	A	F	E
99	C	C	F	E
100	A	A	C	D
101	B	A	F	E
102	A	A	C	D

[2872]

化合物编号	IKZF2 HiBit		IKZF1 HiBit	
	DC_{50}（nM）	D_{max}（%）	DC_{50}（nM）	D_{max}（%）
103	B	A	C	D
104	B	A	F	D
105	B	A	E	D
106	B	A	F	E
107	C	C	F	E
108	B	B	F	E
109	A	A	B	D
110	B	A	F	E
111	C	B	F	E
112	A	A	C	D
113	A	B	C	D
114	C	D	F	E
115	C	B	F	E
116	A	A	B	D
117	B	A	F	E
118	B	C	F	E
119	A	A	E	D
120	C	A	D	D
121	B	A	F	E
122	D	D	B	D
123	B	A	C	D
124	B	A	C	D
125	C	A	D	D
126	A	A	B	C
127	B	A	D	D
128	A	A	C	D
129	A	A	C	D

[2873]

化合物编号	IKZF2 HiBit		IKZF1 HiBit	
	DC_{50}（nM）	D_{max}（%）	DC_{50}（nM）	D_{max}（%）
130	B	C	F	E
131	C	B	F	E
132	C	C	F	E
133	B	B	F	E
134	B	A	F	E
135	B	A	F	E
136	C	D	F	E
137	B	A	C	D
138	B	A	D	D
139	B	B	C	D
140	A	D	F	E
141	B	A	F	E
142	B	A	F	E
143	B	A	F	E
144	B	A	C	D
145	D	E	F	E
146	B	A	B	C
147	B	C	F	E
148	B	B	F	E
149	D	D	F	E
150	C	B	F	E
151	B	A	F	E
152	C	A	D	D
153	A	A	C	C
154	B	B	F	E
155	B	A	C	D
156	B	A	C	D

[2874]

化合物编号	IKZF2 HiBit		IKZF1 HiBit	
	DC_{50}（nM）	D_{max}（%）	DC_{50}（nM）	D_{max}（%）
157	B	A	F	E
158	C	B	F	E
159	B	B	C	D
160	C	C	F	E
161	B	B	F	E
162	C	B	D	D
163	B	B	D	D
164	C	B	D	D
165	C	B	F	E
166	B	C	F	E
167	C	B	D	D
168	D	B	E	D
169	B	A	C	C
170	B	B	F	E
171	B	B	F	E
172	C	B	D	D
173	C	B	D	D
174	B	B	C	D
175	C	B	F	E
176	B	A	C	D
177	B	B	C	D
178	B	B	D	D
179	A	A	C	C
180	B	A	B	D
181	B	A	C	C
182	B	A	F	E
183	B	A	C	C

[2875]

化合物编号	IKZF2 HiBit		IKZF1 HiBit	
	DC_{50}（nM）	D_{max}（%）	DC_{50}（nM）	D_{max}（%）
184	B	B	E	D
185	D	C	F	E
186	B	A	F	E
187	B	A	F	E
188	B	B	F	E
189	B	A	C	D
190	C	C	F	E
191	B	B	F	E
192	C	B	F	E
193	B	A	C	D
194	B	A	F	E
195	C	B	F	E
196	D	C	F	E
197	B	B	F	E
198	C	C	F	E
199	B	A	C	D
200	D	B	D	D
201	C	B	E	D
202	B	A	B	C
203	B	A	C	D
204	E	E	F	E
205	C	B	E	D
206	B	A	F	E
207	C	B	F	E
208	D	B	F	E
209	B	A	F	E
210	B	A	D	C

[2876]

化合物编号	IKZF2 HiBit		IKZF1 HiBit	
	DC_{50}（nM）	D_{max}（%）	DC_{50}（nM）	D_{max}（%）
211	C	B	F	E
212	B	B	B	D
213	D	C	B	D
214	D	B	F	E
215	C	A	D	D
216	C	B	D	D
217	B	B	F	E
218	B	B	D	D
219	C	C	D	D
220	C	B	F	E
221	B	A	F	E
222	B	A	C	D
223	A	B	B	D
224	A	B	C	C
225	A	D	F	E
226	A	A	F	E
227	B	B	F	E
228	B	B	F	E
229	B	B	F	E
230	B	B	F	E
231	C	C	B	D
232	B	B	F	E
233	F	E	F	E
234	C	B	E	D
235	B	B	D	D
236	C	D	F	E
237	C	B	B	D

