(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 113677664 B
(45)授权公告日 2025.04.04

(21)申请号 202080028010.X
(22)申请日 2020.04.10
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113677664 A
(43)申请公布日 2021.11.19
(30)优先权数据
62/833,107 2019.04.12 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.10.11
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/027678 2020.04.10
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/210630 EN 2020.10.15

(73)专利权人 C4医药公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 J·A·亨德森 何敏生
A·C·古德 A·J·菲利普斯
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 吴亦华 侯宝光

(51)Int.Cl.
C07D 209/92(2006.01)
A61K 31/403(2006.01)
(56)对比文件
CN 105985282 A,2016.10.05
US 2018008574 A1,2018.01.11
审查员 吴宏霞

权利要求书30页 说明书533页

(54)发明名称

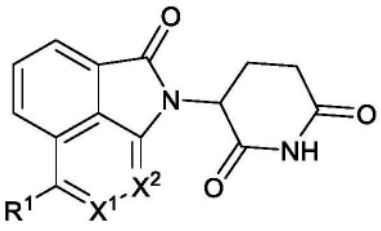
IKAROS和AIOLOS的三环降解物

(57)摘要

本发明描述了用于治疗应用的通过泛素蛋白酶体途径降解Ikaros或Aiolos的三环cereblon结合剂。

CN 113677664 B

1.式I化合物



(I);

或其药学上可接受的盐;

其中:

X^1和X^2独立地选自CH和N;

R^1选自氢、卤素、氰基、硝基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、-NH_2、-OR^2、-OH、-NR^2R^4、-OR^4、-$(CR^3R^{3'})$-R^4、-C(O)R^4、-SR^4、-S(O)R^4和-$S(O)_2R^4$;

R^2在每次出现时独立地选自氢、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_8环烷基、具有1至3个选自氮、硫和氧的杂原子的3-8元杂环、苯基、萘基、杂芳基、-C(O)R^8、-C(O)OR^8、-C(O)-$NR^8R^{8'}$、-S(O)R^8、-SO_2R^8、-SO_2-OR^8和-SO_2-$NR^8R^{8'}$;

R^3选自氢、卤素、C_1-C_4烷基和C_1-C_4卤代烷基;

$R^{3'}$选自氢、卤素、C_1-C_4烷基和C_1-C_4卤代烷基;

或R^3和$R^{3'}$可以与它们所连接的碳结合形成3元至6元环烷基环;

R^4选自C_3-C_8环烷基、具有1至3个选自氮、硫和氧的杂原子的3-8元杂环、苯基、萘基和杂芳基,其中每个R^4任选地被一个选自R^6的基团取代,并且其中每个R^4还任选地被1、2、3或4个独立地选自R^7的基团取代;

R^6选自C_1-C_4烷基、C_3-C_8环烷基、具有1至3个选自氮、硫和氧的杂原子的3-8元杂环、苯基、萘基、杂芳基、-CO-C_1-C_4烷基、-CO-C_3-C_8环烷基、-CO-(具有1至3个选自氮、硫和氧的杂原子的3-8元杂环)、-CO-(苯基或萘基)、-CO-(杂芳基)、-O-C_1-C_4烷基、-O-C_3-C_8环烷基、-O-(具有1至3个选自氮、硫和氧的杂原子的3-8元杂环)、-O-(苯基或萘基)、-O-(杂芳基)、-NR^2-C_1-C_4烷基、-NR^2-C_3-C_8环烷基、-NR^2-(具有1至3个选自氮、硫和氧的杂原子的3-8元杂环)、-NR^2-(苯基或萘基)和-NR^2-(杂芳基),其中每个R^6任选地被1、2、3或4个独立地选自R^9的基团取代;

R^7在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、硝基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、C_3-C_8环烷基、具有1至3个选自氮、硫和氧的杂原子的3-8元杂环、苯基、萘基、杂芳基、-OR^8、-$NR^8R^{8'}$、-C(O)R^8、-C(O)OR^8、-C(O)-$NR^8R^{8'}$、-OC(O)R^8、-NR^2-C(O)R^8、-S(O)R^8、-SO_2R^8、-SO_2-OR^8和-SO_2-$NR^8R^{8'}$;

或同一碳上的两个R^7可以组合在一起形成氧代基团;

R^8和$R^{8'}$在每次出现时独立地选自氢、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、C_3-C_8环烷基、具有1至3个选自氮、硫和氧的杂原子的3-8元杂环、苯基、萘基和杂芳基;

R^9在每次出现时独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、R^{10}、-CH_2R^{10}、-OR^{10}、-NR^2R^{10}、-C(O)R^{10}、-C(O)CH_2R^{10}、-C(O)CH_2OR^{10}、-C(O)$CH_2NR^2R^{10}$、-OC(O)R^{10}、-NR^2-C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-C(O)NR^2R^{10}、-S(O)R^{10}、-SO_2R^{10}、$SO_2CH_2R^{10}$、-$SO_2CH_2OR^{10}$、-$SO_2CH_2NR^2R^{10}$、-$NR^2SO_2R^{10}$、-SO_2-OR^{10}和-SO_2-NR^2R^{10};

R^{10}选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、C_3-C_{11}环烷基、具有1至4个选自氮、硫和氧的杂原子的3-11元杂环、苯基、萘基和杂芳基,其中每个R^{10}任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{11}的基团取代;

R^{11}在每次出现时独立地选自:卤素;羟基;氰基;硝基;C_1-C_4烷基;C_1-C_4卤代烷基;C_2-C_4烯基;C_2-C_4炔基;C_3-C_8环烷基;具有1至3个选自氮、硫和氧的杂原子的3-8元杂环;苯基;萘基;杂芳基;-CH_2(苯基或萘基);-CH_2(杂芳基);-OR^8;-$NR^8R^{8'}$;-C(O)R^8;-C(O)OR^8;-C(O)-$NR^8R^{8'}$;-C(O)CH_2R^8;-C(O)CH_2OR^8;-C(O)CH_2-$NR^8R^{8'}$;-OC(O)R^8;-NR^2-C(O)R^8;-CH_2-OC(O)R^8;-CH_2-NR^2-C(O)R^8;-S(O)R^8;-SO_2R^8;-SO_2-OR^8;和-SO_2-$NR^8R^{8'}$;其中每个R^{11}基团任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{12}的基团取代;

或同一碳上的两个R^{11}基团可以组合在一起形成氧代基团;并且

R^{12}在每次出现时独立地选自:卤素;羟基;氰基;硝基;C_1-C_4烷基;C_1-C_4卤代烷基;C_2-C_4烯基;C_2-C_4炔基;C_3-C_8环烷基;具有1至3个选自氮、硫和氧的杂原子的3-8元杂环;苯基;萘基;杂芳基;-CH_2(苯基或萘基);-CH_2(杂芳基);-OR^8;-$NR^8R^{8'}$;-C(O)R^8;-C(O)OR^8;-C(O)-$NR^8R^{8'}$;-C(O)CH_2R^8;-C(O)CH_2OR^8;-C(O)CH_2-$NR^8R^{8'}$;-OC(O)R^8;-NR^2-C(O)R^8;-CH_2-OC(O)R^8;-CH_2-NR^2-C(O)R^8;-S(O)R^8;-SO_2R^8;-SO_2-OR^8;氧代;和-SO_2-$NR^8R^{8'}$;

其中所述杂芳基选自含有1至3个氮原子的5至6元杂单环杂芳基;2-呋喃基;3-呋喃基;2-噻吩基;3-噻吩基;含有1个氧原子和1至2个氮原子的5至6元杂单环杂芳基;含有1个硫原子和1至2个氮原子的5至6元杂单环杂芳基;以及含有1、2或3个独立地选自O、N和S的杂原子的8、9或10元双环杂芳基。

2.根据权利要求1所述的化合物,其中R^{12}选自卤素、C_1-C_4烷基和C_1-C_4卤代烷基。

3.根据权利要求1所述的化合物,其中R^{12}选自羟基、氰基、硝基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、C_3-C_8环烷基、具有1至3个选自氮、硫和氧的杂原子的3-8元杂环、苯基和杂芳基,其中所述杂芳基如权利要求1所定义。

4.根据权利要求1所述的化合物,其中R^{12}选自:-CH_2苯基;-CH_2(杂芳基);-OR^8;-$NR^8R^{8'}$;-C(O)R^8;-C(O)OR^8;-C(O)-$NR^8R^{8'}$;-C(O)CH_2R^8;-C(O)CH_2OR^8;-C(O)CH_2-$NR^8R^{8'}$;-OC(O)R^8;-NR^2-C(O)R^8;-CH_2-OC(O)R^8;-CH_2-NR^2-C(O)R^8;-S(O)R^8;-SO_2R^8;-SO_2-OR^8;氧代;和-SO_2-$NR^8R^{8'}$,其中所述杂芳基如权利要求1所定义。

5.根据权利要求1所述的化合物,其中一个R^{12}取代基是卤素。

6.根据权利要求1所述的化合物,其中两个R^{12}取代基是卤素。

7.根据权利要求1所述的化合物,其中一个R^{12}取代基是C_1-C_4烷基。

8.根据权利要求1所述的化合物,其中两个R^{12}取代基是C_1-C_4烷基。

9.根据权利要求1所述的化合物,其中一个R^{12}取代基是C_1-C_4卤代烷基。

10.根据权利要求1所述的化合物,其中一个R^{12}取代基是C_3-C_8环烷基。

11.根据权利要求1所述的化合物,其中R^{11}是任选地被1、2、3或4个选自R^{12}的取代基取代的C_1-C_4烷基。

12.根据权利要求1所述的化合物,其中R^{11}是任选地被1、2、3或4个选自R^{12}的取代基取代的C_3-C_8环烷基。

13.根据权利要求1所述的化合物,其中R^{11}是任选地被1、2、3或4个选自R^{12}的取代基取代的具有1至3个选自氮、硫和氧的杂原子的3-8元杂环。

14.根据权利要求1所述的化合物,其中R^{11}是任选地被1、2、3或4个选自R^{12}的取代基取代的苯基或萘基。

15.根据权利要求1所述的化合物,其中R^{11}是任选地被1、2、3或4个选自R^{12}的取代基取代的杂芳基,其中所述杂芳基如权利要求1所定义。

16.根据权利要求1所述的化合物,其中R^{11}为C_1-C_4烷基。

17.根据权利要求1所述的化合物,其中R^{11}为氰基。

18.根据权利要求1所述的化合物,其中R^{11}为C_1-C_4卤代烷基。

19.根据权利要求1所述的化合物,其中R^{11}为甲基。

20.根据权利要求1所述的化合物,其中R^{11}为羟基。

21.根据权利要求1所述的化合物,其中R^{11}为OR^8。

22.根据权利要求1所述的化合物,其中R^{11}为苯基。

23.根据权利要求1所述的化合物,其中R^{11}为杂芳基,其中所述杂芳基如权利要求1所定义。

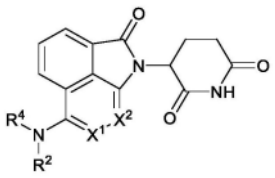
24.根据权利要求1所述的化合物,其中R^{11}为-C(O)OR^8、-C(O)R^8或-SO_2R^8。

25.根据权利要求1所述的化合物,其中R^{11}为-CH_2苯基。

26.根据权利要求1所述的化合物,其中R^1为-C(O)R^4。

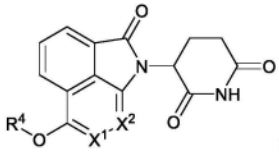
27.根据权利要求1所述的化合物,其中R^1为-S(O)R^4。

28.根据权利要求1所述的化合物,其中R1为-$S(O)_2R^4$。

29.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式:  或

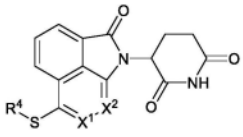
(I-b)

其药学上可接受的盐。

30.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式:  或

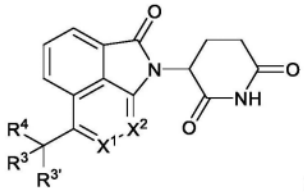
(I-c)

其药学上可接受的盐。

31.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式:  或其

(I-h);

药学上可接受的盐。

32.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式: 

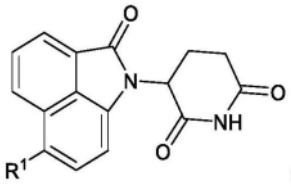
(I-a)

或其药学上可接受的盐。

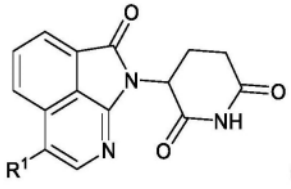
33.根据权利要求1所述的化合物,其中R^3为氢。

34.根据权利要求1所述的化合物,其中R^3为C_1-C_4烷基。

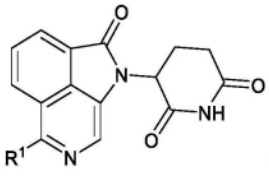
35.根据权利要求1所述的化合物,其中$R^{3'}$为氢。

36.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式:  (I-d)

或其药学上可接受的盐。

37.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式:  (I-e)

或其药学上可接受的盐。

38.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式:  (I-f)

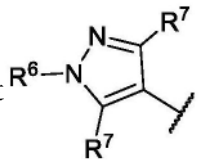
或其药学上可接受的盐。

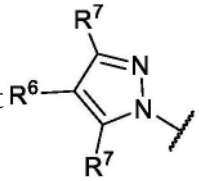
39.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^4是被一个选自R^6的基团取代并且任选地被1、2、3或4个独立地选自R^7的基团取代的C_3-C_8环烷基。

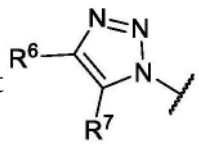
40.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^4是被一个选自R^6的基团取代并且任选地被1、2、3或4个独立地选自R^7的基团取代的具有1至3个选自氮、硫和氧的杂原子的3-8元杂环。

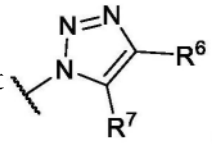
41.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^4是被一个选自R^6的基团取代并且任选地被1、2、3或4个独立地选自R^7的基团取代的苯基。

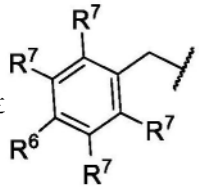
42.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^4是被一个选自R^6的基团取代并且任选地被1、2、3或4个独立地选自R^7的基团取代的杂芳基,其中所述杂芳基如权利要求1所定义。

43.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^4是  。

44.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^4是  。

45.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^4是  。

46.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^4是  。

47.根据权利要求1-28和33-38中任一项所述的化合物,其中R^1是  。

48.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^7选自氢、卤素、羟基、氰基、硝基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、C_3-C_8环烷基、具有1至3个选自氮、硫和氧的杂原子的3-8元杂环、苯基、杂芳基、-OR^8和-$NR^8R^{8'}$,其中所述杂芳基如权利要求1所定义。

49.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^7选自氢、卤素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、-C(O)R^8、-C(O)OR^8、-C(O)-$NR^8R^{8'}$、-OC(O)R^8、-NR^2-C(O)R^8、-S(O)R^8、-SO_2R^8、-SO_2-OR^8和-SO_2-$NR^8R^{8'}$。

50.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中一个R^7为氢。

51.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中两个R^7为氢。

52.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中三个R^7为氢。

53.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中一个R^7为卤素。

54.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中两个R^7为卤素。

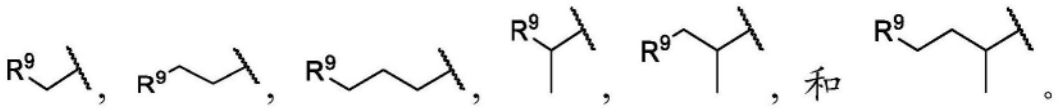
55.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中一个R^7为C_1-C_4烷基。

56.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中两个R^7为C_1-C_4烷基。

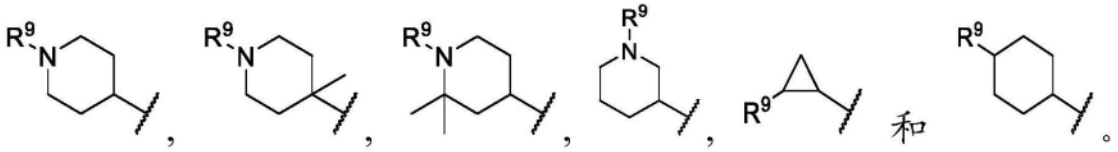
57.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中一个R^7为C_1-C_4卤代烷基。

58.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中两个R^7为C_1-C_4卤代烷基。

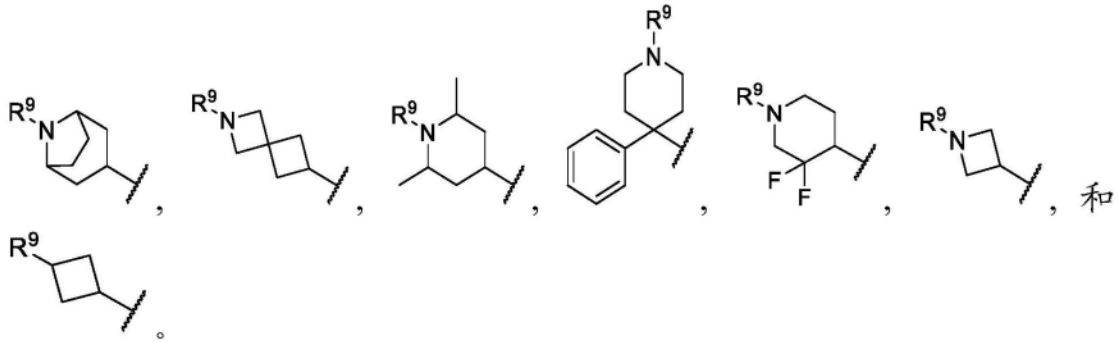
59.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^6选自:



60.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^6选自:



61.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^6选自:



62.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^6是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^9的基团取代的C_1-C_4烷基。

63.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^6是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^9的基团取代的C_3-C_8环烷基。

64.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^6是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^9的基团取代的具有1至3个选自氮、硫和氧的杂原子的3-8元杂环。

65.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^6是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^9的基团取代的苯基。

66.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^6是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^9的基团取代的杂芳基,其中所述杂芳基如权利要求1所定义。

67.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^6未被取代。

68.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^6被1个选自R^9的基团取代。

69.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^6被2个独立地选自R^9的基团取代。

70.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^6被3个独立地选自R^9的基团取代。

71.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^6被4个独立地选自R^9的基团取代。

72.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^9选自氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、氰基和硝基。

73.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^9选自R^{10}。

74.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^9选自-CH_2R^{10}、-OR^{10}、-NR^2R^{10}、-C(O)R^{10}、-C(O)CH_2R^{10}、-C(O)CH_2OR^{10}、-C(O)$CH_2NR^2R^{10}$、-OC(O)R^{10}、-NR^2-C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-C(O)NR^2R^{10}、-S(O)R^{10}、-SO_2R^{10}、$SO_2CH_2R^{10}$、-$SO_2CH_2OR^{10}$、-$SO_2CH_2NR^2R^{10}$、-$NR^2SO_2R^{10}$、-SO_2-OR^{10}和-SO_2-NR^2R^{10}。

75.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^{10}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{11}的基团取代的C_1-C_6烷基。

76.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^{10}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{11}的基团取代的C_1-C_6卤代烷基。

77.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^{10}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{11}的基团取代的C_2-C_4烯基。

78.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^{10}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{11}的基团取代的C_2-C_4炔基。

79.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^{10}是任选地被1、2、3或4个独立地

选自R^{11}的基团取代的C_3-C_{11}环烷基。

80.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^{10}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{11}的基团取代的具有1至4个选自氮、硫和氧的杂原子的3-11元杂环。

81.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^{10}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{11}的基团取代的苯基。

82.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^{10}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{11}的基团取代的杂芳基,其中所述杂芳基如权利要求1所定义。

83.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^{10}未被取代。

84.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^{10}被1个选自R^{11}的基团取代。

85.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^{10}被2个独立地选自R^{11}的基团取代。

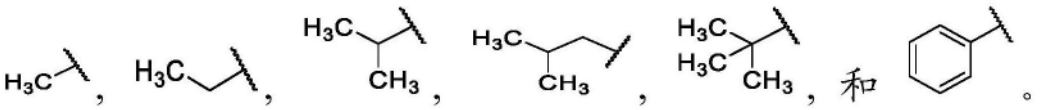
86.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^{10}被3个独立地选自R^{11}的基团取代。

87.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^{10}被4个独立地选自R^{11}的基团取代。

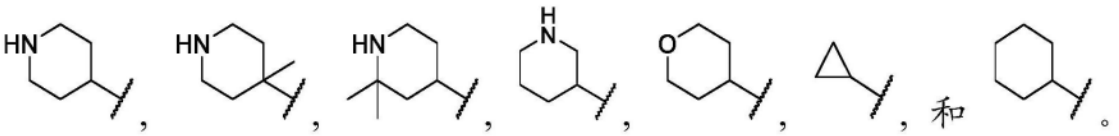
88.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^2、R^8和$R^{8'}$为氢。

89.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^2、R^8和$R^{8'}$为C_1-C_4烷基。

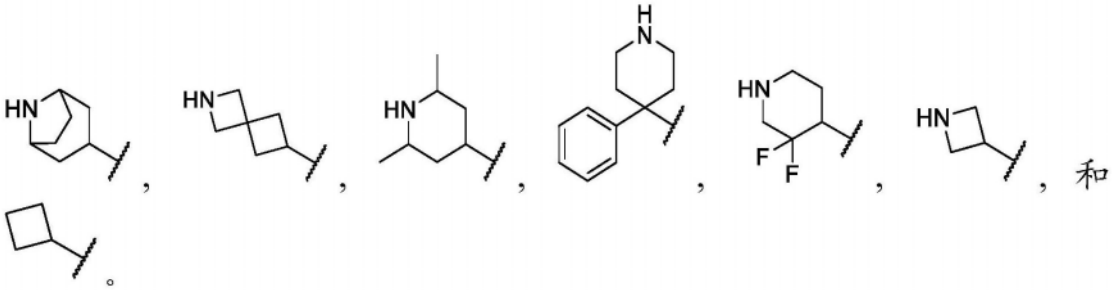
90.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^6选自



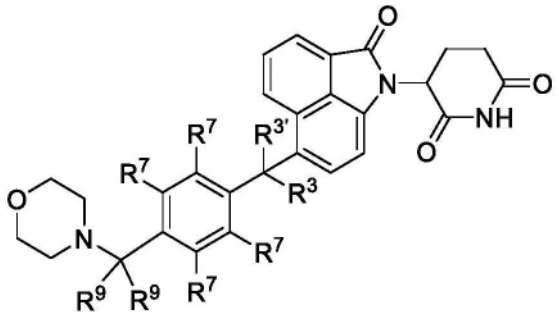
91.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^6选自:



92.根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,其中R^6选自:



93.下式化合物



;

或其药学上可接受的盐;

其中:

R^2在每次出现时独立地选自氢、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_8环烷基、具有1至3个选自氮、硫和氧的杂原子的3-8元杂环、苯基、萘基、杂芳基、-C(O)R^8、-C(O)OR^8、-C(O)-$NR^8R^{8'}$、-S(O)R^8、-SO_2R^8、-SO_2-OR^8和-SO_2-$NR^8R^{8'}$;

R^3选自氢、卤素、C_1-C_4烷基和C_1-C_4卤代烷基;

$R^{3'}$选自氢、卤素、C_1-C_4烷基和C_1-C_4卤代烷基;

或R^3和$R^{3'}$可以与它们所连接的碳结合形成3元至6元环烷基环;

R^7在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、硝基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、C_3-C_8环烷基、具有1至3个选自氮、硫和氧的杂原子的3-8元杂环、苯基、萘基、杂芳基、-OR^8、-$NR^8R^{8'}$、-C(O)R^8、-C(O)OR^8、-C(O)-$NR^8R^{8'}$、-OC(O)R^8、-NR^2-C(O)R^8、-S(O)R^8、-SO_2R^8、-SO_2-OR^8和-SO_2-$NR^8R^{8'}$;

或同一碳上的两个R^7可以组合在一起形成氧代基团;

R^8和$R^{8'}$在每次出现时独立地选自氢、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、C_3-C_8环烷基、具有1至3个选自氮、硫和氧的杂原子的3-8元杂环、苯基、萘基和杂芳基;

R^9在每次出现时独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、R^{10}、-CH_2R^{10}、-OR^{10}、-NR^2R^{10}、-C(O)R^{10}、-C(O)CH_2R^{10}、-C(O)CH_2OR^{10}、-C(O)$CH_2NR^2R^{10}$、-OC(O)R^{10}、-NR^2-C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-C(O)NR^2R^{10}、-S(O)R^{10}、-SO_2R^{10}、$SO_2CH_2R^{10}$、-$SO_2CH_2OR^{10}$、-$SO_2CH_2NR^2R^{10}$、-$NR^2SO_2R^{10}$、-SO_2-OR^{10}和-SO_2-NR^2R^{10};

R^{10}选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、C_3-C_{11}环烷基、具有1至4个选自氮、硫和氧的杂原子的3-11元杂环、苯基和杂芳基,其中每个R^{10}任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{11}的基团取代;

R^{11}在每次出现时独立地选自:卤素;羟基;氰基;硝基;C_1-C_4烷基;C_1-C_4卤代烷基;C_2-C_4烯基;C_2-C_4炔基;C_3-C_8环烷基;具有1至3个选自氮、硫和氧的杂原子的3-8元杂环;苯基;萘基;杂芳基;-CH_2(苯基或萘基);-CH_2(杂芳基);-OR^8;-$NR^8R^{8'}$;-C(O)R^8;-C(O)OR^8;-C(O)-$NR^8R^{8'}$;-C(O)CH_2R^8;-C(O)CH_2OR^8;-C(O)CH_2-$NR^8R^{8'}$;-OC(O)R^8;-NR^2-C(O)R^8;-CH_2-OC(O)R^8;-CH_2-NR^2-C(O)R^8;-S(O)R^8;-SO_2R^8;-SO_2-OR^8;和-SO_2-$NR^8R^{8'}$;其中每个R^{11}基团任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{12}的基团取代;

或同一碳上的两个R^{11}基团可以组合在一起形成氧代基团;并且

R^{12}在每次出现时独立地选自:卤素;羟基;氰基;硝基;C_1-C_4烷基;C_1-C_4卤代烷基;C_2-C_4烯基;C_2-C_4炔基;C_3-C_8环烷基;具有1至3个选自氮、硫和氧的杂原子的3-8元杂环;苯基;萘基;杂芳基;-CH_2(苯基或萘基);-CH_2(杂芳基);-OR^8;-$NR^8R^{8'}$;-C(O)R^8;-C(O)OR^8;-C(O)-

$NR^8R^{8'}$；$-C(O)CH_2R^8$；$-C(O)CH_2OR^8$；$-C(O)CH_2-NR^8R^{8'}$；$-OC(O)R^8$；$-NR^2-C(O)R^8$；$-CH_2-OC(O)R^8$；$-CH_2-NR^2-C(O)R^8$；$-S(O)R^8$；$-SO_2R^8$；$-SO_2-OR^8$；氧代；和$-SO_2-NR^8R^{8'}$；

其中所述杂芳基选自含有1至3个氮原子的5至6元杂单环杂芳基；2-呋喃基；3-呋喃基；2-噻吩基；3-噻吩基；含有1个氧原子和1至2个氮原子的5至6元杂单环杂芳基；含有1个硫原子和1至2个氮原子的5至6元杂单环杂芳基；以及含有1、2或3个独立地选自O、N和S的杂原子的8、9或10元双环杂芳基。

94.根据权利要求93所述的化合物，其中R^3为氢。

95.根据权利要求93所述的化合物，其中R^3为C_1-C_4烷基。

96.根据权利要求94所述的化合物，其中$R^{3'}$为氢。

97.根据权利要求93所述的化合物，其中一个R^7为氢。

98.根据权利要求93所述的化合物，其中两个R^7为氢。

99.根据权利要求93所述的化合物，其中三个R^7为氢。

100.根据权利要求93所述的化合物，其中一个R^7为卤素。

101.根据权利要求93所述的化合物，其中两个R^7为卤素。

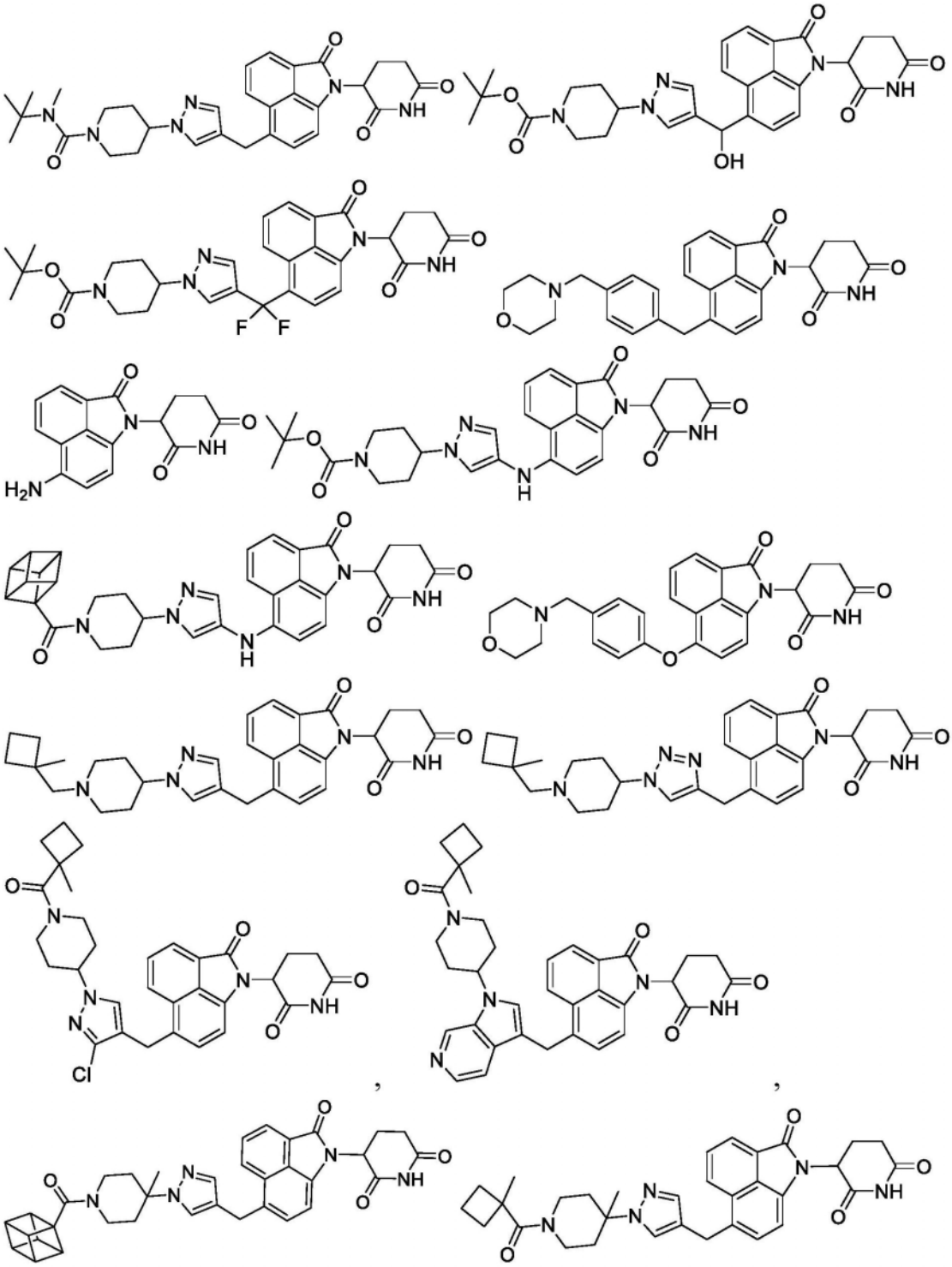
102.根据权利要求93所述的化合物，其中一个R^7为C_1-C_4烷基。

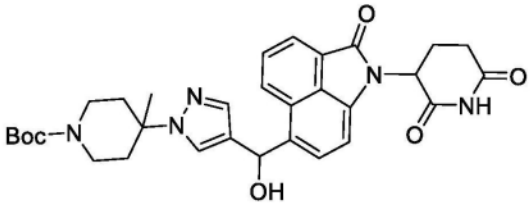
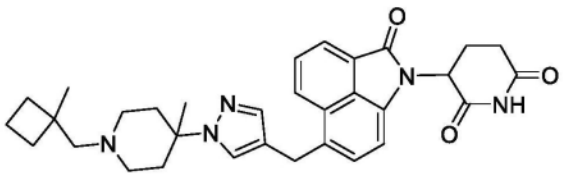
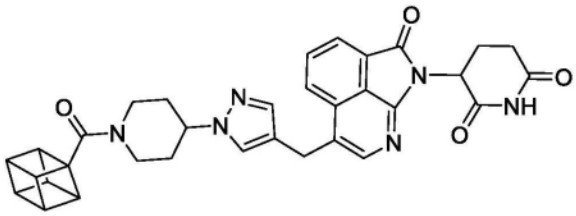
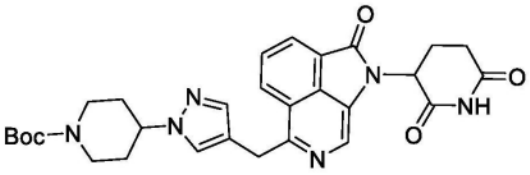
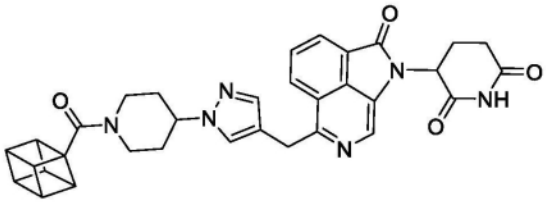
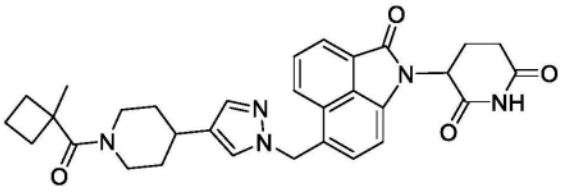
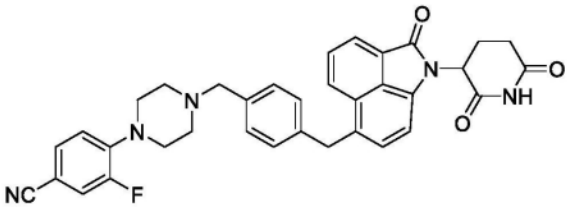
103.根据权利要求93所述的化合物，其中两个R^7为C_1-C_4烷基。

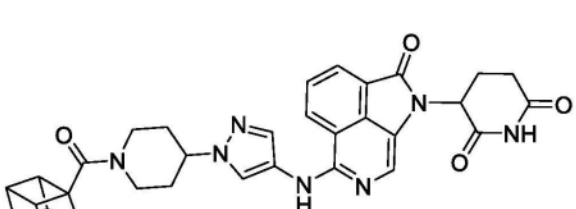
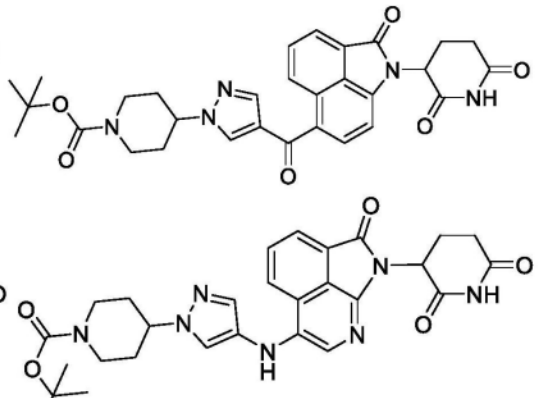
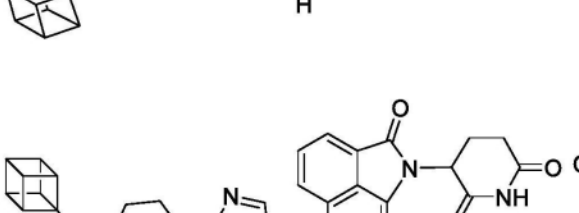
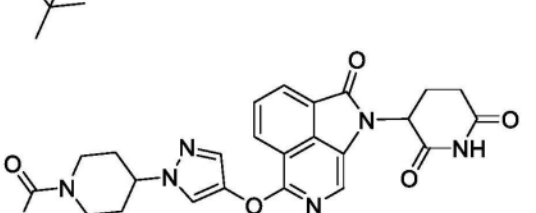
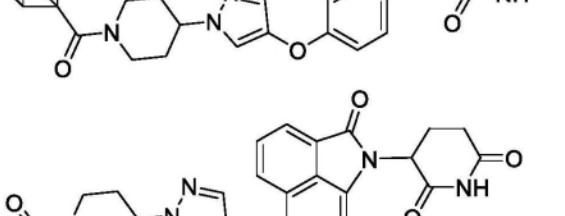
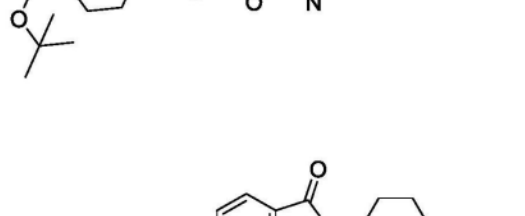
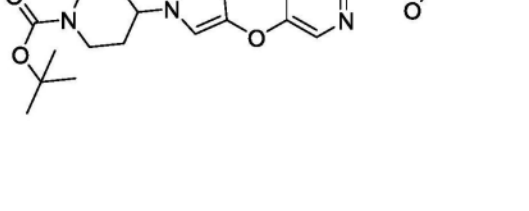
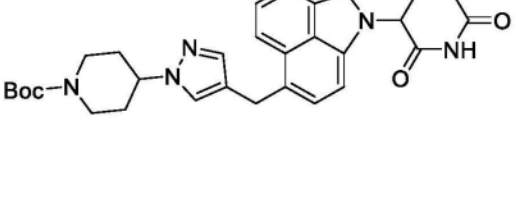
104.根据权利要求93所述的化合物，其中一个R^7为C_1-C_4卤代烷基。

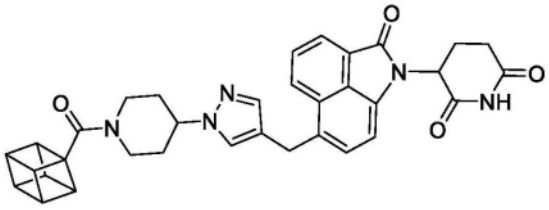
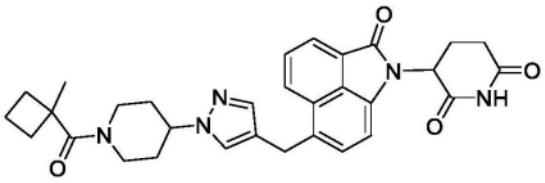
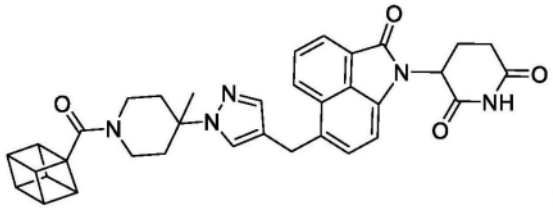
105.根据权利要求93所述的化合物，其中两个R^7为C_1-C_4卤代烷基。

106.根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物选自：



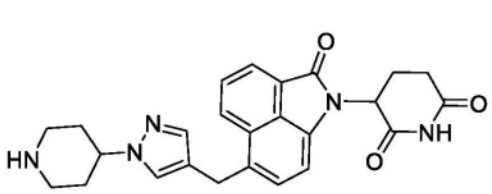
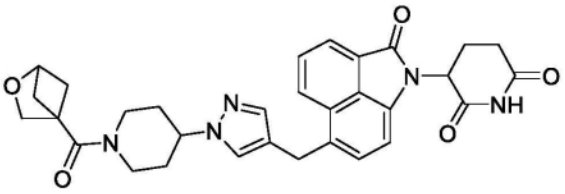
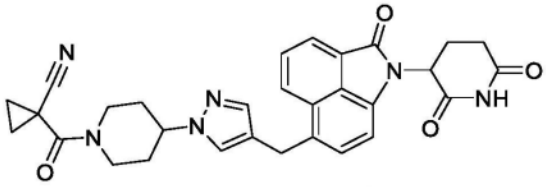
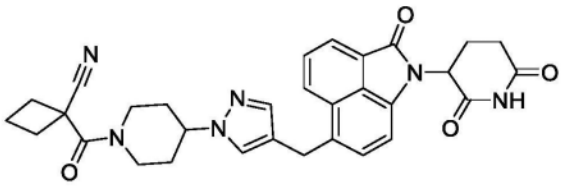
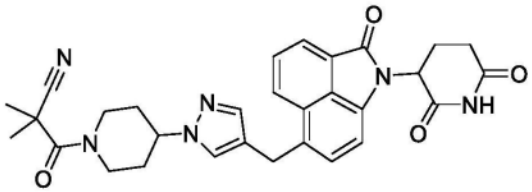
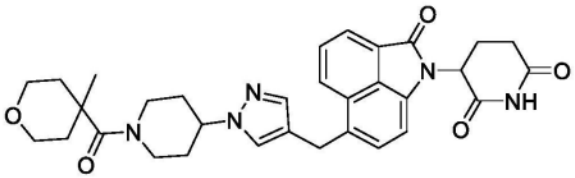
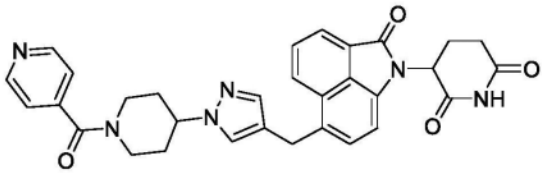
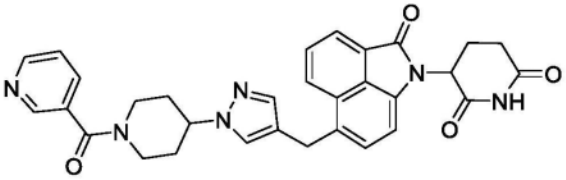
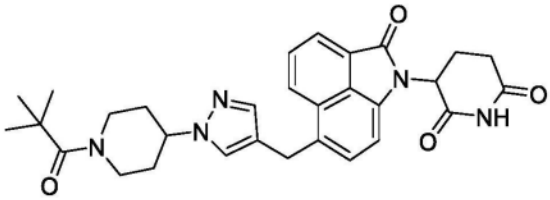
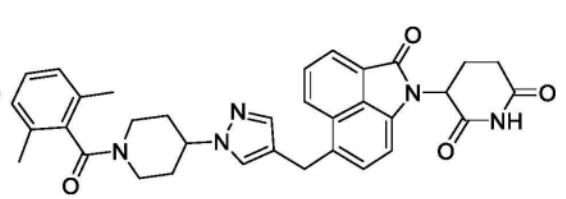
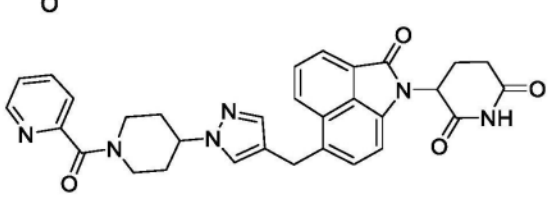
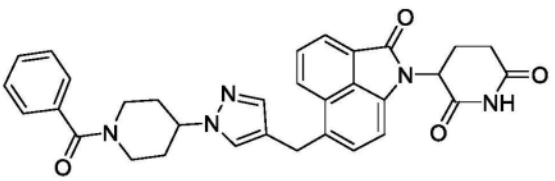








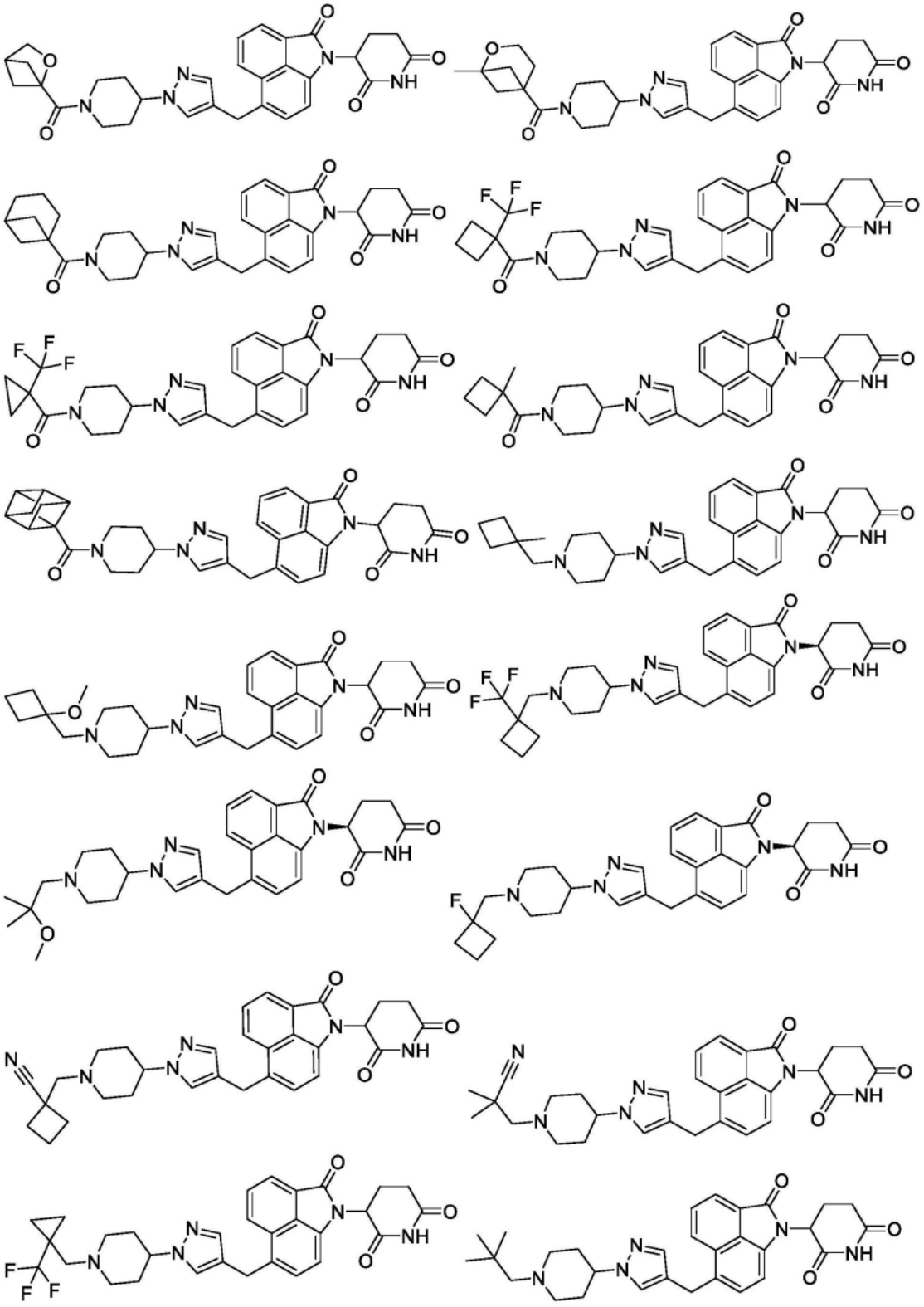









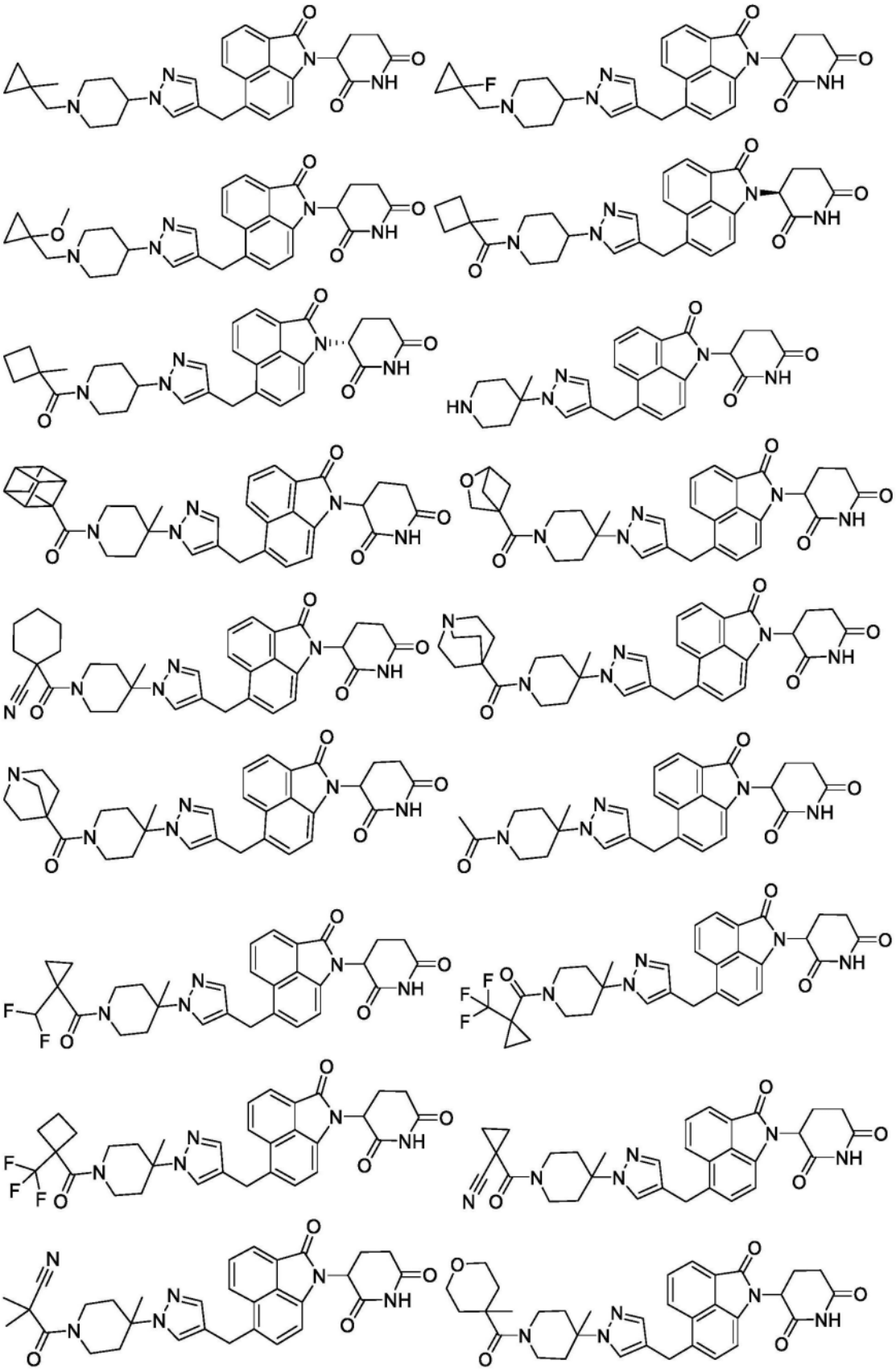



和 ;

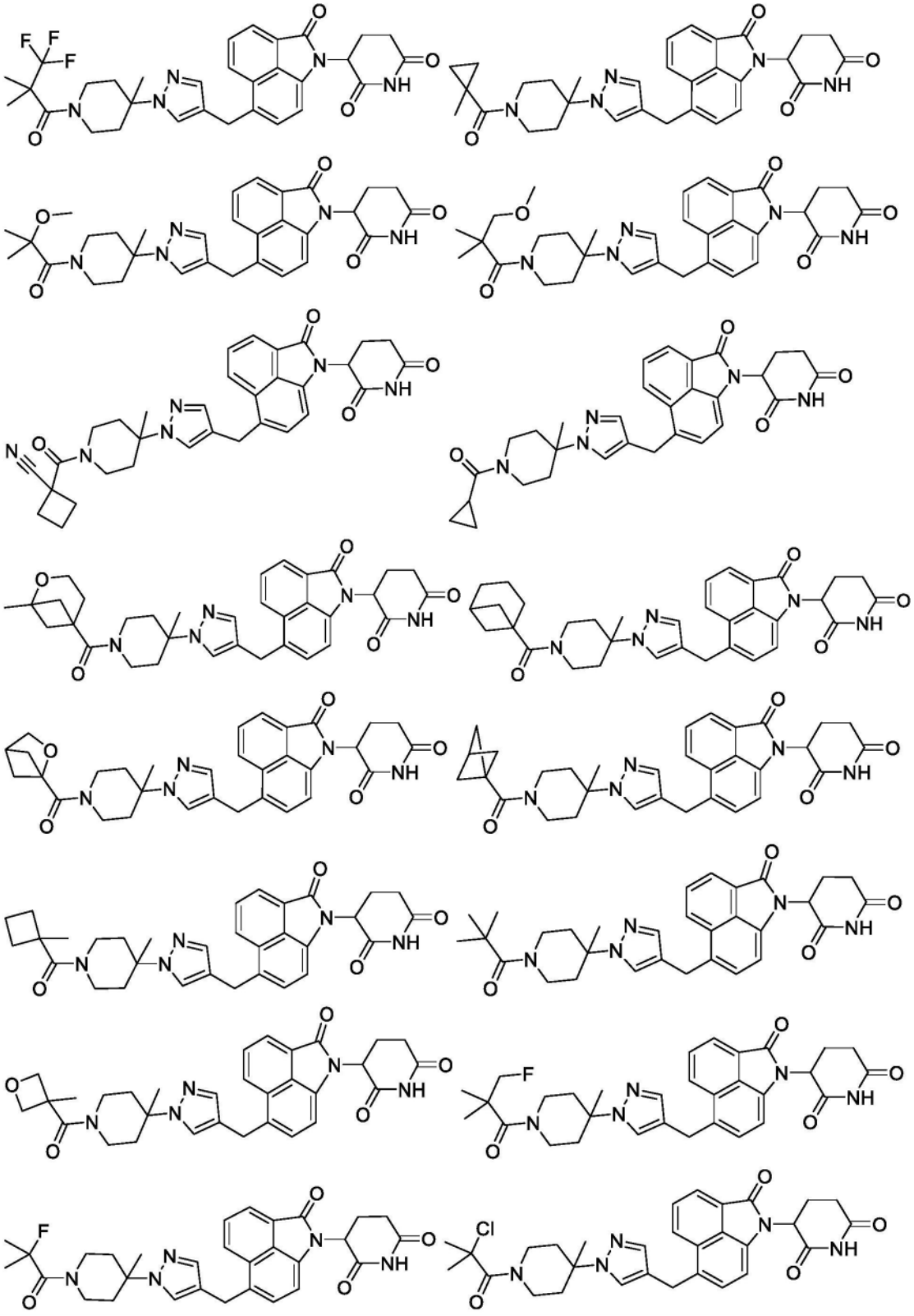
或其药学上可接受的盐。

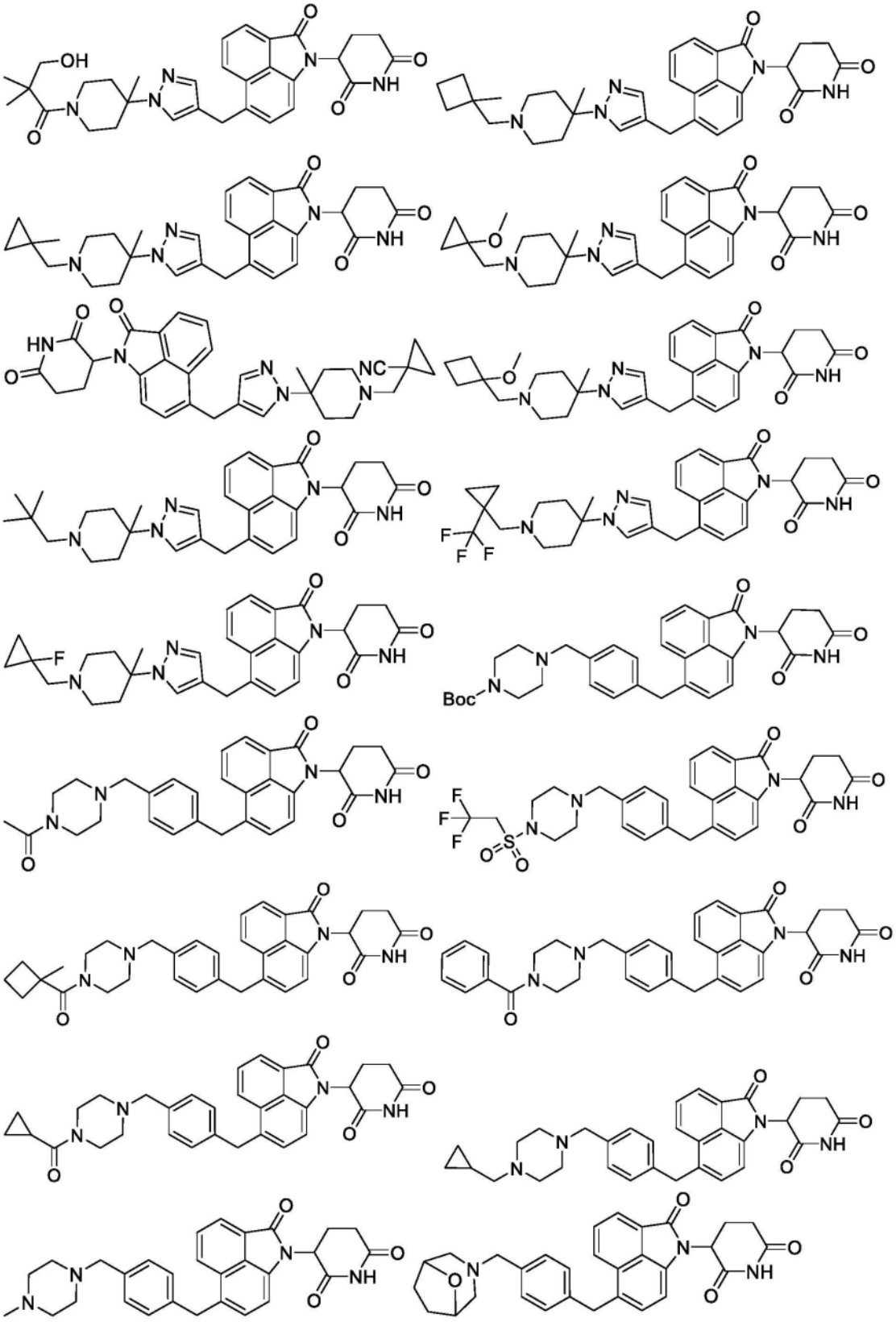
107.化合物,其中所述化合物选自:

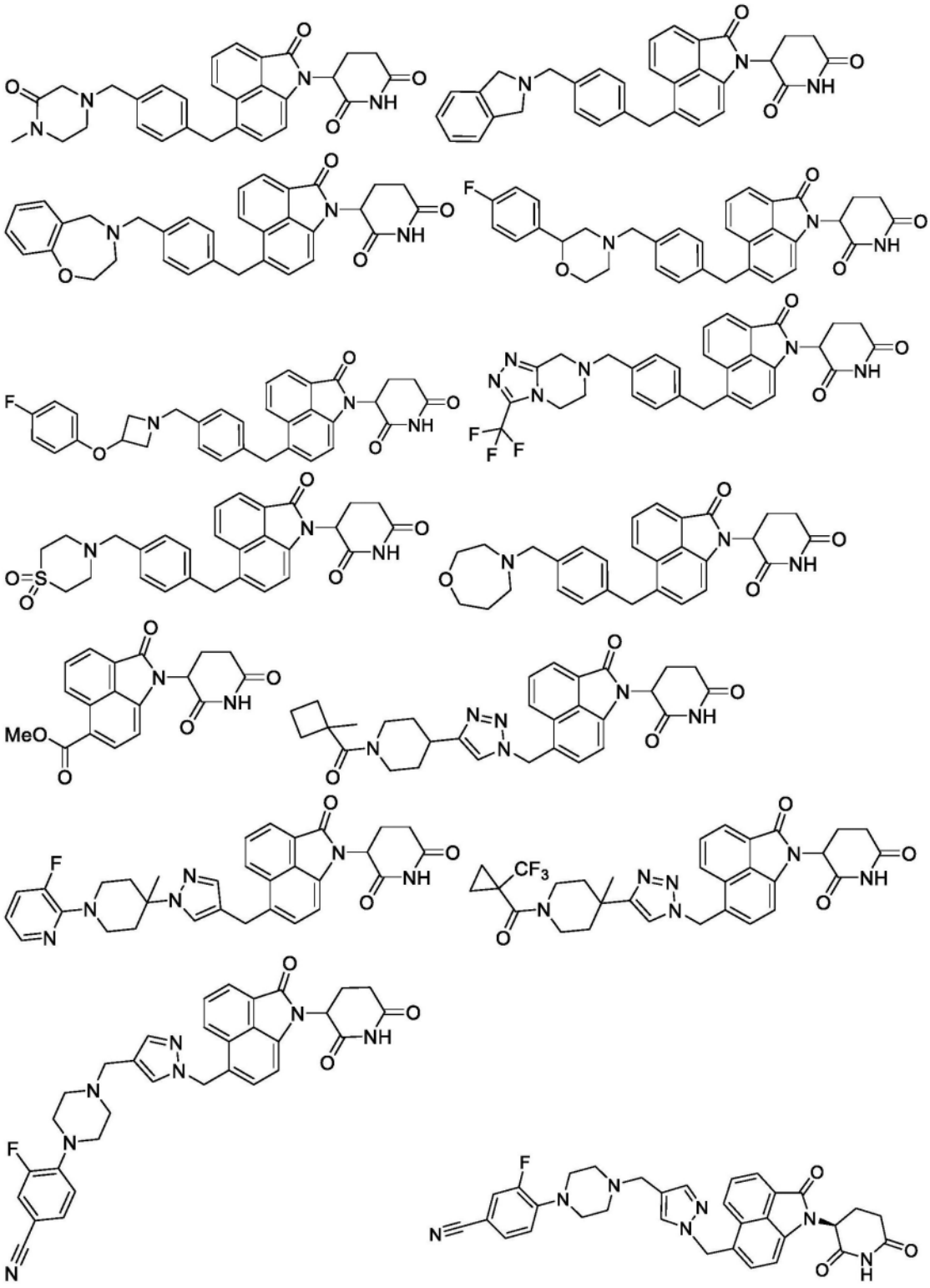













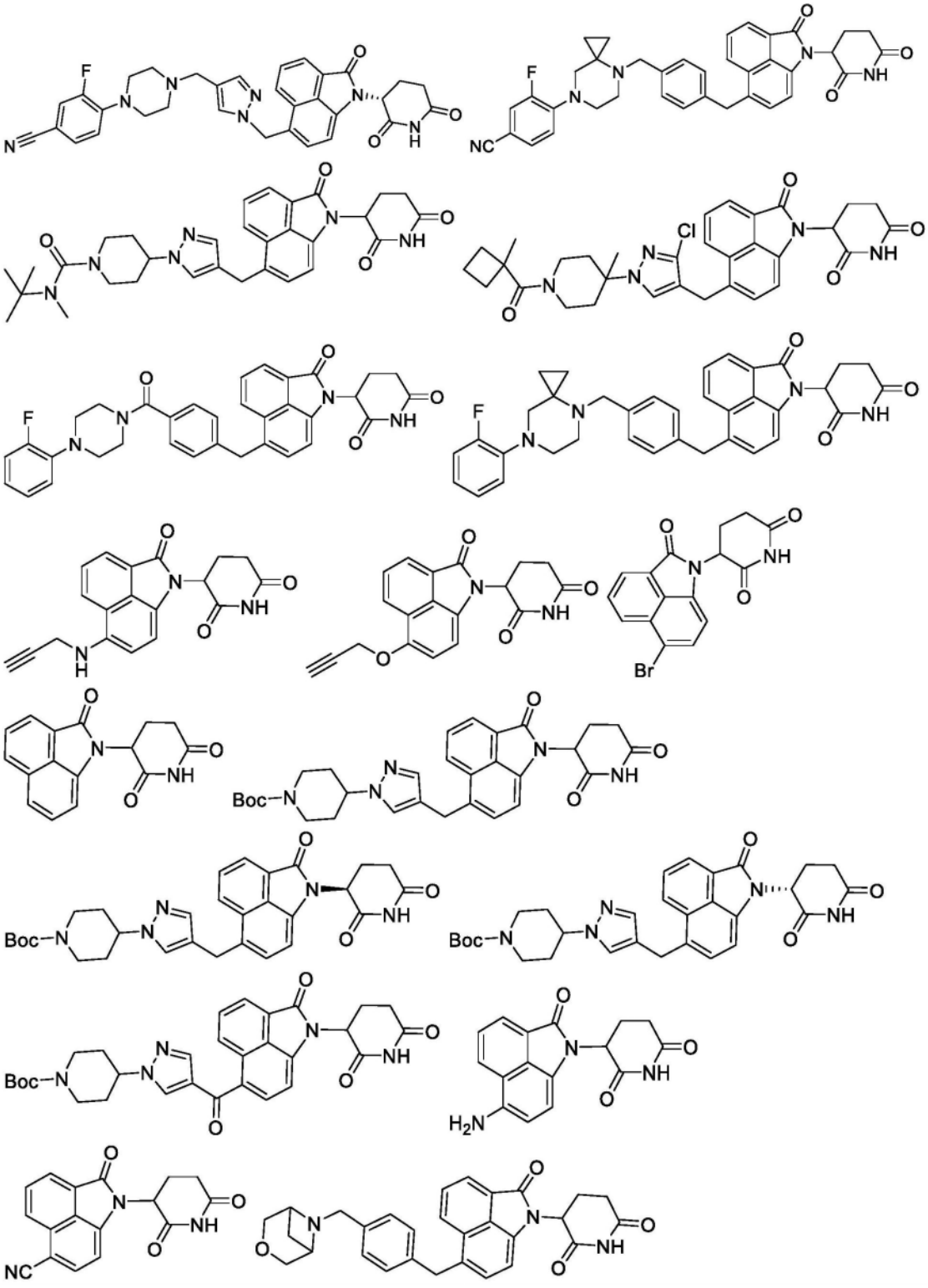


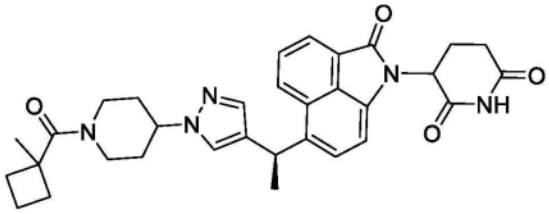


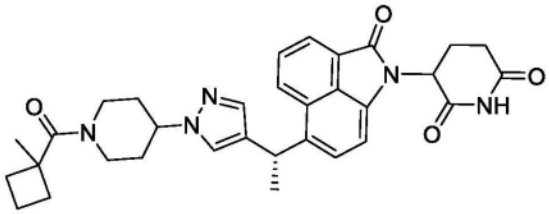


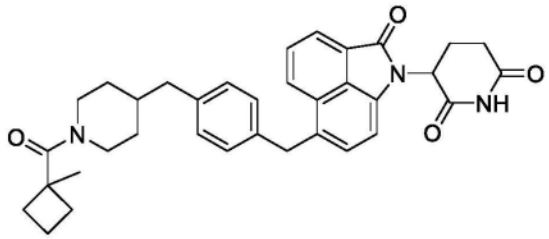


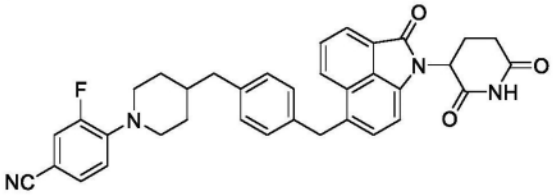


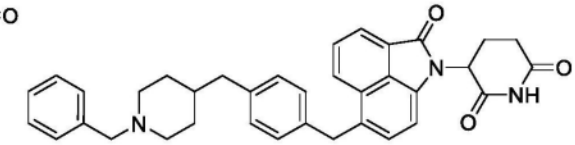


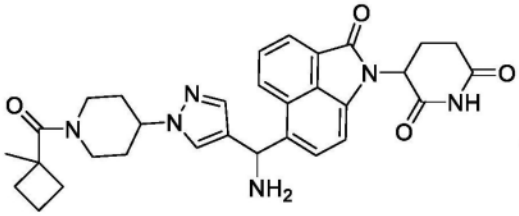


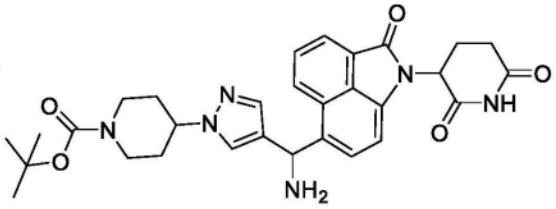


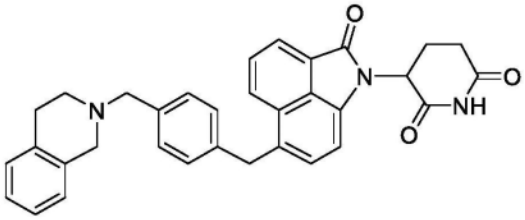


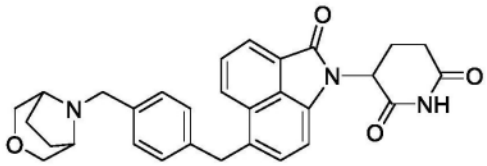


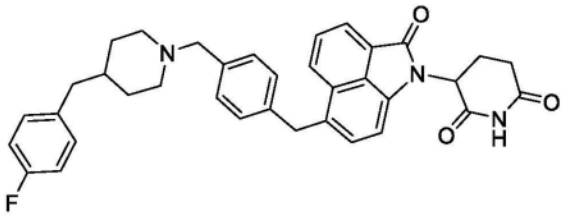


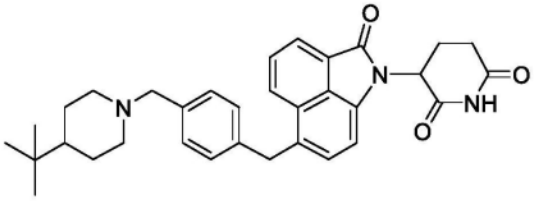


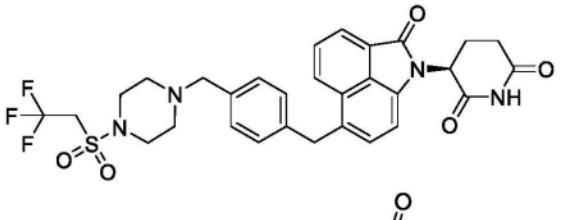


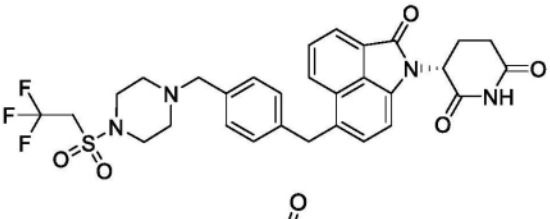


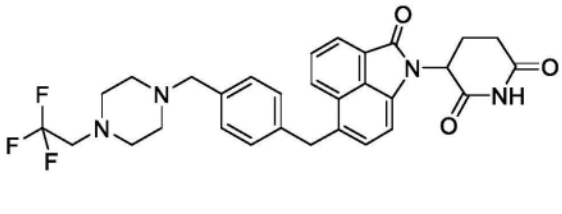


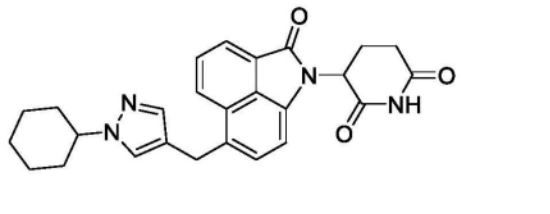






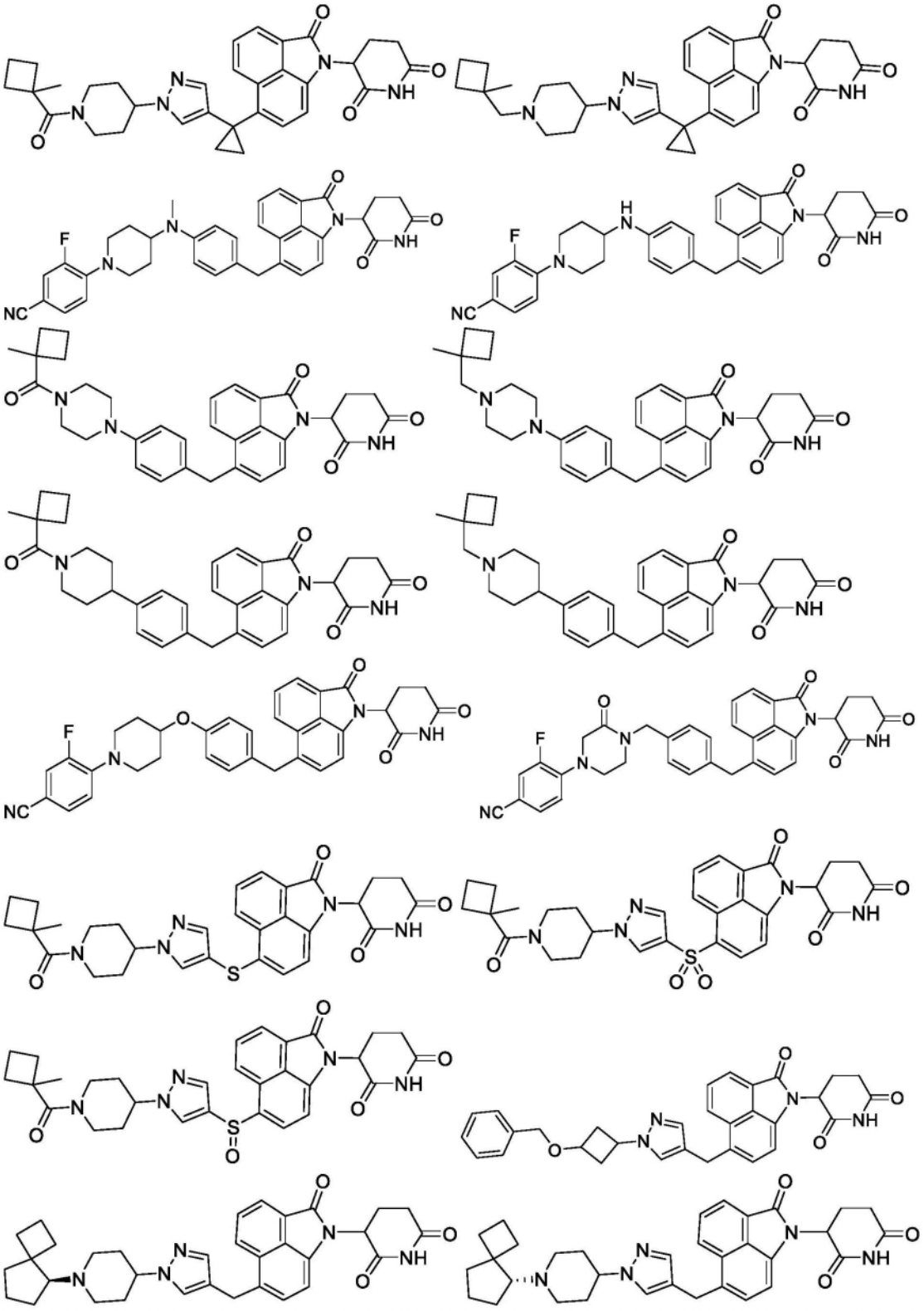


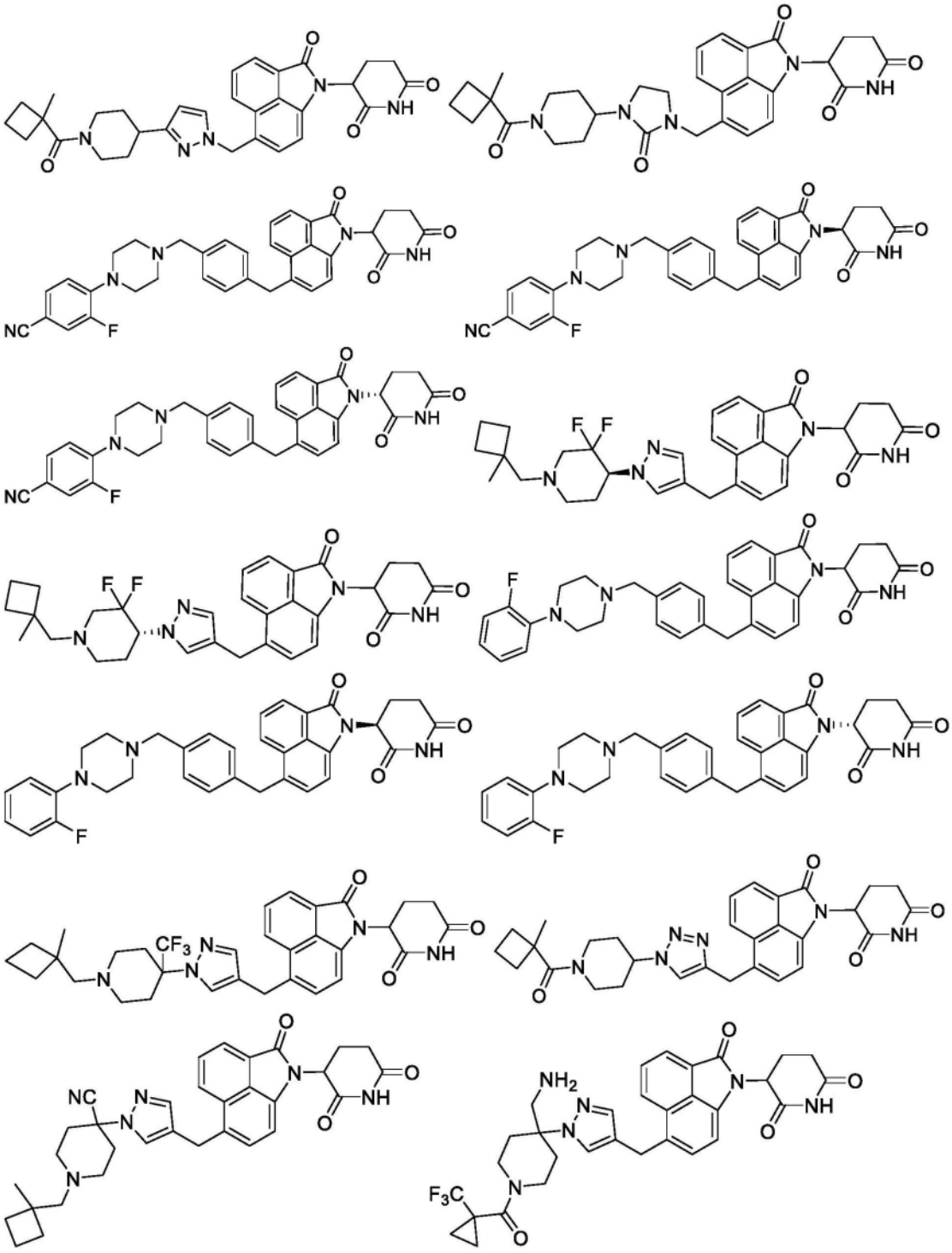


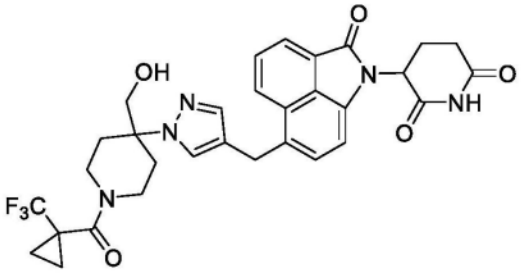


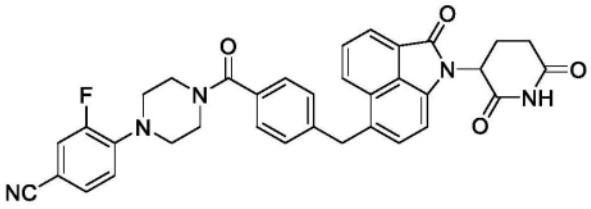


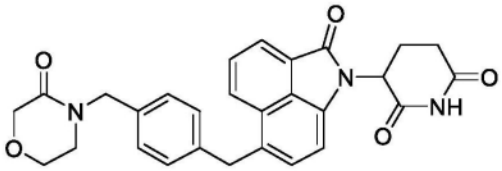


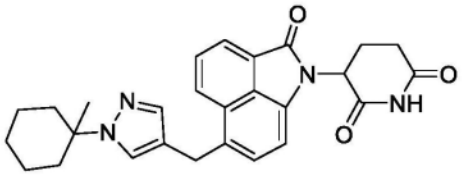


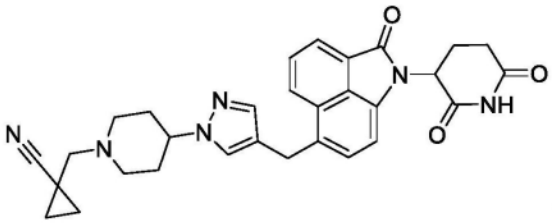


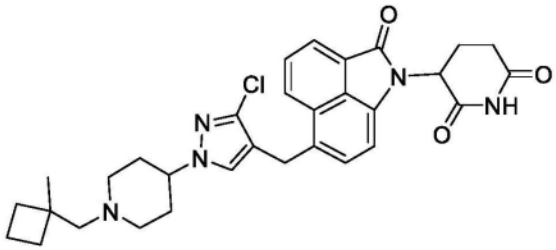


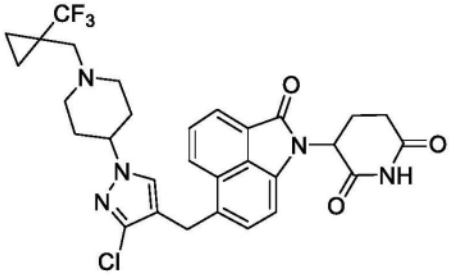


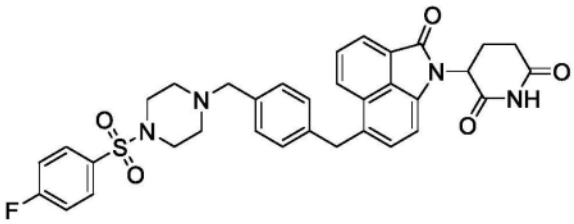


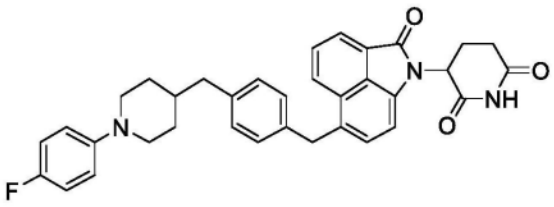


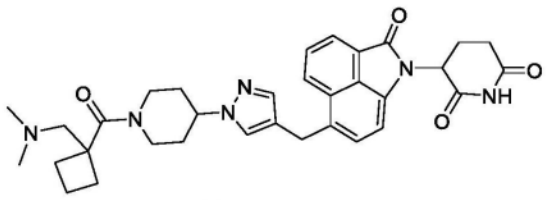


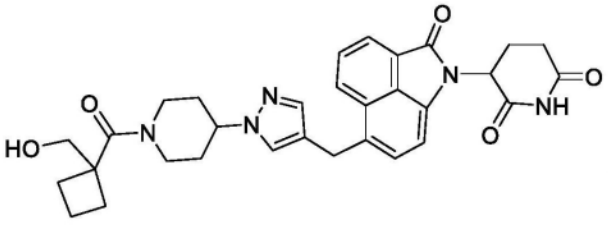


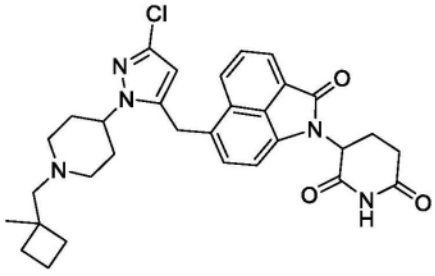


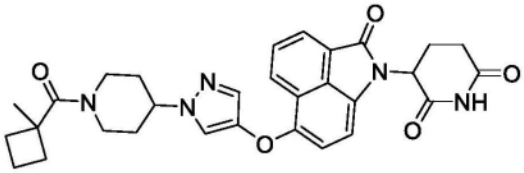


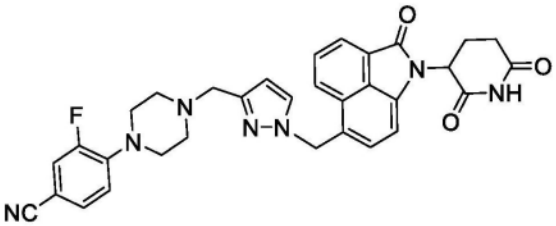


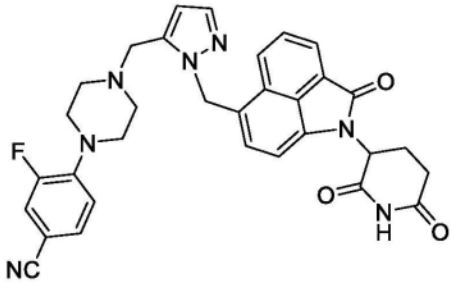
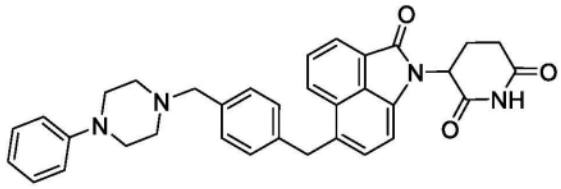
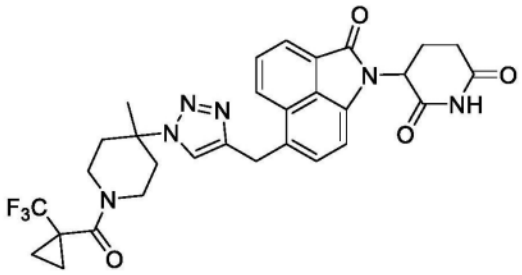
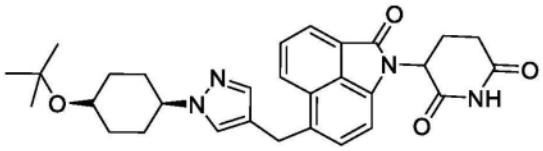
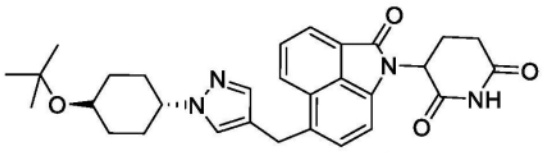
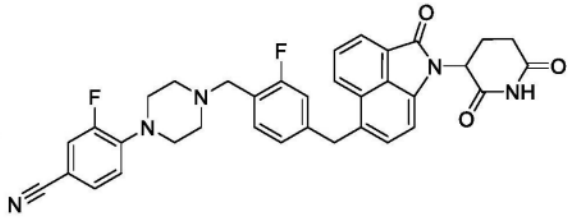
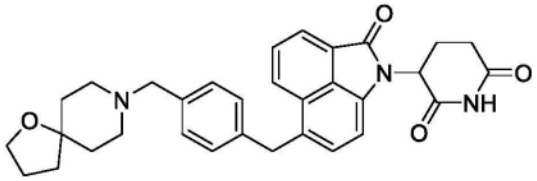
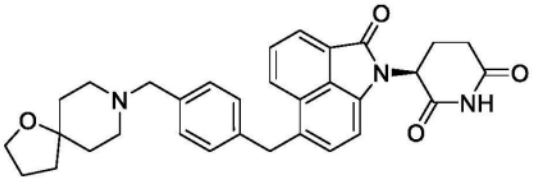
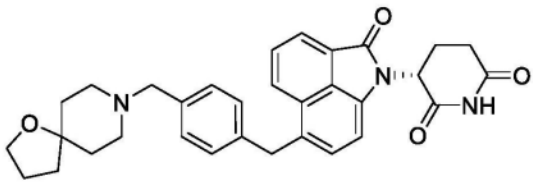
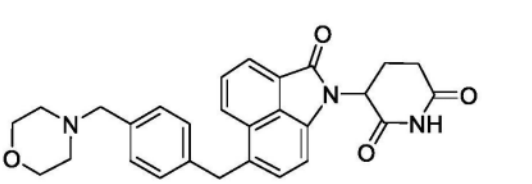
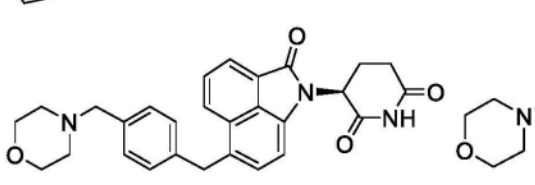


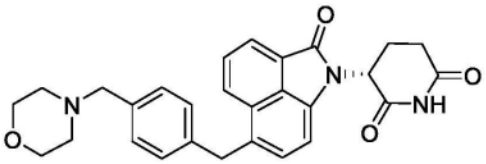
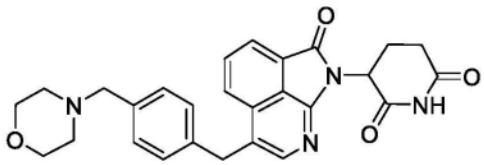
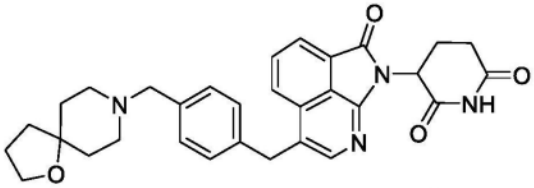
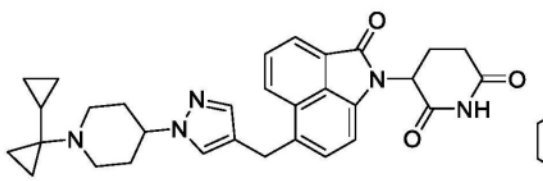
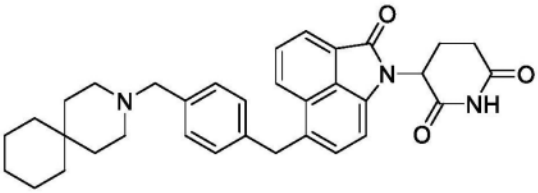


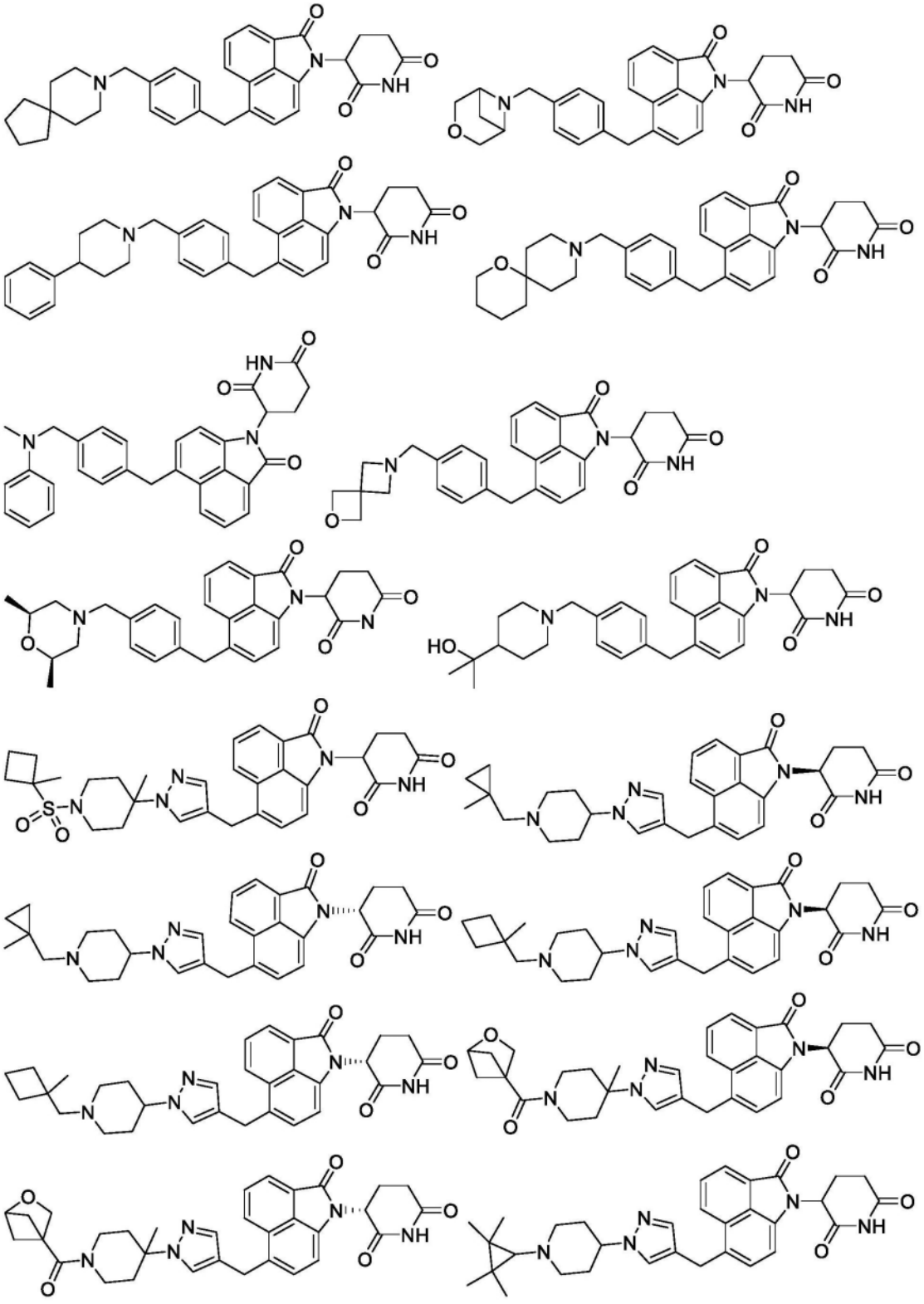


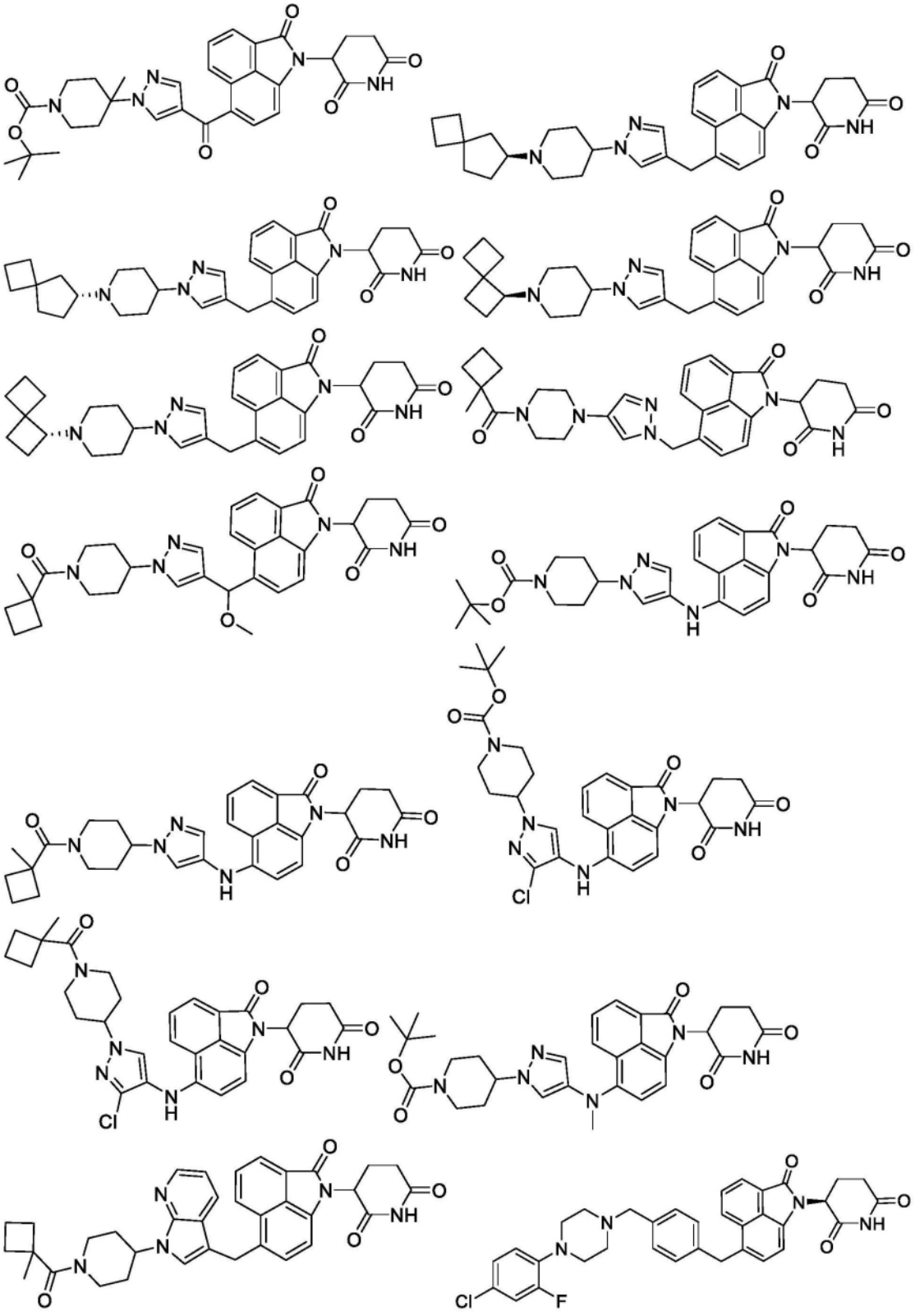


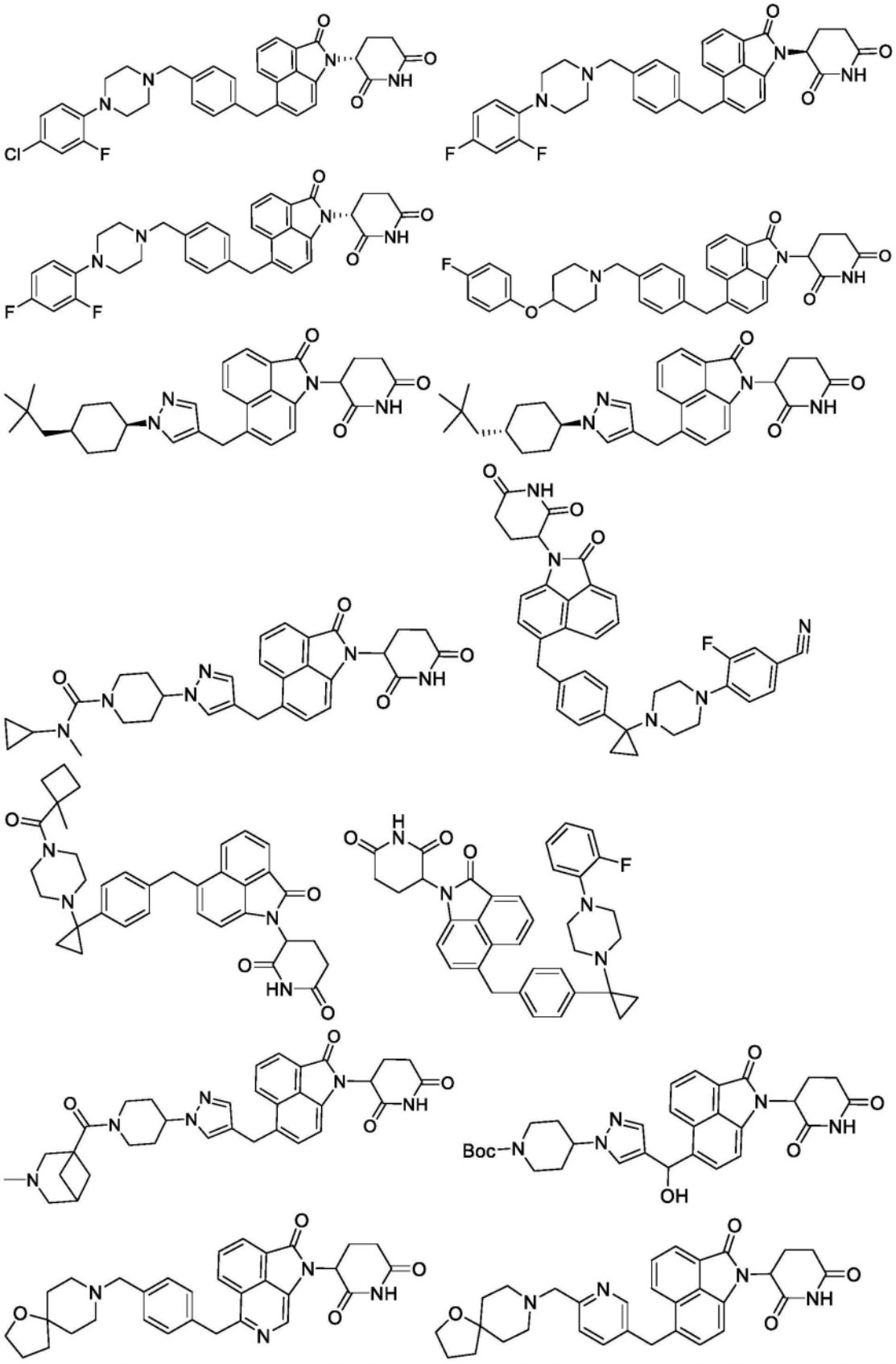


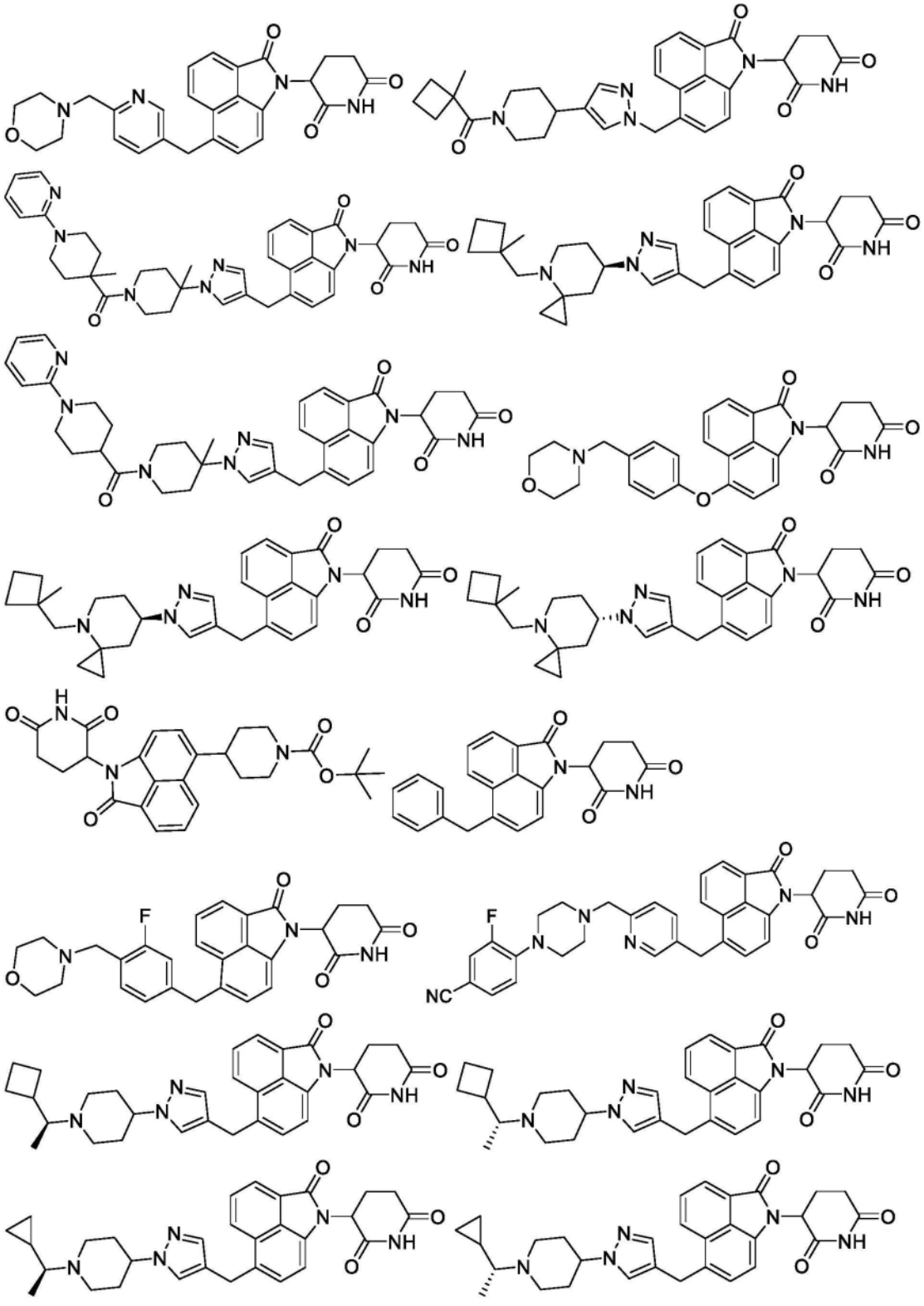












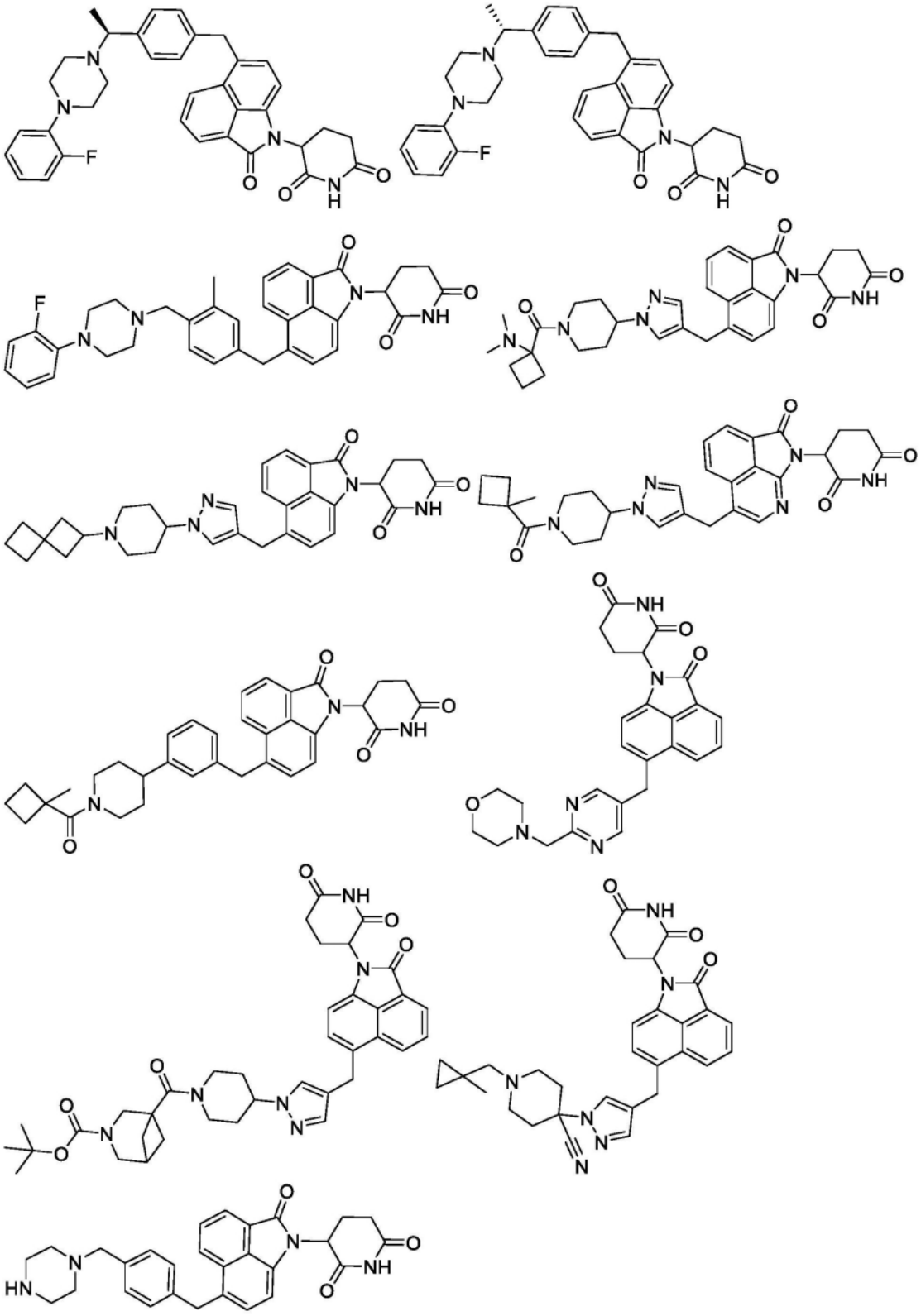










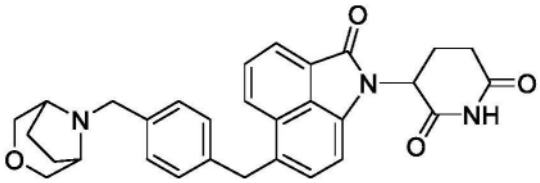






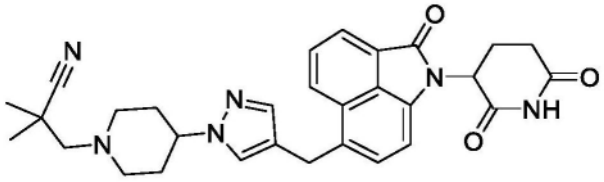
或其药学上可接受的盐。

108.根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物具有结构：



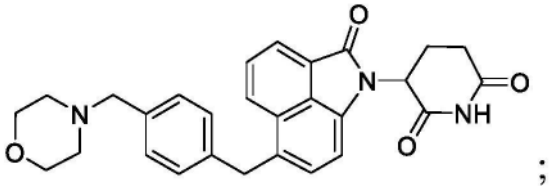
或其药学上可接受的盐。

109.根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物具有结构：



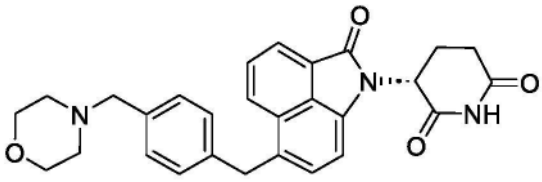
或其药学上可接受的盐。

110.根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物具有结构：



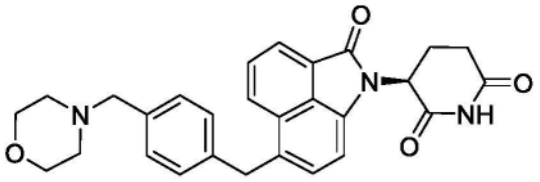
或其药学上可接受的盐。

111.根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物具有结构：



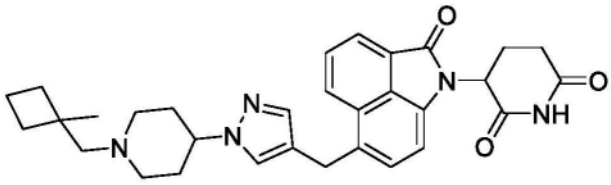
或其药学上可接受的盐。

112.具有以下结构的化合物：



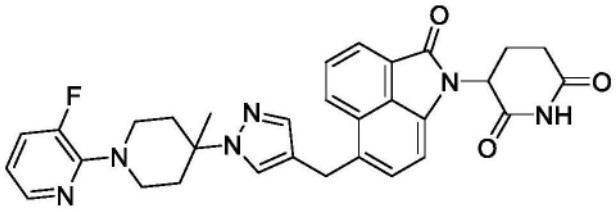
或其药学上可接受的盐。

113.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有结构：



或其药学上可接受的盐。

114.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有结构：



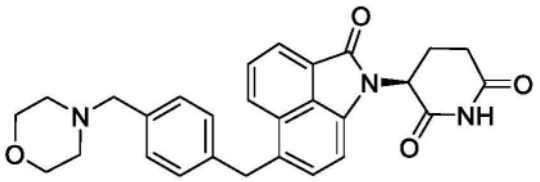
或其药学上可接受的盐。

115.一种药物组合物,包含权利要求1-114中任一项所述的化合物或其药用盐和药学上可接受的赋形剂。

116.根据权利要求1-114中任一项所述的化合物或根据权利要求115所述的药物组合物在制备用于治疗人中由Ikaros或Aiolos介导的病症的药物中的用途,其中所述病症是血液恶性肿瘤。

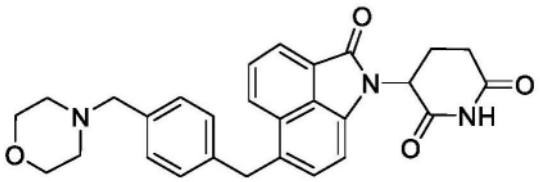
117.根据权利要求116所述的用途,其中所述血液恶性肿瘤是多发性骨髓瘤、白血病、淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤。

118.根据权利要求116-117中任一项所述的用途,其中所述化合物具有以下结构:



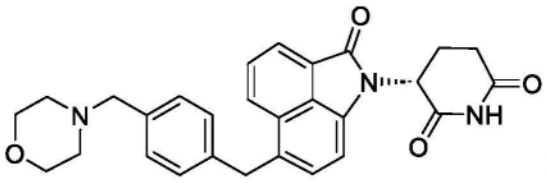
或其药学上可接受的盐。

119.根据权利要求116-117中任一项所述的用途,其中所述化合物具有以下结构:



或其药学上可接受的盐。

120.根据权利要求116-117中任一项所述的用途,其中所述化合物具有以下结构:



或其药学上可接受的盐。

IKAROS和AIOLOS的三环降解物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2019年4月12日提交的美国临时申请第62/833,107号的权益,出于所有目的将其全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明提供了用于通过泛素蛋白酶体途径降解Ikaros(IKZF1)或Aiolos(IKZF3)的cereblon结合剂,用于本文进一步描述的治疗应用。

背景技术

[0004] 蛋白质降解是维持细胞稳态的高度调节和必不可少的过程。通过泛素-蛋白酶体途径(UPP)实现对受损、错误折叠或过量蛋白质的选择性识别和去除。UPP是调节几乎所有细胞过程的核心,包括抗原加工、细胞凋亡、细胞器的生物发生、细胞周期、DNA转录和修复、分化和发育、免疫反应和炎症、神经和肌肉变性、神经网络的形态发生、细胞表面受体、离子通道和分泌途径的调节、对压力和细胞外调节剂的反应、核糖体生物发生和病毒感染。

[0005] 通过E3泛素连接酶将多个泛素分子共价连接到末端赖氨酸残基标志着蛋白质被蛋白酶体降解,在那里蛋白质被消化成小肽,并最终成为其组成氨基酸,作为新蛋白质的构建块。有缺陷的蛋白酶体降解与多种临床疾病有关,包括阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、肌肉萎缩症、心血管疾病和癌症等。

[0006] Ikaros(“IKZF”)家族是一系列锌指蛋白转录因子,对某些生理过程很重要,尤其是淋巴细胞发育(参见Fan,Y.和Lu,D.“Ikaros锌指蛋白家族”Acta Pharmaceutica Sinica B,2016,6:513-521)。Ikaros(“IKZF1”)于1992年首次被发现(参见Georgopoulos,K.等人“Ikaros,一种早期淋巴特异性转录因子和T细胞定型的推定介质”Science,1992,258:802-812),并且在随后的二十年中,已经确定了另外四个同系物:Helios(“IKZF2”)、Aiolos(“IKZF3”)、Eos(“IKZF4”)和Pegasus(“IKZF5”)(参见John,L.B.和Ward,A.C.Ikaros基因家族:造血和免疫的转录调节因子”Mol Immunol,2011,48:1272-1278)。每个同源基因可以通过可变剪接产生几种蛋白质亚型,理论上允许通过各种同源物的不同组合产生大量蛋白质复合物。该家族成员之间高度保守的是C端的一组两个Cys_2His_2锌指基序,其介导蛋白质家族不同成员之间的蛋白质相互作用。在N端存在多达四个锌指基序,用于识别DNA序列;由于可变剪接,这些N端锌指的数量会发生变化。没有这些N端锌指的同种型显示出对转录激活的显著负面影响(参见Winandy,S.等人“Ikaros基因的显性突变导致白血病和淋巴瘤的快速发展”Cell,1995,83:289-299)。

[0007] Ikaros蛋白质家族的各种成员在体内的分布差异很大。Ikaros、Helios和Aiolos主要存在于淋巴细胞及其相应的祖细胞中,另外在大脑中也检测到Ikaros,在红细胞中也检测到Ikaros和Helios。Eos和Pegasus分布更广,存在于骨骼肌、肝脏、大脑和心脏中(见Perdomo,J.等人)Eos和Pegasus,Ikaros蛋白质家族的两个成员,具有不同的DNA结合活性:J Biol Chem,2000,275:38347-38354;Schmitt,C.等人“Aiolos和Ikaros:淋巴细胞发育、

体内平衡和淋巴增殖的调节剂"Apoptosis,2002,7:277-284;Yoshida,T.和Georgopoulos,K."淋巴细胞分化的Ikaros指"Int J Hematol,2014,100:220-229)。

[0008] Ikaros对淋巴细胞的正常发育很重要。缺失编码前三个N端锌指的外显子会导致小鼠缺乏T细胞、B细胞、自然杀伤(NK)细胞及其祖细胞。Ikaros的遗传改变与治疗急性淋巴细胞白血病(ALL)的不良结果相关。Ikaros和Aiolos参与多发性骨髓瘤细胞的增殖,表明在恶性肿瘤中具有潜在作用。

[0009] 沙利度胺及其类似物来那度胺和泊马度胺作为免疫调节剂和抗肿瘤剂引起了人们的兴趣,尤其是在多发性骨髓瘤中(参见Martiniani,R.等人"来那度胺的生物活性及其在多发性骨髓瘤中的潜在治疗作用"Adv Hematol,2012,2012:842945;和Terpos,E.等人"泊马度胺:一种治疗复发性和难治性多发性骨髓瘤的新药"Oncotargets and Therapy,2013,6:531)。虽然沙利度胺、来那度胺和泊马度胺的确切治疗机制尚不清楚,但这些化合物可用于治疗包括多发性骨髓瘤在内的一些癌症。还有与治疗肾细胞癌、胶质母细胞瘤、前列腺癌、黑色素瘤、结直肠癌、克罗恩病、类风湿性关节炎、Bechet综合征、乳腺癌、头颈癌、卵巢癌、慢性心力衰竭、移植物抗宿主病和结核性脑膜炎。

[0010] 已发现沙利度胺及其类似物与泛素连接酶cereblon结合并改变其泛素化活性(参见Ito,T.等人"沙利度胺致畸性主要靶点的鉴定",Science,2010,327:1345)。Cereblon是E3泛素连接酶复合物的一部分,该复合物与受损的DNA结合蛋白1相互作用,与Cullin 4和E2结合蛋白ROC1(称为RBX1)形成E3泛素连接酶复合物,在那里它作为底物受体来选择蛋白质泛素化。

[0011] 来那度胺与cereblon的结合促进了随后cereblon与Ikaros和Aiolos的结合,导致它们被蛋白酶体泛素化和降解(参见Lu,G.等人"骨髓瘤药物来那度胺促进Ikaros蛋白的小脑依赖性破坏"Science,2014,343:305-309;Krönke,J.等人"来那度胺导致多发性骨髓瘤细胞中IKZF1和IKZF3的选择性降解",Science,2014,343:301-305)。

[0012] 沙利度胺与cereblon E3泛素连接酶结合的披露导致了研究,以研究将沙利度胺和某些衍生物掺入化合物中以靶向破坏蛋白质。Celgene已经公开了类似用途的酰亚胺,包括美国专利6,045,501;6,315,720;6,395,754;6,561,976;6,561,977;6,755,784;6,869,399;6,908,432;7,141,018;7,230,012;7,820,697;7,874,984;7,959,566;8,204,763;8,315,886;8,589,188;8,626,531;8,673,939;8,735,428;8,741,929;8,828,427;9,056,120;9,101,621;和9,101,622中的那些。

[0013] Dana Farber癌症研究所提交的WO 2020/006262公开了cereblon调节剂。

[0014] C4 Therapeutics,Inc.提交的PCT/US19/24094公开了用于降解Ikaros的cereblon结合剂。

[0015] 本发明的一个目的是提供导致Ikaros或Aiolos降解的用于医学治疗的新化合物、用途和制造方法,包括用于治疗涉及异常细胞增殖的造血疾病,包括肿瘤和癌症。

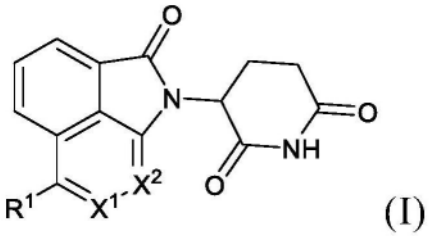
发明内容

[0016] 提供了结合cereblon的新化合物以及它们用途和制备。据信,所公开的化合物与cereblon的结合导致cereblon与Ikaros(IKZF1)或Aiolos(IKZF3)的相互作用增加,导致它们随后在蛋白酶体中的泛素化和降解。Ikaros或Aiolos水平的降低会导致其下游蛋白质的

转录调控发生变化。发现选定的化合物既是cereblon的有效结合剂,又与泊马度胺相比显示出对多发性骨髓瘤细胞增殖的有效抑制。

[0017] 本文公开的所选化合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的组合物可用于治疗由Ikaros或Aiolos介导的病症,例如血液恶性肿瘤,例如多发性骨髓瘤、白血病、急性髓性白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生异常综合征或其他目标适应症。因此,在一个实施方案中,提供了一种治疗患有由Ikaros或Aiolos介导的疾病的宿主(通常是人)的方法,该方法包括向宿主施用有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐,任选地作为药学上可接受的组合物。

[0018] 在一个方面,提供了式I化合物:

[0019] 

(I)

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

[0021] 其中:

[0022] X^1和X^2独立地选自CH和N;

[0023] R^1选自氢、卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、$-NR^2R^{2'}$、$-OR^2$、$-NR^2R^4$、$-OR^4$、$-NR^2R^5$、$-OR^5$、$-(CR^3R^{3'})-R^4$、$-(CR^3R^{3'})-R^5$、$-(CR^3R^{3'})-NR^2R^4$、$-(CR^3R^{3'})-NR^2R^5$、$-(CR^3R^{3'})-OR^4$、$-(CR^3R^{3'})-OR^5$、$-C(O)R^4$、$-SR^4$、$-SR^5$、$-S(O)R^4$和$-S(O)_2R^4$;

[0024] R^2和$R^{2'}$在每次出现时独立地选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)-NR^8R^{8'}$、$-S(O)R^8$、$-SO_2R^8$、$-SO_2-OR^8$和$-SO_2-NR^8R^{8'}$;

[0025] R^3选自氢、卤素、烷基、卤代烷基、$-OR^8$和$-NR^8R^{8'}$;

[0026] $R^{3'}$选自氢、卤素、烷基和卤代烷基;

[0027] 或R^3和$R^{3'}$可以与它们所连接的碳结合形成3元至6元环烷基环;

[0028] R^4选自环烷基、杂环、芳基和杂芳基,其中每个R^4任选地被一个选自R^6的基团取代,并且其中每个R^4还任选地被1、2、3或4个独立地选自R^7的基团取代;

[0029] R^5是$-C(O)R^6$;

[0030] R^6选自烷基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基,其中每个R^6任选地被1、2、3或4个独立地选自R^9的基团取代;

[0031] 或R^6选自烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、-CO-烷基、-CO-环烷基、-CO-杂环、-CO-芳基、-CO-杂芳基、-O-烷基、-O-环烷基、-O-杂环、-O-芳基、-O-杂芳基、$-NR^2$-烷基、$-NR^2$-环烷基、$-NR^2$-杂环、$-NR^2$-芳基和$-NR^2$-杂芳基,其中每个R^6任选地被1、2、3或4个独立地选自R^9的基团取代;

[0032] R^7在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、$-OR^8$、$-NR^8R^{8'}$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)-NR^8R^{8'}$、$-OC(O)R^8$、$-NR^2-C(O)R^8$、$-S(O)R^8$、$-SO_2R^8$、$-SO_2-OR^8$和$-SO_2-NR^8R^{8'}$;

[0033] 或同一碳上的两个R^7可以组合在一起形成氧代基团;

[0034] R^8和$R^{8'}$在每次出现时独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基;

[0035] R^9在每次出现时独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、R^{10}、$-CH_2R^{10}$、$-OR^{10}$、$-NR^2R^{10}$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)CH_2R^{10}$、$-C(O)CH_2OR^{10}$、$-C(O)CH_2NR^2R^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NR^2-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-C(O)NR^2R^{10}$、$-S(O)R^{10}$、$-SO_2R^{10}$、$SO_2CH_2R^{10}$、$-SO_2CH_2OR^{10}$、$-SO_2CH_2NR^2R^{10}$、$-NR^2SO_2R^{10}$、$-SO_2-OR^{10}$和$-SO_2-NR^2R^{10}$;

[0036] R^{10}选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基,其中每个R^{10}任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{11}的基团取代;和

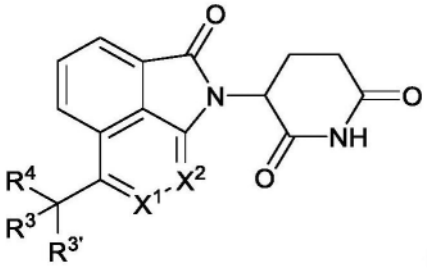
[0037] R^{11}选自:氢;卤素;羟基;氰基;硝基;烷基;卤代烷基;任选地被芳基或杂芳基取代的烯基;任选地被芳基或杂芳基取代的炔基;环烷基;杂环;任选地被1、2、3或4个卤素、烷基或$-OR^8$基团取代的芳基;任选地被1、2、3或4个卤素、烷基或$-OR^8$基团取代的杂芳基;任选地被1、2、3或4个卤素、烷基或$-OR^8$基团取代的$-CH_2$芳基;任选地被1、2、3或4个卤素、烷基或$-OR^8$基团取代的$-CH_2$杂芳基;$-OR^8$;$-NR^8R^{8'}$;$-C(O)R^8$;$-C(O)OR^8$;$-C(O)-NR^8R^{8'}$;$-C(O)CH_2R^8$;$-C(O)CH_2OR^8$;$-C(O)CH_2-NR^8R^{8'}$;$-OC(O)R^8$;$-NR^2-C(O)R^8$;$-CH_2-OC(O)R^8$;$-CH_2-NR^2-C(O)R^8$;$-S(O)R^8$;$-SO_2R^8$;$-SO_2-OR^8$;和$-SO_2-NR^8R^{8'}$;

[0038] 或同一碳上的两个R^{11}基团可以组合在一起形成氧代基团。

[0039] 或R^{11}在每次出现时独立地选自:卤素;羟基;氰基;硝基;烷基;卤代烷基;烯基;炔基;环烷基;杂环;芳基;杂芳基;$-CH_2$芳基;$-CH_2$杂芳基;$-OR^8$;$-NR^8R^{8'}$;$-C(O)R^8$;$-C(O)OR^8$;$-C(O)-NR^8R^{8'}$;$-C(O)CH_2R^8$;$-C(O)CH_2OR^8$;$-C(O)CH_2-NR^8R^{8'}$;$-OC(O)R^8$;$-NR^2-C(O)R^8$;$-CH_2-OC(O)R^8$;$-CH_2-NR^2-C(O)R^8$;$-S(O)R^8$;$-SO_2R^8$;$-SO_2-OR^8$;氧代和$-SO_2-NR^8R^{8'}$;其中每个R^{11}基团任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{12}的基团取代;和

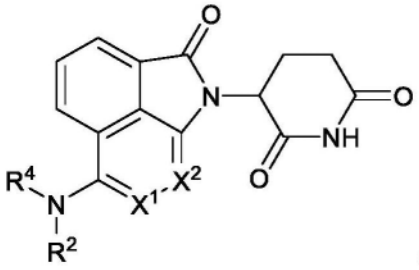
[0040] R^{12}在每次出现时独立地选自:卤素;羟基;氰基;硝基;烷基;卤代烷基;烯基;炔基;环烷基;杂环;芳基;杂芳基;$-CH_2$芳基;$-CH_2$杂芳基;$-OR^8$;$-NR^8R^{8'}$;$-C(O)R^8$;$-C(O)OR^8$;$-C(O)-NR^8R^{8'}$;$-C(O)CH_2R^8$;$-C(O)CH_2OR^8$;$-C(O)CH_2-NR^8R^{8'}$;$-OC(O)R^8$;$-NR^2-C(O)R^8$;$-CH_2-OC(O)R^8$;$-CH_2-NR^2-C(O)R^8$;$-S(O)R^8$;$-SO_2R^8$;$-SO_2-OR^8$;氧代;和$-SO_2-NR^8R^8$'。

[0041] 在一个实施方案中,式I化合物选自式I-a、式I-b和式I-c:

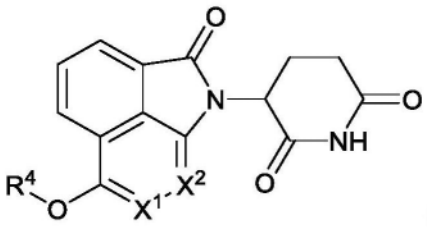


(I-a),

[0042]



(I-b), 和

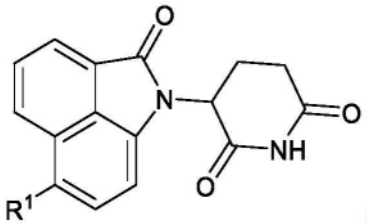


(I-c);

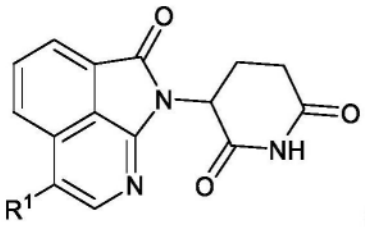
[0043] 其中所有变量如本文所定义。

[0044] 在另一个实施方案中,式I化合物选自式I-d、式I-e、式I-f和式I-g:

[0045]

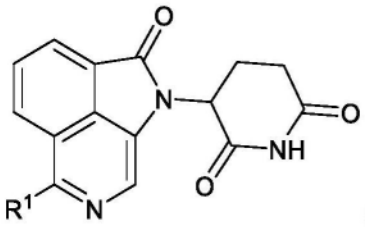


(I-d),

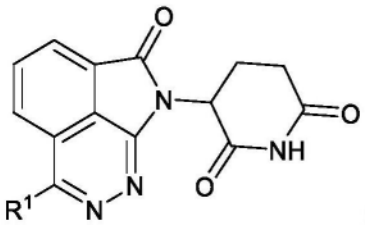


(I-e),

[0046]



(I-f), 和

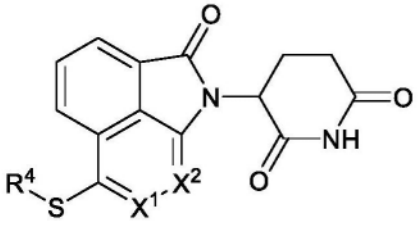


(I-g);

[0047] 其中所有变量如本文所定义。

[0048] 在另一方面,式I化合物选自式I-h:

[0049]

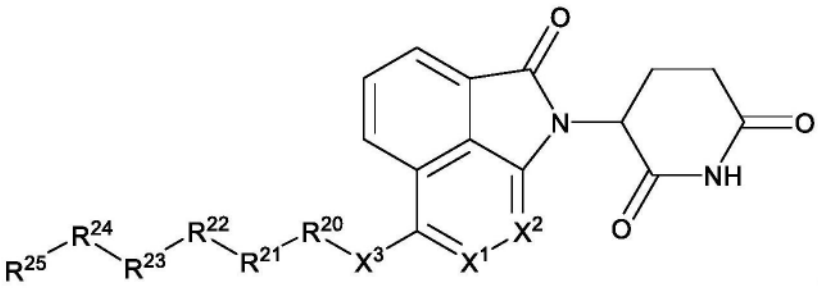


(I-h);

[0050] 其中所有变量如本文所定义。

[0051] 在一方面,提供了式(II)化合物:

[0052]



(II);

[0053] 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物或前药,任选地在药学上可接受的载体中形成组合物;

[0054] 其中:

[0055] X^3选自键、NR^2、$C(R^3R^{3'})$、O、C(O)、C(S)、S、S(O)和$S(O)_2$;

[0056] R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}和R^{24}在每次出现时独立地选自下组:键、烷基、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-SO_2-、-S(O)-、-C(S)-、-C(O)NR^2-、-NR^2C(O)-、-O-、-S-、-NR^2-、-P(O)(R^{28})-、-P(O)-、烯基、炔基、卤代烷基、芳基、杂环、杂芳基、双环和碳环;其中每一个任选地被1、2、3或

4个独立地选自R^{40}的取代基取代;其中R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}和R^{24}不能如下这样选择:

[0057] i.-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-SO_2-、-S(O)-、-P(O)(R^{28})-、-P(O)-、-C(S)-部分彼此相邻;或者

[0058] ii.-O-、-S-或-NR^2-部分彼此相邻;或者

[0059] iii.部分以产生不稳定分子的顺序另外选择(定义为产生在环境温度下保存期小于约4个月(或少于约6个月或5个月)的分子,这是由部分R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}和R^{24}的选择和顺序引起的分解导致的);

[0060] R^{25}选自氢、烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷氧基、叠氮基、氨基、氰基、-OR^2、-$NR^2R^{2'}$、-$NR^2SO_2R^{28}$、-OSO_2R^{28}、-SO_2R^{28}、卤代烷基、芳基、杂芳基、杂环、双环和环烷基;其中每个R^{25}基团任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{12}的基团取代;

[0061] R^{28}在每次出现时独立地选自氢、-$NR^2R^{2'}$、-OR^2、-SR^2、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基;

[0062] R^{40}在每次出现时独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷氧基、叠氮基、氨基、氰基、-$NR^2R^{2'}$、-$NR^2SO_2R^{28}$、-OSO_2R^{28}、-SO_2R^{28}、卤代烷基、芳基、杂芳基、杂环、氧代、和环烷基;其中每个R^{40}基团任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{12}的基团取代;

[0063] 或两个R^{40}一起形成氧代基团;

[0064] 并且其中所有其他变量如本文所定义。

[0065] 在一个实施方案中,本文所述的化合物与cereblon结合,增加cereblon与Ikaros(IKZF1)或Aiolos(IKZF3)之间的相互作用并导致蛋白酶体中蛋白质的随后泛素化和降解。

[0066] 在一个实施方案中,本发明的化合物相比IKZF2和/或IKZF4和/或IKZF5中的一种或多种选择性地降解IKZF1和/或IKZF3。

[0067] 因此,在一些实施方案中,基于该发现,提供了用于治疗患有由Ikaros(IKZF1)或Aiolos(IKZF3)介导的疾病的患者的化合物和方法。Ikaros(IKZF1)或Aiolos(IKZF3)通过一种方法靶向选择性降解,该方法包括单独施用有效量的本文所述的选择性化合物或与将其与另一种活性剂组合施用至有需要的患者(通常是人),任选地在药学上可接受的载体中形成组合物。在一个实施方案中,该疾病是淋巴疾病。在一个实施方案中,该疾病是白血病。在一个实施方案中,该疾病是淋巴样白血病。在一个实施方案中,该疾病是淋巴细胞白血病。在一些实施方案中,该疾病是血液恶性肿瘤,例如多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征如5q-综合征、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤或慢性淋巴细胞白血病。在另一个实施方案中,施用本发明选定的化合物以实现免疫调节和减少血管生成。

[0068] 在其他实施方案中,提供了用于治疗疾病的化合物和方法,所述疾病包括但不限于良性生长、瘤、肿瘤、癌症、异常细胞增殖、免疫病症、炎性病症、移植物抗宿主排斥、病毒感染、细菌感染、基于淀粉样蛋白的蛋白质病、蛋白质病或纤维化疾病。此外,下文描述了可以用有效量的本文描述的化合物治疗的其他疾病。

[0069] 在某些实施方案中,本文所述的任何化合物具有至少一个所需的原子同位素取代,其量约为同位素的天然丰度,即富集。在一个实施方案中,该化合物包括一个氘或多个氘原子。

[0070] 本发明的其他特征和优点将从以下详细描述和权利要求中显而易见。

[0071] 因此,本发明至少包括以下特征:

[0072] (a)本文所述的式I或式II化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物(包括氘代衍生物)或前药;

[0073] (b)本文所述的式I或式II化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药,用于治疗由Ikaros或Aiolos介导的病症;

[0074] (c)有效量的本文所述的式I或式II化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药在治疗患者(通常为人)中本文描述的疾病的用途,包括由Ikaros或Aiolos介导的疾病;

[0075] (d)本文所述的式I或式II化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药在制备用于治疗对所述化合物敏感的医学病症的药物中的用途,如本文进一步所述;

[0076] (e)制备用于在宿主中治疗本文所述疾病的药物的方法,其特征在于在制备中使用式I或式II化合物;

[0077] (f)本文所述的式I或式II化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药,用于治疗宿主的癌症,包括本文所述的任何癌症;

[0078] (g)本文所述的式I或式II化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药在制备用于治疗癌症包括本文所述的任何癌症的药物中的用途;

[0079] (h)制备用于治疗宿主癌症包括本文所述的任何癌症的药物的方法,其特征在于在制备中使用式I或式II化合物;

[0080] (i)本文所述的式I或式II化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药,用于治疗宿主中的肿瘤,包括本文所述的任何肿瘤;

[0081] (j)本文所述的式I或式II化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药在制备用于治疗肿瘤包括本文所述的任何肿瘤的药物中的用途;

[0082] (k)制备用于治疗宿主肿瘤包括本文所述的任何肿瘤的药物的方法,其特征在于在制备中使用式I或式II化合物;

[0083] (l)本文所述的式I或式II化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药,用于治疗宿主的免疫、自身免疫或炎性疾病;

[0084] (m)本文所述的式I或式II化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药在制备用于治疗免疫、自身免疫或炎性疾病的药物中的用途;

[0085] (n)制备用于治疗宿主的免疫、自身免疫或炎性疾病的药物的方法,其特征在于在制备中使用式I或式II的化合物;

[0086] (o)本文所述的式I或式II化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药,用于治疗血液恶性肿瘤例如多发性骨髓瘤、白血病、淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤;

[0087] (p)本文所述的式I或式II化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药在制备用于治疗血液恶性肿瘤例如多发性骨髓瘤、白血病、淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤的药物中的用途;

[0088] (q)制备用于治疗宿主的血液恶性肿瘤如多发性骨髓瘤、白血病、淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤的药物的方法,其特征在于在制备中使用式I或式II的化合物;

[0089] (r)药物组合物,其包含有效宿主治疗量的如本文所述的式I或式II化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药以及药学上可接受的载体或稀释剂;

[0090] (s)作为对映异构体或非对映异构体(如相关)的混合物包括外消旋物的本文所述化合物;

[0091] (t)对映体或非对映体(如相关)富集形式的本文所述的化合物,包括分离的对映体或非对映体(即纯度大于85%、90%、95%、97%或99%);和

[0092] (u)用于治疗产品的方法,所述治疗产品含有有效量的如本文所述的式I或式II的化合物。

具体实施方式

[0093] I.定义

[0094] 除非另有定义,本文使用的所有技术和科学术语与本申请所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同。在说明书中,单数形式也包括复数形式,除非上下文另有明确规定。尽管在本申请的实践和测试中可以使用与本文所述的那些方法和材料相似或等效的方法和材料,但下文描述了合适的方法和材料。在此提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献均通过引用并入。此处引用的参考文献不被认为是要求保护的申请的现有技术。在发生冲突的情况下,以本说明书(包括定义)为准。此外,材料、方法和实施例仅是说明性的而不是限制性的。

[0095] 使用标准命名法描述化合物。除非另有定义,本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的技术人员通常理解的相同含义。

[0096] 在本文所述的每种化合物的一个实施方案中,该化合物可以是外消旋体、对映异构体、对映异构体混合物、非对映异构体、非对映异构体混合物、互变异构体、N-氧化物或异构体的形式,例如旋转异构体,如同每个被特别描述一样,除非被上下文明确排除。

[0097] 术语“一”和“一个”并不表示数量的限制,而是表示至少一个引用项目的存在。术语“或”是指“和/或”。除非本文另有说明,否则值范围的引用仅旨在用作单独提及落入该范围内的每个单独值的速记方法,并且每个单独值被并入说明书中,就好像其在本文中单独引用一样。所有范围的端点均包含在该范围内并可独立组合。除非本文另有说明或与上下文明显矛盾,否则本文所述的所有方法都可以以合适的顺序进行。除非另有声明,否则示例或示例性语言(例如,“例如”)的使用仅旨在更好地说明本发明而不对本发明的范围构成限制。

[0098] 本发明包括具有至少一个所需的原子同位素取代的本文所述的化合物,其量高于同位素的天然丰度,即富集。同位素是原子序数相同但质量数不同的原子,即质子数相同但中子数不同的原子。如果使用同位素置换,常见的置换是至少一个氘对氢置换。

[0099] 更一般地,可并入本发明化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、氟和氯的同位素,例如分别为^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{18}F、^{35}S和^{36}Cl。在一个非限制性实施方案中,同位素标记的化合物可用于代谢研究(例如^{14}C)、反应动力学研究(例如^{2}H或^{3}H)、检测或成像技术,例如正电子发射断层扫描(PET)或单-光子发射计算机断层扫描(SPECT)包括药物或基质组织分布分析,或用于患者的放射性治疗。此外,本发明化合物中存在的任何氢原子可以被^{18}F原子取代,这种取代对于PET或SPECT研究可能是特别需要的。本发明的同位素标记

的化合物及其前药通常可以通过实施方案或实施例中公开的步骤以及下面描述的制备中的方法来制备,通过用容易获得的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂。

[0100] 作为一般示例而非限制,氢的同位素,例如,氘(^{2}H)和氚(^{3}H)可以在实现所需结果的所述结构中的任何地方使用。替代地或另外地,可以使用碳的同位素,例如^{13}C和^{14}C。

[0101] 同位素置换,例如氘置换,可以是部分的或完全的。部分氘取代是指至少一个氢被氘取代。在某些实施方案中,同位素在任何感兴趣的位置富含90%、95%或99%或更多的同位素。在一个非限制性实施方案中,氘在所需位置富集90%、95%或99%。

[0102] 在一个非限制性实施方案中,可以在本文所述的任何化合物中提供氘原子对氢原子的置换。例如,当任何基团是或例如通过取代包含甲基、乙基或甲氧基时,烷基残基可被氘化(在非限制性实施方案中,CDH_2、CD_2H、CD_3、CH_2CD_3、CD_2CD_3、$CHDCH_2D$、CH_2CD_3、$CHDCHD_2$、$OCDH_2$、OCD_2H或OCD_3等)。在某些其他实施方案中,当两个取代基结合形成环时,未取代的碳可以被氘化。在一个实施方案中,至少一个氘被放置在一个原子上,该原子的键在体内化合物代谢时断裂,或者被放置在远离代谢键的一个、两个或三个原子(例如可称为α、β或γ,或一级、二级或三级同位素效应)上。

[0103] 本发明的化合物可以与溶剂(包括水)形成溶剂合物。因此,在一个非限制性实施方案中,本发明包括本文所述化合物的溶剂化形式。术语"溶剂化物"是指本发明化合物(包括其盐)与一种或多种溶剂分子的分子复合物。溶剂的非限制性实例是水、乙醇、异丙醇、二甲亚砜、丙酮和其他常见的有机溶剂。术语"水合物"是指包含本发明化合物和水的分子复合物。根据本发明的药学上可接受的溶剂合物包括其中溶剂可以被同位素取代的那些溶剂合物,例如被同位素取代的溶剂合物,例如D_2O、d_6-丙酮、d_6-DMSO。溶剂化物可以是液体或固体形式。

[0104] 不在两个字母或符号之间的破折号("-")用于表示取代基的连接点。例如,-(C=O)NH_2通过酮(C=O)基团的碳连接。

[0105] "烷基"是支链或直链饱和脂肪族烃基。在一个非限制性实施方案中,烷基含有1至约12个碳原子,更通常为1至约6个碳原子或1至约4个碳原子。在一个非限制性实施方案中,烷基含有1至约8个碳原子。在某些实施方案中,烷基是C_1-C_2、C_1-C_3、C_1-C_4、C_1-C_5或C_1-C_6。如本文所用的指定范围表示具有被描述为独立种类的范围的每个成员的烷基。例如,本文使用的术语C_1-C_6烷基表示具有1、2、3、4、5或6个碳原子的直链或支链烷基,并且旨在表示这些中的每一个被描述为独立的种类。例如,本文使用的术语C_1-C_4烷基表示具有1、2、3或4个碳原子的直链或支链烷基,并且旨在表示这些中的每一个被描述为独立的种类。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、叔戊基、新戊基、正己基、2-甲基戊烷、3-甲基戊烷、2,2-二甲基丁烷和2,3-二甲基丁烷。

[0106] "烯基"是具有一个或多个碳-碳双键的直链或支链脂肪族烃基,该双键可沿链的稳定点出现。如本文所用的指定范围表示具有作为独立种类描述的范围的每个成员的烯基基团,如上文针对烷基部分所述。在一个非限制性实施方案中,烯基含有2至约12个碳原子,更通常为2至约6个碳原子或2至约4个碳原子。在某些实施方案中,烯基是C_2、C_2-C_3、C_2-C_4、C_2-C_5或C_2-C_6。烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基、烯丙基、丙烯基、丁烯基和4-甲基丁烯基。术语"烯基"还包括"顺式"和"反式"烯基几何构造,或者"E"和"Z"烯基几何构造。术语"烯基"还包括具有至少一个不饱和点的环烷基或碳环基团。

[0107] “炔基”是具有一个或多个碳-碳三键的支链或直链脂肪族烃基,该三键可在沿链的任何稳定点出现。如本文所用的指定范围表示具有作为独立种类描述的范围的每个成员的炔基,如上文针对烷基部分所述。在一个非限制性实施方案中,炔基含有2至约12个碳原子,更通常为2至约6个碳原子或2至约4个碳原子。在某些实施方案中,炔基是C2、C2-C3、C2-C4、C2-C5或C2-C6。炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基和5-己炔基。

[0108] “卤代”和“卤素”独立地是氟、氯、溴或碘。

[0109] “卤代烷基”是被1个或多个上述卤原子取代的支链或直链烷基,直至卤原子的最大允许数量。卤代烷基的实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基和二氯丙基。“全卤代烷基”是指所有氢原子都被卤素原子取代的烷基。实例包括但不限于三氟甲基和五氟乙基。

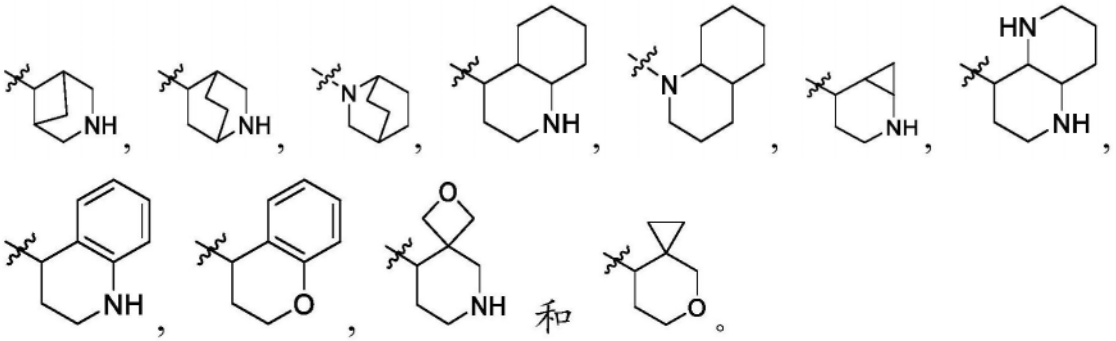
[0110] 如本文所用,“芳基”是指在芳族环系统(“C_{6-14}芳基”)中提供6-14个环碳原子和零个杂原子的单环或多环(例如双环或三环)4n+2芳族环系统(例如,在环阵列中共享6个、10个、14个π电子)。在一些实施方案中,芳基具有6个环碳原子(“C_6芳基”;例如,苯基)。在一些实施方案中,芳基具有10个环碳原子(“C_{10}芳基”;例如萘基,例如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基具有14个环碳原子(“C_{14}芳基”;例如,蒽基)。“芳基”还包括环系统,其中如上定义的芳环与一个或多个环烷基或杂环基团稠合,其中基团或连接点在芳环上,在这种情况下,碳原子数继续表示芳环系统中的碳原子数。一个或多个稠合环烷基或杂环基团可以是4至7元饱和或部分不饱和的环烷基或杂环基团。

[0111] 术语“杂环”表示饱和和部分饱和的含杂原子的环基团,其中有1、2、3或4个独立地选自氮、硫、硼、硅酮和氧的杂原子。杂环可包含单环3-10元环,以及5-16元双环系统(其可包括桥连、稠合和螺稠合双环系统)。它不包括含有-O-O-、-O-S-或-S-S-部分的环。饱和杂环基团的实例包括含有1至4个氮原子的饱和3元至6元杂单环基团[例如吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、吡咯啉基、哌嗪基];含有1至2个氧原子和1至3个氮原子的饱和3元至6元杂单环基团[例如吗啉基];含有1至2个硫原子和1至3个氮原子的饱和3元至6元杂单环基团[例如噻唑烷基]。部分饱和的杂环基团的实例包括但不限于二氢噻吩基、二氢吡喃基、二氢呋喃基和二氢噻唑基。部分饱和和饱和的杂环基团的实例包括但不限于吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、吡咯啉基、吡唑烷基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、噻唑烷基、二氢噻吩基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烷基、吲哚啉基、异吲哚啉基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、异色满基、色满基、1,2-二氢喹啉基、1,2,3,4-四氢-异喹啉基、1,2,3,4-四氢-喹啉基、2,3,4,4a,9,9a-六氢-1H-3-氮杂-芴基、5,6,7-三氢-1,2,4-三唑并[3,4-a]异喹啉基、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]氧氮杂䓬基、苯并[1,4]二噁烷基、2,3-二氢-1H-1λ'-苯并[d]异噻唑-6-基、二氢吡喃基、二氢呋喃基和二氢噻唑基。

[0112] “杂环”还包括其中杂环基团与芳基或碳环基团稠合的基团,其中连接点是杂环。“杂环”还包括其中杂环基团被氧代基团取代的基团(即 )。例如含有1至5个氮原子的部分不饱和稠合/缩合杂环基团,例如二氢吲哚或异二氢吲哚;含有1至2个氧原子和1至3个氮

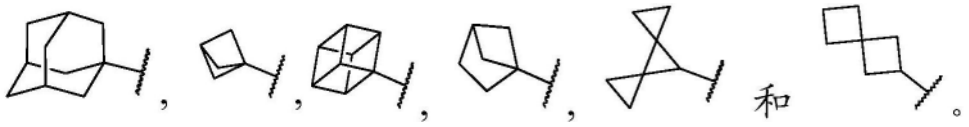
原子的部分不饱和缩合杂环基团;含有1至2个硫原子和1至3个氮原子的部分不饱和稠合杂环基团;和含有1至2个氧或硫原子的饱和稠合杂环基团。

[0113] 术语“杂环”还包括“双环杂环”。术语“双环杂环”表示如本文所定义的杂环,其中杂环有一个桥连、稠合或螺环部分。只要产生稳定的分子,杂环的桥连、稠合或螺环部分可以是碳环、杂环或芳基。除非被上下文排除,否则术语“杂环”包括双环杂环。双环杂环包括其中稠合杂环被氧代基团取代的基团。双环杂环的非限制性例子包括:

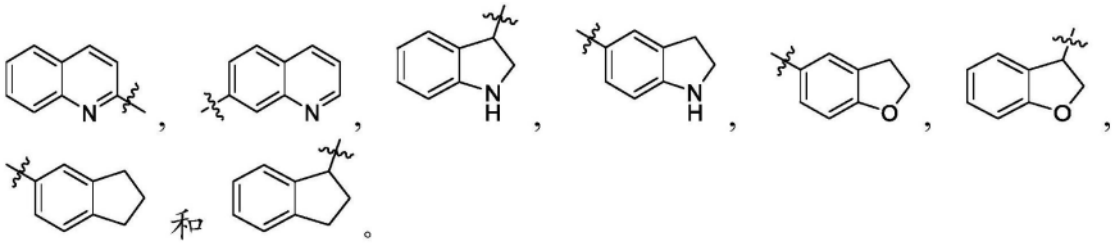


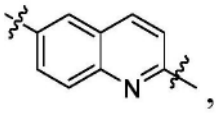
[0114] 术语“杂芳基”表示含有1、2、3或4个独立地选自O、N和S的杂原子的稳定芳环系统,其中环氮和硫原子任选被氧化,并且氮原子任选地被四分化。实例包括但不限于含有1至4个氮原子的不饱和5至6元杂单环基,例如吡咯基、咪唑基、吡唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基[例如,4H-1,2,4-三唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基];含氧原子的不饱和5至6元杂单环基团,例如吡喃基、2-呋喃基、3-呋喃基等;含有硫原子的不饱和5至6元杂单环基团,例如2-噻吩基、3-噻吩基等;含有1至2个氧原子和1至3个氮原子的不饱和5至6元杂单环基团,例如恶唑基、异恶唑基、恶二唑基[例如1,2,4-恶二唑基、1,3,4-恶二唑基、1,2,5-恶二唑基];含有1至2个硫原子和1至3个氮原子的不饱和5至6元杂单环基团,例如噻唑基、噻二唑基[例如1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基]。在一个实施方案中,“杂芳基”基团是8、9或10元双环系统。8、9或10元双环杂芳基的实例包括苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并恶唑基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、吲哚基、吲唑基和苯并三唑基。

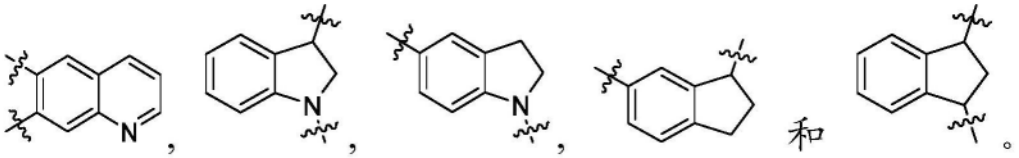
[0115] 如本文所用,“碳环的”、“碳环”或“环烷基”包括在非芳香环系统中含有所有碳环原子、3至14个环碳原子和零个杂原子的饱和或部分不饱和(即非芳族)基团(“C_{3-14}环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至10个环碳原子(“C_{3-10}环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至9个环碳原子(“C_{3-9}环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至8个环碳原子(“C_{3-8}环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至7个环碳原子(“C_{3-7}环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至6个环碳原子(“C_{3-6}环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有4至6个环碳原子(“C_{4-6}环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至6个环碳原子(“C_{5-6}环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至10个环碳原子(“C_{5-10}环烷基”)。示例性的C_{3-6}环烷基包括但不限于环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)等。示例性的C_{3-8}环烷基包括但不限于上述C_{3-6}环烷基以及环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)等。示例性的C_{3-10}环烷基包括但不限于上述C_{3-8}环烷基以及环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})等。如前述实例所示,在某些实施方

案中,环烷基可为饱和的或可包含一个或多个碳-碳双键。术语“环烷基”还包括环系统,其中如上定义的环烷基环与一个杂环、芳基或杂芳基环稠合,其中连接点在环烷基环上,并且在这种情况下,碳数继续表示碳环系统中的碳数。术语“环烷基”还包括环系统,其中如上定义的环烷基环具有螺环杂环、芳基环或杂芳基环,其中连接点在环烷基环上,并且在这种情况下,碳数继续表示碳环系统中的碳原子数。术语“环烷基”还包括在非芳族环中含有5至14个碳原子和零个杂原子的双环或多环稠合、桥连或螺环系统。“环烷基”的代表性实例包括但不限于  和。

[0116] 术语“双环”是指其中两个环稠合在一起并且每个环独立地选自碳环、杂环、芳基和杂芳基的环系统。双环的非限制性实例包括:

[0117]  和。

[0118] 当术语“双环”在二价残基如R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}或R^{24}的上下文中使用时,连接点可以在不同的环上或在相同的环上。在某些实施方案中,两个连接点都在同一个环上。在某些实施方案中,两个连接点都在不同的环上。双环的非限制性实例包括: 

 和。

[0119] “剂型”是指活性剂的给药单位。剂型的实例包括片剂、胶囊剂、注射剂、混悬剂、液体剂、乳剂、植入剂、颗粒剂、球剂、乳膏剂、软膏剂、栓剂、可吸入剂型、透皮剂型、口腔、舌下、局部、凝胶、粘膜等。“剂型”还可包括植入物,例如光学植入物。

[0120] 如本文所用,“内源性”是指来自生物体、细胞、组织或系统或在生物体、细胞、组织或系统内部产生的任何材料。

[0121] 如本文所用,术语“外源的”是指从生物体、细胞、组织或系统引入或产生于生物体、细胞、组织或系统之外的任何材料。

[0122] 如本文所用,术语“调节”是指在没有治疗或化合物的情况下与个体的反应水平相比介导个体的反应水平的可检测增加或减少,和/或与其他方面相同但未治疗的个体的反应水平进行比较。该术语包括扰乱和/或影响天然信号或反应,从而在个体、优选人中介导有益的治疗反应。

[0123] 化合物的“肠胃外”给药包括例如皮下(s.c.)、静脉内(i.v.)、肌肉内(i.m.)或胸骨内注射,或输注技术。

[0124] 如本文所用,“药物组合物”是包含至少一种活性剂如本文所述的选定活性化合物

和至少一种其他物质如载体的组合物。“药物组合”是至少两种活性剂的组合,它们可以组合在单一剂型中或一起提供在单独的剂型中,并附有活性剂被一起用于治疗本文所述的任何疾病的说明。

[0125] 如本文所用,“药学上可接受的盐”是所公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其无机和有机、酸或碱加成盐而被修饰,其具有生物学上可接受的无毒性。本发明化合物的盐可以通过常规化学方法从含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,此类盐可以通过将这些化合物的游离酸形式与化学计量量的适当碱(例如Na、Ca、Mg或K的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等)反应,或通过使这些化合物的游离碱形式与化学计量量的适当酸反应来制备。此类反应通常在水或有机溶剂中或在两者的混合物中进行。通常,在可行的情况下,典型的非水介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。本发明化合物的盐还包括化合物和化合物盐的溶剂化物。

[0126] 药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基的无机或有机酸盐如胺;酸性残基的碱金属盐或有机盐如羧酸;诸如此类。药学上可接受的盐包括常规的无毒盐和由例如无毒无机酸或有机酸形成的母体化合物的季铵盐。例如,常规的无毒酸盐包括衍生自无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等的那些;以及由有机酸如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、帕莫酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、羟乙磺酸、HOOC-(CH2)n-COOH,其中n为0-4等,或使用产生相同抗衡离子的不同酸。可以在例如Remington’s Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,p.1418(1985)中找到其他合适盐的列表。

[0127] 术语“载体”是指使用或递送活性剂的稀释剂、赋形剂或载体。

[0128] “药学上可接受的赋形剂”是指可用于制备药物组合物/组合的赋形剂,该药物组合物/组合通常是安全的,并且在生物学上或其他方面均不适合施用于宿主,通常是人。在一个实施方案中,使用可用于兽医用途的赋形剂。

[0129] “患者”或“宿主”或“个体”是需要治疗本文具体描述的任何病症的人类或非人类动物。通常,宿主是人类。“宿主”可替代地指例如哺乳动物、灵长类动物(例如人)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。

[0130] 本发明的药物组合物/组合的“治疗有效量”是指当给予宿主时有效提供治疗益处例如症状的改善或疾病本身的减轻或减轻的量。

[0131] 贯穿本公开,本发明的各个方面可以以范围格式呈现。应当理解,范围格式的描述仅仅是为了方便,不应理解为对本发明范围的限制。应该认为对范围的描述已经具体公开了所有可能的子范围以及该范围内的各个数值。例如,对诸如从1到6的范围的描述应被认为具有具体公开的子范围,例如从1到3、从1到4、从1到5、从2到4、从2到6、从3到6等,以及该范围内的单个数字,例如1、2、2.7、3、4、5、5.3和6。无论范围的广度如何,这都适用。

[0132] II.本发明的化合物

[0133] “烷基”的实施方案

[0134] 在一个实施方案中,“烷基”是C_1-C_{10}烷基、C_1-C_9烷基、C_1-C_8烷基、C_1-C_7烷基、C_1-C_6烷基、C_1-C_5烷基、C_1-C_4烷基、C_1-C_3烷基或C_1-C_2烷基。

[0135] 在一个实施方案中,“烷基”具有一个碳。

[0136] 在一个实施方案中,“烷基”具有两个碳。

[0137] 在一个实施方案中,“烷基”具有三个碳。

[0138] 在一个实施方案中,“烷基”具有四个碳。

[0139] 在一个实施方案中,“烷基”具有五个碳。

[0140] 在一个实施方案中,“烷基”具有六个碳。

[0141] “烷基”的非限制性实例包括:甲基、乙基、丙基、丁基、戊基和己基。

[0142] “烷基”的其他非限制性实例包括:异丙基、异丁基、异戊基和异己基。

[0143] “烷基”的其他非限制性实例包括:仲丁基、仲戊基和仲己基。

[0144] “烷基”的其他非限制性实例包括:叔丁基、叔戊基和叔己基。

[0145] “烷基”的其他非限制性实例包括:新戊基、3-戊基和活性戊基。

[0146] “卤代烷基”的实施方案

[0147] 在一个实施方案中,“卤代烷基”是C_1-C_{10}卤代烷基、C_1-C_9卤代烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_7卤代烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_5卤代烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_3卤代烷基和C_1-C_2卤代烷基。

[0148] 在一个实施方案中,“卤代烷基”具有一个碳。

[0149] 在一个实施方案中,“卤代烷基”具有一个碳和一个卤素。

[0150] 在一个实施方案中,“卤代烷基”具有一个碳和两个卤素。

[0151] 在一个实施方案中,“卤代烷基”具有一个碳和三个卤素。

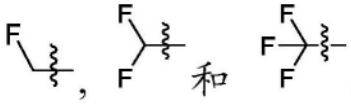
[0152] 在一个实施方案中,“卤代烷基”具有两个碳。

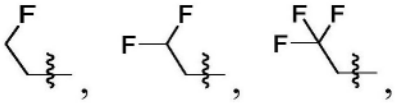
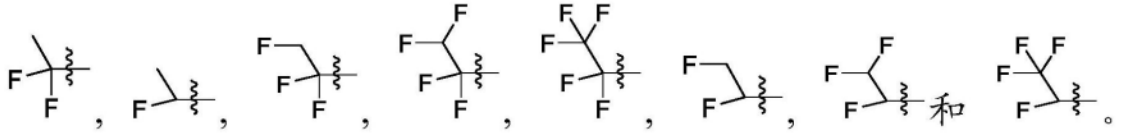
[0153] 在一个实施方案中,“卤代烷基”具有三个碳。

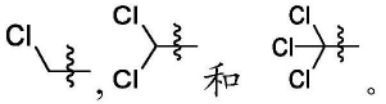
[0154] 在一个实施方案中,“卤代烷基”具有四个碳。

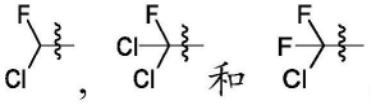
[0155] 在一个实施方案中,“卤代烷基”具有五个碳。

[0156] 在一个实施方案中,“卤代烷基”具有六个碳。

[0157] “卤代烷基”的非限制性实例包括:  。

[0158] “卤代烷基”的其他非限制性实例包括:  ,  。

[0159] “卤代烷基”的其他非限制性实例包括:  。

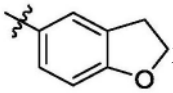
[0160] “卤代烷基”的其他非限制性例子包括:  。

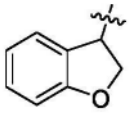
[0161] “芳基”的实施方案

[0162] 在一个实施方案中,“芳基”是6碳芳族基团(苯基)。

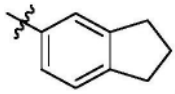
[0163] 在一个实施方案中,“芳基”是10碳芳族基团(萘基)。

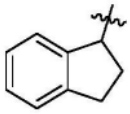
[0164] 在一个实施方案中，“芳基”是稠合至杂环的6碳芳族基团，其中连接点是芳环。“芳基”的非限制性实例包括二氢吲哚、四氢喹啉、四氢异喹啉和二氢苯并呋喃，其中每个基团的连接点在芳环上。

[0165] 例如，  是“芳基”基团。

[0166] 然而，  是“杂环”基团。

[0167] 在一个实施方案中，“芳基”是稠合至环烷基的6碳芳族基团，其中连接点是芳环。“芳基”的非限制性实例包括二氢茚和四氢萘，其中每个基团的连接点在芳环上。

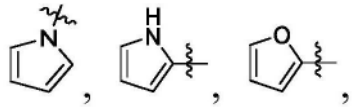
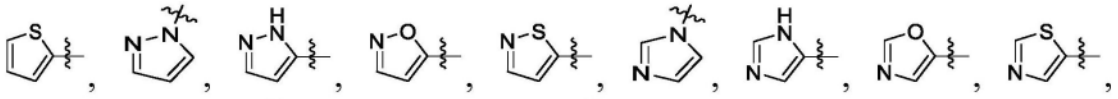
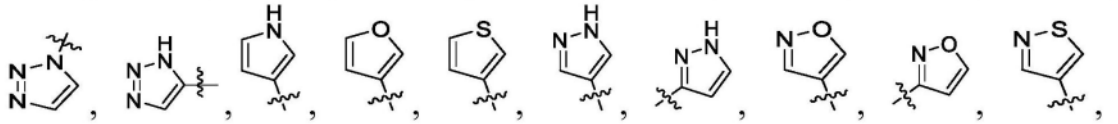
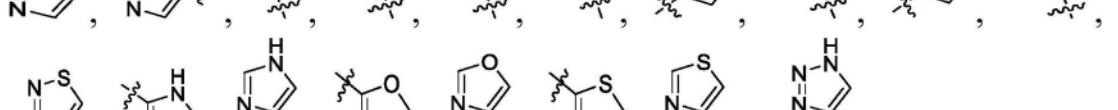
[0168] 例如，  是“芳基”基团。

[0169] 然而，  是“环烷基”基团。

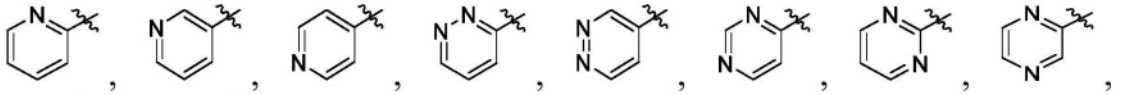
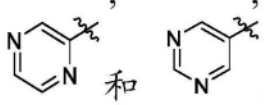
[0170] “杂芳基”的实施方案

[0171] 在一个实施方案中，“杂芳基”是含有1、2、3或4个氮原子的5元芳族基团。

[0172] 5元“杂芳基”的非限制性实例包括吡咯、呋喃、噻吩、吡唑、咪唑、三唑、四唑、异噁唑、噁唑、噁二唑、噁三唑、异噻唑、噻唑、噻二唑和噻三唑。

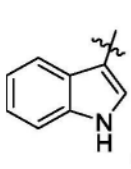
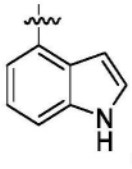
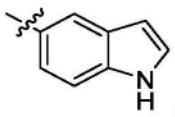
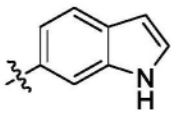
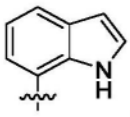
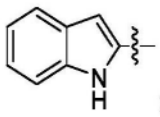
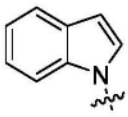
[0173] 5元“杂芳基”基团的其他非限制性实例包括：  ，  ，  ，  和。

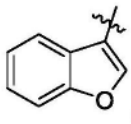
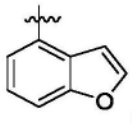
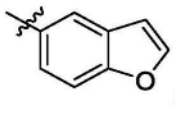
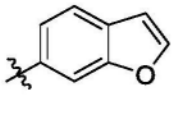
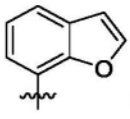
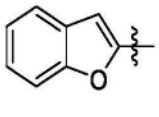
[0174] 在一个实施方案中，“杂芳基”是含有1、2或3个氮原子的6元芳族基团(即吡啶基、哒嗪基、三嗪基、嘧啶基和吡嗪基)。

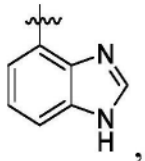
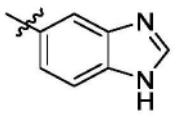
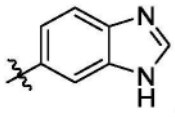
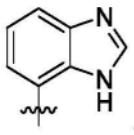
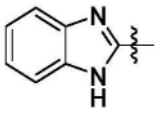
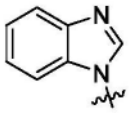
[0175] 具有1或2个氮原子的6元“杂芳基”基团的非限制性实例包括：  ，  和。

[0176] 在一个实施方案中，“杂芳基”是含有1或2个选自氮、氧和硫的原子的9元双环芳族基团。

[0177] 双环的“杂芳基”的非限制性实例包括吲哚、苯并呋喃、异吲哚、吲唑、苯并咪唑、氮杂吲哚、氮杂哒唑、嘌呤、异苯并呋喃、苯并噻吩、苯并异恶唑、苯并异噻唑、苯并恶唑和苯并噻唑。

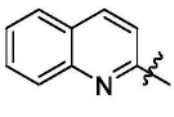
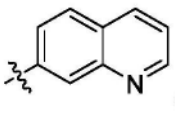
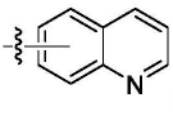
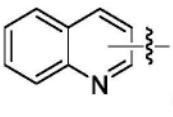
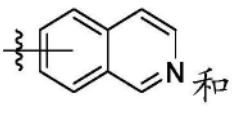
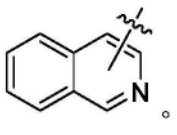
[0178] 双环的“杂芳基”基团的其他非限制性实例包括：  ，  ，  ，  ，  ，  和  。

[0179] 双环的“杂芳基”基团的其他非限制性实例包括：  ，  ，  ，  ，  和  。

[0180] 双环的“杂芳基”的其他非限制性实例包括：  ，  ，  ，  ，  和  。

[0181] 在一个实施方案中，“杂芳基”是含有1或2个选自氮、氧和硫的原子的10元双环芳族基团。

[0182] 双环的“杂芳基”的非限制性实例包括喹啉、异喹啉、喹喔啉、酞嗪、喹唑啉、肉啉和萘啶。

[0183] 双环的“杂芳基”的其他非限制性实例包括：  ，  ，  ，  ，  和  。

[0184] “环烷基”的实施方案

[0185] 在一个实施方案中，“环烷基”是C_3-C_8环烷基、C_3-C_7环烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_5环烷基、C_3-C_4环烷基、C_4-C_8环烷基、C_5-C_8环烷基或C_6-C_8环烷基。

[0186] 在一个实施方案中，“环烷基”具有三个碳。

[0187] 在一个实施方案中，“环烷基”具有四个碳。

[0188] 在一个实施方案中，“环烷基”具有五个碳。

[0189] 在一个实施方案中,“环烷基”具有六个碳。

[0190] 在一个实施方案中,“环烷基”具有七个碳。

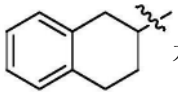
[0191] 在一个实施方案中,“环烷基”具有八个碳。

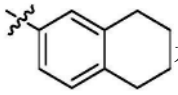
[0192] 在一个实施方案中,“环烷基”具有九个碳。

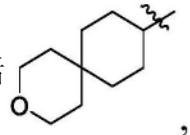
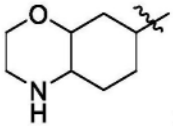
[0193] 在一个实施方案中,“环烷基”具有十个碳。

[0194] “环烷基”的非限制性实例包括:环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基和环癸基。

[0195] “环烷基”的其他非限制性实例包括二氢茚和四氢萘,其中每个基团的连接点在环烷基环上。

[0196] 例如,  是“环烷基”基团。

[0197] 然而,  是“芳基”基团。

[0198] “环烷基”的其他实例包括  ,  和  。

[0199] “杂环”的实施方案

[0200] 在一个实施方案中,“杂环”是指具有一个氮和3、4、5、6、7或8个碳原子的环状环。

[0201] 在一个实施方案中,“杂环”是指具有一个氮和一个氧以及3、4、5、6、7或8个碳原子的环状环。

[0202] 在一个实施方案中,“杂环”是指具有两个氮和3、4、5、6、7或8个碳原子的环状环。

[0203] 在一个实施方案中,“杂环”是指具有一个氧和3、4、5、6、7或8个碳原子的环状环。

[0204] 在一个实施方案中,“杂环”是指具有一个硫和3、4、5、6、7或8个碳原子的环状环。

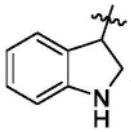
[0205] “杂环”的非限制性实例包括氮丙啶、环氧乙烷、硫杂环丁烷、氮杂环丁烷、1,3-二氮杂环丁烷、氧杂环丁烷和硫杂环丁烷。

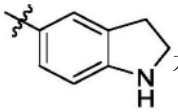
[0206] “杂环”的其他非限制性实例包括吡咯烷、3-吡咯啉、2-吡咯啉、吡唑烷和咪唑烷。

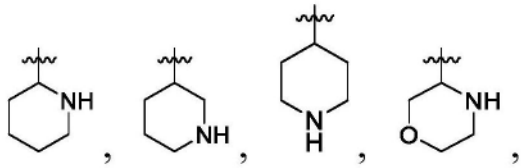
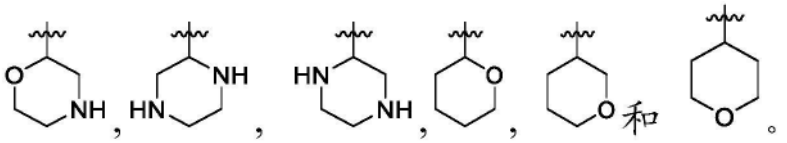
[0207] “杂环”的其他非限制性实例包括四氢呋喃、1,3-二氧戊环、四氢噻吩、1,2-氧杂硫杂环戊烷和1,3-氧杂硫杂环戊烷。

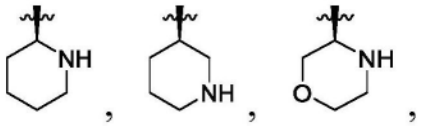
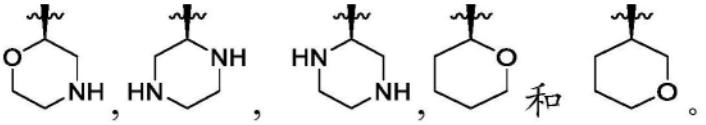
[0208] “杂环”的其他非限制性实例包括哌啶、哌嗪、四氢吡喃、1,4-二噁烷、噻烷、1,3-二噻烷、1,4-二噻烷、吗啉和硫代吗啉。

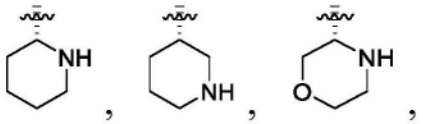
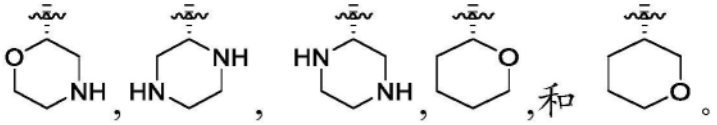
[0209] “杂环”的其他非限制性实例包括二氢吲哚、四氢喹啉、四氢异喹啉和二氢苯并呋喃,其中每个基团的连接点在杂环上。

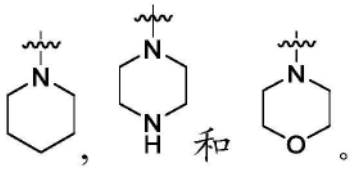
[0210] 例如,  是“杂环”基团。

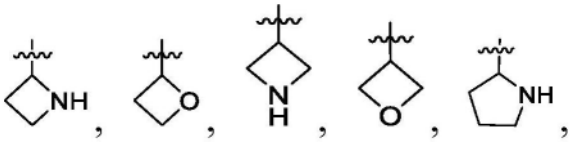
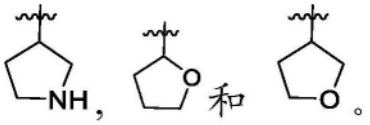
[0211] 然而,  是“芳基”基团。

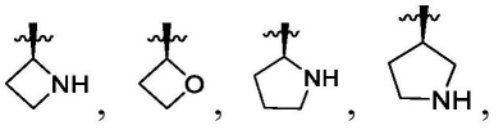
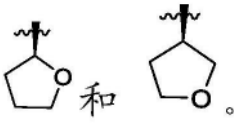
[0212] “杂环”的非限制性实例还包括： 


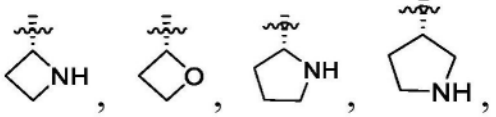
[0213] “杂环”的其他非限制性实例包括： 


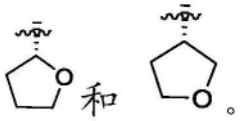
[0214] “杂环”的其他非限制性实例包括： 


[0215] “杂环”的非限制性实例还包括： 

[0216] “杂环”的非限制性实例还包括： 


[0217] “杂环”的其他非限制性实例包括： 


[0218] “杂环”的其他非限制性实例包括： 



[0219] 任选的取代基

[0220] 在一个实施方案中,本文所述的可被1、2、3或4个取代基取代的部分被一个取代基取代。

[0221] 在一个实施方案中,本文所述的可被1、2、3或4个取代基取代的部分被两个取代基取代。

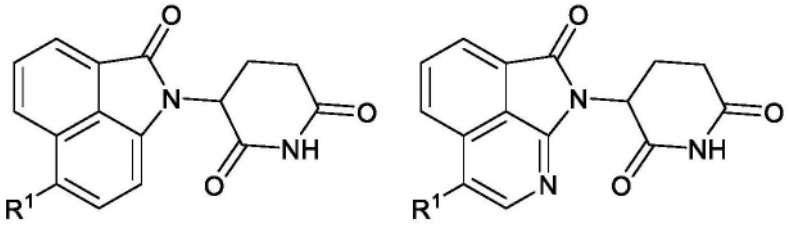
[0222] 在一个实施方案中,本文所述的可被1、2、3或4个取代基取代的部分被三个取代基取代。

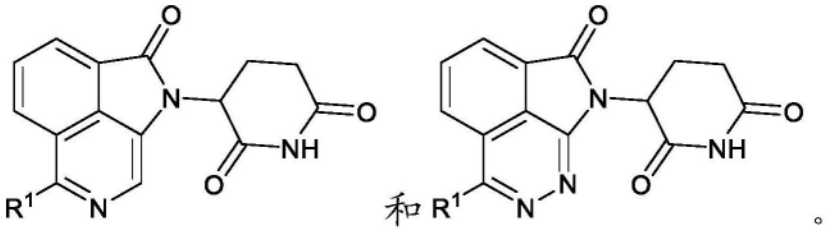
[0223] 在一个实施方案中,本文所述的可被1、2、3或4个取代基取代的部分被四个取代基取代。

[0224] 三环核的非限制性实施方案

[0225] 三环核部分具有1、2或3个氮。

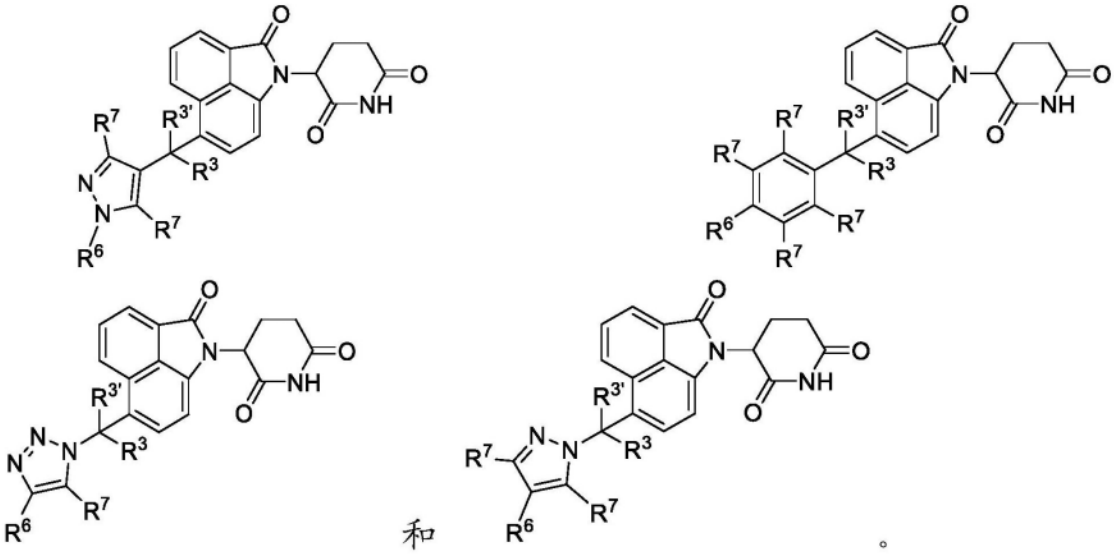
[0226] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

[0227] 

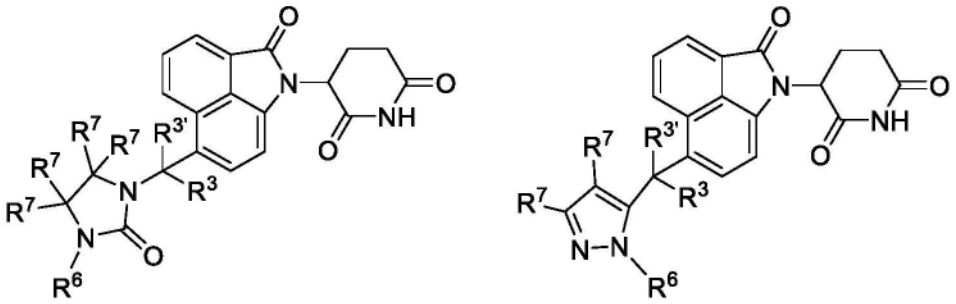
[0228] 

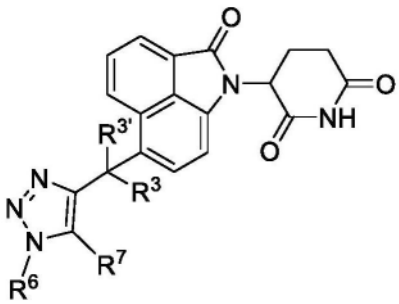
[0229] 式I的非限制性实施方案:

[0230] 在某些实施方案中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐选自下式:

[0231] 

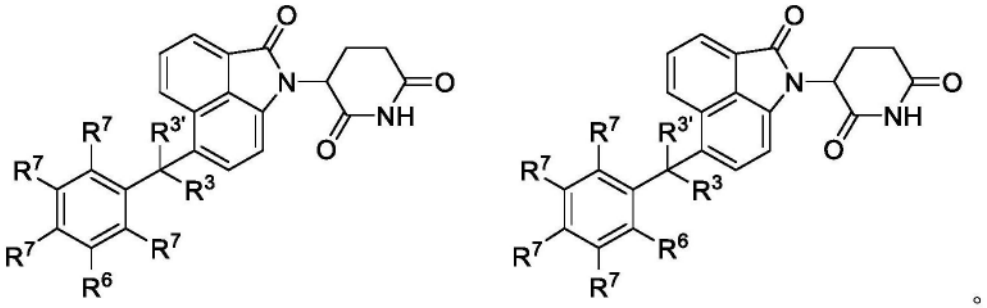
[0232] 在某些实施方案中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐选自下式:

[0233] 

[0234] 

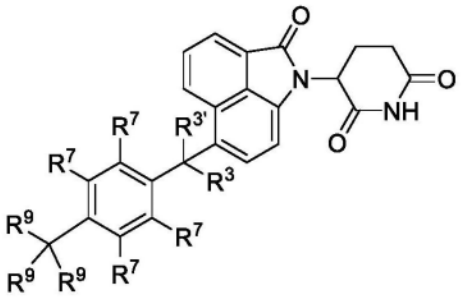
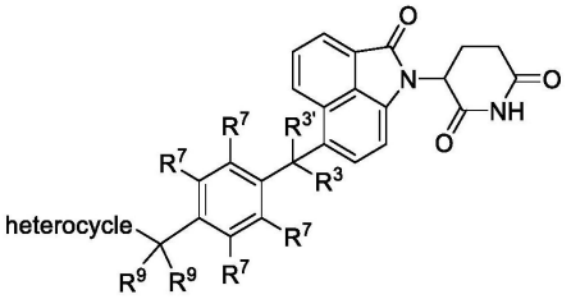
。

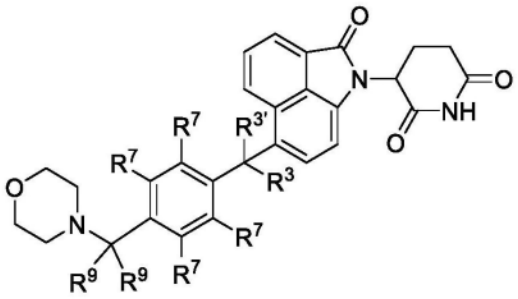
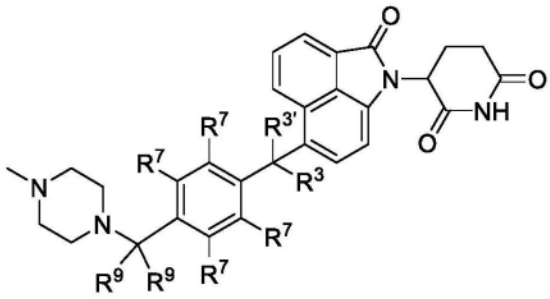
[0235] 在某些实施方案中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐选自下式:

[0236] 

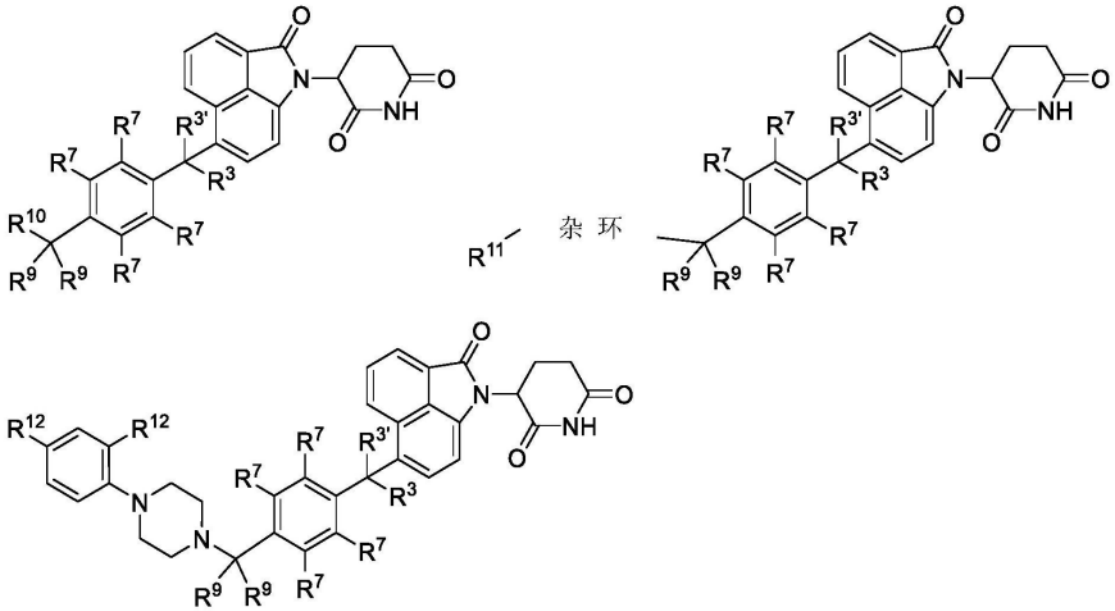
。

[0237] 在某些实施方案中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐选自下式:

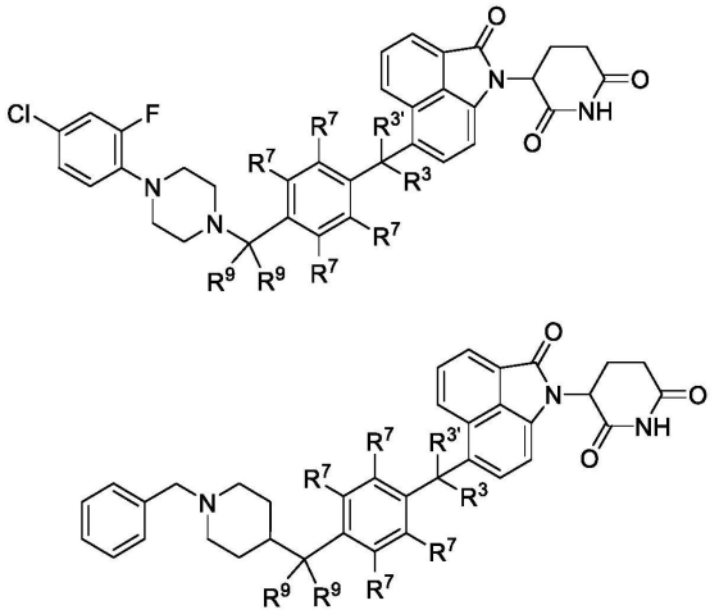
[0238] 


[0239] 在某些实施方案中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐选自下式:



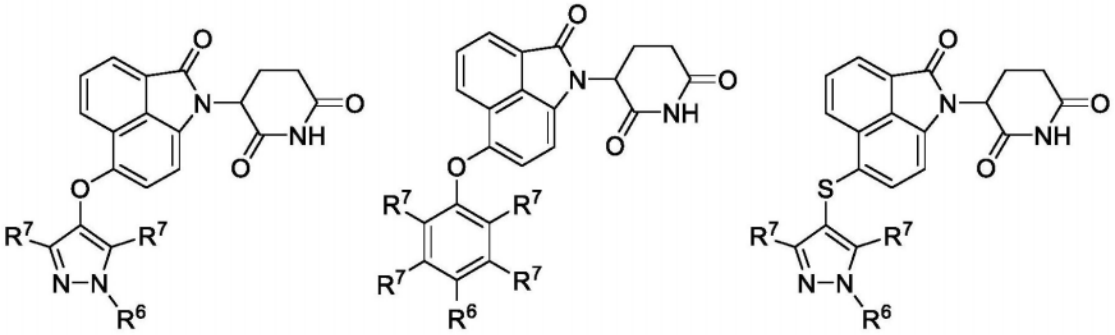
[0240]

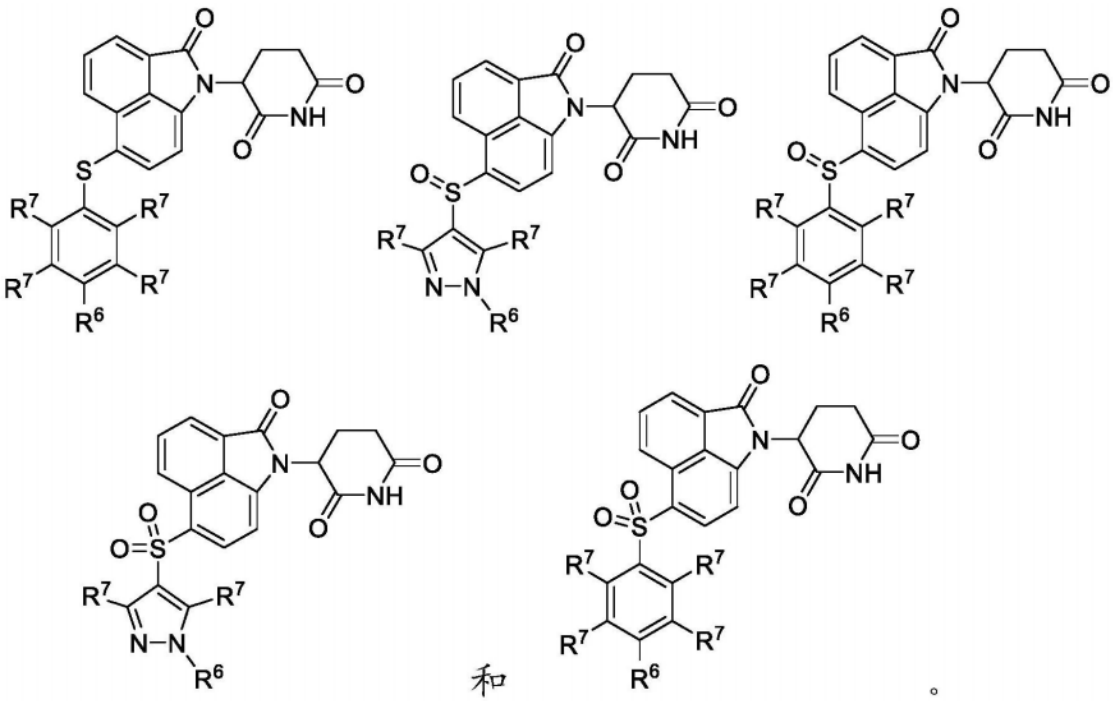


。

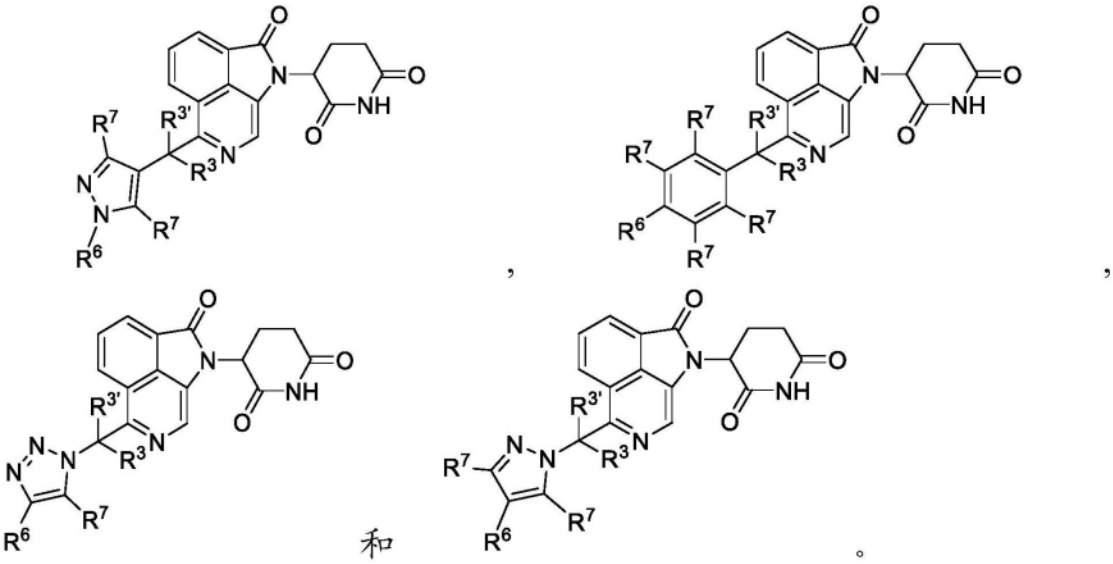
[0241] 在某些实施方案中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐选自下式:

[0242]

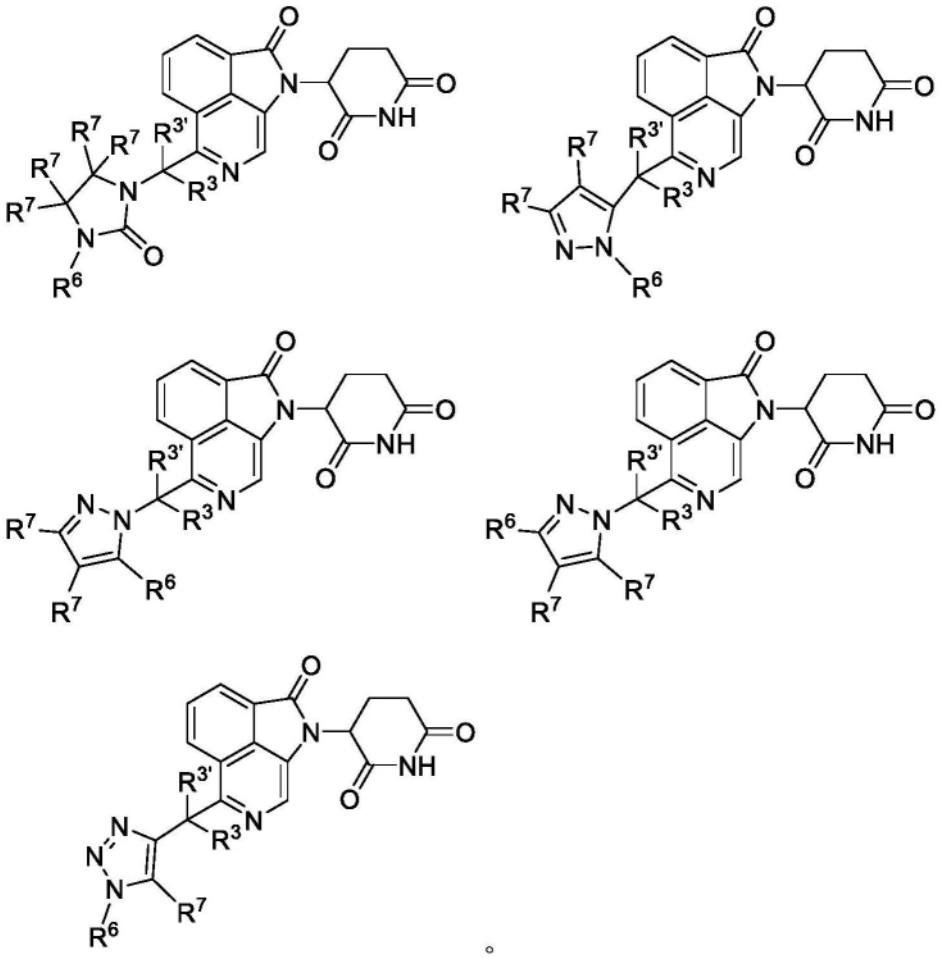


[0243] 

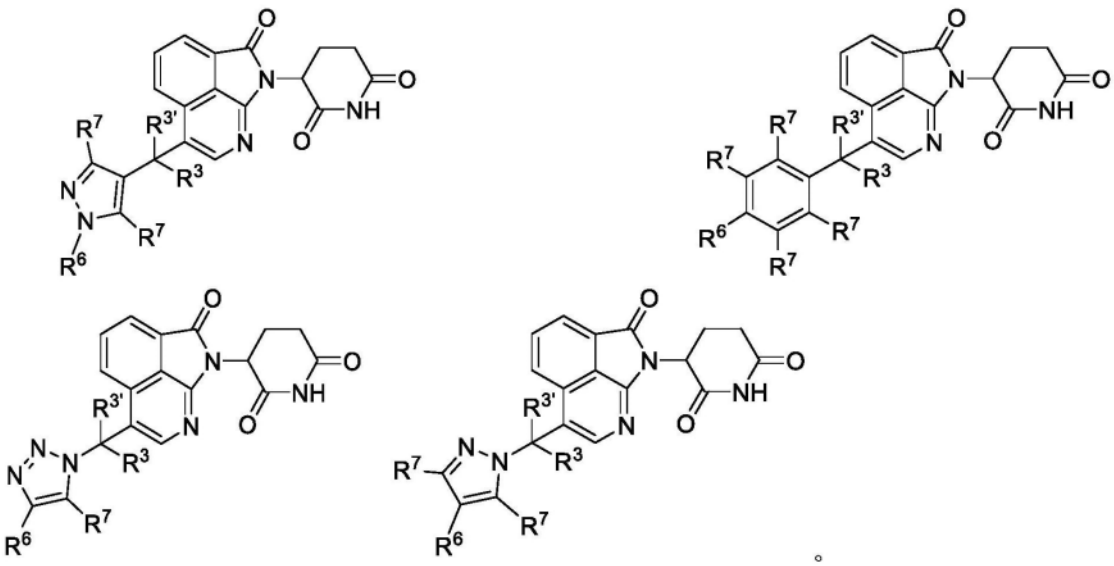
[0244] 在某些实施方案中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐选自下式:

[0245] 

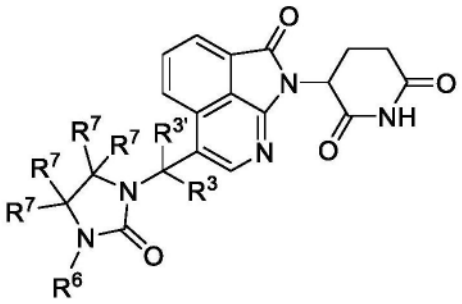
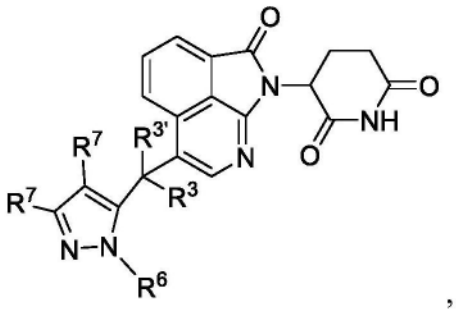
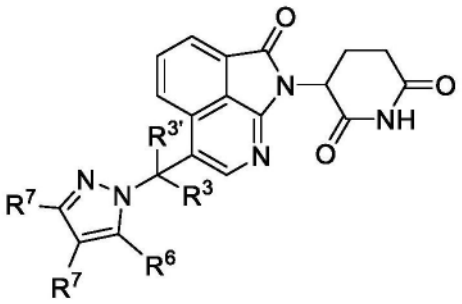
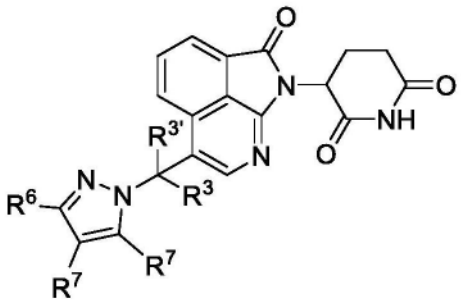
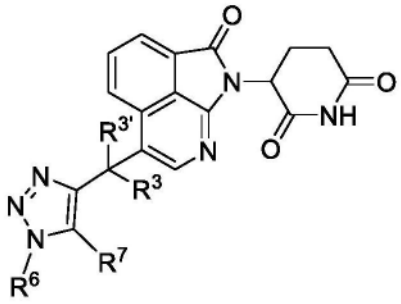
[0246] 在某些实施方案中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐选自下式:

[0247] 

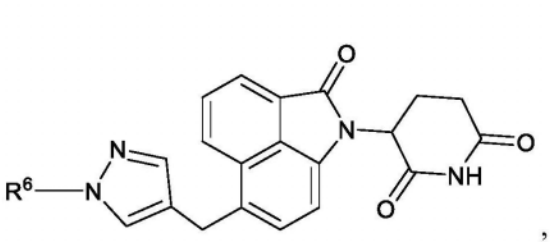
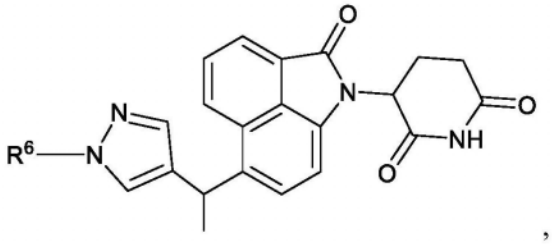
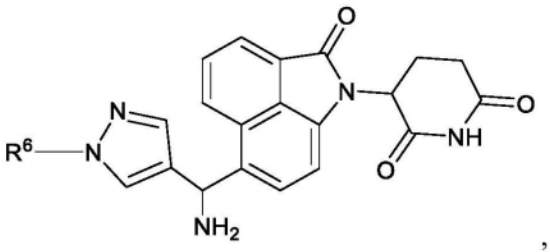
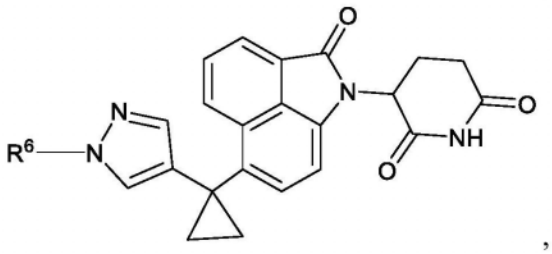
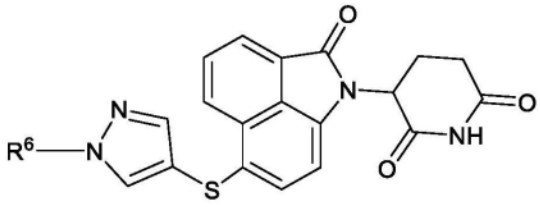
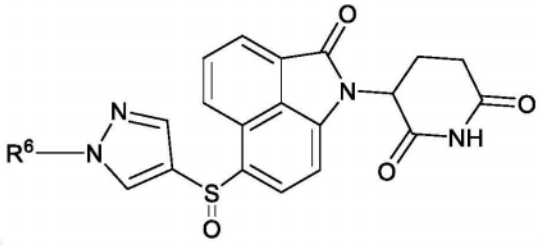
[0248] 在某些实施方案中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐选自下式:

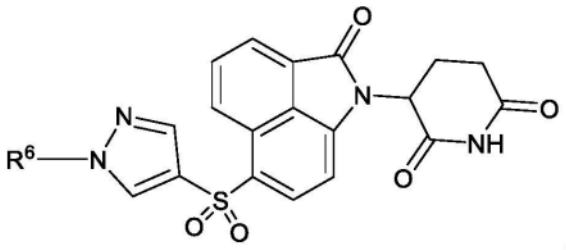
[0249] 

