



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 117062811 A

(43) 申请公布日 2023. 11. 14

(21) 申请号 202280022964.9

(22) 申请日 2022.06.01

(30) 优先权数据

63/196,422 2021.06.03 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.09.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2022/055131 2022.06.01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/254362 EN 2022.12.08

(71) 申请人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 S·波纳齐 A·塞尔尼延科

J·S·柯布 J·杜赫斯特

J·R·克里根 M·宋

N·M-F·汤姆森 P·Y·汀

G·奥布赖恩

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

专利代理师 张朔 黄革生

(51) Int.Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

权利要求书24页 说明书176页

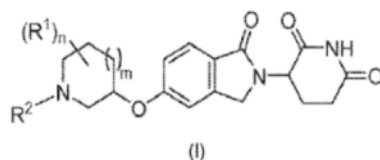
序列表4页 附图1页

(54) 发明名称

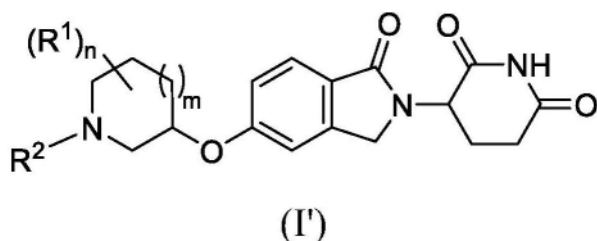
3-(1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
衍生物及其医疗用途

(57) 摘要

本申请涉及式(I)的化合物和包含这些化合物的药物组合物以及它们在降低宽间隔锌指基序(WIZ)表达水平或诱导胎儿血红蛋白(HbF)表达以及在治疗遗传性血液病(例如血红蛋白病,例如 β -血红蛋白病)诸如镰状细胞病和 β -地中海贫血中的用途。



1. 一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中:



每个 R^1 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基、卤代、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基和 C_1 - C_6 烷氧基;或者同一碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基;或者相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的相邻碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基;或者不相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的不相邻碳原子一起形成桥环;

R^2 选自氢、 C_3 - C_{11} 环烷基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_{10} 烷基、 $-SO_2R^6$ 、 $-C(=O)-R^{2a}$ 、 $-C(=O)-O-R^{2a}$ 和 $-C(=O)NR^{2b}R^{2c}$,

其中所述 C_3 - C_{11} 环烷基、4至11元杂环基、 C_2 - C_6 炔基和 C_1 - C_{10} 烷基各自独立地被出现0-5次的 R^3 取代;

R^{2a} 选自 C_1 - C_6 烷基和包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至6元杂环基;

R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基;

每个 R^3 独立地选自 C_1 - C_6 烷氧基、卤代、 C_6 - C_{10} 芳基、包含1-4个独立地选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、和 C_3 - C_8 环烷基,其中所述 C_6 - C_{10} 芳基、5至10元杂芳基、4至11元杂环基和 C_3 - C_8 环烷基各自独立地被出现0-4次的 R^4 取代;

每个 R^4 独立地选自 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤代和 C_3 - C_8 环烷基,其中所述 C_3 - C_8 环烷基被出现0-3次的 R^5 取代;

每个 R^5 独立地选自 $-CN$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基和 C_1 - C_6 卤代烷基;

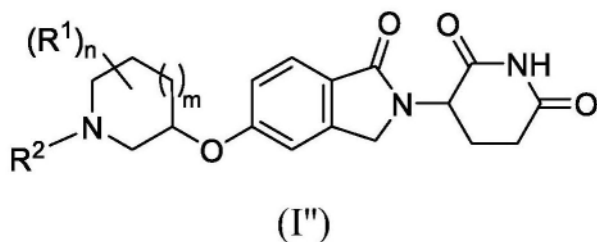
R^6 选自 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_6 烷基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至6元杂环基、和 C_6 - C_{10} 芳基;

n是0、1、2、3、4或5;并且

m是0、1或2;

条件是所述式(I')的化合物不包括3-(1-氧代-5-(吡咯烷-3-基氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。

2. 一种式(I'')的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中:



每个 R^1 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基、卤代、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基和 C_1 - C_6 烷氧基；或者同一碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基；或者相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的相邻碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基；或者不相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的不相邻碳原子一起形成桥环；

R^2 选自氢、 C_3 - C_{11} 环烷基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_{10} 烷基、 $-SO_2R^6$ 、 $-C(=O)-R^{2a}$ 、 $-C(=O)-O-R^{2a}$ 和 $-C(=O)NR^{2b}R^{2c}$ ，

其中所述 C_3 - C_{11} 环烷基、4至11元杂环基、 C_2 - C_6 炔基和 C_1 - C_{10} 烷基各自独立地被出现0-5次的 R^3 取代；

R^{2a} 选自 C_1 - C_6 烷基和包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至6元杂环基；

R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基；

每个 R^3 独立地选自 C_1 - C_6 烷氧基、卤代、 C_6 - C_{10} 芳基、包含1-4个独立地选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、和 C_3 - C_8 环烷基，其中所述 C_6 - C_{10} 芳基、5至10元杂芳基、4至11元杂环基和 C_3 - C_8 环烷基各自独立地被出现0-4次的 R^4 取代；

每个 R^4 独立地选自 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤代和 C_3 - C_8 环烷基，其中所述 C_3 - C_8 环烷基被出现0-3次的 R^5 取代；

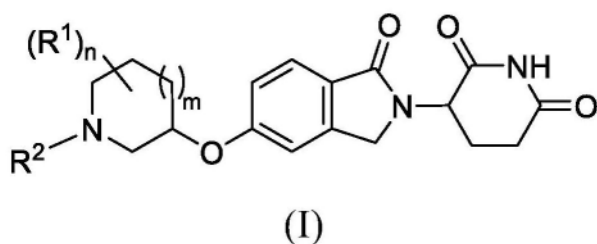
每个 R^5 独立地选自 $-CN$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基和 C_1 - C_6 卤代烷基；

R^6 选自 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_6 烷基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至6元杂环基、和 C_6 - C_{10} 芳基；

n 是0、1、2、3、4或5；并且

m 是1或2。

3. 一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体，其中：



每个 R^1 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基、卤代、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基和 C_1 - C_6 烷氧基；或者同一碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基；或者相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的相邻碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基；或者不相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的不相邻碳原子一起形成桥环；

R^2 选自氢、 C_3 - C_{11} 环烷基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基和 C_1 - C_{10} 烷基，

其中所述 C_3 - C_{11} 环烷基、4至11元杂环基、 C_2 - C_6 炔基和 C_1 - C_{10} 烷基各自独立地被出现0-5次的 R^3 取代；

每个 R^3 独立地选自 C_1 - C_6 烷氧基、卤代、 C_6 - C_{10} 芳基、包含1-4个独立地选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、和 C_3 - C_8 环

基,其中所述 C_6-C_{10} 芳基、5至10元杂芳基、4至11元杂环基和 C_3-C_8 环烷基各自独立地被出现0-4次的 R^4 取代;

每个 R^4 独立地选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤代和 C_3-C_8 环烷基,其中所述 C_3-C_8 环烷基被出现0-3次的 R^5 取代;

每个 R^5 独立地选自 $-CN$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羟基和 C_1-C_6 卤代烷基;

n 是0、1、2、3或4;并且

m 是0、1或2;

条件是所述式(I)的化合物不包括3-(1-氧代-5-(吡咯烷-3-基氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中 m 是1或2。

5. 根据权利要求1至3中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中

R^2 选自 C_3-C_{11} 环烷基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基和 C_1-C_{10} 烷基,其中所述 C_3-C_{11} 环烷基、4至11元杂环基、 C_2-C_6 炔基和 C_1-C_{10} 烷基各自独立地被出现0-5次的 R^3 取代;

每个 R^3 独立地选自 C_1-C_6 烷氧基、卤代、 C_6-C_{10} 芳基、包含1-4个独立地选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、和 C_3-C_8 环烷基,其中所述 C_6-C_{10} 芳基、5至10元杂芳基、4至11元杂环基和 C_3-C_8 环烷基各自独立地被出现0-4次的 R^4 取代;

每个 R^4 独立地选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤代和 C_3-C_8 环烷基,其中所述 C_3-C_8 环烷基被出现0-3次的 R^5 取代;

每个 R^5 独立地选自 $-CN$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羟基和 C_1-C_6 卤代烷基;

n 是0、1、2、3或4;并且

m 是0、1或2,例如 m 是1或2。

6. 根据权利要求1至3和5中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中:

每个 R^1 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、羟基、卤代、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基和 C_1-C_6 烷氧基;或者同一碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3-C_8 环烷基;或者相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的相邻碳原子一起形成 C_3-C_8 环烷基;或者不相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的不相邻碳原子一起形成桥环;

R^2 选自氢、 C_3-C_{11} 环烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基和 C_1-C_{10} 烷基,

其中所述 C_3-C_{11} 环烷基、4至11元杂环基、 C_2-C_6 炔基和 C_1-C_{10} 烷基各自独立地被出现0-5次的 R^3 取代;

每个 R^3 独立地选自 C_1-C_6 烷氧基、卤代、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、和 C_3-C_8 环烷基,其中所述4至11元杂环基和 C_3-C_8 环烷基各自独立地被出现0-4次的 R^4 取代;

每个 R^4 独立地选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤代和 C_3-C_8 环烷基,其中所述 C_3-C_8 环烷基

被出现0-3次的 R^5 取代；

每个 R^5 独立地选自-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基和 C_1 - C_6 卤代烷基；

n 是0、1、2、3或4；并且

m 是0、1或2，例如 m 是1或2。

7. 根据权利要求1至3、5和6中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体，其中：

每个 R^1 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基、卤代和 C_1 - C_6 烷氧基；或者同一碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基；或者相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的相邻碳原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基；或者不相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的不相邻碳原子一起形成 C_1 - C_3 亚烷基桥环；

R^2 选自氢、 C_3 - C_{11} 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基和 C_1 - C_{10} 烷基，

其中所述 C_3 - C_{11} 环烷基、 C_2 - C_6 炔基和 C_1 - C_{10} 烷基各自独立地被出现0-5次的 R^3 取代；

每个 R^3 独立地选自 C_1 - C_6 烷氧基、卤代、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、和 C_3 - C_8 环烷基，其中所述4至11元杂环基和 C_3 - C_8 环烷基各自独立地被出现0-3次的 R^4 取代；

每个 R^4 独立地选自 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤代和 C_3 - C_8 环烷基；

n 是0、1、2、3或4；并且

m 是0、1或2，例如 m 是1或2。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体，其中：

每个 R^1 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基、氟和 C_1 - C_6 烷氧基；或者同一碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基；或者相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的相邻碳原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基；或者不相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的不相邻碳原子一起形成 C_1 - C_2 亚烷基桥环；

R^2 选自氢、 C_3 - C_{11} 环烷基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、 C_2 - C_6 炔基和 C_1 - C_6 烷基，

其中所述 C_3 - C_{11} 环烷基被出现0-3次的 R^3 取代，其中所述 C_1 - C_6 烷基被出现0-1次的 R^{3a} 取代，并且其中所述 C_2 - C_6 炔基被出现0-1次的 R^{3b} 取代；

每个 R^3 独立地选自 C_1 - C_6 烷氧基和氟；

R^{3a} 选自包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、和 C_3 - C_8 环烷基，其中所述4至11元杂环基和 C_3 - C_8 环烷基各自独立地被出现0-3次的 R^4 取代；

R^{3b} 是 C_3 - C_8 环烷基；

每个 R^4 独立地选自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、氟和 C_3 - C_8 环烷基；

n 是0、1、2或3；并且

m 是1。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体，其中：

每个 R^1 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基、氟和 C_1 - C_6 烷氧基；或者同一碳原子上的2个 R^1 与

它们所附接的同一碳原子一起形成C₃-C₆环烷基；

R²选自C₃-C₈环烷基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至6元杂环基、C₂-C₆炔基和C₁-C₆烷基，

其中所述C₃-C₈环烷基被出现0-3次的R³取代，其中所述C₁-C₆烷基被出现0-1次的R^{3a}取代，并且其中所述C₂-C₆炔基被出现0-1次的R^{3b}取代；

每个R³独立地选自C₁-C₆烷氧基和氟；

R^{3a}是C₃-C₈环烷基，其中所述C₃-C₈环烷基被出现0-3次的R⁴取代；

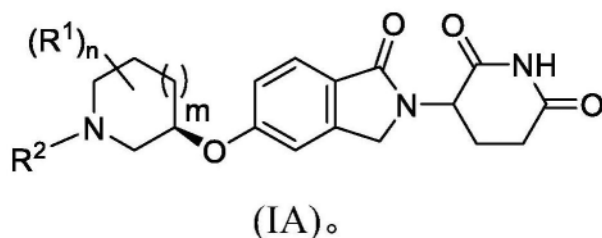
R^{3b}是C₃-C₈环烷基；

每个R⁴独立地选自C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、氟和C₃-C₈环烷基；

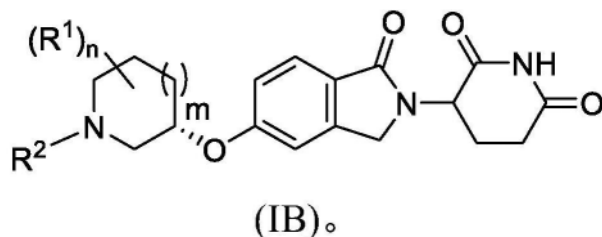
n是0、1、2或3；并且

m是1。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体，其中式(I)是式(IA)：



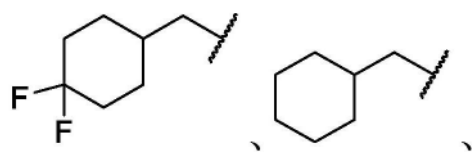
11. 根据权利要求1至9中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体，其中式(I)是式(IB)：

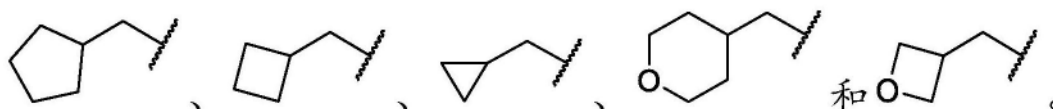


12. 根据前述权利要求中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体，其中R²是未取代的C₁-C₆烷基或-(CH₂)₂-R³，其中R³根据前述权利要求中任一项定义。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体，其中R²是未取代的C₁-C₆烷基或-(CH₂)₂-R^{3a}，其中R^{3a}根据权利要求8或9定义。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体，其中R²选自未取代的C₁-C₆烷基、





15. 根据前述权利要求中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中 R^2 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基和叔丁基。

16. 根据前述权利要求中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中 m 是1。

17. 根据前述权利要求中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中 n 是0、1、2或3,例如, n 是1。

18. 根据前述权利要求中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中 R^1 选自 C_1 - C_6 烷基、羟基、卤代和 C_1 - C_6 烷氧基;或者同一碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基。

19. 根据前述权利要求中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中 R^1 选自 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、和氟;或者同一碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基。

20. 根据权利要求1至9和12至19中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中式(I)是式(I-i),其中:



(I-i)

R^{1a} 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基;

R^{1b} 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基;

或者同一碳原子上的 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基;

R^{1c} 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基;

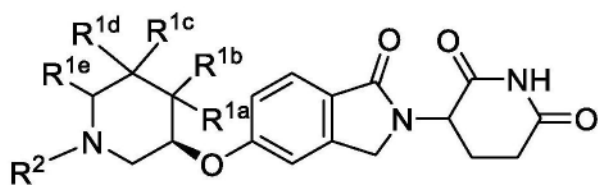
R^{1d} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 烷氧基;

或者同一碳原子上的 R^{1c} 和 R^{1d} 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基;

R^{1e} 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基;并且

R^2 根据前述权利要求中任一项定义。

21. 根据权利要求1至10和12至20中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中式(I)是式(IA-i),其中:



(IA-i)

R^{1a} 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基；

R^{1b} 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基；

或者同一碳原子上的 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基；

R^{1c} 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基；

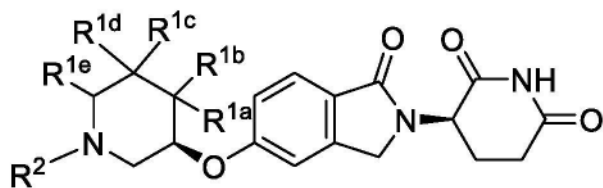
R^{1d} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 烷氧基；

或者同一碳原子上的 R^{1c} 和 R^{1d} 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基；

R^{1e} 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基；并且

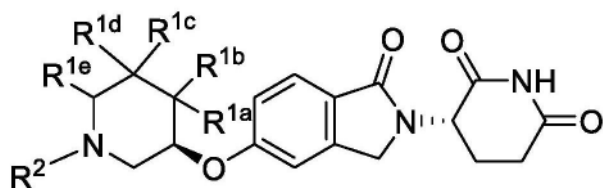
R^2 根据前述权利要求中任一项定义。

22. 根据权利要求1至10和12至21中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中式(I)是式(IA-ii):



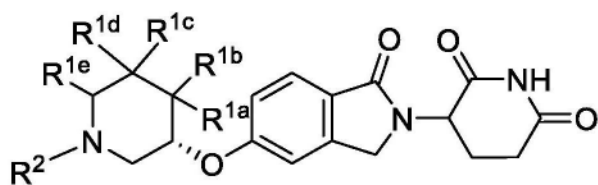
(IA-ii)。

23. 根据权利要求1至10和12至21中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中式(I)是式(IA-iii):



(IA-iii)。

24. 根据权利要求1至9和11至20中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中式(I)是式(IA-i), 其中:



(IB-i)

R^{1a} 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基；

R^{1b} 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基；

或者同一碳原子上的 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基；

R^{1c} 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基；

R^{1d} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 烷氧基；

或者同一碳原子上的 R^{1c} 和 R^{1d} 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基；

R^{1e} 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基；并且

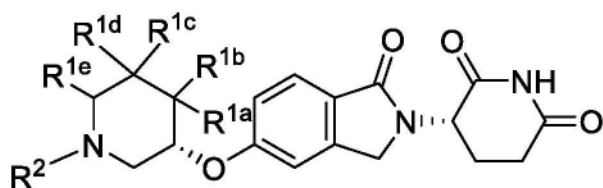
R^2 根据前述权利要求中任一项定义。

25. 根据权利要求1至9、11至20和24中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体，其中式(I)是式(II)：



(IB-ii)。

26. 根据权利要求1至9、11至20和24中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体，其中式(I)是式(III)：



(IB-iii)。

27. 根据权利要求20至26中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体，其中 R^{1a} 和 R^{1b} 都是氢。

28. 根据权利要求20至27中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体，其中 R^{1e} 是 C_1 - C_6 烷基，并且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 都是氢。

29. 根据权利要求20至26中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体，其中 R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基，或者同一碳原子上的 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_6 环

烷基,并且 R^{1c} 、 R^{1d} 和 R^{1e} 都是氢。

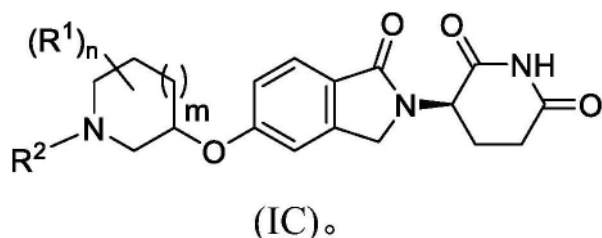
30. 根据权利要求20至26中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中 R^{1c} 和 R^{1d} 各自独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 烷氧基,或者同一碳原子上的 R^{1c} 和 R^{1d} 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基,并且 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1e} 都是氢。

31. 根据前述权利要求中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中每个 R^3 独立地选自包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、 C_3 - C_8 环烷基、和卤代,其中所述4至11元杂环基和 C_3 - C_8 环烷基各自独立地被出现0-2次的 R^4 取代;

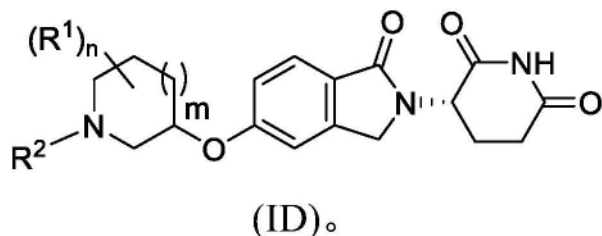
其中每个 R^4 独立地选自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤代和 C_3 - C_8 环烷基。

32. 根据前述权利要求中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中每个 R^4 独立地选自 C_1 - C_6 烷基和氟。

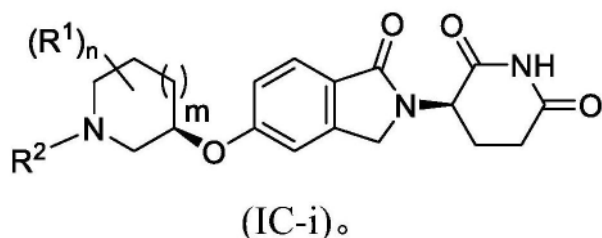
33. 根据权利要求1至9、12至19和31至32中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,具有式(IC):



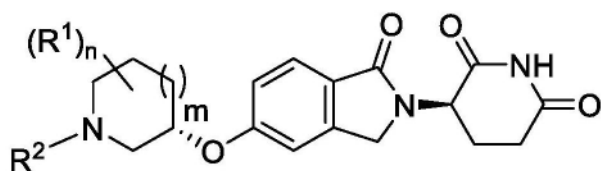
34. 根据权利要求1至9、12至19和31至32中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,具有式(ID):



35. 根据权利要求1至10、12至19和31至33中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,具有式(IC-i):

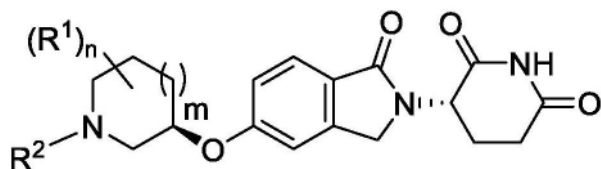


36. 根据权利要求1至9、11至19和31至33中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,具有式(IC-ii):



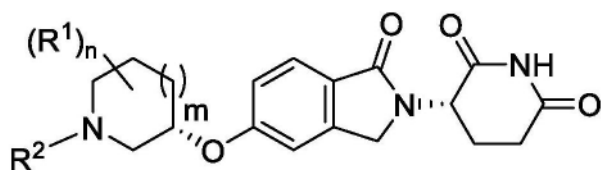
(IC-ii)。

37. 根据权利要求1至10、12至19、31至32和34中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,具有式(ID-i):



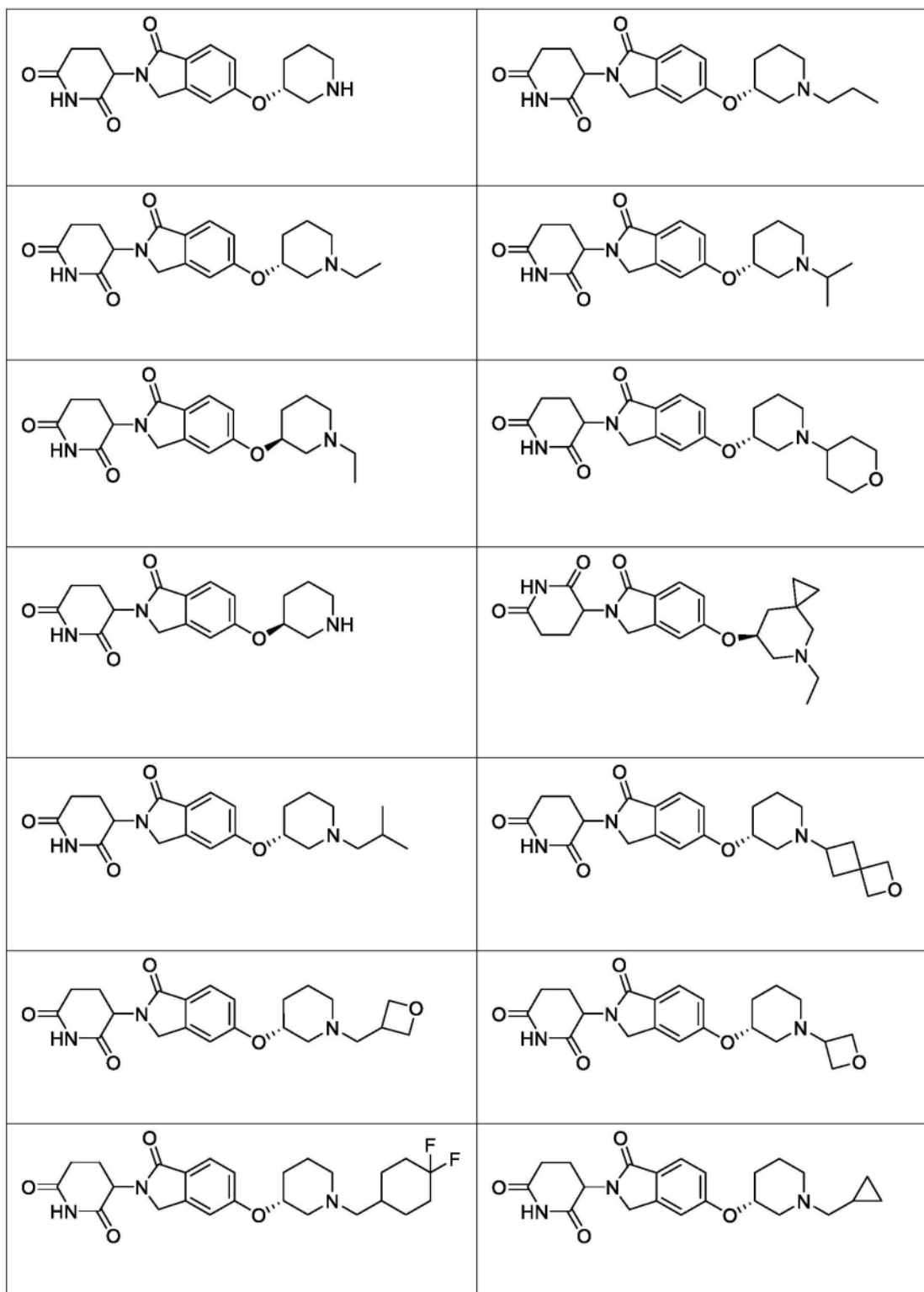
(ID-i)。

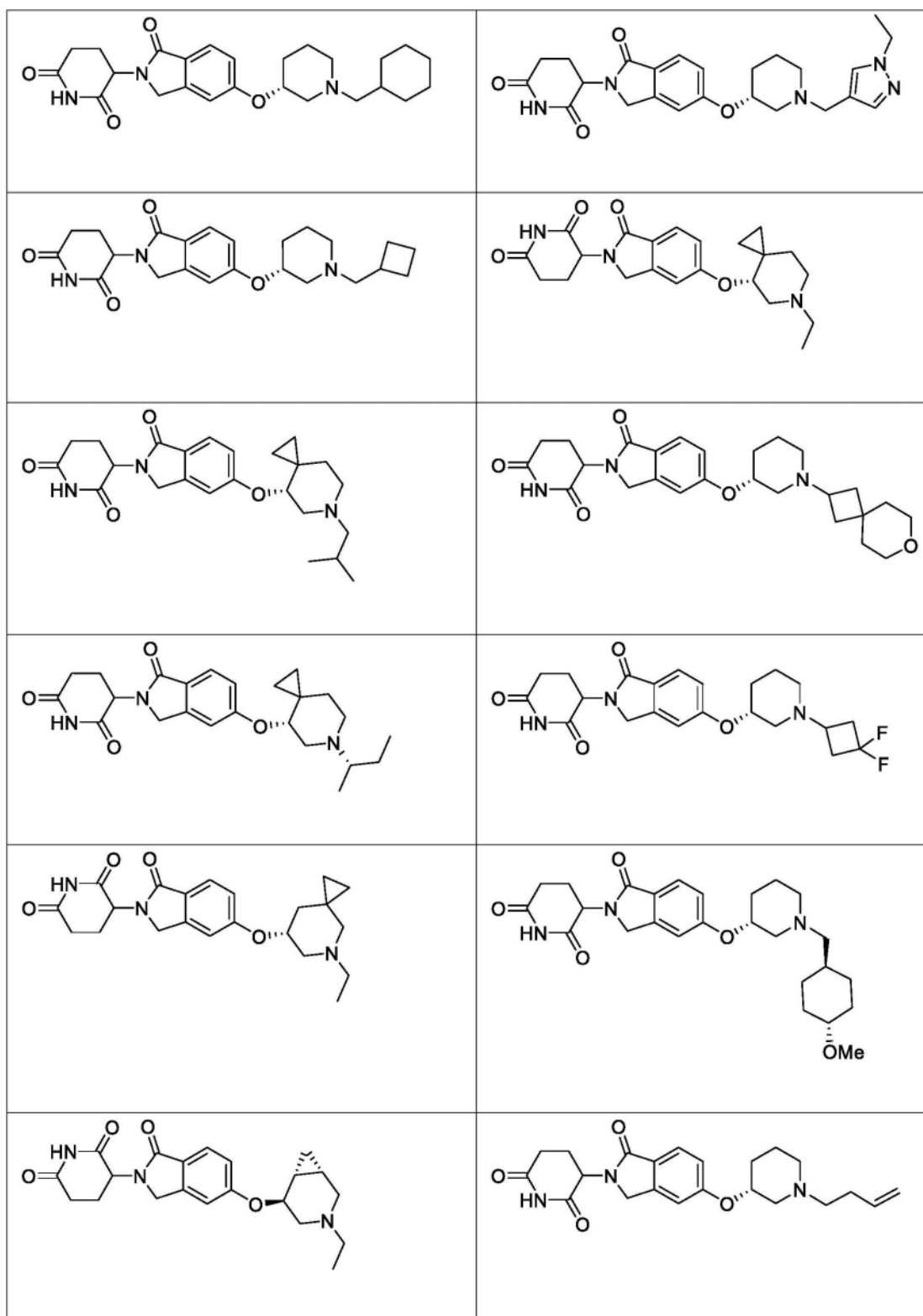
38. 根据权利要求1至9、11至19、31至32和34中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,具有式(ID-ii):

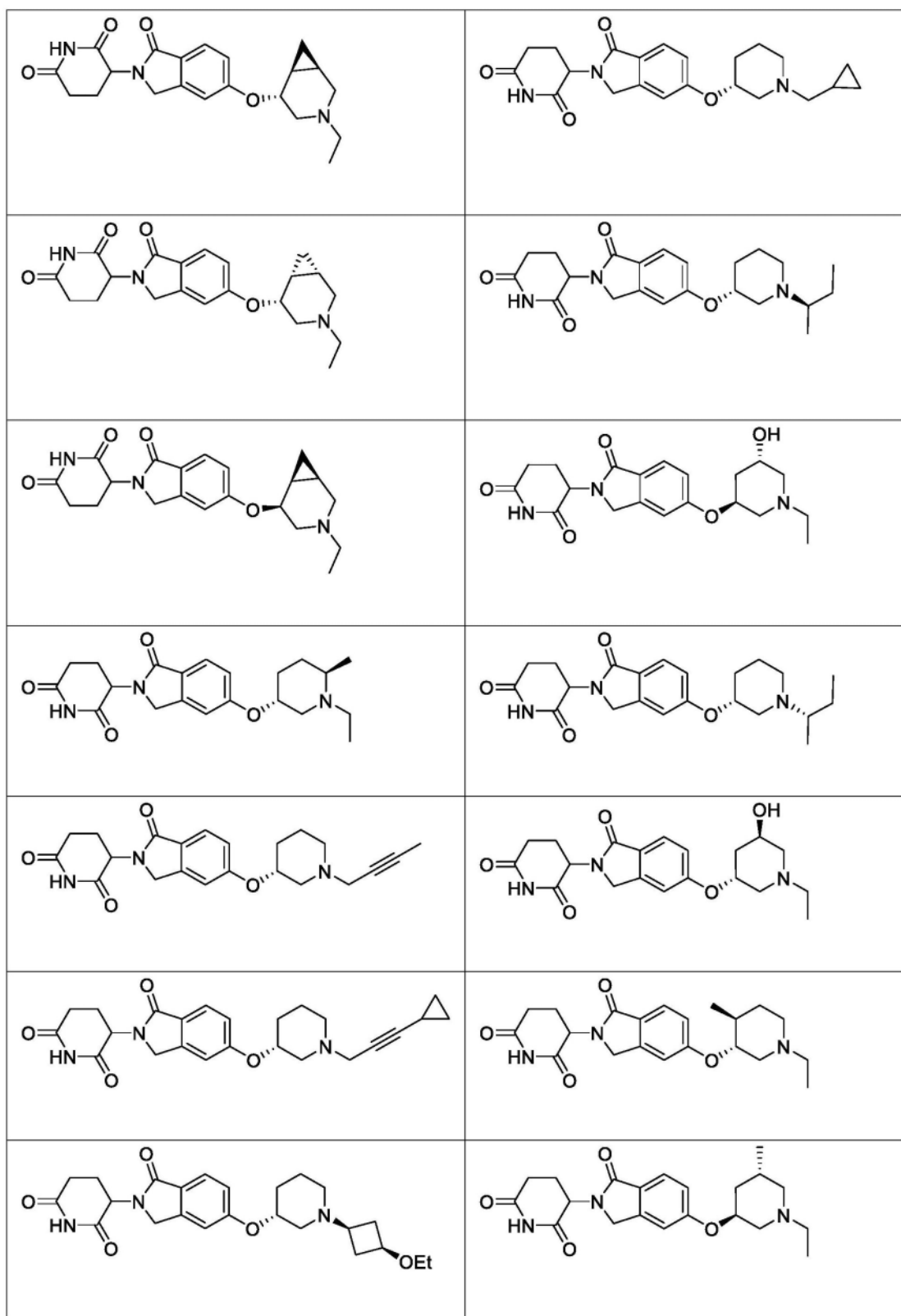


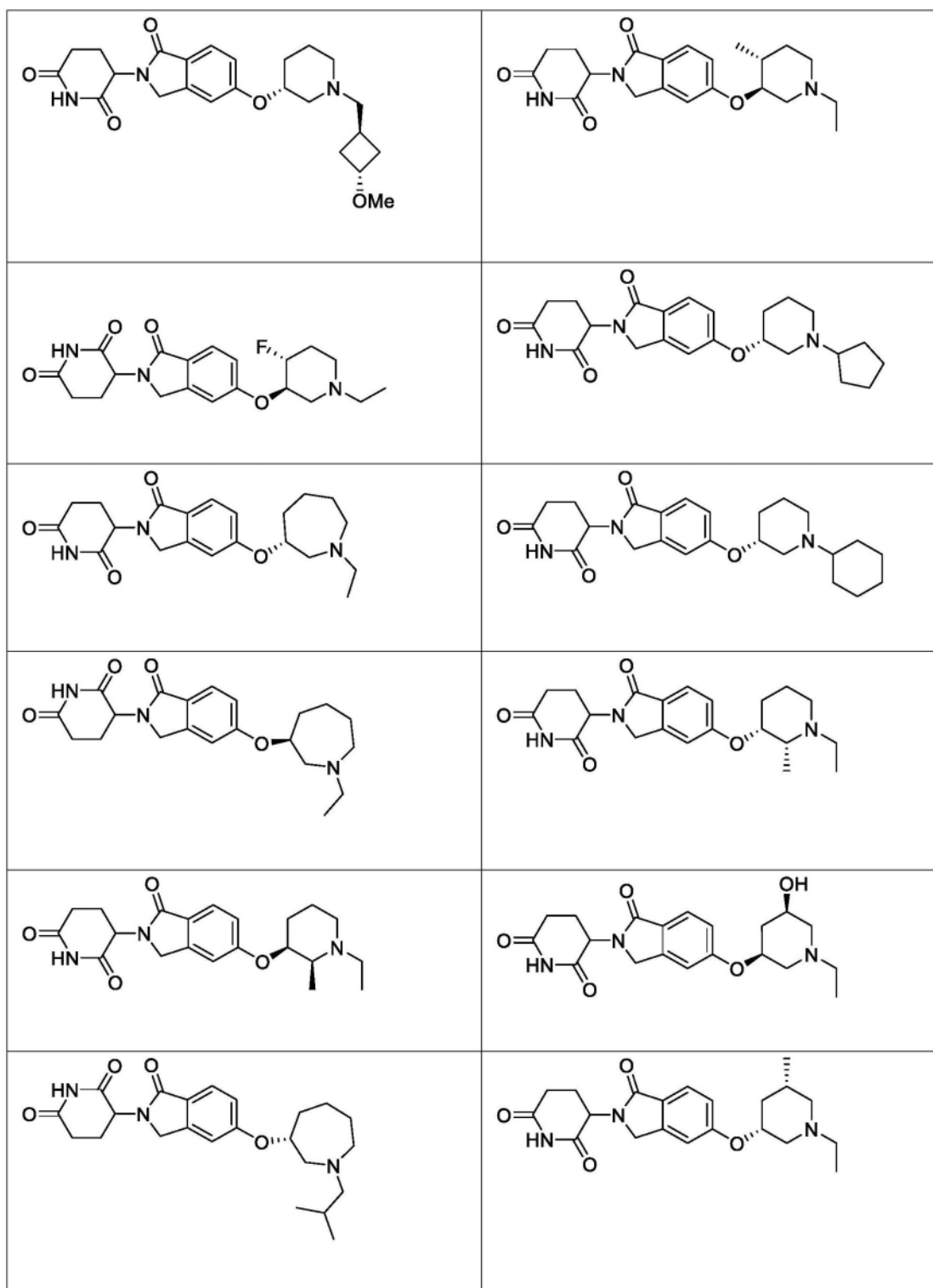
(ID-ii)。

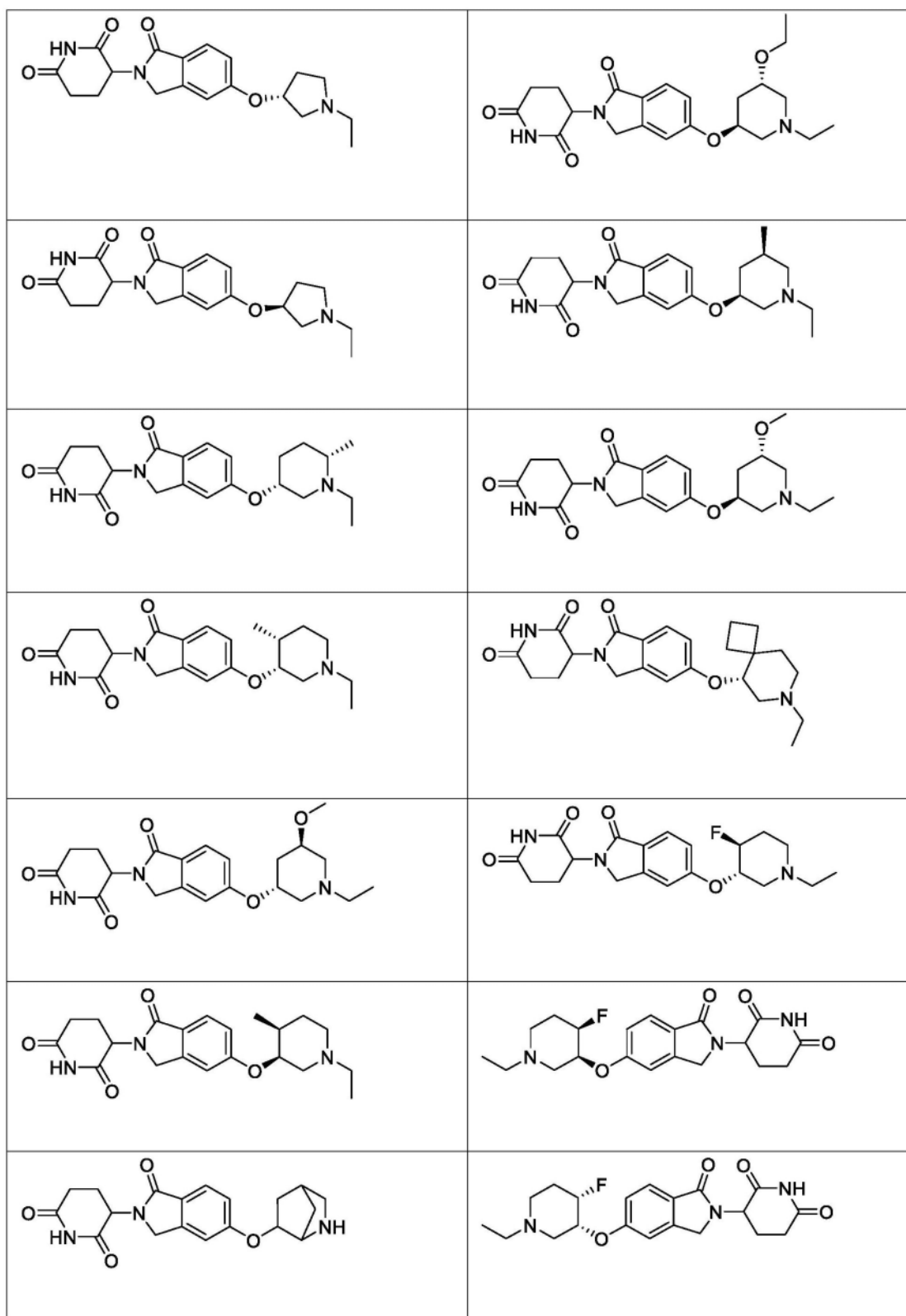
39. 根据权利要求1至3中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,选自:

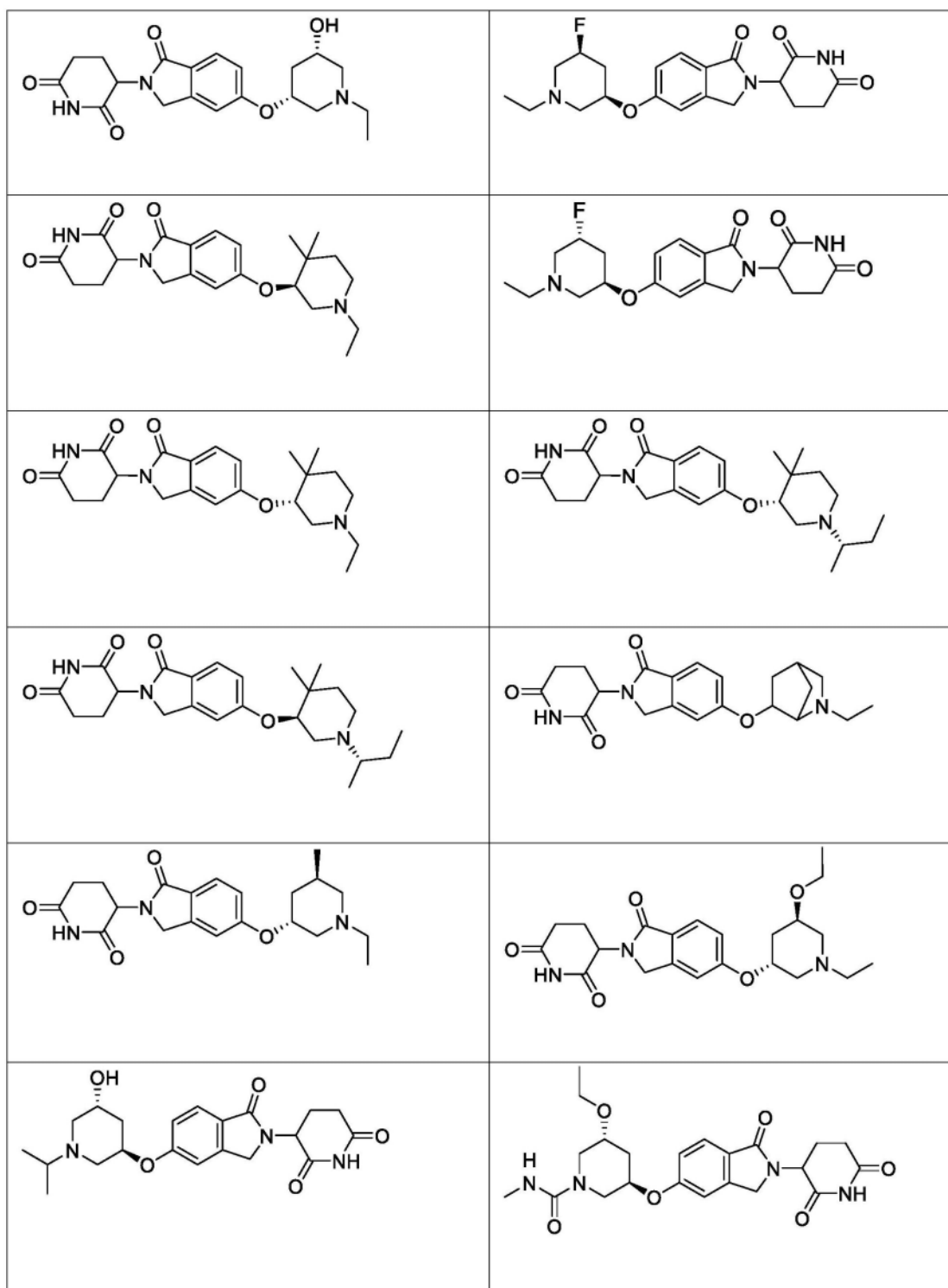


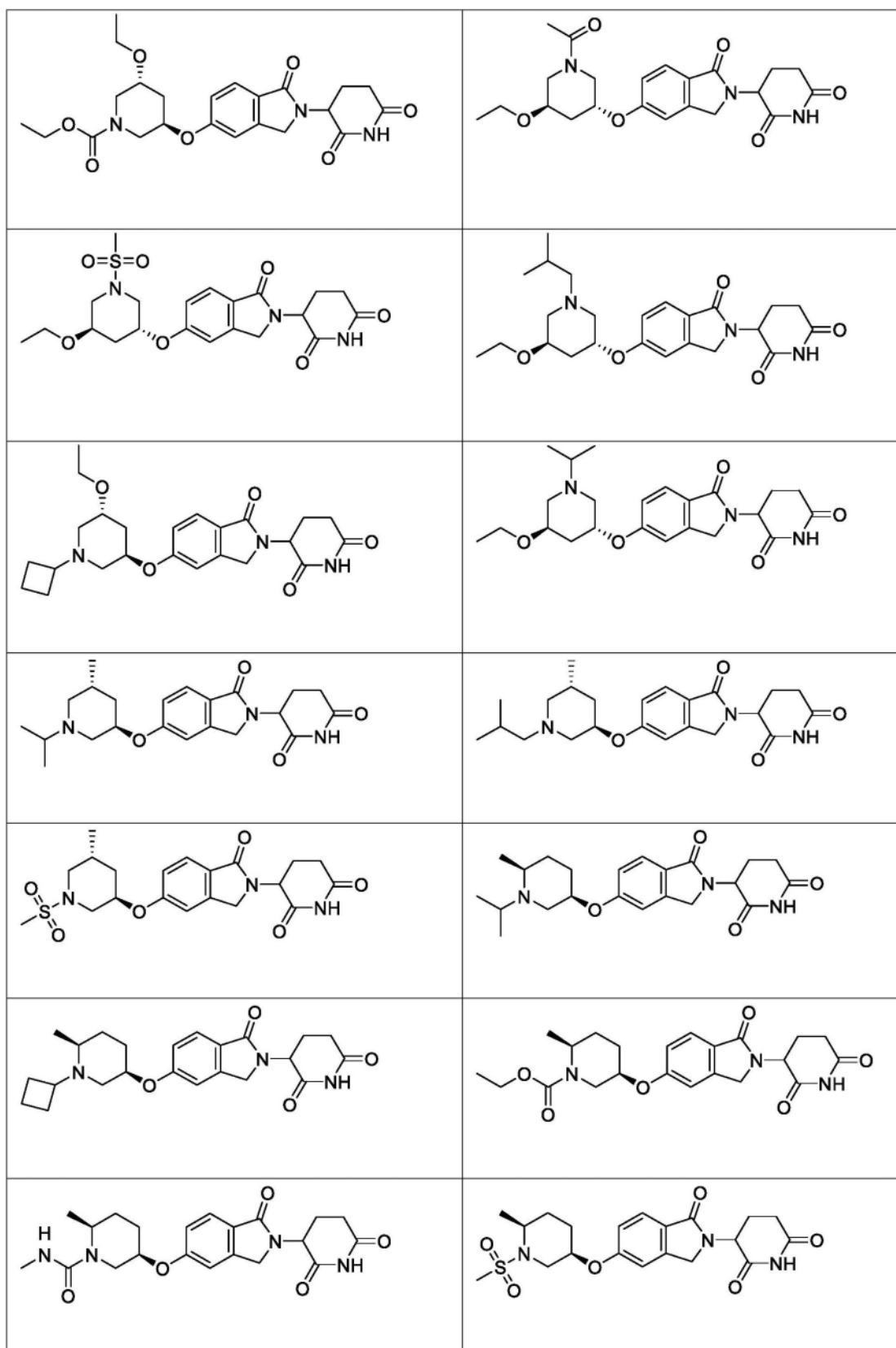


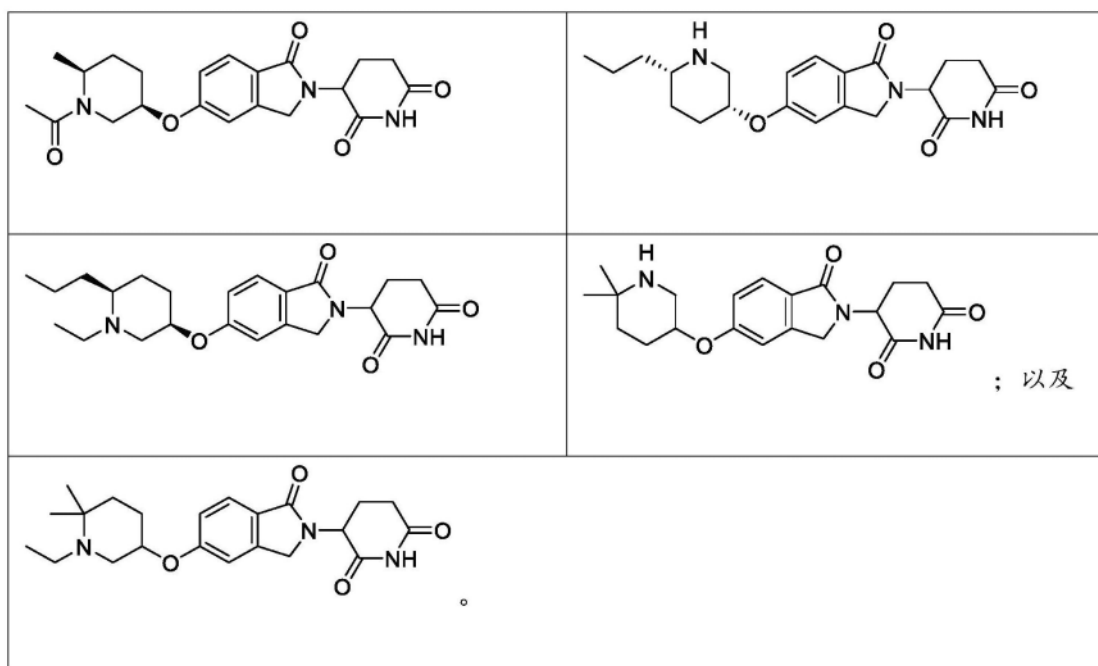








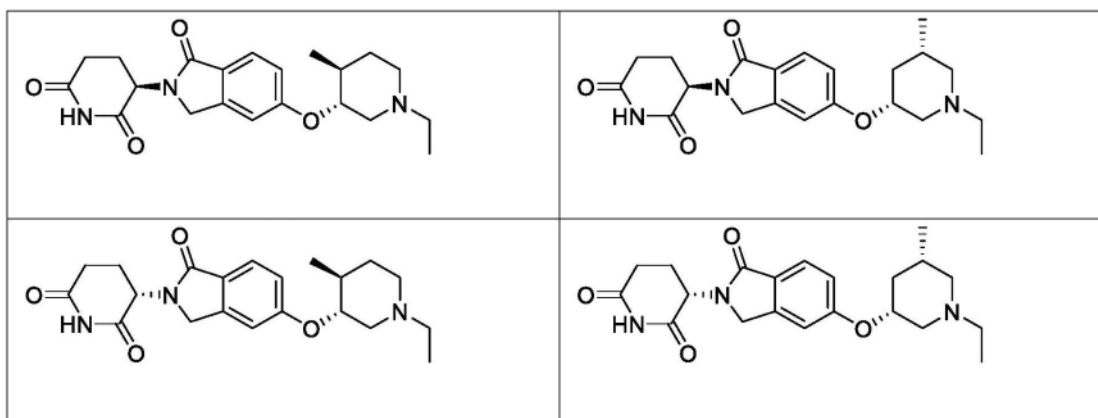


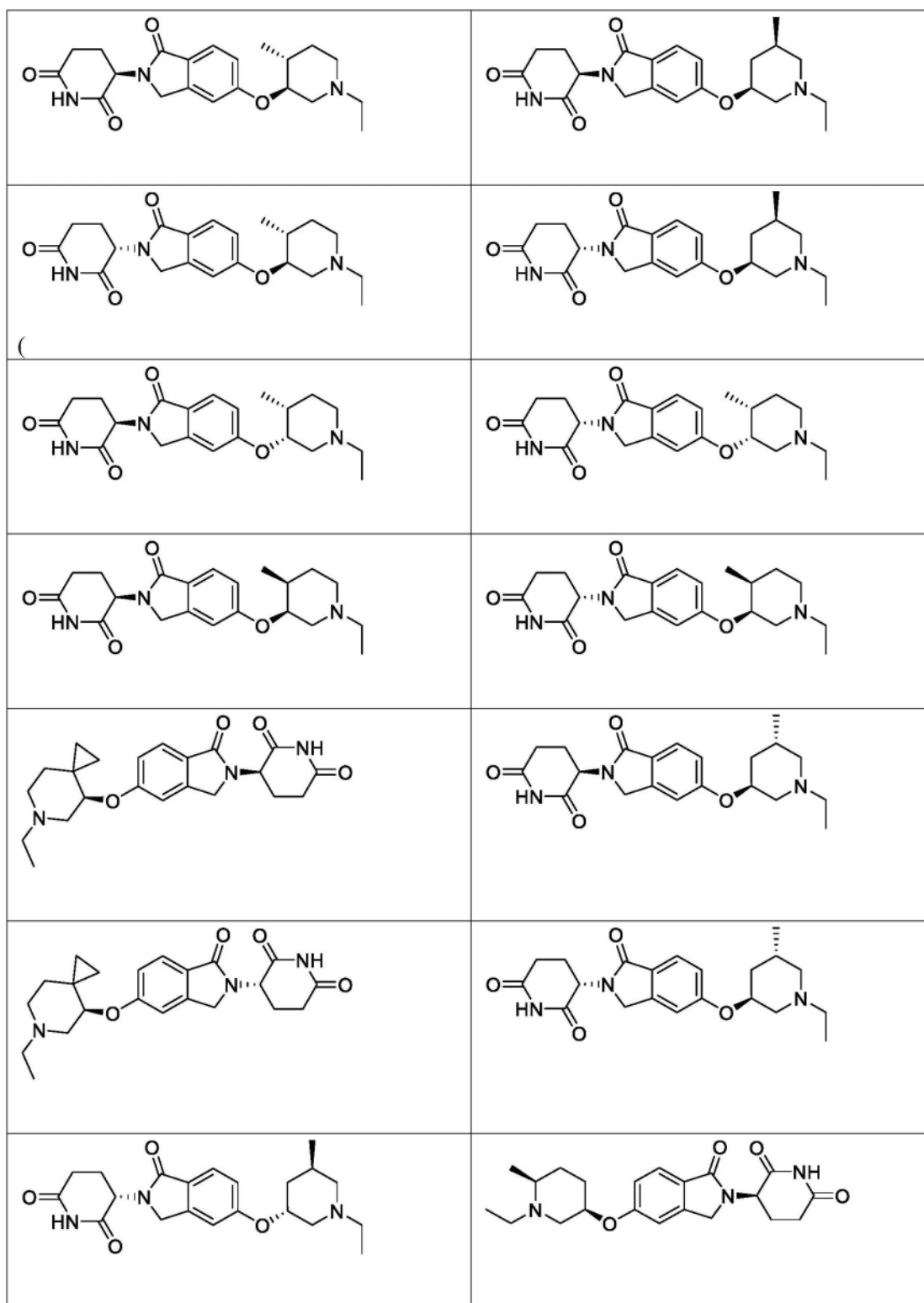


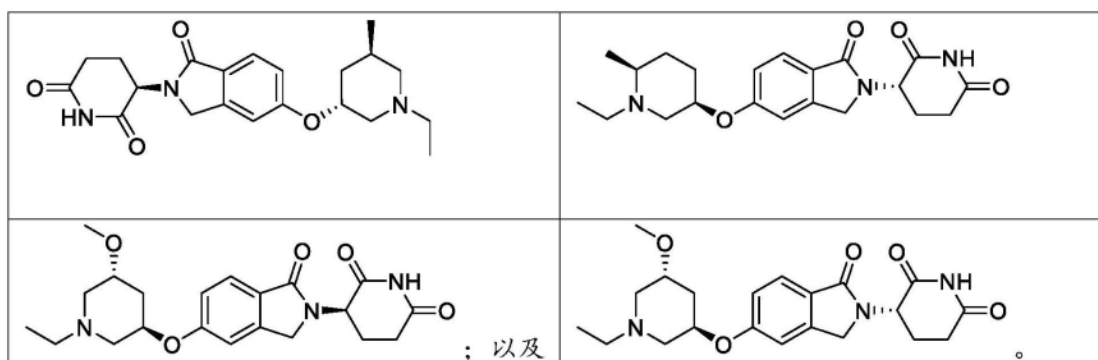
40. 根据权利要求1至3和39中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中戊二酰亚胺立体中心处的绝对构型为S。

41. 根据权利要求1至3和39中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中戊二酰亚胺立体中心处的绝对构型为R。

42. 根据权利要求1至3和39至41中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,选自:







43. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含治疗有效量的根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体, 以及药学上可接受的载剂或赋形剂。

44. 一种治疗或预防有需要的受试者的疾病或障碍的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

45. 一种降解有需要的受试者的WIZ蛋白的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

46. 一种抑制有需要的受试者的WIZ蛋白表达的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

47. 一种抑制、降低或消除WIZ蛋白的活性或WIZ蛋白表达的方法, 所述方法包括向所述受试者施用根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

48. 一种诱导或促进有需要的受试者的胎儿血红蛋白的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

49. 一种重新激活有需要的受试者的胎儿血红蛋白产生或表达的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

50. 一种增加有需要的受试者的胎儿血红蛋白表达的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

51. 一种治疗有需要的受试者的血红蛋白病例如 β -血红蛋白病的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

52. 一种治疗有需要的受试者的镰状细胞病的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

53. 一种治疗有需要的受试者的 β -地中海贫血的方法, 所述方法包括向所述受试者施

用治疗有效量的根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

54. 一种治疗受WIZ蛋白水平调节影响的疾病或障碍的方法,所述方法包括向有需要的患者施用根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

55. 一种治疗或预防有需要的受试者的受WIZ蛋白水平降低影响的障碍的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

56. 一种用于降低受试者的WIZ蛋白水平的方法,所述方法包括以下步骤:向有需要的受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

57. 根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用作药物。

58. 根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于治疗选自镰状细胞病和 β -地中海贫血的疾病或障碍。

59. 根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于治疗或预防有需要的受试者的疾病或障碍。

60. 根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于治疗或预防有需要的受试者的受WIZ蛋白水平降低影响的障碍。

61. 根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于抑制有需要的受试者的WIZ蛋白表达。

62. 根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于降解有需要的受试者的WIZ蛋白。

63. 根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于抑制、降低或消除有需要的受试者的WIZ蛋白的活性或WIZ蛋白表达。

64. 根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于诱导或促进有需要的受试者的胎儿血红蛋白。

65. 根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于重新激活有需要的受试者的胎儿血红蛋白产生或表达。

66. 根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于增加有需要的受试者的胎儿血红蛋白表达。

67. 根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于治疗有需要的受试者的血红蛋白病。

68. 根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于治疗有需要的受试者的镰状细胞病。

69. 根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于治疗有需要的受试者的 β -地中海贫血。

70. 根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于治疗受WIZ蛋白水平降低、WIZ蛋白表达抑制或WIZ蛋白降解影响的疾病或障碍的药物中的用途。

71. 根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于治疗受诱导或促进胎儿血红蛋白影响的疾病或障碍的药物中的用途。

72. 根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于治疗受重新激活胎儿血红蛋白产生或表达影响的疾病或障碍的药物中的用途。

73. 根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于治疗受增加胎儿血红蛋白表达影响的疾病或障碍的药物中的用途。

74. 根据权利要求70至73中任一项所述的用途,其中所述疾病或障碍选自镰状细胞病和 β -地中海贫血。

75. 根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于治疗受WIZ蛋白水平降低、WIZ蛋白表达抑制或WIZ蛋白降解影响的疾病或障碍的药物中的用途。

76. 根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于治疗受诱导胎儿血红蛋白影响的疾病或障碍的药物中的用途。

77. 根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于治疗受重新激活胎儿血红蛋白产生或表达影响的疾病或障碍的药物中的用途。

78. 根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于治疗受增加胎儿血红蛋白表达影响的疾病或障碍的药物中的用途。

79. 根据权利要求75至78中任一项所述的用途,其中所述疾病或障碍选自镰状细胞病和 β -地中海贫血。

80. 根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在治疗受WIZ蛋白水平降低、WIZ蛋白表达抑制或WIZ蛋白降解影响的疾病或障碍中的用途。

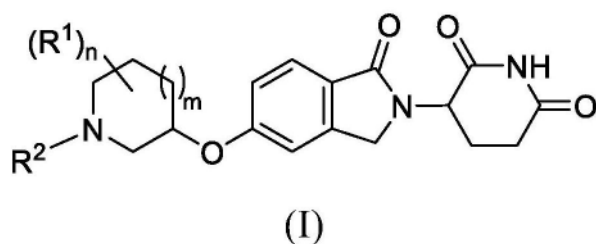
81. 根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在治疗受诱导胎儿血红蛋白、重新激活胎儿血红蛋白产生或表达或者增加胎儿血红蛋白表达影响的疾病或障碍中的用途。

82. 根据权利要求80和81中任一项所述的用途,其中所述疾病或障碍选自镰状细胞病和 β -地中海贫血。

83. 一种药物组合,所述药物组合包含根据权利要求1至42中任一项所述的化合物或其

药上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以及一种或多种另外的治疗剂。

84. 一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用作药物,其中:



每个 R^1 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基、卤代、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基和 C_1 - C_6 烷氧基;或者同一碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基;或者相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的相邻碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基;或者不相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的不相邻碳原子一起形成桥环(例如, C_1 - C_3 亚烷基桥环);

R^2 选自氢、 C_3 - C_{11} 环烷基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基和 C_1 - C_{10} 烷基,

其中所述 C_3 - C_{11} 环烷基、 C_2 - C_6 炔基和 C_1 - C_{10} 烷基各自独立地被出现0-5(或0-4、0-3、0-2、0-1)次的 R^3 取代;

每个 R^3 独立地选自 C_1 - C_6 烷氧基、卤代、 C_6 - C_{10} 芳基、包含1-4个独立地选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、和 C_3 - C_8 环烷基,其中所述 C_6 - C_{10} 芳基、5至10元杂芳基、4至11元杂环基和 C_3 - C_8 环烷基各自独立地被出现0-4次的 R^4 取代;

每个 R^4 独立地选自 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤代和 C_3 - C_8 环烷基,其中所述 C_3 - C_8 环烷基被出现0-3次的 R^5 取代;

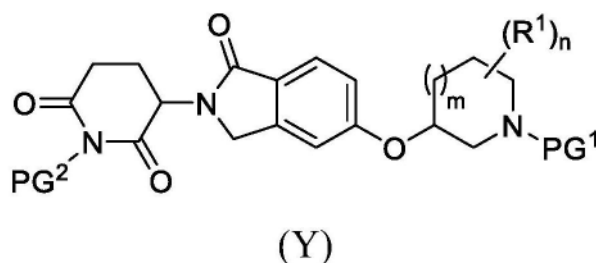
每个 R^5 独立地选自-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基和 C_1 - C_6 卤代烷基;

n 是0、1、2、3或4;并且

m 是0、1或2。

85. 根据权利要求84所述用于使用的化合物,其中所述使用根据权利要求58至69中任一项定义。

86. 一种式 (Y) 的化合物



其中每个 R^1 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基、卤代、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基和 C_1 - C_6 烷氧基;或者同一碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基;或者相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的相邻碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基;或者不相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的不相邻碳原子一起形成桥环;

n是0、1、2、3、4或5;

m是0、1或2;并且

PG¹和PG²中的每一者独立地是氮保护基团。

87. 根据权利要求86所述的化合物, 其中PG²是碱不稳定的保护基团, 并且PG¹是酸不稳定的保护基团。

88. 根据权利要求86和87中任一项所述的化合物, 其中PG²是SEM保护基团(三甲基甲硅烷基乙氧基甲基), 并且PG¹是BOC保护基团(叔丁氧基羰基)。

3- (1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮衍生物及其医疗用途

[0001] 优先权要求

[0002] 本申请要求于2021年6月3日提交的美国临时申请号63/196422的优先权权益,其披露内容通过援引以其全文并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请含有已经以ASCII格式电子递交的序列表,并且将该序列表通过援引以其全文特此并入。所述ASCII副本创建于2021年6月3日,名称为PAT059130-US-PSP_SL.txt,大小为4,096字节。

技术领域

[0005] 本披露涉及3- (5-氧基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮化合物和药物组合物以及它们在降低宽间隔锌指基序(WIZ) 蛋白表达水平和/或诱导胎儿血红蛋白(HbF) 蛋白表达水平以及在治疗遗传性血液病(血红蛋白病,例如 β -血红蛋白病) 诸如镰状细胞病和 β -地中海贫血中的用途。

背景技术

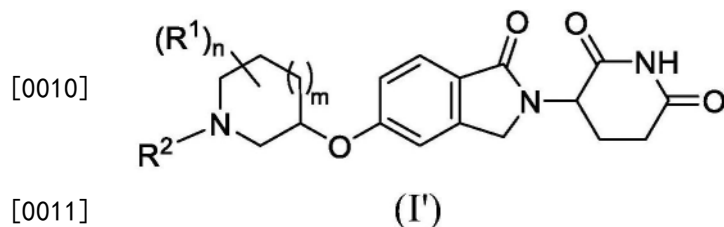
[0006] 镰状细胞病(SCD) 是一组严重的遗传性血液病,会导致红细胞扭曲成镰刀状。这些细胞可引起血流堵塞,从而导致剧烈疼痛、器官损伤和过早死亡。 β 地中海贫血是一组遗传性血液病,由 β 球蛋白合成减少或缺乏引起,从而导致贫血。

[0007] 已知胎儿血红蛋白(HbF) 诱导可改善SCD和 β -地中海贫血患者的症状,并在临床上得到了遗传学(球蛋白控制基因座和BCL11A中的单核苷酸多态性) 和药理学(羟基脲) 验证(Vinjamur,D.S.等人(2018),The British Journal of Haematology[英国血液病学杂志],180(5),630-643)。羟基脲是针对SCD的当前护理标准,并且被认为经由诱导HbF提供益处,但具有遗传毒性,引起剂量限制性嗜中性粒细胞减少症,并且应答率低于40%。临床和临床前靶向的其他机制包括抑制HDAC1/2(Shearstone等人,2016,PLoS One[公共科学图书馆],11(4),e0153767)、LSD1(Rivers等人,2018,Experimental Hematology[实验血液学],67,60-64)、DNMT1、PDE9a(McArthur等人,2019,Haematologica[血液学].doi:10.3324/haematol.2018.213462)、HRI激酶(Grevet等人,2018,Science[科学],361(6399),285-290) 和G9a/GLP(Krivega等人,2015,Blood[血液],126(5),665-672;Renneville等人,2015,Blood[血液],126(16),1930-1939)。另外,免疫调节剂泊马度胺和来那度胺在人原代红系细胞中离体(Moutouh-de Parseval,L.A.等人(2008),The Journal of Clinical Investigation[临床调查杂志],118(1),248-258) 和体内(Meiler,S.E.等人(2011),Blood[血液],118(4),1109-1112) 诱导HbF。WIZ被广泛表达,并在将G9a/GLP组蛋白甲基转移酶靶向基因组基因座以调节染色质结构和转录中发挥作用(Bian,Chen等人(2015),eLife[e生命]2015;4:e05606)。

发明内容

[0008] 本披露涉及有效降低WIZ蛋白表达水平和/或诱导胎儿血红蛋白(HbF)表达的3-(5-氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮化合物、其药学上可接受的盐、其组合物以及它们在用于以上详述的病症和目的的疗法中的用途。

[0009] 在第一方面,本披露提供了一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中:



[0012] 每个 R^1 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基、卤代、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基和 C_1 - C_6 烷氧基;或者同一碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基;或者相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的相邻碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基;或者不相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的不相邻碳原子一起形成桥环;

[0013] R^2 选自氢、 C_3 - C_{11} 环烷基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_{10} 烷基、 $-SO_2R^6$ 、 $-C(=O)-R^{2a}$ 、 $-C(=O)-O-R^{2a}$ 和 $-C(=O)NR^{2b}R^{2c}$,

[0014] 其中所述 C_3 - C_{11} 环烷基、4至11元杂环基、 C_2 - C_6 炔基和 C_1 - C_{10} 烷基各自独立地被出现0-5次的 R^3 取代;

[0015] R^{2a} 选自 C_1 - C_6 烷基和包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至6元杂环基;

[0016] R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基;

[0017] 每个 R^3 独立地选自 C_1 - C_6 烷氧基、卤代、 C_6 - C_{10} 芳基、包含1-4个独立地选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、和 C_3 - C_8 环烷基,其中所述 C_6 - C_{10} 芳基、5至10元杂芳基、4至11元杂环基和 C_3 - C_8 环烷基各自独立地被出现0-4次的 R^4 取代;

[0018] 每个 R^4 独立地选自 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤代和 C_3 - C_8 环烷基,其中所述 C_3 - C_8 环烷基被出现0-3次的 R^5 取代;

[0019] 每个 R^5 独立地选自-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基和 C_1 - C_6 卤代烷基;

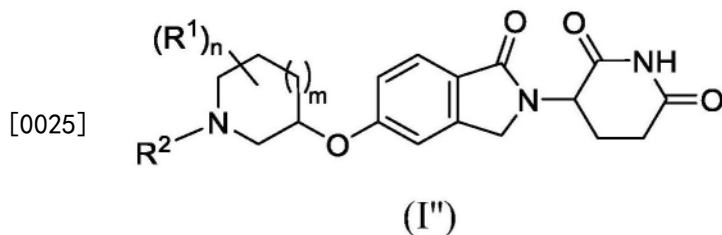
[0020] R^6 选自 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_6 烷基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至6元杂环基、和 C_6 - C_{10} 芳基;

[0021] n是0、1、2、3、4或5;并且

[0022] m是0、1或2;

[0023] 条件是式(I')不包括3-(1-氧代-5-(吡咯烷-3-基氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。

[0024] 在第二方面,本披露提供了一种式(I'')的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中:



[0026] 每个 R^1 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基、卤代、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基和 C_1 - C_6 烷氧基；或者同一碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基；或者相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的相邻碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基；或者不相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的不相邻碳原子一起形成桥环；

[0027] R^2 选自氢、 C_3 - C_{11} 环烷基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_{10} 烷基、 $-SO_2R^6$ 、 $-C(=O)-R^{2a}$ 、 $-C(=O)-O-R^{2a}$ 和 $-C(=O)NR^{2b}R^{2c}$ ，

[0028] 其中所述 C_3 - C_{11} 环烷基、4至11元杂环基、 C_2 - C_6 炔基和 C_1 - C_{10} 烷基各自独立地被出现0-5次的 R^3 取代；

[0029] R^{2a} 选自 C_1 - C_6 烷基和包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至6元杂环基；

[0030] R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基；

[0031] 每个 R^3 独立地选自 C_1 - C_6 烷氧基、卤代、 C_6 - C_{10} 芳基、包含1-4个独立地选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、和 C_3 - C_8 环烷基，其中所述 C_6 - C_{10} 芳基、5至10元杂芳基、4至11元杂环基和 C_3 - C_8 环烷基各自独立地被出现0-4次的 R^4 取代；

[0032] 每个 R^4 独立地选自 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤代和 C_3 - C_8 环烷基，其中所述 C_3 - C_8 环烷基被出现0-3次的 R^5 取代；

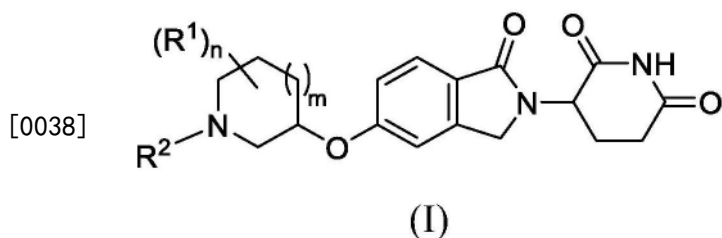
[0033] 每个 R^5 独立地选自-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基和 C_1 - C_6 卤代烷基；

[0034] R^6 选自 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_6 烷基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至6元杂环基、和 C_6 - C_{10} 芳基；

[0035] n是0、1、2、3、4或5；并且

[0036] m是1或2。

[0037] 在第三方面，本披露提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体，其中：



[0039] 每个 R^1 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基、卤代、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基和 C_1 - C_6 烷氧基；或者同一碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基；或者相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的相邻碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基；或者不相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的不相邻碳原子一起形成桥环；

[0040] R^2 选自氢、 C_3-C_{11} 环烷基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基和 C_1-C_{10} 烷基，

[0041] 其中所述 C_3-C_{11} 环烷基、4至11元杂环基、 C_2-C_6 炔基和 C_1-C_{10} 烷基各自独立地被出现0-5次的 R^3 取代；

[0042] 每个 R^3 独立地选自 C_1-C_6 烷氧基、卤代、 C_6-C_{10} 芳基、包含1-4个独立地选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、和 C_3-C_8 环烷基，其中所述 C_6-C_{10} 芳基、5至10元杂芳基、4至11元杂环基和 C_3-C_8 环烷基各自独立地被出现0-4次的 R^4 取代；

[0043] 每个 R^4 独立地选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤代和 C_3-C_8 环烷基，其中所述 C_3-C_8 环烷基被出现0-3次的 R^5 取代；

[0044] 每个 R^5 独立地选自-CN、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羟基和 C_1-C_6 卤代烷基；

[0045] n 是0、1、2、3或4；并且

[0046] m 是0、1或2；

[0047] 条件是所述式(I)的化合物不包括3-(1-氧代-5-(吡咯烷-3-基氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。

[0048] 在第四方面，本披露提供了一种药物组合物，该药物组合物包含治疗有效量的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体，以及药学上可接受的载剂或赋形剂。

[0049] 在第五方面，本披露提供了一种治疗或预防有需要的受试者的疾病或障碍的方法，该方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0050] 在第六方面，本披露提供了一种降解有需要的受试者的WIZ蛋白的方法，该方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0051] 在第七方面，本披露提供了一种抑制有需要的受试者的WIZ蛋白表达的方法，该方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0052] 在第八方面，本披露提供了一种抑制、降低或消除WIZ蛋白的活性或WIZ蛋白表达的方法，该方法包括向受试者施用式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0053] 在第九方面，本披露提供了一种诱导或促进有需要的受试者的胎儿血红蛋白的方法，该方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或

(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0054] 在第十方面,本披露提供了一种重新激活有需要的受试者的胎儿血红蛋白产生或表达的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0055] 在另一方面,本披露提供了一种增加有需要的受试者的胎儿血红蛋白表达的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0056] 在另一方面,本披露提供了一种治疗有需要的受试者的血红蛋白病(例如 β -血红蛋白病)的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0057] 在另一方面,本披露提供了一种治疗有需要的受试者的镰状细胞病的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0058] 在另一方面,本披露提供了一种治疗有需要的受试者的 β -地中海贫血的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0059] 在另一方面,本披露提供了一种治疗受WIZ蛋白水平调节影响的疾病或障碍的方法,该方法包括向有需要的患者施用式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0060] 在另一方面,本披露提供了一种治疗或预防有需要的受试者的受WIZ蛋白水平降低影响的障碍的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0061] 在另一方面,本披露提供了一种降低受试者的WIZ蛋白水平的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0062] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、

(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用作药物。

[0063] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以用于治疗疾病或障碍。

[0064] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以用于治疗选自镰状细胞病和 β -地中海贫血的疾病或障碍。

[0065] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以用于治疗或预防有需要的受试者的疾病或障碍。

[0066] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以用于治疗或预防受WIZ蛋白水平降低影响的疾病或障碍。

[0067] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以用于抑制有需要的受试者的WIZ蛋白表达。

[0068] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以用于降解有需要的受试者的WIZ蛋白。

[0069] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以用于抑制、降低或消除有需要的受试者的WIZ蛋白的活性或WIZ蛋白表达。

[0070] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以用于诱导或促进有需要的受试者的胎儿血红蛋白。

[0071] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以用于重新激活有需要的受试者的胎儿血红蛋白产生或表达。

[0072] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以用于增加有需要的受试者的胎儿血红蛋白产生或表达。

[0073] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以用于治疗或预防受WIZ蛋白表达抑制影响的疾病或障碍。

[0074] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以用于治疗或预防受WIZ蛋白降解影响的疾病或障碍。

[0075] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以用于治疗血红蛋白病。

[0076] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以用于治疗镰状细胞病。

[0077] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以用于治疗 β -地中海贫血。

[0078] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以用于治疗受胎儿血红蛋白表达增加影响的疾病或障碍。

[0079] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以用于治疗受WIZ蛋白的活性或WIZ蛋白表达抑制、降低或消除影响的疾病或障碍。

[0080] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以用于治疗受胎儿血红蛋白诱导或促进影响的疾病或障碍。

[0081] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,

以用于治疗受胎儿血红蛋白产生或表达重新激活影响的疾病或障碍。

[0082] 在另一方面,本披露提供了式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于治疗受WIZ蛋白水平降低、WIZ蛋白表达抑制或WIZ蛋白降解影响的疾病或障碍的药物中的用途。

[0083] 在另一方面,本披露提供了式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于治疗受诱导或促进胎儿血红蛋白影响的疾病或障碍的药物中的用途。

[0084] 在另一方面,本披露提供了式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于治疗受重新激活胎儿血红蛋白产生或表达影响的疾病或障碍的药物中的用途。

[0085] 在另一方面,本披露提供了式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于治疗受增加胎儿血红蛋白表达影响的疾病或障碍的药物中的用途。

[0086] 在另一方面,本披露提供了式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于治疗受WIZ蛋白水平降低、WIZ蛋白表达抑制或WIZ蛋白降解影响的疾病或障碍的药物中的用途。

[0087] 在另一方面,本披露提供了式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于治疗受诱导胎儿血红蛋白影响的疾病或障碍的药物中的用途。

[0088] 在另一方面,本披露提供了式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于治疗受重新激活胎儿血红蛋白产生或表达影响的疾病或障碍的药物中的用途。

[0089] 在另一方面,本披露提供了式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于治疗受增加胎儿血红蛋白表达影响的疾病或障碍的药物中的用途。

[0090] 在另一方面,本披露提供了式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在治疗受WIZ蛋白水平降低、WIZ蛋白表达抑制或WIZ蛋白降解影响的疾病或障碍中的用途。

[0091] 在另一方面,本披露提供了(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在治疗受诱导胎儿血红蛋白、重新激活胎儿血红蛋白产生或表达或者增加胎儿血红蛋白表达影响的疾病或障碍中的用途。

[0092] 在另一方面,本披露提供了一种药物组合,该药物组合包含(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以及一种或多种另外的治疗剂。

[0093] 本文以及在权利要求中描述了本披露的各个方面。

[0094] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术术语和科学术语均具有与本披露所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。在本说明书和权利要求书中,单数形式还包括复数,除非上下文另外明确地指示。虽然类似或等同于本文所述的那些的方法和材料可以用于本披露的实践或测试,但以下描述了合适的方法和材料。本文所提到的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献均通过援引以其全文并入,用于所有目的。本文引用的参考文献不被视为要求保护的披露内容的现有技术。在冲突的情况下,则以包括定义在内的本说明书为准。此外,这些材料、方法和实例仅仅是说明性的,而并不旨在进行限制。

[0095] 根据以下的具体实施方式和权利要求书,本文所披露的化合物、组合物和方法的其他特征和优点将显而易见。

附图说明

[0096] 图1A描绘了来自WIZ KO细胞的差异表达基因与加扰gRNA对照相比的火山图。每个点代表一个基因。HBG1/2基因与靶向WIZ KO的WIZ_6和WIZ_18gRNA差异性地上调。

[0097] 图1B描绘了条形图,其显示了由于shRNA介导的WIZ在人动员的外周血CD34+源性红系细胞中的缺失而导致的HbF+细胞的频率。

[0098] 图1C描绘了条形图,其显示了由于CRISPR/Cas9介导的WIZ在人动员的外周血CD34+源性红系细胞中的缺失而导致的HbF+细胞的频率。

具体实施方式

[0099] 本文披露的化合物有效降低WIZ蛋白表达水平、或诱导胎儿血红蛋白(HbF)表达。不希望受任何理论的束缚,据信所披露的化合物可以通过诱导胎儿血红蛋白HbF表达来治疗血液病,例如遗传性血液病,例如镰状细胞病和 β -地中海贫血。

[0100] 定义

[0101] 除非另有说明,否则术语“本披露的化合物”是指式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物、示例化合物、其盐特别是其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药以及所有立体异构体(包括非对映异构体和对映异构体)、旋转异构体、互变异构体和同位素标记的化合物(包括氘取代)以及固有形成的部分。

[0102] 在下文定义的基团或部分中,通常在基团之前指出碳原子数目,例如C₁-C₁₀烷基意

指具有1至10个碳原子的烷基基团。一般而言,对于包含两种或更多种亚基团的基团,最后提及的基团为基团连接点,例如“烷基芳基”意指式烷基-芳基-的单价基团,而“芳基烷基”意指式芳基-烷基-的单价基团。此外,使用表示单价基团的术语而其中二价基团是合适的,则应理解为表示相应的二价基团,反之亦然。除非另有说明,否则假定术语对照的常规定义和常规的稳定原子的原子价,并在全部式和基团中体现。冠词“一个/种”是指一个/种或多于一个/种(例如,至少一个/种)该冠词的语法宾语。通过举例,“一个要素”意指一个要素或多于一个要素。

[0103] 除非另有指示,否则术语“和/或”意指“和”或者“或”。

[0104] 术语“取代的”意指特定的基团或部分带有一个或多个合适的取代基,其中取代基可以在一个或多个位置处与特定的基团或部分连接。例如,被环烷基取代的芳基可以指示环烷基通过键与芳基的一个原子连接或通过芳基稠合且共享两个或更多个共同原子。

[0105] 如本文所用,术语“ C_1 - C_{10} 烷基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链基团,该基团不含不饱和度、具有从一至十个碳原子并且通过单键附接到分子的其余部分。术语“ C_1 - C_3 烷基”、“ C_1 - C_4 烷基”、“ C_1 - C_6 烷基”和“ C_1 - C_8 烷基”应相应地进行解释。 C_1 - C_{10} 烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、1-甲基丙基(仲丁基)、2-甲基丙基(异丁基)、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、正戊基、正己基、正庚基、4-庚基、正辛基、2-异丙基-3-甲基丁基、正壬基和正癸基。

[0106] 如本文所用,术语“ C_1 - C_6 烷氧基”是指式-OR_a的基团,其中R_a是如上一般定义的 C_1 - C_6 烷基基团。 C_1 - C_6 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、戊氧基和己氧基。

[0107] “烯基”意指含有2-12个碳原子的直链或支链不饱和的烃。“烯基”基团在链中含有至少一个双键。烯基基团的双键可以是未缀合的或与另一个不饱和基团缀合的。烯基基团的实例包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基、异丁烯基、戊烯基和己烯基。烯基基团可以是未取代的或取代的,并且可以是直链或支链的。术语“ C_2 - C_6 烯基”应相应地进行解释。

[0108] C_2 - C_6 烯基的实例包括但不限于乙烯基(ethenyl或vinyl)、丙烯基(例如,丙-1-烯基、丙-2-烯基)、丁间二烯基(例如,丁-1,3-二烯基)、丁烯基(例如,丁-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-3-烯-1-基)、戊烯基(例如,戊-1-烯-1-基、戊-2-烯-2-基)、己烯基(例如,己-1-烯-2-基、己-2-烯-1-基)、1-乙基丙-2-烯基、1,1-(二甲基)丙-2-烯基、1-乙基丁-3-烯基和1,1-(二甲基)丁-2-烯基。

[0109] “炔基”意指含有2-12个碳原子的直链或支链不饱和的烃。“炔基”基团在链中含有至少一个三键。术语“ C_2 - C_6 炔基”应相应地进行解释。炔基基团的实例包括乙炔基、炔丙基、正丁炔基、异丁炔基、戊炔基和己炔基。炔基基团可以是未取代的或取代的。“ C_2 - C_6 炔基”的实例包括但不限于乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基和丁-2-炔基。

