(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119487017 A
(43)申请公布日 2025.02.18

(21)申请号 202380046567.X

(22)申请日 2023.06.05

(30)优先权数据
63/351,697 2022.06.13 US
63/351,715 2022.06.13 US
63/395,630 2022.08.05 US
63/395,638 2022.08.05 US
63/420,411 2022.10.28 US
63/420,421 2022.10.28 US
63/444,778 2023.02.10 US
63/444,801 2023.02.10 US
63/497,063 2023.04.19 US
63/501,082 2023.05.09 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.12.12

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/067919 2023.06.05

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/244918 EN 2023.12.21

(71)申请人 树线生物科学公司
地址 美国

(72)发明人 凯文·M·奥伯格
约书亚·D·汉森
杰佛瑞·A·恩格尔曼
约珥·D·莱韦森
塔米·J·马罗内
马修·H·麦克尼尔
马克·A·纳吉
克里斯汀·D·施莱歇尔 严明

(74)专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事务所(普通合伙) 11277
专利代理师 李茂家 闫俊萍

(51)Int.Cl.
C07D 401/14(2006.01)
A61K 31/4545(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书14页 说明书316页
序列表（电子公布）

(54)发明名称

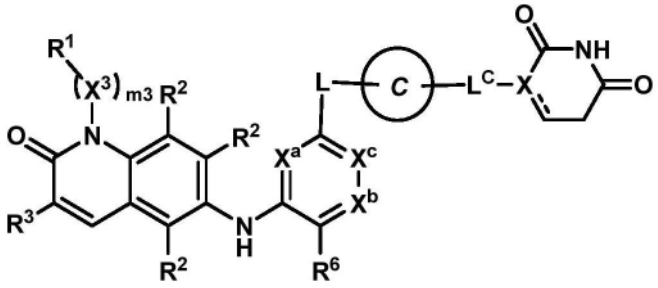
喹诺酮BCL6双功能降解剂

(57)摘要

本披露提供了诱导BCL6蛋白降解的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))、或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐。这些化合物可用于例如治疗受试者(例如人)的癌症。本披露还提供了含有其的组合物及其使用和制造方法。

CN 119487017 A

1.一种具有式(I)的化合物:



式 (I)

或其药学上可接受的盐,其中:

R^1选自由以下组成的组:H、卤代、氰基、和R^{b1};

m3是0、1、2、或3;

每个X^3独立地选自由以下组成的组:-O-、-NR^f-、-C(=O)-和任选地被1-3个R^c取代的C_{1-3}亚烷基;

条件是N-$(X^3)_{m3}$-R^1部分不含任何O-O、N-O、N-N、O-卤代或N-卤代键;

每个R^2独立地选自由以下组成的组:H、卤代、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-OH、和-NR^dR^e;

R^3选自由以下组成的组:

-A^1-C(R^4R^4)-A^2和-CH=CH-A^2,其中:

A^1是-O-或-S-;

每个R^4独立地选自由以下组成的组:H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基;或

该R^4对与它们各自附接的碳原子一起形成C_{3-6}环烷基环或4-8元杂环基环,其中该C_{3-6}环烷基环或4-8元杂环基环任选地被1-3个R^g取代;

A^2选自由以下组成的组:-C(O)OH、-C(O)NH_2、-C(O)R^{3A}、-C(O)OR^{3A}、-C(O)N$R^{3A}R^f$、-S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)、-P(O)-(C_{1-6}烷基)$_2$和-C(=NH)NH_2,其中:

R^{3A}选自由以下组成的组:C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}环烷基和3-8元杂环基,其各自任选地被独立地选自由以下组成的组的1-6个取代基取代:R^a和-(C_{0-3}亚烷基)-R^{b1};

X^a和X^c独立地选自由以下组成的组:N、CH和CF,条件是X^a和X^c中的一个或两个是N;

X^b选自由以下组成的组:N和CR^{x1};

R^6和R^{x1}各自独立地选自由以下组成的组:H、卤代、C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、C_{1-2}烷氧基、CN、和-C≡CH;

L是-$(L^A)_{n1}$-,其中L^A和n1根据(AA)或(BB)所定义:

(AA)

n1是从1至15的整数;并且

每个L^A独立地选自由以下组成的组:L^{A1}、L^{A3}、和L^{A4},条件是1-3个出现的L^A是L^{A4};

(BB)

n1是从0至20的整数;并且

每个L^A独立地选自由以下组成的组:L^{A1}和L^{A3};

每个L^{A1}独立地选自由以下组成的组:-CH_2-、-CHR^L-、和-C(R^L)$_2$-;

每个L^{A3}独立地选自由以下组成的组:-N(R^d)-、-N(R^b)-、-O-、-S(O)$_{0-2}$-、和C(=O);

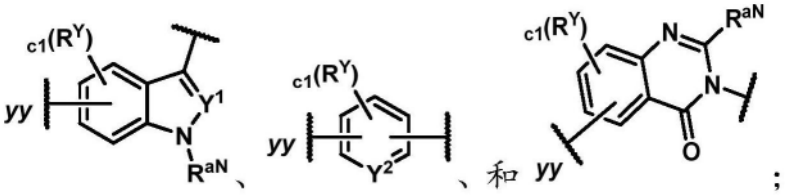
每个L^{A4}独立地选自由以下组成的组:

(a)C_{3-15}亚环烷基或3-15元亚杂环基,其各自任选地被独立地选自由以下组成的组的1-6个取代基取代:R^a和R^b;以及

(b)C_{6-15}亚芳基或5-15元亚杂芳基,其各自任选地被独立地选自由以下组成的组的1-6个取代基取代:R^a和R^b;

条件是L不含任何N-O、O-O、N-N、N-S(O)$_0$或O-S(O)$_{0-2}$键;

其中每个R^L独立地选自由以下组成的组:卤代、氰基、-OH、-C_{1-6}烷氧基、-C_{1-6}卤代烷氧基、-NR^dR^e、C(=O)N(R^f)$_2$、S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)、S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基)、S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$、-R^b、和任选地被1-6个R^c取代的C_{1-6}烷基;

环C选自由以下组成的组:;

c1是0、1、2、或3;

每个R^Y独立地选自由以下组成的组:R^a和R^b;

R^{aN}是H或任选地被1-3个R^c取代的C_{1-6}烷基;

Y^1和Y^2独立地是N、CH、或CR^Y;

yy代表与L的附接点;

X是CH、C、或N;

是单键或双键;

L^C选自由以下组成的组:键、-CH_2-、-CHR^a-、-C(R^a)$_2$-、-C(=O)-、-N(R^d)-、和O,条件是当X是N时,L^C不是O;并且

进一步条件是当环C经由环氮附接至-L^C-时,X是CH,并且L^C是键;

每个R^a独立地选自由以下组成的组:

(a)卤代;

(b)氰基;

(c)-OH;

(d)氧代;

(e)任选地被1-6个R^c取代的C_{1-6}烷氧基;

(f)-NR^dR^e;

(g)任选地被1-6个R^c取代的C(=O)C_{1-6}烷基;

(h)C(=O)OH;

(i)C(=O)OC_{1-6}烷基;

(j)C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;

(k)C(=O)N(R^f)$_2$;

(l)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);

(m)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);

(n)$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$;和

(o)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、或C_{2-6}炔基,其各自任选地被1-6个R^c取代;

每个R^b独立地选自由以下组成的组:$-(L^b)_b-R^{b1}$和$-R^{b1}$,其中:

每个b独立地是1、2、或3;

每个$-L^b$独立地选自由以下组成的组:-O-、-N(H)-、$-N(C_{1-3}$烷基)-、$-S(O)_{0-2}-$、C(=O)、和C_{1-3}亚烷基;并且

每个R^{b1}独立地选自由以下组成的组:C_{3-10}环烷基、4-10元杂环基、C_{6-10}芳基、和5-10元杂芳基,其各自任选地被1-3个R^g取代;

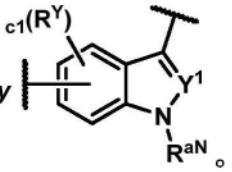
每个R^c独立地选自由以下组成的组:卤代、氰基、-OH、$-C_{1-6}$烷氧基、$-C_{1-6}$卤代烷氧基、$-NR^dR^e$、$C(=O)C_{1-6}$烷基、$C(=O)C_{1-6}$卤代烷基、$C(=O)OC_{1-6}$烷基、$C(=O)OC_{1-6}$卤代烷基、C(=O)OH、$C(=O)N(R^f)_2$、$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)、$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$卤代烷基)、和$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$;

每个R^d和R^e独立地选自由以下组成的组:H、$C(=O)C_{1-6}$烷基、$C(=O)C_{1-6}$卤代烷基、$C(=O)OC_{1-6}$烷基、$C(=O)OC_{1-6}$卤代烷基、$C(=O)N(R^f)_2$、$S(O)_{1-2}(C_{1-6}$烷基)、$S(O)_{1-2}(C_{1-6}$卤代烷基)、$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$、和任选地被1-3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

每个R^f独立地选自由以下组成的组:H和任选地被1-3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

每个R^g独立地选自由以下组成的组:R^h、氧代、C_{1-3}烷基、和C_{1-3}卤代烷基;并且

每个R^h独立地选自由以下组成的组:卤代、氰基、-OH、$-(C_{0-3}$亚烷基)$-C_{1-6}$烷氧基、$-(C_{0-3}$亚烷基)$-C_{1-6}$卤代烷氧基、$-(C_{0-3}$亚烷基)$-NH_2$、$-(C_{0-3}$亚烷基)-N(H)(C_{1-3}烷基)、和$-(C_{0-3}$亚烷基)$-N(C_{1-3}$烷基)$_2$,

条件是当X是N时,环C是。

2.如权利要求1所述的化合物,其中R^3是$-A^1-C(R^4R^4)-A^2$。

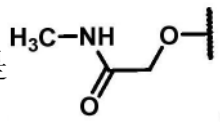
3.如权利要求1或2所述的化合物,其中A^1是-O-。

4.如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中每个R^4是H。

5.如权利要求1-4中任一项所述的化合物,其中A^2是$-C(O)NH_2$或$-C(O)NR^{3A}R^f$。

6.如权利要求5所述的化合物,其中R^{3A}是任选地被1-6个R^c取代的C_{1-3}烷基。

7.如权利要求1-5所述的化合物,其中A^2是$-C(O)NH_2$、$-C(O)NHMe$或$-C(O)NMe_2$。

8.如权利要求1所述的化合物,其中R^3是。

9.如权利要求1-8中任一项所述的化合物,其中X^a是N;X^c是N;并且X^b是CR^{x1}(例如,CH);或

X^a是CH;X^c是N;并且X^b是CR^{x1}(例如,CH)。

10.如权利要求1-9中任一项所述的化合物,其中R^6是-Cl或-F。

11.如权利要求1-10中任一项所述的化合物,其中每个R^2是H。

12.如权利要求1-11中任一项所述的化合物,其中m3是0;或

m3是1;并且X^3是C_{1-3}亚烷基。

13.如权利要求1-12中任一项所述的化合物,其中R^1是H。

14.如权利要求1-11中任一项所述的化合物,其中m3是1;X^3是亚甲基、亚乙基或亚异丙基;并且R^1是H。

15.如权利要求1所述的化合物,其中

R^3是-A^1-C(R^4R^4)-A^2,其中A^1是O;每个R^4是H;并且A^2是-C(O)NH_2或-C(O)$NR^{3A}R^f$,其中R^{3A}是任选地被1-6个R^c取代的C_{1-3}烷基;

每个R^2是H;

X^a是N或CH;

X^c是N;

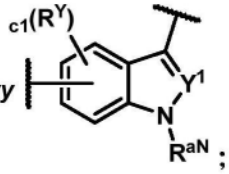
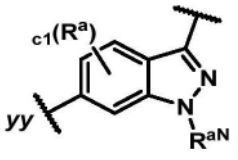
X^b是CH;并且

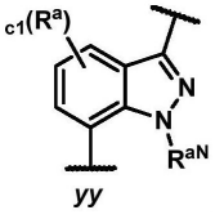
R^6是-F或-Cl。

16.如权利要求15所述的化合物,其中m3是1;X^3是亚甲基、亚乙基或亚异丙基;并且R^1是H。

17.如权利要求15或16所述的化合物,其中X^a是N。

18.如权利要求15-17中任一项所述的化合物,其中A^2是C(O)NHMe。

19.如权利要求1-18中任一项所述的化合物,其中环C是或环C是;

环C是。

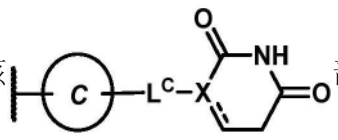
20.如权利要求1-19中任一项所述的化合物,其中c1是0;或

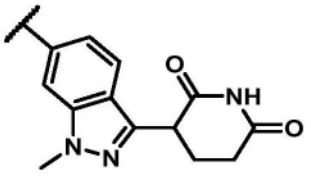
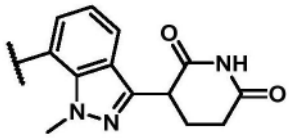
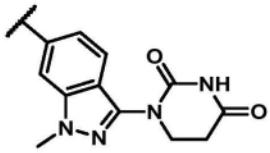
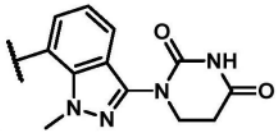
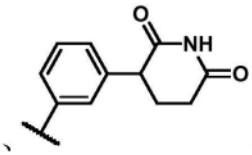
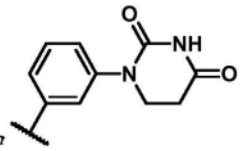
c1是1;并且R^Y是卤代(例如,-F)。

21.如权利要求1-20中任一项所述的化合物,其中X是CH。

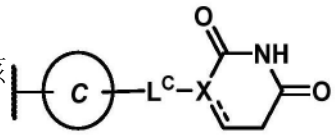
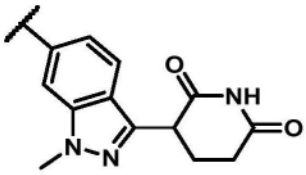
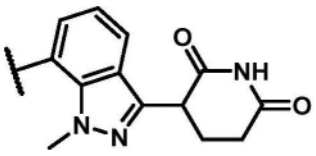
22.如权利要求1-21中任一项所述的化合物,其中R^{aN}是C_{1-3}烷基(例如,甲基)。

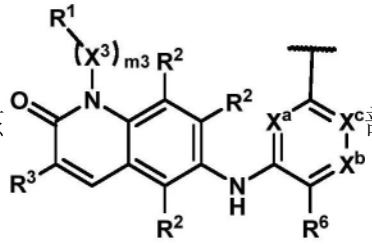
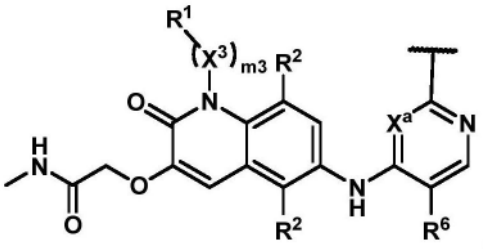
23.如权利要求1-22中任一项所述的化合物,其中L^C是键。

24.如权利要求1-18中任一项所述的化合物,其中该部分选自

由以下组成的组：、、、、、和；

或

该部分选自由以下组成的组：和。

25.如权利要求1所述的化合物,其中该部分是，其中：

m3是1；

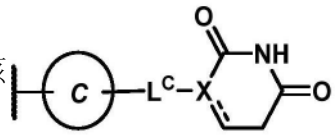
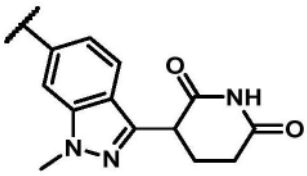
X^3是C_{1-3}亚烷基；

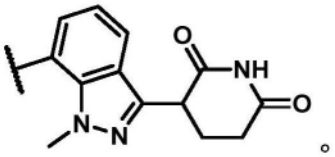
R^1是H；

X^a是CH或N；

X^c是N；

R^6是-F或-Cl；并且

该部分选自由以下组成的组：和



。

26.如权利要求25所述的化合物,其中-$(X^3)_{m3}$-R^1是甲基、乙基、或异丙基。

27.如权利要求25或26所述的化合物,其中X^a是CH;或

X^a是N。

28.如权利要求1-27中任一项所述的化合物,其中L是-$(L^A)_{n1}$-,其中L^A和n1根据(AA)所定义。

29.如权利要求1-28中任一项所述的化合物,其中n1是从1至5的整数;或

n1是从2至4的整数(例如,2或3)。

30.如权利要求1-29中任一项所述的化合物,其中L选自由以下组成的组:

-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-$_{bb}$;

-L^{A4}-L^{A4}-$_{bb}$;

-L^{A4}-L^{A3}-L^{A4}-$_{bb}$;和

-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-L^{A3}-$_{bb}$,

其中bb代表与环C的附接点。

31.如权利要求30所述的化合物,其中每个L^{A4}独立地是C_{3-10}亚环烷基或4-12元亚杂环基,其各自任选地被1-6个R^a取代;或

每个L^{A4}独立地是任选地被1-3个R^a取代的4-12(例如,4-10)元含氮亚杂环基;或

每个L^{A4}独立地是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基;或

一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基;并且另一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环6-12(例如,6-10)元含氮亚杂环基;或

一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基;并且另一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环螺环6-12(例如,6-10)元含氮亚杂环基;或

一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基;并且另一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环桥接6-12(例如,6-10)元含氮亚杂环基。

32.如权利要求31所述的化合物,其中每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

33.如权利要求31或32所述的化合物,其中L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

34.如权利要求30-33中任一项所述的化合物,其中L是-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-$_{bb}$。

35.如权利要求34所述的化合物,其中L^{A1}是-CH_2-、-CHMe-、或-CMe_2-。

36.如权利要求30-33中任一项所述的化合物,其中L是-L^{A4}-L^{A3}-L^{A4}-$_{bb}$。

37.如权利要求36所述的化合物,其中L^{A3}是-C(=O)或-O-。

38.如权利要求30-33中任一项所述的化合物,其中L是-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-L^{A3}-$_{bb}$,并且L^{A3}是C(=O)。

39.如权利要求1-29中任一项所述的化合物,其中L选自由以下组成的组:

-L^{A4}-L^{A3}-$_{bb}$;

-L^{A4}-L^{A1}-$_{bb}$;和

-L^{A4}-L^{A1}-L^{A3}-$_{bb}$,

其中bb代表与环C的附接点。

40.如权利要求39所述的化合物,其中L是-L^{A4}-L^{A3}-$_{bb}$。

41.如权利要求40所述的化合物,其中L^{A3}是-NH-或-N(C_{1-3}烷基)-(例如,-NH-)。

42.如权利要求39-41中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是任选地被1-6个R^a取代的4-12元亚杂环基;或

L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的4-12(例如,6-10)元含氮亚杂环基;或

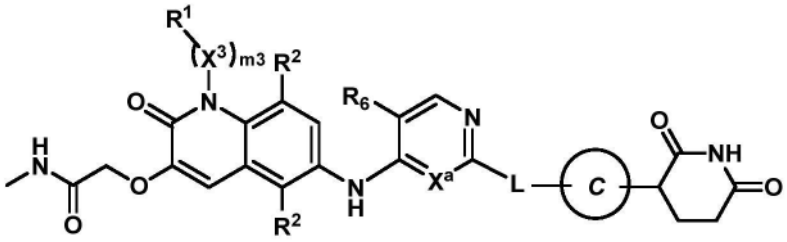
L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环螺环6-12(例如,6-10)元含氮亚杂环基;或

L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

43.如权利要求42所述的化合物,其中L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

44.如权利要求1-29中任一项所述的化合物,其中L选自由以下组成的组:表L1-a中描绘的部分,其中bb代表与环C的附接点。

45.如权利要求1所述的化合物,其中该化合物是具有式(I-aa)的化合物:



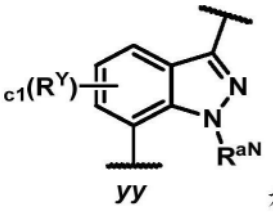
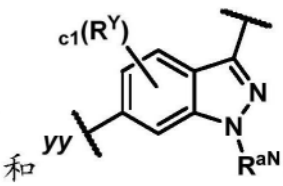
式 (I-aa)

或其药学上可接受的盐,其中:

X^a是N或CH;

R^6是-F或-Cl;

m3是1,X^3是C_{1-3}亚烷基,并且R^1是H;

环C选自由以下组成的组:和,其中:c1是0或1,R^Y选自由卤代(例如,-F)和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基组成的组,并且R^{aN}是C_{1-3}烷基;

L选自由以下组成的组:

-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-$_{bb}$;

-L^{A4}-O-L^{A4}-$_{bb}$;

-L^{A4}-C(=O)-L^{A4}-$_{bb}$;和

-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-C(=O)-$_{bb}$,

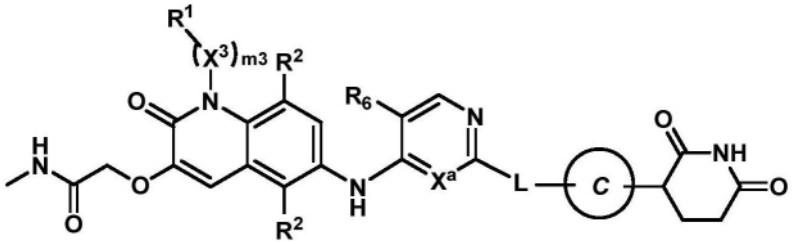
其中bb代表与环C的附接点;

L^{A1}是CH_2、CHMe、或CMe_2;并且

每个L^{A4}独立地是任选地被1-3个R^a取代的4-12元含氮亚杂环基,其中:

L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基;或

该化合物是具有式(I-a)的化合物:



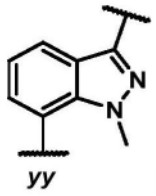
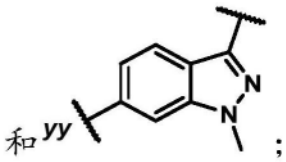
式 (I-a)

或其药学上可接受的盐,其中:

X^a是N或CH;

R^6是-F或-Cl;

m3是1,X^3是C_{1-3}亚烷基,并且R^1是H;

环C选自由以下组成的组:和;

L选自由以下组成的组:

$-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-_{bb}$;

$-L^{A4}-O-L^{A4}-_{bb}$;

$-L^{A4}-C(=O)-L^{A4}-_{bb}$;和

$-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-C(=O)-_{bb}$,

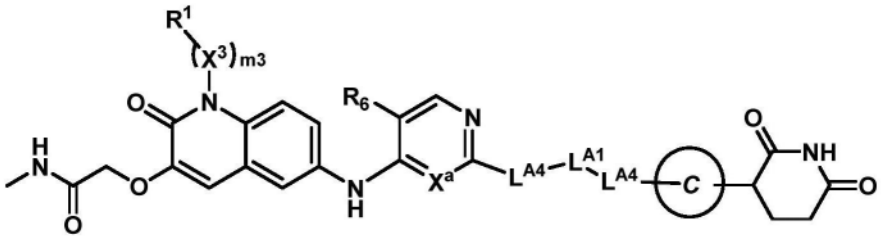
其中bb代表与环C的附接点;

L^{A1}是CH_2、CHMe、或CMe_2;并且

每个L^{A4}独立地是任选地被1-3个R^a取代的4-12元含氮亚杂环基,其中:

L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基;或

该化合物是具有式(I-aa-1)的化合物:



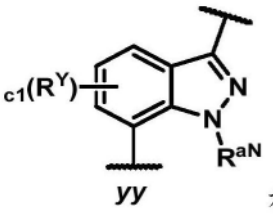
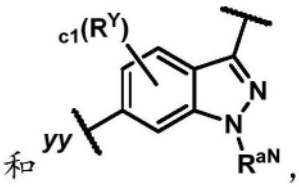
式 (I-aa-1)

或其药学上可接受的盐,其中:

X^a是N或CH;

R^6是-F或-Cl;

m3是1,X^3是C_{1-3}亚烷基,并且R^1是H;

环C选自由以下组成的组:和,其中:c1是0或1,R^Y选自由卤代(例如,-F)和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基组成的组,并且R^{aN}是C_{1-3}烷基;

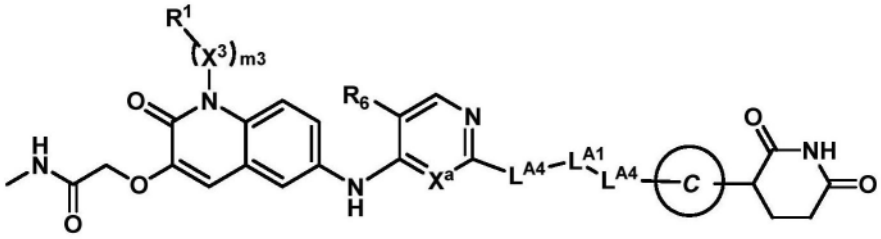
L^{A1}是CH_2、CHMe、或CMe_2;并且

每个L^{A4}独立地是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基,其中:

每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子,并且

L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基;或

该化合物是具有式(I-a-1)的化合物:



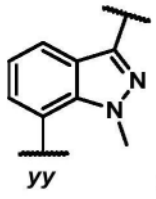
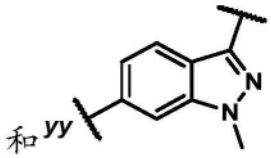
式 (I-a-1)

或其药学上可接受的盐,其中:

X^a是N或CH;

R^6是-F或-Cl;

m3是1,X^3是C_{1-3}亚烷基,并且R^1是H;

环C选自由以下组成的组:和;

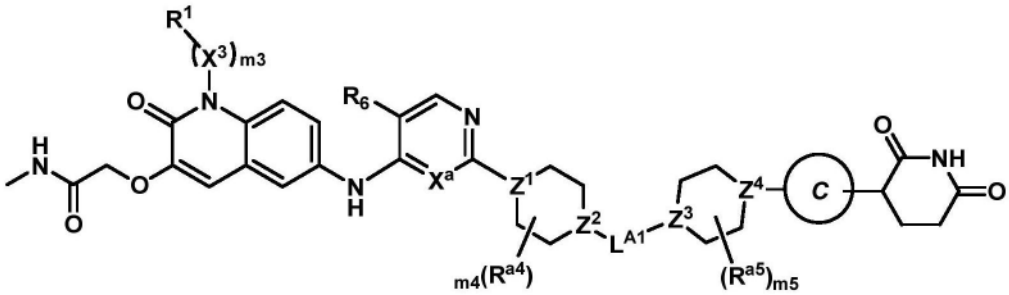
L^{A1}是CH_2、CHMe、或CMe_2;并且

每个L^{A4}独立地是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基,其中:

每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子,并且

L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基;或

该化合物是具有式(I-aa-2)的化合物:



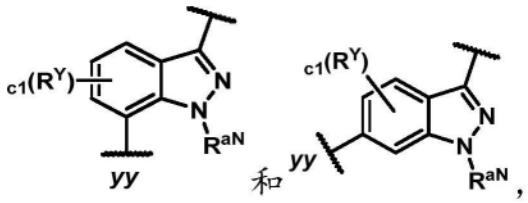
式 (I-aa-2)

或其药学上可接受的盐,其中:

X^a是N或CH;

R^6是-F或-Cl;

m3是1,X^3是C_{1-3}亚烷基,并且R^1是H;

环C选自由以下组成的组:其中:c1是0或1,R^Y选自由卤代(例如,-F)和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基组成的组,并且R^{aN}是C_{1-3}烷基;

L^{A1}是CH_2、CHMe、或CMe_2;

Z^1和Z^2独立地选自由以下组成的组:CH、CR^{a4}、和N;

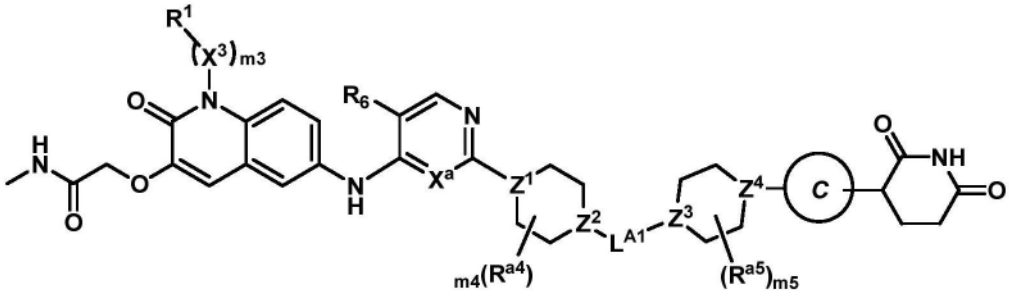
Z^3和Z^4独立地选自由以下组成的组:CH、CR^{a5}、和N,

条件是Z^1和Z^2中的至少一个是N;Z^3和Z^4中的至少一个是N;并且当Z^2是N时,Z^3是CH或CR^{a5};

m4和m5独立地选自由以下组成的组:0、1、和2;并且

每个R^{a4}和R^{a5}独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基;或

该化合物是具有式(I-a-2)的化合物:



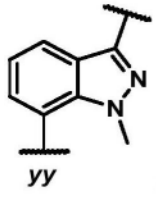
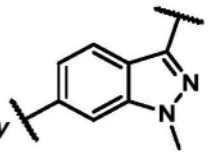
式 (I-a-2)

或其药学上可接受的盐,其中:

X^a是N或CH;

R^6是-F或-Cl;

m3是1,X^3是C_{1-3}亚烷基,并且R^1是H;

环C选自由以下组成的组：和；

L^{A1}是CH_2、CHMe、或CMe_2；

Z^1和Z^2独立地选自由以下组成的组：CH、CR^{a4}、和N；

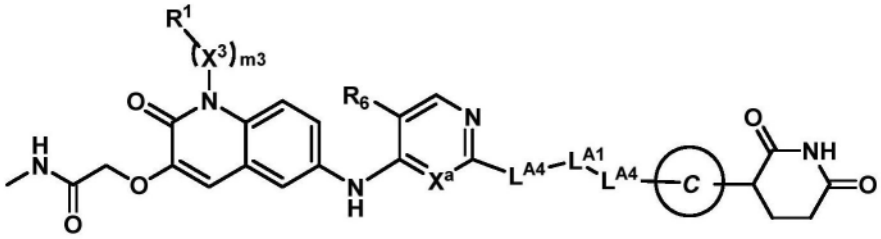
Z^3和Z^4独立地选自由以下组成的组：CH、CR^{a5}、和N，

条件是Z^1和Z^2中的至少一个是N；Z^3和Z^4中的至少一个是N；并且当Z^2是N时，Z^3是CH或CR^{a5}；

m4和m5独立地选自由以下组成的组：0、1、和2；并且

每个R^{a4}和R^{a5}独立地选自由以下组成的组：-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基；或

该化合物是具有式(I-aa-3)的化合物：



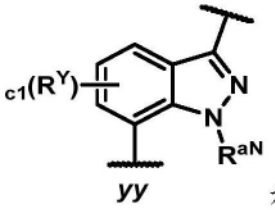
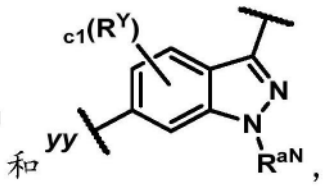
式 (I-aa-3)

或其药学上可接受的盐，其中：

X^a是N或CH；

R^6是-F或-Cl；

m3是1，X^3是C_{1-3}亚烷基，并且R^1是H；

环C选自由以下组成的组：和，其中：c1是0或1，

R^Y选自由卤代(例如，-F)和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基组成的组，并且R^{aN}是C_{1-3}烷基；

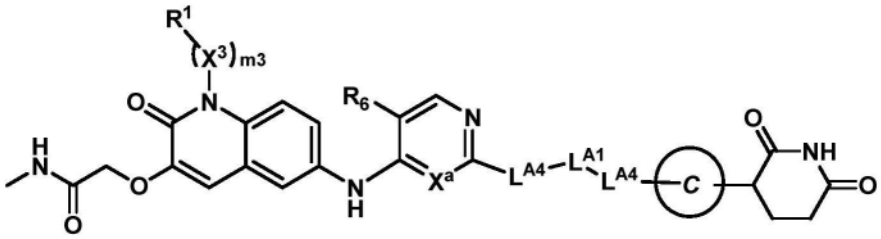
L^{A1}是CH_2、CHMe、或CMe_2；并且

一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基；并且

另一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环6-12元含氮亚杂环基，其中：

L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组：-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基；或

该化合物是具有式(I-a-3)的化合物：



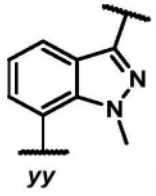
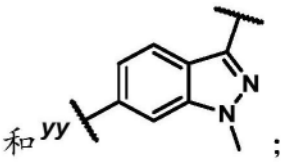
式 (I-a-3)

或其药学上可接受的盐,其中:

X^a是N或CH;

R^6是-F或-Cl;

m3是1,X^3是C_{1-3}亚烷基,并且R^1是H;

环C选自由以下组成的组:和;

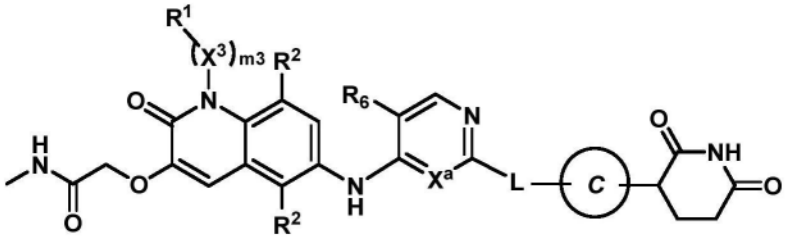
L^{A1}是CH_2、CHMe、或CMe_2;并且

一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基;并且

另一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环6-12元含氮亚杂环基,其中:

L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基;或

该化合物是具有式(I-bb)的化合物:



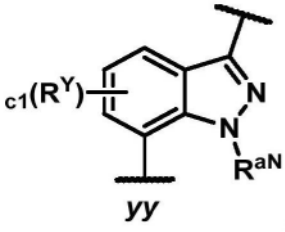
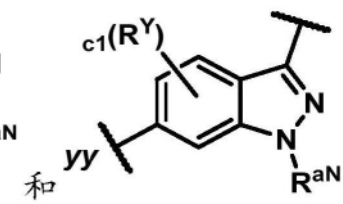
式 (I-bb)

或其药学上可接受的盐,其中:

X^a是N或CH;

R^6是-F或-Cl;

m3是1,X^3是C_{1-3}亚烷基,并且R^1是H;

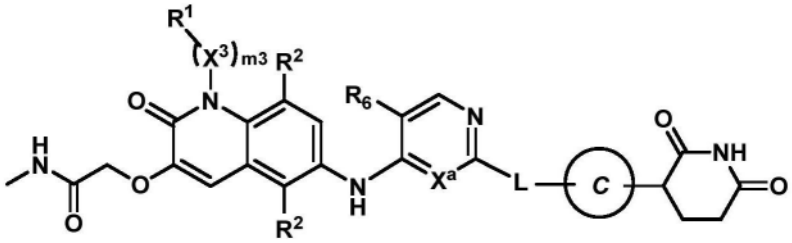
环C选自由以下组成的组:和,其中:c1是0或1,R^Y选自由卤代(例如,-F)和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基组成的组,并且R^{aN}是C_{1-3}烷基;

L是-L^{A4}-L^{A3}-$_{bb}$或-L^{A4}-L^{A1}-L^{A3}-$_{bb}$,其中bb代表与环C的附接点;并且

L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的4-12元含氮亚杂环基,其中:

L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基;或

该化合物是具有式(I-b)的化合物:



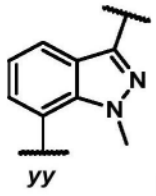
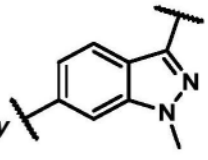
式 (I-b)

或其药学上可接受的盐,其中:

X^a是N或CH;

R^6是-F或-Cl;

m3是1,X^3是C_{1-3}亚烷基,并且R^1是H;

环C选自由以下组成的组:和;

L是-L^{A4}-L^{A3}-$_{bb}$或-L^{A4}-L^{A1}-L^{A3}-$_{bb}$,其中bb代表与环C的附接点;并且

L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的4-12元含氮亚杂环基,其中:

L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

46.如权利要求1所述的化合物,其中该化合物选自由以下组成的组:表C1中的化合物或其药学上可接受的盐。

47.一种药物组合物,其包含如权利要求1-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的赋形剂。

48.一种用于治疗有需要的受试者的癌症的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的如权利要求1-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或如权利要求47所述的药物组合物。

49.如权利要求48所述的方法,其中该癌症是血液系统癌症、乳腺癌、胃肠癌、脑癌、肺癌或其组合。

50.如权利要求49所述的方法,其中该血液系统癌症是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤(NLPHL)、弥漫性组织细胞淋巴瘤(DHL)、血管内大B细胞淋巴瘤(IVLBCL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、伯基特淋巴瘤(BL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、外周T细胞淋巴瘤(PTCL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)或慢性髓系白血病(CML);或

该血液系统癌症选自由以下组成的组:DLBCL、FL、MCL、BL、PTCL、和ALL(例如,B-ALL);

或

该血液系统癌症是FL或DLBCL;或

该血液系统癌症是DLBCL;或

该血液系统癌症是FL;或

该血液系统癌症是BL,或

该血液系统癌症是PTCL;或

该血液系统癌症是ALL(例如,B-ALL)。

51.如权利要求48-50中任一项所述的方法,其中将该治疗有效量的如权利要求1-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或如权利要求47所述的药物组合物作为单一疗法施用于该受试者。

52.如权利要求48-50中任一项所述的方法,该方法包括向该受试者施用另外的疗法或治疗剂。

53.如权利要求52所述的方法,其中该另外的疗法或治疗剂是PI3K抑制剂、Abl抑制剂(例如,BCR-Abl抑制剂)、BTK抑制剂、JAK抑制剂、BRaf抑制剂、MEK抑制剂、BCL-2抑制剂、BCL-X_L抑制剂、XPO1抑制剂、多梳蛋白抑制复合物2(PRC2)的抑制剂、免疫调节酰亚胺药物、抗CD19疗法、抗CD20疗法、抗CD3疗法、化疗或其组合。

54.一种用于治疗有需要的受试者的自身免疫性病症的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的如权利要求1-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或如权利要求47所述的药物组合物。

55.一种用于治疗有需要的受试者的淋巴增殖性疾病的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的如权利要求1-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或如权利要求47所述的药物组合物。

56.如本文主要提供的化合物、组合物、组合、药物组合物、方法、用途和工艺中的任一种。

喹诺酮BCL6双功能降解剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求以下美国临时申请序列号的优先权:于2023年5月9日提交的63/501,082;2023年4月19日提交的63/497,063、2023年2月10日提交的63/444,778、2023年2月10日提交的63/444,801、2022年10月28日提交的63/420,421、2022年10月28日提交的63/420,411、2022年8月5日提交的63/395,638、2022年8月5日提交的63/395,630、2022年6月13日提交的63/351,715、2022年6月13日提交的63/351,697,其各自通过援引以其全文并入本文。

[0003] 电子提交的文本文件的描述

[0004] 本申请含有以XML格式电子提交的序列表。序列表XML通过援引并入本文。创建于2023年5月26日的所述XML文件名为TLS-043WO_SL.xml且大小为2,663字节。

技术领域

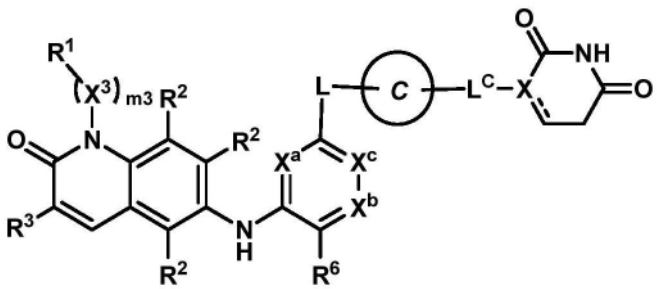
[0005] 本披露提供了诱导BCL6蛋白降解的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))、或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐。这些化合物可用于例如治疗受试者(例如人)的癌症。本披露还提供了含有其的组合物及其使用和制造方法。

背景技术

[0006] B细胞淋巴瘤6(BCL6)蛋白是参与淋巴滤泡内生发中心(GC)的形成和维持的转录阻遏物。它控制GC的功能并协调GC B细胞成熟中信号传导介质的活性。已知或推定的BCL6靶基因有超过1000种,包括MYC、BCL2、与DNA损伤应答相关的基因(例如ATR、TP53)和细胞周期检查点控制(例如CDKN1A、CDKN1B)。BCL6在GC的暗区细胞中表达,其中允许发生体细胞超突变以产生高亲和力的B细胞受体。BCL6的过表达或失去控制(例如通过易位)可以允许维持促超突变功能并取消BCL6的抗肿瘤功能。

发明内容

[0007] 本文提供了具有式(I)的化合物:

[0008] 

式 (I)

[0009] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0010] R^1选自由以下组成的组:H、卤代、氰基、和R^{b1};

[0011] m3是0、1、2、或3;

[0012] 每个X^3独立地选自由以下组成的组:-O-、-NR^f-、-C(=O)-和任选地被1-3个R^c取代的C_{1-3}亚烷基;

[0013] 条件是N-$(X^3)_{m3}$-R^1部分不含任何O-O、N-O、N-N、O-卤代或N-卤代键;

[0014] 每个R^2独立地选自由以下组成的组:H、卤代、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-OH、和-NR^dR^e;

[0015] R^3选自由以下组成的组:

[0016] -A^1-C(R^4R^4)-A^2和-CH=CH-A^2,其中:

[0017] A^1是-O-或-S-;

[0018] 每个R^4独立地选自由以下组成的组:H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基;或

[0019] 该R^4对与它们各自附接的碳原子一起形成C_{3-6}环烷基环或4-8元杂环基环,其中该C_{3-6}环烷基环或4-8元杂环基环任选地被1-3个R^g取代;

[0020] A^2选自由以下组成的组:-C(O)OH、-C(O)NH_2、-C(O)R^{3A}、-C(O)OR^{3A}、-C(O)$NR^{3A}R^f$、-S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)、-P(O)-(C_{1-6}烷基)$_2$和-C(=NH)NH_2,其中:

[0021] R^{3A}选自由以下组成的组:C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}环烷基和3-8元杂环基,其各自任选地被独立地选自由以下组成的组的1-6个取代基取代:R^a和-(C_{0-3}亚烷基)-R^{b1};

[0022] X^a和X^c独立地选自由以下组成的组:N、CH和CF,条件是X^a和X^c中的一个或两个是N;

[0023] X^b选自由以下组成的组:N和CR^{x1};

[0024] R^6和R^{x1}各自独立地选自由以下组成的组:H、卤代、C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、C_{1-2}烷氧基、CN、和-C≡CH;

[0025] L是-$(L^A)_{n1}$-,其中L^A和n1根据(AA)或(BB)所定义:

[0026] (AA)

[0027] n1是从1至15的整数;并且

[0028] 每个L^A独立地选自由以下组成的组:L^{A1}、L^{A3}、和L^{A4},条件是1-3个出现的L^A是L^{A4};

[0029] (BB)

[0030] n1是从0至20的整数;并且

[0031] 每个L^A独立地选自由以下组成的组:L^{A1}和L^{A3};

[0032] 每个L^{A1}独立地选自由以下组成的组:-CH_2-、-CHR^L-、和-C(R^L)$_2$-;

[0033] 每个L^{A3}独立地选自由以下组成的组:-N(R^d)-、-N(R^b)-、-O-、-S(O)$_{0-2}$-、和C(=O);

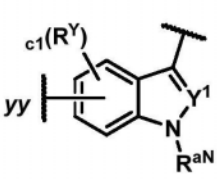
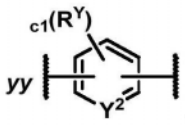
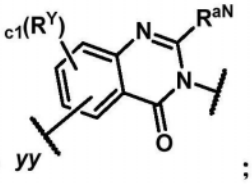
[0034] 每个L^{A4}独立地选自由以下组成的组:

[0035] (a)C_{3-15}亚环烷基或3-15元亚杂环基,其各自任选地被独立地选自由以下组成的组的1-6个取代基取代:R^a和R^b;以及

[0036] (b)C_{6-15}亚芳基或5-15元亚杂芳基,其各自任选地被独立地选自由以下组成的组的1-6个取代基取代:R^a和R^b;

[0037] 条件是L不含任何N-O、O-O、N-N、N-S(O)$_0$或O-S(O)$_{0-2}$键;

[0038] 其中每个R^L独立地选自由以下组成的组:卤代、氰基、-OH、-C_{1-6}烷氧基、-C_{1-6}卤代烷氧基、-NR^dR^e、C(=O)N(R^f)$_2$、S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)、S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基)、S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$、-R^b、和任选地被1-6个R^c取代的C_{1-6}烷基;

[0039] 环C选自由以下组成的组：、、和；

c1是0、1、2、或3；

[0040] 每个R^Y独立地选自由以下组成的组：R^a和R^b；

[0041] R^{aN}是H或任选地被1-3个R^c取代的C_{1-6}烷基；

[0042] Y^1和Y^2独立地是N、CH、或CR^Y；

[0043] yy代表与L的附接点；

[0044] X是CH、C、或N；

[0045] 是单键或双键；

[0046] L^C选自由以下组成的组：键、$-CH_2-$、$-CHR^a-$、$-C(R^a)_2-$、-C(=O)-、$-N(R^d)-$、和条件是当X是N时，L^C不是O；并且

[0047] 进一步条件是当环C经由环氮附接至$-L^C-$时，X是CH，并且L^C是键；

[0048] 每个R^a独立地选自由以下组成的组：

[0049] (a)卤代；

[0050] (b)氰基；

[0051] (c)-OH；

[0052] (d)氧代；

[0053] (e)任选地被1-6个R^c取代的C_{1-6}烷氧基；

[0054] (f)$-NR^dR^e$；

[0055] (g)任选地被1-6个R^c取代的$C(=O)C_{1-6}$烷基；

[0056] (h)C(=O)OH；

[0057] (i)$C(=O)OC_{1-6}$烷基；

[0058] (j)$C(=O)OC_{1-6}$卤代烷基；

[0059] (k)$C(=O)N(R^f)_2$；

[0060] (l)$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)；

[0061] (m)$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$卤代烷基)；

[0062] (n)$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$；和

[0063] (o)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、或C_{2-6}炔基，其各自任选地被1-6个R^c取代；

[0064] 每个R^b独立地选自由以下组成的组：$-(L^b)_b-R^{b1}$和$-R^{b1}$，其中：

[0065] 每个b独立地是1、2、或3；

[0066] 每个$-L^b$独立地选自由以下组成的组：-O-、-N(H)-、$-N(C_{1-3}$烷基)-、$-S(O)_{0-2}-$、C(=O)、和C_{1-3}亚烷基；并且

[0067] 每个R^{b1}独立地选自由以下组成的组：C_{3-10}环烷基、4-10元杂环基、C_{6-10}芳基、和5-10元杂芳基，其各自任选地被1-3个R^g取代；

[0068] 每个R^c独立地选自由以下组成的组：卤代、氰基、-OH、$-C_{1-6}$烷氧基、$-C_{1-6}$卤代烷氧基、$-NR^dR^e$、$C(=O)C_{1-6}$烷基、$C(=O)C_{1-6}$卤代烷基、$C(=O)OC_{1-6}$烷基、$C(=O)OC_{1-6}$卤代烷基、C(=O)OH、$C(=O)N(R^f)_2$、$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)、$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$卤代烷基)、和$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$；

[0069] 每个R^d和R^e独立地选自由以下组成的组:H、C(=O)C_{1-6}烷基、C(=O)C_{1-6}卤代烷基、C(=O)OC_{1-6}烷基、C(=O)OC_{1-6}卤代烷基、C(=O)N(R^f)$_2$、S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)、S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}卤代烷基)、S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$、和任选地被1-3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[0070] 每个R^f独立地选自由以下组成的组:H和任选地被1-3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[0071] 每个R^g独立地选自由以下组成的组:R^h、氧代、C_{1-3}烷基、和C_{1-3}卤代烷基;并且

[0072] 每个R^h独立地选自由以下组成的组:卤代、氰基、-OH、-(C_{0-3}亚烷基)-C_{1-6}烷氧基、-(C_{0-3}亚烷基)-C_{1-6}卤代烷氧基、-(C_{0-3}亚烷基)-NH_2、-(C_{0-3}亚烷基)-N(H)(C_{1-3}烷基)、和-(C_{0-3}亚烷基)-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

[0073] 本文还提供了药物组合物,其包含具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))的化合物或其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的载剂。

[0074] 本文提供了用于治疗有需要的受试者的癌症的方法,这些方法包括向该受试者施用治疗有效量的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))的化合物或其药学上可接受的盐,或如本文所提供的药物组合物。

[0075] 本文还提供了与以下非共价结合的BCL6蛋白:具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))的化合物或其药学上可接受的盐。

[0076] 本文还提供了三元复合物,其包含BCL6蛋白、具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))的化合物或其药学上可接受的盐、以及CRBN蛋白或其部分。

[0077] 为了便于理解本文所阐述的披露内容,提供了多个另外的术语。通常,本文使用的命名法和所述的有机化学、药物化学和药理学中的实验室程序是在本领域中熟知且常用的那些。除非另外定义,否则本文所用的全部技术和科学术语通常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意义。在整个说明书和所附附录中提及的每个专利、申请、已公开的申请和其他出版物均通过援引以其全文并入本文。如果本披露内容与通过援引并入的任何内容存在冲突,则以本披露内容为准。

[0078] 本发明的一个或多个实施例的细节陈述于附图和下文的描述中。根据说明书和附图,并且根据权利要求,本发明的其他特征和优势显而易见。

具体实施方式

[0079] 本披露提供了诱导BCL6蛋白降解的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))、或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐。这些化合物可用于例如治疗癌症。本披露还提

供了含有本文提供的化合物的组合物及其使用和制造方法。

[0080] 在抗原攻击下,生发中心(GC)在淋巴滤泡中形成,并且GC暗区中的B细胞经历快速增殖和体细胞超突变,其的免疫球蛋白可变基因均产生高亲和力B细胞受体,以及其他基因(包括BCL6)。BCL6通常被认为是GC反应的“主调节因子”。在一些癌症中,BCL6可能突变、易位,和/或BCL6表达可能上调。参见例如,Leeman-Neill和Bhagat,Expert Opinion on Therapeutic Targets[治疗靶标专家意见]22.2(2018):143-152;Mlynarczyk和Melnick.Immunological Reviews[免疫学综述]288.1(2019):214-239。

[0081] BCL6蛋白具有多个结构域,包括BTB结构域、RD2结构域和DNA结合结构域。N末端BTB结构域是BCL6的同源二聚化位点,并且单体界面形成“侧沟”,其是BCL6的内源性辅阻遏物(如SMRT、NCOR和BCOR)的结合位点。参见例如,Cardenas,Mariano G.等人Clinical Cancer Research[临床癌症研究]23.4(2017):885-893。

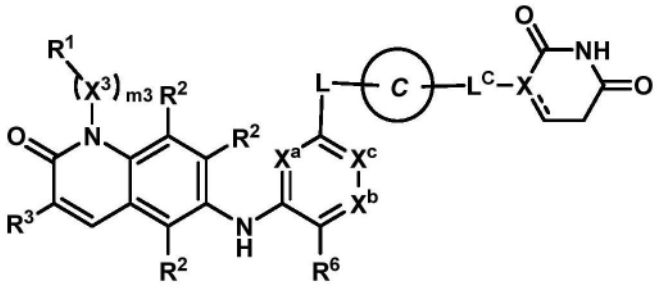
[0082] 诱导靶蛋白降解的化合物有时被称为异双功能化合物、PROTAC或降解剂。这样的化合物通常包括与靶蛋白结合的部分和与泛素E3连接酶(有时称为E3连接酶或简称为E3)结合的部分,这两个部分任选地由接头分隔。为了诱导降解,异双功能化合物被认为诱导靶蛋白、化合物和E3连接酶之间形成三元复合物。三元复合物形成后,靶蛋白被泛素化,泛素化的靶蛋白被蛋白酶体降解。几种E3连接酶已被用作异双功能降解剂的伴侣E3连接酶。本文使用小脑蛋白(cereblon,CRBN)E3连接酶(本文也称为CRBN蛋白)。

[0083] 与例如靶蛋白的小分子抑制相比,靶蛋白的降解方法可能具有潜在优势。一个潜在优势是异双功能化合物的作用持续时间通常基于靶蛋白的再合成速率。另一个潜在优势是,许多异双功能化合物被认为从泛素化的靶蛋白-E3连接酶复合物中释放出来,并可用于形成另外的三元复合物;这有时被称为异双功能化合物的“催化”周转。在一些情况下,靶蛋白的降解也可能比小分子抑制更有优势,因为降解可能损害靶蛋白的支架功能,而小分子可能不会。人们还普遍认为,对于三元复合物的形成,并不总是需要对靶蛋白的高亲和力。

[0084] 异双功能化合物在例如以下中有进一步的描述:国际公开号WO 2021/077010和WO 2022/221673;McCoull,William等人,ACS Chemical Biology[美国化学学会化学生物学]13.11(2018):3131-3141;Chamberlain和Hamann,Nature Chemical Biology[自然化学生物学]15.10(2019):937-944;Li和Song,Journal of Hematology&Oncology[血液学与肿瘤学杂志]13(2020):1-14;Wu等人Nature Structural&Molecular Biology[自然结构与分子生物学]27.7(2020):605-614;Dong等人,Journal of Medicinal Chemistry[药物化学杂志]64.15(2021):10606-10620;Yang等人,Targeted Oncology[靶向肿瘤学]16.1(2021):1-12。

[0085] 化合物实施例

[0086] 本文提供了具有式(I)的化合物:

[0087] 

式 (I)

[0088] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0089] R^1选自由以下组成的组:H、卤代、氰基、和R^{b1};

[0090] m3是0、1、2、或3;

[0091] 每个X^3独立地选自由以下组成的组:-O-、-NR^f-、-C(=O)-和任选地被1-3个R^c取代的C_{1-3}亚烷基;

[0092] 条件是N-$(X^3)_{m3}$-R^1部分不含任何O-O、N-O、N-N、O-卤代或N-卤代键;

[0093] 每个R^2独立地选自由以下组成的组:H、卤代、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-OH、和-NR^dR^e;

[0094] R^3选自由以下组成的组:

[0095] -A^1-C(R^4R^4)-A^2和-CH=CH-A^2,其中:

[0096] A^1是-O-或-S-;

[0097] 每个R^4独立地选自由以下组成的组:H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基;或

[0098] 该R^4对与它们各自附接的碳原子一起形成C_{3-6}环烷基环或4-8元杂环基环,其中该C_{3-6}环烷基环或4-8元杂环基环任选地被1-3个R^g取代;

[0099] A^2选自由以下组成的组:-C(O)OH、-C(O)NH_2、-C(O)R^{3A}、-C(O)OR^{3A}、-C(O)$NR^{3A}R^f$、-S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)、-P(O)-(C_{1-6}烷基)$_2$和-C(=NH)NH_2,其中:

[0100] R^{3A}选自由以下组成的组:C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}环烷基和3-8元杂环基,其各自任选地被独立地选自由以下组成的组的1-6个取代基取代:R^a和-(C_{0-3}亚烷基)-R^{b1};

[0101] X^a和X^c独立地选自由以下组成的组:N、CH和CF,条件是X^a和X^c中的一个或两个是N;

[0102] X^b选自由以下组成的组:N和CR^{x1};

[0103] R^6和R^{x1}各自独立地选自由以下组成的组:H、卤代、C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、C_{1-2}烷氧基、CN、和-C≡CH;

[0104] L是-$(L^A)_{n1}$-,其中L^A和n1根据(AA)或(BB)所定义:

[0105] (AA)

[0106] n1是从1至15的整数;并且

[0107] 每个L^A独立地选自由以下组成的组:L^{A1}、L^{A3}、和L^{A4},条件是1-3个出现的L^A是L^{A4};

[0108] (BB)

[0109] n1是从0至20的整数;并且

[0110] 每个L^A独立地选自由以下组成的组:L^{A1}和L^{A3};

[0111] 每个L^{A1}独立地选自由以下组成的组:-CH_2-、-CHR^L-、和-C(R^L)$_2$-;

[0112] 每个L^{A3}独立地选自由以下组成的组:-N(R^d)-、-N(R^b)-、-O-、-S(O)$_{0-2}$-、和C(=O);

[0113] 每个L^{A4}独立地选自由以下组成的组：

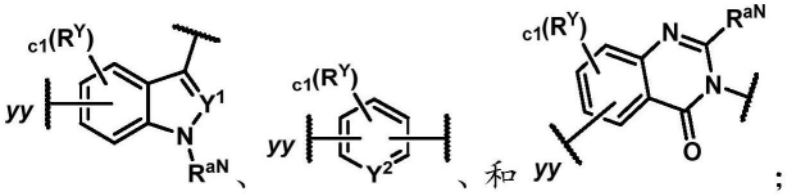
[0114] (a)C_{3-15}亚环烷基或3-15元亚杂环基，其各自任选地被独立地选自由以下组成的组的1-6个取代基取代：R^a和R^b；以及

[0115] (b)C_{6-15}亚芳基或5-15元亚杂芳基，其各自任选地被独立地选自由以下组成的组的1-6个取代基取代：R^a和R^b；

[0116] 条件是L不含任何N-O、O-O、N-N、N-S(O)$_0$或O-S(O)$_{0-2}$键；

[0117] 其中每个R^L独立地选自由以下组成的组：卤代、氰基、-OH、-C_{1-6}烷氧基、-C_{1-6}卤代烷氧基、-NR^dR^e、C(=O)N$(R^f)_2$、S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)、S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基)、S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$、-R^b、和任选地被1-6个R^c取代的C_{1-6}烷基；

[0118] 环C选自由以下组成的组：



[0119] c1是0、1、2、或3；

[0120] 每个R^Y独立地选自由以下组成的组：R^a和R^b；

[0121] R^{aN}是H或任选地被1-3个R^c取代的C_{1-6}烷基；

[0122] Y^1和Y^2独立地是N、CH、或CR^Y；

[0123] yy代表与L的附接点；

[0124] X是CH、C、或N；

[0125] 是单键或双键；

[0126] L^C选自由以下组成的组：键、-CH_2-、-CHR^a-、-C$(R^a)_2$-、-C(=O)-、-N(R^d)-、和O，条件是当X是N时，L^C不是O；并且

[0127] 进一步条件是当环C经由环氮附接至-L^C-时，X是CH，并且L^C是键；

[0128] 每个R^a独立地选自由以下组成的组：

[0129] (a)卤代；

[0130] (b)氰基；

[0131] (c)-OH；

[0132] (d)氧代；

[0133] (e)任选地被1-6个R^c取代的C_{1-6}烷氧基；

[0134] (f)-NR^dR^e；

[0135] (g)任选地被1-6个R^c取代的C(=O)C_{1-6}烷基；

[0136] (h)C(=O)OH；

[0137] (i)C(=O)OC_{1-6}烷基；

[0138] (j)C(=O)OC_{1-6}卤代烷基；

[0139] (k)C(=O)N$(R^f)_2$；

[0140] (l)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；

[0141] (m)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基)；

[0142] (n)$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$;和

[0143] (o)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、或C_{2-6}炔基,其各自任选地被1-6个R^c取代;

[0144] 每个R^b独立地选自由以下组成的组:-$(L^b)_b$-R^{b1}和-R^{b1},其中:

[0145] 每个b独立地是1、2、或3;

[0146] 每个-L^b独立地选自由以下组成的组:-O-、-N(H)-、-N(C_{1-3}烷基)-、-$S(O)_{0-2}$-、C(=O)、和C_{1-3}亚烷基;并且

[0147] 每个R^{b1}独立地选自由以下组成的组:C_{3-10}环烷基、4-10元杂环基、C_{6-10}芳基、和5-10元杂芳基,其各自任选地被1-3个R^g取代;

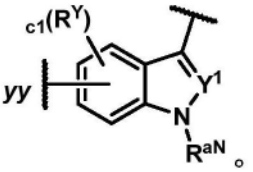
[0148] 每个R^c独立地选自由以下组成的组:卤代、氰基、-OH、-C_{1-6}烷氧基、-C_{1-6}卤代烷氧基、-NR^dR^e、C(=O)C_{1-6}烷基、C(=O)C_{1-6}卤代烷基、C(=O)OC_{1-6}烷基、C(=O)OC_{1-6}卤代烷基、C(=O)OH、C(=O)N$(R^f)_2$、$S(O)_{0-2}$(C_{1-6}烷基)、$S(O)_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基)、和$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$;

[0149] 每个R^d和R^e独立地选自由以下组成的组:H、C(=O)C_{1-6}烷基、C(=O)C_{1-6}卤代烷基、C(=O)OC_{1-6}烷基、C(=O)OC_{1-6}卤代烷基、C(=O)N$(R^f)_2$、$S(O)_{1-2}$(C_{1-6}烷基)、$S(O)_{1-2}$(C_{1-6}卤代烷基)、$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$、和任选地被1-3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[0150] 每个R^f独立地选自由以下组成的组:H和任选地被1-3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[0151] 每个R^g独立地选自由以下组成的组:R^h、氧代、C_{1-3}烷基、和C_{1-3}卤代烷基;并且

[0152] 每个R^h独立地选自由以下组成的组:卤代、氰基、-OH、-(C_{0-3}亚烷基)-C_{1-6}烷氧基、-(C_{0-3}亚烷基)-C_{1-6}卤代烷氧基、-(C_{0-3}亚烷基)-NH_2、-(C_{0-3}亚烷基)-N(H)(C_{1-3}烷基)、和-(C_{0-3}亚烷基)-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

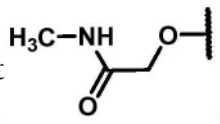
[0153] 在一些实施例中,条件是当X是N时,环C是。

[0154] 在一些实施例中,R^3是-A^1-C(R^4R^4)-A^2。

[0155] 在一些实施例中,A^1是-O-。

[0156] 在一些实施例中,每个R^4是H。

[0157] 在一些实施例中,A^2是-C(O)NH_2或-C(O)$NR^{3A}R^f$。在一些实施例中,R^{3A}是任选地被1-6个R^c取代的C_{1-3}烷基。例如,A^2可以是-C(O)NH_2、-C(O)NHMe或-C(O)NMe_2。例如,A^2可以是-C(O)NHMe。

[0158] 在一些实施例中,R^3是。

[0159] 在一些实施例中,X^a是N;X^c是N;并且X^b是CR^{x1}(例如,CH)。

[0160] 在一些实施例中,X^a是CH;X^c是N;并且X^b是CR^{x1}(例如,CH)。

[0161] 在一些实施例中,R^6是-Cl或-F。

[0162] 在一些实施例中,每个R^2是H。

[0163] 在一些实施例中,一个R^2选自由以下组成的组:卤代、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、和C_{1-3}卤代烷氧基;并且每个剩余R^2是H。

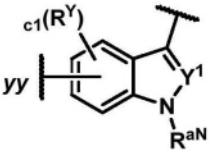
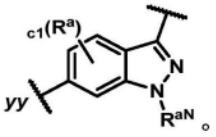
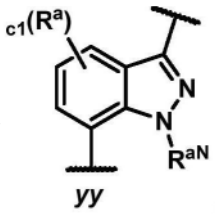
[0164] 在一些实施例中,m3是0。

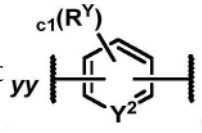
[0165] 在一些实施例中,m3是1;并且X^3是C_{1-3}亚烷基。

[0166] 在一些实施例中,R^1是H。

[0167] 在一些实施例中,m3是1;X^3是亚甲基、亚乙基或亚异丙基;并且R^1是H。

[0168] 在一些实施例中,R^3是$-A^1-C(R^4R^4)-A^2$,其中A^1是O;每个R^4是H;并且A^2是$-C(O)NH_2$或$-C(O)NR^{3A}R^f$,其中R^{3A}是任选地被1-6个R^c取代的C_{1-3}烷基;每个R^2是H;X^a是N或CH;X^c是N;X^b是CH;并且R^6是-F或-Cl。在一些实施例中,m3是1;X^3是亚甲基、亚乙基或亚异丙基;并且R^1是H。在一些实施例中,X^a是N。在一些实施例中,A^2是C(O)NHMe。

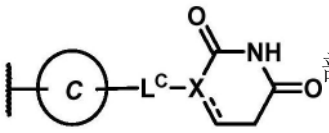
[0169] 在一些实施例中,环C是。在一些实施例中,环C是。在一些实施例中,环C是。在一些实施例中,c1是0。在一些实施例中,c1是1;并且R^Y是卤代(例如,-F)。在一些实施例中,R^{aN}是C_{1-3}烷基(例如,甲基)。

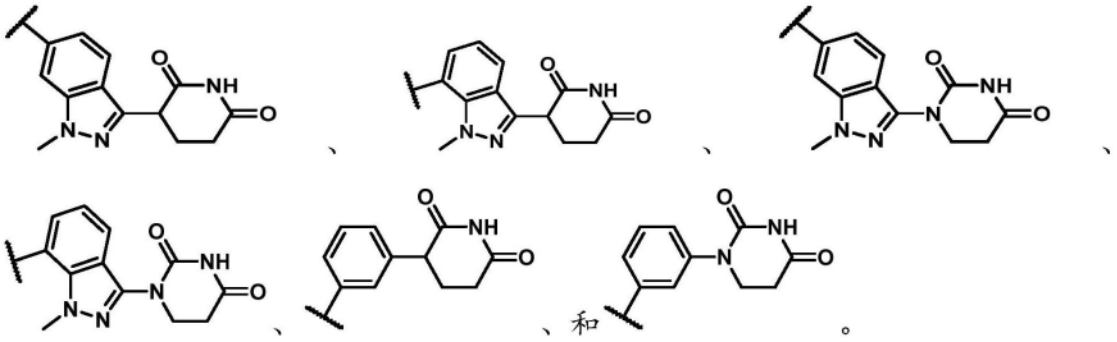
[0170] 在一些实施例中,环C是。在一些实施例中,c1是0。在一些实施例中,c1是1;并且R^Y是卤代(例如,-F)。在一些实施例中,R^{aN}是C_{1-3}烷基(例如,甲基)。

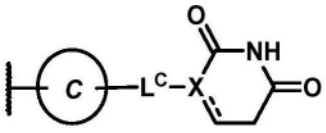
[0171] 在一些实施例中,c1是0。在一些实施例中,c1是1;并且R^Y是卤代(例如,-F)。

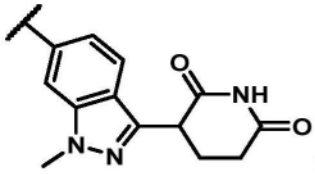
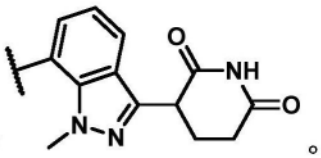
[0172] 在一些实施例中,X是CH。

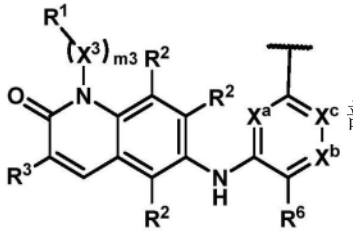
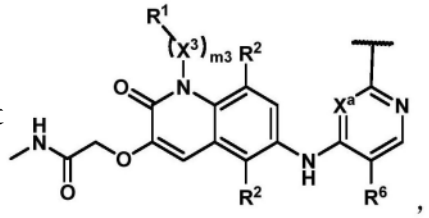
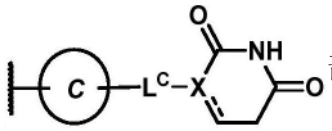
[0173] 在一些实施例中,L^C是键。

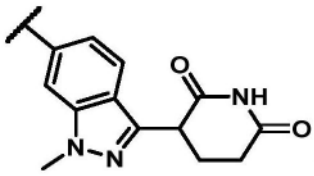
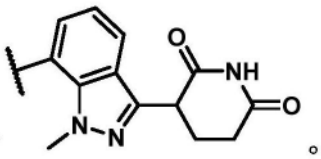
[0174] 在一些实施例中,部分选自由以下组成的组:



[0175] 在一些实施例中,部分选自由以下组成的组:


和

。

[0176] 在一些实施例中，部分是，其中：m3是1；X^3是C_{1-3}亚烷基；R^1是H；X^a是CH或N；X^c是N；R^6是-F或-Cl；并且部分选自由以下组成的组：


和

。在一些实施例中，$-(X^3)_{m3}-R^1$是甲基、乙基、或异丙基。在一些实施例中，X^a是CH。在一些实施例中，X^a是N。

[0177] 在一些实施例中，L是$-(L^A)_{n1}-$，其中L^A和n1根据(AA)所定义。

[0178] 在一些实施例中，n1是从1至5的整数。

[0179] 在一些实施例中，n1是从2至4的整数(例如，2或3)。

[0180] 在一些实施例中，L选自由以下组成的组：

[0181] $-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-_{bb}$；

[0182] $-L^{A4}-L^{A4}-_{bb}$；

[0183] $-L^{A4}-L^{A3}-L^{A4}-_{bb}$；和

[0184] $-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-L^{A3}-_{bb}$，

[0185] 其中bb代表与环C的附接点。

[0186] 在一些实施例中，每个L^{A4}独立地是C_{3-10}亚环烷基或4-12元亚杂环基，其各自任选地被1-6个R^a取代。在一些实施例中，每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。在一些实施例中，L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组：-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

[0187] 在一些实施例中，每个L^{A4}独立地是任选地被1-3个R^a取代的4-12(例如，4-10)元含氮亚杂环基。在一些实施例中，每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。在一些实施例中，L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组：-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

[0188] 在一些实施例中，每个L^{A4}独立地是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基。在一些实施例中，每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。在一些实施例中，L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组：-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3

个F取代的C_{1-3}烷基。

[0189] 在一些实施例中,一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基;并且另一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环6-12(例如,6-10)元含氮亚杂环基。在一些实施例中,每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。在一些实施例中,L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

[0190] 在一些实施例中,一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基;并且另一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环螺环6-12(例如,6-10)元含氮亚杂环基。在一些实施例中,每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。在一些实施例中,L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

[0191] 在一些实施例中,一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基;并且另一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环桥接6-12(例如,6-10)元含氮亚杂环基。在一些实施例中,每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。在一些实施例中,L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

[0192] 在一些实施例中,每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。在一些实施例中,L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

[0193] 在一些实施例中,L是$-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-_{bb}$。在一些实施例中,$L^{A1}$是$-CH_2-$、-CHMe-、或$-CMe_2-$。

[0194] 在一些实施例中,L是$-L^{A4}-L^{A3}-L^{A4}-_{bb}$。在一些实施例中,$L^{A3}$是-C(=O)或-O-。

[0195] 在一些实施例中,L是$-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-L^{A3}-_{bb}$,并且$L^{A3}$是C(=O)。

[0196] 在一些实施例中,L选自由以下组成的组:

[0197] $-L^{A4}-L^{A3}-_{bb}$;

[0198] $-L^{A4}-L^{A1}-_{bb}$;和

[0199] $-L^{A4}-L^{A1}-L^{A3}-_{bb}$,

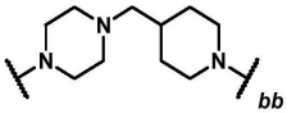
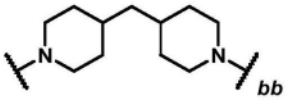
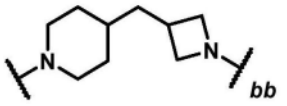
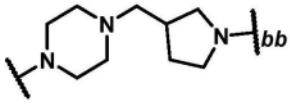
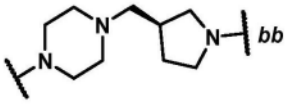
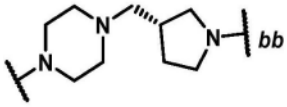
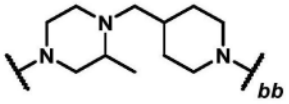
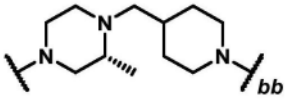
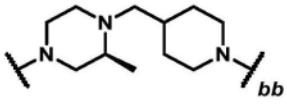
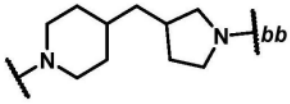
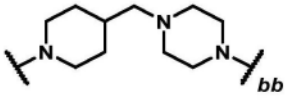
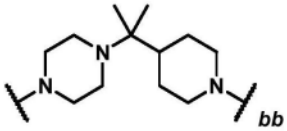
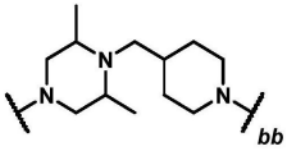
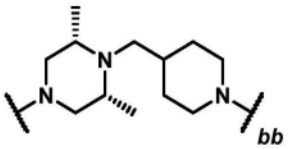
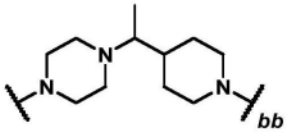
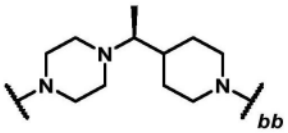
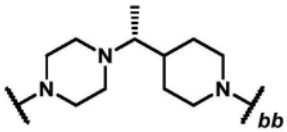
[0200] 其中bb代表与环C的附接点。

[0201] 在一些实施例中,L是$-L^{A4}-L^{A3}-_{bb}$。在一些实施例中,L^{A3}是-NH-或-N(C_{1-3}烷基)-(例如,-NH-)。在一些实施例中,L^{A4}是任选地被1-6个R^a取代的4-12元亚杂环基。在一些实施例中,L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的4-12(例如,6-10)元含氮亚杂环基。在一些实施例中,L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环螺环6-12(例如,6-10)元含氮亚杂环基。在一些实施例中,L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。在一些实施例中,L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

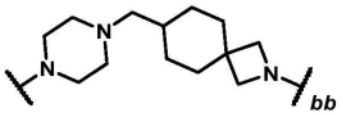
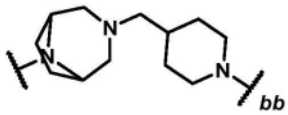
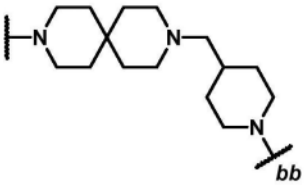
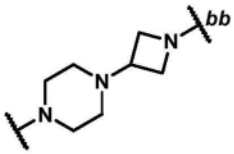
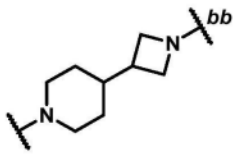
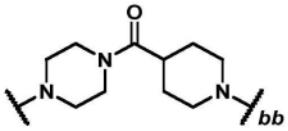
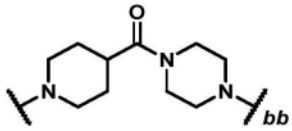
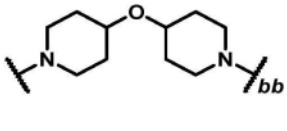
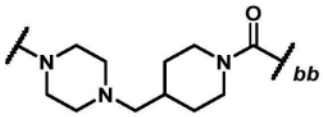
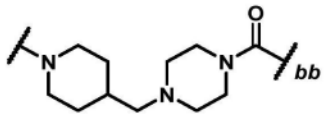
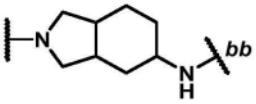
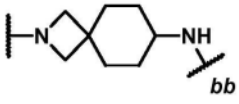
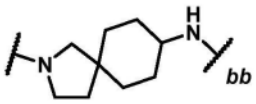
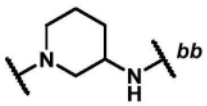
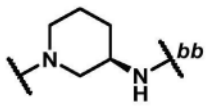
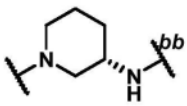
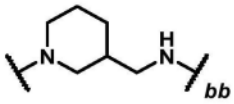
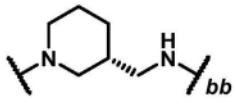
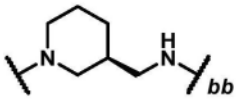
[0202] 在一些实施例中,L选自由以下组成的组:表L中描绘的部分:

[0203] 表L

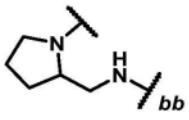
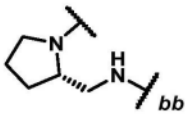
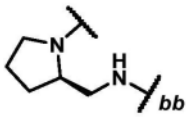
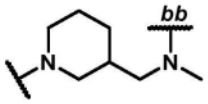
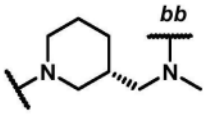
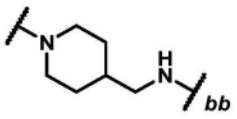
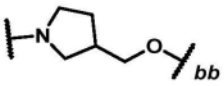
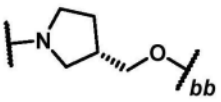
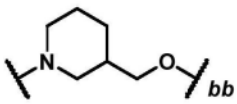
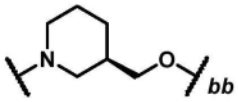
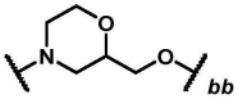
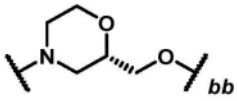
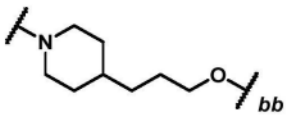
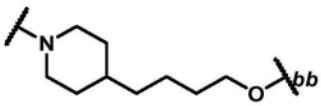
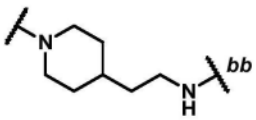
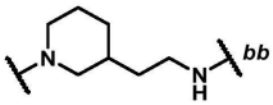
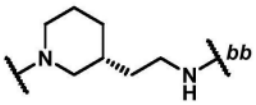
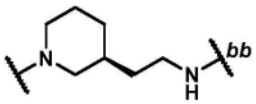
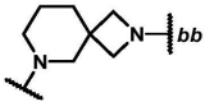
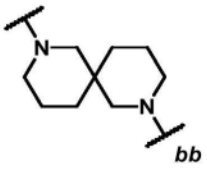
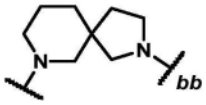
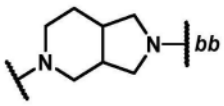
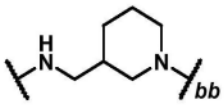
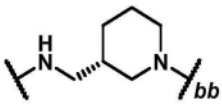
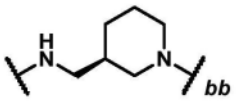
[0204]

当 L 是–L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-*bb* 时的实例		
		
		
		
		
		
		

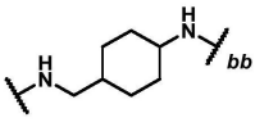
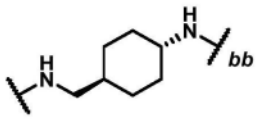
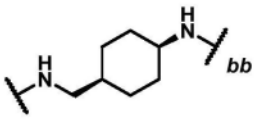
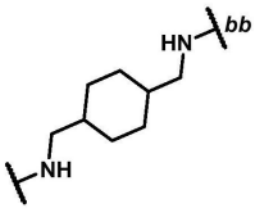
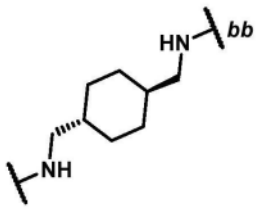
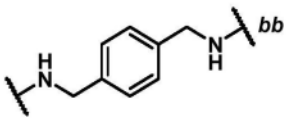
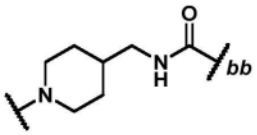
[0205]

		
当 L 是–L^{A4}-L^{A4}-$_{bb}$时的实例		
		
当 L 是–L^{A4}-L^{A3}-L^{A4}-$_{bb}$时的实例		
		
当 L 是–L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-L^{A3}-$_{bb}$时的实例		
		
当 L 是–L^{A4}-L^{A3}-$_{bb}$时的实例		
		
		
当 L 是–L^{A4}-L^{A1}-L^{A3}-$_{bb}$时的实例		
		

[0206]

		
		
		
		
当 L 是–L^{A4}-(L^{A1})$_{2-4}$-L^{A3}-$_{bb}$ 时的实例		
		
		
当 L 是–L^{A4} -$_{bb}$ 时的实例		
		
		
当 L 是-L^{A3}-L^{A1}–L^{A4} -$_{bb}$ 时的实例		
		

[0207]

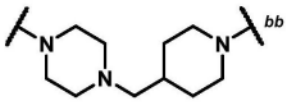
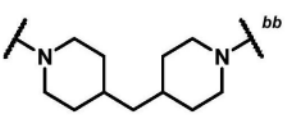
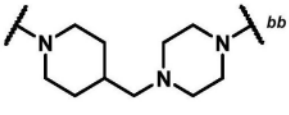
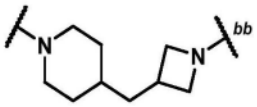
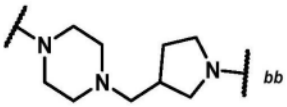
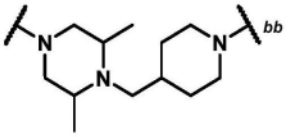
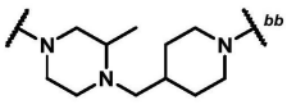
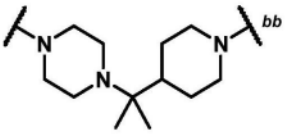
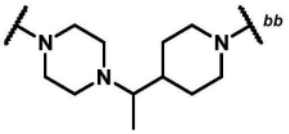
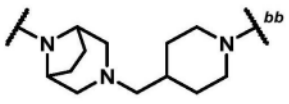
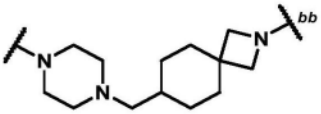
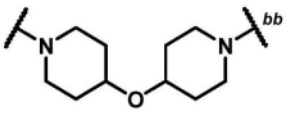
当 L 是-L^{A3}-L^{A1}-L^{A4}-(L^{A1})$_{0-1}$-L^{A3}-*bb* 时的实例		
		
		
当 L 是-L^{A4}-L^{A1}-L^{A3}-L^{A3}-*bb* 时的实例		
		

[0208] 其中bb代表与环C的附接点。

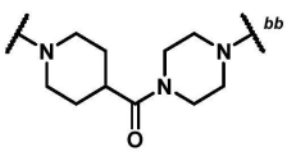
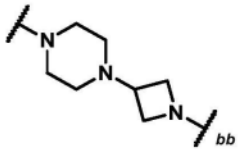
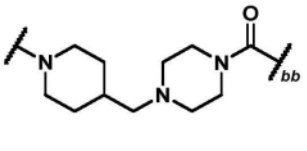
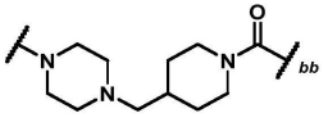
[0209] 在一些实施例中,L选自由以下组成的组:表L1-a中描绘的部分:

[0210] 表L1-a

[0211]

[0212]

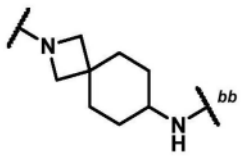
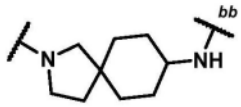
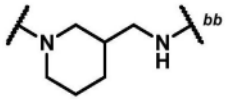
		
		

[0213] 其中bb代表与环C的附接点。

[0214] 在一些实施例中,L选自由以下组成的组:表L2-a中描绘的部分:

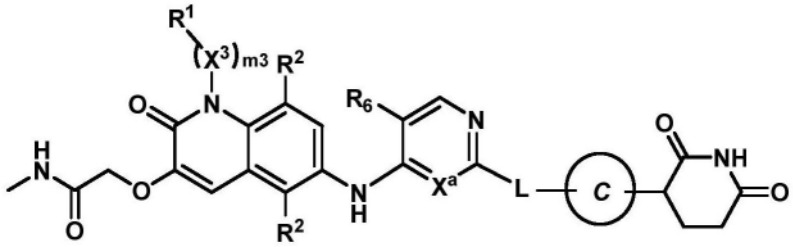
[0215] 表L2-a

[0216]

[0217] 其中bb代表与环C的附接点。

[0218] 在一些实施例中,具有式(I)的化合物是具有式(I-aa)的化合物:

[0219] 

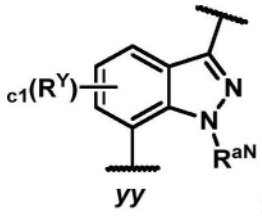
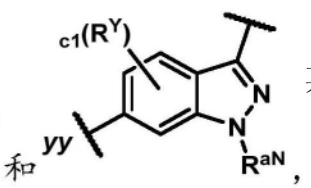
式 (I-aa)

[0220] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0221] X^a是N或CH;

[0222] R^6是-F或-Cl;

[0223] m3是1,X^3是C_{1-3}亚烷基,并且R^1是H;

[0224] 环C选自由以下组成的组:  和 , 其中:c1是0或1,R^Y选自由卤代(例如,-F)和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基组成的组,并且R^{aN}是C_{1-3}烷基;

[0225] L选自由以下组成的组:

[0226] $-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-_{bb}$;

[0227] $-L^{A4}-O-L^{A4}-_{bb}$;

[0228] $-L^{A4}-C(=O)-L^{A4}-_{bb}$;和

[0229] $-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-C(=O)-_{bb}$,

[0230] 其中bb代表与环C的附接点;

[0231] L^{A1}是CH_2、CHMe、或CMe_2;并且

[0232] 每个L^{A4}独立地是任选地被1-3个R^a取代的4-12元含氮亚杂环基,其中:

[0233] L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

[0234] 在式(I-aa)的一些实施例中,每个L^{A4}独立地是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基,

[0235] 其中每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

[0236] 在式(I-aa)的一些实施例中,一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基;并且

[0237] 另一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环螺环6-12(例如,6-10)元含氮亚杂环基,

[0238] 其中每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

[0239] 在式(I-aa)的一些实施例中,一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基;并且

[0240] 另一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环桥接6-12(例如,6-10)元含氮亚杂环基,

[0241] 其中每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

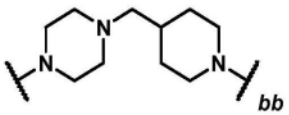
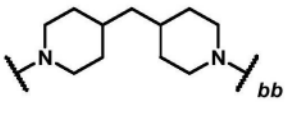
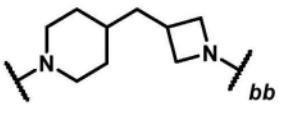
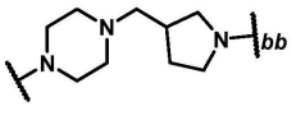
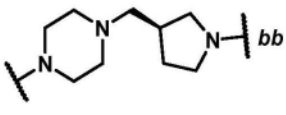
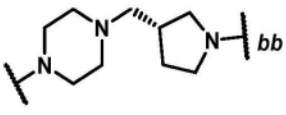
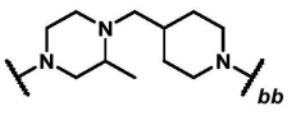
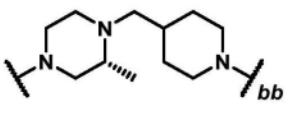
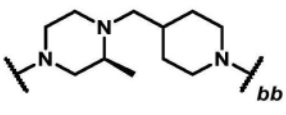
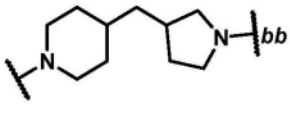
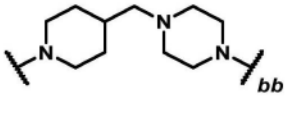
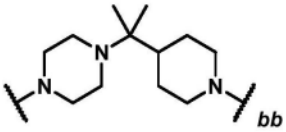
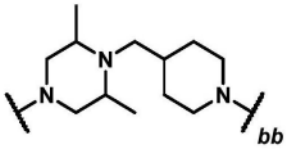
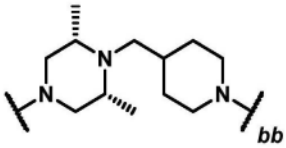
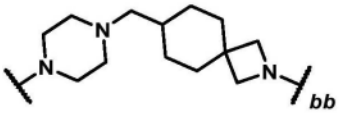
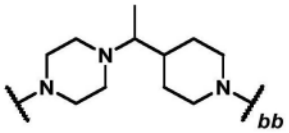
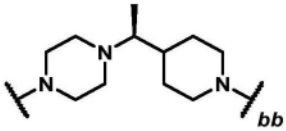
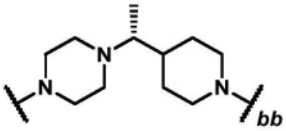
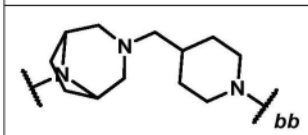
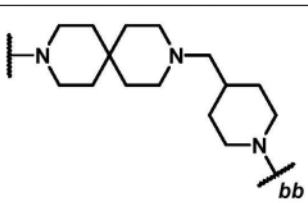
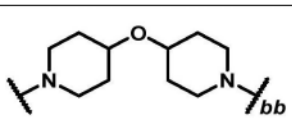
[0242] 在式(I-aa)的一些实施例中,L是$-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-_{bb}$;并且$L^{A1}$是$CH_2$或CHMe。

[0243] 在式(I-aa)的一些实施例中,L选自由以下组成的组:表L1-a中描绘的部分。

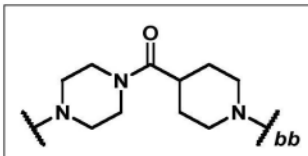
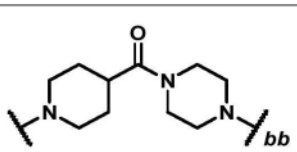
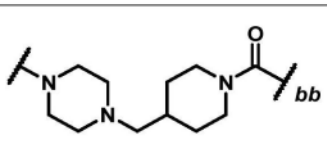
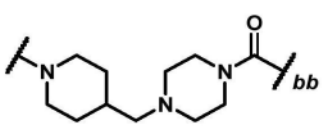
[0244] 在式(I-aa)的一些实施例中,L选自由以下组成的组:表L-I-a中描绘的部分,其中bb代表与环C的附接点。

[0245] 表L-I-a

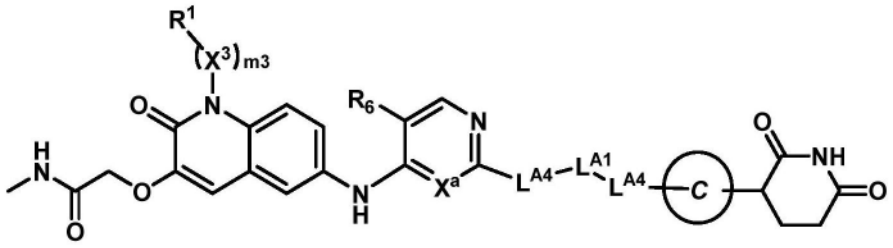
[0246]

[0247]

[0248] 在一些实施例中,具有式(I-aa)的化合物是具有式(I-aa-1)的化合物:

[0249] 

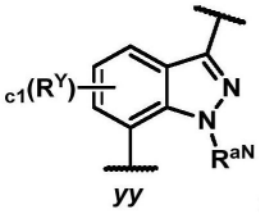
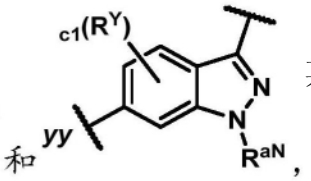
式 (I-aa-1)

[0250] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0251] X^a是N或CH;

[0252] R^6是-F或-Cl;

[0253] m3是1,X^3是C_{1-3}亚烷基,并且R^1是H;

[0254] 环C选自由以下组成的组:和,其中:c1是0或1,R^Y选自由卤代(例如,-F)和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基组成的组,并且R^{aN}是C_{1-3}烷基;

[0255] L^{A1}是CH_2、CHMe、或CMe_2;并且

[0256] 每个L^{A4}独立地是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基,其中:

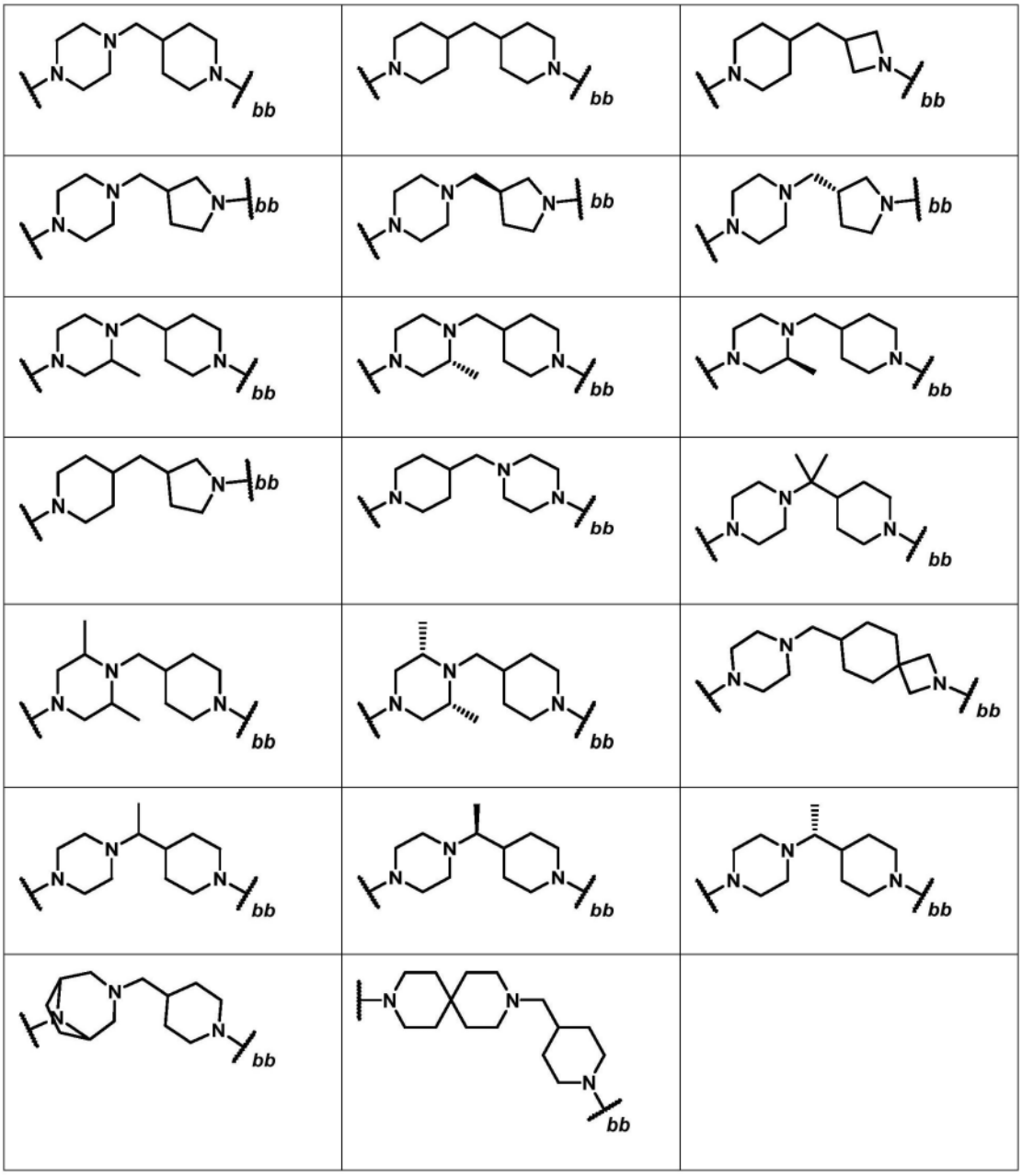
[0257] 每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子,并且

[0258] L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

[0259] 在式(I-aa-1)的一些实施例中,-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-部分选自由以下组成的组:表L-I-a-1中描绘的部分,其中bb代表与环C的附接点。

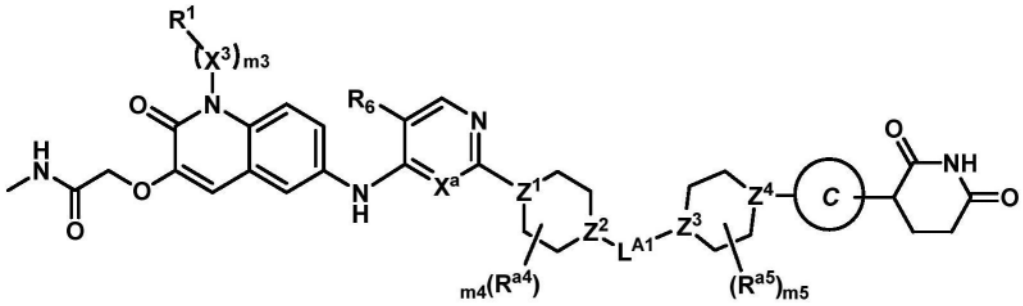
[0260] 表L-I-a-1

[0261]



[0262] 在一些实施例中,具有式(I-aa)的化合物是具有式(I-aa-2)的化合物:

[0263]



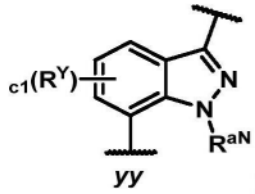
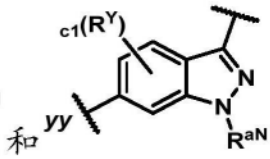
式 (I-aa-2)

[0264] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0265] X^a是N或CH;

[0266] R^6是-F或-Cl;

[0267] m3是1,X^3是C_{1-3}亚烷基,并且R^1是H;

[0268] 环C选自由以下组成的组:和,其中:c1是0或1,R^Y选自由卤代(例如,-F)和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基组成的组,并且R^{aN}是C_{1-3}烷基;

[0269] L^{A1}是CH_2、CHMe、或CMe_2;

[0270] Z^1和Z^2独立地选自由以下组成的组:CH、CR^{a4}、和N;

[0271] Z^3和Z^4独立地选自由以下组成的组:CH、CR^{a5}、和N,

[0272] 条件是Z^1和Z^2中的至少一个是N;Z^3和Z^4中的至少一个是N;并且当Z^2是N时,Z^3是CH或CR^{a5};

[0273] m4和m5独立地选自由以下组成的组:0、1、和2;并且

[0274] 每个R^{a4}和R^{a5}独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

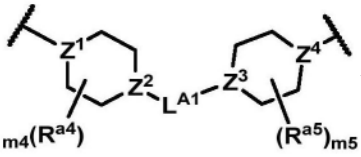
[0275] 在式(I-aa-2)的一些实施例中,Z^1是N。在式(I-aa-2)的一些实施例中,Z^1是N;并且Z^2是CH或CR^{a4}。在式(I-aa-2)的一些实施例中,Z^1是N;Z^2是CH或CR^{a4};并且Z^3是N。

[0276] 在式(I-aa-2)的一些实施例中,Z^1是N;Z^2是CH或CR^{a4};Z^3是N;并且Z^4是CH或CR^{a5}。

[0277] 在式(I-aa-2)的一些实施例中,Z^1是N;Z^2是CH;Z^3是N;Z^4是CH;并且m4和m5都是0。在式(I-aa-2)的一些实施例中,Z^1是N;Z^2是CH;Z^3是N;Z^4是CH;m4和m5中的一个是1;并且m4和m5中的另一个是0。在式(I-aa-2)的一些实施例中,Z^1是N;Z^2是CH;Z^3是N;Z^4是CH;m4和m5中的一个是1;m4和m5中的另一个是0;并且R^{a4}或R^{a5}在存在时是甲基。在式(I-aa-2)的一些实施例中,Z^1是N;Z^2是CH;Z^3是N;Z^4是CH;m4是1;并且m5是0。在式(I-aa-2)的一些实施例中,Z^1是N;Z^2是CH;Z^3是N;Z^4是CH;m4是1;m5是0;并且R^{a4}是甲基。

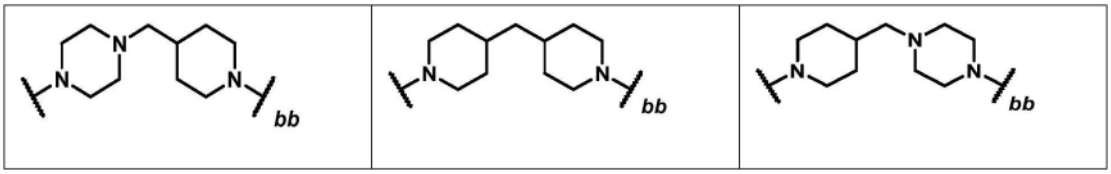
[0278] 在式(I-aa-2)的一些实施例中,Z^1是N;Z^2是CH;Z^3是N;并且Z^4是CR^{a5}(例如,CF)。在式(I-aa-2)的一些实施例中,Z^1是N;Z^2是CH;Z^3是N;Z^4是CF;并且m4和m5都是0。

[0279] 在式(I-aa-2)的一些实施例中,Z^1是N;Z^2是CH或CR^{a4};Z^3是N;并且Z^4是N。在式(I-aa-2)的一些实施例中,Z^1是N;Z^2是CH;Z^3是N;Z^4是N;并且m4和m5都是0。在式(I-aa-2)的一些实施例中,Z^1是N;Z^2是CH;Z^3是N;Z^4是N;m4和m5中的一个是1;并且m4和m5中的另一个是0。在式(I-aa-2)的一些实施例中,Z^1是N;Z^2是CH;Z^3是N;Z^4是N;m4和m5中的一个是1;m4和m5中的另一个是0;并且R^{a4}或R^{a5}在存在时是甲基。在式(I-aa-2)的一些实施例中,Z^1是N;Z^2是CH;Z^3是N;Z^4是N;m4是1;m5是0。在一些实施例中,R^{a4}是甲基。

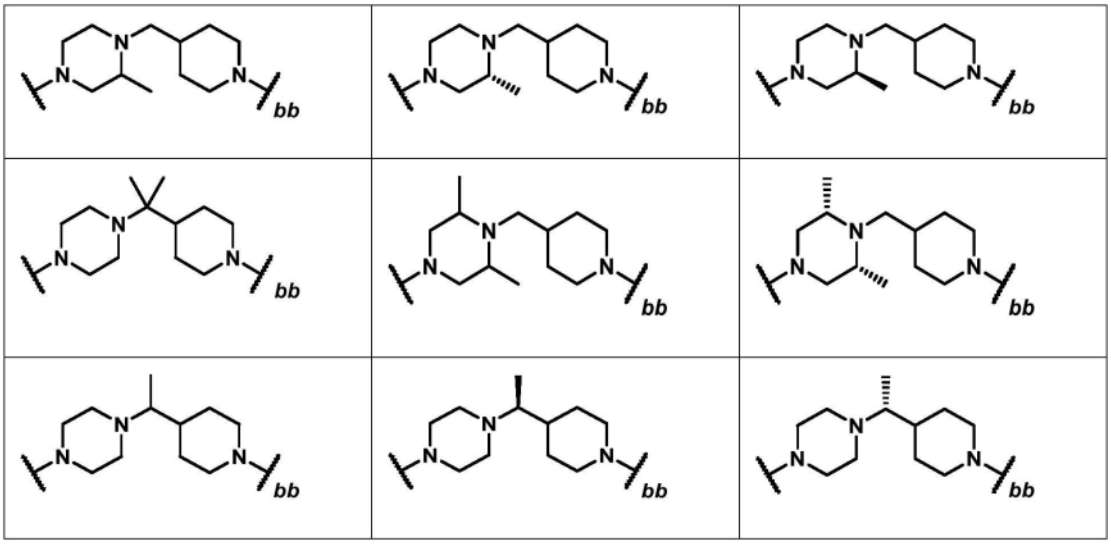
[0280] 在式(I-aa-2)的一些实施例中,部分选自由以下组成的组:表L-I-a-2中描绘的部分,其中bb代表与环C的附接点。

[0281] 表L-I-a-2

[0282]

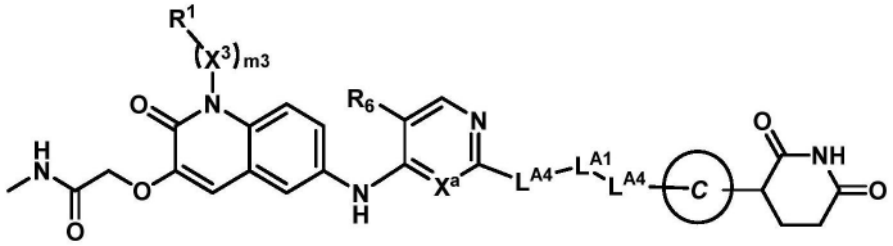


[0283]



[0284] 在一些实施例中,具有式(I-aa)的化合物是具有式(I-aa-3)的化合物:

[0285]



式 (I-aa-3)

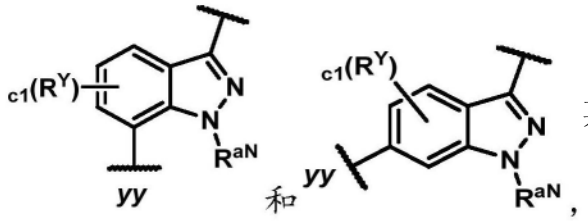
[0286] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0287] X^a是N或CH;

[0288] R^6是-F或-Cl;

[0289] m3是1,X^3是C_{1-3}亚烷基,并且R^1是H;

[0290] 环C选自由以下组成的组:



其中:c1是0或1,R^Y选自由卤代(例如,-F)和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基组成的组,并且R^{aN}是C_{1-3}烷基;

[0291] L^{A1}是CH_2、CHMe、或CMe_2;并且

[0292] 一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基;并且

[0293] 另一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环6-12元含氮亚杂环基,其中:

[0294] L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地

被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

[0295] 在式(I-aa-3)的一些实施例中,每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

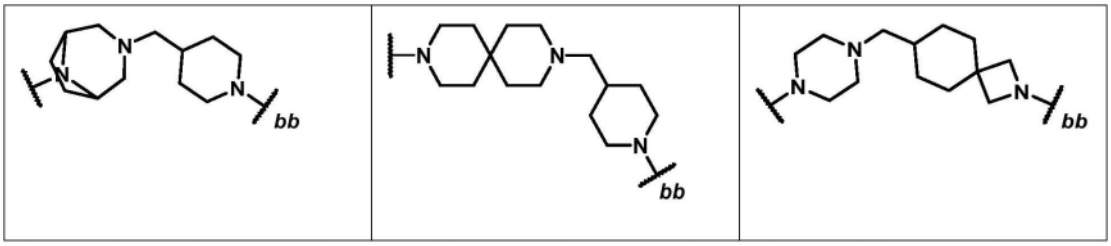
[0296] 在式(I-aa-3)的一些实施例中,一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基;并且另一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环螺环6-12(例如,7、9、或11)元含氮亚杂环基。在一些实施例中,每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

[0297] 在式(I-aa-3)的一些实施例中,一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基;并且另一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环桥接6-12(例如,7、8、或9)元含氮亚杂环基。在一些实施例中,每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

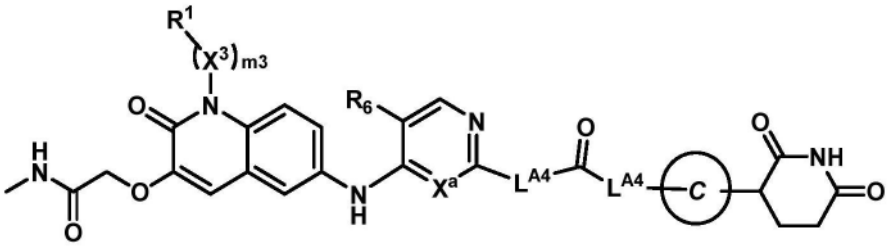
[0298] 在式(I-aa-3)的一些实施例中,一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基;并且另一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环稠合6-12(例如,6)元含氮亚杂环基。在一些实施例中,每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

[0299] 在式(I-aa-3)的一些实施例中,-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-部分选自由以下组成的组:表L-I-a-3中描绘的部分,其中bb代表与环C的附接点。

[0300] 表L-I-a-3

[0301] 

[0302] 在一些实施例中,具有式(I-aa)的化合物是具有式(I-aa-4)的化合物:

[0303] 

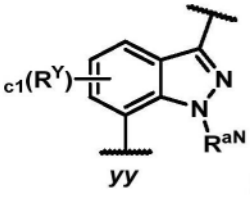
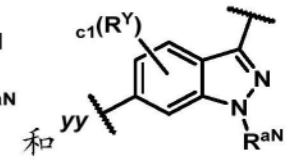
式 (I-aa-4)

[0304] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0305] X^a是N或CH;

[0306] R^6是-F或-Cl;

[0307] m3是1,X^3是C_{1-3}亚烷基,并且R^1是H;

[0308] 环C选自由以下组成的组:和,其中:c1是0或1,R^Y选自由卤代(例如,-F)和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基组成的组,并且R^{aN}是C_{1-3}烷基;并且

[0309] 每个L^{A4}独立地是任选地被1-3个R^a取代的4-12元含氮亚杂环基,其中:

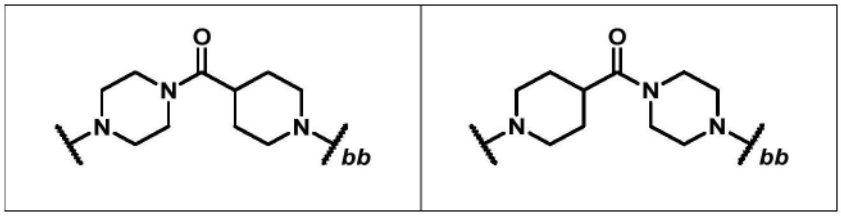
[0310] L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

[0311] 在式(I-aa-4)的一些实施例中,每个L^{A4}独立地是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基,其中每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。例如,每个L^{A4}可以独立地选自由以下组成的组:亚哌嗪基和亚哌啶基。

[0312] 在式(I-aa-4)的一些实施例中,-L^{A4}-C(=O)-L^{A4}-部分选自由以下组成的组:表L-I-a-4中描绘的部分,其中bb代表与环C的附接点。

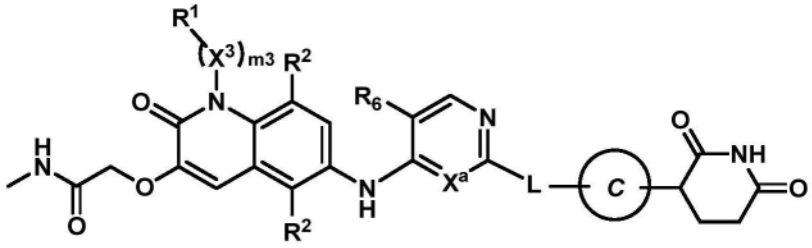
[0313] 表L-I-a-4

[0314]



[0315] 在一些实施例中,化合物是具有式(I-a)的化合物:

[0316]



式 (I-a)

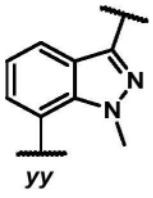
[0317] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0318] X^a是N或CH;

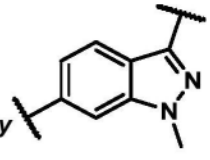
[0319] R^6是-F或-Cl;

[0320] m3是1,X^3是C_{1-3}亚烷基,并且R^1是H;

[0321] 环C选自由以下组成的组:



和



;

[0322] L选自由以下组成的组:

[0323] -L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-$_{bb}$;

[0324] -L^{A4}-O-L^{A4}-$_{bb}$;

[0325] -L^{A4}-C(=O)-L^{A4}-$_{bb}$;和

[0326] -L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-C(=O)-$_{bb}$,

[0327] 其中bb代表与环C的附接点;

[0328] L^{A1}是CH_2、CHMe、或CMe_2;并且

[0329] 每个L^{A4}独立地是任选地被1-3个R^a取代的4-12元含氮亚杂环基,其中:

[0330] L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地

被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

[0331] 在式(I-a)的一些实施例中,每个L^{A4}独立地是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基,

[0332] 其中每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

[0333] 在式(I-a)的一些实施例中,一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基;并且

[0334] 另一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环螺环6-12(例如,6-10)元含氮亚杂环基,

[0335] 其中每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

[0336] 在式(I-a)的一些实施例中,一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基;并且

[0337] 另一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环桥接6-12(例如,6-10)元含氮亚杂环基,

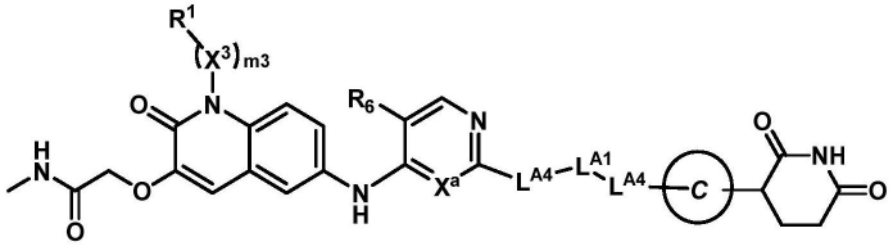
[0338] 其中每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

[0339] 在式(I-a)的一些实施例中,L是$-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-_{bb}$;并且$L^{A1}$是$CH_2$或CHMe。

[0340] 在式(I-a)的一些实施例中,L选自由以下组成的组:表L1-a中描绘的部分。

[0341] 在式(I-a)的一些实施例中,L选自由以下组成的组:表L-I-a中描绘的部分(同上),其中bb代表与环C的附接点。

[0342] 在一些实施例中,具有式(I-a)的化合物是具有式(I-a-1)的化合物:

[0343] 

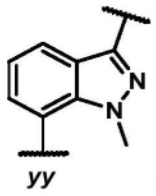
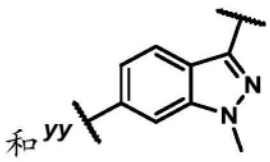
式 (I-a-1)

[0344] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0345] X^a是N或CH;

[0346] R^6是-F或-Cl;

[0347] m3是1,X^3是C_{1-3}亚烷基,并且R^1是H;

[0348] 环C选自由以下组成的组:和;

[0349] L^{A1}是CH_2、CHMe、或CMe_2;并且

[0350] 每个L^{A4}独立地是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基,其中:

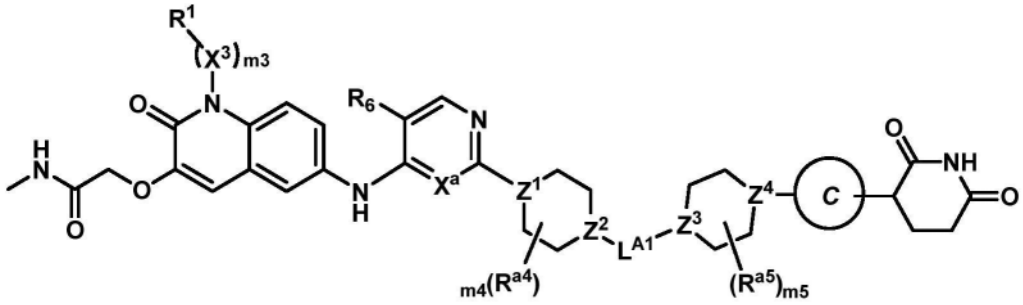
[0351] 每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子,并且

[0352] L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

[0353] 在式(I-a-1)的一些实施例中,$-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-$部分选自由以下组成的组:表L-I-a-1

中描绘的部分(同上),其中bb代表与环C的附接点。

[0354] 在一些实施例中,具有式(I-a)的化合物是具有式(I-a-2)的化合物:

[0355] 

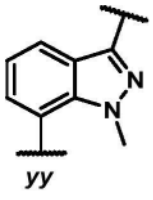
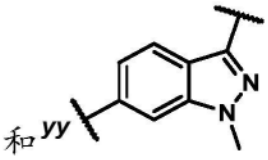
式 (I-a-2)

[0356] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0357] X^a是N或CH;

[0358] R^6是-F或-Cl;

[0359] m3是1,X^3是C_{1-3}亚烷基,并且R^1是H;

[0360] 环C选自由以下组成的组:和;

[0361] L^{A1}是CH_2、CHMe、或CMe_2;

[0362] Z^1和Z^2独立地选自由以下组成的组:CH、CR^{a4}、和N;

[0363] Z^3和Z^4独立地选自由以下组成的组:CH、CR^{a5}、和N,

[0364] 条件是Z^1和Z^2中的至少一个是N;Z^3和Z^4中的至少一个是N;并且当Z^2是N时,Z^3是CH或CR^{a5};

[0365] m4和m5独立地选自由以下组成的组:0、1、和2;并且

[0366] 每个R^{a4}和R^{a5}独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

[0367] 在式(I-a-2)的一些实施例中,Z^1是N。在式(I-a-2)的一些实施例中,Z^1是N;并且Z^2是CH或CR^{a4}。在式(I-a-2)的一些实施例中,Z^1是N;Z^2是CH或CR^{a4};并且Z^3是N。

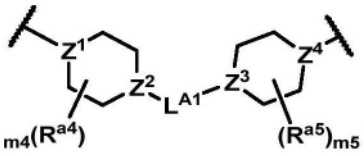
[0368] 在式(I-a-2)的一些实施例中,Z^1是N;Z^2是CH或CR^{a4};Z^3是N;并且Z^4是CH或CR^{a5}。

[0369] 在式(I-a-2)的一些实施例中,Z^1是N;Z^2是CH;Z^3是N;Z^4是CH;并且m4和m5都是0。在式(I-a-2)的一些实施例中,Z^1是N;Z^2是CH;Z^3是N;Z^4是CH;m4和m5中的一个是1;并且m4和m5中的另一个是0。在式(I-a-2)的一些实施例中,Z^1是N;Z^2是CH;Z^3是N;Z^4是CH;m4和m5中的一个是1;m4和m5中的另一个是0;并且R^{a4}或R^{a5}在存在时是甲基。在式(I-a-2)的一些实施例中,Z^1是N;Z^2是CH;Z^3是N;Z^4是CH;m4是1;并且m5是0。在式(I-a-2)的一些实施例中,Z^1是N;Z^2是CH;Z^3是N;Z^4是CH;m4是1;m5是0;并且R^{a4}是甲基。