[0250] 在某些实施方案中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐选自下式:

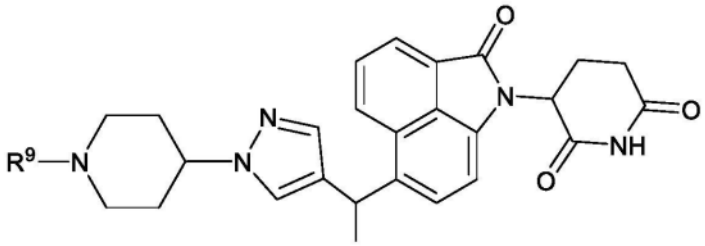
[0251] 




。

[0252] 在某些实施方案中,本发明的化合物选自:

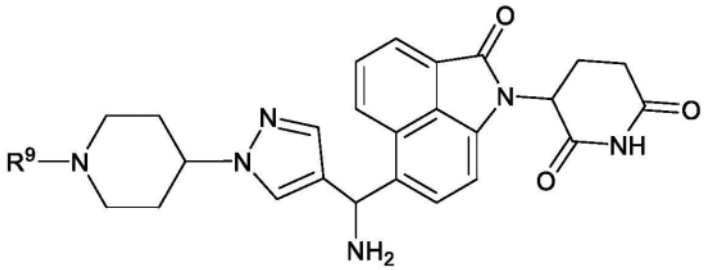
[0253] 








,

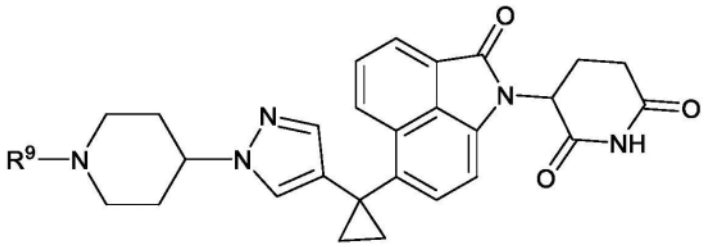


,

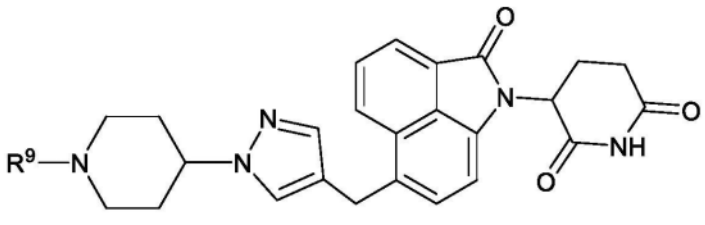


,

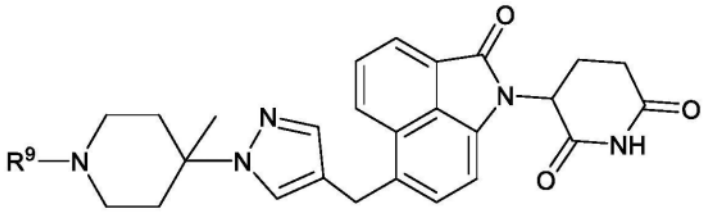
[0254]



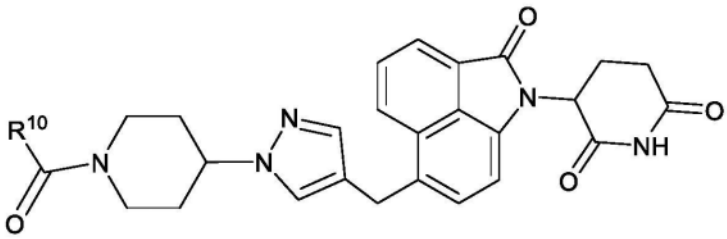
,



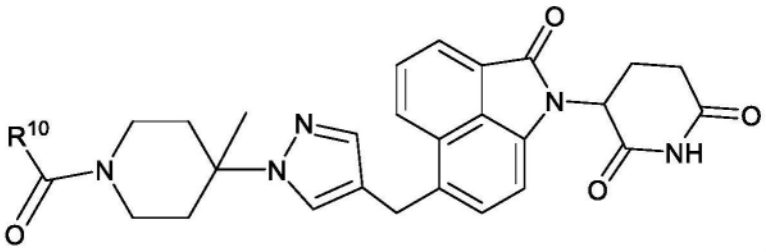
,



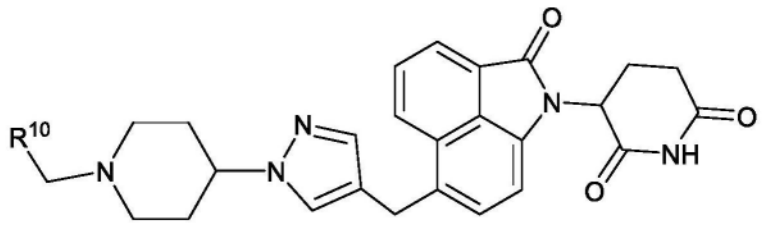
,



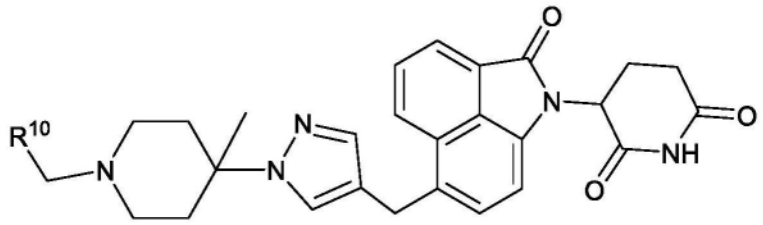
,



,

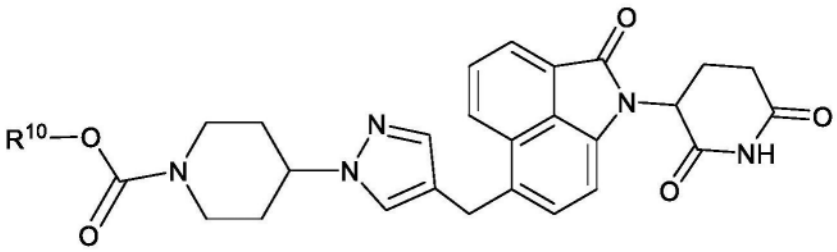


,

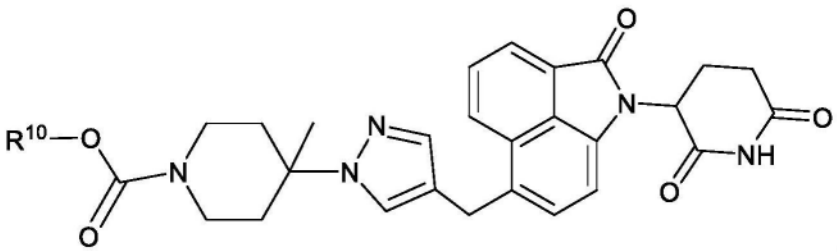


,

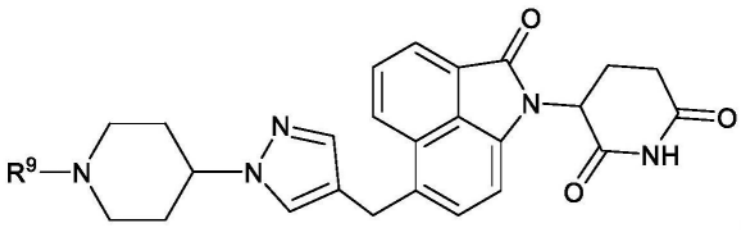
[0255]



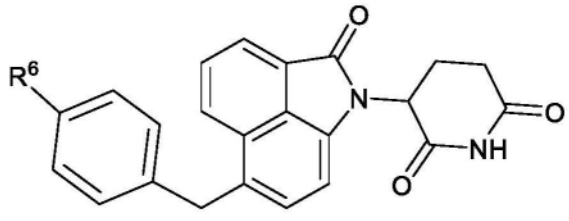
,



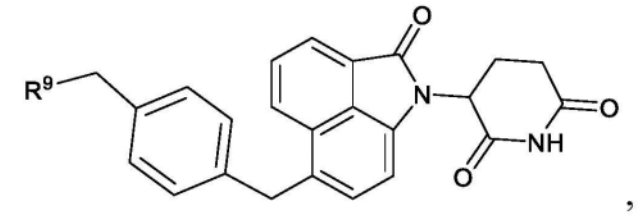
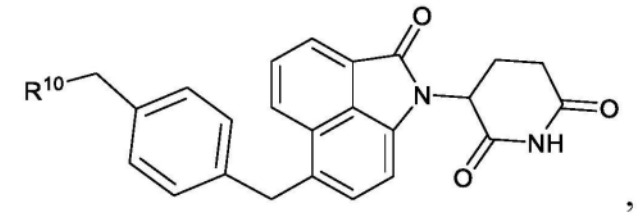
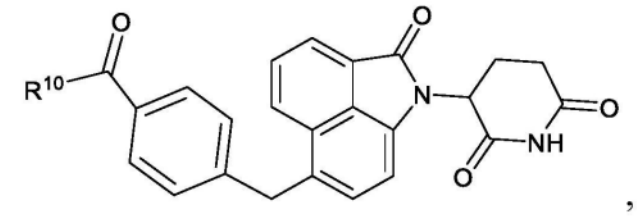
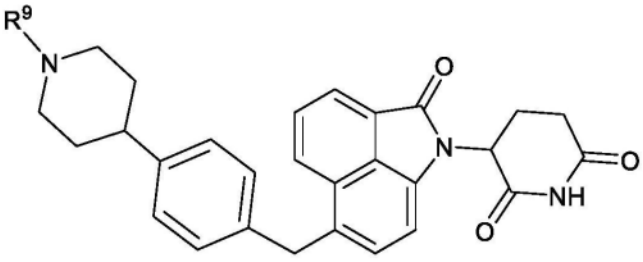
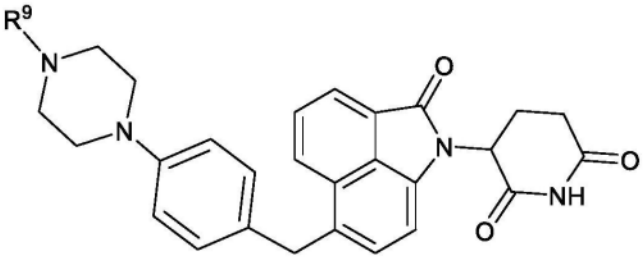
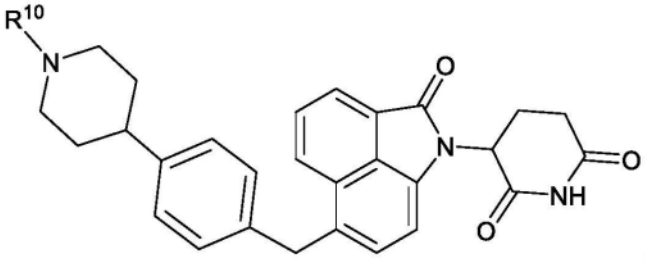
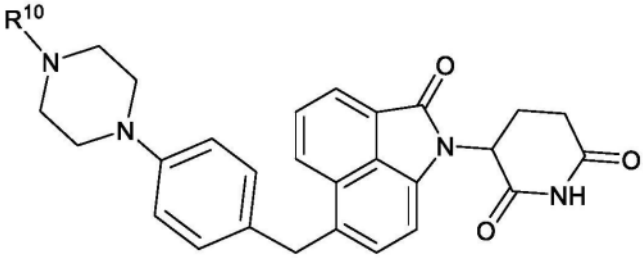
,



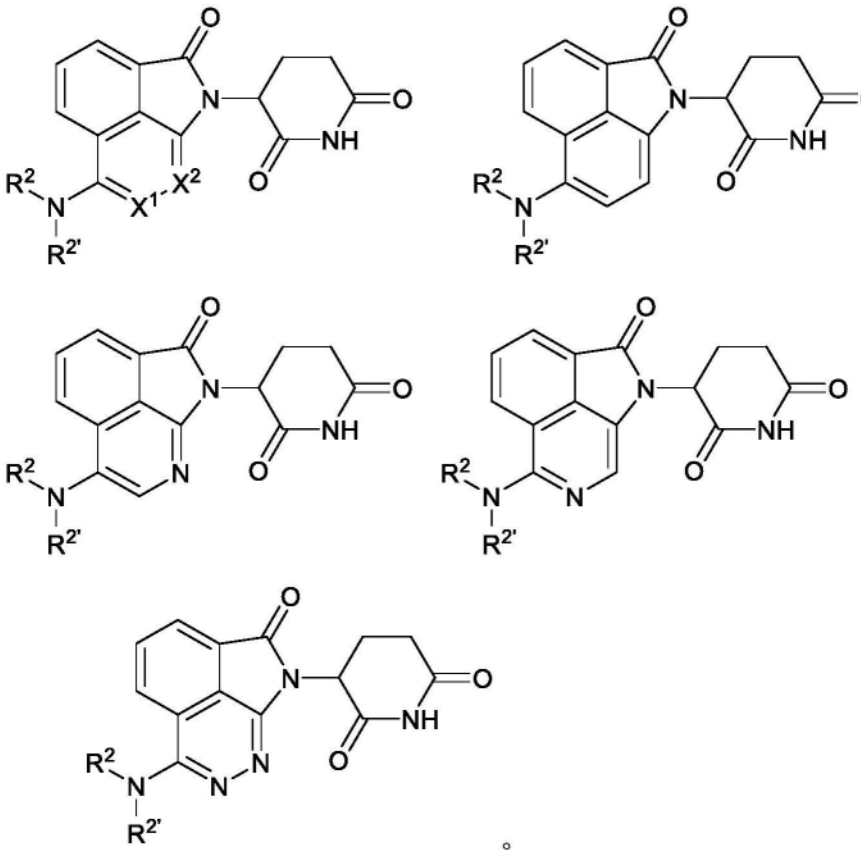
,



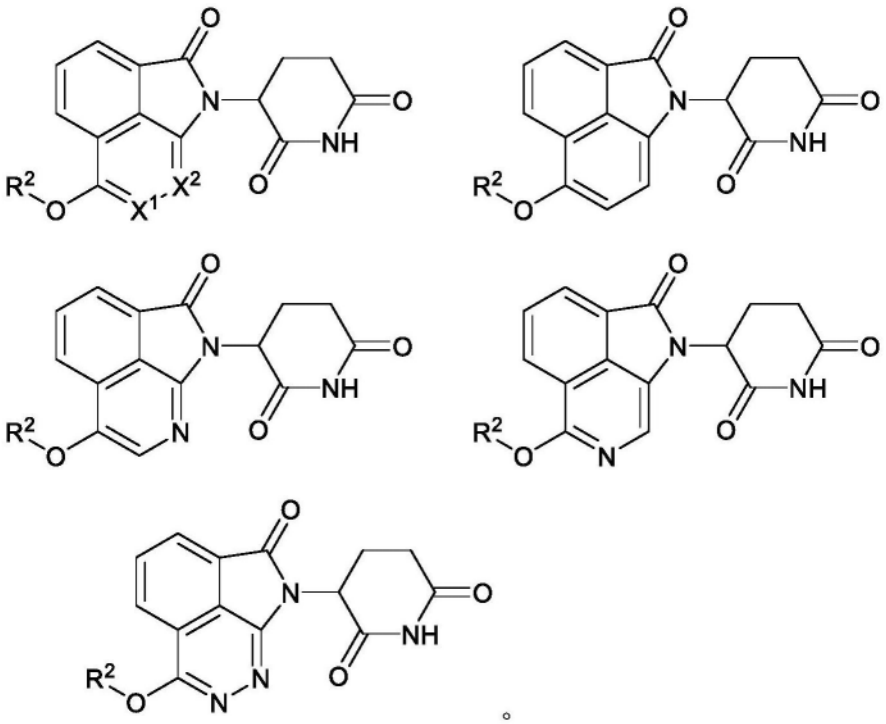
,

[0256] 
,

,

,

,

,

, 和

。

[0257] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

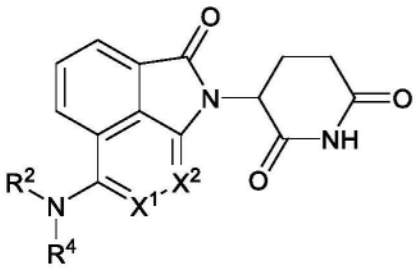
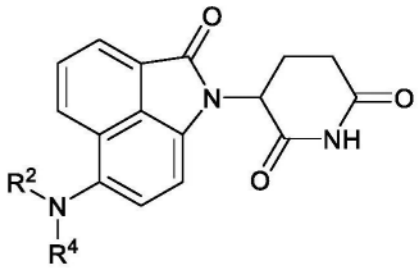
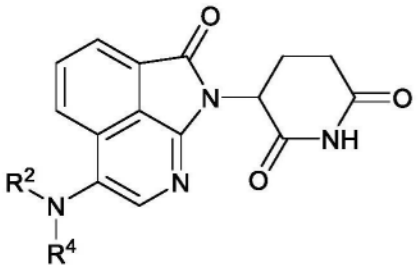
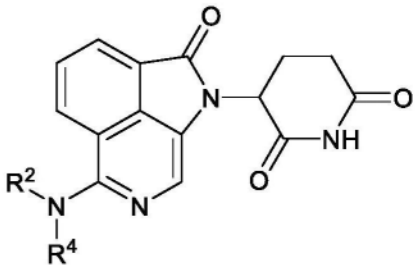
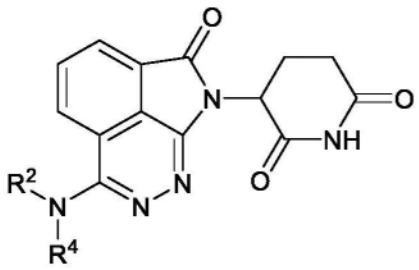
[0258] 

[0259] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

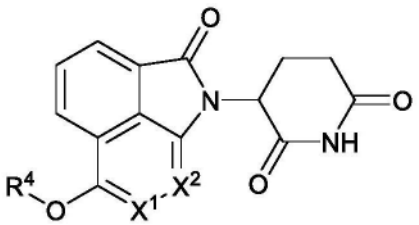
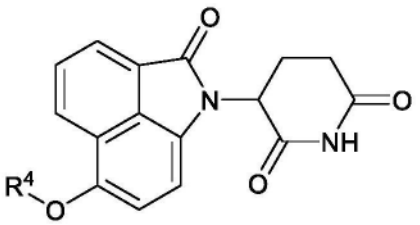
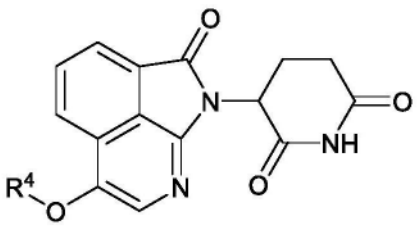
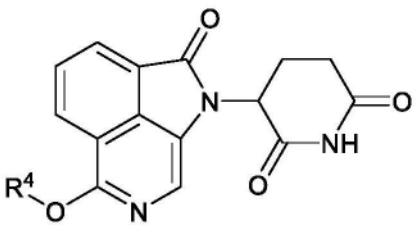
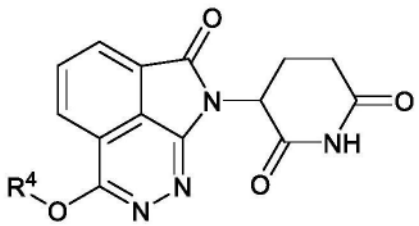


[0260]

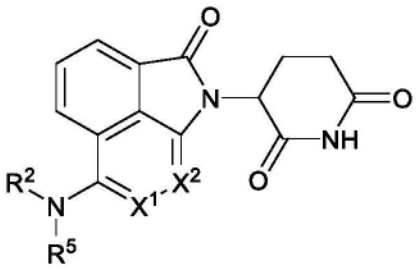
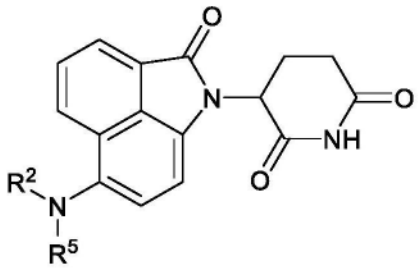
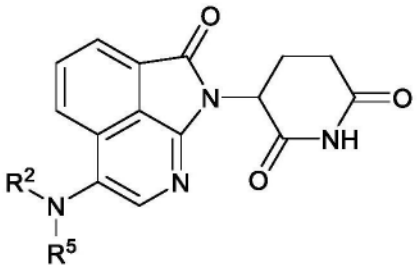
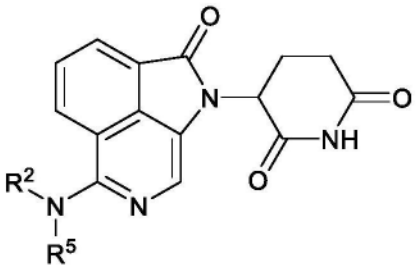
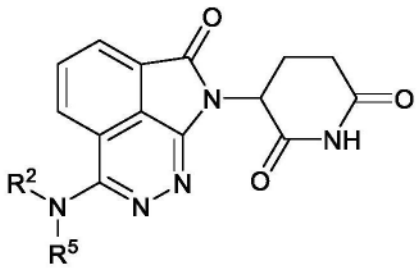
[0261] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

[0262]      和 。

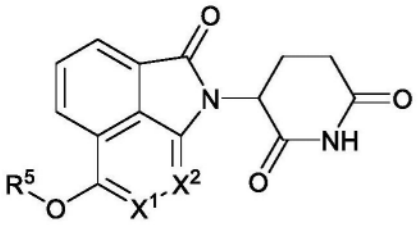
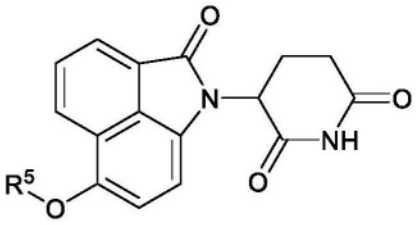
[0263] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

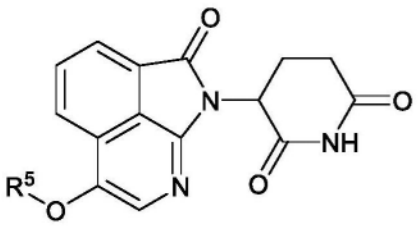
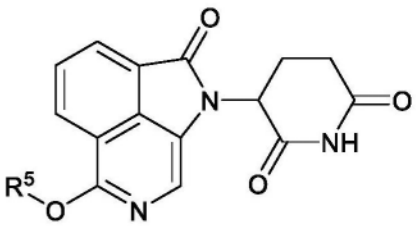
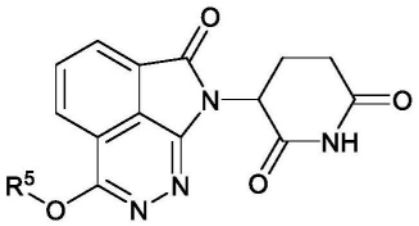
[0264]      和 。

[0265] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

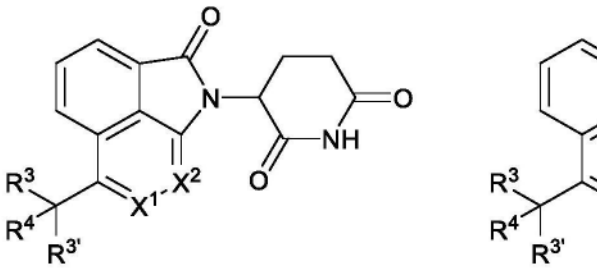
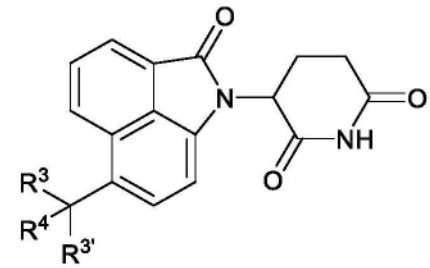
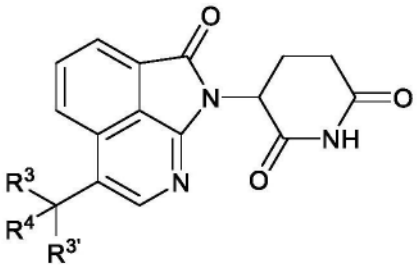
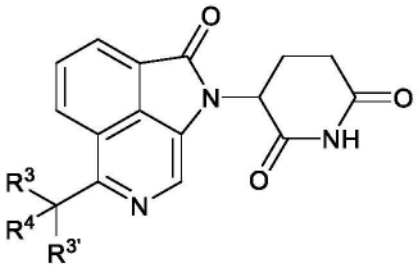
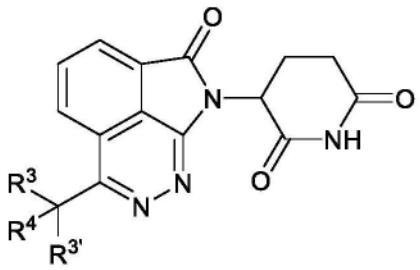
[0266]      和 。

[0267] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

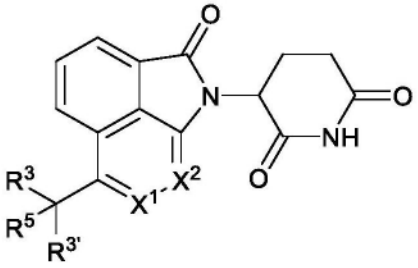
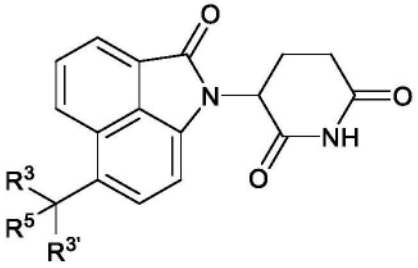
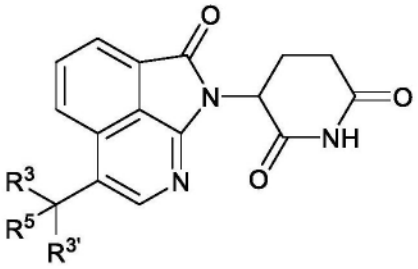
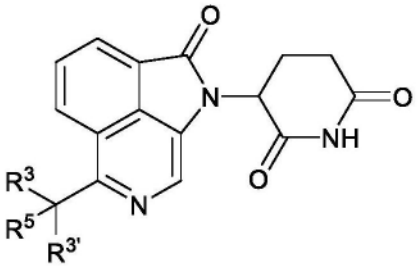
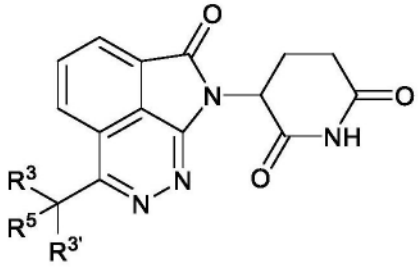
 

[0268]    和 。

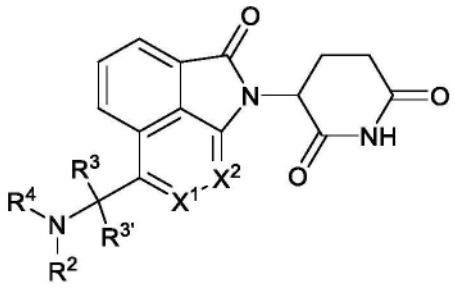
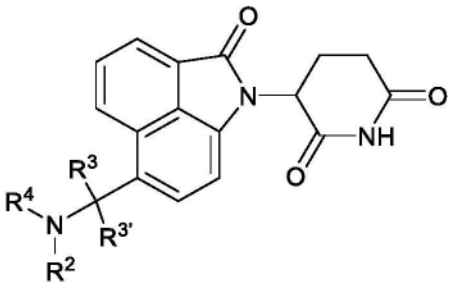
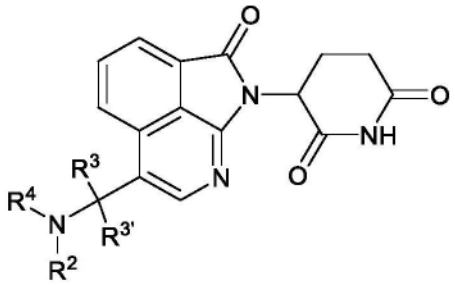
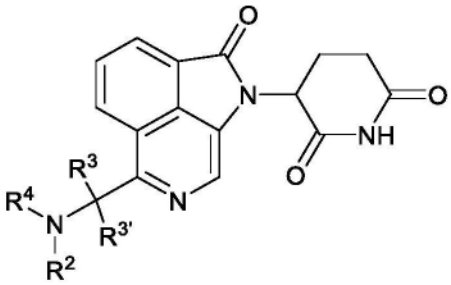
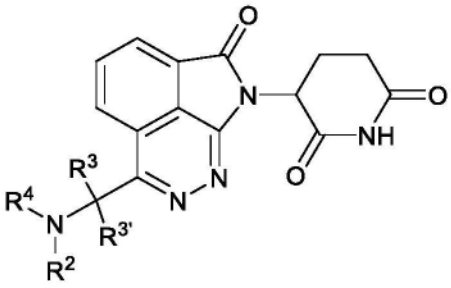
[0269] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

[0270]      和 。

[0271] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

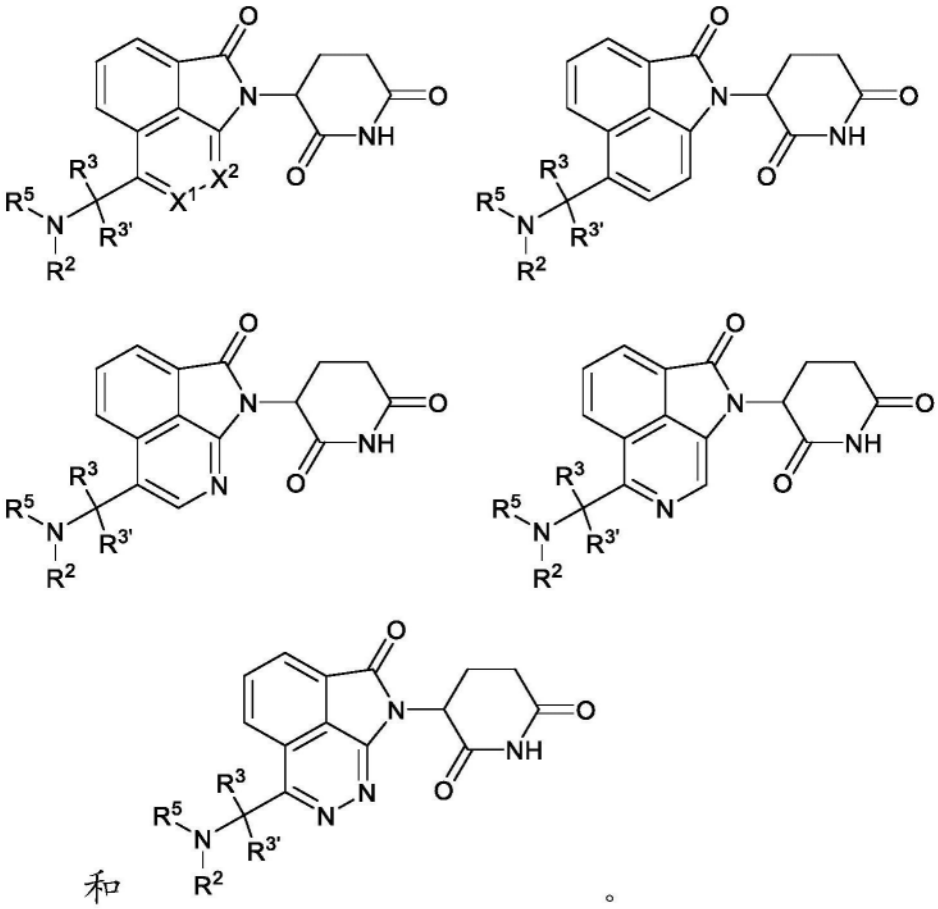
[0272]      和 。

[0273] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

[0274]     

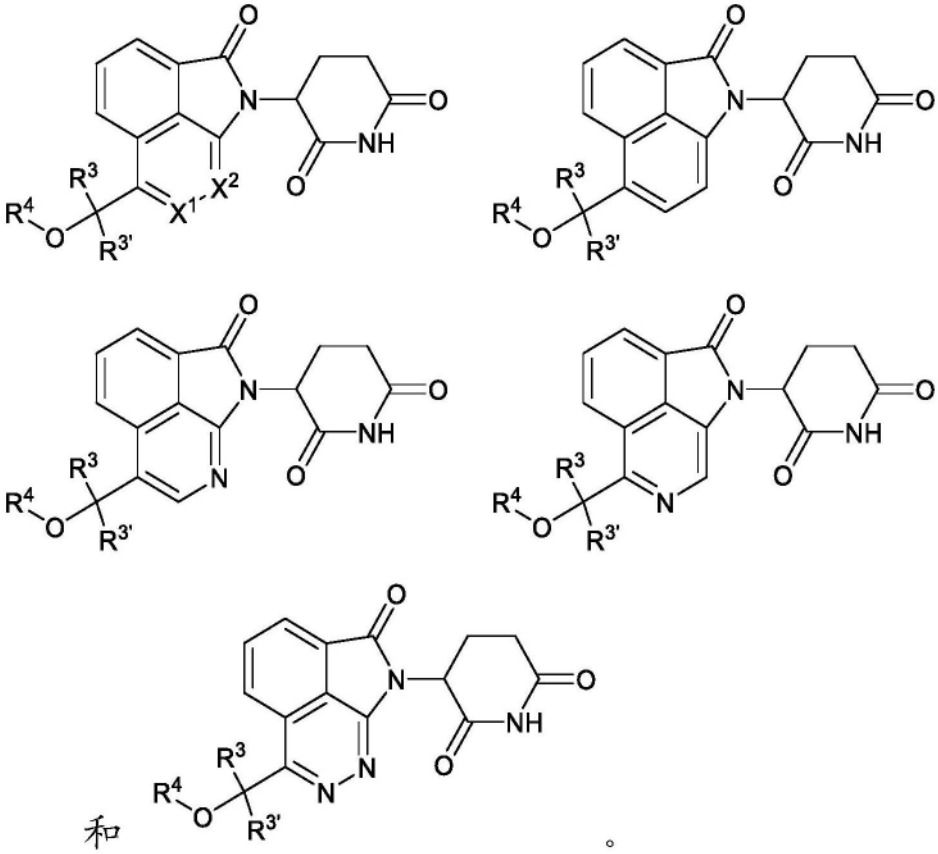
和 。

[0275] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

[0276] 

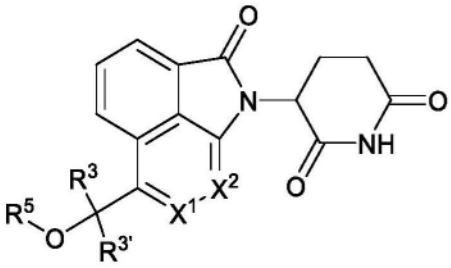
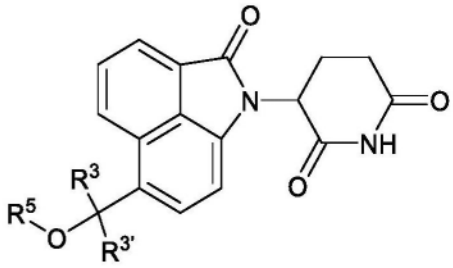
和 。

[0277] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

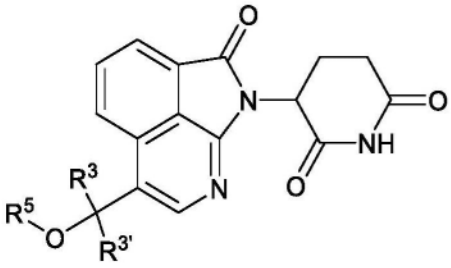
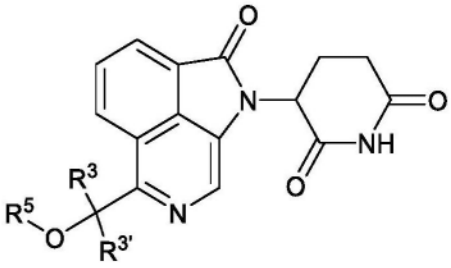
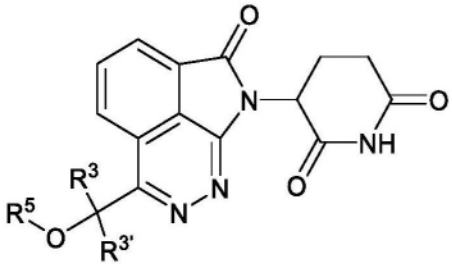
[0278] 

和 。

[0279] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

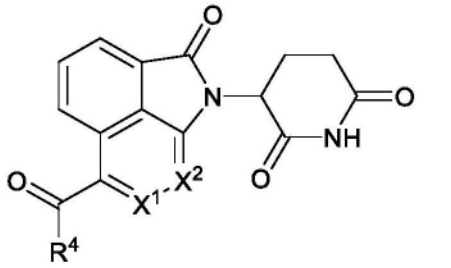
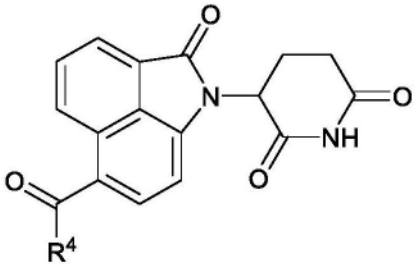



[0280]

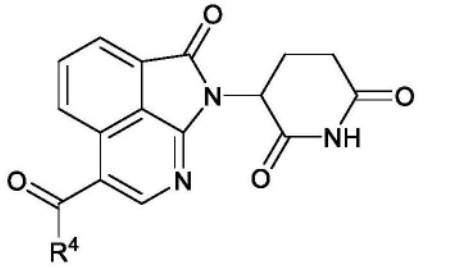
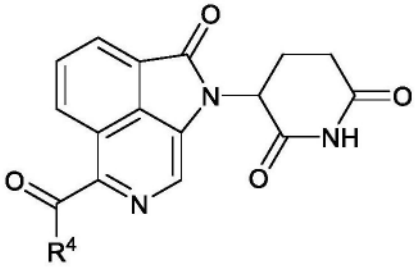
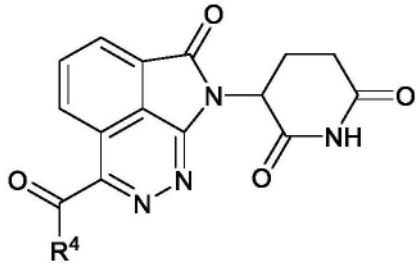




和 。

[0281] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

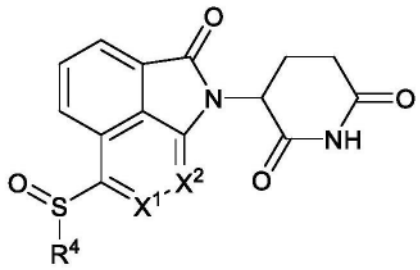
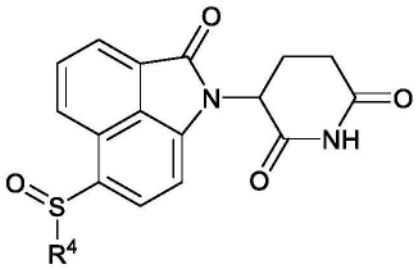



[0282]

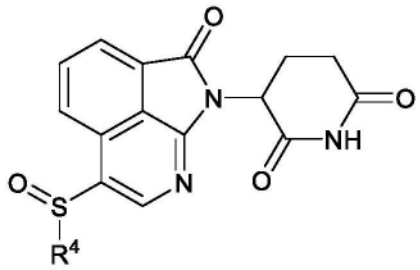
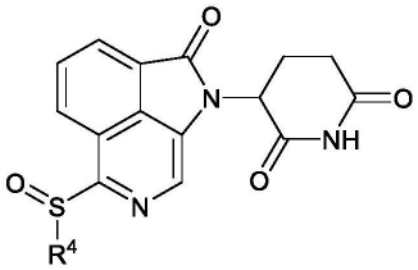
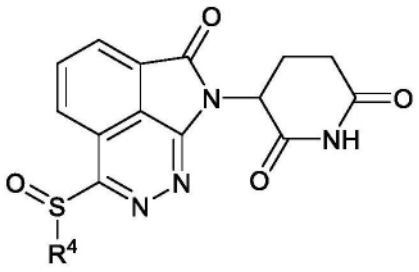




和 。

[0283] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

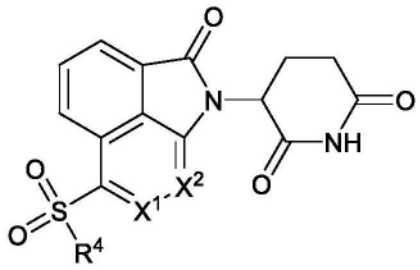
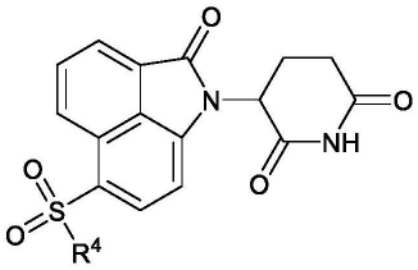



[0284]

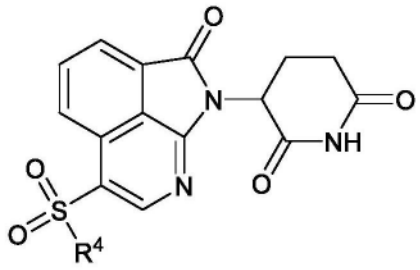
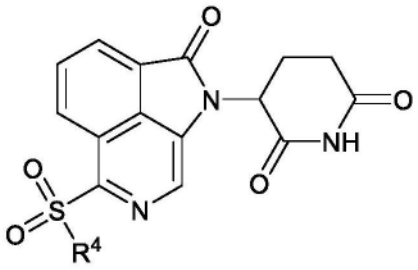
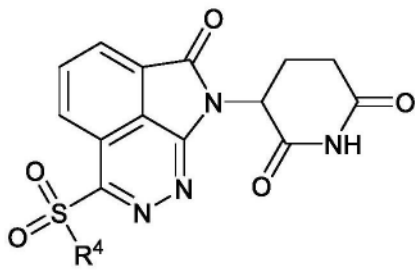




和 。

[0285] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

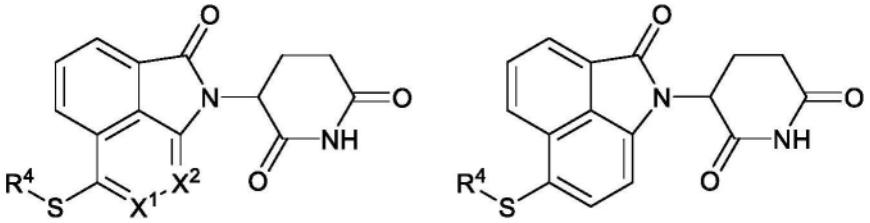



[0286]

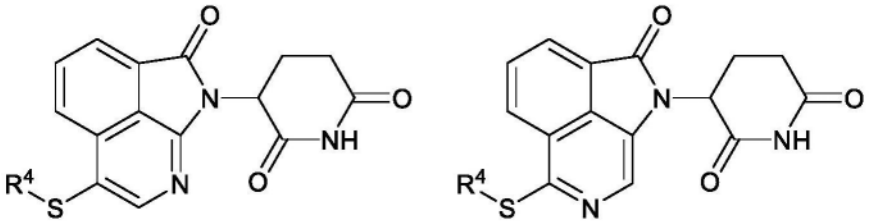




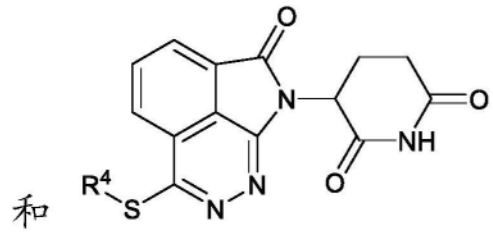
和 。

[0287] 在一个实施方案中,式I化合物选自:



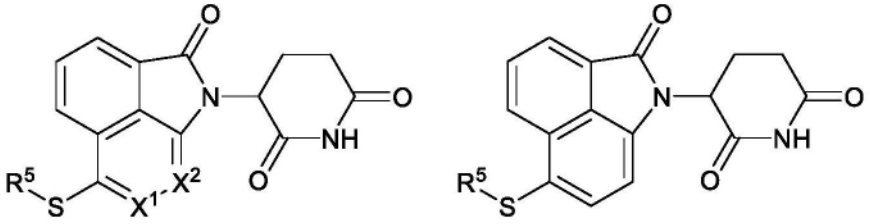
[0288]



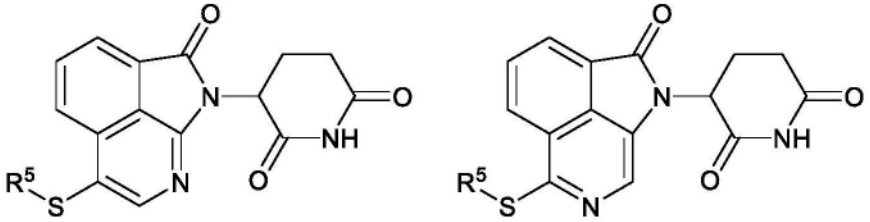


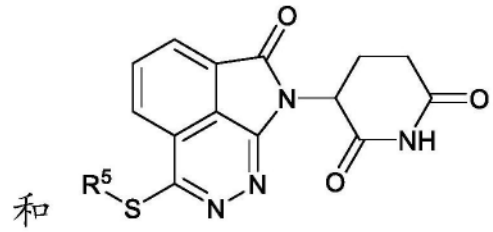
和。

[0289] 在一个实施方案中,式I化合物选自:



[0290]





和。

[0291] R^1的非限制性实施方案

[0292] 在式I的一个实施方案中,R^1选自-NH(被R^6取代的环烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-NH(被R^6取代的杂环)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-NH(被R^6取代的芳基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-NH(被R^6取代的杂芳基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-N(CH_3)(被R^6取代的环烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-N(CH_3)(被R^6取代的杂环)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-N(CH_3)(被R^6取代的芳基)。在式I的一个实施方案中,

R^1选自-N(CH_3)(被R^6取代的杂芳基)。

[0293] 在式I的一个实施方案中,R^1选自-O(被R^6取代的环烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-O(被R^6取代的杂环)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-O(被R^6取代的芳基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-O(被R^6取代的杂芳基)。

[0294] 在式I的一个实施方案中,R^1选自-S(被R^6取代的环烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-S(被R^6取代的杂环)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-S(被R^6取代的芳基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-S(被R^6取代的杂芳基)。

[0295] 在式I的一个实施方案中,R^1选自-NH-C(O)-(烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-NH-C(O)-(环烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-NH-C(O)-(杂环)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-NH-C(O)-(芳基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-NH-C(O)-(杂芳基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-N(CH_3)-C(O)-(烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-N(CH_3)-C(O)-(环烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-N(CH_3)-C(O)-(杂环)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-N(CH_3)-C(O)-(芳基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-N(CH_3)-C(O)-(杂芳基)。

[0296] 在式I的一个实施方案中,R^1选自-O-C(O)-(烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-O-C(O)-(环烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-O-C(O)-(杂环)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-O-C(O)-(芳基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-O-C(O)-(杂芳基)。

[0297] 在式I的一个实施方案中,R^1选自-S-C(O)-(烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-S-C(O)-(环烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-S-C(O)-(杂环)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-S-C(O)-(芳基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-S-C(O)-(杂芳基)。

[0298] 在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2(被R^6取代的环烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2(被R^6取代的杂环)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2(被R^6取代的芳基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2(被R^6取代的杂芳基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CF_2(被R^6取代的环烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CF_2(被R^6取代的杂环)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CF_2(被R^6取代的芳基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CF_2(被R^6取代的杂芳基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH(OH)(被R^6取代的环烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH(OH)(被R^6取代的杂环)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH(OH)(被R^6取代的芳基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH(OH)(被R^6取代的杂芳基)。

[0299] 在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-C(O)-(烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-C(O)-(环烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-C(O)-(杂环)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-C(O)-(芳基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-C(O)-(杂芳基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CF_2-C(O)-(烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CF_2-C(O)-(环烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CF_2-C(O)-(杂环)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CF_2-C(O)-(芳基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CF_2-C(O)-(杂芳基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH(OH)-C(O)-(烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH(OH)-C(O)-(环烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH(OH)-C(O)-(杂环)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH(OH)-C(O)-(芳基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH(OH)-C(O)-(杂芳基)。

[0300] 在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-NH(被R^6取代的环烷基)。在式I的一个实施

方案中,R^1选自-CH_2-NH(被R^6取代的杂环)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-NH(被R^6取代的芳基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-NH(被R^6取代的杂芳基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-N(CH_3)(被R^6取代的环烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-N(CH_3)(被R^6取代的杂环)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-N(CH_3)(被R^6取代的芳基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-N(CH_3)(被R^6取代的杂芳基)。

[0301] 在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-O(被R^6取代的环烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-O(被R^6取代的杂环)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-O(被R^6取代的芳基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-O(被R^6取代的杂芳基)。

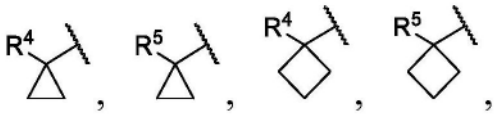
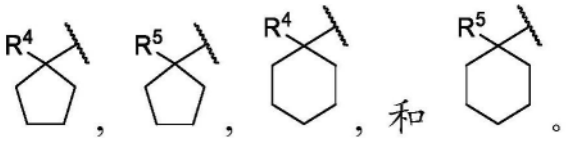
[0302] 在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-NH-C(O)-(烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-NH-C(O)-(环烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-NH-C(O)-(杂环)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-NH-C(O)-(芳基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-NH-C(O)-(杂芳基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-N(CH_3)-C(O)-(烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-N(CH_3)-C(O)-(环烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-N(CH_3)-C(O)-(杂环)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-N(CH_3)-C(O)-(芳基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-N(CH_3)-C(O)-(杂芳基)。

[0303] 在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-O-C(O)-(烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-O-C(O)-(环烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-O-C(O)-(杂环)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-O-C(O)-(芳基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-CH_2-O-C(O)-(杂芳基)。

[0304] 在式I的一个实施方案中,R^1选自-C(O)-(被R^6取代的环烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-C(O)-(被R^6取代的杂环)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-C(O)-(被R^6取代的芳基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-C(O)-(被R^6取代的杂芳基)。

[0305] 在式I的一个实施方案中,R^1选自-S(O)-(被R^6取代的环烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-S(O)-(被R^6取代的杂环)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-S(O)-(被R^6取代的芳基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-S(O)-(被R^6取代的杂芳基)。

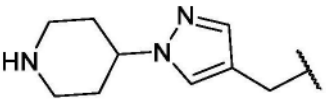
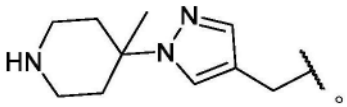
[0306] 在式I的一个实施方案中,R^1选自-$S(O)_2$-(被R^6取代的环烷基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-$S(O)_2$-(被R^6取代的杂环)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-$S(O)_2$-(被R^6取代的芳基)。在式I的一个实施方案中,R^1选自-$S(O)_2$-(被R^6取代的杂芳基)。

[0307] 在式I的一个实施方案中,R^1选自:  ,  ,和。

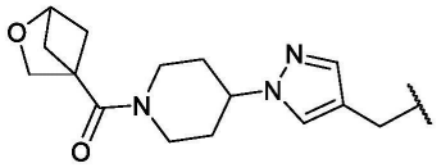
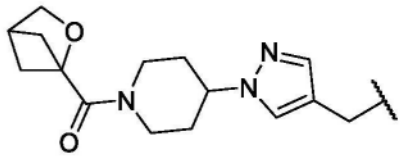
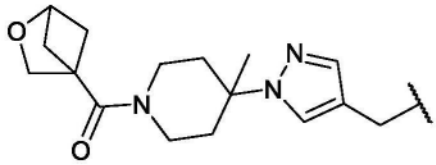
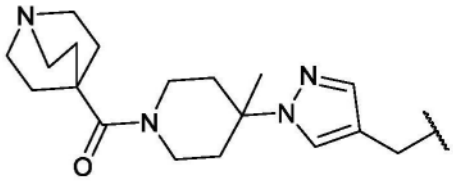
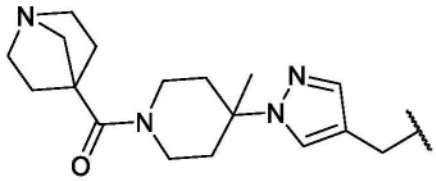
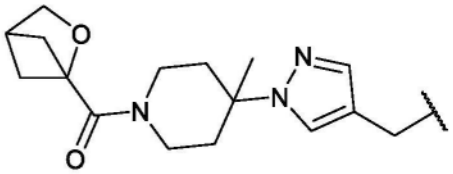
[0308] 在某些实施方案中,R^1选自卤素、氢、氨基或氰基。

[0309] 在一个实施方案中,R^1是溴。

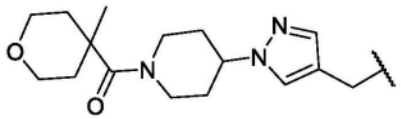
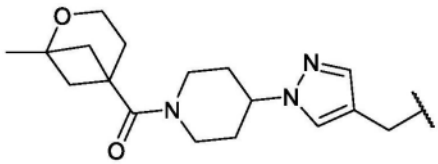
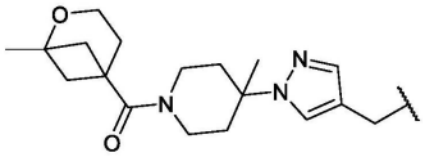
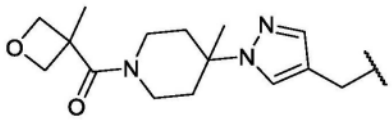
[0310] 在某些实施方案中,R^1是-(CH_2)-R^4,其中R^4是任选被R^6取代的杂芳基并且R^6是任选被1或2个选自R^9的基团取代的杂环。在另一个实施方案中,R^9选自氢和烷基。该实施方案的

非限制性实例包括：  和  。

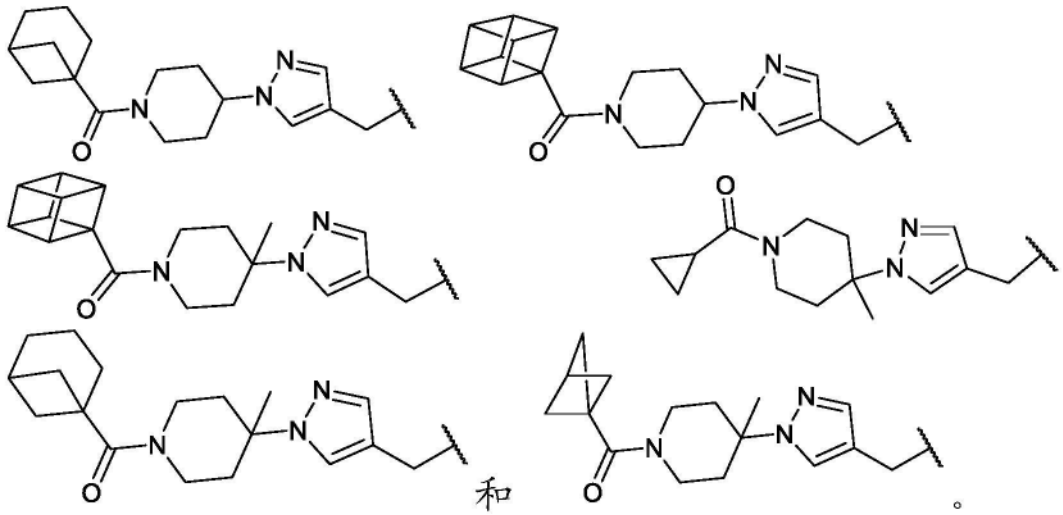
[0311] 在某些实施方案中，R^1是-(CH_2)-R^4，其中R^4是任选被R^6取代的杂芳基并且R^6是任选被1或2个选自R^9的基团取代的杂环。在另一个实施方案中，R^9选自烷基和-C(O)R^{10}，其中R^{10}是杂环。该实施方案的非限制性实例包括：

[0312]      和  。

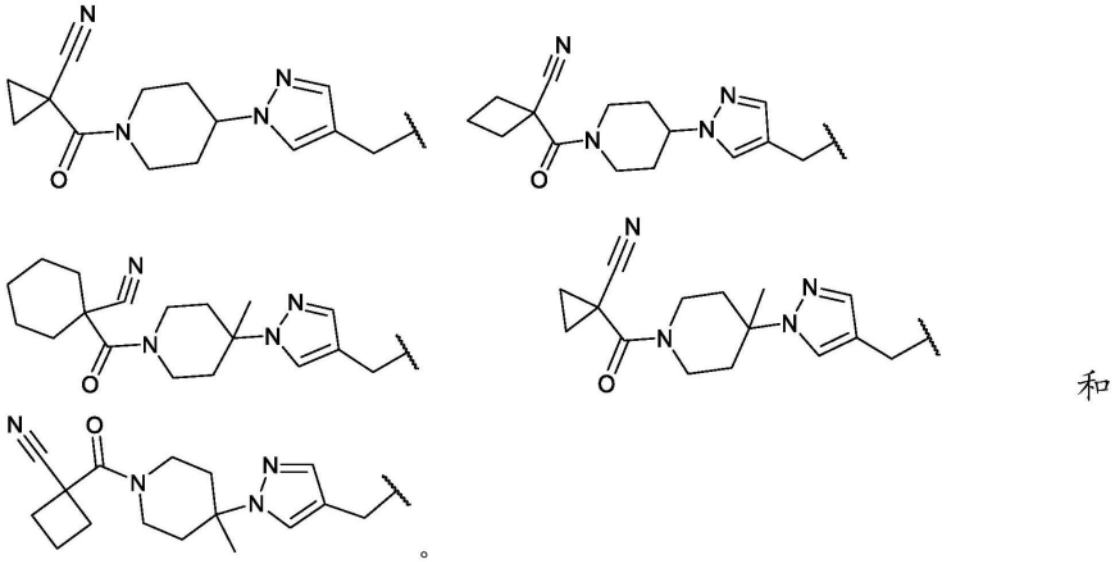
[0313] 在某些实施方案中，R^1是-(CH_2)-R^4，其中R^4是任选被R^6取代的杂芳基并且R^6是任选被1或2个选自R^9的基团取代的杂环。在另一个实施方案中，R^9选自烷基和-C(O)R^{10}，其中R^{10}是任选地被R^{11}取代的杂环并且R^{11}是烷基。该实施方案的非限制性实例包括：

[0314]    和  。

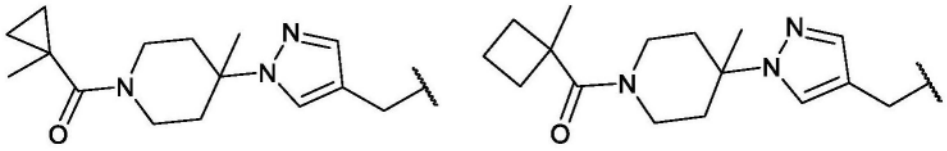
[0315] 在某些实施方案中，R^1是-(CH_2)-R^4，其中R^4是任选被R^6取代杂芳基并且R^6是任选被1或2个选自R^9的基团取代的杂环。在另一个实施方案中，R^9选自烷基和-C(O)R^{10}，其中R^{10}是环烷基。该实施方案的非限制性实例包括：

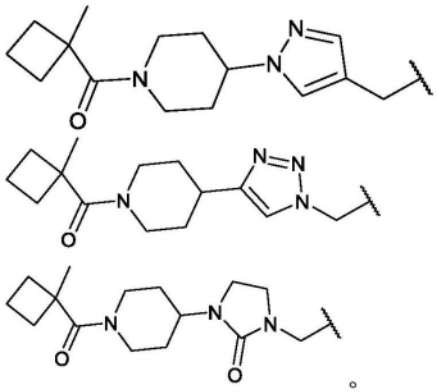
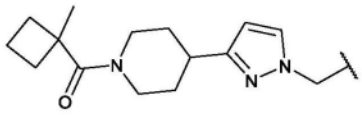
[0316] 
和
。

[0317] 在某些实施方案中,R^1是-(CH_2)-R^4,其中R^4是任选被R^6取代的杂芳基并且R^6是任选被1或2个选自R^9的基团取代的杂环。在另一个实施方案中,R9选自烷基和-C(O)R^{10},其中R^{10}是任选地被R^{11}取代的环烷基并且R^{11}是氰基。该实施方案的非限制性实例包括:

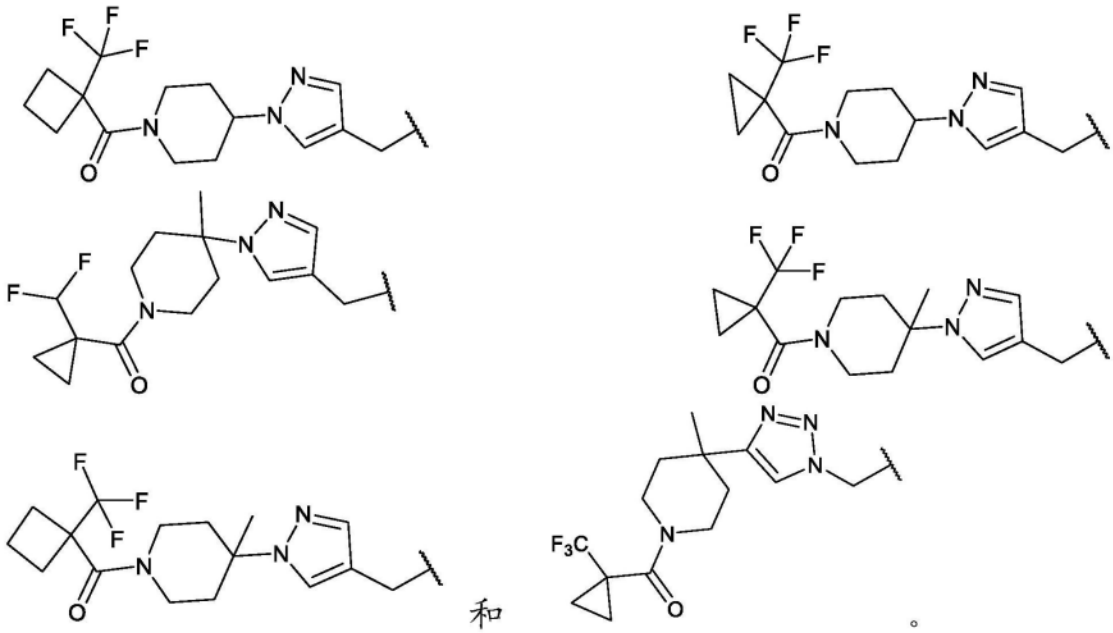
[0318] 
和
。

[0319] 在某些实施方案中,R^1是-(CH_2)-R^4,其中R^4是任选被R^6取代的杂芳基并且R^6是任选被1或2个选自R^9的基团取代的杂环。在另一个实施方案中,R^9选自烷基和-C(O)R^{10},其中R^{10}是任选地被R^{11}取代的环烷基并且R^{11}是烷基。该实施方案的非限制性实例包括:

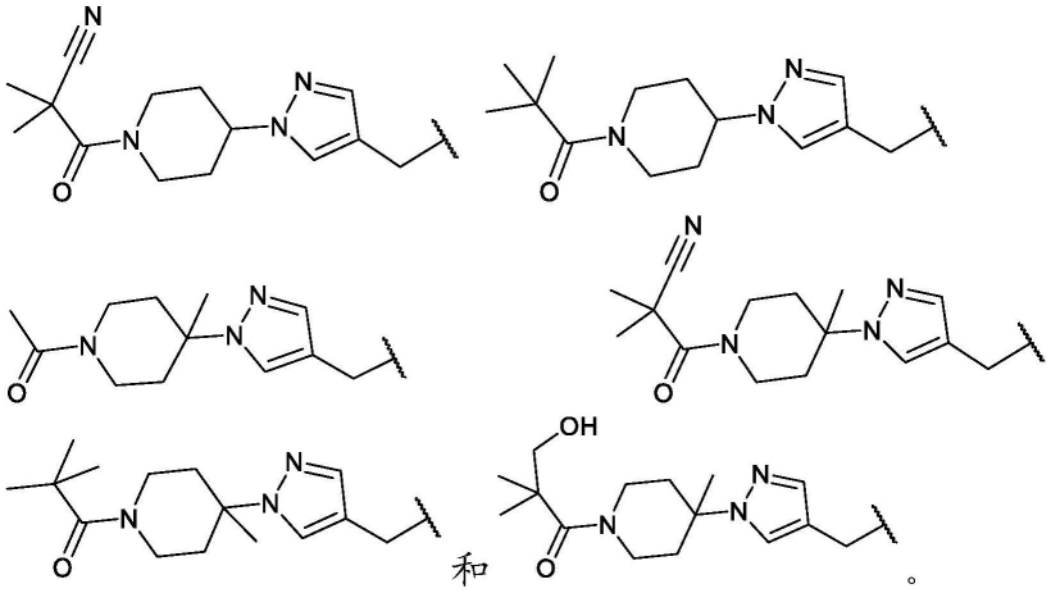
[0320] 

[0321]   和

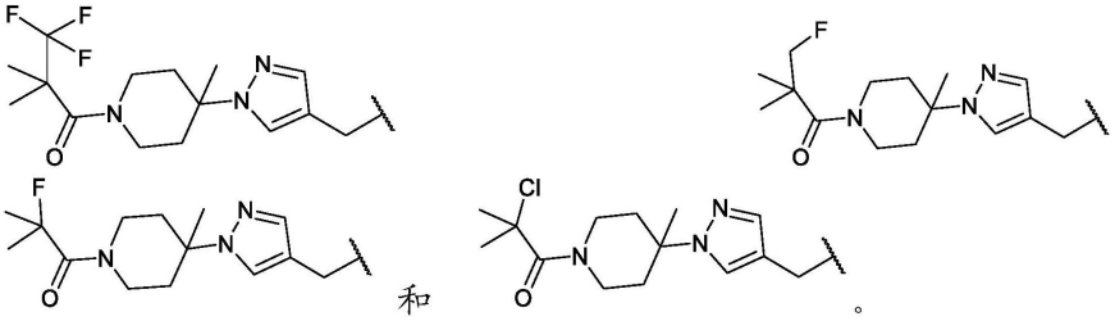
[0322] 在某些实施方案中,R^1是-(CH_2)-R^4,其中R^4是任选被R^6取代的杂芳基并且R^6是任选被1或2个选自R^9的基团取代的杂环。在另一个实施方案中,R^9选自烷基和-C(O)R^{10},其中R^{10}是任选地被R^{11}取代的环烷基并且R^{11}是卤代烷基。该实施方案的非限制性实例包括:

[0323] 

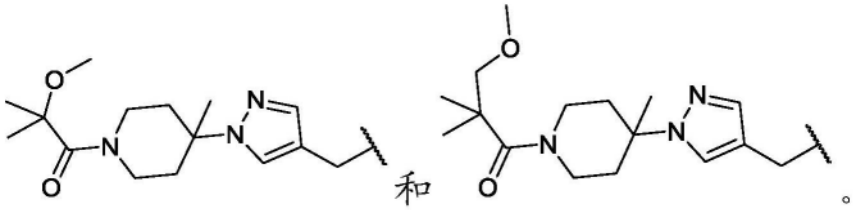
[0324] 在某些实施方案中,R^1是-(CH2)-R^4,其中R^4是任选被R^6取代的杂芳基并且R^6是任选被1或2个选自R^9的基团取代的杂环。在另一个实施方案中,R^9选自烷基和-C(O)R^{10},其中R^{10}是任选地被R^{11}取代的烷基并且R^{11}选自氢、羟基和氰基。该实施方案的非限制性实例包括:

[0325] 

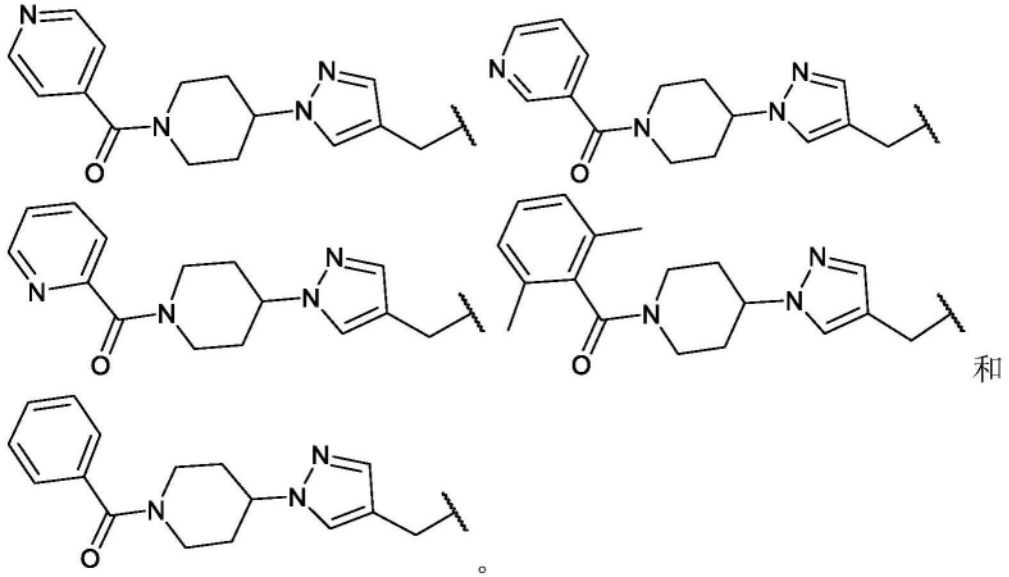
[0326] 在某些实施方案中,R^1是-(CH_2)-R^4,其中R^4是任选被R^6取代的杂芳基并且R^6是任选被1或2个选自R^9的基团取代的杂环。在另一个实施方案中,R^9选自烷基和-C(O)R^{10},其中R^{10}是卤代烷基。该实施方案的非限制性实例包括:

[0327] 

[0328] 在某些实施方案中,R^1是-(CH_2)-R^4,其中R^4是任选被R^6取代的杂芳基并且R^6是任选被1或2个选自R^9的基团取代的杂环。在另一个实施方案中,R^9选自烷基和-C(O)R^{10},其中R^{10}是任选地被R^{11}取代的烷基并且R^{11}是OR^8。该实施方案的非限制性实例包括:

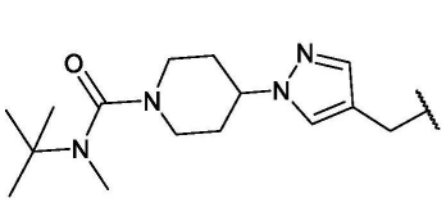
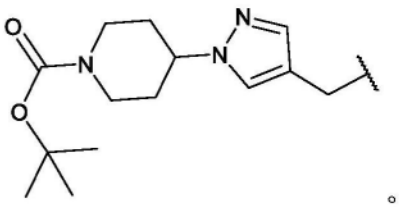
[0329] 

[0330] 在某些实施方案中,R^1是-(CH_2)-R^4,其中R^4是任选地被R^6取代的杂芳基并且R^6是任选地被R^9取代的杂环。在另一个实施方案中,R^9是-C(O)R^{10},其中R^{10}是杂芳基或任选被R^{11}取代的芳基,并且R^{11}选自氢和烷基。该实施方案的非限制性实例包括:

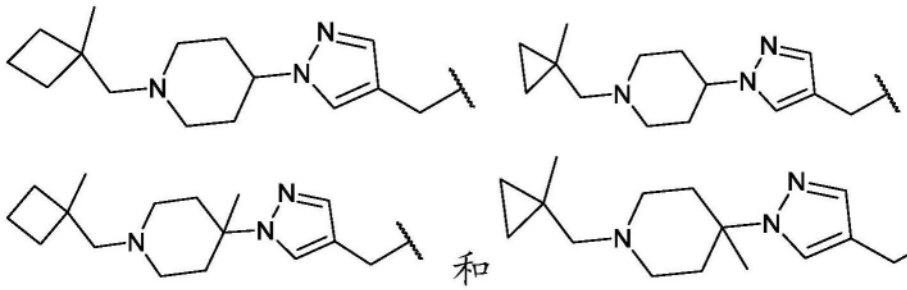
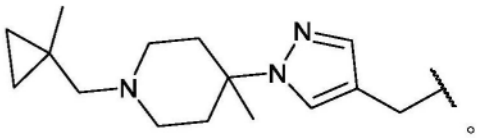
[0331] 
和

。

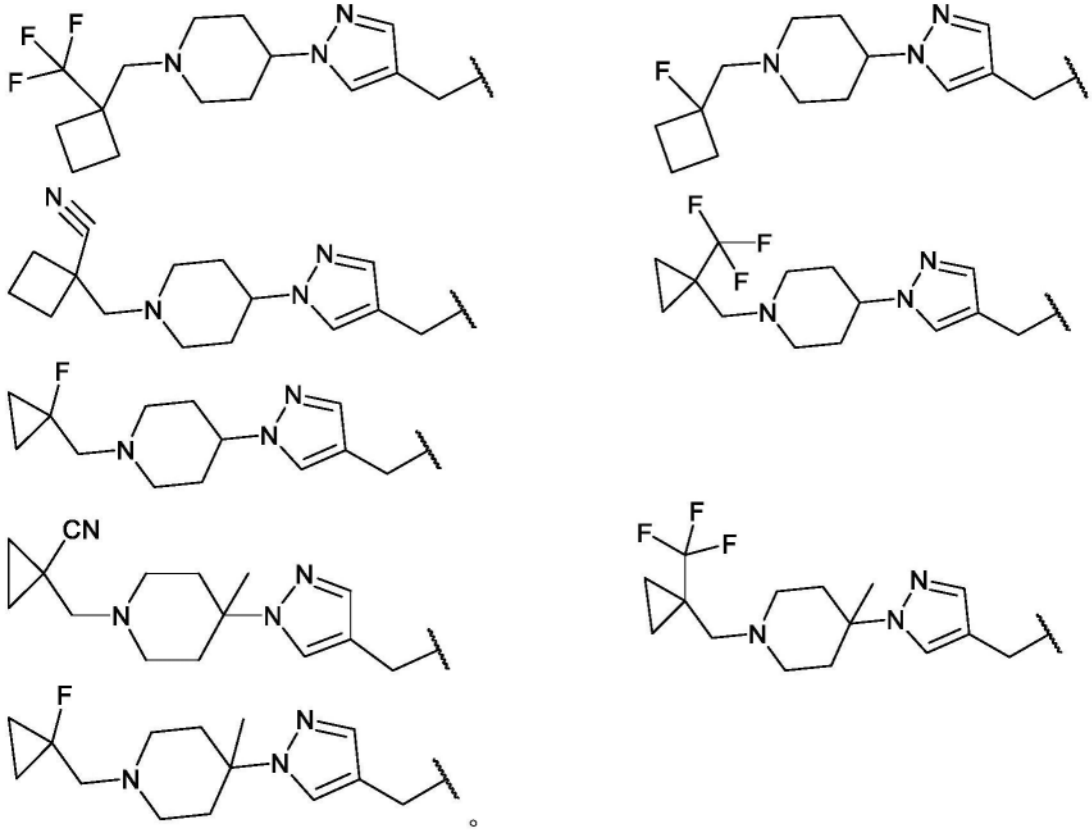
[0332] 在某些实施方案中,R^1是-(CH_2)-R^4,其中R^4是任选地被R^6取代的杂芳基并且R^6是任选地被R^9取代的杂环。在另一个实施方案中,R^9是-C(O)NR^2R^{10}或-C(O)OR^{10},其中R^{10}是烷基。该实施方案的非限制性实例包括:

[0333] 
和

。

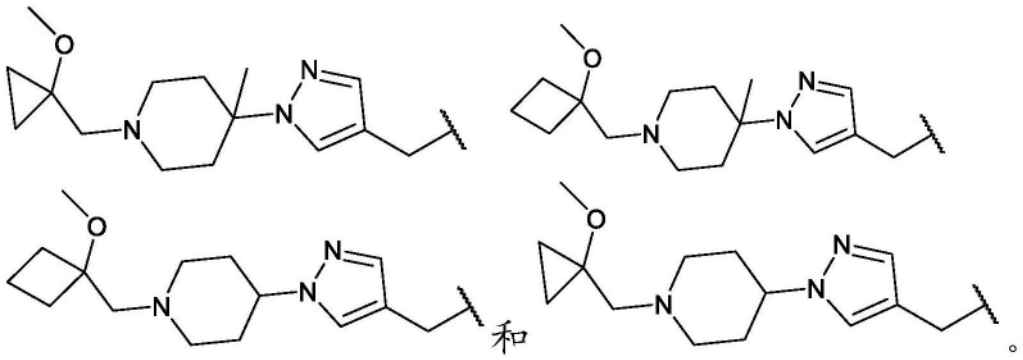
[0334] 在某些实施方案中,R^1是-(CH_2)-R^4,其中R^4是任选被R^6取代的杂芳基并且R^6是任选被1或2个选自R^9的基团取代的杂环。在另一个实施方案中,R^9选自烷基和-CH_2R^{10},其中R^{10}是任选地被R^{11}取代的环烷基并且R^{11}是烷基。该实施方案的非限制性实例包括:

[0335] 
和

。

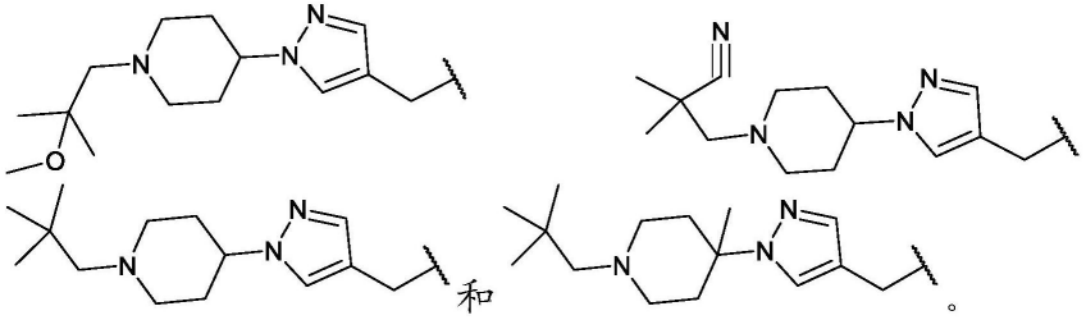
[0336] 在某些实施方案中,R^1是-(CH_2)-R^4,其中R^4是任选被R^6取代的杂芳基并且R^6是任选被1或2个选自R^9的基团取代的杂环。在另一个实施方案中,R^9选自烷基和-CH_2R^{10},其中R^{10}是任选地被R^{11}取代的环烷基并且R^{11}选自卤代烷基或氰基。该实施方案的非限制性实例包括:

[0337] 

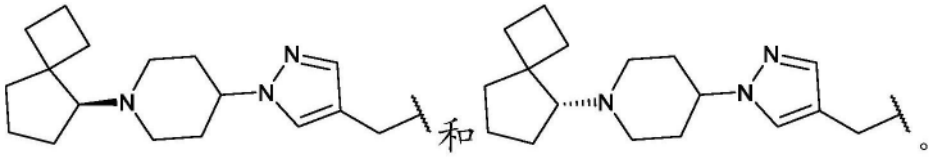
[0338] 在某些实施方案中，R^1是-(CH_2)-R^4，其中R^4是任选被R^6取代的杂芳基并且R^6是任选被1或2个选自R^9的基团取代的杂环。在另一个实施方案中，R^9选自烷基和-CH_2R^{10}，其中R^{10}是任选地被R^{11}取代的环烷基并且R^{11}是OR^8。该实施方案的非限制性实例包括：

[0339] 

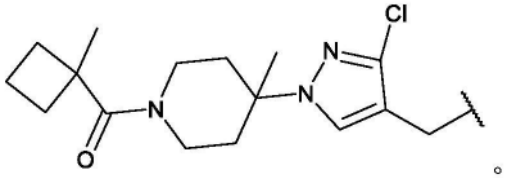
[0340] 在某些实施方案中，R^1是-(CH_2)-R^4，其中R^4是任选被R^6取代的杂芳基并且R^6是任选被1或2个选自R^9的基团取代的杂环。在另一个实施方案中，R^9选自烷基和-CH_2R^{10}，其中R^{10}是任选地被R^{11}取代的烷基并且R^{11}选自氢、氰基和OR^8。该实施方案的非限制性实例包括：

[0341] 

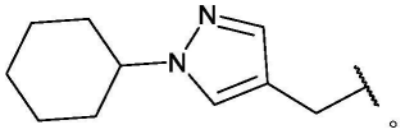
[0342] 在某些实施方案中，R^1是-(CH_2)-R^4，其中R^4是任选地被R^6取代的杂芳基并且R^6是任选地被R^9取代的杂环。在另一个实施方案中，R^9是R^{10}并且R^{10}是环烷基。该实施方案的非限制性实例包括：

[0343]  和 。

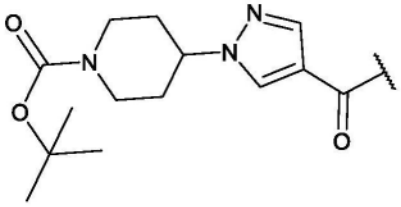
[0344] 在某些实施方案中，R^1是-(CH_2)-R^4，其中R^4是被R^7取代并被R^6取代的杂芳基，其中R^6是任选地被1或2个选自R^9的基团取代的杂环。在另一个实施方案中，R^9选自烷基和-C(O)R^{10}并且R^{10}是任选地被R^{11}取代的环烷基并且R^{11}是烷基。该实施方案的非限制性实例包括：

[0345]  。

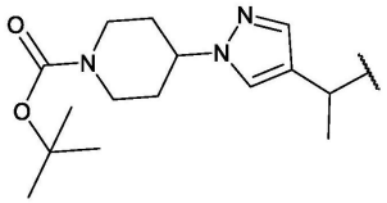
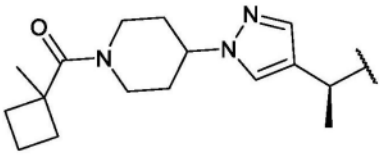
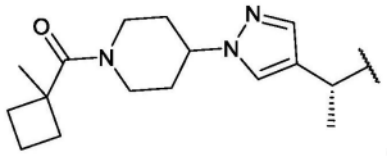
[0346] 在某些实施方案中，R^1是-(CH_2)-R^4，其中R^4是任选地被R^6取代的杂芳基并且R^6是环烷基。该实施方案的非限制性实例包括：

[0347]  。

[0348] 在某些实施方案中，R^1是-C(O)R^4，其中R^4是任选地被R^6取代的杂芳基并且R^6是杂环。在另一个实施方案中，R^6任选地被R^9取代并且R^9是-C(O)OR^{10}，其中R^{10}是烷基。该实施方案的非限制性实例包括：

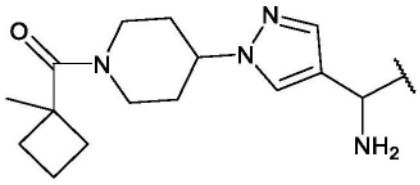
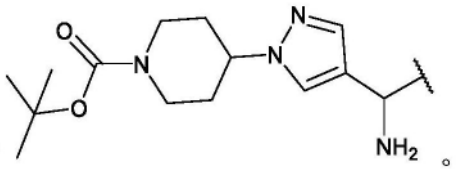
[0349]  。

[0350] 在某些实施方案中，R^1是-CH$(CH_3)$$R^4$，其中$R^4$是任选地被$R^6$取代的杂芳基并且$R^6$是杂环。在另一个实施方案中，$R^6$任选地被$R^9$取代并且$R^9$是-C(O)O$R^{10}$或-C(O)$R^{10}$，其中$R^{10}$是任选地被$R^{11}$取代的烷基或环烷基并且$R^{11}$选自烷基和氢。该实施方案的非限制性实例包括：

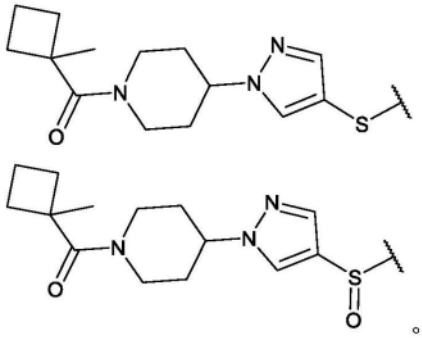
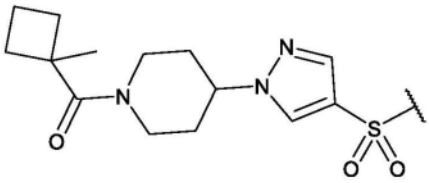
[0351]   和  。

[0352] 在某些实施方案中，R^1是-CH$(NH_2)$$R^4$，其中$R^4$是任选地被$R^6$取代的杂芳基并且$R^6$是

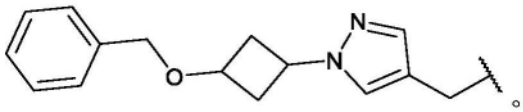
杂环。在另一个实施方案中，R^6任选地被R^9取代并且R^9是-C(O)OR^{10}或-C(O)R^{10}，其中R^{10}是任选地被R^{11}取代的烷基或环烷基并且R^{11}选自烷基和氢。该实施方案的非限制性实例包括：

[0353]  和  。

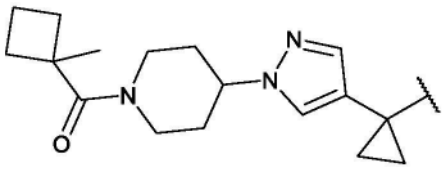
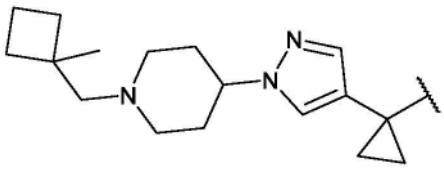
[0354] 在某些实施方案中，R^1是-SR^4、-S(O)R^4或-$S(O)_2R^4$，其中R^4是任选地被R^6取代的杂芳基并且R^6是任选地被R^9取代的杂环。在另一个实施方案中，R^9是-C(O)R^{10}，其中R^{10}是任选地被R^{11}取代的环烷基并且R^{11}是烷基。该实施方案的非限制性实例包括：

[0355]   和 。

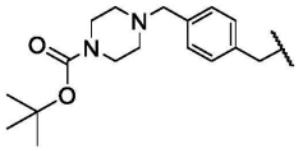
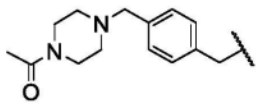
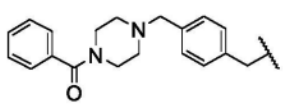
[0356] 在某些实施方案中，R^1是-(CH2)-R^4，其中R^4是任选地被R^6取代的杂芳基并且R^6是任选地被R^9取代的环烷基。在另一个实施方案中，R^9选自-OR^{10}，其中R^{10}是任选地被R^{11}取代的烷基并且R^{11}是芳基。该实施方案的非限制性实例包括：

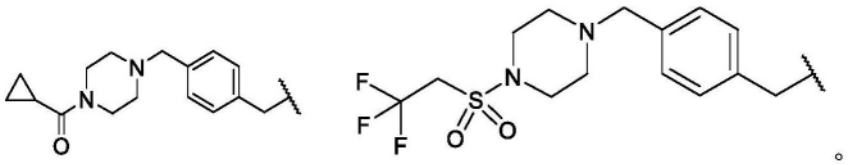
[0357]  。

[0358] 在某些实施方案中，R^1是-($CR^3R^{3'}$)-R^4，其中R^3和$R^{3'}$与它们所连接的碳结合以形成3元环烷基环并且R^4是任选被R^6取代的杂芳基，其中R^6是任选地被R^9取代的杂环。在另一个实施方案中，R^9是-C(O)R^{10}或-CH_2R^{10}，其中R^{10}是任选地被R^{11}取代的环烷基并且R^{11}是烷基。该实施方案的非限制性实例包括：

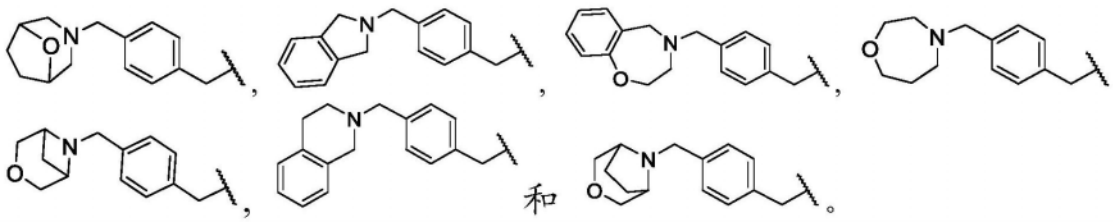
[0359]  和  。

[0360] 在某些实施方案中，R^1是-(CH_2)-R^4，其中R^4是被R^6取代的芳基并且R^6是任选被R^9取代的烷基。在另一个实施方案中，R^9为R^{10}且R^{10}为任选被R^{11}取代的杂环，其中R^{11}为-C(O)OR^8、-C(O)R^8或-SO_2R^8且R^8为烷基、环烷基、卤代烷基或芳基。该实施方案的非限制性实例包括：

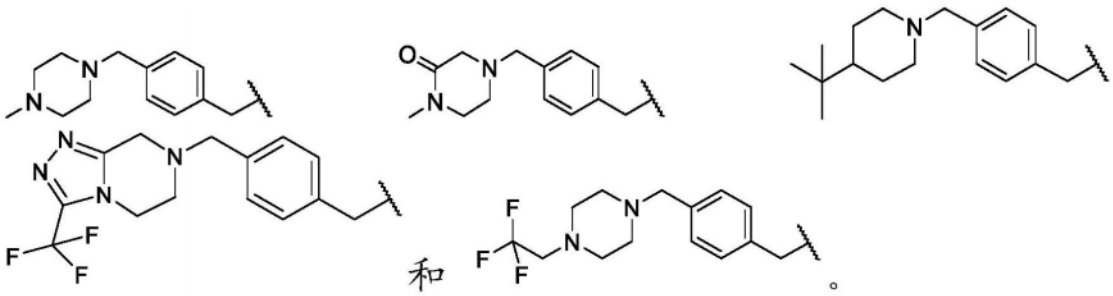
[0361]   

[0362] 

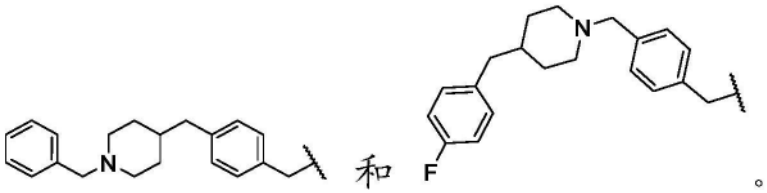
[0363] 在某些实施方案中,R^1是-(CH2)-R^4,其中R^4是被R^6取代的芳基并且R^6是任选被R^9取代的烷基。在另一个实施方案中,R^9是R^{10}并且R^{10}是杂环或杂芳基。该实施方案的非限制性实例包括:

[0364] 

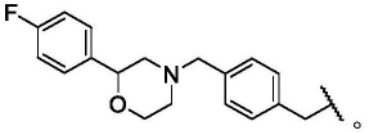
[0365] 在某些实施方案中,R^1是-(CH_2)-R^4,其中R^4是被R^6取代的芳基并且R^6是任选被R^9取代的烷基。在另一个实施方案中,R^9是R^{10}并且R^{10}是任选被R^{11}取代的杂环或杂芳基,其中R^{11}选自氢、烷基或卤代烷基。在一个实施方案中,同一碳上的两个R^{11}基团结合在一起形成氧代基团。该实施方案的非限制性实例包括:

[0366] 

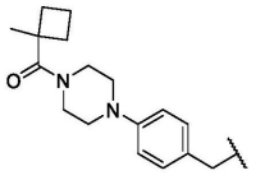
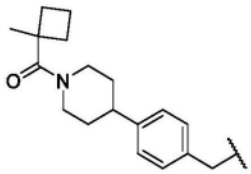
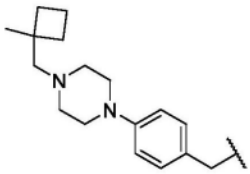
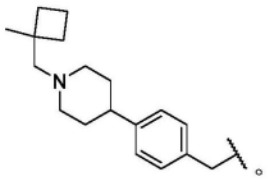
[0367] 在某些实施方案中,R^1是-CH_2-R^4,其中R^4是任选地被R^6取代的芳基并且R^6是任选地被R^9取代的烷基。在另一个实施方案中,R^9是R^{10},其中R^{10}是任选地被R^{11}取代的杂环并且R^{11}是任选地被卤素取代的-CH_2芳基。该实施方案的非限制性实例包括:

[0368] 

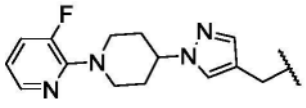
[0369] 在某些实施方案中,R^1是-CH_2-R^4,其中R^4是任选地被R^6取代的芳基并且R^6是任选地被R^9取代的烷基。在另一个实施方案中,R^9是R^{10},其中R^{10}是任选地被R^{11}取代的杂环并且R^{11}是任选地被卤素取代的芳基。该实施方案的非限制性实例包括:

[0370] 

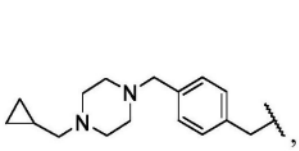
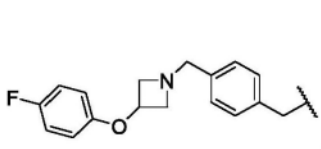
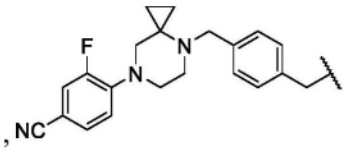
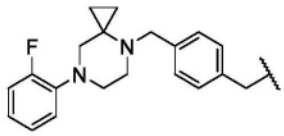
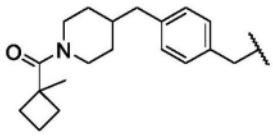
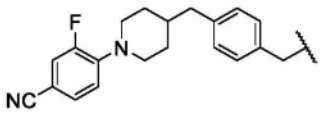
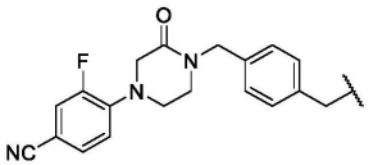
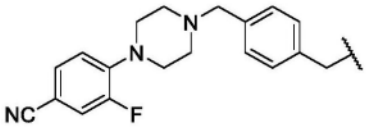
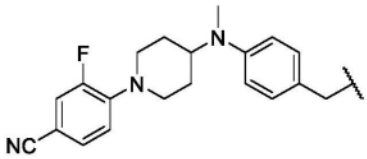
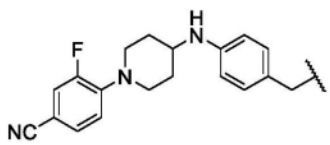
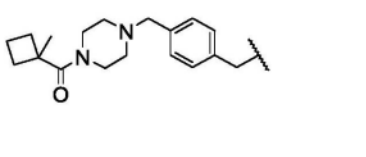
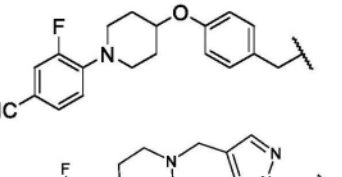
[0371] 在某些实施方案中,R^1是-CH_2-R^4,其中R^4是任选地被R^6取代的芳基并且R^6是任选地被R^9取代的杂环。在另一个实施方案中,R^9是-CH_2R^{10}或-C(O)R^{10},其中R^{10}是任选地被R^{11}取代的环烷基并且R^{11}是氢或烷基。该实施方案的非限制性实例包括:

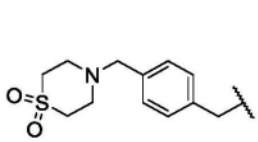
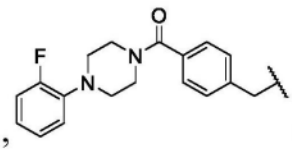
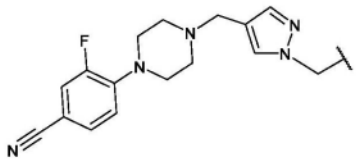
[0372]  ，  ，  和  。

[0373] 在某些实施方案中，R^1是-(CH_2)-R^4，其中R^4是任选地被R^6取代的杂芳基并且R^6是任选地被R^9取代的杂环。在另一个实施方案中，R^9选自R^{10}，其中R^{10}是任选地被选自卤素和氢的R^{11}基团取代的杂芳基。该实施方案的非限制性实例包括：

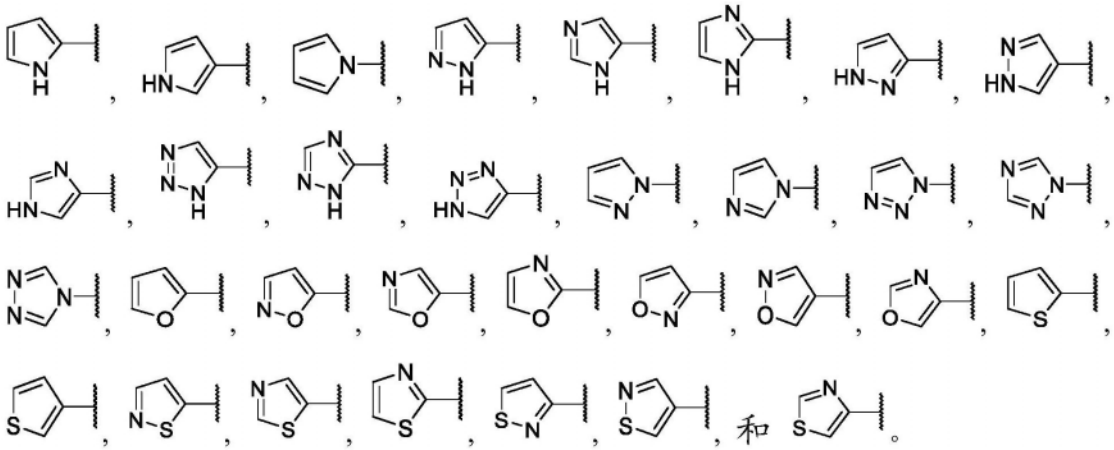
[0374]  。

[0375] 在某些实施方案中，R^1选自以下：

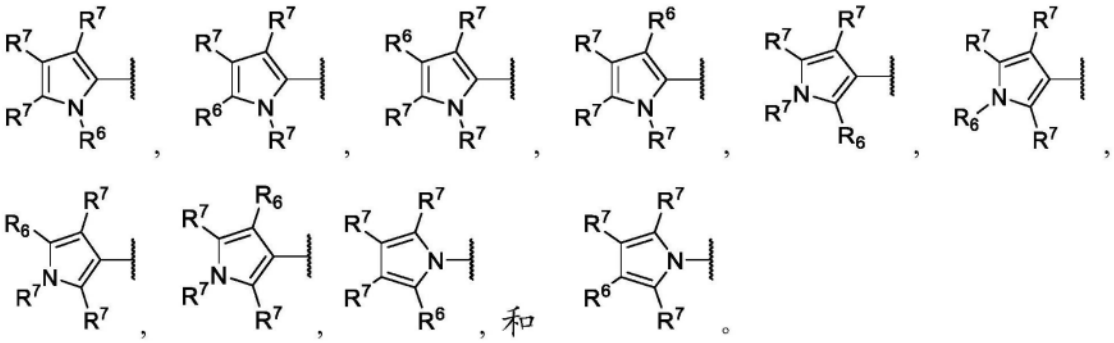
[0376]  ，  ，  ，  ，  ，  ，  ，  ，  ，  ，  ，  ，

[0377] ，，  ，  和  。

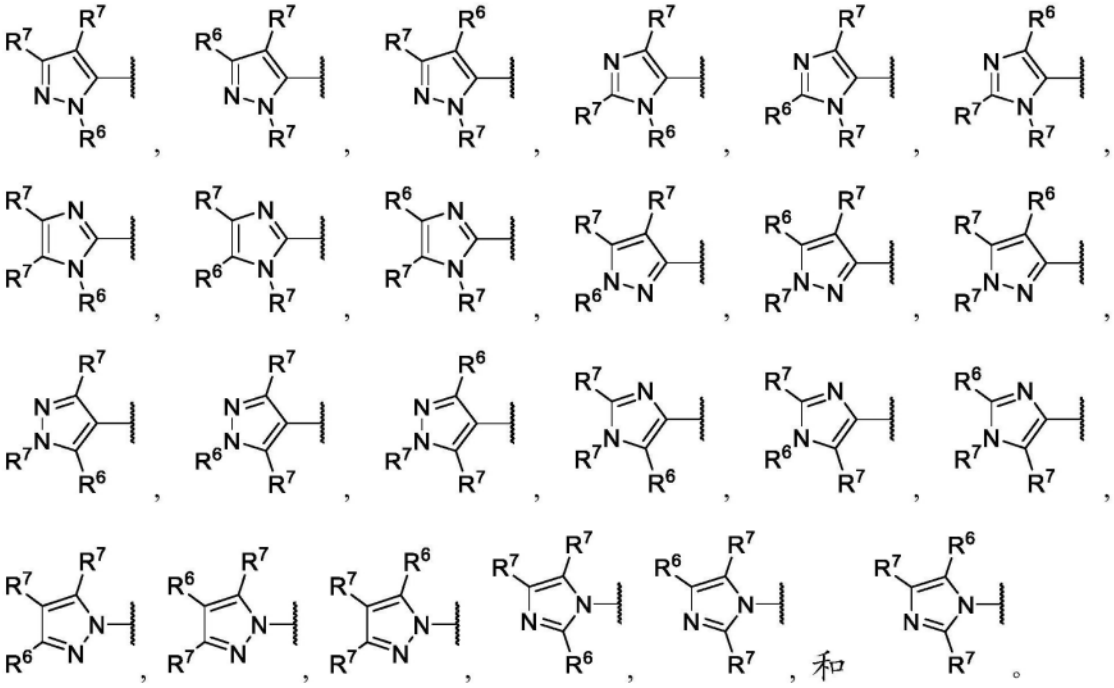
[0378] R^4的非限制性实施方案在式I的一个实施方案中，R^4选自：

[0379] 

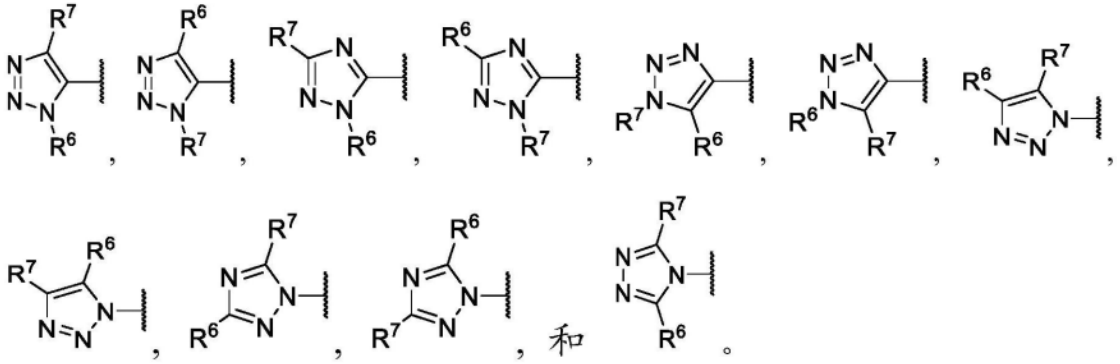
[0380] 在式I的一个实施方案中,R^4选自:

[0381] 

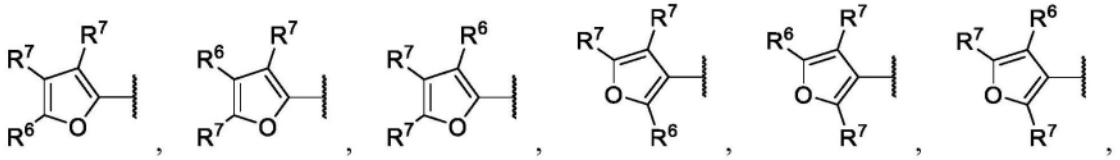
[0382] 在式I的一个实施方案中,R^4选自:

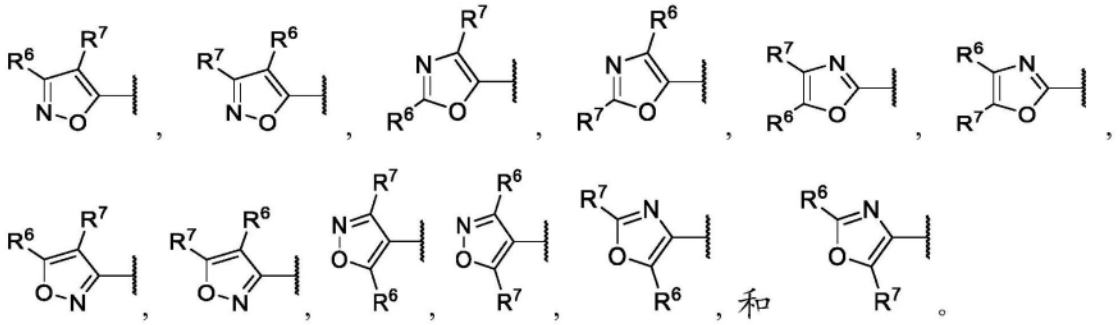
[0383] 

[0384] 在式I的一个实施方案中,R^4选自:

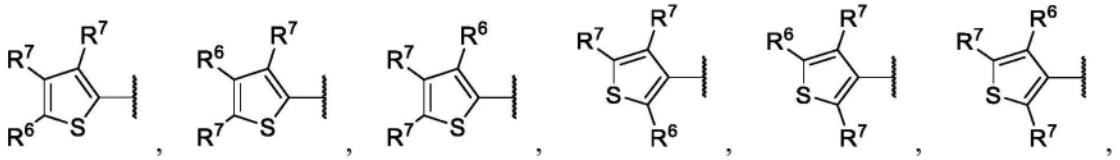
[0385] 

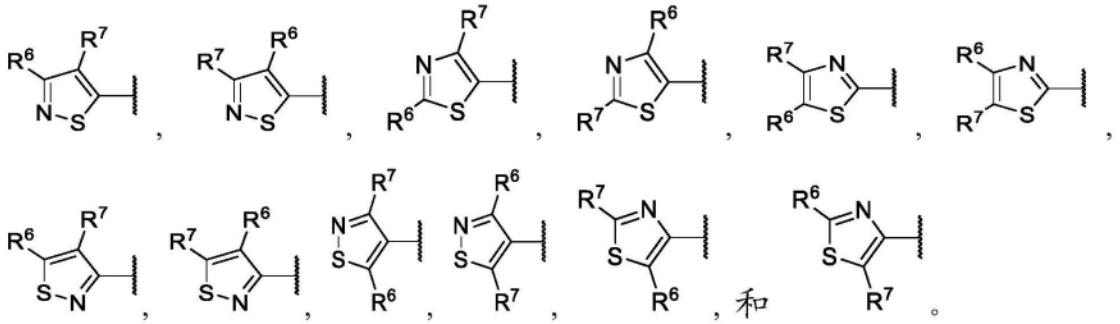
[0386] 在式I的一个实施方案中,R^4选自:



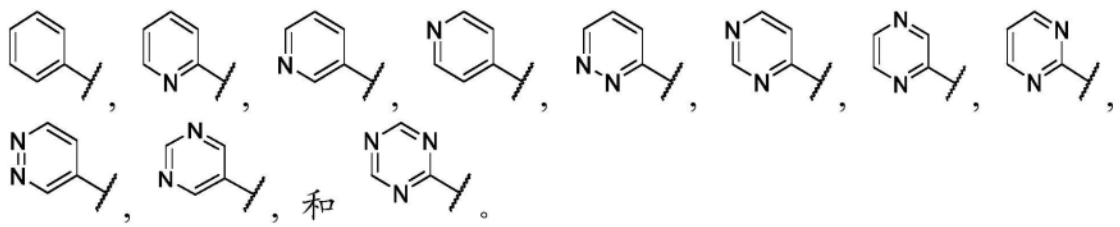
[0387] 

[0388] 在式I的一个实施方案中,R^4选自:

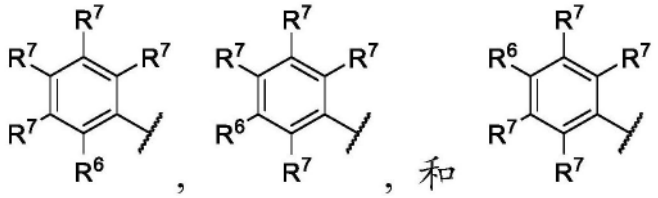


[0389] 

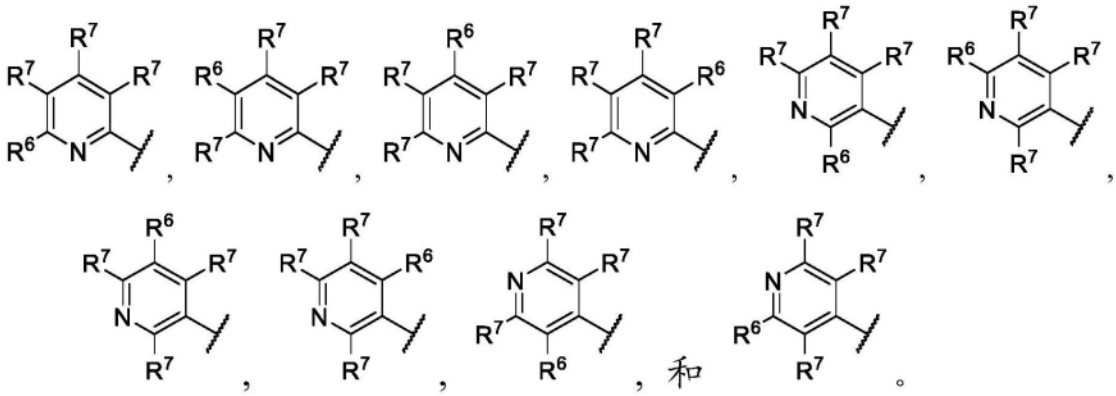
[0390] 在式I的一个实施方案中,R^4选自:

[0391] 

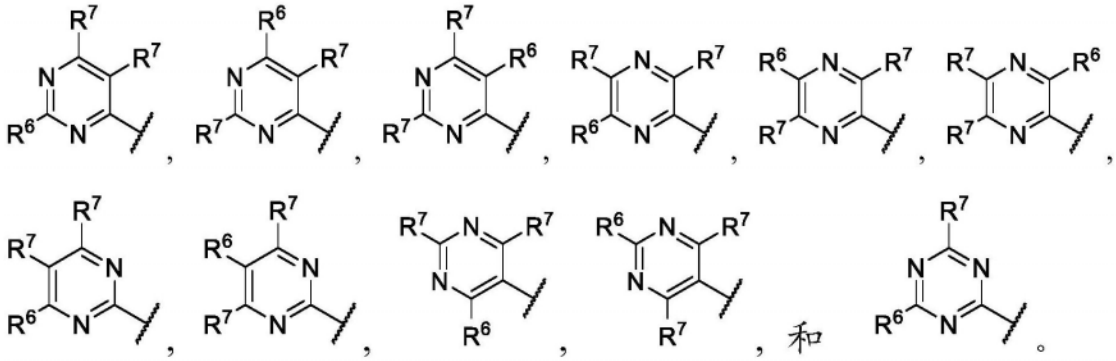
[0392] 在式I的一个实施方案中,R^4选自:



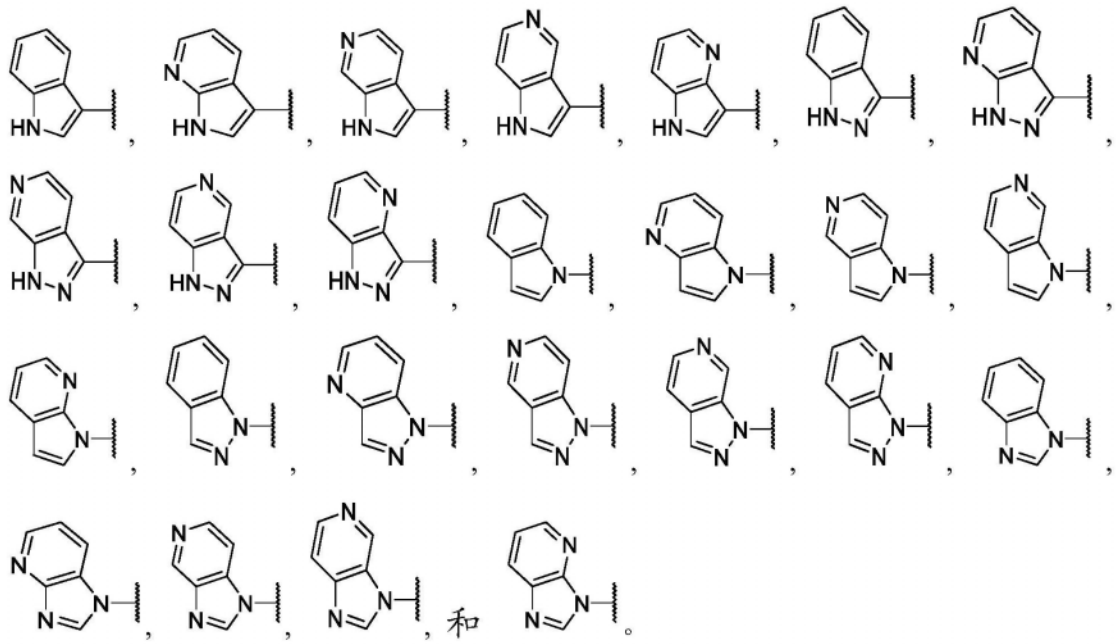
[0393] 在式I的一个实施方案中,R^4选自:

[0394] 

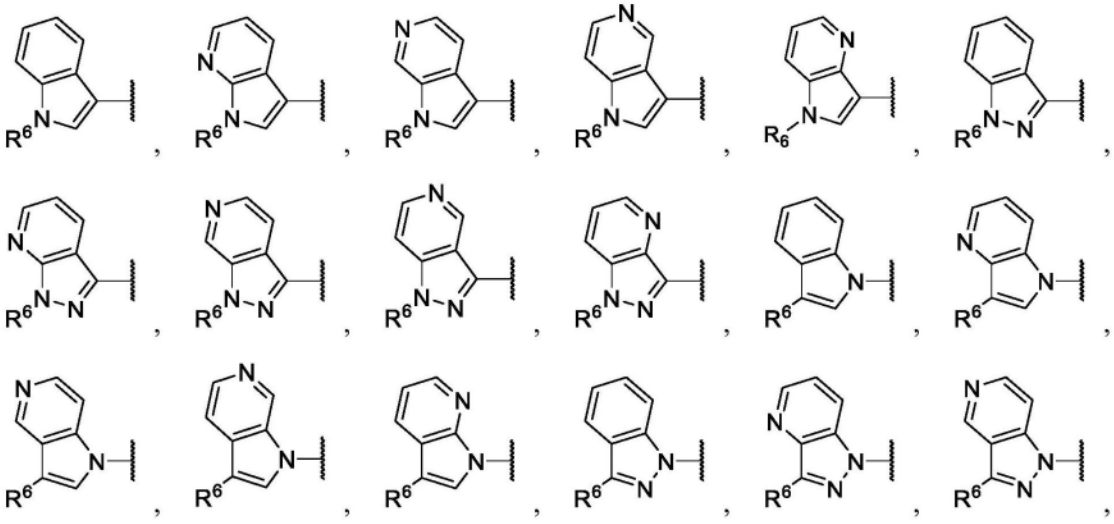
[0395] 在式I的一个实施方案中,R^4选自:

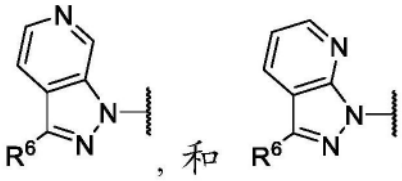
[0396] 

[0397] 在式I的一个实施方案中,R^4选自:

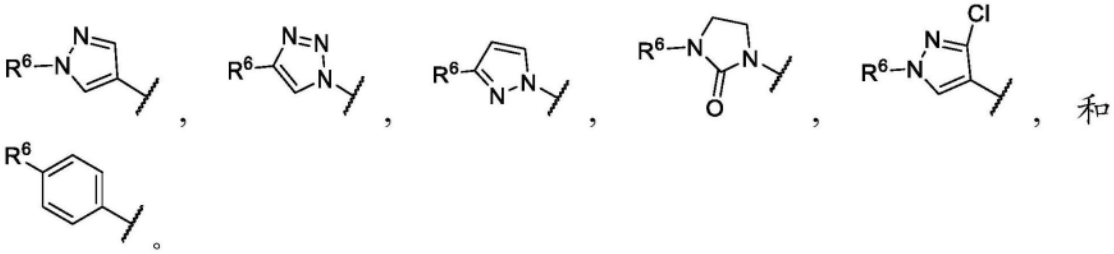
[0398] 

[0399] 在式I的一个实施方案中,R^4选自:

[0400] 

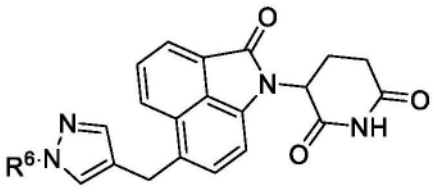
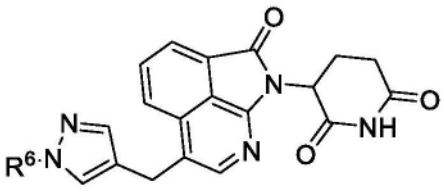
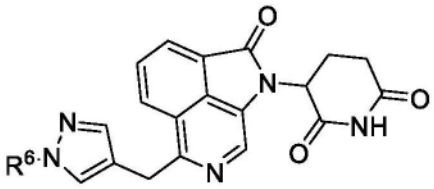
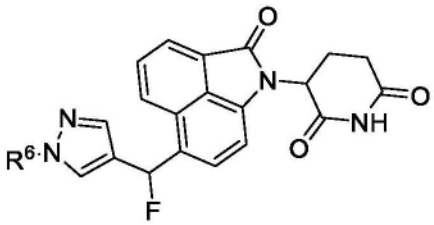
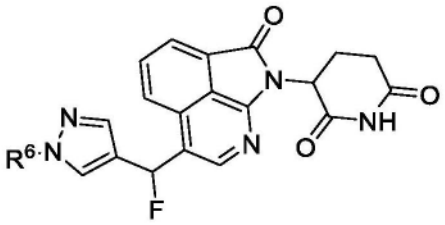
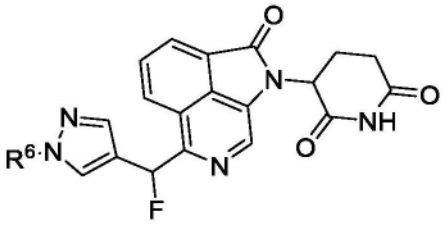
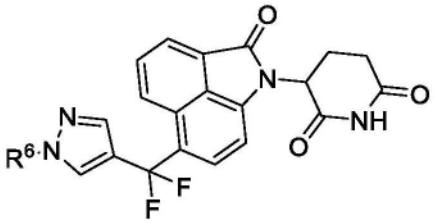
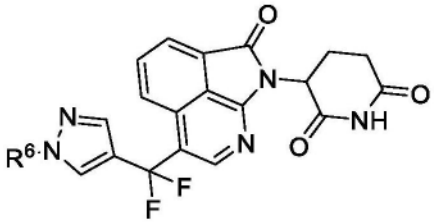
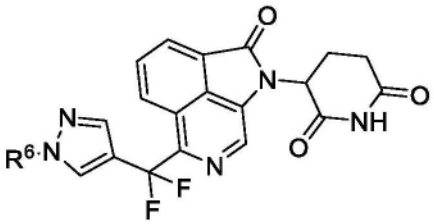
[0401] 

[0402] 在某些实施方案中,R^4选自:

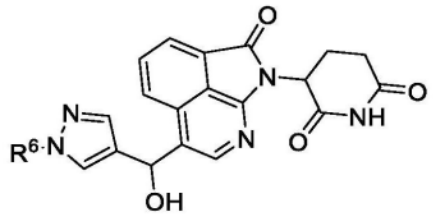
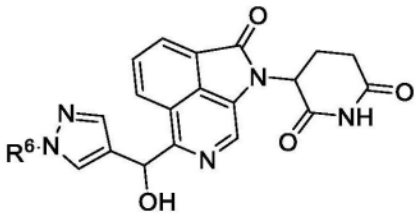
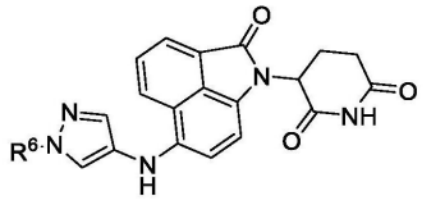
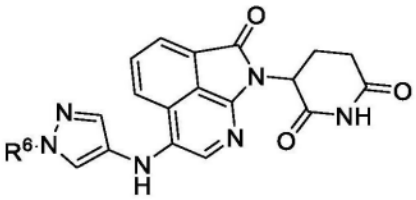
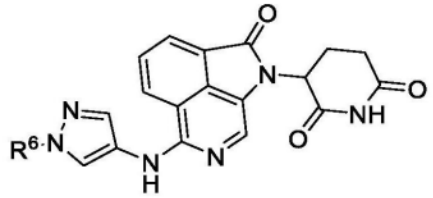
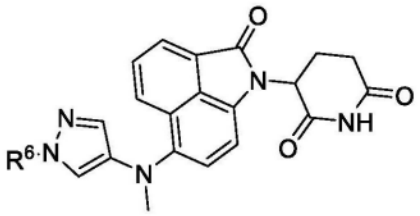
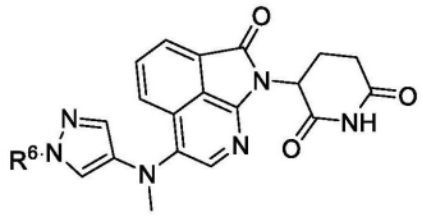
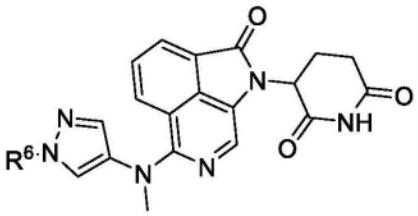
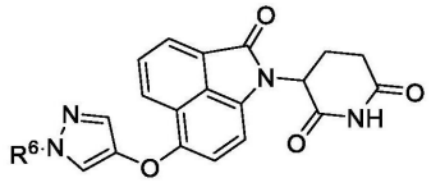
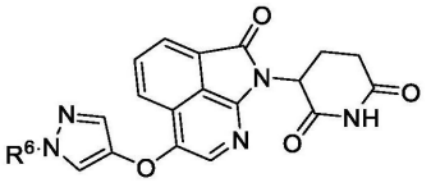
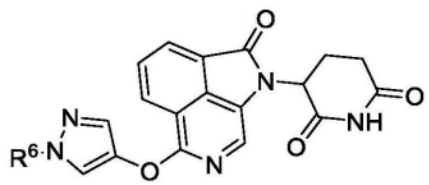
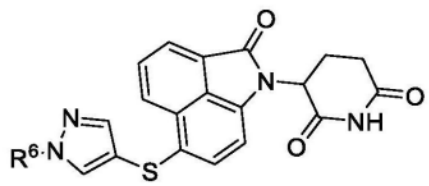
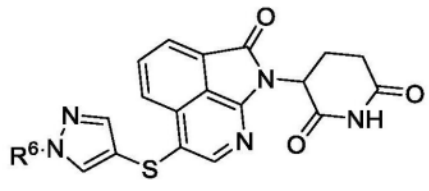
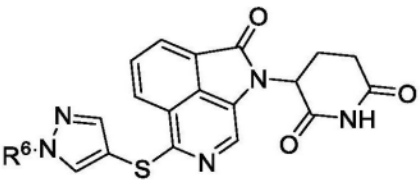
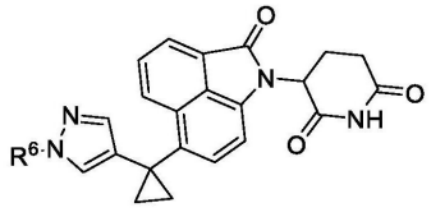
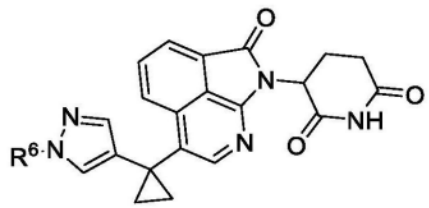
[0403] 

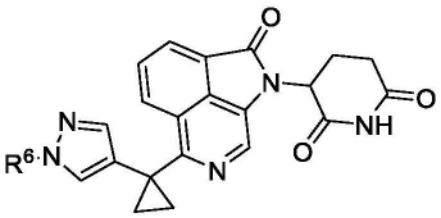
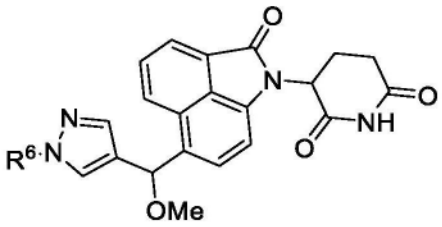
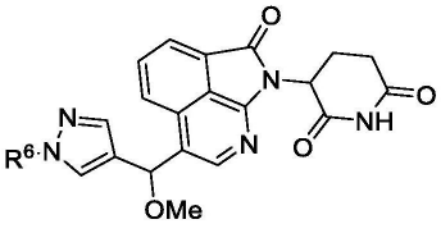
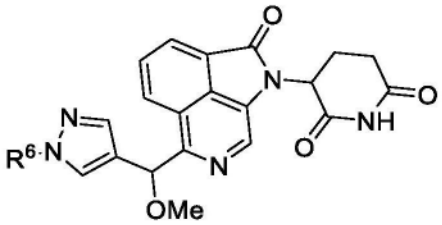
[0404] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

[0405]

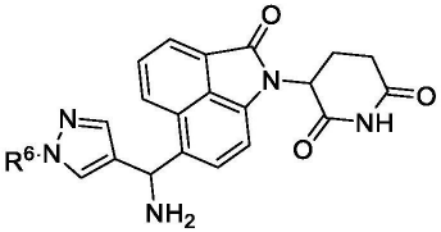
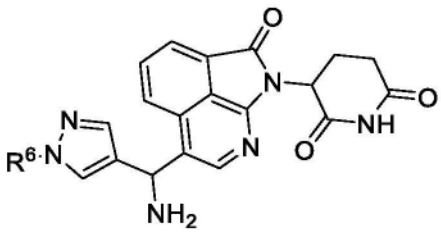
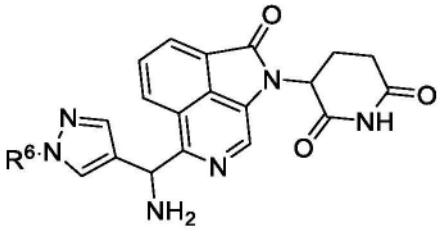










[0406]

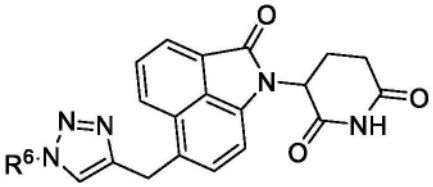
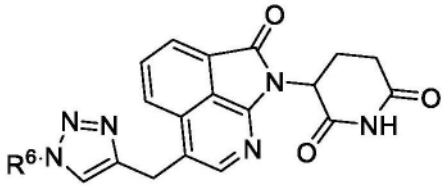





[0407]

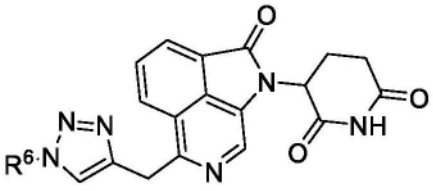
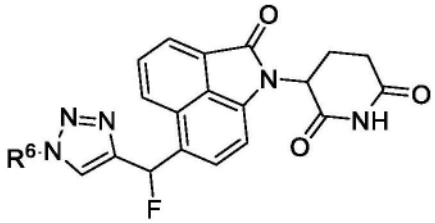
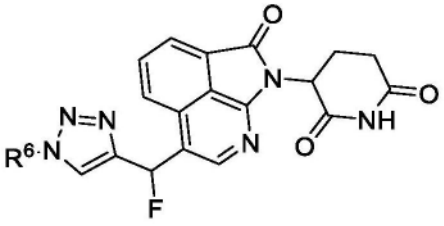
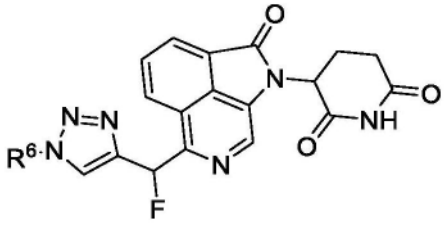




和 。

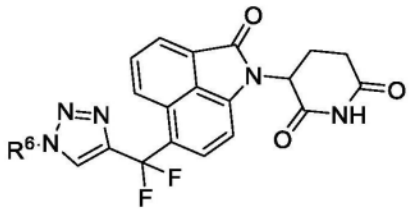
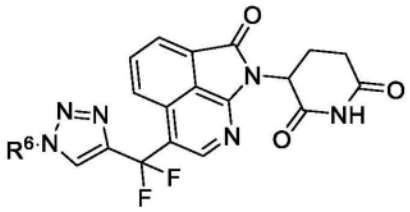
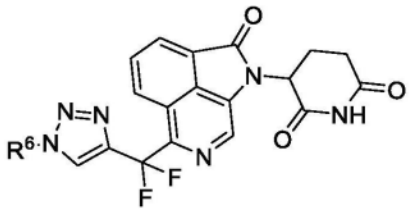
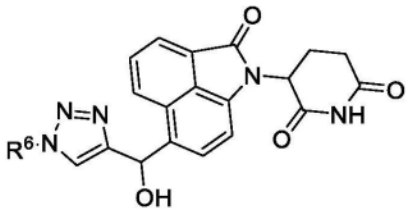
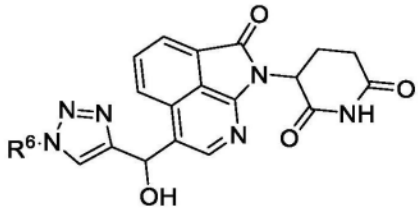
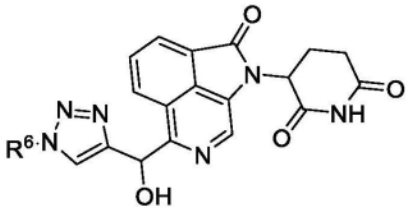
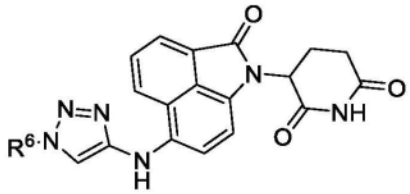
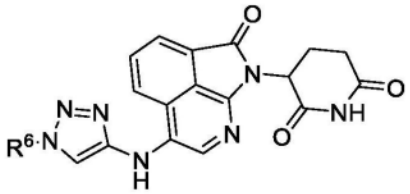
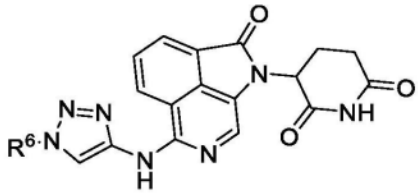
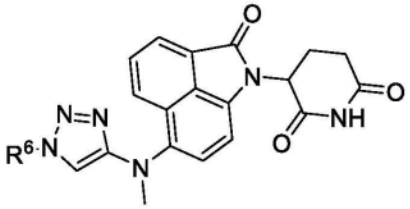
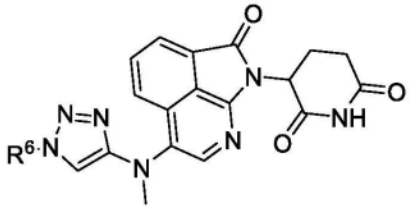
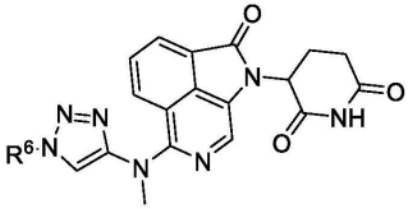
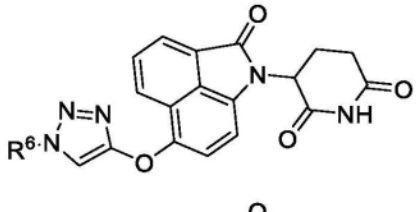
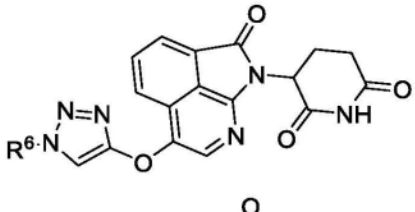
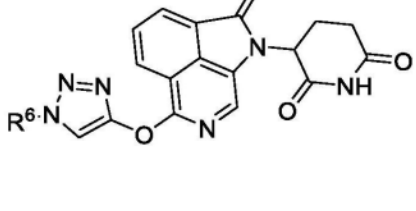
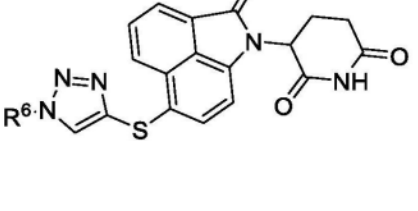
[0408] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

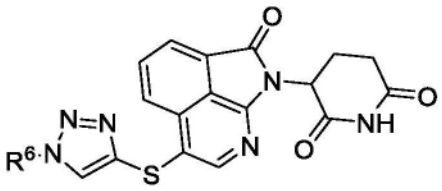
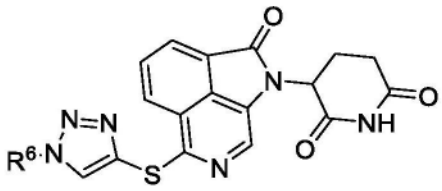
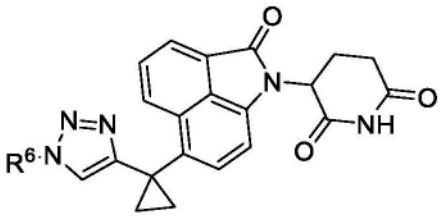
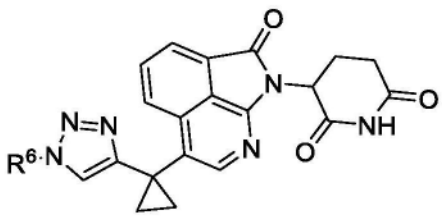
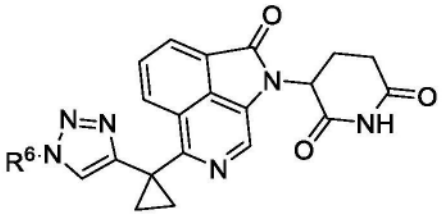
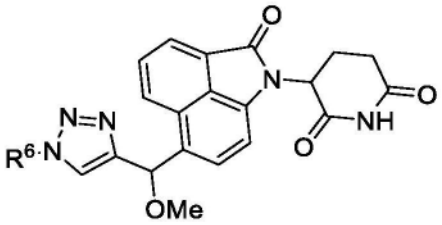



[0409]

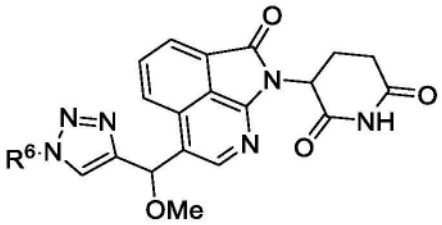
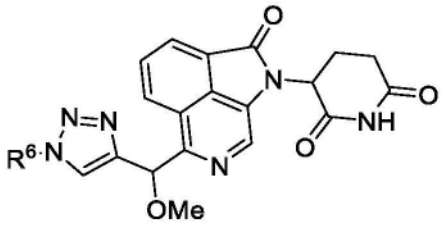
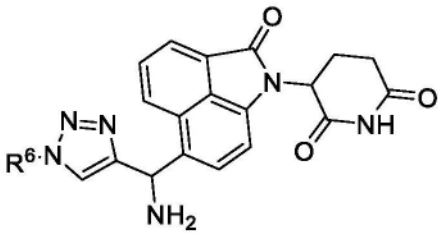
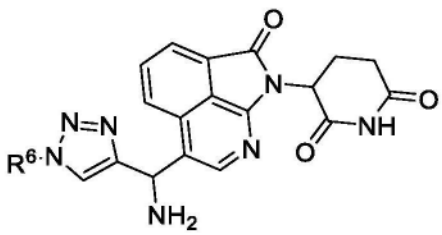
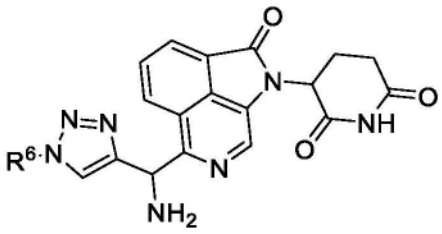





[0410]

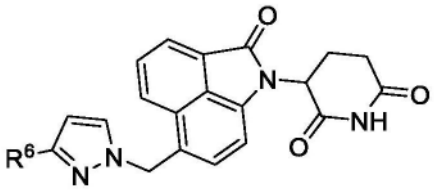
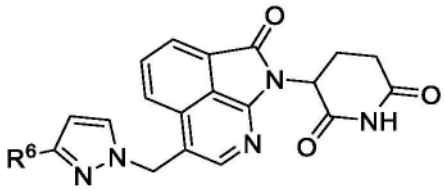
[0411]

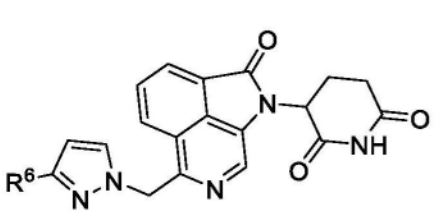
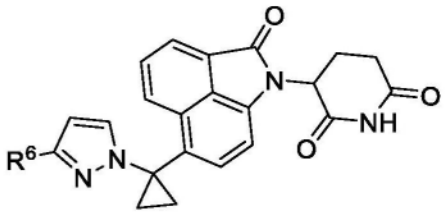






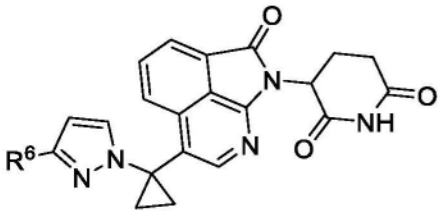
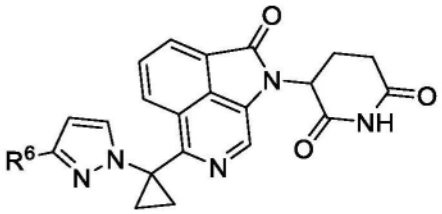
和 。

[0412] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

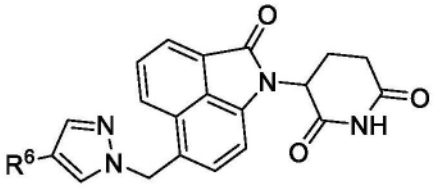
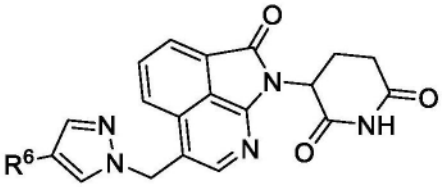
[0413]

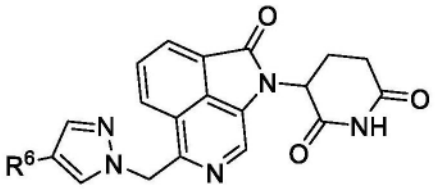
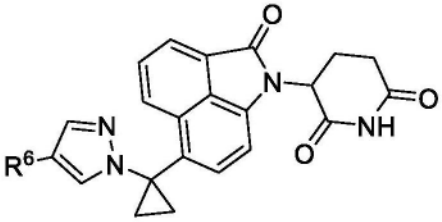



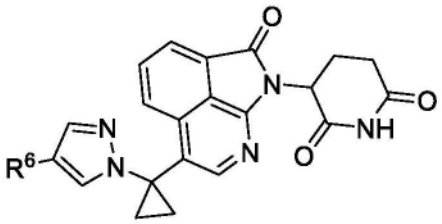
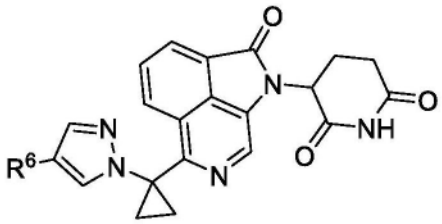
[0414]  

 和  。

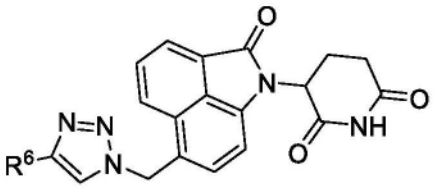
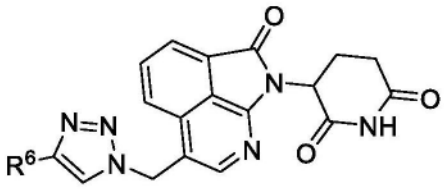
[0415] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

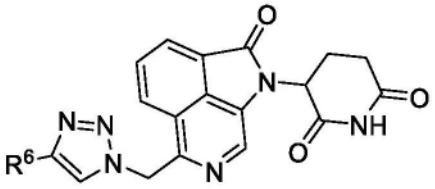
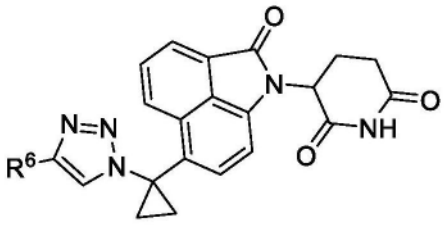
 

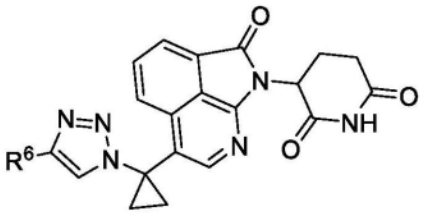
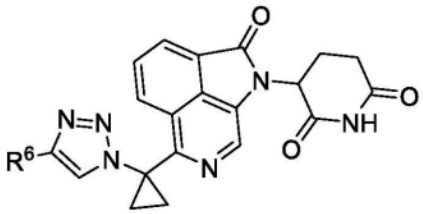
[0416]  

 和  。

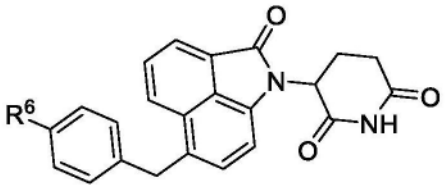
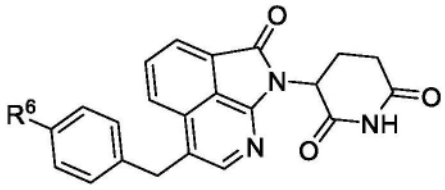
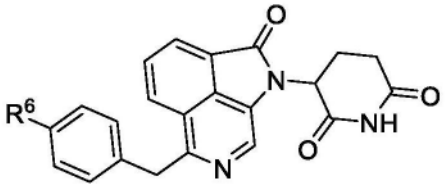
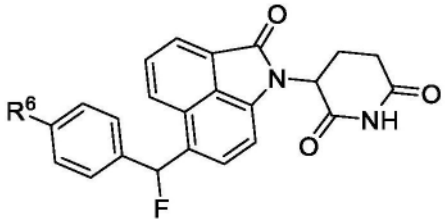
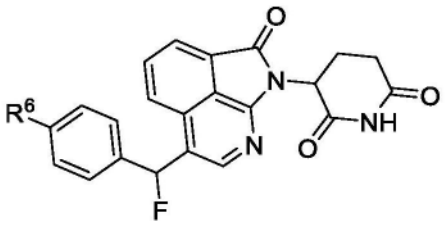
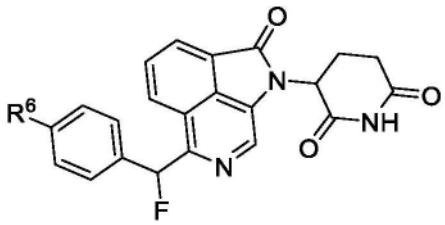
[0417] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

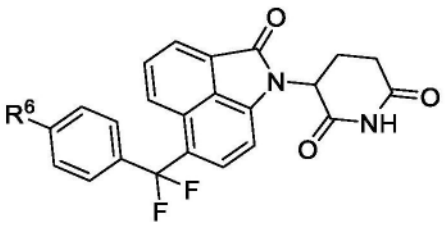
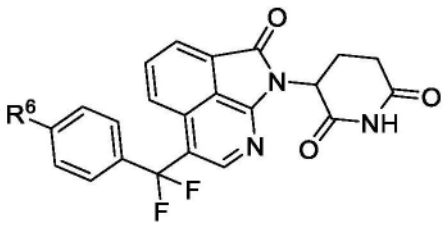
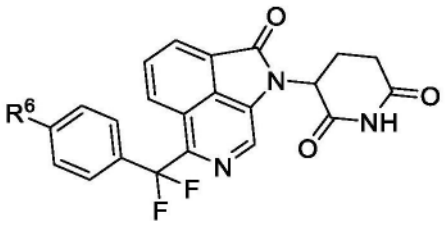
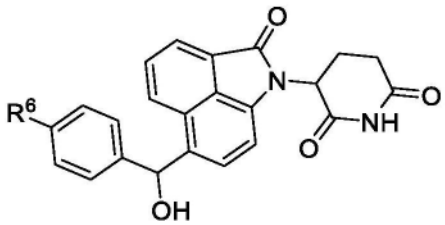
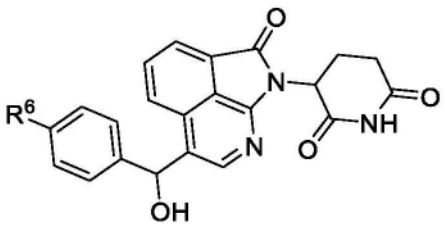
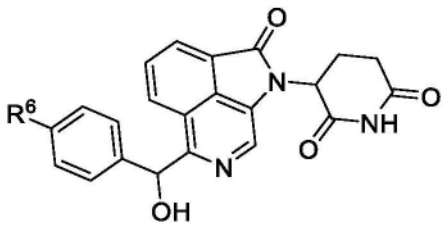
[0418]  

[0419]  和  。

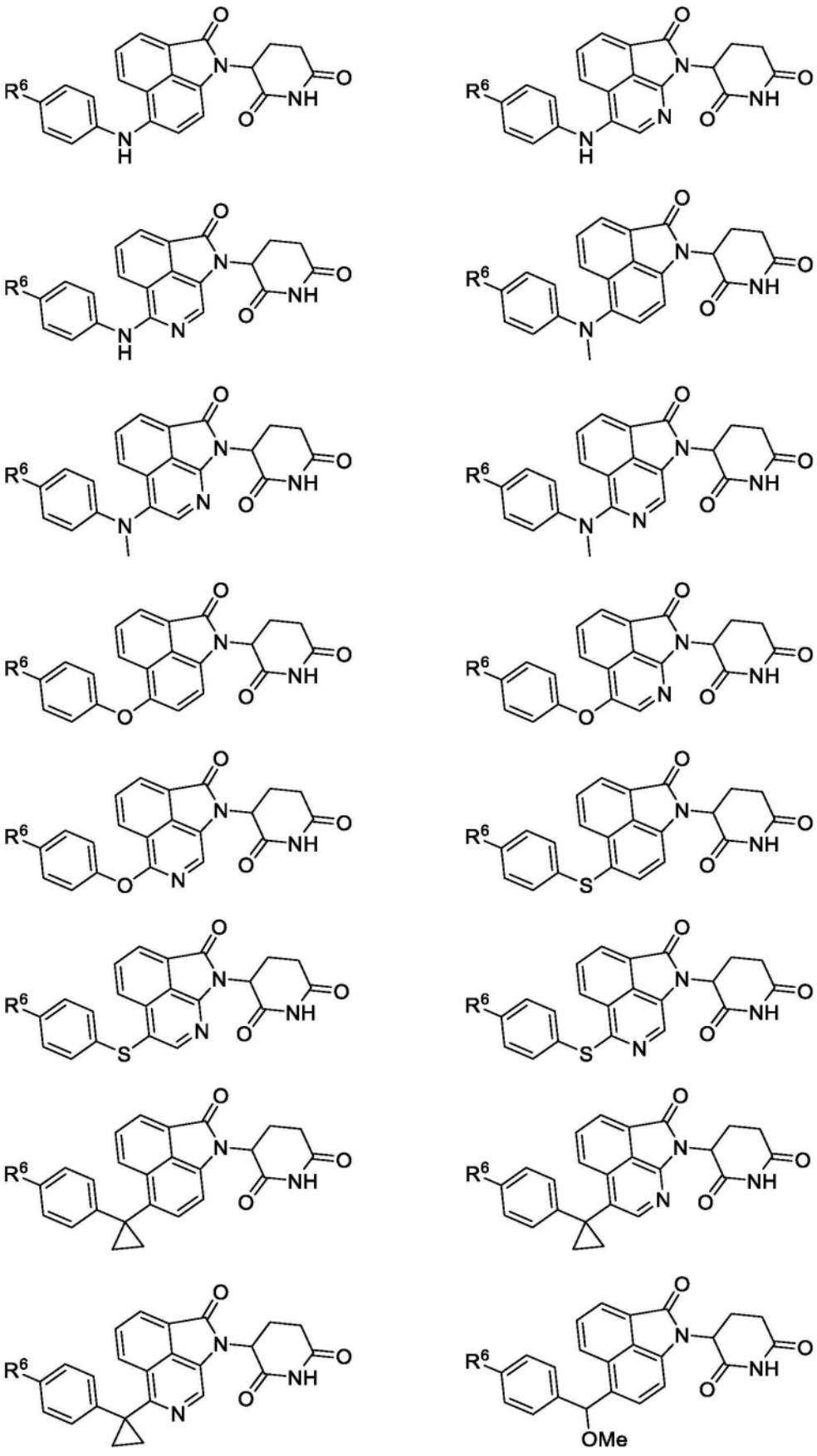
[0420] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

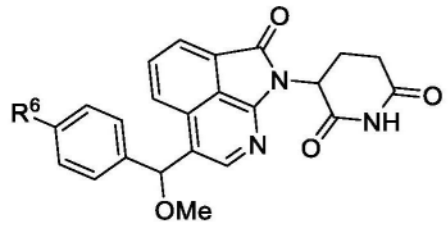
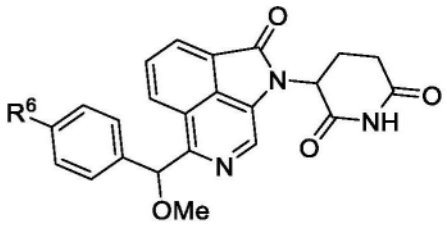
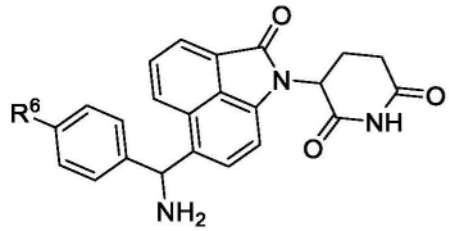
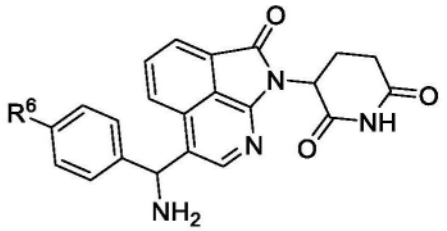
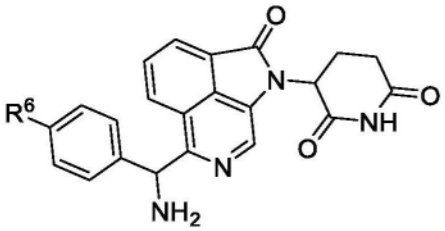







[0421]

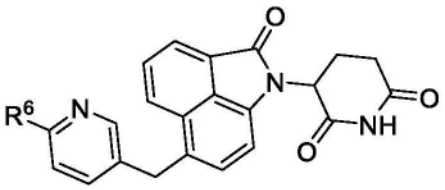
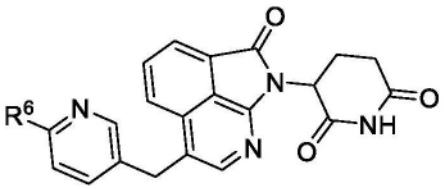
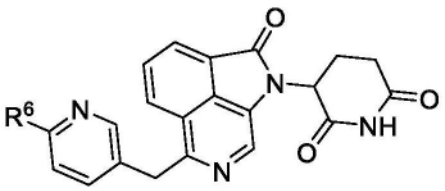
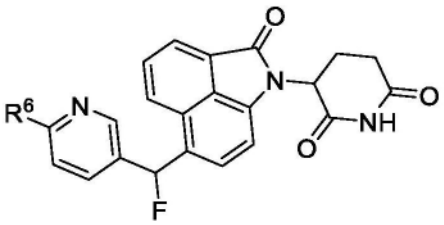







[0422]

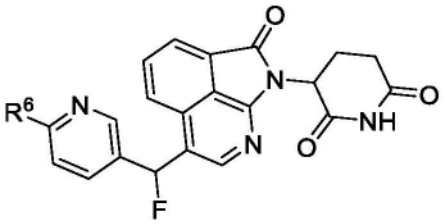
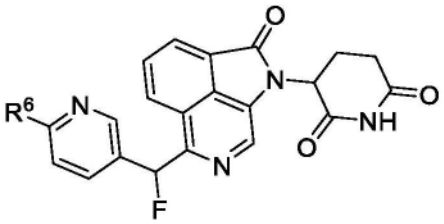
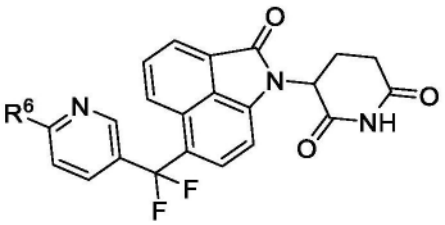
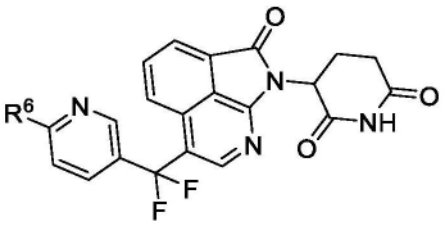


[0423] 




和 。

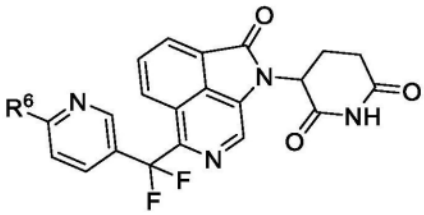
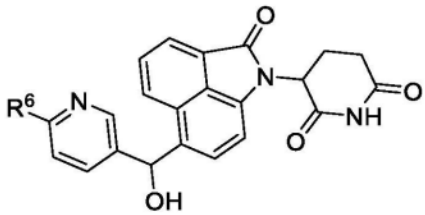
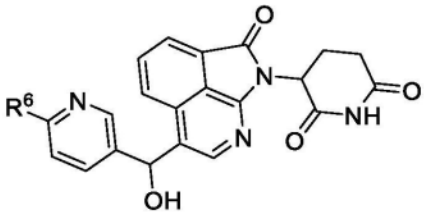
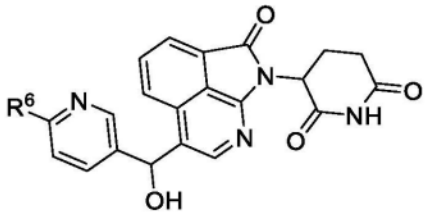
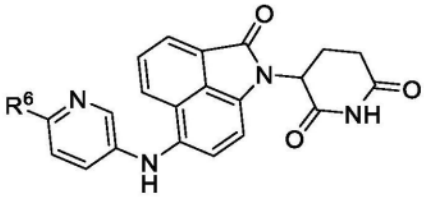
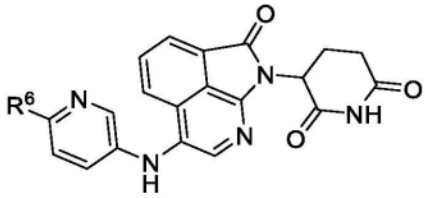
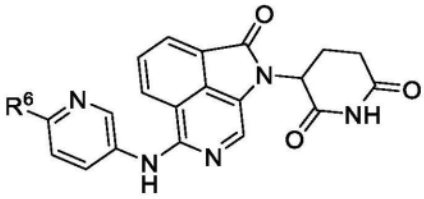
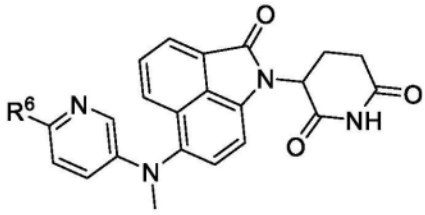
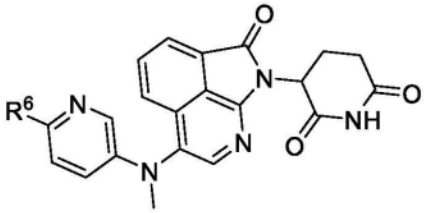
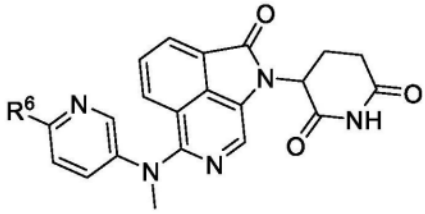
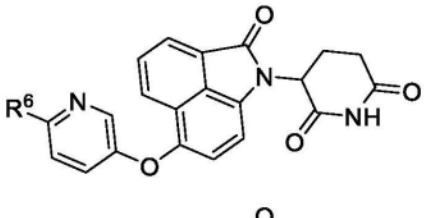
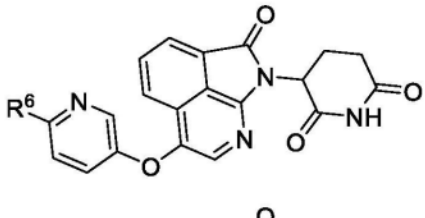
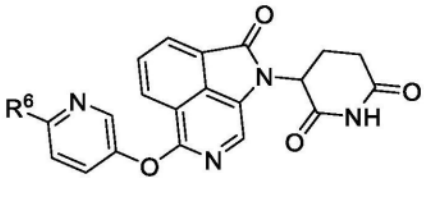
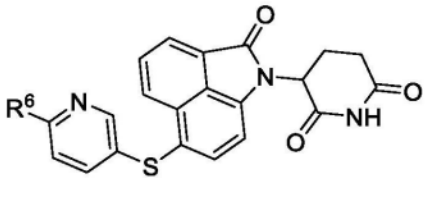
[0424] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

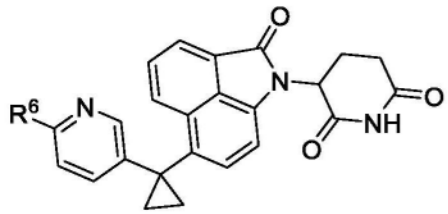
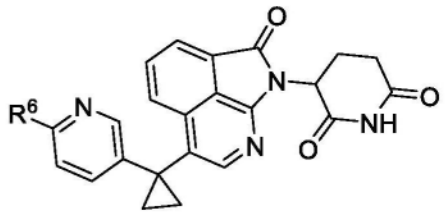
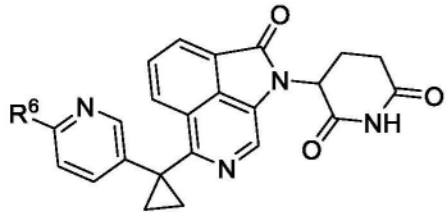
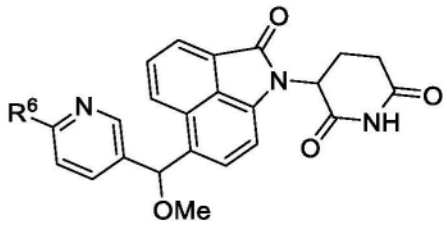
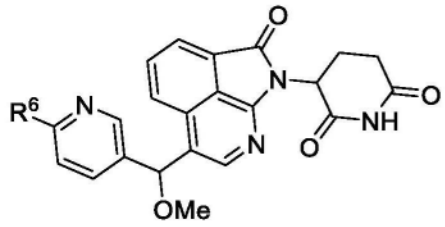
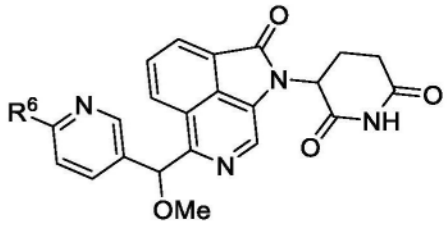
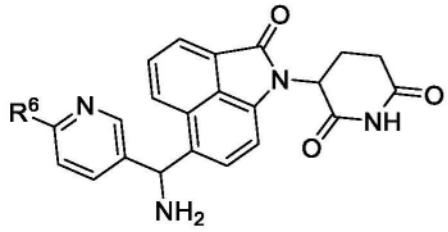
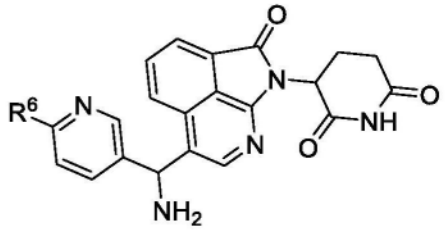
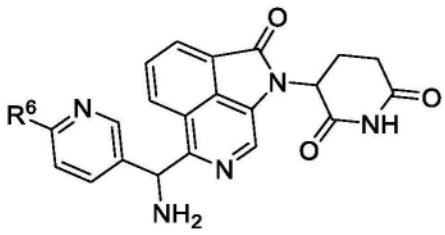





[0425]

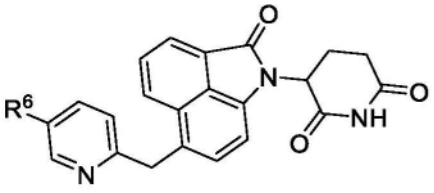
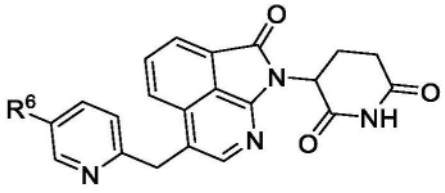
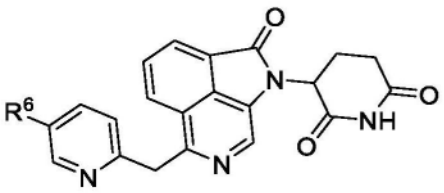
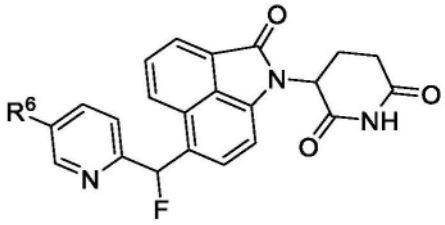





[0426]

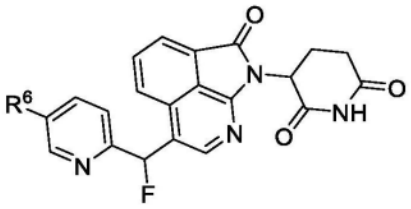
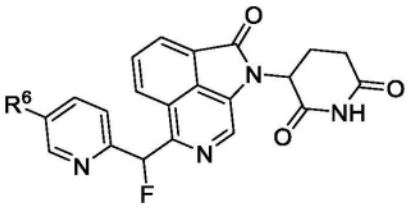
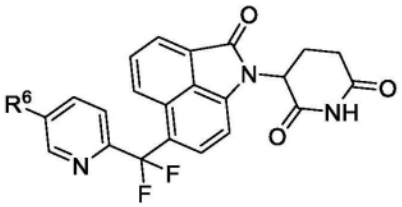
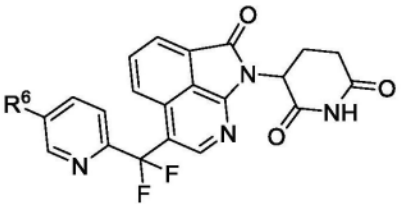
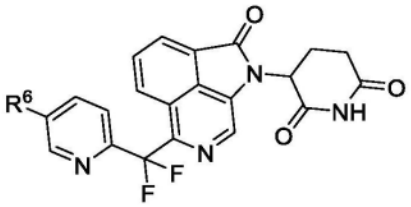
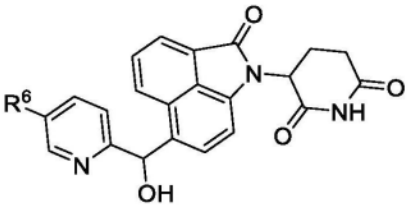
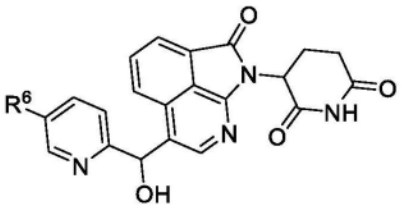
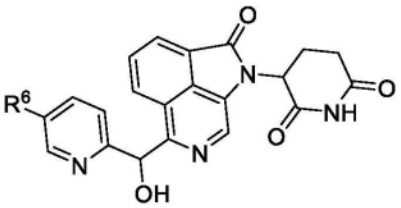
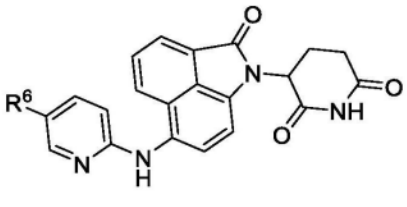
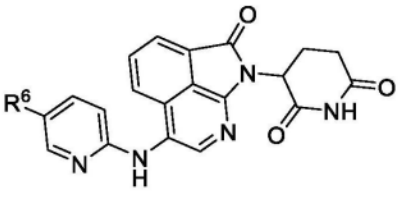
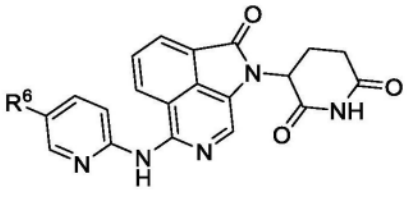
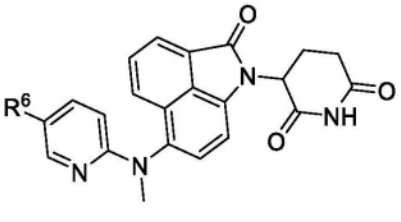
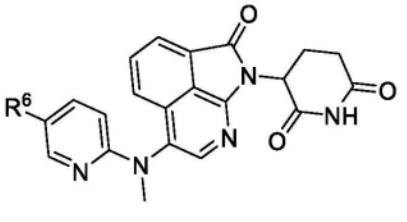
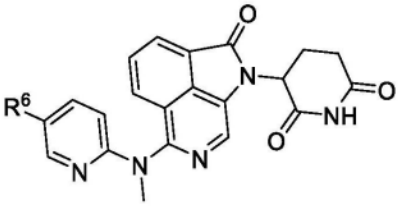
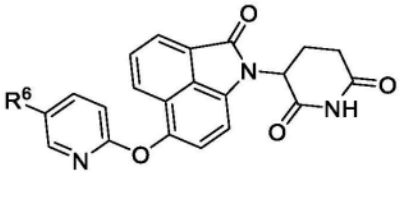
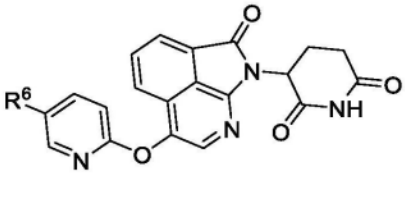















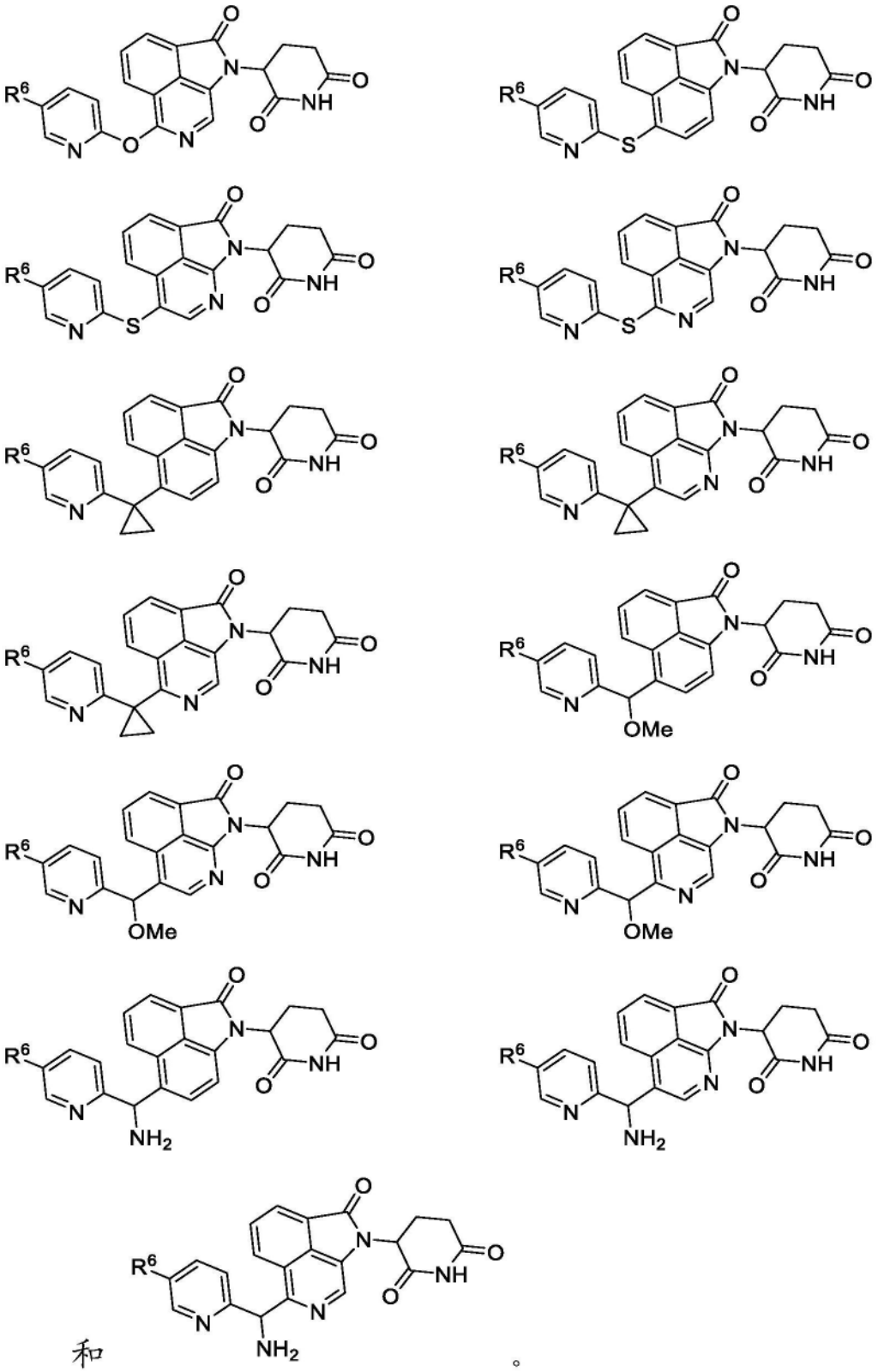
[0427] 








和 。

[0428] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

[0429] 




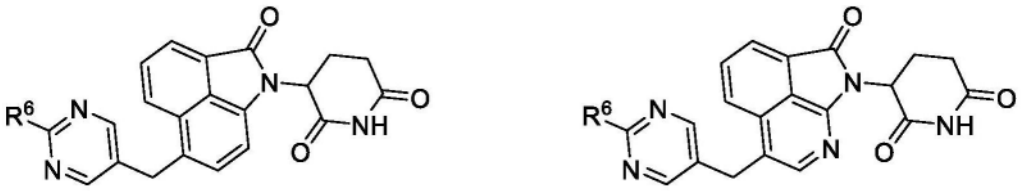
[0430]

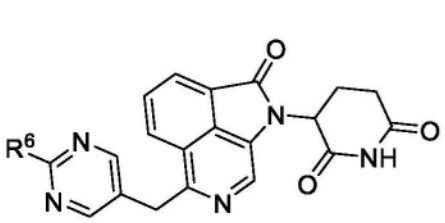
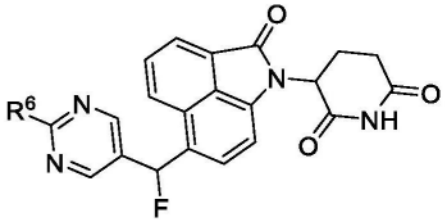
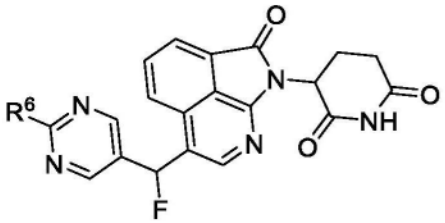
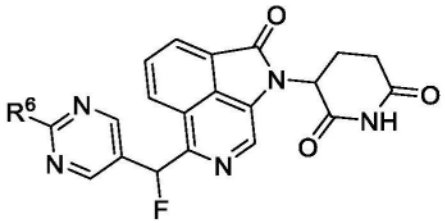
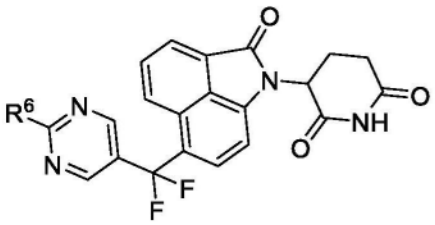
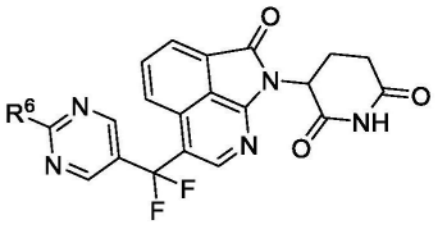
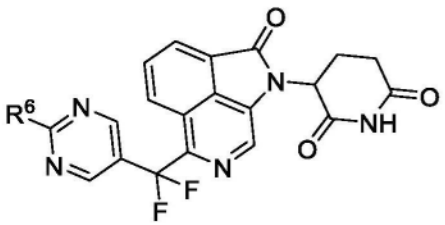
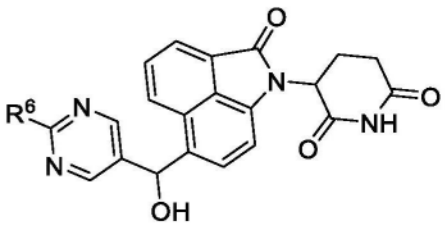
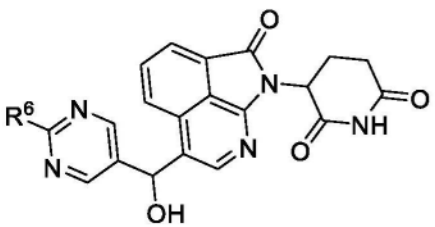
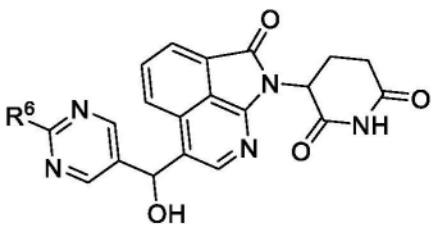
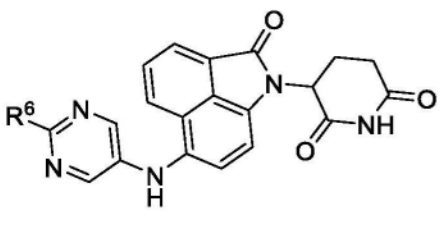
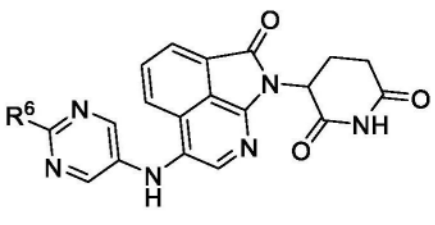
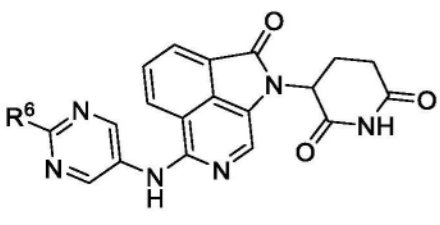
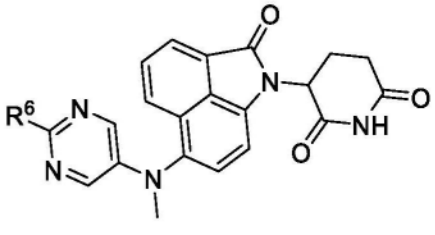
[0431] 

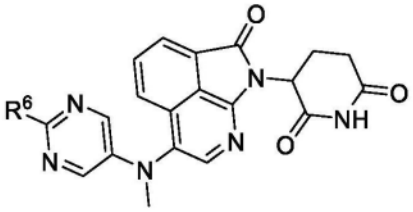
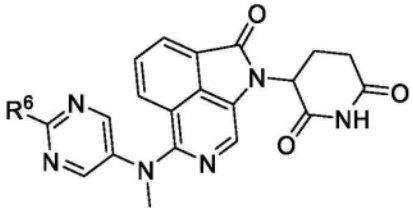
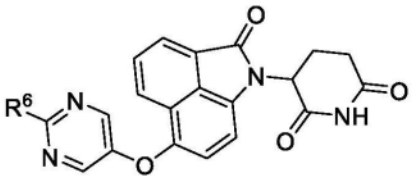
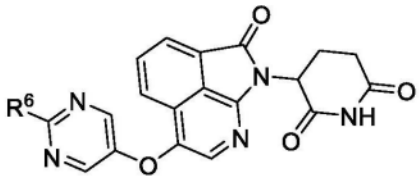
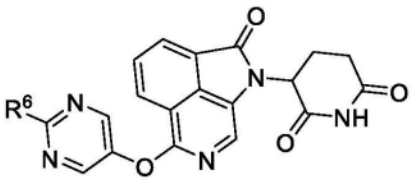
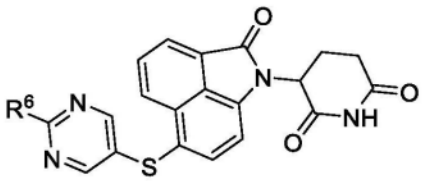
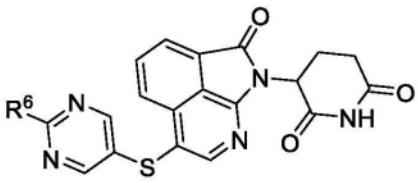
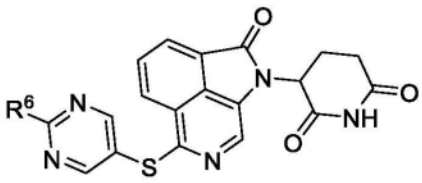
和。

[0432] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

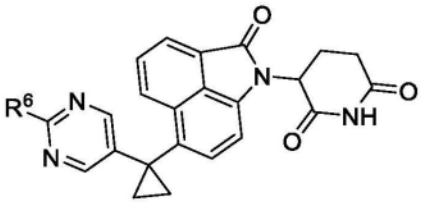
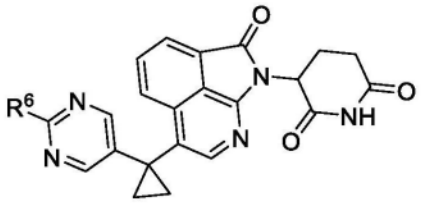
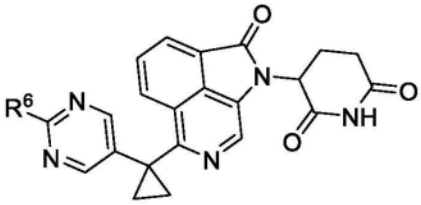
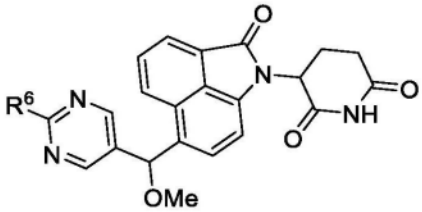
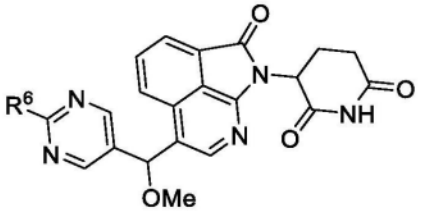
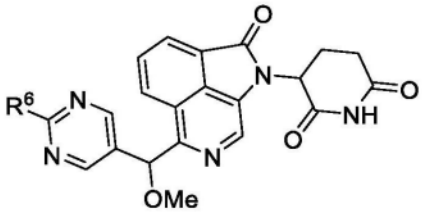
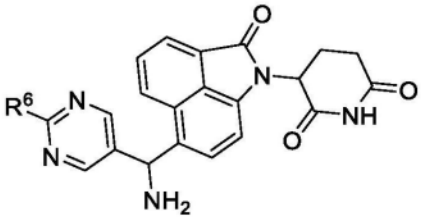
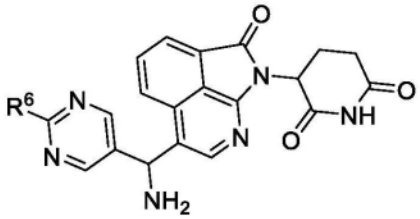
[0433] 

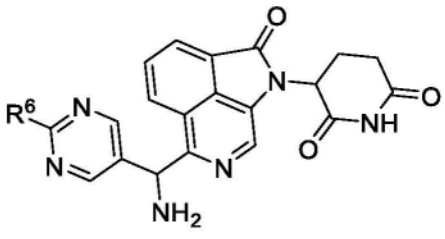
[0434]

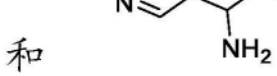















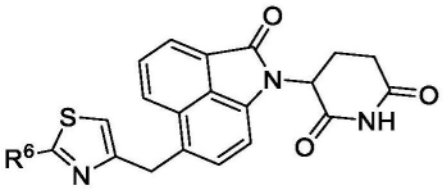
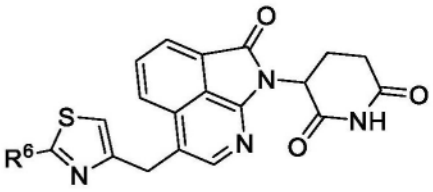
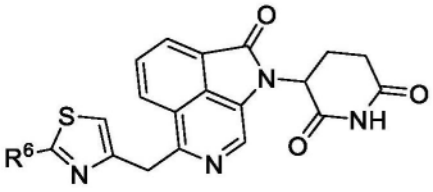
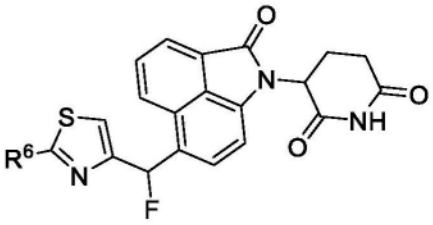
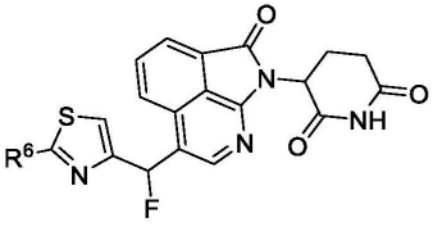
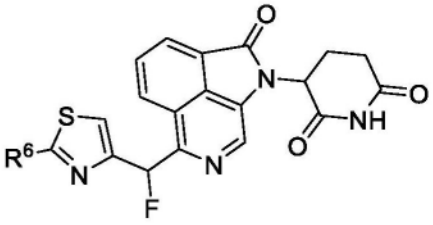
[0435]

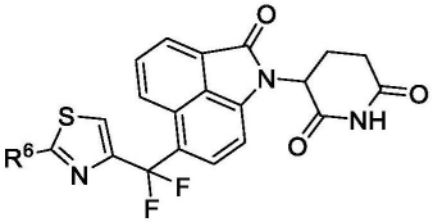
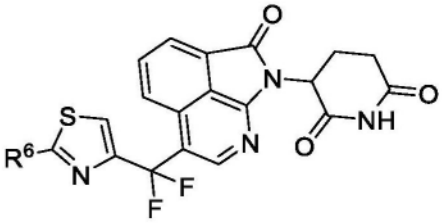
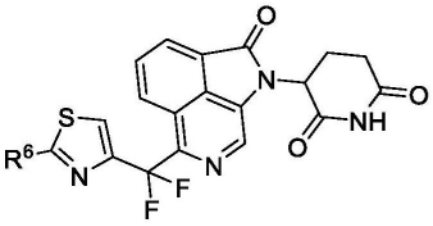
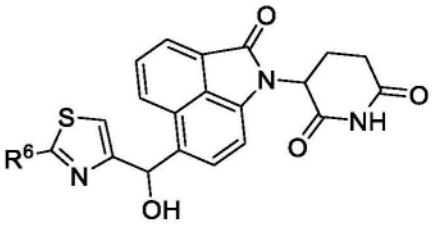
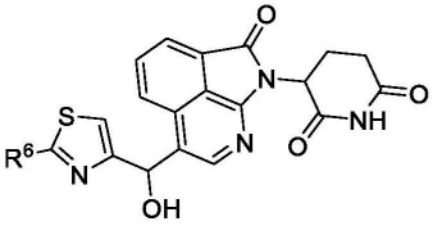
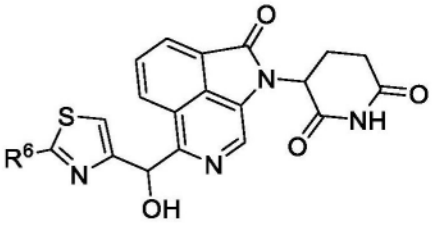
[0436] 

和  。

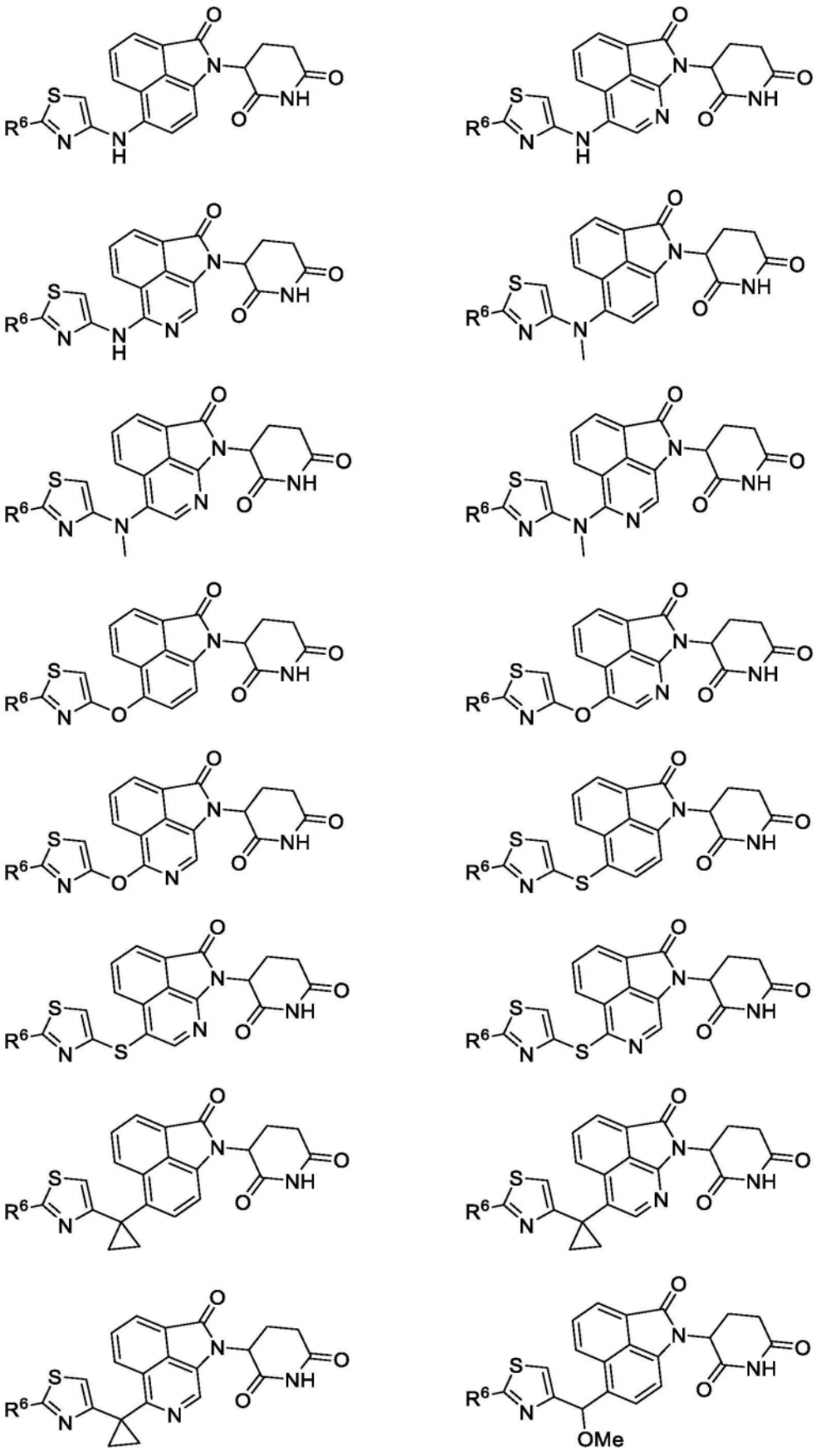
[0437] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

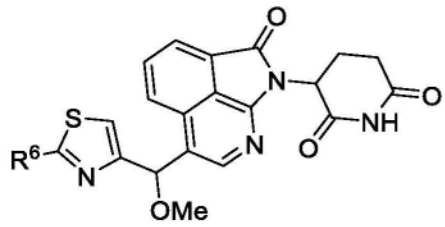
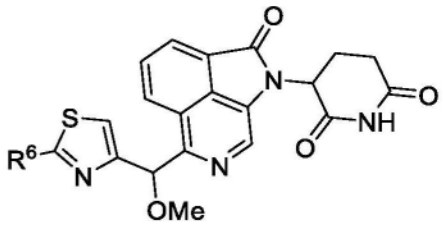







[0438]

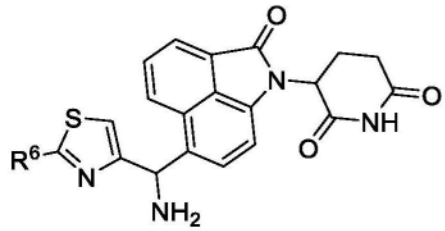
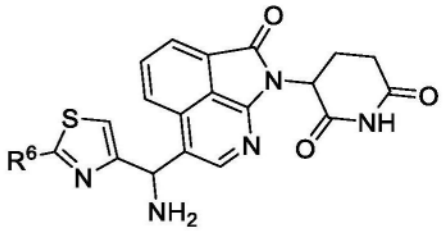
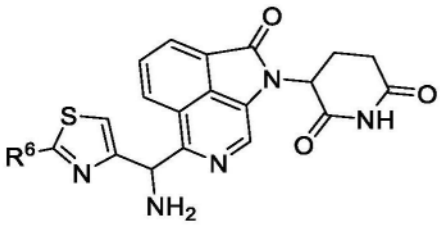







[0439]



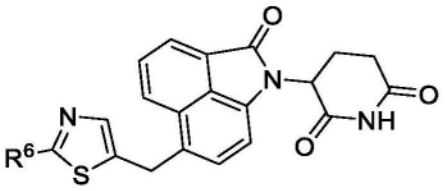
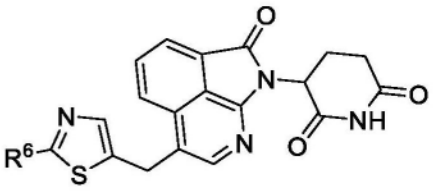
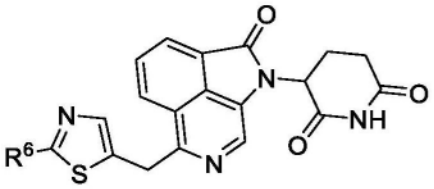
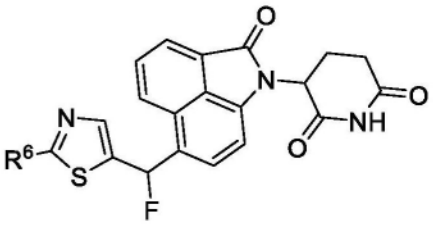



[0440]

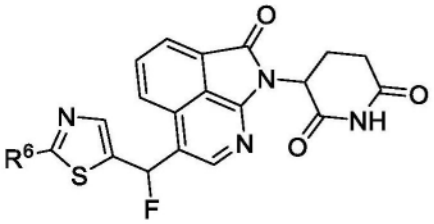
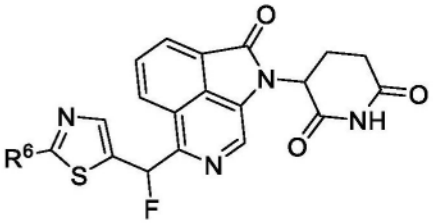
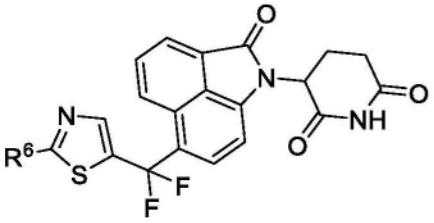
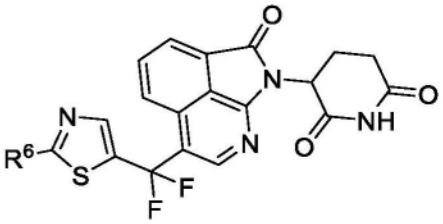




和 。

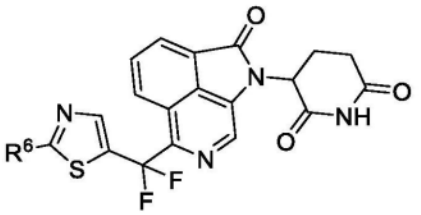
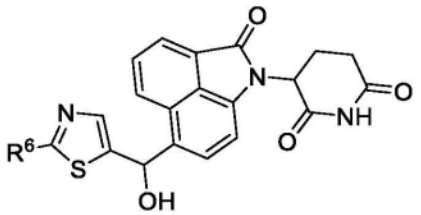
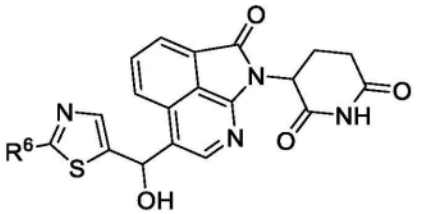
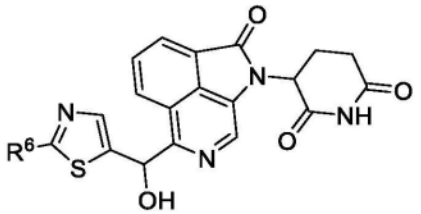
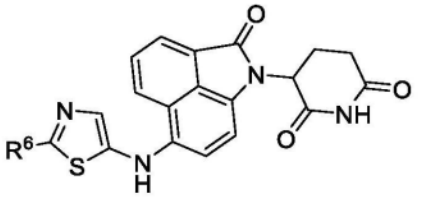
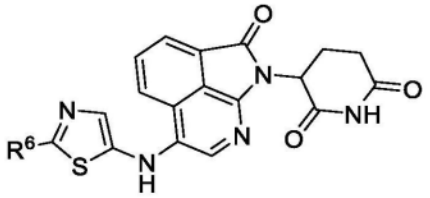
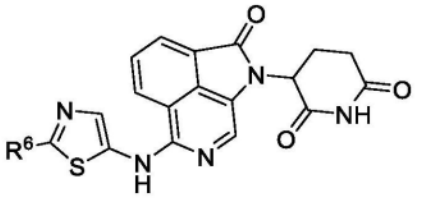
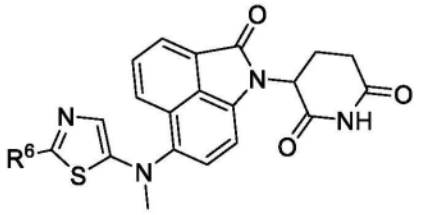
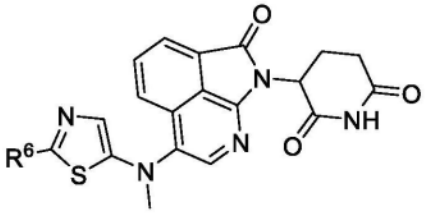
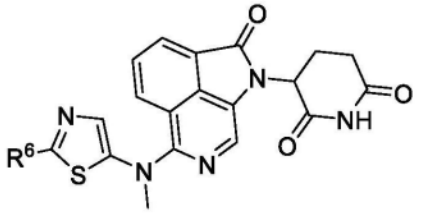
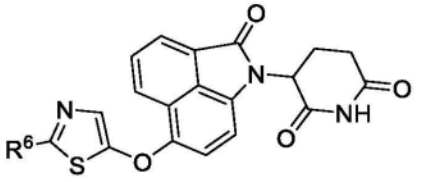
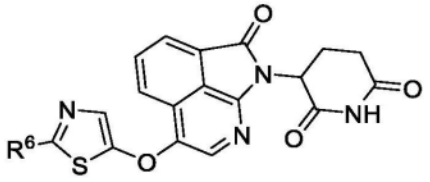
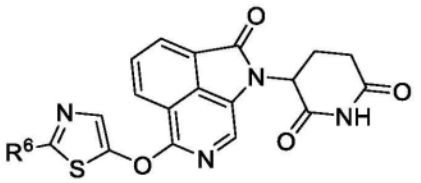
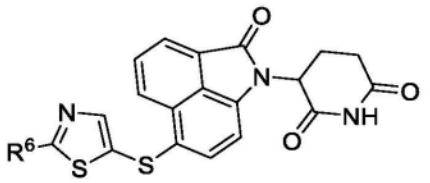
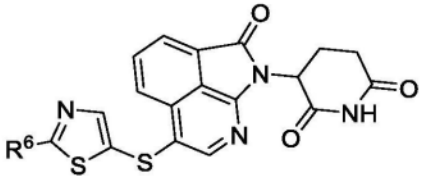
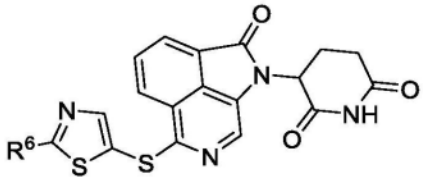
[0441] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

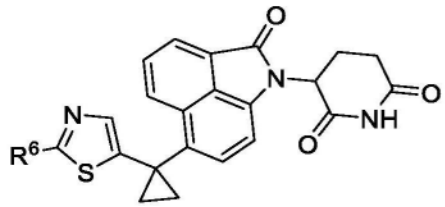
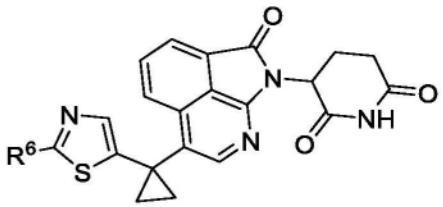
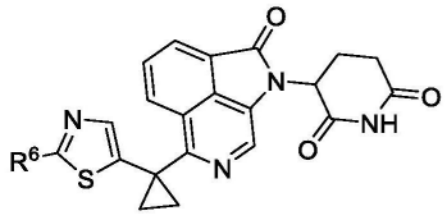
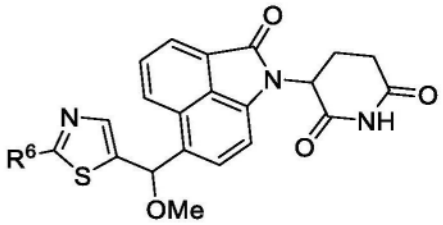
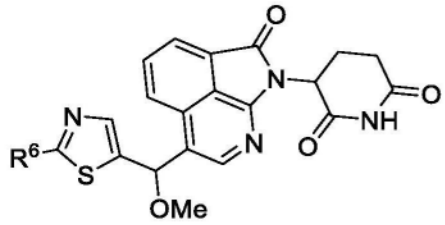
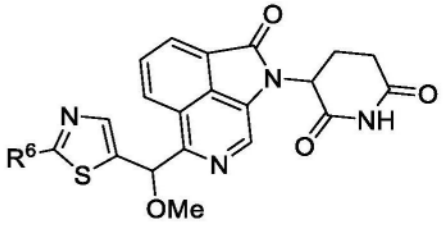
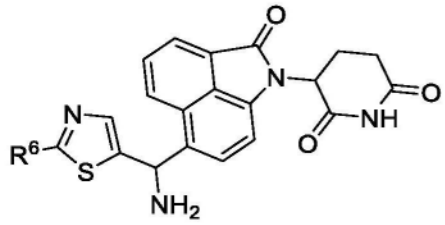
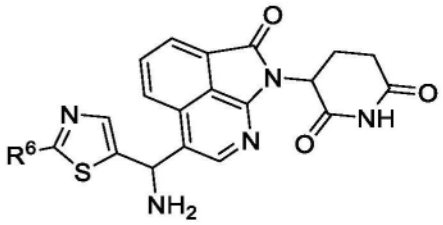
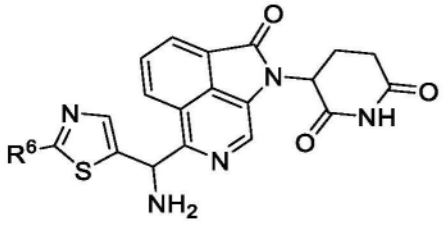





[0442]

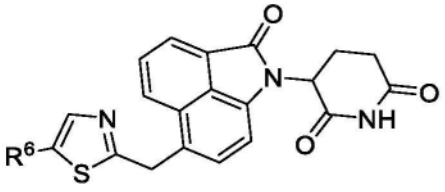
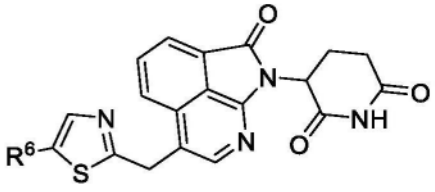





[0443]

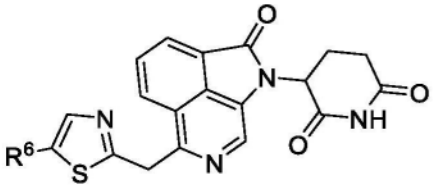
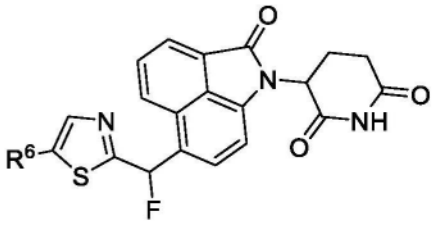

















[0444] 