[0110] 如本文所用,术语“ C_1 - C_6 卤代烷基”是指被如本文所定义的一个或多个卤代基团取代的如以上所定义的 C_1 - C_6 烷基基团。 C_1 - C_6 卤代烷基的实例包括但不限于三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2-氟丙基、3,3-二氟丙基和1-氟甲基-2-氟乙基、1,3-二溴丙-2-基、3-溴-2-氟丙基和1,4,4-三氟丁-2-基。

[0111] 如本文所用,术语“ C_1 - C_6 卤代烷氧基”意指被一个或多个卤代基团取代的如本文所定义的 C_1 - C_6 烷氧基基团。 C_1 - C_6 卤代烷氧基的实例包括但不限于三氟甲氧基、二氟甲氧基、

氟甲氧基、三氯甲氧基、1,1-二氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、1-氟甲基-2-氟乙氧基、五氟乙氧基、2-氟丙氧基、3,3-二氟丙氧基和3-二溴丙氧基。优选地, C_1 - C_6 卤代烷氧基的一个或多个卤代基团是氟。例如, C_1 - C_6 卤代烷氧基可选自三氟甲氧基、二氟甲氧基、氟甲氧基、1,1-二氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、1-氟甲基-2-氟乙氧基和五氟乙氧基。

[0112] 术语“卤代”意指氟、氯、溴或碘。

[0113] 如本文所用,术语“环烷基”意指含有3-18个碳原子的单环或多环饱和或部分不饱和和碳环,其中在环碳之间没有共用的离域 π 电子(芳香性)。术语“ C_3 - C_{11} 环烷基”、“ C_3 - C_8 环烷基”和“ C_3 - C_6 环烷基”应相应地进行解释。术语多环涵盖桥接(例如降莰烷(norbomane))、稠合(例如十氢化萘)和螺环环烷基。优选地,环烷基例如“ C_3 - C_{11} 环烷基”和“ C_3 - C_8 环烷基”分别是3至11个和3至8个碳原子的单环或螺环烃基团。

[0114] 环烷基基团的实例包括但不限于环丙烷基、环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环己基、环庚烷基、环辛烷基、降冰片烷基、降冰片烯基、螺[2.3]己烷基、螺[3.3]庚基、螺[3.4]辛烷基、螺[2.5]辛烷基、螺[3.5]壬烷基、螺[4.5]癸烷基、螺[5.5]十一烷基、螺[4.4]壬烷基、双环[2.2.2]辛烷基、双环[2.2.2]辛烯基、双环[1.1.1]戊烷基以及它们的衍生物。

[0115] C_3 - C_{11} 环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、螺[2.3]己烷基、螺[3.3]庚基、螺[3.4]辛烷基、螺[2.5]辛烷基、螺[3.5]壬烷基、螺[4.5]癸烷基、螺[5.5]十一烷基、螺[4.4]壬烷基、双环[1.1.1]戊基、双环[2.1.1]己基、双环[2.1.1]庚基、双环[2.2.2]辛基和双环[1.1.1]戊烷基。

[0116] C_3 - C_8 环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、螺[3.3]庚烷基和环辛基。

[0117] C_3 - C_6 环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0118] “杂环基”意指含有碳和至少一个选自氧、氮和硫(O、N和S)的杂原子的饱和的或部分饱和的单环或多环的环,并且其中在环碳或杂原子之间没有共用的离域 π 电子(芳香性)。术语“4至11元杂环基”和“4至6元杂环基”应相应地进行解释。杂环基环结构可以被一个或多个取代基取代。取代基本身可以是任选地取代的。杂环基可以经由碳原子或杂原子键合。术语多环涵盖桥接、稠合和螺环杂环基。

[0119] 杂环基环的实例包括但不限于氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、噁唑啉基、异噁唑啉基、噁唑烷基、噻唑烷基、吡喃基、硫代吡喃基、四氢吡喃基、二噁啉基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基S-氧化物、硫代吗啉基S-二氧化物、哌嗪基、氮杂 α 基、氧杂 α 基、二氮杂 α 基、托品烷基、噁唑烷酮基、1,4-二噁烷基、二氢呋喃基、1,3-二氧戊环基、咪唑烷基、二氢异噁唑啉基、吡咯啉基、吡唑啉基、氧氮杂 α 基、二硫戊环基、同托品烷基(homotropanyl)、二氢吡喃基(例如3,6-二氢-2H-吡喃基)、2-氧杂螺[3.3]庚烷基(例如2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)、7-氧杂螺[3.5]壬烷基(例如7-氧杂螺[3.5]壬烷-2-基)、1-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷基、7-氮杂螺[3.5]壬烷基等。

[0120] 4至11元杂环基的实例包括但不限于氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基、二氢异噁唑啉基、四氢吡喃基、吗啉基、二氢吡喃基(例如3,6-二

氢-2H-吡喃基)、2-氧杂螺[3.3]庚烷基(例如2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)、7-氧杂螺[3.5]壬烷基(例如7-氧杂螺[3.5]壬烷-2-基)、1-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基(例如2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷基和7-氮杂螺[3.5]壬烷基。

[0121] 4至6元杂环基的实例包括但不限于氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基、二氢异噻唑啉基、四氢吡喃基、吗啉基、二氢吡喃基(例如3,6-二氢-2H-吡喃基)。

[0122] 如本文所用,术语“芳基”如本文所用意指单环、双环或多环碳环芳族环。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基(例如萘-1-基、萘-2-基)、蒽基(例如蒽-1-基、蒽-9-基)、菲基(例如菲-1-基、菲-9-基)等。芳基还旨在包括被碳环芳族环取代的单环、双环或多环碳环芳族环。芳基的实例包括但不限于联苯(例如联苯-2-基、联苯-3-基、联苯-4-基)、苯基萘基(例如1-苯基萘-2-基、2-苯基萘-1-基)等。芳基还旨在包括具有至少一个不饱和部分(例如苯并部分)的部分饱和双环或多环碳环。实例包括但不限于茚满基(例如茚满-1-基、茚满-5-基)、茚基(例如茚-1-基、茚-5-基)、1,2,3,4-四氢萘基(例如1,2,3,4-四氢萘-1-基、1,2,3,4-四氢萘-2-基、1,2,3,4-四氢萘-6-基)、1,2-二氢萘基(例如1,2-二氢萘-1-基、1,2-二氢萘-4-基、1,2-二氢萘-6-基)、茛基(例如茛-1-基、茛-4-基、茛-9-基)等。芳基还旨在包括含有一个或两个桥的部分饱和双环或多环碳环芳族环。实例包括但不限于苯并降茚基(例如苯并降茚-3-基、苯并降茚-6-基)、1,4-桥亚乙基-1,2,3,4-四氢萘基(例如1,4-桥亚乙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基、1,4-桥亚乙基-1,2,3,4-四氢萘-10-基)等。术语“C₆-C₁₀芳基”应相应地进行解释。

[0123] C₆-C₁₀芳基的实例包括但不限于苯基和萘基。在一个实施例中,C₆-C₁₀芳基是苯基。

[0124] 如本文所用,术语“杂芳基”如本文所用旨在包括含有选自氧、氮和硫(O、N和S)的一个或多个杂原子的单环杂环芳族环。实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、三唑基(例如1,2,4-三唑基)、噁二唑基(例如1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基)、噻二唑基(例如1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基)、四唑基、吡喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、噻二嗪基、氮杂草基、氮杂辛因基(azeciny1)等。

[0125] 杂芳基还旨在包括含有选自氧、氮和硫(O、N和S)的一个或多个杂原子的双环杂环芳族环。实例包括但不限于吲哚基、异吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲唑基、苯并吡喃基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁嗪基、苯并三唑基、萘啶基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、喹唑啉基、噌啉基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、噁唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、吡唑并三嗪基、三唑并吡啶基、三唑并嘧啶基、咪唑并噻唑基、三唑并吡啶基、三唑并嘧啶基等。

[0126] 杂芳基还旨在包括含有选自氧、氮和硫(O、N和S)的一个或多个杂原子的多环杂环芳族环。实例包括但不限于呋唑基、吩噻嗪基、吩嗪基、吡啶基、吩噻嗪基、呋啉基、菲咯啉基等。

[0127] 杂芳基还旨在包括含有选自氧、氮和硫(O、N和S)的一个或多个杂原子的部分饱和单环、双环或多环杂环基。实例包括但不限于咪唑啉基、二氢吲哚基、二氢苯并呋喃基、二氢

苯并噻吩基、二氢苯并吡喃基、二氢吡啶并噁嗪基、二氢苯并二噁英基(例如2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基)、苯并间二氧杂环戊烯基(例如苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯)、二氢苯并噁嗪基(例如3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪)、四氢吡唑基、四氢苯并咪唑基、四氢咪唑并[4,5-c]吡啶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、四氢喹喔啉基等。

[0128] 杂芳基环结构可以被一个或多个取代基取代。取代基本身可以是任选地取代的。杂芳基环可以经由碳原子或杂原子键合。

[0129] 术语“5-10元杂芳基”应相应地进行解释。

[0130] 5-10元杂芳基的实例包括但不限于吡唑基、咪唑并吡啶基、异喹啉基、苯并噁唑酮基、吡啶基、嘧啶基、吡啶酮基、苯并三唑基、哒嗪基、吡唑并三唑基、吡唑基、三唑基(例如1,2,4-三唑基)、吡唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、噁二唑基(例如1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基)、咪唑基、吡咯并吡啶基、四氢吡唑基、喹喔啉基、噻二唑基(例如1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基)、吡嗪基、噁唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、苯并噁唑基、二氢吡唑基、异噁唑并吡啶基、二氢吡啶并噁嗪基、四唑基、二氢苯并二噁英基(例如2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基)、苯并间二氧杂环戊烯基(例如苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯)和二氢苯并噁嗪基(例如3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪)。

[0131] “氰基”或“-CN”意指具有通过三键连接到氮原子和碳原子的取代基,例如-C≡N。

[0132] 如本文所用,术语“C₁-C₃亚烷基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链二价基团,该基团不含不饱和度,具有一个至三个碳原子。术语“C₁-C₂亚烷基”应相应地进行解释。

[0133] 如本文所用,术语“任选地取代的”包括未经取代的或经取代的。

[0134] 如本文所用,“”表示该特定基团与基础分子的附接点。

[0135] 如本文所用,式(X)或(Y)的化合物或通用方案1至4中任一项中的任何中间体及其子式中的术语氮保护基团(简称为PG)是指应保护有关的官能团(例如氨基基团)免于发生不希望的二次反应(诸如酰化、醚化、酯化、氧化、溶剂分解和类似反应)的基团。可以在脱保护条件下将其去除。取决于所使用的保护基团,技术人员通过参考已知方法将知道如何去除保护基团以获得游离胺NH₂基团。这些方法包括参考有机化学教科书和文献方法,例如J.F.W.McOmie,“Protective Groups in Organic Chemistry[有机化学中的保护基团]”,Plenum Press[Plenum出版社],伦敦和纽约1973;T.W.Greene和P.G.M.Wuts,“Greene's Protective Groups in Organic Synthesis[格林有机合成中的保护基团]”,第四版,Wiley[威利出版社],纽约2007;在“The Peptides[肽]”;第3卷(编辑:E.Gross和J.Meienhofer),Academic Press[学术出版社],伦敦和纽约1981;P.J.Kocienski,“Protecting Groups[保护基团]”,第三版,Georg Thieme Verlag[格奥尔格蒂梅出版社],斯图加特和纽约2005;以及在“Methoden der organischen Chemie”(Methods of Organic Chemistry)[有机化学方法],Houben Weyl,第4版,第15卷/I,Georg Thieme Verlag[格奥尔格蒂梅出版社],斯图加特1974。

[0136] 优选的氮保护基团通常包括:C₁-C₆烷基(例如叔丁基),优选地C₁-C₄烷基,更优选地C₁-C₂烷基,最优选地C₁烷基,其被以下各项单取代、二取代或三取代:三烷基甲硅烷基-C₁-C₇烷氧基(例如三甲基甲硅烷基乙氧基)、芳基(优选地苯基)或杂环基团(例如苕基、枯

基、二苯甲基、吡咯烷基、三苯甲基、吡咯烷基甲基、1-甲基-1,1-二甲基苄基、(苯基)甲基苯),其中芳基环或杂环基团未经取代或被一个或多个(例如两个或三个)例如选自由以下组成的组的残基取代: C_1 - C_7 烷基、羟基、 C_1 - C_7 烷氧基(例如对甲氧基苄基(PMB))、 C_2 - C_8 -烷酰基-氧基、卤素、硝基、氰基、和 CF_3 、芳基- C_1 - C_2 -烷氧基羰基(优选地苯基- C_1 - C_2 -烷氧基羰基(例如苄氧基羰基(Cbz)、苄氧基甲基(BOM)、新戊酰氧基甲基(POM))、 C_1 - C_{10} -烯氧基羰基、 C_1 - C_6 烷基羰基(例如乙酰基或新戊酰基)、 C_6 - C_{10} -芳基羰基; C_1 - C_6 -烷氧基羰基(例如叔丁氧基羰基(Boc)、甲基羰基、三氯乙氧基羰基(Troc)、新戊酰基(Piv)、烯丙氧基羰基)、 C_6 - C_{10} -芳基 C_1 - C_6 -烷氧基羰基(例如9-苄基甲基氧基羰基(Fmoc))、烯丙基或肉桂基,磺酰基或次磺酰基,琥珀酰亚胺基基团,甲硅烷基基团(例如三芳基甲硅烷基、三烷基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基(TES)、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基(SEM)、三甲基甲硅烷基(TMS)、三异丙基甲硅烷基或叔丁基二甲基甲硅烷基)。

[0137] 根据本披露,优选的氮保护基团(PG)可以选自包括以下的组:叔丁基氧基羰基(Boc)、苄氧基羰基(Cbz)、对甲氧基苄基(PMB)、甲基氧基羰基、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基(SEM)和苄基。氮保护基团(PG)优选地是叔丁氧基羰基(Boc)或三甲基甲硅烷基乙氧基甲基(SEM)。

[0138] 在一些实施例中,本披露的化合物对其他蛋白具有选择性。

[0139] 如本文所用,与降低WIZ蛋白表达水平和/或诱导胎儿血红蛋白(HbF)表达的方法有关的术语“治疗剂”是指导致WIZ基因或WIZ蛋白的表达可检测地降低或WIZ蛋白的活性水平降低(与不存在这种物质情况下的水平相比)的物质。

[0140] 如本文所用,“调节剂”或“降解剂”意指例如本披露的化合物,该化合物有效调节、降低、或减少特异性蛋白(例如WIZ)的水平或降解特异性蛋白(例如WIZ)。可以通过将用本披露的化合物处理后剩余的特异性蛋白(例如WIZ)的量与用本披露的化合物处理前测量的存在的特异性蛋白(例如WIZ)的初始量或水平进行比较来测量降解的特异性蛋白(例如WIZ)的量。

[0141] 如本文所用,“选择性调节剂”、“选择性降解剂”、或“选择性化合物”意指例如本披露的化合物,其有效调节、降低、或减少特异性蛋白(例如WIZ)的水平或降解特异性蛋白(例如WIZ)至比任何其他蛋白更大的程度。例如,可以通过将化合物调节、降低、或减少特异性蛋白(例如WIZ)的水平或降解特异性蛋白的能力与该化合物调节、降低、或减少其他蛋白水平或降解其他蛋白的能力进行比较,来鉴定“选择性调节剂”、“选择性降解剂”、或“选择性化合物”。在一些实施例中,可以通过测量化合物的 EC_{50} 或 IC_{50} 鉴定选择性。降解可以通过介导E3连接酶(例如包含蛋白Cereblon的E3-连接酶复合物)来实现。

[0142] 在一个实施例中,降解的特异性蛋白是WIZ蛋白。在一个实施例中,与初始水平相比,至少约30%的WIZ被降解。在一个实施例中,与初始水平相比,至少约40%的WIZ被降解。在一个实施例中,与初始水平相比,至少约50%的WIZ被降解。在一个实施例中,与初始水平相比,至少约60%的WIZ被降解。在一个实施例中,与初始水平相比,至少约70%的WIZ被降解。在一个实施例中,与初始水平相比,至少约75%的WIZ被降解。在一个实施例中,与初始水平相比,至少约80%的WIZ被降解。在一个实施例中,与初始水平相比,至少约85%的WIZ被降解。在一个实施例中,与初始水平相比,至少约90%的WIZ被降解。在一个实施例中,与初始水平相比,至少约95%的WIZ被降解。在一个实施例中,与初始水平相比,超过95%的

WIZ被降解。在一个实施例中,与初始水平相比,至少约99%的WIZ被降解。

[0143] 在一个实施例中,与初始水平相比,从约30%至约99%的量的WIZ被降解。在一个实施例中,与初始水平相比,从约40%至约99%的量的WIZ被降解。在一个实施例中,与初始水平相比,从约50%至约99%的量的WIZ被降解。在一个实施例中,与初始水平相比,从约60%至约99%的量的WIZ被降解。在一个实施例中,与初始水平相比,从约70%至约99%的量的WIZ被降解。在一个实施例中,与初始水平相比,从约80%至约99%的量的WIZ被降解。在一个实施例中,与初始水平相比,从约90%至约99%的量的WIZ被降解。在一个实施例中,与初始水平相比,从约95%至约99%的量的WIZ被降解。在一个实施例中,与初始水平相比,从约90%至约95%的量的WIZ被降解。

[0144] 如本文所用,术语“诱导胎儿血红蛋白”、“胎儿血红蛋白诱导”、或“增加胎儿血红蛋白表达”是指增加受试者血液中HbF的百分比。在一个实施例中,受试者血液中总HbF的量增加。在一个实施例中,受试者血液中总血红蛋白的量增加。在一个实施例中,与不存在本文披露的化合物的任一情况相比,HbF的量增加了至少约10%、或至少约20%、或至少约30%、或至少约40%、或至少约50%、或至少约60%、或至少约70%、或至少约80%、或至少约90%、或至少约100%、或超过100%,例如至少约2倍、或至少约3倍、或至少约4倍、或至少约5倍、或至少约6倍、或至少约7倍、或至少约8倍、或至少约9倍、或至少约10倍、或超过10倍。

[0145] 在一个实施例中,与不存在本文披露的化合物的任一情况相比,血液(例如受试者血液)中总血红蛋白增加了至少约10%、或至少约20%、或至少约30%、或至少约40%、或至少约50%、或至少约60%、或至少约70%、或至少约80%、或至少约90%、或至少约100%、或超过100%,例如至少约2倍、或至少约3倍、或至少约4倍、或至少约5倍、或至少约6倍、或至少约7倍、或至少约8倍、或至少约9倍、或至少约10倍、或超过10倍。

[0146] 本披露的化合物的术语“治疗有效量”是指将引起受试者的生物学或医学应答(例如,酶或蛋白活性的降低或抑制,或改善症状、缓解病症、减慢或延迟疾病进展或预防疾病等)的本披露的化合物的量。在一个实施例中,术语“治疗有效量”是指本披露的化合物的如下量:当施用于受试者时有效地(1)至少部分缓解、预防和/或改善以下病症或障碍或疾病:(i)由WIZ介导,或(ii)与WIZ活性相关,或者(iii)通过WIZ的活性(正常或异常)表征;(2)降低或抑制WIZ的活性;或者(3)减少或抑制WIZ的表达。在另一个实施例中,术语“治疗有效量”是指本披露的化合物的以下量,当施用至细胞、或组织、或非细胞生物材料、或介质时,该量有效地至少部分地降低或抑制WIZ的活性;或至少部分地减少或抑制WIZ的表达。

[0147] “HbF依赖性疾病或障碍”意指任何直接地或间接地受HbF蛋白水平的调节影响的疾病或障碍。

[0148] 如本文所用,术语“受试者”是指灵长类动物(例如,人(男性或女性))、狗、兔、豚鼠、猪、大鼠和小鼠。在某些实施例中,受试者是灵长类动物。在又其他实施例中,受试者是人。

[0149] 如本文所用,术语“抑制”是指减少或抑制给定的病症、症状或障碍、或疾病,或在生物活性或过程的基线活性方面的显著降低。

[0150] 如本文所用,术语任何疾病或障碍的“治疗”是指减轻或改善疾病或障碍(即,减慢或阻止疾病或其至少一种临床症状的发展);或者减轻或改善与疾病或障碍相关联的至少

一种物理参数或生物标志物,包括针对患者可能无法辨别的那些物理参数或生物标志物。

[0151] 如本文所用,术语任何疾病或障碍的“预防”是指疾病或障碍的预防性治疗;或延迟疾病或障碍的发作或进展。

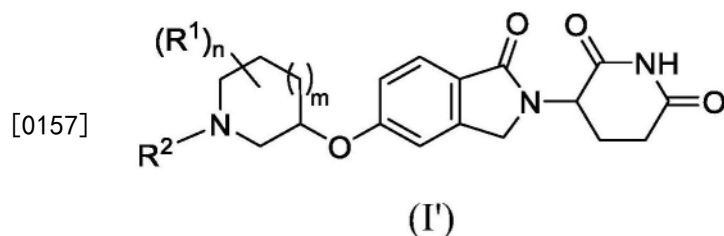
[0152] 如本文所用,如果受试者将在生物学上、在医学上或在生活质量上从治疗中获益,则这样的受试者是“需要”这种治疗的。

[0153] 如本文所用,术语“一个/种”、“该/所述”以及在本披露的上下文中(特别是在权利要求的上下文中)使用的类似术语应被解释为涵盖单数和复数两者,除非本文另外指示或与上下文明显相矛盾。

[0154] 本文描述了本披露的多个列举的实施例。应认识到,每个实施例中指定的特征可以与其他指定特征组合以提供本披露的另外实施例。

[0155] 列举的实施例

[0156] 实施例1.一种式(I')的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中:



[0158] 每个 R^1 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基、卤代、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基和 C_1 - C_6 烷氧基;或者同一碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基;或者相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的相邻碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基;或者不相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的不相邻碳原子一起形成桥环;

[0159] R^2 选自氢、 C_3 - C_{11} 环烷基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_{10} 烷基、 $-SO_2R^6$ 、 $-C(=O)-R^{2a}$ 、 $-C(=O)-O-R^{2a}$ 和 $-C(=O)NR^{2b}R^{2c}$,

[0160] 其中所述 C_3 - C_{11} 环烷基、4至11元杂环基、 C_2 - C_6 炔基和 C_1 - C_{10} 烷基各自独立地被出现0-5次的 R^3 取代;

[0161] R^{2a} 选自 C_1 - C_6 烷基和包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至6元杂环基;

[0162] R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基;

[0163] 每个 R^3 独立地选自 C_1 - C_6 烷氧基、卤代、 C_6 - C_{10} 芳基、包含1-4个独立地选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、和 C_3 - C_8 环烷基,其中所述 C_6 - C_{10} 芳基、5至10元杂芳基、4至11元杂环基和 C_3 - C_8 环烷基各自独立地被出现0-4次的 R^4 取代;

[0164] 每个 R^4 独立地选自 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤代和 C_3 - C_8 环烷基,其中所述 C_3 - C_8 环烷基被出现0-3次的 R^5 取代;

[0165] 每个 R^5 独立地选自-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基和 C_1 - C_6 卤代烷基;

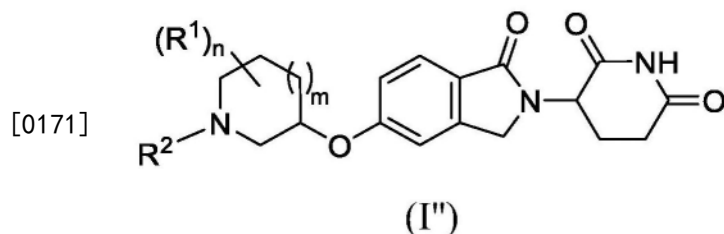
[0166] R^6 选自 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_6 烷基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至6元杂环基、和 C_6 - C_{10} 芳基,例如 R^6 选自 C_3 - C_8 环烷基和 C_1 - C_6 烷基;

[0167] n是0、1、2、3、4或5;并且

[0168] m是0、1或2；

[0169] 条件是所述式(I')的化合物不包括3-(1-氧代-5-(吡咯烷-3-基氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。

[0170] 实施例2.一种式(I'')的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中:



[0172] 每个R¹独立地选自氢、C₁-C₆烷基、羟基、卤代、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基和C₁-C₆烷氧基;或者同一碳原子上的2个R¹与它们所附接的同一碳原子一起形成C₃-C₈环烷基;或者相邻碳原子上的2个R¹与它们所附接的相邻碳原子一起形成C₃-C₈环烷基;或者不相邻碳原子上的2个R¹与它们所附接的不相邻碳原子一起形成桥环;

[0173] R²选自氢、C₃-C₁₁环烷基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₁₀烷基、-SO₂R⁶、-C(=O)-R^{2a}、-C(=O)-O-R^{2a}和-C(=O)NR^{2b}R^{2c},

[0174] 其中所述C₃-C₁₁环烷基、4至11元杂环基、C₂-C₆炔基和C₁-C₁₀烷基各自独立地被出现0-5次的R³取代;

[0175] R^{2a}选自C₁-C₆烷基和包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至6元杂环基;

[0176] R^{2b}和R^{2c}各自独立地选自氢和C₁-C₆烷基;

[0177] 每个R³独立地选自C₁-C₆烷氧基、卤代、C₆-C₁₀芳基、包含1-4个独立地选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、和C₃-C₈环烷基,其中所述C₆-C₁₀芳基、5至10元杂芳基、4至11元杂环基和C₃-C₈环烷基各自独立地被出现0-4次的R⁴取代;

[0178] 每个R⁴独立地选自C₁-C₁₀烷基、C₁-C₆烷氧基、卤代和C₃-C₈环烷基,其中所述C₃-C₈环烷基被出现0-3次的R⁵取代;

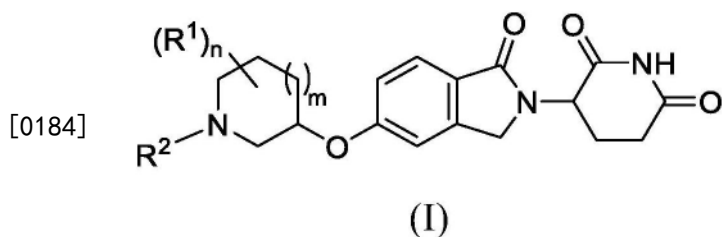
[0179] 每个R⁵独立地选自-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、羟基和C₁-C₆卤代烷基;

[0180] R⁶选自C₃-C₈环烷基、C₁-C₆烷基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至6元杂环基、和C₆-C₁₀芳基,例如R⁶选自C₃-C₈环烷基和C₁-C₆烷基;

[0181] n是0、1、2、3、4或5;并且

[0182] m是1或2。

[0183] 实施例3.一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中:



[0185] 每个 R^1 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基、卤代、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基和 C_1 - C_6 烷氧基；或者同一碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基；或者相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的相邻碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基；或者不相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的不相邻碳原子一起形成桥环；

[0186] R^2 选自氢、 C_3 - C_{11} 环烷基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基和 C_1 - C_{10} 烷基，

[0187] 其中所述 C_3 - C_{11} 环烷基、4至11元杂环基、 C_2 - C_6 炔基和 C_1 - C_{10} 烷基各自独立地被出现0-5次的 R^3 取代；

[0188] 每个 R^3 独立地选自 C_1 - C_6 烷氧基、卤代、 C_6 - C_{10} 芳基、包含1-4个独立地选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、和 C_3 - C_8 环烷基，

[0189] 其中所述 C_6 - C_{10} 芳基、5至10元杂芳基、4至11元杂环基和 C_3 - C_8 环烷基各自独立地被出现0-4次的 R^4 取代；

[0190] 每个 R^4 独立地选自 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤代和 C_3 - C_8 环烷基，其中所述 C_3 - C_8 环烷基被出现0-3次的 R^5 取代；

[0191] 每个 R^5 独立地选自-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基和 C_1 - C_6 卤代烷基；

[0192] n 是0、1、2、3或4；并且

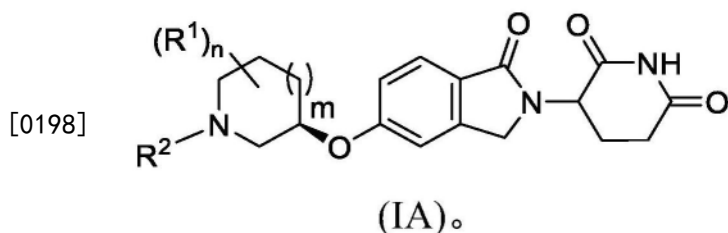
[0193] m 是0、1或2；

[0194] 条件是所述式(I)的化合物不包括3-(1-氧代-5-(吡咯烷-3-基氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。

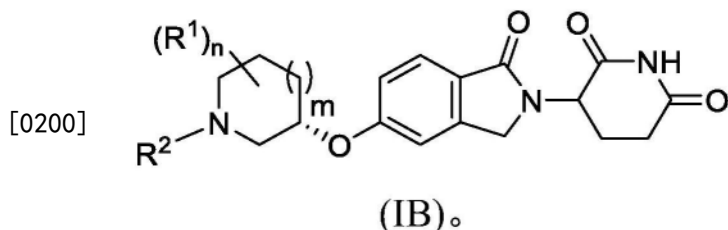
[0195] 实施例4.根据前述实施例中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体，其中 m 是1或2。

[0196] 实施例5.根据前述实施例中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体，其中 R^2 选自 C_3 - C_{11} 环烷基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基和 C_1 - C_{10} 烷基，其中所述 C_3 - C_{11} 环烷基、4至11元杂环基、 C_2 - C_6 炔基和 C_1 - C_{10} 烷基各自独立地被出现0-5(例如，0-4、0-3、0-2、0-1)次的 R^3 取代。

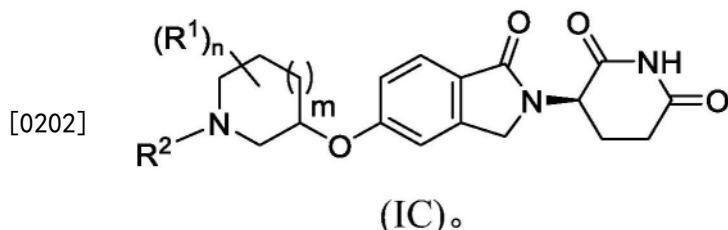
[0197] 实施例6.根据前述实施例中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体，其中式(I)是式(IA)：



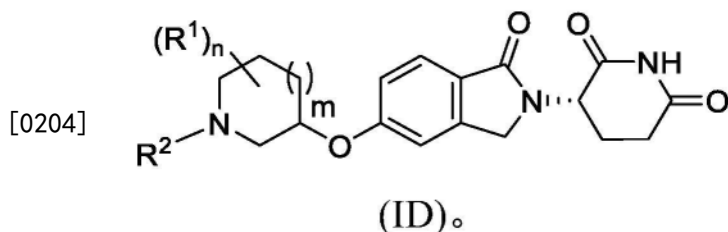
[0199] 实施例7. 根据实施例1至5中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体, 其中式(I)是式(IB):



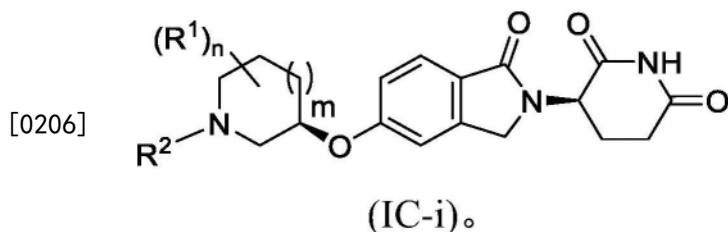
[0201] 实施例8. 根据实施例1至5中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体, 其中式(I)是式(IC):



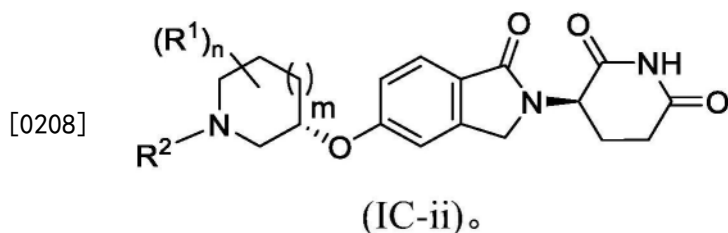
[0203] 实施例9. 根据实施例1至5中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体, 其中式(I)是式(ID):



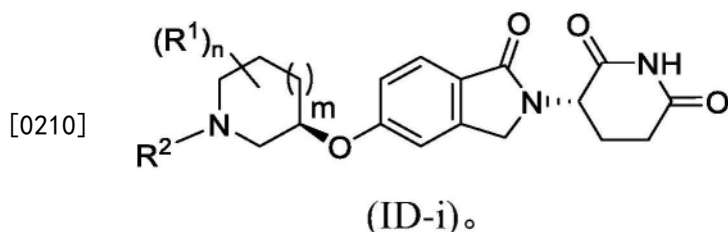
[0205] 实施例10. 根据实施例1至6和8中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体, 具有式(IC-i):



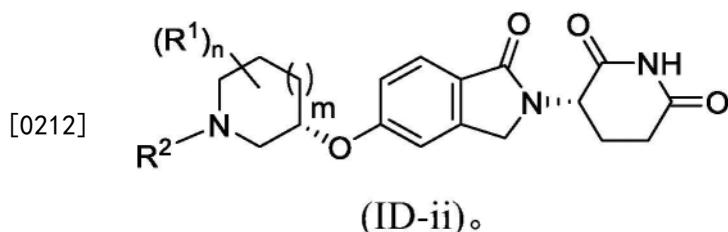
[0207] 实施例11. 根据实施例1至5、7和8中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体, 具有式(IC-ii):



[0209] 实施例12. 根据实施例1至6和9中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体, 具有式(ID-i):



[0211] 实施例13. 根据实施例1至5、7和9中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体, 具有式(ID-ii):



[0213] 实施例14. 根据实施例1、2、3和5至13中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体, 其中:

[0214] 每个 R^1 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基、卤代、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基和 C_1 - C_6 烷氧基; 或者同一碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基; 或者相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的相邻碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基; 或者不相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的不相邻碳原子一起形成桥环;

[0215] R^2 选自氢、 C_3 - C_{11} 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基和 C_1 - C_{10} 烷基,

[0216] 其中所述 C_3 - C_{11} 环烷基、4至11元杂环基、 C_2 - C_6 炔基和 C_1 - C_{10} 烷基各自独立地被出现0-5次的 R^3 取代;

[0217] 每个 R^3 独立地选自 C_1 - C_6 烷氧基、卤代、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、和 C_3 - C_8 环烷基, 其中所述4至11元杂环基和 C_3 - C_8 环烷基各自独立地被出现0-4次的 R^4 取代;

[0218] 每个 R^4 独立地选自 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤代和 C_3 - C_8 环烷基, 其中所述 C_3 - C_8 环烷基被出现0-3次的 R^5 取代;

[0219] 每个 R^5 独立地选自-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基和 C_1 - C_6 卤代烷基;

[0220] n是0、1、2、3、4或5; 并且

[0221] m是0、1或2, 例如m是1或2。

[0222] 实施例15. 根据实施例1、2、3和5至14中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物

或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中:

[0223] 每个 R^1 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、羟基、卤代和 C_1-C_6 烷氧基;或者同一碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3-C_6 环烷基;或者相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的相邻碳原子一起形成 C_3-C_6 环烷基;或者不相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的不相邻碳原子一起形成 C_1-C_3 亚烷基桥环;

[0224] R^2 选自氢、 C_3-C_{11} 环烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基和 C_1-C_{10} 烷基,

[0225] 其中所述 C_3-C_{11} 环烷基、 C_2-C_6 炔基和 C_1-C_{10} 烷基各自独立地被出现0-5次的 R^3 取代;

[0226] 每个 R^3 独立地选自 C_1-C_6 烷氧基、卤代、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、和 C_3-C_8 环烷基,其中所述4至11元杂环基和 C_3-C_8 环烷基各自独立地被出现0-3次的 R^4 取代;

[0227] 每个 R^4 独立地选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤代和 C_3-C_8 环烷基;

[0228] n 是0、1、2、3、4或5;并且

[0229] m 是0、1或2,例如 m 是1或2。

[0230] 实施例16.根据前述实施例中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中:

[0231] 每个 R^1 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、羟基、氟和 C_1-C_6 烷氧基;或者同一碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3-C_6 环烷基;或者相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的相邻碳原子一起形成 C_3-C_6 环烷基;或者不相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的不相邻碳原子一起形成 C_1-C_2 亚烷基桥环;

[0232] R^2 选自氢、 C_3-C_{11} 环烷基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、 C_2-C_6 炔基和 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_3-C_{11} 环烷基被出现0-3次的 R^3 取代,其中所述 C_1-C_6 烷基被出现0-1次的 R^{3a} 取代,并且其中所述 C_2-C_6 炔基被出现0-1次的 R^{3b} 取代;

[0233] 每个 R^3 独立地选自 C_1-C_6 烷氧基和氟;

[0234] R^{3a} 选自包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、和 C_3-C_8 环烷基,其中所述4至11元杂环基和 C_3-C_8 环烷基各自独立地被出现0-3次的 R^4 取代;

[0235] R^{3b} 选自 C_1-C_6 烷基和 C_3-C_8 环烷基,优选 C_3-C_8 环烷基;

[0236] 每个 R^4 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、氟和 C_3-C_8 环烷基;

[0237] n 是0、1、2或3;并且

[0238] m 是1。

[0239] 实施例17.根据前述实施例中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中:

[0240] 每个 R^1 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、羟基、氟和 C_1-C_6 烷氧基;或者同一碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3-C_6 环烷基;

[0241] R^2 选自 C_3-C_8 环烷基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至6元杂环基、 C_2-C_6 炔基和 C_1-C_6 烷基,其中所述 C_3-C_8 环烷基被出现0-3次的 R^3 取代,其中所述 C_1-C_6 烷基被出现0-1次的 R^{3a} 取代,并且其中所述 C_2-C_6 炔基被出现0-1次的 R^{3b} 取代;

[0242] 每个 R^3 独立地选自 C_1-C_6 烷氧基和氟;

[0243] R^{3a} 是 C_3-C_8 环烷基,其中所述 C_3-C_8 环烷基独立地被出现0-3次的 R^4 取代;

[0244] R^{3b} 选自 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_8 环烷基,优选 C_3 - C_8 环烷基;

[0245] 每个 R^4 独立地选自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、氟和 C_3 - C_8 环烷基;

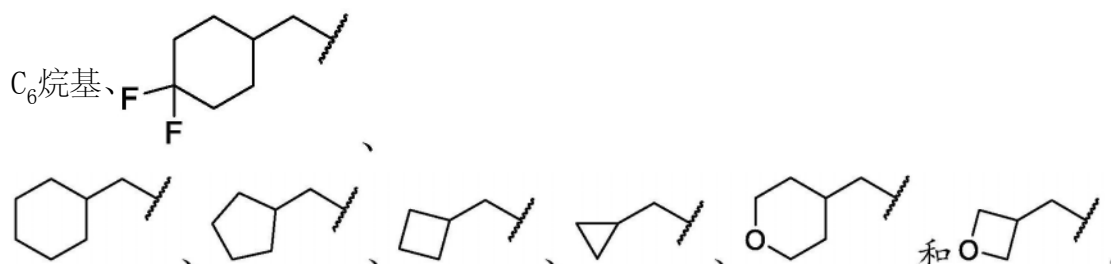
[0246] n 是0、1、2或3;并且

[0247] m 是1。

[0248] 实施例18.根据前述实施例中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中 R^2 是未取代的 C_1 - C_6 烷基、或 $-(CH_2)-R^3$,其中 R^3 根据前述实施例中任一项定义。

[0249] 实施例19.根据前述实施例中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中 R^2 是未取代的 C_1 - C_6 烷基、或 $-(CH_2)-R^{3a}$,其中 R^3 根据实施例16和17中任一项定义。

[0250] 实施例20.根据前述实施例中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中 R^2 选自未取代的 C_1 -



[0251] 实施例21.根据前述实施例中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中 R^2 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基和叔丁基。

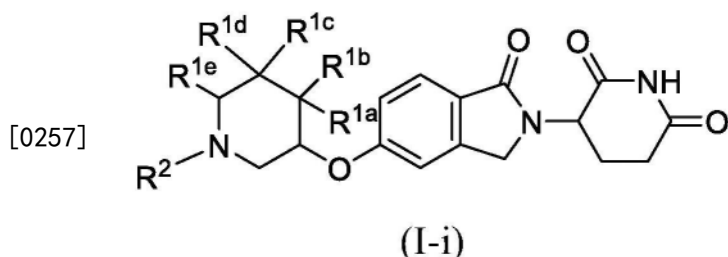
[0252] 实施例22.根据前述实施例中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中 m 是1。

[0253] 实施例23.根据前述实施例中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中 n 是0、1、2或3,例如, n 是1。

[0254] 实施例24.根据前述实施例中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中 R^1 选自 C_1 - C_6 烷基、羟基、卤代和 C_1 - C_6 烷氧基;或者同一碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基。

[0255] 实施例25.根据前述实施例中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中 R^1 选自 C_1 - C_4 烷基例如甲基、 C_1 - C_4 烷氧基例如甲氧基、和氟;或者同一碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基。

[0256] 实施例26.根据实施例1至5和14至25中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中式(I)是式(I-i),其中:



[0258] R^{1a} 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基；

[0259] R^{1b} 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基；

[0260] 或者同一碳原子上的 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基；

[0261] R^{1c} 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基；

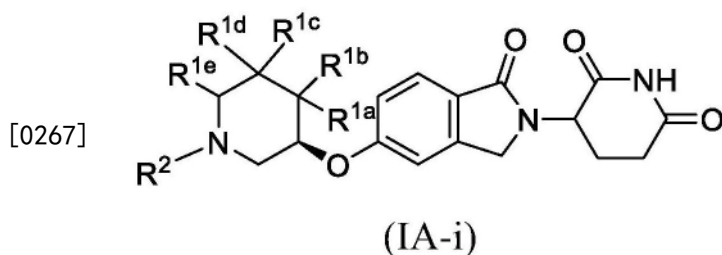
[0262] R^{1d} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 烷氧基；

[0263] 或者同一碳原子上的 R^{1c} 和 R^{1d} 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基；

[0264] R^{1e} 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基；并且

[0265] R^2 是根据前述实施例中任一项所定义的。

[0266] 实施例27. 根据实施例1至6和14至26中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体, 其中式(I)是式(IA-i), 其中:



[0268] R^{1a} 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基；

[0269] R^{1b} 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基；

[0270] 或者同一碳原子上的 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基；

[0271] R^{1c} 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基；

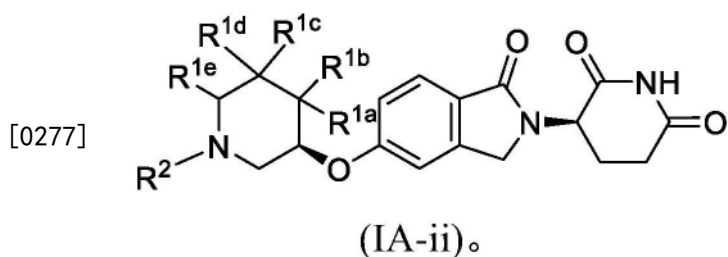
[0272] R^{1d} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 烷氧基；

[0273] 或者同一碳原子上的 R^{1c} 和 R^{1d} 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基；

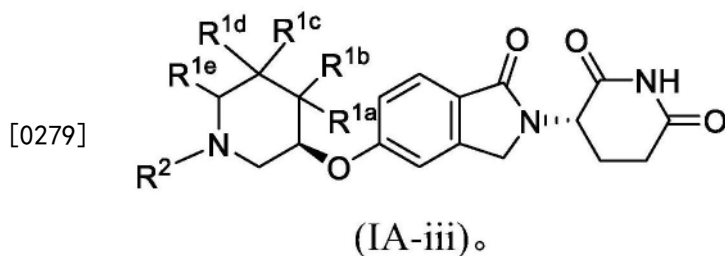
[0274] R^{1e} 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基；并且

[0275] R^2 是根据前述实施例中任一项所定义的。

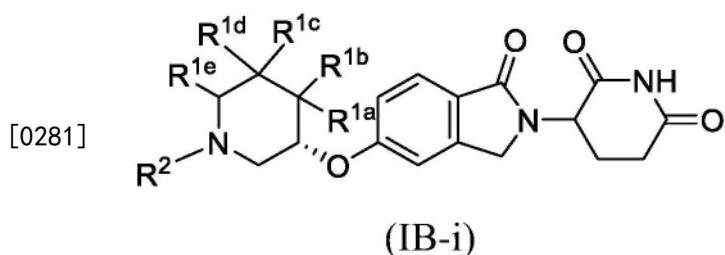
[0276] 实施例28. 根据实施例1至6、8、10和14至27中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体, 其中式(I)是式(IA-ii):



[0278] 实施例29. 根据实施例1至6、9、12和14至27中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体, 其中式(I)是式(IA-iii):



[0280] 实施例30. 根据实施例1至5、7和14至26中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体, 其中式(I)是式(IB-i), 其中:



[0282] R^{1a} 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基;

[0283] R^{1b} 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基;

[0284] 或者同一碳原子上的 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基;

[0285] R^{1c} 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基;

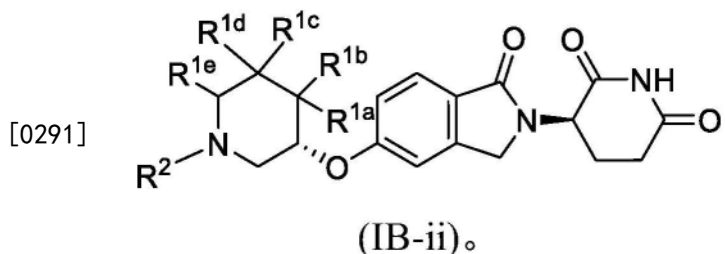
[0286] R^{1d} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 烷氧基;

[0287] 或者同一碳原子上的 R^{1c} 和 R^{1d} 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基;

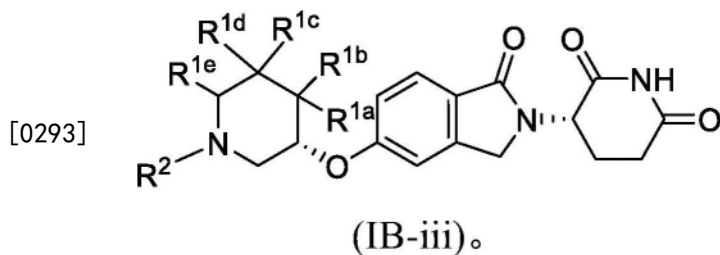
[0288] R^{1e} 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基; 并且

[0289] R^2 是根据前述实施例中任一项所定义的。

[0290] 实施例31. 根据实施例1至5、7、8、11、14至26和30中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体, 其中式(I)是式(IB-ii):



[0292] 实施例32. 根据实施例1至5、7、9、13、14至26和30中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体, 其中式(I)是式(IB-iii):



[0294] 实施例33.根据实施例26至32中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中 R^{1a} 和 R^{1b} 式(I)都是氢。

[0295] 实施例34.根据实施例26至33中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中 R^{1e} 是 C_1-C_6 烷基,并且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 都是氢。

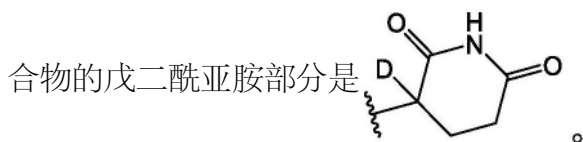
[0296] 实施例35.根据实施例26至32中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中 R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基,或者同一碳原子上的 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3-C_6 环烷基,并且 R^{1c} 、 R^{1d} 和 R^{1e} 都是氢。

[0297] 实施例36.根据实施例26至32中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中 R^{1c} 和 R^{1d} 各自独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基,例如 R^{1c} 是氢并且 R^{1d} 是 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基,或者同一碳原子上的 R^{1c} 和 R^{1d} 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3-C_6 环烷基,并且 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1e} 都是氢。

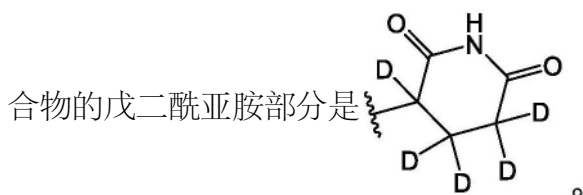
[0298] 实施例37.根据前述实施例中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中每个 R^3 独立地选自包含1-2个独立地选自N、O和S杂原子的4至11元杂环基、 C_3-C_8 环烷基和卤代,其中所述4至11元杂环基和 C_3-C_8 环烷基各自独立地被出现0-2次的 R^4 取代,其中每个 R^4 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤代和 C_3-C_8 环烷基。

[0299] 实施例38.根据前述实施例中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中每个 R^4 独立地选自 C_1-C_6 烷基和氟。

[0300] 实施例39.根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中式(I')、(I'')或(I)的化

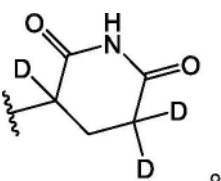


[0301] 实施例40.根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中式(I')、(I'')或(I)的化



[0302] 实施例41.根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中式(I')、(I'')或(I)的化

合物的戊二酰亚胺部分是

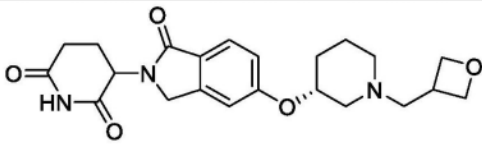
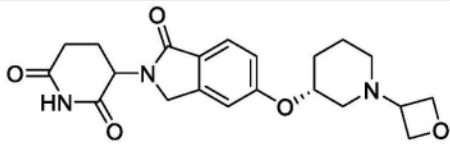
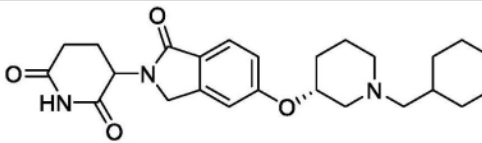
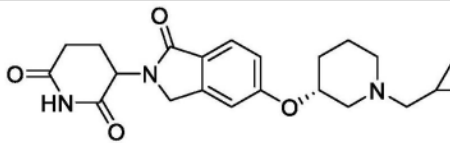
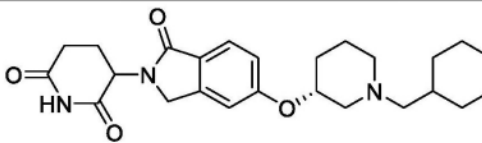
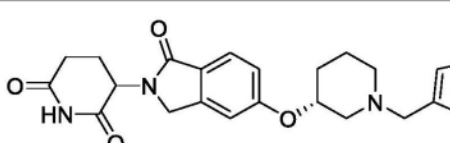
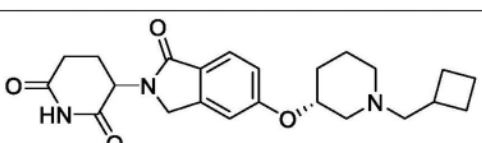
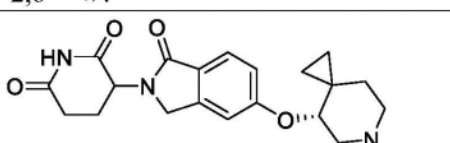


[0303] 实施例42. 根据实施例1至3中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体, 选自:

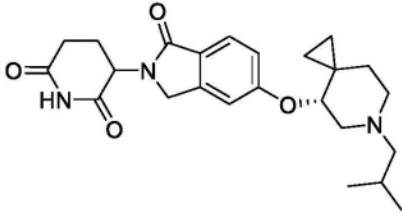
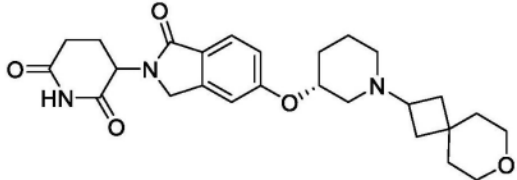
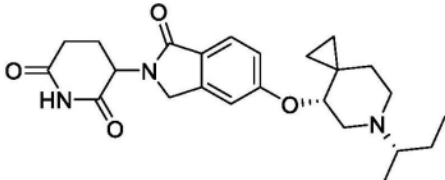
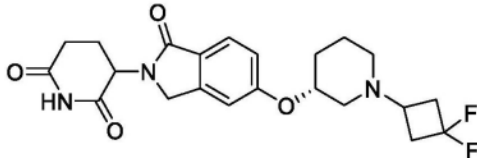
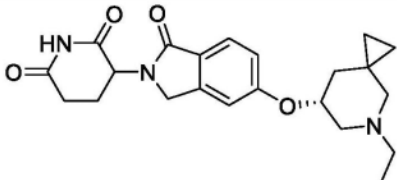
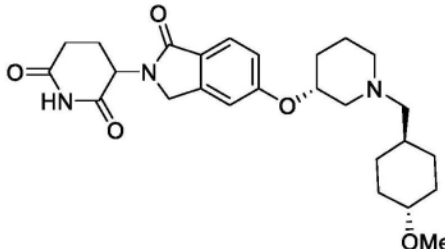
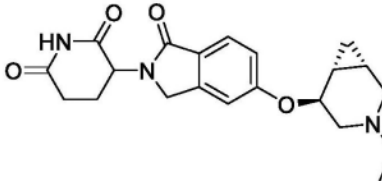
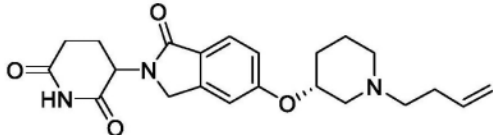
[0304]

3-(1-氧代-5-(((R)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	3-(1-氧代-5-(((R)-1-丙基哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
3-(5-(((R)-1-乙基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	3-(5-(((R)-1-异丙基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
3-(5-(((S)-1-乙基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	3-(1-氧代-5-(((R)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
3-(1-氧代-5-(((S)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	3-(5-(((S)-5-乙基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
3-(5-(((S)-1-异丁基哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	3-(5-(((S)-1-(四氧杂螺[3.3]庚烷-2-基)哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

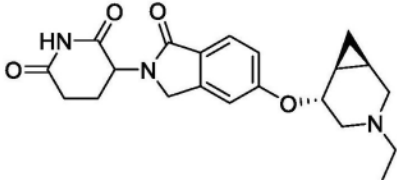
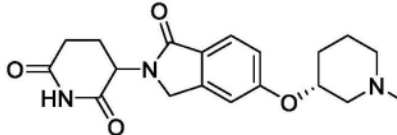
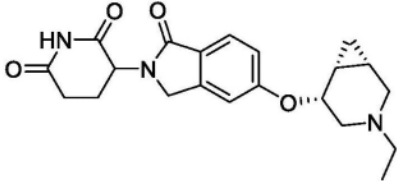
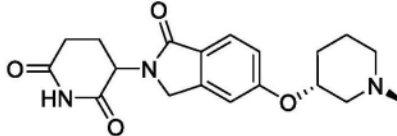
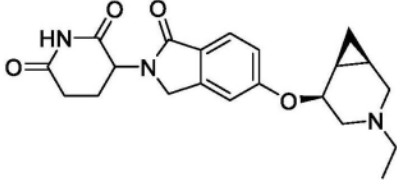
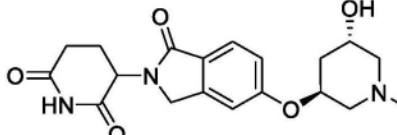
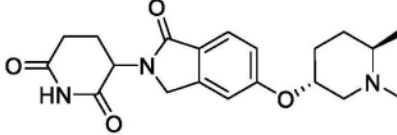
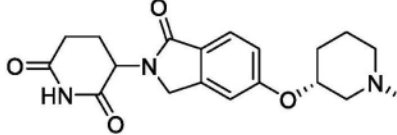
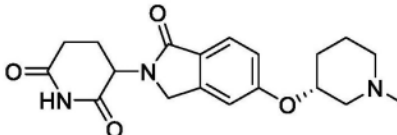
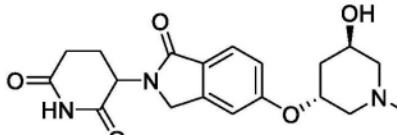
[0305]

3-(5-(((R)-1-异丁基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	3-(5-(((R)-1-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
	
3-(5-(((R)-1-(氧杂环丁烷-3-基甲基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	3-(5-(((R)-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
	
3-(5-(((R)-1-((4,4-氧杂环丁烷环己基)甲基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	3-(5-(((R)-1-(环丙基甲基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
	
3-(5-(((R)-1-(环己基甲基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	3-(5-(((R)-1-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
	
3-(5-(((R)-1-(环丁基甲基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	3-(5-(((R)-6-乙基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
	

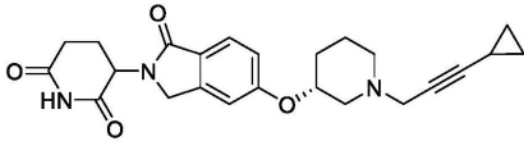
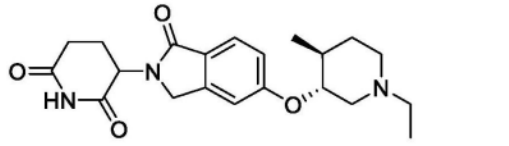
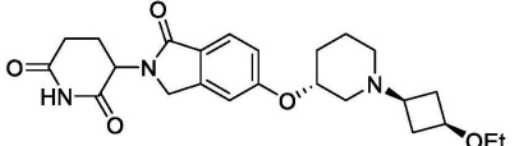
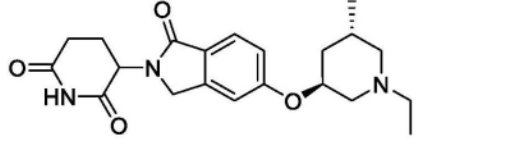
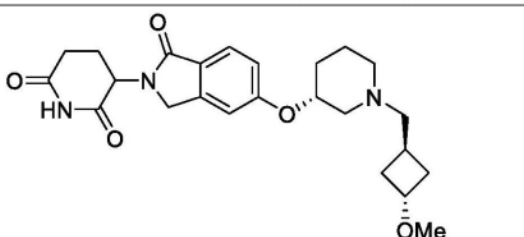
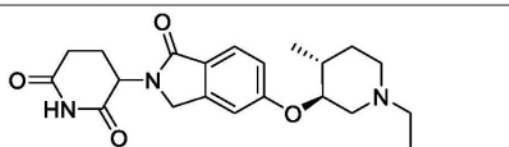
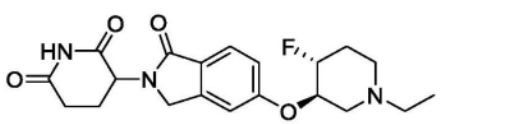
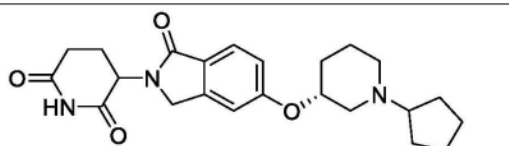
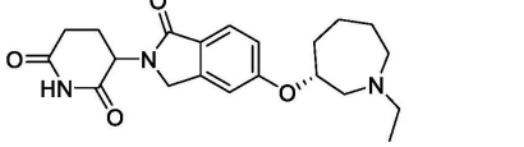
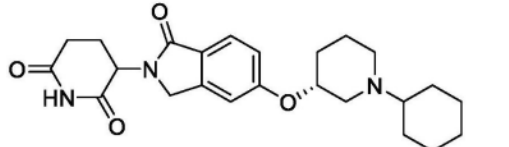
[0306]

 3-(5-(((R)-6-异丁基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((R)-1-(7-氧杂螺[3.5]壬烷-2-基)吡咯啉-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 3-(5-(((R)-6-((S)-仲丁基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((R)-1-(3,3-二氟环丁基)吡咯啉-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 3-(5-(((R)-5-乙基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((R)-1-(((1R,4R)-4-甲氧基环己基)甲基)吡咯啉-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 3-(5-(((1S,5S,6R)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚-5-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((R)-1-(丁-3-烯-1-基)吡咯啉-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

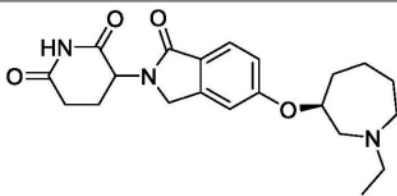
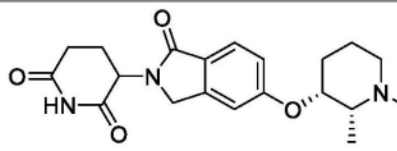
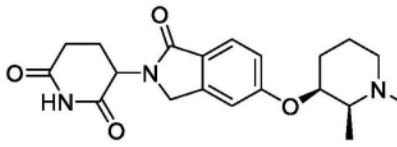
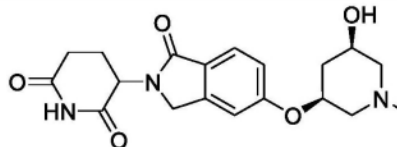
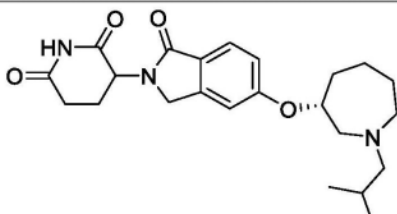
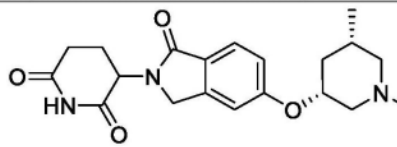
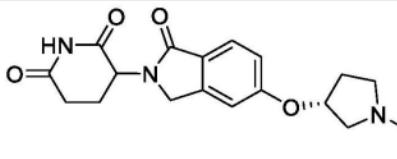
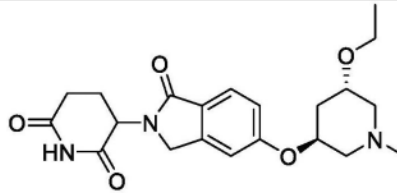
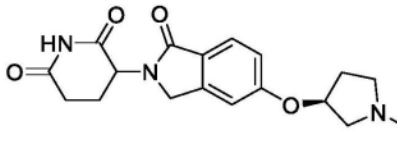
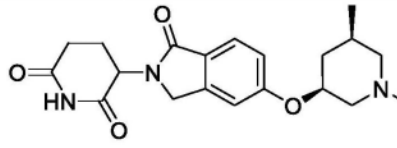
[0307]

 3-(5-(((1R,5R,6S)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚-5-基)氧基)-1-氧代异喹啉啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((R)-1-(环丙基甲基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异喹啉啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 3-(5-(((1S,5R,6R)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚-5-基)氧基)-1-氧代异喹啉啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((R)-1-((R)-仲丁基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异喹啉啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 3-(5-(((1R,5S,6S)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚-5-基)氧基)-1-氧代异喹啉啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((3S,5S)-1-乙基-5-羟基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异喹啉啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 3-(5-(((3R,6R)-1-乙基-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异喹啉啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((R)-1-((S)-仲丁基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异喹啉啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 3-(5-(((R)-1-(丁-2-炔-1-基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异喹啉啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-羟基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异喹啉啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

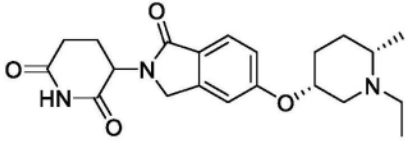
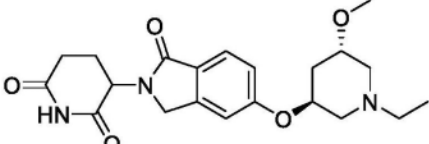
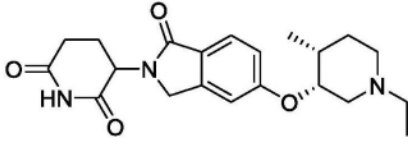
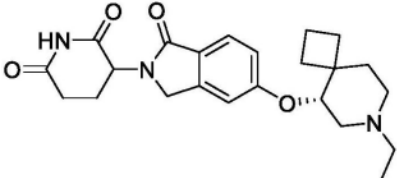
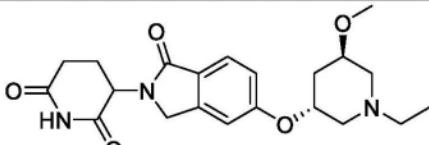
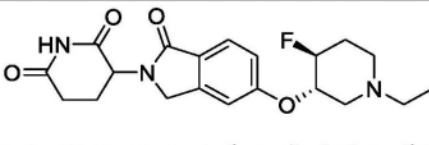
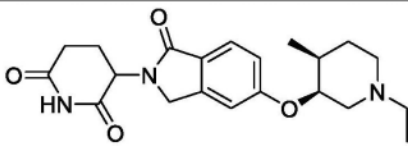
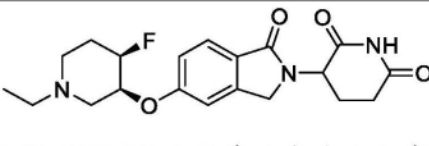
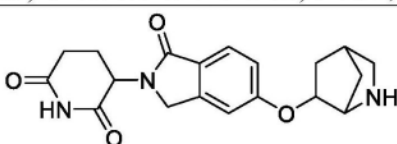
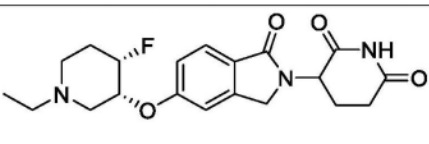
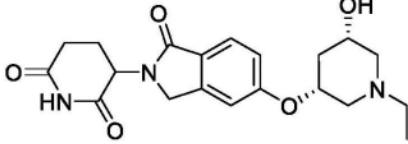
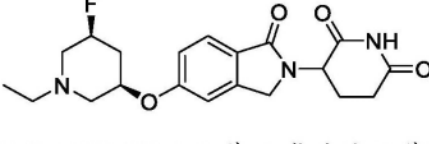
[0308]

 3-(5-(((R)-1-(3-环丙基丙-2-炔-1-基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((3R,4S)-1-乙基-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 3-(5-(((R)-1-((1s,3S)-3-乙氧基环丁基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((3S,5S)-1-乙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 3-(5-(((R)-1-(((1r,3R)-3-甲氧基环丁基)甲基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((3S,4R)-1-乙基-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 3-(5-(((3R,4R)-1-乙基-4-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((R)-1-环戊基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 3-(5-(((R)-1-乙基氮杂环庚烷-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((R)-1-环己基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

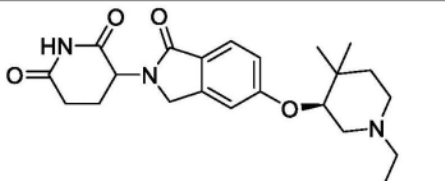
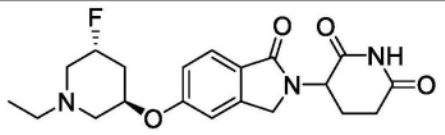
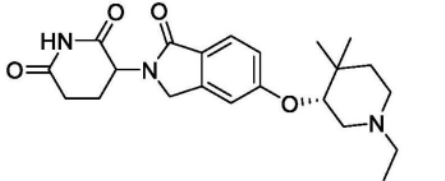
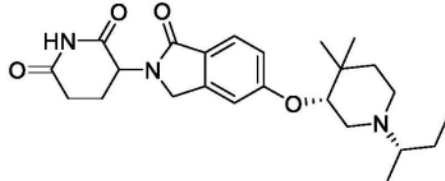
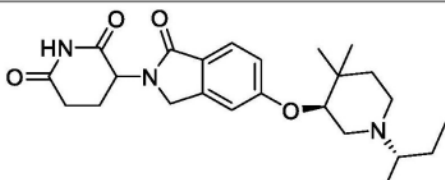
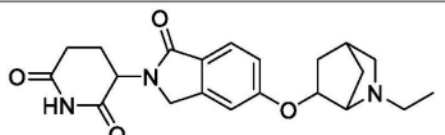
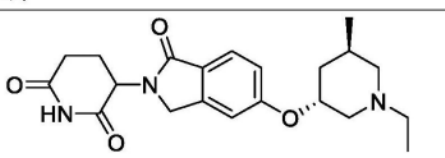
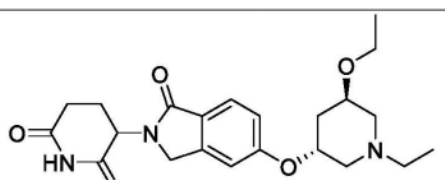
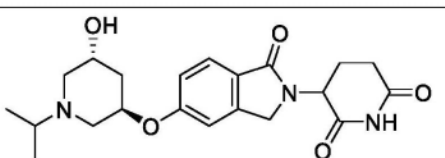
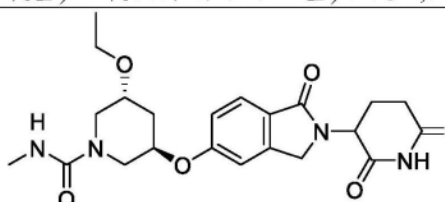
[0309]

 3-(5-(((S)-1-乙基氮杂环庚烷-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((2R,3R)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 3-(5-(((2S,3S)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((3S,5R)-1-乙基-5-羟基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 3-(5-(((R)-1-异丁基氮杂环庚烷-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((3R,5S)-1-乙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 3-(5-(((R)-1-乙基吡咯烷-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((3S,5S)-5-乙氧基-1-乙基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 3-(5-(((S)-1-乙基吡咯烷-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((3S,5R)-1-乙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

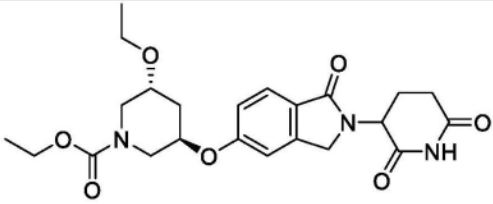
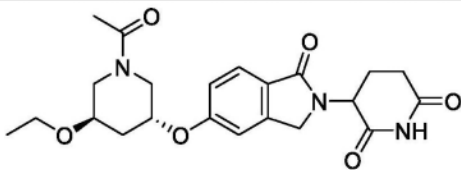
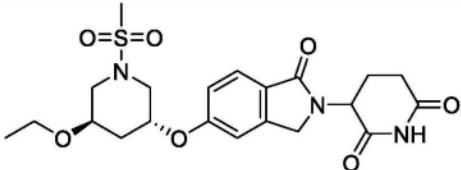
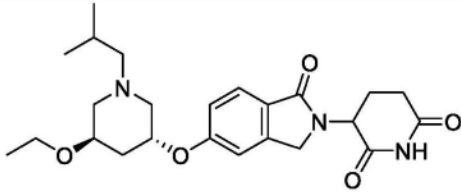
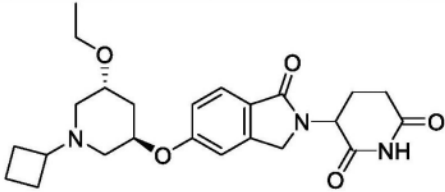
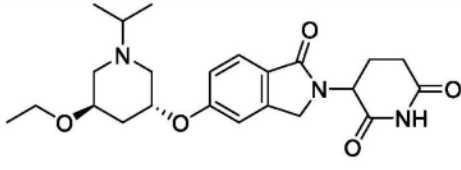
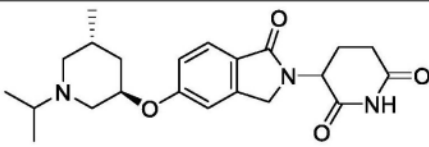
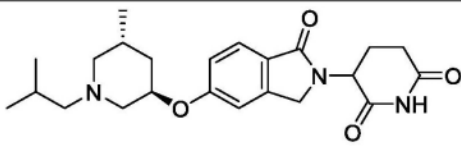
[0310]

 3-(5-(((3R,6S)-1-乙基-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异喹啉啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((3S,5S)-1-乙基-5-甲氧基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异喹啉啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 3-(5-(((3R,4R)-1-乙基-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异喹啉啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((R)-7-乙基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-5-基)氧基)-1-氧代异喹啉啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-甲氧基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异喹啉啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((3S,4S)-1-乙基-4-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异喹啉啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 3-(5-(((3S,4S)-1-乙基-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异喹啉啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((3S,4R)-1-乙基-4-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异喹啉啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 3-(5-(((2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基)氧基)-1-氧代异喹啉啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((3R,4S)-1-乙基-4-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异喹啉啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 3-(5-(((3R,5S)-1-乙基-5-羟基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异喹啉啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((3R,5S)-1-乙基-5-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异喹啉啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

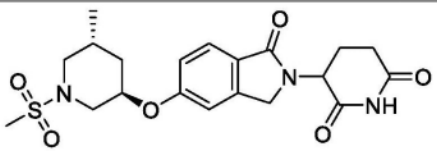
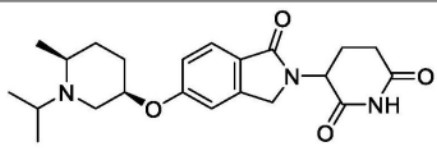
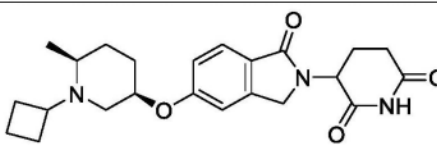
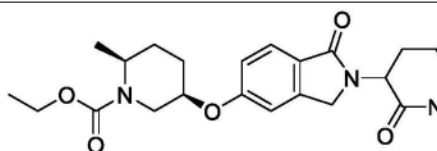
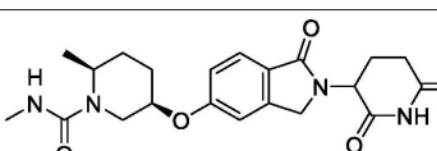
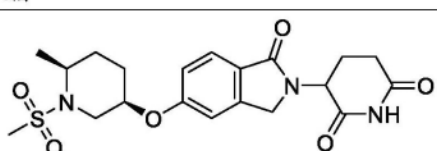
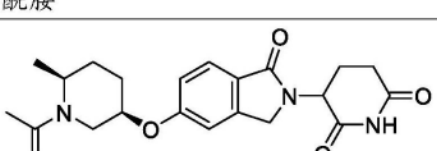
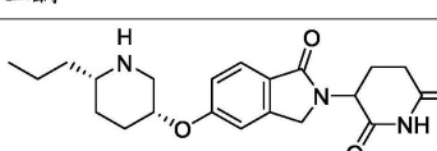
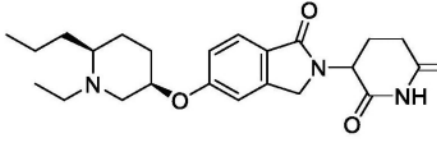
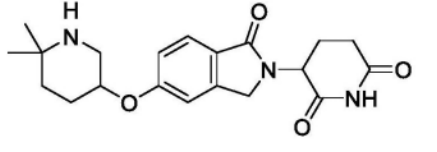
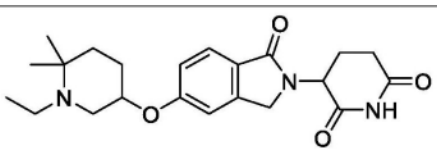
[0311]

基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮  3-(5-(((S)-1-乙基-4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 3-(5-(((R)-1-乙基-4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((R)-1-((S)-仲丁基)-4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 3-(5-(((S)-1-((S)-仲丁基)-4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-((2-乙基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((3R,5R)-5-乙氧基-1-乙基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 3-(5-(((3R,5R)-5-羟基-1-异丙基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((3R,5R)-5-乙氧基-1-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0312]

基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	(3R,5R)-3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-乙氧基-N-甲基哌啶-1-甲酰胺
 (3R,5R)-3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-乙氧基哌啶-1-甲酸乙酯	 3-(5-(((3R,5R)-1-乙酰基-5-乙氧基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 3-(5-(((3R,5R)-5-乙氧基-1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((3R,5R)-5-乙氧基-1-异丁基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 3-(5-(((3R,5R)-1-环丁基-5-乙氧基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((3R,5R)-5-乙氧基-1-异丙基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 3-(5-(((3R,5R)-1-异丙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((3R,5R)-1-异丁基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0313]

 3-(5-(((3R,5R)-5-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((3R,6S)-1-异丙基-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 3-(5-(((3R,6S)-1-环丁基-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 (2S,5R)-5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-甲酸乙酯
 (2S,5R)-5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-N,2-二甲基哌啶-1-甲酰胺	 3-(5-(((3R,6S)-6-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 3-(5-(((3R,6S)-1-乙酰基-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(1-氧代-5-(((3R,6S)-6-丙基哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 3-(5-(((3R,6S)-1-乙基-6-丙基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 3-(5-(((6,6-二甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮；以及
 3-(5-(((1-乙基-6,6-二甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。	

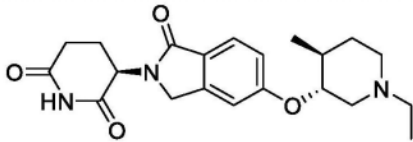
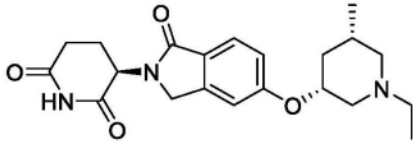
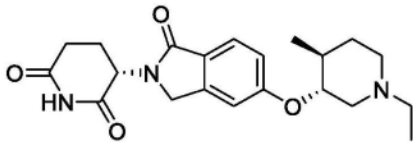
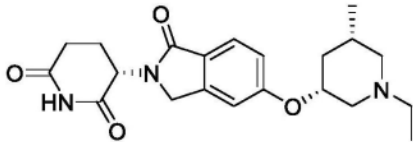
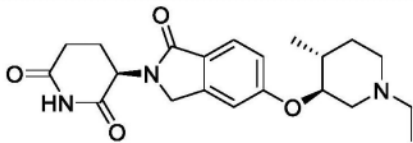
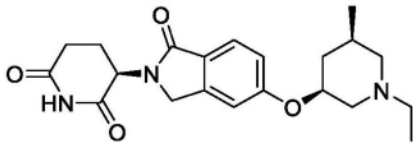
[0314]

[0315] 实施例43.根据实施例1至3和42中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中戊二酰亚胺立体中心处的绝对构型为S。

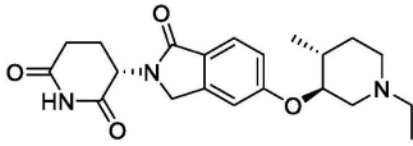
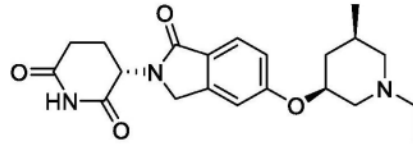
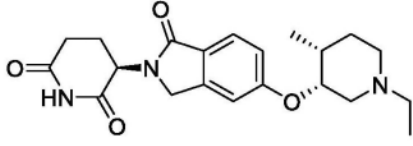
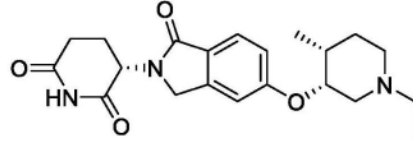
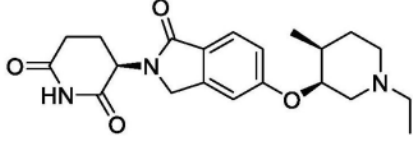
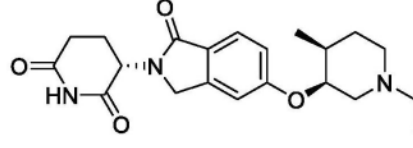
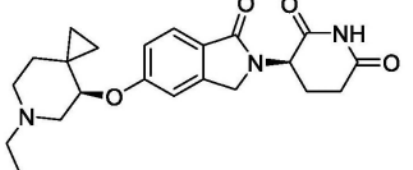
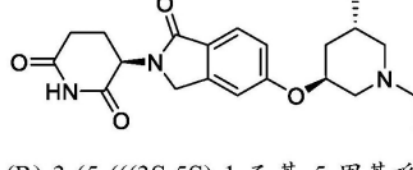
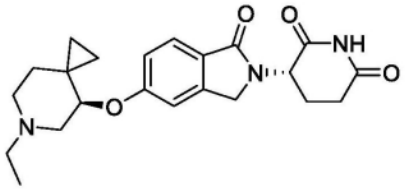
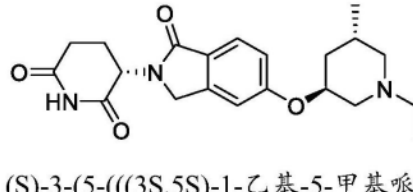
[0316] 实施例44.根据实施例1至3和42中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中戊二酰亚胺立体中心处的绝对构型为R。

[0317] 实施例45.根据实施例1至3和42至44中任一项所述的式(I')、(I'')或(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,选自:

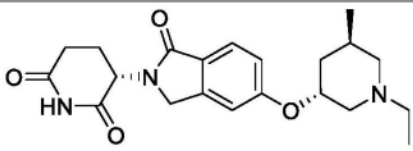
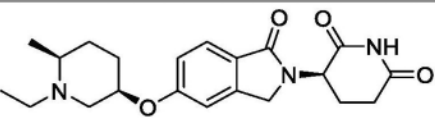
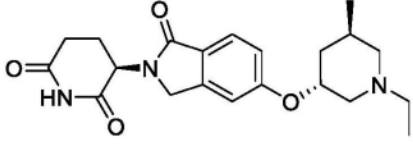
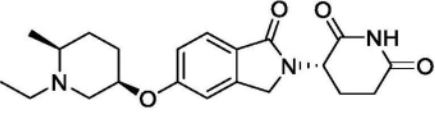
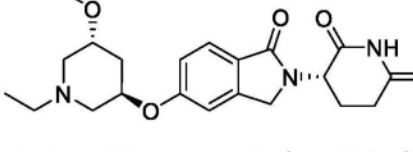
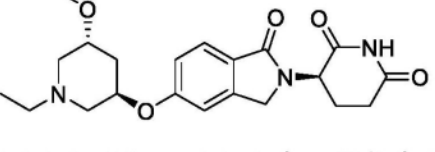
[0318]

 (R)-3-(5-(((3R,4S)-1-乙基-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 (R)-3-(5-(((3R,5S)-1-乙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 (S)-3-(5-(((3R,4S)-1-乙基-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 (S)-3-(5-(((3R,5S)-1-乙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 (R)-3-(5-(((3S,4R)-1-乙基-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 (R)-3-(5-(((3S,5R)-1-乙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0319]

 (S)-3-(5-(((3S,4R)-1-乙基-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 (S)-3-(5-(((3S,5R)-1-乙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 (R)-3-(5-(((3R,4R)-1-乙基-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 (S)-3-(5-(((3R,4R)-1-乙基-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 (R)-3-(5-(((3S,4S)-1-乙基-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 (S)-3-(5-(((3S,4S)-1-乙基-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 (R)-3-(5-(((R)-6-乙基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 (R)-3-(5-(((3S,5S)-1-乙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 (S)-3-(5-(((R)-6-乙基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 (S)-3-(5-(((3S,5S)-1-乙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0320]

 (S)-3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 (R)-3-(5-(((3R,6S)-1-乙基-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 (R)-3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	 (S)-3-(5-(((3R,6S)-1-乙基-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
 (S)-3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-甲氧基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮; 以及	 (R)-3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-甲氧基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。

[0321] 实施例46. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含治疗有效量的根据前述实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体, 以及药学上可接受的载剂或赋形剂。

[0322] 实施例47. 一种治疗或预防有需要的受试者的疾病或障碍的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0323] 实施例48. 一种降解有需要的受试者的WIZ蛋白的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0324] 实施例49. 一种抑制有需要的受试者的WIZ蛋白表达的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0325] 实施例50. 一种抑制、降低或消除WIZ蛋白的活性或WIZ蛋白表达的方法, 所述方法包括向所述受试者施用根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0326] 实施例51. 一种诱导或促进有需要的受试者的胎儿血红蛋白的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0327] 实施例52. 一种重新激活有需要的受试者的胎儿血红蛋白产生或表达的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0328] 实施例53.一种增加有需要的受试者的胎儿血红蛋白表达的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0329] 实施例54.一种治疗有需要的受试者的血红蛋白病例如 β -血红蛋白病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0330] 实施例55.一种治疗有需要的受试者的镰状细胞病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0331] 实施例56.一种治疗有需要的受试者的 β -地中海贫血的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0332] 实施例57.一种治疗受WIZ蛋白水平调节影响的疾病或障碍的方法,所述方法包括向有需要的患者施用根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0333] 实施例58.一种治疗或预防有需要的受试者的受WIZ蛋白水平降低影响的障碍的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0334] 实施例59.一种用于降低受试者的WIZ蛋白水平的方法,所述方法包括以下步骤:向有需要的受试者施用治疗有效量的根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0335] 实施例60.根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用作药物。

[0336] 实施例61.根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于治疗选自镰状细胞病和 β -地中海贫血的疾病或障碍。