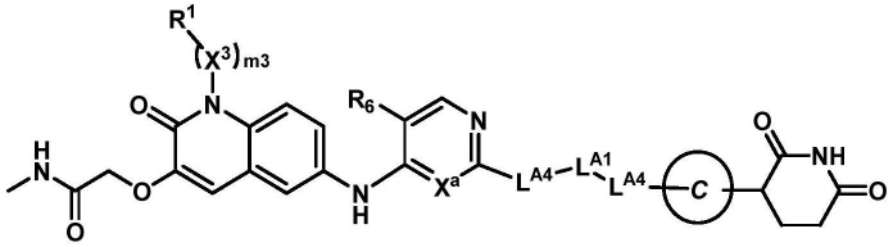
[0370] 在式(I-a-2)的一些实施例中,Z^1是N;Z^2是CH;Z^3是N;并且Z^4是CR^{a5}(例如,CF)。在式(I-a-2)的一些实施例中,Z^1是N;Z^2是CH;Z^3是N;Z^4是CF;并且m4和m5都是0。

[0371] 在式(I-a-2)的一些实施例中,Z^1是N;Z^2是CH或CR^{a4};Z^3是N;并且Z^4是N。在式(I-a-

2)的一些实施例中,Z^1是N;Z^2是CH;Z^3是N;Z^4是N;并且m4和m5都是0。在式(I-a-2)的一些实施例中,Z^1是N;Z^2是CH;Z^3是N;Z^4是N;m4和m5中的一个是1;并且m4和m5中的另一个是0。在式(I-a-2)的一些实施例中,Z^1是N;Z^2是CH;Z^3是N;Z^4是N;m4和m5中的一个是1;m4和m5中的另一个是0;并且R^{a4}或R^{a5}在存在时是甲基。在式(I-a-2)的一些实施例中,Z^1是N;Z^2是CH;Z^3是N;Z^4是N;m4是1;m5是0。在一些实施例中,R^{a4}是甲基。

[0372] 在式(I-a-2)的一些实施例中,  部分选自由以下组成的组:表L-I-a-2中描绘的部分(同上),其中bb代表与环C的附接点。

[0373] 在一些实施例中,具有式(I-a)的化合物是具有式(I-a-3)的化合物:

[0374] 

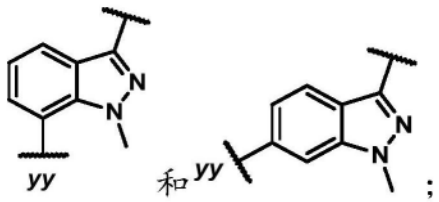
式 (I-a-3)

[0375] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0376] X^a是N或CH;

[0377] R^6是-F或-Cl;

[0378] m3是1,X^3是C_{1-3}亚烷基,并且R^1是H;

[0379] 环C选自由以下组成的组:  ;

[0380] L^{A1}是CH_2、CHMe、或CMe_2;并且

[0381] 一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基;并且

[0382] 另一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环6-12元含氮亚杂环基,其中:

[0383] L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

[0384] 在式(I-a-3)的一些实施例中,每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

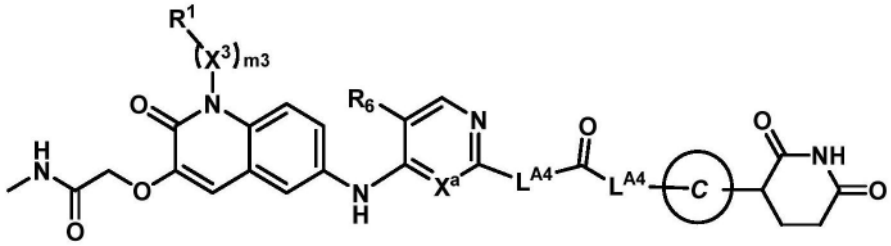
[0385] 在式(I-a-3)的一些实施例中,一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基;并且另一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环螺环6-12(例如,7、9、或11)元含氮亚杂环基。在一些实施例中,每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

[0386] 在式(I-a-3)的一些实施例中,一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基;并且另一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环桥接6-12(例如,7、8、或9)元含氮亚杂环基。在一些实施例中,每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

[0387] 在式(I-a-3)的一些实施例中,一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基;并且另一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环稠合6-12(例如,6)元含氮亚杂环基。在一些实施例中,每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

[0388] 在式(I-a-3)的一些实施例中,-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-部分选自由以下组成的组:表L-I-a-3中描绘的部分(同上),其中bb代表与环C的附接点。

[0389] 在一些实施例中,具有式(I-a)的化合物是具有式(I-a-4)的化合物:

[0390] 

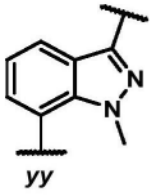
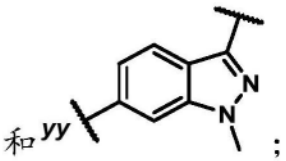
式 (I-a-4)

[0391] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0392] X^a是N或CH;

[0393] R^6是-F或-Cl;

[0394] m3是1,X^3是C_{1-3}亚烷基,并且R^1是H;

[0395] 环C选自由以下组成的组:和;

[0396] 并且

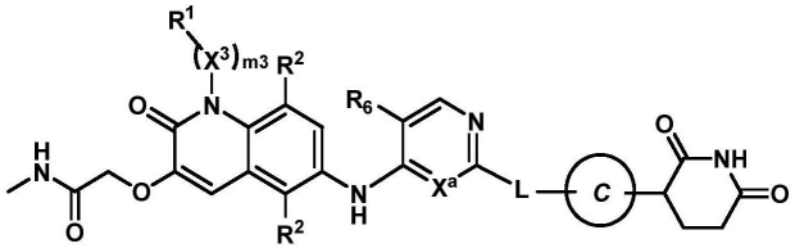
[0397] 每个L^{A4}独立地是任选地被1-3个R^a取代的4-12元含氮亚杂环基,其中:

[0398] L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

[0399] 在式(I-a-4)的一些实施例中,每个L^{A4}独立地是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基,其中每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。例如,每个L^{A4}可以独立地选自由以下组成的组:亚哌嗪基和亚哌啶基。

[0400] 在式(I-a-4)的一些实施例中,-L^{A4}-C(=O)-L^{A4}-部分选自由以下组成的组:表L-I-a-4中描绘的部分(同上),其中bb代表与环C的附接点。

[0401] 在一些实施例中,具有式(I)的化合物是具有式(I-bb)的化合物:

[0402] 

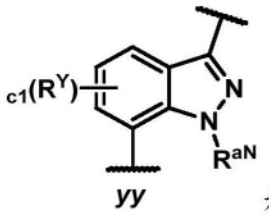
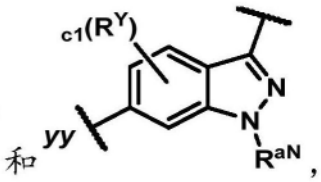
式 (I-bb)

[0403] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0404] X^a是N或CH;

[0405] R^6是-F或-Cl;

[0406] m3是1,X^3是C_{1-3}亚烷基,并且R^1是H;

[0407] 环C选自由以下组成的组:和,其中:c1是0或1,R^Y选自由卤代(例如,-F)和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基组成的组,并且R^{aN}是C_{1-3}烷基;

[0408] L是-L^{A4}-L^{A3}-$_{bb}$或-L^{A4}-L^{A1}-L^{A3}-$_{bb}$,其中bb代表与环C的附接点;并且

[0409] L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的4-12元含氮亚杂环基,其中:

[0410] L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

[0411] 在式(I-bb)的一些实施例中,L是-L^{A4}-L^{A3}-$_{bb}$,并且L^{A3}是-NH-。

[0412] 在式(I-bb)的一些实施例中,L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基,

[0413] 其中L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

[0414] 在式(I-bb)的一些实施例中,L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环螺环6-12(例如,6-10)元含氮亚杂环基,

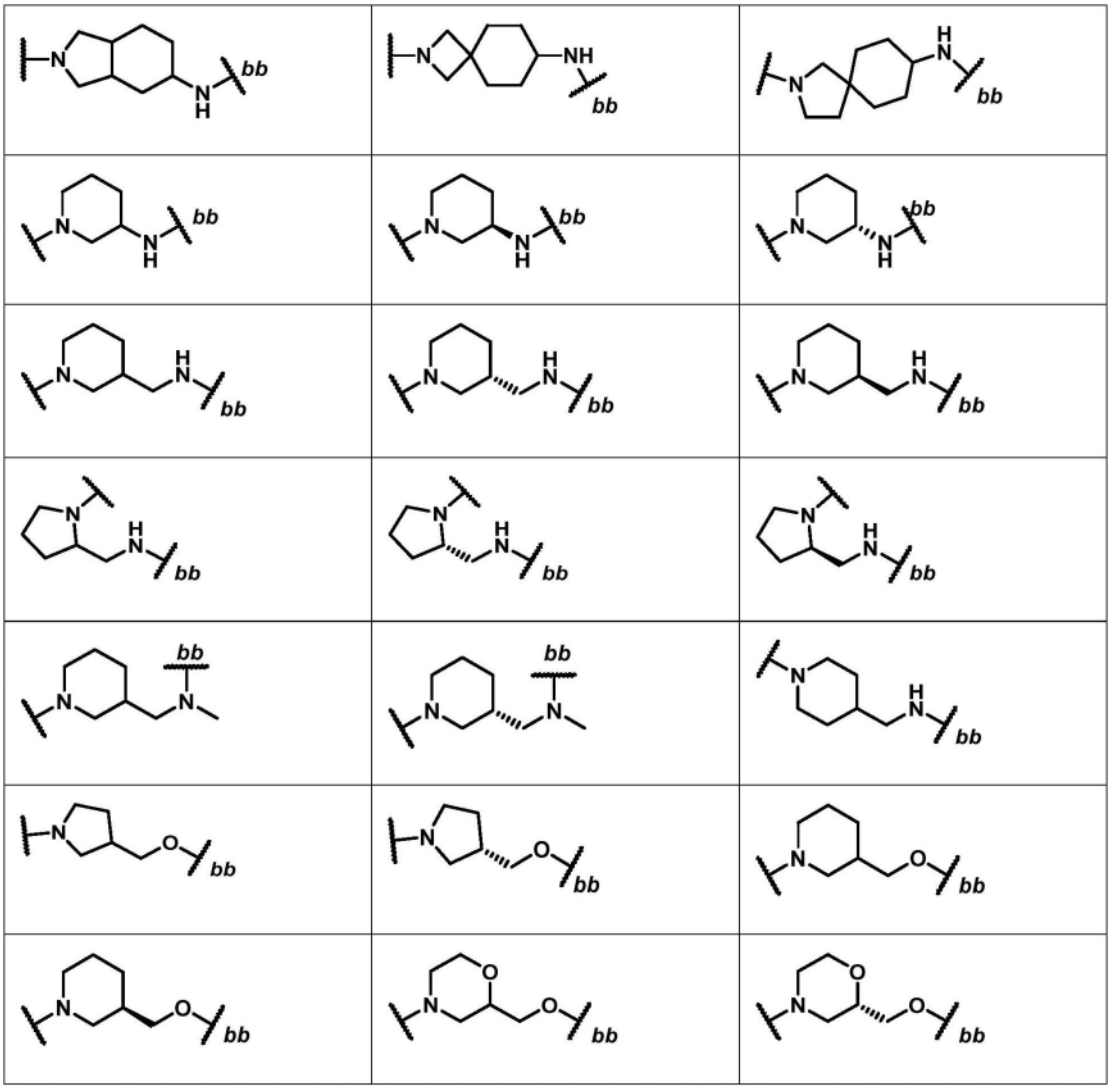
[0415] 其中L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

[0416] 在式(I-bb)的一些实施例中,L选自由以下组成的组:表L2-a中描绘的部分。

[0417] 在式(I-bb)的一些实施例中,L选自由以下组成的组:表L-I-b中描绘的部分,其中bb代表与环C的附接点。

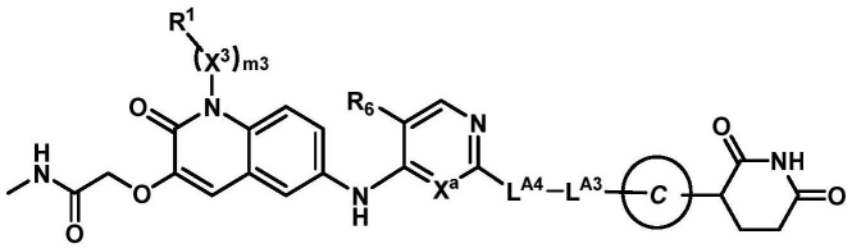
[0418] 表L-I-b

[0419]



[0420] 在一些实施例中,具有式(I-bb)的化合物是具有式(I-bb-1)的化合物:

[0421]



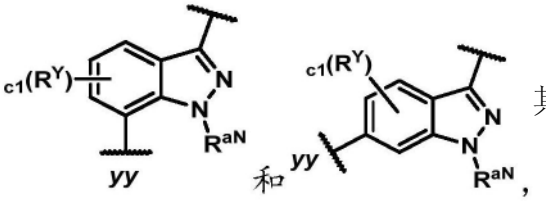
式 (I-bb-1)

[0422] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0423] X^a是N或CH;

[0424] R^6是-F或-Cl;

[0425] m3是1,X^3是C_{1-3}亚烷基,并且R^1是H;

[0426] 环C选自由以下组成的组：，其中：c1是0或1，R^Y选自由卤代(例如，-F)和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基组成的组，并且R^{aN}是C_{1-3}烷基；

[0427] L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的6-12元含氮亚杂环基，其中：

[0428] L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组：-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基；并且

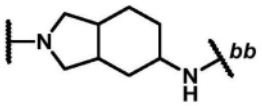
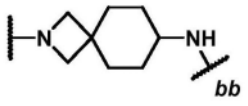
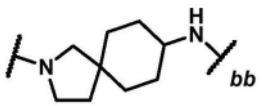
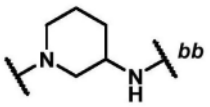
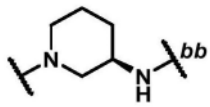
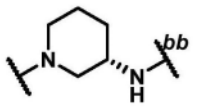
[0429] L^{A3}是-NH-、-N(C_{1-3}烷基)-、或-O-。

[0430] 在式(I-bb-1)的一些实施例中，L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环螺环6-12(例如，8-10(例如，9))元含氮亚杂环基，其中L^{A4}含有1-2(例如，1)个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

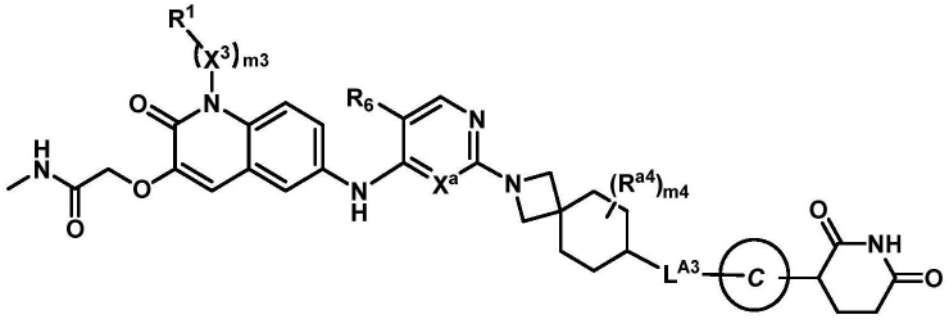
[0431] 在式(I-bb-1)的一些实施例中，-L^{A4}-L^{A3}-选自由以下组成的组：表L-I-b-1中描绘的部分，其中bb代表与环C的附接点。

[0432] 表L-I-b-1

[0433]

[0434] 在一些实施例中，具有式(I-bb)的化合物是具有式(I-bb-2)的化合物：

[0435] 

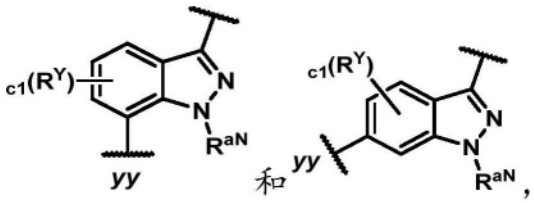
式 (I-bb-2)

[0436] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0437] X^a是N或CH；

[0438] R^6是-F或-Cl；

[0439] m3是1，X^3是C_{1-3}亚烷基，并且R^1是H；

[0440] 环C选自由以下组成的组：，其中：c1是0或1，R^Y选自由卤代(例如，-F)和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基组成的组，并且R^{aN}是C_{1-3}烷基；

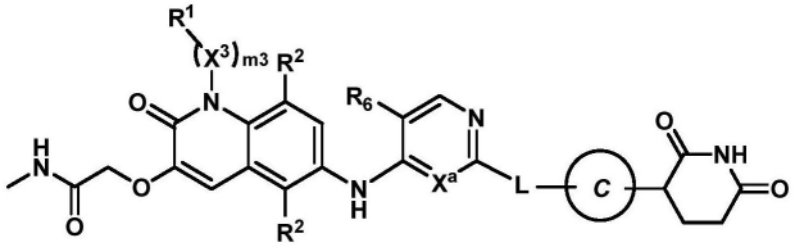
[0441] L^{A3}是-NH-、-N(C_{1-3}烷基)-、或-O-；

[0442] m4选自由以下组成的组：0、1、和2；并且

[0443] 每个R^{a4}独立地选自由以下组成的组：-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

[0444] 在式(I-bb-2)的一些实施例中，m4是0或1；并且R^{a4}在存在时是甲基。

[0445] 在一些实施例中，化合物是具有式(I-b)的化合物：

[0446] 

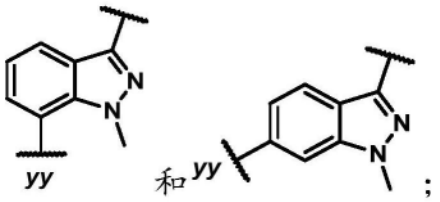
式 (I-b)

[0447] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0448] X^a是N或CH；

[0449] R^6是-F或-Cl；

[0450] m3是1，X^3是C_{1-3}亚烷基，并且R^1是H；

[0451] 环C选自由以下组成的组：；

[0452] L是-L^{A4}-L^{A3}-$_{bb}$或-L^{A4}-L^{A1}-L^{A3}-$_{bb}$，其中bb代表与环C的附接点；并且

[0453] L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的4-12元含氮亚杂环基，其中：

[0454] L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组：-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

[0455] 在式(I-b)的一些实施例中，L是-L^{A4}-L^{A3}-$_{bb}$，并且L^{A3}是-NH-。

[0456] 在式(I-b)的一些实施例中，L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基，

[0457] 其中L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

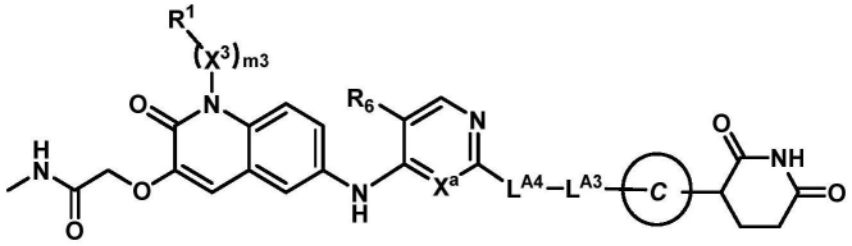
[0458] 在式(I-b)的一些实施例中，L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环螺环6-12(例如，6-10)元含氮亚杂环基，

[0459] 其中L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

[0460] 在式(I-b)的一些实施例中，L选自由以下组成的组：表L2-a中描绘的部分。

[0461] 在式(I-b)的一些实施例中,L选自由以下组成的组:表L-I-b中描绘的部分(同上),其中bb代表与环C的附接点。

[0462] 在一些实施例中,具有式(I-b)的化合物是具有式(I-b-1)的化合物:

[0463] 

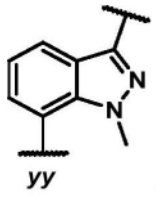
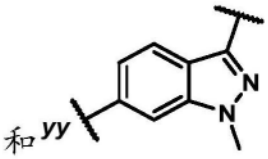
式 (I-b-1)

[0464] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0465] X^a是N或CH;

[0466] R^6是-F或-Cl;

[0467] m3是1,X^3是C_{1-3}亚烷基,并且R^1是H;

[0468] 环C选自由以下组成的组:和;

[0469] L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的6-12元含氮亚杂环基,其中:

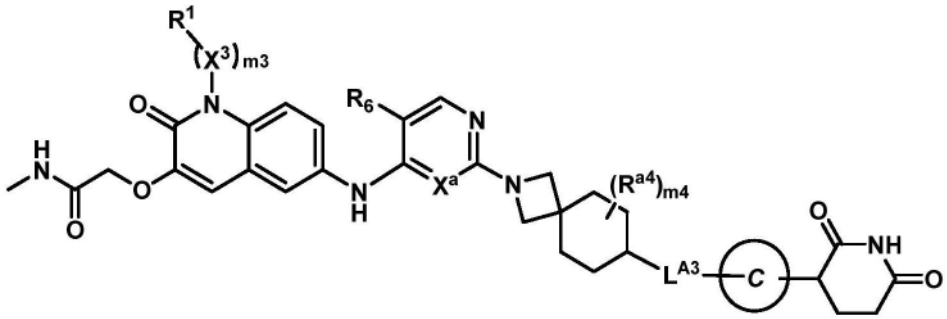
[0470] L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基;并且

[0471] L^{A3}是-NH-、-N(C_{1-3}烷基)-、或-O-。

[0472] 在式(I-b-1)的一些实施例中,L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环螺环6-12(例如,8-10(例如,9))元含氮亚杂环基,其中L^{A4}含有1-2(例如,1)个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

[0473] 在式(I-b-1)的一些实施例中,-L^{A4}-L^{A3}-选自由以下组成的组:表L-I-b-1中描绘的部分(同上),其中bb代表与环C的附接点。

[0474] 在一些实施例中,具有式(I-b)的化合物是具有式(I-b-2)的化合物:

[0475] 

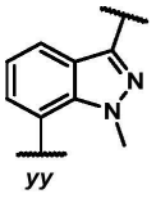
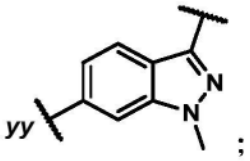
式 (I-b-2)

[0476] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0477] X^a是N或CH;

[0478] R^6是-F或-Cl;

[0479] m3是1,X^3是C_{1-3}亚烷基,并且R^1是H;

[0480] 环C选自由以下组成的组:和;

[0481] L^{A3}是-NH-、-N(C_{1-3}烷基)-、或-O-;

[0482] m4选自由以下组成的组:0、1、和2;并且

[0483] 每个R^{a4}独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

[0484] 在式(I-b-2)的一些实施例中,m4是0或1;并且R^{a4}在存在时是甲基。

[0485] 在式(I-aa)(例如,(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))或(I-bb)(例如,式(I-bb-1))的一些实施例中,X^a是N。

[0486] 在式(I-aa)(例如,(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))或(I-bb)(例如,式(I-bb-1))的一些实施例中,X^a是CH。

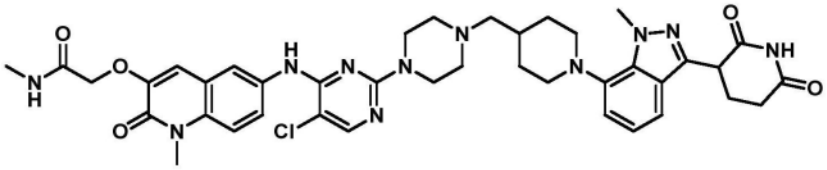
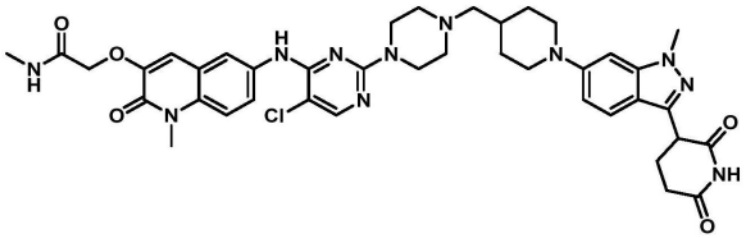
[0487] 在式(I-a)(例如,(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))或(I-b)(例如,式(I-b-1))的一些实施例中,X^a是N。

[0488] 在式(I-a)(例如,(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))或(I-b)(例如,式(I-b-1))的一些实施例中,X^a是CH。

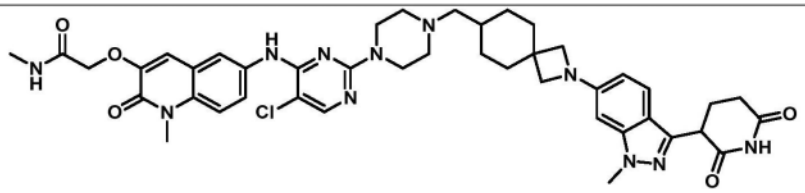
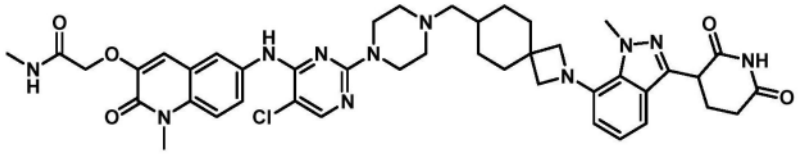
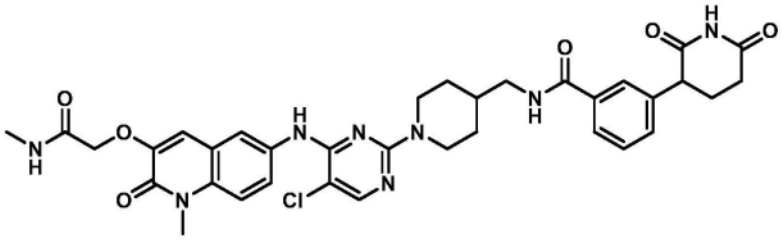
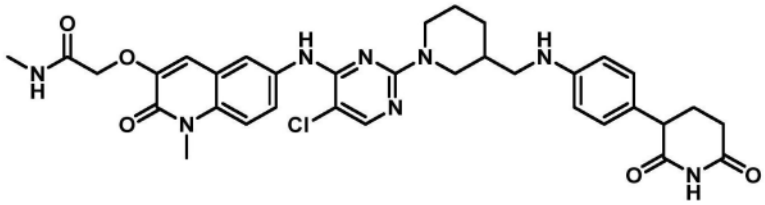
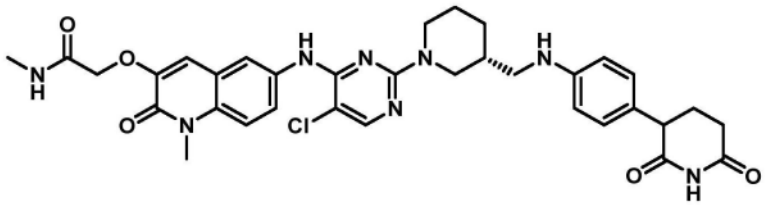
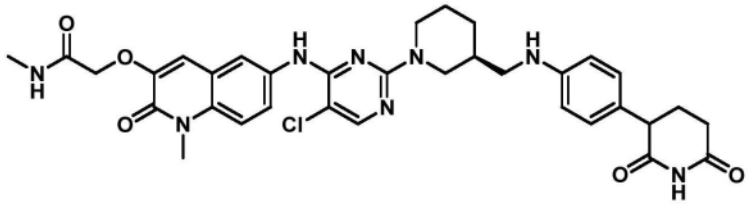
[0489] 在一些实施例中,化合物选自由以下组成的组:表C1中的化合物或其药学上可接受的盐。

[0490] 表C1

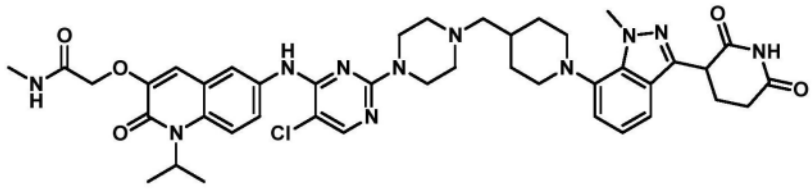
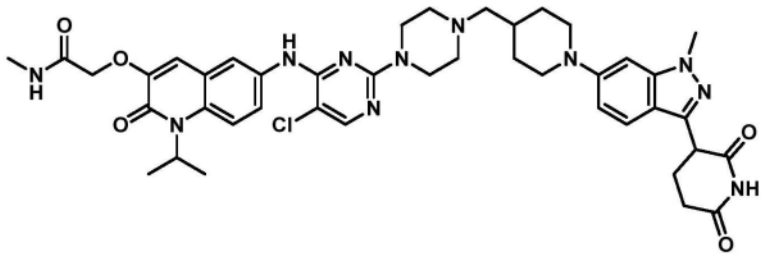
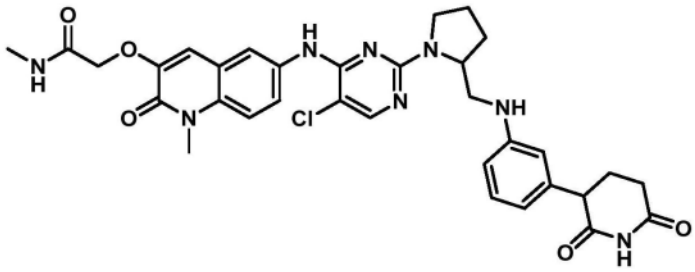
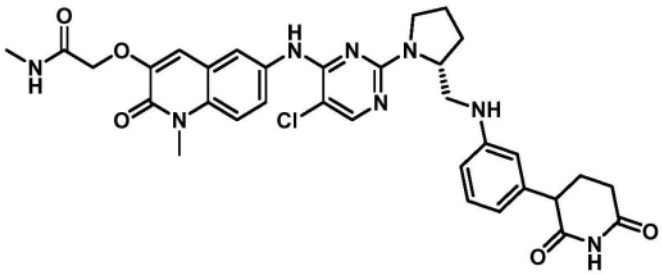
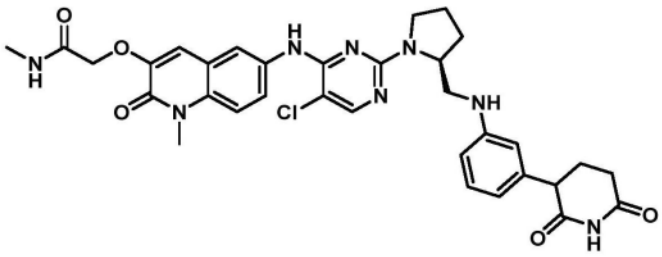
[0491]

编号	化合物结构
101	
102	
103	

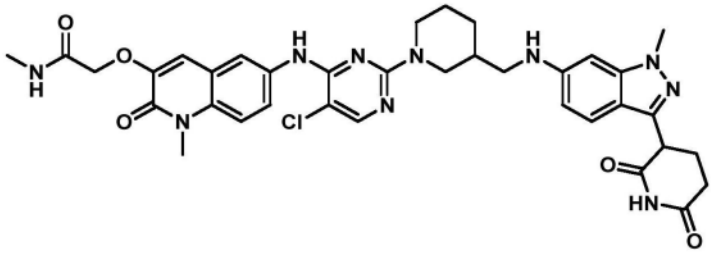
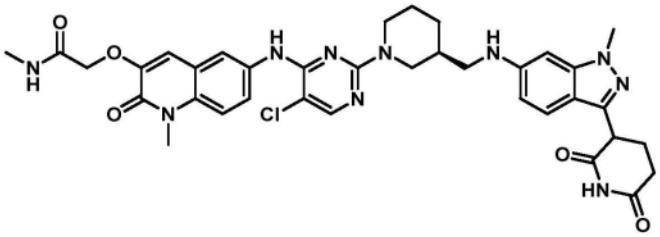
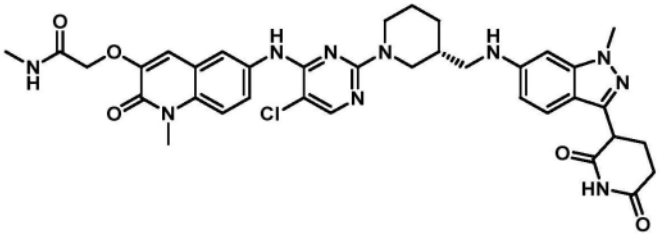
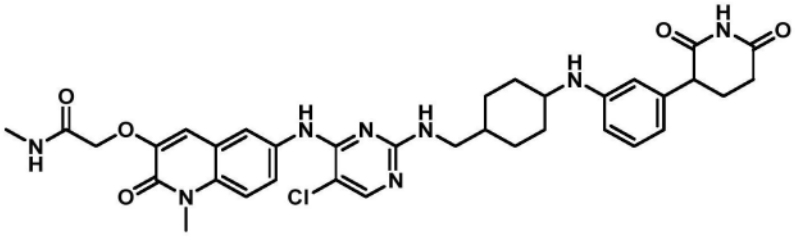
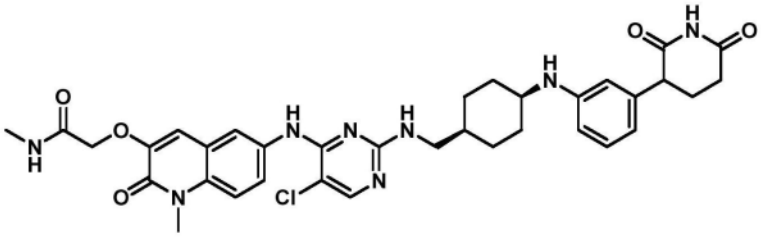
[0492]

编号	化合物结构
	
104	
105	
106	
106a	
106b	

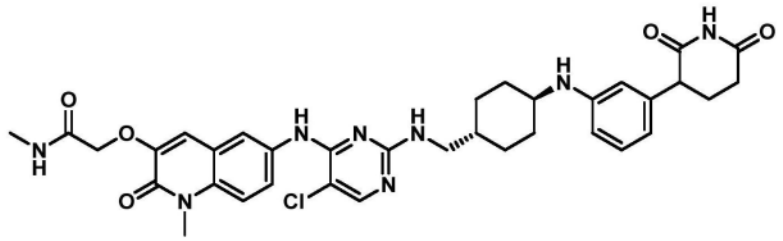
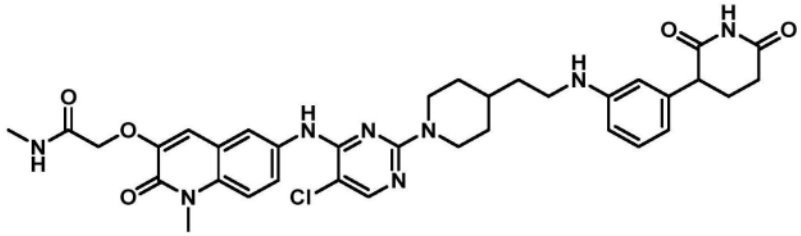
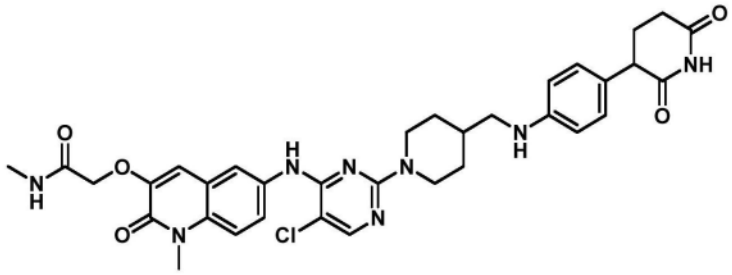
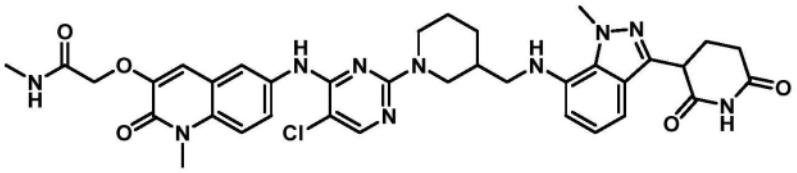
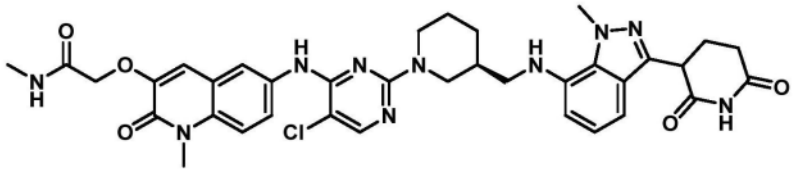
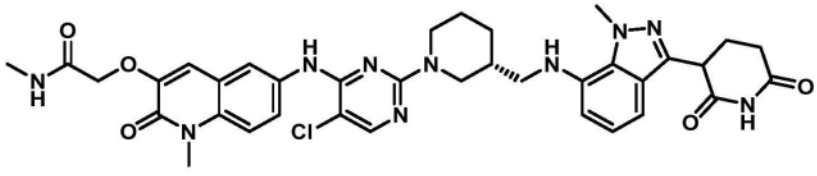
[0493]

编号	化合物结构
107	
108	
260	
260a	
260b	

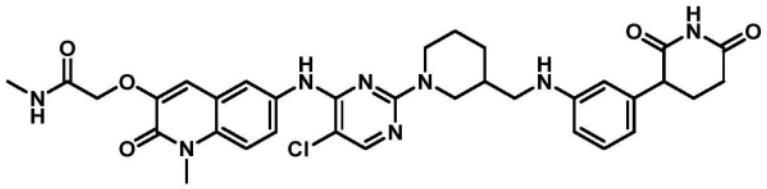
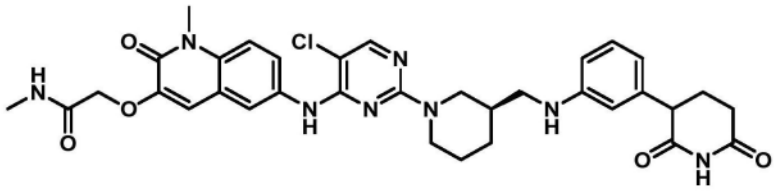
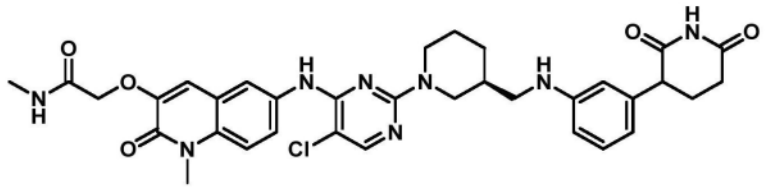
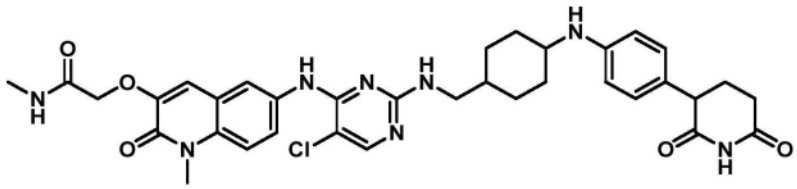
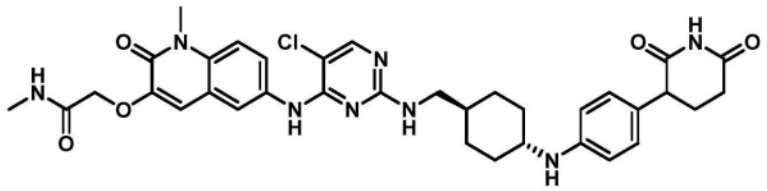
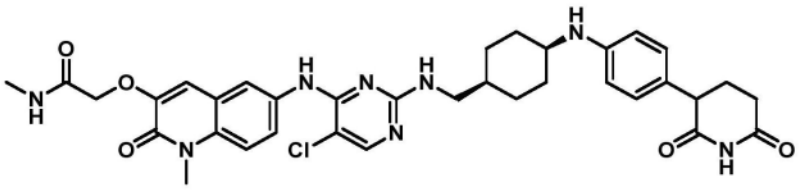
[0494]

编号	化合物结构
261	
261a	
261b	
262	
262a	

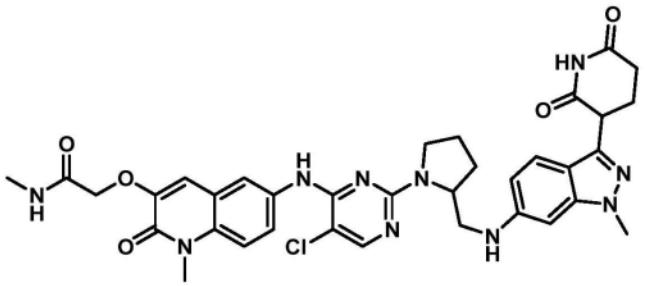
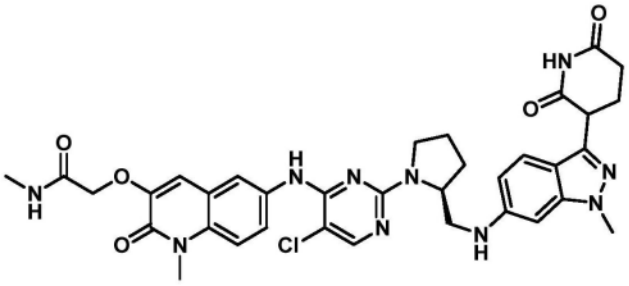
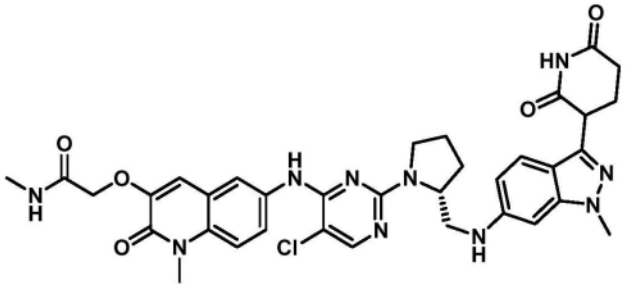
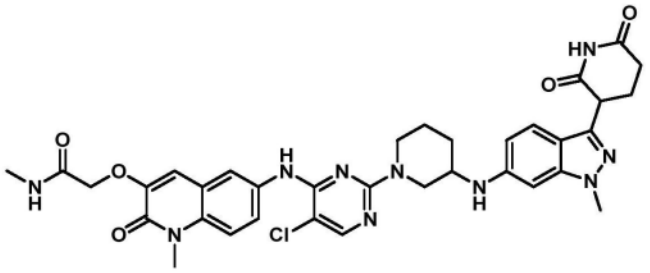
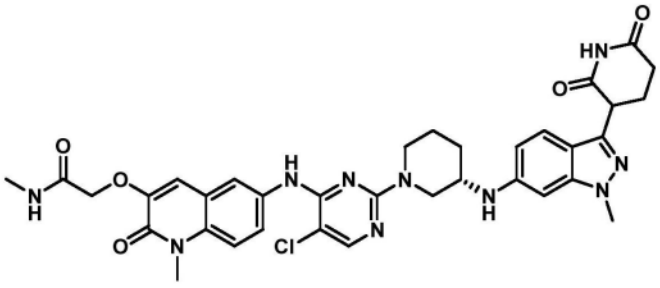
[0495]

编号	化合物结构
262b	
263	
265	
266	
266a	
266b	

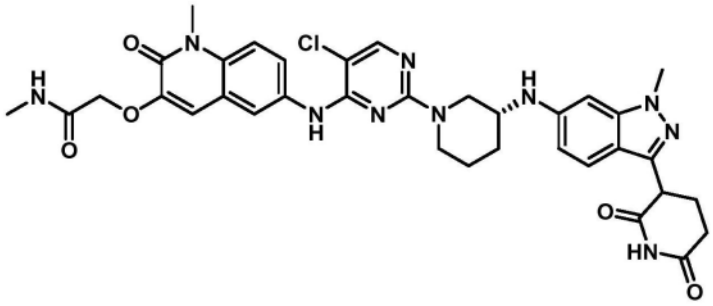
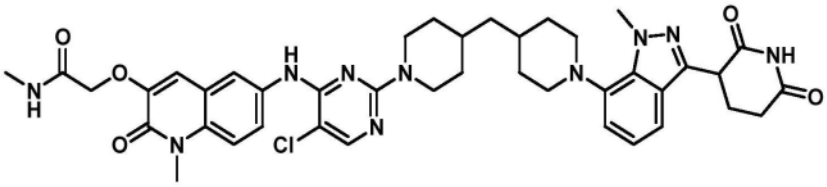
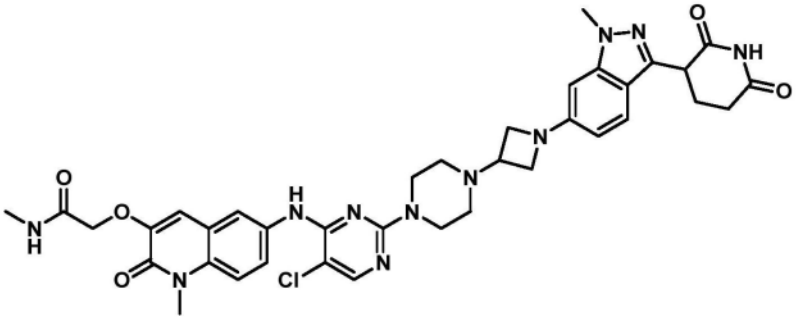
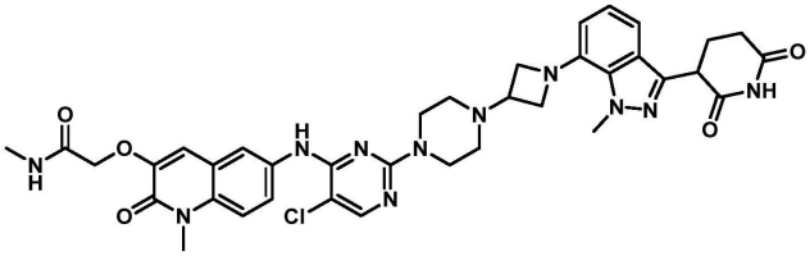
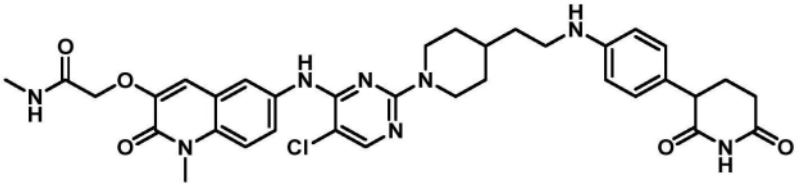
[0496]

编号	化合物结构
275	
275a	
275b	
277	
277a	
277b	

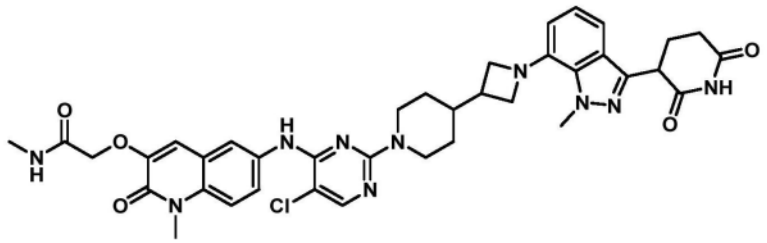
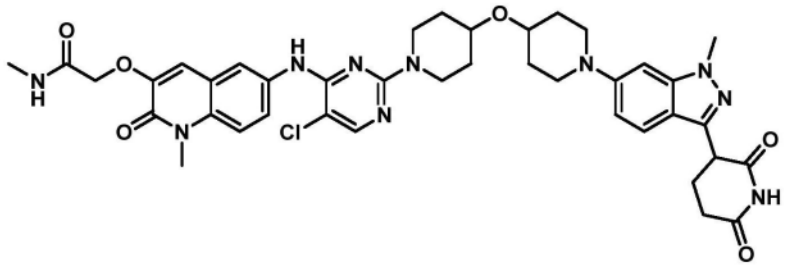
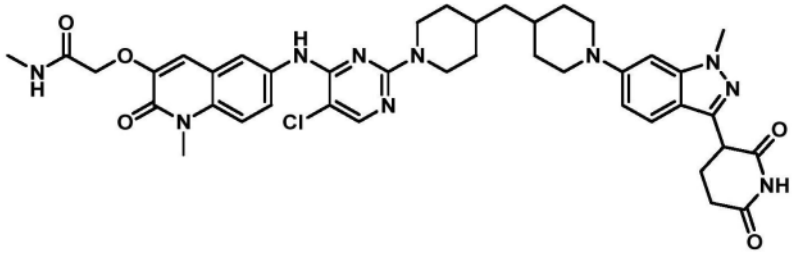
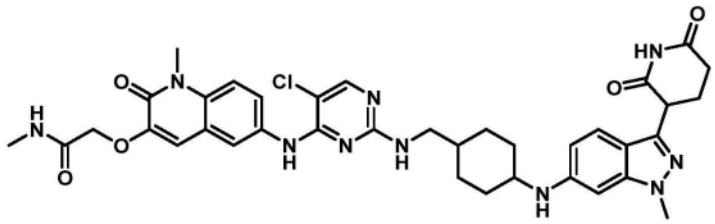
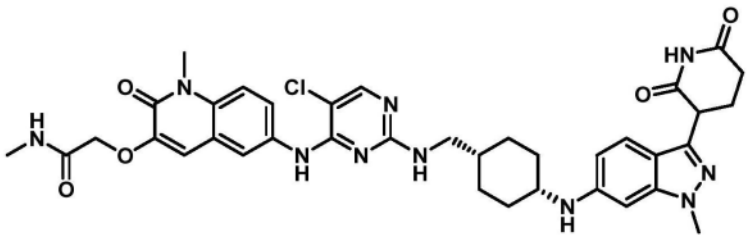
[0497]

编号	化合物结构
279	
279a	
279b	
280	
280a	

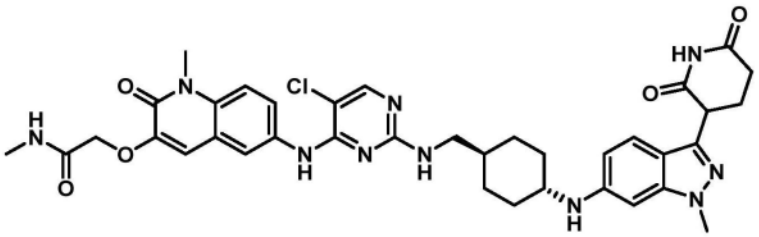
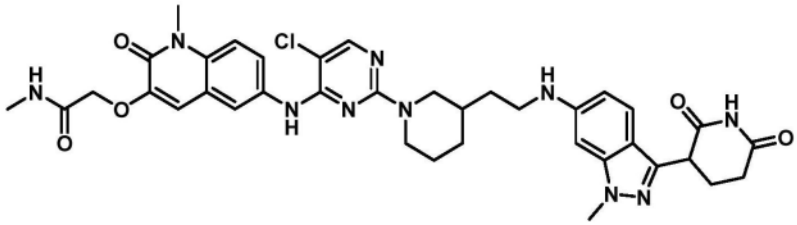
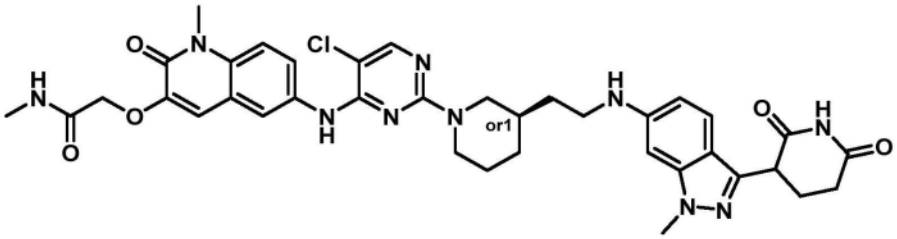
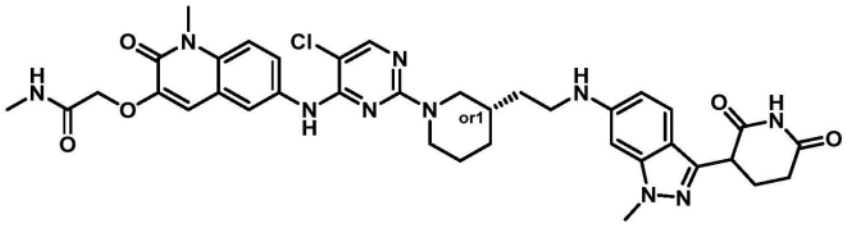
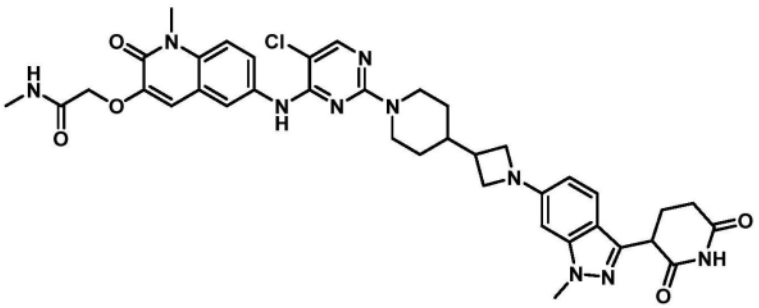
[0498]

编号	化合物结构
280b	
281	
282	
283	
284	

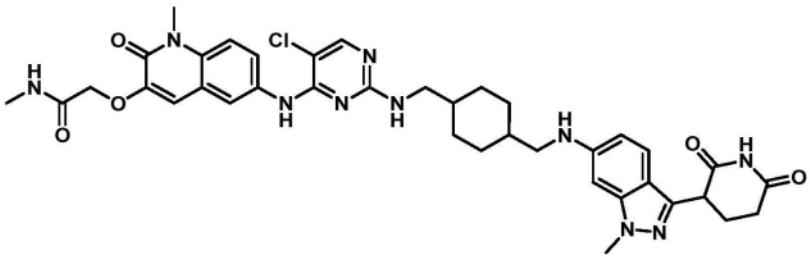
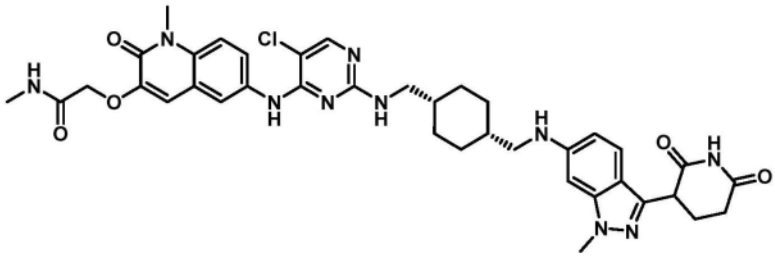
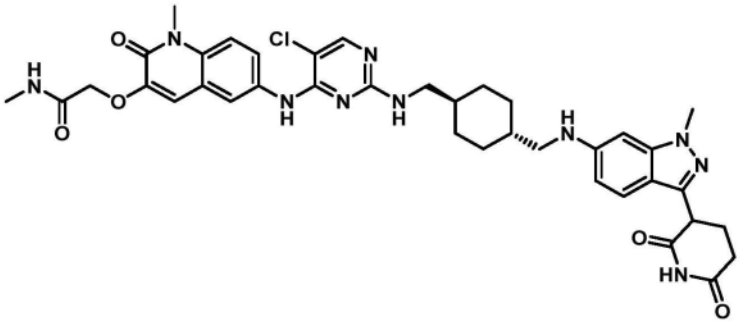
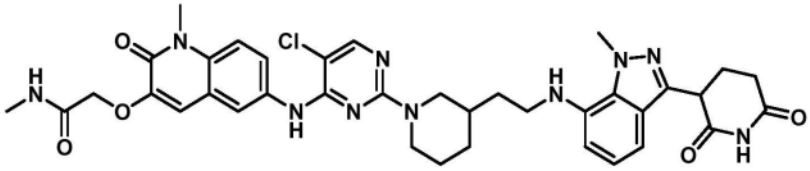
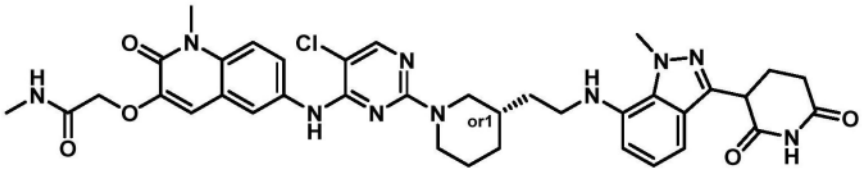
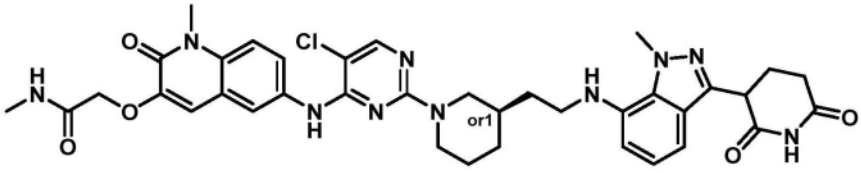
[0499]

编号	化合物结构
286	
287	
288	
289	
289a	

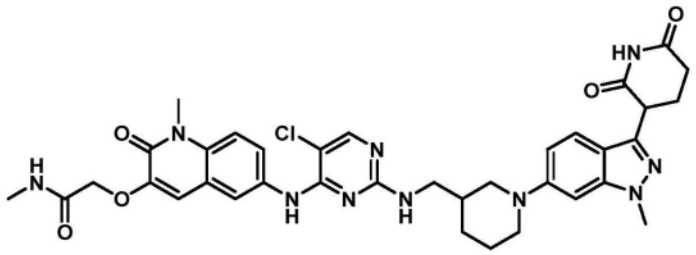
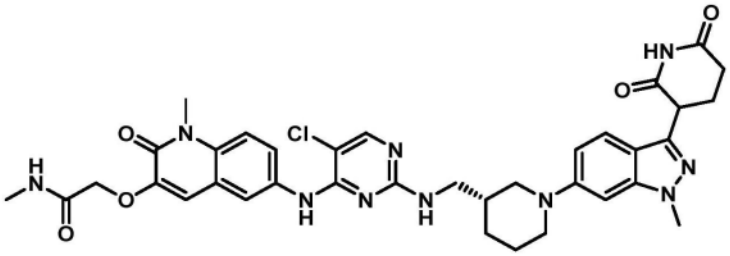
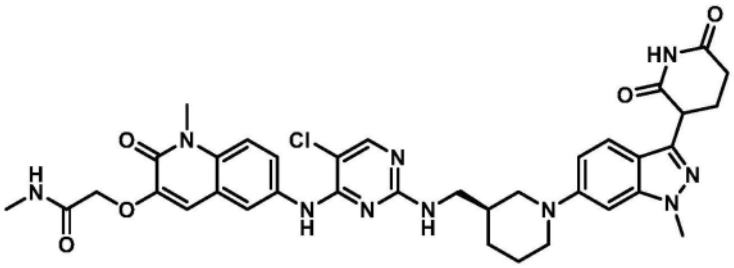
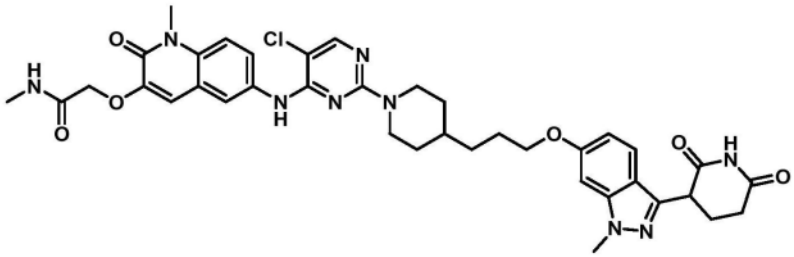
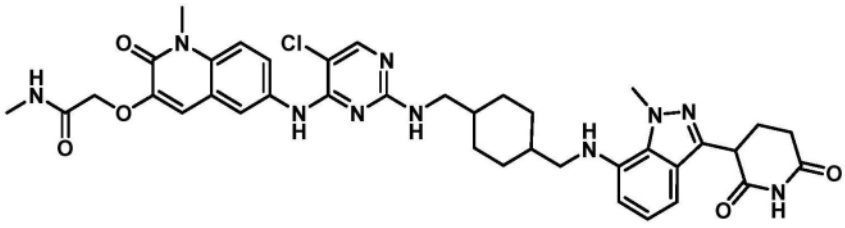
[0500]

编号	化合物结构
289b	
290	
290a	
290b	
292	

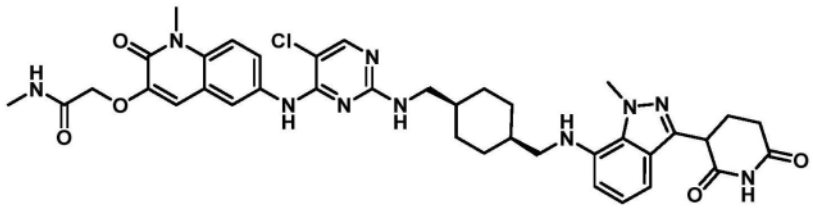
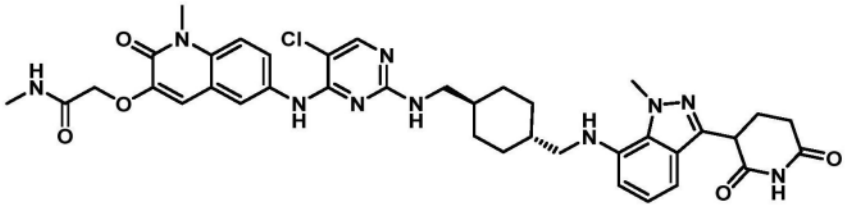
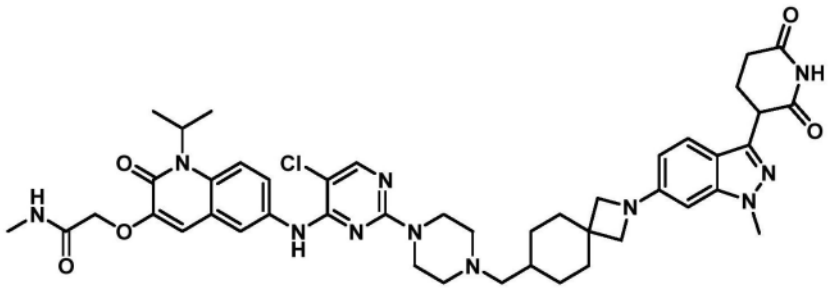
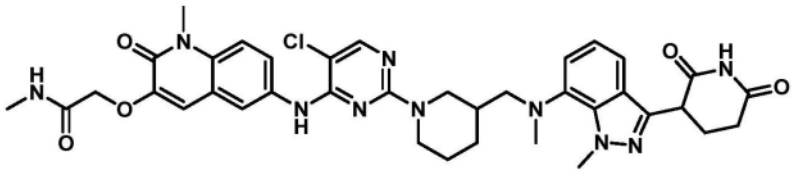
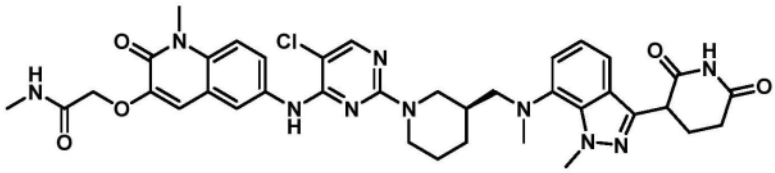
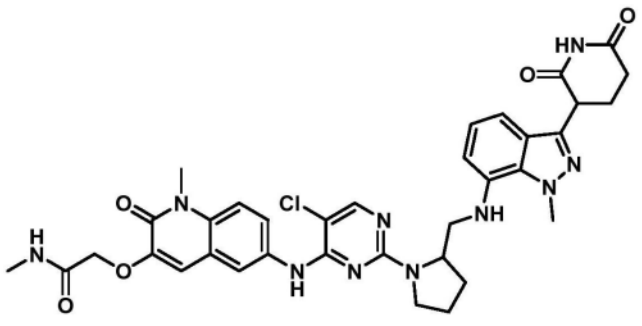
[0501]

编号	化合物结构
293	
293a	
293b	
294	
294a	
294b	

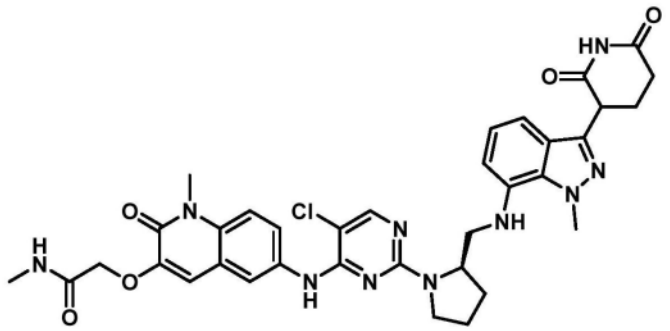
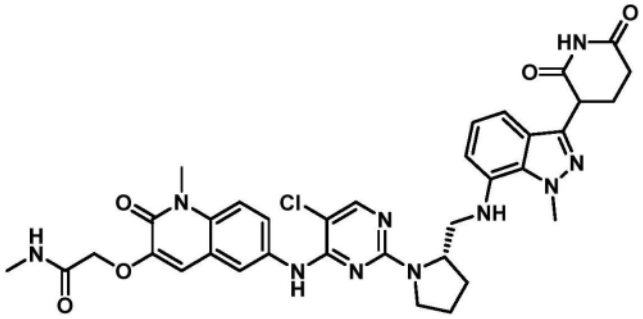
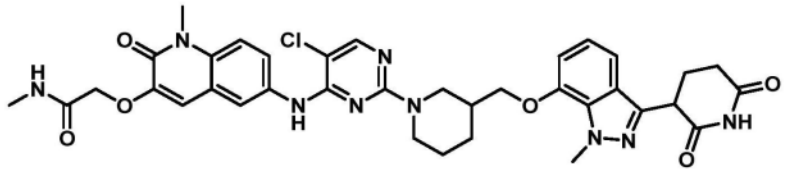
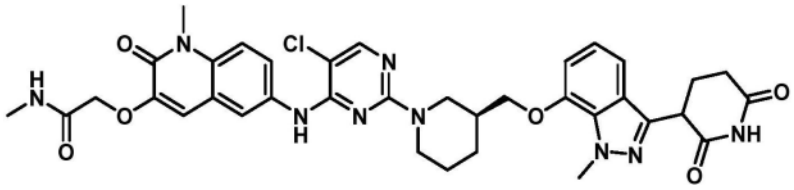
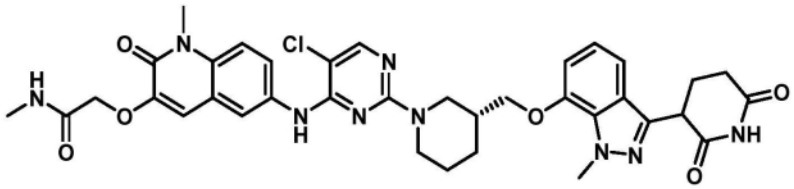
[0502]

编号	化合物结构
295	
295a	
295b	
296	
297	

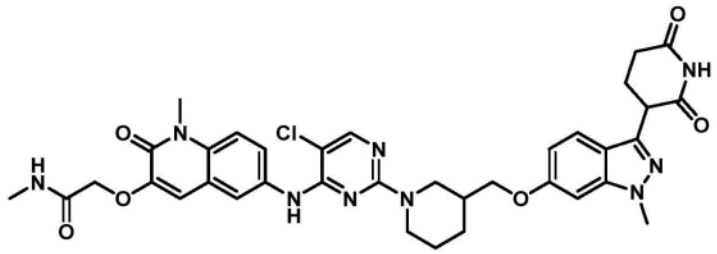
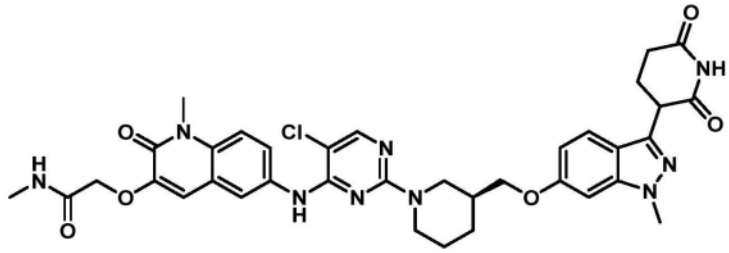
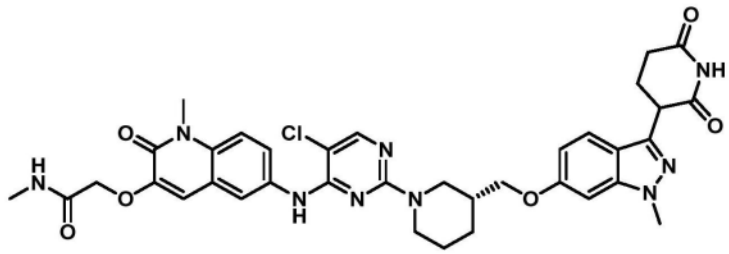
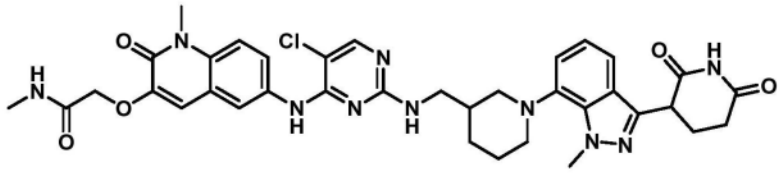
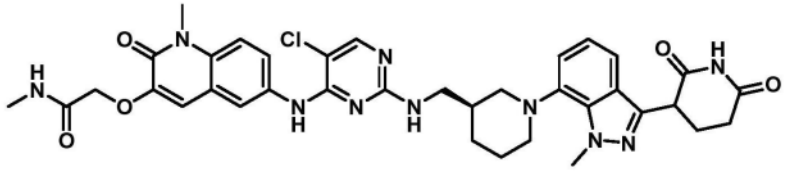
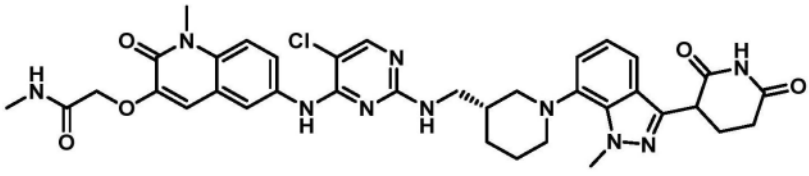
[0503]

编号	化合物结构
297a	
297b	
298	
299	
299a	
300	

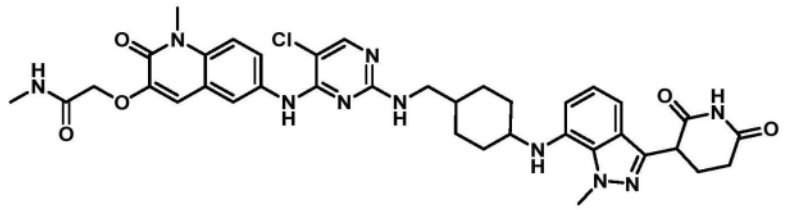
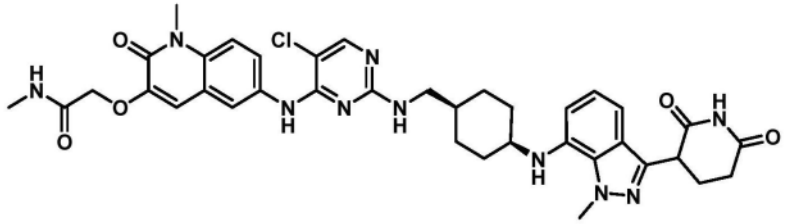
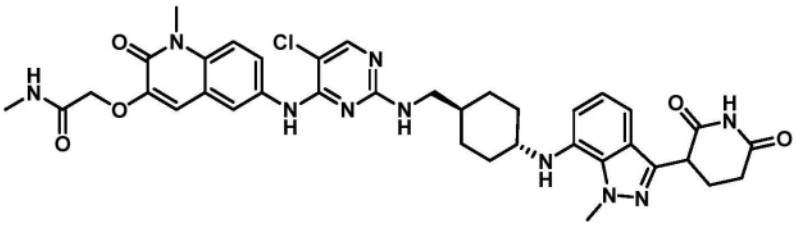
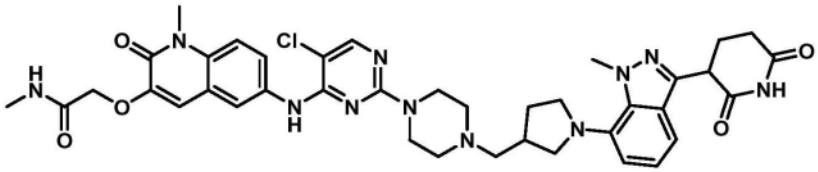
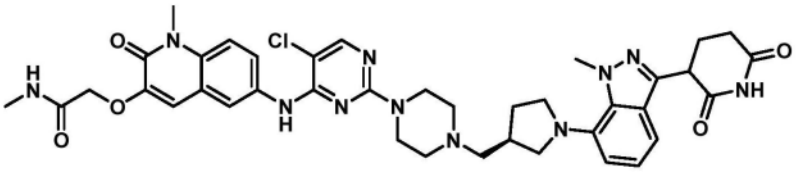
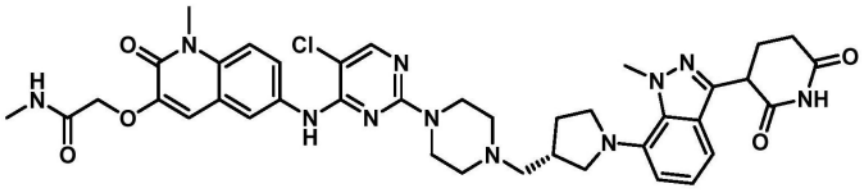
[0504]

编号	化合物结构
300a	
300b	
301	
301a	
301b	

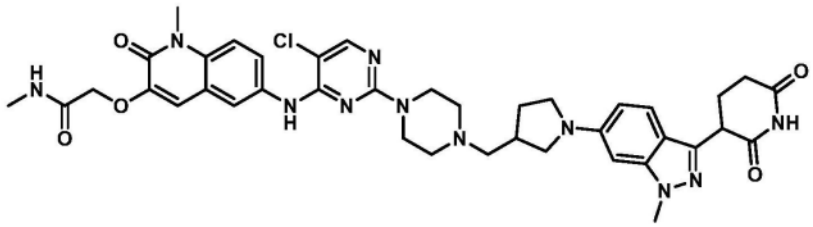
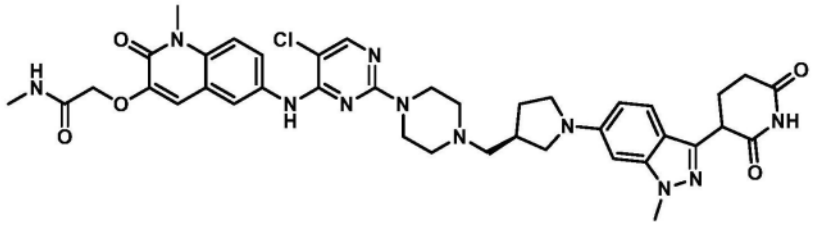
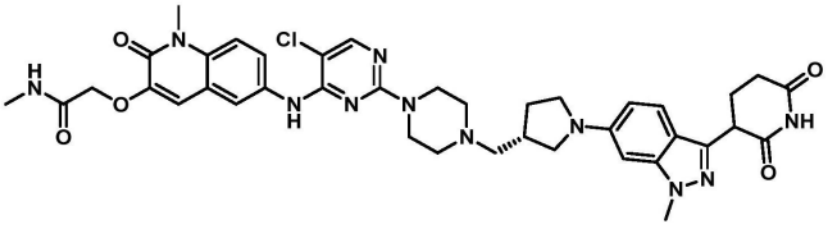
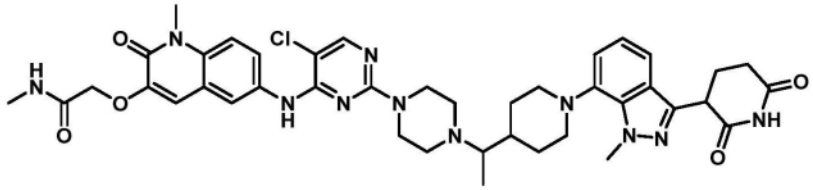
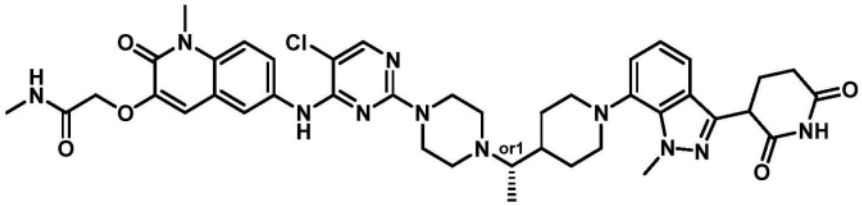
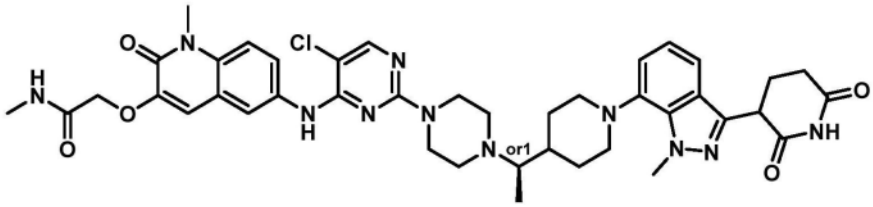
[0505]

编号	化合物结构
302	
302a	
302b	
303	
303a	
303b	

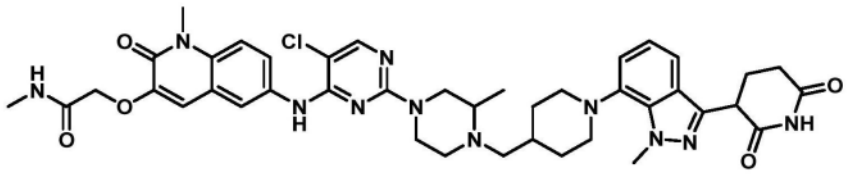
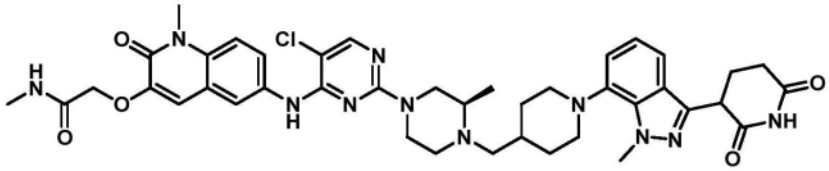
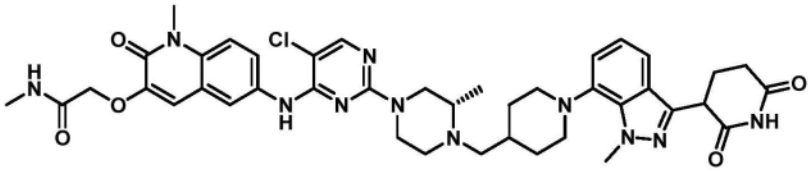
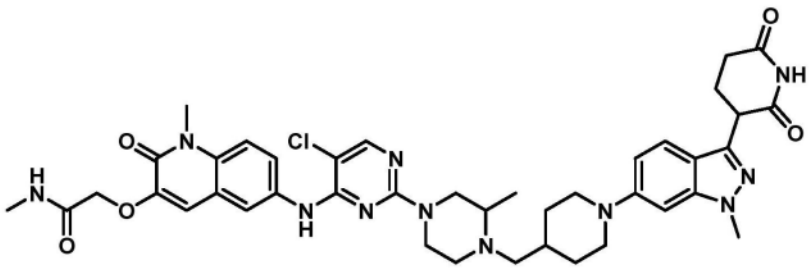
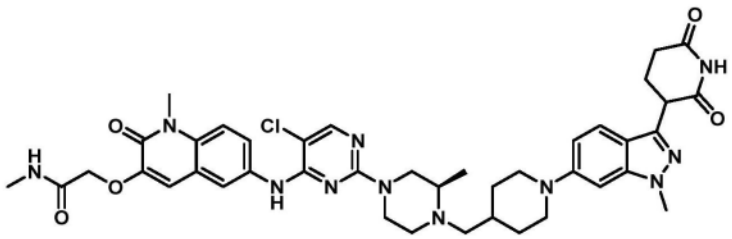
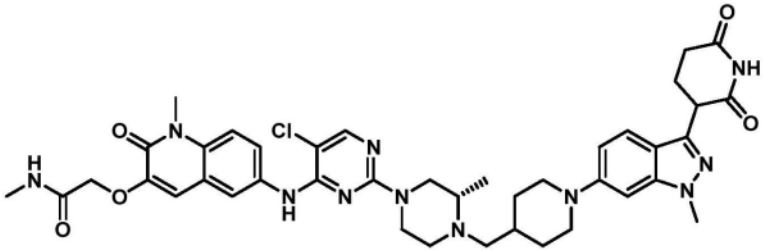
[0506]

编号	化合物结构
304	
304a	
304b	
305	
305a	
305b	

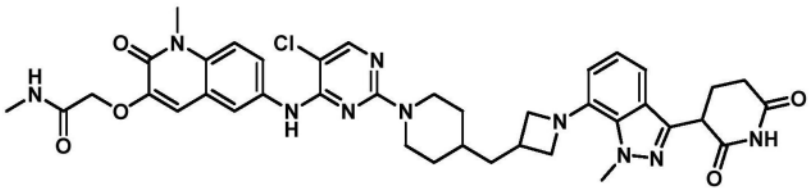
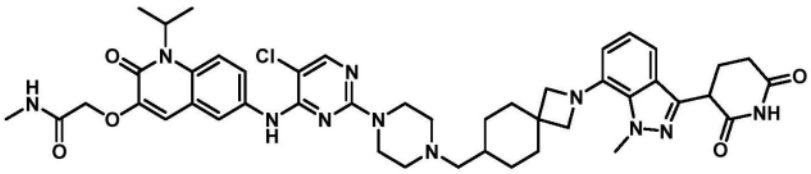
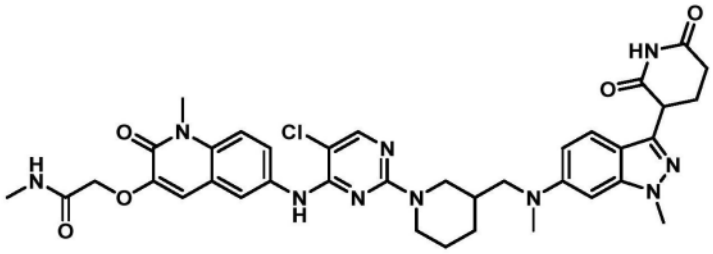
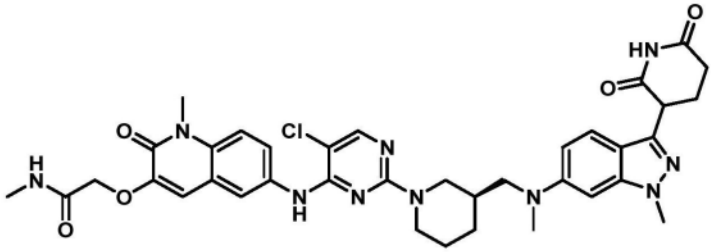
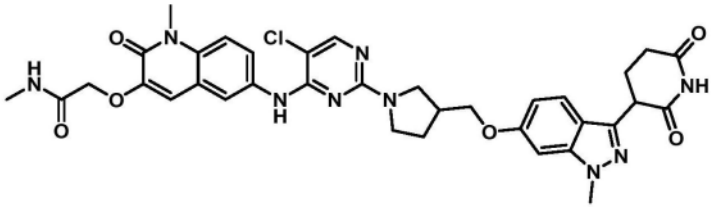
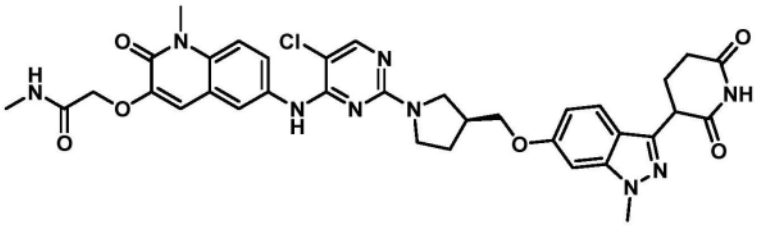
[0507]

编号	化合物结构
306	
306a	
306b	
307	
307a	
307b	

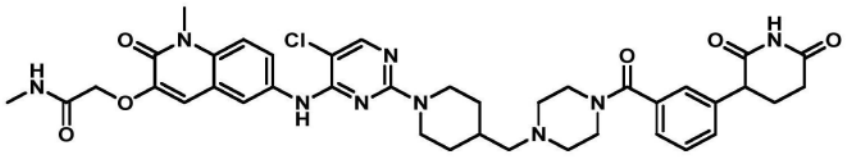
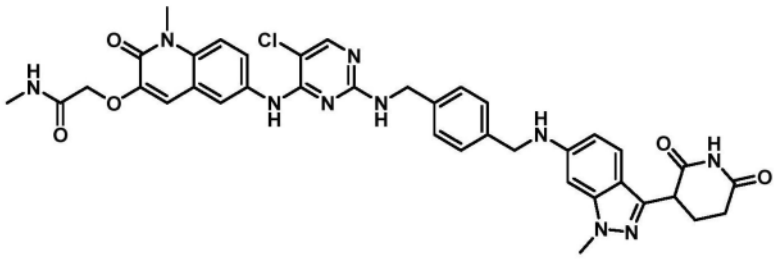
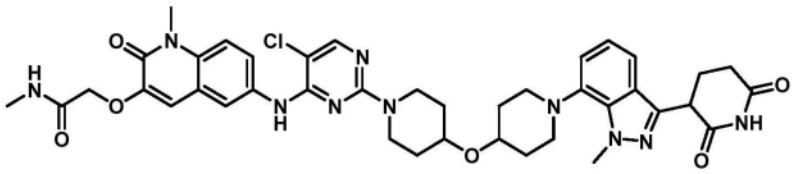
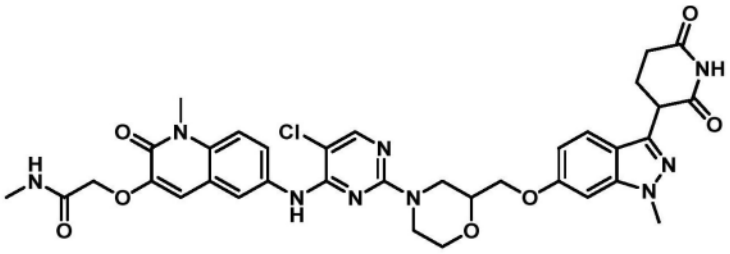
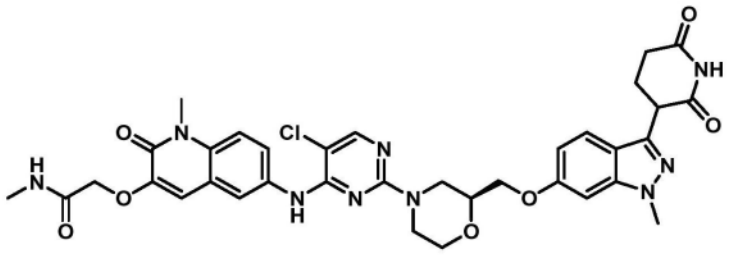
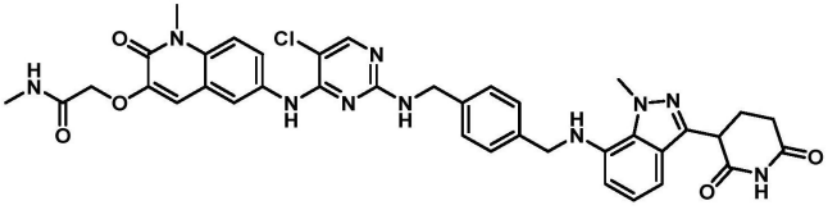
[0508]

编号	化合物结构
308	
308a	
308b	
309	
309a	
309b	

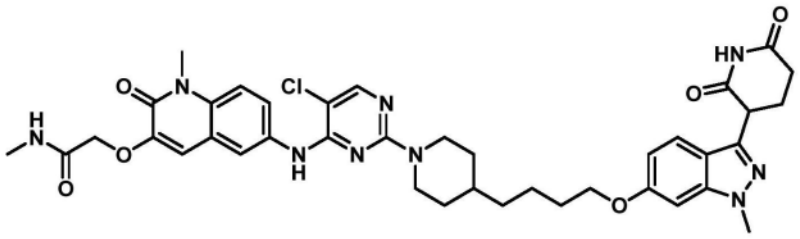
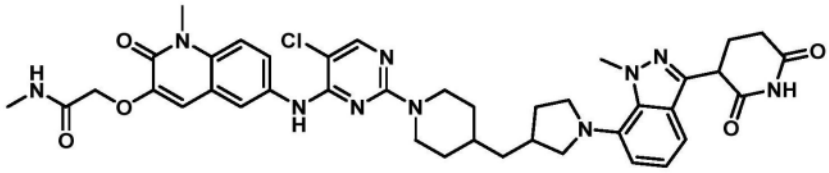
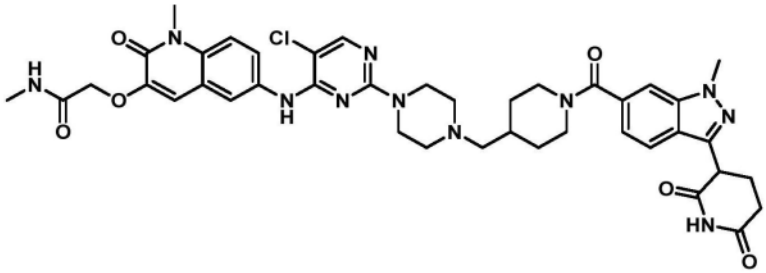
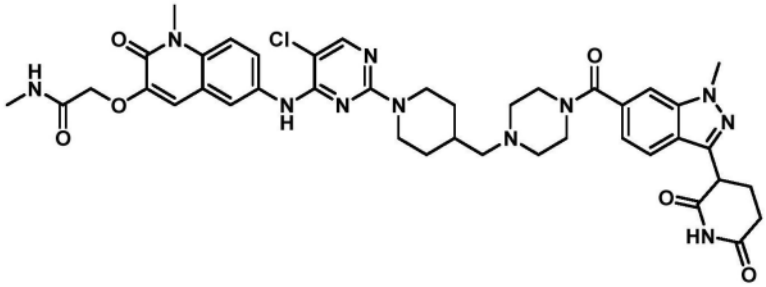
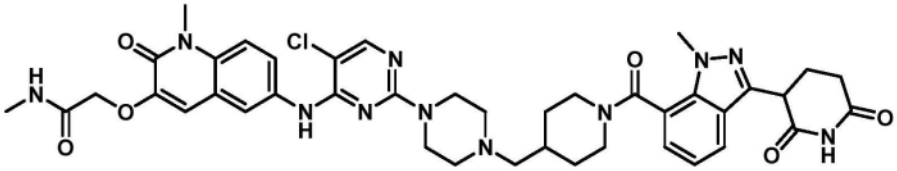
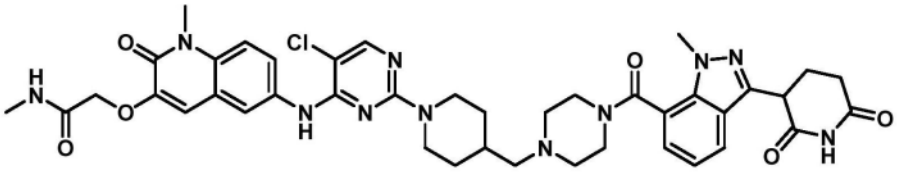
[0509]

编号	化合物结构
310	
311	
312	
312a	
313	
313a	

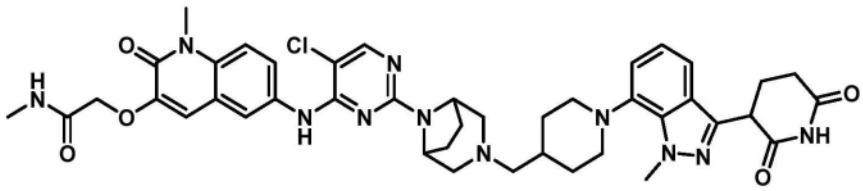
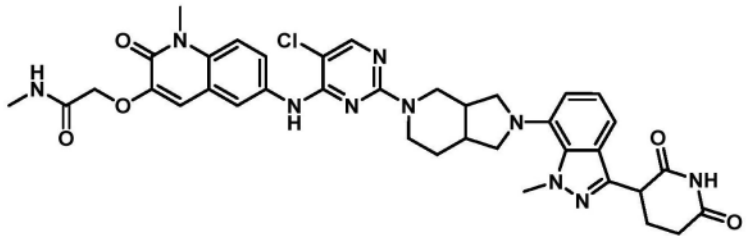
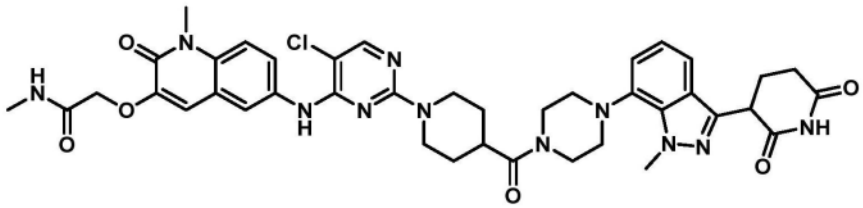
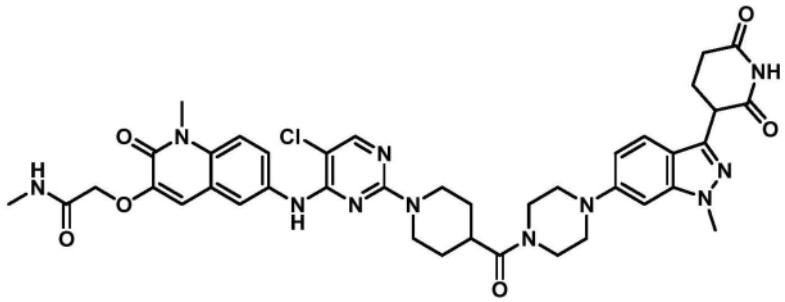
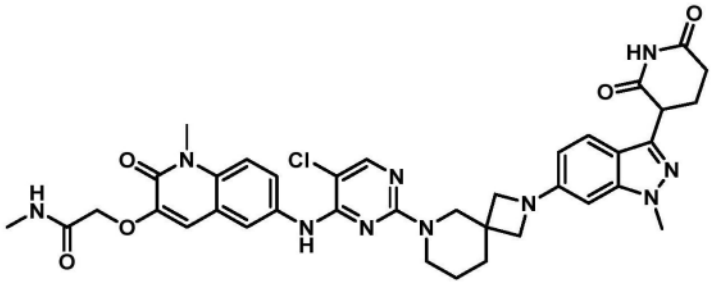
[0510]

编号	化合物结构
314	
315	
316	
317	
317a	
318	

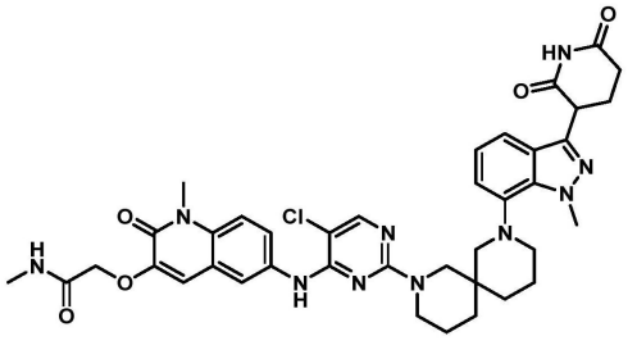
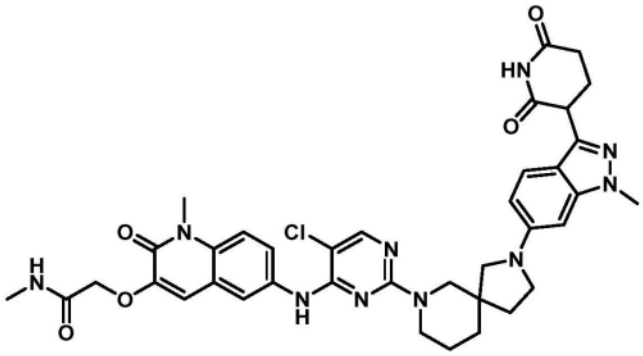
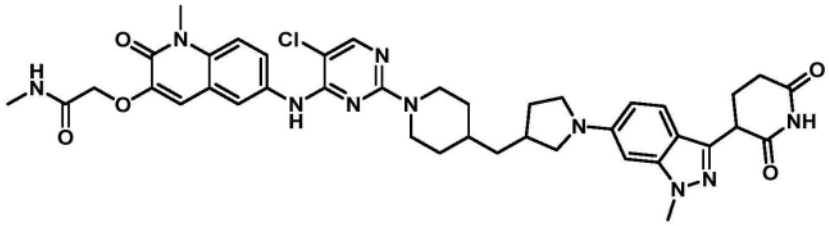
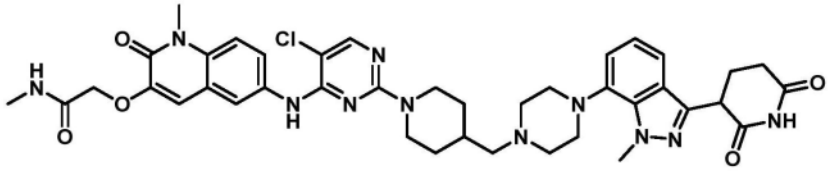
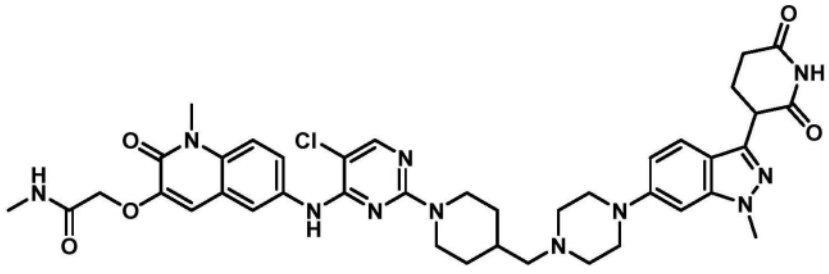
[0511]

编号	化合物结构
319	
320	
321	
322	
323	
324	

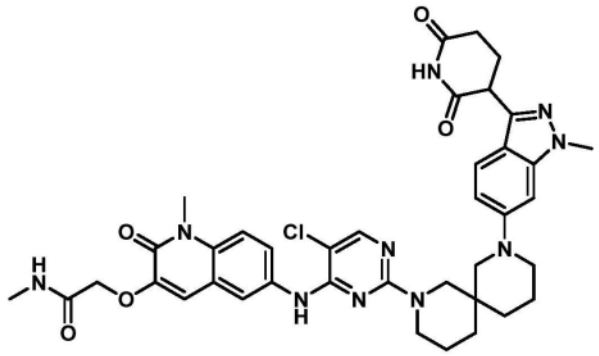
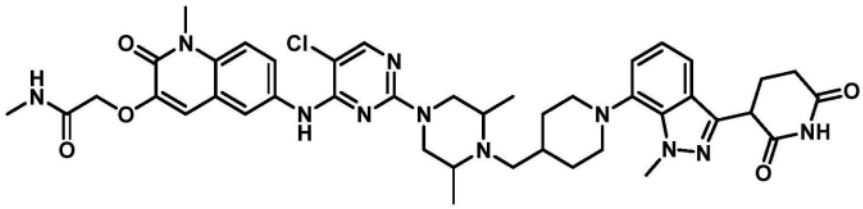
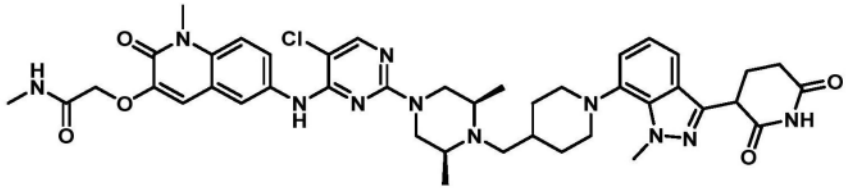
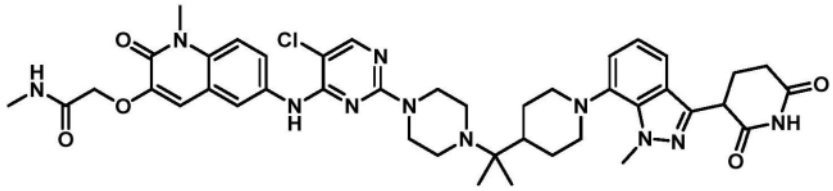
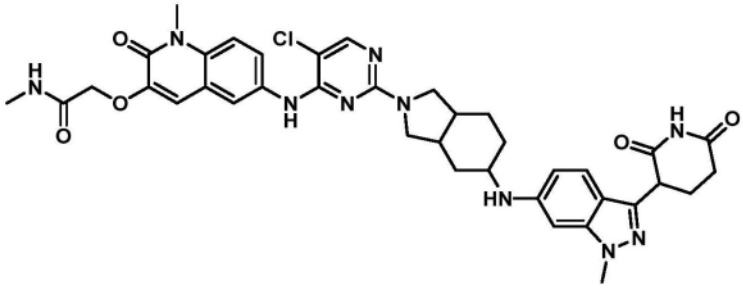
[0512]

编号	化合物结构
325	
326	
327	
328	
329	

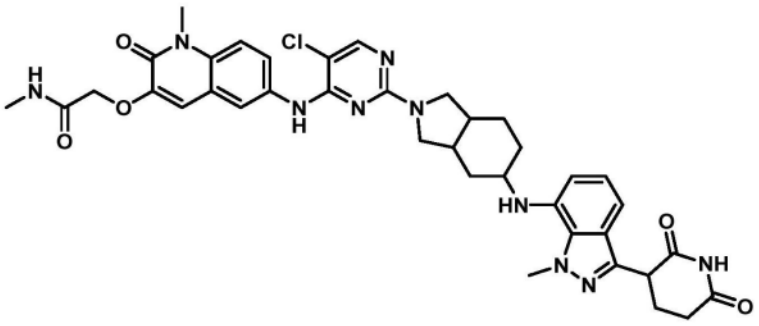
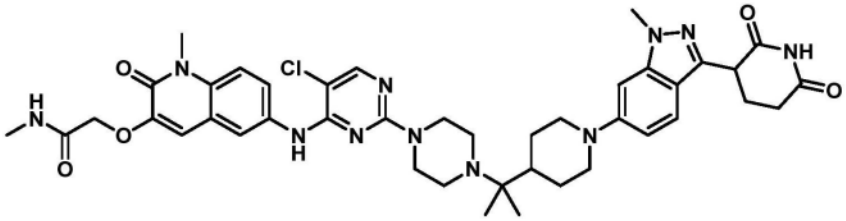
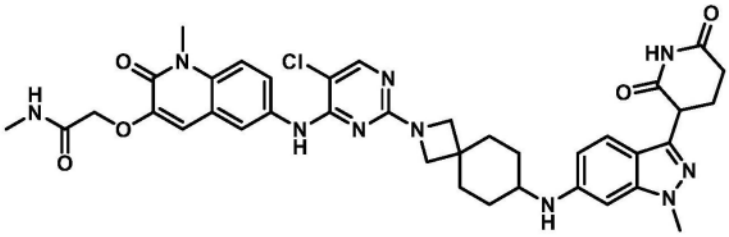
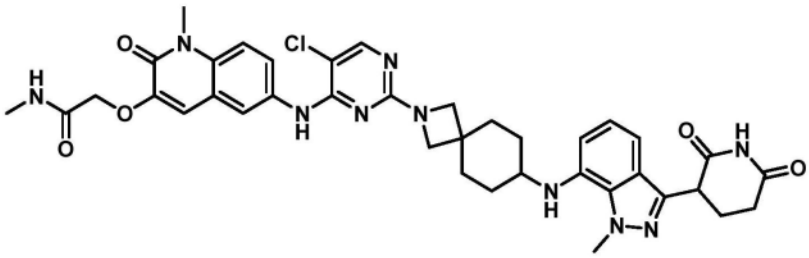
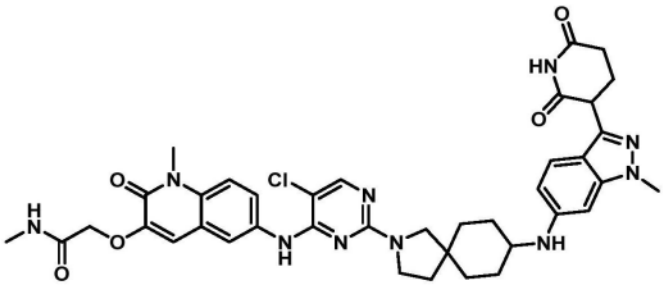
[0513]

编号	化合物结构
330	
331	
332	
333	
334	

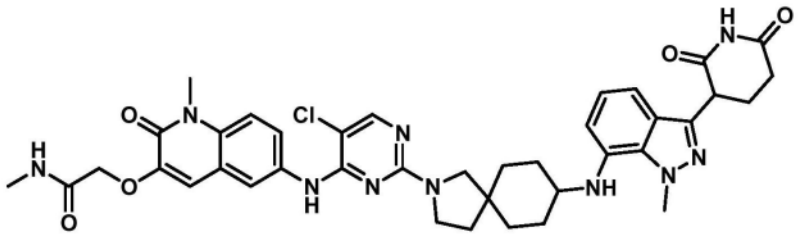
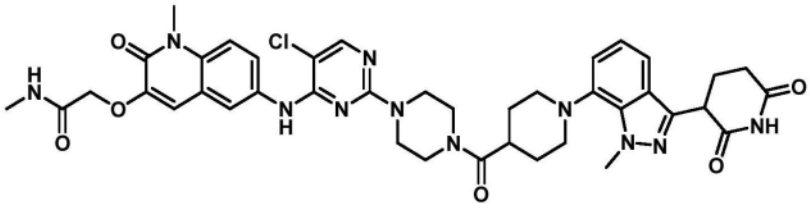
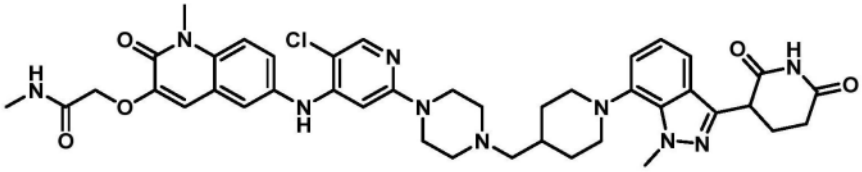
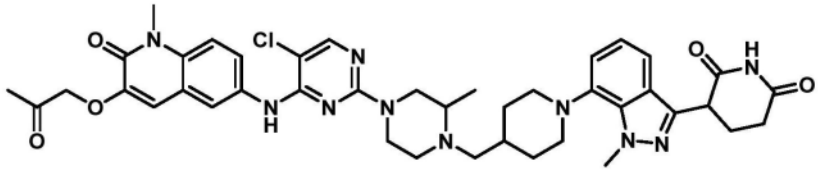
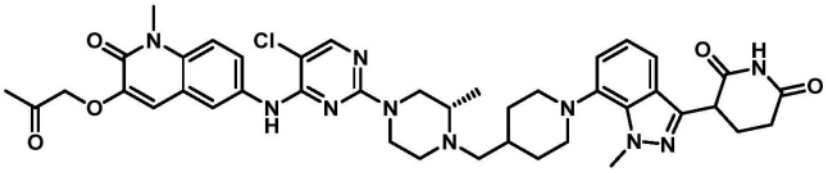
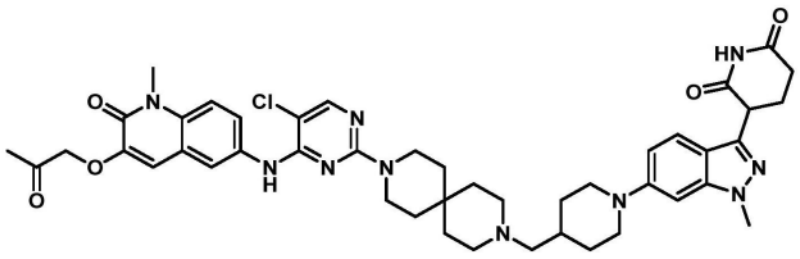
[0514]

编号	化合物结构
335	
336	
336a	
337	
338	

[0515]

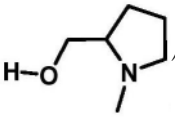
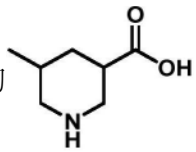
编号	化合物结构
339	
340	
341	
342	
343	

[0516]

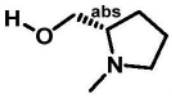
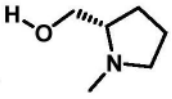
编号	化合物结构
344	
345	
346	
347	
347a	
348	

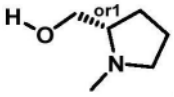
[0517] 在表C1的某些化合物中,一个或多个立体异构中心用“V3000增强立体化学符号”表示(参见:support.collaborativedrug.com/hc/en-us/articles/360020872171-Advanced-Stereochemistry-Registration-Atropisomers-Mixtures-Unknowns-and-Non-Tetrahedral-Chi rality,访问日期:2022年12月23日,以及Accelrys Chemical Representation Guide[Accelrys化学表示指南],Accelrys Software Inc.[Accelrys软件公司],2014,其各自通过援引以其全文并入本文)。使用此立体化学符号,某些立体异构

中心用“abs”、“&x”、或“orx”表示,其中x是整数(例如,1或2)。为避免疑问,表C1中的立体化学符号具有以下含义:

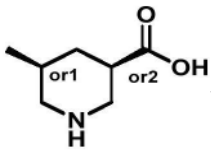
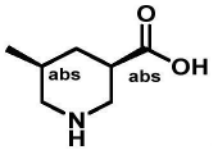
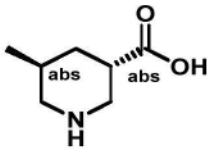
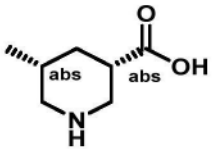
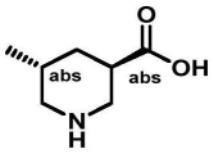
[0518] (1)当立体异构中心(例如,立体异构碳)在结构式中用“平”键表示(即,立体异构中心处的任何化学键均未用楔形或破折号表示)时,所述立体异构中心中的每一个都可以独立地采用(R)-或(S)-构型。例如,结构代表(S)-(1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇、(R)-(1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇或其混合物。作为另一个非限制性实例,结构代表:(3S,5S)-5-甲基哌啶-3-甲酸;(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-甲酸;(3S,5R)-5-甲基哌啶-3-甲酸;(3R,5R)-5-甲基哌啶-3-甲酸;或其混合物。

[0519] 当一个或多个立体异构中心用楔形和破折号表示时,使用以下符号:

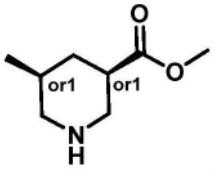
[0520] (2)当用“abs”表示立体异构中心或未用增强立体化学符号(例如,“abs”、“&x”或“orx”)表示立体异构中心时,立体异构中心具有结构式所示的绝对构型。例如,结构和两者均是指(S)-(1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇。

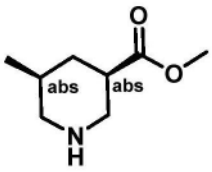
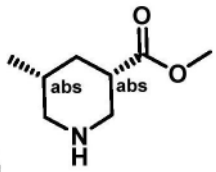
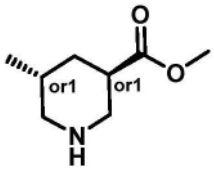
[0521] (3)当结构式中的立体异构中心用“orx”表示时,立体异构中心已被拆分,但立体异构中心的构型尚未确定。例如,结构是指选自由以下组成的组的立体异构体:(S)-(1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇和(R)-(1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇。

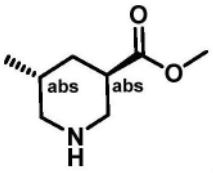
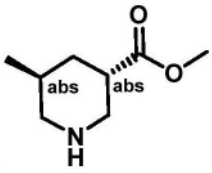
[0522] (4)当结构式中的两个或更多个立体异构中心用“orx”表示时,这些立体异构中心中的每一个都已被拆分,但所述立体异构中心处的构型尚未确定。特别地:

[0523] a.对于结构式中用“orx”表示的任何一对立体异构中心,当符号中的数值部分不同时(例如,两个立体异构中心分别用“or1”和“or2”表示),每个立体异构中心独立地根据定义(3)(参见上文)定义。例如,结构是指选自由以下组成的组的一种立体异构体:、、、和。

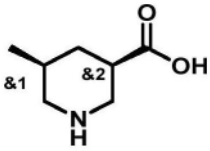
[0524] b.对于结构式中用“orx”表示的任何一对立体异构中心,当符号中的数值部分相同时(例如,两个立体异构中心各自用“or1”表示),结构式是指在这些立体异构中心具有相对立体化学的一种立体异构体,如结构式所示,但这些立体异构中心的绝对构型

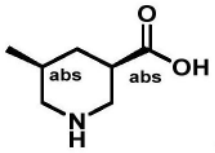
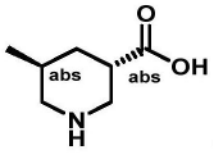
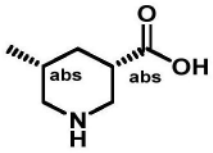
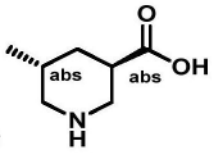
尚未确定。例如,结构  是指以下两种“顺式(syn)”立体异构体中的一种:

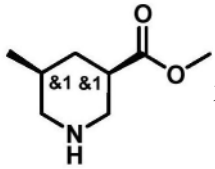
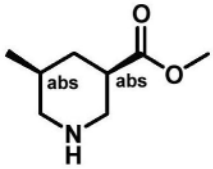
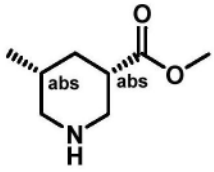
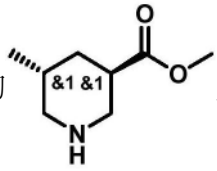
 或  。作为另一个实例,结构  是指以下“反式(anti)”立体异构体中的一种:

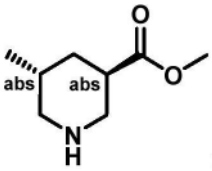
 或  。

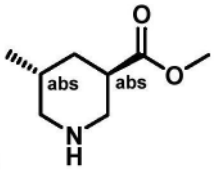
[0525] (5)当结构式中两个或更多个立体异构中心用“&x”表示时,结构式是指在所述立体异构中心处构型不同的立体异构体的混合物。特别地:

[0526] a.对于结构式中用“&x”表示的任何一对立体异构中心,当符号中的数值部分不同时(例如,两个立体异构中心分别用“&1”和“&2”表示),结构式是指这两个立体异构中心的立体异构体的混合物,其中每个立体异构中心处的构型可以彼此独立地变化。例如,结构  是指四种立体异构体的混合物:

 、  、  、和  。

[0527] b.对于结构式中用“&x”表示的任何一对立体异构中心,当符号中的数值部分相同时(例如,两个立体异构中心各自用“&1”表示),结构式是指这两个或更多个立体异构中心的立体异构体的混合物,其中相对构型如结构式所示。例如,结构  是指以下“顺式(syn)”立体异构体的混合物:  和  。作为另一个实例,结构  是指以下“反式(anti)”立体异构体的混合物:



和


。

[0528] 具有式(I-aa)(例如,式(I-a))的示例性化合物包括化合物:101、102、103、104、107、108、281、287、288、298、305、305a、305b、306、306a、306b、307、307a、307b、308、308a、308b、309、309a、309b、310、311、316、320、321、322、323、324、325、327、328、332、333、334、336、336a、337、340、345、和346(如表C1中所示的)或其药学上可接受的盐。

[0529] 具有式(I-aa-1)(例如,式(I-a-1))的示例性化合物包括化合物:101、102、107、108、281、288、305、305a、305b、306、306a、306b、307、307a、307b、308、308a、308b、309、309a、309b、310、320、332、333、334、336、336a、337、340、和346(如表C1中所示的)或其药学上可接受的盐。

[0530] 具有式(I-aa-2)(例如,式(I-a-2))的示例性化合物包括化合物:101、102、107、108、281、288、307、307a、307b、308、308a、308b、309、309a、309b、333、334、336、336a、337、340、和346(如表C1中所示的)或其药学上可接受的盐。

[0531] 具有式(I-aa-3)(例如,式(I-a-3))的示例性化合物包括化合物:103、104、298、311、和325(如表C1中所示的)或其药学上可接受的盐。

[0532] 具有式(I-aa-4)(例如,式(I-a-4))的示例性化合物包括化合物:327、328、和345(如表C1中所示的)或其药学上可接受的盐。

[0533] 具有式(I-bb)(例如,式(I-b))的示例性化合物包括化合物:261、261a、261b、266、266a、266b、279、279a、279b、280、280a、280b、299、299a、300、300a、300b、301、301a、301b、302、302a、302b、312、312a、313、313a、317、317a、338、339、341、342、343、和344。

[0534] 具有式(I-bb-1)(例如,式(I-b-1))的示例性化合物包括化合物:280、280a、280b、338、339、341、342、343、和344(如表C1中所示的)或其药学上可接受的盐。