和 。

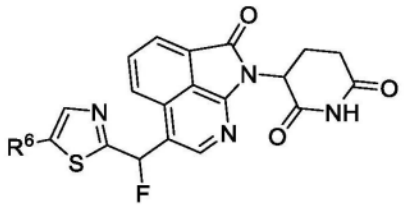
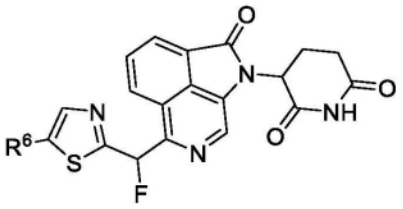
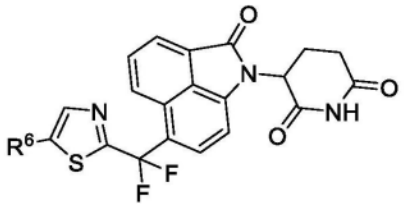
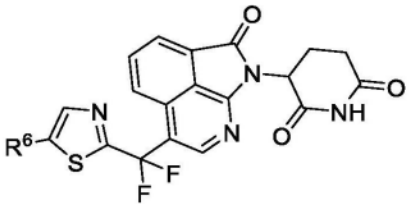
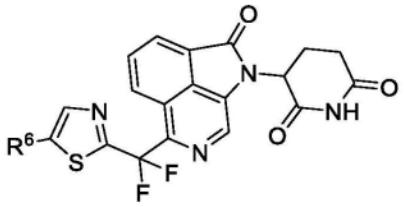
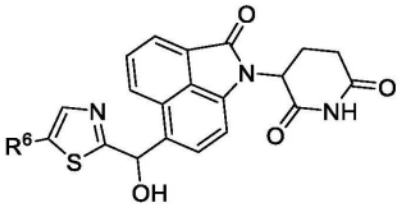
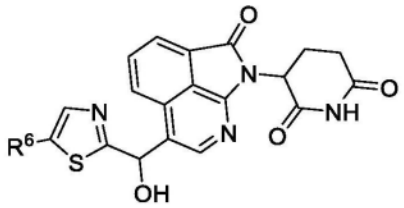
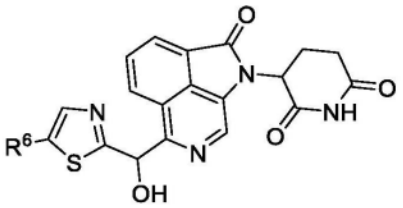
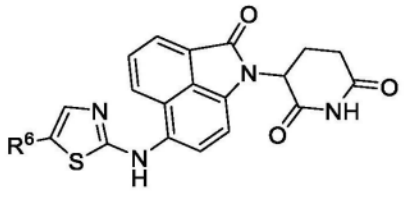
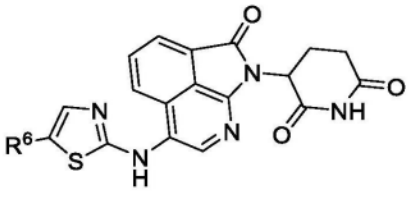
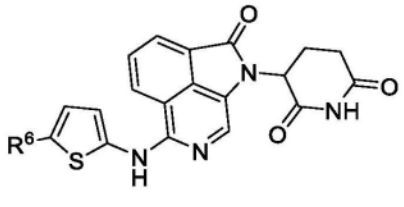
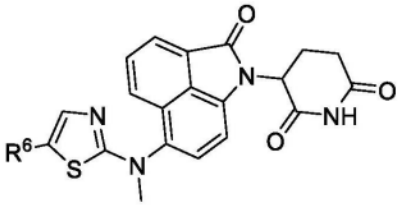
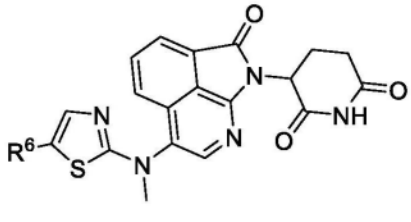
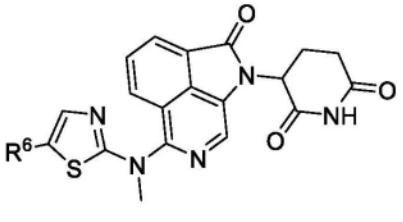
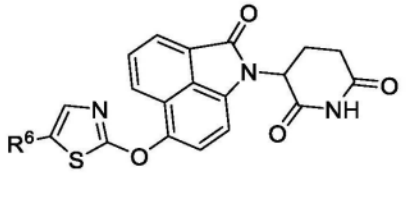
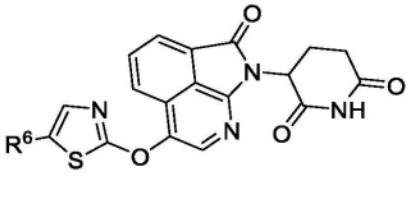
[0445] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

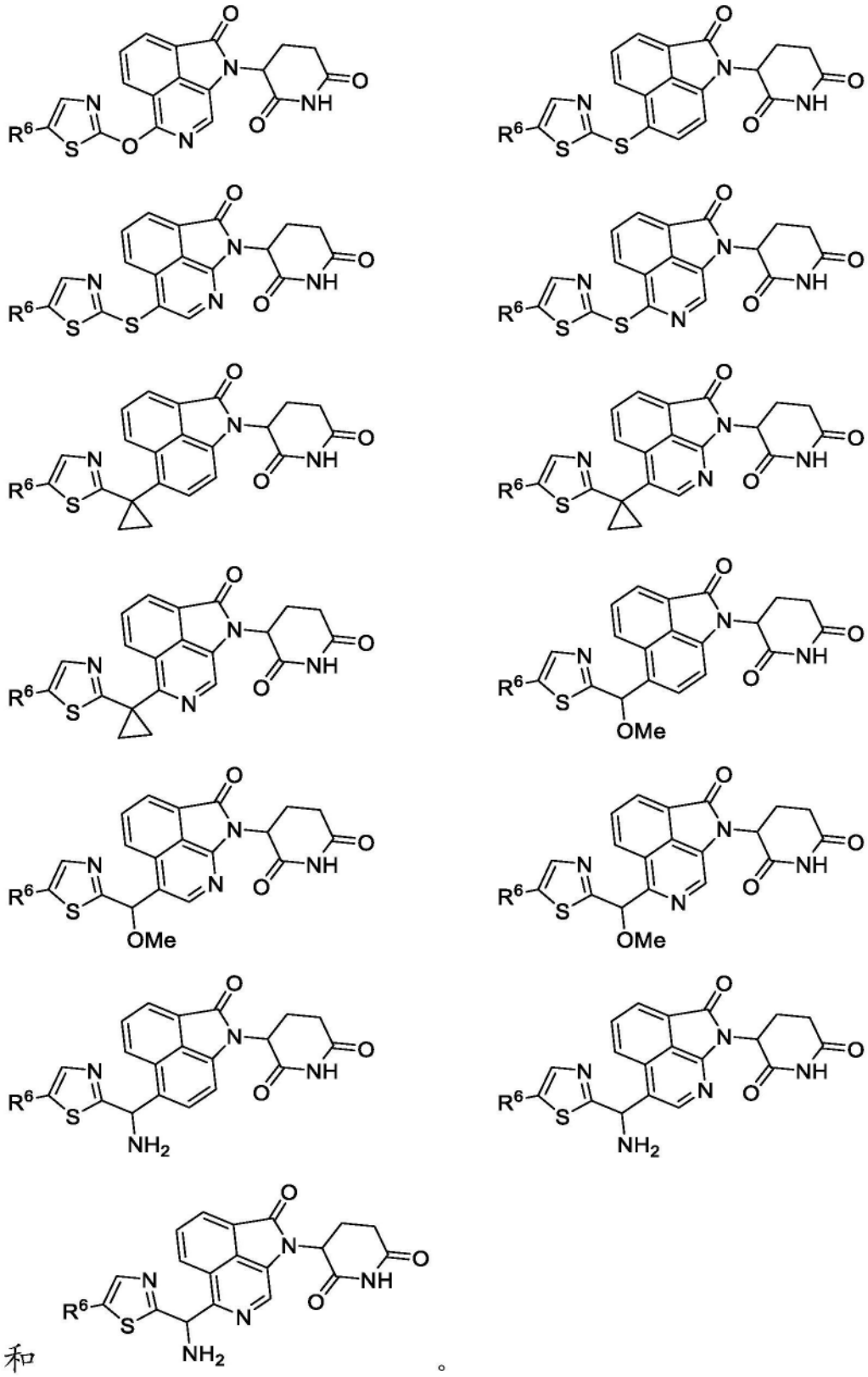



[0446]

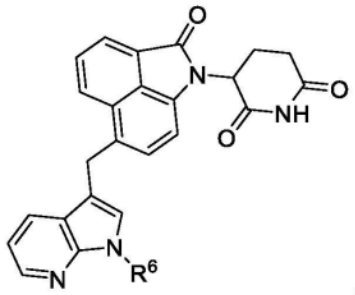
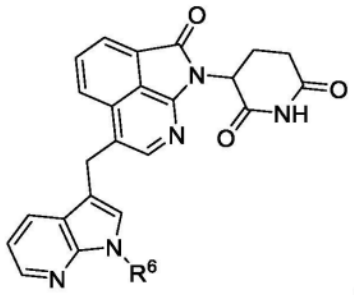
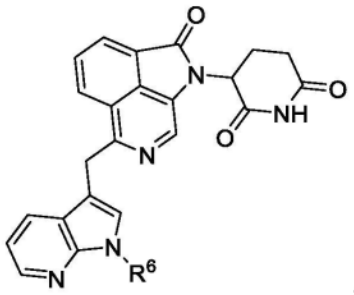
[0447]

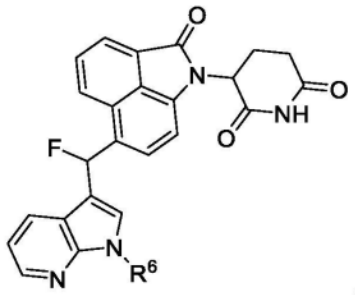
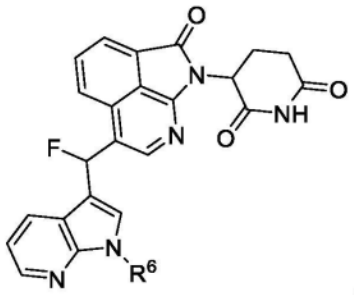
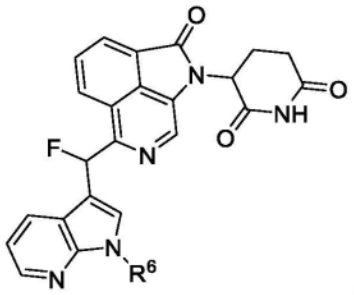

















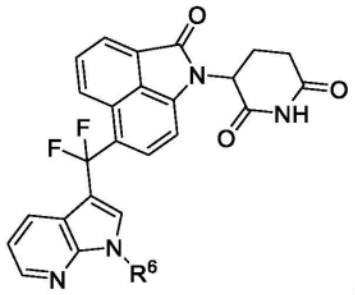
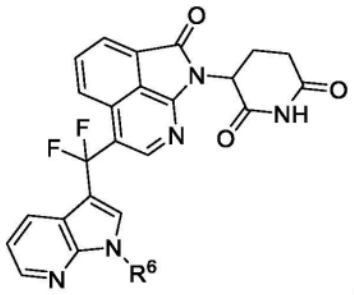
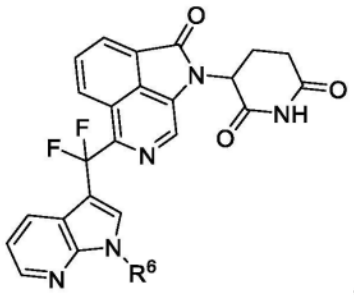
[0448] 

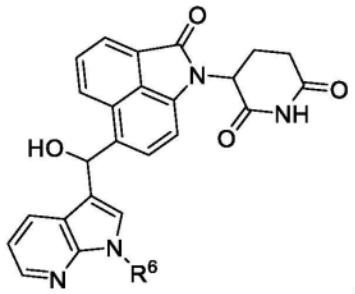
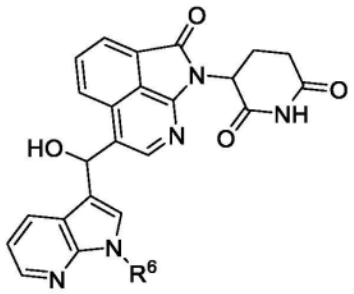
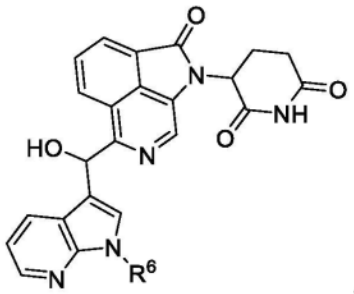
和 。

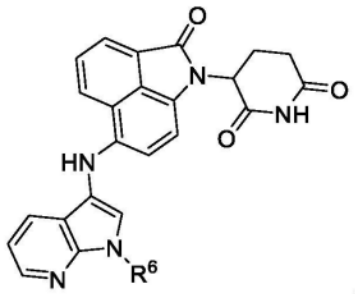
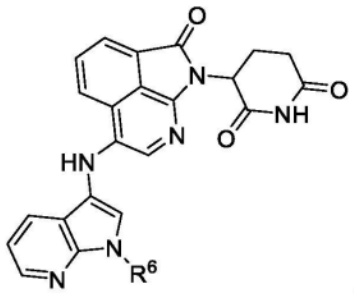
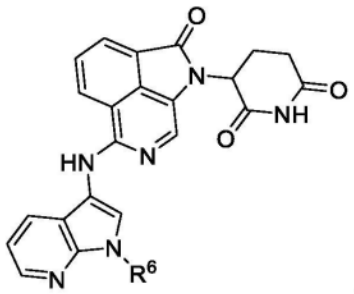
[0449] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

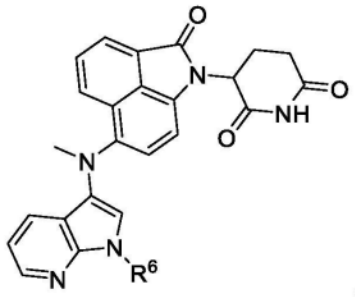
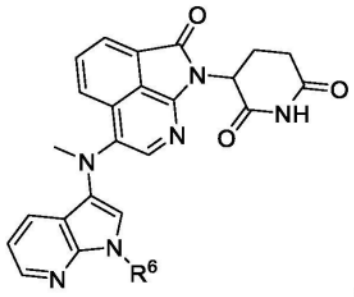
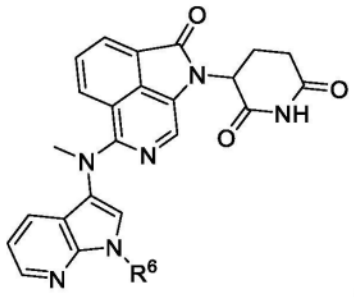
[0450]  ,  ,  ,

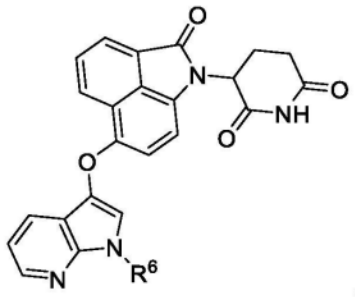
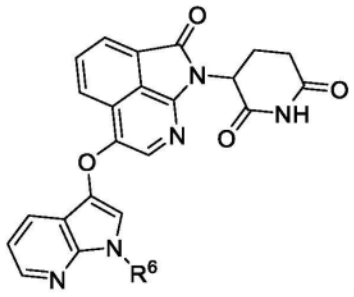
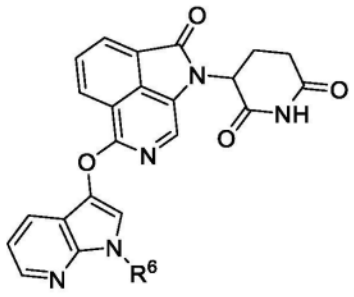
 ,  ,  ,

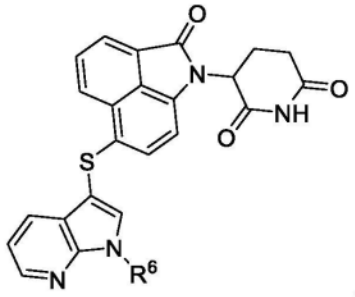
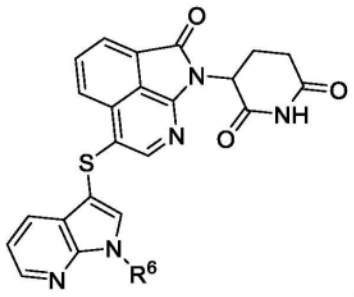
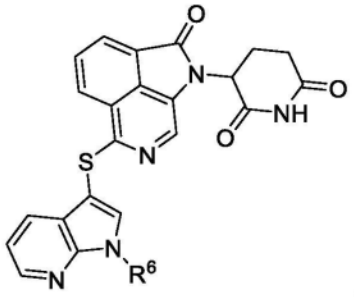
 ,  ,  ,

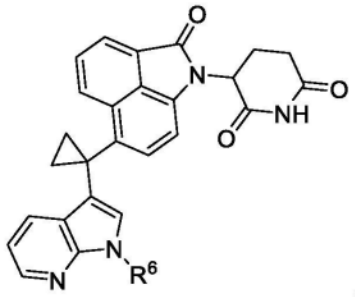
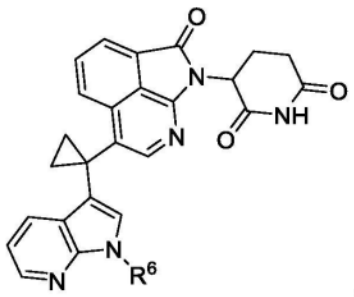
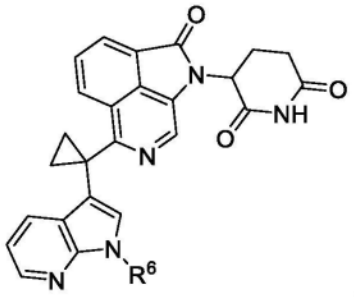
 ,  ,  ,

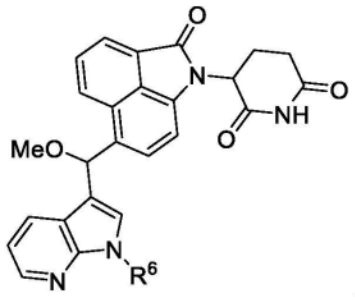
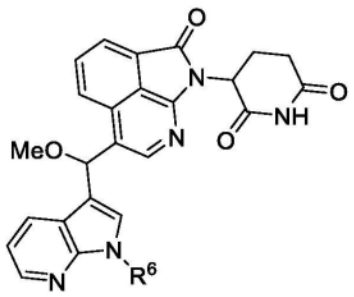
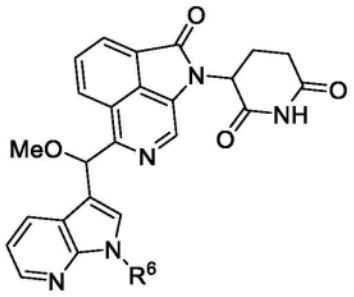
 ,  ,  ,

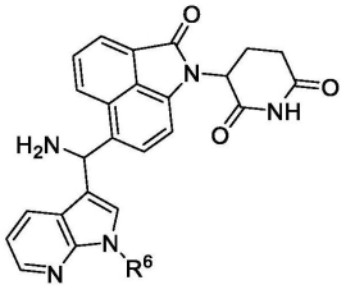
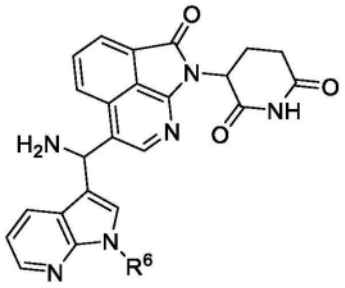
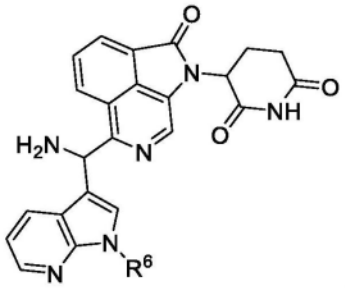
[0451]  ,  ,  ,

 ,  ,  ,

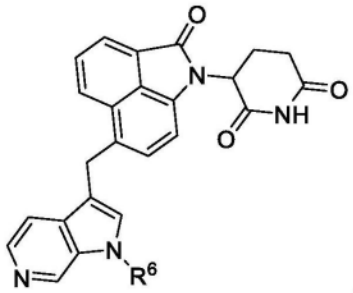
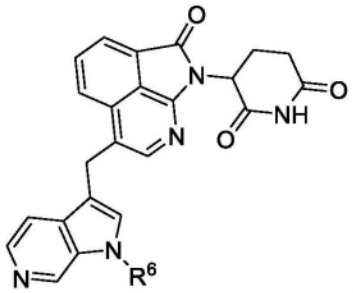
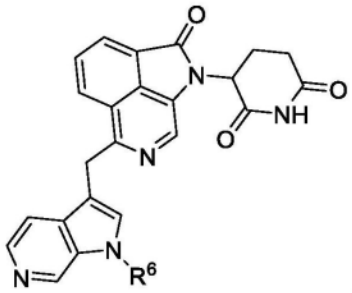
 ,  ,  ,

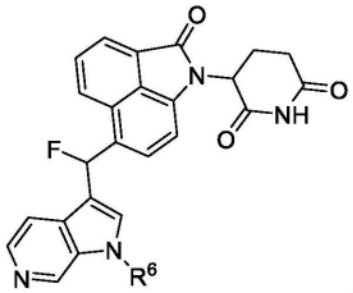
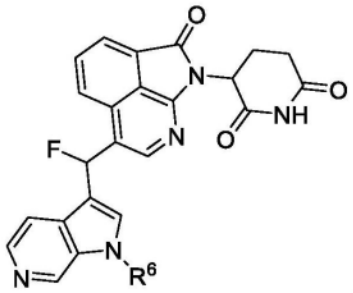
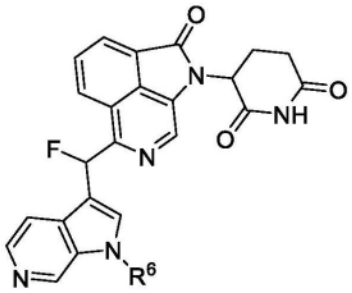
 ,  ,  ,

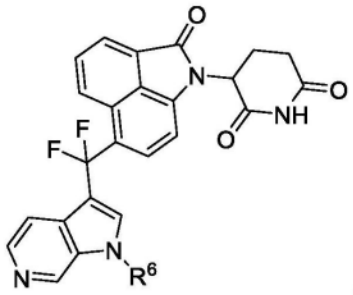
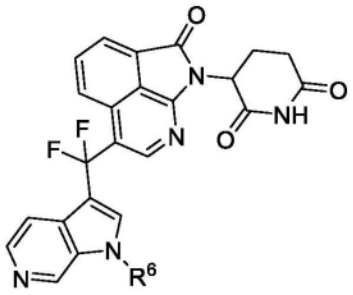
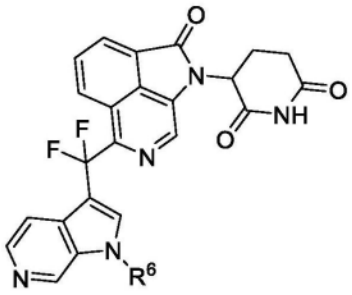
 ,  ,  ,

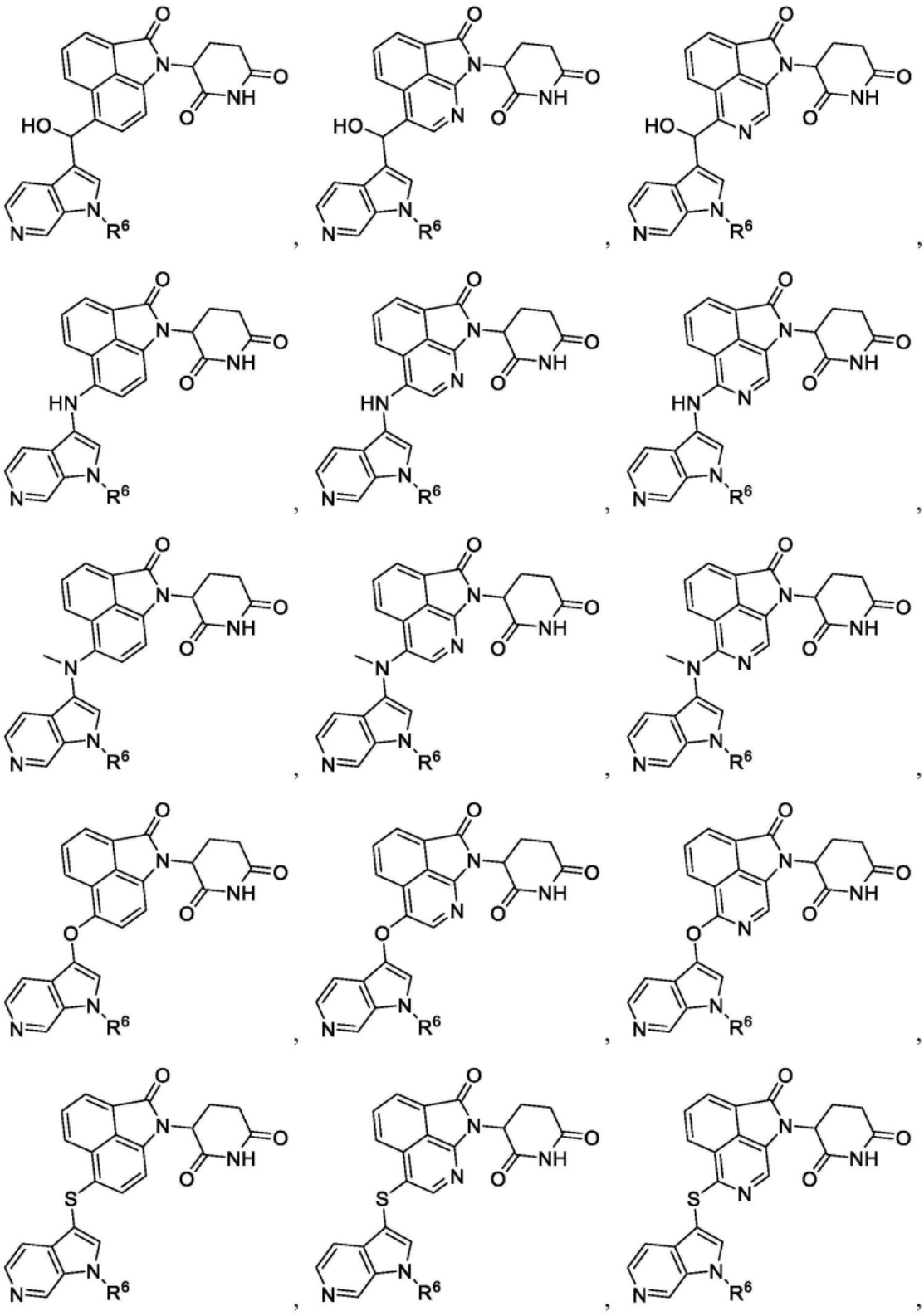
[0452]  ,  , 和  。

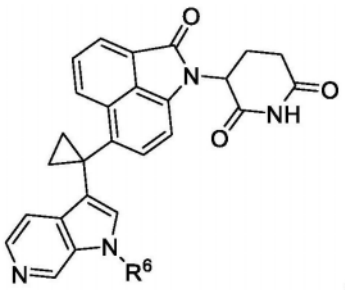
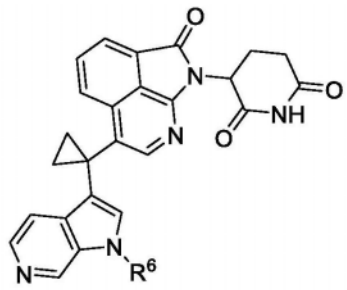
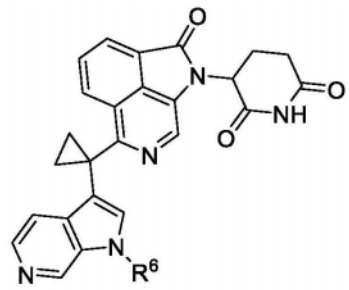
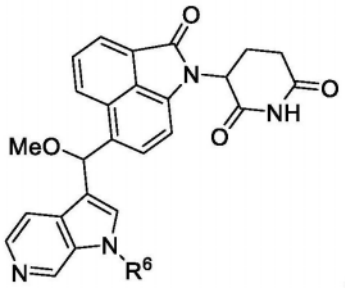
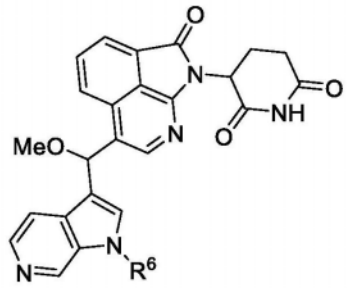
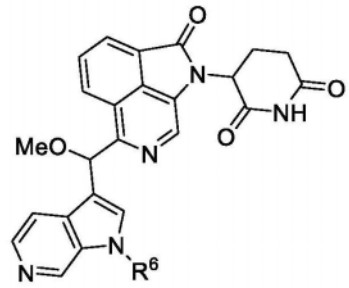
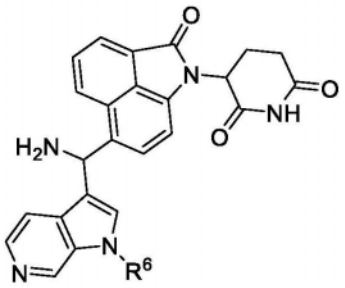
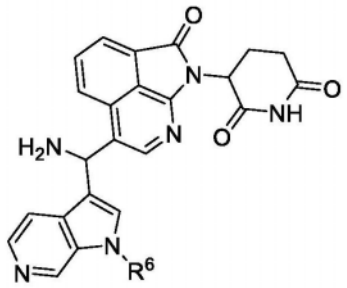
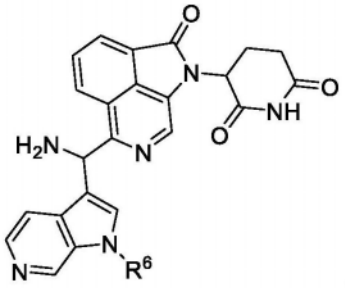
[0453] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

 ,  ,  ,

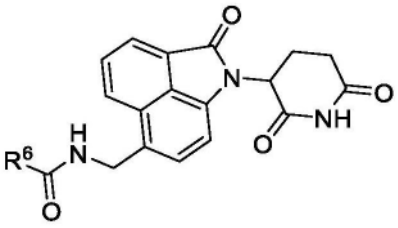
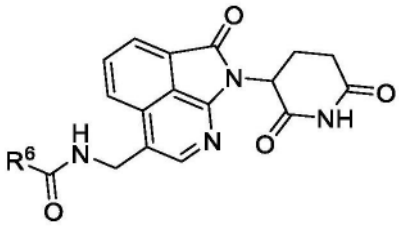
[0454]  ,  ,  ,

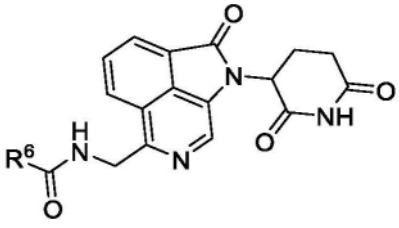
 ,  ,  ,

[0455] 

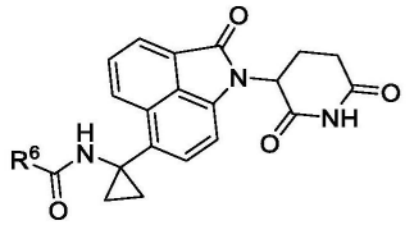
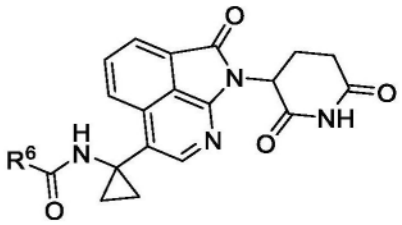
[0456] 







和

。

[0457] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

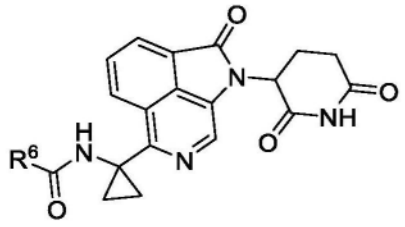
[0458] 


[0459] 
和 。

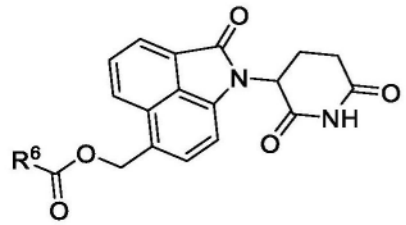
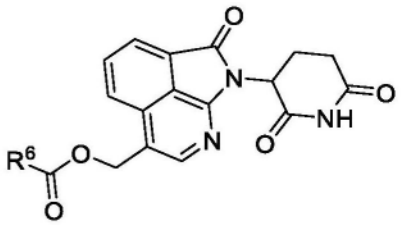
[0460] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

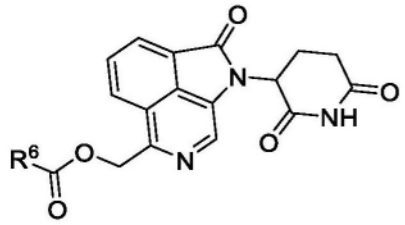
[0461]


和 。

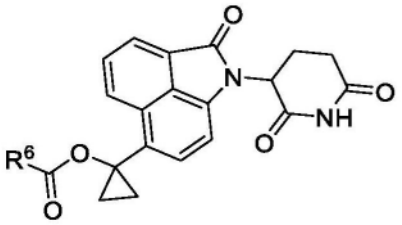
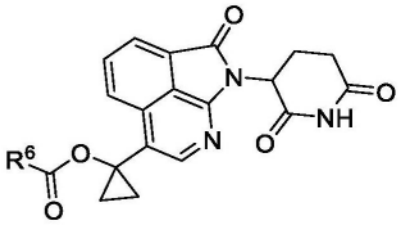
[0462] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

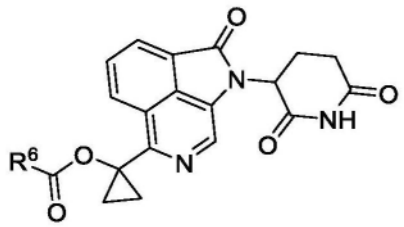
[0463]


和 。

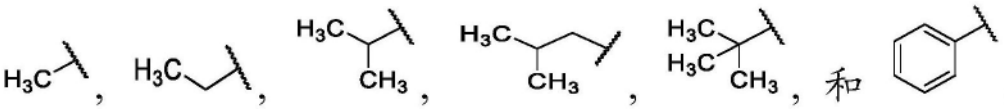
[0464] 在一个实施方案中,式I化合物选自:

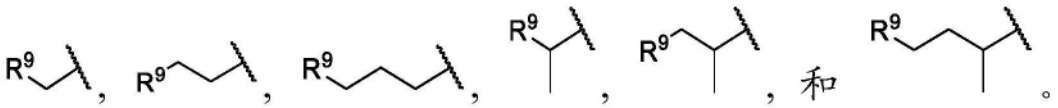
[0465]


和 。

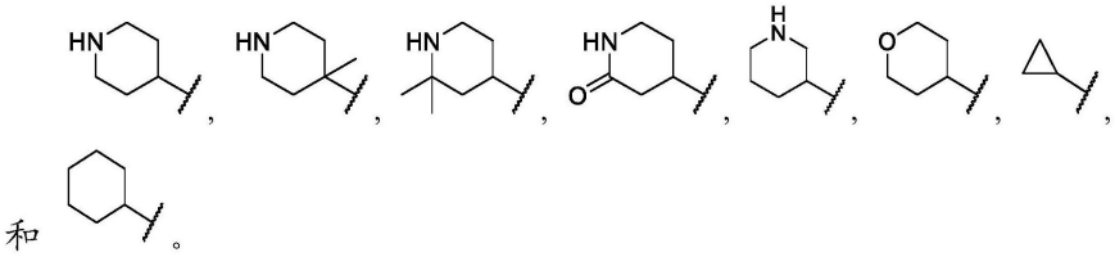
[0466] R^6的非限制性实施方案在式I的一个实施方案中,R^6选自:


和 。

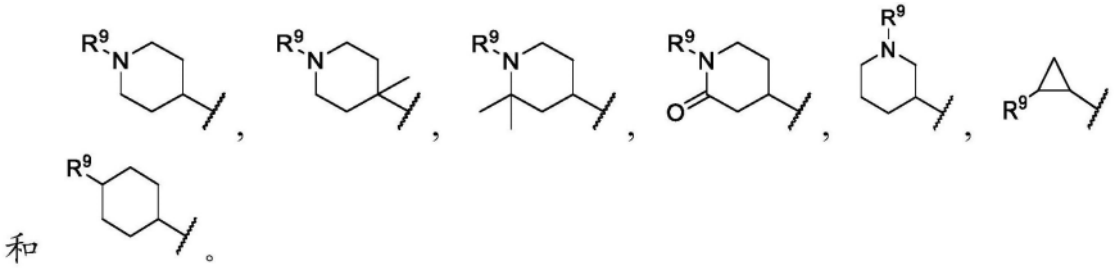
[0467] 在式I的一个实施方案中,R^6选自:



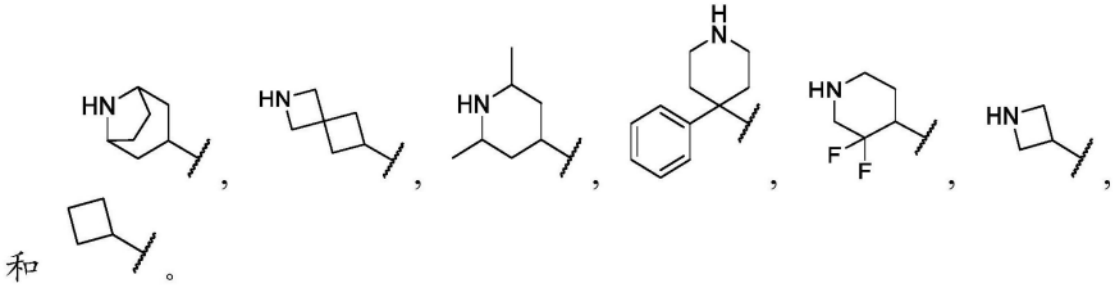
[0468] 在式I的一个实施方案中,R^6选自:

[0469] 

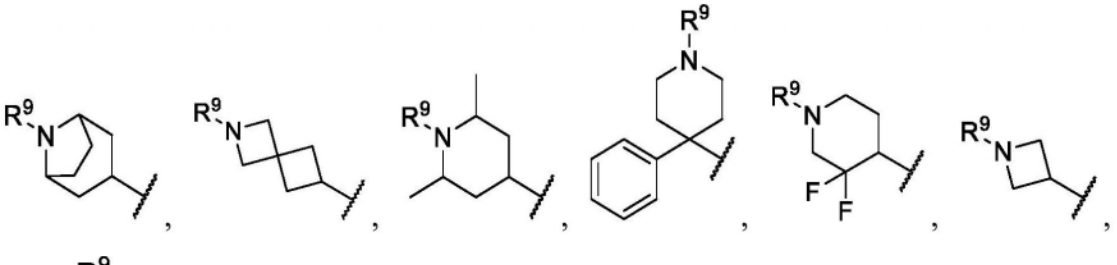
[0470] 在式I的一个实施方案中,R^6选自:

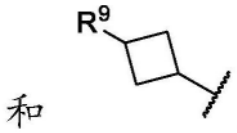
[0471] 

[0472] 在式I的一个实施方案中,R^6选自:

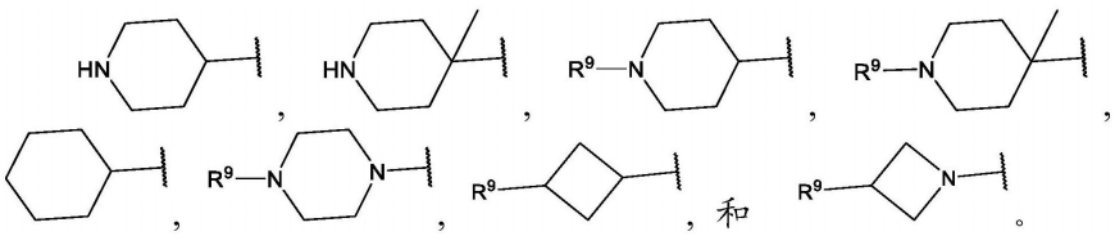
[0473] 

[0474] 在式I的一个实施方案中,R^6选自:

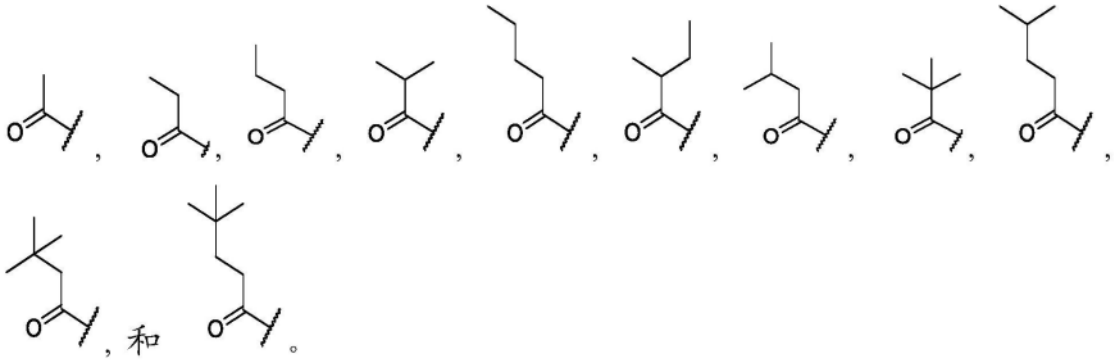
[0475] 

[0476] 

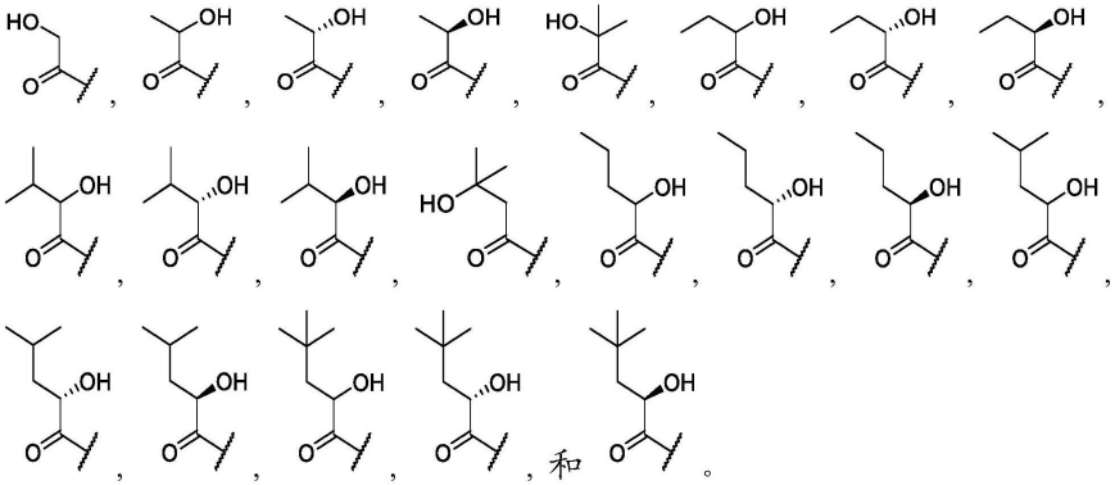
[0477] 在某些实施方案中,R^6选自:

[0478] 

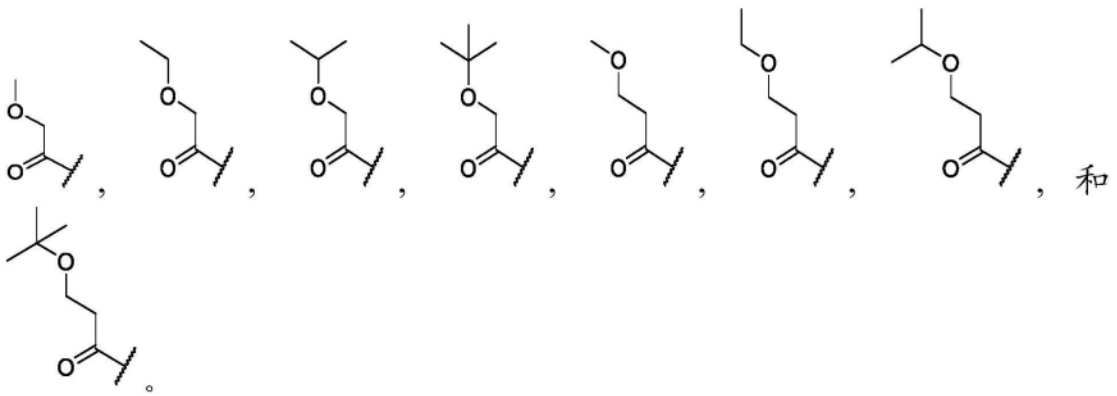
[0479] R^9的非限制性实施方案在一个实施方案中,R^9选自:

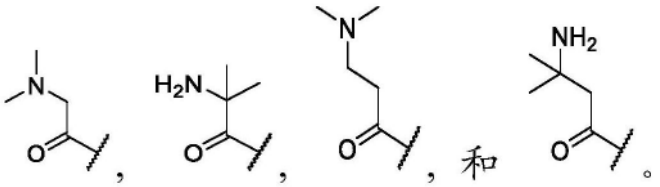
[0480] 

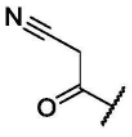
[0481] 在一个实施方案中,R^9选自:

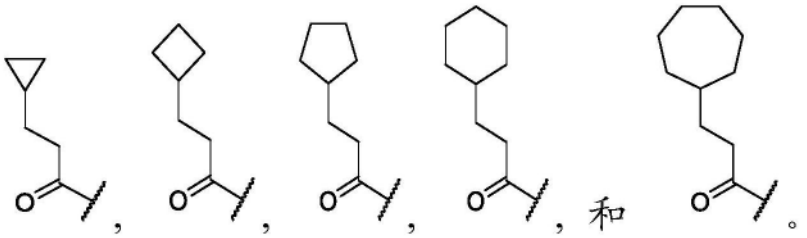
[0482] 

[0483] 在一个实施方案中,R^9选自:

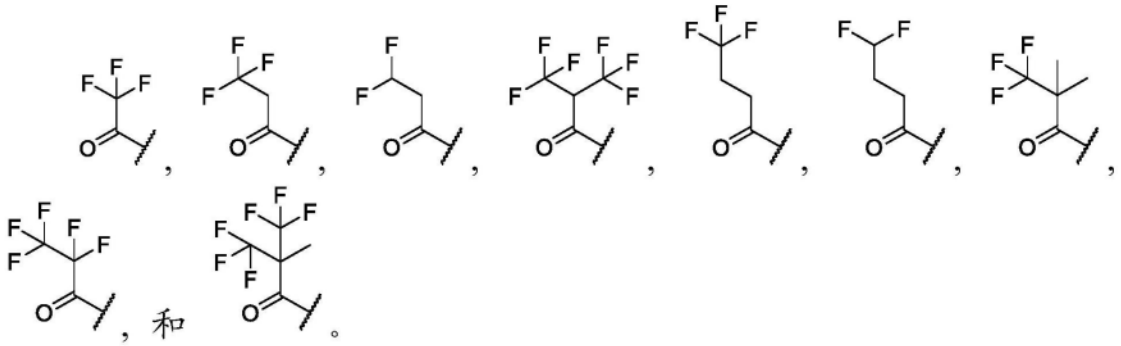
[0484] 

[0485] 在一个实施方案中,R^9选自: 

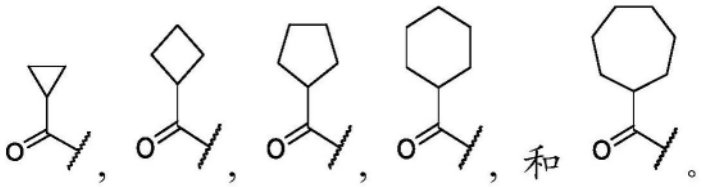
[0486] 在一个实施方案中,R^9是  。在一个实施方案中,R^9选自:



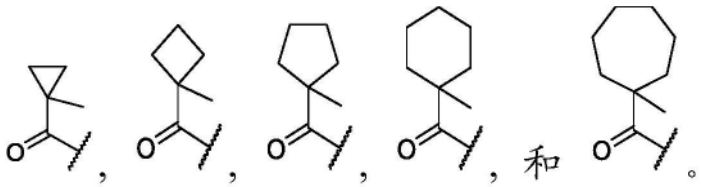
[0487] 在一个实施方案中,R^9选自:

[0488] 

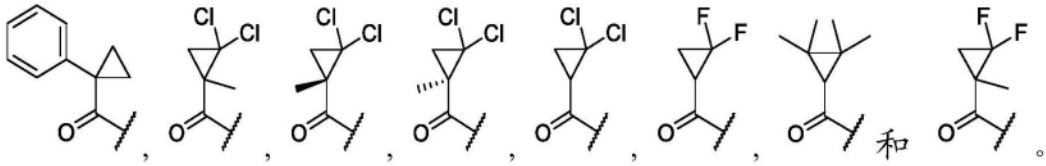
[0489] 在一个实施方案中,R^9选自:

[0490] 

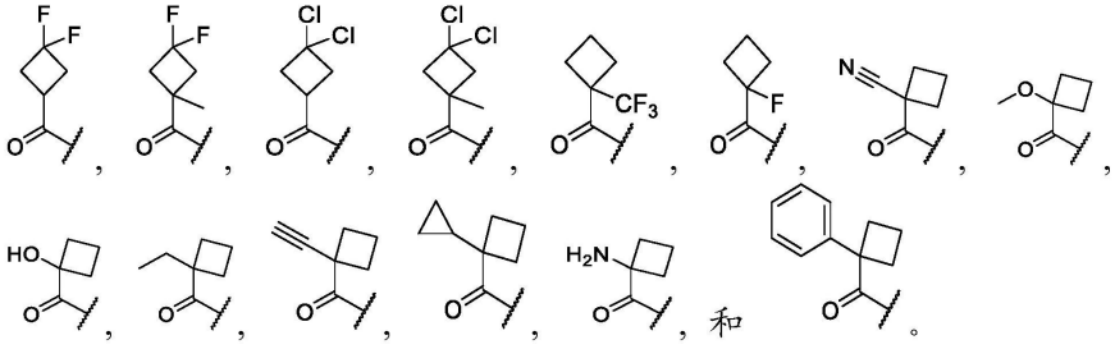
[0491] 在一个实施方案中,R^9选自:

[0492] 

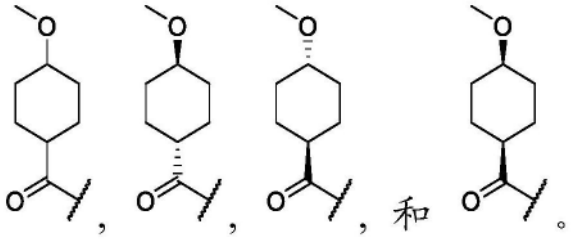
[0493] 在一个实施方案中,R^9选自:

[0494] 

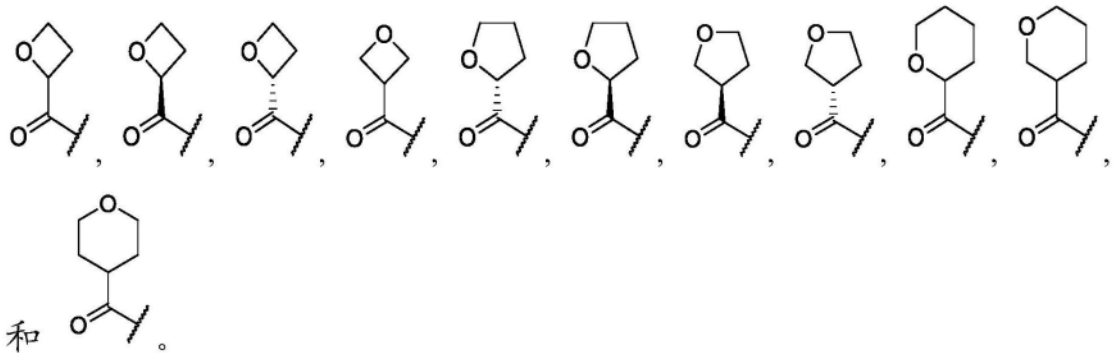
[0495] 在一个实施方案中,R^9选自:

[0496] 

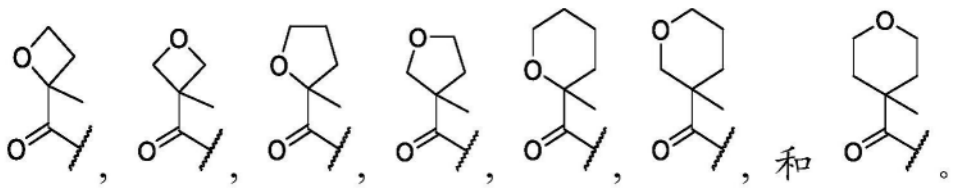
[0497] 在一个实施方案中,R^9选自:。

[0498] 

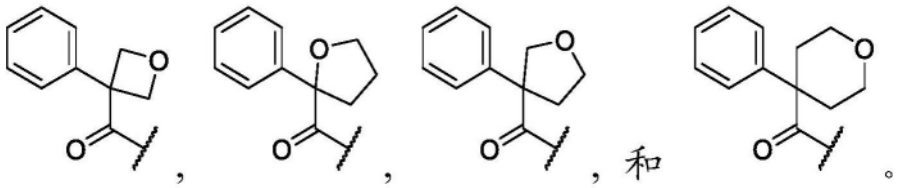
[0499] 在一个实施方案中,R^9选自:

[0500] 

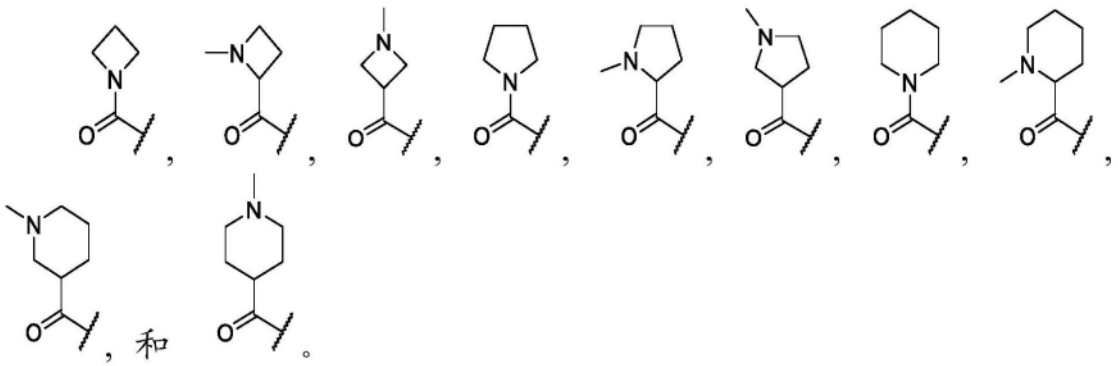
[0501] 在一个实施方案中,R^9选自:

[0502] 

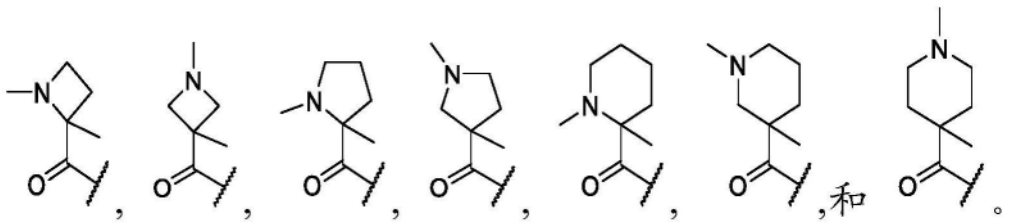
[0503] 在一个实施方案中,R^9选自:

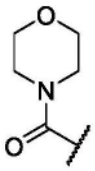
[0504] 

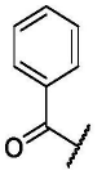
[0505] 在一个实施方案中,R^9选自:

[0506] 

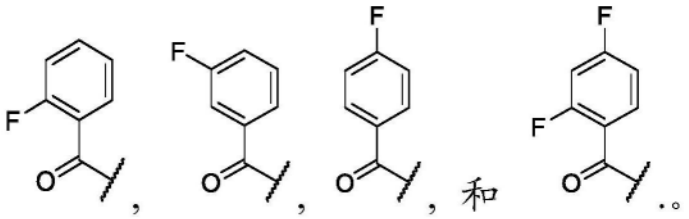
[0507] 在一个实施方案中,R^9选自:

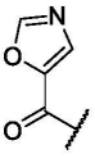
[0508] 

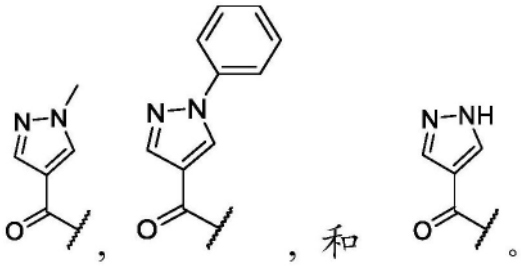
[0509] 在一个实施方案中,R^9是  。

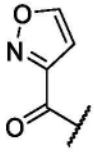
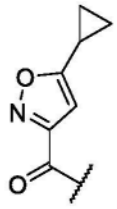
[0510] 在一个实施方案中,R^9是  。

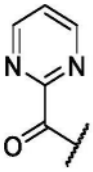
[0511] 在一个实施方案中,R^9选自:

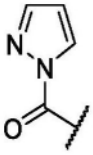
[0512] 

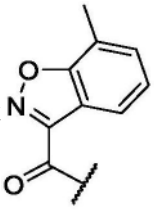
[0513] 在一个实施方案中,R^9是  。

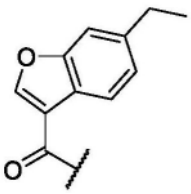
[0514] 在一个实施方案中,R^9选自 

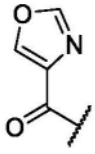
[0515] 在一个实施方案中,R^9选自  和  。

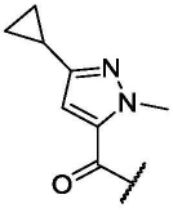
[0516] 在一个实施方案中,R^9是  。

[0517] 在一个实施方案中,R^9是  。

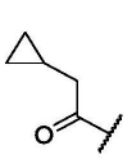
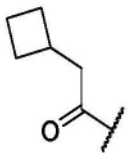
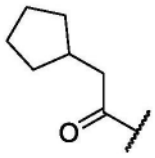
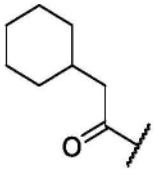
[0518] 在一个实施方案中,R^9是  。

[0519] 在一个实施方案中,R^9是  。

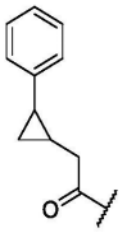
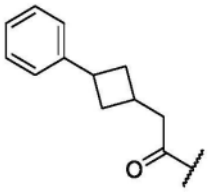
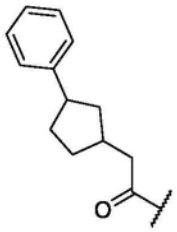
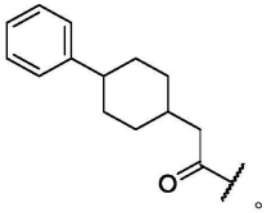
[0520] 在一个实施方案中,R^9是  。

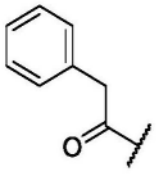
[0521] 在一个实施方案中,R^9是  。

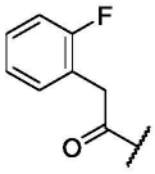
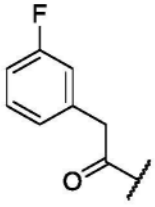
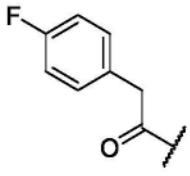
[0522] 在一个实施方案中,R^9选自:

[0523]    和  。

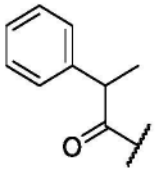
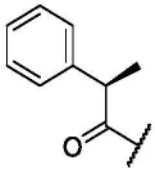
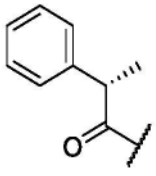
[0524] 在一个实施方案中,R^9选自:

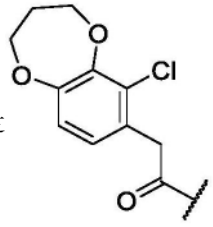
[0525]    和  。

[0526] 在一个实施方案中,R^9是  。在一个实施方案中,R^9选自:

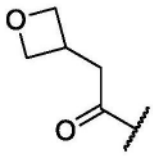
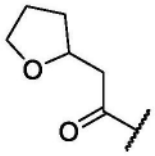
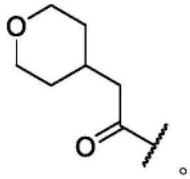
[0527]   和  。

[0528] 在一个实施方案中,R^9选自:

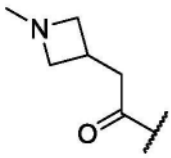
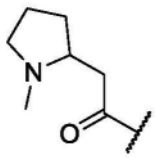
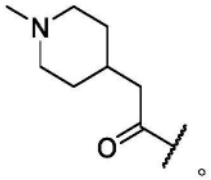
[0529]   和  。

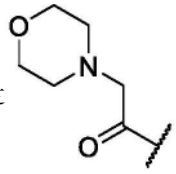
[0530] 在一个实施方案中,R^9是  。

[0531] 在一个实施方案中,R^9选自:

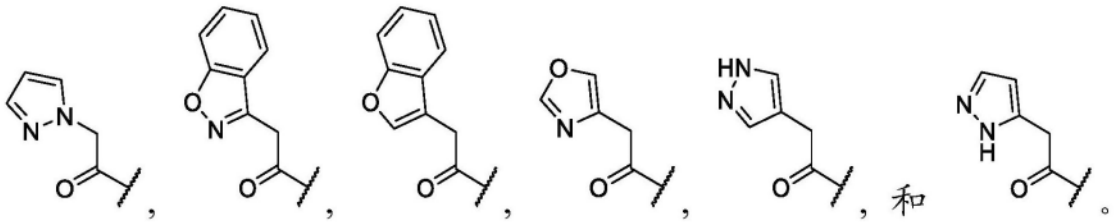
[0532]   和  。

[0533] 在一个实施方案中,R^9选自:

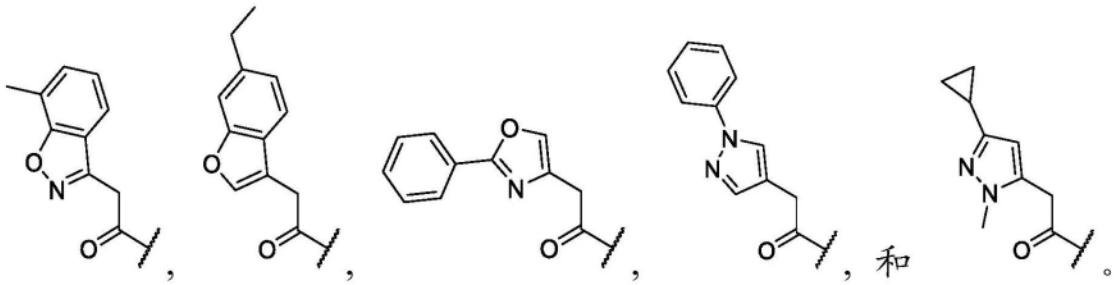
[0534]   和  。

[0535] 在一个实施方案中,R^9是  。

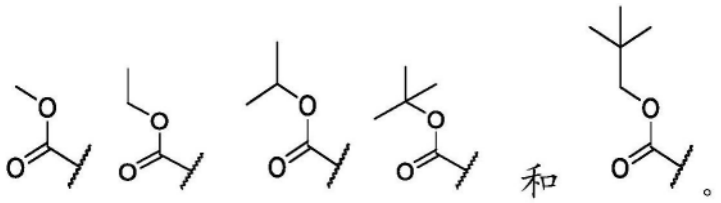
[0536] 在一个实施方案中,R^9选自:

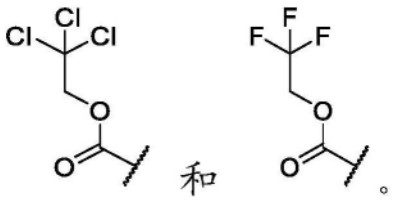
[0537] 

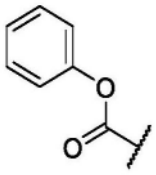
[0538] 在一个实施方案中,R^9选自:

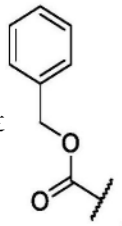
[0539] 

[0540] 在一个实施方案中,R^9选自:

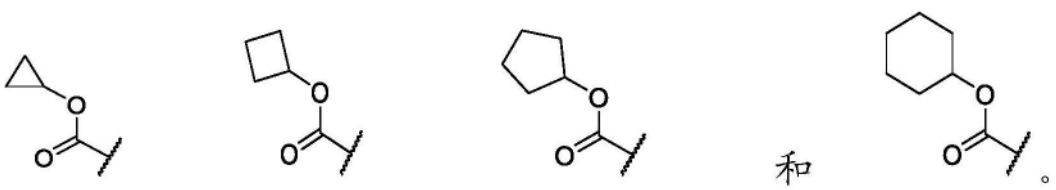
[0541] 

[0542] 在一个实施方案中,R^9选自 

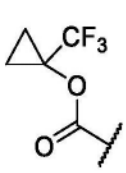
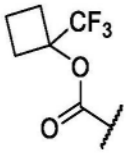
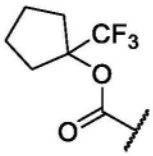
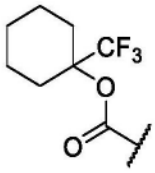
[0543] 在一个实施方案中,R^9是 

[0544] 在一个实施方案中,R^9是 

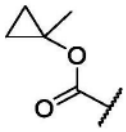
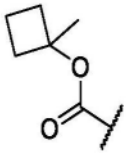
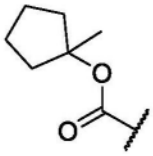
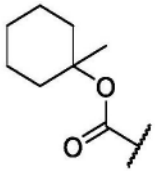
[0545] 在一个实施方案中,R^9选自:



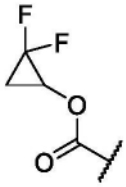
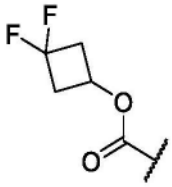
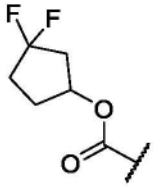
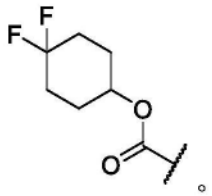
[0546] 在一个实施方案中,R^9选自:

[0547]    和  。

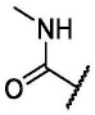
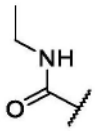
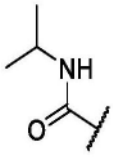
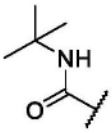
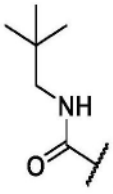
[0548] 在一个实施方案中,R^9选自:

[0549]    和  。

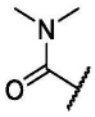
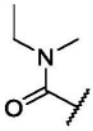
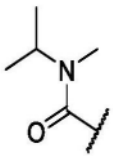
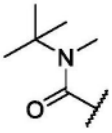
[0550] 在一个实施方案中,R^9选自:

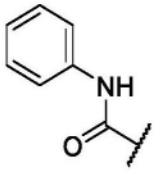
[0551]    和  。

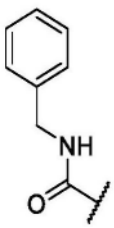
[0552] 在一个实施方案中,R^9选自:

[0553]     和  。

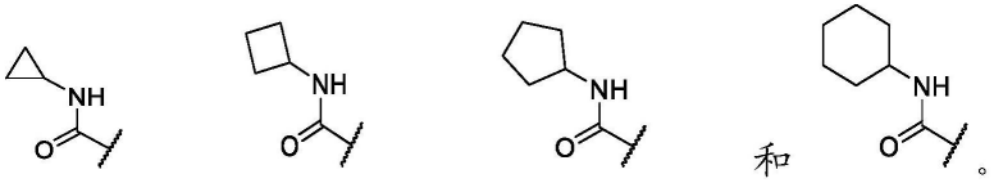
[0554] 在一个实施方案中,R^9选自:

[0555]    和  。

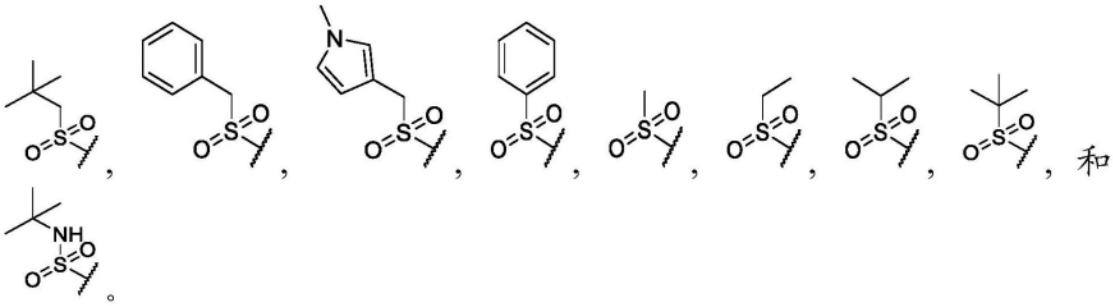
[0556] 在一个实施方案中,R^9是  。

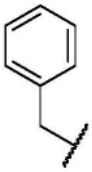
[0557] 在一个实施方案中,R^9是  。

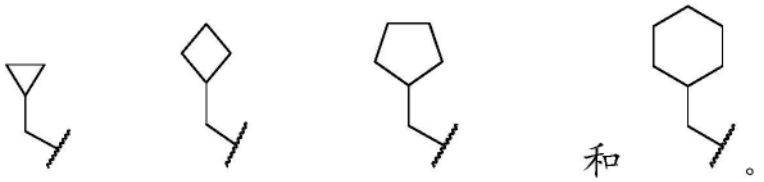
[0558] 在一个实施方案中,R^9选自:

[0559] 

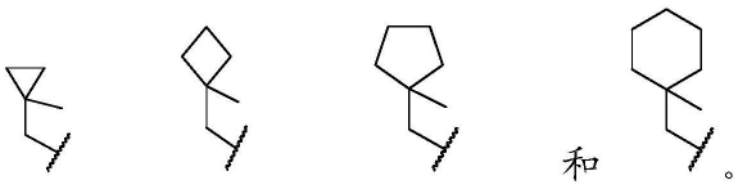
[0560] 在一个实施方案中,R^9选自:

[0561] 

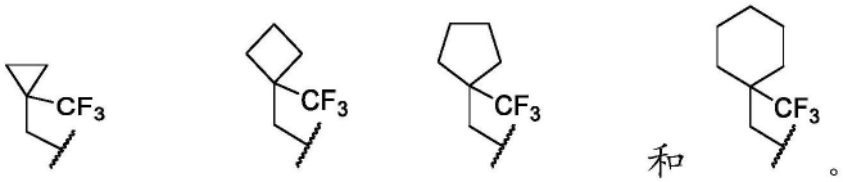
[0562] 在一个实施方案中,R^9是  。在一个实施方案中,R^9选自:

[0563] 

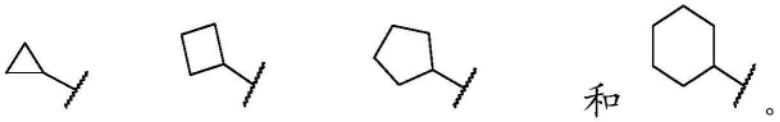
[0564] 在一个实施方案中,R^9选自:

[0565] 

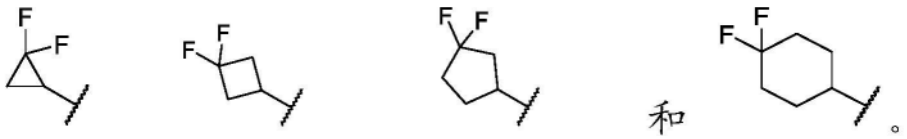
[0566] 在一个实施方案中,R^9选自:

[0567] 

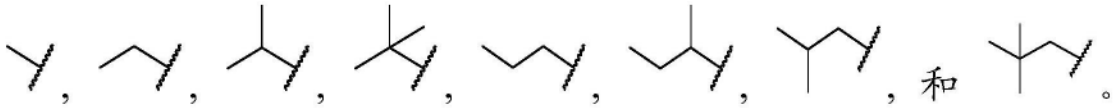
[0568] 在一个实施方案中,R^9选自:

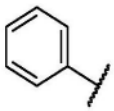
[0569] 

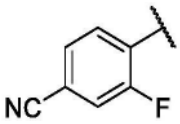
[0570] 在一个实施方案中,R^9选自:

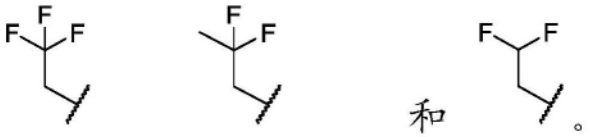
[0571] 

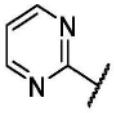
[0572] 在一个实施方案中,R^9选自:

[0573] 

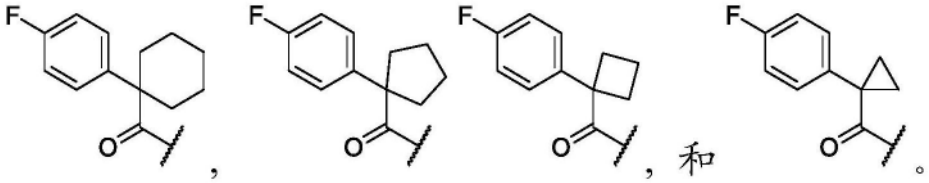
[0574] 在一个实施方案中,R^9是  。

[0575] 在一个实施方案中,R^9是  。

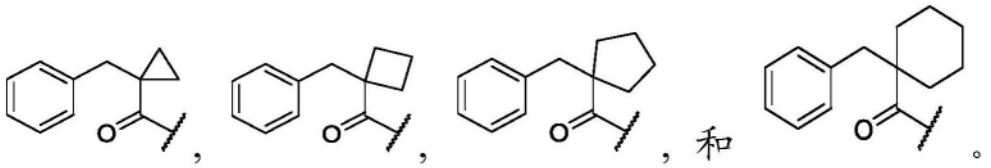
[0576] 在一个实施方案中,R^9选自: 

[0577] 在一个实施方案中,R^9是  。

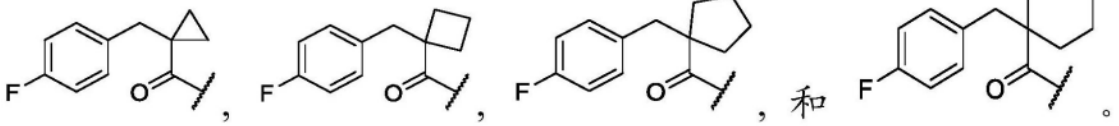
[0578] 在一个实施方案中,R^9选自:

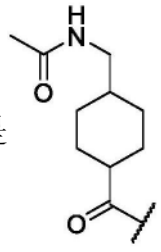
[0579] 

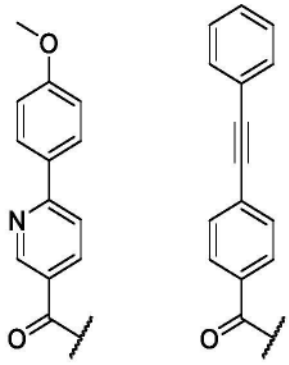
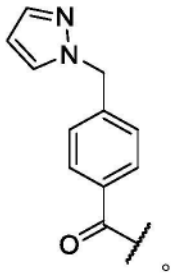
[0580] 在一个实施方案中,R^9选自:

[0581] 

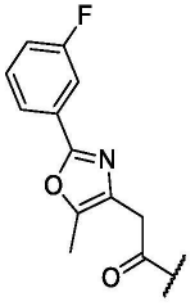
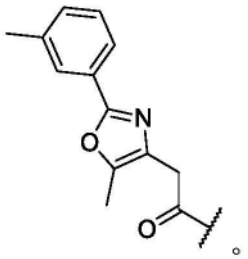
[0582] 在一个实施方案中,R^9选自:

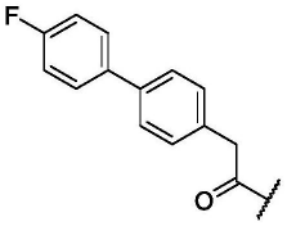
[0583] 

[0584] 在一个实施方案中,R^9是  。在一个实施方案中,R^9选自:

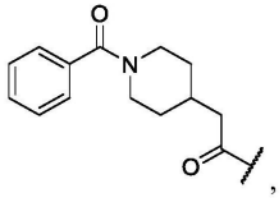
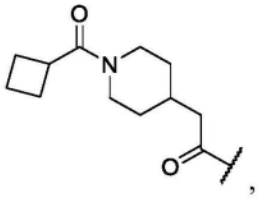
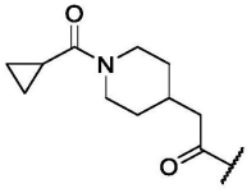
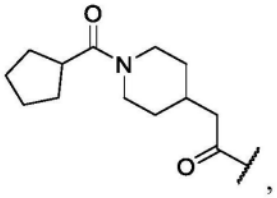
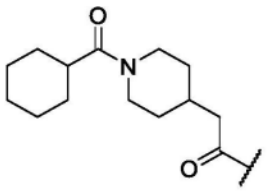
[0585]  和  。

[0586] 在一个实施方案中,R^9选自:

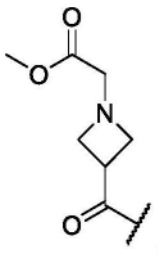
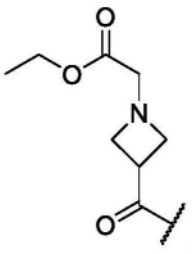
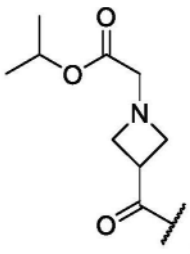
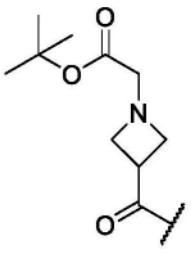
[0587]  和  。

[0588] 在一个实施方案中,R^9是  。

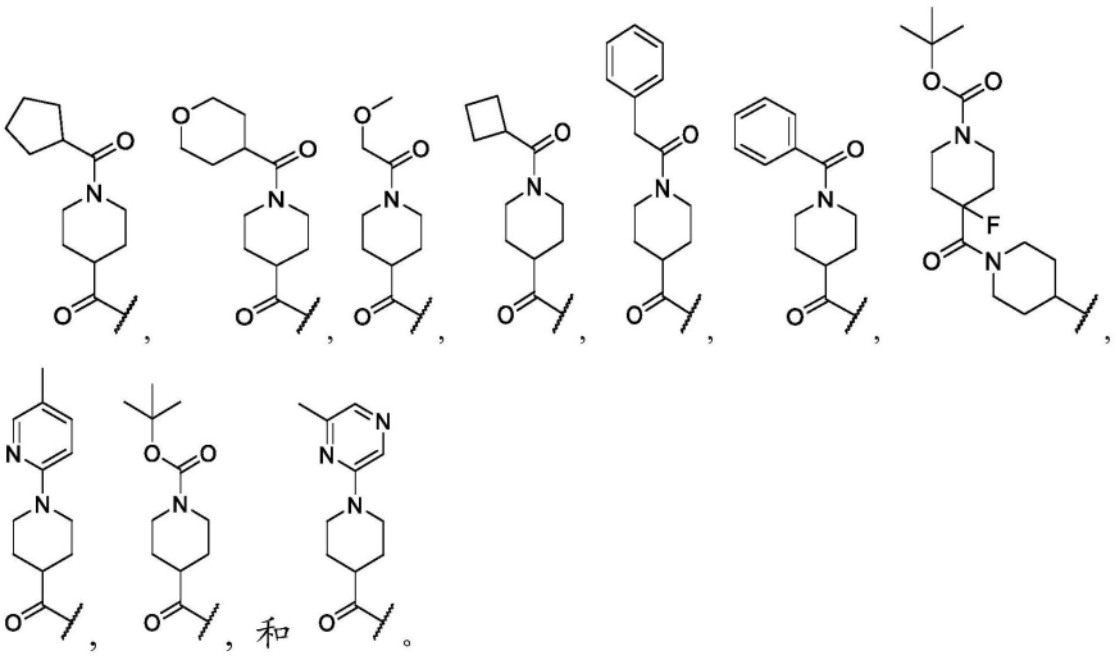
[0589] 在一个实施方案中,R^9选自:

[0590]  ,  ,  ,  ,  和 。

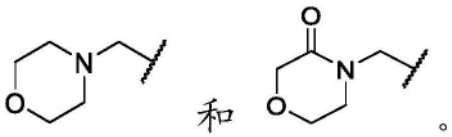
[0591] 在一个实施方案中,R^9选自:

[0592]  ,  ,  , 和  。

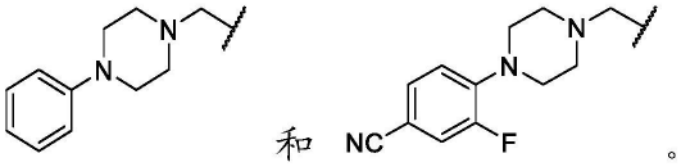
[0593] 在一个实施方案中,R^9选自:

[0594] 

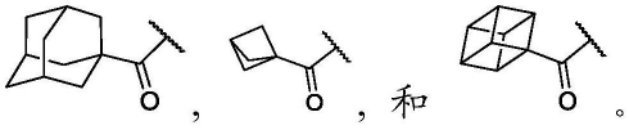
[0595] 在一个实施方案中,R^9选自:

[0596] 

[0597] 在一个实施方案中,R^9选自:

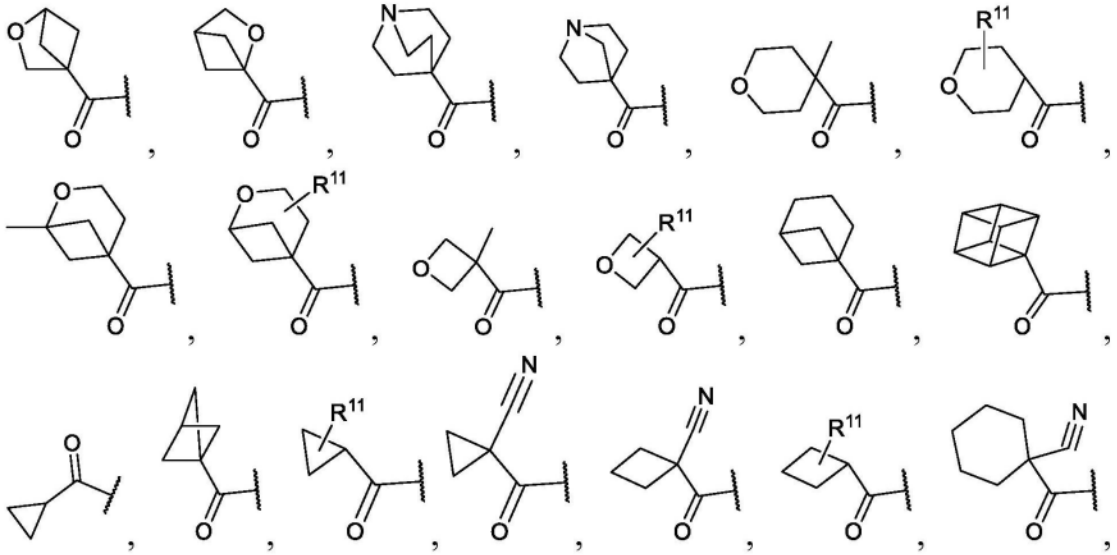
[0598] 

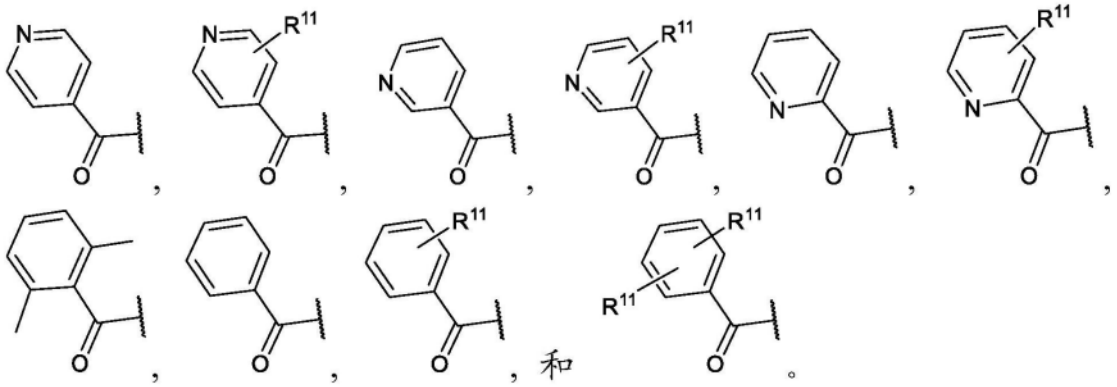
[0599] 在一个实施方案中,R^9选自:

[0600] 

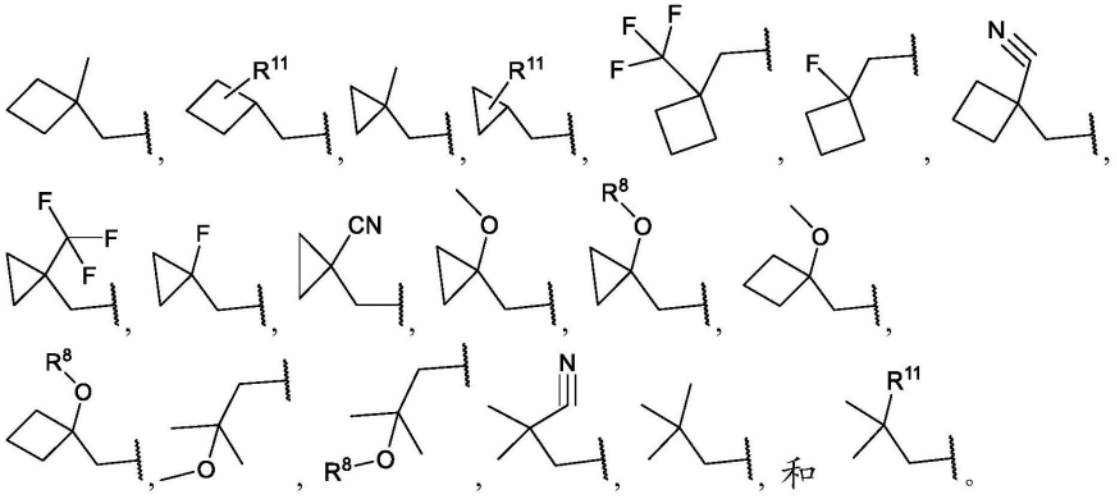
[0601] R^{10}的非限制性实施方案

[0602] $-C(O)R^{10}$的非限制性实例包括:

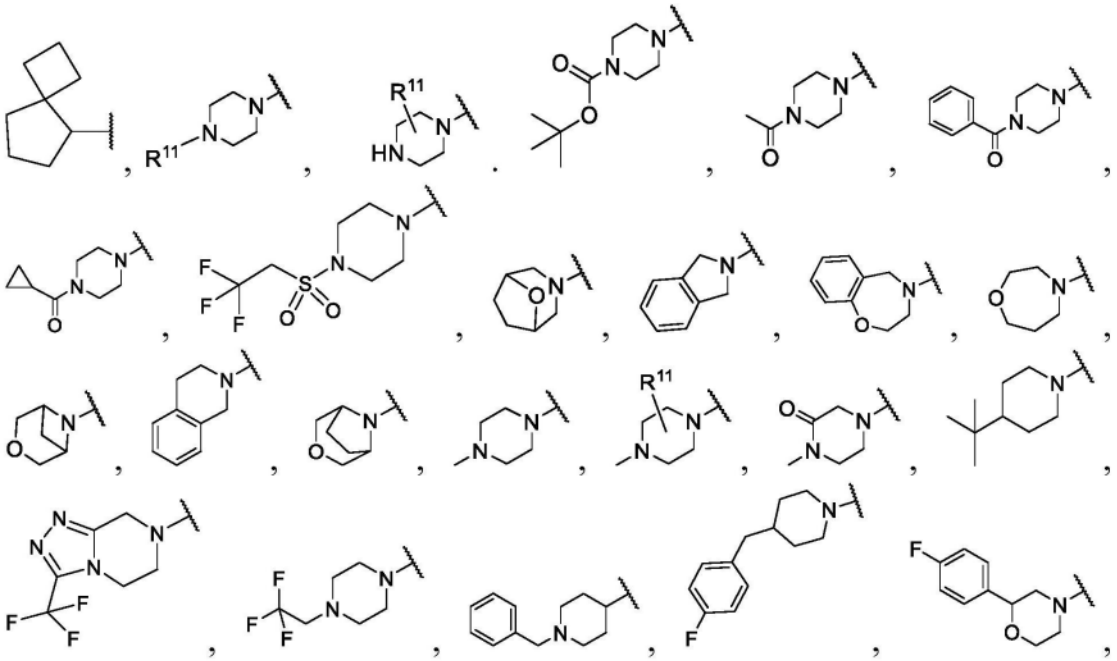
[0603] 

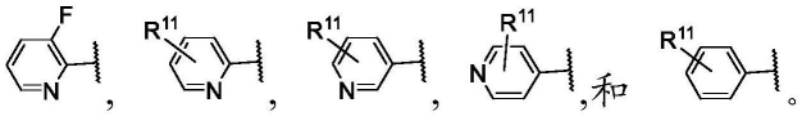
[0604] 

[0605] -CH_2R^{10}的非限制性实例包括：

[0606] 

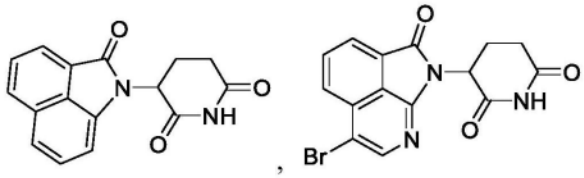
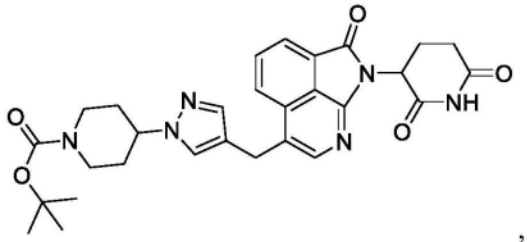
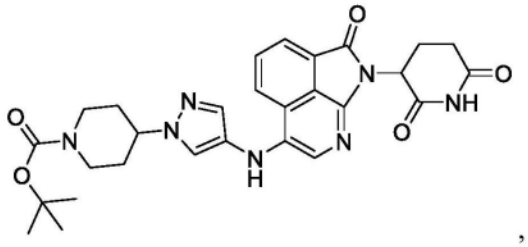
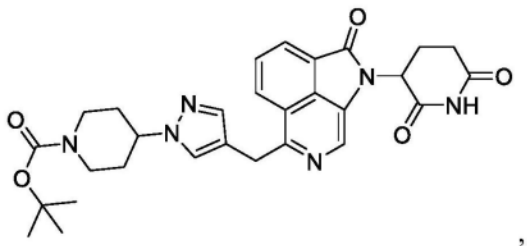
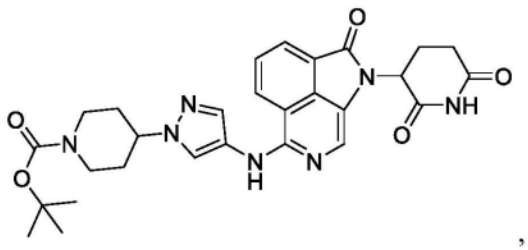
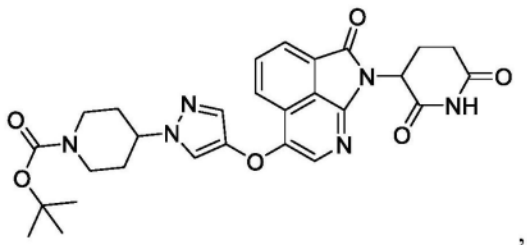
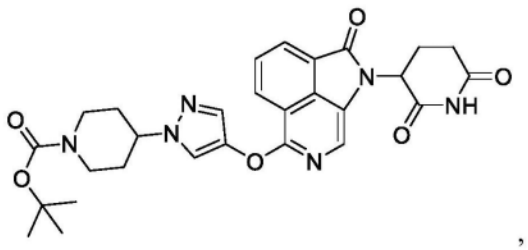
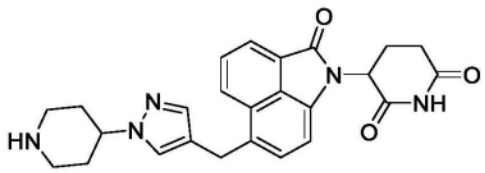
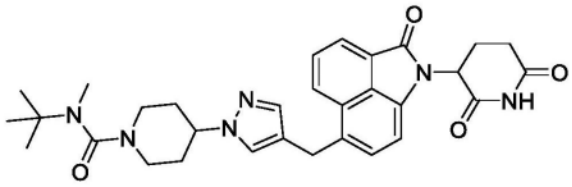
[0607] R^{10}的非限制性实例包括：

[0608] 

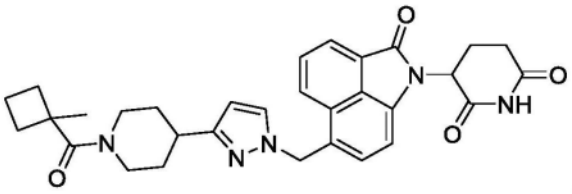
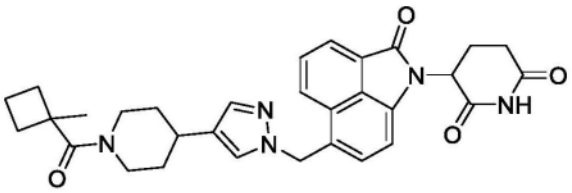
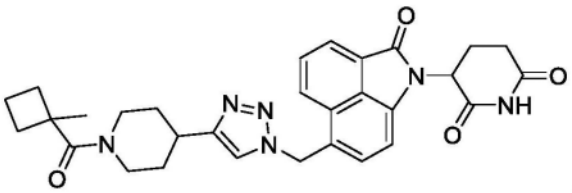
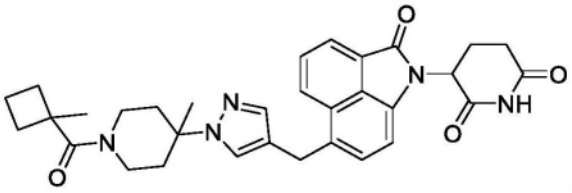
[0609] 

[0610] 式I或式II化合物的非限制性实例：

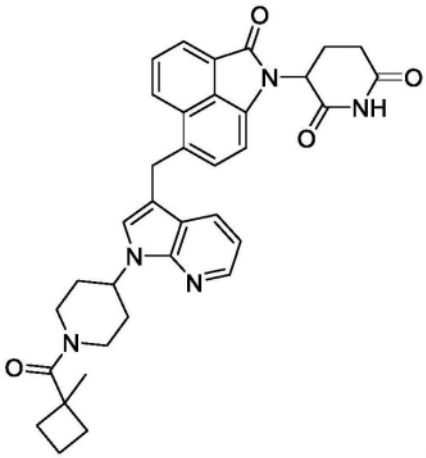
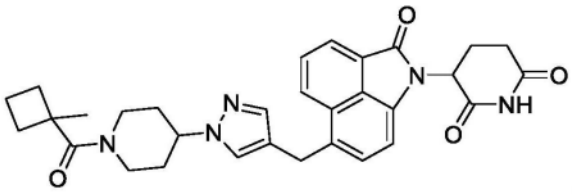
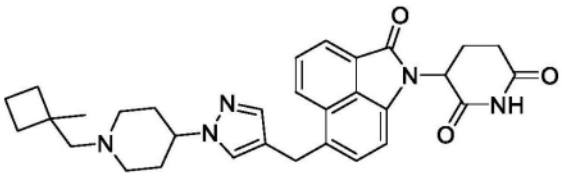
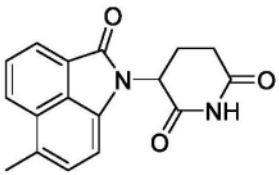
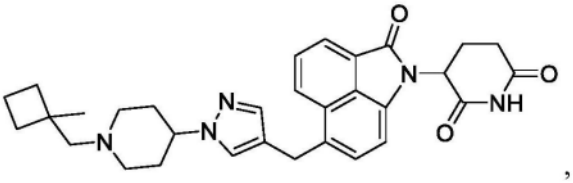
[0611] 式I或式II化合物的代表性实例包括：

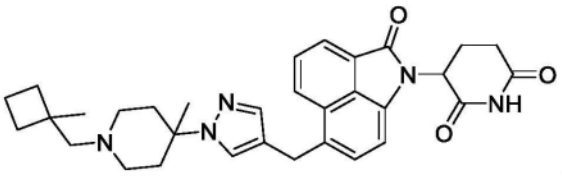
[0612] 







和

。

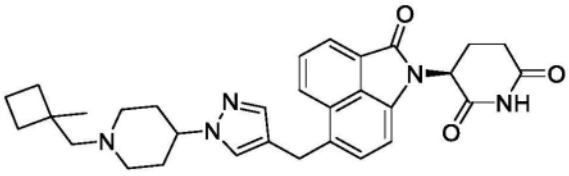
[0613] 式I或式II化合物的其他代表性实例包括：

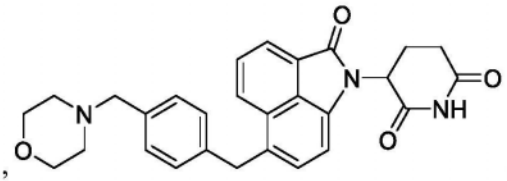

,

,

,

,

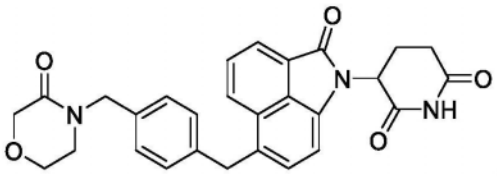
[0614]

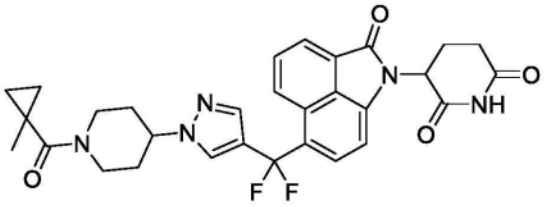

,

,

,

,

,


,

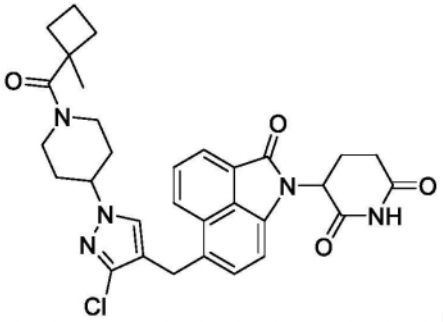

,

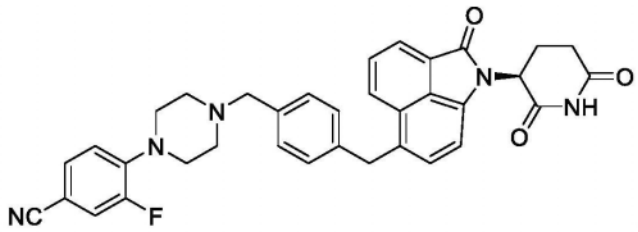

,

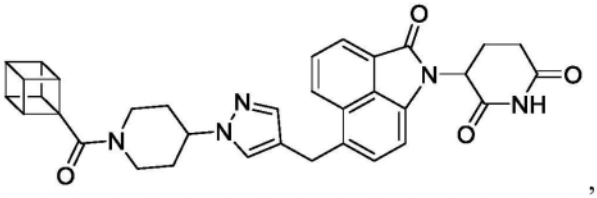

,

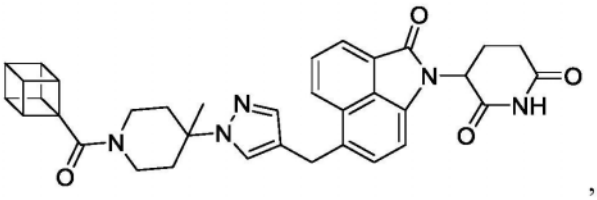

,

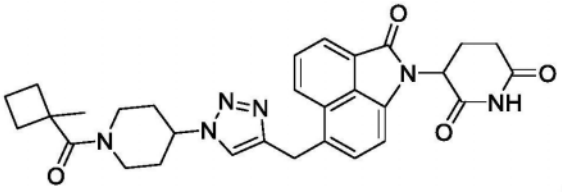
[0615]

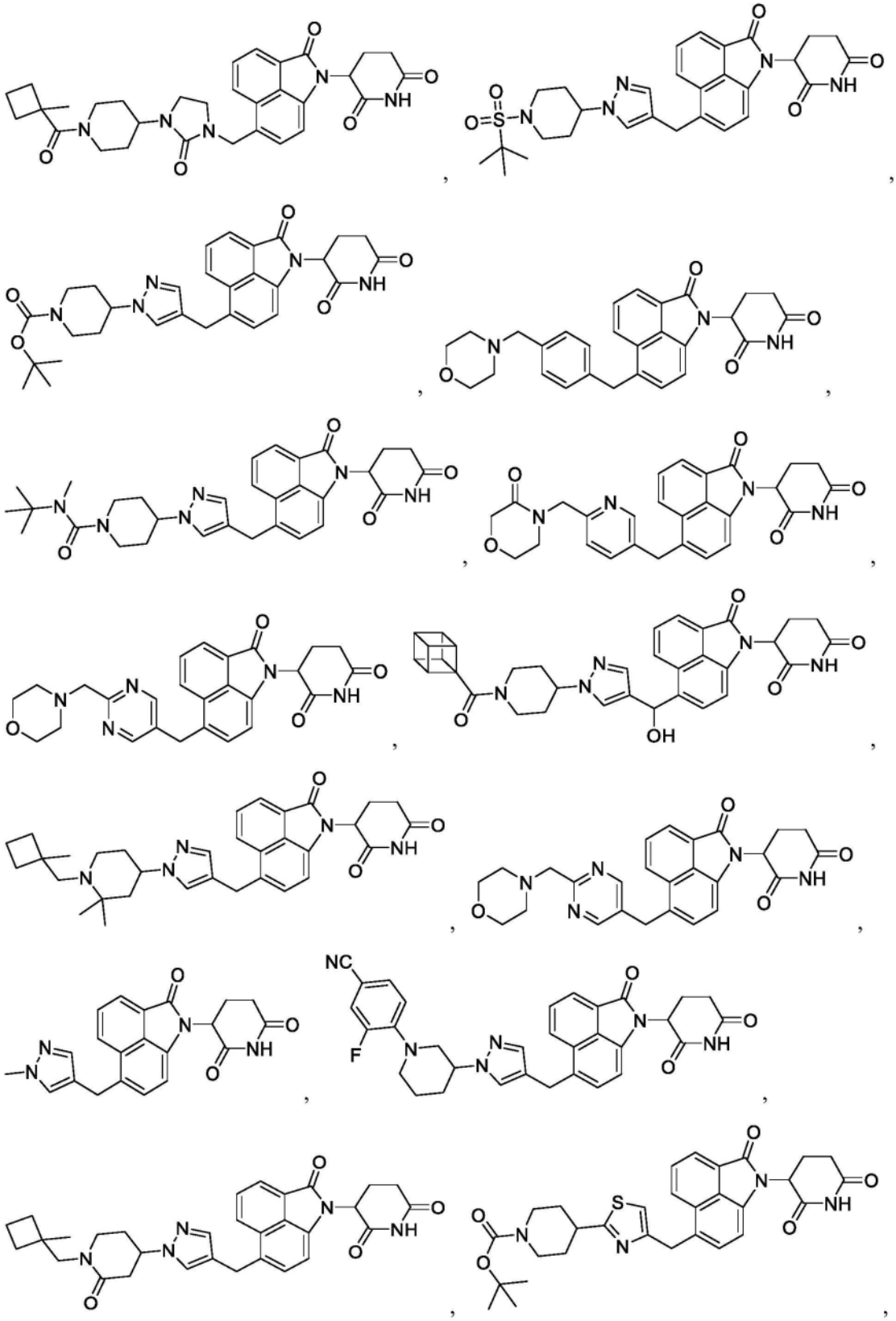

,

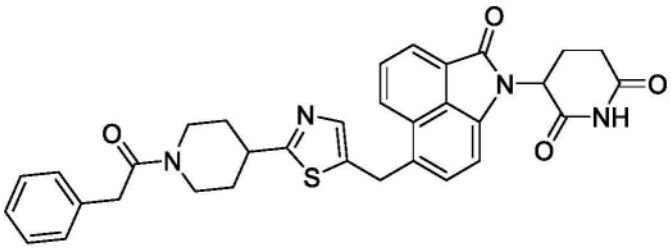

,


,

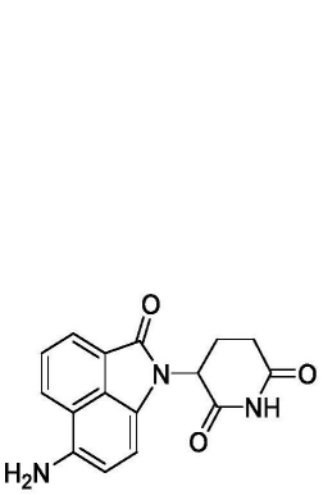
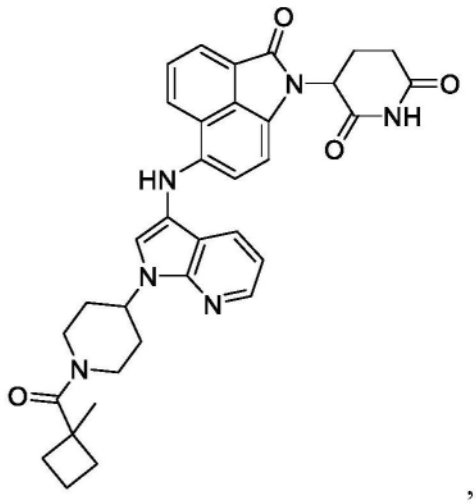

,

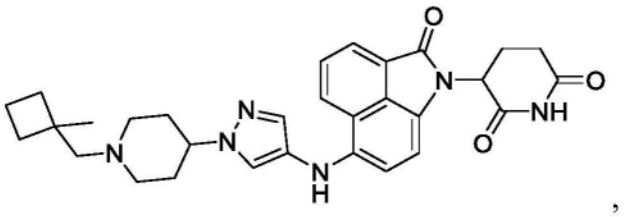

,

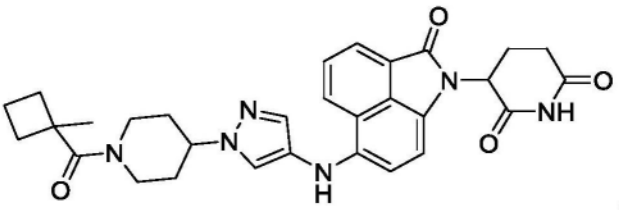
[0616] 

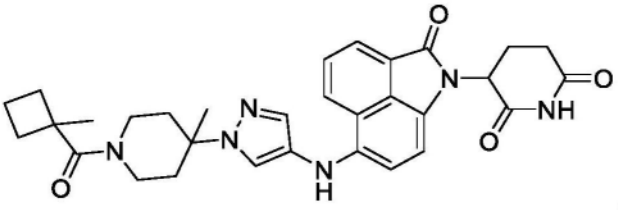
[0617] 
和 。

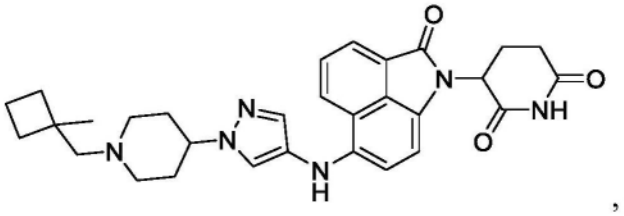
[0618] 式I或II化合物的其他代表性实例包括：

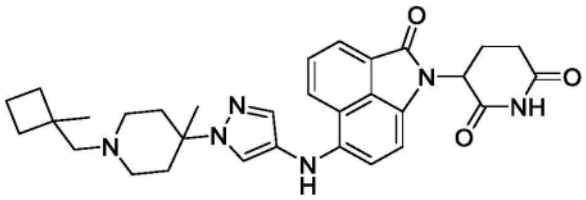

，

，

[0619] 
，

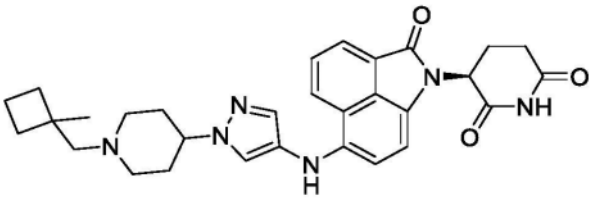

，


，

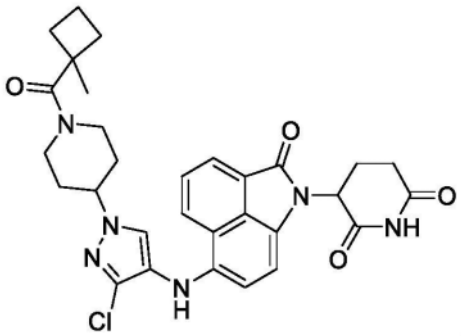

，



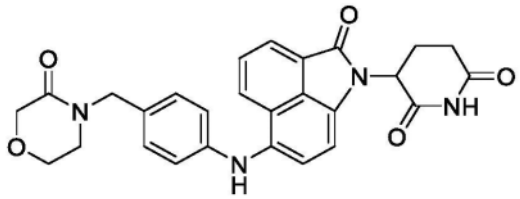
,



,

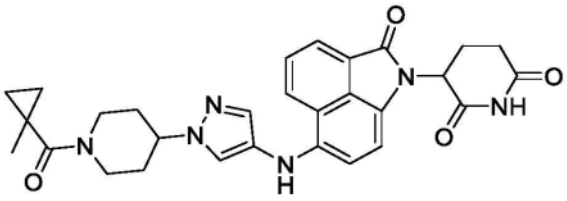


,

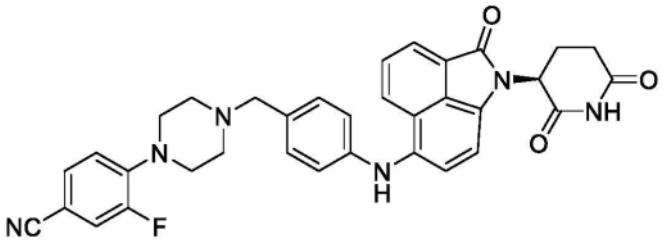


,

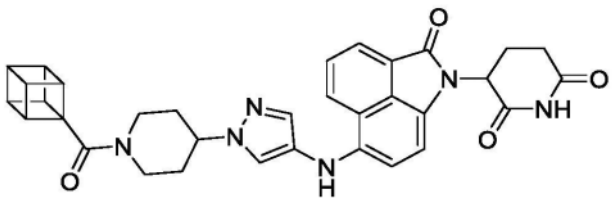
[0620]



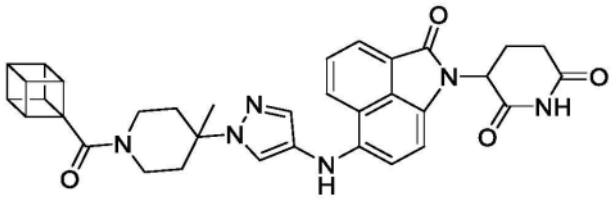
,



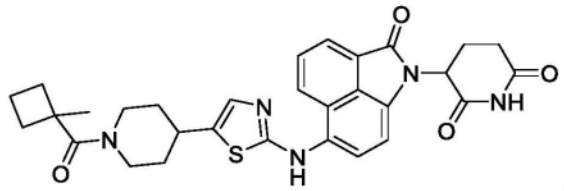
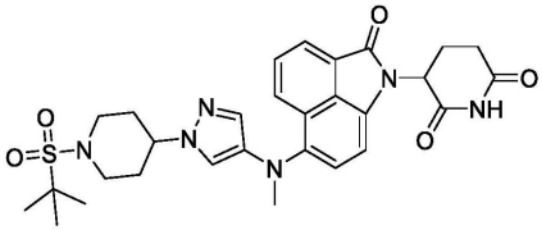
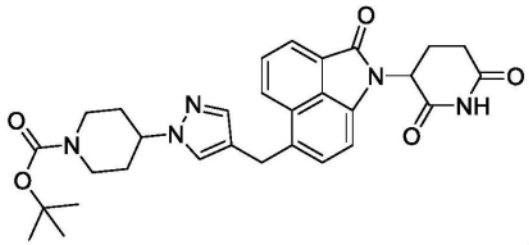
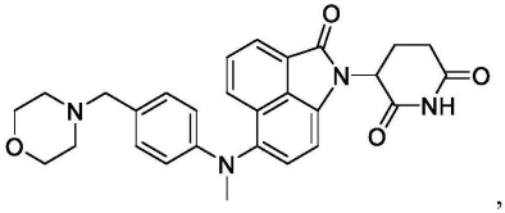
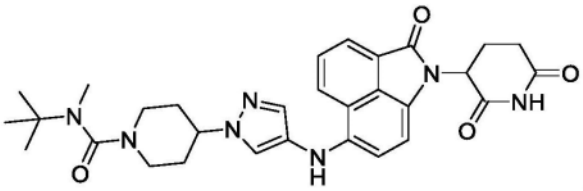
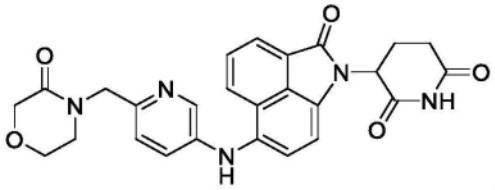
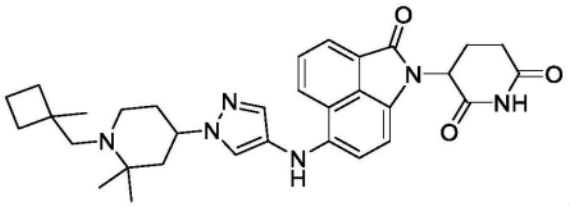
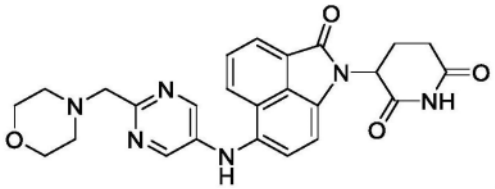
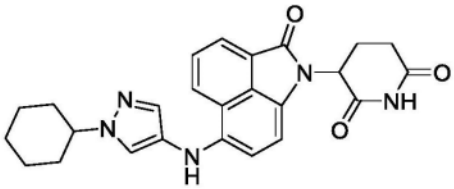
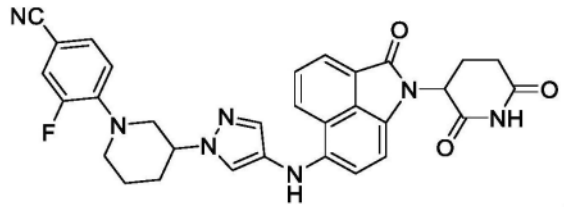
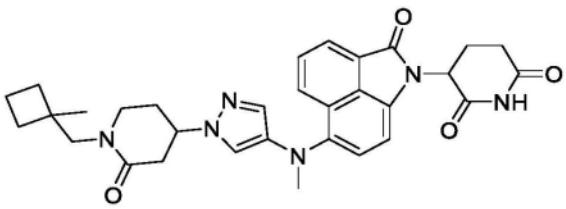
,

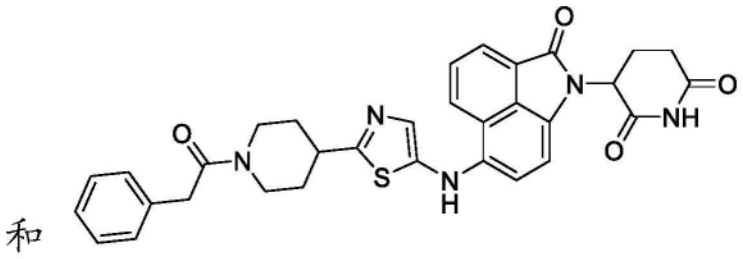


,

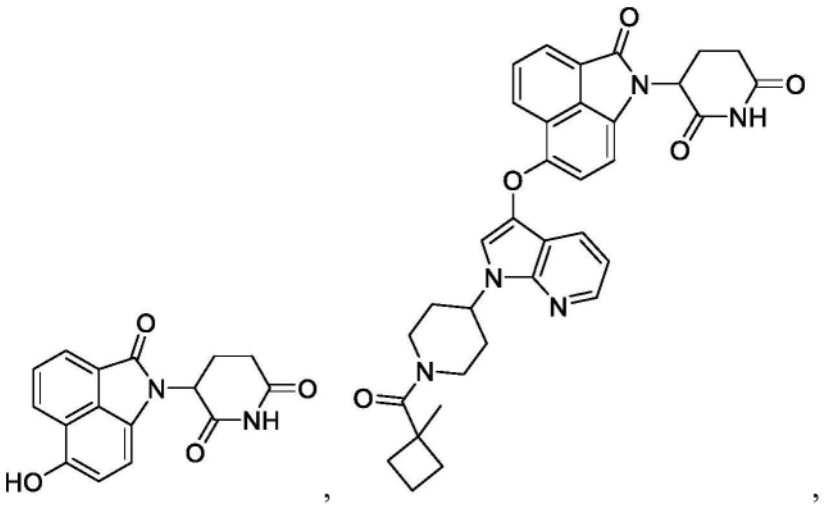


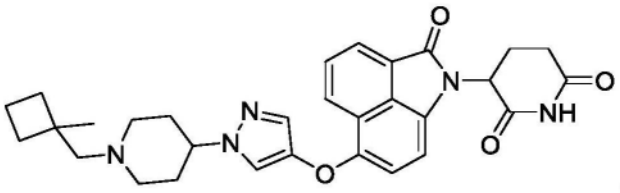
,

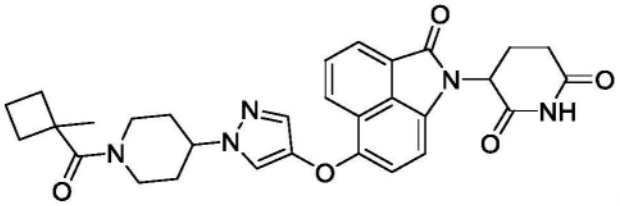
[0621] 
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

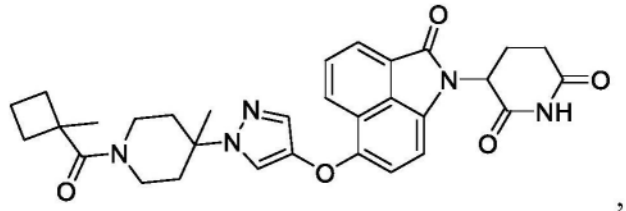
[0622] 
和 。

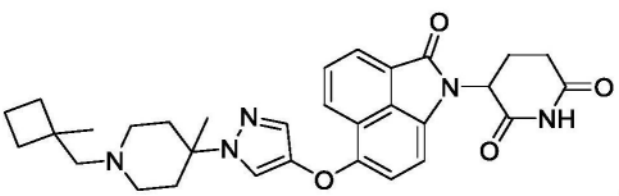
[0623] 在某些实施方案中,本发明的化合物选自:

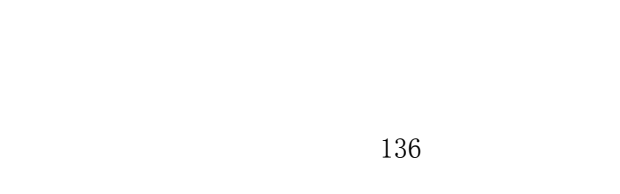

,

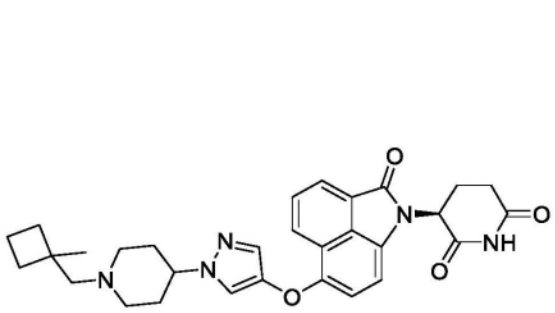
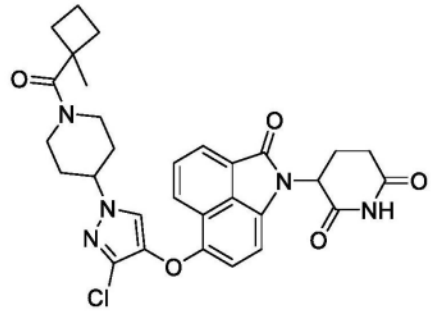
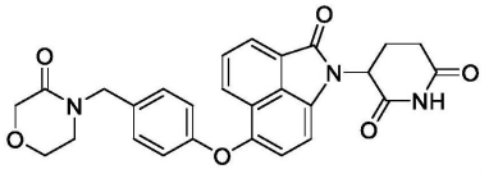
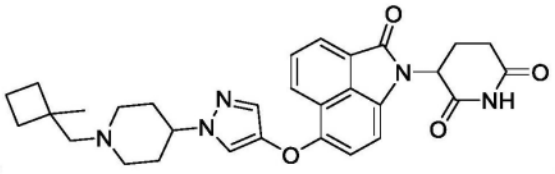
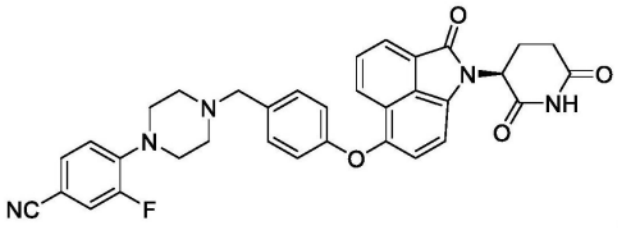

,

[0624] 
,

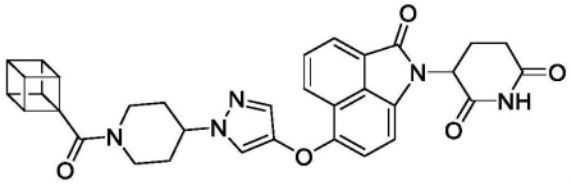
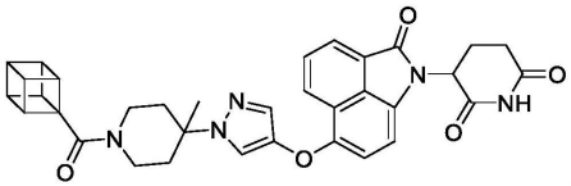
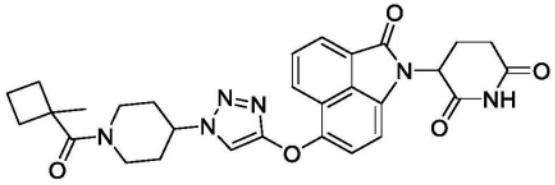
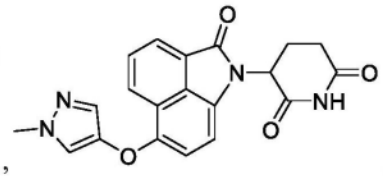
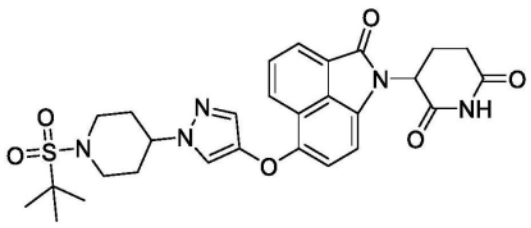
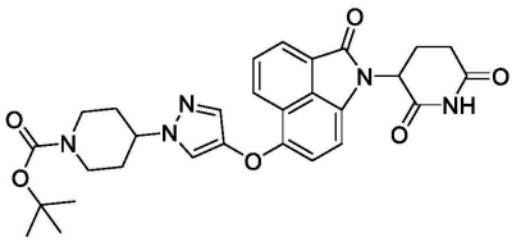

,

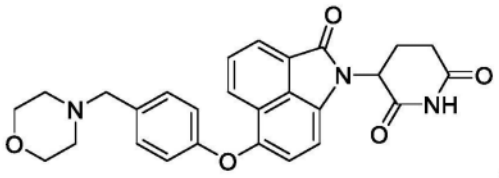
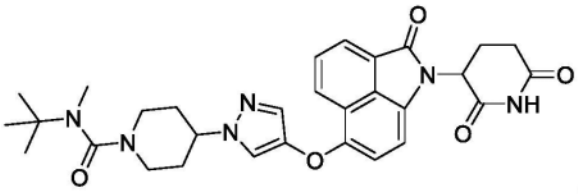
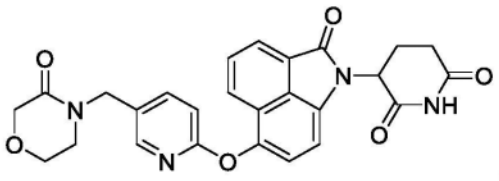
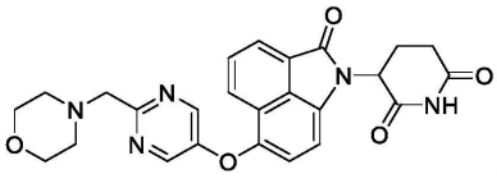

,

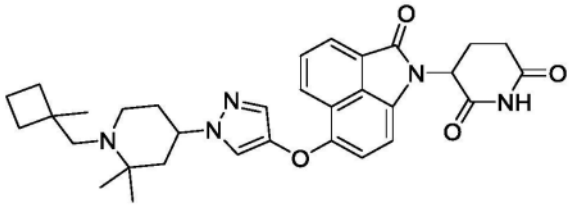
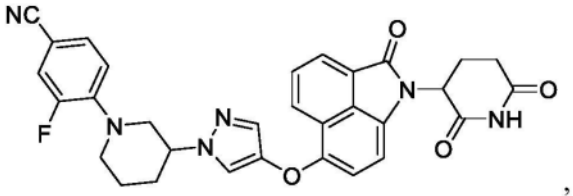
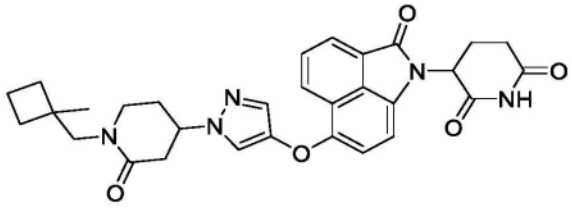

,


,

,

,

,

,

[0625]


,

,

,

,

,

,


，

，

，

，

[0626]

，

，

，和 。

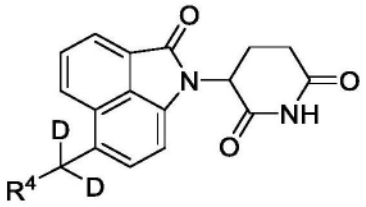
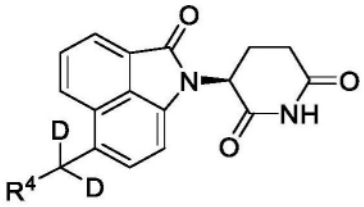
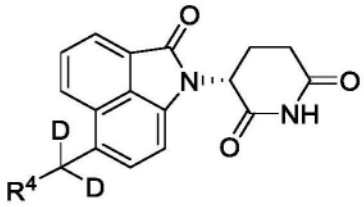
[0627] 在一个实施方案中,本发明的化合物是

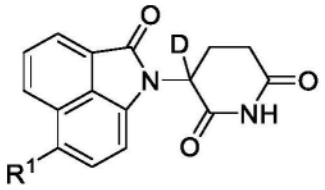
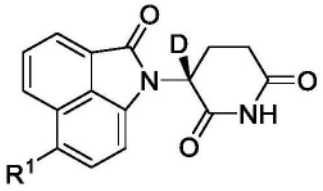
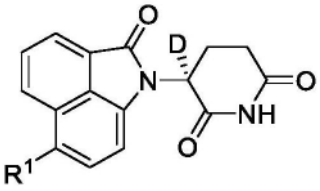
或其药学上可接受的盐。

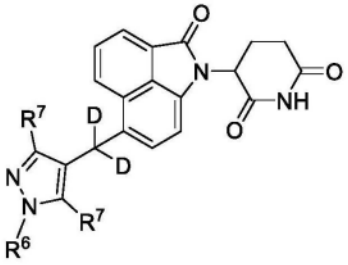
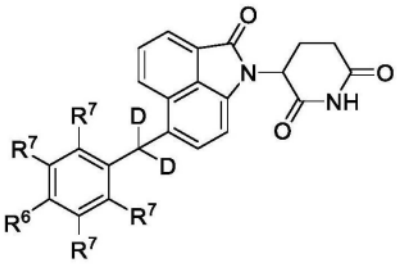
[0628] 非限制性同位素实施方案

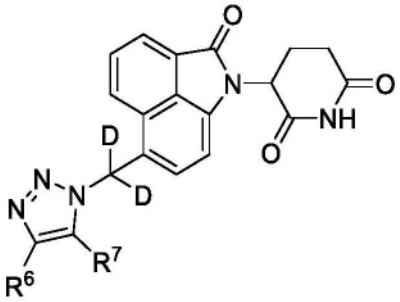
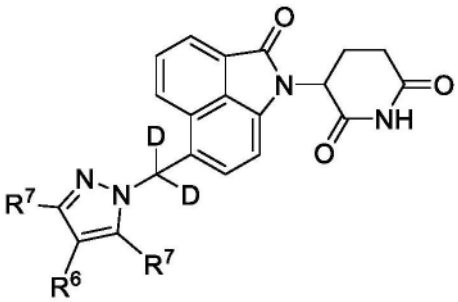
[0629] 在一个实施方案中,该化合物是同位素标记的。

[0630] 在一个实施方案中,至少一个独立地选自R1、R2、R3、R3’、R4、R5、R6、R7、R8、R9、R10、R11、R12、R20、R21、R22、R23、R24、R25、R26、R28或R40的R基团用化合价所允许的1、2或更多种同位素进行同位素标记。在一个实施方案中,同位素标记是氘。在一个实施方案中,至少一个氘被放置在一个原子上,该原子具有在体内化合物代谢过程中断裂的键,或者是远离代谢键的一个、两个或三个原子(例如,其可称为α、β或γ,或一级、二级或三级同位素效应)。在另一个实施方案中,同位素标记是^{13}C。在另一个实施方案中,同位素标记是^{18}F。

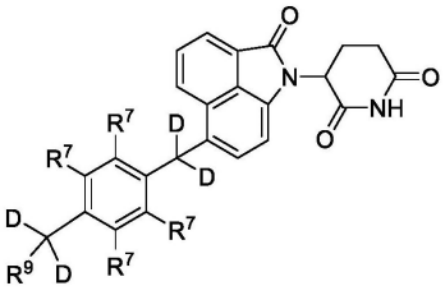
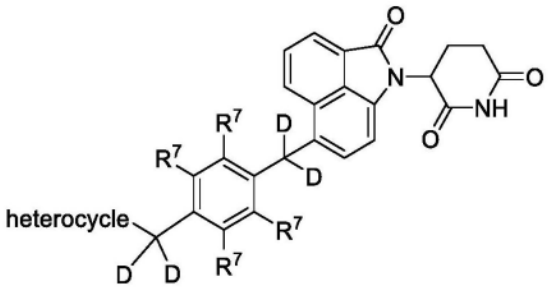
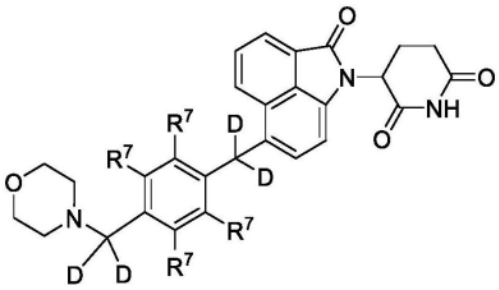
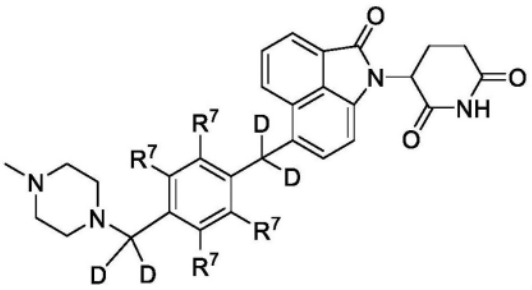
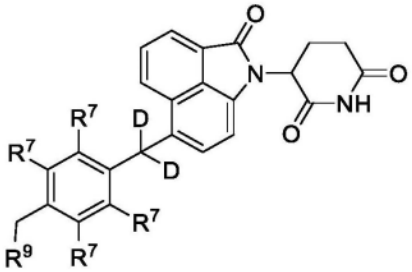
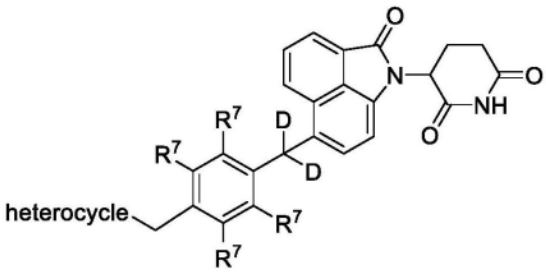
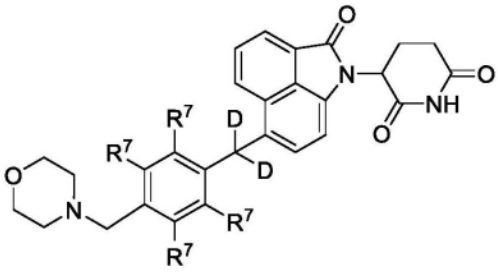
[0631] 在某些实施方案中，本发明的化合物选自：  ，  ，和  或其药学上可接受的盐。

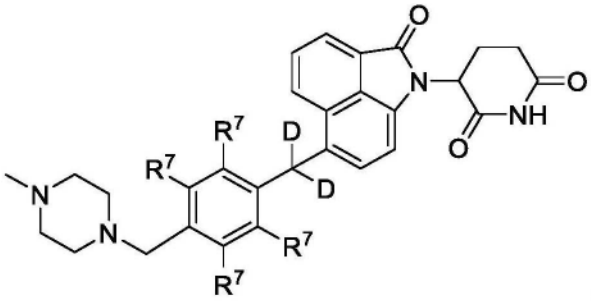
[0632] 在某些实施方案中，本发明的化合物选自：  ，  ，和  或其药学上可接受的盐。

[0633] 在某些实施方案中，本发明的化合物选自：  ，  ，

[0634]  ，和  或其药学上可接受的盐。

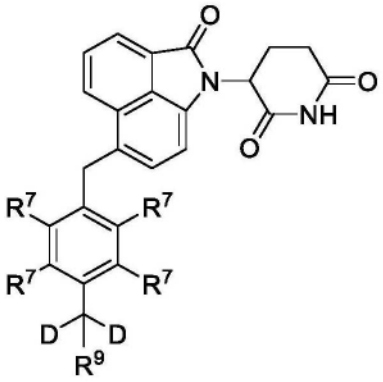
[0635] 在某些实施方案中，本发明的化合物选自下式：

[0636] 
,

,

,

,

,

,

,

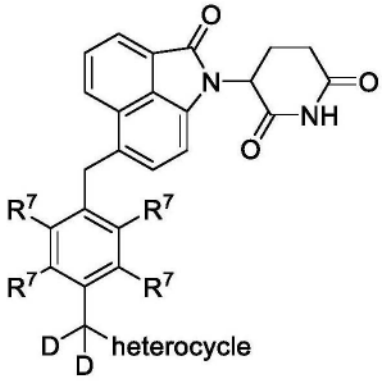


,

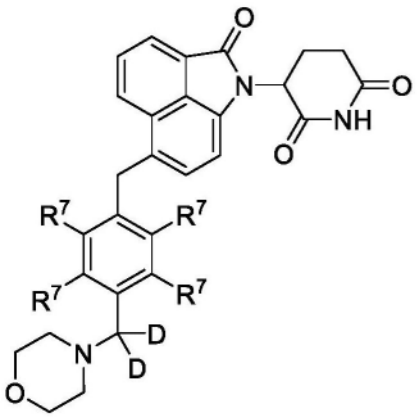
[0637]



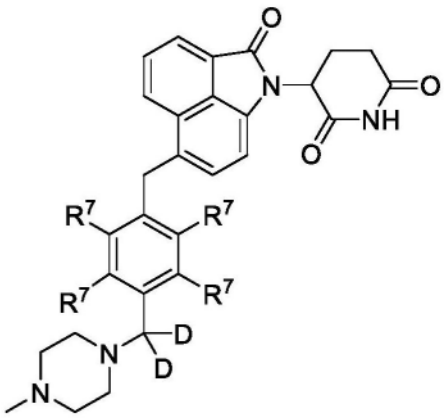
,



[0638]



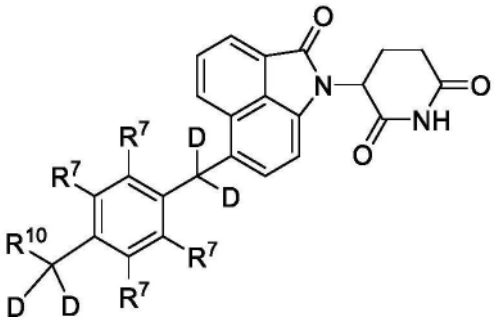
,和

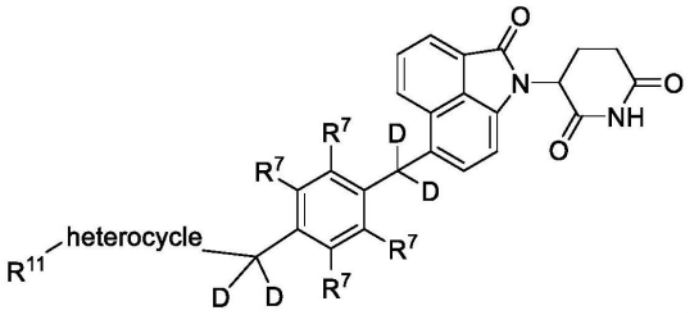


或其药学上可接受的盐。

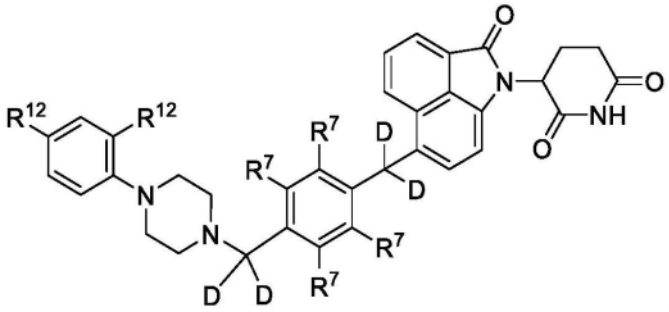
[0639] 在某些实施方案中,本发明的化合物选自下式:

[0640]



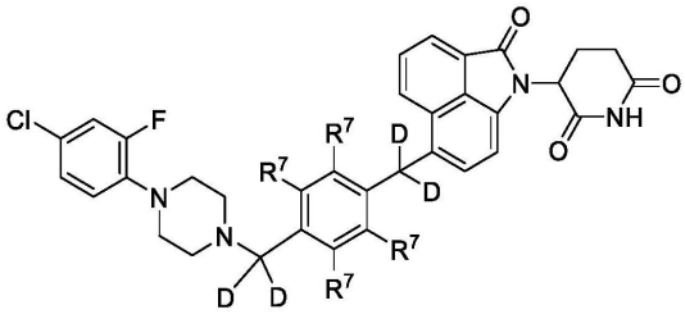

O
N
O
NH
O
R7
D
D
R7
heterocycle
R11
D
D
R7
R7

,

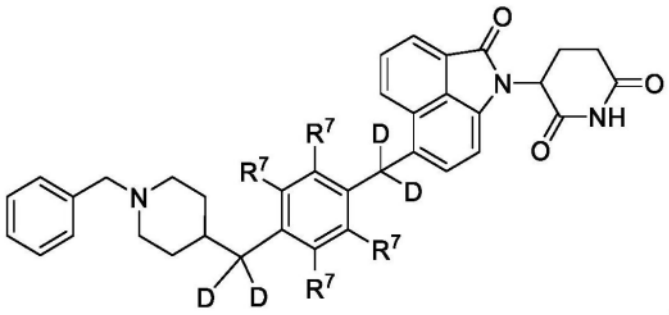

O
N
O
NH
O
R12
R12
N
N
R7
R7
D
D
D
D
R7
R7

,

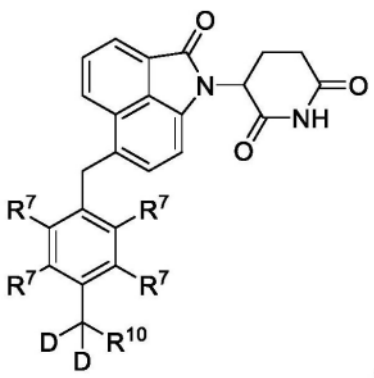
[0641]


O
N
O
NH
O
Cl
F
N
N
R7
R7
D
D
D
D
R7
R7

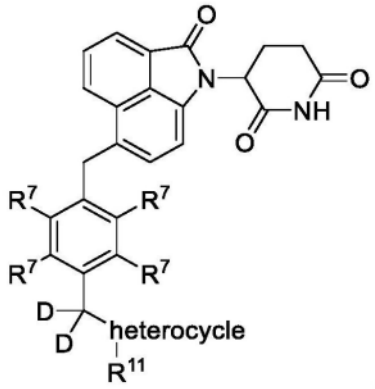
,


O
N
O
NH
O
N
R7
R7
D
D
D
D
R7
R7

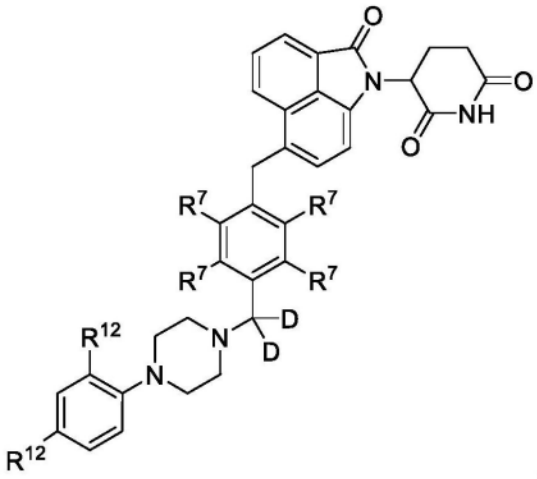
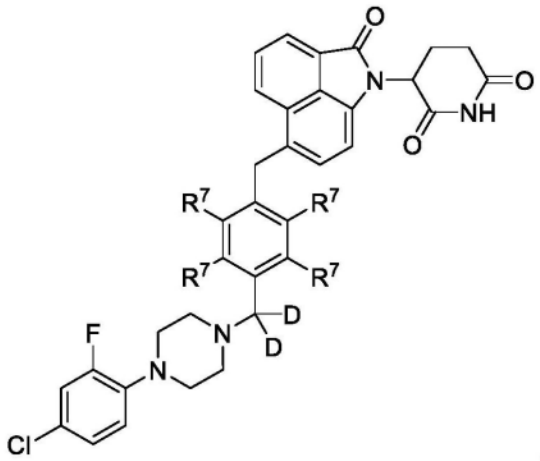
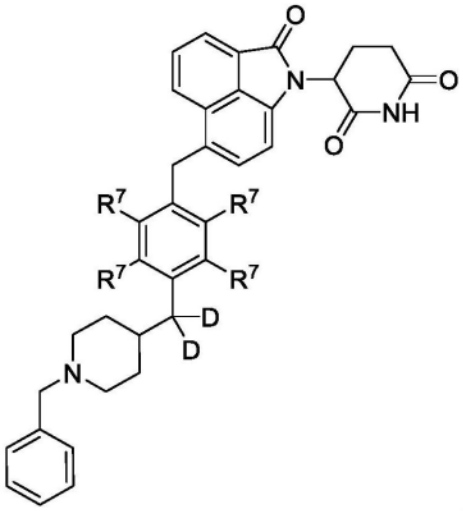
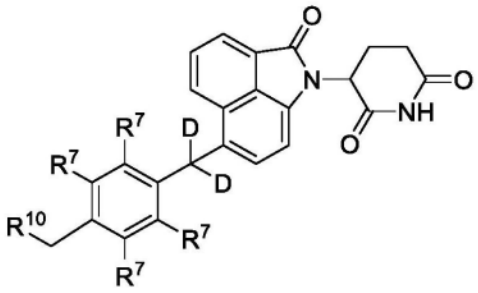
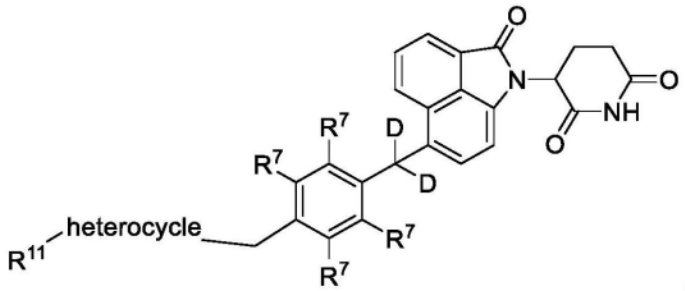
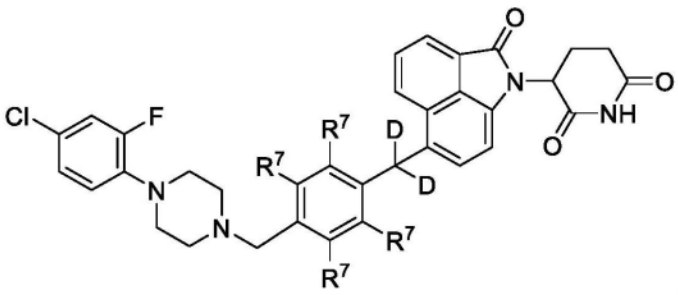
,

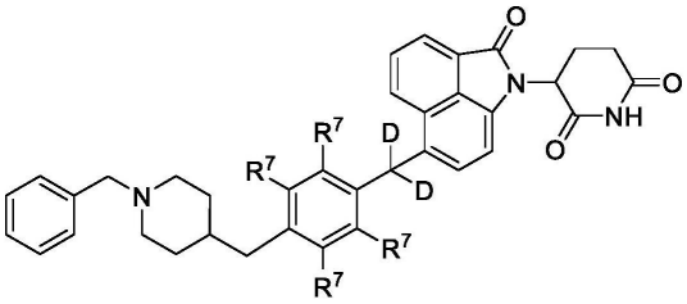

O
N
O
NH
O
R7
R7
R7
R7
D
D
R10

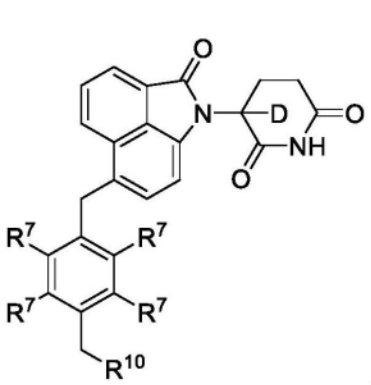
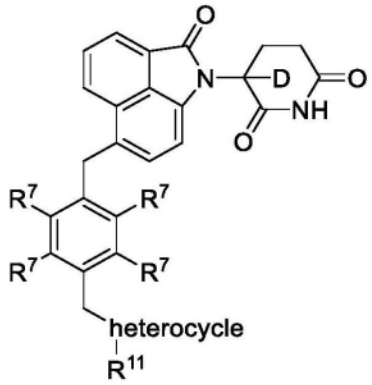
,

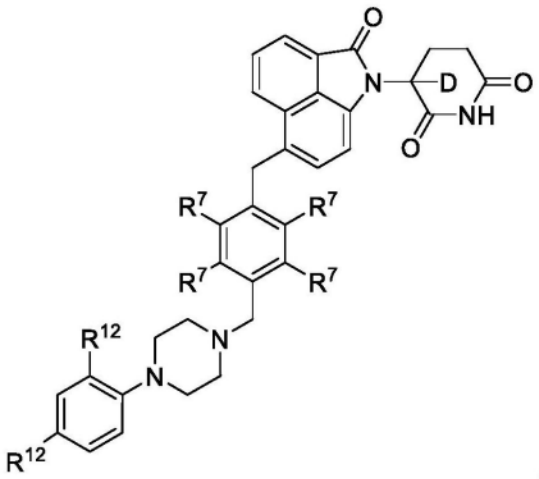
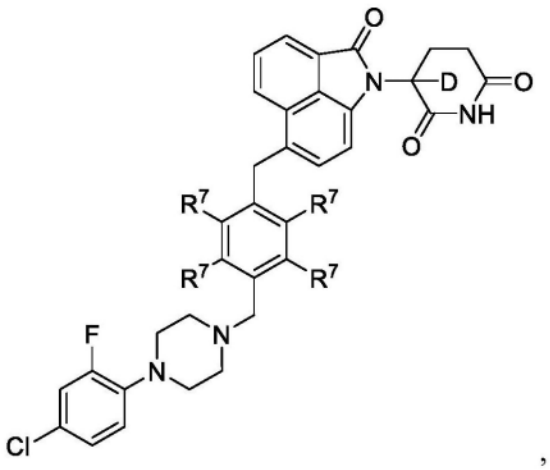
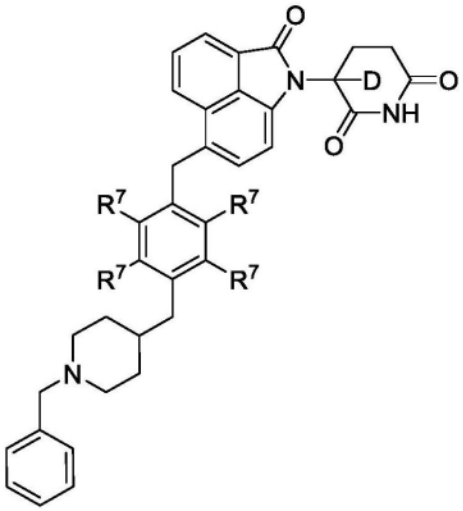
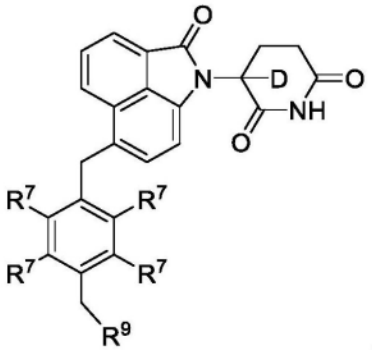

O
N
O
NH
O
R7
R7
R7
R7
D
D
heterocycle
R11

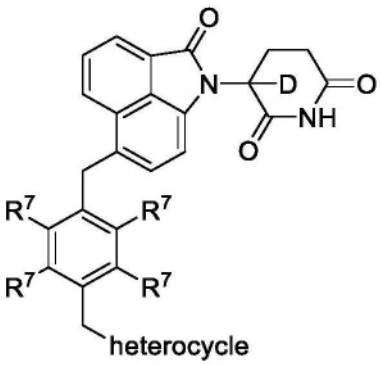
,

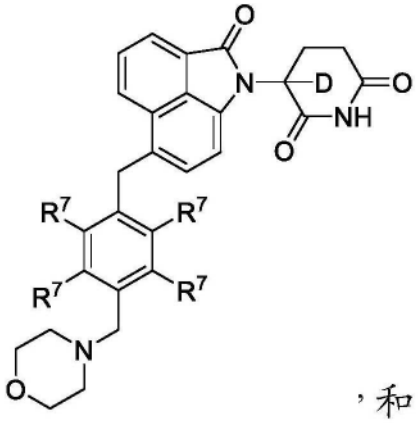
[0642] 
,

,

,

,

,

,和

[0643]  或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本发明的化合物选自下式:

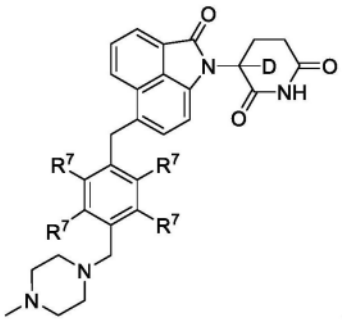

,

,

[0644] 
,

,

,

,

[0645] 

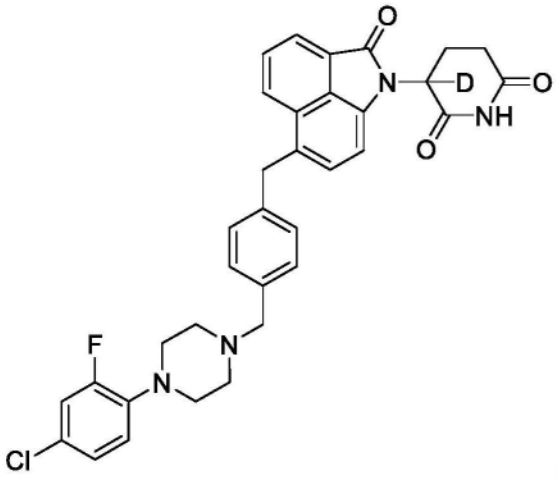
， 

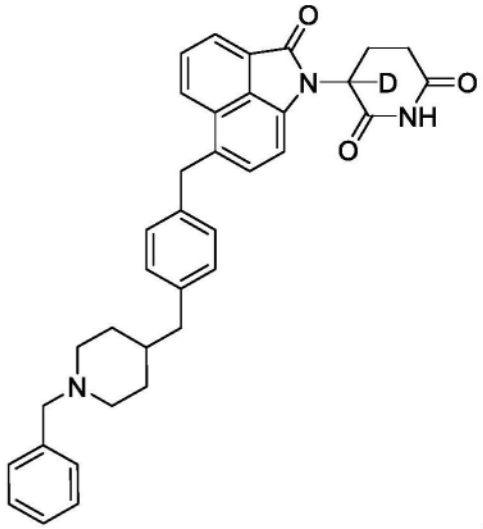
，和

[0646] 

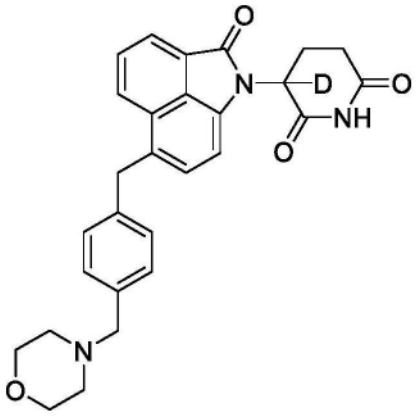
或其药学上可接受的盐。

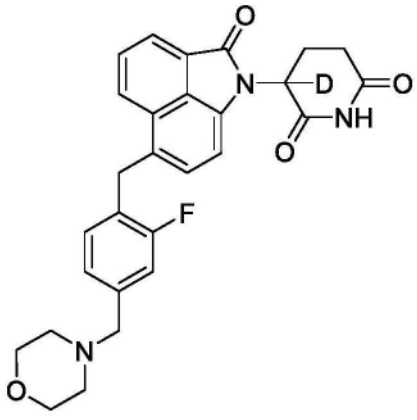
[0647] 在某些实施方案中,本发明的化合物选自:

[0648] 

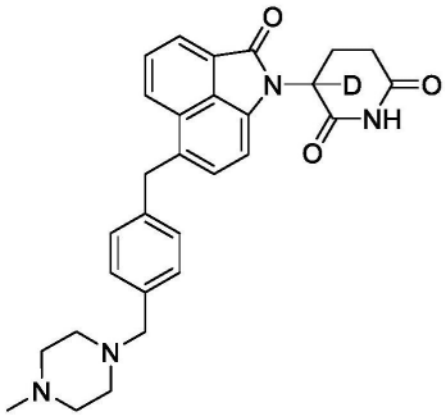
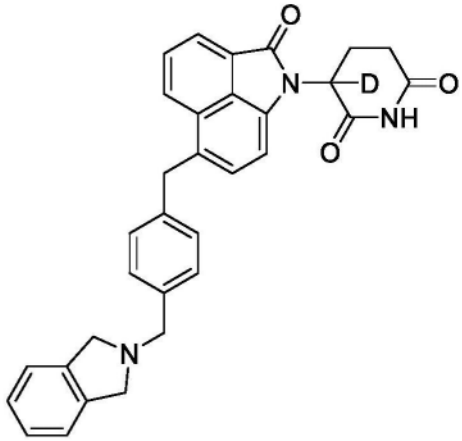
， 

，

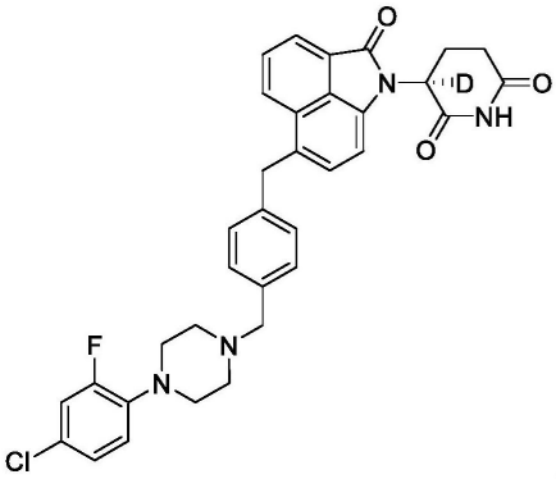
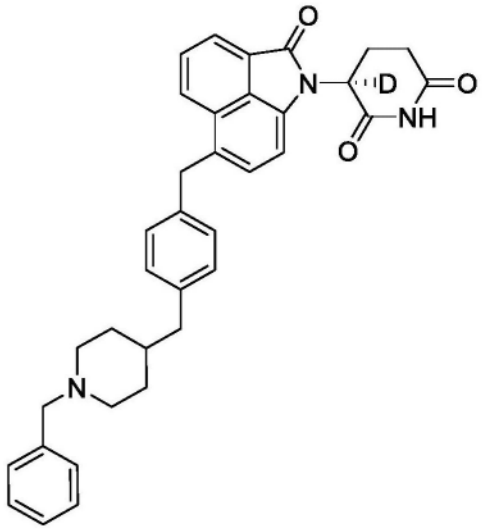
[0649] 

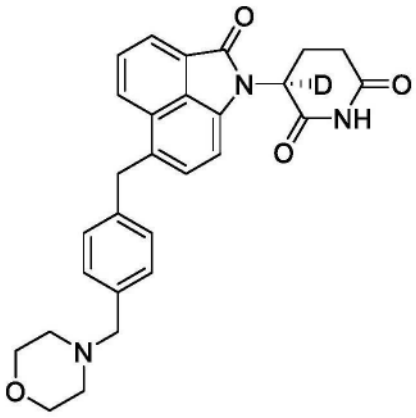
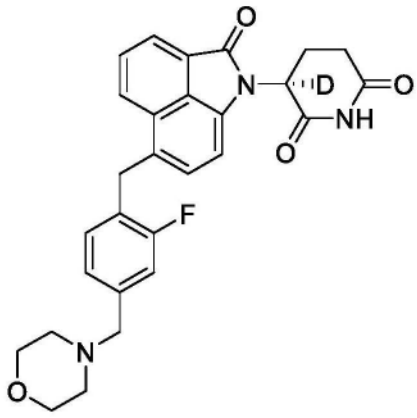
， 

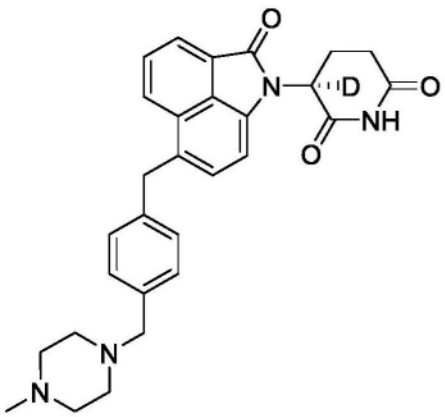
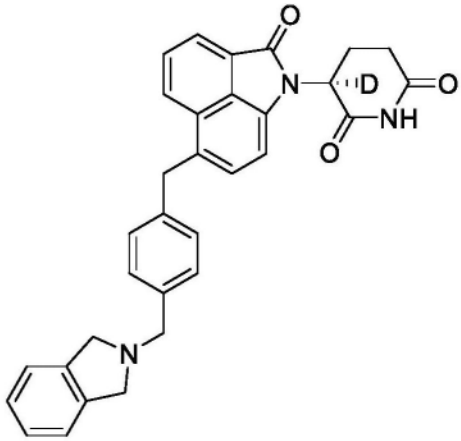
，

[0650]  ，和  或其药学上可接受的盐。

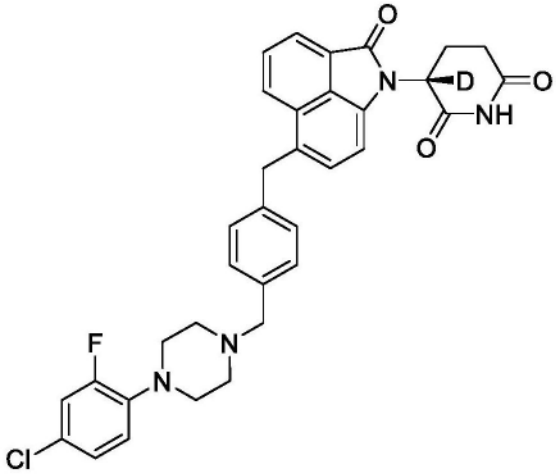
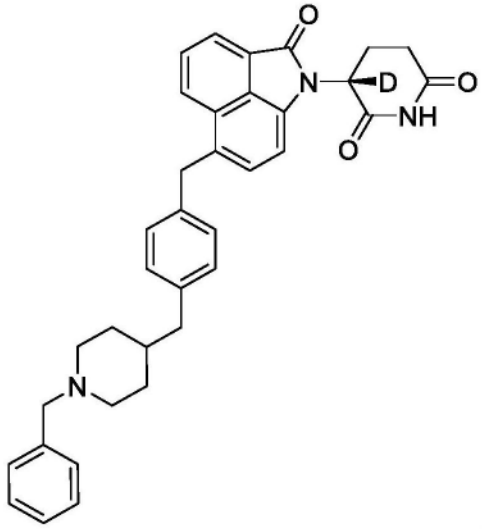
[0651] 在某些实施方案中,本发明的化合物选自:

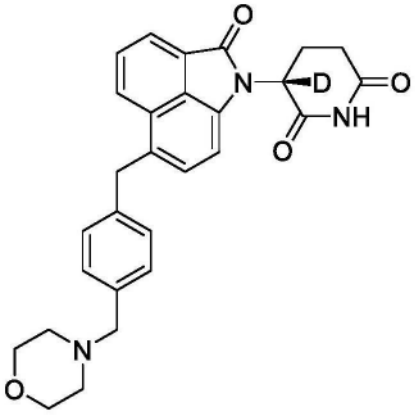
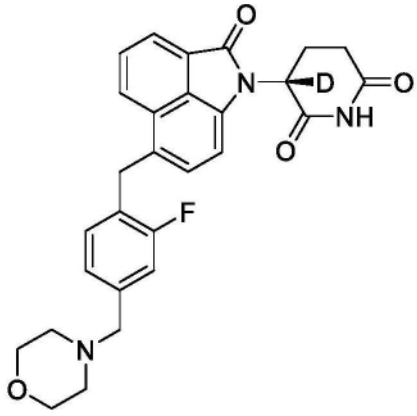
[0652]  ，  ，

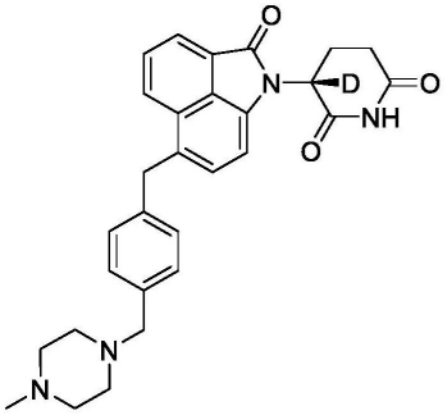
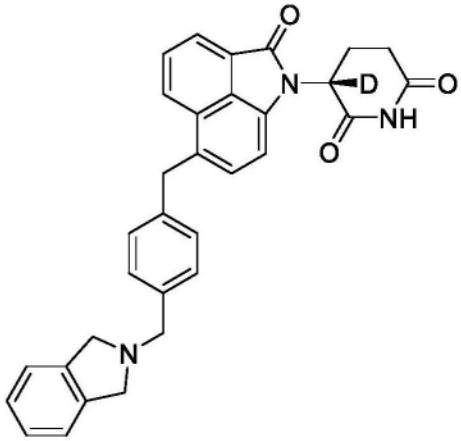
[0653]  ， 

[0654]  ，和  或其药学上可接受的盐。

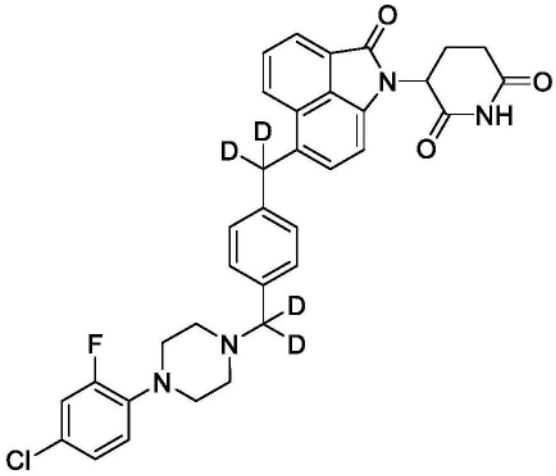
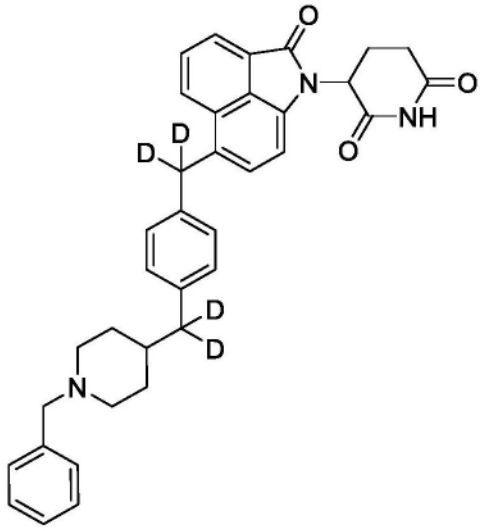
[0655] 在某些实施方案中,本发明的化合物选自:

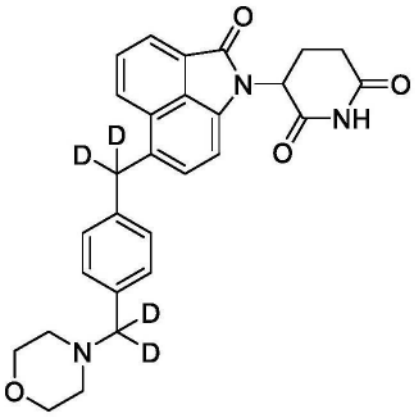
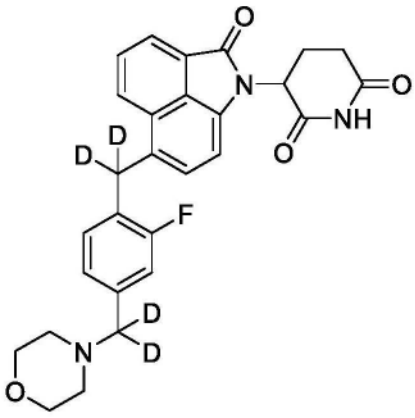
[0656]  ，  ，

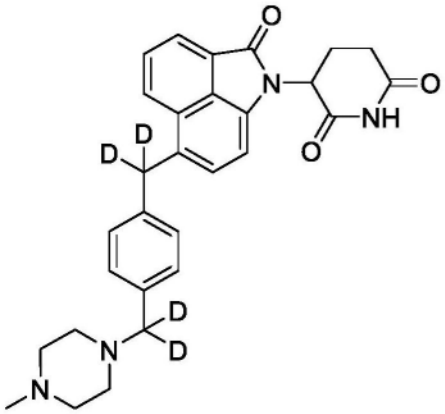
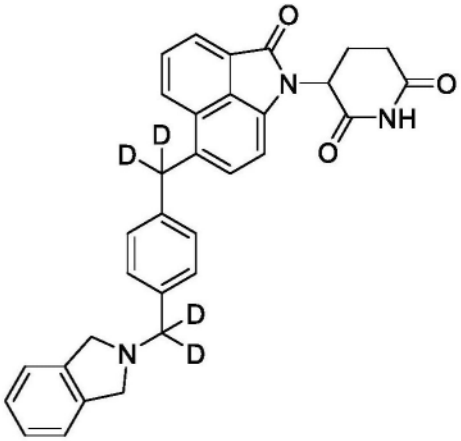
[0657]  ， 

[0658]  ，和  或其药学上可接受的盐。

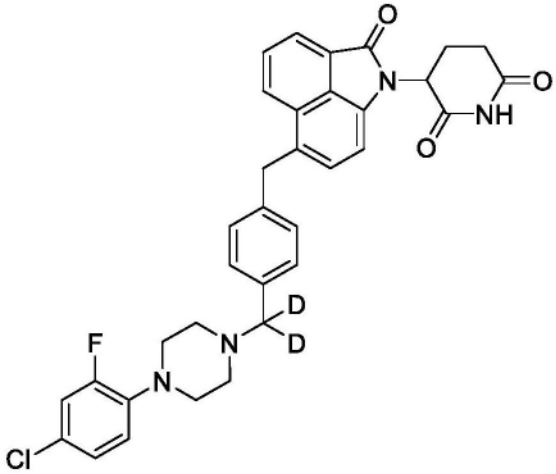
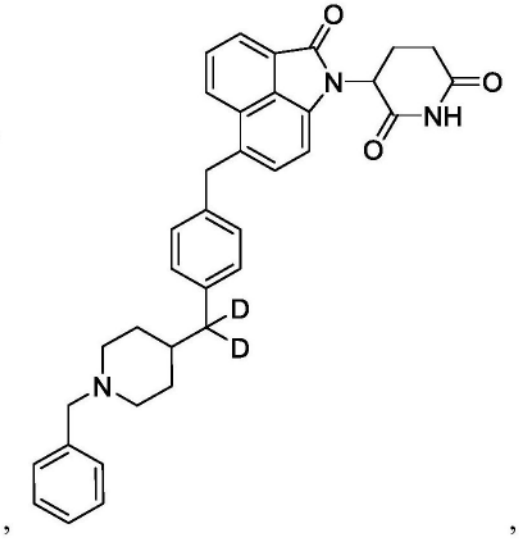
[0659] 在某些实施方案中,本发明的化合物选自:

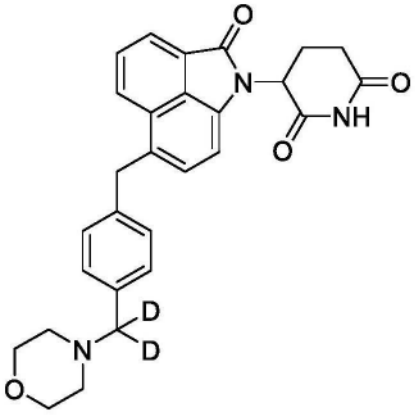
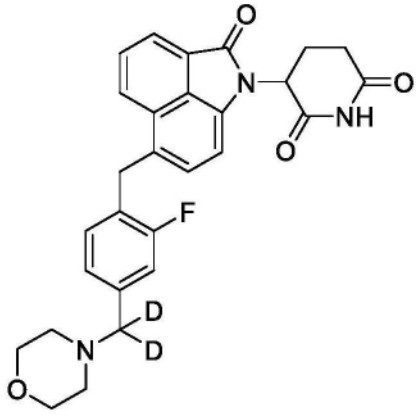
[0660]  ，  ，

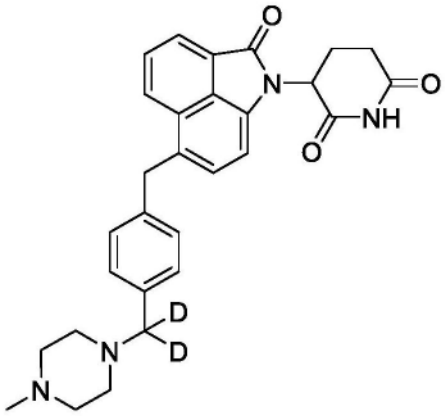
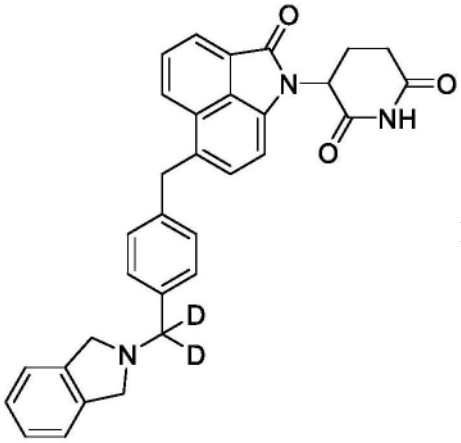
[0661]  ， 

[0662]   或其药学上可接受的盐。

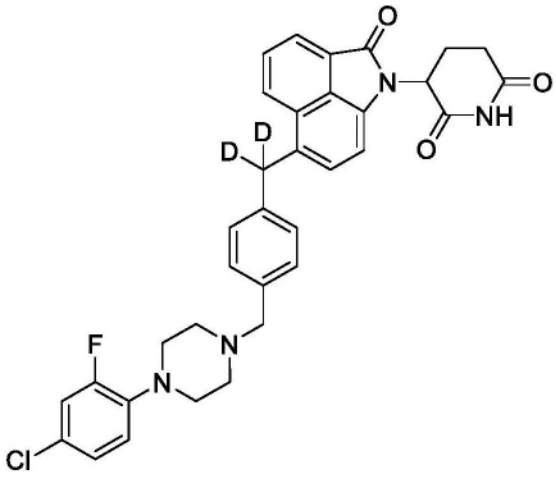
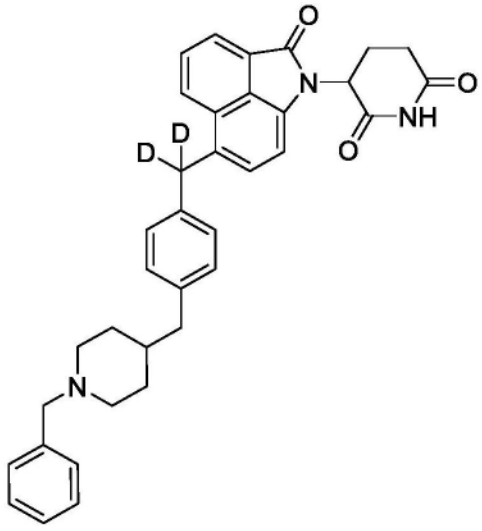
[0663] 在某些实施方案中,本发明的化合物选自:

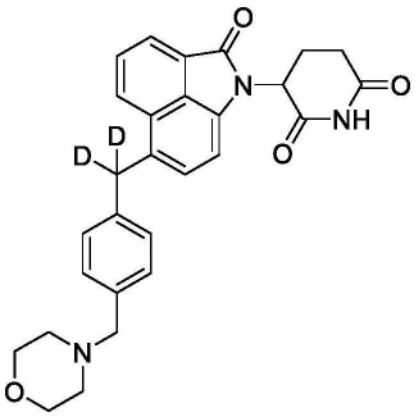
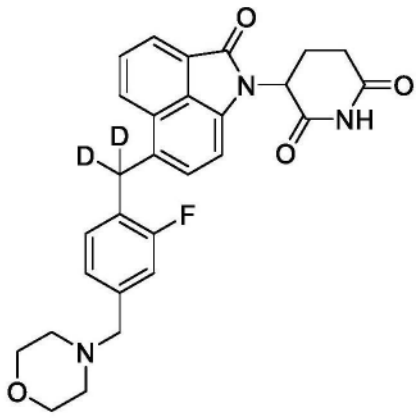
[0664]  

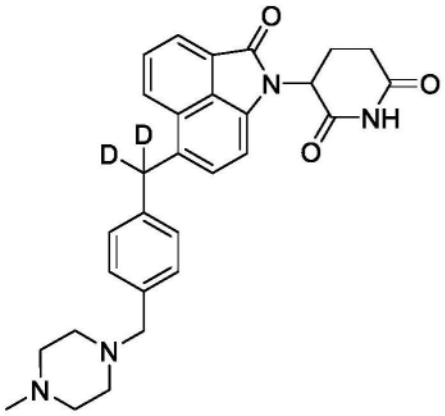
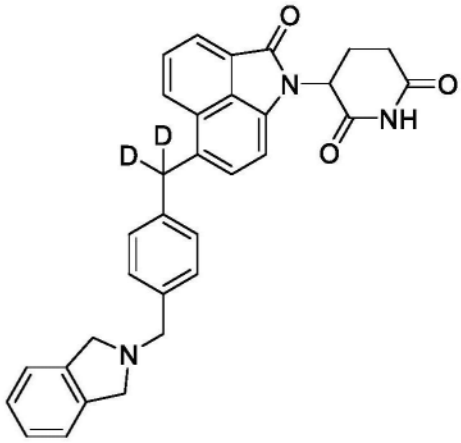
[0665]  

[0666]  ，和  或其药学上可接受的盐。

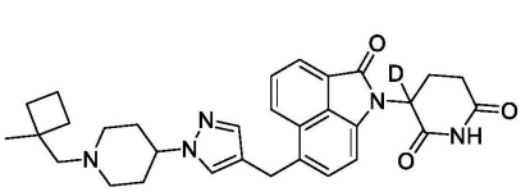
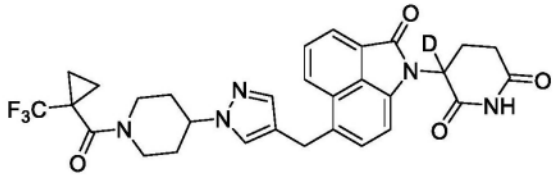
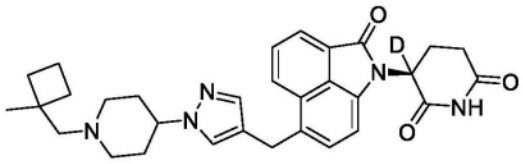
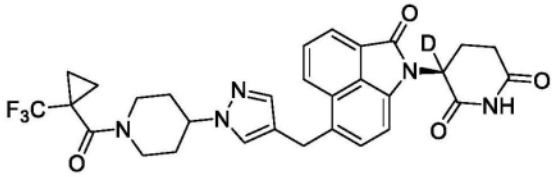
[0667] 在某些实施方案中,本发明的化合物选自:

[0668]  ，  ，

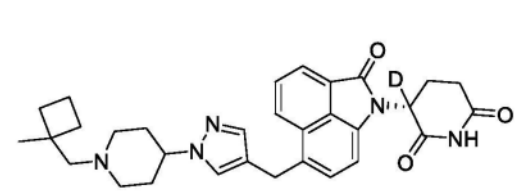
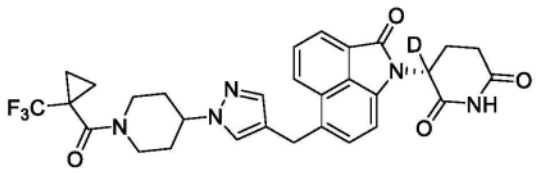
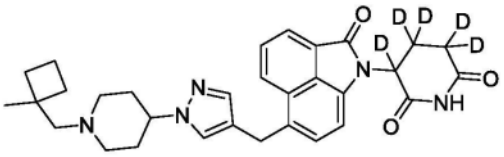
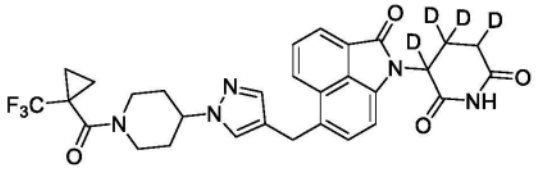
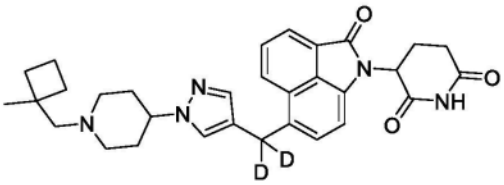
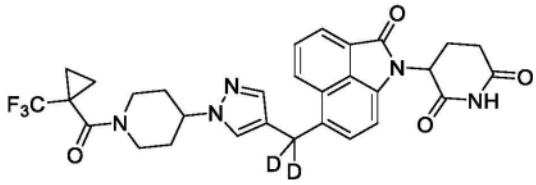
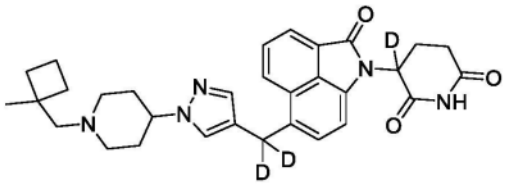
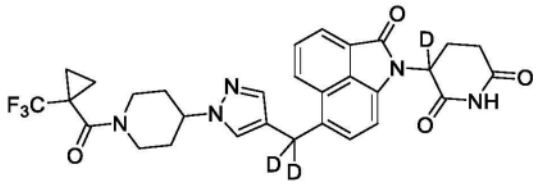
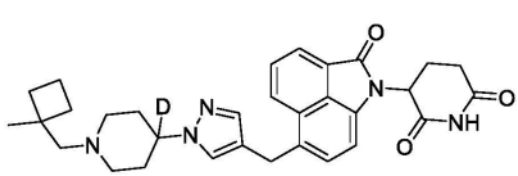
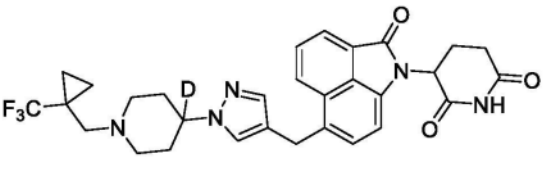
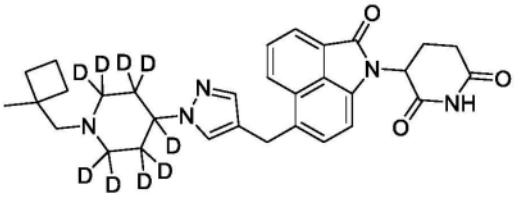
[0669]  ， 

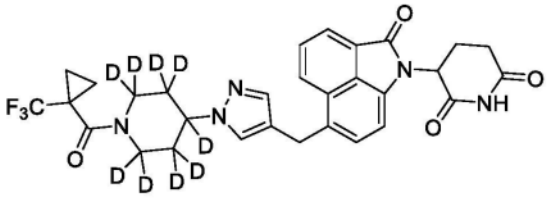
[0670]   或其药学上可接受的盐。

[0671] 在某些实施方案中,本发明的化合物选自:

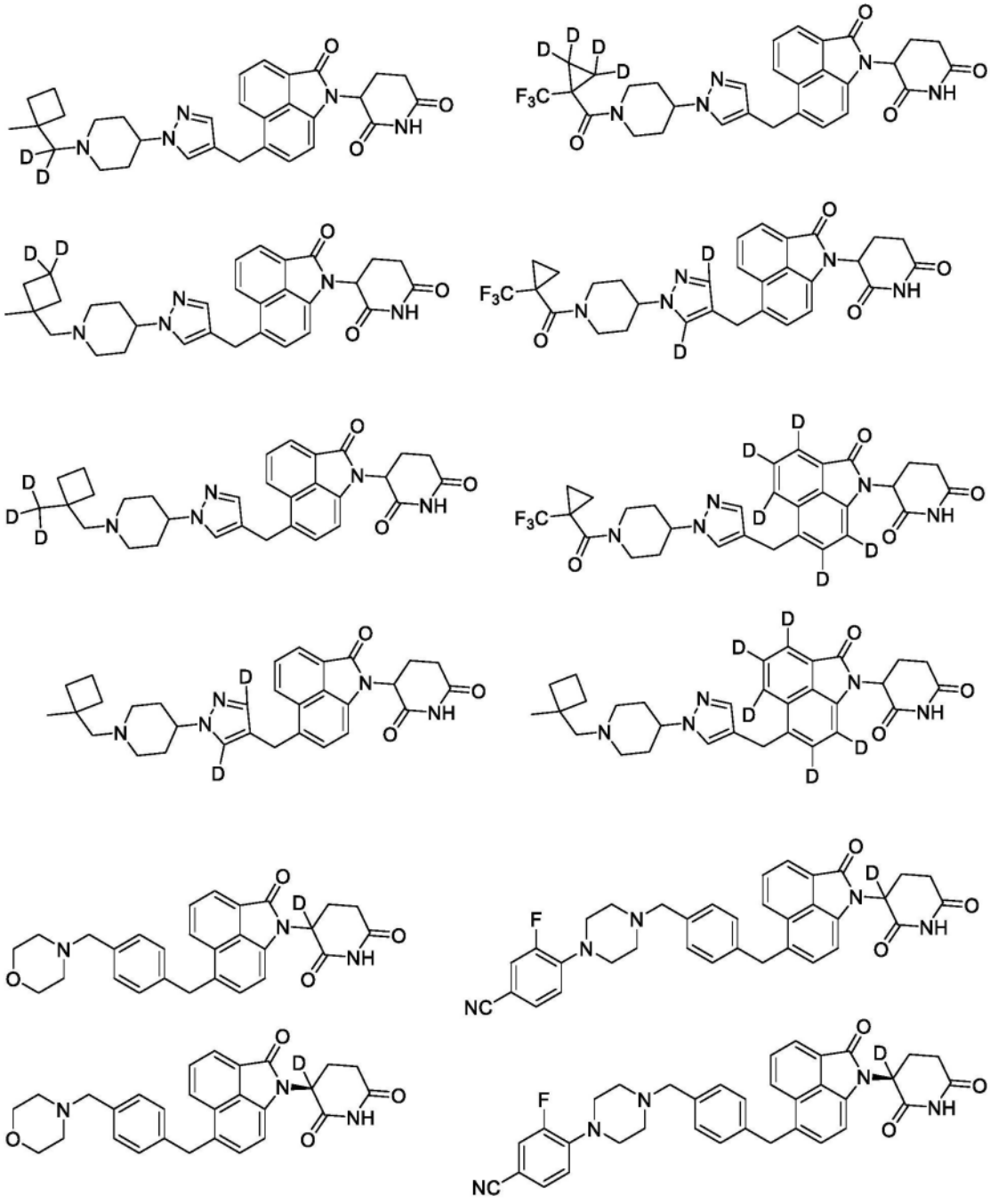
[0672]    

[0673]

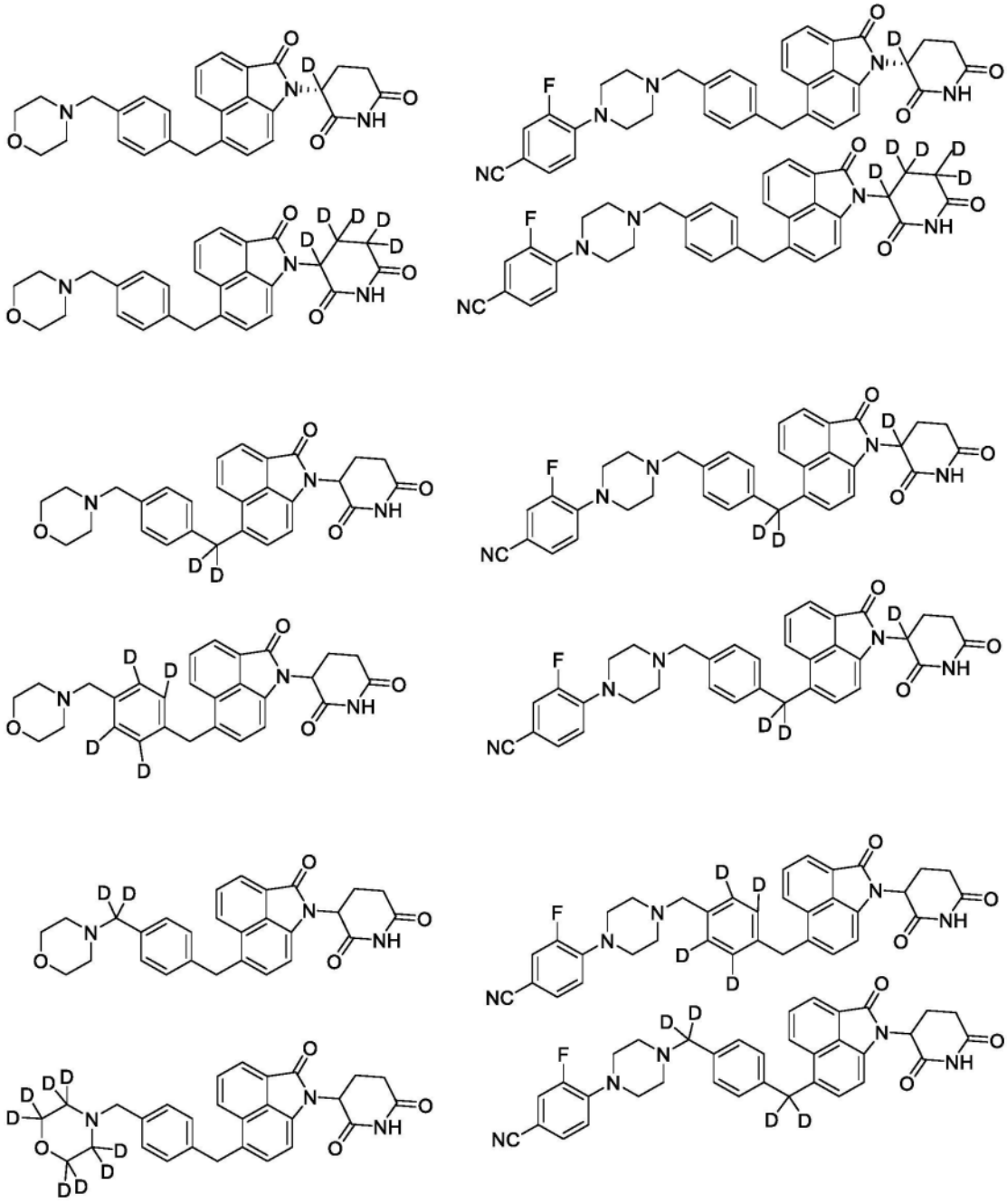














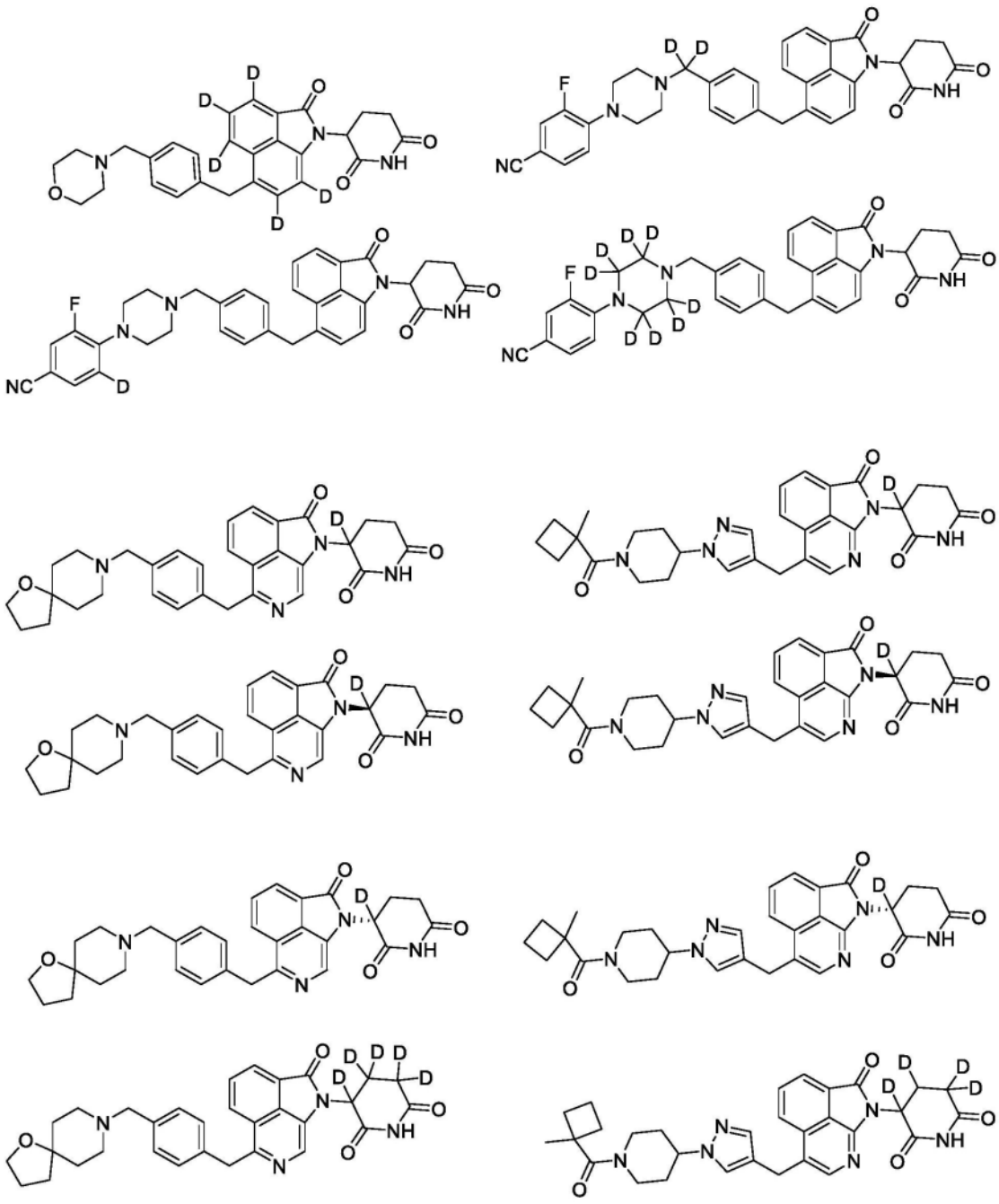
[0674]



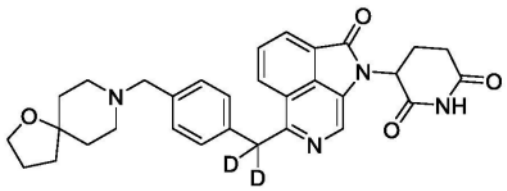
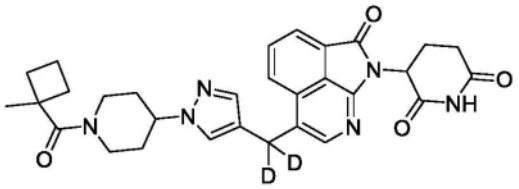
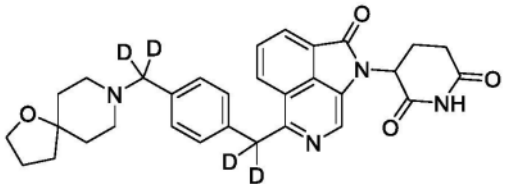
[0675]



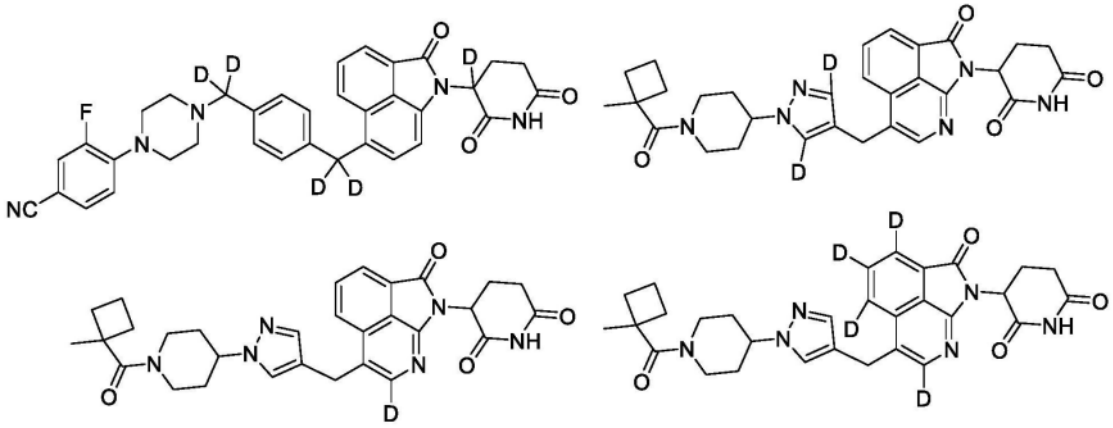
[0676]

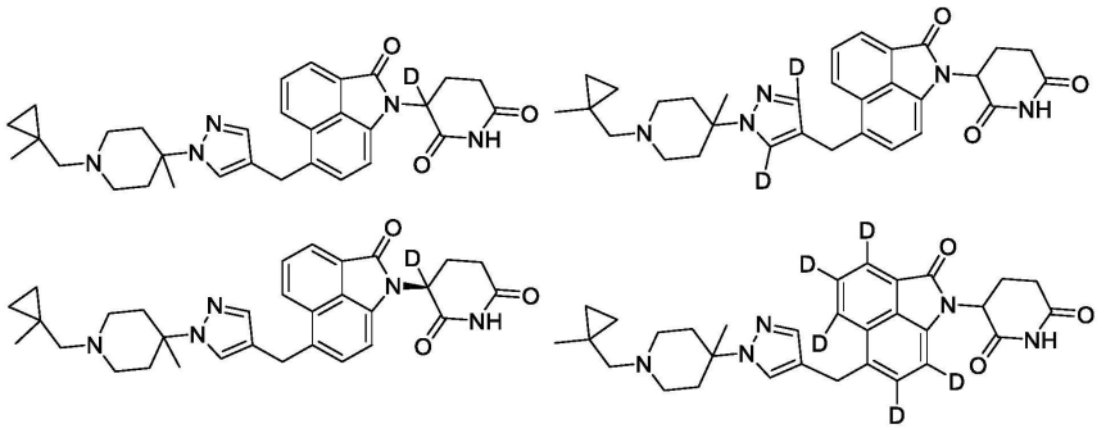


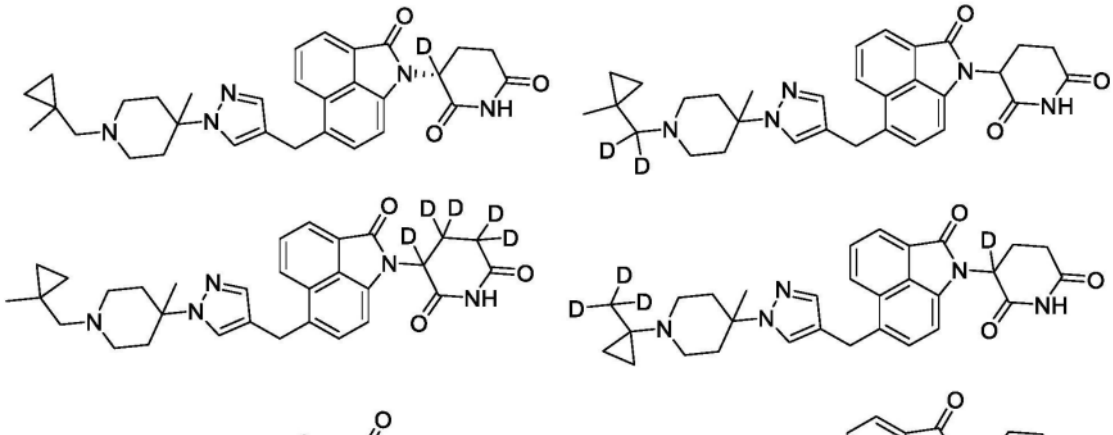
[0677]

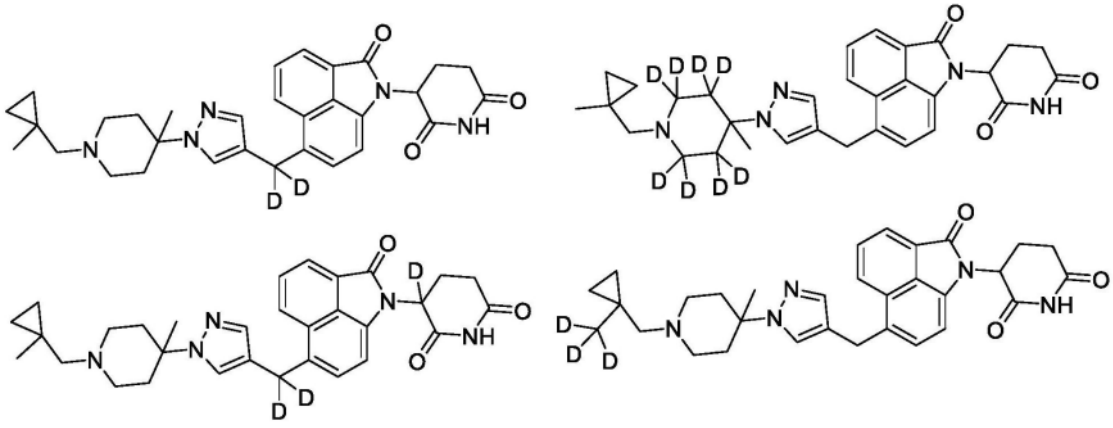
[0678]

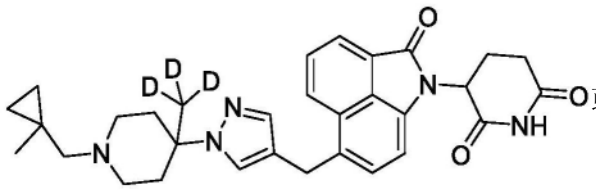




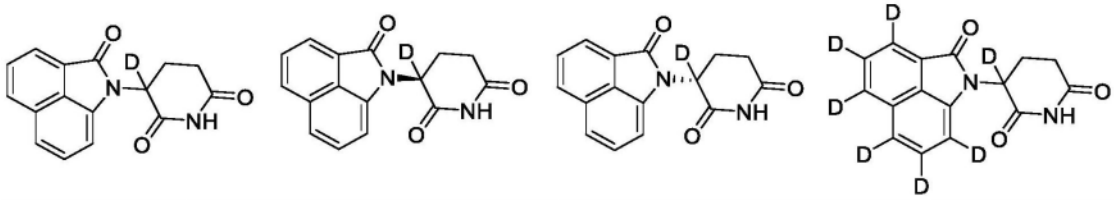


[0679]



[0680]  或其药学上可接受的盐。

[0681] 在某些实施方案中,本发明的化合物选自:

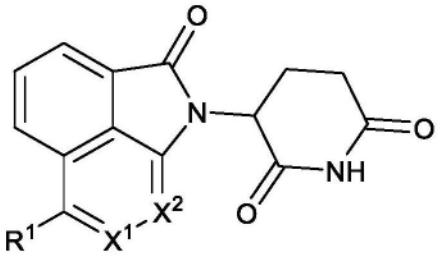
[0682] 

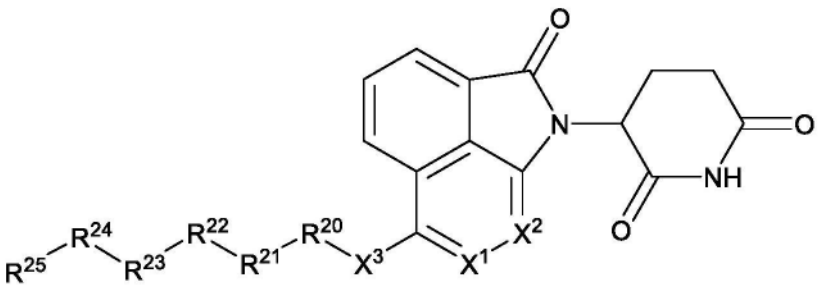
[0683] 或其药学上可接受的盐。

[0684] 在任何在亚甲基上有两个氘的上述结构中,设想在该位置具有一个氘的相同分子。在甲基上有三个氘的任何上述结构中,设想在该位置具有一个或两个氘的相同分子。

[0685] 其他实施方案

[0686] 1.在某些实施方案中,提供式I或式II的化合物

[0687]  (I);或

[0688]  (II);

[0689] 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物或前药;

[0690] 其中:

[0691] X^1和X^2独立地选自CH和N;

[0692] X^3选自键、NR^2、$C(R^3R^{3'})$、O、C(O)、C(S)、S、S(O)和$S(O)_2$;

[0693] R^1选自氢、卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、$-NR^2R^{2'}$、$-OR^2$、$-NR^2R^4$、$-OR^4$、$-NR^2R^5$、$-OR^5$、$-(CR^3R^{3'})-R^4$、$-(CR^3R^{3'})-R^5$、$-(CR^3R^{3'})-NR^2R^4$、$-(CR^3R^{3'})-NR^2R^5$、$-(CR^3R^{3'})-OR^4$、$-(CR^3R^{3'})-OR^5$、$-C(O)R^4$、$-SR^4$、$-SR^5$、$-S(O)R^4$和$-S(O)_2R^4$;

[0694] R^2和$R^{2'}$在每次出现时独立地选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)-NR^8R^{8'}$、$-S(O)R^8$、$-SO_2R^8$、$-SO_2-OR^8$和$-SO_2-NR^8R^{8'}$;

[0695] R^3选自氢、卤素、烷基、卤代烷基、$-OR^8$和$-NR^8R^{8'}$;

[0696] $R^{3'}$选自氢、卤素、烷基和卤代烷基;

[0697] 或R^3和$R^{3'}$可以与它们所连接的碳结合形成3元至6元环烷基环;

[0698] R^4选自环烷基、杂环、芳基和杂芳基,其中每个R^4任选地被一个选自R^6的基团取代,并且其中每个R^4还任选地被1、2、3或4个独立地选自R^7的基团取代;

[0699] R^5是-C(O)R^6;

[0700] R^6选自烷基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基,其中每个R^6任选地被1、2、3或4个独立地选自R^9的基团取代;

[0701] 或R^6选自烷基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、-CO-烷基、-CO-环烷基、-CO-杂环、-CO-芳基、-CO-杂芳基、-O-烷基、-O-环烷基、-O-杂环、-O-芳基、-O-杂芳基、-NR^2-烷基、-NR^2-环烷基、-NR^2-杂环、-NR^2-芳基和-NR^2-杂芳基,其中每个R^6任选地被1、2、3或4个独立地选自R^9的基团取代;

[0702] R^7在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、-OR^8、-$NR^8R^{8'}$、-C(O)R^8、-C(O)OR^8、-C(O)-$NR^8R^{8'}$、-OC(O)R^8、-NR^2-C(O)R^8、-S(O)R^8、-SO_2R^8、-SO_2-OR^8和-SO_2-$NR^8R^{8'}$;

[0703] 或同一碳上的两个R^7可以组合在一起形成氧代基团;

[0704] R^8和$R^{8'}$在每次出现时独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基;