[0337] 实施例62.根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于治疗或预防有需要的受试者的疾病或障碍。

[0338] 实施例63.根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于治疗或预防有需要的受试者的受WIZ蛋白水平降低影响的障碍。

[0339] 实施例64.根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于抑制有需要的受试者的WIZ蛋白表达。

[0340] 实施例65.根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于降解有需要的受试者的WIZ蛋白。

[0341] 实施例66.根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于抑制、降低或消除有需要的受试者的WIZ蛋白的活性或WIZ蛋白表达。

[0342] 实施例67.根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于诱导或促进有需要的受试者的胎儿血红蛋白。

[0343] 实施例68.根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于重新激活有需要的受试者的胎儿血红蛋白产生或表达。

[0344] 实施例69.根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于增加有需要的受试者的胎儿血红蛋白表达。

[0345] 实施例70.根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于治疗有需要的受试者的血红蛋白病。

[0346] 实施例71.根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于治疗有需要的受试者的镰状细胞病。

[0347] 实施例72.根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于治疗有需要的受试者的 β -地中海贫血。

[0348] 实施例73.根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于治疗受WIZ蛋白水平降低、WIZ蛋白表达抑制或WIZ蛋白降解影响的疾病或障碍的药物中的用途。

[0349] 实施例74.根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于治疗受诱导或促进胎儿血红蛋白影响的疾病或障碍的药物中的用途。

[0350] 实施例75.根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于治疗受重新激活胎儿血红蛋白产生或表达影响的疾病或障碍的药物中的用途。

[0351] 实施例76.根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于治疗受增加胎儿血红蛋白表达影响的疾病或障碍的药物中的用途。

[0352] 实施例77.根据实施例73至76中任一项所述的用途,其中所述疾病或障碍选自镰状细胞病和 β -地中海贫血。

[0353] 实施例78.根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于治疗受WIZ蛋白水平降低、WIZ蛋白表达抑制或WIZ蛋白降解影响的疾病或障碍的药物中的用途。

[0354] 实施例79.根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于治疗受诱导胎儿血红蛋白影响的疾病或障碍的药物中的用途。

[0355] 实施例80.根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于治疗受重新激活胎儿血红蛋白产生或表达影响的疾病或障碍的药物中的用途。

[0356] 实施例81.根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合

物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于治疗受增加胎儿血红蛋白表达影响的疾病或障碍的药物中的用途。

[0357] 实施例82. 根据实施例78至81中任一项所述的用途, 其中所述疾病或障碍选自镰状细胞病和 β -地中海贫血。

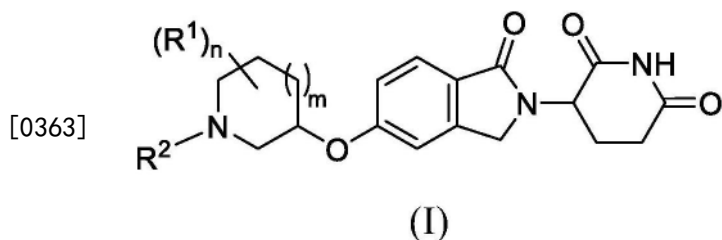
[0358] 实施例83. 根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在治疗受WIZ蛋白水平降低、WIZ蛋白表达抑制或WIZ蛋白降解影响的疾病或障碍中的用途。

[0359] 实施例84. 根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在治疗受诱导胎儿血红蛋白、重新激活胎儿血红蛋白产生或表达或者增加胎儿血红蛋白表达影响的疾病或障碍中的用途。

[0360] 实施例85. 根据实施例83和84中任一项所述的用途, 其中所述疾病或障碍选自镰状细胞病和 β -地中海贫血。

[0361] 实施例86. 一种药物组合, 所述药物组合包含根据实施例1至45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体, 以及一种或多种另外的治疗剂。

[0362] 实施例87. 一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体, 用作药物, 其中:



[0364] 每个 R^1 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基、卤代、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基和 C_1 - C_6 烷氧基; 或者同一碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基; 或者相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的相邻碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基; 或者不相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的不相邻碳原子一起形成桥环(例如, C_1 - C_3 亚烷基桥环);

[0365] R^2 选自氢、 C_3 - C_{11} 环烷基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基和 C_1 - C_{10} 烷基,

[0366] 其中所述 C_3 - C_{11} 环烷基、 C_2 - C_6 炔基和 C_1 - C_{10} 烷基各自独立地被出现0-5(或0-4、0-3、0-2、0-1)次的 R^3 取代;

[0367] 每个 R^3 独立地选自 C_1 - C_6 烷氧基、卤代、 C_6 - C_{10} 芳基、包含1-4个独立地选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、和 C_3 - C_8 环烷基, 其中所述 C_6 - C_{10} 芳基、5至10元杂芳基、4至11元杂环基和 C_3 - C_8 环烷基各自独立地被出现0-4次的 R^4 取代;

[0368] 每个 R^4 独立地选自 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤代和 C_3 - C_8 环烷基, 其中所述 C_3 - C_8 环烷基被出现0-3次的 R^5 取代;

[0369] 每个 R^5 独立地选自-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基和 C_1 - C_6 卤代烷基;

[0370] n 是0、1、2、3或4; 并且

[0371] m 是0、1或2。

[0372] 实施例88.一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于由实施例61至72中任一项定义的方法中,其中所述式(I)的化合物根据实施例87定义。

[0373] 实施例89.一种由实施例47至59中任一项定义的方法,其中所述化合物根据实施例87定义。

[0374] 实施例90.式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在由实施例73至85中任一项定义的方法中的用途,其中所述式(I)的化合物根据实施例87定义。

[0375] 根据起始材料和程序的选择,化合物可以呈可能的异构体形式或作为其混合物(例如作为纯的光学异构体或作为异构体混合物,如外消旋体和非对映异构体混合物)存在,这取决于不对称中心的数目。本披露旨在包括所有此类可能的异构体,包括外消旋混合物、对映异构体富集的混合物、非对映异构体混合物和光学纯的形式。光学活性(R)-和(S)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备,或使用常规技术拆分。如果化合物含有二取代或三取代的环烷基,则该一个或多个环烷基取代基可以具有顺式或反式构型。本披露包括经取代的环烷基基团的顺式构型和反式构型以及其混合物。还应当包括所有的互变异构形式。特别地,当含有作为环原子的N的杂芳基环是2-吡啶酮时,例如则包括其中羰基被描述为羟基(例如2-羟基吡啶)的互变异构体。

[0376] 药学上可接受的盐

[0377] 如本文所用,术语“盐”是指本披露的化合物的酸加成盐或碱加成盐。“盐”特别地包括“药学上可接受的盐”。术语“药学上可接受的盐”是指保留本披露的化合物的生物有效性和特性,并且典型地不是生物学上或其他方面不希望的盐。由于氨基和/或羧基或与其类似的基团的存在,本披露的化合物能够形成酸盐和/或碱盐。

[0378] 可以用无机酸和有机酸形成药学上可接受的酸加成盐。可以衍生出盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。可以衍生出盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水杨酸、甲酸、三氟乙酸等。

[0379] 可以用无机碱和有机碱形成药学上可接受的碱加成盐。可以衍生出盐的无机碱包括例如铵盐和来自元素周期表第I至XII列的金属。在某些实施例中,盐衍生自钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌和铜;特别合适的盐包括铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。

[0380] 可以衍生出盐的有机碱包括例如伯胺、仲胺和叔胺;取代的胺(包括天然存在的取代的胺);环胺;碱性离子交换树脂等。某些有机胺包括异丙胺、苺星、胆碱盐、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺、哌嗪和氨丁三醇。

[0381] 在另一方面,本披露提供了呈以下形式的化合物:乙酸盐、抗坏血酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物/氢溴酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、樟脑磺酸盐、癸酸盐、氯化物/盐酸盐、氯脲鎓酸盐(chlorotheophyllonate)、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、乙醇酸盐、马尿酸盐、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、十八烷酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸

二氢盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、癸二酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺基水杨酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三苯乙酸盐(trifenatate)、三氟乙酸盐或昔萘酸盐形式。

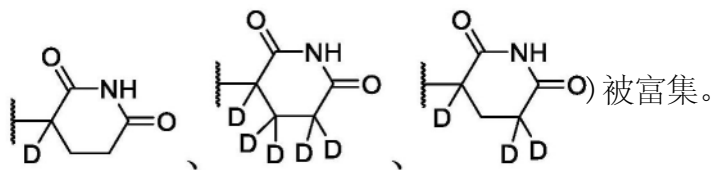
[0382] 在另一方面,本披露提供了呈以下形式的化合物:钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌、铜、异丙胺、苄星、胆碱、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺、哌嗪或氨丁三醇盐形式。

[0383] 优选地,式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)和(ID-ii)的化合物的药学上可接受的盐是酸加成盐。

[0384] 同位素标记的化合物

[0385] 本文给出的任何式也旨在表示化合物的未标记形式以及同位素标记形式。同位素标记的化合物具有由本文给出的式描绘的结构,除了一个或多个原子被具有所选择的原子质量或质量数的原子替换。可以掺入本披露的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、硫、氟、氯和碘的同位素,例如,分别是 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{18}O 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 。本披露包括如本文所定义的各种同位素标记的化合物,例如其中掺入放射性同位素(例如 ^3H 和 ^{14}C)的那些化合物,或其中掺入非放射性同位素(例如 ^2H 和 ^{13}C)的那些化合物。此类同位素标记的化合物可用于代谢研究(用 ^{14}C)、反应动力学研究(用例如 ^2H 或 ^3H)、检测或成像技术(例如正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT),包括药物或底物组织分布测定),或用于患者的放射性治疗。特别地, ^{18}F 化合物对于PET或SPECT研究可能是特别理想的。同位素标记的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)和(ID-ii)的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与所附实例和通用方案(例如通用方案5a和5b)中所述的那些类似的方法使用适当的同位素标记的试剂代替先前使用的未标记的试剂来制备。

[0386] 在本披露的任一方面一个实施例,式(I')、(I'')或(I)的化合物中的氢以其正常同位素丰度存在。在另一个实施例中,氢以同位素氘(D)的形式被富集,并且在本发明的一个特定实施例中,(I)的化合物中戊二酰亚胺部分处的氢以D的形式(例如



[0387] 此外,用较重的同位素、特别是氦(即, ^2H 或D)进行的取代可以提供来源于更大的代谢稳定性(例如,体内半衰期增加或剂量需求减少或治疗指数改善)的某些治疗优点。应当理解,本文中的氦被认为是式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物的取代基。这种较重的同位素(特别是氦)的浓度可以由同位素富集因子来定义。如本文所用的术语“同位素富集因子”是指同位素丰度与指定同位素的天然丰度之间的比率。如果本披露的化合物中的取代基指示氦,这种化合物具有针对每个指定的氦原子的同位素富集因子为至少3500(在每个表示的氦原子上52.5%氦掺入)、至少4000(60%氦掺入)、至少4500(67.5%氦掺入)、至少5000(75%氦掺入)、至少5500(82.5%氦掺入)、至少6000(90%氦掺入)、至少6333.3(95%氦掺入)、至少6466.7(97%氦掺入)、至少6600(99%氦掺入)、或至少

6633.3(99.5%氘掺入)。

[0388] 根据本披露的药理学上可接受的溶剂化物包括其中结晶溶剂可以被同位素取代的那些,例如, D_2O/d_6 -丙酮、 d_6 -DMSO。

[0389] 本披露的化合物(例如含有能够充当氢键供体和/或受体的基团的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)和(ID-ii)的化合物)可能能够与合适的共晶形成剂形成共晶体。这些共晶体可通过已知的共晶形成程序由式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)和(ID-ii)的化合物制备。此类程序包括研磨、加热、共升华、共熔化或在溶液中使式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)和(ID-ii)的化合物与共晶形成剂在结晶条件下接触并分离由此形成的共晶体。合适的共晶形成剂包括WO 2004/078163中描述的那些。

[0390] 在本文描述的所有方法能够以任何合适的顺序进行,除非本文另外说明或另外与上下文明显矛盾。本文提供的任何和所有实例或示例性语言(如“例如”)的应用仅旨在更好地说明本披露,而不对另外要求保护的本披露的范围做出限制。

[0391] 本披露的一种或多种化合物的任何不对称中心(例如碳等)能以外消旋或对映异构体富集的形式存在,例如(R)-、(S)-或(R,S)-构型。在某些实施例中,例如呈对映异构体的混合物,每个不对称中心以至少10%对映异构体过量、至少20%对映异构体过量、至少30%对映异构体过量、至少40%对映异构体过量、至少50%对映异构体过量、至少60%对映异构体过量、至少70%对映异构体过量、至少80%对映异构体过量、至少90%对映异构体过量、至少95%对映异构体过量、或至少99%对映异构体过量存在。在某些实施例中,例如呈对映异构体富集形式,每个不对称中心以至少50%对映异构体过量、至少60%对映异构体过量、至少70%对映异构体过量、至少80%对映异构体过量、至少90%对映异构体过量、至少95%对映异构体过量、或至少99%对映异构体过量存在。因此,本披露的化合物能以外消旋混合物或对映异构体富集形式或对映异构体形式存在,或呈非对映异构体的混合物。

[0392] 在本申请的方面、实施例或权利要求中任一项中的化合物式中,术语 $C-sp^3$ 上的“”表示绝对立体化学(R)或(S)。在本申请的方面、实施例或权利要求中任一项中的化合物式中,术语 $C-sp^3$ 上的“”表示绝对立体化学(R)或(S)。在本申请的方面、实施例或权利要求中任一项中的化合物式中,术语 $C-sp^3$ 上的“”表示共价键,其中未定义键的立体化学。这意味着术语 $C-sp^3$ 上的“”包括相应手性中心的(S)构型或(R)构型或它们的混合。因此,本披露涵盖立体异构体的混合物,例如对映异构体的混合物(例如外消旋体),和/或非对映异构体的混合物。

[0393] 因此,如本文所用,本披露的化合物可以呈可能的立体异构体、旋转异构体、阻转异构体、互变异构体或其混合物之一的形式,例如,呈基本上纯的几何(顺式或反式)立体异构体、非对映异构体、光学异构体、外消旋体、或其混合物。

[0394] 可以基于组分的物理化学差异,例如通过色谱法和/或分级结晶将任何所得的立体异构体混合物分离成纯的或基本上纯的几何或光学异构体、非对映异构体、外消旋体。

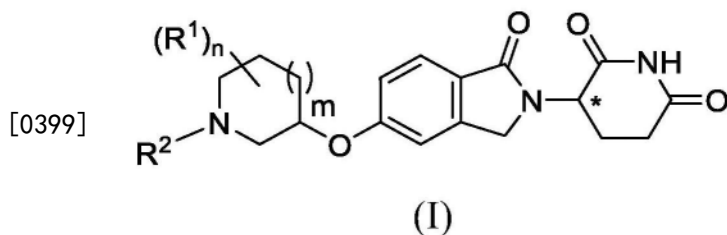
[0395] 可以通过已知方法将任何所得的本披露的化合物或中间体的外消旋体拆分成光学异构体(对映异构体),例如通过将用光学活性酸或碱得到的其非对映异构体盐进行分

离,并释放出光学活性的酸性或碱性化合物。特别地,因此可以采用碱性部分将本披露的化合物拆分成它们的光学对映体,例如通过分级结晶用光学活性酸,例如酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二乙酰基酒石酸、二-0,0'-对甲苯酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸或樟脑-10-磺酸形成的盐来拆分。本披露的外消旋化合物或外消旋中间体还可以通过手性色谱法(例如,使用手性吸附剂的高压液相色谱法(HPLC))拆分。

[0396] 此外,本披露的化合物(包括其盐)也能以其水合物的形式获得,或包括用于其结晶的其他溶剂。本披露的化合物可以固有地或通过设计与药学上可接受的溶剂(包括水)形成溶剂化物;因此,本披露旨在包括溶剂化形式和非溶剂化形式两者。术语“溶剂化物”是指本披露的化合物(包括其药学上可接受的盐)与一种或多种溶剂分子的分子复合物。此类溶剂分子(例如,水、乙醇等)是制药领域常用的那些,已知它们对接受者是无害的。术语“水合物”是指溶剂分子为水的复合物。本领域技术人员可以使用工具(例如NMR)来鉴定溶剂化物的存在。

[0397] 本披露的化合物(包括其盐、水合物和溶剂化物)可以固有地或通过设计形成多晶型物。

[0398] 在本披露的化合物(如式(I)所例示)中,戊二酰亚胺部分的第3位处的立体中心(用*标记)在碱性条件下可能倾向于差向异构化。



[0400] 可以根据本领域已知的手性分离技术(例如通过手性SFC)实现该位置处的非对映异构体(或视情况而定为对映异构体)的分离。例如,可根据实例65进行分离。

[0401] 在本披露的化合物的一个实施例中,戊二酰亚胺立体中心处的绝对构型(用上述*标记)是S。

[0402] 在本披露的化合物的另一个实施例中,戊二酰亚胺立体中心处的绝对构型(用上述*标记)是R。

[0403] 在一个实施例中,提供了一种如实例中任一项或根据实施例1至42中任一项所述的化合物,其中戊二酰亚胺立体中心处的绝对构型(用上述*标记)是S。

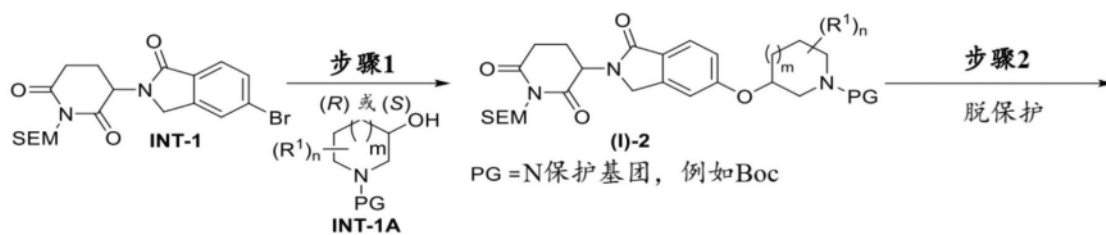
[0404] 在另一个实施例中,提供了一种如实例中任一项或根据实施例1至42中任一项所述的化合物,其中戊二酰亚胺立体中心处的绝对构型(用上述*标记)是R。

[0405] 制备方法

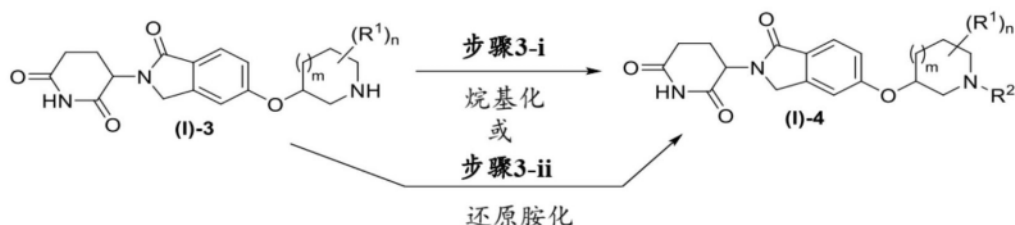
[0406] 本披露的化合物能以有机合成领域技术人员熟知的许多方法制备。举例来说,本披露的化合物可以使用下文描述的方法、以及合成有机化学领域中已知的合成方法或本领域技术人员所理解的其变体来合成。

[0407] 通常,式(I')、(I'')或(I)的化合物可以根据下文提供的方案来制备。

[0408] 通用方案1



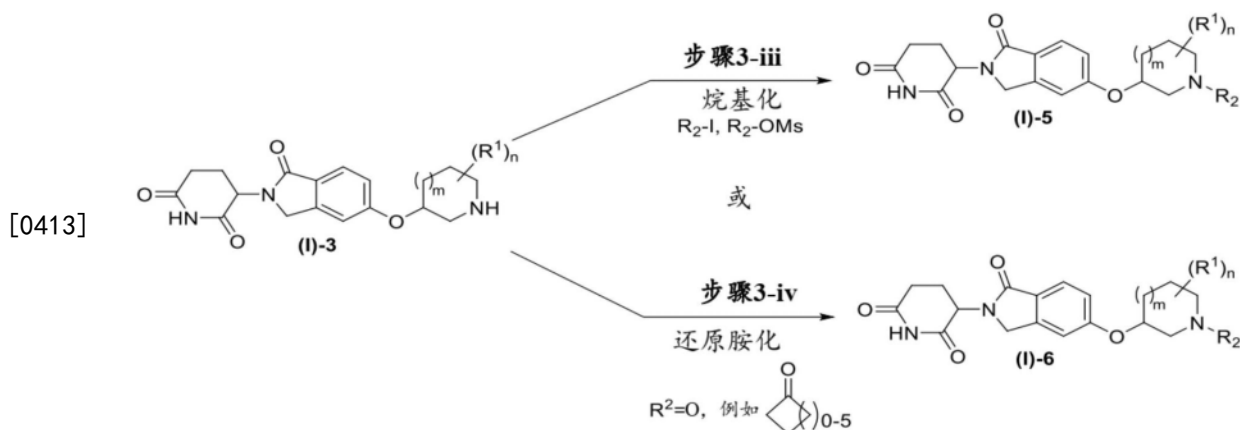
[0409]



[0410] 以上反应方案的起始材料是可商购的,或可以根据本领域技术人员已知的方法或通过本文披露的方法来制备。通常,本披露的化合物按照上述反应方案1如下制备:

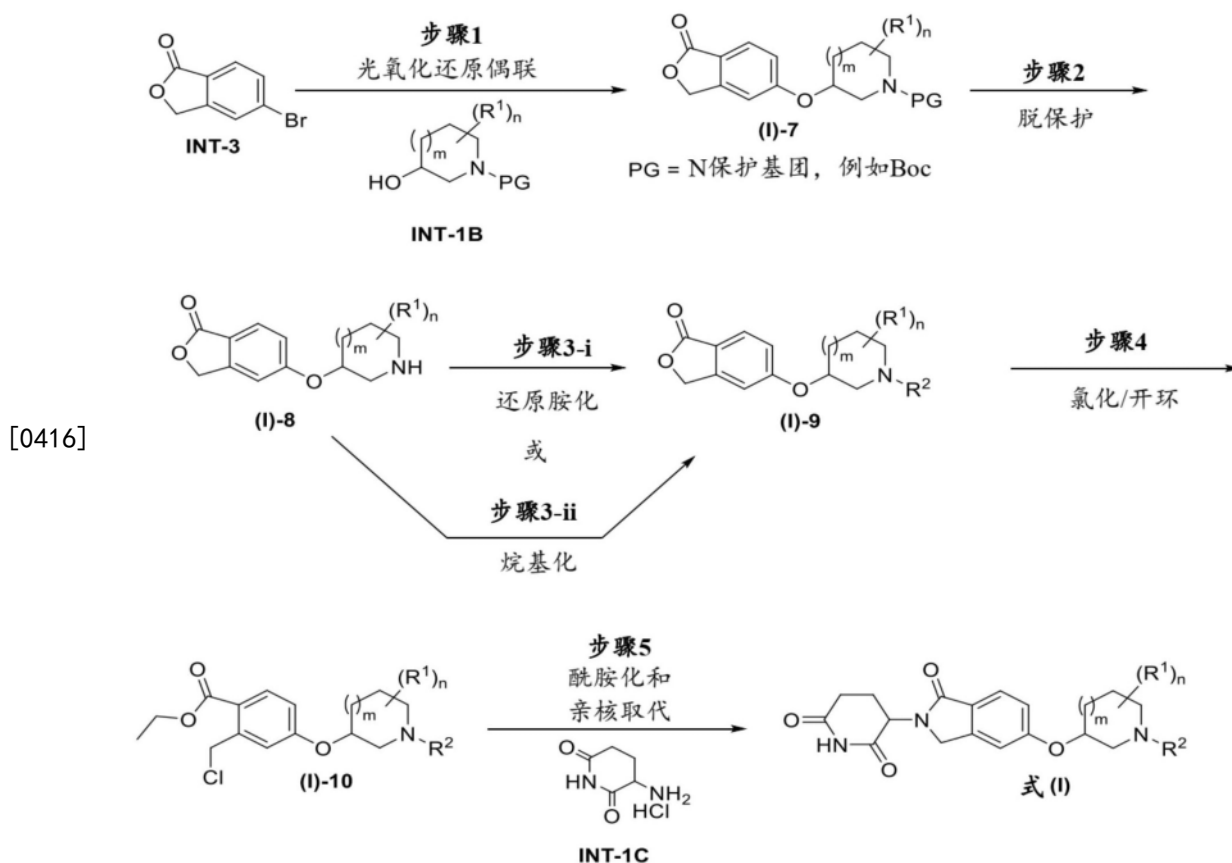
[0411] 在步骤1中,在极性溶剂(诸如乙腈(ACN))存在下,金属光氧化还原反应(诸如铱(Ir)催化的INT-1与式INT-1A的醇配偶体的光氧化还原偶联)可以提供交叉偶联的醚产物(I)-2。在酸性条件下除去保护基团(例如Boc)可以提供游离胺(I)-3(步骤2),然后可以通过在胺碱和极性溶剂(诸如二异丙基乙胺(DIPEA)和乙腈(ACN)或二甲基甲酰胺(DMF))存在下与适当的烷基溴化物或烷基甲磺酸酯进行烷基化反应(步骤3-i)或者通过在硼氢化物试剂(诸如乙酸硼氢化钠)存在下与适当的醛进行还原胺化(步骤3-ii)将该游离胺转化为(I)-4。对于方案1,R¹、R²、m和n如本文定义,特别是根据列举的实施例1至45中任一项定义。

[0412] 通用方案2



[0414] 以上反应方案的起始材料是可商购的,或可以根据本领域技术人员已知的方法或通过本文披露的方法来制备。一般来讲,本披露的化合物、尤其是包含非线性R¹和/或R²基团的化合物在上述反应方案2中如下制备:(I)-3的化合物可以通过在碱(诸如K₂CO₃)和极性溶剂(诸如二甲基乙酰胺(DMA))存在下与适当的非线性烷基碘化物或甲磺酸酯进行烷基化反应(步骤3-iii)转化为(I)-5,或者通过在硼氢化物试剂(诸如乙酸硼氢化钠)存在下与适当的酮进行还原胺化(步骤3-iv)转化为(I)-6。对于方案2,R¹、R²、m和n如本文定义,特别是根据列举的实施例1至45中任一项定义。

[0415] 通用方案3

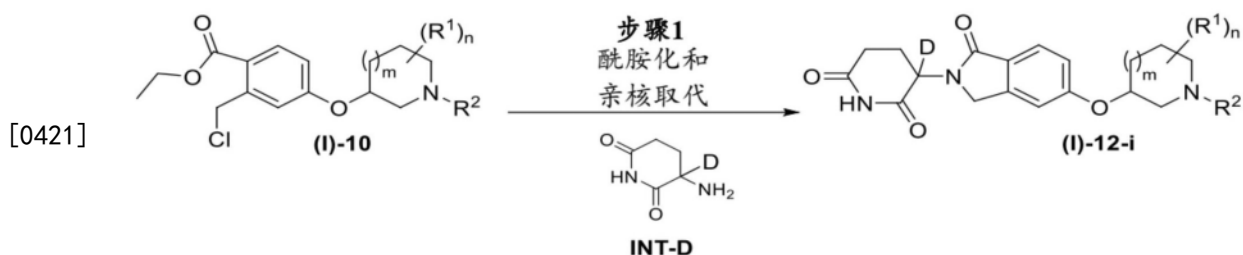


[0417] 以上反应方案的起始材料是可商购的,或可以根据本领域技术人员已知的方法或通过本文披露的方法来制备。通常,本披露的化合物按照上述反应方案3如下制备:

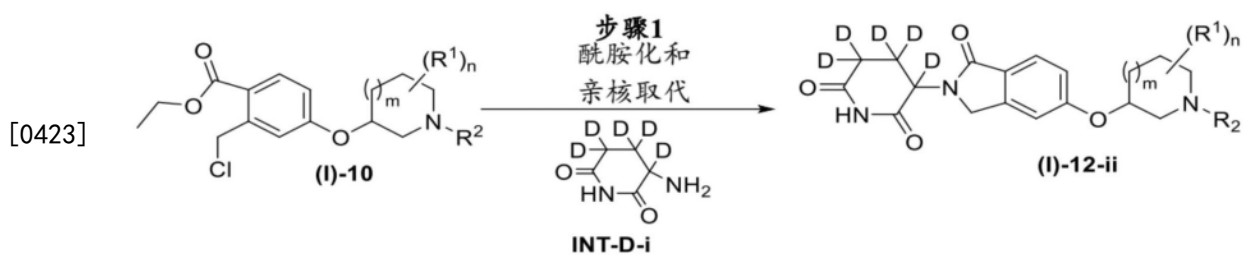
[0418] 在步骤1中,在极性溶剂(诸如乙腈(ACN))存在下,金属光氧化还原反应(诸如铱(Ir)催化的(INT-3)与式(INT-1B)的醇配偶体的光氧化还原偶联)可以提供交叉偶联的醚产物(I)-7。在酸性条件下除去保护基团(例如Boc)可以提供游离胺(I)-8(步骤2),然后可以通过在硼氢化物试剂(诸如乙酸硼氢化钠)存在下与适当的醛进行还原胺化(步骤3-i)将该游离胺转化为(I)-9。可替代地,可通过在胺碱和极性溶剂(诸如二异丙基乙胺(DIPEA)和二甲基甲酰胺(DMF))存在下与适当的烷基甲磺酸酯或卤化物(例如碘化物)进行烷基化反应(步骤3-ii)将(I)-8转化为(I)-9,如通用方案1和2所述。用合适的试剂(诸如 SOCl_2)对内酯(I)-9进行氯化并开环得到(I)-10。随后通过在碱性条件下使用INT-1C进行酰胺化和亲核取代(内酰胺形成)来闭环,得到式(I)、式(I')或式(I'')的最终产物。对于方案3, R^1 、 R^2 、 m 和 n 如本文定义,特别是根据列举的实施例1至45中任一项定义。

[0419] 通用方案4a、4b和4c:本披露的氘化化合物

[0420] 方案4a:



[0422] 方案4b:



[0424] 化合物(I)-10可以根据通用方案3来制备。随后通过在碱性条件下使用氘化INT-D (根据W0 2012/068512制备) 或氘化INT-D-i (根据W0 2012/079022制备) 进行酰胺化和亲核取代来闭环,得到式(I)、式(I')或式(I'')的最终氘化化合物,即(I)-12-i和(I)-12-ii,其中 R^1 、 R^2 、 m 和 n 如根据列举的实施例1至45中任一项所定义。

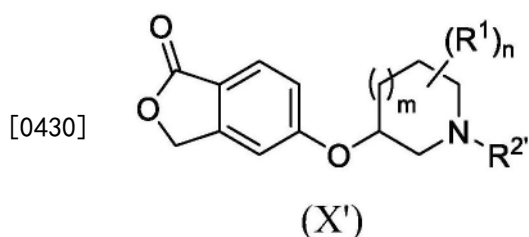
[0425] 方案4c:



[0427] 化合物(I)可以根据通用方案1至3中任一项来制备。在氘化溶剂(诸如 $CDCl_3$)中进行碱介导的氢-氘交换,得到式(I)、式(I')或式(I'')的最终氘化化合物,即(I)-12-iii,其中 R^1 、 R^2 、 m 和 n 如根据列举的实施例1至45中任一项所定义。

[0428] 因此,在一个实施例中,本披露提供了一种式(I)-12-i、(I)-12-ii或(I)-12-iii的化合物,其中 R^1 、 R^2 、 m 和 n 如根据列举的实施例1至45中任一项所定义。

[0429] 在一个实施例中,提供了一种(X')的化合物或其盐,其中:



[0431] 每个 R^1 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基、卤代、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基和 C_1 - C_6 烷氧基;或者同一碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基;或者相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的相邻碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基;或者不相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的不相邻碳原子一起形成桥环;

[0432] R^2 选自氮保护基团(例如Boc)、氢、 C_3 - C_{11} 环烷基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_{10} 烷基、 $-SO_2R^6$ 、 $-C(=O)-R^{2a}$ 、 $-C(=O)-OR^{2a}$ 、和 $-C(=O)NR^{2b}R^{2c}$;

[0433] 其中所述 C_3 - C_{11} 环烷基、4至11元杂环基、 C_2 - C_6 炔基和 C_1 - C_{10} 烷基各自独立地被出现0-5次的 R^3 取代;

[0434] R^{2a} 选自 C_1 - C_6 烷基和包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至6元杂环基;

[0435] R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基;

[0436] 每个 R^3 独立地选自 C_1 - C_6 烷氧基、卤代、 C_6 - C_{10} 芳基、包含1-4个独立地选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、和 C_3 - C_8 环烷基,其中所述 C_6 - C_{10} 芳基、5至10元杂芳基、4至11元杂环基和 C_3 - C_8 环烷基各自独立地被

出现0-4次的 R^4 取代；

[0437] 每个 R^4 独立地选自 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤代和 C_3 - C_8 环烷基，其中所述 C_3 - C_8 环烷基被出现0-3次的 R^5 取代；

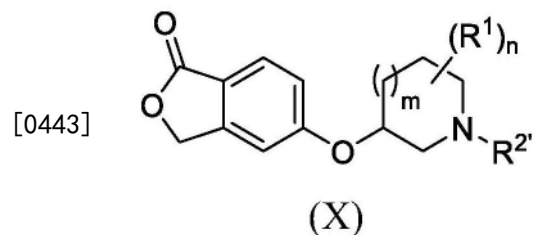
[0438] 每个 R^5 独立地选自-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基和 C_1 - C_6 卤代烷基；

[0439] R^6 选自 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_6 烷基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至6元杂环基、和 C_6 - C_{10} 芳基，例如 R^6 选自 C_3 - C_8 环烷基和 C_1 - C_6 烷基；

[0440] n是0、1、2、3、4或5；并且

[0441] m是0、1或2。

[0442] 在一个实施例中，提供了一种(X)的化合物或其盐，其中：



[0444] 每个 R^1 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基、卤代和 C_1 - C_6 烷氧基；或者同一碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的同一碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基；或者相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的相邻碳原子一起形成 C_3 - C_8 环烷基；或者不相邻碳原子上的2个 R^1 与它们所附接的不相邻碳原子一起形成桥环；

[0445] $R^{2'}$ 选自氮保护基团(例如Boc)、氢、 C_3 - C_{11} 环烷基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基和 C_1 - C_{10} 烷基，

[0446] 其中所述 C_3 - C_{11} 环烷基和 C_1 - C_{10} 烷基各自独立地被出现0-5次的 R^3 取代；

[0447] 每个 R^3 独立地选自 C_1 - C_6 烷氧基、卤代、 C_6 - C_{10} 芳基、包含1-4个独立地选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳基、包含1-2个独立地选自N、O和S的杂原子的4至11元杂环基、 C_3 - C_8 环烷基和 C_2 - C_6 炔基，其中所述 C_2 - C_6 炔基被出现0-1次的 R^4 取代，并且其中所述 C_6 - C_{10} 芳基、5至10元杂芳基、4至11元杂环基和 C_3 - C_8 环烷基各自独立地被出现0-4次的 R^4 取代；

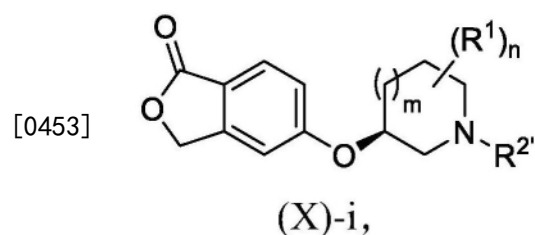
[0448] 每个 R^4 独立地选自 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤代和 C_3 - C_8 环烷基，其中所述 C_3 - C_8 环烷基被出现0-3次的 R^5 取代；

[0449] 每个 R^5 独立地选自-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基和 C_1 - C_6 卤代烷基；

[0450] n是0、1、2、3或4；并且

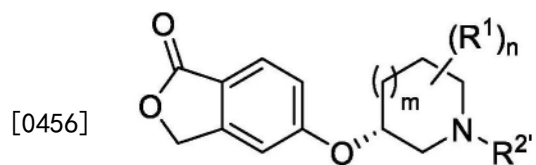
[0451] m是0、1或2。

[0452] 在一个另外的实施例中，式(X')或式(X)的化合物具有式(X)-i



[0454] 其中 R^1 、 $R^{2'}$ 、m和n根据上式(X')或式(X)定义。

[0455] 在一个另外的实施例中，式(X')或式(X)的化合物具有式(X)-ii



(X)-ii,

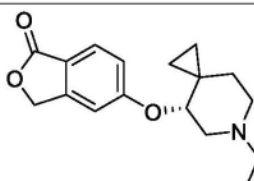
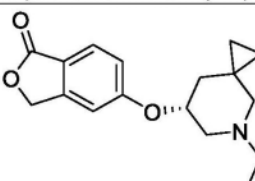
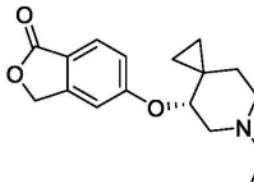
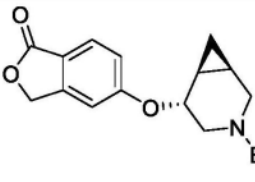
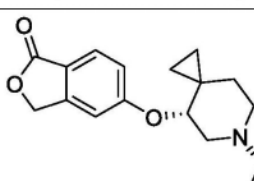
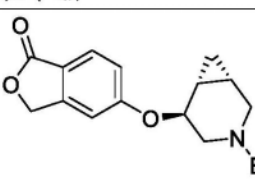
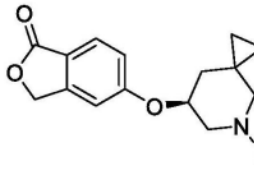
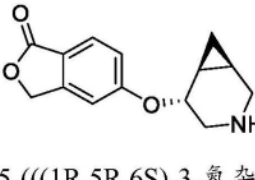
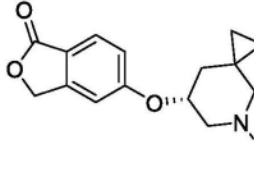
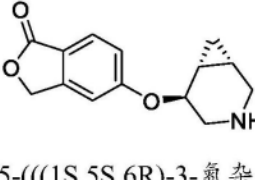
[0457] 其中 R^1 、 $R^{2'}$ 、 m 和 n 根据上式(X')或式(X)定义。

[0458] 在式(X')、(X)、(X)-i或(X)-ii的一个另外的实施例中, $R^{2'}$ 选自氮保护基团(例如Boc)、氢和未取代的 C_1 - C_{10} 烷基。

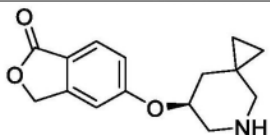
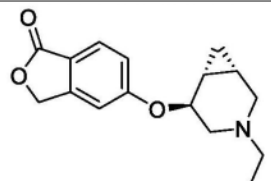
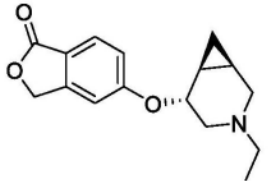
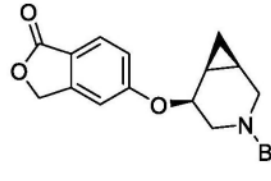
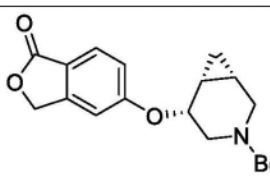
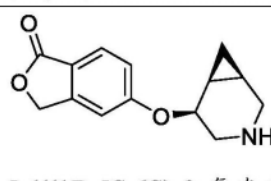
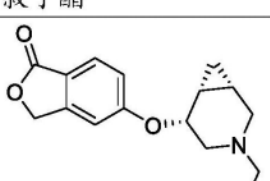
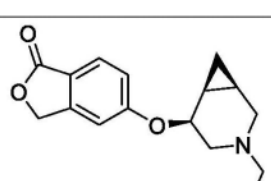
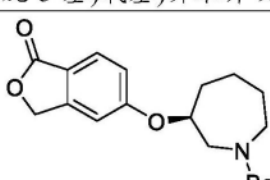
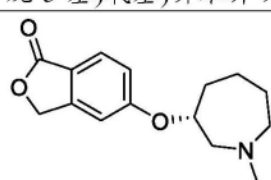
[0459] 在式(X)的一个另外的实施例中,提供了一种化合物,选自:

[0460] (R)-4-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯	(R)-5-((5-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮
(R)-5-((6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮	

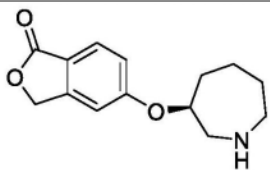
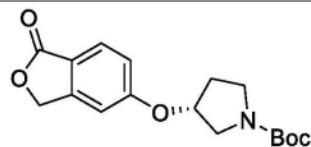
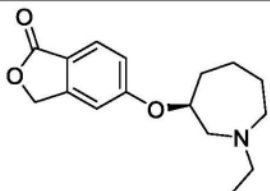
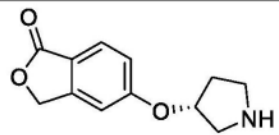
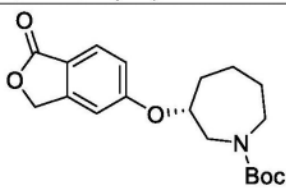
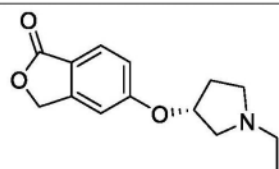
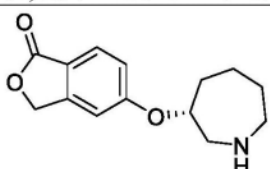
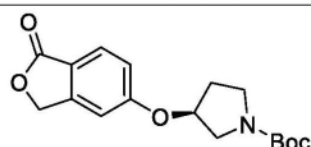
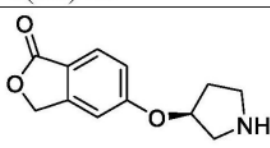
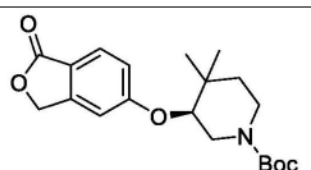
[0461]

并呋喃-1(3H)-酮	(S)-5-((5-乙基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮
	
(R)-5-((6-乙基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮	(R)-5-((5-乙基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮
	
(R)-5-((6-异丁基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮	(1R,5R,6S)-5-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯
	
5-(((R)-6-((S)-仲丁基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮	(1S,5S,6R)-5-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯
	
(S)-7-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)-5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-甲酸叔丁酯	5-(((1R,5R,6S)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮
	
(R)-7-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)-5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-甲酸叔丁酯	5-(((1S,5S,6R)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮

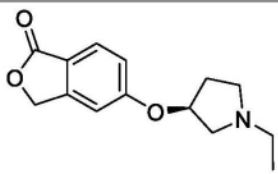
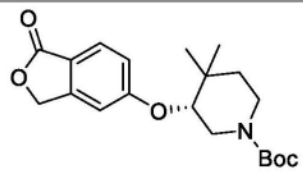
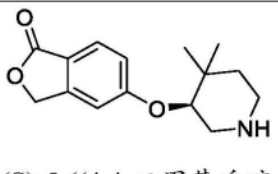
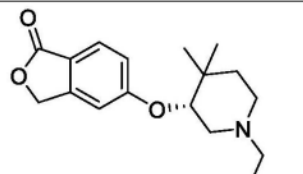
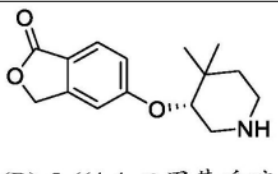
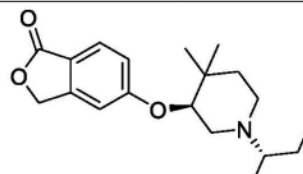
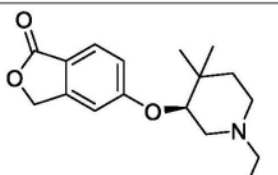
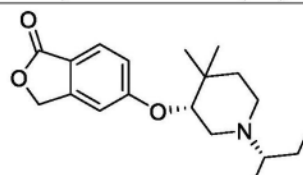
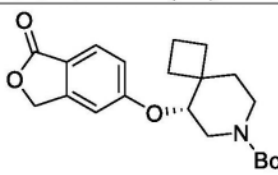
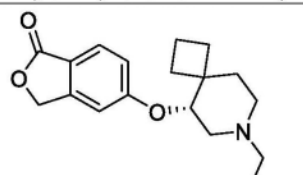
[0462]

 (S)-5-((5-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮	 5-(((1S,5S,6R)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮
 5-(((1R,5R,6S)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮	 (1R,5S,6S)-5-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯
 (1S,5R,6R)-5-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯	 5-(((1R,5S,6S)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮
 5-(((1S,5R,6R)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮	 5-(((1R,5S,6S)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮
 (S)-3-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯	 (R)-5-((1-异丁基氮杂环庚烷-3-基)氧基)异

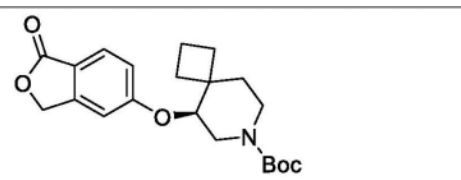
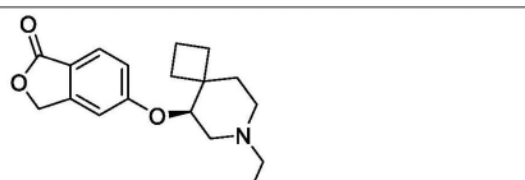
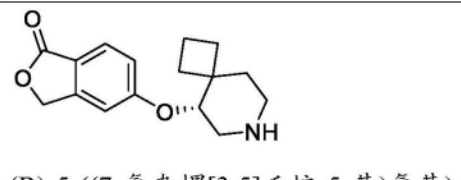
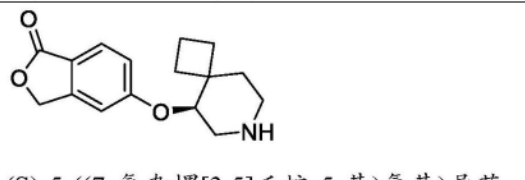
[0463]

	苯并呋喃-1(3H)-酮
	
(S)-5-(氮杂环庚烷-3-基氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮	(R)-3-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯
	
(S)-5-((1-乙基氮杂环庚烷-3-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮	(R)-5-(吡咯烷-3-基氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮
	
(R)-3-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯	(R)-5-((1-乙基吡咯烷-3-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮
	
(R)-5-(氮杂环庚烷-3-基氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮	(S)-3-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯
	
(S)-5-(吡咯烷-3-基氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮	(S)-4,4-二甲基-3-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0464]

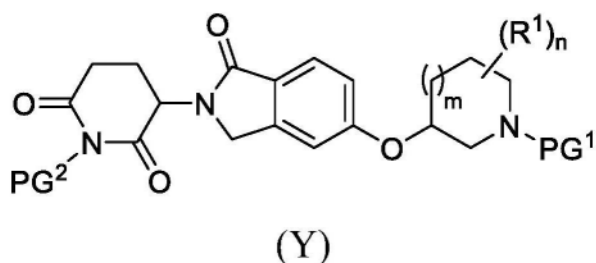
 (S)-5-((1-乙基吡咯烷-3-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮	 (R)-4,4-二甲基-3-(((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)吡啶-1-甲酸叔丁酯)
 (S)-5-((4,4-二甲基吡啶-3-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮	 (R)-5-((1-乙基-4,4-二甲基吡啶-3-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮
 (R)-5-((4,4-二甲基吡啶-3-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮	 5-(((S)-1-((S)-仲丁基)-4,4-二甲基吡啶-3-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮
 (S)-5-((1-乙基-4,4-二甲基吡啶-3-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮	 5-(((R)-1-((S)-仲丁基)-4,4-二甲基吡啶-3-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮
 (R)-5-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)-7-氟杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯	 (R)-5-((7-乙基-7-氟杂螺[3.5]壬烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮

[0465]

 (S)-5-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯	 (S)-5-((7-乙基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮
 (R)-5-((7-氮杂螺[3.5]壬烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮	 (S)-5-((7-氮杂螺[3.5]壬烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮

[0466] 在一个另外的实施例中,提供了一种式(Y)的化合物

[0467]



[0468] 其中R¹、m和n如根据上式(X')或式(X)所定义;并且

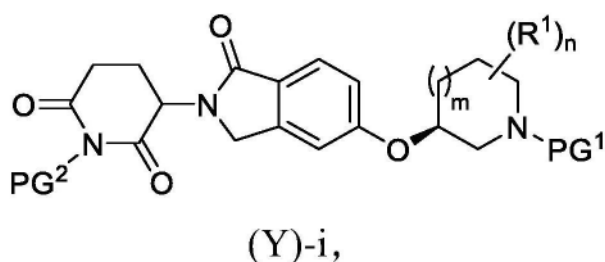
[0469] PG¹和PG²中的每一者独立地是如本文所定义的氮保护基团。

[0470] 在一个实施例中,PG²是碱不稳定的保护基团,并且PG¹是酸不稳定的保护基团。

[0471] 在一个实施例中,PG²是SEM保护基团(三甲基甲硅烷基乙氧基甲基),并且PG¹是BOC保护基团(叔丁氧基羰基)。

[0472] 在一个另外的实施例中,式(Y)的化合物具有(Y)-i

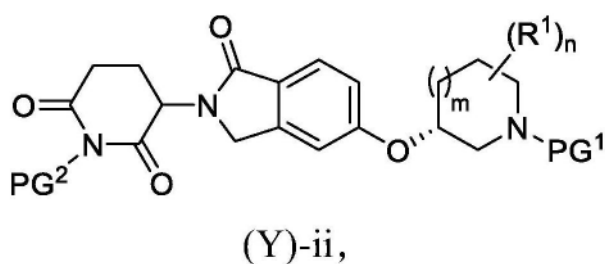
[0473]



[0474] 其中R¹、m、n、PG¹和PG²根据上式(Y)定义。

[0475] 在一个另外的实施例中,式(Y)的化合物具有(Y)-ii

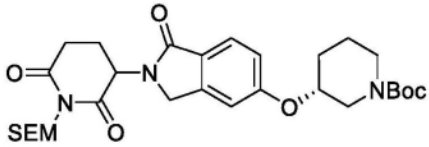
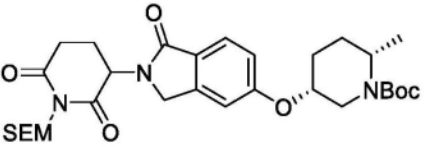
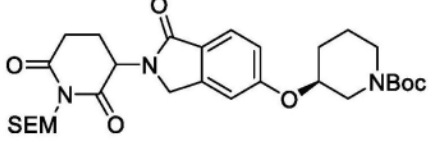
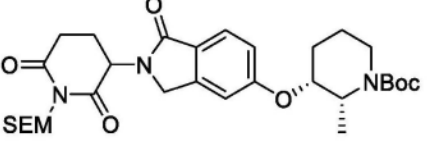
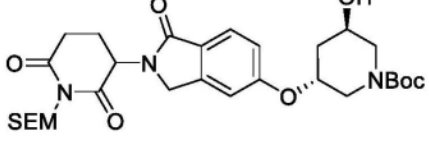
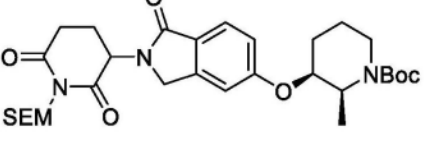
[0476]



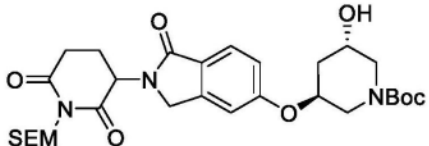
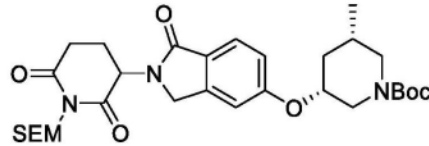
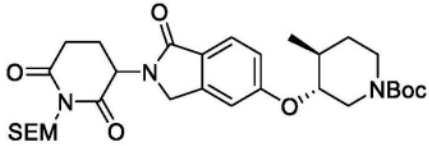
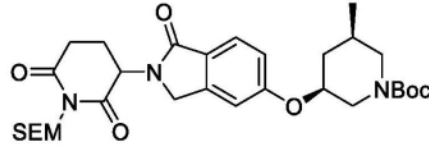
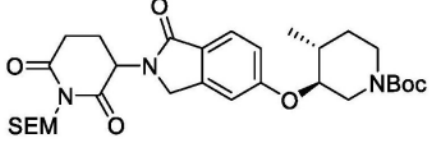
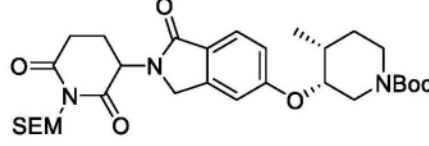
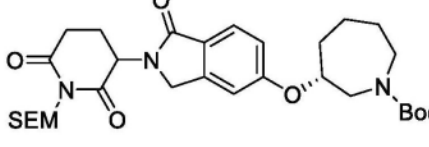
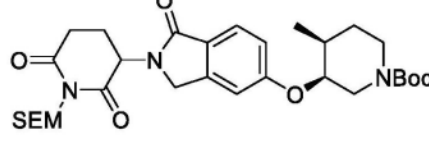
[0477] 其中R¹、m、n、PG¹和PG²根据上式(Y)定义。

[0478] 在式(Y)的一个另外的实施例中,提供了一种化合物,选自:

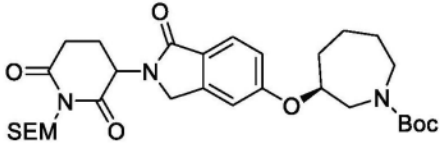
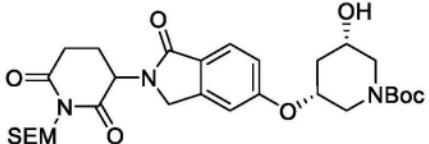
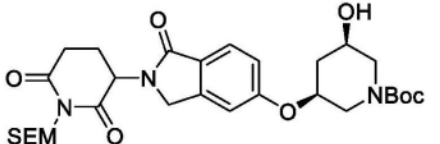
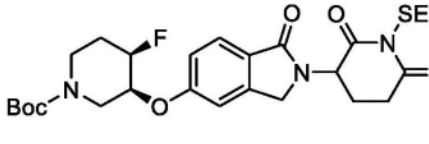
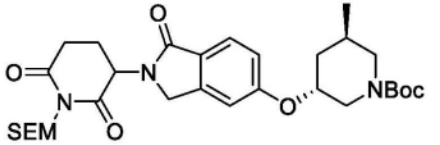
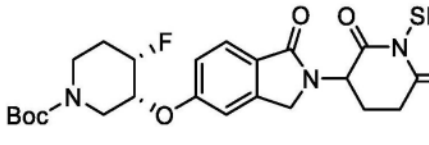
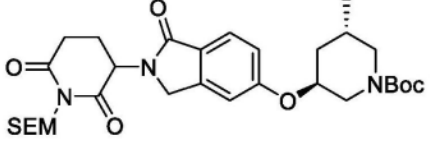
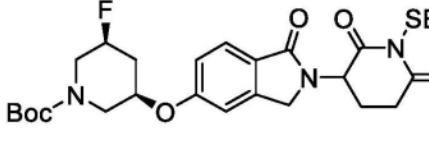
[0479]

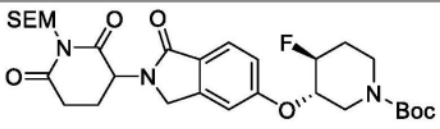
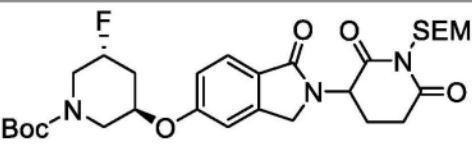
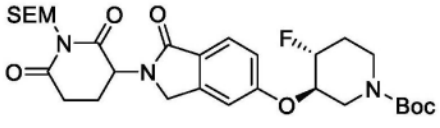
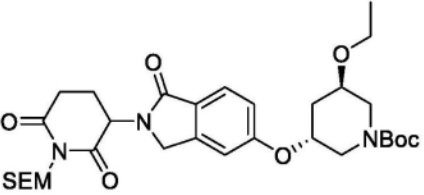
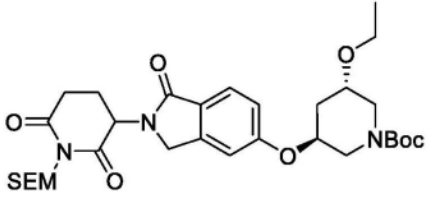
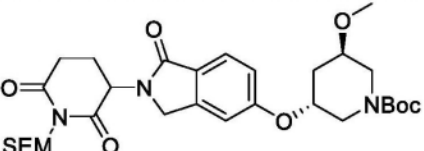
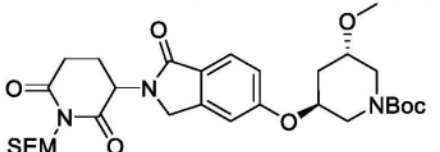
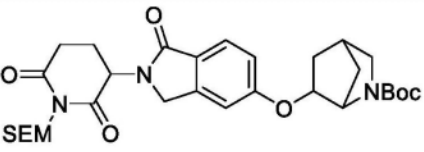
 (3R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)吡啶-1-甲酸叔丁酯	 (2S,5R)-5-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-2-甲基吡啶-1-甲酸叔丁酯
 (3S)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)吡啶-1-甲酸叔丁酯	 (2R,3R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-2-甲基吡啶-1-甲酸叔丁酯
 (3R,5R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-羟基吡啶-1-甲酸叔丁酯	 (2S,3S)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-2-甲基吡啶-1-甲酸叔丁酯

[0480]

 (3S,5S)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯	 (3R,5S)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯
 (3R,4S)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯	 (3S,5R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯
 (3S,4R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯	 (3R,4R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯
 (3R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯	 (3S,4S)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0481]

 (3S)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯	 (3R,5S)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯
 (3S,5R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯	 (3S,4R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯
 (3R,5R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯	 (3R,4S)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯
 (3S,5S)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯	 (3R,5S)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯

 (3S,4S)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-4-氟吡啶-1-甲酸叔丁酯	 (3R,5R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-氟吡啶-1-甲酸叔丁酯
 (3R,4R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-4-氟吡啶-1-甲酸叔丁酯	 (3R,5R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-乙氧基吡啶-1-甲酸叔丁酯
[0482]  (3S,5S)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-乙氧基吡啶-1-甲酸叔丁酯	 (3R,5R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-甲氧基吡啶-1-甲酸叔丁酯
 (3S,5S)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-甲氧基吡啶-1-甲酸叔丁酯	 6-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)吡啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[0483] 在另一方面,本披露提供了一种用于制备游离形式或药学上可接受的盐形式的式(I')、(I'')或(I)的化合物的方法,该方法包括以下步骤:

[0484] 1) 在光氧化还原偶联条件下,使式(INT-1)或式(INT-3)的芳基溴化物与式(INT-1A)或(INT-1B)的醇偶联,得到出如本文所定义的式(I)-2或式(I)-7的化合物。

[0485] 在另一方面,本披露提供了一种用于制备游离形式或药学上可接受的盐形式的式

(I')、(I'')或(I)的化合物的方法,该方法包括以下步骤:

[0486] 1)使式(INT-3)的芳基溴化物在光氧化还原偶联条件下与式(INT-1B)的醇偶联,得到如本文所定义的式(I)-7的化合物;

[0487] 2)使式(I)-7的化合物脱保护,得到如本文所定义的式(I)-8的化合物;

[0488] 3-i)使式(I)-8的化合物在还原胺化条件下反应,得到如本文所定义的式(I)-9的化合物;或者

[0489] 3-ii)使式(I)-8的化合物在烷基化条件下反应,得到如本文所定义的式(I)-9的化合物;

[0490] 4)用亲核氯化试剂(诸如 SOCl_2)对式(I)-9的化合物进行氯化,得到如本文所定义的式(I)-10的化合物;

[0491] 5)使式(I)-10的化合物与式(INT-1C)的化合物反应,得到如本文所定义的式(I')、(I'')或(I)的化合物;

[0492] 6)任选地纯化如本文所定义的式(I')、(I'')或(I)的化合物;以及

[0493] 7)任选地例如通过色谱法(例如通过手性色谱法)分离所得立体异构体。

[0494] 在另一方面,本披露提供了一种用于制备游离形式或药学上可接受的盐形式的式(I')、(I'')或(I)的化合物的方法,该方法包括以下步骤:

[0495] 1)使式(INT-1)的芳基溴化物在光氧化还原偶联条件下与式(INT-1A)的醇偶联,得到如本文所定义的式(I)-2的化合物;

[0496] 2)使式(I)-2的化合物脱保护,得到式(I)-3的化合物;

[0497] 3-i)使式(I)-3的化合物在还原胺化条件下反应,得到如本文所定义的式(I)的化合物;或者

[0498] 3-ii)使式(I)-3的化合物在烷基化条件下反应,得到如本文所定义的式(I')、(I'')或(I)的化合物;

[0499] 4)任选地纯化如本文所定义的式(I')、(I'')或(I)的化合物;以及

[0500] 5)任选地例如通过色谱法(例如通过手性色谱法)分离所得立体异构体。

[0501] 用于任何前述方法步骤或下文的光氧化还原偶联反应条件涉及使用Ir(III)催化剂(诸如 $[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}\}_2\{\text{dtbbpy}\}]\text{PF}_6$)、Ni(II)复合物(诸如 $[\text{NiCl}_2 \cdot \text{dtbbpy}]$)、碱(诸如TMP)、合适的溶剂(诸如乙腈)、光源(诸如34W蓝光LED),反应在室温(r.t.)下进行合适的时间,例如12小时。

[0502] 用于任何前述方法步骤或下文的还原胺化条件涉及使用相应的醛或酮、合适的氢化物试剂(诸如 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)、合适的溶剂(诸如DMF),反应在室温(r.t.)下进行。

[0503] 用于任何前述方法步骤或下文的烷基化反应条件涉及使用相应的磺酸酯(例如相应的甲磺酸酯)、合适的碱(例如DIPEA)、合适的溶剂(例如DMF),反应在合适的温度(例如 100°C)在微波下进行。

[0504] 在一个另外的实施例中,提供了一种用于制备根据通用方案1至4中任一项的游离形式或药学上可接受的盐形式的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物的方法。

[0505] 如本文所定义的式(X')、(X)、(X-i)、(X-ii)、(Y)、(Y-i)和(Y-ii)的化合物可用于

制备本披露的化合物,例如(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)和(ID-ii)的化合物。因此,在一个方面,本披露涉及一种式(X')、(X)、(X-i)、(X-ii)、(Y)、(Y-i)或(Y-ii)的化合物或其盐。在另一方面,本披露涉及式(X')、(X)、(X-i)、(X-ii)、(Y)、(Y-i)或(Y-ii)的化合物或其盐在制备式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物中的用途。本披露进一步包括本披露方法的任何变型,其中将可在其任何阶段获得的中间体产物用作起始材料并且进行其余步骤,或其中起始材料在反应条件下原位形成,或其中将反应组分以其盐或光学纯物质的形式使用。

[0506] 药物组合物

[0507] 在另一方面,本披露提供了一种药物组合物,该药物组合物包含本文所述的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以及一种或多种药学上可接受的载剂。如本文所用,术语“药物组合物”是指呈适于口服或肠胃外施用的形式的本披露的化合物、或其药学上可接受的盐、以及至少一种药学上可接受的载剂。如本文所用,术语“药学上可接受的载剂”是指可用于制备或使用药物组合物的物质,并且包括例如合适的稀释剂、溶剂、分散介质、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂、等渗剂、缓冲剂、乳化剂、吸收延迟剂、盐、药物稳定剂、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、润湿剂、甜味剂、调味剂、染料及其组合,如本领域技术人员已知的(参见,例如Remington The Science and Practice of Pharmacy[雷明顿:药物科学与实践],第22版,Pharmaceutical Press[药物出版社],2013,第1049至1070页)。

[0508] 在本披露的一个方面,提供了一种药物组合物,该药物组合物包含有效降低WIZ蛋白表达水平和/或诱导胎儿血红蛋白(HbF)表达的药剂。此类组合物包括但不限于小分子化合物(例如,可以例如通过E3泛素途径靶向WIZ蛋白进行降解的小分子化合物,例如如本文所述的化合物)。

[0509] 在另一方面,本披露提供了药物组合物,该药物组合物包含本披露的化合物、或其药学上可接受的盐、和药学上可接受的载剂。在一个另外的实施例,该组合物包含至少两种药学上可接受的载剂,例如本文所描述的那些。出于本披露的目的,除非另有指定,溶剂化物和合物通常被认为是组合物。优选地,药学上可接受的载剂是无菌的。可以将药物组合物配制成用于特定的施用途,例如口服施用、肠胃外施用和直肠施用等。另外,本披露的药物组合物能以固体形式(包括但不限于胶囊、片剂、丸剂、颗粒、粉末或栓剂)、或以液体形式(包括但不限于溶液、悬浮液或乳液)制成。可以对药物组合物进行常规的制药操作,例如灭菌,和/或可以使其含有常规的惰性稀释剂、润滑剂或缓冲剂,以及辅助剂(如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂和缓冲液等)。

[0510] 典型地,药物组合物是包含活性成分以及以下中的一种或多种的片剂或明胶胶囊:

[0511] a) 稀释剂,例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露糖、山梨糖、纤维素和/或甘氨酸;

[0512] b) 润滑剂,例如二氧化硅、滑石、硬脂酸、其镁盐或钙盐和/或聚乙二醇;

[0513] c) 粘合剂,例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯基吡咯烷酮;

[0514] d) 崩解剂,例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐、或泡腾混合物;以及

[0515] e) 吸收剂、着色剂、风味剂和甜味剂。

[0516] 在一个实施例中,该药物组合物是仅包含活性成分的胶囊。

[0517] 片剂可以根据本领域已知的方法进行薄膜包衣或肠溶包衣。

[0518] 适用于口服施用的组合物包括有效量的呈片剂、锭剂、水性或油性悬浮液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊、或糖浆或酏剂、溶液或固体分散体的本披露的化合物。将旨在用于口服使用的组合物根据本领域已知的用于制造药物组合物的任何方法来制备,并且为了提供药学上精致的并且适口的制剂,此类组合物可以含有一种或多种选自以下组成的组的试剂:甜味剂、调味剂、着色剂以及防腐剂。片剂可以含有与适用于制造片剂的非毒性、药学上可接受的赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂是例如惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;制粒剂和崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;以及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂未包衣或通过已知技术包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,并且从而在较长时间内提供持续作用。例如,可以使用延时材料,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。口服使用的配制品能以硬明胶胶囊的形式呈现,其中活性成分与惰性固体稀释剂(例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合,或者以软明胶胶囊的形式呈现,其中活性成分与水或油介质(例如花生油、液体石蜡或橄榄油)混合。

[0519] 某些可注射组合物是水性等渗溶液或悬浮液,并且栓剂有利地由脂肪乳液或悬浮液制备。所述组合物可以是灭菌的和/或含有辅助剂,例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶液促进剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲液。另外,它们还可以含有其他有治疗价值的物质。所述组合物分别根据常规的混合、制粒或包衣方法来制备,并且含有约0.1%-75%、或含有约1%-50%的活性成分。

[0520] 适用于透皮应用的组合物包括有效量的本披露的化合物和合适的载剂。适用于透皮递送的载剂包括帮助通过宿主皮肤的可吸收的药理学上可接受的溶剂。例如,透皮装置呈绷带的形式,该绷带包含衬件、含有化合物并任选地含有载剂的贮库、任选地在延长的一段时间内以受控且预定的速率将化合物递送至宿主皮肤的控速屏障、以及将该装置固定至皮肤的器具。

[0521] 适用于局部应用(例如,应用至皮肤和眼睛)的组合物包括水溶液、悬浮液、软膏剂、霜剂、凝胶或可喷雾配制品,例如用于通过气溶胶等递送。此类局部递送系统将尤其适用于真皮应用,例如用于治疗皮肤癌,例如用于防晒霜、洗剂、喷雾等中的预防用途。因此它尤其适用于局部中的用途,包括本领域中熟知的化妆品、配制品。此类系统可含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0522] 如本文所用,局部应用还可以涉及吸入或鼻内应用。它们可以在使用或不使用合适的推进剂的情况下自干燥粉末吸入器以干燥粉末的形式(单独的作为混合物,例如与乳糖的干燥掺混物,或经混合的组分颗粒,例如与磷脂混合的组分颗粒)或自加压容器、泵、喷雾、雾化器或喷雾器以气溶胶喷雾形式便利地递送。

[0523] 游离形式或药学上可接受的盐形式的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)和(ID-ii)的化合物表现出有价值的药理学特性,例如WIZ调节特性或WIZ降解特性或Hbf诱

导特性,例如如实例中提供的体外试验中所示,因此表明可用于疗法或用作研究化学品,例如用作工具化合物。

[0524] 所披露的化合物的另外的特性包括在本文所述的生物测定中具有良好的效力、有利的安全性、以及有利的药代动力学特性。

[0525] 疾病和障碍

[0526] 本披露的化合物可以用于治疗下文所述的一种或多种疾病或障碍。在一个实施例中,该疾病或障碍受WIZ蛋白表达水平降低和/或胎儿血红蛋白蛋白表达水平诱导影响。在另一个实施例中,该疾病或障碍是血红蛋白病,例如 β 血红蛋白病,包括镰状细胞病(SCD)和 β -地中海贫血。

[0527] 使用方法

[0528] 在本披露的一个方面,提供了降一种降低WIZ蛋白表达水平和/或诱导胎儿血红蛋白(HbF)表达的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的药剂,例如小分子(例如,可以例如通过E3泛素途径靶向WIZ蛋白进行降解的小分子化合物,例如如本文所述的化合物)。在一个实施例中,降低WIZ蛋白表达水平和/或诱导胎儿血红蛋白(HbF)表达的方法用于治疗血红蛋白病,例如 β 血红蛋白病,包括镰状细胞病(SCD)和 β -地中海贫血。

[0529] 所有涉及降低WIZ蛋白表达水平和/或诱导胎儿血红蛋白(HbF)表达的方法的前述实施例和下文实施例同样适用于:

[0530] 用于降低WIZ蛋白表达水平和/或诱导胎儿血红蛋白(HbF)表达的方法中的治疗剂,例如小分子(例如,可以例如通过E3泛素途径靶向WIZ蛋白进行降解的小分子化合物,例如如本文所述的化合物);

[0531] 用于治疗根据本披露的上述疾病或障碍的治疗剂,例如小分子(例如,可以例如通过E3泛素途径靶向WIZ蛋白进行降解的小分子化合物,例如如本文所述的化合物);

[0532] 药剂例如小分子(例如如本文所述的化合物)在治疗根据本披露的上述疾病或障碍中的用途;以及

[0533] 药物组合物,该药物组合物包含用于治疗根据本披露的上述疾病或障碍的药剂,例如小分子(例如,可以例如通过E3泛素途径靶向WIZ蛋白进行降解的小分子化合物,例如如本文所述的化合物)。

[0534] 考虑到它们作为WIZ调节剂或降解剂的活性,游离或药学上可接受的盐形式的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)和(ID-ii)的化合物可用于治疗可通过诸如在血液病(例如遗传性血液病,例如镰状细胞病或 β -地中海贫血)中调节WIZ蛋白表达水平、降低WIZ蛋白表达水平或诱导胎儿血红蛋白(HbF)来治疗的病症。在一个方面,本披露提供了一种治疗或预防有需要的受试者的疾病或障碍的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0535] 在另一方面,本披露提供了一种治疗或预防有需要的受试者的受WIZ蛋白水平降低影响的障碍的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-

ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0536] 在另一方面,本披露提供了一种抑制有需要的受试者的WIZ蛋白表达的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0537] 在另一方面,本披露提供了一种降解有需要的受试者的WIZ蛋白的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0538] 在另一方面,本披露提供了一种抑制、降低或消除WIZ蛋白的活性或WIZ蛋白表达的方法,该方法包括向受试者施用式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0539] 在另一方面,本披露提供了一种诱导或促进有需要的受试者的胎儿血红蛋白的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0540] 在另一方面,本披露提供了一种重新激活有需要的受试者的胎儿血红蛋白产生或表达的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0541] 在另一方面,本披露提供了一种增加有需要的受试者的胎儿血红蛋白表达的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0542] 在另一方面,本披露提供了一种治疗有需要的受试者的血红蛋白病(例如 β -血红蛋白病)的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0543] 在另一方面,本披露提供了一种治疗有需要的受试者的镰状细胞病的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0544] 在另一方面,本披露提供了一种治疗有需要的受试者的 β -地中海贫血的方法,该

方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0545] 在一个实施例中,重型或中度 β -地中海贫血是纯合无效突变或复合杂合突变的结果,其导致 β -球蛋白缺乏和 β -地中海贫血的表型并发症,无论是否是输血依赖型的。

[0546] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于治疗或预防有需要的受试者的疾病或障碍的方法中,该方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0547] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于治疗或预防有需要的受试者的受WIZ蛋白水平降低影响的障碍的方法中,该方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0548] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于抑制有需要的受试者的WIZ蛋白表达的方法中,该方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0549] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于降解有需要的受试者的WIZ蛋白的方法中,该方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0550] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于抑制、降低或消除WIZ蛋白的活性或WIZ蛋白表达的方法中,该方法包括向受试者施用式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水

合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0551] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于诱导或促进有需要的受试者的胎儿血红蛋白的方法中,该方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0552] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于重新激活有需要的受试者的胎儿血红蛋白产生或表达的方法中,该方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0553] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于增加有需要的受试者的胎儿血红蛋白表达的方法中,该方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0554] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于治疗有需要的受试者的血红蛋白病(例如 β -血红蛋白病)的方法中,该方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0555] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于治疗有需要的受试者的镰状细胞病的方法中,该方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0556] 在另一方面,本披露提供了一种式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,

用于治疗有需要的受试者的 β -地中海贫血中,该方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0557] 在一个实施例中,重型或中度 β -地中海贫血是纯合无效突变或复合杂合突变的结果,其导致 β -球蛋白缺乏和 β -地中海贫血的表型并发症,无论是否是输血依赖型的。

[0558] 剂量

[0559] 对于约50-70kg的受试者,本披露的药物组合物或组合可以处于约1-1000mg一种或多种活性成分、或约1-500mg或约1-250mg或约1-150mg或约0.5-100mg、或约1-50mg的活性成分的单位剂量。化合物、药物组合物、或其组合的治疗有效剂量取决于受试者的物种、体重、年龄和个体状况,所治疗的障碍或疾病或其严重性。

[0560] 使用有利的哺乳动物(例如,小鼠、大鼠、狗、猴)或其分离的器官、组织和制品在体外和体内测试中可证明上述剂量特性。本披露的化合物能以溶液(例如水溶液)的形式体外应用,以及例如以悬浮液或以水溶液的形式肠内、肠胃外(有利地,静脉内)体内应用。体外剂量可在约 10^{-3} 摩尔和 10^{-9} 摩尔浓度之间的范围内。取决于施用途径,体内治疗有效量可以在约0.1-500mg/kg之间、或约1-100mg/kg之间的范围内。

[0561] 可以通过实例中所述的体外方法对根据本披露的化合物的活性进行评估。

[0562] 组合疗法

[0563] 在另一方面,本披露提供了一种药物组合,该药物组合包含式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以及一种或多种另外的治疗剂,用于在疗法中同时、单独或顺序使用。在一个实施例中,述另外的治疗剂是骨髓抑制剂,诸如羟基脲。

[0564] 组合疗法包括将主题化合物进一步与其他生物学活性成分(例如但不限于第二且不同的抗肿瘤药剂,或靶向Hbf或另一种癌症靶标的治疗剂)和非药物治疗(例如但不限于手术或辐射治疗)组合施用。例如,本申请的化合物可以与其他药物活性化合物(优选地,能够增强本申请的化合物的作用的化合物)组合使用。

[0565] 本披露的化合物可以与一种或多种其他治疗剂同时施用或在该一种或多种其他治疗剂之前或之后施用。本披露的化合物可以通过相同或不同的施用途径单独施用,或与其他药剂处于同一药物组合物中一起施用。治疗剂是例如化学化合物、肽、抗体、抗体片段或核酸,其与本披露的化合物组合施用至患者时具有治疗活性或增强治疗活性。因此,在一个实施例中,本披露提供了一种组合,该组合包含治疗有效量的式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物或其药学上可接受的盐,以及一种或多种另外的治疗活性剂。

[0566] 在一个实施例中,本披露提供了一种产品,该产品包含式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物,以及至少一种其他治疗剂,该产品作为组合制剂用于在疗法中同时、单独或顺序使用。在一个实施例中,疗法是治疗由WIZ调节的疾病或病症。

作为组合制剂提供的产品包括组合物,该组合物包含式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物以及同一药物组合物中一起的其他治疗剂,或者式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物以及单独形式(例如试剂盒形式的其他治疗剂)。

[0567] 在一个实施例中,本披露提供了一种药物组合物,该药物组合物包含式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物以及其他治疗剂。任选地,药物组合物可包含如上所述的药学上可接受的载剂。

[0568] 在一个实施例中,本披露提供了一种试剂盒,该试剂盒两种或更多种单独的药物组合物,其中至少一种含有式(I')、(I'')、(I)、(I-i)、(IA)、(IA-i)、(IA-ii)、(IA-iii)、(IB)、(IB-i)、(IB-ii)、(IB-iii)、(IC)、(IC-i)、(IC-ii)、(ID)、(ID-i)或(ID-ii)的化合物。在一个实施例中,试剂盒包含用于单独地保持所述组合物的器件,例如容器、分开的瓶、或分开的箔袋。这样的试剂盒的实例是泡罩包装,如通常用于包装片剂、胶囊等。

[0569] 本披露的试剂盒可用于施用不同剂型(例如,口服及肠胃外),用于以不同剂量间隔施用单独的组合物、或用于相对在彼此滴定单独的组合物。为有助于依从性,本披露的试剂盒典型地包含用于施用的说明书。

[0570] 在本披露的组合疗法中,本披露的化合物和其他治疗剂可以由相同或不同的制造商制造和/或配制。此外,本披露的化合物和其他治疗剂可以在以下情况下放在一起组合成组合疗法:(i)在向医师发布组合产品(例如,在包含本披露的化合物和另一种治疗剂的试剂盒的情况下)之前进行;(ii)在施用前不久由医师本人(或在医师指导下)进行;(iii)在患者本身中,例如在顺序施用本披露的化合物和另一种治疗剂期间进行。

[0571] 化合物的制备

[0572] 应当理解,在以下描述中,仅当所描绘式的取代基和/或变量的组合产生稳定化合物时,此类组合才是被允许的。

[0573] 本领域技术人员还应理解,在下文所述的方法中,中间体化合物的官能团可能需要通过合适的保护基团保护。此类官能团包括羟基、酚、氨基和羧酸。适用于羟基或酚的保护基团包括三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基(例如,叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)、四氢吡喃基、苄基、经取代的苄基、甲基等。适用于氨基、脒基和胍基的保护基团包括叔丁氧基羰基、苄氧基羰基等等。适用于羧酸的保护基团包括烷基酯、芳基酯或芳基烷基酯。

[0574] 保护基团可以根据标准技术添加或去除,这些标准技术是本领域技术人员熟知的并且如本文所述。保护基团的用途详细地描述于J.F.W.McOmie,“Protective Groups in Organic Chemistry[有机化学中的保护基团]”,Plenum Press[Plenum出版社],伦敦和纽约1973;T.W.Greene和P.G.M.Wuts,“Greene's Protective Groups in Organic Synthesis[格林有机合成中的保护基团]”,第四版,Wiley[威利出版社],纽约2007;P.J.Kocienski,“Protecting Groups[保护基团]”,第三版,Georg Thieme Verlag[格奥尔格蒂梅出版社],斯图加特和纽约2005;以及在“Methoden der organischen Chemie”

(Methods of Organic Chemistry) [有机化学方法], Houben Weyl, 第4版, 第15卷/I, Georg Thieme Verlag [格奥尔格蒂梅出版社], 斯图加特1974。保护基团还可以是聚合物树脂, 例如王氏 (Wang) 树脂或2-氯三苯甲基-氯树脂。

[0575] 以下反应方案说明了制备本披露的化合物的方法。应当理解, 本领域技术人员将能够通过类似的方法或通过本领域技术人员已知的方法来制造这些化合物。一般来讲, 起始组分和试剂可以从以下来源获得, 例如西格玛奥德里奇公司 (Sigma Aldrich)、兰开斯特合成有限公司 (Lancaster Synthesis, Inc.)、五月桥公司 (Maybridge)、矩阵科学公司 (Matrix Scientific)、TCI公司、美国氟化学公司 (Fluorochem USA)、Strem公司、其他商业供应商, 或可以根据本领域技术人员已知的来源合成, 或根据本披露所述进行制备。

[0576] 分析方法、材料和仪器

[0577] 除非另有说明, 否则使用如从商业供应商处收到的试剂和溶剂。除非另有说明, 否则在Bruker Avance光谱仪或Varian Oxford 400MHz光谱仪上获得质子核磁共振 (NMR) 光谱。光谱以ppm (δ) 给出, 并且以赫兹报告偶联常数J。将四甲基硅烷 (TMS) 用作内标。相对于二甲基亚砜 (δ 2.50)、甲醇 (δ 3.31)、氯仿 (δ 7.26) 或NMR光谱数据中所示的其他溶剂, 以ppm报告化学位移。将少量干燥样品 (2-5mg) 溶于适当的氘代溶剂 (1mL) 中。化学名称使用得自CambridgeSoft的ChemBioDraw Ultra v12生成。

[0578] 使用Waters系统 (Acquity UPLC和Micromass ZQ质谱仪) 或Agilent-1260Infinity (6120四极杆) 收集质谱 (ESI-MS); 除非另有说明, 否则报告的所有质量均为质子化的母离子的m/z。将样品溶解于合适的溶剂 (如MeCN、DMSO、或MeOH) 中, 并且使用自动样品处理器将其直接注入柱中。在Waters Acquity UPLC系统上进行分析 (柱: Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 2.1x 30mm; 流速: 1mL/min; 55 $^{\circ}$ C (柱温); 溶剂A: 水中的0.05%甲酸, 溶剂B: MeOH中的0.04%甲酸; 梯度: 从0至0.10min, 95%溶剂A; 从0.10至0.50min, 95%溶剂A至20%溶剂A; 从0.50至0.60min, 20%溶剂A至5%溶剂A; 从0.6至0.8min, 保持在5%溶剂A; 从0.80至0.90min, 5%溶剂A至95%溶剂A; 以及从0.90至1.15min, 保持在95%溶剂A)。

[0579] 缩写:

[0580] ACN 乙腈

[0581] AcOH 乙酸

[0582] AIBN 偶氮二异丁腈

[0583] aq. 水溶液

[0584] B₂pin₂ 双 (频哪醇) 二硼

[0585] BAST 双 (2-甲氧基乙基) 氨基三氟化硫

[0586] Boc₂O 二碳酸二叔丁酯

[0587] Bn 苄基

[0588] BnBr 苄基溴

[0589] br 宽峰

[0590] d 双重峰

[0591] dd 双重双重峰

[0592] ddd 双重双重双重峰

- [0593] ddq 双重双重四重峰
- [0594] ddt 双重三重峰
- [0595] dq 双四重峰
- [0596] dt 双三重峰
- [0597] dtbbpy 4,4'-二-叔丁基-2,2'-二吡啶基
- [0598] dtd 三重三重峰
- [0599] Cs_2CO_3 碳酸铯
- [0600] DCE 1,2-二氯乙烷
- [0601] DCM 二氯甲烷
- [0602] DHP 二氢吡喃
- [0603] DIBAL-H 氢化二异丁基铝
- [0604] DIPEA (DIEA) 二异丙基乙胺
- [0605] DIPEA N,N-二异丙基乙胺
- [0606] DMA N,N-二甲基乙酰胺
- [0607] DMAP 4-二甲基氨基吡啶
- [0608] DME 1,2-二甲氧基乙烷
- [0609] DMF N,N-二甲基甲酰胺
- [0610] DMP 戴斯-马丁高碘烷或1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮
- [0611] DMSO 二甲亚砜
- [0612] EC_{50} 半数最大有效浓度
- [0613] ELSD 蒸发光散射检测器
- [0614] EtOH 乙醇
- [0615] Et_2O 乙醚
- [0616] Et_3N 三乙胺
- [0617] EtOAc 乙酸乙酯
- [0618] HATU 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐
- [0619] HCl 氯化氢
- [0620] hept 七重峰
- [0621] HPLC 高效液相色谱法
- [0622] h或hr 小时
- [0623] HRMS 高分辨质谱法
- [0624] g 克
- [0625] g/min 克/分钟
- [0626] IC_{50} 半数最大抑制浓度
- [0627] IPA (iPrOH) 异丙醇
- [0628] $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ [4,4'-双(1,1-二甲基乙基)-2,2'-联吡啶-N1,N1'] 双[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基-N]苯基-C]六氟磷酸铱(III)
- [0629] K_2CO_3 碳酸钾