[2877]

化合物编号	IKZF2 HiBit		IKZF1 HiBit	
	DC_{50}（nM）	D_{max}（%）	DC_{50}（nM）	D_{max}（%）
238	A	B	F	E
239	B	B	F	E
240	B	A	F	E
241	C	C	F	E
242	B	A	F	E
243	C	B	D	D
244	C	C	F	E
245	B	C	F	E
246	B	A	F	E
247	C	C	F	E
248	A	A	D	D
249	B	A	F	E
250	B	B	F	E
251	C	B	F	E
252	C	C	F	E
253	C	C	F	E
254	B	B	F	E
255	B	A	C	D
256	C	A	F	E
257	B	A	B	D
258	C	B	F	E
259	F	E	F	E
260	B	A	C	B
261	B	A	C	B
262	B	B	F	E
263	B	C	F	E
264	B	B	F	E

[2878]

化合物编号	IKZF2 HiBit		IKZF1 HiBit	
	DC_{50}（nM）	D_{max}（%）	DC_{50}（nM）	D_{max}（%）
265	B	A	F	E
266	B	A	C	C
267	B	B	F	E
268	A	A	C	C
269	B	A	C	D
270	A	A	F	E
271	B	A	D	D
272	B	A	C	C
273	F	E	F	E
274	A	A	E	D
275	B	B	F	E
276	B	A	F	E
277	A	A	F	E
278	F	E	F	E
279	B	B	F	E
280	C	B	F	E
281	C	B	F	E
282	B	A	E	D
283	B	A	F	E
284	B	A	C	D
285	B	D	F	E
286	B	B	F	E
287	C	B	D	D
288	B	A	F	E
289	B	A	C	C
290	B	B	F	E
291	A	A	C	C

[2879]

化合物编号	IKZF2 HiBit		IKZF1 HiBit	
	DC_{50}（nM）	D_{max}（%）	DC_{50}（nM）	D_{max}（%）
292	B	A	C	D
293	B	A	F	E
294	E	D	F	E
295	A	A	C	C
296	A	A	B	B
297	F	E	F	E
298	A	D	F	E
299	B	B	F	E
300	C	B	F	E
301	A	A	C	D
302	A	A	B	D
303	B	A	C	D
304	B	A	F	E
305	B	A	F	E
306	C	A	D	D
307	B	A	E	D
308	B	A	B	D
309	B	A	E	D
310	A	A	F	E
311	B	B	F	E
312	C	D	F	E
313	A	A	C	D
314	B	A	C	D
315	C	A	C	D
316	B	A	C	D
317	B	B	F	E
318	B	A	C	B

[2880] IKZF2降解以及对IL-2产生的评价

[2881] IKZF2对于调节性T细胞(T_{reg}细胞)的免疫抑制活性很重要,该免疫抑制活性与白细胞介素-2(IL-2)阻遏有关。IKZF2结合T_{reg}细胞中的IL-2启动子并抑制转录激活。IKZF2的敲低抑制FoxP3与IL-2启动子的结合,并在刺激后导致更高的IL-2表达。此外,IKZF2的敲除

导致小鼠出现不稳定的CD4 Treg表型,其标志是产生效应细胞因子,并且Treg中IKZF2的敲除抑制肿瘤生长。Baine I.等人,J Immunol 190,1008-1016(2013);Nakagawa,H.等人Proc National Acad Sci 113,6248-6253(2016);Yates,K.等人Proc National Acad Sci 115,201720447(2018)。

[2882] 为了测量由本公开的化合物导致的IKZF2降解是否会影响IL-2的产生,将Jurkat细胞(ATCC,目录号HB-8065)用载体对照(DMSO)或化合物处理16-24小时。处理16-24小时后,用CD3/CD28刺激珠以3:1的比率刺激细胞24小时。24小时后,收集上清液,并使用MSD V-PLEX人IL-2试剂盒(目录号K151QQD,Mesoscale)测量IL-2的浓度。预期本公开的化合物增加IL-2产生,从而增加抗肿瘤免疫性。