[0535] 具有式(I-bb-2)(例如,式(I-b-2))的示例性化合物包括化合物:341和342(如表C1中所示的)或其药学上可接受的盐。

[0536] 在一些实施例中,化合物选自由以下组成的组:表C2中的化合物或其药学上可接受的盐。

[0537] 表C2

[0538]

化合物编号	化合物名称
101	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
102	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
103	2-((6-((5-氯-2-(4-((2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺

[0539]

化合物编号	化合物名称
104	2-((6-((5-氯-2-(4-((2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
105	N-((1-(5-氯-4-((1-甲基-3-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰胺
106	2-[[6-[[5-氯-2-[3-[[4-(2,6-二氧代-3-哌啶基)苯胺基]甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺
106a	2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
106b	2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
107	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
108	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
260	2-[[6-[[5-氯-2-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)苯胺基]甲基]吡咯烷-1-基]嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺
260a	2-((6-((5-氯-2-((2R)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
260b	2-((6-((5-氯-2-((2S)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
261	2-[[6-[[5-氯-2-[3-[[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺
261a	2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
261b	2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺

[0540]

化合物编号	化合物名称
262	2-[[6-[[5-氯-2-[[4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)苯胺基]环己基]甲基氨基]嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺
262a	2-((6-((5-氯-2-((((1s,4s)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
262b	2-((6-((5-氯-2-((((1r,4r)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
263	2-((6-((5-氯-2-(4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
265	2-((6-((5-氯-2-(4-(((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
266	2-[[6-[[5-氯-2-[3-[[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺
266a	2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
266b	2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
275	2-[[6-[[5-氯-2-[3-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)苯胺基]甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺
275a	2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
275b	2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
277	2-[[6-[[5-氯-2-[[4-[4-(2,6-二氧代-3-哌啶基)苯胺基]环己基]甲基氨基]嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺
277a	2-((6-((5-氯-2-((((1r,4r)-4-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺

[0541]

化合物编号	化合物名称
277b	2-((6-((5-氯-2-((((1s,4s)-4-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基) 环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
279	2-[[6-[[5-氯-2-[2-[[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲哚-6-基]氨基]甲基]吡咯烷-1-基]嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺
279a	2-((6-((5-氯-2-((2S)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
279b	2-((6-((5-氯-2-((2R)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
280	2-[[6-[[5-氯-2-[3-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲哚-6-基]氨基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺
280a	2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)氨基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
280b	2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)氨基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
281	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲哚-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
282	2-((6-((5-氯-2-(4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
283	2-((6-((5-氯-2-(4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
284	2-((6-((5-氯-2-(4-(2-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
286	2-((6-((5-氯-2-(4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲哚-7-基)氮杂环

[0542]

化合物编号	化合物名称
	丁烷-3-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
287	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
288	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
289	2-[[6-[[5-氯-2-[[4-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]环己基]甲基氨基]嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺
289a	2-((6-((5-氯-2-((((1s,4s)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
289b	2-((6-((5-氯-2-((((1r,4r)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
290	2-[[6-[[5-氯-2-[3-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]乙基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺
290a	rel-2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
290b	rel-2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
292	2-((6-((5-氯-2-(4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
293	2-[[6-[[5-氯-2-[[4-[[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氨基]甲基]环己基]甲基氨基]嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺

化合物编号	化合物名称
293a	2-((6-((5-氯-2-((((1s,4s)-4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
293b	2-((6-((5-氯-2-((((1r,4r)-4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
294	2-[[6-[[5-氯-2-[3-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]乙基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺
294a	rel-2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
294b	rel-2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
295	2-[[6-[[5-氯-2-[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-3-哌啶基]甲基氨基]嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺
295a	2-((6-((5-氯-2-((((3R)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-3-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
295b	2-((6-((5-氯-2-((((3S)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-3-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
296	2-((6-((5-氯-2-(4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
297	2-[[6-[[5-氯-2-[[4-[[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]甲基]环己基]甲基氨基]嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺
297a	2-((6-((5-氯-2-((((1s,4s)-4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺

[0543]

[0544]

化合物编号	化合物名称
297b	2-((6-((5-氯-2-((((1r,4r)-4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
298	2-((6-((5-氯-2-(4-((2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
299	2-[[6-[[5-氯-2-[3-[[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-甲基-氨基]甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺
299a	2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)(甲基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
300	2-[[6-[[5-氯-2-[2-[[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]甲基]吡咯烷-1-基]嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺
300a	2-((6-((5-氯-2-((2R)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
300b	2-((6-((5-氯-2-((2S)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
301	2-[[6-[[5-氯-2-[3-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氧基甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺
301a	2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
301b	2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
302	2-[[6-[[5-氯-2-[3-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺
302a	2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧

[0545]

化合物编号	化合物名称
	基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
302b	2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
303	2-[[6-[[5-氯-2-[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-3-哌啶基]甲基氨基]嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺
303a	2-((6-((5-氯-2-((((3S)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-3-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
303b	2-((6-((5-氯-2-((((3R)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-3-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
304	2-[[6-[[5-氯-2-[[4-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]氨基]环己基]甲基氨基]嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺
304a	2-((6-((5-氯-2-((((1s,4s)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
304b	2-((6-((5-氯-2-((((1r,4r)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
305	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]吡咯烷-3-基]甲基]哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺
305a	2-((6-((5-氯-2-(4-(((3R)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
305b	2-((6-((5-氯-2-(4-(((3S)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
306	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]吡咯烷-3-

[0546]

化合物编号	化合物名称
	基]甲基]哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺
306a	2-((6-((5-氯-2-(4-(((3R)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
306b	2-((6-((5-氯-2-(4-(((3S)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
307	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[1-[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]乙基]哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺
307a	rel-2-((6-((5-氯-2-(4-((1S)-1-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
307b	rel-2-((6-((5-氯-2-(4-((1R)-1-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
308	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-3-甲基-哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺
308a	2-((6-((5-氯-2-((3R)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
308b	2-((6-((5-氯-2-((3S)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
309	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-4-哌啶基]甲基]-3-甲基-哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺
309a	2-((6-((5-氯-2-((3R)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺

[0547]

化合物编号	化合物名称
309b	2-((6-((5-氯-2-((3S)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
310	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
311	2-((6-((5-氯-2-(4-((2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
312	2-[[6-[[5-氯-2-[3-[[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]-甲基-氨基]甲基]-1-哌啶基]嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺
312a	2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)(甲基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
313	2-[[6-[[5-氯-2-[3-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基甲基]吡咯烷-1-基]嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺
313a	2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
314	2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
315	2-((6-((5-氯-2-((4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)苄基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
316	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
317	2-[[6-[[5-氯-2-[2-[[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]氧基甲基]吗啉-4-基]嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺
317a	2-((6-((5-氯-2-((2S)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧

[0548]

化合物编号	化合物名称
	基)甲基)吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
318	2-((6-((5-氯-2-((4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)苄基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
319	2-((6-((5-氯-2-(4-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丁基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
320	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
321	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
322	2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
323	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
324	2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
325	2-((6-((5-氯-2-(3-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
326	2-((6-((5-氯-2-(2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)八氢-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
327	2-((6-((5-氯-2-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺

[0549]

化合物编号	化合物名称
328	2-((6-((5-氯-2-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
329	2-((6-((5-氯-2-(2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬-6-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
330	2-((6-((5-氯-2-(8-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2,8-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
331	2-((6-((5-氯-2-(2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,7-二氮杂螺[4.5]癸-7-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
332	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
333	2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
334	2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
335	2-((6-((5-氯-2-(8-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,8-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
336	2-[[6-[[5-氯-2-[4-[[1-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-7-基]-4-哌啶基]甲基]-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-3-喹啉基]氧基]-N-甲基-乙酰胺
336a	2-((6-((5-氯-2-((3S,5R)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
337	2-((6-((5-氯-2-(4-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-

[0550]

化合物编号	化合物名称
	基)氧基)-N-甲基乙酰胺
338	2-((6-((5-氯-2-(5-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)八氢-2H-异吲哚-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
339	2-((6-((5-氯-2-(5-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)八氢-2H-异吲哚-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
340	2-((6-((5-氯-2-(4-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
341	2-((6-((5-氯-2-(7-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
342	2-((6-((5-氯-2-(7-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
343	2-((6-((5-氯-2-(8-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氮杂螺[4.5]癸-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
344	2-((6-((5-氯-2-(8-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氮杂螺[4.5]癸-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
345	2-((6-((5-氯-2-(4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
346	2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺
347	3-[7-[4-[[4-[4-[(3-丙酮氧基-1-甲基-2-氧代-6-喹啉基)氨基]-5-氯-嘧啶-2-基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]-1-甲基-吲唑-3-基]哌啶-2,6-二酮
347a	3-(7-(4-(((S)-4-(5-氯-4-((1-甲基-2-氧代-3-(2-氧代丙氧基)-1,2-二氢喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-

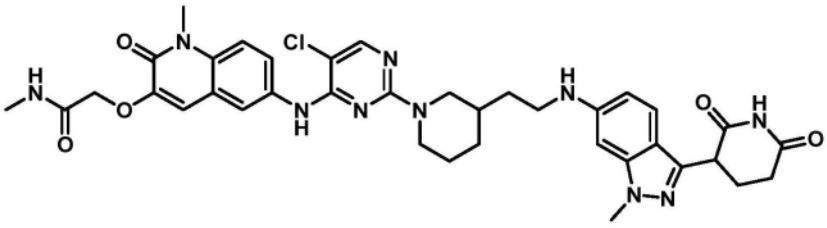
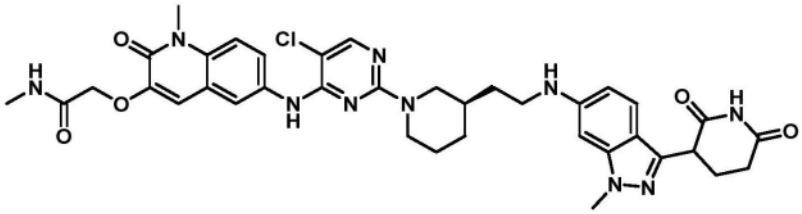
[0551]

化合物编号	化合物名称
	基)哌啶-2,6-二酮
348	3-(6-(4-((9-(5-氯-4-((1-甲基-2-氧代-3-(2-氧代丙氧基)-1,2-二氢喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

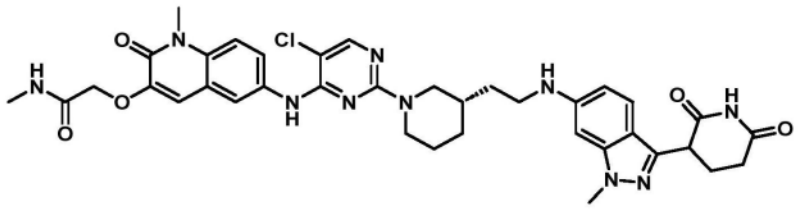
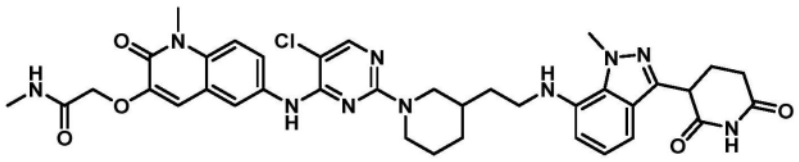
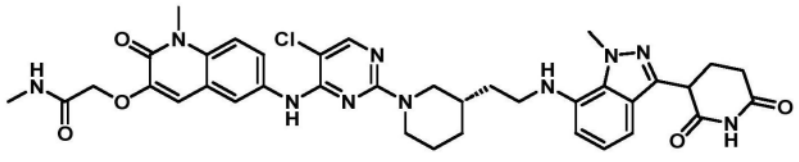
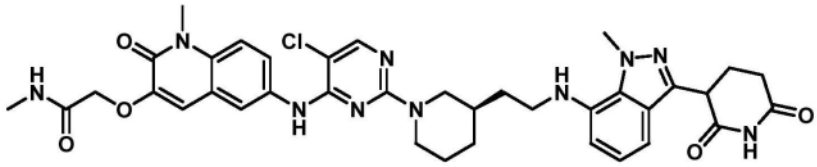
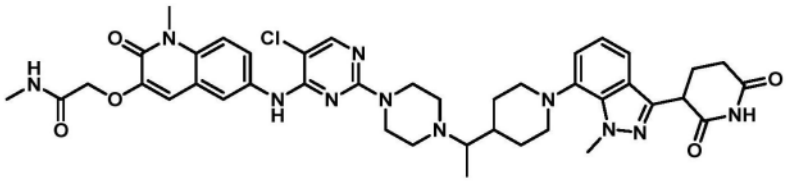
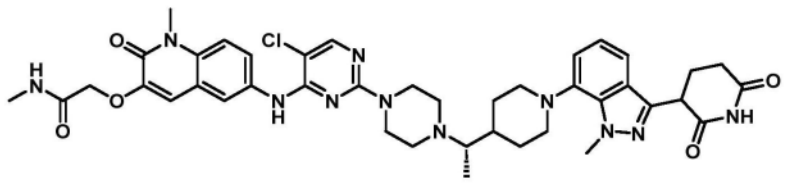
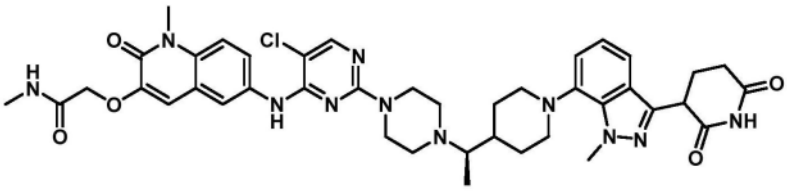
[0552] 某些式(I)化合物的实例是使用涉及立体异构混合物拆分(例如,立体异构体的SFC分离)的方法合成的。在表C1中,这些化合物中已拆分的立体异构中心用“or1”和/或“or2”增强立体化学符号进行标记。在一些情况下,立体异构体拆分是在合成的最后一步进行的,从而提供式(I)化合物的单个立体异构体。可替代地,在一些其他情况下,拆分是在中间体或起始材料上进行的,其中该中间体或起始材料的每个组成立体异构体可以单独进行合成的后续步骤,以提供作为单独立体异构体的相应式(I)化合物。拆分方法以及拆分中间体与式(I)化合物之间的关联披露于本文的实例以及实例28、39、或83中。本领域普通技术人员将理解,在立体异构体拆分的任何一种方法下,都提供了在已拆分的立体异构中心处具有(R)-和(S)-构型的立体异构体。参见表C3,其中表C1化合物在其立体异构体含有or1和/或or2立体化学符号时以非立体异构形式提供,随后是具有(R)-和(S)-构型的相应立体异构体。

[0553] 表C3

[0554]

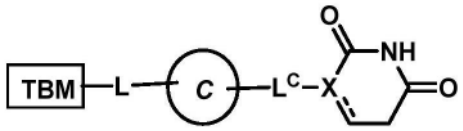
编号	化合物结构
290	
	

[0555]

	
294	
	
	
307	
	
	

[0556] 具有式(I)的示例性化合物还包括以下中所示的那些化合物:2022年10月28日提交的美国临时申请序列号63/420,411的表C1;2023年2月10日提交的美国临时申请序列号63/444,778的表C1;2023年4月19日提交的美国临时申请序列号63/497,063的表C1;以及2023年5月9日提交的美国临时申请序列号63/501,082的表C1;或其药学上可接受的盐,其中每个表C1通过援引以其全文并入本文。

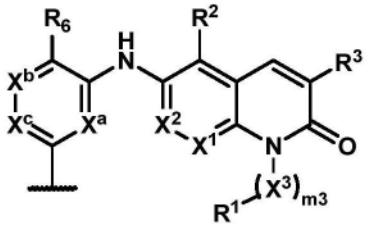
[0557] 本文还提供了具有式(II)的化合物:

[0558] 

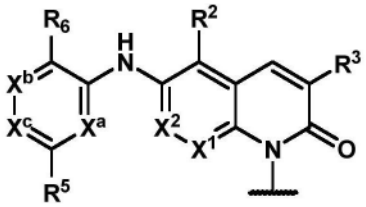
式 (II)

[0559] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0560] TBM选自由以下组成的组:(T1)、(T2)、和(T3):

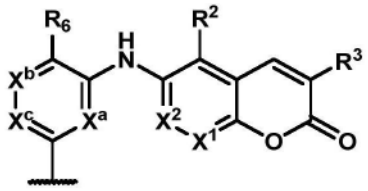


(T1)



(T2)

[0561]



(T3)

[0562] X^1和X^2独立地选自由以下组成的组:N和CR^2;

[0563] 每个R^2独立地选自由以下组成的组:H、卤代、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-OH、和$-NR^dR^e$;

[0564] m3是0、1、2、或3;

[0565] 每个X^3独立地选自由以下组成的组:-O-、$-NR^f-$、-C(=O)-和任选地被1-3个R^c取代的C_{1-3}亚烷基;

[0566] R^1选自由以下组成的组:H、卤代、氰基、和R^{b1};

[0567] 条件是$N-(X^3)_{m3}-R^1$部分不含任何O-O、N-O、或N-卤代键;

[0568] R^3选自由以下组成的组:

[0569] $-A^1-C(R^4R^4)-A^2$;和

[0570] $-CH=CH-A^2$,其中:

[0571] A^1是-O-或-S-;

[0572] 每个R^4独立地选自由以下组成的组:H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基;或

[0573] 该R^4对与它们各自附接的碳原子一起形成C_{3-6}环烷基环或4-8元杂环基环,其中该C_{3-6}环烷基环或4-8元杂环基环任选地被1-3个R^g取代;

[0574] A^2选自由以下组成的组:$-C(O)OH$、$-C(O)NH_2$、$-C(O)R^{3A}$、$-C(O)OR^{3A}$、$-C(O)NR^{3A}R^f$、$-S(O)_{1-2}(C_{1-6}烷基)$、$-P(O)-(C_{1-6}烷基)_2$和$-C(=NH)NH_2$,其中:

[0575] R^{3A}选自由以下组成的组:C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}环烷基和3-8元杂环基,其各自任选地被独立地选自由以下组成的组的1-6个取代基取代:R^a和$-(C_{0-3}亚烷基)-R^{b1}$;

[0576] X^a和X^c独立地选自由以下组成的组:N、CH和CF,条件是X^a和X^c中的一个或两个是N;

[0577] X^b选自由以下组成的组:N和CR^{x1};

[0578] R^6和R^{x1}各自独立地选自由以下组成的组:H、卤代、C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、C_{1-2}烷氧基、CN、和-C≡CH;

[0579] R^5选自由以下组成的组:

[0580] a)H;

[0581] b)卤代;

[0582] c)氰基;

[0583] d)NO_2;

[0584] e)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、或C_{2-6}炔基,其各自任选地被1-6个R^c取代;

[0585] f)任选地被1-6个R^c取代的C_{1-6}烷氧基;和

[0586] g)-L^{51}-R^{51};

[0587] L^{51}选自由以下组成的组:键、O、$S(O)_{0-2}$、C(O)、C(O)O*、OC(O)*、C(O)N(R^f)*、N(R^f)C(O)*、N(R^f)C(O)N(R^f)、N(R^f)C(O)O*、OC(O)N(R^f)*、$S(O)_2N(R^f)$*、N(R^f)SO_2*、和-N(R^d)-(C_{0-2}亚烷基)-*,其中*代表与R^{51}的附接点,并且-N(R^d)-(C_{0-2}亚烷基)-*的C_{0-2}亚烷基部分任选地被独立地选自由以下组成的组的1-3个取代基取代:C_{1-3}烷基和卤代;

[0588] R^{51}选自由以下组成的组:

[0589] a)H;

[0590] b)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、或C_{2-6}炔基,其各自任选地被1-6个R^c取代,并且进一步任选地被R^{b1}取代;和

[0591] c)C_{3-10}环烷基、4-12元杂环基、C_{6-10}芳基、或5-15元杂芳基,其各自任选地被独立地选自由R^a和R^b组成的组的1-6个取代基取代并且进一步任选地被-C(O)N(R^f)$(CH_2CH_2O)_{1-4}$-R^a取代;

[0592] L是-$(L^A)_{n1}$-,其中L^A和n1根据(AA)或(BB)所定义:

[0593] (AA)

[0594] n1是从1至15的整数;并且

[0595] 每个L^A独立地选自由以下组成的组:L^{A1}、L^{A3}、和L^{A4},条件是1-3个出现的L^A是L^{A4};

[0596] (BB)

[0597] n1是从0至20的整数;并且

[0598] 每个L^A独立地选自由以下组成的组:L^{A1}和L^{A3};

[0599] 每个L^{A1}独立地选自由以下组成的组:-CH_2-、-CHR^L-、和-$C(R^L)_2$-;

[0600] 每个L^{A3}独立地选自由以下组成的组:-N(R^d)-、-N(R^b)-、-O-、-$S(O)_{0-2}$-、和C(=O);

[0601] 每个L^{A4}独立地选自由以下组成的组:

[0602] (a)C_{3-15}亚环烷基或3-15元亚杂环基,其各自任选地被独立地选自由以下组成的组的1-6个取代基取代:R^a和R^b;以及

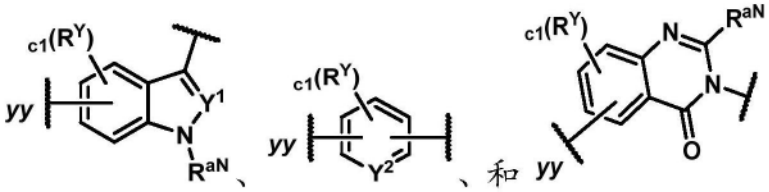
[0603] (b)C_{6-15}亚芳基或5-15元亚杂芳基,其各自任选地被独立地选自由以下组成的组的1-6个取代基取代:R^a和R^b;

[0604] 条件是L不含任何N-O、N-N、$N-S(O)_0$、或$O-S(O)_{0-2}$键;

[0605] 其中每个R^L独立地选自由以下组成的组:卤代、氰基、-OH、-C_{1-6}烷氧基、-C_{1-6}卤代

烷氧基、-NR^dR^e、$C(=O)N(R^f)_2$、$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基)、$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$卤代烷基)、$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$、-R^b、和任选地被1-6个R^c取代的C_{1-6}烷基;

[0606] 环C选自由以下组成的组:



c1是0、1、2、或3;

[0607] 每个R^Y独立地选自由以下组成的组:R^a和R^b;

[0608] R^{aN}是H或任选地被1-3个R^c取代的C_{1-6}烷基;

[0609] Y^1和Y^2独立地是N、CH、或CR^Y;

[0610] yy代表与L的附接点;

[0611] X是CH、C、或N;

[0612] 是单键或双键;

[0613] L^C选自由以下组成的组:键、-CH_2-、-CHR^a-、-$C(R^a)_2$-、-C(=O)-、-$N(R^d)$-、和条件是当X是N时,L^C不是O;并且

[0614] 进一步条件是当环C经由环氮附接至-L^c-时,X是CH,并且L^C是键;

[0615] 每个R^a独立地选自由以下组成的组:

[0616] (a)卤代;

[0617] (b)氰基;

[0618] (c)-OH;

[0619] (d)氧代;

[0620] (e)任选地被1-6个R^c取代的C_{1-6}烷氧基;

[0621] (f)-NR^dR^e;

[0622] (g)任选地被1-6个R^c取代的$C(=O)C_{1-6}$烷基;

[0623] (h)C(=O)OH;

[0624] (i)$C(=O)OC_{1-6}$烷基;

[0625] (j)$C(=O)OC_{1-6}$卤代烷基;

[0626] (k)$C(=O)N(R^f)_2$;

[0627] (l)$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$烷基);

[0628] (m)$S(O)_{0-2}(C_{1-6}$卤代烷基);

[0629] (n)$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$;和

[0630] (o)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、或C_{2-6}炔基,其各自任选地被1-6个R^c取代;

[0631] 每个R^b独立地选自由以下组成的组:-$(L^b)_b$-R^{b1}和-R^{b1},其中:

[0632] 每个b独立地是1、2、或3;

[0633] 每个-L^b独立地选自由以下组成的组:-O-、-N(H)-、-$N(C_{1-3}$烷基)-、-$S(O)_{0-2}$-、C(=O)、和C_{1-3}亚烷基;并且

[0634] 每个R^{b1}独立地选自由以下组成的组:C_{3-10}环烷基、4-10元杂环基、C_{6-10}芳基、和5-10元杂芳基,其各自任选地被1-3个R^g取代;

[0635] 每个R^c独立地选自由以下组成的组:卤代、氰基、-OH、-C_{1-6}烷氧基、-C_{1-6}卤代烷氧基、-NR^dR^e、C(=O)C_{1-6}烷基、C(=O)C_{1-6}卤代烷基、C(=O)OC_{1-6}烷基、C(=O)OC_{1-6}卤代烷基、C(=O)OH、C(=O)N$(R^f)_2$、S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)、S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基)、和S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$;

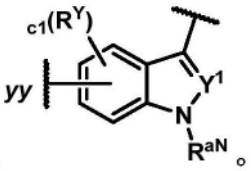
[0636] 每个R^d和R^e独立地选自由以下组成的组:H、C(=O)C_{1-6}烷基、C(=O)C_{1-6}卤代烷基、C(=O)OC_{1-6}烷基、C(=O)OC_{1-6}卤代烷基、C(=O)N$(R^f)_2$、S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)、S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}卤代烷基)、S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$、和任选地被1-3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[0637] 每个R^f独立地选自由以下组成的组:H和任选地被1-3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[0638] 每个R^g独立地选自由以下组成的组:R^h、氧代、C_{1-3}烷基、和C_{1-3}卤代烷基;并且

[0639] 每个R^h独立地选自由以下组成的组:卤代、氰基、-OH、-(C_{0-3}亚烷基)-C_{1-6}烷氧基、-(C_{0-3}亚烷基)-C_{1-6}卤代烷氧基、-(C_{0-3}亚烷基)-NH_2、-(C_{0-3}亚烷基)-N(H)(C_{1-3}烷基)、和-(C_{0-3}亚烷基)-N(C_{1-3}烷基)$_2$,

[0640] 条件是当TBM是(T1),其中X^1和X^2独立地选自CR^2;并且X是N时,环C是



。

[0641] 在式(II)中,L、环C、L^C、和X可以如本文针对式(I)所定义。

[0642] 具有式(II)的示例性化合物包括以下中所示的那些化合物:2022年6月13日提交的美国临时申请序列号63/351,715的表C1;2022年6月13日提交的美国临时申请序列号63/351,697的表C1;2022年8月5日提交的美国临时申请序列号63/395,630的表C1;2022年8月5日提交的美国临时申请序列号63/395,638的表C1;2022年10月28日提交的美国临时申请序列号63/420,421的表C1;以及2023年2月10日提交的美国临时申请序列号63/444,801的表C1;或其药学上可接受的盐,其中每个表C1通过援引以其全文并入本文。

[0643] 在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))、或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐降低表达BCL6蛋白的细胞系中的细胞活力,其中EC_{50}小于1μM(例如,小于750nM、小于500nM、或小于200nM)。在一些实施例中,化合物降低表达BCL6蛋白的细胞系中的细胞活力,其中EC_{50}小于200nM(例如,小于150nM、小于200nM、小于100nM、小于10nM、小于1nM)。例如,化合物可以降低表达BCL6蛋白的细胞系中的细胞活力,其中EC_{50}为约0.1nM至约100nM、约0.1nM至约50nM、约1nM至约50nM、约1nM至约20nM、或约0.1nM至约1nM。

[0644] 在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))、或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐诱导表达BCL6蛋白的细胞系中的BCL6蛋白降解,其中DC_{50}小于1μM(例如,小于750nM、小于500nM、或小于200nM)。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))、或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐诱导表达BCL6蛋白的细胞

系中的BCL6蛋白降解,其中DC_{50}小于200nM(例如,小于150nM、小于200nM、小于100nM、小于10nM、小于1nM)。例如,化合物可以诱导表达BCL6蛋白的细胞系中的BCL6蛋白的降解,其中DC_{50}为约0.1nM至约100nM、约0.1nM至约50nM、约1nM至约50nM、约1nM至约20nM、或约0.1nM至约1nM。

[0645] 在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))、或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐诱导表达BCL6蛋白的细胞系中的BCL6蛋白降解,其中Y_{min}小于70%(例如,小于50%、小于30%、小于20%、或小于10%)。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))、或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐诱导表达BCL6蛋白的细胞系中的BCL6蛋白降解,其中Y_{min}小于50%(例如,小于40%、小于30%、小于20%、小于10%、或小于5%)。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))、或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐诱导表达BCL6蛋白的细胞系中的BCL6蛋白降解,其中Y_{min}小于30%(例如,小于25%、小于20%、小于15%、小于10%、或小于5%)。例如,化合物可以诱导表达BCL6蛋白的细胞系中的BCL6蛋白的降解,其中Y_{min}为约1%至约70%(例如,约5%至约50%或约10%至约30%)。

[0646] 本文还提供了一种与以下非共价结合的BCL6蛋白:具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0647] 本文还提供了一种三元复合物,其包含BCL6蛋白、具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、以及CRBN蛋白或其部分。

[0648] 化学定义

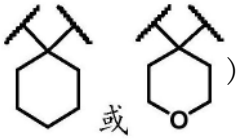
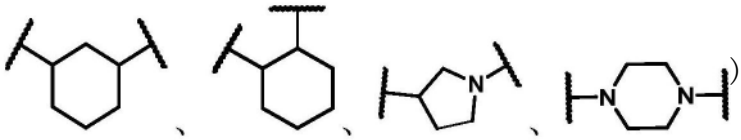
[0649] 术语“卤代”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)、或碘(I)。

[0650] 术语“氧代”是指二价双键氧原子(即,“=O”)。如本文所用,氧代基团与碳原子附接,形成羰基。

[0651] 术语“烷基”是指可以是直链或支链、含有所指示数目的碳原子的饱和无环烃基团。例如,C_{1-10}指示该基团可以在其中具有从1至10(包括端值在内)个碳原子。烷基基团可以是未经取代的或被一个或多个取代基取代的。非限制性实例包括甲基、乙基、异丙基、叔丁基、正己基。如在此上下文中所用的术语“饱和的”意指在组成碳原子与由氢和/或如本文所定义的其他取代基占据的其他可用价之间仅存在单键。

[0652] 术语“卤代烷基”是指其中一个或多个氢原子被独立选择的卤代(例如,$-CF_3$、$-CHF_2$、或$-CH_2F$)替换的烷基。

[0653] 术语“烷氧基”是指-O-烷基(例如,-OCH_3)。

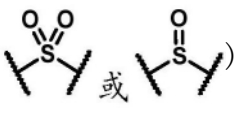
[0654] 术语“亚烷基”是指二价烷基(例如,-CH_2-)。类似地,术语如“亚环烷基”和“亚杂环基”分别指二价环烷基和杂环基。为避免疑问,在“亚环烷基”和“亚杂环基”上,两个基团可以位于同一环碳原子上(例如,偕二基团(geminal diradical),如)或不同环原子上(例如,环碳和/或氮原子(例如,邻环碳和/或氮原子))(例如,)。

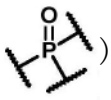
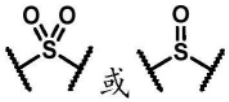
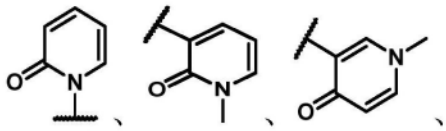
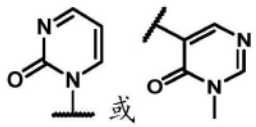
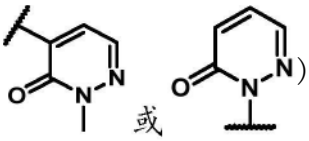
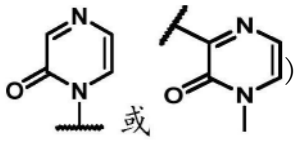
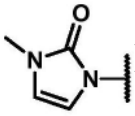
[0655] 术语“烯基”是指可以是具有一个或多个碳碳双键的直链或支链的无环烃链。烯基部分含有所指示数目的碳原子。例如,C_{2-6}指示该基团可以在其中具有从2至6(包括端值在内)个碳原子。烯基基团可以是未经取代的或被一个或多个取代基取代。

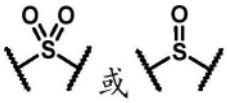
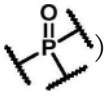
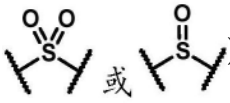
[0656] 术语“炔基”是指可以是具有一个或多个碳碳三键的直链或支链的无环烃链。炔基部分含有所指示数目的碳原子。例如,C_{2-6}指示该基团可以在其中具有从2至6(包括端值在内)个碳原子。炔基基团可以是未经取代的或被一个或多个取代基取代。

[0657] 术语“芳基”是指6-20个碳单环、双环、三环或多环基团,其中体系中的至少一个环是芳族的(例如,6-碳单环、10-碳双环、或14-碳三环芳族环系统);并且其中每个环的0、1、2、3、或4个原子可以被取代基取代。芳基的实例包括苯基、萘基、四氢萘基等。

[0658] 如本文所用,术语“环烷基”是指具有例如3至20个环碳、优选地3至15个环碳、并且更优选地3至12个环碳或3-10个环碳或3-6个环碳的单环、双环、三环或多环饱和或部分不饱和的烃基团,其中环烷基基团可任选地被取代。如在此上下文中所用的术语“饱和的”意指组成碳原子之间仅存在单键。饱和环烷基基团的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环已基、环庚基和环辛基。部分不饱和的环烷基可以具有任何不饱和度,条件是环烷基中存在一个或多个双键,环系统中的环都不是芳族的,并且部分不饱和的环烷基基团整体上不是完全饱和的。部分不饱和的环烷基的实例包括但不限于环戊烯基、环已烯基、环庚烯基和环辛烯基。环烷基可以包括多个稠环和/或桥环。稠合/桥接环烷基的非限制性实例包括:双环[1.1.0]丁基、双环[2.1.0]戊基、双环[1.1.1]戊基、双环[3.1.0]己基、双环[2.1.1]已基、双环[3.2.0]庚基、双环[4.1.0]庚基、双环[2.2.1]庚基、双环[3.1.1]庚基、双环[4.2.0]辛基、双环[3.2.1]辛基、双环[2.2.2]辛基等。环烷基还包括螺环(例如,螺环双环,其中两个环仅通过一个原子连接)。螺环环烷基的非限制性实例包括螺[2.2]戊基、螺[2.5]辛基、螺[3.5]壬基、螺[3.5]壬基、螺[3.5]壬基、螺[4.4]壬基、螺[2.6]壬基、螺[4.5]癸基、螺[3.6]癸基、螺[5.5]十一烷基等。

[0659] 如本文所用,术语“杂芳基”意指具有5至20个环原子,可替代地5、6、9、10、或15个环原子的单环、双环、三环或多环基团;其中系统中的至少一个环含有独立地选自由以下组成的组的一个或多个杂原子:N、O、和S(包括氧化形式,如:)和P(包括氧化

形式,如:)(例如,N、O和S(包括氧化形式,例如:))并且系统中的至少一个环是芳族的(但不必是含有杂原子的环,例如四氢异喹啉基,例如四氢喹啉基)。在一些实施例中,杂芳基基团含有各自独立地选自由以下组成的组的1-4个(例如,1、2、或3个)环杂原子:N、O、和S(包括氧化形式,如:)。杂芳基基团可以是未经取代的或被一个或多个取代基取代的。杂芳基的实例包括噻吩基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、噁二唑基、吡咯基、咪唑基、三唑基、硫代二唑基、吡唑基、异噁唑基、噻二唑基、吡喃基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并三唑基、噌啉基、吲唑基、吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、萘啶基、嘌呤基、噻吩并吡啶基、吡啶并[2,3-d]嘧啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹唑啉基、喹啉基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、吡唑并[3,4-c]吡啶基、吡唑并[4,3-c]吡啶基、吡唑并[4,3-b]吡啶基、四唑基、色满基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基、2,3-二氢苯并呋喃基、四氢喹啉基、2,3-二氢苯并[b][1,4]氧硫杂环己二烯基、异吲哚啉基等。在一些实施例中,杂芳基选自噻吩基、吡啶基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、异吲哚啉基、吡喃基、吡嗪基、和嘧啶基。为清楚起见,杂芳基还包括芳族内酰胺、芳族环状脲或其插烯类似物,其中与羰基相邻的每个环氮都是叔氮(即,所有三个价数均被非氢取代基占据),如吡啶酮(例如,)、嘧啶酮(例如,)、哒嗪酮(例如,)、吡嗪酮(例如,)和咪唑酮(例如,)中的一种或多种,其中与羰基相邻的每个环氮都是叔氮(即,本文中的氧代基团(即,“=O”)是杂芳基环的组成部分)。

[0660] 术语“杂环基”是指具有3-15个环原子(例如,5-8元单环、8-12元双环、或11-15元三环系统)且具有1-3个杂原子(如果是单环的话)、1-6个杂原子(如果是双环的话)、或1-9个杂原子(如果是三环或多环的话)的单环、双环、三环、或多环饱和或部分不饱和的环系统,所述杂原子选自O、N、S(包括氧化形式,如:)和P(包括氧化形式,如:)(例如,N、O和S(包括氧化形式,例如:)(例如,如果是单环、双环、或三环,则分别具有碳原子和1-3个、1-6个、或1-9个N、O、S、或P的杂原子),其中每个环的0、1、2或3个原子可以被取代基取代。如在此上下文中所用的术语“饱和的”意指在组成环原子与由氢和/或如本文所定义的其他取代基占据的其他可用价之间仅存在单键。饱和杂环基基

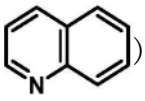
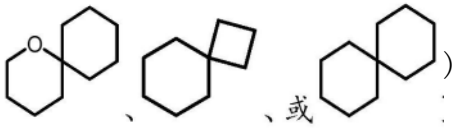
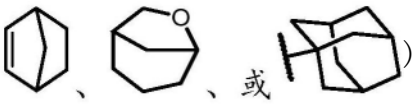
团的实例包括哌嗪基、吡咯烷基、二噁烷基、吗啉基、四氢呋喃基等。部分不饱和的杂环基基团可以具有任何不饱和度,条件是杂环基中存在一个或多个双键,环系统中的环都不是芳族的,并且部分不饱和的杂环基基团整体上不是完全饱和的。部分不饱和的杂环基基团的实例包括但不限于四氢吡啶基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢吡咯基、二氢呋喃基、二氢苯硫基。

[0661] 杂环基可以包括多个稠环和桥环。稠合/桥接杂环基的非限制性实例包括:2-氮杂双环[1.1.0]丁基、2-氮杂双环[2.1.0]戊基、2-氮杂双环[1.1.1]戊基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、5-氮杂双环[2.1.1]己基、3-氮杂双环[3.2.0]庚基、八氢环戊二烯并[c]吡咯基、3-氮杂双环[4.1.0]庚基、7-氮杂双环[2.2.1]庚基、6-氮杂双环[3.1.1]庚基、7-氮杂双环[4.2.0]辛基、2-氮杂双环[2.2.2]辛基、3-氮杂双环[3.2.1]辛基、2-氧杂双环[1.1.0]丁基、2-氧杂双环[2.1.0]戊基、2-氧杂双环[1.1.1]戊基、3-氧杂双环[3.1.0]己基、5-氧杂双环[2.1.1]己基、3-氧杂双环[3.2.0]庚基、3-氧杂双环[4.1.0]庚基、7-氧杂双环[2.2.1]庚基、6-氧杂双环[3.1.1]庚基、7-氧杂双环[4.2.0]辛基、2-氧杂双环[2.2.2]辛基、3-氧杂双环[3.2.1]辛基等。杂环基还包括螺环(例如,螺环双环,其中两个环仅通过一个原子连接)。螺环杂环基的非限制性实例包括2-氮杂螺[2.2]戊基、4-氮杂螺[2.5]辛基、1-氮杂螺[3.5]壬基、2-氮杂螺[3.5]壬基、7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氮杂螺[4.4]壬基、6-氮杂螺[2.6]壬基、1,7-二氮杂螺[4.5]癸基、7-氮杂螺[4.5]癸基、2,5-二氮杂螺[3.6]癸基、3-氮杂螺[5.5]十一烷基、2-氧杂螺[2.2]戊基、4-氧杂螺[2.5]辛基、1-氧杂螺[3.5]壬基、2-氧杂螺[3.5]壬基、7-氧杂螺[3.5]壬基、2-氧杂螺[4.4]壬基、6-氧杂螺[2.6]壬基、1,7-二氧杂螺[4.5]癸基、2,5-二氧杂螺[3.6]癸基、1-氧杂螺[5.5]十一烷基、3-氧杂螺[5.5]十一烷基、3-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷基等。

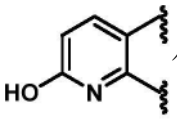
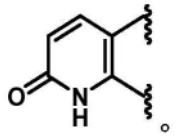
[0662] 如本文所用,含氮杂环基是指具有1-2个环氮原子和选自由以下组成的组的0-2个另外的环杂原子的杂环基:O和S(包括氧化形式,如:)。含氮杂环基可以是单环、双环或多环,如本文其他地方定义的。单环含氮杂环基的实例包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基等。双环含氮杂环基的实例包括7-氮杂螺[3.5]壬基、1,7-二氮杂螺[4.5]癸基、3-氧杂-7,9-二氮杂双环[3.3.1]壬烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基等。

[0663] 如本文所用,当环被描述为是“部分不饱和的”时,其意指所述环具有一个或多个另外的不饱和度(除了归因于环本身的不饱和度之外;例如,组成环原子之间的一个或多个双键或三键),条件是环不是芳族的。这样的环的实例包括:环戊烯、环己烯、环庚烯、二氢吡啶、四氢吡啶、二氢吡咯、二氢呋喃、二氢噻吩等。

[0664] 为避免疑义,并且除非另有说明,否则对于含有足够数目的环原子以形成双环或更高阶环系统(例如,三环、多环系统)的环和环状基团(例如,本文所述的芳基、杂芳基、杂环基、杂环烯基、环烯基、环烷基等),应理解,这样的环和环状基团包括具有稠环的那些,包括其中稠合点位于(i)相邻环原子(例如,[x.x.0]环系统,其中0代表零原子桥(例如,

))；(ii)单环原子(螺-稠环系统)(例如，)；或(iii)环原子的连续阵列(具有所有桥长度>0的桥环系统)(例如，)上的那些。

[0665] 此外，组成本发明实施例的化合物的原子旨在包括这样的原子的所有同位素形式。如本文所用，同位素包括原子数相同但质量数不同的那些原子。作为实例而非限制，氢的同位素包括氚和氘，并且碳的同位素包括^{13}C和^{14}C。

[0666] 此外，本文一般地或特别地披露的化合物旨在包括所有互变异构形式。因此，作为实例，含有以下部分的化合物：包括含有以下部分的互变异构形式：。类似地，被描述为任选地被羟基取代的吡啶基或嘧啶基部分包括吡啶酮或嘧啶酮互变异构形式。

[0667] 本文提供的化合物可涵盖各种立体化学形式。这些化合物还涵盖非对映异构体以及旋光异构体，例如包括外消旋混合物的对映异构体的混合物，以及单个对映异构体和非对映异构体，它们是某些化合物结构不对称的结果。除非另外指出，否则当所披露的化合物通过未指定立体化学的结构来命名或表示并且具有一个或多个手性中心时，应理解为代表该化合物的所有可能的立体异构体。

[0668] 治疗方法

[0669] 适应症

[0670] 本文提供了用于诱导BCL6蛋白降解的方法。例如，本文提供了能够诱导BCL6蛋白降解的化合物，这些化合物可用于治疗或预防癌症。与BCL6结合的示例性化合物描述于例如Cerchietti,Leandro C.等人Cancer Cell[癌细胞]17.4(2010):400-411;Cardenas,Mariano G.等人The Journal of Clinical Investigation[临床研究杂志]126(9)(2016):3351-3362;Kerres,Nina等人,Cell Reports[细胞报告]20.12(2017):2860-2875;Yasui,Takeshi等人,Bioorganic&Medicinal Chemistry[药物化学杂志]25.17(2017):4876-4886;Kamada,Yusuke等人,Journal of Medicinal Chemistry[药物化学杂志]60.10(2017):4358-4368;McCoull,William等人,ACS Chemical Biology[美国化学学会化学生物学]13.11(2018):3131-3141;Guo,Weikai等人Journal of Medicinal Chemistry[药物化学杂志]63.2(2020):676-695;Teng,Mingxing等人,ACS Medicinal Chemistry Letters[美国化学学会药物化学快报]11.6(2020):1269-1273;Pearce,Andrew C.等人,Journal of Biological Chemistry[生物化学杂志]297.2(2021);Ding,Shu,Yu Rao,和Qianjin Lu,Cellular&Molecular Immunology[细胞与分子免疫学](2022):1-3;Xing,Y.等人,Cancer Letters[癌症快报](2022),doi:10.1016/j.canlet.2021.12.035;Huckvale,R.等人,Journal of Medicinal Chemistry[药物化学杂志](2022),doi:10.1021/acs.jmedchem.1c02175;Davis,O.等人,Journal of Medicinal Chemistry[药物化学杂

志](2022),doi:10.1021/acs.jmedchem.1c02174;国际公开号WO 2008/066887;WO 2010/008436;WO 2014/204859;WO 2018/215798;WO 2018/215801;WO 2018/219281;WO 2019/119138;WO 2019/119144;WO 2019/119145;WO 2019/153080;WO 2019/197842;WO 2020/104820;WO 2021/074620;WO 2021/077010、和WO 2022/221673。

[0671] 如本文所提供的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的降解效力可以通过DC_{50}值确定。如本文所用,DC_{50}是指具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物的浓度,该浓度导致细胞中蛋白质(例如,BCL6蛋白)的浓度相比于以下浓度降低50%:该细胞接触具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物之前该蛋白质的浓度,或未接触具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物的细胞中该蛋白质的浓度。具有较低DC_{50}值(如在基本相似的条件下所确定的)的化合物与具有较高DC_{50}值的化合物相比是更有效的降解诱导剂。在一些实施例中,DC_{50}值可以在体外或体内确定(例如,使用HiBiT检测)(例如,在肿瘤细胞(例如,细胞系如A3/KAW、A4/FUK、DB、DOHH2、Farage、HT、Karpas422、KML1、MHHPREB1、NUDHL1、OCI-Ly1、OCI-Ly3、OCI-Ly7、OCI-Ly18、OCI-Ly19、Pfeiffer、RI1、RL、SU-DHL-4、SU-DHL-5、SU-DHL-6、SU-DHL-8、SU-DHL-10、VAL、或WSU-DLCL2;还参见以下中披露的那些:例如Cardenas,Mariano G.等人Clinical Cancer Research[临床癌症研究]23.4(2017):885-893,以及国际公开号WO 2021/080950、WO 2021/077010、和WO 2022/221673)中,这些肿瘤细胞表达BCL6蛋白))。在一些实施例中,不依赖BCL6和/或不显著表达BCL6的细胞系(例如,Toledo、H929、MM.1S、或OPM2)可用作对照。

[0672] 如本文所提供的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的降解效力可以通过EC_{50}值确定。如本文所用,EC_{50}是指具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物的浓度,该浓度导致细胞中蛋白质(例如,BCL6蛋白)的浓度(相对于该蛋白质的谷浓度)与以下浓度相比时降低50%:该细胞接触具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物之前该蛋白质的浓度,或未接触具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式

(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物的细胞中该蛋白质的浓度。具有较低EC_{50}值(如在基本相似的条件下所确定的)的化合物与具有较高EC_{50}值的化合物相比是更有效的降解诱导剂。在一些实施例中,EC_{50}值可以在体外或体内确定(例如,使用HiBiT检测)(例如,在肿瘤细胞(例如,细胞系如A3/KAW、A4/FUK、DB、DOHH2、Farage、HT、Karpas 422、KML1、MHHPREB1、NUDHL1、OCI-Ly1、OCI-Ly3、OCI-Ly7、OCI-Ly18、OCI-Ly19、Pfeiffer、RI1、RL、SU-DHL-4、SU-DHL-5、SU-DHL-6、SU-DHL-8、SU-DHL-10、VAL、或WSU-DLCL2;还参见以下中披露的那些:例如Cardenas,Mariano G.等人Clinical Cancer Research[临床癌症研究]23.4(2017):885-893,以及国际公开号WO 2021/080950、WO 2021/077010、和WO 2022/221673)中,这些肿瘤细胞表达BCL6蛋白))。在一些实施例中,不依赖BCL6和/或不显著表达BCL6的细胞系(例如,Toledo、H929、MM.1S、或OPM2)可用作对照。

[0673] 如本文所提供的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的降解效力可以通过Y_{min}值确定。如本文所用,Y_{min}是指细胞中蛋白质(例如,BCL6蛋白)的谷浓度相比于该细胞接触具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物之前该蛋白质的浓度的比率、或相对于未接触具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物的细胞中该蛋白质的浓度的比率,以百分比表示。如本文所用,D_{max}是$1-Y_{min}$。Y_{min}可以通过HiBiT测定测量(如实例B1所述)。具有较低Y_{min}值(如在基本相似的条件下所确定的)的化合物与具有较高Y_{min}值的化合物相比是更有效的降解诱导剂。在一些实施例中,Y_{min}值可以在体外或体内确定(例如,使用HiBiT检测)(例如,在肿瘤细胞(例如,细胞系如A3/KAW、A4/FUK、DB、DOHH2、Farage、HT、Karpas 422、KML1、MHHPREB1、NUDHL1、OCI-Ly1、OCI-Ly3、OCI-Ly7、OCI-Ly18、OCI-Ly19、Pfeiffer、RI1、RL、SU-DHL-4、SU-DHL-5、SU-DHL-6、SU-DHL-8、SU-DHL-10、VAL、或WSU-DLCL2;还参见以下中披露的那些:例如Cardenas,Mariano G.等人Clinical Cancer Research[临床癌症研究]23.4(2017):885-893,以及国际公开号WO 2021/080950、WO 2021/077010、和WO 2022/221673)中,这些肿瘤细胞表达BCL6蛋白))。在一些实施例中,不依赖BCL6和/或不显著表达BCL6的细胞系(例如,Toledo、H929、MM.1S、或OPM2)可用作对照。

[0674] 在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐在基于HiBiT的降解测定(例如,如实例B1中描述的测定)中表现出小于70%(例如,小于50%或小于30%)的Y_{min}。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式

(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐在基于HiBiT的降解测定中表现出小于50％(例如,小于30％)的Y_{min}。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐在基于HiBiT的降解测定中表现出小于30％的Y_{min}。

[0675] 在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐在实例B1中描述的测定中表现出小于70％(例如,小于50％或小于30％)的Y_{min}。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐在实例B1中描述的测定中表现出小于50％(例如,小于30％)的Y_{min}。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐在实例B1中描述的测定中表现出小于30％的Y_{min}。

[0676] 在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐在基于HiBiT的降解测定(例如,如实例B1中描述的测定)中表现出约0％至约70％(例如,约0％至约50％、约30％至约50％、或约0％至约30％)的Y_{min}。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐在基于HiBiT的降解测定中表现出约0％至约50％(例如,约30％至约50％或约0％至约30％)的Y_{min}。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐在基于HiBiT的降解测定中表现出约0％至约30％的Y_{min}。

[0677] 在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐在实例B1中描述的测定中表现出约0％至约70％(例如,约0％至约50％、约30％至约50％、或约0％至约30％)的Y_{min}。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐在实例B1中描述的测定

中表现出约0％至约50％(例如,约30％至约50％或约0％至约30％)的Y_{min}。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐在实例B1中描述的测定中表现出约0％至约30％的Y_{min}。

[0678] 应理解,蛋白质降解的影响典型地会随时间增加,尽管降解的出现(例如,与对照相比的降解百分比,或参数Y_{min}、DC_{50}、和/或D_{max}表示的)受蛋白质再合成率的影响。在本领域中通常在指定的时间段(如6小时、12小时、18小时、1天、2天、3天、5天、10天或更长时间)后检查降解。例如,降解可以表示为24小时后的降解百分比。

[0679] 用于验证如本文所提供的化合物的降解诱导机制的示例性测定是本领域已知的,并且描述于例如Wu等人Nature Structural&Molecular Biology[自然结构与分子生物学]27.7(2020):605-614。

[0680] 降解测定可用于量化化合物(如本文提供的那些化合物)的靶向和脱靶降解诱导作用。示例性测定包括定量免疫印迹、其他免疫测定(例如,MesoScale Discovery公司(MSD)免疫测定)、均相时间分辨荧光(HTRF)和HiBiT。在一些实施例中,可以使细胞与具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐接触,孵育,然后可以制备裂解物用于凝胶电泳(例如,SDS-PAGE),随后进行免疫印迹并与对照(例如,DMSO处理的对照)相比进行定量。作为另一个实例,可以将细胞系工程化以表达HiBiT标记的BCL6蛋白,并且可以比较用具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐处理的细胞与对照(例如,DMSO处理的对照)之间的在添加互补LgBiT肽时观察到的荧光量。参见例如,实例B1。在一些实施例中,可以评估蛋白质真核肽链释放因子GTP结合亚基ERF3A(GSPT1)、Ikaros(IKZF1)、Helios(IKZF2)、Aiolos(IKZF3)和/或酪蛋白激酶I亚型α(CK1α)的脱靶降解诱导作用。还参见例如,国际公开号WO 2018/215798;WO 2018/215801;WO 2020/104820;McCoull,William等人,ACS Chemical Biology[美国化学学会化学生物学]13.11(2018):3131-3141;Bellenie,Benjamin R.等人,Journal of Medicinal Chemistry[药物化学杂志]63.8(2020):4047-4068;Lloyd,Matthew G.等人,Journal of Medicinal Chemistry[药物化学杂志]64.23(2021):17079-17097。

[0681] 如本文所提供的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐对BCL6的结合亲和力可以通过例如结合IC_{50}或K_i值(例如,使用竞争测定)或通过K_D值(例如,使用生物物理测定)确定。具有较低结合IC_{50}值(如在基本相似的条件下所确定的)的化合物与具有较高结合IC_{50}值的化合物相比是更有效的结合剂。具有较低结合K_i值(如在基本相似的条件下所确定的)的化合物与具有较高结合K_i值的化合物相比是更

有效的结合剂。类似地,具有较低K_D值(如在基本相似的条件下所确定的)的化合物与具有较高K_D值的化合物相比是更有效的结合剂。例如,K_D值可以通过表面等离子体共振(SPR)或生物膜干涉技术确定;参见例如,Guo,Weikai等人,Journal of Medicinal Chemistry[药物化学杂志]63.2(2020):676-695;Lloyd,Matthew G.等人,Journal of Medicinal Chemistry[药物化学杂志]64.23(2021):17079-17097,以及国际公开号WO 2019/153080;WO 2019/119144;和WO 2019/119145。

[0682] 如本文所提供的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐抑制BCL6的能力可以使用IC_{50}值确定。具有较低IC_{50}值(如在基本相似的条件下所确定的)的化合物与具有较高IC_{50}值的化合物相比是更有效的抑制剂。例如,IC_{50}值可以使用FRET(例如,均相时间分辨荧光(HTRF))测定来计算,其中将标记的(例如,His标记的)BCL6蛋白和标记的(例如,荧光团标记的(例如,Alexa-Fluor633))辅阻遏肽(例如,BCOR)在具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))、或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物存在下孵育,并且随后可以使用适当的FRET对(例如,识别标记的BCL6蛋白的抗体(例如,抗His-铽穴状化合物))来测量FRET比率(相对于适当的对照)。参见例如,国际公开号WO 2018/108704;WO 2018/215798;WO 2019/197842;WO 2020/104820;WO 2021/074620。作为另一个实例,IC_{50}值可以使用酶联免疫吸附测定(ELISA),使用固定在底物上的标记的(例如,生物素化的)辅阻遏肽(例如,BCOR)和标记(例如,FLAG标记的)BCL6(例如,其结构域,如BTB结构域)来计算,其中具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))、或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物可用于防止辅阻遏肽与BCL6之间的相互作用,并且可以使用针对BCL6构建体的抗体(例如,抗FLAG抗体)来测量辅阻遏肽与BCL6之间的相互作用。参见例如,Kamada,Yusuke等人,Journal of Medicinal Chemistry[药物化学杂志]60.10(2017):4358-4368。作为又一个实例,IC_{50}值可以使用荧光偏振测定用荧光标记的辅阻遏肽(例如,SMRT)来计算,其中具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))、或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物可用于防止辅阻遏肽与BCL6之间的相互作用。参见例如,国际公开号WO 2019/119144。作为另一个实例,细胞IC_{50}值可以使用BRET(生物发光共振能量转移)测定来计算,其中可以将编码BCL6和辅阻遏肽(例如,SMRT)的载体(其与NanoLuc或HaloTag互补融合)插入细胞中。可以将细胞用具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))、或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐处理,以确定化合物抑制BCL6-辅阻遏物相互作用的作用。参见例如,国际公开号WO 2018/215798和WO 2019/197842。在另一个实例中,抑制BCL6阻遏物功能的IC_{50}值可以使用荧光素酶测定来计算,其中将细胞工程化以在一个或

多个BCL6阻遏物位点的控制下表达荧光素酶,并且可以将细胞与具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))、或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐一起孵育,以确定化合物对BCL6阻遏物功能的作用。参见例如,国际公开号WO 2019/119144;WO 2019/119145;WO 2019/153080。

[0683] 评估具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的作用的另一种示例性方法是使用RT-PCR等方法来测量典型地受BCL6抑制的基因(例如,p53、ATR、CXCR3、CD69、和CDKN1A)的诱导(例如,倍数诱导)。参见例如,Guo,Weikai等人,Journal of Medicinal Chemistry[药物化学杂志]63.2(2020):676-695。

[0684] 用于确定具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的效力的示例性测定包括测量具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐对细胞增殖和/或活力的作用。细胞增殖测定可以采用多种形式进行,包括2D和3D。类似地,可以用任何适当的细胞系进行细胞增殖测定,包括例如A3/KAW、A4/FUK、DB、DOHH2、Farage、HT、Karpas 422、KML1、MHHPREB1、NUDHL1、OCI-Ly1、OCI-Ly3、OCI-Ly7、OCI-Ly18、OCI-Ly19、Pfeiffer、RI1、RL、SU-DHL-4、SU-DHL-5、SU-DHL-6、SU-DHL-8、SU-DHL-10、VAL、或WSU-DLCL2。在一些实施例中,不依赖BCL6和/或不显著表达BCL6的细胞系(例如,Toledo、H929、MM.1S、或OPM2)可用作对照。作为说明性实例,3D细胞增殖测定可以包括在3D培养基中培养细胞,使细胞与具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐接触,使用适当的试剂(例如,CELLTITERGLO® 3D)测量细胞增殖,然后将用具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的实验的信号与对照实验(例如,缺乏具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐)的信号进行比较。作为另一个说明性实例,2D细胞增殖测定可以包括将细胞铺板在生长表面上,任选地让细胞生长一段时间,使细胞与具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)

的化合物或其药学上可接受的盐接触,使用适当的试剂(例如,CELLTITERGLO®)测量细胞增殖,以及然后将用具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的实验的信号与对照实验(例如,缺乏具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐)的信号进行比较。另外的细胞活力测定包括MTT测定,其是基于四唑染料MTT(3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑溴化物)还原为不溶性紫色甲臜的比色测定,并且基于相关四唑盐的其他类似测定、ATPlite测定和其他方法是本领域已知的。参见例如,实例B2。还参见例如,Guo,Weikai等人,Journal of Medicinal Chemistry[药物化学杂志]63.2(2020):676-695;McCoull,William等人,ACS Chemical Biology[美国化学学会化学生物学]13.11(2018):3131-3141;Lloyd,Matthew G.等人,Journal of Medicinal Chemistry[药物化学杂志]64.23(2021):17079-17097;Bellenie,Benjamin R.等人Journal of Medicinal Chemistry[药物化学杂志]63.8(2020):4047-4068;以及国际公开号WO 2018/215798;WO 2018/215801;WO 2018/219281;WO 2019/119145;WO 2019/153080;和WO 2020/104820。

[0685] 细胞活力测定可用于测量具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐对细胞死亡的作用。例如,可以将表达BCL6蛋白的细胞(例如,A3/KAW、A4/FUK、DB、DOHH2、Farage、HT、Karpas 422、KML1、MHHPREB1、NUDHL1、OCI-Ly1、OCI-Ly3、OCI-Ly7、OCI-Ly18、OCI-Ly19、Pfeiffer、RI1、RL、SU-DHL-4、SU-DHL-5、SU-DHL-6、SU-DHL-8、SU-DHL-10、VAL、或WSU-DLCL2细胞)与各种浓度的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐一起孵育,然后暴露于检测试剂(例如,使用CELLTITER-GLO®细胞活力测定试剂盒)以确定细胞活力。在一些实施例中,对细胞活力的作用可以与不依赖BCL6和/或不显著表达BCL6的细胞系(可用作对照,例如,Toledo、H929、MM.1S、或OPM2)进行比较。

[0686] 细胞活力测定可用于测量具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐与另外的治疗剂组合对细胞死亡的作用。例如,可以将表达BCL6蛋白的细胞(例如,A3/KAW、A4/FUK、DB、DOHH2、Farage、HT、Karpas 422、KML1、MHHPREB1、NUDHL1、OCI-Ly1、OCI-Ly3、OCI-Ly7、OCI-Ly18、OCI-Ly19、Pfeiffer、RI1、RL、SU-DHL-4、SU-DHL-5、SU-DHL-6、SU-DHL-8、SU-DHL-10、VAL、或WSU-DLCL2细胞)与各种浓度的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-

2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐和另外的治疗剂(例如,本文所述的任何另外的治疗剂)(例如,从316nM半对数稀释至1nM),在7x7剂量矩阵中孵育(例如,72小时或120小时),然后暴露于检测试剂(例如,使用CELLTITER-GLO®细胞活力测定试剂盒)以确定细胞活力。组合活性可以通过Bliss独立模型来评估,其中负值表示拮抗作用,正值表示协同作用,零值表示加性作用。可以将剂量矩阵中的Bliss评分相加以得到"Bliss总和"值,以反映具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐和另外的治疗剂在每种细胞系中的整体协同活性。在一些实施例中,不依赖BCL6和/或不显著表达BCL6的细胞系(例如,Toledo、H929、MM.1S、或OPM2)可用作对照。

[0687] 作为另一个实例,可以在动物模型中评估具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的效力和/或功效,该动物模型是例如细胞系衍生的(CDX)异种移植模型(例如,使用已建立的癌细胞系,如DB、DoHH2、OCI-Ly1、OCI-Ly7、RL、Pfeiffer、SU-DHL-5、SU-DHL-6、WSU-DLCL2、REH、BALL-1、RS4;11、SEMK2、KOPN8、NALM-6、KASUMI-2、RCH-ACV、SUP-B15、BV-173、TOM-1、NALM-20、NALM-21、MUTZ-5、或MHH-CALL-4(例如,OCI-Ly1、OCI-Ly7、SU-DHL-5、SU-DHL-6、WSU-DLCL2、DB、RL、Pfeiffer、或DoHH2))、基因工程小鼠模型(GEMM)或患者来源的异种移植(PDX)模型。例如,PDX模型可以在免疫缺陷小鼠(例如,无胸腺裸鼠、远交系纯合小鼠(例如,Crl:NU(NCr)-Foxn1^{nu})或Fox Chase SCID(CB17/Icr-Prkdc^{scid}/IcrIcoCrl)小鼠)中运行。小鼠可以是雌性的,肿瘤植入时为6-12周大,可以自由获取食物和水。每只小鼠可右胁腹皮下植入大约70mg肿瘤。植入后,可每周测量一次肿瘤,一旦肿瘤体积达到150-300mm^3,可将小鼠随机分为治疗组和对照组。在一些实施例中,可以添加一个或多个实验组来评估药代动力学和/或药效学。可以用具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐(例如,经由IP或PO施用)以及任选地另外的疗法或治疗剂(例如,本文所述的任何另外的疗法或治疗剂)来治疗小鼠。在整个研究过程中,可以每周记录小鼠的健康状况、体重和肿瘤体积。可以将小鼠在第28天或肿瘤达到1cm^{3}时处死,并且可以评估肿瘤(例如,通过肿瘤重量、肿瘤体积)。在每项研究结束时,可以计算每个治疗组的最佳应答。最佳应答定义为t≥10天的Δ体积$_t$的最小值。可以比较对照组和治疗组之间的最佳应答,以确定治疗组是否比对照组效果更好。在一些实施例中,还可以在每次研究结束时收集肿瘤样本,并测量相关蛋白质(例如,BCL6)以确定治疗是否与对照相比具有更好的蛋白质调节特性。在一些实施例中,还可以在每次研究结束时收集肿瘤样本和/或血液样本,并分析改变的基因表达活性(例如,改变的ARID3A、ARID3B、ATR、B2M、BANK1、BATF、BCL11A、BCL2、BCL2A1、BLIMP1、BM11、CASP8、CCND1、CCND2、CCR6、CCR7、CD38、CD44、CD69、CDKN1A、CDKN1B、CFLAR/FLIP、CHEK1、CXCR4、CXCR5、DR5、EBI2、ETV6、FCMR、FGD4、ID2、IFITM1、IFITM2、IFNAR2、IFNGR1、IL10、IL10RB、

IL7R、CXCL10、IRF1、IRF4、IRF7、IRF9、JAK3、JARID2、JUN、KLF2、LITAF、MCL1、MIP-1a、MYC、MYD88、NFKBIE、NOTCH2、PDL1、PIM1、PPP3R1、PRDM1、PTEN、S1PR1、SHP1、STAT1、STAT3、STAT5A、TLR1、TLR4、TLR7、TLR9、TNF-R2、TOX、TP53、ZEB2、和/或ZNF608表达水平)。对于药代动力学和药效学研究,可以在与功效研究相同或不同的时间点获取小鼠的肿瘤和/或血液样本。例如,对于药代动力学和药效学研究,可以在第1、3和/或5天获取小鼠的肿瘤和/或血液样本(其中在给药后6、12和/或24小时收集样本),可以测量肿瘤样本中的相关蛋白质,并且可以对血液样本或其部分(例如,血浆)进行药代动力学研究。在一些实施例中,PDX是B-ALL(例如,费城染色体阳性B-ALL,费城染色体阴性B-ALL,或具有MLL-Af4融合、MLL-Af6融合、MLL-Af9融合、MLL-ENL融合、或MLL-PTD融合的B-ALL)、DLBCL、FL、MCL、伯基特淋巴瘤、或外周T细胞淋巴瘤(PTCL)(例如,具有T滤泡辅助表型的PTCL(PTPCL-TFH)、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(AITL)、或非特指型PTCL(PTCL-NOS))的模型。参见例如,Guo,Weikai等人,Journal of Medicinal Chemistry[药物化学杂志]63.2(2020):676-695。

[0688] 在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))、或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐在自身免疫性疾病的模型中表现出活性。例如,可以在国际公开号WO 2020/014599和WO 2021/074620中找到示例性的测定。

[0689] 在一些实施例中,可以评估具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐在用T细胞依赖性抗原(例如,钥孔血蓝蛋白(KLH))攻击后,在动物(例如小鼠)中调节(例如降低)IgG抗体产生和/或调节(例如降低)生发中心形成的能力。例如,可以向小鼠(例如,C57BL/6小鼠)施用KLH,然后施用具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐一段时间(例如,14天)。处死后,可以例如通过ELISA分析小鼠血清样本的KLH特异性的IgG。类似地,可以使用免疫组织学染色,使用例如花生凝集素(PNA)检测生发中心。参见例如,WO 2020/014599的实例1。

[0690] 在一些实施例中,可以评估具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐在用抗原免疫接种后在动物(例如,小鼠)中调节(例如,减少)生发中心B细胞的数量的能力。例如,可以将动物(例如,小鼠)用完全弗氏佐剂(CFA)进行免疫接种,并在一段时间(例如,8天)后,可以处死动物并收获脾脏。可以将脾脏加工成悬浮液并在具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐存在下进行培养。然后可以分析细胞,例如分析生发中心B细胞的数量(例如,通过流式细胞术,使用谱系标志物GL7和CD95)。参见例如,WO 2021/074620。

[0691] 在一些实施例中,可以评估具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐在自身免疫性疾病的动物模型中改善自身免疫性疾病的一种或多种症状、生物标志物或其他体征的能力。

[0692] 实验性自身免疫性脑炎(EAE)可用作CNS炎性疾病(包括多发性硬化(MS)和视神经脊髓炎)的动物模型。在一些情况下,可在动物(例如小鼠)中诱发EAE,例如,经由用重组人髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)或其片段(例如,MOG_{1-125})、髓鞘碱性蛋白和/或蛋白脂质蛋白免疫接种。在诱发EAE后,可以用具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐治疗动物。例如,可以通过EAE严重程度、B细胞耗竭或两者来评估动物。参见例如,Constantinescu,Cris S.等人British Journal of Pharmacology[英国药理学杂志]164.4(2011):1079-1106;Monson,Nancy L.等人PloS One[公共科学图书馆·综合]6.2(2011):e17103。

[0693] 在一些实施例中,自身免疫性疾病是抗合成酶综合征。例如,可以通过用组氨酰-tRNA合成酶(例如,鼠组氨酰-tRNA合成酶或人组氨酰-tRNA合成酶)或其片段免疫接种来在易感小鼠(例如,C57BL/6、B6.G7和/或NOD.Idd3/5)中诱导抗合成酶综合征的模型。用具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的治疗可以在免疫接种时开始并持续一段时间(例如,短期(例如,10-14天)或长期(例如,8-16周)),然后可以处死小鼠。例如,可以评估小鼠的组氨酰-tRNA合成酶特异性抗体的产生(例如,经由免疫沉淀、ELISA和/或流式细胞术)、组织(例如,肺和/或肌肉)炎症(例如,通过病理学家审查)或其组合。参见例如,Katsumata,Yasuhiro等人Journal of Autoimmunity[自身免疫杂志]29.2-3(2007):174-186;Katsumata,Yasuhiro等人Journal of Autoimmunity[自身免疫杂志]29.2-3(2007):174-186;Ascherman,Dana P.Current Rheumatology Reports[当前风湿病学报告]17(2015):1-7;以及Konishi,Risa,Yuki Ichimura,和Naoko Okiyama.Immunological Medicine[免疫医学]46.1(2023):9-14。

[0694] 在一些实施例中,自身免疫性疾病是关节炎(例如,类风湿性关节炎或炎性关节炎)。例如,可通过用II型胶原蛋白(CII)免疫接种来在易感小鼠(例如,DBA/1或HLA-DR)中诱导类风湿性关节炎(即胶原诱导的关节炎(CIA))的小鼠模型。用具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的治疗可以在免疫接种时开始并持续一段时间(例如,6周)。例如,可以评估小鼠的临床评分(例如,关节炎肢体的炎症、足部厚度、爪子体积(例如,使用脚肿胀测定仪)或其组合)、CII特异性抗体的产生、B细胞耗竭、或其组合。参见例如,WO 2020/014599的实例2;Brand,David D.等人Nature Protocols[自然协议]2.5(2007):1269-1275。另外的关节炎(例如炎性关节炎)动物模型是

本领域已知的,如K/BxN小鼠。在一些实施例中,这样的小鼠可以用具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐来治疗并进行评估,例如,以与CII免疫的小鼠类似的方式,或另外,滴定自身抗体,如针对葡萄糖-6-磷酸异构酶的抗体。参见例如,Huang,Haochu,Christophe Benoist,和Diane Mathis.Proceedings of the National Academy of Sciences[美国国家科学院院刊]107.10(2010):4658-4663;以及Pigott,Elizabeth,和Laura Mandik-Nayak.Arthritis&Rheumatism[关节炎和风湿病]64.7(2012):2169-2178。

[0695] 在一些实施例中,自身免疫性疾病是移植物抗宿主病(例如,慢性移植物抗宿主病)。在一些情况下,移植物抗宿主病的动物模型可以是用高剂量环磷酰胺和致死全身照射(TBI)处理,并用骨髓(任选地包括同种异体脾细胞或纯化的T细胞)挽救的动物(例如小鼠)。随后可以施用具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐一段时间。可以通过例如肺功能测试、通过免疫组织化学评估自身抗体的存在、或通过检查脾脏切片的生发中心(包括例如检查B细胞耗竭(例如,生发中心B细胞耗竭))来评估动物。参见例如,Srinivasan,Mathangi等人Blood[血液],The Journal of the American Society of Hematology[美国血液学会杂志]119.6(2012):1570-1580;以及Paz,Katelyn等人Blood[血液],The Journal of the American Society of Hematology[美国血液学会杂志]133.1(2019):94-99。还参见例如,Dubovsky,Jason A.等人The Journal of Clinical Investigation[临床研究杂志]124.11(2014):4867-4876。

[0696] 在一些实施例中,自身免疫性疾病是IgG4相关疾病(IgG4-RD)。在一些情况下,可以通过向小鼠注射源自人IgG4-RD患者的IgG(例如,IgG1和/或IgG4)来生成IgG4-RD动物模型。这样的小鼠可以用具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐来治疗。可以通过测量例如胰腺和/或唾液组织损伤、B细胞耗竭或两者来评估动物。参见例如,Shiokawa,Masahiro等人Gut[肠道]65.8(2016):1322-1332。

[0697] 在一些实施例中,自身免疫性疾病是狼疮(例如,红斑狼疮)。在一些情况下,狼疮动物模型是MRL/lpr小鼠,其可表现出Tfh相关分子(如ICOS、PD-1、BCL-6、和IL-21)的高表达,并产生针对核成分的自身抗体,引发肾炎、关节炎和皮肤病变。这样的小鼠可以用具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐来治疗。可以通过例如测量B细胞耗竭(例如,生发中心B细胞耗竭)、鉴定肾小球肾炎的存在和/或严重程度、自身抗体滴度(例如,抗RNA抗体滴度、抗核抗体滴度和/或抗dsDNA抗体滴度)、IL-21表达和/或活化的CD4+T细胞的量来评估动物。参见例如,Ahuja,Anupama等人The Journal of Immunology[免疫学杂志]179.5(2007):3351-3361;Shen,Chunxiu等人

Journal of Cellular and Molecular Medicine[细胞与分子医学杂志]25.17(2021):8329-8337;以及Marinov,Anthony D.等人Arthritis&Rheumatology[关节炎和风湿病学]73.5(2021):826-836。另外的狼疮动物模型是本领域已知的,如NZB/W小鼠,其可用具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐治疗,并以与MRL/lpr小鼠类似的方式进行评估。参见例如,Wang,Wensheng等人The Journal of Immunology[免疫学杂志]192.7(2014):3011-3020;以及Kansal,Rita等人Science Translational Medicine[科学转化医学]11.482(2019):eaav1648。

[0698] 在一些实施例中,自身免疫性疾病是重症肌无力(例如,肌肉特异性酪氨酸激酶(MuSK)阳性的重症肌无力)。例如,可以通过用乙酰胆碱受体(来自电鳐属(Torpedo)例如电鳐(Torpedo californica),或电鳗属(Electrophorus)例如电鳗(Electrophorus electricus)电器官)、或重组乙酰胆碱受体蛋白或其片段对动物进行免疫接种来产生重症肌无力的动物模型(例如,大鼠模型、小鼠模型或兔子模型)。用具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的治疗可以例如在免疫接种后大约4周开始,但是有时可以更早或更晚开始。可以针对临床评分(例如,抓握和/或举起重物,同时观察震颤、驼背姿势、肌肉强度和疲劳迹象)、体重、复合肌肉动作电位(例如,使用肌电图)、抗乙酰胆碱受体抗体、B细胞耗竭或其组合来评估啮齿动物。参见例如,Mori,Shuuichi等人The American Journal of Pathology[美国病理学杂志]180.2(2012):798-810;Xin,Ning等人Molecular and Cellular Neuroscience[分子和细胞神经科学]58(2014):85-94;以及Losen,Mario等人Experimental Neurology[实验神经病学]270(2015):18-28。

[0699] 在一些实施例中,自身免疫性疾病是多发性硬化(MS)。在一些实施例中,MS是临床孤立综合征(CIS)、复发缓解型MS(RRMS)、原发性进行性MS(PPMS)或继发性进行性MS(SPMS)。在一些实施例中,MS的动物模型可以基于EAE,例如SJL/J小鼠中的复发缓解型EAE(例如,经由用蛋白脂质蛋白(PLP)$_{139-151}$进行免疫接种)、C57BL/6J小鼠中的慢性EAE(例如,经由用MOG$_{35-55}$免疫接种)或转基因小鼠中的EAE(例如,经由表达对MOG$_{35-55}$有特异性反应的Vα和Vβ链的T细胞克隆,或B细胞重链敲入小鼠)。在一些实施例中,经由用小核糖核酸病毒(如,Theiler鼠脑炎病毒)感染来生成动物(例如,小鼠)模型。在一些实施例中,通过给C57BL/6小鼠喂养双环己酮草酰二腙(cuprizone)(例如,0.2%,持续6周)来生成动物(例如,小鼠)模型。在一些实施例中,经由溶血卵磷脂注射来生成动物(例如,小鼠)模型(例如,在SJL/J小鼠中)。用具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐进行治疗后,可以例如分析动物的髓鞘特异性T细胞水平、B细胞耗竭、炎症病变的减少、轴突变性、保护或逆转双环己酮草酰二腙或溶血卵磷脂诱导的脱髓鞘或其组合。参见例如,Procaccini,Claudio等人European Journal of Pharmacology[欧洲药理学

杂志]759(2015):182-191;

[0700] 在一些实施例中,自身免疫性疾病是视神经脊髓炎(NMO)。在一些情况下,NMO动物模型包括向各种CNS组织(如大脑)施用针对星形胶质细胞水通道水孔蛋白4(AQP4)的抗体(称为AQP4-IgG或NMO-IgG)。在一些实施例中,将抗体施用于患有EAE的动物。AQP4-IgG可以是重组的,或源自人NMO患者。用具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐进行治疗后,可以例如分析处死动物的星形胶质细胞脱髓鞘的减缓或逆转、巨噬细胞的数量、活化小胶质细胞的数量、活化中性粒细胞的数量、B细胞耗竭或其组合。参见例如,Bennett,Jeffrey L.等人Annals of Neurology:Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society[神经病学年鉴:美国神经病学协会和儿童神经病学协会的官方杂志]66.5(2009):617-629;Saini,Harleen等人BMC Neurology[BMC神经病学]13.1(2013):1-9;Oji,Satoru等人PloS One[公共科学图书馆·综合]11.3(2016):e0151244;Peschl,Patrick等人Journal of Neuroinflammation[神经炎症杂志]14.1(2017):1-14;以及Duan,Tianjiao,和Alan S.Verkman.Brain Pathology[脑病理学]30.1(2020):13-25。

[0701] 在一些实施例中,自身免疫性疾病是天疱疮(例如,寻常型天疱疮)。在一些情况下,可以通过将Dsg3敲除动物的外周淋巴细胞过继转移到免疫缺陷但表达桥粒黏蛋白3的受体小鼠来生成天疱疮的动物(例如,小鼠)模型,以在受体动物中建立人工免疫状态。在一些情况下,可以使用表达天疱疮相关的HLA-DRB1*0402等位基因的、具有MHC II类基因缺陷背景的动物来生成天疱疮动物(例如,小鼠)模型,其在用重组人DSG3免疫接种后,产生抗人DSG3抗体。用具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐治疗这些模型后,可以例如分析动物的B细胞库的抗桥粒黏蛋白B细胞克隆、B细胞耗竭或两者。参见例如,Kasperkiewicz,Michael等人Nature Reviews Disease Primers[自然评论疾病引物]3.1(2017):1-18。

[0702] 在一些实施例中,自身免疫性疾病是干燥综合征。在一些情况下,干燥综合征的动物模型是NOD小鼠,其有时会进行进一步的基因操作或杂交(例如,NOD.B10.H2^{b}或C57BL/6.NOTDc3.NODc1t)来重现综合征的症状。这样的小鼠可以用具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐来治疗。例如,可以评估动物的唾液和泪腺分泌流速、唾液蛋白含量、外分泌腺蛋白的自身抗体(例如,抗干燥综合征A(SSA)抗体、抗干燥综合征B(SSB)抗体和/或抗毒蕈碱乙酰胆碱3受体(M3R)抗体)、B细胞耗竭或其组合。Robinson,Christopher P.等人Arthritis&Rheumatism[关节炎和风湿病]41.1(1998):150-156;Cha,Seunghee等人Arthritis&Rheumatism[关节炎和风湿病]46.5(2002):1390-1398;以及Ohno,Seiji等人Autoimmunity[自身免疫]45.7(2012):540-546。干燥综合征的另外的动物模型是本领域已知的,并且包括例如NFS/sld小鼠、IQI/Jic小鼠,

Aly/aly小鼠和用M3R肽免疫接种的小鼠,在一些情况下,可以评估这些小鼠与NOD小鼠相同的参数。参见例如,Iizuka,Mana等人Journal of Autoimmunity[自身免疫杂志]35.4(2010):383-389;以及Park,Young-Seok,Adrienne E Gauna,和Seunghee Cha.Current Pharmaceutical Design[当前药物设计]21.18(2015):2350-2364。

[0703] 可以在动物模型(例如,小鼠模型、大鼠模型、狗模型或非人灵长类动物(例如食蟹猴)模型)中评估具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的药代动力学参数。可以通过以下两种示例性递送途径在动物模型(例如,雄性CD-1小鼠)中进行药代动力学(PK)研究:静脉内(IV)注射和口服(PO),例如口服管饲。IV组(例如,n=3)的动物可以自由获取食物和水;PO组的动物可以自由获取食物或在给药前禁食6-8小时。可以将具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐配制成用于IV途径的溶液和用于PO途径的溶液或悬浮液。在实验当天,可以经由IV途径的静脉注射(例如,1mg/kg)、或经由PO途径的口服管饲(例如,3至90mg/kg、或3至10mg/kg,如10mg/kg)施用具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些情况下,可以在给药具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐之前(例如,之前16小时)给动物预先口服给药细胞色素P450抑制剂(例如,1-氨基苯并三唑)。可以经由连续采血(例如,在给药后0.83至24小时的8个时间点)来收集血液样本。在每个时间点,可将血液(例如,约30μL至约125μL,或约75μL至约125μL)收集(例如,经由隐静脉)到含有抗凝剂(例如,K_2EDTA)的管中。可以将血液样本放在湿冰上并离心(例如,2000x g,4-10分钟)以获得血浆样本。可以将血浆样本稀释(例如,用等体积的pH 3.0磷酸盐缓冲液或等体积的pH 5.0柠檬酸钠)并提交至LC-MS/MS,以进行样本分析。药代动力学参数(包括清除率(CL)、分布容积(V_d)、最高血浆浓度(C_{max})、最大血浆浓度时间(t_{max}))、半衰期($t_{1/2}$)、曲线下面积(AUC)和口服生物利用度(%F)可采用非房室模型计算。

[0704] 在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的%F为至少4%。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的%F为至少10%。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式

(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的%F为至少20%。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的%F为至少30%。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的%F为至少40%。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的%F为至少60%。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的%F为至少80%。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的%F为约4%至约90%(例如,约4%至约80%、约4%至约60%、约4%至约40%、约4%至约20%、约4%至约10%、约20%至约40%、约40%至约60%、约60%至约80%、或约70%至约90%)。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的%F为约4%至约20%。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的%F为约20%至约40%。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的%F为约40%至约60%。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的%F为约50%至约80%。

[0705] 在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐不是人细胞色素P450酶的底物。在一些实施例中,具有式(I)(例

如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐不是人细胞色素P450酶的底物,其中≥25%的清除率归因于该酶。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐不是一种或多种人细胞色素P450酶的抑制剂和/或诱导剂。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐不是一种或多种人细胞色素P450酶的抑制剂和/或诱导剂,其中对于一种或多种人细胞色素P450酶来说,IC_{50}和/或EC_{50}的浓度分别显著高于临床相关剂量下具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的估计游离分数浓度。

[0706] 示例性的人细胞色素P450酶包括CYP1、CYP2和CYP3家族中的那些酶。例如,CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2J2、CYP2S1、CYP2E1、CYP3A4、和CYP3A5中的任一个。在一些实施例中,没有一种细胞色素P450酶能够负责大于或等于25%的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的消除。细胞色素P450抑制和/或诱导活性可以使用任何适当的测定(如美国食品药品监督管理局于2020年1月提供的指导文件“In Vitro Drug Interaction Studies—Cytochrome P450 Enzyme-and Transporter-Mediated Drug Interactions[体外药物相互作用研究—细胞色素P450酶和转运蛋白介导的药物相互作用]”中所述的那些测定)来确定。例如,可以在体外研究中以可逆和时间依赖的方式来评估细胞色素P450抑制。在体外抑制研究中,可以计算在不存在和存在具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的情况下探针底物对于酶通路的固有清除率值的比率;对于可逆抑制,此比率称为R_1,其中$R_1=1+(I_{max,u}/K_{i,u})$并且$I_{max,u}$是具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的最大未结合血浆浓度,并且$K_{i,u}$是体内确定的未结合抑制常数。特别地,对于CYP3A,可以计算$R_{1,gut}$,其中$R_{1,gut}=1+(I_{gut}+K_{i,u})$并且其中$I_{gut}$是具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或

(I-b-2))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的肠腔浓度,以剂量/250mL计算。可以类似地计算时间依赖性抑制率R_2,其中$R_2=(k_{obs}+k_{deg})/k_{deg}$并且kobs(通过$k_{obs}=(k_{inact}*50*I_{max,u})/(K_{I,u}+50*I_{max,u})$计算)是受影响的细胞色素P450的观察(表观一级)的失活率,k_{deg}是受影响的细胞色素P450的表观一级降解速率常数,$K_{I,u}$是导致半数最大失活的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的未结合浓度,并且k_{inact}是最大失活速率常数。如果$R_1\geq1.02$、$R_2\geq1.25$、和/或$R_{1,gut}\geq11$,则具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐可以是细胞色素P450的抑制剂,并且可以使用机械模型和/或以敏感指数底物进行临床DDI研究来进一步探究药物-药物相互作用(DDI)的潜力。例如,可以经由倍数变化方法评估细胞色素P450诱导,其中当与具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐一起孵育时,细胞色素P450酶mRNA水平的倍数变化通过使用从已知阳性和阴性对照确定的截止值来校准系统。例如,如果满足以下条件,则具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐被解释为诱导剂:(1)其以浓度依赖性方式增加细胞色素P450酶的mRNA表达;以及(2)在预期的肝脏药物浓度下,相对于媒介物对照,细胞色素P450 mRNA表达的倍数变化≥2倍。作为另一个实例,可以通过相关性方法来评估细胞色素P450诱导,其中相关性方法用于根据一组已知的相同细胞色素P450的诱导剂的相对诱导评分(RIS)或$I_{max,u}/EC_{50}$的校准曲线预测具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的临床诱导作用的量级(例如,在存在和不存在诱导剂的情况下,指数底物的AUC比率)。如果预测量级大于预先定义的截止值(例如,AUC比率≤0.8),则认为具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐具有体内诱导潜力。

[0707] 在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐不是hERG抑制剂。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-

b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐抑制hERG的IC_{50}大于60nM(例如,大于100nM、300nM、500nM、1μM、3μM、5μM、10μM、20μM、或30μM)。例如,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐抑制hERG的IC_{50}大于500nM(例如,1μM、3μM、5μM、10μM、20μM、或30μM)。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐抑制hERG的IC_{50}大于1μM(例如,大于3μM、5μM、10μM、20μM、或30μM)。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐抑制hERG的IC_{50}大于10μM(例如,大于20μM或30μM)。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐抑制hERG的IC_{50}大于30μM。

[0708] 在一些情况下,异双功能降解剂可以诱导脱靶蛋白的降解。对于利用CRBN的异双功能降解剂,可以降解的常见脱靶蛋白包括GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3、和/或CK1α。通常认为这种降解是由于异双功能降解剂的E3结合部分促进脱靶蛋白和CRBN之间的三元复合物的形成。GSPT1是一种翻译终止因子,CK1α是一种参与许多关键细胞过程(包括细胞周期进程和染色体分离)的激酶;这些都是通常必需的基因,因此其中一个或两个的不良降解都可能导致非特异性细胞毒性。IKZF蛋白是锌指转录因子,其与造血过程中的细胞命运有关,并且这些蛋白质的降解与血液毒性有关。参见例如,Moreau,Kevin等人British Journal of Pharmacology[英国药理学杂志]177.8(2020):1709-1718。

[0709] 在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))、或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出有效且选择性地诱导BCL6蛋白降解。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐可以选择性地靶向BCL6蛋白进行降解,而不是第二蛋白(例如,GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3、CK1α、C6orf132、CAMP(cathelicidin抗微生物肽)、CCNA2(细胞周期蛋白-A2)、FSP1(铁死亡抑制蛋白1,也称为AIFM2)、JCHAIN(免疫球蛋白J链)、NLRP7(NACHT、LRR、含PYD结构域的蛋白7)、PTTG1(分离酶抑制蛋白)和/或TPX2(Xklp2的靶向蛋白))。CAMP是一种抗微生物蛋白,其是先天免疫系统的组成部分,并与细菌脂多糖结合。CCNA2控制细胞周期的G1/S和G2/M转变期。FSP1是一种氧化还原酶,其是铁死亡的抑制剂。JCHAIN连接IgM或IgA的两个单体单元;J链连接的二聚体是IgM五聚体的成核单元,而IgA的J链连接二聚体则诱导二聚体或更

大的聚合物。NLRP7抑制CASP1/半胱天冬酶-1-依赖性IL1B分泌。PTTG1是染色体稳定性的关键,并负调节TP53。TPX2是有丝分裂纺锤体的正常组装所必需的。

[0710] 如本文所用,在蛋白质降解测定中,当提及具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐时,"选择性"或"选择性地"表示在蛋白质降解测定中,与测定中的比较蛋白相比,指定蛋白质的性能至少高5倍(例如,至少10倍、至少25倍、至少50倍或至少100倍)。

[0711] 在一些实施例中,本文提供的化合物可以表现出对BCL6蛋白的效力(例如,纳摩尔效力),而针对第二蛋白的活性最小(例如,个位数微摩尔效力,例如,效力大于1μM(例如,大于3μM、5μM、10μM、20μM、或30μM))。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出对BCL6蛋白的强效降解,并在降解(例如,如通过Y_{min}、DC_{50}、和/或D_{max}值测量的)第二蛋白(例如,GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3、CK1α、C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1、和/或TPX2)中具有最小效力。在一些实施例中,相对于对第二蛋白(例如,GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3、CK1α、C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1、和/或TPX2)的降解诱导(例如,如通过Y_{min}、DC_{50}、和/或D_{max}值测量的),具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出对BCL6蛋白降解的更大诱导。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出相对于第二蛋白的降解诱导至少2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍或100倍的BCL6蛋白降解诱导。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出相对于第二蛋白的降解诱导高达1000倍的BCL6蛋白降解诱导。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出相对于第二蛋白(例如,GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3、CK1α、C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1、和/或TPX2)的降解诱导(例如,如通过Y_{min}、DC_{50}、和/或D_{max}值测量的)约2倍至约10倍的BCL6蛋白降解诱导。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受

的盐可以表现出相对于第二蛋白的降解诱导约10倍至约100倍的BCL6蛋白降解诱导。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出相对于第二蛋白的降解诱导约100倍至约1000倍的BCL6蛋白降解诱导。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出相对于第二蛋白的降解诱导约1000倍至约10000倍的BCL6蛋白降解诱导。在一些实施例中,第二蛋白选自由以下组成的组:GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3、CK1α、C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1、和TPX2。在一些实施例中,第二蛋白选自由以下组成的组:GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3、和CK1α。在一些实施例中,第二蛋白选自由以下组成的组:C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1、和TPX2。在一些实施例中,第二蛋白是C6orf132。在一些实施例中,第二蛋白是CAMP。在一些实施例中,第二蛋白是CCNA2。在一些实施例中,第二蛋白是FSP1。在一些实施例中,第二蛋白是JCHAIN。在一些实施例中,第二蛋白是NLRP7。在一些实施例中,第二蛋白是PTTG1。在一些实施例中,第二蛋白是TPX2。

[0712] 在一些实施例中,本文提供的化合物可以表现出针对BCL6蛋白的效力,其具有与针对第二蛋白的类似活性(即,针对BCL6蛋白的活性是针对第二蛋白的活性的少于2倍,并且针对第二蛋白的活性是针对BCL6蛋白的活性的不超过2倍)。在一些实施例中,相对于对第二蛋白(例如,GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3、CK1α、C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1、和/或TPX2)的降解诱导(例如,如通过Y_{min}、DC_{50}、和/或D_{max}值测量的),具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出对BCL6蛋白降解的相似诱导(即,对BCL6蛋白降解的诱导是对第二蛋白降解的诱导少于2倍,并且对第二蛋白的活性是对BCL6蛋白的活性不超过2倍)。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出相对于第二蛋白的降解诱导少于2倍的BCL6蛋白降解诱导。在一些实施例中,第二蛋白选自由以下组成的组:GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3、CK1α、C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1、和TPX2。在一些实施例中,第二蛋白选自由以下组成的组:GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3、和CK1α。在一些实施例中,第二蛋白选自由以下组成的组:C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1、和TPX2。在一些实施例中,第二蛋白是C6orf132。在一些实施例中,第二蛋白是CAMP。在一些实施例中,第二蛋白是CCNA2。在一些实施例中,第二蛋白是FSP1。在一些实施例中,第二蛋白是JCHAIN。在一些实施例中,第二蛋白是NLRP7。在一些实施例中,第二蛋白是PTTG1。在一些实施例中,第二蛋白是TPX2。

[0713] 在一些实施例中,本文提供的化合物可以表现出对BCL6蛋白的效力,而针对第二

蛋白的活性最小(例如,如通过蛋白质组学测定测量的,例如,如在本文所述的蛋白质组学测定中测量的,蛋白质丰度减少<20%)。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出对BCL6蛋白的强效降解,并在降解(例如,如通过蛋白质组学测定中的丰度测量的)第二蛋白(例如,C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG、和/或TPX2)中具有最小效力(例如,如通过蛋白质组学测定(例如,如本文所述的蛋白质组学测定)中的丰度测量的)。在一些实施例中,相对于对第二蛋白(例如,C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1、和/或TPX2)的降解诱导(例如,如通过蛋白质组学测定(例如,如本文所述的蛋白质组学测定)中的丰度测量的),具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出对BCL6蛋白降解的更大诱导。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出相对于第二蛋白(例如,C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1、和/或TPX2)的降解诱导至少2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍或100倍的BCL6蛋白降解诱导(例如,如通过蛋白质组学测定(例如,如本文所述的蛋白质组学测定)中的丰度测量的)。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出相对于第二蛋白(例如,C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1、和/或TPX2)的降解诱导多达1000倍的BCL6蛋白降解诱导(例如,如通过蛋白质组学测定(例如,如本文所述的蛋白质组学测定)中的丰度测量的)。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出相对于第二蛋白(例如,C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1、和/或TPX2)的降解诱导约2倍至约10倍的BCL6蛋白降解诱导(例如,如通过蛋白质组学测定(例如,如本文所述的蛋白质组学测定)中的丰度测量的)。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出相对于第二蛋白(例如,C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1、和/或TPX2)的降解诱导约10倍至约100倍的BCL6蛋白降解诱导(例如,如通过蛋白质组学测定(例如,如本文所述的蛋白质组学测定)中的丰度测量的)。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,

式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出相对于第二蛋白(例如,C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1、和/或TPX2)的降解诱导约100倍至约1000倍的BCL6蛋白降解诱导(例如,如通过蛋白质组学测定(例如,如本文所述的蛋白质组学测定)中的丰度测量的)。在一些实施例中,第二蛋白选自由以下组成的组:GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3、CK1α、C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1、和TPX2。在一些实施例中,第二蛋白选自由以下组成的组:GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3、和CK1α。在一些实施例中,第二蛋白选自由以下组成的组:C6orf132、CAMP、CCNA2、FSP1、JCHAIN、NLRP7、PTTG1、和TPX2。在一些实施例中,第二蛋白是C6orf132。在一些实施例中,第二蛋白是CAMP。在一些实施例中,第二蛋白是CCNA2。在一些实施例中,第二蛋白是FSP1。在一些实施例中,第二蛋白是JCHAIN。在一些实施例中,第二蛋白是NLRP7。在一些实施例中,第二蛋白是PTTG1。在一些实施例中,第二蛋白是TPX2。

[0714] 在一些实施例中,本文提供的化合物可以表现出对BCL6蛋白的效力,而针对任何其他可检测蛋白的活性最小(例如,如通过蛋白质组学测定测量的,例如,如在本文所述的蛋白质组学测定中测量的,蛋白质丰度减少<20%)。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出对BCL6蛋白的强效降解,并在降解(例如,如通过蛋白质组学测定(例如,如本文所述的蛋白质组学测定)中的丰度测量的)任何其他可检测蛋白中具有最小的效力。在一些实施例中,相对于对任何其他可检测蛋白的降解诱导,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出对BCL6蛋白降解的更大诱导(例如,如通过蛋白质组学测定(例如,如本文所述的蛋白质组学测定)中的丰度测量的)。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出相对于任何其他可检测蛋白的降解诱导至少2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍或100倍的BCL6蛋白降解诱导(例如,如通过蛋白质组学测定(例如,如本文所述的蛋白质组学测定)中的丰度测量的)。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出相对于任何其他可检测蛋白的降解诱导多达1000倍的BCL6蛋白降解诱导(例如,如通过蛋白质组学测定(例如,如本文所述的蛋白质组学测定)中的丰度测量的)。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出相对于任何其他可检测蛋白的降解诱导约2倍至约10倍的BCL6蛋白降解诱导(例如,如通过蛋白质组学测定(例如,如本文

所述的蛋白质组学测定)中的丰度测量的)。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出相对于任何其他可检测蛋白的降解诱导约10倍至约100倍的BCL6蛋白降解诱导(例如,如通过蛋白质组学测定(例如,如本文所述的蛋白质组学测定)中的丰度测量的)。

[0715] 在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐可以表现出对BCL6蛋白的强效降解,并在降解一种或多种另外的蛋白质中具有最小效力,如通过蛋白质组学测定中的丰度测量的。以下是示例性的蛋白质组学实验。将OCI-Ly1(DSMZ:ACC 722)细胞与100nM具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐或二甲亚砜(DMSO)孵育六小时。然后将细胞用磷酸盐缓冲盐水洗涤两次并收集。裂解细胞以提取总蛋白,并根据EASYPEP™ MS样本制备试剂盒(飞世尔科技公司(Fisher Scientific))的方案制备用于质谱分析的总蛋白。简言之,将蛋白用二硫苏糖醇还原,用碘乙酰胺烷基化,并用胰蛋白酶和LysC酶消化。根据制造商的方案,将所得肽用TMTPRO™18plex试剂(飞世尔科技公司)标记。将每个样本的标记肽以等体积混合在一起,并通过基本的反相色谱法分离肽混合物。将总共85个级分合并为18个合并的级分。将合并的级分用centrivap干燥,并重悬于5%乙腈、0.1%甲酸中,以进行质谱分析。使用Vanquish Neo色谱系统(飞世尔科技公司)和Orbitrap FUSION™LUMOS™质谱仪(飞世尔科技公司)通过串联质谱法来量化肽丰度。简言之,将两微克的总肽装入两厘米的C8捕获柱中,随后装入50厘米的C18柱中。进行数据依赖性采集以获得肽序列和丰度信息。肽和蛋白质丰度使用PROTEOME DISCOVERER™软件和智人(Homo sapiens)蛋白质组数据库(TaxID 9606)确定,并将结果过滤至FDR<0.01。显著性阈值设为p值<0.001和丰度倍数变化<50%。

[0716] 本文提供了一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、或包含具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一些实施例中,受试者尚未接受针对癌症的治疗。在一些实施例中,受试者已接受一种或多种先前癌症疗法线。

[0717] 本文还提供了一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,该方法包括将治疗有效量的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-

2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、或包含具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物作为单一疗法施用于该受试者。在一些实施例中,受试者尚未接受针对癌症的治疗。在一些实施例中,受试者已接受一种或多种先前癌症疗法线。

[0718] 本文还提供了一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,该方法包括将治疗有效量的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物作为单一疗法施用于该受试者。在一些实施例中,受试者尚未接受针对癌症的治疗。在一些实施例中,受试者已接受一种或多种先前癌症疗法线。

[0719] 本文提供了具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物用于治疗癌症(例如,本文提供的癌症中的任一种)的用途。

[0720] 本文提供了具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物作为药物用于治疗癌症(例如,本文提供的癌症中的任一种)的用途。

[0721] 本文提供了具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗癌症(例如,本文提供的癌症中的任一种)的药物中的用途。

[0722] 本文提供了具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物,用于作为药物使用。本文还提供了具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物,用于作为治疗癌症(例如,本文提供的癌症中的任一种)的药物使用。

[0723] 本文提供了具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物,用于在治疗癌症(例如,本文提供的癌症中的任一种)

中使用。

[0724] 如本文所用,癌症治疗可以包括原发性肿瘤(即,非转移性癌症)的治疗(例如,作为第一、第二、第三或后续线疗法,包括但不限于复发/难治性环境)、转移性(或继发性)肿瘤的治疗、新辅助疗法(例如,在用另外的疗法或治疗剂(如,手术、放疗、化疗或疗法线)治疗前)、辅助疗法(例如,在用另外的疗法或治疗剂(如,手术、放疗、化疗或疗法线)治疗后)或维持疗法(例如,在对另外的疗法或治疗剂(如,手术、放疗、化疗或疗法线)应答后的治疗)。

[0725] 在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗原发性肿瘤。在一些实施例中,受试者尚未接受针对癌症的治疗。在一些实施例中,受试者已接受一种或多种癌症疗法线。在一些实施例中,患者已接受化疗、基于细胞的疗法(例如,过继细胞疗法(例如,CAR T疗法、细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)、自然杀伤细胞(例如,CAR修饰的NK细胞))或抗体武装的细胞疗法)或两者。在一些实施例中,患者已接受R-CHOP、G-CHOP、R-EPOCH、CVP、CVAD、R^2、R-CODOX-M、R-IVAC、DA-EPOCH-R、基于细胞的疗法、或其中的两种或更多种。在一些实施例中,患者已接受含有利妥昔单抗的方案。在一些实施例中,患者已接受含有奥妥珠单抗的方案。在一些实施例中,患者已接受含有莫妥珠单抗的方案。在一些实施例中,患者已接受含有艾可瑞妥单抗的方案。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗已接受一种或多种癌症全身疗法线的患者。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗已接受两种或更多种癌症全身疗法线的患者。

[0726] 在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗转移性肿瘤。在一些实施例中,受试者尚未接受针对转移性肿瘤的治疗。在一些实施例中,受试者已接受一种或多种继发性肿瘤疗法线。在一些实施例中,患者已接受化疗、基于细胞的疗法(例如,过继细胞疗法(例如,CAR T疗法、细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)、自然杀伤细胞(例如,CAR修饰的NK细胞))或抗体武装的细胞疗法)或两者。在一些实施例中,患者已接受R-CHOP、G-CHOP、R-EPOCH、CVP、CVAD、R^2、R-CODOX-M、R-IVAC、DA-EPOCH-R、基于细胞的疗法、或其中的两种或更多种。在一些实施例中,患者已接受含有利妥昔单抗的方案。在一些实施例中,患者已接受含有奥妥珠单抗的方案。在一些实施例中,患者已接受含有莫妥珠单抗的方案。在一些实施例中,患者已接受含有艾可瑞妥单抗的方案。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-

bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗已接受一种或多种癌症全身疗法线的患者。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗已接受两种或更多种癌症全身疗法线的患者。

[0727] 在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐用作新辅助疗法。在一些实施例中,新辅助疗法在手术(例如,手术切除,如部分手术切除或完全、全部或所有手术切除)之前。在一些实施例中,新辅助疗法在放射疗法之前。在一些实施例中,新辅助疗法在化疗之前。

[0728] 在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐是辅助疗法。在一些实施例中,患者已接受化疗、基于细胞的疗法(例如,过继细胞疗法(例如,CAR T疗法、细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)、自然杀伤细胞(例如,CAR修饰的NK细胞))或抗体武装的细胞疗法)或两者。在一些实施例中,患者已接受R-CHOP、G-CHOP、R-EPOCH、CVP、CVAD、R^2、R-CODOX-M、R-IVAC、DA-EPOCH-R、基于细胞的疗法、或其中的两种或更多种。在一些实施例中,患者已接受含有利妥昔单抗的方案。在一些实施例中,患者已接受含有奥妥珠单抗的方案。在一些实施例中,患者已接受含有莫妥珠单抗的方案。在一些实施例中,患者已接受含有艾可瑞妥单抗的方案。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗已接受一种或多种癌症全身疗法线的患者。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗已接受两种或更多种癌症全身疗法线的患者。在一些实施例中,辅助疗法在手术(例如,手术切除,如部分手术切除或完全、全部或所有手术切除)之后。在一些实施例中,辅助疗法在放射疗法之后。在一些实施例中,辅助疗法在化疗之后。

[0729] 在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐是维持疗法。在一些实施例中,患者已接受化疗、基于细胞的疗法(例如,过继细胞疗法(例如,CAR T疗法、细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)、自然杀伤细胞(例如,CAR修饰的NK细胞))或抗体武装的细胞疗法)、干细胞移植或其组合。在一些实施例中,患者已接受R-CHOP、G-CHOP、R-EPOCH、CVP、CVAD、R^2、R-CODOX-M、R-IVAC、DA-EPOCH-R、基于

细胞的疗法、或其中的两种或更多种。在一些实施例中,患者已接受含有利妥昔单抗的方案。在一些实施例中,患者已接受含有奥妥珠单抗的方案。在一些实施例中,患者已接受含有莫妥珠单抗的方案。在一些实施例中,患者已接受含有艾可瑞妥单抗的方案。在一些实施例中,患者已接受干细胞移植。在一些实施例中,患者已接受基于细胞的疗法(例如,CAR-T疗法)。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗已接受一种或多种癌症全身疗法线的患者。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗已接受两种或更多种癌症全身疗法线的患者。

[0730] 如本文所用,当提及具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐时,“单一疗法”意指具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐是在治疗周期期间向受试者施用的唯一治疗剂或唯一疗法(例如抗癌剂或抗癌疗法)(例如,在治疗周期期间不向受试者施用另外的靶向治疗药物、抗癌剂、化疗剂或检查点抑制剂)。本领域普通技术人员将理解,单一疗法不排除用于治疗与癌症或治疗相关的副作用或一般症状的药物的共施用,这些副作用或一般症状如疼痛、皮疹、水肿、光敏性、瘙痒、皮肤变色、头发脆化、脱发、脆弱指甲、指甲开裂、指甲变色、角质层肿胀、疲劳、体重减轻、全身不适、呼吸短促、感染、贫血或胃肠道症状,包括恶心、腹泻和食欲不振。

[0731] 如本文所用,“受试者先前已接受针对癌症的一种或多种治疗剂或疗法”意指在先前的治疗周期期间,除具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐外,受试者先前已施用针对癌症的一种或多种治疗剂或疗法(例如,抗癌剂或抗癌疗法)。在一些实施例中,受试者不能耐受先前针对癌症施用的一种或多种治疗剂或疗法。在一些实施例中,受试者对先前针对癌症施用的一种或多种治疗剂或疗法没有应答。在一些实施例中,受试者对先前针对癌症施用的一种或多种治疗剂或疗法没有足够的应答。在一些实施例中,受试者已停止对先前针对癌症施用的一种或多种治疗剂或疗法应答。在一些实施例中,应答缺乏、应答不足或应答中断可以通过客观标准来确定(例如,肿瘤体积,或标准如RECIST 1.1)。在一些实施例中,应答缺乏、应答不足或应答中断可以由受试者的医生确定。

[0732] 如本文所用,“受试者尚未接受针对癌症的治疗”意指受试者先前未施用一种或多种针对癌症的治疗剂或疗法。

[0733] 对于本文所述的实体瘤中的任一种,实体瘤可以是原发性肿瘤或转移性(或继发性)肿瘤。如本文所用,“原发性”肿瘤是位于肿瘤开始生长的部位(即肿瘤起源的地方)的肿瘤。如本文所用,“转移性”(或“继发性”)肿瘤是从原始肿瘤部位扩散到身体其他部位的肿瘤。在一些实施例中,转移性或继发性肿瘤是与原发性肿瘤相同类型的癌症。在一些实施例中,转移性或继发性肿瘤与原发性肿瘤在基因上不同。

[0734] 在本文所述的方法或用途中的任一种的一些实施例中,癌症是乳腺癌(例如,乳腺浸润性癌、乳腺浸润性导管癌)、中枢或周围神经系统组织癌(例如,脑癌(例如,星形细胞瘤、胶质母细胞瘤、神经胶质瘤、少突星形细胞瘤))、内分泌或神经内分泌癌(例如,肾上腺癌(例如,肾上腺皮质癌、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤)、多发性神经内分泌I型和II型肿瘤、甲状旁腺癌、垂体肿瘤、甲状腺癌(例如,乳头状甲状腺癌))、眼癌(例如,葡萄膜癌(例如,葡萄膜黑色素瘤))、胃肠癌(例如,肛门癌、胆道癌(例如,胆管癌)、结直肠癌(例如,结肠腺癌、直肠腺癌、黏液腺癌、黏液癌)、食管癌(例如,食管腺癌)、胆囊癌、胃肠道类癌、胃肠道间质瘤、肝癌(例如,肝细胞癌、肝内胆道癌)、胰腺癌(例如,胰腺腺癌、胰腺胰岛细胞癌)、小肠癌、或胃癌(例如,胃腺癌、胃印戒细胞癌))、泌尿生殖系统癌症(例如,膀胱癌(例如,膀胱尿路上皮癌)、肾癌(例如,肾透明细胞癌、肾乳头状细胞癌、肾嫌色细胞)、前列腺癌(例如,前列腺腺癌)、睾丸癌(例如,睾丸生殖细胞肿瘤)、或输尿管癌)、妇科癌症(例如,宫颈癌(例如,宫颈鳞状细胞癌、宫颈腺癌、黏液癌)、卵巢癌(例如,浆液性卵巢癌、卵巢浆液性囊腺癌)、子宫癌(例如,子宫癌肉瘤、子宫子宫内膜样癌、子宫浆液性癌、子宫乳头状浆液性癌、子宫体子宫内膜癌)、或外阴癌)、头颈癌(例如,耳癌(例如,中耳癌)、头颈部鳞状细胞癌、鼻腔癌、口腔癌、咽癌(例如,下咽癌、鼻咽癌、口咽癌)、血液系统癌症(例如,白血病(例如,慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)(例如,费城染色体阳性ALL、费城染色体阴性ALL)、急性髓系白血病(AML)(例如,急性早幼粒细胞白血病(APL))、慢性髓系白血病(CML))、淋巴瘤(例如,霍奇金淋巴瘤(例如,结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤(NLPHL))、非霍奇金淋巴瘤(例如,伯基特淋巴瘤(BL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、弥漫性组织细胞淋巴瘤(DHL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、血管内大B细胞淋巴瘤(IVLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、外周T细胞淋巴瘤(PTCL)(例如,具有T滤泡辅助表型的PTCL(PTPCL-TFH)、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(AITL)、或非特指型PTCL(PTCL-NOS))、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)))、或骨髓瘤(例如,多发性骨髓瘤))、利-弗劳梅尼肿瘤、肠系膜癌(例如,网膜癌、腹膜癌)、胸膜癌、呼吸道癌(例如,喉癌、肺癌(例如,肺鳞状细胞癌、肺腺癌、间皮瘤、非小细胞肺癌(NSCLC))、气管癌)、肉瘤(例如,骨癌(例如,骨肉瘤、软骨肉瘤)或软组织肉瘤(尤因肉瘤、平滑肌肉瘤、黏液纤维肉瘤、横纹肌肉瘤))、皮肤癌(例如,黑色素瘤)、胸腺癌(例如,胸腺瘤)、或其组合。

[0735] 在一些实施例中,癌症是乳腺癌(例如,乳腺浸润性癌、乳腺浸润性导管癌)、中枢或周围神经系统组织癌(例如,脑癌(例如,星形细胞瘤、胶质母细胞瘤、神经胶质瘤、少突星形细胞瘤))、内分泌或神经内分泌癌(例如,肾上腺癌(例如,肾上腺皮质癌、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤)、甲状腺癌(例如,乳头状甲状腺癌))、眼癌(例如,葡萄膜癌(例如,葡萄膜黑色素瘤))、胃肠癌(例如,胆道癌(例如,胆管癌)、结直肠癌(例如,结肠腺癌、直肠腺癌、黏液腺癌、黏液癌)、食管癌(例如,食管腺癌)、肝癌(例如,肝细胞癌)、胰腺癌(例如,胰腺腺癌)、或胃癌(例如,胃腺癌、胃印戒细胞癌))、泌尿生殖系统癌症(例如,膀胱癌(例如,膀胱尿路上

皮癌)、肾癌(例如,肾透明细胞癌、肾乳头状细胞癌、肾嫌色细胞)、前列腺癌(例如,前列腺腺癌)、或睾丸癌(例如,睾丸生殖细胞肿瘤))、妇科癌症(例如,宫颈癌(例如,宫颈鳞状细胞癌、宫颈腺癌、黏液癌)、卵巢癌(例如,浆液性卵巢癌、卵巢浆液性囊腺癌)、或子宫癌(例如,子宫癌肉瘤、子宫子宫内膜样癌、子宫浆液性癌、子宫乳头状浆液性癌、子宫体子宫内膜癌))、头颈癌(例如,头颈部鳞状细胞癌)、血液系统癌症(例如,白血病(例如,慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)(例如,B细胞谱系ALL(B-ALL)、费城染色体阳性ALL(例如,费城染色体阳性B-ALL)、费城染色体阴性ALL(例如,费城染色体阴性B-ALL))、急性髓系白血病(AML)、慢性髓系白血病(CML))或淋巴瘤(例如,霍奇金淋巴瘤(例如,结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤(NLPHL))、非霍奇金淋巴瘤(例如,伯基特淋巴瘤(BL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、弥漫性组织细胞淋巴瘤(DHL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、血管内大B细胞淋巴瘤(IVLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、外周T细胞淋巴瘤(PTCL)(例如,具有T滤泡辅助表型的PTCL(PTPCL-TFH)、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(AITL)、或非特指型PTCL(PTCL-NOS))、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL))))、呼吸道癌(例如,肺癌(例如,肺鳞状细胞癌、肺腺癌、间皮瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)))、肉瘤(例如,平滑肌肉瘤、黏液纤维肉瘤)、皮肤癌(例如,黑色素瘤)、胸腺癌(例如,胸腺瘤)、或其组合。

[0736] 在一些实施例中,癌症是血液系统癌症(例如,淋巴瘤(例如,弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤(NLPHL)、弥漫性组织细胞淋巴瘤(DHL)、血管内大B细胞淋巴瘤(IVLBCL)、外周T细胞淋巴瘤(PTCL)(例如,具有T滤泡辅助表型的PTCL(PTPCL-TFH)、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(AITL)、或非特指型PTCL(PTCL-NOS))、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、伯基特淋巴瘤(BL)、套细胞淋巴瘤(MCL))或白血病(例如,慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)(例如,B细胞谱系ALL(B-ALL)、费城染色体阳性ALL(例如,费城染色体阳性B-ALL)、费城染色体阴性ALL(例如,费城染色体阴性B-ALL))、慢性髓系白血病(CML)))、乳腺癌、胃肠癌、脑癌(例如,胶质母细胞瘤)或肺癌(例如,NSCLC)。在一些实施例中,癌症是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤(NLPHL)、弥漫性组织细胞淋巴瘤(DHL)、血管内大B细胞淋巴瘤(IVLBCL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、伯基特淋巴瘤(BL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、外周T细胞淋巴瘤(PTCL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)或慢性髓系白血病(CML)。在一些实施例中,癌症是血液系统癌症,是DLBCL、FL、MCL、BL、PTCL、或ALL(例如,B-ALL)。在一些实施例中,癌症是FL或DLBCL。在一些实施例中,癌症是DLBCL、FL、MCL、或ALL(例如,B-ALL)。参见例如,Leeman-Neill和Bhagat,Expert Opinion on Therapeutic Targets[治疗靶标专家意见]22.2(2018):143-152;Mlynarczyk和Melnick.Immunological Reviews[免疫学综述]288.1(2019):214-239;Hurtz,Christian等人,Journal of Experimental Medicine[实验医学杂志]208.11(2011):2163-2174;Deb,Dhruba等人Cancer Research[癌症研究]77.11(2017):3070-3081;Cardenas,Mariano G.等人,Clinical Cancer Research[临床癌症研究]23.4(2017):885-893;Walker,Sarah R.等人,Oncogene[致癌基因]34.9(2015):1073-1082;国际公开号WO 2021/080950、WO 2021/077010、和WO 2022/221673。

[0737] 在一些实施例中,癌症是非霍奇金淋巴瘤(例如,伯基特淋巴瘤(BL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、弥漫性组织细胞淋巴瘤(DHL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、血管内大B细胞淋巴