[0705] R^9在每次出现时独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、R^{10}、-CH_2R^{10}、-OR^{10}、-NR^2R^{10}、-C(O)R^{10}、-C(O)CH_2R^{10}、-C(O)CH_2OR^{10}、-C(O)$CH_2NR^2R^{10}$、-OC(O)R^{10}、-NR^2-C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-C(O)NR^2R^{10}、-S(O)R^{10}、-SO_2R^{10}、$SO_2CH_2R^{10}$、-$SO_2CH_2OR^{10}$、-$SO_2CH_2NR^2R^{10}$、-$NR^2SO_2R^{10}$、-SO_2-OR^{10}和-SO_2-NR^2R^{10};

[0706] R^{10}选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基,其中每个R^{10}任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{11}的基团取代;和

[0707] R^{11}选自:氢;卤素;羟基;氰基;硝基;烷基;卤代烷基;任选地被芳基或杂芳基取代的烯基;任选地被芳基或杂芳基取代的炔基;环烷基;杂环;任选地被1、2、3或4个卤素、烷基或-OR^8基团取代的芳基;任选地被1、2、3或4个卤素、烷基或-OR^8基团取代的杂芳基;任选地被1、2、3或4个卤素、烷基或-OR^8基团取代的-CH_2芳基;任选地被1、2、3或4个卤素、烷基或-OR^8基团取代的-CH_2杂芳基;-OR^8;-$NR^8R^{8'}$;-C(O)R^8;-C(O)OR^8;-C(O)-$NR^8R^{8'}$;-C(O)CH_2R^8;-C(O)CH_2OR^8;-C(O)CH_2-$NR^8R^{8'}$;-OC(O)R^8;-NR^2-C(O)R^8;-CH_2-OC(O)R^8;-CH_2-NR^2-C(O)R^8;-S(O)R^8;-SO_2R^8;-SO_2-OR^8;和-SO_2-$NR^8R^{8'}$;

[0708] 或同一碳上的两个R^{11}基团可以组合在一起形成氧代基团;

[0709] 或R^{11}在每次出现时独立地选自:卤素;羟基;氰基;硝基;烷基;卤代烷基;烯基;炔基;环烷基;杂环;芳基;杂芳基;-CH_2芳基;-CH_2杂芳基;-OR^8;-$NR^8R^{8'}$;-C(O)R^8;-C(O)OR^8;-C(O)-$NR^8R^{8'}$;-C(O)CH_2R^8;-C(O)CH_2OR^8;-C(O)CH_2-$NR^8R^{8'}$;-OC(O)R^8;-NR^2-C(O)R^8;-CH_2-OC(O)R^8;-CH_2-NR^2-C(O)R^8;-S(O)R^8;-SO_2R^8;-SO_2-OR^8;氧代和-SO_2-$NR^8R^{8'}$;其中每个R^{11}基团任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{12}的基团取代;和

[0710] R^{12}在每次出现时独立地选自:卤素;羟基;氰基;硝基;烷基;卤代烷基;烯基;炔基;环烷基;杂环;芳基;杂芳基;-CH_2芳基;-CH_2杂芳基;-OR^8;-$NR^8R^{8'}$;-C(O)R^8;-C(O)OR^8;-C(O)-$NR^8R^{8'}$;-C(O)CH_2R^8;-C(O)CH_2OR^8;-C(O)CH_2-$NR^8R^{8'}$;-OC(O)R^8;-NR^2-C(O)R^8;-CH_2-OC(O)R^8;-CH_2-NR^2-C(O)R^8;-S(O)R^8;-SO_2R^8;-SO_2-OR^8;氧代;和-SO_2-$NR^8R^{8'}$;

[0711] R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}和R^{24}在每次出现时独立地选自下组:键、烷基、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-SO_2-、-S(O)-、-C(S)-、-C(O)NR^2-、-NR^2C(O)-、-O-、-S-、-NR^2-、-P(O)(R^{28})-、-P(O)-、烯基、炔基、卤代烷基、芳基、杂环、杂芳基、双环和碳环;其中每一个任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{40}的取代基取代;其中R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}和R^{24}不能如下这样选择:

[0712] i.-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-SO_2-、-S(O)-、-P(O)(R^{28})-、-P(O)-、-C(S)-部分彼此相邻;或者

[0713] ii.-O-、-S-或-NR^2-部分彼此相邻;或者

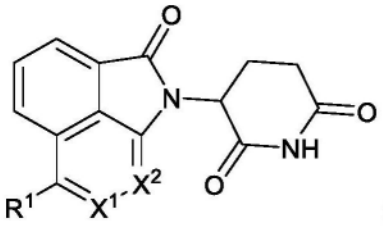
[0714] iii.部分以产生不稳定分子的顺序另外选择(定义为产生在环境温度下保存期小于约4个月(或少于约6个月或5个月)的分子,这是由部分R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}和R^{24}的选择和顺序引起的分解导致的);

[0715] R^{25}选自氢、烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷氧基、叠氮基、氨基、氰基、-OR^2、-$NR^2R^{2'}$、-$NR^2SO_2R^{28}$、-OSO2R^{28}、-SO_2R^{28}、卤代烷基、芳基、杂芳基、杂环、双环和环烷基;其中每个R^{25}基团任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{12}的基团取代;

[0716] R^{28}在每次出现时独立地选自氢、-$NR^2R^{2'}$、-OR^2、-SR^2、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基;

[0717] R^{40}在每次出现时独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷氧基、叠氮基、氨基、氰基、-$NR^2R^{2'}$、-$NR^2SO_2R^{28}$、-OSO_2R^{28}、-SO_2R^{28}、卤代烷基、芳基、杂芳基、杂环、氧代、和环烷基;其中每个R^{40}基团任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{12}的基团取代。

[0718] 2.下式的实施方案1的化合物:

[0719] 

(I);

[0720] 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物或前药。

[0721] 3.实施方案2的化合物,其中:

[0722] R^6选自烷基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基,其中每个R^6任选地被1、2、3或4个独立地选自R^9的基团取代;

[0723] R^{11}选自:氢;卤素;羟基;氰基;硝基;烷基;卤代烷基;任选地被芳基或杂芳基取代的烯基;任选地被芳基或杂芳基取代的炔基;环烷基;杂环;任选地被1、2、3或4个卤素、烷基或-OR^8基团取代的芳基;任选地被1、2、3或4个卤素、烷基或-OR^8基团取代的杂芳基;任选地被1、2、3或4个卤素、烷基或-OR^8基团取代的-CH_2芳基;任选地被1、2、3或4个卤素、烷基或-OR^8基团取代的-CH_2杂芳基;-OR^8;-$NR^8R^{8'}$;-C(O)R^8;-C(O)OR^8;-C(O)-$NR^8R^{8'}$;-C(O)CH_2R^8;-C(O)CH_2OR^8;-C(O)CH_2-$NR^8R^{8'}$;-OC(O)R^8;-NR^2-C(O)R^8;-CH_2-OC(O)R^8;-CH_2-NR^2-C(O)R^8;-S(O)R^8;-SO_2R^8;-SO_2-OR^8;和-SO_2-$NR^8R^{8'}$;

[0724] 或同一碳上的两个R^{11}基团可以组合在一起形成氧代基团。

[0725] 4.实施方案1或实施方案2的化合物,其中R^{12}选自卤素、烷基和卤代烷基。

[0726] 5.实施方案1或实施方案2的化合物,其中R^{12}选自羟基、氰基、硝基、烯基、炔基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基。

[0727] 6.实施方案1或实施方案2的化合物,其中R12选自:-CH_2芳基;-CH_2杂芳基;-OR^8;-$NR^8R^{8'}$;-C(O)R^8;-C(O)OR^8;-C(O)-$NR^8R^{8'}$;-C(O)CH_2R^8;-C(O)CH_2OR^8;-C(O)CH_2-$NR^8R^{8'}$;-OC(O)R^8;-NR^2-C(O)R^8;-CH_2-OC(O)R^8;-CH_2-NR^2-C(O)R^8;-S(O)R^8;-SO_2R^8;-SO_2-OR^8;氧代;和-SO_2-$NR^8R^{8'}$。

[0728] 7.实施方案1或2的化合物,其中一个R^{12}取代基是卤素。

[0729] 8.实施方案1或2的化合物,其中两个R^{12}取代基是卤素。

[0730] 9.实施方案1或2的化合物,其中一个R^{12}取代基是烷基。

[0731] 10.实施方案1或2的化合物,其中两个R^{12}取代基是烷基。

[0732] 11.实施方案1或2的化合物,其中一个R^{12}取代基是卤代烷基。

[0733] 12.实施方案1或2的化合物,其中一个R^{12}取代基是环烷基。

[0734] 13.实施方案4-12中任一项的化合物,其中R^{11}是任选地被1、2、3或4个选自R^{12}的取代基取代的烷基。

[0735] 14.实施方案4-12中任一项的化合物,其中R^{11}是任选地被1、2、3或4个选自R^{12}的取代基取代的环烷基。

[0736] 15.实施方案4-12中任一项的化合物,其中R^{11}是任选地被1、2、3或4个选自R^{12}的取代基取代的杂环。

[0737] 16.实施方案4-12中任一项的化合物,其中R^{11}是任选地被1、2、3或4个选自R^{12}的取代基取代的芳基。

[0738] 17.实施方案4-12中任一项的化合物,其中R^{11}是任选地被1、2、3或4个选自R^{12}的取代基取代的杂芳基。

[0739] 18.实施方案1-12中任一项的化合物,其中R^{11}为烷基。

[0740] 19.实施方案1-12中任一项的化合物,其中R^{11}为氰基。

[0741] 20.实施方案1-12中任一项的化合物,其中R^{11}为卤代烷基。

[0742] 21.实施方案1-12中任一项的化合物,其中R^{11}为氢。

[0743] 22.实施方案1-12中任一项的化合物,其中R^{11}为羟基。

[0744] 23.实施方案1-12中任一项的化合物,其中R^{11}为OR^8。

[0745] 24.实施方案1-12中任一项的化合物,其中R^{11}为芳基。

[0746] 25.实施方案1-12中任一项的化合物,其中R^{11}为杂芳基。

[0747] 26.实施方案1-12中任一项的化合物,其中R^{11}为-C(O)OR^8、-C(O)R^8或-SO_2R^8。

[0748] 27.实施方案1-12中任一项的化合物,其中R^{11}为-CH_2芳基。

[0749] 28.实施方案1-27中任一项所述的化合物,其中R^1为-NR^2R^4。

[0750] 29.实施方案1-27中任一项所述的化合物,其中R^1为-OR^4。

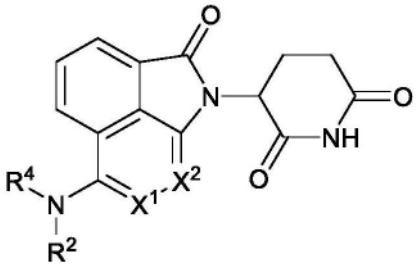
[0751] 30.实施方案1-27中任一项所述的化合物,其中R^1为-C(O)R^4。

[0752] 31.实施方案1-27中任一项所述的化合物,其中R^1为-SR^4。

[0753] 32.实施方案1-27中任一项所述的化合物,其中R^1为-S(O)R^4。

[0754] 33.实施方案1-27中任一项的化合物,其中R^1为-$S(O)_2R^4$。

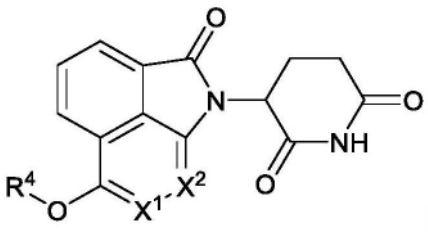
[0755] 34.实施方案1-27中任一项的化合物,其中所述化合物具有式:



或其药学上可接受的盐。

(I-b)

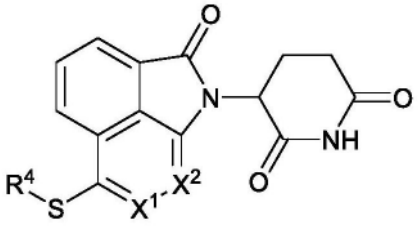
[0756] 35.实施方案1-27中任一项的化合物,其中所述化合物具有式:



或其药学上可接受的盐。

(I-c)

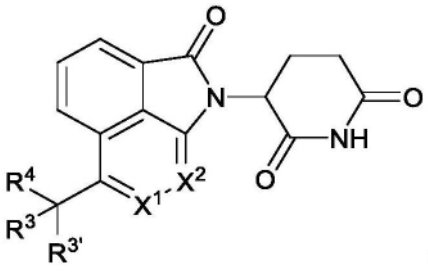
[0757] 36.实施方案1-27中任一项的化合物,其中所述化合物具有式:



或其药学上可接受的盐。

(I-h)

[0758] 37.实施方案1-27中任一项的化合物,其中所述化合物具有式:



或其药学上可接受的盐。

(I-a)

[0759] 38.实施方案1-27中任一项的化合物,其中R^1为-$(CR^3R^{3'})$-R^5。

[0760] 39.实施方案37或38的化合物,其中R^3为氢。

[0761] 40.实施方案37或38的化合物,其中R^3为-$NR^8R^{8'}$。

[0762] 41.实施方案37或38的化合物,其中R^3为烷基。

[0763] 42.实施方案37-41中任一项的化合物,其中$R^{3'}$为氢。

[0764] 43.实施方案1-27中任一项所述的化合物,其中R^1为-NR^2R^5。

[0765] 44.实施方案1-27中任一项所述的化合物,其中R^1为-OR^5。

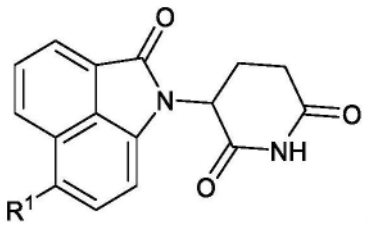
[0766] 45.实施方案38-44中任一项的化合物,其中R^5为任选地被1、2、3或4个独立地选自R^9的基团取代的-C(0)烷基。

[0767] 46.实施方案38-44中任一项的化合物,其中R^5为任选地被1、2、3或4个独立地选自R^9的基团取代的-C(0)杂环。

[0768] 47.实施方案38-44中任一项的化合物,其中R^5为任选地被1、2、3或4个独立地选自R^9的基团取代的-C(0)芳基。

[0769] 48.实施方案38-44中任一项的化合物,其中R^5为任选地被1、2、3或4个独立地选自R^9的基团取代的-C(O)杂芳基。

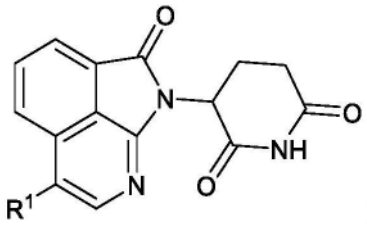
[0770] 49.实施方案1-48中任一项的化合物,其中所述化合物具有式



(I-d)

或其药学上可接受的盐。

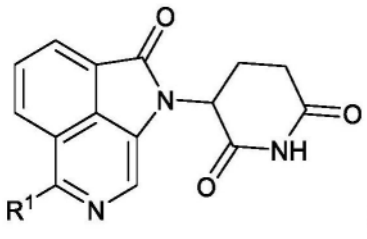
[0771] 50.实施方案1-48中任一项的化合物,其中所述化合物具有式



(I-e)

或其药学上可接受的盐。

[0772] 51.实施方案1-48中任一项的化合物,其中所述化合物具有式



(I-f)

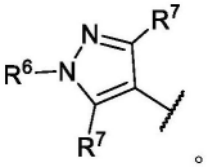
或其药学上可接受的盐。

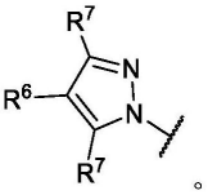
[0773] 52.实施方案49-51中任一项的化合物,其中R^4是被一个选自R^6的基团取代的环烷基,并且任选地被1、2、3或4个独立地选自R^7的基团取代。

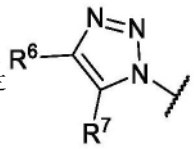
[0774] 53.实施方案49-51中任一项的化合物,其中R^4是被一个选自R^6的基团取代的杂环,并且任选地被1、2、3或4个独立地选自R^7的基团取代。

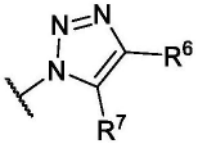
[0775] 54.实施方案49-51中任一项所述的化合物,其中R^4是被一个选自R^6的基团取代的芳基,并且任选地被1、2、3或4个独立地选自R^7的基团取代。

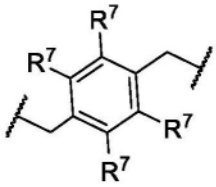
[0776] 55.实施方案49-51中任一项的化合物,其中R^4是被一个选自R^6的基团取代的杂芳基,并且任选地被1、2、3或4个独立地选自R^7的基团取代。

[0777] 56.实施方案49-51中任一项的化合物,其中R^4是  。

[0778] 57.实施方案49-51中任一项的化合物,其中R^4是  。

[0779] 58.实施方案49-51中任一项的化合物,其中R^4是  。

[0780] 59.实施方案49-51中任一项的化合物,其中R^4是  。

[0781] 60.实施方案49-51中任一项的化合物,其中R^4是  。

[0782] 61.实施方案1-60中任一项的化合物,其中R^7选自氢、卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环、芳基、杂芳基、$-OR^8$和$-NR^8R^{8'}$。

[0783] 62.实施方案1-60中任一项的化合物,其中R^7选自氢、卤素、烷基、卤代烷基、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-C(O)-NR^8R^{8'}$、$-OC(O)R^8$、$-NR^2-C(O)R^8$、$-S(O)R^8$、$-SO_2R^8$、$-SO_2-OR^8$和$-SO_2-NR^8R^{8'}$。

[0784] 63.实施方案1-60中任一项的化合物,其中一个R^7为氢。

[0785] 64.实施方案1-60中任一项的化合物,其中两个R^7为氢。

[0786] 65.实施方案1-60中任一项的化合物,其中三个R^7为氢。

[0787] 66.实施方案1-65中任一项的化合物,其中一个R^7为卤素。

[0788] 67.实施方案1-64中任一项的化合物,其中两个R^7为卤素。

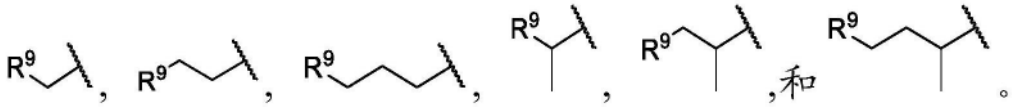
[0789] 68.实施方案1-65中任一项的化合物,其中一个R^7为烷基。

[0790] 69.实施方案1-64中任一项的化合物,其中两个R^7为烷基。

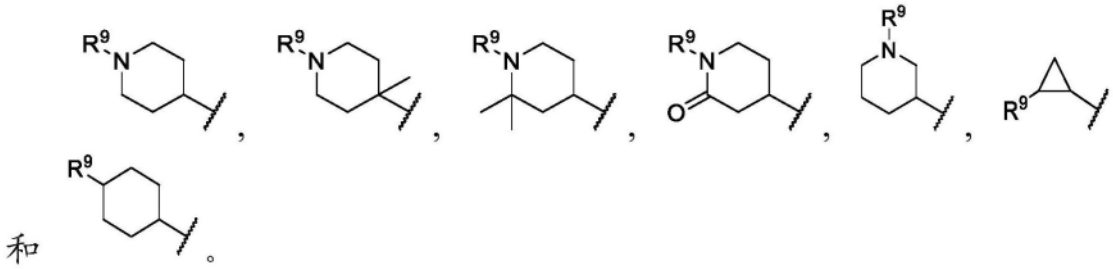
[0791] 70.实施方案1-65中任一项的化合物,其中一个R^7为卤代烷基。

[0792] 71.实施方案1-64中任一项的化合物,其中两个R^7为卤代烷基。

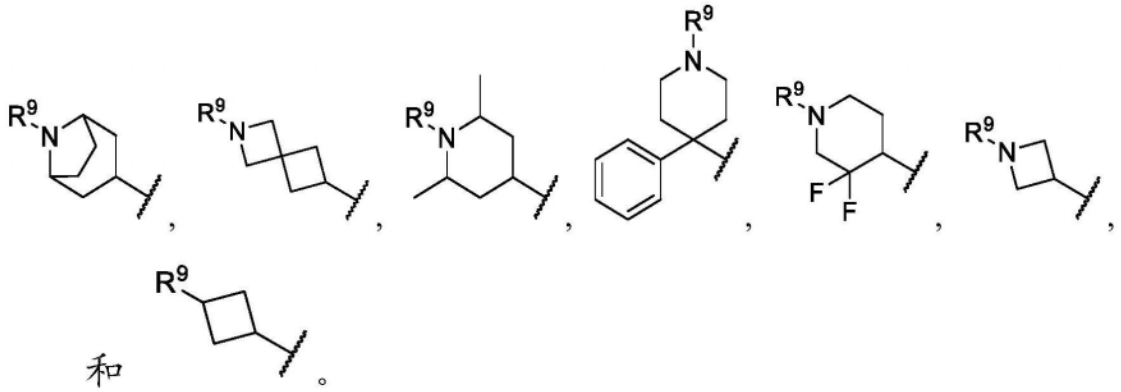
[0793] 72.实施方案1-71中任一项的化合物,其中R^6选自:

[0794]  。

[0795] 73.实施方案1-71中任一项的化合物,其中R^6选自:

[0796]  。

[0797] 74.实施方案1-71中任一项的化合物,其中R^6选自:

[0798] 

[0799] 75.实施方案1-71中任一项的化合物,其中R^6是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^9的基团取代的烷基。

[0800] 76.实施方案1-71中任一项的化合物,其中R^6是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^9的基团取代的环烷基。

[0801] 77.实施方案1-71中任一项的化合物,其中R^6是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^9的基团取代的杂环。

[0802] 78.实施方案1-71中任一项的化合物,其中R^6是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^9的基团取代的芳基。

[0803] 79.实施方案1-71中任一项的化合物,其中R^6是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^9的基团取代的杂芳基。

[0804] 80.实施方案75-79中任一项的化合物,其中R^6未被取代。

[0805] 81.实施方案75-79中任一项的化合物,其中R^6被1个选自R^9的基团取代。

[0806] 82.实施方案75-79中任一项的化合物,其中R^6被2个独立地选自R^9的基团取代。

[0807] 83.实施方案75-79中任一项的化合物,其中R^6被3个独立地选自R^9的基团取代。

[0808] 84.实施方案75-79中任一项的化合物,其中R^6被4个独立地选自R^9的基团取代。

[0809] 85.实施方案1-84中任一项的化合物,其中R^9选自氢、卤素、烷基、卤代烷基、氰基和硝基。

[0810] 86.实施方案1-84中任一项的化合物,其中R^9选自R^{10}。

[0811] 87.实施方案1-84中任一项的化合物,其中R^9选自$-CH_2R^{10}$、$-OR^{10}$、$-NR^2R^{10}$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)CH_2R^{10}$、$-C(O)CH_2OR^{10}$、$-C(O)CH_2NR^2R^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-NR^2-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-C(O)NR^2R^{10}$、$-S(O)R^{10}$、$-SO_2R^{10}$、$SO_2CH_2R^{10}$、$-SO_2CH_2OR^{10}$、$-SO_2CH_2NR^2R^{10}$、$-NR^2SO_2R^{10}$、$-SO_2-OR^{10}$和$-SO_2-NR^2R^{10}$。

[0812] 88.实施方案86或87的化合物,其中R^{10}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{11}的基团取代的烷基。

[0813] 89.实施方案86或87的化合物,其中R^{10}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{11}的基团取代的卤代烷基。

[0814] 90.实施方案86或87的化合物,其中R^{10}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{11}的基团取代的烯基。

[0815] 91.实施方案86或87的化合物,其中R^{10}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{11}的基团取代的炔基。

[0816] 92.实施方案86或87的化合物,其中R^{10}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{11}的基团取代的环烷基。

[0817] 93.实施方案86或87的化合物,其中R^{10}杂环任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{11}的基团取代。

[0818] 94.实施方案86或87的化合物,其中R^{10}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{11}的基团取代的芳基。

[0819] 95.实施方案86或87的化合物,其中R^{10}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{11}的基团取代的杂芳基。

[0820] 96.实施方案88-95中任一项的化合物,其中R^{10}未被取代。

[0821] 97.实施方案88-95中任一项的化合物,其中R^{10}被1个选自R^{11}的基团取代。

[0822] 98.实施方案88-95中任一项的化合物,其中R^{10}被2个独立地选自R^{11}的基团取代。

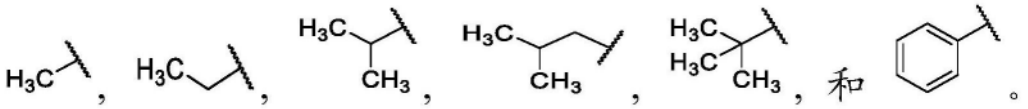
[0823] 99.实施方案88-95中任一项的化合物,其中R^{10}被3个独立地选自R^{11}的基团取代。

[0824] 100.实施方案88-95中任一项的化合物,其中R^{10}被4个独立地选自R^{11}的基团取代。

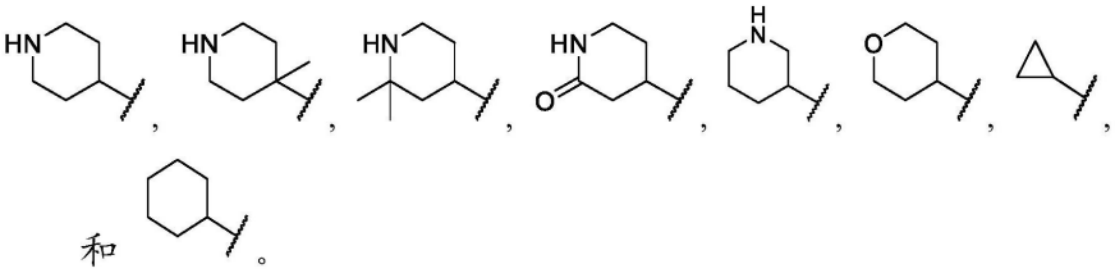
[0825] 101.实施方案1-100中任一项的化合物,其中R^{2}、R^{8}和$R^{8'}$是氢。

[0826] 102.实施方案1-100中任一项的化合物,其中R^{2}、R^{8}和$R^{8'}$是烷基。

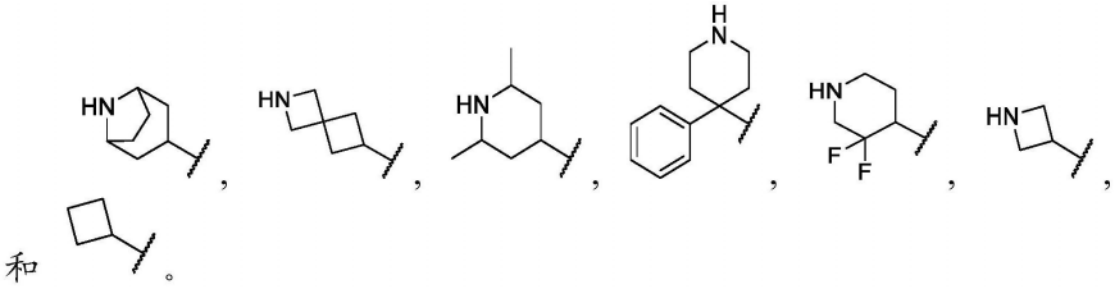
[0827] 103.实施方案1-71中任一项的化合物,其中R^{6}选自:

[0828] 

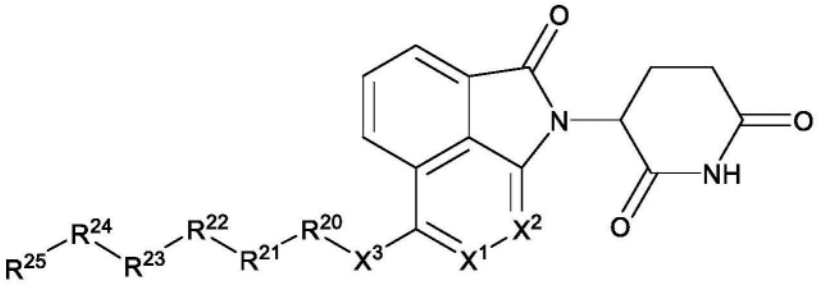
[0829] 104.实施方案1-71中任一项的化合物,其中R^{6}选自:

[0830] 

[0831] 105.实施方案1-71中任一项的化合物,其中R^{6}选自:

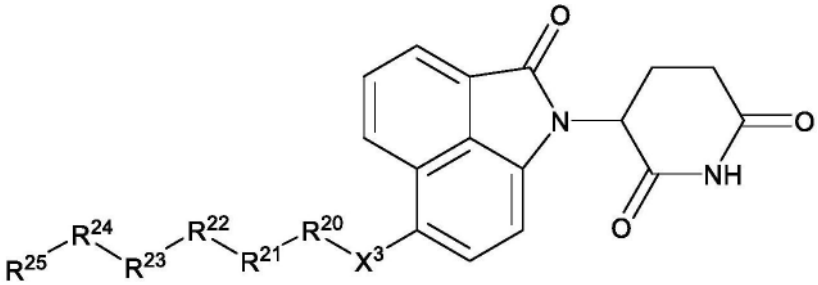
[0832] 

[0833] 106.实施方案1的化合物,其中所述化合物具有下式:



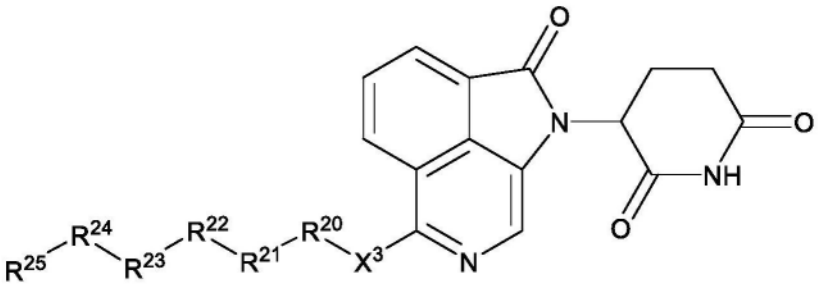
或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物或前药。

[0834] 107.实施方案106的化合物，其中所述化合物具有式



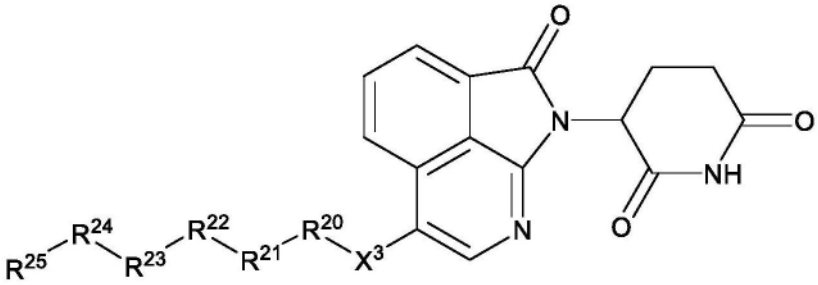
或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物或前药。

[0835] 108.实施方案106的化合物，其中所述化合物具有式



或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物或前药。

[0836] 109.实施方案106的化合物，其中所述化合物具有式



或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物或前药。

[0837] 110.实施方案106-109任一项的化合物,其中X^3是键。

[0838] 111.实施方案106-109任一项的化合物,其中X^3是$C(R^3R^{3'})$。

[0839] 112.实施方案106-109任一项的化合物,其中X^3是C(O)。

[0840] 113.实施方案106-109中任一项的化合物,其中X^3是C(S)。

[0841] 114.实施方案106-109任一项的化合物,其中X^3是S(O)。

[0842] 115.实施方案106-109中任一项的化合物,其中X^3是$S(O)_2$。

[0843] 116.实施方案106-109任一项的化合物,其中X^3是NR^2。

[0844] 117.实施方案106-109中任一项的化合物,其中X^3是O。

[0845] 118.实施方案106-109任一项的化合物,其中X^3是NR^2。

[0846] 119.实施方案106-109中任一项的化合物,其中X3是O。

[0847] 120.实施方案106-109任一项的化合物,其中X^3是S。

[0848] 121.实施方案106-120中任一项的化合物,其中R^{20}是键。

[0849] 122.实施方案106-120中任一项的化合物,其中R^{20}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{40}的取代基取代的烷基。

[0850] 123.实施方案106-120中任一项的化合物,其中R^{20}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{40}的取代基取代的烯基或炔基。

[0851] 124.实施方案106-120中任一项的化合物,其中R^{20}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{40}的取代基取代的卤代烷基。

[0852] 125.实施方案106-120中任一项的化合物,其中R^{20}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{40}的取代基取代的芳基。

[0853] 126.实施方案106-120中任一项的化合物,其中R^{20}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{40}的取代基取代的杂芳基。

[0854] 127.实施方案106-120中任一项的化合物,其中R^{20}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{40}的取代基取代的杂环。

[0855] 128.实施方案106-120中任一项的化合物,其中R^{20}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{40}的取代基取代的双环。

[0856] 129.实施方案106-115中任一项的化合物,其中R^{20}为-O-。

[0857] 130.实施方案106-115中任一项的化合物,其中R^{20}是-S-。

[0858] 131.实施方案106-115中任一项的化合物,其中R^{20}是$-NR^2-$。

[0859] 132.实施方案106-111中任一项的化合物,其中R^{20}为-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-SO_2-、-S(O)-、-C(S)-、-C(O)NR^2-、-P(O)(R^{28})-或-P(O)-。

[0860] 133.实施方案106-132中任一项的化合物,其中R^{21}是键。

[0861] 134.实施方案106-132中任一项的化合物,其中R^{21}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{40}的取代基取代的烷基。

[0862] 135.实施方案106-132中任一项的化合物,其中R^{21}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{40}的取代基取代的烯基或炔基。

[0863] 136.实施方案106-132中任一项的化合物,其中R^{21}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{40}的取代基取代的卤代烷基。

[0864] 137.实施方案106-132中任一项的化合物,其中R^{21}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{40}的取代基取代的芳基。

[0865] 138.实施方案106-132中任一项的化合物,其中R^{21}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{40}的取代基取代的杂芳基。

[0866] 139.实施方案106-132中任一项的化合物,其中R^{21}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{40}的取代基取代的杂环。

[0867] 140.实施方案106-132中任一项的化合物,其中R^{21}是任选地被1、2、3或4个独立地

选自R^{40}的取代基取代的双环。

[0868] 141.实施方案106-128中任一项的化合物,其中R^{21}是-O-。

[0869] 142.实施方案106-128中任一项的化合物,其中R^{21}是-S-。

[0870] 143.实施方案106-128中任一项的化合物,其中R^{21}为-NR^2-。

[0871] 144.实施方案106-131中任一项的化合物,其中R^{21}为-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-SO_2-、-S(O)-、-C(S)-、-C(O)NR^2-、-P(O)(R^{28})-或-P(O)-。

[0872] 145.实施方案106-144中任一项的化合物,其中R^{22}是键。

[0873] 146.实施方案106-144任一项的化合物,其中R^{22}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{40}的取代基取代的烷基。

[0874] 147.实施方案106-144任一项的化合物,其中R^{22}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R40的取代基取代的烯基或炔基。

[0875] 148.实施方案106-144中任一项的化合物,其中R^{22}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{40}的取代基取代的卤代烷基。

[0876] 149.实施方案106-144中任一项的化合物,其中R^{22}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{40}的取代基取代的芳基。

[0877] 150.实施方案106-144任一项的化合物,其中R^{22}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{40}的取代基取代的杂芳基。

[0878] 151.实施方案106-144任一项的化合物,其中R^{22}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{40}的取代基取代的杂环。

[0879] 152.实施方案106-144中任一项的化合物,其中R^{22}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{40}的取代基取代的双环。

[0880] 153.实施方案106-143中任一项的化合物,其中R^{22}为-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-SO_2-、-S(O)-、-C(S)-、-C(O)NR^2-、-P(O)(R^{28})-或-P(O)-。

[0881] 154.实施方案106-140中任一项的化合物,其中R^{22}是-O-。

[0882] 155.实施方案106-140中任一项的化合物,其中R^{22}是-S-。

[0883] 156.实施方案106-140中任一项的化合物,其中R^{22}是-NR^2-。

[0884] 157.实施方案106-156中任一项的化合物,其中R^{23}或R^{24}为键。

[0885] 158.实施方案106-156中任一项的化合物,其中R^{23}或R^{24}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{40}的取代基取代的烷基。

[0886] 159.实施方案106-156中任一项的化合物,其中R^{23}或R^{24}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{40}的取代基取代的烯基或炔基。

[0887] 160.实施方案106-156中任一项的化合物,其中R^{23}或R^{24}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{40}的取代基取代的卤代烷基。

[0888] 161.实施方案106-156中任一项的化合物,其中R^{23}或R^{24}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{40}的取代基取代的芳基。

[0889] 162.实施方案106-156中任一项的化合物,其中R^{23}或R^{24}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{40}的取代基取代的杂芳基。

[0890] 163.实施方案106-156中任一项的化合物,其中R^{23}或R^{24}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{40}的取代基取代的杂环。

[0891] 164.实施方案106-156中任一项的化合物,其中R23或R24是任选地被1、2、3或4个独立地选自R40的取代基取代的双环。

[0892] 165.实施方案106-156中任一项的化合物,其中R^{23}或R^{24}是-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-SO_2-、-S(O)-、-C(S)-、-C(O)NR^2-、-P(O)(R^{28})-或-P(O)-。

[0893] 166.实施方案106-156中任一项的化合物,其中R^{23}或R^{24}为-O-。

[0894] 167.实施方案106-156中任一项的化合物,其中R^{23}或R^{24}为-S-。

[0895] 168.实施方案106-156中任一项的化合物,其中R^{23}或R^{24}为-NR2-。

[0896] 169.实施方案106-168中任一项的化合物,其中R^{25}为氢。

[0897] 170.实施方案106-168中任一项的化合物,其中R^{25}是卤素。

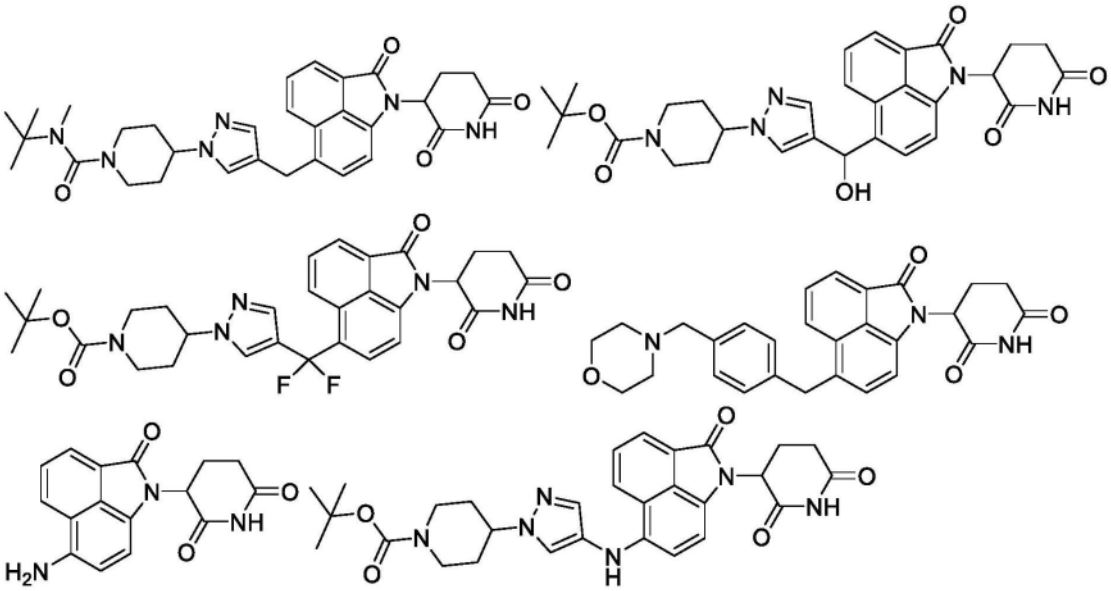
[0898] 171.实施方案106-168中任一项的化合物,其中R^{25}是任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{12}的基团取代的烷基。

[0899] 172.实施方案106-168中任一项的化合物,其中R^{25}选自烯基、炔基、羟基、烷氧基、叠氮基、氨基、氰基、-OR^2、-$NR^2R^{2'}$、-$NR^2SO_2R^{28}$、-OSO_2R^{28}、-SO_2R^{28}、卤代烷基、芳基、杂芳基、杂环、双环和环烷基;其中每个R^{25}基团任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{12}的基团取代;

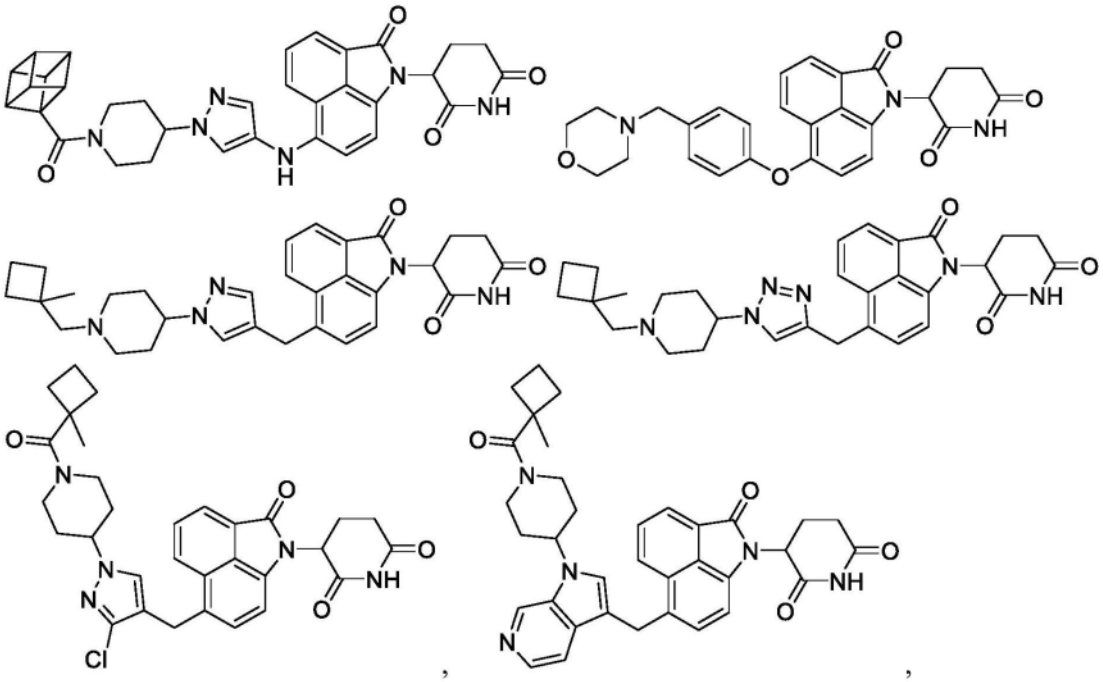
[0900] 173.实施方案106-172中任一项的化合物,其中R^{40}选自烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷氧基、叠氮基、氨基、氰基、卤代烷基、芳基、杂芳基、杂环、氧代和环烷基;其中每个R^{40}基团任选地被1、2、3或4个独立地选自R^{12}的基团取代。

[0901] 174.实施方案173的化合物,其中R^{40}未被取代。

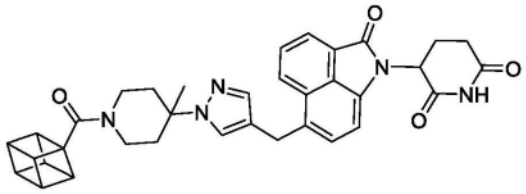
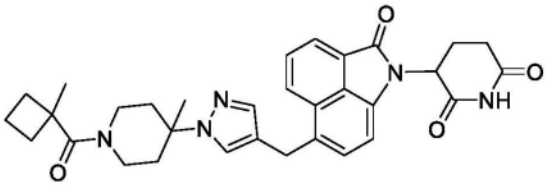
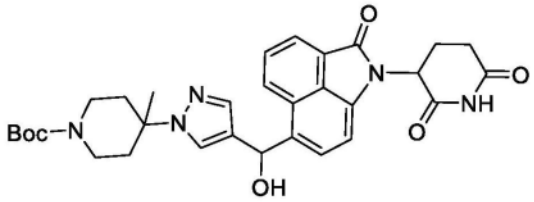
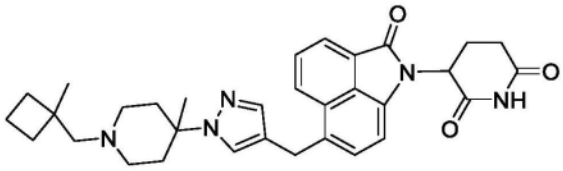
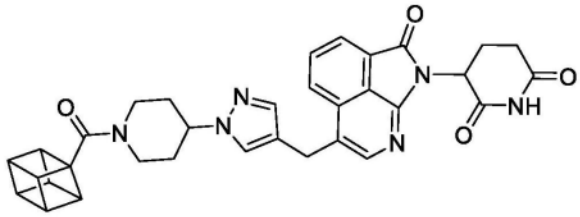
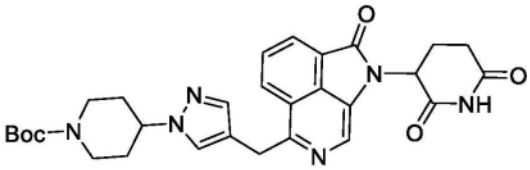
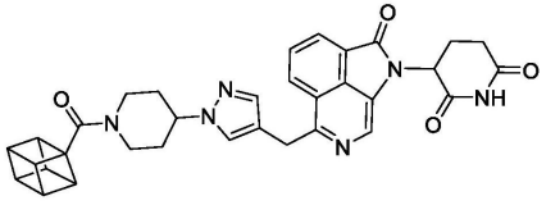
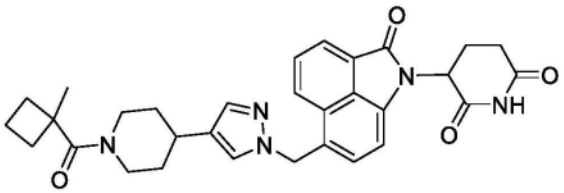
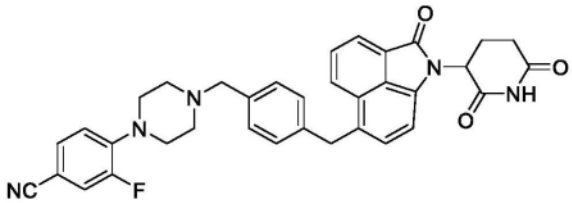
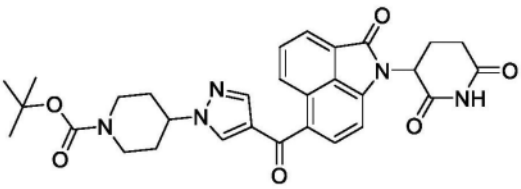
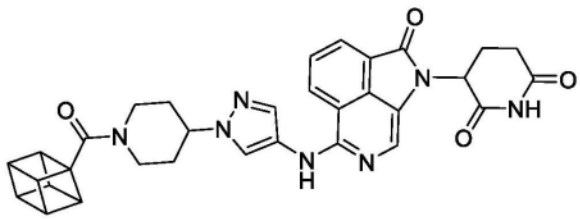
[0902] 175.实施方案1的化合物,其中所述化合物选自:

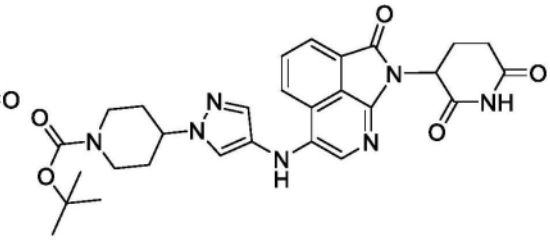


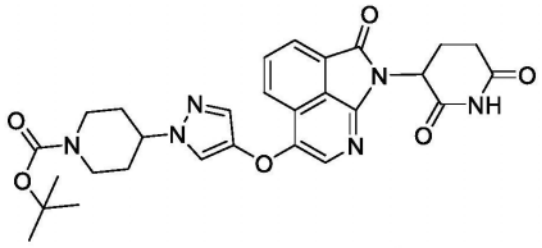
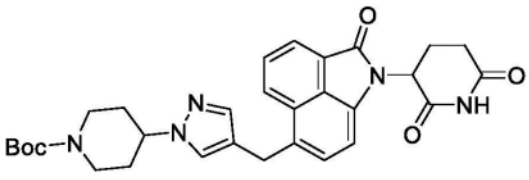
[0903]

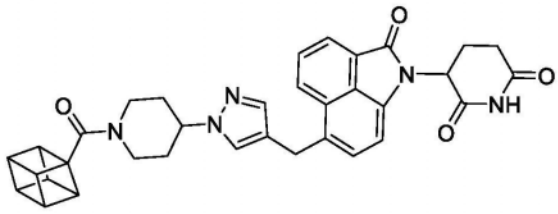
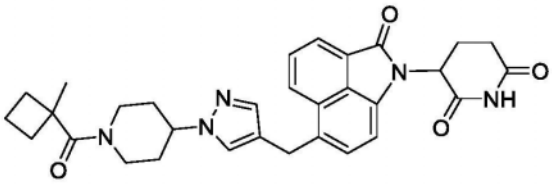


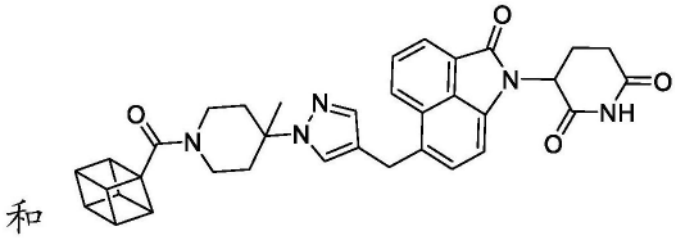
[0904]



[0905]  

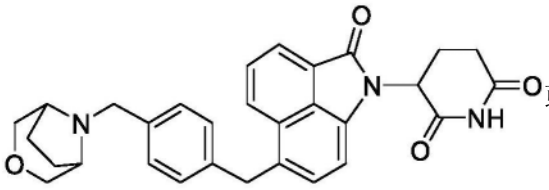
 

[0906]  或其药学上可接受的盐。

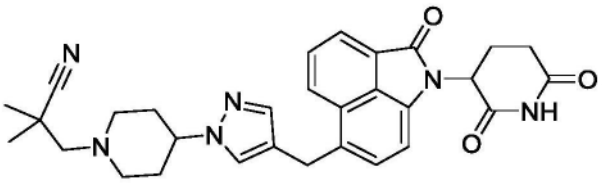
和

[0907] 176.实施方案1的化合物,其中所述化合物选自表2或其药学上可接受的盐。

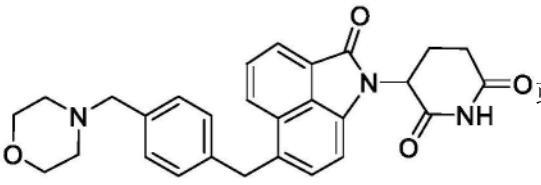
[0908] 177.实施方案1的化合物,其中所述化合物具有结构

 或其药学上可接受的盐。

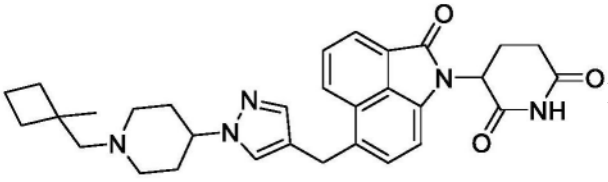
[0909] 178.实施方案1的化合物,其中所述化合物具有结构

 或其药学上可接受的盐。

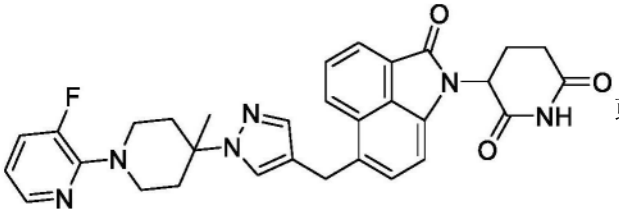
[0910] 179.实施方案1的化合物,其中所述化合物具有结构

 或其药学上可接受的盐。

[0911] 180.实施方案1的化合物,其中所述化合物具有结构

 或其药学上可接受的盐。

[0912] 181.实施方案1的化合物,其中所述化合物具有结构



或其药学上可接受的盐。

[0913] 182.在某些实施方案中,提供了包含实施方案1-181中任一项的化合物或其药用盐和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0914] 183.在某些实施方案中,提供了一种治疗人中由cereblon介导的疾病的方法,包括向有需要的人施用有效剂量的实施方案1-181中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或组合物。

[0915] 184.实施方案183的方法,其中所述疾病由Ikaros或Aiolos介导。

[0916] 185.实施方案183或184的方法,其中所述疾病是癌症。

[0917] 186.实施方案183或184的方法,其中所述疾病是肿瘤。

[0918] 187.实施方案183或184的方法,其中所述疾病是免疫、自身免疫或炎性病症。

[0919] 188.实施方案183或184的方法,其中所述疾病是血液恶性肿瘤。

[0920] 189.实施方案183或184的方法,其中所述疾病是多发性骨髓瘤、白血病、淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤。

[0921] 190.在某些实施方案中,提供了用于制备治疗人的由cereblon介导的疾病的药物的化合物,其中所述化合物选自实施方案1-181中的任一项或其药学上可接受的盐或组合物。

[0922] 191.实施方案190的化合物的用途,其中所述疾病由Ikaros或Aiolos介导。

[0923] 192.实施方案190或191的化合物的用途,其中所述疾病是癌症。

[0924] 193.实施方案190或191的化合物的用途,其中所述疾病是肿瘤。

[0925] 194.实施方案190或191的化合物的用途,其中所述疾病是免疫、自身免疫或炎性病症。

[0926] 195.实施方案190或191的化合物的用途,其中所述疾病是血液恶性肿瘤。

[0927] 196.实施方案190或191的化合物的用途,其中所述疾病是多发性骨髓瘤、白血病、淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤。

[0928] 197.在某些实施方案中,提供了化合物在治疗人的由cereblon介导的疾病中的用途,其中所述化合物选自实施方案1-181中的任一项或其药学上可接受的盐或组合物。

[0929] 198.实施方案197的用途,其中所述疾病由Ikaros或Aiolos介导。

[0930] 199.实施方案197或198的用途,其中所述疾病是癌症。

[0931] 200.实施方案197或198的用途,其中所述疾病是肿瘤。

[0932] 201.实施方案197或198的用途,其中所述疾病是免疫、自身免疫或炎性病症。

[0933] 202.实施方案197或198的用途,其中所述疾病是血液恶性肿瘤。

[0934] 203.实施方案197或198的用途,其中所述疾病是多发性骨髓瘤、白血病、淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤。

[0935] III.治疗方法

[0936] 本文所述的任何化合物可以有效量用于治疗有需要的宿主,包括人,任选地在药

学上可接受的载体中以治疗本文所述的任何病症。在某些实施方案中,该方法包括施用有效量的如本文所述的活性化合物或其盐,任选地包括药学上可接受的赋形剂、载体或佐剂(即药学上可接受的组合物),任选地与其他治疗活性剂或药剂组合联用或交替。

[0937] 在一个实施方案中,相比IKZF2和/或IKZF4和/或IKZF5中的一种或多种,本发明的化合物选择性地降解IKZF1和/或IKZF3。

[0938] 在一个实施方案中,式I化合物用于治疗本文所述的病症。

[0939] 在一个实施方案中,式II化合物用于治疗本文所述的病症。

[0940] 在一个实施方案中,式I-a化合物用于治疗本文所述的病症。

[0941] 在一个实施方案中,式I-b化合物用于治疗本文所述的病症。

[0942] 在一个实施方案中,式I-c化合物用于治疗本文所述的病症。

[0943] 在一个实施方案中,式I-d化合物用于治疗本文所述的病症。

[0944] 在一个实施方案中,式I-e化合物用于治疗本文所述的病症。

[0945] 在一个实施方案中,式I-f化合物用于治疗本文所述的病症。

[0946] 在一个实施方案中,式I-g化合物用于治疗本文所述的病症。

[0947] 在一个实施方案中,由本发明化合物治疗的病症是免疫调节病症。在一个实施方案中,由本发明化合物治疗的病症是由血管生成介导的。在一个实施方案中,由本发明化合物治疗的病症与淋巴系统有关。

[0948] 在一个实施方案中,任选地在如本文所述的药物组合物中的本发明化合物的药用盐用于降解Ikaros或Aiolos,其是影响患者例如人的病症的介质。由本发明的任何化合物提供的蛋白质水平的控制提供了疾病状态或病症的治疗,所述疾病状态或病症通过降低细胞(例如患者的细胞)中的蛋白质水平或通过降低细胞中下游蛋白质的水平经由Ikaros或Aiolos进行调节。在某些实施方案中,该方法包括施用有效量的如本文所述的化合物,任选地包括药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂(即药学上可接受的组合物),任选地与其他治疗活性剂或药剂组合联用或交替。

[0949] 在一个实施方案中,本发明的化合物用于治疗病症,包括但不限于良性生长、瘤、肿瘤、癌症、异常细胞增殖、免疫病症、炎性病症、移植物抗宿主排斥、病毒感染、细菌感染、基于淀粉样蛋白的蛋白质病、蛋白质病或纤维化疾病。

[0950] 当与任何化合物结合使用时,术语“疾病状态”或“病症”是指由Ikaros或Aiolos介导的任何疾病状态或病症,例如细胞增殖,或由Ikaros或Aiolos下游的蛋白质介导的任何疾病状态或病症,并且其中此类蛋白质在患者体内的降解可为有需要的患者提供有益的治疗或症状的缓解。在某些情况下,可以治愈疾病状态或病症。

[0951] 在一个实施方案中,可以以有效量使用如本文所述的化合物或其相应的药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药来治疗患有淋巴瘤或淋巴细胞或骨髓细胞增殖障碍或异常的宿主,例如人。例如,可以将本文所述的化合物施用于患有霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤的宿主。例如,宿主可能患有非霍奇金淋巴瘤,例如但不限于:艾滋病相关淋巴瘤;间变性大细胞淋巴瘤;血管免疫母细胞淋巴瘤;母细胞NK-细胞淋巴瘤;伯基特淋巴瘤;伯基特样淋巴瘤(小非裂解细胞淋巴瘤);弥漫性小裂细胞淋巴瘤(DSCCL);慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤;皮肤T细胞淋巴瘤;弥散大B细胞淋巴瘤;肠病型T细胞淋巴瘤;滤泡性淋巴瘤;肝脾γ-δT细胞淋巴瘤;淋巴母细胞淋巴瘤;套细胞淋巴瘤;边缘区淋巴瘤;鼻T细胞淋巴

瘤;小儿淋巴瘤;外周T细胞淋巴瘤;原发性中枢神经系统淋巴瘤;T细胞白血病;转化淋巴瘤;治疗相关的T细胞淋巴瘤;朗格汉斯细胞组织细胞增生症;或华氏巨球蛋白血症。

[0952] 在另一个实施方案中,可以以有效量使用如本文所述的化合物或其相应的药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药来治疗患有霍奇金淋巴瘤的宿主,例如人,霍奇金淋巴瘤例如但不限于:结节性硬化症经典型霍奇金淋巴瘤(CHL);混合细胞CHL;淋巴细胞耗竭CHL;富含淋巴细胞的CHL;淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤;或结节性淋巴细胞为主的HL。

[0953] 在另一个实施方案中,可以以有效量使用如本文所述的化合物或其相应的药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药来治疗患有免疫调节病症的宿主,例如人。免疫调节病症的非限制性实例包括:关节炎、狼疮、乳糜泻、干燥综合征、风湿性多肌痛、多发性硬化、强直性脊柱炎、1型糖尿病、斑秃、脉管炎和颞动脉炎。

[0954] 在某些实施方案中,用本发明的化合物治疗的病症是与异常细胞增殖相关的病症。异常细胞增殖,特别是过度增殖,可以由多种因素引起,包括基因突变、感染、暴露于毒素、自身免疫性疾病和良性或恶性肿瘤诱导。

[0955] B细胞、T细胞和/或NK细胞的异常增殖可导致多种疾病,例如癌症、增殖性疾病和炎症/免疫疾病。可以用有效量的如本文所述的化合物治疗患有任何这些病症的宿主,例如人,以实现症状的减少(姑息剂)或潜在疾病的减少(疾病调节剂)。

[0956] 在一个实施方案中,如本文所述的化合物或其相应的药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药可以有效量用于治疗患有特定B细胞淋巴瘤或增殖性疾病的宿主,例如人,特定B细胞淋巴瘤或增殖性疾病不限于:多发性骨髓瘤;弥漫性大B细胞淋巴瘤;滤泡性淋巴瘤;粘膜-相关淋巴组织淋巴瘤(MALT);小细胞淋巴细胞淋巴瘤;弥漫性低分化淋巴细胞淋巴瘤;纵隔大B细胞淋巴瘤;淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤(NMZL);脾边缘区淋巴瘤(SMZL);血管内大B细胞淋巴瘤;原发性渗出性淋巴瘤;或淋巴瘤样肉芽肿病;B细胞幼淋巴细胞白血病;毛细胞白血病;脾脏淋巴瘤/白血病,无法分类;脾弥漫性红髓小B细胞淋巴瘤;毛细胞白血病变异体;淋巴浆细胞性淋巴瘤;重链病,例如α重链病、γ重链病、Mu重链病;浆细胞骨髓瘤;骨孤立性浆细胞瘤;骨外浆细胞瘤;原发性皮肤滤泡中心淋巴瘤;富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤;与慢性炎症相关的DLBCL;老年人的爱泼斯坦-巴尔病毒(EBV)+DLBCL;原发性纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤;原发性皮肤DLBCL,腿型;ALK+大B细胞淋巴瘤;浆母细胞淋巴瘤;HHV8相关的多中心性大B细胞淋巴瘤;卡斯尔曼病;B细胞淋巴瘤,无法分类,具有介于弥漫性大B细胞淋巴瘤之间的特征;或B细胞淋巴瘤,无法分类,具有介于弥漫性大B细胞淋巴瘤和经典霍奇金淋巴瘤之间的特征。

[0957] 在一个实施方案中,如本文所述的化合物或其相应的药学盐、同位素衍生物或前药可以有效量用于治疗患有T细胞或NK细胞淋巴瘤的宿主,例如人,T细胞或NK细胞淋巴瘤例如但不限于:间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性、ALK阴性间变性大细胞淋巴瘤或原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤;血管免疫母细胞淋巴瘤;皮肤T细胞淋巴瘤,例如蕈样真菌病、Sézary综合征、原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤、原发性皮肤CD30+T细胞淋巴增生性疾病;原发性皮肤侵袭性亲表皮CD8+细胞毒性T细胞淋巴瘤;原发性皮肤γ-δT细胞淋巴瘤;原发性皮肤小/中CD4+T细胞淋巴瘤和淋巴瘤样丘疹病;成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL);母细胞NK细胞淋巴瘤;肠病型T细胞淋巴瘤;血脾γ-δT细胞淋巴瘤;淋巴母细胞淋巴瘤;鼻NK/T细胞淋巴瘤;治疗相关的T细胞淋巴瘤;例如实体器官或骨髓移植后出现的淋巴瘤;T细胞幼淋巴细

胞白血病;T细胞大颗粒淋巴细胞白血病;NK细胞慢性淋巴增生性疾病;侵袭性NK细胞白血病;儿童期全身性EBV+T细胞淋巴组织增生性疾病(与慢性活动性EBV感染有关);Hydroa痘苗样淋巴瘤;成人T细胞白血病/淋巴瘤;肠病相关T细胞淋巴瘤;肝脾T细胞淋巴瘤;或皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤。

[0958] 在一个实施方案中,如本文所述的化合物或其相应的药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药可用于治疗患有白血病的宿主,例如人。例如,宿主可能患有淋巴细胞或骨髓来源的急性或慢性白血病,例如但不限于:急性淋巴细胞白血病(ALL);急性髓性白血病(AML);慢性淋巴细胞白血病(CLL);慢性粒细胞白血病(CML);幼年型粒单核细胞白血病(JMML);毛细胞白血病(HCL);急性早幼粒细胞白血病(AML的亚型);大颗粒淋巴细胞白血病;或成人T细胞慢性白血病。在一个实施方案中,患者患有急性髓性白血病,例如未分化的AML(M0);成髓细胞白血病(M1;有/没有最小细胞成熟);成髓细胞白血病(M2;细胞成熟);早幼粒细胞白血病(M3或M3变异[M3V]);粒单核细胞白血病(M4或M4变异伴嗜酸性粒细胞增多[M4E]);单核细胞白血病(M5);红细胞白血病(M6);或巨核细胞白血病(M7)。

[0959] 有许多皮肤病与细胞过度增殖有关。例如,牛皮癣是一种人类皮肤的良性疾病,其特征通常是斑块被增厚的鳞屑覆盖。该疾病是由不明原因的表皮细胞增殖增加引起的。慢性湿疹还与表皮的显著过度增殖有关。由皮肤细胞过度增殖引起的其他疾病包括特应性皮炎、扁平苔藓、疣、寻常型天疱疮、光化性角化病、基底细胞癌和鳞状细胞癌。

[0960] 其他过度增殖性细胞病症包括血管增殖病症、纤维化病症、自身免疫病症、移植物抗宿主排斥、肿瘤和癌症。

[0961] 血管增生性病症包括血管原性病症和血管生成性病症。在血管组织中斑块形成过程中平滑肌细胞的增殖导致例如再狭窄、视网膜病和动脉粥样硬化。细胞迁移和细胞增殖都在动脉粥样硬化病变的形成中起作用。

[0962] 纤维化病症通常是由于细胞外基质的异常形成导致。纤维化病症的实例包括肝硬化和系膜增生性细胞病症。肝硬化的特点是细胞外基质成分增加导致形成肝瘢痕。肝硬化可引起肝硬变等疾病。导致肝瘢痕的细胞外基质增加也可由病毒感染如肝炎引起。脂肪细胞似乎在肝硬化中起主要作用。

[0963] 系膜病是由系膜细胞异常增殖引起的。系膜过度增殖细胞疾病包括各种人类肾脏疾病,例如肾小球肾炎、糖尿病肾病、恶性肾硬化、血栓性微血管病综合征、移植排斥和肾小球病。

[0964] 另一种具有增殖成分的疾病是类风湿性关节炎。类风湿性关节炎通常被认为是一种自身免疫性疾病,其被认为与自身反应性T细胞的活性有关,并且是由针对胶原蛋白和IgE产生的自身抗体引起的。

[0965] 其他可能包括异常细胞增殖成分的疾病包括Bechet综合征、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、缺血性心脏病、透析后综合征、白血病、获得性免疫缺陷综合征、血管炎、脂质组织细胞增生症、感染性休克和一般炎症。

[0966] 可以以有效量使用如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药来治疗患有增殖性疾病的宿主,例如人,增殖性疾病例如骨髓增殖性疾病(MPD)、真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板增多症(ET)、骨髓化生伴骨髓纤维化(MMM)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、嗜酸性粒细胞增多症(HES)、系统肥大细胞病(SMCD)等。在另一个实施

方案中,本文提供的化合物可用于治疗原发性骨髓纤维化、真性红细胞增多症后骨髓纤维化、原发性血小板增多症后骨髓纤维化和继发性急性骨髓性白血病。

[0967] 在一个实施方案中,如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药可以有效量用于治疗患有骨髓增生异常综合征(MDS)的宿主,例如人,骨髓增生异常综合征(MDS)例如但不限于:难治性血细胞减少伴单系发育不良、难治性贫血伴环状铁粒幼细胞(RARS)、难治性贫血伴环状铁粒幼细胞-血小板增多症(RARS-t)、难治性血细胞减少伴多系发育异常(RCMD),包括伴多系发育异常的RCMD和环状铁粒幼细胞(RCMD-RS)、伴有过多原始细胞I(RAEB-I)和II(RAEB-II)的难治性闭经、5q-综合征、儿童难治性血细胞减少症等。

[0968] 在一个实施方案中,本发明的化合物可通过直接降解Ikaros或Aiolos而提供治疗效果,这可改变Ikaros或Aiolos下游蛋白质的转录调控。

[0969] 术语“瘤形成”或“癌症”用于指导致癌性或恶性肿瘤形成和生长的病理过程,即通过细胞增殖生长的异常组织,通常比正常组织更快并在引发新增长的刺激停止之后继续生长。恶性肿瘤显示部分或完全缺乏与正常组织的结构组织和功能协调,大多数侵入周围组织,转移到多个部位,并且在尝试切除后很可能复发并导致患者死亡,除非得到充分治疗。如本文所用,术语“瘤形成”用于描述所有癌性疾病状态并且包括或涵盖与恶性血源性、腹水性和实体瘤相关的病理过程。可由本发明化合物单独或与至少一种另外的抗癌剂组合治疗的示例性癌症包括:鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、肝细胞癌和肾细胞癌、膀胱癌、肠癌、乳房癌、宫颈癌、结肠癌、食道癌、头部癌、肾脏癌、肝脏癌、肺癌、颈部癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌和胃癌;白血病;良性和恶性淋巴瘤,特别是伯基特淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤;良性和恶性黑色素瘤;骨髓增生性疾病;肉瘤,包括尤文氏肉瘤、血管肉瘤、卡波济氏肉瘤、脂肪肉瘤、肌肉瘤、周围神经上皮瘤、滑膜肉瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤、室管膜瘤、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、神经节瘤、神经节胶质瘤、成神经管细胞瘤、松果体细胞瘤、脑膜瘤、脑膜肉瘤、纤维神经瘤和神经鞘瘤;肠癌、乳腺癌、前列腺癌、宫颈癌、子宫癌、肺癌、卵巢癌、睾丸癌、甲状腺癌、星形细胞瘤、食道癌、胰腺癌、胃癌、肝癌、结肠癌、黑色素瘤;癌肉瘤、霍奇金病、维尔姆斯瘤和畸胎癌。可以使用根据本发明的化合物治疗的其他癌症包括,例如T-谱系急性淋巴细胞白血病(T-ALL)、T-谱系淋巴细胞淋巴瘤(T-LL)、外周T-细胞淋巴瘤、成人T-细胞白血病、Pre-BALL、Pre-B淋巴瘤、大B细胞淋巴瘤、伯基茨淋巴瘤、B细胞ALL、费城染色体阳性ALL和费城染色体阳性CML。

[0970] 可以使用根据本发明公开的化合物治疗的其他癌症包括,例如急性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、腺癌、腺肉瘤、肾上腺癌、肾上腺皮质癌、肛门癌、间变性星形细胞瘤、血管肉瘤、阑尾癌、星形细胞瘤、基底细胞癌、B细胞淋巴瘤、胆管癌、膀胱癌、骨癌、骨髓癌、肠癌、脑癌、脑干胶质瘤、乳腺癌、三联(雌激素、孕激素和HER-2)阴性乳腺癌、双阴性乳腺癌(雌激素、孕激素和HER-2中的两种为阴性)、单阴性(雌激素、孕激素和HER-2中的一种为阴性),雌激素受体阳性、HER2阴性乳腺癌、雌激素受体阴性乳腺癌、雌激素受体阳性乳腺癌、转移性乳腺癌、管腔A型乳腺癌、管腔B型乳腺癌、Her2阴性乳腺癌、HER2阳性或阴性乳腺癌、孕激素受体阴性乳腺癌、孕激素受体阳性乳腺癌、复发性乳腺癌、类癌瘤、宫颈癌、胆管癌、软骨肉瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性粒细胞白血病(CML)、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、皮肤淋巴瘤、皮肤黑色素瘤、弥漫性星形细胞瘤、导管

原位癌(DCIS)、子宫内膜癌、室管膜瘤、上皮样肉瘤、食管癌、尤文肉瘤、肝外胆管癌、眼癌、输卵管癌、纤维肉瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠道癌、胃肠道类癌、胃肠道间质瘤(GIST)、生殖细胞肿瘤多形性胶质母细胞瘤(GBM)、神经胶质瘤、毛细胞白血病、头颈癌、血管内皮瘤、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、浸润性导管癌(IDC)、浸润性小叶癌(ILC)、炎性乳腺癌(IBC)、肠癌、肝内胆管癌、侵袭性/浸润性乳腺癌、胰岛细胞癌、颌骨癌、卡波西肉瘤、肾癌、喉癌、平滑肌肉瘤、软脑膜转移瘤、白血病、唇癌、脂肪肉瘤、肝癌、小叶原位癌、低级别星形细胞瘤、肺癌、淋巴结癌、淋巴瘤、男性乳腺癌、髓样癌、髓母细胞瘤、黑色素瘤、脑膜瘤、默克尔细胞癌、间充质软骨肉瘤、间充质、间皮瘤转移性乳腺癌、转移性黑色素瘤转移性颈鳞癌、混合性胶质瘤、单皮性畸胎瘤、口腔癌、粘液癌、黏膜黑色素瘤、多发性骨髓瘤、真菌病、骨髓增生异常综合征、鼻腔癌、鼻咽癌、颈癌、神经母细胞瘤、神经内分泌肿瘤(NET)、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、燕麦细胞癌、眼癌、眼黑色素瘤、少突胶质细胞瘤、口癌、口腔癌、口咽癌、成骨肉瘤、骨肉瘤、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞肿瘤、卵巢原发性腹膜癌、卵巢性索间质瘤、佩吉特病、胰腺癌、乳头状癌、鼻窦癌、甲状旁腺癌、盆腔癌、阴茎癌、周围神经癌、腹膜癌、咽癌、嗜铬细胞瘤、毛细胞星形细胞瘤、松果体区肿瘤、松果体细胞瘤、垂体癌、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、肾盂癌、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、软组织肉瘤、骨肉瘤、肉瘤、鼻窦癌、皮肤癌、小细胞肺癌(SCLC)、小肠癌、脊髓癌、脊柱癌、脊髓癌、鳞状细胞癌、胃癌、滑膜肉瘤、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤/胸腺癌、甲状腺癌、舌癌、扁桃体癌、移行细胞癌、输卵管癌、管状癌、未确诊的癌症、输尿管癌、尿道癌、子宫腺癌、子宫癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、T细胞系急性淋巴细胞白血病(T-ALL)、T细胞系淋巴母细胞淋巴瘤(T-LL)、外周T细胞淋巴瘤、成人T细胞白血病、Pre-BALL、Pre-B淋巴瘤、大B细胞淋巴瘤、Burkitts淋巴瘤、B细胞ALL、费城染色体阳性ALL、费城染色体阳性CML、幼年粒单核细胞白血病(JMML)、急性早幼粒细胞白血病(AML的一种亚型)、大颗粒淋巴细胞白血病、成人T细胞慢性白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤;粘膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT)、小细胞淋巴细胞淋巴瘤、纵隔大B细胞淋巴瘤、淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤(NMZL);脾边缘区淋巴瘤(SMZL);血管内大B细胞淋巴瘤;原发性渗出性淋巴瘤;或淋巴瘤样肉芽肿病;B细胞幼淋巴细胞白血病;脾淋巴瘤/白血病,无法分类,脾弥漫性红髓小B细胞淋巴瘤;淋巴浆细胞性淋巴瘤;重链病,例如α重链病、γ重链病、Mu重链病、浆细胞骨髓瘤、骨孤立性浆细胞瘤;骨外浆细胞瘤;原发性皮肤滤泡中心淋巴瘤、富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤、与慢性炎症相关的DLBCL;老年人的爱泼斯坦-巴尔病毒(EBV)+DLBCL;原发性纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤;原发性皮肤DLBCL,腿型,ALK+大B细胞淋巴瘤,浆母细胞淋巴瘤;由HHV8相关多中心、引起的大B细胞淋巴瘤,Castleman病;B细胞淋巴瘤,无法分类,具有介于弥漫性大B细胞淋巴瘤之间的特征,或B细胞淋巴瘤,无法分类,具有介于弥漫性大B细胞淋巴瘤和经典霍奇金淋巴瘤之间的特征。在一个实施方案中,该病症是腺样囊性癌。在一个实施方案中,该病症是NUT中线癌。

[0971] 在另一个实施方案中,如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药可以有效量用于治疗患有自身免疫性疾病的宿主,例如人。实例包括但不限于:急性播散性脑脊髓炎(ADEM);阿狄森氏病;无丙种球蛋白血症;斑秃;肌萎缩侧索硬化症(也叫卢格里克病;运动神经元病);强直性脊柱炎;抗磷脂综合征;抗合成酶综合征;特应性过敏;特应性皮炎;自身免疫性再生障碍性贫血;自身免疫性关节炎;自身免疫性心肌病;自身免

疫性肠病;自身免疫性粒细胞减少症;自身免疫性溶血性贫血;自身免疫性肝炎;自身免疫性甲状旁腺功能减退症;自身免疫性内耳疾病;自身免疫性淋巴增生综合征;自身免疫性心肌炎;自身免疫性胰腺炎;自身免疫性周围神经病变;自身免疫性卵巢功能衰竭;自身免疫性多内分泌综合征;自身免疫性黄体酮皮炎;自身免疫性血小板减少性紫癜;自身免疫性甲状腺疾病;自身免疫性荨麻疹;自身免疫性葡萄膜炎;自身免疫性血管炎;Balo病/Balo同心圆硬化;白塞氏病;伯杰氏病;比克斯塔夫脑炎;布劳综合征;大疱性类天疱疮;癌症;卡斯尔曼病;乳糜泻;恰加斯病;慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病;慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病;慢性阻塞性肺疾病;慢性复发性多灶性骨髓炎;Churg-Strauss综合征;瘢痕性类天疱疮;科根综合征;冷凝集素病;补充成分2缺乏症;接触性皮炎;颅动脉炎;CREST综合征;克罗恩病;库欣综合征;皮肤白细胞碎裂性血管炎;德戈病;Dercum病;疱疹样皮炎;皮肌炎;1型糖尿病;弥漫性皮肤系统性硬化症;盘状红斑狼疮;德雷斯勒综合征;药物性狼疮;湿疹;子宫内膜异位症;与附着点炎相关的关节炎;嗜酸性筋膜炎;嗜酸性胃肠炎;嗜酸性肺炎;大疱性表皮松解症;结节性红斑;胎儿成红细胞增多症;基本混合冷球蛋白血症;埃文氏综合征;外在和内在反应性气道疾病(哮喘);骨化纤维发育不良进行性;纤维化肺泡炎(或特发性肺纤维化);胃炎;胃肠道类天疱疮;肾小球肾炎;Goodpasture综合征;格雷夫斯病;吉兰-巴雷综合征(GBS);桥本脑病;桥本氏甲状腺炎;溶血性贫血;过敏性紫癜;妊娠疱疹(妊娠类天疱疮);化脓性汗腺炎;休斯-斯托文综合征;低丙种球蛋白血症;特发性炎性脱髓鞘疾病;特发性肺纤维化;特发性血小板减少性紫癜;IgA肾病;免疫性肾小球肾炎;免疫性肾炎;免疫性肺炎;包涵体肌炎;炎症性肠病;间质性膀胱炎;幼年特发性关节炎又名幼年类风湿性关节炎;川崎病;兰伯特-伊顿肌无力综合征;白细胞碎裂性血管炎;扁平苔藓;地衣硬化症;线性IgA病(LAD);狼疮性肝炎又名自身免疫性肝炎;红斑狼疮;马吉德综合征;显微镜下多血管炎;Miller-Fisher综合征;混合性结缔组织病;morphea;Mucha-Habermann病又名样急性痘疮样苔藓样糠疹;多发性硬化症;重症肌无力;肌炎;梅尼埃病;发作性睡病;视神经脊髓炎(也是德维克病);神经性肌强直;眼瘢痕性类天疱疮;视性眼肌阵挛综合征;奥德氏甲状腺炎;回文风湿病;PANDAS(与链球菌相关的小儿自身免疫性神经精神疾病);副肿瘤性小脑变性;阵发性夜间血红蛋白尿(PNH);帕里·罗姆伯格综合征;扁桃体炎;牧师-特纳综合征;寻常型天疱疮;周围脑脊髓炎;恶性贫血;POEMS综合征;结节性多动脉炎;风湿性多肌痛;多发性肌炎;原发性胆汁性肝硬化;原发性硬化性胆管炎;进行性炎症性神经病;银屑病;银屑病关节炎;纯红细胞再生障碍;坏疽性脓皮病;拉斯穆森脑炎;雷诺现象;瑞特综合征;复发性多软骨炎;不安腿综合征;腹膜后纤维化;风湿热;类风湿关节炎;结节病;精神分裂症;施密特综合征;施尼茨勒综合征;巩膜炎;硬皮病;硬化性胆管炎;血清病;干燥综合征;脊柱关节病;僵硬的人综合症;斯蒂尔病;亚急性细菌性心内膜炎(SBE);苏萨克综合征;斯威特综合征;西德纳姆舞蹈病;交感性眼炎;系统性红斑狼疮;高安氏动脉炎;颞动脉炎(也称为“巨细胞动脉炎”);血小板减少症;Tolosa-Hunt综合征;横贯性脊髓炎;溃疡性结肠炎;未分化结缔组织病;无差别的脊柱关节病;荨麻疹性血管炎;血管炎;白癜风;病毒性疾病,例如爱泼斯坦巴尔病毒(EBV)、乙型肝炎、丙型肝炎、HIV、HTL V1、水痘-带状疱疹病毒(VZV)和人乳头瘤病毒(HPV);或韦格纳肉芽肿。在一些实施方案中,自身免疫病是过敏性疾病,包括来自哮喘、食物过敏、特应性皮炎、慢性疼痛和鼻炎的那些。

[0972] 皮肤接触过敏症和哮喘只是可能与显著发病率相关的免疫反应的两个例子。其他

包括特应性皮炎、湿疹、干燥综合征,包括干燥综合征继发的干燥性角结膜炎、斑秃、节肢动物咬伤反应引起的过敏反应、克罗恩病、口疮性溃疡、虹膜炎、结膜炎、角结膜炎、溃疡性结膜炎、溃疡性结膜炎、皮肤全身性红斑狼疮、硬皮病、阴道炎、直肠炎和药疹。这些病症可能导致以下任何一种或多种症状或体征:瘙痒、肿胀、发红、水泡、结痂、溃疡、疼痛、脱屑、开裂、脱发、疤痕或涉及皮肤、眼睛或粘膜的液体渗出。

[0973] 在特应性皮炎和一般的湿疹中,免疫介导的白细胞浸润(特别是单核细胞、淋巴细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞的浸润)进入皮肤对这些疾病的发病机制起重要作用。慢性湿疹还与表皮的显著过度增殖有关。免疫介导的白细胞浸润也发生在皮肤以外的部位,例如哮喘患者的气道和干燥性角结膜炎眼的泪腺。

[0974] 可以以有效量使用如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素变体或前药来治疗患有皮肤病的宿主,例如人,皮肤病例如银屑病(例如寻常型银屑病)、特应性皮炎、皮疹、皮肤刺激、皮肤过敏(例如接触性皮炎或过敏性接触性皮炎)。例如,某些物质(包括某些药物)在局部使用时会导致皮肤过敏。在一些实施方案中,通过局部施用本领域已知的化合物与本文公开的化合物联用来治疗皮肤病。在一个非限制性实施方案中,本发明的化合物用作治疗接触性皮炎、特应性皮炎、湿疹性皮炎、牛皮癣、干燥综合征,包括继发于干燥综合征的干燥性角结膜炎、斑秃、由于节肢动物咬伤反应引起的过敏反应、克罗恩病、口疮性溃疡、虹膜炎、结膜炎、角结膜炎、溃疡性结肠炎、哮喘、过敏性哮喘、皮肤红斑狼疮、硬皮病、阴道炎、直肠炎和药疹的局部药剂。该新方法还可用于减少真菌病等疾病中恶性白细胞对皮肤的浸润。

[0975] 可以使用根据本发明的化合物治疗的病症的疾病状态包括例如哮喘、自身免疫性疾病如多发性硬化症、各种癌症、纤毛病、腭裂、糖尿病、心脏病、高血压、炎症性肠病、智力低下、情绪障碍、肥胖症、屈光不正、不孕症、Angelman综合征、卡纳万病、乳糜泻、Charcot-Marie-Tooth病、囊性纤维化、Duchenne肌营养不良症、血色病、血友病、克氏综合征、神经纤维瘤病、苯丙酮尿症、多囊肾病PKD1)或2(PKD2)Prader-Willi综合征、镰状细胞病、Tay-Sachs病、特纳综合征。

[0976] 可以通过本发明的化合物治疗的其他疾病状态或病症包括阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化(Lou Gehrig病)、神经性厌食症、焦虑症、动脉粥样硬化、注意力缺陷多动障碍、自闭症、双相情感障碍、慢性疲劳综合症、慢性阻塞性肺病、克罗恩病、冠心病、痴呆症、抑郁症、1型糖尿病、2型糖尿病、癫痫症、吉兰-巴利综合征、肠易激综合征、狼疮、代谢综合征、多发性硬化症、心肌梗塞、肥胖症、强迫症、恐慌症、帕金森病、银屑病、类风湿性关节炎、结节病、精神分裂症、中风、血栓闭塞性脉管炎、图雷特综合征、血管炎。

[0977] 可通过本发明的化合物治疗的其他疾病状态或病症包括铜蓝蛋白血症、II型软骨形成、软骨发育不全、头颅畸形、2型戈谢病、急性间歇性卟啉症、卡纳万病、腺瘤性息肉病大肠杆菌、ALA脱水酶缺乏症、腺苷酸裂解酶缺乏症、肾上腺生殖器综合征、肾上腺脑白质营养不良、ALA-D卟啉症、ALA脱水酶缺乏症、碱酸尿症、亚历山大病、碱酸中毒、α1-抗胰蛋白酶缺乏症、α-1蛋白酶抑制剂、肺气肿、肌萎缩侧索硬化症、亚历山大病ALA脱水酶缺乏症、Anderson-Fabry病、雄激素不敏感综合征、贫血性体部血管角化瘤、视网膜血管瘤病(von Hippel-Lindau病)Apert综合征、蛛形纲(马凡综合征)、Stickler综合征、多发性关节松弛症(Ehlers-Danlos综合征#关节松弛型)共济失调性毛细血管扩张症、Rett综合征、原发性

肺动脉高压、Sandhoff病、II型神经纤维瘤病、Beare-Stevenson回状头皮综合征、家族性地中海热、Benjamin综合征、β-地中海贫血、双侧听性神经纤维瘤病(II型神经纤维瘤病)、因子V Leiden血栓形成倾向、Bloch-Sulzberger综合征(色素失禁症)、Bloom综合征、X连锁铁粒细胞性贫血、Bonnevie-Ullrich综合征(Turner综合征)、Bourneville病(结节性硬化症)、朊病毒病、Birt-Hogg-Dubé综合征、脆性骨病(成骨不全)、大拇指-拇趾综合征(Rubinstein-Taybi综合征)、青铜糖尿病/青铜肝硬化(血色素沉着症)、球脊髓性肌萎缩症(肯尼迪病)、伯格-格鲁茨综合征(脂蛋白脂肪酶缺乏症)、CGD慢性肉芽肿、Campomelic发育不良、生物素酶缺乏症、心肌病(Noonan综合征)、猫叫样哭泣、CAVD(先天性缺乏输精管)、Caylor心面综合征(CBAVD)、CEP(先天性红细胞生成性卟啉症)、囊性纤维化、先天性甲状腺功能减退症、软骨营养不良综合征(软骨发育不全)、耳椎肥大骨骺发育不良、Lesch-Nyhan综合征、半乳糖血症、Ehlers-Danlos综合征、致死性骨发育不全、Coffin-Lowry综合征、Cockayne综合征、(家族性腺瘤性息肉病)、先天性红细胞生成性卟啉症、先天性心脏病、高铁血红蛋白血症/先天性高铁血红蛋白血症、软骨发育不全、X连锁铁粒幼细胞性贫血、结缔组织病、鼻锥畸形面部贫血症、地中海贫血(β-地中海贫血)、铜贮积病(Wilson病)、铜转运病(Menkes病)、遗传性粪卟啉症、Cowden综合征、颅面关节障碍(Crouzon综合征)、Creutzfeldt-Jakob病(朊病毒病)、Cockayne综合征、Cowden综合征、Curschmann-Batten-Steinert综合征(肌强直性营养不良)、Beare-Stevenson回状头皮综合征、原发性高草酸尿症、脊椎干骺端发育不良(Strudwick型)、肌营养不良症、杜氏和贝克尔型(DBMD)、亚瑟综合征、退行性神经疾病,包括de Grouchy综合征和Dejerine-Sottas综合征、发育障碍、远端脊髓性肌萎缩、V型、雄激素不敏感综合征、弥漫性球状体硬化症(Krabbe病)、迪乔治氏综合征、双氢睾酮受体缺乏症、雄激素不敏感综合征、唐氏综合征、侏儒症、红细胞生成性原卟啉症、红细胞生成性5-氨基乙酰丙酸合成酶缺乏症、红细胞生成性卟啉症、红细胞生成性原卟啉症、红细胞生成性尿卟啉症、费力德希氏共济失调-家族性突发性多发性浆膜炎、迟发性皮肤卟啉症、家族压力敏感神经病、原发性肺动脉高压(PPH)、胰腺纤维囊性疾病、脆性X综合征、半乳糖血症、遗传性脑疾病、巨细胞肝炎(新生儿血色病)、Gronblad-Strandberg综合征(弹性假黄瘤)、Gunther病(先天性红细胞生成性卟啉症)、血色病、Hallgren综合征、镰状细胞性贫血、血友病、肝红细胞生成性卟啉症(HEP)、Hippel-Lindau病(von Hippel-Lindau病)、亨廷顿病、Hutchinson-Gilford早衰综合征(progeria)、雄激素过多症、低软骨素血症、免疫系统疾病,包括X连锁严重联合免疫缺陷、Insley-Astley综合征、Jackson-Weiss综合征、Joubert综合征、Lesch-Nyhan综合征、Jackson-Weiss综合征、肾脏疾病,包括高草酸尿症、Klinefelter综合征、Kniest发育不良、腔隙性痴呆、Langer-Saldino软骨形成、共济失调毛细血管扩张症、林奇综合征、赖氨酰羟化酶缺乏症、Machado-Joseph病、代谢障碍,包括Kniest发育不良、马凡综合征、运动障碍、Mowat-Wilson综合征、囊性纤维化、Muenke综合征、多发性神经纤维瘤病、Nance-Insley综合征、Nance-Sweeney软骨发育不良、Niemann-Pick病、Noack综合征(Pfeiffer综合征)、Osler-Weber-Rendu病、Peutz-Jeghers综合征、多囊肾病、多骨性纤维发育不良(McCune-Albright综合征)、Peutz-Jeghers综合征、Prader-Labhart-Willi综合征、血色病、原发性高尿酸血症综合征(Lesch-Nyhan综合征)、原发性肺动脉高压、原发性老年退行性痴呆、朊病毒病、早衰(Hutchinson Gilford早衰综合征)、进行性舞蹈病、慢性遗传性(亨廷顿)(亨廷顿病)、进行性肌肉萎缩、脊髓性肌萎缩、丙酸血症、

原卟啉症、近端肌强直性营养不良、肺动脉高压、PXE(弹性假黄瘤)、Rb(视网膜母细胞瘤)、Recklinghausen病(I型神经纤维瘤病)、复发性多发性浆膜炎、视网膜疾病、视网膜母细胞瘤、Rett综合征、RFALS3型、Ricker综合征、Riley-Day综合征、Roussy-Levy综合征、严重软骨发育不全伴发育迟缓和黑棘皮病(SADDAN)、Li-Fraumeni综合征、肉瘤、乳腺癌、白血病和肾上腺(SBLA)综合征、晚香玉硬化症(结节性硬化症)、SDAT、SED先天性(先天性脊椎骨骺发育不良)、SED Strudwick(脊椎骨骺发育不良,Strudwick型)、SEDc(先天性脊椎骨骺发育不良)SEMD、Strudwick型(骨锥干骨骺端发育不良,Strudwick型)、Shprintzen综合征、皮肤色素沉着症、Smith-Lemli-Opitz综合征、南非遗传性卟啉症(杂色卟啉症)、婴儿型上行遗传性痉挛性麻痹、言语和交流障碍、鞘脂沉积症、泰-萨克斯病、脊髓小脑性共济失调、Stickler综合征、中风、雄激素不敏感综合征、四氢生物蝶呤缺乏、β-地中海贫血、甲状腺疾病、巨斑性神经病(遗传性神经病伴压力性麻痹)、Treacher Collins综合征、Triplo X综合征(三重X综合征)、21三体综合征(唐氏综合征)、X三体综合征、VHL综合征(von Hippel-Lindau病)、视力障碍和失明(Alström综合征)、Vrolik病、Waardenburg综合征、Warburg Sjo Fledelius综合征、Wolf-Hirschhorn综合征、Wolff周期性病、Weissenbacher-Zweymüller综合征和色素性干皮病等。

[0978] 在一个实施方案中,提供了一种治疗多发性骨髓瘤的方法,包括向患者施用有效量的式I或式II化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物来治疗多发性骨髓瘤。在另一个实施方案中,式I或式II化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物,用于治疗多发性骨髓瘤的方法中,其中所述方法包括向患者施用化合物。

[0979] 在一个实施方案中,提供了一种控制多发性骨髓瘤进展的方法,包括向患者施用有效量的式I或式II化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物。在另一个实施方案中,式I或式II化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物,用于控制多发性骨髓瘤的进展的方法中,其中所述方法包括将所述化合物施用于患者。

[0980] 在一个实施方案中,提供了一种在患有多发性骨髓瘤的患者中诱导治疗反应的方法,该治疗反应由多发性骨髓瘤的国际统一反应标准(IURC)评估(在Durie B.G.M等的“多发性骨髓瘤的国际统一反应标准”Leukemia 2006,10(10):1-7中描述),包括给予患者有效量的式I或式II化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或其前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物。

[0981] 在另一个实施方案中,提供了一种方法以实现严格的完全反应、完全反应或非常好的部分反应,如由IURC在患有多发性骨髓瘤的患者中对多发性骨髓瘤的评估,包括向患者施用有效量的式I或式II化合物,或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物。

[0982] 在另一个实施方案中,提供了一种方法以在患有多发性骨髓瘤的患者中实现总生存期、无进展生存期、无事件生存期、处理时间或无病生存期的增加,包括向患者施用有效量的式I或式II化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物。

[0983] 在另一个实施方案中,提供了一种在患有多发性骨髓瘤的患者中实现总生存期增

加的方法,包括向患者施用有效量的式I或式II的化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物。

[0984] 在另一个实施方案中,提供了一种在患有多发性骨髓瘤的患者中实现无进展生存期增加的方法,该方法包括向患者施用有效量的式I或式II化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物。

[0985] 在另一个实施方案中,提供了一种在患有多发性骨髓瘤的患者中实现无事件生存期增加的方法,该方法包括向患者施用有效量的式I或式II的化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物。

[0986] 在另一个实施方案中,提供了一种在患有多发性骨髓瘤的患者中实现进展时间增加的方法,包括向患者施用有效量的式I或式II的化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物。

[0987] 在另一个实施方案中,提供了一种在患有多发性骨髓瘤的患者中实现无病生存期增加的方法,包括向患者施用有效量的式I或式II化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物。

[0988] 除了先前未接受过治疗的患者之外,还提供了治疗先前接受过多发性骨髓瘤治疗但对标准疗法无反应的患者的方法。除了未接受手术的患者之外,还提供了其他方法来治疗接受手术以尝试治疗多发性骨髓瘤的患者。除了那些没有接受过移植疗法的患者之外,还提供了治疗先前接受过移植疗法的患者的方法。

[0989] 本文所述的化合物可用于治疗或控制复发性、难治性或耐药性的多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,多发性骨髓瘤是原发性、继发性、三次、四次或五次复发。在一个实施方案中,本文所述的化合物可用于减少、维持或消除微小残留病(MRD)。

[0990] 可用本文所述的化合物治疗的多发性骨髓瘤的类型包括但不限于:意义未明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS);低危、中危或高危多发性骨髓瘤;新诊断的多发性骨髓瘤,包括低危、中危或高危的新诊断多发性骨髓瘤);符合移植条件和不符合移植条件的多发性骨髓瘤;阴燃(惰性)多发性骨髓瘤(包括低危、中危或高危阴燃型多发性骨髓瘤);活动性多发性骨髓瘤;孤立性浆细胞瘤;浆细胞白血病;中枢神经系统多发性骨髓瘤;轻链骨髓瘤;非分泌性骨髓瘤;免疫球蛋白D骨髓瘤;和免疫球蛋白E骨髓瘤。

[0991] 在一些实施方案中,本文所述的化合物可用于治疗或控制以遗传异常为特征的多发性骨髓瘤,例如但不限于:细胞周期蛋白D易位(例如,t(11;14)(q13;q32);t(6;14)(p21;32);t(12;14)(p13;q32);或t(6;20););MMSET易位(例如t(4;14)(p16;q32);MAF易位(例如t(14;16)(q32;a32);t(20;22);t(16;22)(q11;q13);或t(14;20)(q32;q11);或其他染色体因素(例如17p13或13号染色体的缺失;del(17/17p)、非超二倍体和增益(1q))。

[0992] 在一个实施方案中,提供了一种用于治疗或控制多发性骨髓瘤的方法,包括向患者施用有效量的式I或式II化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中形成组合物,作为诱导疗法。

[0993] 在一个实施方案中,提供了一种用于治疗或控制多发性骨髓瘤的方法,包括向患者施用有效量的式I或式II化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的形式中载体形成组合物,作为巩固疗法。

[0994] 在一个实施方案中,提供了一种用于治疗或控制多发性骨髓瘤的方法,包括向患

者施用有效量的式I或式II化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的形式中载体形成组合物,作为维持疗法。

[0995] 在一个实施方案中,多发性骨髓瘤是浆细胞白血病。

[0996] 在一个实施方案中,多发性骨髓瘤是高危多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,高危多发性骨髓瘤是复发性或难治性的。在一个实施方案中,高危多发性骨髓瘤在第一次治疗的12个月内复发。在另一个实施方案中,高危多发性骨髓瘤的特征在于遗传异常,例如del(17/17p)和t(14;16)(q32;q32)中的一个或多个。在一些实施方案中,高危多发性骨髓瘤对一种、两种或三种先前治疗复发或难治。

[0997] 在一个实施方案中,多发性骨髓瘤具有p53突变。在一个实施方案中,p53突变是Q331突变。在一个实施方案中,p53突变是R273H突变。在一个实施方案中,p53突变是K132突变。在一个实施方案中,p53突变是K132N突变。在一个实施方案中,p53突变是R337突变。在一个实施方案中,p53突变是R337L突变。在一个实施方案中,p53突变是W146突变。在一个实施方案中,p53突变是S261突变。在一个实施方案中,p53突变是S261T突变。在一个实施方案中,p53突变是E286突变。在一个实施方案中,p53突变是E286K突变。在一个实施方案中,p53突变是R175突变。在一个实施方案中,p53突变是R175H突变。在一个实施方案中,p53突变是E258突变。在一个实施方案中,p53突变是E258K突变。在一个实施方案中,p53突变是A161突变。在一个实施方案中,p53突变是A161T突变。

[0998] 在一个实施方案中,多发性骨髓瘤具有p53的纯合缺失。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤具有野生型p53的纯合缺失。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤具有野生型p53。

[0999] 在一个实施方案中,多发性骨髓瘤显示一种或多种致癌驱动因子的激活。在一个实施方案中,一种或多种致癌驱动因子选自下组:C-MAF、MAFB、FGFR3、MMset、细胞周期蛋白D1和细胞周期蛋白D。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤显示C-MAF的激活。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤显示MAFB的激活。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤显示FGFR3和MMset的激活。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤显示C-MAF、FGFR3和MMset的激活。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤显示细胞周期蛋白D1的激活。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤显示MAFB和细胞周期蛋白D1的激活。在一种实施方式中,多发性骨髓瘤显示细胞周期蛋白D的激活。

[1000] 在一种实施方式中,多发性骨髓瘤具有一种或多种染色体易位。在一个实施方案中,染色体易位是t(14;16)。在一个实施方案中,染色体易位是t(14;20)。在一个实施方案中,染色体易位是t(4;14)。在一个实施方案中,染色体易位是t(4;14)和t(14;16)。在一个实施方案中,染色体易位是t(11;14)。在一个实施方案中,染色体易位是t(6;20)。在一个实施方案中,染色体易位是t(20;22)。在一个实施方案中,染色体易位是t(6;20)和t(20;22)。在一个实施方案中,染色体易位是t(16;22)。在一个实施方案中,染色体易位是t(14;16)和t(16;22)。在一个实施方案中,染色体易位是t(14;20)和t(11;14)。

[1001] 在一个实施方案中,多发性骨髓瘤具有Q331 p53突变、C-MAF的激活和t(14;16)处的染色体易位。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤具有p53的纯合缺失、C-MAF的激活和t(14;16)处的染色体易位。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤具有K132N p53突变、MAFB的激活和t(14;20)处的染色体易位。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤具有野生型p53、FGFR3和MMset的激活以及t(4;14)处的染色体易位。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤具有野生型p53、C-MAF的激活和t(14;16)处的染色体易位。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤具有p53

的纯合缺失、FGFR3、MMset和C-MAF的激活以及t(4;14)和t(14;16)处的染色体易位。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤具有p53的纯合缺失、细胞周期蛋白D1的激活和t(11;14)处的染色体易位。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤具有R337L p53突变、细胞周期蛋白D1的激活和t(11;14)处的染色体易位。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤具有W146 p53突变、FGFR3和MMset的激活以及t(4;14)处的染色体易位。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤具有S261T p53突变、MAFB的激活和t(6;20)和t(20;22)处的染色体易位。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤具有E286K p53突变、FGFR3和MMset的激活以及t(4;14)处的染色体易位。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤具有R175H p53突变、FGFR3和MMset的激活以及t(4;14)处的染色体易位。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤具有E258K p53突变、C-MAF的激活以及t(14;16)和t(16;22)处的染色体易位。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤具有野生型p53、MAFB和细胞周期蛋白D1的激活以及t(14;20)和t(11;14)处的染色体易位。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤具有A161T p53突变、细胞周期蛋白D的激活和t(11;14)处的染色体易位。

[1002] 在一些实施方案中,多发性骨髓瘤是适合移植的新诊断多发性骨髓瘤。在其他实施方案中,多发性骨髓瘤是不适合移植的新诊断多发性骨髓瘤。

[1003] 在一些实施方案中,多发性骨髓瘤在初始治疗后表现出早期进展(例如少于12个月)。在其他实施方案中,多发性骨髓瘤在自体干细胞移植后表现出早期进展(例如少于12个月)。在另一个实施方案中,多发性骨髓瘤对来那度胺难治。在另一个实施方案中,多发性骨髓瘤对泊马度胺难治。在一些这样的实施方案中,预测多发性骨髓瘤对泊马度胺难治(例如,通过分子表征)。在另一个实施方案中,多发性骨髓瘤对3次或更多次复发或治疗无效,并且暴露于蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米、奥普佐米或马里佐米)和免疫调节化合物(例如沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、伊伯多胺或阿瓦多胺),或对蛋白酶体抑制剂和免疫调节化合物具有双重耐药性。

[1004] 在其他实施方案中,多发性骨髓瘤对3种或更多种先前疗法复发或难治,包括例如CD38单克隆抗体(CD38mAb,例如达雷妥尤单抗或伊司妥昔单抗)、蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米或马里佐米)和免疫调节化合物(例如沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、伊伯多胺或阿瓦度胺)或对蛋白酶体抑制剂或免疫调节化合物和CD38mAb具有双重耐药性。在其他实施方案中,多发性骨髓瘤是三重难治性的,例如,多发性骨髓瘤对蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米、奥普佐米或马里佐米)、免疫调节化合物(例如沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、伊伯多胺或阿瓦多胺)和一种其他活性剂难治,如本文所述。

[1005] 在一个实施方案中,提供了一种用于治疗或控制患有肾功能受损或其症状的患者的复发性或难治性多发性骨髓瘤的方法,该方法包括向患者施用有效量的式I或式II化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物。

[1006] 在另一个实施方案中,提供了一种用于治疗或控制体弱患者的复发性或难治性多发性骨髓瘤的方法,包括向患者施用有效量的式I或式II化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物,其中体弱患者的特征在于不适合诱导治疗或对地塞米松治疗不耐受。在其他实施方案中,体弱患者是老年人,例如大于65岁。

[1007] 在另一个实施方案中,提供一种用于治疗或控制四线复发性或难治性多发性骨髓瘤的方法,包括向患者施用有效量的式I或式II化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物。

[1008] 在另一个实施方案中,提供了一种用于治疗或控制新诊断的、不适合移植的多发性骨髓瘤的方法,包括向患者施用有效量的式I或式II化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物。

[1009] 在另一个实施方案中,提供了一种用于治疗或控制新诊断的、不适合移植的多发性骨髓瘤的方法,包括向患者施用有效量的式I或式II化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物,作为另一疗法或移植后的维持疗法。

[1010] 在另一个实施方案中,提供了一种用于治疗或控制对一种、两种或三种先前治疗复发或难治的高危多发性骨髓瘤的方法,包括向患者施用有效量的式I或式II化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物。

[1011] 在一些实施方案中,待用本文所述的化合物之一治疗的患者在给药前未用多发性骨髓瘤疗法进行治疗。在一些实施方案中,待用本文所述的化合物之一治疗的患者在给药前已通过多发性骨髓瘤疗法进行治疗。在一些实施方案中,待用本文所述的化合物之一治疗的患者已对多发性骨髓瘤疗法产生耐药性。在一些实施方案中,待用本文所述的化合物之一治疗的患者已对一种、两种或三种多发性骨髓瘤疗法产生抗性,其中所述疗法选自CD38抗体(CD38mAB,例如达雷妥尤单抗或伊萨妥昔单抗)、蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米或马里佐米)和免疫调节化合物(例如沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、伊伯多胺或阿瓦多胺)。

[1012] 无论患者的年龄如何,本文所述的化合物均可用于治疗患者。在一些实施方案中,个体为18岁或更大。在其他实施方案中,个体超过18岁、25岁、35岁、40岁、45岁、50岁、55岁、60岁、65或70岁。在其他实施方案中,患者小于65岁。在其他实施方案中,患者超过65岁。在一个实施方案中,患者是老年多发性骨髓瘤患者,例如大于65岁的患者。在一个实施方案中,患者是老年多发性骨髓瘤患者,例如大于75岁的患者。

[1013] IV.联合疗法

[1014] 本文所述的任何化合物可以以有效量单独或组合使用以治疗患有本文所述病症的宿主例如人。

[1015] 术语“生物活性剂”或“其他治疗活性剂”用于描述除根据本发明的化合物之外的可用于与本发明的化合物组合或交替以获得所需治疗结果的药剂。在一个实施方案中,本发明的化合物和其他治疗活性剂以它们在重叠时间段内在体内具有活性的方式施用,例如具有重叠的时间段Cmax、Tmax、AUC或其他药代动力学参数。在另一个实施方案中,将本发明的化合物和其他治疗活性剂施用于不具有重叠药代动力学参数的有需要的宿主,然而,一个对另一个的治疗功效具有治疗影响。

[1016] 在该实施方案的一个方面,其他治疗活性剂是免疫调节剂,包括但不限于检查点抑制剂,包括作为非限制性实例的PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、CTLA-4抑制剂、LAG-3抑制剂、TIM-3抑制剂、T细胞激活的V域Ig抑制因子(VISTA)抑制剂、小分子、肽、核苷酸或其他抑制剂。在某些方面,免疫调节剂是抗体,例如单克隆抗体。

[1017] 通过与PD-1受体结合来阻断PD-1和PD-L1相互作用并进而抑制免疫抑制的PD-1抑制剂包括,例如nivolumab(Opdivo)、pembrolizumab(Keytruda)、pidilizumab、AMP-224(AstraZeneca和MedImmune)、PF-06801591(Pfizer)、MEDI0680(AstraZeneca)、PDR001(Novartis)、REGN2810(Regeneron)、SHR-12-1(Jiangsu Hengrui Medicine Company和Incyrote Corporation)、TSR-042(Tesaro)和PD-L1/VISTA抑制剂CA-170(CurisInc.)。通过与PD-L1受体结合来阻断PD-1和PD-L1的相互作用进而抑制免疫抑制的PD-L1抑制剂包括,例如atezolizumab(Tecentriq)、durvalumab(AstraZeneca和MedImmune)、KN035(Alphamab)和BMS-936559(Bristol-Myers Squibb)。与CTLA-4结合并抑制免疫抑制的CTLA-4检查点抑制剂包括但不限于ipilimumab、tremelimumab(AstraZeneca和MedImmune)、AGEN1884和AGEN2041(Agenus)。LAG-3检查点抑制剂包括但不限于BMS-986016(Bristol-Myers Squibb)、GSK2831781(GlaxoSmithKline)、IMP321(Prima BioMed)、LAG525(Novartis)以及双PD-1和LAG-3抑制剂MGD013(MacroGenics)。TIM-3抑制剂的一个例子是TSR-022(Tesaro)。在一个实施方案中,PD-1抑制剂是BGB-A317。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是MED14736。在一个实施方案中,PD-L2抑制剂是rHIgM12B7A。

[1018] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是B7抑制剂,例如B7-H3抑制剂或B7-H4抑制剂。在一个实施方案中,B7-H3抑制剂是MGA271。

[1019] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是OX40激动剂。在一个实施方案中,检查点抑制剂是抗OX40抗体,例如抗OX-40或MEDI6469。

[1020] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是GITR激动剂。在一个实施方案中,GITR激动剂是抗GITR抗体,例如TRX518。

[1021] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是CD137激动剂。在一个实施方案中,CD137激动剂是抗CD137抗体,例如PF-05082566。

[1022] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是CD40激动剂。在一个实施方案中,CD40激动剂是抗CD40抗体,例如CF-870,893。

[1023] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是IDO抑制剂,例如INCB24360或indoximod。

[1024] 在另一个实施方案中,本文所述的活性化合物可以以有效量的雄激素(例如睾酮)抑制剂组合或交替施用以治疗男性生殖系统的异常组织例如前列腺癌或睾丸癌,抑制剂包括但不限于选择性雄激素受体调节剂、选择性雄激素受体降解剂、完全雄激素受体降解剂或另一种形式的部分或完全雄激素拮抗剂。在一个实施方案中,前列腺癌或睾丸癌是雄激素抗性的。WO2011/156518和美国专利号8,455,534和8,299,112中提供了抗雄激素化合物的非限制性实例。抗雄激素化合物的其他非限制性实例包括:恩杂鲁胺、阿帕鲁胺、醋酸环丙孕酮、醋酸氯地孕酮、螺内酯、坎利酮、屈螺酮、酮康唑、托吡鲁胺、醋酸阿比特龙和西咪替丁。

[1025] 在一个实施方案中,其他治疗活性剂是ALK抑制剂。ALK抑制剂的实例包括但不限于克唑替尼、艾乐替尼、色瑞替尼、TAE684(NVP-TAE684)、GSK1838705A、AZD3463、ASP3026、PF-06463922、恩曲替尼(RXDX-101)和AP2611。

[1026] 在一个实施方案中,其他治疗活性剂是EGFR抑制剂。EGFR抑制剂的实例包括厄洛替尼(Tarceva)、吉非替尼(Iressa)、阿法替尼(Gilotrif)、罗西替尼(CO-1686)、奥希替尼(Tagrisso)、奥姆替尼(Olita)、纳古替尼(ASP8273)、纳扎替尼(EGF8756)、PF-06747775

(Pfizer)、埃克替尼(BPI-2009)、来那替尼(HKI-272;PB272);阿维替尼(AC0010)、EAI045、tarloxotinib(TH-4000;PR-610)、PF-06459988(Pfizer)、tesevatinib(XL647;EXEL-7647;KD-019)、transtinib、WZ-3146、WZ-8040、CNX-2006和达克替尼(PF-00299804;Pfizer)。

[1027] 在一个实施方案中,其他治疗活性剂是HER-2抑制剂。HER-2抑制剂的实例包括曲妥珠单抗、拉帕替尼、阿多曲妥珠单抗-美坦新和帕妥珠单抗。

[1028] 在一个实施方案中,其他治疗活性剂是CD20抑制剂。CD20抑制剂的实例包括obinutuzumab、利妥昔单抗、奥法单抗、替伊莫单抗、托西莫单抗和奥美珠单抗。

[1029] 在一个实施方案中,其他治疗活性剂是JAK3抑制剂。JAK3抑制剂的实例包括他索替尼。

[1030] 在一个实施方案中,其他治疗活性剂是BCL-2抑制剂。BCL-2抑制剂的实例包括:维奈托克、ABT-199(4-[4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[[3-硝基-4-[[(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基]苯基]磺酰基]-2-[(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基]苯甲酰胺)、ABT-737(4-[4-[[2-(4-氯苯基)苯基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[4-[[(2R)-4-(二甲氨基)-1-苯硫基丁-2-基]氨基]-3-硝基苯基]磺酰基苯甲酰胺)(navitoclax)、ABT-263((R)-4-(4-((4'-氯-4,4-二甲基)-3,4,5,6-四氢-[1,1'-联苯]-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-吗啉代-1-(苯硫基)丁-2-基)氨基)-3((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺)、GX15-070(甲磺酸奥巴克拉,(2Z)-2-[(5Z)-5-[(3,5-二甲基)-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-甲氧基吡咯-2-亚基]吲哚;甲磺酸)))、2-甲氧基-抗霉素A3、YC137(4-(4,9-二氧代-4,9-二氢萘并[2,3-d]噻唑-2-基氨基)-苯基酯)、pogosin、乙基2-氨基-6-溴-4-(1-氰基-2-乙氧基-2-氧乙基)-4H-色烯-3-羧酸乙酯、尼罗替尼-d3、TW-37(N-[4-[[2-(1,1-二甲基乙基)苯基]磺酰基]苯基]-2,3,4-三羟基-5-[[2-(1-甲基乙基)苯基]甲基]苯甲酰胺)、Apogossypolone(ApoG2)、HA14-1、AT101、sabutoclax、藤黄酸或G3139(Oblimersen)。

[1031] 在一个实施方案中,其他治疗活性剂是激酶抑制剂。在一个实施方案中,激酶抑制剂选自磷酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂或脾酪氨酸激酶(Syk)抑制剂或其组合。

[1032] PI3激酶抑制剂的实例包括但不限于:渥曼青霉素、去甲氧基病毒素、哌立福新、艾代拉里斯、Pictilisib、Palomid529、ZSTK474、PWT33597、CUDC-907和AEZS-136、duvelisib、GS-9820、BKM120、GDC-0032(Taselisib)(2-[4-[2-(2-异丙基-5-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-5,6-二氢咪唑[1,2-d][1,4]苯并氧氮杂䓬-9-基]吡唑-1-基]-2-甲基丙酰胺)、MLN-1117((2R)-1-苯氧基-2-丁酰氢(S)-甲基膦酸酯;或甲基(氧代){[(2R)-1-苯氧基-2-丁基]氧基}鏻))、BYL-719((2S)-N1-[4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-4-吡啶基]-2-噻唑基]-1,2-吡咯烷二甲酰胺)、GSK2126458(2,4-二氟-N-{2-(甲氧基)-5-[4-(4-哒嗪基)-6-喹啉基]-3-吡啶基}苯磺酰胺)(omipalisib)、TGX-221((±)-7-甲基-2-(吗啉-4-基)-9-(1-苯基氨基乙基)-吡啶并[1,2-a]-嘧啶-4-酮)、GSK2636771(2-甲基-1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苄基)-6-吗啉基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸二盐酸盐)、KIN-193((R)-2-((1-(7-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-9-基)乙基)氨基)苯甲酸)、TGR-1202/RP5264、GS-9820((S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-一羟基丙-1-酮)、GS-1101(5-氟代-3-苯基-2-([S)]-1-[9H-嘌呤-6-基氨基]-丙基)-3H-喹唑啉-4-酮)、AMG-319、

GSK-2269557、SAR245409(N-(4-(N-(3-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3-甲氧基-4甲基苯甲酰胺)、BAY80-6946(2-氨基-N-(7-甲氧基-8-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹那唑)、AS252424(5-[1-[5-(4-氟-2-羟基-苯基)-呋喃-2-基]-甲基-(Z)-亚基]-噻唑烷-2,4-二酮)、CZ24832(5-(2-氨基-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-叔丁基吡啶-3-磺酰胺)、Buparlisib(5-[2,6-二(4-吗啉基))-4-嘧啶基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺)、GDC-0941(2-(1H-吲唑-4-基)-6-[[4-(甲基磺酰基)-1-哌嗪基]甲基]-4-(4-吗啉基)噻吩并[3,2-d]嘧啶)、GDC-0980((S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮(也称为RG7422))、SF1126((8S,14S,17S)-14-(羧甲基)-8-(3-胍基丙基)-17-(羟甲基)-3,6,9,12,15-五氧-1-(4-(4-氧-8-苯基-4H-色满-2)-基)吗啉代-4-鎓)-2-氧杂-7,10,13,16-四氮杂十八烷-18-酸酯)、PF-05212384(N-[4-[[4-(二甲氨基)-1-哌啶基]羰基]苯基]-N'-[4-(4,6-二-4-吗啉基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲)(gedatolisib)、LY3023414、BEZ235(2-甲基-2-{4-[3-甲基-2-氧代-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基}丙腈)(dactolisib)、XL-765(N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉)2-基)氨磺酰基)苯基)-3-甲氧基-4-甲基苯甲酰胺)和GSK1059615(5-[[4-(4-吡啶基)-6-喹啉基]亚甲基]-2,4-噻唑烷二酮)、PX886([(3aR,6E,9S,9aR,10R,11aS)-6-[[双(丙-2-烯基)氨基]亚甲基]-5-羟基-9-(甲氧基甲基)-9a,11a-二甲基-1,4,7-三氧代-2,3,3a,9,10,11-六氢茚并[4,5h]异色满-10-基]乙酸酯(也称为sonolisib))、LY294002、AZD8186、PF-4989216、pilaralisib、GNE-317、PI-3065、PI-103(KU8-75)、HS173、VS-5584(SB2343)、CZC24832、TG100-115、A66、YM201636、CAY10505、PIK-75、PIK-93、AS-605240、BGT226(NVP-BGT226)、AZD6482、voxtalisib、alpelisib、IC-87114、TGI100713、CH5132799、PKI-402、copanlisib(BAY 80-6946)、XL 147、PIK-90、PIK-293、PIK-294、3-MA(3-甲基腺嘌呤)、AS-252424、AS-604850、apitolisib(GDC-0980;RG7422)和WO2014/071109中描述的结构。

[1033] BTK抑制剂的实例包括:依鲁替尼(也称为PCI-32765)(Imbruvica™)(1-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮),基于二苯氨基嘧啶的抑制剂,例如AVL-101和AVL-291/292(N-(3-((5-氟代-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺)(Avila Therapeutics)(参见美国专利公开号2011/0117073,其全文并入本文),达沙替尼([N-(2-氯代-6-甲基苯基)-2-(6-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基氨基)噻唑-5-甲酰胺],LFM-A13(α-氰基-β-羟基-β-甲基-N-(2,5-异溴苯基)丙烯酰胺),GDC-0834([R-N-(3-(6-(4-(1,4-二甲基-3)-氧代哌嗪-2-基)苯基氨基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺],CGI-5604-(叔丁基)-N-(3-(8-(苯基氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)苯甲酰胺,CGI-1746(4-(叔丁基)-N-(2-甲基-3-(4-甲基-6-((4-(吗啉-4-羰基)苯基)氨基)-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)苯基)苯甲酰胺),CNX-774(4-(4-((4-((3-丙烯酰胺苯基)氨基))-5-氟嘧啶-2-基)氨基)苯氧基)-N-甲基吡啶酰胺),CTA056(7-苄基-1-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(吡啶-4)-基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-g]喹喔啉-6(5H)-酮),GDC-0834((R)-N-(3-(6-((4-(1,4)-二甲基-3-氧代哌嗪-2-基)苯基)氨基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺),GDC-0837((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-二甲基-3-氧代哌嗪-2-基)苯基)氨基)-4-甲基-5-氧代-4,

5-二氢吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺),HM-71224,ACP-196,ONO-4059(小野制药),PRT062607(4-((3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)氨基)-2-(((1R,2S)-2-氨基环己基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺盐酸盐),QL-47(1-(1-丙烯酰吲哚-6-基)-9-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并[h][1,6]萘啶-2(1H)-酮)和RN486(6-环丙基-8-氟代-2-(2-羟基甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基}-苯基)-2H-异喹啉-1-酮),以及其他能够抑制BTK活性的分子,例如Akinleye等人在Journal of Hematology&Oncology,2013,6:59中公开的那些BTK抑制剂,其全部内容以引用方式并入本文。

[1034] Syk抑制剂包括例如:Cerdulatinib(4-(环丙氨基)-2-((4-(4-(乙基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺),entospletinib(6-(1H-吲唑-6-基)-N-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺),福斯塔马替尼([6-({5-氟代-2-[(3,4,5)-三甲氧基苯基)氨基]-4-嘧啶基}氨基)-2,2-二甲基-3-氧代-2,3-二氢-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂䓬-4-基]磷酸二氢甲酯),福斯塔马替尼二钠盐((6-((5-氟-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2,2-二甲基-3-氧代-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂䓬-4(3H)-基)甲基磷酸钠),BAY61-3606(2-(7-(3,4-二甲氧基苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氨基)-烟酰胺HCl),RO9021(6-[(1R,2S)-2-氨基-环己基氨基]-4-(5,6-二甲基-吡啶-2-基氨基)-哒嗪-3-羧酸酰胺),伊马替尼(Gleevac;4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-N-(4-甲基-3-{[4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)苯甲酰胺),星形孢菌素,GSK143(2-(((3R,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-(对甲苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺),PP2(1-(叔丁基)-3-(4-氯代苯基)-1H-吡唑并[3,4-d)]嘧啶-4-胺),PRT-060318(2-(((1R,2S)-2-氨基环己基)氨基)-4-(间甲苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺),PRT-062607(4-((3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)氨基)-2-((((1R,2S)-2-氨基环己基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺盐酸盐),R112(3,3'-((5-氟代嘧啶-2,4-二基)双(氮烷二基))联苯酚),R348(3-乙基-4-甲基吡啶),R406(6-((5-氟代-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2,2-二甲基-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂䓬-3(4H)-酮),白皮杉醇(3-羟基白藜芦醇),YM193306(参见Singh等人的Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK)Inhibitors(脾酪氨酸激酶(SYK)抑制剂的发现和开发),J.Med.Chem.2012,55,3614-3643),7-氮杂吲哚,白皮杉醇,ER-27319(参见Singhetal等人的Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK)Inhibitors(脾酪氨酸激酶(SYK)抑制剂的发现),J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,全文并入本文),化合物D(参见Singh等人的Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK)Inhibitors(脾酪氨酸激酶(SYK)抑制剂的发现和开发),J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,全文并入本文),PRT060318(参见Singh等人的Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK)Inhibitors(脾酪氨酸激酶(SYK)抑制剂的发现和开发),J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,全文并入本文),木犀草素(参见Singh等人的Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK)Inhibitors(脾酪氨酸激酶(SYK)抑制剂的发现和开发),J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,全文并入本文),芹菜素(参见Singh等人的Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK)Inhibitors(脾酪氨酸激酶(SYK)抑制剂的发现和开发),J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,

全文并入本文),槲皮素(参见Singh等人的Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK)Inhibitors(脾酪氨酸激酶(SYK)抑制剂的发现和开发),J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,全文并入本文),非瑟酮(参见Singh等人的Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK)Inhibitors(脾酪氨酸激酶(SYK)抑制剂的发现和开发),J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,全文并入本文),杨梅素(参见Singh等人的Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK)Inhibitors(脾酪氨酸激酶(SYK)抑制剂的发现和开发),J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,全文并入本文),桑色素(参见Singh等人的Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK)Inhibitors(脾酪氨酸激酶(SYK)抑制剂的发现和开发),J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,全文并入本文)。

[1035] 在一个实施方案中,其他治疗活性剂是MEK抑制剂。MEK抑制剂是众所周知的,包括例如曲美替尼/GSK1120212(N-(3-{3-环丙基-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H-基}苯基)乙酰胺),司美替尼(6-(4-溴-2-氯苯胺)-7-氟-N-(2-羟基乙氧基)-3-甲基苯并咪唑-5-甲酰胺),pimasertib/AS703026/MSC1935369((S)-N-(2,3-二羟丙基)-3-((2-氟代-4-碘苯基)氨基)异烟酰胺),XL-518/GDC-0973(1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁烷-3-醇),refametinib/BAY869766/RDEA1 19(N-(3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基氨基)-6-甲氧基苯基)-1-(2,3-二羟丙基)环丙烷-1-磺酰胺),PD-0325901(N-[(2R)-2,3-二羟基丙氧基]-3,4-二氟-2-[(2-氟代-4-碘苯基)氨基]-苯甲酰胺),TAK733((R)-3-(2,3-二羟丙基)-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮),MEK162/ARRY438162(5-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-4-氟代-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-甲酰胺),RO5126766(3-[[3-氟代-2-(甲基氨磺酰氨基)-4-吡啶基]甲基]-4-甲基-7-嘧啶-2-基氧色烯-2-酮),WX-554,RO4987655/CH4987655(3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-((3-氧代-1,2-氧氮杂䓬烷-2基)甲基)苯甲酰胺),或AZD8330(2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-N-(2羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺),U0126-EtOH,PD184352(CI-1040),GDC-0623,BI-847325,考比替尼,PD98059,BIX02189,BIX02188,binimetinib,SL-327,TAK-3183,PD318088。

[1036] 在一个实施方案中,其他治疗活性剂是Raf抑制剂。Raf抑制剂是已知的并且包括例如Vemurafinib(N-[3-[[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]羰基]-2,4-二氟苯基]-1-丙磺酰胺),甲苯磺酸索拉非尼(4-[4-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰氨基]苯氧基]-N-甲基吡啶-2-甲酰胺;4-甲基苯磺酸盐),AZ628(3-(2-氰基丙-2-基)-N-(4-甲基-3-(3-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)苯基)苯甲酰胺),NVP-BHG712(4-甲基-3-(1-甲基-6-(吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺),RAF-265(1-甲基-5-[2-[5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基]吡啶-4-基]氧基-N-[4-(三氟甲基)苯基]苯并咪唑-2-胺),2-溴代醛亚胺(2-溴-6,7-二氢-1H,5H-吡咯并[2,3-c]𠰌庚因-4,8-二酮),Raf激酶抑制剂IV(2-氯-5-(2-苯基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)苯酚),索拉非尼氧化物(4-[4-[[[[4-氯-3(三氟甲基)苯基]氨基]羰基]氨基]苯氧基]-N-甲基-2吡啶甲酰胺1-氧化物),PLX-4720,达拉非尼(GSK2118436),GDC-0879,RAF265,AZ628,SB590885,ZM336372,GW5074,TAK-632,CEP-32496,LY3009120和GX818(Encorfenib)。

[1037] 在一个实施方案中,其他治疗活性剂是AKT抑制剂,包括但不限于MK-2206、GSK690693、哌立福新(KRX-0401)、GDC-0068、曲西瑞滨、AZD5363、和厚朴酚、PF-04691502和米替福新;FLT-3抑制剂,包括但不限于P406、多韦替尼、奎扎替尼(AC220)、Amuvatinib(MP-470)、坦度替尼(MLN518)、ENMD-2076和KW-2449或其组合。

[1038] 在一个实施方案中,其他治疗活性剂是mTOR抑制剂。mTOR抑制剂的实例包括但不限于:雷帕霉素及其类似物、依维莫司(Afinitor)、替西罗莫司、地磷莫司、西罗莫司和雷帕霉素。MEK抑制剂的实例包括但不限于:他美替尼/GSK1120212(N-(3-{3-环丙基-5-[(2-氟代-4-碘苯基)氨基]-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H-基}苯基)乙酰胺),selumetinob(6-(4-溴-2-氯苯胺)-7-氟代-N-(2-羟基乙氧基)-3-甲基苯并咪唑-5-甲酰胺),pimasertib/AS703026/MSC1935369((S)-N-(2,3-二羟丙基)-3-((2-氟代-4-碘苯基)氨基)异烟酰胺),XL-518/GDC-0973(1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇)(考比替尼),refametinib/BAY869766/RDEA119(N-(3,4-二氟-2-(2-氟代-4-碘苯基氨基)-6-甲氧基苯基)-1-(2,3-二羟基丙基)环丙烷-1-磺酰胺),PD-0325901(N-[(2R)-2,3-二羟基丙氧基]-3,4-二氟-2-[(2-氟代-4-碘苯基)氨基]-苯甲酰胺),TAK733((R)-3-(2,3-二羟基丙基)-6-氟代-5-(2-氟代-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮),MEK162/ARRY438162(5-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-4-氟-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-甲酰胺),R05126766(3-[[3-氟代-2-(甲基氨磺酰基氨基)-4-吡啶基]甲基]-4-甲基-7-嘧啶-2-基氧基色烯-2-酮),WX-554,R04987655/CH4987655(3,4-二氟代-2-((2-氟代-4-碘苯基)氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-((3-氧代-1,2-氧杂嗪-2基)甲基)苯甲酰胺),或AZD8330(2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺)。

[1039] 在一个实施方案中,其他治疗活性剂是RAS抑制剂。RAS抑制剂的实例包括但不限于Reolysin和siG12DLODER。

[1040] 在一个实施方案中,其他治疗活性剂是HSP抑制剂。HSP抑制剂包括但不限于格尔德霉素或17-N-烯丙氨基-17-脱甲氧基格尔德霉素(17AAG)和根治菌素。

[1041] 其他生物活性化合物包括例如依维莫司、曲贝替定、白蛋白结合型紫杉醇、TLK286、AV-299、DN-101、帕唑帕尼、GSK690693、RTA744、ON0910钠、AZD6244(ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD1152、enzastaurin、凡德他尼、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、FLT-3抑制剂、VEGFR抑制剂、极光激酶抑制剂、PIK-1调节剂、HDAC抑制剂、c-MET抑制剂、PARP抑制剂、Cdk抑制剂、IGFR-TK抑制剂、抗HGF抗体、粘着斑激酶抑制剂、Map激酶激酶(mek)抑制剂、VEGF陷阱抗体、培美曲塞、帕尼单抗、氨柔比星、奥戈福单抗、Lep-etu、诺拉曲塞、azd2171、batabulin、奥法单抗、zanolimumab、edotecarin、粉防己碱、rubitenecan、替米利芬、oblimersen、ticilimumab、易普利姆玛、棉酚、生物111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO140、CC8490、西仑吉肽、吉马替康、IL13-PE38QQR、INO1001、IPdR$_1$KRX-0402、硫蒽酮、LY317615、neuradiab、vitespan、Rta744、Sdx102、他仑帕奈、阿曲生坦、Xr 311、罗米地辛、ADS-100380、舒尼替尼、5-氟尿嘧啶、伏立诺他、依托泊苷、吉西他滨、多柔比星、脂质体多柔比星、5'-脱氧-5-氟尿苷、长春新碱、替莫唑胺、ZK-304709、seliciclib;PD0325901、AZD-6244、卡培他滨、L-谷氨酸、N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酰基]-、二钠盐、七水合物、喜树碱、

PEG-标记的伊立替康、他莫昔芬、柠檬酸托瑞米芬、阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、DES(己烯雌酚)、雌二醇、雌激素、结合雌激素、贝伐单抗、IMC-1C11、CHIR-258);3-[5-(甲基磺酰基哌拉定甲基)-吲哚基-喹诺酮、瓦他拉尼、AG-013736、AVE-0005、醋酸戈舍瑞林、醋酸亮丙瑞林、双羟萘酸曲普瑞林、醋酸甲羟孕酮、己酸羟孕酮、醋酸甲地孕酮、雷洛昔芬、比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特、醋酸甲地孕酮、CP-724714;TAK-165、HKI-272、厄洛替尼、拉帕他尼、卡那替尼、ABX-EGF抗体、爱必妥、EKB-569、PKI-166、GW-572016、Ionafarnib、BMS-214662、替吡法尼;氨磷汀、NVP-LAQ824、辛二酰苯胺异羟肟酸、丙戊酸、曲古抑菌素A、FK-228、SU11248、索拉非尼、KRN951、氨基鲁米特、阿那克林、阿那格雷、L-天冬酰胺酶、卡介苗(BCG)、阿霉素、博来霉素、布舍瑞林、白消安、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸盐、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、柔红霉素、己烯雌酚、表柔比星、氟达拉滨、氟氢可的松、氟甲睾酮、氟他米特、格列卫、吉西他滨、羟基脲、去甲氧基柔红霉素、异环磷酰胺、伊马替尼、亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、氯胺酮、美法仑、6-巯基嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、奥曲肽、奥沙利铂、帕米膦酸盐、喷司他丁、普卡霉素、普非尔钠、甲苄肼、雷替曲塞、利妥昔单抗、链脲菌素、替尼泊苷、睾丸素、沙度利胺、硫鸟嘌呤、噻替哌、维甲酸、长春地辛、13-顺式-视黄酸、苯丙氨酸芥、尿嘧啶芥、雌莫司汀、六甲蜜胺、氟尿苷、5-脱氧尿苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷、6-巯基嘌呤、脱氧考福霉素、骨化三醇、戊柔比星、光神霉素、长春碱、长春瑞滨、拓扑替康、razoxin、马马司他、COL-3、内伐他汀、BMS-275291、角鲨胺、内皮抑素、SU5416、SU6668、EMD121974、白细胞介素-12、IM862、血管抑制素、维他素、屈洛昔芬、艾多昔芬、螺内酯、非那雄胺、西米替丁、曲妥珠单抗、地尼白介素、吉非替尼、硼替津、紫杉醇、无氢化蓖麻油的紫杉醇、多西他赛、埃博霉素B、BMS-247550、BMS-310705、屈洛昔芬、4-羟基三苯氧胺、哌多昔芬、ERA-923、阿唑昔芬、氟维司群、阿考比芬、拉索昔芬、艾多昔芬、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、拓扑替康、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、雷帕霉素、40-O-(2-羟乙基)-雷帕霉素、替西罗莫司、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、渥曼青霉素、ZM336372、L-779,450、PEG-非格司亭、阿达贝泊汀、促红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子、唑仑膦酸盐、泼尼松、西妥昔单抗、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、组氨瑞林、聚乙二醇化干扰素α-2a、干扰素α-2a、聚乙二醇化干扰素α-2b、干扰素α-2b、阿扎胞苷、PEG-L-天冬酰胺酶、来那度胺、吉妥珠单抗、氢化可的松、白介素-11、右雷佐生、阿仑单抗、全反式维甲酸、酮康唑、白细胞介素-2、甲地孕酮、免疫球蛋白、氮芥、甲泼尼龙、替伊莫单抗、雄激素、地西他滨、六甲基三聚氰胺、贝沙罗汀、托西莫单抗、三氧化二砷、可的松、依地膦酸盐、米托坦、环孢菌素、脂质体柔红霉素、Edwina-天冬酰胺酶、锶89、卡索匹坦、奈妥吡坦、NK-1受体拮抗剂、帕洛诺司琼、阿瑞匹坦、苯海拉明、羟嗪、甲氧氯普胺、劳拉西泮、阿普唑仑、氟哌啶醇、氟哌利多、屈大麻酚、地塞米松、甲泼尼龙、丙氯拉嗪、格拉司琼、昂丹司琼、多拉司琼、托泊司琼、聚乙二醇非格司亭、促红细胞生成素、阿法依泊汀、阿法达贝汀及其混合物。

[1042] 在一个实施方案中,其他治疗活性剂选自但不限于:甲磺酸伊马替尼(Gleevac®)、达沙替尼(Sprycel®)、尼罗替尼(Tasigna®)、博舒替尼(Bosulif®)、曲妥珠单抗(Herceptin®)、曲妥珠单抗-DM1、帕妥珠单抗(PerjetaTM)、拉帕替尼(Tykerb®)、吉非替尼(Iressa®)、厄洛替尼(Tarceva®)、西妥昔单抗(Erbitux®)、

帕尼单抗(Vectibix®)、凡德他尼(Caprelsa®)、威罗菲尼(Zelboraf®)、伏立诺他(Zolinza®)、罗米地辛(Istodax®)、贝沙罗汀(Tagretin®)、阿利维A酸(Panretin®)、维甲酸(Vesanoid®)、卡非佐米(KyprolisTM)、普拉曲沙(Folotyn®)、贝伐单抗、阿柏西普(Zaltrap®)、索拉非尼(Nexavar®)、舒尼替尼(Sutent®)、帕唑帕尼(Votrient®)、瑞戈非尼(Stivarga®)和卡博替尼(CometriqTM)。

[1043] 在某些方面,其他治疗活性剂是抗炎剂、化学治疗剂、放射治疗剂、其他治疗剂或免疫抑制剂。

[1044] 合适的化学治疗性附加治疗活性剂包括但不限于:放射性分子,毒素(也称为细胞毒素或细胞毒剂),其包括对细胞活力有害的任何试剂,以及脂质体或含有化学治疗化合物的其他载体。常规抗癌药物包括:长春新碱(Oncovin®)或脂质体长春新碱(Marqibo®)、柔红霉素(道诺霉素或Cerubidine®)或多柔比星(Adriamycin®)、阿糖胞苷(阿糖胞苷、ara-C或Cytosar®)、L-天冬酰胺酶(Elspar®)或PEG-L-天冬酰胺酶(培门冬酶或Oncaspar®)、依托泊苷(VP-16)、替尼泊苷(Vumon®)、6-巯基嘌呤(6-MP或Purinethol®)、甲氨蝶呤、环磷酰胺(Cytoxan®)、泼尼松、地塞米松(Decadron)、伊马替尼(Gleevec®)、达沙替尼(Sprycel®)、尼罗替尼(Tasigna®)、博舒替尼(Bosulif®)和波纳替尼(Iclusig™)。其他合适的化学治疗剂的实例包括但不限于:1-脱氢睾酮、5-氟尿嘧啶脱卡巴肼、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、放线菌素D、阿霉素、阿地白介素、烷化剂、别嘌呤醇钠、阿曲胺、氨磷汀、阿那曲唑、蒽醌(AMC)、抗有丝分裂剂、顺式二氯二胺铂(II)(DDP)顺铂)、二氨基二氯铂、蒽环类、抗生素、抗代谢药、天冬酰胺酶、BCG活(膀胱内)、倍他米松磷酸钠和醋酸倍他米松、比卡鲁胺、硫酸博来霉素、白消安、白花素钙、加利车霉素、卡培他滨、卡铂、洛莫司汀(CCNU)、卡莫司汀(BSNU)、氯霉素、顺铂、克拉屈滨、秋水仙素、结合雌激素、环磷酰胺、Cyclothosphamide、环草胺素、阿糖胞苷、阿糖胞苷、细胞松弛素B、达卡巴嗪,放线菌素,放线菌素(原放线菌素)、盐酸柔红霉素、柠檬酸柔红霉素、地尼白介素毒素、右雷佐生、双溴胺甘露醇、二羟基蒽二酮、多西紫杉醇、甲磺酸多拉司琼、盐酸多柔比星、屈大麻酚、大肠杆菌L-天冬酰胺酶、依米汀、依泊汀-α、欧文氏L-天冬酰胺酶、酯化雌激素、雌二醇、雌莫司汀磷酸钠、溴化乙锭、乙炔雌二醇、依替膦酸钠、依托泊苷柠檬酸因子、磷酸依托泊苷、非格司亭、氟尿苷、氟康唑、磷酸氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟他胺、亚叶酸、盐酸吉西他滨、糖皮质激素、醋酸戈舍瑞林、短杆菌肽D、盐酸格拉司琼、羟基脲、盐酸伊达比星、异环磷酰胺、干扰素α-2b、盐酸伊立替康、来曲唑、亚叶酸钙、醋酸亮丙瑞林、盐酸左旋咪唑、利多卡因、洛莫司汀、美登木素、盐酸甲氯乙胺、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、盐酸马法兰、巯基嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、甲睾酮、光神霉素、丝裂霉素C、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、醋酸奥曲肽、盐酸昂丹司琼、紫杉醇、帕米膦酸二钠、喷司他丁、盐酸毛果芸香碱、吡利霉素、聚苯丙生20与卡莫司汀植入物、普菲尔钠、普鲁卡因、丙卡巴肼HCL、普萘洛尔、利妥昔单抗、沙格司亭、链脲佐菌素、他莫昔芬、他克唑、替尼泊苷、替诺泊苷、睾内酯、丁卡因、硫喷妥苯丁酸氮芥、硫鸟嘌呤、噻替派、盐酸拓扑替康、柠檬酸托瑞米芬、曲妥单抗、维甲酸、戊柔比

星、硫酸长春碱、硫酸长春新碱和酒石酸长春瑞滨。

[1045] 可与本文公开的降解剂组合施用的其他治疗剂可包括:贝伐单抗、舒替尼、索拉非尼、2-甲氧基雌二醇或2ME2、非那舒酯、瓦他拉尼、凡德他尼、阿柏西普、伏洛昔单抗、依拉珠单抗(MEDI-522)、西仑吉肽、埃罗替尼、西妥昔单抗、帕尼单抗、吉非替尼、曲妥珠单抗、多维替尼、芬妥木单抗、阿塔西普、利妥昔单抗、阿仑单抗、阿地白介素、阿特利珠单抗、托珠单抗、替西罗莫司、依维莫司、卢卡木单抗、达妥珠单抗、HLL1、huN901-DM1、阿替莫德、那他珠单抗、硼替佐米、卡非佐米、马里佐米、他奈霉素、甲磺酸沙奎那韦、利托那韦、甲磺酸奈非那韦、硫酸茚地那韦、贝利司他、帕比司他、mapatumumab、来沙木单抗、杜拉乐明、ABT-737、oblimersen、普利提环肽、他匹莫德、P276-00、恩扎妥林、替比法尼、哌立福新、伊马替尼、达沙替尼、来那度胺、沙利度胺、辛伐他汀、塞来昔布、巴多昔芬、AZD4547、利妥木单抗、奥沙利铂(Eloxatin)、PD0332991、瑞博西尼(LEE011)、玻马西林(LY2835219)、HDM201、氟维司群(Faslodex)、依西美坦(Aromasin)、PIM447、鲁索替尼(INC424)、BGJ398、耐昔妥珠单抗、培美曲塞(Alimta)和雷莫芦单抗(IMC-1121B)。

[1046] 在一个实施方案中,附加疗法是单克隆抗体(MAb)。一些MAb会刺激一种破坏癌细胞的免疫反应。与B细胞自然产生的抗体类似,这些MAb可能“覆盖”癌细胞表面,引发免疫系统对其进行破坏。例如,贝伐单抗靶向血管内皮生长因子(VEGF),一种由肿瘤细胞和肿瘤微环境中的其他细胞分泌的蛋白质,可促进肿瘤血管的发育。当与贝伐单抗结合时,VEGF不能与其细胞受体相互作用,从而阻止导致新血管生长的信号传导。同样,西妥昔单抗和帕尼单抗靶向表皮生长因子受体(EGFR),曲妥珠单抗靶向人类表皮生长因子受体2(HER-2)。与细胞表面生长因子受体结合的MAb会阻止靶向受体发送其正常的促生长信号。它们还可能触发细胞凋亡并激活免疫系统以破坏肿瘤细胞。

[1047] 在本发明的一方面,其他治疗活性剂是免疫抑制剂。免疫抑制剂可以是钙调神经蛋白抑制剂,例如环孢菌素或子囊霉素,例如环孢菌素A(NEORAL®)、FK506(他克莫司)、吡美莫司、mTOR抑制剂,例如雷帕霉素或其衍生物,例如西罗莫司(RAPAMUNE®)、依维莫司(Certican®)、替西罗莫司、佐他莫司、优美莫司-7、优美莫司-9、雷帕霉素类似物,例如地磷莫司、硫唑嘌呤、坎帕斯1H、S1P受体调节剂,例如芬戈莫德或其类似物、抗IL-8抗体、霉酚酸或其盐,例如钠盐或其前药,例如霉酚酸酯(CELLCEPT®)、OKT3(ORTHOCLONEOKT3®)、泼尼松、ATGAM®、THYMOGLOBULIN®、布奎那钠、OKT4、T10B9.A-3A、33B3.1,15-脱氧精胍菌素、曲培莫司、来氟米特ARAVA®、CTLAI-Ig、抗CD25、抗IL2R、巴利昔单抗(SIMULECT®)、达克利珠单抗(ZENAPAX®)、咪唑滨、甲氨蝶呤、地塞米松、ISAtx-247、SDZ ASM981(吡美莫司、Elidel®)、CTLA4lg(阿巴西普)、贝拉西普、LFA3lg、依那西普(由Immunex以Enbrel®销售)、阿达木单抗(Humira®)、英夫利昔单抗(Remicade®)、抗LFA-1抗体、那他珠单抗(Antegren®)、恩莫单抗、加维莫丹康、抗胸腺细胞免疫球蛋白、西普丽珠单抗、阿法赛特、依法珠单抗、潘太沙、美沙拉嗪、安萨科、磷酸可待因、苯甲酸酯、芬布芬、萘普生、双氯芬酸、依托度酸和吲哚美辛、阿司匹林和布洛芬。

[1048] 在一个实施方案中,附加疗法是苯达莫司汀。在一个实施方案中,附加疗法是奥滨尤妥珠单抗。在一个实施方案中,附加疗法是蛋白酶体抑制剂,例如伊沙佐米或奥普佐米。在一个实施方案中,附加疗法是组蛋白脱乙酰酶抑制剂,例如ACY241。在一个实施方案中,附加疗法是BET抑制剂,例如GSK525762A、OTX015、BMS-986158、TEN-010、CPI-0610、INCB54329、BAY1238097、FT-1101、ABBV-075、BI894999、GS-5829、GSK1210151A(I-BET-151)、CPI-203、RVX-208、XD46、MS436、PFI-1、RVX2135、ZEN3365、XD14、ARV-771、MZ-1、PLX5117、4-[2-(环丙基甲氧基)-5-(甲磺酰基)苯基]-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮,EP11313和EP11336。在一个实施方案中,附加疗法是MCL-1抑制剂,例如AZD5991、AMG176、MIK665、S64315或S63845。在一个实施方案中,附加疗法是LSD-1抑制剂,例如ORY-1001、ORY-2001、INCB-59872、IMG-7289、TAK-418、GSK-2879552、4-[2-(4-氨基-哌啶-1-基)-5-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基]-2-氟-苄腈或其盐。在一个实施方案中,附加疗法是CS1抗体,例如埃罗妥珠单抗。在一个实施方案中,附加疗法是CD38抗体,例如达雷木单抗或伊沙妥昔单抗。在一个实施方案中,附加疗法是BCMA抗体或抗体偶联物,例如GSK2857916或BI836909。

[1049] 在一些实施方案中,本文所述的降解剂与一种或多种细胞免疫治疗剂组合或交替施用。在一些实施方案中,细胞免疫治疗剂是工程化免疫细胞。工程化免疫细胞包括例如但不限于工程化T细胞受体(TCR)细胞和工程化嵌合抗原受体(CAR)细胞。工程化T细胞受体(TCR)疗法通常涉及将靶向特定癌抗原的工程化T细胞受体引入患者或供体衍生的免疫效应细胞,例如T细胞或自然杀伤细胞。或者,嵌合抗原受体(CAR)疗法通常涉及将靶向特定癌抗原的嵌合抗原受体引入患者或供体衍生的免疫效应细胞,例如T细胞、自然杀伤细胞或巨噬细胞。与TCR相比,CAR的一个关键优势是它们能够与癌细胞结合,即使它们的抗原没有通过MHC呈递在表面,这会使更多的癌细胞容易受到攻击。然而,CAR细胞只能识别自身在细胞表面自然表达的抗原,因此潜在抗原靶点的范围小于TCR。

[1050] 在一些实施方案中,免疫治疗剂是工程化的TCR或CAR免疫细胞,其中TCR或CAR靶向选自以下的一种或多种肿瘤相关抗原:BCMA,成熟B细胞上天然存在的重要信号受体,通常由淋巴瘤和骨髓瘤细胞表达;CD19,一种存在于几乎所有B细胞表面的受体,可影响其生长、发育和活性,通常由白血病、淋巴瘤和骨髓瘤细胞表达;CD22,一种主要存在于成熟B细胞表面的受体,通常由白血病和淋巴瘤细胞表达;CD30,一种在某些类型的活化免疫细胞上表达的受体,通常由白血病和淋巴瘤细胞表达;CD33:在几种类型的免疫细胞上发现的表面受体,常由白血病细胞表达;CD56,一种在神经元和自然杀伤免疫细胞上都发现的蛋白质;CD123(也称为IL-3R),一种在免疫细胞上发现的受体,参与增殖和分化,通常由白血病和淋巴瘤细胞表达;CEA,一种参与细胞粘附的蛋白质,通常仅在出生前产生,通常在癌症中异常表达并可能导致转移;EBV相关抗原,由Epstein-Barr病毒(EBV)感染的癌细胞表达的外源病毒蛋白;EGFR,一种控制细胞生长的通路,在癌症中经常发生突变;GD2,一种控制细胞生长、粘附和迁移的通路,通常在癌细胞中异常过度表达;GPC3,一种被认为参与调节生长和细胞分裂的细胞表面蛋白;HER2,一种控制细胞生长的通路,通常在某些癌症(尤其是乳腺癌)中过度表达,并且与转移有关;HPV相关抗原,由癌细胞表达的外来病毒蛋白,因感染人乳头瘤病毒(HPV)而发展;MAGE抗原,产生这些蛋白质的基因通常在成体细胞中被关闭,但可以在癌细胞中重新激活,将它们标记为免疫系统异常;间皮素,一种通常在癌症中过度表

达的蛋白质,可能有助于转移;MUC-1,一种糖衣蛋白,通常在癌症中过度表达;NY-ESO-1,一种通常只在出生前产生的蛋白质,但在癌症中经常异常表达;PSCA,在多种细胞类型中发现的表面蛋白,通常被癌细胞过度表达;PSMA,一种在前列腺细胞上发现的表面蛋白,通常被前列腺癌细胞过度表达;ROR1,一种酪氨酸激酶样孤儿受体,主要在出生前表达而不是在成人组织中表达,但在癌症中经常异常表达,可能促进癌细胞转移并防止癌细胞死亡;WT1,一种促进癌症进展的蛋白质,在癌症患者中异常表达,尤其是白血病患者;和闭合蛋白18.2:一种在某些食管癌中过度表达并参与侵袭和存活的表面蛋白。在一些实施方案中,工程化CAR疗法是Axicabtageneciloleucel(Yescarta®):靶向CD19的CAR T细胞免疫疗法;批准用于淋巴瘤患者的亚群。在一些实施方案中,工程化CAR疗法是司利弗明(Kymriah®):靶向CD19的CAR T细胞免疫疗法;批准用于白血病和淋巴瘤患者的亚群。在一些实施方案中,工程化CAR疗法是Lisocabtagenemaraleucel(Bristol-Myers Squibb Co.):靶向CD19的CAR T细胞免疫疗法,用于治疗复发性/难治性大B细胞淋巴瘤,包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。在一些实施方案中,工程化CAR疗法是BCMA CAR-T疗法,例如但不限于JNJ-4528(Johnson&Johnson)和KITE-585(Gilead)。在一些实施方案中,工程化CAR-T疗法是靶向BCMA和CD38的双重特异性CAR-T。在一些实施方案中,工程化CAR疗法是CD20/CD22双靶向CAR-T细胞疗法。用于衍生CAR免疫细胞的组合物和方法描述于例如美国专利第5,359,046号(Cell Genesys);美国专利第5,712,149号(Cell Genesys);美国专利第6,103,521号(Cell Genesys);美国专利第7,446,190号(纪念斯隆凯特琳癌症中心);美国专利第7,446,179号(希望之城);美国专利第7,638,325号(美国宾夕法尼亚大学);美国专利第8,911,993号(美国宾夕法尼亚大学);美国专利第8,399,645号(圣犹达儿童医院);美国专利第8,906,682号(美国宾夕法尼亚大学);美国专利第8,916,381号(美国宾夕法尼亚大学);美国专利第8,975,071号(美国宾夕法尼亚大学);美国专利第9,102,760号(美国宾夕法尼亚大学);U.S.9,4644(美国宾夕法尼亚大学);美国专利第9,855,298号(吉利德);美国专利第10,144,770号(圣裘德儿童医院);美国专利第10,266,580号(美国宾夕法尼亚大学);美国专利第10,189,903号(西雅图儿童医院);WO2014/011988(美国宾夕法尼亚大学);WO2014/145252;WO2014/153270(诺华公司);US2018/0360880(纪念斯隆凯特琳癌症中心);WO2017/0243(丹娜法伯癌症研究所);WO2016/115177(JunoTherapeutics,Inc.);其中每一个都通过引用并入本文。

[1051] 在一些实施方案中,免疫疗法是非工程过继细胞疗法。过继细胞疗法是一种用于增强免疫系统对抗疾病(如肿瘤和病毒感染)能力的方法。根据这种方法,从患者或供体收集免疫细胞,例如T细胞或NK细胞,在携带肿瘤或病毒相关抗原的抗原呈递细胞存在的情况下进行刺激,然后离体扩增。在一些实施方案中,过继细胞疗法是肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)疗法,其收获已经浸润患者肿瘤的天然存在的T细胞,然后被激活和扩增,然后再注入患者体内。在一些实施方案中,非工程过继细胞疗法包括自体或同种异体免疫细胞,例如被激活以靶向多种潜在抗原的αβT细胞。一种用于开发靶向非工程化T细胞的策略涉及通过抗原特异性在体外刺激患者来源的(自体)或供体来源的(同种异体)T细胞进行T细胞的离体扩增。这些策略通常涉及外周血单核细胞(PBMC)的分离和将细胞暴露于一种或多种肿瘤相关抗原。尤其是,产生多抗原特异性T细胞的方法集中在用多个靶向抗原重叠肽文库引发和激活T细胞,例如多个15mer肽文库重叠11个氨基酸,跨越几个靶抗原的整个氨基酸序列(参见例

如来自JPT Technologies或Miltenyi的市售重叠肽库产品)。用于激活离体自体或同种异体免疫效应细胞以靶向肿瘤相关抗原的策略描述于例如:US2011/0182870(贝勒医学院);US2015/0010519(贝勒医学院);US2015/0017723(贝勒医学院);WO2006026746(美国政府,卫生与公共服务部);US2015/0044258(细胞医学/Kurr Therapeutics);WO2016/154112(国家儿童医学中心);WO2017/203356(昆士兰医学研究所);WO2018/005712(Geneius Biotechnology,Inc.);Vara等人的"使用透气快速膨胀培养器皿(G-Rex)加速生产用于临床前和临床应用的抗原特异性T细胞",2010年4月,免疫疗法杂志,33(3):305-315;Shafer等人的"抗原特异性细胞毒性T淋巴细胞可靶向霍奇金淋巴瘤中的耐药侧群肿瘤细胞";2010年5月,白血病淋巴瘤51(5):870-880;Quintarelli等人的"一种对新的PRAME来源的肽有特异性的高活性细胞毒性T淋巴细胞可以靶向白血病和白血病前体细胞",2011年3月24日,Blood 117(12):3353-3362;Bollard等人的"为EBV相关淋巴瘤患者制造对LMP1和LMP2具有特异性的GMP级细胞毒性T淋巴细胞",2011年5月,细胞疗法13(5):518-522;Ramos等人的"人乳头瘤病毒16型E6/E7特异性细胞毒性T淋巴细胞用于HPV相关恶性肿瘤的过继免疫疗法",2013年1月,免疫疗法36(1):66-76;Weber等人的"从患有急性淋巴细胞白血病的儿科患者中产生肿瘤抗原特异性T细胞系——对免疫治疗的影响",临床癌症研究,2013年9月15日;19(18):5079-5091;Ngo等人的"补充抗原呈递细胞以产生具有广泛靶标特异性的T淋巴细胞",免疫疗法杂志,2014年5月,37(4):193-203;其中每一个都通过引用并入本文。在一些实施方案中,与本文所述的降解剂组合物组合或交替施用的非工程化的、活化的免疫细胞选自:活化的CD4+T-细胞(T-辅助细胞)、CD8+T-细胞(细胞毒性T-淋巴细胞)、CD3+/CD56+自然杀伤T细胞(CD3+NKT)和γδT细胞(γδT细胞)或它们的组合。在一些实施方案中,过继细胞疗法是包含CD4+T细胞(T-辅助细胞)的组合物。在一些实施方案中,过继细胞疗法是包含CD8+T细胞(细胞毒性T-淋巴细胞)的组合物。在一些实施方案中,过继细胞疗法是包含CD3+/CD56+自然杀伤T细胞(CD3+NKT)的组合物。在一些实施方案中,过继细胞疗法是包含CD4+T细胞(T-辅助细胞)、CD8+T细胞(细胞毒性T-淋巴细胞)、CD3+/CD56+自然杀伤T细胞(CD3+NKT)和γδT细胞(γδT细胞)的组合物。

[1052] 在一些实施方案中,免疫疗法是双特异性T细胞接合剂(BiTE)。双特异性T细胞接合剂引导T细胞靶向癌细胞表面的特定抗原并与之结合。例如,博纳吐单抗(Amgen),一种BiTE最近被批准作为费城染色体阴性复发性或难治性急性淋巴细胞白血病的二线疗法。博纳吐单抗以4周为周期通过连续静脉输注给药。

[1053] 在某些实施方案中,其他治疗活性剂是Ikaros("IKZF1")和/或Aiolos的其他抑制剂("IKZF3")。在另一个实施方案中,其他治疗活性剂是Helios抑制剂("IKZF2")。在另一个实施方案中,其他治疗活性剂是Eos抑制剂("IKZF4")。在另一个实施方案中,其他治疗活性剂是Pegasus抑制剂("IKZF5")。在另一个实施方案中,其他治疗活性剂是cereblon配体。

[1054] 可与本发明化合物组合使用的cereblon配体的非限制性实例包括:沙利度胺、来那度胺、泊马度胺和伊泊多胺。

[1055] 在另一个实施方案中,可与本发明化合物组合使用的另外的化合物选自以下中描述的那些:WO2012/175481、WO2015/085172、WO2015/085172、WO2017/067530、WO2017/121388、WO2018/108147、WO2018/118947、WO2019/038717、WO2019/191112、WO2020/006233、WO2020/006262、WO2020/006265或WO2020/012334。

[1056] 在另一个实施方案中,可以与本发明的化合物组合使用的另外的化合物选自以下中描述的那些:WO2019/060693、WO2019/060742、WO2019/133531、WO2019/140380、WO2019/140387、WO2010/010177、WO2020/010210或WO2020/010227。

[1057] 在另一个实施方案中,可以与本发明的化合物组合使用的另外的化合物选自以下中描述的那些:WO2015/160845,WO2016/118666,WO2016/149668,WO2016/197032,WO2016/197114,WO2017/011371,WO2017/0115901,WO2017/030814,WO2017/176708,WO2018/053354,WO2018/0716060,WO2018/102067,WO2018/118598,WO2018/119357,WO2018/119441,WO2018/119448,WO2018/140809,WO2018/226542,WO2019/023553,WO2019/099926,WO2019/195201,WO2019/195609,WO2019/199816,WO2020/023851,WO2020/041331或WO2020/051564。

[1058] 在另一个实施方案中,可与本发明化合物组合使用的另外的化合物选自以下中描述的那些:WO2016/105518,WO2017/007612,WO2017/024317,WO2017/024318,WO2017/024319,WO2017/117473,WO2017/117474,WO2017/185036,WO2018/064589,WO2018/148440,WO2018/148443,WO2018/226978,WO2019/014429,WO2019/079701,WO2019/094718,WO2019/094955,WO2019/118893,WO2019/165229,WO2020/006262,WO2020/018788,WO2020/069105,WO2020/069117,或WO2020/069125。

[1059] 在另一个实施方案中,可以与本发明的化合物组合使用的另外的化合物选自以下中描述的那些:WO2017/197036,WO2017/197046,WO2017/197051,WO2017/197055,WO2017/197056,WO2017/115218,WO2018/220149,WO2018/237026,WO2019/099868,WO2019/121562,WO2019/149922,WO2019/191112,WO2019/204354,WO2019/236483或WO2020/051235。

[1060] V.药物组合物

[1061] 本文公开的任何化合物可以作为纯化学品给药,但更通常作为药物组合物给药,其包括对需要对本文所述的任何疾病进行此类治疗的宿主(通常是人)的有效量。因此,本公开提供了药物组合物,其包含有效量的化合物或药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的载体,用于本文所述的任何用途。药物组合物可含有化合物或盐作为唯一的活性剂,或者在替代实施方案中,药物组合物可含有所述化合物和至少一种另外的活性剂。

[1062] 在某些实施方案中,药物组合物的剂型包含约0.0005mg至约2000mg的活性化合物、约0.001mg至约1000mg的活性化合物、约0.001mg至约600mg的活性化合物、或约0.001mg至约1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、50mg、100mg、200mg或300mg的活性化合物。在另一个实施方案中,药物组合物的剂型包含约0.01mg至约1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、50mg或100mg的活性化合物,约0.05mg至约1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、50mg或100mg的活性化合物,约0.1mg至约1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg或50mg的活性化合物,约0.02mg至约1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg或50mg的活性化合物,或约0.5mg至约1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg或50mg的活性化合物。在另一个实施方案中,药物组合物的剂型包含约0.01mg至约10mg、约0.05mg至约8mg、或约0.05mg至约6mg、或约0.05mg至约5mg的活性化合物。在另一个实施方案中,药物组合物的剂型包含约0.1mg至约10mg、约0.5mg至约8mg、或约0.5mg至约6mg、或约0.5mg至约5mg的活性化合物。非限制性实例是具有至少约0.0005mg、0.001mg、0.01mg、0.1mg、1mg、2.5mg、5mg、10mg、25mg、50mg、100mg、200mg、250mg、300mg、400mg、500mg、600mg或750mg活性化合物或其盐的剂型。替代的非限制性实例是具有不大于约

0.01mg、0.1mg、1mg、2.5mg、5mg、10mg、25mg、50mg、100mg、200mg、250mg、300mg、400mg、500mg、600mg或750mg活性化合物或其盐的剂型。

[1063] 药物组合物还可包括摩尔比的活性化合物和其他治疗活性剂。在非限制性说明性实施方案中,药物组合物可含有摩尔比约至多0.5:1、约至多1:1、约至多2:1、约至多3:1或约至多1.5:1至约高达4:1的抗炎或免疫抑制剂与本发明的化合物。本文公开的化合物可以口服、局部、肠胃外、通过吸入或喷雾、舌下、通过植入物(包括眼部植入物)、经皮、通过口腔给药、直肠、作为眼药水、注射(包括眼部注射)、静脉内、主动脉内、颅内、皮下、腹膜内、皮层下、经鼻、舌下或直肠或通过其他方式,在含有常规药学上可接受的载体的剂量单位制剂中施用。对于眼部递送,可以根据需要,例如通过玻璃体内、基质内、前房内、腱下、视网膜下、球后、球周、脉络膜上、结膜、结膜下、巩膜外、眼周、经巩膜、球后、后巩膜旁、角膜周围或泪管注射、或通过粘液、粘蛋白或粘膜屏障,以即释或控释方式或通过眼部装置施用。

[1064] 药物组合物可以配制成任何药学上有用的形式,例如气雾剂、霜剂、凝胶剂、丸剂、注射剂或输注溶液、胶囊剂、片剂、糖浆剂、透皮贴剂、皮下贴剂、干粉剂、吸入制剂、医疗装置、栓剂、口腔或舌下制剂、肠胃外制剂或滴眼液。一些剂型,例如片剂和胶囊剂,被细分为适当大小的单位剂量,其中包含适量的活性成分,例如达到所需目的的有效量。

[1065] 载体包括赋形剂和稀释剂,并且必须具有足够高的纯度和足够低的毒性,以使其适合施用于接受治疗的患者。载体可以是惰性的,也可以具有其自身的药学益处。与化合物结合使用的载体的量足以为每单位剂量的化合物提供实际量的用于施用的材料。

[1066] 载体类别包括但不限于结合剂、缓冲剂、着色剂、稀释剂、崩解剂、乳化剂、调味剂、助流剂、润滑剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂、压片剂和润湿剂。一些载体可能被列在一个以上的类别中,例如植物油可以在一些配方中用作润滑剂,而在另一些配方中用作稀释剂。药学上可接受的载体是当以相应药物组合物中将使用的量给药时不会在人体内引起任何严重不良反应的载体。示例性的药学上可接受的载体包括糖、淀粉、纤维素、黄蓍胶粉、麦芽、明胶;滑石粉和植物油。任选的活性剂可以包含在药物组合物中,其可以基本上不干扰本发明化合物的活性。

[1067] 药物组合物/组合可以配制用于口服给药。这些组合物可包含任何量的达到所需结果的活性化合物,例如介于0.1重量%和99重量%(wt.%)之间的化合物,包括例如至少约5wt.%的化合物。一些实施方案包含约25wt.%至约50wt.%或约5wt.%至约75wt.%的化合物。

[1068] 适用于直肠给药的制剂通常以单位剂量栓剂形式存在。这些可以通过将活性化合物与一种或多种常规固体载体例如可可脂混合,然后将所得混合物成型来制备。

[1069] 适合局部应用于皮肤的制剂优选采用软膏、霜剂、洗剂、糊剂、凝胶、喷雾剂、气雾剂或油的形式。可以使用的载体包括凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、醇、透皮促进剂以及其中两种或更多种的组合。

[1070] 适用于透皮给药的制剂可以呈离散的贴片形式,适合与接受者的表皮长时间保持密切接触。适用于透皮给药的制剂也可以通过离子电渗疗法递送(参见例如Pharmaceutical Research 3(6):318(1986))并且通常采用活性化合物的任选缓冲水溶液的形式。在一个实施方案中,提供微针贴片或装置用于将药物递送穿过或进入生物组织,特别是皮肤。微针贴片或装置允许以临床相关的速率将药物递送穿过或进入皮肤或其他组织

屏障,对组织的损伤、疼痛或刺激最小或没有刺激。

[1071] 适用于肺部给药的制剂可以通过多种被动呼吸驱动和主动动力驱动的单/多剂量干粉吸入器(DPI)输送。最常用于呼吸输送的设备包括雾化器、定量吸入器和干粉吸入器。有多种类型的雾化器可供选择,包括喷射雾化器、超声波雾化器和振动网雾化器。合适的肺递送装置的选择取决于参数,例如药物的性质及其制剂、作用部位和肺的病理生理学。

[1072] 许多用于药物递送的方法和装置是本领域已知的。非限制性实例在以下专利和专利申请中进行了描述(通过引用完全并入本文)。实例是题为"Ocular trocar assembly(眼部穿刺装置)"的US8,192,408(Psivida Us,Inc.);题为"Transcleral delivery(经巩膜递送)"的US7,585,517(Macusight,Inc.);题为"Ophthalmic composition(眼药组合物)"的US5,710,182和US5,795,913(SantenOY);题为"用于治疗眼部疾病和病症的制剂"的US8,663,639;题为"血管通透性相关疾病或病症的制剂和方法"的US8,486,960;题为"用于治疗疾病或病症的液体制剂"的US8,367,097和US8,927,005;题为"递送物质和使用它的药物递送系统"的US7,455,855(Santen PharmaceuticalCo.,Ltd.);题为"用于视力和疼痛的适合的治疗防护物"的WO/2011/050365;和题为"用于疼痛管理和视力的治疗装置"的WO/2009/145842(Forsight Labs,LLC);题为"可植入治疗装置"的US9,066,779和US8,623,395;题为"用于递送治疗物质的眼部植入物"的WO/2014/160884;题为"后段药物递送"的US8,399,006、US8,277,830、US8,808,727、US8,298,578和WO/2010/088548;题为"从分配递送系统植入物持续眼内递送低溶解性化合物的系统"的WO/2014/152959和US20140276482;题为"注射装置和药物递送方法"的US8,905,963和US9,033,911;题为"增加或减少粘液的制剂和方法"的2015/057554;题为"眼部插入装置和方法"的US8,715,712和US8,939,948;题为"用于治疗装置的插入和移除方法和设备"的WO/2013/116061;题为"持续释放药物至眼睛的眼科系统"的WO1022/066775;题为"植入式治疗装置"的WO/2015/085234和WO/2012/019176;题为"确定用于药物递送的多孔结构的方法和装置"的WO/2012/065006;题为"前段药物递送"的WO/2010/141729;题为"用于眼疼痛治疗的角膜去神经支配法"的WO/2011/050327;题为"具有植入物的小分子递送"的WO/2013/022801;题为"用于后段药物递送的结膜下植入物"的WO/2012/019047;题为"用于植入装置的治疗剂制剂"的WO/2012/068549;题为"组合递送方法和装置"的WO/2012/019139;题为"眼部插入装置和方法"的WO/2013/040426;题为"用于药物递送的注射装置和方法"的WO/2012/019136;题为"流体交换装置和方法"的WO/2013/040247(ForSight Vision4,Inc.);题为"具有反馈系统的吸入装置"的US/2014/0352690;题为"用于气雾剂治疗的吸入装置"的US8,910,625和US/2015/0165137(Vectura GmbH);题为"吸入器"的US6,948,496;题为"包含抗粘附材料的粉末用于干粉吸入器"的US/2005/0152849;题为"用于干粉吸入器的载体颗粒"的US6,582,678、US8,137,657、US/2003/0202944和US/2010/0330188;题为"产生用于干粉吸入器的颗粒的方法"的US6,221,338;题为"粉末"的US6,989,155;题为"通过肺吸入治疗早泄的药物组合物"的US/2007/0043030;题为"吸入器"的US7,845,349;题为"用于吸入装置的制剂"的US/2012/0114709和US8,101,160;题为"组合物和用途"的US/2013/0287854;题为"用于药物组合物的颗粒"的US/2014/0037737和US/8,580,306;题为"用于吸入装置的混合通道"的US/2015/0174343;题为"制造用于药物组合物的颗粒的方法"的US7,744,855和US/2010/0285142;题为"用于干粉吸入器的药物制剂"的US7,541,022、US/2009/0269412和US/2015/0050350(Vectura Limited)。

[1073] 如何递送活性化合物的其他非限制性实例提供于以下文献:题为“用于治疗眼部疾病的前房内植入物”的WO/2015/085251(EnvisiaTherapeutics,Inc.);题为“工程化气溶胶颗粒和相关方法”的WO/2011/008737;题为“用于调解巨噬细胞或免疫反应的几何学工程化颗粒和方法”的WO/2013/082111;题为“可降解化合物及其方法,特别是在非润湿模板中的颗粒复制”的WO/2009/132265;题为“介入药物递送系统和相关方法”的WO/2010/099321;题为“具有高保真顺序、大小和形状粒子的聚合物粒子复合材料”的WO/2008/100304;题为“纳米粒子制造方法、系统和材料”的WO/2007/024323(Liquidia Technologies,Inc.和北卡罗来纳大学教堂山分校);题为“眼睛中控释制剂的离子电渗疗法”的WO/2010/009087(Liquidia Technologies,Inc.和Eyegate Pharmaceuticals,Inc.);题为“用于细胞内递送和释放物质的组合物和方法”的WO/2009/132206;题为“用于化妆品应用的纳米粒子”的WO/2007/133808;题为“医疗器械、材料和方法”的WO/2007/056561;题为“制造图案化材料的方法”的WO/2010/065748;题为“用于生物医学/生物材料应用及其工艺的纳米结构表面”的WO/2007/081876(Liquidia Technologies,Inc.)。

[1074] 药物递送装置和方法的其他非限制性实例包括例如:题为“酪氨酸激酶抑制剂的口服给药的药物剂型”的US20090203709(Abbott Laboratories);题为“通过前药的结膜下或眼周递送将活性药物输送到眼睛后部”的US20050009910;题为“用于降低眼压的可降解聚合物”的US20130071349;题为“酪氨酸激酶微球”的US8,481,069;题为“酪氨酸激酶微球的制造方法”的US8,465,778;题为“持续释放包含酪氨酸激酶抑制剂的眼内植入物和相关方法”的US8,409,607;题为“可降解的玻璃体内酪氨酸激酶植入物”的US8,512,738和US2014/0031408;题为“用于持续眼内释放的微球药物递送系统”的US2014/0294986;题为“具有延长治疗效果的视网膜病变治疗方法”的US8,911,768(Allergan,Inc.);题为“具有改进注射性的可注射混悬液的制备”的US6,495,164(Alkermes Controlled Therapeutics,Inc.);题为“包含填充材料的可降解微球”的WO2014/047439(Akina,Inc.);题为“药物递送的组合物和方法”的WO2010/132664(Baxter International Inc.Baxter Healthcare SA);题为“具有增强载药量的聚合物纳米颗粒及其使用方法”的US20120052041(布莱根妇女医院,Inc.);题为“包含治疗剂的治疗纳米颗粒及其制造和使用方法”的US20140178475、US20140248358和US20140249158(BIND Therapeutics,Inc.);题为“用于药物递送的聚合物微粒”的US5,869,103(Danbiosyst UK Ltd.);题为“聚乙二醇化纳米粒子”的US8628801(纳瓦拉大学);题为“眼部给药系统”的US2014/0107025(Jade Therapeutics,LLC);题为“由微粒和可生物降解的凝胶组成的具有改善的释放特性的药物递送系统及其使用方法”的US6,287,588;题为“由可生物降解的微粒组成的生物活性剂递送系统以改善释放特性”的US6,589,549(Macromed,Inc.);题为“非线性疏水多段聚合物的纳米粒子和微粒”的US6,007,845和US5,578,325(麻省理工学院);题为“用于眼周或结膜下给药的眼科长效制剂”的US20040234611、US20080305172、US20120269894和US20130122064(Novartis Ag);题为“嵌段聚合物”的US6,413,539(Poly-Med,Inc.);题为“递送药剂以改善炎症”的US20070071756(Peyman);题为“用于提供包含纳米粒子的几乎可溶药物的持续释放的可注射持久制剂和方法”的US20080166411(Pfizer,Inc.);题为“增强生物活性分子递送的方法和组合物”的US6,706,289(PR Pharmaceuticals,Inc.);和题为“含有用于药物递送的基质的微粒”的US8,663,674(Surmodics)。

[1075] VI.一般合成

[1076] 本文所述的化合物可以通过本领域技术人员已知的方法制备。在一个非限制性实施例中,可使用以下方案制备所公开的化合物。

[1077] 为方便起见,可以在没有立体化学的情况下绘制具有立体中心的本发明化合物。本领域技术人员将认识到,可以通过本领域已知的方法制备纯的或富集的对映异构体和非对映异构体。获得光学活性材料的方法的实例至少包括以下方法:

[1078] i)晶体的物理分离——一种手动分离单个对映异构体的宏观晶体的技术。如果存在单独的对映异构体的晶体,即材料是聚集体,并且晶体在视觉上是不同的,则可以使用该技术;

[1079] ii)同时结晶——一种单独的对映异构体从外消旋体溶液中单独结晶的技术,只有当对映异构体是固态的聚结物时才有可能;

[1080] iii)酶促拆分——一种通过对映异构体与酶的不同反应速率来部分或完全分离外消旋体的技术;

[1081] iv)酶促不对称合成——一种合成技术,其中合成中的至少一个步骤使用酶促反应来获得所需对映体的对映体纯或富集的合成前体;

[1082] v)化学不对称合成——一种合成技术,通过这种合成技术,在产物中产生不对称性(即手性)的条件下,从非手性前体合成所需的对映异构体,这可以通过手性催化剂或手性助剂来实现;

[1083] vi)非对映体分离——外消旋化合物与对映体纯试剂(手性助剂)反应,将单个对映体转化为非对映体的技术。借助于它们现在更明显的结构差异将所得的非对映体然后通过色谱法或结晶法分离,随后去除手性助剂以获得所需的对映体;

[1084] vii)一级和二级不对称转化——一种技术,外消旋体的非对映异构体通过这种技术快速平衡,从而在来自所需对映异构体的非对映异构体的溶液中产生优势,其中非对映异构体从所需对映异构体的优先结晶会扰乱平衡,最终原则上,所有材料都从所需的对映异构体转化为结晶非对映异构体。然后从非对映异构体中释放出所需的对映异构体;

[1085] viii)动力学拆分——该技术是指通过对映异构体与手性非外消旋试剂或催化剂在动力学条件下的不等反应速率实现外消旋体的部分或完全拆分(或部分拆分化合物的进一步拆分);

[1086] ix)非外消旋前体的对映特异性合成——一种合成技术,其中所需的对映异构体是从非手性起始材料中获得的,并且立体化学完整性在合成过程中没有受到损害或只是最低限度地受到损害;

[1087] x)手性液相色谱——一种技术,通过外消旋体的对映体与固定相(包括小瓶手性HPLC)的不同相互作用,在液体流动相中分离外消旋体的对映异构体。固定相可以由手性材料制成,或者流动相可以包含其他手性材料以引发不同的相互作用;

[1088] xi)手性气相色谱法——一种使外消旋体挥发并且对映异构体通过它们在气相流动相中的不同相互作用与含有固定非外消旋手性吸附剂相的色谱柱分离的技术;

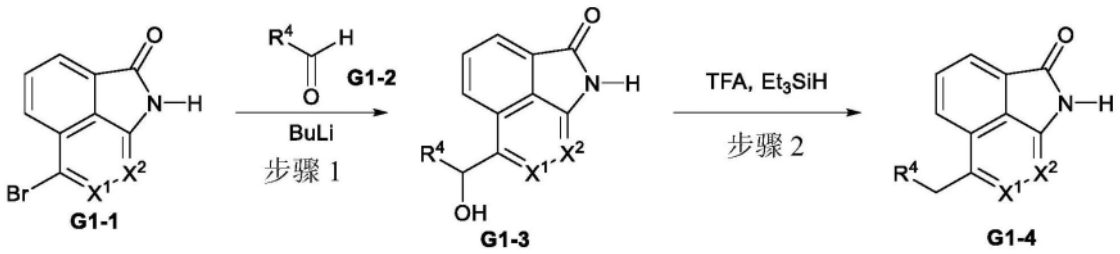
[1089] xii)手性溶剂萃取——通过将一种对映异构体优先溶解在特定手性溶剂中来分离对映异构体的技术;

[1090] xiii)跨手性膜运输——一种使外消旋体与薄膜屏障接触的技术。屏障通常将两

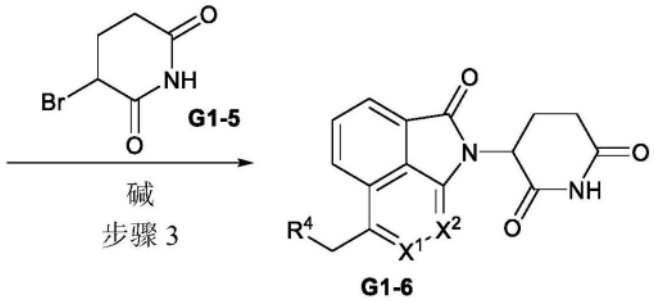
种可混溶的流体分开,一种包含外消旋体,以及驱动力,例如浓度或压差导致通过膜屏障的优先传输。由于膜的非外消旋手性性质仅允许外消旋体的一种对映异构体通过,因此发生分离;

[1091] xiv)在一个实施方案中使用模拟移动床色谱法。多种手性固定相可商购获得。

[1092] 一般合成方案1



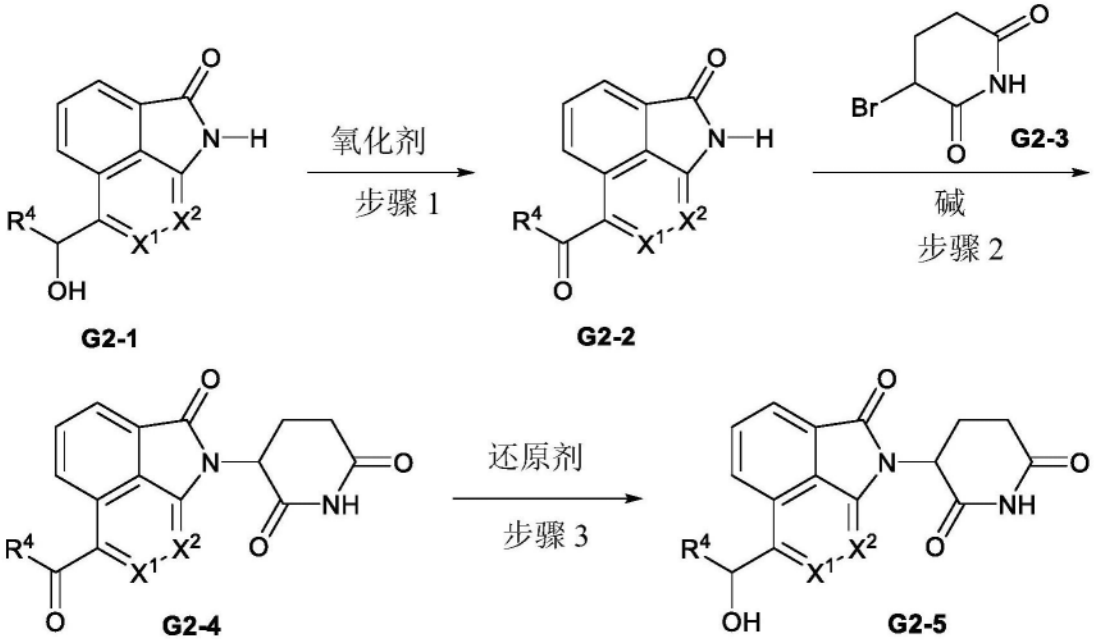
[1093]



[1094] 在一些方面,式I或式II化合物可根据一般合成方案1中提供的路线合成。在步骤1中,化合物G1-1与丁基锂(或另一种有机锂试剂,例如叔丁基锂、仲丁基锂、苯基锂或甲基锂,或格氏试剂,例如溴化异丙基镁或溴化乙基镁)在有机溶剂(例如四氢呋喃或乙醚)中在低温下(通常为-78℃至-40℃)反应,然后加入G1-2以提供G1-3。在步骤2中,化合物G1-3与三氟乙酸(或另一种强含氧酸,例如三氟甲磺酸)和三乙基硅烷(或另一种有机硅烷例如苯基硅烷,或有机锡氢化物,例如氢化三丁基锡)在有机溶剂(例如1,2-二氯乙烷)中加热(例如约60℃或微波辐射)以提供G1-4。在步骤3中,化合物G1-4在有机溶剂(例如二甲基甲酰胺或二氯甲烷)中与碱(例如氢化钠)反应,然后加入G1-5以提供G1-6。

[1095] 一般合成方案2

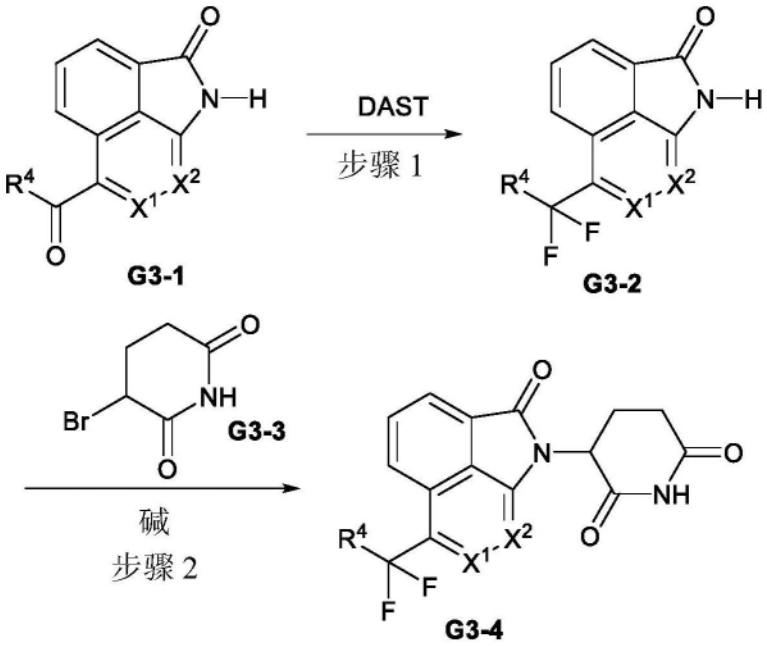
[1096]



[1097] 在一些方面,式I或式II化合物可根据一般合成方案2中提供的路线合成。在步骤1中,化合物G2-1(根据化合物G1-3的一般合成方案1中概述的程序制备)在有机溶剂(例如乙腈)中与氧化剂(例如二氧化锰或其他适合用于醇氧化的试剂)反应以提供G2-2。在步骤2中,G2-2在有机溶剂(例如二甲基甲酰胺或二氯甲烷)中与碱(例如氢化钠)反应,然后加入G2-3以提供G2-4。在步骤3中,G2-4在有机溶剂(例如乙醇或甲醇)中与合适的羰基还原剂(例如氰基硼氢化钠)反应以提供G2-5。

[1098] 一般合成方案3

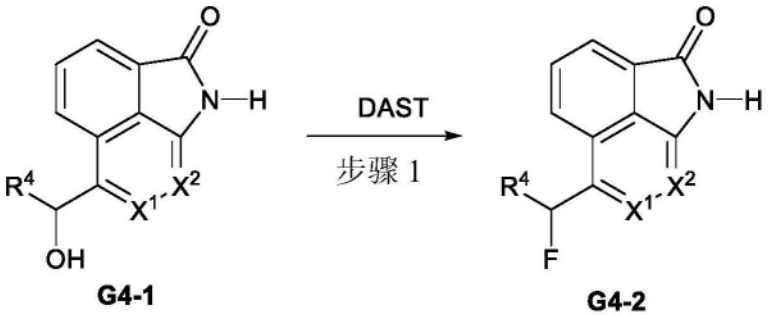
[1099]



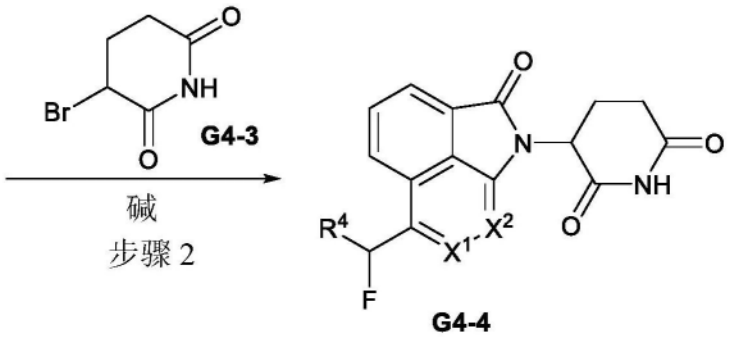
[1100] 在一些方面,式I或式II化合物可根据一般合成方案3中提供的路线合成。在步骤1中,化合物G3-1(根据化合物G2-2的一般合成方案2中概述的程序制备)在有机溶剂(例如二氯甲烷)中与DAST(或其他合适的亲核氟化试剂,例如Deoxo-Fluor)反应以提供G3-2。在步骤2中,化合物G3-2在有机溶剂(例如二甲基甲酰胺或二氯甲烷)中与碱(例如氢化钠)反应,

然后加入G3-3以提供G3-4。

[1101] 一般合成方案4

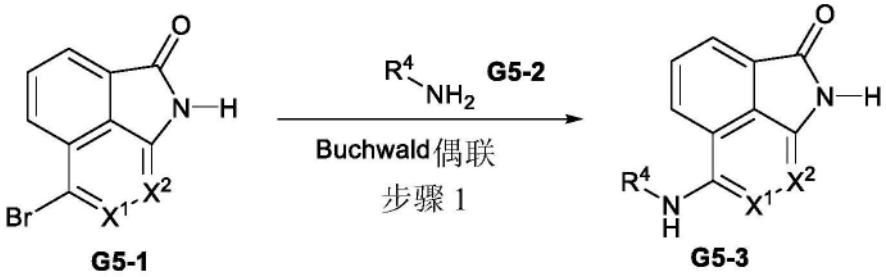


[1102]

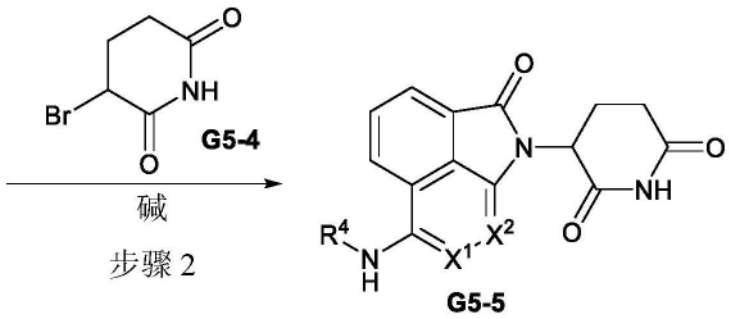


[1103] 在一些方面,式I或式II化合物可根据一般合成方案4中提供的路线合成。在步骤1中,化合物G4-1(根据化合物G1-3的一般合成方案1中概述的程序制备)在有机溶剂(例如二氯甲烷)中与DAST(或其他合适的亲核氟化试剂,例如Deoxo-Fluor)反应以提供G4-2。在步骤2中,化合物G4-2在有机溶剂(例如二甲基甲酰胺或二氯甲烷)中与碱(例如氢化钠)反应,然后加入G4-3以提供G4-4。

[1104] 一般合成方案5



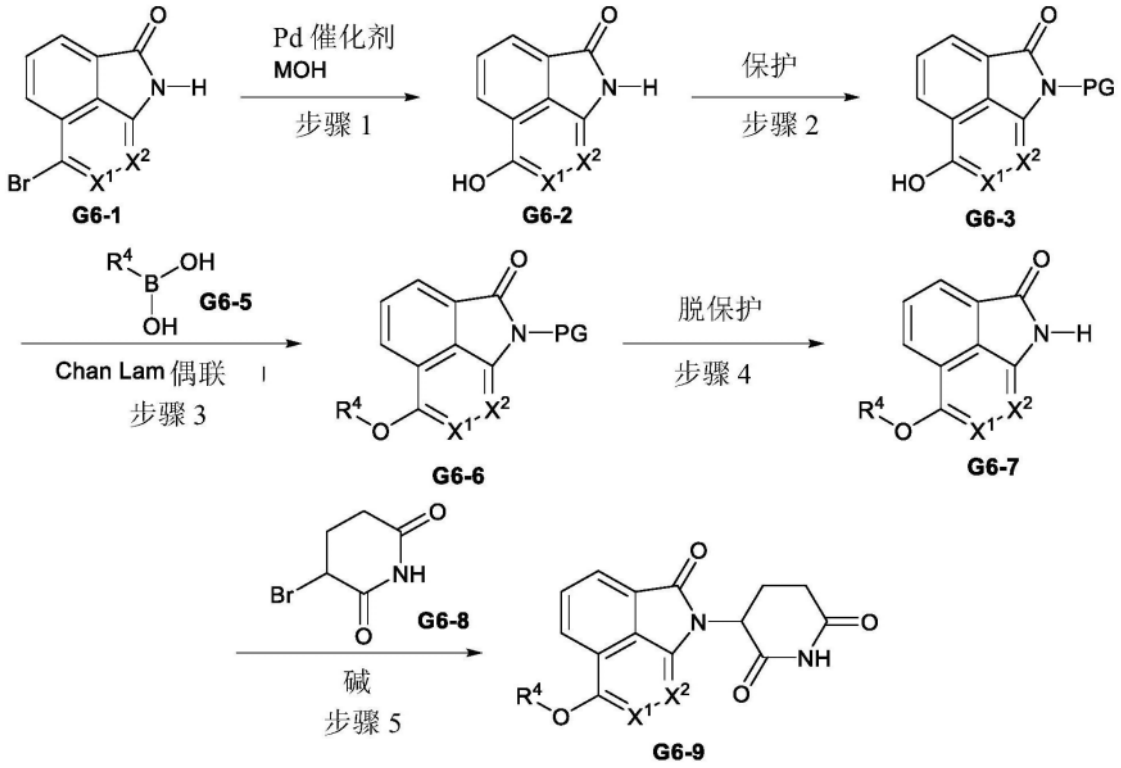
[1105]



[1106] 在一些方面,式I或式II化合物可根据一般合成方案5中提供的路线合成。在步骤1中,在钯催化剂(例如乙酸钯(II)、$Pd_2(dba)_3$或用于Buchwald-Hartwig偶联条件的其他合适的钯催化剂)、膦配体(例如BINAP、XantPhos或Buchwald-Hartwig偶联条件中使用的其他合适的膦配体)和碱(例如叔丁醇钾、碳酸铯或Buchwald-Hartwig偶联条件中使用的其他合适

的碱)存在下,化合物G5-1在有机溶剂(例如甲苯、THF、二噁烷或DMF)中在升高的温度下与G5-2反应,以提供G5-3。在步骤2中,化合物G5-3在有机溶剂(例如二甲基甲酰胺或二氯甲烷)中与碱(例如氢化钠)反应,然后加入G5-4以提供G5-5。

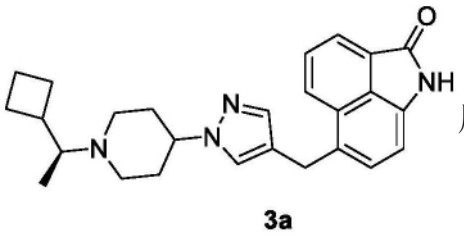
[1107] 一般合成方案6

[1108] 

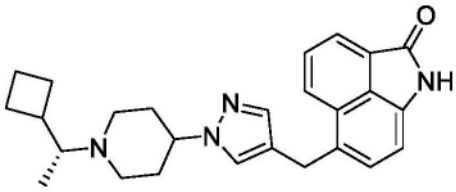
[1109] 在一些方面,式I或式II化合物可根据一般合成方案6中提供的路线合成。在步骤1中,在钯催化剂(例如$Pd_2(dba)_3$)和膦配体(例如XantPhos)的存在下,化合物G6-1与金属氢氧化物(例如氢氧化钠或氢氧化钾)在有机溶剂(例如二噁烷)和水中反应以提供G6-2。在步骤2中,使用标准条件用适当的保护基团(例如Boc或Cbz基团)保护G6-2以提供化合物G6-3。在步骤3中,在铜催化剂(例如乙酸铜)和碱(例如吡啶或DMAP)的存在下,G6-3在有机溶剂(例如1,2-二氯乙烷)中升高温度(例如约80℃)下与G6-5反应以提供化合物G6-6。在步骤4中,使用适用于特定基团的标准条件去除G6-6中的保护基团PG,以提供G6-7。在步骤5中,化合物G6-7在有机溶剂(例如二甲基甲酰胺或二氯甲烷)中与碱(例如氢化钠)反应,然后加入G6-8以提供G6-9。

[1110] 本发明的非限制性实施例

[1111] 在以下合成方案中描绘手性的情况下,该称号显示该立体中心的相对手性而不是绝对称号。例如,

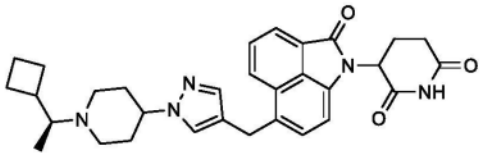
[1112] 

用楔形键表示,表明指定的手性中心已通过手性

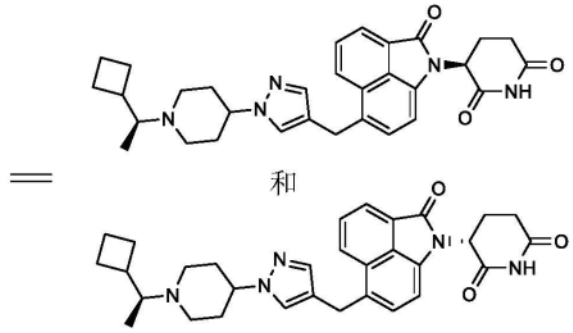
色谱分离。然而，该立体中心的绝对手性可能是  然后当

3a

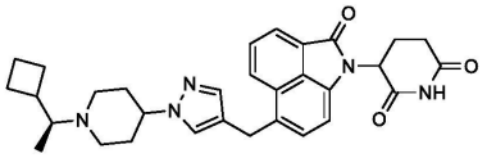
中间体3a与外消旋溴戊二酰亚胺反应时，所得化合物280可以是非对映异构体的混合物。



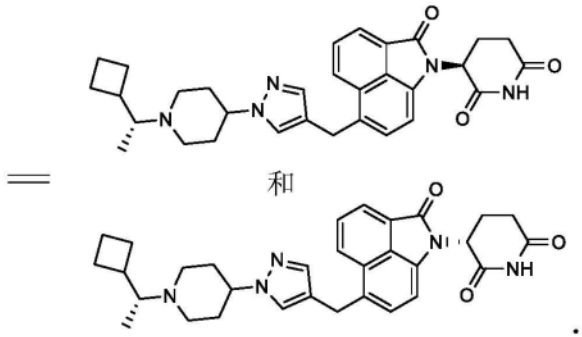
化合物 280



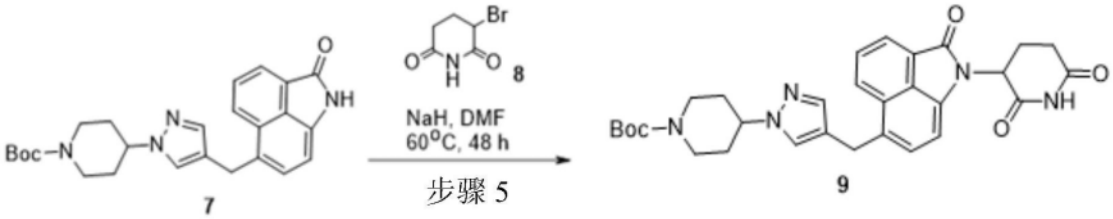
[1113] 或



化合物 280

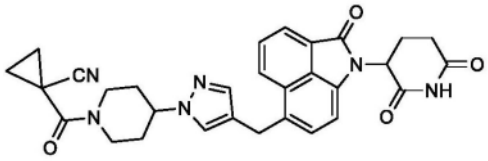


[1114] 类似地，当非手性内酰胺在以下实验中与外消旋戊二酰亚胺反应时，所得化合物可以是对映异构体的混合物。例如，当中间体7与外消旋溴戊二酰亚胺反应时，所得中间体9可以是对映异构体的混合物。

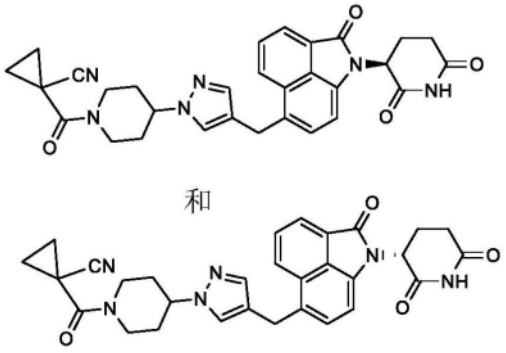
[1115] 

7 步骤 5 9

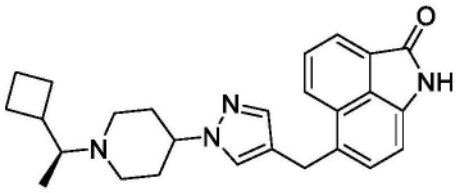
[1116] 除非另外指明具有特定立体化学，所得化合物可以是对映异构体的混合物。例如，

[1117] 

化合物 38

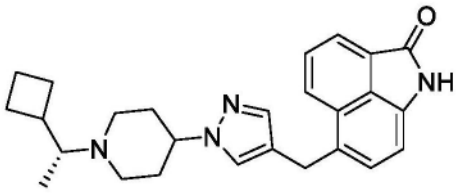


[1118] 这些对映异构体的混合物可由熟练技术人员使用本领域已知的技术分离,包括手性色谱、结晶、跨手性膜运输或用手性溶剂萃取。事实上,这些技术用于分离以下几种化合物。例如,中间体



3a

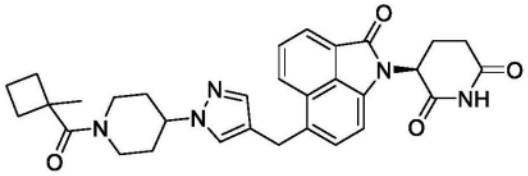
和



3b

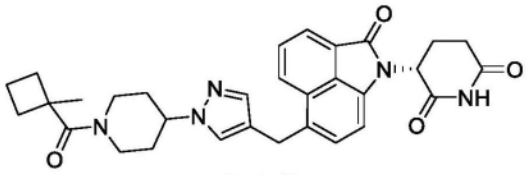
使用制备型HPLC技术通过手性色谱分离。类似地,戊二酰亚胺的对映体混合物可以通过这些技术进行拆分,包括手性色谱法。例如,使用制备型HPLC技术通过手性色谱分离化合物67和化合物68的混合物。所得分离化合物的对映体过量为99%。

[1119]



化合物 67

和



化合物 68

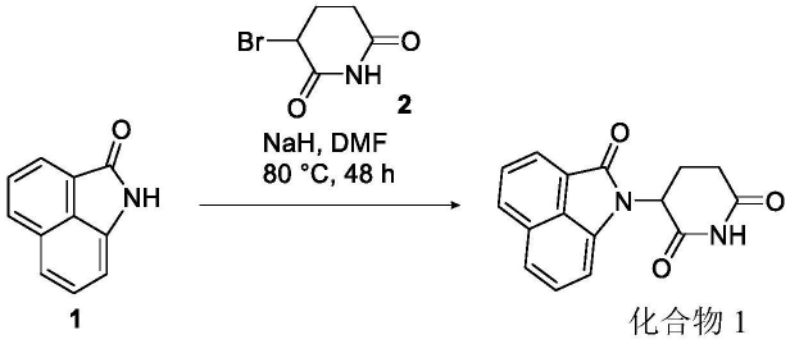
[1120] 一旦分离,绝对手性可以通过已知技术指定,包括晶体的各种形式的结构测定。例如,X射线衍射可用于化合物如化合物67和化合物68的晶体以确定它们是(R)还是(S)。

[1121] 对映异构体的混合物也可以在合成过程中通过使用本领域已知的技术进行拆分。例如,酶促拆分和酶促不对称合成可用于拆分手性中心。此外,对映异构体的混合物可以通过安装保护基团或使用手性盐来拆分。当使用手性保护基团或盐时,对映异构体的混合物暂时变成非对映异构体的混合物,允许使用已知技术进行物理分离。

[1122] 当本发明的化合物是非对映异构体的混合物时,它们也可以通过本领域已知的技术拆分。例如,非对映异构体的混合物可以通过色谱技术分离,包括反相或正相HPLC、硅胶色谱、移动床色谱和制备型TLC。非对映体混合物也可以通过结晶分离。

[1123] 实施例1:3-(2-氧代苯并[cd]吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮(化合物1)的合成

[1124]

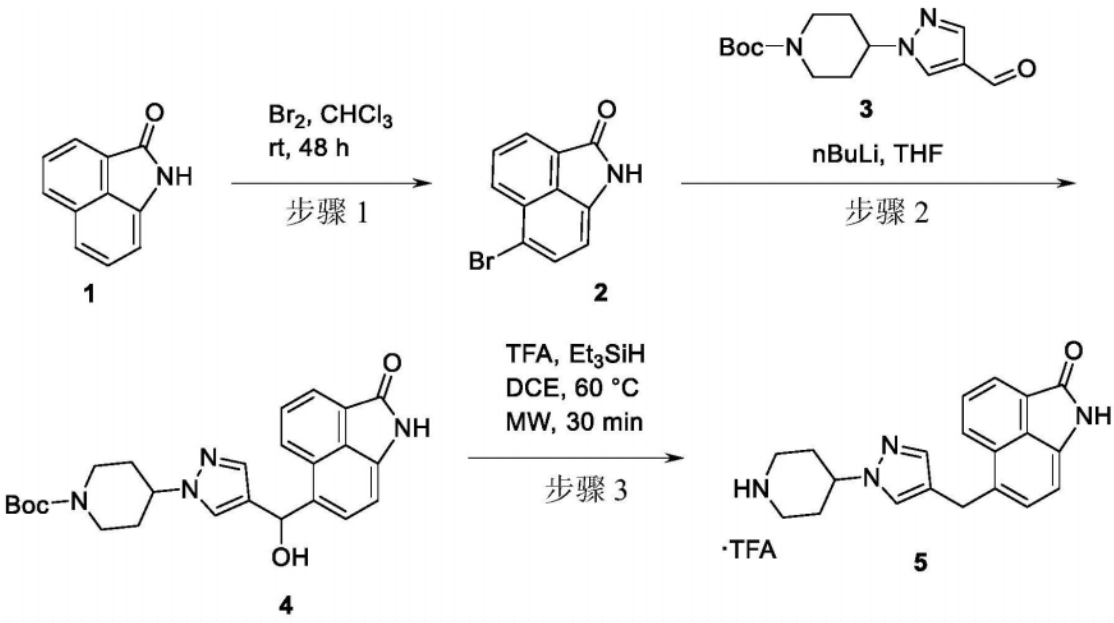


[1125] 在0℃向1H-苯并[cd]吲哚-2-酮1(100.0mg,591.09μmol)在DMF(2mL)的搅拌溶液中加入氢化钠60%矿物油分散体(24.91mg,650.20μmol,60%纯度),然后将反应混合物在60℃下加热30分钟。加入3-溴哌啶-2,6-二酮2(113.50mg,591.09μmol),并将反应混合物在60℃加热24小时。与未反应的原料一起形成新斑点。加入另外的3-溴哌啶-2,6-二酮2(113.50mg,591.09μmol),并将反应混合物再次加热24小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤并分离有机部分。然后将反应混合物用无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗

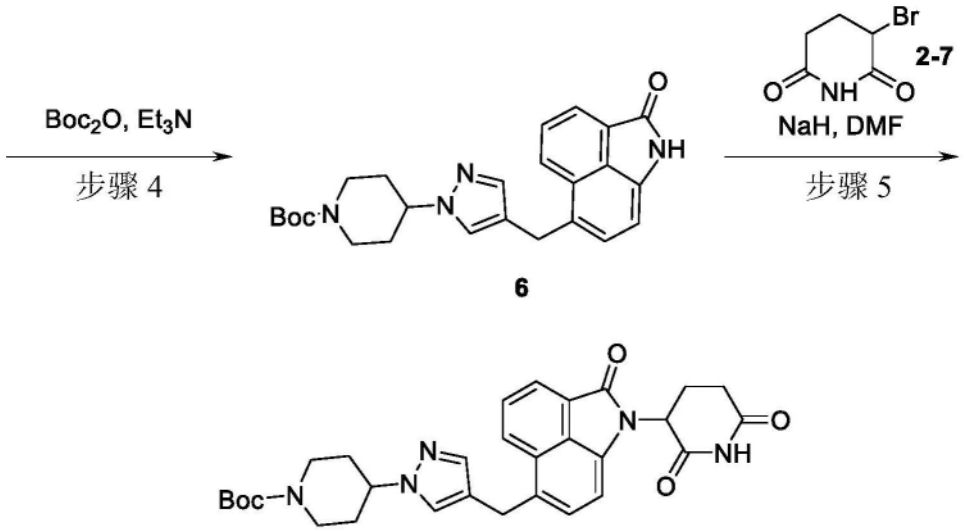
化合物,将其通过制备型TLC板纯化(用2%MeOH-DCM洗脱)得到3-(2-氧代苯并[cd]吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮(化合物1)(10mg,34.35μmol,5.81%产率,96.28%纯度),为淡黄色固体。^{1}H NMR(d6-DMSO,400MHZ)δ11.13(s,1H),8.24(d,J=8.08Hz,1H),8.11(d,J=6.92Hz,1H),7.84(t,J=7.56Hz,1H),7.68(d,J=8.4Hz,1H),7.54(t,J=7.76Hz,1H),7.17(d,J=7.12Hz,1H),5.46(dd,J=12.76,5.08Hz,1H),3.00-2.91(m,1H),2.82-2.71(m,1H),2.67-2.63(m,1H),2.12-2.09(m,1H);LC MS:ES+281.2.