[2883] 原代人T_{reg}细胞中的IKZF2降解

[2884] 为了测量本公开的化合物是否可以诱导T_{reg}细胞中IKZF2的降解,将获得自健康供体的购自Milestone Biological Science and Technology Company的人外周血骨髓细胞(PBMC)用载体对照(DMSO)或化合物处理不同时间点(3-24小时)。在所需处理时间后,收集细胞并用抗CD3-APC-Cy7(克隆SP34-2,BD)、抗CD4-FITC(克隆L200,BD)、抗CD45-BV510(克隆HI30,Biolegend)和抗CD25-BV421(克隆BC96,Biolegend)在细胞染色缓冲液(Biolegend,目录号420201)中染色,用FOXP3 fix/perm缓冲液(Life Technologies,目录号00-5523-00)洗涤并固定,随后用抗IKZF2-APC(克隆22F6,BioLegend)、抗Ikaros-PE-Cy7(克隆16B5C71,BioLegend)和抗FOXP3-PE(克隆206D,Biolegend)进行细胞内染色。在Thermo Attune NxT流式细胞仪(Thermo Fisher Scientific)上获取样品。测量Treg(CD4+CD25+FOXP3+)细胞中的IKZF2平均荧光强度(MFI)和IKZF1 MFI。预期本公开的化合物降解T_{reg}细胞中的IKZF2,从而抑制T_{reg}细胞的作用。

[2885] IKZF2降解以及T_{eff}细胞增殖

[2886] 为了测量本公开的化合物是否可以经由抑制T_{reg}细胞来增强效应T细胞(T_{eff})的增殖,在载体对照(DMSO)或化合物的存在下共培养来自匹配的人供体的T_{reg}细胞和T_{eff}细胞。从获得自健康供体的购自Milestone Biological Science and Technology Company的人外周血骨髓细胞(PBMC)分离T_{reg}细胞。根据制造商的说明,使用来自Miltenyi Biotec(Cambridge,MA)的人CD4 T细胞分离试剂盒(目录号130-096-533)和人CD25微珠(目录号130-092-983),通过阴性选择进行CD4富集,然后通过阳性选择进行CD25富集。在化合物或DMSO的存在下,使用T_{reg}扩增珠(ThermoFisher,目录号11129D)或T细胞激活珠(ThermoFisher,目录号11161D)(分别以4:1或3:1的比率),在500U/mL rhIL-2的存在下,将分离的T_{reg}扩增8-14天。在T细胞激活剂珠或可溶性抗CD3抗体(30ng/mL,OKT3,Thermofisher目录号16-0037-81)的存在下,将扩增的T_{reg}细胞与来自匹配的供体的羧基荧光素琥珀酰亚胺酯(CFSE)标记的CD3+T细胞以不同的T_{reg}:CD3+T细胞比率分配在共培养中。孵育3-5天后,通过使用流式细胞术分析CD8+T细胞(抗CD8-PerCP/Cyanine5.5,克隆SK1,Biolegend)中CFSE染料的稀释度来评估CD8+T_{eff}细胞的增殖。使用Thermo Attune NxT流式细胞仪(Thermo Fisher Scientific)进行分析。在共培养期间增殖的T_{eff}细胞被鉴定为具有稀释的CFSE,并且将数据绘制为增殖的低CFSE细胞在最终培养物中的比例。预期本公开的化合物抑制T_{reg}细胞,从而增强T_{eff}细胞的增殖。

[2887] 体内药理学和功效研究

[2888] 食蟹猴

[2889] 为了确定本公开的化合物的体内功效,用单次口服剂量的载体或化合物治疗非初始食蟹猴。随时间(例如,在0小时-96小时之间的不同时间点)收集经治疗的猴子的全血并用抗CD3-APC-Cy7(克隆SP34-2,BD)、抗CD4-FITC(克隆L200,BD)、抗CD45-BV786(克隆D058-1283,Biolegend)和抗CD25-APC(克隆BC96,Biolegend)在细胞染色缓冲液(Biolegend,目录号420201)中染色,用FOXP3 fix/perm缓冲液(Life Technologies,目录号00-5523-00)洗涤并固定,随后用抗IKZF2-PE(克隆22F6,BioLegend)和抗FOXP3-BV421(克隆206D,Biolegend)进行细胞内染色。在Thermo Attune NxT流式细胞仪(Thermo Fisher Scientific)上获取样品。测量T_{reg}(CD4+CD25+FOXP3+)细胞中的IKZF2平均荧光强度(MFI)。预期本公开的化合物抑制食蟹猴中的$IKZF2^{+}T_{reg}$。