瘤(IVLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、外周T细胞淋巴瘤(PTCL)(例如,具有T滤泡辅助表型的PTCL(PTPCL-TFH))、或小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)))。在一些实施例中,非霍奇金淋巴瘤是B细胞非霍奇金淋巴瘤。在一些实施例中,非霍奇金淋巴瘤是CD20阳性的。在一些实施例中,非霍奇金淋巴瘤是CD20阳性B细胞非霍奇金淋巴瘤。在一些实施例中,患者先前未接受针对非霍奇金淋巴瘤的治疗。在一些实施例中,患者先前已接受化疗。在一些实施例中,患者先前已接受利妥昔单抗或奥妥珠单抗的单一疗法治疗或与另外的疗法或治疗剂组合治疗。在一些实施例中,患者先前已接受利妥昔单抗单一疗法治疗或与另外的疗法或治疗剂组合治疗。在一些实施例中,患者先前已接受奥妥珠单抗单一疗法治疗或与另外的疗法或治疗剂组合治疗。在一些实施例中,患者先前已用R-CHOP(RITUXAN®(利妥昔单抗)、环磷酰胺、羟基柔红霉素、长春新碱和泼尼松)或G-CHOP(GAZYVA®(奥妥珠单抗)、环磷酰胺、羟基柔红霉素、长春新碱和泼尼松)治疗。在一些情况下,患者先前已用依托泊苷和R-CHOP(称为R-EPOCH)治疗。在一些情况下,患者先前已用R-CHOP与来那度胺(lenalidomide)、维奈托克(venetoclax)、依鲁替尼(ibrutinib)、阿卡替尼(acalabrutinib)、奥妥珠单抗(obinutuzumab)、泊洛妥珠单抗(polatuzumab)、帕博利珠单抗(pembrolizumab)、度伐鲁单抗(durvalumab)或莫妥珠单抗(mosunetuzumab)组合治疗。在一些实施例中,患者先前已用环磷酰胺、长春新碱和泼尼松(CVP)(具有或不具有利妥昔单抗或奥妥珠单抗)治疗。在一些实施例中,患者已接受一种或多种全身疗法线。在一些实施例中,患者已接受两种或更多种全身疗法线。在一些实施例中,患者先前已用基于细胞的疗法(例如,过继细胞疗法(例如,CAR T疗法、细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)、自然杀伤细胞(例如,CAR修饰的NK细胞))或抗体武装的细胞疗法)治疗。在一些实施例中,非霍奇金淋巴瘤是非进展性(包括稳定疾病)非霍奇金淋巴瘤。在一些实施例中,非霍奇金淋巴瘤是复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤。在一些实施例中,患者是在含利妥昔单抗的方案后复发或含利妥昔单抗的方案难治的患者。在一些实施例中,患者是在含奥妥珠单抗的方案后复发或含奥妥珠单抗的方案难治的患者。在一些这样的实施例中,治疗效果可以通过无进展生存期(PFS)、无事件生存期(EFS)、总生存期(OS)、治疗失败时间、缓解率(例如,总体缓解率、完全缓解、部分缓解或其组合)、缓解持续时间或其组合来衡量。在一些实施例中,癌症是非霍奇金淋巴瘤,并且具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐作为单一疗法施用。

[0738] 在一些实施例中,癌症是DLBCL。在一些实施例中,DLBCL的特征在于BCL2易位、BCL6易位、CD79B突变(例如,H225Y、A205D、Y196del、Y196F、Y196D、Y207X、Y196N、A205fs、Y196S、Y196H、A205fs、T206fs、H194_E197delinsQ、E197G、K219T、E192fs、或Y196C)、EZH2突变(例如,Y646F、Y646N、A682G、或A692V突变)、MYC易位、MYD88突变(例如,L265P突变)、NOTCH1突变(例如,Q2394X、Q2501X、Q2459X、Y2490X、G2427fs、Q2444X、P2514fs、或P2517S)、NOTCH2突变(例如,Q2285K、S2136fs、Q2361X、P2288fs、L2415fs、G2410fs、Q2409X、S2388X、I2304fs、Q2364X、Q2360fs、S2395X、E2261fs、M2267fs、Q2285fs、R2400X、P2303fs、Q2285fs、A2273fs、K2133fs、Q2389X、E2399X、E2290X、Q2325X、Y2340X、Y2392X、或E2411fs)、TP53突变(例如,R181C、E336A、R248W、P98fs、P152L、R280I、S149fs、P151H、G245D、Y236D、S127F、

A161T、D148fs、M246I、Y126C、H179R、A159P、C238G、L93fs、Y220C、R283fs、G244D、G245S、E171X、R209X、T155_R156dup、E271K、R306X、G105D、L93fs、G262V、W53X、G244V、H214Y、R282W、R337C、Q331fs、R273G、R273C、C176Y、S215R、R213Q、I195T、G245R、I232T、R175H、Y126D、R273H、R196X、Y205C、C141Y、C229X、Y126N、P278S、P151S、Y236H、R282G、Y103X、V216M、G244S、G266E、V173A、V173fs、I254S、T125M、R342X、P152fs、Y205D、V274L、L257P、C135Y、C176R、Y234N、R248Q、G244R、Y234H、R248G、M237I、R213X、E258D、V173M、L252_I254del、L252I、Y234C、或C176F)、17p缺失、18q增加、或其组合。在一些实施例中,DLBCL具有BCL6重排、NOTCH2突变(例如,Q2285K、S2136fs、Q2361X、P2288fs、L2415fs、G2410fs、Q2409X、S2388X、I2304fs、Q2364X、Q2360fs、S2395X、E2261fs、M2267fs、Q2285fs、R2400X、P2303fs、Q2285fs、A2273fs、K2133fs、Q2389X、E2399X、E2290X、Q2325X、Y2340X、Y2392X、E2411fs)或其组合。在一些实施例中,DLBCL是具有生发中心B细胞(GCB)细胞起源的DLBCL。在一些实施例中,DLBCL是BN2型DLBCL(例如,具有BCL6重排和/或NOTCH2突变)。在一些实施例中,DLBCL是EZB型DLBCL(例如,具有EZH2突变和/或BCL2易位)。在一些实施例中,DLBCL是C1遗传簇DLBCL(例如,具有BCL6重排和/或NOTCH2突变)。参见例如,Schmitz,Roland等人New England Journal of Medicine[新英格兰医学杂志]378.15(2018):1396-1407;Chapuy,Bjoern等人Nature Medicine[自然医学]24.5(2018):679-690了解这些分类的更多描述。

[0739] 在一些实施例中,癌症是FL。在一些实施例中,FL具有BCL2易位(例如,t(14;18)易位)。在一些实施例中,FL具有EZH2突变(例如,Y646F、Y646N、A682G、或A692V突变)。参见例如,Kridel,Robert,Laurie H.Sehn,和Randy D.Gascoyne.The Journal of Clinical Investigation[临床研究杂志]122.10(2012):3424-3431。在一些实施例中,癌症是FL,并且具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐作为单一疗法施用。

[0740] 在一些实施例中,癌症是B-ALL。在一些实施例中,B-ALL具有MLL重排(例如,MLL-Af4融合、MLL-Af6融合、MLL-Af9融合、MLL-ENL融合或MLL-PTD融合)是前B细胞受体阳性(Pre-BCR+),具有费城染色体,是费城染色体样的,依赖于Ras信号传导,具有BCL2扩增,具有JAK2突变(具有或不具有高细胞因子受体样因子2(CRLF2)表达)或其组合。参见例如,Knight,Thomas,和Julie Anne Elizabeth Irving.Frontiers in Oncology[肿瘤学前沿]4(2014):160;Geng,Huimin等人Cancer Cell[癌细胞]27.3(2015):409-425;Jain,Nitin等人Blood[血液],129.5(2017):572-581;以及Hurtz,Christian等人Genes&Development[基因与发育]33.17-18(2019):1265-1279。在一些实施例中,癌症是B-ALL,并且具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐作为单一疗法施用。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其

药学上可接受的盐用于治疗患有B-ALL的患者。在一些实施例中,B-ALL是两种或更多种全身疗法线后的复发性或难治性B-ALL。

[0741] 在一些实施例中,患者先前已用另一种抗癌剂、化疗剂、手术、放射、多激酶抑制剂或其组合治疗。

[0742] 在一些实施例中,癌症是DLBCL。在一些实施例中,患者先前未接受针对DLBCL的治疗。在一些实施例中,患者先前已接受化疗。在一些实施例中,患者先前已接受利妥昔单抗或奥妥珠单抗的单一疗法治疗或与另外的疗法或治疗剂组合治疗。在一些实施例中,患者先前已接受利妥昔单抗单一疗法治疗或与另外的疗法或治疗剂组合治疗。在一些实施例中,患者先前已接受奥妥珠单抗单一疗法治疗或与另外的疗法或治疗剂组合治疗。在一些实施例中,患者先前已用来那度胺与利妥昔单抗或奥妥珠单抗组合治疗。在一些实施例中,患者先前已用环磷酰胺、长春新碱和泼尼松(CVP)(任选地与利妥昔单抗或奥妥珠单抗组合)治疗。在一些实施例中,患者先前已用R-CHOP(RITUXAN®(利妥昔单抗)、环磷酰胺、羟基柔红霉素、长春新碱和泼尼松)或G-CHOP(GAZYVA®(奥妥珠单抗)、环磷酰胺、羟基柔红霉素、长春新碱和泼尼松)治疗。在一些情况下,患者先前已用依托泊苷和R-CHOP(称为R-EPOCH)治疗。在一些情况下,患者先前已用R-CHOP与来那度胺、维奈托克、依鲁替尼、阿卡替尼、奥妥珠单抗、泊洛妥珠单抗、帕博利珠单抗、度伐鲁单抗或莫妥珠单抗组合治疗。在一些实施例中,患者先前已用含利妥昔单抗的方案治疗。在一些实施例中,患者先前已用含奥妥珠单抗的方案治疗。在一些实施例中,患者先前已用含莫妥珠单抗的方案治疗。在一些实施例中,患者先前已用含艾可瑞妥单抗的方案治疗。在一些实施例中,患者已接受一种或多种全身疗法线。在一些实施例中,患者已接受两种或更多种全身疗法线。在一些实施例中,患者先前已用基于细胞的疗法(例如,过继细胞疗法(例如,CAR T疗法、细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)、自然杀伤细胞(例如,CAR修饰的NK细胞))或抗体武装的细胞疗法)治疗。在一些实施例中,DLBCL是非进展性(包括稳定疾病)DLBCL。在一些实施例中,DLBCL是复发性或难治性DLBCL。在一些实施例中,患者是在含利妥昔单抗的方案后复发或含利妥昔单抗的方案难治的患者。在一些实施例中,患者是在含奥妥珠单抗的方案后复发或含奥妥珠单抗的方案难治的患者。在一些这样的实施例中,治疗效果可以通过无进展生存期(PFS)、无事件生存期(EFS)、总生存期(OS)、治疗失败时间、缓解率(例如,总体缓解率、完全缓解、部分缓解或其组合)、缓解持续时间或其组合来衡量。在一些实施例中,癌症是DLBCL,并且具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐作为单一疗法施用。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗患有DLBCL的患者。在一些实施例中,DLBCL是两种或更多种全身疗法线后的复发性或难治性DLBCL。

[0743] 在一些实施例中,癌症是FL。在一些实施例中,患者先前未接受针对FL的治疗。在一些实施例中,患者先前已接受化疗。在一些实施例中,患者先前已接受利妥昔单抗或奥妥珠单抗的单一疗法治疗或与另外的疗法或治疗剂组合治疗。在一些实施例中,患者先前已

接受利妥昔单抗单一疗法治疗或与另外的疗法或治疗剂组合治疗。在一些实施例中,患者先前已接受奥妥珠单抗单一疗法治疗或与另外的疗法或治疗剂组合治疗。在一些实施例中,患者先前已用利妥昔单抗或奥妥珠单抗单一疗法治疗。在一些实施例中,患者先前已用苯达莫司汀与利妥昔单抗或奥妥珠单抗组合治疗。在一些实施例中,患者先前已用来那度胺与利妥昔单抗或奥妥珠单抗组合(与利妥昔单抗的组合有时称为"R^2")治疗。在一些实施例中,患者先前已用环磷酰胺、长春新碱和泼尼松(CVP)(任选地与利妥昔单抗或奥妥珠单抗组合)治疗。在一些实施例中,患者先前已用R-CHOP或G-CHOP治疗。在一些实施例中,患者已接受一种或多种全身疗法线。在一些实施例中,患者已接受两种或更多种全身疗法线。在一些实施例中,患者先前已用基于细胞的疗法(例如,过继细胞疗法(例如,CAR T疗法、细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)、自然杀伤细胞(例如,CAR修饰的NK细胞))或抗体武装的细胞疗法)治疗。在一些实施例中,非霍奇金淋巴瘤是非进展性(包括稳定疾病)FL。在一些实施例中,FL是复发性或难治性FL。在一些实施例中,患者是在含利妥昔单抗的方案后复发或含利妥昔单抗的方案难治的患者。在一些实施例中,患者是在含奥妥珠单抗的方案后复发或含奥妥珠单抗的方案难治的患者。在一些这样的实施例中,治疗效果可以通过无进展生存期(PFS)、无事件生存期(EFS)、总生存期(OS)、治疗失败时间、缓解率(例如,总体缓解率、完全缓解、部分缓解或其组合)、缓解持续时间或其组合来衡量。在一些实施例中,癌症是FL,并且具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐作为单一疗法施用。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗患有FL的患者。在一些实施例中,FL是两种或更多种全身疗法线后的复发性或难治性FL。

[0744] 在一些实施例中,癌症是BL。在一些实施例中,患者先前未接受针对BL的治疗。在一些实施例中,患者先前已接受化疗。在一些实施例中,患者先前已接受利妥昔单抗或奥妥珠单抗的单一疗法治疗或与另外的疗法或治疗剂组合治疗。在一些实施例中,患者先前已接受利妥昔单抗单一疗法治疗或与另外的疗法或治疗剂组合治疗。在一些实施例中,患者先前已接受奥妥珠单抗单一疗法治疗或与另外的疗法或治疗剂组合治疗。在一些实施例中,患者先前已用利妥昔单抗或奥妥珠单抗单一疗法治疗。在一些实施例中,患者先前已用苯达莫司汀与利妥昔单抗或奥妥珠单抗组合治疗。在一些实施例中,患者先前已用R-CHOP或G-CHOP治疗。在一些实施例中,患者先前已用利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、阿霉素和甲氨蝶呤(R-CODOX-M)治疗。在一些实施例中,患者先前已用利妥昔单抗、异环磷酰胺、依托泊苷和阿糖胞苷(R-IVAC)治疗。在一些实施例中,患者先前已用利妥昔单抗与剂量调整的依托泊苷、泼尼松龙、长春新碱、环磷酰胺和阿霉素(DA-EPOCH-R)治疗。在一些实施例中,患者已接受一种或多种全身疗法线。在一些实施例中,患者已接受两种或更多种全身疗法线。在一些实施例中,患者先前已用基于细胞的疗法(例如,过继细胞疗法(例如,CAR T疗法、细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)、自然杀伤细胞(例如,CAR修饰的NK细胞))或抗体武装的细胞疗法)治疗。在一些实施例中,BL是非进展性(包括稳定疾病)BL。在一些实施例中,BL是复发

性或难治性BL。在一些实施例中,患者是在含利妥昔单抗的方案后复发或含利妥昔单抗的方案难治的患者。在一些实施例中,患者是在含奥妥珠单抗的方案后复发或含奥妥珠单抗的方案难治的患者。在一些这样的实施例中,治疗效果可以通过无进展生存期(PFS)、无事件生存期(EFS)、总生存期(OS)、治疗失败时间、缓解率(例如,总体缓解率、完全缓解、部分缓解或其组合)、缓解持续时间或其组合来衡量。在一些实施例中,癌症是BL,并且具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐作为单一疗法施用。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗患有BL的患者。在一些实施例中,BL是两种或更多种全身疗法线后的复发性或难治性BL。

[0745] 在一些实施例中,癌症是PTCL(例如,具有T滤泡辅助表型的PTCL(PTPCL-TFH)、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(AITL)、或非特指型PTCL(PTCL-NOS))。在一些实施例中,患者先前未接受针对PTCL的治疗。在一些实施例中,患者先前已接受化疗。在一些实施例中,患者先前已接受利妥昔单抗或奥妥珠单抗的单一疗法治疗或与另外的疗法或治疗剂组合治疗。在一些实施例中,患者先前已接受利妥昔单抗单一疗法治疗或与另外的疗法或治疗剂组合治疗。在一些实施例中,患者先前已接受奥妥珠单抗单一疗法治疗或与另外的疗法或治疗剂组合治疗。在一些实施例中,患者先前已用利妥昔单抗或奥妥珠单抗单一疗法治疗。在一些实施例中,患者先前已用苯达莫司汀与利妥昔单抗或奥妥珠单抗组合治疗。在一些实施例中,患者先前已用来那度胺与利妥昔单抗或奥妥珠单抗组合(与利妥昔单抗的组合有时称为"R^2")治疗。在一些实施例中,患者先前已用环磷酰胺、长春新碱和泼尼松(CVP)(任选地与利妥昔单抗或奥妥珠单抗(分别为R-CVP或G-CVP)组合)治疗。在一些实施例中,患者先前已用R-CHOP或G-CHOP治疗。在一些实施例中,患者已接受一种或多种全身疗法线。在一些实施例中,患者已接受两种或更多种全身疗法线。在一些实施例中,患者先前已用基于细胞的疗法(例如,过继细胞疗法(例如,CAR T疗法、细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)、自然杀伤细胞(例如,CAR修饰的NK细胞))或抗体武装的细胞疗法)治疗。在一些实施例中,PTCL是非进展性(包括稳定疾病)PTCL。在一些实施例中,PTCL是复发性或难治性PTCL。在一些实施例中,患者是在含利妥昔单抗的方案后复发或含利妥昔单抗的方案难治的患者。在一些实施例中,患者是在含奥妥珠单抗的方案后复发或含奥妥珠单抗的方案难治的患者。在一些这样的实施例中,治疗效果可以通过无进展生存期(PFS)、无事件生存期(EFS)、总生存期(OS)、治疗失败时间、缓解率(例如,总体缓解率、完全缓解、部分缓解或其组合)、缓解持续时间或其组合来衡量。在一些实施例中,癌症是PTCL,并且具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐作为单一疗法施用。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或

(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗患有PTCL的患者。在一些实施例中,PTCL是两种或更多种全身疗法线后的复发性或难治性PTCL。

[0746] 在一些实施例中,癌症是B-ALL。在一些实施例中,B-ALL是费城染色体阳性B-ALL。在一些实施例中,B-ALL是费城染色体阴性B-ALL。在一些实施例中,患者先前已接受化疗。在一些实施例中,患者先前已用至少一个诱导、巩固、强化和任选的维持的周期治疗。在一些情况下,诱导疗法可以包括蒽环类药物、长春新碱、皮质类固醇和环磷酰胺。在一些实施例中,蒽环类药物是阿霉素。在一些实施例中,皮质类固醇是地塞米松。在一些情况下,阿霉素、长春新碱、地塞米松和环磷酰胺的组合称为CVAD。在一些实施例中,诱导疗法可以进一步包括酪氨酸激酶抑制剂(例如,针对具有此融合的患者,使用BCR-ABL抑制剂)。在一些实施例中,诱导疗法可以进一步包括天冬酰胺酶(例如,用于儿科患者)。在一些情况下,巩固疗法可以包括甲氨蝶呤、阿糖胞苷、长春新碱、6-巯基嘌呤、6-硫代鸟嘌呤、环磷酰胺和依托泊苷。在一些实施例中,巩固疗法可以进一步包括酪氨酸激酶抑制剂(例如,针对具有此融合的患者,使用BCR-ABL抑制剂)。在一些实施例中,巩固疗法可以进一步包括天冬酰胺酶(例如,用于儿科患者)。在一些情况下,强化疗法可以包括蒽环类药物、长春新碱、皮质类固醇和环磷酰胺。在一些实施例中,强化疗法可以进一步包括酪氨酸激酶抑制剂(例如,针对具有此融合的患者,使用BCR-ABL抑制剂)。在一些实施例中,强化疗法可以进一步包括天冬酰胺酶(例如,用于儿科患者)。典型地,与成人方案相比,儿童和青少年方案包括更高累积剂量的天冬酰胺酶和长春新碱,但可以具有更低累积剂量的蒽环类药物和环磷酰胺。在这些周期阶段中的任一个中,都可以为细胞上表达CD20蛋白的患者添加抗CD20免疫疗法(例如,利妥昔单抗)。参见例如,Muffly,Lori,和Emily Curran.Hematology[血液学]2014,the American Society of Hematology Education Program Book[美国血液学学会教育计划书]2019.1(2019):17-23。在一些实施例中,患者已接受一种或多种全身疗法线。在一些实施例中,患者已接受两种或更多种全身疗法线。在一些实施例中,B-ALL是复发性或难治性B-ALL。在一些这样的实施例中,治疗效果可以通过无进展生存期(PFS)、无事件生存期(EFS)、总生存期(OS)、治疗失败时间、缓解率(例如,总体缓解率、完全缓解、部分缓解或其组合)、缓解持续时间或其组合来衡量。在一些实施例中,癌症是B-ALL,并且具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐作为单一疗法施用。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗患有B-ALL的患者。在一些实施例中,B-ALL是两种或更多种全身疗法线后的复发性或难治性B-ALL。

[0747] 本文还提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,其中该方法包括:

[0748] 将治疗有效量的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或

其药学上可接受的盐作为单一疗法或与第一抗癌剂联合施用于该受试者,该受试者已施用一个或多个剂量的该第一抗癌剂一段时间。

[0749] 本文还提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,其中该方法包括:

[0750] (a)向受试者施用一个或多个剂量的第一抗癌剂一段时间;以及

[0751] (b)在(a)之后,将治疗有效量的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐作为单一疗法或与该第一抗癌剂联合施用于该受试者。

[0752] 本文还提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,其中该方法包括:

[0753] (a)向受试者施用一个或多个剂量的第一抗癌剂一段时间;以及

[0754] (b)在(a)之后,将治疗有效量的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐作为单一疗法或与第二抗癌剂联合施用于该受试者。

[0755] 在本文提供的治疗癌症的方法中的任一种的一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐以q.d.(每日一次)给药于受试者。在本文提供的治疗癌症的方法中的任一种的一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐以b.i.d.(每日两次)给药于受试者。在本文提供的治疗癌症的方法中的任一种的一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐以t.i.d.(每日三次)给药于受试者。在本文提供的治疗癌症的方法中的任一种的一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐以q.i.d.(每日四次)给药于受试者。在本文提供的治疗癌症的方法中的任一种的一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐以q.o.d.(每隔一天)给药于受试者。在本文提供的治疗癌症的方法中的任一种的一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式

(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐以q.week(每周一次)给药于受试者。在本文提供的治疗癌症的方法中的任一种的一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐以b.i.w.(每周两次)给药于受试者。在本文提供的治疗癌症的方法中的任一种的一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐以t.i.w.(每周三次)给药于受试者。

[0756] BCL6活性也与自身免疫有关。参见例如,Li,Qing等人European Journal of Immunology[欧洲免疫学杂志]50.4(2020):525-536;Pearce,Andrew C.等人,Journal of Biological Chemistry[生物化学杂志]297.2(2021);Venkatadri,Rajkumar等人European Journal of Immunology[欧洲免疫学杂志]52.5(2022):825-834;Patel,Preeyam S.等人Science Advances[科学进展]8.25(2022):eabo1782;Ding,Shu,Yu Rao,和Qianjin Lu.Cellular&Molecular Immunology[细胞与分子免疫学]19.7(2022):863-865。因此,本文还提供了一种治疗有需要的受试者的自身免疫性病症的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、或包含具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0757] 本文提供了具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物用于治疗自身免疫性病症(例如,本文提供的自身免疫性病症中的任一种)的用途。

[0758] 本文提供了具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物作为药物用于治疗自身免疫性病症(例如,本文提供的自身免疫性病症中的任一种)的用途。

[0759] 本文提供了具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗自身免疫性病症(例如,本文提供的自身免疫性病症中的任一种)的药物中的用途。

[0760] 本文提供了具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物,用于作为治疗自身免疫性病症(例如,本文提供的自身免疫性病症中的任一种)的药物使用。

[0761] 本文提供了具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物,用于在治疗自身免疫性病症(例如,本文提供的自身免疫性病症中的任一种)中使用。

[0762] 在一些实施例中,自身免疫性病症是获得性血友病、艾迪生氏病、强直性脊柱炎、抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎(ANCA血管炎)、抗合成酶综合征、动脉粥样硬化、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性肝炎、自身免疫性硬化性胆管炎、自身免疫性甲状腺炎、自身免疫性葡萄膜炎、克罗恩病、皮肌炎、弥漫性硬皮病、古德帕斯丘综合征、移植物抗宿主病(GVHD)(例如,慢性移植物抗宿主病(cGVHD))、格雷夫斯病、吉兰-巴雷综合征、桥本甲状腺炎、休斯综合征、IgG4相关疾病、免疫性血小板减少性紫癜(ITP)、炎症性肠病、局限性硬皮病、多发性硬化、重症肌无力(MG)、视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)(例如,视神经脊髓炎(NMO))、类天疱疮、天疱疮、恶性贫血、多发性肌炎、原发性胆汁性肝硬化、银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、血清阴性脊柱关节病、干燥综合征、系统性红斑狼疮、血小板减少性紫癜、1型糖尿病、溃疡性结肠炎、白癜风或其组合。在一些实施例中,自身免疫性病症是类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮或其组合。在一些实施例中,自身免疫性病症是ANCA血管炎、GVHD(例如,cGVHD)、重症肌无力、NMO或其组合。在一些实施例中,自身免疫性病症是ANCA血管炎、抗合成酶综合征、关节炎(例如,类风湿性关节炎或炎性关节炎)、GVHD(例如,cGVHD)、IgG4-RD、狼疮(例如,红斑狼疮)、ITP、MG(例如,肌肉特异性酪氨酸激酶(MuSK)阳性MG)、MS、NMOSD(例如,NMO)、天疱疮(例如,寻常型天疱疮)、干燥综合征或其组合。在一些实施例中,自身免疫性病症是ANCA血管炎、抗合成酶综合征、GVHD(例如,cGVHD)、TIP、MG(例如,肌肉特异性酪氨酸激酶(MuSK)阳性MG)、NMOSD(例如,NMO)、天疱疮或其组合。在一些实施例中,自身免疫性病症是关节炎(例如,类风湿性关节炎或炎性关节炎)、GVHD(例如,cGVHD)、IgG4-RD、狼疮(例如,红斑狼疮)、MG(例如,肌肉特异性酪氨酸激酶(MuSK)阳性MG)、MS、NMOSD(例如,NMO)、天疱疮(例如,寻常型天疱疮)、干燥综合征或其组合。参见例如,Pearce,Andrew C.等人,Journal of Biological Chemistry[生物化学杂志]297.2(2021);Ding,Shu,Yu Rao,和Qianjin Lu,Cellular&Molecular Immunology[细胞与分子免疫学](2022):1-3;Lee,Dennis SW,Olga L.Rojas,和Jennifer L.Gommerman,Nature Reviews Drug Discovery[自然综述药物研发]20.3(2021):179-199;以及国际公开号WO 2020/014599;WO 2021/074620。

[0763] 在本文提供的治疗自身免疫性病症的方法中的任一种的一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐以q.d.(每

日一次)给药于受试者。在本文提供的治疗自身免疫性病症的方法中的任一种的一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐以b.i.d.(每日两次)给药于受试者。在本文提供的治疗自身免疫性病症的方法中的任一种的一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐以t.i.d.(每日三次)给药于受试者。在本文提供的治疗自身免疫性病症的方法中的任一种的一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐以q.i.d.(每日四次)给药于受试者。在本文提供的治疗自身免疫性病症的方法中的任一种的一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐以q.o.d.(每隔一天)给药于受试者。在本文提供的治疗自身免疫性病症的方法中的任一种的一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐以q.week(每周一次)给药于受试者。在本文提供的治疗自身免疫性病症的方法中的任一种的一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐以b.i.w.(每周两次)给药于受试者。在本文提供的治疗自身免疫性病症的方法中的任一种的一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐以t.i.w.(每周三次)给药于受试者。

[0764] 本文还提供了一种治疗有需要的受试者的淋巴增殖性疾病的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、或包含具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0765] 本文提供了具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、

或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物用于治疗淋巴增殖性疾病(例如,本文提供的淋巴增殖性疾病中的任一种)的用途。

[0766] 本文提供了具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物作为药物用于治疗淋巴增殖性疾病(例如,本文提供的淋巴增殖性疾病中的任一种)的用途。

[0767] 本文提供了具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗淋巴增殖性疾病(例如,本文提供的淋巴增殖性疾病中的任一种)的药物中的用途。

[0768] 本文提供了具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物,用于作为治疗淋巴增殖性疾病(例如,本文提供的淋巴增殖性疾病中的任一种)的药物使用。

[0769] 本文提供了具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物,用于在治疗淋巴增殖性疾病(例如,本文提供的淋巴增殖性疾病中的任一种)中使用。

[0770] 在一些实施例中,淋巴增殖性疾病是EB病毒相关的淋巴增殖性疾病。

[0771] 还提供了一种用于调节(例如,降低)细胞中的BCL6蛋白活性的方法,该方法包括使该细胞与具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐接触。在一些实施例中,接触在体外进行。在一些实施例中,接触在体内进行。在一些实施例中,接触在体内进行,其中该方法包括向受试者施用有效量的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,细胞是癌细胞。在一些实施例中,细胞是哺乳动物细胞。在一些实施例中,细胞是哺乳动物癌细胞。在一些实施例中,癌细胞是如本文所述的任何癌症。如本文所用,术语“接触”是指使体外系统或体内系统中的指示部分在一起。例如,使细胞与本文提供的化合物“接触”包括将本文提供的化合物在体外或体内施用于细胞,包括例如将本文提供的化合物引入含有细胞(例如,在培养中生长或源自患者)的样本、类器官或生物体(例如,动物(例如,携带肿瘤的

动物)或人类)中。

[0772] 还提供了一种调节(例如,降低)细胞中的BCL6蛋白水平的方法,该方法包括使该细胞与具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐接触。在一些实施例中,相比于未接触具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的细胞,BCL6蛋白的水平降低至少30%(例如,至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少97%、或至少99%)。在一些实施例中,接触在体外进行。在一些实施例中,接触在体内进行。在一些实施例中,接触在体内进行,其中该方法包括向具有含BCL6蛋白的细胞的受试者施用有效量的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,细胞是癌细胞。在一些实施例中,细胞是哺乳动物细胞。在一些实施例中,细胞是哺乳动物癌细胞。在一些实施例中,癌细胞是如本文所述的任何癌症。

[0773] 还提供了一种诱导细胞中的BCL6蛋白泛素化的方法,该方法包括使该细胞与具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐接触。在一些实施例中,接触在体外进行。在一些实施例中,接触在体内进行。在一些实施例中,接触在体内进行,其中该方法包括向具有含BCL6蛋白的细胞的受试者施用有效量的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,细胞是癌细胞。在一些实施例中,细胞是哺乳动物细胞。在一些实施例中,细胞是哺乳动物癌细胞。在一些实施例中,癌细胞是如本文所述的任何癌症。

[0774] 还提供了一种在细胞中形成包含BCL6蛋白、具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐和CRBN蛋白或其片段的三元复合物的方法,该方法包括使该细胞与具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐接触。在一些实施例中,接触在体外进行。在一些实施例中,接触在体内进行。在一些实施例中,接触在体内进行,其中该方法包括向具有含BCL6蛋白的细胞的受试者施用有效量的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例

如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,细胞是癌细胞。在一些实施例中,细胞是哺乳动物细胞。在一些实施例中,细胞是哺乳动物癌细胞。在一些实施例中,癌细胞是如本文所述的任何癌症。

[0775] 本文还提供了一种用于诱导哺乳动物细胞中的BCL6蛋白降解的方法,该方法包括使该哺乳动物细胞与有效量的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0776] 本文还提供了一种在体外或体内抑制细胞增殖的方法,该方法包括使细胞与有效量的如本文所定义的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物接触。

[0777] 本文进一步提供了一种在体外或体内增加细胞死亡的方法,该方法包括使细胞与有效量的如本文所定义的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物接触。本文还提供了增加受试者的肿瘤细胞死亡的方法。该方法包括以有效增加肿瘤细胞死亡的量向受试者施用具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0778] 当用作药物时,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))、或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐能以如本文所述的药物组合物的形式施用。

[0779] 组合

[0780] 在本文所述的任何适应症中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐可用作单一疗法。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐可以在施用另外的治疗剂或另外的疗法之前使用。例如,有需要的受试者可以施用一个或多个剂量的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐一段时间,然后

进行肿瘤的至少部分切除。在一些实施例中,用一个或多个剂量的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的治疗在至少部分切除肿瘤之前减小肿瘤大小(例如,肿瘤负荷)。

[0781] 在一些实施例中,有需要的受试者可以施用一个或多个剂量的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐一段时间,并接受一轮或多轮放射疗法。在一些实施例中,用一个或多个剂量的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的治疗在一轮或多轮放射疗法之前减小肿瘤大小(例如,肿瘤负荷)。

[0782] 在本文所述任何方法的一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐与治疗有效量的至少一种另外的治疗剂(例如,化疗剂)组合施用。

[0783] 另外的治疗剂的非限制性实例包括:RAS通路靶向治疗剂(例如,Ras/RAF/MEK/PI3K通路抑制剂(例如,Ras抑制剂、KRas靶向治疗剂、SOS1抑制剂、SOS1/Ras蛋白质相互作用抑制剂、SHP2抑制剂、PI3K-AKT-mTOR通路抑制剂))、激酶靶向治疗药物(例如,MEK抑制剂、ERK抑制剂、Raf抑制剂(例如,BRaf抑制剂)、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、BTK抑制剂、mTOR抑制剂、CDK4/5抑制剂、CDK4/6抑制剂、MET抑制剂、JAK抑制剂(例如,JAK2抑制剂)、FAK抑制剂、ErbB家族抑制剂(例如,EGFR抑制剂、Her2抑制剂)、Src抑制剂)、menin抑制剂、mTORC1抑制剂、YAP抑制剂、蛋白酶体抑制剂、法呢基转移酶抑制剂、HSP90抑制剂、PTEN抑制剂、多梳蛋白抑制复合物2(PRC2)抑制剂(例如,EZH1/2或EZH2抑制剂)、信号转导通路抑制剂、检查点抑制剂、凋亡通路调节剂(例如,BCL-2抑制剂、BCL-X_L抑制剂)、XPO1抑制剂、类固醇、化疗药物、血管生成靶向疗法、免疫靶向剂(包括免疫调节酰亚胺药物(有时称为“IMiD”或“CELMoD”)、免疫疗法(例如,抗PD1、抗PD-L1、抗CD19、抗CD20、抗CD22、抗CD3、抗CD30、抗CD79B或抗CD47疗法,包括抗体(例如,靶向PD1、PD-L1、CD19、CD20、CD22、CD3、CD30、CD79B或CD47中的一种或多种的单靶向抗体,靶向PD1、PD-L1、CD19、CD20、CD22、CD3、CD30、CD79B或CD47中的一种或多种的双特异性抗体(包括双特异性T细胞衔接器(BiTE)),以及结合PD1、PD-L1、CD19、CD20、CD22、CD3、CD30、CD79B或CD47抗体中的一种或多种的抗体药物偶联物(ADC))或其抗原结合片段、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂)、基于细胞的治疗药物(例如,过继细胞疗法(例如,CAR-T疗法、细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)、自然杀伤细胞(例如,CAR修饰的NK细胞))或抗体武装的细胞疗法))和放射疗法。

[0784] 如本文所用,生物类似抗体是指与参考抗体相比具有相同的一级氨基酸序列的抗体或抗原结合片段,并且任选地与参考抗体相比,在翻译后修饰(例如,糖基化和/或磷酸

化)中可以具有可检测的差异(例如,不同的糖形)。

[0785] 在一些实施例中,另外的治疗剂是PI3K抑制剂、Abl抑制剂(例如,BCR-Abl抑制剂)、BTK抑制剂、JAK抑制剂(例如,JAK2抑制剂)、BRaf抑制剂、MEK抑制剂、menin抑制剂、BCL-2抑制剂、BCL-X_L抑制剂、MCL-1抑制剂、XPO1抑制剂、多梳蛋白抑制复合物2的抑制剂(例如,EZH1/2或EZH2抑制剂)、免疫调节酰亚胺药物、类固醇、抗CD19疗法、抗CD20疗法、抗CD3疗法、化疗或其组合。

[0786] 不受任何特定理论的束缚,据信靶向BCL6可导致其典型地抑制的基因(如BCL2)诱导。在一些实施例中,另外的治疗剂是BCL-2抑制剂(例如,维奈托克、那维托克(navitoclax)、利沙托克(lisaftoclax)、奥巴托克(obatoclax)、派西托克(pelcitoclax)、AZD-0466、BGB-11417、UBX-1325、UBX-1967、ZN-d5、奥利默森(oblimersen)(例如,奥利默森钠)、或贝拉诺森(beclanorsen))。

[0787] 在一些实施例中,PI3K抑制剂是阿培利司(alpelisib)(BYL719)、安迪利司(amdizalisib)、阿托利司(apitolisib)(GDC-0980)、比米利司(bimiralisib)、布帕利司(buparlisib)(BKM120)、考泮利司(copanlisib)(ALIQOPA™,BAY80-6946)(例如,考泮利司二盐酸盐或考泮利司二盐酸盐的水合物)、达托利司(dactolisib)(NVP-BEZ235,BEZ-235)、德扎利司(dezapelisib)、多达维酮(dordaviprone)、度维利司(duvelisib)(例如,度维利司的水合物)、依加利司(eganelisib)、非美诺司他(fimepinostat)、吉达利司(gedatolisib)(PF-05212384,PKI-587)、艾拉利司(idelalisib)、伊那利司(inavolisib)、来尼利司(leniolisib)(例如,磷酸来尼利司)、林普利司(linperlisib)、奥帕利司(omipalisib)(GSK2126458,GSK458)、帕萨利司(parsaclisib)、匹替利司(pictilisib)(GDC-0941)、匹雷利司(pilaralisib)(XL147,SAR245408)、帕沙利司(paxalisib)、瑞格色替(rigosertib)、瑞索利司(risovalisib)、塞来利司(seletalisib)、塞雷利司(serabelisib)(TAK-117、MLN1117、INK 1117)、索诺利司(sonolisib)(PX-866)、他塞利司(taselisib)(GDC-0032,RG7604)、厄布利司(umbralisib)(例如,甲苯磺酸厄布利司)、沃他利司(voxtalisib)(XL756,SAR245409)、渥曼青霉素(wortmannin)、赞德利司(zandelisib)、AMG 511、AMG319、ASN003、AZD8835、BGT-226(NVP-BGT226)、CH5132799、CUDC-907、GDC-0077、GDC-0084(RG7666)、GS-9820、GSK1059615、GSK2636771、KIN-193(AZD-6428)、LY2023414、LY294002、PF-04691502、PI-103、PKI-402、PQR309、SAR260301、SF1126、SHC-014748-M、TQ-B-3525、VS-5584(SB2343)、WX-037、XL-765、ZSTK474或其组合。在一些实施例中,PI3K抑制剂是阿培利司、安迪利司、阿托利司、比米利司、布帕利司、考泮利司(例如,考泮利司二盐酸盐或考泮利司二盐酸盐的水合物)、达托利司、德扎利司、多达维酮、度维利司(例如,度维利司的水合物)、依加利司、非美诺司他、吉达利司、艾拉利司、伊那利司、来尼利司(例如,磷酸来尼利司)、林普利司、帕萨利司、帕沙利司、瑞索利司、塞来利司、塞雷利司、索诺利司、特纳利司(tenalisib)、厄布利司(例如,甲苯磺酸厄布利司)、赞德利司、PF-04691502、SHC-014748-M、TQ-B-3525或其组合。

[0788] 在一些实施例中,Abl抑制剂(例如,BCR-Abl抑制剂)是阿西米尼(asciminib)(例如,阿西米尼盐酸盐)、巴非替尼(bafetinib)、柏舒替尼(bosutinib)(例如,柏舒替尼一水合物)、达努舍替尼(danusertib)、达沙替尼(dasatinib)(例如,达沙替尼一水合物)、氟马替尼(flumatinib)(例如,甲磺酸氟马替尼)、伊马替尼(imatinib)(例如,甲磺酸伊马替

尼)、尼洛替尼(nilotinib)(例如,尼洛替尼一氯化物一水合物)、奥雷巴替尼(olverembatinib)(例如,甲磺酸奥雷巴替尼)、珀那替尼(ponatinib)(例如,珀那替尼盐酸盐)、雷多替尼(radotinib)(例如,雷多替尼二盐酸盐)、罗塞替尼(ruserontinib)、万迪他尼(vandetanib)、AN-019、AT-9283、IkT-148009、NPB-001-056或其组合。

[0789] 在一些实施例中,癌症是B-ALL,并且另外的疗法或治疗剂是Abl抑制剂。在一些实施例中,癌症是费城染色体阳性B-ALL,并且另外的疗法或治疗剂是Abl抑制剂。在一些实施例中,癌症是费城染色体样B-ALL,并且另外的疗法或治疗剂是Abl抑制剂。在一些实施例中,Abl抑制剂选自由以下组成的组:伊马替尼、达沙替尼、珀那替尼或其组合。

[0790] 在一些实施例中,BTK抑制剂是阿比替尼(abivertinib)、阿卡替尼(acalabrutinib)、阿图布替尼(atuzabrutinib)、布仑布替尼(branebrutinib)、达沙替尼(例如,达沙替尼一水合物)、埃德拉布鲁替尼(edralbrutinib)(SHR-1459)、埃苏布替尼(elsubrutinib)、埃沃布鲁替尼(evobrutinib)、非尼布替尼(fenebrutinib)、依鲁替尼(ibrutinib)、乐赛替尼(luxeptinib)、奈姆他替尼(nemtabrutinib)、奥拉弗替尼(olafertinib)、奈姆他替尼(nemtabrutinib)、奥布替尼(orelabrutinib)、吡托布鲁替尼(pirtobrutinib)、瑞布替尼(remibrutinib)、利扎鲁替尼(rilzabrutinib)、斯佩布替尼(spebrutinib)、舒沃替尼(sunvozertinib)、替拉鲁替尼(tirabrutinib)(例如,替拉鲁替尼盐酸盐)、托莱布鲁替尼(tolebrutinib)、维卡布鲁替尼(vecabrutinib)、泽布替尼(zanubrutinib)、AC-0058(AC-0058TA)、BMS-986142、CT-1530、DTRMWXHS-12、LY-3337641(HM-71224)、M-7583、TAS-5315或其组合。在一些实施例中,BTK抑制剂是阿比替尼、阿卡替尼、阿图布替尼、布仑布替尼、达沙替尼(例如,达沙替尼一水合物)、埃德拉布鲁替尼、埃苏布替尼、埃沃布鲁替尼、非尼布替尼、依鲁替尼、奈姆他替尼、奥布替尼、吡托布鲁替尼、瑞布替尼、利扎鲁替尼、舒沃替尼、替拉鲁替尼(例如,替拉鲁替尼盐酸盐)、托莱布鲁替尼、泽布替尼、AC-0058、BMS-986142、DTRMWXHS-12、LY-3337641、TAS-5315或其组合。

[0791] 在一些实施例中,癌症是B-ALL,并且另外的疗法或治疗剂是BTK抑制剂。在一些实施例中,癌症是pre-BCR+B-ALL,并且另外的疗法或治疗剂是BTK抑制剂。在一些实施例中,癌症是依赖Ras信号传导的B-ALL,并且另外的疗法或治疗剂是BTK抑制剂。在一些实施例中,BTK抑制剂是依鲁替尼或阿卡替尼。

[0792] 在一些实施例中,JAK抑制剂是阿布昔替尼(abrocitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)、布泊西替尼(brepocitinib)、德塞替尼(decernotinib)、迪高替尼(delgocitinib)、德楚利替尼(deuruxolitinib)、埃苏布替尼、菲达替尼(fedratinib)(例如,菲达替尼二盐酸盐一水合物)、非戈替尼(filgotinib)(例如,马来酸非戈替尼)、甘多替尼(gandotinib)、古沙替尼(gusacitinib)、伊格替尼(ilginatinib)、伊他替尼(itacitinib)、艾玛昔替尼(ivarmacitinib)、根赛特替尼(izencitinib)、杰克替尼(jaktinib)、莫洛替尼(momelotinib)、内祖西特替尼(nezulcitinib)、帕克替尼(pacritinib)(例如,柠檬酸帕克替尼)、培菲替尼(peficitinib)(例如,氢溴酸培菲替尼)、泊沃昔替尼(povorcitinib)(INCB-54707)、罗沙替尼(ropsacitinib)、鲁索替尼(ruxolitinib)(例如,磷酸鲁索替尼)、索西替尼(solcitinib)、托法替尼(tasocitinib)(例如,柠檬酸托法替尼(tofacitinib))、替能戈替尼(tinengotinib)、乌帕替尼(upadacitinib)(例如,乌帕替尼水合物)、扎索替尼(zasocitinib)、AGA-201、ATI-1777、

ATI-501、ESK-001、GLPG-3667、INCB-52793、LNK-01001、LNK-01003、R-348、TD-8236、TLL-018、TQ-05105、VTX-958或其组合。在一些实施例中,JAK抑制剂是阿布昔替尼、巴瑞替尼、布泊西替尼、德塞替尼、迪高替尼、德楚利替尼、菲达替尼(例如,菲达替尼二盐酸盐一水合物)、非戈替尼(例如,马来酸非戈替尼)、甘多替尼、古沙替尼、伊格替尼、伊他替尼、艾玛昔替尼、根赛特替尼、杰克替尼、莫洛替尼、内祖西特替尼、帕克替尼(例如,柠檬酸帕克替尼)、培菲替尼(例如,氢溴酸培菲替尼)、泊沃昔替尼(INCB-54707)、罗沙替尼、鲁索替尼(例如,磷酸鲁索替尼)、索西替尼、托法替尼(例如,柠檬酸托法替尼)、替能戈替尼、乌帕替尼(例如,乌帕替尼水合物)、扎索替尼、AGA-201、ATI-1777、ATI-501、ESK-001、GLPG-3667、LNK-01001、LNK-01003、R-348、TD-8236、TLL-018、TQ-05105、VTX-958或其组合。

[0793] 在一些实施例中,癌症是B-ALL,并且另外的疗法或治疗剂是JAK抑制剂。在一些实施例中,癌症是JAK2(例如,$JAK2^{R683G}$或$JAK2^{I682F}$)突变型B-ALL,并且另外的疗法或治疗剂是JAK抑制剂。在一些实施例中,癌症是具有高CRLF2表达的JAK2(例如,$JAK2^{R683G}$或$JAK2^{I682F}$)突变型B-ALL,并且另外的疗法或治疗剂是JAK抑制剂和BCL-2抑制剂(例如,维奈托克)。

[0794] 在一些实施例中,BRaf抑制剂是艾沃美替尼(avutometinib)(RO5126766)、达拉非尼(dabrafenib)(例如,甲磺酸达拉非尼,GSK2118436)、康奈非尼(encorafenib)(例如,BRAFTOVI™,LGX818)、纳波拉非尼(naporafenib)(LXH254)、索拉非尼(sorafenib)(例如,甲苯磺酸索拉非尼)、维莫非尼(vemurafenib)(例如,ZELBORAF®,RO5185426)、ARQ-736、AZ304、BMS-908662(XL281)、C17071479-F、CHIR-265(RAF265)、FORE-8394(PLX-8394)、GDC-0879、GDC-5573(HM95573)、HLX-208、PLX-3603、PLX-4720或其组合。

[0795] 在一些实施例中,MEK抑制剂是艾沃美替尼(RO5126766)、比美替尼(binimetinib)(MEKTOVI®、MEK162)、考比替尼(cobimetinib)(例如,富马酸考比替尼、COTELLIC®)、米达美替尼(mirdametinib)(PD0325901)、匹马赛替尼(pimasertib)(MSC1936369B)、瑞法替尼(refametinib)、司美替尼(selumetinib)(例如,硫酸司美替尼、AZD6244)、曲美替尼(trametinib)(例如,曲美替尼二甲亚砜、GSK-1120212)、扎普诺美替尼(zapnometinib)、CI1040(PD184352)、CS3006、FCN-159、GSK-1120212、NFX-179、PD98059、SHR7390、TAK-733、WX-554或其组合。在一些实施例中,MEK抑制剂是艾沃美替尼、比美替尼、考比替尼(例如,富马酸考比替尼)、米达美替尼、匹马赛替尼、瑞法替尼、司美替尼(例如,硫酸司美替尼)、曲美替尼(例如,曲美替尼二甲亚砜、GSK-1120212)、扎普诺美替尼、FCN-159、NFX-179、TAK-733或其组合。

[0796] 在一些实施例中,menin抑制剂是雷乌美尼(revumenib)(例如,富马酸雷乌美尼)、齐夫托美尼(ziftomenib)、BMF-219、DS-1594、JNJ-6617或其组合。

[0797] 在一些实施例中,癌症是B-ALL,并且另外的疗法或治疗剂是menin抑制剂。在一些实施例中,癌症是MLL重排(例如,MLL-Af4融合、MLL-Af6融合、MLL-Af9融合、MLL-ENL融合或MLL-PTD融合)的B-ALL,并且另外的疗法或治疗剂是menin抑制剂。

[0798] 在一些实施例中,BCL-2抑制剂是利沙托克、那维托克、奥巴托克、维奈托克、奥利默森(例如,奥利默森钠)、贝拉诺森、AZD-0466、BGB-11417、UBX-1325、UBX-1967、ZN-d5或其组合。在一些实施例中,BCL-2抑制剂是利沙托克、那维托克、奥巴托克、维奈托克、奥利默森(例如,奥利默森钠)、贝拉诺森或其组合。

[0799] 在一些实施例中,癌症是B-ALL,并且另外的疗法或治疗剂是BCL-2抑制剂。在一些

实施例中,癌症是MLL重排(例如,MLL-Af4融合、MLL-Af6融合、MLL-Af9融合、MLL-ENL融合或MLL-PTD融合)的B-ALL,并且另外的疗法或治疗剂是BCL-2抑制剂。在一些实施例中,癌症是BCL2扩增的B-ALL,并且另外的疗法或治疗剂是BCL-2抑制剂。在一些实施例中,BCL-2抑制剂是维奈托克。

[0800] 在一些实施例中,癌症是DLBCL,并且另外的疗法或治疗剂是BCL-2抑制剂。在一些实施例中,BCL-2抑制剂是维奈托克。

[0801] 在一些实施例中,癌症是FL,并且另外的疗法或治疗剂是BCL-2抑制剂。在一些实施例中,BCL-2抑制剂是维奈托克。

[0802] 在一些实施例中,癌症是MCL,并且另外的疗法或治疗剂是BCL-2抑制剂。在一些实施例中,BCL-2抑制剂是维奈托克。

[0803] 在一些实施例中,BCL-X_L抑制剂是利沙托克、那维托克、奥巴托克、派西托克、克米佐妥单抗(mirzotamab clezutoclax)、ABBV-155、APG-1252-12A、AZD-0466、DT-2216、PA-15227、UBX-1325、UBX-1967、XZ-739、753-B或其组合。在一些实施例中,BCL-X_L抑制剂是利沙托克、那维托克、奥巴托克或其组合。

[0804] 在一些实施例中,MCL-1抑制剂是奥马西他辛(omacetaxine)(例如,高三尖杉酯碱(omacetaxine mepesuccinate))。

[0805] 在一些实施例中,XPO1抑制剂是埃他奈索(eltanexor)、费利佐奈索(felezonexor)、塞立奈索(selinexor)、维迪奈索(verdinexor)、BIIB-100、JS-110或其组合。在一些实施例中,XPO1抑制剂是塞立奈索。

[0806] 在一些实施例中,PRC2的抑制剂是利拉美托司他(lirametostat)、他托司他(tazemetostat)(例如,氢溴酸他托司他)、图尔米梅特司他(tulmimetostat)(CPI-0209)、伐美妥司他(valemetostat)(例如,甲苯磺酸伐美妥司他)、EBI-2511、HH-2853、HM-97662、PF-6821497、SHR-2554、XNW-5004或其组合。在一些实施例中,PRC2的抑制剂是EZH1/2抑制剂、EZH2抑制剂或其组合。EZH2和/或EZH1/2抑制剂的非限制性实例描述于国际公开号WO 2011/140325、WO 2012/005805、WO 2012/050532、WO 2012/118812、WO 2012/142513、WO 2012/142504、WO 2013/049770、WO 2013/039988、WO 2013/067300、WO 2015/141616、WO 2017/084494、WO 2018/210296、WO 2018/210302、WO 2019/091450、WO 2019/204490、WO 2019/226491、WO 2020/063863、WO 2020/171606、WO 2020/228591、WO 2021/016414、WO 2021/063332、WO 2021/063340、WO 2021/180235、和WO 2022/035303。

[0807] 在一些实施例中,癌症是DLBCL,并且另外的疗法或治疗剂是PRC2的抑制剂(例如,EZH1/2或EZH2抑制剂)。在一些实施例中,癌症是B-ALL(例如,费城染色体阳性B-ALL、费城染色体阴性B-ALL或具有MLL重排(例如,MLL-Af4融合、MLL-Af6融合、MLL-Af9融合、MLL-ENL融合或MLL-PTD融合)的B-ALL),并且另外的疗法或治疗剂是PRC2的抑制剂。在一些实施例中,癌症是FL,并且另外的疗法或治疗剂是PRC2的抑制剂(例如,EZH1/2或EZH2抑制剂)。在一些实施例中,癌症是MCL,并且另外的疗法或治疗剂是PRC2的抑制剂(例如,EZH1/2或EZH2抑制剂)。

[0808] 以下显示了示例性的野生型人EZH2序列。这是EZH2的几种异构体之一,并且可以理解,残基编号可以根据参考异构体而改变。

[0809] SEQ ID NO:1(UniParc ID UPI000006D77C):

[0810] MGQTGKKSEKGPVCWRKRVKSEYMRLRQLKRFRRADEVKSMFSSNRQKILERTEILNQEWKQRRIQPVH ILTSVSSLRGTRECSVTSDLDFPTQVIPLKTLNAVASVPIMYSWSPLQQNFMVEDETVLHNIPYMGDEVLDQDGTFI EELIKNYDGKVHGDRECGFINDEIFVELVNALGQYNDDDDDDDGDDPEEREEKQKDLEDHRDDKESRPPRKFPSDKI FEAISSMFPDKGTAEELKEKYKELTEQQLPGALPPECTPNIDGPNAKSVQREQSLHSFHTLFCRRCFKYDCFLHRKC NYSFHATPNTYKRKNTETALDNKPCGPQCYQHLEGAKEFAAALTAERIKTPPKRPGGRRRGRLPNNSSRPSTPTINV LESKDTDSDREAGTETGGENNDKEEEEKKDETSSSSEANSRCQTPIKMKPNIEPPENVEWSGAEASMFRVLIGTYYD NFCAIARLIGTKTCRQVYEFRVKESSIIAPAPAEDVDTPPRKKKRKHRLWAAHCRKIQLKKDGSSNHVYNYQPCDHP RQPCDSSCPCVIAQNFCEKFCQCSSECQNRFPGCRCKAQCNTKQCPCYLAVRECDPDLCLTCGAADHWDSKNVSCKN CSIQRGSKKHLLLAPSDVAGWGIFIKDPVQKNEFISEYCGEIISQDEADRRGKVYDKYMCSFLFNLNNDFVVDATRK GNKIRFANHSVNPNCYAKVMMVNGDHRIGIFAKRAIQTGEELFFDYRYSQADALKYVGIEREMEIP

[0811] 在一些实施例中,类固醇是地塞米松、泼尼松或其组合。

[0812] 在一些实施例中,免疫调节酰亚胺药物是阿伐度胺、来那度胺、艾柏度胺、泊马度胺、沙利度胺、CC-99282或其组合。

[0813] 在一些实施例中,另外的疗法或治疗剂是来那度胺和利妥昔单抗或奥妥珠单抗。

[0814] 在一些实施例中,抗CD19疗法是布利妥莫单抗(blinatumomab)(例如,BLINCYTO®(布利妥莫单抗)或其生物类似药)、雷星-考妥昔单抗(coltuximab ravtansine)、英比利珠单抗(inebilizumab)(例如,英比利珠单抗-cdon或其生物类似药)、泰朗妥昔单抗(loncastuximab tesirine)(例如,泰朗妥昔单抗-lpyl或其生物类似药)、奥贝利单抗(obexelimab)、坦昔妥单抗(tafasitamab)(例如,坦昔妥单抗-cxix或其生物类似药)、dDT-2219、其生物类似药或其组合。在一些实施例中,抗CD19疗法是双特异性抗体或其抗原结合片段(例如,BLINCYTO®(布利妥莫单抗)或其生物类似药)。在一些实施例中,抗CD19疗法是抗CD19和抗CD3双特异性抗体或其抗原结合片段(例如,BLINCYTO®(布利妥莫单抗)或其生物类似药)。在一些实施例中,抗CD19疗法是抗体药物偶联物(例如,雷星-考妥昔单抗、泰朗妥昔单抗(例如,泰朗妥昔单抗-lpyl或其生物类似药))。

[0815] 在一些实施例中,抗CD20疗法是迪沃利单抗(divozilimab)、艾可瑞妥单抗(epcoritamab)(例如艾可瑞妥单抗-bysp或其生物类似药)、格罗菲妥单抗(glofitamab)(例如COLUMVI®(格罗菲妥单抗)或其生物类似药)、替坦-艾瑞妥莫单抗(ibritumomab tiuxetan)(例如,ZEVALIN®(替坦-艾瑞妥莫单抗)或其生物类似药)、莫妥珠单抗(mosunetuzumab)(例如,莫妥珠单抗-axgb或其生物类似药)、奥妥珠单抗(obinutuzumab)(例如,GAZYVA®(奥妥珠单抗)或其生物类似药)、奥瑞利珠单抗(ocrelizumab)(例如,OCREVUS®(奥瑞利珠单抗)或其生物类似药)、奥尼妥单抗(odronextamab)、奥法妥木单抗(ofatumumab)(例如,ARZERRA®(奥法妥木单抗)或其生物类似药)、帕拉莫妥单抗(plamotamab)、利妥昔单抗(rituximab)(例如,RITUXAN®(利妥昔单抗)或其生物类似药(例如,利妥昔单抗-abbs、利妥昔单抗-arrx、利妥昔单抗-pvvr、ACELLBIA®(利妥昔单抗)、HALPRYZA®(利妥昔单抗)、HANLIKON®(利妥昔单抗)、RIXATHON®(利妥昔单抗)、REDITUX™(利妥昔单抗)、Retuxira(利妥昔单抗)、BI-695500、GB-241、Mabion-CD20、RTXM-83、SAIT-101))乌利妥昔单抗(ublituximab)(例如,乌利妥昔单抗-xiiy或其生物类似药)、维妥珠单抗(veltuzumab)、泽贝妥单抗(zuberitamab)、MIL-62、SCT-400、TQB-

2303、其生物类似药或其组合。在一些实施例中,抗CD20疗法是双特异性抗体或其抗原结合片段(例如,艾可瑞妥单抗(例如,艾可瑞妥单抗-bysp或其生物类似药)、格罗菲妥单抗(例如,COLUMVI®(格罗菲妥单抗)或其生物类似药)、莫妥珠单抗(例如,莫妥珠单抗-axgb或其生物类似药)、帕拉莫妥单抗、奥尼妥单抗、其生物类似药或其组合)。在一些实施例中,抗CD20疗法是抗CD20和抗CD3双特异性抗体或其抗原结合片段(例如,艾可瑞妥单抗(例如,艾可瑞妥单抗-bysp或其生物类似药)、格罗菲妥单抗(例如,COLUMVI®(格罗菲妥单抗)或其生物类似药)、莫妥珠单抗(例如,莫妥珠单抗-axgb或其生物类似药)、帕拉莫妥单抗、奥尼妥单抗、其生物类似药或其组合)。在一些实施例中,抗CD20疗法是抗体药物偶联物(例如,替坦-艾瑞妥莫单抗(例如,ZEVALIN®(替坦-艾瑞妥莫单抗)或其生物类似药))。

[0816] 在一些实施例中,另外的疗法或治疗剂是利妥昔单抗。在一些这样的实施例中,利妥昔单抗与具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的组合用作维持疗法。在一些这样的实施例中,癌症是FL。

[0817] 在一些实施例中,另外的疗法或治疗剂是奥妥珠单抗。在一些这样的实施例中,奥妥珠单抗与具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的组合用作维持疗法。在一些这样的实施例中,癌症是FL。

[0818] 在一些实施例中,癌症是DLBCL,并且另外的疗法或治疗剂是抗CD20疗法。在一些实施例中,抗CD20疗法是利妥昔单抗、奥妥珠单抗或其组合。

[0819] 在一些实施例中,癌症是FL,并且另外的疗法或治疗剂是抗CD20疗法。在一些实施例中,抗CD20疗法是利妥昔单抗、奥妥珠单抗或其组合。

[0820] 在一些实施例中,抗CD22疗法是抗体药物偶联物(例如,奥英妥珠单抗)。

[0821] 在一些实施例中,癌症是B-ALL,并且另外的疗法或治疗剂是抗CD22疗法。在一些实施例中,抗CD22疗法是抗CD22抗体药物偶联物(例如,奥英妥珠单抗或其生物类似药)。

[0822] 在一些实施例中,抗CD3疗法是布利妥莫单抗(例如,BLINCYTO®(布利妥莫单抗)或其生物类似药)、卡妥玛索单抗(catumaxomab)、埃纳妥单抗(elranatamab)、艾可瑞妥单抗(例如艾可瑞妥单抗-bysp或其生物类似药)、厄妥玛索单抗(ertumaxomab)、格罗菲妥单抗(例如,COLUMVI®(格罗菲妥单抗)或其生物类似药)、利伏赛坦单抗(linvoseltamab)、莫妥珠单抗(例如,莫妥珠单抗-axgb或其生物类似药)、奥尼妥单抗、奥特昔珠单抗(otelixizumab)、帕拉莫妥单抗、塔奎妥单抗(talquetamab)、塔拉妥单抗(tarlatamab)、特本塔夫斯普(tebentafusp)(例如,特本塔夫斯普-tebn或其生物类似药)、特立妥单抗(teclistamab)(例如,特立妥单抗-cqyv或其生物类似药)、特普利珠单抗(teplizumab)(例如,特普利珠单抗-mzwv或其生物类似药)、威司利珠单抗(visilizumab)、其生物类似药或其组合。在一些实施例中,抗CD3疗法是双特异性抗体或其抗原结合片段(例如,布利妥莫单抗(例如,BLINCYTO®(布利妥莫单抗)或其生物类似药)、卡妥玛索单抗、埃纳妥单抗、艾可瑞妥单抗(例如,艾可瑞妥单抗-bysp或其生物类似药)、厄妥玛索单

抗、格罗菲妥单抗(例如,COLUMVI®(格罗菲妥单抗)或其生物类似药)、利伏赛坦单抗、莫妥珠单抗(例如,莫妥珠单抗-axgb或其生物类似药)、帕拉莫妥单抗、奥尼妥单抗、塔奎妥单抗、塔拉妥单抗、特本塔夫斯普(例如,特本塔夫斯普-tebn或其生物类似药)、特立妥单抗(例如,特立妥单抗-cqyv或其生物类似药)、其生物类似药或其组合)。在一些实施例中,抗CD3疗法是抗CD3和抗CD19双特异性抗体或其抗原结合片段(例如,BLINCYTO®(布利妥莫单抗)或其生物类似药)。在一些实施例中,抗CD3疗法是抗CD20和抗CD3双特异性抗体或其抗原结合片段(例如,艾可瑞妥单抗(例如,艾可瑞妥单抗-bysp或其生物类似药)、格罗菲妥单抗(例如,COLUMVI®(格罗菲妥单抗)或其生物类似药)、莫妥珠单抗(例如,莫妥珠单抗-axgb或其生物类似药)、帕拉莫妥单抗、奥尼妥单抗、其生物类似药或其组合)。

[0823] 在一些实施例中,抗CD30疗法是布仑妥昔单抗(brentuximab)、维汀-布仑妥昔单抗(brentuximab vedotin)、艾雷妥木单抗(iratumumab)、AFM-13、其生物类似药或其组合。在一些实施例中,抗CD30疗法是双特异性抗体或其抗原结合片段(例如,AFM-13)。在一些实施例中,抗CD30疗法是抗体药物偶联物(例如,维汀-布仑妥昔单抗或其生物类似药)。

[0824] 在一些实施例中,抗CD79B疗法是泊洛妥珠单抗(例如,维汀-泊洛妥珠单抗(例如,维汀-泊洛妥珠单抗-piiq或其生物类似药))、MGD-010、RG-7986、其生物类似药或其组合。在一些实施例中,抗CD79B疗法是泊洛妥珠单抗(例如,维汀-泊洛妥珠单抗(例如,维汀-泊洛妥珠单抗-piiq或其生物类似药))、MGD-010、其生物类似药或其组合。在一些实施例中,抗CD79B疗法是双特异性抗体或其抗原结合片段(例如,MGD-010)。在一些实施例中,抗CD79B疗法是抗体药物偶联物(例如,维汀-泊洛妥珠单抗(例如,维汀-泊洛妥珠单抗-piiq或其生物类似药))。

[0825] 在一些实施例中,抗PD1疗法是巴替利单抗(balstilimab)、布格利单抗(budigalimab)、卡度尼利单抗(cadonilimab)、卡瑞利珠单抗(camrelizumab)、西米普利单抗(cemiplimab)(例如,西米普利单抗-rwlc或其生物类似药)、西利单抗(cetrelimab)、多塔利单抗(dostarlimab)(例如,多塔利单抗-gxly或其生物类似药)、埃本利单抗(ezabenlimab)、杰洛利单抗(geptanolimab)、依沃西单抗(ivonescimab)、尼沃鲁单抗(nivolumab)(例如,OPDIVO®(尼沃鲁单抗)或其生物类似药)、诺法利单抗(nofazinlimab)、帕博利珠单抗(pembrolizumab)(例如,KEYTRUDA®(帕博利珠单抗)或其生物类似药)、派安普利单抗(penpulimab)、匹地利珠单抗(pidilizumab)、匹米利单抗(pimivalimab)、帕洛利单抗(prolgolimab)、普特利单抗(pucotenlimab)、瑞弗利单抗(retifanlimab)(例如,瑞弗利单抗-dlwr或其生物类似药)、雷格苏米单抗(rilvegostomig)、罗尼利单抗(rosnilimab)、洛奈利单抗(rulonilimab)、萨善利单抗(sasanlimab)、斯鲁利单抗(serplulimab)、信迪利单抗(sintilimab)(例如,TYVYT®(信迪利单抗)或其生物类似药)、斯巴达珠单抗(spartalizumab)、特泊利单抗(tebotelimab)、替雷利珠单抗(tislelizumab)、特瑞普利单抗(toripalimab)、沃苏米单抗(volrustomig)、依维苏单抗(vudalimab)、赛帕利单抗(zimberelimab)、QL-1604、HX-009、INCB-086550、RG-6139、BAT-1306、SG-001、AZD7709、其生物类似药或其组合。在一些实施例中,抗PD1疗法是双特异性抗体或其抗原结合片段(例如,卡度尼利单抗、依沃西单抗、雷格苏米单抗、特泊利单抗、沃苏米单抗、依维苏单抗、AZD7709、HX-009、RG-6139、其生物类似药或其组合)。在一些实施例中,抗PD1疗法是抗PD1和抗CD47双特异性抗体或其抗原结合片段(例如,HX-009或

其生物类似药)。

[0826] 在一些实施例中,抗PD-L1疗法是阿得贝利单抗(adebrelimab)、阿特利珠单抗(atezolizumab)(例如,TECENTRIQ®(阿特利珠单抗)或其生物类似药)、阿维鲁单抗(avelumab)(例如,BAVENCIO®(阿维鲁单抗)或其生物类似药)、必特芙普α(bintrafusp alfa)、柯希利单抗(cosibelimab)、达布苏塔单抗(danburstotug)、度伐鲁单抗(例如IMFINZI®(度伐鲁单抗)或其生物类似药)、恩沃利单抗(envafolimab)(例如ENWEIDA®(恩沃利单抗)或其生物类似药)、依瑞利单抗(erfonrilimab)、帕克米利单抗(pacmilimab)、索卡佐利单抗(socazolimab)、舒格利单抗(sugemalimab)(例如,CEJEMLY®(舒格利单抗)或其生物类似药)、A-167、APL-502、AUPM-170、BNT-311、SHR-1701、其生物类似药或其组合。在一些实施例中,抗PD-L1疗法是双特异性抗体或其抗原结合片段(例如,依瑞利单抗、BNT-311、其生物类似药或其组合)。

[0827] 在一些实施例中,PD-L1抑制剂是INCB-086550。

[0828] 在一些实施例中,抗CD47疗法是来佐利单抗(lemzoparlimab)、莱特利单抗(letaplimab)、莫洛利单抗(magrolimab)、6MW-3211、AO-176、CPO-107、HX-009、TTI-621、TTI-622、其生物类似药或其组合。在一些实施例中,抗CD47疗法是来佐利单抗、莫洛利单抗、HX-009、TTI-621、TTI-622、其生物类似药或其组合。在一些实施例中,抗CD47疗法是双特异性抗体或其抗原结合片段(例如,HX-009)。在一些实施例中,抗CD47疗法是抗CD47和抗PD1双特异性抗体或其抗原结合片段(例如,HX-009或其生物类似药)。

[0829] 在一些实施例中,基于细胞的疗法是过继细胞疗法(例如,CAR T疗法、细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)、自然杀伤细胞(例如,CAR修饰的NK细胞))或抗体武装的细胞疗法。在一些实施例中,基于细胞的疗法是CAR T疗法。在一些实施例中,基于细胞的疗法是阿基仑赛(axicabtagene ciloleucel)(例如,YESCARTA®(阿基仑赛)或其生物类似药)、布瑞基奥仑赛(brexucabtagene autoleucel)(例如,TECARTUS®(布瑞基奥仑赛)或其生物类似药)、纳基奥仑赛(inaticabtagene autoleucel)、利基迈仑赛(lisocabtagene maraleucel)(例如,BREYANZI®(利基迈仑赛)或其生物类似药)、rapcabtagene autoleucel、瑞基奥仑赛(relmacabtagene autoleucel)(例如,CARTEYVA®(瑞基奥仑赛)或其生物类似药)、司利弗明(tisagenlecleucel)(例如,KYMRIAH®(司利弗明)或其生物类似药)、法基奥仑赛(varnimcabtagene autoleucel)(例如,IMN-003A或其生物类似药)、zamtocabtagene autoleucel、BZ-019、CD19CAR CTL、CTL-119、TAK-007、XLCART-001、其生物类似药或其组合。

[0830] 在一些实施例中,另外的疗法或治疗剂是化疗。在一些实施例中,化疗是CVAD、hyperCVAD(环磷酰胺、长春新碱、阿霉素和地塞米松)、CHOP、R-CHOP、G-CHOP、EPOCH、R-EPOCH、Pola-R-CHP(维汀-泊洛妥珠单抗、利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素和泼尼松)、R-CODOX-M、R-IVAC、DA-EPOCH-R、CVP、R-CVP、G-CVP、CVD(环磷酰胺、长春新碱、达卡巴嗪,包括mini-CVD)、苯达莫司汀与利妥昔单抗或奥妥珠单抗、甲氨蝶呤-阿糖胞苷、长春新碱(具有或不具有类固醇(例如,地塞米松))、奈拉滨、去甲基化剂(例如,阿扎胞苷和/或地西他滨)、CALGB8811或儿科启发的多药化疗(例如,GRAALL-2003、COG AALL-0434、CCG-1961、CALGB 10403或DFCI方案)。

[0831] 在一些实施例中,癌症是B-ALL,并且另外的疗法或治疗剂是化疗(例如,CVAD)。在一些实施例中,癌症是MLL重排(例如,MLL-Af4融合、MLL-Af6融合、MLL-Af9融合、MLL-ENL融合或MLL-PTD融合)的B-ALL,并且另外的疗法或治疗剂是化疗(例如,CVAD)。在一些实施例中,癌症是费城染色体阳性B-ALL,并且另外的疗法或治疗剂是化疗(例如,CVAD)。在一些实施例中,癌症是费城染色体样B-ALL,并且另外的疗法或治疗剂是化疗(例如,CVAD)。在一些实施例中,癌症是pre-BCR+B-ALL,并且另外的疗法或治疗剂是化疗(例如,CVAD)。在一些实施例中,癌症是依赖Ras信号传导的B-ALL,并且另外的疗法或治疗剂是化疗(例如,CVAD)。

[0832] 在一些实施例中,癌症是FL,并且另外的疗法或治疗剂是R-CHOP。在一些这样的实施例中,R-CHOP与具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的组合用作原发性肿瘤的治疗。在一些这样的实施例中,R-CHOP与具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的组合用作维持疗法。

[0833] 在一些实施例中,癌症是DLBCL,并且另外的疗法或治疗剂是R-CHOP。在一些这样的实施例中,R-CHOP与具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的组合用作原发性肿瘤的治疗。在一些这样的实施例中,R-CHOP与具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的组合用作维持疗法。

[0834] 在一些实施例中,癌症是DLBCL,并且另外的疗法或治疗剂是R-EPOCH。在一些这样的实施例中,R-EPOCH与具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的组合用作原发性肿瘤的治疗。在一些这样的实施例中,R-EPOCH与具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的组合用作维持疗法。

[0835] 在一些实施例中,癌症是DLBCL,并且另外的疗法或治疗剂是R-CHP。在一些这样的实施例中,Pola-R-CHP与具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的组合用作原发性肿瘤的治疗。在一些这样的实施例中,Pola-R-CHP

与具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的组合用作维持疗法。

[0836] 在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐与化疗方案中的诱导、巩固、强化或维持的一个或多个步骤组合使用。

[0837] 本文还提供了一种治疗癌症的方法,该方法包括向有需要的受试者施用(a)具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐,和(b)另外的治疗剂,用于同时、单独或顺序用于治疗癌症,其中该具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐和该另外的治疗剂的量一起可有效治疗癌症。在一些实施例中,该方法包括施用(c)至少一种药学上可接受的载剂。

[0838] 在一些这样的实施例中,另外的治疗剂是PRC2的抑制剂(例如,EZH1/2抑制剂或EZH2抑制剂(例如,本文所述的EZH1/2抑制剂或EZH2抑制剂中的任一种)),并且癌症是具有EZH2改变的癌症。在此实施例的方面,EZH2改变是相对于SEQ ID NO.1.的位于残基27、残基34、残基59、残基141、残基162、残基172、残基197、残基238、残基239、残基246、残基395、残基401、残基452、残基510、残基516、残基556、残基583、残基618、残基644、残基646、残基682、残基690、残基692、残基716、残基732、残基744、残基745或其组合的突变。在此实施例的另一方面,EZH2改变是易位。在此实施例的另一方面,EZH2突变是R27*、R34*、E59*、Q141*、E162*、V172Cfs*11、E197Rfs*12、E238*、E239*、E246*、G395Efs*29、E401Kfs*22、E401*、Y452*、K510Yfs*3、X516_splice、S556*、R583*、X618_splice、S644*、Y646F、Y646N、Y646S、R690G、R690H、A692V、F716Lfs*24、X732_splice、I744Mfs*25、E745Afs*24、EZH2-AUTS2、EZH2-TMEM176B、GALNT11-EZH2或其组合。在此实施例的另一方面,EZH2突变位于相对于SEQ ID NO.1的残基646、残基682或残基692。在此实施例的另一方面,EZH2突变是相对于SEQ ID NO:1的Y646F、Y646N、A682G或A692V。在此实施例的另一方面,癌症是淋巴瘤(例如,FL或DLBCL),并且EZH2突变是相对于SEQ ID NO:1的Y646F、Y646N、A682G或A692V。

[0839] 这些另外的治疗剂可以与一个或多个剂量的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、或包含具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,作为相同或分

开的剂型的一部分,经由相同或不同的施用途径,和/或按照本领域技术人员已知的标准药学实践以相同或不同的施用时间表一起施用。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐和另外的治疗剂作为分开的剂量同时施用。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐和另外的治疗剂以联合治疗有效量(例如,以每日剂量或间歇剂量),作为分开的剂量,同时、单独或以任何顺序依次施用。在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐和另外的治疗剂作为组合剂量同时施用。当同时施用时,两种药剂可以作为单一剂型(例如,固定剂型)或分开的剂量(例如,非固定剂型)施用。

[0840] 如本文所用,术语“治疗(treat/treatment)”是指治疗或缓解措施。有益的或期望的临床结果包括但不限于全部或部分缓和与疾病或障碍或病症相关的症状、减小疾病程度、稳定(即不恶化)疾病状态、延迟或缓解疾病进展、改善或减轻疾病状态(例如,疾病的一种或多种症状)和减缓(无论是部分的还是完全的),无论是可检测的还是不可检测的。“治疗”还可以意指与如果不接受治疗的预期生存期相比,延长的生存期。

[0841] 如本文所用,术语“受试者”、“个体”或“患者”可互换使用,并且是指任何动物,包括哺乳动物,如小鼠、大鼠、其他啮齿类动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马、灵长类动物和人类。在一些实施例中,受试者是人类。在一些实施例中,受试者已经历和/或表现出要治疗和/或预防的疾病、障碍或病症的至少一种症状。

[0842] 在一些实施例中,受试者是儿科受试者。

[0843] 如本文所用,术语“儿科受试者”是指诊断或治疗时年龄在21岁以下的受试者。术语“儿科”可进一步分为不同的亚群,包括:新生儿(从出生到生命第一个月);婴儿(1个月至两岁);儿童(两岁至12岁);以及青少年(12岁至21岁(直到但不包括二十二岁生日))。Berhman RE,Kliegman R,Arvin AM,Nelson WE.Nelson Textbook of Pediatrics[尼尔森儿科学],第15版费城:W.B.Saunders Company[W.B.桑德斯公司],1996;Rudolph AM等人.Rudolph's Pediatrics[鲁道夫儿科学],第21版纽约:McGraw-Hill[麦格劳-希尔集团],2002;以及Avery MD,First LR.Pediatric Medicine[儿科医学],第2版.巴尔的摩:Williams&Wilkins[威廉斯和威尔金斯出版公司];1994。在一些实施例中,儿科受试者是从出生到生命的前28天、从29天到小于两岁、从两岁到小于12岁、或12岁到21岁(直到但不包括二十二岁生日)。在一些实施例中,儿科受试者为从出生到生命的前28天、从29天到小于1岁、从一个月到小于四个月、从三个月到小于七个月、从六个月到小于1岁、从1岁到小于2岁、从2岁到小于3岁、从2岁到小于七岁、从3岁到小于5岁、从5岁到小于10岁、从6岁到小于13岁、从10岁到小于15岁、或从15岁到小于22岁。

[0844] 如本文所用,术语“预防”意指延迟如本文所述的疾病或病症或其症状的发作、复

发或扩散(全部或部分)。

[0845] 术语“监管机构”是指国家批准负责药品的医疗用途的机构。例如,监管机构的非限制性实例是美国食品药品监督管理局(FDA)。

[0846] 短语“治疗有效量”意指当施用于有需要的受试者时,足以(i)治疗疾病、障碍或病症,(ii)减轻、改善或消除特定疾病、障碍或病症的一种或多种症状,或(iii)延迟本文所述的特定疾病、障碍或病症的一种或多种症状的发作的化合物的量。具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的量(其将对应于这样的量)将根据因素如特定化合物、疾病病症及其严重程度、需要治疗的受试者的身份(例如,体重)变化,但仍然可以由本领域技术人员常规地确定。

[0847] 药物组合物和施用

[0848] 综述

[0849] 在一些实施例中,具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐作为药物组合物施用,该药物组合物包括该化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂、以及任选的一种或多种另外的治疗剂(如本文所述)。

[0850] 在一些实施例中,化合物可以与一种或多种常规药物赋形剂组合施用。药学上可接受的赋形剂包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、自乳化药物递送系统(SEDDS)(如d-α-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯)、用于药物剂型中的表面活性剂(如吐温、泊洛沙姆或其他类似聚合物递送基质)、血清蛋白(如人血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐、tris、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物、水、盐或电解质(如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐))、胶态二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、和羊毛脂。环糊精如α-、β-和γ-环糊精,或化学修饰的衍生物如羟基烷基环糊精(包括2-和3-羟丙基-β-环糊精)、或其他溶解的衍生物也可以用于增强本文所述的化合物的递送。可以制备含有在0.005%至100%范围内的如本文所述的化合物的剂型或组合物,其中余量由无毒赋形剂补足。预期的组合物可以含有0.001%-100%、在一个实施例中0.1%-95%、在另一个实施例中75%-85%、在另外的实施例中20%-80%的本文提供的化合物。对本领域技术人员来说,制备这样的剂型的实际方法是已知的,或将是显而易见的;例如,参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy[雷明顿:药学科学与实践],第22版(Pharmaceutical Press[医药出版社],伦敦,英国.2012)。

[0851] 施用途径和组合物组分

[0852] 在一些实施例中,如本文所述的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物可以通过任何可接受的施用途径

施用于有需要的受试者。可接受的施用途径包括但不限于经颊、皮肤、子宫颈内、窦内(endosinusial)、气管内、肠内、硬膜外、间质、腹内、动脉内、支气管内、囊内、脑内、脑池内、冠状动脉内、真皮内、导管内、十二指肠内、硬膜内、表皮内、食管内、胃内、齿龈内、回肠内、淋巴管内、髓内、脑膜内、肌内、卵巢内、腹膜内、前列腺内、肺内、窦内(intrasinal)、脊柱内、滑膜内、睾丸内、鞘内、小管内、瘤内、子宫内、血管内、静脉内、鼻、鼻饲、口服、肠胃外、经皮、硬膜外、直肠、呼吸(吸入)、皮下、舌下、黏膜下、外用、透皮、经黏膜、经气管、输尿管、尿道和阴道施用。在某些实施例中,优选的施用途径是肠胃外(例如,瘤内)。

[0853] 在一些实施例中,如本文所述的具有式(I)(例如,式(I-aa)(例如,式(I-aa-1)、(I-aa-2)、(I-aa-3)、或(I-aa-4))、式(I-a)(例如,式(I-a-1)、(I-a-2)、(I-a-3)、或(I-a-4))、式(I-bb)(例如,式(I-bb-1)或(I-bb-2))或式(I-b)(例如,式(I-b-1)或(I-b-2)))或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物可以口服施用于有需要的受试者。不受任何特定理论的束缚,据信由于方便、疗效感知和/或过去的经验,患者可能更喜欢口服给药(例如,与IV给药相比)。

[0854] 组合物可以被配制用于肠胃外施用,例如配制用于经由静脉内、肌内、皮下、或甚至腹膜内途径的注射。典型地,这样的组合物可以制备成呈液体溶液或悬浮液的可注射物;还可以制备适用于在注射之前添加液体时制备溶液或悬浮液的固体形式;并且制剂还可以是乳化的。根据本披露,这样的配制品的制备将为本领域技术人员所知。

[0855] 适用于可注射用途的药物形式包括无菌水溶液或分散体;包括芝麻油、花生油、或水性丙二醇的配制品;和用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。在所有情况下,该形式必须是无菌的并且必须具有达到可容易注射的程度的流动性。它还应在制造和储存条件下是稳定的并且必须抗如细菌和真菌的微生物污染作用而保存。

[0856] 载剂还可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)、其合适的混合物和植物油的溶剂或分散介质。适当的流动性可以例如通过以下方式来维持:通过使用包衣(如卵磷脂)、在分散体的情况下通过维持所需粒径、以及通过使用表面活性剂。微生物的作用的防止可以通过不同的抗细菌剂和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等来进行。在多数情况下,优选地包括等张剂,例如糖或氯化钠。通过在组合物中使用延迟吸收的试剂例如单硬脂酸铝和明胶可以进行可注射组合物的延长吸收。

[0857] 无菌可注射溶液是通过将活性化合物以所要求的量与不同的以上列举的其他成分(根据需要)合并在适当的溶剂中、随后进行过滤灭菌来制备的。通常,通过将各种灭菌的活性成分掺入无菌媒介物中制备分散体,该无菌媒介物含有碱性分散介质和所需的来自以上列举的那些的其他成分。就用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末而言,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,这产生活性成分伴随来自其先前无菌过滤溶液的任何另外的期望成分的粉末。

[0858] 瘤内注射讨论于例如Lammers等人,“Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPMACopolymer-Based Drug Delivery Systems[瘤内注射对基于HPMA共聚物的药物递送系统的生物分布和治疗潜力的影响]”Neoplasia.[瘤形成]2006,10,788-795。

[0859] 可用于作为凝胶、霜剂、灌肠剂、或直肠栓剂的直肠组合物中的药理学上可接受的

赋形剂包括但不限于以下中的任一种或多种:可可脂甘油酯、合成聚合物例如聚乙烯吡咯烷酮、PEG(如PEG软膏剂)、甘油、甘油化明胶、氢化植物油、泊洛沙姆、各种分子量的聚乙二醇和聚乙二醇的脂肪酸酯的混合物、凡士林、无水羊毛脂、鲨鱼肝油、糖精酸钠、薄荷醇、甜扁桃仁油、山梨醇、苯甲酸钠、anoxid SBN、香草精油、气雾剂、苯氧乙醇中的对羟基苯甲酸酯、对氧苯甲酸甲基钠、对氧苯甲酸丙基钠、二乙胺、卡波姆、卡波普、甲氧基苯甲酸酯、聚乙二醇鲸蜡硬脂醚、椰油酰基辛酰基癸酸酯、异丙醇、丙二醇、液体石蜡、黄原胶、羧基-偏亚硫酸氢盐、依地酸钠、苯甲酸钠、偏亚硫酸氢钾、葡萄籽提取物、甲基磺酰基甲烷(MSM)、乳酸、甘氨酸、维生素(如维生素A和E)以及乙酸钾。

[0860] 在某些实施例中,栓剂可以通过混合本文所述的化合物与适合的非刺激性赋形剂或载剂(如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡)来制备,这些赋形剂或载剂在环境温度下是固体但在体温下是液体,并且因此在直肠中融化并释放活性化合物。在其他实施例中,用于直肠施用的组合物呈灌肠剂的形式。

[0861] 在其他实施例中,本文所述的化合物或其药物组合物适用于通过口服施用(例如,固体或液体剂型)局部递送至消化道或GI道。

[0862] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉末和颗粒。在这样的固体剂型中,化合物与以下混合:一种或多种药学上可接受的赋形剂,如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或:a)填充剂或增量剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸,b)黏合剂,如例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,c)湿润剂,如甘油,d)崩解剂,如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐、和碳酸钠,e)溶液阻滞剂,如石蜡,f)吸收加速剂,如季铵化合物,g)润湿剂,如例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯,h)吸收剂,如高岭土和膨润土黏土,以及i)润滑剂,如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠、及其混合物。就胶囊、片剂和丸剂而言,剂型还可以包含缓冲剂。还可以使用如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等赋形剂,将相似类型的固体组合物用作软填充和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[0863] 在一个实施例中,组合物将呈单位剂型的形式,如丸剂或片剂,并且因此该组合物可以含有如本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐以及稀释剂,如乳糖、蔗糖、磷酸二钙等;润滑剂,如硬脂酸镁等;和黏合剂,如淀粉、阿拉伯胶、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、纤维素、纤维素衍生物等。在另一固体剂型中,将粉末、丸粒(marume)、溶液或悬浮液(例如,在碳酸丙烯酯、植物油、PEG、泊洛沙姆124或甘油三酯中)包封在胶囊(基于明胶或纤维素的胶囊)中。还预期了其中本文提供的一种或多种化合物或另外的活性剂是物理分开的单位剂型;例如,含各药物的颗粒的胶囊(或胶囊中的片剂);双层片剂;双室凝胶帽等。肠溶包衣或延迟释放口服剂型也是预期的。

[0864] 其他生理学上可接受的化合物包括润湿剂、乳化剂、分散剂或特别用于防止微生物的生长或作用的防腐剂。各种防腐剂是熟知的并且包括例如苯酚和抗坏血酸。

[0865] 在某些实施例中,赋形剂是无菌的并且通常不含不希望的物质。这些组合物可以通过常规的熟知灭菌技术进行灭菌。对于各种口服剂型,赋形剂(如片剂和胶囊)不需要无菌。USP/NF标准通常是足够的。

[0866] 在某些实施例中,固体口服剂型可以包括如下一种或多种组分,该一种或多种组分在化学和/或结构上使组合物易于递送化合物至胃或下部GI;例如,升结肠和/或横结肠

和/或远端结肠和/或小肠。示例性的配制技术描述于例如Filipski,K.J.等人,Current Topics in Medicinal Chemistry[药物化学当前主题],2013,13,776-802。

[0867] 实例包括上部-GI靶向技术,例如,手风琴丸(Accordion Pill)(英特药业公司(Intec Pharma))、漂浮胶囊和能够黏附至黏膜壁的材料。

[0868] 其他实例包括下部-GI靶向技术。对于靶向肠道中的各个区域,几种肠溶/pH反应性包衣和赋形剂是可用的。这些材料典型地是聚合物,这些聚合物经设计以在基于期望的药物释放的GI区选择的特定pH范围下溶解或溶蚀。这些材料还用于保护酸不稳定性药物免受胃液的影响或在活性成分可刺激上部GI的情况下限制暴露(例如,邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素系列、Coateric(邻苯二甲酸聚乙酸乙烯酯)、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、Eudragit系列(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物)和Marcoat)。其他技术包括对GI道中的局部菌群有应答的剂型、压力控制型结肠递送胶囊和Pulsincap。

[0869] 眼用组合物可以包括但不限于以下中的任何一种或多种:增稠剂(viscogen)(例如,羧甲基纤维素、甘油、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇);稳定剂(例如,普朗尼克(三嵌段共聚物)、环糊精);防腐剂(例如,苯扎氯铵、ETDA、SofZia(硼酸、丙二醇、山梨醇和氯化锌;爱尔康公司(Alcon Laboratories,Inc.)、Purite(稳定化的氧氯复合物;艾尔建公司(Allergan,Inc.)))。

[0870] 外用组合物可以包括软膏剂和霜剂。软膏剂是半固体制剂,其典型地基于矿脂或其他石油衍生物。含有选择的活性剂的霜剂典型地是黏性液体或半固体乳剂,通常是水包油或油包水型。霜剂基质典型地是水可洗涤的,并且含有油相、乳化剂和水相。油相(有时亦称为“内”相)通常由矿脂和脂肪醇(如鲸蜡醇或硬脂醇)构成;水相的体积通常(尽管不必需)超过油相,并且通常含有湿润剂。霜剂配制品中的乳化剂通常是非离子表面活性剂、阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂或两性表面活性剂。关于其他载剂或媒介物,软膏剂基质应是惰性的、稳定的、非刺激性和非致敏性的。

[0871] 在任一前述实施例中,本文所述的药物组合物可以包括以下中的一种或多种:脂质、双层间交联的多层囊泡、基于生物可降解聚(D,L-乳酸-共-乙醇酸)[PLGA]或基于聚酸酐的纳米颗粒或微米颗粒、和纳米多孔颗粒支撑型脂质双层。

[0872] 剂量

[0873] 剂量可以根据患者的需要、治疗的病症的严重程度和使用的特定化合物而改变。对于特定情况的合适剂量的确定可以由医学领域的技术人员确定。每日总剂量可以分开并且在一天内分批施用或通过提供连续递送的手段施用。

[0874] 在一些实施例中,本文所述的化合物以以下剂量施用:0.001mg/kg至约500mg/kg(例如,约0.001mg/kg至约200mg/kg;约0.01mg/kg至约200mg/kg;约0.01mg/kg至约150mg/kg;约0.01mg/kg至约100mg/kg;约0.01mg/kg至约50mg/kg;约0.01mg/kg至约10mg/kg;约0.01mg/kg至约5mg/kg;约0.01mg/kg至约1mg/kg;约0.01mg/kg至约0.5mg/kg;约0.01mg/kg至约0.1mg/kg;约0.1mg/kg至约200mg/kg;约0.1mg/kg至约150mg/kg;约0.1mg/kg至约100mg/kg;约0.1mg/kg至约50mg/kg;约0.1mg/kg至约10mg/kg;约0.1mg/kg至约5mg/kg;约0.1mg/kg至约1mg/kg;约0.1mg/kg至约0.5mg/kg)。

[0875] 方案

[0876] 前述剂量可以在每日基础上(例如,作为单剂量或作为两个或更多个分开的剂量)

或非每日基础上(例如,每隔一天、每两天、每三天、每周一次、每周两次、每两周一次、每月一次)施用。

[0877] 在一些实施例中,施用本文所述的化合物的时间段持续1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月、或更长。在另外的实施例中,停止施用的时间段持续1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月、或更长。在实施例中,将治疗性化合物施用于个体一个时间段,随后是独立的时间段。在另一个实施例中,将治疗性化合物施用第一时间段,和接着第一时间段的第二时间段,其中在第二时间段期间停止施用,随后是开始施用治疗性化合物的第三时间段,然后是接着第三时间段的停止施用的第四时间段。在此实施例的方面,重复进行施用治疗性化合物的时间段随后是停止施用的时间段,持续确定或未确定的一段时间。在另外的实施例中,施用时间段持续1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月、或更长。在另外的实施例中,停止施用的时间段持续1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月、或更长。

[0878] 如本文所用,关于配制品、组合物,或成分的术语“可接受”意指对所治疗的受试者的一般健康没有持续的有害影响。

[0879] “API”是指活性药物成分。

[0880] 术语“赋形剂”或“药学上可接受的赋形剂”意指药学上可接受的材料、组合物或媒介物,如液体或固体填充剂、稀释剂、载剂、溶剂、或包封材料。在一个实施例中,每种组分在与药物配制品的其他成分相容,且适用于与人和动物的组织或器官接触而无过度毒性、刺激、过敏反应、免疫原性或其他问题或并发症,与合理益处/风险比相称的意义上是“药学上可接受的”。参见例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy[雷明顿:药学科学与实践],第21版;Lippincott Williams&Wilkins[利平科特·威廉斯和威尔金斯出版公司]:宾夕法尼亚州费城,2005;Handbook of Pharmaceutical Excipients[药物赋形剂手册],第6版;Rowe等人,编辑;The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association[英国医药出版社和美国医药协会]:2009;Handbook of Pharmaceutical Additives[药物添加剂手册],第3版;Ash和Ash编辑;Gower Publishing Company[高尔出版公司]:2007;Pharmaceutical Preformulation and Formulation[药物预配制和配制],第2版;Gibson编辑;CRC Press LLC[CRC出版社有限责任公司]:佛罗里达州波卡拉顿(Boca Raton,FL),2009。

[0881] 术语“药学上可接受的盐”是指对其所施用的生物体不引起显著刺激并且不消除化合物的生物活性和特性的化合物的配制品。在某些情况下,药学上可接受的盐是通过使本文所述的化合物与酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等反应而获得的。在一些情况下,药学上可接受的盐通过以下方式或通过先前所确定的其他方法获得:使本文所述的具有酸性基团的化合物与碱反应以形成盐如铵盐、碱金属

盐(如钠盐或钾盐)、碱土金属盐(如钙盐或镁盐)、有机碱(如二环已基胺、N-甲基-D-葡糖胺、三(羟基甲基)甲胺)的盐,以及与氨基酸如精氨酸、赖氨酸等的盐。术语“药理学上可接受的盐”只要可用于药物即可,没有特定限制。本文所述的化合物与碱形成的盐的实例包括以下:其与无机碱如钠、钾、镁、钙和铝的盐;其与有机碱如甲胺、乙胺和乙醇胺的盐;其与碱性氨基酸如赖氨酸和鸟氨酸的盐;以及铵盐。这些盐可以是酸加成盐,特定示例为与以下的酸加成盐:无机酸,如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸和磷酸;有机酸,如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸和乙磺酸;酸性氨基酸,如天冬氨酸和谷氨酸。

[0882] 术语“药物组合物”是指本文所述的化合物与其他化学组分(在本文中统称为“赋形剂”)如载剂、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、和/或增稠剂的混合物。药物组合物有助于将化合物施用于受试者。本领域中存在施用化合物的多种技术,包括但不限于:直肠、口服、静脉内、气雾剂、肠胃外、眼、肺部和外用施用。

[0883] 化合物制备

[0884] 本文披露的化合物可以使用可商购获得的起始材料、文献中已知的化合物,或由容易制备的中间体通过采用本领域技术人员已知的、或根据本文的传授内容的标准合成方法和程序,以多种方式制备。

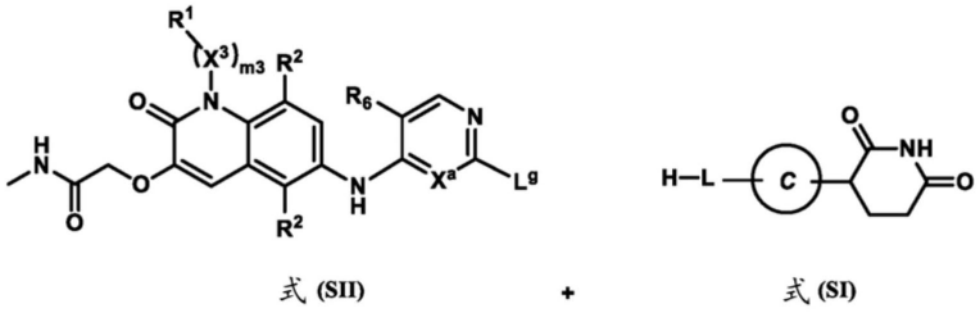
[0885] 用于有机分子制备以及官能团转化和操控的标准合成方法和程序可以从相关科学文献或从本领域中的标准教科书中获得。虽然不限于任何一种或几种来源,经典文献如R.Larock,Comprehensive Organic Transformations[综合有机转化],VCH Publishers[VCH出版社](1989);L.Fieser和M.Fieser,Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis[Fieser和Fieser的有机合成试剂],John Wiley and Sons[约翰威利父子公司](1994);Smith,M.B.,March,J.,March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure[马奇高等有机化学:反应、机理和结构],第5版,John Wiley&Sons[约翰威利父子公司]:纽约,2001;以及Greene,T.W.,Wuts,P.G.M.,Protective Groups in Organic Synthesis[有机合成中的保护基],第3版,John Wiley&Sons[约翰威利父子公司]:纽约,1999是有用的,并且是本领域人员已知的公认的有机合成参考教科书。以下对合成方法的描述旨在展示而非限制用于制备本披露的化合物的一般程序。

[0886] 本文披露的合成方法可以兼容各种各样的官能团;因此可以使用各种经取代的起始材料。尽管这些方法通常在整个方法结束时或接近结束时提供期望的最终化合物,但在某些情况下可能期望将化合物进一步转化成其药学上可接受的盐。

[0887] 本文还提供了制备具有式(I-aa)的化合物的方法,如方案1所示,

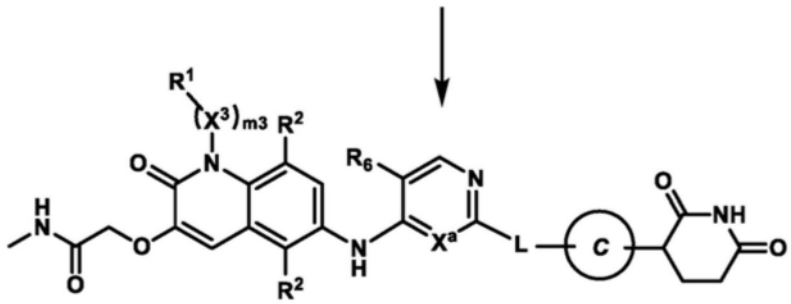
[0888] 该方法包括使具有式(SII)的化合物与具有式(SI)的化合物反应,以提供具有式(I-aa)的化合物:

[0889] 方案1



式 (SII) + 式 (SI)

[0890]



式 (I-aa)

[0891] 其中：

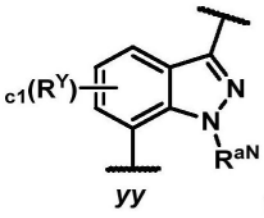
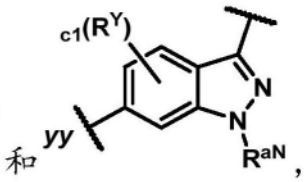
[0892] L^g是卤代；

[0893] X^a是N或CH；

[0894] R^6是-F或-Cl；

[0895] 每个R^2独立地选自由以下组成的组：H、卤代、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-OH、和$-NR^dR^e$；

[0896] m3是1，X^3是C_{1-3}亚烷基，并且R^1是H；

[0897] 环C选自由以下组成的组： 和 ，其中：c1是0或1，R^Y选自由卤代(例如，-F)和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基组成的组，并且R^{aN}是C_{1-3}烷基；

[0898] L选自由以下组成的组：

[0899] $-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-_{bb}$；

[0900] $-L^{A4}-O-L^{A4}-_{bb}$；

[0901] $-L^{A4}-C(=O)-L^{A4}-_{bb}$；和

[0902] $-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-C(=O)-_{bb}$，

[0903] 其中bb代表与环C的附接点；

[0904] L^{A1}是CH_2、CHMe、或CMe_2；并且

[0905] 每个L^{A4}独立地是任选地被1-3个R^a取代的4-12元含氮亚杂环基，其中：

[0906] L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组：-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

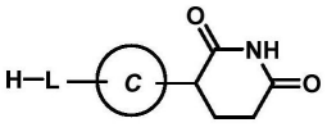
[0907] 在如方案1中所示的制备具有式(I-aa)的化合物的方法中，X^3、m3、R^1、R^2、X^a、R^6、L、

和环C可以如本文针对式(I-aa)所定义的。在方法的一些实施例中,具有式(I-aa)的化合物是具有式(I-aa-1)的化合物。在方法的一些实施例中,具有式(I-aa)的化合物是具有式(I-aa-2)的化合物。在方法的一些实施例中,具有式(I-aa)的化合物是具有式(I-aa-3)的化合物。在方法的一些实施例中,具有式(I-aa)的化合物是具有式(I-aa-4)的化合物。

[0908] 在方法的一些实施例中,具有式(I-aa)的化合物是具有式(I-a)的化合物。在方法的一些实施例中,具有式(I-aa)的化合物是具有式(I-a-1)的化合物。在方法的一些实施例中,具有式(I-aa)的化合物是具有式(I-a-2)的化合物。在方法的一些实施例中,具有式(I-a)的化合物是具有式(I-a-3)的化合物。在方法的一些实施例中,具有式(I-aa)的化合物是具有式(I-a-4)的化合物。

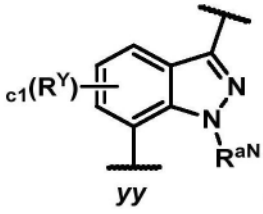
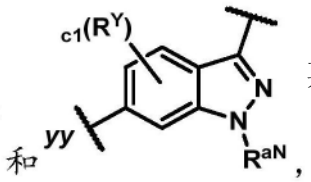
[0909] 在一些实施例中,这些方法包括使具有式(SII)的化合物与具有式(SI)的化合物在适用于S_NAr反应的条件下反应。在一些实施例中,这些方法包括使具有式(SII)的化合物与具有式(SI)的化合物在碱(例如,三乙胺或二异丙基乙胺)存在下在适当的溶剂中反应。在一些实施例中,溶剂是极性非质子溶剂(例如,DMSO或MeCN)。在一些实施例中,这些方法包括在至少60℃的温度加热具有式(SII)的化合物与具有式(SI)的化合物(例如,在60℃-135℃、70℃-120℃、70℃-110℃、或80℃-110℃加热反应)。

[0910] 本文还提供了具有式(SI)的化合物:

[0911] 

式 (SI)

[0912] 或其盐,其中:

[0913] 环C选自由以下组成的组:和,其中:c1是0或1,R^Y选自由卤代(例如,-F)和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基组成的组,并且R^{aN}是C_{1-3}烷基;

[0914] L选自由以下组成的组:

[0915] $-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-_{bb}$;

[0916] $-L^{A4}-O-L^{A4}-_{bb}$;

[0917] $-L^{A4}-C(=O)-L^{A4}-_{bb}$;和

[0918] $-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-C(=O)-_{bb}$,

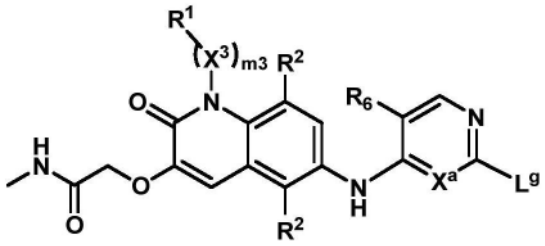
[0919] 其中bb代表与环C的附接点;

[0920] L^{A1}是CH_2、CHMe、或CMe_2;并且

[0921] 每个L^{A4}独立地是任选地被1-3个R^a取代的4-12元含氮亚杂环基,其中:

[0922] L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

[0923] 本文还提供了具有式(SII)的化合物:

[0924] 

式 (SII)

[0925] 或其盐,其中:

[0926] L^g是卤代;

[0927] X^a是N或CH;

[0928] R^6是-F或-Cl;

[0929] 每个R^2独立地选自由以下组成的组:H、卤代、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-OH、和$-NR^dR^e$;

[0930] m3是1,

[0931] X^3是C_{1-3}亚烷基,并且

[0932] R^1是H。

[0933] 实例

[0934] 在本文披露的一些实例中,所描述的化学反应序列的最终产物在一个或多个立体异构中心处以增强立体化学符号进行结构描述。这样的符号的实例包括or1、or2等。在一些这样的实例中,在同一化合物的化学名称中,每个这样的立体异构中心根据结构式的楔形/破折号表示被分配一个暂定构型(例如,(R)-或(S)-)。然而,应理解立体异构中心具有与增强立体化学符号一致的构型,如本文所述。因此,除非另有说明,否则生成这些化合物的起始材料和中间体会在相应的立体异构中心处采用增强立体化学符号,尽管它们的化学名称中提供了暂定的分配。

[0935] 例如,基于在立体异构中心发现的or1,实例84中的化合物307b是选自以下的单一立体异构体:

[0936] 2-((6-((5-氯-2-(4-((1R)-1-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺;和

[0937] 2-((6-((5-氯-2-(4-((1S)-1-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺。

[0938] 同一实例的第一步中提供的中间产物包含or1符号。因此其是选自以下的单一立体异构体:

[0939] 叔丁基(R)-4-(1-(哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯;和

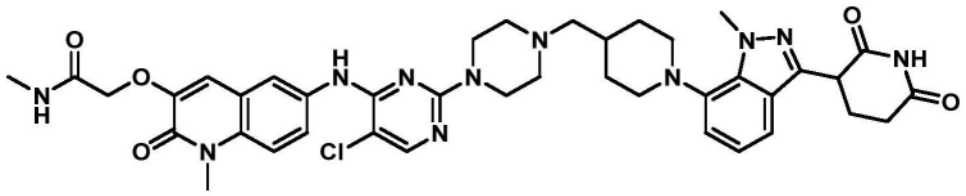
[0940] 叔丁基(S)-4-(1-(哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯。

[0941] 为了进一步说明,针对在一个或多个立体异构中心具有增强立体化学符号的最终产物提供了考虑增强立体化学符号的化学名称。此化学名称用括号(即,“[]”)括起来。在这些化学名称中,前缀“rel”意指化学名称中显示的立体化学构型是相对的。举例来说,当

化合物含有一个立体异构中心并且其化学名称以前缀“rel”开头时,此立体异构中心被拆分,但其绝对构型是(R)-或(S)-。因此,应在其相应结构中用or1增强立体化学符号标记。例如,考虑化合物307b的增强立体化学符号的化学名称为:

[0942] [rel-2-((6-((5-氯-2-(4-((1R)-1-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺],如实例84中所述的。

[0943] 实例1.2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物101)的合成

[0944] 

[0945] 叔丁基4-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[0946] 在25℃,向叔丁基哌嗪-1-甲酸酯(25.0g,0.13mmol)、苄基4-甲酰基哌啶-1-甲酸酯(39.60g,0.16mmol)、和乙酸(7.80g,0.13mmol)在DCM(500mL)中的搅拌溶液中添加$NaBH(OAc)_3$(42.5g,0.20mmol),并将所得混合物在25℃搅拌3小时。将反应混合物用水淬灭并用DCM萃取。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗品通过柱色谱法(SiO_2,100-200目,石油醚中的15% EtOAc)纯化,以得到呈浅黄色固体的叔丁基4-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(25g)。

[0947] LC-MS(ESI):m/z=418.12$[M+H]^-$。

[0948] 叔丁基4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[0949] 向叔丁基4-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(25g,0.06mmol)在MeOH(500mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(7.5g),并将反应混合物在氢气气氛下搅拌。将所得混合物在室温搅拌16小时。将反应混合物用DCM中的30%甲醇稀释,通过一层celite床过滤,并且将滤液收集并浓缩,以得到粗叔丁基4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸酯。将粗品通过使用己烷和二乙醚的研磨纯化,以得到呈黄色固体的叔丁基4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸酯(7.0g)。

[0950] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ3.29(s,4H),3.11-3.08(m,2H),2.66(t,J=11.60Hz,2H),2.27-2.25(m,4H),2.11(d,J=6.80Hz,2H),1.74-1.71(m,3H),1.39(s,9H),1.17-1.14(m,2H)。

[0951] 7-溴-3-碘-1-甲基-吲唑的制备

[0952] 在0℃,向7-溴-3-碘-1H-吲唑(20g,61.93mmol,1.0当量)在THF(50mL)中的溶液中添加t-BuOK(13.90g,123.87mmol,2.0当量)持续1小时。在0℃,将CH_3I(26.37g,185.80mmol,11.57mL,3.0当量)添加至混合物中。将混合物在20℃在N_2气氛下搅拌2小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,以获得残余物。将粗产物通过反相HPLC(20%-100%50min;100%20分钟,0.1%甲酸条件)纯化,以得到呈黄色固体的7-溴-3-碘-1-甲基-吲唑(15g)。

[0953] LC-MS(ESI):m/z=336.6$[M+H]^+$。

[0954] 7-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑的制备

[0955] 将2,6-二苄氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(17.34g,41.55mmol,1.0当量)、7-溴-3-碘-1-甲基-吲唑(14g,41.55mmol,1.0当量)、环戊基(二苯基)膦;二氯甲烷;二氯化钯;铁(6.79g,8.31mmol,0.2当量)、和Cs_2CO_3(40.61g,124.65mmol,3.0当量)在THF(200mL)和H_2O(40mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。将混合物在85℃在N_2气氛下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,以除去溶剂。将所得残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1)纯化,以得到呈白色固体的7-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(15.1g)。

[0956] LC-MS(ESI):m/z=502.3$[M+H]^+$。

[0957] 叔丁基4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[0958] 向叔丁基4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸酯(0.34g,1.20mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的搅拌溶液中添加7-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(0.50g,1.00mmol),并将混合物用氩气吹扫15分钟;然后添加碳酸铯(0.98g,3.00mmol)和Pd-PEPPSI-iHeptCl(0.05g,0.05mmol),并将反应混合物加热至120℃持续3小时。将反应混合物用水淬灭并萃取至乙酸乙酯中。将合并的有机层用盐水溶液洗涤并经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以得到粗品。将粗品通过快速柱色谱法(SiO_2,100-200目,石油醚中的27%乙酸乙酯)纯化,以得到呈浅黄色固体的叔丁基4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(0.48g)。

[0959] LC-MS(ESI):m/z=703.5$[M+H]^+$。

[0960] 3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑盐酸盐的制备

[0961] 在0℃向叔丁基4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(0.48g,0.68mmol)在DCM(4.8mL)中的搅拌溶液中添加二噁烷中的4M HCl(2.8mL)并在室温搅拌16小时。将反应混合物在真空下浓缩,以得到呈灰白色半固体的3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑盐酸盐(0.45g)。

[0962] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.84(d,J=8.00Hz,1H),7.48(d,J=1.60Hz,2H),7.41-7.42(m,9H),7.30-7.31(m,1H),6.57-6.59(m,1H),5.43(d,J=5.60Hz,4H),4.32(s,3H),3.27-3.25(m,2H),3.08(s,4H),2.54-2.57(m,1H),2.51-2.51(m,3H),2.28-2.30(m,1H)。

[0963] 3-(1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[0964] 向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑盐酸盐(0.45g,0.75mmol)在DMF(4.50mL)中的搅拌溶液中添加10%钯碳(干)(0.45g),并将混合物在用囊压进行氢气吹扫下在室温搅拌16小时。将反应混合物用DCM稀释并通过celite垫过滤,并且用过量的DCM中的30% THF洗涤。将滤液收集并在真空下浓缩,以得到呈浅黄色固体的粗3-(1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.45g,粗制)。将粗产物与甲醇和二乙醚一起研磨,以得到呈浅黄色固

体的3-(1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.45g)。

[0965] LC-MS(ESI):m/z=425[M+H]$^+$。

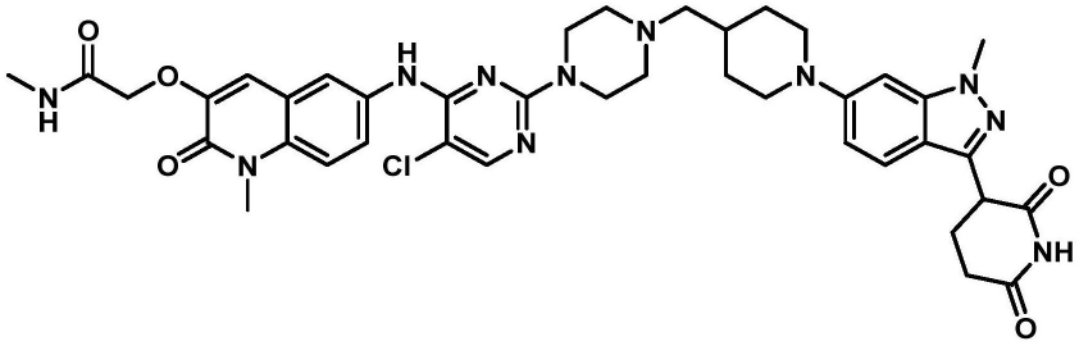
[0966] 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[0967] 在室温,向2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.14g,0.46mmol)(参见例如,国际公开号WO 2018/108704)和N,N-二异丙基乙胺(0.8mL,4.64mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的搅拌悬浮液中添加3-(1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.25g,0.58mmol)。将反应混合物在100℃加热5小时。将反应混合物添加至冰冷水中并沉淀出固体。将固体过滤并在真空下干燥,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.029g)。

[0968] LC-MS(ESI):m/z=794.53[M+H]$^+$。

[0969] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.94(s,1H),8.87(s,1H),8.06(s,1H),7.97-7.93(m,2H),7.74(dd,J=2.40,9.00Hz,1H),7.48(d,J=9.20Hz,1H),7.37-7.35(m,1H),7.13(s,1H),7.01-7.00(m,2H),4.59(s,2H),4.34-4.31(m,1H),4.24(s,3H),3.67-3.64(m,7H),3.16(br s,2H),2.67-2.60(m,7H),2.41(br s,4H),2.32-2.15(m,4H),1.90-1.87(m,2H),1.75(br s,1H),1.39-1.35(m,2H)。

[0970] 实例2.2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物102)的合成

[0971] 

[0972] 6-溴-3-碘-1-甲基-吲唑的制备

[0973] 在0℃,向6-溴-3-碘-1H-吲唑(30g,92.90mmol,1当量)在DMF(200mL)中的溶液中添加NaH(7.43g,185.80mmol,60%纯度,2当量)。将混合物搅拌1小时。搅拌后,将MeI(26.37g,185.80mmol,11.57mL,2当量)添加至溶液中。将混合物在20℃搅拌1小时。完成后,将溶液冷却至0℃,并滴加饱和NH_4Cl溶液(300mL)。将溶液用乙酸乙酯(500mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤、并在减压下浓缩,以给出残余物。将残余物通过反相HPLC(0.1%甲酸条件)纯化,以得到呈棕色固体的6-溴-3-碘-1-甲

基-吲唑(15.3g)。

[0974] LC-MS(ESI):m/z＝336.8[M+H]$^+$。

[0975] 6-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑的制备

[0976] 将6-溴-3-碘-1-甲基-吲唑(14.8g,43.92mmol,1当量)、2,6-二苄氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(18.33g,43.92mmol,1当量)、Pd(dppf)Cl_2(3.21g,4.39mmol,0.1当量)、Cs_2CO_3(42.93g,131.77mmol,3当量)、和H_2O(10mL)在THF(100mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次。将混合物在60℃在N_2气氛下搅拌16小时。完成后,将反应混合物倾倒入水(200mL)中并用乙酸乙酯(150mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤、并在减压下浓缩,以给出残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝100/1至20/1)纯化,以得到呈黄色固体的6-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(14g)。

[0977] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝7.94(d,J＝1.2Hz,1H),7.91(d,J＝8.0Hz,1H),7.61(d,J＝8.4Hz,1H),7.51-7.44(m,2H),7.42-7.23(m,8H),7.10(dd,J＝1.6,8.8Hz,1H),6.59(d,J＝8.0Hz,1H),5.44(d,J＝8.4Hz,4H),4.04(s,3H)。

[0978] 叔丁基4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[0979] 向6-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(1.0g,2.0mmol)在1,4-二噁烷(15mL)和DMF(15mL)中的搅拌悬浮液中添加叔丁基4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸酯(0.68g,2.4mmol)和碳酸铯(1.95g,6.0mmol)。将反应用氩气吹扫15分钟;然后添加RuPhos(0.18g,0.4mmol)和RuPhos-Pd-G_3(0.08g,0.1mmol),并将反应加热至100℃持续3小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩,以得到粗产物。将粗品通过快速柱色谱法(胺基硅胶(Amine silica),35-60目,石油醚中的50% EtOAc)纯化,以得到呈棕色半固体的叔丁基4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(0.7g)。

[0980] LC-MS(ESI):m/z＝703.72[M+H]$^+$。

[0981] 叔丁基4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[0982] 向叔丁基4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(0.70g,0.99mmol)在异丙醇(10mL)、乙酸乙酯(10mL)、和DMF(7mL)的混合物中的搅拌溶液中添加10% Pd/C(0.69g,6.50mmol)。将反应在室温置于氢气气氛(气球)下12小时。将反应混合物通过celite垫使用50%THF-DCM过滤。将滤液在减压下浓缩,以得到呈棕色固体的叔丁基4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(0.40g)。

[0983] LC-MS(ESI):m/z＝525.55[M+H]$^+$。

[0984] 3-(1-甲基-6-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(HCl盐)的制备

[0985] 向叔丁基4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(0.40g,0.76mmol)在DCM(4mL)中的搅拌溶液中添加二噁烷中的4M HCl(2mL)。将反应在室温搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈棕色固体的3-