[1126] 实施例2:4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物2)的合成

[1127]



[1128]



化合物 2

[1129] 步骤1:6-溴苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮(2)的制备:向1H-苯并[cd]吲哚-2-酮1(3.0g,17.73mmol)在$CHCl_3$(50.0mL)的搅拌悬浮液中在冷却下滴加溴(2.15g,26.60mmol,1.44mL),并将反应混合物在室温下搅拌48小时。冷却下将硫代硫酸钠溶液倒入反应混合物中,形成的黄色固体通过烧结漏斗过滤。将得到的固体用冷水和戊烷洗涤,并与甲苯共沸,得到黄色固体状的6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮2-2(4g,16.12mmol,90.93%产率)。LCMS:

ES+248.1,250.0(溴模式)。

[1130] 步骤2:4-(4-(羟基(2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备(4):在-78℃向6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮2-2(1.6g,6.45mmol)在THF(7mL)的搅拌溶液中加入丁基锂(2.2M,9.38mL)。加入完成后,使温度升高至-40℃,并将反应混合物在相同温度下搅拌30分钟。在-78℃下加入4-(4-甲酰基吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯3(1.80g,6.45mmol)在THF(7mL)中的溶液,并使反应混合物升温至室温搅拌16小时。反应混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭并用乙酸乙酯稀释。分层,用水洗涤有机层。然后将有机层用无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗化合物,将其通过使用0-5%MeOH-DCM的快速色谱法纯化得到4-[4-[羟基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯4(527mg,1.17mmol,18.22%产率),为棕色固体。1H NMR(d6-DMSO,400MHZ)δ10.70(s,1H),8.34(d,J=8.28Hz,1H),7.95(d,J=6.96Hz,1H),7.72(t,J=7.6Hz,1H),7.59-7.52(m,2H),7.28(s,1H),6.93(d,J=7.2Hz,1H),6.22(br s,1H),5.80(br s,1H),4.27-4.21(m,1H),4.00-3.96(m,2H),2.84-2.82(m,2H),1.91-1.87(m,2H),1.72-1.64(m,2H),1.39(s,9H).

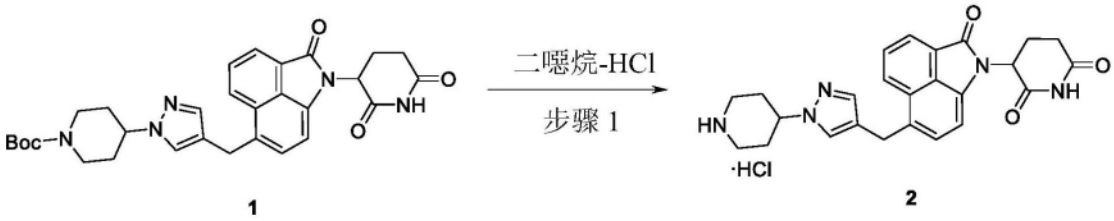
[1131] 步骤3:6-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮的2,2,2-三氟乙酸盐(5)的制备:向4-[4-[羟基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯4(500.0mg,1.11mmol)在DCE(3mL)的搅拌溶液中加入三乙基硅烷(518.51mg,4.46mmol,712.24μL)和三氟乙酸(1.02g,8.92mmol,687.08μL),在70℃微波照射下搅拌反应30分钟。减压蒸发反应混合物中的溶剂,得到粗产物,用乙醚和戊烷洗涤,得到6-[(1-哌啶-1-鎓-4-基吡唑-4-基)甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮;2,2,2-三氟乙酸盐5(500.0mg,1.12mmol,100.47%产率),为棕色胶状物,无需进一步纯化即可使用。LC MS:ES+333.0.

[1132] 步骤4:4-(4-((2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(6)的制备:向6-[(1-哌啶-1-鎓-4-基吡唑-4-基)甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮;2,2,2-三氟乙酸盐5(500.0mg,1.12mmol)在DCM(5mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(340.00mg,3.36mmol,468.32μL),冷却,然后加入二碳酸二叔丁酯(366.67mg,1.68mmol,385.56μL),反应在室温下继续16小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水溶液洗涤,并分离有机部分。然后将有机层用无水硫酸钠干燥并减压蒸发以获得粗品,将其通过快速色谱法(使用0-5%MeOH-DCM)纯化,得到4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯6(300.0mg,693.62μmol,61.93%产率),为黄色粘性固体。LC MS:ES+433.0.

[1133] 步骤5:4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物2)的制备:向4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯6(300.0mg,693.62μmol)在DMF(1mL)的搅拌溶液中冷却下加入氢化钠(60%矿物油分散体,53.15mg,1.39mmol,60%纯度),并将反应混合物在60℃下加热30分钟。然后加入3-溴哌啶-2,6-二酮7(133.18mg,693.62μmol),将反应在60℃下加热4小时,然后再加入3-溴哌啶-2,6-二酮(133.18mg,693.62μmol),反应在60℃下再搅拌16小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤,并分离有机部分。然后将反应混合物用无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗品,其首先通

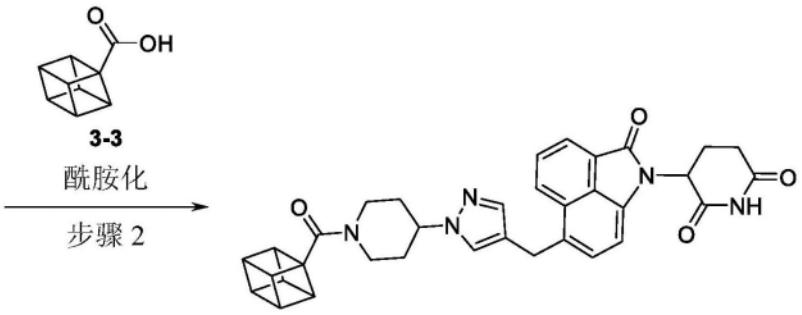
过柱色谱法纯化,然后通过制备型TLC板(用60%乙酸乙酯-己烷洗脱)得到4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物2)(20.0mg,33.11μmol,4.77%产率,90%纯度),为淡黄色固体。^{1}H NMR(d6-DMSO,400MHZ)δ11.11(s,1H),8.37(d,J=8.24Hz,1H),8.08(d,J=6.92Hz,1H),7.83(t,J=7.58Hz,1H),7.59(s,1H),7.35(d,J=7.36Hz,1H),7.31(s,1H),7.07(d,J=7.28Hz,1H),5.43(dd,J=12.76,5.0Hz,1H),4.24-4.23(m,1H),4.17(s,2H),4.00-3.96(m,2H),2.96-2.66(m,5H),2.09-2.06(m,1H),1.91-1.88(m,2H),1.72-1.66(m,2H),1.39(m,9H);LC MS:ES+544.3.

[1134] 实施例3:3-(6-((1-(1-(立方烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物3)的合成



1 2

[1135]



化合物 3

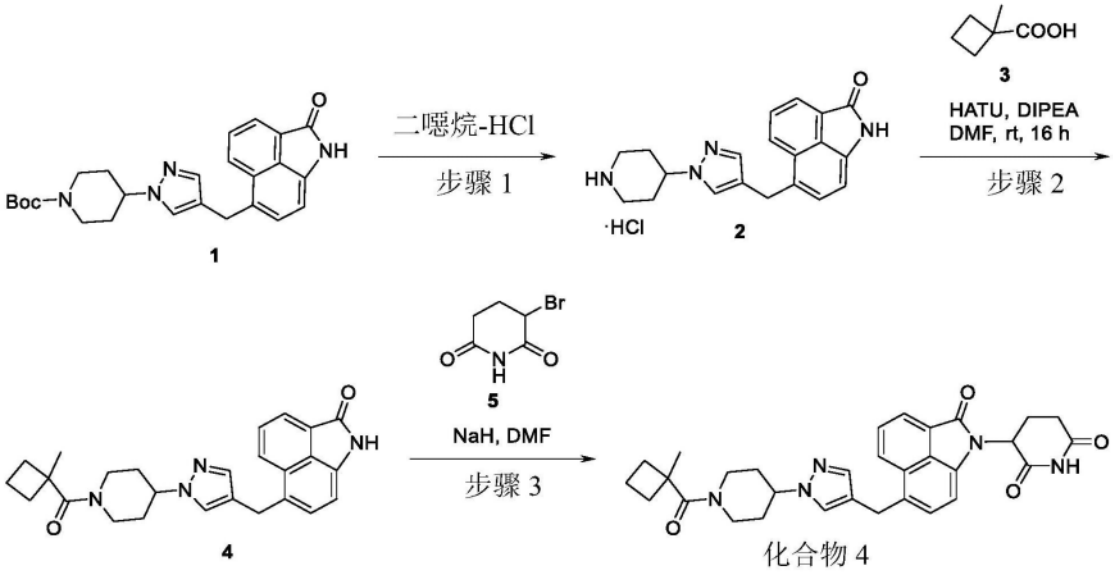
[1136] 步骤1:3-(2-氧代-6-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(2)的制备:向4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯1(100.0mg,183.95μmol)在二噁烷(1mL)的搅拌溶液中加入盐酸的二噁烷溶液(183.95μmol,8mL)中,在室温下搅拌反应2小时。TLC分析显示原料完全消耗。减压蒸发反应混合物中的溶剂,残余物用乙醚和戊烷洗涤,得到3-[6-[[1-(1-氯-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮2(88.0mg,183.35μmol,99.67%产率),为黄色固体。LC MS:ES+444.1。

[1137] 步骤2:3-(6-((1-(1-(立方烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物3)的制备:向3-[6-[[1-(1-氯-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮2(88.0mg,183.35μmol)在DMF(3.0mL)的搅拌溶液中加入立方烷-1-甲酸(27.16mg,183.35μmol),然后在0℃加入HATU(104.57mg,275.02μmol)和N,N-二异丙基乙胺(71.09mg,550.05μmol,95.81μL)。然后将反应混合物在室温下搅拌16小时。用乙酸乙酯和水稀释,并且分层。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。粗物质通过制备型TLC(用3%MeOH/DCM洗脱)纯化,得到3-[6-[[1-[1-(立方烷-1-羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物3)(55.0mg,94.77μmol,51.69%产率,98.84%纯度),为黄

色固体。^{1}H NMR(d6-DMSO,400MHZ)δ11.09(s,1H),8.36(d,J＝8.16Hz,1H),8.08(d,J＝7.0Hz,1H),7.83(t,J＝7.62Hz,1H),7.60(s,1H),7.35(d,J＝7.32Hz,1H),7.31(s,1H),7.06(d,J＝7.24Hz,1H),5.42(dd,J＝12.48,5.24Hz,1H),4.33-4.31(m,2H),4.18(br s,5H),3.97(br s,4H),3.38-3.34(m,1H),3.20-3.13(m,1H),2.97-2.90(m,1H),2.79-2.62(m,3H),2.10-2.07(m,1H),2.01-1.92(m,2H),1.83-1.79(m,1H),1.67-1.64(m,1H);LC MS:ES+574.5.

[1138] 实施例4:3-(6-((1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物4)的合成

[1139]



1 2 3 4 5 化合物 4

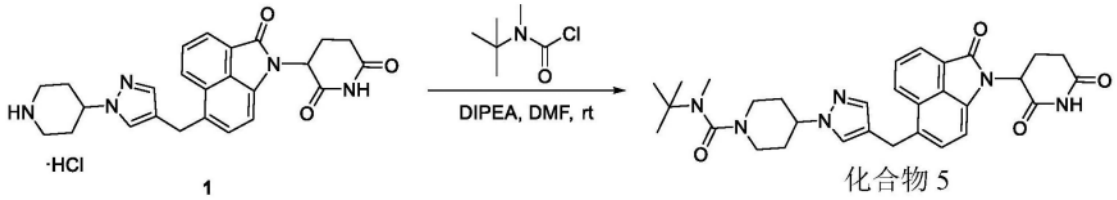
[1140] 步骤1:6-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮盐酸盐(2)的制备:向4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯1(100.0mg,183.95μmol)在二噁烷(1mL)的搅拌溶液中加入盐酸的二噁烷溶液(183.95μmol,8mL),并将反应在室温下搅拌2小时。减压蒸去反应混合物中的溶剂,残留物用乙醚和戊烷洗涤,得到3-[6-[[1-(1-氯-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮2(88.0mg,183.35μmol,99.67％产率),为黄色固体。LC MS:ES+444.1。

[1141] 步骤2:6-((1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮的制备:向6-[[1-(1-氯-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮2(98.0mg,265.68μmol)和1-甲基环丁烷甲酸3(30.33mg,265.68μmol)在DMF(2.0mL)的搅拌溶液中,在0℃下加入HATU(151.53mg,398.53μmol)和N,N-二异丙基乙胺(171.69mg,1.33mmol,231.38μL),并将反应混合物在室温下搅拌16小时。然后用乙酸乙酯萃取反应混合物,用水和饱和碳酸氢钠溶液洗涤合并的有机层,用硫酸钠干燥。然后在减压下浓缩有机层得到粗产物。粗残留物通过CombiFlash色谱法(1％-1.5％MeOH在DCM中洗脱)纯化,得到6-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮4(66mg,154.02μmol,57.97％产率),为淡黄色固体。LC MS:ES+429.3。

[1142] 步骤3:3-(6-((1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物4)的制备:向6-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮4(66.0mg,154.02μmol)在

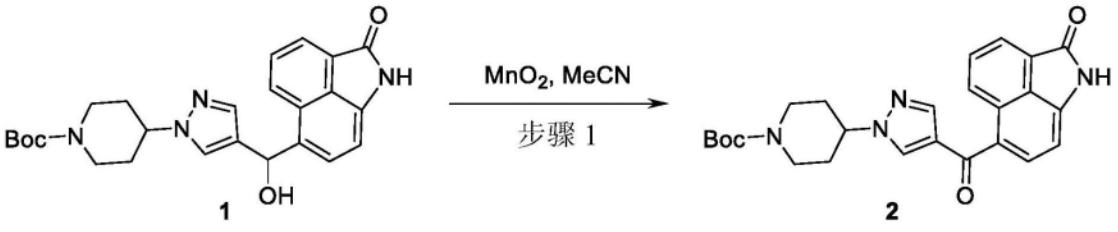
DMF(1mL)的搅拌溶液中,在冷却下加入氢化钠(60%矿物油分散体,11.80mg,308.03μmol),并将反应混合物在60℃下加热30分钟。然后加入3-溴哌啶-2,6-二酮5(29.57mg,154.02μmol),将反应在60℃下加热4小时,然后再加入3-溴哌啶-2,6-二酮(29.57mg,154.02μmol),反应在60℃继续16小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤,并分离有机部分。然后将有机层用无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗产物,其首先通过柱色谱法然后通过制备型TLC(在60%乙酸乙酯-DCM中展开板)纯化,得到3-[6-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物4)(15.0mg,27.21μmol,17.66%产率,97.87%纯度),为浅黄色固体。^{1}HNMR(d6-DMSO,400MHZ)δ11.11(s,1H),8.37(d,J=8.44Hz,1H),8.08(d,J=6.44Hz,1H),7.85-7.83(m,1H),7.60(s,1H),7.35(d,J=7.12Hz,1H),7.31(s,1H),7.07(d,J=6.84Hz,1H),5.46-5.42(m,1H),4.39-4.37(m,1H),4.31-4.29(m,1H),4.18(s,2H),3.60-3.58(m,1H),3.04-2.91(m,3H),2.77-2.62(m,2H),2.41-2.32(m,3H),2.09-2.07(m,1H),1.92-1.90(m,3H),1.78-1.76(m,3H),1.64-1.61(m,2H),1.33(s,3H);LC MS:ES+540.4.

[1143] 实施例5.N-(叔丁基)-4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基哌啶-1-甲酰胺(化合物5)的合成

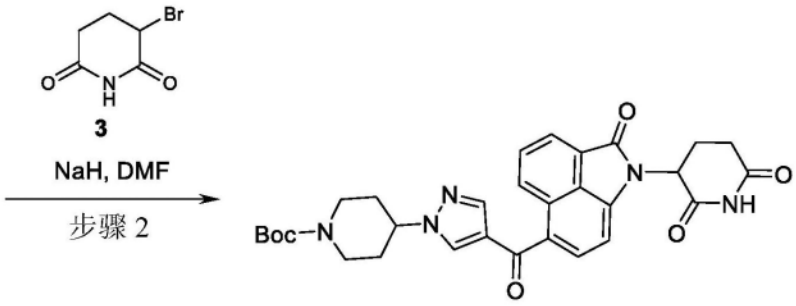
[1144] 

[1145] 在0℃下向HCl盐1和叔丁基(甲基)氨基甲酰氯在DMF(6mL/mmol)中的等摩尔混合物中加入DIPEA(4.0当量)。所得溶液在环境温度下搅拌16小时。然后用乙酸乙酯稀释反应混合物并用$NaHCO_3$水溶液、水(x3)和盐水洗涤。然后有机层用无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩。然后通过CombiFlash ISCO柱纯化粗物质,用DCM中的2%甲醇洗脱,得到N-(叔丁基)-4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2)-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基哌啶-1-甲酰胺(化合物5)。

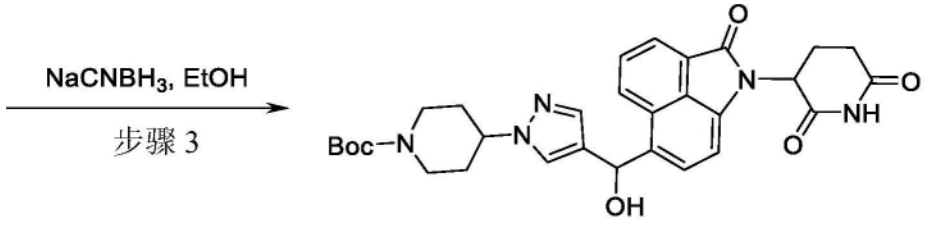
[1146] 实施例6.4-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物6)和4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)(羟基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物7)的合成



[1147]



[1148]



[1149] 步骤1:4-(4-(2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2)的合成:向4-(4-(羟基(2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯1在乙腈的搅拌溶液中加入氧化锰(IV)(10当量),并将反应混合物在室温下搅拌16小时。TLC和LCMS显示产物形成。反应混合物通过硅藻土垫过滤,滤液在减压下浓缩得到粗物质,其通过使用1.5%MeOH-DCM作为洗脱剂的combiflash色谱法纯化,得到所需产物4-(4-(2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯2。

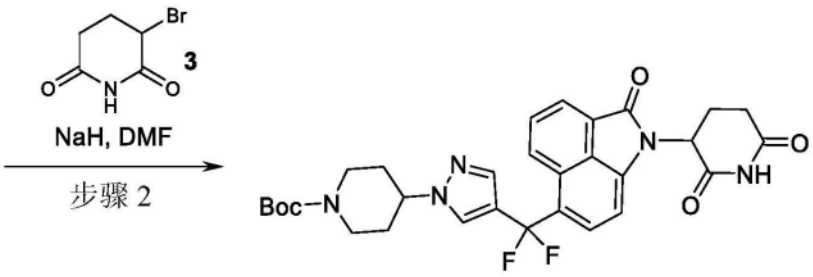
[1150] 步骤2:4-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物6)的合成:向化合物2的THF搅拌溶液中加入氢化钠(60%矿物油分散体,1当量)并将反应混合物在60℃回流30分钟。将(3-溴哌啶-2,6-二酮)(0.5当量)的THF溶液也在60℃下加热。30分钟后,将第一悬浮液加入第二溶液中,继续加热3小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水溶液洗涤。然后将有机部分用无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发得到粗化合物。然后通过快速色谱法纯化粗化合物以获得化合物6。

[1151] 步骤3:4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)(羟基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物7)的合成:将化合物6在乙醇中的搅拌溶液冷却至0℃,并将硼三乙酰氧基氢化钠(1.2当量)加入反应混合物中。反应混合物在室温下搅拌16小时。用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法使用(二氧化硅,梯度,DCM中的0%-2%甲醇)纯化得到化合物7。

[1152] 实施例7.4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物8)的合成



[1153]



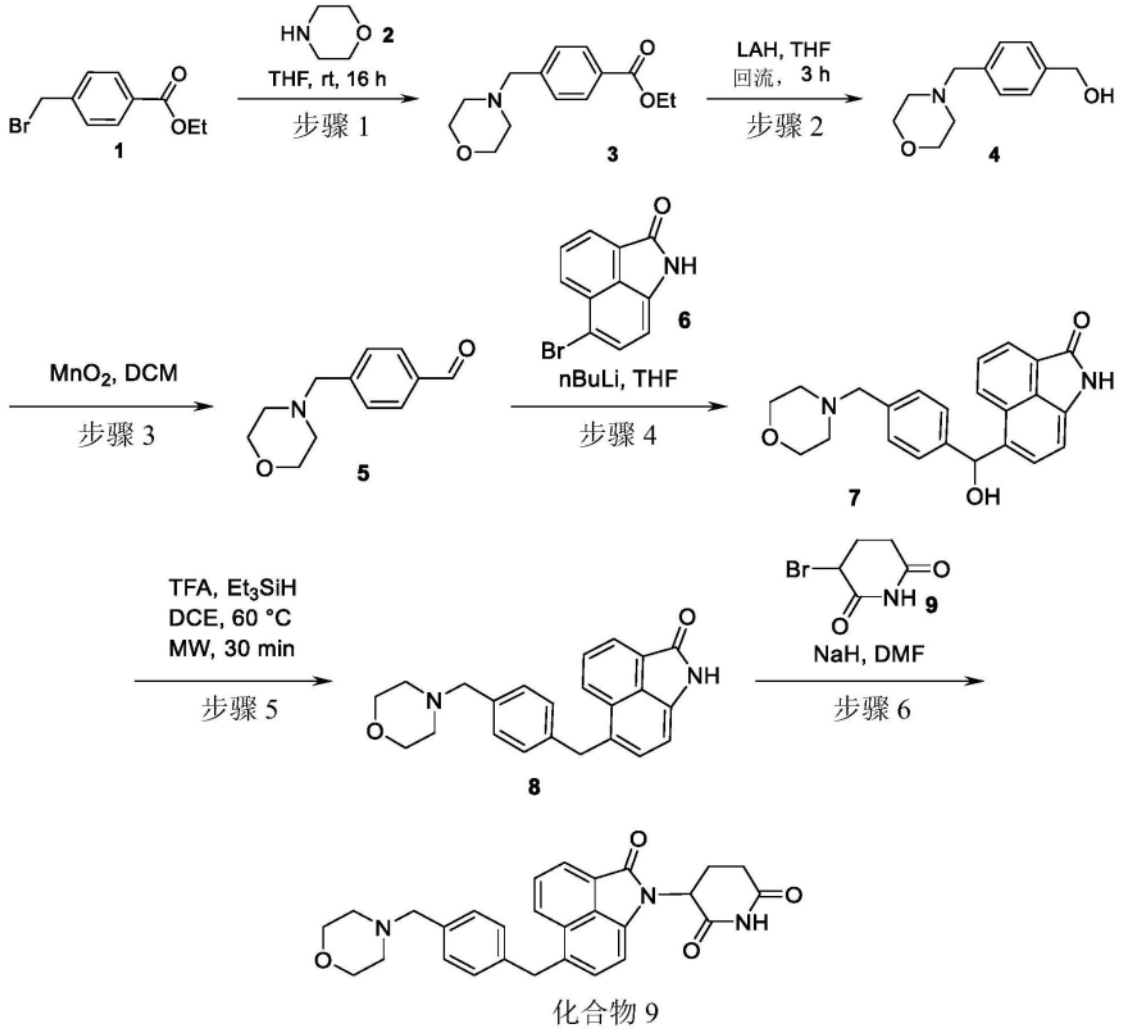
化合物 8

[1154] 步骤1:4-(4-(二氟(2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2)的合成:在-30℃下向1的DCM搅拌溶液中加入DAST(3当量),并将反应混合物在相同温度下搅拌30分钟,然后缓慢升至室温。LC-MS显示所需产物。用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥,浓缩并通过柱色谱法使用(二氧化硅,梯度,DCM中的0%-2%甲醇)纯化得到2。

[1155] 步骤2:4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物8)的合成:向化合物2在THF的搅拌溶液中加入氢化钠(60%矿物油分散体,1当量),并将反应混合物在60℃下回流30分钟。将3-溴哌啶-2,6-二酮3(0.5当量)的THF溶液也在60℃下加热。30分钟后,在加热下将第一悬浮液加入到第二溶液中,并继续加热3小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水溶液洗涤。然后有机相用无水硫酸钠干燥并减压蒸发得到粗化合物。然后通过快速色谱法将粗化合物纯化为化合物8。

[1156] 实施例8:3-(6-(4-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物9)的合成

[1157]



化合物 9

[1158] 步骤1-3:根据WO2015/086636中提供的文献程序的步骤1-3制备4-(吗啉代甲基)苯甲醛。

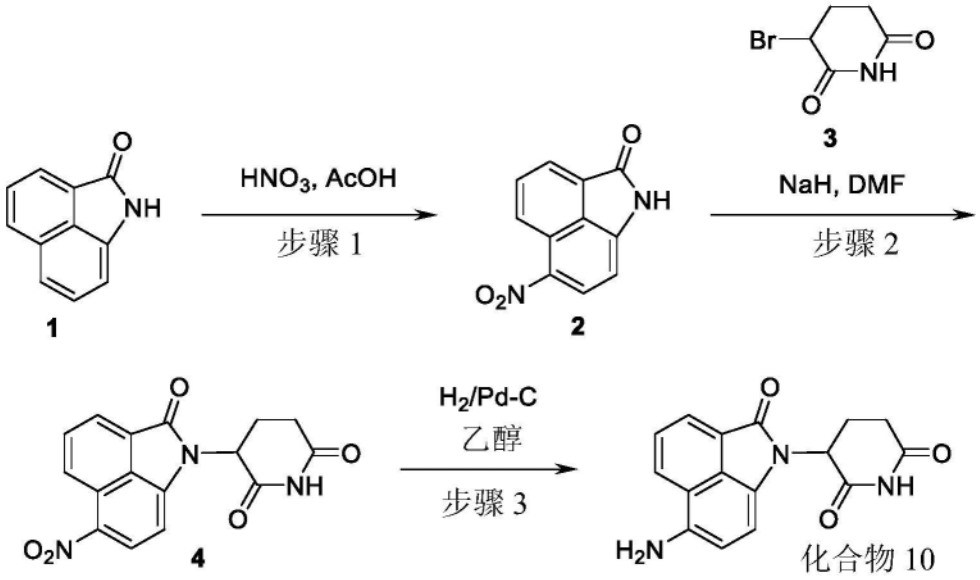
[1159] 步骤4:6-(羟基(4-(吗啉代甲基)苯基)甲基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮(7)的合成:在-78℃下向6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮6(1当量)在THF的搅拌溶液中加入丁基锂(2.2当量)。加入完成后,使温度升至-40℃,并将反应混合物在相同温度下搅拌30分钟。在-78℃下加入5(1当量)的THF(7mL)溶液,然后使反应混合物升温至室温并搅拌16小时。反应混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭并用乙酸乙酯稀释。分层,用水洗涤有机相。然后将有机相用无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗化合物,将其通过使用0-5%MeOH-DCM的快速色谱法纯化得到所需产物7。

[1160] 步骤5:6-(4-(吗啉代甲基)苄基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮(8)的合成:向7在DCE的搅拌溶液中加入三乙基硅烷(3当量)和三氟乙酸(10当量),并将反应在微波辐射下在70℃下搅拌30分钟。在减压下蒸发反应混合物中的溶剂以获得粗产物,将其用乙醚和戊烷洗涤,得到呈棕色胶状的8,其无需进一步纯化即可使用。

[1161] 步骤6:3-(6-(4-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物9)的合成:向8在THF的搅拌溶液中加入氢化钠(60%矿物油分散体,1当量),并将反应混合物在60℃下回流30分钟。将3-溴哌啶-2,6-二酮9(0.5当量)在THF中的溶液也在60℃下加热。30分钟后,在加热下将第一悬浮液加入到第二溶液中,并继续加热3小时。反应

混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水溶液洗涤。然后将有机部分用无水硫酸钠干燥并减压蒸发以获得粗化合物。然后通过快速色谱法纯化粗化合物以获得化合物9。

[1162] 实施例9.3-(6-氨基-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物10)的合成

[1163] 

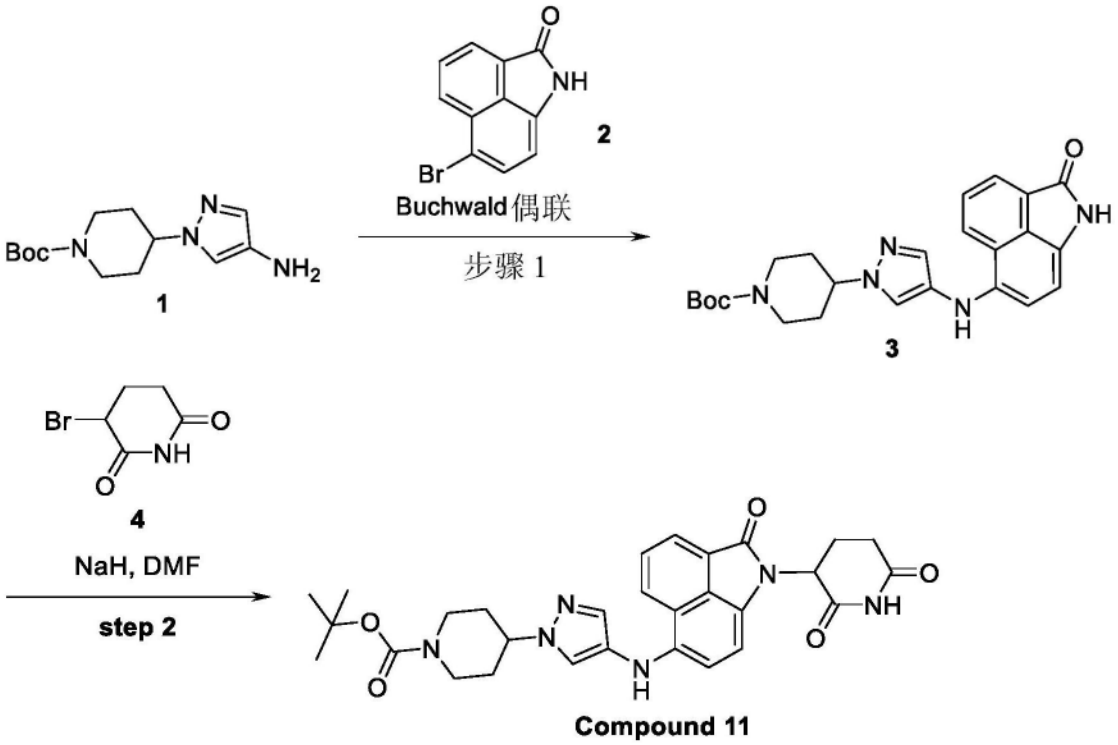
[1164] 步骤1:6-硝基苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮(2)的合成:在0℃下向1在乙酸中的搅拌溶液中加入硝酸,所得反应混合物在室温下搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。完成后,将反应混合物加入冰水中并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水溶液洗涤并用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩得到所需产物2,其通过柱色谱法或重结晶进一步纯化。

[1165] 步骤2:3-(6-硝基-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(4)的合成:向化合物2在THF中的搅拌溶液中加入氢化钠(60%矿物油分散体,1当量),并将反应混合物在60℃下回流30分钟。将3-溴哌啶-2,6-二酮3(0.5当量)在THF中的溶液也在60℃加热。30分钟后在加热下将第一悬浮液加入到第二溶液中,并继续加热3小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水溶液洗涤。然后将有机部分用无水硫酸钠干燥并减压蒸发以获得粗化合物。然后通过快速色谱法纯化粗化合物以获得4。

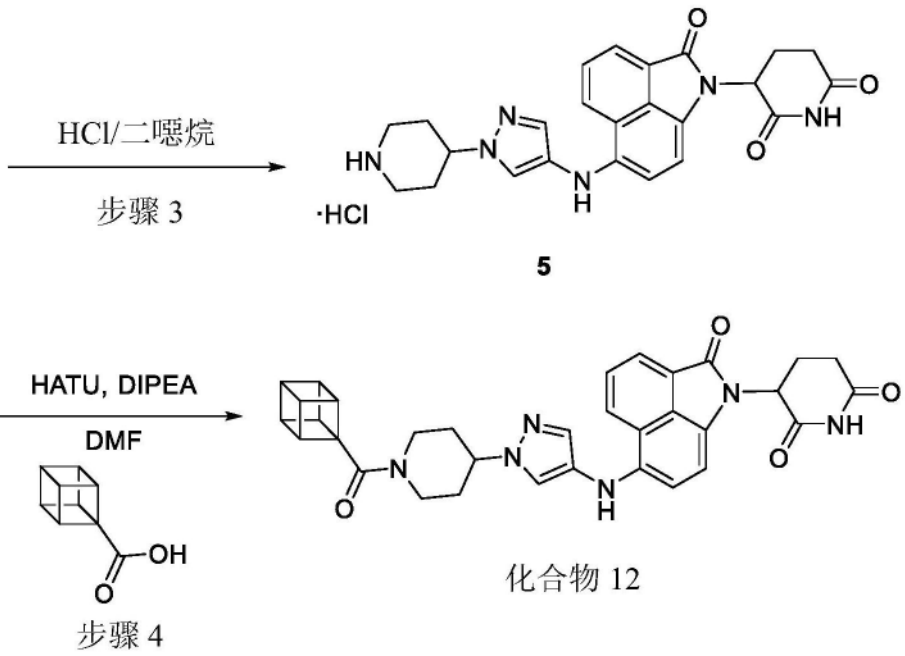
[1166] 步骤3:3-(6-氨基-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物10)的合成:将4在乙醇中的搅拌溶液用氩气脱气10分钟。将10%Pd/C(30重量%)加入到反应混合物中,并在氢气球下进行氢化16小时。经硅藻土过滤,减压浓缩,得到固体化合物10。

[1167] 实施例10.4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物11)和3-(6-((1-(1-((2r,3r,5r,6r,7r,8r)-立方烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物12)的合成

[1168]



[1169]



[1170] 步骤1:4-(4-((2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3)的合成:向4-(4-氨基吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(20mg,75.09μmol)和6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(18.63mg,75.09μmol)在密封管中的甲苯(5mL)的搅拌溶液中加入叔丁醇钾(25.28mg,225.28μmol),反应混合物在氩气气氛下脱气5分钟。加入$Pd_2(dba)_3$(6.88mg,7.51μmol)和BINAP(4.68mg,7.51μmol),并在氩气气氛下再次吹扫反应混合物2分钟。将反应混合物加热至90℃,保持16小时。SM反应耗尽后,将混合物通过硅藻土床过滤并真空浓缩。通过CombiFlash柱色谱法纯化(用15%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱)提供4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)氨基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯3,为黄色液体。LCMS(ES+)=249.9[M+H]+。

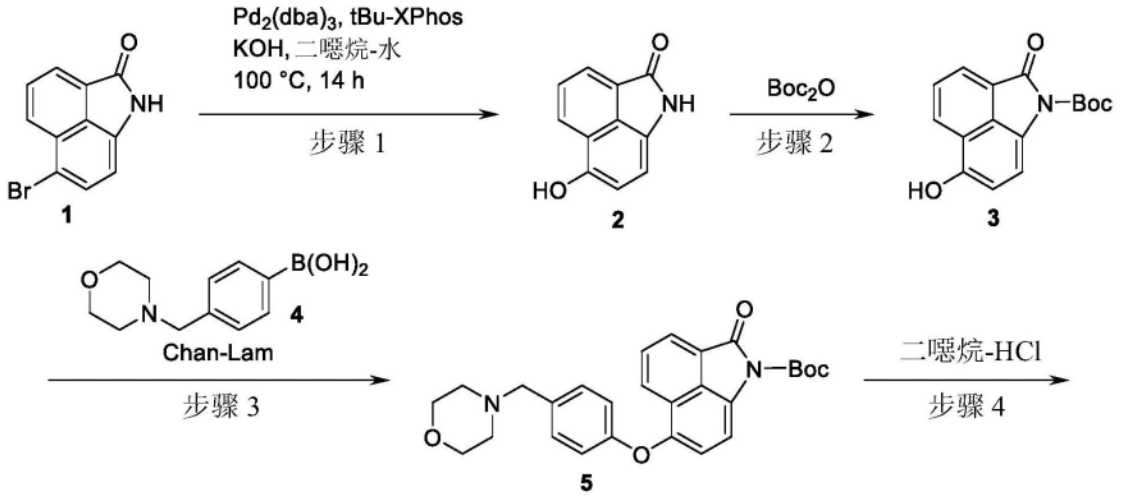
[1171] 步骤2:4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物11)的合成:向化合物3在THF中的搅拌溶液中加入氢化钠(60%矿物油分散体,1当量),并将反应混合物在60℃下回流30分钟。将3-溴哌啶-2,6-二酮4(0.5当量)的THF溶液也在60℃下加热。30分钟后,在加热下将第一悬浮液加入到第二溶液中,并继续加热3小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水溶液洗涤。然后将有机部分用无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发得到粗化合物。然后通过快速色谱法纯化粗化合物以获得化合物11。

[1172] 步骤3:3-(2-氧代-6-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(5)的合成:向化合物11在1,4二噁烷中的搅拌溶液中加入HCl的二噁烷溶液(4M)。将反应混合物在25℃搅拌16小时。原料完全消耗后,反应在减压下浓缩。所得固体用10-20%乙酸乙酯的正己烷溶液洗涤并干燥,得到标题化合物5。

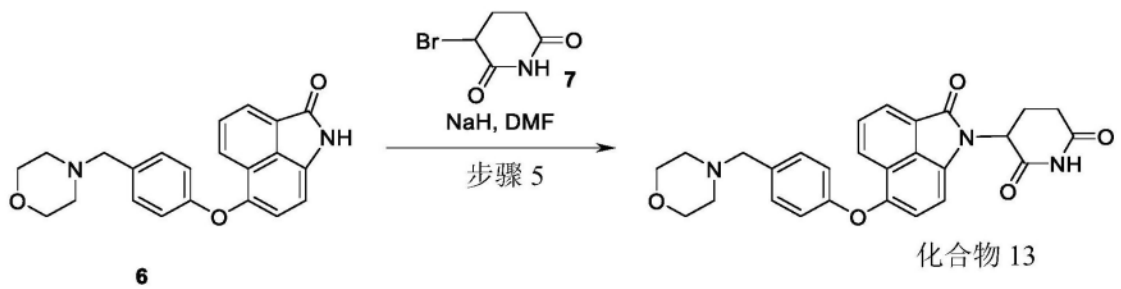
[1173] 步骤4:3-(6-((1-(1-((2r,3r,5r,6r,7r,8r)-立方烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物12)的合成:向5和立方烷-1-甲酸(1当量)在DMF(2mL)中的搅拌溶液中加入HATU(1.5当量)和DIPEA(3当量),并将反应混合物在25℃搅拌16小时。通过LC-MS确定反应的完成。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。分离有机层,用硫酸钠干燥,减压浓缩,得到粗品。该粗品通过制备型TLC(使用100%乙酸乙酯)纯化,得到呈固体状的化合物12。

[1174] 实施例11.3-(6-(4-(吗啉代甲基)苯氧基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物13)的合成

[1175]



[1176]



[1177] 步骤1:6-羟基苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮(2)的合成:向1在二噁烷(8mL)和水(2mL)中的搅拌溶液中加入氢氧化钾(2当量),所得溶液用N_2脱气15分钟,然后加入(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮钯(5%)和叔丁基Xphos(15%)。将反应混合物在密封管中于100

℃加热12小时。在根据LC-MS形成所需的pdt后,将反应混合物通过硅藻土床过滤并用乙酸乙酯洗涤。分离并蒸发合并的有机层。粗残余物通过柱色谱法纯化,得到固体状的2。

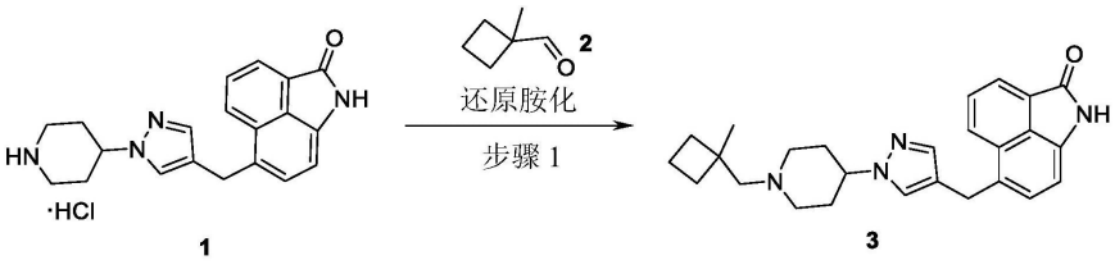
[1178] 步骤2:6-羟基-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-甲酸叔丁酯(3)的合成:向2在甲醇(5mL)和三乙胺(2当量)的搅拌溶液中缓慢加入二碳酸二叔丁酯(1.5当量)。通过TLC和LC-MS确认反应完成后,除去溶剂。粗品用乙酸乙酯和水萃取。有机层用Na_2SO_4干燥。真空除去溶剂,得到所需产物3。

[1179] 步骤3:6-(4-(吗啉代甲基)苯氧基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-甲酸叔丁酯的合成(5):向3和4在DCE中的搅拌溶液中加入吡啶(2当量)。反应混合物用氧气脱气,然后加入乙酸铜(0.1当量)和DMAP(0.1当量)。将反应混合物在80℃加热24小时。反应完成后,除去溶剂,粗品用乙酸乙酯和水萃取。有机层用Na_2SO_4干燥,真空除去溶剂,得到所需产物5。

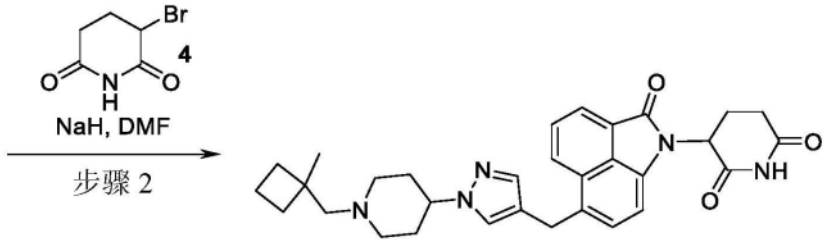
[1180] 步骤4:6-(4-(吗啉代甲基)苯氧基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮(6)的合成:向5(1当量)在DCM中的搅拌溶液中加入TFA(10.0当量)。所得溶液在室温下搅拌4小时。通过LCMS和TLC监测反应。反应完成后,减压浓缩,得到粗化合物6,其无需任何其他纯化直接用于下一步。

[1181] 步骤5:3-(6-(4-(吗啉代甲基)苯氧基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物13)的合成:向6在THF中的搅拌溶液中加入氢化钠(60%矿物油分散体,1当量),并将反应混合物在60℃下回流30分钟。将3-溴哌啶-2,6-二酮7(0.5当量)在THF中的溶液也在60℃下加热。30分钟后,在加热下将第一悬浮液加入到第二溶液中,并继续加热3小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水溶液洗涤。然后将有机部分用无水硫酸钠干燥并减压蒸发以获得粗化合物。然后通过快速色谱法纯化粗化合物以获得化合物13。

[1182] 实施例12.3-(6-((1-(1-((1-甲基环丁基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物14)的合成



[1183]



化合物 14

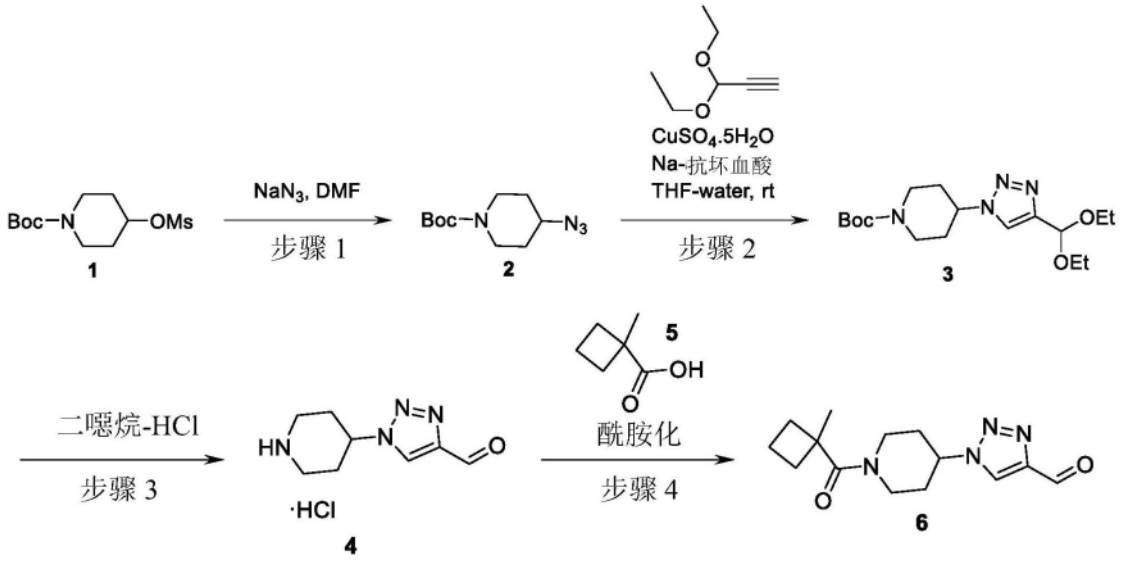
[1184] 步骤1:6-((1-(1-((1-甲基环丁基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮(3)的合成:在0℃下向1和1-甲基环丁烷-1-甲醛2(1当量)在无水二氯乙烷(3mL)中的搅拌溶液中加入氰基硼氢化钠(2当量),反应混合物在0℃搅拌2小时。在1小时的时间内将反应升温至室温并在室温下搅拌12小时。通过TLC确认反应完成。反应混合物用水(25mL)淬灭并用DCM(2×25mL)萃取。该合并有机层进一步用盐水(1x25mL)洗涤,用无

水Na_2SO_4干燥,浓缩得到粗产物3。

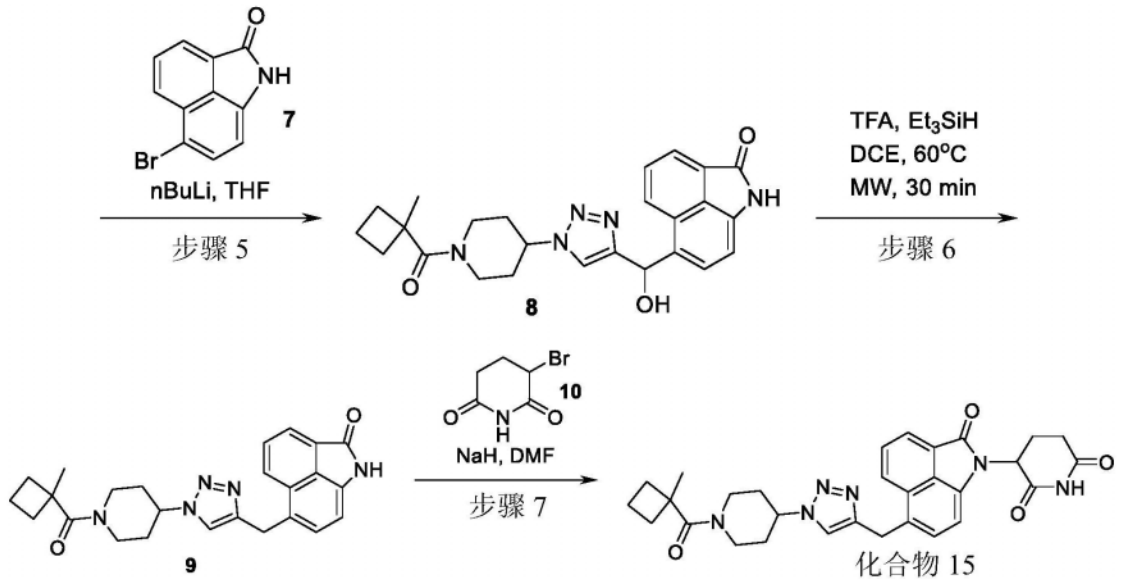
[1185] 步骤2:3-(6-((1-(1-((1-甲基环丁基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物14)的合成:向化合物3在THF中的搅拌溶液中加入氢化钠(60%矿物油分散体,1当量),反应混合物在60℃下回流30分钟。将3-溴哌啶-2,6-二酮4(0.5当量)的THF溶液也在60℃下加热。30分钟后,在加热下将第一悬浮液加入到第二溶液中,并继续加热3小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水溶液洗涤。然后将有机部分用无水硫酸钠干燥并减压蒸发以获得粗化合物。然后通过快速色谱法纯化粗化合物以获得化合物14。

[1186] 实施例13:3-(6-((1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物15)的合成

[1187]



[1188]



[1189] 步骤1:4-叠氮哌啶-1-甲酸叔丁酯(2)的合成:向1的DMF溶液中加入叠氮化钠(3当量),反应混合物在70℃回流加热2小时。通过TLC监测反应以观察原料的消耗。用水淬灭反应并用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并蒸发以得到粗品化合物。粗品化合物经硅胶柱色谱法纯化,得纯化合物2,为白色固体。

[1190] 步骤2:4-(4-(二乙氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯3的合成:在25℃下向4-叠氮哌啶-1-甲酸叔丁酯2和3,3-二乙氧基丙-1-炔在水中和DMSO(1:4)中的搅拌溶液中加入-硫酸铜(5%)。将反应搅拌5分钟,然后加入抗坏血酸钠(15%)。然后将反应混合物在25℃下搅拌2小时。反应用冷水稀释并用乙酸乙酯(2x)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化得到3。

[1191] 步骤3:1-(哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醛4的合成:向3在1,4-二噁烷中的搅拌溶液中加入二噁烷中的HCl(4M)。将反应混合物在25℃搅拌16小时。SM完全消耗后,将反应减压浓缩,用10-20%乙酸乙酯的正己烷溶液洗涤,干燥,得到标题化合物4,为固体。

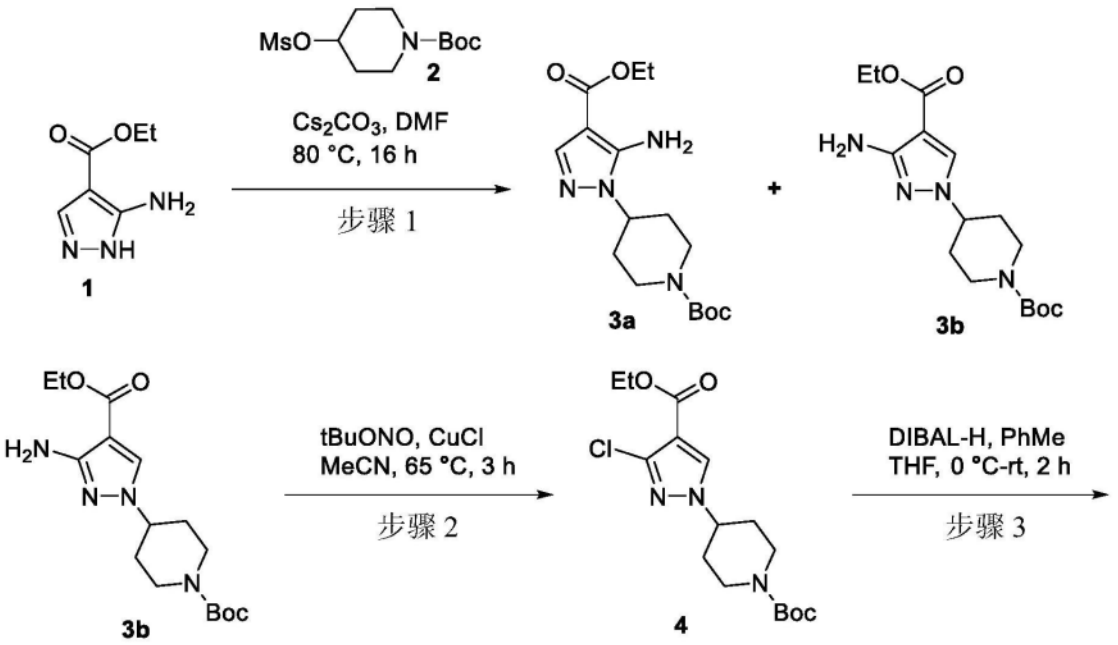
[1192] 步骤4:1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醛(6)的合成:向4和1-甲基环丁烷-1-甲酸5(1当量)在DMF(2mL)的搅拌溶液中加入HATU(1.5当量)和DIPEA(3当量),并将反应混合物在25℃下搅拌16小时。通过LC-MS确认反应完成,反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。分离有机层,用硫酸钠干燥,减压浓缩,得到粗品。粗品通过硅胶柱色谱法纯化,得到标题化合物6,为固体。

[1193] 步骤5:6-(羟基(1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮(8)的合成:在-78℃下向6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮7(1当量)在THF中的搅拌溶液中加入丁基锂(2.2当量),允许升温至-40℃。将反应混合物在相同温度下搅拌30分钟,然后在-78℃下加入6(1当量)的THF溶液,然后使反应混合物升温至室温并搅拌16小时。反应混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭并用乙酸乙酯稀释。分层,有机相用水洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗化合物,将其通过使用0-5%MeOH-DCM的快速色谱法纯化得到所需产物8。

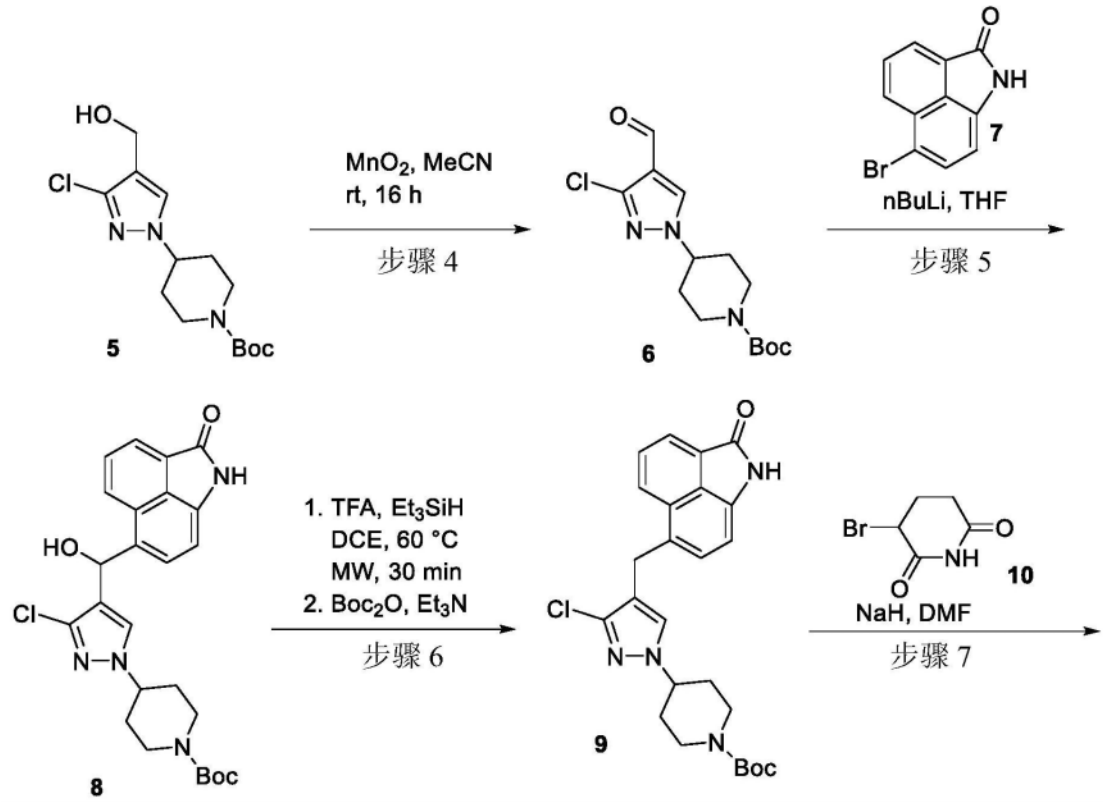
[1194] 步骤6:6-((1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮(9)的合成:向8在DCE的搅拌溶液中加入三乙基硅烷(2当量)和三氟乙酸(5当量),反应在70℃微波照射下搅拌30分钟。在减压下蒸发溶剂以获得粗品,将其用乙醚和戊烷洗涤得到呈粗品形式的棕色胶状9。

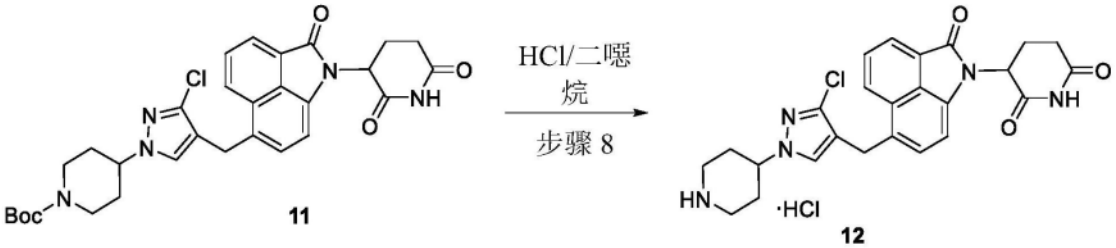
[1195] 步骤7:3-(6-((1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物15)的合成:向化合物9在THF中的搅拌溶液中加入氢化钠(60%矿物油分散体,1当量),并将反应混合物在60℃下回流30分钟。将3-溴哌啶-2,6-二酮10(0.5当量)在THF中的溶液也在60℃下加热。30分钟后,在加热下将第一悬浮液加入到第二溶液中,并继续加热3小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水溶液洗涤。然后将有机部分用无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发得到粗化合物。然后通过快速色谱法纯化粗化合物以获得化合物15。

[1196] 实施例14.3-(6-((3-氯-1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物16)的合成

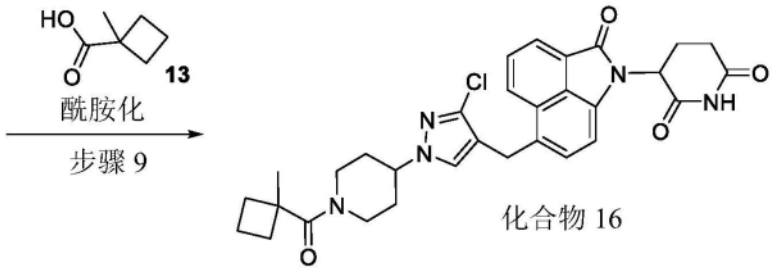

MsO
N–Boc
2
Cs2CO3, DMF
80 °C, 16 h
步骤 1
1
3a
3b
tBuONO, CuCl
MeCN, 65 °C, 3 h
步骤 2
4
DIBAL-H, PhMe
THF, 0 °C-rt, 2 h
步骤 3

[1197]


MnO2, MeCN
rt, 16 h
步骤 4
5
6
7
nBuLi, THF
步骤 5
1. TFA, Et3SiH
DCE, 60 °C
MW, 30 min
2. Boc2O, Et3N
步骤 6
8
9
10
NaH, DMF
步骤 7



[1198]



[1199] 步骤1:4-(5-氨基-4-(乙氧基羰基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3a)和4-(3-氨基-4-(乙氧基羰基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3b)的合成:向5-氨基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯1(10.0g,64.45mmol)在DMF(100mL)的搅拌溶液中加入4-甲基磺酰氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯2(25.21g,90.23mmol)和碳酸铯(42.00g,128.90mmol),并将反应混合物在80℃下搅拌16小时。TLC显示两个异构体新点的形成和两种原料的消耗。然后将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,并用水洗涤。有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩。然后通过柱色谱法纯化粗品,用二氯甲烷中的10-12%乙酸乙酯洗脱得到呈白色固体状的3a(4.5g,13.30mmol,20.63%产率),并用二氯甲烷中的15-20%乙酸乙酯溶液洗脱得到呈白色固体状的3b(4.8g,14.18mmol,22.01%产率)。

[1200] 步骤2:4-(3-氯-4-(乙氧基羰基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4)的合成:在0℃下向4-(3-氨基-4-乙氧基羰基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.1g,6.21mmol)在乙腈(10.0mL)中的搅拌溶液中加入亚硝酸叔丁酯(tech.90%959.89mg,9.31mmol,1.11mL),然后是CuCl(921.53mg,9.31mmol),并将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应在65℃加热2小时。TLC显示新的非极性斑点并且原料被消耗。然后将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,并用水洗涤。有机层用饱和碳酸氢钠溶液和盐水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,减压浓缩,得到粗产物。然后通过柱色谱法纯化粗品,1-1.5%MeOH-DCM洗脱得到4-(3-氯-4-乙氧基羰基-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯4(1g,2.79mmol,45.03%产率),为粘性绿色液体。

[1201] 步骤3:4-(3-氯-4-(羟甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5)的合成:在0℃下在惰性气氛下向4在THF中的搅拌溶液中滴加DIBAL-H(4当量,25%甲苯溶液)。加入完成后,将混合物在相同温度下搅拌1小时。在TLC显示原料消耗后,用水淬灭混合物并用EtOAc稀释。通过硅藻土垫过滤固体沉淀物,将滤液浓缩至干,得到粗品5。

[1202] 步骤4:4-(3-氯-4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(6)的合成:向5在DCM中的搅拌溶液中加入二氧化锰(10当量),并将反应在室温下搅拌过夜。反应完成后,过滤反应混合物,减压蒸发滤液。然后通过柱色谱法纯化粗物质得到6。

[1203] 步骤5:4-(3-氯-4-(羟基(2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(8)的合成:在-78℃下向6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮7(1当量)

在THF的搅拌溶液中加入丁基锂(2.2当量),加完后升温至-40℃,搅拌30分钟。在-78℃下加入THF中的6(1当量),然后使反应混合物升温至室温并搅拌16小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭并用乙酸乙酯稀释。分层,有机层用水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗化合物,其通过使用0-5%MeOH-DCM的快速色谱法纯化得到所需产物8。

[1204] 步骤6:4-(3-氯-4-((2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(9)的合成:向8在DCE的搅拌溶液中加入三乙基硅烷(2当量)和三氟乙酸(5当量),并将反应在70℃微波辐射下搅拌30分钟。减压蒸发溶剂,得到粗品,用乙醚和戊烷洗涤,得到粗品形式的棕色胶状物9。

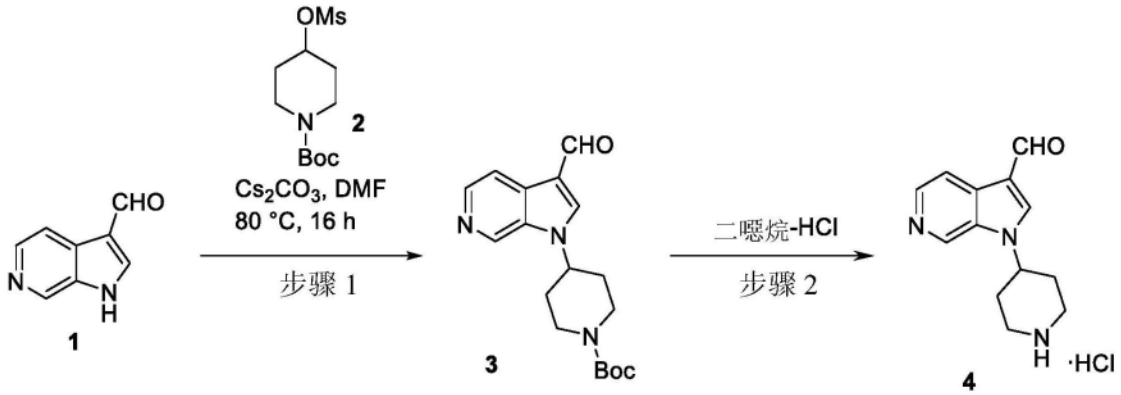
[1205] 步骤7:4-(3-氯-4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基))甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(11)的合成:向化合物9在THF中的搅拌溶液中加入氢化钠(60%矿物油分散体,1当量),并且反应混合物在60℃下回流30分钟。将3-溴哌啶-2,6-二酮10(0.5当量)在THF中的溶液也在60℃下加热。30分钟后,在加热下将第一悬浮液加入到第二溶液中,并继续加热3小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水溶液洗涤。然后将有机部分用无水硫酸钠干燥并减压蒸发以获得粗化合物。然后通过快速色谱法纯化粗化合物以获得11。

[1206] 步骤8:3-(6-((3-氯-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(12)的合成:向11在二噁烷的搅拌溶液中加入盐酸的二噁烷溶液(10当量),反应在室温下搅拌2小时。检查TLC是否完全消耗了原料。减压蒸发反应混合物中的溶剂,粗品用乙醚和戊烷洗涤,得到固体12。

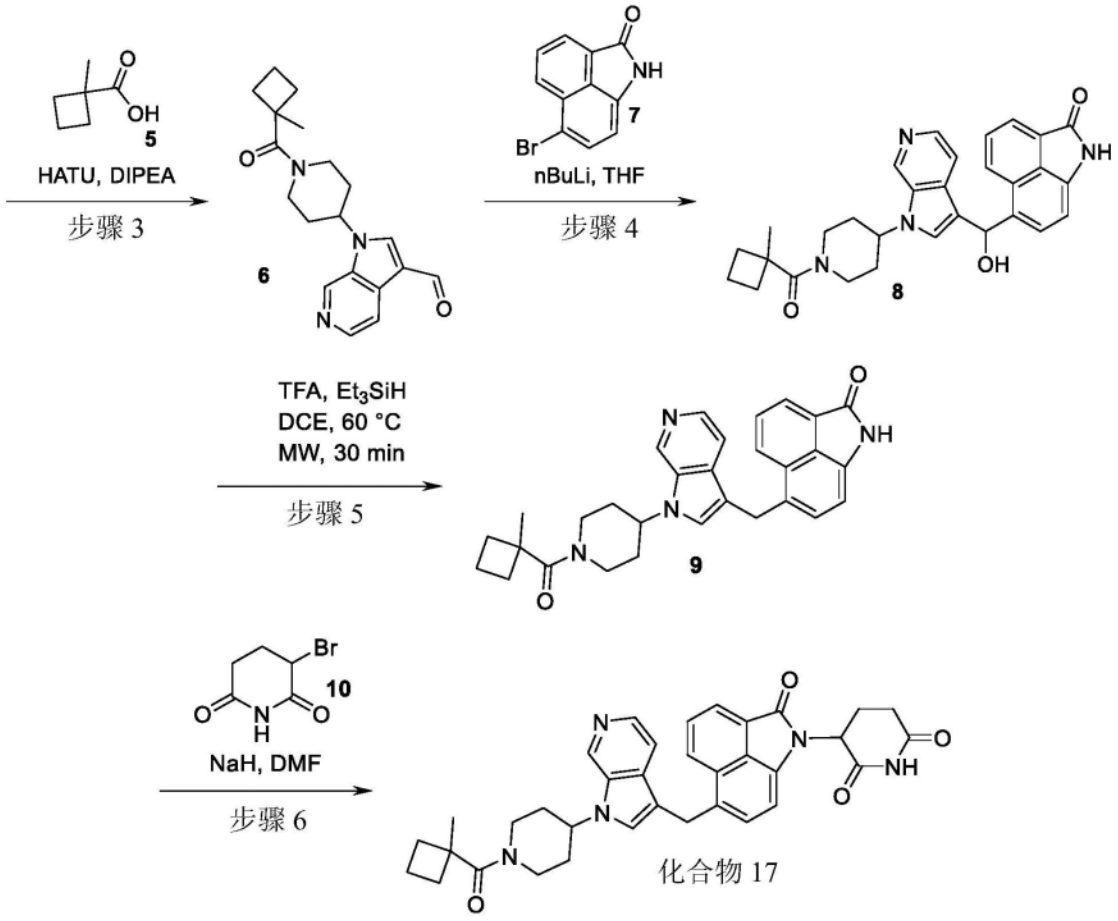
[1207] 步骤9:3-(6-((3-氯-1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物16)的合成:向12和1-甲基环丁烷-1-甲酸13(1当量)在DMF(2mL)中的搅拌溶液中加入HATU(1.5当量)和DIPEA(3当量),并将反应混合物在25℃下搅拌16小时。在通过LC-MS确定反应完成后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。分离有机层,用硫酸钠干燥,减压浓缩,得到粗品。该粗品通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的化合物16。

[1208] 实施例15.3-(6-((1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物17)的合成

[1209]



[1210]



[1211] 步骤1:4-(3-甲酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3)的合成:向1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲醛1(250mg,1.71mmol)和4-甲基磺酰氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯2(1当量)在DMF(5mL)中的溶液中加入碳酸铯(1.11g,3.42mmol)),并将反应加热至80℃保持16小时。LC-MS显示形成具有大部分SM的产物。加入另一当量的4-甲基磺酰氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯,并将反应在90℃下再加热16小时。LC-MS显示形成了大部分产物。将反应冷却至室温,用水稀释并依次用EtOAc萃取。用水和盐水洗涤合并的有机相并用硫酸钠干燥。粗品通过CombiFlash纯化,用100%EtOAc洗脱,得到4-(3-甲酰基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯3(300mg,910.77μmol,53.24%产率),为纯产物。LCMS(ES+)=330.2[M+H]+。

[1212] 步骤2:1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲醛(4)的合成:向4-(3-甲酰基吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯3(200mg,607.18μmol)在二噁烷(15mL)中的溶液中加入二噁烷-HCl(4M,455.38μL),并将反应在25°下搅拌16小时。LC-MS显示产物的形成。将反应蒸发至干得到呈白色固体的1-(4-哌啶基)吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲醛盐酸盐4(155mg,583.28μmol,96.06%产率)。

[1213] 步骤3:1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲醛(6)的合成:向1-(4-哌啶基)吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲醛盐酸盐4(780mg,2.94mmol)和1-甲基环丁烷甲酸5(335.03mg,2.94mmol)的DMF(50mL)溶液中加入DIPEA(1.14g,8.81mmol,1.53mL),并将反应在25℃下搅拌几分钟。向反应混合物中加入HATU(1.34g,3.52mmol),并继续搅拌16小时。LC-MS显示产物的形成。加入水,反应混合物用EtOAc萃取。有机相用水、盐

水洗涤并用Na_2SO_4干燥。将粗品蒸发至干并通过制备TLC纯化,用DCM中的3%MeOH洗脱,得到1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲醛6(820mg,2.52mmol,85.85%产率),为黄色固体。LCMS(ES+)=326.2[M+H]+。

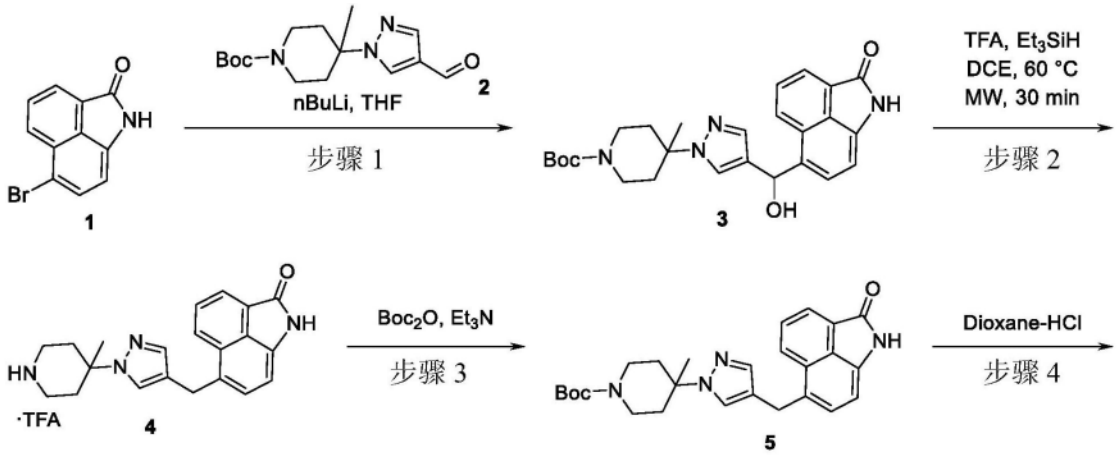
[1214] 步骤4:6-(羟基(1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)甲基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮(8)的合成:在-78℃向6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮7(1当量)在THF中的搅拌溶液中加入丁基锂(2.2当量)。加入后,使温度升高至-40℃,并将反应混合物在相同温度下搅拌30分钟。在-78℃下加入6(1当量)的THF溶液,使反应混合物升温至室温并搅拌16小时。反应混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭并用乙酸乙酯稀释。分层,有机相用水洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗化合物,将其通过使用0-5%MeOH-DCM的快速色谱法纯化得到所需产物8。

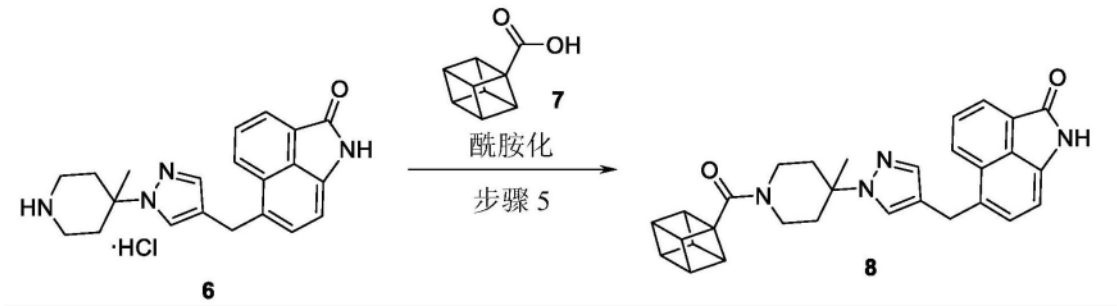
[1215] 步骤5:6-((1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)甲基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮(9)的合成:向8的DCE搅拌溶液中加入三乙基硅烷(2当量)和三氟乙酸(5当量),在70℃微波照射下搅拌反应30分钟。减压蒸发溶剂,得到粗品,用乙醚和戊烷洗涤,得到粗品形式的棕色胶状物9。

[1216] 步骤6:3-(6-((1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物17)的合成:向化合物9在THF中的搅拌溶液中加入氢化钠(60%矿物油分散体,1当量),反应混合物在60℃下回流30分钟。将3-溴哌啶-2,6-二酮10(0.5当量)在THF中的溶液也在60℃下加热。30分钟后,在加热下将第一悬浮液加入到第二溶液中,并继续加热3小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水溶液洗涤。然后将有机部分用无水硫酸钠干燥并减压蒸发以获得粗化合物。然后通过快速色谱法纯化粗化合物以获得化合物17。

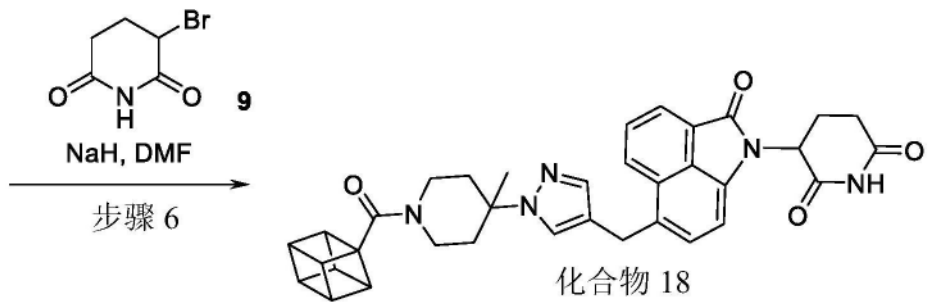
[1217] 实施例16.3-(6-((1-(1-(立方烷-1-羰基)-4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物18)的合成

[1218]





[1219]



[1220] 步骤1:4-(4-(羟基(2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(3)的制备:在-78℃向6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮1(430.0mg,1.73mmol)在THF(5mL)中的搅拌溶液中加入正丁基锂(2.36M,2.35mL),并且在加入时将温度升高至-40℃并且将反应混合物搅拌30分钟。在-78℃下加入THF(5mL)中的4-(4-甲酰基吡唑-1-基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯2(508.50mg,1.73mmol),然后将反应混合物升温至室温并搅拌16小时。反应混合物用氯化铵溶液淬灭,用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,分离有机层。有机相用无水硫酸钠干燥并减压蒸发得到粗化合物,将其通过快速色谱法(使用0%-5%MeOH-DCM)纯化得到4-[4-[羟基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯3(75mg,162.15μmol,9.35%产率),为棕色固体。LCMS:ES+445.5(-18由于脱氧片段)。

[1221] 步骤2:6-((1-(4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮的三氟乙酸盐(4)的制备:向6-[[1-(4-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮3(75.0mg,162.15μmol)在DCE的搅拌溶液(1mL)中加入三乙基硅烷(75.42mg,648.59μmol,103.59μL)和三氟乙酸(147.91mg,1.30mmol,99.94μL),并将反应混合物在80℃下搅拌2小时。将反应减压浓缩并用乙醚研磨,得到[4-甲基-4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-1-哌啶基]2,2,2-三氟乙酸盐4(72mg,156.37μmol,产率

96.44%),为棕色胶状固体。LC MS:ES+347.2。

[1222] 步骤3:4-甲基-4-(4-((2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5)的制备:冷却下向[4-甲基-4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-1-哌啶基]2,2,2-三氟乙酸盐4(72.0mg,156.37μmol)在DCM(6mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(47.47mg,469.11μmol,65.38μL),然后加入二碳酸二叔丁酯(51.19mg,234.55μmol,53.83μL),反应在室温下搅拌16小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水溶液洗涤,分离有机层。有机相用无水硫酸钠干燥并减压蒸发得到粗品,将其通过快速色谱法(使用0%-5%MeOH-DCM)纯化,得到4-甲基-4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯5(40.0mg,89.58μmol,57.29%产率),为黄色粘性固体。LC MS:ES+447.4。

[1223] 步骤4:6-((1-(4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮盐酸盐(6)的制备:向4-甲基-4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯5(40.0mg,89.58μmol)在1,4-二噁烷(1mL)的搅拌溶液中加入盐酸的二噁烷(89.58μmol,2mL)溶液,并将反应在室温下搅拌2小时。减压下蒸发溶剂,粗品用乙醚和戊烷洗涤,得到6-[[1-(1-氯-4-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮6(34mg,88.80μmol,99.13%产率),为黄色固体。LC MS:ES+347.4。

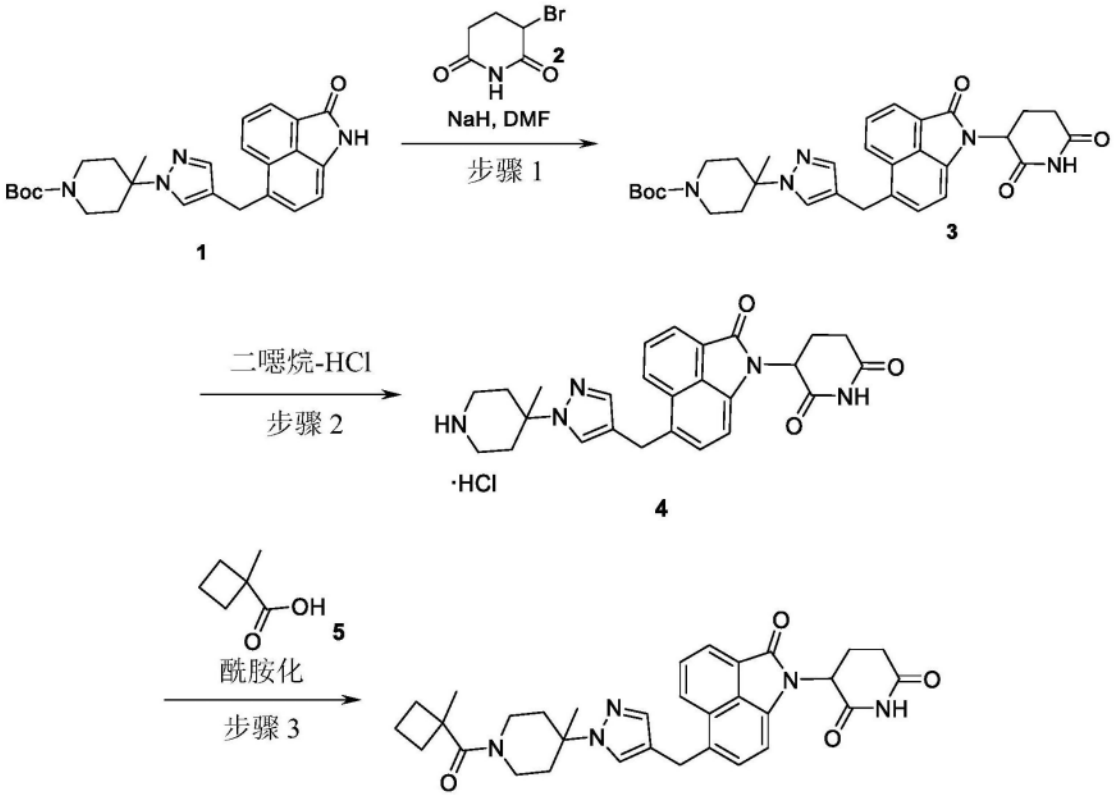
[1224] 步骤5:6-((1-(1-(立方烷-1-羰基)-4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮(8)的制备:冷却下向6-[[[1-(1-氯-4-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮6(34.0mg,88.80μmol)在DMF(1mL)的搅拌溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(34.43mg,266.40μmol,46.40μL),然后加入立方烷-1-甲酸7(13.16mg,88.80μmol)和HATU(50.65mg,133.20μmol),并将反应混合物在室温下搅拌16小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用碳酸氢钠溶液、水和盐水溶液洗涤。分离有机部分,无水硫酸钠干燥,减压蒸发,得到粗品化合物,其通过制备型TLC板纯化(3%MeOH-DCM洗脱),得到6-[[1-[1-(立方烷)-1-羰基)-4-甲基-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮8(20.0mg,41.97μmol,47.26%产率),为黄色固体。LC MS:ES+477.3。

[1225] 步骤6:3-(6-((1-(1-(立方烷-1-羰基)-4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物18)的制备:冷却下向6-[[1-[1-(立方烷-1-羰基)-4-甲基-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮8(20.0mg,41.97μmol)在DMF(1mL)的搅拌溶液中加入氢化钠(60%矿物油分散体,3.22mg,83.93μmol),反应在60℃下加热30分钟。加热下加入3-溴哌啶-2,6-二酮9(8.06mg,41.97μmol),在60℃下继续反应4小时。TLC显示消耗9,因此进一步加入3-溴哌啶-2,6-二酮(8.06mg,41.97μmol),并将反应混合物在60℃加热16小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤并分离有机部分。然后将有机相用无水硫酸钠干燥并减压蒸发得到粗化合物,其通过制备型TLC板纯化(用40%乙酸乙酯-DCM洗脱)得到3-[6-[[1-[1-(立方烷-1-羰基)-4-甲基-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物18)(7mg,11.75μmol,27.99%产率,98.62%纯度),为黄色固体。^{1}H NMR(d6-DMSO,400MHZ)δ 11.10(s,1H),8.39(d,J=8.28Hz,1H),8.08(d,J=6.96Hz,1H),7.84(d,J=7.52Hz,1H),7.81(s,1H),7.36-7.33(m,2H),7.07(d,J=7.32Hz,1H),5.43(dd,J=12.68,5.16Hz,1H),4.21(s,2H),4.15(br s,3H),3.96(br s,4H),3.74-3.70(m,1H),3.23-3.18(m,1H),3.05-

2.88(m,3H),2.80-2.72(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.40-2.27(m,2H),2.10-2.07(m,1H),1.86-1.71(m,2H),1.34(s,3H);LC MS:ES+588.5.

[1226] 实施例17.3-(6-((1-(4-甲基-1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物19)的合成

[1227]



化合物 19

[1228] 步骤1:4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(3)的合成:在-78℃下向6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮2(1当量)的THF搅拌溶液中加入丁基锂(2.2当量),加入后将温度升至-40℃并搅拌30分钟。在-78℃下加入THF中的1(1当量),使反应混合物升温至室温并搅拌16小时。反应混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭并用乙酸乙酯稀释。分层,有机层用水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗化合物,其通过使用0-5%MeOH-DCM的快速色谱法纯化得到所需产物3。

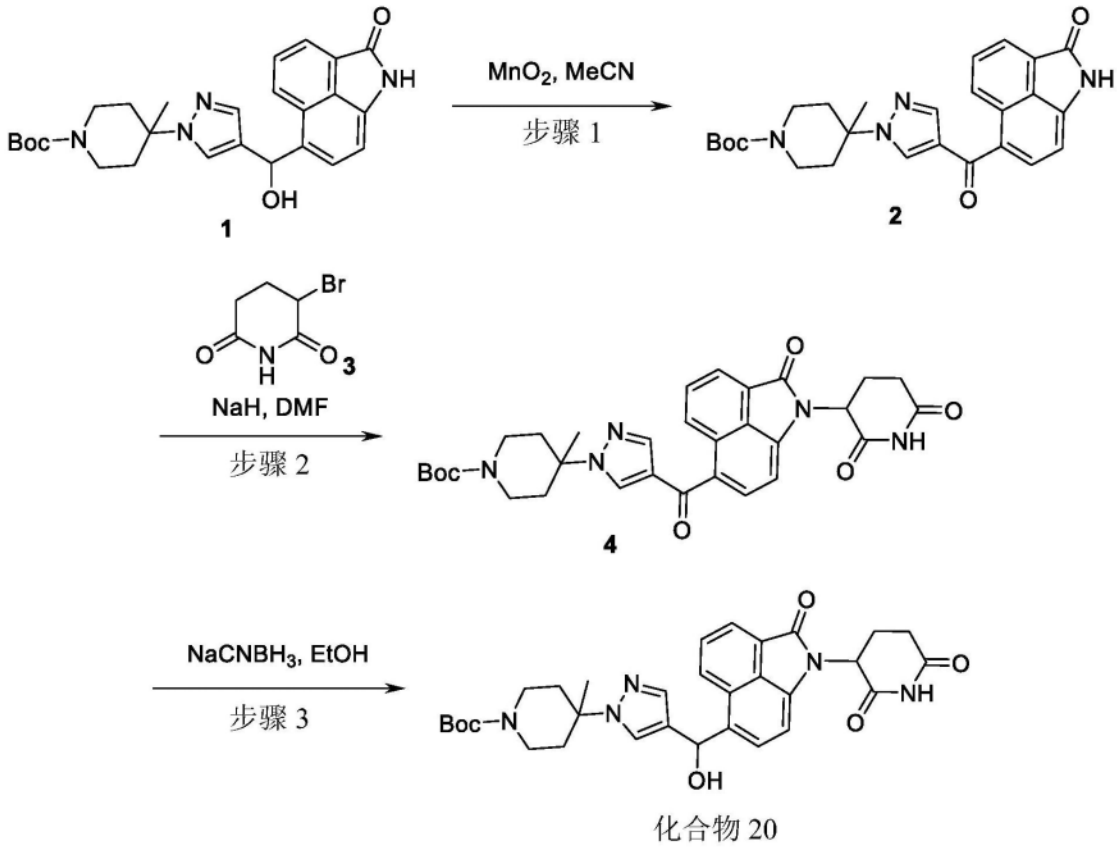
[1229] 步骤2:3-(6-((1-(4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(4)的合成:向3在二噁烷的搅拌溶液中加入盐酸的二噁烷溶液(10当量),反应在室温下搅拌2小时。检查TLC是否完全消耗了原料。减压蒸发反应混合物中的溶剂,用乙醚和戊烷洗涤,得到固体4。

[1230] 步骤3:3-(6-((1-(4-甲基-1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物19)的合成:向4和1-甲基环丁烷-1-甲酸5(1当量)在DMF(2mL)的搅拌溶液中加入HATU(1.5当量)和DIPEA(3当量),并将反应混合物在25℃搅拌16小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。分离有机层,用硫酸钠干燥,减压浓缩,得到粗品。该粗品通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈固体状的化合

物19。

[1231] 实施例18.4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)(羟基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物20)的合成

[1232]



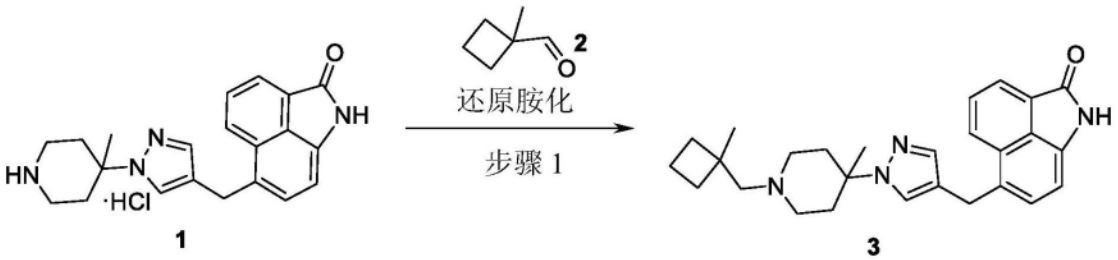
[1233] 步骤1:4-甲基-4-(4-(2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2)的合成:在室温下向1在DCM的搅拌溶液中加入二氧化锰(10当量),并将反应搅拌过夜。完成后,过滤反应混合物,减压蒸发滤液部分。然后通过柱色谱法纯化粗物质得到2。

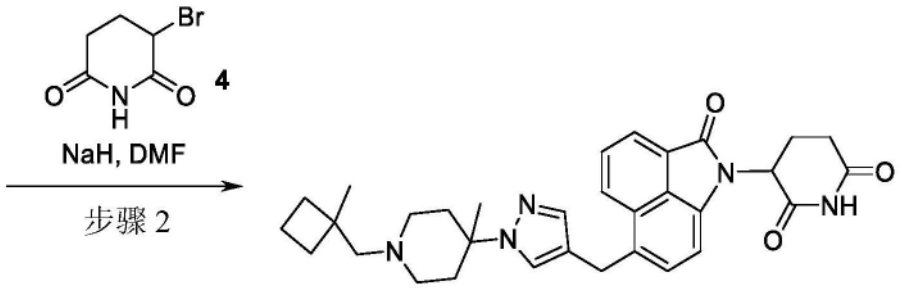
[1234] 步骤2:4-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(4)的合成:向化合物2在THF中的搅拌溶液中加入氢化钠(60%矿物油分散体,1当量),并将反应混合物在60℃回流30分钟。将(3-溴哌啶-2,6-二酮)3(0.5当量)在THF中的溶液也在60℃下加热。30分钟后,在加热下将第一悬浮液加入到第二溶液中,并继续加热3小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水溶液洗涤。然后将有机部分用无水硫酸钠干燥并减压蒸发以获得粗化合物。然后通过快速色谱法纯化粗化合物以获得4。

[1235] 步骤3:4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)(羟基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物20)的合成:在0℃下向4在无水二氯乙烷中的搅拌溶液中加入氰基硼氢化钠(2当量),反应混合物在0℃搅拌2小时。反应在1小时的时间内升温至室温并在室温下搅拌12小时。通过TLC确认反应完成。反应混合物用水(25mL)淬灭并用DCM(2×25mL)萃取。合并的有机层进一步用盐水(1x25mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,浓缩得到粗产物化合物20。

[1236] 实施例19.3-(6-((1-(4-甲基-1-((1-甲基环丁基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-

基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物21)的合成

[1237] 

[1238] 

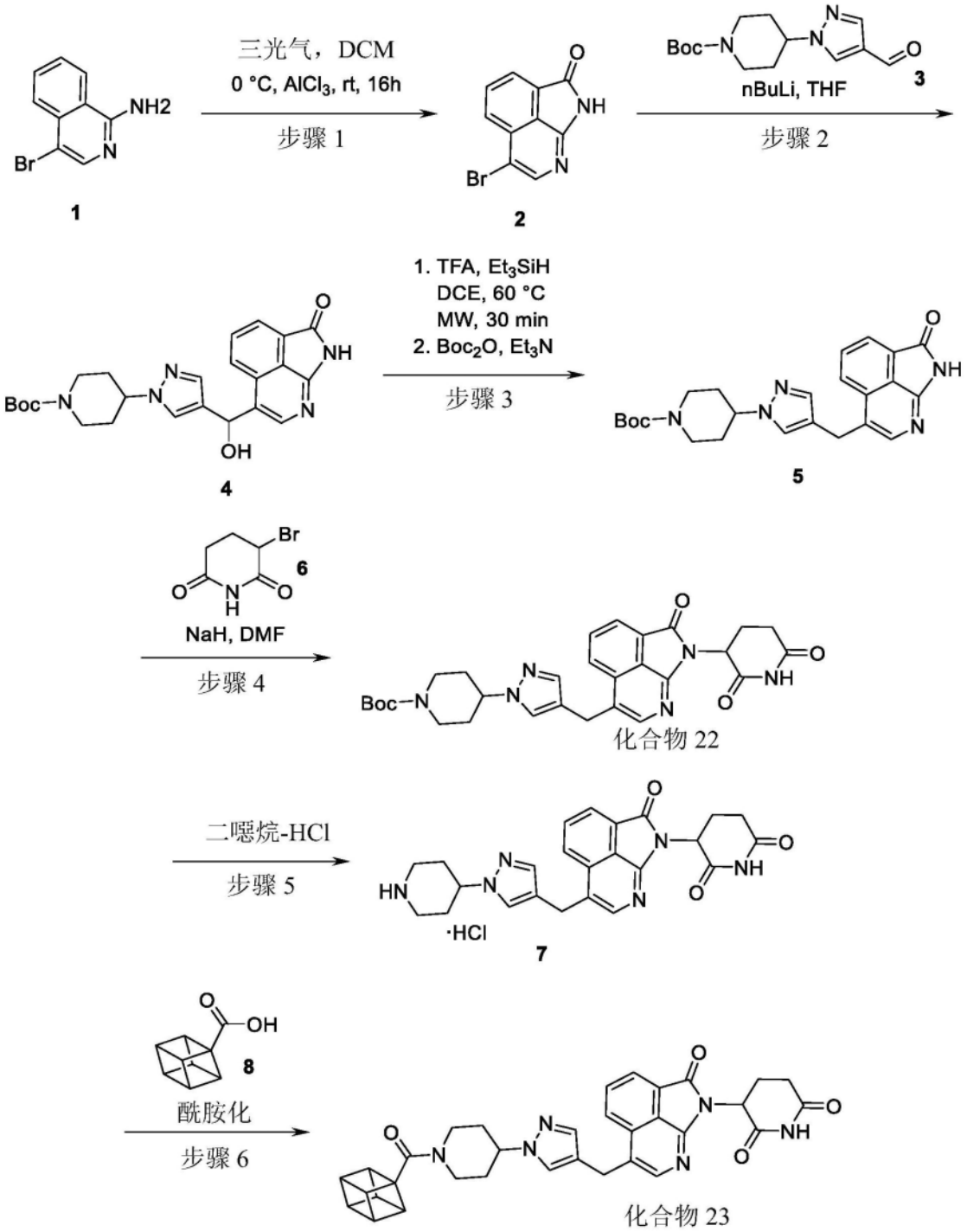
化合物 21

[1239] 步骤1:6-((1-(4-甲基-1-((1-甲基环丁基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮(3)的合成:向微波小瓶中1在THF中的搅拌溶液中加入1-甲基环丁烷-1-甲醛2(1当量),然后加入二氯化二丁基锡(2当量),将反应在室温下搅拌1小时。将苯基硅烷(1当量)加入混合物中,并将反应混合物在微波中照射2小时。通过TLC确认反应完成。反应混合物用水(25mL)淬灭并用DCM(2×25mL)萃取。合并的有机层进一步用盐水(1x25mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并浓缩得到粗产物3。

[1240] 步骤2:3-(6-((1-(4-甲基-1-((1-甲基环丁基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物21)的合成:向3在THF中的搅拌溶液中加入氢化钠(60%矿物油分散体,1当量),反应混合物在60℃下回流30分钟。将(3-溴哌啶-2,6-二酮)(0.5当量)的THF溶液也在60℃下加热。30分钟后,在加热下将第一悬浮液加入到第二溶液中,并继续加热3小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水溶液洗涤。然后将有机部分用无水硫酸钠干燥并减压蒸发以获得粗化合物。然后通过快速色谱法纯化粗化合物以获得化合物21。

[1241] 实施例20:4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-ij]异喹啉-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物22)和3-(6-((1-(1-(立方烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代吡咯并[4,3,2-ij]异喹啉-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物23)的合成

[1242]



[1243] 步骤1:6-溴吡咯并[4,3,2-ij]异喹啉-2(1H)-酮(2)的合成:在-15℃向三光气(332.58mg,1.12mmol)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中加入吡啶(620.55mg,7.85mmol,634.51μL),并将反应搅拌10分钟。在-15℃下加入4-溴异喹啉-1-胺1(500mg,2.24mmol),并将反应逐渐升温至室温并搅拌6小时。将氯化铝(298.88mg,2.24mmol,122.49μL)加入到反应混合物中,并在室温下搅拌16小时。用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用水和盐水洗涤。有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩。粗品通过CombiFlash纯化,用25%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到155mg 2。

[1244] 步骤2:4-(4-(羟基(2-氧代-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-ij]异喹啉-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4)的合成:在-78℃向6-溴吡咯并[4,3,2-ij]异喹啉-2

(1H)-酮2(1当量)在THF中的搅拌溶液中加入丁基锂(2.2当量)。加入完成后,使温度升高至-40℃,并将反应混合物在相同温度下搅拌30分钟。在-78℃下加入THF中的3(1当量),然后使反应混合物升温至室温并搅拌16小时。反应混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭并用乙酸乙酯稀释。分层,有机相用水洗涤。然后将有机层用无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗化合物,其通过使用0-5%MeOH-DCM的快速色谱法纯化得到所需产物4。

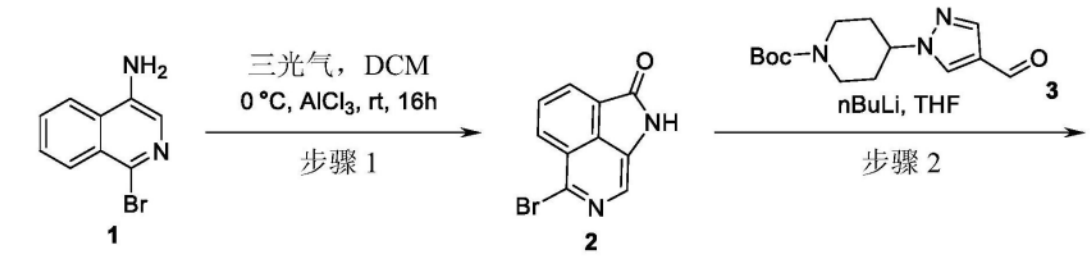
[1245] 步骤3:4-(4-((2-氧代-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-ij]异喹啉-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5)的合成:向4在DCE中的搅拌溶液中加入三乙基硅烷(2当量)和三氟乙酸(5当量),并将反应在70℃微波辐射下搅拌30分钟。减压蒸发反应混合物中的溶剂,得到粗品,用乙醚和戊烷洗涤,得到5。

[1246] 步骤4:4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-ij]异喹啉-6)-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物22)的合成:向化合物5在THF中的搅拌溶液中加入氢化钠(60%矿物油分散体,1当量),反应混合物在60℃下回流30分钟。将(3-溴哌啶-2,6-二酮)6(0.5当量)在THF中的溶液也在60℃下加热。30分钟后,在加热下将第一悬浮液加入到第二溶液中,并继续加热3小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水溶液洗涤。然后将有机部分用无水硫酸钠干燥并减压蒸发以获得粗化合物。然后通过快速色谱法纯化粗化合物以获得化合物22。

[1247] 步骤5:3-(2-氧代-6-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)吡咯并[4,3,2-ij]异喹啉-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(7)的合成:向化合物22在二噁烷的搅拌溶液中加入盐酸的二噁烷溶液(10当量),并将反应在室温下搅拌2小时。通过TLC确定反应完成后,减压蒸发反应混合物中的溶剂并用乙醚和戊烷洗涤,得到7。

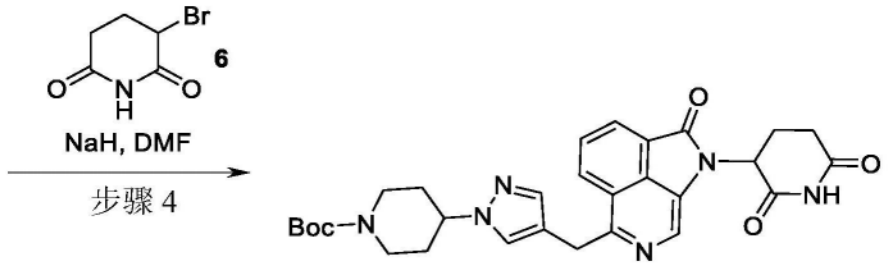
[1248] 步骤6:3-(6-((1-(1-(立方烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代吡咯并[4,3,2-ij]异喹啉-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物23)的合成:向7和立方烷-1-甲酸8(1当量)在DMF(2mL)的搅拌溶液中加入HATU(1.5当量)和DIPEA(3当量),并将反应混合物在25℃搅拌16小时。当LCMS显示所需质量时,将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。分离有机层,用硫酸钠干燥并减压浓缩,得到粗品化合物23。该粗品通过制备型TLC(使用100%乙酸乙酯)纯化,得到固体形式的化合物23。

[1249] 实施例21.4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢吡咯并[2,3,4-de]异喹啉-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物24)和3-(6-((1-(1-(立方烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑)-4-基)甲基)-2-氧代吡咯并[2,3,4-de]异喹啉-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物25)的合成



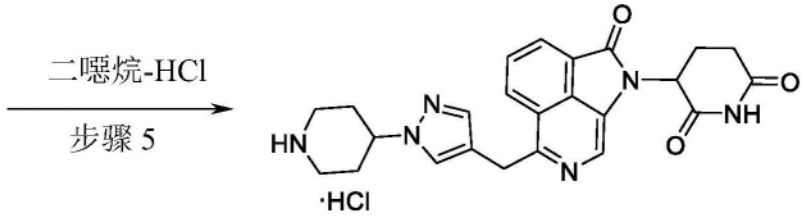
[1250]

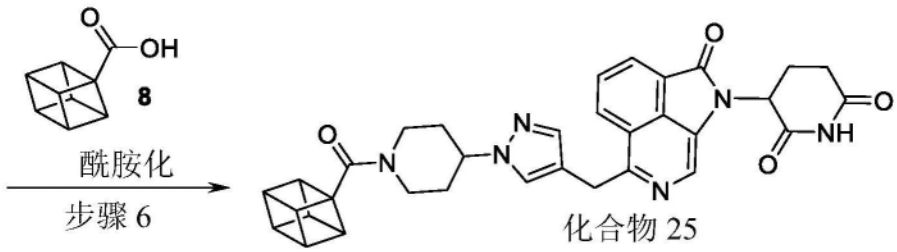




化合物 24

[1251]





化合物 25

[1252] 步骤1:6-溴吡咯并[2,3,4-de]异喹啉-2(1H)-酮(2)的合成:在-15℃向三光气(0.5当量)在DCM中的搅拌溶液中加入吡啶(3当量),将反应搅拌10分钟。在-15℃下加入1-溴异喹啉-4-胺1(1当量),将反应逐渐升温至室温并搅拌6小时。将氯化铝(1当量)加入到反应混合物中并将反应在室温下搅拌16小时。反应用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用水和盐水洗涤。然后将反应物用硫酸钠干燥并减压浓缩。粗品通过CombiFlash纯化,用25%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到2。

[1253] 步骤2:4-(4-(羟基(2-氧代-1,2-二氢吡咯并[2,3,4-de]异喹啉-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4)的合成:在-78℃向6-溴吡咯并[2,3,4-de]异喹啉-2

(1H)-酮2(1当量)在THF中的搅拌溶液中加入丁基锂(2.2当量)。加入后,使温度升高至-40℃,并将反应混合物在相同温度下搅拌30分钟。在-78℃下加入THF中的3(1当量),然后使反应混合物升温至室温并搅拌16小时。反应混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭并用乙酸乙酯稀释。分层,有机层用水洗涤。然后将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗化合物,其通过使用0-5%MeOH-DCM的快速色谱法纯化得到所需产物4。

[1254] 步骤3:4-(4-((2-氧代-1,2-二氢吡咯并[2,3,4-de]异喹啉-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5)的合成:向4在DCE的搅拌溶液中加入三乙基硅烷(2当量)和三氟乙酸(5当量),并将反应在70℃的微波辐射下搅拌30分钟。减压蒸发反应混合物中的溶剂,得到粗品,用乙醚和戊烷洗涤,得到5。

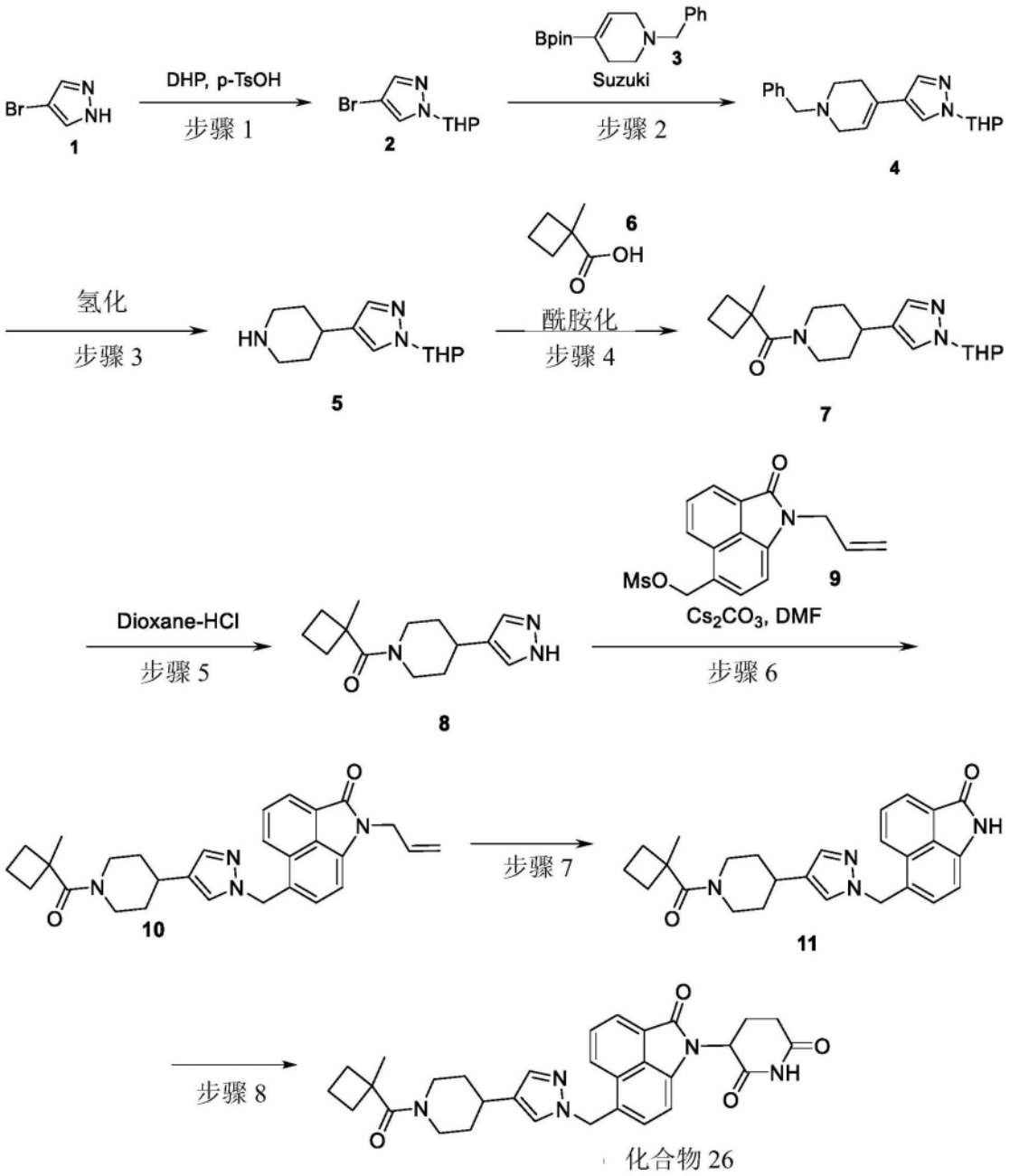
[1255] 步骤4:4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢吡咯并[2,3,4-de]异喹啉-6)-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物24)的合成:向化合物5在DMF中的搅拌溶液中加入氢化钠(60%矿物油分散体,1当量),并将反应混合物在60℃下回流30分钟。将3-溴哌啶-2,6-二酮6(0.5当量)在DMF中的溶液也在60℃下加热。30分钟后,在加热下将第一悬浮液加入到第二溶液中,并继续加热3小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水溶液洗涤。然后将有机部分用无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发得到粗化合物。然后通过快速色谱法纯化粗化合物得到化合物24。

[1256] 步骤5:3-(2-氧代-6-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)吡咯并[2,3,4-de]异喹啉-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(7)的合成:向化合物24在二噁烷中的搅拌溶液中加入盐酸的二噁烷溶液(10当量),并将反应在室温下搅拌2小时。根据TLC测定的SM消耗后,减压蒸发反应混合物中的溶剂并用乙醚和戊烷洗涤,得到固体7。

[1257] 步骤6:3-(6-((1-(1-(立方烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代吡咯并[2,3,4-de]异喹啉-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物25)的合成:向7和立方烷-1-甲酸8(1当量)在DMF(2mL)中的搅拌溶液中加入HATU(1.5当量)和DIPEA(3当量),并将反应混合物在25℃搅拌16小时。当LCMS显示所需质量时,将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。分离有机层,用硫酸钠干燥并减压浓缩,得到粗品。该粗品通过制备型TLC(使用100%乙酸乙酯)纯化,得到呈固体状的化合物25。

[1258] 实施例22.3-(6-((4-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物26)的合成

[1259]



[1260] 步骤1:4-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(2)的合成:在0℃向4-溴-1H-吡唑1(3.0g,20.41mmol)在3,4-二氢-2H-吡喃(2.58g,30.62mmol,2.78mL)的搅拌溶液中滴加三氟乙酸(116.37mg,1.02mmol,78.63μL),并将反应在80℃下搅拌过夜。在通过TLC确定原料消耗后,将反应混合物用DCM稀释并用1M NaOH溶液洗涤。反应混合物用Na_2SO_4干燥,过滤并真空蒸发。粗品通过CombiFlash纯化,得到纯化合物4-溴-1-四氢吡喃-2-基-吡唑2(3.44g,14.89mmol,产率72.93%)。

[1261] 步骤2:1-苄基-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,6-四氢吡啶(4)的合成:向4-溴-1-四氢吡喃-2-基-吡唑2(700mg,3.03mmol)在水(4.0mL)和DMF(16.0mL)中的搅拌溶液中加入碳酸钠(642.11mg,6.06mmol,253.80μL)和1-苄基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶3(1.09g,3.63mmol),反应混合物用氩气脱气10分钟。然后加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(II)二氯甲烷

(247.37mg,302.91μmol),并将反应混合物在密封管中在100℃下搅拌过夜。在通过TLC确定SM完全消耗后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水溶液洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥并过滤。真空蒸发反应混合物,粗品经CombiFlash纯化得到纯化合物1-苄基-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶4(230mg,711.13μmol,产率23.48%)。

[1262] 步骤3:4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)哌啶(5)的合成:将4在乙醇中的搅拌溶液用氩气脱气10分钟。将10%Pd/C(30重量%)加入到反应混合物中,并在氢气球下氢化16小时。通过硅藻土过滤反应混合物并在减压下浓缩以获得作为所需产物的5。

[1263] 步骤4:(1-甲基环丁基)(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)甲酮(7)的合成:向1-甲基环丁烷甲酸6(194.26mg,1.70mmol)在DMF(2.0mL)的搅拌溶液中加入N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺5(439.91mg,3.40mmol,592.87μL),然后将反应混合物在室温下搅拌5分钟。加入HATU(647.12mg,1.70mmol),并将反应混合物再搅拌5分钟。然后将在DMF(2.0mL)中的4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)哌啶5(267mg,1.13mmol)滴加到反应混合物中,将反应混合物在室温下搅拌过夜。根据TLC测定的SM消耗后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用冷的$NaHCO_3$溶液洗涤。将反应混合物用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩得到粗产物,其通过柱色谱法纯化得到7。

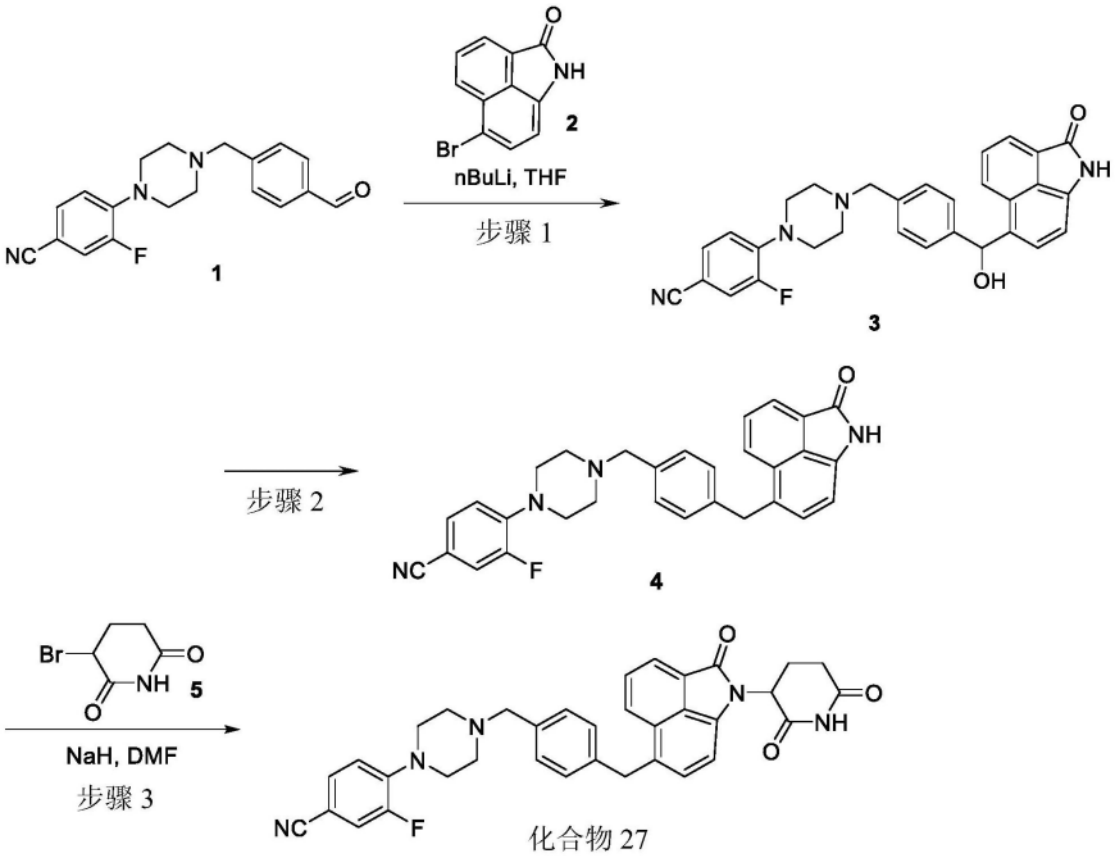
[1264] 步骤5:(4-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)(1-甲基环丁基)甲酮(8)的合成:向(1-甲基环丁基)(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)甲酮7在二噁烷中的搅拌溶液中加入4M HCl的二噁烷溶液(2当量),然后在室温下搅拌反应1小时。将溶液在减压下浓缩,得到固体状的(4-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)(1-甲基环丁基)甲酮8。

[1265] 步骤6:1-烯丙基-6-((4-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮(10):8(1.2当量)和9(1当量)在DMF中的磁力搅拌溶液用Cs_2CO_3(2.5当量)处理并在室温下搅拌4小时。通过TLC和LC-MS监测反应24小时(温度25-50℃)。SM消耗完后,反应混合物用水洗涤。分离各相,水层进一步用EtOAc萃取。合并有机层,用硫酸镁干燥,过滤。在减压下除去溶剂以得到残余物,其通过柱色谱法纯化(用80%EA/Hex洗脱)得到产物10,为白色固体。

[1266] 步骤7:6-((4-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮(11)的合成:在氩气下,将10(1当量)的无水DCM溶液加入$Pd(PPh_3)_4$(10%)和1,3二甲基巴比妥酸(3当量)的混合物中。将反应混合物在35℃搅拌5小时,用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭,并用CH_2Cl_2萃取。合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。粗产物通过柱色谱法在100-200二氧化硅的3-4%MeOH/DCM中纯化,得到所需的固体化合物11。

[1267] 步骤8:3-(6-((4-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物26)的合成:向化合物11在DMF的搅拌溶液中加入氢化钠(60%矿物油分散体,1当量),反应混合物在60℃下回流30分钟。将3-溴哌啶-2,6-二酮(0.5当量)的DMF溶液也在60℃下加热。30分钟后,在加热下将第一悬浮液加入到第二溶液中,并继续加热3小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水溶液洗涤。然后将有机部分用无水硫酸钠干燥并减压蒸发以获得粗化合物。然后通过快速色谱法纯化粗化合物以获得化合物26。

[1268] 实施例23.4-(4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈(化合物27)的合成



[1269]

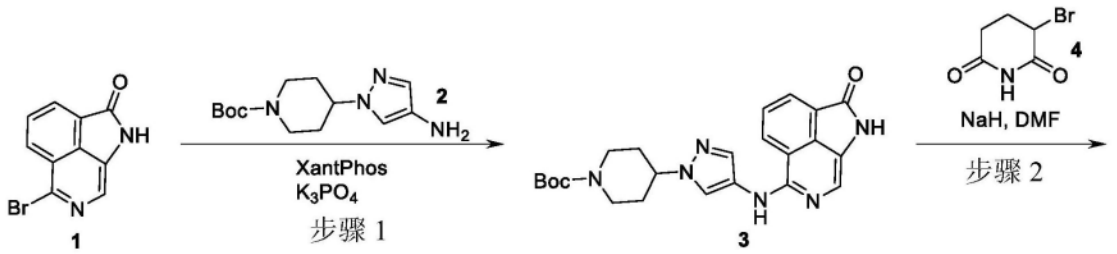
[1270] 步骤1:3-氟-4-(4-(4-(羟基(2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)苄腈(3)的合成:在-78℃下向6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮2(1当量)在THF的搅拌溶液中加入丁基锂(2.2当量)。加入后,使温度升至-40℃,并将反应混合物在相同温度下搅拌30分钟。在-78℃加入THF中的3-氟-4-(4-(4-甲酰基苄基)哌嗪-1-基)苄腈1(1当量),然后使反应混合物升温至室温并搅拌16小时。反应混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭并用乙酸乙酯稀释。分层,有机层用水洗涤。然后将有机物用无水硫酸钠干燥,并在减压下蒸发获得粗化合物,其通过使用0-5%MeOH-DCM的快速色谱法纯化得到所需产物3。

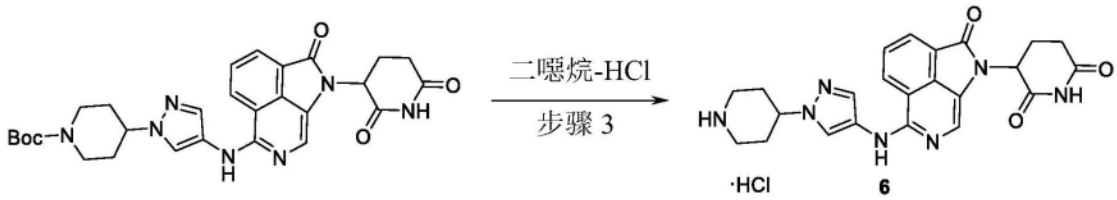
[1271] 步骤2:3-氟-4-(4-(4-((2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)苄腈(4)的合成:向3在DCE中的搅拌溶液中加入三乙基硅烷(3当量)和三氟乙酸(10当量),并将反应在70℃的微波辐射下搅拌30分钟。减压蒸发反应混合物中的溶剂,得到粗品,用乙醚和戊烷洗涤,得到粗品形式的棕色胶状物4。

[1272] 步骤3:4-(4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈(化合物27)的合成:向化合物4在THF中的搅拌溶液中加入氢化钠(60%矿物油分散体,1当量),并将反应混合物在60℃回流30分钟。将(3-溴哌啶-2,6-二酮)5(0.5当量)在THF中的溶液也在60℃下加热。30分钟后,在加热下将第一悬浮液加入到第二溶液中,并继续加热3小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水溶液洗涤。然后将有机部分用无水硫酸钠干燥并减压蒸发以获得粗化合物。然后通过快速色谱法纯化粗化合物以获得化合物27。

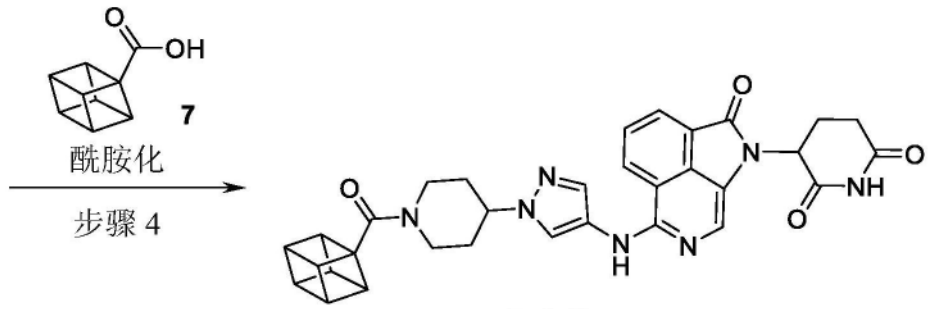
[1273] 实施例24.3-(6-((1-(1-(立方烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-2-氧代吡咯并[2,3,4-de]异喹啉-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物28)的合成

[1274]





[1275]



化合物 28

[1276] 步骤1:4-(4-((2-氧代-1,2-二氢吡咯并[2,3,4-de]异喹啉-6-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3)的合成:向4-(4-氨基吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯2(1当量)和6-溴吡咯并[2,3,4-de]异喹啉-2(1H)-酮1(1当量)在密封管中的甲苯的搅拌溶液中加入碳酸铯(2.5当量),并将反应混合物在氩气气氛下脱气5分钟。然后加入$pd_2(dba)_3$(10%)和Xantphos(20%),在氩气气氛下再次吹扫溶液2分钟。此后,将反应混合物加热至90℃保持16小时。注意到SM消耗后,将反应混合物通过硅藻土床过滤并真空浓缩。通过CombiFlash柱色谱法(用15%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱)纯化,得到标题化合物3。

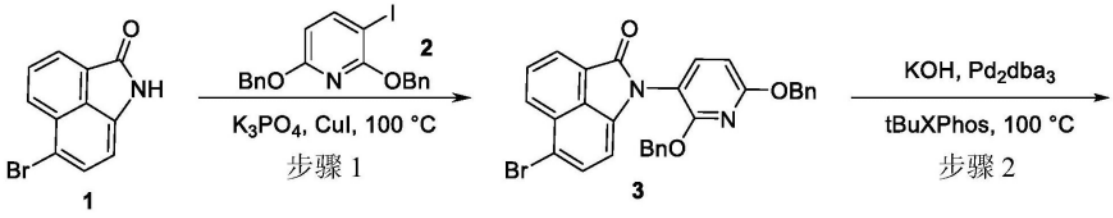
[1277] 步骤2:4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢吡咯并[2,3,4-de]异喹啉-6-基))氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5):向化合物3在DMF中的搅拌溶液中加入氢化钠(60%矿物油分散体,1当量),并且反应混合物在60℃下回流30分钟。将(3-溴哌啶-2,6-二酮)4(0.5当量)在DMF中的溶液也在60℃下加热。30分钟后,在加热下将第一悬浮液加入到第二溶液中,并继续加热3小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水溶液洗涤。然后将有机部分用无水硫酸钠干燥并减压蒸发以获得粗化合物。然后通过快速色谱法纯化粗化合物以获得5。

[1278] 步骤3:3-(2-氧代-6-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡咯并[2,3,4-de]异喹啉-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(6)的合成:向5在二噁烷的搅拌溶液中加入盐酸的二噁烷溶液(10当量),反应在室温下搅拌2小时。检查TLC直到注意到原料完全消耗。此时,反应混合物中的溶剂在减压下蒸发并用乙醚和戊烷洗涤,得到6。

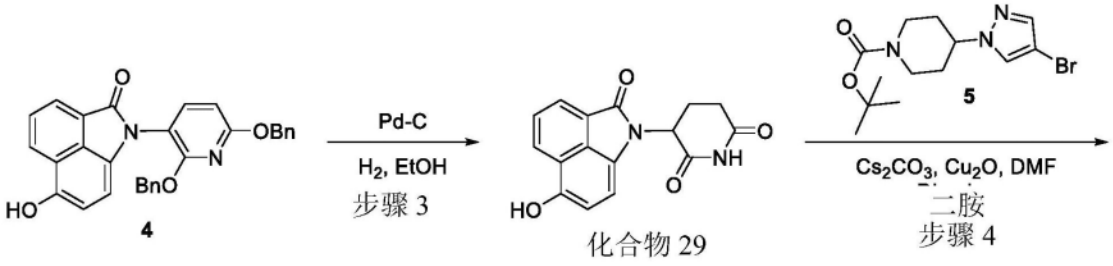
[1279] 步骤4:3-(6-((1-(1-(立方烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-2-氧代吡咯并[2,3,4-de]异喹啉-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物28)的合成:向6和立方烷-1-

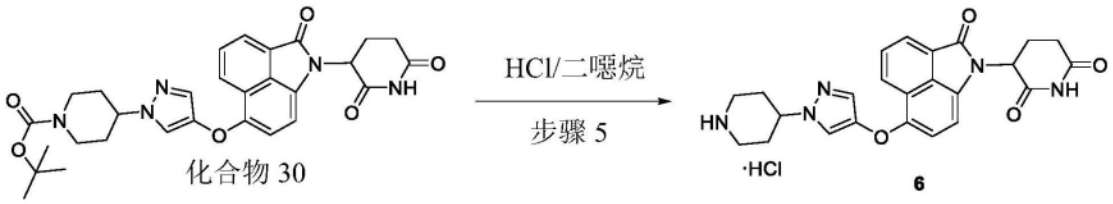
甲酸7(1当量)在DMF(2mL)的搅拌溶液中加入HATU(1.5当量)和DIPEA(3当量),并将反应混合物在25℃搅拌16小时。根据LCMS,当观察到所需质量时,将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。分离有机层,用硫酸钠干燥并减压浓缩,得到粗品。该粗品通过制备型TLC(使用100%乙酸乙酯)纯化,得到呈固体状的化合物28。

[1280] 实施例25.3-(6-羟基-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物29)、4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)氧基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物30)和3-(6-((1-(1-((2r,3r,5r,6r,7r,8r)-立方烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氧基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物31)的合成

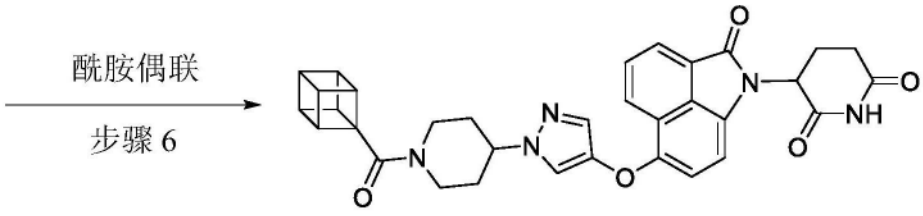


[1281]





[1282]



化合物 31

[1283] 步骤1:1-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮(3)的合成:向2,6-二苄氧基-3-碘-吡啶2(1当量)和6-溴苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮1(1.2当量)在二噁烷的搅拌溶液中加入磷酸三钾(1当量),反应混合物脱气10分钟。随后,加入(1R,2R)-(-)-1,2-二氨基环己烷(0.1当量),接着加入碘化铜(I)(2%)。溶液再次脱气5分钟。然后将反应混合物在100℃搅拌16小时。然后使反应混合物达到室温并用乙酸乙酯萃取。有机相用盐水洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂并通过硅胶柱色谱法(用已烷中的40%乙酸乙酯洗脱)纯化残余物得到所需产物1-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮3,为固体。

[1284] 步骤2:1-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-羟基苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮(4)的合成:向1-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮3在二噁烷(8mL)和水(2mL)中的搅拌溶液中加入氢氧化钾(2当量),所得溶液用N_2脱气15分钟,然后加入(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮、钯(5%)和叔丁基Xphos-2-二叔丁基膦基-2',4',6(15%)。将反应混合物在密封管中在100℃下进一步加热12小时。根据LCMS的证据形成所需的pdt后,将反应混合物通过硅藻土床过滤并用乙酸乙酯洗涤。分离并蒸发合并的有机层。粗残余物通过柱色谱法纯化,得到固体状的1-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-羟基苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮4。

[1285] 步骤3:3-(6-羟基-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物29)的合成:在球囊压力下在室温下使用10%钯碳487型(10%)氢化1-(2,6-双)(苄氧基)吡啶-3-基)-6-羟基苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮4在乙酸乙酯/乙醇(1/1)中的溶液12小时。反应完成后,将反应混合物通过硅藻土床过滤并用乙酸乙酯洗涤数次。收集滤液并减压浓缩,得到粗产物3-(6-羟基-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物29)。

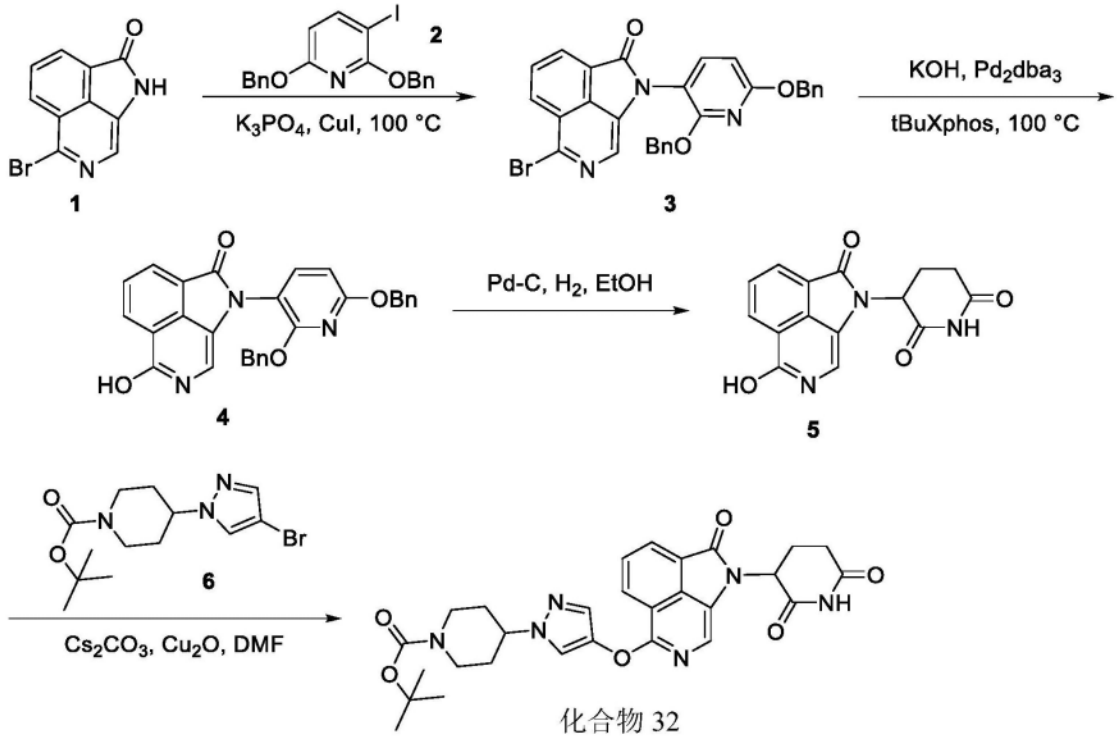
[1286] 步骤4:4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)氧基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物30)的合成:经过标准的抽真空和用干燥纯氮气回填的循环后,在配有磁力搅拌棒的烘箱干燥Schlenk管中装入Cu_2O(0.1mmol)、rel-(1R,2R)-N^1,N^2-双(2-吡啶亚甲基)-1,2-环己二胺(0.4mmol)、Cs_2CO_3(4.0mmol)、活化的粉末状3Å分子筛(600mg)、3-(6-羟基-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮化合物29(2.0mmol)和4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯5(3.0mmol),如果是固体。将管抽真空,用氮气回填并用橡胶隔片盖住。如果是液体,则在室温下通过注射器在氮气流下加入苯酚和芳基卤,然后加入无水和脱气乙腈或DMF(1.2mL)。取出隔片,在氮气正压下将管密封并在油浴(预热至82℃或110℃)中搅拌所需的时间。使反应混合物冷却至室温,用二氯甲烷稀释并通过celite®塞子过滤,滤饼进一步用二氯甲烷(~20mL)洗涤。真空浓缩滤液以产生粗产物,其通过二氧化硅色谱法纯化得到化合物30。

[1287] 步骤5:3-(2-氧代-6-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氧基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(6)的合成:向化合物30在二噁烷的搅拌溶液中加入盐酸的二噁烷溶液(10当量),并将反应在室温下搅拌2小时。检查TLC是否完全消耗了原料。减压蒸发反应混合物中的溶剂,用乙醚和戊烷洗涤,得到固体6。

[1288] 步骤6:3-(6-((1-(1-((2r,3r,5r,6r,7r,8r)-立方烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氧基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物31)的合成:向6和立方烷-1-甲酸(1当量)在DMF(2mL)中的搅拌溶液中加入HATU(1.5当量)和DIPEA(3当量),并将反应混合物在25℃搅拌16小时。根据LCMS,当观察到所需质量时,将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。分离有机层,用硫酸钠干燥并减压浓缩,得到粗品。该粗品通过二氧化硅色谱法纯化,得到呈固体状的化合物31。

[1289] 实施例26.4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢吡咯并[2,3,4-de]异喹啉-6-基)氧基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物32)的合成

[1290]



化合物 32

[1291] 步骤1:1-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴吡咯并[2,3,4-de]异喹啉-2(1H)-酮(3)的合成:向2,6-二苄氧基-3-碘-吡啶2(1当量)和6-溴吡咯并[2,3,4-de]异喹啉-2(1H)-酮1(1.2当量)在二噁烷中的搅拌溶液中加入磷酸三钾(1当量),使溶液脱气10分钟。随后,加入(1R,2R)-(-)-1,2-二氨基环已烷(0.1当量),然后加入碘化铜(I)(2%),溶液再次脱气5分钟。然后将反应混合物在100℃搅拌16小时。然后使反应混合物达到室温并用乙酸乙酯萃取。有机相用盐水洗涤,最后经无水Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂并通过硅胶柱色谱法(用已烷中的40%乙酸乙酯洗脱)纯化残余物得到所需产物1-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴吡咯并[2,3,4-de]异喹啉-2(1H)-酮3,为固体。

[1292] 步骤2:1-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-羟基吡咯并[2,3,4-de]异喹啉-2(1H)-酮(4)的合成:向1-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-溴吡咯并[2,3,4-de]异喹啉-2(1H)-酮3在二噁烷(8mL)和水(2mL)的搅拌溶液中加入氢氧化钾(2当量),所得溶液用N_2脱气15分钟,然后加入(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮、钯(5%)和叔丁基Xphos-2-二叔丁基膦-2',4',6(15%)。将反应混合物在密封管中于100℃加热12小时。根据LCMS的证据形成所需的pdt后,将反应混合物通过硅藻土床过滤并用乙酸乙酯洗涤。分离并蒸发合并的有机层。粗残留物通过柱色谱法纯化,得到1-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-羟基吡咯并[2,3,4-de]异喹啉-2(1H)-酮4,为固体。

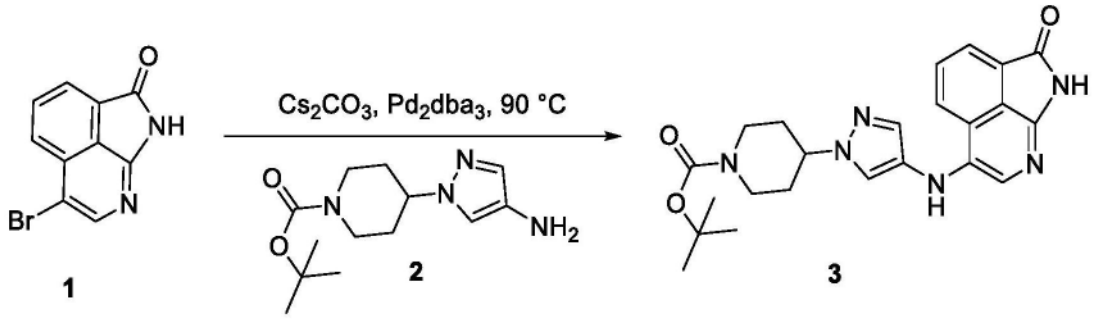
[1293] 步骤3:3-(6-羟基-2-氧代吡咯并[2,3,4-de]异喹啉-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(5)的合成:在气球压力下在室温下使用10%钯碳487型(10%)氢化1-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-6-羟基吡咯并[2,3,4-脱]异喹啉-2(1H)-酮4在乙酸乙酯/乙醇(1/1)中的溶液12小时。反应完成后,将反应混合物通过硅藻土床过滤并用乙酸乙酯洗涤数次。收集滤液并在减压下浓缩得到粗品形式的3-(6-羟基-2-氧代吡咯并[2,3,4-de]异喹啉-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮5。

[1294] 步骤4:4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢吡咯并[2,3,4-de]

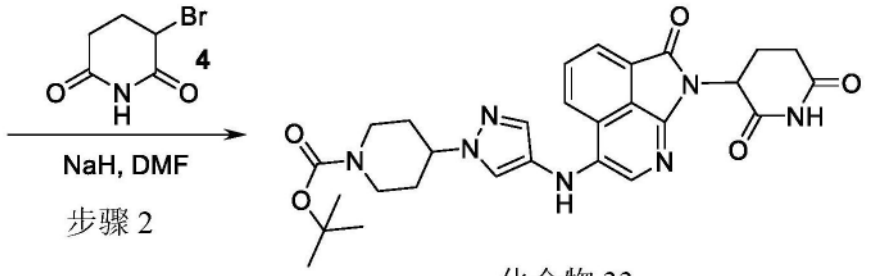
异喹啉-6)-基)氧基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物32)的合成:在标准的抽真空和用干燥纯氮气回填循环后,在配备磁力搅拌器的烘箱干燥Schlenk管中加入Cu_2O(0.1mmol)、rel-(1R,2R)-N^1,N^2-双(2-吡啶亚甲基)-1,2-环己二胺(0.4mmol)、Cs_2CO_3(4.0mmol)、活化并粉末化3Å分子筛(600mg)、3-(6-羟基-2-氧代吡咯并[2,3,4-de]异喹啉-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(2.0mmol)5和4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.0mmol)6,如果是固体。将管抽空,用氮气回填并用橡胶隔片盖住。如果是液体,则在室温下通过注射器在氮气流下加入苯酚和芳基卤,然后加入无水和脱气乙腈或DMF(1.2mL)。取出隔片,在氮气正压下将管密封并在油浴(预热至82℃或110℃)中搅拌所需的时间。使反应混合物冷却至室温,用二氯甲烷稀释并通过celite®塞子过滤,滤饼进一步用二氯甲烷(~20mL)洗涤。真空浓缩滤液得到粗产物,并通过二氧化硅色谱法纯化得到化合物32。

[1295] 实施例27.4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-ij]异喹啉-6-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物33)的合成

[1296]



步骤 1



步骤 2

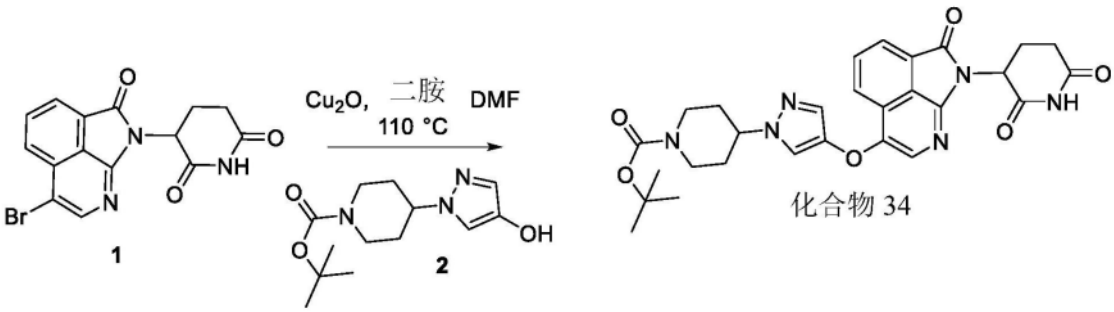
化合物 33

[1297] 步骤1:4-(4-((2-氧代-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-ij]异喹啉-6-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3)的合成:在密封管中向4-(4-氨基吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯2(1当量)和3-(6-溴-2-氧代吡咯并[4,3,2-ij]异喹啉-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮1(1当量)在甲苯中的搅拌溶液中加入碳酸铯(2.5当量),然后反应混合物在氩气气氛下脱气5分钟。向溶液中加入$pd_2(dba)_3$(10%)和Xantphos(20%),在氩气气氛下吹扫溶液2分钟/将反应混合物加热至90℃保持16小时。SM消耗完后,将反应混合物通过硅藻土床过滤并真空浓缩。通过CombiFlash柱色谱法纯化(用15%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱),提供标题化合物3。

[1298] 步骤2:4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-ij]异喹啉-6)-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物33)的合成:向化合物3在DMF中的搅拌溶液中加入氢化钠(60%矿物油分散体,1当量),反应混合物在60℃下回流30分钟。将(3-溴哌啶-2,6-二酮)4(0.5当量)在DMF中的溶液也在60℃下加热。30分钟后,在加

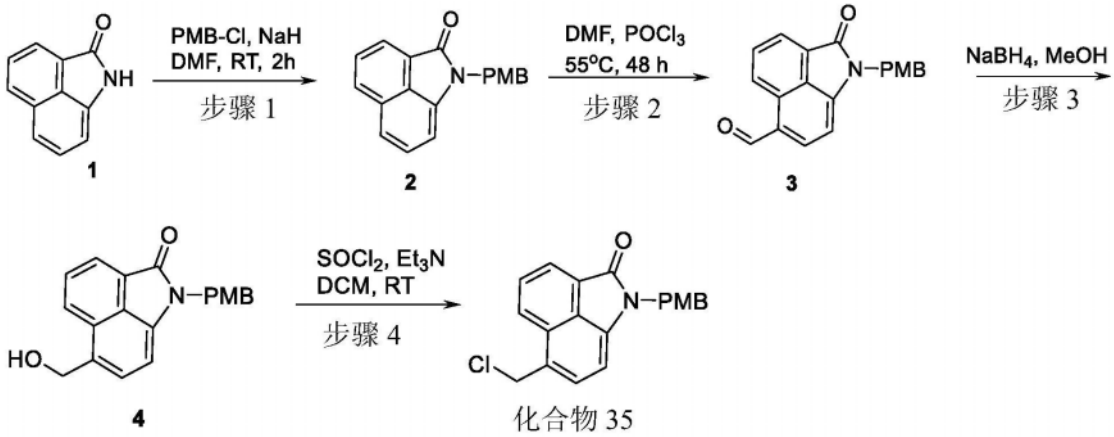
热下将第一悬浮液加入到第二溶液中,并继续加热3小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水溶液洗涤。然后将有机部分用无水硫酸钠干燥并减压蒸发以获得粗化合物。然后通过快速色谱法纯化粗化合物以获得化合物33。

[1299] 实施例28:4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-ij]异喹啉-6)-基)氧基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物34)的合成

[1300] 

[1301] 在装有磁力搅拌棒的Schlenk管中装入Cu_2O(0.1mmol)、rel-(1R,2R)-N^1,N^2-双(2-吡啶亚甲基)-1,2-环己二胺(0.4mmol)、Cs_2CO_3(4.0mmol)、活化和粉末化的3Å分子筛(600mg)、4-(4-羟基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯2(2.0mmol)和3-(6-溴-2-氧代吡咯并[4,3,2-ij]异喹啉-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮1(3.0mmol),如果是固体。将管抽真空,用氮气回填并用橡胶隔片盖住。如果是液体,则在室温下通过注射器在氮气流下加入苯酚和芳基卤,然后加入无水和脱气乙腈或DMF(1.2mL)。取出隔片,在氮气正压下将管密封并在油浴(预热至110℃)中搅拌所需的时间。使反应混合物冷却至室温,用二氯甲烷稀释并通过celite®塞子过滤,滤饼进一步用二氯甲烷(~20mL)洗涤。真空浓缩滤液,得到粗产物,将其通过二氧化硅色谱法纯化,得到化合物33。

[1302] 实施例29.6-(氯甲基)-1-(4-甲氧基苄基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮(化合物35)的合成

[1303] 

[1304] 步骤1:1-(4-甲氧基苄基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮的合成:在0℃下向1H-苯并[cd]吲哚-2-酮1(25g,147.77mmol)在DMF(500mL)的搅拌溶液中分批加入60%氢化钠(油分散体)矿物油分散体(8.14g,203.43mmol,60%纯度)并在0℃下搅拌1小时。然后缓慢加入对甲氧基苄基溴(44.57g,221.66mmol,31.83mL)并将反应物料在25℃下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程,SM在TLC中被消耗。然后将反应物料在0℃的冰水中淬灭并且通过烧结过滤形成的沉淀物(固体)。然后用水和乙醚洗涤固体并通过旋转蒸发器干燥得到1-[(4-甲氧基

苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮2(40g,121.66mmol,82.33%产率,88%纯度),为淡黄色固体。LC MS:ES+290.4。

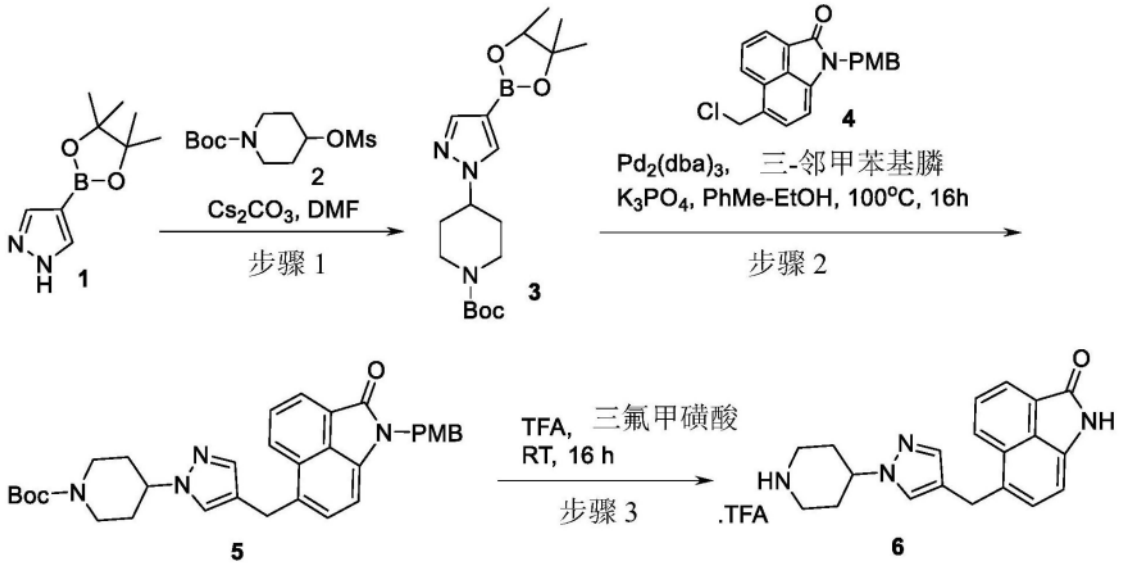
[1305] 步骤2:1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-甲醛的合成:在0℃向DMF(113.68g,1.56mol,120.42mL)的搅拌溶液中加入磷氯氧化物(238.48g,1.56mol,145.42mL)并在室温下搅拌1小时。然后在0℃下加入1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮2(30g,103.69mmol)。然后将反应混合物在室温下再次搅拌1小时。然后将反应物料在90℃加热16小时。TLC配正品,开始被消耗。将反应混合物冷却至25℃并在冰水中淬灭,形成的固体通过烧结过滤并依次用水洗涤。在减压下干燥固体得到粗产物。然后通过用DCM/MeOH洗脱的柱色谱法纯化粗品得到1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-甲醛3(15g,44.90mmol,43.31%产率,95%纯度)。LC MS:ES+318.4.

[1306] 步骤3:6-(羟甲基)-1-(4-甲氧基苄基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮的合成:在0℃下向1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-甲醛3(10.2g,32.14mmol)在甲醇(500mL)的搅拌悬浮液中加入硼氢化钠(6.08g,160.71mmol,5.68mL),并将反应混合物在室温下搅拌3小时。TLC显示SM的消耗和极点的形成。反应混合物用冷水(5mL)淬灭并减压浓缩得到黄色固体残余物,将其用水洗涤、过滤并减压干燥得到6-(羟甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮4(10g,31.31mmol,97.42%产率),为灰黄色固体。LC MS:ES+320.2。

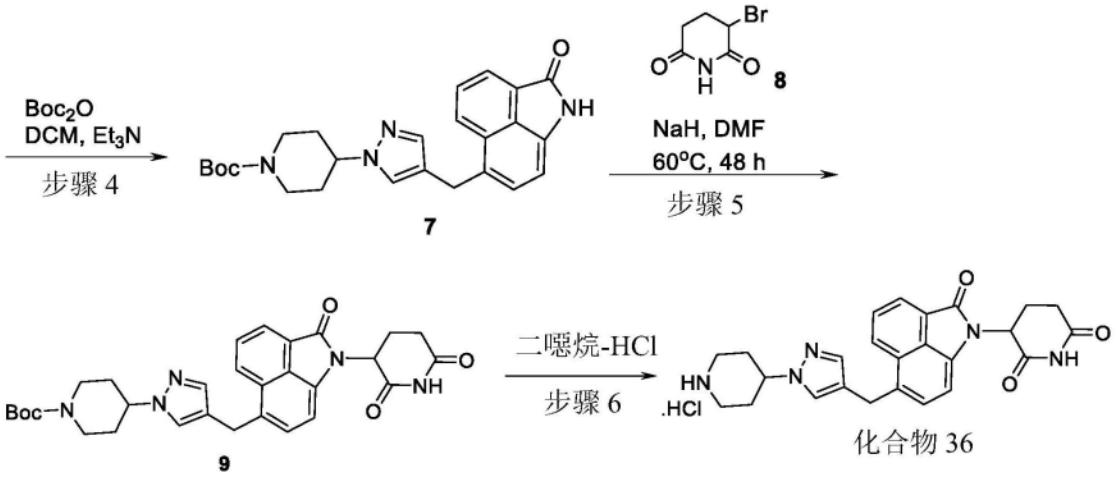
[1307] 步骤4:6-(氯甲基)-1-(4-甲氧基苄基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮的合成:在0℃向6-(羟甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮4(10g,31.31mmol)在DCM(220mL)的搅拌悬浮液中加入TEA(9.51g,93.94mmol,13.09mL),滴加亚硫酰氯(11.18g,93.94mmol,6.86mL)。加入完成后,将反应混合物在室温下搅拌过夜。减压浓缩反应混合物得到残余物,将其用EtOAc稀释并用$NaHCO_3$饱和溶液中和。分离各层,有机层用水、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩至干得到呈棕色固体状的化合物35(8g,23.68mmol,75.63%产率)。LC MS:ES+338.2。

[1308] 实施例30.3-(2-氧代-6-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(化合物36)的合成

[1309]



[1310]



[1311] 步骤1:4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑1(15g,77.30mmol)和4-甲磺酰氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯2(21.60g,77.30mmol)在DMF(130.0mL)的搅拌溶液中加入碳酸铯(50.37g,154.61mmol),然后将反应物料在80℃加热16小时。然后将反应物料冷却至室温,然后将其用乙酸乙酯萃取。然后将有机部分用硫酸钠干燥并在减压下浓缩得到粗物质。然后通过柱色谱法纯化粗品,用1.5-2%甲醇的DCM溶液洗脱,得到4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯3(10.0g,25.18mmol,32.57%产率,95%纯度),为白色固体。LC MS:ES+378.1。

[1312] 步骤2:4-(4-((1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:向6-(氯甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮4(3800mg,11.25mmol)和4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯3(6.37g,16.87mmol)在乙醇(7mL)、甲苯(14mL)和4滴水的搅拌溶液的密封管中加入磷酸三钾(5.97g,28.12mmol)。反应混合物用氩气脱气10分钟。然后将三-邻甲苯基膦(684.78mg,2.25mmol)和(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮、钯(1.03g,1.12mmol)加入到反应混合物中并在90℃下加热16小时。将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,用水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过柱色谱法纯化,用40%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到4-[4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯5(4.6g,7.82mmol,产率69.55%,纯度94%),为黄色固体。LC MS:ES+553.4。

[1313] 步骤3:2,2,2-三氟乙醛化合物与6-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮(1:1)的合成:在0℃下向4-[4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯5(4.5g,8.14mmol)在TFA(10mL)的搅拌溶液中加入三氟甲磺酸(6.11g,40.71mmol,3.57mL),并将反应混合物在室温下16小时。在减压下浓缩反应混合物得到6-[[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮6(3.63g,6.51mmol,79.89%产率,80%纯度),呈棕色胶状。该粗物质无需进一步纯化即用于下一步,LC MS:ES+333.3。

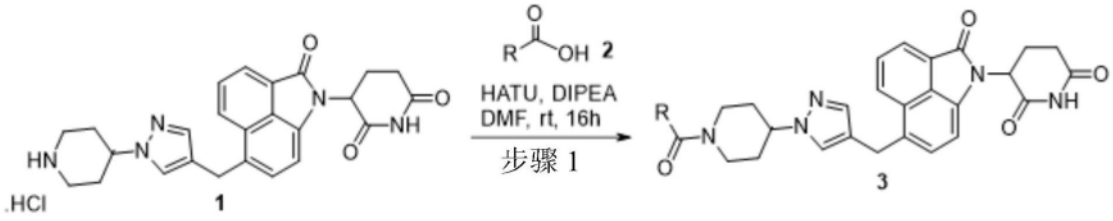
[1314] 步骤4:4-(4-((2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:0℃下向6-[[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮6(3.62g,10.89mmol)在DCM(10mL)的搅拌溶液中加入三乙基胺(3.31g,32.67mmol,

4.55mL),然后加入二碳酸二叔丁酯(3.57g,16.34mmol,3.75mL)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过在已烷中的60%乙酸乙酯下combiflash洗脱来纯化,得到4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯7(3.2g,6.73mmol,产率61.82%,纯度91%),为黄色固体,LCMS:ES+433.4。

[1315] 步骤5:4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:冷条件下向4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯7(1g,2.31mmol)在THF(20mL)的搅拌溶液中加入氢化钠(油分散体,60%矿物油分散体)(924.74mg,23.12mmol,60%纯度),并在室温下搅拌反应混合物10分钟,然后分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮8(2.22g,11.56mmol)。然后在室温下搅拌10分钟并在70℃加热30分钟。检查TLC,显示原料几乎完全消耗并形成所需斑点。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用冷水洗涤并分离有机部分。然后用无水硫酸钠干燥,减压蒸发得到粗品,用乙醚和戊烷洗涤,得到4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯9(1g,1.84mmol,产率79.56%),为黄色固体,LC MS:ES+544.3。

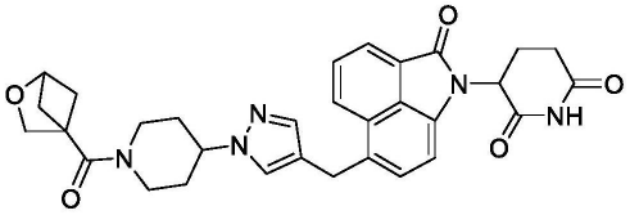
[1316] 步骤6:3-(2-氧代-6-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐的合成:向4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯9(380.0mg,699.03μmol)在二噁烷(5mL)溶液的搅拌溶液中加入盐酸的二噁烷溶液(699.03μmol,15.0mL),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。检查TLC,显示原料完全消耗。减压蒸发反应混合物中的溶剂,得到黄色固体,用乙醚和戊烷洗涤,得到3-[6-[[1-(1-氯-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物36(330.0mg,687.56μmol,产率98.36%),为黄色固体。LC MS:ES+444.4。

[1317] 实施例31.化合物37-化合物54的一般合成

[1318] 

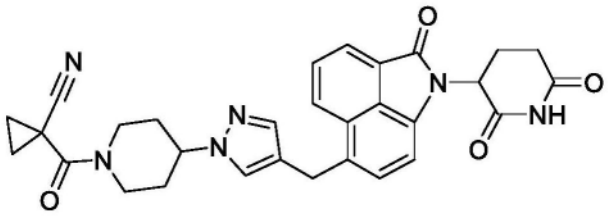
[1319] 在0℃下向胺和酸DMF(6mL/mmol)的等摩尔混合物中加入HATU(1.5当量)和DIPEA(5.0当量)。所得溶液在环境温度下搅拌16小时。然后用乙酸乙酯稀释反应混合物并用$NaHCO_3$水溶液、水(x3)和盐水洗涤。然后用无水Na_2SO_4干燥有机层并减压浓缩。然后通过CombiFlash ISCO柱纯化粗物质,用2%甲醇的DCM溶液洗脱,得到3。

[1320] 化合物37:

[1321] 

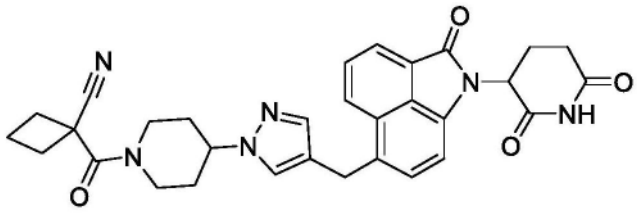
[1322] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.37(d,J＝8.36Hz,1H),8.08(d,J＝6.8Hz,1H),7.85-7.81(m,1H),7.58(s,1H),7.35(d,J＝7.32Hz,1H),7.32(s,1H),7.07(d,J＝7.56Hz,1H),4.40(s,2H),4.31-4.30(m,1H),4.18(s,2H),3.70-3.66(m,3H),3.13-3.12(m,1H),3.00-2.92(m,2H),2.75-2.67(m,2H),2.09-2.07(m,2H),1.97-1.95(m,2H),1.74-1.72(m,3H),1.26-1.24(m,2H);LC MS:ES+554.5.

[1323] 化合物38:

[1324] 

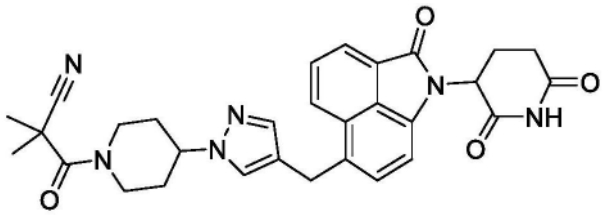
[1325] 黄色固体,105.0mg,45.54%产率,96.98%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.10(s,1H),8.37(d,J＝8.24Hz,1H),8.08(d,J＝6.96Hz,1H),7.83(t,J＝7.6Hz,1H),7.59(s,1H),7.36(d,J＝7.4Hz,1H),7.33(s,1H),7.07(d,J＝7.24Hz,1H),5.43(dd,J＝12.44,4.76Hz,1H),4.39-4.35(m,1H),4.29-4.25(m,2H),4.19(s,2H),2.97-2.90(m,1H),2.79-2.72(m,1H),2.67-2.62(m,1H),2.10-2.00(m,5H),1.82-1.80(m,2H),1.58-1.57(m,2H),1.50-1.49(m,2H);LC MS:ES+537.2.

[1326] 化合物39:

[1327] 

[1328] 黄色固体,145.0mg,58.63%产率,99.73%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.10(s,1H),8.37(d,J＝8.24,1H),8.08(d,J＝6.96Hz,1H),7.83(t,J＝7.64Hz,1H),7.59(s,1H),7.36(d,J＝7.32Hz,1H),7.33(s,1H),7.07(d,J＝7.28Hz,1H),5.43(dd,J＝12.8,5.16Hz,1H),4.38-4.34(m,2H),4.18(s,2H),3.68-3.65(m,1H),3.26-3.20(m,1H),2.97-2.62(m,6H),2.61-2.56(m,2H),2.15-2.08(m,2H),1.99-1.97(m,2H),1.90-1.83(m,2H),1.75-1.72(m,1H);LC MS:ES+551.2.

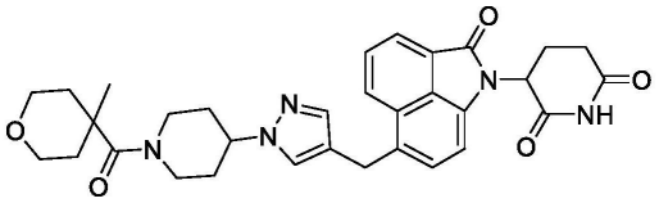
[1329] 化合物40:

[1330] 

[1331] 黄色固体,160.0mg,66.04%产率,99.59%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.37(d,J＝8.28Hz,1H),7.83(t,J＝7.62Hz,1H),7.60(s,1H),7.36(d,J＝Hz,1H),7.33(s,1H),7.07(d,J＝7.28Hz,1H),5.43(dd,J＝12.64,5.08Hz,1H),4.40-4.31(m,3H),4.18(s,2H),3.11-2.90(m,3H),2.77-2.72(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.09-1.99(m,3H),

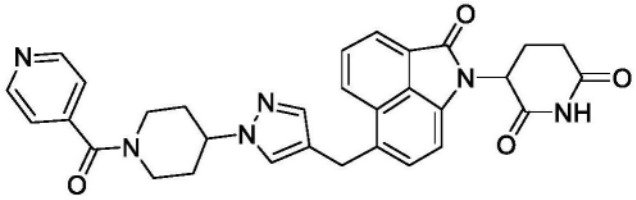
1.83-1.81(m,2H),1.52(s,6H);LC MS:ES+539.2.

[1332] 化合物41:

[1333] 

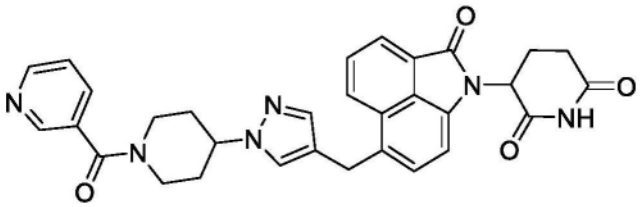
[1334] 黄色固体,34mg,44.47%产率,99.23%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.10(s,1H),8.37(d,J=8.72Hz,1H),8.08(d,J=6.92Hz,1H),7.83(t,J=7.28Hz,1H),7.59(s,1H),7.35(d,J=7.24Hz,1H),7.31(s,1H),7.07(d,J=7.2Hz,1H),5.44-5.42(m,1H),4.33-4.30(m,2H),4.18(s,2H),3.62-3.61(m,2H),3.48-3.43(m,2H),2.95-2.87(m,4H),2.76-2.73(m,1H),2.66-2.60(m,2H),2.10-2.07(m,1H),1.95-1.94(m,3H),1.70-1.64(m,2H),1.44-1.43(m,2H),1.24(s,3H);LC MS:ES+570.54.

[1335] 化合物42:

[1336] 

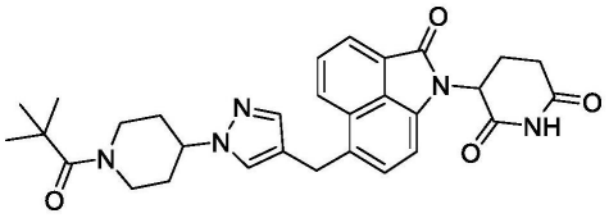
[1337] 黄色固体,35mg,45.94%产率,95.90%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.65(d,J=4.36Hz,2H),8.36(d,J=7.68Hz,1H),8.08(d,J=6.88Hz,1H),7.83(t,J=7.3Hz,1H),7.59(s,1H),7.40-7.33(m,4H),7.07(d,J=7.28Hz,1H),5.44-5.42(m,1H),4.51-4.48(m,1H),4.38-4.36(m,1H),4.19(s,2H),3.49-3.45(m,1H),3.23-3.17(m,1H),2.95-2.94(m,2H),2.79-2.73(m,1H),2.67-2.63(m,1H),2.08-2.07(m,2H),1.87-1.86(m,3H);LC MS:ES+549.5.

[1338] 化合物43:

[1339] 

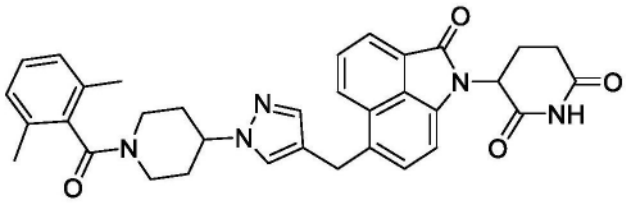
[1340] 黄色固体,44mg,60.00%产率,99.63%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.10(s,1H),8.65-8.61(m,2H),8.37(d,J=8.24Hz,1H),8.08(d,J=6.96Hz,1H),7.85-7.81(m,2H),7.60(s,1H),7.48-7.45(m,1H),7.36(d,J=7.36Hz,1H),7.33(s,1H),7.07(d,J=7.28Hz,1H),5.43(dd,J=12.76,5.16Hz,1H),4.52-4.50(m,1H),4.40-4.34(m,1H),4.19(s,2H),3.58-3.57(m,1H),2.97-2.90(m,2H),2.80-2.72(m,1H),2.70-2.60(m,2H),2.10-2.07(m,2H),1.95-1.80(m,3H);LC MS:ES+549.5.

[1341] 化合物44:

[1342] 

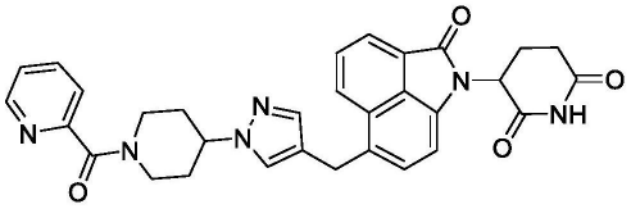
[1343] 黄色固体,38mg,53.21%产率,98.40%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.37(d,J=7.96Hz,1H),8.08(d,J=6.92Hz,1H),7.83(t,J=7.8Hz,1H),7.60(s,1H),7.35(d,J=7.32Hz,1H),7.31(s,1H),7.07(d,J=7.4Hz,1H),5.44-5.42(m,1H),4.33-4.30(m,3H),4.18(s,2H),2.92-2.85(m,3H),2.76-2.72(m,1H),2.66-2.57(m,1H),2.08-2.06(m,1H),1.96-1.93(m,2H),1.73-1.67(m,2H),1.18(s,9H);LC MS:ES+528.51.

[1344] 化合物45:

[1345] 

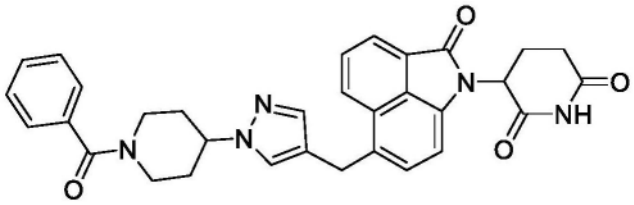
[1346] 黄色固体,21mg,26.89%产率,98.16%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.37(d,J=8.28Hz,1H),8.08(d,J=6.96Hz,1H),7.82(t,J=7.64Hz,1H),7.59(s,1H),7.35(d,J=7.36Hz,1H),7.33(s,1H),7.16(t,J=7.52Hz,1H),7.07-7.04(m,3H),5.43(dd,J=12.76,5.24Hz,1H),4.65-4.61(m,1H),4.34-4.33(m,1H),4.18(s,2H),3.26-3.23(m,1H),3.13-3.10(m,1H),2.94-2.88(m,2H),2.76-2.72(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.20(s,3H),2.11(s,3H),2.07-2.04(m,2H),1.89-1.86(m,1H),1.81-1.78(m,1H),1.77-1.66(m,1H);LC MS:ES+576.49.

[1347] 化合物46:

[1348] 

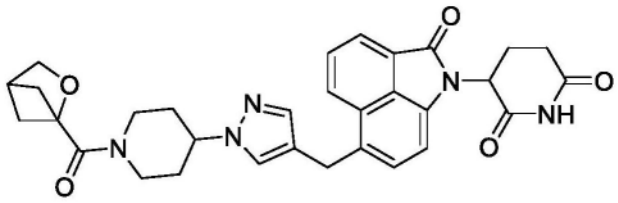
[1349] 黄色固体,32mg,43.71%产率,99.79%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.58-8.57(m,1H),8.37(d,J=8.2Hz,1H),8.08(d,J=6.96Hz,1H),7.91(t,J=7.06Hz,1H),7.83(t,J=7.62Hz,1H),7.61(s,1H),7.56(d,J=7.64Hz,1H),7.48-7.45(m,1H),7.36(d,J=7.2Hz,1H),7.32(s,1H),7.07(d,J=7.16Hz,1H),5.44-5.42(m,1H),4.55-4.52(m,1H),4.39-4.38(m,1H),4.18(s,2H),3.74-3.70(m,1H),3.18-3.12(m,1H),2.96-2.90(m,2H),2.79-2.72(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.07-2.03(m,2H),1.86-1.82(m,3H);LC MS:ES+549.5.

[1350] 化合物47:

[1351] 

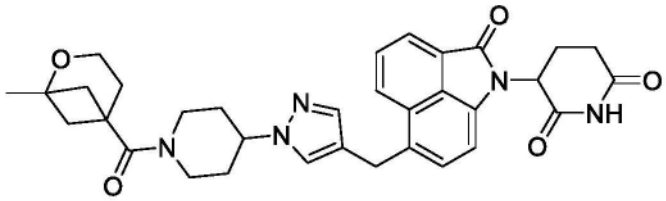
[1352] 黄色固体,32mg,43.29%产率,98.66%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.37(d,J=8.16Hz,1H),8.08(d,J=6.92Hz,1H),7.83(t,J=7.58Hz,1H),7.61(s,1H),7.44-7.33(m,7H),7.07(d,J=7.28Hz,1H),5.44-5.42(m,1H),4.52-4.51(m,1H),4.36-4.35(m,1H),4.19(s,2H),3.62-3.61(m,1H),3.15-3.14(m,1H),2.99-2.91(m,2H),2.79-2.72(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.09-1.80(m,5H);LC MS:ES+548.5.

[1353] 化合物48:

[1354] 

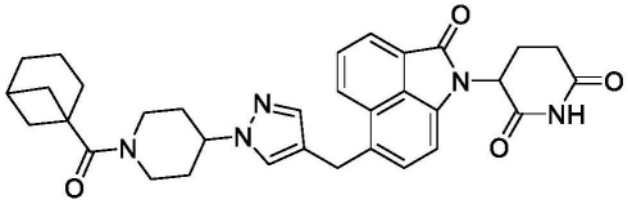
[1355] 黄色固体,55.0mg,68.12%产率,100.00%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.37(d,J=7.96Hz,1H),8.08(d,J=6.44Hz,1H),7.83(t,J=7.34Hz,1H),7.59(s,1H),7.35(d,J=7.44Hz,1H),7.31(s,1H),7.07(d,J=7.0Hz,1H),5.44-5.42(m,1H),4.36-4.33(m,2H),4.24-4.21(m,1H),4.18(s,2H),3.76(s,2H),3.10-3.08(m,1H),2.95-2.93(m,2H),2.85-2.83(m,1H),2.76-2.69(m,1H),2.67-2.62(m,1H),2.08-2.01(m,1H),1.99-1.93(m,4H),1.72-1.60(m,4H);LC MS:ES+554.2.

[1356] 化合物49:

[1357] 

[1358] 黄色固体,55.0mg,64.65%产率,99.71%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.36(d,J=7.92Hz,1H),8.08(d,J=6.68Hz,1H),7.83(t,J=7.3Hz,1H),7.58(s,1H),7.35(d,J=7.2Hz,1H),7.32(s,1H),7.07(d,J=6.8Hz,1H),5.44-5.42(m,1H),4.33-4.31(m,2H),4.18(s,2H),3.97-3.96(m,2H),3.82-3.81(m,1H),3.09-3.08(m,1H),2.98-2.91(m,1H),2.79-2.72(m,1H),2.66-2.63(m,2H),2.15-1.90(m,9H),1.72-1.64(m,2H),1.12(s,3H);LC MS:ES+582.3.

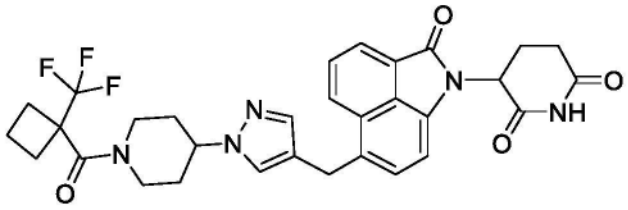
[1359] 化合物50:

[1360] 

[1361] 黄色固体,50.0mg,52.01%产率,98.07%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11

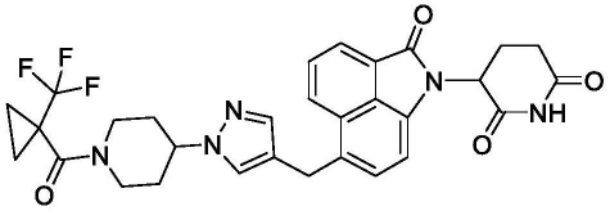
(s,1H),8.37(d,J＝8.2Hz,1H),8.08(d,J＝7.08Hz,1H),7.83(t,J＝7.48Hz,1H),7.59(s,1H),7.35(d,J＝6.96Hz,1H),7.31(s,1H),7.07(d,J＝7.16Hz,1H),5.45-5.42(m,1H),4.32-4.26(m,2H),4.18(s,2H),3.75-3.73(m,1H),3.06-2.90(m,,2H),2.76-2.71(m,1H),2.66-2.62(m,3H),2.11-2.07(m,4H),1.94-1.92(m,2H),1.82-1.81(m,4H),1.72-1.70(m,2H),1.64-1.63(m,3H);LC MS:ES+566.2.

[1362] 化合物51:

[1363] 

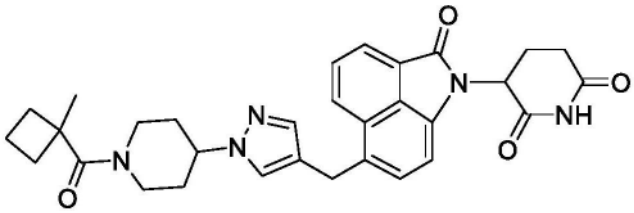
[1364] 黄色固体,140.0mg,60.42%产率,96.07%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.10(s,1H),8.37(d,J＝7.48Hz,1H),8.08(d,J＝6.28Hz,1H),7.83(t,J＝6.82Hz,1H),7.58(s,1H),7.36(d,J＝7.36Hz,1H),7.32(s,1H),7.07(d,J＝6.84Hz,1H),5.44-5.42(m,1H),4.42-4.41(m,1H),4.34-4.33(m,1H),4.18(s,2H),3.55-3.53(m,1H),3.17-3.12(m,1H),2.95-2.91(m,1H),2.77-2.62(m,5H),2.43-2.30(m,2H),2.10-2.07(m,1H),1.95-1.94(m,3H),1.76-1.74(m,3H);LC MS:ES+594.5.

[1365] 化合物52:

[1366] 

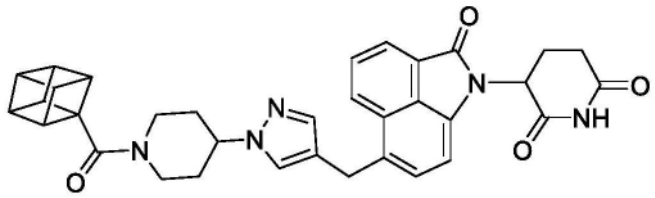
[1367] 黄色固体,140.0mg,63.80%产率,99.06%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.36(d,J＝7.84Hz,1H),8.08(d,J＝6.48Hz,1H),7.85-7.82(m,1H),7.58(s,1H),7.36-7.33(m,2H),7.07(d,J＝6.96Hz,1H),5.44-5.42(m,1H),4.35-4.27(m,3H),4.18(s,2H),2.96-2.90(m,3H),2.77-2.73(m,1H),2.67-2.62(m,1H),2.10-2.07(m,1H),2.00-1.96(m,2H),1.76-1.74(m,2H),1.28-1.19(m,4H);LC MS:ES+580.2.

[1368] 化合物53:

[1369] 

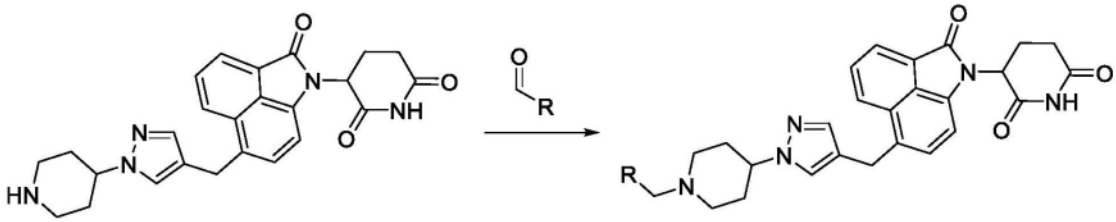
[1370] 黄色固体,255.0mg,45.02%产率,99.45%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.37(d,J＝8.24Hz,1H),8.08(d,J＝6.96Hz,1H),7.83(t,J＝7.6Hz,1H),7.60(s,1H),7.35(d,J＝7.28Hz,1H),7.31(s,1H),7.07(d,J＝7.2Hz,1H),5.44-5.42(m,1H),4.40-4.39(m,1H),4.32-4.29(m,1H),4.18(s,2H),3.58-3.57(m,1H),3.05-2.91(m,2H),2.76-2.72(m,1H),2.66-2.63(m,2H),2.40-2.33(m,2H),2.09-2.08(m,1H),1.94-1.87(m,3H),1.78-1.59(m,5H),1.33(s,3H);LC MS:ES+540.5.

[1371] 化合物54：

[1372] 

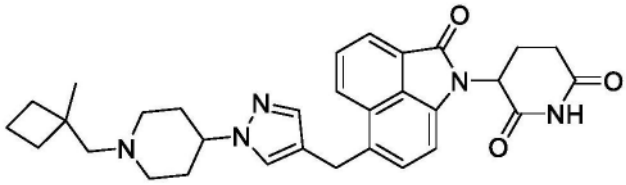
[1373] 黄色固体,45.0mg,35.77％产率,95％纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.09(s,1H),8.36(d,J＝8.2Hz,1H),8.08(d,J＝6.84Hz,1H),7.83(t,J＝7.54Hz,1H),7.60(s,1H),7.35(d,J＝7.28Hz,1H),7.32(s,1H),7.07(d,J＝7.16Hz,1H),5.43-5.40(m,1H),4.33-4.31(m,2H),4.18(s,5H),3.98(s,4H),3.34-3.31(m,1H),3.20-3.14(m,1H),2.98-2.91(m,1H),2.75-2.63(m,3H),2.10-2.07(m,1H),2.01-1.92(m,2H),1.83-1.80(m,1H),1.67-1.64(m,1H);LC MS:ES+574.2.

[1374] 实施例32.化合物55-化合物66的一般合成

[1375] 

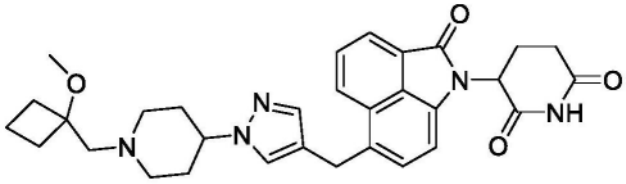
[1376] 在0℃下向胺(1.0当量)在THF(6mL/mmol)中的搅拌溶液中加入三乙胺(2.0当量)。然后将醛(1.0当量)、苯基硅烷(1.0当量)和二氯化二丁基锡(1.2当量)加入反应混合物中。所得溶液在90℃下搅拌16小时。然后用乙酸乙酯稀释反应混合物并用$NaHCO_3$水溶液、水(x3)和盐水洗涤。然后用无水Na_2SO_4干燥有机层并减压浓缩。然后通过CombiFlash ISCO柱纯化粗物质,用3％甲醇的DCM溶液洗脱,得到最终化合物。

[1377] 化合物55：

[1378] 

[1379] 黄色固体,3.8g,71.92％产率,99.49％纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.37(d,J＝8.2Hz,1H),8.08(d,J＝6.96Hz,1H),7.82(t,J＝7.6Hz,1H),7.57(s,1H),7.35(d,J＝7.24Hz,1H),7.28(s,1H),7.06(d,J＝7.24Hz,1H),5.43(dd,J＝12.64,4.8Hz,1H),4.17(s,2H),3.99-3.96(m,1H),2.94-2.90(m,1H),2.75-2.62(m,4H),2.22(s,2H),2.09-2.02(m,3H),1.99-1.69(m,8H),1.61-1.56(m,2H),1.13(s,3H);LC MS:ES+526.4.

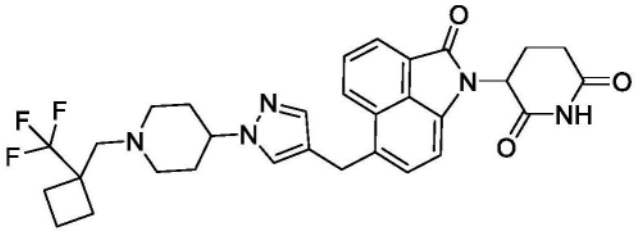
[1380] 化合物56：

[1381] 

[1382] 黄色固体,95mg,40.71％产率,96.71％纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,

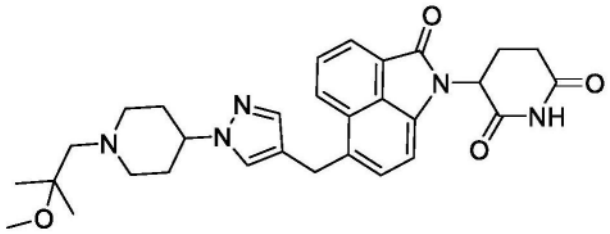
1H),8.37(d,J=8.04Hz,1H),8.08(d,J=6.84Hz,1H),7.82(t,J=7.44Hz,1H),7.58(s,1H),7.35(d,J=7.12Hz,1H),7.28(s,1H),7.06(d,J=7.24Hz,1H),5.44-5.42(m,1H),4.17(s,2H),3.98-3.97(m,1H),3.05(s,3H),2.98-2.91(m,3H),2.79-2.72(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.46(s,2H),2.19-2.07(m,3H),1.98-1.93(m,2H),1.85-1.83(m,6H),1.66-1.64(m,1H),1.55-1.50(m,1H);LC MS:ES+542.3.

[1383] 化合物57:

[1384] 

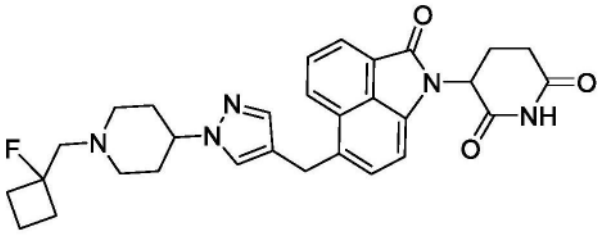
[1385] 黄色固体,179.0mg,58.52%产率,98.70%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.37(d,J=8.2Hz,1H),8.08(d,J=6.88Hz,1H),7.83(t,J=7.62Hz,1H),7.58(s,1H),7.35(d,J=7.32Hz,1H),7.29(s,1H),7.07(d,J=7.24Hz,1H),5.43(dd,J=12.2,4.72Hz,1H),4.17(s,2H),4.03-4.00(m,1H),2.95-2.91(m,1H),2.84-2.81(m,2H),2.77-2.72(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.56(s,2H),2.28-2.21(m,2H),2.19-2.01(m,5H),1.93-1.86(m,6H);LC MS:ES+580.5.

[1386] 化合物58:

[1387] 

[1388] 黄色固体,75.0mg,54.65%产率,96.49%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.37(d,J=8.28Hz,1H),8.08(d,J=6.6Hz,1H),7.83(t,J=7.72Hz,1H),7.57(s,1H),7.35(d,J=7.24Hz,1H),7.28(s,1H),7.07(d,J=7.16Hz,1H),5.45-5.42(m,1H),4.17(s,2H),3.98-3.97(m,1H),3.07(s,3H),2.96-2.94(m,3H),2.76-2.62(m,2H),2.26(s,2H),2.18-2.15(m,2H),2.09-2.08(m,1H),1.86-1.83(m,4H),1.07(s,6H);LC MS:ES+530.3.

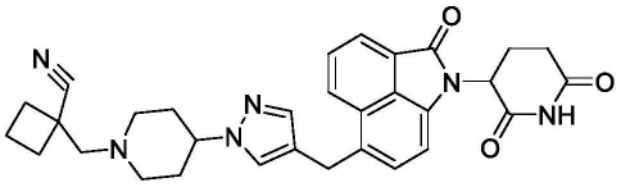
[1389] 化合物59:

[1390] 

[1391] 黄色固体,20.0mg,14.35%产率,95.02%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.37(d,J=8.2Hz,1H),8.08(d,J=6.92Hz,1H),7.83(t,J=7.62Hz,1H),7.58(s,1H),7.35(d,J=7.32Hz,1H),7.29(s,1H),7.07(d,J=7.28Hz,1H),4.17(s,2H),4.01-3.98(m,1H),2.98-2.91(m,3H),2.77-2.72(m,1H),2.67-2.62(m,2H),2.55-2.50(m,2H),2.19-

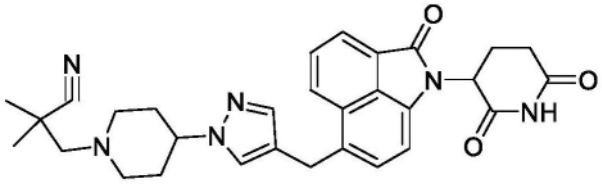
2.04(m,6H),1.88-1.84(m,4H),1.73-1.71(m,1H),1.47-1.45(m,1H);LC MS:ES+530.2.

[1392] 化合物60:

[1393] 

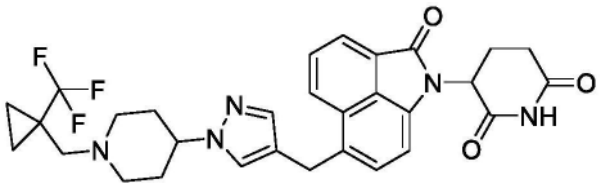
[1394] 黄色固体,30mg,20.51%产率,99.39%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.38(d,J=8.24Hz,1H),8.08(d,J=6.96Hz,1H),7.83(t,J=7.62Hz,1H),7.59(s,1H),7.35(d,J=7.32Hz,1H),7.29(s,1H),7.07(d,J=7.32Hz,1H),5.43(dd,J=12.52,4.64Hz,1H),4.17(s,2H),4.04-4.00(m,1H),2.96-2.89(m,3H),2.77-2.72(m,1H),2.65-2.62(m,3H),2.38-2.32(m,2H),2.27-2.20(m,2H),2.18-2.05(m,4H),1.98-1.96(m,1H),1.87-1.85(m,4H);LC MS:ES+537.6.

[1395] 化合物61:

[1396] 

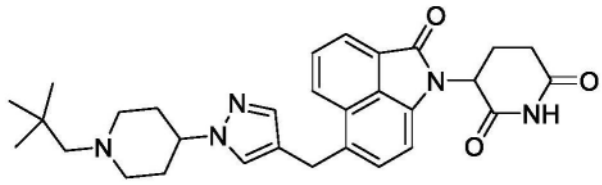
[1397] 黄色固体,15.0mg,5.19%产率,94.51%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.38(d,J=8.28Hz,1H),8.08(d,J=6.96Hz,1H),7.83(t,J=7.6Hz,1H),7.58(s,1H),7.36(d,J=7.36Hz,1H),7.30(s,1H),7.07(d,J=7.24Hz,1H),5.43(dd,J=13.04,5.28Hz,1H),4.18(s,2H),4.03-4.01(m,1H),2.96-2.93(m,3H),2.77-2.62(m,2H),2.45(s,2H),2.42-2.32(m,2H),2.09-2.06(m,1H),1.90-1.85(m,4H),1.25(s,6H);LC MS:ES+525.5.

[1398] 化合物62:

[1399] 

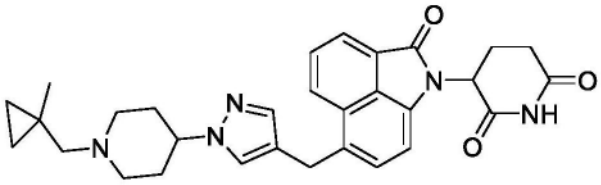
[1400] 黄色固体,120.0mg,60.46%产率,95%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.37(d,J=8.08Hz,1H),8.08(d,J=6.0Hz,1H),7.85-7.83(m,1H),7.58(s,1H),7.35(d,J=7.0Hz,1H),7.29(s,1H),7.07(d,J=6.52Hz,1H),5.44-5.42(m,1H),4.17(s,2H),4.02-4.01(m,1H),2.95-2.93(m,3H),2.76-2.72(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.06-1.99(m,3H),1.88-1.86(m,4H),0.94(s,2H),0.70(s,2H);LC MS:ES+566.4.

[1401] 化合物63:

[1402] 

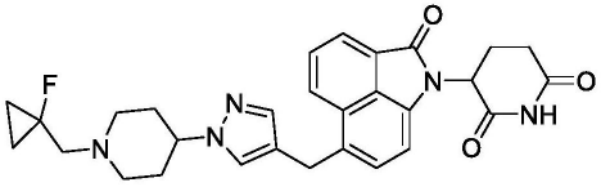
[1403] 黄色固体,75.0mg,42.55%产率,97.14%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.38(d,J=8.32Hz,1H),8.08(d,J=6.76Hz,1H),7.83(t,J=7.54Hz,1H),7.57(s,1H),7.36(d,J=7.64Hz,1H),7.29(s,1H),7.07(d,J=7.24Hz,1H),5.44-5.42(m,1H),4.17(s,2H),3.99-3.97(m,1H),2.99-2.91(m,1H),2.81-2.77(m,2H),2.67-2.62(m,1H),2.33-2.27(m,2H),2.05-2.04(m,3H),1.89-1.83(m,4H),1.60-1.58(m,1H),0.83(s,9H);LC MS:ES+514.7.

[1404] 化合物64:

[1405] 

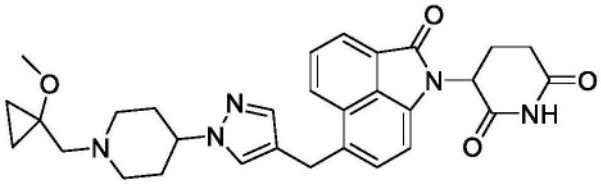
[1406] 黄色固体,119.0mg,43.26%产率,96.88%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.37(d,J=8.16Hz,1H),8.08(d,J=6.88Hz,1H),7.83(t,J=7.64Hz,1H),7.58(s,1H),7.35(d,J=7.24Hz,1H),7.29(s,1H),7.07(d,J=7.24Hz,1H),5.44-5.42(m,1H),4.18(s,2H),4.00-3.99(m,1H),3.00-2.91(m,3H),2.80-2.73(m,1H),2.67-2.62(m,1H),2.11-2.10(m,3H),1.91-1.88(m,6H),1.01(s,3H),0.26-0.21(m,4H);LC MS:ES+512.3.

[1407] 化合物65:

[1408] 

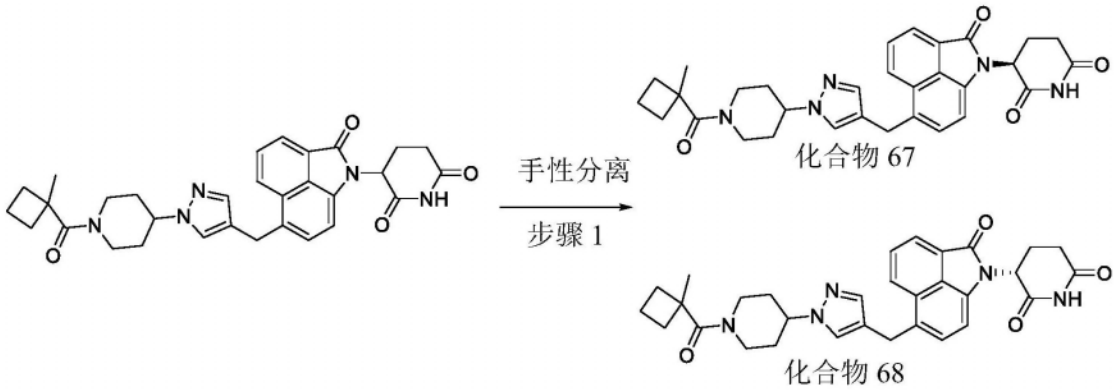
[1409] 黄色固体,100.0mg,59.76%产率,96.30%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.37(d,J=8.24Hz,1H),8.08(d,J=6.96Hz,1H),7.83(t,J=7.6Hz,1H),7.59(s,1H),7.35(d,J=7.32Hz,1H),7.30(s,1H),7.07(d,J=7.28Hz,1H),5.43(dd,J=12.6,5.0Hz,1H),4.18(s,2H),4.03-4.01(m,1H),3.12-2.90(m,3H),2.80-2.62(m,4H),2.22-2.19(m,2H),2.09-2.07(m,1H),1.90-1.88(m,4H),0.99-0.95(m,2H),0.66-0.65(m,2H);LC MS:ES+516.3.

[1410] 化合物66:

[1411] 

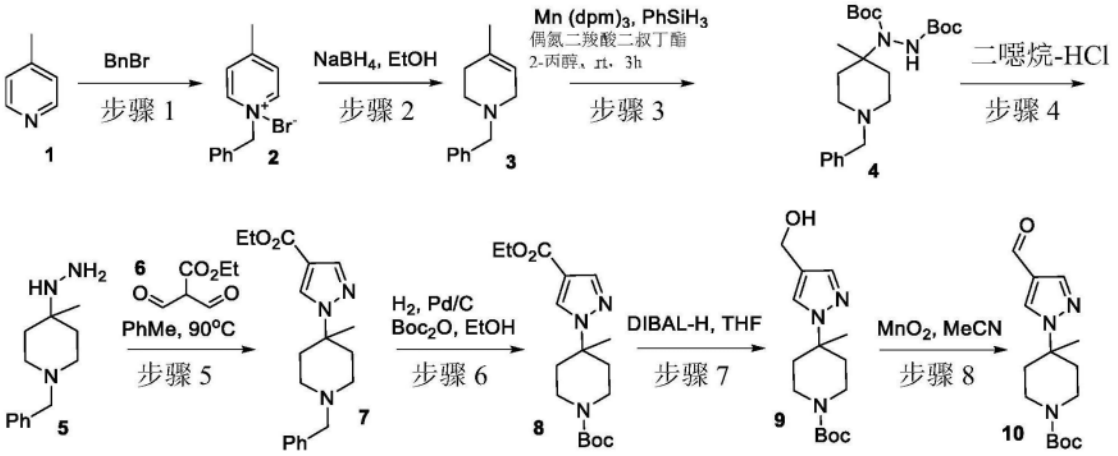
[1412] 黄色固体,50mg,29.55%产率,97.44%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.38(d,J=8.24Hz,1H),8.08(d,J=6.92Hz,1H),7.83(t,J=7.66Hz,1H),7.59(s,1H),7.35(d,J=7.28Hz,1H),7.29(s,1H),7.07(d,J=7.28Hz,1H),5.43(dd,J=12.64,4.88Hz,1H),4.18(s,2H),4.01-3.99(m,1H),3.20(s,3H),3.13-3.05(m,2H),3.03-2.90(m,1H),2.80-2.62(m,2H),2.50-2.48(m,2H),2.10-2.07(m,3H),1.88-1.85(m,4H),0.67(s,2H),0.42(s,2H);LC MS:ES+528.2.

[1413] 实施例33.3-[6-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物67)和3-[6-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物68)的合成

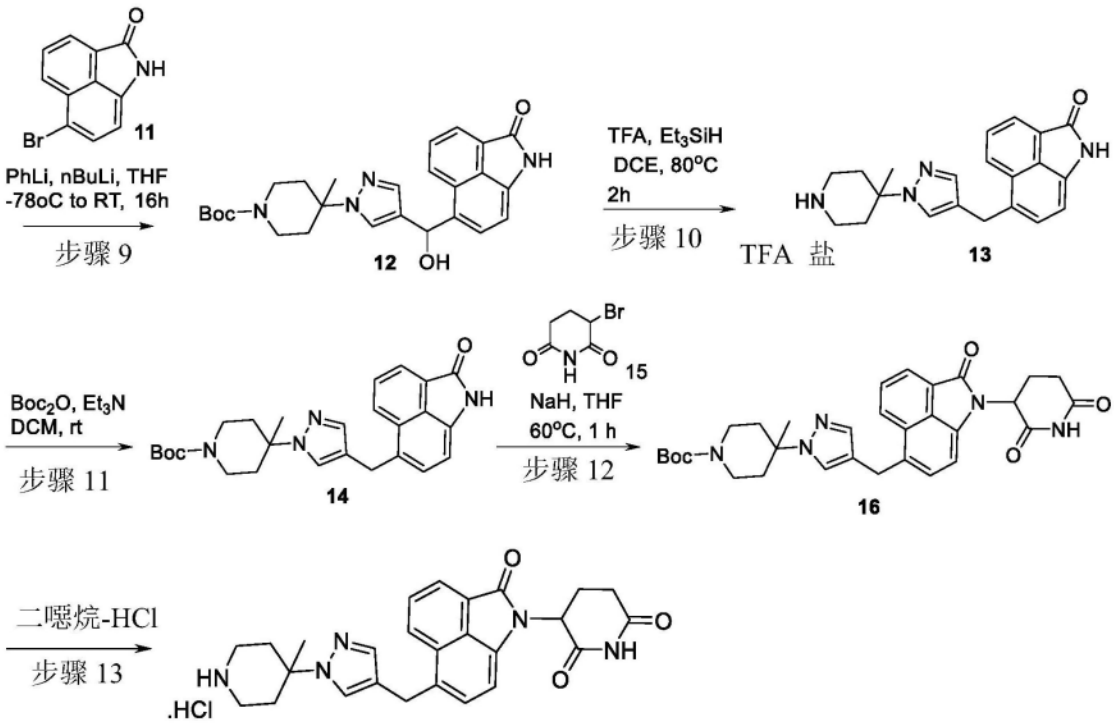
[1414] 

[1415] 步骤1:3-[6-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮和3-[6-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:将300mg外消旋的3-(6-((1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮通过反相制备型HPLC分离为其对映异构体,得到3-[6-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物67(100.0mg,33%产率,洗脱为第一部分,%ee99)和3-[6-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物68(85.0mg,28%产率,洗脱为第二部分,%ee99),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.37(d,J=8.24Hz,1H),8.08(d,J=6.96Hz,1H),7.83(t,J=7.6Hz,1H),7.60(s,1H),7.35(d,J=7.28Hz,1H),7.31(s,1H),7.07(d,J=7.2Hz,1H),5.44-5.42(m,1H),4.40-4.39(m,1H),4.32-4.29(m,1H),4.18(s,2H),3.58-3.57(m,1H),3.05-2.91(m,2H),2.76-2.72(m,1H),2.66-2.63(m,2H),2.40-2.33(m,2H),2.09-2.08(m,1H),1.94-1.87(m,3H),1.78-1.59(m,5H),1.33(s,3H);LC MS:ES+540.5.