- [0630] KI 碘化钾
- [0631] KOAc 乙酸钾
- [0632] K_3PO_4 磷酸三钾
- [0633] LCMS 液相色谱质谱法
- [0634] LDA 二异丙基氨基锂
- [0635] m 多重峰
- [0636] MeCN 乙腈
- [0637] MeOH 甲醇
- [0638] mg 毫克
- [0639] MHz 兆赫
- [0640] min 分钟
- [0641] mL 毫升
- [0642] mmol 毫摩尔
- [0643] M 摩尔
- [0644] MS 质谱法
- [0645] NaH 氢化钠
- [0646] $NaHCO_3$ 碳酸氢钠
- [0647] $NaBH(OAc)_3$ 三乙酰氧基硼氢化钠
- [0648] Na_2SO_4 硫酸钠
- [0649] NBS N-溴代琥珀酰亚胺
- [0650] $NiCl_2(glyme)$ 氯化镍(II)乙二醇二甲醚复合物
- [0651] NMM N-甲基吗啉
- [0652] NMP N-甲基-2-吡咯烷酮
- [0653] NMR 核磁共振
- [0654] on 过夜
- [0655] Pd/C 钯碳
- [0656] $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$ 与二氯甲烷复合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
- [0657] $Pd(PPh_3)_4$ 四(三苯基膦)钯(0)
- [0658] PMB 对甲氧基苄基
- [0659] q 四重峰
- [0660] qd 四重双重峰
- [0661] quint 五重峰
- [0662] quintd 五重双重峰
- [0663] rbf 圆底烧瓶
- [0664] RockPhos G3 $Pd[(2\text{-二叔丁基膦基-3-甲氧基-6-甲基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯})\text{-2-(2-氨基联苯)}]$ 甲磺酸钯(II)
- [0665] rt或r.t. 室温
- [0666] Rt 保留时间
- [0667] s 单峰

- [0668] i 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基
- [0669] SnBu₃ 三丁基锡
- [0670] t 三重峰
- [0671] td 三双重峰
- [0672] tdd 三重双重双重峰
- [0673] TBAI 四丁基碘化铵
- [0674] TEA(NEt₃) 三乙胺
- [0675] TFA 三氟乙酸
- [0676] TFE 三氟乙醇
- [0677] TfOH 三氟甲磺酸
- [0678] THF 四氢呋喃
- [0679] THP 四氢吡喃
- [0680] TMP 2,2,6,6-四甲基哌啶
- [0681] Ts 甲苯磺酰基
- [0682] tt 三重三重峰
- [0683] ttd 三重三重双重峰
- [0684] TLC 薄层色谱法
- [0685] UPLC 超高效液相色谱法
- [0686] XPhos Pd G2 氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II)
- [0687] μ L或 μ L 微升
- [0688] μ W或 μ W 微波
- [0689] 通用方法I-用内酯进行光氧化还原催化的代表性程序
- [0690] 向40mL小瓶中装入5-溴异苯并呋喃-1(3H)-酮(1当量)、醇结构单元(1-1.1当量)、NiCl₂(glyme)(0.05当量)、dtbbpy(0.05当量)和Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆(0.01当量)。然后添加ACN(0.186-0.3M),随后添加2,2,6,6-四甲基哌啶(1.05当量)。将反应烧瓶抽真空并用氮气回填三次。将所得混合物置于PennOC ml 450nm光反应器中,在室温下在蓝光LED灯下保持18hr。将反应混合物过滤、浓缩并通过反相HPLC或硅胶色谱法纯化,得到氨基-醚内酯。
- [0691] 通用方法II-Boc脱保护的示范性程序
- [0692] 将氨基-醚内酯(1当量)悬浮在二噁烷(0.1-25M)和TFE(0.59-1.75M)中。然后添加二噁烷中的4M HCl(6当量),并将所得混合物在室温下搅拌18-37hr。将反应混合物在减压下浓缩,得到游离氨基-醚内酯。获得的产物无需纯化即用于下一步骤。
- [0693] 通用方法III-还原胺化的示范性程序
- [0694] 将游离氨基-醚内酯(1当量)悬浮于DMF(0.1-0.2M)中。添加醛(1.5当量)。将反应在室温下搅拌15分钟,然后添加NaBH(OAc)₃(2当量)。将反应在室温下搅拌1-18hr。将反应应用50%饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用4:1DCM:iPrOH萃取三次。使合并的萃取物通过相分离器并浓缩到CELITE®上。粗物质通过硅胶色谱法纯化,得到内酯。
- [0695] 通用方法IV-SOCl₂内酯打开的示范性程序

[0696] 向在70℃下搅拌的内酯(1当量)在二氯乙烷(0.1M)和EtOH(0.1M)中的溶液添加亚硫酸氯(12当量),并将所得混合物在70℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,用水和EtOAc稀释,并用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭。将反应混合物用EtOAc萃取三次,并使合并的有机层通过相分离器并浓缩,得到 α -氯代酯。粗物质通过硅胶色谱法纯化或无需纯化直接用于下一步骤。

[0697] 通用方法V-内酰胺环闭合的代表性程序

[0698] 在2mL微波小瓶中,将3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(2当量)溶解于DMF(0.25M)中。然后添加DIPEA(5当量),将反应排空并用氮气回填三次。将所得混合物在室温下搅拌15分钟。将 α -氯代酯(1当量)溶解于DMF(0.17M)中,将反应排空并用氮气回填三次。将反应在85℃下搅拌18hr,然后在150℃下在微波辐射下搅拌2hr。将反应混合物浓缩到**CELITE®**上并通过硅胶色谱法或反相HPLC纯化,得到内酰胺产物。

[0699] 通用方法VI-用3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮进行光氧化还原催化的代表性程序

[0700] 向加盖的小瓶中添加3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮(1当量)、醇结构单元(1-1.2当量)、dtbbpy(0.05当量)、NiCl₂(glyme)(0.05当量)和Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆(0.01当量)。添加ACN(0.2-0.3M),并将反应用氮气吹扫5-10分钟以确保反应变绿。添加2,2,6,6-四甲基哌啶(1.05-1.5当量)。将所得混合物置于PennOC ml 450nm光反应器中,在室温下在蓝光LED灯下保持18hr。将反应混合物过滤、浓缩并通过反相HPLC或硅胶色谱法纯化,得到SEM保护的戊二酰亚胺、Boc保护的胺和异吲哚啉衍生物。

[0701] 通用方法VII-整体脱保护的示范性程序

[0702] 向ACN(0.2-0.3M)中含有SEM保护的戊二酰亚胺和Boc保护的胺(1当量)的化合物溶液中添加甲磺酸(5-10.9当量)。将所得混合物在室温下搅拌18hr,并且然后冷却至0℃。然后添加三乙胺(10-15当量),随后添加N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(1.6-3当量)。然后将反应混合物在室温下搅拌2-70hr。将反应用碱性水溶液淬灭,用DCM和极性质子溶剂萃取,并浓缩,得到游离胺,或通过硅胶色谱法纯化,得到游离胺产物。

[0703] 通用方法VIII-甲磺酰化形成的代表性程序

[0704] 向DCM(0.5M)中的醇(1当量)溶液中依次逐滴添加DIPEA(2当量)、1-甲基咪唑(2当量)和甲磺酰氯(1.5当量)。将反应在室温下搅拌18hr。将反应用DCM(20mL)稀释。将有机层用1M HCl水溶液洗涤三次,并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次。使有机层通过相分离器并浓缩,得到甲磺酸酯产物。

[0705] 通用方法IX-用烷基甲磺酸酯进行烷基化的代表性程序

[0706] 将哌啶(1当量)和甲磺酸酯(1.5当量)添加到微波小瓶中并悬浮于ACN(0.2M)中。添加DIPEA(2当量),将反应排空并用氮气回填三次。将反应在140℃下在微波辐射下搅拌2-10hr。将反应用50%饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用4:1DCM:iPrOH萃取三次。将有机层合并,使其通过相分离器并浓缩到**CELITE®**上。粗物质通过硅胶色谱法纯化,得到烷基化哌啶化合物。

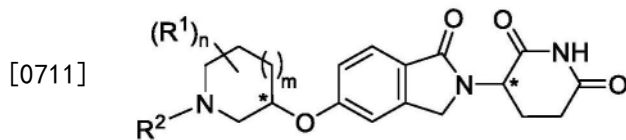
[0707] 通用方法X-还原胺化的代表性程序

[0708] 将游离氨基-醚内酯(1当量)悬浮于DMF(0.15-0.178M)中。添加NaBH(OAc)₃(2当

量),然后添加醛(1.5当量)。将反应在室温下搅拌1-18hr。将反应用50%饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用4:1DCM:iPrOH萃取三次。将有机层合并,使其通过相分离器并浓缩到CELITE®上。粗物质通过硅胶色谱法纯化,得到内酯产物。

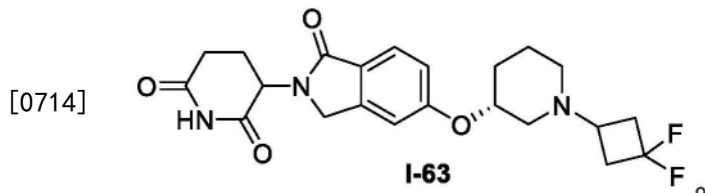
[0709] 立体化学表示

[0710] 式(I)的化合物具有至少两个如下所示的不对称碳原子,其中不对称碳原子由*标识:



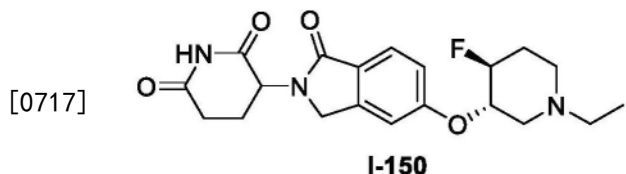
[0712] (I)。

[0713] 在整个描述式(I)的化合物的合成制备的以下合成部分中,绘制的其中从氧代异吲哚啉基部分的N原子到戊二酰亚胺部分的C原子的键被描绘成平的化合物应被理解为是指包括关于该立体中心的(R)和(S)立体异构体两者的化合物混合物。出于说明目的,这可以通过参考实例29来示出:



[0715] 实例29(命名为3-(5-(((R)-1-(3,3-二氟环丁基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮)因此作为(R)-3-(5-(((R)-1-(3,3-二氟环丁基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮和(S)-3-(5-(((R)-1-(3,3-二氟环丁基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮两者的非对映异构体混合物存在。

[0716] 在化合物已经分离成单独的非对映异构体或非对映异构体的另外的混合物的此类情况下,指定为(R*,S*)的非对映异构体的立体化学构型指示相对立体化学是已知的(如由楔形键所描绘),但不是绝对立体化学。因此,对指定为(R*,S*)的化合物的任何提及都应被理解为具有绝对(R,S)构型或(S,R)构型。这也适用于由其中相对立体化学是已知的但绝对立体化学尚未确定的中间体化合物合成的化合物。出于说明目的,这可以通过参考实例55来解释:



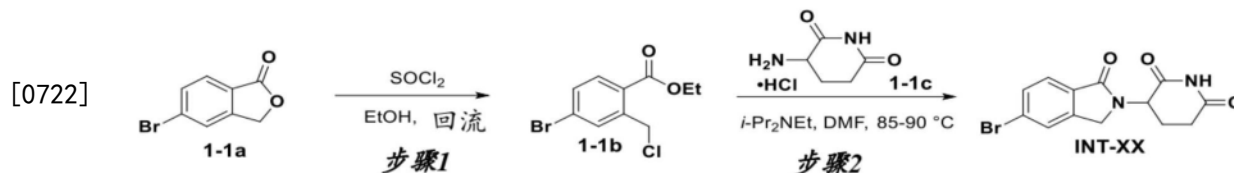
[0718] 其被命名为3-(5-(((3S*,4S*)-1-乙基-4-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮,并且其中附接到哌啶基部分的第3位和第4位的基团由楔形键表示以指示相对立体化学是已知的。这应被理解为化合物是3-(5-(((3S,4S)-1-乙基-4-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮或3-(5-(((3R,4R)-1-乙基-4-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(考虑到如上所述与戊二酰亚胺部分的

平键)。对于所有化合物的合成的整个以下部分,将采用相同的解释。

[0719] 如果非对映异构化合物或化合物混合物中特定手性碳原子的绝对立体化学是已知的,则(R*,S*)名称将由绝对(R,S)名称代替,以指示化合物在该特定位置处具有已知的绝对立体化学。

[0720] 中间体的制备

[0721] 外消旋-3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(INT-XX)的制备



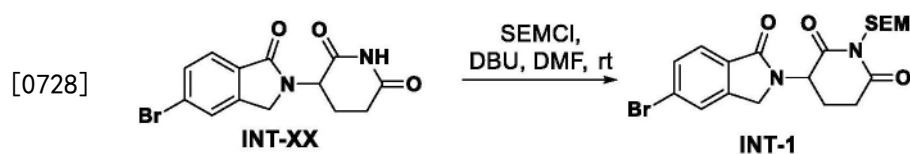
[0723] 步骤1.4-溴-2-(氯甲基)苯甲酸乙酯(1-1b)

[0724] 将5-溴苯酐1-1a(1200g,5.633mol)在EtOH(12L)中的搅拌悬浮液加热至68℃-72℃。然后在7h的时间内逐滴添加SOCl₂(2.40L,33.0mol)。将反应混合物在减压下浓缩至约4L,然后添加水(5L)和MTBE(5L)。将所得混合物搅拌40min。分离各相,并将水相用MTBE(1x5L)萃取。将合并的有机层用5% NaHCO₃水溶液(5L)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩至干燥,得到1-1b,为浅棕色固体。MS[M+Na]⁺=298.9。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.85(d,J=8.4Hz,1H),7.72(d,J=2.0Hz,1H),7.52(dd,J=8.3,2.0Hz,1H),5.00(s,2H),4.38(q,J=7.1Hz,2H),1.40(t,J=7.1Hz,3H)。

[0725] 步骤2.3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(INT-XX)

[0726] 向3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐1-1c(596.3g,3.623mol)和*i*-Pr₂NEt(2.50L,14.3mol)在DMF(5.0L)中的搅拌悬浮液中添加1-1b(1000g,3.623mmol),并将所得反应混合物在85℃-90℃下搅拌24h。然后使反应混合物冷却至室温,添加水(20L),并将所得混合物搅拌12h。将形成的沉淀过滤,并用水(5L)和MeOH(2L)洗涤。将粗固体在MeOH(5L)中浆化1h,过滤,并用MeOH(2L)洗涤。然后将所得固体置于EtOAc(10L)中并搅拌1h。然后将所获得的悬浮液过滤,用EtOAc(5L)洗涤,并在减压下在45℃-50℃下干燥,得到INT-XX,为灰白色固体。MS[M+1]⁺=323.2。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.99(s,1H),7.91-7.88(m,1H),7.72(dd,J=8.1,1.6Hz,1H),7.67(d,J=8.0Hz,1H),5.11(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.47(d,J=17.7Hz,1H),4.34(d,J=17.7Hz,1H),2.98-2.83(m,1H),2.65-2.55(m,1H),2.45-2.29(m,1H),2.01(dtd,J=12.7,5.3,2.3Hz,1H)。

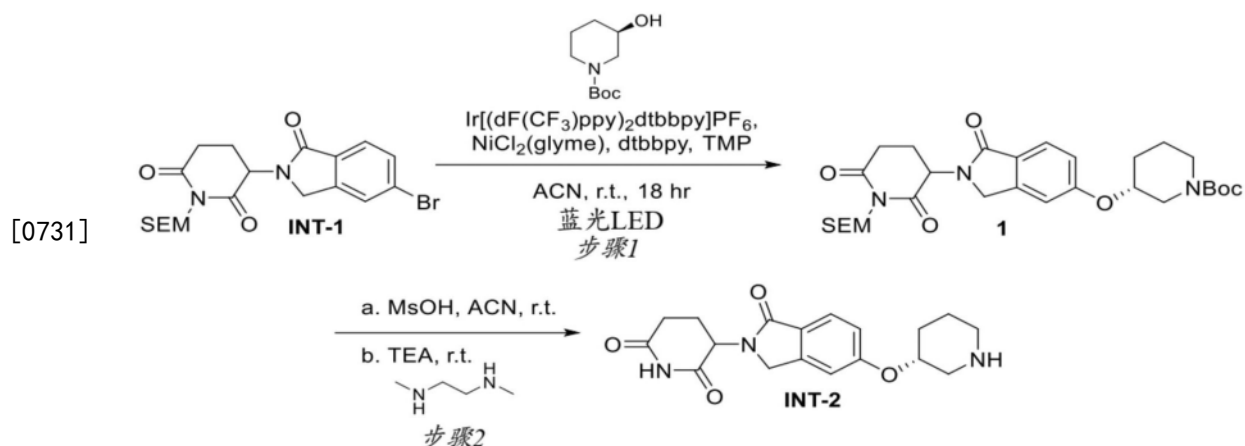
[0727] 外消旋-3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮(INT-1)的制备



[0729] 在0℃下,向INT-XX(10.0g,30.9mmol)和DBU(6.9mL,46mmol)在DMF(95mL)中的搅拌溶液中添加SEMCl(6.6mL,37mmol),并使所得反应混合物升温至室温然后搅拌5h。添加另一部分DBU(3.5mL,23mmol)和SEMCl(3.3mL,19mmol)并继续再搅拌2h。然后将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液(250mL)淬灭并用EtOAc(x 3)萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤,

并浓缩至干燥。将粗物质溶解于最少量的EtOAc (约50mL) 中,并添加Et₂O:庚烷(v/v=1:2, 400mL)。将所得混浊溶液在-5℃下静置过夜。将形成的沉淀过滤,用庚烷洗涤(x3),并在真空下干燥,得到INT-1,为灰白色固体。MS[M+H]⁺=453.4。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.75(d, J=8.6Hz, 1H), 7.66-7.61(m, 2H), 5.37-5.09(m, 3H), 4.48(d, J=16.2Hz, 1H), 4.32(d, J=16.2Hz, 1H), 3.74-3.50(m, 2H), 3.11-2.98(m, 1H), 2.94-2.83(m, 1H), 2.33(qd, J=13.2, 4.7Hz, 1H), 2.24-2.15(m, 1H), 0.97-0.90(m, 2H), 0.00(s, 9H)。

[0730] 3-(1-氧代-5-(((R)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(INT-2)的制备



[0732] 步骤1: (3R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1)

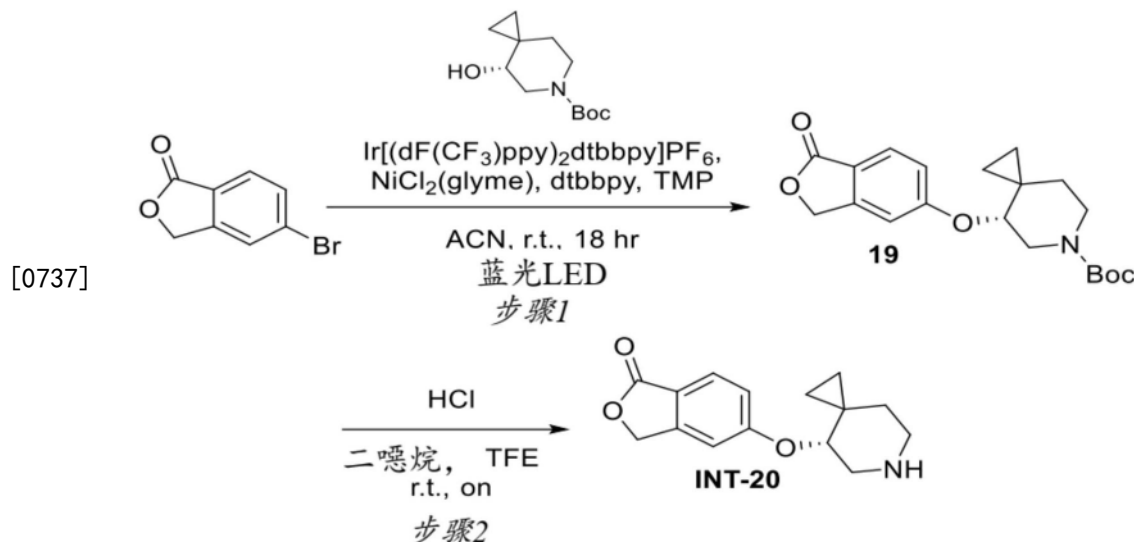
[0733] 向40mL小瓶中添加3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮INT-1(4.00g, 8.82mmol)、(R)-1-boc-3-羟基哌啶(1.78g, 8.82mmol)、dtbbpy(118mg, 0.441mmol)、NiCl₂(glyme)(97mg, 0.441mmol)和Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆(99mg, 0.088mmol)。添加ACN(29.4mL),并将反应用氮气吹扫5-10分钟以确保反应变绿。添加2,2,6,6-四甲基哌啶(1.56mL, 9.26mmol)。将反应置于PennOC ml 450nm光反应器中,在蓝光LED灯下保持18hr。将反应浓缩到**CELITE®**上并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc的庚烷溶液)纯化,得到(3R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯1,为黄色固体。LCMS[M+H-156.3]⁺:418.3。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.79(dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 7.05-6.99(m, 1H), 6.96(s, 1H), 5.25(d, J=9.4Hz, 1H), 5.23-5.14(m, 2H), 4.47-4.39(m, 1H), 4.38-4.24(m, 2H), 3.95(q, J=8.6Hz, 3H), 3.66-3.59(m, 2H), 3.35-3.16(m, 1H), 3.06-2.98(m, 1H), 2.94-2.83(m, 1H), 2.38-2.26(m, 1H), 2.23-2.14(m, 1H), 2.10-2.04(m, 1H), 1.91-1.72(m, 2H), 1.61-1.50(m, 1H), 1.42(s, 9H), 0.94(dd, J=9.2, 7.3Hz, 2H), 0.00(s, 9H)。

[0734] 步骤2: 3-(1-氧代-5-(((R)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(INT-2)

[0735] 向溶解于ACN(27mL)中的(3R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯1(4.7g, 8.2mmol)中添加甲磺酸(5.8mL, 89mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。将反应冷却至0℃,并添加三乙胺(16.0mL, 115mmol),然后添加N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(1.41mL,

13.1mmol)。将反应在室温下搅拌2hr。将反应用50%饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用4:1DCM:iPrOH萃取三次。将有机层合并,使其通过相分离器并浓缩。粗物质通过硅胶色谱法(在二氯甲烷中的含1% TEA的0-100%乙醇)纯化,得到3-(1-氧代-5-((R)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮INT-2,为奶油色固体。LCMS[M+H]⁺:344.3。

[0736] (R)-5-((6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮(INT-20)的制备



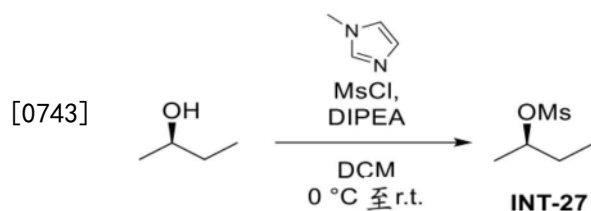
[0738] 步骤1: (R)-4-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯(19)

[0739] 向40mL加盖的小瓶中添加5-溴异苯并呋喃-1(3H)-酮(220mg,1.03mmol)、(4R)-4-羟基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯(CAS#1205542-21-7)(246mg,1.08mmol)、dtbbpy(28mg,0.10mmol)、NiCl₂(glyme)(23mg,0.10mmol)和Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆(23mg,0.021mmol)。添加ACN(4.4mL),并将反应用氮气吹扫5-10分钟,确保反应变绿。然后添加2,2,6,6-四甲基哌啶(0.18mL,1.1mmol)。将反应置于PennOC ml 450nm光反应器中,在蓝光LED灯下保持18hr。将反应浓缩到CELITE®上并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc的庚烷溶液)纯化,得到产物(R)-4-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯19,为淡奶油色固体。LCMS[M+H-叔丁基]⁺:304.2。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.83(d, J=8.5Hz, 1H), 7.02(dd, J=8.5, 2.1Hz, 1H), 6.91(d, J=2.2Hz, 1H), 5.24(s, 2H), 4.21-3.63(m, 3H), 3.46-3.00(m, 2H), 1.55-0.99(m, 11H), 0.77-0.65(m, 1H), 0.62-0.44(m, 3H)。

[0740] 步骤2: (R)-5-((6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮(INT-20)

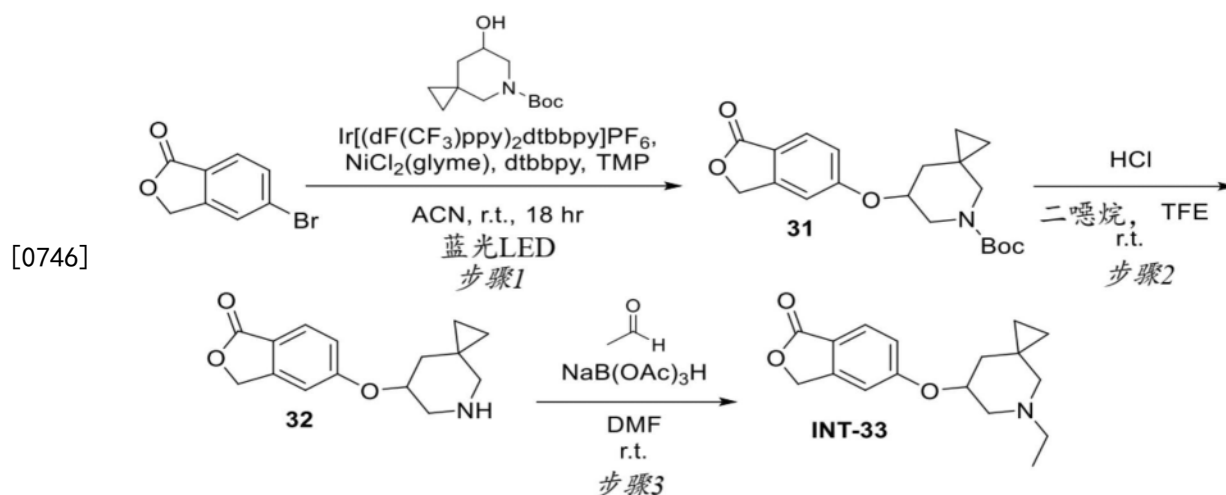
[0741] 将(R)-4-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯19(228mg,0.63mmol)溶解于二噁烷(3.2mL)和三氟乙烷(0.5mL)中。添加在二噁烷中的4M HCl(0.95mL,3.8mmol),并将反应在室温下搅拌18hr。浓缩反应,得到(R)-5-((6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮INT-20,为淡黄色油状物。该物质直接用于下一反应。LCMS[M+H]⁺:260.2。

[0742] (R)-甲磺酸仲丁酯(INT-27)的制备



[0744] 化合物INT-27根据通用方法VIII从(R)-丁-2-醇(0.2mL, 2.177mmol)开始制备,得到(R)-甲磺酸仲丁酯INT-27,为橙色油状物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ4.77 (h, J=6.3Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.82-1.63 (m, 2H), 1.44 (d, J=6.3Hz, 3H), 1.01 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0745] 5-((5-乙基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮(INT-33)的对映异构体的制备



[0747] 步骤1: 7-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)-5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-甲酸叔丁酯(31)

[0748] 化合物31根据通用方法I从5-溴异苯并呋喃-1(3H)-酮(0.2g, 0.939mmol)和7-羟基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-甲酸叔丁酯(CAS#2167476-06-2)(235mg, 1.03mmol)开始制备。将反应浓缩到**CELITE®**上并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc的庚烷溶液)纯化,得到7-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)-5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-甲酸叔丁酯31,为黄色油状物。LCMS[M+H-叔丁基]⁺: 304.3。

[0749] 步骤2: 5-((5-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮(32)

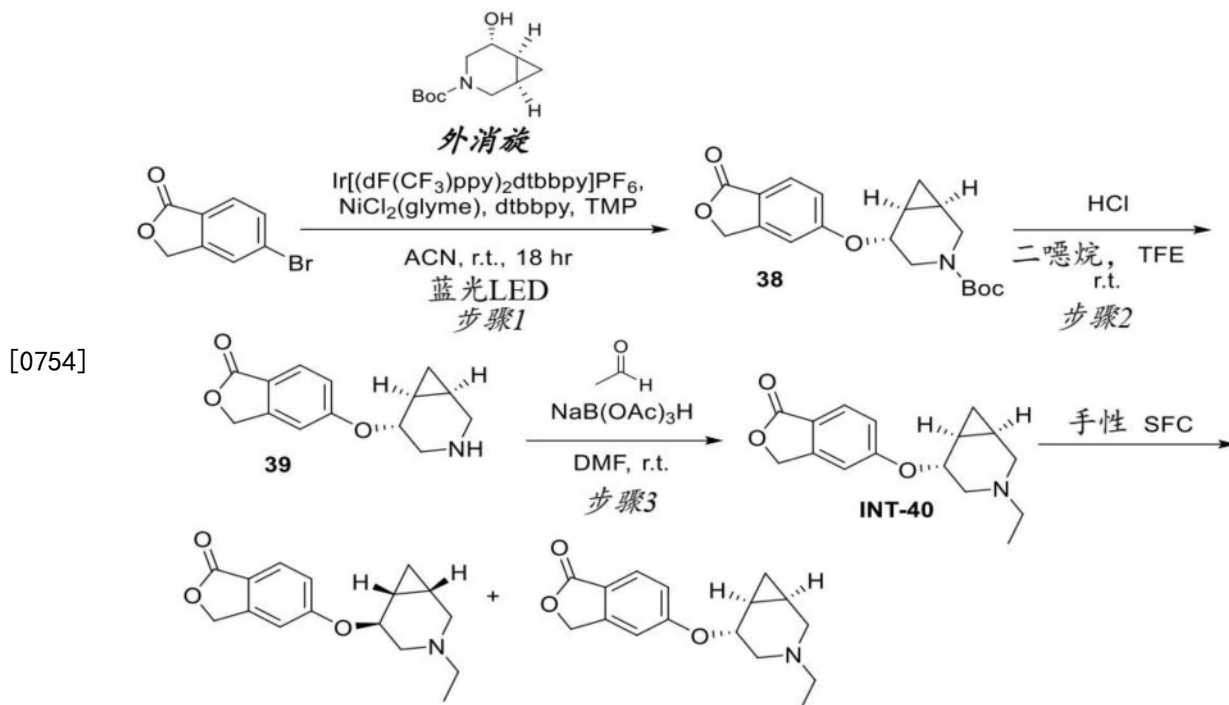
[0750] 将7-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)-5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-甲酸叔丁酯31(271mg, 0.754mmol)悬浮于二噁烷(7.54mL)中。添加在二噁烷中的4M HCl(1.13mL, 4.52mmol),并将反应在室温下搅拌18hr。添加三氟乙醇(2mL),然后添加另外的在二噁烷中的4M HCl(1.13mL, 4.52mmol)。将反应在室温下搅拌72hr。浓缩反应,得到5-((5-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮32,为白色固体。该物质直接用于下一反应。LCMS[M+H]⁺: 260.1。

[0751] 步骤3: 5-((5-乙基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮(INT-33)的对映异构体

[0752] 化合物INT-33根据通用方法X从5-((5-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮32(196mg, 0.754mmol)和乙醛(63.9μL, 1.13mmol)开始制备。粗物质通过硅胶

色谱法(含1% TEA的0-100%3:1EtOAc:EtOH的庚烷溶液)纯化,得到5-((5-乙基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮INT-33,为橙色油状物。LCMS[M+H]⁺:288.2。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.55(d,J=8.5Hz,1H),6.83-6.74(m,1H),6.74-6.64(m,1H),4.98(s,2H),4.46-4.38(m,1H),3.00-2.92(m,1H),2.32-2.16(m,2H),2.08(dd,J=11.4,1.3Hz,1H),1.99-1.91(m,1H),1.87-1.80(m,1H),1.66-1.58(m,1H),1.30-1.23(m,1H),0.83(t,J=7.2Hz,2H),0.29-0.00(m,5H)。将异构体的对映异构体混合物通过手性SFC[柱21x 250mm Chiralpak IG;含10mM NH₃的CO₂共溶剂25% MeOH;以80g/min在125巴下]分离,得到两种单一对映异构体:峰1:5-((5-乙基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮的对映异构体1,为橙色油状物;峰2:5-((5-乙基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮的对映异构体2,为橙色油状物。

[0753] 5-(((1S,5S,6R)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮和5-(((1R,5R,6S)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮的制备



[0755] 步骤1:外消旋-(1R,5R,6S)-5-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯(38)

[0756] 向40mL加盖的小瓶中添加5-溴异苯并呋喃-1(3H)-酮(225mg,1.056mmol)、外消旋-(1R,5R,6S)-5-羟基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯(CAS#2305079-71-2;也称为5-外型-羟基-3-氮杂-双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯)(248mg,1.16mmol)、dtbbpy(28mg,0.11mmol)、NiCl₂(glyme)(23mg,0.11mmol)和Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆(24mg,0.021mmol)。添加ACN(4.5mL),并将反应用氮气吹扫5-10分钟,确保反应变绿。然后添加2,2,6,6-四甲基哌啶(0.19mL,1.11mmol)。将反应置于PennOC ml 450nm光反应器中,在室温下在蓝光LED灯下保持18hr。将反应浓缩到**CELITE®**上并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc的庚烷溶液)纯化,得到外消旋-(1R,5R,6S)-5-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯38,为黄色油状物。LCMS[M+H-叔丁基]⁺:

290.0。

[0757] 步骤2:外消旋-5-(((1R,5R,6S)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮(39)

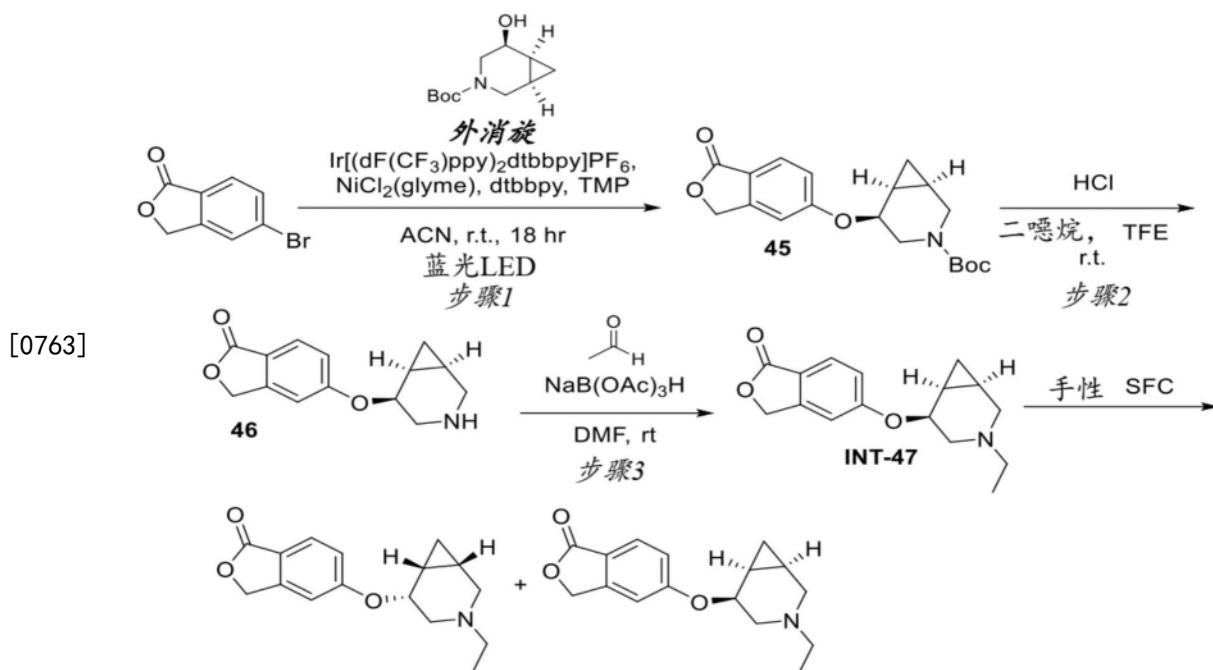
[0758] 化合物39根据通用方法II从外消旋-(1R,5R,6S)-5-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯38(224mg,0.65mmol)开始制备。浓缩反应,得到外消旋-5-(((1R,5R,6S)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮39,为黄色油状物。该物质直接用于下一反应。LCMS[M+H]⁺:246.2。

[0759] 步骤3:5-(((1S,5S,6R)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮和5-(((1R,5R,6S)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮

[0760] 化合物INT-40根据通用方法X从外消旋-5-(((1R,5R,6S)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮39(159mg,0.65mmol)和乙醛(55μL,0.974mmol)开始制备。粗物质通过硅胶色谱法(0-100%乙酸乙酯的庚烷溶液)纯化,得到外消旋-5-(((1R,5R,6S)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮INT-40,为淡黄色油状物。LCMS[M+H]⁺:274.2。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.85(d,J=8.5Hz,1H),7.13(dd,J=8.7,2.1Hz,1H),7.05-6.98(m,1H),5.28(s,2H),4.66-4.38(m,1H),2.87-2.79(m,1H),2.77-2.65(m,2H),2.36(d,J=58.0Hz,3H),1.69-1.50(m,1H),1.32-1.21(m,1H),1.16-1.00(m,3H),0.82-0.71(m,1H),0.57-0.47(m,1H)。将异构体的对映异构体混合物通过手性SFC[柱21x 250mm IH;含0.5% IPA的CO₂共溶剂12% MeOH;以80g/min在100巴和35℃下]分离,得到两种单一对映异构体:5-(((1S*,5S*,6R*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮INT-40峰1,R_t=2.18min,为奶油色固体;5-(((1R*,5R*,6S*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮INT-40峰2,R_t=2.34min,为奶油色固体。未确定对应于两种产物峰的两种对映异构体的绝对立体化学。

[0761] 5-(((1S,5R,6R)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮和5-(((1R,5S,6S)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮的制备

[0762] (INT-47)



[0764] 步骤1:外消旋-(1R,5S,6S)-5-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯(45)

[0765] 向40mL加盖的小瓶中添加5-溴异苯并呋喃-1(3H)-酮(225mg,1.06mmol)、外消旋-(1R,5S,6S)-5-羟基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯(CAS#2305079-37-0;也称为5-内型-羟基-3-氮杂-双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯)(248mg,1.16mmol)、dtbbpy(28mg,0.11mmol)、NiCl₂(glyme)(23mg,0.11mmol)和Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆(24mg,0.021mmol)。添加ACN(4.5mL),并将反应用氮气吹扫5-10分钟,确保反应变绿。然后添加2,2,6,6-四甲基哌啶(0.19mL,1.11mmol)。将反应置于PennOC ml 450nm光反应器中,在室温下在蓝光LED灯下保持18hr。将反应浓缩到**CELITE®**上并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc的庚烷溶液)纯化,得到外消旋-(1R,5S,6S)-5-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯45,为淡黄色固体。LCMS[M+H-叔丁基]⁺: 290.3。

[0766] 步骤2:外消旋-5-(((1R,5S,6S)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮(46)

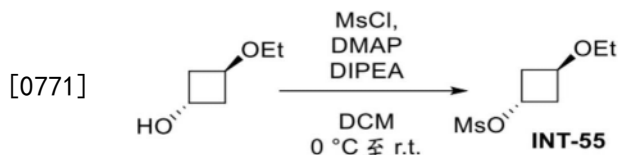
[0767] 化合物46根据通用方法II从外消旋-(1R,5S,6S)-5-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯45(302mg,0.87mmol)开始制备。浓缩反应,得到外消旋5-(((1R,5S,6S)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮46(214mg,0.874mmol),为黄色油状物。该物质直接用于下一反应。LCMS[M+H]⁺: 246.2。

[0768] 步骤3:5-(((1S,5R,6R)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮和5-(((1R,5S,6S)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮

[0769] 化合物INT-47根据通用方法X从外消旋-5-(((1R,5S,6S)-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮46(214mg,0.87mmol)和乙醛(74μL,1.31mmol)开始制

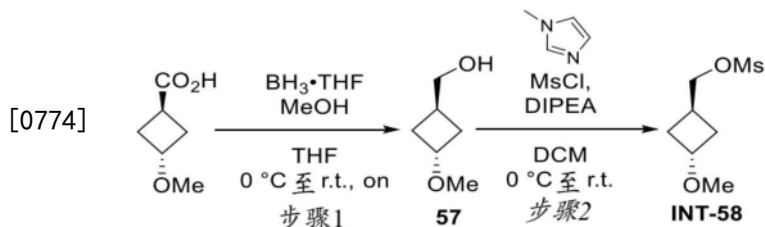
备。粗物质通过硅胶色谱法(0-20%甲醇的DCM溶液)纯化,得到外消旋-5-(((1R,5S,6S)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮INT-47,为橙色油状物。LCMS $[M+H]^+$: 274.2。将异构体的对映异构体混合物通过手性SFC[柱21x 250mm IH;含0.5% IPA的CO₂共溶剂12% MeOH;以80g/min在100巴和35℃下]分离,得到两种单一对映异构体: 5-(((1S*,5R*,6R*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮INT-47峰1, Rt=1.55min,为棕色油状物; 5-(((1R*,5S*,6S*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮INT-47峰2, Rt=1.70min,为棕色油状物。未确定对应于两种产物峰的对映异构体的绝对立体化学。

[0770] (1r,3r)-3-乙氧基环丁基甲磺酸酯(INT-55)的制备



[0772] 向40mL小瓶装入(1r,3r)-3-乙氧基环丁-1-醇(570mg, 4.9mmol)、DIPEA(1.3mL, 7.4mmol)、DMAP(60mg, 0.49mmol)和DCM(3.0mL)。添加MsCl(0.42mL, 5.4mmol),并将反应在0℃下搅拌1hr并在室温下搅拌5hr。将反应用饱和NaHCO₃水溶液淬灭并用DCM萃取三次。将有机层合并,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到(1r,3r)-3-乙氧基环丁基甲磺酸酯INT-55,为棕色油状物。该物质无需纯化即用于下一步骤。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ5.21(t, J=7.0, 5.0Hz, 1H), 4.28-4.14(m, 1H), 3.41(q, J=7.0Hz, 2H), 3.01(s, 3H), 2.62-2.45(m, 4H), 1.22(t, J=7.0Hz, 3H)。

[0773] ((1r,3r)-3-甲氧基环丁基)甲基甲磺酸酯(INT-58)的制备



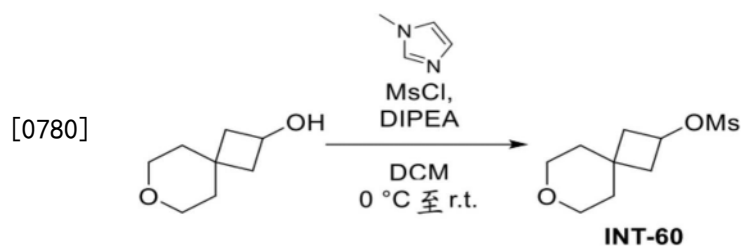
[0775] 步骤1: ((1r,3r)-3-甲氧基环丁基)甲醇(57)

[0776] 将反式-3-甲氧基环丁烷-1-甲酸(175mg, 1.35mmol)溶解于THF(4.5mL)中并冷却至0℃。逐滴添加在THF中的1M硼烷四氢呋喃复合物(4.0mL, 4.0mmol)。将反应在室温下搅拌36hr。将反应冷却至0℃并用甲醇(3.26mL, 81mmol)淬灭并在室温下搅拌2hr。将反应浓缩至干燥,然后重新溶解于甲醇(5mL)中。将反应在室温搅拌18hr。将反应浓缩,得到((1r,3r)-3-甲氧基环丁基)甲醇57(156mg, 1.35mmol),为透明油状物。该物质以粗制品用于下一步骤。

[0777] 步骤2: ((1r,3r)-3-甲氧基环丁基)甲基甲磺酸酯(INT-58)

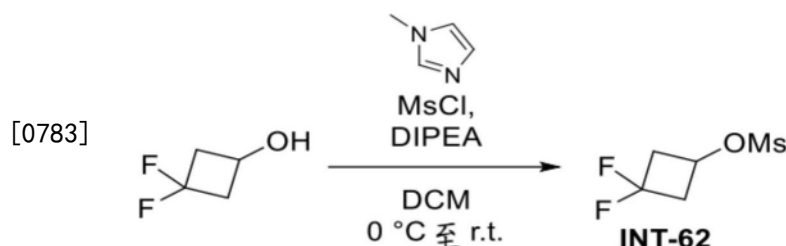
[0778] 化合物INT-58根据通用方法VIII从((1r,3r)-3-甲氧基环丁基)甲醇57(156mg, 1.345mmol)开始制备,得到((1r,3r)-3-甲氧基环丁基)甲基甲磺酸酯INT-58,为淡黄色油状物。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ4.26(d, J=6.8Hz, 2H), 4.02(p, J=6.7Hz, 1H), 3.24(s, 3H), 3.09(s, 3H), 2.67-2.57(m, 1H), 2.23-2.10(m, 4H)。

[0779] 7-氧杂螺[3.5]壬烷-2-基甲磺酸酯(INT-60)的制备



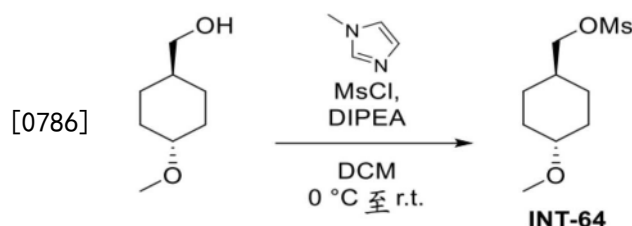
[0781] 化合物INT-60根据通用方法VIII从7-氧杂螺[3.5]壬烷-2-醇(60mg, 0.42mmol)开始制备,得到7-氧杂螺[3.5]壬烷-2-基甲磺酸酯INT-60,为橙色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ5.05 (p, J=7.2Hz, 1H), 3.67-3.56 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.53-2.43 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 4H)。

[0782] 3,3-二氟环丁基甲磺酸酯(INT-62)的制备



[0784] 化合物INT-62根据通用方法VIII从3,3-二氟环丁-1-醇(150mg, 1.39mmol)开始制备,得到3,3-二氟环丁基甲磺酸酯INT-62,为橙色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ5.04-4.94 (m, 1H), 3.19-3.09 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.02-2.85 (m, 2H)。

[0785] ((1r,4r)-4-甲氧基环己基)甲基甲磺酸酯(INT-64)的制备



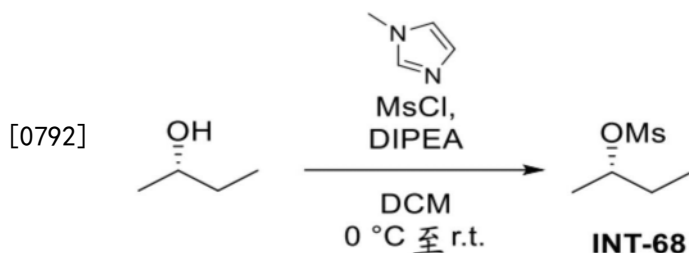
[0787] 化合物INT-64根据通用方法VIII从((1r,4r)-4-甲氧基环己基)甲醇(250mg, 1.73mmol)开始制备,得到((1r,4r)-4-甲氧基环己基)甲基甲磺酸酯INT-64,为橙色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ4.06 (d, J=6.4Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.17-3.06 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.18-2.09 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.31-1.18 (m, 2H), 1.16-1.04 (m, 2H)。

[0788] 甲磺酸环丁酯(INT-66)的制备



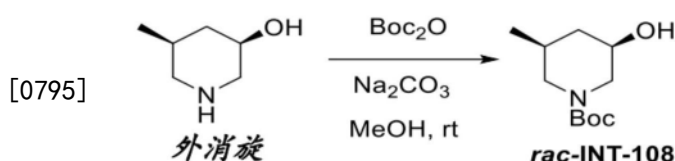
[0790] 化合物INT-66根据通用方法VIII从环丁醇(0.2mL, 2.55mmol)开始制备,得到甲磺酸环丁酯INT-66,为橙色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ4.99 (pd, J=7.5, 1.0Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.48-2.26 (m, 4H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.71-1.56 (m, 1H)。

[0791] (S)-甲磺酸仲丁酯(INT-68)的制备



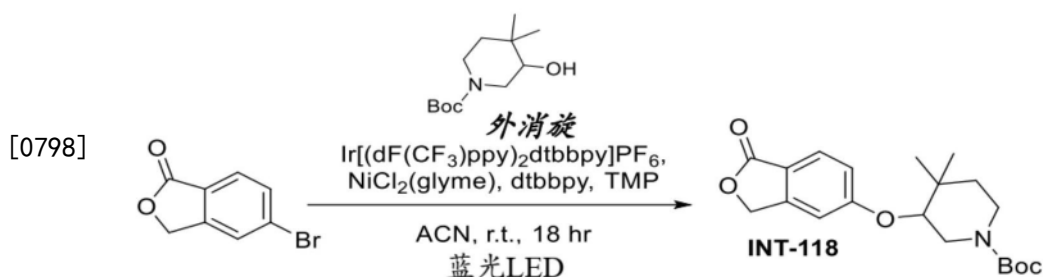
[0793] 化合物INT-68根据通用方法VIII从(S)-丁-2-醇(0.2mL, 2.17mmol)开始制备,得到(S)-甲磺酸仲丁酯INT-68,为橙色油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.77 (h, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.85-1.63 (m, 2H), 1.44 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 1.01 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

[0794] 外消旋-(3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(INT-108)的制备



[0796] 向外消旋-(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-醇(245mg, 1.62mmol)在MeOH(2.5mL)中的溶液中添加 Na_2CO_3 (257mg, 2.42mmol)和二碳酸二叔丁酯(529mg, 2.42mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用 H_2O (5.0mL)稀释并用DCM萃取三次。将有机层合并,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到外消旋-(3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯INT-108,为无色油状物。该物质无需纯化即用于下一步骤。

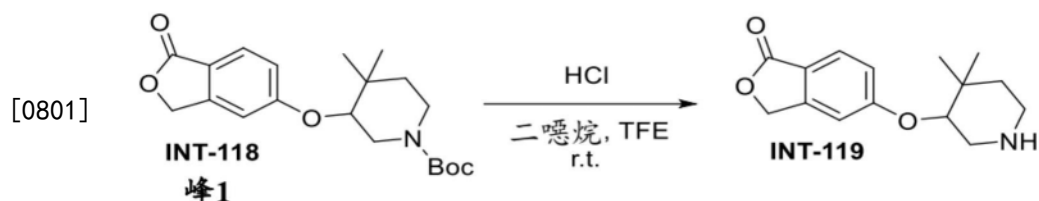
[0797] 4,4-二甲基-3-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(INT-118)的对映异构体的制备



[0799] 向40mL加盖的小瓶中添加5-溴异苯并呋喃-1(3H)-酮(0.5g, 2.347mmol)、外消旋-3-羟基-4,4-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(592mg, 2.58mmol)、dtbbpy(63mg, 0.235mmol)、 $\text{NiCl}_2(\text{glyme})$ (52mg, 0.235mmol)和 $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (53mg, 0.047mmol)。添加ACN(9.99mL),并将反应用氮气吹扫5-10分钟,确保反应变绿。然后添加2,2,6,6-四甲基哌啶(0.416mL, 2.464mmol)。将反应置于PennOC ml 450nm光反应器中,在室温下在蓝光LED灯下保持18hr。将反应浓缩到**CELITE®**上并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc的庚烷溶液)纯化,得到4,4-二甲基-3-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯INT-118,为奶油色固体。LCMS[M+H-叔丁基] $^+$: 306.2。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.09 (dd, $J=8.6, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.98 (dd, $J=7.7, 3.4\text{Hz}$, 1H), 3.61-3.28 (m, 3H), 1.76-1.64 (m, 1H), 1.60-1.52 (m, 2H), 1.49-1.31 (m, 9H), 1.12 (s, 3H), 1.10 (s, 3H)。将异构体的对映异构体混合物通过手性SFC[柱21x 250mm

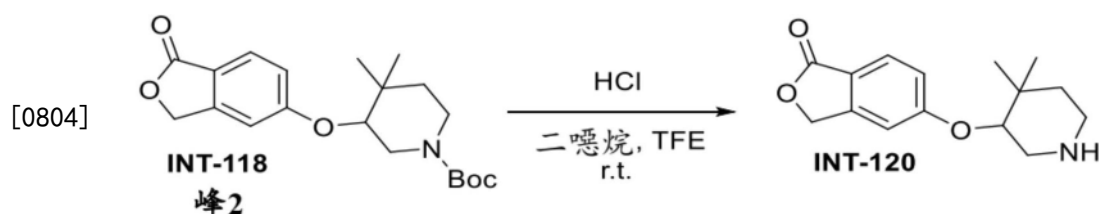
ChiralPak IG;CO₂共溶剂15%1:1甲醇:iPrOH;以80g/min在125巴下]分离,得到两种对映异构体:峰1:4,4-二甲基-3-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的对映异构体1(364mg,1.007mmol),为淡黄色透明油状物;峰2:4,4-二甲基-3-((2-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的对映异构体1(214mg,0.592mmol),为淡黄色透明油状物。

[0800] 5-((4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮(INT-119)的制备



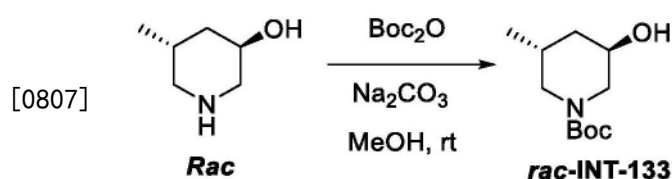
[0802] 化合物INT-119根据通用方法II从4,4-二甲基-3-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯INT-118峰1(364mg,1.007mmol)开始制备。浓缩反应,得到5-((4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮INT-119,为奶油色固体。该物质直接用于下一反应。LCMS[M+H]⁺:262.4。

[0803] 5-((4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮(INT-120)的制备



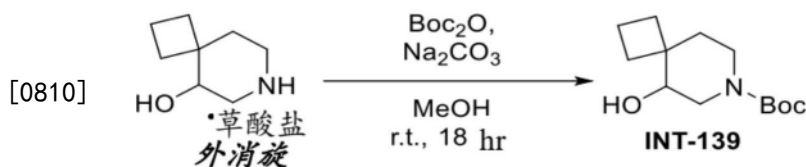
[0805] 化合物INT-120根据通用方法II从4,4-二甲基-3-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯INT-118峰2(214mg,0.592mmol)开始制备。浓缩反应,得到5-((4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮INT-120,为奶油色固体。该物质直接用于下一反应。LCMS[M+H]⁺:262.0。

[0806] 外消旋-(3R,5R)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(INT-133)的制备



[0808] 通过注射器向外消旋-(3R,5R)-5-甲基哌啶-3-醇(251mg,2.2mmol)在EtOH(6mL)中的溶液中添加boc-酸酐(523mg,2.4mmol)在EtOH(3mL)中的溶液。将反应在室温下搅拌20hr。浓缩反应,得到外消旋-(3R,5R)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯INT-133(520mg,2.42mmol)。该物质无需纯化即可直接用于下一反应。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ4.06-3.85(m,2H),2.99(dd,J=13.6,1.9Hz,1H),2.45(s,1H),2.00(dtd,J=10.7,6.7,3.8Hz,1H),1.85(ddt,J=13.7,4.1,2.1Hz,1H),1.65(d,J=25.6Hz,1H),1.46(s,9H),1.32-1.17(m,2H),0.89(d,J=6.7Hz,3H)。

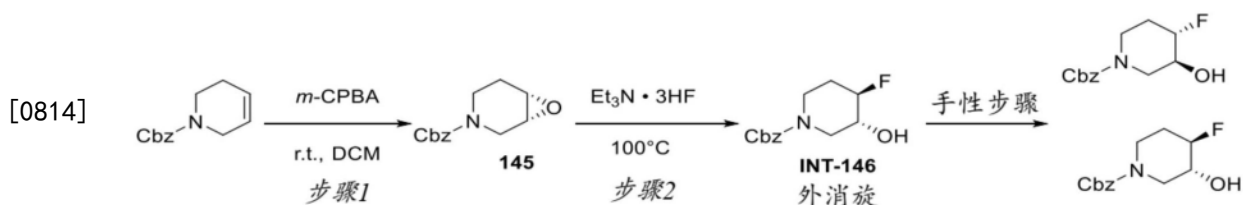
[0809] 外消旋-5-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(INT-139)的制备



[0811] 向40mL小瓶中装入7-氮杂螺[3.5]壬烷-5-醇(50mg, 0.22mmol)、二碳酸二叔丁酯(57mg, 0.26mmol)、 Na_2CO_3 (27mg, 0.26mmol)和MeOH(1.0mL)。将反应混合物在室温下剧烈搅拌18hr。将反应混合物用盐水稀释并用DCM萃取四次。将有机层合并,使其通过相分离器并浓缩,得到5-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯INT-139,为外消旋混合物。该物质无需纯化即可直接用于下一步骤。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 3.58(dd, $J=5.8, 2.7\text{Hz}$, 1H), 3.54-3.43(m, 2H), 3.28(dd, $J=13.5, 2.8\text{Hz}$, 1H), 3.13(ddd, $J=13.1, 9.2, 3.5\text{Hz}$, 1H), 2.16-2.06(m, 1H), 2.00-1.82(m, 4H), 1.77-1.63(m, 3H), 1.54-1.49(m, 1H), 1.47(s, 9H)。

[0812] (3S, 4S)-4-氟-3-羟基哌啶-1-甲酸苄酯和(3R, 4R)-4-氟-3-羟基哌啶-1-甲酸苄酯的制备

[0813] (INT-146)



[0815] 步骤1:外消旋-(1R, 6S)-7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸苄酯(145)

[0816] 在 N_2 和0°C下,向3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸苄酯(8g, 36.8mmol)在无水DCM(80mL)中的悬浮液中添加m-CPBA(9.53g, 44.2mmol, 85%)。将反应混合物在室温下搅拌12hr。将反应混合物用DCM(20mL)稀释并用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(2x 80mL)洗涤。将有机层合并,用饱和 NaHCO_3 水溶液(2x 80mL)、盐水(80mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到外消旋-(1R, 6S)-7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸苄酯145,为黄色油状物。该物质无需纯化即用于下一步骤。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.29(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.06-3.72(m, 2H), 3.53(br s, 1H), 3.34-3.16(m, 3H), 2.19-1.84(m, 2H)。

[0817] 步骤2:(3S, 4S)-4-氟-3-羟基哌啶-1-甲酸苄酯和(3R, 4R)-4-氟-3-羟基哌啶-1-甲酸苄酯

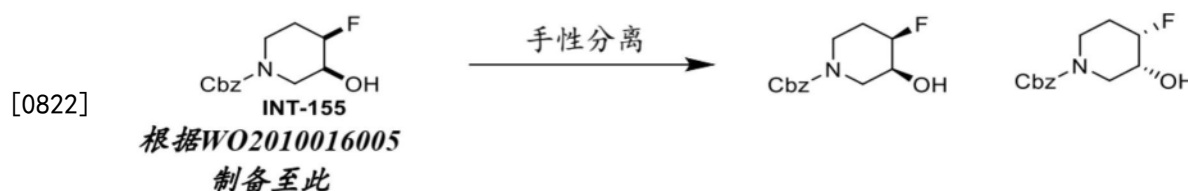
[0818] 将外消旋-(1R, 6S)-7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸苄酯145(8g, 34.3mmol)和 $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ (5.5g, 34.3mmol)的纯混合物在100°C下搅拌保持16hr。在室温下,将DCM(80mL, 129.7mmol)中的20% $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 溶液添加到反应混合物中,然后将反应混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液(80mL)稀释并用DCM(40mL)萃取两次。将有机层合并,用盐水(50mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。粗物质通过反相HPLC(含0.1%甲酸的20-50% ACN的水溶液)纯化。浓缩含有纯产物的级分以去除ACN,并冻干,得到外消旋-(3R, 4R)-4-氟-3-羟基哌啶-1-甲酸苄酯INT-146,为黄色油状物。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 254.1。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.45-7.26(m, 5H), 5.46(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.57-4.32(m, 1H), 3.88-3.64(m, 2H), 3.49-3.40(m, 1H), 3.26-2.71(m, 2H), 2.07-1.98(m, 1H), 1.64-1.34(m, 1H)。

[0819] 将异构体的外消旋混合物通过手性SFC[柱:Chiralpak AD 250×30mm I.D;含0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 的 CO_2 共溶剂40%甲醇;以70g/min在100巴和25°C下]进一步分离,得到两种

对映异构体:INT-146峰1,Rt=2.1min,为黄色油状物。LCMS $[M+H]^+$:254.1。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.42-7.27 (m, 5H), 5.46 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.55-4.32 (m, 1H), 3.85-3.62 (m, 2H), 3.56-3.42 (m, 1H), 3.16-2.84 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.54-1.51 (m, 1H); INT-146峰2,Rt=3.9min,为黄色油状物。LCMS $[M+H]^+$:254.1。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.42-7.27 (m, 5H), 5.46 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.55-4.32 (m, 1H), 3.85-3.62 (m, 2H), 3.56-3.42 (m, 1H), 3.16-2.84 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.54-1.51 (m, 1H)。未确定对应于两种产物峰的对映异构体的绝对立体化学。

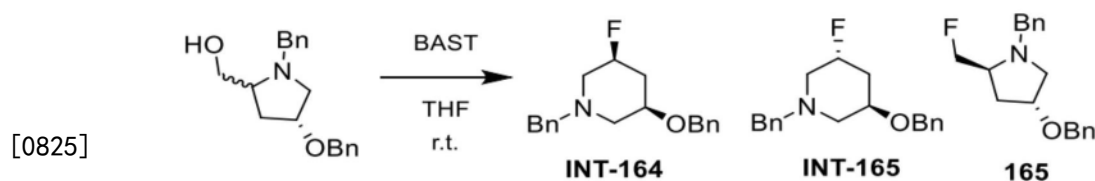
[0820] (3S,4R)-4-氟-3-羟基哌啶-1-甲酸苄酯和(3R,4S)-4-氟-3-羟基哌啶-1-甲酸苄酯的制备

[0821] (INT-155)



[0823] 将INT-155 (900mg, 3.55mmol) 的对映异构体混合物通过手性SFC[柱:250mm x 30mm, 5 μ m DAICEL CHIRALPAK AD-H; CO_2 共溶剂30% MeOH+0.1% $NH_3 \cdot H_2O$;以60g/min在100巴下]分离,得到两种对映异构体。INT-155峰1,Rt=5.76min,为无色油状物;LCMS $[M+23]^+$:276.2。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.46-7.27 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.94-4.70 (m, 1H), 3.88-3.57 (m, 3H), 3.49-3.36 (m, 2H), 2.26-2.04 (m, 2H), 1.89-1.68 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (377MHz, $CDCl_3$) δ -201.8。INT-155峰2,Rt=6.65min,为棕色油状物。LCMS $[M+23]^+$:276.2。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.52-7.29 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 4.93-4.74 (m, 1H), 3.95-3.57 (m, 3H), 3.50-3.35 (m, 2H), 2.23-2.04 (m, 2H), 1.94-1.68 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (377MHz, $CDCl_3$) δ -201.8。未确定对应于两种产物峰的对映异构体的绝对立体化学。

[0824] (3R,5S)-1-苄基-3-(苄氧基)-5-氟哌啶 (INT-164)、(3R,5R)-1-苄基-3-(苄氧基)-5-氟哌啶 (INT-165) 和 (2S,4R)-1-苄基-4-(苄氧基)-2-(氟甲基)吡咯烷 (165) 的制备



根据US2017/217970
合成至此

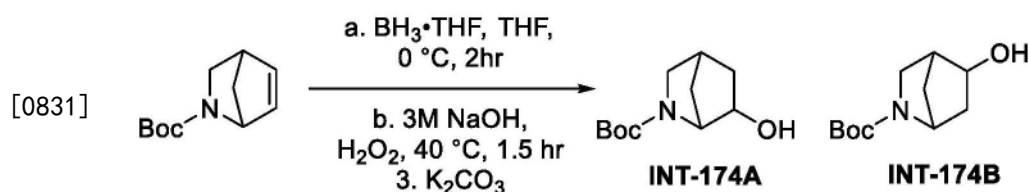
[0826] 在0℃下,将(双-(2-甲氧基乙基)氨基)三氟化硫(11.32mL, 61.39mmol)添加到在THF (180mL) 中的((4R)-1-苄基-4-(苄氧基)吡咯烷-2-基)甲醇(17.9g, 60.2mmol) 溶液中。将反应混合物升温至室温并搅拌3hr。将混合物用EtOAc (200mL) 稀释并用盐水(3x 50mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。粗物质通过硅胶色谱法(0-40% EtOAc的石油醚溶液)纯化,并浓缩含有产物的级分。所得物质通过反相HPLC(含0.05%氢氧化氨作为改性剂的60-80% ACN的水溶液)进一步纯化。浓缩含有纯产物的级分,得到(3R,5S)-1-苄基-3-(苄氧基)-5-氟哌啶INT-164,为淡黄色油状物;(3R,5R)-1-苄基-3-(苄氧基)-5-氟哌啶INT-165,为淡黄色油状物;以及(2S,4R)-1-苄基-4-(苄氧基)-2-(氟甲基)吡咯烷165,为淡黄色油状物。

[0827] (3R,5S)-1-苄基-3-(苄氧基)-5-氟哌啶INT-164:LCMS $[M+H]^+$:300.4。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.27 (m, 10H), 4.73-4.44 (m, 3H), 3.62-3.59 (m, 3H), 3.10 (br s, 2H), 2.63-2.50 (m, 1H), 2.23-1.90 (m, 2H), 1.53-1.41 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (377MHz, $CDCl_3$) δ -183.33。

[0828] (3R,5R)-1-苄基-3-(苄氧基)-5-氟哌啶INT-165:LCMS $[M+H]^+$:300.4。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (s, 10H), 5.01-4.81 (m, 1H), 4.54 (d, $J=1.6$ Hz, 2H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.70-3.59 (m, 2H), 2.98-2.80 (m, 2H), 2.54-2.35 (m, 1H), 2.31-2.16 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (377MHz, $CDCl_3$) δ -182.2。

[0829] (2S,4R)-1-苄基-4-(苄氧基)-2-(氟甲基)吡咯烷165:LCMS $[M+H]^+$:300.3。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.28 (m, 10H), 4.67-4.34 (m, 4H), 4.17-4.00 (m, 2H), 3.71-3.44 (m, 1H), 3.15-3.11 (m, 1H), 3.08-2.87 (m, 1H), 2.54-2.36 (m, 1H), 2.27-2.23 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H)。

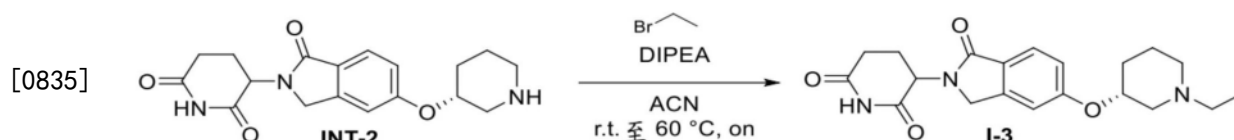
[0830] 6-羟基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯和5-羟基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(INT-174A和INT-174B)的制备



[0832] 在冰水浴中将在50ml无水THF中的2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-2-甲酸叔丁酯(2g, 10.24mmol)溶液冷却至 $0^\circ C$ 。添加1M $BH_3 \cdot THF$ 复合物溶液(21.0mL, 20.5mmol),并在 $0^\circ C$ 下持续搅拌2hr。通过小心添加THF- H_2O (1:1混合物, 100mL)破坏过量的 BH_3 。添加3M NaOH溶液(3mL, 8mmol),然后逐滴添加50%过氧化氢(3.0mL, 44mmol),并将混合物在搅拌下保持在 $35^\circ C$ - $40^\circ C$ 下1.5hr。冷却至室温后,添加碳酸钾(0.92g, 6.7mmol),并在减压下去除THF。将剩余溶液倒入含有二氯甲烷和水的爱伦美氏烧瓶中。萃取有机层,并用更多的DCM反萃取水层。将合并的有机萃取物倾倒入相分离器,并浓缩,得到产物INT-174A和INT-174B的区域异构混合物,为无色油状物。该物质无需进一步纯化即可以粗制品用于下一步骤。

[0833] 最终化合物的制备

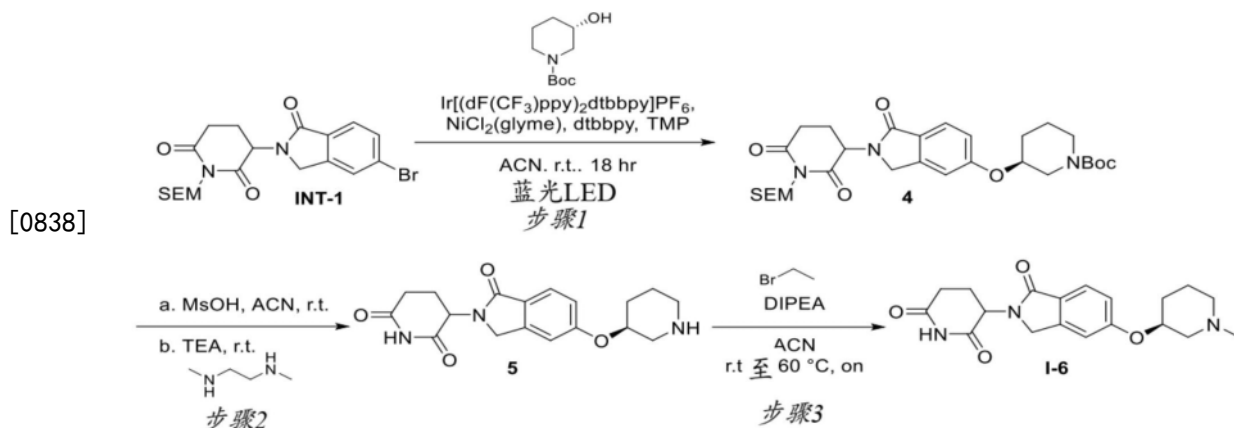
[0834] 实例1:3-(5-(((R)-1-乙基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-3)



[0836] 在带有搅拌棒的反应小瓶中,将3-(1-氧代-5-(((R)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮INT-2(18.6mg, 0.054mmol)和溴乙烷(7.9mg, 0.072mmol)溶解于ACN(0.5mL)中。添加DIPEA(0.03mL, 0.2mmol),并将反应在室温下搅拌1hr,然后加热至 $60^\circ C$ 过夜。将反应用50%饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用4:1DCM:iPrOH萃取三次。将有机层合并,使其通过相分离器并浓缩。粗物质通过硅胶色谱法(0-100%EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v=75:25:1)的二氯甲烷溶液)纯化,得到3-(5-(((R)-1-乙基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-

2-基)哌啶-2,6-二酮I-3,为白色固体。LCMS[M+H]⁺:372.6。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.96(s,1H),7.61(d,J=8.4Hz,1H),7.19(d,J=2.1Hz,1H),7.05(dd,J=8.4,2.2Hz,1H),5.07(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.50(dt,J=8.8,4.6Hz,1H),4.43-4.22(m,2H),3.03-2.81(m,2H),2.72-2.55(m,2H),2.43-2.31(m,3H),2.15-1.94(m,4H),1.78-1.67(m,1H),1.53(dd,J=13.3,10.0Hz,1H),1.44-1.31(m,1H),0.99(t,J=7.2Hz,3H)。

[0837] 实例2:3-(5-(((S)-1-乙基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-6)



[0839] 步骤1: (3S)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4)

[0840] 向40mL小瓶中添加3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮INT-1(220.2mg,0.486mmol)、(S)-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(116.4mg,0.578mmol)、dtbbpy(9.5mg,0.035mmol)、NiCl₂(glyme)(9.3mg,0.042mmol)和Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆(5.7mg,5.1μmol)。将反应排空并用氮气回填三次。添加ACN(2.5mL),然后添加2,2,6,6-四甲基哌啶(0.09mL,0.5mmol)。将反应置于PennOC ml 450nm光反应器中,在室温下在蓝光LED灯下保持18hr。将反应浓缩到**CELITE®**上并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc的庚烷溶液)纯化,得到(3S)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯4,为黄色泡沫。LCMS[M+H-156.3]⁺:418.2。

[0841] 步骤2:3-(1-氧代-5-(((S)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(5)

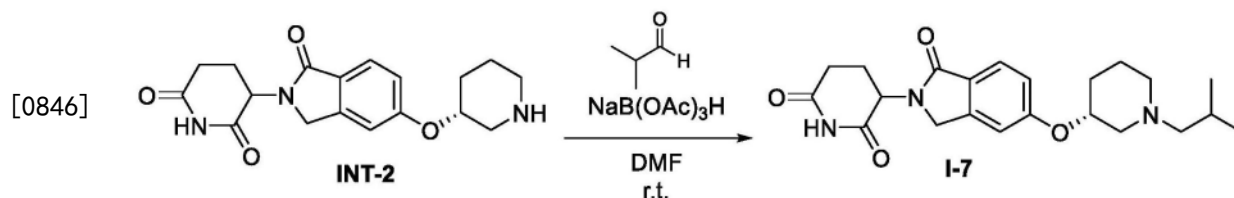
[0842] 化合物5根据通用方法VII从(3S)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯4(315.6mg,0.550mmol)开始制备。将反应用50%饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用4:1DCM:iPrOH萃取三次。将有机层合并,使其通过相分离器并浓缩。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOH:Et₃N(v/v=100:1)的二氯甲烷溶液)纯化,得到3-(1-氧代-5-(((S)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮5,为浅灰白色固体。LCMS[M+H]⁺:344.6。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.96(s,1H),7.63(d,J=8.4Hz,1H),7.20(d,J=2.2Hz,1H),7.07(dd,J=8.4,2.2Hz,1H),5.07(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.48(s,1H),4.43-4.22(m,2H),3.17(d,J=12.4Hz,1H),2.98-2.80(m,2H),2.75-2.55(m,4H),2.38(dd,J=13.1,4.5Hz,1H),2.08-1.92(m,2H),1.78-1.67(m,1H),1.67-1.44(m,2H)。

[0843] 步骤3:3-(5-(((S)-1-乙基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-

二酮(I-6)

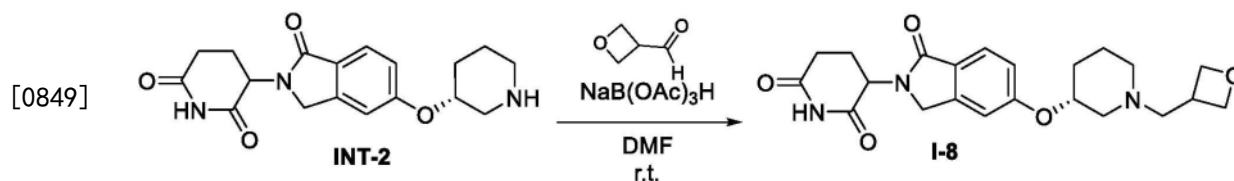
[0844] 在带有搅拌棒的反应小瓶中,将3-(1-氧代-5-(((S)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮5(56.9mg,0.166mmol)和溴乙烷(22.3mg,0.205mmol)溶解于ACN(1.0mL)中。添加DIPEA(0.10mL,0.573mmol),并将反应在60℃下搅拌24hr。将反应用50%饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用4:1DCM:iPrOH萃取三次。将有机层合并,使其通过相分离器并浓缩。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的二氯甲烷溶液)纯化,得到3-(5-(((S)-1-乙基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-6,为灰白色固体。LCMS[M+H]⁺:372.3。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.96(s,1H),7.61(d,J=8.4Hz,1H),7.19(d,J=2.2Hz,1H),7.05(dd,J=8.4,2.2Hz,1H),5.07(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.50(tt,J=8.5,3.9Hz,1H),4.44-4.17(m,2H),3.02-2.82(m,2H),2.70-2.55(m,2H),2.43-2.30(m,3H),2.16-1.93(m,4H),1.78-1.67(m,1H),1.66-1.47(m,1H),1.44-1.31(m,1H),0.99(t,J=7.1Hz,3H)。

[0845] 实例3:3-(5-(((R)-1-异丁基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-7)



[0847] 化合物I-7根据通用方法X从3-(1-氧代-5-(((R)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮INT-2(61mg,0.18mmol)和异丁醛(0.024mL,0.27mmol)开始制备。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的庚烷溶液)纯化,得到3-(5-(((R)-1-异丁基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-7,为白色固体。LCMS[M+H]⁺:400.3。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.89(s,1H),7.54(d,J=8.3Hz,1H),7.11(d,J=2.2Hz,1H),6.97(dd,J=8.3,2.2Hz,1H),5.00(dd,J=13.3,5.2Hz,1H),4.48-4.37(m,1H),4.31(d,J=17.1Hz,1H),4.18(d,J=17.2Hz,1H),2.89-2.78(m,2H),2.58-2.48(m,2H),2.37-2.25(m,1H),2.06-1.86(m,6H),1.72-1.60(m,2H),1.55-1.41(m,1H),1.35-1.24(m,1H),0.77(t,J=5.9Hz,6H)。

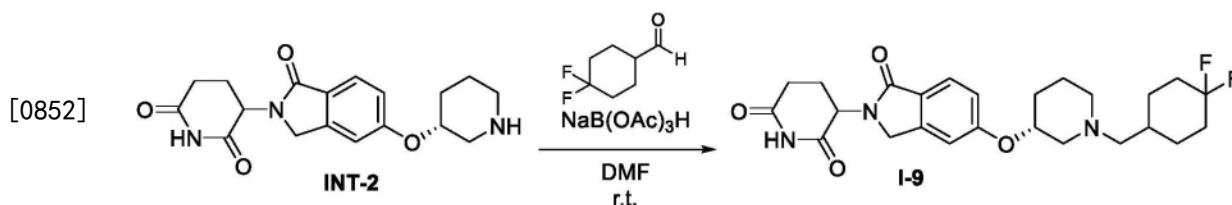
[0848] 实例4:3-(5-(((R)-1-(氧杂环丁烷-3-基甲基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-8)



[0850] 化合物I-8根据通用方法III从3-(1-氧代-5-(((R)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮INT-2(72mg,0.21mmol)和氧杂环丁烷-3-甲醛(27mg,0.32mmol)开始制备。粗物质通过硅胶色谱法(0-100%EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的庚烷溶液)纯化,得到3-(5-(((R)-1-(氧杂环丁烷-3-基甲基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-8,为白色固体。LCMS[M+H]⁺:414.3。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.89(s,

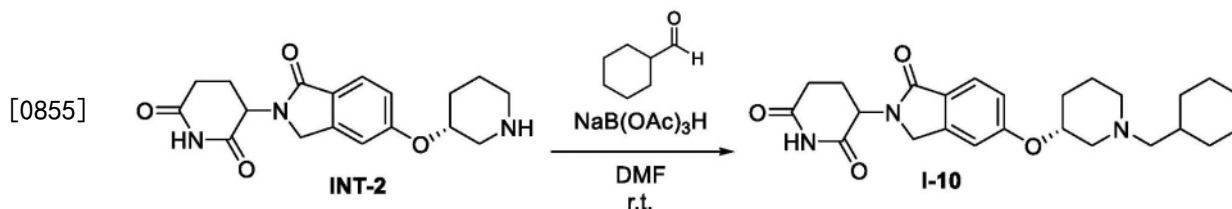
1H), 7.53(d, J=8.4Hz, 1H), 7.11(d, J=2.2Hz, 1H), 6.97(dd, J=8.4, 2.1Hz, 1H), 5.00(dd, J=13.4, 5.1Hz, 1H), 4.60-4.49(m, 2H), 4.44-4.28(m, 2H), 4.23-4.13(m, 3H), 3.23-3.21(m, 1H), 3.15-3.04(m, 1H), 2.90-2.78(m, 2H), 2.62-2.56(m, 2H), 2.55-2.49(m, 1H), 2.36-2.28(m, 1H), 2.10-2.02(m, 1H), 2.00-1.87(m, 3H), 1.68-1.60(m, 1H), 1.51-1.38(m, 1H), 1.34-1.23(m, 1H)。

[0851] 实例5: 3-(5-(((R)-1-((4,4-氧杂环丁烷环己基)甲基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-9)



[0853] 化合物I-9根据通用方法III从1-(羟基甲基)-3-(1-氧代-5-(((R)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮INT-2 (60mg, 0.18mmol) 和4,4-二氟环己烷-1-甲醛 (39mg, 0.26mmol) 开始制备。粗物质通过硅胶色谱法 (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v=75:25:1) 的庚烷溶液) 纯化, 得到3-(5-(((R)-1-((4,4-二氟环己基)甲基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-9, 为白色固体。LCMS[M+H]⁺: 476.4。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.97(s, 1H), 7.61(d, J=8.3Hz, 1H), 7.19(d, J=2.2Hz, 1H), 7.05(dt, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 5.07(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.56-4.46(m, 1H), 4.39(dd, J=17.5, 2.4Hz, 1H), 4.26(d, J=17.1Hz, 1H), 2.98-2.86(m, 2H), 2.66-2.55(m, 2H), 2.45-2.34(m, 1H), 2.20-1.92(m, 8H), 1.84-1.50(m, 7H), 1.44-1.33(m, 1H), 1.15-1.02(m, 2H)。

[0854] 实例6: 3-(5-(((R)-1-(环己基甲基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-10)



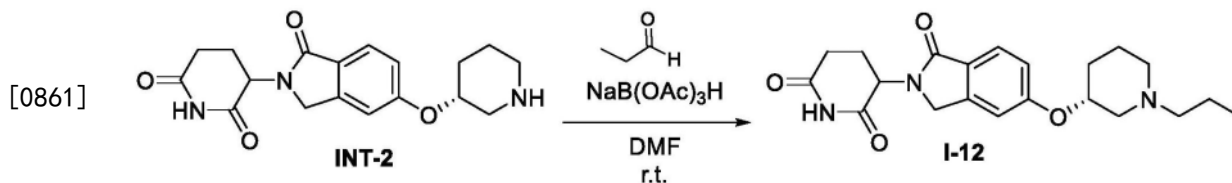
[0856] 化合物I-10根据通用方法III从1-(羟基甲基)-3-(1-氧代-5-(((R)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮INT-2 (60mg, 0.18mmol) 和环己烷甲醛 (0.032mL, 0.26mmol) 开始制备。粗物质通过硅胶色谱法 (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v=75:25:1) 的庚烷溶液) 纯化, 得到3-(5-(((R)-1-(环己基甲基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-10, 为白色固体。LCMS[M+H]⁺: 440.2。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.89(s, 1H), 7.53(d, J=8.3Hz, 1H), 7.11(d, J=2.2Hz, 1H), 6.97(dt, J=8.5, 1.6Hz, 1H), 5.00(dd, J=13.3, 5.2Hz, 1H), 4.49-4.39(m, 1H), 4.31(dd, J=17.1, 3.4Hz, 1H), 4.18(dd, J=17.1, 3.0Hz, 1H), 2.90-2.78(m, 2H), 2.58-2.48(m, 2H), 2.38-2.24(m, 1H), 2.06-1.87(m, 6H), 1.69-1.25(m, 9H), 1.17-1.00(m, 3H), 0.79-0.65(m, 2H)。

[0857] 实例7: 3-(5-(((R)-1-(环丁基甲基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-11)



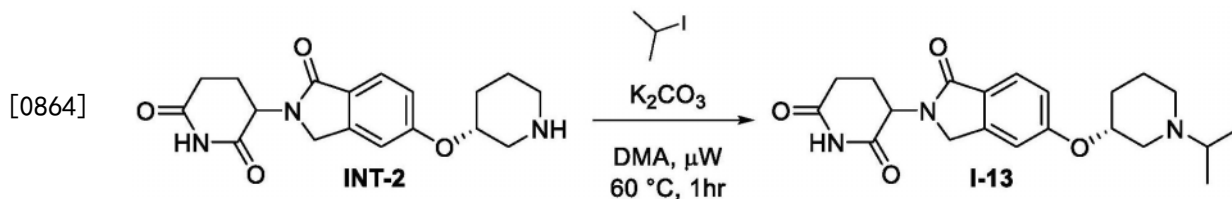
[0859] 化合物I-9根据通用方法III从1-(羟基甲基)-3-(1-氧代-5-(((R)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮INT-2 (68mg, 0.20mmol) 和环丁烷甲醛 (25mg, 0.30mmol) 开始制备。粗物质通过硅胶色谱法 (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v=75:25:1) 的庚烷溶液) 纯化, 得到产物。该物质通过碱性反相HPLC (含5mM NH₄OH作为改性剂的25-50% ACN的水溶液) 进一步纯化。在样品收集前, 测试管中含有3滴甲酸。将含有所需产物的级分合并并冻干, 得到3-(5-(((R)-1-(环丁基甲基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-11的甲酸盐, 为白色固体。LCMS [M+H]⁺: 412.4。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.89 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.11 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 5.00 (dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.31 (d, J=17.4Hz, 1H), 4.18 (d, J=17.1Hz, 1H), 2.90-2.77 (m, 2H), 2.58-2.47 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 3H), 2.05-1.84 (m, 6H), 1.82-1.39 (m, 6H), 1.34-1.20 (m, 1H)。