(1-甲基-6-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(HCl盐)(0.40g)。

[0986] LC-MS(ESI):m/z=425.40[M+H]$^+$。

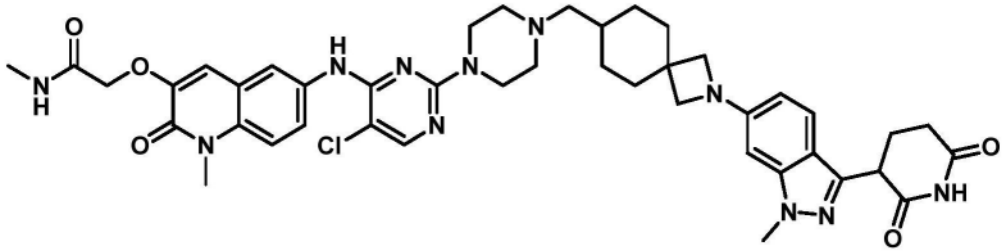
[0987] 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[0988] 向3-(1-甲基-6-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.HCl(0.20g,0.47mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.13g,0.32mmol)在DMSO(2mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.65mL,3.76mmol)。将反应在100℃加热3小时。将反应混合物用冰冷水淬灭。将所得沉淀固体过滤并干燥,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.042g)。

[0989] LC-MS(ESI):m/z=794.28[M-H]$^+$。

[0990] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.84(s,1H),8.87(s,1H),8.05(s,1H),7.96-7.93(m,2H),7.74(dd,J=2.40,9.20Hz,1H),7.47(d,J=9.20Hz,2H),7.12(s,1H),6.91-6.88(m,1H),6.82(s,1H),4.58(s,2H),4.26-4.22(m,1H),3.88(s,3H),3.79-3.76(m,2H),3.67-3.64(m,7H),2.73-2.60(m,7H),2.32(br s,4H),2.30-2.20(m,4H),1.84-1.81(m,3H),1.27-1.24(m,2H)。

[0991] 实例3.2-((6-((5-氯-2-(4-((2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物103)的合成

[0992] 

[0993] 苄基4-((2-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[0994] 向苄基4-((2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(0.50g,1.39mmol)在1,4-二噁烷:DMF(1:1)中的搅拌溶液中添加3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.70g,1.39mmol)和Cs_2CO_3(1.36g,4.19mmol)。将反应用氩气脱气5分钟,然后将RuPhos(0.13g,0.28mmol)和RuPhos PdG3(0.058g,0.07mmol)添加至反应中,并将反应加热至110℃持续3小时。将反应混合物倾倒入冰冷水(10mL)中并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下干燥,以获得粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,100-200,石油醚中的46%乙酸乙酯)纯化,以得到呈浅棕色半固体的苄基4-((2-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)

哌嗪-1-甲酸酯(469mg)。

[0995] LC-MS(ESI):m/z=777.42[M+H]$^+$。

[0996] 3-(1-甲基-6-(7-(哌嗪-1-基甲基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[0997] 在氮气气氛下,向苄基4-((2-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(0.32g,0.41mmol)在THF中的搅拌溶液中添加MeOH、乙酸、DMF和20% Pd(OH)$_2$碳(0.58g,4.18mmol)。将所得反应混合物在室温在气球压力的氢气气氛下搅拌20小时。将反应混合物用DCM(20mL)稀释,通过celite垫过滤,并用过量的DCM中的30% THF(600mL)洗涤。将滤液收集并浓缩,以得到呈浅棕色半固体的3-(1-甲基-6-(7-(哌嗪-1-基甲基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(166mg)。

[0998] LC-MS(ESI):m/z=465.57[M+H]$^+$。

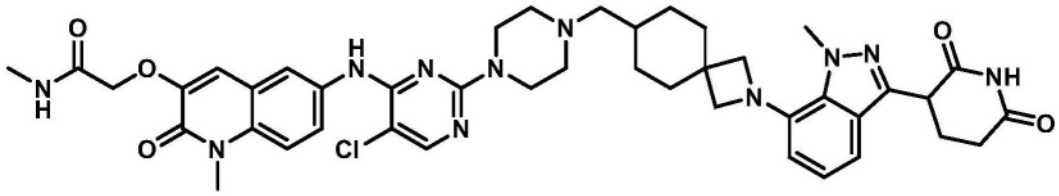
[0999] 2-((6-((5-氯-2-(4-((2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1000] 向3-(1-甲基-6-(7-(哌嗪-1-基甲基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.16g,0.35mmol)在DMSO(3mL)中的搅拌溶液中添加2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.10g,0.25mmol)和DIPEA(0.5mL,2.85mmol)。将反应加热至100℃持续4小时。将反应混合物添加至冰冷水(10mL)中并沉淀出固体。将固体过滤并在真空下干燥,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-((2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(31mg)。

[1001] LC-MS(ESI):m/z=836.66[M+H]$^+$。

[1002] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$):δ10.95(s,1H),8.86(s,1H),8.05(s,1H),7.96(s,1H),7.94(d,J=2.40Hz,1H),7.75-7.72(m,1H),7.49-7.45(m,2H),7.12(s,1H),6.36-6.34(m,1H),6.30(s,1H),4.61(s,2H),4.25-4.21(m,1H),3.83(s,3H),3.68(s,3H),3.63-3.55(m,6H),2.67(d,J=4.40Hz,3H),2.63-2.60(m,2H),2.59-2.54(m,1H),2.36-2.33(m,5H),2.17-2.11(m,3H),1.89(d,J=12.00Hz,2H),1.73(d,J=11.20Hz,2H),1.53-1.47(m,3H),1.24(s,1H),0.95(d,J=12.00Hz,2H)。

[1003] 实例4.2-((6-((5-氯-2-(4-((2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物104)的合成

[1004] 

[1005] 苄基4-((2-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[1006] 向苄基4-((2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(0.31g,0.84mmol)在1,4-二噁烷(3mL)中的搅拌溶液中添加3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.42g,0.84mmol)。用氩气脱气10分钟后,添加Cs_2CO_3(0.82g,2.52mmol)和Pd-PEPPSI-iHept Cl(0.041g,0.04mmol)。将反应在100℃加热5小时。将反应混合物用冰冷水淬灭并萃取至乙酸乙酯中。将合并的有机层用盐水溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(SiO2,石油醚中的46% EtOAc)纯化,以得到呈浅棕色半固体的苄基4-((2-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(0.25g)。

[1007] LC-MS(ESI):m/z=777.78$[M+H]^+$。

[1008] 3-(1-甲基-7-(7-(哌嗪-1-基甲基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1009] 向苄基4-((2-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(0.32g,0.41mmol)在THF(9mL)中的搅拌溶液中添加乙酸(0.3mL)、DMF(0.3mL)、和20% $Pd(OH)_2/C$(50%湿基,0.86g,6.15mmol)。将反应在室温置于气球压力的氢气气氛下20小时。将反应混合物用DCM稀释并通过celite垫过滤,并且用过量的DCM中的40% THF洗涤。将滤液在减压下浓缩,以得到呈浅棕色半固体的3-(1-甲基-7-(7-(哌嗪-1-基甲基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.18g)。

[1010] LC-MS(ESI):m/z=465.57$[M+H]^+$。

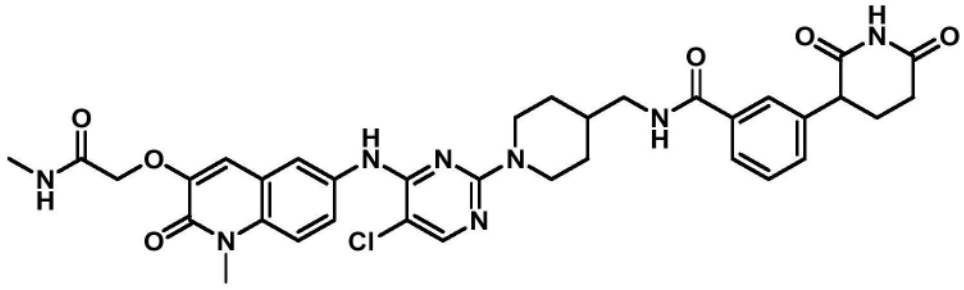
[1011] 2-((6-((5-氯-2-(4-((2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1012] 向3-(1-甲基-7-(7-(哌嗪-1-基甲基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.18g,0.40mmol)在DMSO(1.9mL)中的搅拌溶液中添加2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.11g,0.28mmol)和DIPEA(0.56mL,3.25mmol)。将反应加热至100℃持续5小时。将反应混合物用冰冷水(3mL)淬灭。将沉淀固体过滤并在真空下干燥,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-((2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.057g)。

[1013] LC-MS(ESI):m/z=836.55$[M+H]^+$。

[1014] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.91(s,1H),8.86(s,1H),8.05(s,1H),7.96-7.93(m,2H),7.74(dd,J=11.60Hz,1H),7.47(d,J=9.20Hz,1H),7.20(d,J=8.00Hz,1H),7.12(s,1H),7.00-6.96(m,1H),6.72(d,J=7.60Hz,1H),4.62(s,2H),4.32-4.29(m,1H),4.17(s,3H),3.68(s,3H),3.62-3.54(m,10H),2.66(d,J=4.80Hz,5H),2.50-2.32(m,5H),2.18-2.11(m,3H),1.96(d,J=12.40Hz,2H),1.73(d,J=11.60Hz,2H),1.54-1.47(m,3H),0.99-0.96(m,2H)。

[1015] 实例5.N-((1-(5-氯-4-((1-甲基-3-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰胺(化合物105)的合成

[1016] 

[1017] 叔丁基4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰胺基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1018] 向3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酸(0.45g,1.92mmol)在THF(9mL)中的搅拌溶液中添加叔丁基4-(氨基甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.45g,2.122mmol)、丙烷磷酸酐(2.45g,7.71mmol)、和三乙胺(0.80mL,5.78mmol)。将反应在室温搅拌2小时。将反应混合物用水淬灭并萃取至乙酸乙酯中。将分离的有机层用盐水溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下干燥,以分离粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,100-200,石油醚中的64%乙酸乙酯)纯化,以得到呈灰白色固体的叔丁基4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰胺基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.8g)。

[1019] LC-MS(ESI):m/z=428.43$[M+H]^+$。

[1020] 3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-(哌啶-4-基甲基)苯甲酰胺的制备

[1021] 在0℃,向叔丁基4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰胺基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.8g,1.86mmol)在DCM(4mL)中的搅拌溶液中添加二噁烷中的4M HCl(4mL)。将反应经4小时加温至室温。将反应混合物在真空下浓缩,以得到呈灰白色半固体的3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-(哌啶-4-基甲基)苯甲酰胺(0.65g)。

[1022] LC-MS(ESI):m/z=330.37$[M+H]^+$。

[1023] N-((1-(5-氯-4-((1-甲基-3-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰胺的制备

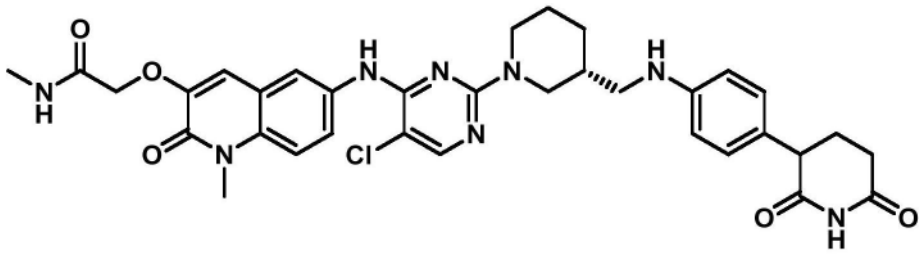
[1024] 向3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-(哌啶-4-基甲基)苯甲酰胺(0.45g,1.36mmol)在DMSO(4.5mL)中的搅拌溶液中添加2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.33g,0.82mmol)和DIPEA(1.9mL,10.92mmol)。将反应在80℃加热4小时。将反应混合物用冰冷水淬灭。将沉淀固体过滤并在真空下干燥,以得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到N-((1-(5-氯-4-((1-甲基-3-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)-3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰胺(0.15g)。

[1025] LC-MS(ESI):m/z=701.42$[M+H]^+$。

[1026] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.88(s,1H),8.82(s,1H),8.51-8.48(m,1H),8.04(s,1H),7.95(d,J=4.40Hz,1H),7.91(d,J=2.40Hz,1H),7.78-7.74(m,2H),7.70(s,1H),7.47(d,J=9.20Hz,1H),7.43-7.36(m,2H),7.10(s,1H),4.50(s,2H),4.47-4.47(m,2H),3.94-3.90(m,1H),3.32(s,3H),3.18-3.15(m,2H),2.74-2.63(m,6H),2.22-2.19(m,1H),2.07-2.02(m,2H),1.84-1.71(m,3H),1.15-1.06(m,2H)。

[1027] 实例6.2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰

胺(化合物106a)的合成

[1028] 

[1029] 叔丁基(R)-3-(((4-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1030] 向2,6-双(苄氧基)-3-(4-溴苯基)吡啶(0.70g,1.56mmol)在1,4-二噁烷(14mL)中的搅拌溶液中添加叔丁基(R)-3-(氨基甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.37g,1.72mmol)。将反应用氩气吹扫15分钟,然后添加叔丁醇钾(0.52g,4.70mmol)和Brettphos Pd G3(0.08g,0.08mmol)。将反应加热至80℃持续3小时。将反应混合物用水淬灭并萃取至乙酸乙酯中。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,230-400,石油醚中的15%乙酸乙酯)纯化,以得到呈浅棕色半固体的叔丁基(R)-3-(((4-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.65g)。

[1031] LC-MS(ESI):m/z=580.68$[M+H]^+$。

[1032] 叔丁基(3R)-3-(((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备向叔丁基(R)-3-(((4-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.67g,1.16mmol)在THF(20mL)、乙酸(0.7mL)和DMF(0.7mL)中的搅拌溶液中添加20% Pd$(OH)_2$碳(50%湿,0.98g,6.98mmol)。将反应置于氢气气氛(气球压力)下并在室温搅拌16小时。将反应混合物用DCM稀释并通过celite床过滤。将celite用DCM中的30% THF洗涤。将滤液在真空下浓缩,以得到呈灰白色固体的叔丁基(3R)-3-(((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.353g)。

[1033] LC-MS(ESI):m/z=402.46$[M+H]^+$。

[1034] 3-(4-((((S)-哌啶-3-基)甲基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1035] 向叔丁基(3R)-3-(((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.35g,0.87mmol)在DCM(3.5mL)中的搅拌溶液中添加二噁烷中的4M HCl(3.5mL)。将反应在室温搅拌2小时。将反应混合物在真空下浓缩,以得到呈灰白色固体的粗3-(4-((((S)-哌啶-3-基)甲基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮(0.259g)。

[1036] LC-MS(ESI):m/z=302.34$[M+H]^+$。

[1037] 2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

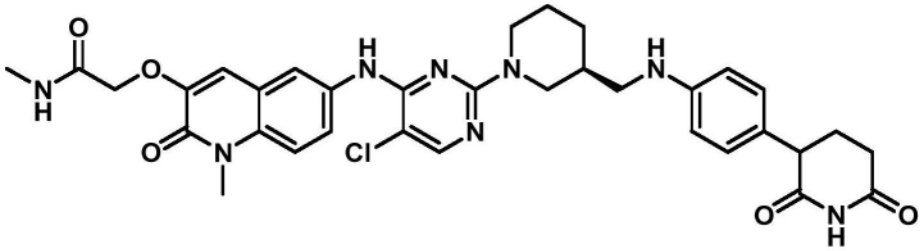
[1038] 向3-(4-((((S)-哌啶-3-基)甲基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮(0.20g,0.66mmol)在DMSO(2mL)中的搅拌溶液中添加2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.135g,0.33mmol)和DIPEA(0.92mL,5.31mmol)。将所得反应混合物在100℃搅拌6小时。将反应混合物添加至冰冷水中。将所得固体沉淀物过滤并在真空下干燥,以得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈淡棕色固体

的2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.034g)。

[1039] LC-MS(ESI):m/z=673.44[M+H]$^+$。

[1040] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ10.75(s,1H),8.82(s,1H),8.03(s,1H),7.93-7.81(m,3H),7.43(d,J=9.20Hz,1H),7.13(s,1H),6.83(d,J=6.80Hz,2H),6.45(s,2H),5.57(s,1H),4.52-4.47(m,3H),4.33-4.30(m,1H),3.62-3.59(m,4H),2.97-2.74(m,3H),2.74(t,J=12.40Hz,1H),2.64(d,J=5.20Hz,3H),2.59-2.51(m,2H),2.07-1.87(m,3H),1.75-1.66(m,2H),1.40-1.37(m,1H),1.26-1.23(m,1H)。

[1041] 实例7.2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物106b)的合成

[1042] 

[1043] 叔丁基(S)-3-(((4-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1044] 向2,6-双(苄氧基)-3-(4-溴苯基)吡啶(0.71g,1.59mmol)、叔丁基(S)-3-(氨基甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.41g,1.91mmol)在1,4-二噁烷(14.0mL)中的搅拌溶液中添加叔丁醇钾(0.53g,4.77mmol)。将反应用氩气脱气10分钟,然后添加BrettPhos Pd G3(0.072g,0.08mmol),并且将反应再脱气5分钟。将反应混合物在80℃搅拌4小时。将反应混合物冷却至室温,通过celite床过滤,并浓缩滤液。将粗反应混合物通过快速柱色谱法(SiO_2,230-400,石油醚中的10%乙酸乙酯)纯化,以得到呈浅黄色固体的叔丁基(S)-3-(((4-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.64g)。

[1045] LC-MS(ESI):m/z=580.65[M+H]$^+$。

[1046] 叔丁基(3S)-3-(((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1047] 向叔丁基(S)-3-(((4-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.6g,1.03mmol)在THF(18mL)中的搅拌溶液中添加乙酸(0.6mL)。将反应用氮气脱气5分钟。添加氢氧化钯碳(0.9g)。将反应混合物置于氢气气氛(15psi)下并在室温搅拌7小时。将反应混合物通过celite床过滤并用THF:DCM(1:1)洗涤。将滤液浓缩并干燥,以分离呈黑色固体的叔丁基(3S)-3-(((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.43g)。

[1048] LC-MS(ESI):m/z=402.46[M+H]$^+$。

[1049] 3-(4-((((S)-哌啶-3-基)甲基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1050] 将叔丁基(3S)-3-(((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.4g,0.99mmol)在DCM(4mL)中的搅拌溶液冷却至0℃。添加TFA(4mL)并将所得反应混合物

在室温搅拌3小时。将反应混合物浓缩。将粗产物与甲苯共蒸发并与二乙醚一起研磨,以得到棕色固体的3-(4-((((S)-哌啶-3-基)甲基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮(300mg,TFA盐)。

[1051] LC-MS(ESI):m/z=302.37[M+H]$^+$。

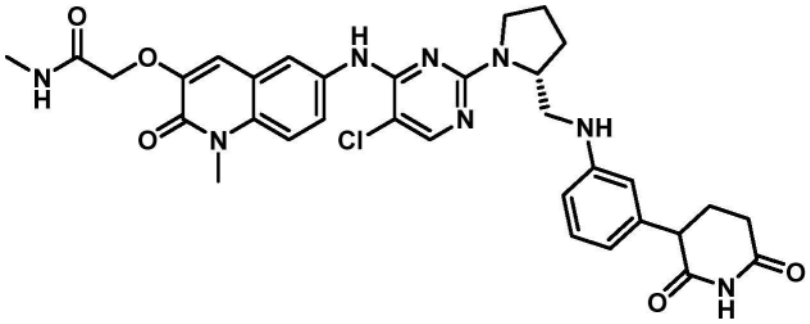
[1052] 2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1053] 向3-(4-((((S)-哌啶-3-基)甲基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮(0.3g,0.99mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.12g,0.39mmol)在DMSO中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(1.39mL,7.96mmol)。将反应混合物在100℃搅拌6小时。将反应混合物冷却至室温并倾倒入冰水中。将所得沉淀物过滤并干燥,以分离粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈浅棕色固体的2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(70mg)。

[1054] LC-MS(ESI):m/z=673.51[M+H]$^+$。

[1055] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ10.75(s,1H),8.81(s,1H),8.03(s,1H),7.93-7.81(m,2H),7.43(d,J=9.20Hz,1H),7.13(s,1H),6.83(d,J=6.80Hz,2H),6.45(s,2H),5.57(s,1H),4.54-4.49(s,3H),4.31(d,J=12.80Hz,1H),3.62-3.60(m,4H),2.90-2.89(m,3H),2.74(t,J=12.40Hz,1H),2.71-2.63(m,4H),2.42-2.41(m,1H),2.07-1.66(m,5H),1.40-1.23(m,2H)。

[1056] 实例8.2-((6-((5-氯-2-((2R)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物260a)的合成

[1057] 

[1058] 叔丁基(R)-2-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯的制备

[1059] 向2,6-双(苄氧基)-3-(3-溴苯基)吡啶(0.75g,1.68mmol)在1,4-二噁烷(1.4mL)中的搅拌溶液中添加叔丁基(R)-2-(氨基甲基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.369g,1.848mmol)。将反应用氩气吹扫15分钟,然后添加叔丁醇钾(0.564g,5.041mmol)和BrettPhos Pd G3(0.076g,0.084mmol),并将反应加热至80℃持续3小时。将反应混合物用水淬灭并萃取至乙酸乙酯中。将合并的有机层用盐水溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩。将粗反应混合物通过快速柱色谱法(SiO_2,230-400,石油醚中的15%乙酸乙酯)纯化,以得到呈黄色半固体的叔丁基(R)-2-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.600g)。

[1060] LC-MS(ESI):m/z=566.67[M+H]$^+$。

[1061] 叔丁基(2R)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯的制备

[1062] 向叔丁基(R)-2-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.60g,1.061mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中添加乙酸(0.5mL)、DMF(0.5mL)和20% $Pd(OH)_2$碳(50%湿,0.945g,6.72mmol)。将反应混合物在氢气气氛(气球压力)下在室温搅拌16小时。将反应通过celite床过滤并用THF洗涤。将滤液在真空下浓缩,以得到叔丁基(2R)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.40g)。

[1063] LC-MS(ESI):m/z=388.41$[M+H]^+$。

[1064] 3-(3-((((R)-吡咯烷-2-基)甲基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐的制备

[1065] 向叔丁基(2R)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.4g,1.032mmol)在DCM(4.0mL)中的搅拌溶液中添加1,4-二噁烷中的4M HCl(4.0mL)并将反应混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物在真空下浓缩。将粗反应物与正戊烷一起研磨纯化,以得到呈棕色固体的3-(3-((((R)-吡咯烷-2-基)甲基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.28g)。

[1066] LC-MS(ESI):m/z=288.32$[M+H]^+$。

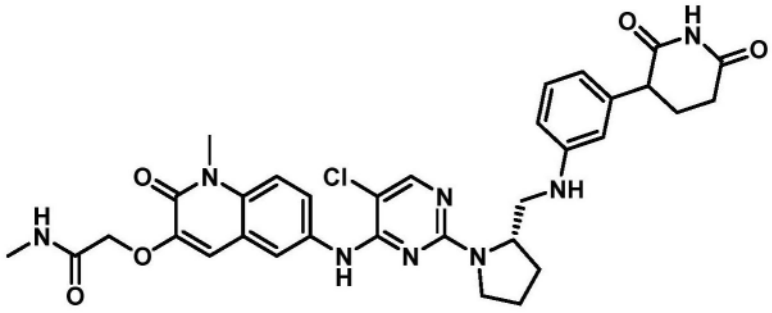
[1067] 2-((6-((5-氯-2-((2R)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1068] 向3-(3-((((R)-吡咯烷-2-基)甲基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.25g,0.73mmol)在DMSO(4.2mL)中的搅拌溶液中添加2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.11g,0.29mmol)和DIPEA(1.53mL,8.77mmol)。将所得反应混合物加热至100℃持续6小时。将反应用冰冷水淬灭。将所得沉淀物过滤并在真空下干燥,以得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-((2R)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.053g)。

[1069] LC-MS(ESI):m/z=659.41$[M+H]^+$。

[1070] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.78(s,1H),8.79(s,1H),8.43(s,1H),7.45-8.11(m,4H),7.14(s,2H),6.81-6.31(m,3H),6.30-5.47(m,1H),4.52(s,2H),4.23-4.23(m,1H),3.67-3.31(m,7H),2.96(s,1H),1.45(d,3H),1.27(d,1H),0.00(t,J=500.2Hz,1H),2.47(m,6H)。

[1071] 实例9.2-((6-((5-氯-2-((2S)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物260b)的合成

[1072] 

[1073] 叔丁基(S)-2-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯的制备

[1074] 将2,6-双(苄氧基)-3-(3-溴苯基)吡啶(0.45g,1.01mmol)、叔丁基(S)-2-(氨基甲基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.40g,2.02mmol)、和叔丁醇钠(0.29g,3.03mmol)在1,4-二噁烷(9.0mL)中的溶液用氩气脱气5分钟。添加Brettphos Pd G3(0.04g,0.05mmol),并将反应再脱气5分钟。将反应混合物在100℃加热3小时。将反应用冰冷水淬灭并萃取至乙酸乙酯中。将分离的有机层用盐水溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下干燥,以分离粗产物。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2;石油醚中的24% EtOAc)纯化,以得到呈灰白色固体的叔丁基(S)-2-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯(500mg)。

[1075] LC-MS(ESI):m/z=566$[M+H]^+$。

[1076] 叔丁基(2S)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯的制备

[1077] 向叔丁基(S)-2-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.50g,0.88mmol)在THF(15.0mL)中的搅拌溶液中添加DMF(3.0mL)、1,4-二噁烷(5.0mL)、和乙酸(0.50mL)。将反应用氮气脱气5分钟。添加20%氢氧化钯碳粉末(0.5g)。将反应混合物在气球压力的氢气气氛下在室温搅拌16小时。将反应混合物通过celite床过滤并用THF:DCM(1:1)洗涤。将滤液浓缩,以得到粗产物。将粗产物与正戊烷一起研磨并干燥,以得到呈棕色半固体的叔丁基(2S)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.35g)。

[1078] LC-MS(ESI):m/z=386.3$[M+H]^+$。

[1079] 3-(3-((((S)-吡咯烷-2-基)甲基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1080] 将叔丁基(2S)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯在DCM中的搅拌溶液冷却至0℃,并添加二噁烷中的4M HCl(3.5mL)。将反应混合物在室温搅拌3小时。将溶剂蒸发,以得到粗产物。将粗产物与正戊烷一起研磨,以分离呈黄色、棕色固体的3-(3-((((S)-吡咯烷-2-基)甲基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮(0.25g)。

[1081] LC-MS(ESI):m/z=288.33$[M+H]^+$。

[1082] 2-((6-((5-氯-2-((2S)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

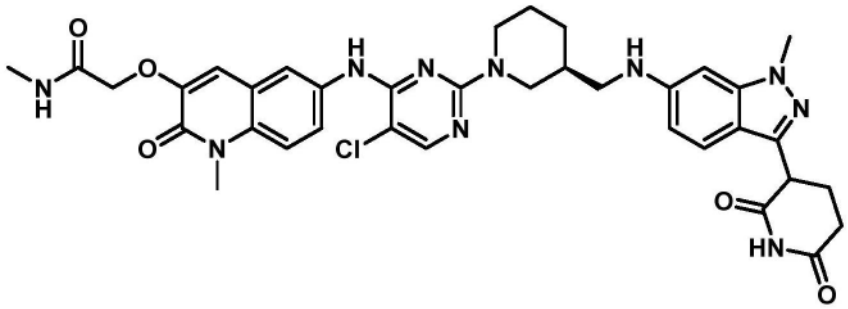
[1083] 向3-(3-((((S)-吡咯烷-2-基)甲基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮(0.25g,0.73mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧

基)-N-甲基乙酰胺(0.14g,0.36mmol)在DMSO中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(1.04mL,5.84mmol)。将反应混合物在100℃搅拌5小时。将反应混合物倾倒入冰冷水中并搅拌15分钟,产生沉淀物。将沉淀物过滤并干燥,以得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-((2S)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.079g)。

[1084] LC-MS(ESI):m/z=659.41[M+H]$^+$。

[1085] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.77(s,1H),8.79(s,1H),7.79-7.87(m,4H),6.62-6.80(m,4H),6.31-6.33(m,2H),5.93(s,1H),5.48(s,1H),4.55(d,J=20.40Hz,2H),4.23(s,1H),3.49-3.51(m,7H),2.89(s,1H),2.66(d,J=4.40Hz,4H),1.93-1.98(m,6H),1.24(s,1H)。

[1086] 实例10.2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物261a)的合成

[1087] 

[1088] 叔丁基(S)-3-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1089] 向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.71g,1.42mmol)和叔丁基(S)-3-(氨基甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.36g,1.70mmol)在1,4-二噁烷中的搅拌溶液中添加叔丁醇钠(0.41g,4.26mmol)。将反应用氩气脱气10分钟,然后添加BrettPhos Pd G3(0.06g,0.07mmol),并将反应再脱气5分钟。将反应混合物在80℃搅拌4小时。将反应混合物冷却至室温,通过celite床过滤,并浓缩滤液,以分离粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,230-400,石油醚中的15%乙酸乙酯)纯化,以得到呈浅黄色固体的叔丁基(S)-3-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.65g)。

[1090] LC-MS(ESI):m/z=634.70[M+H]$^+$。

[1091] 叔丁基(3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1092] 向叔丁基(S)-3-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.60g,0.95mmol)在THF中的搅拌溶液中添加乙酸(0.6mL)。将反应用氮气脱气5分钟,然后添加氢氧化钯碳(1.80g),并将反应在室温置于氢气气氛(15psi)下3小时。将反应混合物通过celite床过滤并用THF:DCM(1:1)洗涤。将滤液浓缩并干燥,以得到呈黑色固体的叔丁基(3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)

氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.40g)。

[1093] LC-MS(ESI):m/z=456.54[M+H]$^+$。

[1094] 3-(1-甲基-6-((((R)-哌啶-3-基)甲基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1095] 将叔丁基(3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.4g,0.88mmol)在DCM中的搅拌溶液冷却至0℃,并滴加TFA(2mL)。将所得反应混合物在室温搅拌3小时。将反应混合物浓缩并与甲苯共蒸发,以得到粗产物。将所得固体与二乙醚一起研磨并干燥,以得到呈棕色固体的3-(1-甲基-6-((((R)-哌啶-3-基)甲基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.31g)。

[1096] LC-MS(ESI):m/z=356.42[M+H]$^+$。

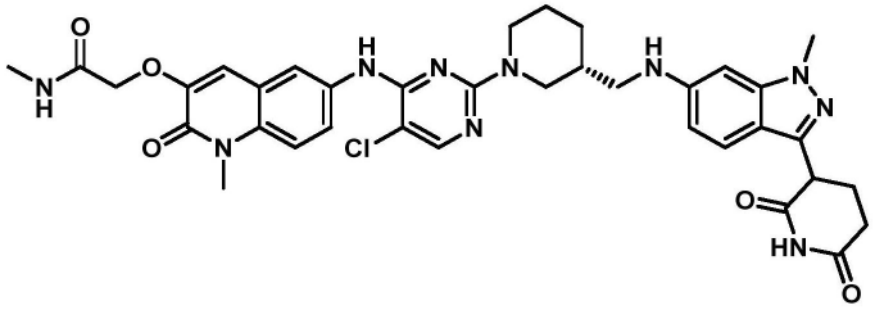
[1097] 2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1098] 向3-(1-甲基-6-((((R)-哌啶-3-基)甲基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.31g,0.87mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.14g,0.35mmol)在DMSO中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(1.21mL,6.98mmol)。将反应混合物在100℃搅拌6小时。将反应混合物冷却至室温并倾倒入冰水中。将所得沉淀物过滤并干燥,以得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到浅棕色固体的2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(40mg)。

[1099] LC-MS(ESI):m/z=727.5[M+H]$^+$。

[1100] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.82(s,1H),8.81(s,1H),8.04(s,1H),7.91-7.81(m,3H),7.42(d,J=9.20Hz,1H),7.27(d,J=8.80Hz,1H),7.11(s,1H),6.48(d,J=7.20Hz,1H),6.30(d,J=Hz,1H),5.93(s,1H),4.52(s,3H),4.32(d,J=12.40Hz,1H),4.17(q,J=5.20Hz,1H),3.77(s,3H),3.60(s,3H),3.03-2.94(m,3H),2.80(t,J=10.00Hz,1H),2.65-2.58(m,5H),2.25-2.15(m,2H),1.94-1.69(m,3H),1.31-1.31(m,2H)。

[1101] 实例11.2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物261b)的合成

[1102] 

[1103] 叔丁基(R)-3-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1104] 向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.60g,1.19mmol)和叔丁基(R)-3-(氨基甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.31g,1.43mmol)在1,4-二噁烷中的搅拌溶液中添加叔丁醇钠(0.34g,3.59mmol)。将反应用氩气脱气10分钟,然后添加BrettPhos Pd G3(0.05g,0.06mmol),并且将反应再脱气5分钟。将反应混合物在80℃搅拌4小时。将反应混合物冷却至室温并通过celite床过滤。将滤液浓缩,以分离粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,230-400,石油醚中的16%乙酸乙酯)纯化,以得到呈浅黄色固体的叔丁基(R)-3-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.45g)。

[1105] LC-MS(ESI):m/z=634.75$[M+H]^+$。

[1106] 叔丁基(3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1107] 向叔丁基(R)-3-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.45g,0.71mmol)在THF中的搅拌溶液中添加乙酸(0.45mL),并将反应用氮气脱气5分钟。添加氢氧化钯碳(1.35g),并将反应混合物在室温置于氢气气氛(15psi)下3小时。将反应混合物通过celite床过滤并用THF:DCM(1:1)洗涤。将滤液浓缩并干燥,以得到呈黑色固体的叔丁基(3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.41g)。

[1108] LC-MS(ESI):m/z=456.54$[M+H]^+$。

[1109] 3-(1-甲基-6-((((S)-哌啶-3-基)甲基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1110] 将叔丁基(3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.4g,0.88mmol)在DCM中的搅拌溶液冷却至0℃,并将TFA(2mL)滴加至反应中。将所得反应混合物在室温搅拌3小时。将反应混合物浓缩并且然后与甲苯共蒸发,以得到粗产物。将粗产物与二乙醚一起研磨,以得到呈棕色固体的3-(1-甲基-6-((((S)-哌啶-3-基)甲基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.30g)。

[1111] LC-MS(ESI):m/z=356.42$[M+H]^+$。

[1112] 2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

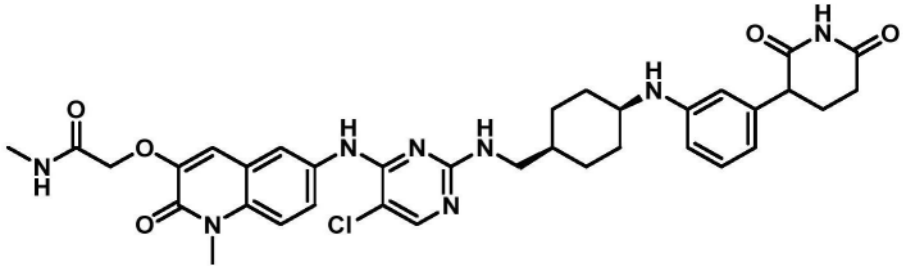
[1113] 向3-(1-甲基-6-((((S)-哌啶-3-基)甲基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.30g,0.84mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.13g,0.33mmol)在DMSO中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(1.8mL,6.75mmol)。将反应混合物在100℃搅拌6小时。将反应混合物冷却至室温,倾倒入冰水中,并搅拌15分钟。将所得沉淀物过滤并干燥,以分离粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈浅棕色固体的2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(70mg)。

[1114] LC-MS(ESI):m/z=727.57$[M+H]^+$。

[1115] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.82(s,1H),8.81(s,1H),8.04(s,1H),7.90-7.81(m,

3H),7.42(d,J＝9.20Hz,1H),7.27(d,J＝8.80Hz,1H),7.11(s,1H),6.48(d,J＝7.20Hz,1H),6.30(s,1H),5.93(br s,1H),4.52(s,3H),4.32(d,J＝12.40Hz,1H),4.17(q,J＝5.20Hz,1H),3.77(s,3H),3.60(s,3H),3.03-2.94(m,3H),2.80(t,J＝10.00Hz,1H),2.67-2.58(m,5H),2.25-2.13(m,2H),1.94-1.69(m,3H),1.44-1.28(m,2H)。

[1116] 实例12.2-((6-((5-氯-2-((((1s,4s)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物262a)的合成

[1117] 

[1118] 叔丁基(((1s,4s)-4-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯的制备

[1119] 将2,6-双(苄氧基)-3-(3-溴苯基)吡啶(0.75g,1.68mmol)、叔丁基(((1s,4s)-4-氨基环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.77g,3.37mmol)、和叔丁醇钠(0.48g,5.04mmol)在1,4-二噁烷(15.0mL)中的溶液用氩气脱气5分钟,然后添加Brettphos Pd G3(0.07g,0.08mmol),并将反应再脱气5分钟。将反应混合物在100℃加热3小时。将反应用冰冷水淬灭并萃取至乙酸乙酯中。将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下干燥,以得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(SiO2;石油醚中的24% EtOAc)纯化,以得到呈灰白色固体的叔丁基(((1s,4s)-4-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(500mg)。

[1120] LC-MS(ESI):m/z＝593.75$[M+H]^+$。

[1121] 叔丁基(((1s,4s)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯的制备

[1122] 向叔丁基(((1s,4s)-4-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.50g,0.84mmol)在THF(15.00mL)、DMF(3.0mL)、和1,4-二噁烷(5.0mL)中的搅拌溶液中添加乙酸(0.50mL)。将反应用氮气脱气5分钟。添加氢氧化钯碳粉末(2.00g),并将反应混合物在气球压力的氢气气氛下在室温搅拌16小时。将反应通过celite床过滤并用THF:DCM(1:1)洗涤。将滤液浓缩并干燥,以得到粗产物。将粗品与正戊烷一起研磨,以得到呈棕色半固体的叔丁基(((1s,4s)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.40g)。

[1123] LC-MS(ESI):m/z＝414$[M-H]^-$。

[1124] 3-(3-(((1s,4s)-4-(氨基甲基)环己基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1125] 将叔丁基(((1s,4s)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯在DCM中的搅拌溶液冷却至0℃,并将二噁烷中的4M HCl(4.0mL)添加至反应中。将所得反应混合物搅拌并经3小时加温至室温。将反应混合物的溶剂蒸发,以分离粗产物。将粗产物与正戊烷一起研磨,以得到呈黄色、棕色固体的3-(3-(((1s,4s)-4-(氨基甲基)环己

基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮(0.30g)。

[1126] LC-MS(ESI):m/z=316.39[M+H]$^+$。

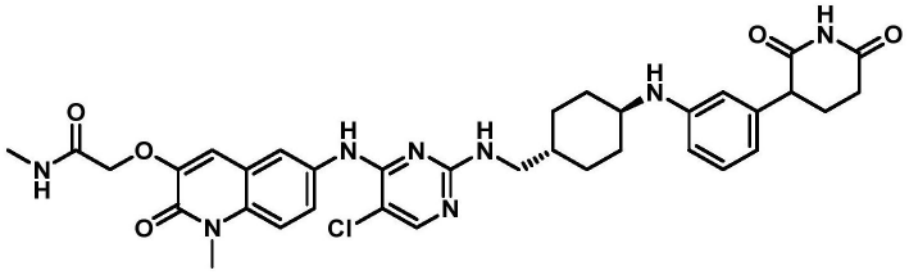
[1127] 2-((6-((5-氯-2-((((1s,4s)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1128] 向3-(3-(((1s,4s)-4-(氨基甲基)环己基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮(0.30g,0.95mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.19g,0.47mmol)在DMSO中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(1.35mL,7.60mmol)。将反应混合物在微波中在100℃搅拌5小时。将反应在冰冷水中淬灭并搅拌15分钟。将所得沉淀物过滤并干燥,以分离粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-((((1s,4s)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.058g)。

[1129] LC-MS(ESI):m/z=687.51[M+H]$^+$。

[1130] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.76(s,1H),8.69-8.66(s,1H),8.03-7.82(m,4H),7.45-7.42(d,J=12.0Hz,1H),7.17-7.10(m,2H),6.99-6.95(t,J=15.6Hz,j=7.4Hz,1H),6.41-6.39(d,J=7.2Hz,1H),6.36(s,1H),6.31-6.29(d,J=7.6Hz,1H),5.35(s,1H),4.56(s,2H),3.67(s,4H),3.06-3.05(m,3H),2.66-2.65(d,J=4.4Hz,4H),2.42-2.40(m,1H),2.05-1.94(m,4H),1.74(m,2H),1.52(m,1H),1.01(m,4H)。

[1131] 实例13.2-((6-((5-氯-2-((((1r,4r)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物262b)的合成

[1132] 

[1133] 叔丁基(((1r,4r)-4-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯的制备

[1134] 向2,6-双(苄氧基)-3-(3-溴苯基)吡啶(0.75g,1.68mmol)和叔丁基(((1r,4r)-4-氨基环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.42g,1.84mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的搅拌溶液中添加叔丁醇钾(0.56g,5.04mmol)。将所得混合物用N_2脱气5分钟,然后添加BrettPhos-Pd(G3)(0.08g,0.08mmol),并将反应混合物加热至80℃持续3小时。将反应用水淬灭并萃取至EtOAc中。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,100-200,石油醚中的20%乙酸乙酯)纯化,以得到呈黄色粘性液体的叔丁基(((1r,4r)-4-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.52g)。

[1135] LC-MS(ESI):m/z=594.82[M+H]$^+$。

[1136] 叔丁基(((1r,4r)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯的制备

[1137] 将叔丁基(((1r,4r)-4-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.52g,0.88mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)、乙酸(1.0mL)和四氢呋喃(10mL)中的搅拌溶液置于N_2气氛下。添加氢氧化钯碳20% Pd/C(0.52g,w/w),并将反应混合物在气球压力的氢气气氛下在室温搅拌16小时。将反应混合物通过celite床过滤并用DCM洗涤。将合并的有机层浓缩,以分离粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,100-200,石油醚中的50%乙酸乙酯)纯化,以得到呈无色液体的叔丁基(((1r,4r)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.25g)。

[1138] LC-MS(ESI):m/z=416.49$[M+H]^+$。

[1139] 3-(3-(((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐的制备

[1140] 在0℃在N_2气氛下,向叔丁基(((1r,4r)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.25g,0.60mmol)在DCM(2.5mL)中的搅拌溶液中添加1,4-二噁烷中的4M HCl(0.75mL)。将所得反应混合物伴随搅拌,经5小时加温至室温。将反应混合物在减压下浓缩,以获得粗产物。将粗产物与二乙醚和正戊烷一起研磨,以得到呈白色固体的3-(3-(((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.19g)。

[1141] LC-MS(MSI):m/z=316.41$[M+H]^+$。

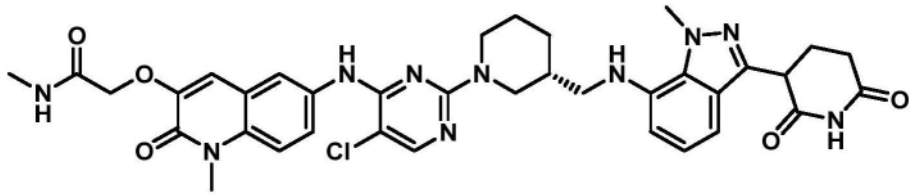
[1142] 2-((6-((5-氯-2-((((1r,4r)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1143] 向3-(3-(((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.18g,0.51mmol)在DMSO(5.4mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.45mL,2.55mmol)。10分钟后,添加2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.08g,0.20mmol)。将所得反应混合物在100℃加热16小时。将反应用冷水淬灭。将所得沉淀物过滤,用冷水洗涤,并在真空下干燥,以分离粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-((((1r,4r)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.032g)。

[1144] LC-MS(ESI):m/z=687.43[M+H]+。

[1145] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.76(s,1H),8.69-8.66(s,1H),8.03-7.82(m,4H),7.45-7.42(d,J=12.0Hz,1H),7.17-7.10(m,2H),6.99-6.95(t,J=15.6Hz,j=7.4Hz,1H),6.41-6.39(d,J=7.2Hz,1H),6.36(s,1H),6.31-6.29(d,J=7.6Hz,1H),5.35(s,1H),4.56(s,2H),3.67(s,4H),3.06-3.05(m,3H),2.66-2.65(d,J=4.4Hz,4H),2.42-2.40(m,1H),2.05-1.94(m,4H),1.74(m,2H),1.52(m,1H),1.01(m,4H)。

[1146] 实例14.2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物266b)的合成

[1147] 

[1148] 叔丁基(R)-3-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1149] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.47g,0.94mmol)、叔丁基(R)-3-(氨基甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.40g,1.88mmol)和叔丁醇钾(0.31g,2.40mmol)在1,4-二噁烷(8.0mL)中的搅拌溶液用氩气脱气10分钟。添加双(三叔丁基膦)钯(0)(0.094g,0.48mmol)。脱气5分钟后,将反应在80℃加热2小时。将反应混合物通过celite床过滤并在减压下浓缩,以分离粗产物。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2,100-200目;石油醚中的30%-40% EtOAc)纯化,以得到呈灰白色固体的叔丁基(R)-3-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.40g)。

[1150] LC-MS(ESI):m/z=634.3$[M+H]^+$。

[1151] 叔丁基(3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1152] 将叔丁基(R)-3-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.35g,0.55mmol)在THF(19.0mL)、DMF(2.0mL)、1,4-二噁烷(3.5mL)和乙酸(0.35mL)中的溶液用氮气脱气。添加氢氧化钯碳(1.4g),并将反应在室温,伴随搅拌置于氢气气氛(15psi)下4小时。将反应混合物通过celite床过滤并浓缩,以获得粗产物。将粗产物用正戊烷洗涤并干燥,以得到呈棕色胶状固体的叔丁基(3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.31g)。

[1153] LC-MS(ESI):m/z=456.54[M+H]+。

[1154] 3-(1-甲基-7-((((R)-哌啶-3-基)甲基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1155] 将叔丁基(3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.28g,0.61mmol)在DCM(3mL)中的溶液冷却至0℃并添加TFA。经3小时加温至室温后,将反应在真空下浓缩。将残留溶剂与甲苯共蒸馏,以获得粗产物。将粗产物用正戊烷洗涤,以得到呈棕色胶状固体的3-(1-甲基-7-((((R)-哌啶-3-基)甲基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.23g)。

[1156] LC-MS(ESI):m/z=356.41$[M+H]^+$。

[1157] 2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

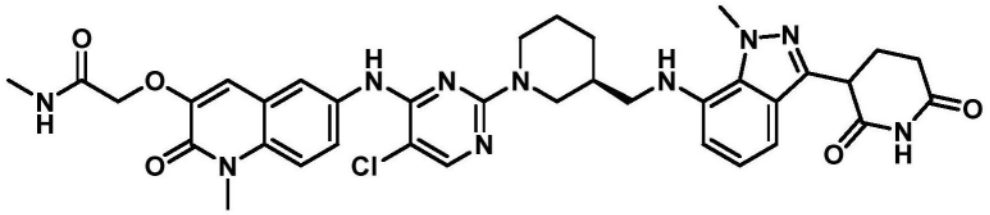
[1158] 向3-(1-甲基-7-((((R)-哌啶-3-基)甲基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.20g,0.56mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.14g,0.47mmol)在DMSO中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.58g,4.50mmol)。将反应混合物在80℃搅拌6小时。将反应混合物倾倒入冰冷水中。将所得沉淀物过滤并干燥,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固

体的2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.062g)。

[1159] LC-MS(ESI):m/z=727.50[M+H]$^+$。

[1160] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.84(s,1H),8.84(s,1H),8.04(s,1H),7.94-7.92(m,2H),7.78(d,J=9.20Hz,1H),7.40(d,J=8.80Hz,1H),7.11(d,J=4.00Hz,1H),6.94(dd,J=2.40,8.20Hz,1H),6.39-6.37(m,1H),6.38(d,J=6.40Hz,1H),5.32(br s,1H),4.60-4.44(m,3H),4.26-4.12(m,5H),1.99-1.89(m,2H),3.05-2.50(m,4H),2.33-2.50(m,5H),2.18-2.16(m,2H),1.98-1.90(m,2H),1.73-1.69(m,2H),1.37-1.39(m,2H)。

[1161] 实例15.2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物266a)的合成

[1162] 

[1163] 叔丁基(S)-3-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1164] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.47g,0.94mmol)、叔丁基(S)-3-(氨基甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.40g,1.88mmol)、和叔丁醇钾(0.31g,2.39mmol)在1,4-二噁烷(8.0mL)中的溶液用氩气脱气5分钟。添加双(三叔丁基膦)钯(0)(0.094g,0.48mmol),并将反应脱气5分钟。将反应混合物在80℃加热2小时。将反应混合物通过celite床过滤并浓缩,以分离粗产物。将粗产物通过柱色谱法(中性氧化铝,DCM中的1%至2%甲醇)纯化,以得到呈灰白色固体的叔丁基(S)-3-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(450mg)。

[1165] LC-MS(ESI):m/z=634.8[M+H]$^+$。

[1166] 叔丁基(3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1167] 将叔丁基(S)-3-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.40g,0.63mmol)在THF(24mL)、DMF(2.4mL)、1,4-二噁烷(4.0mL)、和乙酸(0.4mL)中的溶液用氮气脱气。将氢氧化钯碳(1.6g)添加至反应中。将反应置于氢气气氛(15psi)下并在室温搅拌4小时。将反应混合物通过celite床过滤,并将celite用THF洗涤。将滤液浓缩,以获得粗产物。将粗产物用正戊烷洗涤并干燥,以得到呈棕色胶状固体的叔丁基(3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.35g)。

[1168] LC-MS(ESI):m/z=456.54[M+H]$^+$。

[1169] 3-(1-甲基-7-((((R)-哌啶-3-基)甲基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1170] 将叔丁基(3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.32g,0.70mmol)在DCM中的搅拌溶液冷却至0℃。将TFA(3.2mL)添加至反应中,并将反应伴随搅拌,经3小时加温至室温。将反应混合物浓缩,以获得粗产物。将粗产物用正戊烷洗涤,以得到呈棕色胶状固体的3-(1-甲基-7-((((R)-哌啶-3-基)甲基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.30g)。

[1171] LC-MS(ESI):m/z=356.18[M+H]$^+$。

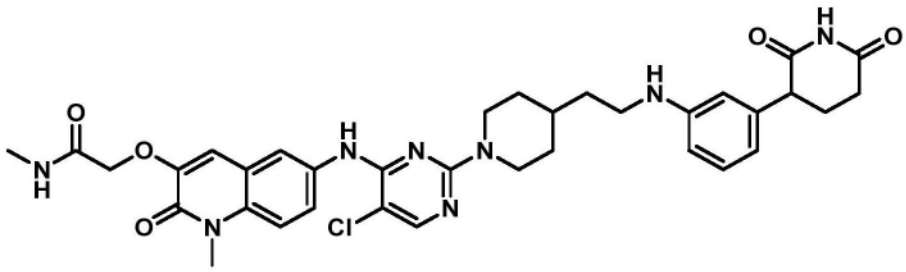
[1172] 2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1173] 向3-(1-甲基-7-((((R)-哌啶-3-基)甲基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.27g,0.76mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.12g,0.30mmol)在DMSO中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.78g,6.08mmol)。将反应混合物在80℃搅拌6小时。将反应混合物倾倒入冰冷水中并产生沉淀物。将沉淀物过滤并干燥,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈棕色固体的2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(58mg)。

[1174] LC-MS(ESI):m/z=727.50[M+H]$^+$。

[1175] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.83(s,1H),8.83(s,1H),8.04(s,1H),7.93-7.89(m,2H),7.79(d,J=9.20Hz,1H),7.40(d,J=8.80Hz,1H),7.11(d,J=4.00Hz,1H),6.94(d,J=8.20Hz,1H),6.83-6.81(m,1H),6.38(d,J=6.40Hz,1H),5.38-5.34(br s,1H),4.49(br s,3H),4.27-4.12(m,5H),3.77-3.52(m,3H),3.04-2.91(m,4H),2.65-2.54(m,5H),2.33-2.18(m,2H),1.98-1.90(m,2H),1.73-1.69(m,2H),1.39-1.37(m,1H)。

[1176] 实例16.2-((6-((5-氯-2-(4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物263)的合成

[1177] 

[1178] 叔丁基4-(2-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1179] 将叔丁基4-(2-氨基乙基)哌啶-1-甲酸酯(0.38g,1.66mmol)、2,6-双(苄氧基)-3-(3-溴苯基)吡啶(0.74g,1.65mmol)、和叔丁醇钾(0.56g,5.041mmol)在1,4-二噁烷(14mL)中的搅拌溶液用氮气脱气15分钟。添加BrettPhos Pd G3(0.966g,0.084mmol),并将所得混合物再脱气10分钟。将反应在80℃加热3小时。将反应混合物通过celite床过滤并在减压下浓缩,以分离粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,100-200,石油醚中的40%乙酸乙

酯)纯化,以得到呈棕色半固体的叔丁基4-(2-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(0.550g)。

[1180] LC-MS(ESI):m/z=594.79$[M+H]^+$。

[1181] 叔丁基4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1182] 向叔丁基4-(2-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(0.55g,0.927mmol)在THF(5.5mL)和DMF(0.55mL)中的搅拌溶液中添加乙酸(0.27mL)和氢氧化钯碳(粉末,未还原,20% Pd,水分约60%)(0.51g,w/w)。将反应置于氢气气氛(气球压力)下并在室温搅拌12小时。将反应混合物通过celite床过滤,并将滤液在减压下浓缩,以分离粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,100-200,石油醚中的30%乙酸乙酯)纯化,以得到呈灰白色固体的叔丁基4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(0.240g)。

[1183] LC-MS(ESI):m/z=438$[M+Na]^+$。

[1184] 3-(3-((2-(哌啶-4-基)乙基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1185] 向叔丁基4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(0.24g,0.578mmol)在DCM(2.4mL)中的搅拌溶液中滴加二噁烷中的4M HCl(1.2mL)。将反应在室温搅拌16小时。将反应混合物浓缩,以分离粗产物。将固体与二乙醚一起研磨,以得到呈白色固体的3-(3-((2-(哌啶-4-基)乙基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.180g)。

[1186] LC-MS(ESI):m/z=316.39$[M+H]^+$。

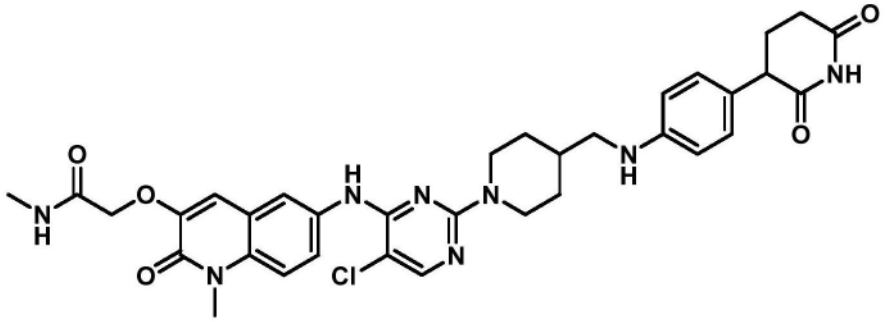
[1187] 2-((6-((5-氯-2-(4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1188] 向3-(3-((2-(哌啶-4-基)乙基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮(0.16g,0.508mmol)在DMSO(4.8mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.88mL,5.076mmol)和对甲苯磺酸(0.004g,0.025mmol)。将反应用氮气脱气1分钟并添加2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.14g,0.35mmol)。将反应加热至165℃持续3小时。将反应混合物用水(20mL)淬灭。将所得沉淀物过滤并在真空下干燥,以分离粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.032g)。

[1189] LC-MS(ESI):m/z=687.43$[M+H]^+$。

[1190] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.77(s,1H),8.81(s,1H),8.03(s,1H),7.94(m,J=4.8Hz,2H),7.76(q,J=3.8Hz,1H),7.47(d,J=9.1Hz,1H),7.10(s,1H),7.00(t,J=7.8Hz,1H),6.45(d,1H),6.40(m,1H),6.33(d,1H),5.52(t,J=5.1Hz,1H),4.57(s,2H),4.51(bd,2H)3.67(b,2H),3.03(q,J=6.3Hz,3H),2.82(t,2H),2.65(d,3H),2.42(q,1H),2.06(m,3H),1.71(t,J=16.0Hz,3H),1.50(t,2H),1.09(q,2H)。

[1191] 实例17.2-((6-((5-氯-2-(4-(((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物265)的合成

[1192] 

[1193] 叔丁基4-(((4-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1194] 向2,6-双(苄氧基)-3-(4-溴苯基)吡啶(0.75g,1.68mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的搅拌溶液中添加叔丁基4-(氨基甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.43g,2.01mmol)和叔丁醇钾(0.56g,5.04mmol)。将所得溶液用氮气脱气15分钟,并添加BrettPhos Pd G3(0.07g,0.08mmol)。将所得混合物再脱气5分钟并在80℃加热3小时。将反应混合物通过celite床过滤,并将滤液在减压下浓缩,以分离粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,100-200,石油醚中的70%乙酸乙酯)纯化,以得到呈灰白色固体的叔丁基4-(((4-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.70g)。

[1195] LC-MS(ESI):m/z=580.60$[M+H]^+$。

[1196] 叔丁基4-(((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1197] 向叔丁基4-(((4-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.7g,1.207mmol)在THF(42mL)中的搅拌溶液中添加DMF(4.2mL)、1,4-二噁烷(7mL)、乙酸(0.7mL)、和氢氧化钯(3.05g)。将反应混合物置于氢气气氛(气球压力)下并在室温搅拌3小时。将反应混合物通过celite床过滤,并将滤液在减压下浓缩,以分离粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,100-200,石油醚中的60%乙酸乙酯)纯化,以得到呈灰白色固体的叔丁基4-(((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.43g)。

[1198] LC-MS(ESI):m/z=424.42$[M+H]^+$。

[1199] 3-(4-((哌啶-4-基甲基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1200] 在0℃,向叔丁基4-(((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.43g,1.07mmol)在DCM(8.6mL)中的搅拌悬浮液中添加1,4-二噁烷中的4M HCl(4.3mL)。将反应混合物伴随搅拌经3小时加温至室温。将反应混合物溶剂在减压下蒸发,以分离粗产物。将粗产物通过与正己烷一起研磨纯化,以得到呈灰白色固体的3-(4-((哌啶-4-基甲基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮(0.27g)。

[1201] LC-MS(ESI):m/z=302.13$[M+H]^+$。

[1202] 2-((6-((5-氯-2-(4-(((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

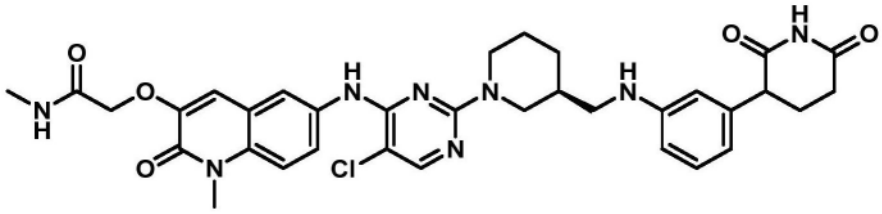
[1203] 向3-(4-((哌啶-4-基甲基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮(0.25g,0.82mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.23g,0.58mmol)在DMSO(5mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.53mL,4.14mmol)。将所得反应混合物在100℃搅拌3小时。将水添加至反应中,并将所得沉淀物滤出,以分离粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-(((4-(2,

6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(70mg)。

[1204] LC-MS(ESI):m/z=673.44[M+H]$^+$。

[1205] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.85(s,1H),8.82(s,1H),8.03(s,1H),7.94(m,2H),7.74(m,1H),7.46(d,J=12Hz,1H),7.08(s,1H),6.88(d,J=8Hz,2H),6.52(d,J=8Hz,2H),5.62(d,J=4Hz,1H),4.53(t,4H),3.60(m,4H),2.60(m,4H),2.54(m,4H),2.50(m,2H),2.43(m,1H),2.06(m,2H),1.78(m,J=12Hz,3H),1.11(m,J=8Hz,2H)。

[1206] 实例18.2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物275b)的合成

[1207] 

[1208] 叔丁基(S)-3-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1209] 向2,6-双(苄氧基)-3-(3-溴苯基)吡啶(1.50g,3.36mmol)和叔丁基(S)-3-(氨基甲基)哌啶-1-甲酸酯(1.08g,5.04mmol)在1,4-二噁烷(30.0mL)中的搅拌溶液中添加叔丁醇钾(1.11g,10.08mmol)。将反应用氩气脱气10分钟,然后添加双(三叔丁基膦)钯(0)(0.05g,0.10mmol),并将反应再脱气5分钟。将反应混合物在80℃搅拌4小时。将反应混合物冷却至室温并通过celite床过滤。将滤液浓缩,以分离粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,230-400,石油醚中的8%乙酸乙酯)纯化,以得到呈浅黄色粘性化合物的叔丁基(S)-3-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(1.15g,59%)。

[1210] LC-MS(ESI):m/z=580.72[M+H]$^+$。

[1211] 叔丁基(3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备向叔丁基(S)-3-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(1.20g,1.89mmol)在THF(33mL)中的搅拌溶液中添加乙酸(1.2mL)。将反应用氮气脱气5分钟,并将氢氧化钯碳(2.20g)添加至反应中。将反应混合物置于氢气气氛(15psi)下并在室温搅拌4小时。将反应混合物通过celite床过滤并用THF:DCM(1:1)洗涤。将滤液浓缩并干燥,以分离粗产物。将粗产物用正戊烷洗涤并干燥,以得到呈棕色粘性化合物的叔丁基(3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.85g)。

[1212] LC-MS(ESI):m/z=402.42[M+H]+。

[1213] 3-(3-((((R)-哌啶-3-基)甲基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1214] 向冷却至0℃的叔丁基(3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.85g,2.12mmol)在DCM(4.0mL)中的搅拌溶液中添加TFA(5.1mL)。将反应混合物伴随搅拌经3小时加温至室温。将反应混合物浓缩,以分离粗产物。将粗产物与石油醚一起研磨,以得到呈棕色液体的3-(3-((((R)-哌啶-3-基)甲基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮(0.80g)。

[1215] LC-MS(ESI):m/z＝302.19[M+H]$^+$。

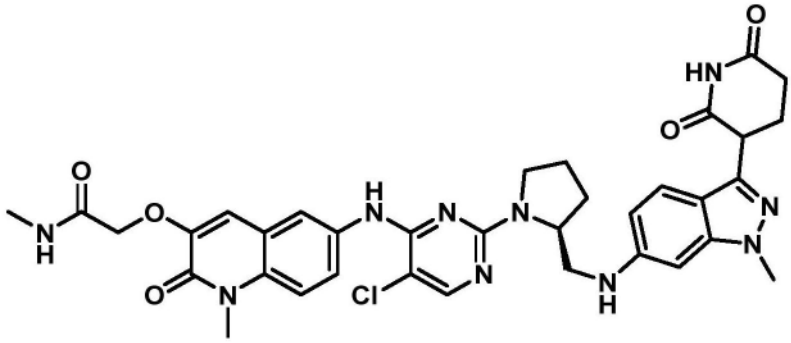
[1216] 2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1217] 向3-(3-((((R)-哌啶-3-基)甲基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮(0.35g,1.16mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.19g,0.46mmol)在DMSO中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(1.62mL,9.29mmol)。将反应混合物在100℃搅拌5小时。将反应混合物冷却至室温并倾倒入冰水中。将所得沉淀物过滤并干燥,以分离粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化进行纯化,以得到呈浅棕色固体的2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(71mg)。

[1218] LC-MS(ESI):m/z＝673.43[M+H]$^+$。

[1219] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.79(s,1H),8.82(s,1H),8.03(d,J＝0.80Hz,1H),7.93-7.80(m,3H),7.43(d,J＝9.20Hz,1H),7.13(s,1H),6.96(t,J＝7.20Hz,1H),6.39-6.32(m,3H),5.62(br s,1H),4.55-4.43(m,3H),4.30(d,J＝13.20Hz,1H),3.63(s,4H),2.94-2.88(m,3H),2.77-2.75(m,1H),2.66(d,J＝4.00Hz,3H),2.59-2.40(m,2H),2.07-2.00(m,2H),1.89(d,J＝9.60Hz,1H),1.75-1.67(m,2H),1.27-1.23(m,2H)。

[1220] 实例19.2-((6-((5-氯-2-((2S)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物279a)的合成

[1221] 

[1222] 叔丁基(S)-2-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯的制备

[1223] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.70g,1.4mmol)、叔丁基(S)-2-(氨基甲基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.33g,1.68mmol)、和叔丁醇钠(0.40g,4.2mmol)在1,4-二噁烷(14mL)中的溶液用氩气脱气5分钟。添加BrettPhos Pd G3(0.09g,0.1mmol),并将反应脱气5分钟。将反应混合物在100℃加热4小时。将反应混合物通过celite垫过滤并浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过柱色谱法(中性氧化铝,产物在二氯甲烷中的2%甲醇洗脱)纯化,以得到呈棕色液体的叔丁基(S)-2-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.70g)。

[1224] LC-MS(ESI):m/z＝620.58[M+H]$^+$。

[1225] 叔丁基(2S)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲

基)吡咯烷-1-甲酸酯的制备

[1226] 向叔丁基(S)-2-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.70g,1.13mmol)在THF(42mL)中的搅拌溶液中添加20%Pd(OH)$_2$碳(2.1g)。将反应置于氢气气氛(15psi)下并在室温搅拌2小时。将反应混合物通过celite垫过滤并浓缩,以获得粗产物。将粗产物用正戊烷洗涤并干燥,以得到呈棕色固体的叔丁基(2S)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.42g)。

[1227] LC-MS(ESI):m/z=442.01[M+H]$^+$。

[1228] 3-(1-甲基-6-((((S)-吡咯烷-2-基)甲基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1229] 将叔丁基(2S)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.40g,0.90mmol)在DCM(16mL)中的搅拌溶液冷却至0℃。添加TFA(4mL),并将反应混合物伴随搅拌,经4小时加温至室温。将反应混合物浓缩,以获得粗产物。将粗产物用正戊烷洗涤,以得到呈棕色胶状固体的3-(1-甲基-6-((((S)-吡咯烷-2-基)甲基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.25g)。

[1230] LC-MS(ESI):m/z=342.40[M+H]$^+$。

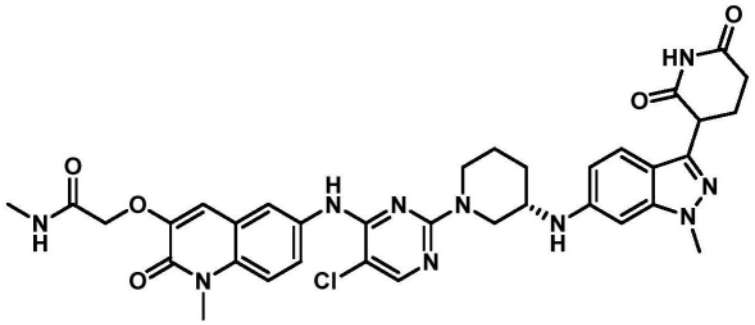
[1231] 2-((6-((5-氯-2-((2S)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1232] 向3-(1-甲基-6-((((S)-吡咯烷-2-基)甲基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.22g,0.64mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.10g,0.25mmol)在DMSO中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.66g,4.4mmol)。将反应混合物在100℃搅拌3小时。将反应混合物倾倒入冰冷水中并搅拌15分钟。将所得沉淀物过滤并干燥,以得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-((2S)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(17mg)。

[1233] LC-MS(ESI):m/z=713.43[M+H]$^+$。

[1234] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.90(s,1H),8.82(s,1H),8.22-7.71(m,3H),7.48-7.02(m,3H),6.77-5.84(m,2H),4.57-4.45(m,2H),4.35-4.18(m,2H),3.83(s,3H),3.68-3.33(m,8H),3.10-2.95(m,2H),2.67-2.53(m,5H),2.17-2.14(m,2H),2.03-2.01(m,2H),1.27-1.22(m,1H)。

[1235] 实例20.2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物280a)的合成

[1236] 

[1237] 叔丁基(S)-3-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1238] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.7g,1.4mmol)、叔丁基-(S)-3-氨基哌啶-1-甲酸酯(0.33g,1.68mmol)和叔丁醇钠(0.40g,4.2mmol)在1,4-二噁烷(14mL)中的溶液用氩气脱气5分钟。添加BrettPhos Pd G3(0.12g,0.14mmol),并将反应脱气5分钟。将反应混合物在100℃加热4小时。将反应混合物通过celite垫过滤并浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过柱色谱法(中性氧化铝,产物在二氯甲烷中的2%甲醇洗脱)纯化,以得到呈棕色液体的叔丁基(S)-3-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)哌啶-1-甲酸酯(0.70g)。

[1239] LC-MS(ESI):m/z=620.36$[M+H]^+$。

[1240] 叔丁基(3S)-3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1241] 向叔丁基(S)-3-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)哌啶-1-甲酸酯(0.70g,1.13mmol)在THF(42mL)中的搅拌溶液中添加20% $Pd(OH)_2$碳(1.4g)。将反应置于氢气气氛(气球压力)下并在室温搅拌4小时。将反应混合物通过celite垫过滤并浓缩,以获得粗产物。将粗产物用正戊烷洗涤并干燥,以得到呈棕色固体的叔丁基(3S)-3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)哌啶-1-甲酸酯(0.45g)。

[1242] LC-MS(ESI):m/z=442.52$[M+H]^+$。

[1243] 3-(1-甲基-6-(((S)-哌啶-3-基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1244] 将叔丁基(3S)-3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)哌啶-1-甲酸酯(0.45g,1.01mmol)在DCM(9mL)中的搅拌溶液冷却至0℃。添加TFA(4.5mL),并将反应混合物伴随搅拌,经4小时加温至室温。将反应混合物浓缩,以获得粗产物。将粗产物用正戊烷洗涤,以得到呈棕色胶状固体的3-(1-甲基-6-(((S)-哌啶-3-基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.30g)。

[1245] LC-MS(ESI):m/z=342.44$[M+H]^+$。

[1246] 2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

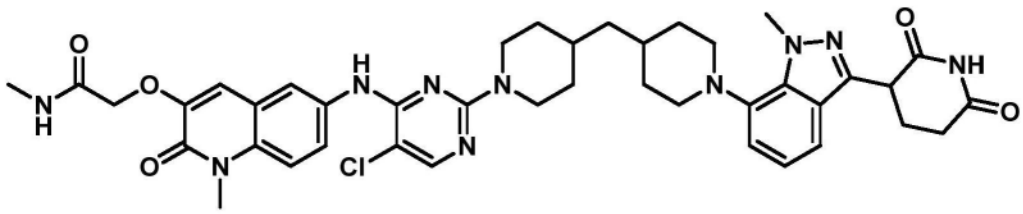
[1247] 向3-(1-甲基-6-(((S)-哌啶-3-基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.30g,0.87mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.17g,0.43mmol)在DMSO中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺

(0.90g,7.0mmol)。将反应混合物在100℃搅拌6小时。将反应混合物倾倒入冰冷水中并搅拌15分钟。将所得沉淀物过滤并干燥,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.37mg)。

[1248] LC-MS(ESI):m/z=713.50$[M+H]^+$。

[1249] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.77(d,J=12.0Hz,1H),8.83(s,1H),8.07(s,1H),7.93-7.77(m,3H),7.33-7.29(m,1H),6.96-6.84(br,2H),6.56-6.47(m,2H),5.94-5.90(m,1H),4.83-4.75(m,1H),4.43(br s,3H),4.15(s,1H),3.50-3.36(br,6H),3.09-2.92(m,1H),2.72-2.51(m,7H),2.29-2.18(m,2H),2.07-2.06(m,1H),1.77(br s,1H),1.56-1.54(m,2H)。

[1250] 实例21.2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物281)的合成

[1251] 

[1252] 叔丁基4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1253] 将叔丁基4-(哌啶-4-基甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.47g,1.66mmol)、3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.65g,1.33mmol)和叔丁醇钠(0.39g,4.16mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液用氮气脱气15分钟。添加Pd-PEPPSI-iHEPT-Cl(0.08g,0.083mmol),并将反应脱气10分钟。将反应在80℃加热6小时。将反应通过celite垫过滤,并将滤液在减压下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,100-200,石油醚中的12%乙酸乙酯)纯化,以得到呈棕色半固体的叔丁基4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.37g)。

[1254] LC-MS(ESI):m/z=702.88$[M+H]^+$。

[1255] 叔丁基4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1256] 向叔丁基4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.37g,0.527mmol)在乙酸乙酯(11.1mL)中的搅拌溶液中添加活性炭上的钯(0.37g)。将反应混合物置于氢气(气球压力)下并在室温搅拌12小时。将反应混合物通过celite垫过滤,并将滤液在减压下浓缩,以获得粗产物。将粗品通过快速柱色谱法(SiO_2,100-200,石油醚中的26%乙酸乙酯)纯化,以得到呈灰白色固体的叔丁基4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.27g)。

[1257] LC-MS(ESI):m/z=524.62$[M+H]^+$。

[1258] 3-(1-甲基-7-(4-(哌啶-4-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(盐酸盐)的制备

[1259] 向叔丁基4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.27g,0.516mmol)在DCM(5mL)中的搅拌溶液中滴加二噁烷中的4M HCl(2.2mL)。将反应在室温搅拌16小时。将反应经由旋转蒸发器浓缩,以获得粗产物。将粗产物与二乙醚一起研磨,以得到呈白色固体的3-(1-甲基-7-(4-(哌啶-4-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.27g)。

[1260] LC-MS(ESI):m/z=424.54$[M+H]^+$。

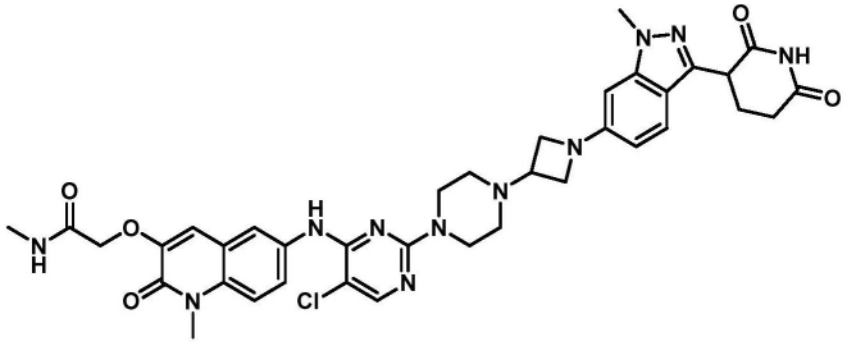
[1261] 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1262] 将3-(1-甲基-7-(4-(哌啶-4-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.27g,0.587mmol)、DIPEA(1.02mL,5.87mmol)、和对甲苯磺酸(0.0052g,0.029mmol)在DMSO(8.1mL)中的搅拌溶液用氮气脱气1分钟。添加2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.094g,0.307mmol),并将反应在165℃加热3小时。将反应混合物用水(20mL)淬灭。将沉淀固体过滤并在真空下干燥,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.092g)。

[1263] LC-MS(ESI):m/z=793.50$[M-H]^-$。

[1264] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.87(s,1H),8.82(s,1H),8.04(s,1H),7.95(t,J=4.7Hz,2H),7.75(q,J=3.8Hz,1H),7.48(d,J=9.2Hz,1H),7.36(q,J=3.0Hz,1H),7.10(s,1H),7.00(t,J=3.1Hz,2H),4.58(s,2H),4.50(d,J=12.4Hz,2H),4.33(q,J=4.9Hz,1H),4.23(s,3H),3.68(s,3H),3.21(m,2H),2.85(d,J=12.6Hz,2H),2.65(q,J=6.3Hz,7H),2.32(m,J=6.2Hz,1H),2.16(q,J=6.3Hz,1H),1.70(m,6H),1.37(m,2H),1.23(s,4H),1.05(d,2H)。

[1265] 实例22.2-((6-((5-氯-2-(4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物282)的合成

[1266] 

[1267] 叔丁基4-(1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁

烷-3-基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[1268] 向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.6g,1.19mmol)在1,4-二噁烷(12mL)中的搅拌溶液中添加叔丁基4-(氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-甲酸酯(0.26g,1.31mmol)。将反应用氩气吹扫15分钟。添加碳酸铯(1.26g,3.59mmol)、RuPhos(0.05g,0.11mmol)、和RuPhos Pd G3(0.05g,0.06mmol),并将反应加热至100℃持续16小时。将反应混合物用水淬灭并萃取至乙酸乙酯中。将合并的有机层用盐水溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,230-400,石油醚中的90%乙酸乙酯)纯化,以得到呈淡黄色胶状固体的叔丁基4-(1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-甲酸酯(0.64g)。

[1269] LC-MS(ESI):m/z=661.69$[M+H]^+$。

[1270] 叔丁基4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[1271] 向叔丁基4-(1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-甲酸酯(0.54g,0.81mmol)和乙酸(0.6mL)在THF(10mL)/DMF(0.6mL)中的搅拌溶液中添加20% $Pd(OH)_2$碳(0.68g,4.90mmol)。将反应置于氢气气氛(15psi)下并在室温搅拌16小时。将反应混合物用DCM稀释并通过celite垫过滤。将celite用DCM中的30% THF洗涤。将滤液在真空下浓缩,以得到呈淡黄色胶状固体的叔丁基4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-甲酸酯(0.50g)。

[1272] LC-MS(ESI):m/z=483.55$[M+H]^+$。

[1273] 3-(1-甲基-6-(3-(哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1274] 向叔丁基4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-甲酸酯(0.35g,0.72mmol)在DCM(3.5mL)中的搅拌溶液中添加二噁烷中的4M HCl(3.5mL)。将反应在室温搅拌2小时。将反应混合物在真空下浓缩,以得到呈灰白色胶状固体的3-(1-甲基-6-(3-(哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.35g)。

[1275] LC-MS(ESI):m/z=383.47$[M+H]^+$。

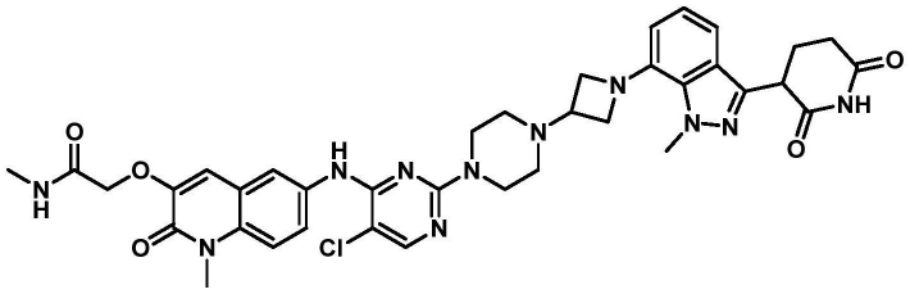
[1276] 2-((6-((5-氯-2-(4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1277] 向3-(1-甲基-6-(3-(哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.35g,0.91mmol)在DMSO(4.2mL)中的搅拌溶液中添加2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-乙基乙酰胺(0.11g,0.27mmol)和DIPEA(1.26mL,7.28mmol)。将反应在100℃加热6小时。将反应混合物用冰冷水淬灭。将所得固体沉淀物过滤并在真空下干燥,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈浅棕色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.0223g)。

[1278] LC-MS(ESI):m/z=754.52$[M+H]^+$。

[1279] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.90(s,1H),8.89(s,1H),8.07(s,1H),7.97-7.92(m,2H),7.75-7.73(m,1H),7.50-7.46(m,2H),7.14(s,1H),6.39-6.35(m,2H),4.59(s,2H),4.25-4.22(m,1H),4.03-3.99(m,2H),3.86(s,3H),3.70-3.66(m,9H),3.21-3.20(m,1H),2.67-2.51(m,5H),2.41(s,4H),2.32-2.11(m,2H)。

[1280] 实例23.2-((6-((5-氯-2-(4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物283)的合成

[1281] 

[1282] 叔丁基4-(1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)杂氮环丁烷-3-基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[1283] 向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.6g,1.19mmol)在1,4-二噁烷(12mL)中的搅拌溶液中添加叔丁基4-(氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-甲酸酯(0.26g,1.31mmol)。将反应用氩气吹扫15分钟。添加碳酸铯(1.17g,3.59mmol)、RuPhos(0.05g,0.11mmol)、和RuPhos Pd G3(0.05g,0.06mmol),并将反应在80℃加热16小时。将反应混合物用水淬灭并萃取至乙酸乙酯中。将合并的有机层用盐水溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,230-400,石油醚中的90%乙酸乙酯)纯化,以得到呈黄色胶状固体的叔丁基4-(1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-甲酸酯(0.49g)。

[1284] LC-MS(ESI):m/z=661.69$[M+H]^+$。

[1285] 叔丁基4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[1286] 向叔丁基4-(1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-甲酸酯(0.4g,0.60mmol)和乙酸(0.6mL)在THF(10mL)/DMF(0.6mL)中的搅拌溶液中添加20% $Pd(OH)_2$碳(0.510g,3.63mmol)。将反应置于氢气气氛(15psi)下并在室温搅拌16小时。将反应混合物用DCM稀释并通过celite垫过滤。将celite用DCM中的30%THF洗涤。将滤液在真空下浓缩,以得到呈淡黄色胶状固体的叔丁基4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-甲酸酯(0.30g)。LC-MS(ESI):m/z=483.55[M+H]+。

[1287] 3-(1-甲基-7-(3-(哌嗪-1-基)杂氮环丁烷-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1288] 向叔丁基4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-甲酸酯(0.3g,0.62mmol)在DCM(3.5mL)中的搅拌溶液中添加二噁烷中的4M HCl(3.5mL)。将反应在室温搅拌2小时。将反应混合物在真空下浓缩,以获得呈浅黄色胶状固体的3-(1-甲基-7-(3-(哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

(0.30g)。

[1289] LC-MS(ESI):m/z＝383.43[M+H]$^+$。

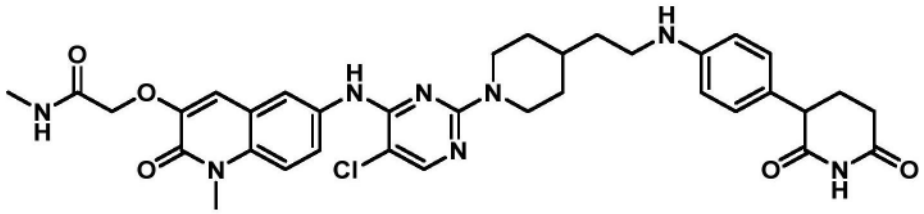
[1290] 2-((6-((5-氯-2-(4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1291] 向3-(1-甲基-7-(3-(哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.3g,0.78mmol)在DMSO(6mL)中的搅拌溶液中添加2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.09g,0.23mmol)和DIPEA(1.09mL,6.27mmol)。将反应加热至100℃持续6小时。将反应混合物用冰冷水淬灭。将所得固体沉淀物过滤并在真空下干燥,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈浅棕色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.029g)。

[1292] LC-MS(ESI):m/z＝752.61[M-H]$^-$。

[1293] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.87(s,1H),8.88(s,1H),8.07(s,1H),7.95-7.92(m,2H),7.76-7.73(m,1H),7.47(d,J＝8.8Hz,1H),7.24(d,J＝8.0Hz,1H),7.12(s,1H),7.02-6.98(m,1H),6.76(d,J＝6.8Hz,1H),4.58(s,2H),4.32-4.31(m,1H),4.18(s,3H),4.01(s,2H),3.85-3.51(s,9H),3.25-3.30(m,1H),2.65-2.57(m,5H),2.40(s,4H),2.33-2.29(m,1H),2.29-2.13(m,1H)。

[1294] 实例24.2-((6-((5-氯-2-(4-(2-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物284)的合成

[1295] 

[1296] 叔丁基4-(2-((4-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1297] 将叔丁基4-(2-氨基乙基)哌啶-1-甲酸酯(0.38g,1.68mmol)、2,6-双(苄氧基)-3-(4-溴苯基)吡啶(0.75g,1.68mmol)、和叔丁醇钾(0.56mL,0.084mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的溶液用氮气脱气15分钟。添加双(三叔丁基膦)钯(0)(0.04g,0.08mmol)。将所得混合物脱气10分钟并伴随搅拌,在80℃加热24小时。将反应混合物通过celite垫过滤并在减压下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过快速柱(SiO2,目数:100-200,石油醚中的25% EtOAc)纯化,以得到呈白色固体的叔丁基4-(2-((4-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(570mg)。

[1298] LC-MS(ESI):m/z＝594.65[M+H]$^+$。

[1299] 叔丁基4-(2-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1300] 向叔丁基4-(2-((4-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(0.57g,0.96mmol)在THF(34mL)中的搅拌溶液中添加DMF(3mL)、1,4-二噁烷(6mL)、和乙酸(0.5mL)。添加20%氢氧化钯(1.07g)。将反应置于氢气气氛(气球压力)下并在室温搅拌3小时。将反应混合物通过celite垫过滤,并将滤液在减压下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO2,目数:100-200,石油醚中的60% EtOAc)纯化,以得到叔丁基4-(2-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(0.300g)。

[1301] LC-MS(ESI):m/z=438.15$[M+23]^+$。

[1302] 3-(4-((2-(哌啶-4-基)乙基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1303] 在0℃,向叔丁基4-(2-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(0.3g,0.72mmol)在DCM(6mL)中的搅拌悬浮液中添加盐酸(1,4二噁烷中的4N)(3mL)。将反应伴随搅拌经3小时加温至室温。减压除去溶剂,以获得3-(4-((2-(哌啶-4-基)乙基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮(0.21g)。

[1304] LC-MS(ESI):m/z=316.17$[M+H]^+$。

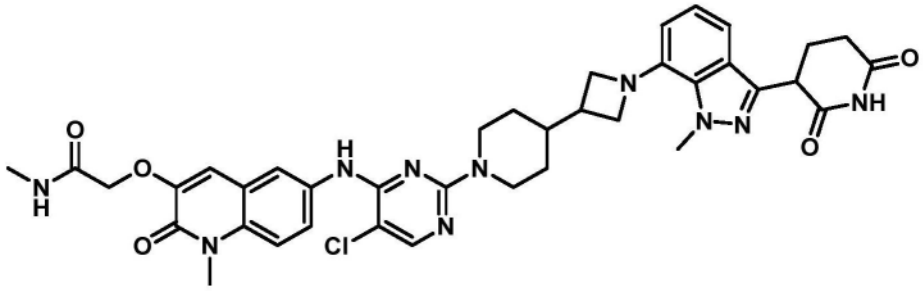
[1305] 2-((6-((5-氯-2-(4-(2-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1306] 在室温,向3-(4-((2-(哌啶-4-基)乙基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮(0.21g,0.66mmol,1当量)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.19g,0.46mmol,0.7当量)在二甲亚砜(4mL)中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.5mL,3.32mmol,5当量)。将所得反应混合物在100℃搅拌3小时。将水添加至反应中,并将所得固体过滤,以获得粗产物。将粗产物经由制备型HPLC纯化,以得到2-((6-((5-氯-2-(4-(2-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.028g)。

[1307] LC-MS(ESI):m/z=687.51$[M+H]^+$。

[1308] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.82(s,1H),8.03(s,1H),7.96-7.95(m,2H),7.74-7.75(m,1H),7.47(d,J=9.20Hz,1H),7.10(s,1H),6.89(d,J=8.40Hz,2H),6.51(d,J=8.40Hz,2H),5.47(t,J=4.80Hz,1H),4.57(s,2H),4.49(d,J=12.40Hz,2H),3.61-3.62(m,4H),3.18(d,2H),2.90(t,J=12.40Hz,2H),2.56-2.57(m,4H),2.41-2.43(m,1H),1.98-2.00(m,2H),1.72(t,J=20.00Hz,4H),1.49(d,J=6.80Hz,2H),1.24(s,1H),1.09(d,J=9.60Hz,2H)。

[1309] 实例25.2-((6-((5-氯-2-(4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物286)的合成

[1310] 

[1311] 叔丁基4-(1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氮杂环丁

烷-3-基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1312] 将叔丁基4-(氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-甲酸酯(0.30g,1.24mmol)、3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.62g,1.24mmol)、和叔丁醇钾(0.42g,3.74mmol)在1,4-二噁烷(6mL)中的溶液用氩气脱气5分钟。添加双(三叔丁基膦)钯(0)(0.06g,0.12mmol),并将反应脱气5分钟。将反应混合物在100℃加热4小时。将反应混合物通过celite垫过滤并浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2,230-400目,将产物在40%乙酸乙酯和石油醚中洗脱)纯化,以得到呈棕色固体的叔丁基4-(1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-甲酸酯(0.70g)。

[1313] LC-MS(ESI):m/z=660.72$[M+H]^+$。

[1314] 叔丁基4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1315] 将叔丁基4-(1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-甲酸酯(0.7g,1.06mmol)在THF(14mL)中的搅拌溶液用氮气脱气并将20%氢氧化钯碳(1.4g)添加至反应混合物中。将反应置于氢气气氛(20psi)下并在室温搅拌8小时。将反应混合物通过celite垫过滤。将celite用THF洗涤,并将滤液浓缩,以获得粗产物。将粗产物用正戊烷洗涤并干燥,以得到呈棕色液体的叔丁基4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-甲酸酯(0.80g)。

[1316] LC-MS(ESI):m/z=382.45$[M-100+H]^+$。

[1317] 3-(1-甲基-7-(3-(哌啶-4-基)氮杂环丁烷-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1318] 将叔丁基4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-甲酸酯(0.4g,0.831mmol)在DCM(4.0mL)中的搅拌溶液冷却至0℃。添加TFA(2mL),并将反应混合物伴随搅拌,经2小时加温至室温。将反应混合物浓缩,以获得3-(1-甲基-7-(3-(哌啶-4-基)氮杂环丁烷-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.30g)。

[1319] LC-MS(ESI):m/z=382.51$[M+H]^+$。

[1320] 2-((6-((5-氯-2-(4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

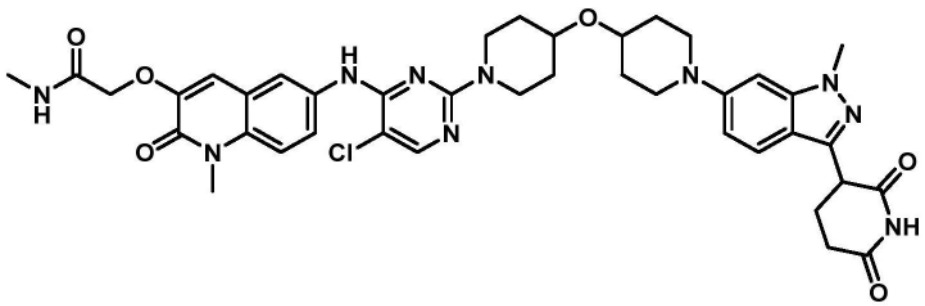
[1321] 向3-(1-甲基-7-(3-(哌啶-4-基)氮杂环丁烷-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.30g,0.78mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.32g,0.78mmol)在DMSO(6mL)中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(1.36mL,7.86mmol)。将反应混合物在100℃搅拌4小时。将反应混合物倾倒入冰冷水中并搅拌15分钟。将所得沉淀物过滤并干燥,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.035g)。

[1322] LC-MS(ESI):m/z=753.53$[M+H]^+$。

[1323] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.87(s,1H),8.84(s,1H),8.04(s,1H),7.96-7.94(m,2H),7.75(dd,J=2.40,9.00Hz,1H),7.47(d,J=9.20Hz,1H),7.21(d,J=8.00Hz,1H),7.09

(s,1H),6.98(t,J＝7.60Hz,1H),6.73(d,J＝7.60Hz,1H),4.57-4.51(m,4H),4.32-4.29(m,1H),4.18(s,3H),3.96-3.94(m,2H),3.67-3.59(m,5H),2.85(t,J＝12.00Hz,2H),2.65-2.59(m,5H),2.42-2.18(m,2H),1.76-1.73(m,3H),1.36(s,3H),1.23(s,1H),1.10-1.04(m,2H)。

[1324] 实例26.2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物287)的合成

[1325] 

[1326] 叔丁基4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1327] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.65g,1.2mmol)、叔丁基4-(哌啶-4-基氧基)哌啶-1-甲酸酯(0.443g,1.55mmol)、和叔丁醇钾(0.43g,3.8mmol)在1,4-二噁烷(13mL)中的溶液用氩气脱气5分钟。添加BrettPhos Pd G3(0.117g,0.1mmol),并将反应用氩气再脱气5分钟。将反应在90℃加热3小时。将反应用水淬灭并萃取至乙酸乙酯中。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以获得粗产物。将粗品通过快速柱色谱法(SiO_2,60-120,石油醚中的30％乙酸乙酯)纯化,以得到呈棕色固体的叔丁基4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸酯(0.55g)。

[1328] LC-MS(ESI):m/z＝704.44$[M+H]^+$。

[1329] 叔丁基4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1330] 向叔丁基4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸酯(0.50g,0.7mmol)在THF(15mL)中的搅拌溶液中添加20％ $Pd(OH)_2$碳(1.0g)。将反应置于氢气气氛(气球压力)下并在室温搅拌3小时。将反应混合物通过celite垫过滤。将celite用THF洗涤。将滤液浓缩,以获得粗产物。将粗产物与正戊烷一起研磨并干燥,以得到呈棕色固体的叔丁基4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸酯(0.35g)。

[1331] LC-MS(ESI):m/z＝526.61$[M+H]^+$。

[1332] 3-(1-甲基-6-(4-(哌啶-4-基氧基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1333] 将叔丁基4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸酯(0.30g,0.50mmol)在DCM(6mL)中的搅拌溶液冷却至0℃。添加1,4-二噁烷中的4M HCl(3mL),并将反应伴随搅拌,经3小时加温至室温。将溶剂蒸发至干燥,以获

得粗产物。将粗产物与二乙醚(40mL)一起研磨,以得到呈灰白色胶状半固体的3-(1-甲基-6-(4-(哌啶-4-基氧基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.29g)。

[1334] LC-MS(ESI):m/z=426.48[M+H]$^+$。

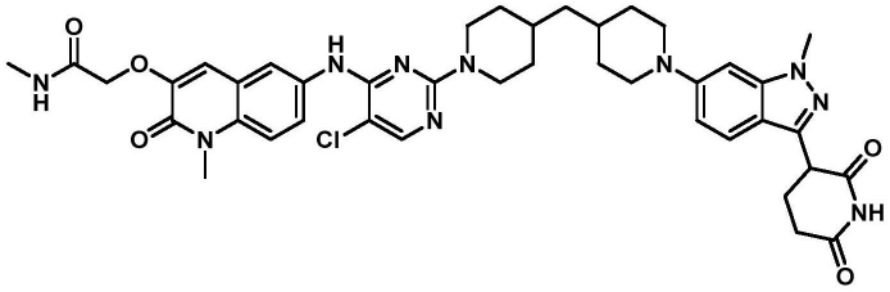
[1335] 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1336] 向3-(1-甲基-6-(4-(哌啶-4-基氧基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.27g,0.58mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.095g,0.23mmol)在DMSO中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.605g,4.68mmol)。将反应混合物在120℃搅拌3小时。将反应在冰冷水中淬灭并搅拌15分钟。将所得沉淀物过滤并干燥,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.038g)。

[1337] LC-MS(ESI):m/z=795.63[M+H]$^+$。

[1338] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.85(s,1H),8.86(s,1H),8.44(s,1H),8.05(s,1H),7.96(q,J=4.0Hz,2H),7.75(q,J=3.8Hz,1H),7.48(d,J=8.7Hz,2H),7.11(s,1H),6.91(q,J=3.5Hz,1H),6.85(s,1H),4.58(s,1H),4.25(q,J=4.8Hz,1H),4.09(d,J=13.6Hz,1H),3.89(s,1H),3.68(s,1H),3.60(d,J=12.6Hz,1H),2.98(t,J=9.9Hz,1H),2.64(t,J=12.4Hz,1H),2.31(m,J=3.9Hz,1H),2.16(q,J=6.3Hz,1H),1.95(d,J=10.0Hz,1H),1.85(d,J=10.6Hz,1H),1.58(q,J=9.2Hz,1H),1.42(d,J=8.8Hz,1H)。

[1339] 实例27.2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物288)的合成

[1340] 

[1341] 叔丁基4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1342] 将叔丁基4-(哌啶-4-基甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.4g,1.41mmol)、3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.70g,1.41mmol)、和叔丁醇钠(0.40g,4.24mmol)在1,4-二噁烷(8mL)中的搅拌溶液用氮气脱气15分钟。添加BrettPhos Pd G3(0.96g,0.14mmol)。将所得混合物再用氮气脱气10分钟。将反应伴随搅拌,在80℃加热6小时。将反应混合物通过celite垫过滤,并将滤液在减压下浓缩,以获得粗产物。将粗产物吸附于硅胶上并通过快速柱色谱法(硅胶;石油醚中的12%乙酸乙酯)纯化,以得到呈棕色半固体的叔丁基4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌

啶-1-甲酸酯(0.38g)。

[1343] LC-MS(ESI):m/z＝540.62[M+H]$^+$。

[1344] 叔丁基4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1345] 向叔丁基4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.38g,0.54mmol)在乙酸乙酯(11.4mL)中的搅拌溶液中添加活性炭上的钯(0.38g)。将反应在室温伴随搅拌,置于氢气气氛(气球压力)下12小时。将反应混合物通过celite垫过滤,并将滤液在减压下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,60-120,石油醚中的25％乙酸乙酯)纯化,以得到呈灰白色固体的叔丁基4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.42g)。

[1346] LC-MS(ESI):m/z＝362.40[M+H]$^+$。

[1347] 3-(1-甲基-6-(4-(哌啶-4-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐的制备

[1348] 向叔丁基4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.42g,1.16mmol)在DCM(5mL)中的搅拌溶液中,将1,4-二噁烷中的4M HCl(2.2mL)滴加至反应中。将反应在室温搅拌16小时。将反应混合物经由旋转蒸发器浓缩,以获得粗产物。将粗产物与二乙醚一起研磨,以得到呈白色固体的3-(1-甲基-6-(4-(哌啶-4-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.21g)。

[1349] LC-MS(ESI):m/z＝262.25[M+H]$^+$。

[1350] 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1351] 向3-(1-甲基-6-(4-(哌啶-4-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.21g,0.45mmol)在DMSO(6.3mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.8mL,4.57mmol)和对甲苯磺酸(0.004g,0.023mmol)。将反应用氮气脱气1分钟。添加2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.13g,0.32mmol),并将反应加热至165℃持续3小时。将反应用水淬灭。将所得沉淀物过滤并在真空下干燥,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.027g)。

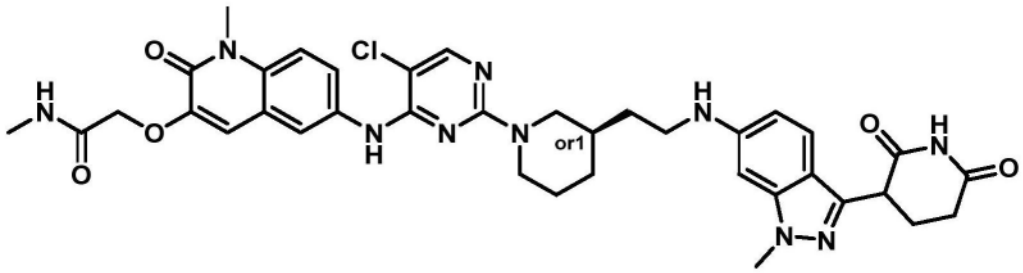
[1352] LC-MS(ESI):m/z＝534.54[M+H]$^+$。

[1353] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.84(s,1H),8.82(s,1H),8.03(s,1H),7.95(t,J＝5.0Hz,2H),7.75(q,J＝3.8Hz,1H),7.47(t,J＝5.3Hz,2H),7.09(s,1H),6.91(s,1H),6.81(s,1H),4.58(s,1H),4.24(q,J＝4.7Hz,1H),3.88(s,3H),3.77(d,J＝11.8Hz,2H),3.68(s,3H),2.84(t,J＝11.9Hz,2H),2.4-2.68(m,J＝13.4Hz,7H),2.33(m,1H),2.16(m,1H),1.72(m,7H),1.23(m,5H),1.05(m,2H)。

[1354] 实例28.2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-

吲唑-6-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺

[1355] [rel-2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺](化合物290a)的合成

[1356] 

[1357] 叔丁基3-(2-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(异构体1和2)的制备

[1358] 向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.0g,1.99mmol)和叔丁基3-(2-氨基乙基)哌啶-1-甲酸酯(0.45g,1.99mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的搅拌溶液中添加叔丁醇钠(0.57g,5.99mmol)。将反应用氮气脱气15分钟。添加BrettPhos-Pd-G3(0.09g,0.1mmol),并将反应在100℃搅拌6小时。将反应混合物冷却至室温并通过celite垫过滤。将滤液浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,230-400,石油醚中的15%乙酸乙酯)纯化,以得到叔丁基3-(2-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(1.0g)。将外消旋混合物经SFC分离(柱:(R,R)Whelk-O1(4.6×250mm,内径:5μm);流动相:相A(CO_2)和相B(MeCN/MeOH,具有0.2% $NH_3 \cdot H_2O$);等度洗脱B%:40%;流速:3.0mL/min;检测器:PDA;波长:215nm;柱温:30℃;背压:100巴),以得到叔丁基3-(2-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)乙基哌啶-1-甲酸酯(0.45g)(异构体1,Rt=4.85min)和叔丁基3-(2-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(0.5g)(异构体2,Rt=8.18min)。

[1359] LC-MS(ESI):m/z=647.34$[M+H]^+$。

[1360] 叔丁基3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(异构体1)的制备

[1361] 向叔丁基3-(2-((3-(6-(苄氧基)-2-羟基吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(异构体1)(0.45g,0.69mmol)在THF(4.5mL)中的搅拌溶液中添加20% $Pd(OH)_2$(0.46g,3.45mmol)。将反应置于氢气气氛(15psi)下并搅拌4小时(在室温)。将反应混合物用THF(20mL)稀释并通过celite垫过滤。将滤液收集并在真空下浓缩,以得到呈黄色半固体的叔丁基3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(异构体1)(0.30g)。

[1362] LC-MS(ESI):m/z=469.26$[M+H]^+$。

[1363] 3-(1-甲基-6-((2-(哌啶-3-基)乙基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(异构体1)的制备

[1364] 向叔丁基3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(异构体1)(0.30g,0.63mmol)在DCM(6mL)中的搅拌溶液中添加TFA(3mL)。将

反应在室温搅拌3小时。将反应混合物浓缩并与二乙醚一起研磨,以得到呈TFA盐的3-(1-甲基-6-((2-(哌啶-3-基)乙基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(异构体1)(0.20g)。

[1365] LC-MS(ESI):m/z=369.22[M+H]$^+$。

[1366] 2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺

[1367] [rel-2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺]的制备

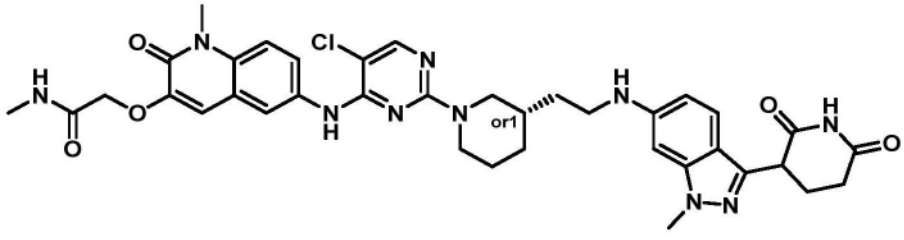
[1368] 向3-(1-甲基-6-((2-(哌啶-3-基)乙基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(TFA盐)(0.20g,0.54mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.08g,0.218mmol)在DMSO(2mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.94mL,5.42mmol)。将反应加热至100℃持续6小时。将反应混合物用冰冷水淬灭。将所得固体过滤,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺[rel-2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺](0.031g)。

[1369] LC-MS(ESI):m/z=739.53[M-H]$^-$。

[1370] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.80(s,1H),8.82(s,1H),8.04(s,1H),7.89(br s,2H),7.78(d,J=9.20Hz,1H),7.34-7.29(m,2H),7.10(s,1H),6.48(d,J=8.8Hz,1H),6.25(s,1H),5.85(s,1H),4.42(s,2H),4.39-4.38(m,1H),4.30-4.28(m,1H),4.18-.415(m,1H),3.73(s,3H),3.48-3.32(m,3H),3.09-3.08(m,2H),2.97-3.94(m,1H),2.78-2.75(m,1H),2.69(d,J=3.60Hz,3H),2.63-2.61(m,2H),2.25-2.16(m,2H),1.90-1.87(m,1H),1.70-1.43(m,6H),1.50(d,J=7.6Hz,1H)。

[1371] 实例29.2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺

[1372] [rel-2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺](化合物290b)的合成

[1373] 

[1374] 叔丁基3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(异构体2)的制备

[1375] 向叔丁基3-(2-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(异构体2)(0.50g,0.77mmol)在THF(5mL)中的搅拌溶液中添加20%$Pd(OH)_2$(0.54g,3.86mmol)。将反应置于氢气气氛(15psi)下并搅拌4小时(在室温)。将反应混合物用THF(20mL)稀释并通过celite垫过滤。将滤液收集并在真空下浓缩,以得到呈棕色半固体的叔丁基3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(异构体2)(0.31g)。

[1376] LC-MS(ESI):m/z=470.58$[M+H]^+$。

[1377] 3-(1-甲基-6-((2-(哌啶-3-基)乙基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(异构体2)的制备

[1378] 向叔丁基3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(异构体2)(0.30g,0.63mmol)在DCM(3mL)中的搅拌溶液中添加TFA(3mL)。将反应在室温搅拌3小时。将反应混合物浓缩,以获得粗产物。将粗产物与二乙醚一起研磨,以得到呈TFA盐的3-(1-甲基-6-((2-(哌啶-3-基)乙基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(异构体2)(0.20g)。

[1379] LC-MS(ESI):m/z=370.50$[M+H]^+$。

[1380] 2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺

[1381] [rel-2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺]的制备

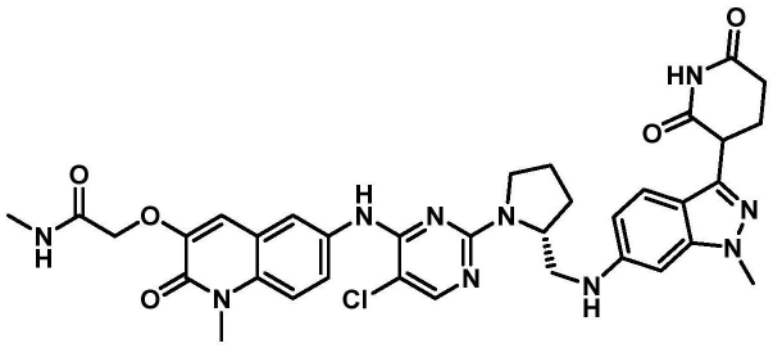
[1382] 向3-(1-甲基-6-((2-(哌啶-3-基)乙基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(TFA盐)(异构体2)(0.20g,0.54mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.08g,0.21mmol)在DMSO(2mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.9mL,5.42mmol)。将反应加热至100℃持续6小时。将反应用冰冷水淬灭。将所得固体过滤,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺[rel-2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺](24mg)。

[1383] LC-MS(ESI):m/z=741.49$[M+H]^+$。

[1384] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.98(s,1H),8.82(s,1H),8.04(s,1H),7.89(s,2H),7.78(d,J=9.20Hz,1H),7.30-7.28(m,2H),7.10(s,1H),6.48(d,J=8.40Hz,1H),6.25(s,1H),5.85(s,1H),4.51(s,2H),4.45-4.39(m,2H),4.18-4.15(m,1H),3.92-3.44(m,6H),3.15-3.09(m,2H),2.97-2.96(m,1H),2.75-2.71(m,1H),2.67-2.58(m,5H),2.25-2.14(m,2H),1.90-1.87(m,1H),1.69-1.39(m,5H),1.23(br s,1H)。

[1385] 实例30.2-((6-((5-氯-2-((2R)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-

基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物279b)的合成

[1386] 

[1387] 叔丁基-(R)-2-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯的制备

[1388] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.8g,1.6mmol)、叔丁基(R)-2-(氨基甲基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.38g,1.9mmol)、和叔丁醇钠(0.46g,4.8mmol)在1,4-二噁烷(8mL)中的溶液用氩气脱气5分钟。添加BrettPhos Pd G3(0.14g,0.1mmol),并将反应脱气5分钟。将反应混合物在100℃加热4小时。将反应混合物通过celite垫过滤并浓缩,以获得粗产物。将粗品通过柱色谱法(中性氧化铝,产物在二氯甲烷中的2%甲醇洗脱)纯化,以得到呈棕色液体的叔丁基-(R)-2-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.80g)。

[1389] LC-MS(ESI):m/z=620.62$[M+H]^+$。

[1390] 叔丁基(2R)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯的制备

[1391] 向叔丁基-(R)-2-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.80g,1.13mmol)在THF(48mL)中的搅拌溶液中添加20% Pd$(OH)_2$碳(1.6g)。将反应置于氢气气氛(15psi)下并在室温搅拌4小时。将反应混合物通过celite垫过滤并浓缩。将粗产物用正戊烷洗涤并干燥,以得到呈棕色固体的叔丁基(2R)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.55g)。

[1392] LC-MS(ESI):m/z=442.48$[M+H]^+$。

[1393] 3-(1-甲基-6-((((R)-吡咯烷-2-基)甲基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1394] 将叔丁基(2R)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.55g,1.24mmol)在DCM(11mL)中的搅拌溶液冷却至0℃。将TFA(5.5mL)添加至反应中。将反应混合物伴随搅拌,经4小时加温至室温。将反应混合物浓缩,以获得粗产物。将粗产物用正戊烷洗涤,以得到呈棕色胶状固体的3-(1-甲基-6-((((R)-吡咯烷-2-基)甲基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.35g)。

[1395] LC-MS(ESI):m/z=342.40$[M+H]^+$。

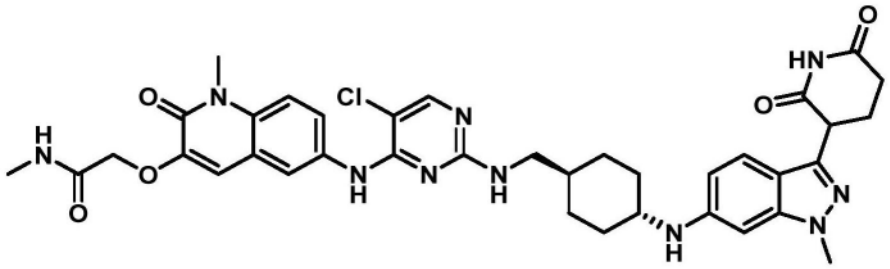
[1396] 2-((6-((5-氯-2-((2R)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1397] 向3-(1-甲基-6-((((R)-吡咯烷-2-基)甲基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.35g,1.02mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.20g,0.51mmol)在DMSO中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(1.05g,5.12mmol)。将所得反应混合物在100℃搅拌6小时。将反应倾倒入冰冷水中并搅拌15分钟。将所得沉淀物过滤并干燥,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈棕色固体的2-((6-((5-氯-2-((2R)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.071g)。

[1398] LC-MS(ESI):m/z=713.46$[M+H]^+$。

[1399] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.81(s,1H),8.83(s,1H),8.16-7.80(m,4H),7.48-5.83(m,6H),4.58-4.50(m,2H),4.36-4.17(m,2H),3.83-3.34(m,8H),3.01-2.99(m,2H),2.67-2.54(m,7H),2.28-2.16(m,2H),2.07-1.90(m,4H),1.27-1.22(m,1H)。

[1400] 实例31.2-((6-((5-氯-2-((((1r,4r)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物289b)的合成

[1401] 

[1402] 叔丁基(((1r,4r)-4-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯的制备

[1403] 向叔丁基(((1r,4r)-4-氨基环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.500g,2.19mmol)和3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.76g,1.53mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的搅拌溶液中添加叔丁醇钠(0.420g,4.38mmol)。将反应混合物用N_2吹扫5分钟。添加t-BuBrettPhos Pd-G3(0.93g,0.11mmol),并将反应混合物在100℃搅拌16小时。将反应用冰冷水(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。将有机层用盐水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,100-200,石油醚中的30%乙酸乙酯)纯化,以获得呈灰白色固体的叔丁基(((1r,4r)-4-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.86g)。

[1404] LC-MS(ESI):m/z=648.77$[M+H]^+$。

[1405] 叔丁基(((1r,4r)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯的制备

[1406] 向叔丁基(((1r,4r)-4-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.50g,0.77mmol)在THF(5mL)中的搅拌溶液中添加氢氧化钯碳。将反应置于氢气气氛(气球压力)下并在室温搅拌3小时。将反应混合物通过celite垫过滤,并将celite用乙酸乙酯洗涤。将滤液浓缩,以获得粗产物。将粗产物与正己烷(2×100mL)一起研磨,以得到呈淡棕色固体的叔丁基(((1r,4r)-4-((3-(2,6-二氧代哌

啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.23g)。

[1407] LC-MS(ESI):m/z=470.59[M+H]$^+$。

[1408] 3-(6-(((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)氨基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐的制备

[1409] 在0℃在氮气气氛下,向叔丁基(((1r,4r)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.20g,0.43mmol)在DCM(2mL)中的搅拌溶液中添加1,4-二噁烷中的4M HCl(1mL)。将反应伴随搅拌经3小时加温至室温。将反应混合物在减压下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过与二乙醚和正己烷一起研磨纯化,以得到呈灰白色固体的3-(6-(((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)氨基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.13g)。

[1410] LC-MS(ESI):m/z=370.42[M+H]$^+$。

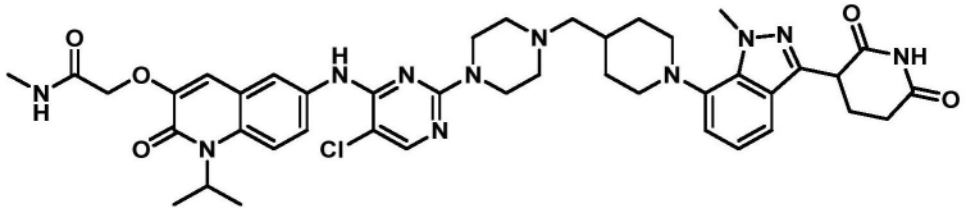
[1411] 2-((6-((5-氯-2-((((1r,4r)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1412] 在室温,向3-(6-(((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)氨基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.13g,0.32mmol)在DMSO(1.3mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.16mL,0.96mmol)。搅拌10分钟后,添加2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.13g,0.32mmol)。将反应在100℃搅拌16小时。将反应用冰冷水(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将分离的有机层用盐水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的2-((6-((5-氯-2-((((1r,4r)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.038g)。

[1413] LC-MS(ESI):m/z=741.49[M+H]$^+$。

[1414] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.81(s,1H),8.71(s,1H),8.22(s,1H),8.05(s,1H),7.96(s,1H),7.84(d,J=6.6Hz,1H),7.45(d,J=9.2Hz,1H),7.24(t,J=24.0Hz,1H),6.47(d,J=8.7Hz,1H),6.34(s,1H),5.64(s,1H),4.57(s,1H),4.16(q,J=4.6Hz,1H),3.79(s,1H),3.67(s,1H),3.10(s,1H),2.66(d,J=4.3Hz,1H),2.59(t,J=6.5Hz,1H),2.20(m,J=8.6Hz,1H),2.05(d,J=17.8Hz,1H),1.77(s,1H),1.55(s,1H),1.07(s,1H)。

[1415] 实例32.2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物107)的合成

[1416] 

[1417] 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧

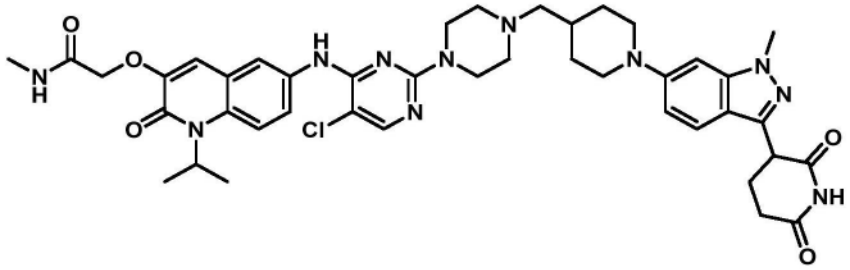
基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1418] 向3-(1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.30g,0.65mmol)(参见例如实例1)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.17g,0.39mmol)(参见例如,国际公开号WO 2018/108704)在DMSO中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.67g,5.20mmol)。将反应混合物在100℃搅拌7小时。将反应混合物倾倒入冰冷水中并搅拌15分钟。将所得沉淀物过滤并干燥,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.125mg)。

[1419] LC-MS(ESI):m/z=822.76[M-H]$^-$。

[1420] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):10.88(s,1H),8.22(s,1H),8.06(s,1H),7.96(s,2H),7.69(s,2H),7.37-7.35(m,1H),7.04-7.00(m,3H),4.55(s,2H),4.34-4.31(m,1H),3.79(s,3H),3.66-3.64(m,4H),3.24-3.22(m,2H),2.67-2.54(m,7H),2.51-2.50(m,1H),2.48-2.42(m,4H),2.33-2.31(m,2H),2.19-2.16(m,1H),1.90-1.74(m,4H),1.57(d,J=6.80Hz,6H),1.40-1.37(m,2H)。

[1421] 实例33.2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物108)的合成

[1422] 