[1416] 实施例34.3-(6-((1-(4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(化合物69)的合成

[1417] 

[1418]



化合物 69

[1419] 步骤1:1-苄基-1-溴-4-甲基-溴化吡啶鎓(2)的合成:在室温下向4-甲基吡啶(20g,214.76mmol,20.90mL)在干燥级乙腈(100mL)的搅拌溶液中加入苄基溴(44.08g,257.71mmol,30.61mL),并将所得反应混合物在100℃加热12小时。反应完成后(TLC监测),真空除去挥发物,所得固体用乙酸乙酯和乙醚研磨,得到1-苄基-1-溴-4-甲基-吡啶(2)(56g,211.99mmol,98.71%产率),为淡黄色固体。LC MS:ES+183.9。

[1420] 步骤2:1-苄基-4-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶(3)的合成:在0℃下向1-苄基-1-溴-4-甲基-溴化吡啶鎓(2)(56.0g,211.99mmol)在EtOH(72mL)和水(8mL)的混合溶剂的搅拌溶液中分批加入硼氢化钠(20.05g,529.98mmol,18.74mL)。加入完成后,将反应物料在环境温度下搅拌12小时。通过LCMS监测反应完成后,加入水(30mL)淬灭反应混合物,减压除去乙醇。含水性部分用乙酸乙酯(2x200ml)萃取。合并的有机部分用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。粗残留物通过柱色谱法(100-200二氧化硅;2%EtOAc/己烷)纯化,得到黄色油状的1-苄基-4-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶(3)(39.3g,209.85mmol,产率98.99%),LC MS:ES+187.8。

[1421] 步骤3:N-(1-苄基-4-甲基-4-哌啶基)-N-(叔丁氧基羰基氨基)氨基甲酸叔丁基酯(4)的合成:在0℃下向1-苄基-4-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶(3)(25.0g,133.49mmol)在2-丙醇(20mL)的充分脱气搅拌溶液中,加入苯基硅烷(14.44g,133.49mmol,16.45mL)和[(Z)-1-叔丁基-3-羟基-4,4-二甲基-戊-2-亚基]氧鎓;锰(1.61g,2.67mmol),然后在氮气氛下加入N-叔丁氧基羰基亚氨基甲酸叔丁酯(46.11g,200.23mmol)。加入完成后,将反应混合物在相同温度下搅拌6小时。反应完成后(通过TLC监测),蒸发反应物料,所得粗品通过柱色谱法(100-200二氧化硅;30%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到N-(1-苄基-4-甲基-4-哌啶基)-N-(叔丁氧基羰基氨基)氨基甲酸叔丁酯(4)(15g,35.75mmol,产率26.78%),为黄色粘性固体,LC MS:ES+420.0。

[1422] 步骤4:(1-苄基-4-甲基-4-哌啶基)肼(5)的合成:在0℃下将4M二噁烷-HCl(30mL)

加入N-(1-苄基-4-甲基-4-哌啶基)-N-(叔丁氧基羰基氨基)氨基甲酸叔丁酯(4)(15.0g,35.75mmol),并在室温下搅拌8小时。从LCMS证明反应完成后,在真空下除去挥发物。将由此获得的粗品溶解在DCM中的10%MeOH中并用Amberlyst-A21树脂中和。滤出固体聚合物并用10%MeOH的DCM溶液洗涤数次。在减压下浓缩合并的滤液得到呈黄色固体的(1-苄基-4-甲基-4-哌啶基)肼(5)(7.4g,33.74mmol,产率94.37%,纯度90%),LC MS:ES+220.0。

[1423] 步骤5:1-(1-苄基-4-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-甲酸乙酯(7)的合成:在0℃下向2-甲酰基-3-氧代-丙酸乙酯(6)(4.73g,32.83mmol)在甲苯(15mL)的搅拌溶液中加入粗(1-苄基-4-甲基-4-哌啶基)肼(5)(6.0g,27.36mmol),并在90℃下加热12小时。反应完成后(通过LCMS监测),蒸发所有挥发物,由此获得的粗品通过柱色谱法(100-200二氧化硅;30%EtOAc的己烷溶液作为洗脱剂)纯化,得到1-(1-苄基-4-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-甲酸乙酯(7)(4.36g,13.33mmol,48.72%产率),为浅黄色胶状物,LC MS:ES+328.3。

[1424] 步骤6:4-(4-乙氧基羰基吡唑-1-基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(8)的合成:向1-(1-苄基-4-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-甲酸乙酯(7)(6.0g,18.33mmol)在EtOH(20mL)的搅拌溶液中加入叔丁氧基羰基碳酸叔丁酯(10.85g,49.73mmol,11.41mL)和三乙胺(7.55g,74.59mmol,10.40mL)。然后将反应混合物用氩气脱气15分钟,然后加入20%钯碳(湿)(2.93g,27.49mmol),并将所得反应混合物在氢气氛下于室温搅拌16小时。反应完成后(通过TLC和LCMS监测),将反应混合物通过硅藻土过滤。然后将滤液浓缩并通过柱色谱法(100-200二氧化硅;DCM中的2%甲醇)纯化,得到所需化合物4-(4-乙氧基羰基吡唑-1-基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(8)(4.8g,14.23mmol,57.22%产率,99%纯度),呈棕色胶状物,LC MS:ES+338.3。

[1425] 步骤7:4-[4-(羟甲基)吡唑-1-基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(9)的合成:在-78℃向4-(4-乙氧基羰基吡唑)-1-基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(8)(4.8g,10.67mmol)在THF(50mL)的搅拌溶液中滴加氢化二异丁基铝(10.12g,71.13mmol,60mL),并在室温下和N_2气氛下搅拌1小时。在完全消耗之后,如从TLC所证明的,反应物料用乙酸乙酯(300mL)稀释并用水(50mL)淬灭。分离有机相,用无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩,得到4-[4-(羟甲基)吡唑-1-基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(9)(4.05g,13.72mmol,96.43%产率),呈棕色胶状物,其无需任何进一步纯化即可用于下一步骤,LC MS:ES+296.2。

[1426] 步骤8:4-(4-甲酰基吡唑-1-基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(10)的合成:向4-[4-(羟甲基)吡唑-1-基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(9)(4.0g,13.54mmol)在乙腈(20mL)的搅拌溶液中加入活化的MnO_2(9.42g,108.34mmol),并在室温下搅拌24小时。反应完成后(由TLC和LCMS监测),反应物料通过硅藻土过滤,滤液在减压下浓缩。粗物质通过柱色谱法(100-200二氧化硅;2-3%MeOH的DCM溶液作为洗脱剂)纯化,得到4-(4-甲酰基吡唑-1-基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(10)(3.0g,10.23mmol,75.52%产率),为无色粘性固体。LC MS:ES+294.3。

[1427] 步骤9:4-(4-(羟基(2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-中的1H-吡唑-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在-78℃向6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮11(4.3g,17.33mmol)在THF(50.0mL)的搅拌溶液中加入通常在正丁基醚(1.8M,9.63mL)中的1.9M苯基锂,将反应混合物在相同温度下搅拌1小时,然后在-78℃下加入丁基锂(1.9M,10.04mL),加入完成后,使温度升至-40℃,将反应混合物在相同温度下搅拌30分钟,然后

在-78℃加入4-(4-甲酰基吡唑-1-基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯10(5.08g,17.33mmol)的THF(50.0mL),然后使反应混合物升温至室温并继续16小时。反应混合物用氯化铵溶液淬灭,用乙酸乙酯稀释,用水洗涤并分离有机部分。然后用无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗化合物,其通过使用0-5%MeOH-DCM的快速色谱法纯化得到4-[4-[羟基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯12(1.5g,2.26mmol,13.02%产率,69.6%纯度),为棕色固体。LC MS:ES+462.9。

[1428] 步骤10:2,2,2-三氟乙醛化合物与6-((1-(4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮(1:1)的合成:向4-[4-[羟基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯12(1.43g,3.09mmol)在DCE(6mL)的搅拌溶液中加入三乙基硅烷(1.44g,12.37mmol,1.98mL)、三氟乙酸(2.82g,24.73mmol,1.91mL),将反应混合物在密封管中在80℃加热2小时。减压蒸发反应混合物中的溶剂,并用乙醚研磨得到粗品[4-甲基-4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-1-哌啶基]2,2,2-三氟乙酸盐13(1.5g,1.92mmol,62.24%产率,73.7%纯度),其直接用于下一步。LC MS:ES+347.2。

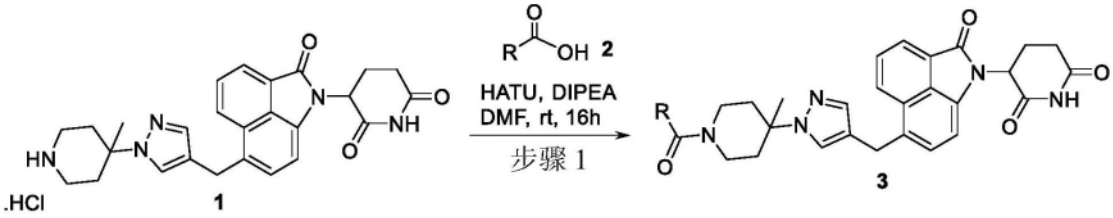
[1429] 步骤11:4-甲基-4-(4-((2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在0℃下向[4-甲基-4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-1-哌啶基]2,2,2-三氟乙酸盐13(1.4g,3.04mmol)在DCM(10.0mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(923.01mg,9.12mmol,1.27mL),然后加入二碳酸二叔丁酯(995.39mg,4.56mmol,1.05mL),并将反应在室温下搅拌16小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤并分离有机部分。经无水硫酸钠干燥,减压蒸发,得到粗化合物,使用0-5%MeOH-DCM快速色谱法纯化,得到4-甲基-4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯14(800.0mg,1.67mmol,产率54.80%,纯度93%),为棕色固体。LC MS:ES+447.3。

[1430] 步骤12:4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在冷条件下向4-甲基-4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯14(800.0mg,1.79mmol)在THF(20mL)的搅拌溶液中,加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(686.46mg,17.92mmol,60%纯度),并将反应混合物在室温下搅拌10分钟,然后分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮15(1.72g,8.96mmol)。然后在室温下搅拌10分钟并在70℃加热30分钟。然后用乙酸乙酯稀释反应混合物,用冷水洗涤并分离有机部分。然后用无水硫酸钠干燥,减压蒸发得到粗品,用乙醚和戊烷洗涤,得到4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯16(780.0mg,1.39mmol,77.76%产率,99.6%纯度),为黄色坚硬固体。LC MS:ES+558.0。

[1431] 步骤13:3-(6-((1-(4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐的合成:向4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-]甲基]吡唑-1-基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯16(780.0mg,1.40mmol)在二噁烷(5mL)的搅拌溶液中溶液加入二噁烷(1.40mmol,10mL)中的盐酸,反应混合物在室温下搅拌2小时。减压蒸发反应混合物中的溶剂,得到黄色固体,用乙醚和戊烷洗涤,得到3-[6-[[1-(1-氯-4-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-

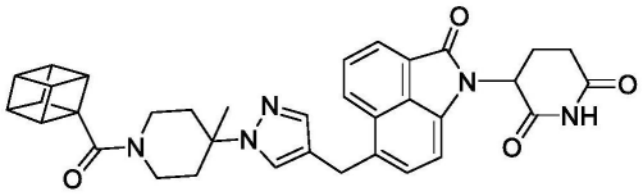
1-基]哌啶-2,6-二酮化合物69(690.0mg,1.21mmol,产率86.30%,纯度92.8%),为黄色固体。LC MS:ES+458.3。

[1432] 实施例35.化合物70-化合物93的一般合成

[1433] 

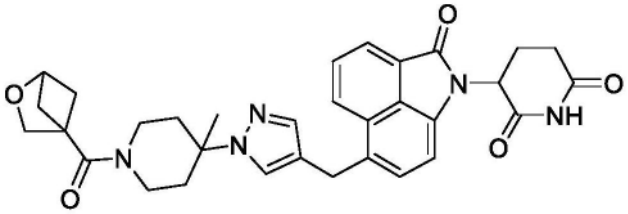
[1434] 在0℃下向胺和酸DMF(6mL/mmol)的等摩尔混合物中加入HATU(1.5当量)和DIPEA(5.0当量)。所得溶液在环境温度下搅拌16小时。然后用乙酸乙酯稀释反应混合物并用$NaHCO_3$水溶液、水(x3)和盐水洗涤。然后用无水Na_2SO_4干燥有机层并减压浓缩。然后通过CombiFlash ISCO柱纯化粗物质,用2%甲醇的DCM溶液洗脱,得到3。

[1435] 化合物70:

[1436] 

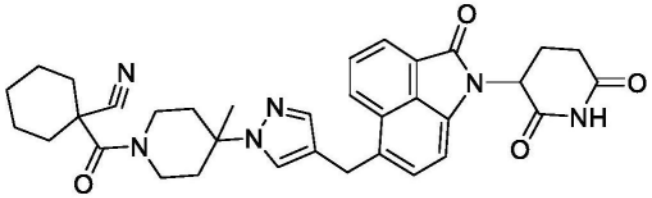
[1437] 黄色固体,30.0mg,63.04%产率,100%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.39(d,J=8.04Hz,1H),8.08(d,J=7.0Hz,1H),7.85-7.81(m,2H),7.36-7.33(m,2H),7.07(d,J=7.2Hz,1H),5.45-5.42(m,1H),4.20(s,2H),4.15(s,3H),3.96(s,4H),3.74-3.70(m,1H),3.22-3.18(m,1H),3.05-2.91(m,3H),2.77-2.72(m,1H),2.67-2.62(m,1H),2.41-2.27(m,2H),2.08-2.07(m,1H),1.83-1.82(m,1H),1.72-1.71(m,1H),1.34(s,3H);LC MS:ES+588.5.

[1438] 化合物71:

[1439] 

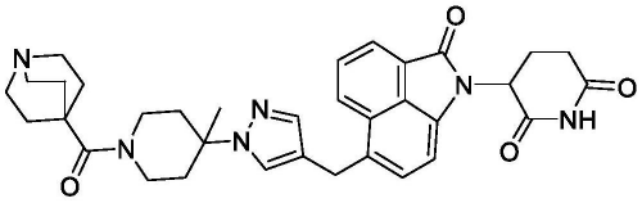
[1440] 黄色固体40.0mg,57.30%产率,98.76%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.39(d,J=8.24Hz,1H),8.08(d,J=6.92Hz,1H),7.83(t,J=7.64Hz,1H),7.78(s,1H),7.36-7.33(m,2H),7.07(d,J=7.32Hz,1H),5.43(dd,J=12.8,5.2Hz,1H),4.39(s,1H),4.20(s,2H),3.75-3.71(m,1H),3.64(s,2H),3.43-3.41(m,1H),3.14-3.12(m,2H),2.95-2.90(m,1H),2.77-2.72(m,1H),2.67-2.62(m,1H),2.33-2.29(m,2H),2.09-2.02(m,3H),1.77-1.70(m,4H),1.35(s,3H);LC MS:ES+568.5.

[1441] 化合物72:

[1442] 

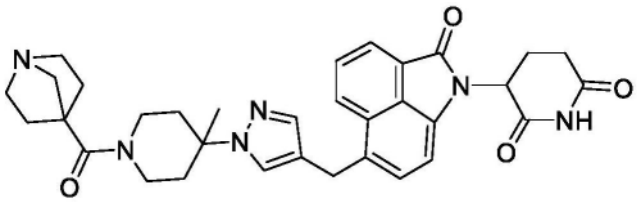
[1443] 黄色固体,35mg,47.95%产率,98.63%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.10(s,1H),8.39(d,J=8.28Hz,1H),8.08(d,J=7.0Hz,1H),7.85-7.80(m,2H),7.36-7.34(m,2H),7.07(d,J=7.2Hz,1H),5.43(dd,J=12.8,5.2Hz,1H),4.21(s,2H),3.80-3.78(m,2H),2.95-2.88(m,2H),2.76-2.72(m,1H),2.67-2.62(m,1H),2.36-2.34(m,2H),2.09-2.07(m,1H),2.02-1.98(m,2H),1.82-1.80(m,2H),1.76-1.62(m,5H),1.54-1.50(m,2H),1.38(s,3H),1.24-1.18(m,2H);LC MS:ES+593.3.

[1444] 化合物73:

[1445] 

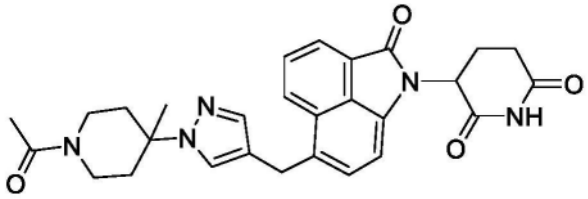
[1446] 黄色固体,20mg,22.55%产率,95%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.39(d,J=8.08Hz,1H),8.08(d,J=6.56Hz,1H),7.83(t,J=7.48Hz,1H),7.76(s,1H),7.36-7.33(m,2H),7.07(d,J=7.48Hz,1H),5.45-5.42(m,1H),4.20(s,2H),3.76-3.74(m,2H),3.54-3.52(m,1H),3.27-3.25(m,2H),3.14-3.01(m,2H),2.86-2.84(m,5H),2.32-2.25(m,2H),2.10-2.07(m,2H),1.77-1.75(m,7H),1.36(s,3H);LC MS:ES+595.3.

[1447] 化合物74:

[1448] 

[1449] 黄色固体,21mg,29.72%产率,99.82%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.39(d,J=8.6Hz,1H),8.08(d,J=7.2Hz,1H),7.83(t,J=7.66Hz,1H),7.78(s,1H),7.36-7.34(m,2H),7.07(d,J=6.64Hz,1H),5.45-5.42(m,1H),4.21(s,2H),3.70-3.69(m,2H),3.31-3.24(m,3H),3.11-3.09(m,2H),2.96-2.92(m,1H),2.85-2.84(m,4H),2.77-2.73(m,1H),2.67-2.62(m,1H),2.33-2.26(m,2H),2.09-2.08(m,1H),1.85-1.83(m,3H),1.75-1.74(m,2H),1.36(s,3H);LC MS:ES+581.6.

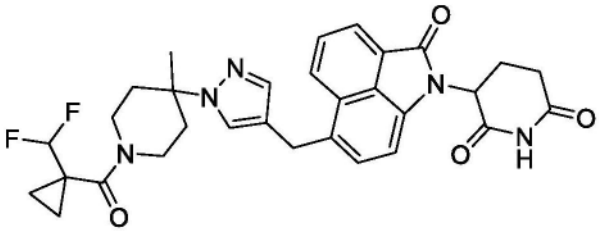
[1450] 化合物75:

[1451] 

[1452] 黄色固体,60.0mg,70.33%产率,99.57%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.09

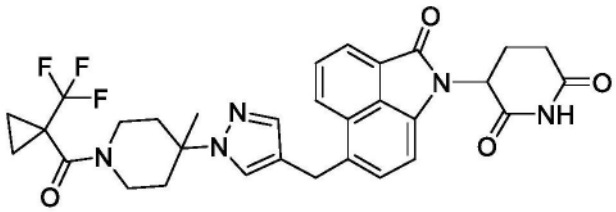
(s,1H),8.36(d,J＝8.24Hz,1H),8.06(d,J＝6.92Hz,1H),7.80(t,J＝7.56Hz,1H),7.76(s,1H),7.33-7.31(m,2H),7.05(d,J＝7.36Hz,1H),5.44-5.39(m,1H),4.18(s,2H),3.68-3.64(m,1H),3.47-3.45(m,1H),3.17-3.12(m,1H),3.07-3.02(m,1H),2.94-2.89(m,1H),2.74-2.70(m,1H),2.65-2.59(m,1H),2.31-2.29(m,1H),2.23-2.20(m,1H),2.07-2.05(m,1H),1.94(s,3H),1.79-1.73(m,1H),1.69-1.63(m,1H),1.32(s,3H);LC MS:ES+500.2.

[1453] 化合物76:

[1454] 

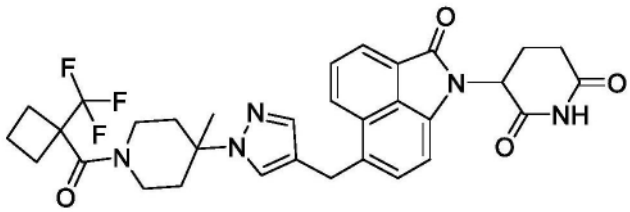
[1455] 黄色固体,13mg,30.28%产率,95%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.39(d,J＝8.24Hz,1H),8.08(d,J＝6.96Hz,1H),7.85-7.80(m,2H),7.36-7.34(m,2H),7.07(d,J＝7.28Hz,1H),6.04-5.76(m,1H),5.43(dd,J＝12.68,5.0Hz,1H),4.21(s,2H),3.78-3.73(m,2H),3.21-3.19(m,2H),2.95-2.90(m,1H),2.77-2.72(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.34-2.32(m,2H),2.09-2.07(m,1H),1.77-1.76(m,2H),1.34(s,3H),1.05-0.99(m,4H);LC MS:ES+576.5.

[1456] 化合物77:

[1457] 

[1458] 黄色固体,110.0mg,50.62%产率,99.54%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.39(d,J＝8.28Hz,1H),8.08(d,J＝6.96Hz,1H),7.82(m,2H),7.36-7.34(m,2H),7.07(d,J＝7.28Hz,1H),5.43(dd,J＝12.72,5.08Hz,1H),4.21(s,2H),3.79-3.75(m,2H),3.29-3.22(m,2H),2.96-2.88(m,1H),2.77-2.72(m,1H),2.67-2.62(m,1H),2.36-2.32(m,2H),2.09-2.07(m,1H),1.79-1.78(m,2H),1.35(s,3H),1.28-1.26(m,2H),1.22-1.17(m,2H);LC MS:ES+594.3.

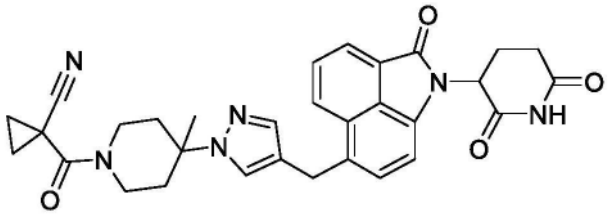
[1459] 化合物78:

[1460] 

[1461] 黄色固体,110.0mg,49.02%产率,98.67%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.39(d,J＝8.28Hz,1H),8.08(d,J＝7.0Hz,1H),7.82(t,J＝7.68Hz,1H),7.79(s,1H),7.36-7.34(m,2H),7.07(d,J＝7.32Hz,1H),5.43(dd,J＝12.72,5.08Hz,1H),4.21(s,2H),3.79-3.78(m,1H),3.13-3.06(m,2H),2.95-2.88(m,1H),2.77-2.72(m,1H),2.69-2.61

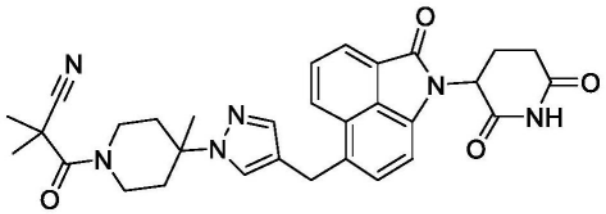
(m,4H),2.41-2.39(m,2H),2.33-2.31(m,2H),2.10-2.07(m,1H),1.94-1.91(m,1H),1.77-1.76(m,3H),1.35(s,3H);LC MS:ES+608.3.

[1462] 化合物79:

[1463] 

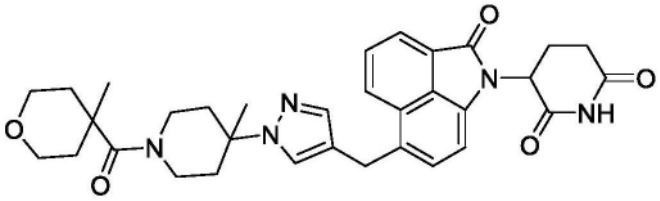
[1464] 黄色固体,122.0mg,53.98%产率,98.63%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.39(d,J=8.24Hz,1H),8.08(d,J=6.92Hz,1H),7.86-7.82(m,2H),7.36-7.31(m,2H),7.07(d,J=7.24Hz,1H),5.45-5.42(m,1H),4.21(s,2H),3.81-3.80(m,2H),3.19-3.18(m,1H),2.97-2.88(m,1H),2.80-2.62(m,2H),2.39-2.38(m,2H),2.08-2.07(m,2H),1.85-1.84(m,2H),1.56-1.47(m,4H),1.37(s,3H);LC MS:ES+551.2.

[1465] 化合物80:

[1466] 

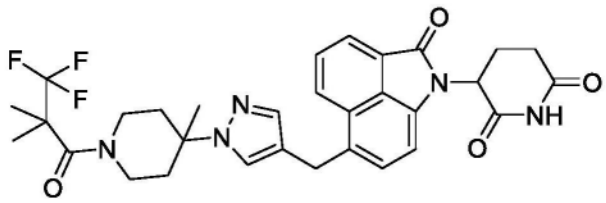
[1467] 黄色固体,125.0mg,61.62%产率,99.27%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.39(d,J=8.28Hz,1H),8.08(d,J=6.6Hz,1H),7.85-7.82(m,2H),7.36-7.35(m,2H),7.07(d,J=6.96Hz,1H),5.45-5.42(m,1H),4.21(s,2H),3.81-3.80(m,2H),3.24-3.23(m,2H),2.98-2.91(m,1H),2.80-2.57(m,2H),2.38-2.37(m,2H),2.08-2.07(m,1H),1.83-1.82(m,2H),1.50(s,6H),1.38(s,3H);LC MS:ES+553.5.

[1468] 化合物81:

[1469] 

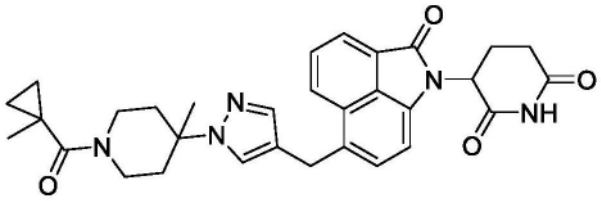
[1470] 黄色固体,110.0mg,51.39%产率,99.37%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.39(d,J=8.28Hz,1H),7.82(t,J=7.5Hz,1H),7.77(s,1H),7.36-7.33(m,2H),7.07(d,J=6.72Hz,1H),5.45-5.42(m,1H),4.20(s,2H),3.70-3.69(m,2H),3.59-3.57(m,2H),3.46-3.38(m,2H),3.27-3.23(m,2H),2.98-2.90(m,1H),2.80-2.72(m,1H),2.67-2.62(m,1H),2.29-2.26(m,2H),2.08-2.07(m,1H),2.00-1.87(m,2H),1.76-1.72(m,2H),1.42-1.39(m,2H),1.35(s,3H),1.21(s,3H);LC MS:ES+584.3.

[1471] 化合物82:

[1472] 

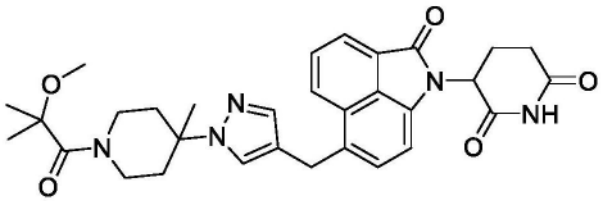
[1473] 黄色固体,35.0mg,40.38%产率,97.37%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.08(br s,1H),8.39(d,J=8.24Hz,1H),8.08(d,J=6.96Hz,1H),7.83(t,J=7.64Hz,1H),7.78(s,1H),7.36-7.34(m,2H),7.07(d,J=7.32Hz,1H),5.43(dd,J=12.76,5.2Hz,1H),4.21(s,2H),3.76-3.72(m,2H),3.23-3.18(m,2H),2.96-2.91(m,1H),2.77-2.72(m,1H),2.67-2.62(m,1H),2.33-2.30(m,2H),2.09-2.07(m,1H),1.81-1.75(m,2H),1.44(s,6H),1.36(s,3H);LC MS:ES+596.2.

[1474] 化合物83:

[1475] 

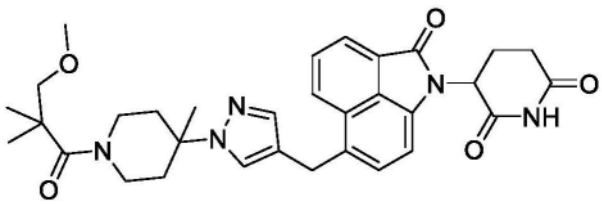
[1476] 黄色固体,30.0mg,38.31%产率,97.66%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.10(s,1H),8.39(d,J=8.24Hz,1H),8.08(d,J=6.96Hz,1H),7.83(t,J=7.66Hz,1H),7.79(s,1H),7.36-7.34(m,2H),7.07(d,J=7.32Hz,1H),5.43(dd,J=12.8,5.12Hz,1H),4.21(s,2H),3.74-3.70(m,2H),3.23-3.21(m,2H),2.95-2.90(m,1H),2.77-2.72(m,1H),2.67-2.62(m,1H),2.32-2.28(m,2H),2.09-2.07(m,1H),1.78-1.73(m,2H),1.35(s,3H),1.18(s,3H),0.77-0.75(m,2H),0.51-0.49(m,2H);LC MS:ES+540.3.

[1477] 化合物84:

[1478] 

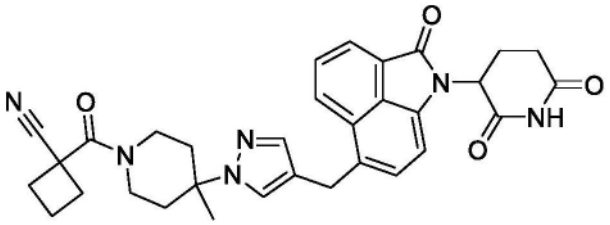
[1479] 黄色固体,26.0mg,32.18%产率,97.80%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.09(s,1H),8.39(d,J=8.12Hz,1H),8.08(d,J=6.92Hz,1H),7.85-7.80(m,2H),7.37-7.34(m,2H),7.07(d,J=7.12Hz,1H),5.45-5.42(m,1H),4.21(s,2H),4.08-4.07(m,1H),3.74-3.73(m,1H),3.55-3.54(m,1H),3.20-3.15(m,1H),3.10(s,3H),2.98-2.91(m,1H),2.76-2.72(m,1H),2.67-2.56(m,1H),2.34-2.32(m,2H),2.09-2.08(m,1H),1.78-1.77(m,2H),1.36(s,3H),1.29(s,6H);LC MS:ES+558.3.

[1480] 化合物85:

[1481] 

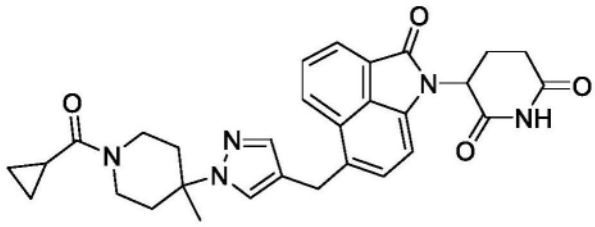
[1482] 黄色固体,32.0mg,39.17%产率,99.17%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.39(d,J=8.24Hz,1H),8.08(d,J=6.92Hz,1H),7.82(t,J=7.64Hz,1H),7.77(s,1H),7.36-7.33(m,2H),7.07(d,J=7.36Hz,1H),5.45-5.42(m,1H),4.20(s,2H),3.72-3.67(m,2H),3.33-3.29(m,3H),3.22-3.18(m,4H),2.96-2.94(m,1H),2.80-2.72(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.29-2.25(m,2H),2.09-2.07(m,1H),1.74-1.69(m,2H),1.35(s,3H),1.15(s,6H);LC MS:ES+572.3.

[1483] 化合物86:

[1484] 

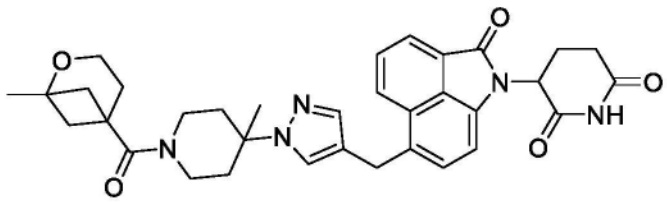
[1485] 黄色固体,125.0mg,42.73%产率,97.69%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.39(d,J=8.24Hz,1H),8.08(d,J=7.0Hz,1H),7.85-7.80(m,2H),7.36-7.34(m,2H),7.07(d,J=7.28Hz,1H),5.43(dd,J=12.84,5.2Hz,1H),4.21(s,2H),3.80-3.75(m,1H),3.45-3.42(m,1H),3.18-3.14(m,2H),2.96-2.91(m,1H),2.76-2.62(m,4H),2.57-2.54(m,2H),2.41-2.32(m,2H),2.11-2.07(m,2H),1.87-1.78(m,3H);LC MS:ES+565.2.

[1486] 化合物87:

[1487] 

[1488] 黄色固体,165.0mg,61.69%产率,99.45%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.39(d,J=8.24Hz,1H),8.08(d,J=6.96Hz,1H),7.83(t,J=7.64Hz,1H),7.79(s,1H),7.36-7.34(m,2H),7.07(d,J=7.32Hz,1H),5.43(dd,J=12.8,5.12Hz,1H),4.18(s,2H),3.80-3.68(m,2H),3.39-3.38(m,1H),3.14-3.12(m,1H),2.99-2.90(m,1H),2.80-2.72(m,1H),2.69-2.62(m,1H),2.34-2.32(m,1H),2.25-2.23(m,1H),2.09-2.07(m,1H),1.97-1.92(m,1H),1.81-1.67(m,2H),1.36(s,3H),0.680-0.66(m,4H);LC MS:ES+526.2.

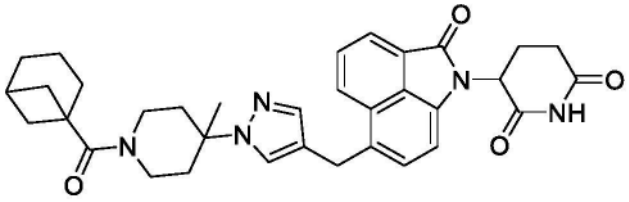
[1489] 化合物88:

[1490] 

[1491] 黄色固体,38.0mg,50.97%产率,97.04%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.39(d,J=8.24Hz,1H),8.08(d,J=7.0Hz,1H),7.82(t,J=7.62Hz,1H),7.77(s,1H),7.36-7.33(m,2H),7.07(d,J=7.28Hz,1H),5.43(dd,J=12.68,5.08Hz,1H),4.20(s,2H),3.95(t,J=6.42Hz,2H),3.66-3.65(m,1H),3.46-3.45(m,1H),3.10-3.08(m,2H),

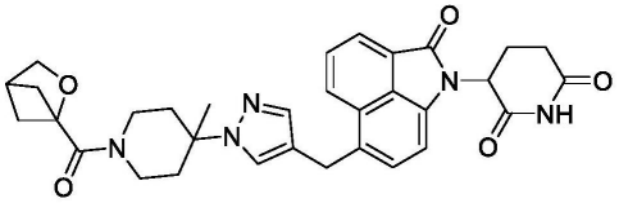
2.94-2.90(m,1H),2.77-2.72(m,1H),2.67-2.62(m,1H),2.33-2.27(m,2H),2.10-1.99(m,7H),1.74-1.73(m,2H),1.34(s,3H),1.11(s,3H);LC MS:ES+596.3.

[1492] 化合物89

[1493] 

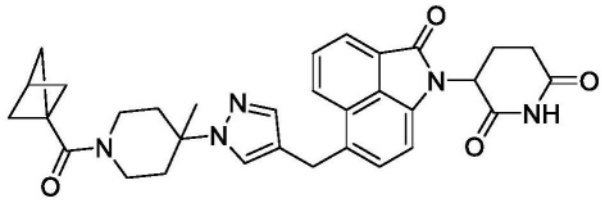
[1494] 黄色固体,40.0mg,54.86%产率,96.57%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.39(d,J=8.24Hz,1H),8.08(d,J=6.96Hz,1H),7.82(t,J=7.62Hz,1H),7.77(s,1H),7.36-7.33(m,2H),7.07(d,J=7.28Hz,1H),5.43(dd,J=12.76,5.16Hz,1H),4.20(s,2H),3.64-3.62(m,1H),3.40-3.39(m,1H),3.09-3.07(m,2H),2.99-2.90(m,1H),2.81-2.72(m,1H),2.69-2.62(m,1H),2.34-2.26(m,2H),2.09-2.07(m,4H),1.79-1.60(m,9H),1.34(s,3H);LC MS:ES+580.3.

[1495] 化合物90:

[1496] 

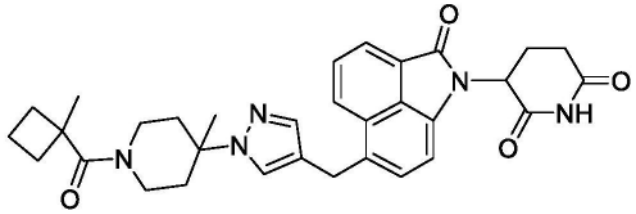
[1497] 黄色固体,40.0mg,56.75%产率,97.82%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.39(d,J=8.04Hz,1H),8.08(d,J=7.0Hz,1H),7.83(t,J=7.64Hz,1H),7.78(s,1H),7.35-7.33(m,2H),7.07(d,J=7.28Hz,1H),5.45-5.42(m,1H),4.20(s,2H),3.75-3.67(m,4H),3.14-3.09(m,1H),2.95-2.91(m,1H),2.83-2.79(m,1H),2.76-2.72(m,1H),2.67-2.62(m,1H),2.49-2.47(m,1H),2.33-2.29(m,2H),2.08-2.07(m,1H),1.98-1.96(m,2H),1.76-1.72(m,2H),1.60-1.57(m,2H),1.35(s,3H);LC MS:ES+568.3.

[1498] 化合物91:

[1499] 

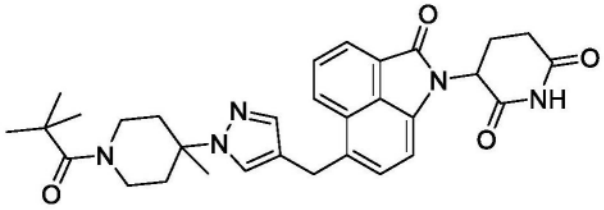
[1500] 黄色固体,40.0mg,58.47%产率,97.94%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.39(d,J=8.12Hz,1H),8.08(d,J=6.96Hz,1H),7.83(t,J=7.64Hz,1H),7.77(s,1H),7.36-7.33(m,2H),7.07(d,J=7.2Hz,1H),5.45-5.42(m,1H),4.20(s,2H),3.69-3.63(m,2H),3.09-3.06(m,1H),2.98-2.90(m,1H),2.79-2.72(m,1H),2.67-2.62(m,1H),2.43(s,2H),2.33-2.22(m,2H),2.06-2.00(m,7H),1.75-1.72(m,2H),1.35(s,3H);LC MS:ES+552.3.

[1501] 化合物92:

[1502] 

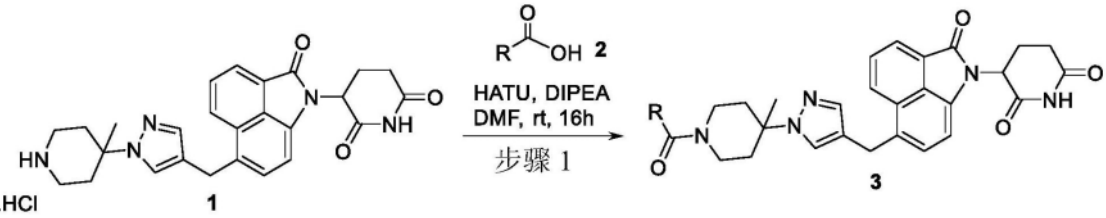
[1503] 黄色固体,110mg,48.55%产率,98.94%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.39(d,J=Hz,1H),8.08(d,J=Hz,1H),7.82(t,J=Hz,1H),7.78(s,1H),7.36-7.33(m,2H),7.07(d,J=Hz,1H),5.43(dd,J=Hz,1H),4.20(s,2H),3.69-3.67(m,1H),3.29-3.28(m,1H),3.07-3.05(m,2H),2.99-2.90(m,1H),2.80-2.69(m,1H),2.67-2.62(m,1H),2.39-2.28(m,4H),2.09-2.07(m,1H),1.94-1.83(m,1H),1.78-1.74(m,4H),1.62-1.55(m,1H),1.34(s,3H),1.31(s,3H);LC MS:ES+554.2.

[1504] 化合物93:

[1505] 

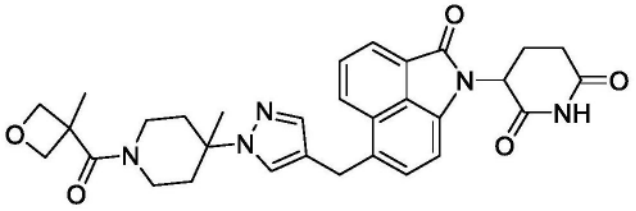
[1506] 黄色固体,120mg,43.48%产率,99.32%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.39(d,J=8.2Hz,1H),8.08(d,J=6.92Hz,1H),7.83(t,J=7.58Hz,1H),7.78(s,1H),7.35-7.33(m,1H),7.07(d,J=7.08Hz,1H),5.44-5.42(m,1H),4.21(s,2H),3.70-3.68(m,2H),3.25-3.22(m,2H),2.98-2.91(m,1H),2.76-2.72(m,1H),2.67-2.62(m,1H),2.27-2.26(m,2H),2.09-2.08(m,1H),1.76-1.71(m,2H),1.35(s,3H),1.16(s,9H);LC MS:ES+542.2.

[1507] 实施例36.化合物94-化合物98的一般合成

[1508] 

[1509] 在0℃下向胺和酸DMF(2ml)的等摩尔混合物中加入HATU(1.5当量)和DIPEA(5.0当量)。将所得溶液在环境温度下搅拌16小时。然后用乙酸乙酯稀释反应混合物并用$NaHCO_3$水溶液、水(x3)和盐水洗涤。然后用无水Na_2SO_4干燥有机层并减压浓缩。然后通过Combi-Flash(用DCM中的2%甲醇洗脱)和制备型TLC纯化粗物质,得到3。

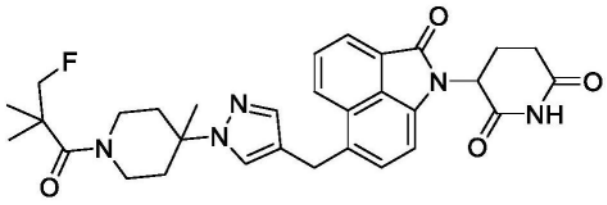
[1510] 化合物94:

[1511] 

[1512] 黄色固体28mg,41.41%产率,99.07%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.10(s,

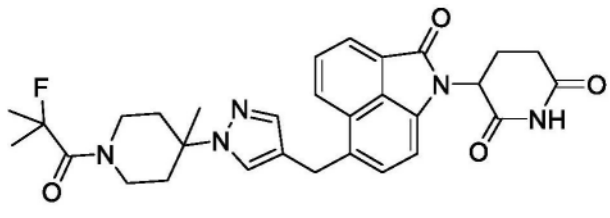
1H),8.39(d,J＝8.0Hz,1H),8.09(d,J＝7.0Hz,1H),7.85-7.81(m,1H),7.79(s,1H),7.36-7.34(m,2H),7.07(d,J＝7.2Hz,1H),5.46-5.41(m,1H),4.78-4.74(m,2H),4.24-4.21(m,4H),3.75(m,1H),3.07(m,1H),2.98-2.86(m,3H),2.76-2.62(m,2H),2.32-2.31(m,2H),2.09-2.08(m,1H),1.78-1.75(m,2H),1.50(s,3H),1.35(s,3H).LCMS:(ES+)＝556.4[M+H]+.

[1513] 化合物95:

[1514] 

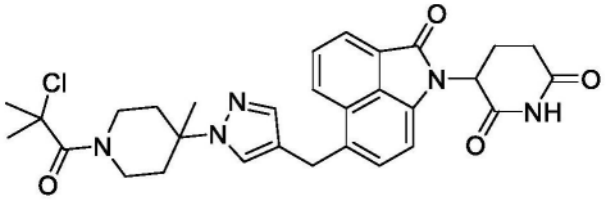
[1515] 黄色固体40mg,56.44%产率,98.61%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.11(s,1H),8.39(d,J＝8.2Hz,1H),8.08(d,J＝7.0Hz,1H),7.85-7.81(m,1H),7.78(s,1H),7.36-7.34(m,2H),7.07(d,J＝7.3Hz,1H),5.46-5.41(m,1H),4.42(m,1H),4.29(m,1H),4.21(m,2H),3.73-3.69(m,1H),3.24-3.19(m,2H),2.96-2.90(m,1H),2.77-2.73(m,1H),2.69-2.63(m,2H),2.32-2.28(m,2H),2.09-2.07(m,1H),1.78-1.73(m,2H),1.36(s,3H),1.22-1.21(m,6H).LCMS(ES+)＝560.3[M+H]+.

[1516] 化合物96:

[1517] 
(a)

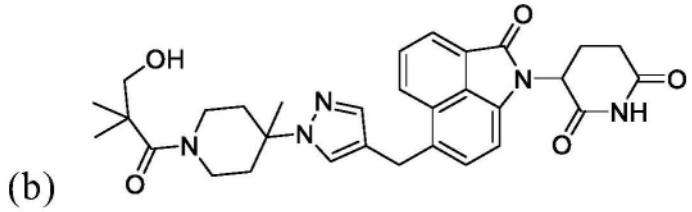
[1518] 黄色固体32mg,47%产率,98.2%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.12(s,1H),8.40(d,J＝8.2Hz,1H),8.08(d,J＝6.9Hz,1H),7.85-7.81(m,2H),7.34(m,2H),7.08(d,J＝7.2Hz,1H),5.44-5.43(m,1H),4.21(s,2H),4.21(m,2H),3.29(m,1H),3.18(m,1H),2.95-2.91(m,1H),2.76-2.62(m,2H),2.33(m,2H),2.08(m,1H),1.78(m,2H),1.55-1.49(m,3H),1.37(s,9H).LCMS(ES+)＝546.2[M+H]+.

[1519] 化合物97:

[1520] 

[1521] 黄色固体36mg,51.71%产率,98.93%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.11(s,1H),8.40(d,J＝8.3Hz,1H),8.08(d,J＝7.0Hz,1H),7.85-7.81(m,2H),7.36-7.34(m,2H),7.07(d,J＝7.2Hz,1H),5.44-5.42(m,1H),4.20(s,2H),3.86(m,2H),2.98-2.91(m,1H),2.79-2.73(m,1H),2.69-2.62(m,2H),2.33(m,2H),2.08(m,1H),1.80(m,3H),1.73(s,6H),1.38(s,3H).LCMS(ES+)＝562.4[M+H]+.

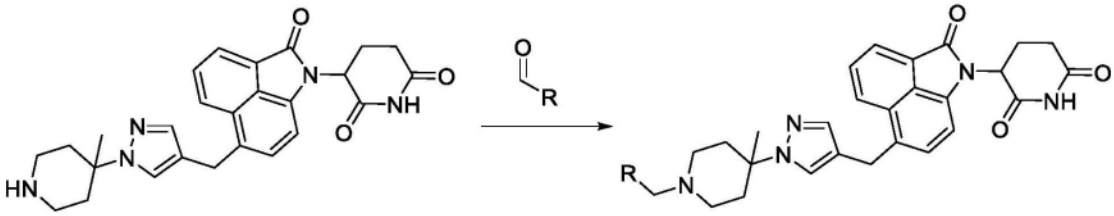
[1522] 化合物98:

[1523] 

(b)

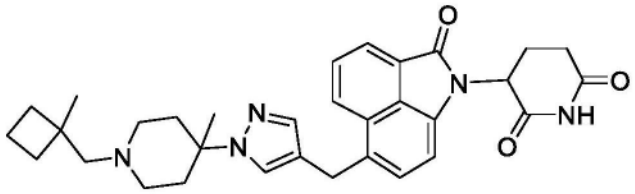
[1524] 黄色固体15mg,18.59%产率,99.44%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.1(s,1H),8.39(d,J=8.0Hz,1H),8.08(d,J=7.0Hz,1H),7.83(t,J=7.6Hz,1H),7.78(s,1H),7.36-7.34(m,2H),7.07(d,J=7.2Hz,1H),5.46-5.42(m,1H),4.52-4.49(m,1H),4.21(s,2H),3.73-3.70(m,2H),3.39-3.38(m,2H),3.23-3.18(m,2H),2.95-2.92(m,1H),2.76-2.73(m,1H),2.67-2.63(m,1H),2.31-2.28(m,2H),2.09-2.06(m,1H),1.77-1.72(m,2H),1.35(s,3H),1.13(s,6H).LCMS(ES+)=558.6[M+H]+.

[1525] 实施例37.化合物99-化合物106的一般合成

[1526] 

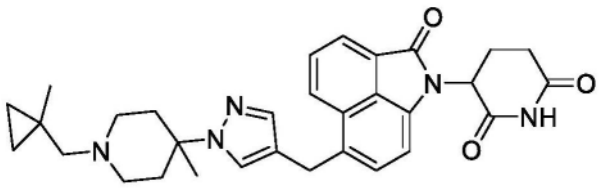
[1527] 在0℃下向胺(1.0当量)在THF(6mL/mmol)中的搅拌溶液中加入三乙胺(2.0当量)。然后将醛(1.0当量)、苯基硅烷(1.0当量)和二氯化二丁基锡(1.2当量)加入反应混合物中。所得溶液在90℃下搅拌16小时。然后用乙酸乙酯稀释反应混合物并用$NaHCO_3$水溶液、水(x3)和盐水洗涤。然后用无水Na_2SO_4干燥有机层并减压浓缩。然后通过CombiFlash ISCO柱纯化粗物质,用3%甲醇的DCM溶液洗脱,得到3。

[1528] 化合物99:

[1529] 

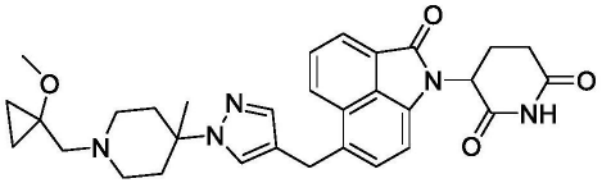
[1530] 黄色固体,125.0mg,45.53%产率,99.48%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.10(s,1H),8.38(d,J=8.32Hz,1H),8.08(d,J=6.88Hz,1H),7.82(t,J=7.6Hz,1H),7.70(s,1H),7.36-7.30(m,2H),7.07(d,J=7.08Hz,1H),5.44-5.42(m,1H),4.20(s,2H),2.95-2.91(m,1H),2.77-2.73(m,1H),2.68-2.62(m,1H),2.50-2.49(m,2H),2.37-2.26(m,4H),2.14-2.10(m,4H),1.90-1.88(m,1H),1.76-1.74(m,4H),1.57-1.55(m,2H),1.28(s,3H),1.11(s,3H);LC MS:ES+540.3.

[1531] 化合物100:

[1532] 

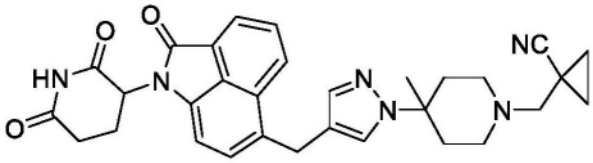
[1533] 黄色固体,130.0mg,60.22%产率,98.59%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.38(d,J=8.24Hz,1H),8.08(d,J=6.88Hz,1H),7.81(t,J=7.58Hz,1H),7.71(s,1H),7.37-7.31(m,2H),7.07(d,J=7.24Hz,1H),5.43(dd,J=12.64,4.8Hz,1H),4.20(s,2H),2.99-2.90(m,1H),2.80-2.69(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.50-2.49(m,3H),2.34-2.32(m,2H),2.15-1.92(m,4H),1.82-1.78(m,2H),1.29(s,3H),1.00(s,3H);LC MS:ES+526.6.

[1534] 化合物101:

[1535] 

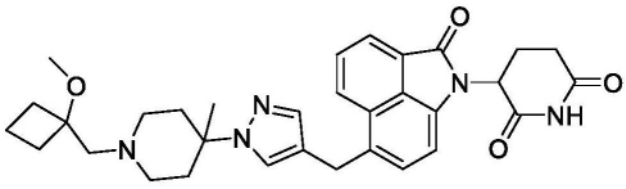
[1536] 黄色固体,62mg,42.40%产率,97.48%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.08(s,1H),8.35(d,J=8.24Hz,1H),8.05(d,J=7.0Hz,1H),7.79(t,J=7.62Hz,1H),7.69(s,1H),7.32(d,J=6.96Hz,1H),7.27(s,1H),7.04(d,J=7.28Hz,1H),5.40(dd,J=12.76,5.08Hz,1H),4.17(s,2H),3.14(s,3H),2.93-2.89(m,1H),2.74-2.69(m,1H),2.64-2.53(m,2H),2.46-2.05(m,7H),2.07-2.04(m,1H),1.76-1.74(m,2H),1.26(s,3H),0.61(s,2H),0.35(s,2H);LC MS:ES+541.7.

[1537] 化合物102:

[1538] 

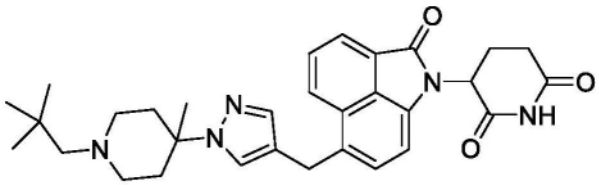
[1539] 黄色固体,70mg,41.94%产率,97.62%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.38(d,J=8.2Hz,1H),8.08(d,J=6.92Hz,1H),7.82(t,J=7.58Hz,1H),7.73(s,1H),7.35-7.30(m,2H),7.07(d,J=7.24Hz,1H),.5.43(dd,J=12.56,4.88Hz,1H),4.20(s,2H),2.98-2.90(m,1H),2.79-2.72(m,1H),2.69-2.59(m,3H),2.41-2.30(m,4H),2.22-2.18(m,2H),2.09-2.07(m,1H),1.83-1.79(m,2H),1.29(s,3H),1.20(s,2H),0.85(s,2H);LC MS:Es+537.3.

[1540] 化合物103:

[1541] 

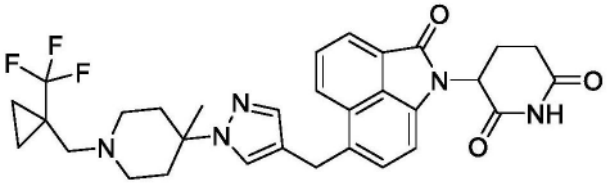
[1542] 黄色固体,59mg,34.51%产率,98.70%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.38(d,J=8.28Hz,1H),8.08(d,J=6.96Hz,1H),7.82(t,J=7.62Hz,1H),7.71(s,1H),7.35(d,J=7.28Hz,1H),7.30(s,1H),7.07(d,J=7.28Hz,1H),5.43(dd,J=12.6,5.04Hz,1H),4.20(s,2H),3.02(s,3H),2.94-2.90(m,1H),2.78-2.72(m,1H),2.67-2.62(m,1H),2.51-2.50(m,2H),2.36(s,2H),2.33-2.22(m,4H),2.10-2.07(m,1H),1.99-1.90(m,2H),1.88-1.82(m,2H),1.78-1.74(m,2H),1.66-1.61(m,1H),1.53-1.49(m,1H),1.28(s,3H);LC MS:ES+556.7.

[1543] 化合物104：

[1544] 

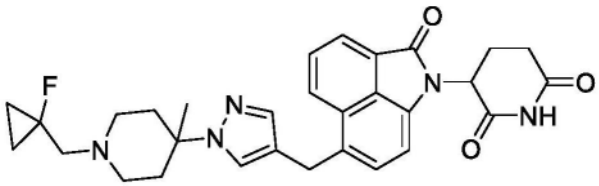
[1545] 黄色固体,130.0mg,57.40％产率,94.32％纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.10(s,1H),8.39(d,J＝8.24Hz,1H),8.08(d,J＝6.96Hz,1H),7.82(t,J＝7.62Hz,1H),7.70(s,1H),7.34(d,J＝7.24Hz,1H),7.30(s,1H),7.07(d,J＝7.24Hz,1H),5.43(dd,J＝12.64,4.88Hz,1H),4.20(s,2H),2.97-2.90(m,1H),2.77-2.72(m,1H),2.67-2.62(m,1H),2.50-2.49(m,2H),2.33-2.29(m,4H),2.09-2.07(m,1H),1.96(s,2H),1.79-1.75(m,2H),1.29(s,3H),0.81(s,9H);LC MS:ES+528.5.

[1546] 化合物105：

[1547] 

[1548] 黄色固体,90.0mg,57.17％产率,96.90％纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.39-8.37(m,1H),8.09-8.07(m,1H),7.83-7.81(m,1H),7.71(s,1H),7.36-7.30(m,2H),7.09-7.06(m,1H),5.44-5.42(m,1H),4.19(s,2H),3.03-2.91(m,1H),2.77-2.73(m,1H),2.67-2.62(m,1H),2.40(s,2H),2.30-2.28(m,2H),2.16-2.15(m,2H),2.08-2.07(m,1H),1.78-1.77(m,2H),1.28(s,3H),0.92(s,2H),0.66(s,2H);LC MS:ES+580.3.

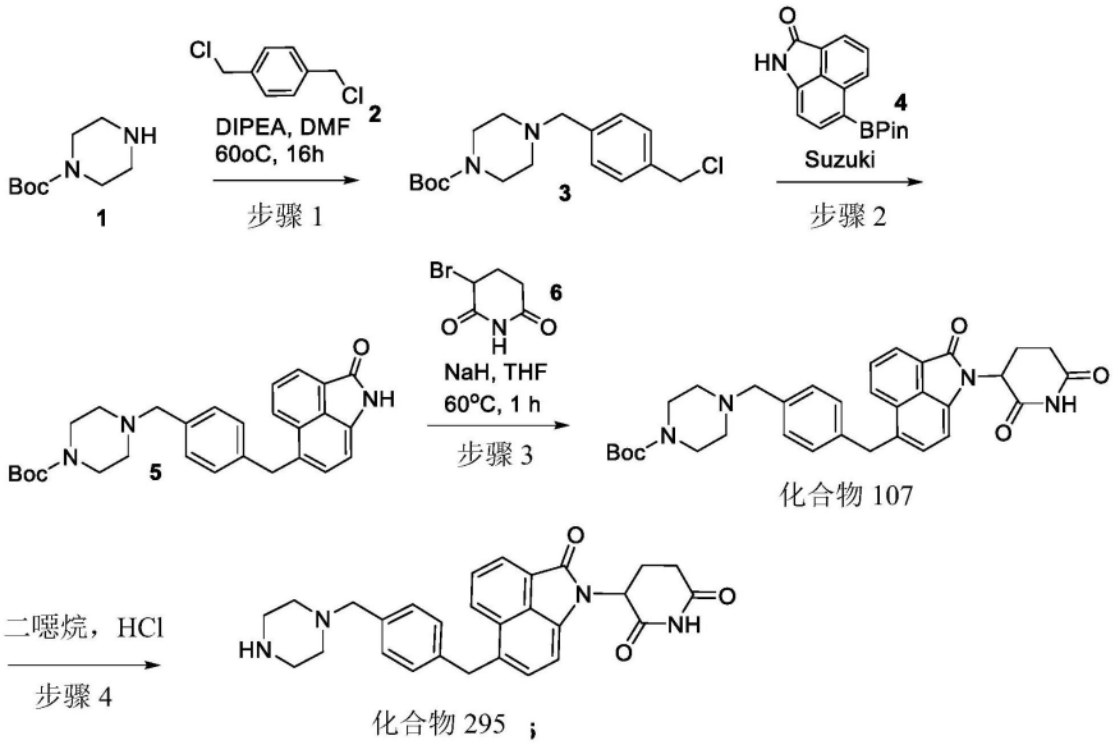
[1549] 化合物106：

[1550] 

[1551] 黄色固体,100.0mg,70.18％产率,97.81％纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.10(s,1H),8.38(d,J＝8.24Hz,1H),8.08(d,J＝6.92Hz,1H),7.82(t,J＝7.62Hz,1H),7.73(s,1H),7.34(d,J＝7.32Hz,1H),7.30(s,1H),7.07(d,J＝7.28Hz,1H),5.43(dd,J＝12.84,5.24Hz,1H),4.20(s,2H),2.95-2.90(m,1H),2.78-2.72(m,1H),2.67-2.57(m,5H),2.33-2.29(m,4H),2.09-2.07(m,1H),1.83-1.78(m,2H),1.29(s,3H),0.97-0.87(m,2H),0.62-0.60(m,2H);LC MS:ES+530.2.

[1552] 实施例38.4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(化合物107)的合成

[1553]



[1554] 步骤1:4-(4-(氯甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成:向哌嗪-1-甲酸叔丁酯1(10g,53.69mmol)在DMF(100mL)的搅拌溶液中加入DIPEA(20.82g,161.07mmol,28.06mL)并搅拌5分钟。然后加入1,4-双(氯甲基)苯2(9.40g,53.69mmol,6.62mL)并将反应在60℃加热16小时。反应完成后(TLC监测),反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。粗物质通过柱色谱法(100-200二氧化硅,25-30%EtOAc/己烷)纯化,得到4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯3(7g,19.39mmol,36.12%产率,90%纯度),为灰白色固体。LC MS:ES+324.9。

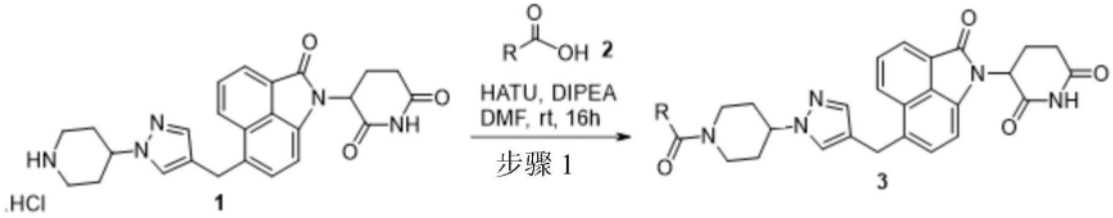
[1555] 步骤2:4-(4-((2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成:向4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯3(4g,12.31mmol)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮4(7.27g,24.63mmol)在乙醇(20mL)和甲苯(40mL)的搅拌溶液中加入无水磷酸三钾(7.84g,36.94mmol),将反应物料在氮气氛下脱气10分钟。然后将三邻甲苯基膦(749.58mg,2.46mmol)和(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮;钯(1.13g,1.23mmol)加入到该反应物料中并在90℃下加热过夜。然后使用硅藻土床通过烧结漏斗过滤反应混合物。滤液用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。有机部分用Na_2SO_4干燥并减压蒸发。由此获得的粗品通过combi-flash色谱法(以0-30%EA/DCM洗脱)纯化,得到纯化合物4-[[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯5(3.2g,6.29mmol,51.12%产率,90%纯度),为黄色固体。LC MS:ES+458.4。

[1556] 步骤3:4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成:在0℃下向4-[[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯5(3.1g,6.78mmol)在无水THF(80mL)的搅拌溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(2.34g,101.63mmol)并搅拌15分钟,然后加入3-溴哌啶-2,6-二酮6(6.50g,33.88mmol)。将所得反应混合物在70℃搅拌1小时。完全转

化后,反应混合物用冰水淬灭并用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。分离合并的有机层,用硫酸钠干燥并浓缩。通过combiflash柱色谱法(在DCM中的0-30％乙酸乙酯作为洗脱剂)纯化粗反应物料,得到4-[[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯化合物107(2.3g,3.85mmol,产率56.83％,纯度95.20％),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.32(d,J＝8.12Hz,1H),8.07(d,J＝6.88Hz,1H),7.80(t,J＝7.58Hz,1H),7.40(d,J＝7.2Hz,1H),7.25-7.09(m,5H),5.44(dd,J＝12.64,4.76Hz,1H),4.37(s,2H),3.38(s,2H),3.25(s,4H),2.98-2.90(m,1H),2.79-2.69(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.24(s,4H),2.10-2.07(m,1H),1.36(s,9H);LC MS:ES+569.3.

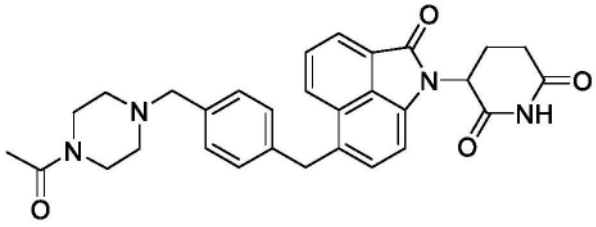
[1557] 步骤4:3-(2-氧代-6-(4-(哌嗪-1-基甲基)苄基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐的合成:在0℃下向4-[[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯7(2.3g,4.04mmol)在1,4-二噁烷(20mL)的搅拌溶液中加入二噁烷-HCL(50mL)并搅拌,将反应物料在室温下搅拌4小时。在减压下浓缩反应物料,将粗品与醚-戊烷一起研磨,得到所需化合物3-[2-氧代-6-[[4-(哌嗪-1-基甲基)苯基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮;盐酸盐化合物295(2g,3.51mmol,86.76％产率,95％纯度),为淡黄色固体。LC MS:ES+469.4。

[1558] 实施例39.化合物108-化合物112的一般合成

[1559] 

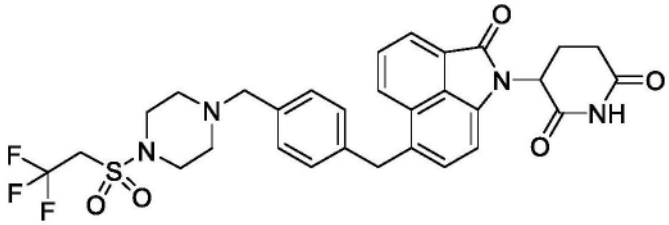
[1560] 在0℃下向胺和酸DMF(6mL/mmol)的等摩尔混合物中加入HATU(1.5当量)和DIPEA(5.0当量)。所得溶液在环境温度下搅拌16小时。然后用乙酸乙酯稀释反应混合物并用$NaHCO_3$水溶液、水(x3)和盐水洗涤。然后用无水Na_2SO_4干燥有机层并减压浓缩。然后通过CombiFlash ISCO柱纯化粗物质,用2％甲醇的DCM溶液洗脱,得到3。

[1561] 化合物108:

[1562] 

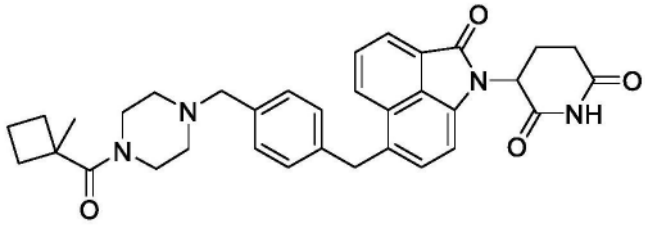
[1563] 黄色固体,23.0mg,21.09％产率,92.73％纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.33(d,J＝8.32Hz,1H),8.07(d,J＝6.96Hz,1H),7.81(t,J＝7.6Hz,1H),7.40(d,J＝7.44Hz,1H),7.25-7.23(m,2H),7.20-7.18(m,2H),7.10(d,J＝7.32Hz,1H),5.44(dd,J＝13.52,5.4Hz,1H),4.38(s,2H),3.40-3.36(m,6H),2.95-2.92(m,1H),2.76-2.73(m,1H),2.66-2.63(m,1H),2.32-2.28(m,2H),2.25-2.21(m,2H),2.10-2.07(m,1H),1.94(s,3H);LC MS:511.2.

[1564] 化合物109:

[1565] 

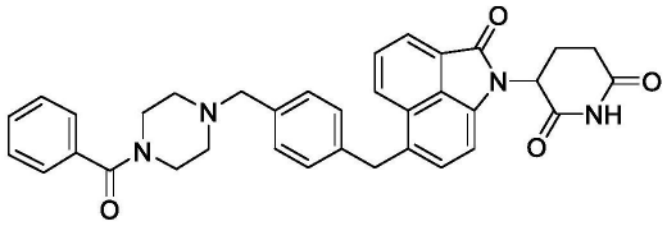
[1566] 黄色固体,45.0mg,36.97%产率,100%纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.33(d,J=8.36Hz,1H),8.07(d,J=6.96Hz,1H),7.81(t,J=7.60Hz,1H),7.41(d,J=7.4Hz,1H),7.26-7.18(m,4H),7.10(d,J=7.08Hz,1H),5.44-5.43(m,1H),4.47(q,J=10.28Hz,2H),4.38(s,2H),3.44(s,2H),3.19(brs,4H),2.96-2.92(m,1H),2.76-2.73(m,1H),2.67-2.62(m,1H),2.39(brs,4H),2.09-2.07(m,1H);LC MS:ES+615.2.

[1567] 化合物110:

[1568] 

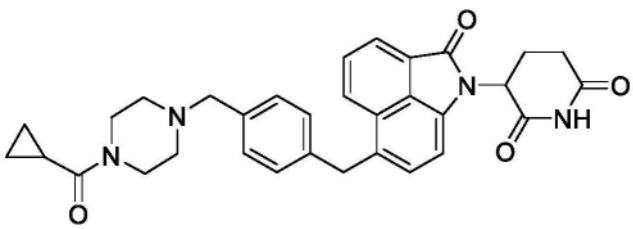
[1569] 黄色固体,40.0mg,33.04%产率,92.36%纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.32(d,J=8.24Hz,1H),8.07(d,J=7.0Hz,1H),7.80(t,J=7.66Hz,1H),7.40(d,J=7.32Hz,1H),7.25-7.11(m,5H),5.44(dd,J=12,4.44Hz,1H),4.37(s,2H),3.39-3.32(m,4H),3.20-3.18(m,2H),2.94-2.90(m,1H),2.76-2.73(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.35-2.30(m,2H),2.30-2.25(m,4H),2.10-2.08(m,1H),1.91-1.84(m,1H),1.76-1.72(m,2H),1.59-1.56(m,1H),1.29(s,3H);LC MS:ES+565.6.

[1570] 化合物111:

[1571] 

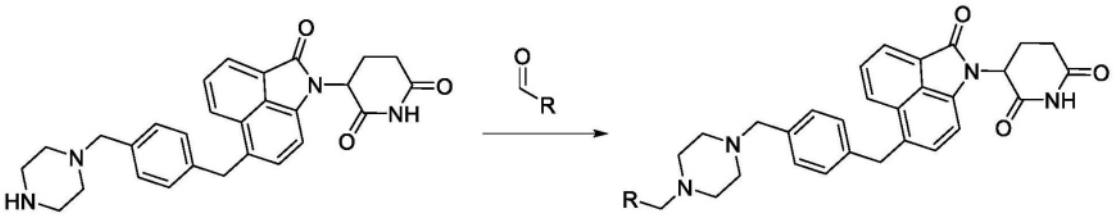
[1572] 黄色固体,70.0mg,60.98%产率,98.78%纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.32(d,J=8.28Hz,1H),8.07(d,J=6.96Hz,1H),7.81(t,J=7.56Hz,1H),7.43-7.39(m,4H),7.36-7.33(m,2H),7.25-7.18(m,4H),7.10(d,J=7.28Hz,1H),5.43(dd,J=12.8,5.28Hz,1H),4.38(s,2H),3.57(brs,2H),3.42(s,2H),2.94-2.90(m,1H),2.76-2.73(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.34-2.32(m,4H),2.11-2.07(m,1H);LC MS:ES+573.3.

[1573] 化合物112:

[1574] 

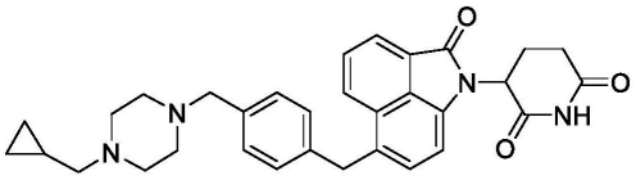
[1575] 黄色固体,55.0mg,49.51%产率,95.65%纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.32(d,J=8.24Hz,1H),8.07(d,J=6.96Hz,1H),7.80(t,J=7.68Hz,1H),7.41(d,J=7.32Hz,1H),7.26-7.19(m,4H),7.10(d,J=7.28Hz,1H),5.44(dd,J=12.72,5.08Hz,1H),4.38(s,2H),3.61(brs,2H),3.41(s,4H),2.96-2.92(m,1H),2.77-2.73(m,1H),2.67-2.63(m,1H),2.33-2.25(m,4H),2.10-2.07(m,1H),1.92-1.89(m,1H),0.69-0.65(m,4H);LCMS:ES+537.2.

[1576] 实施例40.(化合物113)的一般合成

[1577] 

[1578] 在0℃下向胺(1.0当量)在THF(6mL/mmol)中的搅拌溶液中加入三乙胺(2.0当量)。然后将醛(1.0当量)、苯基硅烷(1.0当量)和二氯化二丁基锡(1.2当量)加入反应混合物中。所得溶液在90℃下搅拌16小时。然后用乙酸乙酯稀释反应混合物并用$NaHCO_3$水溶液、水(x3)和盐水洗涤。然后用无水Na_2SO_4干燥有机层并减压浓缩。然后通过CombiFlash ISCO柱纯化粗物质,用2-3%甲醇的DCM溶液洗脱,得到最终化合物。

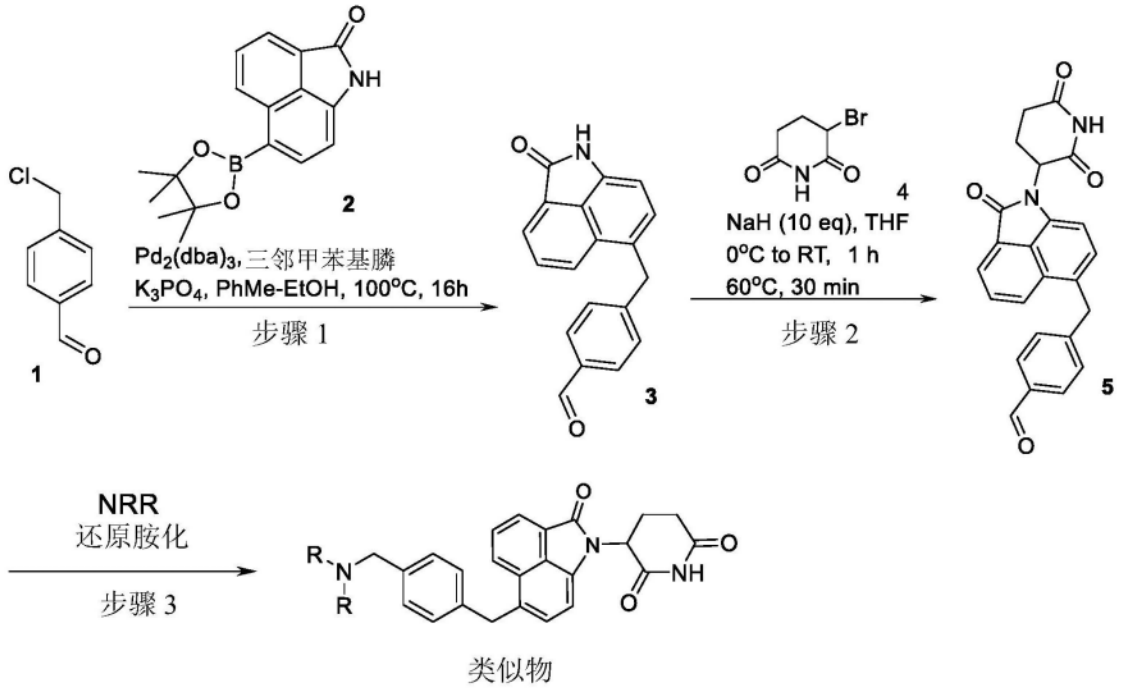
[1579] 化合物113:

[1580] 

[1581] 黄色固体,75.0mg,54.68%产率,98.08%纯度。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.32(d,J=8.20Hz,1H),8.07(d,J=6.96Hz,1H),7.80(t,J=7.76Hz,1H),7.40(d,J=7.28Hz,1H),7.22-7.16(m,4H),7.10(d,J=7.08Hz,1H),5.45-5.41(m,1H),4.37(s,2H),3.37(s,2H),2.95-2.92(m,1H),2.76-2.73(m,1H),2.67-2.63(m,1H),2.63-2.50(m,1H),2.40-2.32(m,7H),2.12-2.09(m,3H),0.77(brm,1H),0.42(brs,2H),0.03(brs,2H);LCMS:ES+523.2.

[1582] 实施例41.化合物114-化合物123的一般合成

[1583]

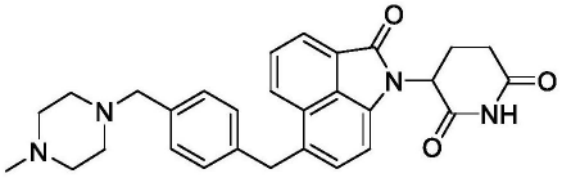


[1584] 步骤1:4-((2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)苯甲醛的合成:向4-(氯甲基)苯甲醛1(9.5g,61.45mmol)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮2(36.27g,122.90mmol)在乙醇(30mL)和甲苯(60.0mL)的搅拌溶液中加入无水磷酸三钾(39.13g,184.35mmol),并将反应物料在氮气氛下脱气10分钟。将三邻甲苯基膦(3.74g,12.29mmol)和(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮;钯(5.63g,6.15mmol)加入到该反应物料中并将所得反应混合物在90℃加热过夜。使用硅藻土床通过烧结漏斗过滤反应混合物,并用乙酸乙酯稀释滤液。分离有机部分并用水洗涤。用Na_2SO_4干燥并减压蒸发。粗物质通过combi-flash色谱法纯化,得到所需化合物4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯甲醛3(5.5g,7.27mmol,11.84%产率,38%纯度),为黄色固体。LCMS:ES+288.0。

[1585] 步骤2:4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)苯甲醛的合成:在0℃下向4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯甲醛3(3.0g,10.44mmol)在无水THF(30.0mL)中的搅拌溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(4.00g,100.02mmol,60%纯度)并搅拌15分钟,然后加入3-溴哌啶-2,6-二酮4(10.02g,52.21mmol)。将所得反应混合物在70℃搅拌1.5小时。将反应混合物加热回流2小时。从LCMS证明完全转化后,反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯(2x20mL)萃取。分离合并的有机层,用硫酸钠干燥并浓缩。粗反应物料通过combi-flash(2.5%MeOH的DCM溶液作为洗脱剂)纯化,得到4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯甲醛5(1.4g,2.81mmol,26.92%产率,80%纯度),为黄色固体。LC MS:ES+399.2。

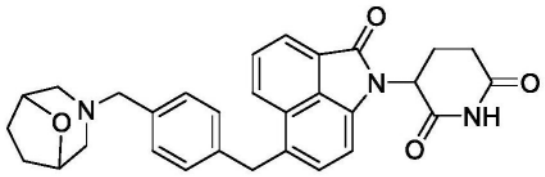
[1586] 步骤3:类似物的合成:在0℃(当胺是盐酸盐时)向胺(1.0当量)在THF(6mL/mmol)中的搅拌溶液中加入三乙胺(2.0当量)。然后将醛(1.0当量)、苯基硅烷(1.0当量)和二氯化二丁基锡(1.2当量)加入反应混合物中。所得溶液在90℃下搅拌16小时。然后用乙酸乙酯稀释反应混合物并用$NaHCO_3$水溶液、水(x3)和盐水洗涤。然后用无水Na_2SO_4干燥有机层并减压浓缩。然后通过CombiFlash ISCO柱纯化粗物质,用2-3%甲醇的DCM溶液洗脱,得到类似物。

[1587] 化合物114：

[1588] 

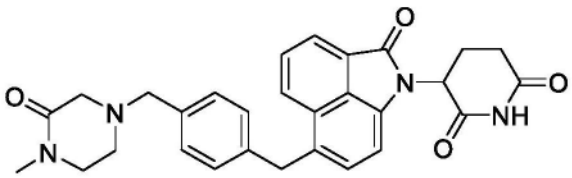
[1589] 黄色固体,46.0mg,8.25％产率,95.00％纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.32(d,J＝8.0Hz,1H),8.07(d,J＝7.0Hz,1H),7.80(t,J＝7.92Hz,1H),7.40(d,J＝7.36Hz,1H),7.24-7.16(m,4H),7.10(d,J＝7.20Hz,1H),5.45-5.42(m,1H),4.37(s,2H),3.38(s,2H),3.32(s,3H),2.95-2.90(m,1H),2.76-2.73(m,1H),2.70-2.65(m,1H),2.65-2.62(m,1H),2.40-2.30(m,5H),2.17-2.10(m,2H),2.10-2.07(m,1H);LC MS:ES-481.2.

[1590] 化合物115：

[1591] 

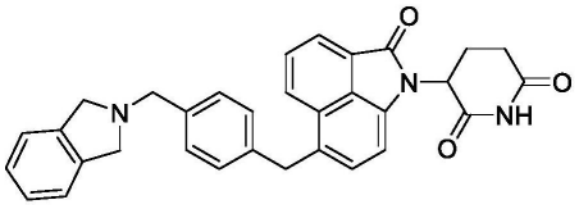
[1592] 黄色固体,70.0mg,10.99％产率,98.76％纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.32(d,J＝8.24Hz,1H),8.07(d,J＝6.92Hz,1H),7.81(t,J＝7.44Hz,1H),7.39(d,J＝7.4Hz,1H),7.24-7.16(m,4H),7.10(d,J＝7.24Hz,1H),5.44(dd,J＝12.72,4.96Hz,1H),4.37(s,2H),4.15(s,2H),3.35(s,2H),2.98-2.90(m,1H),2.79-2.73(m,1H),2.69-2.62(m,1H),2.50-2.42(m,2H),2.14-2.07(m,3H),1.82-1.75(m,2H),1.68-1.67(m,2H);LC MS:ES+496.2.

[1593] 化合物116：

[1594] 

[1595] 黄色固体,76.0mg,12.35％产率,99.00％纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.32(d,J＝8.16Hz,1H),8.07(d,J＝6.88Hz,1H),7.80(t,J＝7.6Hz,1H),7.40(d,J＝7.24Hz,1H),7.26-7.19(m,4H),7.10(d,J＝7.24Hz,1H),5.45-5.41(m,1H),4.38(s,2H),3.44(s,2H),3.20-2.16(m,2H),2.89(s,3H),2.78(s,4H),2.74-2.69(m,1H),2.66-2.62(m,2H),2.10-2.07(m,1H);LC MS:ES+497.2.

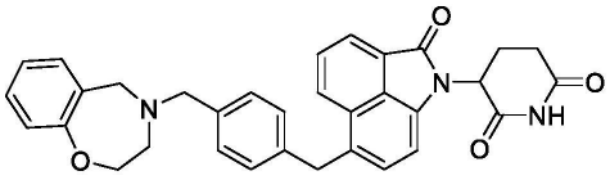
[1596] 化合物117：

[1597] 

[1598] 黄色固体,42.0mg,7.03％产率,95.09％纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.34(d,J＝8.24Hz,1H),8.08(d,J＝6.88Hz,1H),7.82(t,J＝7.2Hz,1H),7.42(d,J

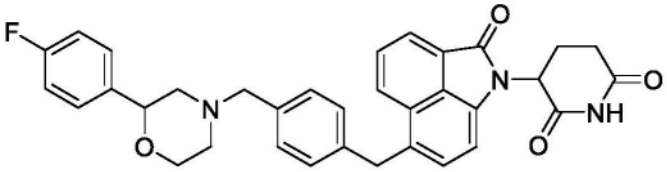
＝6.68Hz,1H),7.31-7.26(m,4H),7.17-7.10(m,5H),5.45-5.43(m,1H),4.39(s,2H),3.78(s,6H),3.05-2.95(m,1H),2.92-2.87(m,1H),2.76-2.66(m,1H),2.10-2.07(m,1H);LC MS:ES+502.2.

[1599] 化合物118:

[1600] 

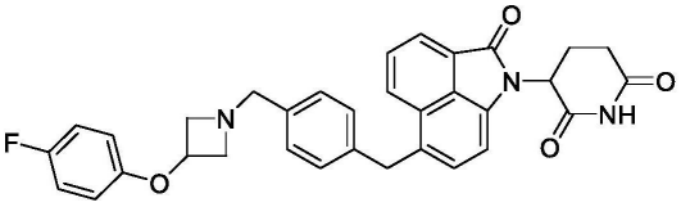
[1601] 黄色固体,50.0mg,14.70%产率,98.09%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.32(d,J＝8.16Hz,1H),8.07(d,J＝6.8Hz,1H),7.80(t,J＝7.56Hz,1H),7.41(dd,J＝7.28Hz,1H),7.26-7.09(m,6H),6.99-6.94(m,3H),5.45-5.42(m,1H),4.38(s,2H),3.96(br s,2H),3.69(s,2H),3.53(s,2H),2.96-2.90(m,3H),2.76-2.62(m,2H),2.08-2.07(m,1H);LC MS:ES+532.2.

[1602] 化合物119:

[1603] 

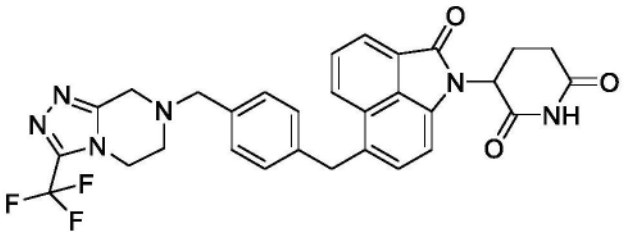
[1604] 黄色固体,50.0mg,23.20%产率,98.45%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.30(d,J＝8.2Hz,1H),8.07(d,J＝6.96Hz,1H),7.79-7.77(m,1H),7.39-7.32(m,3H),7.24-7.18(m,4H),7.14-7.09(m,3H),5.46-5.43(m,1H),4.47-4.44(m,1H),4.37(s,2H),3.88-3.86(m,1H),3.64-3.58(m,1H),3.47-3.38(m,2H),2.99-2.91(m,1H),2.79-2.73(m,2H),2.69-2.64(m,2H),2.09-2.07(m,2H),1.93-1.87(m,1H);LC MS:ES+564.2.

[1605] 化合物120:

[1606] 

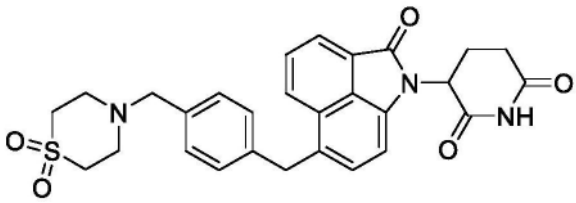
[1607] 黄色固体,32.0mg,7.58%产率,97.99%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.31(d,J＝8.24Hz,1H),8.07(d,J＝6.96Hz,1H),7.80(t,J＝7.52Hz,1H),7.40(d,J＝7.36Hz,1H),7.23-7.15(m,4H),7.11-7.05(m,3H),6.83-6.79(m,2H),5.44-5.41(m,1H),4.73-4.70(m,1H),4.37(s,2H),3.65(t,J＝6.64Hz,2H),3.54(s,2H),2.97-2.92(m,3H),2.76-2.73(m,1H),2.67-2.62(m,1H),2.10-2.07(m,1H);LC MS:ES+550.3.

[1608] 化合物121:

[1609] 

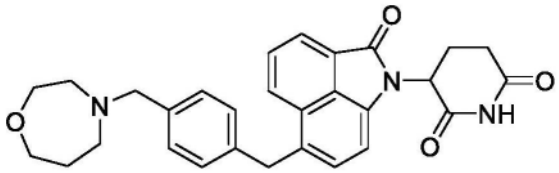
[1610] 黄色固体,65.0mg,17.10%产率,94.39%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.33(d,J=8.24Hz,1H),8.07(d,J=7.0Hz,1H),7.81(t,J=7.6Hz,1H),7.41(d,J=7.32Hz,1H),7.29-7.24(m,4H),7.10(d,J=7.32Hz,1H),5.47-5.43(m,1H),4.39(s,2H),4.10(t,J=5.08Hz,2H),3.78(s,2H),3.69(s,2H),2.99-2.90(m,1H),2.86(t,J=5.24Hz,1H),2.78-2.72(m,1H),2.67-2.62(m,1H),2.08-2.07(m,1H);LC MS:ES+575.6.

[1611] 化合物122:

[1612] 

[1613] 黄色固体,45.0mg,17.16%产率,99.09%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.33(d,J=8.28Hz,1H),8.07(dd,J=6.96Hz,1H),7.80(t,J=7.62Hz,1H),7.41(d,J=7.32Hz,1H),7.26-7.20(m,4H),7.10(d,J=7.28Hz,1H),5.44(dd,J=12.24,4.8Hz,1H),4.38(s,2H),3.58(s,2H),3.05(br s,4H),2.95-2.90(m,1H),2.81-2.79(m,5H),2.73-2.62(m,1H),2.10-2.07(m,1H);LC MS:ES-516.2.

[1614] 化合物123:

[1615] 

[1616] 黄色固体,30.0mg,9.30%产率,94.10%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.32(d,J=8.2Hz,1H),8.07(d,J=6.92Hz,1H),7.80(t,J=7.56Hz,1H),7.40(d,J=7.0Hz,1H),7.24-7.21(m,4H),7.10(d,J=7.24Hz,1H),5.44(dd,J=12.4,5.12Hz,1H),4.37(s,2H),3.65(t,J=5.92Hz,1H),3.54-3.52(m,4H),2.95-2.91(m,1H),2.77-2.73(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.52-2.43(m,4H),2.10-2.07(m,2H);LC MS:ES+484.5.

[1617] 实施例42.1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-甲酸甲酯(化合物124)的合成

[1618] 

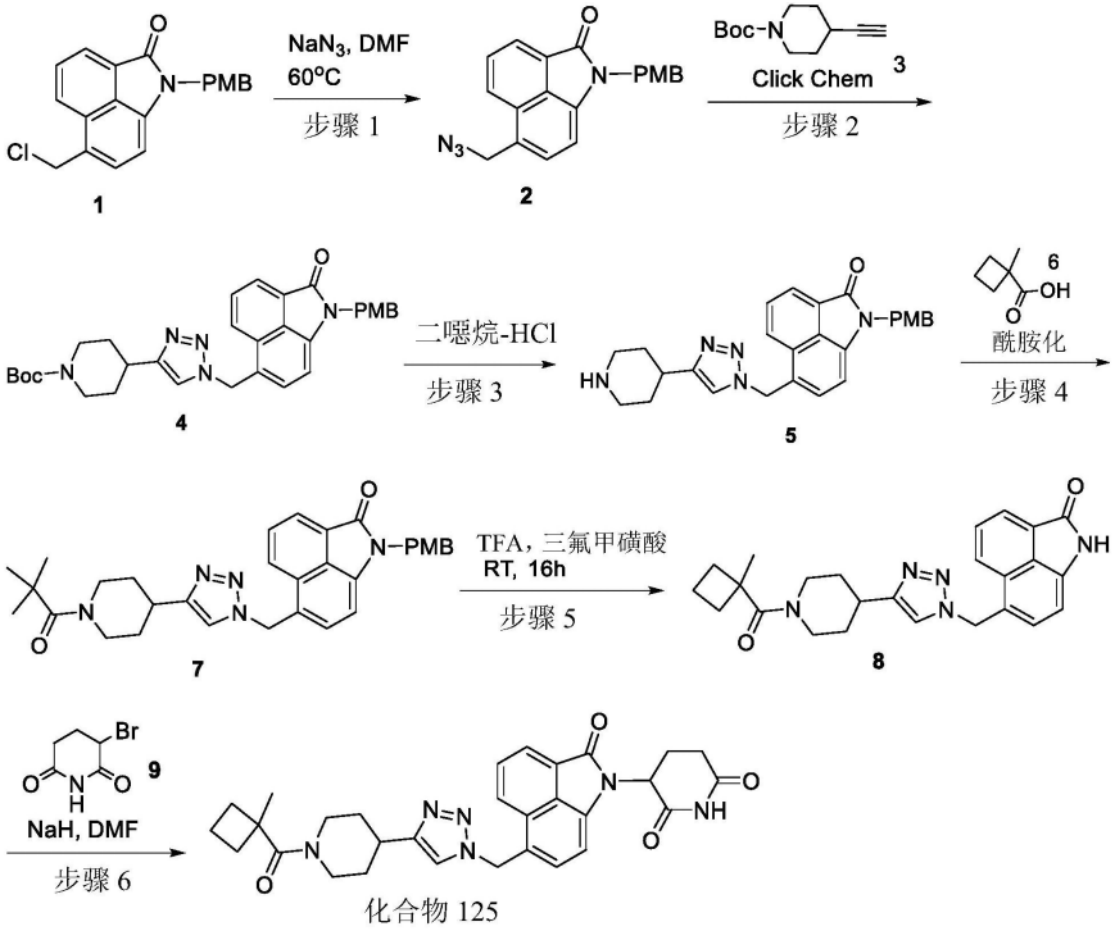
[1619] 步骤1:2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-甲酸盐(2)的合成:将6-溴-1H-苯并[cd]吲

哚-2-酮(1)(1g,4.03mol)和DPPP(332.51mg,806.21μmol)在PARR高压釜容器中的甲醇(30mL)中的搅拌溶液用氩气脱气5分钟,然后加入TEA(1.63g,16.12mmol,2.25mL)和钯(II)醋酸盐(90.50mg,403.10μmol)。将所得反应混合物在标准高压釜中在70psi一氧化碳气氛下在100℃加热16小时。反应混合物完成后,TLC显示新的斑点,反应混合物通过硅藻土垫过滤,浓缩滤液得到粗物质,使用10%EtOAc-己烷作为洗脱剂通过Combiflash色谱法纯化粗物质,得到2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-甲酸甲酯(2)(800mg,69.88%产率),为黄色固体。LC MS:ES+228.3。

[1620] 步骤2:1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-甲酸甲酯(4)的合成:向2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-甲酸甲酯(2)(100mg,440.11μmol)在DMF(3mL)的搅拌溶液中加入氢化钠(60%矿物油分散体)(33.73mg,880.22μmol)并在70℃搅拌30分钟。然后加入3-溴哌啶-2,6-二酮(3)(84.51mg,440.11μmol),并使反应混合物在该温度下搅拌16小时。TLC显示形成新的极点与未反应的SM。用水淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取。有机部分用硫酸钠干燥并浓缩。由此获得的粗品通过制备型TLC板在2%MeOH的DCM中纯化,得到1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-甲酸甲酯化合物124(13mg,7.86%产率),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.15(s,1H),8.98(d,J=Hz,1H),8.31(d,J=Hz,1H),8.16(d,J=Hz,1H),7.95(t,J=Hz,1H),7.26(d,J=Hz,1H),5.50-5.47(m,1H),3.92(s,3H),3.04-2.82(m,1H),2.77-2.71(m,1H),2.66-2.64(m,1H),2.12-2.10(m,1H);LC MS:ES+339.1.

[1621] 实施例43.3-[6-[[4-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]三唑-1-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物125)的合成

[1622]



化合物 125

[1623] 步骤1:6-(叠氮甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(2)的合成:在冷却条件下向6-(氯甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(1)(600mg,1.78mmol)在DMF(10mL)的搅拌溶液中加入叠氮化钠(346.41mg,5.33mmol),所得反应混合物在室温下搅拌16小时。完成后(通过TLC监测),反应混合物用EtOAc稀释并用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并在减压下浓缩得到6-(叠氮甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(2)(500mg,72.75%产率),为粘性固体。LC MS:ES+345.3。

[1624] 步骤2:4-[1-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]三唑-4-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(4)的合成:向6-(叠氮甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(2)(500mg,1.45mmol)和4-乙炔基哌啶-1-甲酸叔丁酯(3)(303.87mg,1.45mmol)在THF(12mL)的搅拌溶液中加入硫酸铜五水合物(36.25mg,145.19μmol)在水(3mL)中的溶液并搅拌15分钟后加入(2R)-2-[1,2-二羟乙基]-4-羟基-5-氧代-2H-呋喃-3-油酸钠(115.06mg,580.78μmol)。所得反应混合物在室温下搅拌16小时。完成后(通过TLC监测),反应混合物通过硅藻土床过滤,滤液在减压下浓缩。由此获得的粗品通过柱色谱法(二氧化硅,梯度0-3%MeOH/DCM)纯化,得到4-[1-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]三唑-4-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(4)(500mg,61.15%产率),为淡黄色固体。LC MS:ES+554.6。

[1625] 步骤3:1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[4-(4-哌啶基)三唑-1-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮盐酸盐(5)的合成:在冷却条件下向4-[1-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]三唑-4-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(4)(150mg,270.93μmol)在二噁

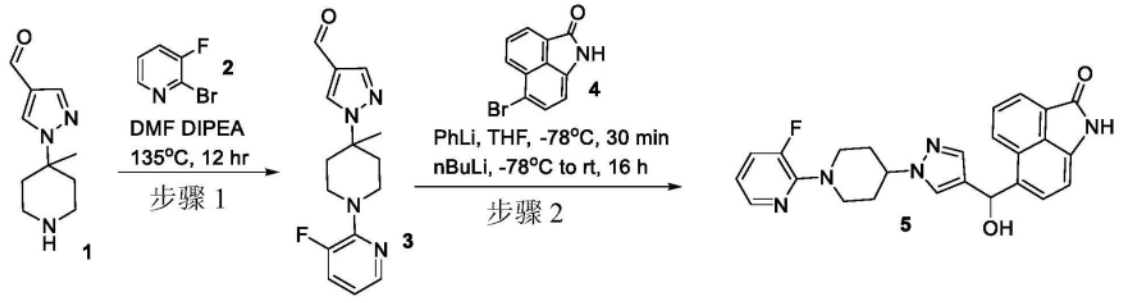
烷(2mL)的搅拌溶液中加入二噁烷-HCl(4M)(4mL)并将所得反应混合物在室温下搅拌4小时。完成后(通过TLC监测),将反应混合物减压浓缩。粗品与乙醚-戊烷一起研磨,得到1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[4-(4-哌啶基)三唑-1-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮盐酸盐(5)(110mg,69.4%产率),为淡黄色固体。LC MS:ES+454.5。

[1626] 步骤4:1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[4-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]三唑-1-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(7)的合成:向1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[4-(4-哌啶基)三唑-1-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮盐酸盐(5)(600mg,1.22mmol)和1-甲基环丁烷甲酸(6)(139.77mg,1.22mmol)在DMF(10mL)的搅拌溶液中加入DIPEA(791.27mg,6.12mmol,1.07mL)并搅拌15分钟,然后加入HATU(558.71mg,1.47mmol)并在室温下搅拌16小时。完成后(通过LCMS监测),将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用冷水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。由此获得的粗品通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:0-3%MeOH/DCM)纯化,得到1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[4-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]三唑-1-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(7)(400mg,53.4%产率),为胶状固体。LC MS:ES+550.3。

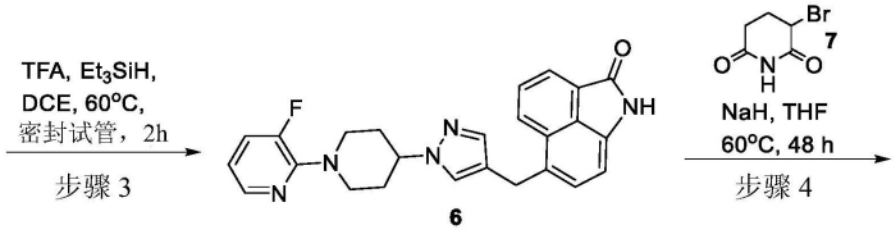
[1627] 步骤5:6-[[4-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]三唑-1-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(8)的合成:在冷却条件下向化合物1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[4-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]三唑-1-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(7)(400mg,727.72μmol)在TFA(4.0mL)的搅拌溶液中加入三氟甲磺酸(546.08mg,3.64mmol,319.35μl),并将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。完成后(通过TLC监测),将反应混合物减压浓缩,粗物质用饱和碳酸氢钠溶液碱化并用乙酸乙酯萃取。分离各层,有机部分用硫酸钠干燥并减压浓缩。由此获得的粗品通过Combiflash柱(DCM中的0-3%MeOH梯度)纯化,得到6-[[4-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]三唑-1-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(8)(300mg,91.18%产率),为淡黄色固体。LC MS:ES+430.4。

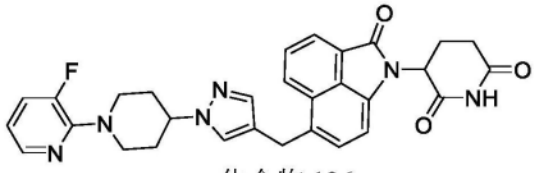
[1628] 步骤6:3-[6-[[4-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]三唑-1-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:在0℃下向6-[[4-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]三唑-1-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(8)(140mg,325.95μmol)在THF(5mL)的搅拌溶液中加入氢化钠60%矿物油分散体(22.48mg,977.85μmol)并搅拌5分钟。然后在冷却条件下加入3-溴哌啶-2,6-二酮(9)(125.17mg,651.90μmol),并将反应混合物在70℃下搅拌60分钟。完成后(通过TLC监测),将反应混合物在冰中淬灭并用乙酸乙酯萃取。有机部分进一步用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过在DCM中的2.5%MeOH的制备TCL板纯化粗产物,得到3-[6-[[4-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]三唑-1-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物125(30mg,产率17%),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.13(s,1H),8.43(d,J=8.28Hz,1H),8.12(d,J=7.0Hz,1H),7.96(s,1H),7.88(t,J=7.66Hz,1H),7.58(d,J=7.44Hz,1H),7.17(d,J=7.36Hz,1H),5.46(dd,J=12.64,4.84Hz,1H),4.30-4.28(m,1H),3.51-3.49(m,1H),3.03-2.63(m,6H),2.49-2.32(m,2H),2.09-2.07(m,1H),1.93-1.85(m,3H),1.79-1.73(m,2H),1.61-1.57(m,1H),1.42-1.39(m,2H),1.31(s,3H);LC MS:ES+542.3.

[1629] 实施例44.3-[6-[[1-[1-(3-氟-2-吡啶基)-4-甲基-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物126)的合成



[1630]





化合物 126

[1631] 步骤1:1-[1-(3-氟-2-吡啶基)-4-甲基-4-哌啶基]吡唑-4-甲醛(3)的合成:向1-(4-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-甲醛(1)(325mg,1.68mmol)在NMP(2.0mL)的搅拌溶液中滴加N,N-二异丙基乙胺(652.08mg,5.05mmol,878.82μl),然后加入2,3-二氟吡啶(2)(193.54mg,1.68mmol),并将所得溶液在密封管中在135℃加热12小时。反应完成后(由LCMS证明),反应混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释并用冷水(2×15mL)洗涤。分离有机相,用无水硫酸钠干燥并真空蒸发。由此获得的粗品通过快速色谱法(二氧化硅,梯度:0至70%EtOAc/己烷)纯化,得到1-[1-(3-氟-2-吡啶基)-4-甲基-4-哌啶基]吡唑-4-甲醛(3)(300mg,1.03mmol,产率61.25%,纯度99%)。LC MS:ES+289.4。

[1632] 步骤2:6-[[1-[1-(3-氟-2-吡啶基)-4-甲基-4-哌啶基]吡唑-4-基]-羟基-甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(5)的合成:在-78℃和N_2气氛下向6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(4)(270mg,1.09mmol)在干燥级THF(5.0mL)中的搅拌溶液中加入1.9M苯基锂的二正丁基醚(91.47mg,1.09mmol,112.93μl),将反应在相同温度下搅拌30分钟,然后相同温度下加入正丁基锂(76.69mg,1.20mmol)。加入完成后,使温度升高至-40℃,并将反应混合物在相同温度下搅拌30分钟。在TLC(含30%乙酸乙酯的己烷)中得到脱溴点后,在-78℃下加入1-[1-(3-氟-2-吡啶基)-4-甲基-4-哌啶基]吡唑-4-甲醛(3)(260.45mg,903.36μmol)的无水THF(5.0mL)溶液,并在室温下继续搅拌16小时。反应完成后(由TLC和LCMS证明),将反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭并用乙酸乙酯(2×40mL)萃取。有机相用水(2x20mL)洗涤并分离,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗化合物,其通过快速色谱法(二氧化硅,梯度:0-5%MeOH/DCM)纯化,得到6-[[1-[1-(3-氟-2-吡啶基)-4-甲基-4-哌啶基]吡唑-4-基]-羟基-甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(5)(88mg,190.43μmol,17.50%产率)为棕色固体,并在环境温度下储存在圆底烧瓶中。LC MS:ES+458.5。

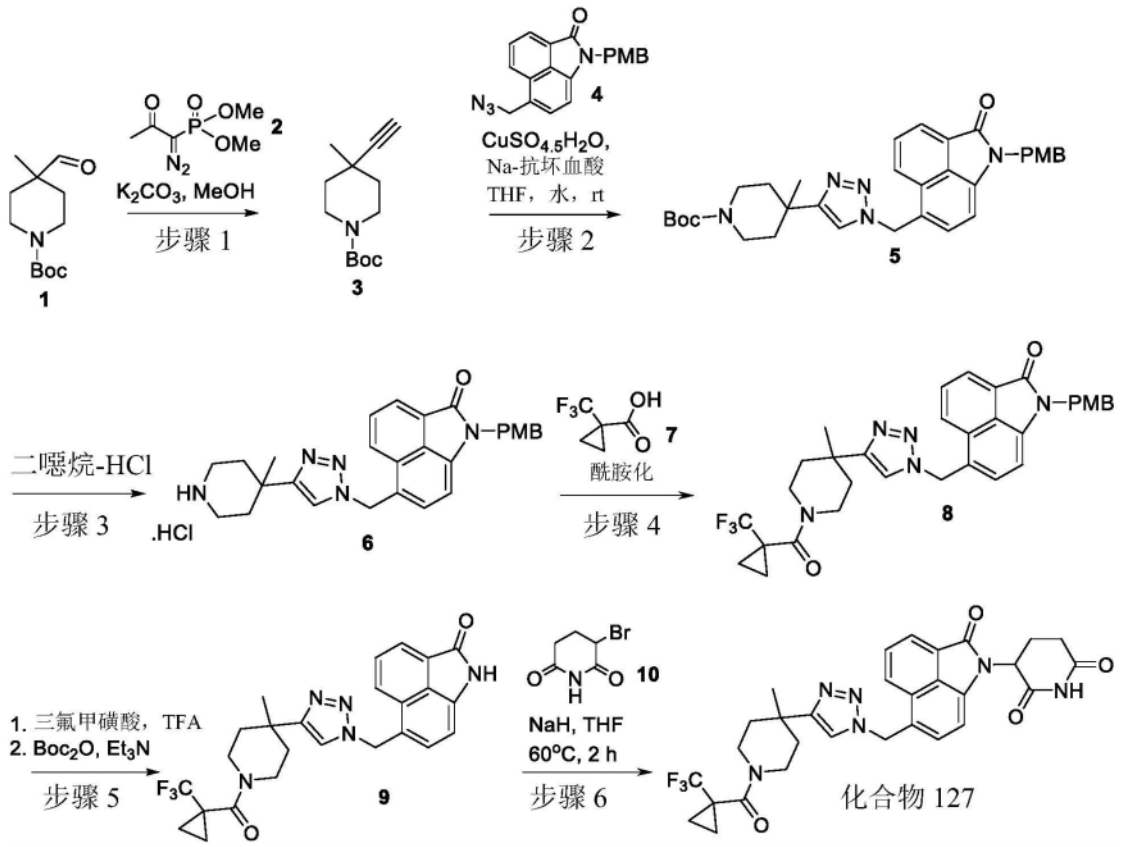
[1633] 步骤3:6-[[1-[1-(3-氟-2-吡啶基)-4-甲基-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯

并[cd]吲哚-2-酮(6)的合成:向6-[[1-[1-(3-氟-2-吡啶基)-4-甲基-4-哌啶基]吡唑-4-基]-羟基-甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(5)(86mg,187.98μmol)在DCE(2.0mL)的搅拌溶液中加入三乙基硅烷(87.43mg,751.92μmol,120.10μl)和三氟乙酸99％(171.47mg,1.50mmol,115.86μL)。所得溶液在微波条件下在70℃加热30分钟。反应完成后(由TLC和LCMS证明),除去挥发物。将固体残余物重新溶解在乙酸乙酯(50mL)中并用饱和碳酸氢盐溶液洗涤。分离有机相,用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗反应物料通过快速色谱法(二氧化硅,梯度:0-5％MeOH/DCM)纯化,得到6-[[1-[1-(3-氟-2-吡啶基)-4-甲基-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(6)(56mg,120.50μmol,64.10％产率)为黄色固体,将其在环境温度下保存在圆底烧瓶中。LC MS:ES+442.2。

[1634] 步骤4:3-[6-[[1-[1-(3-氟-2-吡啶基)-4-甲基-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:向6-[[1-[1-(3-氟-2-吡啶基)-4-甲基-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(6)(55.00mg,124.58μmol)在无水THF(3mL)的冰冷溶液中分批加入氢化钠(60％矿物油分散体)(28.64mg,1.25mmol),保持温度<5℃。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮(7)(119.60mg,622.88μmol)。加入完成后,将所得溶液在70℃加热2小时。完成后(由TLC证明),将反应混合物再次冷却至0℃并用冰冷水(10mL)淬灭。水性部分用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。通过制备型TLC(梯度:DCM中的2.5％MeOH)将粗物质纯化为3-[6-[[1-[1-(3-氟-2-吡啶基)-4-甲基-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物126(30mg,54.02μmol,产率43.37％)呈黄色固体,将其在储存在5℃冰箱内的圆底烧瓶中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.40(d,J＝8.24Hz,1H),8.08(d,J＝7.08Hz,1H),7.98(d,J＝4.6Hz,1H),7.84-7.81(m,2H),7.50-7.45(m,1H),7.35-7.33(m,2H),7.07(d,J＝7.32Hz,1H),6.86-6.83(m,1H),5.43(dd,J＝12.68,4.96Hz,1H),4.21(s,2H),3.51(m,2H),3.21-3.16(m,2H),2.94(m,1H),2.75-2.61(m,3H),2.42-2.40(m,2H),2.09-2.07(m,1H),1.92-1.88(m,2H),1.38(s,3H);LC MS:ES+553.3.

[1635] 实施例45.3-[6-[[4-[4-甲基-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]三唑-1-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物127)的合成

[1636]



[1637] 步骤1:4-乙炔基-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成(3):向4-甲酰基-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯1(2.0g,8.80mmol)在无水甲醇(10.0mL)的搅拌溶液中加入99%无水碳酸钾(2.43g,17.60mmol,1.06mL)并在室温下搅拌30分钟。将(1-重氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯2(2.03g,10.56mmol)滴加反应混合物中并在室温下搅拌反应混合物过夜。反应完成后(由TLC证明),真空除去挥发物。将由此获得的固体溶解在乙酸乙酯(100mL)中并用饱和$NaHCO_3$溶液洗涤。分离有机部分,经无水Na_2SO_4干燥并真空蒸发,得到粗化合物4-乙炔基-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯3(1.95g,7.86mmol,89.32%产率),其无需任何纯化即可用于下一步。LC MS:ES+224.2。

[1638] 步骤2:4-[1-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]三唑-4-基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(5)的合成:在室温下向4-乙炔基-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯3(800mg,3.58mmol)在THF(15.0mL)中的搅拌溶液中加入6-(叠氮甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮4(616.84mg,1.79mmol)。之后,将硫酸铜五水合物(111.81mg,447.81μmol)在水(5.0mL)中的溶液滴加反应混合物中,随后加入(2R)-2-[(1S)-1,2-二羟乙基]-4-羟基-5-氧代-2H-呋喃-3-油酸钠(141.94mg,716.49μmol)并在相同温度下继续搅拌4小时。反应完成后,然后将反应混合物用乙酸乙酯(40mL)稀释并通过硅藻土床过滤。收集滤液并真空蒸发。由此获得的粗品通过快速色谱法(100-200二氧化硅;0-60%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到4-[1-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]三唑-4-基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯5(900mg,1.49mmol)为黄色固体,并将其在环境温度下储存在圆底烧瓶中。LC MS:ES+568.2。

[1639] 步骤3:1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[4-(4-甲基-4-哌啶基)三唑-1-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮盐酸盐(6)的合成:向4-[1-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并

[cd]吲哚-6-基]甲基]三唑-4-基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯5(900mg,1.59mmol)在4.0M二噁烷(5mL)的冷溶液中滴加二噁烷-HCl(1.59mmol,10.0mL)并在室温下搅拌反应4个小时。反应完成后(由LCMS证明),减压蒸发挥发物。由此获得的固体物质用乙醚(50mL)洗涤并在减压下干燥,得到1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[4-(4-甲基-4-哌啶基)三唑-1-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2酮盐酸盐6(830mg,1.49mmol,产率93.96%)为黄色固体,并在50℃冰箱中储存在圆底烧瓶中。LC MS:ES+468.4。

[1640] 步骤4:1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[4-[4-甲基-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]三唑-1-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(8)的合成:向1-(三氟甲基)环丙烷甲酸7(100.89mg,654.73μmol)在干燥级DMF(5.0mL)中的搅拌溶液中加入HATU(339.48mg,892.82μmol))并在室温下在N_2气氛下搅拌15分钟。在0℃下将1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[4-(4-甲基-4-哌啶基)三唑-1-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮盐酸盐6(300mg,595.21μmol)和N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺(384.63mg,2.98mmol,518.38μl)在干燥级DMF(3.0mL)中的溶液加入到所得溶液中并在室温下再搅拌12小时。反应完成后(由LCMS证明),向反应混合物中加入冰水(5mL)并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。分离有机部分,用无水硫酸钠干燥并浓缩。由此得到的粗品用乙醚洗涤,得到纯化合物1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[4-[4-甲基-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]三唑-1-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮8(320mg,519.52μmol,87.28%产率)为黄色固体,将其在环境温度下储存在圆底烧瓶中。LC MS:ES+604.3。

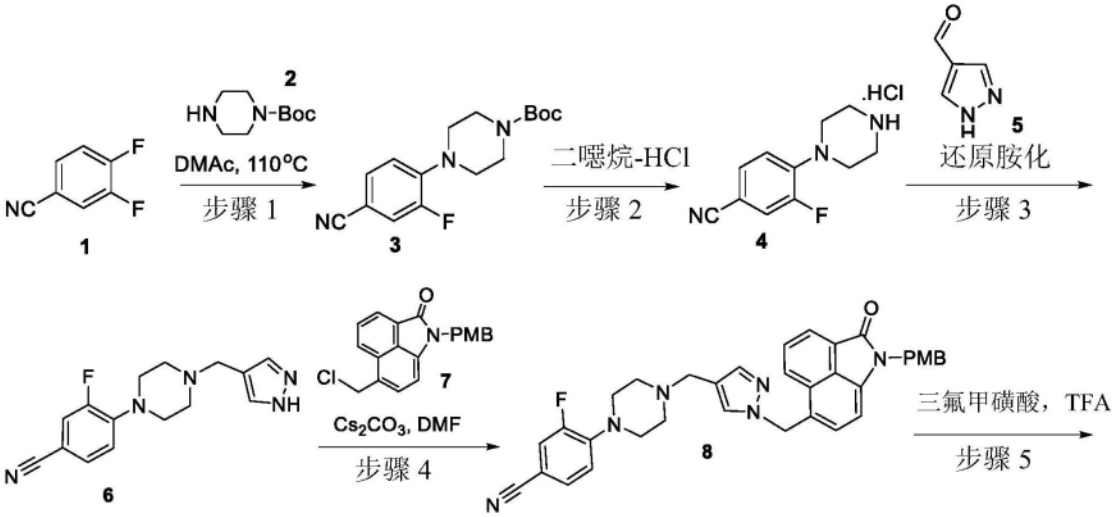
[1641] 步骤5:6-[[4-[4-甲基-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]三唑-1-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(9)的合成:在室温下向1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[4-[4-甲基-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]三唑-1-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮8(320mg,530.12μmol)在TFA(2.0mL)的搅拌溶液中加入三氟甲磺酸(477.36mg,3.18mmol,279.16μl)并在相同温度下搅拌12小时。在原料完全消耗后(由TLC证明),用饱和碳酸氢钠溶液(保持pH～8)淬灭RM并用乙酸乙酯(40mL)萃取。分离有机部分,用硫酸钠干燥并减压浓缩。由此获得的粗品通过快速色谱法(100-200二氧化硅;0-100%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到6-[[4-[4-甲基-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]三唑-1-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮9(234mg,479.15μmol,90.38%产率),其在环境温度下保存在圆底烧瓶中。LC MS:ES+484.3。

[1642] 步骤6:3-[6-[[4-[4-甲基-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]三唑-1-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:向6-[[4-[4-甲基-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]三唑-1-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮9(122mg,252.33μmol)在无水THF(10.0mL)的冰冷溶液中分批加入氢化钠60%矿物油分散体(55.57mg,2.42mmol),保持温度<5℃。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮10(242.25mg,1.26mmol)。加入完成后,将所得溶液在70℃加热1小时。完成后(由TLC证明),将反应混合物再次冷却至0℃并用冰冷却的水(40mL)淬灭。水性部分用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅,梯度:DCM中的2.5%MeOH)纯化粗物质,得到3-[6-[[4-[4-甲基-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]三唑-1-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物127(48.0mg,80.01μmol,

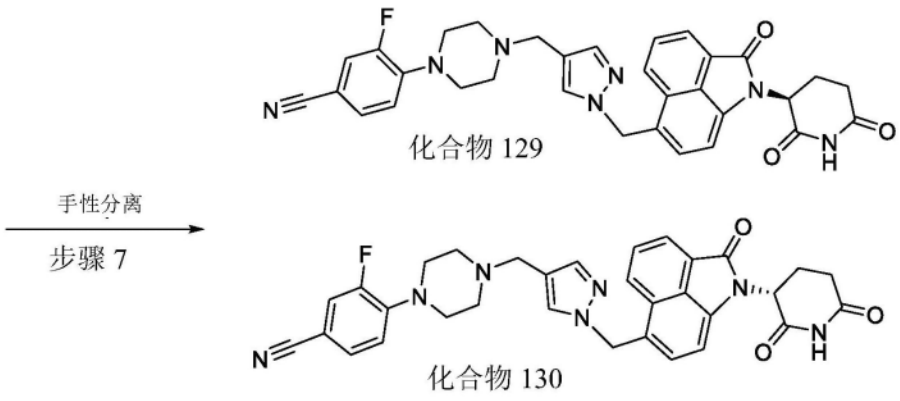
31.71％产率,99.11％纯度)为黄色固体,将其在储存在5℃冰箱内的圆底烧瓶中。^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d6)δ11.13(s,1H),8.42(d,J＝8.2Hz,1H),8.13(d,J＝7.12Hz,1H),8.06(s,1H),7.89(t,J＝7.12Hz,1H),7.56(d,J＝7.08Hz,1H),7.17(d,J＝7.4Hz,1H),5.99(s,2H),5.47-5.45(m,1H),3.76-3.73(m,2H),2.98-2.92(m,1H),2.76-2.50(m,4H),2.10-1.99(m,3H),1.53(br m,2H),1.25-1.14(m,7H);LC MS:ES+593.4.

[1643] 实施例46.4-[4-[[1-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-4-基]甲基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈(化合物128)的合成

[1644]



[1645]



[1646] 步骤1:4-(4-氰基-2-氟-苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3)的合成:向3,4-二氟苄腈(1)(13g,93.46mmol)在DMSO(80mL)的搅拌溶液中加入碳酸钾(19.37g,140.18mmol,8.46mL)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2)(19.15g,102.80mmol)并将所得反应混合物在100℃加热16小时。完成后(通过TLC监测),使反应混合物冷却并向其中加入水(500ml)。滤出形成的固体,水洗,真空干燥,得到4-(4-氰基-2-氟-苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3)(20g,产率66％)为白色固体。LC MS:ES+306.2。

[1647] 步骤2:3-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈盐酸盐(4)的合成:向4-(4-氰基-2-氟-苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3)(20g,65.50mmol)在二噁烷(15mL)的搅拌溶液中加入二噁烷-HCl(65.50mmol,50mL)并将反应混合物在室温下搅拌3小时。在减压下除去所有挥发物。所得固体用乙醚研磨,得到3-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈盐酸盐(4)(17g,88%产率),为白色固体。LC MS:ES+206.4。

[1648] 步骤3:3-氟-4-[4-(1H-吡唑-4-基甲基)哌嗪-1-基]苄腈(6)的合成:向3-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈盐酸盐(4)(2g,8.27mmol)在甲醇(20mL)的搅拌溶液中加入乙酸(496.93mg,8.27mmol,473.27μl)并将反应在室温下搅拌10分钟。然后加入1H-吡唑-4-甲醛(5)(1.19g,12.41mmol),接着加入氰基硼氢化钠(780.03mg,12.41mmol)和三乙胺(1.26g,12.41mmol,1.73mL),并在室温下搅拌反应混合物16小时。反应完成后(由TLC监测),反应混合物用DCM稀释,用水、碳酸氢钠和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并在减压下浓缩。通过combiflash柱(DCM中的0-3%MeOH梯度)纯化粗产物,得到3-氟-4-[4-(1H-吡唑-4-基甲基)哌嗪-1-基]苄腈(6)(1g,40.66%产率),呈黄色胶状。LC MS:ES+286.3。

[1649] 步骤4:3-氟-4-[4-[[1-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-3-基]甲基]哌嗪-1-基]苄腈(8)的合成:向3-氟-4-[4-(1H-吡唑-4-基甲基)哌嗪-1-基]苄腈(6)(2g,7.01mmol)在DMF(40mL)的搅拌溶液中加入碳酸铯(5.71g,17.52mmol)和6-(氯甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(7)(3.55g,10.51mmol),并将所得反应混合物在90℃加热16小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物用冷水稀释,用乙酸乙酯萃取(两次)。合并的有机层进一步用水和饱和盐水溶液洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。由此获得的粗产物通过combiflash柱(DCM中的0-1%MeOH梯度)纯化,得到3-氟-4-[4-[[1-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-3-基]甲基]哌嗪-1-基]苄腈(8)(2.6g,56.90%产率),为淡黄色固体。LC MS:ES+587.4。

[1650] 步骤5:3-氟-4-[4-[1-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-5-基)甲基]吡唑-4-基]哌嗪-1-基]苄腈(9)的合成:向3-氟-4-[4-[1-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-5-基]甲基]吡唑-4-基]哌嗪-1-基]苄腈(8)(2.5g,4.37mmol)在TFA(20mL)的搅拌溶液中加入三氟甲磺酸(6.55g,43.66mmol,3.83mL),并将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应物料减压浓缩。然后将粗品用饱和碳酸氢盐溶液碱化并用乙酸乙酯萃取。有机层进一步用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。由此获得的粗品通过combifllash柱(3%MeOH的DCM溶液)纯化,得到3-氟-4-[4-[1-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-5-基)甲基]吡唑-4-基]哌嗪-1-基]苄腈(9)(1.4g,67.33%产率),为淡黄色固体。LC MS:ES+467.3。

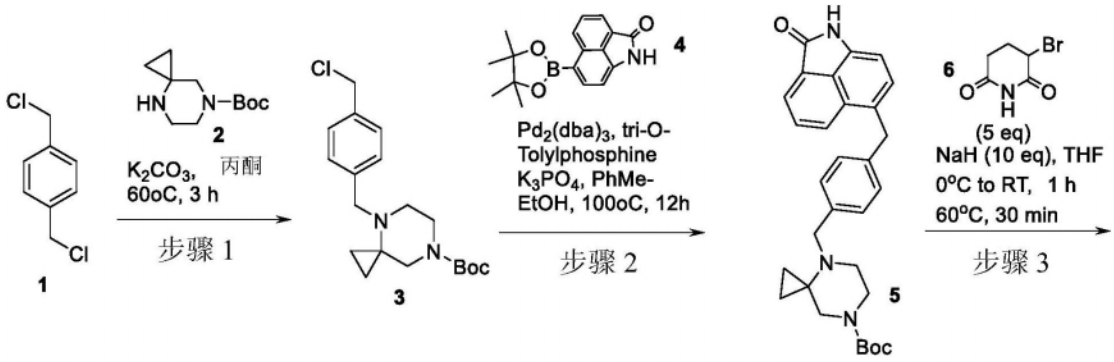
[1651] 步骤6:4-[4-[[1-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-4-基]甲基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈的合成:向3-氟-4-[4-[[1-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-4-基]甲基]哌嗪-1-基]苄腈(9)(800mg,1.71mmol)在无水THF(7mL)的冷却溶液中分批加入氢化钠(60%矿物油分散体)(394.25mg,17.15mmol),保持温度<5℃。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃,并向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮(10)(1.65g,8.57mmol)。加入完成后,将所得溶液在70℃加热1小时。完成后(由TLC证明),将反应混合物冷却至0℃并通过加入冰冷的水淬

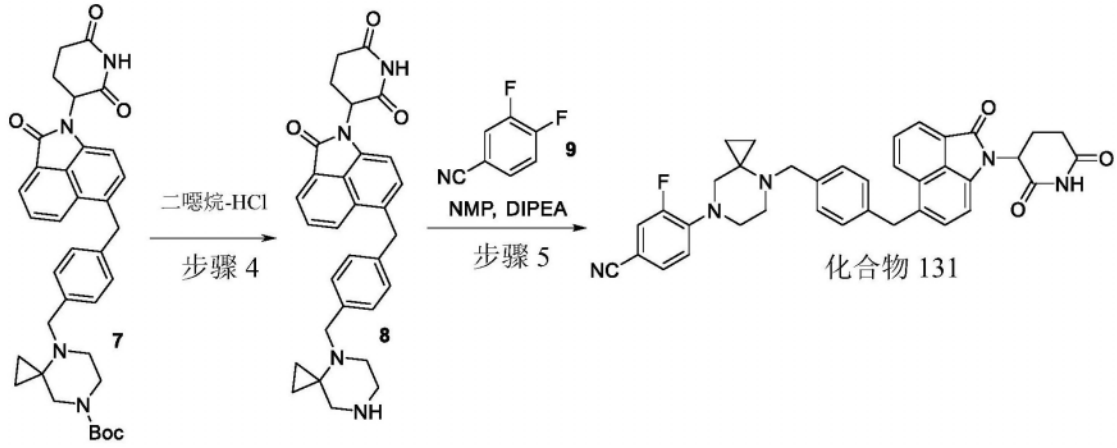
灭。水性部分用乙酸乙酯萃取(两次)。分离合并的有机物,用硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:DCM中的30-100%EtOAc)纯化,得到4-[4-[[1-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代]-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-4-基]甲基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈化合物128(600mg,产率60.5%),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.40(d,J=8.16Hz,1H),8.10(d,J=6.88Hz,1H),7.85(t,J=7.66Hz,1H),7.75(s,1H),7.67(m,1H),7.54(d,J=8.36Hz,1H),7.48(d,J=9.32Hz,1H),7.35(s,1H),7.14-7.08(m,2H),5.72(s,2H),5.47-5.44(m,1H),3.36(s,2H),3.13(br s,4H),2.98-2.91(m,1H),2.80-2.73(m,1H),2.67-2.63(m,1H),2.45(br s,4H),2.09-2.07(m,1H);LC MS:ES+578.2.

[1652] 步骤7:手性分离:4-[4-[[1-[[1-[-2,6-二氧代-3-哌啶基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-4-基]甲基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈(化合物129)和4-[4-[[1-[[1-[2,6-二氧代-3-哌啶基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-4-基]甲基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈(化合物130)的合成:35℃的温度和120巴的ABPR下使用C-直链淀粉A(250x30mm)5μ柱以30mL/min的流速通过45%CO_2+55%异丙醇的流动相,得到4-[4-[[1-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-4-基]甲基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈(11)(600mg,1.04mmol),其通过手性SFC方法分离为对映异构体,得到4-[4-[[1-[[1-[2,6-二氧代-3-哌啶基]-2-氧代-苯并[cd]]吲哚-6-基]甲基]吡唑-4-基]甲基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈化合物129(220mg,%ee98.1)作为来自色谱法柱的第一个洗脱峰,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.40(d,J=8.16Hz,1H),8.10(d,J=6.88Hz,1H),7.85(t,J=7.66Hz,1H),7.75(s,1H),7.67(m,1H),7.54(d,J=8.36Hz,1H),7.48(d,J=9.32Hz,1H),7.35(s,1H),7.14-7.08(m,2H),5.72(s,2H),5.45(dd,J=12.8,5.12Hz,1H),3.35(s,2H),3.13(br s,4H),2.98-2.91(m,1H),2.80-2.73(m,1H),2.67-2.63(m,1H),2.45(br s,4H),2.09-2.07(m,1H);LC MS:ES+578.6;和4-[4-[[1-[[1-[2,6-二氧代-3-哌啶基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-4-基]甲基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈化合物130(215mg,%ee100)作为来自色谱法柱的第二个洗脱峰,为黄色固体,^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.40(d,J=8.16Hz,1H),8.10(d,J=6.88Hz,1H),7.85(t,J=7.66Hz,1H),7.75(s,1H),7.67(m,1H),7.54(d,J=8.36Hz,1H),7.48(d,J=9.32Hz,1H),7.35(s,1H),7.14-7.08(m,2H),5.72(s,2H),5.45(dd,J=12.8,5.12Hz,1H),3.35(s,2H),3.13(br s,4H),2.98-2.91(m,1H),2.80-2.73(m,1H),2.67-2.63(m,1H),2.45(br s,4H),2.09-2.07(m,1H);LC MS:ES+578.6.

[1653] 实施例47.4-[4-[[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]甲基]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-基]-3-氟-苄腈(化合物131)的合成

[1654]



[1655] 

[1656] 步骤1:4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-甲酸叔丁酯(3)的合成:在室温下向4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-甲酸叔丁酯1(550mg,2.59mmol)在干燥剂丙酮(5.0mL)的搅拌溶液中加入99%无水碳酸钾(1.07g,7.77mmol,469.09μl),将所得反应混合物在50℃加热20分钟。然后将1,4-双(氯甲基)苯2(453.53mg,2.59mmol,319.39μl)加入到反应混合物中并继续加热3小时。反应完成后(TLC和LCMS监测),真空除去挥发物,将所得固体溶于乙酸乙酯(50mL),用水(3x20ml)、盐水(2x15mL)洗涤,用无水钠干燥硫酸盐并减压浓缩。粗物质通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:10-50%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-甲酸叔丁酯3(300mg,795.14μmol,30.69%产率)为无色粘性固体,将其储存在5℃冰箱内的圆底烧瓶中。LC MS:ES+351.4。

[1657] 步骤2:4-[[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]甲基]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-甲酸叔丁酯(5)的合成:向4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-甲酸丁酯3(700mg,1.99mmol)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮4(1.18g,3.99mmol)在乙醇(2mL)、甲苯(4mL)的充分唾弃溶液中加入无水磷酸三钾(1.27g,5.98mmol),然后加入三邻甲苯基膦(121.44mg,398.99μmol)和$Pd_2(dba)_3$(182.68mg,199.50μmol)。然后将所得混合物在90℃加热12小时。反应完成后(通过LCMS监测),将反应混合物通过硅藻土床过滤,用乙酸乙酯(30mL)洗涤。然后用水(3×20mL)和盐水(2×15mL)洗涤合并的滤液,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:DCM中的0-20%乙酸乙酯)纯化粗物质,得到4-[[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]甲基]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-甲酸叔丁酯5(450mg,809.55μmol,产率40.58%,纯度87%)为黄色固体,将其在环境温度下储存在Tarson塑料瓶中。LC MS:ES+484.4。

[1658] 步骤3:4-[[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]甲基]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-甲酸叔丁酯(7)的合成:向4-[[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]甲基]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-甲酸叔丁酯5(425mg,878.83μmol)在无水THF(10mL)中的冰冷溶液中分批加入氢化钠(60%矿物油分散体)(202.04mg,8.42mmol),保持温度<5℃。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃,向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮6(843.72mg,4.39mmol)。加入完成后,将所得溶液在70℃加热1小时。完成后(由TLC证明),将反应混合物再次冷却至0℃并用冰冷却的水(40mL)淬灭。水性部分用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。合并的萃

取液用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过PREP-TLC(在DCM中的50％乙酸乙酯作为洗脱剂)纯化,得到4-[[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]甲基]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-甲酸叔丁酯7(320mg,414.33μmol,47.15％产率)为黄色固体,将其储存在5℃冰箱内的圆底烧瓶中。LC MS:ES+595.7。

[1659] 步骤4:3-[6-[[4-(4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-基甲基)苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐(8)的合成:在0℃下向4-[[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]]吲哚-6-基]甲基]苯基]甲基]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-甲酸叔丁酯7(200mg,336.30μmol)在无水二噁烷(5.0mL)的搅拌溶液中加入二噁烷-HCl(336.30μmol,5.0mL)并在室温下搅拌2小时。反应完成后(由LCMS证明),减压除去挥发物,得到粗品3-[6-[[4-(4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-基甲基)苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐8(150mg,198.24μmol,58.95％产率,75％纯度)为黄色固体。LC MS:ES+495.4。

[1660] 步骤5:4-[4-[[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]甲基]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-基]-3-氟-苄腈的合成:向3-[6-[[4-(4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-基甲基)苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐8(175mg,329.54μmol)在NMP(2.0mL)的充分脱气溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(255.54mg,1.98mmol,344.39μl),然后加入3,4-二氟苄腈(68.76mg,494.31μmol)。然后将所得溶液在密封管中在110℃下加热12小时。从LCMS证明反应完成后,将反应混合物冷却至室温并向其中加入冰冷的水(5mL)。水性部分用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。分离有机相,用硫酸钠干燥并浓缩。粗残留物通过PREP TLC(40％乙酸乙酯的DCM溶液)纯化,得到4-[4-[[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]甲基]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-基]-3-氟-苄腈化合物131(40.0mg,64.57μmol,19.60％产率)为黄色固体,其储存在5℃冰箱内的圆底烧瓶中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.31(d,J=8.24Hz,1H),8.07(d,J=6.96Hz,1H),7.80(t,J=7.36Hz,1H),7.65(d,J=12.88Hz,1H),7.54(d,J=7.48Hz,1H),7.39(d,J=7.48Hz,1H),7.23-7.16(m,4H),7.12-7.08(m,2H),5.44-5.42(m,1H),4.36(s,2H),3.76(s,2H),3.18(m,2H),3.07(s,2H),2.98-2.91(m,1H),2.77-2.74(m,3H),2.66-2.62(m,1H),2.07(br m,1H),0.64(m,2H),0.54(m,2H);LC MS:ES+614.2.

[1661] 实施例48.N-叔丁基-4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-N-甲基-哌啶-1-甲酰胺(化合物132)的合成

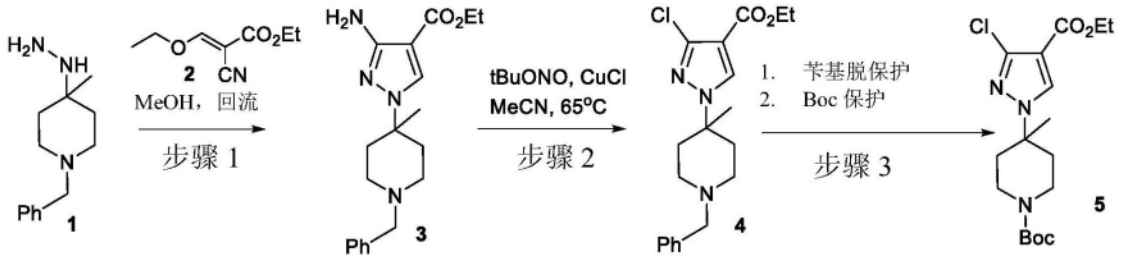
[1662] 

[1663] 步骤1:N-叔丁基-4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-N-甲基-哌啶-1-甲酰胺的合成:在0℃下向双(三氯甲基)碳酸盐(75.07mg,252.97μmol)在干燥级DCM(20mL)的搅拌溶液中滴加3-[2-氧代-6-[[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮1(249.32mg,562.16μmol)在无水DCM(20mL)中的溶液,然后在惰性气氛下加入N,N二异丙基乙胺(163.48mg,1.26mmol,

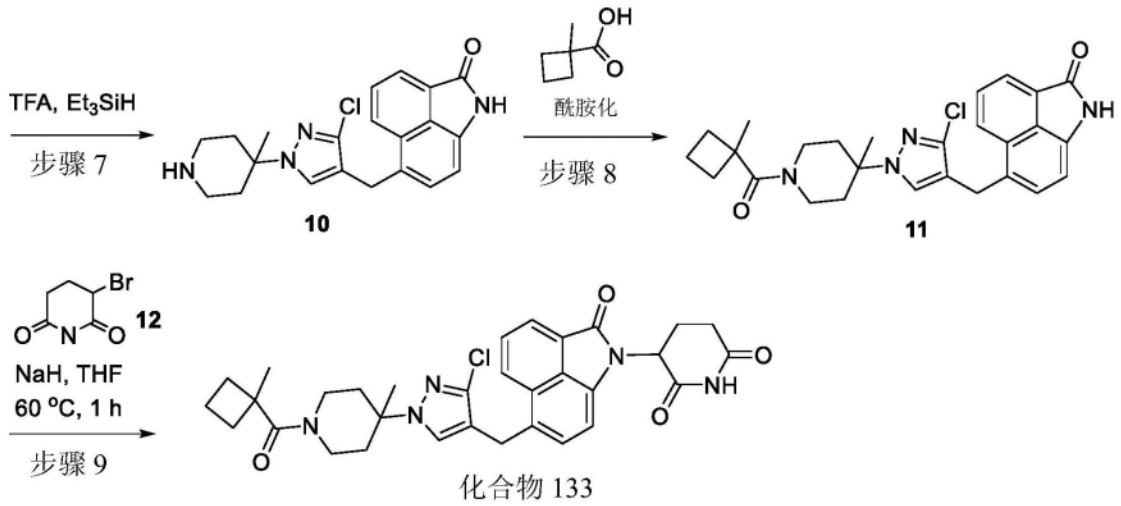
220.32μl)在DCM(5mL)中的溶液。加入完成后,将反应混合物在室温下保持搅拌30分钟。然后在室温下将N,2-二甲基丙-2-胺(49mg,562.16μmol,67.40μl)在DCM(20mL)中的溶液加入到反应混合物中并在相同温度下进一步搅拌12小时。反应完成后(由LCMS证明),反应混合物用水(2×20mL)/盐水(20mL)洗涤。分离有机部分,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。由此获得的粗品通过制备型TLC板(用60%乙酸乙酯的DCM溶液洗脱)纯化,得到N-叔丁基-4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-N-甲基-哌啶-1-甲酰胺化合物132(20mg,34.13μmol,产率6.07%,纯度95%),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.37(d,J=8.28Hz,1H),8.08(d,J=6.8Hz,1H),7.82(t,J=7.28Hz,1H),7.35(d,J=7.2Hz,1H),7.31(s,1H),7.07(d,J=7.28Hz,1H),5.43(dd,J=7.16Hz,1H),4.18(br s,3H),3.67(m,2H),2.94-2.90(m,1H),2.80-2.77(m,3H),2.62(br s,4H),1.90-1.87(m,1H),1.74-1.66(m,4H),1.22(s,9H);;LC MS:ES+557.3.

[1664] 实施例49.4-[[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]甲基]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-甲酸叔丁酯(化合物133)的合成

[1665]



[1666]



[1667] 步骤1:3-氨基-1-(1-苄基-4-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-甲酸盐(3)的合成:将(1-苄基-4-甲基-4-哌啶基)肼1(2g,9.12mmol)和(乙氧基亚甲基)氰基乙酸乙酯2(1.54g,

9.12mmol)在甲醇(20mL)中的混合溶液在80℃加热12小时。反应完成后(由TLC证明),蒸发溶剂,由此获得的粗品通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:MeOH中的0-5%DCM)纯化,得到3-氨基-1-(1-苄基-4-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-甲酸乙酯3(1.5g,3.94mmol,43.23%产率,90%纯度),为黄色胶状固体,将其储存在5℃冰箱内的圆底烧瓶中。LC MS:ES+343.0。

[1668] 步骤2:1-(1-苄基-4-甲基-4-哌啶基)-3-氯-吡唑-4-甲酸盐(4)的合成:向干燥级乙腈(20mL)中加入亚硝酸叔丁酯,tech.90%(677.56mg,6.57mmol,781.50μl),然后加入CuCl(650.49mg,6.57mmol),然后将反应混合物在N_2气氛下缓慢加热至65℃。在该温度下,将溶解在无水乙腈(20mL)中的3-氨基-1-(1-苄基-4-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-甲酸乙酯3(1.5g,4.38mmol)缓慢加入到反应混合物中。反应混合物在该温度下搅拌0.5小时。然后将反应混合物冷却至室温,加入水(15mL)并用EtOAc(2×35mL)萃取。然后用饱和碳酸氢钠溶液/盐水溶液(30mL)洗涤有机部分,分离,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。由此获得的粗品随后通过柱色谱法洗脱(二氧化硅,梯度:己烷中的0-10%EtOAc)纯化,得到1-(1-苄基-4-甲基-4-哌啶基)-3-氯-吡唑-4-甲酸乙酯4(650mg,1.62mmol,36.91%产率),为棕色胶状固体。LC MS:ES+362.0。

[1669] 步骤3:4-(3-氯-4-乙氧基羰基-吡唑-1-基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(5)的合成:在0℃下向1-(1-苄基-4-甲基-4-哌啶基)-3-氯-吡唑-4-甲酸乙酯4(1.3g,3.59mmol)在DCM(20mL)的搅拌溶液中加入氯甲酸1-氯乙酯(513.62mg,3.59mmol,392.07μl),并将所得溶液在100℃下加热90分钟。通过TLC监测完全转化后,蒸发溶剂并重新溶解在MeOH(20mL)中。然后将RM在100℃下进一步加热1小时。从TLC证明中间体完全消耗后,蒸发甲醇并将粗品重新溶解在DCM(20mL)中。在0℃下向该溶液中加入三乙胺(363.52mg,3.59mmol,500.72μl)以保持pH～8,然后加入碳酸叔丁氧羰基叔丁酯(784.05mg,3.59mmol,824.45μl)。所得反应混合物在室温下再搅拌16小时。反应完成后(TLC监测),反应混合物用乙酸乙酯(80mL)稀释并用水(25mL)洗涤。分离合并的有机层,用无水硫酸钠干燥并浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:己烷中的0-10%EtOAc)纯化粗残余物,得到4-(3-氯-4-乙氧基羰基-吡唑-1-基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯5(750mg,1.82mmol,50.53%产率),为浅棕色粘性固体,将其在环境温度下储存在圆底烧瓶中。LC MS:ES+372.33。

[1670] 步骤4:4-[3-氯-4-(羟甲基)吡唑-1-基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(6)的合成:在-78℃和N_2气氛下向4-(3-氯-4-乙氧基羰基-吡唑-1-基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯5(750mg,2.02mmol)在THF(20.0mL)的搅拌溶液中滴加二异丁基氢化铝(25%在甲苯中)(1.43g,10.08mmol,1.80mL)(60.0ml)1.5小时。在完全消耗之后,如从TLC所证明的,反应物料用乙酸乙酯(60mL)稀释并用水(30mL)淬灭。分离有机相,用无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩,得到4-[3-氯-4-(羟甲基)吡唑-1-基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯6(560mg,1.53mmol,产率75.76%,纯度90%)。粗品不经任何纯化直接用于下一步。LC MS:ES+330.3。

[1671] 步骤5:4-(3-氯-4-甲酰基-吡唑-1-基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(7)的合成:向4-[3-氯-4-(羟甲基)吡唑-1-基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯6(550mg,1.67mmol)在乙腈(5mL)中的搅拌溶液中加入活化的MnO_2(724.89mg,8.34mmol)并在室温下搅拌24小时。反应完成后(通过TLC和LCMS监测),将反应物料通过硅藻土床过滤并且在减压下浓缩滤液。粗物质通过快速色谱法(0-50%EtOAc/己烷作为洗脱剂)纯化,得到纯化合物4-(3-氯-4-甲酰基-吡唑-1-基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯7(360mg,988.39μmol,59.27%产率,90%纯

度)为淡黄色粘性固体,将其储存在5℃冰箱内的圆底烧瓶中。LCMS:ES+(M-100)228.2(M-100)。

[1672] 步骤6:4-[3-氯-4-[羟基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(9)的合成:在-78℃和N_2气氛下向6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮8(270mg,1.09mmol)在干燥级THF(5.0mL)中的搅拌溶液中加入在二正丁基醚(91.47mg,1.09mmol,112.93μl)中的1.8M苯基锂,将反应在相同温度下搅拌30分钟,然后在-78℃加入丁基锂(76.69mg,1.20mmol),加入完成后,使温度升至-40℃并在相同温度下搅拌30分钟。在得到TLC(已烷中的30%乙酸乙酯)中的dessbormo斑点后,在-78℃下加入4-(3-氯-4-甲酰基-吡唑-1-基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯7(356.78mg,1.09mmol)在无水THF(5.0mL)中的溶液,并使所得溶液升温至室温并继续搅拌16小时。反应完成后(由TLC和LCMS证明),将反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭并用乙酸乙酯(2×40mL)萃取。有机相用水(2x20mL)洗涤并分离,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗化合物,其通过快速色谱法(二氧化硅,梯度:DCM中的0-5%MeOH)纯化,得到4-[3-氯-4-[羟基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯9(123mg,197.99μmol,18.19%产率,80%纯度),为棕色固体。LCMS:ES+479.4(m-16)。

[1673] 步骤7:[4-[3-氯-4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-4-甲基-1-哌啶基]2,2,2-三氟乙酸盐(10)的合成:在室温下向4-[3-氯-4-[羟基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯9(123mg,247.49μmol)在DCE(2.0mL)中的搅拌溶液中加入三乙基硅烷(115.11mg,989.97μmol,158.12μl)和99%三氟乙酸(225.75mg,1.98mmol,152.54μl)。将所得反应混合物在微波条件下在70℃加热30分钟。反应完成后(由TLC和LCMS监测),除去挥发物,得到粗品[4-[3-氯-4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-4-甲基-1-哌啶基]2,2,2-三氟乙酸盐10(110mg,122.25μmol,49.39%产率),其无需纯化即可用于下一步骤。LCMS:ES+381.2。

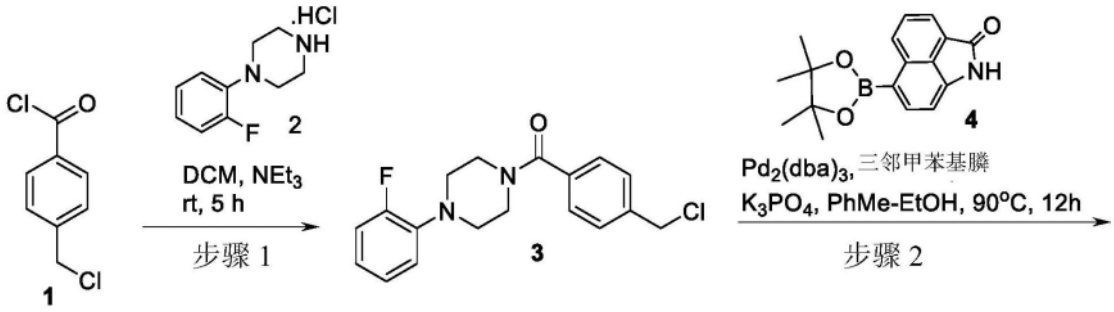
[1674] 步骤8:6-[[3-氯-1-[4-甲基-1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(11)的合成:在0℃在N_2气氛下向6-[[3-氯-1-(4-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮10(120mg,315.07μmol)在DMF(5.0mL)的搅拌溶液中加入HATU(179.70mg,472.60μmol),然后加入1-甲基环丁烷甲酸(89.91mg,787.67μmol)和N,N-二异丙基乙胺(203.60mg,1.58mmol,274.39μl)的混合溶液。所得溶液在相同温度下搅拌12小时。反应完成后(由LCMS监测,粗LC MS显示二酰胺化质量),加入冰冷却的水(5mL)淬灭RM。水性部分用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。分离有机部分,用无水硫酸钠干燥并浓缩。然后将粗残余物重新溶解在甲醇(10mL)中并在LiOH(1.5当量)存在下搅拌30分钟。二酰胺完全消耗后,蒸发溶剂并重新溶于醋酸乙酯(30mL)。有机部分用1N HCl(20ml)洗涤并分离,用硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗品6-[[3-氯-1-[4-甲基-1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H苯并[cd]吲哚-2-酮11(90mg,177.36μmol,产率56.29%),为棕色胶状固体,其纯度足以用于下一步。LC MS:ES+477。39

[1675] 步骤9:4-[[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]甲基]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-甲酸叔丁酯的合成:向6-[[3-氯-1-[4-甲基-1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮11(90mg,188.68μmol)在无水THF(5mL)的冰冷溶液中分批加入氢化钠(60%矿物油分散体)

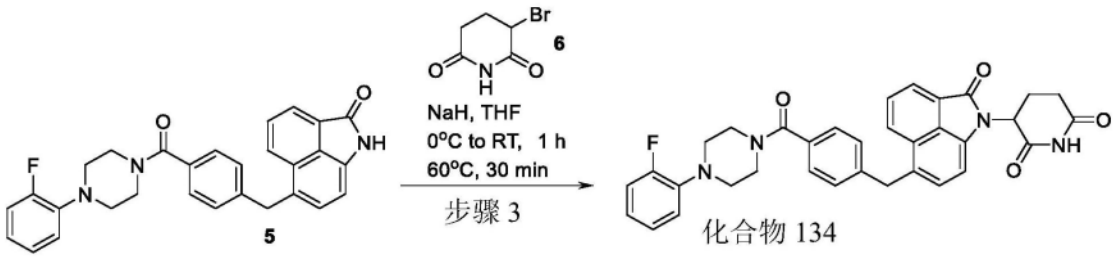
(43.38mg,1.89mmol),保持温度<5℃。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮12(181.14mg,943.40μmol)。加入完成后,将所得溶液在70℃加热2小时。完成后(由TLC证明),将反应混合物再次冷却至0℃并用冰冷却水(40mL)淬灭。水性部分用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过制备型TLC板(DCM中的2.5%MeOH作为洗脱剂)纯化,得到4-[[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]甲基]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-甲酸叔丁酯化合物133(320mg,414.33μmol,47.15%产率),为黄色固体,将其储存在5℃冰箱内的圆底烧瓶中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.37(d,J=8.24Hz,1H),8.10(d,J=7.0Hz,1H),7.86(t,J=7.48Hz,1H),7.45(s,1H),7.25(d,J=7.28Hz,1H),7.07(d,J=7.16Hz,1H),5.44(dd,J=12.52,5.4Hz,1H),4.16(s,2H),3.80(br m,1H),3.33(br m,2H),3.15-3.06(m,2H),2.98-2.91(m,1H),2.78-2.62(m,4H),2.37(br,2H),2.10-2.07(br m,1H),1.90-1.77(m,4H),1.60(m,1H),1.52(s,3H),1.31(s,3H);LC MS:ES+588.2.

[1676] 实施例50.3-[6-[[4-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-羰基]苯基]甲基]-2-氧代苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物134)的合成

[1677]



[1678]



[1679] 步骤1:[4-(氯甲基)苯基]-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]甲酮(3)的合成:在0℃下向1-(2-氟苯基)哌嗪2(1.0g,5.55mmol)在干燥级DCM(20mL)的搅拌溶液中加入99%三乙胺(1.68g,16.65mmol,2.32mL),然后滴加4-(氯甲基)苯甲酰氯1(1.26g,6.66mmol)。加入完成后,将反应混合物在室温下搅拌5小时。反应混合物用DCM(30mL)稀释并用饱和碳酸氢钠溶液淬灭。有机相用水(20mL)/盐水(20mL)洗涤并分离,经无水硫酸钠干燥并浓缩。由此获得的粗品通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:0-30%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到[4-(氯甲基)苯基]-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]甲酮3(671mg,1.63mmol,29.43%产率,81%纯度),为白色固体。LC MS:ES+333.3。

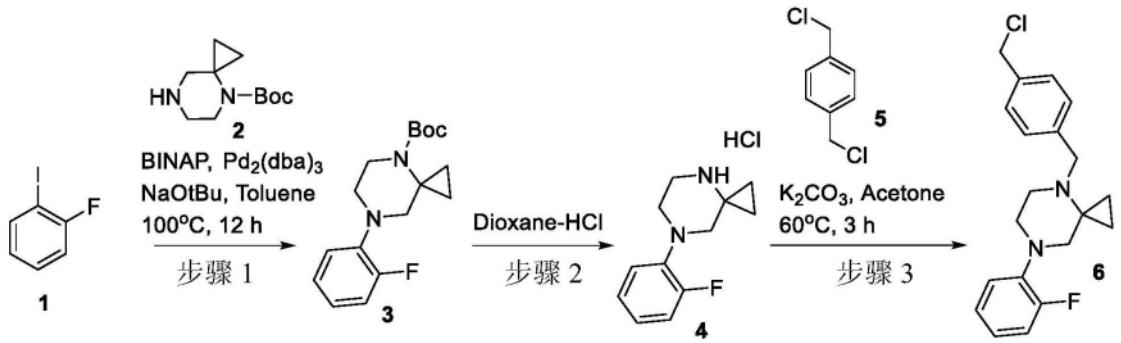
[1680] 步骤2:6-[[4-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-羰基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(5)的合成:向[4-(氯甲基)苯基]-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]甲酮3(650mg,1.95mmol)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮4(1.44g,

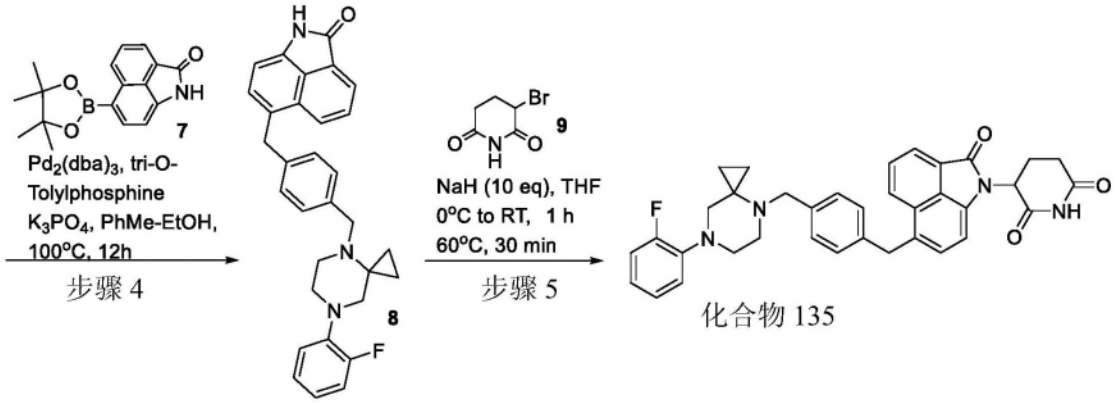
4.88mmol)在乙醇(4mL)-甲苯(8mL)的充分脱气的溶液中加入无水磷酸三钾(1.24g,5.86mmol),随后加入三邻甲苯基膦(118.89mg,390.63μmol)和$Pd_2(dba)_3$(178.85mg,195.31μmol)。然后将所得混合物在90℃加热12小时。反应完成后(如通过LCMS监测),将反应混合物通过硅藻土床过滤,用乙酸乙酯(30mL)洗涤。然后用水(3×30mL)和盐水(2×20mL)洗涤合并的滤液,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。通过快速色谱法(梯度:DCM中的0-20%乙酸乙酯)纯化粗物质,以获得6-[[4-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-羰基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮5(500mg,966.67μmol,49.49%产率),为黄色固体,将其在环境温度下储存在Tarson塑料瓶中。LC MS:ES+466.2。

[1681] 步骤3:3-[6-[[4-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-羰基]苯基]甲基]-2-氧代苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:向6-[[4-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-羰基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮5(130mg,279.26μmol)在无水THF(8mL)中的冰冷溶液中分批加入氢化钠(60%矿物油分散体)(64.20mg,2.79mmol),保持温度<5℃。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮6(268.10mg,1.40mmol)。加入完成后,将所得溶液在70℃加热1.5小时。完成后(由TLC证明),将反应混合物再次冷却至0℃并用冰冷水(20mL)淬灭。水性部分用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。然后通过制备型TLC板(DCM中的2.5%MeOH作为洗脱剂)纯化粗物质,得到3-[6-[[4-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-羰基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物134(42mg,70.24μmol,产率25.15%),为黄色固体,将其储存在5℃冰箱内的圆底烧瓶中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.35(d,J=8.04Hz,1H),8.08(d,J=6.92Hz,1H),7.82(t,J=7.36Hz,1H),7.45(d,J=7.28Hz,1H),7.36-7.35(m,4H),7.13-7.07(m,3H),7.04-7.0(m,2H),5.44(dd,J=12.84Hz,1H),4.45(s,2H),3.71(br m,2H),3.46(br m,2H),2.96(br m,5H),2.76-2.63(m,2H),2.08(m,1H);LC MS:ES+577.2.

[1682] 实施例51.3-[6-[[4-[[7-(2-氟苯基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-基]甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物135)的合成

[1683]



[1684] 

[1685] 步骤1:7-(2-氟苯基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(3)的合成:向1-氟-2-碘-苯1(2.09g,9.42mmol,1.10mL)在甲苯(60mL)的充分脱气的溶液中加入4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯2(2.0g,9.42mmol)和叔丁醇钠(1.81g,18.84mmol),然后加入$Pd_2(dba)_3$(172.54mg,188.42μmol)、2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘(586.63mg,942.12μmol)。然后将所得混合物在100℃加热12小时。反应完成后(通过LCMS监测),将反应混合物通过硅藻土床过滤,用乙酸乙酯(30mL)洗涤。然后用水(3×50mL)和盐水(20mL)洗涤合并的滤液,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过快速色谱法(梯度:0-10%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到7-(2-氟苯基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯3(810mg,2.56mmol,27.22%产率)为黄色固体,将其在环境温度下储存在Tarson塑料瓶中。LC MS:ES+307.16。

[1686] 步骤2:在0℃下7-(2-氟苯基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐(4)的合成:向搅拌的7-(2-氟苯基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯3(805mg,2.63mmol)在二噁烷(10mL)的搅拌溶液中滴加二噁烷-HCl(2.63mmol,10.0mL),并将反应在室温下搅拌16小时。反应完成后(由LCMS证明),除去挥发物。用乙醚研磨固体反应物,得到7-(2-氟苯基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐4(630mg,2.17mmol,82.58%产率),粗品无需进一步纯化即可直接用于下一步。

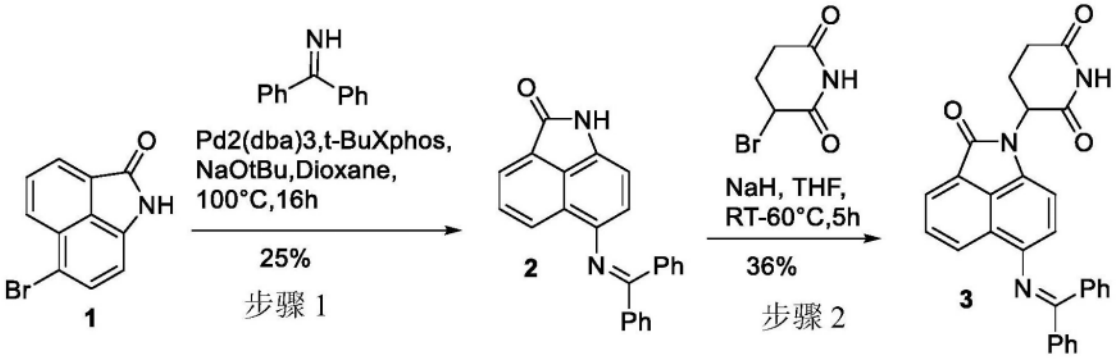
[1687] 步骤3:4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-7-(2-氟苯基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷(6)的合成:在室温下向7-(2-氟苯基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐4(630mg,2.60mmol)在干燥级丙酮(5.0mL)中的搅拌溶液中加入DIPEA(335.45mg,2.60mmol,452.09μl),然后加入99%无水碳酸钾(1.08g,7.79mmol,469.96μl),并将所得反应混合物在60℃加热20分钟。然后将1,4-双(氯甲基)苯5(454.37mg,2.60mmol,319.98μl)加入到反应混合物中并继续加热3小时。反应完成后(通过TLC和LCMS监测),真空除去挥发物,将由此获得的固体溶于乙酸乙酯(50mL)中,用水(3×25ml)和盐水(2×15mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩。粗物质通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:10-30%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-7-(2-氟苯基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷6(480mg,1.36mmol,52.55%产率)为棕色粘性固体,将其储存在5℃冰箱内的圆底烧瓶中。LC MS:ES+345.32。

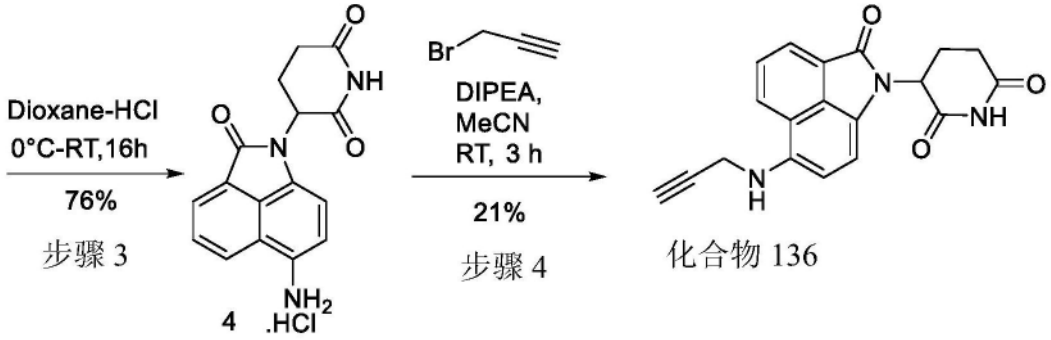
[1688] 步骤4:6-[[4-[[7-(2-氟苯基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-基]甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]吗啉6(8g,35.44mmol)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮7(20.92g,70.89mmol)在乙醇(4mL)-甲苯(8mL)中的充分脱气的溶液中加入无水磷酸三钾(886.38mg,

4.18mmol),然后加入三邻甲苯基膦(84.73mg,278.38μmol)和$Pd_2(dba)_3$(127.46mg,139.19μmol)。然后将所得混合物在90℃加热12小时。反应完成后(如通过LCMS监测),将反应混合物通过硅藻土床过滤,用乙酸乙酯(200mL)洗涤。然后用水(3x70mL)和盐水(2x50mL)洗涤合并的滤液,用无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。粗物质通过快速色谱法(梯度:0-50%乙酸乙酯的已烷溶液)纯化,得到6-[[4-[[7-(2-氟苯基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-基]甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮8(272mg,552.46μmol,39.69%产率)为黄色固体,将其在环境温度下储存在Tarson塑料瓶中。LC MS:ES+478.2。

[1689] 步骤5:3-[6-[[4-[[7-(2-氟苯基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-基]甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:向6-[[4-[[7-(2-氟苯基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-基]甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮8(150mg,314.09μmol)在无水THF(5mL)的冰冷溶液中分批加入氢化钠(60%矿物油分散体)(120.35mg,3.01mmol),保持温度<5℃。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮9(301.54mg,1.57mmol)。加入完成后,将所得溶液在70℃加热1小时。完成后(由TLC证明),将反应混合物再次冷却至0℃并用冰冷水(15mL)淬灭。水性部分用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过制备型TLC板(DCM中的2.5%MeOH作为洗脱剂)纯化,得到3-[6-[[4-[[7-(2-氟苯基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-]基]甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物135(62mg,105.08μmol,33.46%产率)为黄色固体,将其储存于5℃冰箱内的圆底烧瓶中。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.31(d,J=8.24Hz,1H),8.07(d,J=6.96Hz,1H),7.80(t,J=7.56Hz,1H),7.38(d,J=7.28Hz,1H),7.23-7.17(m,4H),7.10-7.01(m,4H),6.95-6.93(m,1H),5.44(dd,J=12.68,4.96Hz,1H),4.36(m,2H),3.75(s,2H),2.99-2.98(m,2H),2.94-2.87(m,3H),2.79-2.62(m,4H),2.10-2.07(m,1H),0.65(br s,2H),0.54(br s,2H);LC MS:ES+589.6.

[1690] 实施例52.3-[2-氧代-6-(丙-2-炔基氨基)苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物136)的合成

[1691] 

[1692] 

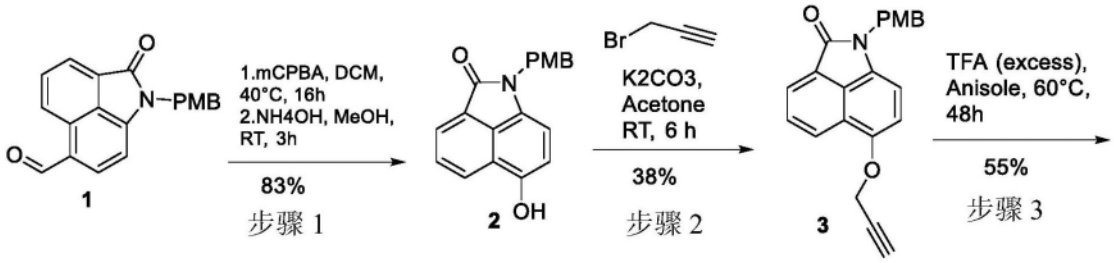
[1693] 步骤1:6-(二苯甲基亚氨基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(1g,4.03mmol)和二苯基甲胺(1.10g,6.05mmol)在二噁烷(15mL)的搅拌溶液中加入叔丁醇钠(1.16g,12.09mmol)。所得混合物用氩气脱气,并在惰性气氛下加入叔丁基XPhos(342.35mg,806.21μmol)和$Pd_2(dba)_3$(738.27mg,806.21μmol)。将所得混合物在100℃加热16小时。完成后,反应混合物用乙酸乙酯稀释,通过硅藻土短垫过滤并用乙酸乙酯洗涤。合并的有机部分用水、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过柱色谱法(30%乙酸乙酯-已烷)纯化粗物质,得到呈黄色固体的6-(二苯甲基亚氨基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(350mg,1.00mmol,25%产率)。LCMS:m/z349[M+H]+。

[1694] 步骤2:3-(6-((二苯基亚甲基)氨基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮的合成:按照与上述方案4步骤4中所述相同的程序合成3-(6-((二苯基亚甲基)氨基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮,产率为36%。LC MS:m/z460[M+H]+。

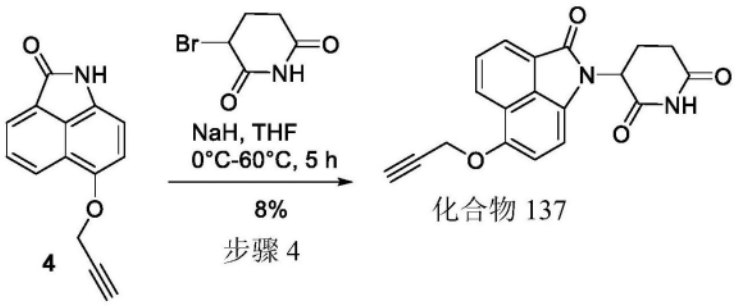
[1695] 步骤3:3-(6-氨基-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐的合成:在0℃下将二噁烷-HCl(4M,2mL,8mmol)加入3-[6-(二苯甲基亚氨基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(200mg,435.26μmol)。将所得混合物升温至环境温度并搅拌16小时。完成后,反应混合物在减压下浓缩,用乙醚研磨并冻干,得到3-(6-氨基-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮(110mg,331.57μmol,76%产率,HCl盐)LCMS:m/z296[M+H]+。

[1696] 步骤4:3-[2-氧代-6-(丙-2-炔基氨基)苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:在0℃下向3-(6-氨基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,338.65μmol)在MeCN(10mL)的搅拌溶液中加入DIPEA(235.94μl,1.35mmol)并允许在室温下搅拌30分钟。在室温下加入3-溴丙-1-炔(60.43mg,507.97μmol,4.81μL)并将所得混合物在室温下搅拌3小时。完成后,减压浓缩反应混合物,用乙酸乙酯稀释并分离。有机部分用水、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗物质通过combiflash色谱法(15-20%乙酸乙酯-二氯甲烷)纯化,得到3-[2-氧代-6-(丙-2-炔基氨基)苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物136(25mg,70.15μmol,21%产率)LC MS:m/z334[M+H]+.^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)d 11.07(bs,1H),8.42(d,J=8.2Hz,1H),8.05(d,J=7.0Hz,1H),7.75(t,J=7.5Hz,1H),6.98(d,J=7.7Hz,1H),6.84(t,J=5.9Hz,1H),6.45(d,J=7.8Hz,1H),5.40-5.36(m,1H),4.06-4.04(m,2H),3.09(s,1H),2.97-2.90(m,1H),2.76-2.61(m,2H),2.07-2.05(m,1H).

[1697] 实施例53.3-(2-氧代-6-丙-2-炔氧基-苯并[cd]吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮(化合物137)的合成



[1698]



[1699] 步骤1:6-羟基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-甲醛(1g,3.15mmol)在DCM(15mL)的搅拌溶液中加入mCPBA(60％纯度,906.32mg,3.15mmol)。将所得混合物在40℃搅拌16小时。完成后,将反应混合物冷却至0℃并滴加甲醇氨(2M)直至酒红色持续存在。将反应混合物再次在0℃搅拌3小时。用$NaHCO_3$中和反应混合物并用DCM萃取。合并的有机部分用水、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗物质与正戊烷一起研磨得到6-羟基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(900mg,2.63mmol,83％产率)。LC MS:m/z306[M+H]+。

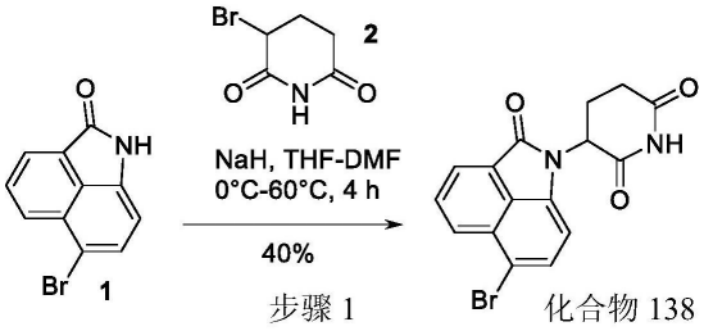
[1700] 步骤2:1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-丙-2-炔氧基-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:在室温下向6-羟基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(700mg,2.29mmol)在丙酮(10mL)的搅拌溶液中加入碳酸钾(950.56mg,6.88mmol)并搅拌30分钟。加入炔丙基溴(246.07μl,2.75mmol)并将所得反应混合物在室温下搅拌6小时。完成后,将反应混合物倒入水中,用0.1M HCl中和并用乙酸乙酯萃取。用水、盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗物质与正戊烷一起研磨得到1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-丙-2-炔氧基-苯并[cd]吲哚-2-酮(300mg,873.68μmol,38％产率)LC MS:m/z344[M+H]+。

[1701] 步骤3:6-丙-2-炔氧基-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-丙-2-炔氧基-苯并[cd]吲哚-2-酮(250mg,728.07μmol)在TFA(1.25mL,16.22mmol)的搅拌溶液中加入苯甲醚(158.41μl,1.46mmol)。将所得溶液在60℃加热24小时。将反应混合物冷却至室温并再次加入TFA(1.25mL,16.22mmol)和苯甲醚(158.41μl,1.46mmol),并在60℃下继续加热另外24小时。完成后,将反应混合物冷却至室温,减压浓缩,用DCM稀释并用Et_3N中和。用水、盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过combiflash柱色谱法(30％乙酸乙酯-己烷)纯化粗物质,得到6-丙-2-炔氧基-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(90mg,385.08μmol,55％产率),为胶状物。LCMS:m/z224$[M+H]^+$。

[1702] 步骤4:3-(2-氧代-6-丙-2-炔氧基-苯并[cd]吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成:在0℃下向6-丙-2-炔氧基-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(100mg,447.98μmol)在THF(3mL)的搅拌溶液中缓慢分批加入氢化钠(60％的矿物油溶液,102.99mg,4.48mmol)。所得混合物在室温下搅拌30分钟。在室温下分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮(430.08mg,2.24mmol)。将所得混合

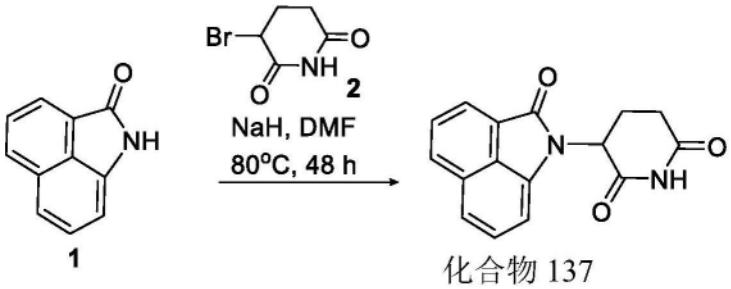
物在60℃加热5小时。完成后,用碎冰淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取。合并的有机部分用水、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过柱色谱法(70-80%乙酸乙酯-己烷)纯化粗物质,得到3-(2-氧代-6-丙-2-炔氧基-苯并[cd]吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮化合物137(11mg,32.61μmol,8%产率)。LCMS:m/z 335[M+H]$^+$,1H NMR(400MHz,DMSO-d6)d 11.10(bs,1H),8.27(d,J=8.1Hz,1H),8.13(d,J=7.0Hz,1H),7.84(t,J=7.6Hz,1H),7.07(d,J=7.8Hz,1H),6.99(d,J=7.8Hz,1H),5.45-5.40(m,1H),5.01(s,2H),3.63(s,1H),2.98-2.90(m,1H),2.78-2.62(m,2H),2.10-2.07(m,1H).

[1703] 实施例54.3-(6-溴-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮(化合物138)的合成

[1704] 

[1705] 步骤1:3-(6-溴-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成:在0℃向6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(4g,16.12mmol)在THF(250mL)和DMF(25mL)的搅拌溶液中缓慢分批加入氢化钠(60%的矿物油分散体)(6.18g,161.24mmol,60%纯度)。将所得混合物在室温下搅拌反应30分钟。然后在室温下向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮(15.48g,80.62mmol)并将反应混合物加热至70℃并继续3小时。完成后,用碎冰淬灭反应,用乙酸乙酯萃取。合并的有机部分用水和盐水洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗物质通过柱色谱法(70%EA-己烷)纯化,得到3-(6-溴-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮化合物138(2.6g,6.28mmol,40%产率),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)d 11.14(s,1H),8.20(d,J=7.0Hz,2H),7.98(t,J=7.7Hz,1H),7.83(d,J=7.5Hz,1H),7.12(d,J=7.6Hz,1H),2.97-2.90(m,2H),2.79-2.57(m,2H),2.12-2.10(m,1H).

[1706] 实施例55.3-(2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物139)的合成

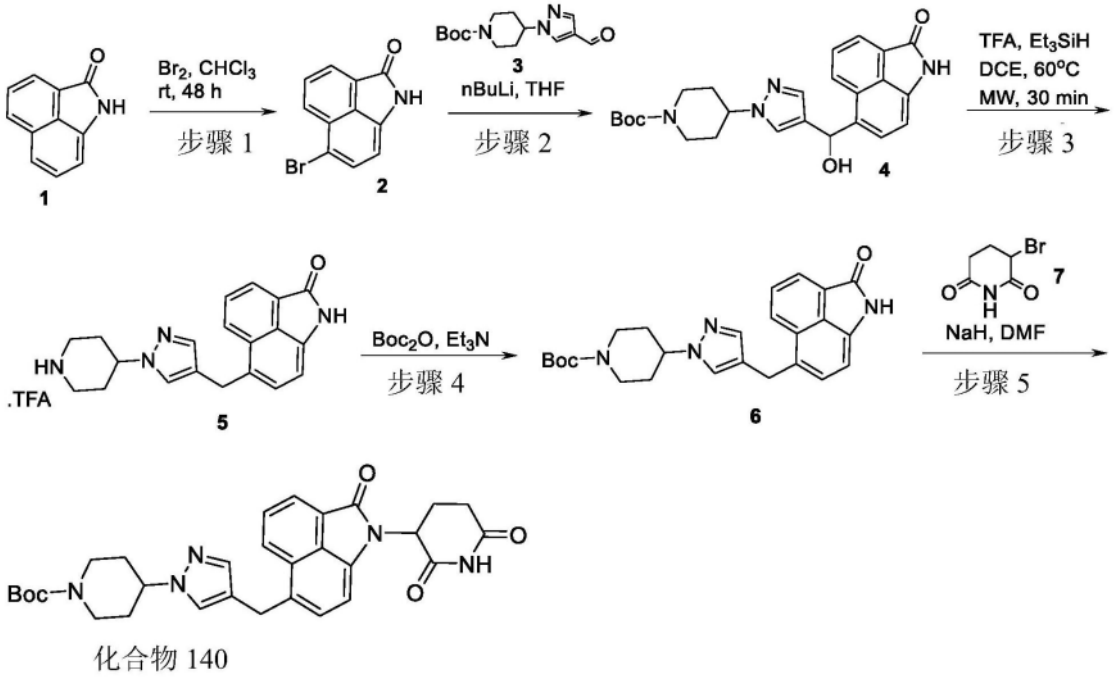
[1707] 

[1708] 步骤1:3-(2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮的合成:在0℃向1H-苯并[cd]吲哚-2-酮1(100.0mg,591.09μmol)在DMF(2mL)中的搅拌溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(24.91mg,650.20μmol,60%纯度),然后将反应混合物在60℃保持30分钟,然后加入3-溴哌啶-2,6-二酮2(113.50mg,591.09μmol)并将反应混合物在60℃加热

24小时。与未反应的SM一起形成新的斑点。加满3-溴哌啶-2,6-二酮2(113.50mg,591.09μmol),并将反应混合物再次加热24小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤并分离有机部分。然后用无水硫酸钠干燥并减压蒸发得到粗化合物,其通过制备型TLC板(用2%MeOH-DCM洗脱)纯化,得到3-(2-氧代苯并[cd]吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮化合物139(10mg,34.35μmol,5.81%产率,96.28%纯度),为浅黄色固体。^{1}H NMR(d6-DMSO,400MHZ)δ11.13(s,1H),8.24(d,J=8.08Hz,1H),8.11(d,J=6.92Hz,1H),7.84(t,J=7.56Hz,1H),7.68(d,J=8.4Hz,1H),7.54(t,J=7.76Hz,1H),7.17(d,J=7.12Hz,1H),5.46(dd,J=12.76,5.08Hz,1H),3.00-2.91(m,1H),2.82-2.71(m,1H),2.67-2.63(m,1H),2.12-2.09(m,1H);LC MS:ES+281.2.

[1709] 实施例56.4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物140)的合成

[1710]



化合物 140

[1711] 步骤1:6-溴苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮的合成:在冷条件下向1H-苯并[cd]吲哚-2-酮1(3.0g,17.73mmol)在$CHCl_3$(50.0mL)的搅拌悬浮液中滴加溴(2.15g,26.60mmol,1.44mL)并将反应混合物在室温下继续48小时。在冷条件下将硫代硫酸钠溶液倒入反应混合物中,形成的黄色固体通过烧结漏斗过滤。所得固体用冷水、戊烷洗涤并与甲苯共沸,得到黄色固体状的6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮2(4g,16.12mmol,产率90.93%)。LCMS:ES+248.1、250.0(溴模式)。

[1712] 步骤2:4-(4-(羟基(2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在-78℃下向6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮2(1.6g,6.45mmol)在THF(7mL)的搅拌溶液中加入丁基锂(2.2M,9.38mL)并在加入完成后使温度升高至-40℃,并将反应混合物在相同温度下搅拌30分钟,然后在-78℃加入4-(4-甲酰基吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯3(1.80g,6.45mmol)的THF(7mL)溶液,然后使反应混合物升温至室温并继续16小时。反应混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭,用乙酸乙酯稀释。分层,并用水洗涤有机部分。然后用无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗化合物,将其通过使用0-5%MeOH-

DCM的快速色谱法纯化,得到4-[4-[羟基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯4(527mg,1.17mmol,18.22%产率),为棕色固体。^{1}H NMR(d6-DMSO,400MHZ)δ10.70(s,1H),8.34(d,J=8.28Hz,1H),7.95(d,J=6.96Hz,1H),7.72(t,J=7.6Hz,1H),7.59-7.52(m,2H),7.28(s,1H),6.93(d,J=7.2Hz,1H),6.22(br s,1H),5.80(br s,1H),4.27-4.21(m,1H),4.00-3.96(m,2H),2.84-2.82(m,2H),1.91-1.87(m,2H),1.72-1.64(m,2H),1.39(s,9H).

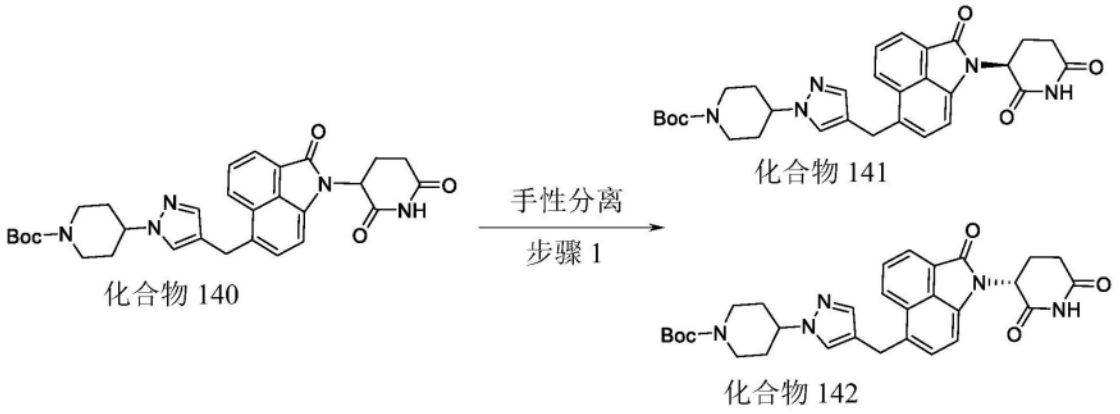
[1713] 步骤3:2,2,2-三氟乙醛化合物与6-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮(1:1)的合成:向4-[4-[羟基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯4(500.0mg,1.11mmol)在DCE(3mL)的搅拌溶液中加入三乙基硅烷(518.51mg,4.46mmol,712.24μl)和三氟乙酸(1.02g,8.92mmol,687.08μl),并在70℃的微波条件下继续反应30分钟。减压蒸发反应混合物中的溶剂得到粗品,用乙醚和戊烷洗涤,得到6-[(1-哌啶-1-鎓-4-基吡唑-4-基)甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮;2,2,2-三氟乙酸盐5(500.0mg,1.12mmol,100.47%产率),为粗品形式的棕色胶。LC MS:ES+333.0。

[1714] 步骤4:4-(4-((2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在冷条件下向6-[(1-哌啶-1-鎓-4-基吡唑-4-基)甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮;2,2,2-三氟乙酸盐5(500.0mg,1.12mmol)在DCM(5mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(340.00mg,3.36mmol,468.32μl),然后加入二碳酸二叔丁酯(366.67mg,1.68mmol,385.56μl),反应在室温下继续进行16小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水、盐水溶液洗涤,分离有机部分。然后用无水硫酸钠干燥并减压蒸发得到粗品,将其通过快速色谱法(使用0-5%MeOH-DCM)纯化,得到4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯6(300.0mg,693.62μmol,61.93%产率),为黄色粘性固体。LC MS:ES+433.0。

[1715] 步骤5:4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在冷条件下向4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯6(300.0mg,693.62μmol)在DMF(1mL)的搅拌溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(53.15mg,1.39mmol,60%纯度),将反应混合物在60℃加热30分钟。然后向其中加入3-溴哌啶-2,6-二酮7(133.18mg,693.62μmol)并将反应在60℃加热4小时,然后再次加入3-溴哌啶-2,6-二酮(133.18mg,693.62μmol),反应在60℃下继续16小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤并分离有机部分。然后用无水硫酸钠干燥,减压蒸发得到粗品,首先通过柱色谱法纯化,然后制备型TLC板纯化(用60%乙酸乙酯-己烷洗脱),得到4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯化合物140(20.0mg,33.11μmol,4.77%产率,90%纯度),为浅黄色固体。^{1}H NMR(d6-DMSO,400MHZ)δ11.11(s,1H),8.37(d,J=8.24Hz,1H),8.08(d,J=6.92Hz,1H),7.83(t,J=7.58Hz,1H),7.59(s,1H),7.35(d,J=7.36Hz,1H),7.31(s,1H),7.07(d,J=7.28Hz,1H),5.43(dd,J=12.76,5.0Hz,1H),4.24-4.23(m,1H),4.17(s,2H),4.00-3.96(m,2H),2.96-2.66(m,5H),2.09-2.06(m,1H),1.91-1.88(m,2H),1.72-1.66(m,2H),1.39(m,9H);LC MS:ES+544.3.

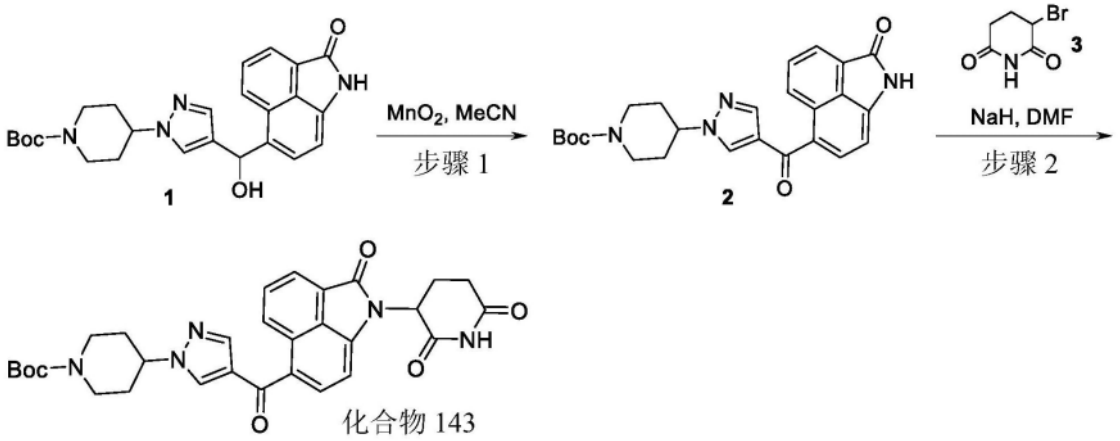
[1716] 实施例57.4-[4-[[1-[2,6-二氧代-3-哌啶基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物141)和4-[4-[[1-[2,6-二氧代-3-哌啶基]-2-

氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物142)的合成

[1717] 

[1718] 步骤1:手性分离:将150mg外消旋化合物140进行手性制备HPLC纯化。通过反相手性HPLC分开和分离异构体,得到4-[4-[[1-[2,6-二氧代-3-哌啶基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯化合物141(27.0mg,49.22μmol,2.66%产率,99.1%纯度)和4-[4-[[1-[2,6-二氧代]-3-哌啶基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯化合物142(26.0mg,47.83μmol,2.59%产率,100%纯度),均为黄色固体。

[1719] 实施例58.4-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物143)的合成

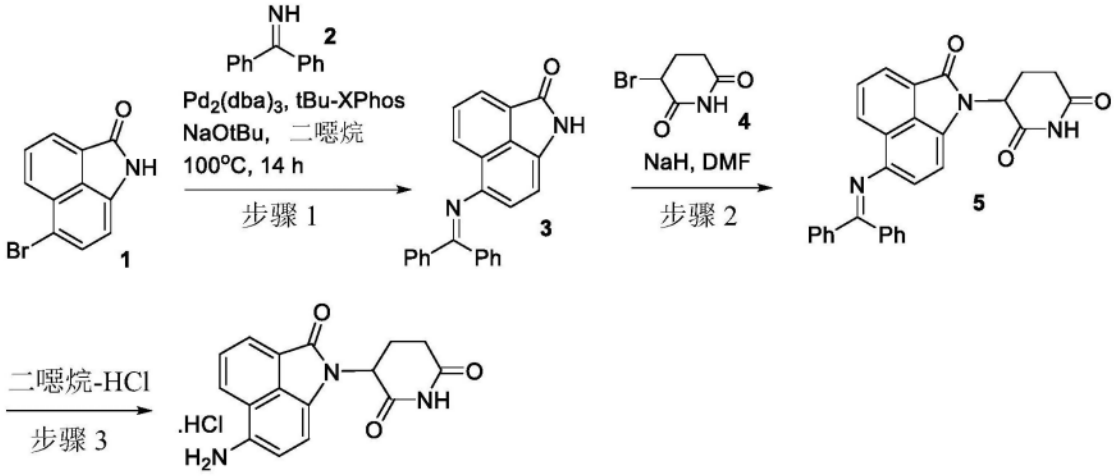
[1720] 

[1721] 步骤1:4-(4-(2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在0℃下向4-[4-[羟基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯1(500mg,1.11mmol)在DCM(15.0mL)的搅拌溶液中加入二氧合锰(969.17mg,11.15mmol)并将反应混合物在室温下搅拌16小时。然后通过硅藻土床过滤反应混合物,然后在减压下浓缩滤液得到粗物质。然后通过柱色谱法(1.5%-2%MeOH的DCM洗脱)纯化粗品,得到4-[4-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-羰基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯2(220mg,492.72μmol,44.20%产率),为绿色固体。LC MS:ES+447.4。

[1722] 步骤2:4-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在氮气气氛下的圆底烧瓶中,将4-[4-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-羰基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯2(220mg,492.72μmol)溶于DMF(3.0mL)中,然后在0℃将氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(22.66mg,985.45μ

mol)分批加入反应混合物中。然后在60℃加热30分钟,然后将3-溴哌啶-2,6-二酮(94.61mg,492.72μmol)加入反应混合物中。在室温下搅拌16小时。再次加入3-溴哌啶-2,6-二酮(94.61mg,492.72μmol),然后在60℃加热16小时。将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯萃取。分离有机层,用硫酸钠干燥并减压浓缩,得到粗化合物。通过制备型TLC板(用二氯甲烷中的50%乙酸乙酯洗脱)纯化粗物质,得到4-[4-[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-羰基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯化合物143(15mg,26.90μmol,产率5.46%),为白色固体。^{1}H NMR(D6-DMSO,400MHZ)δ11.17(s,1H),8.58(d,J=8.32Hz,1H),8.46(s,1H),8.18(d,J=6.96Hz,1H),8.04(d,J=7.6Hz,1H),7.99(s,1H),7.92(t,J=7.7Hz,1H),7.25(d,J=7.56Hz,1H),5.53(dd,J=12.8,5.28Hz,1H),4.49-4.44(m,1H),4.07-4.03(m,2H),3.01-2.66(m,5H),2.18-2.14(m,1H),2.06-2.02(m,2H),1.88-1.80(m,2H),1.41(s,9H);LC MS:ES+558.5.

[1723] 实施例59.3-(6-氨基-2-氧代-2H-苯并[cd]吲哚-1-基)-哌啶-2,6-二酮盐酸盐(化合物144)的合成

[1724] 

化合物 144 ·

[1725] 步骤1:6-(二苯甲基亚氨基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮1(1.0g,4.03mmol)和二苯基甲胺2(1.10g,6.05mmol,1.01mL)在干燥级甲苯(5.0mL)的充分脱气的溶液中加入2-甲基丙-2-油酸钠(1.16g,12.09mmol)、(5-二苯基膦酰-9,9-二甲基-呫吨-4-基)-二苯基-膦(466.49mg,806.21μmol)和(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮钯(369.13mg,403.10μmol)。加入完成后,将反应混合物在密封管中在80℃加热12小时。通过硅藻土过滤反应物料并且在减压下浓缩滤液。由此获得的粗品通过combi-flash纯化,得到纯化合物6-(二苯甲基亚氨基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮3(565mg,1.62mmol,40.23%产率),为浅棕色固体。LC MS:ES+349.2。

[1726] 步骤2:3-[6-(二苯甲基亚氨基)-2-氧代-2H-苯并[cd]吲哚-1-基]-哌啶-2,6-二酮的合成:在0℃下向6-(二苯甲基亚氨基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮3(293mg,841.00μmol)在无水DMF(3.0mL)的搅拌溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(100.92mg,4.20mmol)并将所得溶液在70℃下加热1小时。之后,将3-溴哌啶-2,6-二酮4(322.96mg,1.68mmol)加入到反应混合物中并继续加热12小时。反应通过TLC监测,显示6-(二苯甲基亚氨基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮3的不完全消耗以及如LCMS所证实的所需斑点。为了完全完成反应,将另外的3-溴哌啶-2,6-二酮(322.96mg,1.68mmol)加入到反应混合物中并继续加

热另外6小时。反应几乎完成后(LCMS确认约65%),用饱和氯化铵溶液淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取。分离有机相,用硫酸钠干燥并真空浓缩。粗残余部分经combiflash(30%DCM的乙酸乙酯溶液)纯化,得到3-[6-(二苯甲基亚氨基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮5(70mg,152.34μmol,18.11%产率),为淡黄色固体。LC MS:ES+460.3。

[1727] 步骤3:3-(6-氨基-2-氧代-2H-苯并[cd]吲哚-1-基)-哌啶-2,6-二酮盐酸盐的合成:将4.0M二噁烷-HCl(2.0mL)加入3-[6-(二苯甲基亚氨基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮5(60mg,130.58μmol),然后在0℃加入0.2ml水,并在室温下搅拌3小时。减压下除去挥发物。粗固体物质用DCM和乙醚洗涤数次。将固体物质冻干得到3-(6-氨基-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮化合物144的HCl盐(45.0mg,122.08μmol,93.49%产率,90%纯度,021),为棕色固体。^{1}HNMR(d_6 DMSO,400MHz)δ11.06(s,1H);8.40(d,J=8.04Hz,1H),8.05-8.03(m,1H),7.72(m,1H),6.91-6.89(m,1H),6.62-6.59(m,1H),5.37-5.35(m,1H),2.92-2.88(m,1H),2.71-2.59(m,2H),2.06-2.04(m,1H);LC MS:ES+296.3.

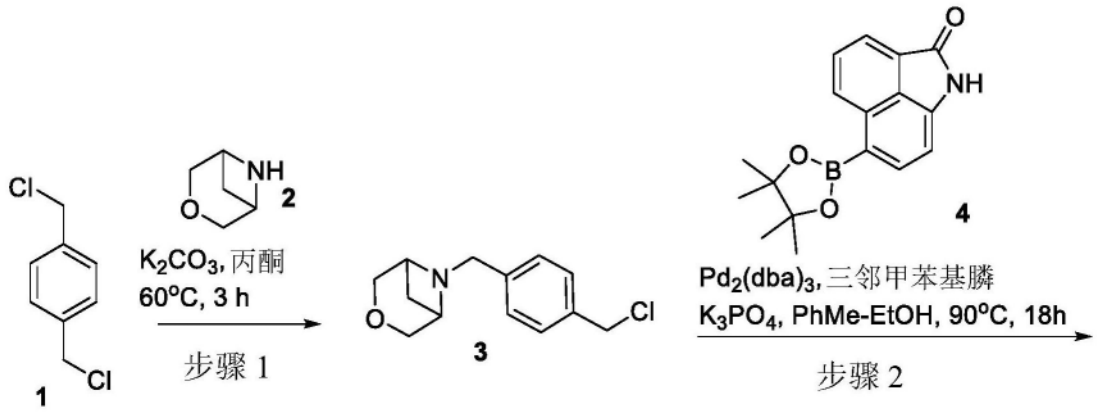
[1728] 实施例60.1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-甲腈(化合物145)的合成

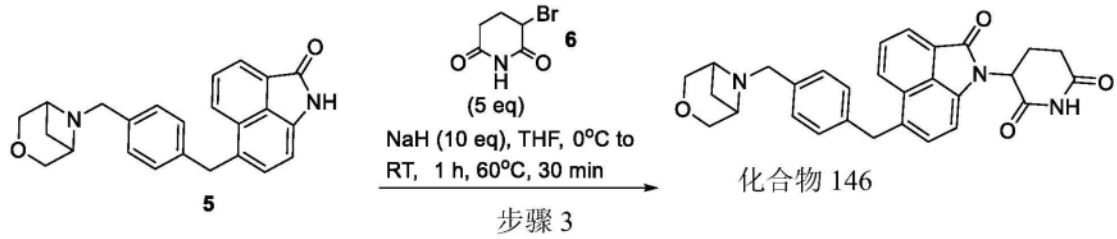
[1729] 

[1730] 步骤1:2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-甲腈的合成:向6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮1(5g,20.16mmol)在NMP(25mL)的搅拌溶液中加入氰化亚铜(3.61g,40.31mmol,1.24mL)并将反应在120℃下搅拌16小时。LCMS显示约15%的产物形成以及未反应的SM。再次加入氰化亚铜(3.61g,40.31mmol,1.24mL)并继续反应48小时。LCMS显示形成了所需化合物。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。通过在100-200二氧化硅中的柱色谱法纯化粗产物,得到呈黄色固体的2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-甲腈2(1.5g,6.18mmol,30.66%产率,80%纯度)。LC MS:ES+195.4。

[1731] 步骤2:1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-甲腈的合成:在70℃下向2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-甲腈2(250mg,1.29mmol)在DMF(4.0mL)的搅拌溶液中氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(98.66mg,2.57mmol,60%纯度),并将所得溶液在70℃下加热1小时。然后在室温下向其中加入3-溴哌啶-2,6-二酮3(247.20mg,1.29mmol),然后在70℃下搅拌16小时。检查TLC显示原料存在,形成了极性新点。再次向反应混合物中加入3-溴哌啶-2,6-二酮3(247.20mg,1.29mmol),然后在70℃下搅拌16小时。然后将反应混合物冷却至室温,然后用乙酸乙酯萃取。然后用硫酸钠干燥有机部分,得到粗物质。然后通过制备型TLC方法通过洗脱(40%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液)纯化粗品,得到1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-甲腈化合物145(8mg,26.01μmol,2.02%产率,99.26%纯度),为白色固体。^{1}H NMR(d_6 DMSO,400MHz)δ11.19(s,1H),8.31-8.22(m,3H),8.07-8.06(m,1H),7.36(d,J=7.28Hz,1H),5.53-5.51(m,1H),2.95-2.90(m,1H),2.77-2.62(m,2H),2.14-2.12(m,1H);LC MS:ES-304.1.

[1732] 实施例61.3-[6-[[4-(3-氧杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基甲基)苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物146)的合成

[1733] 

[1734] 

[1735] 步骤1:6-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-3-氧杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚烷的合成:向3-氧杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚烷盐酸盐(2)(800mg,5.90mmol,1.00mL)在丙酮(15mL)的搅拌溶液中加入99%无水碳酸钾(1.22g,8.85mmol,534.14μl),并将所得反应混合物在50℃搅拌20分钟,然后加入1,4-双(氯甲基)苯(1)(1.03g,5.90mmol,727.35μl)。所得溶液在相同温度下进一步加热3小时。完成后(通过TLC和LCMS监测),在减压下除去所有挥发物并重新溶解在乙酸乙酯中。有机部分用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。由此获得的粗品通过柱色谱法(梯度:0-30%EtOAc/DCM)纯化,得到6-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-3-氧杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚烷3(800mg,51.33%产率),呈黄色胶状物。LC MS:ES+238.2。

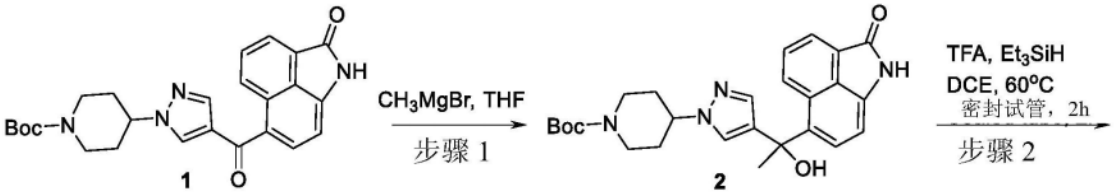
[1736] 步骤2:6-[[4-(3-氧杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基甲基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向6-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-3-氧杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚烷(3)(600mg,2.52mmol)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(4)(1.49g,5.05mmol)在乙醇(5mL)和甲苯(10mL)的搅拌溶液中加入无水磷酸三钾(1.61g,7.57mmol),将反应物料在氮气氛下脱气10分钟。然后将三邻甲苯基膦(153.64mg,504.79μmol)和(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮钯(231.12mg,252.39μmol)加入到该反应物料中并在90℃下放置18小时。完成后(通过TLC监测),使反应混合物通过硅藻土床并用EtOAc洗涤。滤液进一步用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。由此获得的粗品通过(梯度:0-30%EtOAc/DCM)combiflash色谱法纯化,得到所需化合物6-[[4-(3-氧杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基甲基))苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(5)(300mg,24.39%产率)。LC MS:ES+371.3。

[1737] 步骤3:3-[6-[[4-(3-氧杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基甲基)苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:在0℃下向6-[[4-(3-氧杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基甲基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(5)(150mg,404.92μmol)在无水THF(10mL)的搅拌溶液中加入氢化钠60%矿物油分散体(93.09mg,4.05mmol)并搅拌15分

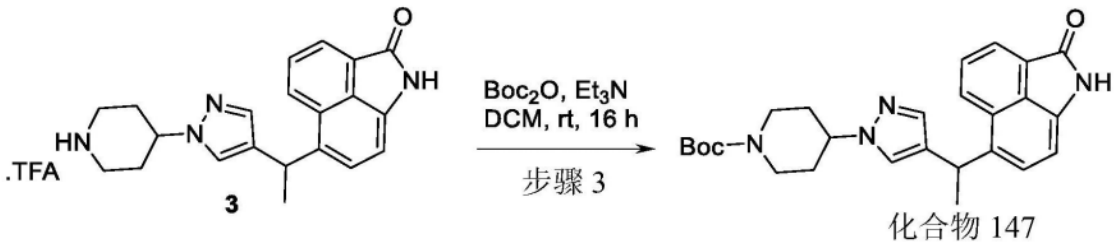
钟,然后加入3-溴哌啶-2,6-二酮(6)(388.75mg,2.02mmol)。将所得反应混合物在70℃搅拌1小时。完成后(通过TLC和LCMS监测),将反应混合物在冰中淬灭并用乙酸乙酯萃取。有机层进一步用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。将由此获得的粗品通过PREP-TLC(10%MeOH在EtOAc中作为洗脱剂)纯化,得到3-[6-[[4-(3-氧杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基甲基)苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物146(90.0mg,产率41.54%),为黄色固体。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ11.11(s,1H),8.32(d,J=8.24Hz,1H),8.07(d,J=6.96Hz,1H),7.80(t,J=7.8Hz,1H),7.40(d,J=7.32Hz,1H),7.26-7.20(m,4H),7.09(d,J=7.24Hz,1H),5.46-5.41(m,1H),4.36(s,2H),4.10(d,J=10.68Hz,1H),3.69(s,2H),3.57(d,J=10.68Hz,1H),3.39-3.33(m,2H),2.97-2.90(m,1H),2.79-2.73(m,1H),2.70-2.63(m,1H),2.10-2.07(m,2H),1.87-1.85(m,2H),1.71-1.67(m,1H);LC MS:ES+482.2.

[1738] 实施例62.4-(4-(1-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)乙基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物147)的合成

[1739]



[1740]



[1741] 步骤1:4-(4-(1-羟基-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)乙基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在-50℃下向4-[4-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-羰基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯1(400.0mg,895.86μmol)在THF(10mL)的搅拌溶液中加入在乙醚(3M,1.49mL)中的3M甲基溴化镁。加入完成后,使反应混合物升温至室温并在室温下继续16小时。反应混合物用氯化铵溶液淬灭,用乙酸乙酯稀释,用水洗涤并分离有机部分。将其用无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗化合物,将其通过使用0-5%MeOH-DCM的快速色谱法纯化,得到4-[4-[1-羟基-1-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)乙基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯2(285.0mg,611.23μmol,产率68.23%,纯度99.2%),为棕色固体。LC MS:ES-461.2。

[1742] 步骤2:2,2,2-三氟乙醛化合物与6-(1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)乙基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮(1:1)的合成:向4-[4-[1-羟基-1-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)乙基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯2(284.0mg,614.00μmol)在DCE(2mL)的搅拌溶液中加入三乙基硅烷(285.58mg,2.46mmol,392.29μl)、三氟乙酸(560.07mg,4.91mmol,378.42μl),将反应在密封管中在80℃下加热2小时。减压蒸发反应混合物中的溶剂,得到粗化合物,用乙醚研磨得到[4-[4-[1-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)乙基]吡唑-1-基]-1-哌啶基]2,2,2-三氟乙酸盐3(280.0mg,462.55μmol,75.33%产率,94.9%纯度)为棕色胶状物,其直

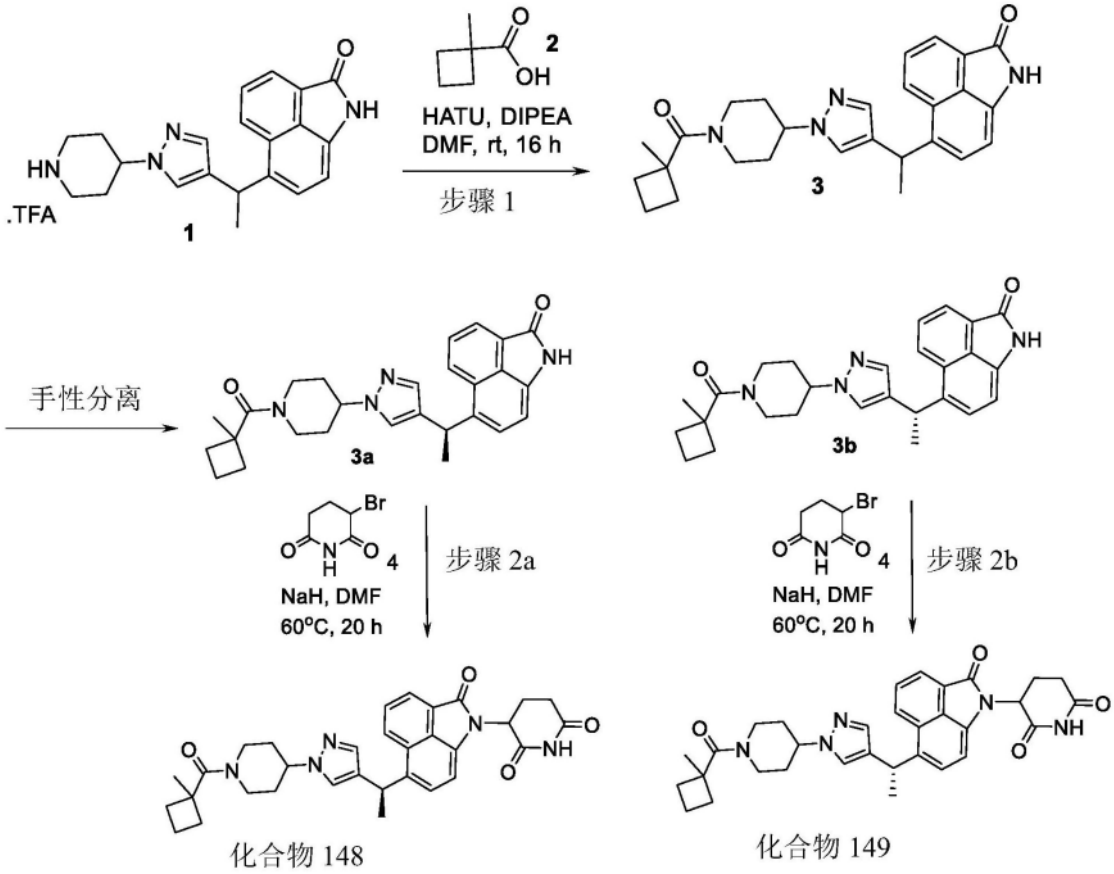
接用于下一步。LC MS:ES+347.2。

[1743] 步骤3:4-(4-(1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)乙基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在0℃下向[4-[4-[1-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)乙基]吡唑-1-基]-1-哌啶基]2,2,2-三氟乙酸盐3(280.0mg,608.10μmol)在DCM(5mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(184.60mg,1.82mmol,254.27μl),然后加入二碳酸二叔丁酯(199.08mg,912.16μmol,209.33μl),反应在室温下继续进行16小时。检查TLC,显示原料完全消耗并形成所需的斑点。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,分离有机部分,用无水硫酸钠干燥并减压蒸发得到粗化合物,将其通过使用0-5%MeOH-DCM的快速色谱法纯化,得到4-[4-[1-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)乙基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯4(190.0mg,414.01μmol,68.08%产率,97.3%纯度),为棕色固体。LC MS:ES+447.3。

[1744] 步骤4:4-(4-(1-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)乙基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在冷条件下向4-[4-[1-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)乙基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯4(190.0mg,425.49μmol)在DMF(2mL)的搅拌溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(81.52mg,2.04mmol,60%纯度),反应混合物在60℃加热1小时,然后加入3-溴哌啶-2,6-二酮5(163.40mg,850.99μmol),反应在60℃继续进行4小时,进一步加入3-溴哌啶-2,6-二酮5(163.40mg,850.99μmol),反应在60℃继续进行16小时。将反应混合物加入柠檬酸溶液(pH5)并用乙酸乙酯萃取。分离有机部分,用无水硫酸钠干燥并减压蒸发以获得粗品,首先使用(0-60%乙酸乙酯-DCM)通过快速色谱法纯化,然后通过制备型TLC板法进一步纯化,展开板在(45%乙酸乙酯-DCM)中得到4-[4-[1-[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]乙基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯化合物147(20.0mg,35.87μmol,8.43%产率,100%纯度)为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):11.11(s,1H),8.40(d,J=8.2Hz,1H),8.08(d,J=6.92Hz,1H),7.81(t,J=7.68Hz,1H),7.62(d,J=4.72Hz,1H),7.35-7.29(m,2H),7.07(d,J=7.44Hz,1H),5.44-5.42(m,1H),4.78-4.76(m,1H),4.25-4.24(m,1H),3.98-3.97(m,2H),2.95-2.72(m,4H),2.67-2.62(m,1H),2.09-2.08(m,1H),1.93-1.90(m,2H),1.73-1.63(m,5H),1.39(s,9H);LC MS:ES-556.2.