[0860] 实例8: 3-(1-氧代-5-(((R)-1-丙基哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-12)



[0862] 化合物I-12根据通用方法III从1-(羟基甲基)-3-(1-氧代-5-(((R)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮INT-2 (68mg, 0.20mmol) 和丙醛 (0.021mL, 0.30mmol) 开始制备。粗物质通过硅胶色谱法 (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v=75:25:1) 的庚烷溶液) 纯化, 得到3-(1-氧代-5-(((R)-1-丙基哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-12, 为白色固体。LCMS [M+H]⁺: 386.4。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.89 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.12 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 5.00 (dd, J=13.3, 5.2Hz, 1H), 4.47-4.36 (m, 1H), 4.31 (d, J=17.4Hz, 1H), 4.18 (d, J=17.2Hz, 1H), 2.93-2.78 (m, 2H), 2.59-2.48 (m, 2H), 2.37-2.16 (m, 3H), 2.07-1.87 (m, 4H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 1H), 1.41-1.25 (m, 3H), 0.76 (t, J=7.3Hz, 3H)。

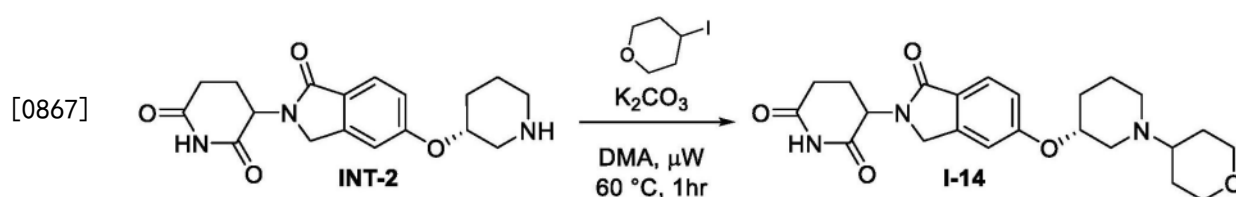
[0863] 实例9: 3-(5-(((R)-1-异丙基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-13)



[0865] 将3-(1-氧代-5-(((R)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮INT-2 (60mg, 0.18mmol) 悬浮于DMA (1.75mL) 中。添加K₂CO₃ (36mg, 0.26mmol), 并将反应排空并用氮

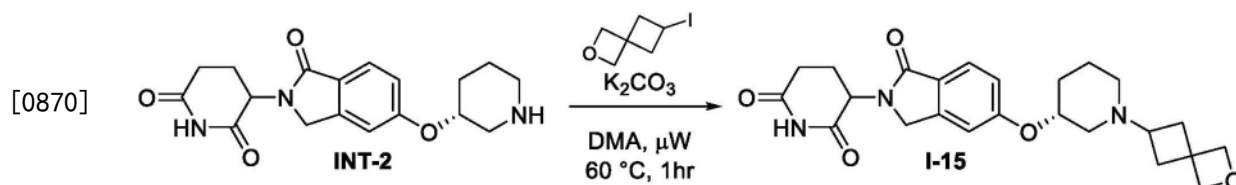
气回填三次。添加2-碘丙烷(0.087mL, 0.87mmol), 并将反应在60℃下在微波辐射下搅拌1hr。将反应用50%饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用4:1DCM: iPrOH萃取三次。将有机层合并, 使其通过相分离器并浓缩到**CELITE®**上。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc: EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的庚烷溶液)纯化。将纯级分合并, 浓缩并冻干, 得到3-(5-(((R)-1-异丙基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-13**, 为白色固体。LCMS[M+H]⁺: 386.3。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.97(s, 1H), 7.61(d, J=8.4Hz, 1H), 7.20(d, J=2.3Hz, 1H), 7.05(dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 5.07(dd, J=13.3, 5.0Hz, 1H), 4.56-4.44(m, 1H), 4.39(d, J=17.1Hz, 1H), 4.26(d, J=17.1Hz, 1H), 3.31-3.27(m, 1H), 3.01-2.84(m, 2H), 2.65-2.56(m, 1H), 2.44-2.35(m, 1H), 2.31-2.24(m, 2H), 2.18-1.94(m, 4H), 1.79-1.71(m, 1H), 1.62-1.52(m, 1H), 1.49-1.32(m, 3H), 0.84(t, J=7.3Hz, 3H)。

[0866] 实例10: 3-(1-氧代-5-(((R)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(**I-14**)



[0868] 将3-(1-氧代-5-(((R)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**INT-2**(60mg, 0.18mmol)和4-碘四氢-2H-吡喃(0.105mL, 0.874mmol)悬浮于DMA(1.75mL)中。添加K₂CO₃(36mg, 0.26mmol), 并将反应排空并用氮气回填3次。将反应在100℃下在微波辐射下搅拌4hr。将反应用50%饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用4:1DCM: iPrOH萃取三次。将有机层合并, 使其通过相分离器并浓缩到**CELITE®**上。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc: EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的庚烷溶液)纯化。将纯级分合并, 浓缩并冻干, 得到3-(1-氧代-5-(((R)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**I-14**, 为白色固体。LCMS[M+H]⁺: 428.4。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.97(s, 1H), 7.61(d, J=8.3Hz, 1H), 7.19(d, J=2.4Hz, 1H), 7.05(dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 5.07(dd, J=13.3, 5.0Hz, 1H), 4.53-4.36(m, 2H), 4.26(d, J=17.5Hz, 1H), 3.87(dd, J=11.8, 3.8Hz, 2H), 3.30-3.21(m, 3H), 3.14-3.02(m, 1H), 2.97-2.84(m, 1H), 2.77-2.71(m, 1H), 2.64-2.56(m, 1H), 2.44-2.36(m, 1H), 2.31-2.17(m, 2H), 2.10-1.95(m, 2H), 1.79-1.70(m, 1H), 1.68-1.59(m, 2H), 1.56-1.31(m, 4H)。

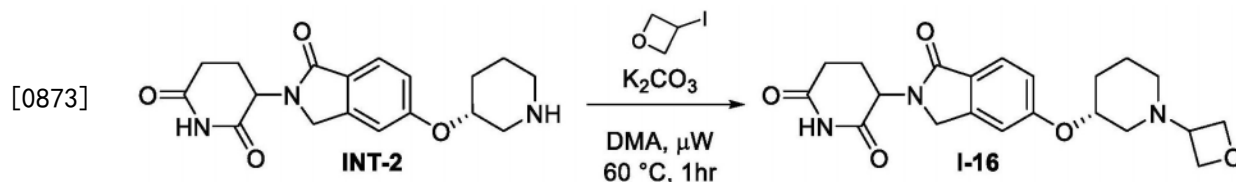
[0869] 实例11: 3-(5-(((R)-1-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(**I-15**)



[0871] 将3-(1-氧代-5-(((R)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮**INT-2**(60mg, 0.18mmol)和6-碘-2-氧杂螺[3.3]庚烷(196mg, 0.87mmol)悬浮于DMA(1.75mL)中。添加K₂CO₃(36mg, 0.26mmol), 并将反应排空并用氮气回填3次。将反应在60℃下搅拌1hr, 然后

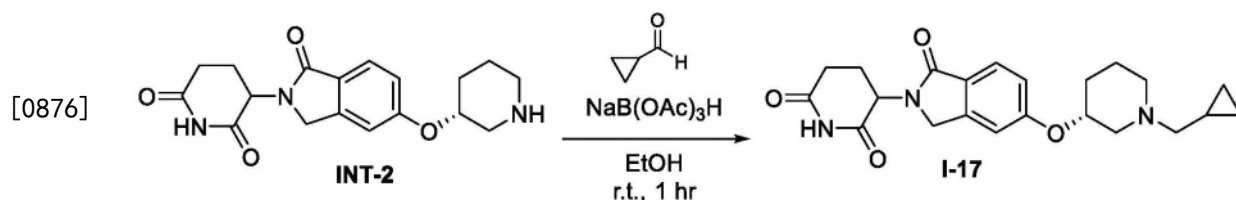
在100℃下在微波辐射下搅拌2hr。将反应用50%饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用4:1DCM:iPrOH萃取三次。将有机层合并,使其通过相分离器并浓缩到**CELITE®**上。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的庚烷溶液)纯化,得到产物。该物质通过反相碱性HPLC(含5mM NH₄OH作为改性剂的15-40% ACN的水溶液)进一步纯化。在样品收集前,测试管中含有3滴甲酸。将纯级分合并,浓缩并冻干,得到3-(5-(((R)-1-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-15的甲酸盐,为白色固体。LCMS[M+H]⁺:440.3。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.25(s,2H),7.54(d,J=8.4Hz,1H),7.11(d,J=2.2Hz,1H),6.97(dd,J=8.4,2.2Hz,1H),5.00(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.48(s,2H),4.45-4.27(m,5H),4.18(d,J=17.1Hz,1H),2.89-2.72(m,2H),2.56-2.46(m,2H),2.36-2.17(m,3H),1.99-1.74(m,6H),1.68-1.61(m,1H),1.48-1.38(m,1H),1.36-1.25(m,1H)。

[0872] 实例12:3-(5-(((R)-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-16)



[0874] 将3-(1-氧代-5-(((R)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮INT-2(60mg,0.18mmol)和3-碘氧杂环丁烷(0.077mL,0.87mmol)悬浮于DMA(1.75mL)中。添加K₂CO₃(36mg,0.26mmol),并将反应排空并用氮气回填3次。将反应在100℃下在微波辐射下搅拌共6hr。将反应用50%饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用4:1DCM:iPrOH萃取三次。将有机层合并,使其通过相分离器并浓缩到**CELITE®**上。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的庚烷溶液)纯化。将含有所需产物的级分合并,浓缩,并通过反相碱性HPLC(在H₂O中含有5mM NH₄OH作为改性剂的10-30% ACN)进一步纯化。在样品收集前,测试管中含有3滴甲酸。将纯级分合并并冻干,得到3-(5-(((R)-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-16的甲酸盐,为白色固体。LCMS[M+H]⁺:400.3。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.78(s,1H),8.25(s,1H),7.54(d,J=8.4Hz,1H),7.15(d,J=2.3Hz,1H),6.99(dd,J=8.7,2.2Hz,1H),5.00(dd,J=13.4,5.1Hz,1H),4.51-4.42(m,3H),4.39(td,J=6.0,2.2Hz,1H),4.36-4.27(m,2H),4.19(dd,J=17.5,2.1Hz,1H),3.39(p,J=6.3Hz,2H),2.90-2.71(m,2H),2.56-2.45(m,1H),2.37-2.23(m,1H),2.02-1.84(m,4H),1.72-1.62(m,1H),1.56-1.44(m,1H),1.41-1.29(m,1H)。

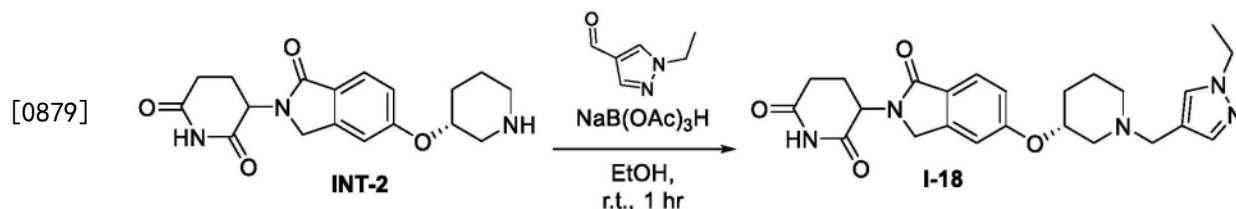
[0875] 实例13:3-(5-(((R)-1-(环丙基甲基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-17)



[0877] 向3-(1-氧代-5-(((R)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮INT-2

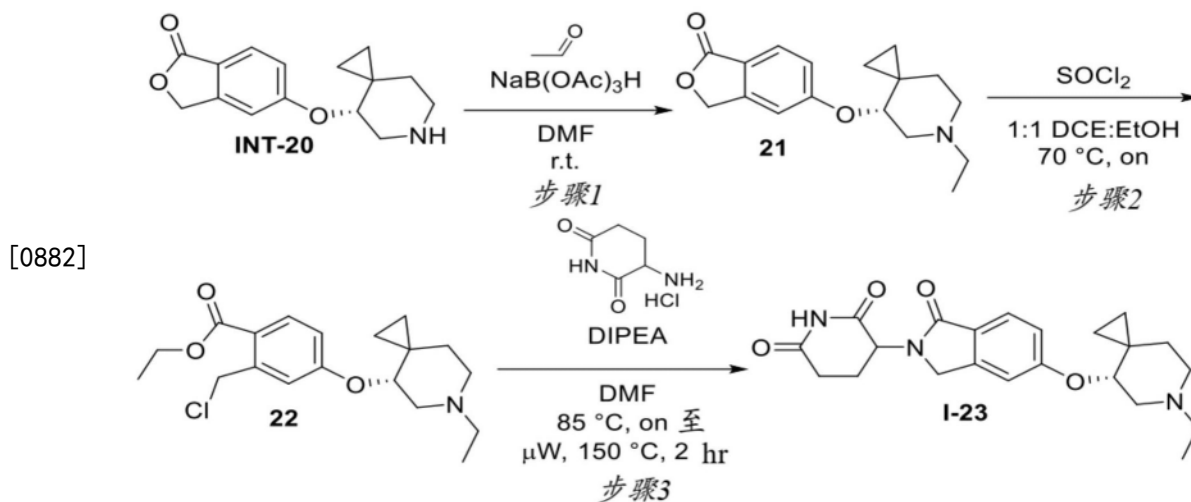
(100mg, 0.29mmol) 在 EtOH (1.5mL) 中的溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠 (123mg, 0.58mmol), 然后添加环丙烷甲醛 (0.031mg, 0.44mmol)。将反应在室温下搅拌 1hr。将 **ISOLUTE®** (HM-N 产品号 9800-5000) 添加到反应中并浓缩。粗物质通过硅胶色谱法 (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v=75:25:1) 的 DCM 溶液) 纯化, 并浓缩。将产物用 1:1 MeCN:水稀释, 并冻干, 得到 3-(5-(((R)-1-(环丙基甲基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 I-17。LCMS [M+H]⁺: 398.3。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 5.07 (dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.57-4.44 (m, 1H), 4.43-4.18 (m, 2H), 3.08 (d, J=11.0Hz, 1H), 2.90 (ddd, J=17.3, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.76 (d, J=11.2Hz, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.44-2.29 (m, 1H), 2.23 (d, J=6.5Hz, 2H), 2.19-1.92 (m, 3H), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.64-1.48 (m, 1H), 1.36 (q, J=11.6, 11.0Hz, 1H), 0.95 (m, 1H), 0.88-0.75 (m, 1H), 0.48-0.38 (m, 2H), 0.05 (d, J=4.9Hz, 2H)。

[0878] 实例 14: 3-(5-(((R)-1-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-18)



[0880] 向 3-(1-氧代-5-(((R)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 INT-2 (100mg, 0.29mmol) 在 EtOH (1.5mL) 中的溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠 (123mg, 0.58mmol), 然后添加 1-乙基-1H-吡唑-4-甲醛 (54.2mg, 0.44mmol) 在 EtOH (0.5mL) 中的溶液。将反应在室温下搅拌共 48hr。将 **ISOLUTE®** (HM-N 产品号 9800-5000) 添加到反应中, 并浓缩反应。干燥负载的粗物质通过硅胶色谱法 (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v=75:25:1) 的 DCM 溶液) 纯化, 得到 3-(5-(((R)-1-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 I-18, 为无色油状物。LCMS [M+H]⁺: 452.5。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 7.65-7.54 (m, 2H), 7.29 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 5.07 (dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.50 (dt, J=8.8, 4.6Hz, 1H), 4.43-4.18 (m, 2H), 4.06 (q, J=7.3Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.91 (ddd, J=17.2, 13.6, 5.2Hz, 2H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.46-2.29 (m, 1H), 2.15-1.92 (m, 4H), 1.72 (dt, J=8.5, 4.3Hz, 1H), 1.55 (ddt, J=13.5, 6.8, 3.6Hz, 1H), 1.32 (m, 4H)。

[0881] 实例 15: 3-(5-(((R)-6-乙基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-23)



[0883] 步骤1: (R)-5-((6-乙基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮 (21)

[0884] 向 (R)-5-((6-乙基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮 INT-20 (164mg, 0.63mmol) 在 DMF (4.2mL) 中的溶液添加三乙酰氧基硼氢化钠 (269mg, 1.3mmol)。添加乙醛 (54 μL , 0.951mmol)。将反应在室温下搅拌 1hr。将反应用 50% 饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用 4:1 DCM: iPrOH 萃取三次。将有机层合并, 使其通过相分离器并浓缩到 **CELITE®** 上。粗物质通过硅胶色谱法 (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v=75:25:1) 的庚烷溶液) 纯化, 得到 (R)-5-((6-乙基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮 21, 为淡黄色油状物。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 288.1。1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.96 (dd, $J=8.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.13 (s, 1H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.58-2.34 (m, 5H), 1.72-1.43 (m, 2H), 0.99 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.68-0.60 (m, 1H), 0.52-0.43 (m, 1H), 0.33-0.24 (m, 2H)。

[0885] 步骤2: (R)-2-(氯甲基)-4-((6-乙基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)苯甲酸乙酯 (22)

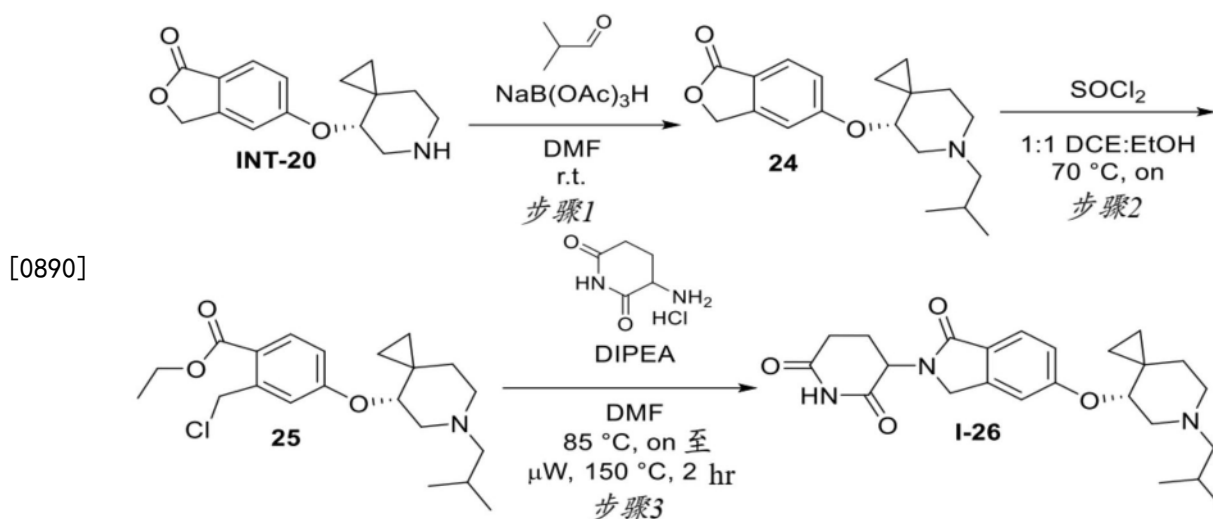
[0886] 在 70 °C 下搅拌的 25mL 2 颈圆底烧瓶中, 向 (R)-5-((6-乙基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮 21 (163mg, 0.57mmol) 在二氯乙烷 (2.8mL) 和乙醇 (2.8mL) 中的溶液中逐滴添加亚硫酸氯 (0.50mL, 6.8mmol)。将反应在 70 °C 下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温, 用水稀释, 并用饱和碳酸氢钠淬灭。将反应混合物用乙酸乙酯萃取三次。将有机层合并, 使其通过相分离器并浓缩。粗物质通过硅胶色谱法 (0-100% EtOAc 的庚烷溶液) 纯化, 得到 (R)-2-(氯甲基)-4-((6-乙基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)苯甲酸乙酯 22, 为淡黄色油状物。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 352.2。

[0887] 步骤3: 3-(5-(((R)-6-乙基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)吡啶-2,6-二酮 (I-23)

[0888] 在微波小瓶中, 将 3-氨基吡啶-2,6-二酮盐酸盐 (77mg, 0.47mmol) 溶解于 DMF (0.94mL) 中。添加 DIPEA (0.21mL, 1.2mmol), 将反应排空并用氮气回填三次。将反应在室温下搅拌 15 分钟。然后添加溶解于 DMF (1.4mL) 中的 (R)-2-(氯甲基)-4-((6-乙基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)苯甲酸乙酯 22 (82.4mg, 0.23mmol), 将反应排空并用氮气回填三次。将反应在 85 °C 下搅拌过夜, 然后在 150 °C 微波处理 2hr。将反应浓缩并通过硅胶色谱法 (将粗

物质推过活性炭塞,然后使其到达硅胶柱(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的庚烷溶液)纯化。将纯级分合并,浓缩并冻干,得到3-(5-(((R)-6-乙基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-23,为奶油色固体。LCMS[M+H]⁺: 398.4。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.89(s,1H),7.52(d,J=8.5Hz,1H),7.09(d,J=2.2Hz,1H),6.96(dd,J=8.4,2.3Hz,1H),4.99(dd,J=13.3,5.0Hz,1H),4.30(dd,J=17.2,6.8Hz,1H),4.17(dd,J=17.1,6.8Hz,1H),4.06(s,1H),2.83(ddd,J=17.2,13.6,5.4Hz,1H),2.68-2.45(m,4H),2.37-2.23(m,4H),1.96-1.86(m,1H),1.84-1.68(m,1H),1.25-1.12(m,1H),0.87(td,J=7.2,1.7Hz,3H),0.57-0.48(m,1H),0.48-0.38(m,1H),0.31-0.20(m,2H)。

[0889] 实例16:3-(5-(((R)-6-异丁基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-26)



[0891] 步骤1: (R)-5-((6-异丁基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮(24)

[0892] 化合物24根据通用方法III从(R)-5-((6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮INT-20(90mg,0.35mmol)和异丁醛(48μL,0.52mmol)开始制备。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的庚烷溶液)纯化,得到(R)-5-((6-异丁基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮24,为透明油状物。LCMS[M+H]⁺:316.2。

[0893] 步骤2: (R)-2-(氯甲基)-4-((6-异丁基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)苯甲酸乙酯(25)

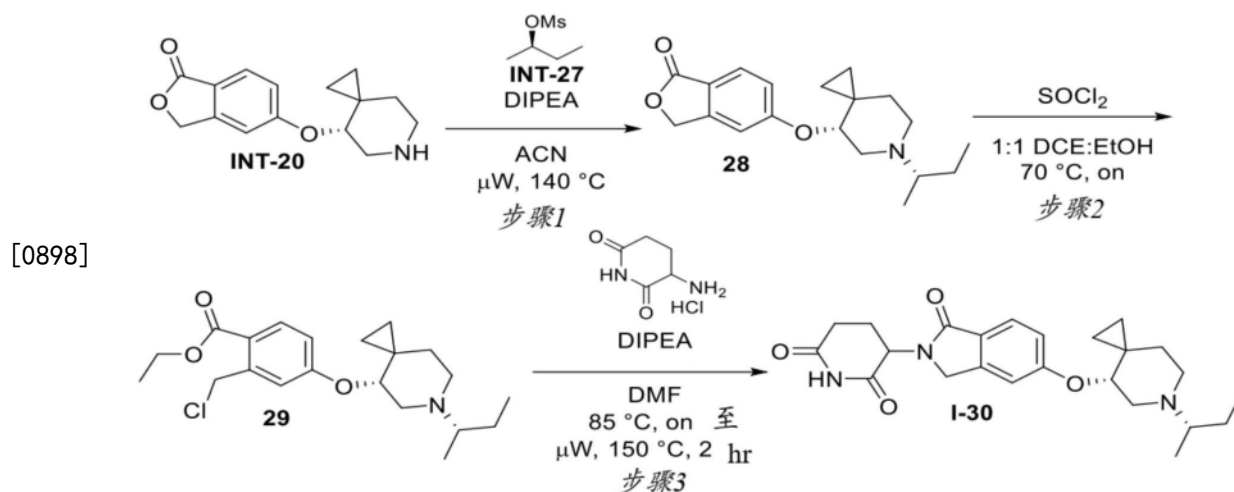
[0894] 化合物25根据通用方法IV从(R)-5-((6-乙基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮24(114mg,0.36mmol)开始制备。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc的庚烷溶液)纯化,得到(R)-2-(氯甲基)-4-((6-异丁基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)苯甲酸乙酯25,为淡棕色油状物。LCMS[M+H]⁺:380.3。

[0895] 步骤3:3-(5-(((R)-6-异丁基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-26)

[0896] 化合物I-26根据通用方法V从(R)-2-(氯甲基)-4-((6-异丁基-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)苯甲酸乙酯25(57.5mg,0.15mmol)开始制备。将反应浓缩并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的庚烷溶液)纯化。将纯级分合并,浓缩并冻

干,得到产物。物质通过第二硅胶色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的庚烷溶液)进一步纯化。将纯级分合并,浓缩并冻干,得到3-(5-(((R)-6-(S)-仲丁基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-26,为白色固体。LCMS[M+H]⁺:426.3。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.97(s,1H),7.60(d,J=8.3Hz,1H),7.15(d,J=2.2Hz,1H),7.03(dd,J=8.7,2.1Hz,1H),5.07(dd,J=13.1,5.1Hz,1H),4.37(dd,J=17.2,8.9Hz,1H),4.25(dd,J=17.2,9.1Hz,1H),4.14-4.00(m,1H),2.91(ddd,J=17.4,13.6,5.4Hz,1H),2.73-2.68(m,1H),2.64-2.56(m,1H),2.49-2.29(m,4H),2.10-1.85(m,4H),1.72-1.59(m,1H),1.27-1.15(m,1H),0.84-0.74(m,6H),0.64-0.57(m,1H),0.54-0.48(m,1H),0.39-0.29(m,2H)。

[0897] 实例17:3-(5-(((R)-6-(S)-仲丁基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



[0899] 步骤1:5-(((R)-6-(S)-仲丁基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮(28)

[0900] 化合物28根据通用方法IX从(R)-5-((6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮INT-20(218mg,0.84mmol)和(R)-甲磺酸仲丁酯INT-27(192mg,1.26mmol)开始制备。添加另外的(R)-甲磺酸仲丁酯INT-27(192mg,1.26mmol)和DIPEA(293 μ L,1.68mmol)。将反应排空并用氮气回填三次。将反应在140°C下在微波辐射下搅拌6hr。将反应用50%饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用4:1DCM:iPrOH萃取三次。将有机层合并,使其通过相分离器并浓缩到**CELITE**®上。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的庚烷溶液)纯化。将纯级分合并,浓缩并冻干,得到5-(((R)-6-(S)-仲丁基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮28,为淡橙色油状物;以及回收的起始材料(R)-5-((6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮,为淡橙色油状物。LCMS[M+H]⁺:316.2。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ7.81(d,J=8.5Hz,1H),7.03(d,J=8.7Hz,1H),6.94(s,1H),5.24(s,2H),4.26-4.14(m,1H),2.91-2.76(m,1H),2.72-2.48(m,3H),1.74-1.43(m,4H),1.28(s,1H),0.97(d,J=6.5Hz,3H),0.89(dt,J=14.1,7.4Hz,3H),0.77-0.72(m,1H),0.58-0.52(m,1H),0.40-0.30(m,2H)。

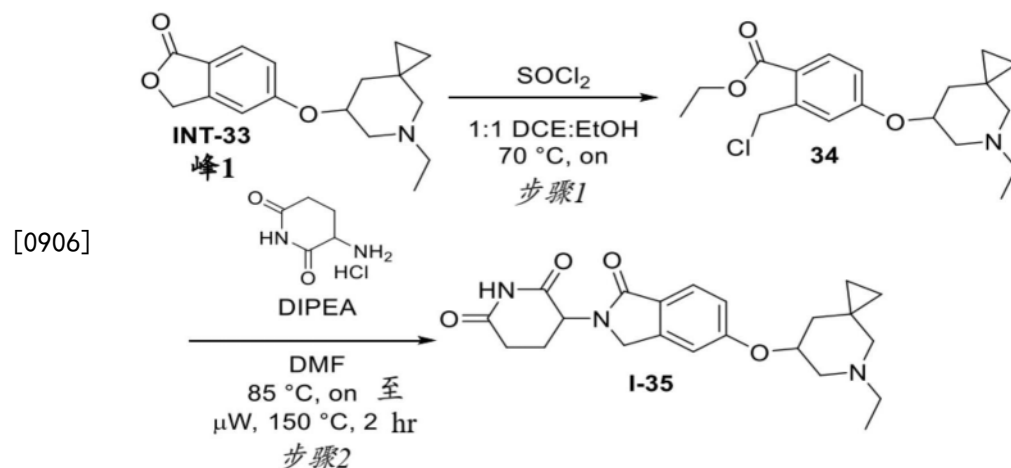
[0901] 步骤2:4-(((R)-6-(S)-仲丁基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)-2-(氯甲基)苯甲酸乙酯(29)

[0902] 化合物29根据通用方法IV从5-((R)-6-((S)-仲丁基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮28(98.8mg, 0.31mmol)开始制备。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc的庚烷溶液)纯化,得到4-((R)-6-((S)-仲丁基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)-2-(氯甲基)苯甲酸乙酯29,为淡橙色油状物。LCMS[M+H]⁺:380.3。

[0903] 步骤3:3-(5-((R)-6-((S)-仲丁基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-30)

[0904] 化合物I-30根据通用方法V从4-((R)-6-((S)-仲丁基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)-2-(氯甲基)苯甲酸乙酯29(88.3mg, 0.23mmol)开始制备。将反应浓缩并通过硅胶色谱法(将粗物质推过活性炭塞,然后使其到达硅胶柱(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的庚烷溶液))纯化。将含有所需产物的级分合并并浓缩。该物质通过碱性反相HPLC(含5mM NH₄OH作为改性剂的35-60% ACN的水溶液)进一步纯化。在样品收集前,测试管中含有3滴甲酸。将纯级分合并并冻干,得到3-(5-((R)-6-((S)-仲丁基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-30的甲酸盐,为白色固体。LCMS[M+H]⁺:426.5。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.89(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.52(dd, J=8.4, 1.9Hz, 1H), 7.06(d, J=2.2Hz, 1H), 6.94(dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 4.99(dd, J=13.4, 5.2Hz, 1H), 4.35-4.24(m, 1H), 4.24-4.12(m, 1H), 4.09-3.98(m, 1H), 3.25(s, 3H), 2.90-2.74(m, 1H), 2.70-2.58(m, 1H), 2.56-2.48(m, 2H), 2.39-2.23(m, 2H), 1.95-1.85(m, 1H), 1.81-1.61(m, 1H), 1.29-1.08(m, 2H), 0.84-0.72(m, 4H), 0.69(td, J=7.4, 3.5Hz, 2H), 0.56-0.48(m, 1H), 0.46-0.38(m, 1H), 0.30-0.20(m, 2H)。

[0905] 实例18:非对映异构体3-(5-((5-乙基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-35)



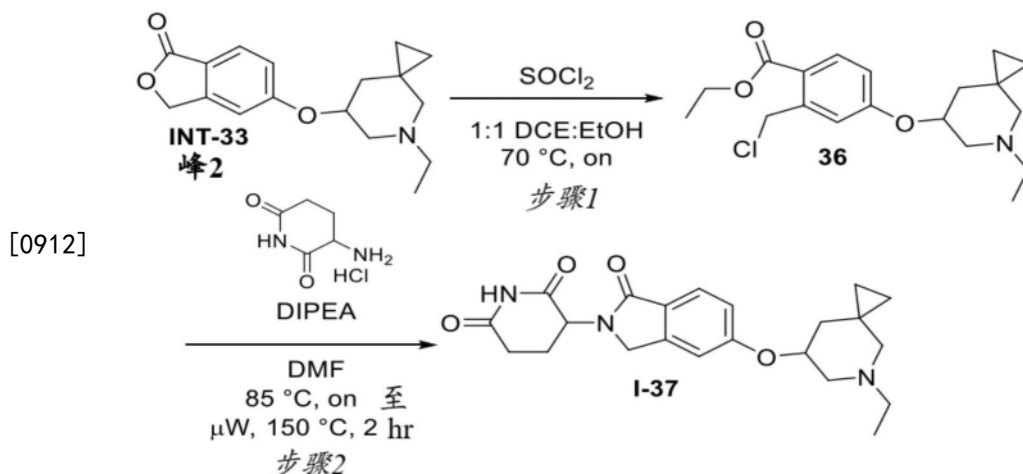
[0907] 步骤1:2-(氯甲基)-4-((5-乙基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)氧基)苯甲酸乙酯(34)的单一对映异构体

[0908] 化合物34根据通用方法IV从5-((5-乙基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮INT-33峰1(20.88mg, 0.073mmol)开始制备。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc的庚烷溶液)纯化,得到2-(氯甲基)-4-((5-乙基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)氧基)苯甲酸乙酯34,为橙色油状物。该物质无需纯化即用于下一步骤。LCMS[M+H]⁺:352.4。

[0909] 步骤2:非对映异构体3-(5-((5-乙基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-35)

[0910] 化合物I-35根据通用方法V从2-(氯甲基)-4-((5-乙基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)氧基)苯甲酸乙酯34(25.7mg,0.073mmol)的对映异构体开始制备。将反应浓缩并通过反相HPLC(含5mM NH_4OH 作为改性剂的15-40% ACN的水溶液)纯化。在样品收集前,测试管中含有3滴甲酸。将含有所需产物的级分冻干,得到非对映异构体3-(5-((5-乙基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-35的甲酸盐,为青色固体。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:398.4。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 10.97(s,1H),8.26(s,1H),7.61(d,J=8.4Hz,1H),7.19(d,J=2.2Hz,1H),7.03(dd,J=8.4,2.2Hz,1H),5.07(dd,J=13.3,5.0Hz,1H),4.67-4.53(m,1H),4.39(d,J=17.1Hz,1H),4.26(d,J=17.1Hz,1H),3.12(d,J=10.7Hz,1H),2.91(ddd,J=17.4,13.6,5.4Hz,1H),2.64-2.55(m,1H),2.43-2.33(m,3H),2.24(d,J=11.1Hz,1H),2.12-1.93(m,3H),1.69(dd,J=12.4,9.6Hz,1H),1.57-1.48(m,1H),0.98(t,J=7.1Hz,3H),0.49-0.28(m,4H)。

[0911] 实例19:非对映异构体3-(5-((5-乙基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-37)



[0913] 步骤1:2-(氯甲基)-4-((5-乙基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)氧基)苯甲酸乙酯(36)的单一对映异构体

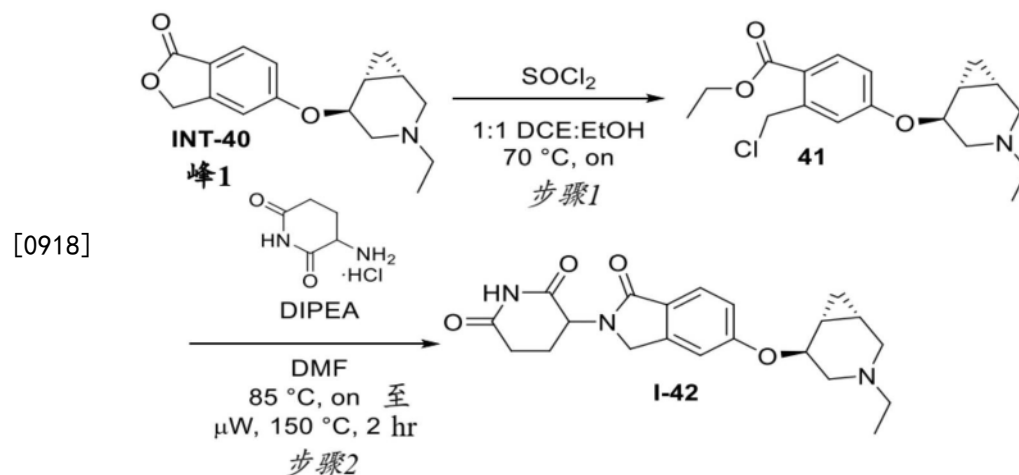
[0914] 化合物36根据通用方法IV从5-((5-乙基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮INT-33峰2(18.93mg,0.066mmol)开始制备,得到2-(氯甲基)-4-((5-乙基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)氧基)苯甲酸乙酯36的单一对映异构体,为橙色油状物。该物质无需纯化即用于下一步骤。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:352.3。

[0915] 步骤2:非对映异构体3-(5-((5-乙基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-37)

[0916] 化合物I-37根据通用方法V从2-(氯甲基)-4-((5-乙基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)氧基)苯甲酸乙酯36(23.2mg,0.066mmol)的对映异构体开始制备。将反应浓缩并通过反相HPLC(含5mM NH_4OH 作为改性剂的15-40% ACN的水溶液)纯化。在样品收集前,测试管中含有3滴甲酸。将含有所需产物的级分冻干,得到非对映异构体3-(5-((5-乙基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-37的甲酸盐,为青色固体。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:398.4。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.00(s,1H),8.32(s,3H),7.61(d,J=8.4Hz,1H),7.19(d,J=2.2Hz,1H),7.03(dd,J=8.4,2.3Hz,1H),5.07(dd,J=13.2,5.1Hz,1H),4.66-4.53(m,1H),4.39(d,J=17.1Hz,1H),4.26(d,J=17.2Hz,1H),3.15-3.10(m,

1H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 3H), 2.24 (d, J=11.2Hz, 1H), 2.11-1.94 (m, 3H), 1.69 (dd, J=12.4, 9.6Hz, 1H), 1.56-1.46 (m, 1H), 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 0.48-0.25 (m, 4H)。

[0917] 实例20: 3-(5-(((1S*, 5S*, 6R*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-42)



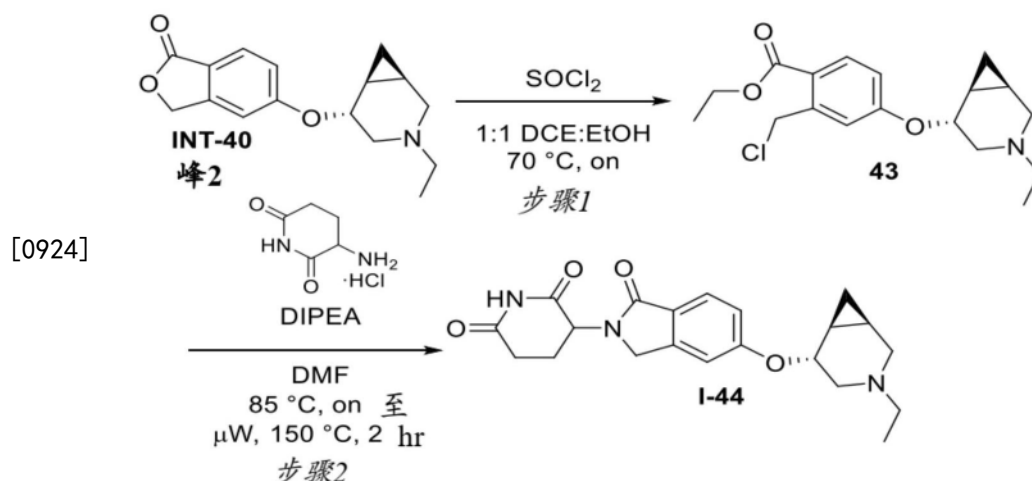
[0919] 步骤1: 2-(氯甲基)-4-(((1S*, 5S*, 6R*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)苯甲酸乙酯 (41)

[0920] 化合物41根据通用方法IV从5-(((1S*, 5S*, 6R*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮INT-40峰1 (86.4mg, 0.32mmol) 开始制备, 得到2-(氯甲基)-4-(((1S*, 5S*, 6R*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)苯甲酸乙酯41, 为棕色油状物。该物质无需纯化即用于下一步骤。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 338.2。

[0921] 步骤2: 3-(5-(((1S*, 5S*, 6R*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-42)

[0922] 化合物I-42根据通用方法V从2-(氯甲基)-4-(((1S*, 5S*, 6R*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)苯甲酸乙酯41 (107mg, 0.32mmol) 开始制备。将反应浓缩并通过硅胶色谱法(将粗物质推过活性炭塞, 然后使其到达硅胶柱(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的庚烷溶液))纯化。将纯级分合并, 浓缩并冻干, 得到3-(5-(((1S*, 5S*, 6R*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 I-42, 为淡蓝色固体。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 384.3。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.90 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06-6.96 (m, 1H), 5.01 (dd, J=13.2, 5.0Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.33 (dd, J=17.2, 2.9Hz, 1H), 4.20 (d, J=17.3Hz, 1H), 2.90-2.70 (m, 3H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.39-2.19 (m, 3H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.21-0.83 (m, 6H), 0.59 (s, 1H), 0.39 (s, 1H)。

[0923] 实例21: 3-(5-(((1R*, 5R*, 6S*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-44)



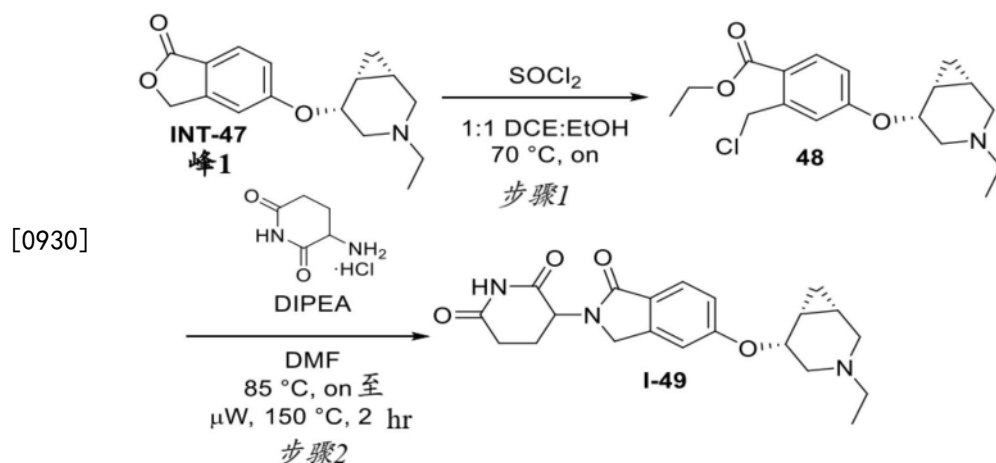
[0925] 步骤1: 2-(氯甲基)-4-(((1R*,5R*,6S*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)苯甲酸乙酯(43)

[0926] 化合物43根据通用方法IV从5-(((1R*,5R*,6S*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮INT-40峰2(50.7mg, 0.19mmol)开始制备, 得到2-(氯甲基)-4-(((1R*,5R*,6S*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)苯甲酸乙酯43, 为棕色油状物。该物质无需纯化即用于下一步骤。LCMS[M+H]⁺: 338.2。

[0927] 步骤2: 3-(5-(((1R*,5R*,6S*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-44)

[0928] 化合物I-26根据通用方法V从2-(氯甲基)-4-(((1R*,5R*,6S*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)苯甲酸乙酯43(62.5mg, 0.19mmol)开始制备。将反应浓缩并通过硅胶色谱法(使粗物质通过活性炭塞, 然后使其到达硅胶柱(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v=75:25:1)的庚烷溶液))纯化。将纯级分合并, 浓缩, 冻干, 并通过反相HPLC(在H₂O中含5mM NH₄OH作为改性剂的15-40% ACN)进一步纯化。在样品收集前, 测试管中含有3滴甲酸。将含有所需产物的级分合并并冻干, 得到3-(5-(((1R*,5R*,6S*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-44的甲酸盐。LCMS[M+H]⁺: 384.3。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.66(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.57(d, J=8.5Hz, 1H), 7.12(d, J=2.1Hz, 1H), 7.01(dd, J=8.7, 2.2Hz, 1H), 5.00(dd, J=13.4, 5.1Hz, 1H), 4.55-4.45(m, 1H), 4.33(dd, J=17.1, 2.7Hz, 1H), 4.20(d, J=17.2Hz, 1H), 2.91-2.70(m, 3H), 2.57-2.48(m, 1H), 2.41-2.14(m, 4H), 2.00-1.87(m, 2H), 1.16-1.07(m, 1H), 0.99-0.84(m, 4H), 0.63-0.53(m, 1H), 0.38(q, J=5.0Hz, 1H)。

[0929] 实例22: 3-(5-(((1S*,5R*,6R*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-49)



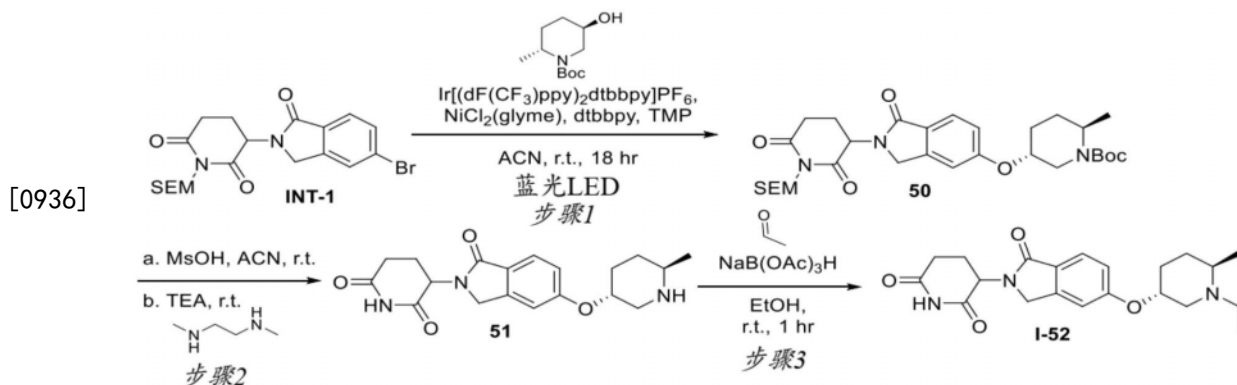
[0931] 步骤1: 2-(氯甲基)-4-(((1S*,5R*,6R*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)苯甲酸乙酯(48)

[0932] 化合物48根据通用方法IV从5-(((1S*,5R*,6R*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮INT-47峰1(47.2mg, 0.17mmol)开始制备, 得到2-(氯甲基)-4-(((1S*,5R*,6R*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)苯甲酸乙酯48, 为棕色油状物。该物质无需纯化即用于下一步骤。LCMS[M+H]⁺: 338.2。

[0933] 步骤2: 3-(5-(((1S*,5R*,6R*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-49)

[0934] 化合物I-49根据通用方法V从2-(氯甲基)-4-(((1S*,5R*,6R*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)苯甲酸乙酯48(58.4mg, 0.17mmol)开始制备。将反应浓缩并通过硅胶色谱法(将粗物质推过活性炭塞, 然后使其到达硅胶柱(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v=75:25:1)的庚烷溶液))纯化。将纯级分合并, 浓缩, 冻干, 并通过反相HPLC(含5mM NH₄OH作为改性剂的15-40% ACN的水溶液)进一步纯化。在样品收集前, 测试管中含有3滴甲酸。将纯级分合并并冻干, 得到3-(5-(((1S*,5R*,6R*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-49, 为白色固体。LCMS[M+H]⁺: 384.3。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.49(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.53(d, J=8.5Hz, 1H), 7.15(d, J=2.2Hz, 1H), 7.01(dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 5.00(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.93-4.83(m, 1H), 4.31(d, J=17.1Hz, 1H), 4.18(d, J=17.1Hz, 1H), 2.91-2.77(m, 1H), 2.63(d, J=11.0Hz, 1H), 2.56-2.46(m, 1H), 2.40-2.18(m, 6H), 1.95-1.85(m, 1H), 1.51-1.36(m, 1H), 1.28-1.13(m, 1H), 0.89(t, J=7.1Hz, 3H), 0.64-0.53(m, 1H), 0.41-0.33(m, 1H)。

[0935] 实例23: 3-(5-(((3R,6R)-1-乙基-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-52)



[0937] 步骤1: (2R,5R)-5-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (50)

[0938] 化合物50根据通用方法VI从3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮INT-1 (500mg, 1.10mmol) 和 (2R,5R)-5-羟基-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (237mg, 1.10mmol) 开始制备。粗物质通过硅胶色谱法 (0-100% EtOAc 的庚烷溶液) 纯化。将含有所需产物的级分合并并浓缩, 得到 (2R,5R)-5-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯50, 为灰白色固体。LCMS[M-H]⁻: 586.3。

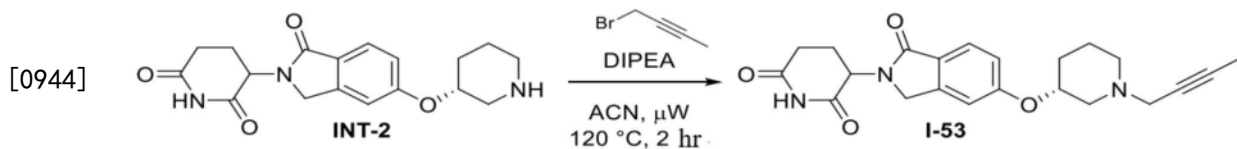
[0939] 步骤2: 3-(5-(((3R,6R)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (51)

[0940] 化合物51根据通用方法VII从 (2R,5R)-5-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 50 (251mg, 0.43mmol) 开始制备。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释, 并用4:1DCM: TFE萃取三次。将有机层合并并浓缩。粗物质通过硅胶色谱法 (0-100% EtOH:Et₃N (v/v=100:1) 的EtOAc溶液) 纯化。将含有所需产物的级分合并并浓缩, 得到3-(5-(((3R,6R)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮51, 为白色固体。LCMS[M+H]⁺: 358.1。

[0941] 步骤3: 3-(5-(((3R,6R)-1-乙基-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-52)

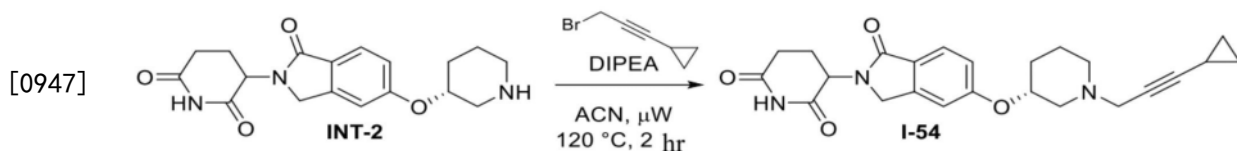
[0942] 在0℃下, 向3-(5-(((3R,6R)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮51 (62mg, 0.17mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (55.1mg, 0.26mmol) 在EtOH (1mL) 中的溶液中添加乙醛 (0.015mL, 0.260mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。将反应浓缩并通过硅胶色谱法 (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v=75:25:1) 的庚烷溶液) 纯化。将含有所需产物的级分合并并浓缩, 得到3-(5-(((3R,6R)-1-乙基-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-52, 为灰白色固体。LCMS[M+H]⁺: 386.3。¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.19-8.05 (m, 1H), 7.70 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.10-6.95 (m, 2H), 5.12 (dd, J=13.4, 5.2Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.39-4.26 (m, 2H), 3.25-3.18 (m, 1H), 2.92-2.75 (m, 3H), 2.61 (dq, J=13.8, 7.0Hz, 1H), 2.40-2.12 (m, 5H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.52-1.38 (m, 2H), 1.11 (d, J=6.2Hz, 3H), 1.00 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0943] 实例24: 3-(5-(((R)-1-(丁-2-炔-1-基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-53)



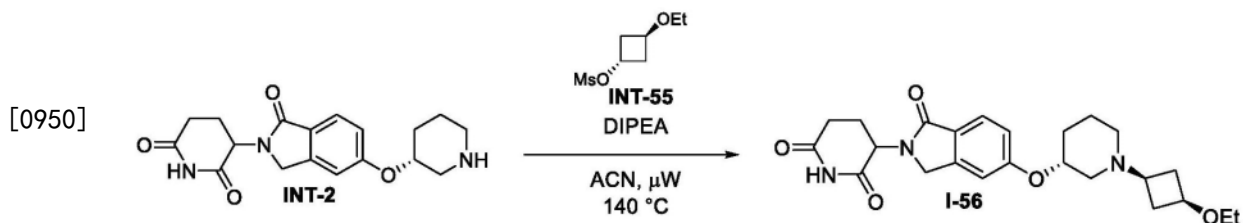
[0945] 在2mL微波小瓶中,将DIPEA(51 μ L,0.291mmol)和1-溴-2-丁炔(17 μ L,0.189mmol)添加到在ACN(1mL)中的3-(1-氧代-5-(((R)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮INT-2(50mg,0.15mmol)溶液中。将反应在120℃下在微波辐射下搅拌2hr。将反应用丙酮稀释并浓缩到ISOLUTE®(HM-N产品号9800-5000)上。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的DCM溶液)纯化,得到产物,该产物为无色油状物,在高真空下变成泡沫。将产物冻干,得到3-(5-(((R)-1-(丁-2-炔-1-基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-53。LCMS[M+H]⁺:396.5。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.96(s,1H),7.61(d,J=8.4Hz,1H),7.19(s,1H),7.05(d,J=8.4Hz,1H),5.07(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.53(s,1H),4.42-4.17(m,2H),3.25(s,2H),3.18-2.83(m,2H),2.68-2.53(m,2H),2.43-2.15(m,3H),1.98(d,J=5.0Hz,2H),1.79(d,J=2.3Hz,4H),1.56(s,1H),1.38(d,J=10.2Hz,1H)。

[0946] 实例25:3-(5-(((R)-1-(3-环丙基丙-2-炔-1-基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-54)



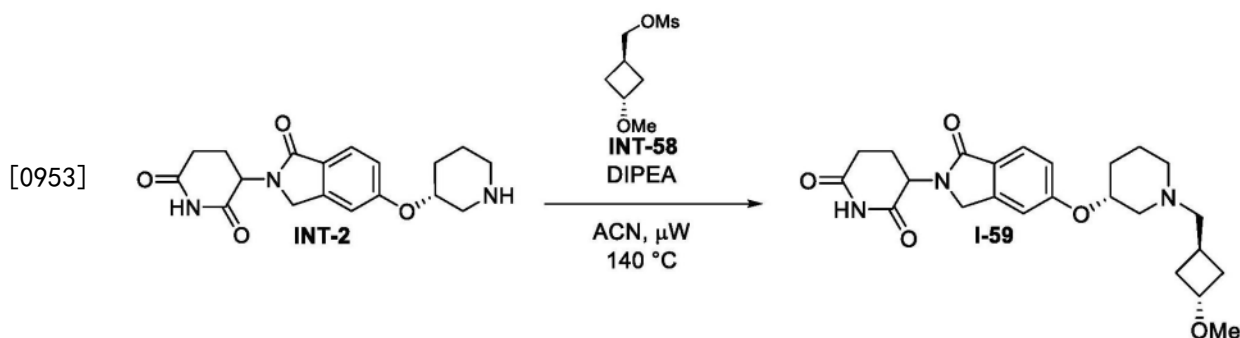
[0948] 将3-(1-氧代-5-(((R)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮INT-2(73mg,0.21mmol)添加到5mL微波小瓶中,然后添加在ACN(2.1mL)和DIPEA(74 μ L,0.425mmol)中的(3-溴丙-1-炔-1-基)环丙烷(44mg,0.28mmol)。将反应在120℃下在微波辐射下搅拌2hr。将反应用DCM稀释并浓缩到ISOLUTE®(HM-N产品号9800-5000)上。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的DCM溶液)纯化,得到产物。将产物材料冻干,得到3-(5-(((R)-1-(3-环丙基丙-2-炔-1-基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-54,为蓬松的白色固体。LCMS[M+H]⁺:422.4。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.97(s,1H),7.61(dt,J=8.4,3.0Hz,1H),7.20(d,J=3.8Hz,1H),7.11-6.96(m,1H),5.07(d,J=13.5Hz,1H),4.53(s,1H),4.45-4.15(m,2H),3.23(s,2H),2.91(m,2H),2.59(d,J=18.7Hz,2H),2.47-2.13(m,3H),1.97(d,J=11.1Hz,2H),1.74(m,1H),1.55(m,1H),1.34(d,J=41.6Hz,2H),0.74(dt,J=8.4,3.0Hz,2H),0.54(dq,J=5.8,2.9Hz,2H)。

[0949] 实例26:3-(5-(((R)-1-((1s,3S)-3-乙氧基环丁基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-56)



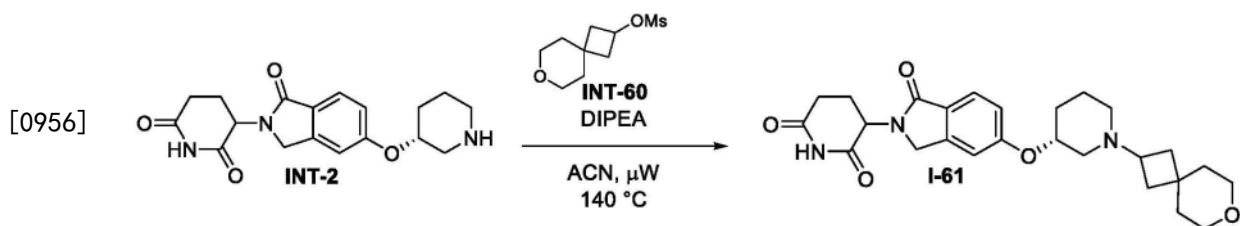
[0951] 向5mL微波小瓶中装入3-(1-氧代-5-(((R)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮INT-2 (60mg, 0.18mmol)、(1r,3r)-3-乙氧基环丁基甲磺酸酯INT-55 (80mg, 0.35mmol)、DIPEA (0.06mL, 0.35mmol) 和ACN (0.5mL)。将反应在140℃下在微波辐射下搅拌共4hr。将反应浓缩并通过硅胶色谱法 (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v=75:25:1) 的庚烷溶液) 纯化。将含有所需产物的级分合并并浓缩, 得到3-(5-(((R)-1-((1s,3S)-3-乙氧基环丁基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-56, 为白色固体。LCMS [M+H]⁺: 442.3。 ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.04 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.12-6.95 (m, 2H), 5.19-5.07 (m, 1H), 4.71-4.43 (m, 1H), 4.43-4.25 (m, 2H), 3.74-3.62 (m, 1H), 3.37 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.94-2.66 (m, 3H), 2.53-2.28 (m, 4H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.13-1.94 (m, 3H), 1.91-1.74 (m, 3H), 1.14 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0952] 实例27: 3-(5-(((R)-1-((1r,3R)-3-甲氧基环丁基)甲基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-59)



[0954] 化合物I-59根据通用方法IX从3-(1-氧代-5-(((R)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮INT-2 (60mg, 0.18mmol) 和((1r,3r)-3-甲氧基环丁基)甲基甲磺酸酯INT-58 (51mg, 0.26mmol) 开始制备。粗物质通过硅胶色谱法 (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v=75:25:1) 的庚烷溶液) 纯化。将纯级分合并, 浓缩并冻干, 得到3-(5-(((R)-1-((1r,3R)-3-甲氧基环丁基)甲基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-59, 为白色固体。LCMS [M+H]⁺: 442.5。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 5.08 (dd, J=13.2, 5.1Hz, 1H), 4.53-4.35 (m, 2H), 4.26 (d, J=17.0Hz, 1H), 3.89 (p, J=6.2Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.65-2.56 (m, 2H), 2.38 (q, J=4.3Hz, 3H), 2.14-1.85 (m, 8H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.60-1.46 (m, 1H), 1.42-1.30 (m, 1H)。

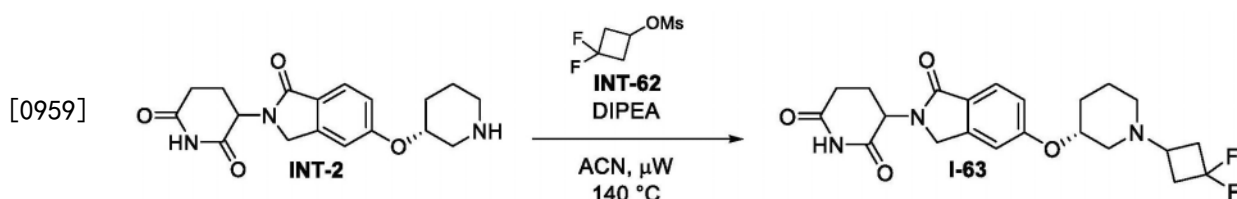
[0955] 实例28: 3-(5-(((R)-1-(7-氧杂螺[3.5]壬烷-2-基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-61)



[0957] 化合物I-61根据通用方法IX从3-(1-氧代-5-(((R)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮INT-2 (70mg, 0.20mmol) 和7-氧杂螺[3.5]壬烷-2-基甲磺酸酯INT-60

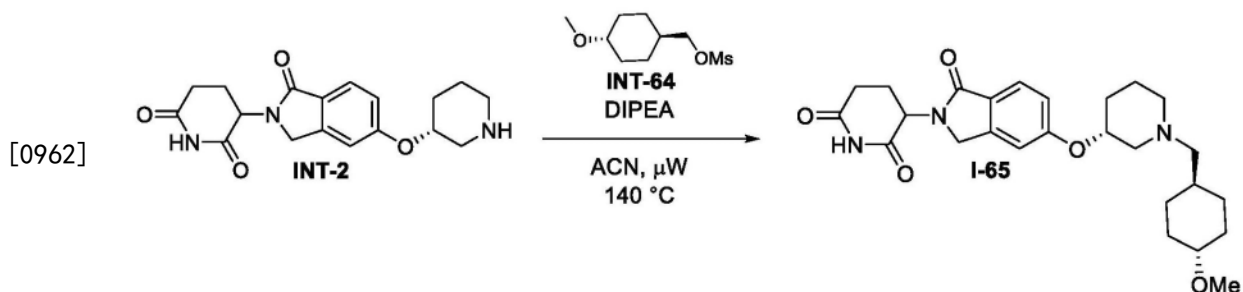
(79mg, 0.36mmol) 开始制备。粗物质通过硅胶色谱法 (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v=75:25:1) 的庚烷溶液) 纯化。将纯级分合并, 浓缩并冻干, 得到 3-(5-(((R)-1-(7-氧杂螺[3.5]壬烷-2-基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 I-61, 为白色固体。LCMS [M+H]⁺: 468.5。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.89 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.12 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 5.00 (dd, J=13.4, 5.2Hz, 1H), 4.49-4.37 (m, 1H), 4.31 (dd, J=17.2, 2.4Hz, 1H), 4.25-4.13 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.39-3.32 (m, 2H), 3.23-3.21 (m, 1H), 2.89-2.76 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.56-2.48 (m, 2H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.01-1.74 (m, 6H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.52-1.28 (m, 7H)。

[0958] 实例29: 3-(5-(((R)-1-(3,3-二氟环丁基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-63)



[0960] 将 3-(1-氧代-5-(((R)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 INT-2 (50mg, 0.15mmol) 和 3,3-二氟环丁基甲磺酸酯 INT-62 (54mg, 0.29mmol) 添加到 2mL 微波小瓶中并悬浮于 ACN (0.73mL) 中。添加 DIPEA (0.06mL, 0.34mmol), 将反应排空并用氮气回填三次。将反应在 140°C 下在微波辐射下搅拌共 14hr。将反应用 50% 饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用 4:1 DCM: iPrOH 萃取三次。将有机层合并, 使其通过相分离器并浓缩到 **CELITE®** 上。粗物质通过硅胶色谱法 (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v=75:25:1) 的庚烷溶液) 纯化。将纯级分合并, 浓缩并冻干, 得到 3-(5-(((R)-1-(3,3-二氟环丁基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 I-63, 为白色固体。LCMS [M+H]⁺: 434.2。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.89 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.14 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.99 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 5.00 (dd, J=13.3, 5.0Hz, 1H), 4.50-4.37 (m, 1H), 4.31 (dd, J=17.2, 2.6Hz, 1H), 4.19 (dd, J=17.4, 2.5Hz, 1H), 2.90-2.77 (m, 2H), 2.70-2.48 (m, 5H), 2.39-2.27 (m, 3H), 2.02-1.85 (m, 4H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.57-1.26 (m, 2H)。

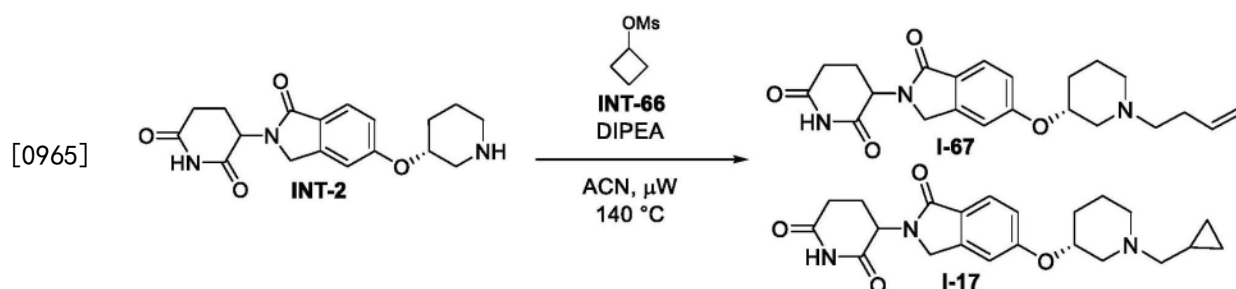
[0961] 实例30: 3-(5-(((R)-1-(((1r,4R)-4-甲氧基环己基)甲基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-65)



[0963] 化合物 I-65 根据通用方法 IX 从 3-(1-氧代-5-(((R)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 INT-2 (60mg, 0.18mmol) 和 ((1r,4r)-4-甲氧基环己基)甲基甲磺酸酯 INT-64 (58mg, 0.26mmol) 开始制备。粗物质通过硅胶色谱法 (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v=75:25:1) 的庚烷溶液) 纯化。将纯级分合并, 浓缩并冻干, 得到 3-(5-(((R)-1-(((1r,

4R)-4-甲氧基环己基)甲基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-65,为白色固体。LCMS[M+H]⁺:470.3。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.97 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 5.08 (dd, J=13.2, 5.0Hz, 1H), 4.54-4.46 (m, 1H), 4.39 (dd, J=17.2, 3.4Hz, 1H), 4.26 (dd, J=17.2, 3.2Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.45-2.33 (m, 1H), 2.16-1.93 (m, 8H), 1.82-1.67 (m, 3H), 1.61-1.33 (m, 3H), 1.13-0.96 (m, 2H), 0.90-0.78 (m, 2H)。

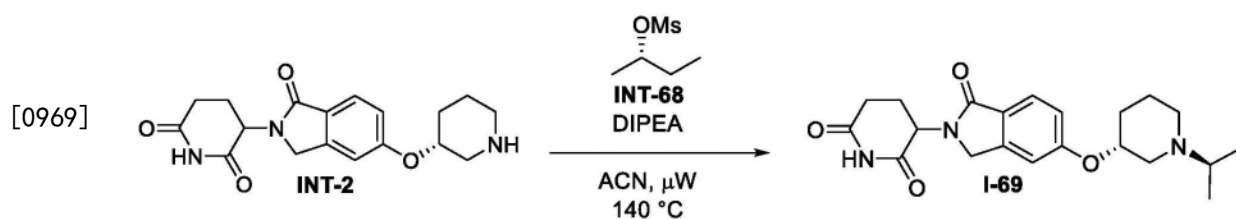
[0964] 实例31:3-(5-(((R)-1-(丁-3-烯-1-基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-67)



[0966] 将3-(1-氧代-5-(((R)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮INT-2 (100mg, 0.29mmol) 和甲磺酸环丁酯INT-66 (66mg, 0.44mmol) 添加到2mL微波小瓶中并悬浮于ACN(1.5mL)中。添加DIPEA(0.10mL, 0.58mmol), 将反应排空并用氮气回填三次。将反应在140℃下在微波辐射下搅拌2hr。将反应用50%饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用4:1DCM:iPrOH萃取三次。将有机层合并,使其通过相分离器并浓缩到**CELITE®**上。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的庚烷溶液)纯化。将纯级分合并,浓缩并冻干,得到3-(5-(((R)-1-(丁-3-烯-1-基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-67,为白色固体;以及3-(5-(((R)-1-(环丙基甲基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-17,为白色固体。

[0967] 3-(5-(((R)-1-(丁-3-烯-1-基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-67):LCMS[M+H]⁺:398.3。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.89 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.12 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 5.81-5.63 (m, 1H), 5.08-4.93 (m, 2H), 4.89 (dd, J=10.2, 2.0Hz, 1H), 4.47-4.35 (m, 1H), 4.31 (d, J=17.2Hz, 1H), 4.19 (d, J=17.2Hz, 1H), 2.98-2.78 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.38-2.24 (m, 3H), 2.20-1.85 (m, 6H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.58-1.40 (m, 1H), 1.37-1.23 (m, 1H)。

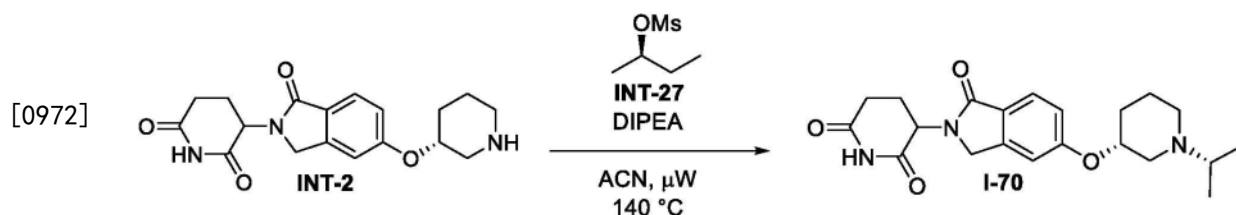
[0968] 实例32:3-(5-(((R)-1-((R)-仲丁基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-69)



[0970] 化合物I-69根据通用方法IX从1-(羟基甲基)-3-(1-氧代-5-(((R)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮INT-2 (100mg, 0.29mmol) 和(S)-甲磺酸仲丁酯INT-68 (66mg, 0.44mmol) 开始制备。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=

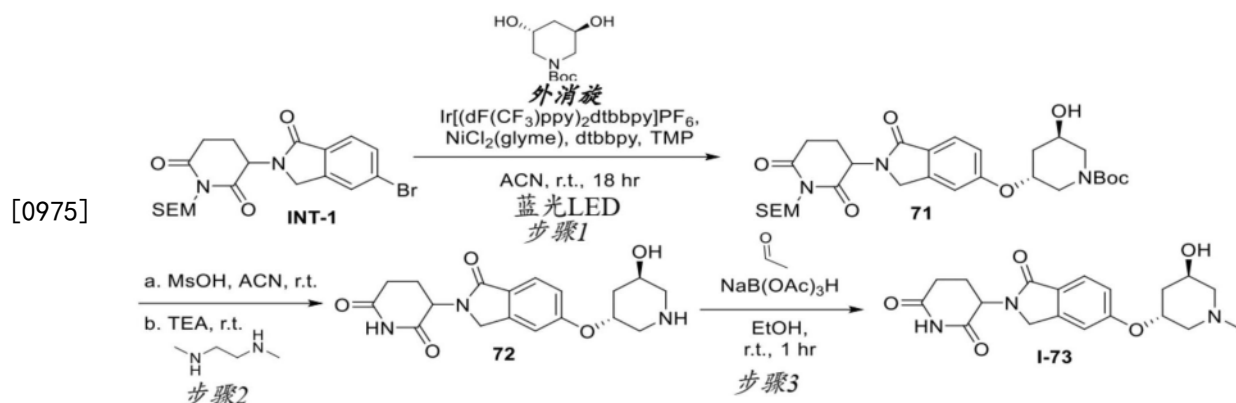
75:25:1)的庚烷溶液)纯化。将纯级分合并,浓缩并冻干,得到3-(5-(((R)-1-((R)-仲丁基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-69,为白色固体。LCMS[M+H]⁺: 400.3。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.89(s,1H),7.54(d,J=8.3Hz,1H),7.10(dd,J=4.6,2.2Hz,1H),6.96(dd,J=8.4,2.3Hz,1H),5.00(dd,J=13.3,5.2Hz,1H),4.46-4.25(m,2H),4.18(d,J=17.1Hz,1H),2.93-2.74(m,2H),2.58-2.47(m,2H),2.40-2.19(m,3H),2.15-1.85(m,3H),1.70-1.59(m,1H),1.55-1.11(m,4H),0.86-0.71(m,6H)。

[0971] 实例33:3-(5-(((R)-1-((S)-仲丁基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-70)



[0973] 化合物I-70根据通用方法IX从1-(羟基甲基)-3-(1-氧代-5-(((R)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮INT-2(100mg,0.29mmol)和(R)-甲磺酸仲丁酯INT-27(66mg,0.44mmol)开始制备。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的庚烷溶液)纯化。将纯级分合并,浓缩并冻干,得到3-(5-(((R)-1-((S)-仲丁基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-70,为白色固体。LCMS[M+H]⁺: 400.4。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.89(s,1H),7.53(d,J=8.3Hz,1H),7.10(dd,J=4.6,2.2Hz,1H),6.96(dd,J=8.3,2.1Hz,1H),5.00(dd,J=13.3,5.0Hz,1H),4.45-4.24(m,2H),4.18(d,J=17.1Hz,1H),2.92-2.79(m,2H),2.58-2.47(m,2H),2.40-2.19(m,3H),2.14-1.86(m,3H),1.71-1.59(m,1H),1.49-1.10(m,4H),0.87-0.73(m,6H)。

[0974] 实例34:外消旋-3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-羟基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-73)



[0976] 步骤1:外消旋-(3R,5R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(71)

[0977] 71根据通用方法VI从3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮INT-1(850mg,1.88mmol)和外消旋-(3R,5R)-3,5-二羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(489mg,2.25mmol)开始制备。粗物质通过硅胶色谱法(0-50%丙酮的庚烷溶液)纯化。将含有所需产物的级分合并并浓缩,得到外消旋-(3R,5R)-3-((2-(2,6-二氧

代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯71,为浅黄色固体。LCMS[M-H]⁻:588.3。

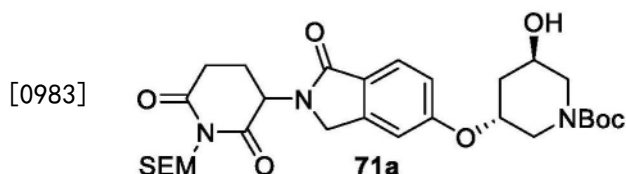
[0978] 步骤2:外消旋-3-(5-(((3R,5R)-5-羟基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(72)

[0979] 72根据通用方法VII从71(453mg,0.77mmol)开始制备。将反应用饱和NaHCO₃水溶液淬灭并用4:1DCM:EtOH萃取三次。将有机层合并并浓缩,得到外消旋-3-(5-(((3R,5R)-5-羟基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮72(276mg,0.768mmol)。该物质直接用于下一反应。LCMS[M+H]⁺:360.2。

[0980] 步骤3:外消旋-3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-羟基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-73)

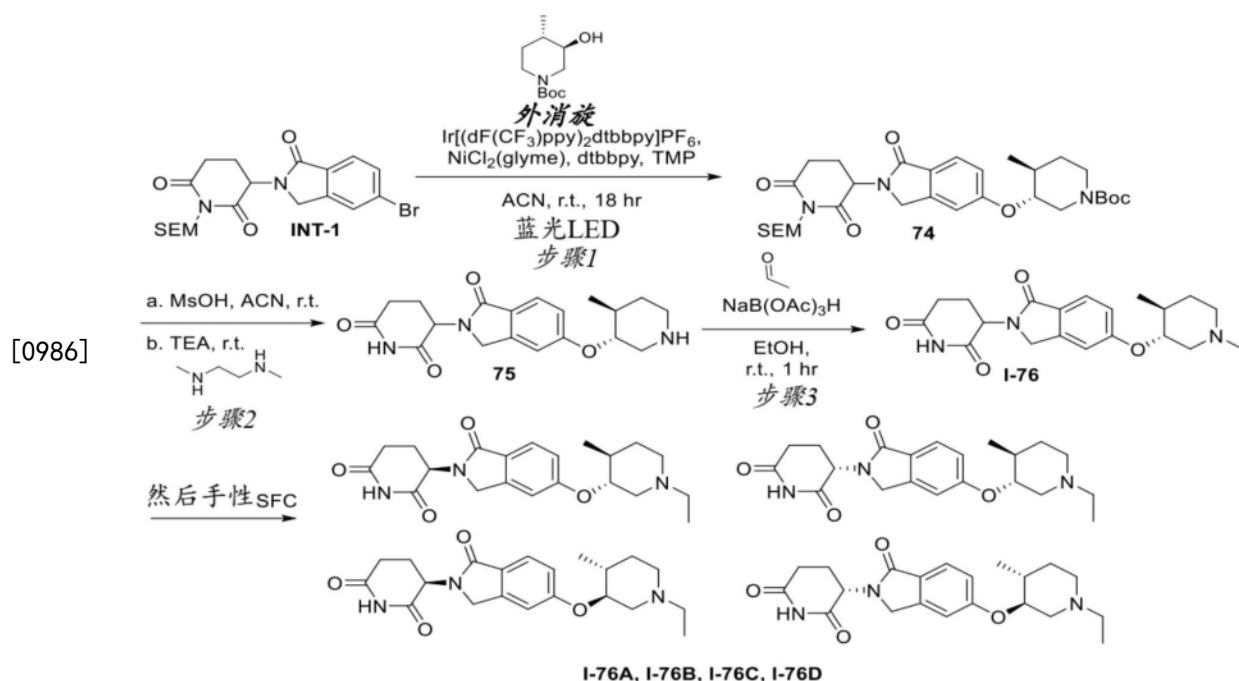
[0981] 在0℃下,向外消旋-3-(5-(((3R,5R)-5-羟基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮72(276mg,0.77mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(1.30g,6.14mmol)在EtOH(5.0mL)中的溶液中添加乙醛(0.34mL,6.14mmol)。将反应在室温下搅拌1hr。将反应浓缩并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的庚烷溶液)纯化。将含有所需产物的级分合并并浓缩,得到外消旋-3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-羟基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-73,为白色固体。LCMS[M+H]⁺:388.4。¹H NMR(400MHz,氧化氘) δ8.43(s,1H),7.74(d,J=8.5Hz,1H),7.23-7.20(m,1H),7.15(dd,J=8.5,2.3Hz,1H),5.17(s,1H),5.10(dd,J=13.3,5.2Hz,1H),4.56-4.41(m,2H),4.32(s,1H),3.92-3.44(m,2H),3.32(q,J=7.3Hz,2H),2.98-2.79(m,3H),2.49(qd,J=12.9,5.5Hz,2H),2.23(dtd,J=13.0,5.2,2.7Hz,1H),1.78(s,1H),1.34(t,J=7.3Hz,3H)。

[0982] 实例34a:(3R,5R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(71a)



[0984] 实例34a通过与前述实例34类似的方法从(3R,5R)-3,5-二羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯开始合成。LCMS[M-H]⁻:588.3。

[0985] 实例35:外消旋-3-(5-(((3R,4S)-1-乙基-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-76);(R)-3-(5-(((3R,4S)-1-乙基-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮、(S)-3-(5-(((3R,4S)-1-乙基-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮、(R)-3-(5-(((3S,4R)-1-乙基-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮和(S)-3-(5-(((3S,4R)-1-乙基-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



[0987] 步骤1:外消旋-(3R,4S)-3-((2-(2,6-二氧化-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(74)

[0988] 74根据通用方法VI从3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮INT-1(1.85g,4.08mmol)和外消旋-(3R,4S)-3-羟基-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(966mg,4.49mmol)开始制备。将反应混合物过滤并浓缩,得到外消旋-(3R,4S)-3-((2-(2,6-二氧化-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯74,为黄色油状物。该物质无需纯化即用于下一步骤。LCMS[M-H]⁻:586.7

[0989] 步骤2:外消旋-3-(5-(((3R,4S)-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(75)

[0990] 75根据通用方法VII从外消旋-(3R,4S)-3-((2-(2,6-二氧化-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯74(2.4g,4.08mmol)开始制备。将反应用饱和NaHCO₃水溶液淬灭并用4:1DCM:TFE萃取三次。将有机层合并,浓缩,并且粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的庚烷溶液)纯化。将含有所需产物的级分合并并浓缩,得到外消旋-3-(5-(((3R,4S)-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮75,为白色固体。LCMS[M+H]⁺:358.4。

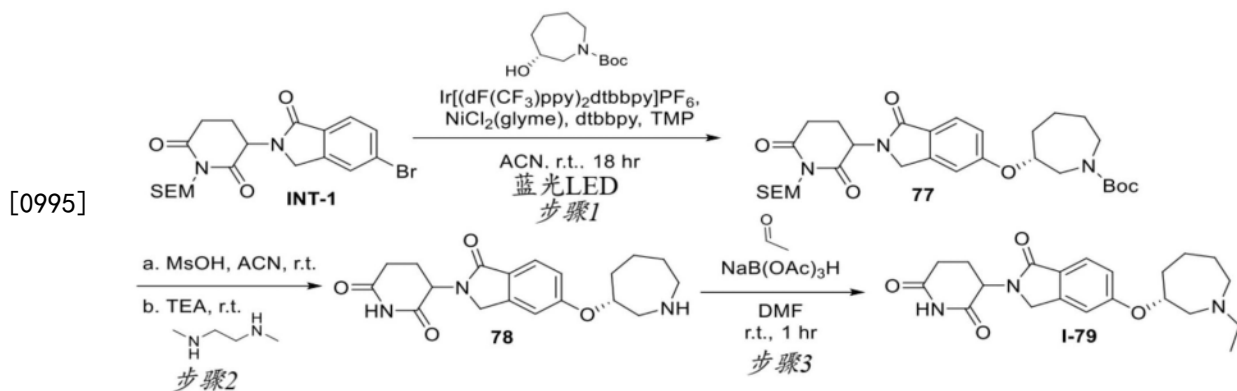
[0991] 步骤3:外消旋-3-(5-(((3R,4S)-1-乙基-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-76)、(R)-3-(5-(((3R,4S)-1-乙基-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮、(S)-3-(5-(((3R,4S)-1-乙基-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮、(R)-3-(5-(((3S,4R)-1-乙基-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮和(S)-3-(5-(((3S,4R)-1-乙基-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0992] 在0℃下,向外消旋-3-(5-(((3R,4S)-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-

2-基)哌啶-2,6-二酮75(350mg,0.979mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(311mg,1.469mmol)在EtOH(5mL)中的溶液中添加乙醛(64.7mg,1.469mmol)。将反应在室温下搅拌2hr。将反应浓缩并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的庚烷溶液)纯化。将含有所需产物的级分合并并浓缩,得到外消旋-3-(5-(((3R,4S)-1-乙基-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-76,为白色固体。LCMS[M+H]⁺:386.3。¹H NMR(400MHz,CD₂Cl₂) δ7.69(d,J=8.4Hz,1H),7.10(s,1H),7.03(ddd,J=8.5,3.9,2.2Hz,1H),5.12(ddd,J=13.4,5.2,3.5Hz,1H),4.41-4.19(m,2H),4.07(qd,J=9.4,4.2Hz,1H),3.31-3.12(m,1H),2.98-2.73(m,3H),2.53-2.37(m,2H),2.37-2.23(m,1H),2.20-2.10(m,1H),2.07-1.87(m,2H),1.84-1.75(m,1H),1.73-1.61(m,1H),1.47-1.36(m,1H),1.09-0.96(m,6H)。

[0993] 将异构体的非对映异构体混合物通过手性SFC[得自ES的柱20x250mm ChromaChiral CC4;含0.25%三乙胺的CO₂共溶剂55%乙醇/ACN(1:3);以80g/min在100巴和25℃下]分离,得到四种立体异构体:峰1(实例35A),Rt=1.74min,为白色固体;峰2(实例35B),Rt=1.56min,为白色固体。两种立体异构体需要另外通过手性SFC[得自瑞吉斯技术公司(Regis Technologies)的柱30x250mm RegisPack;含0.25%三乙胺的CO₂共溶剂35%异丙醇;以80g/min在100巴和25℃下]分离,得到两种单一立体异构体:峰3(实例35C),Rt=2.98min,作为白色固体获得;峰4(实例35D),Rt=作为白色固体获得。未确定对应于四种产物峰的四种立体异构体的绝对立体化学。

[0994] 实例36:3-(5-(((R)-1-乙基氮杂环庚烷-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-79)



[0996] 步骤1:(3R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(77)

[0997] 化合物77根据通用方法VI从3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮INT-1(200mg,0.44mmol)和(3R)-3-羟基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(104mg,0.49mmol)开始制备。将反应浓缩到CELITE®上并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc的庚烷溶液)纯化,得到(3R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯77,为黄色固体。LCMS[M+H-156.34]⁺:432.4。