[1423] 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

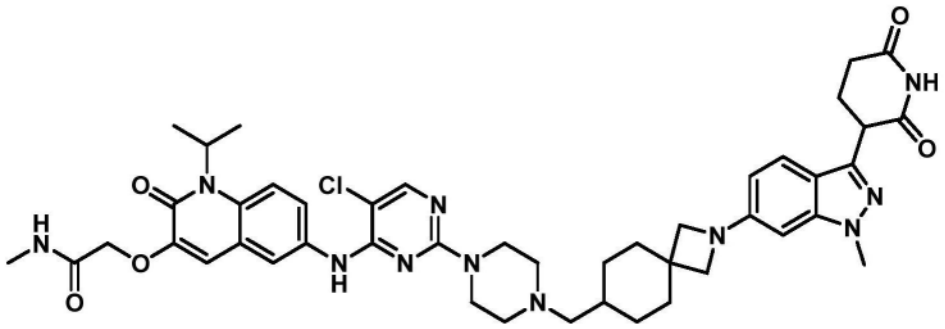
[1424] 向3-(1-甲基-6-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.15g,0.32mmol)(参见例如,实例2)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.085g,0.19mmol)在DMSO中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.33g,2.60mmol)。将反应混合物在100℃搅拌7小时。将反应混合物倾倒入冰冷水中并搅拌15分钟。将所得沉淀物过滤并干燥,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(19mg)。

[1425] LC-MS(ESI):m/z=822.61[M-H]$^-$。

[1426] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.84(s,1H),8.84(s,1H),8.06(s,1H),7.96-7.94(m,2H),7.70(s,2H),7.47(d,J=8.80Hz,1H),7.03(s,1H),6.91-6.82(m,2H),5.56-5.49(br

s,1H),5.34(br,1H),4.55(s,2H),4.25(q,J＝5.20Hz,1H),3.88(s,3H),3.78(d,J＝11.60Hz,2H),3.31(br s,4H),2.73-2.59(m,7H),2.40(br s,4H),2.30-2.16(m,4H),1.82-1.77(m,2H),1.57(d,J＝6.80Hz,6H),1.58-1.56(m,2H)。

[1427] 实例34.2-((6-((5-氯-2-(4-((2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物298)的合成

[1428] 

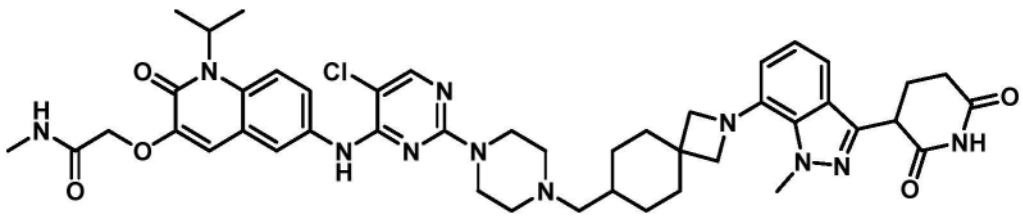
[1429] 2-((6-((5-氯-2-(4-((2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1430] 向3-(1-甲基-6-(7-(哌嗪-1-基甲基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.14g,0.31mmol)(参见例如,实例3)在DMSO(1.4mL)中的搅拌溶液中添加2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.067g,0.15mmol)和DIPEA(0.27mL,1.53mmol)。将反应加热至100℃持续2小时。将反应混合物倾倒入冰冷水中。将所得固体过滤并干燥,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-((2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.023g)。

[1431] LC-MS(ESI):m/z＝864.54$[M+H]^+$。

[1432] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.83(s,1H),8.84(s,1H),8.05(s,1H),7.96(s,2H),7.69(s,1H),7.46(d,J＝8.40Hz,1H),7.03(s,1H),7.35(d,J＝8.80Hz,1H),6.30(s,1H),5.32-5.26(m,1H),4.55(s,2H),4.25-4.21(m,1H),3.83(s,3H),3.64-3.55(m,8H),2.67(d,J＝4.80Hz,3H),2.63-2.59(m,3H),2.37-2.25(m,5H),2.17-2.11(m,3H),1.91-1.86(m,3H),1.75-1.72(m,2H),1.57(d,J＝6.80Hz,8H),1.01-0.99(m,2H)。

[1433] 实例35.2-((6-((5-氯-2-(4-((2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物311)的合成

[1434] 

[1435] 2-((6-((5-氯-2-(4-((2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-

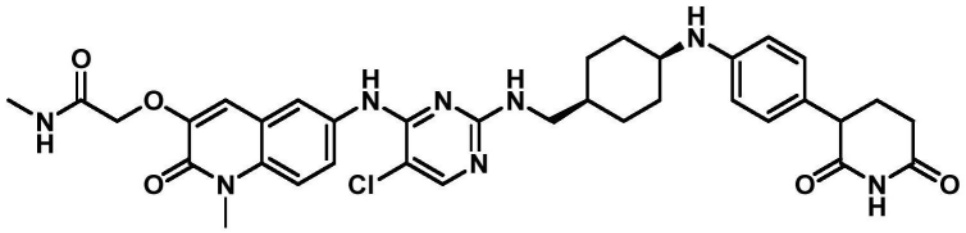
2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1436] 向3-(1-甲基-7-(7-(哌嗪-1-基甲基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.18g,0.38mmol)(参见例如,实例4)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.10g,0.23mmol)在DMSO(2.0mL)中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.53mL,3.1mmol)。将反应混合物在100℃搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温并倾倒入冰水中。搅拌15分钟后,将所得沉淀物过滤并干燥,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-((2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.025g)。

[1437] LC-MS(ESI):m/z=862.67$[M-H]^-$。

[1438] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.85(s,1H),8.84(s,1H),8.05(s,1H),7.96(s,2H),7.69(s,2H),7.20(d,J=8.00Hz,1H),7.03(s,1H),6.98(t,J=7.60Hz,1H),6.72(d,J=7.20Hz,1H),5.35(br,1H),4.55(s,2H),4.32-4.29(m,1H),4.17(s,3H),3.64-3.54(m,8H),2.68-2.56(m,5H),2.37-2.30(m,5H),2.18-2.12(m,3H),1.98-1.90(m,2H),1.73(d,J=11.60Hz,2H),1.58-1.48(m,9H),1.00-0.97(m,2H)。

[1439] 实例36.2-((6-((5-氯-2-((((1s,4s)-4-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物277b)的合成

[1440] 

[1441] 叔丁基(((1s,4s)-4-((4-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯的制备

[1442] 向2,6-双(苄氧基)-3-(4-溴苯基)吡啶(0.76g,1.53mmol)在1,4-二噁烷(14mL)中的搅拌溶液中添加叔丁基(((1s,4s)-4-氨基环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.50g,2.19mmol)。将反应用氩气吹扫15分钟。添加叔丁醇钾(0.49g,4.38mmol)和Pd(t-$Bu_3P)_2$(0.56g,0.10mmol)。将反应混合物在100℃加热3小时。将反应用水淬灭并萃取至乙酸乙酯中。将合并的有机层用盐水溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以获得粗产物。将粗品通过快速柱色谱法(SiO_2,230-400,石油醚中的15%乙酸乙酯)纯化,以得到呈浅棕色半固体的叔丁基(((1s,4s)-4-((4-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.480g)。

[1443] LC-MS(ESI):m/z=594.65$[M+H]^+$。

[1444] 叔丁基(((1s,4s)-4-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯的制备

[1445] 向叔丁基(((1s,4s)-4-((4-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲

基)氨基甲酸酯(0.45g,0.76mmol)在THF(9mL)中的搅拌溶液中添加20％ $Pd(OH)_2$碳(水分：50％湿)(0.63g,6.07mmol)。将反应置于氢气气氛(气球压力)下并在室温搅拌4小时。将反应混合物通过celite垫过滤。将celite用THF洗涤,并将滤液在真空下浓缩,以获得粗产物。将粗产物与正戊烷一起研磨,以得到呈灰白色固体的叔丁基(((1s,4s)-4-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)环已基)甲基)氨基甲酸酯(0.35g)。

[1446] LC-MS(ESI):m/z＝416.48$[M+H]^+$。

[1447] 3-(4-(((1s,4s)-4-(氨基甲基)环已基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1448] 向叔丁基(((1s,4s)-4-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)环已基)甲基)氨基甲酸酯(0.30g,0.72mmol)在DCM(3.0mL)中的搅拌溶液中添加二噁烷中的4M HCl(3.0mL),并将反应在室温搅拌4小时。将溶剂在真空下蒸发,以获得粗产物。将粗产物与正戊烷一起研磨,以得到呈灰白色固体的3-(4-(((1s,4s)-4-(氨基甲基)环已基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮(0.21g)。

[1449] LC-MS(ESI):m/z＝316.45$[M+H]^+$。

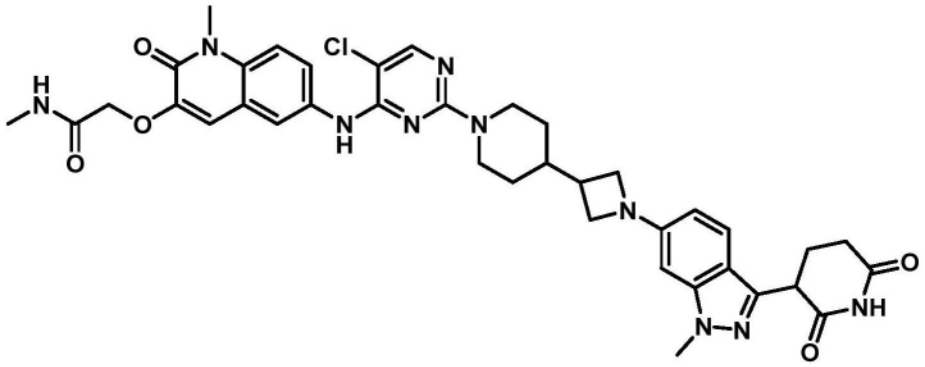
[1450] 2-((6-((5-氯-2-((((1s,4s)-4-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)环已基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1451] 向3-(4-(((1s,4s)-4-(氨基甲基)环已基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮.HCl(0.69g,0.69mmol)在DMSO(6.6mL)中的搅拌溶液中添加2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.14g,0.34mmol)和DIPEA(1.2mL,5.5mmol)。将反应混合物在100℃加热6小时。将反应用冰冷水淬灭。将所得沉淀物过滤,用水洗涤,并在真空下干燥,以获得粗产物。将粗品通过制备型HPLC纯化,以得到呈淡棕色固体的2-((6-((5-氯-2-((((1s,4s)-4-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)环已基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.017g)。

[1452] LC-MS(ESI):m/z＝687.48$[M+H]^+$。

[1453] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.72(s,1H),8.66(d,J＝17.8Hz,1H),8.38(bs,1H),8.2-7.7(m,3H),7.44(d,J＝9.1Hz,1H),7.20(bs,J＝12.0Hz,1H),6.87(d,J＝8.3Hz,1H),6.53(s,1H),5.33(d,1H),4.55(s,2H),3.67(s,3H),3.14(m,3H),2.66(d,1H),2.60(s,1H),2.03(m,2H),1.52(m,9H)。

[1454] 实例37.2-((6-((5-氯-2-(4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物292)的合成

[1455] 

[1456] 叔丁基4-(1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1457] 将叔丁基4-(氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-甲酸酯(0.30g,1.24mmol)、3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.62g,1.24mmol)、和叔丁醇钾(0.42g,3.74mmol)在1,4-二噁烷(6.0mL)中的溶液用氩气脱气5分钟。将双(三叔丁基膦)钯(0)(0.06g,0.12mmol)添加至反应中,并将反应脱气5分钟。将反应混合物在100℃加热4小时。将反应混合物通过celite垫过滤并浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过柱色谱法(SiO2,230-400目,石油醚中的40%乙酸乙酯)纯化,以得到呈棕色固体的叔丁基4-(1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-甲酸酯(0.55g)。

[1458] LC-MS(ESI):m/z=660.68[M+H]$^+$。

[1459] 叔丁基4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1460] 将叔丁基4-(1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-甲酸酯(0.45g,0.68mmol)在THF(4.5mL)中的溶液用氮气脱气。添加20%氢氧化钯(0.90g)。将反应置于氢气气氛(20psi)下并在室温搅拌8小时。将反应混合物通过celite垫过滤。将celite用THF洗涤,并将滤液浓缩,以获得粗产物。将粗产物用正戊烷洗涤并干燥,以得到呈棕色胶状物的叔丁基4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-甲酸酯(0.30g)。

[1461] LC-MS(ESI):m/z=486.59[M+H]$^+$。

[1462] 3-(1-甲基-6-(3-(哌啶-4-基)氮杂环丁烷-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1463] 将叔丁基4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-甲酸酯在DCM中的搅拌溶液(6mL)冷却至0℃。添加TFA(0.30mL),并将反应伴随搅拌,经1小时加温至室温。将反应混合物浓缩,以得到3-(1-甲基-6-(3-(哌啶-4-基)氮杂环丁烷-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.20g)。

[1464] LC-MS(ESI):m/z=382.47[M+H]$^+$。

[1465] 2-((6-((5-氯-2-(4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

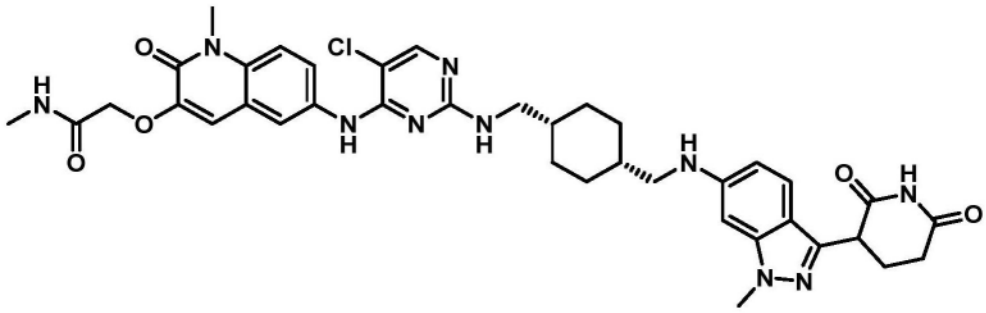
[1466] 向3-(1-甲基-6-(3-(哌啶-4-基)氮杂环丁烷-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.20g,0.53mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹

啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.10g,0.26mmol)在DMSO中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.9mL,5.25mmol)。将反应混合物在100℃搅拌4小时。将反应倾倒入冰冷水中并搅拌15分钟。将所得沉淀物过滤并干燥,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈棕色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氮杂环丁烷-3-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(25mg)。

[1467] LC-MS(ESI):m/z=753.56[M+H]$^+$。

[1468] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.90(s,1H),8.84(s,1H),8.05(s,1H),7.96-7.93(m,2H),7.75(dd,J=2.00,9.20Hz,1H),7.47(d,J=10.00Hz,2H),7.10(s,1H),6.36-6.32(m,2H),4.58-4.50(m,4H),4.25-4.21(m,1H),3.97(t,J=7.60Hz,2H),3.84(s,3H),3.68(s,3H),3.60(t,J=6.40Hz,2H),2.84(t,J=12.00Hz,2H),2.68(d,J=4.80Hz,3H),2.60-2.59(m,3H),2.33-2.27(m,1H),2.17-2.14(m,1H),1.74-1.71(d,J=10.00Hz,3H),1.24(s,2H),1.07-1.04(m,2H)。

[1469] 实例38.2-((6-((5-氯-2-((((1s,4s)-4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物293a)的合成

[1470] 

[1471] 叔丁基(((1s,4s)-4-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基甲酸酯的制备

[1472] 将叔丁基(((1s,4s)-4-(氨基甲基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.2g,0.82mmol,1当量)、3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.3g,0.57mmol,1当量)、和叔丁醇钾(0.13g,1.24mmol)在1,4-二噁烷(4mL)中的溶液用氮气脱气15分钟。添加双(三叔丁基膦)钯(0)(0.02g,1.23mmol,0.05当量),并将所得混合物再脱气10分钟。将反应伴随搅拌,在80℃加热24小时。将反应混合物通过celite垫过滤并在减压下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过快速柱(SiO_2,目数:100-200,石油醚中的25% EtOAc)纯化,以得到叔丁基(((1s,4s)-4-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.40g)。

[1473] LC-MS(ESI):m/z=662.74[M+H]$^+$。

[1474] 叔丁基(((1s,4s)-4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基甲酸酯的制备

[1475] 向叔丁基(((1s,4s)-4-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.40g,0.60mmol)在乙酸乙酯(24mL)中的搅拌溶液中添加活性炭上的钯(0.38g)。将反应置于氢气气氛(气球压力)下并在室温搅拌3小时。

将反应混合物通过celite垫过滤,并将滤液在减压下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过快速柱(SiO_2,目数:100-200,石油醚中的60% EtOAc)纯化,以得到叔丁基(((1s,4s)-4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.08g)。

[1476] LC-MS(ESI):m/z=484.56$[M+H]^+$。

[1477] 3-(6-((((1s,4s)-4-(氨基甲基)环己基)甲基)氨基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1478] 在0℃,向叔丁基(((1s,4s)-4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.08g,0.16mmol)在DCM(1.6mL)中的搅拌悬浮液中添加盐酸(0.8mL)。将反应混合物伴随搅拌经3小时加温至室温。将反应混合物在减压下浓缩,以获得3-(6-((((1s,4s)-4-(氨基甲基)环己基)甲基)氨基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.04g)。

[1479] LC-MS(ESI):m/z=384.45$[M+H]^+$。

[1480] 2-((6-((5-氯-2-((((1s,4s)-4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

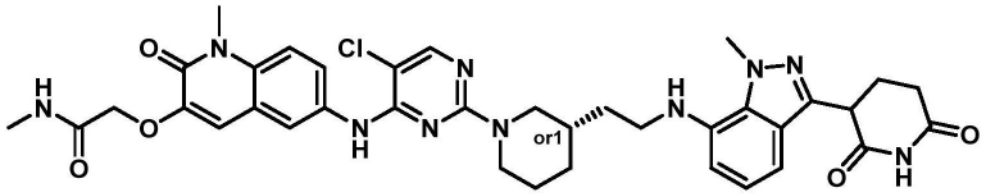
[1481] 在室温,向3-(6-((((1s,4s)-4-(氨基甲基)环己基)甲基)氨基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.04g,0.10mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.03g,0.07mmol)在二甲亚砜(0.8mL)中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.09mL,0.52mmol)和p-TSA。将所得混合物在100℃搅拌3小时。将反应倾倒入水中,并将所得沉淀物过滤,以获得粗产物。将粗产物经由制备型HPLC纯化,以得到2-((6-((5-氯-2-((((1s,4s)-4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(8mg)。

[1482] LC-MS(ESI):m/z=753.56$[M-H]^-$。

[1483] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.68(s,1H),7.82-7.84(m,3H),7.43(d,J=8.80Hz,1H),6.89-6.94(m,3H),6.52(d,J=8.40Hz,1H),6.25(s,1H),5.80(s,1H),4.55(s,2H),4.15-4.17(m,1H),3.79(s,3H),3.64(s,3H),3.19(s,2H),2.93(d,J=51.20Hz,2H),2.67(d,J=4.80Hz,3H),2.60(t,J=6.40Hz,2H),2.20-2.22(m,1H),2.12-2.13(m,1H),1.75(s,3H),1.36(t,J=8.00Hz,8H),1.24(s,1H)。

[1484] 实例39.2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺

[1485] [rel-2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺](化合物294a)的合成

[1486] 

[1487] 叔丁基3-(2-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(异构体1和2)的制备

[1488] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.0g,1.99mmol)和叔丁基3-(2-氨基乙基)哌啶-1-甲酸酯(0.45g,1.99mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的搅拌溶液用氩气吹扫。添加叔丁醇钠(0.576g,5.99mmol)和Brettphos钯G3(0.091g,0.10mmol),并将反应在100℃搅拌6小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并通过celite垫过滤。将celite用DCM中的10% MeOH洗涤,并将滤液在减压下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2;石油醚中的17%乙酸乙酯)纯化,以得到呈浅绿色半固体的叔丁基3-(2-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(0.92g)。

[1489] LC-MS(ESI):m/z=648.67$[M+H]^+$。

[1490] 将对映异构体经由SFC(柱:Chiralpak IJ(4.6×250mm,内径:5μm);流动相:相A(CO_2)和相B(MeCN/MeOH,具有0.2% $NH_3 \cdot H_2O$);等度洗脱B%:50%;流速:3.0mL/min;检测器:PDA;波长:315nm;柱温:30℃;背压:100巴)分离,以得到叔丁基3-(2-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(异构体-1,Rt=1.93min)(0.42g)和叔丁基3-(2-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(异构体-2,Rt=3.31min)(0.36g)。

[1491] 异构体1:LC-MS(ESI):m/z=648.73$[M+H]^+$。

[1492] 异构体2:LC-MS(ESI):m/z=648.65$[M+H]^+$。

[1493] 叔丁基3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(异构体2)的制备

[1494] 向叔丁基3-(2-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(异构体2)(0.35g,0.54mmol)在THF(14mL)中的搅拌溶液中添加20% $Pd(OH)_2$碳,100%(w/w)(0.39g,2.71mmol)。将反应置于氢气气氛(15psi)下并搅拌18小时(在室温)。将反应混合物用THF稀释并通过celite垫过滤。将滤液浓缩,以得到呈浅棕色半固体的叔丁基3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(异构体2)(0.19g)。

[1495] LC-MS(ESI):m/z=492.5$[M+Na]^+$。

[1496] 3-(1-甲基-7-((2-(哌啶-3-基)乙基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(异构体2)的制备

[1497] 在0℃在氮气气氛下,向叔丁基3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(异构体2)(0.18g,0.383mmol)在DCM(3.6mL)中的搅拌溶液中添加TFA(1.8mL)。将反应伴随搅拌经3小时加温至室温。将反应混合物在真空下浓缩,以得到呈浅棕色半固体的3-(1-甲基-7-((2-(哌啶-3-基)乙基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(异构体2)(0.15g)。

[1498] LC-MS(ESI):m/z=370.42$[M+H]^+$。

[1499] 2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺

[1500] [rel-2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺]的制备

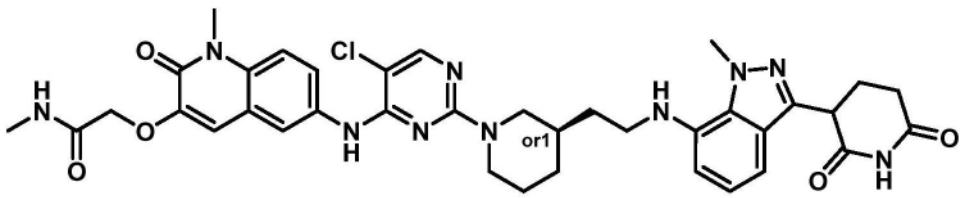
[1501] 向2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.082g,0.20mmol)在DMSO(3.0mL)中的搅拌溶液中添加3-(1-甲基-7-((2-(哌啶-3-基)乙基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(异构体2)(0.15g,0.40mmol)和DIPEA(0.5mL,3.20mmol)。将反应加热至100℃持续6小时。将反应混合物用冰冷水淬灭。将所得沉淀物过滤并干燥,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺[rel-2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺](29mg)。

[1502] LC-MS(ESI):m/z=741.49$[M+H]^+$。

[1503] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ10.85(s,1H),8.82(s,1H),8.03(s,1H),7.91-7.89(m,2H),7.76(d,J=7.60Hz,1H),7.12(s,1H),6.92(d,J=8.00Hz,1H),5.23(s,1H),4.54(s,2H),4.44(d,J=11.20Hz,1H),4.26-4.23(m,2H),4.18(s,3H),3.54(s,3H),3.07-2.95(m,3H),2.78-2.68(m,2H),2.66-2.58(m,5H),2.29-2.26(m,2H),2.17-2.15(m,1H),1.96-1.86(m,2H),1.76-1.62(m,4H),1.49-1.41(m,2H)。

[1504] 实例40.2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺

[1505] [rel-2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺](化合物294b)的合成

[1506] 

[1507] 叔丁基3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(异构体1)的制备

[1508] 向叔丁基3-(2-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(异构体1)(0.21g,0.32mmol)在THF(4mL)中的搅拌溶液中添加AcOH(0.2mL)、DMF(0.4mL)、和20% $Pd(OH)_2$碳200%(w/w)(0.44g)。将反应置于氢气气氛(15psi)下并在室温搅拌18小时。将反应混合物用THF稀释并通过celite垫过滤。将滤液浓缩,以得到呈浅棕色半固体的叔丁基3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-

7-基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(异构体1)(0.14g)。

[1509] LC-MS(ESI):m/z=370.42[M+H]$^+$。

[1510] 3-(1-甲基-7-((2-(哌啶-3-基)乙基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(异构体1)的制备

[1511] 在0℃在氮气气氛下,向叔丁基3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(异构体1)(0.16g,0.34mmol)在DCM(0.8mL)中的搅拌溶液中添加TFA(0.64mL)。将反应伴随搅拌经3小时加温至室温。将反应混合物在真空下浓缩,以得到呈浅棕色半固体的3-(1-甲基-7-((2-(哌啶-3-基)乙基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(异构体1)(0.19g)。

[1512] LC-MS(ESI):m/z=370.42[M+H]$^+$。

[1513] 2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺

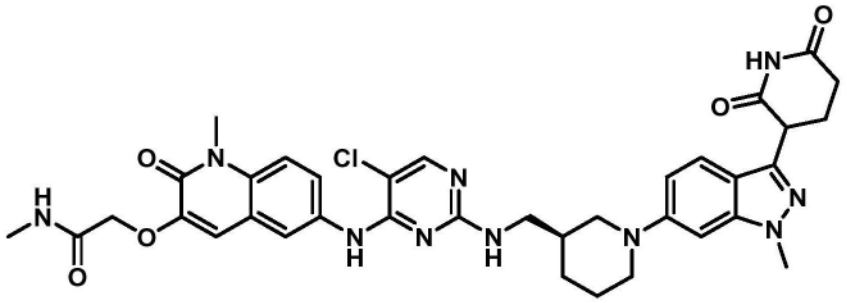
[1514] [rel-2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺]的制备

[1515] 向3-(1-甲基-7-((2-(哌啶-3-基)乙基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(异构体1)(0.19g,0.51mmol)在DMSO(3.8mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.7mL,4.11mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.11g,0.26mmol)。将反应加热至100℃持续6小时。将反应混合物用冰冷水淬灭。将所得沉淀物过滤并干燥,以得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺[rel-2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺](0.018g)。

[1516] LC-MS(ESI):m/z=741.57[M+H]$^+$。

[1517] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.85(s,1H),8.82(s,1H),8.03(s,1H),7.92(d,J=4.40Hz,1H),7.89(s,1H),7.76(d,J=8.80Hz,1H),7.37(d,J=7.60Hz,1H),7.12(s,1H),6.91(d,J=8.00Hz,1H),6.77-6.64(m,1H),6.29-6.28(m,1H),5.35(s,1H),4.54(s,2H),4.44(d,J=11.60Hz,1H),4.26-4.18(m,4H),3.54(s,3H),3.07-3.01(m,3H),2.95-2.78(m,1H),2.61-2.66(m,4H),2.29-2.25(m,1H),2.18-2.13(m,1H),1.89-1.86(m,1H),1.69-1.62(m,4H),1.36-1.24(m,4H)。

[1518] 实例41.2-((6-((5-氯-2-((((3S)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-3-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物295b)的合成

[1519] 

[1520] 叔丁基(S)-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-3-基)甲基)氨基甲酸酯的制备

[1521] 向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.5g,1.0mmol)在1,4-二噁烷中的搅拌悬浮液中添加叔丁基(R)-(哌啶-3-基甲基)氨基甲酸酯(0.32g,1.5mmol)和碳酸铯(0.98g,3.0mmol)。将反应用氩气吹扫15分钟。将RuPhos(0.093g,0.2mmol)和RuPhos-Pd-G3(0.042g,0.05mmol)添加至反应中,并将反应在100℃加热6小时。将反应混合物通过celite垫过滤并浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2,100-200目,DCM中的1%-2%甲醇)纯化,以得到呈灰白色固体的叔丁基(S)-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-3-基)甲基)氨基甲酸酯(0.45g)。

[1522] LC-MS(ESI):m/z=634.75$[M+H]^+$。

[1523] 叔丁基(((3S)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-3-基)甲基)氨基甲酸酯的制备

[1524] 将叔丁基(S)-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-3-基)甲基)氨基甲酸酯(0.35g,0.56mmol)在THF(19.0mL)中的搅拌溶液用氮气脱气。将20%氢氧化钯(0.90g)添加至反应中。将反应置于氢气气氛(15psi)下并在室温搅拌8小时。将反应混合物通过celite垫过滤并浓缩,以获得粗产物。将粗产物用正戊烷洗涤并干燥,以得到呈棕色固体的叔丁基(((3S)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-3-基)甲基)氨基甲酸酯(0.32g)。

[1525] LC-MS(ESI):m/z=456.58$[M+H]^+$。

[1526] 3-(6-((S)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1527] 将叔丁基(((3S)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-3-基)甲基)氨基甲酸酯(0.32g,0.70mmol)在DCM(3.2mL)中的搅拌溶液冷却至0℃。添加TFA(2.5mL)并将反应混合物伴随搅拌,经2小时加温至室温。将反应混合物浓缩,以获得粗产物。将粗产物用正戊烷洗涤,以得到呈棕色固体的3-(6-((S)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.22g)。LC-MS(ESI):m/z=356.46[M+H]+。

[1528] 2-((6-((5-氯-2-((((3S)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-3-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

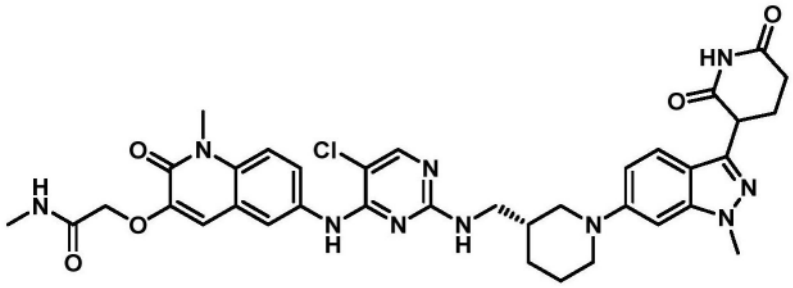
[1529] 向3-(6-((S)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.25g,0.73mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.12g,0.29mmol)在DMSO中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙

胺(0.76g,5.86mmol)。将反应混合物在100℃搅拌6小时。将反应混合物倾倒入冰冷水中并搅拌15分钟。将所得沉淀物过滤并干燥,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈淡粉色固体的2-((6-((5-氯-2-((((3S)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-3-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.94mg)。

[1530] LC-MS(ESI):m/z=727.52[M+H]$^+$。

[1531] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.84(s,1H),8.20(s,1H),8.04-7.80(m,4H),7.38(br s,2H),7.09-7.04(m,2H),6.87-6.72(m,2H),4.53(s,2H),4.25-4.21(m,1H),3.83(s,3H),3.56-3.50(br,6H),3.21-3.15(m,2H),2.66-2.51(m,6H),2.32-2.25(m,1H),2.17-2.08(m,1H),1.98-1.92(m,1H),1.73(br,2H),1.52-1.49(m,1H),1.29-1.27(m,1H),1.82-1.77(m,1H)。

[1532] 实例42.2-((6-((5-氯-2-((((3R)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-3-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物295a)的合成

[1533] 

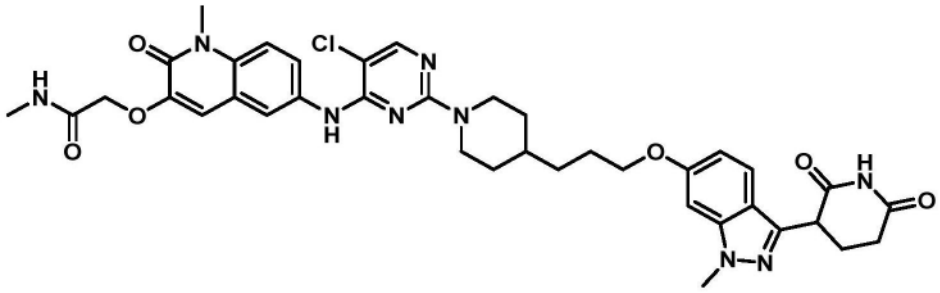
[1534] 2-((6-((5-氯-2-((((3R)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-3-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1535] 以与2-((6-((5-氯-2-((((3S)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-3-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(参见例如,实例41)类似的方式制备呈棕色固体的2-((6-((5-氯-2-((((3R)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-3-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(54mg)。

[1536] LC-MS(ESI):m/z=727.52[M+H]$^+$。

[1537] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.84(s,1H),8.72(s,1H),8.03-7.91(m,3H),7.82-7.80(m,1H),7.39(br s,2H),7.18(br s,2H),6.73(br s,2H),4.53(br s,1H),4.25-4.22(m,1H),3.83(s,3H),3.60-3.58(m,6H),3.19(br,2H),2.65 -2.51(m,6H),2.32-2.26(m,1H),2.17-2.13(m,1H),1.93-1.90(m,1H),1.76-1.73(m,2H),1.53-1.51(m,1H),1.14-1.11(m,1H)。

[1538] 实例43.2-((6-((5-氯-2-(4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物296)的合成

[1539] 

[1540] 叔丁基4-(3-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1541] 向叔丁基4-(3-羟基丙基)哌啶-1-甲酸酯(1.0g,4.11mmol)在1,4-二噁烷(20.0mL)中的搅拌溶液中添加3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.0g,2.05mmol)。将反应用氮气吹扫15分钟。添加叔丁醇钾(2.93g,9.01mmol)、Ruphos(0.28g,0.6mmol)、和Ruphos Pd G3(0.69g,6.16mmol),并将反应在室温搅拌16小时。将反应混合物用水淬灭并萃取至乙酸乙酯中。将合并的有机层用盐水溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,60-120目,石油醚中的45%乙酸乙酯)纯化,以得到呈黄色固体的叔丁基4-(3-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌啶-1-甲酸酯(0.55g)。

[1542] LC-MS(ESI):m/z=663.34$[M+H]^+$。

[1543] 叔丁基4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1544] 向叔丁基4-(3-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌啶-1-甲酸酯(0.50g,0.75mmol)在THF(20mL)中的搅拌溶液中添加20% $Pd(OH)_2$碳(水分:50%湿)(0.50g)。将反应置于氢气气氛(气球压力)下并在室温搅拌5小时。将反应混合物用EtOAc稀释并通过celite垫过滤。将celite用EtOAc中的30%THF洗涤。将收集的滤液在真空下浓缩,以获得呈灰白色固体的叔丁基4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌啶-1-甲酸酯(0.25g)。

[1545] LC-MS(ESI):m/z=429.44$[M-tBu]^+$。

[1546] 3-(1-甲基-6-(3-(哌啶-4-基)丙氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐的制备

[1547] 向叔丁基4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌啶-1-甲酸酯(0.25g,0.51mmol)在DCM(6.5mL)中的搅拌溶液中添加二噁烷中的4M HCl(3.25mL)。将反应在室温搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,以获得粗产物。将粗产物与二乙醚一起研磨,以得到3-(1-甲基-6-(3-(哌啶-4-基)丙氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.2g)。

[1548] LC-MS(ESI):m/z=385.49$[M+H]^+$。

[1549] 2-((6-((5-氯-2-(4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

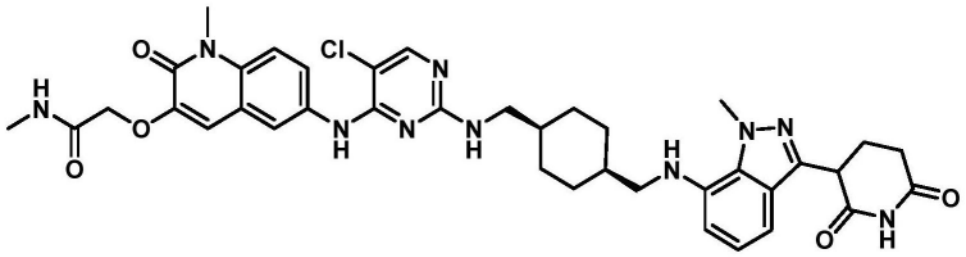
[1550] 向3-(1-甲基-6-(3-(哌啶-4-基)丙氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐

(0.20g,0.44mmol)在DMSO(4.0mL)中的搅拌溶液中添加2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.13g,0.33mmol)和DIPEA(0.43mL,2.37mmol)。将反应加热至120℃持续6小时。将反应混合物在冰冷水中淬灭。将所得沉淀物过滤并干燥,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.018g)。

[1551] LC-MS(ESI):m/z=756.49$[M+H]^+$。

[1552] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.85(s,1H),8.81(s,1H),8.03(s,1H),7.96-7.93(m,2H),7.76-7.73(m,1H),7.55-7.53(d,J=8.8Hz,1H),7.48-7.46(d,J=9.2Hz,1H),7.09(s,1H),7.038-7.034(d,J=1.6Hz,1H),6.73-6.70(m,1H),4.57(s,2H),4.51-4.48(d,J=12.4Hz,2H),4.30-4.26(m,1H),4.06-4.03(t,J=6.4Hz,2H),3.91(s,3H),3.67(s,3H),2.86-2.80(t,J=12Hz,2H),2.66-2.61(m,4H),2.32-2.29(m,1H),2.18-2.16(m,1H),1.83-1.79(m,6H),1.75-1.68(m,1H),1.42-1.40(m,2H),1.38-1.25(m,2H),1.08-1.06(m,2H)。

[1553] 实例44.2-((6-((5-氯-2-((((1s,4s)-4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物297a)的合成

[1554] 

[1555] 叔丁基(((1s,4s)-4-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基甲酸酯的制备

[1556] 将叔丁基(((1s,4s)-4-(氨基甲基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.2g,0.82mmol)、3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.41g,0.82mmol)、碳酸铯(1.07g,3.30mmol)在1,4-二噁烷(4mL)中的搅拌溶液使用氮气脱气15分钟。添加Pd-PEPPSI-IHeptCl(0.04g,0.04mmol),并将反应加热至100℃持续16小时。将反应混合物通过celite垫过滤。将celite用DCM(100mL)洗涤,并将滤液在减压下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,100-200目,石油醚中的25%乙酸乙酯,作为洗脱液)纯化,以得到呈棕色固体的叔丁基(((1s,4s)-4-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.20g)。

[1557] LC-MS(ESI):m/z=662.37$[M+H]^+$。

[1558] 叔丁基(((1s,4s)-4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基甲酸酯的制备

[1559] 向叔丁基(((1s,4s)-4-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.25g,0.37mmol)在THF(15mL)中的搅拌溶液中添加20% $Pd(OH)_2$/C(100%w/w)(0.26g)。将反应置于氢气气氛(15psi)下并在室温搅拌3

小时。将反应混合物通过celite垫过滤。将celite用30% THF:DCM(600mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,100-200,石油醚中的60%乙酸乙酯,作为洗脱液)纯化,以得到呈棕色半固体的叔丁基(((1s,4s)-4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.14g)。

[1560] LC-MS(ESI):m/z=506.56$[M+Na]^+$。

[1561] 3-(7-((((1s,4s)-4-(氨基甲基)环己基)甲基)氨基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐的制备

[1562] 在0℃,向叔丁基(((1s,4s)-4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.13g,0.21mmol)在DCM(2.6mL)中的搅拌溶液中添加1,4-二噁烷中的4M HCl(1.3mL)。将反应伴随搅拌经3小时加温至室温。将反应混合物在减压下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过与戊烷(10mL)一起研磨纯化,以得到呈白色固体的3-(7-((((1s,4s)-4-(氨基甲基)环己基)甲基)氨基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.17g)。

[1563] LC-MS(ESI):m/z=384.48$[M+H]^+$。

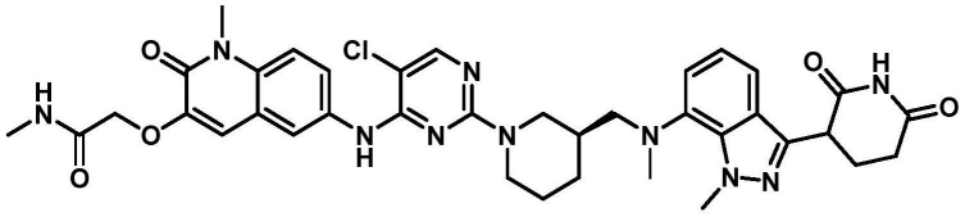
[1564] 2-((6-((5-氯-2-((((1s,4s)-4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1565] 向3-(7-((((1s,4s)-4-(氨基甲基)环己基)甲基)氨基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.1g,0.23mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.05g,0.12mmol)在DMSO(2mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.2mL,1.19mmol)和对甲苯磺酸一水合物(0.002g,0.05mmol)。将反应加热至100℃持续4小时。将溶剂使用离心蒸发器除去,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-((((1s,4s)-4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.026g)。

[1566] LC-MS(ESI):m/z=755.53$[M+H]^+$。

[1567] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.87(s,1H),8.68(s,1H),8.04(br s,1H),7.94(br s,2H),7.83(d,J=7.60Hz,1H),7.43(d,J=9.20Hz,1H),7.20(br s,1H),7.10-7.05(m,1H),6.93(d,J=8.00Hz,1H),6.85(br s,1H),6.26(br s,1H),5.25-5.13(m,1H),4.55(s,2H),4.23-4.21(m,4H),3.64(s,3H),3.21-3.20(m,2H),3.03-2.94(m,1H),2.81-2.71(m,1H),2.66(d,J=4.80Hz,3H),2.62-2.61(m,2H),2.27-2.25(m,1H),2.13-2.11(m,1H),1.75-1.78(m,2H),1.52-1.48(m,8H)。

[1568] 实例45.2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)(甲基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物299a)的合成

[1569] 

[1570] 叔丁基(R)-3-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)(甲基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1571] 在0℃,向叔丁基(R)-3-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.25g,0.39mmol)在DMF(5.0mL)中的搅拌溶液中添加NaH(0.02g,0.98mmol),并将反应搅拌30分钟。添加碘甲烷(0.04mL,0.59mmol),并将反应伴随搅拌,经2小时加温至室温。将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释并用冰冷水(5mL)淬灭。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩,以获得呈灰白色半固体的叔丁基(R)-3-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)(甲基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.19g)。

[1572] LC-MS(ESI):m/z=648.77$[M+H]^+$。

[1573] 叔丁基(3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)(甲基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1574] 向叔丁基(R)-3-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)(甲基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.31g,0.48mmol)、AcOH(0.03g,0.48mmol)、和DMF(0.90mL)在THF(9.1mL)中的搅拌溶液中添加10% $Pd(OH)_2/C$(0.27g,1.94mmol)。将反应置于氢气(15psi)下并在室温搅拌20小时。将反应混合物用THF(30mL)稀释并通过celite垫过滤。将celite用DCM中的20% THF(150mL)洗涤。将滤液在真空下浓缩,以得到呈浅棕色半固体的叔丁基(3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)(甲基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.18g)。

[1575] LC-MS(ESI):m/z=470.55$[M+H]^+$。

[1576] 3-(1-甲基-7-(甲基(((S)-哌啶-3-基)甲基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1577] 在0℃,向叔丁基(3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)(甲基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.14g,0.29mmol)在DCM(1.40mL)中的搅拌溶液中添加TFA(0.70mL)。将反应伴随搅拌,经0.5小时加温至室温。将反应混合物在真空下浓缩,以得到呈浅绿色半固体的3-(1-甲基-7-(甲基(((S)-哌啶-3-基)甲基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.11g)。

[1578] LC-MS(ESI):m/z=370.42$[M+H]^+$。

[1579] 2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)(甲基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

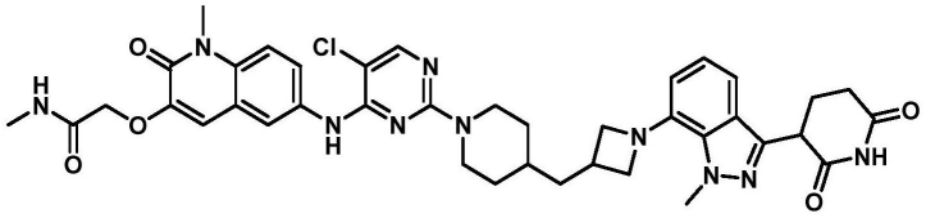
[1580] 向3-(1-甲基-7-(甲基(((S)-哌啶-3-基)甲基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.11g,0.30mmol)在DMSO(2.2mL)中的搅拌溶液中添加2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.049g,0.12mmol)和

DIPEA(0.7mL,3.57mmol)。将反应在120℃加热7小时。将反应混合物倾倒入水(10mL)中。将沉淀固体过滤并在真空下干燥,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)(甲基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.029g)。

[1581] LC-MS(ESI):m/z=741.49$[M+H]^+$。

[1582] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.95(s,1H),8.81(s,1H),7.97(s,1H),7.93-7.91(m,2H),7.74(d,J=8.80Hz,1H),7.46(d,J=9.20Hz,1H),7.37(d,J=7.60Hz,1H),7.14(s,1H),6.99-6.98(m,2H),4.54(s,3H),4.34-4.20(m,5H),3.63(s,3H),2.97-2.91(m,3H),2.80-2.74(m,1H),2.67-2.62(m,8H),2.33-2.30(m,1H),2.18-2.16(m,1H),1.84-1.82(m,1H),1.75-1.66(m,2H),1.47-1.38(m,2H)。

[1583] 实例46.2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物310)的合成

[1584] 

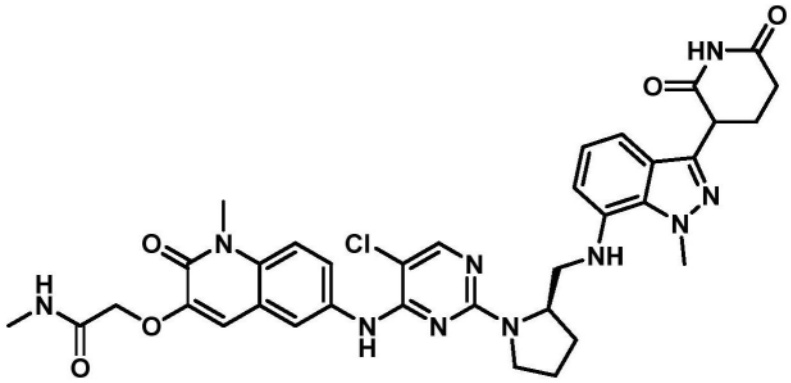
[1585] 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1586] 以与2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(参见例如,实例21)类似的方式制备呈白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(2.6mg)。

[1587] LC-MS(ESI):m/z=767.51$[M+H]^+$。

[1588] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.86(s,1H),8.82(s,1H),8.03(s,1H),7.96-7.93(m,2H),7.76-7.74(d,J=9.2Hz,1H),7.48-7.46(d,J=9.2Hz,1H),7.21-7.19(d,J=8.0Hz,1H),7.09(s,1H),6.99-6.95(t,J=15.6Hz,J=7.6Hz,1H),6.71-6.69(d,J=7.2Hz,1H)4.57-4.47(m,4H),4.32-4.28(m,1H),4.16(s,3H),4.02-4.00(d,J=7.2Hz,2H),3.67(s,3H)3.49-3.46(m,3H),2.84-2.78(t,J=23.2Hz,J=12.0Hz,1H),2.66-2.60(m,5H),2.32(m,1H),2.16(m,1H),1.71-1.68(m,2H),1.56(m,3H),1.23(s,2H)和1.06(m,2H)。

[1589] 实例47.2-((6-((5-氯-2-((2R)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物300a)的合成

[1590] 

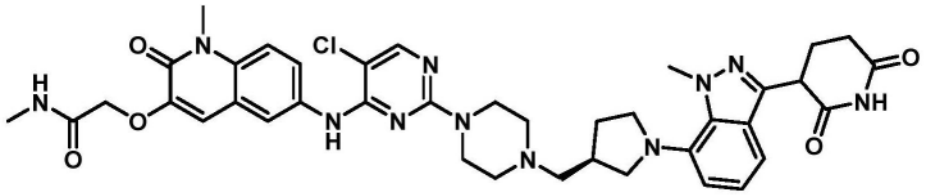
[1591] 2-((6-((5-氯-2-((2R)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1592] 以与2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(参见例如,实例14)类似的方式制备呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-((2R)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(31.0mg)。

[1593] LC-MS(ESI):m/z=713.50[M+H]+。

[1594] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.85(s,1H),8.82(s,1H),8.15-7.87(m,4H),7.60-7.10(m,2H),6.93-5.08(m,3H),4.57-4.25(m,6H),3.67-3.47(m,4H),3.16-3.03(m,2H),2.89-2.61(m,8H),2.32-1.95(m,6H)。

[1595] 实例48.2-((6-((5-氯-2-(4-(((3R)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物305a)的合成

[1596] 

[1597] 叔丁基(S)-4-(1-((苄氧基)羰基)吡咯烷-3-羰基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[1598] 在0℃,向(S)-1-((苄氧基)羰基)吡咯烷-3-甲酸(3.0g,12.03mmol)和叔丁基哌嗪-1-甲酸酯(2.69g,14.44mmol)在DMF(30.0mL)中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(12.6mL,72.21mmol)。搅拌10分钟后,添加T_3P(11.5mL,36.10mmol)。将所得反应混合物伴随搅拌,经4小时加温至室温。将反应混合物用冰水(50mL)淬灭并搅拌1小时。将沉淀固体过滤并在真空下干燥,以获得粗产物。将粗产物与正戊烷(3x 20mL)一起研磨,以得到呈灰白色固体的叔丁基(S)-4-(1-((苄氧基)羰基)吡咯烷-3-羰基)哌嗪-1-甲酸酯(5.0g)。

[1599] LC-MS(ESI):m/z=440.55$[M+Na]^+$。

[1600] 叔丁基(R)-4-((1-((苄氧基)羰基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[1601] 在0℃,向叔丁基(S)-4-(1-((苄氧基)羰基)吡咯烷-3-羰基)哌嗪-1-甲酸酯(5.0g,11.97mmol)在THF(50mL)中的搅拌溶液中添加硼烷二甲硫醚(20mL)。将反应伴随搅

拌,经6小时加温至室温。在0℃,将反应混合物用甲醇(100mL)淬灭。将反应在真空下浓缩,以得到呈无色胶状固体的叔丁基(R)-4-((1-((苄氧基)羰基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(4.0g)。

[1602] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.41-7.29(s,5H),5.05(s,2H),3.55-3.23(m,4H),3.02-2.96(m,4H),2.35-2.25(m,5H),1.93-1.86(m,1H),1.56-1.54(m,2H),1.38(d,J=12.80Hz,10H)。

[1603] 叔丁基(S)-4-(吡咯烷-3-基甲基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[1604] 将叔丁基(R)-4-((1-((苄氧基)羰基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(2.50g,6.19mmol)在THF(50mL)中的搅拌溶液用氮气脱气5分钟。添加10%氢氧化钯碳(2.50g,100%w/w)。将反应置于氢气气氛(15psi)下并在室温搅拌16小时。将反应通过celite垫过滤。将celite用50% THF:DCM(200mL)洗涤。将滤液浓缩并在真空下干燥,以得到叔丁基(S)-4-(吡咯烷-3-基甲基)哌嗪-1-甲酸酯(1.60g)。

[1605] LC-MS(ESI):m/z=270.37[M+H]$^{+}$。

[1606] 叔丁基(R)-4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[1607] 向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.80g,1.59mmol)和叔丁基(S)-4-(吡咯烷-3-基甲基)哌嗪-1-甲酸酯(0.65g,2.39mmol)在1,4-二噁烷(16.0mL)中的搅拌溶液中添加碳酸铯(1.56g,4.79mmol)。将反应用氩气脱气15分钟。添加Pd-PEPPSI IHeptCl,并将反应混合物在100℃搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯(30mL)稀释。将反应通过celite垫过滤,并将celite用10%MeOH:DCM(100mL)洗涤。将滤液浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过柱色谱图(SiO_2,230-400目,石油醚中的20%-30% EtOAc)纯化,以得到呈浅黄色固体的叔丁基(R)-4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(0.58g)。

[1608] LC-MS(ESI):m/z=689.73[M+H]$^{+}$。

[1609] 叔丁基4-(((3R)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[1610] 向叔丁基(R)-4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(0.58g,0.84mmol)在THF(11.0mL)中的搅拌溶液中添加10%氢氧化钯碳(1.16g,200%w/w)。将反应置于氢气气氛(15psi)下并在室温搅拌16小时。将反应混合物用THF(50mL)稀释并通过celite垫过滤。将celite用150mL的THF:DCM(1:1)洗涤。将滤液在减压下浓缩,以得到呈灰白色固体的叔丁基4-(((3R)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(0.45g)。

[1611] LC-MS(ESI):m/z=511.59[M+H]$^{+}$。

[1612] 3-(1-甲基-7-((R)-3-(哌嗪-1-基甲基)吡咯烷-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1613] 在0℃,向叔丁基4-(((3R)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(0.40g,0.78mmol)在DCM(8.0mL)中的搅拌溶液中添加TFA(4.0mL,10)。将反应伴随搅拌经3小时加温至室温。将反应混合物在真空下浓缩并与DCM(3x 15mL)共蒸馏,以得到呈TFA盐的3-(1-甲基-7-((R)-3-(哌嗪-1-基甲基)吡咯烷-1-

基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.41g)。

[1614] LC-MS(ESI):m/z=411.48[M+H]$^+$。

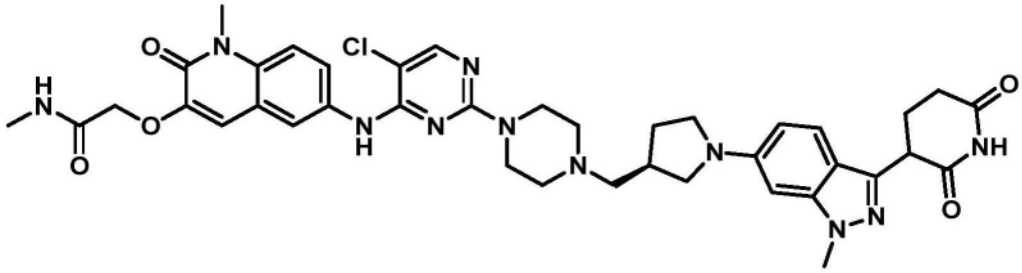
[1615] 2-((6-((5-氯-2-(4-(((3R)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1616] 向3-(1-甲基-7-((R)-3-(哌嗪-1-基甲基)吡咯烷-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.40g,0.97mmol)在DMSO(4.0mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(1.4mL,7.80mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.28g,0.68mmol)。将反应混合物在100℃搅拌16小时。将反应混合物用冰水淬灭并搅拌15分钟。将沉淀固体过滤并干燥,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-(((3R)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.065g)。

[1617] LC-MS(ESI):m/z=782.55[M+H]$^+$。

[1618] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.86(s,1H),8.86(s,1H),8.05(s,1H),7.95-7.93(m,2H),7.74(d,J=2.00Hz,1H),7.47(d,J=9.20Hz,1H),7.34(d,J=7.60Hz,1H),7.12(s,1H),7.04-6.98(m,2H),4.58(s,2H),4.33(q,J=5.20Hz,1H),4.19(s,3H),3.67-3.59(m,7H),3.17-2.96(m,4H),2.67-2.61(m,6H),2.50-2.13(m,9H),1.63-1.63(m,1H)。

[1619] 实例49.2-((6-((5-氯-2-(4-(((3R)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物306a)的合成

[1620] 

[1621] 叔丁基(R)-4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[1622] 向叔丁基(S)-4-(吡咯烷-3-基甲基)哌嗪-1-甲酸酯(0.75g,2.78mmol)和3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.70g,1.39mmol)在二噁烷(7.0mL)中的搅拌溶液中添加叔丁醇钠(0.40g,4.16mmol)。将反应用氩气脱气10分钟。添加Brettphos Pd-G3(0.06g,6.61mmol),并将反应在80℃搅拌4小时。将反应混合物通过celite垫过滤,并将滤液浓缩至粗产物。将粗产物通过柱色谱图(SiO_2,230-400目,石油醚中的35%-40% EtOAc)纯化,以得到呈灰白色固体的叔丁基(R)-4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(0.55g)。

[1623] LC-MS(ESI):m/z=689.77[M+H]$^+$。

[1624] 叔丁基4-(((3R)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[1625] 将叔丁基(R)-4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(0.55g,0.79mmol)在THF(10.0mL)中的搅拌溶液用氮气脱气5分钟。添加20% $Pd(OH)_2$(1.10g,100%w/w)。将反应置于氢气气氛(15psi)下并在室温搅拌16小时。将反应混合物通过celite垫过滤。将滤液在真空下浓缩,以得到呈棕色胶状固体的叔丁基4-(((3R)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(0.35g)。

[1626] LC-MS(ESI):m/z=511.54$[M+H]^+$。

[1627] 3-(1-甲基-6-((R)-3-(哌嗪-1-基甲基)吡咯烷-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1628] 在0℃,向叔丁基4-(((3R)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(0.35g,0.68mmol)在DCM(3.5mL)中的搅拌溶液中添加TFA(1.75mL)。将反应伴随搅拌,经2小时加温至室温。将反应混合物在真空下浓缩并与DCM(3x 10mL)共蒸馏,以得到呈棕色胶状固体的3-(1-甲基-6-((R)-3-(哌嗪-1-基甲基)吡咯烷-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.35g)。

[1629] LC-MS(ESI):m/z=411.48$[M+H]^+$。

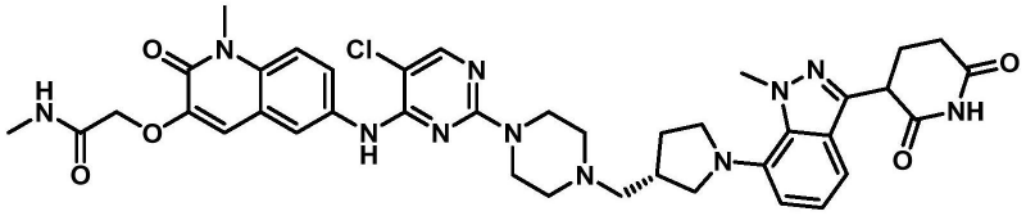
[1630] 2-((6-((5-氯-2-(4-(((3R)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1631] 向3-(1-甲基-6-((R)-3-(哌嗪-1-基甲基)吡咯烷-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.35g,0.85mmol)在DMSO(3.5mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(1.10g,8.51mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.27g,0.66mmol)。将反应混合物在100℃搅拌6小时。将反应混合物用冰水淬灭并搅拌30分钟。将沉淀物过滤并干燥,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-(((3R)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.070g)。

[1632] LC-MS(ESI):m/z=780.58$[M-H]^-$。

[1633] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.83(s,1H),8.87(s,1H),8.06(s,1H),7.94(d,J=2.40Hz,2H),7.74(dd,J=2.40,9.20Hz,1H),7.46(q,J=6.80Hz,2H),7.12(s,1H),6.55(dd,J=1.20,9.00Hz,1H),6.34(s,1H),4.58(s,2H),4.22(q,J=5.20Hz,1H),3.84(s,3H),3.67(s,7H),3.48(t,J=7.60Hz,1H),3.40-3.32(m,2H),3.07(t,J=8.80Hz,1H),2.67-2.59(m,6H),2.50-2.39(m,6H),2.30-2.23(m,1H),2.18-2.12(m,2H),1.77-1.72(m,1H)。

[1634] 实例50.2-((6-((5-氯-2-(4-(((3S)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物305b)的合成

[1635] 

[1636] 叔丁基(R)-4-(吡咯烷-3-基甲基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[1637] 以与叔丁基(S)-4-(吡咯烷-3-基甲基)哌嗪-1-甲酸酯(参见例如,实例48)类似的方式制备呈浅棕色半固体的叔丁基(R)-4-(吡咯烷-3-基甲基)哌嗪-1-甲酸酯(0.620g)。

[1638] LC-MS(ESI):m/z=270.37[M+H]$^+$。

[1639] 叔丁基(S)-4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[1640] 向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.0g,1.99mmol)在二噁烷(5.0mL)中的搅拌溶液中添加叔丁基(R)-4-(吡咯烷-3-基甲基)哌嗪-1-甲酸酯(2.15g,7.99mmol)和碳酸铯(1.95g,5.99mmol)。将反应用氩气脱气5分钟。添加Ruphos(0.09g,0.20mmol)和Ruphos Pd G3(0.08g,0.10mmol),并将反应在100℃加热16小时。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释并通过celite垫过滤。将滤液收集并在真空下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过快速色谱法(SiO_2,230-400目;石油醚中的26%乙酸乙酯)纯化,以获得呈浅棕色半固体的叔丁基(S)-4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(0.39g)。

[1641] LC-MS(ESI):m/z=689.7[M+H]$^+$。

[1642] 叔丁基4-(((3S)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[1643] 向叔丁基(S)-4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(0.38g,0.56mmol)、DMF(1.16mL)、和乙酸(0.58mL)在THF(6mL)中的搅拌溶液中添加10% Pd(OH)$_2$/C(1.18g,8.42mmol)。将反应置于氢气气氛(15psi)下并在室温搅拌16小时。将反应混合物用THF:DCM(30%)稀释并通过celite垫过滤。将滤液在真空下浓缩,以得到呈浅棕色半固体的叔丁基4-(((3S)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(0.37g)。

[1644] LC-MS(ESI):m/z=511.6[M+H]$^+$。

[1645] 3-(1-甲基-7-((S)-3-(哌嗪-1-基甲基)吡咯烷-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1646] 在0℃,向叔丁基4-(((3S)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(0.36g,0.71mmol)在DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加TFA(2.6mL)。将反应伴随搅拌,经2小时加温至室温。将反应混合物在真空下浓缩,以得到呈TFA盐的3-(1-甲基-7-((S)-3-(哌嗪-1-基甲基)吡咯烷-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.31g)。

[1647] LC-MS(ESI):m/z=411.5[M+H]$^+$。

[1648] 2-((6-((5-氯-2-(4-(((3S)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-

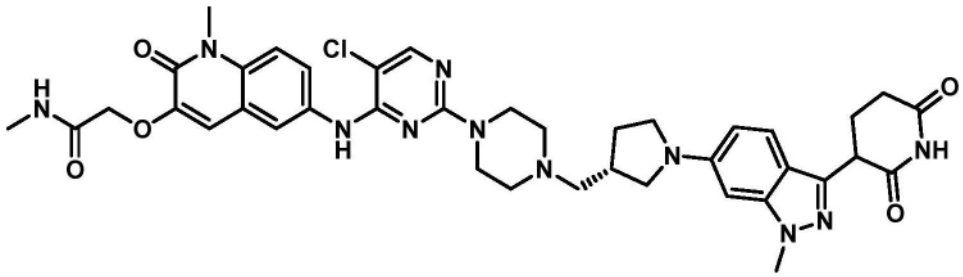
基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1649] 向3-(1-甲基-7-((S)-3-(哌嗪-1-基甲基)吡咯烷-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮.TFA盐(0.30g,0.73mmol)在DMSO(6mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(1.91mL,10.96mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.19g,0.47mmol)。将反应在100℃加热6小时。将反应混合物用冰冷水淬灭。将沉淀固体过滤并干燥,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-(((3S)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(10.7mg)。

[1650] LC-MS(ESI):m/z=782.51[M+H]$^+$。

[1651] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.88(s,1H),8.86(s,1H),8.05(s,1H),7.95(s,1H),7.93(d,J=2.00Hz,1H),7.74(dd,J=2.40,9.20Hz,1H),7.47(d,J=9.20Hz,1H),7.34(d,J=7.60Hz,1H),7.12(s,1H),7.05-6.98(m,2H),4.58(s,2H),4.35-4.31(m,1H),4.19(s,1H),3.67(s,3H),3.66-3.64(m,4H),3.11-3.05(m,5H),2.62(d,J=8.00Hz,6H),2.42-2.32(m,6H),2.19-2.14(m,2H),1.71-1.63(m,1H),1.24-1.23(m,1H),1.18-1.16(m,1H)。

[1652] 实例51.2-((6-((5-氯-2-(4-(((3S)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物306b)的合成

[1653] 

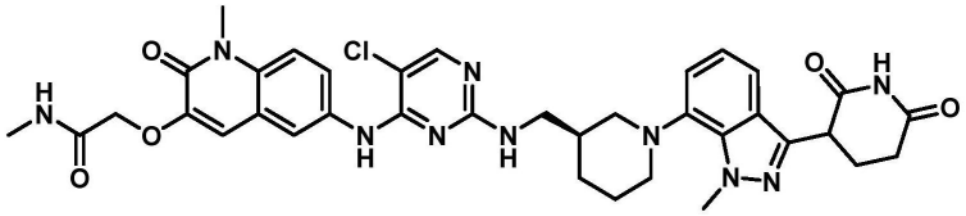
[1654] 2-((6-((5-氯-2-(4-(((3S)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1655] 以与2-((6-((5-氯-2-(4-(((3R)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(参见例如,实例49)类似的方式制备呈浅棕色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-(((3S)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.033g)。

[1656] LC-MS(ESI):m/z=780.5[M-H]$^-$。

[1657] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.90(s,1H),8.87(s,1H),8.06(s,1H),7.94-7.93(m,2H),7.75-7.72(m,1H),7.48-7.44(m,2H),7.12(s,1H),6.55(d,J=8.80Hz,1H),6.34(s,1H),4.58(s,2H),4.24-4.20(m,1H),3.84(s,3H),3.67(s,7H),3.49-3.45(m,3H),3.07(t,J=16.00Hz,1H),2.67-2.59(m,6H),2.44-2.37(m,6H),2.28-2.25(m,1H),2.18-2.07(m,2H),1.77-1.74(m,1H)。

[1658] 实例52.2-((6-((5-氯-2-((((3S)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-3-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物303a)的合成

[1659] 

[1660] 叔丁基(S)-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-3-基)甲基)氨基甲酸酯的制备

[1661] 向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.7g,1.39mmol)在1,4-二噁烷中的搅拌悬浮液中添加叔丁基(R)-(哌啶-3-基甲基)氨基甲酸酯(0.45g,2.4mmol)和碳酸铯(1.36g,4.17mmol)。将反应用氩气吹扫15分钟。添加Pd-PEPPSI-iHeptCl(0.07g,0.07mmol),并将反应在100℃加热3小时。将反应混合物通过celite床过滤并在真空下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2,100-200目;石油醚中的30%-50%EtOAc)纯化,以得到呈灰黄色固体的叔丁基(S)-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-3-基)甲基)氨基甲酸酯(0.70g)。

[1662] LC-MS(ESI):m/z=634.7$[M+H]^+$。

[1663] 叔丁基(((3S)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-3-基)甲基)氨基甲酸酯的制备

[1664] 将叔丁基(S)-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-3-基)甲基)氨基甲酸酯(0.70g,1.1mmol)在THF(21mL)中的搅拌溶液用氮气脱气。添加氢氧化钯碳(0.7g)。将反应置于氢气气氛(15psi)下并在室温搅拌4小时。将反应混合物通过celite床过滤,并将celite用THF洗涤。将滤液在减压下浓缩,以获得粗产物。将粗产物用正戊烷洗涤,以得到呈棕色固体的叔丁基(((3S)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-3-基)甲基)氨基甲酸酯(0.30g)。LC-MS(ESI):m/z=456.47$[M+H]^+$。

[1665] 3-(7-((S)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1666] 将叔丁基(((3S)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-3-基)甲基)氨基甲酸酯(0.30g,0.66mmol)在DCM(6.0mL)中的搅拌溶液冷却至0℃。添加TFA(3.0mL),并将反应伴随搅拌,经3小时加温至室温。将反应混合物在减压下浓缩,以获得粗产物。将粗产物与正戊烷一起研磨,以得到呈棕色固体的3-(7-((S)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.25g)。

[1667] LC-MS(ESI):m/z=356.46$[M+H]^+$。

[1668] 2-((6-((5-氯-2-((((3S)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-3-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

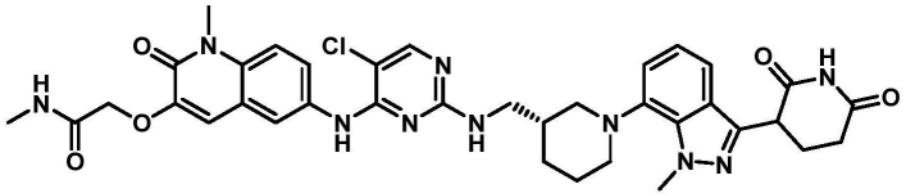
[1669] 向3-(7-((S)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.25g,0.56mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-

3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.11g,0.28mmol)在DMSO(5mL)中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.7g,5.6mmol)。将反应在100℃搅拌18小时。将反应混合物倾倒入冰冷水中并搅拌15分钟。将所得沉淀物过滤并干燥,以获得粗化合物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈棕色固体的2-((6-((5-氯-2-((((3S)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-3-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.05g)。

[1670] LC-MS(ESI):m/z=727.49[M+H]$^+$。

[1671] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.86(s,1H),8.74(br s,1H),8.29(s,1H),7.95-7.91(m,3H),7.80(br s,1H),7.36-7.33(m,2H),7.20(br s,2H),7.08-6.87(m,2H),4.52(s,2H),4.33-4.29(m,1H),4.14-3.99(m,3H),3.80-3.50(br,3H),3.20-3.17(br,5H),2.66-2.61(m,5H),2.32-2.07(m,3H),1.76-1.60(m,4H)。

[1672] 实例53.2-((6-((5-氯-2-((((3R)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-3-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物303b)的合成

[1673] 

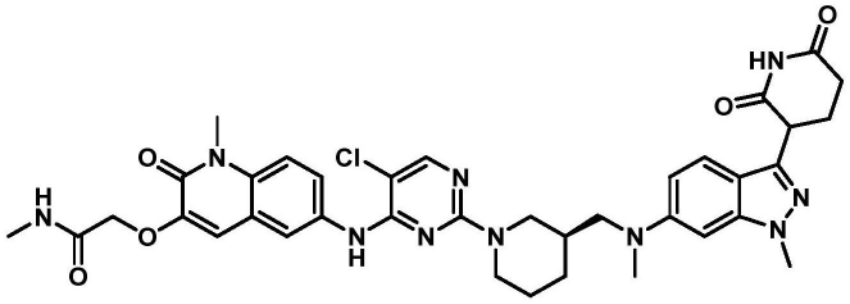
[1674] 2-((6-((5-氯-2-((((3R)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-3-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1675] 以与2-((6-((5-氯-2-((((3S)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-3-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(参见例如,实例52)类似的方式制备呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-((((3R)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-3-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.075g)。

[1676] LC-MS(ESI):m/z=727.52[M+H]$^+$。

[1677] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.86(s,1H),8.75(s,1H),8.28(s,1H),7.95-7.78(m,4H),7.36-6.87(m,6H),4.52(s,2H),4.32-4.29(m,1H),4.14-3.99(m,3H),3.66-3.49(m,3H),3.18-3.03(m,5H),2.66-2.51(m,5H),2.32-2.07(m,3H),1.75-1.49(m,4H)。

[1678] 实例54.2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)(甲基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物312a)的合成

[1679] 

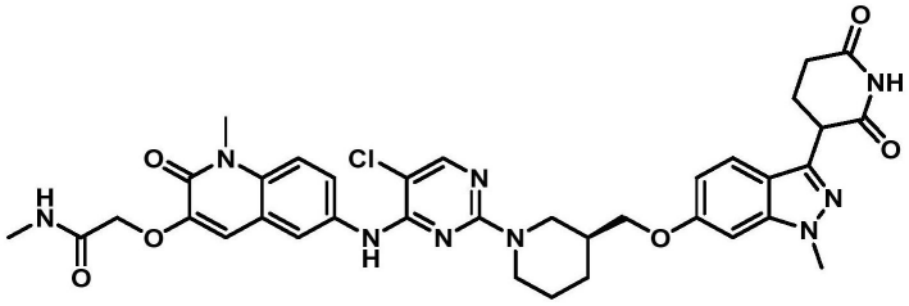
[1680] 2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)(甲基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1681] 以与2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)(甲基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(参见例如,实例45)类似的方式制备呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)(甲基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.025g)。

[1682] LC-MS(ESI):m/z=741.49$[M+H]^+$。

[1683] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.9(s,1H),8.79(s,1H),8.02(s,1H),7.93(d,J=4.40Hz,1H),7.85(s,1H),7.77(d,J=9.20Hz,1H),7.34(s,2H),7.13(s,1H),6.60(s,1H),6.43(s,1H),4.52(s,1H),4.42(d,J=11.60Hz,1H),4.32(d,J=12.40Hz,1H),4.22-4.18(m,1H),3.78(s,3H),3.57(s,1H),3.26(br,2H),2.96-2.86(m,5H),2.66-2.64(m,5H),2.27-2.23(m,1H)2.17-2.12(m,1H),1.89(s,1H),1.70-1.67(m,4H),1.29-1.24(m,3H)。

[1684] 实例55.2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物302a)的合成

[1685] 

[1686] 叔丁基(S)-3-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1687] 向叔丁基(S)-3-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.94g,4.36mmol)和3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.31g,2.61mmol)在1,4-二噁烷(18.8mL)中的搅拌溶液中添加叔丁醇钾(0.59g,5.23mmol)。将反应用氮气脱气10分钟。将tBuBrettPhos Pd G3(0.19g,0.21mmol)添加至反应中,并将反应混合物搅拌至室温,持续16小时。将反应用冷水淬灭并萃取至乙酸乙酯中。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,以获得粗产物。将

粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,100-200,石油醚中的15％乙酸乙酯)纯化,以得到呈棕色固体的叔丁基(S)-3-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.60g)。

[1688] LC-MS(ESI):m/z＝635.57$[M+H]^+$。

[1689] 叔丁基(3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1690] 向叔丁基(S)-3-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.6g,0.95mmol)在THF(24mL)中的搅拌溶液中添加氢氧化钯碳,10％ Pd(0.6g,w/w)。将反应混合物置于氢气气氛(气球压力)下并在室温搅拌4小时。将反应混合物通过celite垫过滤,并将celite用THF洗涤。将滤液浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,100-200,石油醚中的30％乙酸乙酯)纯化,以得到呈黄色粘性固体的叔丁基(3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.15g)。

[1691] LC-MS(ESI):m/z＝457.51$[M+H]^+$。

[1692] 3-(1-甲基-6-(((S)-哌啶-3-基)甲氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1693] 在0℃在氮气气氛下,向叔丁基(3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.15g,0.33mmol)在DCM(1.5mL)中的搅拌溶液中添加1,4-二噁烷中的4M HCl(0.75mL)。将反应伴随搅拌,经5小时加温至室温。将反应混合物在减压下浓缩,以获得粗产物。将粗产物与二乙醚、随后正戊烷一起研磨,以得到呈白色固体的3-(1-甲基-6-(((S)-哌啶-3-基)甲氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.11g)。

[1694] LC-MS(ESI):m/z＝357.42$[M+H]^+$。

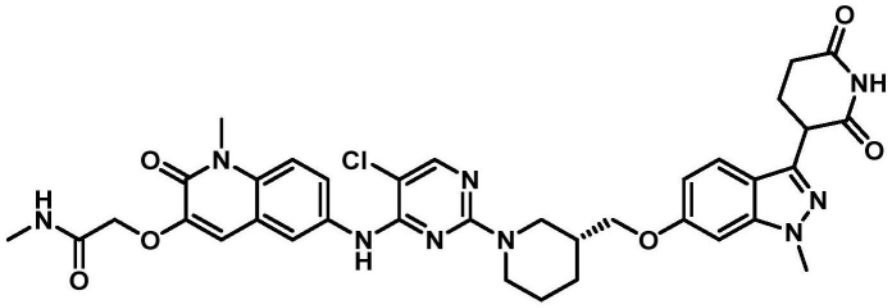
[1695] 2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1696] 在氮气气氛下,向3-(1-甲基-6-(((S)-哌啶-3-基)甲氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.11g,0.27mmol)在DMSO(3.3mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.25mL,1.40mmol)。将反应搅拌10分钟。添加2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.08g,0.20mmol),并将反应加热至120℃持续5小时。将反应混合物用冷水淬灭。将所得固体过滤并用冷水和石油醚洗涤,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.030g)。

[1697] LC-MS(ESI):m/z＝728.47$[M+H]^+$。

[1698] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.86(s,1H),8.83(s,1H),8.05(s,1H),7.91(s,1H),7.84(s,1H),7.80-7.78(d,J＝8.4Hz,1H),7.44-7.42(d,J＝9.2Hz,2H),7.11(s,1H),7.02(s,1H),6.54(br s,1H),4.59(s,1H),4.46-4.27(m,4H),3.95-3.89(m,5H),3.60(s,3H),3.00-2.85(m,2H),2.67-2.62(m,5H),2.33-2.29(m,1H),2.19-2.15(m,1H),1.99(m,1H),1.91-1.89(m,1H),1.75-1.72(m,1H),1.49-1.37(m,2H)。

[1699] 实例56.2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物302b)的合成

[1700] 

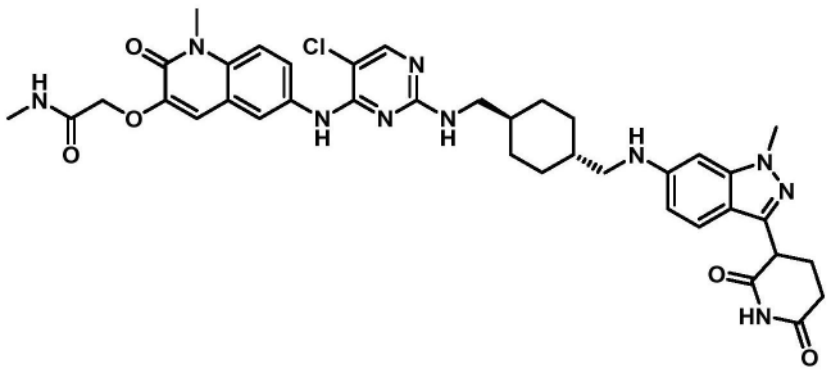
[1701] 2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1702] 以与2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(参见例如,实例55)类似的方式制备呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.013g)。

[1703] LC-MS(ESI):m/z=726.42[M-H]$^-$。

[1704] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.86(s,1H),8.84(s,1H),8.05(s,1H),7.91-7.80(m,3H),7.43(d,J=9.20Hz,2H),7.12(s,1H),7.02(s,1H),6.60-6.54(m,1H),4.46-4.28(m,5H),4.00-3.80(m,5H),3.61(s,3H),2.97-2.86(m,2H),2.63-2.64(m,5H),2.33-2.31(m,1H),2.19-2.17(m,1H),1.98-1.89(m,1H),1.75-1.72(m,1H),1.41-1.43(m,1H),1.49-1.46(m,2H)。

[1705] 实例57.2-((6-((5-氯-2-((((1r,4r)-4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物293b)的合成

[1706] 

[1707] 2-((6-((5-氯-2-((((1r,4r)-4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

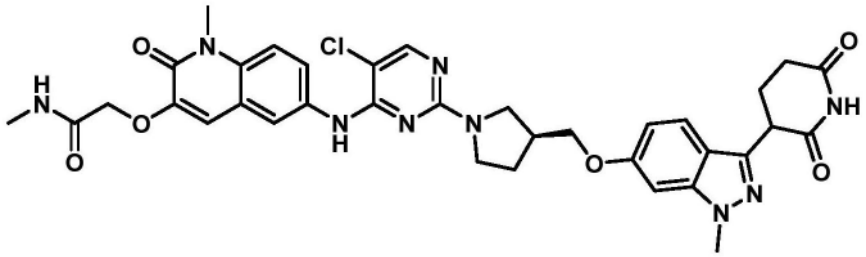
[1708] 以与2-((6-((5-氯-2-((((1s,4s)-4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-

吲唑-6-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(参见例如,实例38)类似的方式制备呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-((((1r,4r)-4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.027g)。

[1709] LC-MS(ESI):m/z=753.48[M-H]⁻。

[1710] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.79(s,1H),8.67(bs,1H),8.32(s,1H),8.02-7.94(m,3H),7.83-7.81(d,J=9.2Hz,1H),7.44-7.42(d,J=9.2Hz,1H),7.3-7.09(m,3H),6.54-6.52(d,J=8.4Hz,1H),6.27(s,1H),5.87(s,1H),4.55(s,2H),4.18-4.14(m,1H),3.79(s,3H),3.66(s,3H),3.04(s,2H),2.89(s,2H),2.67-2.66(d,J=4.8Hz,3H),2.59-2.54(t,J=10.8Hz,2H),2.32-2.12(m,2H),1.85(bs,2H),1.75(s,3H),1.53(bs,2H),1.11(s,1H),0.99-0.89(m,4H)。

[1711] 实例58.2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物313a)的合成

[1712] 

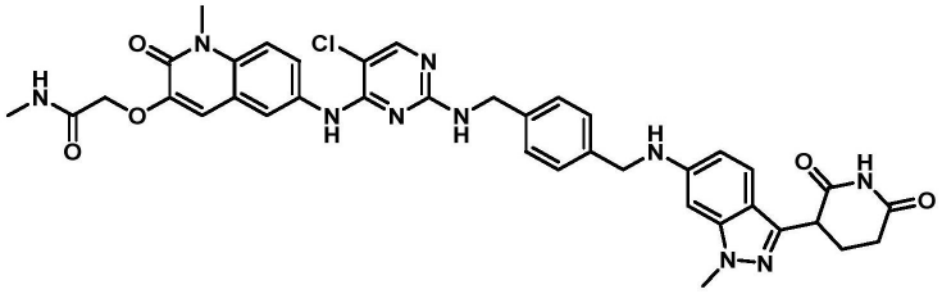
[1713] 2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1714] 以与2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(参见例如,实例55)类似的方式制备呈灰色固体的2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.045g)。

[1715] LC-MS(ESI):m/z=712.47[M-H]⁻。

[1716] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.90(s,1H),8.77(s,1H),8.96(d,J=2.0Hz,1H),8.05(s,1H),7.93(br s,1H),7.88(d,J=8.40Hz,1H),7.55(d,J=8.80Hz,1H),7.46(d,J=8.80Hz,1H),7.15(s,1H)7.10(d,J=1.60Hz,1H),6.75(d,J=8.00Hz,1H),4.31(s,2H),4.29-4.27(m,1H),4.10(s,2H),3.91(s,3H),3.67-3.63(m,4H),3.50-3.49(m,2H),2.80-2.79(m,1H),2.64-2.61(m,4H),2.32(s,1H),2.18-2.17(m,2H),1.90-1.89(m,1H),1.26-1.24(m,2H)。

[1717] 实例59.2-((6-((5-氯-2-((4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)苄基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物315)的合成

[1718] 

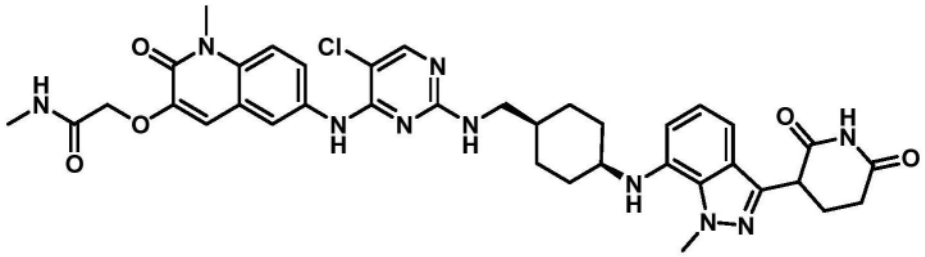
[1719] 2-((6-((5-氯-2-((4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)苄基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1720] 以与2-((6-((5-氯-2-((((1r,4r)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(参见例如,实例31)类似的方式制备呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-((4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)甲基)苄基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.043g)。

[1721] LC-MS(ESI):m/z=747.51[M-H]$^-$。

[1722] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.79(s,1H),8.68(s,1H),8.22(s,2H),7.97-7.92(m,2H),7.74-6.62(m,8H),6.56(d,J=8.00Hz,1H),6.47(t,J=5.60Hz,1H),6.30(br s,1H),4.51(s,2H),4.39(s,2H),4.29(d,J=5.20Hz,2H),4.16-4.13(m,1H),3.60(br,6H),2.66(d,J=4.80Hz,3H),2.57-2.55(m,2H),2.20-2.07(m,2H)。

[1723] 实例60.2-((6-((5-氯-2-((((1s,4s)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物304a)的合成

[1724] 

[1725] 2-((6-((5-氯-2-((((1s,4s)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

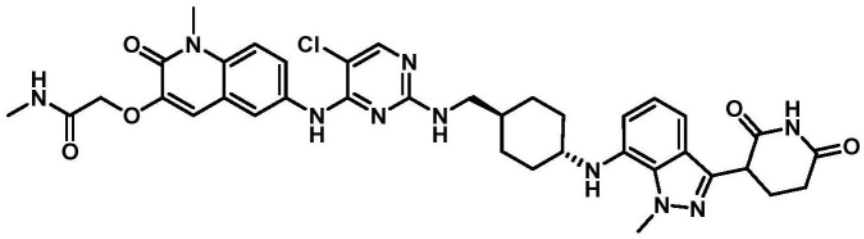
[1726] 以与2-((6-((5-氯-2-((((1s,4s)-4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(参见例如,实例44)类似的方式制备呈白色固体的2-((6-((5-氯-2-((((1s,4s)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.011g)。

[1727] LC-MS(ESI):m/z=739.46[M-H]$^-$。

[1728] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.76(s,1H),8.48(s,1H),8.28(s,1H),7.91(s,1H),

7.64(s,1H),7.56(s,1H),7.01-6.87(m,3H),6.41-6.33(m,3H),5.47(s,1H),3.65-3.63(m,1H),3.51(s,2H),3.34(s,2H),3.22(s,3H),3.001(s,2H),2.07-2.009(m,3H),1.76-1.73(t,J＝13.6Hz,2H)。

[1729] 实例61.2-((6-((5-氯-2-((((1r,4r)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)环已基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物304b)的合成

[1730] 

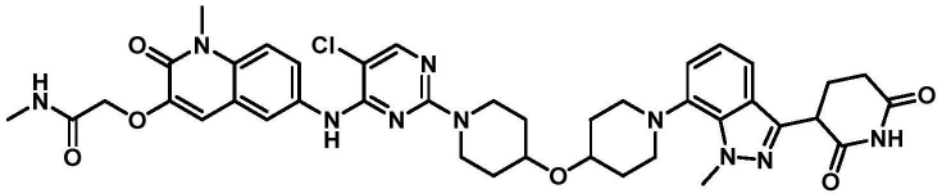
[1731] 2-((6-((5-氯-2-((((1r,4r)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)环已基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1732] 以与2-((6-((5-氯-2-((((1s,4s)-4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)环已基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(参见例如,实例44)类似的方式制备呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-((((1r,4r)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)环已基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.006g)。

[1733] LC-MS(ESI):m/z＝741.40$[M+H]^+$。

[1734] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.84(s,1H),8.70-8.48(m,4H),8.04-7.83(m,4H),7.45-7.43(d,J＝9.2Hz,1H),7.19-6.84(m,4H),6.47(bs,1H),4.84(s,1H),4.56(s,2H),4.26-4.20(m,4H),3.67(s,3H),3.10(s,3H),2.66-2.60(m,5H),2.28-2.26(m,1H),2.15-2.06(m,4H),1.76(br s,2H),1.58(m,2H),1.23(s,5H),1.05(m,1H)。

[1735] 实例62.2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物316)的合成

[1736] 

[1737] 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

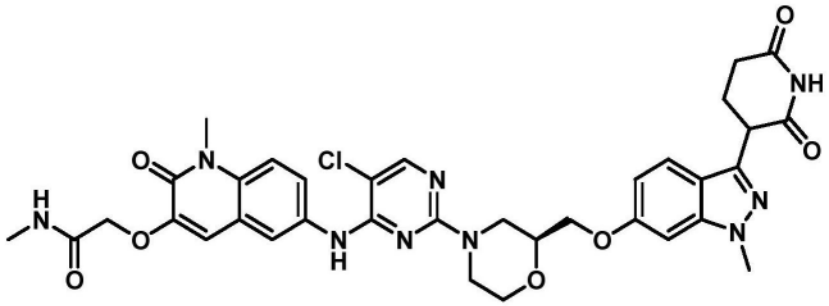
[1738] 以与2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(参见例如,实例21)类似的方式制备呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-

2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.115g)。

[1739] LC-MS(ESI):m/z=795.55[M-H]$^-$。

[1740] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.89(s,1H),8.84(s,1H),8.05(s,1H),7.96-7.93(m,2H),7.74(dd,J=2.40Hz,9.00Hz,1H),7.48(d,J=9.2Hz,1H),7.37-7.35(m,1H),7.10(s,1H),7.01-6.98(m,2H),4.59(s,2H),4.34-4.31(m,1H),4.24(s,3H),4.10-4.07(m,2H),3.75-3.67(m,5H),3.23(br s,4H),2.74-2.57(m,7H),2.34-2.28(m,1H),2.18-2.07(m,1H),2.25-1.87(m,1H),1.86-1.88-1.84(m,3H),1.69-1.66(br s,2H),1.48-1.43(m,2H)。

[1741] 实例63.2-((6-((5-氯-2-((2S)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)甲基)吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物317a)的合成

[1742] 

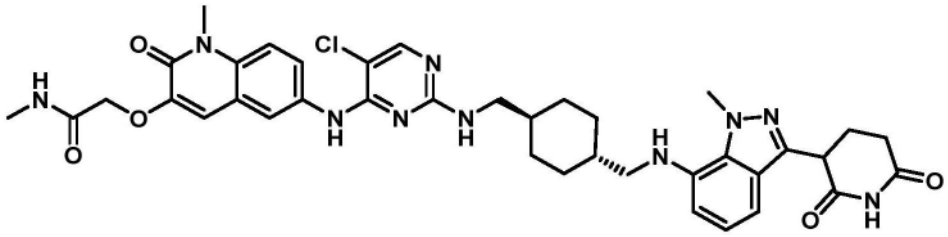
[1743] 2-((6-((5-氯-2-((2S)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)甲基)吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1744] 以与2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(参见例如,实例55)类似的方式制备呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-((2S)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)甲基)吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.003g)。

[1745] LC-MS(ESI):m/z=730.45[M+H]$^+$。

[1746] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.9(s,1H),8.94(s,1H),8.45(s,2H),8.10(s,1H),7.89(m,2H),7.76-7.75(d,1H J=4),7.53-7.51(d,1H,J=8),7.46-7.44(d,1H,J=8),7.16(s,1H),7.09(s,1H),6.67-6.66(d,1H,J=4),4.49(s,2H),4.31-4.28(m,2H),4.13-4.12(d,1H,J=4),3.98-3.35(d,1H,J=12),3.84(s,3H),3.60-3.54(m,1H),3.50(s,4H),3.04-2.98(t,1H,J=24),2.91-2.85(t,1H,J=24),2.67-2.63(m,5H),2.37-2.34(m,1H),2.23-2.18(m,1H),1.23(s,2H)。

[1747] 实例64.2-((6-((5-氯-2-((((1r,4r)-4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物297b)的合成

[1748] 

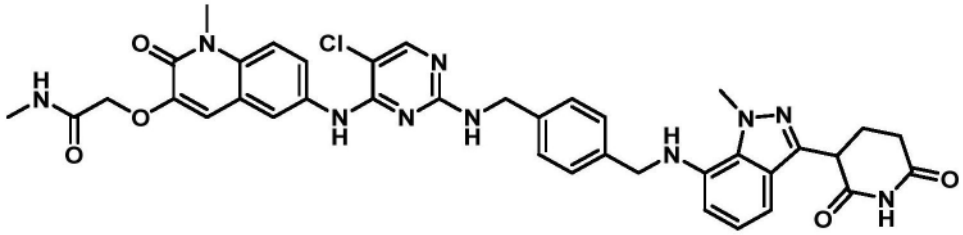
[1749] 2-((6-((5-氯-2-((((1r,4r)-4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1750] 以与2-((6-((5-氯-2-((((1s,4s)-4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(参见例如,实例44)类似的方式制备呈棕色固体的2-((6-((5-氯-2-((((1r,4r)-4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.035g)。

[1751] LC-MS(ESI):m/z=753.52[M-H]$^-$。

[1752] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.79(s,1H),8.68(bs,1H),8.43(s,1H),8.03-7.94(m,3H),7.83-7.81(m,1H),7.44-7.42(d,J=9.2Hz,1H),7.1-6.8(m,4H),6.40-6.38(d,J=7.2Hz,1H),5.32(s,1H),4.55(s,2H),4.26-4.22(m,4H),3.32(s,3H),2.65-2.45(m,4H),2.30-2.27(m,6H),2.25-2.11(m,2H),1.89(bs,2H),1.76(bs,2H),1.63(bs,1H),1.52(bs,1H),0.95-0.91(m,5H)。

[1753] 实例65.2-((6-((5-氯-2-((4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)苄基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物318)的合成

[1754] 

[1755] 2-((6-((5-氯-2-((4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)苄基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

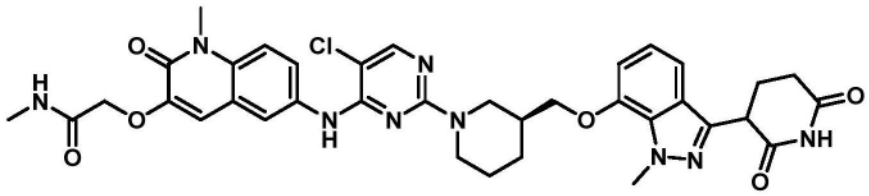
[1756] 以与2-((6-((5-氯-2-((((1r,4r)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(参见例如,实例31)类似的方式制备呈浅棕色固体的2-((6-((5-氯-2-((4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)苄基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.017g)。

[1757] LC-MS(ESI):m/z=747.34[M-H]$^-$。

[1758] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.84(s,1H),8.68(s,1H),7.97-792(m,2H),7.80-

7.05(m,7H),7.03-6.55(m,2H),6.26(br s,1H),6.05-6.03(m,1H),4.51-4.22(m,10H),3.62(br s,3H),2.67-2.51(m,5H),2.33-2.12(m,2H),2.14-2.12(m,2H)。

[1759] 实例66.2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物301a)的合成

[1760] 

[1761] 3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-醇的制备

[1762] 向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.0g,1.99mmol)在二噁烷:水(25mL:5mL)中的搅拌溶液中添加氢氧化钾(0.78g,13.98mmol)。将反应用氩气脱气5分钟。添加叔丁基xphos(0.17g,0.40mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.18g,0.20mmol),并将反应用氩气吹扫5分钟。将反应在100℃加热18小时。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释并通过celite垫过滤。将滤液在真空下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过快速色谱法(230-400硅胶;石油醚中的30%-11% EtOAc)纯化,以得到呈浅绿色半固体的3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-醇(0.37g)。

[1763] LC-MS(ESI):m/z=438.43$[M+H]^+$。

[1764] 叔丁基(S)-3-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1765] 向叔丁基(S)-3-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸酯(1.0g,4.64mmol)在DCM(20mL)中的搅拌溶液中添加TEA(1.91mL,13.93mmol)。将反应搅拌10分钟后,将反应冷却至0℃并置于氮气气氛下。添加甲磺酰氯(0.4mL,5.57mmol),并将反应伴随搅拌,经2小时加温至室温。将反应混合物用饱和碳酸氢铵溶液(20mL)淬灭并用DCM(100mL)稀释。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下干燥,以得到呈浅黄色半固体的叔丁基(S)-3-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.54g)。

[1766] LC-MS(ESI):m/z=296.32$[M+H]^+$。

[1767] 叔丁基(S)-3-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1768] 向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-醇(0.50g,1.14mmol)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加叔丁基(S)-3-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.67g,2.29mmol)和碳酸铯(1.12g,3.43mmol)。将反应在100℃加热18小时。将反应混合物用冰冷水(100mL)淬灭并萃取至乙酸乙酯(200mL x 3)中。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并干燥,以获得呈浅绿色半固体的叔丁基(S)-3-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.33g)。LC-MS(ESI):m/z=635.66$[M+H]^+$。

[1769] 叔丁基(3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1770] 向叔丁基(S)-3-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.28g,0.44mmol)在THF(5.7mL)中的搅拌溶液中添加DMF(0.9mL)

和AcOH(0.03mL,0.44mmol)。然后将20% $Pd(OH)_2/C$(0.25g,1.76mmol)添加至反应中。将反应置于氢气气氛(15psi)下并在室温搅拌18小时。将反应混合物用DCM(200mL)稀释并通过celite垫过滤。将滤液在真空下浓缩,以获得呈浅棕色半固体的叔丁基(3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.20g)。

[1771] LC-MS(ESI):m/z=457.24$[M+H]^+$。

[1772] 3-(1-甲基-7-(((S)-哌啶-3-基)甲氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

在0℃,向叔丁基(3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.20g,0.43mmol)在DCM(2.0mL)中的搅拌溶液中添加TFA(1.60mL)。将反应经1小时加温至室温。将反应混合物在真空下浓缩,以获得呈浅棕色半固体的3-(1-甲基-7-(((S)-哌啶-3-基)甲氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(TFA盐)(0.33g)。

[1773] LC-MS(ESI):m/z=357.39$[M+H]^+$。

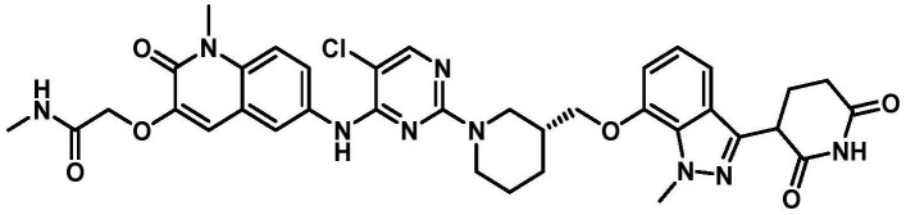
[1774] 2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1775] 向3-(1-甲基-7-(((S)-哌啶-3-基)甲氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.17g,0.47mmol)在DMSO(2.55mL)中的搅拌溶液中添加2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.09g,0.23mmol)和DIPEA(0.83mL,4.77mmol)。将反应在100℃搅拌6小时。将反应混合物用冰冷水(20mL)淬灭。将沉淀物过滤并在真空下干燥,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.075g)。

[1776] LC-MS(ESI):m/z=728.45$[M+H]^+$。

[1777] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):10.86(s,1H),8.86(s,1H),8.05(s,1H),7.92-7.88(m,2H),7.78-7.75(m,1H),7.37(br s,1H),7.23-7.21(m,1H),7.09(d,J=7.60Hz,1H),6.98-6.94(m,1H),6.80(d,J=7.60Hz,1H),4.68-4.47(m,1H),4.41-4.29(m,4H),4.02(d,J=5.60Hz,4H),3.53-3.51(m,3H),3.01-2.91(m,2H),2.66(d,J=4.80Hz,6H),2.39-2.34(m,1H),2.21-2.18(m,1H),2.08-2.01(m,1H),1.95-1.94(m,1H),1.76-1.75(m,1H),1.48-1.46(m,2H)。

[1778] 实例67.2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物301b)的合成

[1779] 

[1780] 2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-

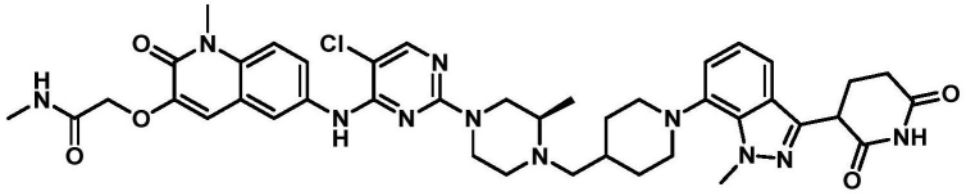
N-甲基乙酰胺的制备

[1781] 以与2-((6-((5-氯-2-((3S)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(参见例如,实例66)类似的方式制备呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.095g)。

[1782] LC-MS(ESI):m/z=728.45$[M+H]^+$。

[1783] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.87(s,1H),8.85(s,1H),8.05(s,1H),7.91-7.87(m,2H),7.78-7.74(m,1H),7.37(br s,1H),7.21(dd,J=2.80,8.20Hz,1H),7.09(d,J=7.60Hz,1H),6.97-6.93(m,1H),6.79(d,J=7.20Hz,1H),4.71-4.61(m,1H),4.47-4.30(m,4H),4.28-4.01(m,4H),3.81-3.78(m,1H),3.51-3.48(m,2H),2.96-2.91(m,2H),2.66(d,J=4.80Hz,5H),2.32-2.31(m,1H),2.21-2.19(m,1H),2.07-2.06(m,2H),1.77-1.74(m,2H),1.50(d,J=9.20Hz,2H)。

[1784] 实例68.2-((6-((5-氯-2-((3R)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物308a)的合成

[1785] 

[1786] 叔丁基(R)-4-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸酯的制备

[1787] 向苄基哌嗪-1-甲酸酯(8.8g,36.0mmol)、叔丁基4-甲酰基哌啶-1-甲酸酯(6.0g,30.0mmol)和$NaBH(OAc)_3$(9.4g,45.0mmol)在DCM(120mL)中的溶液中添加乙酸(1.8mL,30.0mmol)。将反应在室温搅拌10小时。将反应混合物用冷水(200mL)淬灭并萃取至DCM(3x200mL)中。将合并的有机层用盐水溶液(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下干燥,以得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2;在石油醚中的40% EtOAc)纯化,以得到呈无色液体的叔丁基(R)-4-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸酯(6.1g)。

[1788] LC-MS(ESI):m/z=432.35$[M+H]^+$。

[1789] 叔丁基(R)-3-甲基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[1790] 向叔丁基(R)-4-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸酯(6.0g,13.9mmol)在THF(180mL)中的搅拌溶液中添加20% $Pd(OH)_2$(3.0g,50%,w/w)。将反应置于氢气气氛(60psi)下并在室温搅拌16小时。将反应混合物通过celite床过滤并浓缩,以获得粗产物。将粗产物用正戊烷洗涤并干燥,以得到呈无色液体的叔丁基(R)-3-甲基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸酯(3.8g)。

[1791] LC-MS(ESI):m/z=298.24$[M+H]^+$。

[1792] 叔丁基(R)-4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸酯的制备

[1793] 向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.2g,2.40mmol)和叔丁基(R)-3-甲基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸酯(0.85g,2.88mmol)在1,4-二噁烷(24mL)中的搅拌溶液中添加碳酸铯(2.34g,7.20mmol)。将反应用氩气脱气10分钟,添加Pd-PEPPSI-iHeptCl(0.11g,0.12mmol),并将反应在100℃加热12小时。将反应混合物通过celite床过滤并浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(通过使用230-400目硅胶,石油醚中的30%乙酸乙酯)纯化,以得到呈浅黄色半固体的叔丁基(R)-4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸酯(1.0g)。

[1794] LC-MS(ESI):m/z=717.64$[M+H]^+$。

[1795] 叔丁基(3R)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸酯的制备

[1796] 向叔丁基(R)-4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸酯(1.0g,1.39mmol)在THF(20mL)中的搅拌溶液中添加20% $Pd(OH)_2$(100%w/w,1.0g)。将反应置于氢气气氛(60psi)下并在室温搅拌6小时。将反应混合物通过celite床过滤并浓缩,以获得呈浅棕色半固体的叔丁基(3R)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸酯(0.75g)。

[1797] LC-MS(ESI):m/z=539.37$[M+H]^+$。

[1798] 3-(1-甲基-7-(4-(((R)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1799] 向叔丁基(3R)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸酯(0.70g,1.3mmol)在DCM(14mL)中的搅拌溶液中添加TFA(2.1mL)。将反应在室温搅拌3小时。将反应混合物浓缩,以获得粗产物。将反应混合物浓缩并与石油醚共蒸馏,以获得呈棕色固体的3-(1-甲基-7-(4-(((R)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.60g)。

[1800] LC-MS(ESI):m/z=439.57$[M+H]^+$。

[1801] 2-((6-((5-氯-2-((3R)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

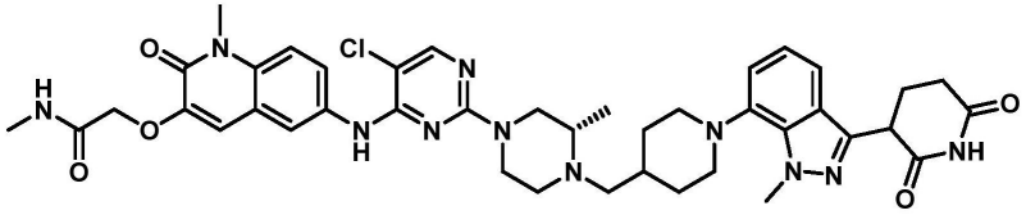
[1802] 向3-(1-甲基-7-(4-(((R)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.30g,0.68mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.11g,0.27mmol)在DMSO(6mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(1.1mL,6.8mmol)。将反应在100℃搅拌12小时。将反应冷却至室温并将溶剂使用离心蒸发器除去,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-((3R)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(70mg)。

[1803] LC-MS(ESI):m/z=808.50$[M-H]^-$。

[1804] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.87(s,1H),8.86(s,1H),8.05(s,1H),7.95(d,J=

2.40Hz,2H),7.74(dd,J＝2.00,9.00Hz,1H),7.48(d,J＝9.20Hz,1H),7.37-7.35(m,1H),7.14(s,1H),7.01-6.99(m,2H),4.57(s,2H),4.33(q,J＝5.20Hz,1H),4.24(s,3H),4.03(d,J＝11.60Hz,2H),3.68(s,3H),3.24(br,2H),3.0-2.80(m,2H),2.61-2.59(m,6H),2.51(s,2H),2.33-2.32(m,1H),2.16-2.14(m,2H),2.10-1.90(m,2H),1.88-1.53(m,3H),1.50-1.22(m,2H),1.01(d,J＝6.00Hz,3H)。

[1805] 实例69.2-((6-((5-氯-2-((3S)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物308b)的合成

[1806] 

[1807] 叔丁基(S)-4-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸酯的制备

[1808] 在0℃,向叔丁基(S)-3-甲基哌嗪-1-甲酸酯(10g,49.93mmol)在DCM(200mL)中的搅拌溶液中添加乙酸(2.99mL,49.93mmol)和苄基4-甲酰基哌啶-1-甲酸酯(6.17g,24.96mmol)。搅拌5小时后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(26.45g,124.82mmol)。将反应经16小时加温至室温。将反应混合物用冰冷的饱和氯化铵溶液(200mL)淬灭并萃取至DCM(400mL×3)中。将分离的有机层用盐水溶液(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩,以获得呈淡黄色半固体的粗产物叔丁基(S)-4-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸酯(8.0g)。

[1809] LC-MS(ESI):m/z＝432.54$[M+H]^+$。

[1810] 叔丁基(S)-3-甲基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[1811] 向叔丁基(S)-4-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸酯(8.0g,18.53mmol)在THF(120mL)中的搅拌溶液中添加20％ $Pd(OH)_2/C$(4.0g,50％w/w)。将反应在氢气气氛(80psi)下在室温搅拌16小时。将反应混合物用DCM(100mL)稀释并通过celite垫过滤。将celite用DCM中的30％ THF(300mL)洗涤并将收集的滤液在真空下浓缩,以获得粗产物。将粗产物用正戊烷(30mL)洗涤并在真空下干燥,以获得呈浅棕色固体的叔丁基(S)-3-甲基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸酯(6.0g)。

[1812] LC-MS(ESI):m/z＝297.24$[M+H]^+$。

[1813] 叔丁基(S)-4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸酯的制备

[1814] 向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.50g,2.99mmol)在二噁烷(7.5mL)和DMF(1.5mL)中的搅拌溶液中添加叔丁基(S)-3-甲基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸酯(2.67g,8.99mmol)和碳酸铯(2.93g,8.99mmol)。将反应用氩气脱气5分钟并添加Pd-PEPPSI-iHeptCl(0.14g,0.15mmol)。将反应在100℃加热16小时。将反应混合物用DCM(50mL)稀释,并且通过celite垫过滤并用THF:DCM(30％)(300mL)洗涤。将收集的滤液在真空下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过快速色谱法(230-400硅胶;石油醚中的30％-27％

EtOAc)纯化,以得到呈浅棕色半固体的叔丁基(S)-4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸酯(0.80g)。

[1815] LC-MS(ESI):m/z=717.79[M+H]$^+$。

[1816] 叔丁基(3S)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸酯的制备

[1817] 向叔丁基(S)-4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸酯(0.71g,1.00mmol)在THF(100mL)中的搅拌溶液中添加20% $Pd(OH)_2/C$(0.71g)。将反应置于氢气气氛(80psi)下并在室温搅拌16小时。将反应混合物用DCM(100mL)稀释并通过celite床过滤。将celite用DCM中的30% THF(300mL)洗涤,并将收集的滤液在真空下浓缩,以获得呈淡黄色半固体的叔丁基(3S)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸酯(0.65g)。

[1818] LC-MS(ESI):m/z=539.41[M+H]$^+$。

[1819] 3-(1-甲基-7-(4-(((S)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1820] 向叔丁基(3S)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸酯(0.65g,1.20mmol)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加三氟乙酸(5.0mL)。将反应在室温搅拌2小时。将反应混合物在真空下浓缩,以得到呈浅棕色半固体的粗3-(1-甲基-7-(4-(((S)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.60g)。

[1821] LC-MS(ESI):m/z=439.57[M+H]$^+$。

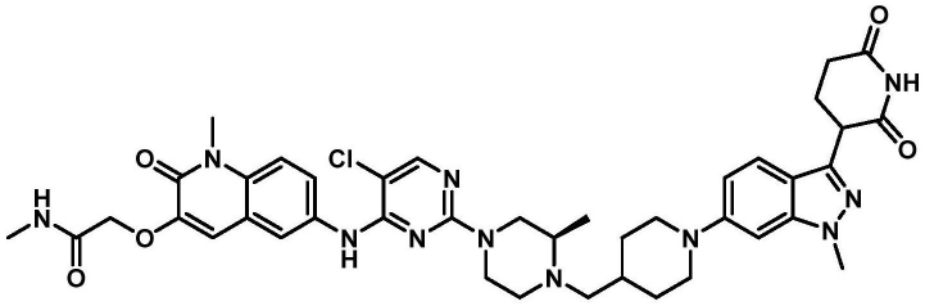
[1822] 2-((6-((5-氯-2-((3S)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1823] 向3-(1-甲基-7-(4-(((S)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.30g,0.68mmol)在DMSO(3.0mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(3.0mL)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.14g,0.34mmol)。将反应在100℃加热16小时。将反应冷却至室温并将溶剂使用离心蒸发器除去,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-((3S)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.075g)。

[1824] LC-MS(ESI):m/z=810.51[M+H]$^+$。

[1825] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.88(s,1H),8.86(s,1H),8.05(s,1H),7.95(d,J=2.40Hz,2H),7.74(dd,J=2.00Hz,9.20Hz,1H),7.48(d,J=8.80Hz,1H),7.37-7.35(m,1H),7.14(s,1H),7.03-7.00(m,2H),4.57(s,2H),4.35-4.31(m,1H),4.24(s,3H),4.03(d,J=11.60Hz,2H),3.68(s,3H),3.24-3.21(m,3H),2.98-2.90(m,1H),2.87-2.86(m,1H),2.67-2.64(m,8H),2.37-2.31(m,2H),2.19-2.17(m,2H),2.07-2.03(m,2H),1.85-1.65(m,2H),1.41-1.38(m,2H),1.01(d,J=6.00Hz,3H)。

[1826] 实例70.2-((6-((5-氯-2-((3R)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物309a)的合成

[1827] 

[1828] 叔丁基(R)-4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸酯的制备

[1829] 向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.5g,2.99mmol)在1,4-二噁烷(30mL)中的搅拌溶液中添加叔丁基(R)-3-甲基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸酯(3.5g,12.0mmol)。将反应用氩气喷射15分钟,然后添加叔丁醇钠(0.86g,8.97mmol)和BrettPhos Pd G3(0.13g,0.05mmol)。然后将反应在80℃加热16小时。将反应混合物用水淬灭并萃取至乙酸乙酯中。将合并的有机层用盐水溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,230-400,石油醚中的90%乙酸乙酯)纯化,以得到呈黄色胶状固体的叔丁基(R)-4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸酯(0.7g)。

[1830] LC-MS(ESI):m/z=717.79$[M+H]^+$。

[1831] 叔丁基(3R)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸酯的制备

[1832] 向叔丁基4-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(0.70g,0.97mmol)在THF(14mL)中的搅拌溶液中添加20% $Pd(OH)_2$碳(水分:50%湿)(0.68g,4.88mmol)。将反应置于室温的氢气气氛(60psi)下、并搅拌16小时。将反应混合物用DCM稀释并通过celite床过滤,并且将celite用DCM中的30% THF洗涤。将收集的滤液在真空下浓缩,以获得呈淡黄色胶状固体的粗叔丁基(3R)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸酯(0.4g)。

[1833] LC-MS(ESI):m/z=539.59$[M+H]^+$。

[1834] 3-(1-甲基-6-(4-(((R)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1835] 向叔丁基(3R)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸酯(0.40g,0.74mmol)在DCM(4mL)中的搅拌溶液中添加三氟乙酸(4mL)。将反应在室温搅拌2小时。将反应混合物在真空下浓缩,以获得呈浅黄色胶状固体的3-(1-甲基-6-(4-(((R)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.38g)。

[1836] LC-MS(ESI):m/z=439.53$[M+H]^+$。

[1837] 2-((6-((5-氯-2-((3R)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-

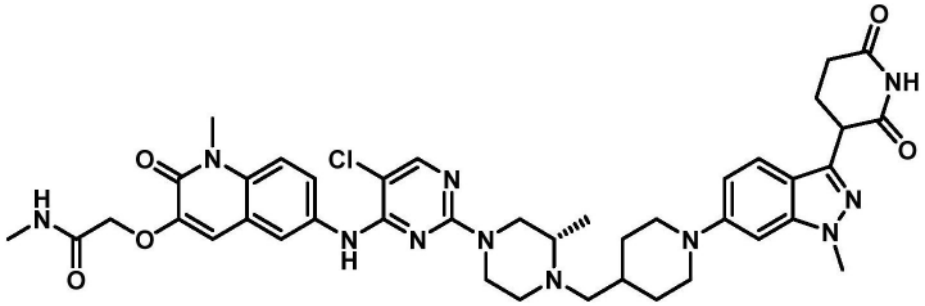
基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1838] 向3-(1-甲基-6-(4-(((R)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.4g,0.91mmol)在DMSO(4.0mL)中的搅拌溶液中添加2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.14g,0.36mmol)和DIPEA(1.31mL,7.30mmol)。将反应在100℃加热6小时。将反应冷却至室温并将溶剂使用离心蒸发器除去,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈淡棕色固体的2-((6-((5-氯-2-((3R)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.0305g)。

[1839] LC-MS(ESI):m/z=810.44$[M+H]^+$。

[1840] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.84(s,1H),8.86(s,1H),8.05(s,1H),7.94(s,2H),7.74(d,J=11.2Hz,1H),7.47(d,J=10.80Hz,2H),7.13(s,1H),6.90(d,J=9.20Hz,1H),6.82(s,1H),4.57(s,2H),4.26-4.03(m,1H),4.10-4.05(m,2H),4.00(s,3H),3.79(d,J=12.00Hz,2H),3.68(s,3H),3.32(s,1H),2.98-2.95(m,1H),2.88-2.75(m,1H),2.72-2.61(m,8H),2.36-0.00(m,1H),2.33-2.33(m,1H),2.18-2.01(m,1H),1.90(s,1H),2.01(s,1H),1.75-1.73(m,2H),1.27-1.23(m,3H),0.99-0.97(m,3H)。

[1841] 实例71.2-((6-((5-氯-2-((3S)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物309b)的合成

[1842] 

[1843] 2-((6-((5-氯-2-((3S)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

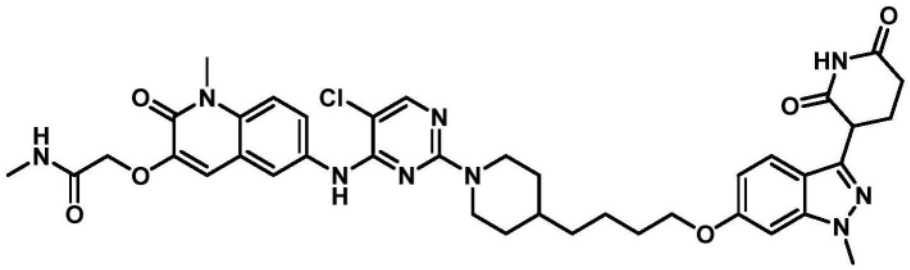
[1844] 以与2-((6-((5-氯-2-((3R)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(参见例如,实例70)类似的方式制备呈浅棕色固体的2-((6-((5-氯-2-((3S)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.140g)。

[1845] LC-MS(ESI):m/z=810.48$[M+H]^+$。

[1846] ^{1}H NMR数据(400MHz,DMSO-d_6):δ10.84(s,1H),8.87(s,1H),8.13(s,1H),7.94-7.94(m,2H),7.73(d,J=8.80Hz,1H),7.48(d,J=9.20Hz,2H),7.15(s,1H),6.90(d,J=

9.20Hz,1H),6.82(s,1H),4.57(s,2H),4.23-4.24(m,1H),4.01(br s,1H),3.88(s,3H),3.79-3.81(m,2H),3.68(s,3H),3.42-3.47(m,1H),2.99-2.92(m,2H),2.73-2.76(m,10H),2.27-2.28(m,2H),2.18-2.19(m,1H),2.13-2.15(m,1H),1.73-1.75(m,3H),1.22-1.24(m,3H),0.99-0.98(m,2H)。

[1847] 实例72.2-((6-((5-氯-2-(4-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丁基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物319)的合成

[1848] 

[1849] 3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-醇的制备

[1850] 向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(2.0g,4.00mmol)在1,4-二噁烷(10.0mL)和水(10.0mL)中的搅拌溶液中添加氢氧化钾(0.67g,12.0mmol)。将反应用氮气吹扫15分钟。添加叔丁基XPhos(0.19g,0.40mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.36g,0.40mmol),并将反应在100℃搅拌16小时。将反应混合物用水淬灭并萃取至乙酸乙酯中。将合并的有机层用盐水溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,60-120,石油醚中的35%乙酸乙酯)纯化,以得到呈黄色固体的3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-醇(0.55g)。