[1745] 实施例63.3-(6-(1-(1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)乙基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物148)和3-(6-(1-(1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基))-1H-吡唑-4-基)乙基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物149)的合成

[1746]



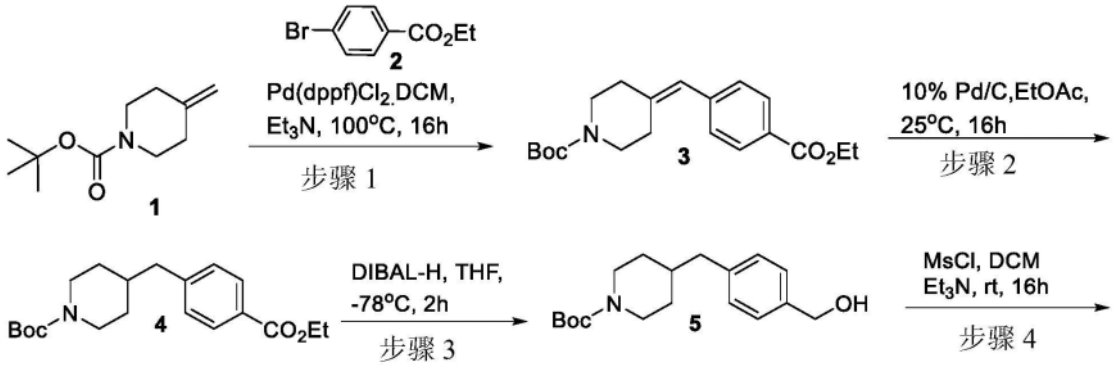
[1747] 步骤1:6-(1-(1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)乙基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮的合成:在冷条件下向6-[1-[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]乙基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮;2,2,2-三氟乙酸1(589.26mg,1.28mmol)在DMF(2mL)的搅拌溶液中加入HATU(729.90mg,1.92mmol,然后加入1-甲基环丁烷甲酸2(160.68mg,1.41mmol,143.47μl),并在室温下继续反应16小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用碳酸氢钠溶液、水洗涤并分离有机部分。用无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗品,将其通过使用0-5%MeOH-DCM的快速色谱法纯化,得到呈外消旋混合物的所需化合物(350.0mg),将其提交用于正相制备型HPLC用于手性异构体的分离,得到6-[1-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]乙基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮3a(145.0mg,325.58μmol,25.44%产率,99.37%纯度)和6-[1-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]乙基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮3b(115.0mg,259.86μmol,20.31%产率,100%纯度),均为黄色固体。LC MS:ES+443.4。

[1748] 步骤2a:3-(6-(1-(1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)乙基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮的合成:在冷条件下向6-[1-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]乙基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮3a(145.0mg,327.65μmol)在THF(6.0mL)的搅拌溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(125.54mg,3.28mmol,60%纯度),反应混合物在室温下搅拌10分钟,然后分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮4(314.56mg,1.64mmol)。然后在室温下搅拌10分钟并在70℃加热30分钟。检查TLC,显示形成所需的斑点。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用冷水洗涤并分离有机部分。然后用无水硫酸钠干燥并减压蒸发得到粗品,将其通过制备型TLC板法纯化,在55%乙酸乙酯-DCM中洗脱板,得到3-[6-[1-[1-[1]-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]乙基]-2-

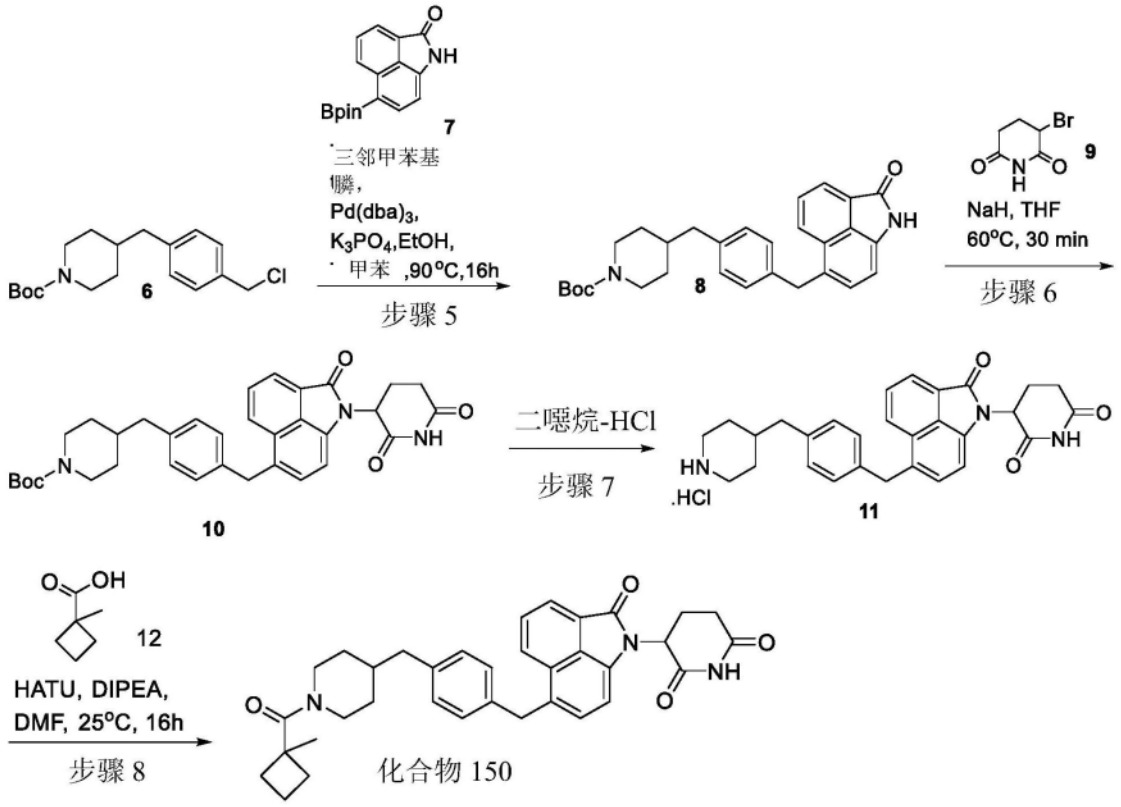
氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物148(70.0mg,125.90μmol,38.43%产率,99.58%纯度),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):11.11(s,1H),8.40(d,J=8.2Hz,1H),8.08(d,J=7.0Hz,1H),7.81(t,J=7.54Hz,1H),7.64-7.63(m,1H),7.35-7.29(m,2H),7.07(d,J=7.4Hz,1H),5.44-5.42(m,1H),4.78-4.76(m,1H),4.40-4.29(m,2H),3.59-3.58(m,1H),3.06-3.01(m,1H),2.98-2.91(m,1H),2.78-2.62(m,3H),2.41-2.32(m,3H),2.08-2.07(m,1H),1.97-1.85(m,3H),1.80-1.78(m,3H),1.65-1.63(m,4H),1.34(s,3H);LC MS:ES+554.5.

[1749] 步骤2b:3-(6-(1-(1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)乙基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮的合成:在冷条件下向6-[1-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]乙基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮3b(115.0mg,259.86μmol)在THF(5mL)的搅拌溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(99.57mg,2.60mmol,60%纯度),反应混合物在室温下搅拌10分钟,然后分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮4(249.48mg,1.30mmol)。然后在室温下搅拌10分钟并在70℃加热30分钟。检查TLC显示形成所需的斑点。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用冷水洗涤并分离有机部分。然后用无水硫酸钠干燥并减压蒸发得到粗品,将其通过制备型TLC板法纯化,在55%乙酸乙酯-DCM中洗脱板,得到3-[6-[1-[1-[1]-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]乙基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物149(45.0mg,81.28μmol,31.28%产率,100%纯度),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):11.10(s,1H),8.40(d,J=8.16Hz,1H),8.08(d,J=6.72Hz,1H),7.81(t,J=7.38Hz,1H),7.64-7.63(m,1H),7.35-7.29(m,2H),7.07(d,J=7.2Hz,1H),5.44-5.42(m,1H),4.78-4.76(m,1H),4.40-4.29(m,2H),3.59-3.58(m,1H),3.06-3.01(m,1H),2.98-2.91(m,1H),2.78-2.62(m,3H),2.41-2.32(m,3H),2.08-2.07(m,1H),1.97-1.85(m,3H),1.80-1.78(m,3H),1.65-1.63(m,4H),1.34(s,3H);LC MS:ES+554.5.

[1750] 实施例64.3-(6-(4-((1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物150)的合成

[1751] 

[1752]



[1753] 步骤1:4-(4-(乙氧基羰基)亚苄基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:向4-溴苯甲酸乙酯2(7g,30.56mmol,5.00mL)在DMF(20mL)的搅拌溶液中加入4-亚甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯1(18.09g,91.67mmol)。用氩气脱气10分钟。将三乙胺(15.46g,152.79mmol,21.30mL)和环戊基(二苯基)膦;二氯甲烷;二氯钯;铁(2.50g,3.06mmol)加入到反应混合物中。在100℃加热16小时。将其冷却至室温,通过硅藻土过滤并用乙酸乙酯洗涤。有机部分用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并减压浓缩。通过在10%乙酸乙酯/己烷中洗脱的Combiflash纯化,得到4-[(4-乙氧基羰基苯基)亚甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯3(8.2g,22.84mmol,74.73%产率,96.2%纯度),如下所示为无色胶状物。LC MS:ES+346.2。

[1754] 步骤2:4-(4-(乙氧基羰基)苄基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:将4-[(4-乙氧基羰基苯基)亚甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯3(8.1g,23.45mmol,6.09mL)溶于乙酸乙酯(75mL)。用氩气脱气10分钟。将钯碳10%(2.50g,2.34mmol,0.1纯度)加入到反应混合物中。在室温下搅拌16小时。将其通过硅藻土过滤,在减压下浓缩得到无色胶状的4-[(4-乙氧基羰基苯基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯4(8g,22.22mmol,94.78%产率,96.52%纯度)。LC MS:ES+348.4。

[1755] 步骤3:4-(4-(羟甲基)苄基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在-78℃下向4-[(4-乙氧基羰基苯基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯4(7.9g,22.74mmol)在THF(100mL)的搅拌溶液中滴加1M二异丁基氢化铝的己烷(64.67g,113.69mmol,92.26mL,0.25纯度)溶液。在-78℃搅拌2小时。用酒石酸钾钠溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。通过在15%乙酸乙酯/己烷中洗脱的Combiflash纯化,得到4-[[4-(羟甲基)苯基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯5(4.5g,13.26mmol,58.32%产率,90%纯度)为无色胶状物。LC MS:ES+306.2。

[1756] 步骤4:4-(4-(氯甲基)苄基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在0℃下向4-[[4-(羟甲基)苯基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯5(4.4g,14.41mmol)在DCM(40mL)中的搅拌溶液中滴加

三乙胺(8.75g,86.44mmol,12.05mL)。将亚硫酰氯(5.14g,43.22mmol)非常缓慢地加入到反应混合物中并在室温下搅拌16小时。用乙酸乙酯稀释,用水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。通过用15%乙酸乙酯/己烷洗脱的Combiflash纯化,得到4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯6(3.9g,11.44mmol,79.41%,95%纯度)为灰白色固体。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.33(d,J=7.8Hz,2H),7.17(d,J=7.76Hz,2H),4.72(s,2H),3.90-3.87(m,2H),2.71-2.63(m,2H),1.65-1.63(m,1H),1.53-1.50(m,2H),1.37(s,9H),1.04-0.92(m,2H).

[1757] 步骤5:4-(4-((2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)苄基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在密封管中向4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯6(780mg,2.41mmol)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮7(1.07g,3.61mmol)在乙醇(6mL)和甲苯(12mL)的搅拌溶液中加入磷酸三钾(1.28g,6.02mmol)。用氩气脱气10分钟。将三邻甲苯基膦(146.61mg,481.69μmol)和(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮钯(220.55mg,240.85μmol)加入到反应混合物中。在90℃加热16小时。冷却至室温,通过硅藻土过滤,减压浓缩。通过在己烷中的30%乙酸乙酯洗脱的Combiflash纯化,得到4-[[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯8(680mg,1.34mmol,55.65%产率,90%纯度),为黄色固体。LC MS:ES+457.3。

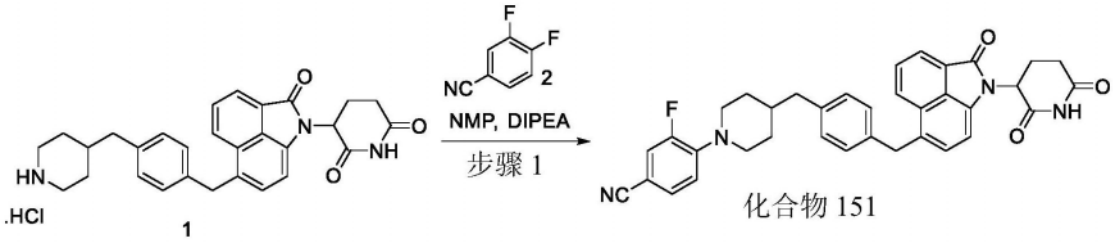
[1758] 步骤6:4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)苄基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在0℃下向4-[[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯8(680mg,1.49mmol)在THF(10mL)的搅拌溶液中分批加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(570.67mg,14.89mmol,0.6纯度)。在室温下搅拌10分钟。在室温下将4-[[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯9(680mg,1.49mmol)分批加入到反应混合物。在70℃加热1小时。将其冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,倒入冰冷的水中,分离有机部分,用水、盐水洗涤并经硫酸钠干燥。减压蒸发。通过制备型TLC(20%乙酸乙酯的DCM溶液)纯化,得到4-[[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚]-6-基]甲基]苯基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯10(690mg,1.17mmol,产率78.82%,纯度96.58%),为黄色固体。LC MS:ES+568.6。

[1759] 步骤7:3-(2-氧代-6-(4-(哌啶-4-基甲基)苄基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐的合成:在0℃下向4-[[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯10(685mg,1.21mmol)在二噁烷(5mL)的搅拌溶液中加入4M二噁烷-HCl(1.21mmol,10mL)。在室温下搅拌3小时。减压浓缩得到3-[2-氧代-6-[[4-(4-哌啶基甲基)苯基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐11(650mg,1.01mmol,84.06%产率,90.76%纯度),为黄色固体。LC MS:ES+468.1。

[1760] 步骤8:3-(6-(4-((1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮的合成:在0℃下向3-[6-[[4-[(1-氯-4-哌啶基)甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐11(100mg,198.41μmol)在DMF(5mL)的搅拌溶液中加入DIPEA(128.21mg,992.03μmol,172.79μl)。在室温下搅拌10分钟。将1-甲基环丁烷甲酸12(22.65mg,198.41μmol)、接着HATU(90.53mg,238.09μmol)加入到反应混合物中。在室温下搅拌16小时。用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸氢盐溶液、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。将其在20%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液中通过Combiflash纯化,

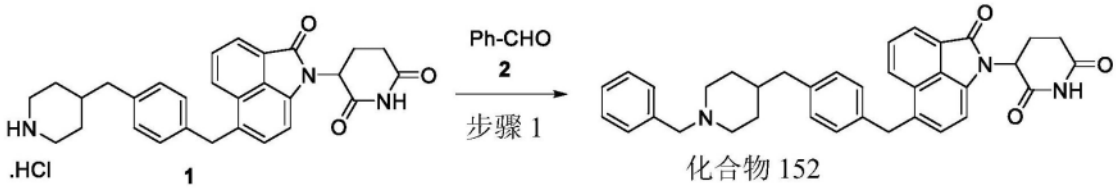
得到3-[6-[[4-[[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物150(40.0mg,68.61μmol,34.58%产率,96.68%纯度),为黄色固体。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.32(d,J=8.2Hz 1H),8.07(d,J=6.92Hz 1H),7.80(t,J=7.6Hz,1H),7.39(d,J=7.24Hz,1H),7.19(d,J=7.84Hz,2H),7.10-7.04(m,3H),5.45-5.43(m,1H),4.35(s,2H),4.35-4.21(m,1H),3.5-3.4(m,1H),2.94-2.30(m,1H),2.84-2.70(m,2H),2.70-2.62(m,1H),2.44-2.41(m,2H),2.37-2.39(m,2H),2.10-2.07(m 1H),1.88-1.86(m,1H),1.38-1.52(m,6H),1.28(s,3H),0.98-0.92(m,3H);LC MS:ES+564.2.

[1761] 实施例65.4-(4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)苄基)哌啶-1-基)-3-氟苄腈(化合物151)的合成

[1762] 

[1763] 步骤1:4-(4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)苄基)哌啶-1-基)-3-氟苄腈的合成:在惰性气氛下在密封管中向3-[2-氧代-6-[[4-(4-哌啶基甲基)苯基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐1(150mg,297.61μmol)在1-甲基吡咯烷-2-酮(1.55g,15.59mmol,1.5mL)的搅拌溶液中加入N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺(230.78mg,1.79mmol,311.03μl)。将3,4-二氟苄腈2(49.68mg,357.13μmol)加入到反应混合物中,并将合并的反应混合物置于预热的油浴(70℃)并在相同温度下继续反应16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将乙酸乙酯加入到反应混合物中,有机层用水和饱和碳酸氢盐溶液洗涤。醋酸乙酯层用硫酸钠干燥并减压浓缩。使用2%甲醇DCM通过快速色谱法纯化粗产物,得到4-[4-[[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]甲基]-1-哌啶基]-3-氟-苄腈化合物151(40.0mg,67.50μmol,22.68%产率,99%纯度),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.33(d,J=8.28Hz,1H),8.07(d,J=6.96Hz,1H),7.80(t,J=7.64Hz,1H),7.63(d,J=6.74Hz,1H),7.51(d,J=8.32Hz,1H),7.40(d,J=7.32Hz,1H),7.20(d,J=7.8Hz,2H),7.11-7.04(m,4H),5.44(dd,J=12.76,5.0Hz,1H),4.36(s,2H),3.51-3.48(m,2H),2.30-2.92(m,1H),2.77-2.62(m,4H),2.50-2.41(m,2H),2.10-2.07(m,1H),1.62-1.59(m,3H),1.27-1.25(m,2H);LC MS:ES+587.2.

[1764] 实施例66.3-(6-(4-((1-苄基哌啶-4-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物152)的合成

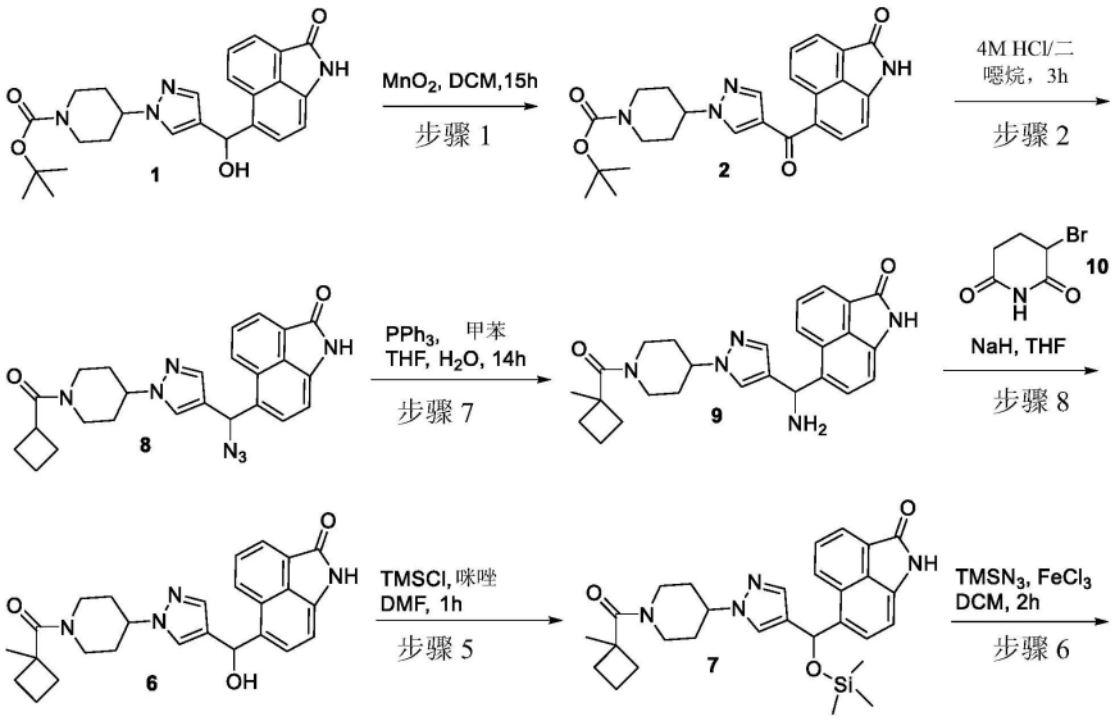
[1765] 

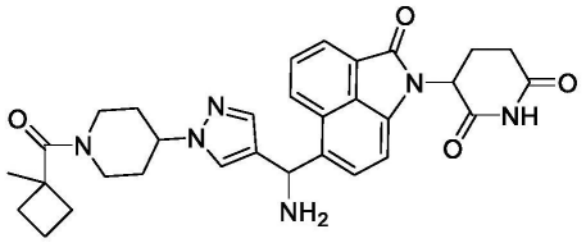
[1766] 步骤1:3-(6-(4-((1-苄基哌啶-4-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-

基)哌啶-2,6-二酮的合成:在0℃的密封管中向3-[2-氧代-6-[[4-(4-哌啶基甲基)苯基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐1(150mg,297.61μmol)在THF(7mL)的搅拌溶液中加入N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺(38.46mg,297.61μmol,51.84μL),将合并的反应混合物在氮气氛下搅拌5分钟。之后将苯甲醛2(31.58mg,297.61μmol,30.37μl)二丁基锡(2+)二氯化物(108.51mg,357.13μmol,79.79μl)、苯基硅烷(32.21mg,297.61μmol,36.68μl)加入反应混合物中。将合并的反应混合物置于预热的油浴(90℃)中。在相同温度下继续反应16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将THF部分减压浓缩并将乙酸乙酯加入粗反应混合物中。乙酸乙酯层用水和饱和碳酸氢钠溶液洗涤,有机层用硫酸钠干燥。有机层在减压下浓缩,粗产物通过快速色谱法使用1.5%-2%甲醇DCM纯化,得到3-[6-[[4-[(1-苄基-4-哌啶基)甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物152(90.0mg,154.09μmol,产率51.78%,纯度95.48%),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.31(d,J=8.24Hz,1H),8.06(d,J=6.92Hz,1H),7.79(t,J=7.62Hz,1H),7.38(d,J=7.32Hz,1H),7.31-7.18(m,7H),7.09(d,J=7.28Hz,1H),7.03(d,J=7.80Hz,2H),5.43(dd,J=12.72,5.0Hz,1H),4.34(s,2H),3.38(s,2H),2.94-2.91(m,1H),280-2.62(m,4H),2.42-2.40(m,2H),2.09-2.07(m,1H),1.82-1.77(m,2H),1.48-1.41(m,3H),1.17-1.09(m,2H);LC MS:ES+558.35.

[1767] 实施例67.3-(6-(氨基(1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物153)的合成

[1768]



[1769] 

化合物 153

[1770] 步骤1:4-(4-(2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2)的合成:在室温下在惰性气氛下向4-[4-[羟基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯1(2g,4.46mmol)的DCM中加入二氧合锰(3.88g,44.59mmol)。将合并的反应混合物搅拌15小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物通过硅藻土以除去二氧合锰并将滤液减压浓缩。粗产物通过柱色谱法纯化,使用2%甲醇DCM混合物作为洗脱剂,得到4-[4-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-羰基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯2(1.5g,3.29mmol,73.83%产率),为绿黄色固体。LC MS:ES+447.2。

[1771] 步骤2:6-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-羰基)苯并[cd]吲哚-2-酮盐酸盐(3)的合成:将二噁烷(5mL)加入4-[4-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-羰基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯2(1.5g,3.36mmol)在单颈100mL圆底烧瓶中以制备胶体悬浮液。将二噁烷(10mL)中的4M HCl加入到悬浮液中,并在惰性气氛下在室温下搅拌3小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,减压蒸发二噁烷,粗化合物用乙醚洗涤以除去非极性杂质。将合并的化合物和醚部分保持一段时间以允许完全沉淀过程。将上清乙醚部分转移到另一个锥形瓶中,将沉淀的纯化合物减压干燥,得到6-[1-(4-哌啶基)吡唑-4-羰基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮盐酸盐3(1.30g,3.04mmol,90.44%产率),为绿色固体。LC MS:ES+347.3。

[1772] 步骤3:6-(1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-羰基)苯并[cd]吲哚-2-酮(5)的合成:在氮气氛和0℃下向6-[1-(4-哌啶基)吡唑-4-羰基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮盐酸盐3(1.2g,3.13mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液中加入N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺(1.62g,12.54mmol,2.18mL)。将合并的反应混合物在相同温度下搅拌5分钟。将1-甲基环丁烷甲酸4(393.55mg,3.45mmol)和HATU(1.79g,4.70mmol)加入到反应混合物中。合并的反应混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将乙酸乙酯加入到反应混合物中。有机层为用冷水和盐水溶液洗涤以除去DMF。乙酸乙酯层用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗产物通过柱色谱法纯化,使用100-200目硅胶和3%甲醇DCM作为洗脱剂,得到6-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-羰基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮5(1g,2.21mmol,70.66%产率),为淡黄色固体。LC MS:ES+443.3。

[1773] 步骤4:6-(羟基(1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-2-酮(6)的合成:在0℃下向6-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-羰基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮5(1g,2.26mmol)在溶剂混合物(甲醇(10mL)和THF(10mL))中的搅拌溶液中,在反应混合物中分批加入硼氢化钠(384.73mg,10.17mmol,359.56μl)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,减压浓缩溶剂混合物。将乙酸乙酯加入到反应混合物中并用水洗涤。有机层用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗产物通过柱色谱法纯化,使用3%甲醇DCM作为洗脱剂,100-200目硅胶作为固定相,得到6-[羟基-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-

酮6(1g,2.20mmol,产率97.56%),为黄色固体。LCMS:ES+[M-OH]:427.3。

[1774] 步骤5:6-((1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)((三甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯并[cd]吲哚-2-酮(7)的合成:在惰性条件下向6-[羟基-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮6(1g,2.25mmol)在DMF(7mL)的搅拌溶液中加入咪唑(459.44mg,6.75mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5分钟。在室温下将氯三甲基硅烷98+%(488.80mg,4.50mmol,571.03μl)滴加到反应混合物中。将反应混合物在相同温度下搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将乙酸乙酯加入到反应混合物中。合并的有机层用冷水和盐水洗涤以除去DMF。乙酸乙酯部分用硫酸钠干燥并减压浓缩。粗产物通过柱色谱法纯化,使用100-200目硅胶和2%甲醇DCM混合物作为洗脱剂,得到6-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]-三甲基甲硅烷氧基-甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮7(705mg,1.34mmol,59.44%产率),为黄色固体。LCMS:ES+[M-OTMS]:427.4。

[1775] 步骤6:6-[叠氮基-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(8)的合成:在氩气氛下向6-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]-三甲基甲硅烷氧基-甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮7(700mg,1.35mmol)在DCM(7mL)的搅拌溶液中,加入叠氮化三甲基甲硅烷94%(171.69mg,1.49mmol,196.89μl)。之后,将三氯化铁(10.99mg,67.74μmol)加入到反应混合物中。将合并的反应混合物搅拌2小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将乙酸乙酯加入到反应混合物中。有机层用水洗涤。有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩,得到6-[叠氮基-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮8(600mg,1.25mmol,92.44%产率,98%纯度),为黄色固体。LCMS:ES+[M-N3]:427.4。

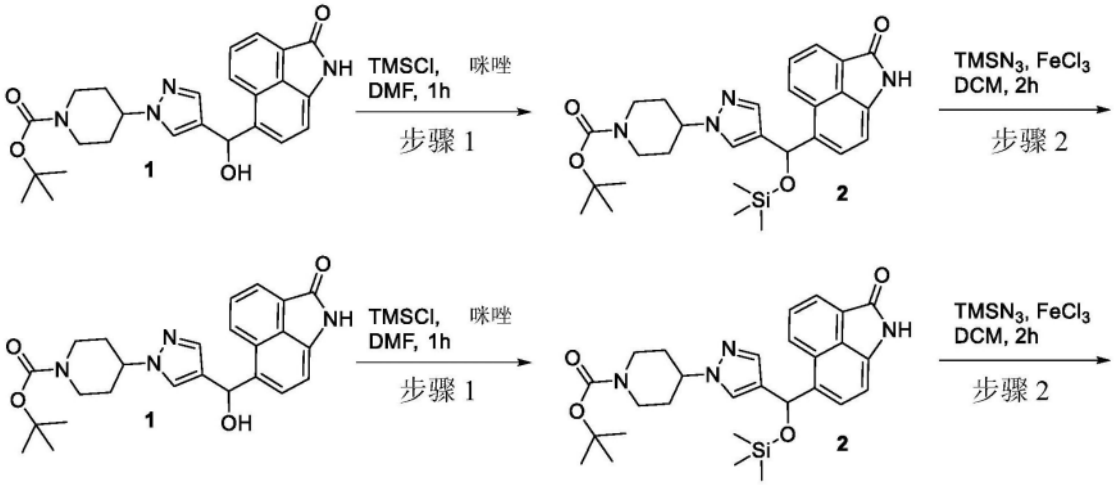
[1776] 步骤7:6-(氨基(1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-2-酮(9)的合成:将6-[叠氮基-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮8(450mg,958.39μmol)和三苯基膦(377.06mg,1.44mmol)溶解在甲苯中,向其中加入THF混合物(1:1)和水(0.5mL)。将合并的反应混合物置于预热的油浴(80℃)14小时。反应完成后,将粗反应混合物真空浓缩并向其中加入乙酸乙酯。乙酸乙酯层用水洗涤,有机层用硫酸钠干燥并过滤。减压浓缩有机层。粗产物用20%乙酸乙酯已烷洗涤,以除去三苯基氧化膦和其他杂质,得到所需的6-[氨基-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮9(350mg,773.32μmol,80.69%),为黄色固体。LCMS:ES+[M-NH_2]:427.5。

[1777] 步骤8:3-(6-(氨基(1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮的合成:在惰性条件下于0℃向6-[氨基-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮9(100mg,225.46μmol)在THF(6mL)的搅拌溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(86.39mg,2.25mmol,60%纯度),将反应混合物在0℃下搅拌10分钟。进一步将反应混合物在室温下搅拌10分钟。将3-溴哌啶-2,6-二酮10(216.45mg,1.13mmol)分批加入到反应混合物中,加入后将反应在室温下再搅拌10分钟。将合并的反应混合物置于预热的油浴(80℃)中并回流1小时。1小时后,向反应混合物中加入乙酸乙酯,合并的反应混合物用水洗涤。有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩。通过反相HPLC纯化粗产物,得到3-[6-[氨基-[1-[1-(1-甲

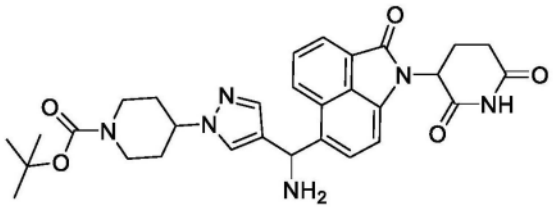
基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物153(15.0mg,26.25μmol,11.64%产率),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ 11.08(s,1H),8.46-8.42(m,1H),8.02(d,J=6.6Hz,1H),7.75(t,J=7.8Hz,1H),7.62-7.56(m,2H),7.31(s,1H),7.08(d,J=7.12,1H),5.68(s,1H),5.42-5.40(m,1H),4.35(brs,1H),4.27-4.26(m,1H),3.58-3.57(m,1H),3.02-2.89(m,2H),2.75-2.60(m,2H),2.38-2.29(m,2H),2.06-2.04(m,1H),1.91-1.86(m,4H),1.75-1.59(m,5H),1.31(s,3H),LC MS:ES-[M-H]:553.2.

[1778] 实施例68.4-(4-(氨基(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物154)的合成

[1779]



[1780]



化合物 154

[1781] 步骤1:4-(4-((2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)((三甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2)的合成:向4-[4-[羟基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯1(1.8g,4.01mmol)在DMF的搅拌溶液中加入咪唑(819.64mg,12.04mmol)。将合并的反应混合物在室温下在氮气氛下搅拌5分钟。在室温下将氯三甲基硅烷98+%(872.02mg,8.03mmol,1.02mL)滴加到反应混合物中。加入后,将合并的反应混合物搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。用水和乙酸乙酯淬灭反应。有机层用冰冷水洗涤,然后用盐水溶液洗涤以除去DMF。有机层用硫酸钠干燥并过滤。减压浓缩有机层。粗产物用40%-50%乙酸乙酯和己烷纯化,得到4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)-三甲基甲硅烷氧基-甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯2(1g,1.82mmol,产率45.46%),为黄色固体。LCMS:ES+[M-OTMS]:431.5。

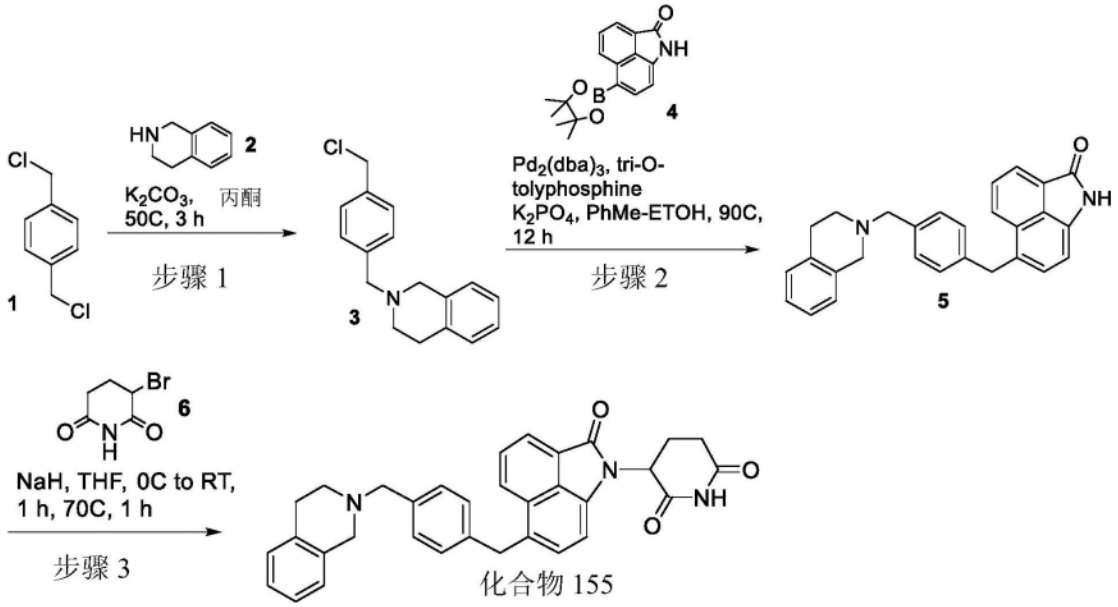
[1782] 步骤2:4-(4-(叠氮基(2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3)的合成:在氩气氛下将4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)-三甲基甲硅烷氧基-甲基]吡唑-1-基]哌啶-1甲酸叔丁酯2(1g,1.92mmol)和叠氮化三甲基甲硅烷基94%(243.39mg,2.11mmol,279.12μl)溶解在DCM中。将氯化铁(15.58mg,

96.03μmol)加入到反应混合物中并在室温下搅拌2小时。反应完成后,将乙酸乙酯加入到反应混合物中并用水洗涤。有机层用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。使用25%乙酸乙酯和DCM混合物通过柱色谱法纯化粗产物,得到4-[4-[叠氮基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯3(700mg,1.40mmol,产率73.12%),为黄色固体。LCMS:ES+[M-OTMS]:431.3。

[1783] 步骤3:4-(4-(氨基(2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4)的合成:在两颈50mL圆底烧瓶中将4-[4-[叠氮基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯3(300mg,633.55μmol)溶解在THF(3mL)甲苯(3mL)混合物(1:1)中。将三苯基膦(249.26mg,950.32μmol)加入到反应混合物中。然后向其中加入几滴水(0.200mL)。将合并的反应混合物置于带有回流冷凝器的预热油浴(80℃)上。反应混合物在相同温度下加热12小时。反应完成后,将反应混合物减压浓缩并用乙酸乙酯稀释。乙酸乙酯层用水洗涤。有机层用硫酸钠干燥并过滤。乙酸乙酯部分减压浓缩得到粗产物。粗产物用20%乙酸乙酯已烷混合物洗涤以除去过量的三苯基膦和三苯基氧化膦,得到4-[4-[氨基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯4(250mg,335.17μmol,52.90%产率),为黄色固体。LCMS:ES+[M-N3]:431.2。

[1784] 步骤4:4-(4-(氨基(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在惰性气氛下于0℃向4-[4-[氨基-(2-氧代-1-H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯4(200mg,446.90μmol)在THF(6mL)的搅拌溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(171.24mg,4.47mmol,60%纯度)。将反应混合物在0℃搅拌10分钟。进一步将反应混合物在室温下搅拌10分钟。将3-溴哌啶-2,6-二酮5(429.05mg,2.23mmol)分批加入反应混合物中,加入后将反应混合物在室温下再搅拌10分钟。将合并的反应混合物置于预热的油浴(80℃)中并回流1小时。1小时后,向反应混合物中加入乙酸乙酯,用水洗涤合并的反应混合物。有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩。粗产物用反相HPLC纯化,得到4-[4-[氨基-[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯化合物154(22mg,38.91μmol,产率8.71%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.11(s,1H),8.48-8.46(m,1H),8.05(d,J=6.88Hz,1H),7.78(t,J=7.56Hz,1H),7.63(d,J=7.28Hz,1H),7.58(d,J=4.80Hz,1H),7.32(s,1H),7.10(d,J=7.16Hz,1H),5.70(s,1H),5.45-5.43(m,1H),4.23-4.20(m,1H),3.96-3.95(m,2H),2.98-2.74(m,4H),2.67-2.63(m,1H),2.09-2.07(m,1H),1.89-1.88(m,2H),1.69-1.66(m,2H),1.39(s,9H);LCMS:ES-[M-NH_2]:542.2.

[1785] 实施例69.3-[6-[[4-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基甲基)苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物155)的合成

[1786] 

[1787] 步骤1:2-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-1H-异喹啉的合成:向1,2,3,4-四氢异喹啉2(1g,7.51mmol,1.00mL)在丙酮(10mL)的搅拌溶液中加入无水碳酸钾99%(1.04g,7.51mmol,453.14μl),并在50℃下搅拌20分钟,然后加入1,4-双(氯甲基)苯1(1.31g,7.51mmol,925.58μl)。所得溶液在相同温度下进一步加热16小时。在形成所需产物后,如LCMS所证实的,除去挥发物并重新溶解在乙酸乙酯中。有机部分用水/盐水洗涤并分离,经硫酸钠干燥并浓缩。粗残留物通过柱色谱法使用30%EtOAc-己烷纯化,得到2-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-1H-异喹啉3(750mg,2.65mmol,35.28%产率,96%纯度),为白色胶状物。LC MS:ES+272.2。

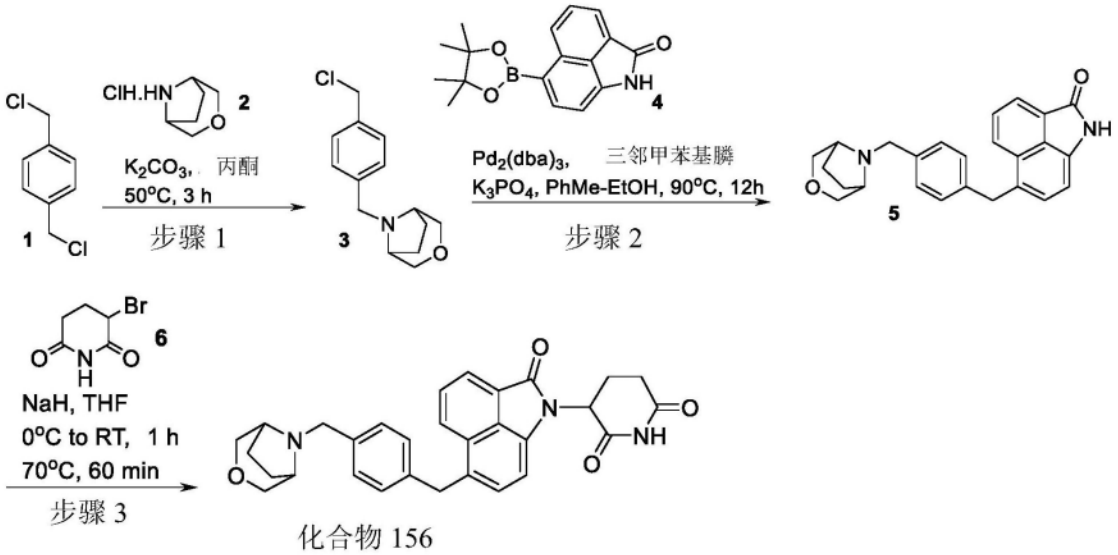
[1788] 步骤2:6-[[[4-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基甲基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向2-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-3,4-二氢-1H-异喹啉3(400mg,1.47mmol)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮4(868.75mg,2.94mmol)在乙醇(2.5mL)和甲苯(5mL)的搅拌溶液中加入无水磷酸三钾(937.23mg,4.42mmol),反应物料在氩气氛下脱气10分钟。然后将三邻甲苯基膦(89.59mg,294.35μmol)和(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮钯(134.77mg,147.18μmol)加入到该反应物料中,将所得反应混合物在90℃加热过夜。TLC显示原料的消耗。然后使用硅藻土床通过烧结漏斗过滤反应混合物,反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。有机部分用Na_2SO_4干燥并过滤。减压蒸发反应混合物,通过combi-flash纯化粗品,得到纯化合物6-[[4-(3,4-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基甲基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮5(160mg,375.77μmol,25.53%产率,95%纯度),为淡黄色固体。LC MS:ES+405.4。

[1789] 步骤3:3-[6-[[4-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基甲基)苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:在冷条件下向6-[[4-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基甲基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮5(159.21mg,393.59μmol)在THF(3mL)的搅拌溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(150.81mg,3.94mmol,60%纯度),将反应混合物在室温下搅拌10分钟,然后分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮6(377.86mg,1.97mmol)。然后在室温下搅拌10分钟并在70℃加热30分钟。检查TLC,显示原料几乎完全消耗并形成所需的斑点。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用冷水洗涤并分离有机部分。然后用无水硫酸钠干燥并

减压蒸发得到粗品,用乙醚和戊烷洗涤得到3-[6-[[4-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基甲基)苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物155(125.0mg,234.56μmol,产率59.59%,纯度96.75%),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.12(s,1H),8.33(d,J=8.24Hz,1H),8.07(d,J=6.84Hz,1H),7.80(t,J=7.54Hz,1H),7.41(d,J=7.32Hz,1H),7.25(s,4H),7.12-7.07(m,4H),6.98-6.95(m,1H),5.44(dd,J=12.36,4.36Hz,1H),4.38(s,2H),3.56(s,2H),3.48(s,2H),2.95-2.90(m,1H),2.78-2.76(m,3H),2.70-2.61(m,3H),2.10-2.07(m,1H)LC MS:ES+516.5.

[1790] 实施例70.3-[6-[[4-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基甲基)苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物156)的合成

[1791]



[1792] 步骤1:8-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷的合成:向3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐2(1.00g,6.68mmol,1.00mL)在丙酮(10mL)的搅拌溶液中加入DIPEA(863.82mg,6.68mmol,1.16mL)以碱化,然后加入无水碳酸钾99%(923.75mg,6.68mmol,403.39μl),并在50℃搅拌20分钟,然后加入1,4-双(氯甲基)苯1(1.17g,6.68mmol,823.95μl)。所得溶液在相同温度下进一步加热16小时。在形成所需产物后,如LCMS所证实的,除去挥发物并重新溶解在乙酸乙酯中。有机部分用水/盐水洗涤并分离,经硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过柱色谱法纯化,使用1-2%MeOH-DCM作为洗脱剂,得到8-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷3(750mg,2.83mmol,42.34%产率,95%纯度),为白色胶状物。LC MS:ES+251.8。

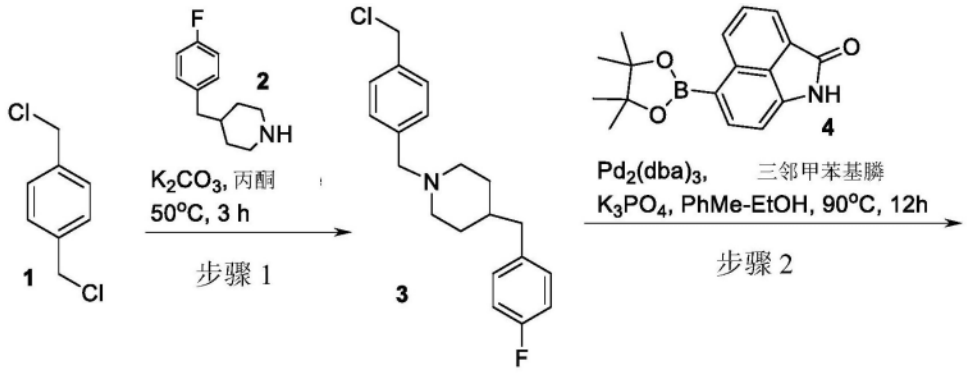
[1793] 步骤2:6-[[4-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基甲基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向8-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷3(400.00mg,1.59mmol)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮4(937.88mg,3.18mmol)在乙醇(2.5mL)和甲苯(5mL)的搅拌溶液中加入无水磷酸三钾(1.01g,4.77mmol),并将反应物料在氩气气氛下脱气10分钟。然后将三邻甲苯基膦(96.72mg,317.77μmol)和(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮钯(145.50mg,158.89μmol)加入到该反应物料中,将所得反应混合物加热90℃过夜。检查TLC显示SM的消耗量。然后使用硅藻土床通过烧结漏斗过滤反应混合物,并将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。有机部分用Na_2SO_4干燥并过滤。减压蒸发反应混合物,通过combi-flash纯化粗品,得到

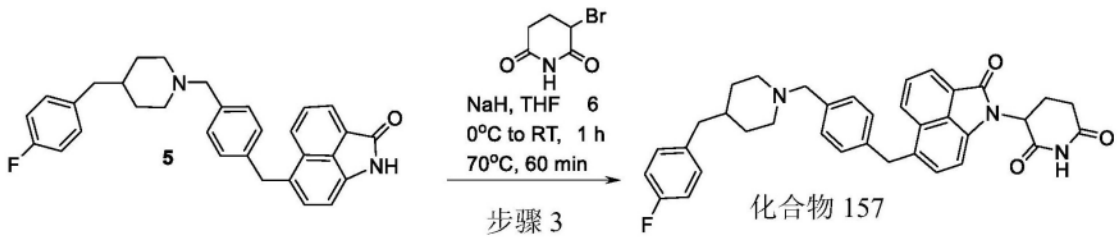
纯化合物6-[[4-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基甲基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮5(250mg,637.24μmol,40.11%产率,98%纯度),为淡黄色固体。LC MS:ES+385.3。

[1794] 步骤3:3-[6-[[4-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基甲基)苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:在冷条件下向6-[[4-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基甲基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮5(250mg,650.25μmol)在THF(3mL)的搅拌溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(249.15mg,6.50mmol,60%纯度),将反应混合物在室温下搅拌10分钟,然后分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮6(624.27mg,3.25mmol)。然后在室温下搅拌10分钟并在70℃加热30分钟。检查TLC,显示原料几乎完全消耗并形成所需斑点。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用冷水洗涤并分离有机部分。然后用无水硫酸钠干燥,减压蒸发得到粗品,用乙醚和戊烷洗涤,得到3-[6-[[4-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基甲基)苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物156(145.0mg,287.91μmol,44.28%产率,98.40%纯度),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.12(s,1H),8.33(d,J=8.2Hz,1H),8.07(d,J=6.96Hz,1H),7.80(t,J=7.6Hz,1H),7.40(d,J=7.24Hz,1H),7.25-7.21(m,4H),7.10(d,J=7.24Hz,1H),5.44(dd,J=12.52,5.0Hz,1H),4.36(s,2H),3.49-3.46(m,2H),3.37-3.29(m,4H),2.99-2.90(m,3H),2.80-2.62(m,2H),2.10-2.07(m,1H),1.91-1.88(m,2H),1.71-1.69(m,2H)LC MS:ES+496.5.

[1795] 实施例71.3-[6-[[4-[[4-[(4-氟苯基)甲基]-1-哌啶基]甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物157)的合成

[1796]



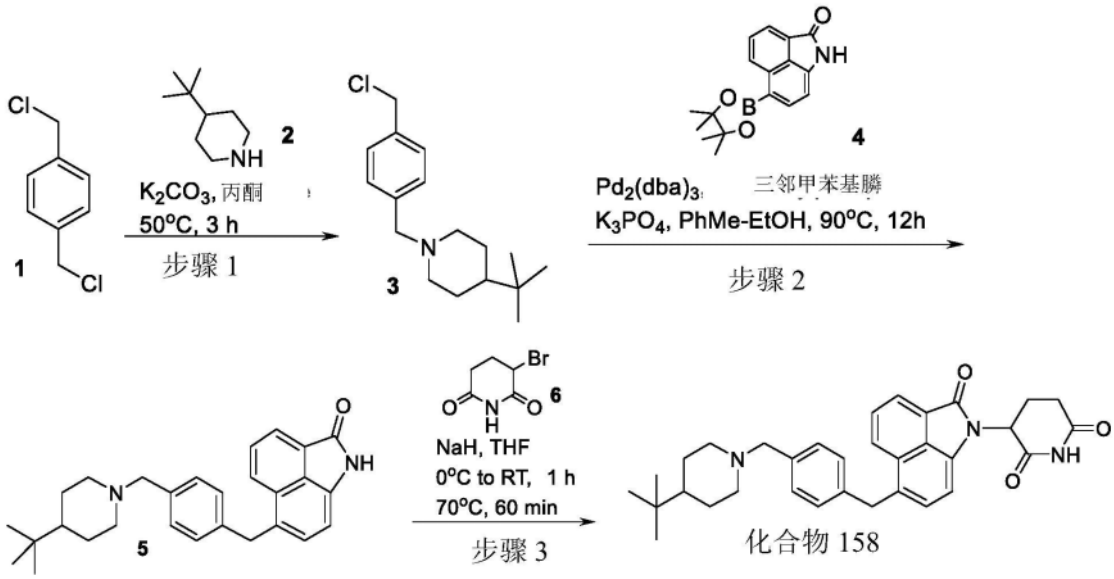


[1797] 步骤1:1-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶的合成:向4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶2(550mg,2.85mmol)在DMF(5mL)的搅拌溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(1.10g,8.54mmol,1.49mL)并搅拌5分钟。然后加入1,4-双(氯甲基)苯1(498.19mg,2.85mmol)并将反应在60℃加热16小时。反应完成后(TLC监测),反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。通过柱色谱法(100-200二氧化硅,25-30%EtOAc/己烷)纯化粗物质,得到1-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶3(120mg,343.52μmol,12.07%产率,95%纯度),为淡黄色油状物。LC MS:ES+332.18。

[1798] 步骤2:6-[[4-[[4-[(4-氟苯基)甲基]-1-哌啶基]甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向1-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-4-[(4-氟苯基)甲基]哌啶3(150mg,452.01μmol)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮4(266.81mg,904.01μmol)在乙醇(2mL)和甲苯(4mL)的搅拌溶液中加入无水磷酸三钾(287.84mg,1.36mmol),并将反应物料在氩气气氛下脱气10分钟。然后将三邻甲苯基膦(27.52mg,90.40μmol)和(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮钯(41.39mg,45.20μmol)加入到该反应物料中,将所得反应混合物在90℃加热过夜。然后使用硅藻土床通过烧结漏斗过滤反应混合物,反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。有机部分用Na_2SO_4干燥并减压蒸发。粗物质通过combi-flash纯化,得到纯化合物6-[[4-[[4-[(4-氟苯基)甲基]-1-哌啶基]甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮5(160mg,327.18μmol,72.38%产率,95%纯度),为淡黄色固体。LC MS:ES+465.3。

[1799] 步骤3:3-[6-[[4-[[4-[(4-氟苯基)甲基]-1-哌啶基]甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:在冷条件下向6-[[4-[[4-[(4-氟苯基)甲基]-1-哌啶基]甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮5(180mg,387.45μmol)在THF(5mL)的搅拌溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(148.46mg,3.87mmol,60%纯度),将反应混合物在室温下搅拌10分钟,然后分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮6(371.98mg,1.94mmol)。然后在室温下搅拌10分钟并在70℃加热30分钟。检查TLC,显示原料几乎完全消耗并形成所需斑点。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用冷水洗涤并分离有机部分。然后用无水硫酸钠干燥并减压蒸发得到粗物质,将其通过制备型TLC纯化,使用60%EtOAc-DCM作为洗脱剂,得到3-[6-[[4-[[4-[(4-氟苯基)甲基]-1-哌啶基]甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物157(25.0mg,42.76μmol,11.04%产率,98.47%纯度),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.12(s,1H),8.32(d,J=8.24Hz,1H),8.07(d,J=6.96Hz,1H),7.80(t,J=7.56Hz,1H),7.39(d,J=7.36Hz,1H),7.21-7.04(m,9H),5.47-5.40(m,1H),4.37(s,2H),3.29(s,2H),2.90-2.80(m,1H),2.76-2.67(m,4H),2.46-2.44(m,2H),2.09-2.07(m,1H),1.80-1.70(m,2H),1.47-1.45(m,3H),1.14-1.11(m,2H);LC MS:ES+476.5.

[1800] 实施例72.3-[6-[[4-[(4-叔丁基-1-哌啶基)甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物158)的合成

[1801] 

[1802] 步骤1:4-叔丁基-1-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]哌啶的合成:向4-叔丁基哌啶2(550mg,3.89mmol)在DMF(5mL)的搅拌溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(1.51g,11.68mmol,2.03mL)并搅拌5分钟。然后加入1,4-双(氯甲基)苯1(681.61mg,3.89mmol)并将反应在60℃加热16小时。反应完成后(TLC监测),反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过柱色谱法(100-200二氧化硅,25-30%EtOAc/己烷)纯化,得到4-叔丁基-1-[[[4-(氯甲基)苯基]甲基]哌啶3(170mg,577.10μmol,14.82%产率,95%纯度),为黄色油状物。LC MS:ES+280.2。

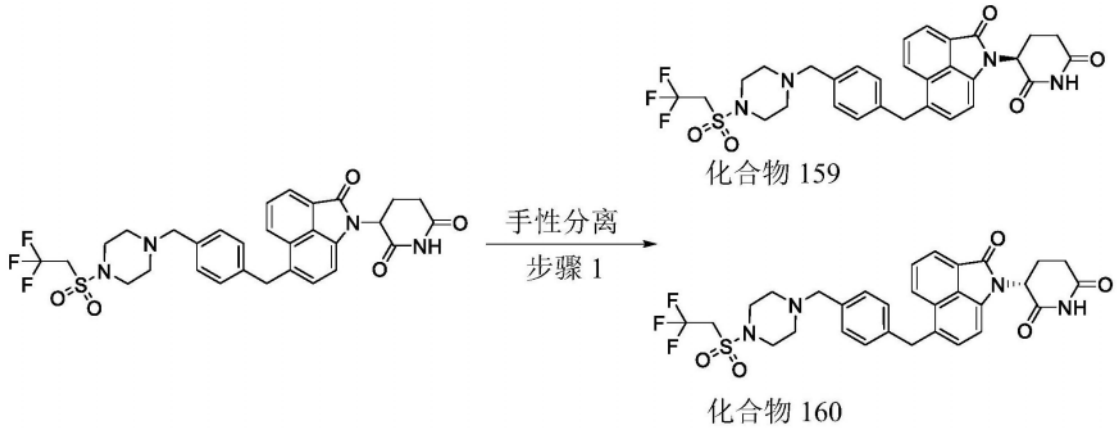
[1803] 步骤2:6-[[4-[(4-叔丁基-1-哌啶基)甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向4-叔丁基-1-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]哌啶3(170mg,607.47μmol)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮4(358.58mg,1.21mmol)在乙醇(2mL)和甲苯(4mL)的搅拌溶液中加入无水磷酸三钾(386.85mg,1.82mmol),将反应物料在氩气气氛下脱气10分钟。然后将三邻甲苯基膦(36.98mg,121.49μmol)和(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮钯(55.63mg,60.75μmol)加入到该反应物料中并将所得反应混合物在90℃加热过夜。检查TLC显示SM的消耗量。然后使用硅藻土床通过烧结漏斗过滤反应混合物,并将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。有机部分用Na_2SO_4干燥并过滤。减压蒸发反应混合物,通过combi-flash纯化粗品,得到纯化合物6-[[4-[(4-叔丁基-1-哌啶基)甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮5(100mg,230.27μmol,37.91%产率,95%纯度),为淡黄色固体。LC MS:ES+413.0。

[1804] 步骤3:3-[6-[[4-[(4-叔丁基-1-哌啶基)甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:在冷条件下向6-[[4-[(4-叔丁基-1-哌啶基)甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮5(100mg242.39μmol)在THF(5mL)的搅拌溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(92.87mg,2.42mmol,60%纯度),并将反应混合物在室温下搅拌10分钟,然后分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮6(232.70mg,1.21mmol)。然后在室温下搅拌10分钟并在70℃加热30分钟。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用冷水洗涤并分离有机部分。然后用无水硫酸钠干燥并减压蒸发得到粗物质,将其通过制备型TLC纯化,使用60%EtOAc-DCM作为洗脱剂,得到3-[6-[[4-[(4-叔丁基-1-哌啶基)甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并

[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物158(45.0mg,81.64μmol,33.68%产率,95%纯度),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.12(s,1H),8.32(d,J=8.20Hz,1H),8.07(d,J=6.96Hz,1H),7.80(t,J=7.56Hz,1H),7.40(d,J=7.32Hz,1H),7.23-7.17(m,4H),7.10(d,J=7.32Hz,1H),5.46-5.41(m,1H),4.37(s,2H),3.29(s,2H),2.95-2.90(m,1H),2.80-2.73(m,2H),2.66-2.62(m,2H),2.10-2.07(m,1H),1.80-1.70(m,2H),1.55-1.52(m,2H),1.17-1.14(m,2H),0.95-0.85(m,1H),0.79(s,9H);LC MS:ES+524.6.

[1805] 实施例73.3-(2-氧代-6-{4-[4-(2,2,2-三氟-乙磺酰基)-哌嗪-1-基甲基]-苄基}-2H-苯并[cd]吲哚-1-基)-哌啶-2,6-二酮(化合物159)和3-(2-氧代-6-{4-[4-(2,2,2-三氟-乙磺酰基)-哌嗪-1-基甲基]-苄基}-2H-苯并[cd]吲哚-1-基)-哌啶-2,6-二酮(化合物160)的手性分离合成

[1806]



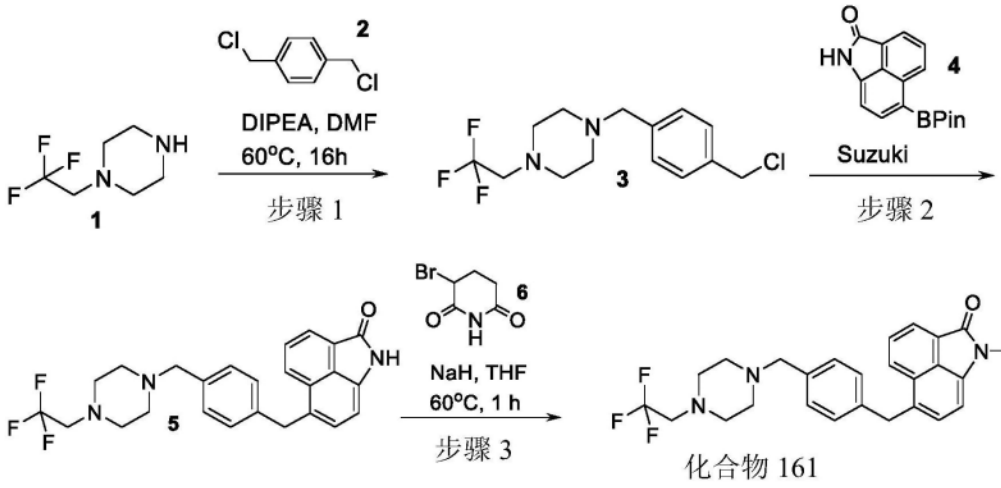
化合物 159

化合物 160

[1807] 步骤1:手性分离:通过正相制备手性-HPLC方法分离550mg化合物109,得到3-[2-氧代-6-[[4-[[4-(2,2,2-三氟乙基磺酰基)哌嗪]-1基]甲基]苯基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物159(160.0mg,257.92μmol,28.82%产率,99.08%纯度,%ee-100)和3-[2-氧代-6-[[4-[[4-(2,2,2-三氟乙基磺酰基)哌嗪-1基]甲基]苯基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物160(165.0mg,266.17μmol,29.74%产率,99.15%纯度,%ee-100),均为黄色固体。^{1}H NMR(d6-DMSO,400MHZ)d 11.12(s,1H),8.32(d,J=8.36,1H),8.07(d,J=6.96,1H),7.80(t,J=7.6,1H),7.40(d,J=7.4,1H),7.25(d,J=7.84,2H),7.19(d,J=7.84,2H),7.10(d,J=7.08,1H),5.44-5.43(dd,J=12.8,5.2Hz,1H),4.50-4.43(m,2H),4.37(s,2H),3.44(s,2H),3.18(br s,4H),2.94(m,1H),2.76-2.73(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.39(br s,4H),2.09-2.08(m,1H);LC MS:ES+615.1.

[1808] 实施例74.3-(2-氧代-6-{4-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌嗪-1-基甲基]-苄基}-2H-苯并[cd]吲哚-1-基)-哌啶-2,6-二酮(化合物161)的合成

[1809]



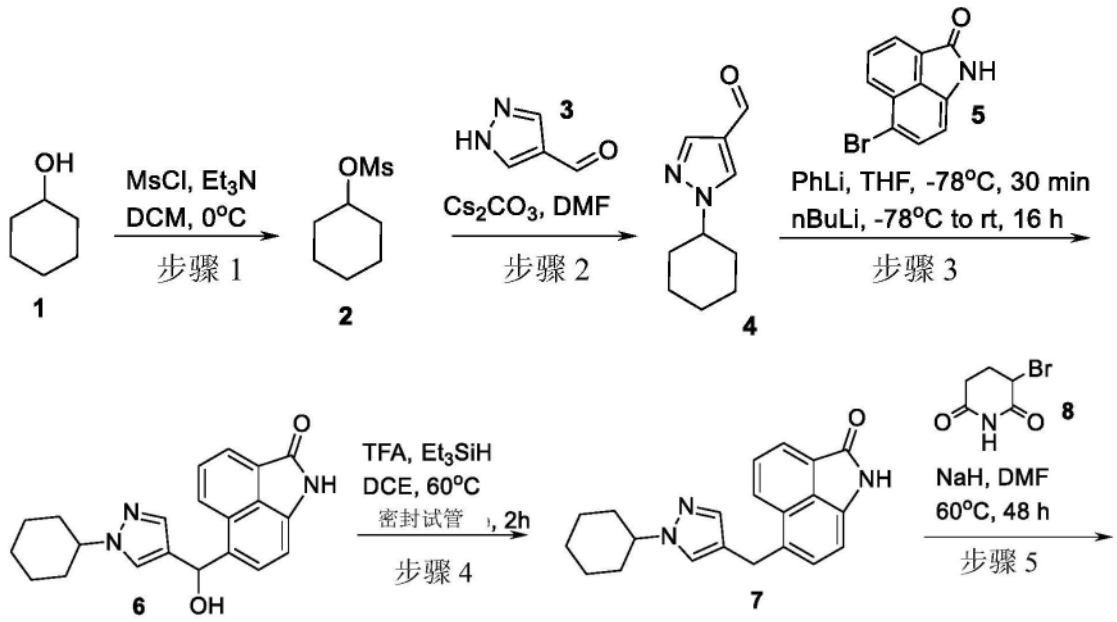
[1810] 步骤1:1-(4-氯甲基-苄基)-4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌嗪的合成:向1-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪1(500.00mg,2.97mmol)在DMF(5mL)的搅拌溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(1.15g,8.92mmol,1.55mL)并搅拌5分钟。然后加入1,4-双(氯甲基)苯2(520.50mg,2.97mmol)并将反应在60℃加热16小时。反应完成后(TLC监测),反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过快速色谱法(0-5%MeOH/DCM)纯化,得到1-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶3(300.0mg,902.65μmol,产率30.36%,纯度92%),为黄色液体。LC MS:ES+306.8。

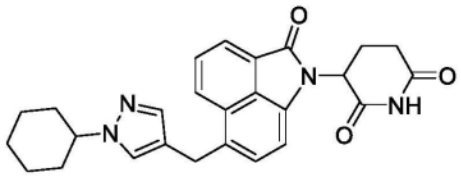
[1811] 步骤2:6-{4-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌嗪-1-基甲基]-苄基}-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向1-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪3(300.0mg,977.98μmol)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮4(577.28mg,1.96mmol)在乙醇(2mL)和甲苯(4mL)的搅拌溶液中加入无水磷酸三钾(622.79mg,2.93mmol),并将反应物料在氩气气氛下脱气10分钟。然后将三邻甲苯基膦(59.53mg,195.60μmol)和(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮钯(89.56mg,97.80μmol)加入到该反应物料中并在90℃加热16小时。使用硅藻土床通过烧结漏斗过滤反应混合物,并在减压下蒸发滤液,将其通过使用0-5%MeOH-DCM的快速色谱法纯化,得到6-[[4-[[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮5(177.0mg,397.12μmol,40.61%产率,98.6%纯度),为黄色固体。LC MS:ES+440.5。

[1812] 步骤3:3-(2-氧代-6-{4-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌嗪-1-基甲基]-苄基}-2H-苯并[cd]吲哚-1-基)-哌啶-2,6-二酮的合成:在冷条件下向6-[[4-[[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮5(177.0mg,402.76μmol)在THF(10mL)的搅拌溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(185.19mg,4.83mmol,60%纯度),并将反应混合物在室温下搅拌10分钟,然后分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮6(386.67mg,2.01mmol)。然后在室温下搅拌10分钟并在70℃加热30分钟。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用冷水洗涤并分离有机部分。然后用无水硫酸钠干燥,减压蒸发得到粗品,用乙醚和戊烷洗涤,得到3-[2-氧代-6-[[4-[[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]甲基]苯基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物161(120.0mg,217.96μmol,54.12%产率,100.00%纯度),为黄色固体。^{1}H NMR(d6-DMSO,400MHZ)d 11.12(s,1H),8.32(d,J=8.16,1H),8.07(d,J=6.92,1H),7.80(t,J=7.62,1H),7.39(d,J=7.16,1H),

7.22(d,J=7.72,2H),7.16(d,J=7.72,2H),7.10(d,J=7.24,1H),5.46-5.43(m,1H),4.37(s,2H),3.36(s,2H),3.14-3.06(m,2H),2.98-2.90(m,1H),2.79-2.73(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.56-2.49(br s,4H),2.31(br s,4H),2.10-2.07(m,1H);LC MS:ES+551.5.

[1813] 实施例75.3-[6-[(1-环己基吡唑-4-基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物162)的合成

[1814] 

[1815] 

化合物 162

[1816] 步骤1:甲磺酸环己酯的合成:向环己醇1(2g,19.97mmol,2.08mL)在DCM(20mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(4.45g,43.93mmol,6.12mL),冷却反应混合物至0℃,然后滴加甲磺酰氯(2.74g,23.96mmol,1.85mL),然后将反应混合物加热至25℃保持2小时。SM完成后,反应物料用水稀释并用DCM萃取,用饱和$NaHCO_3$溶液、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压蒸发,得到粗化合物甲磺酸环己酯2(3.5g,19.64mmol,产率98.33%,纯度100%),为橙色液体,其无需进一步纯化即可用于下一步。^1H NMR(400MHz,CDCl3)δ4.72-4.65(m,1H),2.99(s,3H),1.96-1.95(m,2H),1.78-1.75(m,2H),1.67-1.59(m,2H),1.55-1.50(m,1H),1.42-1.41(m,2H),1.34-1.32(m,1H)。

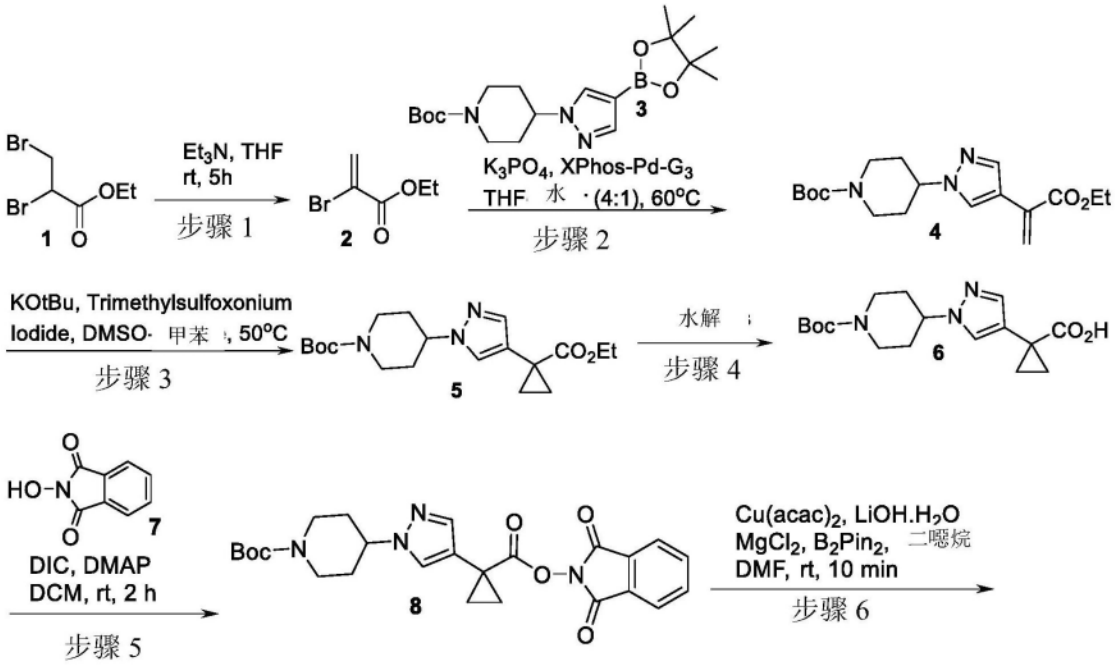
[1817] 步骤2:1-环己基吡唑-4-甲醛的合成:向1H-吡唑-4-甲醛3(2g,20.81mmol)和甲磺酸环己酯2(3.71g,20.81mmol)在DMF(20mL)的搅拌溶液中加入碳酸铯(13.56g,41.63mmol)并将反应混合物在80℃加热16小时。检查TLC,显示原料完全消耗并形成所需斑点。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤并分离有机部分。然后用无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗品,将其通过使用0-20%乙酸乙酯-己烷的快速色谱法纯化,得到1-环己基吡唑-4-甲醛4(1.5g,8.33mmol,40.03%产率,99%纯度),为白色半固体。LC MS:ES+179.0。

[1818] 步骤3:6-[(1-环己基吡唑-4-基)-羟基-甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:在-78℃下向6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮5(1.39g,5.61mmol)在THF(20mL)的搅拌溶液中加入通常在二正丁基醚(1.8M,3.12mL)中的1.9M苯基锂,在相同温度下搅拌反应30分钟,然后在-78℃下加入丁基锂(2.00M,3.09mL),在加入完成后,使温度升至-40℃并在相同温度下搅拌反应混合物30分钟,然后在-78℃下加入1-环己基吡唑-4-甲醛4(1g,5.61mmol)的THF(10mL)溶液,然后使反应混合物升温至室温并继续16小时。用饱和氯化铵溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取,用水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。通过combiflash纯化,用1%甲醇/二氯甲烷洗脱,得到6-[(1-环己基吡唑-4-基)-羟基-甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮6(280mg,773.40μmol,产率13.78%,纯度95.96%),为棕色固体。LC MS:ES+348.3。

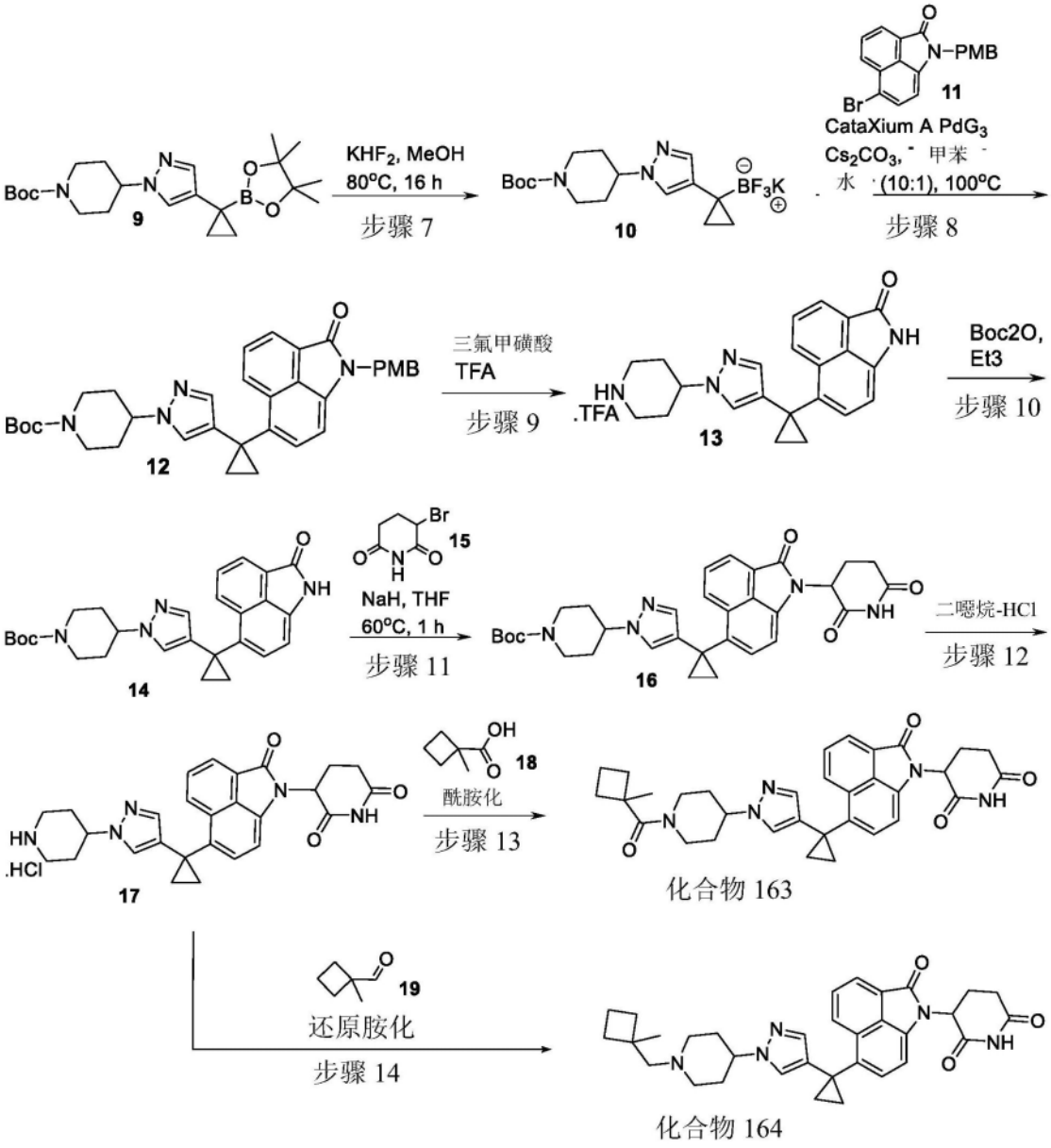
[1819] 步骤3:6-[(1-环己基吡唑-4-基)甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向6-[(1-环己基吡唑-4-基)-羟基-甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮6(280mg,805.97μmol)在DCE(5mL)的搅拌溶液中加入三乙基硅烷(374.87mg,3.22mmol,514.93μl)、三氟乙酸(735.17mg,6.45mmol,496.74μl),并将反应混合物在80℃加热2小时。在减压下蒸发反应混合物以获得粗化合物,将其通过使用0-3%MeOH-DCM的快速色谱法纯化,得到6-[(1-环己基吡唑-4-基)甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮7(160mg,458.65μmol,56.91%产率,95%纯度),为黄色固体。LC MS:ES+332.4。

[1820] 步骤4:3-[6-[(1-环己基吡唑-4-基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:在冷条件下向6-[(1-环己基吡唑-4-基)甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮7(60mg,181.04μmol)在DMF(2mL)的搅拌溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(13.87mg,362.09μmol,60%纯度),将反应混合物在60℃加热1小时,然后加入3-溴哌啶-2,6-二酮8(34.76mg,181.04μmol),在60℃下继续反应4小时,然后再加入3-溴哌啶-2,6-二酮8(34.76mg,181.04μmol),在70℃下继续反应16小时。用冷水淬灭反应混合物。加入EtOAc,分层。有机层用水、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩得到粗物质,将其通过制备型TLC纯化,使用25%EtOAc-DCM作为洗脱剂,得到3-[6-[(1-环己基吡唑-4-基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物162(8mg,18.08μmol,9.99%产率,100%纯度),为黄色固体。^{1}H NMR(d6-DMSO,400MHZ)d11.11(S,1H),8.37(d,J=Hz,1H),8.08(d,J=8.08Hz,1H),7.83(t,J=7.38Hz,1H),7.52(s,1H),7.35(d,J=7.28Hz,1H),7.27(s,1H),7.07(d,J=7.24Hz,1H),5.44-5.42(m,1H),4.17(s,2H),4.01-3.99(m,1H),2.98-2.90(m,1H),2.79-2.72(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.08-2.07(m,1H),1.92-1.89(m,2H),1.76-1.73(m,2H),1.62-1.59(m,3H),1.37-1.30(m,2H),1.25-1.20(m,1H);LC MS:ES+443.5.

[1821] 实施例76.3-[6-[1-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]环丙基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物163)和3-[6-[1-[1-[1-[(1-甲基环丁基)甲基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]环丙基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物164)的合成

[1822] 
Et3N, THF
rt, 5h
步骤 1
K3PO4, XPhos-Pd-G3
THF 水 (4:1), 60°C
步骤 2
KOtBu, Trimethylsulfoxonium
Iodide, DMSO 甲苯, 50°C
步骤 3
水解
步骤 4
DIC, DMAP
DCM, rt, 2 h
步骤 5
Cu(acac)2, LiOH.H2O
MgCl2, B2Pin2, 二噁烷
DMF, rt, 10 min
步骤 6

[1823]



[1824] 步骤1:2-溴丙-2-烯酸乙酯的合成:将2,3-二溴丙酸乙酯1(9.9g,38.09mmol,5.53mL)在THF(40mL)的搅拌溶液冷却至0℃,然后滴加三乙胺(3.85g,38.09mmol,5.31mL),反应混合物在室温下搅拌8小时。反应完成后,反应混合物用水和EtOAc淬灭,分层,有机层用饱和$NaHCO_3$溶液、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并真空泵浓缩,得到呈无色液体的2-溴丙-2-烯酸乙酯2(5g,27.65mmol,产率72.60%,纯度99%),其无需进一步纯化即可用于下一步。1H NMR(400MHz,CDCl3)δ6.94(s,1H),6.25(s,1H),4.27(q,J=7.01Hz,2H),1.32(t,J=7.1Hz,3H).

[1825] 步骤2:4-[4-(1-乙氧基羰基乙烯基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在氮气氛下向2-溴丙-2-烯酸乙酯2(3.8g,21.23mmol)在THF/H_2O(5ml,8:2)的搅拌溶液中加入4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯3(11.21g,29.72mmol)和无水磷酸三钾(22.53g,106.14mmol)。使用氩气将反应混合物脱气10分钟并加入Xphos palladacyclegen 3(1.80g,2.12mmol)。将反应混合物加热至60℃保持16小时。反应完成后,用水淬灭并用乙酸乙酯(3x10ml)萃取,有机层减压浓缩,得到4-[4-

(1-乙氧基羰基乙烯基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯4(7g,17.63mmol,83.05%产率,88%纯度),为胶状液体,其无需进一步纯化即可用于下一步(立即)。LC MS:ES+350.4。

[1826] 步骤3:4-[4-(1-乙氧基羰基环丙基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在室温下向(Me_3SOI)BLAH甲烷碘化物(5.59g,25.41mmol)在DMSO(40mL)的搅拌溶液中加入叔丁醇钾(2.38g,21.18mmol)并在环境温度下搅拌45分钟。然后在3分钟内加入4-[4-(1-乙氧基羰基乙烯基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯4(7.4g,21.18mmol)在甲苯(20ml)和DMSO(20ml)中的溶液,将反应混合物在50℃加热16小时。反应混合物冷却至室温,用冷水洗涤。水层用乙酸乙酯萃取。有机层用硫酸钠干燥,减压浓缩。通过combiflash色谱法在10%EA/己烷下纯化粗物质,得到4-[4-(1-乙氧基羰基环丙基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯5(3.8g,10.35mmol,48.88%产率,99%纯度),为胶状液体。LC MS:ES+364.1。

[1827] 步骤4:1-[1-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)吡唑-4-基]环丙烷甲酸的合成:向4-[4-(1-乙氧基羰基环丙基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯5(3.8g,10.46mmol)在THF(15mL)(1:1)混合物中的搅拌溶液中加入一水合氢氧化锂(658.06mg,15.68mmol,435.80μl),并在60℃搅拌反应混合物16小时。TLC显示未反应的原料。加入少量KOH并将反应混合物在60℃下进一步加热16小时。反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取;水层用2(N)HCl酸化至pH-5-6并用20%IPA-DCM萃取。有机层用盐水溶液洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩,得到1-[1-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)吡唑-4-基]环丙烷甲酸6(2.2g,6.49mmol,62.11%产率,99%纯度),为白色固体。LC MS:ES+336.2。

[1828] 步骤5:4-[4-[1-(1,3-二氧异吲哚啉-2-基)氧羰基环丙基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在配有搅拌棒的圆底烧瓶中装入1-[1-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)吡唑-4-基]环丙烷甲酸6(1.27g,3.79mmol)、2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮7(679.47mg,4.17mmol)和DMAP(46.26mg,378.66μmol)。加入DCM(15mL)(0.1-0.5M),然后加入N,N'-二异丙基甲烷二亚胺(525.65mg,4.17mmol,648.95μl),并将混合物剧烈搅拌2小时。混合物经硅藻土过滤并用另外的DCM冲洗。在减压下除去溶剂,并通过使用(20-25%EtOAc-己烷)作为洗脱剂的柱色谱法纯化,得到4-[4-[1-(1,3-二氧异吲哚啉-2-基)氧基羰基环丙基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯8(1.8g,3.30mmol,87.06%产率,88%纯度),呈粘红色。LC MS:ES+481.1。

[1829] 步骤6:4-[4-[1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)环丙基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:向配备有搅拌棒的培养管中加入4-[4-[1-(1,3-二氧异吲哚啉-2-基)氧基羰基环丙基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯8(2.5g,5.20mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(3.96g,15.61mmol)、一水合氢氧化锂(3.27g,78.04mmol,2.17mL)、二氯化镁(743.04mg,7.80mmol)和(Z)-4-氧基戊-2-烯-2-酸铜(408.57mg,1.56mmol)。将管抽真空并用氩气回填3次。加入比例为1:2的脱气二噁烷(14mL)和DMF(6.5mL),并将所得混合物在室温下以1000rpm的速度搅拌直至观察到深棕色(典型反应时间<10分钟)。反应混合物用EtOAc和饱和氯化铵溶液稀释,剧烈摇动所得混合物直至得到澄清的双相溶液。收集有机相并用无水Na_2SO_4干燥。将其蒸发并通过硅胶色谱法纯化,使用15%-20%EtOAc-己烷作为洗脱剂,得到4-[4-[1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)环丙基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯9(1.2g,2.73mmol,52.50%产率,95%纯度),为淡黄色液体。LC MS:ES+418.0。

[1830] 步骤7:[1-[1-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)吡唑-4-基]环丙基]-三氟-钾-硼的合成:向4-[4-[1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)环丙基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯9(1.4g,3.35mmol)的甲醇溶液(10mL)中加入氟化钾氢氟化物(2.10g,26.84mmol)并在80℃下搅拌反应混合物16小时。将反应混合物冷却至室温并浓缩。将所得残余物与含50%乙醚的庚烷(50mL)一起研磨10分钟。过滤收集沉淀,并用100%乙醚冲洗(滤液含有频哪醇)。将沉淀溶解在热乙腈(100mL)中并过滤以除去KHF_2。收集滤液并冻干,得到[1-[1-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)吡唑-4-基]环丙基]-三氟-钾-硼10(800mg,1.99mmol,59.43%产率,99%纯度),为软白色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)d 7.19(s,1H),7.02(s,1H),4.14(m,1H),4.00-3.97(m,2H),2.85-2.82(m,2H),1.91-1.88(m,2H),1.70-1.63(m,2H),1.40(s,9H),0.47(s,2H),0.05(s,2H);LC MS:ES+339(difluoro).

[1831] 步骤8:4-[4-[1-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]环丙基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在装有隔片的螺旋盖密封管中加入6-溴-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮11(1.48g,4.03mmol)和[1-[1-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)吡唑-4-基]环丙基]-三氟-钾-硼10(800mg,2.01mmol)在甲苯(15.30mL)和水(1.70mL)的溶液,加入碳酸铯(1.97g,6.04mmol)。通过向氩气鼓泡10分钟使所得混合物脱气,将cataCXium®APalladacyclegen.3(73.32mg,100.68μmol)加入到反应混合物中。然后将反应加热至95℃保持16小时。冷却至室温后,将反应溶液通过硅藻土过滤,用EtOAc洗脱,浓缩得到粗物质,将其通过制备型TLC纯化,使用30%EtOAc-己烷作为洗脱剂,得到4-[4-[1-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]环丙基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯12(300mg,513.22μmol,25.49%产率,纯度99%),为黄色固体。LC MS:ES+579.6。

[1832] 步骤9:6-[1-[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]环丙基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:在室温下向4-[4-[1-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]环丙基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯12(300mg,518.40μmol)在TFA(4mL)的搅拌溶液中加入三氟甲磺酸(778.02mg,5.18mmol,454.98μl),然后将反应混合物在室温下搅拌过夜。LCMS显示产物质量响应,然后将反应混合物在减压下浓缩,得到6-[1-[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]环丙基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮13(180mg,354.32μmol,68.35%产率,93%纯度),其作为TFA盐的粗物质用于下一步。LC MS:ES+359.3。

[1833] 步骤10:4-[4-[1-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)环丙基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:向6-[1-[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]环丙基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮2,2,2-三氟乙酸13(180mg,380.99μmol)在DCM(5mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(115.66mg,1.14mmol,159.31μl),然后加入二碳酸二叔丁酯(83.15mg,380.99μmol,87.43μl)。在室温下搅拌16小时。减压浓缩反应混合物,用水稀释,乙酸乙酯萃取,有机层用饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤,用硫酸钠干燥,减压浓缩。通过在己烷中的50%乙酸乙酯洗脱的combifalsh纯化粗物质,得到4-[4-[1-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)环丙基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯14(160mg,345.44μmol,产率90.67%,纯度99%),为黄色固体。LC MS:ES+459.4。

[1834] 步骤11:4-[4-[1-[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]环丙基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在冷条件下向4-[4-[1-(2-氧代-1H-苯并[cd]

吲哚-6-基)环丙基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯14(160mg,348.93μmol)在THF(5mL)的搅拌溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(133.70mg,3.49mmol,60%纯度),将反应混合物在室温下搅拌10分钟,然后分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮15(334.99mg,1.74mmol)。然后在室温下搅拌10分钟并在70℃加热30分钟。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用冷水洗涤并分离有机部分。然后用无水硫酸钠干燥,减压蒸发得到粗品,用乙醚和戊烷洗涤,得到4-[4-[1-[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]环丙基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯16(150mg,260.69μmol,产率74.71%,纯度99%),为黄色固体。LC MS:ES+570.6。

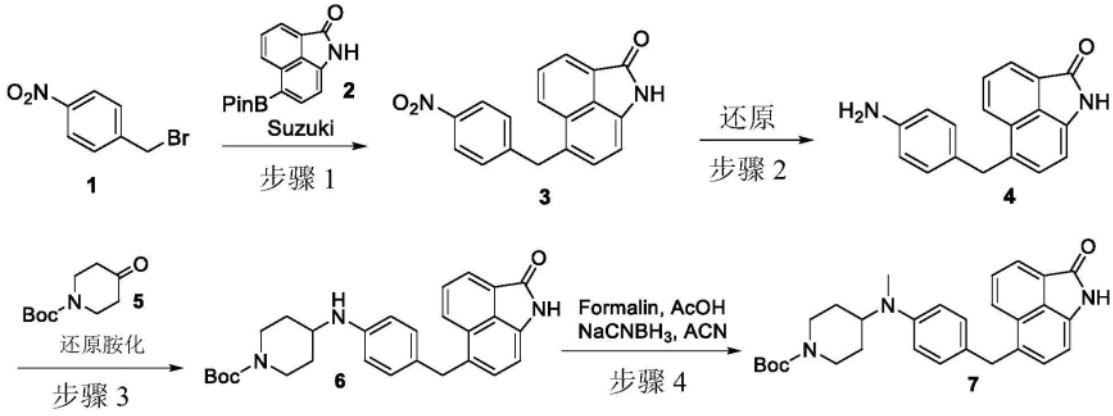
[1835] 步骤12:3-[2-氧代-6-[1-[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]环丙基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:向4-[4-[1-[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]环丙基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯16(150mg,263.32μmol)在二噁烷(1mL)的搅拌溶液中,将反应混合物冷却至0℃,然后滴加4M HCl在二噁烷(4mL)中的溶液在室温下,搅拌反应混合物3小时。减压浓缩反应混合物并用乙醚研磨,干燥,得到3-[2-氧代-6-[1-[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]环丙基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮17(120mg,234.78μmol,89.16%产率,99%纯度),为黄色固体。LC MS:ES+470.4。

[1836] 步骤13:3-[6-[1-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]环丙基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:向3-[6-[1-[1-(1-氯-4-哌啶基)吡唑-4-基]环丙基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮17(65mg,128.46μmol)在DMF(1mL)的搅拌溶液中加入1-甲基环丁烷甲酸18(14.66mg,128.46μmol,13.09μl),然后加入HATU(73.27mg,192.69μmol),并将反应混合物冷却至0℃,加入DIPEA(83.01mg,642.30μmol,111.87μl),将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取,有机层依次用饱和碳酸氢钠溶液(3x)、水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩得到粗产物。由此获得的粗产物通过制备型TLC纯化,使用2%MeOH的DCM作为洗脱剂,得到3-[6-[1-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]环丙基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物163(55mg,92.37μmol,产率71.91%,纯度95%),为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)d 11.12(s,1H),8.35(d,J=8.24Hz,1H),8.07(d,J=6.96Hz,1H),7.81(t,J=7.62Hz,1H),7.53(d,J=7.32Hz,1H),7.39(s,1H),7.10-7.07(m,2H),5.44(dd,J=12.8,5.16Hz,1H),4.35-4.25(m,1H),4.22-4.19(m,1H),3.57-3.56(m,1H),2.99-2.91(m,2H),2.77-2.73(m,1H),2.67-2.63(m,2H),2.39-2.34(m,2H),2.10-2.07(m,1H),1.93-1.86(m,3H),1.78-1.75(m,1H),1.64-1.58(m,2H),1.32(br s,5H),1.23(br s,2H);LC MS:ES+566.5.

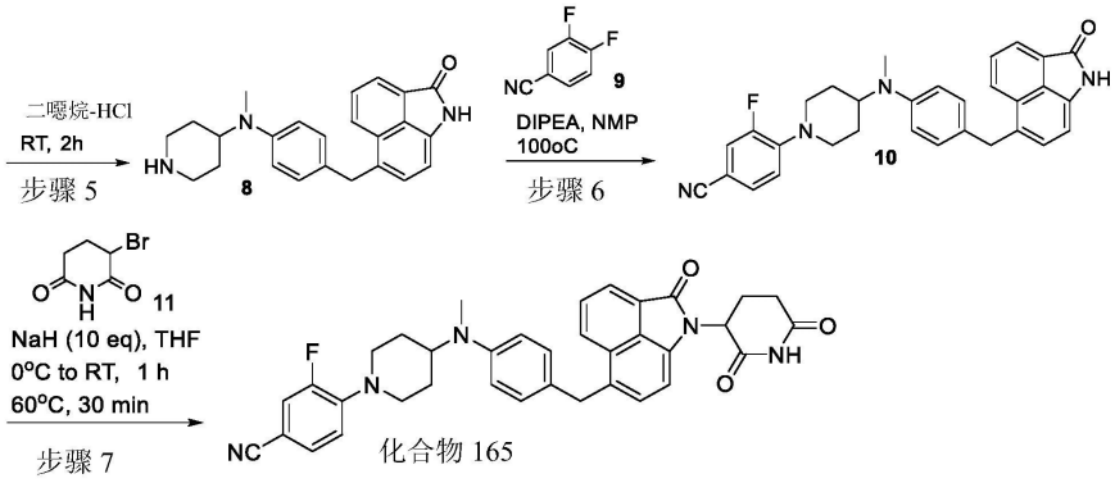
[1837] 步骤14:3-[6-[1-[1-[1-[(1-甲基环丁基)甲基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]环丙基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:向3-[6-[1-[1-(1-氯-4-哌啶基)吡唑-4-基]环丙基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮17(40mg,79.05μmol)在THF(2mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(16.00mg,158.10μmol,22.04μl),然后加入1-甲基环丁烷甲醛19(7.76mg,79.05μmol,7.68μl)、二氯化二丁基锡(28.82mg,94.86μmol,21.19μl)和苯基硅烷(8.55mg,79.05μmol,9.74μL)。然后将反应混合物在90℃下搅拌16小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用碳酸氢钠溶液、水和盐水溶液洗涤。分离有机部分。用无水硫酸钠干燥,减压蒸发得到粗化合物,使用0-5%MeOH-DCM通过快速色谱法纯化,得到3-[6-[1-[1-[1-

[(1-甲基环丁基)甲基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]环丙基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物164(20mg,35.88μmol,45.39%产率,98.97%纯度),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)d 11.11(s,1H),8.35(d,J=8.32Hz,1H),8.06(d,J=6.48Hz,1H),7.80(t,J=7.72Hz,1H),7.53(d,J=7.56Hz,1H),7.34(s,1H),7.08-7.07(m,1H),5.45-5.43(m,1H),3.91-3.89(m,1H),2.96-2.92(m,1H),2.80-2.59(m,3H),2.20(s,2H),2.08-2.07(m,1H),1.99-1.97(m,2H),1.92-1.87(m,1H),1.79-1.77(m,6H),1.58-1.56(m,2H),1.31-1.29(m,2H),1.24-1.23(m,2H),1.11(s,3H);LC MS:ES+552.3.

[1838] 实施例77.4-[4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]-N-甲基-苯胺基]-1-哌啶基]-3-氟-苄腈(化合物165)的合成



[1839]



[1840] 步骤1:6-[(4-硝基苯基)甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向1-(溴甲基)-4-硝基-苯(1)(10g,46.29mmol)在甲苯(60mL)和乙醇(30mL)的搅拌溶液中加入6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(2)(20.49g,69.43mmol)和无水磷酸三钾(29.48g,138.87mmol)。将所得反应混合物用氩气脱气10分钟,然后加入$Pd_2(dba)_3$(4.24g,4.63mmol)和三邻甲苯基膦(2.82g,9.26mmol)并将反应在100℃加热16小时。反应完成后(通过TLC监测),反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过柱色谱法在100-200二氧化硅中的40-50%EtOAc/己烷中纯化,得到6-[(4-硝基苯基)甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(3)(5g,28.40%产率),为棕色固体。LC MS:ES+305.21。

[1841] 步骤2:6-[(4-氨基苯基)甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向6-[(4-硝基苯基)甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(3)(5g,16.43mmol)在甲醇(50mL)的搅拌溶液中,氩气吹

扫10分钟,然后加入Pd-C(2.99g,24.65mmol)并将反应在氢气气氛下(气球)在室温下搅拌16小时。将反应混合物通过硅藻土过滤并用10％MeOH的DCM溶液洗涤。将由此获得的滤液在减压下浓缩得到呈棕色固体的6-[(4-氨基苯基)甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(4)(3.5g,63.67％产率)。LC MS:ES+275.15。

[1842] 步骤3:4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯胺基]哌啶-1-甲酸酯叔丁酯的合成:向6-[(4-氨基苯基)甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(4)(1.75g,6.38mmol)在THF(30mL)的搅拌溶液中加入4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(5)(1.40g,7.02mmol),然后加入二氯化二丁基锡(2.33g,7.66mmol,1.71mL)和苯基硅烷(690.33mg,6.38mmol,786.25μL)。然后将反应混合物在密封管中在90℃下搅拌16小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用碳酸氢钠溶液、水和盐水溶液洗涤。分离有机部分。将其用无水硫酸钠干燥,在减压下蒸发以获得粗化合物,将其通过使用30-40％EtOAc/DCM的combiflash色谱法纯化,得到4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯胺基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(6)(1.3g,39.64％产率),为黄色固体。LC MS:ES+458.4。

[1843] 步骤4:4-[N-甲基-4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯胺基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在0℃向4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯胺基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(6)(550mg,1.20mmol)在乙腈(7mL)的搅拌溶液中加入甲醛37％w/w水溶液(360.61mg,12.02mmol,1mL)和乙酸(1.01g,16.83mmol,962.42μl),并将反应混合物在该温度下搅拌1小时。然后在该温度下向其中加入氰基硼氢化钠(196.39mg,3.13mmol)并将反应缓慢升温至室温并继续16小时。反应完成后(通过TLC监测),反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水溶液洗涤。有机部分用无水硫酸钠干燥并减压蒸发得到粗品,将其通过Combiflash柱(梯度15％EtOAc/DCM)纯化,得到4-[N-甲基-4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯胺基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(7)(350mg,55.57％产率),为绿黄色固体。LC MS:ES+472.4。

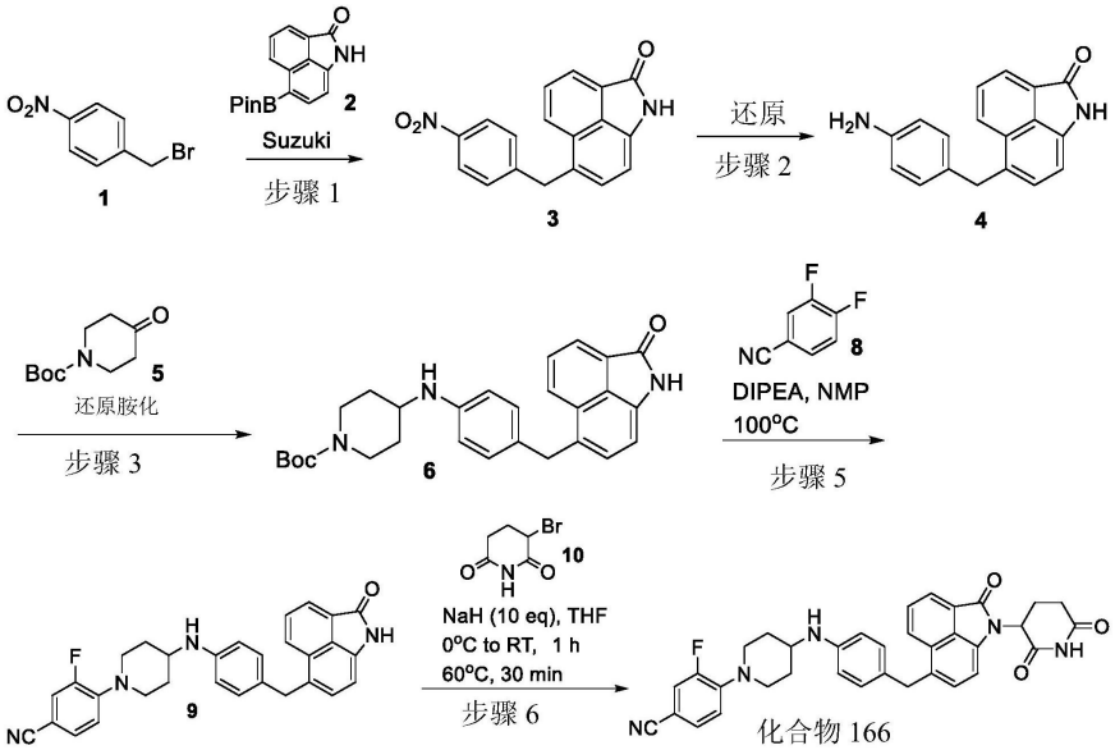
[1844] 步骤5:6-[[4-[甲基(4-哌啶基)氨基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮盐酸盐的合成:向4-[N-甲基-4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯胺基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(7)(350mg,742.17μmol)在二噁烷(5mL)的搅拌溶液中加入二噁烷-HCl(742.17μmol,15mL),并将反应在室温下搅拌3小时。反应完成后(TLC监测),将反应混合物浓缩至干并用乙醚研磨,得到6-[[4-[甲基(4-哌啶基)氨基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮盐酸盐(8)(300mg,79.27％产率),为黄色固体。LC MS:ES+372.2。

[1845] 步骤6:3-氟-4-[4-[N-甲基-4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯胺基]-1-哌啶基]苄腈的合成:向6-[[4-[甲基(4-哌啶基)氨基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮盐酸盐(8)(300mg,735.41μmol)在NMP(4mL)的搅拌溶液中加入DIPEA(475.22mg,3.68mmol,640.46μl),然后加入3,4-二氟苄腈(9)(102.30mg,735.41μmol),将所得反应混合物在90℃下搅拌16小时。完成后(通过TLC监测),反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过在30％EtOAc/DCM中的Combiflash柱纯化,得到3-氟-4-[4-[N-甲基-4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯胺基]-1-哌啶基]苄腈(10)(100mg,20.51％产率),为黄色胶状物。LC MS:ES+491.4。

[1846] 步骤7:4-[4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]-N-甲基-苯胺基]-1-哌啶基]-3-氟-苄腈的合成:在0℃下向3-氟-4-[4-[N-甲基-4-

[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯胺基]-1-哌啶基]苄腈(10)(100mg,203.84μmol)在THF(5mL)的搅拌溶液中加入氢化钠(油分散体)60％矿物油分散体(46.86mg,2.04mmol)并搅拌5分钟。然后在冷却条件下加入3-溴哌啶-2,6-二酮(11)(195.70mg,1.02mmol)并将反应混合物在70℃下搅拌30分钟。完成后(通过TLC监测),将反应混合物在冰中淬灭并用乙酸乙酯萃取。有机部分进一步用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过制备型TLC板在20％EtOAc/DCM中纯化,得到4-[4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]-N-甲基-苯胺基]-1-哌啶基]-3-氟-苄腈化合物165(35mg,产率28.18％),为黄色固体。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)d11.11(s,1H),8.33(d,J＝8.24Hz,1H),8.06(d,J＝6.96Hz,1H),7.80(t,J＝7.58Hz,1H),7.68-7.65(m,1H),7.54(d,J＝8.44Hz,1H),7.36(d,J＝7.24Hz,1H),7.15-7.07(m,4H),6.75(d,J＝8.52Hz,2H),5.43(dd,J＝12.24,5.08Hz,1H),4.26(s,2H),3.78-3.76(m,1H),3.63-3.60(m,2H),2.96-2.90(m,3H),2.77-2.73(m,1H),2.66-2.62(m,4H),2.08-2.07(m,1H),1.80-1.74(m,2H),1.68-1.65(m,2H);LC MS:ES+602.2.

[1847] 实施例78.4-[4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯胺基]-1-哌啶基]-3-氟-苄腈(化合物166)的合成

[1848] 

[1849] 步骤1:6-[(4-硝基苯基)甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向1-(溴甲基)-4-硝基-苯(1)(10g,46.29mmol)在甲苯(60mL)和乙醇(30mL)的搅拌溶液中加入6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(2)(20.49g,69.43mmol)和无水磷酸三钾(29.48g,138.87mmol)。将所得反应混合物用氩气脱气10分钟,然后加入$Pd_2(dba)_3$(4.24g,4.63mmol)和三邻甲苯基膦(2.82g,9.26mmol)并将反应在100℃加热16小时。反应完成后(通过TLC监测),反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:40-50％EtOAc/己烷)纯化,得到6-[(4-硝基苯基)甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(3)(5g,28.40％产率),为棕色固体。LC MS:ES+

305.21。

[1850] 步骤2:6-[(4-氨基苯基)甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向6-[(4-硝基苯基)甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(3)(5g,16.43mmol)在甲醇(50mL)的搅拌溶液中,氩气吹扫10分钟,然后加入Pd-C(2.99g,24.65mmol)并将反应在氢气气氛下(气球)在室温下搅拌16小时。将反应混合物通过硅藻土过滤并用10%MeOH的DCM溶液洗涤。将由此获得的滤液在减压下浓缩得到呈棕色固体的6-[(4-氨基苯基)甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(4)(3.5g,63.67%产率)。LC MS:ES+275.15。

[1851] 步骤3:4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯胺基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:向6-[(4-氨基苯基)甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(4)(1.75g,6.38mmol)在THF(30mL)的搅拌溶液中加入4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(5)(1.40g)7.02mmol),然后加入二氯化二丁基锡(2.33g,7.66mmol,1.71mL)和苯基硅烷(690.33mg,6.38mmol,786.25μL)。然后将反应混合物在密封管中在90℃下搅拌16小时。反应完成后(通过TLC监测),反应混合物用乙酸乙酯稀释,用碳酸氢钠溶液、水和盐水溶液洗涤。分离有机部分。将其用无水硫酸钠干燥,在减压下蒸发以获得粗化合物,将其通过使用30-40%EtOAc/DCM的combiflash色谱法纯化,得到4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯胺基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(6)(1.3g,39.64%产率),为黄色固体。LC MS:ES+458.4。

[1852] 步骤4:6-[[4-(4-哌啶基氨基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮盐酸盐的合成:向4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯胺基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(6)(500mg,1.09mmol)在二噁烷-HCl(5mL)的搅拌溶液中加入二噁烷-HCl(15mL),并将反应混合物在室温下搅拌3小时。反应完成后(TLC监测),将反应混合物浓缩至干并用乙醚研磨,得到6-[[4-(4-哌啶基氨基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮盐酸盐(7)(350mg,81.31%产率),为黄色固体。LC MS:ES+357.1。

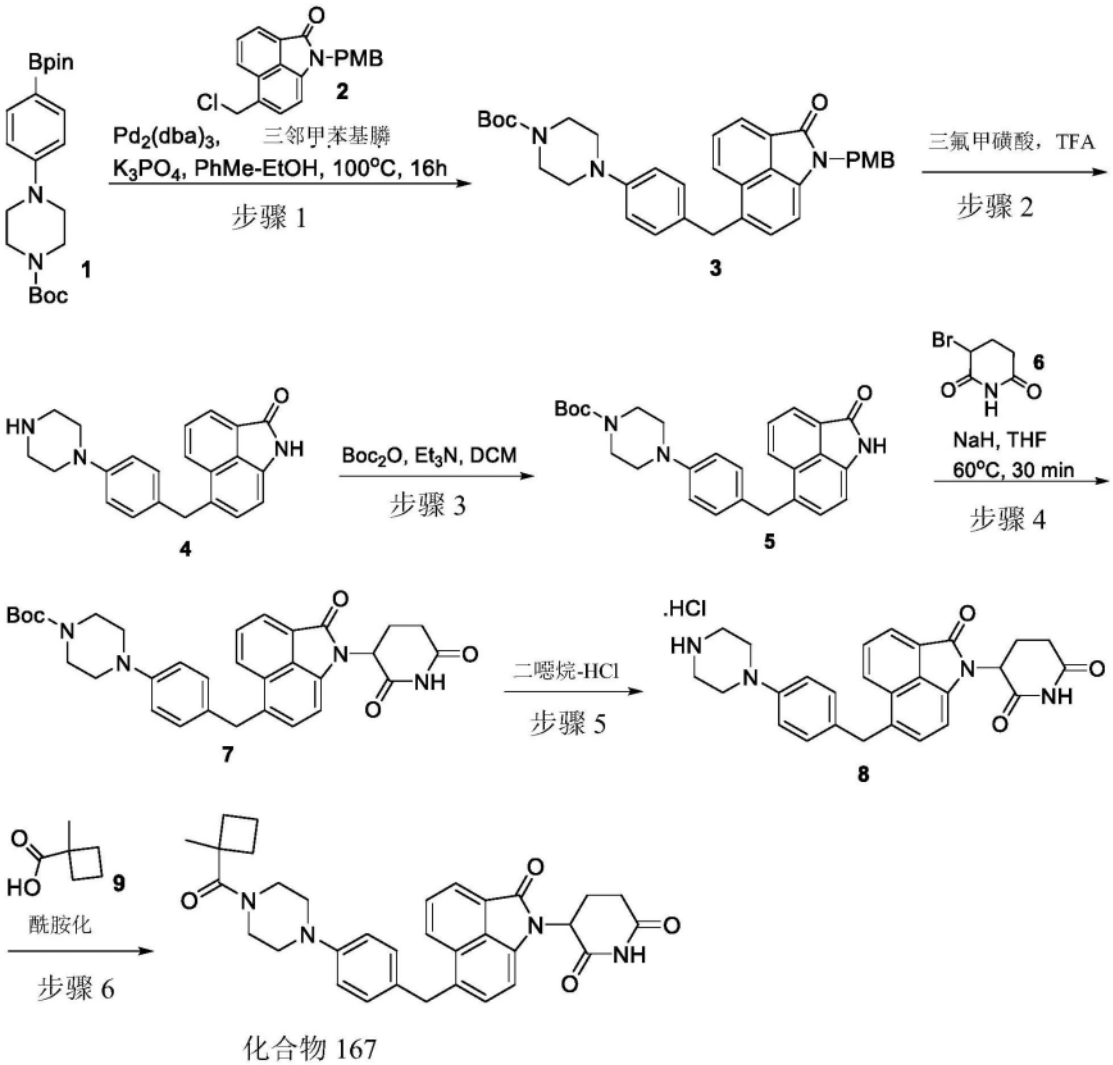
[1853] 步骤5:3-氟-4-[4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯胺基]-1-哌啶基]苄腈的合成:向6-[[4-(4-哌啶基氨基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮盐酸盐(7)(350mg,888.53μmol)在DMF(4mL)的搅拌溶液中加入DIPEA(574.18mg,4.44mmol,773.83μl),然后是3,4-二氟苄腈(8)(123.60mg,888.53μmol),并将所得反应混合物在90℃搅拌16小时。反应完成后(通过TLC监测),反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过combiflash柱在30%EtOAc/DCM中纯化,得到3-氟-4-[4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯胺基]-1-哌啶基]苄腈(9)(200mg,33.06%产率),为黄色胶状物。LC MS:ES+477.3。

[1854] 步骤6:4-[4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯胺基]-1-哌啶基]-3-氟-苄腈的合成:在0℃下向3-氟-4-[4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯胺基]-1-哌啶基]苄腈(9)(70mg,146.89μmol)在THF(5mL)的搅拌溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(56.28mg,1.47mmol,60%纯度)并搅拌5分钟。然后在冷却条件下加入3-溴哌啶-2,6-二酮(10)(141.02mg,734.46μmol)并将反应在70℃下搅拌30分钟。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物在冰中淬灭并用乙酸乙酯萃取。有机部分进一步用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过制备型TCL板在20%EtOAc/DCM中纯化,得到4-[4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯胺基]-1-哌啶基]-3-氟-苄腈化合物166(30mg,34.21%产率),为黄色固体。^{1}H

NMR(400MHz,DMSO-d6)d11.11(s,1H),8.32(d,J＝8.44Hz,1H),8.06(d,J＝6.88Hz,1H),7.80(t,J＝7.76Hz,1H),7.67-7.64(m,1H),7.54(d,J＝8.36Hz,1H),7.34(d,J＝7.0Hz,1H),.7.14-7.06(m,2H),6.99(d,J＝8.12Hz,2H),6.52(d,J＝Hz,2H),5.45-5.42(m,1H),5.35(d,J＝8.52Hz,1H),4.21(s,2H),3.54-3.51(m,2H),2.98-2.92(m,4H),2.76-2.73(m,1H),2.66-2.63(m,1H),2.09-2.07(m,1H),1.98-1.94(m,2H),1.46-1.43(m,2H)LC MS:ES+588.2.

[1855] 实施例79.3-[6-[[4-[4-(1-甲基环丁烷羰基)哌嗪-1-基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物167)的合成

[1856]



化合物 167

[1857] 步骤1:4-[4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成:向4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1)(1.4g,3.61mmol)和6-(氯甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(2)(2.44g,7.21mmol)在甲苯(30mL)和乙醇(10mL)的搅拌溶液中加入无水磷酸三钾(2.30g,10.82mmol),并将反应物料用氮气脱气10分钟。然后加入三邻甲苯基膦(219.47mg,721.08μmol)和(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮钯(330.15mg,360.54μmol)并在90℃下加热16小时。完成后(通过TLC监测),使反应混合物通过硅藻土床并用EtOAc洗涤。然后用水和盐水洗涤滤液,用硫酸钠干燥并浓缩。由此获得的粗品通过

combiflash柱在(梯度:0-30％EtOAc/DCM)中纯化,得到所需化合物4-[4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3)(1.4g,41.33％产率),为棕色胶状物。LC MS:ES+564.2。

[1858] 步骤2:6-[(4-哌嗪-1-基苯基)甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:在冷却条件下向4-[4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3)(2.2g,3.90mmol)在TFA(10mL)的搅拌溶液中加入三氟甲磺酸(5.86g,39.03mmol,3.43mL)。然后将反应混合物在室温下搅拌16小时。完成后(通过TLC和LCMS监测),将反应物料用饱和碳酸氢盐溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取(两次)。合并的有机部分用硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到呈棕色胶状的6-[(4-哌嗪-1-基苯基)甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(4)(1.3g,67.89％产率)。LC MS:ES+344.1。

[1859] 步骤3:4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成:在冷却条件下向6-[(4-哌嗪-1-基苯基)甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(4)(1.3g,3.79mmol)在DCM(20mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(1.15g,11.36mmol,1.58mL)。然后加入二碳酸二叔丁酯(991.41mg,4.54mmol,1.04mL)并将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。完成后(通过TLC监测),将反应混合物用DCM稀释并用水和盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。由此获得的粗品通过combiflash柱(梯度:0-30％EtOAc/DCM)纯化,得到纯化合物4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5)(730mg,42.10％产率),为黄色固体。LC MS:ES+444.5。

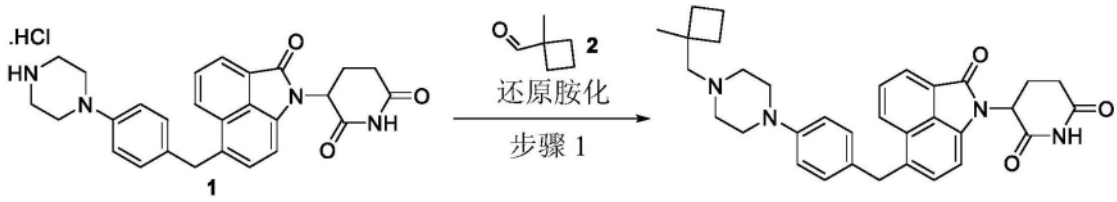
[1860] 步骤4:4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成:在0℃下向4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5)(700mg,1.58mmol)在无水THF(15mL)的搅拌溶液中加入氢化钠60％矿物油分散体(604.72mg,15.78mmol)并搅拌15分钟,然后加入3-溴哌啶-2,6-二酮(6)(1.97g,10.26mmol)。完成后(通过TLC监测),将反应混合物在冰中淬灭并用乙酸乙酯萃取。有机部分进一步用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过Combiflash柱(30％EtOAc/DCM)纯化,得到4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(7)(700mg,产率70.37％),为黄色固体。LC MS:ES+555.3。

[1861] 步骤5:3-[2-氧代-6-[(4-哌嗪-1-基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐的合成:在0℃下向4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(7)(700mg,1.26mmol)在二噁烷(3mL)的搅拌溶液中加入二噁烷-HCl(15mL),所得反应混合物在室温下搅拌3小时。完成后(通过TLC监测),将反应混合物减压浓缩。粗品用乙醚研磨,得到所需化合物3-[2-氧代-6-[(4-哌嗪-1-基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐(8)(550mg,86.19％产率),为黄色固体。LC MS:ES+455.5。

[1862] 步骤6:3-[6-[[4-[4-(1-甲基环丁烷羰基)哌嗪-1-基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:向1-甲基环丁烷甲酸(9)(50.23mg,440.03μmol)在DMF(5mL)的搅拌溶液中加入DIPEA(284.34mg,2.20mmol,383.21μl)和HATU(200.77mg,528.03μmol)。然后将所得反应混合物在室温下搅拌15分钟,然后加入3-[2-氧代-6-[(4-哌嗪-1-基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(8)(200mg,440.03μmol)并在室温下搅拌16小时。完成后(通过LCMS监测),将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用冷水、盐水洗

涤,用硫酸钠干燥并在减压下浓缩。由此获得的粗品通过制备型TLC板(50%乙酸乙酯的DCM溶液)纯化,得到所需化合物3-[6-[[4-[4-(1-甲基环丁烷羰基)哌嗪-1-基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物167(84.0mg,34.04%产率),为浅黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)d11.09(s,1H),8.28(d,J=8.28Hz,1H),8.03(d,J=6.92Hz,1H),7.76(t,J=7.62Hz,1H),7.34(d,J=7.32Hz,1H),7.13-7.05(m,3H),6.82(d,J=8.44Hz,2H),5.40(dd,J=12.88,5.44Hz,1H),4.26(s,2H),3.52-3.50(m,2H),3.30-3.29(m,2H),2.98(br s,4H),2.92-2.86(m,1H),2.75-2.70(m,1H),2.64-2.60(m,1H),2.47-2.33(m,2H),2.07-2.04(m,1H),1.90-1.85(m,1H),1.78-1.73(m,2H),1.59-1.56(m,1H),1.31(s,3H);LC MS:ES+551.2.

[1863] 实施例80.3-[6-[[4-[4-[(1-甲基环丁基)甲基]哌嗪-1-基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物168)的合成

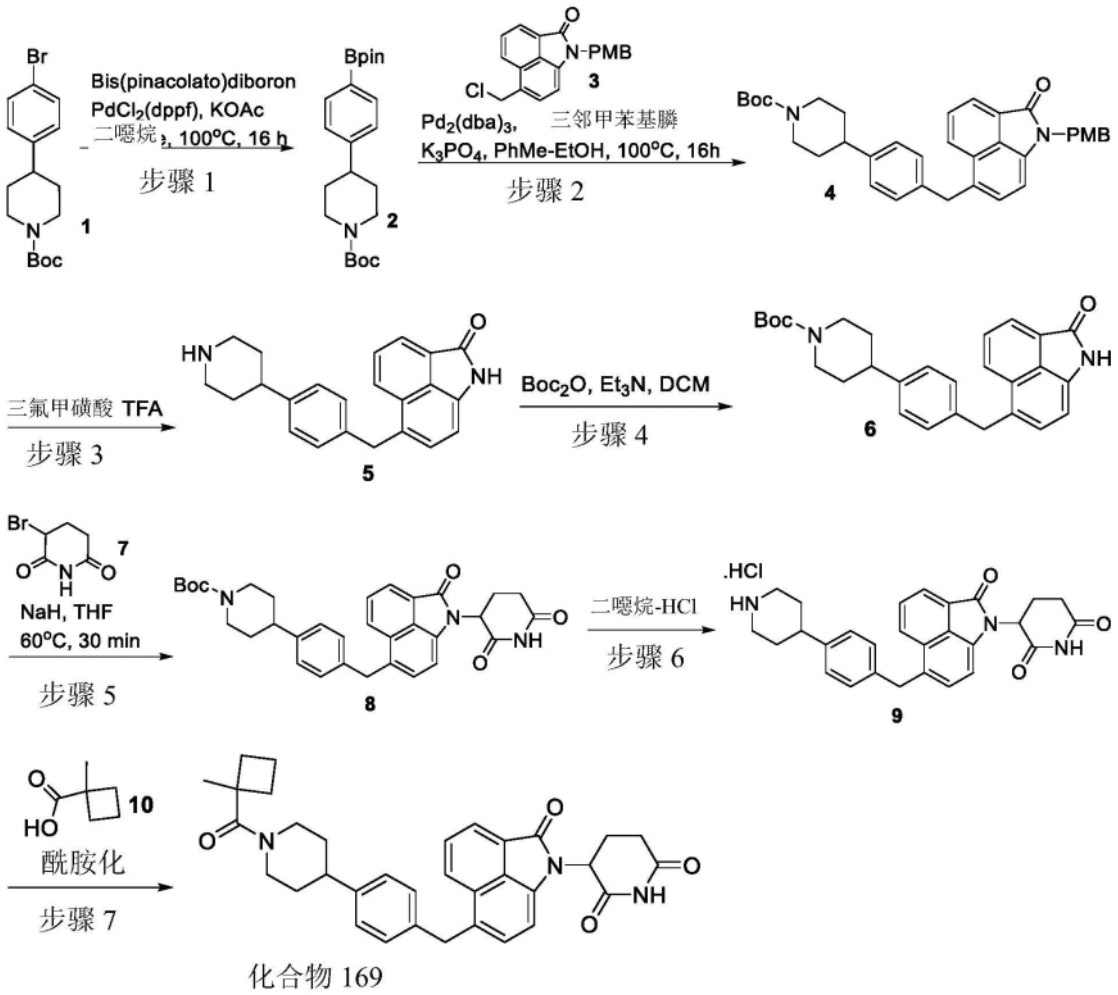
[1864] 

化合物 168

[1865] 步骤1:3-[6-[[4-[4-[(1-甲基环丁基)甲基]哌嗪-1-基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:向3-[6-[[4-(4-氯哌嗪-1-基)苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(1)(200.0mg,407.35μmol)在THF(6mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(82.44mg,814.70μmol,113.55μl),然后加入1-甲基环丁烷甲醛(2)(39.98mg,407.35μmol,39.19μl)、二氯化二丁基锡(148.53mg,488.82μmol,109.21μl)和苯基硅烷(44.08mg,407.35μmol,50.20μL)。然后将反应混合物在90℃下搅拌16小时。完成后(通过TLC和LCMS监测),反应物料用饱和碳酸氢盐溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取。分离有机层并用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。所得粗品通过combiflash色谱法(梯度:0-1% MeoH的DCM溶液)纯化,得到所需化合物3-[6-[[4-[4-[(1-甲基环丁基)甲基]哌嗪-1-基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物168(70mg,30.42%产率),为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)d11.11(s,1H),8.31(d,J=8.24Hz,1H),8.06(d,J=6.96Hz,1H),7.79(t,J=7.62Hz,1H),7.36(d,J=7.32Hz,1H),7.11-7.07(m,3H),6.80(d,J=8.44Hz,2H),5.43(dd,J=12.76,5.04Hz,1H),4.27(s,2H),3.00-2.99(m,4H),2.94-2.90(m,1H),2.77-2.72(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.40(br s,4H),2.24(s,2H),2.10-2.07(m,1H),1.94-1.90(m,1H),1.86-1.82(m,2H),1.79-1.71(m,1H),1.62-1.58(m,2H),1.15(s,3H);LC MS:ES+536.9.

[1866] 实施例81.3-[6-[[4-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物169)的合成

[1867]



化合物 169

[1868] 步骤1:4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:向4-(4-溴苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1)(2g,5.88mmol)在1,4-二噁烷(40mL)的搅拌溶液中加入双(频哪醇)二硼(2.24g,8.82mmol)和醋酸钾(1.73g,17.63mmol)。然后用氮气吹扫15分钟。随后加入环戊基(二苯基)膦二氯甲烷二氯钯铁(480.02mg,587.80μmol)。然后将所得反应混合物在90℃下搅拌16小时。完成后(通过TLC和LCMS监测),将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用乙酸乙酯洗涤。然后用水和盐水洗涤滤液,用硫酸钠干燥并浓缩,得到4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2)(2.2g,96.63%产率)。LC MS:ES+388.5。

[1869] 步骤2:4-[4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:向4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]哌啶-1-甲酸酯(2)(2.06g,5.33mmol)和6-(氯甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(3)(1.5g,4.44mmol)在甲苯(32mL)和乙醇(16mL)的搅拌溶液中加入无水磷酸三钾(2.83g,13.32mmol)并将反应物料用氮气脱气10分钟。然后加入三邻甲苯基膦(270.31mg,888.10μmol)和(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮钯(406.63mg,444.05μmol)并在90℃下加热16小时。完成后(通过TLC监测),使反应混合物通过硅藻土床并用EtOAc洗涤。然后用水和盐水洗涤滤液,用硫酸钠干燥并浓缩。由此获得的粗品通过combiflash柱在(梯度:0-20%EtOAc/己烷)中纯化,得到所需化合物4-[4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(4)(1.5g,

57.03%产率),为灰白色固体。LC MS:ES+563.06。

[1870] 步骤3:6-[[4-(4-哌啶基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:在冷却条件下向4-[4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(4)(1.8g,3.20mmol)在TFA(5mL)的搅拌溶液中加入三氟甲磺酸(4.80g,31.99mmol,2.81mL)。然后将反应混合物在室温下搅拌16小时。完成后(通过TLC和LCMS监测),将反应物料用饱和碳酸氢盐溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取(两次)。合并的有机部分用硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到6-[[4-(4-哌啶基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(5)(800mg,65.73%产率),为棕色胶状物。LC MS:ES+343.1。

[1871] 步骤4:4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在冷却条件下向6-[[4-(4-哌啶基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(5)(800mg,2.34mmol)在DCM(20mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(709.21mg,7.01mmol,976.87μl)。然后加入二碳酸二叔丁酯(611.85mg,2.80mmol,643.37μl)并将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。完成后(通过TLC监测),将反应混合物用DCM稀释并用水和盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。由此获得的粗品通过combiflash柱(梯度:0-20%EtOAc/DCM)纯化,得到纯化合物4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(6)(400mg,36.75%产率),为黄色固体。LCMS:ES+387.6,(M-56存在)。

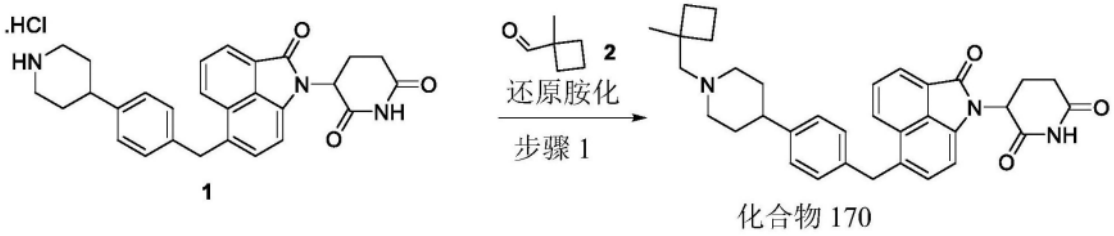
[1872] 步骤5:4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]哌啶-1-甲酸酯的合成:在0℃下向1-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]哌啶-4-甲酸叔丁酯(6)(400mg,903.86μmol)在无水THF(10mL)的搅拌溶液中加入氢化钠60%矿物油分散体(519.49mg,13.56mmol)并搅拌15分钟,然后加入3-溴哌啶-2,6-二酮(7)(867.75mg,4.52mmol)。完成后(由TLC监测),反应混合物在冰中淬灭并用乙酸乙酯萃取。有机部分进一步用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过Combiflash柱(30%EtOAC在DCM中)纯化,得到4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]哌啶-1-甲酸酯(8)(300mg,53.95%产率),为黄色固体。LCMS:ES+454.5,(M+H)-100存在)。

[1873] 步骤6:3-[2-氧代-6-[[4-(4-哌啶基)苯基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐的合成:在0℃下向1-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]哌啶-4-甲酸叔丁酯(8)(300mg,541.86μmol)在二噁烷(3mL)的搅拌溶液中加入二噁烷-HCl(10mL)并将所得反应混合物在室温下搅拌3小时。完成后(通过TLC监测),将反应混合物减压浓缩。粗品与乙醚-戊烷一起研磨,得到所需化合物3-[2-氧代-6-[[4-(4-哌啶基)苯基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(9)(260mg,97.03%产率),为黄色固体。LC MS:ES+454.38。

[1874] 步骤7:3-[6-[[4-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:向3-[2-氧代-6-[[4-(4-哌啶基)苯基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(9)(110mg,242.54μmol)和1-甲基环丁烷甲酸(10)(27.68mg,242.54μmol)在DMF(50mL)的搅拌溶液中加入DIPEA(156.73mg,1.21mmol,211.23μl)并搅拌15分钟,随后加入HATU(110.67mg,291.05μmol)并在室温下搅拌16小时。完成后(通过LCMS监测),将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用冷水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥并在减压下浓缩。由此获得的粗品通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:0-2%MeOH/DCM)纯化,得到3-

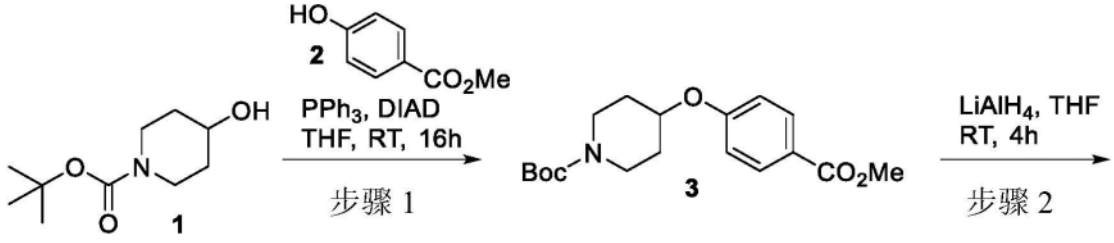
[6-[[4-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物169(72.0mg,产率53.75%),为浅黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)d11.11(s,1H),8.33(d,J=8.2Hz,1H),8.06(d,J=6.92Hz,1H),7.80(t,J=7.58Hz,1H),7.40(d,J=7.2Hz,1H),7.22-7.19(m,2H),7.15-7.07(m,3H),5.43(dd,J=12.52,5.0Hz,1H),4.47-4.45(m,1H),4.34(s,2H),3.58-3.57(m,1H),2.99-2.88(m,2H),2.80-2.56(m,4H),2.41-2.39(m,2H),2.10-2.07(m,1H),1.93-1.84(m,1H),1.77-1.70(m,4H),1.63-1.61(m,1H),1.58-1.40(m,2H),1.33(s,3H);LC MS:ES+550.3.

[1875] 实施例82.3-[6-[[4-[1-[(1-甲基环丁基)甲基]-4-哌啶基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物170)的合成

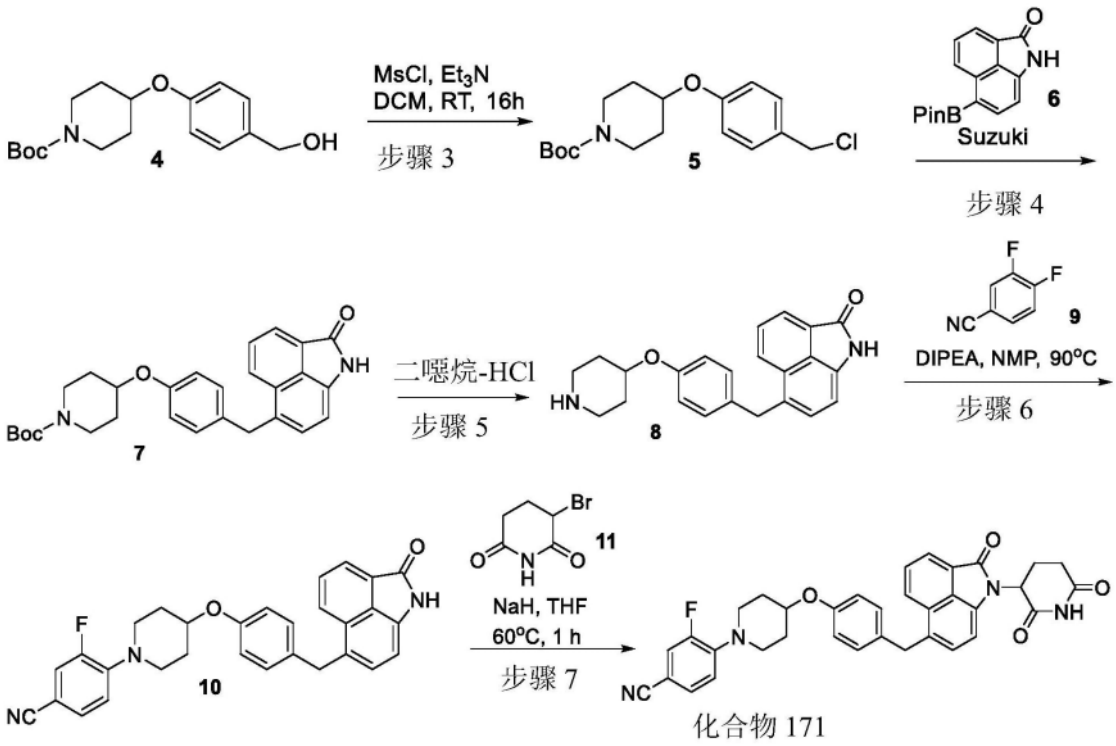
[1876] 

[1877] 步骤1:3-[6-[[4-[1-[(1-甲基环丁基)甲基]-4-哌啶基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:向3-[6-[[4-(1-氯-4-哌啶基)苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(1)(200mg,408.17μmol)在THF(6mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(82.44mg,814.70μmol,113.55μl),然后加入1-甲基环丁烷甲醛(2)(40.06mg,408.17μmol,39.27μl)、二氯化二丁基锡(148.83mg,489.80μmol,109.43μl)和苯基硅烷(44.17mg,408.17μmol,50.31μl)。然后将反应混合物在密封管中在90℃下搅拌48小时。完成后(通过TLC和LCMS监测),反应物料用饱和碳酸氢盐溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取。分离有机层并用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。所得粗产物通过cimbiflash色谱法(梯度:0-1%MeoH的DCM溶液)纯化,得到所需化合物3-[6-[[4-[1-[(1-甲基环丁基)甲基]-4-哌啶基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物170(50mg,22.87%产率),为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)d 11.11(s,1H),8.33(d,J=8.24Hz,1H),8.07(d,J=6.96Hz,1H),7.80(t,J=7.62Hz,1H),7.42-7.40(m,1H),7.25-7.18(m,2H),7.13-7.09(m,3H),5.46-5.43(m,1H),4.34(s,2H),3.33-3.31(m,1H),3.13-3.10(m,1H),2.96-2.92(m,1H),2.78-2.74(m,2H),2.70-2.62(m,1H),2.33-2.31(m,1H),2.21(s,1H),2.10-2.07(m,1H),1.99-1.72(m,6H),1.62-1.60(m,4H),1.31-1.30(m,1H),1.14(s,2H);LC MS:ES+536.3.

[1878] 实施例83.4-[4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯氧基]-1-哌啶基]-3-氟-苄腈(化合物171)的合成

[1879] 

[1880]



[1881] 步骤1:4-(4-甲氧基羰基苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在0℃下向三苯基膦(3.91g,14.91mmol)在THF(20mL)的搅拌溶液中加入偶氮二甲酸二异丙酯(3.01g,14.91mmol,2.93mL)并在室温下搅拌15分钟,当溶液变浑浊时,向其中加入4-羟基苯甲酸甲酯(1)(2g,13.15mmol),然后加入4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2)(2g,9.94mmol),反应在室温下继续16小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物减压蒸发并通过柱色谱法(二氧化硅;梯度10-15%EtOAc/己烷)纯化,得到4-(4-甲氧基羰基苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3)(1.8g,53.25%产率),为白色固体。LCMS:ES+(M-100)236.2。

[1882] 步骤2:4-[4-(羟甲基)苯氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在冷却条件下向4-(4-甲氧基羰基苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3)(1.8g,5.37mmol)在THF(20mL)的搅拌溶液中分批加入氢化铝锂(728.22mg,21.47mmol),并将反应在室温下搅拌16小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物用THF稀释并冷却至0℃,然后向其中加入水(0.8mL),然后加入15%NaOH水溶液(0.8mL)和水(2.4mL),然后将反应混合物升温至室温并搅拌15分钟。然后将其过滤并在减压下干燥滤液。粗品再次用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩,得到4-[4-(羟甲基)苯氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(4)(1.2g,63.29%产量),为白色固体。LC MS:ES+(M-100)208。

[1883] 步骤3:4-[4-(氯甲基)苯氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在冷却条件下向4-[4-(羟甲基)苯氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(4)(800mg,2.60mmol)在DCM(15mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(1.32g,13.01mmol,1.81mL)并将反应搅拌5分钟。然后加入甲磺酰氯(1.19g,10.41mmol,805.76μl)并使反应升温至室温并搅拌16小时。反应完成后(由TLC监测),反应混合物用DCM稀释,用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩,得到4-[4-(氯甲基)苯氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(5)(800mg,75.47%产率),为黄色粘性胶状物。

[1884] 步骤4:4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:向4-[4-(氯甲基)苯氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(5)(800mg,2.46mmol)在甲苯

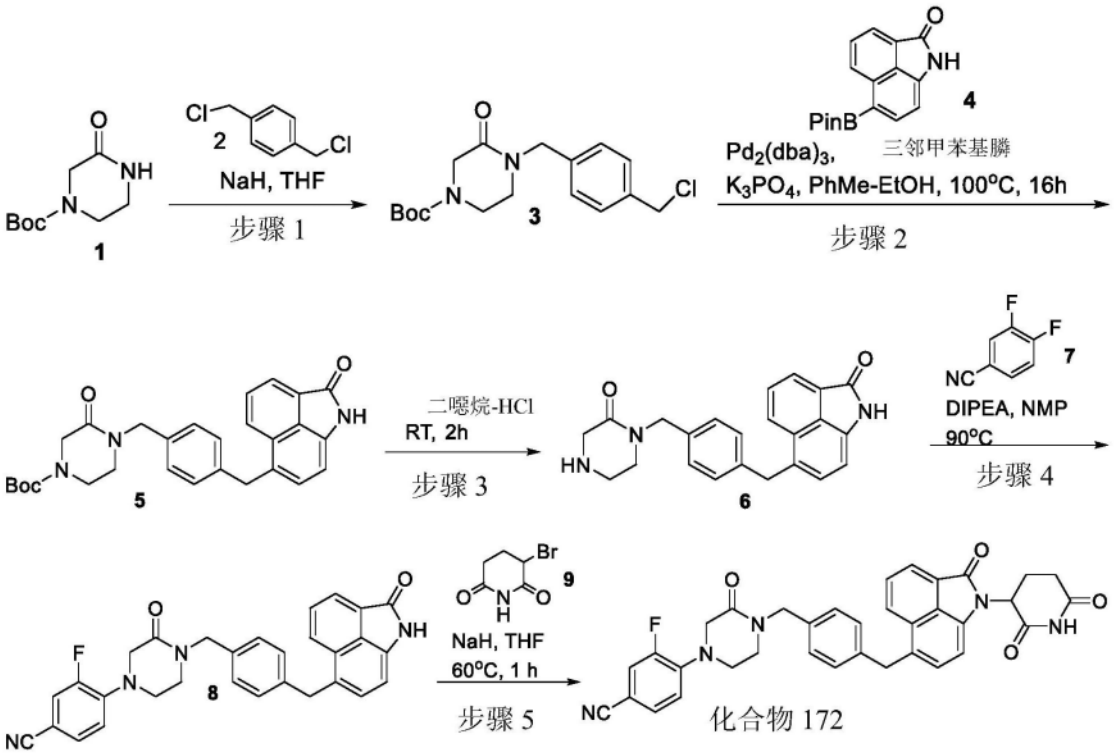
(12mL)和乙醇(6mL)的搅拌溶液中加入6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(6)(1.09g,3.68mmol)和无水磷酸三钾(1.56g,7.37mmol)。所得反应混合物用氩气脱气10分钟,然后加入$Pd_2(dba)_3$(224.68mg,245.53μmol)和三邻甲苯基膦(149.46mg,491.05μmol)并将反应在100℃加热16小时。完成后(通过TLC监测),反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥和浓缩。由此获得的粗品通过combiflash柱(梯度20-30％EtOAc/DCM)纯化,得到4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(7)(400mg,产率31.98％),为黄色固体。LC MS:ES+459.5。

[1885] 步骤5:6-[[4-(4-哌啶氧基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮盐酸盐的合成:将二噁烷-HCl(5mL)加入4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(7)(400mg,872.32μmol),所得反应混合物在室温下搅拌2小时。反应完成后(TLC监测),将反应混合物蒸干并用乙醚研磨,得到6-[[4-(4-哌啶基氧基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮盐酸盐(8)(340mg,产率72.29％),为黄色固体。LC MS:ES+359.3。

[1886] 步骤6:3-氟-4-[4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯氧基]-1-哌啶基]苄腈的合成:向6-[[4-(4-哌啶氧基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮盐酸盐(8)(340mg,860.99μmol)在NMP(5mL)的搅拌溶液中加入DIPEA(556.39mg,4.30mmol,749.85μl),然后是3,4-二氟苄腈(9)(119.77mg,860.99μmol),并将所得反应混合物在90℃搅拌16小时。反应完成后(TLC监测),反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。通过combiflash柱(梯度0-30％EtOAc/DCM)纯化粗产物,得到3-氟-4-[4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]]吲哚-6-基)甲基]苯氧基]-1-哌啶基]苄腈(10)(120mg,27.14％产率),为黄色胶状物。LC MS:ES+478.3。

[1887] 步骤7:4-[4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯氧基]-1-哌啶基]-3-氟-苄腈的合成:在0℃下向3-氟-4-[4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯氧基]-1-哌啶基]苄腈(10)(120mg,251.29μmol)在THF(5mL)的搅拌溶液中加入氢化钠60％矿物油分散体(57.77mg,2.51mmol)并搅拌5分钟。然后在冷却条件下加入3-溴哌啶-2,6-二酮(11)(241.26mg,1.26mmol)并将反应在70℃下搅拌30分钟。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物在冰中淬灭并用乙酸乙酯萃取。有机部分进一步用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。通过在DCM中的20％EtOAc中的制备TCL板纯化粗产物,得到4-[4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯氧基]-1-哌啶基]-3-氟-苄腈化合物171(85mg,55.19％产率),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)d 11.11(s,1H),8.33(d,J＝8.24Hz,1H),8.07(d,J＝6.72Hz,1H),7.81(t,J＝7.62Hz,1H),7.69-7.65(m,1H),7.54(d,J＝7.2Hz,1H),7.39(d,J＝7.28Hz,1H),7.21-7.08(m,4H),6.89(d,J＝8.44Hz,1H),5.45-5.41(m,1H),4.52-4.51(m,1H),4.32(s,2H),3.41-3.35(m,2H),3.11-3.07(m,2H),2.96-2.90(m,1H),2.77-2.73(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.09-2.07(m,1H),2.01-2.00(m,2H),1.73-1.72(m,2H)LC MS:ES+589.3.

[1888] 实施例84.4-[4-[[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6基]甲基]苯基]甲基]-3-氧代-哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈(化合物172)的合成

[1889] 

[1890] 步骤1:4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-3-氧代-哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成:在冷却条件下向3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1)(2g,9.99mmol)在DMF(20mL)的搅拌溶液中加入氢化钠60%矿物油分散体(275.56mg,11.99mmol)并将反应搅拌20分钟。然后加入1,4-双(氯甲基)苯(2)(1.75g,9.99mmol,1.23mL)并使反应在室温下搅拌16小时。反应混合物用冰淬灭并用乙酸乙酯萃取。有机部分用硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过在(100-200二氧化硅;梯度20-30%EtOAc/己烷)中进行柱色谱法,得到4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-3-氧代-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3)(1.5g,39.89%产率)。LC MS:ES+339.0。

[1891] 步骤2:3-氧代-4-[[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]甲基]哌嗪-1-甲酸酯的合成:向4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-3-氧代-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3)(1g,2.95mmol)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(4)(1.05g,3.54mmol)在乙醇(5mL)和甲苯(10mL)的搅拌溶液中加入无水磷酸三钾(1.88g,8.85mmol),反应物料用氮气吹扫15分钟,然后加入三邻甲苯基膦(179.66mg,590.27μmol)和(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮钯(270.26mg,295.13μmol),并将反应在90℃加热16小时。完成后(通过TLC监测),使反应混合物通过硅藻土床并用EtOAc洗涤。然后用水和盐水洗涤滤液,用硫酸钠干燥并浓缩。由此获得的粗品通过combiflash柱在(梯度:0-30%EtOAc/DCM)中纯化,得到3-氧代-4-[[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]]吲哚-6-基)甲基]苯基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5)(500mg,23.71%产率)。LC MS:ES+472.6。

[1892] 步骤3:6-[[4-[(2-氧代哌嗪-1-基)甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮盐酸盐的合成:将二噁烷-HCl(10mL)加入3-氧代-4-[[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5)(500mg,1.06mmol)并在室温下搅拌3小时。反应完成后(由TLC监测),将反应混合物浓缩至干并用乙醚研磨,得到6-[[4-[(2-氧代哌嗪-1-基)甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮盐酸盐(6)(400mg,71%产率)。LC MS:ES+372.4。

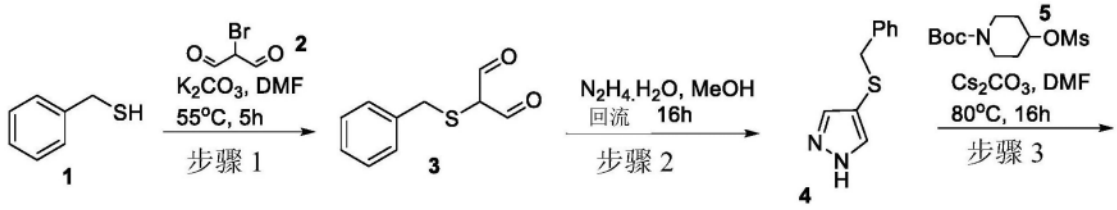
[1893] 步骤4:3-甲基-4-[3-氧代-4-[[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]

甲基]哌嗪-1-基]苄腈的合成:向6-[[4-[(2-氧代哌嗪-1-基)甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮盐酸盐(6)(400mg,980.65μmol)和3,4-二氟苄腈(7)(136.41mg,980.65μmol)在NMP(7mL)的搅拌溶液中加入DIPEA(633.71mg,4.90mmol,854.06μl);并将反应在80℃搅拌16小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。粗产物通过combiflash柱(梯度:50-100%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到3-甲基-4-[3-氧代-4-[[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]甲基]哌嗪-1-基]苄腈(8)(150mg,29.86%产率),为黄色固体。LC MS:ES+491.01。

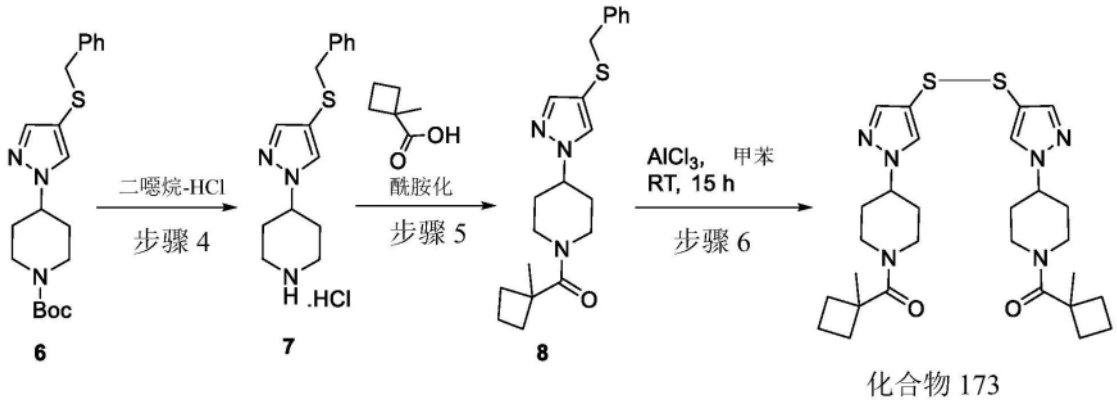
[1894] 步骤5:4-[4-[[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6基]甲基]苯基]甲基]-3-氧代-哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈的合成:在0℃向3-氟-4-[3-氧代-4-[[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]]]吲哚-6-基)甲基]苯基]甲基]哌嗪-1-基]苄腈(8)(150mg,305.79μmol)在THF(10mL)的搅拌溶液中分批加入氢化钠60%矿物油分散体(70.30mg,3.06mmol),并在室温下搅拌10分钟。将反应混合物再次冷却至0℃并加入3-溴哌啶-2,6-二酮(9)(293.58mg,1.53mmol)并将反应在70℃下搅拌30分钟。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物在冰中淬灭并用乙酸乙酯萃取。有机部分进一步用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。由此获得的粗品通过制备型TLC板在DCM的30%EtOAc中纯化,得到4-[4-[[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]甲基]-3-氧代-哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈化合物172(85mg,46.05%产率),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)d 11.11(s,1H),8.33(d,J=8.28Hz,1H),8.07(d,J=6.96Hz,1H),7.80(t,J=7.64Hz,1H),7.74-7.70(m,1H),7.56(d,J=8.36Hz,1H),7.40(d,J=7.36Hz,1H),7.27(d,J=7.96Hz,1H),7.16(d,J=7.96Hz,1H),7.13-7.09(m,2H),5.43(dd,J=12.84,4.92Hz,1H),4.50(s,2H),4.38(s,2H),3.91(s,2H),3.49-3.46(m,2H),2.97-2.90(m,1H),2.78-2.72(m,1H),2.69-2.62(m,1H),2.10-2.09(m,1H)LC MS:ES+602.01.

[1895] 实施例85.[4-[4-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]二硫烷基]吡唑-1-基]-1-哌啶基]-(1-甲基环丁基)甲酮(化合物173)的合成

[1896]



[1897]



[1898] 步骤1:2-苄基硫烷基丙二醛的合成:向苯基甲硫醇(1)(10g,80.51mmol)、2-溴丙二醛(2)(12.76g,84.54mmol)在DMF(80mL)的搅拌溶液中加入碳酸钾(12.24g,88.56mmol)

并将所得反应混合物在55℃下搅拌5小时。完成后(通过TLC监测),反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并在减压下浓缩得到呈棕色固体状的2-苄基硫烷基丙二醛(3)(9g,51.79%产率)。LCMS:ES-192.8。

[1899] 步骤2:4-苄基硫烷基-1H-吡唑的合成:向[苄基(甲酰基)-$1^{4}-硫烷基]甲醛(3)(9g,49.39mmol)在甲醇(90mL)的搅拌溶液中加入肼水合物(2.47g,49.39mmol,2.40mL)并将所得反应混合物在90℃加热16小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物减压浓缩。然后将粗品用EtOAc稀释并用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。由此获得的粗品通过Combiflash柱(0-20%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到胶状固体4-苄基硫烷基-1H-吡唑(4)(7g,73.01%产率)。LC MS:ES+191.1。

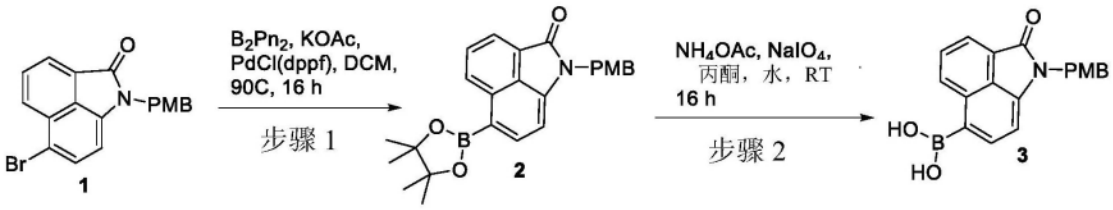
[1900] 步骤3:4-(4-苄基硫烷基吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:向化合物4-苄基硫烷基-1H-吡唑(4)(3.5g,18.40mmol)和4-甲基磺酰氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(5)(5.14g,18.40mmol)在DMF(20mL)的搅拌溶液中加入碳酸铯(17.98g,55.19mmol)并将所得反应混合物在90℃加热16小时。完成后(通过TLC监测),将反应混合物用EtOAc稀释并用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将由此获得的粗有机层用硫酸钠干燥并在减压下浓缩。所得粗品经Combi-flash柱(梯度:0-15%EtOAc/己烷)纯化,得到所需化合物4-(4-苄基硫烷基吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(6)(4.5g,62.22%产率),为淡黄色固体。LC MS:ES+374.2。

[1901] 步骤4:4-(4-苄基硫烷基吡唑-1-基)哌啶盐酸盐的合成:向化合物4-(4-苄基硫烷基吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(6)(7g,18.74mmol)在二噁烷(15mL)的搅拌溶液中加入二噁烷-HCl(4M;50mL)并将所得反应混合物在室温下搅拌5小时。反应完成后(由TLC监测),将反应物料减压浓缩并用乙醚研磨,得到4-(4-苄基硫烷基吡唑-1-基)哌啶盐酸盐(7)(4.5g,79.92%产率),为灰白色固体。LC MS:ES+274.4。

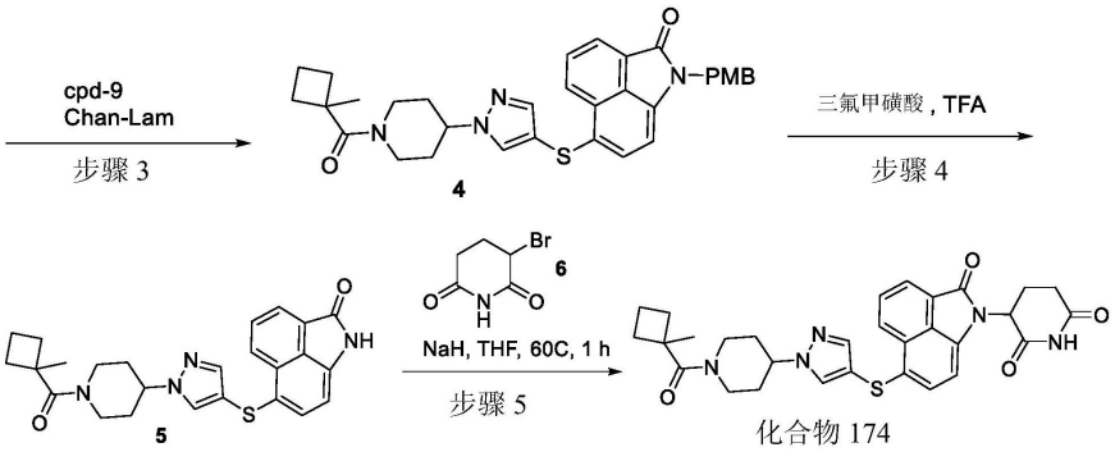
[1902] 步骤5:[4-(4-苄基硫烷基吡唑-1-基)-1-哌啶基]-(1-甲基环丁基)甲酮的合成:向4-(4-苄基硫烷基吡唑-1-基)哌啶盐酸盐(7)(4.5g,14.52mmol)和1-甲基环丁烷甲酸(1.66g,14.52mmol)在DMF(50mL)的搅拌溶液中加入DIPEA(9.38g,72.61mmol,12.65mL)并在室温下搅拌15分钟,然后加入HATU(6.63g,17.43mmol)。然后将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。反应完成后(通过TLC和LCMS监测),将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并在减压下浓缩。由此获得的粗品通过柱色谱法(二氧化硅;DCM中的0-2%MeOH梯度)纯化,得到[4-(4-苄基硫烷基吡唑-1-基)-1-哌啶基]-(1-甲基环丁基)甲酮(8)(5g,91.31%产率),为淡黄色固体。LC MS:ES+370.0。

[1903] 步骤6:[4-[4-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]二硫烷基]吡唑-1-基]-1-哌啶基]-(1-甲基环丁基)甲酮的合成:向[4-(4-苄基硫烷基吡唑-1-基)-1-哌啶基]-(1-甲基环丁基)甲酮(8)(3g,8.12mmol)在甲苯(50mL)的搅拌溶液中加入无水氯化铝(3.25g,24.36mmol,1.33mL)并将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。TLC显示存在一些未反应的SM,将反应混合物在80℃再加热4小时。完成后(通过TLC监测),反应混合物用冷水稀释并用EtOAc萃取(两次)。合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。由此获得的粗品通过柱色谱法(DCM中的0-2%MeOH梯度)纯化,得到[4-[4-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]二硫烷基]吡唑-1-基]-1-哌啶基]-(1-甲基环丁基)甲酮化合物173(1.3g,25.88%产率),为灰白色固体。LC MS:ES+557.2。

[1904] 实施例86.3-[6-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]硫烷基-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物174)的合成



[1905]



[1906] 步骤1:1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向6-溴-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(1)(10g,27.16mmol)在1,4-二噁烷(200mL)的搅拌的溶液中加入双(频哪醇)二硼(10.34g,40.74mmol),然后加入充分干燥的醋酸钾(8.00g,81.47mmol)。所得反应物料用氩气充分脱气15分钟。加入$PdCl_2$(dppf).DCM(2.22g,2.72mmol)并将反应物料在100℃加热16小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤,用更多的乙酸乙酯洗涤。合并的滤液用冷水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。由此获得的粗品通过Combiflash柱(梯度0-15%EtOAc/已烷)纯化,得到1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯并[cd]吲哚-2-酮(2)(10g,78%产率),为黄色固体。LC MS:ES+416.1。

[1907] 步骤2:[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]硼酸的合成:向1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯并[cd]吲哚-2-酮(2)(4g,9.63mmol)在丙酮(40mL)的搅拌溶液中加入乙酸铵(2.23g,28.90mmol)在水(20mL)中的溶液,然后加入高碘酸钠(8.24g,38.53mmol)。将所得反应混合物在70℃下搅拌18小时。完成后(通过TLC和LCMS监测),将反应物料用冷水稀释并用EtOAc萃取(两次)。然后用盐水洗涤合并的有机层,用硫酸钠干燥并在减压下浓缩。由此获得的粗品通过combiflash柱(梯度0-3%MeOH的DCM溶液)纯化,得到[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]硼酸(3)(2g,57.65%产率),为黄色固体。LC MS:ES+334.2。

[1908] 步骤3:1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]硫烷基-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]硼酸(3)(299.17mg,898.01μmol)和[4-[4-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]二硫烷基]吡唑-1-基]-1-哌啶基]-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶

基]-4-基]二硫烷基]吡唑-1-基]-1-哌啶基]-(1-甲基环丁基)甲酮(9_方案-1)(500mg,898.01μmol)在乙醇(10mL)的搅拌溶液中加入四丁基氢氧化铵(2.91g,4.49mmol,3.20mL,40%纯度)。将所得反应混合物用氧气脱气10分钟,然后将硫酸铜(28.67mg,179.60μmol,7.96μl)和1,10-菲咯啉(32.37mg,179.60μmol)加入反应混合物中,在室温下搅拌16小时。完成后(通过TLC监测),将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用乙醇和乙酸乙酯洗涤。将滤液浓缩并再次用乙酸乙酯稀释并用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。由此获得的粗品通过Combiflash柱(DCM中的0-1%MeOH梯度)纯化,得到1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]硫烷基-苯并[cd]吲哚-2-酮(4)(500mg,产率93.34%),为淡黄色固体。LC MS:ES+567.4。

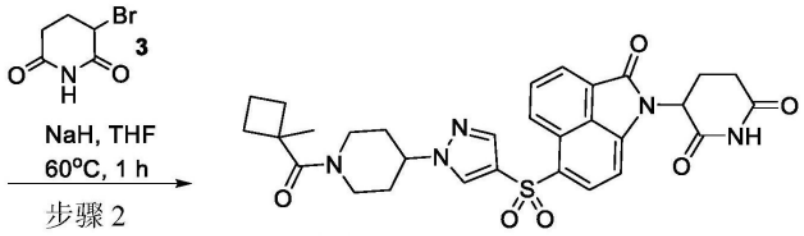
[1909] 步骤4:6-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]硫烷基-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]硫烷基-苯并[cd]吲哚-2-酮(4)(500mg,882.28μmol)在TFA(4mL)的搅拌溶液中加入三氟甲磺酸(662.05mg,4.41mmol,387.16μl),并将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应物料用饱和碳酸氢盐溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取(两次)。合并的有机层用盐水洗涤,硫酸钠干燥,减压浓缩。由此获得的粗品通过combiflash柱(DCM中的0-3%MeOH梯度)纯化,得到6-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]硫烷基-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(5)(300mg,75.38%产率),为淡黄色固体。LC MS:ES+447.1。

[1910] 步骤5:3-[6-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]硫烷基-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:向6-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]硫烷基-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(5)(200mg,417.92μmol)在无水THF(3mL)的冷却溶液中分批加入氢化钠(60%矿物油分散体)(15.44mg,671.80μmol),保持温度<5℃。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮(6)(64.50mg,335.90μmol)。加入完成后,将所得溶液在60℃加热30分钟。完成后(由TLC证明),将反应混合物冷却至0℃并加入冰冷的水淬灭。水性部分用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。分离合并的有机物,用硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过制备型TLC板(30%EtOAc/DCM)纯化,得到3-[6-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]硫烷基-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物174(15mg,38%产率),为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)d11.10(s,1H),8.48(d,J=8.28Hz,1H),8.20(s,1H),8.15(d,J=7.0Hz,1H),7.91(t,J=7.64Hz,1H),7.65(s,1H),7.33(d,J=7.48Hz,1H),7.08(d,J=7.56Hz,1H),5.42(dd,J=12.48,4.92Hz,1H),4.45-4.39(m,2H),3.63-3.62(m,1H),3.11-3.10(m,1H),2.93-2.89(m,1H),2.72-2.61(m,3H),2.43-2.40(m,2H),2.10-2.00(m,3H),1.95-1.78(m,5H),1.62-1.59(m,1H),1.35(s,3H);LC MS:ES+558.4.

[1911] 实施例87.3-[6-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]磺酰基-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物175)的合成



[1912]

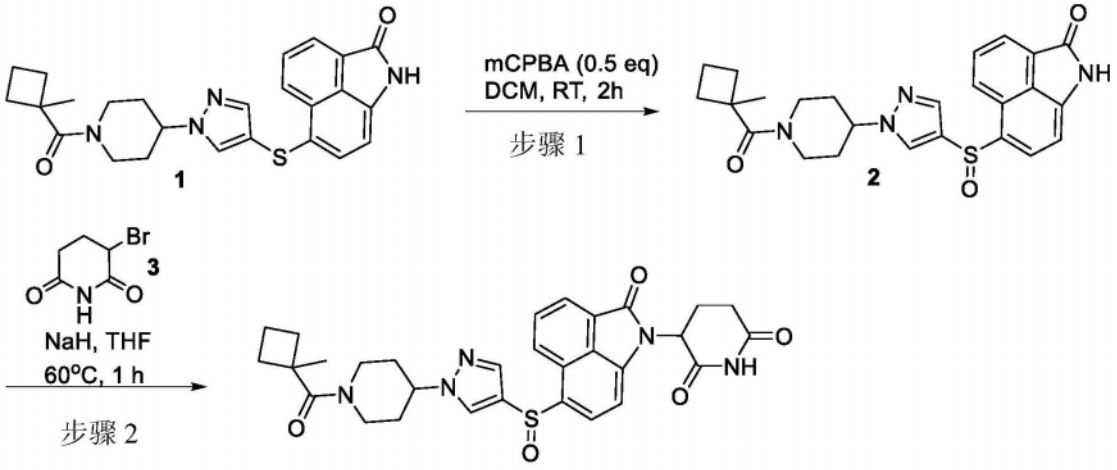


化合物 175

[1913] 步骤1:6-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]磺酰基-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向6-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]硫烷基-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(1)(300mg,671.80μmol)在水(1mL)和甲醇(2mL)的搅拌溶液中加入过硫酸氢盐(1.24g,2.02mmol)并将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。反应完成后(通过TLC监测),使反应混合物通过硅藻土垫并用EtOAc洗涤。然后用冷水和盐水洗涤滤液。有机部分用硫酸钠干燥并减压浓缩。由此获得的粗品通过combiflash柱(DCM中的0-2%MeOH梯度)纯化,得到6-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]磺酰基-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(2)(200mg,61.40%产率),为淡黄色固体。LCMSES+479.1。

[1914] 步骤2:3-[6-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]磺酰基-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:向6-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]磺酰基-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(2)(200mg,417.92μmol)在无水THF(10mL)的冷却溶液中分批加入氢化钠(60%矿物油分散体)(96.08mg,4.18mmol),保持温度<5℃。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中加入3-溴哌啶-2,6-二酮(3)(401.22mg,2.09mmol)。加入完成后,将所得溶液在60℃加热30分钟。完成后(由TLC证明),将反应混合物冷却至0℃并加入冰冷的水淬灭。水性部分用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。分离合并的有机物,用硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过制备型TLC板(30%EtOAc/DCM)纯化,得到3-[6-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]磺酰基-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物175(50mg,19.2%产率),为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)d11.18(s,1H),8.79(d,J=8.32Hz,1H),8.70(s,1H),8.29(d,J=7.8Hz,1H),8.21(d,J=6.84Hz,1H),8.06(s,1H),7.99(t,J=7.6Hz,1H),7.34(d,J=7.8Hz,1H),5.52-5.49(m,1H),4.43-4.41(m,1H),3.58-3.57(m,1H),3.07-3.06(m,1H),2.94-2.90(m,1H),2.78-2.64(m,3H),2.41-2.38(m,2H),2.14-2.12(m,1H),1.98-1.87(m,3H),1.78-1.76(m,4H),1.69-1.59(m,1H),1.33(s,3H);LC MS:ES+590.5.

[1915] 实施例88.4-[4-[[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]甲基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈(化合物176)的合成



[1916]

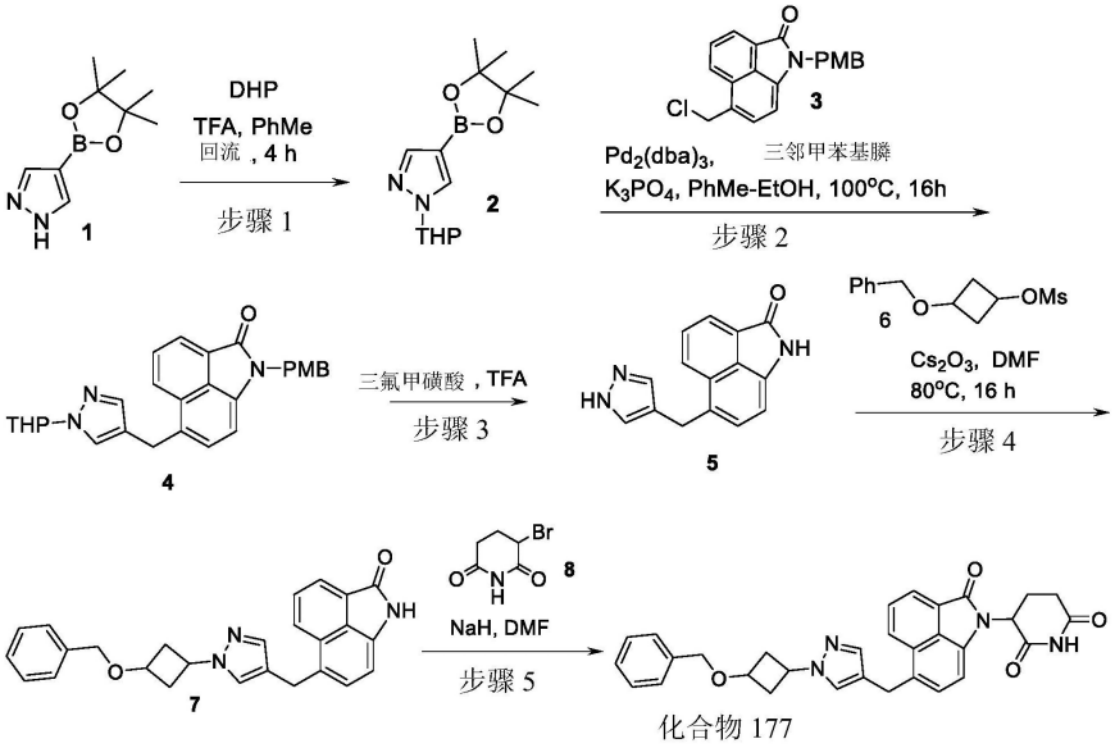
化合物 176

[1917] 步骤1:6-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]亚磺酰基-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向6-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]硫烷基-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(1)(300mg,671.80μmol)在DCM(20mL)的搅拌溶液中加入3-氯苯碳过氧酸(69.56mg,403.08μmol)并将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。完成后(通过TLC监测),反应混合物用冷水稀释并用二氯甲烷萃取(两次)。合并的有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩。由此获得的粗品通过combiflash柱(梯度0-1%MeOH/DCM)纯化,得到6-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]亚磺酰基-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(2)(200mg,63.55%产率),为淡黄色固体。LC MS:ES+463.3。

[1918] 步骤2:4-[4-[[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]甲基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈的合成:向6-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]亚磺酰基-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(2)(170mg,367.52μmol)在无水THF(10mL)的冰冷溶液中分批加入氢化钠(60%矿物油分散体)(211.23mg,9.19mmol),保持温度<5℃。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮(3)(352.84mg,1.84mmol)。加入完成后,将所得溶液在60℃加热30分钟。完成后(由TLC证明),将反应混合物冷却至0℃并加入冰冷的水淬灭。水性部分用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。分离合并的有机物,用硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过制备型TLC板(30%EtOAc/DCM)纯化,得到4-[4-[[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]甲基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈化合物176(35mg,16.6%产率),为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)d11.10(br,1H),8.40-8.39(m,1H),8.26-8.20(m,1H),8.16(d,J=6.96Hz,1H),8.09(d,J=6.84Hz,1H),7.87-7.85(m,1H),7.67(s,1H),7.39-7.37(m,1H),5.52-5.50(m,1H),4.43-4.42(m,2H),3.58-3.57(m,1H),3.05-2.92(m,3H),2.78-2.75(m,1H),2.69-2.63(m,2H),2.44-2.38(m,2H),2.13-2.12(m,1H),1.94-1.89(m,3H),1.79-1.77(m,3H),1.61-1.59(m,1H),1.33(s,3H);LC MS:ES+574.2.

[1919] 实施例89.3-[6-[[1-(3-苄氧基环丁基)吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物177)的合成

[1920]



[1921] 步骤1:1-四氢吡喃-2-基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑的合成:在氮气条件下向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑1(5.00g,25.78mmol)在甲苯(60mL)的搅拌溶液中加入3,4-二氢-2H-吡喃(4.55g,54.13mmol,4.92mL)。向反应混合物中加入2,2,2-三氟乙酸(88.17mg,773.30μmol,59.58μl)并在80℃加热4小时。反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取。分离有机层,用硫酸钠干燥。过滤并减压浓缩。粗物质通过柱色谱法纯化,得到1-四氢吡喃-2-基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑2(7.1g,24.25mmol,94.07%产率,95%纯度),为黄色油状物。LCMS:ES+279.1。

[1922] 步骤2:1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:在密封管中向6-(氯甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮3(1g,2.96mmol)和1-四氢吡喃-2-基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑2(1.32g,4.74mmol)在甲苯(4mL)和乙醇(2mL)和4滴水的搅拌溶液中加入磷酸三钾(1.57g,7.40mmol)。用氩气脱气10分钟。将三邻甲苯基膦(180.21mg,592.07μmol)和(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮钯(271.08mg,296.03μmol)加入反应混合物中。在90℃加热16小时。将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯和水稀释,分层。有机层用水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。通过柱色谱法纯化,用40%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮4(550mg,1.15mmol,38.92%产率,95%纯度),为黄色固体。LC MS:ES+454.1。

[1923] 步骤3:6-(1H-吡唑-4-基甲基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:在室温下向1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮4(550mg,1.21mmol)在TFA(4mL)的搅拌溶液中加入三氟甲磺酸(1.46g,9.70mmol,851.48μl),然后将反应混合物在室温下搅拌过夜。检查TLC(5%MeOH/DMF中的Rf=0.2)后,显示形成了一个极性点并且原料被消耗,然后将反应混合物在减压下浓缩以获得粗物质,其用

EtOAc和$NaHCO_3$饱和溶液稀释,分层。用饱和盐水溶液洗涤合并的有机层并在真空泵下干燥,得到6-(1H-吡唑-4-基甲基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮5(280mg,1.11mmol,91.70%产率,99%纯度),为黄色固体。LCMS:ES+250.3。

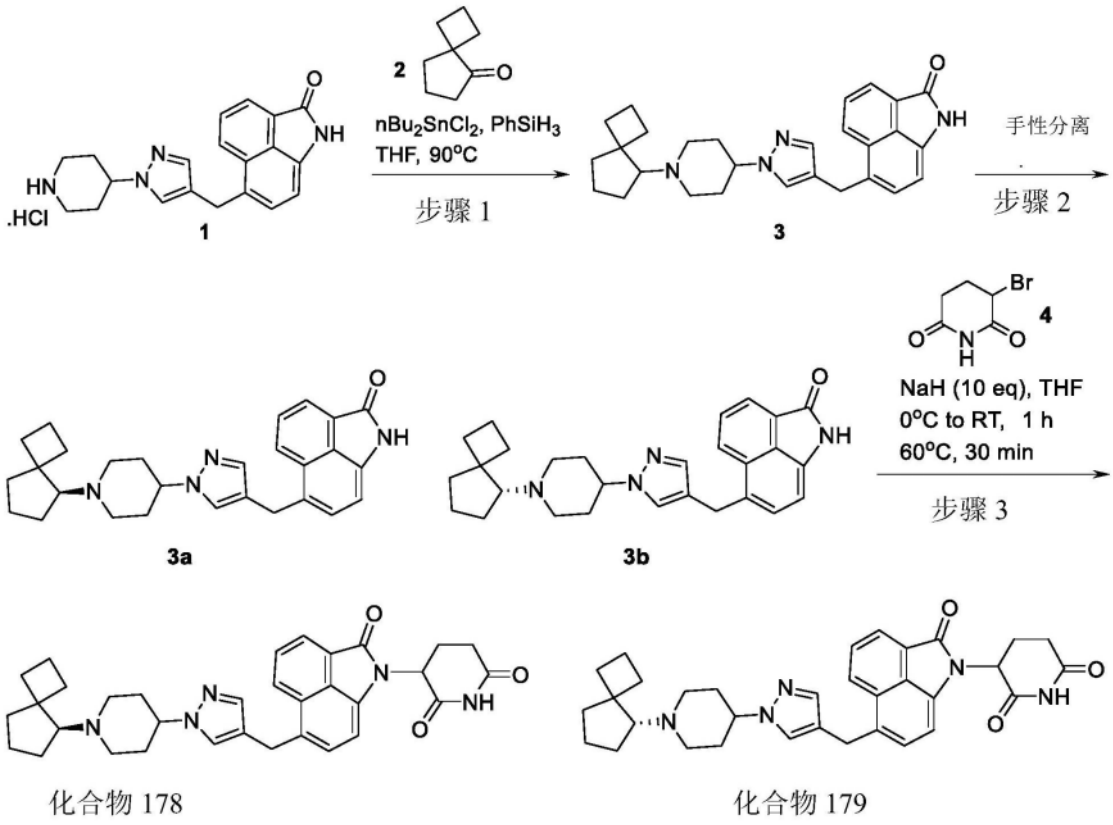
[1924] (3-苄氧基环丁基)甲磺酸酯的合成:向3-苄氧基环丁醇(100mg,561.08μmol)在DCM(5mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(113.55mg,1.12mmol,156.41μl),将反应混合物冷却至0℃,然后滴加甲磺酰氯(77.13mg,673.30μmol,52.11μl),然后将反应混合物在室温下搅拌4小时。SM完成后,反应物料用水稀释并用DCM萃取,用$NaHCO_3$饱和溶液、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压蒸发,得到粗化合物(3-苄氧基环丁基)甲磺酸酯6(100mg,370.63μmol,66.06%产率,95%纯度),为橙色液体,其无需进一步纯化即可用于下一步。LCMS:ES+257.2。

[1925] 步骤4:6-[[1-(3-苄氧基环丁基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向6-(1H-吡唑-4-基甲基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮5(115mg,461.35μmol)和(3-苄氧基环丁基)甲磺酸酯6(130.08mg,507.49μmol)在DMF(10mL)的搅拌溶液中加入碳酸铯(450.95mg,1.38mmol),然后将反应混合物在80℃加热过夜。在原料完成后,反应混合物用冷水稀释,用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水溶液洗涤合并的有机层并在减压下干燥得到粗品,将其通过使用30-40%EtOAc-己烷作为洗脱剂的combiflash色谱法纯化,得到6-[[1-(3-苄氧基环丁基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮7(18mg,40.44μmol,8.77%产率,92%纯度),为淡黄色固体。LC MS:ES+410.2。

[1926] 步骤5:3-[6-[[1-(3-苄氧基环丁基)吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的制备:在冷条件下向6-[[1-(3-苄氧基环丁基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮7(40.00mg,97.69μmol)在THF(3mL)的搅拌溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(37.43mg,976.85μmol,60%纯度)并将反应混合物在室温下搅拌10分钟,然后分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮8(93.78mg,488.43μmol)并将反应在70℃下加热1小时。反应完成(通过TLC)后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤,分离有机部分。用无水硫酸钠干燥并减压蒸发得到粗品,将其通过制备型TLC纯化,使用20%EtOAc-DCM作为洗脱剂,得到3-[6-[[1-(3-苄氧基环丁基)吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物177(14.0mg,25.42μmol,26.03%产率,94.54%纯度),为淡黄色固体。^{1}HNMR(d6-DMSO,400MHZ)d 10.98(s,1H),8.20(d,J=8.20Hz,1H),8.02(d,J=6.92Hz,1H),7.80(t,J=7.68Hz,1H),7.55(s,1H),7.39-7.29(m,8H),5.27-5.23(m,1H),5.19-5.15(m,1H),4.47(s,2H),4.46-4.43(m,1H),4.21(s,2H),3.04-2.97(m,2H),2.75-2.72(m,1H),2.70-2.61(m,3H),2.45-2.41(m,1H),2.15-2.14(m,1H);LC MS:ES+521.2.

[1927] 实施例90.3-[2-氧代-6-[[1-[1-[螺[3.4]辛烷-8-基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物178)和3-[2-氧代-6-[[1-[1-[螺[3.4]辛烷-8-基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物179)的合成:

[1928]



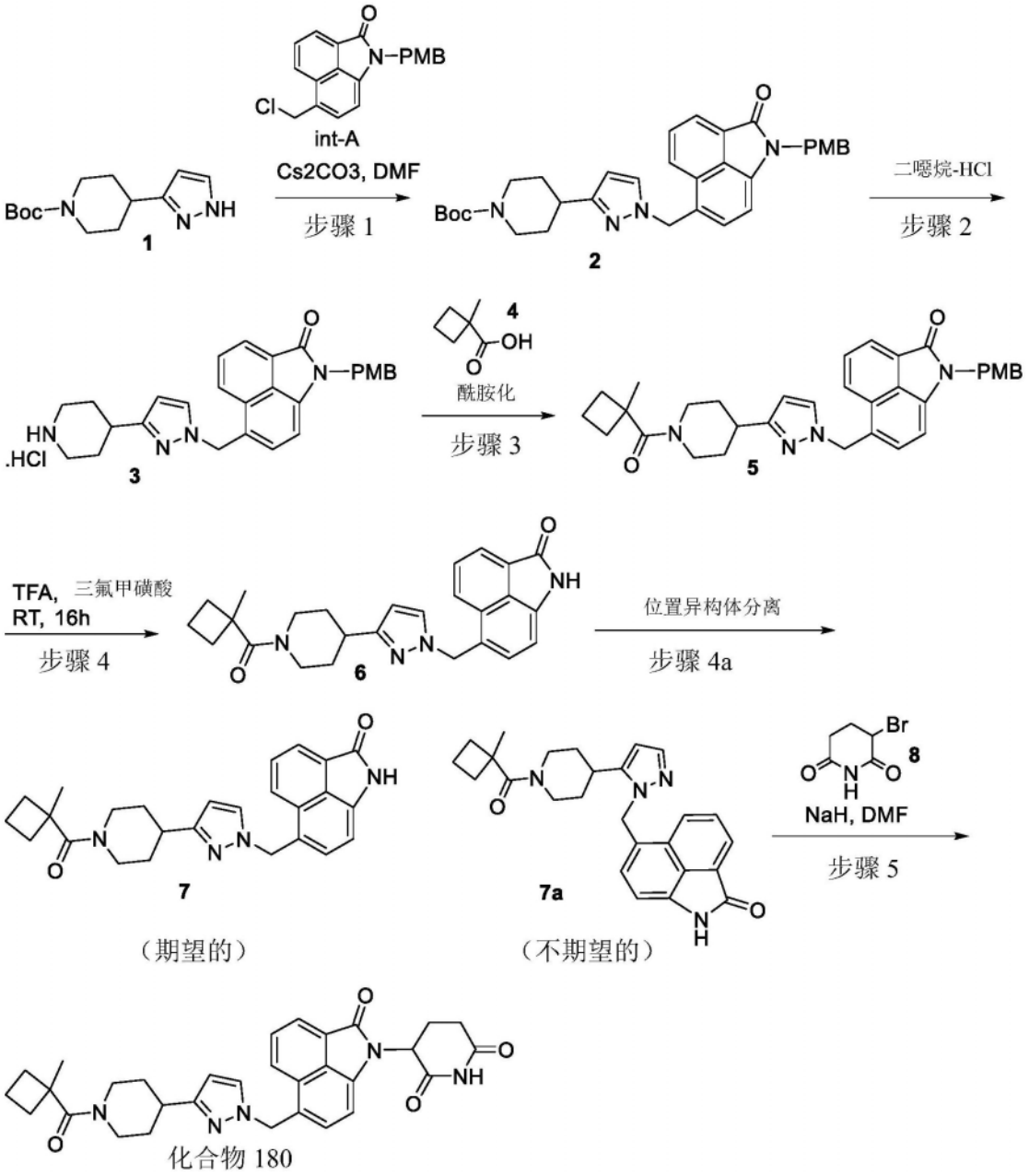
[1929] 步骤1:6-[[1-(1-螺[3.4]辛烷-8-基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮](3)的制备:向6-[[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(1)(500mg,1.50mmol)在干燥级THF(12mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(304.42mg,3.01mmol,419.32μl),然后加入螺[3.4]辛烷-8-酮2(186.79mg,1.50mmol)、二氯化二丁基锡(548.47mg,1.81mmol,403.29μl)和苯基硅烷(162.77mg,1.50mmol,185.39μl)。完成后,将反应混合物在密封管中在90℃加热16小时。反应完成后(通过LCMS监测),将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯(30mL)稀释。合并的有机相用碳酸氢钠溶液、水(2×20mL)和盐水(30mL)洗涤。分离有机部分,用无水硫酸钠干燥并减压蒸发得到粗化合物,将其通过快速色谱法(二氧化硅,梯度:0-5%MeOH/DCM)纯化,得到6-[[1-(1-螺[3.4]辛烷-8-基-4)-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(3)(26mg,56.06μmol,3.73%产率,95%纯度),为黄色固体。LC MS:ES+441.6。

[1930] 步骤2:手性分离:6-[[1-(1-螺[3.4]辛烷-8-基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(3a)和6-[[1-(1-螺[3.4]辛烷-8-基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(3b)的制备:将80mg6-[[1-(1-螺[3.4]辛烷-8-基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(3)通过手性正相制备型HPLC法分离成对映异构体。首先在减压下单独蒸发制备级分以获得固体物质。然后将固体悬浮在乙腈和水(2:3)的混合物中,并将其保持在干冰/丙酮浴中直至乙腈-水混合物固化。然后将冷冻的混合物在冻干机下冷冻干燥20小时,得到6-[[1-(1-螺[3.4]辛烷-8-基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(3a)(第一个洗脱峰,RT=5.31分钟,暂定为'S'ABS)(26mg,%ee96.46)和6-[[1-(1-螺[3.4]]辛烷-8-基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(3b)(第二个洗脱峰,RT=6.32min,暂定为'R'ABS)(25mg,%ee96.86),为黄色固体,将其在环境

温度下储存在圆底烧瓶中。LC MS:ES+441.6。

[1931] 步骤3:3-[2-氧代-6-[[1-[1-[螺[3.4]辛烷-8-基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮和3-[2-氧代-6-[[1-[1-[螺[3.4]辛烷-8-基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:向6-[[1-[1-[螺[3.4]辛烷-8-基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(3a)(25.00mg,56.74μmol)在无水THF(4mL)的冷却溶液中分批加入氢化钠60%矿物油分散体(13.05mg,567.44μmol),保持温度<5℃。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮(4)(54.48mg,283.72μmol)。加入完成后,将所得溶液在70℃加热1小时。完成后(由TLC证明),将反应混合物冷却至0℃并通过加入冰冷的水淬灭。水性部分用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。分离合并的有机物,用硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过PREP-TLC(DCM中的5%MeOH梯度)纯化,得到3-[2-氧代-6-[[1-[1-[螺[3.4]辛烷-8-基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物178(17.0mg,28.21μmol,产率49.71%,纯度91.54%),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ 1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.37(d,J=8.24Hz,1H),8.08(d,J=6.96Hz,1H),7.83(t,J=7.52Hz,1H),7.58(s,1H),7.35(d,J=7.24Hz,1H),7.29(s,1H),7.07(d,J=7.28Hz,1H),5.44(dd,J=11.92,4.48Hz,1H),4.36(s,2H),3.96(m,1H),2.94-2.91(m,1H),2.84-2.82(m,2H),2.66-2.63(m,2H),2.49-2.30(m,4H),2.09-2.07(m,2H),1.88-1.74(m,8H),1.60-1.52(m,5H),1.32-1.30(m,1H);LC MS:ES+552.3.向6-[[1-[1-[螺[3.4]辛烷-8-基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(3b)(25.00mg,56.74μmol)在无水THF(4mL)的冷却溶液中分批加入氢化钠60%矿物油分散体(13.05mg,567.44μmol),保持温度<5℃。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮(4)(54.48mg,283.72μmol)。加入完成后,将所得溶液在70℃加热1小时。完成后(由TLC证明),将反应混合物冷却至0℃并通过加入冰冷的水淬灭。水性部分用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。分离合并的有机物,用硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过PREP-TLC(DCM中的5%MeOH梯度)纯化,得到3-[2-氧代-6-[[1-[1-[螺[3.4]辛烷-8-基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物179(18.0mg,30.76μmol,产率54.22%,纯度94.29%),为黄色固体。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ 11.11(s,1H),8.37(d,J=8.0Hz,1H),8.08(d,J=6.96Hz,1H),7.83(t,J=7.44Hz,1H),7.58(s,1H),7.35(d,J=7.36Hz,1H),7.29(s,1H),7.07(d,J=7.28Hz,1H),5.44(dd,J=12.84,5.08Hz,1H),4.36(s,2H),3.96(m,1H),2.94-2.91(m,1H),2.83-2.72(m,2H),2.66-2.63(m,2H),2.49-2.30(m,4H),2.09-2.06(m,2H),1.88-1.67(m,8H),1.56-1.52(m,5H),1.32-1.30(m,1H);LC MS:ES+552.3.

[1932] 实施例91.3-[6-[[3-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-1-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物180)的合成



[1933]

[1934] 步骤1:4-[1-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-3-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在室温下向6-(氯甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(int-A)(500.00mg,1.48mmol)和4-(1H-吡唑-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1)(372mg,1.48mmol)在DMF(5mL)的搅拌溶液中加入碳酸铯(1.21g,3.70mmol),所得反应混合物在90℃下加热16小时。完成后(通过TLC监测),将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并在减压下浓缩。由此获得的粗品通过combiflash柱(梯度20-30%EtOAc/己烷)纯化,得到4-[1-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-3-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2)(400mg,43.03%产率),为淡黄色固体。LC MS:ES+553.5。

[1935] 步骤2:1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[3-(4-哌啶基)吡唑-1-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮盐酸盐的合成:在冷却条件下向4-[1-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-3-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2)(400mg,723.77μmol)在二噁烷

(5mL)的搅拌溶液中加入二噁烷-HCl(4M)(10mL),将所得反应混合物在室温下搅拌4小时。完成后(通过TLC监测),将反应混合物减压浓缩。粗品与乙醚-戊烷一起研磨,得到1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[3-(4-哌啶基)吡唑-1-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮盐酸盐(3)(300mg,70.9%产率),为淡黄色固体。LC MS:ES+453.4。

[1936] 步骤3:1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[3-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-1-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[3-(4-哌啶基)吡唑-1-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮盐酸盐(3)(300mg,613.49μmol)和1-甲基环丁烷甲酸(4)(70.02mg,613.49μmol)在DMF(10mL)的搅拌溶液中加入DIPEA(396.44mg,3.07mmol,534.28μl)并搅拌15分钟,然后加入HATU(279.92mg,736.19μmol)并在室温下搅拌16小时。完成后(通过LCMS监测),将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用冷水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。由此获得的粗品通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:0-3%MeOH/DCM)纯化,得到1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[3-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-1-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(5)(300mg,84.6%产率),为胶状固体。LC MS:ES+549.5。

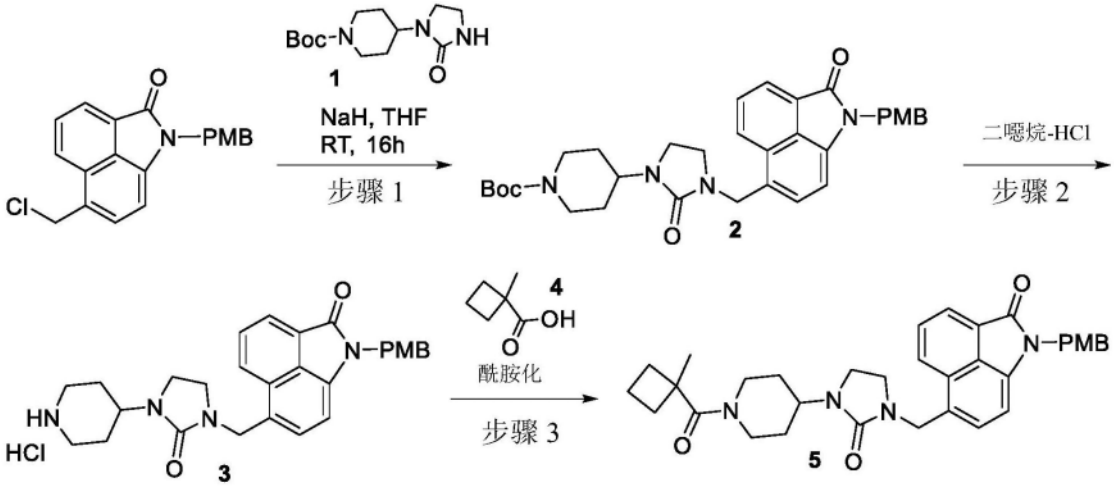
[1937] 步骤4和4a:6-[[3-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-1-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮和6-[[5-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-1-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:在冷却条件下向化合物1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[3-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-1-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(5)(250mg,455.64μmol)在TFA(3mL)的搅拌溶液中加入三氟甲磺酸(341.91mg,2.28mmol,199.95μl),并将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。完成后(通过TLC监测),将反应混合物减压浓缩,粗物质用饱和碳酸氢钠溶液碱化并用乙酸乙酯萃取。分离各层,有机部分用硫酸钠干燥并减压浓缩。由此获得的粗品通过Combiflash柱(DCM中的0-3%MeOH梯度)纯化,得到化合物(6)(150mg),为区域异构混合物。该区域异构混合物通过制备型HPLC分离,该HPLC在Waters自动纯化仪器上进行。色谱法柱名称:Kinetex Evo C18(250x20mm,5μ)在环境温度和16mL/min流速下运行。流动相:A=10mM醋酸铵水溶液,B=乙腈;梯度曲线:流动相初始组成为90%A和10%B,然后在3分钟内为65%A和35%B,然后在25分钟内达到50%A和50%B,然后在25.5分钟内达到100%B,保持这个组成长达27.5分钟用于柱洗涤,然后在28分钟内恢复向初始组成并保持直至30分钟,得到所需化合物6-[[3-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-1-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(7)(55mg,27.04%产率)为黄色固体和6-[[5-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-1-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(7a)(30mg,15.06%产率)为黄色固体。LC MS:ES+429.4。

[1938] 步骤5:3-[6-[[3-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-1-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:在0℃下向6-[[3-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-1-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(7)(50mg,116.68μmol)在THF(5mL)的搅拌溶液中加入氢化钠60%矿物油分散体(8.05mg,350.04μmol)并搅拌5分钟。然后在冷却条件下加入3-溴哌啶-2,6-二酮(8)(44.81mg,233.36μmol)并将反应混合物在70℃下搅拌60分钟。完成后(通过TLC监测),将反应混合物在冰中淬灭并用乙酸乙酯萃取。有机部分进一步用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过在DCM中的30%丙酮中的制备TCL板纯化,得到3-[6-[[3-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-1-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物180(17mg,26.4%产率),为黄色固体。^{1}H NMR

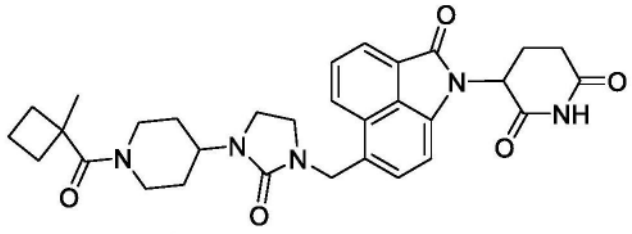
(400MHz,DMSO-d6)δ11.13(s,1H),8.42(d,J=8.28Hz,1H),8.10(d,J=6.96Hz,1H),7.85(t,J=7.56Hz,1H),7.72(s,1H),7.41(d,J=7.20Hz,1H),7.13(d,J=7.28Hz,1H),6.09(s,1H),5.86(s,2H),5.47-5.44(m,1H),4.32-4.28(m,1H),3.54-3.50(m,1H),3.02-2.91(m,2H),2.80-2.73(m,2H),2.66-2.63(m,2H),2.42-2.34(m,2H),2.09-2.07(m,2H),1.91-1.77(m,5H),1.61-1.58(m,1H),1.42-1.38(m,1H),1.32(s,3H).LC MS:ES+540.5.

[1939] 实施例92.3-[6-[[3-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]-2-氧代-咪唑烷-1-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物181)的合成

[1940]



[1941]



化合物 181

[1942] 步骤1:4-[3-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]-2-氧代-咪唑烷-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在室温下向4-(2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1)(318.93mg,1.18mmol)在THF(10mL)的搅拌溶液中加入氢化钠60%矿物油分散体(54.45mg,2.37mmol)并将所得反应混合物在室温下搅拌30分钟。然后加入6-(氯甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(int-A)(400mg,1.18mmol),并在室温下搅拌反应混合物16小时。完成后(通过TLC监测),将反应混合物用碎冰淬灭并用EtOAc萃取(两次)。用水和盐水进一步洗涤合并的有机层,用硫酸钠干燥并减压浓缩。由此获得的粗品通过combiflash柱(梯度0-3%MeOH的DCM溶液)纯化,得到4-[3-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]]吲哚-6-基]甲基]-2-氧代-咪唑烷-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2)(320mg,28.41%产率),为淡黄色固体。LC MS:ES+571.6。

[1943] 步骤2:1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[2-氧代-3-(4-哌啶基)咪唑烷-1-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮盐酸盐的合成:在冷却条件下向4-[3-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]-2-氧代-咪唑烷-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2)(300mg,525.69μmol)在二噁烷(5mL)的搅拌溶液中加入二噁烷-HCl(4M)(10mL),所得反应混合物在室温下搅拌4小时。完成后(通过TLC监测),将反应混合物减压浓缩。粗品用乙醚-戊烷研磨,得到1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[2-氧代-3-(4-哌啶基)咪唑烷-1-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮盐酸盐(3)(250mg,83.13%产率),为灰白色固体。LC MS:ES+471.1。

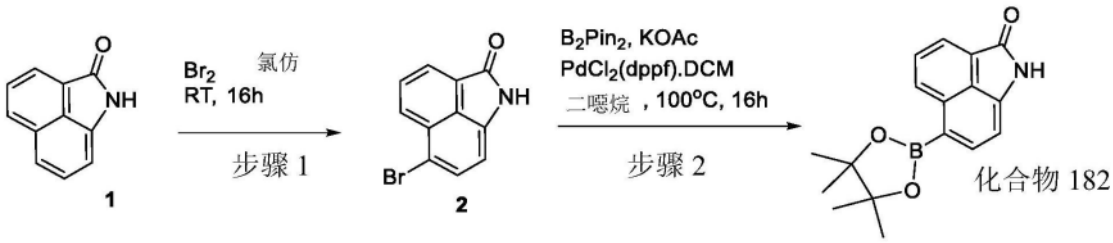
[1944] 步骤3:1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[3-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]-2-氧代-咪唑烷-1-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[2-氧代-3-(4-哌啶基)咪唑烷-1-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮盐酸盐(3)(250mg,493.07μmol)和1-甲基环丁烷甲酸(4)(56.28mg,493.07μmol)在DMF(2mL)的搅拌溶液中加入DIPEA(318.62mg,2.47mmol,429.41μl)并搅拌15分钟,然后加入HATU(224.98mg,591.69μmol)并在室温下搅拌16小时。完成后(通过LCMS监测),将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用冷水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。由此获得的粗品通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:0-3%MeOH/DCM)纯化,得到1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[3-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]-2-氧代-咪唑烷-1-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(5)(220mg,72.81%产率),为淡黄色固体。LC MS:ES+567.6。

[1945] 步骤4:6-[[3-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]-2-氧代-咪唑烷-1-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:在冷却条件下向1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[3-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]-2-氧代-咪唑烷-1-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(5)(200mg,352.93μmol)在TFA(3mL)的搅拌溶液中加入三氟甲磺酸(264.84mg,1.76mmol,154.88μl)。然后将反应混合物在室温下搅拌16小时。完成后(通过TLC和LCMS监测),将反应物料用饱和碳酸氢盐溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取(两次)。合并的有机部分用硫酸钠干燥并减压浓缩。由此获得的粗品通过combiflash柱(梯度0-3%MeOH的DCM溶液)纯化,得到6-[[3-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]-2-氧代-咪唑烷-1-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(6)(100mg,57.11%产率),为淡黄色固体。LC MS:ES+447.2。

[1946] 步骤5:3-[6-[[3-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]-2-氧代-咪唑烷-1-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:在0℃下向6-[[3-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]-2-氧代-咪唑烷-1-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(6)(90mg,201.55μmol)在THF(5mL)的搅拌溶液中加入氢化钠60%矿物油分散体(13.90mg,604.65μmol)并搅拌5分钟。然后在冷却条件下加入3-溴哌啶-2,6-二酮(7)(77.40mg,403.10μmol)并将反应混合物在70℃下搅拌30分钟。完成后(通过TLC监测),将反应混合物在冰中淬灭并用乙酸乙酯萃取。有机部分进一步用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过在DCM中的30%丙酮中的制备TCL板纯化粗产物,得到3-[6-[[3-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]-2-氧代-咪唑烷-1-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物181(17mg,产率13.9%),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.45(d,J=8.36Hz,1H),8.10(d,J=6.84Hz,1H),7.86(t,J=7.36Hz,1H),7.43(d,J=7.28Hz,1H),7.11(d,J=7.32Hz,1H),5.46-5.43(m,1H),4.67(s,2H),4.50-4.46(m,1H),3.89-3.70(m,1H),3.60-3.50(m,1H),3.16-2.10(m,4H),3.02-2.92(m,2H),2.77-2.73(m,1H),2.67-2.63

(m,2H),2.39-2.34(m,2H),2.11-2.08(m,1H),1.90-1.80(m,1H),1.80-1.70(m,2H),1.65-1.55(m,3H),1.55-1.45(m,2H),1.32(s,3H).LC MS:ES+558.3.

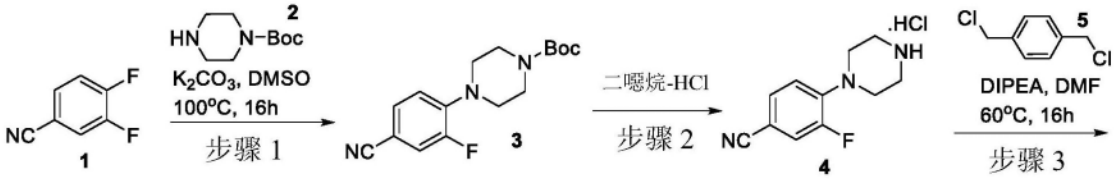
[1947] 实施例93.6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(化合物182)的合成

[1948] 

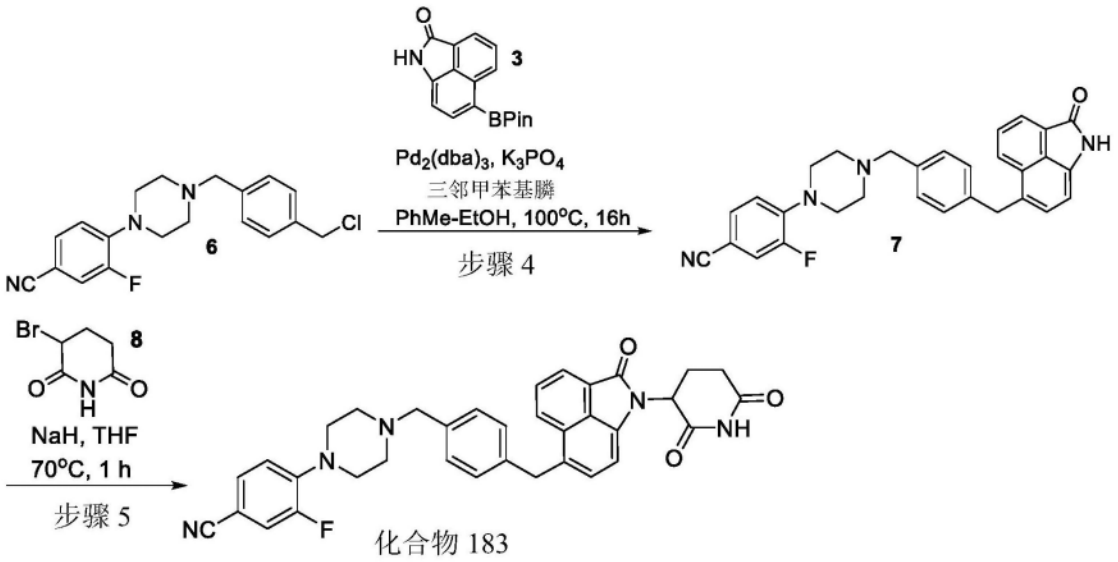
[1949] 步骤1:6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(2)的合成:在0℃下向1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(1)(250g,1.48mol)在氯仿(2.5L)的搅拌悬浮液中滴加溴分子(354.23g,2.22mol,113.53mL)在氯仿(500mL)中的溶液,并将反应混合物在室温下搅拌16小时。反应完成后(由TLC监测),将反应物料倒入饱和硫代硫酸钠水溶液中。形成的黄色固体通过烧结漏斗过滤,用水、戊烷洗涤并用甲苯汽提,得到6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(2)(350g,90%产率),为黄色固体。LCMS:ES+2(248.2和250.2)。

[1950] 步骤2:6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(2)(100g,403.10mmol)在1,4-二噁烷(1L)的搅拌溶液中加入双(频哪醇)二硼(153.55g,604.66mmol),然后加入充分干燥的醋酸钾(118.68g,1.21mol,75.60mL)。所得反应物料用氩气充分脱气15分钟。加入$PdCl_2$(dppf).DCM(32.92g,40.31mmol)并将反应物料在100℃加热16小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤,用更多的乙酸乙酯洗涤。用冷水洗涤合并的滤液,用硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮化合物182(110g,64%产率),为棕色胶状物。LC MS:ES+295.7。

[1951] 实施例94.4-[4-[[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6基]甲基]苯基]甲基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈(化合物183、化合物184和化合物185)的合成



[1952]



[1953]



[1954] 步骤1:4-(4-氰基-2-氟-苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3)的合成:向3,4-二氟苄腈(1)(13g,93.46mmol))在DMSO(80mL)的搅拌溶液中加入碳酸钾(19.37g,140.18mmol,8.46mL)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2)(19.15g,102.80mmol),并将所得反应混合物在100℃加热16小时。完成后(通过TLC监测),使反应混合物冷却并向其中加入水(500ml)。滤出形成的固体,水洗,真空干燥,得到4-(4-氰基-2-氟-苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3)(20g,产率66%),为白色固体。LC MS:ES+306.2。

[1955] 步骤2:3-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈盐酸盐(4)的合成:向4-(4-氰基-2-氟-苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3)(20g,65.50mmol)在二噁烷(15mL)的搅拌溶液中加入二噁烷-HCl(65.50mmol,50mL),并将反应混合物在室温下搅拌3小时。在减压下除去所有挥发物。所得固体用乙醚研磨,得到3-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈盐酸盐(4)(17g,88%产率),为白色固体。LC MS:ES+206.4。

[1956] 步骤3:4-[4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈(6)的合成:向3-氟-4-哌嗪溶液-1-基-苄腈盐酸盐(4)(15g,62.06mmol)在DMF(75mL)的搅拌溶液中加入DIPEA(24.06g,186.19mmol,32.43mL)并将反应混合物搅拌5分钟。然后以一份加入1,4-双(氯甲基)苯(5)(10.86g,62.06mmol,7.65mL)并将反应在60℃加热16小时。完成后(通过TLC监测),将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。由此获得的粗品通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:10-30%EtOAc/己烷)纯化,得到4-[4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈(6)(7g,32%产率),为白色固体。LCMS:(ES,ES+2)344.2,346.4。

[1957] 步骤4:3-氟-4-[4-[[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]甲基]哌嗪-1-基]苄腈(7)的合成:向4-[4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈(6)(7g,20.36mmol)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧戊环-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(3)(9.08g,30.54mmol)在乙醇(30mL)和甲苯(60mL)的充分脱气的溶液中加入无水磷酸三钾(10.80g,50.90mmol),然后加入三邻甲苯基膦(1.24g,4.07mmol)和$Pd_2(dba)_3$(1.86g,2.04mmol)。然后将所得混合物在100℃加热16小时。反应完成后(通过LCMS监测),将反应混合物通过硅藻土床过滤,用乙酸乙酯洗涤。合并的滤液用水洗涤和盐水,用硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:0-40%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到3-氟-4-[4-[[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]]吲哚-6-基)甲基]苯基]甲基]哌嗪-1-基]苄腈(7)(5.5g,52%产率),为黄色固体。LC MS:ES+477.4。

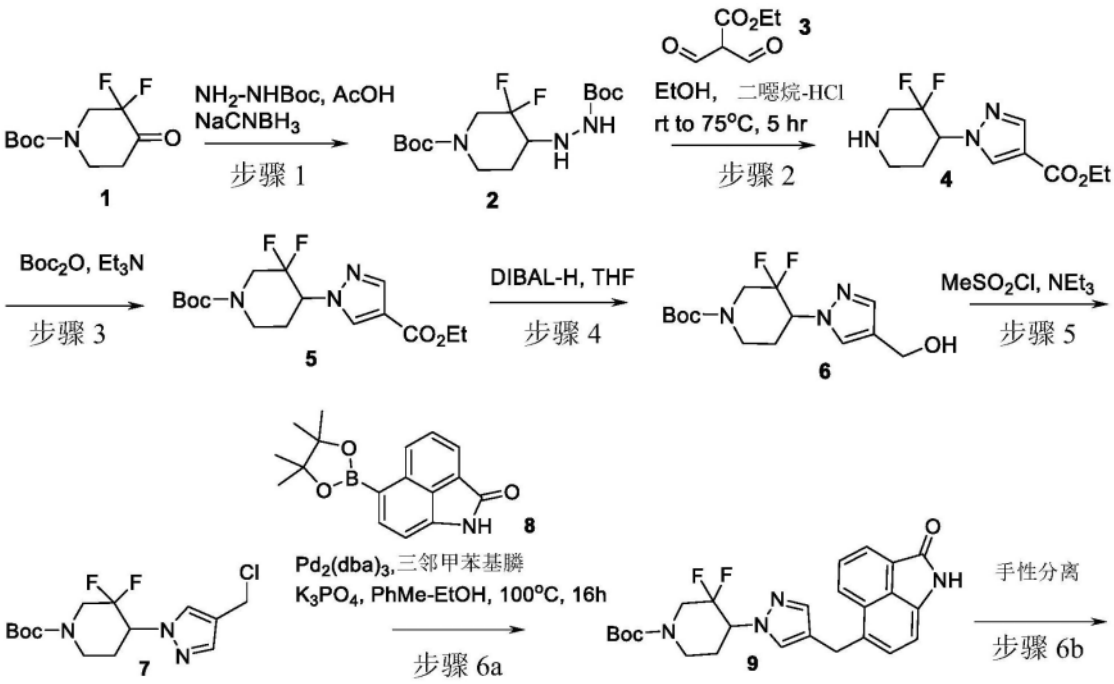
[1958] 步骤5:4-[4-[[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6基]甲基]苯基]甲基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈的合成:向氟-4-[4-[[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]甲基]哌嗪-1-基]苄腈(7)(5.5g,11.54mmol)在无水THF(30mL)的冷却溶液中分批加入氢化钠(60%矿物油分散体)(2.65g,115.41mmol),保持温度<5℃。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮(8)(11.08g,57.71mmol)。加入完成后,将所得溶液在70℃加热1小时。完成后(由TLC证明),将反应混合物冷却至0℃并通过加入冰冷的水淬灭。水性部分用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。分离合并的有机物,用硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:DCM中的30-100%EtOAc)纯化,得到4-[4-[[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]甲基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈化合物183(4.4g,产率63%),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.32(d,J=8.28Hz,1H),8.07(d,J=6.92Hz,1H),7.80(t,J=7.66Hz,1H),7.66(d,J=12.4Hz,1H),7.54(d,J=8.36Hz,1H),7.40(d,J=7.28Hz,1H),7.26-7.19(m,4H),7.11-7.05(m,2H),5.44(dd,J=12.64,4.84Hz,1H),4.37(s,2H),3.49(s,2H),3.12(br s,4H),2.98-2.90(m,1H),2.79-2.73(m,1H),2.70-2.62(m,1H),2.45(br s,4H),2.10-2.07(m,1H);LC MS:ES+588.48.