[2890] 小鼠

[2891] 为了确定本公开的化合物的体内功效,用单次口服剂量的载体或化合物治疗$CRBN^{I391V}$小鼠。使用$CRBN^{I391V}$小鼠是因为CRBN-免疫调节药物(IMiD)结合区内的单个氨基酸差异使小鼠CRBN对被IMiD降解具有抗性。小鼠CRBN中Ile 391到Val的变化恢复了IMiD诱导的IKZF3降解。Fink,E.C.等人Blood 132,1535-1544(2018);Gemechu,Y.等人P Natl Acad Sci Usa 115,11802-11807(2018)。

[2892] 1.小鼠中的IKZF2降解:在小鼠中测试不同剂量的载体和化合物并随时间(例如,在0小时-12小时之间的不同时间点)进行分析,并使用蛋白质印记进行分析以测量组织(例如,脾脏和胸腺)中残留的IKZF2的百分比。在含有Halt™蛋白酶/磷酸酶抑制剂混合物(Thermo,目录号78440)的RIPA缓冲液(Cell Signaling,目录号9806)中裂解组织。通过BCA测定(Pierce)评估蛋白质浓度后,将每个样品的等量的蛋白质装载到4%-12% Bis-Tris凝胶(Invitrogen)中,转移到硝酸纤维素膜上并用抗Helios抗体(Cell Signaling,目录号4247)和抗b-肌动蛋白抗体(Cell Signaling,目录号3700)进行免疫印迹。在与IRDye800标记的山羊抗兔IgG和IRDye680标记的山羊抗小鼠IgG(LI-COR)二级抗体一起孵育后,将膜在Odyssey检测系统(LI-COR Biosciences)上显色。预期本公开的化合物降解$CRBN^{I391V}$小鼠中的IKZF2。

[2893] 2.小鼠中的肿瘤生长抑制:为了产生癌细胞系异种移植物,向$CRBN^{I391V}$小鼠皮下植入MC38细胞(ATCC)以诱导肿瘤形成。将50% Matrigel中的MC38细胞(例如,500万个)皮下注射到$CRBN^{I391V}$小鼠中以诱导肿瘤形成。一旦肿瘤达到约80-400mm^3,就用载体对照(例如,5% DMSO、10%solutol、85%水)或化合物治疗小鼠,并且在肿瘤体积达到2000mm^3时或研究结束时(以先发生者为准)处死小鼠。每周测量肿瘤大小和动物体重2-3次。肿瘤体积(mm^3)=(长度×宽度^2)/2。使用TGI(%)=(1-((T_e-T_0)/(C_e-C_0)))′100计算肿瘤生长抑制,其中T_e=终点处的测试肿瘤体积,T_0=给药开始时的测试肿瘤体积,C_e=终点处的载体对照肿瘤体积,C_0=给药开始时的载体对照肿瘤体积。预期本公开的化合物抑制$CRBN^{I391V}$小鼠中的MC38肿瘤生长。

[2894] 通过引用并入

[2895] 本文提到的所有出版物和专利都通过引用以其整体特此并入,如同每个单独出版物或专利明确且单独地指示通过引用并入一般。在发生冲突的情况下,将以包括本文任何定义在内的本申请为准。

[2896] 等效物

[2897] 除非上下文另外明确规定,否则如在本文和所附权利要求中所用,单数形式“一个/一种(a)”、“一个/一种(an)”和“该(the)”包括复数指示物。因此,例如,提及“一种药剂”包括多种这样的药剂,并且提及“该细胞”包括提及一个或多个细胞(或多个细胞)及本领域技术人员已知的其等效物,等等。

[2898] 虽然已经论述了本发明的具体实施方案,但以上说明书是说明性的而不是限制性的。在回顾本说明书和下文权利要求时,本发明的许多变化将对于本领域技术人员变得显而易见。应通过参考权利要求及其等效物的完整范围、说明书以及此类变化来确定本发明的完整范围。