[1851] LC-MS(ESI):m/z=438.37$[M+H]^+$。

[1852] 叔丁基4-(4-((甲基磺酰基)氧基)丁基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1853] 在0℃,向叔丁基4-(4-羟基丁基)哌啶-1-甲酸酯(0.5g,1.94mmol)在DCM(20.0mL)中的搅拌溶液中添加TEA(0.42mL,2.91mmol)。添加甲磺酰氯(0.26g,2.33mmol),并将反应混合物伴随搅拌,经4小时加温至室温。将反应混合物用水淬灭并萃取至DCM中。将合并的有机层用盐水溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过使用二乙醚的研磨纯化,以得到呈黄色半固体的叔丁基4-(4-((甲基磺酰基)氧基)丁基)哌啶-1-甲酸酯(0.70g),将其不经进一步纯化用于下一反应。

[1854] 叔丁基4-(4-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丁基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1855] 在0℃,向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-醇(0.65g,1.48mmol)和叔丁基4-(4-((甲基磺酰基)氧基)丁基)哌啶-1-甲酸酯(0.59g,1.78mmol)在DMF(13.0mL)中的搅拌溶液中添加Cs_2CO_3(1.45g,4.46mmol)。将反应伴随搅拌经16小时加温至室温。将反应混合物用水淬灭并萃取至乙酸乙酯中。将合并的有机层用盐水溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,60-120目,石油醚中的20%乙酸乙酯)纯化,以得到呈黄色固体的叔丁基4-(4-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丁基)哌啶-1-甲酸酯(0.50g)。

[1856] LC-MS(ESI):m/z=677.72$[M+H]^+$。

[1857] 叔丁基4-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丁基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1858] 向叔丁基4-(4-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丁基)哌啶-1-甲酸酯(0.45g,0.66mmol)在THF(18mL)中的搅拌溶液中添加20％ $Pd(OH)_2$碳(水分:50％湿)(0.9g)。将反应置于氢气气氛(气球压力)下并在室温搅拌4小时。将反应混合物用EtOAc稀释并通过celite垫过滤。将celite用EtOAc中的30％ THF洗涤。将滤液在真空下浓缩,以得到呈灰白色固体的叔丁基4-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丁基)哌啶-1-甲酸酯(0.32g)。

[1859] LC-MS(ESI):m/z＝521.55$[M+Na]^+$。

[1860] 3-(1-甲基-6-(4-(哌啶-4-基)丁氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐的制备

[1861] 向叔丁基4-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丁基)哌啶-1-甲酸酯(0.32g,0.64mmol)在DCM(3.2mL)中的搅拌溶液中添加二噁烷中的4M HCl(1.60mL)。将反应在室温搅拌3小时。将反应混合物在真空下浓缩,以获得粗产物。将粗产物使用二乙醚研磨,以得到3-(1-甲基-6-(4-(哌啶-4-基)丁氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.27g)。

[1862] LC-MS(ESI):m/z＝399.48$[M+H]^+$。

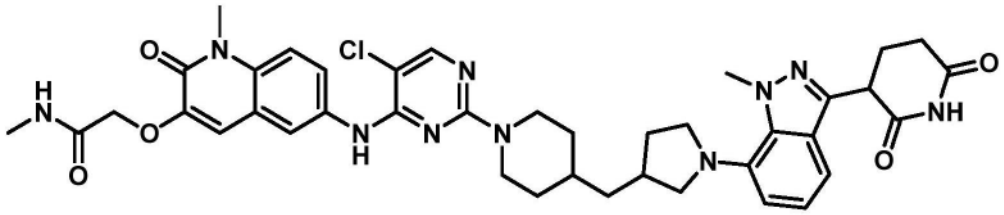
[1863] 2-((6-((5-氯-2-(4-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丁基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1864] 向3-(1-甲基-6-(4-(哌啶-4-基)丁氧基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.27g,0.62mmol)在DMSO(10.8mL)中的搅拌溶液中添加2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.15g,0.37mmol)和DIPEA(0.45mL,3.1mmol)。将反应加热至100℃持续5小时。将反应混合物倾倒入冰冷水中,并将所得沉淀物过滤,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-(4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)丁基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.052g)。

[1865] LC-MS(ESI):m/z＝768.43$[M-H]^-$。

[1866] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.85(s,1H),8.82(s,1H),8.03(s,1H),7.96-7.92(m,2H),7.76-7.73(m,1H),7.55-7.53(d,J＝8.8Hz,1H),7.48-7.46(d,J＝9.2Hz,1H),7.09(s,1H),7.038-7.034(d,J＝1.6Hz,1H),6.73-6.70(m,1H),4.51-4.47(m,4H),4.30-4.327(m,1H),4.06-4.03(t,J＝6.4Hz,2H),3.91(s,3H),3.32(s,3H),2.84-2.78(m,2H),2.67-2.55(m,5H),2.33-2.29(m,1H),2.18-2.14(m,1H),1.77-1.73(m,4H),1.52-1.50(m,3H),1.32-1.30(m,2H),1.05-1.03(m,2H)。

[1867] 实例73.2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物320)的合成

[1868] 

[1869] 叔丁基3-(吡啶-4-基甲基)吡咯烷-1-甲酸酯的制备

[1870] 将叔丁基3-亚甲基吡咯烷-1-甲酸酯(5.0g,27.3mmol)在THF(130mL)中的搅拌溶液用氮气脱气5分钟。添加THF中的9-BBN 0.5M(50.0mL,27.3mmol),并将所得混合物在65℃加热1小时。冷却至室温后,将[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.99g,1.36mmol)和磷酸钾(17.0g,81.9mmol)添加至THF中的溶液(10.0mL)中。将反应加热至60℃持续3小时。将反应混合物用水(40mL)淬灭并萃取至EtOAc(2x 130mL)中。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,100-200,石油醚中的80%-90%乙酸乙酯)纯化,以得到呈棕色粘性固体的叔丁基3-(吡啶-4-基甲基)吡咯烷-1-甲酸酯(4.0g)。

[1871] LC-MS(ESI):m/z=263.37$[M+H]^+$。

[1872] 叔丁基3-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷-1-甲酸酯的制备

[1873] 在惰性气氛下,向叔丁基3-(吡啶-4-基甲基)吡咯烷-1-甲酸酯(4.0g,15.0mmol)在乙酸(80.0mL)中的搅拌溶液中添加二氧化铂(0.38g,1.67mmol)。将反应置于氢气气氛(30psi)下并搅拌16小时(在室温)。将反应混合物通过celite垫过滤并用乙酸(10mL)洗涤。将滤液浓缩,以得到呈黄色胶状固体的叔丁基3-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷-1-甲酸酯(4.0g)。

[1874] LC-MS(ESI):m/z=269.39$[M+H]^+$。

[1875] 苄基4-((1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1876] 在0℃在氮气气氛下,向叔丁基3-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷-1-甲酸酯(4.0g,15.0mmol)在DCM(120mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(6.2mL,44.7mmol)和氯甲酸苄酯(3.2mL,22.4mmol)。将反应伴随搅拌,经4小时加温至室温。将反应混合物在减压下浓缩并与DCM(10mL)共蒸馏,以获得粗产物。将粗品通过与二乙醚(10mL)和正戊烷(10mL)一起研磨纯化,以得到呈灰白色固体的苄基4-((1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(4.5g)。

[1877] LC-MS(ESI):m/z=425.7$[M+Na]^+$。

[1878] 苄基4-(吡咯烷-3-基甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1879] 在0℃在氮气气氛下,向苄基4-((1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(4.0g,0.955mmol)在DCM(4.0mL)中的搅拌溶液中添加二噁烷中的4M HCl(2.0mL)。将反应伴随搅拌经3小时加温至室温。将反应混合物在减压下浓缩并与DCM(10mL)共蒸馏,以获得粗产物。将粗产物通过与二乙醚(10mL)和正戊烷(10mL)一起研磨纯化,以得到呈棕色固体的苄基4-(吡咯烷-3-基甲基)哌啶-1-甲酸酯(3.0g)。

[1880] LC-MS(ESI):m/z=303.38$[M+H]^+$。

[1881] 苄基4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1882] 将苄基4-(吡咯烷-3-基甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.6g,1.98mmol)、3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.79g,1.58mmol)、和叔丁醇钠(0.38g,3.96mmol)在1,4-二噁烷(18mL)中的溶液用氮气脱气15分钟。添加Pd-PEPPSI-IHeptCl(0.096g,0.09mmol),并将反应在70℃加热3小时。将反应用水(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(10mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,100-200,石油醚中的30%-40%乙酸乙酯)纯化,以得到呈灰色固体的苄基4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.31g)。

[1883] LC-MS(ESI):m/z=722.73$[M+H]^+$。

[1884] 3-(1-甲基-7-(3-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐的制备

[1885] 将苄基4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.30g,0.41mmol)在四氢呋喃(3mL)、乙酸乙酯(3mL)、和乙酸(0.6mL)中的搅拌溶液置于氮气气氛下。添加20%氢氧化钯碳(0.15g,50%w/w)。将反应置于氢气气氛(30psi)下并在室温搅拌24小时。将反应混合物通过celite垫过滤,并将celite用THF(10mL)洗涤。将滤液浓缩,以得到呈棕色固体的3-(1-甲基-7-(3-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.12g)。

[1886] LC-MS(ESI):m/z=410.49$[M+H]^+$。

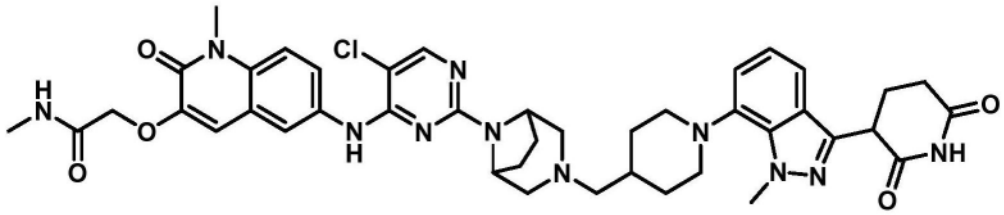
[1887] 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1888] 向2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.084g,0.20mmol)在DMSO(2.5mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.15mL,0.87mmol)。搅拌10分钟后,添加3-(1-甲基-7-(3-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.12g,0.29mmol)。将反应加热至120℃持续3小时。将反应混合物用冷水(5mL)淬灭。将所得沉淀物过滤并用戊烷(10mL)洗涤,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.024g)。

[1889] LC-MS(ESI):m/z=781.51$[M+H]^+$。

[1890] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.9(s,1H),8.81(s,1H),8.03(s,1H),7.95-7.93(m,2H),7.75(dd,J=2.00,9.20Hz,1H),7.47(d,J=9.20Hz,1H),7.33(d,J=7.60Hz,1H),7.09(s,1H),7.03-6.97(m,2H),6.71(s,1H),4.51-4.49(m,4H),4.48-4.34(d,1H),4.33-4.30(m,1H),4.18(s,3H),3.67(s,3H),3.24-3.07(m,3H),2.85-2.61(m,9H),2.32(br s,1H),2.18-2.15(m,2H),1.75-1.73(m,2H),1.59-1.54(m,2H),1.42-1.40(m,2H),1.05-1.01(m,2H)。

[1891] 实例74.2-((6-((5-氯-2-(3-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物325)的合成

[1892] 

[1893] 叔丁基3-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯的制备

[1894] 向叔丁基3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(3.00g,14.1mmol)和苄基4-甲酰基哌啶-1-甲酸酯(4.20g,17.0mmol)在DCM(30mL)中的搅拌溶液中添加乙酸(0.82mL,14.1mmol)。搅拌1小时后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(6.00g,28.3mmol)。将反应在室温搅拌16小时。将反应混合物用氯化铵溶液(70mL)淬灭并用DCM(2x 80mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩,以获得呈浅黄色液体的叔丁基3-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(5.81g)。

[1895] LC-MS(ESI):m/z=444.55$[M+H]^+$。

[1896] 叔丁基3-(哌啶-4-基甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯的制备

[1897] 向叔丁基3-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(3.00g,6.76mmol)在THF(120mL)中的溶液中添加20% $Pd(OH)_2/C$(1.80g,60%w/w)。将反应置于氢气气氛(80psi)下并在室温搅拌16小时。将反应混合物用THF(50mL)稀释并通过celite床过滤。将celite用200mL的THF:DCM(1:1)洗涤。将滤液浓缩并干燥,以得到呈浅黄色胶状化合物的叔丁基3-(哌啶-4-基甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(2.01g)。

[1898] LC-MS(ESI):m/z=310.21$[M+H]^+$。

[1899] 叔丁基3-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯的制备

[1900] 向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.00g,1.99mmol)和叔丁基3-(哌啶-4-基甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(1.55g,4.99mmol)在1,4-二噁烷(14mL)中的搅拌溶液中添加碳酸铯(1.95g,5.99mmol)。将反应用氩气脱气15分钟,然后添加Pd-PEPPSI-IHeptCl(0.10g,0.10mmol),并将反应在100℃搅拌16小时。将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释并通过celite床过滤。将celite用在DCM(150mL)中的10%MeOH洗涤。将滤液在真空下浓缩,以获得粗产物。将粗品通过快速色谱法(230-400硅胶;石油醚中的10%-15% EtOAc)纯化,以得到呈浅黄色固体的叔丁基3-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(0.80g)。

[1901] LC-MS(ESI):m/z=729.54$[M+H]^+$。

[1902] 叔丁基3-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯的制备

[1903] 向叔丁基3-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(0.78g,1.07mmol)在THF(32mL)中的

溶液中添加20％ $Pd(OH)_2/C$(0.78g,100％w/w)。将反应置于氢气气氛(80psi)下并在室温搅拌5小时。将反应混合物用THF(50mL)稀释并通过celite床过滤。将celite用THF:DCM(1:1,150mL)洗涤,并且将滤液浓缩,以得到呈浅棕色固体的叔丁基3-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(0.59g)。

[1904] LC-MS(ESI):m/z＝551.68$[M+H]^+$。

[1905] 3-(7-(4-((3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1906] 将叔丁基3-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(0.59g,1.07mmol)在DCM(6mL)中的搅拌溶液冷却至0℃。添加TFA(3.0mL),并且将反应伴随搅拌经3小时加温至室温。将反应混合物在减压下浓缩并将残留溶剂与DCM(3x 10mL)共蒸馏,以得到呈灰白色固体的3-(7-(4-((3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.51g)。

[1907] LC-MS(ESI):m/z＝451.29$[M+H]^+$。

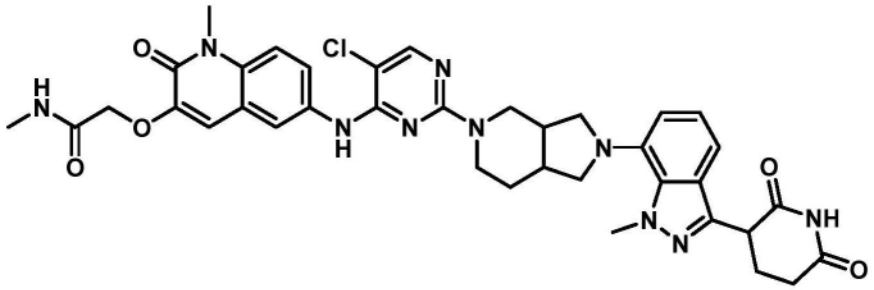
[1908] 2-((6-((5-氯-2-(3-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1909] 向3-(7-(4-((3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.25g,0.55mmol)和DIPEA(2.0mL)在DMSO(2.0mL)中的搅拌溶液中添加2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.09g,0.22mmol)。将反应在100℃搅拌16小时。将反应混合物使用离心蒸发器浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(3-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.07g)。

[1910] LC-MS(ESI):m/z＝820.47$[M-H]^-$。

[1911] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.89(s,1H),8.86(s,1H),8.06(s,1H),7.98-7.95(m,2H),7.78(dd,J＝2.40,9.20Hz,1H),7.49(d,J＝9.20Hz,1H),7.37-7.35(m,1H),7.05-7.00(m,3H),4.63-4.47(m,4H),4.33(q,J＝5.20Hz,1H),4.24(s,3H),3.68(s,3H),3.27-3.19(m,2H),2.71-2.62(m,9H),2.34-2.13(m,6H),1.92-1.71(m,7H),1.38-1.35(m,2H)。

[1912] 实例75.2-((6-((5-氯-2-(2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)八氢-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物326)的合成

[1913] 

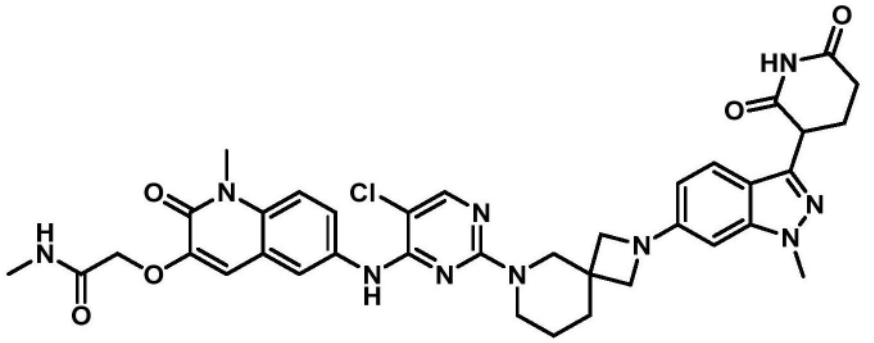
[1914] 2-((6-((5-氯-2-(2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)八氢-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1915] 以与2-((6-((5-氯-2-((((1s,4s)-4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(参见例如,实例44)类似的方式制备呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)八氢-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.165g)。

[1916] LC-MS(ESI):m/z=739.47$[M+H]^+$。

[1917] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.90(s,1H),8.82(s,1H),8.06(s,1H),7.99(br s,1H),7.93(d,J=5.20Hz,1H),7.81(d,J=9.20Hz,1H),7.46(d,J=9.20Hz,1H),7.33(d,J=7.60Hz,1H),7.10-7.05(m,2H),7.00-6.96(m,1H),6.99-6.97(m,1H),4.55(s,2H),4.33-4.30(m,1H),4.09(d,J=6.00Hz,3H),3.75-3.65(m,3H),3.66(s,3H),3.32-3.20(m,3H),2.99-2.93(m,2H),2.67-2.63(m,6H),2.45-2.35(m,1H),2.20-2.12(m,1H),1.95-1.85(m,1H),1.82-1.75(m,1H)。

[1918] 实例76.2-((6-((5-氯-2-(2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬-6-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物329)的合成

[1919] 

[1920] 叔丁基2-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-6-甲酸酯的制备

[1921] 向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.0g,1.99mmol)和叔丁基2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-6-甲酸酯(0.68g,0.99mmol)在1,4-二噁烷(20.0mL)中的搅拌溶液中添加碳酸铯(1.95g,5.99mmol)。将反应用氩气喷射10分钟,然后添加RuPhos(0.09g,0.20mmol)和RuPhos Pd G3(0.08g,0.10mmol),并将反应再吹扫5分钟。将反应混合

物在80℃搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温并通过celite床过滤。将滤液浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,230-400,石油醚中的35%乙酸乙酯)纯化,以得到呈灰白色固体的叔丁基2-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-6-甲酸酯(1.20g)。

[1922] LC-MS(ESI):m/z=646.68$[M+H]^+$。

[1923] 叔丁基2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-6-甲酸酯的制备

[1924] 在室温,向叔丁基2-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-6-甲酸酯(1.0g,1.55mmol)在THF(40mL)中的搅拌溶液中添加20%$Pd(OH)_2$(1.0g)。将反应在氢气(60psi)气氛下搅拌8小时。将反应混合物通过celite床过滤,然后将celite用乙酸乙酯洗涤,并将滤液浓缩,以得到粗产物。将粗产物用正戊烷洗涤并干燥,以得到呈棕色固体的叔丁基2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-6-甲酸酯(0.72g)。

[1925] LC-MS(ESI):m/z=468.58$[M+H]^+$。

[1926] 3-(1-甲基-6-(2,6-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1927] 在0℃,向叔丁基2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-6-甲酸酯(0.80g,1.71mmol)在DCM(8mL)中的搅拌溶液中添加TFA(8mL)。将反应混合物经3小时加温至室温。将反应混合物浓缩,以得到粗产物。将粗产物与二乙醚一起研磨(3次),并将溶剂除去,以得到呈棕色固体的3-(1-甲基-6-(2,6-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.70g)。

[1928] LC-MS(ESI):m/z=368.18$[M+H]^+$。

[1929] 2-((6-((5-氯-2-(2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬-6-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

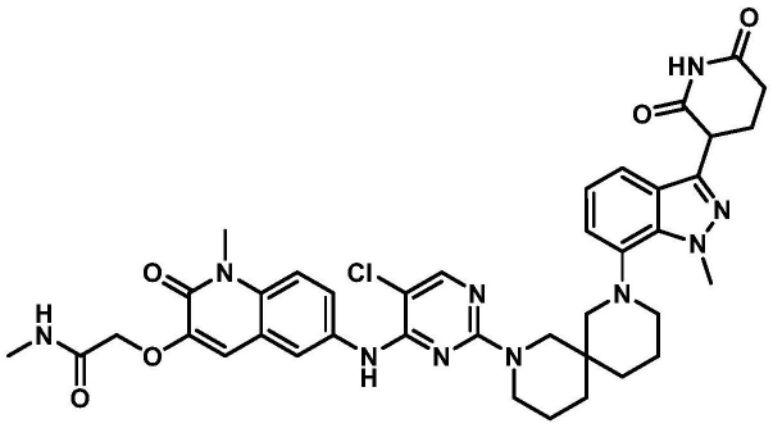
[1930] 向3-(1-甲基-6-(2,6-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.40g,1.08mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.18g,0.43mmol)在DMSO(8mL)中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(1.5mL,8.71mmol)。将反应混合物在90℃搅拌16小时。将反应冷却至室温并将溶剂使用离心蒸发器蒸发,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰色固体的2-((6-((5-氯-2-(2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬-6-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(118mg)。

[1931] LC-MS(ESI):m/z=739.39$[M+H]^+$。

[1932] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.82(s,1H),8.86(s,1H),8.09(s,1H),7.91-7.45(m,3H),7.46(d,J=8.80Hz,1H),7.08(s,1H),6.71-5.91(m,3H),4.50(s,2H),4.23-4.22(m,1H),3.89-3.49(m,12H),2.92(br,2H),2.65-2.54(m,5H),2.32-2.11(m,2H),1.92-1.81(brs,2H),1.52-1.49(m,2H)。

[1933] 实例77.2-((6-((5-氯-2-(8-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-

基)-2,8-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物330)的合成

[1934] 

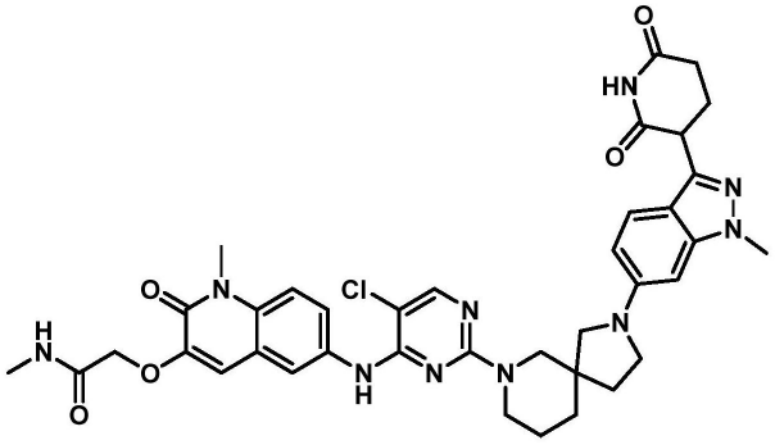
[1935] 2-((6-((5-氯-2-(8-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2,8-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1936] 以与2-((6-((5-氯-2-((((1s,4s)-4-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(参见例如,实例44)类似的方式制备呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(8-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)-2,8-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.071g)。

[1937] LC-MS(ESI):m/z=767.52$[M+H]^+$。

[1938] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.87(s,1H),8.80(d,J=15.60Hz,1H),8.02-7.61(m,4H),7.72(s,1H),7.47-7.35(m,2H),7.12-6.78(m,3H),4.53(s,3H),4.32-4.23(m,3H),3.90-3.47(m,7H),2.95(s,1H),2.66-2.54(m,6H),2.39-2.07(m,3H),1.99-1.89(m,1H),1.75-1.46(m,7H)。

[1939] 实例78.2-((6-((5-氯-2-(2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,7-二氮杂螺[4.5]癸-7-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物331)的合成

[1940] 

[1941] 2-((6-((5-氯-2-(2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,7-

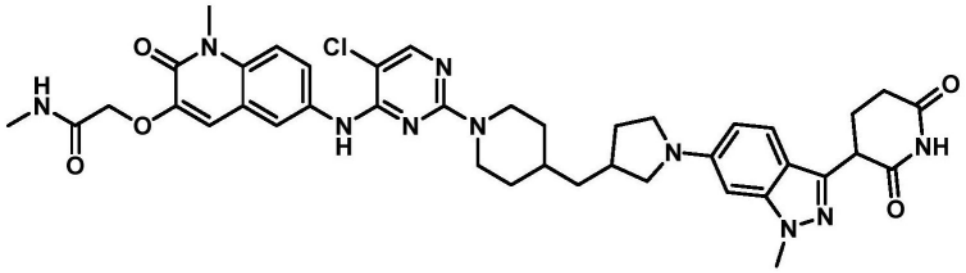
二氮杂螺[4.5]癸-7-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1942] 以与2-((6-((5-氯-2-(2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬-6-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(参见例如,实例76)类似的方式制备呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,7-二氮杂螺[4.5]癸-7-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.044g)。

[1943] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.83(s,1H),8.78(s,1H),8.00-7.66(m,4H),7.33-7.04(m,3H),6.23(bs,2H),4.28(bs,2H),4.24-4.19(m,1H),3.77-3.23(m,11H),3.16-3.12(m,2H),3.00(bs,1H),2.83-2.61(m,5H),2.32-2.07(m,2H),1.88-1.75(m,1H),1.73-1.41(m,5H)。

[1944] LC-MS(ESI):m/z=751.41[M-H]$^-$。

[1945] 实例79.2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物332)的合成

[1946] 

[1947] 苄基4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1948] 向苄基4-(吡咯烷-3-基甲基)哌啶-1-甲酸酯(1.0g,3.31mmol)、3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.15g,2.32mmol)、和叔丁醇钠(0.64g,6.61mmol)在二噁烷(20mL)中的搅拌溶液中添加RuPhos(0.15g,0.33mmol)和RuPhos-Pd-G3(0.14g,0.17mmol)。将反应用氮气脱气15分钟。将反应在70℃加热3小时。将水(50mL)添加至反应中,并将反应萃取至乙酸乙酯(100mL x 2)中。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,100-200,石油醚中的30%-40%乙酸乙酯)纯化,以得到苄基4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.6g)。

[1949] LC-MS(ESI):m/z=722.69[M+H]$^+$。

[1950] 3-(1-甲基-6-(3-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1951] 向苄基4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.3g,0.41mmol)、四氢呋喃(3mL)、乙酸乙酯(3mL)、和乙酸(0.6mL)的搅拌溶液中添加20%氢氧化钯碳(0.15g,w/w)。将反应置于氢气气氛(15psi)下并在室温搅拌24小时。将反应混合物通过celite垫过滤。将celite用THF洗涤。将滤液浓缩,以得到3-(1-甲基-6-(3-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮

(0.07g)。

[1952] LC-MS(ESI):m/z＝410.49[M+H]$^+$。

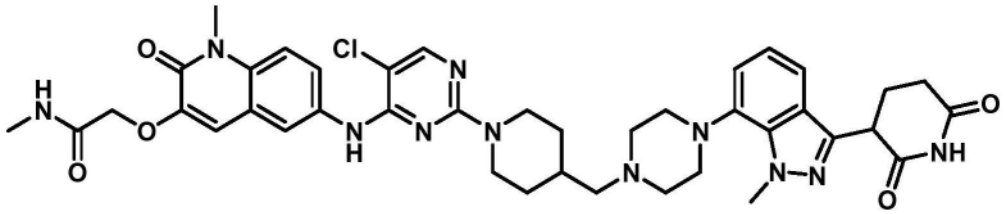
[1953] 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[1954] 向3-(1-甲基-6-(3-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.07g,0.27mmol)在DMSO(3.6mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.47mL,2.70mmol)。搅拌10分钟后,添加2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.077g,0.19mmol)。将反应加热至120℃持续3小时。将反应混合物用冷水淬灭。将所得沉淀物过滤并用冷水和石油醚洗涤,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(3.5mg)。

[1955] LC-MS(ESI):m/z＝781.59[M+H]$^+$。

[1956] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):8.81(s,1H),8.47(s,1H),8.03(s,1H),7.95-7.93(m,2H),7.76-7.73(m,1H),7.48-7.46(m,2H),7.09(s,1H),6.55-6.53(m,1H),6.33(s,1H),4.51(s,2H),4.48-4.34(m,2H),4.33-4.30(m,1H),4.18(s,3H),3.67(s,3H),3.24-3.07(m,3H),2.85-2.61(m,9H),2.32(bs,1H),2.18-2.15(m,2H),1.75-1.73(m,2H),1.59-1.54(m,2H),1.42-1.40(m,2H),1.23(bs,1H),1.08-1.05(m.1H)。

[1957] 实例80.2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物333)的合成

[1958] 

[1959] 苄基4-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[1960] 向苄基哌嗪-1-甲酸酯(10.0g,45.4mmol)、叔丁基4-甲酰基哌啶-1-甲酸酯(11.6g,54.5mmol)、和NaBH(OAc)$_3$(9.62g,45.4mmol)在DCM(200mL)中的溶液中添加乙酸(2.72g,45.4mmol)。将反应在室温搅拌16小时。将反应混合物用冰冷水(500mL)淬灭并萃取至DCM(3x 250mL)中。将合并的有机层用盐水溶液(500mL)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下干燥,以得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2;在石油醚中的40% EtOAc)纯化,以得到呈无色液体的苄基4-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(6.0g)。

[1961] LC-MS(ESI):m/z＝418.31[M+H]+。

[1962] 叔丁基4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1963] 向苄基4-((1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(6.0g,14.4mmol)在THF(180mL)中的搅拌溶液中添加20% Pd(OH)$_2$碳(3.0g)。将反应置于室温的氢气气氛

(60psi)下,并搅拌16小时。将反应混合物通过celite床过滤并浓缩,以获得粗产物。将粗产物用正戊烷洗涤并干燥,以得到呈无色液体的叔丁基4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-甲酸酯(3.0g)。

[1964] LC-MS(ESI):m/z=284.16[M+H]$^+$。

[1965] 叔丁基4((4-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1966] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.0g,2.0mmol)、叔丁基4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.56g,2.0mmol)和碳酸铯(1.95g,6.0mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的溶液用氩气脱气5分钟。将Pd-PEPPSI-IHeptCl(0.97g,0.1mmol)添加至反应中,并将反应再脱气5分钟。将反应混合物在80℃加热16小时。将反应混合物用冰冷水(50mL)淬灭并萃取至乙酸乙酯(3x 100mL)中。将合并的有机层用盐水溶液(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下干燥,以得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2;在石油醚中的40% EtOAc)纯化,以得到呈浅棕色半固体的叔丁基4-((4-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(1.0g)。

[1967] LC-MS(ESI):m/z=703.80[M+H]$^+$。

[1968] 叔丁基4-((4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1969] 向叔丁基4-((4-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(1.0g,1.42mmol)在THF(60mL)中的搅拌溶液中添加20% $Pd(OH)_2$碳(1.0g)。将反应置于氢气气氛(60psi)下并在室温搅拌6小时。将反应混合物通过celite床过滤并浓缩,以获得粗产物。将粗产物用正戊烷洗涤并干燥,以得到呈棕色固体的叔丁基4-((4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.70g)。

[1970] LC-MS(ESI):m/z=525.61[M+H]$^+$。

[1971] 3-(1-甲基-7-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[1972] 将叔丁基4-((4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.70g,1.33mmol)在DCM(14mL)中的搅拌溶液冷却至0℃,并添加TFA(7.0mL)。将反应经3小时加温至室温。将反应混合物浓缩,以获得粗产物。将粗产物用正戊烷洗涤,以获得呈棕色胶状固体的3-(1-甲基-7-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.50g)。

[1973] LC-MS(ESI):m/z=425.51[M+H]$^+$。

[1974] 2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

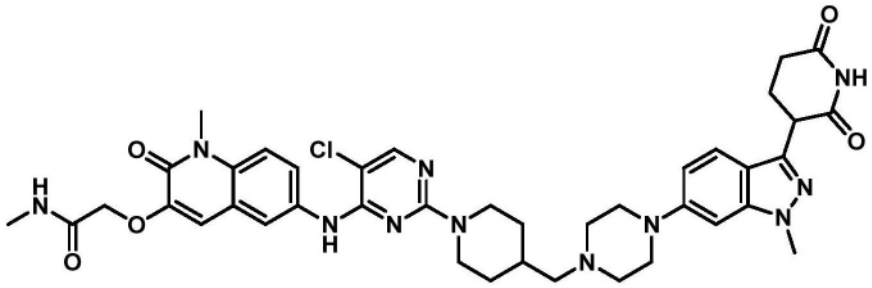
[1975] 向3-(1-甲基-7-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.15g,0.35mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.11g,0.28mmol)在DMSO中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.36g,2.82mmol)。将反应混合物在100℃搅拌16小时。将反应混合物倾倒入冰冷水中并

搅拌15分钟。将所得沉淀物过滤并干燥,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.052g)。

[1976] LC-MS(ESI):m/z=796.46$[M+H]^+$。

[1977] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.88(s,1H),8.82(s,1H),8.04(s,1H),7.94-7.89(m,2H),7.78-7.76(m,1H),7.48(d,J=9.20Hz,1H),7.40-7.38(m,1H),7.12(s,1H),7.03-7.02(m,1H),4.58-4.49(m,4H),4.33(q,J=5.20Hz,1H),4.24(s,3H),3.68(s,3H),3.21-2.82(m,8H),2.67-2.59(m,5H),2.42-2.14(m,5H),1.89-1.76(m,4H),1.07-1.04(m,2H)。

[1978] 实例81.2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物334)的合成

[1979] 

[1980] 叔丁基4-((4-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1981] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.8g,1.59mmol)、叔丁基4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.9g,2.0mmol)、和碳酸铯(1.55g,4.77mmol)在1,4-二噁烷(16mL)中的溶液用氩气脱气5分钟。添加Ruphos-Pd-G3(0.066g,0.079mmol)和Ruphos(0.069g,0.15mmol)。将反应脱气5分钟,然后在100℃加热16小时。将反应混合物用冰冷水(40mL)淬灭并萃取至乙酸乙酯(3x 100mL)中。将合并的有机层用盐水溶液(40mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下干燥,以得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2;石油醚中的50% EtOAc)纯化,以得到呈浅棕色半固体的叔丁基4-((4-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.8g)。

[1982] LC-MS(ESI):m/z=703.80。$[M+H]^+$。

[1983] 叔丁基4-((4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[1984] 向叔丁基4-((4-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(1.0g,1.13mmol)在THF(40mL)中的搅拌溶液中添加20% Pd$(OH)_2$碳(0.8g)。将反应在氢气气氛(60psi)下在室温搅拌6小时。将反应混合物通过celite床过滤,并且将celite用THF洗涤,并将滤液浓缩。将粗产物用正戊烷洗涤并干燥,以得到呈棕色固体的叔丁基4-((4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.5g)。

[1985] LC-MS(ESI):m/z=525.66$[M+H]^+$。

[1986] 3-(1-甲基-6-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的

制备

[1987] 将叔丁基4-((4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.5g,0.95mmol)在DCM(10mL)中的搅拌溶液冷却至0℃,并添加TFA(5.0mL)。将反应混合物在室温搅拌3小时。将反应混合物浓缩,以获得粗产物。将粗产物用正戊烷洗涤,以得到呈棕色胶状固体的3-(1-甲基-6-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.350g)。

[1988] LC-MS(ESI):m/z=425.52[M+H]$^+$。

[1989] 2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

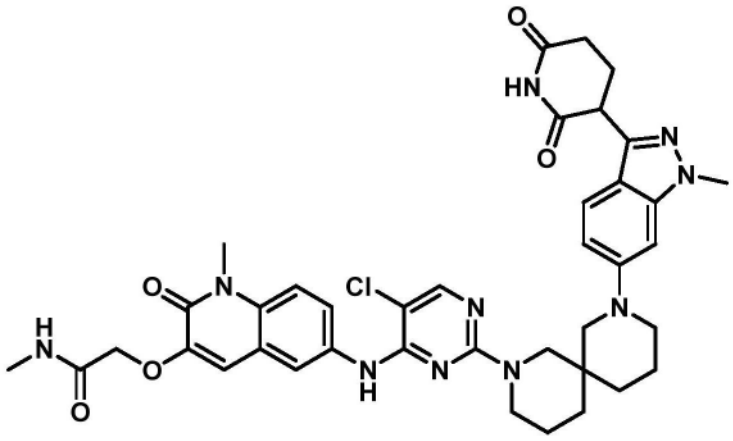
[1990] 向3-(1-甲基-6-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.15g,0.35mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.11g,0.28mmol)在DMSO(3mL)中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.36g,2.82mmol)。将反应混合物在100℃搅拌16小时。将反应混合物过滤并将溶剂使用离心蒸发器除去,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈棕色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(24mg)。

[1991] LC-MS(ESI):m/z=796.46[M+H]$^+$。

[1992] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.85(s,1H),8.81(s,1H),8.04(s,1H),7.95-7.92(m,2H),7.77(dd,J=2.00,9.00Hz,1H),7.50-7.47(m,2H),7.11(s,1H),6.91(d,J=9.20Hz,1H),6.83(s,1H),4.57-4.48(m,4H),4.27-4.23(m,1H),3.89(s,3H),3.67(s,3H),3.21(brs,4H),2.86(t,J=12.00Hz,2H),2.88-2.59(m,9H),2.29-2.28(m,2H),2.13-2.07(m,2H),1.90-1.78(m,3H),1.24(m,2H)。

[1993] 实例82.2-((6-((5-氯-2-(8-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,8-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物335)的合成

[1994]



[1995] 2-((6-((5-氯-2-(8-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,8-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧

基)-N-甲基乙酰胺的制备

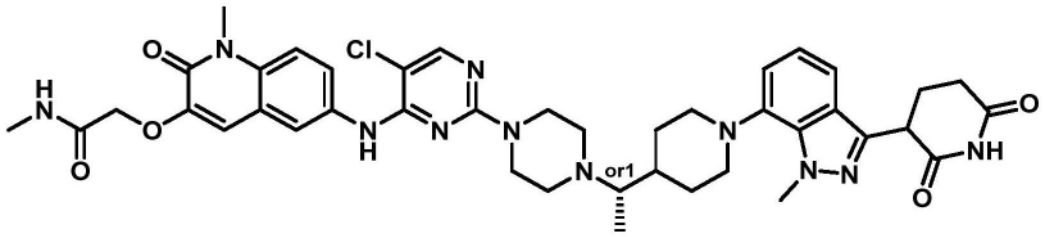
[1996] 以与2-((6-((5-氯-2-(2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬-6-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(参见例如,实例76)类似的方式制备呈浅粉色固体的2-((6-((5-氯-2-(8-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2,8-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.074g)。

[1997] LC-MS(ESI):m/z=767.48$[M+H]^+$。

[1998] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.90(s,1H),8.74(s,1H),8.12-7.36(m,5H),7.07(s,1H),6.92-6.45(m,2H),4.49(s,2H),4.24-4.22(m,1H),3.92-3.45(m,11H),3.20(br,4H),2.62-2.61(m,5H),2.40-2.20(m,1H),2.20-2.10(m,1H),1.56-1.40(m,7H),1.10(s,1H)。

[1999] 实例83.2-((6-((5-氯-2-(4-((1S)-1-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺

[2000] [rel-2-((6-((5-氯-2-(4-((1S)-1-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺](化合物307a)的合成

[2001] 

[2002] 苄基4-乙酰基哌啶-1-甲酸酯的制备

[2003] 在N_2气氛下,将1-(哌啶-4-基)乙烷-1-酮盐酸盐(10.0g,61.3mmol)在DCM(200mL)中的搅拌溶液冷却至0℃。添加TEA(25.6mL,184mmol),并反应5分钟。添加氯甲酸苄酯(13.1mL,92.0mmol),将所得反应混合物伴随搅拌,经16小时加温至室温。将反应混合物用冷水淬灭并用DCM萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,100-200,在石油醚中的25%乙酸乙酯)纯化,以得到呈白色固体的苄基4-乙酰基哌啶-1-甲酸酯(13.0g)。

[2004] LC-MS(ESI):m/z=284.31$[M+Na]^+$。

[2005] 叔丁基4-(1-(1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[2006] 在N_2气氛下,将苄基4-乙酰基哌啶-1-甲酸酯(10g,38.3mmol)和叔丁基哌嗪-1-甲酸酯(14.3g,76.5mmol)在乙醇(200mL)中的搅拌溶液冷却至0℃。添加异丙醇钛(IV)(10mL),并且将反应经2小时在N_2气氛下加温至室温。添加氰基硼氢化钠(7.21g,114mmol),并将反应混合物加热至50℃持续16小时。将反应混合物用冷水淬灭并通过celite床过滤,并且将celite用EtOAc洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,100-200,在石油醚中的10%乙酸乙酯)纯化,以得到呈白色固体的叔丁基4-(1-(1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯(13.0g)。

[2007] LC-MS(ESI):m/z＝432.50[M+H]$^+$。

[2008] 将叔丁基4-(1-(1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯对映异构体经由手性HPLC SFC纯化(柱/尺寸:Chiralcel OX-H(4.6mm x 250mm,内径:5μm);流动相:相A(CO_2)和相B(MeOH,具有0.5%二乙胺);等度洗脱B%:20%;流速:3.0mL/min;检测器:PDA;波长:220nm;柱温:30℃;背压:100巴)分离,以得到叔丁基4-(1-(1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯(异构体1,Rt＝5.77min)(3.6g)和叔丁基4-(1-(1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯(异构体2,Rt＝6.67min)(3.5g)。

[2009] 叔丁基4-(1-(哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯(异构体1)的制备

[2010] 将叔丁基4-(1-(1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯(异构体1)(1.5g,3.47mmol)在THF(30mL)中的搅拌溶液用氮气脱气5分钟。添加10% Pd/C(0.37g,0.37mmol),并且将反应置于氢气气氛(50psi)下并在室温搅拌16小时。将反应混合物用THF(100mL)稀释并通过celite垫过滤。将滤液收集并浓缩,以得到呈棕色半固体的叔丁基4-(1-(哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯(异构体1)(1.0g)。

[2011] LC-MS(ESI):m/z＝298.24[M+H]$^+$。

[2012] 叔丁基4-(1-(1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯(异构体1)的制备

[2013] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.4g,2.8mmol)和叔丁基4-(1-(哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯(异构体1)(1.0g,3.3mmol)在1,4-二噁烷(28mL)中的搅拌溶液置于N_2气氛下。添加碳酸铯(1.82g,5.6mmol),并且将反应用N_2脱气10分钟。添加PEPPSI-iHept-Cl(0.13g,0.14mmol)并将反应在100℃搅拌3小时。将反应混合物通过celite床过滤并将celite用EtOAc洗涤。将合并的有机层浓缩并通过快速柱色谱法(SiO_2,100-200,在石油醚中的27%乙酸乙酯)纯化,以得到叔丁基4-(1-(1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯(异构体1)(2.0g)。

[2014] LC-MS(ESI):m/z＝717.25[M+H]$^+$。

[2015] 叔丁基4-(1-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯(异构体1)的制备

[2016] 将叔丁基4-(1-(1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯(异构体1)(1.0g,1.39mmol)在THF(50mL)中的搅拌溶液用氮气脱气5分钟。添加20%$Pd(OH)_2/C$(1.0g,1.39mmol),并将反应在室温置于气球压力的氢气气氛下16小时。将反应混合物用乙酸乙酯(350mL)稀释并通过celite垫过滤。将滤液收集并浓缩,以得到叔丁基4-(1-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯(异构体1)(0.6g)。

[2017] LC-MS(ESI):m/z＝539.69[M+H]$^+$。

[2018] 3-(1-甲基-7-(4-(1-(哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(异构体1)的制备

[2019] 在0℃在N_2气氛下,向叔丁基4-(1-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯(异构体1)(0.6g,1.11mmol)在1,4-二噁烷(3mL)中的搅拌溶液中添加1,4-二噁烷中的4M HCl(3mL)。将反应在室温搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩,以除去溶剂,并且然后与DCM共蒸馏,以得到3-(1-甲基-7-(4-(1-(哌嗪-

1-基)乙基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(异构体1)(0.40g)。

[2020] LC-MS(ESI):m/z=439.57[M+H]$^+$。

[2021] 2-((6-((5-氯-2-(4-((1S)-1-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺

[2022] [rel-2-((6-((5-氯-2-(4-((1S)-1-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺]的制备

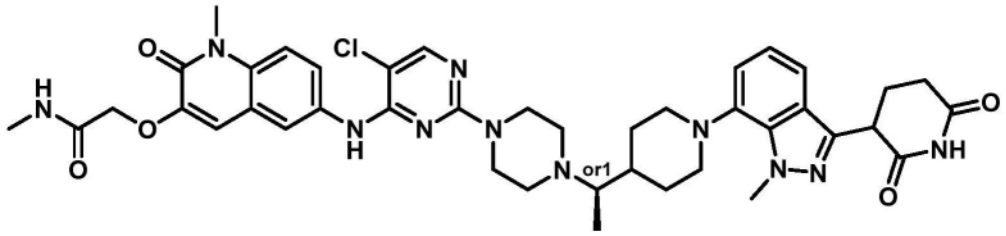
[2023] 将3-(1-甲基-7-(4-(1-(哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(异构体1)(0.2g,0.42mmol)在DMSO(4.0mL)中的搅拌溶液置于氮气气氛下。添加DIPEA(0.36mL,2.10mmol),并将反应在室温搅拌5分钟。添加2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.12g,0.29mmol),并将反应混合物加热至100℃持续3小时。将反应混合物通过制备型HPLC纯化,以得到呈棕色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-((1S)-1-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺[rel-2-((6-((5-氯-2-(4-((1S)-1-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺](0.042g)。

[2024] LC-MS(ESI):m/z=810.51[M+H]$^+$。

[2025] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.9(s,1H),8.84(s,1H),8.17(s,1H),8.04(s,1H),7.96-7.93(m,2H),7.76-7.76(m,1H),7.37-7.35(m,1H),7.12(s,1H),7.01-6.99(d,2H,J=8Hz),4.58(s,2H),4.34-4.30(m,1H),4.34(s,3H),3.67-3.64(d,7H J=12Hz),2.32(s,2H),2.67-2.60(m,8H),2.37-2.32(m,5H),2.18-2.17(d,2H,J=4Hz),1.83-1.80(d,1H,J=12Hz),1.53(s,1H),1.39-1.37(d,2H,J=8Hz),0.92-0.91(d,3H,J=4Hz)。

[2026] 实例84.2-((6-((5-氯-2-(4-((1R)-1-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺

[2027] [rel-2-((6-((5-氯-2-(4-((1R)-1-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺](化合物307b)的合成

[2028] 

[2029] 叔丁基4-(1-(哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯(异构体2)的制备

[2030] 将叔丁基4-(1-(1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯(异构体2)(1.5g,3.47mmol)在四氢呋喃(30mL)中的搅拌溶液置于N_2气氛下。添加钯碳,10% Pd(干)(0.3g,20%w/w),并将所得反应混合物在氢气压力(50psi)下在室温搅拌16小时。将反应混

合物通过celite床过滤并将celite用EtOAc和THF洗涤。将合并的有机层浓缩,以获得呈棕色粘性固体的叔丁基4-(1-(哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯(异构体2)(1.0g)。

[2031] LC-MS(ESI):m/z=298.20[M+H]$^+$。

[2032] 叔丁基4-(1-(1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯(异构体2)的制备

[2033] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.4g,2.80mmol)和叔丁基4-(1-(哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯(异构体2)(1.0g,3.35mmol)在1,4-二噁烷(28mL)中的搅拌溶液置于N_2气氛下。添加碳酸铯(2.73g,8.39mmol),并且将反应用N_2脱气10分钟。添加Pd-PEPPSI-iHEPT-Cl(0.14g,0.14mmol)并将所得反应混合物加热至100℃持续16小时。将反应通过celite床过滤并将celite用EtOAc洗涤。将合并的有机层用冷盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,100-200,石油醚中的18%乙酸乙酯)纯化,以得到呈灰白色固体的叔丁基4-(1-(1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯(异构体2)(1.4g)。

[2034] LC-MS(ESI):m/z=717.97[M+H]$^+$。

[2035] 叔丁基4-(1-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯(异构体2)的制备

[2036] 将叔丁基4-(1-(1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯(异构体2)(1.0g,1.40mmol)在四氢呋喃(40mL)中的搅拌溶液置于N_2气氛下。添加氢氧化钯碳20% Pd(0.50g,50%w/w),并将反应在气球压力的氢气气氛下在室温搅拌16小时。将反应通过celite床过滤并将celite用EtOAc洗涤。将合并的有机层浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过与正己烷一起研磨纯化,以得到呈灰白色固体的叔丁基4-(1-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯(异构体2)(0.7g)。

[2037] LC-MS(ESI):m/z=539.63[M+H]$^+$。

[2038] 3-(1-甲基-7-(4-(1-(哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(异构体2)的制备

[2039] 在0℃在N_2气氛下,向叔丁基4-(1-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯(异构体2)(0.70g,1.30mmol)在DCM(7.0mL)中的搅拌溶液中添加二噁烷中的4M HCl(3.50mL)。将反应在室温搅拌5小时。将反应在减压下浓缩并与DCM共蒸馏,以获得粗产物。将粗产物通过与二乙醚一起研磨纯化,以得到呈白色固体的3-(1-甲基-7-(4-(1-(哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(异构体2)(0.84g)。

[2040] LC-MS(ESI):m/z=439.65[M+H]$^+$。

[2041] 2-((6-((5-氯-2-(4-((1R)-1-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺

[2042] [rel-2-((6-((5-氯-2-(4-((1R)-1-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹

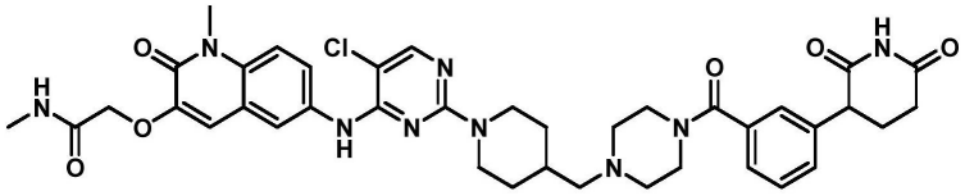
啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺]的制备

[2043] 将3-(1-甲基-7-(4-(1-(哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(异构体2)(0.20g,0.42mmol)在DMSO(4.0mL)中的搅拌溶液冷却至0℃并置于氮气气氛下。添加DIPEA(0.59mL,3.40mmol),并将反应混合物在氮气气氛下加温至室温持续5分钟。添加2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.086g,0.21mmol),并将反应加热至100℃持续7小时。将反应混合物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-((1R)-1-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺[rel-2-((6-((5-氯-2-(4-((1R)-1-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺](0.068g)。

[2044] LC-MS(ESI):m/z=808.42[M-H]$^-$。

[2045] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.84(s,1H),8.84(s,1H),8.04(s,1H),7.96-7.93(m,2H),7.76-7.73(dd,J=9.2Hz,J=2.4Hz,1H),7.49-7.46(d,J=9.2Hz,1H),7.37-7.35(dd,J=6.8Hz,j=2.0Hz,1H),7.12(s,1H),7.01-6.99(m,2H),4.58(s,2H),4.34-4.30(m,1H),4.24(s,3H),3.67-3.64(m,7H),3.32(s,2H),2.67-2.60(m,9H),2.37-2.33(m,4H),2.18-2.14(m,2H),1.83-1.80(m,1H),1.53(m,1H),1.39-1.37(m,2H),0.92-0.91(d,J=6.4Hz,3H)。

[2046] 实例85.2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物314)的合成

[2047] 

[2048] 3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯甲酸的制备

[2049] 合并碳酸钠(791mg,7.46mmol)、3-溴苯甲酸(500mg,2.49mmol)、(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)硼酸(1.00g,2.98mmol)、1,4-二噁烷(22mL)、和水(3mL)。将反应用氮气冲洗并添加甲烷磺酸(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-甲基氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)(42.9mg,49.7μmol)。将反应加热至90℃持续6小时。将反应冷却并用EtOAc和1N HCl稀释。将水层用EtOAc萃取2x。将合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤,并加载到硅胶上。将粗产物经由快速柱色谱法纯化,以得到3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯甲酸(915mg)。

[2050] LC-MS(ESI):m/z=412.2[M+H]$^+$。

[2051] 3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酸的制备

[2052] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯甲酸(915mg,2.22mmol)溶解于EtOAc(30mL)中。将反应用氮气冲洗。添加钯碳(237mg,10%w/v),并将反应置于氢气气氛(气球压力)下并在50℃搅拌12小时。添加另外的EtOAc(200mL)和氢气(气球压力)。将反应在50℃再搅拌

48小时。将反应通过celite垫过滤并浓缩,以得到3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酸(540mg)。

[2053] LC-MS(ESI):m/z=234.0[M+H]$^+$。

[2054] 叔丁基4-((4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[2055] 将叔丁基4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-甲酸酯(150mg,529μmol)、3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酸(148mg,635μmol)、和NMI(88.6μL,1.11mmol)在MeCN(3.00mL)中的混合物用TCFH(178mg,635μmol)和MeCN(1.00mL)处理。将反应混合物搅拌1小时,然后用DMSO稀释,真空浓缩以除去乙腈,过滤,并通过反相ISCO(20%-50% MeCN-H2O[+0.1% FA])纯化,以得到叔丁基4-((4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(127mg)。

[2056] LC-MS(ESI):m/z=499.6[M+H]$^+$。

[2057] 3-(3-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-羰基)苯基)哌啶-2,6-二酮二盐酸盐的制备

[2058] 将叔丁基4-((4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(124mg,248μmol)和DCM(1.00mL)的混合物用HCl(二噁烷中的4.0M)(1.00mL,4.00mmol)处理并在室温搅拌21小时。将挥发物在减压下除去。将残余物悬浮于DCM中并在减压下浓缩两次,以得到呈米色固体的3-(3-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-羰基)苯基)哌啶-2,6-二酮二盐酸盐(116mg)。

[2059] LC-MS(ESI):m/z=399.3[M+H]$^+$。

[2060] 2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

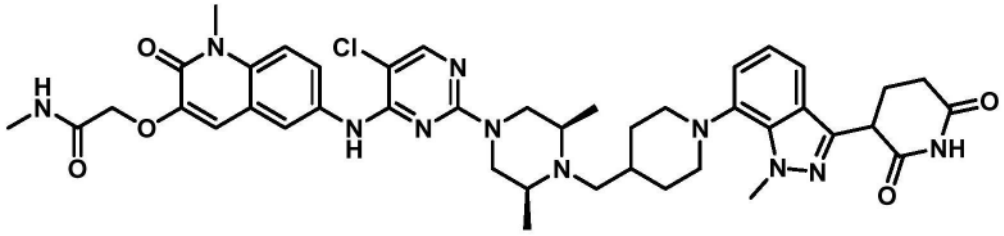
[2061] 将2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(40.0mg,98.0μmol)、3-(3-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-羰基)苯基)哌啶-2,6-二酮二盐酸盐(50.8mg,127μmol)、和CsF(44.7mg,294μmol)在DMSO(980μL)中的搅拌混合物加温至75℃持续3小时,然后用DIEA(50.7mg,68.3μL,392μmol)处理并在75℃搅拌17小时。将反应混合物冷却至室温,过滤,并通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(23.7mg)。

[2062] LC-MS(ESI):m/z=770.5[M+H]$^+$。

[2063] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.85(s,1H),8.81(s,1H),8.03(s,1H),7.94(d,J=4.7Hz,1H),7.92(d,J=2.4Hz,1H),7.75(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.47(d,J=9.2Hz,1H),7.40(t,J=7.6Hz,1H),7.34-7.26(m,2H),7.24(s,1H),7.10(s,1H),4.57(s,2H),4.48(d,J=12.8Hz,2H),3.93(dd,J=12.0,4.9Hz,1H),3.75-3.65(m,3H),3.60(s,3H),2.83(t,J=12.4Hz,2H),2.67(s,3H),2.66-2.62(m,2H),2.44-2.36(m,4H),2.35-2.27(m,2H),2.19(dd,J=23.7,5.5Hz,2H),2.11-2.00(m,1H),1.74(d,J=13.1Hz,3H),1.02(d,J=12.6Hz,2H)。

[2064] 实例86.2-((6-((5-氯-2-((3S,5R)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-

1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物336a)的合成

[2065] 

[2066] 叔丁基(3S,5R)-4-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸酯的制备

[2067] 向叔丁基(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸酯(6.0g,28.0mmol)和苄基4-甲酰基哌啶-1-甲酸酯(8.30g,33.6mmol)在DCM(120mL)中的搅拌溶液中添加乙酸(1.60mL,28.0mmol),并将反应搅拌3小时。添加三乙酰氧基硼氢化钠(11.9g,56.0mmol),并将所得反应混合物在室温搅拌16小时。将反应混合物用NH_4Cl(70mL)淬灭并用DCM(2x 60mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(50mL)洗涤、经无水Na_2SO_4干燥、过滤、在减压下浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过快速色谱法(230-400硅胶;在石油醚中的25%-35% EtOAc)纯化,以得到呈黄色粘性化合物的叔丁基(3S,5R)-4-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸酯(2.30g)。

[2068] LC-MS(ESI):m/z=446.35$[M+H]^+$。

[2069] 叔丁基(3S,5R)-3,5-二甲基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[2070] 将叔丁基(3S,5R)-4-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸酯(2.30g,5.16mmol)在THF(25mL)中的溶液用氮气脱气5分钟。添加20% $Pd(OH)_2$(1.15g),并将反应置于氢气气氛(80psi)下。将反应在室温搅拌16小时。将反应混合物用THF(50mL)稀释并通过celite床过滤。将celite用THF:DCM(1:1,300mL)洗涤。将滤液浓缩并干燥,以得到呈棕色胶状固体的叔丁基(3S,5R)-3,5-二甲基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸酯(1.44g)。^1H NMR,400MHz,DMSO-d_6-D_2O-Ex:δ3.12(d,J=11.60Hz,2H),2.65-2.62(m,3H),2.38-2.28(m,5H),1.78(d,J=12.40Hz,4H),1.39(s,11H),1.11(q,J=10.80Hz,2H),0.98(d,J=6.00Hz,7H)。

[2071] 叔丁基(3S,5R)-4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸酯的制备

[2072] 向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.70g,1.39mmol)和叔丁基(3S,5R)-3,5-二甲基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸酯(1.30g,4.17mmol)在二噁烷(14mL)中的搅拌溶液中添加碳酸铯(1.37g,4.20mmol),并将反应用氩气脱气15分钟。添加Pd-PEPPSI-IHeptCl(0.06g,0.06mmol),并将反应在100℃搅拌16小时。将反应混合物通过celite床过滤,并且将celite用乙酸乙酯(80mL)洗涤。将滤液浓缩并在真空下干燥,以得到粗产物。将粗产物通过快速色谱法(230-400硅胶;在石油醚中的35%-45% EtOAc)纯化,以得到呈黄色粘性化合物的叔丁基(3S,5R)-4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸酯(0.40g)。

[2073] LC-MS(ESI):m/z=731.50$[M+H]^+$。

[2074] 叔丁基(3S,5R)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌

啶-4-基)甲基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸酯的制备

[2075] 向叔丁基(3S,5R)-4-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸酯(0.40g,0.54mmol)在THF(16mL)中的搅拌溶液中添加20% $Pd(OH)_2$(0.40g)。将所得反应混合物置于氢气气氛(80psi)下并在室温搅拌5小时。将反应混合物通过celite床过滤,并将celite用80mL THF:DCM(1:1)洗涤。将滤液浓缩并干燥,以得到呈棕色胶状固体的叔丁基(3S,5R)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸酯(0.36g)。

[2076] LC-MS(ESI):m/z=553.51$[M+H]^+$。

[2077] 3-(7-(4-(((2S,6R)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[2078] 将叔丁基(3S,5R)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸酯(0.35g,0.68mmol)在DCM(7mL)中的搅拌溶液冷却至0℃,并添加TFA(3.50mL)。将反应伴随搅拌,经2小时加温至室温。将反应混合物在减压下浓缩并与DCM(3x 5mL)共蒸馏,以获得粗产物。将粗产物与正戊烷一起研磨并干燥,以得到呈棕色胶状固体的3-(7-(4-(((2S,6R)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.31g)。

[2079] LC-MS(ESI):m/z=453.59$[M+H]^+$。

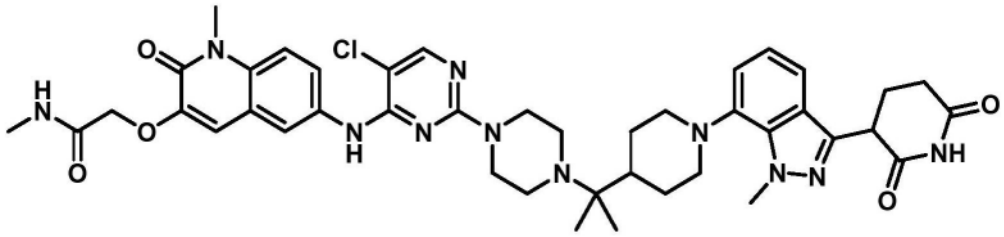
[2080] 2-((6-((5-氯-2-((3S,5R)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[2081] 向3-(7-(4-(((2S,6R)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.15g,0.33mmol)在DMSO(1.5mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(1.5mL)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.05g,0.12mmol)。将反应在100℃搅拌6小时。将溶剂使用离心蒸发器除去,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈浅棕色固体的2-((6-((5-氯-2-((3S,5R)-4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.02g)。

[2082] LC-MS(ESI):m/z=824.58$[M+H]^+$。

[2083] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.85(s,1H),8.87(s,1H),8.05(s,1H),7.97-7.94(m,2H),7.73(dd,J=2.00,9.00Hz,1H),7.47(d,J=9.20Hz,1H),7.36(t,J=4.40Hz,1H),7.17(s,1H),7.01-6.99(m,2H),4.55(s,2H),4.33(q,J=5.20Hz,1H),4.24-4.17(m,5H),3.68(s,3H),3.21-3.16(m,2H),2.85-2.62(m,11H),2.44-2.14(m,4H),1.90(d,J=11.20Hz,2H),1.53-1.50(m,1H),1.48-1.30(m,2H),1.10(d,J=56.00Hz,6H)。

[2084] 实例87.2-((6-((5-氯-2-(4-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物337)的合成

[2085] 

[2086] 苄基3,4-二羟基吡咯烷-1-甲酸酯的制备

[2087] 在0℃,向苄基2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸酯(17.6g,86.7mmol)和N-甲基吗啉N-氧化物(10.2g,86.7mmol)在四氢呋喃(264mL)中的搅拌溶液中滴加四氧化锇(4.40g,17.3mmol)在叔丁醇(106mL)中的溶液。搅拌24小时后,将反应混合物用冷水(100mL)淬灭并用乙酸乙酯(3x 150mL)萃取。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过快速色谱法(在二氯甲烷中的10%甲醇)纯化,以得到呈棕色胶状物的苄基3,4-二羟基吡咯烷-1-甲酸酯(7.75g)。

[2088] LC-MS(ESI):m/z=238.06$[M+H]^+$。

[2089] 苄基双(2-氧代乙基)氨基甲酸酯的制备

[2090] 在0℃,向苄基3,4-二羟基吡咯烷-1-甲酸酯(7.75g,32.7mmol)在二氯甲烷(78mL)中的搅拌溶液中分批添加高碘酸钠(10.5g,49.0mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物用冷水(100mL)淬灭并用乙酸乙酯(3x 150mL)萃取。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,以获得呈棕色胶状物的苄基双(2-氧代乙基)氨基甲酸酯(6.1g)。

[2091] LC-MS(ESI):m/z=234.20$[M-H]^-$。

[2092] 叔丁基4-(2-(1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[2093] 在0℃,向苄基双(2-氧代乙基)氨基甲酸酯(6.10g,26.0mmol)、叔丁基4-(2-氨基丙-2-基)哌啶-1-甲酸酯(3.14g,13.0mmol)在甲醇(122mL)中的溶液中添加乙酸(1.55mL,60.1mmol)。将反应混合物在室温搅拌2小时。分批添加2-甲基吡啶硼烷复合物(5.55g,51.9mmol),并将反应在室温搅拌16小时。将反应混合物用冰冷水(100mL)淬灭并用二氯甲烷(3x 150mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的叔丁基4-(2-(1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-甲酸酯(0.55g)。

[2094] LC-MS(ESI):m/z=446.61$[M+H]^+$。

[2095] 叔丁基4-(2-(哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[2096] 向叔丁基4-(2-(1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-甲酸酯(0.55g,1.12mmol)在2-丙醇(11mL)中的搅拌溶液中添加20% $Pd(OH)_2$(0.55g)。将反应置于氢气气氛(20psi)下并在室温搅拌16小时。将反应混合物用甲醇(120mL)稀释并通过celite床过滤。将滤液在真空下浓缩,以获得呈棕色胶状物的叔丁基4-(2-(哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-甲酸酯(0.28g)。

[2097] LC-MS(ESI):m/z=312.21$[M+H]^+$。

[2098] 叔丁基4-(2-(1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[2099] 向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.22g,0.44mmol)和叔

丁基4-(2-(哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-甲酸酯(0.28g,0.89mmol)在1,4-二噁烷(4.5mL)中的搅拌溶液中添加碳酸铯(0.43g,1.34mmol)。将反应用氩气脱气10分钟,添加Pd-PEPPSI-iHeptCl(0.02g,0.02mmol),并且将反应在100℃加热16小时。将反应混合物通过celite床过滤并浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(在石油醚中的30%乙酸乙酯)纯化,以得到呈棕色胶状物的叔丁基4-(2-(1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-甲酸酯(0.18g)。

[2100] LC-MS(ESI):m/z=731.90[M+H]$^+$。

[2101] 叔丁基4-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[2102] 向叔丁基4-(2-(1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-甲酸酯(0.18g,0.24mmol)在四氢呋喃(3.6mL)中的搅拌溶液中添加20% $Pd(OH)_2$(0.18g)。将反应置于氢气气氛(20psi)下并在室温搅拌8小时。将反应混合物用二氯甲烷(80mL)稀释并通过celite床过滤。将滤液在真空下浓缩,以得到呈棕色固体的叔丁基4-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-甲酸酯(0.13g)。

[2103] LC-MS(ESI):m/z=553.69[M+H]$^+$。

[2104] 3-(1-甲基-7-(4-(2-(哌嗪-1-基)丙-2-基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[2105] 向叔丁基4-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-甲酸酯(0.13g,1.31mmol)在二氯甲烷(2.6mL)中的搅拌溶液中添加TFA(0.4mL)。将反应在室温搅拌1小时。将反应混合物浓缩并与石油醚共蒸馏,以获得呈棕色固体的3-(1-甲基-7-(4-(2-(哌嗪-1-基)丙-2-基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.15g,TFA盐)。

[2106] LC-MS(ESI):m/z=453.58[M+H]$^+$。

[2107] 2-((6-((5-氯-2-(4-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

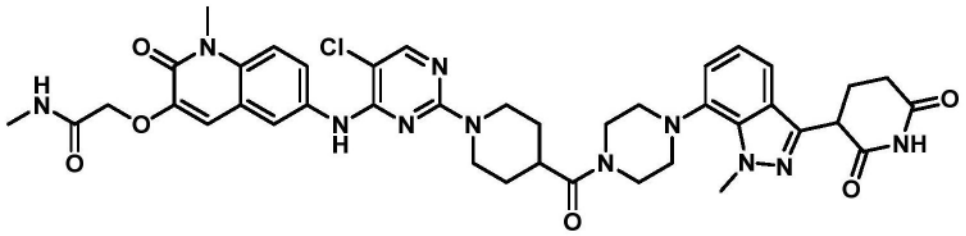
[2108] 向3-(1-甲基-7-(4-(2-(哌嗪-1-基)丙-2-基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.075g,0.13mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.033g,0.08mmol)在DMSO(1.5mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.23mL,1.36mmol)。将反应在100℃搅拌3小时。将溶剂使用离心蒸发器除去,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.020g)。

[2109] LC-MS(ESI):m/z=824.58[M+H]$^+$。

[2110] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.80(s,1H),8.81(s,1H),8.03(s,1H),7.95(s,1H),7.88(d,J=4.40Hz,1H),7.80(s,1H),7.80-7.78(d,J=8.80Hz,1H),7.49(d,J=9.20Hz,1H),7.39-7.37(m,1H),7.14(s,1H),7.05-7.03(s,2H),4.58-4.61(m,3H),4.25-4.32(m,

3H),3.86(s,3H),2.50-2.58(m,15H),2.33(s,2H),1.99(s,3H),1.36(s,1H),1.11-1.14(m,2H),0.85(s,6H)。

[2111] 实例88.2-((6-((5-氯-2-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物327)的合成

[2112] 

[2113] 叔丁基1-(5-氯-4-((1-甲基-3-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸酯的制备

[2114] 将2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(163mg,400μmol)、叔丁基哌啶-4-甲酸酯盐酸盐(133mg,600μmol)、和DIPEA(210μL,1.20mmol)在DMF(4mL)中的混合物在95℃搅拌2.8小时。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取三次。将合并的有机物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。将所得固体在EtOH(10mL)中研磨并通过过滤收集,用EtOH(5mL)洗涤。将固体在真空下干燥,以给出呈棕褐色固体的粗叔丁基1-(5-氯-4-((1-甲基-3-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸酯(144mg)。

[2115] LC-MS(ESI):m/z=557.4$[M+H]^+$。

[2116] 1-(5-氯-4-((1-甲基-3-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸的制备

[2117] 向叔丁基1-(5-氯-4-((1-甲基-3-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸酯(144mg,259μmol)在1,4-二噁烷(1mL)中的悬浮液中添加氯化氢(二噁烷中的4M,1.29mL,5.17mmol)。将混合物在40℃搅拌过夜。将反应混合物从热源移开并在减压下浓缩,以给出粗1-(5-氯-4-((1-甲基-3-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸(169mg)。

[2118] LC-MS(ESI):m/z=501.3$[M+H]^+$。

[2119] 叔丁基4-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[2120] 向7-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(10g,20.0mmol)在二噁烷(100mL)中的溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(1.83g,2.00mmol)、RuPhos(1.87g,4.00mmol)、Cs_2CO_3(19.5g,60.0mmol)、和叔丁基哌嗪-1-甲酸酯(11.2g,60.0mmol)。将悬浮液脱气并用氮气吹扫3次。将混合物在氮气下在100℃搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩,以除去溶剂。将残余物用H_2O(100mL)稀释,并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机层用H_2O 300mL(100mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=100/1至4/1)纯化,以得到呈黄色油状物的叔丁基4-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-甲酸酯(8g)。

[2121] LC-MS(ESI):m/z=606.8$[M+H]^+$。

[2122] 叔丁基4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[2123] 在氮气气氛下,向叔丁基4-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-甲酸酯(8g,13.2mmol)在EtOH(50mL)和THF(50mL)中的溶液中添加AcOH(793mg,13.2mmol,755uL)、$Pd(OH)_2$(7g,9.97mmol,20%w/v)、和Pd/C(7g,6.60mmol,w/v)。将悬浮液脱气并用氢气吹扫3次。将混合物在氢气气氛(50psi)下在50℃搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,以获得呈白色固体的叔丁基4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-甲酸酯(3g)。

[2124] LC-MS(ESI):m/z=328.1$[M+H-100]^+$。

[2125] 3-(1-甲基-7-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(HCl盐)的制备

[2126] 向叔丁基4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-甲酸酯(3.1g,7.25mmol)在DCM中的搅拌溶液中添加二噁烷中的4N HCl(4M,1.81mL)。将混合物在25℃搅拌0.5小时。将反应混合物在减压下浓缩,以除去溶剂。将粗产物用乙酸乙酯研磨,以得到呈白色固体的3-(1-甲基-7-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(HCl盐)(1531mg)。

[2127] LC-MS(ESI):m/z=328.1$[M+H]^+$。

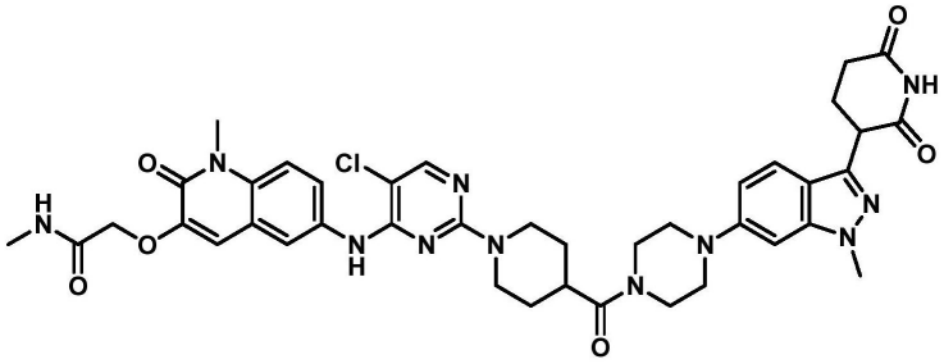
[2128] 2-((6-((5-氯-2-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[2129] 将1-(5-氯-4-((1-甲基-3-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸(84.5mg,127μmol)、3-(1-甲基-7-(哌嗪-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(50.6mg,139μmol)、DIPEA(66.1μL,380μmol)、和HATU(57.7mg,152μmol)在DMF(1mL)中的混合物在40℃搅拌过夜。将反应混合物通过0.45μm PTFE注射器过滤器过滤。将滤液通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺,TFA(36.9mg)。

[2130] LC-MS(ESI):m/z=810.5$[M+H]^+$。

[2131] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.88(s,1H),9.09(s,1H),8.10(s,1H),7.92(dd,J=10.9,3.6Hz,2H),7.75(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.49(d,J=9.1Hz,1H),7.43(dd,J=7.4,1.5Hz,1H),7.13(s,1H),7.10-6.95(m,2H),4.57(s,2H),4.45(d,J=12.8Hz,2H),4.35(dd,J=9.7,5.1Hz,1H),4.27(s,3H),3.85(br s,8H),3.68(s,3H),3.21(s,1H),3.00(t,J=12.2Hz,2H),2.74-2.56(m,5H),2.40-2.26(m,1H),2.23-2.10(m,1H),1.73(d,J=12.8Hz,2H),1.54(s,2H)。

[2132] 实例89.2-((6-((5-氯-2-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物328)的合成

[2133] 

[2134] 叔丁基4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-甲酸酯的制备

[2135] 将6-溴-3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑(5.0g,9.99mmol)、叔丁基哌嗪-1-甲酸酯(1.86g,9.99mmol)、RuPhos(933mg,2.00mmol)、Cs_2CO_3(9.77g,30.0mmol)和Pd(dba)$_2$(575mg,999umol)在二噁烷(60mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次。将反应在100℃在氮气气氛下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(硅胶,0%-50%乙酸乙酯/石油醚)纯化,以得到呈黄色固体的叔丁基4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-甲酸酯(5.0g)。

[2136] LC-MS(ESI):m/z=606.5[M+H]$^+$。

[2137] 叔丁基4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-甲酸酯的制备

[2138] 在氮气气氛下,向叔丁基4-[3-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-甲酸酯(9g,14.9mmol)在THF(10mL)和EtOH(10mL)中的溶液中添加Pd/C(0.5g,1.49mmol,10%w/v)、Pd(OH)$_2$(563mg,4.01mmol)、和AcOH(2.68g,44.6mmol,2.55mL)。将悬浮液脱气并用氢气吹扫3次。将混合物在氢气(50psi)下在50℃搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2,DCM:MeOH=1/0至10/1)纯化,以得到呈白色固体的叔丁基4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-甲酸酯(4.4g,10.3mmol)。

[2139] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=10.86(s,1H),7.53(d,J=8.8Hz,1H),6.98-6.83(m,2H),4.27(dd,J=4.8,9.2Hz,1H),3.90(s,3H),3.50(s,4H),3.19(s,4H),2.65-2.59(m,2H),2.33-2.13(m,2H),1.44(s,9H)。

[2140] 3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(HCl盐)的制备

[2141] 将叔丁基4-[3-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-甲基-吲唑-6-基]哌嗪-1-甲酸酯(4.0g,9.36mmol)溶解于HCl/二噁烷的4N溶液(50mL)中。将混合物在25℃搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,以除去溶剂,以得到呈白色固体的3-(1-甲基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(HCl盐)(3.0g)。

[2142] LC-MS(ESI):m/z=328.1[M+H]$^+$。

[2143] 2-((6-((5-氯-2-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

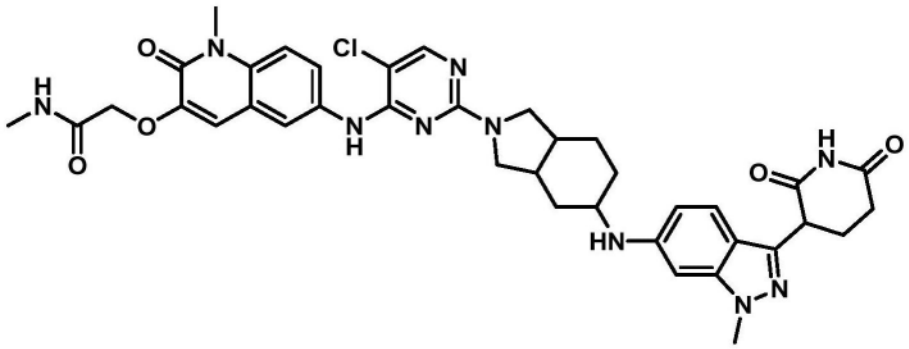
[2144] 将1-(5-氯-4-((1-甲基-3-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸(84.5mg,127μmol)(参见例如,实例88)、3-(1-甲

基-6-哌嗪-1-基-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(50.6mg,139μmol)、DIPEA(49.1mg,66.1μL,3当量,380μmol)、和HATU(57.7mg,1.2当量,152μmol)在DMF(1mL)中的混合物在40℃搅拌过夜。将反应混合物通过0.45μm PTFE注射器过滤器过滤。将滤液通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺,TFA(16.5mg)。

[2145] LC-MS(ESI):m/z=810.5[M+H]$^+$。

[2146] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.85(s,1H),9.09(s,1H),8.10(s,1H),7.91(dd,J=10.8,3.7Hz,2H),7.75(dd,J=9.1,2.5Hz,1H),7.51(dd,J=18.1,9.0Hz,2H),7.13(s,1H),6.95(dd,J=9.0,1.9Hz,1H),6.90(d,J=1.9Hz,1H),4.57(s,2H),4.52-4.40(m,2H),4.27(dd,J=9.3,5.1Hz,1H),3.90(s,3H),3.74(s,2H),3.67(m,5H),3.22(d,J=29.6Hz,4H),3.00(t,J=12.2Hz,3H),2.63(m,5H),2.38-2.23(m,1H),2.16(dd,J=13.3,5.8Hz,1H),1.72(d,J=12.8Hz,2H),1.53(q,J=11.3Hz,2H)。

[2147] 实例90.2-((6-((5-氯-2-(5-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)八氢-2H-异吲哚-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物338)的合成

[2148] 

[2149] 叔丁基5-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)八氢-2H-异吲哚-2-甲酸酯的制备

[2150] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.0g,2.0mmol)、叔丁基5-氨基八氢-2H-异吲哚-2-甲酸酯(0.72g,3.0mmol)、和碳酸铯(1.95g,6.0mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的搅拌溶液用氩气脱气10分钟。添加RuPhos(0.09g,0.20mmol)和RuPhos-PdG3(0.08g,0.10mmol),并且将反应脱气5分钟。将反应加热至80℃持续3小时。将反应混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释并通过celite垫过滤。将滤液在真空下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,230-400,石油醚中的30%乙酸乙酯)纯化,以获得呈灰白色固体的叔丁基5-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)八氢-2H-异吲哚-2-甲酸酯(0.70g)。

[2151] LC-MS(ESI):m/z=660.71[M+H]$^+$。

[2152] 叔丁基5-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)八氢-2H-异吲哚-2-甲酸酯的制备

[2153] 向叔丁基5-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)八氢-2H-异吲哚-2-甲酸酯(0.70g,1.06mmol)在THF(28.0mL)中的搅拌溶液中添加20%Pd

$(OH)_2$/C(0.70g)。将反应置于氢气气氛(60psi)下并在室温搅拌8小时。将反应混合物通过celite垫过滤。将celite用乙酸乙酯(300mL)洗涤。将滤液在真空下浓缩,以获得粗产物。将粗产物用正戊烷(20mL)洗涤并在真空下干燥,以得到呈棕色固体的叔丁基5-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)八氢-2H-异吲哚-2-甲酸酯(0.60g)。

[2154] LC-MS(ESI):m/z=482.31$[M+H]^+$。

[2155] 3-(1-甲基-6-((八氢-1H-异吲哚-5-基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[2156] 在0℃,向叔丁基5-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)八氢-2H-异吲哚-2-甲酸酯(0.60g,1.25mmol)在DCM(12.0mL)中的搅拌溶液中添加TFA(6.0mL)。将反应伴随搅拌经3小时加温至室温。将反应混合物在真空下浓缩,以获得粗产物。将粗产物与二乙醚(30mL)一起研磨,以得到呈棕色固体的3-(1-甲基-6-((八氢-1H-异吲哚-5-基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.44g)。

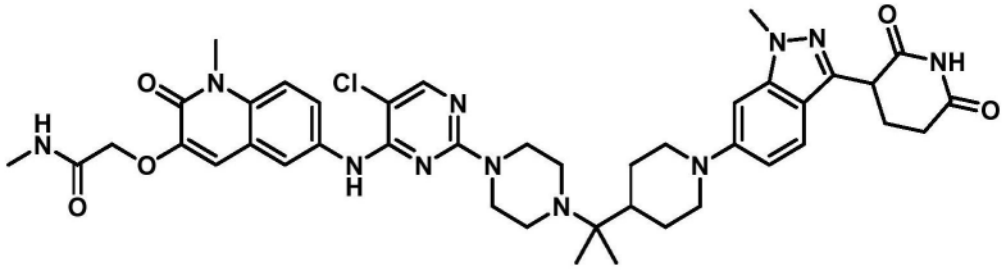
[2157] LC-MS(ESI):m/z=382.48$[M+H]^+$。

[2158] 2-((6-((5-氯-2-(5-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)八氢-2H-异吲哚-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[2159] 向3-(1-甲基-6-((八氢-1H-异吲哚-5-基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.22g,0.58mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.09g,0.23mmol)在DMSO(4mL)中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.8mL,4.61mmol)。将反应在100℃加热4小时。将溶剂使用离心蒸发器除去,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(5-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)八氢-2H-异吲哚-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(50mg)。

[2160] LC-MS(ESI):m/z=753.50$[M+H]^+$。

[2161] ^{1}H NMR数据:(400MHz,DMSO-d_6):δ10.81(s,1H),8.74(s,1H),8.04(d,J=5.20Hz,2H),7.91-7.89(m,2H),7.46-7.44(m,1H),7.30(d,J=8.80Hz,1H),7.12(d,J=8.80Hz,1H),6.45(br s,1H),6.39(s,1H),5.60-5.62(m,1H),4.56(s,2H),4.16-4.15(m,1H),3.81(s,3H),3.68(d,J=11.60Hz,3H),3.51-3.46(m,5H),2.59-2.58(m,5H),2.50-2.48(m,2H),2.16-2.14(m,1H),2.11-2.07(m,1H),1.87-1.75(m,4H),1.34-1.30(m,2H)。实例91.2-((6-((5-氯-2-(4-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物340)的合成

[2162] 

[2163] 叔丁基4-(2-(1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-

4-基)丙-2-基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[2164] 将叔丁基4-(2-(哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-甲酸酯(0.30g,0.59mmol)、3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.37g,1.19mmol)和碳酸铯(0.58g,1.79mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的溶液用氩气脱气5分钟。添加Ruphos-Pd-G3(0.02g,0.02mmol)和Ruphos(0.03g,0.5mmol),并将反应再脱气5分钟。将反应混合物在100℃加热16小时。将反应混合物用冰冷水(50mL)淬灭并萃取至乙酸乙酯(3x 100mL)中。将合并的有机层用盐水溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2;在石油醚中的40%EtOAc)纯化,以得到呈浅棕色半固体的叔丁基4-(2-(1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-甲酸酯(0.4g)。

[2165] LC-MS(ESI):m/z=731.86$[M+H]^+$。

[2166] 叔丁基4-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[2167] 向叔丁基4-(2-(1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-甲酸酯(0.40g,0.54mmol)在四氢呋喃(8mL)中的搅拌溶液中添加20% $Pd(OH)_2$(0.40g,100%w/w)。将反应置于氢气气氛(20psi)下并在室温搅拌8小时。将反应混合物用DCM(80mL)稀释并通过celite床过滤。将滤液在真空下浓缩,以获得呈棕色固体的叔丁基4-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-甲酸酯(0.25g)。

[2168] LC-MS(ESI):m/z=553.69$[M+H]^+$。

[2169] 3-(1-甲基-6-(4-(2-(哌嗪-1-基)丙-2-基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(TFA盐)的制备

[2170] 向叔丁基4-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-甲酸酯(0.25g,0.50mmol)在DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加TFA(0.7mL)。将反应在室温搅拌1小时。将反应混合物浓缩并与石油醚共蒸馏,以获得3-(1-甲基-6-(4-(2-(哌嗪-1-基)丙-2-基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.24g,TFA盐)。

[2171] LC-MS(ESI):m/z=453.32$[M+H]^+$。

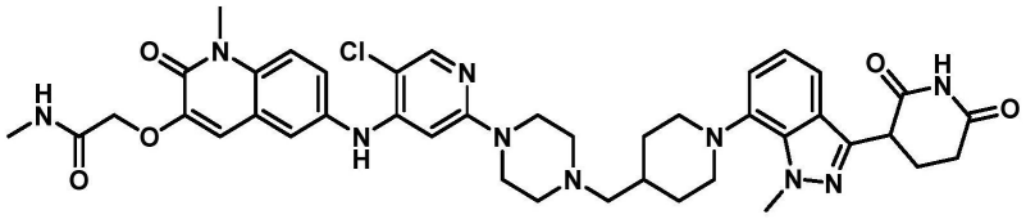
[2172] 2-((6-((5-氯-2-(4-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[2173] 向3-(1-甲基-6-(4-(2-(哌嗪-1-基)丙-2-基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(TFA盐)(0.12g,0.21mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.05g,0.13mmol)在DMSO(2.4mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.30mL,1.36mmol)。将反应在100℃搅拌3小时。将溶剂使用离心蒸发器除去,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.06g)。

[2174] LC-MS(ESI):m/z＝824.58[M+H]$^+$。

[2175] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):10.90(s,1H),8.80(s,1H),8.33(s,1H),8.03(s,1H),7.94(d,J＝4.40Hz,1H),7.88(d,J＝2.00Hz,1H),7.80-7.78(m,1H),7.50-7.48(m,2H),7.13(s,1H),6.91(d,J＝9.20Hz,1H),6.82(s,1H),4.60-4.57(m,3H),4.25-4.24(m,1H),3.89(s,3H),3.68(s,3H),3.27(br s,4H),2.78-2.75(m,2H),2.64-2.61(m,9H),2.29-2.28(m,1H),2.15-2.14(m,1H),1.81-1.77(m,3H),1.10-1.15(m,2H),0.94(s,6H)。

[2176] 实例92.2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物346)的合成

[2177] 

[2178] 3-(7-(4-((4-(5-氯-4-碘吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[2179] 将5-氯-2-氟-4-碘吡啶(145mg,563μmol)、3-(1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(237mg)(参见例如,实例1)和DIEA(348μL,2.00mmol)在DMA(1.50mL)中的溶液加温至110℃持续5小时,然后冷却至室温。将反应混合物过滤并直接通过反相色谱法(10%-100% MeCN-H_2O[+0.1% FA])纯化,以得到13-14,3-(7-(4-((4-(5-氯-4-碘吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(156mg,236μmol)。

[2180] LC-MS(ESI):m/z＝662.3[M+H]$^+$。

[2181] 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

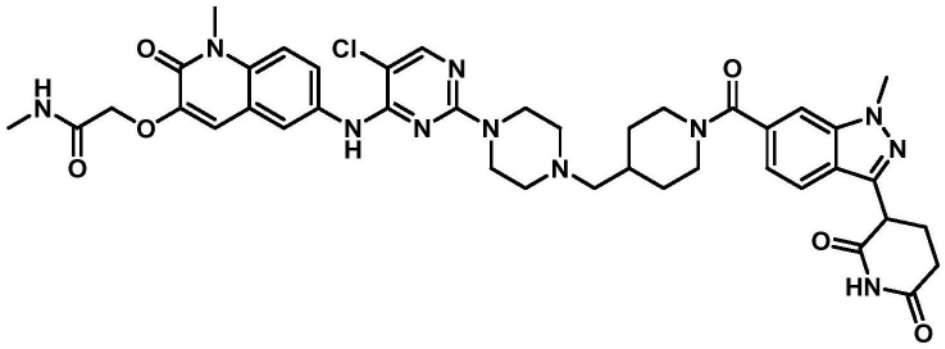
[2182] 将2-((6-氨基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(45.2mg,173μmol)、3-(7-(4-((4-(5-氯-4-碘吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(99.2mg,150μmol)、BrettPhos-Pd-G3(30.6mg,33.8μmol)、和Cs_2CO_3(242mg,742μmol)在1,4-二噁烷(1.50mL)中的混合物用$N_{2(g)}$喷射8分钟,然后加温至80℃持续4小时。将反应混合物冷却至室温,过滤,并通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(25.4mg)。

[2183] LC-MS(ESI):m/z＝795.5[M+H]$^+$。

[2184] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.87(s,1H),9.29(s,1H),8.26(s,1H),8.02(s,1H),7.94(d,J＝4.9Hz,1H),7.59-7.49(m,2H),7.47-7.36(m,2H),7.27(s,1H),7.05-6.96(m,2H),4.57(s,2H),4.33(dd,J＝9.5,5.1Hz,1H),4.24(s,3H),4.09(d,J＝13.0Hz,2H),3.69(s,3H),3.34-3.22(m,2H),3.20-2.97(m,5H),2.80-2.69(m,2H),2.66(d,J＝4.6Hz,3H),

2.65-2.57(m,2H),2.39-2.24(m,2H),2.21-2.10(m,2H),2.05-1.92(m,2H),1.88(d,J＝12.7Hz,2H),1.60-1.38(m,2H)。

[2185] 实例93.2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物321)的合成

[2186] 

[2187] 甲基3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-甲酸酯的制备

[2188] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(40.0g,79.9mmol)、Pd(dppf)Cl_2(11.7g,16.0mmol)、TEA(24.3g,240mmol,33.4mL)在MeOH(400mL)和DMF(120mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次。将反应混合物在70℃在CO气氛(50.0psi)下搅拌16小时。将反应通过celite垫过滤,并将celite用MeOH(500mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩,以除去MeOH。将残余物悬浮于H_2O(300mL)中并用EtOAc 600mL(300mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝5/1至1/1)纯化,以得到呈棕色固体的甲基3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-甲酸酯(24.1g)。

[2189] LC-MS(ESI):m/z＝480.8$[M+H]^+$。

[2190] 3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-甲酸的制备

[2191] 向甲基3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-甲酸酯(22.5g,46.9mmol)在THF(230mL)、MeOH(230mL)、和H_2O(30.0mL)中的溶液中添加$LiOH.H_2O$(29.5g,703mmol)。将混合物在20℃搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩,以给出固体。添加乙酸乙酯(100mL)并用2M HCl(50.0mL)调节pH至pH＝4-5。将反应过滤。将合并的有机层用饱和NaCl溶液(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过与MeOH(20.0mL)一起研磨纯化,以得到呈灰色固体的3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-甲酸(21.0g)。

[2192] LC-MS(ESI):m/z＝466.4$[M+H]^+$。

[2193] 3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-甲酸的制备

[2194] 在氮气气氛下,向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-甲酸(20.0g,42.9mmol)在THF(200mL)、EtOH(200mL)、和AcOH(20.0mL)中的溶液中添加Pd/C(10%,20.0g)和$Pd(OH)_2$/C(10%,20.0g)。将悬浮液脱气并用氢气吹扫3次。将混合物在氢气气氛(50psi)下在50℃搅拌4小时。将反应混合物通过celite垫过滤,并将celite用THF(1000mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩,以获得粗产物。将粗产物与EtOH 30.0mL一起研磨,以得到呈白色固体的3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-甲酸(13.1g)。

[2195] LC-MS(ESI):m/z＝288.3[M+H]$^+$。

[2196] 叔丁基4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[2197] 将叔丁基4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸酯(191mg,674μmol)、3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-甲酸(176mg,613μmol)、和NMI(106mg,103μL,1.29mmol)在DMA(3.00mL)中的混合物用TCFH(206mg,735μmol)处理。将反应混合物搅拌3小时。将反应混合物过滤并通过反相色谱法(10％-60％ MeCN-H2O[+0.1％ FA])纯化,以得到叔丁基4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(282mg)。

[2198] LC-MS(ESI):m/z＝553.5[M+H]$^+$。

[2199] 3-(1-甲基-6-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-羰基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[2200] 将叔丁基4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸酯(280mg,507μmol)和DCM(2.00mL)的混合物用DCM(2.00mL)和TFA(2.96g,26.0mmol)的混合物处理。将反应在室温搅拌16小时。真空除去挥发物,以得到3-(1-甲基-6-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-羰基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮,三氟乙酸(355mg)。

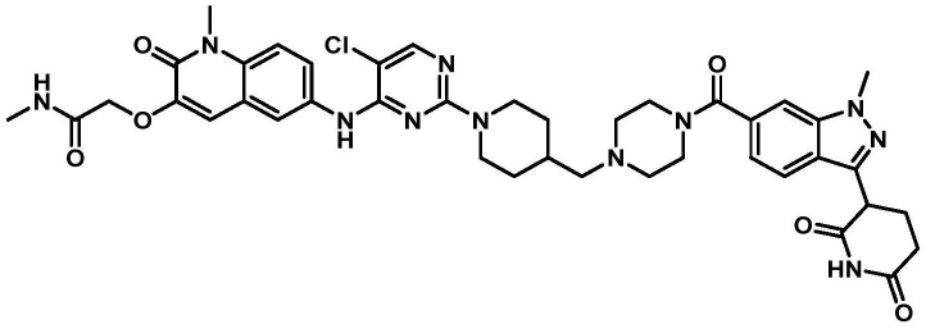
[2201] 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[2202] 将2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(50.0mg,122μmol)、3-(1-甲基-6-(4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-羰基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(83.1mg,184μmol)和DIEA(107μL,612μmol)在DMSO(1.22mL)中的混合物加温至80℃持续17小时。将反应混合物冷却至室温,过滤,并通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(32.6mg)。

[2203] LC-MS(ESI):m/z＝824.5[M+H]$^+$。

[2204] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.90(s,1H),8.86(s,1H),8.05(s,1H),7.94(t,J＝4.0Hz,2H),7.79-7.70(m,2H),7.65(d,J＝1.1Hz,1H),7.47(d,J＝9.2Hz,1H),7.12(s,1H),7.09(dd,J＝8.3,1.2Hz,1H),4.58(s,2H),4.52(s,1H),4.40(dd,J＝10.1,5.1Hz,1H),4.02(s,3H),3.67(s,3H),3.64-3.59(m,5H),3.04(s,1H),2.81(s,0H),2.72-2.59(m,4H),2.44-2.31(m,5H),2.22-2.13(m,3H),1.93-1.78(m,2H),1.71-1.58(m,1H),1.17-1.04(m,2H)。

[2205] 实例94.2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物322)的合成

[2206] 

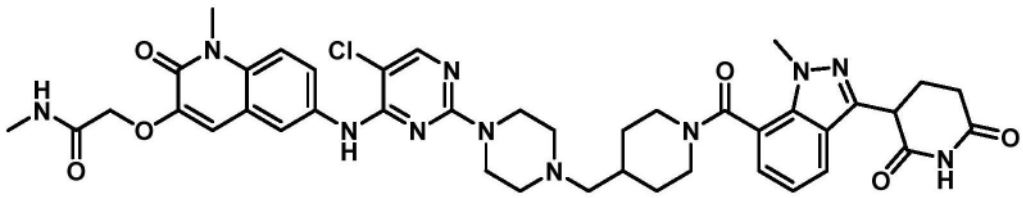
[2207] 2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[2208] 此化合物以与针对2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(31.9mg)(参见例如,实例93)所述的类似的方式制备。

[2209] LC-MS(ESI):m/z=824.6[M+H]$^+$。

[2210] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.90(s,1H),8.81(s,1H),8.03(s,1H),7.95(d,J=4.7Hz,0H),7.92(d,J=2.4Hz,1H),7.82-7.71(m,2H),7.67(s,1H),7.47(d,J=9.2Hz,1H),7.10(d,J=4.3Hz,2H),4.57(s,2H),4.48(d,J=12.7Hz,2H),4.41(dd,J=10.1,5.1Hz,1H),4.03(s,3H),3.68(s,3H),3.65-3.59(m,2H),2.83(t,J=12.4Hz,2H),2.73-2.58(m,5H),2.54(s,2H),2.46-2.23(m,5H),2.23-2.13(m,3H),1.81-1.69(m,3H),1.09-0.95(m,2H)。

[2211] 实例95.2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物323)的合成

[2212] 

[2213] 2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

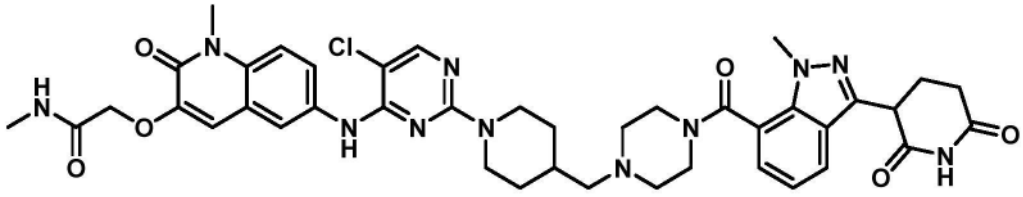
[2214] 此化合物以与针对2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(39.4mg)(参见例如,实例93)所述的类似的方式制备。

[2215] LC-MS(ESI):m/z=824.6[M+H]$^+$。

[2216] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.91(s,1H),8.85(s,1H),8.05(s,1H),7.98-7.88(m,2H),7.79(t,J=7.9Hz,1H),7.73(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.47(d,J=9.1Hz,1H),7.27(dd,

J＝14.0,6.9Hz,1H),7.16(t,J＝7.6Hz,1H),7.11(s,1H),4.68-4.60(m,2H),4.58(s,2H),4.42(dd,J＝10.1,5.1Hz,1H),3.89(s,3H),3.67(s,3H),3.65-3.55(m,5H),2.95-2.81(m,1H),2.68-2.62(m,4H),2.45-2.29(m,5H),2.27-2.12(m,3H),1.94-1.83(m,2H),1.70-1.54(m,1H),1.20-1.03(m,2H),1.00-0.88(m,1H)。

[2217] 实例96.2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物324)的合成

[2218] 

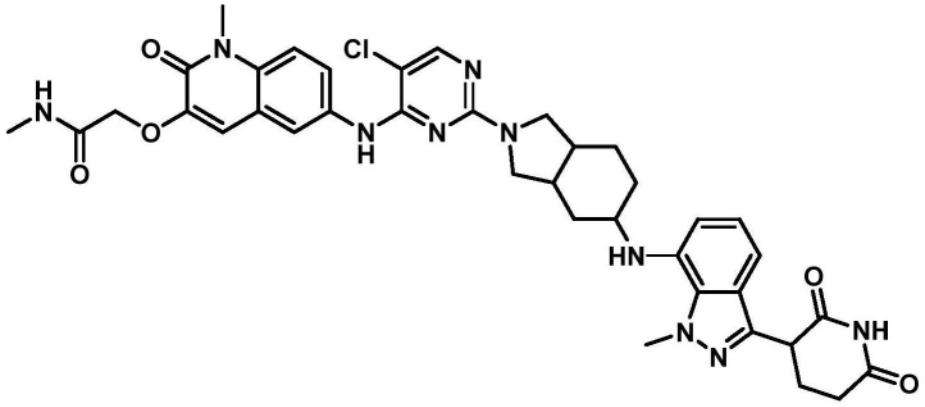
[2219] 2-((6-((5-氯-2-(4-((4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑--7-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[2220] 此化合物以与针对2-((6-((5-氯-2-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(40.4mg)(参见例如,实例93)所述的类似的方式制备。

[2221] LC-MS(ESI):m/z＝824.6$[M+H]^+$。

[2222] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.91(s,1H),8.81(s,1H),8.03(s,1H),7.97-7.90(m,2H),7.83-7.77(m,0H),7.75(dd,J＝9.1,2.4Hz,1H),7.47(d,J＝9.1Hz,1H),7.28(d,J＝6.9Hz,1H),7.16(t,J＝7.6Hz,1H),7.10(s,1H),4.57(s,2H),4.47(d,J＝12.9Hz,2H),4.42(dd,J＝10.1,5.1Hz,1H),3.90(s,3H),3.86-3.70(m,2H),3.68(s,3H),2.82(t,J＝12.4Hz,2H),2.71-2.62(m,4H),2.54(s,1H),2.44(s,2H),2.33(d,J＝1.9Hz,3H),2.28-2.13(m,4H),1.85-1.64(m,4H),1.09-0.95(m,2H)。

[2223] 实例97.2-((6-((5-氯-2-(5-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)八氢-2H-异吲哚-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物339)的合成

[2224] 

[2225] 2-((6-((5-氯-2-(5-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)八氢-2H-异吲哚-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-

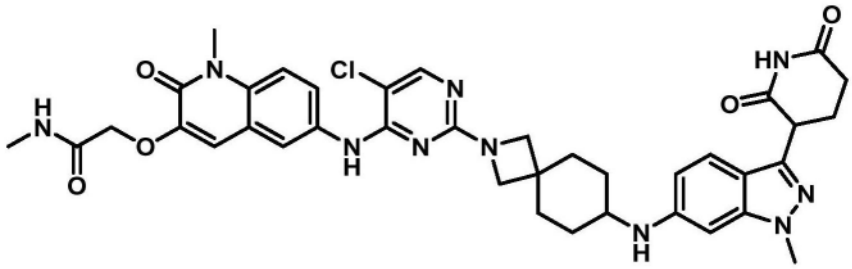
甲基乙酰胺的制备

[2226] 以与2-((6-((5-氯-2-((((3S)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-3-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(参见例如,实例52)类似的方式制备呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(5-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)八氢-2H-异吲哚-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.050g)。

[2227] LC-MS(ESI):m/z=753.4$[M+H]^+$。

[2228] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.83(s,1H),8.74-8.73(m,1H),8.46(br s,1H),8.17(br s,1H),8.04-7.8(m,4H),7.48-7.43(m,1H),7.12-7.10(m,1H),6.90-6.80(m,2H),6.53(d,J=8.00Hz,1H),6.15(s,1H),4.91-4.89(m,1H),4.56(br s,2H),4.25-4.18(m,4H),3.67-3.56(m,3H),3.51-3.31(m,3H),2.66-2.56(m,5H),2.49-2.32(m,1H),2.27-2.14(m,1H),2.13-1.79(m,4H),1.69-1.34(m,3H)。

[2229] 实例98.2-((6-((5-氯-2-(7-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物341)的合成

[2230] 

[2231] 叔丁基7-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸酯的制备

[2232] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.80g,1.60mmol)、叔丁基7-氨基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸酯(0.58g,2.40mmol)、和KOtBu(0.54g,4.80mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的搅拌溶液用氩气脱气10分钟。添加Brettphos Pd G3(0.14g,0.16mmol),并将反应加热至80℃持续2小时。将反应混合物通过celite垫过滤,并将celite用乙酸乙酯(100mL)洗涤。将滤液在真空下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,230-400,石油醚中的40%乙酸乙酯)纯化,以得到呈灰白色固体的叔丁基7-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸酯(0.90g)。

[2233] LC-MS(ESI):m/z=661.6$[M+2]^+$。

[2234] 叔丁基7-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸酯的制备

[2235] 向叔丁基7-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸酯(0.90g,1.36mmol)在THF(27.0mL)中的搅拌溶液中添加20%$Pd(OH)_2$(0.90g)。将反应置于氢气气氛(70psi)下并在室温搅拌16小时。将反应混合物通过celite垫过滤,并将celite用乙酸乙酯(200mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩,以得到呈棕色固体的叔丁基7-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氮杂螺

[3.5]壬烷-2-甲酸酯(0.70g)。

[2236] LC-MS(ESI):m/z=482.57[M+H]$^+$。

[2237] 3-(6-((2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)氨基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[2238] 将叔丁基7-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸酯(0.70g,1.45mmol)在DCM(14.0mL)中的搅拌溶液冷却至0℃。添加TFA(7.0mL),并将反应伴随搅拌,经3小时加温至室温。将反应混合物在真空下浓缩,以获得粗产物。将粗产物与二乙醚(30mL)一起研磨,以得到呈灰白色固体的3-(6-((2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)氨基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.9g)。

[2239] LC-MS(ESI):m/z=382.4[M+H]$^+$。

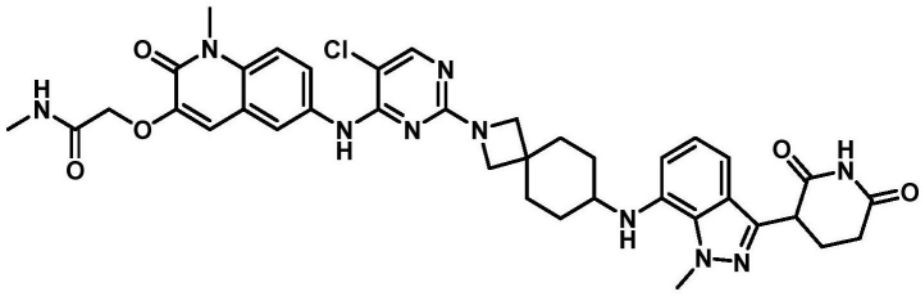
[2240] 2-((6-((5-氯-2-(7-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[2241] 向3-(6-((2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)氨基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.25g,0.66mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.11g,0.26mmol)在DMSO(5.0mL)中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.90mL,5.25mmol)。将反应混合物在100℃搅拌2小时。将反应溶剂使用离心蒸发器除去,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(7-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.119mg)。

[2242] LC-MS(ESI):m/z=753.53[M+H]$^+$。

[2243] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.82(s,1H),8.80(s,1H),8.54(s,1H),8.03(s,1H),7.99(d,J=4.40Hz,1H),7.87(dd,J=2.80,9.00Hz,1H),7.47(d,J=9.20Hz,1H),7.31(d,J=8.40Hz,1H),7.15(s,1H),6.52(dd,J=1.20,8.80Hz,1H),6.39(s,1H),5.72(d,J=8.00Hz,1H),4.19(s,2H),4.17-4.15(m,1H),3.81(s,3H),3.75(s,2H),3.70-3.68(m,5H),3.32-3.17(m,1H),2.67(d,J=2.40Hz,3H),2.60-2.58(m,2H),2.49-2.30(m,1H),2.30-2.28(m,1H),1.94(d,J=10.40Hz,4H),1.66(t,J=10.80Hz,2H),1.26-1.23(m,2H)。

[2244] 实例99.2-((6-((5-氯-2-(7-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物342)的合成

[2245] 

[2246] 2-((6-((5-氯-2-(7-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨

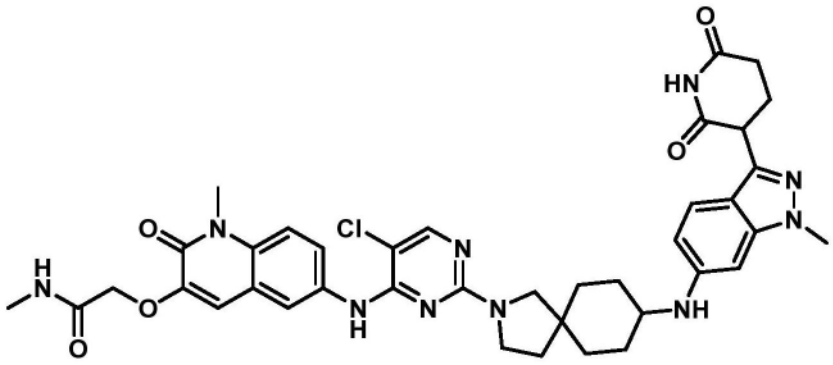
基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[2247] 以与2-((6-((5-氯-2-((((3S)-1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-3-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(参见例如,实例52)类似的方式制备呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(7-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.107g)。

[2248] LC-MS(ESI):m/z=753.50$[M+H]^+$。

[2249] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.80(s,1H),8.79(s,1H),8.14(br,1H),8.03(s,1H),7.98-7.97(m,1H),7.86(d,J=7.60Hz,1H),7.47(d,J=9.20Hz,1H),7.12(s,1H),6.97(d,J=8.00Hz,1H),6.89(t,J=8.00Hz,1H),6.54(d,J=7.60Hz,1H),4.95(s,1H),4.61(s,2H),4.24-4.23(m,4H),3.75(s,2H),3.71-3.68(m,5H),3.32(br s,1H),2.67-2.67(m,5H),2.27-2.26(m,1H),2.17(d,J=5.60Hz,1H),1.93(d,J=13.20Hz,4H),1.65(t,J=10.80Hz,2H),1.48(s,2H)。

[2250] 实例100.2-((6-((5-氯-2-(8-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氮杂螺[4.5]癸-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物343)的合成

[2251] 

[2252] 叔丁基8-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸酯的制备

[2253] 向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.80g,1.60mmol)在二噁烷(16.0mL)中的搅拌溶液中添加叔丁基8-氨基-2-氮杂螺[4,5]癸烷-2-甲酸酯(0.61g,2.40mmol)和碳酸铯(1.56g,4.80mmol)。将反应用氩气脱气5分钟。添加RuPhos(0.07g,0.16mmol)和RuPhos PdG3(0.07g,0.08mmol),并将反应加热至100℃持续18小时。将反应混合物用DCM(50mL)稀释并通过celite垫过滤。将滤液浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2,230-400,将产物在石油醚中的21%乙酸乙酯中洗脱)纯化,以得到呈浅棕色半固体的叔丁基8-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸酯(0.85g)。

[2254] LC-MS(ESI):m/z=674.66$[M+H]^+$。

[2255] 叔丁基8-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸酯的制备

[2256] 向叔丁基8-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-

氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸酯(0.85g,1.26mmol)在THF(102mL)中的搅拌溶液中添加20％Pd(OH)$_2$/C(0.85g,100％w/w)。将反应混合物置于H_2气氛(80psi)下并在室温搅拌16小时。将反应混合物用DCM(10mL)稀释并通过celite床过滤。将celite用DCM:THF(1:1,500mL)洗涤。将滤液浓缩,以获得呈浅棕色半固体的叔丁基8-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸酯(0.92g)。

[2257] LC-MS(ESI):m/z＝469.65[M+H]$^+$。

[2258] 3-(6-((2-氮杂螺[4.5]癸-8-基)氨基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[2259] 向叔丁基8-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸酯(0.92g,1.86mmol)在DCM(10.0mL)中的搅拌溶液中添加三氟乙酸(7.0mL)。将反应在室温搅拌3小时。将反应混合物在真空下浓缩,以获得呈浅绿色半固体的3-(6-((2-氮杂螺[4.5]癸-8-基)氨基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.82g)。

[2260] LC-MS(ESI):m/z＝396.55[M+H]$^+$。

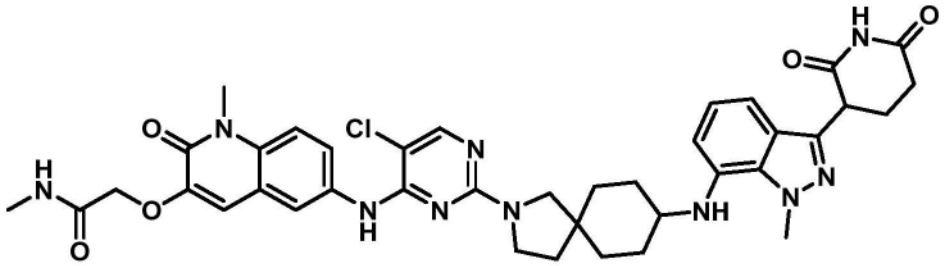
[2261] 2-((6-((5-氯-2-(8-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氮杂螺[4.5]癸-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[2262] 向3-(6-((2-氮杂螺[4.5]癸-8-基)氨基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.3g,0.76mmol)在DMSO(3.0mL)中的搅拌溶液中添加2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.15g,0.38mmol)和DIPEA(3.0mL)。将反应在100℃加热16小时。将反应溶剂使用离心蒸发器除去,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈浅棕色固体的2-((6-((5-氯-2-(8-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)-2-氮杂螺[4.5]癸-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.088g)。

[2263] LC-MS(ESI):m/z＝767.52[M+H]$^+$。

[2264] ^{1}H NMR数据:(400MHz,DMSO-d_6):10.82(s,1H),8.75(s,1H),8.09-7.89(m,4H),7.47(d,J＝8.80Hz,1H),7.31(d,J＝8.80Hz,1H),7.15(s,1H),6.50-6.49(m,1H),6.38(brs,1H),5.77-5.75(m,1H),4.57-4.52(m,2H),4.17-4.15(m,1H),3.80(d,J＝6.40Hz,3H),3.68(s,3H),3.53-3.51(m,2H),3.50-3.41(m,2H),2.61-2.60(m,5H),2.34-2.32(m,1H),2.16-2.15(m,1H),1.93-1.90(m,3H),1.89-1.88(m,1H),1.80-1.79(m,3H),1.69-1.66(m,2H),1.57-1.23(m,3H)。

[2265] 实例101.2-((6-((5-氯-2-(8-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氮杂螺[4.5]癸-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物344)的合成

[2266] 

[2267] 叔丁基8-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸酯的制备

[2268] 向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.80g,1.60mmol)在二噁烷(10mL)中的搅拌溶液中添加叔丁基8-氨基-2-氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸酯(0.61mg,2.40mmol)和碳酸铯(1.56g,4.80mmol)。将反应用氩气脱气5分钟,添加Pd-PEPPSI-iHeptCl(0.08g,0.08mmol),并且将反应加热至80℃持续16小时。将反应混合物通过celite垫过滤,并将celite用乙酸乙酯(100mL)洗涤。将收集的滤液在真空下浓缩,以获得粗产物。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2,100-200目;石油醚中的27% EtOAc)纯化,以得到呈浅黄色半固体的叔丁基8-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸酯(0.81g)。

[2269] LC-MS(ESI):m/z=674.62$[M+H]^+$。

[2270] 叔丁基8-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸酯的制备

[2271] 向叔丁基8-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸酯(0.80g,1.19mmol)在THF(104.0mL)中的搅拌溶液中添加20% $Pd(OH)_2/C$(0.80g,200%w/w)。将反应置于H_2气氛(80psi)下并搅拌16小时。将反应混合物通过celite垫过滤,并将celite用DCM中的20% THF(300mL)洗涤。将收集的滤液在真空下浓缩,以获得粗产物。将粗品用正戊烷(20mL)洗涤并在真空下干燥,以得到呈棕色半固体的叔丁基8-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸酯(0.71g)。

[2272] LC-MS(ESI):m/z=496.08$[M+H]^+$。

[2273] 3-(7-((2-氮杂螺[4.5]癸-8-基)氨基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[2274] 在0℃在氮气气氛下,向叔丁基8-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸酯(0.70g,1.41mmol)在DCM(7mL)中的搅拌溶液中添加三氟乙酸(5.0mL)。将反应在室温搅拌2小时。除去溶剂,并且将粗产物用正戊烷(20mL)洗涤并在真空下干燥,以得到呈棕色半固体的3-(7-((2-氮杂螺[4.5]癸-8-基)氨基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.80g)。

[2275] LC-MS(ESI):m/z=396.52$[M+H]^+$。

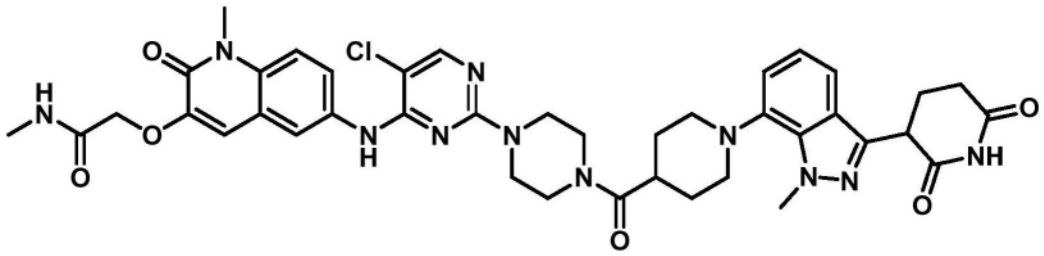
[2276] 2-((6-((5-氯-2-(8-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氮杂螺[4.5]癸-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[2277] 向3-(7-((2-氮杂螺[4.5]癸-8-基)氨基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.40g,1.01mmol)在DMSO(4mL)中的搅拌溶液中添加2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.20g,0.50mmol)和DIPEA(3.52mL,20.2mmol)。将反应在100℃加热8小时。将反应溶剂使用离心蒸发器除去,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-(8-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)-2-氮杂螺[4.5]癸-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.10g)。