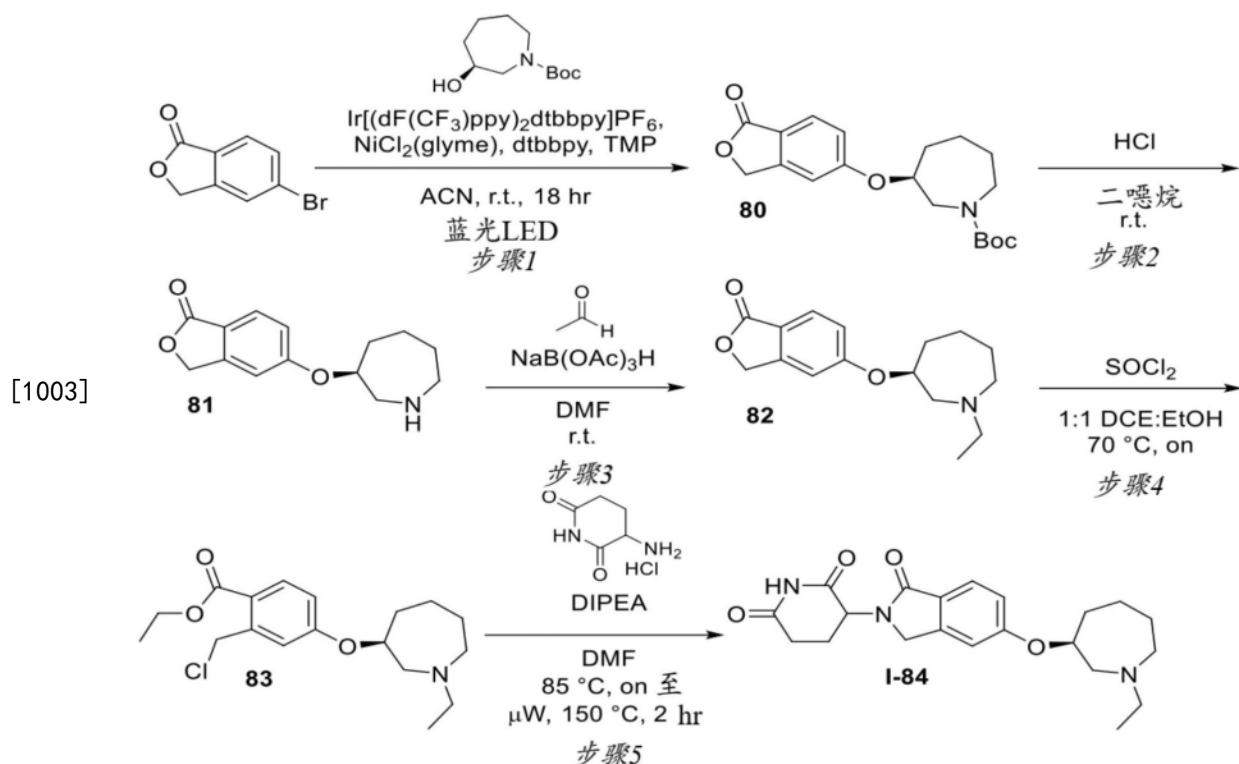
[0998] 步骤2:3-(5-(((R)-氮杂环庚烷-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-(羟基甲基)哌啶-2,6-二酮(78)

[0999] 向溶解于ACN(1.0mL)中的(3R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯77(44.4mg,0.076mmol)中添加甲磺酸(0.1mL,1.54mmol)。将反应在室温下搅拌2hr。将反应冷却至0℃,并添加三乙胺(0.43mL,3.1mmol),然后添加N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.016mL,0.15mmol)。将反应在室温下搅拌96hr。将反应用50%饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用4:1DCM:iPrOH萃取三次。将有机层合并,使其通过相分离器并浓缩,得到3-(5-(((R)-氮杂环庚烷-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮78,为黄色固体。LCMS[M+H]⁺:358.2。

[1000] 步骤3:3-(5-(((R)-1-乙基氮杂环庚烷-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-79)

[1001] 向3-(5-(((R)-氮杂环庚烷-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-(羟基甲基)哌啶-2,6-二酮78(28mg,0.078mmol)在DMF(0.522mL)中的溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠(50mg,0.24mmol),然后添加乙醛(0.01mL,0.18mmol)。将反应在室温下搅拌18hr。将反应用50%饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用4:1DCM:iPrOH萃取三次。将有机层合并,使其通过相分离器并浓缩到**CELITE®**上。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的庚烷溶液)纯化。将产物进一步通过反相HPLC(在含有5mM NH₄OH作为改性剂的H₂O中的25%-50% ACN)纯化。在样品收集前,测试管中含有3滴甲酸。将含有纯产物的级分合并并冻干,得到3-(5-(((R)-1-乙基氮杂环庚烷-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-79的甲酸盐,为白色固体。LCMS[M+H]⁺:386.4。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.88(s,1H),8.17(s,1H),7.54(d,J=8.3Hz,1H),7.06(d,J=2.2Hz,1H),6.94(dd,J=8.4,2.2Hz,1H),5.00(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.59-4.43(m,1H),4.31(dd,J=17.1,1.9Hz,1H),4.18(d,J=17.1Hz,1H),2.89-2.77(m,2H),2.67-2.45(m,6H),2.37-2.23(m,1H),2.01-1.86(m,2H),1.70-1.39(m,5H),0.88(td,J=7.0,1.7Hz,3H)。

[1002] 实例37:3-(5-(((S)-1-乙基氮杂环庚烷-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-84)



[1004] 步骤1: (S)-3-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(80)

[1005] 向40mL小瓶中添加5-溴异苯并呋喃酮(100mg, 0.47mmol)、(S)-3-羟基-1-N-Boc-氮杂环庚烷(101mg, 0.47mmol)、dtbbpy(12.6mg, 0.047mmol)、NiCl₂(glyme)(10.3mg, 0.047mmol)和Ir[dF(CF₃)ppy]₂dtbbpy]PF₆(13.1mg, 0.012mmol)。添加ACN(1.6mL), 并将反应应用氮气吹扫5-10分钟, 确保反应变绿。然后添加2,2,6,6-四甲基哌啶(84μL, 0.49mmol)。将反应置于PennOC ml 450nm光反应器中, 在室温下在蓝光LED灯下保持18hr。将反应浓缩到CELTITE®上并通过硅胶色谱法(0-100%乙酸乙酯的庚烷溶液)纯化, 得到(S)-3-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯80, 为黄色固体。LCMS[M+H]⁺: 292.1。

[1006] 步骤2: (S)-5-(氮杂环庚烷-3-基氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮(81)

[1007] 将(S)-3-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯80(104mg, 0.30mmol)悬浮于二噁烷(3.0mL)中。添加在二噁烷中的4M HCl(449μL, 1.8mmol), 并将反应在室温下搅拌5hr。浓缩反应, 得到(S)-5-(氮杂环庚烷-3-基氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮81, 为棕色半固体。该物质直接用于下一反应。LCMS[M+H]⁺: 248.2。

[1008] 步骤3: (S)-5-((1-乙基氮杂环庚烷-3-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮(82)

[1009] 化合物82根据通用方法X从(S)-5-(氮杂环庚烷-3-基氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮81(74mg, 0.30mmol)和乙醛(25μL, 0.45mmol)开始制备。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的庚烷溶液)纯化, 得到(S)-5-((1-乙基氮杂环庚烷-3-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮82, 为棕色油状物。LCMS[M+H]⁺: 276.2

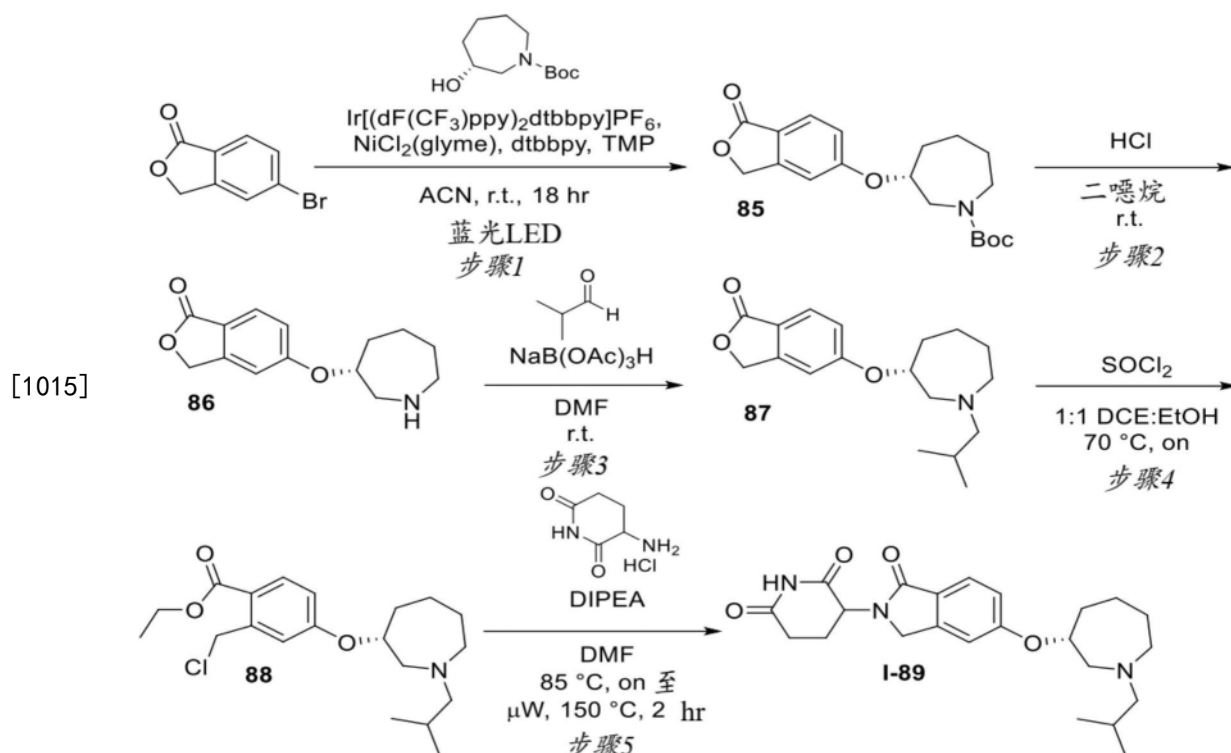
[1010] 步骤4: (S)-2-(氯甲基)-4-((1-乙基氮杂环庚烷-3-基)氧基)苯甲酸乙酯(83)

[1011] 化合物83根据通用方法IV从(S)-5-((1-乙基氮杂环庚烷-3-基)氧基)异苯并呋喃

喃-1(3H)-酮82(7mg, 0.025mmol)开始制备, 得到(S)-2-(氯甲基)-4-((1-乙基氮杂环庚烷-3-基)氧基)苯甲酸乙酯83, 为棕色油状物。该物质无需纯化即用于下一步骤。LCMS $[M+H]^+$: 340.4。

[1012] 步骤5: 3-(5-(((S)-1-乙基氮杂环庚烷-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-84)

[1013] 化合物I-84根据通用方法V从(S)-2-(氯甲基)-4-((1-乙基氮杂环庚烷-3-基)氧基)苯甲酸乙酯83(20mg, 0.059mmol)开始制备。将反应浓缩并通过碱性反相HPLC(含5mM NH_4OH 作为改性剂的15-40% ACN的水溶液)纯化。在样品收集前, 测试管中含有3滴甲酸。将含有所需产物的级分合并并浓缩, 得到产物, 为靛蓝色固体。该物质通过碱性反相HPLC(含5mM NH_4OH 作为改性剂的15-40% ACN的水溶液)进一步纯化。在样品收集前, 测试管中含有3滴甲酸。将含有所需产物的级分合并并浓缩, 得到3-(5-(((S)-1-乙基氮杂环庚烷-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-84, 为透明油状物。LCMS $[M+H]^+$: 386.4。
 ^1H NMR(400MHz, 乙腈- d_3) δ 8.84(s, 1H), 7.69(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.20(d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.11(dt, $J=8.4, 2.3$ Hz, 1H), 5.07(dd, $J=13.4, 5.1$ Hz, 1H), 4.92(dd, $J=7.0, 3.6$ Hz, 1H), 4.44-4.27(m, 2H), 3.89(p, $J=6.1$ Hz, 3H), 3.32(dd, $J=13.8, 3.0$ Hz, 2H), 3.26-3.19(m, 2H), 3.11(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.99(q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.86-2.79(m, 1H), 2.74(ddd, $J=17.6, 4.8, 2.6$ Hz, 1H), 2.43(qd, $J=13.2, 4.9$ Hz, 1H), 2.18-2.06(m, 2H), 1.21(td, $J=7.2, 1.2$ Hz, 3H)。
 [1014] 实例38: 3-(5-(((R)-1-异丁基氮杂环庚烷-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-89)



[1016] 步骤1: (R)-3-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(85)

[1017] 化合物85根据通用方法I从5-溴异苯并呋喃-1(3H)-酮(250mg, 1.17mmol)和(3R)-3-羟基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(278mg, 1.29mmol)开始制备。将反应浓缩到CELITE®

上并通过硅胶色谱法 (0-100% EtOAc的庚烷溶液) 纯化, 得到 (R) -3-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基) 氧基) 氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯85, 为透明油状物。LCMS [M+H-叔丁基]⁺: 292.3。

[1018] 步骤2: (R) -5-(氮杂环庚烷-3-基氧基) 异苯并呋喃-1(3H) -酮 (86)

[1019] 将 (R) -3-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基) 氧基) 氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯85 (305mg, 0.88mmol) 悬浮于二噁烷 (4.4mL) 中。添加在二噁烷中的4M HCl (1.3mL, 5.3mmol), 并将反应在室温下搅拌72hr。浓缩反应, 得到 (R) -5-(氮杂环庚烷-3-基氧基) 异苯并呋喃-1(3H) -酮86, 为透明油状物。该物质直接用于下一反应。LCMS [M+H]⁺: 248.3。

[1020] 步骤3: (R) -5-((1-异丁基氮杂环庚烷-3-基) 氧基) 异苯并呋喃-1(3H) -酮 (87)

[1021] 化合物87根据通用方法III从 (R) -5-(氮杂环庚烷-3-基氧基) 异苯并呋喃-1(3H) -酮86 (64mg, 0.26mmol) 和异丁醛 (0.04mL, 0.44mmol) 开始制备。粗物质通过硅胶色谱法 (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v=75:25:1) 的庚烷溶液) 纯化, 得到 (R) -5-((1-异丁基氮杂环庚烷-3-基) 氧基) 异苯并呋喃-1(3H) -酮87, 为透明油状物。LCMS [M+H]⁺: 304.2。

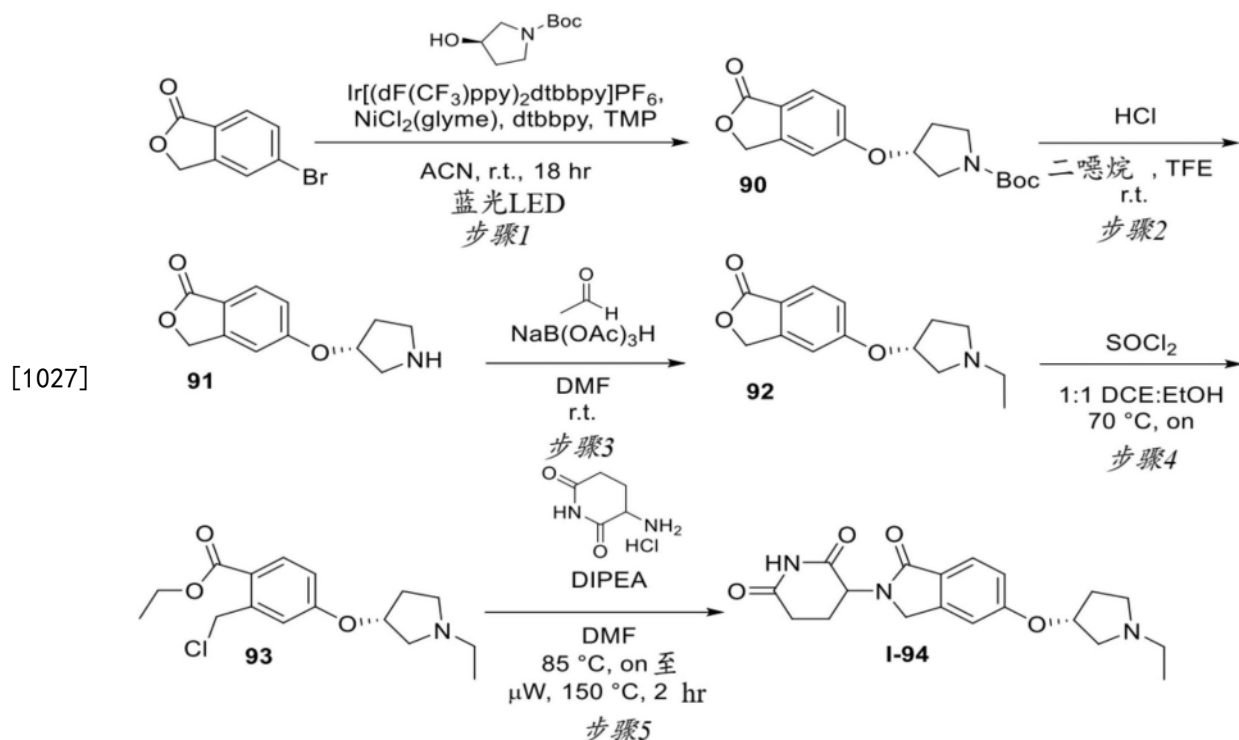
[1022] 步骤4: (R) -2-(氯甲基) -4-((1-异丁基氮杂环庚烷-3-基) 氧基) 苯甲酸乙酯 (88)

[1023] 化合物88根据通用方法IV从 (R) -5-((1-异丁基氮杂环庚烷-3-基) 氧基) 异苯并呋喃-1(3H) -酮87 (30.3mg, 0.10mmol) 开始制备, 得到 (R) -2-(氯甲基) -4-((1-异丁基氮杂环庚烷-3-基) 氧基) 苯甲酸乙酯88, 为棕色油状物。该物质无需纯化即用于下一步骤。LCMS [M+H]⁺: 368.5。

[1024] 步骤5: 3-(5-(((R) -1-异丁基氮杂环庚烷-3-基) 氧基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (I-89)

[1025] 化合物I-89根据通用方法V从 (R) -2-(氯甲基) -4-((1-异丁基氮杂环庚烷-3-基) 氧基) 苯甲酸乙酯88 (36.8mg, 0.10mmol) 开始制备。将反应浓缩到 **CELITE®** 上。将干燥负载管先填充1/2英寸的活性炭, 然后填充过滤垫、**CELITE®** 残留物和第二过滤垫。粗物质通过硅胶色谱法 (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v=75:25:1) 的庚烷溶液) 纯化, 得到3-(5-(((R) -1-异丁基氮杂环庚烷-3-基) 氧基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮I-89, 为白色固体。LCMS [M+H]⁺: 414.4。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.12 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.00 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 5.07 (dd, J=13.2, 5.0Hz, 1H), 4.68-4.51 (m, 1H), 4.38 (dd, J=17.2, 3.3Hz, 1H), 4.26 (dd, J=17.1, 2.0Hz, 1H), 2.96-2.85 (m, 2H), 2.75 (dd, J=13.9, 6.6Hz, 1H), 2.66-2.56 (m, 3H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.24 (d, J=7.2Hz, 2H), 2.12-1.94 (m, 2H), 1.81-1.48 (m, 6H), 0.86 (dd, J=6.4, 2.8Hz, 6H)。

[1026] 实例39: 3-(5-(((R) -1-乙基吡咯烷-3-基) 氧基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (I-94)



[1028] 步骤1: (R)-3-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (90)

[1029] 化合物90根据通用方法I从5-溴异苯并呋喃-1(3H)-酮(100mg, 0.47mmol)和(R)-1-N-Boc-3-羟基-吡咯烷(97mg, 0.52mmol)开始制备。将反应浓缩到**CELITE®**上并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc的庚烷溶液)纯化,得到(R)-3-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯90,为黄色油状物。LCMS[M+H-叔丁基]⁺:264.1。

[1030] 步骤2: (R)-5-(吡咯烷-3-基氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮(91)

[1031] 将(R)-3-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯90(98mg, 0.31mmol)悬浮于二噁烷(3.1mL)中。添加在二噁烷中的4M HCl(0.46mL, 1.84mmol),并将反应在室温下搅拌2hr。添加三氟乙醇(1mL),然后添加另外的在二噁烷中的4M HCl(0.46mL, 1.84mmol)。将反应在室温下搅拌72hr。浓缩反应,得到(R)-5-(吡咯烷-3-基氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮91,为白色固体。该物质直接用于下一反应。LCMS[M+H]⁺:220.1。

[1032] 步骤3: (R)-5-((1-乙基吡咯烷-3-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮(92)

[1033] 化合物92根据通用方法X从(R)-5-(吡咯烷-3-基氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮91(67.3mg, 0.31mmol)和乙醛(26μL, 0.46mmol)开始制备。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的庚烷溶液)纯化,得到(R)-5-((1-乙基吡咯烷-3-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮92,为棕色油状物。LCMS[M+H]⁺:248.2。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.74(d, J=8.5Hz, 1H), 6.92(dd, J=8.5, 2.1Hz, 1H), 6.78(d, J=2.1Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 4.87-4.78(m, 1H), 2.84-2.76(m, 3H), 2.53-2.43(m, 2H), 2.35-2.26(m, 1H), 2.00-1.90(m, 1H), 1.74-1.65(m, 1H), 1.08(t, J=7.2Hz, 3H)。

[1034] 步骤4: (R)-2-(氯甲基)-4-((1-乙基吡咯烷-3-基)氧基)苯甲酸乙酯(93)

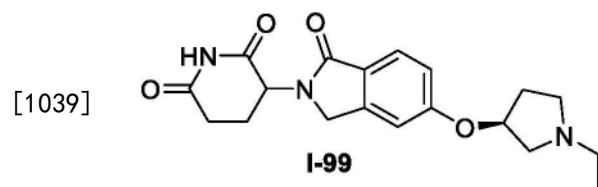
[1035] 化合物93根据通用方法IV从(R)-5-((1-乙基吡咯烷-3-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮92(17.5mg, 0.071mmol)开始制备,得到(R)-2-(氯甲基)-4-((1-乙基吡咯烷-3-基)

氧基) 苯甲酸乙酯93, 为棕色油状物。该物质无需纯化即用于下一步骤。LCMS $[M+H]^+$: 312.3。

[1036] 步骤5: 3- (5- (((R)-1-乙基吡咯烷-3-基) 氧基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2, 6-二酮 (I-94)

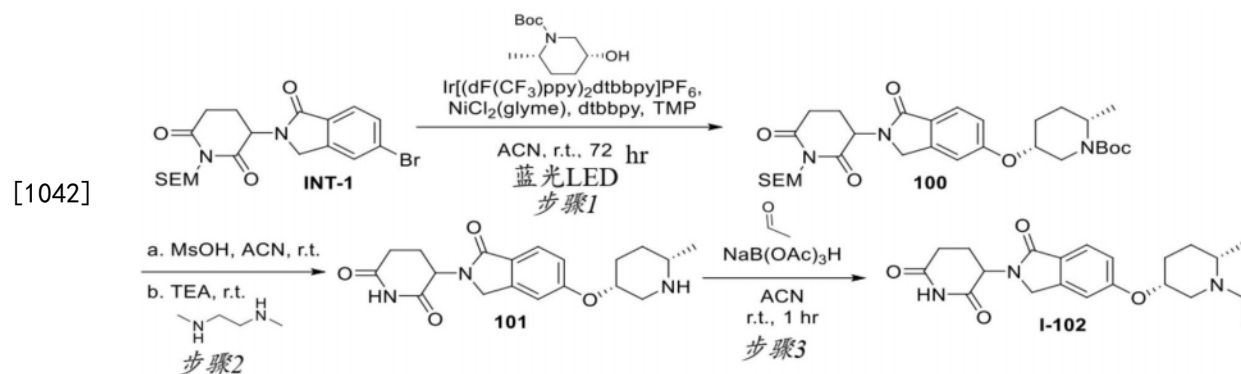
[1037] 化合物I-94根据通用方法V从(R)-2-(氯甲基)-4-((1-乙基吡咯烷-3-基) 氧基) 苯甲酸乙酯93 (22mg, 0.071mmol) 开始制备。将反应浓缩并通过反相HPLC (含5mM NH_4OH 作为改性剂的10-30% ACN的水溶液) 纯化。在样品收集前, 测试管中含有3滴甲酸。将含有所需产物的级分合并并冻干, 得到3- (5- (((R)-1-乙基吡咯烷-3-基) 氧基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2, 6-二酮I-94的甲酸盐, 为白色固体。LCMS $[M+H]^+$: 358.2。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.89 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.93 (dd, $J=8.3, 2.4\text{Hz}$, 1H), 5.00 (dd, $J=13.4, 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.93-4.85 (m, 1H), 4.32 (d, $J=17.1\text{Hz}$, 1H), 4.19 (d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H), 2.89-2.72 (m, 2H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.56-2.49 (m, 1H), 2.39-2.20 (m, 6H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 1H), 0.96 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1038] 实例40: 3- (5- (((S)-1-乙基吡咯烷-3-基) 氧基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2, 6-二酮 (I-99)



[1040] 化合物I-99根据前述实例39制备, 不同之处在于步骤1使用(S)-1-N-boc-3-羟基-吡咯烷。在最后的步骤5中, 将反应浓缩并通过硅胶色谱法 (0-100% $\text{EtOAc}:\text{EtOH}:\text{Et}_3\text{N}$ (v/v/v=75:25:1) 的庚烷溶液) 纯化, 得到3- (5- (((S)-1-乙基吡咯烷-3-基) 氧基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2, 6-二酮I-99, 为黑色固体。LCMS $[M+H]^+$: 358.1。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.89 (dd, $J=8.4, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 5.13 (dd, $J=13.2, 5.2\text{Hz}$, 1H), 4.86 (q, $J=4.8, 3.0\text{Hz}$, 1H), 4.36 (dd, $J=15.9, 4.7\text{Hz}$, 1H), 4.21 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 3.38 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 3.04 (dt, $J=14.1, 7.1\text{Hz}$, 1H), 2.84-2.74 (m, 5H), 2.58 (ddt, $J=11.4, 8.1, 3.5\text{Hz}$, 3H), 2.34-2.24 (m, 2H), 1.11 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1041] 实例41: 3- (5- (((3R,6S)-1-乙基-6-甲基哌啶-3-基) 氧基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2, 6-二酮 (I-102)



[1043] 步骤1: (2S,5R)-5-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (100)

[1044] 向40mL小瓶中添加3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮INT-1 (527mg, 1.16mmol)、dtbbpy (16mg, 0.058mmol)、NiCl₂(glyme) (13mg, 0.058mmol) 和Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (13mg, 0.012mmol)。添加在ACN (6.0mL) 中的(2S,5R)-5-羟基-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (250mg, 1.16mmol), 并将反应用氮气吹扫5-10分钟, 确保反应变绿。然后添加2,2,6,6-四甲基哌啶 (0.206mL, 1.2mmol)。将反应置于PennOC ml 450nm光反应器中, 在室温下在蓝光LED灯下保持72hr。将反应浓缩到**CELITE®**上并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc的庚烷溶液)纯化, 得到(2S,5R)-5-((2-(2,6-二氧化-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯100, 为黄色泡沫。LCMS[M-H]⁻: 586.1。

[1045] 步骤2: 3-(5-(((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(101)

[1046] 化合物101根据通用方法VII从(2S,5R)-5-((2-(2,6-二氧化-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯100 (525mg, 0.89mmol) 开始制备。将反应用50%饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用4:1DCM:iPrOH萃取三次。将有机层合并, 使其通过相分离器并浓缩以去除DCM。白色固体从溶液中析出, 并带有剩余的iPrOH。过滤固体, 得到3-(5-(((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮101, 为白色粉末。LCMS[M+H]⁺: 358.1。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.96(s, 1H), 7.61(d, J=8.4Hz, 1H), 7.17(d, J=2.2Hz, 1H), 7.07(dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 5.07(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.59-4.17(m, 4H), 3.32(s, 3H), 3.09(d, J=13.7Hz, 1H), 2.95-2.72(m, 2H), 2.65-2.54(m, 2H), 2.43-2.26(m, 1H), 2.01-1.89(m, 2H), 1.70(t, J=13.9Hz, 1H), 1.46-1.22(m, 2H)。

[1047] 步骤3: 3-(5-(((3R,6S)-1-乙基-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-102)

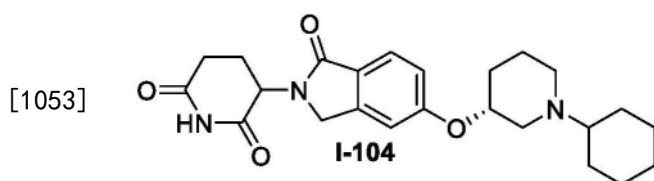
[1048] 向装有3-(5-(((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮101 (200mg, 0.56mmol) 和ACN (4.0mL) 的小瓶中添加三乙酰氧基硼氢化钠 (356mg, 1.68mmol), 然后添加乙醛 (63uL, 1.12mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。将反应用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用4:1DCM/iPrOH萃取三次。将有机层合并, 使其通过相分离器并浓缩。粗物质通过碱性反相HPLC(含5mM NH₄OH作为改性剂的15-40% ACN的水溶液)纯化。在样品收集前, 测试管中含有3滴甲酸。将含有所需产物的级分合并并冻干, 得到3-(5-(((3R,6S)-1-乙基-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-102, 为白色固体。LCMS[M+H]⁺: 386.3。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.95(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 7.18(d, J=2.2Hz, 1H), 7.05(dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 5.07(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.61-4.48(m, 1H), 4.45-4.15(m, 2H), 2.90(ddd, J=17.3, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.77-2.58(m, 4H), 2.58-2.51(m, 2H), 2.37(qd, J=13.2, 4.4Hz, 1H), 2.02-1.91(m, 1H), 1.82-1.67(m, 2H), 1.67-1.47(m, 2H), 0.99(d, J=6.4Hz, 3H), 0.95(s, 3H)。

[1049] 实例42: 3-(5-(((R)-1-环戊基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-103)



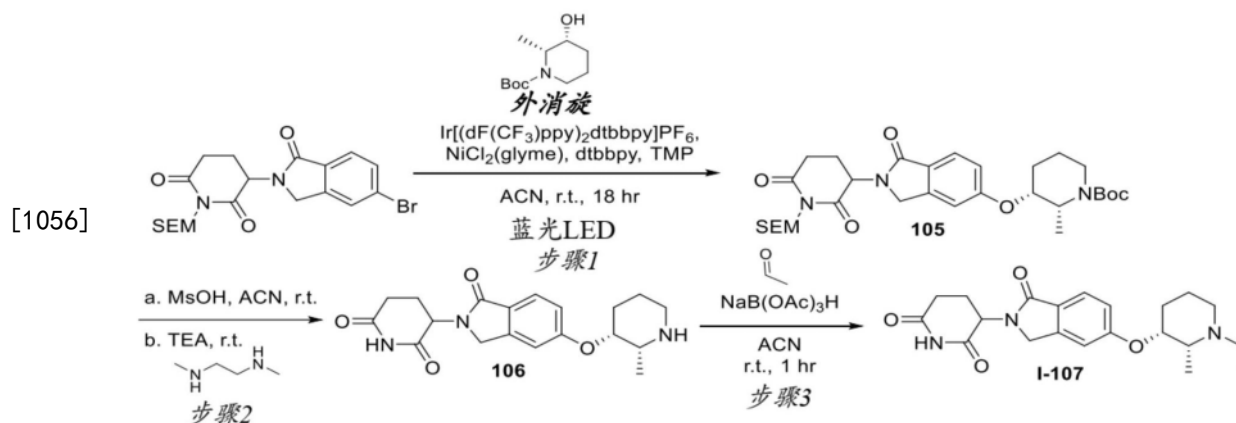
[1051] 向3-(1-氧代-5-(((R)-哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮INT-2 (109mg, 0.32mmol)、MgSO₄ (76mg, 0.64mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(101mg, 0.48mmol)在DMF (1.5mL)中的悬浮液中添加环戊酮(0.28mL, 3.2mmol)。将反应在室温下搅拌1hr。将反应用4:1DCM:iPrOH稀释,并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。使有机层通过相分离器并浓缩到**CELITE®**上。粗物质通过硅胶色谱法(0-100%EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的DCM溶液)纯化。将物质用1:3ACN:水稀释并冻干,得到3-(5-(((R)-1-环戊基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-103,为白色固体。LCMS[M+H]⁺:412.9。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.96(s, 1H), 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 7.18(s, 1H), 7.04(d, J=8.4Hz, 1H), 5.06(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.47(s, 1H), 4.43-4.16(m, 2H), 3.03(d, J=10.7Hz, 1H), 2.96-2.81(m, 1H), 2.71(m, 1H), 2.53(m, 3H), 2.35(dd, J=16.2, 11.7Hz, 1H), 2.15-1.91(m, 3H), 1.73(m, 3H), 1.62-1.23(m, 8H)。

[1052] 实例43:3-(5-(((R)-1-环己基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-104)



[1054] 化合物I-104以与前述实例42(I-103)类似的方式制备。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的DCM溶液)纯化,得到产物。将物质用1:3ACN:水稀释并冻干,得到3-(5-(((R)-1-环己基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-104,为白色固体。LCMS[M+H]⁺:426.5。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.97(s, 1H), 7.61(d, J=8.4Hz, 1H), 7.18(s, 1H), 7.04(d, J=8.5Hz, 1H), 5.08(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.55-4.13(m, 3H), 3.02(s, 1H), 2.91(ddd, J=18.0, 13.5, 5.4Hz, 1H), 2.55(s, 2H), 2.32(dp, J=34.3, 12.5, 12.0Hz, 5H), 2.12-1.91(m, 2H), 1.72(d, J=8.7Hz, 4H), 1.54(t, J=14.9Hz, 2H), 1.34(d, J=11.5Hz, 1H), 1.19(s, 4H), 1.06(s, 1H)。

[1055] 实例44:外消旋-3-(5-(((2R,3R)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-107)



[1057] 步骤1:外消旋-(2R,3R)-3-((2-(2,6-二氧化-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(105)

[1058] 向40mL小瓶中添加3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮INT-1(500mg,1.1mmol)、dtbbpy(15mg,0.055mmol)、NiCl₂(glyme)(12mg,0.055mmol)和Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆(12mg,0.011mmol)。添加在ACN(5.0mL)中的外消旋-(2R,3R)-3-羟基-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(237mg,1.1mmol),并将反应用氮气吹扫5-10分钟,确保反应变绿。然后添加2,2,6,6-四甲基哌啶(0.20mL,1.2mmol)。将反应置于PennOC ml 450nm光反应器中,在室温下在蓝光LED灯下保持24hr。将反应浓缩到**CELITE®**上并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc的庚烷溶液)纯化,得到外消旋-(2R,3R)-3-((2-(2,6-二氧化-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯105,为黄色泡沫。LCMS[M-H]⁻:586.5。

[1059] 步骤2:外消旋-3-(5-(((2R,3R)-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(106)

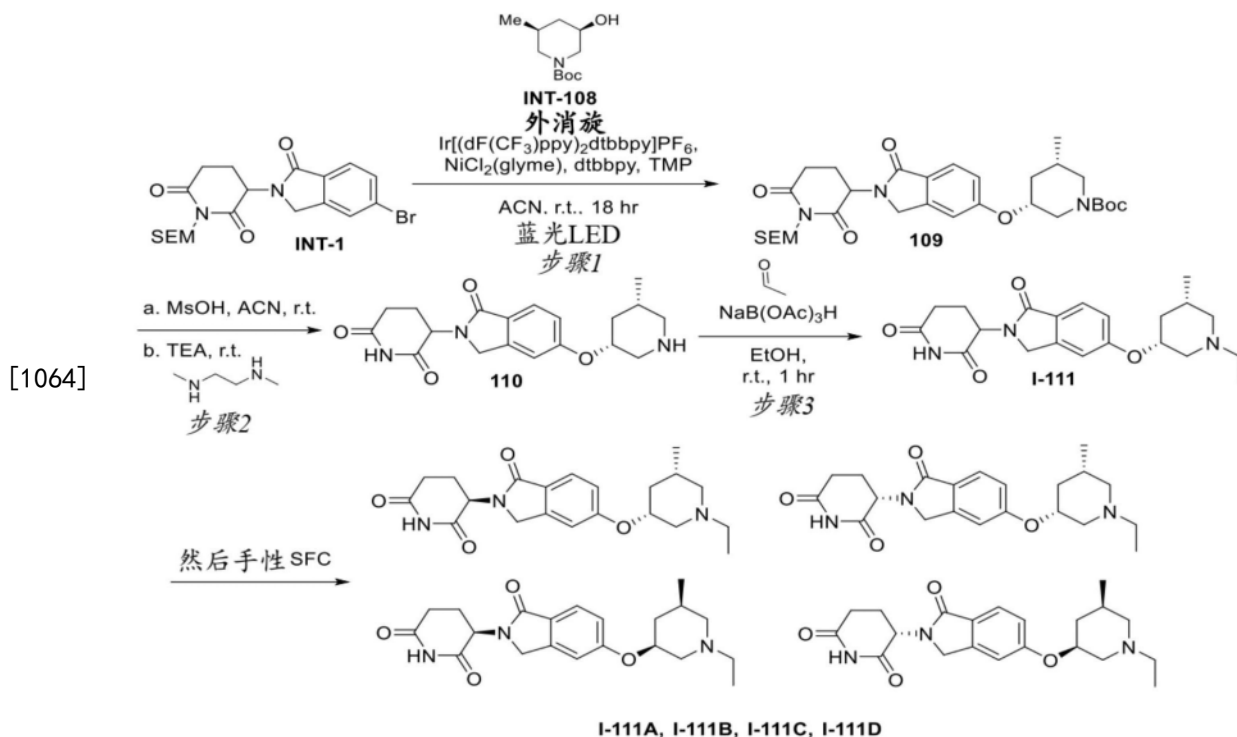
[1060] 化合物106根据通用方法VII从外消旋-(2R,3R)-3-((2-(2,6-二氧化-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯105(588mg,1.0mmol)开始制备。将反应用50%饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用4:1DCM:iPrOH萃取三次。将有机层合并,使其通过相分离器并浓缩到**CELITE®**上。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOH:Et₃N(v/v=100:1)的二氯甲烷溶液)纯化,得到外消旋-3-(5-(((2R,3R)-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮106,为白奶油色固体。LCMS[M+H]⁺:358.2。

[1061] 步骤3:外消旋-3-(5-(((2R,3R)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-107)

[1062] 向装有外消旋-3-(5-(((2R,3R)-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮106(177mg,0.50mmol)和ACN(4.0mL)的小瓶中添加三乙酰氧基硼氢化钠(315mg,1.5mmol),然后添加乙醛(60uL,0.99mmol)。将反应在室温下搅拌1hr。将反应浓缩到**CELITE®**上并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的DCM溶液)纯化,得到产物。将物质用1:3ACN:水稀释,冻干,并通过碱性反相HPLC(含5mM NH₄OH作为改性剂的15-40% ACN的水溶液)进一步纯化。在样品收集前,测试管中含有3滴甲酸。

将含有所需产物的级分合并并冻干,得到外消旋-3-(5-(((2R,3R)-1-乙基-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-107的甲酸盐,为白色固体。LCMS[M+H]⁺:386.4。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.97(s,1H),8.26(s,1H),7.61(d,J=8.4Hz,1H),7.20(d,J=2.1Hz,1H),7.06(dd,J=8.4,2.2Hz,1H),5.07(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.53(dt,J=8.5,4.1Hz,1H),4.46-4.19(m,2H),3.14(dd,J=6.8,4.4Hz,1H),2.91(ddd,J=17.9,13.5,5.4Hz,1H),2.65-2.52(m,2H),2.45-2.29(m,4H),2.06-1.91(m,1H),1.70(dd,J=22.3,8.7Hz,3H),1.54(s,1H),1.04-0.87(m,6H)。

[1063] 实例45:外消旋-3-(5-(((3R,5S)-1-乙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-111);(R)-3-(5-(((3R,5S)-1-乙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮、(S)-3-(5-(((3R,5S)-1-乙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮、(R)-3-(5-(((3S,5R)-1-乙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮和(S)-3-(5-(((3S,5R)-1-乙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



[1065] 步骤1:外消旋-(3R,5S)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(109)

[1066] 化合物109根据通用方法VI从3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮INT-1(750mg,1.65mmol)和外消旋-(3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(356mg,1.65mmol)开始制备。浓缩反应,得到外消旋-(3R,5S)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯109,为浅黄色固体。该物质无需纯化即用于下一步骤。LCMS[M-H]⁻:586.8。

[1067] 步骤2:外消旋-3-(5-(((3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(110)

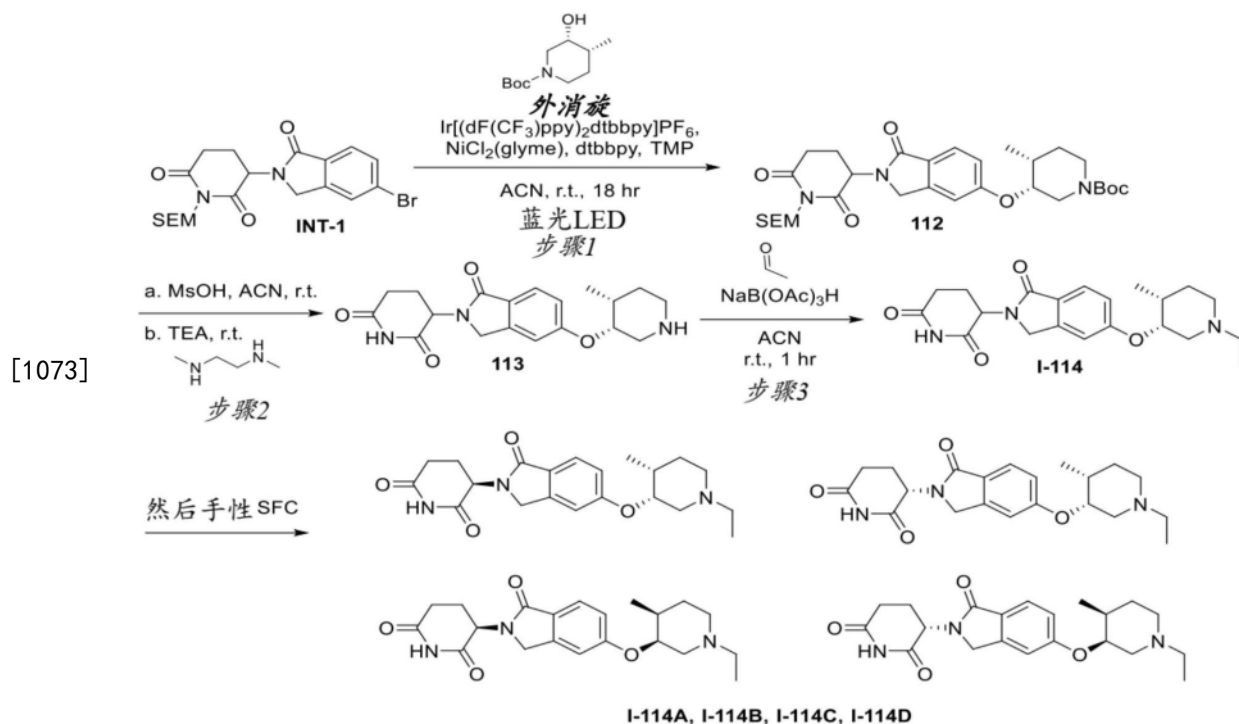
[1068] 化合物110根据通用方法VII从外消旋- (3R,5S) -3- ((2- (2,6-二氧代-1- ((2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) 哌啶-3-基) -1-氧代异吲哚啉-5-基) 氧基) -5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯109 (970mg, 1.65mmol) 开始制备。将反应用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用4:1DCM: TFE萃取三次。将有机层合并并浓缩, 得到外消旋-3- (5- ((3R,5S) -5-甲基哌啶-3-基) 氧基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮110。该物质无需纯化即用于下一步骤。LCMS $[M+H]^+$: 358.3。

[1069] 步骤3: 外消旋-3- (5- ((3R,5S) -1-乙基-5-甲基哌啶-3-基) 氧基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (I-111); (R) -3- (5- ((3R,5S) -1-乙基-5-甲基哌啶-3-基) 氧基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮、(S) -3- (5- ((3R,5S) -1-乙基-5-甲基哌啶-3-基) 氧基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮、(R) -3- (5- ((3S,5R) -1-乙基-5-甲基哌啶-3-基) 氧基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮和 (S) -3- (5- ((3S,5R) -1-乙基-5-甲基哌啶-3-基) 氧基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮

[1070] 在0℃下, 向外消旋-3- (5- ((3R,5S) -5-甲基哌啶-3-基) 氧基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮110 (590mg, 1.65mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (2.8g, 13.2mmol) 在EtOH (5.0mL) 中的溶液中添加乙醛 (0.74mL, 13.2mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。将反应浓缩并通过硅胶色谱法 (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v=75:25:1) 的庚烷溶液) 纯化。将含有所需产物的级分合并并浓缩, 得到外消旋-3- (5- ((3R,5S) -1-乙基-5-甲基哌啶-3-基) 氧基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮I-111, 为白色固体。LCMS $[M+H]^+$: 386.4。¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.40 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.20 (dd, J=10.8, 2.2Hz, 1H), 7.04 (ddd, J=8.1, 5.4, 2.2Hz, 1H), 5.11 (dd, J=13.4, 5.1Hz, 1H), 4.89-4.74 (m, 1H), 4.43-4.25 (m, 2H), 3.73-3.55 (m, 1H), 3.28-3.13 (m, 1H), 2.93-2.71 (m, 4H), 2.40-2.03 (m, 5H), 1.96 (t, J=11.5Hz, 1H), 1.30-1.10 (m, 4H), 1.00 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[1071] 将异构体的非对映异构体混合物通过第一手性SFC [得自ES工业公司的柱20x 250mm ChromegaChiral CC4; 含0.25% 三乙胺的CO₂共溶剂60%乙醇; 以60g/min在100巴和25℃下] 然后通过第二手性SFC [得自手性技术公司 (Chiral Technologies) 的柱21x 250mm Chiralpak AD-H; 含0.25% 三乙胺的CO₂共溶剂50%乙醇; 以60g/min在100巴和25℃下] 进一步分离, 得到四种立体异构体: 峰1 (实例45A), Rt=9.87min, 为白色固体; 峰2 (实例45B), Rt=8.80min, 为白色固体; 峰3 (实例45C), Rt=4.54min, 为白色固体; 峰4 (实例45D), Rt=6.53min, 为白色固体。未确定对应于四种产物峰的四种种立体异构体的绝对立体化学。

[1072] 实例46: 外消旋-3- (5- ((3R,4R) -1-乙基-4-甲基哌啶-3-基) 氧基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (I-114); (R) -3- (5- ((3R,4S) -1-乙基-4-甲基哌啶-3-基) 氧基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮、(S) -3- (5- ((3R,4S) -1-乙基-4-甲基哌啶-3-基) 氧基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮、(R) -3- (5- ((3S,4R) -1-乙基-4-甲基哌啶-3-基) 氧基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮、(S) -3- (5- ((3S,4R) -1-乙基-4-甲基哌啶-3-基) 氧基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮



[1074] 步骤1:外消旋-(3R,4R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(112)

[1075] 向40mL小瓶中添加3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮INT-1(527mg,1.16mmol)、dtbbpy(16mg,0.058mmol)、NiCl₂(glyme)(13mg,0.058mmol)和Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆(13mg,0.012mmol)。添加在ACN(6.0mL)中的(3R*,4R*)-3-羟基-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(250mg,1.16mmol),并将反应用氮气吹扫5-10分钟,确保反应变绿。然后添加2,2,6,6-四甲基哌啶(0.21mL,1.2mmol)。将反应置于Penn0C ml 450nm光反应器中,在室温下在蓝光LED灯下保持24hr。将反应浓缩到CELTITE®上并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc/庚烷)纯化,得到外消旋-(3R,4R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯112(448mg,0.762mmol),为黄色油性泡沫。LCMS[M-H]⁻:586.4

[1076] 步骤2:外消旋-3-(5-(((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(113)

[1077] 化合物113根据通用方法VII从外消旋-(3R,4R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯112(448mg,0.76mmol)开始制备。将反应用50%饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用4:1DCM:iPrOH萃取三次。将有机层合并,使其通过相分离器并浓缩,得到粗制品外消旋-3-(5-(((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮113(418mg,1.17mmol)。该物质无需纯化即用于下一步骤。LCMS[M+H]⁺:358.3。

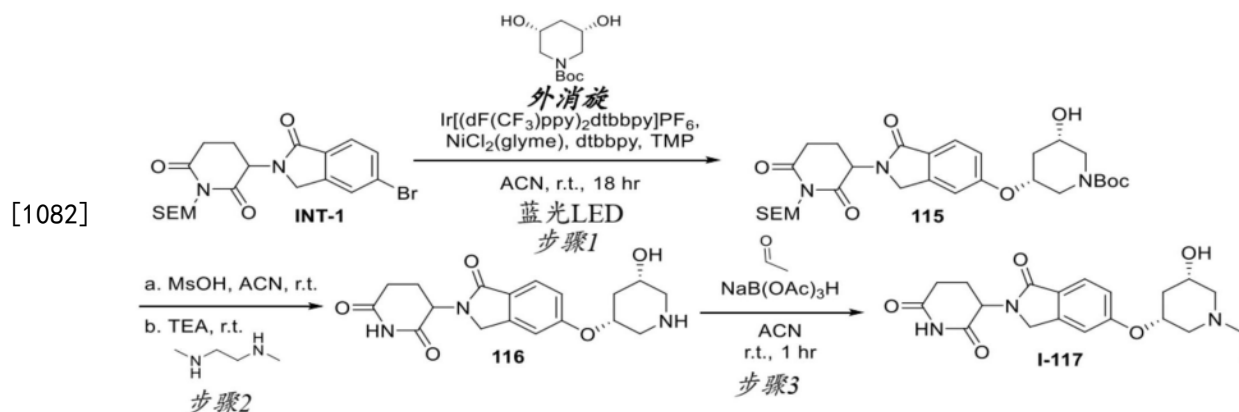
[1078] 步骤3:外消旋-3-(5-(((3R,4R)-1-乙基-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-114);(R)-3-(5-(((3R,4S)-1-乙基-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮、(S)-3-(5-(((3R,4S)-1-乙基-4-甲基哌啶-3-基)

氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮、(R)-3-(5-(((3S,4R)-1-乙基-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮和(S)-3-(5-(((3S,4R)-1-乙基-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1079] 向装有外消旋-3-(5-(((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮113(418mg,1.17mmol)和ACN(6.0mL)的小瓶中添加三乙酰氧基硼氢化钠(744mg,3.51mmol),然后添加乙醛(132uL,2.4mmol)。将反应在室温下搅拌1hr。将反应浓缩到**CELITE®**上并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的DCM溶液)纯化。将含有所需产物的级分合并,浓缩,用DMSO:H₂O:ACN(1:1:1)稀释。将沉淀过滤并用丙酮洗涤,得到外消旋-3-(5-(((3R,4R)-1-乙基-4-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-114,为白色固体。LCMS[M+H]⁺:386.5。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.96(s,1H),7.60(d,J=8.4Hz,1H),7.18(s,1H),7.06(dd,J=8.4,2.2Hz,1H),5.07(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.51(s,1H),4.43-4.15(m,2H),2.90(ddd,J=17.7,13.6,5.3Hz,2H),2.55(d,J=9.4Hz,2H),2.37(dd,J=13.1,4.4Hz,1H),2.30(q,J=7.0Hz,3H),2.11(m,1H),1.99-1.82(m,2H),1.72-1.47(m,2H),0.93(ddd,J=13.2,7.3,3.9Hz,6H)。滤液通过酸性反相HPLC(含0.1%甲酸作为改性剂的2-12% ACN的水溶液)纯化。将含有所需产物的级分合并、冻干。

[1080] 将异构体的非对映异构体混合物通过手性SFC[得自ES的柱2x25mm ChromegaChiral CC4;含0.25%三乙胺的CO₂共溶剂70%乙醇;以60g/min在100巴和25℃下]进一步分离,得到四种立体异构体:峰1(实例46A),Rt=3.2min,为白色固体;峰2(实例46B),Rt=3.1min,为白色固体。两种立体异构体需要另外通过手性SFC[得自手性技术公司的柱2.1x25cm Chiralpak AD-H;含0.25%三乙胺的CO₂共溶剂50%乙醇;以70g/min在100巴和25℃下]分离,得到两种单一立体异构体:峰3(实例46C),Rt=3.5min,作为白色固体获得;峰4(实例46D),Rt=3.7min,作为白色固体获得。未确定对应于四种产物峰的四种立体异构体的绝对立体化学。

[1081] 实例47:外消旋-3-(5-(((3R,5S)-1-乙基-5-羟基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-117)



[1083] 步骤1:外消旋-(3R,5S)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(115)

[1084] 向40mL加盖的小瓶中添加3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮INT-1(500mg,1.1mmol)、dtbbpy(15mg,0.055mmol)、

$\text{NiCl}_2(\text{glyme})$ (12mg, 0.055mmol) 和 $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (12mg, 0.011mmol)。添加在ACN (5.0mL) 中的外消旋- (3R,5S) -3,5-二羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (240mg, 1.1mmol), 并将反应用氮气吹扫5-10分钟, 确保反应变绿。然后添加2,2,6,6-四甲基哌啶 (0.20mL, 1.2mmol)。将反应置于PennOC ml 450nm光反应器中, 在室温下在蓝光LED灯下保持18hr。将反应浓缩到**ISOLUTE®** (HM-N产品号9800-5000) 上并通过硅胶色谱法 (0-100% EtOAc: EtOH:Et₃N (v/v/v=75:25:1) 的DCM溶液) 纯化, 得到外消旋- (3R,5S) -3-((2-(2,6-二氧化-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯115, 为无色泡沫。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 434.2。

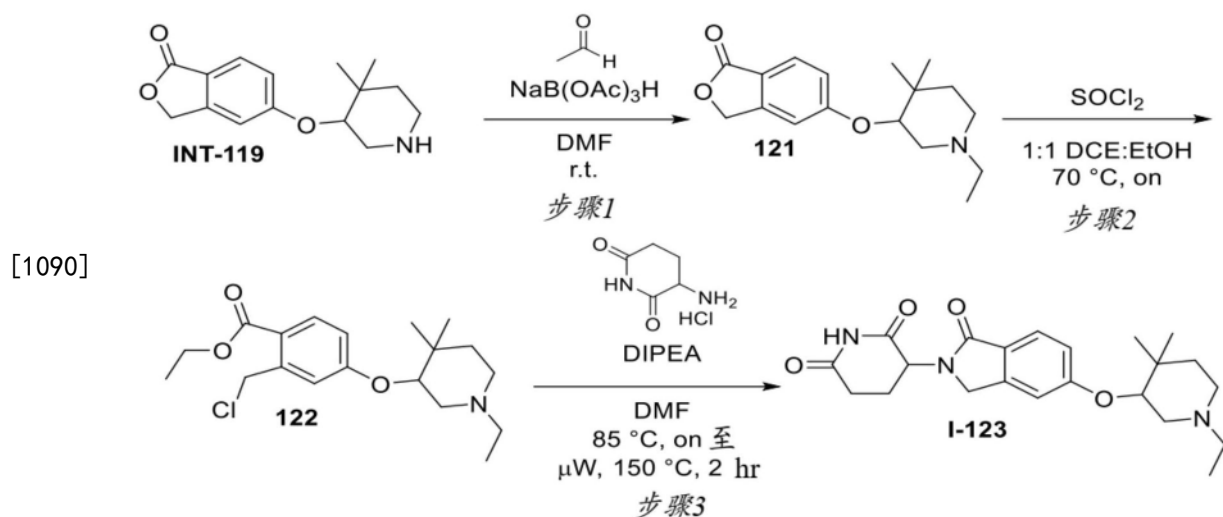
[1085] 步骤2: 外消旋-3-(5-(((3R,5S)-5-羟基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (116)

[1086] 化合物116根据通用方法VII从外消旋- (3R,5S) -3-((2-(2,6-二氧化-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯115 (550mg, 0.93mmol) 开始制备。将反应用50%饱和碳酸氢钠淬灭并用4:1DCM: iPrOH萃取三次。将有机层合并, 使其通过相分离器并浓缩。粗物质通过硅胶色谱法 (0-100% EtOH:Et₃N (v/v=100:1) 的二氯甲烷溶液) 纯化。将含有所需产物的级分合并, 浓缩, 悬浮于2:1水:ACN中并冻干, 得到外消旋-3-(5-(((3R,5S)-5-羟基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮116, 为白色固体。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 360.2。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 7.65 (t, J=9.0Hz, 1H), 7.24 (d, J=11.1Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.16 (d, J=39.1Hz, 1H), 4.73-4.15 (m, 4H), 3.77 (s, 1H), 3.22-2.66 (m, 5H), 2.38-2.27 (m, 3H), 1.96 (d, J=34.9Hz, 2H), 1.57 (d, J=11.2Hz, 1H)。

[1087] 步骤3: 外消旋-3-(5-(((3R,5S)-1-乙基-5-羟基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-117)

[1088] 向装有外消旋-3-(5-(((3R,5S)-5-羟基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮116 (34mg, 0.095mmol) 和ACN (2.0mL) 的小瓶中添加三乙酰氧基硼氢化钠 (60mg, 0.28mmol), 然后添加乙醛 (11 μ L, 0.19mmol)。将反应在室温下搅拌1hr。将反应浓缩到**CELITE®**上并通过硅胶色谱法 (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v=75:25:1) 的DCM溶液) 纯化。该物质通过碱性反相HPLC (含5mM NH₄OH作为改性剂的10-30% ACN的水溶液) 进一步纯化。在样品收集前, 测试管中含有3滴甲酸。将含有所需产物的级分合并并冻干, 得到外消旋-3-(5-(((3R,5S)-1-乙基-5-羟基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-117, 为白色固体。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 388.5。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.94 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.20 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.10-6.97 (m, 1H), 5.06 (dd, J=13.3, 5.0Hz, 1H), 4.48 (dt, J=10.3, 5.3Hz, 1H), 4.42-4.18 (m, 2H), 3.62 (tt, J=9.7, 4.4Hz, 1H), 3.10 (d, J=10.3Hz, 1H), 2.90 (ddd, J=18.8, 11.8, 5.2Hz, 2H), 2.69-2.53 (m, 1H), 2.46-2.28 (m, 4H), 2.04-1.91 (m, 1H), 1.84 (td, J=10.1, 2.8Hz, 1H), 1.68 (t, J=10.2Hz, 1H), 1.17 (qd, J=11.1, 2.8Hz, 1H), 0.99 (td, J=7.1, 5.0Hz, 4H)。

[1089] 实例48: 3-(5-(((1-乙基-4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-123)



[1091] 步骤1: 5-((1-乙基-4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮(121)

[1092] 化合物121根据通用方法X从单一对映异构体5-((4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮INT-119(0.1g, 0.336mmol)和乙醛(0.028mL, 0.504mmol)开始制备。粗物质通过硅胶色谱法(含1% TEA的0-100% 3:1EtOAc:EtOH的庚烷溶液)纯化,得到5-((1-乙基-4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮121,为黄色油状物。LCMS[M+H]⁺: 290.1。

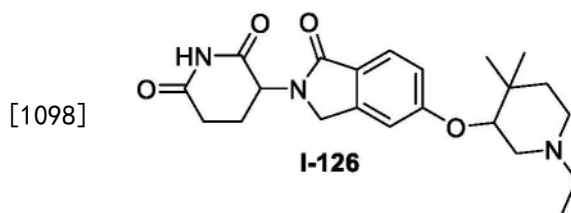
[1093] 步骤2: 2-(氯甲基)-4-((1-乙基-4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)苯甲酸乙酯(122)

[1094] 在70°C下搅拌的25mL 2颈圆底烧瓶中,向5-((1-乙基-4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮121(0.033g, 0.114mmol)在二氯乙烷(1.0mL)和乙醇(1.0mL)中的溶液中逐滴添加亚硫酸氯(0.10mL, 1.368mmol)。将反应在70°C下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,用水稀释,并用饱和碳酸氢钠淬灭。将反应混合物用乙酸乙酯萃取三次。将有机层合并,使其通过相分离器并浓缩。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc的庚烷溶液)纯化,得到2-(氯甲基)-4-((1-乙基-4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)苯甲酸乙酯122,为淡橙色油状物。LCMS[M+H]⁺: 354.3。

[1095] 步骤3: 3-(5-((1-乙基-4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-123)

[1096] 化合物I-123根据通用方法V从2-(氯甲基)-4-((1-乙基-4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)苯甲酸乙酯122(22.9mg, 0.065mmol)开始制备。将反应浓缩并通过硅胶色谱法(将粗物质推过活性炭塞,然后使其到达硅胶柱(含1%三乙胺的0-100% 3:1乙酸乙酯:乙醇的庚烷溶液))纯化。将含有所需产物的级分合并并浓缩。该物质通过碱性反相HPLC(含5mM NH₄OH作为改性剂的25-50% ACN的水溶液)进一步纯化。在样品收集前,测试管中含有3滴甲酸。将纯级分合并并冻干,得到3-(5-((1-乙基-4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-123的甲酸盐,为奶油色固体。LCMS[M+H]⁺: 400.4。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.76(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.54(d, J=8.3Hz, 1H), 7.13(d, J=2.1Hz, 1H), 6.99(dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 5.00(dd, J=13.3, 5.0Hz, 1H), 4.32(dd, J=17.2, 6.1Hz, 1H), 4.25-4.06(m, 2H), 2.89-2.69(m, 2H), 2.56-2.47(m, 2H), 2.36-2.22(m, 3H), 2.16-2.05(m, 2H), 1.96-1.87(m, 1H), 1.47-1.40(m, 2H), 0.96-0.87(m, 9H)。未确定I-123的哌啶环的第3位的绝对立体化学。

[1097] 实例49:3-(5-((1-乙基-4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-126)



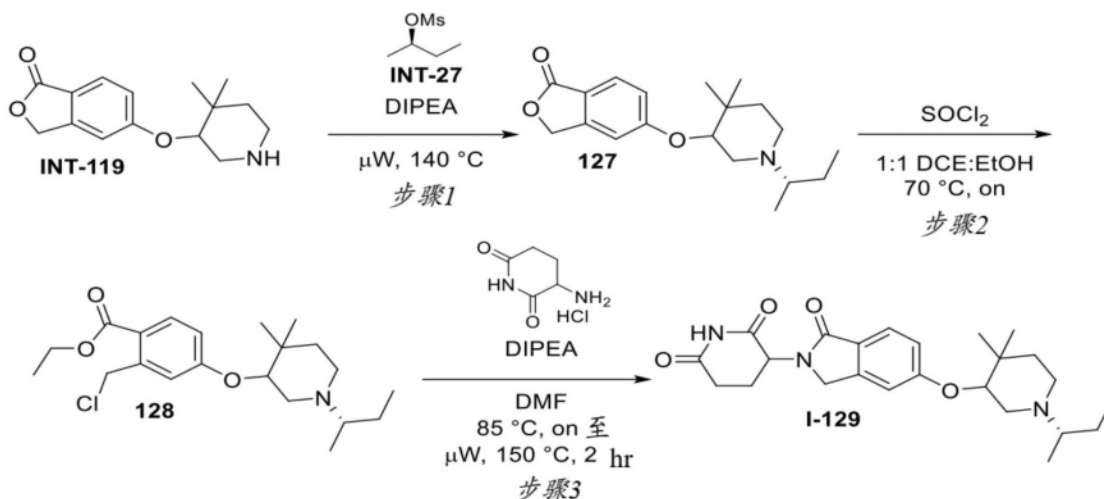
[1099] 实例49(I-126)通过与前述实例48类似的方法从单一对映异构体INT-120开始合成。未确定I-126的哌啶环的第3位的绝对立体化学。

[1100] 步骤1:5-((1-乙基-4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮(124) LCMS $[M+H]^+$:290.1。

[1101] 步骤2:5-((1-乙基-4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮(125) 该物质无需纯化即可直接用于下一反应。LCMS $[M+H]^+$:354.3。

[1102] 在最后的步骤3中,将反应浓缩并通过硅胶色谱法(将粗物质推过活性炭塞,然后使其到达硅胶柱(含1%三乙胺的0-100%3:1乙酸乙酯:乙醇的庚烷溶液))纯化。将含有所需产物的级分合并并浓缩。该物质通过碱性反相HPLC(含5mM NH_4OH 作为改性剂的25-50% ACN的水溶液)进一步纯化。在样品收集前,测试管中含有3滴甲酸。将纯级分合并并冻干,得到3-(5-((1-乙基-4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-126的甲酸盐,为白色固体。LCMS $[M+H]^+$:400.3。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.28 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.55 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 6.99 (dd, $J=8.3, 2.3\text{Hz}$, 1H), 5.00 (dd, $J=13.3, 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.32 (dd, $J=17.2, 6.2\text{Hz}$, 1H), 4.25-4.10 (m, 2H), 2.89-2.72 (m, 2H), 2.56-2.45 (m, 2H), 2.37-2.23 (m, 3H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.49-1.36 (m, 2H), 0.98-0.85 (m, 9H)。

[1103] 实例50:3-(5-((1-((S)-仲丁基)-4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-129)



[1105] 步骤1:5-((1-((S)-仲丁基)-4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮(127)

[1106] 化合物127根据通用方法IX从单一对映异构体5-((4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)

异苯并呋喃-1(3H)-酮INT-119(0.1g, 0.383mmol)和(R)-甲磺酸仲丁酯INT-27(0.2g, 1.314mmol)开始制备。粗物质通过硅胶色谱法(含1%三乙胺的0-100%3:1乙酸乙酯:乙醇的庚烷溶液)纯化。将含有产物的级分合并并浓缩,得到5-((1-((S)-仲丁基)-4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮127,为淡橙色油状物。LCMS[M+H]⁺:318.3。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.73(d, J=8.5Hz, 1H), 7.02-6.94(m, 1H), 6.95-6.86(m, 1H), 5.16(s, 2H), 4.21-3.98(m, 1H), 2.78-2.71(m, 1H), 2.54-2.26(m, 4H), 1.60-1.43(m, 3H), 1.27-1.12(m, 1H), 0.99(s, 3H), 0.97-0.86(m, 6H), 0.85-0.79(m, 3H)。

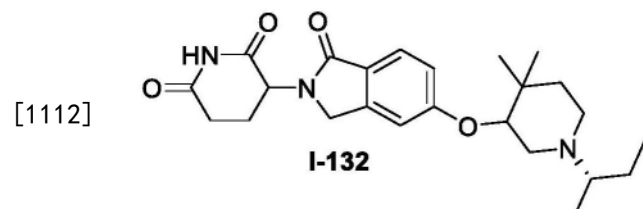
[1107] 步骤2: 4-((1-((S)-仲丁基)-4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)-2-(氯甲基)苯甲酸乙酯(128)

[1108] 化合物128根据通用方法IV从5-((1-((S)-仲丁基)-4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮127(0.0408g, 0.129mmol)开始制备。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc的庚烷溶液)纯化,得到4-((1-((S)-仲丁基)-4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)-2-(氯甲基)苯甲酸乙酯128,为棕橙色油状物。该物质直接用于下一反应。LCMS[M+H]⁺: 382.2。

[1109] 步骤3: 3-(5-((1-((S)-仲丁基)-4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-129)

[1110] 化合物I-129根据通用方法V从4-((1-((S)-仲丁基)-4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)-2-(氯甲基)苯甲酸乙酯128(49.3mg, 0.129mmol)开始制备。将反应浓缩并通过硅胶色谱法(将粗物质推过活性炭塞,然后使其到达硅胶柱(含1%三乙胺的0-100%3:1乙酸乙酯:乙醇的庚烷溶液))纯化。将含有所需产物的级分合并并浓缩。该物质通过碱性反相HPLC(含5mM NH₄OH作为改性剂的35-60% ACN的水溶液)进一步纯化。在样品收集前,测试管中含有3滴甲酸。将纯级分合并并冻干,得到3-(5-((1-((S)-仲丁基)-4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-129的甲酸盐,为白色固体。LCMS[M+H]⁺: 428.4。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.89(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.54(d, J=8.3Hz, 1H), 7.13-7.07(m, 1H), 6.99-6.94(m, 1H), 5.00(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.32(dd, J=17.2, 4.3Hz, 1H), 4.19(dd, J=17.3, 3.9Hz, 1H), 4.14-4.03(m, 1H), 2.83(ddd, J=17.3, 13.5, 5.4Hz, 1H), 2.72-2.58(m, 1H), 2.56-2.48(m, 1H), 2.40-2.17(m, 5H), 1.95-1.81(m, 1H), 1.49-1.30(m, 3H), 1.21-1.07(m, 1H), 0.97-0.88(m, 6H), 0.83(d, J=6.7Hz, 3H), 0.81-0.68(m, 3H)。未确定I-129的哌啶环的第3位的绝对立体化学。

[1111] 实例51: 3-(5-((1-((S)-仲丁基)-4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-132)



[1113] 实例51(I-132)通过与前述实例50类似的方法从单一对映异构体INT-120开始合成。未确定I-132的哌啶环的第3位的绝对立体化学。

[1114] 步骤1: 5-((1-((S)-仲丁基)-4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮

(130)

[1115] LCMS $[M+H]^+$: 318.4. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, $J=8.5$

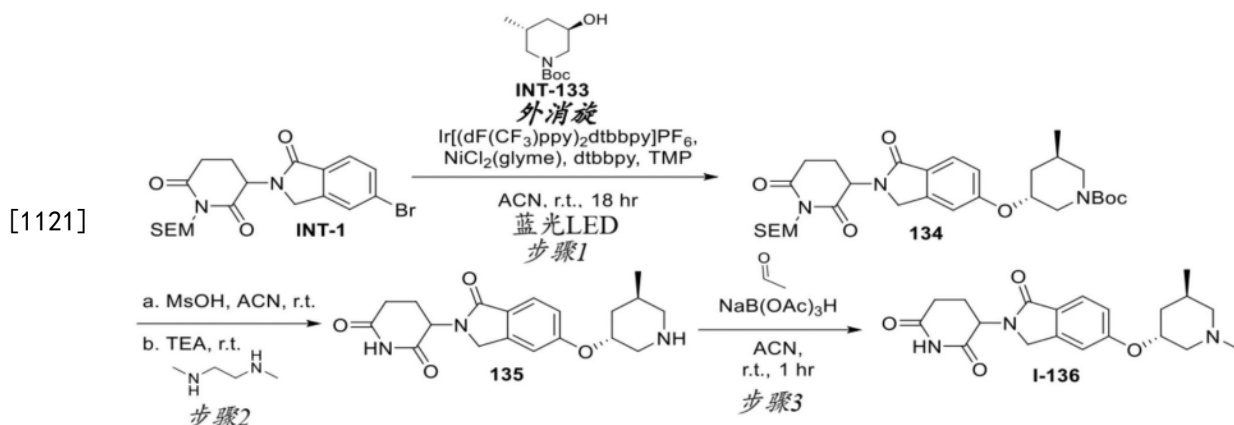
[1116] Hz, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.24-4.10 (m, 1H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.60-2.33 (m, 4H), 1.64-1.47 (m, 3H), 1.35-1.21 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.00-0.95 (m, 3H), 0.94-0.87 (m, 3H)。

[1117] 步骤2: 4-((1-((S)-仲丁基)-4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)-2-(氯甲基)苯甲酸乙酯 (131)

[1118] 该物质直接用于下一反应。LCMS $[M+H]^+$: 382.3。

[1119] 在最后的步骤3中, 该物质通过碱性反相HPLC (含5mM NH_4OH 作为改性剂的35-60% ACN的水溶液) 进一步纯化。在样品收集前, 测试管中含有3滴甲酸。将纯级分合并并冻干, 得到3-(5-((1-((S)-仲丁基)-4,4-二甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 I-132 的甲酸盐, 为白色固体。LCMS $[M+H]^+$: 428.5. ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.89 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=8.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 5.00 (dd, $J=13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J=17.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J=17.3, 5.9$ Hz, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 2.83 (ddd, $J=17.1, 13.5, 5.4$ Hz, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.56-2.49 (m, 1H), 2.36-2.19 (m, 5H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.49-1.31 (m, 3H), 1.22-1.07 (m, 1H), 0.96-0.89 (m, 6H), 0.83 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.80-0.71 (m, 3H)。

[1120] 实例52: 外消旋-3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-136)



[1122] 步骤1: 外消旋-(3R,5R)-3-((2-(2,6-二氧化-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (134)

[1123] 向40mL加盖的小瓶中添加3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮 INT-1 (988mg, 2.2mmol)、dtbbpy (29.2mg, 0.11mmol)、 $NiCl_2(glyme)$ (24mg, 0.11mmol) 和 $Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$ (24mg, 0.022mmol)。添加在 ACN (10.0mL) 中的外消旋-(3R,5R)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 INT-133 (469mg, 2.2mmol), 并将反应用氮气吹扫5-10分钟, 确保反应变绿。然后添加2,2,6,6-四甲基哌啶 (0.39mL, 2.3mmol)。将反应置于PennOC ml 450nm光反应器中, 在室温下在蓝光LED灯下保持24hr并在没有LED的情况下保持48hr。将反应浓缩到 **CELITE®** 上并通过硅胶色谱法 (0-100% EtOAc 的庚烷溶液) 纯化, 得到外消旋-(3R,5R)-3-((2-(2,6-二氧化-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-甲基哌啶-1-甲酸

叔丁酯134。LCMS $[M-H]^-$: 586.3。

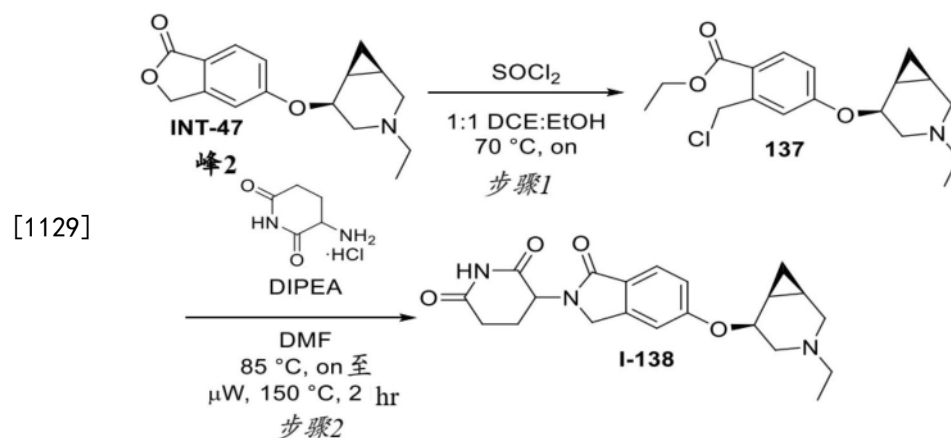
[1124] 步骤2: 外消旋-3-(5-(((3R,5R)-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(135)

[1125] 化合物135根据通用方法VII从外消旋-3-(5-(((3R,5R)-3-((2-(2,6-二氧化-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯134(1.11g, 1.89mmol)开始制备。将反应用50%饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用4:1DCM:iPrOH萃取三次。将有机层合并,使其通过相分离器并浓缩,得到外消旋-3-(5-(((3R,5R)-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮135。该物质无需纯化即可直接用于下一反应。LCMS $[M+H]^+$: 358.2。

[1126] 步骤3: 外消旋-3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-136)

[1127] 向装有外消旋-3-(5-(((3R,5R)-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮135(629mg, 1.76mmol)和ACN(10.0mL)的小瓶中添加三乙酰氧基硼氢化钠(1.12g, 5.28mmol),然后添加乙醛(200uL, 3.5mmol)。将反应在室温下搅拌1hr。将反应倒入饱和碳酸氢钠水溶液中并用4:1DCM:iPrOH萃取三次。将有机层合并,使其通过相分离器并浓缩到CELITE®上。粗物质通过硅胶色谱法(0-100%EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的DCM溶液)纯化,得到产物。将该物质溶解于1:1:1DMSO:水:ACN(v/v/v=1:1:1)中,并通过碱性反相HPLC(含5mM NH₄OH作为改性剂的15-40% ACN的水溶液)进一步纯化。在样品收集前,测试管中含有3滴甲酸。将含有所需产物的级分合并并冻干,得到外消旋-3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-136。LCMS $[M+H]^+$: 386.3。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.95(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 7.16(d, J=2.2Hz, 1H), 7.04(dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 5.07(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.77-4.64(m, 1H), 4.46-4.15(m, 2H), 2.94-2.84(m, 2H), 2.71(d, J=10.8Hz, 1H), 2.59(ddd, J=17.3, 4.5, 2.4Hz, 1H), 2.39-2.29(m, 3H), 2.23(d, J=12.2Hz, 1H), 1.98(ddd, J=9.9, 5.4, 2.7Hz, 2H), 1.86(d, J=13.9Hz, 1H), 1.72(t, J=10.1Hz, 1H), 1.29(t, J=12.2Hz, 1H), 0.95(td, J=7.2, 1.6Hz, 3H), 0.87(dd, J=6.8, 1.2Hz, 3H)。

[1128] 实例53: 3-(5-(((1S*,5R*,6R*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-138)



[1130] 步骤1: 2-(氯甲基)-4-(((1R*,5S*,6S*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)

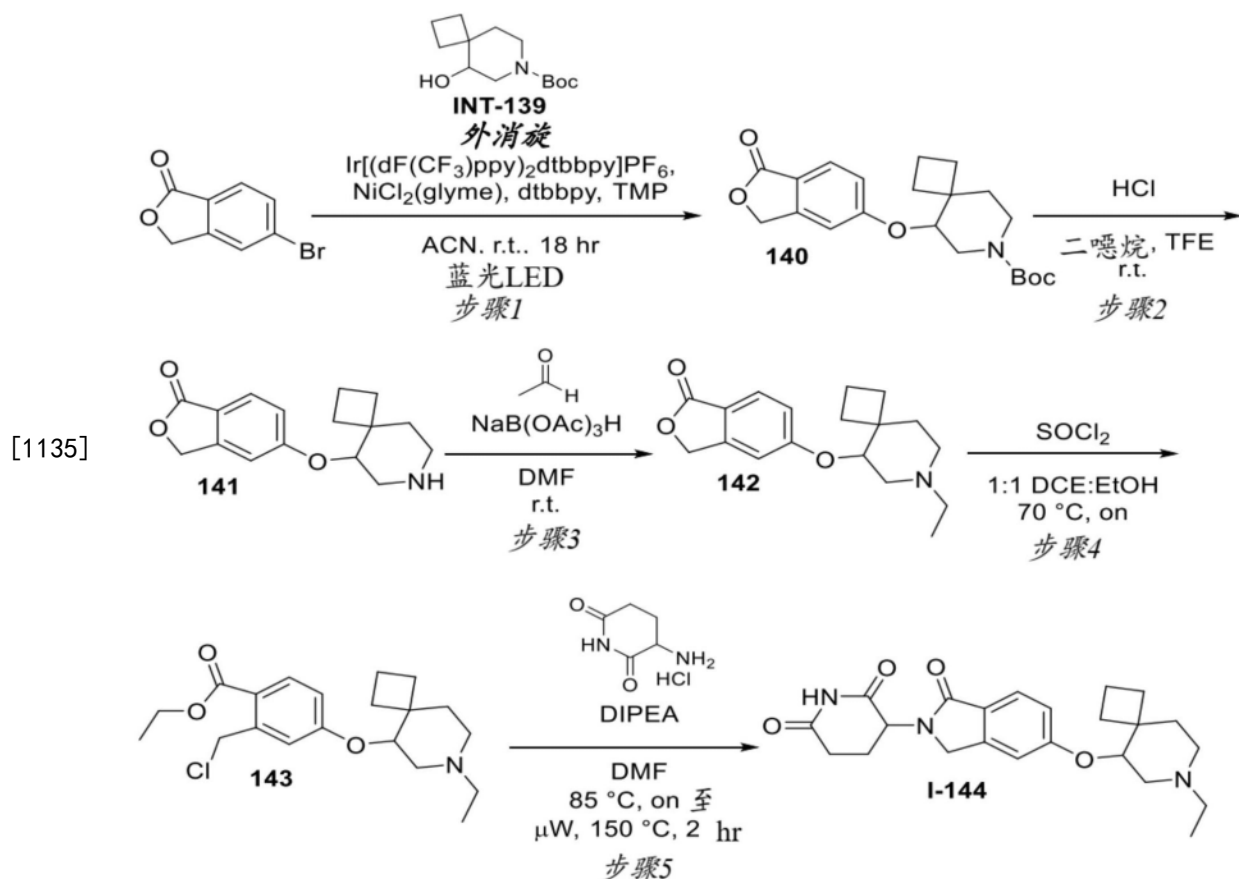
氧基) 苯甲酸乙酯 (137)

[1131] 化合物137根据通用方法IV从5-(((1R*,5S*,6S*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮INT-47峰2(77.8mg,0.29mmol)开始制备。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc的庚烷溶液)纯化,得到2-(氯甲基)-4-(((1R*,5S*,6S*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)苯甲酸乙酯137,为棕色油状物。LCMS[M+H]⁺: 338.2。

[1132] 步骤2:3-(5-(((1R*,5S*,6S*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-138)

[1133] 化合物I-138根据通用方法V从2-(氯甲基)-4-(((1R*,5S*,6S*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)苯甲酸乙酯137(70mg,0.21mmol)开始制备。将反应浓缩并通过硅胶色谱法(将粗物质推过活性炭塞,然后使其到达硅胶柱(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v=75:25:1)的庚烷溶液))纯化。将纯级分合并,浓缩,并通过反相HPLC(含5mM NH₄OH作为改性剂的15-40% ACN的水溶液)进一步纯化。在样品收集前,测试管中含有3滴甲酸。将纯级分合并并冻干,得到3-(5-(((1R*,5S*,6S*)-3-乙基-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-5-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-138的甲酸盐,为白色固体。LCMS[M+H]⁺:384.2。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.30(s,2H),7.60(d,J=8.3Hz,1H),7.23(d,J=2.0Hz,1H),7.08(dd,J=8.7,2.4Hz,1H),5.08(dd,J=13.3,5.0Hz,1H),5.02-4.91(m,1H),4.39(d,J=17.1Hz,1H),4.26(d,J=17.0Hz,1H),2.92(ddd,J=18.0,13.5,5.4Hz,1H),2.71(d,J=11.0Hz,1H),2.65-2.56(m,1H),2.47-2.36(m,3H),2.35-2.25(m,3H),2.04-1.93(m,1H),1.57-1.46(m,1H),1.33-1.20(m,1H),0.97(t,J=7.1Hz,3H),0.73-0.65(m,1H),0.48-0.39(m,1H)。未确定I-138的绝对立体化学。

[1134] 实例54:外消旋-3-(5-((-7-乙基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-5-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-144)



[1136] 步骤1:外消旋-5-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(140)

[1137] 向40mL加盖的小瓶中添加5-溴异苯并呋喃-1(3H)-酮(45mg, 0.21mmol)、外消旋-5-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(52mg, 0.22mmol)、dtbbpy(5.7mg, 0.021mmol)、 $\text{NiCl}_2(\text{glyme})$ (4.6mg, 0.021mmol)和 $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (4.7mg, 4.2 μmol)。添加ACN(0.9mL),并将反应用氮气吹扫5-10分钟,确保反应变绿。然后添加2,2,6,6-四甲基哌啶(37 μL , 0.22mmol)。将反应置于PennOC ml 450nm光反应器中,在室温下在蓝光LED灯下保持18hr。将反应浓缩到CELITE®上并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc的庚烷溶液)纯化,得到外消旋-5-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯140,为淡黄色固体。LCMS[M+H-叔丁基]⁺:318.3。

[1138] 步骤2:外消旋-5-((7-氮杂螺[3.5]壬烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮(141)

[1139] 化合物141根据通用方法II从外消旋-5-((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯140(23mg, 0.062mmol)开始制备。浓缩反应,得到外消旋-5-((7-氮杂螺[3.5]壬烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮141,为淡黄色油状物。该物质直接用于下一步骤。LCMS[M+H]⁺:274.1。

[1140] 步骤3:外消旋-5-((7-乙基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮(142)

[1141] 化合物142根据通用方法X从外消旋-5-((7-氮杂螺[3.5]壬烷-5-基)氧基)异苯并呋喃-1(3H)-酮141(17mg, 0.062mmol)和乙醛(5.3 μL , 0.093mmol)开始制备。粗物质通过硅胶色谱法(0-20%甲醇的DCM溶液)纯化,得到外消旋-5-((7-乙基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-5-