[2278] LC-MS(ESI):m/z＝767.48[M+H]$^+$。

[2279] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.85(s,1H),8.75(s,1H),8.53(s,1H),8.19-7.87(m,4H),7.47(d,J＝8.80Hz,1H),7.15(br s,1H),6.98-6.94(m,1H),6.91-6.86(m,1H),6.54-6.52(m,1H),4.95(d,J＝5.60Hz,1H),4.58(s,2H),4.25(s,4H),3.68(s,3H),3.56-3.54(m,2H),3.52(s,1H),3.50 -3.48(m,2H),2.67-2.56(m,5H),2.30-2.7(m,1H),2.17-2.15(m,1H),2.01-1.92(m,3H),1.90-1.88(m,1H),1.81-1.80(m,2H),1.66-1.54(m,3H)。

[2280] 实例102.2-((6-((5-氯-2-(4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物345)的合成

[2281] 

[2282] 叔丁基1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-甲酸酯的制备

[2283] 合并3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(600mg,1.20mmol)、4-哌啶甲酸叔丁酯HCl(306mg,1.38mmol)、1,4-二噁烷(10mL)、和氯(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)(74.5mg,95.9μmol)。将反应用氮气吹扫5分钟。添加叔丁醇钠(461mg,2.40mL,2.0摩尔,4.80mmol)并将反应加热至100℃。加热5小时后,将反应用水淬灭。将反应用DCM稀释并分离各层。将有机层用饱和NaCl洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤,并直接加载到二氧化硅上。将粗产物经由快速柱色谱法(二氧化硅,庚烷中的0%-100% EtOAc)纯化,以得到叔丁基1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-甲酸酯(474.7mg)。

[2284] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.95-7.82(m,1H),7.54-7.23(m,12H),7.04-6.89(m,2H),6.59(d,J＝8.0Hz,1H),5.43(d,J＝5.3Hz,4H),4.32(s,3H),3.27(d,J＝11.4Hz,2H),2.72(t,J＝12.1Hz,2H),2.35(d,J＝12.0Hz,1H),2.02-1.93(m,3H),1.78(d,J＝12.7Hz,2H),1.44(s,9H)。

[2285] 叔丁基1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-甲酸酯的制备将叔丁基1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-甲酸酯(475mg,707μmol)溶解于EtOAc(120mL)中。将反应用氮气冲洗5分钟,然后添加钯碳(75.2mg),并将反应经由气球置于氢气下并加热至60℃持续18小时。将反应通过celite过滤反应并浓缩,以得到叔丁基1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-甲酸酯(308mg)。

[2286] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.88(s,1H),7.43-7.34(m,1H),7.06-6.97(m,2H),4.36(ddd,J＝19.9,9.6,5.1Hz,1H),4.24(s,3H),3.25(s,2H),2.74-2.55(m,2H),2.34(ddt,J＝13.8,9.3,4.6Hz,1H),2.24-2.07(m,1H),1.94(d,J＝15.6Hz,2H),1.77(d,J＝12.7Hz,1H),1.44(s,9H)。

[2287] 1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-甲酸的制备

[2288] 将叔丁基1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-甲酸酯(308mg,651μmol)溶解于DCM(6mL)中。添加三氟乙酸(0.496mL)并将反应在室温搅拌。3小时后,将反应经由旋转蒸发器浓缩。将粗产物用DMSO(3mL)稀释反应,通过注射器过滤器过滤并经由反相色谱法纯化,以得到1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-甲酸(175mg)。

[2289] LC-MS(ESI):m/z=371.5[M+H]$^+$。

[2290] 叔丁基4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-甲酸酯的制备

[2291] 合并1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-甲酸(132mg,356μmol)、叔丁基-1-哌嗪甲酸酯(72.9mg,391μmol)、HATU(162mg,427μmol)、DMF(3mL)和二异丙基乙胺(138mg,1.06mmol)。将反应在室温搅拌18小时。将反应经由注射器过滤器过滤并经由反相色谱法纯化,以得到叔丁基4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-甲酸酯(158mg)。

[2292] LC-MS(ESI):m/z=539.8[M+H]$^+$。

[2293] 3-(1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[2294] 将叔丁基4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-甲酸酯(158mg,294μmol)溶解于DCM(8mL)中。添加三氟乙酸(335mg,2.94mmol)并将反应搅拌3小时。将反应浓缩,以得到3-(1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(129mg)。将产物不经进一步纯化用于下一反应。

[2295] LC-MS(ESI):m/z=439.4[M+H]$^+$。

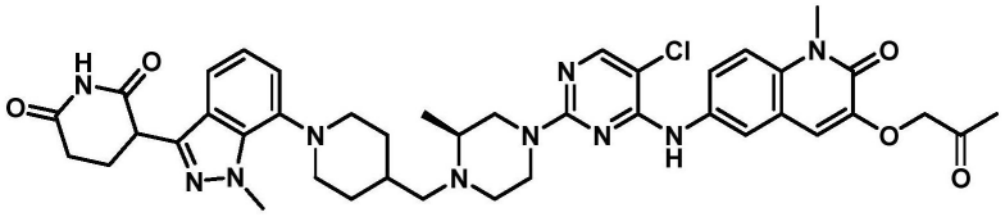
[2296] 2-((6-((5-氯-2-(4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[2297] 合并二异丙基乙胺(0.19g,0.26mL,1.5mmol)、2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(61mg,0.15mmol)、3-(1-甲基-7-(4-(哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(65mg,0.15mmol)和DMSO(2mL)。将反应加热至85℃持续16小时。冷却后,将反应经由注射器过滤器过滤。将粗产物经由反相色谱法纯化,以得到呈白色固体的2-((6-((5-氯-2-(4-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(76.9mg)。

[2298] LC-MS(ESI):m/z=811.1[M+H]$^+$。

[2299] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.87(s,1H),8.92(s,1H),8.09(s,1H),7.94(dd,J=10.0,3.7Hz,2H),7.76(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),7.49(d,J=9.1Hz,1H),7.38(dd,J=7.0,1.9Hz,1H),7.18(s,1H),7.07-6.96(m,2H),4.59(s,2H),4.33(dd,J=9.6,5.1Hz,1H),4.25(s,3H),3.69(s,9H),3.59-3.53(m,2H),3.29-3.20(m,4H),2.82(t,J=19.3Hz,3H),2.66(s,2H),2.33(dtd,J=14.4,9.4,5.1Hz,1H),2.16(dq,J=13.2,5.5Hz,1H),1.89(d,J=11.6Hz,1H),1.84-1.77(m,3H)。

[2300] 实例103.3-(7-(4-(((S)-4-(5-氯-4-((1-甲基-2-氧代-3-(2-氧代丙氧基)-1,2-二氢喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(化合物347a)的合成

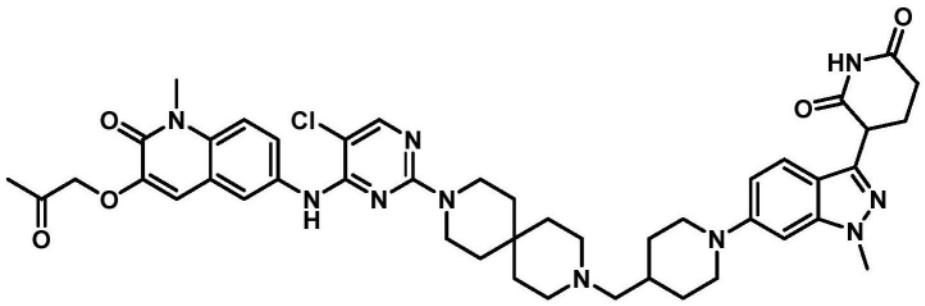
[2301] 

[2302] 3-(7-(4-(((S)-4-(5-氯-4-((1-甲基-2-氧代-3-(2-氧代丙氧基)-1,2-二氢喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[2303] 向3-(1-甲基-7-(4-(((S)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.20g,0.45mmol)(参见例如,实例69)在DMSO(4mL)中的搅拌溶液中添加6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-3-(2-氧代丙氧基)喹啉-2(1H)-酮(0.086g,0.22mmol)(参见例如,国际公开号WO 2021/077010)和DIPEA(0.78mL,4.50mmol)。将反应在100℃加热12小时。将反应混合物添加至冰水中并搅拌30分钟,以沉淀固体。将沉淀物过滤并干燥,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的3-(7-(4-(((S)-4-(5-氯-4-((1-甲基-2-氧代-3-(2-氧代丙氧基)-1,2-二氢喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(50mg)。

[2304] LC-MS(ESI):m/z=795.47$[M+H]^+$。

[2305] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.88(s,1H),9.06-9.01(m,2H),8.14(d,J=8.40Hz,1H),7.87(d,J=8.40Hz,1H),7.68(d,J=8.80Hz,1H),7.47(d,J=9.20Hz,1H),7.40(d,J=8.40Hz,1H),7.02-6.95(m,3H),4.90(s,2H),4.48(s,1H),4.33-4.32(m,1H),4.26(s,3H),3.84(s,4H),3.04-2.98(m,8H),2.65-2.63(m,1H),2.51(br,3H),2.33(s,1H),2.16-2.14(m,4H),2.01-1.99(m,2H),1.75(s,1H),1.59-1.56(m,2H),1.55-1.35(m,3H)。实例104.3-(6-(4-((9-(5-氯-4-((1-甲基-2-氧代-3-(2-氧代丙氧基)-1,2-二氢喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(化合物348)的合成

[2306] 

[2307] 叔丁基9-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸酯的制备

[2308] 向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.0g,2.0mmol)和叔丁

基9-(哌啶-4-基甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸酯(1.40g,4.0mmol)(参见例如,国际公开号WO 2022/228547)在1,4-二噁烷(20mL)中的搅拌溶液中添加碳酸铯(1.95g,6.0mmol)。将反应用氩气脱气10分钟。添加RuPhos(0.09g,0.20mmol)和RuPhos-PdG3(0.08g,0.10mmol),并且将反应脱气5分钟。将反应混合物在80℃搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温并通过celite床过滤。将滤液浓缩,以分离粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(SiO_2,230-400,石油醚中的30%乙酸乙酯)纯化,以得到呈灰白色固体的叔丁基9-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸酯(0.7g)。

[2309] LC-MS(ESI):m/z=771.83$[M+H]^+$。

[2310] 叔丁基9-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸酯的制备

[2311] 在室温,向叔丁基9-((1-(3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸酯(0.7g,0.90mmol)在THF(28mL)中的搅拌溶液中添加20% $Pd(OH)_2$(0.7g)。在室温,将反应置于氢气压力(60psi)下并搅拌8小时。将反应混合物通过celite床过滤。将celite用乙酸乙酯洗涤并在减压下浓缩,以分离粗产物。将粗产物用正戊烷洗涤并干燥,以得到呈棕色固体的叔丁基9-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸酯(0.60g)。LC-MS(ESI):m/z=593.67$[M+H]^+$。

[2312] 3-(6-(4-((3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[2313] 将叔丁基9-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸酯(0.6g,1.01mmol)在DCM(12mL)中的搅拌溶液冷却至0℃。添加TFA(6mL),并且将反应混合物伴随搅拌经3小时加温至室温。将反应混合物在减压下浓缩,以分离粗产物。将粗产物与二乙醚(20mL)一起研磨,以得到呈棕色固体的3-(6-(4-((3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.44g)。

[2314] LC-MS(ESI):m/z=493.37$[M+H]^+$。

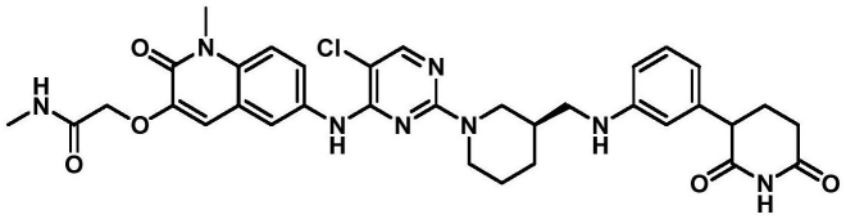
[2315] 3-(6-(4-((9-(5-氯-4-((1-甲基-2-氧代-3-(2-氧代丙氧基)-1,2-二氢喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[2316] 向3-(6-(4-((3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.15g,0.31mmol)在DMSO(3mL)中的搅拌悬浮液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.33mL,1.86mol)和6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-3-(2-氧代丙氧基)喹啉-2(1H)-酮(0.072g,0.18mmol)(参见例如,国际公开号WO 2021/077010)。将反应在110℃加热16小时。将反应溶剂使用离心蒸发器除去,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的3-(6-(4-((9-(5-氯-4-((1-甲基-2-氧代-3-(2-氧代丙氧基)-1,2-二氢喹啉-6-基)氨基)嘧啶-2-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.006g)。

[2317] LC-MS(ESI):m/z=849.51$[M+H]^+$。

[2318] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.80(s,1H),8.80(s,1H),8.02(s,1H),7.89(d,J＝2.00Hz,1H),7.72(dd,J＝2.40,9.00Hz,1H),7.46(dd,J＝3.20,9.00Hz,1H),7.02(s,1H),6.89(d,J＝9.20Hz,1H),6.81(s,1H),4.91(s,2H),4.24-4.23(m,1H),3.88(s,3H),3.76(d,J＝12.40Hz,2H),3.67(s,3H),3.62(s,4H),2.73(d,J＝11.20Hz,2H),2.60-2.59(m,2H),2.36(s,4H),2.30(s,1H),2.15-2.13(m,6H),1.76-1.70(m,7H),1.48(s,3H),1.40(s,3H),1.26(s,1H)。

[2319] 实例105.2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物275a)

[2320] 

[2321] 叔丁基(R)-3-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[2322] 向2,6-双(苄氧基)-3-(3-溴苯基)吡啶(1.50g,3.36mmol)、叔丁基(R)-3-(氨基甲基)哌啶-1-甲酸酯(1.08g,5.04mmol)在1,4-二噁烷中的搅拌溶液中添加叔丁醇钾(1.11g,10.08mmol)并用氩气脱气10分钟。向此混合物中添加双(三叔丁基膦)钯(0)(0.05g,0.10mmol)。将反应混合物在80℃搅拌4h。将反应混合物冷却至室温并通过celite床过滤。将滤液浓缩,以得到粗产物,将其通过快速柱色谱法(石油醚中的8%乙酸乙酯)纯化,以得到呈浅黄色粘性化合物的叔丁基(R)-3-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(1.20g)。

[2323] LC-MS(ESI):m/z＝580.68[M+H]+

[2324] 叔丁基(3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的制备向叔丁基(R)-3-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(1.20g,2.07mmol)在THF中的搅拌溶液中添加乙酸(1.2mL)并用氮气脱气5分钟。向此混合物中添加氢氧化钯碳粉末(2.40g)。将混合物在氢气气氛(15psi)下在室温搅拌4h。将反应混合物通过celite过滤并用THF:DCM(1:1)洗涤。将滤液浓缩,干燥,以得到粗产物,并且用正戊烷洗涤并干燥,以得到呈棕色粘性化合物的叔丁基(3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.85g),将其不经进一步纯化用于下一反应。

[2325] LC-MS(ESI):m/z＝402.42[M+H]+

[2326] 3-(3-((((S)-哌啶-3-基)甲基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮的制备

[2327] 向冷却至0℃的叔丁基(3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(0.85g,2.12mmol)在DCM中的搅拌溶液中添加TFA(5.1mL)。将混合物在室温搅拌2h。将反应混合物浓缩,以得到粗产物,将其与石油醚一起研磨(3次),倾析并干燥,以得到呈棕色液体的3-(3-((((S)-哌啶-3-基)甲基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮(0.80g)。

[2328] LC-MS(ESI):m/z＝302.34[M+H]+

[2329] 2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-

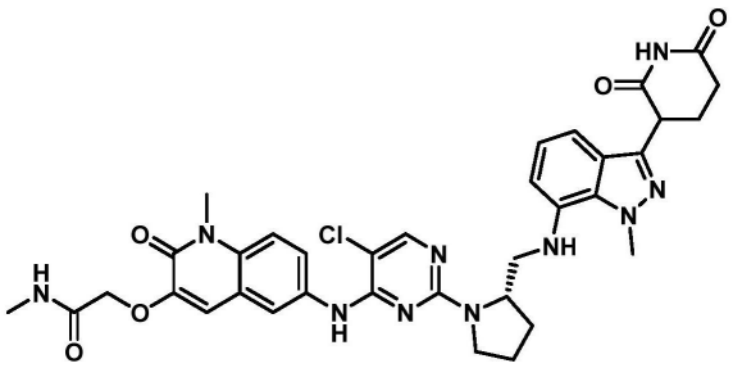
1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[2330] 向3-(3-((((S)-哌啶-3-基)甲基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮(0.35g,1.16mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.19g,0.46mmol)在DMSO中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(1.61mL,9.30mmol)。将反应混合物在100℃搅拌5h。将反应混合物冷却至室温并倾倒入冰水中,并搅拌15分钟。将所得沉淀物过滤并干燥,以得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈浅棕色固体的2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(52mg)。

[2331] ^{1}H NMR;400MHz,DMSO-d6:δ10.80(s,1H),8.82(s,1H),8.03(d,J=0.80Hz,1H),7.93-7.80(m,3H),7.43(d,J=9.20Hz,1H),7.13(s,1H),6.96(t,J=7.60Hz,1H),6.37-6.33(m,3H),5.62(s,1H),4.53-4.46(m,3H),4.30(d,J=12.00Hz,1H),3.63(s,4H),2.97-2.89(m,3H),2.75(t,J=11.60Hz,1H),2.65(d,J=4.40Hz,3H),2.59-2.56(m,1H),2.49-2.44(m,1H),2.07-1.67(m,5H),1.41-1.18(m,2H)。

[2332] LC-MS(ESI):m/z=673.43[M+H]+

[2333] 实例106:2-((6-((5-氯-2-((2S)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物300b)

[2334] 

[2335] 叔丁基(S)-2-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯的制备

[2336] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-7-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.50g,0.1mmol)、叔丁基(S)-2-(氨基甲基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.40g,2.0 0mmol)和叔丁醇钾(0.33g,3.00mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液用氩气脱气5分钟。向此混合物中添加双(三叔丁基膦)钯(0)(0.051g,0.1mmol)。将反应混合物在100℃加热并搅拌2h。将反应混合物通过celite过滤并浓缩。将粗品通过快速柱色谱法(中性氧化铝;二氯甲烷中的1%至2%甲醇)纯化,以得到呈灰白色固体的叔丁基(S)-2-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.35g)。

[2337] LC-MS(ESI):m/z=620.62[M+H]$^+$

[2338] 叔丁基(2S)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯的制备

[2339] 将叔丁基(S)-2-(((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨

基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.35g,0.56mmol)在THF(19.0mL)中的搅拌溶液用氮气脱气。向此混合物中添加氢氧化钯碳(0.7g)。将混合物在H_2(15psi)下在室温搅拌8h。将反应混合物通过celite过滤,用THF洗涤,并完全浓缩,以获得粗产物,将其用正戊烷洗涤并干燥,以得到呈棕色固体的叔丁基(2S)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.25g)。

[2340] LC-MS(ESI):m/z=442.03$[M+H]^+$

[2341] 3-(1-甲基-7-((((S)-吡咯烷-2-基)甲基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[2342] 向冷却至0℃的叔丁基(2S)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯在DCM中的溶液中添加TFA。将反应混合物在室温搅拌1.5h。将反应混合物完全浓缩,以得到粗产物,将其用正戊烷洗涤,以得到呈棕色胶状固体的3-(1-甲基-7-((((S)-吡咯烷-2-基)甲基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.16g)。

[2343] LC-MS(ESI):m/z=342.40$[M+H]^+$

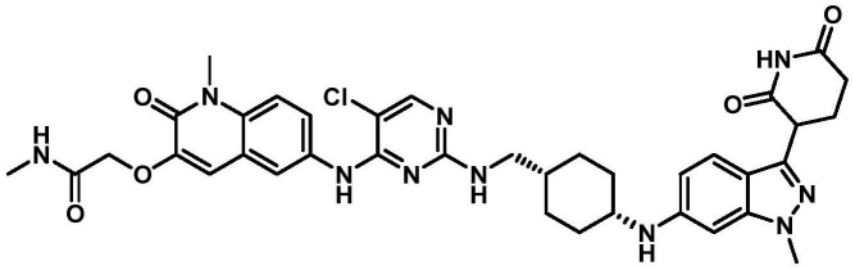
[2344] 2-((6-((5-氯-2-((2S)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[2345] 向3-(1-甲基-7-((((S)-吡咯烷-2-基)甲基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.16g,0.46mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.076g,0.18mmol)在DMSO中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.48g,3.72mmol)。将混合物在80℃搅拌6h。将反应混合物倾倒入冰冷水中并搅拌15分钟。将所得沉淀物过滤并干燥,以得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-((2S)-2-(((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(55mg)。

[2346] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.85(s,1H),8.82(s,1H),8.35-8.09(m,2H),7.94-7.73(m,3H),6.15-6.23(m,4H),4.56-4.23(m,7H),3.67(s,2H),3.55-3.47(m,3H),3.14-3.03(m,2H),2.66-2.59(m,5H),2.30-2.26(m,1H),2.17-1.95(m,5H),1.24(m,1H)。

[2347] LC-MS(ESI):m/z=713.46$[M+H]^+$

[2348] 实例107:2-((6-((5-氯-2-((((1s,4s)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物289a)

[2349] 

[2350] 叔丁基(((1s,4s)-4-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)

氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯的制备

[2351] 向3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(1.31g,2.62mmol)在1,4-二噁烷(10.0mL)中的搅拌溶液中添加叔丁基(((1s,4s)-4-氨基环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.50g,2.19mmol),并用氮气吹扫15分钟。向此混合物中添加碳酸铯(2.14g,6.56mmol)、Ruphos(0.20g,0.43mmol)和Ruphos pd G3(0.09g,0.1mmol)。将混合物在120℃加热并搅拌4h。将反应用水淬灭并萃取至乙酸乙酯中。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到粗产物,将其通过快速柱色谱法(石油醚中的25%乙酸乙酯)纯化,以得到呈黄色固体的叔丁基(((1s,4s)-4-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.55g)。

[2352] 叔丁基(((1s,4s)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯的制备

[2353] 向叔丁基(((1s,4s)-4-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.55g,0.84mmol)在THF(16mL)中的搅拌溶液中添加20% $Pd(OH)_2$碳(水分:50%湿)(1.1g)。将混合物在氢气气氛下在室温搅拌5h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并通过celite床过滤,并且用乙酸乙酯中的30% THF洗涤。将收集的滤液在真空下浓缩,以得到呈灰白色固体的粗叔丁基(((1s,4s)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.37g),将其不经纯化用于下一步骤。

[2354] LC-MS(ESI):m/z=470.59$[M+H]^+$

[2355] 3-(6-(((1s,4s)-4-(氨基甲基)环己基)氨基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[2356] 向叔丁基(((1s,4s)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.35g,0.74mmol)在DCM(3.5mL)中的搅拌溶液中添加二噁烷中的HCl(1.75mL,4M)。将混合物在室温搅拌16h。将反应混合物在真空下浓缩,以得到粗产物,将其使用二乙醚研磨,以得到3-(6-(((1s,4s)-4-(氨基甲基)环己基)氨基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.26g)。

[2357] LC-MS(ESI):m/z=370.50$[M+H]^+$

[2358] 2-((6-((5-氯-2-((((1s,4s)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

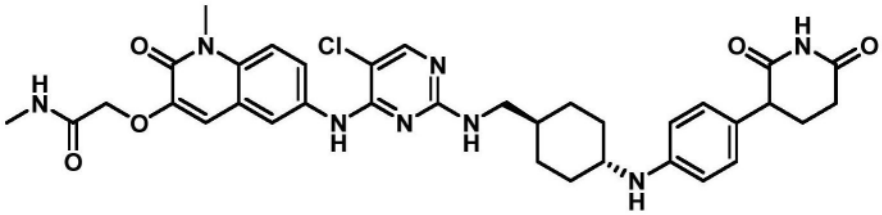
[2359] 向3-(6-(((1s,4s)-4-(氨基甲基)环己基)氨基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.26g,0.64mmol)在DMSO(7.8mL)中的搅拌溶液中添加2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.18g,0.45mmol)和DIPEA(1.18mL,6.4mmol)。将混合物加热至120℃持续4h。将反应混合物用冰冷水淬灭,并且将固体沉淀物过滤并在真空下干燥,以得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈淡棕色固体的2-((6-((5-氯-2-((((1s,4s)-4-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.037g)。

[2360] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.79(s,1H),8.69(bs,1H),8.43(s,1H),8.0-7.83(m,

3H),7.45-7.43(d,J＝9.2Hz,1H),7.31-6.96(m,3H),6.57(bs,1H),6.32(s,1H),5.73(m,1H),4.54(s,1H),4.18-4.15(m,1H),3.81(s,3H),3.67(s,3H),3.53-3.50(m,1H),3.16(m,2H),2.65-2.58(m,5H),2.29-2.25(m,1H),2.14-2.07(m,1H),1.68-1.49(m,9H)。

[2361] LC-MS(ESI):m/z＝741.25[M+H]$^+$

[2362] 实例108:2-((6-((5-氯-2-((((1r,4r)-4-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物277a)

[2363] 

[2364] 叔丁基(((1r,4r)-4-((4-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯的制备

[2365] 将2,6-双(苄氧基)-3-(4-溴苯基)吡啶(0.75g,1.68mmol)和叔丁基(((1r,4r)-4-氨基环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.42g,1.84mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的搅拌溶液用N_2吹扫。向此混合物中添加叔丁醇钾(0.56g,5.04mmol)和brettPhos-Pd-G3(0.08g,0.08mmol)。将所得反应混合物加热至80℃并搅拌3h。将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法(石油醚中的20％乙酸乙酯)纯化,以得到呈黄色粘性物质的叔丁基(((1r,4r)-4-((4-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.70g)。

[2366] LC-MS(ESI):m/z＝594.61[M+H]$^+$

[2367] 叔丁基(((1r,4r)-4-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯的制备

[2368] 在室温,将叔丁基(((1r,4r)-4-((4-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.70g,1.18mmol)在四氢呋喃(15mL)中的搅拌溶液用N_2吹扫。向此混合物中添加氢氧化钯碳,20％ Pd(0.70g,w/w)。将反应在气球压力的氢气气氛下在室温搅拌16h。完成后,将反应混合物通过celite过滤并用DCM洗涤。将合并的有机层浓缩,以得到粗产物,将其通过快速柱色谱法(石油醚中的50％乙酸乙酯)纯化,以得到呈无色液体的叔丁基(((1r,4r)-4-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.45g)。

[2369] LC-MS(ESI):m/z＝416.52[M+H]$^+$

[2370] 3-(4-(((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮的制备

[2371] 在0℃在N_2气氛下,向叔丁基(((1r,4r)-4-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(0.45g,0.60mmol)在DCM(9.0mL)中的搅拌溶液中添加1,4-二噁烷中的4M HCl(1.35mL)。将所得反应混合物在室温搅拌5h。将反应混合物在减压下浓缩并与DCM共蒸馏。将粗产物通过与二乙醚、随后正戊烷一起研磨纯化,以得到呈白色固体的3-(4-(((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮(0.34g)。

[2372] 2-((6-((5-氯-2-((((1r,4r)-4-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)环己

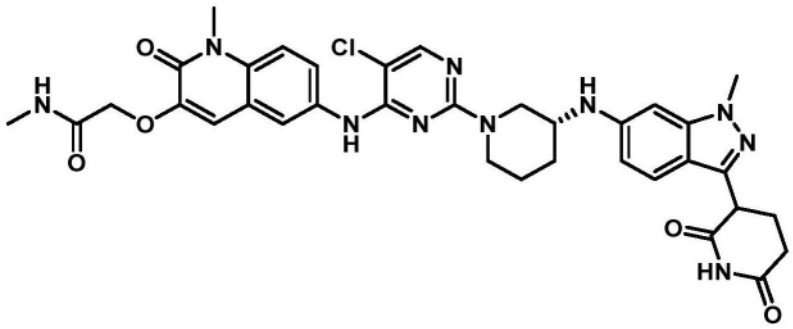
基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[2373] 将2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺盐酸盐(0.30g,0.95mmol)在DMSO(9.0mL)中的搅拌溶液用N_2吹扫。向此混合物中添加DIPEA(0.87mL,4.75mmol)。将所得混合物搅拌10min,随后添加3-(4-(((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)氨基)苯基)哌啶-2,6-二酮(0.15g,0.38mmol)和pTSA(催化剂)(10mg)。将所得反应混合物加热至160℃持续3h。将反应混合物用冷水淬灭,过滤并用冷水、随后石油醚洗涤。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的2-((6-((5-氯-2-((((1r,4r)-4-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.034g)。

[2374] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.76(s,1H),8.69(bs,1H),8.01-7.82(m,4H),7.45-7.42(d,J=12.0Hz,1H),7.18-6.85(m,4H),6.47(d,J=8.0Hz,2H),5.25(bs,1H),4.56(s,2H),3.67(s,3H),3.60(m,1H),3.07-3.05(m,3H),2.66-2.65(d,J=4.4Hz,4H),2.42-2.40(m,1H),2.05-1.94(m,4H),1.74(m,2H),1.52(m,1H),1.01(m,4H)。

[2375] LC-MS(ESI):m/z=685.49[M-H]$^-$

[2376] 实例109:2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物280b)

[2377] 

[2378] 叔丁基(R)-3-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[2379] 将3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴-1-甲基-1H-吲唑(0.7g,1.4mmol)、叔丁基(R)-3-氨基哌啶-1甲酸酯(0.33g,1.68mmol)和叔丁醇钠(0.40g,4.2mmol)在1,4-二噁烷(14mL)中的溶液用氩气脱气5分钟。向此混合物中添加BrettPhos Pd G3(0.12g,0.14mmol)。将反应混合物在100℃加热4h。将反应混合物通过celite床过滤并完全浓缩。将粗品通过柱色谱法(二氯甲烷中的2%甲醇)纯化,以得到呈棕色液体的叔丁基(R)-3-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)哌啶-1-甲酸酯(0.70g)。

[2380] LC-MS(ESI):m/z=621.14[M+H]+

[2381] 叔丁基(3R)-3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)哌啶-1-甲酸酯的制备

[2382] 向叔丁基(R)-3-((3-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)哌啶-1-甲酸酯(0.70g,1.13mmol)在THF(20mL)、乙酸(0.7mL)、DMF(4.2mL)、二噁烷(0.7mL)中的搅拌溶液中添加20% $Pd(OH)_2$碳(2.8g)。将混合物在氢气气氛(15psi)下在室温搅拌

4h。将反应混合物通过celite过滤并浓缩,以获得粗产物,将其用正戊烷洗涤并干燥,以得到呈棕色固体的叔丁基(3R)-3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)哌啶-1-甲酸酯(0.40g),将其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[2383] LC-MS(ESI):m/z=442.48[M+H]+

[2384] 3-(1-甲基-6-(((R)-哌啶-3-基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[2385] 向冷却至0℃的叔丁基(3R)-3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)哌啶-1-甲酸酯(0.40g,0.90mmol)在DCM(8mL)中的搅拌溶液中添加TFA(4mL)。将反应混合物在室温搅拌1.5h。将反应混合物浓缩,以获得粗产物,将其用正戊烷洗涤,以得到呈棕色胶状固体的3-(1-甲基-6-(((R)-哌啶-3-基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.22g)。

[2386] LC-MS(ESI):m/z=342.40[M+H]+

[2387] 2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺的制备

[2388] 向3-(1-甲基-6-(((R)-哌啶-3-基)氨基)-1H-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(0.22g,0.64mmol)和2-((6-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.10g,0.25mmol)在DMSO中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.66g,4.4mmol)。将反应混合物在100℃搅拌6h。将反应混合物倾倒入冰冷水中并搅拌15分钟。将所得沉淀物过滤并干燥,以得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈棕色固体的2-((6-((5-氯-2-((3R)-3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)氨基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)氧基)-N-甲基乙酰胺(0.31g)。

[2389] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.80(d,J=12.0Hz,1H),8.86(s,1H),8.08(s,1H),7.93-7.78(m,1H),7.31(t,J=6.00Hz,1H),6.95-5.93(m,3H),4.84-4.75(m,1H),4.70-4.05(m,4H),3.99-3.33(m,7H),3.22-3.01(br,2H)2.93(br s,3H),2.72-2.58(m,6H),2.27-2.06(m,3H),1.77(br s,1H),1.56(br s,2H)。

[2390] LC-MS(ESI):m/z=713.46[M+H]+

[2391] 实例B1

[2392] 基于HiBiT的降解测定

[2393] 与N末端HiBiT编码序列融合的人BCL6蛋白编码开放阅读框由集成DNA技术公司(Integrated DNATechnologies,IDT)合成。接下来,将N-HiBiT-BCL6序列克隆至从载体家公司(Vectorbuilder)购买的pLV-UBC-PGK-Puro慢病毒质粒中,以生成pLV-UBC-N-HiBiT-BCL6-PGK-puro。慢病毒颗粒由Lenti-X™293T细胞(克隆科技公司(Clontech))通过共转染pLV-UBC-N-HiBiT-BCL6-PGK-puro质粒和慢病毒包装质粒混合物(Cellecta公司)产生。将HT1080[HT1080](ATCC CCL-121)细胞用慢病毒感染,并通过与1μg/mL嘌呤霉素(赛默飞世尔科技公司(Thermofisher))孵育来建立用慢病毒载体稳定整合的HT1080细胞。

[2394] 将表达N末端HiBiT标记的BCL6的HT1080细胞分配到预先点有不同浓度化合物的384孔板中。将5000个细胞接种到40μL RPMI 1640培养基加10%胎牛血清(10082-147,赛默飞世尔科技公司)中的每个孔中。在37℃、5% CO_2孵育5小时后,将30μL的NANO-GLO®

HiBiT裂解检测系统工作溶液(普洛麦格公司(Promega))添加至每个孔中并在室温孵育15min。孵育后,用PHERAstar FSX读板器(BMG)读取发光值。用DMSO对照来归一化每个指示浓度下的BCL6降解。使用四参数逻辑模型绘制BCL6降解曲线。

[2395] 表B1提供了本披露的某些化合物的Y_{min}和EC_{50}值。

[2396] 表B1。

[2397]

化合物编号	Y_{min} (5 hr)	EC_{50} (5 hr)
101	++++	++++
102	+++	++++
103	++++	++++
104	+++	+++
105	++	++
106a	++	+++
106b	++	+++
107	++++	+++
108	+++	++++
260a	++	++
260b	+	+
261a	++	++++
261b	+++	++++
262a	++	+
262b	++	++
263	++	+++

[2398]

化合物编号	Y_{min}（5 hr）	EC_{50}（5 hr）
265	++	+++
266a	++	+++
266b	++	+++
275a	+	+
275b	++	+++
277a	+	+++
277b	++	+++
279a	++	++
279b	+++	+++
280a	++	++
280b	+	+
281	+++	+++
282	+++	++++
283	+++	++++
284	++	+++
286	+++	++++
287	+++	++++
288	+++	++++
289a	+	+
289b	++++	++++
290a	++	+++
290b	+++	+++
292	+++	++++
293a	+++	+++
293b	++	++++
294a	++	+++
294b	++	+++
295a	++	+++
295b	++	++
296	+++	++++
297a	++	++++
297b	++	++++
298	+++	++++
299a	+++	+++
300a	++	+++

[2399]

化合物编号	Y_{min}（5 hr）	EC_{50}（5 hr）
300b	+	+
301a	++	+++
301b	++	+++
302a	++	++++
302b	++	++++
303a	++	+++
303b	++	+++
304a	++	+++
304b	++	+++
305a	+++	++++
305b	+++	++++
306a	+++	++++
306b	++++	++++
307a	++++	++++
307b	+++	++++
308a	++++	+++
308b	++++	++++
309a	+++	++++
309b	+++	++++
310	+++	++++
311	++	+++
312a	++	++++
313a	++	++++
314	++	+++
315	++	+++
316	++++	++++
317a	+++	+++
318	++	+++
319	++	++++
320	+++	+++
321	+++	++++
322	+++	++++
323	+++	++++
324	+++	++++
325	+++	++++

[2400]

化合物编号	Y_{min}（5 hr）	EC_{50}（5 hr）
326	+++	+++
327	++++	++++
328	++++	++++
329	++	+++
330	++	+++
331	+++	++
332	+++	+++
333	++++	++++
334	++++	++++
335	++	+++
336a	++++	++++
337	++++	+++
338	++	++++
339	++	++
340	+++	++++
341	++++	++++
342	+++	++++
343	+++	++++
344	++	++++
345	++++	++++
346	++++	++++
347a	++++	++++
348	++++	++++

[2401] 注意：

[2402] Y_{min}≤25％：“++++”；25％<Y_{min}≤50％：“+++”；50％<Y_{min}≤70％：“++”；Y_{min}>70％：“+”

[2403] EC_{50}≤10nM：“++++”；10nM<EC_{50}≤100nM：“+++”；100nM<EC_{50}≤1000nM：“++”；EC_{50}>1000nM：“+”。

[2404] 实例B2

[2405] 细胞增殖测定

[2406] 将OCI-Ly1(DSMZ:ACC 722)、SU-DHL-5(ATCC CRL-2958)、Toledo(ATCC CRL-2631)和WSU-DLCL2(DSMZ:ACC 575)细胞以1,000个细胞/孔接种于黑色384孔板中的50μL的RPMI 1640培养基加10％胎牛血清(10082-147,赛默飞世尔科技公司)中。板上预先点有不同浓度的化合物。在37℃、5％ CO_2孵育5天后，根据制造商的说明(普洛麦格公司)，使用CELLTITER-GLO®细胞活力测定试剂盒评估细胞活力。每个浓度的相对细胞增殖相对于

DMSO对照进行归一化。

[2407] 参考文献：

[2408] OCI-Ly1细胞：

[2409] 1)Chang,H.,Blondal等人(1995).Leukemia&Lymphoma[白血病和淋巴瘤]19(1-2):165-171。

[2410] 2)Tweeddale,M.E.等人(1987).Blood[血液]69(5):1307-1314。

[2411] 3)Farrugia,M.M.等人(1994).Blood[血液]83(1):191-198。

[2412] 4)Mehra,S.等人(2002).Genes Chromosomes Cancer[基因染色体癌症]33(3):225-234。

[2413] 5)Küppers,R.等人(2003).Journal of Clinical Investigation[临床研究杂志]111(4):529-537。

[2414] 6)Ngo,V.N.等人(2011).Nature[自然]470(7332):115-9。

[2415] WSU-DLCL2细胞：

[2416] 1)Al-Katib,A.M.等人(1998).Clinical Cancer Research[临床癌症研究]4(5):1305-1314。

[2417] 2)Mohammad,R.M.等人(2000).Clinical Cancer Research[临床癌症研究]6(12):4950-4956。

[2418] 3)Morin,R.D.等人(2010).Nature Genetics[自然遗传学]42(2):181-185。

[2419] 4)Quentmeier,H.,等人(2019).Scientific Reports[科学报告]9(1):8218。

[2420] 实例B3

[2421] 药代动力学评估

[2422] 通过以下两种递送途径来对雄性CD-1小鼠进行药代动力学(PK)研究:静脉内(IV)注射和口服管饲(PO)。IV组(n＝3)的小鼠可以自由获取食物和水,且PO组(n＝3)的小鼠在给药前6-8小时禁食。将测试品配制为溶液,以用于IV途径(通常为5％ DMSO/10％Solutol HS15/85％水(pH 5)),并配制为溶液或悬浮液,以用于PO途径(通常为100％ PEG400)。实验当天,将测试品分别经由静脉注射(通常为1mg/kg,用于IV途径)或口服管饲(通常为10mg/kg,用于PO途径)施用。给药后0.83至24小时,使用针头(通常为20G)通过隐静脉采集血液样本。每个时间点采集大约30μL血液至预冷试管中,使用K_2EDTA作为抗凝剂。在每个时间点采集血液样本后,将血液样本保存在冰上。血液样本在采集后0.5小时内进行离心,以分离血浆。在4℃、在2500x g离心15分钟。将血浆样本立即酸化(通常为0.1M柠檬酸钠(pH＝5)缓冲液)。然后将样本送入LC-MS/MS进行样本分析。药代动力学参数(包括清除率(IV)、曲线下面积(AUC)、和口服生物利用度(％F))通过非房室模型计算。

[2423] 表B3提供了本披露的某些化合物的Cl、C_{max}、AUC_{0-inf}、和％F值。

[2424] 表B3.

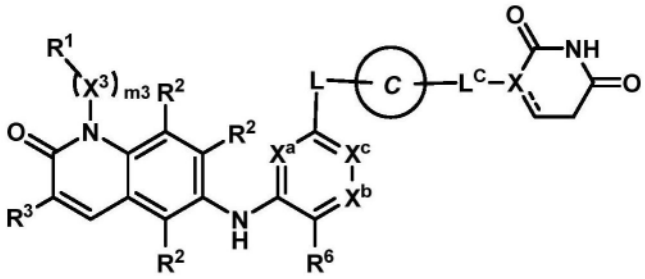
[2425]

	化合物101	化合物102
Cl[mL/min/kg]	12.85	10.80
C_{max}(nM)	3399.13	2551.26
AUC_{0-inf}(hr*nM)	12600.98	13459.43
％F	76.37	67.45

[2426] 示例性实施例

[2427] P01实施例

[2428] 1.一种具有式(I)的化合物:

[2429] 

式 (I)

[2430] 或其药学上可接受的盐,其中:

[2431] R^1选自由以下组成的组:H、卤代、氰基、和R^{b1};

[2432] m3是0、1、2、或3;

[2433] 每个X^3独立地选自由以下组成的组:-O-、-NR^f-、-C(=O)-和任选地被1-3个R^c取代的C_{1-3}亚烷基;

[2434] 条件是N-$(X^3)_{m3}$-R^1部分不含任何O-O、N-O、N-N、O-卤代或N-卤代键;

[2435] 每个R^2独立地选自由以下组成的组:H、卤代、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-OH、和-NR^dR^e;

[2436] R^3选自由以下组成的组:

[2437] -A^1-$C(R^4R^4)$-A^2和-CH=CH-A^2,其中:

[2438] A^1是-O-或-S-;

[2439] 每个R^4独立地选自由以下组成的组:H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基;或

[2440] 该R^4对与它们各自附接的碳原子一起形成C_{3-6}环烷基环或4-8元杂环基环,其中该C_{3-6}环烷基环或4-8元杂环基环任选地被1-3个R^g取代;

[2441] A^2选自由以下组成的组:-C(O)OH、-$C(O)NH_2$、-$C(O)R^{3A}$、-$C(O)OR^{3A}$、-$C(O)NR^{3A}R^f$、-$S(O)_{1-2}$(C_{1-6}烷基)、-P(O)-(C_{1-6}烷基)$_2$和-C(=NH)NH_2,其中:

[2442] R^{3A}选自由以下组成的组:C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}环烷基和3-8元杂环基,其各自任选地被独立地选自由以下组成的组的1-6个取代基取代:R^a和-(C_{0-3}亚烷基)-R^{b1};

[2443] X^a和X^c独立地选自由以下组成的组:N、CH和CF,条件是X^a和X^c中的一个或两个是N;

[2444] X^b选自由以下组成的组:N和CR^{x1};

[2445] R^6和R^{x1}各自独立地选自由以下组成的组:H、卤代、C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、C_{1-2}烷氧基、CN、和-C≡CH;

[2446] L是-$(L^A)_{n1}$-,其中L^A和n1根据(AA)或(BB)所定义:

[2447] (AA)

[2448] n1是从1至15的整数;并且

[2449] 每个L^A独立地选自由以下组成的组:L^{A1}、L^{A3}、和L^{A4},条件是1-3个出现的L^A是L^{A4};

[2450] (BB)

[2451] n1是从0至20的整数;并且

[2452] 每个L^A独立地选自由以下组成的组:L^{A1}和L^{A3};

[2453] 每个L^{A1}独立地选自由以下组成的组:-CH_2-、-CHR^L-、和-$C(R^L)_2$-;

[2454] 每个L^{A3}独立地选自由以下组成的组:-$N(R^d)$-、-$N(R^b)$-、-O-、-$S(O)_{0-2}$-、和C(=O);

[2455] 每个L^{A4}独立地选自由以下组成的组:

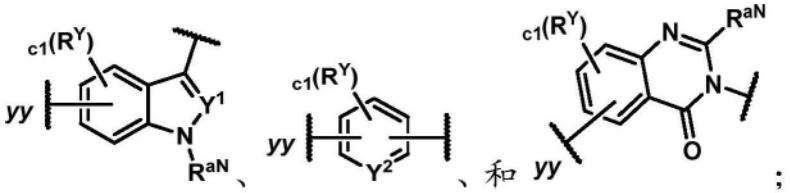
[2456] (a)C_{3-15}亚环烷基或3-15元亚杂环基,其各自任选地被独立地选自由以下组成的组的1-6个取代基取代:R^a和R^b;以及

[2457] (b)C_{6-15}亚芳基或5-15元亚杂芳基,其各自任选地被独立地选自由以下组成的组的1-6个取代基取代:R^a和R^b;

[2458] 条件是L不含任何N-O、O-O、N-N、N-$S(O)_0$或O-$S(O)_{0-2}$键;

[2459] 其中每个R^L独立地选自由以下组成的组:卤代、氰基、-OH、-C_{1-6}烷氧基、-C_{1-6}卤代烷氧基、-NR^dR^e、C(=O)$N(R^f)_2$、$S(O)_{0-2}$(C_{1-6}烷基)、$S(O)_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基)、$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$、-R^b、和任选地被1-6个R^c取代的C_{1-6}烷基;

[2460] 环C选自由以下组成的组:



[2461] c1是0、1、2、或3;

[2462] 每个R^Y独立地选自由以下组成的组:R^a和R^b;

[2463] R^{aN}是H或任选地被1-3个R^c取代的C_{1-6}烷基;

[2464] Y^1和Y^2独立地是N、CH、或CR^Y;

[2465] yy代表与L的附接点;

[2466] X是CH、C、或N;

[2467] 是单键或双键;

[2468] L^C选自由以下组成的组:键、-CH_2-、-CHR^a-、-$C(R^a)_2$-、-C(=O)-、-$N(R^d)$-、和O,条件是当X是N时,L^C不是O;并且

[2469] 进一步条件是当环C经由环氮附接至-L^C-时,X是CH,并且L^C是键;

[2470] 每个R^a独立地选自由以下组成的组:

[2471] (a)卤代;

[2472] (b)氰基;

[2473] (c)-OH;

[2474] (d)氧代;

[2475] (e)任选地被1-6个R^c取代的C_{1-6}烷氧基;

[2476] (f)-NR^dR^e;

[2477] (g)任选地被1-6个R^c取代的C(=O)C_{1-6}烷基;

[2478] (h)C(=O)OH;

[2479] (i)C(=O)OC_{1-6}烷基;

[2480] (j)C(=O)OC_{1-6}卤代烷基;

[2481] (k)C(=O)N(R^f)$_2$;

[2482] (l)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基);

[2483] (m)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基);

[2484] (n)S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$;和

[2485] (o)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、或C_{2-6}炔基,其各自任选地被1-6个R^c取代;

[2486] 每个R^b独立地选自由以下组成的组:-(L^b)$_b$-R^{b1}和-R^{b1},其中:

[2487] 每个b独立地是1、2、或3;

[2488] 每个-L^b独立地选自由以下组成的组:-O-、-N(H)-、-N(C_{1-3}烷基)-、-S(O)$_{0-2}$-、C(=O)、和C_{1-3}亚烷基;并且

[2489] 每个R^{b1}独立地选自由以下组成的组:C_{3-10}环烷基、4-10元杂环基、C_{6-10}芳基、和5-10元杂芳基,其各自任选地被1-3个R^g取代;

[2490] 每个R^c独立地选自由以下组成的组:卤代、氰基、-OH、-C_{1-6}烷氧基、-C_{1-6}卤代烷氧基、-NR^dR^e、C(=O)C_{1-6}烷基、C(=O)C_{1-6}卤代烷基、C(=O)OC_{1-6}烷基、C(=O)OC_{1-6}卤代烷基、C(=O)OH、C(=O)N(R^f)$_2$、S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)、S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基)、和S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$;

[2491] 每个R^d和R^e独立地选自由以下组成的组:H、C(=O)C_{1-6}烷基、C(=O)C_{1-6}卤代烷基、C(=O)OC_{1-6}烷基、C(=O)OC_{1-6}卤代烷基、C(=O)N(R^f)$_2$、S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)、S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}卤代烷基)、S(O)$_{1-2}$N(R^f)$_2$、和任选地被1-3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[2492] 每个R^f独立地选自由以下组成的组:H和任选地被1-3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[2493] 每个R^g独立地选自由以下组成的组:R^h、氧代、C_{1-3}烷基、和C_{1-3}卤代烷基;并且

[2494] 每个R^h独立地选自由以下组成的组:卤代、氰基、-OH、-(C_{0-3}亚烷基)-C_{1-6}烷氧基、-(C_{0-3}亚烷基)-C_{1-6}卤代烷氧基、-(C_{0-3}亚烷基)-NH_2、-(C_{0-3}亚烷基)-N(H)(C_{1-3}烷基)、和-(C_{0-3}亚烷基)-N(C_{1-3}烷基)$_2$。

[2495] 2.如实施例1所述的化合物,其中R^3是-A^1-C(R^4R^4)-A^2。

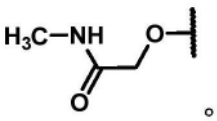
[2496] 3.如实施例1或2所述的化合物,其中A^1是-O-。

[2497] 4.如实施例1-3中任一项所述的化合物,其中每个R^4是H。

[2498] 5.如实施例1-4中任一项所述的化合物,其中A^2是-C(O)NH_2或-C(O)$NR^{3A}R^f$。

[2499] 6.如实施例5所述的化合物,其中R^{3A}是任选地被1-6个R^c取代的C_{1-3}烷基。

[2500] 7.如实施例1-6所述的化合物,其中A^2是-C(O)NH_2、-C(O)NHMe或-C(O)NMe_2。

[2501] 8.如实施例1所述的化合物,其中R^3是。

[2502] 9.如实施例1-8中任一项所述的化合物,其中X^a是N;X^c是N;并且X^b是CR^{x1}(例如,CH)。

[2503] 10.如实施例1-8中任一项所述的化合物,其中X^a是CH;X^c是N;并且X^b是CR^{x1}(例如,CH)。

[2504] 11.如实施例1-10中任一项所述的化合物,其中R^6是-Cl或-F。

[2505] 12.如实施例1-11中任一项所述的化合物,其中每个R^2是H。

[2506] 13.如实施例1-11中任一项所述的化合物,其中一个R^2选自由以下组成的组:卤代、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、和C_{1-3}卤代烷氧基;并且每个剩余R^2是H。

[2507] 14.如实施例1-13中任一项所述的化合物,其中m3是0。

[2508] 15.如实施例1-13中任一项所述的化合物,其中m3是1;并且X^3是C_{1-3}亚烷基。

[2509] 16.如实施例1-15中任一项所述的化合物,其中R^1是H。

[2510] 17.如实施例1-13中任一项所述的化合物,其中m3是1;X^3是亚甲基、亚乙基或亚异丙基;并且R^1是H。

[2511] 18.如实施例1所述的化合物,其中

[2512] R^3是-A^1-C(R^4R^4)-A^2,其中A^1是O;每个R^4是H;并且A^2是-C(O)NH_2或-C(O)$NR^{3A}R^f$,其中R^{3A}是任选地被1-6个R^c取代的C_{1-3}烷基;

[2513] 每个R^2是H;

[2514] X^a是N或CH;

[2515] X^c是N;

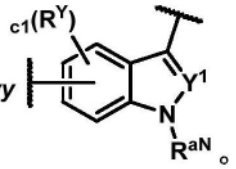
[2516] X^b是CH;并且

[2517] R^6是-F或-Cl。

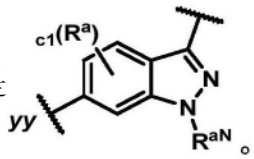
[2518] 19.如实施例18所述的化合物,其中m3是1;X^3是亚甲基、亚乙基或亚异丙基;并且R^1是H。

[2519] 20.如实施例18或19所述的化合物,其中X^a是N。

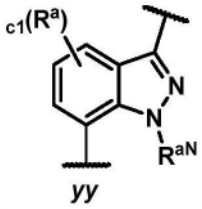
[2520] 21.如实施例18-20中任一项所述的化合物,其中A^2是C(O)NHMe。

[2521] 22.如实施例1-21中任一项所述的化合物,其中环C是

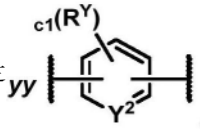
。

[2522] 23.如实施例1-22所述的化合物,其中环C是

。

[2523] 24.如实施例1-22所述的化合物,其中环C是

。

[2524] 25.如实施例1-21中任一项所述的化合物,其中环C是

。

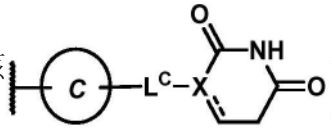
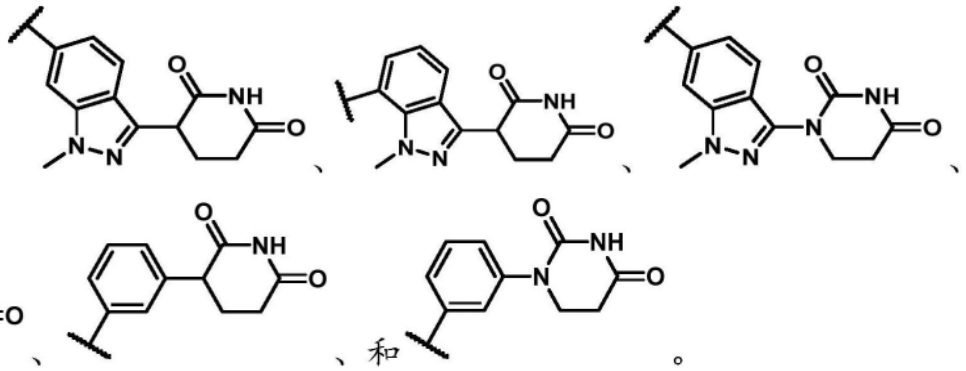
[2525] 26.如实施例1-25中任一项所述的化合物,其中c1是0。

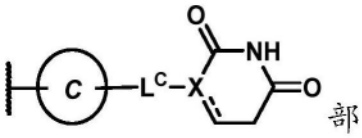
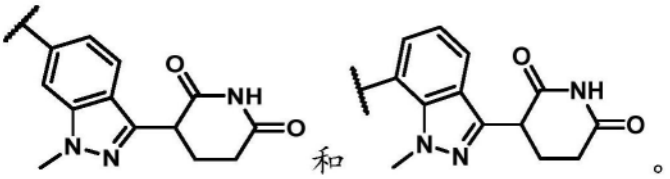
[2526] 27.如实施例1-25中任一项所述的化合物,其中c1是1;并且R^Y是卤代(例如,-F)。

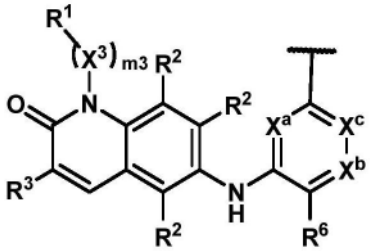
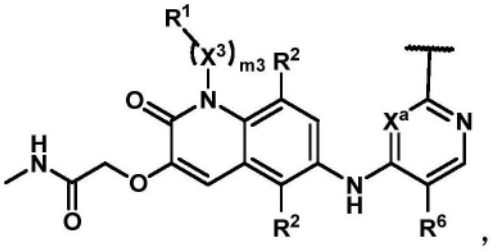
[2527] 28.如实施例1-27中任一项所述的化合物,其中X是CH。

[2528] 29.如实施例1-24或27-28中任一项所述的化合物,其中R^{aN}是C_{1-3}烷基(例如,甲基)。

[2529] 30.如实施例1-29中任一项所述的化合物,其中L^C是键。

[2530] 31.如实施例1-21中任一项所述的化合物,其中该部分选自由以下组成的组:和。

[2531] 32.如实施例1-21或31中任一项所述的化合物,其中该部分选自由以下组成的组:和。

[2532] 33.如实施例1所述的化合物,其中该部分是其中:

[2533] m3是1;

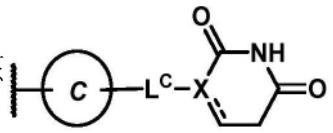
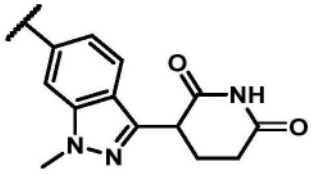
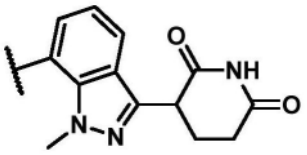
[2534] X^3是C_{1-3}亚烷基;

[2535] R^1是H;

[2536] X^a是CH或N;

[2537] X^c是N;

[2538] R^6是-F或-Cl;并且

[2539] 该部分选自由以下组成的组：和。

[2540] 34.如实施例33所述的化合物，其中-$(X^3)_{m3}$-R^1是甲基、乙基、或异丙基。

[2541] 35.如实施例33或34所述的化合物，其中X^a是CH。

[2542] 36.如实施例33或34所述的化合物，其中X^a是N。

[2543] 37.如实施例1-36中任一项所述的化合物，其中L是-$(L^A)_{n1}$-，其中L^A和n1根据(AA)所定义。

[2544] 38.如实施例1-37中任一项所述的化合物，其中n1是从1至5的整数。

[2545] 39.如实施例1-38中任一项所述的化合物，其中n1是从2至4的整数(例如，2或3)。

[2546] 40.如实施例1-39中任一项所述的化合物，其中L选自由以下组成的组：

[2547] -L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-$_{bb}$；

[2548] -L^{A4}-L^{A4}-$_{bb}$；

[2549] -L^{A4}-L^{A3}-L^{A4}-$_{bb}$；和

[2550] -L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-L^{A3}-$_{bb}$，

[2551] 其中bb代表与环C的附接点。

[2552] 41.如实施例40所述的化合物，其中每个L^{A4}独立地是C_{3-10}亚环烷基或4-12元亚杂环基，其各自任选地被1-6个R^a取代。

[2553] 42.如实施例40或41所述的化合物，其中每个L^{A4}独立地是任选地被1-3个R^a取代的4-12(例如，4-10)元含氮亚杂环基。

[2554] 43.如实施例40-42中任一项所述的化合物，其中每个L^{A4}独立地是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基。

[2555] 44.如实施例40-42中任一项所述的化合物，其中一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基；并且另一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环6-12(例如，6-10)元含氮亚杂环基。

[2556] 45.如实施例40-42或44中任一项所述的化合物，其中一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基；并且另一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环螺环6-12(例如，6-10)元含氮亚杂环基。

[2557] 46.如实施例40-42或44中任一项所述的化合物，其中一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基；并且另一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环桥接6-12(例如，6-10)元含氮亚杂环基。

[2558] 47.如实施例42-46中任一项所述的化合物，其中每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

[2559] 48.如实施例41-47中任一项所述的化合物，其中L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由

以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

[2560] 49.如实施例40-48中任一项所述的化合物,其中L是-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-$_{bb}$。

[2561] 50.如实施例49所述的化合物,其中L^{A1}是-CH_2-、-CHMe-、或-CMe_2-。

[2562] 51.如实施例40-48中任一项所述的化合物,其中L是-L^{A4}-L^{A3}-L^{A4}-$_{bb}$。

[2563] 52.如实施例51所述的化合物,其中L^{A3}是-C(=O)或-O-。

[2564] 53.如实施例40-48中任一项所述的化合物,其中L是-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-L^{A3}-$_{bb}$,并且L^{A3}是C(=O)。

[2565] 54.如实施例1-39中任一项所述的化合物,其中L选自由以下组成的组:

[2566] -L^{A4}-L^{A3}-$_{bb}$;

[2567] -L^{A4}-L^{A1}-$_{bb}$;和

[2568] -L^{A4}-L^{A1}-L^{A3}-$_{bb}$,

[2569] 其中bb代表与环C的附接点。

[2570] 55.如实施例54所述的化合物,其中L是-L^{A4}-L^{A3}-$_{bb}$。

[2571] 56.如实施例55所述的化合物,其中L^{A3}是-NH-或-N(C_{1-3}烷基)-(例如,-NH-)。

[2572] 57.如实施例54-56中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是任选地被1-6个R^a取代的4-12元亚杂环基。

[2573] 58.如实施例54-57中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的4-12(例如,6-10)元含氮亚杂环基。

[2574] 59.如实施例54-58中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环螺环6-12(例如,6-10)元含氮亚杂环基。

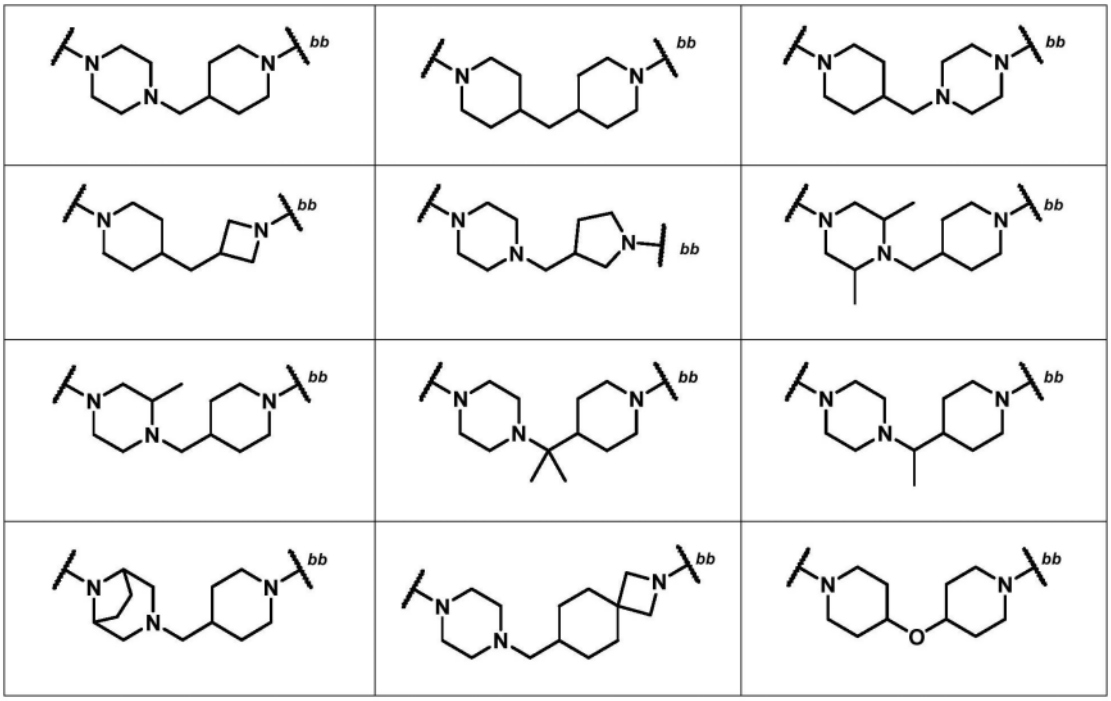
[2575] 60.如实施例57-59中任一项所述的化合物,其中L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

[2576] 61.如实施例57-60中任一项所述的化合物,其中L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

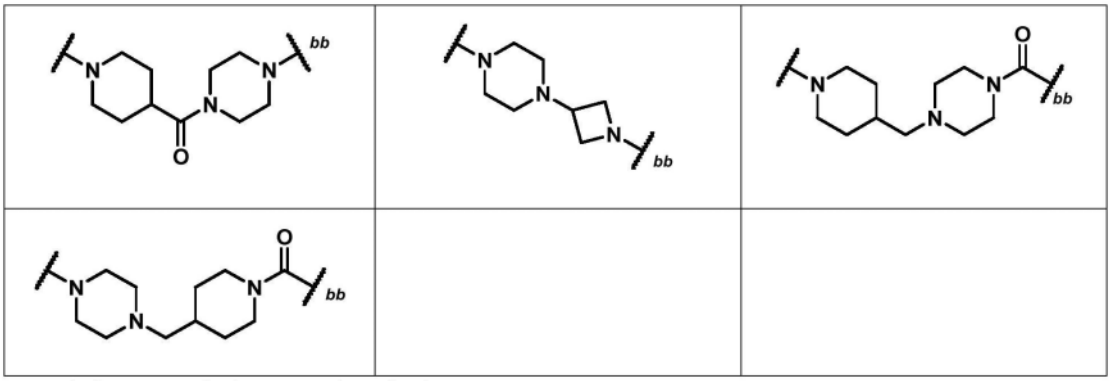
[2577] 62.如实施例1-40中任一项所述的化合物,其中L选自由以下组成的组:表L1-a中描绘的部分:

[2578] 表L1-a

[2579]



[2580]

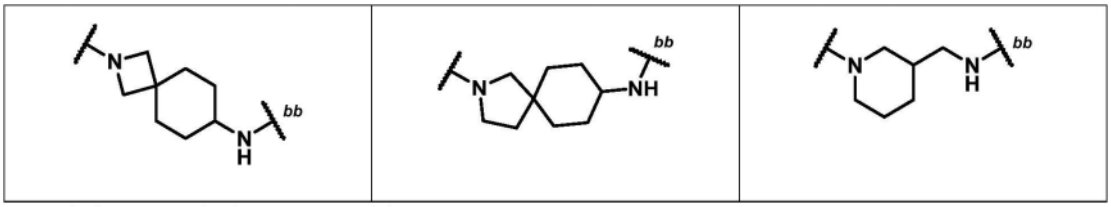


[2581] 其中bb代表与环C的附接点。

[2582] 63.如实施例1-39或54中任一项所述的化合物,其中L选自由以下组成的组:表L2-a中描绘的部分:

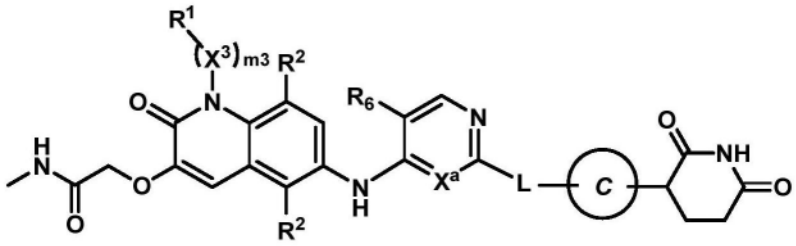
[2583] 表L2-a

[2584]



[2585] 其中bb代表与环C的附接点。

[2586] 64.如实施例1所述的化合物,其中该化合物是具有式(I-a)的化合物:

[2587] 

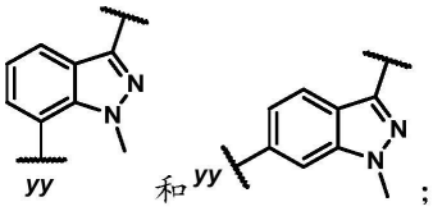
式 (I-a)

[2588] 或其药学上可接受的盐,其中:

[2589] X^a是N或CH;

[2590] R^6是-F或-Cl;

[2591] m3是1,X^3是C_{1-3}亚烷基,并且R^1是H;

[2592] 环C选自由以下组成的组:;

[2593] L选自由以下组成的组:

[2594] $-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-_{bb}$;

[2595] $-L^{A4}-O-L^{A4}-_{bb}$;

[2596] $-L^{A4}-C(=O)-L^{A4}-_{bb}$;和

[2597] $-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-C(=O)-_{bb}$,

[2598] 其中bb代表与环C的附接点;

[2599] L^{A1}是CH_2、CHMe、或CMe_2;并且

[2600] 每个L^{A4}独立地是任选地被1-3个R^a取代的4-12元含氮亚杂环基,其中:

[2601] L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

[2602] 65.如实施例64所述的化合物,其中每个L^{A4}独立地是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基,

[2603] 其中每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

[2604] 66.如实施例64所述的化合物,其中一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基;并且

[2605] 另一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环螺环6-12(例如,6-10)元含氮亚杂环基,

[2606] 其中每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

[2607] 67.如实施例64所述的化合物,其中一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基;并且

[2608] 另一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环桥接6-12(例如,6-10)元含氮亚杂环基,

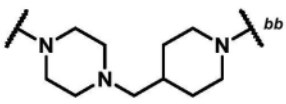
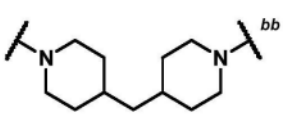
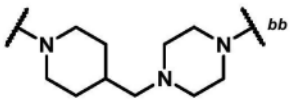
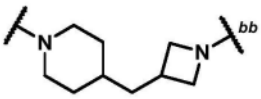
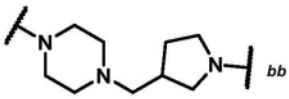
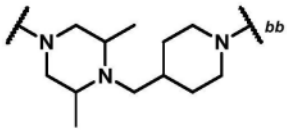
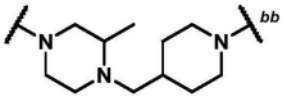
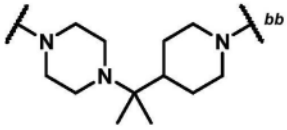
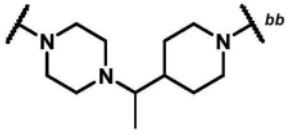
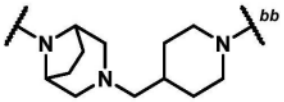
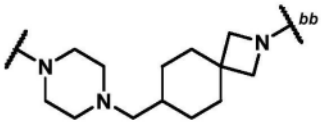
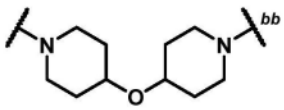
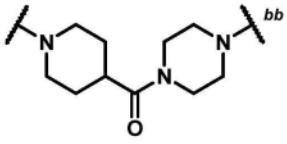
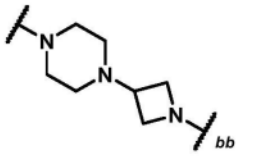
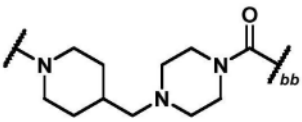
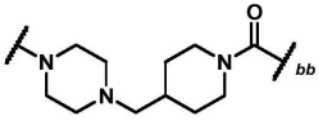
[2609] 其中每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

[2610] 68.如实施例64-67中任一项所述的化合物,其中L是$-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-_{bb}$;并且$L^{A1}$是$CH_2$或CHMe。

[2611] 69.如实施例64所述的化合物,其中L选自由以下组成的组:表L1-a中描绘的部分:

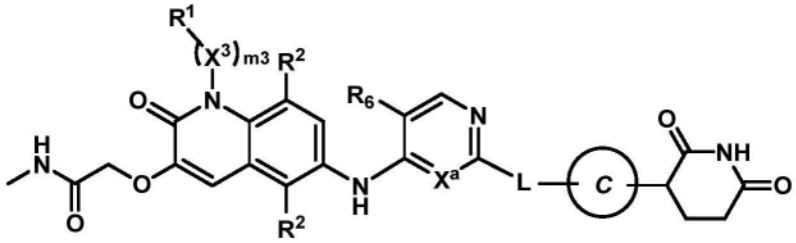
[2612] 表L1-a

[2613]

[2614] 其中bb代表与环C的附接点。

[2615] 70.如实施例1所述的化合物,其中该化合物是具有式(I-b)的化合物:

[2616] 

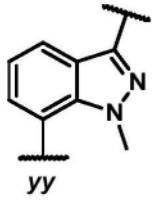
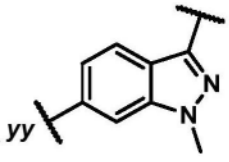
式 (I-b)

[2617] 或其药学上可接受的盐,其中:

[2618] X^a是N或CH;

[2619] R^6是-F或-Cl;

[2620] m3是1,X^3是C_{1-3}亚烷基,并且R^1是H;

[2621] 环C选自由以下组成的组：和；

[2622] L是-L^{A4}-L^{A3}-$_{bb}$或-L^{A4}-L^{A1}-L^{A3}-$_{bb}$，其中bb代表与环C的附接点；并且

[2623] L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的4-12元含氮亚杂环基，其中：

[2624] L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组：-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

[2625] 71.如实施例70所述的化合物，其中L是-L^{A4}-L^{A3}-$_{bb}$，并且L^{A3}是-NH-。

[2626] 72.如实施例70或71所述的化合物，其中L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基，

[2627] 其中L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

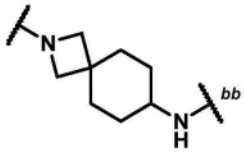
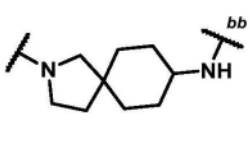
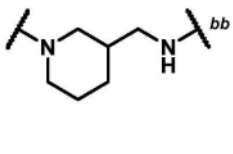
[2628] 73.如实施例70或71所述的化合物，其中L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环螺环6-12(例如，6-10)元含氮亚杂环基，

[2629] 其中L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

[2630] 74.如实施例70所述的化合物，其中L选自由以下组成的组：表L2-a中描绘的部分：

[2631] 表L2-a

[2632]

[2633] 其中bb代表与环C的附接点。

[2634] 75.如实施例64-74中任一项所述的化合物，其中X^a是N。

[2635] 76.如实施例64-74中任一项所述的化合物，其中X^a是CH。

[2636] 77.如实施例1所述的化合物，其中该化合物选自由以下组成的组：如表C1中所示的化合物编号101、102、103、104、105、106、106a、106b、107、108、260、260a、261、261a、261b、262、262a、262b、263、265、266、266a、266b、275、275b、277、277b、279、279a、279b、280、280a、281、282、283、284、286、287、288、289、289b、290、290a、290b、292、293、293a、293b、294、294a、294b、295、295a、295b、296、297、297a、297b、298、299、299a、300、300a、301、301a、301b、302、302a、302b、303、303a、303b、304、304a、304b、305、305a、305b、306、306a、306b、307、307a、307b、308、308a、308b、309、309a、309b、310、311、312、312a、313、313a、314、315、316、317、317a、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、336a、337、338、339、340、341、342、343、和344或其药学上可接受的盐。

[2637] 78.一种药物组合物，其包含如实施例1-77中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的赋形剂。

[2638] 79.一种BCL6蛋白，其与如实施例1-77中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐非共价结合。

[2639] 80.一种三元复合物,其包含BCL6蛋白、如实施例1-77中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、以及CRBN蛋白。

[2640] 81.一种用于治疗有需要的受试者的癌症的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的如实施例1-77中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或如实施例78所述的药物组合物。

[2641] 82.如实施例81所述的方法,其中该癌症是血液系统癌症、乳腺癌、胃肠癌、脑癌、肺癌或其组合。

[2642] 83.如实施例82所述的方法,其中该血液系统癌症是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤(NLPHL)、弥漫性组织细胞淋巴瘤(DHL)、血管内大B细胞淋巴瘤(IVLBCL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、伯基特淋巴瘤(BL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、慢性髓系白血病(CML)或其组合。

[2643] 84.如实施例83所述的方法,其中该血液系统癌症是DLBCL。

[2644] 85.如实施例81-84中任一项所述的方法,该方法进一步包括向该受试者施用另外的疗法或治疗剂。

[2645] 86.如实施例85所述的方法,其中该另外的疗法或治疗剂是PI3K抑制剂、BTK抑制剂、JAK抑制剂、BRaf抑制剂、MEK抑制剂、Bcl-2抑制剂、Bcl-xL抑制剂、XPO1抑制剂、多梳蛋白抑制复合物2的抑制剂、免疫调节酰亚胺药物、抗CD19疗法、抗CD20疗法、抗CD3疗法或其组合。

[2646] 87.一种用于治疗有需要的受试者的自身免疫性病症的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的如实施例1-77中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或如实施例78所述的药物组合物。

[2647] 88.一种用于治疗有需要的受试者的淋巴增殖性疾病的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的如实施例1-77中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或如实施例78所述的药物组合物。

[2648] 89.一种用于诱导哺乳动物细胞中的BCL6蛋白降解的方法,该方法包括使该哺乳动物细胞与有效量的如实施例1-77中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐接触。

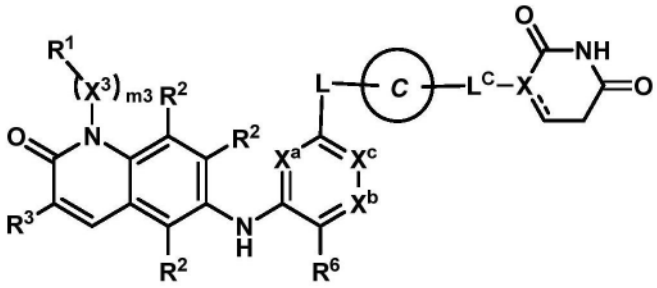
[2649] 90.如实施例89所述的方法,其中该接触发生在体内。

[2650] 91.如实施例89所述的方法,其中该接触发生在体外。

[2651] 92.如实施例89-91中任一项所述的方法,其中该哺乳动物细胞是哺乳动物癌细胞。

[2652] P04实施例

[2653] 实施例1.一种具有式(I)的化合物:

[2654] 

式 (I)

[2655] 或其药学上可接受的盐,其中:

[2656] R^1选自由以下组成的组:H、卤代、氰基、和R^{b1};

[2657] m3是0、1、2、或3;

[2658] 每个X^3独立地选自由以下组成的组:-O-、-NR^f-、-C(=O)-和任选地被1-3个R^c取代的C_{1-3}亚烷基;

[2659] 条件是N-$(X^3)_{m3}$-R^1部分不含任何O-O、N-O、N-N、O-卤代或N-卤代键;

[2660] 每个R^2独立地选自由以下组成的组:H、卤代、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-OH、和-NR^dR^e;

[2661] R^3选自由以下组成的组:

[2662] -A^1-C(R^4R^4)-A^2和-CH=CH-A^2,其中:

[2663] A^1是-O-或-S-;

[2664] 每个R^4独立地选自由以下组成的组:H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基;或

[2665] 该R^4对与它们各自附接的碳原子一起形成C_{3-6}环烷基环或4-8元杂环基环,其中该C_{3-6}环烷基环或4-8元杂环基环任选地被1-3个R^g取代;

[2666] A^2选自由以下组成的组:-C(O)OH、-C(O)NH_2、-C(O)R^{3A}、-C(O)OR^{3A}、-C(O)$NR^{3A}R^f$、-S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)、-P(O)-(C_{1-6}烷基)$_2$和-C(=NH)NH_2,其中:

[2667] R^{3A}选自由以下组成的组:C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}环烷基和3-8元杂环基,其各自任选地被独立地选自由以下组成的组的1-6个取代基取代:R^a和-(C_{0-3}亚烷基)-R^{b1};

[2668] X^a和X^c独立地选自由以下组成的组:N、CH和CF,条件是X^a和X^c中的一个或两个是N;

[2669] X^b选自由以下组成的组:N和CR^{x1};

[2670] R^6和R^{x1}各自独立地选自由以下组成的组:H、卤代、C_{1-2}烷基、C_{1-2}卤代烷基、C_{1-2}烷氧基、CN、和-C≡CH;

[2671] L是-$(L^A)_{n1}$-,其中L^A和n1根据(AA)或(BB)所定义:

[2672] (AA)

[2673] n1是从1至15的整数;并且

[2674] 每个L^A独立地选自由以下组成的组:L^{A1}、L^{A3}、和L^{A4},条件是1-3个出现的L^A是L^{A4};

[2675] (BB)

[2676] n1是从0至20的整数;并且

[2677] 每个L^A独立地选自由以下组成的组:L^{A1}和L^{A3};

[2678] 每个L^{A1}独立地选自由以下组成的组:-CH_2-、-CHR^L-、和-C(R^L)$_2$-;

[2679] 每个L^{A3}独立地选自由以下组成的组:-N(R^d)-、-N(R^b)-、-O-、-S(O)$_{0-2}$-、和C(=O);

[2680] 每个L^{A4}独立地选自由以下组成的组：

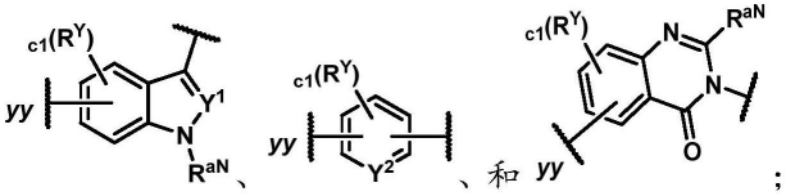
[2681] (a)C_{3-15}亚环烷基或3-15元亚杂环基，其各自任选地被独立地选自由以下组成的组的1-6个取代基取代：R^a和R^b；以及

[2682] (b)C_{6-15}亚芳基或5-15元亚杂芳基，其各自任选地被独立地选自由以下组成的组的1-6个取代基取代：R^a和R^b；

[2683] 条件是L不含任何N-O、O-O、N-N、N-S(O)$_0$或O-S(O)$_{0-2}$键；

[2684] 其中每个R^L独立地选自由以下组成的组：卤代、氰基、-OH、-C_{1-6}烷氧基、-C_{1-6}卤代烷氧基、-NR^dR^e、C(=O)N$(R^f)_2$、S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)、S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基)、S(O)$_{1-2}$N$(R^f)_2$、-R^b、和任选地被1-6个R^c取代的C_{1-6}烷基；

[2685] 环C选自由以下组成的组：



[2686] c1是0、1、2、或3；

[2687] 每个R^Y独立地选自由以下组成的组：R^a和R^b；

[2688] R^{aN}是H或任选地被1-3个R^c取代的C_{1-6}烷基；

[2689] Y^1和Y^2独立地是N、CH、或CR^Y；

[2690] yy代表与L的附接点；

[2691] X是CH、C、或N；

[2692] 是单键或双键；

[2693] L^C选自由以下组成的组：键、-CH_2-、-CHR^a-、-C$(R^a)_2$-、-C(=O)-、-N(R^d)-、和O，条件是当X是N时，L^C不是O；并且

[2694] 进一步条件是当环C经由环氮附接至-L^C-时，X是CH，并且L^C是键；

[2695] 每个R^a独立地选自由以下组成的组：

[2696] (a)卤代；

[2697] (b)氰基；

[2698] (c)-OH；

[2699] (d)氧代；

[2700] (e)任选地被1-6个R^c取代的C_{1-6}烷氧基；

[2701] (f)-NR^dR^e；

[2702] (g)任选地被1-6个R^c取代的C(=O)C_{1-6}烷基；

[2703] (h)C(=O)OH；

[2704] (i)C(=O)OC_{1-6}烷基；

[2705] (j)C(=O)OC_{1-6}卤代烷基；

[2706] (k)C(=O)N$(R^f)_2$；

[2707] (l)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；

[2708] (m)S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基)；

[2709] (n)$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$;和

[2710] (o)C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、或C_{2-6}炔基,其各自任选地被1-6个R^c取代;

[2711] 每个R^b独立地选自由以下组成的组:-$(L^b)_b$-R^{b1}和-R^{b1},其中:

[2712] 每个b独立地是1、2、或3;

[2713] 每个-L^b独立地选自由以下组成的组:-O-、-N(H)-、-N(C_{1-3}烷基)-、-$S(O)_{0-2}$-、C(=O)、和C_{1-3}亚烷基;并且

[2714] 每个R^{b1}独立地选自由以下组成的组:C_{3-10}环烷基、4-10元杂环基、C_{6-10}芳基、和5-10元杂芳基,其各自任选地被1-3个R^g取代;

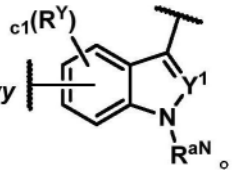
[2715] 每个R^c独立地选自由以下组成的组:卤代、氰基、-OH、-C_{1-6}烷氧基、-C_{1-6}卤代烷氧基、-NR^dR^e、C(=O)C_{1-6}烷基、C(=O)C_{1-6}卤代烷基、C(=O)OC_{1-6}烷基、C(=O)OC_{1-6}卤代烷基、C(=O)OH、C(=O)N$(R^f)_2$、$S(O)_{0-2}$(C_{1-6}烷基)、$S(O)_{0-2}$(C_{1-6}卤代烷基)、和$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$;

[2716] 每个R^d和R^e独立地选自由以下组成的组:H、C(=O)C_{1-6}烷基、C(=O)C_{1-6}卤代烷基、C(=O)OC_{1-6}烷基、C(=O)OC_{1-6}卤代烷基、C(=O)N$(R^f)_2$、$S(O)_{1-2}$(C_{1-6}烷基)、$S(O)_{1-2}$(C_{1-6}卤代烷基)、$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$、和任选地被1-3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[2717] 每个R^f独立地选自由以下组成的组:H和任选地被1-3个R^h取代的C_{1-6}烷基;

[2718] 每个R^g独立地选自由以下组成的组:R^h、氧代、C_{1-3}烷基、和C_{1-3}卤代烷基;并且

[2719] 每个R^h独立地选自由以下组成的组:卤代、氰基、-OH、-(C_{0-3}亚烷基)-C_{1-6}烷氧基、-(C_{0-3}亚烷基)-C_{1-6}卤代烷氧基、-(C_{0-3}亚烷基)-NH_2、-(C_{0-3}亚烷基)-N(H)(C_{1-3}烷基)、和-(C_{0-3}亚烷基)-N(C_{1-3}烷基)$_2$,

[2720] 条件是当X是N时,环C是

。

[2721] 实施例2.如实施例1所述的化合物,其中R^3是-A^1-C(R^4R^4)-A^2。

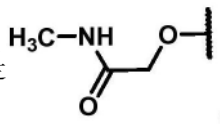
[2722] 实施例3.如实施例1或2所述的化合物,其中A^1是-O-。

[2723] 实施例4.如实施例1-3中任一项所述的化合物,其中每个R^4是H。

[2724] 实施例5.如实施例1-4中任一项所述的化合物,其中A^2是-C(O)NH_2或-C(O)$NR^{3A}R^f$。

[2725] 实施例6.如实施例5所述的化合物,其中R^{3A}是任选地被1-6个R^c取代的C_{1-3}烷基。

[2726] 实施例7.如实施例1-6所述的化合物,其中A^2是-C(O)NH_2、-C(O)NHMe或-C(O)NMe_2。

[2727] 实施例8.如实施例1所述的化合物,其中R^3是

。

[2728] 实施例9.如实施例1-8中任一项所述的化合物,其中X^a是N;X^c是N;并且X^b是CR^{x1}(例如,CH)。

[2729] 实施例10.如实施例1-8中任一项所述的化合物,其中X^a是CH;X^c是N;并且X^b是CR^{x1}(例如,CH)。

[2730] 实施例11.如实施例1-10中任一项所述的化合物,其中R^6是-Cl或-F。

[2731] 实施例12.如实施例1-11中任一项所述的化合物,其中每个R^2是H。

[2732] 实施例13.如实施例1-11中任一项所述的化合物,其中一个R^2选自由以下组成的

组:卤代、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、和C_{1-3}卤代烷氧基;并且每个剩余R^2是H。

[2733] 实施例14.如实施例1-13中任一项所述的化合物,其中m3是0。

[2734] 实施例15.如实施例1-13中任一项所述的化合物,其中m3是1;并且X^3是C_{1-3}亚烷基。

[2735] 实施例16.如实施例1-15中任一项所述的化合物,其中R^1是H。

[2736] 实施例17.如实施例1-13中任一项所述的化合物,其中m3是1;X^3是亚甲基、亚乙基或亚异丙基;并且R^1是H。

[2737] 实施例18.如实施例1所述的化合物,其中

[2738] R^3是-A^1-C(R^4R^4)-A^2,其中A^1是O;每个R^4是H;并且A^2是-C(O)NH_2或-C(O)$NR^{3A}R^f$,其中R^{3A}是任选地被1-6个R^c取代的C_{1-3}烷基;

[2739] 每个R^2是H;

[2740] X^a是N或CH;

[2741] X^c是N;

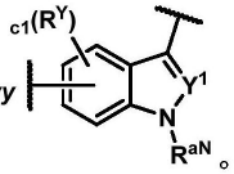
[2742] X^b是CH;并且

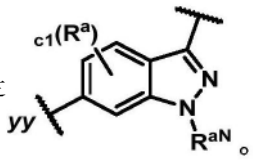
[2743] R^6是-F或-Cl。

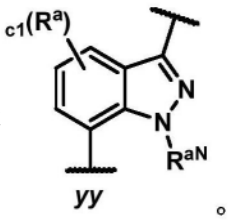
[2744] 实施例19.如实施例18所述的化合物,其中m3是1;X^3是亚甲基、亚乙基或亚异丙基;并且R^1是H。

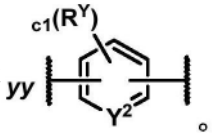
[2745] 实施例20.如实施例18或19所述的化合物,其中X^a是N。

[2746] 实施例21.如实施例18-20中任一项所述的化合物,其中A^2是C(O)NHMe。

[2747] 实施例22.如实施例1-21中任一项所述的化合物,其中环C是。

[2748] 实施例23.如实施例1-22所述的化合物,其中环C是。

[2749] 实施例24.如实施例1-22所述的化合物,其中环C是。

[2750] 实施例25.如实施例1-21中任一项所述的化合物,其中环C是。

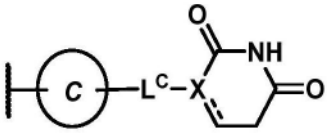
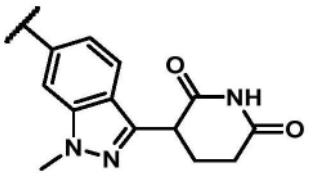
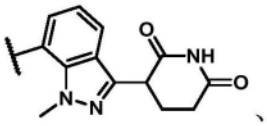
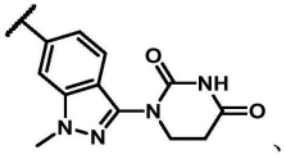
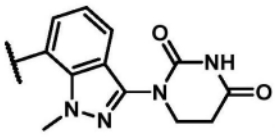
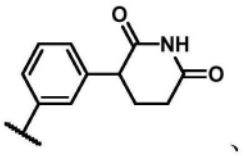
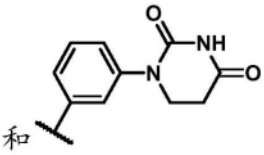
[2751] 实施例26.如实施例1-25中任一项所述的化合物,其中c1是0。

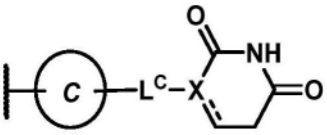
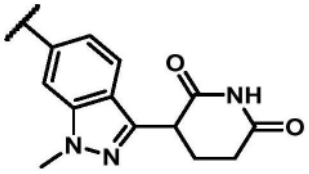
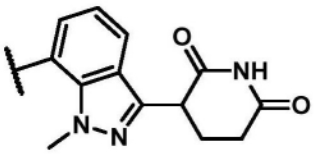
[2752] 实施例27.如实施例1-25中任一项所述的化合物,其中c1是1;并且R^Y是卤代(例如,-F)。

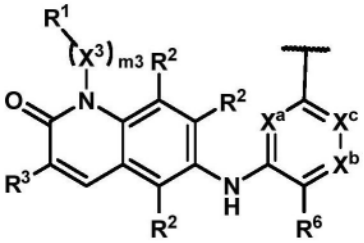
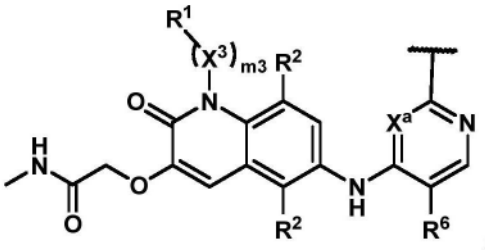
[2753] 实施例28.如实施例1-27中任一项所述的化合物,其中X是CH。

[2754] 实施例29.如实施例1-24或27-28中任一项所述的化合物,其中R^{aN}是C_{1-3}烷基(例如,甲基)。

[2755] 实施例30.如实施例1-29中任一项所述的化合物,其中L^C是键。

[2756] 实施例31.如实施例1-21中任一项所述的化合物,其中该部分选自由以下组成的组:、、、、、和。

[2757] 实施例32.如实施例1-21或31中任一项所述的化合物,其中该部分选自由以下组成的组:和。

[2758] 实施例33.如实施例1所述的化合物,其中该部分是,其中:

[2759] m3是1;

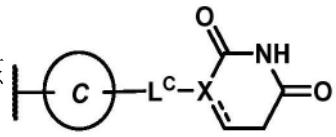
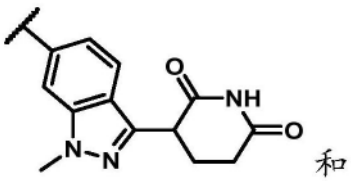
[2760] X^3是C_{1-3}亚烷基;

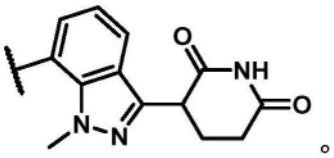
[2761] R^1是H;

[2762] X^a是CH或N;

[2763] X^c是N;

[2764] R^6是-F或-Cl;并且

[2765] 该部分选自由以下组成的组:和

。

[2766] 实施例34.如实施例33所述的化合物,其中-$(X^3)_{m3}$-R^1是甲基、乙基、或异丙基。

[2767] 实施例35.如实施例33或34所述的化合物,其中X^a是CH。

[2768] 实施例36.如实施例33或34所述的化合物,其中X^a是N。

[2769] 实施例37.如实施例1-36中任一项所述的化合物,其中L是-$(L^A)_{n1}$-,其中L^A和n1根据(AA)所定义。

[2770] 实施例38.如实施例1-37中任一项所述的化合物,其中n1是从1至5的整数。

[2771] 实施例39.如实施例1-38中任一项所述的化合物,其中n1是从2至4的整数(例如,2或3)。

[2772] 实施例40.如实施例1-39中任一项所述的化合物,其中L选自由以下组成的组:

[2773] -L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-$_{bb}$;

[2774] -L^{A4}-L^{A4}-$_{bb}$;

[2775] -L^{A4}-L^{A3}-L^{A4}-$_{bb}$;和

[2776] -L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-L^{A3}-$_{bb}$,

[2777] 其中bb代表与环C的附接点。

[2778] 实施例41.如实施例40所述的化合物,其中每个L^{A4}独立地是C_{3-10}亚环烷基或4-12元亚杂环基,其各自任选地被1-6个R^a取代。

[2779] 实施例42.如实施例40或41所述的化合物,其中每个L^{A4}独立地是任选地被1-3个R^a取代的4-12(例如,4-10)元含氮亚杂环基。

[2780] 实施例43.如实施例40-42中任一项所述的化合物,其中每个L^{A4}独立地是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基。

[2781] 实施例44.如实施例40-42中任一项所述的化合物,其中一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基;并且另一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环6-12(例如,6-10)元含氮亚杂环基。

[2782] 实施例45.如实施例40-42或44中任一项所述的化合物,其中一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基;并且另一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环螺环6-12(例如,6-10)元含氮亚杂环基。

[2783] 实施例46.如实施例40-42或44中任一项所述的化合物,其中一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基;并且另一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环桥接

6-12(例如,6-10)元含氮亚杂环基。

[2784] 实施例47.如实施例42-46中任一项所述的化合物,其中每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

[2785] 实施例48.如实施例41-47中任一项所述的化合物,其中L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

[2786] 实施例49.如实施例40-48中任一项所述的化合物,其中L是$-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-_{bb}$。

[2787] 实施例50.如实施例49所述的化合物,其中L^{A1}是$-CH_2-$、-CHMe-、或$-CMe_2-$。

[2788] 实施例51.如实施例40-48中任一项所述的化合物,其中L是$-L^{A4}-L^{A3}-L^{A4}-_{bb}$。

[2789] 实施例52.如实施例51所述的化合物,其中L^{A3}是-C(=O)或-O-。

[2790] 实施例53.如实施例40-48中任一项所述的化合物,其中L是$-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-L^{A3}-_{bb}$,并且$L^{A3}$是C(=O)。

[2791] 实施例54.如实施例1-39中任一项所述的化合物,其中L选自由以下组成的组:

[2792] $-L^{A4}-L^{A3}-_{bb}$;

[2793] $-L^{A4}-L^{A1}-_{bb}$;和

[2794] $-L^{A4}-L^{A1}-L^{A3}-_{bb}$,

[2795] 其中bb代表与环C的附接点。

[2796] 实施例55.如实施例54所述的化合物,其中L是$-L^{A4}-L^{A3}-_{bb}$。

[2797] 实施例56.如实施例55所述的化合物,其中L^{A3}是-NH-或-N(C_{1-3}烷基)-(例如,-NH-)。

[2798] 实施例57.如实施例54-56中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是任选地被1-6个R^a取代的4-12元亚杂环基。

[2799] 实施例58.如实施例54-57中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的4-12(例如,6-10)元含氮亚杂环基。

[2800] 实施例59.如实施例54-58中任一项所述的化合物,其中L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环螺环6-12(例如,6-10)元含氮亚杂环基。

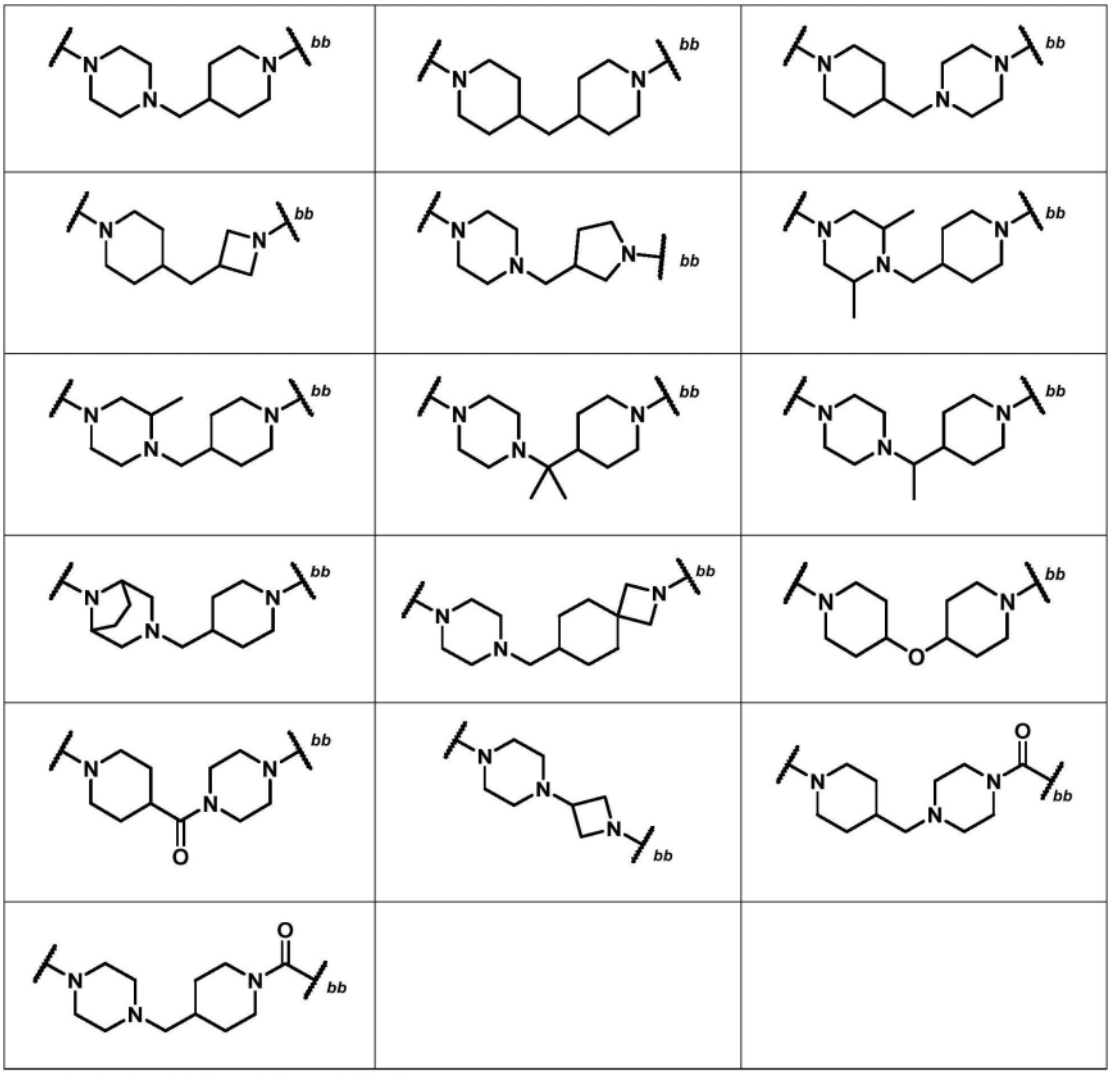
[2801] 实施例60.如实施例57-59中任一项所述的化合物,其中L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

[2802] 实施例61.如实施例57-60中任一项所述的化合物,其中L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

[2803] 实施例62.如实施例1-40中任一项所述的化合物,其中L选自由以下组成的组:表L1-a中描绘的部分:

[2804] 表L1-a

[2805]

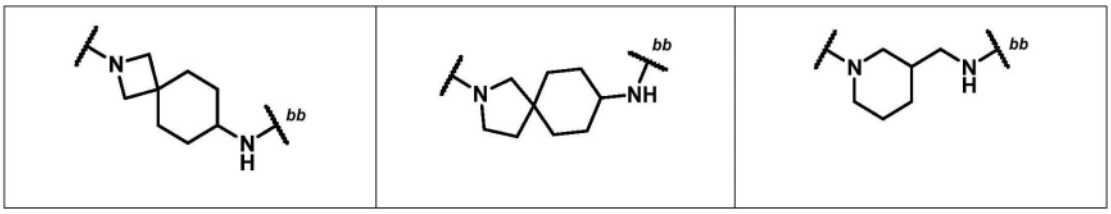


[2806] 其中bb代表与环C的附接点。

[2807] 实施例63.如实施例1-39或54中任一项所述的化合物,其中L选自由以下组成的组:表L2-a中描绘的部分:

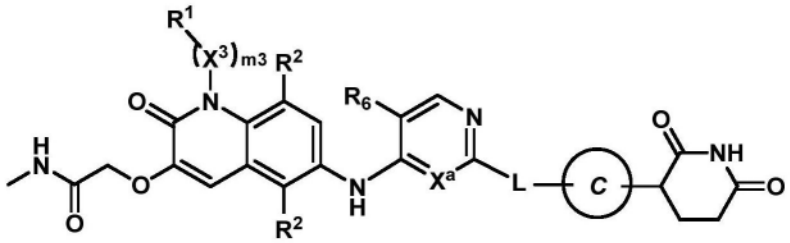
[2808] 表L2-a

[2809]



[2810] 其中bb代表与环C的附接点。

[2811] 实施例64.如实施例1所述的化合物,其中该化合物是具有式(I-a)的化合物:

[2812] 

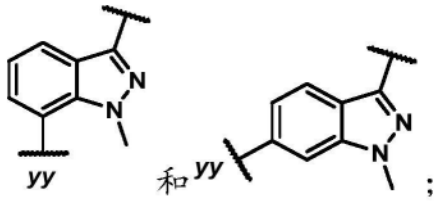
式 (I-a)

[2813] 或其药学上可接受的盐,其中:

[2814] X^a是N或CH;

[2815] R^6是-F或-Cl;

[2816] m3是1,X^3是C_{1-3}亚烷基,并且R^1是H;

[2817] 环C选自由以下组成的组:;

[2818] L选自由以下组成的组:

[2819] $-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-_{bb}$;

[2820] $-L^{A4}-O-L^{A4}-_{bb}$;

[2821] $-L^{A4}-C(=O)-L^{A4}-_{bb}$;和

[2822] $-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-C(=O)-_{bb}$,

[2823] 其中bb代表与环C的附接点;

[2824] L^{A1}是CH_2、CHMe、或CMe_2;并且

[2825] 每个L^{A4}独立地是任选地被1-3个R^a取代的4-12元含氮亚杂环基,其中:

[2826] L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组:-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

[2827] 实施例65.如实施例64所述的化合物,其中每个L^{A4}独立地是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基,

[2828] 其中每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

[2829] 实施例66.如实施例64所述的化合物,其中一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基;并且

[2830] 另一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环螺环6-12(例如,6-10)元含氮亚杂环基,

[2831] 其中每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

[2832] 实施例67.如实施例64所述的化合物,其中一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基;并且

[2833] 另一个L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环桥接6-12(例如,6-10)元含氮亚杂环基,

[2834] 其中每个L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

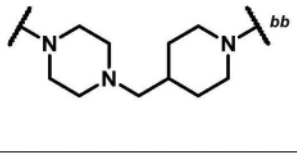
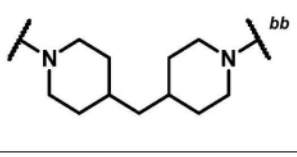
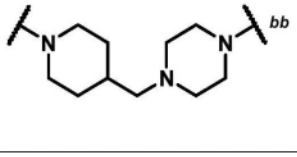
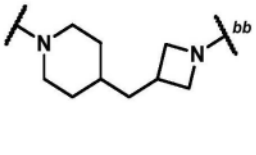
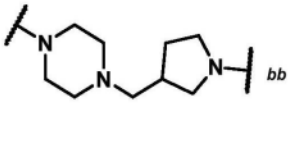
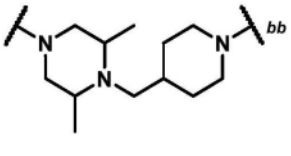
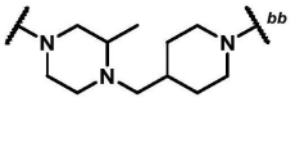
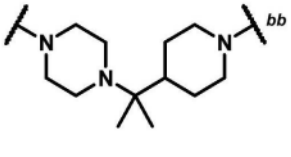
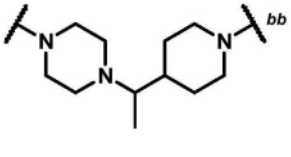
[2835] 实施例68.如实施例64-67中任一项所述的化合物,其中L是$-L^{A4}-L^{A1}-L^{A4}-_{bb}$;并且$L^{A1}$是$CH_2$或CHMe。

[2836] 实施例69.如实施例64所述的化合物,其中L选自由以下组成的组:表L1-a中描绘

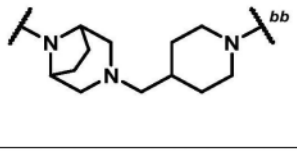
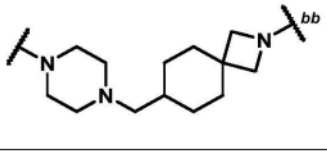
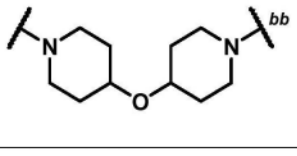
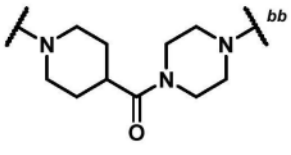
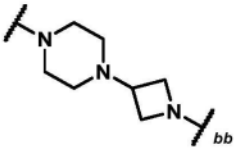
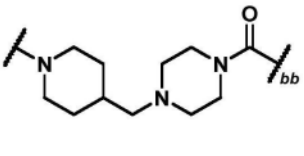
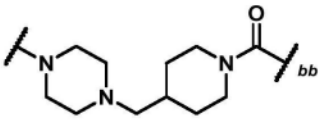
的部分：

[2837] 表L1-a

[2838]

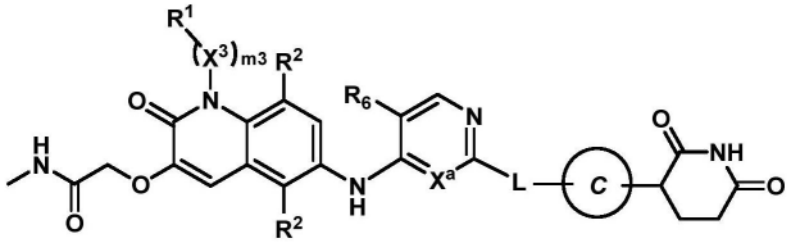
		
		
		

[2839]

[2840] 其中bb代表与环C的附接点。

[2841] 实施例70.如实施例1所述的化合物,其中该化合物是具有式(I-b)的化合物：

[2842] 

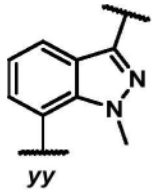
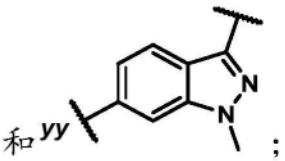
式 (I-b)

[2843] 或其药学上可接受的盐,其中：

[2844] X^a是N或CH；

[2845] R^6是-F或-Cl；

[2846] m3是1,X^3是C_{1-3}亚烷基,并且R^1是H；

[2847] 环C选自由以下组成的组：和；

[2848] L是-L^{A4}-L^{A3}-$_{bb}$或-L^{A4}-L^{A1}-L^{A3}-$_{bb}$，其中bb代表与环C的附接点；并且

[2849] L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的4-12元含氮亚杂环基，其中：

[2850] L^{A4}上存在的每个R^a独立地选自由以下组成的组：-F、CN、C_{1-3}烷氧基、OH、和任选地被1-3个F取代的C_{1-3}烷基。

[2851] 实施例71.如实施例70所述的化合物，其中L是-L^{A4}-L^{A3}-$_{bb}$，并且L^{A3}是-NH-。

[2852] 实施例72.如实施例70或71所述的化合物，其中L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的单环4-6元含氮亚杂环基，

[2853] 其中L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

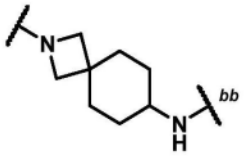
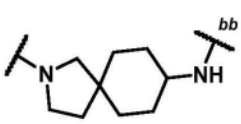
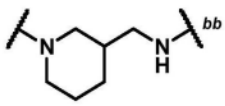
[2854] 实施例73.如实施例70或71所述的化合物，其中L^{A4}是任选地被1-3个R^a取代的双环螺环6-12(例如，6-10)元含氮亚杂环基，

[2855] 其中L^{A4}含有1-2个环氮原子并且不含另外的环杂原子。

[2856] 实施例74.如实施例70所述的化合物，其中L选自由以下组成的组：表L2-a中描绘的部分：

[2857] 表L2-a

[2858]

[2859] 其中bb代表与环C的附接点。

[2860] 实施例75.如实施例64-74中任一项所述的化合物，其中X^a是N。

[2861] 实施例76.如实施例64-74中任一项所述的化合物，其中X^a是CH。

[2862] 实施例77.如实施例1所述的化合物，其中该化合物选自由以下组成的组：如表C1中所示的化合物编号101、102、103、104、105、106、106a、106b、107、108、260、260a、260b、261、261a、261b、262、262a、262b、263、265、266、266a、266b、275、275a、275b、277、277a、277b、279、279a、279b、280、280a、280b、281、282、283、284、286、287、288、289、289a、289b、290、290a、290b、292、293、293a、293b、294、294a、294b、295、295a、295b、296、297、297a、297b、298、299、299a、300、300a、300b、301、301a、301b、302、302a、302b、303、303a、303b、304、304a、304b、305、305a、305b、306、306a、306b、307、307a、307b、308、308a、308b、309、309a、309b、310、311、312、312a、313、313a、314、315、316、317、317a、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、336a、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、347a、和348或其药学上可接受的盐。

[2863] 实施例78.一种药物组合物，其包含如实施例1-77中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的赋形剂。

[2864] 实施例79.一种BCL6蛋白，其与如实施例1-77中任一项所述的化合物或其药学上

可接受的盐非共价结合。

[2865] 实施例80.一种三元复合物,其包含BCL6蛋白、如实施例1-77中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、以及CRBN蛋白。

[2866] 实施例81.一种用于治疗有需要的受试者的癌症的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的如实施例1-77中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或如实施例78所述的药物组合物。

[2867] 实施例82.如实施例81所述的方法,其中该癌症是血液系统癌症、乳腺癌、胃肠癌、脑癌、肺癌或其组合。

[2868] 实施例83.如实施例82所述的方法,其中该血液系统癌症是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤(NLPHL)、弥漫性组织细胞淋巴瘤(DHL)、血管内大B细胞淋巴瘤(IVLBCL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、伯基特淋巴瘤(BL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、外周T细胞淋巴瘤(PTCL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)或慢性髓系白血病(CML)。

[2869] 实施例84.如实施例83所述的方法,其中该血液系统癌症选自由以下组成的组:DLBCL、FL、MCL、BL、PTCL、和ALL(例如,B-ALL)。

[2870] 实施例85.如实施例83所述的方法,其中该血液系统癌症是FL或DLBCL。

[2871] 实施例86.如实施例83所述的方法,其中该血液系统癌症是DLBCL。

[2872] 实施例87.如实施例83所述的方法,其中该血液系统癌症是FL。

[2873] 实施例88.如实施例83所述的方法,其中该血液系统癌症是BL。

[2874] 实施例89.如实施例83所述的方法,其中该血液系统癌症是PTCL。

[2875] 实施例90.如实施例83所述的方法,其中该血液系统癌症是ALL(例如,B-ALL)。

[2876] 实施例91.如实施例81-90中任一项所述的方法,其中将该治疗有效量的如实施例1-77中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如实施例78所述的药物组合物作为单一疗法施用于该受试者。

[2877] 实施例92.如实施例81-90中任一项所述的方法,该方法包括向该受试者施用另外的疗法或治疗剂。

[2878] 实施例93.如实施例92所述的方法,其中该另外的疗法或治疗剂是PI3K抑制剂、Abl抑制剂(例如,BCR-Abl抑制剂)、BTK抑制剂、JAK抑制剂、BRaf抑制剂、MEK抑制剂、BCL-2抑制剂、BCL-X_L抑制剂、XPO1抑制剂、多梳蛋白抑制复合物2(PRC2)的抑制剂、免疫调节酰亚胺药物、抗CD19疗法、抗CD20疗法、抗CD3疗法、化疗或其组合。

[2879] 实施例94.如实施例93所述的方法,其中该另外的疗法或治疗剂是Abl抑制剂。

[2880] 实施例95.如实施例94所述的方法,其中该癌症是B-ALL(例如,费城染色体阳性B-ALL或费城染色体样B-ALL)。

[2881] 实施例96.如实施例93所述的方法,其中该另外的疗法或治疗剂是BTK抑制剂。

[2882] 实施例97.如实施例96所述的方法,其中该癌症是B-ALL(例如,pre-BCR+B-ALL或依赖Ras信号传导的B-ALL)。

[2883] 实施例98.如实施例93所述的方法,其中该另外的疗法或治疗剂是JAK抑制剂。

[2884] 实施例99.如实施例98所述的方法,其中该癌症是B-ALL(例如,JAK2(例如,$JAK2^{R683G}$或$JAK2^{I682F}$)突变型B-ALL,伴有或不伴有高CRLF2表达)。

[2885] 实施例100.如实施例93所述的方法,其中该另外的疗法或治疗剂是BCL-2抑制剂。

[2886] 实施例101.如实施例100所述的方法,其中该癌症选自由以下组成的组:DLBCL、FL、MCL、和ALL(例如,B-ALL)。

[2887] 实施例102.如实施例100所述的方法,其中该癌症是DLBCL。

[2888] 实施例103.如实施例100所述的方法,其中该癌症是FL。

[2889] 实施例104.如实施例100所述的方法,其中该癌症是MCL。

[2890] 实施例105.如实施例100所述的方法,其中该癌症是B-ALL(例如,MLL重排(例如,MLL-Af4融合、MLL-Af6融合、MLL-Af9融合、MLL-ENL融合或MLL-PTD融合)的B-ALL或BCL2扩增的B-ALL)。

[2891] 实施例106.如实施例93所述的方法,其中该另外的疗法或治疗剂是PRC2的抑制剂。

[2892] 实施例107.如实施例106所述的方法,其中该癌症选自由以下组成的组:DLBCL、FL、MCL、和ALL(例如,B-ALL)。

[2893] 实施例108.如实施例106所述的方法,其中该癌症是DLBCL。

[2894] 实施例109.如实施例106所述的方法,其中该癌症是FL。

[2895] 实施例110.如实施例106所述的方法,其中该癌症是MCL。

[2896] 实施例111.如实施例106所述的方法,其中该癌症是B-ALL(例如,MLL重排(例如,MLL-Af4融合、MLL-Af6融合、MLL-Af9融合、MLL-ENL融合或MLL-PTD融合)的B-ALL或BCL2扩增的B-ALL)。

[2897] 实施例112.如实施例93所述的方法,其中该另外的疗法或治疗剂是抗CD20疗法。

[2898] 实施例113.如实施例112所述的方法,其中该癌症是DLBCL或FL。

[2899] 实施例114.如实施例112所述的方法,其中该癌症是DLBCL。

[2900] 实施例115.如实施例112所述的方法,其中该癌症是FL。

[2901] 实施例116.如实施例93所述的方法,其中该另外的疗法或治疗剂是化疗。

[2902] 实施例117.如实施例116所述的方法,其中该癌症是B-ALL(例如,MLL重排(例如,MLL-Af4融合、MLL-Af6融合、MLL-Af9融合、MLL-ENL融合或MLL-PTD融合)的B-ALL、费城染色体阳性B-ALL、费城染色体样B-ALL、pre-BCR+B-ALL、依赖Ras信号传导的B-ALL)。

[2903] 实施例118.一种用于治疗有需要的受试者的自身免疫性病症的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的如实施例1-77中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或如实施例78所述的药物组合物。

[2904] 实施例119.一种用于治疗有需要的受试者的淋巴增殖性疾病的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的如实施例1-77中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或如实施例78所述的药物组合物。

[2905] 实施例120.一种用于诱导哺乳动物细胞中的BCL6蛋白降解的方法,该方法包括使该哺乳动物细胞与有效量的如实施例1-77中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐接触。

[2906] 实施例121.如实施例120所述的方法,其中该接触发生在体内。

[2907] 实施例122.如实施例120所述的方法,其中该接触发生在体外。

[2908] 实施例123.如实施例120-122中任一项所述的方法,其中该哺乳动物细胞是哺乳

动物癌细胞。