基) 氧基) 异苯并呋喃-1 (3H) - 酮142, 为淡橙色固体。LCMS $[M+H]^+$: 302.2。

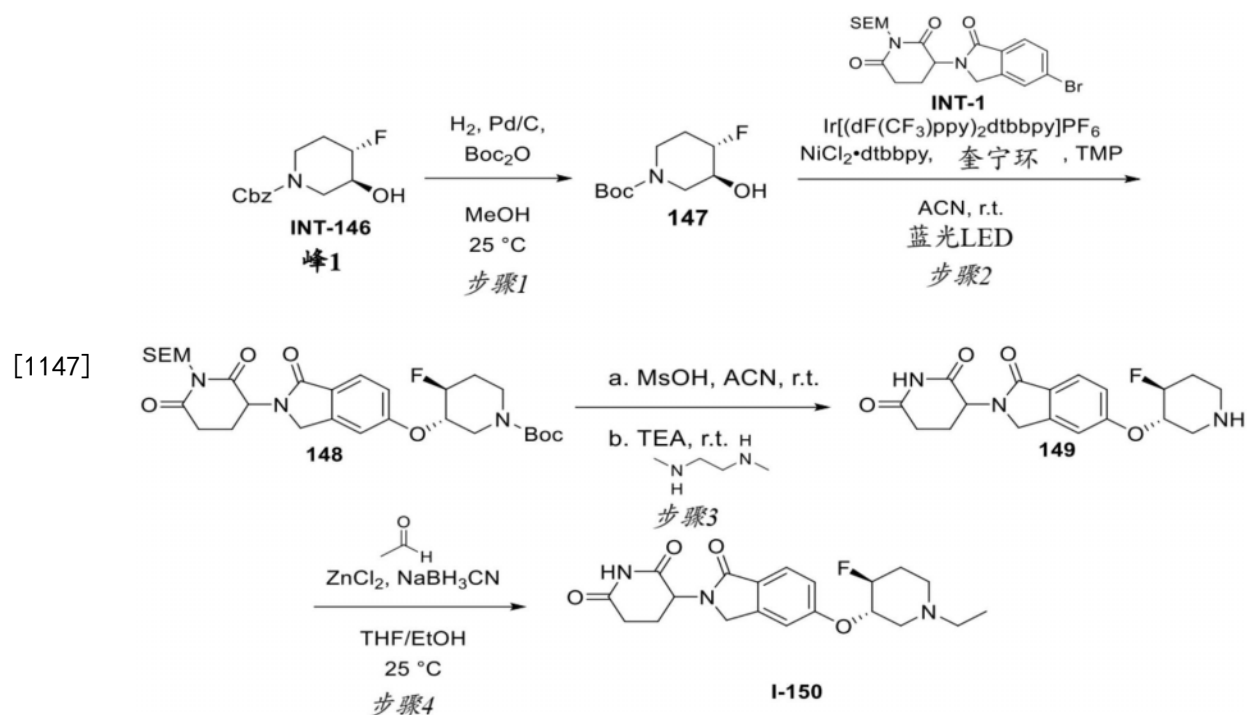
[1142] 步骤4: 外消旋-2- (氯甲基) -4- ((7-乙基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-5-基) 氧基) 苯甲酸乙酯 (143)

[1143] 化合物143根据通用方法IV从外消旋-5- ((7-乙基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-5-基) 氧基) 异苯并呋喃-1 (3H) - 酮142 (12.5mg, 0.041mmol) 开始制备, 得到外消旋-2- (氯甲基) -4- ((7-乙基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-5-基) 氧基) 苯甲酸乙酯143, 为棕橙色油状物。该物质无需纯化即用于下一步骤。LCMS $[M+H]^+$: 366.3。

[1144] 步骤5: 外消旋-3- (5- ((7-乙基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-5-基) 氧基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (I-144)

[1145] 化合物I-144根据通用方法V从外消旋-2- (氯甲基) -4- ((7-乙基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-5-基) 氧基) 苯甲酸乙酯143 (15mg, 0.041mmol) 开始制备。将反应浓缩并通过碱性反相HPLC (含5mM NH_4OH 作为改性剂的25-50% ACN的水溶液) 纯化。在样品收集前, 测试管中含有3滴甲酸。将纯级分合并并冻干, 得到外消旋-3- (5- ((7-乙基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-5-基) 氧基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮I-144的甲酸盐, 为淡蓝色固体。LCMS $[M+H]^+$: 412.2。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.88 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.56 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.03 (dd, $J=8.4, 2.2\text{Hz}$, 1H), 5.00 (dd, $J=13.3, 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.32 (dd, $J=17.2, 7.3\text{Hz}$, 1H), 4.26-4.13 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.84 (ddd, $J=17.3, 13.7, 5.4\text{Hz}$, 1H), 2.52 (ddd, $J=17.4, 4.5, 2.4\text{Hz}$, 1H), 2.33 (td, $J=13.2, 4.5\text{Hz}$, 1H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.11 (d, $J=14.1\text{Hz}$, 2H), 1.95-1.70 (m, 4H), 1.55 (dtd, $J=26.1, 9.6, 4.1\text{Hz}$, 2H), 0.91 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 4H), 0.86 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1146] 实例55: 3- (5- (((3S*, 4S*) -1-乙基-4-氟哌啶-3-基) 氧基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (I-150)



[1148] 步骤1: (3S*, 4S*) -4-氟-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (147)

[1149] 向 (3S*, 4S*) -4-氟-3-羟基哌啶-1-甲酸苄酯INT-146峰1 (绝对立体化学未知)

(230mg, 0.91mmol) 在 MeOH (2mL) 中的溶液中添加 Boc₂O (218mg, 0.23mL, 1.0mmol) 和 10% Pd/C (50mg, 0.047mmol)。将混合物在室温下在氢气气氛下搅拌 16hr。通过 CELITE® 垫过滤悬浮液, 用 MeOH (3x 5mL) 洗涤垫, 并浓缩合并的滤液。粗物质通过硅胶色谱法 (30-55% 乙酸乙酯的石油醚溶液) 纯化, 并浓缩具有纯产物的级分, 得到 (3S*, 4S*)-4-氟-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 147, 为无色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.60-4.41 (m, 1H), 4.00-3.72 (m, 3H), 3.11 (br s, 2H), 2.69-2.38 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.72 (br s, 1H), 1.48 (s, 9H)。

[1150] 步骤2: (3S*, 4S*)-3-((2-(2,6-二氧化-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 (148)

[1151] 将 3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮 INT-1 (100mg, 0.22mmol)、(3S*, 4S*)-4-氟-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (97mg, 0.44mmol)、Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)(PF₆) (3mg, 0.002mmol) 和 NiCl₂·dtbbpy (4mg, 0.011mmol)、奎宁环 (3mg, 0.022mmol)、TMP (62mg, 0.44mmol) 在 ACN (2.0mL) 中的混合物用氮气脱气三次。将反应小瓶用封口膜密封, 放置在距离蓝光 LED 2cm 处, 并在室温照射 16hr。过滤反应混合物, 并将滤饼用 ACN (3x 5mL) 洗涤。浓缩合并的滤液。粗物质通过硅胶色谱法 (20-60% EtOAc 的石油醚溶液) 纯化, 并浓缩含有纯产物的级分, 得到 (3S*, 4S*)-3-((2-(2,6-二氧化-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 148, 为亮黄色油状物。LCMS [M-27]⁺: 564.4。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.27 (br s, 1H), 7.19-7.07 (m, 1H), 5.20-5.12 (m, 1H), 5.11-4.79 (m, 3H), 4.68-4.52 (m, 1H), 4.47-4.18 (m, 2H), 3.58-3.46 (m, 3H), 3.12-2.98 (m, 1H), 2.86-2.73 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.07 (s, 9H), 1.75 (d, J=9.6Hz, 1H), 1.26 (br s, 5H), 0.89-0.77 (m, 2H), -0.02 (s, 9H)。

[1152] 步骤3: 3-(5-(((3S*, 4S*)-4-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (149)

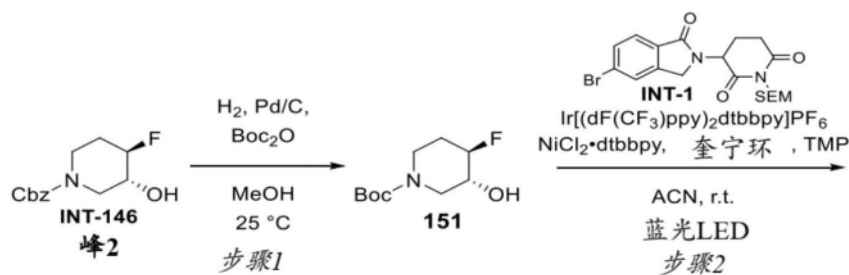
[1153] 向 (3S*, 4S*)-3-((2-(2,6-二氧化-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 148 (80mg, 0.13mmol) 在 ACN (1.0mL) 中的混合物中添加 MsOH (130mg, 0.09mL, 1.35mmol)。将反应在室温下搅拌 12hr。然后添加 Et₃N (178mg, 0.24mL, 1.76mmol) 和 DMEDA (20mg, 0.02mL, 0.23mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌 8hr。将反应混合物浓缩, 溶解于 DMSO 中, 并通过反相柱色谱法 (固相: XB-C18, 20-35μm, 100 Å, 含 0.1% 甲酸的 0-18% 乙腈的水溶液) 纯化。将含有纯产物的级分浓缩以去除 ACN, 然后冻干, 得到 3-(5-(((3S*, 4S*)-4-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 149, 为黄色固体。LCMS [M+H]⁺: 362.1。

[1154] 步骤4: 3-(5-(((3S*, 4S*)-1-乙基-4-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-150)

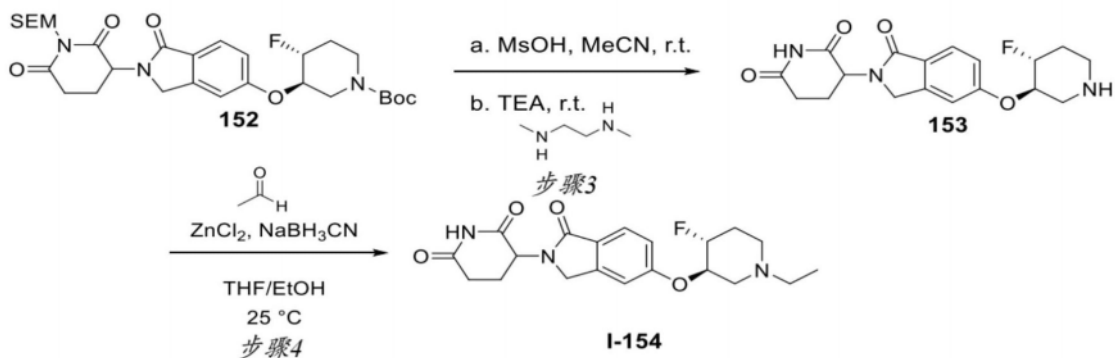
[1155] 向 3-(5-(((3S*, 4S*)-4-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 149 (20mg, 0.06mmol) 和乙醛 (49mg, 0.44mmol, 40%) 在 THF:EtOH (1:1, 0.5mL) 中的混合物中添加在 THF 中的 2M ZnCl₂ (0.08mL, 0.17mmol), 并在室温下搅拌 1hr。将 NaBH₃CN (10mg, 0.17mmol) 添加到反应混合物中, 并将反应混合物在室温下搅拌 15hr。将另外的乙醛 (30mg, 0.26mmol, 40%) 添加到反应混合物中, 并在室温下搅拌 16hr。过滤悬浮液, 并将滤饼用 ACN

(3x 5mL) 洗涤。浓缩合并的滤液。将粗物质溶解于DMSO中,并通过反相HPLC(含0.225%甲酸作为改性剂的1-25% ACN的水溶液)纯化。将含有纯产物的级分浓缩以去除ACN并冻干,得到3-(5-(((3S*,4S*)-1-乙基-4-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-150的甲酸盐,为灰白色固体。LCMS $[M+H]^+$: 390.1。 ^1H NMR (400MHz, 乙腈- d_3) δ 9.04 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.65 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.11-7.00 (m, 1H), 5.04-5.95 (m, 1H), 4.82-4.59 (m, 2H), 4.40-4.23 (m, 2H), 3.32-3.22 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.87-2.68 (m, 2H), 2.61 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.48-2.32 (m, 3H), 2.28-2.16 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.93 (br s, 1H), 1.08 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (400MHz, 乙腈- d_3) δ -185.5。未确定哌啶环的第3位和第4位的绝对立体化学。

[1156] 实例56: 3-(5-(((3R*,4R*)-1-乙基-4-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-154)



[1157]



[1158] 步骤1: (3R*,4R*)-4-氟-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(151)

[1159] 向(3R*,4R*)-4-氟-3-羟基哌啶-1-甲酸苄酯INT-146峰2(绝对立体化学未知)(240mg, 0.95mmol)在MeOH(2.0mL)中的混合物中添加Boc₂O(227mg, 0.24mL, 1.04mmol)和10% Pd/C(50mg, 0.047mmol)。将混合物在室温下在氢气气氛下搅拌16hr。通过CELITE®垫过滤悬浮液,用MeOH(3x 5mL)洗涤垫,并浓缩合并的滤液。粗物质通过硅胶色谱法(20-50%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,并浓缩具有纯产物的级分,得到(3R*,4R*)-4-氟-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯151,为无色油状物。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.60-4.39 (m, 1H), 4.04-3.72 (m, 3H), 3.10 (d, $J=1.6$ Hz, 2H), 2.54-2.30 (m, 1H), 2.16-2.03 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 1H), 1.48 (s, 9H)。

[1160] 步骤2: (3R*,4R*)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(152)

[1161] 将3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮INT-1(100mg, 0.22mmol)、(3R*,4R*)-4-氟-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯151

(73mg, 0.33mmol)、 $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy})(\text{PF}_6)$ (3mg, 0.002mmol) 和 $\text{NiCl}_2 \cdot \text{dtbbpy}$ (4mg, 0.011mmol)、奎宁环 (2mg, 0.022mmol)、TMP (62mg, 0.44mmol) 在 ACN (2.0mL) 中的混合物在 N_2 下脱气三次。将反应小瓶用封口膜密封, 放置在距离一个蓝光 LED 2cm 处, 并在室温照射 16hr。过滤反应混合物, 并将滤饼用 ACN (3x 5mL) 洗涤, 并浓缩合并的滤液。粗物质通过反相色谱法 (固相: XB-C18, 20-35 μm , 100 Å, 流动相: 含 0.1% 甲酸作为改性剂的 0-24% 乙腈的水溶液) 纯化, 并浓缩具有纯产物的级分, 得到 (3R*, 4R*)-3-((2-(2,6-二氧化-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 152, 为白色固体。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 564.4。

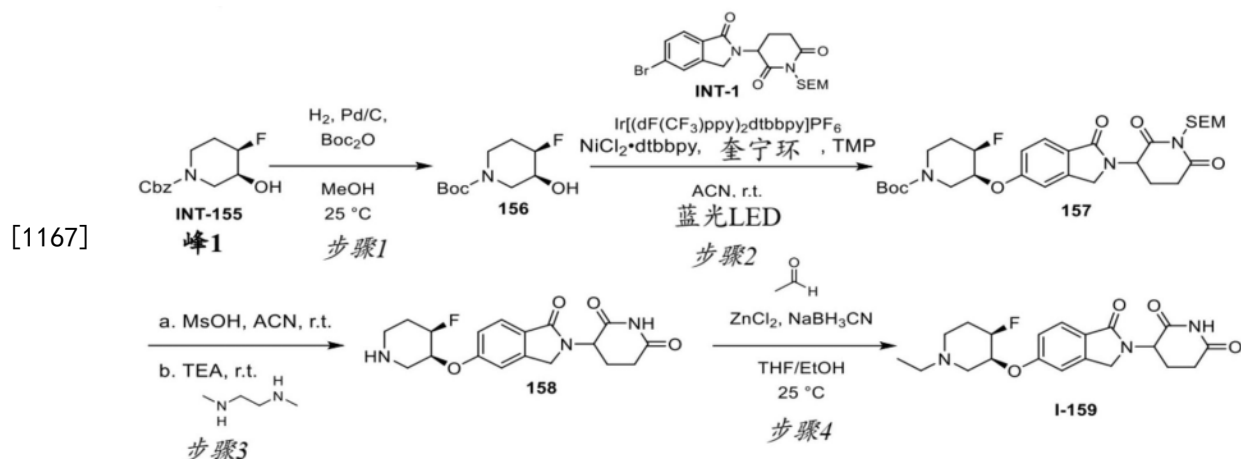
[1162] 步骤3: 3-(5-(((3R*, 4R*)-4-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (153)

[1163] 将 MsOH (57mg, 0.04mL, 0.59mmol) 添加到 (3R*, 4R*)-3-((2-(2,6-二氧化-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 152 (30mg, 0.059mmol) 在 ACN (0.5mL) 中的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌 12hr。逐滴添加 Et_3N (79mg, 0.1mL, 0.77mmol) 和 DMEDA (9mg, 0.01mL, 0.10mmol), 并将混合物在室温下搅拌 8hr。浓缩反应, 得到粗制品 3-(5-(((3R*, 4R*)-4-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 153。该物质无需纯化即用于下一步骤。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 362.1。

[1164] 步骤4: 3-(5-(((3R*, 4R*)-1-乙基-4-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-154)

[1165] 在室温下, 将在 THF 中的 2M ZnCl_2 (0.2mL, 0.42mmol) 添加到 3-(5-(((3R*, 4R*)-4-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 153 (50mg, 0.12mmol) 和乙醛 (64mg, 0.6mmol, 40%) 在 THF:EtOH (1:1, 0.5mL) 中的混合物中, 并搅拌 1hr。添加 NaBH_3CN (26mg, 0.42mmol), 并将反应在室温下搅拌 15hr。添加另外的乙醛 (64mg, 0.6mmol, 40%), 并将反应在室温下搅拌 32hr。浓缩反应混合物。将粗物质溶解于 DMSO 中, 并通过反相 HPLC (含 0.225% 甲酸作为改性剂的 1-25% ACN 的水溶液) 纯化。浓缩具有纯产物的级分, 得到 3-(5-(((3R*, 4R*)-1-乙基-4-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 I-154 的甲酸盐, 为黄色固体。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 390.1m/z。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.64 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.13-6.50 (m, 1H), 5.09-4.95 (m, 1H), 4.81-4.58 (m, 2H), 4.46-4.25 (m, 2H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.42-2.35 (m, 3H), 2.17-2.05 (m, 3H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 1H), 1.00 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。 ^{19}F NMR (377MHz, DMSO- d_6) δ -181.9。未确定哌啶环的第3位和第4位的绝对立体化学。

[1166] 实例57: 3-(5-(((3S*, 4R*)-1-乙基-4-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-159)



[1168] 步骤1: (3S*,4R*)-4-氟-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (156)

[1169] 在室温下,将Boc₂O (371mg, 0.39mL, 1.7mmol) 和10% Pd/C (100mg, 0.094mmol) 添加到 (3S,4R)-4-氟-3-羟基哌啶-1-甲酸苄酯INT-155峰1 (绝对立体化学未确定) (430mg, 1.7mmol) 在MeOH (5.0mL) 中的溶液中,并在氢气气氛下搅拌16hr。通过CELITE® 垫过滤悬浮液,并将滤饼用MeOH (3x 5mL) 洗涤。浓缩合并的滤液。粗物质通过硅胶色谱法 (40-60% EtOAc的石油醚溶液) 纯化,并收集和浓缩含有纯产物的级分,得到 (3S*,4R*)-4-氟-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯156,为无色油状物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 5.17 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.83-4.60 (m, 1H), 3.64-3.39 (m, 3H), 3.22-3.00 (m, 2H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.73-1.53 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)。

[1170] 步骤2: (3S*,4R*)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 (157)

[1171] 将3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮INT-1 (250mg, 0.55mmol)、(3S*,4R*)-4-氟-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯156 (242mg, 1.1mmol)、Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)(PF₆) (7mg, 0.006mmol)、NiCl₂·dtbbpy (1mg, 0.003mmol)、奎宁环 (7mg, 0.06mmol)、TMP (155mg, 1.1mmol) 在ACN (4.0mL) 中的混合物在N₂ 下脱气三次。将反应小瓶用封口膜密封,放置在距离一个蓝光LED 2cm处,并在室温照射16hr。过滤反应混合物,并将滤饼用ACN (3x 5mL) 洗涤。将滤液合并并浓缩。粗物质通过硅胶色谱法 (0-100% EtOAc的石油醚溶液) 纯化,并浓缩含有纯产物的级分,得到 (3S*,4R*)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯157,为绿色油状物。LCMS [M+H-28]⁺: 564.4m/z。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.65 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.17-7.06 (m, 1H), 5.19-5.17 (m, 1H), 5.11-4.94 (m, 3H), 4.86-4.73 (m, 1H), 4.43-4.41 (m, 1H), 4.23-4.20 (m, 1H), 3.55-3.53 (m, 1H), 3.52-3.50 (m, 3H), 3.13-2.98 (m, 2H), 2.78-2.76 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.03-1.79 (m, 3H), 1.40-1.10 (m, 9H), 0.83-0.81 (m, 2H), -0.02 (s, 9H)。

[1172] 步骤3: 3-(5-(((3S*,4R*)-4-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (158)

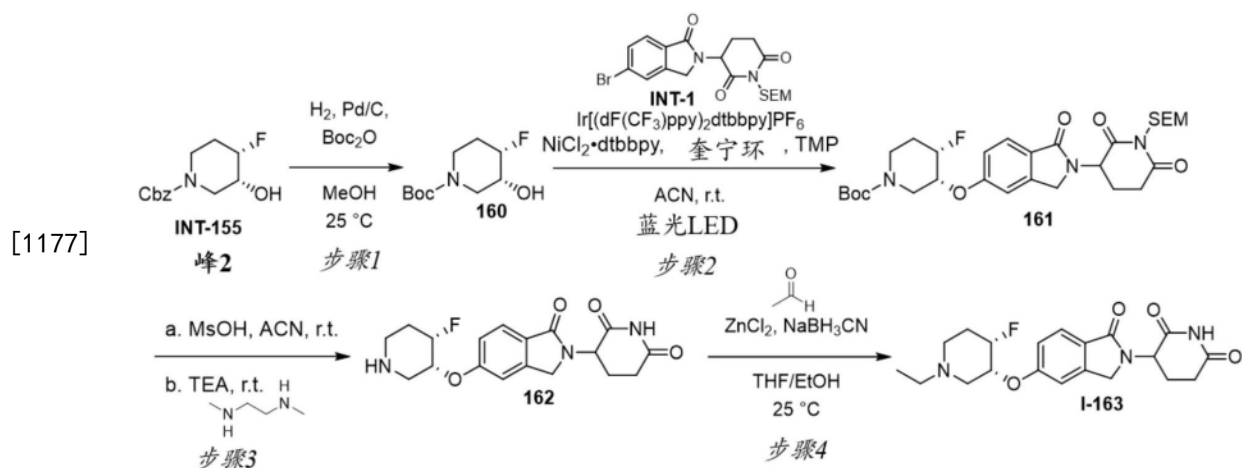
[1173] 将MsOH (406mg, 0.27mL, 4.22mmol) 添加到 (3S*,4R*)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯157 (250mg, 0.42mmol) 在ACN (3.0mL) 中的溶液中,并在40℃下搅拌2hr。添加

Et₃N (556mg, 0.76mL, 5.5mmol) 和DMEDA (63mg, 0.08mL, 0.71mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌14hr。浓缩反应混合物。将粗物质溶解于DMSO中, 并通过反相柱色谱法[柱:XB-C18 (20-35 μ m, 100 Å); 含0.1%甲酸作为改性剂的0%-20% ACN的H₂O溶液]纯化。浓缩具有纯产物的级分, 得到3-(5-(((3S*, 4R*)-4-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮158的甲酸盐, 为黄色固体。LCMS [M+H]⁺: 362.2m/z。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 5.09-5.05 (m, 2H), 4.73-4.68 (m, 1H), 4.42-4.24 (m, 2H), 3.06-2.82 (m, 4H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.40-2.35 (m, 2H), 2.06-1.77 (m, 3H)。

[1174] 步骤4: 3-(5-(((3S*, 4R*)-1-乙基-4-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-159)

[1175] 在室温下, 将在THF中的2M ZnCl₂ (0.37mL, 0.74mmol) 添加到3-(5-(((3S*, 4R*)-4-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮158 (100mg, 0.25mmol) 和乙醛 (270mg, 2.45mmol, 40%) 在THF:EtOH (1:1, 1mL) 中的溶液中, 并搅拌1hr。添加NaBH₃CN (46mg, 0.74mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌15hr。浓缩悬浮液。将粗物质溶解于DMSO中, 并通过反相HPLC (含0.225%甲酸作为改性剂的1-25% ACN的水溶液) 纯化。浓缩含有纯产物的级分, 得到3-(5-(((3S*, 4R*)-1-乙基-4-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-159的甲酸盐, 为白色固体。LCMS [M+H]⁺: 390.1。¹H NMR (400MHz, 乙腈-d₃) δ 9.02 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.10 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.11-4.91 (m, 2H), 4.84-4.71 (m, 1H), 4.39-4.25 (m, 2H), 3.05 (d, J=10.4Hz, 1H), 2.86-2.70 (m, 4H), 2.67-2.55 (m, 3H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.23-1.98 (m, 3H), 1.10 (t, J=7.2Hz, 3H)。未确定哌啶环的第3位和第4位的绝对立体化学。

[1176] 实例58: 3-(5-(((3R*, 4S*)-1-乙基-4-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-163)



[1178] 步骤1: (3R*, 4S*)-4-氟-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (160)

[1179] 在25°C下, 将Boc₂O (389mg, 0.41mL, 1.7mmol) 和10% Pd/C (100mg, 0.094mmol) 添加到(3R, 4S)-4-氟-3-羟基哌啶-1-甲酸苄酯INT-155峰2 (绝对立体化学未确定) (430mg, 1.78mmol) 在MeOH (5.0mL) 中的溶液中, 并在氢气气氛下搅拌16hr。通过CELITE®垫过滤悬浮液, 并将滤饼用MeOH (3x 5mL) 洗涤。浓缩合并的滤液。粗物质通过硅胶色谱法 (40-60%

EtOAc的石油醚溶液)纯化,并收集和浓缩含有纯产物的级分,得到(3R*,4S*)-4-氟-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯160,为无色油状物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ5.17 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.86-4.58 (m, 1H), 3.65-3.37 (m, 3H), 3.23-3.00 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 1H), 1.74-1.54 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)。

[1180] 步骤2: (3R*,4S*)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(161)

[1181] 将3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮INT-1 (260mg, 0.57mmol)、(3R*,4S*)-4-氟-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯160 (250mg, 1.15mmol)、Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy) (PF₆) (7mg, 0.006mmol)、NiCl₂·dtbbpy (1mg, 0.003mmol)、奎宁环 (7mg, 0.006mmol)、TMP (162mg, 1.15mmol) 在ACN (4.0mL) 中的混合物在N₂下脱气三次。将反应小瓶用封口膜密封,放置在距离一个蓝光LED 2cm处,并在室温照射16hr。过滤反应混合物,并将滤饼用ACN (3x 5mL) 洗涤。将滤液合并并浓缩。粗物质通过硅胶色谱法 (0-100% EtOAc的石油醚溶液) 纯化,并浓缩含有纯产物的级分,得到(3R*,4S*)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯,为绿色油状物。LCMS [M-27]⁺: 564.4。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.66 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.25-7.11 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 5.22-5.20 (m, 1H), 5.11-4.97 (m, 3H), 4.86-4.73 (m, 1H), 4.42-4.39 (m, 1H), 4.24-4.21 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 3H), 3.22-2.91 (m, 2H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.41 (br d, J=6.8Hz, 2H), 1.18 (t, J=7.2Hz, 9H), 0.84-0.80 (m, 2H), 0.01-0.04 (m, 9H)。

[1182] 步骤3: 3-(5-(((3R*,4S*)-4-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(162)

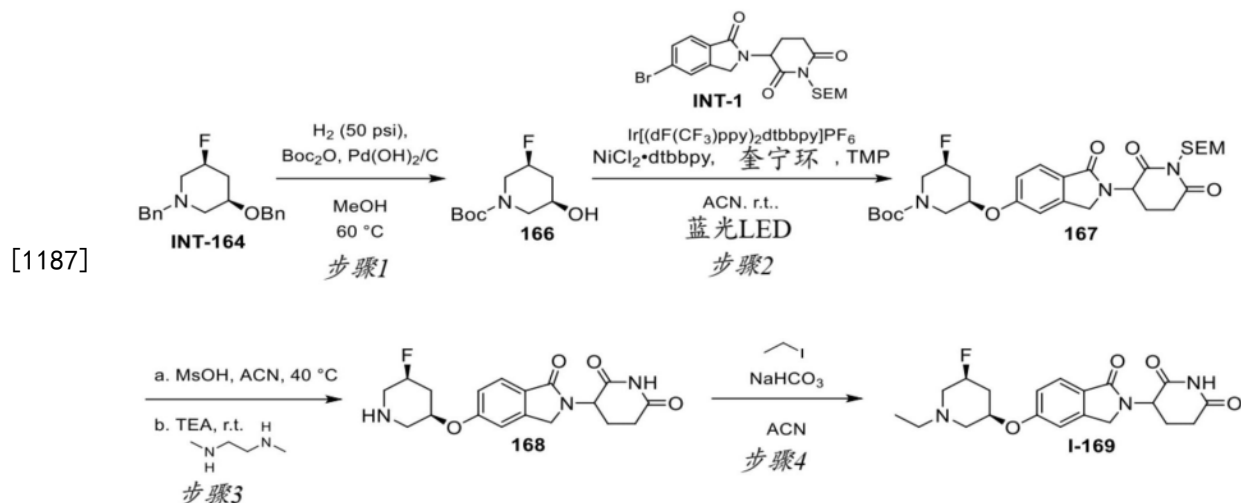
[1183] 将MsOH (422mg, 0.29mL, 4.4mmol) 添加到(3R*,4S*)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯161 (260mg, 0.44mmol) 在ACN (3.0mL) 中的溶液中,并在40℃下搅拌2hr。添加Et₃N (578mg, 0.79mL, 5.7mmol) 和DMEDA (65mg, 0.08mL, 0.74mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌14hr。浓缩反应混合物。将粗物质溶解于DMSO中,并通过反相柱色谱法 [柱: XB-C18 (20-35μm, 100 Å); 含0.1% 甲酸作为改性剂的0%-20% ACN的H₂O溶液] 纯化。浓缩具有纯产物的级分,得到3-(5-(((3R*,4S*)-4-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮162的甲酸盐,为黄色固体。LCMS [M+H]⁺: 362.2。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.98 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 5.13-4.95 (m, 2H), 4.69-4.65 (m, 1H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.29 (d, J=4.0Hz, 1H), 3.06-2.65 (m, 5H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 2H), 2.06-1.78 (m, 3H)。

[1184] 步骤4: 3-(5-(((3R*,4S*)-1-乙基-4-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-163)

[1185] 在室温下,将在THF中的2M ZnCl₂ (0.37mL, 0.74mmol) 添加到3-(5-(((3R*,4S*)-4-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮162 (100mg, 0.25mmol) 和乙醛 (270mg, 2.45mmol, 40%) 在THF:EtOH (1:1, 1mL) 中的溶液中,并搅拌1hr。添加NaBH₃CN (46mg, 0.74mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌15hr。浓缩悬浮液。将粗物质溶解于DMSO

中,并通过反相HPLC(含0.225%甲酸作为改性剂的1-25% ACN的水溶液)纯化。浓缩含有纯产物的级分,得到3-(5-(((3R*,4S*)-1-乙基-4-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-163的甲酸盐,为白色固体。LCMS $[M+H]^+$: 390.1。 ^1H NMR (400MHz, 乙腈- d_3) δ 9.08-8.80 (m, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.66 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.26-6.99 (m, 2H), 5.10-4.87 (m, 2H), 4.75-4.62 (m, 1H), 4.40-4.22 (m, 2H), 2.91 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 2.82-2.60 (m, 4H), 2.56-2.49 (m, 3H), 2.17-2.06 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.06 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。未确定哌啶环的第3位和第4位的绝对立体化学。

[1186] 实例59: 3-(5-(((3R,5S)-1-乙基-5-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-169)



[1188] 步骤1: (3S,5R)-3-氟-5-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(166)

[1189] 在室温下,将Boc₂O (1.2g, 5.5mmol) 和10% Pd(OH)₂/C (300mg, 0.21mmol) 添加到(3R,5S)-1-苄基-3-(苄氧基)-5-氟哌啶INT-164 (1.4g, 4.5mmol) 在MeOH (20.0mL) 中的溶液中。将反应混合物在氢气(50psi)下在60°C下搅拌16hr。通过CELITE®垫过滤悬浮液,将垫用MeOH (3x10mL) 洗涤,并浓缩滤液。粗物质通过硅胶色谱法(30-60% EtOAc的石油醚溶液)纯化,并合并和浓缩含有纯化合物的级分,得到(3S,5R)-3-氟-5-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯166,为无色油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.91-4.61 (m, 1H), 3.85 (br s, 2H), 3.65 (br d, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.54-3.27 (m, 2H), 2.41-2.23 (m, 1H), 2.16-1.99 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (377MHz, CDCl₃) δ -181.4。

[1190] 步骤2: (3R,5S)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(167)

[1191] 将(3S,5R)-3-氟-5-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯166 (387mg, 1.8mmol)、3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮INT-1 (400mg, 0.88mmol)、Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)(PF₆) (10mg, 0.009mmol) 和NiCl₂·dtbbpy (18mg, 0.044mmol)、奎宁环(10mg, 0.088mmol)、TMP (249mg, 1.76mmol) 在ACN (8.0mL) 中的混合物在N₂下脱气三次。将反应小瓶用封口膜密封,放置在距离蓝光LED 2cm处,并在室温下照射16hr。过滤反应混合物,将滤饼用EtOAc (3x 10mL) 洗涤,并浓缩合并的滤液。粗物质通过硅胶色谱法(50-80%EtOAc的石油醚溶液)纯化,并浓缩,得到(3R,5S)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-氟哌

啉-1-甲酸叔丁酯167,为亮黄色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.14-6.92 (m, 2H), 5.32-5.13 (m, 3H), 4.72-4.02 (m, 6H), 3.72-3.55 (m, 2H), 3.36-2.81 (m, 4H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.43-2.14 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.47 (br s, 9H), 1.00-0.90 (m, 2H), 0.01 (s, 9H)。¹⁹F NMR (377MHz, CDCl₃) δ-182.6。

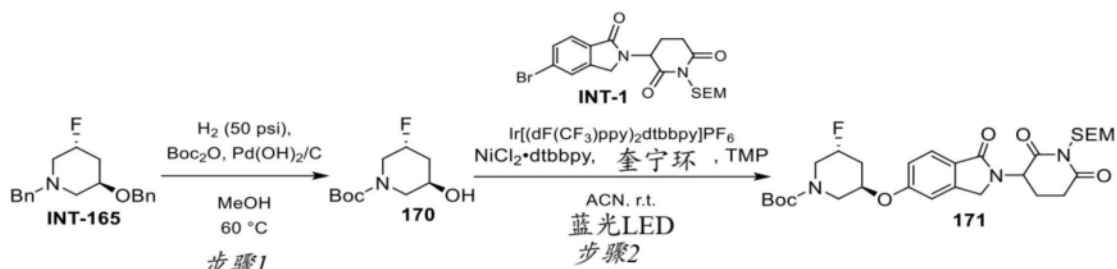
[1192] 步骤3: 3-(5-(((3R,5S)-5-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(168)

[1193] 将MsOH(568mg, 0.38mL, 5.9mmol)添加到(3R,5S)-3-((2-(2,6-二氧化-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯167(350mg, 0.59mmol)在ACN(2.1mL)中的溶液中,并在40℃下搅拌2hr。将反应混合物冷却至0℃,逐滴添加Et₃N(777mg, 1.1mL, 7.7mmol),然后添加DMEDA(104mg, 0.13mL, 1.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌14hr。浓缩反应混合物,并且粗物质通过反相HPLC(含10mM NH₄HCO₃作为改性剂的2-32% ACN的水溶液)纯化。收集和浓缩含有纯物质的级分,得到(3R,5S)-3-((2-(2,6-二氧化-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯168的甲酸盐,为浅黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.62 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.77-4.34 (m, 6H), 4.33-4.20 (m, 1H), 3.12-3.09 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 2H), 2.44-2.29 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H)。

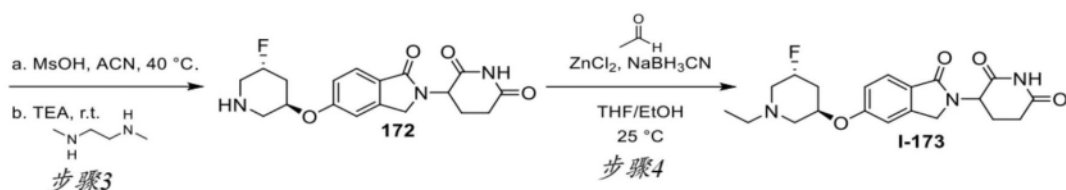
[1194] 步骤4: 3-(5-(((3R,5S)-1-乙基-5-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-169)

[1195] 将(3R,5S)-3-((2-(2,6-二氧化-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯168(80mg, 0.22mmol)、碘乙烷(41mg, 0.27mmol)和NaHCO₃(56mg, 0.68mmol)在ACN(1.0mL)中的混合物在80℃下搅拌16hr。将反应混合物浓缩,并且粗物质通过反相HPLC(含10mM NH₄HCO₃作为改性剂的15-48% ACN的水溶液)纯化。将含有纯产物的级分用甲酸酸化至pH 6,并浓缩,得到3-(5-(((3R,5S)-1-乙基-5-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-169,为灰白色固体。LCMS [M+H]⁺: 390.3。¹H NMR (400MHz, 乙腈-d₃) δ9.04-8.75 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.12 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 5.06-5.01 (m, 1H), 4.84-4.60 (m, 1H), 4.53-4.49 (m, 1H), 4.41-4.23 (m, 2H), 3.13-3.01 (m, 2H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.73-2.72 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 3H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 2H), 2.10-2.09 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 1H), 1.06-1.03 (m, 3H)。¹⁹F NMR (377MHz, 乙腈-d₃) δ-183.1。

[1196] 实例60: 3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-173)



[1197]



[1198] 步骤1: (3R,5R)-3-氟-5-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(170)

[1199] 在室温下,将 Boc_2O (1.3g, 6.0mmol) 和10% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (300mg, 0.21mmol) 添加到 (3R,5R)-1-苄基-3-(苄氧基)-5-氟哌啶INT-165 (1.5g, 5.0mmol) 在MeOH (30.0mL) 中的溶液中。将反应混合物在 H_2 (50psi) 下在60℃下搅拌16hr。通过**CELITE®**垫过滤悬浮液,并将垫用MeOH (3x 20mL) 洗涤。浓缩滤液,得到 (3R,5R)-3-氟-5-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯,为白色固体。该物质无需进一步纯化即可以粗制品用于下一反应。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 5.03 (s, 1H), 4.95-4.72 (m, 1H), 3.99-3.74 (m, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.15-2.96 (m, 1H), 2.80-2.53 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.69-1.47 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)。

[1200] 步骤2: (3R,5R)-3-((2-(2,6-二氧化-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(171)

[1201] 将 (3R,5R)-3-氟-5-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯170 (289mg, 1.32mmol)、3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮INT-1 (300mg, 0.66mmol)、 $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})(\text{PF}_6)$ (7mg, 0.006mmol) 和 $\text{NiCl}_2 \cdot \text{dtbbpy}$ (13mg, 0.033mmol)、奎宁环 (7mg, 0.066mmol)、TMP (186mg, 1.3mmol) 在ACN (6.0mL) 中的混合物在 N_2 下脱气三次。将反应小瓶用封口膜密封,放置在距离蓝光LED 2cm处,并在室温照射16hr。过滤反应混合物,将滤饼用EtOAc (3x 5mL) 洗涤,并浓缩滤液。粗物质通过硅胶色谱法 (0-70% EtOAc的石油醚溶液) 纯化,并收集和浓缩含有纯产物的级分,得到 (3R,5R)-3-((2-(2,6-二氧化-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯171,为亮黄色固体。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 362.3m/z。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.66 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 5.21-5.17 (m, 1H), 5.08-5.00 (m, 3H), 4.92-4.60 (m, 2H), 4.48-4.36 (m, 1H), 4.29-4.17 (m, 1H), 3.92-3.79 (m, 1H), 3.66-3.64 (m, 1H), 3.57-3.44 (m, 3H), 3.17-2.95 (m, 2H), 2.84-2.73 (m, 1H), 2.36-2.32 (m, 1H), 2.26-2.12 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.40-1.25 (m, 9H), 0.85-0.81 (m, 2H), -0.02 (s, 9H)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.66 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 5.21-5.17 (m, 1H), 5.08-5.00 (m, 3H), 4.92-4.60 (m, 2H), 4.48-4.36 (m, 1H), 4.29-4.17 (m, 1H), 3.92-3.79 (m, 1H), 3.66-3.64 (m, 1H), 3.57-3.44 (m, 3H), 3.17-2.95 (m, 2H), 2.84-2.73 (m, 1H), 2.36-2.32 (m, 1H), 2.26-2.12 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.40-1.25 (m, 9H), 0.85-0.81 (m,

2H), -0.02 (s, 9H)。

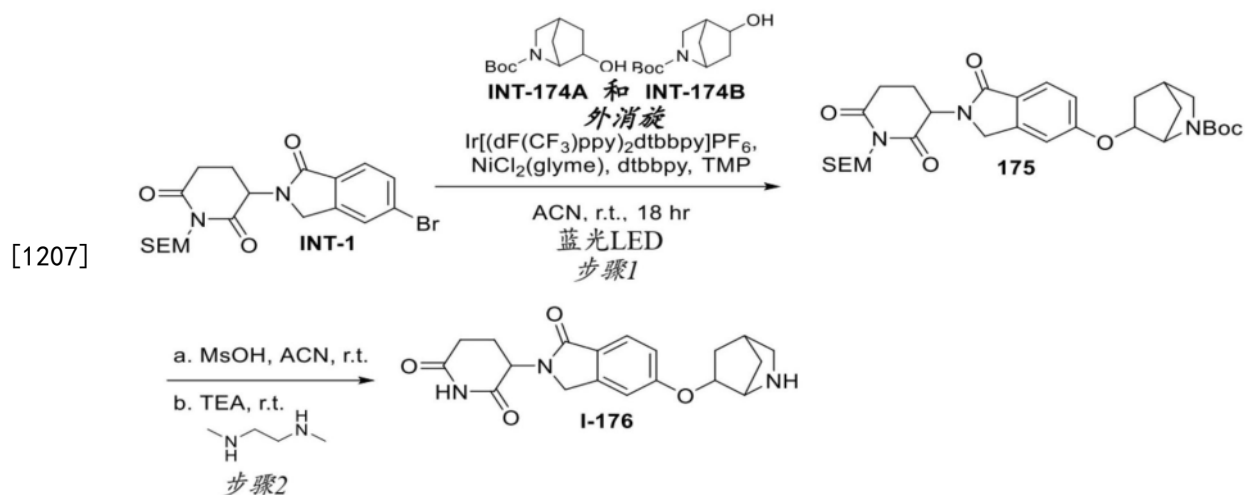
[1202] 步骤3: 3-(5-(((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(172)

[1203] 将MsOH(487mg, 0.33mL, 5.1mmol)添加到(3R,5R)-3-((2-(2,6-二氧化-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯171(300mg, 0.51mmol)在ACN(3.0mL)中的溶液中。将反应在40℃下搅拌2hr。将反应混合物冷却至0℃,逐滴添加Et₃N(667mg, 0.92mL, 6.6mmol),然后添加DMEDA(89mg, 0.11mL, 1.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌14hr。浓缩反应混合物,并且粗物质通过反相HPLC(含10mM NH₄HCO₃作为改性剂的10-40% ACN的水溶液)纯化。收集和浓缩含有纯产物的级分,得到3-(5-(((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮172,为白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.95(s, 1H), 7.62(d, J=8.4Hz, 1H), 7.19(s, 1H), 7.07-7.04(s, 1H), 5.08-5.04(m, 1H), 4.94-4.73(m, 1H), 4.70-4.58(m, 1H), 4.44-4.34(m, 1H), 4.33-4.20(m, 1H), 3.11-3.03(m, 1H), 2.95-2.71(m, 3H), 2.62-2.55(m, 2H), 2.40-2.36(m, 1H), 2.28-2.20(m, 1H), 2.02-1.86(m, 2H)。¹⁹F NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ182.6。

[1204] 步骤4: 3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-173)

[1205] 在室温下,将乙醛(107mg, 0.97mmol, 40%)和在THF中的2M ZnCl₂(132mg, 0.48mL, 0.97mmol)添加到3-(5-(((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮172(70mg, 0.19mmol)在1:1 THF/EtOH(1.0mL)中,并搅拌1hr。添加NaBH₃CN(37mg, 0.58mmol),并将混合物在室温下搅拌15hr。浓缩反应混合物,并且所得粗物质通过反相HPLC(含0.225%甲酸作为改性剂的0-20% ACN的水溶液)纯化。收集和浓缩含有纯产物的级分,得到3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-氟哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-173的甲酸盐,为灰白色固体。LCMS[M+H]⁺: 390.2。¹H NMR(400MHz, 乙腈-d₃+D₂O) δ8.35-8.27(m, 1H), 7.70(d, J=8.4Hz, 1H), 7.13(br s, 1H), 7.06(d, J=8.4Hz, 1H), 5.13-4.92(m, 2H), 4.89-4.80(m, 1H), 4.44-4.27(m, 2H), 3.15-3.12(m, 1H), 3.07-2.96(m, 1H), 2.84-2.66(m, 5H), 2.55-2.54(m, 1H), 2.44-2.29(m, 2H), 2.15-2.06(m, 1H), 2.02-1.96(m, 0.5H), 1.91-1.83(m, 0.5H), 1.14-1.04(m, 3H)。¹⁹F NMR(400MHz, 乙腈-d₃) δ182.5。

[1206] 实例61: 3-(5-((2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-176)



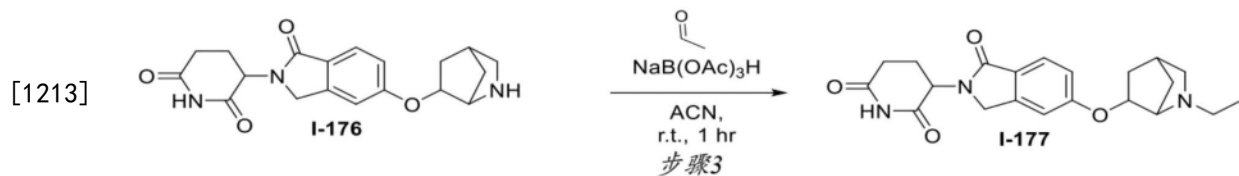
[1208] 步骤1:外消旋-6-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(175)

[1209] 将区域异构体5-羟基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯INT-174A和INT-174B(941mg,4.41mmol)、3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮INT-1(2.00g,4.41mmol)、Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)(PF₆) (0.050g,0.044mmol)和NiCl₂(glyme) (48mg,0.22mmol)、dtbbpy(59mg,0.221mmol)在ACN(20mL)中的外消旋混合物用氮气吹扫10min。然后添加TMP(0.78mL,4.6mmol)。将反应置于PennOC ml 450nm光反应器中,在室温下在蓝光LED灯下保持24hr。将反应混合物浓缩到**CELITE®**上并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc的庚烷溶液)纯化,得到175(1.8g),其不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS[M-H]⁻:584.4

[1210] 步骤2:外消旋-3-(5-((2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-176)

[1211] 化合物I-176根据通用方法VII从175(1.0g,1.7mmol)开始制备。将反应用50%饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用4:1DCM:iPrOH萃取三次。将有机层合并,使其通过相分离器并浓缩,并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的DCM溶液)纯化,然后将洗脱剂改为(含1%三乙胺的0-100% EtOH/DCM),得到I-176。LCMS[M+H]⁺:356.2。

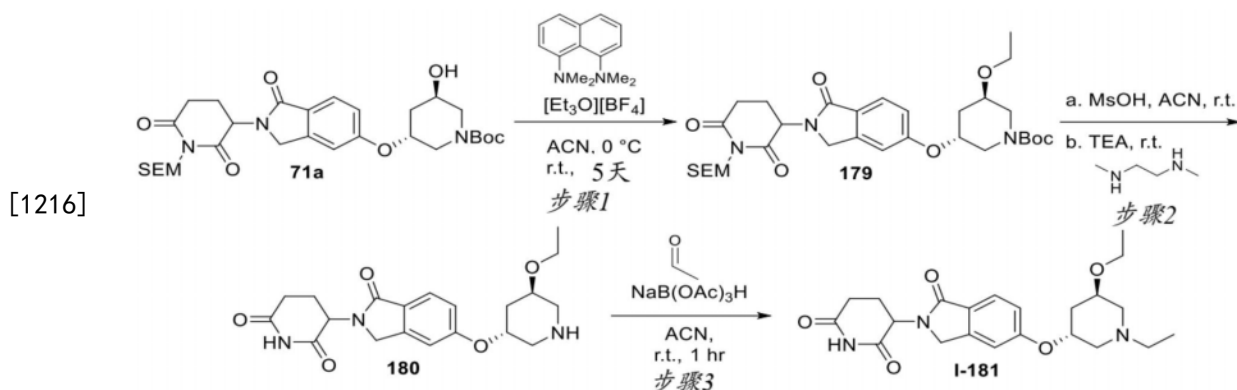
[1212] 实例62:外消旋-3-(5-((2-乙基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



[1214] 向装有3-(5-((2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-176(140mg,0.394mmol)和ACN(4.0mL)的小瓶中添加三乙酰氧基硼氢化钠(250mg,1.2mmol),然后添加乙醛(45uL,0.79mmol)。将反应在室温下搅拌1hr。将反应倒入饱和碳酸氢钠水溶液中并用4:1DCM:iPrOH萃取三次。将有机层合并,使其通过相分离器并浓缩。粗物质通过碱性反相HPLC(含5mM NH₄OH作为改性剂的15-40% ACN的水溶液)纯化。在样品收集前,测试管中含有3滴甲酸。将含有所需产物的级分合并并冻干,得到I-177外消

旋-3-(5-((2-乙基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。LCMS[M+H]⁺:384.3。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.97 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.11 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.04-6.92 (m, 1H), 5.07 (dd, J=13.2, 5.1Hz, 1H), 4.52 (d, J=6.5Hz, 1H), 4.46-4.11 (m, 2H), 2.98-2.78 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.55 (d, J=4.3Hz, 2H), 2.46-2.25 (m, 4H), 1.95 (d, J=17.0Hz, 2H), 1.52 (s, 2H), 1.42 (d, J=13.4Hz, 1H), 1.00 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[1215] 实例63:3-(5-(((3R,5R)-5-乙氧基-1-乙基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-181)



[1217] 步骤1: (3R,5R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-乙氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(179)

[1218] 在氮气正压下,在0℃下,向N¹,N¹,N⁸,N⁸-四甲基萘-1,8-二胺(155mg,0.725mmol)和(3R,5R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯71a(实例34a)(225mg,0.382mmol)在ACN(2mL)中的搅拌溶液中逐滴添加三乙基氧鎢四氟硼酸盐的1M DCM溶液(650μL,0.650mmol)。添加完成后,将反应升温至室温并搅拌5天。将反应经含丙酮的**CELITE®**过滤,并在减压下去除溶剂。该粗物质179无需进一步纯化按原样使用。LCMS[M+NH₄]⁺:634.4

[1219] 步骤2:3-(5-(((3R,5R)-5-乙氧基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(180)

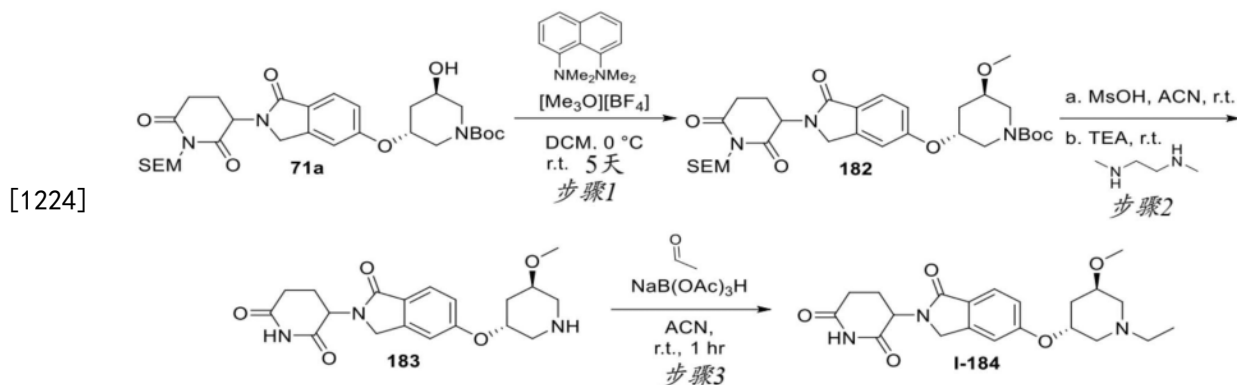
[1220] 化合物180根据通用方法VII从(3R,5R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-乙氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯179(236mg,0.382mmol)开始制备。将反应应用50%饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用4:1DCM:iPrOH萃取三次。将有机层合并,使其通过相分离器并浓缩。该物质无需纯化即可直接用于下一反应。LCMS[M+H]⁺:388.3。

[1221] 步骤3:3-(5-(((3R,5R)-5-乙氧基-1-乙基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-181)

[1222] 向装有3-(5-(((3R,5R)-5-乙氧基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮180(148mg,0.382mmol)和ACN(2.0mL)的小瓶中添加三乙酰氧基硼氢化钠(243mg,1.2mmol),然后添加乙醛(43μL,0.764mmol)。将反应在室温下搅拌5天。将反应倒入饱和碳酸氢钠水溶液中并用4:1DCM:iPrOH萃取三次。将有机层合并,使其通过相分离器并浓缩到**CELITE®**上。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:

25:1)的DCM溶液)纯化,然后通过碱性反相HPLC(含5mM NH_4OH 作为改性剂的15-40% ACN的水溶液)纯化。在样品收集前,测试管中含有3滴甲酸。将含有所需产物的级分合并并冻干,得到3-(5-(((3R,5R)-5-乙氧基-1-乙基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-181。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:416.3。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.46-8.27 (m, 1H), 7.62 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.04 (dd, $J=8.4, 2.2\text{Hz}$, 1H), 5.07 (dd, $J=13.3, 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.75 (dd, $J=6.6, 3.5\text{Hz}$, 1H), 4.42-4.21 (m, 2H), 3.67 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 3.56-3.36 (m, 2H), 2.91 (ddd, $J=17.3, 13.6, 5.4\text{Hz}$, 1H), 2.73-2.54 (m, 4H), 2.42-2.32 (m, 3H), 2.22 (dd, $J=11.0, 7.1\text{Hz}$, 1H), 1.97 (ddd, $J=11.3, 5.7, 3.0\text{Hz}$, 2H), 1.73 (t, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 1.09 (td, $J=6.9, 1.3\text{Hz}$, 3H), 0.96 (td, $J=7.2, 1.5\text{Hz}$, 3H)。

[1223] 实例64:3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-甲氧基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-184)



[1225] 步骤1: (3R,5R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-甲氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(182)

[1226] 在氮气正压下,在0℃下,向 $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^8, \text{N}^8$ -四甲基萘-1,8-二胺(155mg, 0.725mmol)和(3R,5R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯71a(实例34a)(225mg, 0.382mmol)在DCM(3mL)中的搅拌溶液中添加三甲基氧鎢四氟硼酸盐(96mg, 0.649mmol)。添加完成后,将反应升温至室温并搅拌24hr。将反应经含丙酮的**CELITE®**过滤,并在减压在去除溶剂。该粗物质182无需进一步纯化按原样使用。LCMS $[\text{M}-\text{H}]^-$:602.2

[1227] 步骤2:3-(5-(((3R,5R)-5-甲氧基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(183)

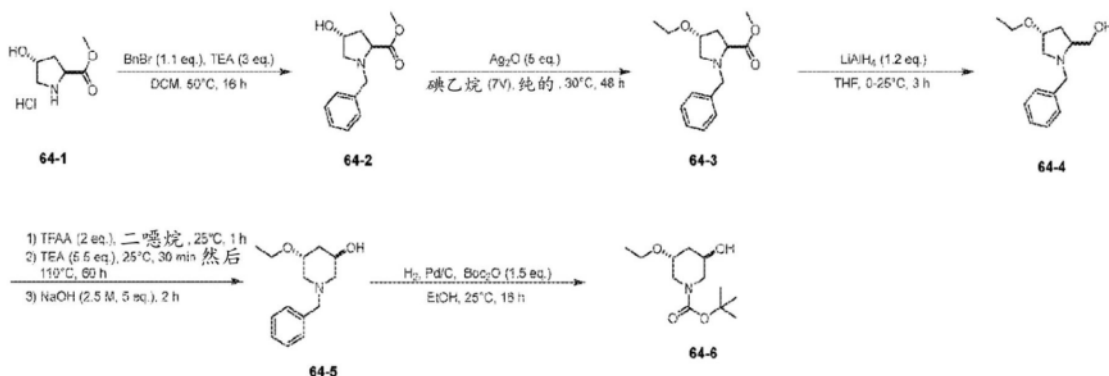
[1228] 化合物183根据通用方法VII从(3R,5R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-甲氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯182(230mg, 0.381mmol)开始制备。将反应应用50%饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用4:1DCM:iPrOH萃取三次。将有机层合并,使其通过相分离器并浓缩。该物质无需纯化即可直接用于下一反应。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:374.3。

[1229] 步骤3:3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-甲氧基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-184)

[1230] 向装有3-(5-(((3R,5R)-5-甲氧基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮183(142mg, 0.380mmol)和ACN(2.0mL)的小瓶中添加三乙酰氧基硼氢化钠

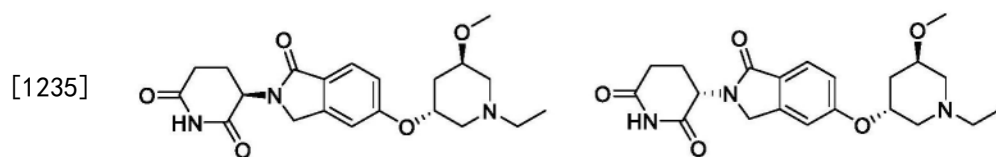
(242mg, 1.1mmol), 然后添加乙醛(43uL, 0.761mmol)。将反应在室温下搅拌5天。将反应浓缩, 稀释到DMSO/水/MeCN (v/v/v=1:1:1) 中, 并通过碱性反相HPLC(含5mM NH_4OH 作为改性剂的15-40% ACN的水溶液) 纯化。在样品收集前, 测试管中含有3滴甲酸。将含有所需产物的级分合并并冻干, 得到3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-甲氧基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-184。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 402.3。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.42-8.24 (m, 1H), 7.60 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.02 (dd, $J=8.4, 2.2\text{Hz}$, 1H), 5.06 (dd, $J=13.2, 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.72 (dd, $J=6.3, 3.2\text{Hz}$, 1H), 4.46-4.17 (m, 2H), 3.55 (q, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 3.24 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 2.98-2.81 (m, 1H), 2.62-2.51 (m, 3H), 2.44-2.25 (m, 5H), 2.03-1.84 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 1H), 0.96 (td, $J=7.2, 1.5\text{Hz}$, 3H)。

[1231] 可替代地, 可以根据以下方案合成实例64, 其中乙氧基基团被甲氧基基团(例如, 使用碘甲烷) 替换:



[1233] 合成可以根据文献程序进行, 例如, 根据Cossy, J. 等人Eur. J. Org. Chem. [欧洲有机化学杂志] 1999, 1693-1699。然后将中间体化合物64-6与INT-1偶联, 例如, 根据通用方法VI中的程序。然后可以使用实例64中概述的其余步骤来得到3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-甲氧基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

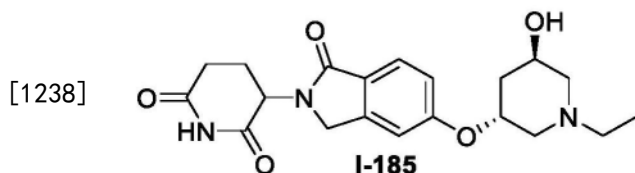
[1234] 实例65-1和65-2: 3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-甲氧基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮, 峰1和峰2



[1236] 将I-184 (0.22g, 0.53mmol) 的非对映异构体混合物通过手性SFC[柱21x 250mm: (S,S)Whe1k-01; 含0.1% 三乙胺的 CO_2 共溶剂35% ACN: IPA; 以80g/min在125巴和25°C下] 分离, 得到两种非对映异构体。实例65-1, 峰1: 3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-甲氧基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的非对映异构体1, 为白色固体。手性SFC Rt 3.77min。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 7.61 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.03 (dd, $J=8.4, 2.2\text{Hz}$, 1H), 5.07 (dd, $J=13.3, 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.78-4.67 (m, 1H), 4.39 (d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H), 4.26 (d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H), 3.75-3.48 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.90 (ddd, $J=18.1, 13.6, 5.4\text{Hz}$, 1H), 2.75-2.54 (m, 3H), 2.48-2.27 (m, 5H), 2.05-1.85 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 1H), 0.97 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。实例65-2, 峰2: 3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-甲氧基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的非对映异构体2, 为白色固

体。手性SFC Rt 5.29min。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 5.07 (dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.78-4.67 (m, 1H), 4.39 (d, J=17.2Hz, 1H), 4.26 (d, J=17.2Hz, 1H), 3.75-3.48 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.90 (ddd, J=18.1, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.75-2.54 (m, 3H), 2.48-2.27 (m, 5H), 2.05-1.85 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 1H), 0.97 (t, J=7.1Hz, 3H)。未确定对应于两种产物峰的二种立体异构体的戊二酰亚胺碳处的绝对立体化学。

[1237] 实例66: 3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-羟基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-185)



[1239] 实例66 (I-185) 通过与实例34类似的方法从实例34a (71a) 开始合成。

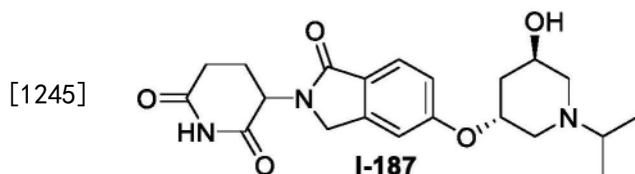
[1240] 步骤1: 3-(5-(((3R,5R)-5-羟基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (186)

[1241] LCMS [M+H]⁺: 360.2。

[1242] 步骤2: 3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-羟基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-185)

[1243] 向3-(5-(((3R,5R)-5-羟基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮186 (200mg, 0.56mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (354mg, 1.67mmol) 在EtOH (2mL) 和MeCN (1mL) 中的溶液中添加乙醛 (0.063mL, 1.1mmol)。将反应搅拌1hr。将反应用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用4:1DCM:三氟乙醇 (3x) 萃取。将反应浓缩并通过反相柱色谱法 (含0.1% NH₄OH作为改性剂的5-20%乙腈的水溶液) 纯化。将含有所需产物的级分合并并浓缩, 得到3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-羟基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 I-185, 为白色固体。LCMS [M+H]⁺: 388.4。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.04 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 5.08 (dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.47-4.18 (m, 2H), 3.86 (br. s, 1H), 2.98-2.82 (m, 1H), 2.63 (d, J=12.2Hz, 3H), 2.45-2.35 (m, 4H), 2.10 (d, J=9.1Hz, 1H), 2.03-1.85 (m, 2H), 1.64 (t, J=11.4Hz, 1H), 0.99-0.96 (m, 3H)。

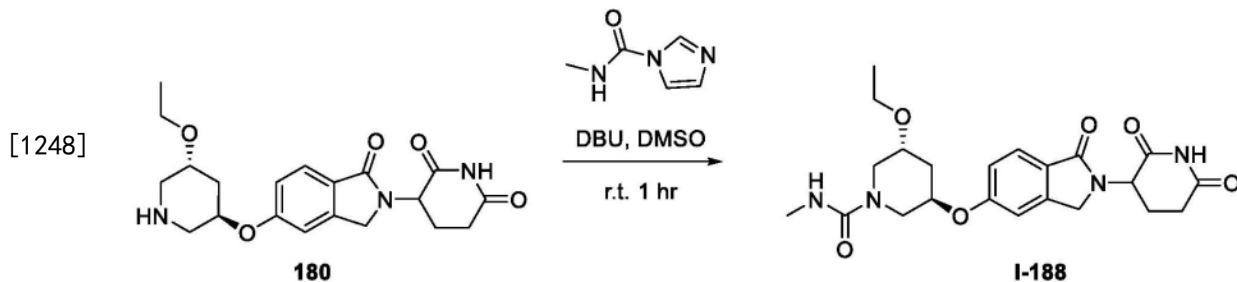
[1244] 实例67: 3-(5-(((3R,5R)-5-羟基-1-异丙基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-187)



[1246] 向3-(5-(((3R,5R)-5-羟基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮186 (实例66, 步骤1) (2.41g, 6.71mmol) 在丙酮 (15mL) 和DMF (5mL) 中的悬浮液中添加三乙酰氧基硼氢化钠 (2.84g, 13.4mmol), 然后添加乙酸 (0.77mL, 13mmol)。将反应搅拌4小时。将反应用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用4:1DCM:三氟乙醇 (3x) 萃取。粗物质通过硅胶色谱

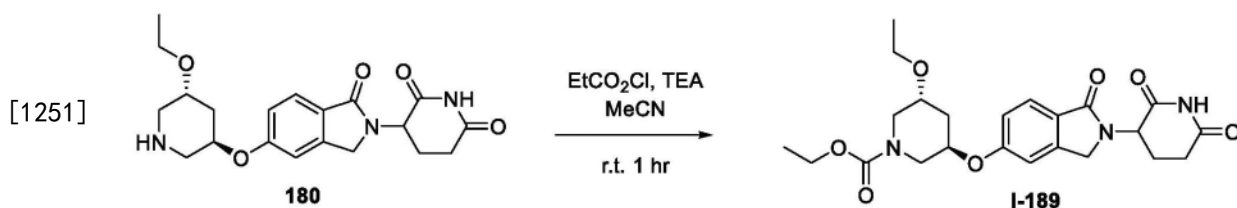
法(二氧化硅在 Et_3N 中的饱和溶液,1-15% EtOH 的DCM溶液)纯化。将含有所需产物的级分合并并浓缩,得到3-(5-(((3R,5R)-5-羟基-1-异丙基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-187),为白色固体。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:402.4。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.72 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.12 (dd, $J=8.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 5.13 (dd, $J=13.3, 5.2\text{Hz}$, 1H), 4.45 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.87 (q, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.01-2.68 (m, 6H), 2.47 (td, $J=13.2, 4.8\text{Hz}$, 2H), 2.24-2.10 (m, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.07 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H)。

[1247] 实例68: (3R,5R)-3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-乙氧基-N-甲基哌啶-1-甲酰胺(I-188)



[1249] 向装有3-(5-((5-乙氧基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮180(实例63,步骤2)(100mg,0.258mmol)和DBU(78 μl ,0.516mmol)在DMSO(1.0mL)中的溶液的小瓶中添加N-甲基-1-咪唑甲酰胺(58mg,0.464mmol)。将反应在室温下搅拌1hr。反应通过反相HPLC(含0.1%甲酸作为改性剂的15-35% ACN的水溶液)纯化。将含有所需产物的级分合并并冻干,得到(3R,5R)-3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-乙氧基-N-甲基哌啶-1-甲酰胺I-188。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:445.3。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 7.62 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.03 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.43 (t, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 5.07 (dd, $J=13.2, 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.49-4.17 (m, 2H), 3.67-3.47 (m, 4H), 3.42 (ddd, $J=9.3, 6.9, 2.2\text{Hz}$, 2H), 3.25 (dd, $J=15.7, 9.1\text{Hz}$, 1H), 3.00-2.79 (m, 1H), 2.54 (m, 4H), 2.38 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 2.10-1.84 (m, 3H), 1.08 (td, $J=7.0, 0.9\text{Hz}$, 3H)。

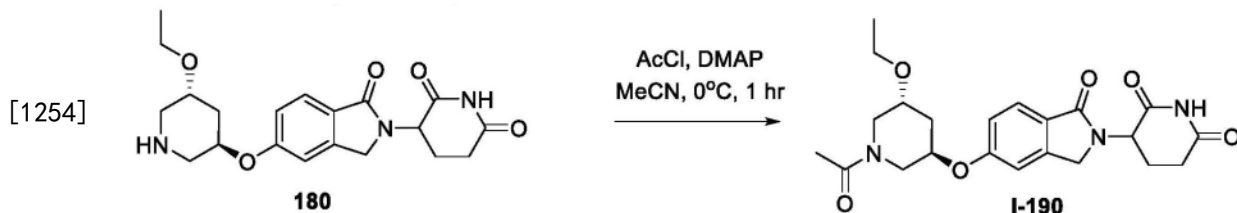
[1250] 实例69: (3R,5R)-3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-乙氧基哌啶-1-甲酸乙酯(I-189)



[1252] 向在冰水浴中冷却的含有3-(5-((5-乙氧基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮180(实例63,步骤2)(130mg,0.336mmol)和TEA(94 μl ,0.67mmol)在ACN(2.0mL)中的溶液的小瓶中添加氯甲酸乙酯(65mg,0.60mmol)。将反应在室温下搅拌1hr。将反应倒入水中,并用DCM萃取三次。将有机层合并,使其通过相分离器并浓缩。粗物质通过反相HPLC(含0.1%甲酸作为改性剂的25-45% ACN的水溶液,氰基30x100柱)纯化。将含有所需产物的级分合并并冻干,得到(3R,5R)-3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-乙氧基哌啶-1-甲酸乙酯I-189。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:460.4。 ^1H NMR (400MHz,

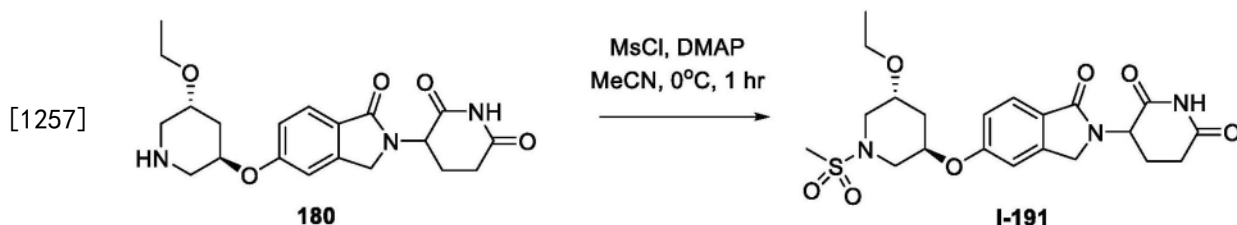
DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 7.63 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J=13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J=32.1$ Hz, 1H), 4.47-4.18 (m, 2H), 4.08-3.36 (m, 8H), 3.22-2.82 (m, 2H), 2.64-2.52 (m, 1H), 2.44-2.28 (m, 1H), 2.20-1.77 (m, 3H), 1.09 (t, $J=7.0$ Hz, 5H), 0.93 (s, 1H)。

[1253] 实例70: 3-(5-(((3R,5R)-1-乙酰基-5-乙氧基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-190)



[1255] 向在冰水浴中冷却的含有3-(5-((5-乙氧基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮180(实例63,步骤2)(100mg,0.258mmol)和DMAP(63mg,0.52mmol)在ACN(3.0mL)中的溶液的小瓶中添加乙酰氯(27 μ l,0.39mmol)。1hr后,反应通过反相HPLC(含0.1%甲酸作为改性剂的15-35% ACN的水溶液)纯化。将含有所需产物的级分合并并冻干,得到3-(5-(((3R,5R)-1-乙酰基-5-乙氧基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-190。LCMS $[M+H]^+$: 430.4。1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.72 (dd, $J=12.2, 8.3$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J=9.4$ Hz, 1H), 5.18-5.05 (m, 1H), 4.88-4.58 (m, 1H), 4.45 (dd, $J=7.3, 3.3$ Hz, 2H), 4.33-4.15 (m, 1H), 3.89-3.74 (m, 1H), 3.74-3.42 (m, 4H), 3.19-3.07 (m, 1H), 2.96-2.71 (m, 2H), 2.47 (dd, $J=13.2, 4.7$ Hz, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.17-2.14 (m, 1H), 2.14-1.98 (m, 3H), 2.02-1.86 (m, 1H), 1.26-1.11 (m, 3H)。

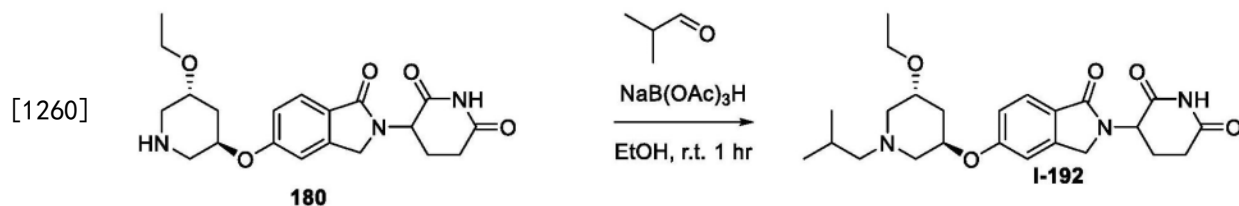
[1256] 实例71: 3-(5-(((3R,5R)-5-乙氧基-1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-191)



[1258] 向在冰水浴中冷却的含有3-(5-((5-乙氧基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮180(100mg,0.258mmol)和DMAP(63mg,0.52mmol)在ACN(4.0mL)中的溶液的小瓶中添加甲磺酰氯(24 μ l,0.31mmol)。将反应在室温下搅拌1hr。将反应倒入饱和碳酸氢钠水溶液中并用4:1DCM: iPrOH萃取三次。将有机层合并,使其通过相分离器并浓缩。反应通过反相HPLC(含0.1%甲酸作为改性剂的5-95% ACN的水溶液,30x100 μ m柱)纯化。将含有所需产物的级分合并并冻干,得到3-(5-(((3R,5R)-5-乙氧基-1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-191。LCMS $[M+H]^+$: 466.3。1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 7.65 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.08 (dd, $J=13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.50-4.20 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.61-3.42 (m, 3H), 3.38 (d, $J=4.2$ Hz, 2H), 3.05 (dd, $J=12.2, 7.2$ Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.62 (t, $J=20.5$ Hz, 1H), 2.46-2.30 (m, 1H), 2.06 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 2.03-1.93 (m, 1H),

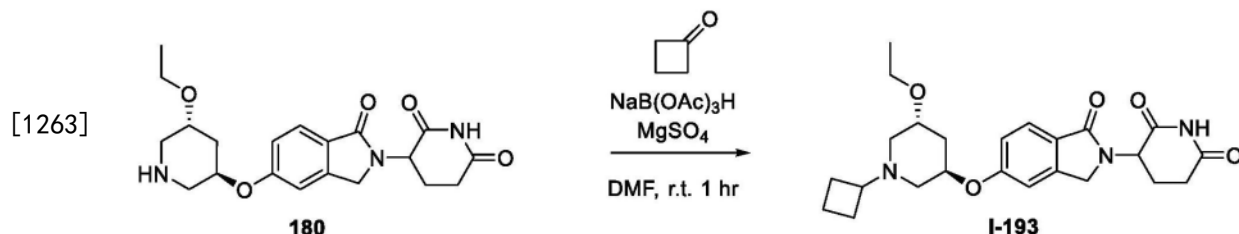
1.87 (m, 1H), 1.11 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[1259] 实例72: 3-(5-(((3R,5R)-5-乙氧基-1-异丁基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-192)



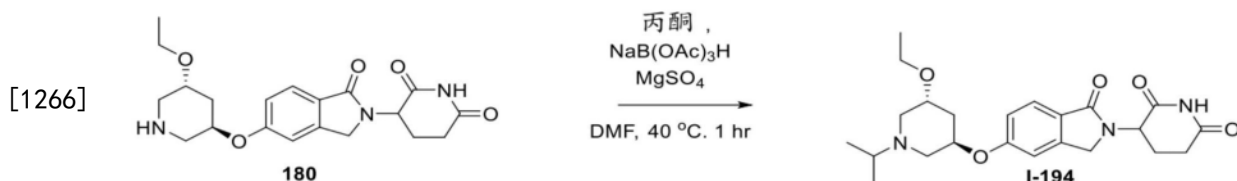
[1261] 向装有3-(5-((5-乙氧基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮180(实例63,步骤2)(150mg,0.387mmol)和EtOH(2.0mL)的小瓶中添加三乙酰氧基硼氢化钠(164mg,0.774mmol),然后添加异丁醛(42uL,0.58mmol)。15min后,添加另外的1.5当量(53uL,0.58mmol)异丁醛。1hr后,添加另外的1.5当量(53uL,0.58mmol)异丁醛。将反应倒入饱和碳酸氢钠水溶液中并用4:1DCM:iPrOH萃取三次。将有机层合并,使其通过相分离器并浓缩。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的DCM溶液)纯化。浓缩含有所需产物的级分。将粗制油状物在2:1水:MeCN中稀释并冻干,得到3-(5-(((3R,5R)-5-乙氧基-1-异丁基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-192。LCMS[M+H]⁺:444.4。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ10.96(s,1H),7.60(d,J=8.4Hz,1H),7.14(d,J=2.1Hz,1H),7.01(d,J=8.4Hz,1H),5.06(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.74(m,1H),4.45-4.14(m,2H),3.67(m,1H),3.57-3.37(m,2H),3.03-2.83(m,1H),2.70-2.54(m,3H),2.44-2.29(m,2H),2.19(t,J=9.4Hz,1H),2.06(dd,J=7.9,2.0Hz,2H),1.97(d,J=4.5Hz,2H),1.69(t,J=10.1Hz,2H),1.08(t,J=7.0Hz,3H),0.79(ddd,J=9.9,6.6,2.3Hz,6H)。

[1262] 实例73: 3-(5-(((3R,5R)-1-环丁基-5-乙氧基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-193)



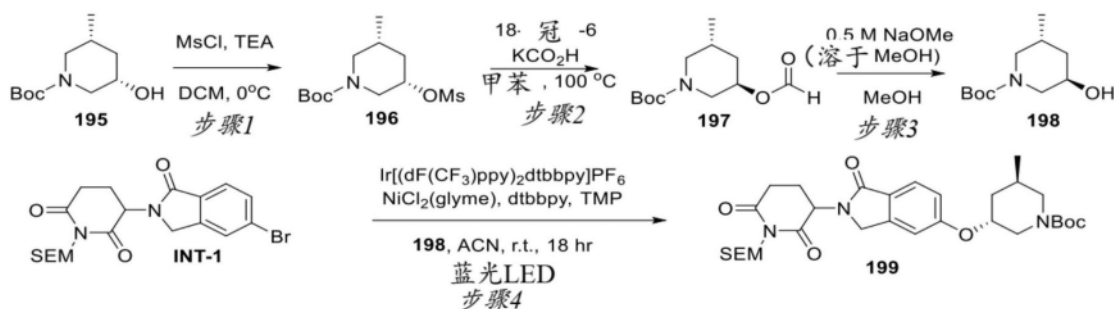
[1264] 向装有3-(5-((5-乙氧基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮180(实例63,步骤2)(150mg,0.387mmol)、MgSO₄(95.5mg,0.774mmol)和DMF(2.0mL)的小瓶中添加三乙酰氧基硼氢化钠(123mg,0.581mmol),然后添加环丁酮(290uL,3.87mmol)。将反应在室温下搅拌1hr。将反应倒入饱和碳酸氢钠水溶液中并用4:1DCM/TFE萃取三次。将有机层合并,使其通过相分离器并浓缩。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的庚烷溶液)纯化。将含有所需产物的级分合并并浓缩,然后在2:1水/MeCN中重新稀释并冻干,得到3-(5-(((3R,5R)-1-环丁基-5-乙氧基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-193。LCMS[M+H]⁺:442.4。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ10.96(s,1H),7.61(d,J=8.4Hz,1H),7.16(d,J=2.2Hz,1H),7.03(dd,J=8.5,2.2Hz,1H),5.06(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.72(m,1H),4.45-4.18(m,2H),3.65(m,1H),3.54-3.37(m,2H),2.98-2.55(m,3H),2.46-2.27(m,3H),2.19-1.50(m,11H),1.09(t,J=7.0Hz,3H)。

[1265] 实例74: 3-(5-(((3R,5R)-5-乙氧基-1-异丙基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-194)

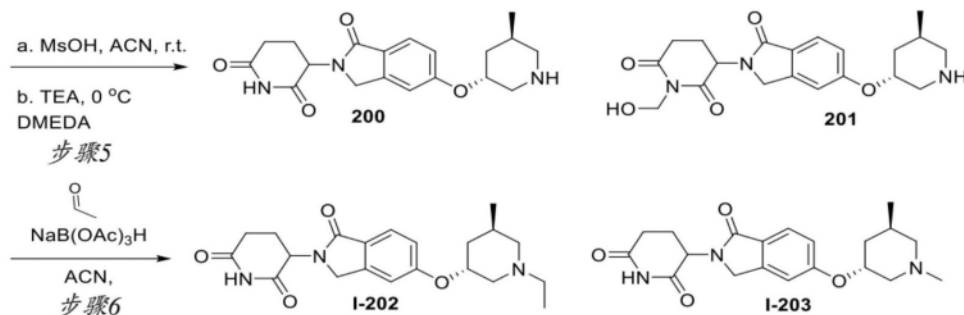


[1267] 向装有3-(5-((5-乙氧基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮180(实例63,步骤2)(150mg,0.387mmol)、MgSO₄(95.5mg,0.774mmol)和DMF(2.0mL)的小瓶中添加三乙酰氧基硼氢化钠(123mg,0.581mmol),然后添加丙酮(284μL,3.87mmol)。将反应在40℃下搅拌1hr。将反应倒入饱和碳酸氢钠水溶液中并用4:1DCM:iPrOH萃取三次。将有机层合并,使其通过相分离器并浓缩。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v=75:25:1)的庚烷溶液)纯化。将含有所需产物的级分合并并浓缩,然后在2:1水/MeCN中重新稀释并冻干,得到3-(5-(((3R,5R)-5-乙氧基-1-异丙基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-194。LCMS[M+H]⁺:430.2。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ10.96(s,1H),7.60(d,J=8.4Hz,1H),7.15(d,J=2.2Hz,1H),7.02(dd,J=8.4,2.2Hz,1H),5.06(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.71(d,J=5.5Hz,1H),4.48-4.17(m,2H),3.65(m,1H),3.55-3.36(m,2H),2.88(q,J=5.5Hz,1H),2.78-2.54(m,5H),2.41-2.29(m,2H),1.96(dt,J=14.0,5.0Hz,2H),1.72(ddd,J=12.6,8.0,3.6Hz,1H),1.09(t,J=7.0Hz,3H),0.92(ddd,J=10.6,6.6,1.6Hz,6H)。

[1268] 实例75-1和75-2: 3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-202)和3-(5-(((3R,5R)-1,5-二甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-203)



[1269]



[1270] 步骤1: (3R,5S)-3-甲基-5-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(196):

[1271] 在0℃下,向(3S,5R)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(195)(4.03g,1当量,18.7mmol)在DCM(50mL)中的溶液中添加三乙胺(2.84g,3.91mL,1.5当量,28.1mmol)和甲磺

酰氯 (3.00g, 2.03mL, 1.4当量, 26.2mmol)。将反应在0℃下搅拌1hr。将反应混合物倒入150mL饱和碳酸氢钠水溶液中。将产物用DCM萃取3次。使有机层通过异相分离器,然后浓缩合并的滤液,得到产物 (3R,5S)-3-甲基-5-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯196,其无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ4.54 (tt, J=10.6, 4.7Hz, 1H), 4.36 (d, J=12.7Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.68 (t, J=11.6Hz, 1H), 2.27 (d, J=12.6Hz, 2H), 1.71 (q, J=5.3Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.31 (q, J=11.8Hz, 1H), 0.95 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[1272] 步骤2: (3R,5R)-3-(甲酰氧基)-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (197):

[1273] 向 (3R,5S)-3-甲基-5-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (196) (5.5g, 1当量, 19mmol) 在甲苯 (50mL) 中的溶液中添加甲酸钾 (3.2g, 2当量, 37mmol) 和1,4,7,10,13,16-六氧杂环十八烷 (9.9g, 2当量, 37mmol)。将反应冷却至23℃,然后用水稀释。将产物用DCM萃取2次。使有机层通过异相分离器,并浓缩合并的滤液。残余物通过快速硅胶柱色谱法 (洗脱剂:0-50% EtOAc的庚烷溶液) 纯化,得到 (3R,5R)-3-(甲酰氧基)-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯197 (1.8g, 7.4mmol, 39%), 为无色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.03 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.30-4.14 (m, 1H), 4.09 (s, 1H), 2.92 (dd, J=14.5, 2.0Hz, 1H), 2.35 (s, 1H), 1.95 (ddq, J=13.2, 3.9, 1.9Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.32 (ddd, J=15.0, 12.3, 3.0Hz, 1H), 0.89 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[1274] 步骤3: (3R,5R)-3-(羟基)-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (198):

[1275] 在23℃下,向 (3R,5R)-3-(甲酰氧基)-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (197) (1.8g, 1当量, 7.4mmol) 在MeOH (15mL) 中的溶液中添加甲醇钠 (0.48g, 18mL, 在MeOH中为0.5摩尔, 1.2当量, 8.9mmol)。将反应混合物倒入装有水的烧瓶中。将产物用DCM萃取2次。使有机层通过异相分离器,并浓缩合并的滤液,得到 (3R,5R)-3-(羟基)-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (198) (1.55g, 7.1mmol, 96%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ4.01-3.82 (m, 3H), 2.98 (dd, J=13.6, 2.0Hz, 1H), 2.45 (dd, J=13.1, 10.2Hz, 1H), 1.99 (dtd, J=10.6, 6.8, 3.8Hz, 1H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.25 (ddd, J=13.8, 11.1, 2.9Hz, 1H), 0.88 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[1276] 步骤4: (3R,5R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (199)

[1277] (3R,5R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (199) 通过与实例52步骤1类似的方法从 (3R,5R)-3-(羟基)-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (198) 开始合成。通过硅胶色谱法 (0-100% 丙酮的庚烷溶液) 纯化,得到 (3R,5R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 199。LCMS [M-H]⁻: 586.3。

[1278] 步骤5: 3-(5-(((3R,5R)-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (200) 和1-(羟基甲基)-3-(5-(((3R,5R)-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (201)

[1279] 向 (3R,5R)-3-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (199) (12.0g, 1当量, 20.3mmol) 在MeCN (60mL) 中的溶液中添加甲磺酸 (9.78g, 6.61mL, 5当量, 102mmol), 并将反

应混合物搅拌18hr。将反应冷却至0℃,并将氮气流吹入反应烧瓶中,同时在0℃下添加三乙胺(20.6g,28.4mL,10当量,204mmol)。在0℃下,快速添加N¹,N²-二甲基乙烷-1,2-二胺(DMEDA)(2.87g,3.49mL,1.6当量,32.6mmol)。将反应在0℃下搅拌1.5hr。将反应混合物倾倒入饱和碳酸氢盐溶液(400ml)中,并用DCM(2x 200mL)萃取。使合并的萃取物通过相分离器并在真空中浓缩。将所得沉淀悬浮于二乙醚中并过滤。浓缩滤液,得到3-(5-(((3R,5R)-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(200)和1-(羟基甲基)-3-(5-(((3R,5R)-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(201)的混合物,为米色固体(6.0g)。该物质无需进一步纯化即用于下一步骤。

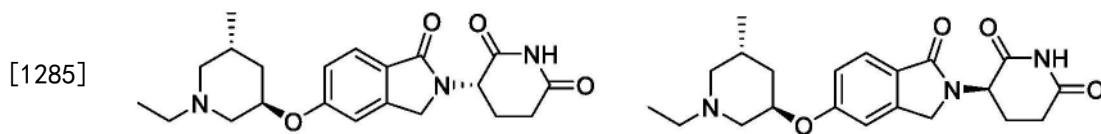
[1280] 步骤6:3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-202)和3-(5-(((3R,5R)-1,5-二甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-203)

[1281] 向在冰水浴中冷却至0℃的装有3-(5-(((3R,5R)-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(200)和1-(羟基甲基)-3-(5-(((3R,5R)-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(201)(6.0g)在EtOH(300mL)中的混合物的小瓶中添加三乙酰氧基硼氢化钠(7.1g,34mmol),然后在0℃下添加乙醛(1.4mL,25.2mmol)。将反应在0℃下搅拌1hr。将反应倒入饱和碳酸氢钠水溶液中并用DCM萃取三次。将有机层合并,并使其通过相分离器并浓缩滤液。粗物质通过快速色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的DCM溶液)纯化,得到3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-202(153mg,0.29mmol),为白色固体;以及3-(5-(((3R,5R)-1,5-二甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-203。将3-(5-(((3R,5R)-1,5-二甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-203)溶解于DMSO:水:ACN(v/v/v=1:1:1)中,并通过碱性反相HPLC(含5mM NH₄OH作为改性剂的15-40% ACN的水溶液)进一步纯化。收集装有产物的试管并将其倒入装有饱和碳酸氢钠水溶液的分液瓶中,用4:1DCM/TFE萃取,并使其通过异相分离器并浓缩溶剂。将粗制油状物在2:1水/MeCN中重新稀释并冻干,得到3-(5-(((3R,5R)-1,5-二甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-203(0.19g,0.51mmol),为白色固体。

[1282] 实例75-1:3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-202);LCMS[M+H]⁺:386.2。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ10.95(s,1H),7.60(d,J=8.4Hz,1H),7.15(s,1H),7.03(d,J=8.9Hz,1H),5.06(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.70(s,1H),4.51-4.14(m,2H),2.98-2.82(m,2H),2.68(d,J=18.3Hz,1H),2.63-2.53(m,1H),2.40-2.25(m,3H),2.21(d,J=11.9Hz,1H),2.03-1.91(m,2H),1.86(d,J=14.0Hz,1H),1.70(m,1H),1.28(t,J=12.0Hz,1H),0.94(t,J=7.1Hz,3H),0.89-0.83(m,3H)。

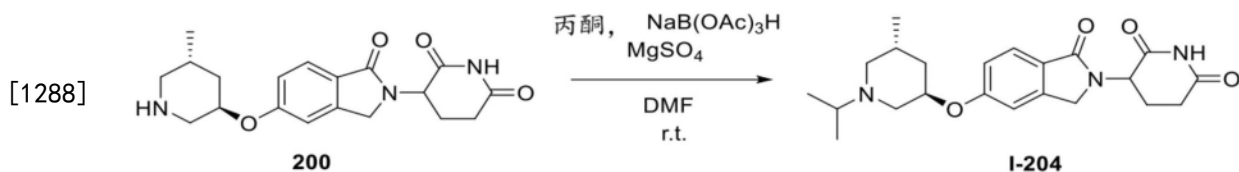
[1283] 实例75-2:3-(5-(((3R,5R)-1,5-二甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-203);LCMS[M+H]⁺:372.4。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ10.95(s,1H),7.60(d,J=8.4Hz,1H),7.15(s,1H),7.03(d,J=8.8Hz,1H),5.06(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.71(s,1H),4.47-4.13(m,2H),2.98-2.73(m,2H),2.61(t,J=20.5Hz,2H),2.41-2.25(m,1H),2.09(d,J=23.0Hz,4H),1.97(d,J=12.3Hz,2H),1.85(d,J=13.9Hz,1H),1.66(m,1H),1.24(t,J=12.3Hz,1H),0.92-0.81(m,3H)。

[1284] 实例76-1和76-2:3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮,峰1和峰2



[1286] 将3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-202)(实例75-1)的非对映异构体混合物通过手性SFC[柱21x 250mm Whelk-01;含0.1% TEA的CO₂共溶剂35% IPA:ACN;以80g/min在125巴和25℃下]分离,得到单一非对映异构体:实例76-1,峰1:3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的非对映异构体1,为白色固体。手性SFC Rt3.49min。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ10.96(s,1H),7.60(d,J=8.4Hz,1H),7.16(d,J=2.2Hz,1H),7.04(dd,J=8.4,2.2Hz,1H),5.07(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.71(s,1H),4.44-4.21(m,2H),2.97-2.81(m,2H),2.75-2.65(m,1H),2.63-2.56(m,1H),2.41-2.28(m,3H),2.23(d,J=11.9Hz,1H),2.03-1.93(m,2H),1.86(d,J=13.6Hz,1H),1.71(t,J=10.2Hz,1H),1.36-1.23(m,1H),0.95(t,J=7.1Hz,3H),0.87(d,J=6.7Hz,3H)。实例76-1,峰2:3-(5-(((3R,5R)-1-乙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的非对映异构体2,为白色固体。手性SFC Rt 5.04min。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ10.96(s,1H),7.60(d,J=8.4Hz,1H),7.16(d,J=2.2Hz,1H),7.04(dd,J=8.4,2.2Hz,1H),5.07(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.71(s,1H),4.44-4.21(m,2H),2.97-2.81(m,2H),2.75-2.65(m,1H),2.63-2.56(m,1H),2.41-2.28(m,3H),2.23(d,J=11.9Hz,1H),2.03-1.93(m,2H),1.86(d,J=13.6Hz,1H),1.71(t,J=10.2Hz,1H),1.36-1.23(m,1H),0.95(t,J=7.1Hz,3H),0.87(d,J=6.7Hz,3H)。未确定对应于两种产物峰的两种立体异构体的戊二酰亚胺碳处的绝对立体化学。

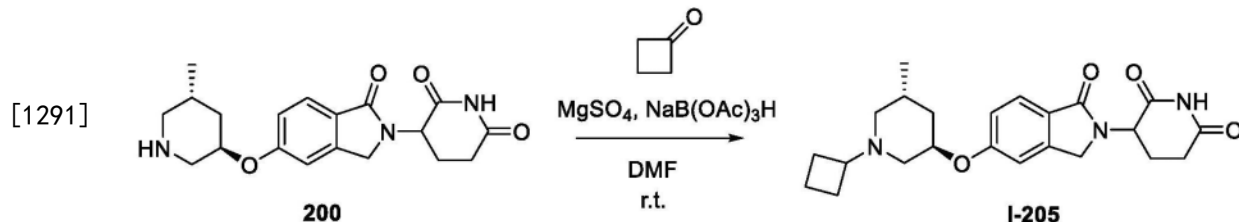
[1287] 实例77:3-(5-(((3R,5R)-1-异丙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐(I-204)



[1289] 向装有(200)(0.14g,0.38mmol)和DMF(2mL)的小瓶中添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.12g,0.58mmol)和MgSO₄(95mg,0.77mmol),然后添加丙酮(0.28mL,3.9mmol)。将反应在室温下搅拌1hr。将反应倒入饱和碳酸氢钠水溶液中并用4:1DCM:iPrOH萃取三次。将有机层合并,并使其通过相分离器并浓缩合并的滤液。粗物质通过快速色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et3N(v/v/v=75:25:1)的DCM溶液)纯化,得到产物。将该物质溶解于DMSO:水:ACN(v/v/v=1:1:1)中,并通过碱性反相HPLC(含5mM NH₄OH作为改性剂的15-40%ACN的水溶液)进一步纯化。在样品收集前,测试管中含有3滴甲酸。将含有所需产物的级分合并并冻干,得到3-(5-(((3R,5R)-1-异丙基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐I-204,为白色固体。LCMS[M+H]⁺:400.3。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ8.18(s,1H)(甲酸盐),7.59(d,J=8.4Hz,1H),7.14(d,J=2.2Hz,1H),7.02(dd,J=8.4,2.2Hz,1H),5.06(dd,

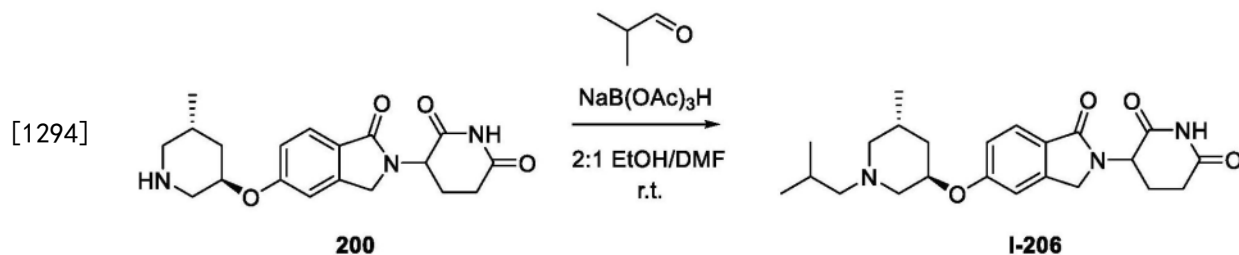
$J=13.3, 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.68 (br. s, 1H), 4.45-4.14 (m, 2H), 2.97-2.74 (m, 2H), 2.65 (td, $J=15.9, 8.4\text{Hz}$, 2H), 2.46-2.25 (m, 3H), 1.95 (t, $J=10.4\text{Hz}$, 3H), 1.83 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 1.32 (m, 1H), 0.99-0.79 (m, 9H)。

[1290] 实例78: 3-(5-(((3R,5R)-1-环丁基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐 (I-205)



[1292] 向装有3-(5-(((3R,5R)-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(200) (0.1g, 0.3mmol) 和DMF (1mL) 的小瓶中添加三乙酰氧基硼氢化钠(97mg, 0.46mmol) 和MgSO₄ (75mg, 0.61mmol), 然后添加环丁酮(228uL, 3.05mmol)。将反应在室温下搅拌1hr。将反应倒入饱和碳酸氢钠水溶液中并用4:1DCM: iPrOH萃取三次。将有机层合并, 并使其通过相分离器并浓缩合并的滤液。粗物质通过快速色谱法 (0-100% EtOAc:EtOH: Et₃N (v/v/v=75:25:1) 的DCM溶液) 纯化, 得到产物。将该物质溶解于DMSO: 水: ACN (v/v/v=1:1:1) 中, 并通过碱性反相HPLC (含5mM NH₄OH作为改性剂的15-40% ACN的水溶液) 进一步纯化。在样品收集前, 测试管中含有3滴甲酸。将含有所需产物的级分合并并冻干, 得到3-(5-(((3R,5R)-1-环丁基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐I-205, 为白色固体。LCMS $[M+H]^+$: 412.4。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.95 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 5.06 (dd, $J=13.3, 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.50-4.15 (m, 2H), 2.97-2.54 (m, 5H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.09-1.72 (m, 7H), 1.56 (dd, $J=19.0, 9.3\text{Hz}$, 4H), 1.28 (t, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 0.86 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。

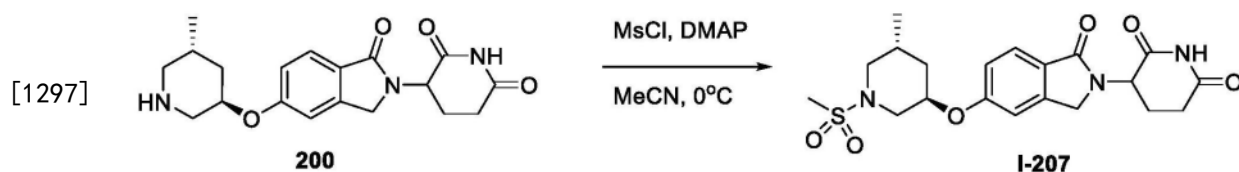
[1293] 实例79: 3-(5-(((3R,5R)-1-异丁基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐 (I-206)



[1295] 向装有3-(5-(((3R,5R)-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(200) (179mg, 0.5mmol) 和EtOH (2mL) 和DMF (1mL) 的小瓶中添加三乙酰氧基硼氢化钠(212mg, 1mmol), 然后添加异丁醛(68uL, 0.75mmol)。将反应在室温下搅拌1hr。将反应倒入饱和碳酸氢钠水溶液中并用4:1DCM/TFE萃取三次。将有机层合并, 并使其通过相分离器并浓缩合并的滤液。粗物质通过快速色谱法 (0-100% EtOAc:EtOH: Et₃N (v/v/v=75:25:1) 的庚烷溶液) 纯化, 得到产物。将该物质溶解于DMSO: 水: ACN (v/v/v=1:1:1) 中, 并通过碱性反相HPLC (含5mM NH₄OH作为改性剂的35-60% ACN的水溶液) 进一步纯化。在样品收集前, 测试管中含有3滴甲酸。将含有所需产物的级分合并并冻干, 得到3-(5-(((3R,5R)-1-异丁

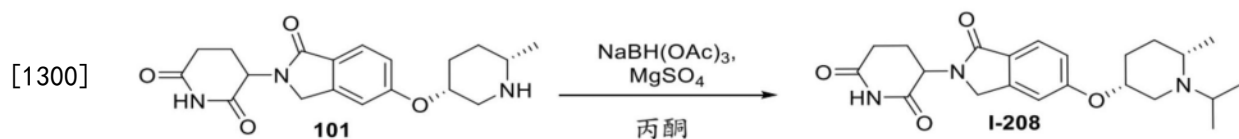
基-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮甲酸盐I-206,为白色固体。LCMS $[M+H]^+$: 414.4。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J=13.2, 5.0$ Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.47-4.13 (m, 2H), 2.97-2.77 (m, 2H), 2.71-2.54 (m, 2H), 2.36 (dd, $J=13.5, 9.1$ Hz, 2H), 2.20 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 2.00 (m, 3H), 1.90-1.62 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 0.89 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.84-0.75 (m, 6H)。

[1296] 实例80: 3-(5-(((3R,5R)-5-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-207)



[1298] 向在冰水浴中冷却的装有3-(5-(((3R,5R)-5-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(200) (200mg, 0.56mmol) 和DMAP (137mg, 1.12mmol) 在ACN (3.0mL) 中的溶液的小瓶中添加甲磺酰氯 (65 μ L, 0.84mmol)。将反应在室温下搅拌1hr。将反应倒入水中,并用DCM萃取三次。将有机层合并,使其通过相分离器并浓缩。反应通过反相HPLC(含0.1%甲酸作为改性剂的10-30% ACN的水溶液)纯化。将含有所需产物的级分合并并冻干,得到3-(5-(((3R,5R)-5-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-207。LCMS $[M+H]^+$: 436.4。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.95 (s, 1H), 7.62 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.07 (dt, $J=8.3, 2.6$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J=13.2, 5.0$ Hz, 1H), 4.81 (t, $J=2.9$ Hz, 1H), 4.48-4.22 (m, 2H), 3.79-3.65 (m, 2H), 3.54 (dd, $J=11.8, 3.9$ Hz, 1H), 3.05 (dd, $J=13.2, 2.0$ Hz, 1H), 2.89 (m, 4H), 2.60 (t, $J=3.7$ Hz, 1H), 2.36 (td, $J=13.3, 4.6$ Hz, 1H), 2.13-1.88 (m, 3H), 1.37 (td, $J=12.8, 2.7$ Hz, 1H), 0.88 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。

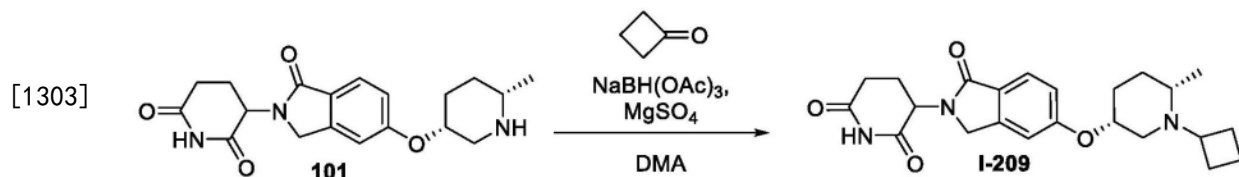
[1299] 实例81: 3-(5-(((3R,6S)-1-异丙基-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-208)



[1301] 向3-(5-(((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮101(实例41,步骤2) (98mg, 0.27mmol)、 $MgSO_4$ (66mg, 0.55mmol) 在丙酮(1.5mL) 中的悬浮液中添加三乙酰氧基硼氢化钠(99mg, 0.47mmol)。将反应在室温下搅拌9天。将反应用4:1DCM:iPrOH稀释,并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。使有机层通过相分离器并浓缩到Celite[®]上。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的DCM溶液)纯化。将物质用1:3ACN:水稀释并冻干,得到3-(5-(((3R,6S)-1-异丙基-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-208,为白色固体。LCMS $[M+H]^+$: 400.5。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J=13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.38 (d, $J=16.9$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.98-2.77 (m, 2H), 2.75-2.63 (m, 1H), 2.59 (d, $J=17.1$ Hz,

1H), 2.47-2.28 (m, 2H), 1.97 (d, J=11.7Hz, 1H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.55 (q, J=5.5Hz, 2H), 1.02 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.90 (dd, J=6.6, 3.2Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.4Hz, 3H)。

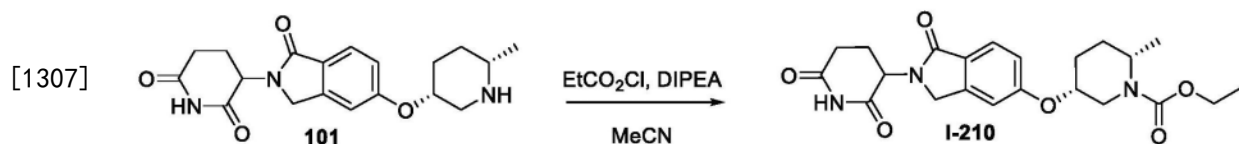
[1302] 实例82: 3-(5-(((3R,6S)-1-环丁基-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (I-209)



[1304] 向3-(5-(((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮101 (实例41, 步骤2) (98mg, 0.27mmol)、MgSO₄ (66mg, 0.55mmol) 和1-氧代环丁烷 (0.5mL, 7.1mmol) 在DMA (1.0mL) 中的悬浮液中添加三乙酰氧基硼氢化钠 (0.23g, 1.1mmol)。将反应在室温下搅拌9天。将反应用4:1DCM:iPrOH稀释, 并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。使有机层通过相分离器并浓缩到Celite[®]上。粗物质通过硅胶色谱法 (0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N (v/v/v=75:25:1) 的DCM溶液) 纯化。

[1305] 将3-(5-(((3R,6S)-1-环丁基-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮悬浮于乙腈/H₂O (3/1mL) 中。然后添加1M HCl水溶液 (1当量), 并在真空中浓缩溶剂, 得到3-(5-(((3R,6S)-1-环丁基-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐, 为白色固体 (9.1mg)。将固体溶解于HCl水溶液 (1.0M, 210μl, 0.210mmol) 中, 并将溶液冻干过夜, 得到3-(5-(((3R,6S)-1-异丙基-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐 I-209 (93mg, 0.21mmol, 76%), 为白色固体。LCMS [M+H]⁺: 412.5。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.19-11.04 (m) 和 9.63-9.39 (m) (1H), 10.98 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8.4, 6.9Hz, 1H), 7.37-7.08 (m, 2H), 5.15-5.03 (m, 1H), 4.98 (bs) 和 4.95-4.83 (m) (1H), 4.42 (d, J=16.9Hz, 1H), 4.29 (d, J=17.1Hz, 1H), 3.90 (dq, J=38.2, 8.2Hz, 1H), 3.70-3.56 (m) 和 3.56-3.45 (m) (1H), 3.30-3.00 (m, 2H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 1H), 2.48-2.31 (m, 2H), 2.28-2.14 (m, 2H), 2.14-1.61 (m, 7H), 1.34 (d, J=6.5Hz, 2H), 1.24 (d, J=6.8Hz, 2H)。

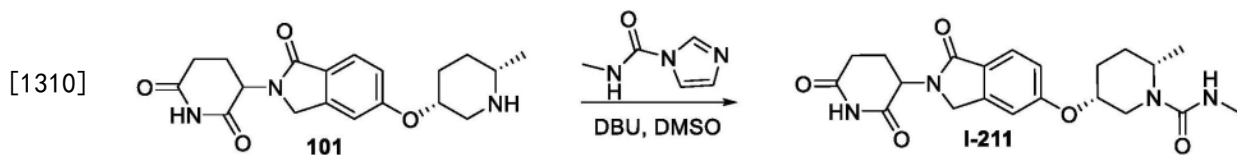
[1306] 实例83: (2S,5R)-5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-甲酸乙酯 (I-210)



[1308] 向在冰水浴中冷却的装有3-(5-(((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮101 (实例41, 步骤2) (130mg, 0.36mmol) 和DIPEA (130μl, 0.74mmol) 在ACN (2.0mL) 中的溶液的小瓶中添加氯甲酸乙酯 (60μl, 0.63mmol)。将反应在室温下搅拌1hr。将反应用50%饱和水性碳酸氢钠淬灭并用4:1DCM/iPrOH萃取三次。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥、过滤并在减压下浓缩。粗物质通过反相HPLC (含0.1%甲酸作为改性剂的5-95% ACN的水溶液, 氰基30x100柱) 纯化。将含有所需产物的级分合并并冻干, 得到 (2S,5R)-5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-

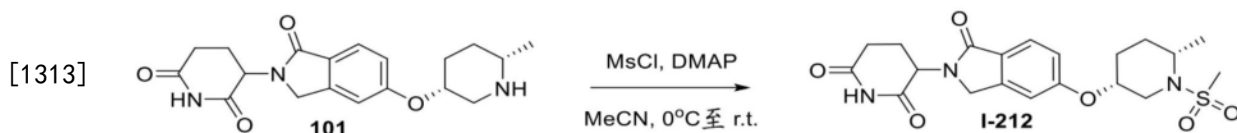
甲酸乙酯I-210,为白色固体。LCMS $[M+H]^+$: 430.3。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 7.63 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J=8.3, 2.2$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J=13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J=16.5, 4.8$ Hz, 2H), 4.35-4.22 (m, 2H), 4.15 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 4.06 (qd, $J=7.1, 4.8$ Hz, 2H), 3.00-2.79 (m, 2H), 2.59 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 2.38 (qd, $J=13.5, 4.7$ Hz, 1H), 2.00 (t, $J=15.2$ Hz, 2H), 1.83-1.53 (m, 3H), 1.19 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。

[1309] 实例84: (2S, 5R) -5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-5-基)氧基)-N,2-二甲基哌啶-1-甲酰胺 (I-211)



[1311] 向装有3-(5-(((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮101 (实例41,步骤2) (75mg, 0.21mmol) 和DBU (59u1, 0.39mmol) 在DMSO (1.0mL) 中的溶液的小瓶中添加N-甲基-1-咪唑甲酰胺 (47mg, 0.38mmol)。将反应在室温下搅拌1hr。反应通过反相HPLC (含0.1%甲酸作为改性剂的15-35% ACN的水溶液) 纯化。将含有所需产物的级分合并并冻干,得到(2S,5R)-5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-5-基)氧基)-N,2-二甲基哌啶-1-甲酰胺I-211,为白色固体。LCMS $[M+H]^+$: 415.3。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 7.62 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=8.4, 2.2$ Hz, 1H), 6.57-6.41 (m, 1H), 5.07 (dd, $J=13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.46-4.08 (m, 5H), 2.91 (ddd, $J=18.1, 13.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 4H), 2.46-2.27 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.89-1.49 (m, 3H), 1.10 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

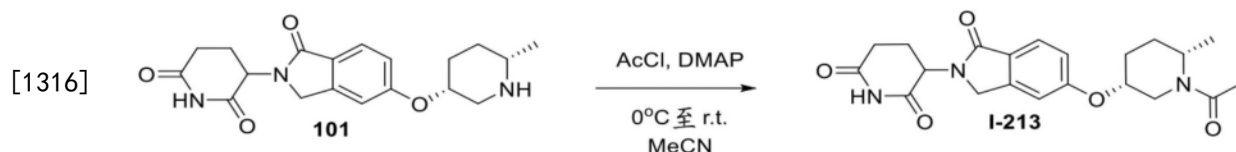
[1312] 实例85: 3-(5-(((3R,6S)-6-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-212)



[1314] 向在冰水浴中冷却的装有3-(5-(((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮101 (100mg, 0.28mmol) 和DMAP (68mg, 0.56mmol) 在ACN (4.0mL) 中的溶液的小瓶中添加甲磺酰氯 (25u1, 0.32mmol)。将反应在0°C-5°C下搅拌30min,并在室温下搅拌30min。将反应倒入饱和碳酸氢钠水溶液中并用4:1DCM:iPrOH萃取三次。将合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并在减压下浓缩。反应通过反相HPLC (含0.1%甲酸作为改性剂的5-95% ACN的水溶液, 30x100氰基柱) 纯化。将含有所需产物的级分合并并冻干,得到3-(5-(((3R,6S)-6-甲基-1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮I-212,为白色固体。LCMS $[M+H]^+$: 436.4。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 7.64 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (dd, $J=8.4, 2.2$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J=13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.48 (tt, $J=10.1, 4.4$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J=17.3, 3.9$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J=17.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.12-4.01 (m, 1H), 3.86-3.75 (m, 1H), 2.99 (s, 5H), 2.59 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 2.39 (qd, $J=13.4, 4.8$ Hz, 1H), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.78-1.57 (m, 2H),

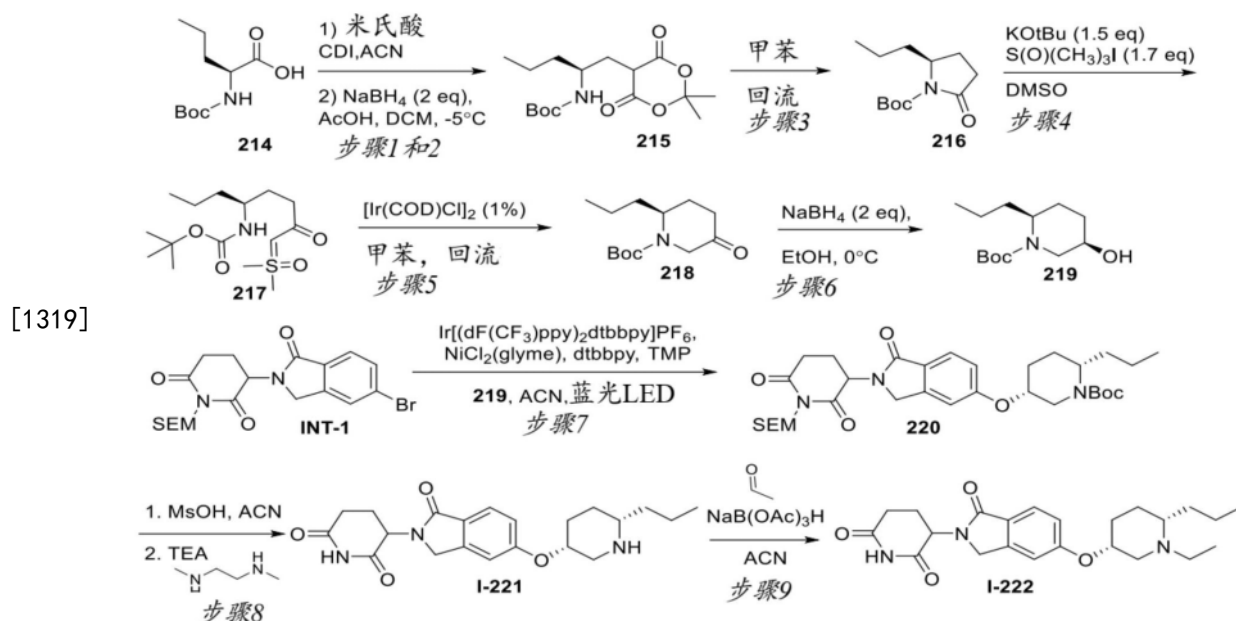
1.23 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。

[1315] 实例86: 3-(5-(((3R,6S)-1-乙酰基-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-213)



[1317] 向在冰水浴中冷却的含有3-(5-(((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮101 (实例41, 步骤2) (100mg, 0.28mmol) 和DMAP (68mg, 0.56mmol) 在ACN (3.0mL) 中的溶液的小瓶中添加乙酰氯 (30uL, 0.42mmol)。将反应在室温下搅拌4hr。将反应倒入饱和碳酸氢钠水溶液中并用4:1DCM:iPrOH萃取三次。将合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并在减压下浓缩。反应通过反相HPLC (含0.1%甲酸作为改性剂的5-95% ACN的水溶液) 纯化。将含有所需产物的级分合并并冻干, 得到3-(5-(((3R,6S)-1-乙酰基-6-甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-213, 为白色固体。LCMS $[M+H]^+$: 400.3。旋转异构体的1.3:1混合物的 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ : 10.96 (s, 1H), 7.63 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.27 (s) 和 7.21 (s) (1H, 旋转异构体), 7.10 (d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 5.07 (dd, $J=13.3, 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.75-4.67 (m) 和 4.66-4.55 (m) (1H, 旋转异构体), 4.56-4.45 (m) 和 4.32-4.26 (m) (1H, 旋转异构体), 4.39 (d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H), 4.26 (d, $J=17.1\text{Hz}$, 1H), 4.19-4.08 (m) 和 3.93-3.84 (m) (1H, 旋转异构体), 3.47-3.40 (m) 和 3.10 (t, $J=11.9\text{Hz}$) (1H, 旋转异构体), 2.91 (ddd, $J=18.1, 13.7, 5.4\text{Hz}$, 1H), 2.59 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 2.46-2.29 (m, 1H), 2.08-1.93 (m, 5H), 1.89-1.53 (m, 3H), 1.23 (d, $J=6.7\text{Hz}$) 和 1.10 (d, $J=7.0\text{Hz}$) (3H, 旋转异构体)。

[1318] 实例87-1和87-2: 3-(1-氧代-5-(((3R,6S)-6-丙基哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-221) 和 3-(5-(((3R,6S)-1-乙基-6-丙基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (I-222)



[1320] 步骤1: (S)-(1-(2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷-5-基)-1-氧代戊烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1321] 在15℃下,在15分钟内向CDI (15g, 92mmol) 的乙腈 (75mL) 溶液中分批添加 (S) - 2-((叔丁氧基羰基)氨基)戊酸 (214) (20g, 92mmol)。在CO₂释放停止后,在15℃下添加2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(米氏酸) (14g, 97mmol),并将反应在室温下搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩,并将粗制品倒入1M KH₂PO₄溶液 (300mL) 中,并将水相用EtOAc萃取3次。将组合的有机级分用盐水洗涤,并用Na₂SO₄干燥。在过滤和在真空中浓缩后,得到 (S) - (1- (2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷-5-基) -1-氧代戊烷-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (36g),为黄色油状物。[M-H]⁻:342.2。

[1322] 步骤2: (S) - (1- (2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷-5-基) 戊烷-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (215)

[1323] 将 (S) - (1- (2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷-5-基) -1-氧代戊烷-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (16.0g, 46.6mmol) 在DCM (250mL) 和AcOH (600mL) 中的溶液冷却至-5℃,并在15分钟内分批添加硼氢化钠 (3.53g, 93.2mmol)。将所得溶液在-5℃下搅拌3小时。在-5℃下,将盐水 (250ml) 缓慢添加到反应中,然后在5℃下添加水 (250ml)。将两种相分离并将水相用DCM萃取2次。将合并的有机萃取物经无水Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。得到 (S) - (1- (2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷-5-基) 戊烷-2-基) 氨基甲酸叔丁酯215 (14.7g),为黄色油状物。[M-H]⁻:328.3。

[1324] 步骤3: (S) - 2-氧代-5-丙基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (216)

[1325] 将 (S) - (1- (2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷-5-基) 戊烷-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (215) (14.7g, 44.6mmol) 在甲苯中回流搅拌3小时。将反应混合物在真空中浓缩,得到 (S) - 2-氧代-5-丙基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯216 (10.4g),为黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ4.17-4.05 (m, 1H), 2.65-2.50 (m, 1H), 2.42 (ddd, J=17.7, 9.5, 2.6Hz, 1H), 2.19-2.03 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.52-1.26 (m, 11H), 1.01-0.91 (m, 3H)。

[1326] 步骤4: (S) - (8- (二甲基(氧代)-16-硫烷亚甲基)-7-氧代辛烷-4-基) 氨基甲酸叔丁酯 (217)

[1327] 将2-甲基丙烷-2-醇化钾 (4.21g, 37.5mmol) 作为固体进料添加到三甲基(氧代)碘化铊 (9.35g, 42.5mmol) 在DMSO (50mL) 中的悬浮液中。将悬浮液搅拌一小时,然后作为单一固体进料添加 (S) - 2-氧代-5-丙基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (216) (5.68g, 25.0mmol),然后将悬浮液陈化一小时。将水 (500mL) 逐滴添加到反应混合物中。将水相用EtOAc萃取3次,然后用9:1EtOAc/EtOH萃取3次。将组合的有机级分用无水Na₂SO₄干燥、过滤并在真空中浓缩,得到棕色固体。使粗物质在EtOAc中重结晶,得到 (S) - (8- (二甲基(氧代)-16-硫烷亚甲基)-7-氧代辛烷-4-基) 氨基甲酸叔丁酯217 (2.85g),为白色固体。[M+H]⁺:320.2。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ4.51-3.97 (m, 2H), 3.54 (s, 1H), 3.39 (s, 6H), 2.24 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.79 (s, 1H), 1.65-1.58 (m, 1H), 1.51-1.20 (m, 13H), 0.90 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[1328] 步骤5: (S) - 5-氧代-2-丙基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (218)

[1329] 将 (S) - (8- (二甲基(氧代)-16-硫烷亚甲基)-7-氧代辛烷-4-基) 氨基甲酸叔丁酯 (217) (2.75g, 8.61mmol) 在甲苯 (40mL) 中的悬浮液通过氮气喷射脱气30分钟。然后在1小时内将悬浮液添加到[Ir(COD)Cl]₂ (57.8mg, 86.1μmol) 在甲苯 (80mL) 中的80℃脱气溶液中。将反应混合物在80℃下陈化10小时,然后冷却至室温。将ISOLUTE® HM-N (10g) 添加到反应混合物中并在真空中浓缩。粗物质通过硅胶色谱法 (5-100% EtOAc:EtOH (v/v=75:25))

的庚烷溶液)纯化。合并并浓缩含有所需产物的级分,得到(S)-5-氧代-2-丙基哌啶-1-甲酸叔丁酯218(453mg)。 $[M-H]^-$:240.2。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 4.63-4.06(m, 2H), 3.52(d, $J=18.9$ Hz, 1H), 2.41(dd, $J=7.4, 5.3$ Hz, 2H), 2.22(dq, $J=13.1, 6.7$ Hz, 1H), 1.71-1.57(m, 3H), 1.46(s, 9H), 1.40-1.20(m, 2H), 0.96(t, $J=7.3$ Hz, 3H)。

[1330] 步骤6: (2S, 5R)-5-羟基-2-丙基哌啶-1-甲酸叔丁酯(219)

[1331] 在 $-5^\circ C$ 下,向(S)-5-氧代-2-丙基哌啶-1-甲酸叔丁酯(218)(400mg, 1.66mmol)在EtOH(10mL)中的溶液中添加硼氢化钠(94.1mg, 2.49mmol),并将混合物在该温度下搅拌4小时。将反应混合物在真空中浓缩并添加饱和 NH_4Cl 水溶液(30mL)。将水相用DCM(4x)萃取。将合并的有机级分经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩。粗物质通过硅胶色谱法(15-100% EtOAc的庚烷溶液)纯化。得到(2S, 5R)-5-羟基-2-丙基哌啶-1-甲酸叔丁酯219(190mg)。 $[M-BOC]^+$:144.2。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 4.12(q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.75-3.46(m, 1H), 2.61-2.48(m, 1H), 1.92-1.81(m, 1H), 1.73-1.47(m, 5H), 1.45(s, 9H), 1.40-1.17(m, 2H), 0.92(t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[1332] 步骤7: (2S, 5R)-5-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-2-丙基哌啶-1-甲酸叔丁酯(220)

[1333] 化合物220根据通用方法VI从3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮INT-1(0.37g, 0.81mmol)和(2S, 5R)-5-羟基-2-丙基哌啶-1-甲酸叔丁酯(219)(0.18g, 0.74mmol)开始制备。将反应混合物冷却至室温,过滤,并在真空中浓缩。粗物质通过硅胶色谱法(1-10% EtOH的DCM溶液)纯化,得到(2S, 5R)-5-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-2-丙基哌啶-1-甲酸叔丁酯220(0.38g),为棕色固体。LCMS $[M-H]^-$:614.2。

[1334] 步骤8: 3-(1-氧代-5-(((3R, 6S)-6-丙基哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-221)(实例87-1)

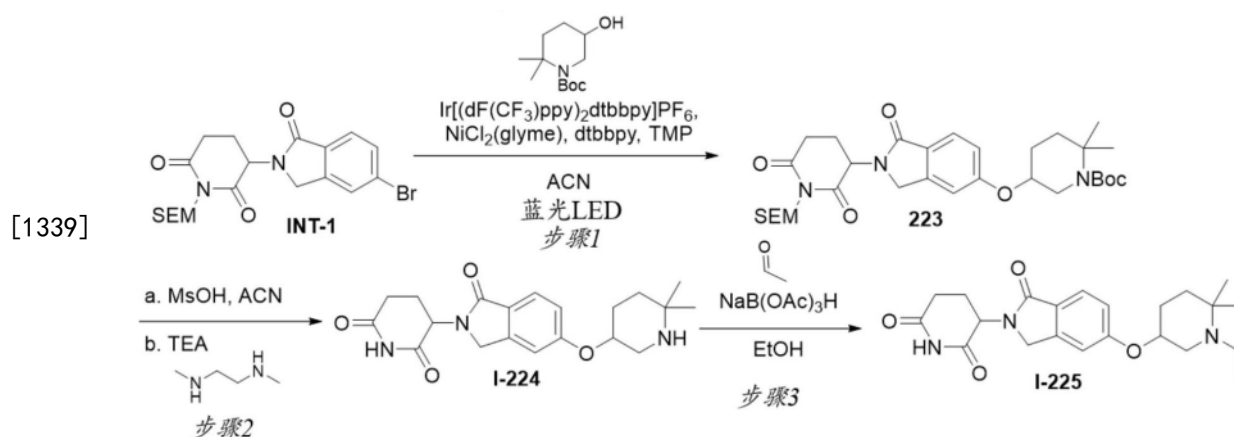
[1335] 化合物I-221根据通用方法VII从(2S, 5R)-5-((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-2-丙基哌啶-1-甲酸叔丁酯220(0.38g, 0.61mmol)开始制备。将反应混合物在真空中浓缩。粗物质通过硅胶色谱法(1-15% EtOH的DCM溶液, 0.1% Et_3N 为改性剂)纯化。将含有所需产物的级分合并并浓缩,得到3-(1-氧代-5-(((3R, 6S)-6-丙基哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-221(0.11g),为白色固体。LCMS $[M+H]^+$:386.3。 ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.87(s, 1H), 7.52(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.08(d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.97(dd, $J=8.4, 2.2$ Hz, 1H), 4.97(dd, $J=13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.41(s, 1H), 4.37-4.08(m, 2H), 3.03(s, 1H), 2.81(ddd, $J=18.1, 13.7, 5.4$ Hz, 1H), 2.71(d, $J=13.7$ Hz, 1H), 2.55-2.45(m, 1H), 2.35-2.20(m, 1H), 1.99-1.79(m, 2H), 1.60(t, $J=13.4$ Hz, 1H), 1.37(d, $J=13.2$ Hz, 1H), 1.31-1.11(m, 6H), 0.77(t, $J=6.9$ Hz, 3H)。

[1336] 步骤9: 3-(5-(((3R, 6S)-1-乙基-6-丙基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-222)(实例87-2)

[1337] 在 $0^\circ C$ 下,向3-(1-氧代-5-(((3R, 6S)-6-丙基哌啶-3-基)氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-221(0.11g, 0.27mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.16g, 0.74mmol)在EtOH(2mL)中的溶液中添加乙醛(0.030mL, 0.54mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。将反应浓缩并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc:EtOH: Et_3N (v/v/v=75:25:1)的庚烷溶液)纯化。将含有

所需产物的级分合并并浓缩,得到3-(5-(((3R,6S)-1-乙基-6-丙基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-222(0.088g,0.21mmol,78%),为灰白色固体。LCMS[M+H]⁺:414.4。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ10.96(s,1H),7.60(d,J=8.4Hz,1H),7.17(d,J=2.1Hz,1H),7.04(dd,J=8.4,1.9Hz,1H),5.06(dd,J=13.2,5.1Hz,1H),4.53(tt,J=5.9,2.5Hz,1H),4.38(d,J=17.1Hz,1H),4.25(d,J=17.1Hz,1H),2.90(ddd,J=18.0,13.5,5.4Hz,1H),2.78-2.53(m,6H),2.46-2.28(m,1H),2.08-1.92(m,1H),1.89-1.74(m,1H),1.73-1.54(m,3H),1.53-1.28(m,3H),1.28-1.10(m,1H),0.98-0.82(m,6H)。

[1338] 实例88-1和88-2:3-(5-((6,6-二甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-224)和3-(5-((1-乙基-6,6-二甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-225)



[1340] 步骤1:5-((2-(2,6-二氧化-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-2,2-二甲基氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(223)

[1341] 化合物223根据通用方法VI从3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮INT-1(1.25g,2.75mmol)和5-羟基-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(630mg,2.75mmol)开始制备。将反应混合物冷却至室温,过滤,并在真空中浓缩,得到5-((2-(2,6-二氧化-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-2,2-二甲基氟哌啶-1-甲酸叔丁酯223(1.43g),为黄色油状物。LCMS[M+H]⁺:600.5。

[1342] 步骤2:3-(5-((6,6-二甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-224)(实例88-1)

[1343] 化合物I-224根据通用方法VII从5-((2-(2,6-二氧化-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯223(1.43g,2.38mmol)开始制备。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释,并用4:1DCM:TFE萃取三次。将有机层合并并浓缩。粗物质通过硅胶色谱法(0-100% EtOH:Et₃N(v/v=100:1)的EtOAc溶液)纯化。将含有所需产物的级分合并并浓缩,得到3-(5-((6,6-二甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-224(0.56g),为白色固体。LCMS[M+H]⁺:372.3。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ10.96(s,1H),7.60(d,J=8.4Hz,1H),7.18(d,J=2.2Hz,1H),7.05(dd,J=8.4,2.2Hz,1H),5.06(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.44-4.19(m,3H),2.98(dd,J=12.8,3.9Hz,1H),2.94-2.83(m,1H),2.71(dd,J=12.9,8.0Hz,1H),2.64-2.55(m,1H),2.37(qd,J=13.1,4.4Hz,1H),2.05-1.90(m,2H),1.78-1.62(m,1H),1.59-1.47(m,

1H), 1.45-1.28(m, 1H), 1.07(s, 3H), 1.05(s, 3H)。

[1344] 步骤3: 3-(5-((1-乙基-6,6-二甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-225)(实例88-2)

[1345] 在0℃下,向3-(5-((6,6-二甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-224(479mg, 1.29mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(683mg, 3.22mmol)在EtOH(20mL)中的溶液中添加乙醛(0.14mL, 2.5mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。将反应浓缩并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc:EtOH:Et₃N(v/v/v=75:25:1)的庚烷溶液)纯化。将含有所需产物的级分合并并浓缩,得到3-(5-((1-乙基-6,6-二甲基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-225(0.29g, 0.72mmol, 56%),为灰白色固体。LCMS[M+H]⁺: 400.3。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ10.96(s, 1H), 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 7.18(d, J=2.2Hz, 1H), 7.04(dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 5.06(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.45(td, J=8.6, 4.2Hz, 1H), 4.38(d, J=17.2Hz, 1H), 4.25(d, J=17.1Hz, 1H), 2.98-2.83(m, 2H), 2.69-2.54(m, 2H), 2.36(td, J=12.3, 3.4Hz, 2H), 2.10(dq, J=13.5, 6.8Hz, 1H), 2.03-1.83(m, 2H), 1.64-1.40(m, 3H), 1.06(s, 3H), 0.99-0.88(m, 6H)。

[1346] 生物学数据

[1347] 缩写

[1348]	BSA	牛血清白蛋白
[1349]	Cas9	CRISPR相关蛋白9
[1350]	CRISPR	成簇的规则间隔短回文重复序列
[1351]	crRNA	CRISPR RNA
[1352]	DMEM	杜尔贝科改良伊格尔培养基
[1353]	DMSO	二甲亚砜
[1354]	DTT	二硫苏糖醇
[1355]	EDTA	乙二胺四乙酸
[1356]	eGFP	增强的绿色荧光蛋白
[1357]	FACS	荧光激活细胞分选
[1358]	FBS	胎牛血清
[1359]	FITC	荧光素
[1360]	F1t3L	Fms相关的酪氨酸激酶3配体, F1t3L
[1361]	HbF	胎儿血红蛋白
[1362]	HEPES	(4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸)
[1363]	IMDM	伊斯科夫改良的杜尔贝科培养基
[1364]	KCl	氯化钾
[1365]	mPB	动员的外周血
[1366]	PBS	磷酸盐缓冲盐水
[1367]	rhEPO	重组人红细胞生成素
[1368]	rhIL-3	重组人白介素-3
[1369]	rhIL-6	重组人白介素-6
[1370]	rhSCF	重组人干细胞因子

- [1371] rhTPO 重组人促血小板生成素
[1372] RNP 核糖核蛋白
[1373] shRNA 短发夹RNA
[1374] tracrRNA 反式激活crRNA
[1375] WIZ 含有宽间隔锌指的蛋白

[1376] 材料与方法

[1377] 实例89:HiBit标签融合蛋白测定中WIZ蛋白水平的定量

[1378] 将得自普洛麦格公司(Promega)的HiBit系统用于开发高通量和定量测定,以测量WIZ蛋白水平对化合物的响应的变化。HiBit标签来源于分裂的纳米荧光素酶,并且具有以下蛋白序列:VSGWRLFKKIS(SEQID NO:1)。将纳米荧光素酶(称为LgBit,得自普洛麦格公司)的互补片段添加到HiBit标签中,以形成活性纳米荧光素酶,其活性可以精确测量。以这种方式,可以在细胞裂解物中定量具有HiBit标签的融合蛋白的水平。

[1379] 构建慢病毒载体(基于Invitrogen™ pLenti6.2/V5 DEST骨架),其将HiBit标签置于WIZ上游,并从HSVTK启动子表达融合蛋白。

[1380] 为了确保HiBit-WIZ融合蛋白在群体中的所有细胞中的适度和一致的表达,从具有单拷贝构建体的细胞构建稳定的细胞系。使用得自Invitrogen™的ViraPower™试剂盒制备与构建体一起包装的慢病毒。在低感染复数下,将得自ATCC的293T细胞(目录号:CRL-3216)用病毒感染,并在培养基中通过5μg/mL杀稻瘟菌素选择2周。

[1381] 如下测量化合物处理的细胞系中HiBit-WIZ标记的融合蛋白的水平:

[1382] 第1天,将细胞在正常生长培养基中稀释至 1.0×10^6 个细胞/ml。将20μL的细胞悬液接种到固体白色384孔板的每个孔中。将板在37℃和5%CO₂湿润的组织培养箱中孵育过夜。

[1383] 第2天,在384孔板中制备连续稀释的化合物。在第1、2、23、24列给化合物板提供DMSO,在第3-12列和第13-22列给化合物板提供10点化合物稀释系列。将10mM的化合物储备溶液放入第3列或第13列中,并进行1:5连续稀释,直至每种化合物有10点稀释系列。通过Echo®(Labcyte公司)声转移将50nL稀释的化合物转移到铺板的细胞中。化合物的最高浓度为25μM。将板在37℃和5%CO₂湿润的组织培养箱中孵育过夜(约18小时)。

[1384] 第3天,将板从培养箱中取出并允许其在室温平衡60分钟。如制造商方案所述添加HiBit底物(Nano-Glo®HiBit Lytic Detection System,普洛麦格公司目录号:N3050)。将板在室温孵育30分钟,并使用EnVision®读数器(PerkinElmer®)读取发光。使用Spotfire®软件包对数据进行分析 and 可视化。

[1385] 化合物的WIZ降解活性(表1)

[1386] 表1示出了本披露的化合物在293T细胞中的WIZ HiBit测定中的WIZ降解活性。WIZ Amax反映了DMSO归一化,WIZ-HiBit的曲线拟合百分比保持为25uM。通过以下方式进行计算:将DMSO对照归一化为100%,对剂量响应数据进行参数曲线拟合(10点,5倍),随后使用拟合方程计算在25uM处的响应。

[1387] 表1:

[1388]

实例 编号	WIZ AC ₅₀ (μ M)	WIZ Amax	WIZ 的降解 % (100-Amax)
1	0.016	24.04	75.96
2	0.36	88.89	11.11
3	0.002	26.79	73.21
4	0.11	64.40	35.6
5	0.055	77.26	22.74
6	0.031	86.71	13.29
7	0.0011	38.87	61.13
8	0.028	32.98	67.02
9	0.0042	28.52	71.48
10	0.033	45.54	54.46
11	0.11	56.44	43.56
12	0.13	68.54	31.46
13	0.014	27.56	72.44
14	0.057	40.67	59.33
15	0.0084	20.0	80
16	0.0025	40.88	59.12
17	0.014	27.75	72.25
18	0.02	61.38	38.62
19	0.012	37.13	62.87
20	3.75	75.87	24.13
21	0.0035	25.7	74.3
22	0.083	75.65	24.35
23	0.03	42.29	57.71
24	0.01	47.30	52.7
25	0.0075	50.21	49.79
26	0.021	58.9	41.1
27	0.13	60.26	39.74
28	0.084	67.1	32.9
29	0.082	69.01	30.99
30	0.079	70.76	29.24

实例 编号	WIZ AC ₅₀ (μ M)	WIZ Amax	WIZ 的降解 % (100-Amax)
31	0.0089	31.43	68.57
32	0.0017	19.17	80.83
33	0.0015	18.59	81.41
34	0.015	19.98	80.02
35	0.026	68.11	31.89
35A	0.0086	60.81	39.19
35B	0.0061	67.54	32.46
35C	0.011	69.59	30.41
35D	0.0063	62.63	37.37
36	0.057	32.5	67.5
37	> 25.0	103.43	-
38	0.025	35.65	64.35
39	0.21	47.85	52.15
40	0.77	73.54	26.46
41	0.00014	11.40	88.6
42	0.0036	22.9	77.1
43	0.0037	28.07	71.93
44	0.06	84.18	15.82
45	0.0076	56.3	43.7
45A	0.040	48.89	51.11
45B	0.044	67.92	32.08
45C	0.049	66.38	33.62
45D	0.051	48.09	51.91
46	>25	101	-
46A	>25.00	109.66	-
46B	>25.00	110.99	-
46C	>25.00	105.03	-
46D	>25.00	110.99	-
47	0.088	77.16	22.84
48	>25	101.5	-

[1389]

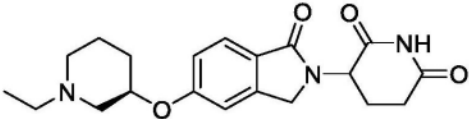
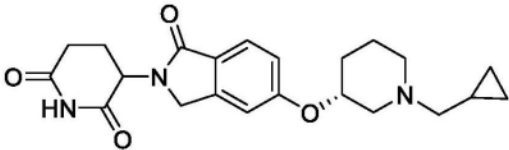
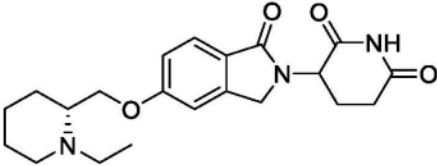
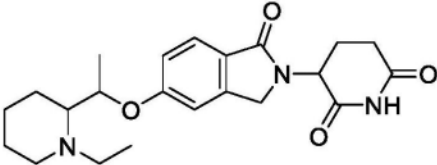
实例 编号	WIZ AC ₅₀ (μ M)	WIZ Amax	WIZ 的降解 % (100-Amax)
49	0.083	91.37	8.63
50	>25	97.62	2.38
51	0.200	87.19	12.81
52	0.0055	23.76	76.24
53	0.071	78.16	21.84
54	>25.00	101.89	-
55	0.026	55.08	44.92
56	0.95	83.84	16.16
57	0.17	83.12	16.88
58	0.0049	39.27	60.73
59	0.0026	35.57	64.43
60	0.078	63.04	36.96
62	0.083	72.90	27.1
63	0.00012	20.54	79.46
64	0.0063	20.55	79.45
65-1	0.0014	18.11	81.89
65-2	0.0012	19.67	80.33
66	0.0333	19.87	80.13
67	0.0112	16.93	83.07
68	>25	105.37	-
69	>25	106.41	-
70	>25	106.59	-

实例 编号	WIZ AC ₅₀ (μ M)	WIZ Amax	WIZ 的降解 % (100-Amax)
71	0.0453	39.01	60.99
72	0.0415	40.12	59.88
73	0.0238	37.20	62.80
74	0.0089	21.94	78.06
75-1	0.0009	13.40	86.60
75-2	0.0040	16.50	83.50
76-1	0.0016	13.76	86.24
76-2	0.0006	12.82	87.18
77	0.0011	13.55	86.45
78	0.0005	14.27	85.73
79	0.0017	17.29	82.71
80	0.0234	28.59	71.41
81	0.0020	10.74	89.26
82	0.0005	15.01	84.99
83	>25	96.76	3.24
84	1.1735	81.67	18.33
85	0.0672	65.69	34.31
86	>25	75.97	24.03
87-1	0.0359	28.58	71.42
87-2	0.0006	10.29	89.71
88-1	0.1345	50.01	49.99
88-2	0.0007	20.47	79.53

[1390] 实例90:比较WIZ AC₅₀和WIZ降解数据(表2)

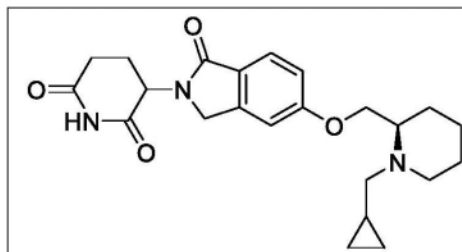
[1391] 表2示出了证明WIZ降解得到改善的比较数据。由于测定中的正常变化,该测定在多次重复运行中产生了一系列WIZ AC₅₀和Amax值。为了与PCT/IB2020/062070中所述的化合物进行比较,根据实例89中所述的测定,报告了下面指定的重复次数的更新算术平均值。不希望受任何理论束缚,假设本披露的式(I)的化合物的改善效力是由于通过氧键合到基础分子的含氮杂环基团的构象限制。因此,化学结构的这种增加的刚性可通过使熵损失最小化来使得WIZ的效力增强。

[1392] 表2:

实例编号	WIZ AC ₅₀ (μ M)	重复次数
实例 1  3-(5-(((R)-1-乙基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异 吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (2 种非对映异 构体的混合物)	0.016	3
实例 13  3-(5-(((R)-1-(环丙基甲基)哌啶-3-基)氧 基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.021	3
比较例 1  3-(5-(((R)-1-乙基哌啶-2-基)甲氧基)-1-氧代 异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (2 种非对映 异构体的混合物)	0.051	27
比较例 2  3-(5-(1-(1-乙基哌啶-2-基)乙氧基)-1-氧代异 吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (2 种非对映异 构体的混合物)	0.026	31
比较例 3	0.032	1

[1393]

[1394]



3-(5-(((R)-1-(环丙基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1395] 实例91:HiBiT标签融合蛋白测定中SALL4蛋白水平的定量

[1396] 使用得自普洛麦格公司的HiBiT系统来开发高通量和定量测定,以测量SALL4蛋白水平响应于化合物的变化。HiBiT标签来源于分裂的纳米荧光素酶,并且具有以下蛋白序列:VSGWRLFKKIS (SEQ ID No:1)。将纳米荧光素酶(称为LgBiT,得自普洛麦格公司)的互补片段添加到HiBiT标签中,以形成活性纳米荧光素酶,其活性可以精确测量。以这种方式,可以在细胞裂解物中定量具有HiBiT标签的融合蛋白的水平。

[1397] 构建基于Invitrogen pLenti6.2/V5 DEST骨架的DNA构建体(其在SALL4上游具有HiBiT标签),并从CMV启动子表达融合蛋白。

[1398] 为了确保HiBiT-SALL4融合蛋白在群体中的所有细胞中的适度和一致的表达,稳定的细胞系来源于克隆。通过电穿孔用制备的构建体稳定转染得自赛默飞世尔科技公司(ThermoFisher Scientific)(目录号:CRL-R79507)的GripTite 293 MSR细胞(293GT)。恢复后,通过培养基中的10ug/mL杀稻瘟菌素来选择细胞。

[1399] 如下测量经化合物处理的细胞系中HiBiT-SALL4标记的融合蛋白的水平:

[1400] 第1天,将细胞在正常生长培养基中稀释至 1.0×10^6 个细胞/ml。将20 μ L的细胞悬液接种到固体白色384孔板的每个孔中。将板在37°C和5%CO₂湿润的组织培养箱中孵育过夜。

[1401] 第2天,在384孔板中制备连续稀释的化合物。在第1、2、23、24列给化合物板提供DMSO,在第3-12列和第13-22列给化合物板提供10点化合物稀释系列。将10mM的化合物储备溶液放入第3列或第13列中,并进行1:5连续稀释,直至每种化合物有10点稀释系列。通过Echo® (Labcyte公司)声转移将100nL稀释的化合物转移到铺板的细胞中。化合物的最高浓度为50 μ M。将板在37°C和5% CO₂湿润的组织培养箱中孵育过夜(18小时)。

[1402] 第3天,将板从培养箱中取出并允许其在室温平衡60分钟。如制造商方案所述添加HiBiT底物(Nano-Glo® HiBit Lytic Detection System,普洛麦格公司目录号:N3050)。将板在室温孵育30分钟,并使用EnVision® 阅读器(PerkinElmer®)读取发光。使用Spotfire® 软件包对数据进行分析 and 可视化。

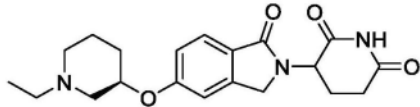
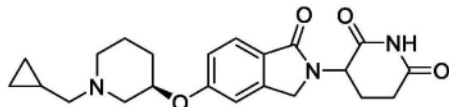
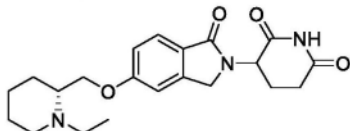
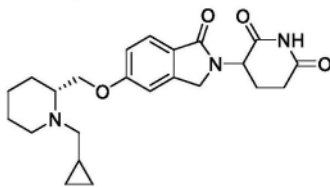
[1403] 比较化合物的SALL4降解活性(表3)

[1404] 表3示出了在293T细胞中的SALL4 HiBiT测定中证明本披露的化合物的SALL4降解活性的比较数据。SALL4 Amax反映了保持在50 μ M的SALL4-HiBiT的DMSO归一化曲线拟合的百分比。通过以下方式进行计算:将DMSO对照归一化为100%,对剂量响应数据进行参数曲线拟合(10点,5倍),随后使用拟合方程计算在50 μ M处的响应。

[1405] 由于测定中的正常变化,该测定在多次重复运行中产生了一系列SALL4 AC₅₀和

A_{max}值。为了与PCT/IB2020/062070中所述的化合物进行比较,报告了指定的重复次数的算术平均值。该测定的结果表明,式(I)的化合物不会将SALL4降解到与PCT/IB2020/062070中所述的化合物相同的程度。因此,预期本披露的化合物具有改善的毒理学特性(Matyskiela, M.E., Couto, S., Zheng, X. 等人, SALL4 mediates teratogenicity as athalidomide-dependent cereblon substrate [SALL4作为沙利度胺依赖性小脑蛋白底物介导致畸性]. Nat Chem Biol [自然化学生物学] 14, 981-987 (2018); Donovan, K.A. 等人, Thalidomide promotes degradation of SALL4, a transcription factor implicated in Duane Radial Ray syndrome [沙利度胺促进杜安-射线综合征中涉及的转录因子SALL4的降解]. eLife [e生命] 2018; 7: e38430)。

[1406] 表3:

实例编号	SALL4 AC ₅₀ (μ M)	SALL4 A _{max}	重复次数
实例 1  3-(5-(((R)-1-乙基哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (2 种非对映异构体的混合物)	0.049	72.21	3
实例 13  3-(5-(((R)-1-(环丙基甲基)哌啶-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.14	70.82	3
比较例 1  3-(5-(((R)-1-乙基哌啶-2-基)甲氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (2 种非对映异构体的混合物)	0.16	51.51	17
比较例 3  3-(5-(((R)-1-(环丙基甲基)哌啶-2-基)甲氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.13	52.88	1

[1407]

[1408] 实例92:小分子HbF诱导测定

[1409] 从澳赛尔斯公司 (AllCells, LLC) 获得冷冻保存的原代人CD34⁺造血干细胞和祖细胞。在通过施用粒细胞集落刺激因子进行动员后,从健康供体的外周血中分离CD34⁺细胞。使用2阶段培养法使细胞向红系谱系离体分化。在第一阶段,将细胞在37℃在5% CO₂下在补充有rhSCF (50ng/mL, **Peprtech®**公司)、rhIL-6 (50ng/mL, **Peprtech®**公司)、rhIL-3 (50ng/mL, **Peprtech®**公司) 和rhFlt3L (50ng/mL, **Peprtech®**公司) 以及1X抗生素-抗真菌药 (生命技术公司 (Life Technologies), 赛默飞世尔科技公司) 的StemSpan™无血清扩增培养基 (SFEM) (干细胞技术公司 (STEMCELL Technologies Inc.)) 中培养6天。在第二阶段期间,将细胞在37℃在5% CO₂下、在化合物存在下、在红系分化培养基中以5,000个细胞/mL培养7天。红系分化培养基包括IMDM (生命技术公司), 补充有胰岛素 (10μg/mL, 西格玛奥德里奇公司)、肝素 (2U/mL, 西格玛奥德里奇公司)、全转铁蛋白 (330μg/mL, 西格玛奥德里奇公司)、人血清AB (5%, 西格玛奥德里奇公司)、氢化可的松 (1μM, 干细胞技术公司)、rhSCF (100ng/mL, **Peprtech®**公司)、rhIL-3 (5ng/mL, **Peprtech®**公司)、rhEP0 (3U/mL, **Peprtech®**公司) 和1X抗生素-抗真菌剂。将所有化合物溶解并稀释到二甲基亚砜 (DMSO) 中,然后将其添加到培养基中,使最终浓度为0.3% DMSO,从而从10uM开始以10点、1:3稀释系列进行测试。

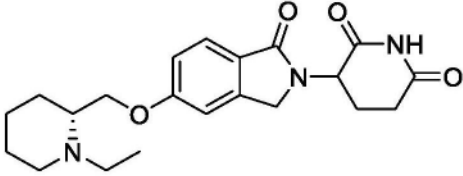
[1410] 染色和流式细胞术

[1411] 为了进行活力分析,将样品洗涤并重悬于磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中,并用LIVE/DEAD™可固定紫色死细胞染色试剂盒 (生命技术公司, L34963) 染色20分钟。然后将细胞再次用PBS洗涤,并重悬于补充有2% 胎牛血清 (FBS) 和2mM EDTA的PBS中,以准备进行细胞表面标志物分析。将细胞用别藻蓝素偶联的CD235a (1:100, BD生物科学公司, 551336) 抗体和Brilliant Violet偶联的CD71 (1:100, BD生物科学公司, 563767) 抗体标记20分钟。为了分析细胞质胎儿血红蛋白 (HbF), 根据制造商的方案, 使用固定缓冲液 (**BioLegend®**, 420801) 和透化洗涤缓冲液 (**BioLegend®**, 421002) 将细胞固定并透化。在透化步骤期间,将细胞用藻红蛋白偶联或FITC偶联的HbF特异性抗体 (1:10-1:25, Invitrogen™, MHFH04-4) 染色30分钟。在FACSCanto™ II流式细胞仪或LSRFortessa™ (BD生物科学公司) 上进行分析之前,将染色的细胞用磷酸盐缓冲盐水洗涤。使用FlowJo™软件 (BD生物科学公司) 进行数据分析。

[1412] 化合物的HbF诱导活性 (表4)

[1413] 将mPB CD34⁺细胞扩增6天,然后在化合物存在下使其红系分化7天。将细胞固定,染色并通过流式细胞术分析。表4示出了化合物的HbF诱导活性。HbF Amax = 在拟合的剂量响应曲线中HbF阳性染色细胞的最高百分比 (%HbF+细胞)。DMSO处理的细胞的基线%HbF+细胞约为30%-40%。

[1414] 表4:

实例编号	HbF EC ₅₀ (μM)	HbF Amax
1	0.047	66.5
41	0.025	73.1
比较例 1  3-(5-(((R)-1-乙基哌啶-2-基)甲氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	0.087	64.1

[1416] 实例93:用于shRNA和CRISPR测定的细胞培养

[1417] 将HEK293T细胞维持在含有丙酮酸钠、非必需氨基酸、10% FBS、2mM L-谷氨酰胺、100U/mL pen/strep、25mM HEPES的DMEM高葡萄糖完全培养基中。除非另有说明,否则所有用于培养HEK293T细胞的试剂均从Invitrogen™获得。

[1418] 在shRNA转导或靶向WIZ的靶向性核糖核蛋白(RNP)电穿孔之前,将动员的外周血(mPB) CD34+细胞(澳赛尔公司)维持在补充有各自50ng/mL的rhTPO、rhIL-6、rhFLT3L、rhSCF的StemSpan™无血清扩增培养基(SFEM)(干细胞技术公司)中2-3天。所有细胞因子均从Peprotech®公司获得。将细胞培养物维持在37℃和5% CO₂湿润的组织培养箱中。

[1419] 靶向WIZ的shRNA慢病毒克隆的产生

[1420] 针对WIZ的各自的shRNA的5'-磷酸化有义和反义互补单链DNA寡核苷酸由集成DNA技术公司(Integrated DNA Technologies, Inc., IDT)合成。将每个DNA寡核苷酸设计为分别在5'-末端和3'-末端带有PmeI/AscI限制性突出端,以便随后相容性连接到慢病毒载体骨架中。通过在98℃在加热块上加热5分钟、随后在工作台上冷却至室温来将等摩尔的互补寡核苷酸在NEB缓冲液2(New England Biolabs®公司)中退火。使用T4 DNA连接酶试剂盒(新英格兰生物实验室),将退火的双链DNA寡核苷酸连接到用PmeI/AscI消化的pHAGE慢病毒主链中。根据制造商的方案,将连接反应转化为化学感受态的Stbl3细胞(Invitrogen™)。使用测序引物(5'-ctacattttacatgatagg-3'; SEQ ID NO:2)验证阳性克隆,并将质粒通过阿尔塔生物技术公司(Alta Biotech LLC)纯化。

[1421] 根据制造商的说明(Invitrogen™),使用Lipofectamine 3000试剂以150mm组织培养皿形式,通过用表达pCMV-dR8.91和pCMV-VSV-G的包膜质粒共转染HEK293T细胞来生成相应shRNA构建体的慢病毒颗粒。共转染后48小时收获慢病毒上清液,通过0.45μm过滤器(密理博公司(Millipore))过滤,并使用带有Ultracel-100膜的Amicon Ultra 15(密理博公司)进行浓缩。连续稀释和感染HEK293T细胞后,使用eGFP表达作为转导标志物,通过流式细胞术确定每种慢病毒颗粒的感染单位。

[1422] shRNA序列如下:

[1423] shWIZ_#1 5'-AGCCCACAATGCCACGGAAAT-3' (SEQ ID NO:3);

[1424] shWIZ_#2 5'-GCAACATCTACACCCTCAAAT-3' (SEQ ID NO:4);

[1425] shWIZ_#4 5'-TGACCGAGTGGTACGTCAATG-3' (SEQ ID NO:5);

[1426] shWIZ_#5 5'-AGCGGCAGAACATCAACAAAT-3' (SEQ ID NO:6)。

[1427] mPB CD34+细胞的慢病毒shRNA转导和FACS

[1428] mPB CD34+转导在retronectin包被的非组织培养物处理的96孔平底板(康宁公司(Corning, Inc.))上进行。简而言之,将板用100 μ L的RetroNectin® (1 μ g/mL) (宝生物公司(TAKARABIO, Inc.))包被,密封并在4℃孵育过夜。然后去除RetroNectin®,并将板与PBS中的BSA(牛血清白蛋白)(1%)在室温孵育30分钟。随后,将BSA(牛血清白蛋白)吸出并用100 μ L慢病毒浓缩液代替,并在室温以2000 $\times$ g离心2小时。接下来,轻轻吸取残留的上清液,准备进行mPB CD34+细胞的转导。将一万个细胞接种于150 μ L补充有各自50ng/mL的rhTP0、rhIL-6、rhFLT3L和rhSCF的StemSpan™无血清扩增培养基(SFEM)中,以开始转导。将细胞培养72小时,然后使用eGFP表达作为标志物评估转导效率。

[1429] 在FACSAria™III (BD生物科学公司)上分选eGFP阳性细胞。简而言之,将转导的mPB CD34+细胞群洗涤,并用含1x Hank缓冲盐水溶液、EDTA (1mM) 和FBS (2%) 的FACS缓冲液重悬。分选的eGFP阳性细胞用于红系分化测定。

[1430] 对WIZ进行靶向性CRISPR敲除

[1431] Alt-R CRISPR-Cas9 crRNA和tracrRNA (5'-AGCAUAGCAAGUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUU-3'; SEQ ID NO:7) 购自集成DNA技术公司。通过使用聚合酶链式反应(PCR)机(伯乐公司(Bio-Rad))在95℃下加热5分钟,随后在操作台上冷却至室温将等摩尔的tracrRNA与靶向WIZ的crRNA(表3)在Tris缓冲液(10mM, pH 7.5)中退火。随后,通过将退火的tracrRNA:crRNA与6 μ g Cas9在1x缓冲液(含有HEPES (100mM)、KCl (50mM)、MgCl₂ (2.5mM)、甘油 (0.03%)、DTT (1mM) 和Tris pH 7.5 (2mM)) 中在37℃下混合5分钟来产生核糖核蛋白(RNP)复合物。

[1432] 根据制造商的建议,在4D-Nucleofector™(龙沙公司(Lonza))上进行RNP复合物的电穿孔。简而言之,将重悬于含有补充剂(龙沙公司)的原代细胞P3缓冲液中的50,000个mPB CD34+细胞与核比色皿中每孔5 μ L RNP复合物预混合,并在室温孵育5分钟。随后,使用CM-137程序使混合物进行电穿孔。RNP电穿孔后将细胞培养72小时,然后开始红系分化。下表5中示出了crRNA序列。

[1433] 表5:

	名称	序列 (5'至 3')	目标基因组区域	链	SEQ ID NO
[1434]	rg_0111	ACGGAGGCTAAGCGTCGCAA	随机导向, 非靶向		8
	WIZ_6	AACATCTTTCGGGCCGTAGG	chr19:15427143-15427163	(+)	9
	WIZ_9	GACATCCGCTGCGAGTTCTG	chr19:15427488-15427510	(-)	10
	WIZ_12	TGCAGCGTCCCGGGCAGAGC	chr19:15425751-15425773	(-)	11
	WIZ_14	CAAGCCGTGCCTCATCAAGA	chr19:15425571-15425593	(-)	12
	WIZ_15	CGGGCACACCTGCGGCAGTT	chr19:15424942-15424964	(-)	13
	WIZ_18	AGTGGGTGCGGCACTTACAG	chr19:15423169-15423191	(-)	14

[1435] shRNA转导的或RNP电穿孔的mPB CD34+细胞的红系分化

[1436] 通过在96孔组织培养板中每孔接种8,000个RNP电穿孔的或FACS分选的eGFP+mPB CD34+细胞来开始红系分化。基础分化培养基由IMDM(伊斯科夫改良的杜尔贝科培养基)、人AB血清(5%)、转铁蛋白(330μg/mL)、胰岛素(10μg/mL)和肝素(2IU/mL)组成。分化培养基补充有rhSCF(100ng/mL)、rhIL-3(10ng/mL)、rhEPO(2.5U/mL)和氢化可的松(1μM)。分化4天后,使细胞在新鲜培养基中分裂(1:4),以维持最佳生长密度。将细胞再培养3天,并用于评估胎儿血红蛋白(HbF)表达。

[1437] 通过RNA-seq分析HbF基因表达

[1438] 在mPB CD34+HSC中,使用WIZ_6和WIZ_18gRNA或非靶向加扰gRNA阴性对照对WIZ进行两次独立的靶向性CRISPR/Cas9敲除(KO)。然后将得自KO和阴性对照的细胞培养7天以进行红系分化并用于总RNA分离(Zymo研究公司(Zymo Research),目录号R1053)。在测序前使用Agilent RNA 6000Pico试剂盒(安捷伦公司(Agilent),目录号5067-1513)确定分离的RNA的量。

[1439] 使用Illumina TruSeq Stranded mRNA样品制备方案制备RNA测序文库,并使用Illumina NovaSeq6000平台(依诺米那公司(Illumina))进行测序。样品被测序为具有2x76个碱基对的长度。对于每个样品,使用salmon版本0.8.2(Patro等人,2017;doi:10.1038/nmeth.4197)来将测序片段映射到由ENSEMBL数据库提供的人参考基因组hg38中的注释转录物。通过使用tximport(Soneson等人,2015;doi:10.12688/f1000research.7563.1)将转录物水平计数的计数相加来获得每个基因的表达水平。使用DESeq2来标准化文库大小和转录物长度差异,并测试用靶向WIZ的gRNA处理的样品与用加扰gRNA对照处理的样品之间的差异表达(Love等人,2014;doi:10.1186/s13059-014-0550-8)。使用ggplot2(Wickham H(2016).ggplot2:Elegant Graphics for Data Analysis[用于数据分析的精致图形].Springer-Verlag New York[纽约施普林格出版社].ISBN 978-3-319-24277-4;https://ggplot2.tidyverse.org)来可视化数据。

[1440] HbF细胞内染色

[1441] 将十万个细胞等分到U型底96孔板中,并根据制造商的建议(英杰公司(Invitrogen)),在黑暗中用稀释的LIVE/DEAD可固定紫色活力染料染色20min。将细胞用

FACS染色缓冲液洗涤,随后在黑暗中用抗CD71-BV711 (BD生物科学公司) 和抗CD235a-APC (BD生物科学公司) 染色20min。在用三倍体积的1x PBS洗涤两轮后,在室温在黑暗中,将细胞用1X BD Cytofix/Cytoperm (BD生物科学公司) 固定并透化30分钟。随后,将细胞用三倍体积的1x Perm/wash缓冲液 (BD生物科学公司) 洗涤两次。将抗HbF-FITC (赛默科技公司 (ThermoScientific)) 在1x perm/wash缓冲液中稀释(1:25),添加到透化细胞中并在室温在黑暗中孵育30分钟。接下来,将细胞用三倍体积的1x perm/wash缓冲液洗涤两次,并使用LSR Fortessa (BD生物科学公司) 通过流式细胞术进行分析。使用FlowJo软件分析数据。

[1442] 结果

[1443] WIZ KO在红系分化时上调HBG1/2表达

[1444] 使用两个独立的gRNA (WIZ_6和WIZ_18) 对WIZ进行靶向KO显示出胎儿血红蛋白基因 (HBG1/2) 上调,如图1A所示。

[1445] WIZ的缺失诱导胎儿血红蛋白在mPB CD34⁺源性红系细胞中表达

[1446] 为了验证WIZ是否为HbF表达的负调节物,采用了shRNA和CRISPR-Cas9介导的敲低和敲除功能遗传学方法。将mPB CD34⁺细胞用shRNA或CRISPR-Cas9试剂处理并使其红系分化7天,然后进行流式细胞术分析。靶向敲低WIZ转录物导致78% - 91%的HbF⁺细胞,相比之下,阴性对照加扰的shRNA导致40%的HbF⁺细胞。误差条代表两个生物学重复的标准误差,每个生物学重复具有三个技术重复(图1B)。CRISPR/Cas9介导的WIZ的靶向缺失导致62% - 88%的HbF⁺细胞,相比之下,随机导向的crRNA导致39%的HbF⁺细胞。误差条代表一种生物样品的标准误差,该生物样品具有四个技术重复(图1C)。总而言之,结果表明WIZ的缺失在人原代红系细胞中诱导了HbF。因此,锌指转录因子宽间隔锌指基序 (WIZ) 被确定为进行HbF诱导的新靶点。这些数据提供了遗传证据,即证明WIZ是胎儿血红蛋白表达的调节剂,并且是治疗镰状细胞病和 β -地中海贫血的新靶点。

[1447] 已经如此描述了几个实施例的几个方面,应理解,本领域技术人员将容易想到各种改变、修改和改进。此类改变、修改和改进旨在成为本披露的一部分,并且旨在落入本披露的精神和范围内。因此,前述的说明书和附图仅是举例来说。

[1448] 本领域技术人员将认识到或能够仅使用常规实验就确定本文具体描述的具体实施例的许多等效物。此类等效物旨在被涵盖于以下权利要求的范围内。

序列表

<110> 诺华股份有限公司 (NOVARTIS AG)
 <120> 3- (5-氧基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮衍生物及其用途
 <130> PAT059130-US-PSP
 <140> 63/196,422
 <141> 2021-06-03
 <160> 14
 <170> PatentIn 3.5版
 <210> 1
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成肽"
 <400> 1
 Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser
 1 5 10
 <210> 2
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成引物"
 <400> 2
 ctacatttta catgatagg
 <210> 3
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成寡核苷酸"
 <400> 3
 agcccacaat gccacggaaa t
 <210> 4
 <211> 21

<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述:合成寡核苷酸"	
<400> 4	
gcaacatcta caccctcaaa t	21
<210> 5	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述:合成寡核苷酸"	
<400> 5	
tgaccgagtg gtacgtcaat g	21
<210> 6	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述:合成寡核苷酸"	
<400> 6	
agcggcagaa catcaacaaa t	21
<210> 7	
<211> 67	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述:合成寡核苷酸"	
<400> 7	
agcauagcaa guuaaaauaa ggcuaguccg uuaucaacuu gaaaaagugg caccgagucg	60
gugcuuu	67
<210> 8	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	

<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述:合成寡核苷酸"	
<400> 8	
acggaggcta agcgtcgcaa	20
<210> 9	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述:合成寡核苷酸"	
<400> 9	
aacatcttttc gggccgtagg	20
<210> 10	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述:合成寡核苷酸"	
<400> 10	
gacatccgct gcgagttctg	20
<210> 11	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述:合成寡核苷酸"	
<400> 11	
tgcagcgtcc cgggcagagc	20
<210> 12	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述:合成寡核苷酸"	

<400> 12	
caagccgtgc ctcataaaga	20
<210> 13	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述:合成寡核苷酸"	
<400> 13	
cgggcacacc tgcggcagtt	20
<210> 14	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述:合成寡核苷酸"	
<400> 14	
agtgggtgcg gcacttacag	20

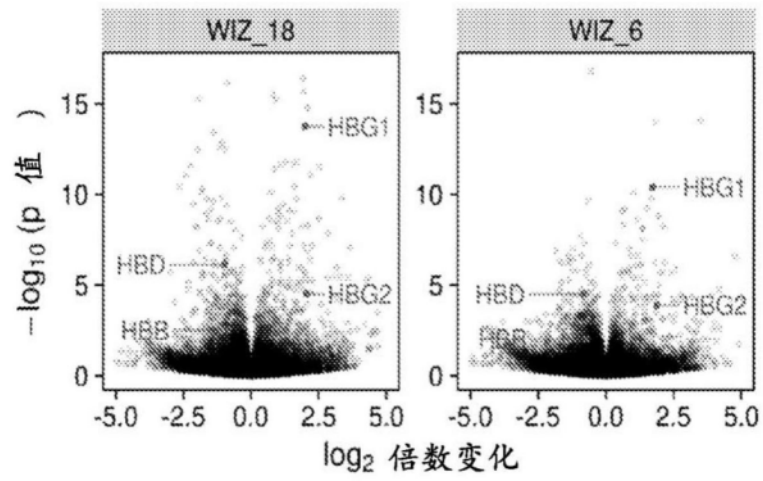


图1A

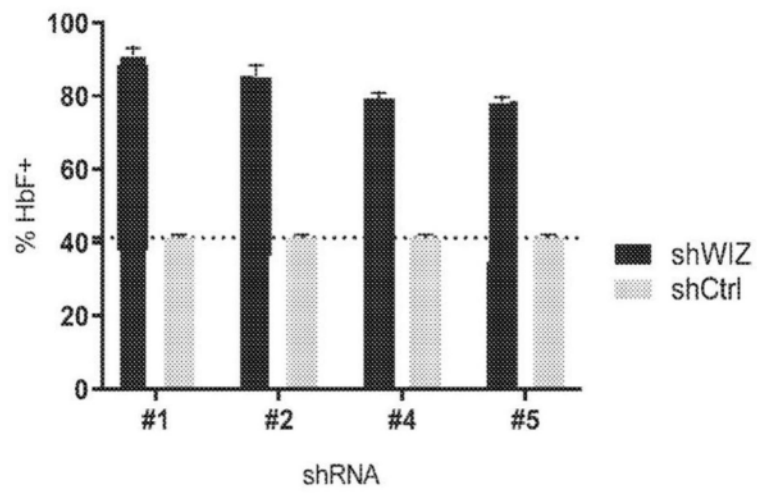


图1B

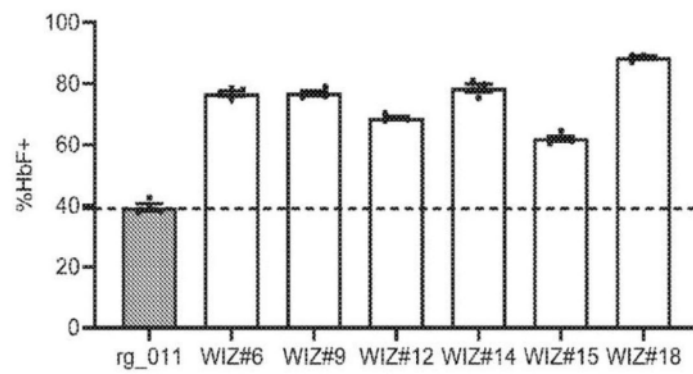


图1C