[1959] 步骤6(手性分离):4-(4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-)基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈和4-(4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯)[cd]吲哚-6-基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈的制备:将4.4g 4-[4-[[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)])-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]甲基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈化合物183通过手性SFC法分离对映异构体,得到4-(4-(4-

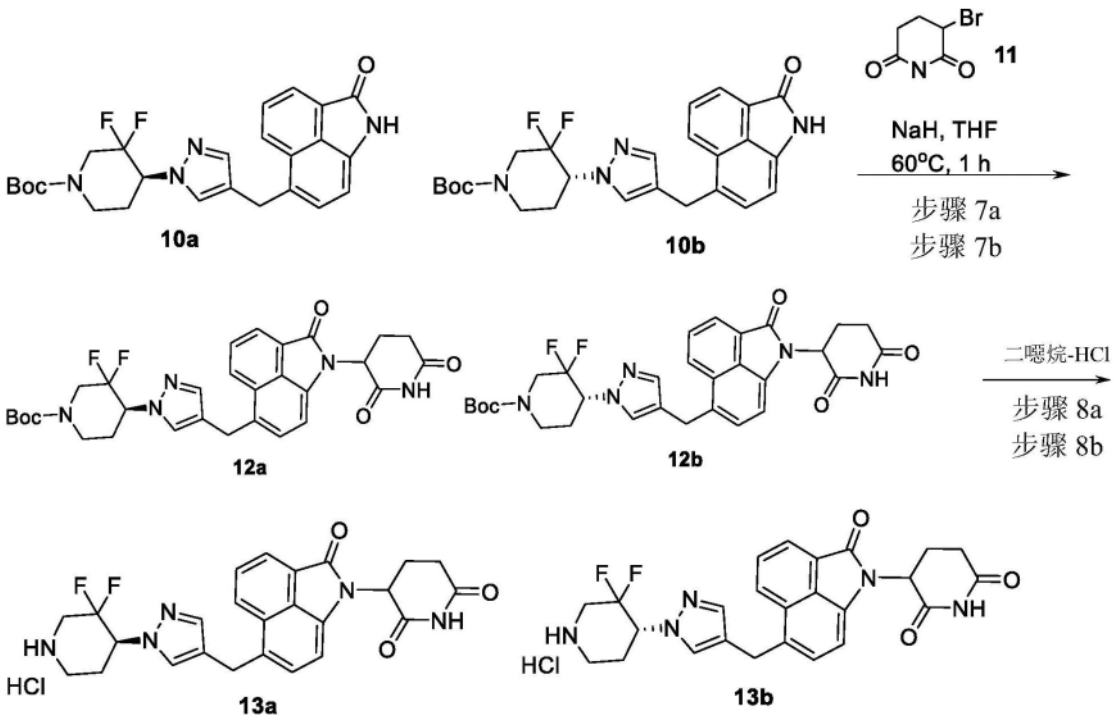
((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈化合物184(1.5g,%ee100)和4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈化合物185(1.55g,%ee100),为黄色固体。

[1960] 实施例95.-(6-((1-(3,3-二氟-1-((1-甲基环丁基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物186)和3-(6-((1-(3,3-二氟-1-((1-甲基环丁基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物187)的合成

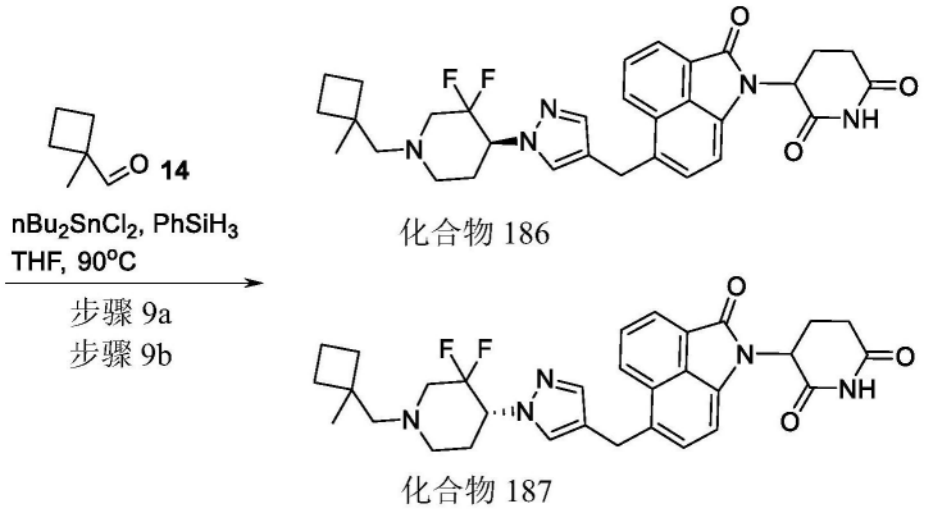
[1961]



[1962]



[1963]



[1964] 步骤1:合成得到4-(2-叔丁氧基羰基肼)-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(2):将3,3-二氟-4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1)(3.0g,12.75mmol)和N-氨基氨基甲酸叔丁酯(1.69g,12.75mmol)在乙酸(13mL)中的混合溶液在室温下搅拌2小时。之后,将氰基硼氢化钠(1.04g,16.58mmol)加入反应混合物中并在室温下继续搅拌12小时。反应完成后(由TLC证明),减压除去挥发物。然后用5N NaOH淬灭所得粘性固体以维持pH～9。水相用DCM(2×50mL)萃取,分离,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到粗4-(2-叔丁氧基羰基肼)-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(2)(4.11g,9.36mmol,73.37%产率)。LC MS:ES+352.1。

[1965] 步骤2:1-(3,3-二氟-4-哌啶基)吡唑-4-甲酸乙酯盐酸盐(4)的合成:在室温下向4-(2-叔丁氧基羰基肼)-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(2)(4.11g,11.70mmol)和2-甲酰基-3-氧代-丙酸乙酯(3)(1.69g,11.70mmol)在乙醇(72mL)的混合溶液中滴加4M二噁烷-HCl(38mL)。加入完成后,将RM在75℃加热5小时。反应完成后(由LCMS证明),减压除去挥发物。得到的棕色胶状固体用饱和碳酸氢钠溶液淬灭。含水性部分用乙酸乙酯(2x50mL)萃取,分离,用无水硫酸钠干燥并浓缩,得到1-(3,3-二氟-4-哌啶基)吡唑-4-甲酸乙酯盐酸盐(4)(3.0g,7.23mmol,61.77%产率),其无需任何纯化即可直接用于下一步。LC MS:ES+260.4。

[1966] 步骤3:4-(4-乙氧基羰基吡唑-1-基)-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(5)的合成:在0℃下向1-(3,3-二氟-4-哌啶基)吡唑-4-甲酸乙酯盐酸盐(4)(3.0g,10.14mmol)在干燥级THF(10.0mL)的搅拌溶液中加入三乙胺99%(2.05g,20.29mmol,2.83mL)和二碳酸二叔丁酯(6.64g,30.43mmol,6.98mL),在完成加入后,将反应混合物在室温下搅拌12小时。反应完成后(由LCMS监测),除去挥发物并将所得反应物料重新溶解在乙酸乙酯(50mL)中。有机相用水(40mL)/盐水(30mL)洗涤,分离,经无水硫酸钠干燥并浓缩。由此获得的粗品通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:0-40%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到4-(4-乙氧基羰基吡唑-1-基)-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(5)(2.6g,7.16mmol,70.60%产率),为粘性固体,将其储存在5℃冰箱内的圆底烧瓶中。LCMS:ES+304.2(M-56)。

[1967] 步骤4:3,3-二氟-4-[4-(羟甲基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(6)的合成:-78℃下向4-(4-乙氧基羰基吡唑-1-基)-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(5)(1.0g,2.78mmol)在干燥级THF(10.0mL)的搅拌溶液中滴加氢化二异丁基铝(7.91g,13.91mmol,9.22mL),并在N_2气氛下在相同温度下搅拌4小时。在完全消耗之后,如由TLC所证明的,反应物料用乙酸乙酯(30mL)稀释并用水(20mL)淬灭。分离有机相,用无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩,得到3,3-

二氟-4-[4-(羟甲基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(6)(857mg,2.62mmol,94.14%产率),为黄色胶状物,其无需任何进一步纯化即可用于下一步骤。LC MS:ES+318.1。

[1968] 步骤5:4-[4-(氯甲基)吡唑-1-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(7)的合成:在0℃在氮气氛下通过注射器将N,N-二异丙基乙胺(2.61g,20.17mmol,3.51mL)纯净物加入3,3-二氟-4-[4-(羟甲基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(6)(1.6g,5.04mmol)在干燥级DCM(17mL)的搅拌溶液中,然后通过注射器加入甲磺酰氯98%(1.44g,12.61mmol,975.63μl)纯净物,并在室温下搅拌反应混合物16小时。反应完成后(由TLC证明),将反应稀释至50ml DCM并用2NHCl(10mL)洗涤。有机相进一步用饱和碳酸氢钠溶液洗涤并分离,用无水硫酸钠干燥并浓缩,得到4-[4-(氯甲基)吡唑-1-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(7)(1.65g,3.93mmol,77.97%产率,80%纯度),为棕色胶状固体,其无需任何进一步纯化即可用于下一步骤。LCMS:ES+280.1(M-56)。

[1969] 步骤6a:3,3-二氟-4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(9)的合成:向4-[4-(氯甲基)吡唑-1-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(7)(1.74g,5.18mmol)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(8)(20.92g,70.89mmol)在乙醇(4)mL)-甲苯(8mL)的充分脱气的溶液中加入无水磷酸三钾(3.30g,15.55mmol),然后加入三邻甲苯基膦(315.45mg,1.04mmol)和$Pd_2(dba)_3$(474.53mg,518.20μmol)。然后将所得混合物在90℃加热12小时。反应完成后(如通过LCMS监测),将反应混合物通过硅藻土床过滤,用乙酸乙酯(200mL)洗涤。然后用水(3×50mL)和盐水(2×40mL)洗涤合并的滤液,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:DCM中的0-20%乙酸乙酯)纯化粗物质,以获得3,3-二氟-4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(9)(225mg,256.14μmol,4.94%产率),为黄色固体,将其在环境温度下储存在Tarson塑料瓶中。LC MS:ES+469.2。

[1970] 步骤6b:手性分离:使用以下方法通过正相手性HPLC分离化合物,得到4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸酯cpd-10a(100mg)和4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸酯10b(100mg)。

[1971] 步骤-7a:4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(12a)的合成:向3,3-二氟-4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸酯(100.00mg,213.45μmol)(10a)在无水THF(5mL)的冰冷溶液中,分批加入氢化钠(60%矿物油分散体)(85.38mg,2.13mmol,60%纯度),保持温度<5℃。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮(11)(204.92mg,1.07mmol)。加入完成后,将所得溶液在70℃加热1小时。完成后(由TLC证明),将反应混合物再次冷却至0℃并用冰冷水(10mL)淬灭。水性部分用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过快速色谱法(二氧化硅,梯度:DCM中的2.5%MeOH)纯化为4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(12a)(100mg,167.36μmol,78.41%产率,97%纯度),为黄色固体固体,将其储存在5℃冰箱内的圆底烧瓶中;LC MS:ES+580.4。

[1972] 步骤7b:4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]

吡唑-1-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(12b)的合成:在0℃下向3,3-二氟-4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(10b)(100.00mg,213.45μmol)在无水THF(5.0mL)的搅拌溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(85.38mg,2.13mmol,60%纯度)并搅拌15分钟,然后加入3-溴哌啶-2,6-二酮11(204.92mg,1.07mmol)。将所得反应混合物在70℃搅拌1.5小时。由于如TLC和LCMS所证明的,大部分SM保持未反应性,将反应混合物加热回流2小时。从LCMS证明SM完全转化后,反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯(2x20mL)萃取。分离合并的有机层,用硫酸钠干燥并浓缩。粗反应物料通过PREP-TLC(DCM中的2.5%MeOH作为洗脱剂)纯化,得到4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(12b)(100mg,155.28μmol,72.75%产率,90%纯度),为黄色固体;LC MS:ES+580.4。

[1973] 步骤8a:3-(6-((1-(3,3-二氟哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(13a)的合成:在0℃下向4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯12a(100mg,172.53μmol)在无水二噁烷(2.0mL)的搅拌溶液中加入二噁烷/HCl(172.53μmol,1.0mL)。将所得反应混合物在室温下搅拌4小时。从LCMS证明SM完全转化后,用碳酸氢钠溶液淬灭反应混合物并用乙酸乙酯(2x20mL)萃取。分离合并的有机层,用硫酸钠干燥并浓缩。粗反应物料用乙醚洗涤,得到3-[6-[[1-[3,3-二氟-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮13a(82mg,157.34μmol,产率91.19%,纯度92%),为黄色固体。

[1974] 步骤8b:3-(6-((1-(3,3-二氟哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(13b)的合成:在0℃向(4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,172.53μmol)在无水二噁烷(2.0mL)的搅拌溶液中加入二噁烷/HCl(172.53μmol,1.0mL)。将所得反应混合物在室温下搅拌4小时。从LCMS证明SM完全转化后,用碳酸氢钠溶液淬灭反应混合物并用乙酸乙酯(2x20mL)萃取。分离合并的有机层,用硫酸钠干燥并浓缩。粗反应物料用乙醚洗涤,得到3-[6-[[1-[3,3-二氟-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮13b(60mg,120.13μmol,69.63%产率,96%纯度),为黄色固体。

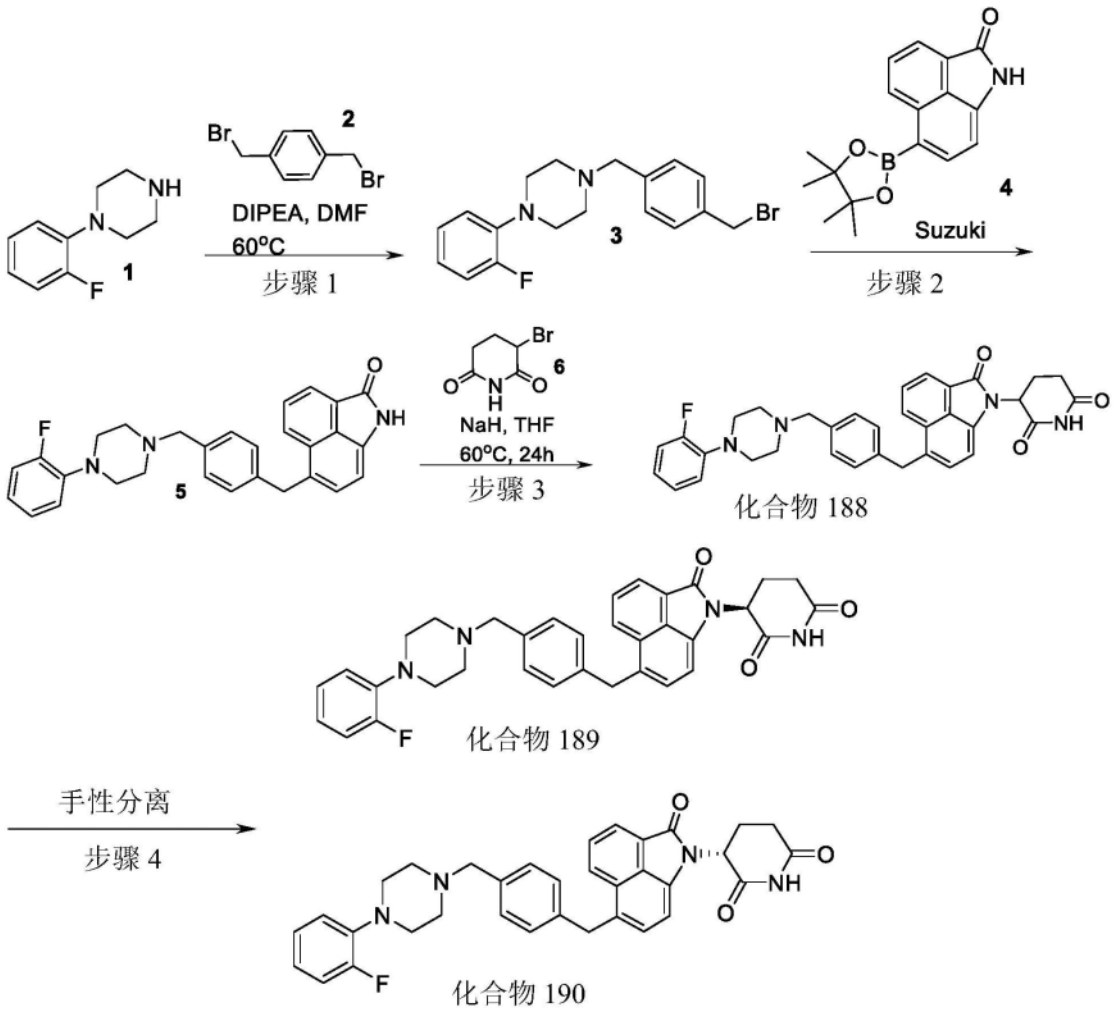
[1975] 步骤9a:3-(6-((1-(3,3-二氟-1-((1-甲基环丁基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮的合成:向3-[6-[[1-[3,3-二氟-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮13a(82.0mg,171.02μmol)在THF(12.0mL)的搅拌溶液中加入1-甲基环丁烷甲醛14(20.14mg,205.22μmol),然后加入二氯化二丁基锡(62.36mg,205.22μmol,45.85μl)和苯基硅烷(18.51mg,171.02μmol)。然后将反应混合物在90℃下搅拌16小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用碳酸氢钠溶液、水和盐水溶液洗涤。分离有机部分。用无水硫酸钠干燥,减压蒸发,得到粗化合物,使用0-5%MeOH-DCM通过快速色谱法纯化,得到3-[6-[[1-[3,3-二氟-1-[(1-甲基环丁基)甲基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物186(25.0mg,43.68μmol,25.54%产率,98.13%纯度),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.39(d,J=8.28Hz,1H),8.08(d,J=6.96Hz,1H),7.82(t,J=

7.58Hz,1H),7.61(s,1H),7.39-7.36(m,2H),7.08(d,J＝7.16Hz,1H),5.44-5.42(m,1H),4.65-4.60(m,1H),4.20(s,2H),2.97-2.91(m,2H),2.81-2.62(m,3H),2.42-2.27(m,5H),2.10-2.08(m,1H),1.95-1.74(m,5H),1.62-1.60(m,2H),1.14(s,3H);LC MS:ES+562.2.

[1976] 步骤-9b:3-(6-((1-(3,3-二氟-1-((1-甲基环丁基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮的合成:向3-[6-[[1-[3,3-二氟-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮13b(60.0mg,125.14μmol)在THF(12.0mL)的搅拌溶液中加入1-甲基环丁烷甲醛14(14.74mg,150.16μmol)、二氯化二丁基锡(45.63mg,150.16μmol,33.55μl)和苯基硅烷(13.54mg,125.14μmol)。然后将反应混合物在90℃下搅拌16小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用碳酸氢钠溶液、水和盐水溶液洗涤。分离有机部分。用无水硫酸钠干燥,减压蒸发,得到粗化合物,使用0-5％MeOH-DCM通过快速色谱法纯化,得到3-[6-[[1-[3,3-二氟-1-[(1-甲基环丁基)甲基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物187(5.0mg,8.42μmol,6.73％产率,94.61％纯度),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.39(d,J＝8.6Hz,1H),8.08(d,J＝7.52Hz,1H),7.85-7.82(m,1H),7.61(s,1H),7.38-7.36(m,2H),7.08(d,J＝7.32Hz,1H),5.45-5.42(m,1H),4.63-4.62(m,1H),4.20(s,2H),2.94-2.73(m,4H),2.66-2.62(m,1H),2.36-2.27(m,3H),2.08-2.06(m,1H),1.95-1.74(m,3H),1.62-1.60(m,2H),1.53-1.52(m,1H),1.14(s,3H),0.92-0.85(m,2H);LC MS:ES+562.3.

[1977] 实施例96.3-[6-[[4-[[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物188)化合物189和化合物190)的合成

[1978]



[1979] 步骤1:1-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-4-(2-氟苯基)哌嗪(3)的合成:向1-(2-氟苯基)哌嗪(1)(2g,11.10mmol)在干燥级DMF(5mL)的搅拌溶液中加入DIPEA(4.30g,33.29mmol,5.80mL),然后加入1,4-双(氯甲基)苯(2)(3.89g,22.19mmol,2.74mL)。所得反应混合物在60℃加热12小时。反应完成后(由LCMS证明),向RM中加入冰水(25ml)并用乙酸乙酯(3×30ml)萃取。分离有机部分,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗反应物料通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:0-40%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到1-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-4-(2-氟苯基)哌嗪(3)(3g,8.47mmol,76.31%产率,90%纯度),为黄色固体;LC MS:ES+319.4。

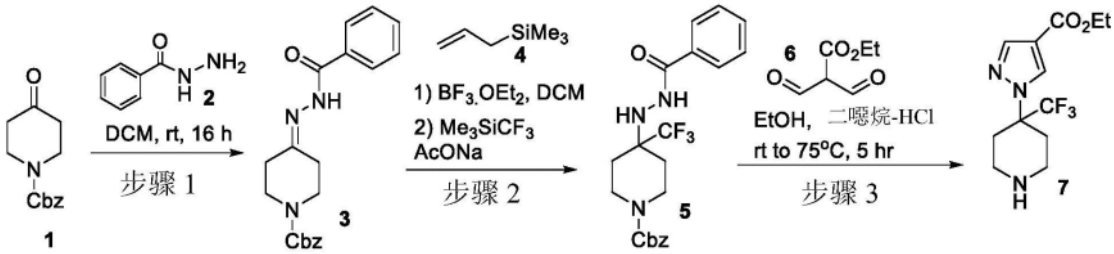
[1980] 步骤2:6-[[4-[[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(5)的合成:向6-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧戊环-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(4)(500mg,1.68mmol)和1-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-4-(2-氟苯基)哌嗪(536.10mg,1.68mmol)(3)在乙醇(1mL)和甲苯(2mL)的搅拌溶液中加入磷酸三钾(892.33mg,4.20mmol),然后加入0.5ml水,并将反应物料在氮气氛下脱气10分钟。然后将三邻甲苯基膦(102.36mg,336.31μmol)和(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮钯(153.98mg,168.15μmol)加入该反应物料中,并将所得反应混合物加热至90℃过夜。反应完成后,RM通过硅藻土床过滤,用乙酸乙酯(50mL)洗涤。收集滤液并用水(2×20mL)/盐水(20mL)洗涤。分离合并的有机层,用硫酸钠干燥并真空浓缩。粗品通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:0-40%乙酸乙酯的

己烷溶液)纯化,得到6-[[4-[[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(5)(280mg,539.49μmol,32.08%产率,87%纯度),为黄色固体;LC MS:452.4。

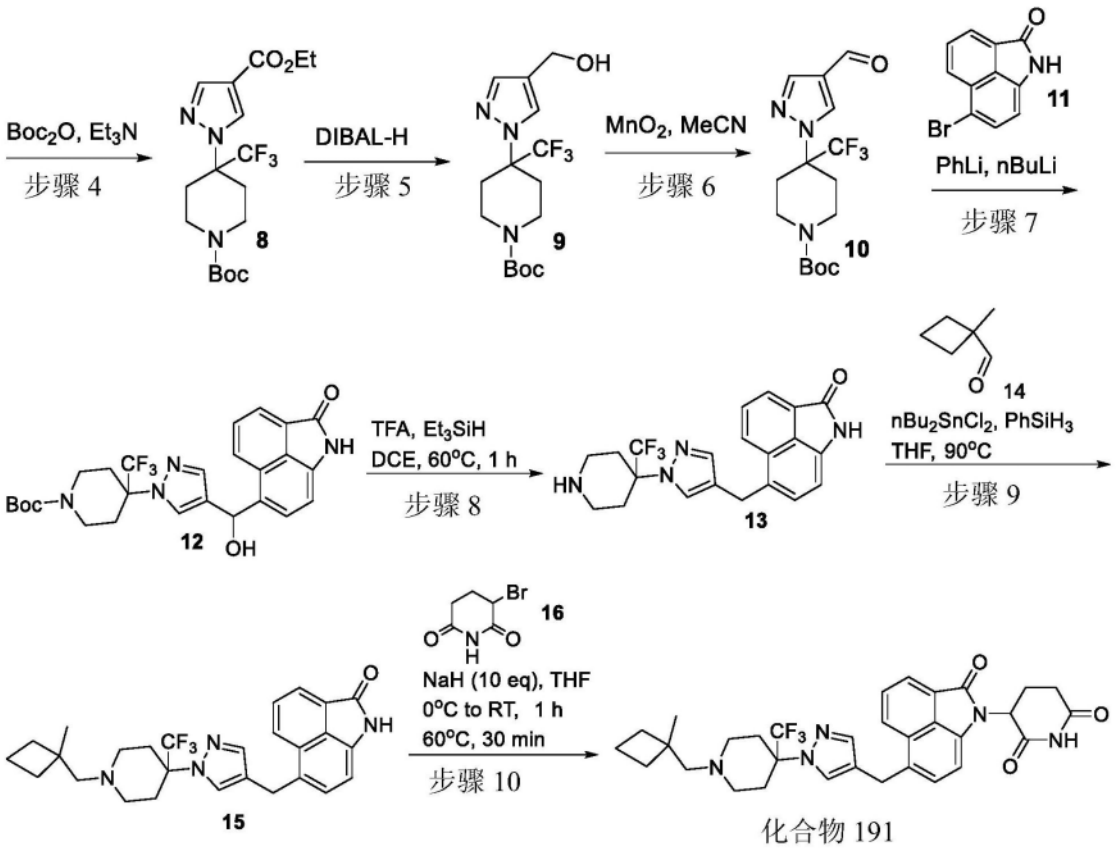
[1981] 步骤3:3-[6-[[4-[[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的制备:向6-[[4-[[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮5(80mg,177.17μmol)在无水THF(8mL)的冰冷溶液中分批加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(67.89mg,1.77mmol,60%纯度),保持温度<5℃。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮6(170.10mg,885.87μmol)。加入完成后,将所得溶液在70℃加热1小时。完成后(由TLC证明),将反应混合物再次冷却至0℃并用冰冷却水(40mL)淬灭。水性部分用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过快速色谱法(二氧化硅,梯度:DCM中的3%MeOH)纯化,得到3-[6-[[4-[[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物188(20mg,34.69μmol,19.58%产率,97.59%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.32(d,J=8.16Hz,1H),8.07(d,J=6.92Hz,1H),7.81(t,J=7.92Hz,1H),7.41(d,J=7.24Hz,1H),7.26-7.20(m,4H),7.11-7.05(m,3H),7.0-6.93(br m,2H),5.43(dd,J=12.64,4.76Hz,1H),4.38(s,2H),3.45(s,2H),2.96(br s,5H),2.76-2.73(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.50(br s,4H),2.10-2.09(m,1H);LC MS:ES+563.5.

[1982] 步骤4:手性分离:(化合物189和化合物190):通过SFC方法将550mg 3-[6-[[4-[[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物188分离成对映异构体。首先在减压下单独蒸发制备级分以获得固体物质。然后将固体悬浮在乙腈和水(2:3)的混合物中,并将其保持在干冰/丙酮浴中直至乙腈-水混合物固化。然后将冷冻混合物在冻干机下冷冻干燥20小时,得到3-[6-[[4-[[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物189(96mg,165.66μmol,16.95%产率,97.09%纯度)(第一个洗脱峰,RT=8.38min,暂定为"S"ABS)(96mg,%ee100)和3-[6-[[4-[[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(100mg,164.78μmol,16.86%产率,92.71%纯度)化合物190(第二个洗脱峰,RT=11.8分钟,暂定为"R"ABS)(100mg,%ee97.4),为黄色固体。

[1983] 实施例97.3-[6-[[1-[1-[(1-甲基环丁基)甲基]-4-(三氟甲基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物191)的合成

[1984] 

[1985]



[1986] 步骤1:4-(苯甲酰肼基)哌啶-1-甲酸苄酯(3)的合成:向4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯(1)(5.0g,21.44mmol,4.27mL)在干燥级甲醇(30.0mL)的搅拌溶液中加入苯甲酰肼(2)(2.92g,21.44mmol)并将所得溶液在70℃加热过夜。反应完成后,通过LCMS监测,蒸发反应混合物,所得粗品用戊烷洗涤,得到纯的4-(苯甲酰肼基)哌啶-1-甲酸苄酯(3)(7.5g,17.07mmol,79.66%产率);LC MS:ES+352.3。

[1987] 步骤2:4-(2-苯甲酰肼基)-4-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(5)的合成:将烯丙基(三甲基)硅烷(4)(3.66g,32.01mmol,5.10mL)和三氟化硼二乙酯98+%(4.54g,32.01mmol,4.02mL)加入4-(苯甲酰肼基)哌啶-1-甲酸苄酯(3)(7.5g,21.34mmol,856.88μL)在DCE(40.02mL)中的搅拌溶液。加入完成后,将反应混合物轻轻回流10分钟。然后真空蒸发溶剂。之后将DMF(10.0mL)加入反应物料中,然后加入乙酸钠(7.00g,85.37mmol,4.58mL)和三氟甲基三甲基硅烷(6.07g,42.69mmol,6.31mL),并在室温下搅拌反应混合物过夜。反应完成后(由TLC证明),向反应混合物中加入冰水(20mL),反应混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取并用盐水溶液(2×40ml)洗涤。分离有机部分,用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。所得粗反应物料通过快速色谱法(梯度:0-40%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到4-(2-苯甲酰肼基)-4-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(5)(5.94g,14.10mmol,66.04%产率),为无色固体,将其在环境温度下储存在圆底烧瓶中;LC MS:ES+422.1。

[1988] 步骤3:1-[4-(三氟甲基)-4-哌啶基]吡唑-4-甲酸乙酯(7)的合成:向4-(2-苯甲酰肼基)-4-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(5)(5.94g,14.08mmol)和2-甲酰基-3-氧代-丙酸乙酯(6)(2.03g,14.08mmol)在乙醇(87mL)的溶液中滴加4(M)二噁烷-HCl(46mL)。加入完成后,将反应混合物在75℃加热16小时。反应完成后,通过LCMS监测,真空除去挥发物。固体反应物料在饱和$NaHCO_3$(pH:7-8)和EtOAc(100mL)之间分配。有机层用水(50mL)和盐水(50mL)

洗涤,分离,经$MgSO_4$干燥并在减压下浓缩,得到1-[4-(三氟甲基)-4-哌啶基]吡唑-4-甲酸乙酯(7)(4.0g,10.30mmol,73.13%产率),为棕色粘性固体,将其在环境温度下储存在圆底烧瓶中;LC MS:ES+292.0。

[1989] 步骤4:4-(4-乙氧基羰基吡唑-1-基)-4-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(8)的合成:在0℃下向1-[4-(三氟甲基)-4-哌啶基]吡唑-4-甲酸乙酯(7)(4.22g,14.49mmol)在THF(10.0mL)的搅拌溶液中加入99%三乙胺(7.33g,72.44mmol,10.10mL),然后加入二碳酸二叔丁酯(9.49g,43.46mmol,9.98mL)。所得溶液在室温下搅拌12小时。蒸发反应混合物并将粗化合物溶解在乙酸乙酯(100mL)中。有机相用水(2×40mL)和盐水(50mL)洗涤。分离有机相后,用Na_2SO_4干燥并蒸发。粗反应物料通过快速色谱法(梯度:0-30%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到4-(4-乙氧基羰基吡唑-1-基)-4-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(8)(2.6g,6.24mmol,43.10%产率),为黄色粘性固体,将其在环境温度下储存在圆底烧瓶中;LCMS:ES-390.25。

[1990] 步骤5:4-[4-(羟甲基)吡唑-1-基]-4-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(9)的合成:在-78℃下向4-(4-乙氧基羰基吡唑-1-基)-4-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(8)(1.0g,2.56mmol)在THF(10mL)的搅拌溶液中滴加二异丁基氢化铝(7.27g,12.78mmol,10.37mL,25%纯度)并在室温下在N_2气氛下搅拌4小时。在完全消耗之后,如从TLC所证明的,反应物料用乙酸乙酯(50mL)稀释并用酒石酸钾钠水溶液(20mL)淬灭。分离有机相,用无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩,得到4-[4-(羟甲基)吡唑-1-基]-4-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(9)(890mg,2.42mmol,94.72%产率),为棕色胶状物,无需任何进一步纯化即可用于下一步;LCMS:ES+294.2(M-56)。

[1991] 步骤6:4-(4-甲酰基吡唑-1-基)-4-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(10)的合成:向4-[4-(羟甲基)吡唑-1-基]-4-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(9)(900mg,2.58mmol)在乙腈(20mL)的搅拌溶液中加入活化的MnO_2(2.24g,25.76mmol)并在室温下搅拌24小时。反应完成后(通过TLC和LCMS监测),通过硅藻土过滤反应物料,减压浓缩滤液。粗物质通过快速色谱法(梯度:0-30%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到4-(4-甲酰基吡唑-1-基)-4-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯10(630mg,1.72mmol,66.89%产率),为无色胶状固体;LCMS:ES+292.1(M-56)。

[1992] 步骤7:4-[4-[羟基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-4-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(12)的合成:在-78℃向6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(11)(450mg,1.81mmol)在干燥级THF(20.0mL)的搅拌溶液中加入通常在二正丁基醚(152.45mg,1.81mmol,188.20μl)中的1.8M苯基锂,并将反应在相同温度下搅拌30分钟,然后在N_2气氛下相同温度下加入正丁基锂(127.82mg,2.00mmol)。加入完成后,使反应混合物的温度升高至-40℃并在相同温度下搅拌30分钟。在TLC(30%乙酸乙酯的己烷)中得到脱溴点后,在-78℃下加入4-(4-甲酰基吡唑-1-基)-4-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(10)(630.05mg,1.81mmol)的无水THF(20.0mL)溶液,在室温下继续搅拌16小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭并用乙酸乙酯(2×40mL)萃取。有机相用水(2x20mL)洗涤并分离,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗化合物,其通过快速色谱法(二氧化硅,梯度:0-5%MeOH/DCM)纯化,得到4-[4-[羟基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-4-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(12)(225mg,370.27μmol,20.41%产率),为棕色固体,将其在环境温度

下储存在圆底烧瓶中;LC MS:ES+517.5。

[1993] 步骤8:2,2,2-三氟乙酸酯;6-[[1-[4-(三氟甲基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(13)的合成:向4-[4-[羟基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-4-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(12)(223mg,431.74μmol)在DCE(2.0mL)的搅拌溶液中加入三乙基硅烷(200.81mg,1.73mmol,275.84μl)和三氟乙酸99%(393.82mg,3.45mmol,266.09μl)。所得溶液在微波条件下在70℃加热30分钟。反应完成后(由TLC和LCMS证明),除去挥发物。将固体残余物重新溶解在乙酸乙酯(30mL)中并用饱和碳酸氢盐溶液洗涤。分离有机相,用无水硫酸钠脱水并浓缩。粗反应物料通过快速色谱法(梯度:0-5%MeOH/DCM)纯化,得到2,2,2-三氟乙酸酯;6-[[1-[4-(三氟甲基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(13)(140mg,178.50μmol,41.35%产率),为黄色固体,将其在环境温度下保存在圆底烧瓶中;LC MS:ES+401.3。

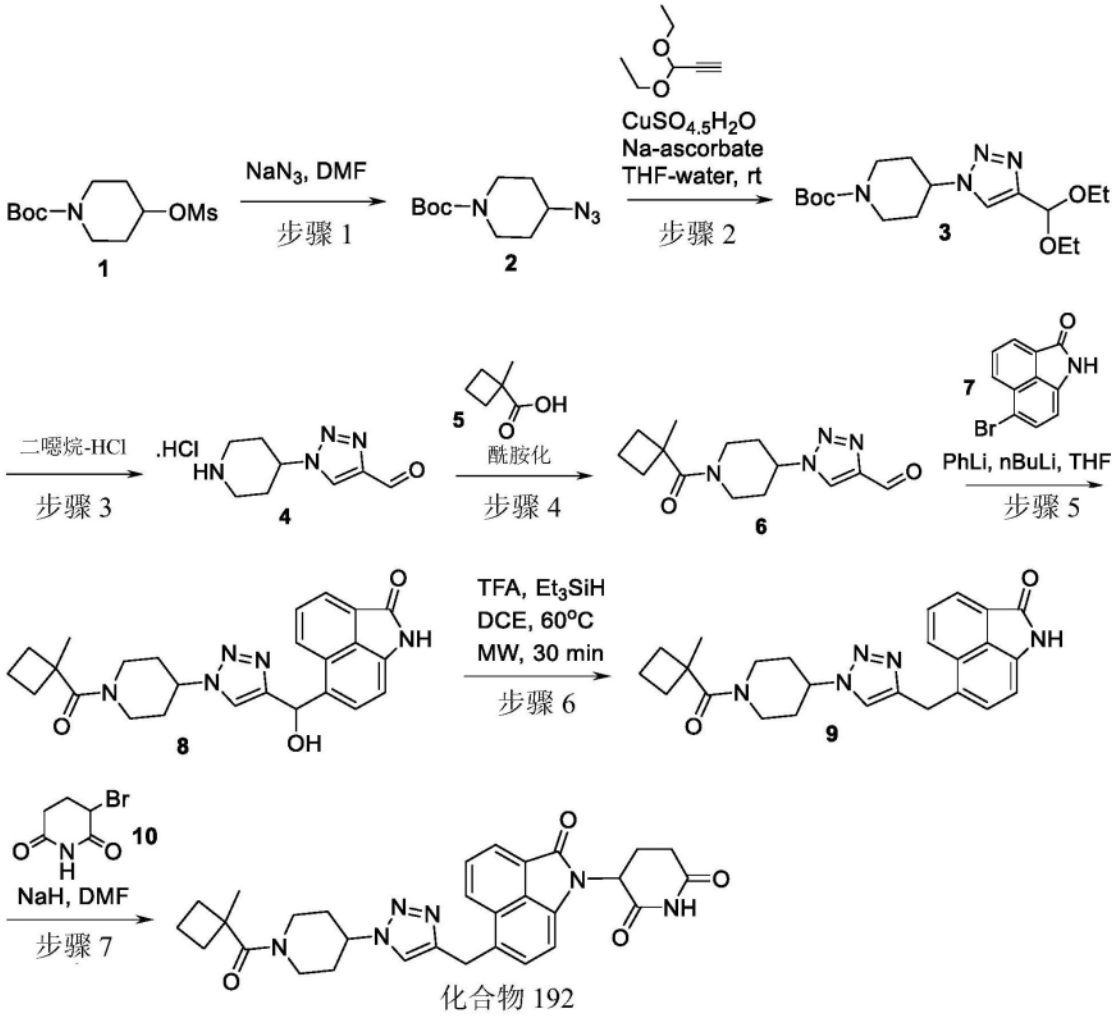
[1994] 步骤9:6-[[1-[1-[(1-甲基环丁基)甲基]-4-(三氟甲基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(15)的合成:向6-[[1-[4-(三氟甲基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(13)(140mg,349.65μmol)在THF(12mL)的搅拌溶液中加入1-甲基环丁烷甲醛(14)(37.75mg,384.62μmol),然后加入二氯化二丁基锡(127.49mg,419.58.μmol,93.74μl)和苯基硅烷(37.84mg,349.65μmol,43.09μL)。然后将所得反应混合物在密封管中在90℃加热16小时。反应完成后(由TLC证明),反应混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释,用碳酸氢钠溶液、水(10mL)和盐水(10mL)溶液洗涤。分离有机部分,用无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗化合物,将其通过使用(梯度:0-5%MeOH/DCM)的快速色谱法纯化,得到6-[[1-[1-[(1-甲基环丁基)甲基]-4-(三氟甲基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(15)(45mg,74.61μmol,21.34%产率,80%纯度),为黄色固体,将其在环境温度下储存在圆底烧瓶中;LC MS:ES+483.4。

[1995] 步骤10:3-[6-[[1-[1-[(1-甲基环丁基)甲基]-4-(三氟甲基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:向6-[[1-[1-[(1-甲基环丁基)甲基]-4-(三氟甲基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(15)(42mg,87.04μmol)在无水THF(5mL)的冰冷溶液中分批加入氢化钠(60%矿物油分散体)(33.35mg,870.40μmol),保持温度<5℃。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮(16)(83.56mg,435.20μmol)。加入完成后,将所得溶液在70℃加热1小时。完成后(由TLC证明),将反应混合物再次冷却至0℃并用冰冷水(10mL)淬灭。水性部分用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过PREP-TLC(2.5%MeOH在DCM中作为洗脱剂)纯化,得到3-[6-[[1-[1-[(1-甲基环丁基)甲基]-4-(三氟甲基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物191(22mg,36.88μmol,产率42.37%),为黄色固体,将其储存于冰箱内5℃的圆底烧瓶中。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.36(d,J=8.24Hz,1H),8.09(d,J=7.0Hz,1H),8.02(s,1H),7.81(t,J=7.76Hz,1H),7.47(s,1H),7.34(d,J=7.24Hz,1H),7.10(d,J=7.28Hz,1H),5.43(dd,J=12.6,4.76Hz,1H),4.25(s,2H),2.97-2.91(m,1H),2.8-2.67(br m,6H),2.06(s,3H),2.0-1.89(m,3H),1.74-1.68(m,7H),0.85(s,3H);LC MS:ES+594.7.

[1996] 实施例98.3-[6-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]三唑-4-基]甲基]-2-氧

代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物192)的合成

[1997]



[1998] 步骤1:4-叠氮哌啶-1-甲酸叔丁酯(2)的合成:向4-甲基磺酰氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1)(10g,35.80mmol)在干燥级DMF(50.0mL)的搅拌溶液中加入叠氮化钠(9.31g,143.19mmol,5.03mL)并将所得溶液在100℃下回流2小时。反应完成后(由TLC证明),将反应混合物倒入碎冰中并用乙酸乙酯(2×200mL)萃取。分离有机相,用无水硫酸钠干燥并浓缩,得到粗品4-叠氮哌啶-1-甲酸叔丁酯(2)(8g,33.59mmol,93.83%产率,95%纯度),无需进一步纯化即可直接用于下一步;LC MS:ES+227.2。

[1999] 步骤2:4-[4-(二乙氧基甲基)三唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(3)的合成:向3,3-二乙氧基丙-1-炔(4.5g,35.11mmol)在THF(50mL)的搅拌溶液中加入4-叠氮哌啶-1-甲酸叔丁酯(2)(7.94g,35.11mmol),然后加入五水合硫酸铜(876.64mg,3.51mmol)的水溶液(10mL),所得溶液在室温下放置15分钟。然后将(2R)-2-[1,2-二羟基乙基]-4-羟基-5-氧代-2H-呋喃-3-油酸钠(2.78g,14.04mmol)加入反应混合物中并在相同温度下继续搅拌12小时。在完全消耗SM(通过TLC监测)之后,然后将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释并通过硅藻土床过滤。收集滤液并真空蒸发。由此获得的粗品通过快速色谱法(二氧化硅,梯度:0-5%MeOH/DCM)纯化,以获得4-[4-(二乙氧基甲基)三唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(3)(11.54g,29.30mmol,83.46%产率),将其储存在5℃冰箱内的圆底烧瓶中;LC MS:ES+355.3。

[2000] 步骤3:1-(4-哌啶基)三唑-4-甲醛盐酸盐(4)的合成:在0℃下向4-[4-(二乙氧基甲基)三唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(3)(9.5g,26.80mmol)在二噁烷(10mL)的搅拌溶液中滴加4.0M二噁烷中的氯化氢溶液(977.22mg,26.80mmol,40.0mL),并在室温下搅拌反应混合物过夜。反应完成后(由LCMS证明),减压除去挥发物。将由此获得的固体与乙醚一起研磨,得到1-(4-哌啶基)三唑-4-甲醛盐酸盐(4)(5.6g,20.80mmol,77.59%产率,94%纯度);LC MS:ES+181.2。

[2001] 步骤4:1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]三唑-4-甲醛(6)的合成:向1-甲基环丁烷甲酸(5)(3.06g,26.77mmol)在干燥级DMF(10.0mL)的搅拌溶液中加入HATU(339.48mg,892.82μmol)并在室温下和N_2气氛下搅拌15分钟。在0℃下将1-(4-哌啶基)三唑-4-甲醛盐酸盐(4)(5.8g,26.77mmol)和N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺(17.30g,133.85mmol,23.31mL)在干燥级DMF(3.0mL)中的溶液加入所得溶液中并在室温下再搅拌12小时。反应完成后(由LCMS证明),向反应混合物中加入冰水(5mL)并用乙酸乙酯(3×70mL)萃取。分离有机部分,用无水硫酸钠干燥并浓缩。由此获得的粗品通过快速色谱法(二氧化硅,梯度:0-5%MeOH的DCM)纯化,得到1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]三唑-4-甲醛6(4.32g,14.23mmol,53.14%产率),为黄色固体;LC MS:ES+277.3。

[2002] 步骤5:合成得到6-[羟基-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]三唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(8):在-78℃在N_2气氛下向6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(7)(1.65g,6.65mmol)在干燥级THF(20.0mL)的搅拌溶液中加入在二正丁基醚(559.00mg,6.65mmol,690.12μl)中的1.9M苯基锂,将反应在相同温度下搅拌30分钟,然后在相同温度下加入正丁基锂(468.65mg,7.32mmol)。加入完成后,使温度升高至-40℃,并将反应混合物在相同温度下搅拌30分钟。在TLC(30%乙酸乙酯的己烷溶液)中得到脱溴点后,在-78℃下加入1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]三唑-4-甲醛(6)(1.84g,6.65mmol)在干燥级THF(20.0mL)中的溶液,并在室温下继续搅拌16小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。有机相用水(2x30mL)洗涤并分离,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗化合物,其通过快速色谱法(二氧化硅,梯度:0-5%MeOH/DCM)纯化,得到6-[羟基-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]三唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(8)(281mg,523.51μmol,产率7.87%,纯度83%),为棕色固体,将其在环境温度下储存在圆底烧瓶中;LC MS:ES+446.4。

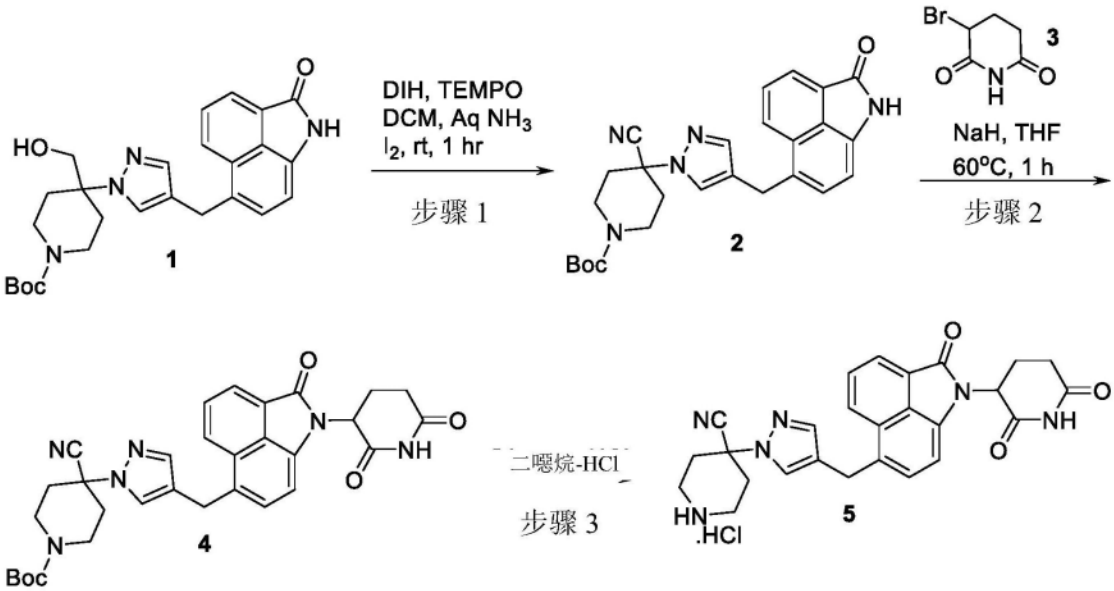
[2003] 步骤6:6-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]三唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(9)的合成:向6-[羟基-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]三唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(8)(280mg,628.49μmol)在DCE(2.0mL)的搅拌溶液中加入三乙基硅烷(292.32mg,2.51mmol,401.54μl)和三氟乙酸99%(573.28mg,5.03mmol,387.35μl)。所得溶液在微波条件下在70℃加热30分钟。反应完成后(由TLC和LCMS证明),除去挥发物。将固体残余物重新溶解在乙酸乙酯(50mL)中并用饱和碳酸氢盐溶液洗涤。分离有机相,用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗反应物料通过快速色谱法(二氧化硅,梯度:0-5%MeOH/DCM)纯化,得到6-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]三唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(9)(190mg,402.55μmol,64.05%产率),为黄色固体,将其在环境温度下保存在圆底烧瓶中。LC MS:ES+430.4。

[2004] 步骤7:3-[6-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]三唑-4-基]甲基]-2-氧代-

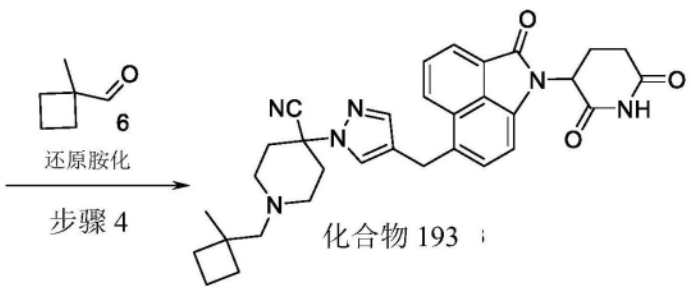
苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:向[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]三唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2酮(9)(105mg,244.46μmol)在无水THF(10mL)的冰冷溶液中分批加入氢化钠(60%矿物油分散体)(56.20mg,2.44mmol),保持温度<5℃。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮(10)(187.76mg,977.85μmol)。加入完成后,将所得溶液在70℃加热2小时。完成后(由TLC证明),将反应混合物再次冷却至0℃并用冰冷水(10mL)淬灭。水性部分用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过快速色谱法(二氧化硅,梯度:DCM中的2.5%MeOH)纯化,得到i3-[6-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]三唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物192(42mg,74.95μmol,30.66%产率),为黄色固体,将其储存在5℃下冰箱内的圆底烧瓶中。H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.39(d,J=8.24Hz,1H),8.09(d,J=6.96Hz,1H),7.96(s,1H)7.84(t,J=7.16Hz,1H),7.39(d,J=7.4Hz,1H),7.09(d,J=7.16Hz,1H),5.43(dd,J=13.0,5.24Hz,1H),4.67-4.66(m 1H),4.41(br s,3H),3.59(m,1H),3.32-3.1(m,1H),2.95-2.91(m,1H),2.77-2.62(m,3H),2.41-2.39(m,3H),2.32-2.01(m,2H),1.98-1.77(m,5H),1.61-1.58(m,1H),1.33(s,3H);LC MS:ES+541.5.

[2005] 实施例99.[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-1-[(1-甲基环丁基)甲基]哌啶-4-甲腈)(化合物193)的合成

[2006]



[2007]



[2008] 步骤1:4-氰基-4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2)的合成:在室温下在氩气下将1,3-二碘代-5,5-二甲基乙内酰脲(180.70mg,475.63μmol)加入4-(羟甲基)-4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]

吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1)(200mg,432.40μmol)和TEMPO(3.38mg,21.62μmol)在DCM(5.0mL)中的混合物中,将混合物在室温下搅拌直至酒精耗尽(1小时)。在室温下将分子碘(164.62mg,648.59μmol)和28-30%NH_3水溶液(432.40μmol,1.0mL)加入反应混合物中。所得混合物在相同温度下搅拌2小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物倒入饱和Na_2SO_3(20mL)溶液中并用DCM(3×20mL)萃取。有机层用无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到4-氰基-4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2)(45mg,96.39μmol,22.29%产率),其纯度足够用于下一步;LC MS:ES+458.5。

[2009] 步骤2:4-氰基-4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(4)的合成:向4-氰基-4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2)(160mg,349.71μmol)在干燥级THF(5mL)的搅拌溶液中分批加入氢化钠(60%矿物油分散体)(134.00mg,3.50mmol,60%纯度),保持温度<5℃。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮(3)(335.74mg,1.75mmol)。加入完成后,将所得溶液在70℃加热1小时。完成后(由TLC证明),将反应混合物再次冷却至0℃并用冰冷水(20mL)淬灭。水性部分用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过制备型TLC(DCM中的2.5%MeOH)纯化,得到4-氰基-4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(4)(90mg,147.20μmol,42.09%产率),为黄色固体;LC MS:ES+569.4。

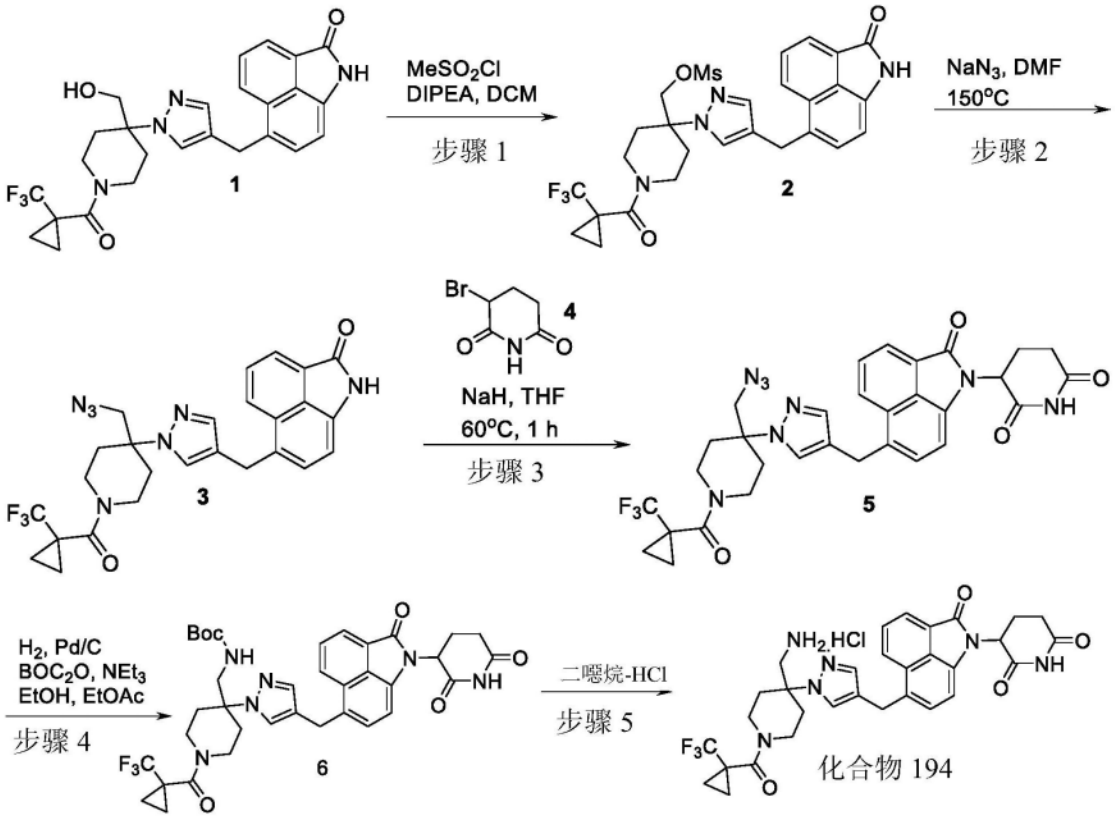
[2010] 步骤3:4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-4-甲腈盐酸盐(5)的合成:将4M二噁烷-HCL(3mL)加入4-氰基-4-[4-[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(4)(90mg,158.28μmol)并在室温下搅拌2小时。反应完成后(由LCMS监测),除去挥发物,得到4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-4-甲腈盐酸盐(5)(78mg,125.12μmol,产率79.05%,纯度81%),为黄色固体;LC MS:ES+469.39。

[2011] 步骤4:4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-1-[(1-甲基环丁基)甲基]哌啶-4-甲腈的合成:向1-氯-4-[4-[[1-(2,4-二氧代环己基)-2-氧代-苯并[cd]]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-4-甲腈(5)(70mg,138.89μmol)在干燥级THF(12mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(28.11mg,277.79μmol,38.72μl),然后加入1-甲基环丁烷甲醛(6)(20.45mg,208.34μmol)、二氯化二丁基锡(50.64mg,166.67μmol,37.24μl)和苯基硅烷(15.03mg,138.89μmol,17.12μl)。加入完成后,将反应混合物在90℃下搅拌16小时。反应混合物用乙酸乙酯(40mL)稀释,用碳酸氢钠溶液、水(2×20mL)和盐水(25mL)洗涤。分离有机部分,用无水硫酸钠干燥并减压蒸发,得到粗化合物,将其通过快速色谱法(二氧化硅,梯度:0-5%MeOH/DCM)纯化,得到4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-1-[(1-甲基环丁基)甲基]哌啶-4-腈化合物193(38mg,68.69μmol,49.46%产率,99.54%纯度),为黄色固体,将其储存在约22℃的氮气干燥器(“Terra Universal”)下。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.39(d,J=8.2Hz,1H),8.09(d,J=6.96Hz,1H),7.92(s,1H),7.83(t,J=7.56Hz,1H),7.51(s,1H),7.37(d,J=7.32Hz,1H),7.08(d,J=7.24Hz,1H),5.43(dd,J=12.76,5.08Hz,1H),4.22(s,

1H),2.94-2.62(m,6H),2.44-2.07(m,9H),1.93-1.91(m,1H),1.85-1.70(m,3H),1.61-1.56(m,2H),1.12(s,3H);LC MS:ES+551.3.

[2012] 实施例100.[6-[[1-[4-(氨基甲基)-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物194)的合成

[2013]



[2014] 步骤1:[4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]甲磺酸甲酯(2)的合成:向6-[[1-[4-(羟甲基)-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(1)(200mg,401.21μmol)在干燥级DCM(5.0mL)的冷却溶液中滴加N,N-二异丙基乙胺(259.27mg,2.01mmol,349.41μl)并将反应混合物搅拌10分钟。在0℃下将甲磺酰氯98%(91.92mg,802.41μmol,62.11μl)加入反应中。然后在室温下搅拌1小时。反应完成后(由TLC证明),反应混合物用DCM(25ml)稀释并用$NaHCO_3$溶液淬灭。有机部分用盐水(30mL)洗涤并分离,用无水硫酸钠干燥,减压蒸发,得到粗品[4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-1-[1(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]甲磺酸甲酯(2)(230mg,378.95μmol,产率94.45%,纯度95%),其无需任何纯化即可直接用于下一步骤(LCMS无响应)。

[2015] 步骤2:重氮基-[[4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]甲基]氮杂环丁烷(3)的合成:向6-[[1-[4-(羟甲基)-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(2)(80mg,160.48μmol)在干燥级DMF(4mL)的搅拌溶液中加入叠氮化钠(52.16mg,802.41μmol,28.20μl),所得溶液在150℃下加热4小时。从TLC证明反应完成后,将反应混合物在室温下冷却并向其中加入冰冷却的水(10mL)。水性部分用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。有机相用盐水(30mL)洗涤,分离,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到粗重氮-[[4-[4-[(2-氧代-1H-

苯并[cd]]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]甲基]氮杂环丁烷(3)(40mg,57.31μmol,35.71%产率,75%纯度),其无需进一步纯化直接用于下一步;LC MS:ES+524.4。

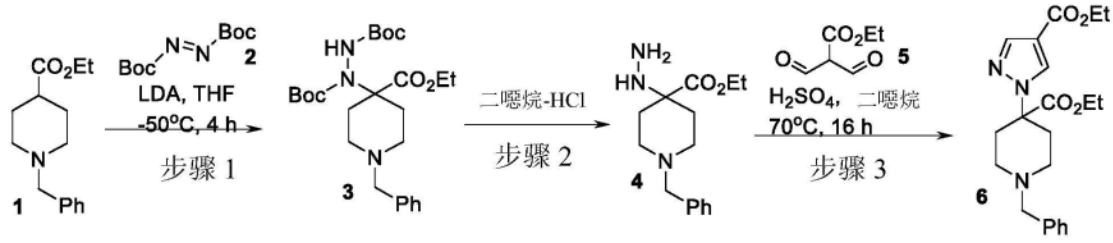
[2016] 步骤3:重氮基-[[4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]甲基]氮杂环丁烷(5)的合成:向粗重氮基-[[4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]甲基]氮杂环丁烷(3)(80g,152.82mmol)在干燥级THF(4mL)的搅拌溶液中分批加入氢化钠60%矿物油分散体(58.55g,1.53mol,60%纯度),保持温度<5℃。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮(4)(146.71g,764.08mmol)。加入完成后,将所得溶液在70℃加热1小时。完成后(由TLC证明),将反应混合物再次冷却至0℃并用冰冷却水(40mL)淬灭。水性部分用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。所得粗固体用乙醚和戊烷洗涤,得到重氮基-[[4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]甲基]氮杂环丁烷(5)(60mg,71.86μmol,47.02%产率),为黄色固体;LC MS:ES+635.6。

[2017] 步骤4:N-[[4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(6)的合成:向重氮基-[[4-[4-[[1-(2,6)]-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]甲基]氮杂环丁烷(5)(60mg,94.55μmol)在乙醇(4mL)-乙酸乙酯(4mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(19.13mg,189.09μmol,26.36μl)和叔丁氧羰基碳酸叔丁酯(30.95mg,141.82μmol,32.55μl),然后加入10mol%钯(40.25mg,378.19μmol)。将所得溶液抽真空并在气球压力下氢化12小时。反应完成后(由LCMS证明),将反应混合物通过硅藻土床过滤并用乙酸乙酯(50mL)洗涤。收集滤液并蒸发。粗残留物通过PREP-TLC(40%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到N-[[4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-]苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(6)(35mg,42.96μmol,45.44%产率,87%纯度),为黄色固体,将其在环境温度下储存在圆底烧瓶中;LC MS:ES+709.65。

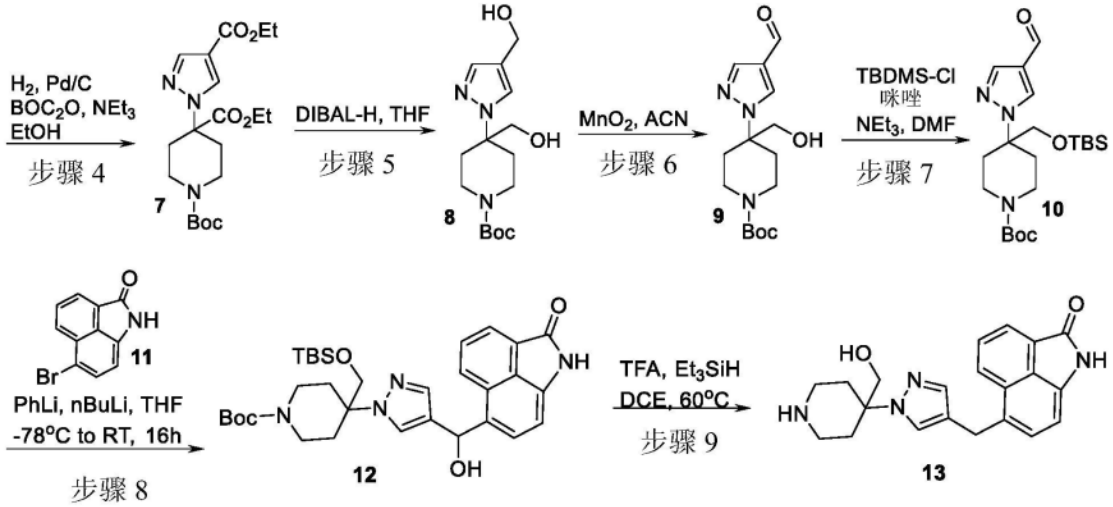
[2018] 步骤5:3-[6-[[1-[4-(氨基甲基)-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:在0℃下将4M二噁烷-HCl(2mL)加入N-[[4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(6)(35mg,49.38μmol)并搅拌3小时。从LCMS证明反应完成后,除去挥发物,所得固体用乙醚研磨并冻干,得到3-[6-[[1-[4-(氨基甲基)-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物194(22.0mg,32.87μmol,66.55%产率),为黄色固体,将其储存在约22℃的氮气干燥器(“TerraUniversal”)下。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.41(d,J=8.24Hz,1H),8.10(d,J=6.88Hz,1H),7.92(s,1H),7.85-7.83(br m,3H),7.50(s,1H),7.39(d,J=7.32Hz,1H),7.07(d,J=7.2Hz,1H),5.46-5.44(m,1H),4.24(s,1H),3.95-3.92(m,2H),3.7-3.66(m,1H),3.48-3.47

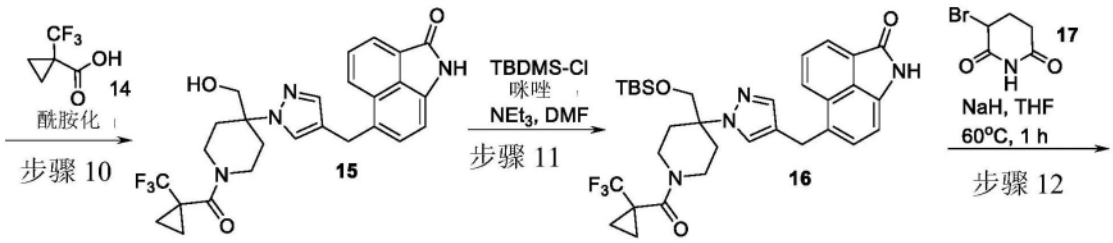
(m,1H),3.16(s,2H),2.95(t,12.3Hz,2H),2.83-2.50(br m,2H),2.50(m,2H),2.09-2.08(m,2H),1.90(m,2H),1.28-1.18(m,5H);LC MS:ES+609.5.

[2019] 实施例101.3-[6-[[1-[4-(羟甲基)-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物195)的合成

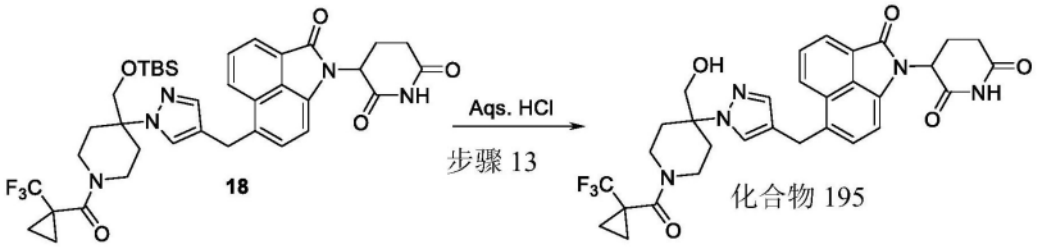


[2020]





[2021]



[2022] 步骤1:1-苄基-4-[叔丁氧羰基-(叔丁氧羰基氨基)氨基]哌啶-4-甲酸乙酯(3)的合成:在氩气下-78℃下,向二异丙胺99+%(5.81g,57.39mmol,8.09mL)在干燥级THF(50.0mL)的溶液中加入己烷(2.45g,38.26mmol,22.56mL)中的1.67M正丁基锂,在-78℃下搅拌反应混合物1小时。然后在-78℃下将1-苄基哌啶-4-甲酸丙酯(1)(10.0g,38.26mmol)滴加到反应混合物中并在相同温度下搅拌反应混合物。1小时后,加入(NE)-N-叔丁氧基羰基亚氨基氨基甲酸叔丁酯(10.20g,44.30mmol)并在室温下搅拌反应过夜。反应完成后(由TLC证明),反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释并用饱和氯化铵溶液淬灭。有机部分用盐水洗涤并分离,经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。所得粗反应物料通过柱色谱法(二氧化硅,梯

度:10-30％乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到纯化合物1-苄基-4-[叔丁氧基羰基-(叔丁氧基羰基氨基)氨基]哌啶-4-甲酸乙酯(3)(10.0g,18.84mmol,49.25％产率);LC MS:ES+478.2。

[2023] 步骤2:1-苄基-4-肼基-哌啶-4-甲酸乙酯(4)的合成:向1-苄基-4-[叔丁氧基羰基-(叔丁氧基羰基氨基)氨基]哌啶-4-甲酸乙酯(3)(30.0g,62.82mmol)在二噁烷(100mL)的搅拌冷却溶液中滴加二噁烷/HCl(62.82mmol,70mL)并在室温下搅拌反应混合物16小时。反应完成后(由LCMS监测),减压除去挥发物。将所得固体材料溶解在(200mL 5％MeOH的DCM)中,并通过加入amberlite21(离子交换树脂)中和。中和(pH～8)后,过滤并用(DCM中的10％MeOH)洗涤固体树脂数次。蒸发滤液,得到粗品1-苄基-4-肼基-哌啶-4-甲酸乙酯(4)(17g,56.39mmol,89.77％产率),为浅棕色胶状固体,将其储存在5℃冰箱内的圆底玻璃中。粗品不经进一步纯化即可直接用于下一步;LC MS:ES+278.0。

[2024] 步骤3:1-苄基-4-(4-乙氧基羰基吡唑-1-基)哌啶-4-甲酸乙酯(6)的合成:在0℃下向1-苄基-4-肼基-哌啶-4-甲酸乙酯(4)(2.0g,7.21mmol)在甲苯(15mL)的搅拌溶液中加入2-甲酰基-3-氧代丙酸乙酯(5)(1.25g,8.65mmol)并在100℃加热6小时。反应完成后(由LCMS监测),蒸发溶剂并将所得胶状固体重新溶解在乙酸乙酯(50mL)中。有机部分用水(2×30mL)和盐水(40mL)洗涤。分离有机相物后,用无水硫酸钠干燥并浓缩,所得粗品通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:10-30％乙酸乙酯/己烷)纯化,得到化合物1-苄基-4-(4-乙氧基羰基吡唑-1-基)哌啶-4-甲酸乙酯(6)(2.0g,4.51mmol,62.60％产率,87％纯度),为无色粘性固体(2.0g,4.51mmol,62.60％产率),将其在室温下储存在圆底烧瓶中;LC MS:ES+385.9。

[2025] 步骤4:01-叔丁基04-乙基4-(4-乙氧基羰基吡唑-1-基)哌啶-1,4-二甲酸酯(7)的合成:向1-苄基-4-(4-乙氧基羰基吡唑-1-基)哌啶-4-甲酸乙酯(6)(2.0g,5.19mmol)在EtOH(50mL)-乙酸乙酯(50mL)的搅拌溶液中加入叔丁氧基羰基碳酸叔丁酯(2.26g,10.38mmol,2.38mL)和三乙胺99％(1.58g,15.57mmol,2.17mL)。然后将反应混合物用氩气脱气15分钟,然后加入20％钯碳(1.06g,9.98mmol),并将所得反应混合物在氢气氛下在室温下搅拌16小时。反应完成后(通过TLC和LCMS监测),将反应混合物通过硅藻土床过滤,用乙酸乙酯(100mL)洗涤。然后用水(3×50mL)和盐水(2×40mL)洗涤合并的滤液,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:0-30％乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,以获得所需化合物01-叔丁基04-乙基4-(4-乙氧基羰基吡唑-1-基)哌啶-1,4-二甲酸酯(7)(1.24g,3.07mmol,59.22％产率),为浅棕色粘性固体,将其在环境温度下储存在圆底玻璃中;LC MS:ES+396.5。

[2026] 步骤5:4-(羟甲基)-4-[4-(羟甲基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(8)的合成:向01-叔丁基04-乙基4-(4-乙氧基羰基吡唑-1-基)哌啶-1,4-二甲酸酯(7)(4.43g,11.20mmol)在干燥级THF(50.0mL)的冷却溶液中加入硼氢化锂(2.68g,123.23mmol)并在室温N_2气氛下搅拌溶液16小时。在完全消耗之后,如从TLC所证明的,反应物料用乙酸乙酯(100mL)稀释并用水(50mL)淬灭。分离有机相,用无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩,得到4-(羟甲基)-4-[4-(羟甲基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(8)(3.2g,9.76mmol,87.15％产率),为无色粘性固体,将其在环境温度下储存在有底烧瓶中。LC MS:ES+312.3。粗品不经任何纯化直接用于下一步。

[2027] 步骤6:4-(4-甲酰基吡唑-1-基)-4-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(9)的合成:在室

温下向4-(羟甲基)-4-[4-(羟甲基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(8)(1.7g,5.46mmol)在HPLC级乙腈(10mL)的搅拌溶液中加入活化的二氧合锰(2.37g,27.30mmol),然后将将反应混合物在室温下搅拌12小时。反应完成后(通过TLC和LCMS监测),通过硅藻土床过滤反应物料,用乙酸乙酯(100mL)洗涤。在减压下浓缩滤液并由此获得粗品,通过柱色谱法(100-200二氧化硅;己烷中的乙酸乙酯)纯化,得到4-(4-甲酰基吡唑-1-基)-4-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(9)(1.5g,4.80mmol,87.92%产率),为无色粘性固体,将其储存在5℃冰箱内的圆底烧瓶中;LC MS:ES+310.4。

[2028] 步骤7:4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-(4-甲酰基吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯(10)的合成:在0℃下向4-(4-甲酰基吡唑-1-基)-4-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(9)(180mg,581.85μmol)在无水DMF(2mL)的搅拌基溶液中加入咪唑(79.22mg,1.16mmol)和三乙胺(176.63mg,1.75mmol,243.29μl),然后加入叔丁基-氯-二甲基-硅烷(105.24mg,698.22μmol,129.92μl)。将所得反应混合物在50℃加热3小时。在SM完全消耗后,如从TLC所证实的,将冰冷却的水(5mL)加入反应混合物中并用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。分离有机部分,用无水硫酸钠干燥并在粗压下蒸发。由此获得的粗品通过柱色谱法(100-200二氧化硅;0-25%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-(4-甲酰基吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(10)(150mg,318.68μmol,54.77%产率),为无色粘性固体,将其储存在5℃冰箱内的圆底烧瓶中;LC MS:ES+424.4。

[2029] 步骤8:4-[4-[羟基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-4-(三甲基甲硅烷氧基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(12)的合成:在-78℃和N_2气氛下,通过烘箱干燥的注射器向6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(750mg,3.02mmol)(11)在超干THF(5.0mL)的搅拌溶液中加入通常在二正丁基醚(254.09mg,3.02mmol,313.69μl)中的1.9M苯基锂,将反应在相同温度下搅拌30分钟。之后,在-78℃下向其中加入2.2M正丁基锂的己烷溶液(213.04mg,3.33mmol)。加入完成后,使温度升高至-40℃并将反应混合物在相同温度下搅拌30分钟。从TLC(30%乙酸乙酯在己烷中)证明得到脱溴点后,在-78℃下加入4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-(4-甲酰基吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(10)(1.28g,3.02mmol)在无水THF(5.0mL)的搅拌溶液,然后使反应混合物升温至室温并继续16小时。反应混合物完成后[由TLC证明],用饱和氯化铵溶液淬灭反应混合物并用乙酸乙酯(50mL)稀释。有机部分用水(2x30mL)洗涤,分离,用无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗化合物,其通过快速色谱法(二氧化硅,梯度:0-5%MeOH-DCM)纯化,得到4-[4-[羟基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-4-(三甲基甲硅烷氧基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(12)(639mg,1.02mmol,33.87%产率),为棕色固体,将其在环境温度下储存在圆底烧瓶中;LC MS:ES+593.4。

[2030] 步骤9:[4-(羟甲基)-4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-1-哌啶基](13)的合成:向4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-[4-[羟基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(12)(639mg,1.08mmol)在DCE(2.0mL)的搅拌溶液中加入三乙基硅烷(501.37mg,4.31mmol,688.69μl)和三氟乙酸99%(983.25mg,8.62mmol,664.36μL)。将所得反应混合物在微波条件下在70℃加热30分钟。反应完成后(由LCMS和TLC证明),减压除去挥发物,得到[4-(羟甲基)-4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-1-哌啶基](630mg,906.90μmol,产率

84.13%),为黄色固体,将其在环境温度下储存在圆底烧瓶中(13);LC MS:ES+477.5。

[2031] 步骤10:6-[[1-[4-(羟甲基)-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(15)的合成:在0℃下向1-(1,1-二氟乙基)环丙烷甲酸(14)(323.09mg,2.15mmol)在干燥级DMF(5.0mL)的搅拌溶液中加入HATU(613.74mg,1.61mmol),之后在N_2气氛下加入6-[[1-[4-(羟甲基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(13)和N,N-二异丙基乙胺(695.38mg,5.38mmol,937.17μl)的混合溶液。加入完成后,将反应混合物在室温下搅拌16小时。反应完成后(由LCMS证明;粗品LCMS显示所需质量以及二酰胺化质量峰),将冰冷却水(5mL)加入反应混合物中并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。分离有机部分,用无水硫酸钠干燥并浓缩。然后将由此获得的粗品重新溶解在甲醇(10mL)中并在室温下与LiOH(1.5当量)一起搅拌30分钟。中间体完全消耗后,蒸发溶剂并重新溶解在乙酸乙酯(50mL)中。有机部分用水(2×30mL)洗涤并分离,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到6-[[1-[4-(羟甲基)-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(15)(500mg,822.47μmol,76.43%产率,82%纯度),为棕色胶状固体,其足够纯以用于下一步;LC MS:ES+499.4。

[2032] 步骤11:6-[[1-[4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(16)的合成:在0℃向6-[[1-[4-(羟甲基)-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(15)(1.0g,2.01mmol)在干燥级DMF(5.0mL)的搅拌溶液中加入三乙胺99%(608.97mg,6.02mmol,838.80μl),然后加入叔丁基二甲基甲硅烷基氯(453.52mg,3.01mmol,559.91μl)。加入完成后,将所得混合物在60℃加热1小时。反应完成后[通过LCMS监测,粗品LCMS显示出所需的质量峰以及双-TBDMS保护的质量],通过加入冰冷却水(5mL)淬灭反应混合物。水性部分用乙酸乙酯(3x50mL)萃取并用盐水(2x40mL)洗涤。分离有机部分,用无水硫酸钠干燥并浓缩。由此获得粗品,通过柱色谱法纯化,得到双TBDMS保护的产物。然后将粗物质重新溶解在乙醇(10ml)中并在室温下在K_2CO_3(4当量)存在下搅拌30分钟。中间体完全消耗后,蒸发溶剂并重新溶解在乙酸乙酯(100mL)中。有机部分用水洗涤(2x30mL)并分离,经无水硫酸钠干燥并浓缩,得到6-[[1-[4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(16)(1.0g,1.57mmol,78.10%产率),其足够纯以用于下一步;LCMS:ES+613.2。

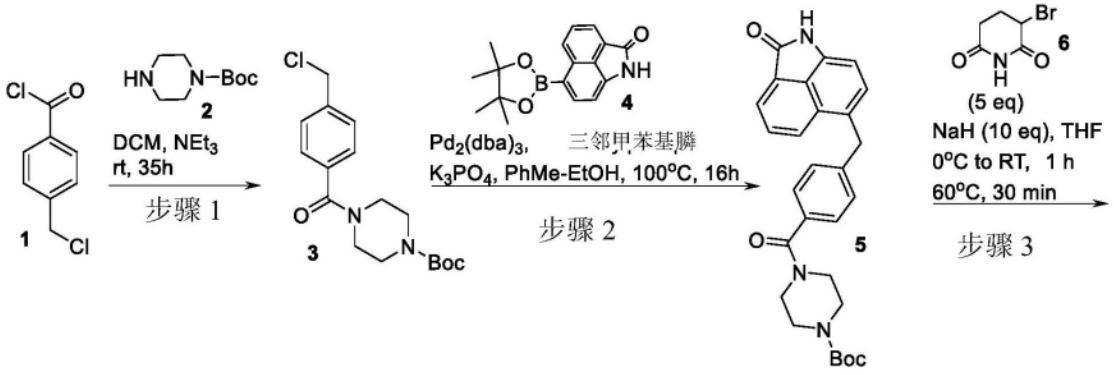
[2033] 步骤12:3-[6-[[1-[4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(18)的合成:在0℃下向6-[[1-[4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(16)(200mg,326.39μmol)在无水THF(10.0mL)的搅拌溶液中加入氢化钠60%矿物油分散体(78.33mg,3.26mmol)。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮(17)(313.36mg,1.63mmol)。加入完成后,将所得溶液在70℃加热1小时。完成后(由TLC证明),将反应混合物再次冷却至0℃并用冰冷水(20mL)淬灭。水性部分用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过PREP-TLC(DCM中的2.5%MeOH作为洗脱剂)纯化,得到3-[6-[[1-[4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]

甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(18)(120mg,149.20μmol,45.71%产率,90%纯度),为黄色固体;LC MS:ES+610.2。

[2034] 步骤13:3-[6-[[1-[4-(羟甲基)-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:在0℃将4M二噁烷-HCl(2mL)加入3-[6-[[1-[4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(18)(60mg,82.89μmol)并在室温下搅拌16小时。从LCMS证明反应完成后,除去挥发物。将粗品重新溶解在乙酸乙酯(15mL)中并用饱和碳酸氢钠溶液(保持pH~8)淬灭。分离有机部分,用硫酸钠干燥并真空浓缩。粗品通过PREP-TLC(DCM中的5%MeOH)纯化,得到3-[6-[[1-[4-(羟甲基)-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物195(30mg,47.97μmol,产率57.88%),为黄色固体,将其储存在约22℃的氮气干燥器下("TerraUniversal")。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.40(d,J=8.12Hz,1H),8.08(d,J=6.8Hz,1H),7.84-7.87(m,2H),7.35(br s,2H),7.06(d,J=7.12Hz,1H),5.44(dd,J=12.52,4.76Hz,1H),4.94(s,1H),4.21(s,2H),4.0-3.98(br m,2H),3.39(s,2H),2.94-2.91(m,2H),2.76-2.73(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.38-2.34(m,2H),2.08(br m,1H),1.82-1.80(m,1H),1.26-1.25(m,2H),1.51-1.50(m,2H);LC MS:ES+610.2.

[2035] 实施例102.4-[4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯甲酰基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈(化合物196)的合成

[2036]



[2037]



[2038] 步骤1:4-[4-(氯甲基)苯甲酰基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3)的合成:在0℃下向哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2)(2.0g,10.74mmol)在干燥级DCM(10.0mL)的搅拌溶液中加入99%三乙胺

(3.26g,32.21mmol,4.49mL),然后滴加4-(氯甲基)苯甲酰氯(1)(2.44g,12.89mmol)。加入完成后,将反应混合物在室温下搅拌5小时。形成所需的pdt(由LCMS证明)后,将RM用DCM(30mL)稀释并用饱和碳酸氢钠溶液淬灭。有机相用水(2x15ml)/盐水(20mL)洗涤并分离,经硫酸钠干燥并浓缩。粗品经柱色谱法((二氧化硅,梯度:0-30%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到4-[4-(氯甲基)苯甲酰基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3)(2.2g,6.10mmol,56.84%产率,94%纯度),为白色固体,将其在环境温度保存在圆底烧瓶中。LC MS:ES+339.4。

[2039] 步骤2:4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯甲酰基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5)的合成:向4-[4-(氯甲基)苯甲酰基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3)(600mg,1.77mmol)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(4)(1.05g,3.54mmol)在乙醇(2mL)-甲苯(4mL)的充分脱气的溶液中加入无水磷酸三钾(1.13g,5.31mmol),然后加入三邻甲苯基膦(107.80mg,354.16μmol)和$Pd_2(dba)_3$(162.16mg,177.08μmol)。然后将所得混合物在90℃加热12小时。反应完成后(通过LCMS监测),将反应混合物通过硅藻土床过滤,用乙酸乙酯(30mL)洗涤。然后用水(3×15mL)和盐水(2×15mL)洗涤合并的滤液,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:0-20%乙酸乙酯的DCM溶液)纯化,以获得4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯甲酰基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5)(350mg,526.99μmol,29.76%产率),为黄色固体,将其在环境温度下储存在Tarson塑料瓶中;LC MS:ES+472.3。

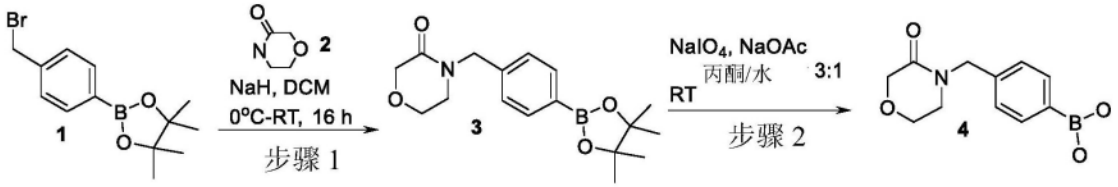
[2040] 步骤3:4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6基]甲基]苯甲酰基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(7)的合成:向4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯甲酰基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5)(680mg,1.44mmol)在无水THF(10mL)的冰冷却溶液中分批加入氢化钠(60%矿物油分散体)(346.10mg,14.42mmol),保持温度<5℃。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮(6)(1.38g,7.21mmol)。加入完成后,将所得溶液在70℃加热1小时。完成后(由TLC证明),将反应混合物再次冷却至0℃并用冰冷水(10mL)淬灭。水性部分用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过制备型TLC(梯度:50%EtOAc/DCM)纯化,得到4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯甲酰基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(7)(500mg,532.06μmol,产率36.90%),为黄色固体,将其储存在环境温度下的Tarson塑料瓶中;LC MS:ES+583.4。

[2041] 步骤4:叔3-[2-氧代-6-[[4-(哌嗪-1-羰基)苯基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐(8)的合成:在0℃下向4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯甲酰基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(7)(500mg,858.16μmol)在无水二噁烷(5.0mL)的搅拌溶液中加入二噁烷/HCl(858.16μmol,7.0mL)并在室温下搅拌5小时。反应完成后(由LCMS证明),减压除去挥发物。将由此获得的固体材料与乙醚一起研磨,得到3-[2-氧代-6-[[4-(哌嗪-1-羰基)苯基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐(8)(450mg,615.72μmol,71.75%产率),为黄色固体;LC MS:ES+483.4。

[2042] 步骤5:4-[4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯甲酰基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈的合成:向3-[2-氧代-6-[[4-(哌嗪-1-羰基)苯基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐(8)(200mg,385.36μmol)在NMP(2.0mL)的充分脱气的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(298.83mg,2.31mmol,402.73μl),然后加入3,4-二

氟苄腈(9)(80.41mg,578.05μmol)。然后将所得溶液在110℃加热12小时。反应完成后(由LCMS证明),将RM冷却至室温并向其中加入冰冷的水(5mL)。水性部分用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。分离有机相,用硫酸钠干燥并浓缩。粗残留物通过制备型TLC(梯度:40%EtOAc/DCM)纯化,得到4-[4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯甲酰基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈化合物196(31.0mg,50.25μmol,13.04%产率),为黄色固体,将其储存在5℃冰箱内的圆底烧瓶中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.35(d,J=8.16Hz,1H),8.08(d,J=6.8Hz,1H),7.82(t,J=7.36Hz,1H),7.72(d,J=13.28Hz,1H),7.57(d,J=8.44Hz,1H),7.46(d,J=7.24Hz,1H),7.38-7.35(m,4H),7.13-7.09(m,2H),5.45-5.43(m,1H),4.45(s,2H),3.81(br,2H),3.58(br,2H),3.18(br,4H),2.95-2.92(m,1H),2.80-2.62(m,2H),2.07(m,1H);LC MS:ES+600.2.

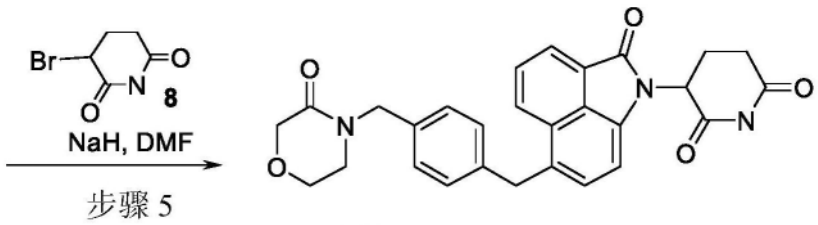
[2043] 实施例103.3-[2-氧代-6-[[4-[(3-氧代吗啉-4-基)甲基]苯基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物197)的合成



[2044]



[2045]



化合物 197

[2046] 步骤1:4-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]甲基]吗啉-3-酮3的合成:将在DCM(100.0mL)中的吗啉-3-酮2(3g,29.67mmol)搅拌溶液冷却至0℃,加入氢化钠(60%矿物油分散体;3.56g,89.03mmol,60%纯度),在相同温度下将反应混合物搅拌30分钟。然后加入2-[4-(溴甲基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷1(10.58g,35.61mmol)并在室温下搅拌反应16小时。TLC/LC显示SM的完全消耗。然后将反应混合物置于冰冷条件下,并用冰淬灭过量的NaH。然后用水洗涤有机相,然后用盐水洗涤,最后用无水Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂并通过硅胶柱色谱法(50%EA/Hex)纯化残余物,得到所需产物4-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]甲基]吗啉-3-酮3(1.8g,5.11mmol,17.21%产率,90%纯度),为黄色固体;LCMS(ES+)=318.2[M+H]+。

[2047] 步骤2:[4-[(3-氧代吗啉-4-基)甲基]苯基]硼酸4的合成:在室温下向4-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]甲基]吗啉-3-酮3(1.8g,5.67mmol)在丙酮(45mL)-水(15mL)的搅拌溶液中加入高碘酸钠(6.07g,28.37mmol)和乙酸铵(2.19g,

28.37mmol),并在相同温度下搅拌16小时。通过LCMS监测反应完成后,加入DCM并用水洗涤。分离有机相,用硫酸钠干燥并浓缩,得到无色固体的[4-[(3-氧代吗啉-4-基)甲基]苯基]硼酸4(820mg,3.14mmol,产率55.33%,纯度90%),不经进一步纯化即用于下一步。

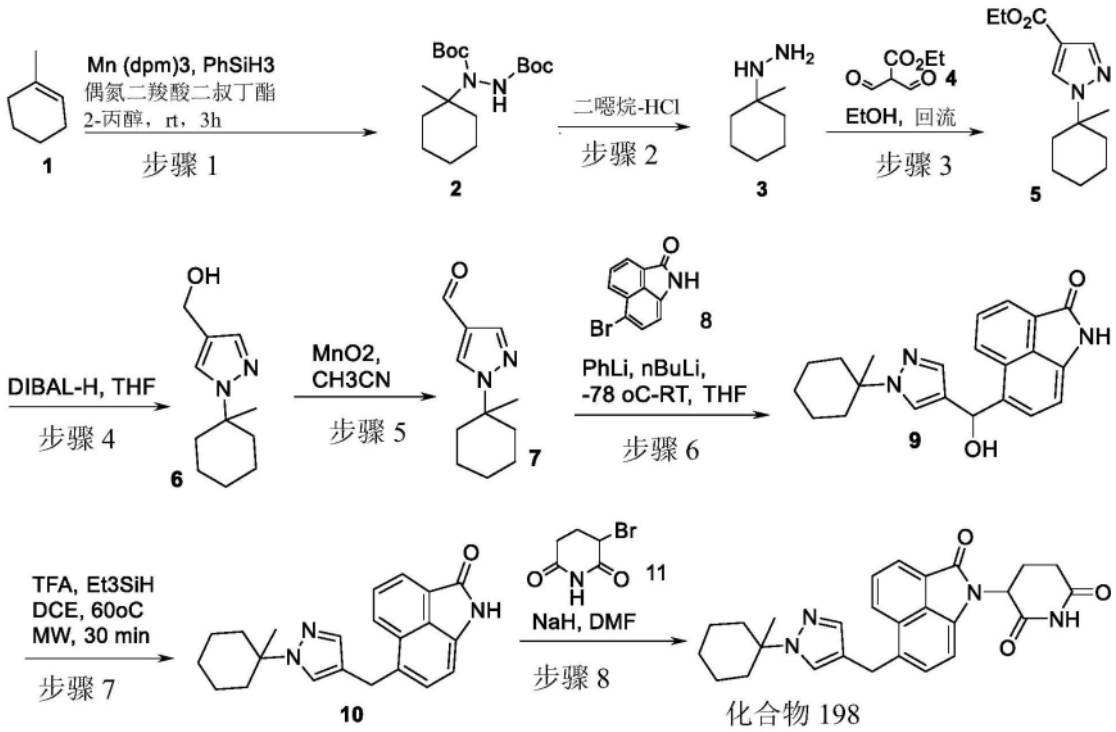
[2048] 步骤3:4-[[4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]甲基]吗啉-3-酮6的合成:向密封管中的6-(氯甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮5(1.44g,3.40mmol)和[4-[(3-氧代吗啉-4-基)甲基]苯基]硼酸4(1.2g,5.11mmol)在甲苯(25mL)的搅拌溶液中加入磷酸三钾(1.81g,8.51mmol)并脱气10分钟。随后,加入四(三苯基膦)钯(0)(393.31mg,340.36μmol)并在氩气气氛下脱气10分钟。将反应混合物在100℃加热18小时。然后使反应混合物达到室温,用硅藻土过滤并用乙酸乙酯彻底洗涤。蒸发溶剂,残余物通过硅胶柱色谱法纯化(90%EA/Hex-100%EA洗脱),得到所需产物4-[[4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]甲基]吗啉-3-酮6(350mg,639.51μmol,18.79%产率,90%纯度),为黄色粘性液体;LCMS(ES+)=493.3 $[M+H]^+$。

[2049] 步骤4:4-[[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]甲基]吗啉-3-酮7的合成:在室温下向4-[[4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]甲基]吗啉-3-酮6(300mg,609.06μmol)在TFA(2mL)的搅拌溶液中加入三氟甲磺酸(365.63mg,2.44mmol,213.82μl)并在相同温度下搅拌16小时。SM完全消耗后,蒸发反应混合物以除去过量试剂。将其溶解在DCM中,并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。分离有机部分,用硫酸钠干燥并在减压下浓缩得到残余物,将其通过硅胶柱色谱法(3%MeOH/DCM洗脱)纯化,得到所需产物4-[[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]甲基]吗啉-3-酮7(150mg,362.50μmol,59.52%产率,90%纯度),为棕色粘性液体;LCMS(ES+)=373.2 $[M+H]^+$。

[2050] 步骤5:3-[2-氧代-6-[[4-[(3-氧代吗啉-4-基)甲基]苯基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:在0℃下向4-[[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]甲基]吗啉-3-酮7(250mg,671.29μmol)在DMF(5mL)的搅拌溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(77.17mg,2.01mmol,60%纯度)。然后将反应混合物加热至0-60℃保持1小时。然后将3-溴哌啶-2,6-二酮(154.67mg,805.55μmol)加入反应混合物中(在1小时的间隙内两次),并继续加热16小时。由于SM未完成,进一步加入3-溴哌啶-2,6-二酮(154.67mg,805.55μmol)并在60℃下继续反应16小时。之后,用冷水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取,用硫酸钠干燥,减压浓缩,得到粗品。该粗品首先通过Combi-Flash柱色谱法纯化,然后通过PREP-HPLC纯化,最终得到标题化合物3-[2-氧代-6-[[4-[(3-氧代吗啉-4-基)甲基]苯基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物197(30mg,61.64μmol,产率9.18%,纯度99.34%),为黄色固体。LCMS(ES+)=484.2[M+H]+.1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.12(s,1H,D2O Exchangeable),8.33(d,J=8Hz,1H),8.07(d,J=6.8Hz,1H),7.83-7.79(m,1H),7.41(d,J=6.9Hz,1H),7.29-7.27(m,2H),7.16-7.09(m,3H),5.45-5.43(m,1H),4.47(s,2H),4.38(s,2H),4.07(s,2H),3.76(m,2H),3.19(m,2H),2.95-2.92(m,1H),2.79-2.73(m,1H),2.69-2.63(m,1H),2.07(m,1H).

[2051] 实施例104.3-[6-[[1-(1-甲基环己基)吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物198)的合成

[2052]



[2053] 步骤1:N-(叔丁氧基羰基氨基)-N-(1-甲基环己基)氨基甲酸叔丁基酯2的合成:在0℃下向1-甲基环己烯1(2.5g,26.00mmol,3.09mL)在2-丙醇(50mL)的充分搅拌的溶液中加入偶氮二甲酸二叔丁酯(8.98g,38.99mmol)和三(2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酮)锰(III)(314.41mg),519.91μmol),最后加入苯基硅烷(3.38g,31.19mmol,3.84mL)。使反应混合物达到室温并在该温度下搅拌16小时。SM完全消耗后,蒸发反应物料,粗残余物通过柱色谱法(1-5%EA/Hex)纯化,得到N-(叔丁氧基羰基氨基)-N-(1-甲基环己基)氨基甲酸叔丁酯2(1.5g,3.65mmol,14.05%产率,80%纯度)。

[2054] 步骤2:(1-甲基环己基)肼3的合成:在0℃下向N-(叔丁氧基羰基氨基)-N-(1-甲基环己基)氨基甲酸叔丁酯2(12.5g,38.06mmol)在二噁烷(100mL)的搅拌溶液中滴加二噁烷-HCl(4M,190.29mL)。然后使其达到室温并搅拌16小时。粗品LCMS显示原料完全消耗并形成产物。将反应物料蒸发至干,随后用戊烷彻底洗涤,最终得到白色固体状的(1-甲基环己基)肼3(5g,11.44mmol,30.05%产率,60%纯度);LCMS(ES+)=128.3[M+H]+。

[2055] 步骤3:1-(1-甲基环己基)吡唑-4-甲酸乙酯5的合成:向(1-甲基环己基)肼3(7.5g,46.80mmol)在甲苯(100mL)的搅拌溶液中加入2-甲酰基-3-氧代丙酸乙酯4(8.09g,56.16mmol)并将反应混合物在100℃搅拌16小时。然后真空蒸发反应混合物以除去挥发物,由此获得的粗残余物通过柱色谱法(2-3%EA/Hex)纯化,得到1-(1-甲基环己基)吡唑-4-甲酸乙酯5(4g,13.54mmol,28.94%产率,80%纯度),为淡黄色油状物;LCMS(ES+)=237.4[M+H]+。

[2056] 步骤4:[1-(1-甲基环己基)吡唑-4-基]甲醇6的合成:在-78℃下将1-(1-甲基环己基)吡唑-4-甲酸乙酯5(1.4g,5.92mmol)在THF(10.0mL)的搅拌溶液中加入DIBAL-H(1.6M,18.51mL)并在该温度下搅拌1小时。使反应混合物缓慢升至室温并搅拌6小时。通过TLC/LC-MS监测反应进程。然后将反应混合物再次冷却至~-78℃,用饱和NH_4Cl溶液淬灭,缓慢升至室温并搅拌一段时间。固体残留物沉淀下来,液体部分通过硅藻土过滤,并用DCM彻底洗涤。

有机层用水、盐水洗涤,无水Na_2SO_4干燥。蒸发有机层得到[1-(1-甲基环己基)吡唑-4-基]甲醇6(700mg,3.24mmol,产率54.74%,纯度90%),为粘性液体;LCMS(ES+)=195.3[M+H]+。

[2057] 步骤5:1-(1-甲基环己基)吡唑-4-甲醛7的合成:在室温下向[1-(1-甲基环己基)吡唑-4-基]甲醇6(1.83g,9.42mmol)在乙腈(50mL)的搅拌溶液中加入二氧合锰(8.19g,94.20mmol)并搅拌反应混合物16h。通过TLC/LC-MS监测反应进程,其显示醛的形成以及未反应的SM的存在。然后通过硅藻土过滤反应混合物,用EtOAc彻底洗涤。并真空蒸发得到粗品,将其通过柱色谱法(用8-9%EA/Hex洗脱)纯化,得到1-(1-甲基环己基)吡唑-4-甲醛7(740mg,3.46mmol,36.78%产率,90%纯度),为无色粘性液体;LCMS(ES+)=193.2[M+H]+。

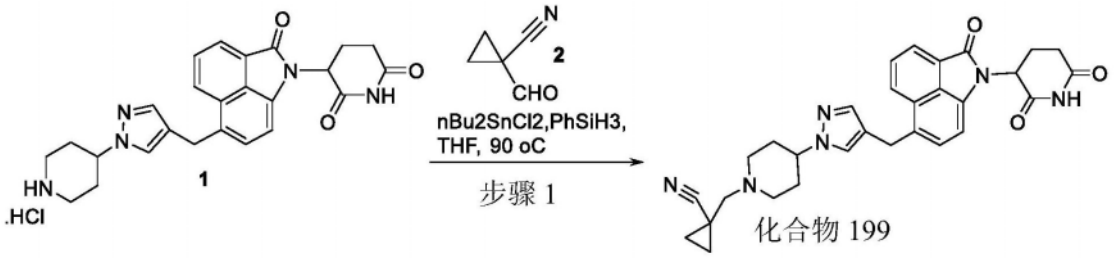
[2058] 步骤6:6-[羟基-[1-(1-甲基环己基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮9的合成:在-78℃下向1-(1-甲基环己基)吡唑-4-甲醛7(0.5g,2.60mmol)在THF(25mL)的搅拌溶液中加入通常在二正丁基醚(1.8M,1.59mL)中的1.9M苯基锂,然后将反应在相同温度下搅拌30分钟,然后在-78℃下加入通常在正己烷溶液(1.7M,1.68mL)中的2.5M丁基锂,加入完成后,使温度升高至-40℃,将反应混合物在相同温度下搅拌30分钟,然后在-78℃下加入THF(25mL)中的6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮8(645.17mg,2.60mmol),然后使反应混合物升温至室温并持续16小时。用饱和氯化铵溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取,用水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。通过Combflash(用75-80%EA/Hex洗脱)纯化,得到6-[羟基-[1-(1-甲基环己基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮9(220mg,547.81μmol,21.06%产率,90%纯度),为淡黄色固体;LCMS(ES+)=362.2[M+H]+。

[2059] 步骤7:6-[[1-(1-甲基环己基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮10的合成:在密封管中向6-[羟基-[1-(1-甲基环己基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮9(125mg,345.84μmol)在DCE(5mL)的搅拌溶液中加入三乙基硅烷(160.86mg,1.38mmol,220.96μl)和三氟乙酸(315.46mg,2.77mmol,213.15μl)。将其在70℃加热2小时。通过TLC/LC-MS监测反应进程。在真空下除去挥发物以获得粗物质,将其溶解在DCM中,用饱和$NaHCO_3$溶液彻底洗涤。最后用无水Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂得到粗的所需产物6-[[1-(1-甲基环己基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮10(105mg,273.57μmol,79.10%产率,90%纯度),为褐色松软固体。其无需进一步纯化即可用于下一步;LCMS(ES+)=346.2[M+H]+。

[2060] 步骤8:3-[6-[[1-(1-甲基环己基)吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:在0℃下向6-[[1-(1-甲基环己基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮10(200mg,578.98μmol)在THF(5mL)的搅拌溶液中加入氢化钠(60%矿物油分散体;221.84mg,5.79mmol,60%纯度)并且将反应混合物在该温度下搅拌5分钟。然后移除冰浴并将反应混合物再搅拌10分钟,然后立即向其中加入3-溴哌啶-2,6-二酮11(555.85mg,2.89mmol)并将反应混合物在该温度下再搅拌10分钟。随后,将反应混合物在70℃加热18小时。之后,用冷水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取,用硫酸钠干燥,减压浓缩,得到粗品。该粗品通过Combi-Flash柱色谱法(用60%EA/Hex洗脱)纯化,最终得到标题化合物3-[6-[[1-(1-甲基环己基)吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮12(65mg,140.43μmol,产率24.25%,纯度98.63%)化合物198,为黄色固体(冻干后获得)。LCMS(ES+)=457.2[M+H]+.1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.12(s,1H,D20 Exchangeable),8.40(d,J=8.2Hz,1H),8.09(d,J=6.7Hz,1H),7.85-7.81(m,1H),7.69(s,1H),7.35(d,J=7.2Hz,1H),7.29(s,1H),7.08(d,J=7.2Hz,1H),5.46-5.41(m,1H),4.20(s,2H),2.98-2.90

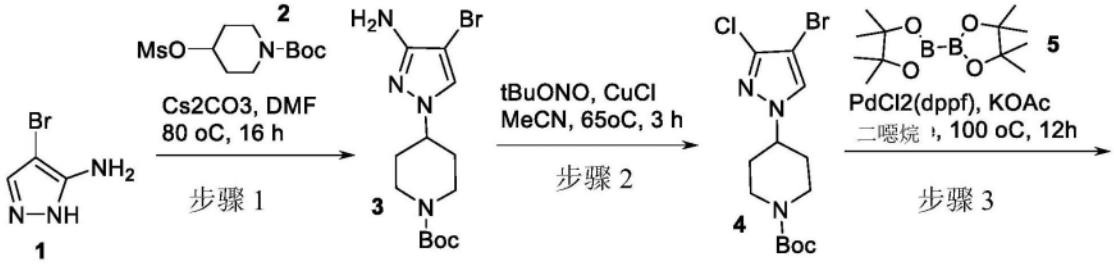
(m,1H),2.79-2.73(m,1H),2.69-2.62(m,1H),2.18(m,2H),2.09-2.07(m,1H),1.65-1.63(m,2H),1.46(m,2H),1.46(m,4H),1.35(m,3H).

[2061] 实施例105.1-[[4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-1-哌啶基]甲基]环丙烷甲腈(化合物199)的合成

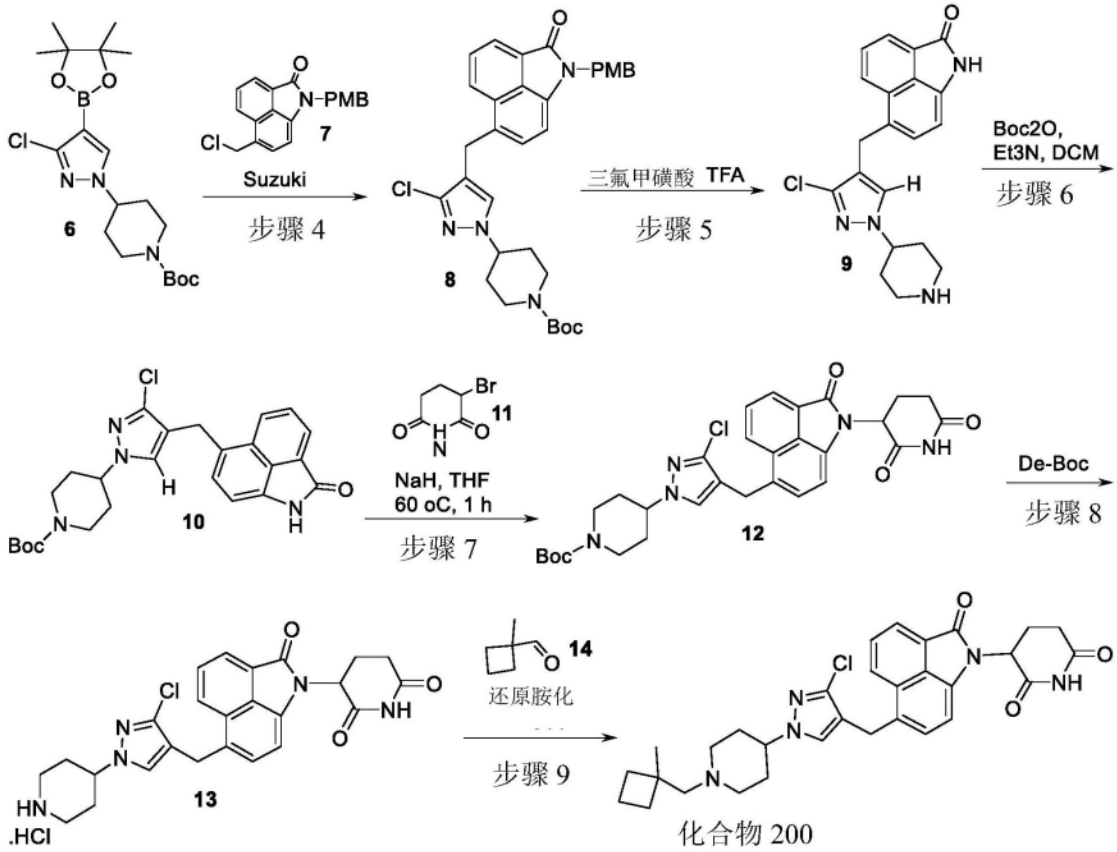
[2062] 

[2063] 步骤1:1-[[4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-1-哌啶基]甲基]环丙烷甲腈的合成:在密封管中向3-[2-氧代-6-[[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮1(300mg,676.44μmol)在THF(5mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(136.90mg,1.35mmol,188.57μl)并搅拌5分钟。随后向其中加入1-甲酰基环丙烷甲腈2(83.63mg,879.38μmol),随后加入二氯化二丁基锡(246.64mg,811.73μmol,181.36μl)和苯基硅烷(73.20mg,676.44μmol,83.37μl),在90℃下搅拌反应混合物14小时。通过TLC和LC监测反应。TLC显示新斑点的出现。然后用EtOAc稀释反应混合物,用饱和$NaHCO_3$溶液洗涤并用乙酸乙酯萃取。分离有机层,用无水硫酸钠干燥,减压蒸发得到粗品,将其进行Combi-Flash柱色谱法(用0-5%MeOH/DCM;2%MeOH/DCM洗脱),得到1-[[4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-1-哌啶基]甲基]环丙烷甲腈化合物199(55mg,102.80μmol,15.20%产率,97.68%纯度),为黄色固体。LCMS(ES+)=523.3[M+H]+.1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.13(s,1H,D2O Exchangeable),8.39(d,J=8.2Hz,1H),8.09(d,J=6.9Hz,1H),7.84(t,J=7.5Hz,1H),7.61(s,1H),7.36(d,J=7Hz,1H),7.31(s,1H),7.07(d,J=7.5Hz,1H),5.86(s,1H),5.45-5.43(m,1H),4.18(s,2H),4.04(m,1H),3.31(m,2H),3.04-3.01(m,2H),2.95(m,1H),2.67(s,1H),2.62(m,1H),2.41(m,2H),2.11(m,2H),1.89(m,3H),1.23(m,4H).

[2064] 实施例106.3-[6-[[3-氯-1-[1-[(1-甲基环丁基)甲基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物200)的合成

[2065] 

[2066]



[2067] 步骤1:4-(3-氨基-4-溴-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯3的合成:向4-溴-1H-吡唑-3-胺1(10g,61.73mmol)在DMF(150mL)的搅拌溶液中加入4-甲基磺酰氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯2(20.69g,74.08mmol)和碳酸铯(40.23g,123.47mmol),在密封管中在90℃下搅拌反应混合物16小时。SM在TLC中消耗。然后用乙酸乙酯稀释反应混合物,用冷水洗涤,然后用盐水洗涤。合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩得到粗品,将其通过硅胶柱色谱法(用45%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)纯化,得到所需产物4-(3-氨基-4-溴-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯3(6g,13.90mmol,22.52%产率,80%纯度),为深绿色半液体;LC-MS(ES+)=347.3[M+H]+。

[2068] 步骤2:4-(4-溴-3-氯-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯4的合成:向乙腈(20mL)中加入亚硝酸叔丁酯tech.90%(1.49g,13.03mmol,1.72mL,90%纯度),然后加入CuCl(1.29g,13.03mmol),然后将反应混合物缓慢加热至65℃。此时,将溶解在乙腈(10mL)中的4-(3-氨基-4-溴-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯3(3g,8.69mmol)缓慢加入反应中混合物。在该温度下搅拌反应混合物0.5小时。TLC显示新的非极性点并且开始被消耗。然后加入水。然后将反应混合物冷却至室温;加入水并用EtOAc萃取。然后用饱和碳酸氢钠溶液和盐水溶液洗涤有机部分,然后用硫酸钠干燥,减压浓缩有机部分,得到粗产物。然后通过柱色谱法纯化粗品,用己烷中的10%乙酸乙酯洗脱,得到4-(4-溴-3-氯-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯4(1g,2.47mmol,28.40%产率,90%纯度),为白色固体。

[2069] 步骤3:4-[3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯6的合成:将4-(4-溴-3-氯-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯4(2g,5.48mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷5(2.09g,8.23mmol)在1,4-二噁烷(20mL)的搅拌溶液用氩气脱气,并向该

溶液中依次加入醋酸钾(1.61g,16.45mmol,1.03mL),最后加入Pd(dppf)Cl_2.DCM(447.88mg,548.45μmol)并再次脱气5分钟,然后将反应混合物在100℃加热16小时。检查TLC并分析LC-MS,其显示硼酸酯衍生物的所需质量。反应混合物用EtOAc稀释,分层。有机层用水、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并减压浓缩,得到4-[3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯6(1.6g,1.17mmol,21.26%产率,30%纯度),为棕色粘性固体,其无需进一步纯化即可用于下一步;LCMS(ES+)=412.2[M+H]+。

[2070] 步骤4:4-[3-氯-4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯8的合成:在密封管中向6-(氯甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮7(2.1g,4.97mmol)和4-[3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯6(7.68g,7.46mmol)在甲苯(20mL)的搅拌溶液中加入磷酸三钾(3.69g,17.41mmol)。用氩气脱气10分钟。然后将四(三苯基膦)钯(0)(862.05mg,746.01μmol)加入反应混合物中,并再脱气5分钟。然后在90℃加热16小时。将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,经硅藻土过滤,减压浓缩得到粗物质,将其通过Combi-flash柱色谱法纯化,使用35%EtOAc-Hex作为洗脱剂,得到4-[3-氯-4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯8(800mg,1.09mmol,21.92%产率,80%纯度),为黄色粘性液体;LCMS(ES+)=587.1[M+H]+。

[2071] 步骤5:6-[[3-氯-1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮9的合成:在0℃下向4-[3-氯-4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯8(500mg,851.63μmol)在三氟乙酸(10mL)的溶液中加入三氟甲磺酸(2.56g,17.03mmol,1.49mL)。使反应混合物达到室温并在相同温度下搅拌16小时。SM完全消耗后,蒸发反应混合物以除去过量试剂。将其溶解在DCM中,并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。分离有机部分,用硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到所需产物6-[[3-氯-1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮9(200mg,381.63μmol,产率44.81%,纯度70%),为棕色粘性液体,其无需进一步纯化即可用于下一步;LCMS(ES+)=367.1[M+H]+。

[2072] 步骤6:4-[3-氯-4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸酯叔丁酯10的合成:在0℃下向6-[[3-氯-1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮9(300mg,817.79μmol)在DCM(10mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(248.26mg,2.45mmol,341.95μl),然后加入三乙胺(248.26mg,2.45mmol,341.95μl),并将反应在室温下搅拌16小时。检查TLC,显示原料完全消耗并形成所需斑点。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤并分离有机部分。用无水硫酸钠干燥,减压蒸发得到粗化合物,使用70-75%EA-Hex快速色谱法纯化,得到4-[3-氯-4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯10(160mg,308.38μmol,37.71%产率,90%纯度),为棕色固体;LCMS(ES+)=467.1[M+H]+。

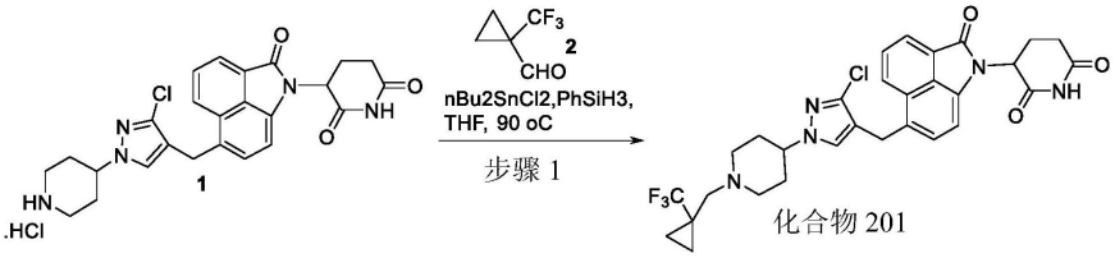
[2073] 步骤7:4-[3-氯-4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯12的合成:在0℃下向4-[3-氯-4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯10(220mg,471.13μmol)在THF(5mL)的搅拌溶液中分批加入氢化钠(376.87mg,9.42mmol,60%纯度),然后将反应混合物在该温度下搅拌3-5分钟。然后移除冰浴并将反应混合物再搅拌3-5分钟,然后在0℃下分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮11(452.31mg,2.36mmol)并将反应混合物在此温度下再搅拌1-2分钟。随

后,将反应混合物在70℃加热1小时。之后,用冰和冷水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取,用硫酸钠干燥,减压浓缩,得到粗品。通过用乙醚重复洗涤来纯化该粗品,最终得到标题化合物4-[3-氯-4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯12(180mg,280.25μmol,产率59.48%,纯度90%),为黄色固体(冻干后获得);LCMS(ES+)=578.3[M+H]+。

[2074] 步骤8:3-[6-[[3-氯-1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐13的合成:在0℃下向4-[3-氯-4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚]-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯12(170.00mg,294.09μmol)在二噁烷(10mL)的搅拌溶液中滴加二噁烷-HCl(4M,1.47mL)。然后使其达到室温并搅拌16小时。粗品LCMS显示原料完全消耗并形成产物。将反应物料蒸发至干,最终得到3-[6-[[3-氯-1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐13(100mg,184.68μmol,62.80%产率,95%纯度),为淡黄色固体;LCMS(ES+)=478.3[M+H]+。

[2075] 步骤9:3-[6-[[3-氯-1-[1-[(1-甲基环丁基)甲基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:在密封管中向3-[6-[[3-氯-1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮13(作为HCl盐;150mg,313.85μmol)在THF(6mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(79.40mg,784.61μmol,109.36μl)并搅拌5分钟。随后向其中加入1-甲基环丁烷甲醛14(36.96mg,376.61μmol,36.24μl),然后加入二氯化二丁基锡(114.43mg,376.61μmol,84.14μl)和苯基硅烷(33.96mg,313.85μmol,38.68μl),并在90℃下搅拌反应混合物14小时。通过TLC和LC监测反应。TLC显示新斑点的出现。然后用EtOAc稀释反应混合物,用饱和$NaHCO_3$溶液洗涤并用乙酸乙酯萃取。分离有机层,用无水硫酸钠干燥,减压蒸发得到粗品,将其进行Combi-Flash柱色谱法(用0-5%MeOH/DCM;2%MeOH/DCM洗脱),得到3-[6-[[3-氯-1-[1-[(1-甲基环丁基)甲基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物200(65mg,109.50μmol,34.89%产率,94.35%纯度),为浅黄色固体。LCMS(ES+)=560.2$[M+H]^+$.1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.12(s,1H,D2O Exchangeable),8.38(d,J=8.2Hz,1H),8.10(d,J=7Hz,1H),7.85(t,J=7.8Hz,1H),7.69(s,1H),7.30(d,J=7.4Hz,1H),7.07(d,J=7.4Hz,1H),5.43(dd,J=5.1,12.8Hz,1H),4.13(s,2H),3.99(m,1H),2.95(m,1H),2.75-2.50(m,4H),2.22(m,2H),2.09-1.99(m,3H),1.93-1.89(m,1H),1.82-1.74(m,5H),1.72-1.69(m,1H),1.61-1.56(m,3H),1.13(s,3H).

[2076] 实施例107.4-[(4-乙氧基羰基苯基)亚甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物201)的合成

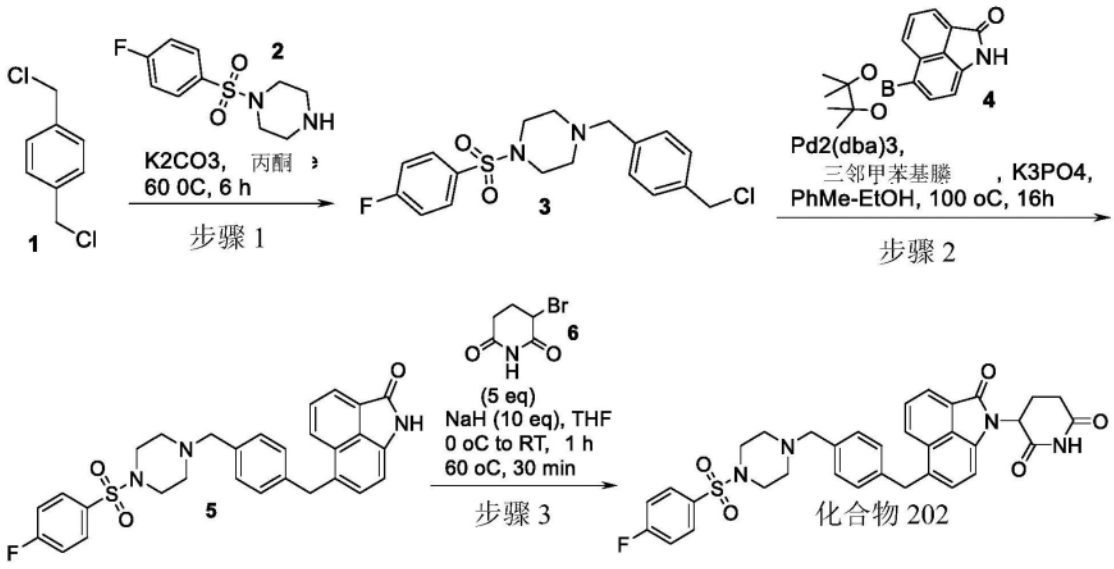
[2077] 

[2078] 步骤1:4-[(4-乙氧基羰基苯基)亚甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在密封管中

向3-[6-[[3-氯-1-(4-哌啶基)吡唑]-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮1(作为HCl盐;150mg,313.85μmol)在THF(5mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(79.40mg,784.61μmol,109.36μl)并搅拌5分钟。随后向其中加入1-(三氟甲基)环丙烷甲醛2(65.01mg,470.77μmol,35.56μl),随后加入二氯化二丁基锡(114.43mg,376.61μmol,84.14μl)和苯基硅烷(40.75mg,376.61μmol,46.42μL)。将反应混合物在90℃搅拌14小时。通过TLC和LC监测反应。TLC显示新斑点的出现。然后用EtOAc稀释反应混合物,用饱和$NaHCO_3$溶液洗涤。分离有机层,用无水硫酸钠干燥,减压蒸发得到粗品,将其进行Combi-Flash柱色谱法(用0-5%MeOH/DCM洗脱;0.5%MeOH/DCM),得到3-[6-[[3-氯-1-[1-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物201(57mg,90.69μmol,28.90%产率,95.47%纯度),为淡黄色固体。LCMS(ES+)=600.5[M+H]$^+$.1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.12(s,1H,D2O Exchangeable),8.37(d,J=8.2Hz,1H),8.10(d,J=6.9Hz,1H),7.85(t,J=7.6Hz,1H),7.69(s,1H),7.30(d,J=7.6Hz,1H),7.08(d,J=7.2Hz,1H),5.45-5.43(m,1H),4.13(s,2H),4.04-4.02(m,1H),2.95-2.92(m,3H),2.67-2.72(s,1H),2.67-2.62(m,1H),2.49(m,2H),2.09-2.08(m,1H),2.04-1.98(m,2H),1.85-1.81(m,4H),0.94(m,2H),0.71(m,2H).

[2079] 实施例108.3-[6-[[4-[[4-(4-氟苯基)磺酰基哌嗪-1-基]甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物202)的合成

[2080]



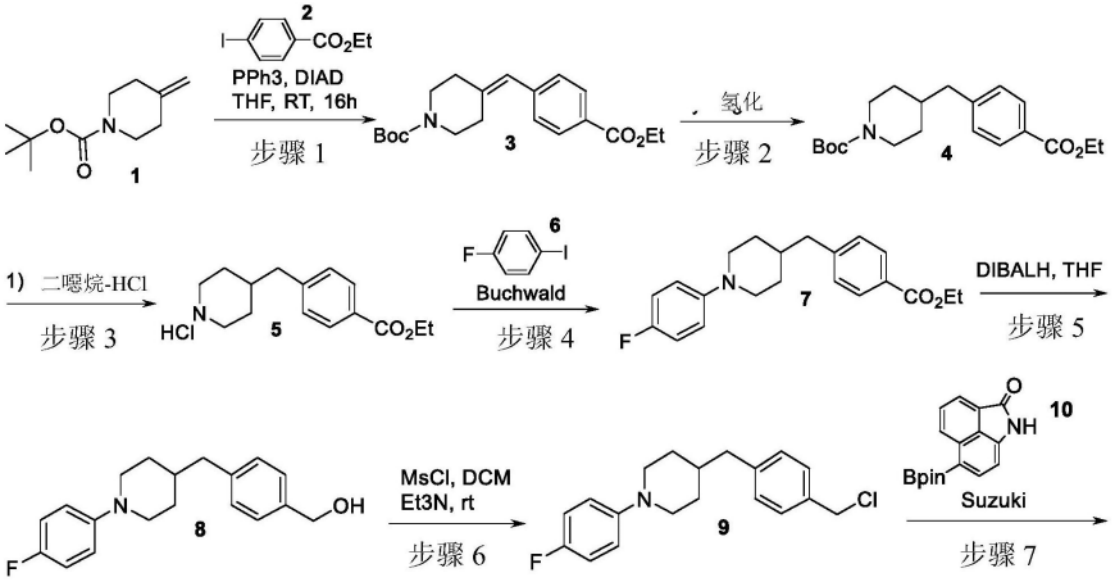
[2081] 步骤1:1-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-4-(4-氟苯基)磺酰基-哌嗪3的合成:向1-(4-氟苯基)磺酰基哌嗪2(1.00g,4.11mmol,1.00mL)在丙酮(15mL)的搅拌溶液中加入99%无水碳酸钾(568.07mg,4.11mmol,248.07μl),并在50℃下搅拌20分钟。随后向其中加入1,4-双(氯甲基)苯1(719.51mg,4.11mmol,506.70μl)并将反应混合物再加热6小时。将反应混合物冷却至室温,蒸发以除去挥发物,加入水并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,减压浓缩,得到粗品。该粗品通过Combi-Flash柱色谱法纯化,得到1-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-4-(4-氟苯基)磺酰基-哌嗪3(700mg,1.74mmol,42.26%,95%纯度),为粘性液体。

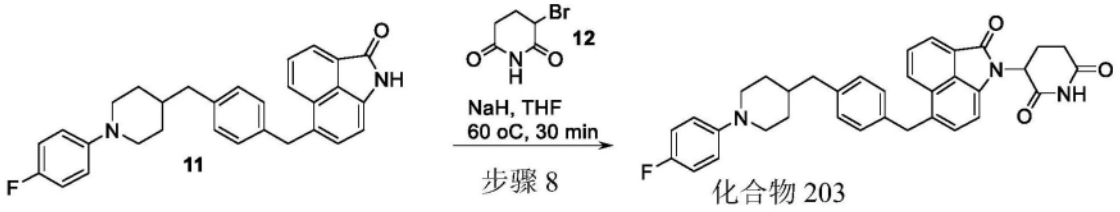
[2082] 步骤2:6-[[4-[[4-(4-氟苯基)磺酰基哌嗪-1-基]甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮5的合成:向1-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-4-(4-氟苯基)磺酰基-哌嗪3(700mg,

1.83mmol)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮4(1.08g,3.66mmol)在乙醇(5mL)和甲苯(10mL)的搅拌溶液中加入无水磷酸三钾(1.16g,5.48mmol),并将反应物料在氮气氛下脱气5分钟。然后将三邻甲苯基膦(111.29mg,365.65μmol)和(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮钯(167.42mg,182.83μmol)加入该反应物料中,再脱气5分钟。然后在90℃加热16小时。将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,经硅藻土过滤,减压浓缩得到粗物质,将其通过Combi-flash柱色谱法纯化,使用20%EtOAc-Hex作为洗脱剂,得到6-[[4-[[4-(4-氟苯基)磺酰基哌嗪-1-基]甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮5(450mg,829.14μmol,45.35%产率,95%纯度),为黄色固体;LCMS(ES+)=516.3[M+H]+。

[2083] 步骤3:3-[6-[[4-[[4-(4-氟苯基)磺酰基哌嗪-1-基]甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:在0℃下向6-[[4-[[4-(4-氟苯基)磺酰基哌嗪-1-基]甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮5(100mg,193.95μmol)在THF(10mL)的搅拌溶液中分批加入氢化钠(168.15mg,4.20mmol,60%纯度),并将反应混合物在该温度下搅拌3-5分钟。然后移除冰浴,将反应混合物再搅拌3-5分钟,然后在0℃下分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮(186.20mg,969.75μmol)并将反应混合物在此温度下再搅拌1-2分钟。随后,将反应混合物在70℃加热1小时。之后,用冰和冷水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取,用硫酸钠干燥,减压浓缩,得到粗品。该粗品通过combiflash柱色谱法纯化,得到标题化合物3-[6-[[4-[[4-(4-氟苯基)磺酰基哌嗪-1-基]甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物202(65mg,94.11μmol,48.53%产率,90.74%纯度),为黄色固体(冻干后获得);LCMS(ES+)=627.6[M+H]+.1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.09(s,1H,D2O Exchangeable),8.28(d,J=8.3Hz,1H),8.04(d,J=7.0Hz,1H),7.79-7.73(m,3H),7.45(t,J=7.7Hz,2H),7.36(d,J=7.4Hz,1H),7.19-7.17(m,2H),7.10-7.06(m,3H),5.44-5.39(m,1H),4.33(s,2H),3.36(s,2H),2.95-2.89(m,1H),2.83(m,4H),2.75-2.71(m,1H),2.67-2.60(m,1H),2.34(m,4H),2.08-2.05(m,1H).

[2084] 实施例109.3-[6-[[4-[[1-(4-氟苯基)-4-哌啶基]甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物203)的合成

[2085] 

[2086] 

[2087] 步骤1:4-[(4-乙氧基羰基苯基)亚甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯3的合成:在密封管中向4-碘乙基苯甲酸乙酯1(5g,21.39mmol,3.57mL)在DMF(15mL)的搅拌溶液中加入4-亚甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯2(12.66g,64.17mmol),所得溶液用氩气脱气5分钟,然后加入三乙胺(10.82g,106.95mmol,14.91mL)和环戊基(二苯基)膦二氯甲烷二氯化钯铁(1.75g,2.14mmol)。将其在100℃加热16小时。从TLC(20%乙酸乙酯的己烷溶液)证明SM完全消耗后,将RM通过硅藻土床过滤,用EtOAc洗涤并将冰冷却的水加入滤液中。水性部分用乙酸乙酯萃取。有机层用水、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,减压浓缩,得到粗品,将其通过Combi-flash柱色谱法纯化(用5%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱),得到异构体4-[(4-乙氧基羰基苯基)亚甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯3(4g,10.42mmol,48.72%产率,90%纯度)的混合物,为无色胶状物。

[2088] 步骤2:4-[(4-乙氧基羰基苯基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯4的合成:向4-[(4-乙氧基羰基苯基)亚甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯3(2g,5.79mmol)在EtOAc(100mL)的搅拌溶液中加入Pd-活性炭(2g)。将氢气球连接至其上,并在真空下氢化。然后在室温下搅拌。反应结束后,用硅藻土过滤,蒸发,粗物质在二氧化硅上进行Combiflash色谱法,得到纯的4-[(4-乙氧基羰基苯基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯4(1.5g,4.10mmol,70.84%产率,95%纯度),为无色粘性液体;LCMS(ES+)=348.4[M+H]+。

[2089] 步骤3:4-(4-哌啶基甲基)苯甲酸乙酯盐酸盐5的合成:在0℃下向4-[(4-乙氧基羰基苯基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯4(4g,11.51mmol)在二噁烷(20mL)的搅拌溶液中滴加二噁烷-HCl(4M,57.56mL)。然后使其达到室温并搅拌16小时。粗品LCMS显示原料完全消耗并形成产物。将反应物料蒸发至干,最终得到呈无色固体状的4-(4-哌啶基甲基)苯甲酸乙酯盐酸盐5(4g,9.09mmol,产率78.99%,纯度95%);LCMS(ES+)=248.2[M+H]+。

[2090] 步骤4:4-[[1-(4-氟苯基)-4-哌啶基]甲基]苯甲酸乙酯7的合成:在密封管中在氩气下向4-(4-哌啶基甲基)苯甲酸乙酯盐酸盐5(2g,7.05mmol)在叔丁醇(40mL)的搅拌溶液中加入碳酸铯(9.18g,28.19mmol)并脱气10分钟。在此条件下再搅拌20分钟。然后加入1-氟-4-碘-苯6(4.69g,21.14mmol,2.43mL)并用氩气脱气5分钟。随后将RuPhos(328.85mg,704.74μmol)加入反应混合物,接着加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(214.50mg,704.74μmol),再脱气5分钟。然后在90℃加热16小时。将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,用饱和$NaHCO_3$溶液洗涤,并用乙酸乙酯萃取。有机层用水、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,减压浓缩得到粗品,使用3.5%EtOAc-Hex作为洗脱剂,通过Combi-flash柱色谱法纯化,得到4-[[1-(4-氟苯基)-4-哌啶基]甲基]苯甲酸乙酯7(550mg,1.53mmol,产率21.72%,纯度95%),为棕色粘性液体;LCMS(ES+)=341.9[M+H]+。

[2091] 步骤5:[4-[[1-(4-氟苯基)-4-哌啶基]甲基]苯基]甲醇8的合成:在-78℃下向4-[[1-(4-氟苯基)-4-哌啶基]甲基]苯甲酸乙酯7(1.3g,3.81mmol)在THF(5.0mL)的搅拌溶液中加入DIBAL-H(1.6M,9.52mL)并在-78℃至-50℃的温度范围内搅拌2小时。通过TLC监测反

应进程。SM完成后(4小时),然后用饱和Rochelle盐溶液淬灭反应混合物,缓慢升至室温并搅拌一段时间。固体残留物沉淀下来,液体部分通过硅藻土过滤,并用DCM彻底洗涤。有机层用水、盐水洗涤,无水Na_2SO_4干燥,并在减压下浓缩得到粗品,将其通过Combi-flash柱色谱法纯化,使用20%EtOAc-己烷为洗脱剂,得到[4-[[1-(4-氟苯基)-4-哌啶基]甲基]苯基]甲醇8(700mg,2.22mmol,产率58.34%,纯度95%),为白色固体。LCMS(ES+)=300.3[M+H]+。

[2092] 步骤6:4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-1-(4-氟苯基)哌啶9的合成:在0℃下向[4-[[1-(4-氟苯基)-4-哌啶基]甲基]苯基]甲醇8(450mg,1.50mmol)在DCM(10mL)的搅拌悬浮液中加入三乙胺(760.49mg,7.52mmol,1.05mL)并在冷条件下搅拌30分钟。随后,在0℃下滴加甲磺酰氯(688.73mg,6.01mmol,465.36μl)并使反应混合物达到室温并在该温度下搅拌16小时。除去挥发物以获得粗物质,将其溶解在DCM中,用饱和$NaHCO_3$溶液彻底洗涤,最后用无水Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂得到所需产物4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-1-(4-氟苯基)哌啶9(250mg,471.95μmol,31.40%产率,60%纯度),为粘性液体(粗品)。用乙醚和戊烷刮擦,产物固化;LCMS(ES+)=318.2[M+H]+。

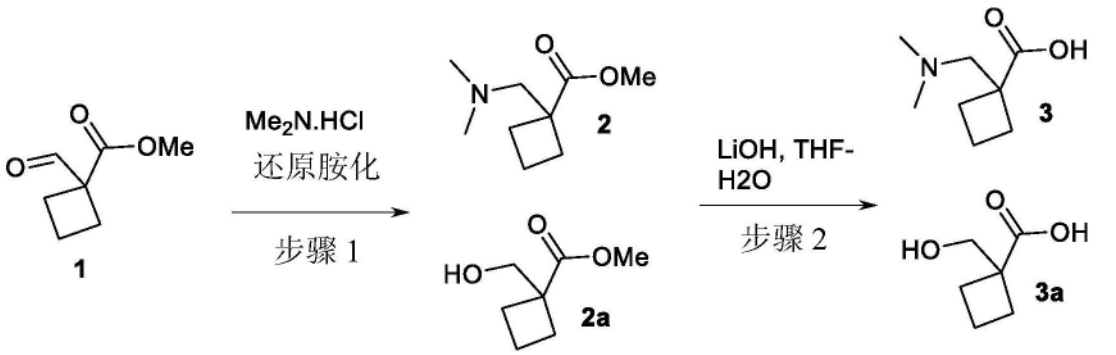
[2093] 步骤7:6-[[4-[[1-(4-氟苯基)-4-哌啶基]甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮11的合成:向4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-1-(4-氟苯基)哌啶9(450mg,1.42mmol)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮10(626.82mg,2.12mmol)在乙醇(5mL)和甲苯(10mL)的搅拌溶液中加入无水磷酸三钾(901.64mg,4.25mmol),将反应物料在氮气氛下脱气5分钟。然后将三邻甲苯基膦(86.19mg,283.17μmol)和(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮钯(129.65mg,141.59μmol)加入该反应物料中,再脱气5分钟。然后在90℃加热16小时。将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,经硅藻土过滤,并用乙酸乙酯彻底过滤。有机层用水、盐水洗涤并用Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩得到粗品,将其通过使用18-20%EtOAc-Hex作为洗脱剂的Combi-flash柱色谱法纯化,以获得6-[[4-[[1-(4-氟苯基)-4-哌啶基]甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮11(200mg,399.52μmol,28.22%产率,90%纯度),为黄色固体;LCMS(ES+)=451.1[M+H]+。

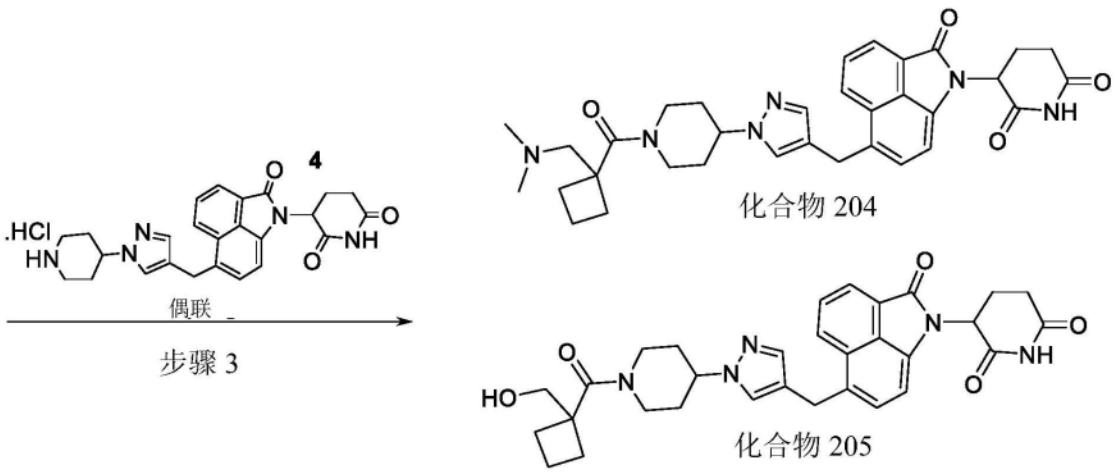
[2094] 步骤8:3-[6-[[4-[[1-(4-氟苯基)-4-哌啶基]甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:在0℃下向6-[[4-[[1-(4-氟苯基)-4-哌啶基]甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮11(350mg,776.84μmol)在THF(10mL)的搅拌溶液中分批加入氢化钠(621.41mg,15.54mmol,60%纯度),并将反应混合物在该温度下搅拌3-5分钟。然后移除冰浴并将反应混合物再搅拌3-5分钟,然后在0℃下分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮12(745.80mg,3.88mmol)并将反应混合物在此温度下再搅拌1-2分钟。随后,将反应混合物在70℃加热1小时。反应用冰和冷水淬灭后,用乙酸乙酯萃取,硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗品,用40%EtOAc-Hex作为洗脱剂通过Combi-flash柱色谱法纯化,得到3-[6-[[4-[[1-(4-氟苯基)-4-哌啶基]甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物203(90mg,104.69μmol,13.48%产率,98%纯度),为黄色固体(冻干后获得);LCMS(ES+)=562.5[M+H]+.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.12(s,1H,D2O Exchangeable),8.33(d,J=8.3Hz,1H),8.07(d,J=6.9Hz,1H),7.82(t,J=7.6Hz,1H),7.39(d,J=7.3Hz,1H),7.20(d,J=7.8Hz,2H),7.11-7.07(m,3H),6.98(t,J=8.8Hz,2H),6.89-6.87

[2095] (m,2H),5.46-5.42(m,1H),4.36(s,2H),3.52(d,J=12.0Hz,2H),2.95-2.91(m,1H),2.78-2.73(m,1H),2.67-2.63(m,1H),2.49-2.46(m,3H),2.10-2.07(m,1H),1.61-1.58

(m,3H),1.28-1.23(m,3H).

[2096] 实施例110.3-[6-[[1-[1-[1-[(二甲氨基)甲基]环丁烷羰基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物204)和3-[6-[[1-[1-[1-(羟甲基)环丁烷羰基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物205)的合成

[2097] 

[2098] 

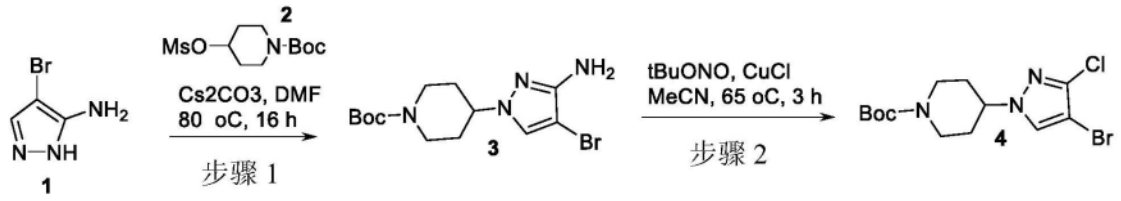
[2099] 步骤1:1-[(二甲氨基)甲基]环丁烷甲酸甲酯2的合成:在密封管中向1-甲酰基环丁烷甲酸甲酯1(100mg,703.47μmol)在THF(5mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(177.96mg,1.76mmol,245.13μl)并搅拌5分钟。随后向其中加入N-甲基甲胺盐酸盐(86.05mg,1.06mmol),随后加入二氯化二丁基锡(256.50mg,844.17μmol,188.60μl)和苯基硅烷(91.35mg,844.17μmol,104.09μl),并在90℃下搅拌反应混合物14小时。然后用EtOAc稀释反应混合物,用饱和$NaHCO_3$溶液洗涤,并用乙酸乙酯萃取。分离有机层,无水硫酸钠干燥,减压蒸发,得到1-[(二甲基氨基)甲基]环丁烷甲酸甲酯2(40mg,116.80μmol,产率16.60%,纯度50%)(粗品)。[NMR和GC-MS支持形成]。

[2100] 步骤2:1-[(二甲氨基)甲基]环丁烷甲酸3的合成:在0℃下向1-[(二甲氨基)甲基]环丁烷甲酸甲酯2(100.00mg,116.80μmol)在THF(2.5mL)的搅拌溶液中加入$LiOH.H_2O$(5.88mg,140.16μmol,247.34μl),使反应混合物达到室温并在室温下继续搅拌16小时。蒸发反应混合物以获得粗物质,将其用二噁烷中的HCl(4M储备溶液)酸化至pH值~1。然后将合并的反应物料冻干(使用CH_3CN/水混合物)以获得1-[(二甲基氨基)甲基]环丁烷甲酸3(60mg,76.33μmol,65.35%产率,20%纯度),为无色固体,无需进一步纯化即可用于下一步步骤。注意:无法进行水性后处理,因为发现所需的酸化合物倾向于与水性部分混合,因此获得的物质由所需的1-[(二甲氨基)甲基]环丁烷甲酸3(60mg,76.33μmol,65.35%产率,

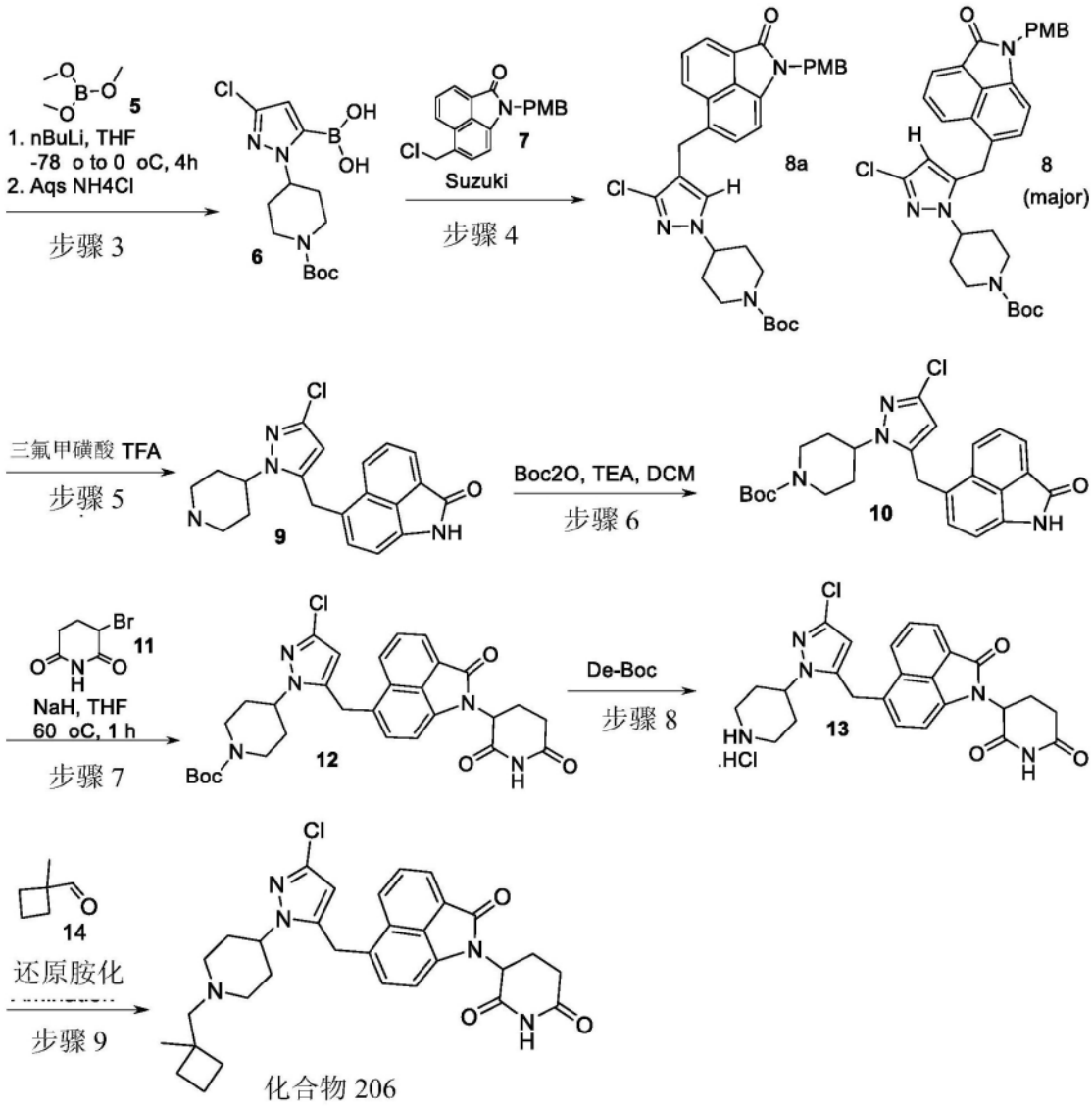
20％纯度)与NaCl组成。计划将其用于下一步而无需进一步纯化。

[2101] 步骤3:3-[6-[[1-[1-[1-[(二甲氨基)甲基]环丁烷羰基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:向3-[2-氧代-6-[[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐4(30.53mg,63.61μmol)的搅拌溶液中加入DIPEA(32.88mg,254.44μmol,44.32μl),然后加入1-[(二甲氨基)甲基]环丁烷甲酸3(60mg,76.33μmol)和HATU(36.28mg,95.41μmol),反应混合物在25℃下搅拌16小时。通过TLC和LC-MS监测反应进程。然后将水加入反应混合物中,并用EtOAc萃取水层。合并有机层,无水Na_2SO_4干燥,过滤,减压除去溶剂,得到残余物,将其通过柱色谱法(用3％MeOH/DCM洗脱)纯化得到产物混合物。在PREP-HPLC中进一步纯化,最终得到3-[6-[[1-[1-[1-[(二甲氨基)甲基]环丁烷羰基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物204(3mg,9.78μmol,产率15.38％,纯度95％),为黄色固体(冻干后)。LCMS(ES+)＝583.7[M+H]+。除此之外,还形成了一种副产物5a,可能是在尝试制备实际原料3(通过2)时,推测它没有形成或形成痕量,而是形成了3a(通过2a),最终得到不想要的偶联产物3-[6-[[1-[1-[1-(羟甲基)环丁烷羰基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物205(12mg,20.81μmol,19.63％产率,96.35％纯度),为黄色固体。LCMS(ES+)＝556.6[M+H]+。

[2102] 实施例111.3-[6-[[5-氯-2-[1-[(1-甲基环丁基)甲基]-4-哌啶基]吡唑-3-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物206)的合成

[2103] 

[2104]



[2105] 步骤1:4-(3-氨基-4-溴-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯3的合成:向4-溴-1H-吡唑-3-胺1(10g,61.73mmol)在DMF(150mL)的搅拌溶液中加入4-甲基磺酰氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯2(20.69g,74.08mmol)和碳酸铯(40.23g,123.47mmol),在90℃的密封管中搅拌反应混合物16小时。在TLC中SM消耗。然后用乙酸乙酯稀释反应混合物,用冷水洗涤,然后用盐水洗涤。合并的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩得到粗品,将其通过硅胶柱色谱法纯化(用45%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到所需产物4-(3-氨基-4-溴-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯3(6g,13.90mmol,22.52%产率,80%纯度),为深绿色半液体。LC-MS(ES+)=347.3[M+H]+。

[2106] 步骤2:4-(4-溴-3-氯-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯4的合成:向乙腈(20mL)中加入亚硝酸叔丁酯tech.90%(1.49g,13.03mmol,1.72mL,90%纯度),然后加入CuCl(1.29g,13.03mmol),然后将反应混合物缓慢加热至65℃。此时,将溶解在乙腈(10mL)中的4-(3-氨基-4-溴-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯3(3g,8.69mmol)缓慢加入反应混合物中。在该温度下搅拌反应混合物0.5小时。TLC显示新的非极性点并且开始被消耗。然后加入水。然后将反应混合物冷却至室温;加入水并用EtOAc萃取。然后用饱和碳酸氢钠溶液和盐水溶液洗涤有机部分,然后用硫酸钠干燥,减压浓缩有机部分,得到粗产物。然后通过柱色谱法

纯化粗品,用己烷中的10%乙酸乙酯洗脱,得到4-(4-溴-3-氯-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯4(1g,2.47mmol,28.40%产率,90%纯度),为白色固体。

[2107] 步骤3:[2-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)-5-氯-吡唑-3-基]硼酸6的合成:在-78℃的惰性气氛中向4-(4-溴-3-氯-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯4(2g,5.48mmol)在无水THF(7mL)的搅拌溶液中滴加正丁基锂(1.6M,3.43mL)。加入完成后,将反应混合物在相同温度下搅拌1小时,并检查TLC。由于一些SM似乎与所需的相应脱溴变体一起存在,因此加入了额外的0.5mL丁基锂。30分钟后,将硼酸三甲酯5(854.86mg,8.23mmol,934.27μl)滴加到反应混合物中,并搅拌2小时而不再加入干冰(从而使反应温度逐渐升高)。再过1小时后,检查TLC并分析LC-MS,其显示所需质量的硼酸衍生物。用饱和NH_4Cl溶液淬灭反应混合物并用EtOAc稀释,分层。有机层用水、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并减压浓缩,得到[2-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)-5-氯-吡唑-3-基]硼酸6(1.4g,3.40mmol,61.96%产率,80%纯度),为棕色粘性固体,其无需进一步纯化即可用于下一步;LCMS(ES+)=330.3[M+H]+。

[2108] 步骤4:4-[3-氯-5-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯8的合成:在密封管中向6-(氯甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮7(1.23g,3.64mmol)和[2-(1-叔丁氧基羰基-4-哌啶基)-5-氯-吡唑-3-基]硼酸6(1.80g,4.37mmol)在甲苯(6mL)和乙醇(3mL)和5滴水的搅拌溶液中加入磷酸三钾(1.93g,9.10mmol)。用氩气脱气10分钟。然后将三邻甲苯基膦(221.64mg,728.18μmol)和Pd_2dba_3(333.41mg,364.09μmol)加入反应混合物中,再脱气5分钟。然后在90℃加热16小时。将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,经硅藻土过滤,用EtOAc洗涤并在减压下浓缩以得到粗物质,将其通过使用35%EtOAc-Hex作为洗脱剂的Combi-flash柱色谱法纯化,得到4-[3-氯-5-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯8(750mg,1.15mmol,31.58%产率,90%纯度),为黄色固体;LCMS(ES+)=587.2[M+H]+。

[2109] 步骤5:6-[[5-氯-2-(4-哌啶基)吡唑-3-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮9的合成:在0℃下向4-[3-氯-5-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯8(460.00mg,783.50μmol)在三氟乙酸(10mL)的搅拌溶液中加入三氟甲磺酸(2.35g,15.67mmol,1.38mL)。使反应混合物达到室温并在相同温度下搅拌16小时。SM完全消耗后,蒸发反应混合物以除去过量试剂。将其溶解在DCM中,并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。分离有机部分,用硫酸钠干燥并在减压下浓缩得到所需产物6-[[5-氯-2-(4-哌啶基)吡唑-3-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮9(300mg,654.23μmol,产率83.50%,纯度80%),为棕色粘性液体,其无需进一步纯化即可用于下一步;LCMS(ES+)=367.1[M+H]+。

[2110] 步骤6:4-[3-氯-5-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯10的合成:在0℃下向6-[[5-氯-2-(4-哌啶基)吡唑-3-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮9(550mg,1.50mmol)在DCM(10mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(455.14mg,4.50mmol,626.91μl),然后加入二碳酸二叔丁酯(392.66mg,1.80mmol,412.89μl)并将反应在室温下搅拌6小时。检查TLC显示随着所需斑点的形成原料完全消耗。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤并分离有机部分。用无水硫酸钠干燥,减压蒸发得到粗化合物,使用70-75%EA-Hex快速色谱法纯化,得到4-[3-氯-5-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡

唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯10(350mg,674.58μmol,44.99％产率,90％纯度),为棕色固体;LCMS(ES+)＝467.2[M+H]+。

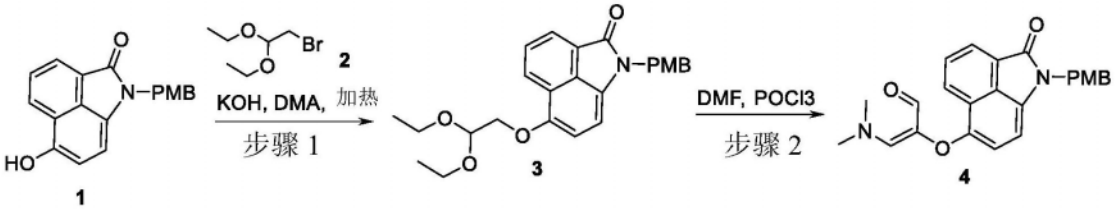
[2111] 步骤7:4-[3-氯-5-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯12的合成:在0℃下向4-[3-氯-5-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯10(320.00mg,685.29μmol)在THF(5mL)的搅拌溶液中分批加入氢化钠(548.18mg,13.71mmol,60％纯度),然后将反应混合物在该温度下搅拌3-5分钟。然后移除冰浴,将反应混合物再搅拌3-5分钟,然后在0℃下将3-溴哌啶-2,6-二酮11(657.91mg,3.43mmol)分批加入其中,反应混合物在此温度下再搅拌1-2分钟。随后,将反应混合物在70℃加热1小时。之后,用冰和冷水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取,用硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗品。通过用乙醚重复洗涤来纯化该粗品,最终得到标题化合物4-[3-氯-5-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯12(350mg,544.93μmol,产率79.52％,纯度90％),为黄色固体(冻干后获得);LCMS(ES+)＝578.2[M+H]+。

[2112] 步骤8:3-[6-[[5-氯-2-(1-氯-4-哌啶基)吡唑-3-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐13的合成:在0℃向4-[3-氯-5-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯12(350.00mg,605.48μmol)在二噁烷(10mL)的搅拌溶液中滴加二噁烷-HCl(4M,3.03mL)。然后使其达到室温并搅拌16小时。粗品LCMS显示原料完全消耗并形成产物。将反应物料蒸发至干,最终得到3-[6-[[5-氯-2-(1-氯-4-哌啶基)吡唑-3-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐13(200mg,349.92μmol,产率57.79％,纯度90％),为淡黄色固体;LCMS(ES+)＝478.2[M+H]+。

[2113] 步骤9:3-[6-[[5-氯-2-[1-[(1-甲基环丁基)甲基]-4-哌啶基]吡唑-3-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:在密封管中向3-[6-[[5-氯-2-(4-哌啶基)吡唑-3-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮13(作为HCl盐;250mg,523.08μmol)在THF(8mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(105.86mg,1.05mmol,145.81μl)并搅拌5分钟。随后向其中加入1-甲基环丁烷甲醛14(61.60mg,627.69μmol),接着加入二氯化二丁基锡(190.72mg,627.69μmol,140.24μl)和苯基硅烷(56.60mg,523.08μmol,64.47μl),并在90℃下搅拌反应混合物14小时。通过TLC和LC监测反应。TLC显示新斑点的出现。然后用EtOAc稀释反应混合物,用饱和$NaHCO_3$溶液洗涤并用EtOAc萃取。分离有机层,用无水硫酸钠干燥,减压蒸发得到粗品,将其进行Combi-Flash柱色谱法(用0-5％DCM/MeOH洗脱),得到3-[6-[[5-氯-2-[1-[(1-甲基环丁基)甲基]-4-哌啶基]吡唑-3-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物206(70mg,118.98μmol,产率22.75％,纯度95.2％),为淡黄色固体;LCMS(ES+)＝560.2[M+H]+.1HNMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.13(s,1H,D2O Exchangeable),8.36(d,J＝8.3Hz,1H),8.12(d,J＝7Hz,1H),7.87(t,J＝7.6Hz,1H),7.31(d,J＝7.4Hz,1H),7.11(d,J＝7.3Hz,1H),5.86(s,1H),5.45(dd,J＝5.1,12.8Hz,1H),4.51(s,2H),4.22(m,1H),2.95(m,1H),2.72-2.63(m,4H),2.22(s,2H),2.11-2.02(m,1H),1.99-1.84(m,5H),1.89-1.82(m,2H),1.79-1.78(m,1H),1.75-1.70(m,4H),1.14(s,3H).

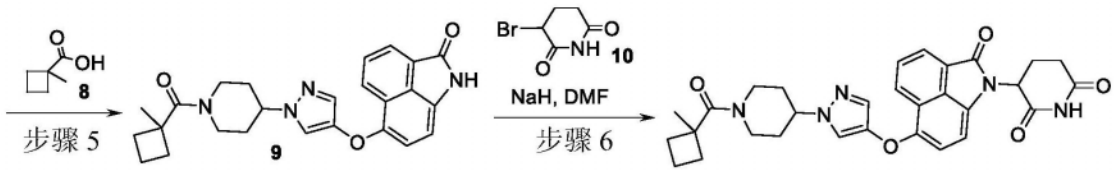
[2114] 实施例112.3-(6-((1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氧基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物207)的合成

[2115]





[2116]



化合物 207

[2117] 步骤1:4-(4-甲酰基-吡唑-1-基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:向1H-吡唑-4-甲醛(4.7g,48.91mmol)和4-甲氧基磺酰氧基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(17.34g,58.70mmol)在DMF(50mL)的溶液中加入碳酸铯(39.84g,122.28mmol)并在密封管中加热至90℃保持16小时。粗品LCMS显示产物的形成。将反应物料冷却并加入水中。有机物用EtOAc萃取。用水、盐水洗涤合并的有机物并经Na_2SO_4干燥。将合并的溶剂蒸发至干,并使用已烷中的20-80%EtOAc洗脱溶剂通过Combiflash纯化,得到4-(4-甲酰基吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4g,11.46mmol,23.42%产率,80%纯度),为棕色固体;LCMS(ES+)=280.4[M+H]+。

[2118] 步骤2:(E)-3-(二甲氨基)-2-((1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)氧基)丙烯醛的合成:在0℃下将氯氧化磷(3.64g,23.73mmol,2.22mL)加入二甲基甲酰胺(1.73g,23.73mmol,1.84mL)中并搅拌15分钟。在室温下加入化合物6-(2,2-二乙氧基乙氧基)-1-[(4-甲氧基苯基)-甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(1g,2.37mmol)。然后将反应混合物在80℃加热3小时。TLC显示新的点并且开始被消耗。将反应混合物冷却至0℃并用冰水淬灭并用EtOAc萃取。有机部分用水和盐水溶液洗涤,然后用硫酸钠干燥,减压浓缩有机部分,得到(Z)-3-(二甲氨基)-2-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]氧基-丙-2-烯醛(800mg,1.69mmol,产率71.22%,纯度85%)作为粗产物;LCMS(ES+)=403.4[M+H]+。

[2119] 步骤3:4-(4-((1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)氧基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:将(Z)-3-(二甲氨基)-2-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]氧基-丙-2-烯醛(1.3g,3.23mmol)溶解在甲醇(20mL)和水(6mL)的混合物中。然后加入4-(5,6-二氧代-1,4,2,3-二氧杂二嗪烷-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(973.27mg,3.23mmol),并将反应混合物在90℃搅拌16小时。然后在减压下浓缩,并通过combiflash用洗脱溶剂EtOAc:已烷来纯化残余物,得到标题化合物4-[4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]氧基吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(800mg,1.15mmol,35.72%产率,80%纯度),为淡黄色固体;LCMS(ES+)=555.6[M+H]+。

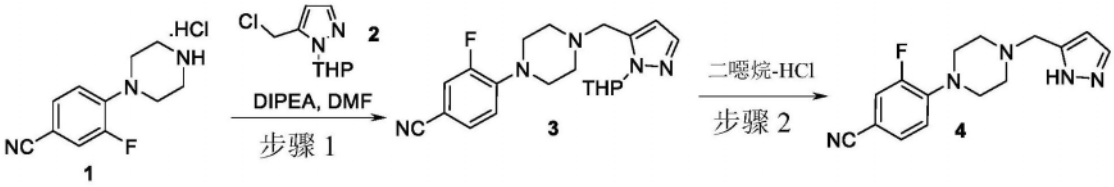
[2120] 步骤4:6-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氧基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮的合

成:向4-[4-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]-氧基-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(180mg,324.54μmol)在TFA(6mL)的冰冷溶液中加入三氟甲磺酸(146.12mg,973.61μmol,85.95μl)。反应在25℃继续16小时。将反应物料蒸发至干并加入饱和碳酸氢钠溶液中并用EtOAc萃取。有机物用硫酸钠干燥并蒸发至干,得到6-[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]氧基-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(100mg,209.35μmol,64.51%产率,70%纯度)作为粗品;LCMS(ES+)=335.3[M+H]+。

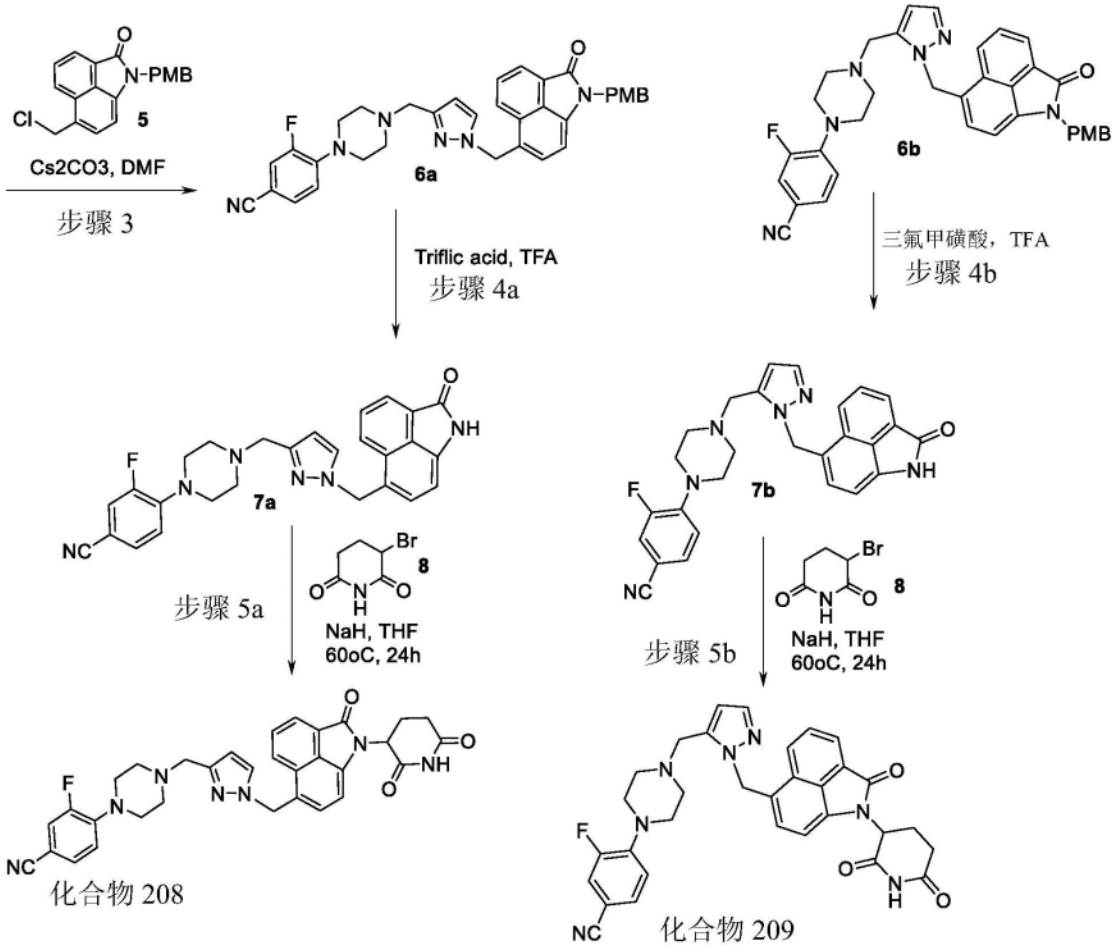
[2121] 步骤5:6-((1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氧基)苯并-[cd]吲哚-2(1H)-酮的合成:向6-[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]氧基-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(200mg,598.14μmol)和1-甲基环丁烷甲酸(68.27mg,598.14μmol)在DMF(5mL)的溶液中加入DIPEA(231.92mg,1.79mmol,312.55μl),然后加入HATU(250.17mg,657.95μmol)并在25℃搅拌16小时。粗品LCMS显示产物的形成。反应用水稀释并用EtOAc萃取。用水和盐水洗涤合并的有机物并用硫酸钠干燥。粗品通过combiflash用洗脱溶剂EtOAc:己烷纯化,得到6-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]氧基-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(70mg,157.72μmol,26.37%产率,97%纯度),为深棕色固体;LCMS(ES+)=431.3[M+H]+。

[2122] 步骤6:3-(6-((1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氧基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮的合成:向6-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]氧基-1H-苯并-[cd]吲哚-2-酮(70mg,162.60μmol)在THF(5mL)的冰冷溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(65.03mg,1.63mmol,60%纯度)并在25℃搅拌10分钟。一次加入化合物3-溴哌啶-2,6-二酮(156.11mg,813.01μmol)并再次在25℃下搅拌10分钟。然后将反应加热至70℃持续0.5小时。粗品LCMS显示产物的形成。将反应冷却至室温,用水稀释并用EtOAc萃取。用水和盐水洗涤合并的有机物并用硫酸钠干燥。将粗品蒸发至干并通过制备型HPLC纯化,得到3-[6-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]氧基-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物207(45mg,80.03μmol,产率49.22%,纯度96.32%),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.10(bs,1H),8.36(d,J=8Hz,1H)8.18(d,J=8Hz,1H),7.96(s,1H),7.91(t,J=8Hz,1H),7.49(s,1H),7.03(d,J=8Hz,1H)6.92(d,J=8Hz,1H),5.45-5.41(m,1H),4.40-4.34(m,2H),3.61(m,1H),3.12(m,1H),2.97-2.90(m,1H),2.76-2.62(m,3H),2.43-2.40(m,2H),2.10-2.03(m,3H),1.95-1.90(m,1H),1.88-1.79(m,4H),1.62(m,1H),1.36(s,3H);LCMS(ES+)=542.2[M+H]+.

[2123] 实施例113.4-(4-((1-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1-H-吡唑-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈(化合物208)和4-(4-((1-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基))-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1-H-吡唑-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈(化合物209)的合成

[2124] 

[2125]



[2126] 步骤1:3-氟-4-(4-((1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)甲基)哌嗪-1-基)苄腈的合成:向3-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈盐酸盐(3.61g,14.95mmol)在DMF(25mL)的溶液中加入DIPEA(5.80g,44.85mmol,7.81mL)并在室温下搅拌10分钟。将化合物5-(氯-甲基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑(5g,14.95mmol)加入反应物中并在环境温度下搅拌18小时。粗品LCMS显示产物的形成。将反应冷却,加入水中并用EtOAc萃取。用水、盐水洗涤合并的有机物并用硫酸钠干燥。通过combiflash用洗脱溶剂MeOH/DCM纯化粗产物,得到3-氟-4-[4-[(2-四氢吡喃-2-基吡唑-3-基)甲基]哌嗪-1-基]苄腈(3.6g,9.26mmol,61.92%产率,95%纯度),为粘性凝胶;LCMS(ES+)=370.2[M+H]+。

[2127] 步骤2:4-(4-((1H-吡唑-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈的合成:向3-氟-4-[4-[(2-四氢吡喃-2-基吡唑-3-基)甲基]哌嗪-1-基]苄腈(4.2g,11.37mmol)在乙醇(30mL)的溶液中加入HCl(34.54mg,34.11mmol,43.18μl,36纯度)并在25℃搅拌16小时。通过TLC确认反应完成。将反应物料蒸发至干。将粗物质溶解在EtOAc中,用碳酸氢盐溶液和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,蒸发的粗物质通过combiflash用DCM中的MeOH纯化,得到3-氟-4-[4-(1H-吡唑-5-基甲基)哌嗪-1-基]苄腈(2.8g,8.54mmol,产率75.10%,纯度87%),为粘性固体;LCMS(ES+)=286.8[M+H]+。

[2128] 步骤3:3-氟-4-(4-((1-((1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-)-1H-吡唑-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苄腈和3-氟-4-(4-((1-((1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)哌嗪-1-基)苄腈的合成:向3-氟-4-[4-(1H-吡唑-5)-基甲基)哌嗪-1-基]苄腈(1.5g,5.26mmol)和6-(氯甲

基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(1.78g,5.26mmol)在DMF(25mL)的搅拌溶液中加入碳酸铯(5.14g,15.77mmol)。将其在90℃加热16小时。将其冷却至室温,用EtOAc稀释,用水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥并在减压下浓缩,通过combiflash使用洗脱溶剂EtOAc/己烷和5%MeOH/DCM纯化粗品,得到3-氟-4-[4-[[2-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]-吡唑-3-基]甲基]哌嗪-1-基]苄腈(260mg,416.60μmol,7.92%产率,94%纯度)为棕色固体,极性斑点再次通过制备型HPLC纯化,得到3-氟-4-[4-[[2-[[1-[(4-甲氧基-苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-3-基]甲基]哌嗪-1-基]苄腈(260mg,416.60μmol,7.92%产率,94%纯度),为黄色固体;LCMS(ES+)=587.2[M+H]+。

[2129] 步骤4a:3-氟-4-(4-((1-((2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苄腈的合成:向3-氟-4-[4-[[1-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-3-基]甲基]哌嗪-1-基]苄腈(350.00mg,596.60μmol)在TFA(15mL)的冰冷溶液中加入三氟甲磺酸98+%(268.61mg,1.79mmol,157.08μL)。反应在25℃继续16小时。将反应物料蒸发至干并加入饱和碳酸氢钠溶液中并用EtOAc萃取。有机物用硫酸钠干燥并蒸发至干,得到3-氟-4-[4-[[1-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-3-基]甲基]-哌嗪-1-基]苄腈(270mg,463.01μmol,产率77.61%,纯度80%),为粗品;LCMS(ES+)=467.3[M+H]+。

[2130] 步骤4b:3-氟-4-(4-((1-((2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)哌嗪-1-基)苄腈的合成:向3-氟-4-[4-[[2-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-3-基]甲基]哌嗪-1-基]苄腈(250mg,426.14μmol)在TFA(5mL)的冰冷溶液中加入三氟甲磺酸98+%(191.87mg,1.28mmol,112.20μL)。反应在25℃下继续16小时。将反应物料蒸发至干并加入饱和碳酸氢钠溶液并用乙酸乙酯萃取。有机物用硫酸钠干燥并蒸发至干,得到3-氟-4-[4-[[2-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-3-基]甲基]哌嗪-1-基]苄腈(192mg,370.41μmol,86.92%产率,90%纯度)作为粗品;LCMS(ES+)=467.3[M+H]+。

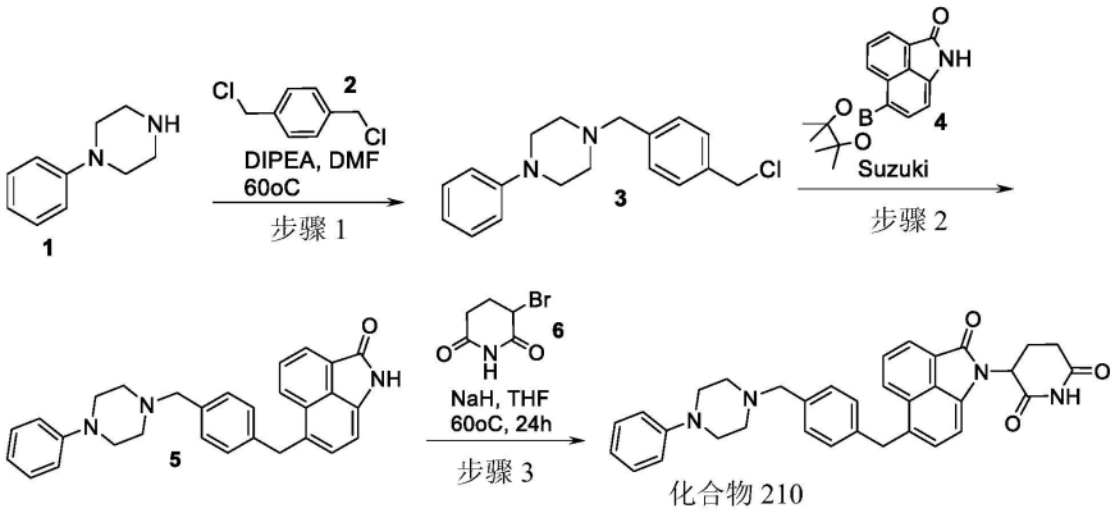
[2131] 步骤5a:4-(4-((1-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1-H-吡唑-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈的合成:向3-氟-4-[4-[[1-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-3-基]甲基]-哌嗪-1-基]苄腈(100.00mg,214.36μmol)在THF(30mL)的冰冷溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(82.13mg,2.14mmol,60%纯度)并在25℃搅拌10分钟。一次加入化合物3-溴哌啶-2,6-二酮(205.80mg,1.07mmol)并在25℃下再次搅拌10分钟。然后将反应加热至70℃持续0.5小时。粗品LCMS显示产物的形成。将反应冷却至室温,用水稀释并用EtOAc萃取。用水和盐水洗涤合并的有机物并用硫酸钠干燥。将粗品蒸干并通过制备型HPLC纯化,得到4-[4-[[1-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-3-基]甲基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈化合物208(16mg,27.51μmol,12.83%产率,99.3%纯度),为黄色固体。1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.12(bs,1H),8.41(d,J=8Hz,1H)8.10(d,J=8Hz,1H),7.85(t,J=8Hz,1H),7.78(s,1H),7.68(d,J=12Hz,1H),7.55(d,J=8Hz,1H),7.45(d,J=8Hz,1H),7.14-7.06(m,2H),6.16(s,1H),5.72(s,2H),5.46-5.44(m,1H),3.46(s,2H),3.13(bs,4H),2.94-2.92(m,1H),2.79-2.73(m,1H),2.67-2.63(m,1H),2.43(bs,4H),2.08-2.01(m,1H)

.LCMS(ES+)＝578.2[M+H]+.

[2132] 步骤5b:4-(4-((1-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基))-1-H-吡唑-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈的合成:向3-氟-4-[4-[[2-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-3-基]甲基]哌嗪-1-基]苄腈(200mg,428.72μmol)在THF(10mL)的冰冷溶液中加入氢化钠(185.85mg,4.29mmol,60％纯度)并在25℃下搅拌10分钟。一次加入化合物3-溴哌啶-2,6-二酮(411.59mg,2.14mmol)并在25℃下再次搅拌10分钟。然后将反应加热至70℃持续0.5小时。粗品LCMS显示产物的形成。将反应冷却至室温,用水稀释并用EtOAc萃取。用水和盐水洗涤合并的有机物并用硫酸钠干燥。将粗品蒸干并通过制备型HPLC纯化,得到4-[4-[[2-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-3-基]甲基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈化合物209(31mg,53.32μmol,12.44％产率,99.34％纯度),为黄色固体。1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.10(bs,1H),8.47(d,J＝8Hz,1H)8.09(d,J＝8Hz,1H),7.86(t,J＝8Hz,1H),7.67(dd,J＝12Hz,J1＝1.6Hz,1H),7.53(dd,J＝8Hz,J1＝1.6Hz,1H),7.43(s,1H),7.22(d,J＝4Hz,1H),7.09(d,J＝8Hz,1H),7.01(t,J＝8Hz,1H),6.24(s,1H),5.83(s,2H),5.45-5.41(m,1H),3.56(s,2H),2.96-2.89(m,1H),2.85(bs,4H),2.76-2.61(m,2H),2.42(bs,4H),2.07-2.01(m,1H).LCMS(ES+)＝578.2[M+H]+.

[2133] 实施例114.3-(2-氧代-6-(4-((4-苯基哌嗪-1-基)甲基)苄基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物210)的合成

[2134]



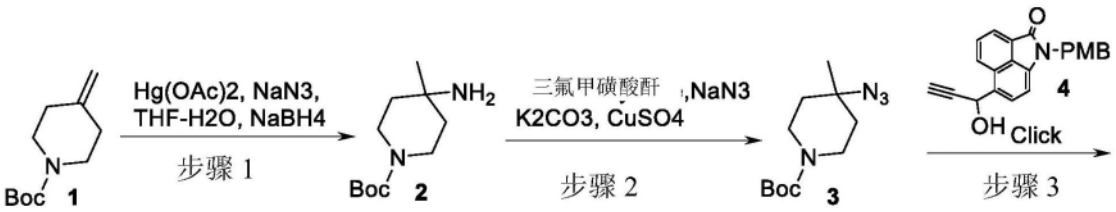
[2135] 步骤1:1-(4-(氯甲基)苄基)-4-苯基哌嗪的合成:向1-苯基哌嗪(2g,12.33mmol)在DMF(20mL)的搅拌溶液中加入DIPEA(4.78g,36.98mmol,6.44mL),然后加入1,4-双(氯甲基)苯(4.32g,24.66mmol,3.04mL)。将所得反应混合物在60℃加热12小时。反应完成后,向RM中加入冰冷的水并用EtOAc萃取。分离有机部分,用硫酸钠干燥并浓缩。粗品LCMS显示产物的形成。将粗物质蒸发并通过combiflash用洗脱溶剂10-30％EtOAc/已烷进行纯化,得到1-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-4-苯基-哌嗪(1.6g,4.79mmol,38.83％产率,90％纯度),为灰白色固体;LCMS(ES+)＝301.4[M+H]+。

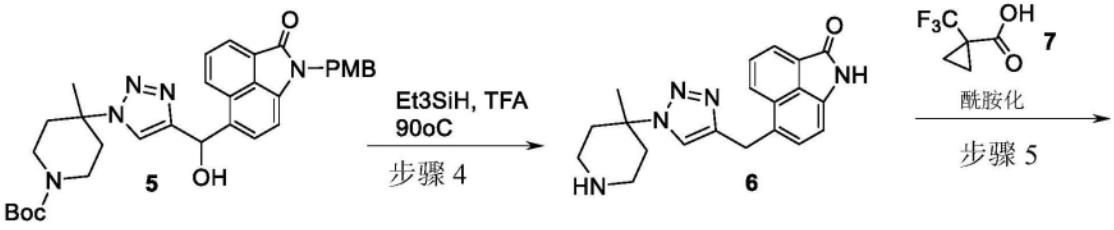
[2136] 步骤2:6-(4-((4-苯基哌嗪-1-基)甲基)苄基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮的合成:向6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(735.83mg,2.49mmol)和1-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-4-苯基-哌嗪(500mg,1.66mmol)在乙醇(2mL)和

甲苯(7mL)的搅拌溶液中加入磷酸三钾(882.02mg,4.16mmol)并在氮气氛下脱气10分钟。然后将三邻甲苯基膦(101.18mg,332.42μmol)和(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮钯(152.20mg,166.21μmol)加入反应物料中并将所得反应混合物加热至90℃持续16小时。反应完成后,反应物料通过硅藻土床过滤。收集滤液并用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤。分离合并的有机溶剂,用硫酸钠干燥并真空浓缩。粗品通过combiflash纯化,用已烷中的10-50%EtOAc作为洗脱溶剂,得到6-[[4-[(4-苯基哌嗪-1-基)甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(370mg,768.09μmol,46.21%产率,90%纯度),为棕色凝胶。

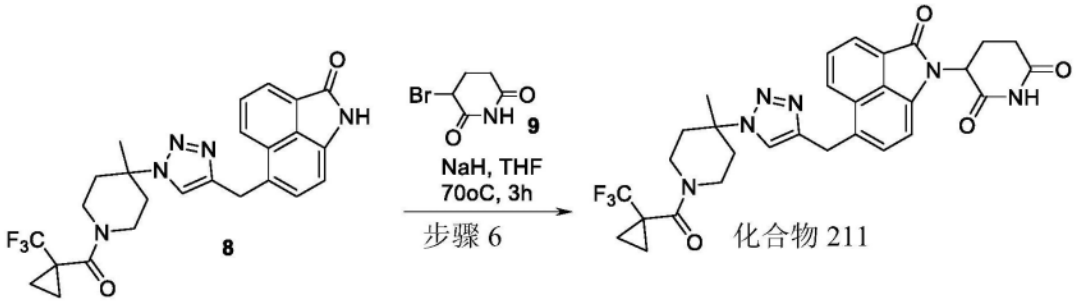
[2137] 步骤3:3-(2-氧代-6-(4-((4-苯基哌嗪-1-基)甲基)苄基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮的合成:向6-[[4-[(4-苯基哌嗪-1-基)甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(100.00mg,230.66μmol)在THF(30mL)的冰冷溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(8.84mg,220.97μmol,60%纯度)并在25℃搅拌10分钟。一次加入化合物3-溴哌啶-2,6-二酮(221.44mg,1.15mmol)并在25℃下再次搅拌10分钟。然后将反应加热至70℃持续0.5小时。粗品LCMS显示产物的形成。将反应冷却至室温并用水稀释,用EtOAc萃取。用水和盐水洗涤合并的有机物并用硫酸钠干燥。将粗品蒸干并通过制备型HPLC纯化,得到3-[2-氧代-6-[[4-[(4-苯基哌嗪-1-基)甲基]苯基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物210(46mg,84.30μmol,产率36.55%,纯度99.81%),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.11(bs,1H),8.34(d,J=8Hz,1H),8.08(d,J=8Hz,1H),7.83(t,J=8Hz,1H),7.42(d,J=8Hz,1H),7.26(m,6H),7.11(d,J=8Hz,1H),6.89(d,J=8Hz,2H),6.76(t,J=8Hz,1H),5.45-5.43(m,1H),4.38(s,2H),3.44(s,2H),3.08(bs,4H),2.98-2.90(m,1H),2.80-2.73(m,1H),2.70-2.57(m,1H),2.45(bs,4H),2.10(m,1H);LCMS(ES+)=545.3[M+H]+.

[2138] 实施例115.3-(6-((1-(4-甲基-1-(1-(三氟甲基)环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物211)的合成

[2139] 



[2140]



[2141] 步骤1:4-氨基-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:向50m 98+%醋酸汞(II)的50%四氢呋喃水溶液(1.78g,5.58mmol,541.75μl)中加入叠氮化钠(988.62mg,15.21mmol,534.39μl)和4-亚甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g,5.07mmol),在90℃加热下搅拌17小时。冷却至室温后,加入0.71mL 15%氢氧化钾水溶液,再加入硼氢化钠(143.83mg,3.80mmol,134.42μL)在0.71mL 15%氢氧化钾水溶液中的悬浮液,然后通过在室温下搅拌30分钟。反应混合物用乙醚稀释,用水和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,然后减压蒸馏除去溶剂,得到4-氨基-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.1g,2.75mmol,54.18%产率,60%纯度)作为标题化合物。

[2142] 步骤2:4-叠氮基-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在0℃下将三氟甲磺酸酐(1.32g,4.67mmol,783.65μl)加入叠氮化钠(758.38mg,11.67mmol,409.94μl)、H_2O(14mL)和DCM(25mL)的混合物中。将混合物在0℃下搅拌2小时,然后分离各层。水层用CH_2Cl_2(2×10mL)萃取。合并的萃取液用饱和的Na_2CO_3水溶液洗涤,然后加入4-氨基-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg,2.33mmol)、碳酸钾颗粒(483.68mg,3.50mmol,211.21μL)、硫酸铜(37.24mg、233.31μmol、10.34μL)、水(27mL)和甲醇(45mL)的搅拌混合物中。将所得混合物搅拌16小时,然后蒸发,用H_2O(50mL)稀释并用DCM萃取。用水洗涤合并的有机物并用硫酸钠干燥。有机物蒸干得到粗品4-叠氮基-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯;LCMS(ES+)=241.4[M+H]+。

[2143] 步骤3:4-(4-(羟基(1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:向4-叠氮基-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,832.29μmol)和6-(1-羟基丙-2-炔基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(285.79mg,832.29μmol)在THF(5mL)的搅拌溶液中加入硫酸铜5H_2O(20.78mg,83.23μmol,5.77μl)在水(1mL)中的溶液并搅拌15分钟,然后加入(2R)-2-[1,2-二羟乙基]-4-羟基-5-氧代-2H-呋喃-3-油酸钠(65.95mg,332.92μmol)。将反应物料在25℃下继续搅拌24小时。SM完全消耗后,反应物料通过硅藻土床过滤,用硫酸钠干燥。蒸发滤液,粗残留物通过combiflash用洗脱溶剂30-100%EtOAc/己烷纯化,得到4-[4-[羟基-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]三唑-1-基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(97mg,113.01μmol,13.58%产率,68%纯度),为粘性凝胶;LCMS(ES+)=584.4[M+H]

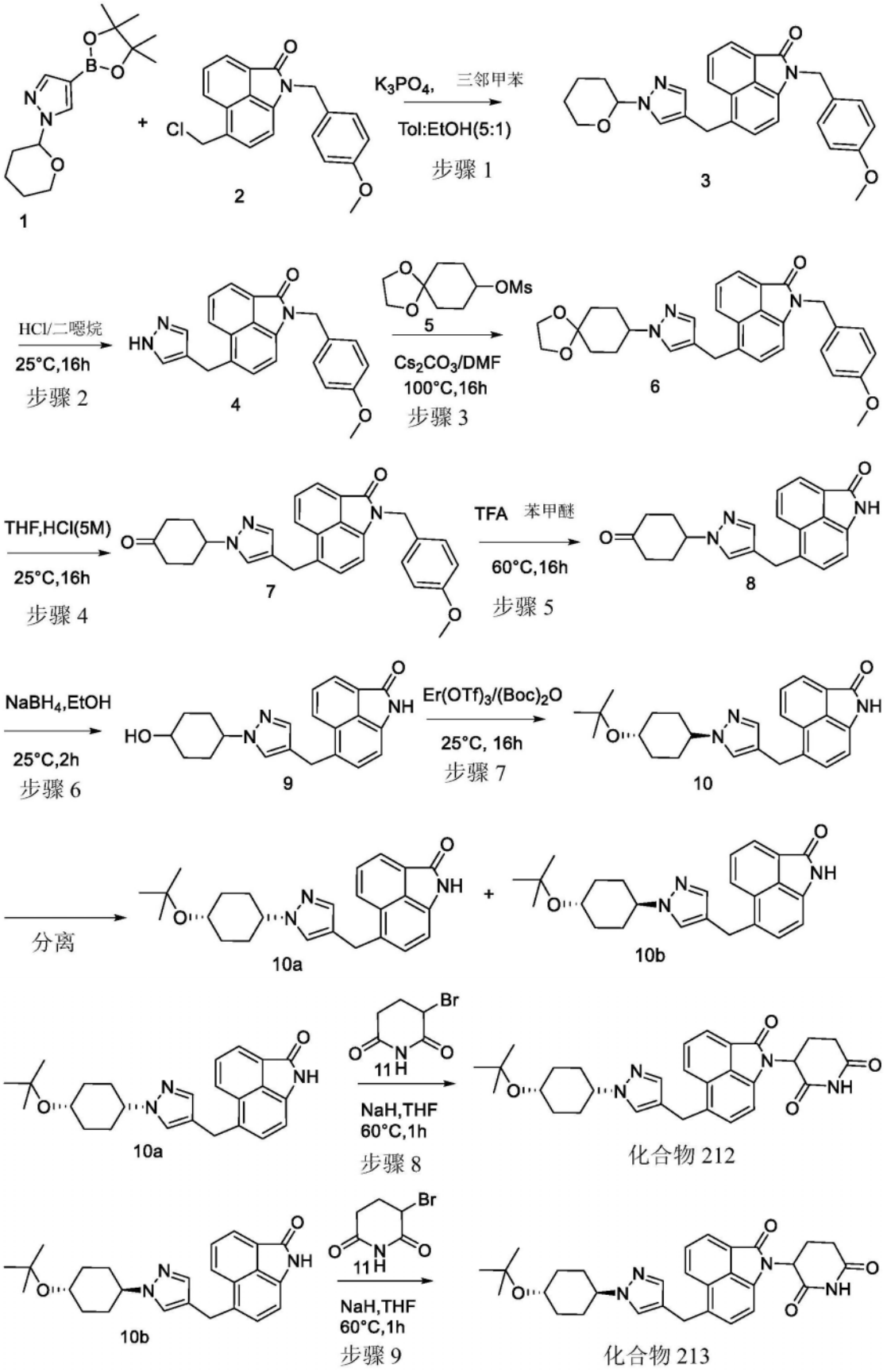
+。

[2144] 步骤4:6-((1-(4-甲基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮的合成:在密封管中向4-[4-[羟基-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]-三唑-1-基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(50mg,85.66μmol)在TFA(78.14mg,685.31μmol,52.80μl)的溶液中加入三乙基硅烷(39.84mg,342.66μmol,54.73μl)。将反应加热至90℃持续2小时。粗品LCMS显示产物的形成。将反应蒸发至干并用碳酸氢钠溶液中和,用乙酸乙酯萃取。合并的有机物用硫酸钠干燥,蒸发至干,用戊烷研磨得到6-[[1-(4-甲基-4-哌啶基)三唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(22mg,50.66μmol,产率59.14%,纯度80%),为棕色固体;LCMS(ES+)=348.4[M+H]+。

[2145] 步骤5:6-((1-(4-甲基-1-(1-(三氟甲基)环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮的合成:向6-[[1-(4-甲基-4-哌啶基)三唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(300mg,863.53μmol)在DMF(10mL)的溶液中加入1-(三氟甲基)环丙烷甲酸(146.36mg,949.88μmol)和DIPEA(334.81mg,2.59mmol,451.23μl),然后加入HATU(492.51mg,1.30mmol)并在25℃下搅拌16小时。粗品LCMS显示产物的形成。将反应物料加入水中并用EtOAc萃取。用水、盐水洗涤合并的有机物并用硫酸钠干燥。将粗品蒸发至干并通过combiflash用在已烷中的洗脱溶剂EtOAc进行纯化,得到6-[[1-[4-甲基-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]三唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(130mg,241.99μmol,28.02%产率,90%纯度),为深棕色凝胶;LCMS(ES+)=484.1[M+H]+。

[2146] 步骤6:3-(6-((1-(4-甲基-1-(1-(三氟甲基)环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑)-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮的合成:向6-[[1-[4-甲基-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]三唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(130mg,268.88μmol)在DMF(10mL)的冰冷溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(103.03mg,2.69mmol,60%纯度)并在25℃下搅拌10分钟。一次加入化合物3-溴哌啶-2,6-二酮(258.14mg,1.34mmol)并在25℃下再次搅拌10分钟。然后将反应加热至70℃持续0.5小时。粗品LCMS显示产物的形成。将反应冷却至室温,用水稀释并用EtOAc萃取。用水和盐水洗涤合并的有机物并用硫酸钠干燥。将粗品蒸干并通过制备型HPLC纯化,得到3-[6-[[1-[4-甲基-1-[1-(三氟甲基)环丙烷羰基]-4-哌啶基]三唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物211(20mg,33.55μmol,12.48%产率,99.74%纯度),为黄色固体。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.12(bs,1H),8.42(d,J=12Hz,1H),8.10-8.08(d,J=8Hz,2H),7.85(t,J=8Hz,1H),7.39(d,J=8Hz,1H),7.10(d,J=8Hz,1H),5.45-5.43(m,1H),4.43(s,2H),3.77(m,2H),2.94-2.92(m,1H),2.76-2.72(m,1H),2.67-2.62(m,1H),2.37(bs,2H),2.09(bs,1H),1.90(bs,2H),1.45(s,3H),1.26(bs,2H),1.17(bs,2H);LCMS(ES+)=595.3[M+H]+.

[2147] 实施例116.3-[6-[[1-(4-叔丁氧基环己基)吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物212)和3-[6-[[1-(4-叔丁氧基环己基)吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物213)的合成



[2148]

[2149]

[2150] 步骤1:1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:在密封管中向1-四氢吡喃-2-基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧

杂环戊硼烷-2-基)吡唑(4.12g,14.80mmol)和6-(氯甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(5g,14.80mmol)在溶剂甲苯(100mL)和乙醇(50mL)的混合物的搅拌溶液中加入无水磷酸三钾(7.85g,37.00mmol),反应在氩气气氛下脱气10分钟。然后加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(1.36g,1.48mmol)和三(邻甲苯基)膦(901.04mg,2.96mmol),再次脱气5分钟。然后关闭管并加热至110℃持续16小时。SM完成后,将反应物通过硅藻土床过滤并在减压下浓缩以得到粗品。通过combiflash柱色谱法(使用30%EA的己烷溶液)纯化,得到标题化合物1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(4.7g,9.33mmol,63.01%产率,90%纯度),为黄色固体;LC-MS:(ES+)=454.4[M+H]+。

[2151] 步骤2:1-哌啶-4-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛的合成:向4-(3-甲酰基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯3(525mg,1.59mmol)在1,4-二噁烷(10mL)的搅拌溶液中加入HCl的二噁烷溶液(4M,11.95mL)。将反应混合物在25℃搅拌16小时。SM完成后,将反应在减压下浓缩,然后用10-20%乙酸乙酯的正己烷溶液洗涤,最后干燥得到标题化合物1-(4-哌啶基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛(350mg,1.53mmol,95.78%产率),为灰白色固体;LCMS(ES+)=230.0[M+H]+。

[2152] 步骤3:6-[[1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)吡唑-4-基]甲基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-(1H-吡唑-4-基甲基)苯并[cd]吲哚-2-酮(2.7g,7.31mmol)和1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基甲磺酸酯(3.45g,14.62mmol)在DMF(20mL)的搅拌溶液中加入碳酸铯(4.76g,14.62mmol),将反应混合物加热至90℃持续16小时。SM完成后,反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取,用硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗产物。通过combiflash柱色谱法(50%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到标题化合物6-[[1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)吡唑-4-基]甲基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(1.5g,2.65mmol,产率36.25%,纯度90%),为黄色固体;LCMS(ES+)=510.3[M+H]+。

[2153] 步骤4:1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[1-(4-氧代环己基)吡唑-4-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向6-[[1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)吡唑-4-基]甲基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(1.5g,2.94mmol)在THF(10mL)的搅拌溶液中加入HCl(5M,2.94mL)并将反应混合物在25℃搅拌20小时。SM完成后,减压浓缩溶剂,用碳酸氢钠中和,用乙酸乙酯萃取,用硫酸钠干燥,减压浓缩,得到标题化合物1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[1-(4-氧代环己基)吡唑-4-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(1g,1.93mmol,产率65.68%,纯度90%),为黄色固体;LCMS(ES+)=466.5[M+H]+。

[2154] 步骤5:6-[[1-(4-氧代环己基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[1-(4-氧代环己基)吡唑-4-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(300mg,644.41μmol)在三氟乙酸(7mL)的搅拌溶液中加入苯甲醚(696.87mg,6.44mmol,701.07μl),将反应混合物在60℃搅拌16小时。SM完成后,除去TFA,溶于冰水中,用饱和碳酸氢钠溶液中和,用乙酸乙酯萃取;分离有机层,用硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗品。通过combiflash柱色谱法(使用乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物6-[[1-(4-氧代环己基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(80mg,208.46μmol,产率32.35%,纯度90%),为黄色固体;LCMS(ES+)=346.2[M+H]+。

[2155] 步骤6:6-[[1-(4-羟基环己基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向6-[[1-(4-氧代环己基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(100.00mg,289.52μmol)在乙醇(10mL)的搅拌溶液中,反应混合物冷却至0℃,向其中加入硼氢化钠(21.91mg,579.05μmol,20.47μl)并在25℃下搅拌2小时。SM完成后,用冰冷的水淬灭反应,然后减压除去溶剂,然后溶于水,用乙酸乙酯萃取,分离有机层,用硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗品。通过combiflash柱色谱法(使用乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物6-[[1-(4-羟基环己基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(75mg,194.30μmol,67.11%产率,90%纯度),为黄色粘性液体;LCMS(ES+)=348.2[M+H]+。

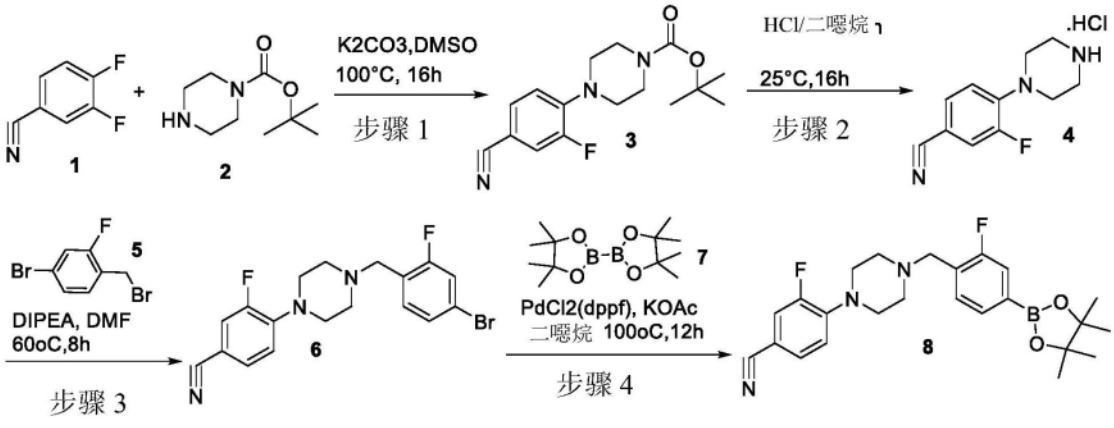
[2156] 步骤7:6-[[1-(4-叔丁氧基环己基)吡唑-4-基]甲基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:将6-[[1-(4-羟基环己基)吡唑-4-基]甲基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(750mg,1.60mmol)的搅拌溶液溶解在二碳酸二叔丁酯(805.21mg,3.69mmol,846.70μl)中直至温和加热(低于40℃)。然后在N_2气氛下将三氟甲磺酸铒(III)(98.57mg,160.41μmol)加入混合物中,并将混合物在25℃下搅拌16小时。通过TLC监测反应。之后,混合物用Et_2O稀释,Et_2O层用H_2O洗涤。有机相用Na_2SO_4干燥,过滤,然后真空蒸发,得到粗产物。该粗品通过combi-flash柱色谱法纯化,得到6-[[1-(4-叔丁氧基环己基)吡唑-4-基]甲基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(200mg,351.37μmol,21.90%产率,92%纯度),为黄色固体。LCMS(ES+)=524.5[M+H]+。注:通过制备型HPLC纯化分离异构体,并单独进行下一步。

[2157] 步骤8:3-[6-[[1-(4-叔丁氧基环己基)吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:向6-[[1-(4-叔丁氧基环己基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(50.00mg,123.91μmol)在THF(10mL)的搅拌溶液中,将反应混合物冷却至0℃,然后缓慢加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(142.44mg,3.72mmol,60%纯度)。然后将反应搅拌5分钟至0℃,然后分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮(118.96mg,619.55μmol),再次搅拌5分钟。然后将反应混合物加热至60℃持续1小时。反应用冰冷水淬灭后,用乙酸乙酯萃取,分离有机层,用硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗品。该粗品通过制备型TLC板(使用80%EA的己烷溶液)纯化,得到标题化合物3-[6-[[1-(4-叔丁氧基环己基)吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物212(15mg,27.70μmol,产率22.36%,纯度95.04%),为黄色固体;LCMS(ES+)=515.3[M+H]+.1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.11(s,1H),8.36-8.34(d,1H),8.09-8.07(d,1H),7.82(t,1H),7.48(s,1H),7.35-7.34(d,1H),7.27(s,1H),7.07-7.06(d,1H),5.45-5.41(m,1H),4.17(s,2H),3.98(brs,1H),3.45(brs,1H),2.94(m,1H),2.75-2.72(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.09-2.06(m,1H),1.88-1.86(m,2H),1.78-1.73(m,4H),1.34-1.23(m,3H),1.11(s,9H).

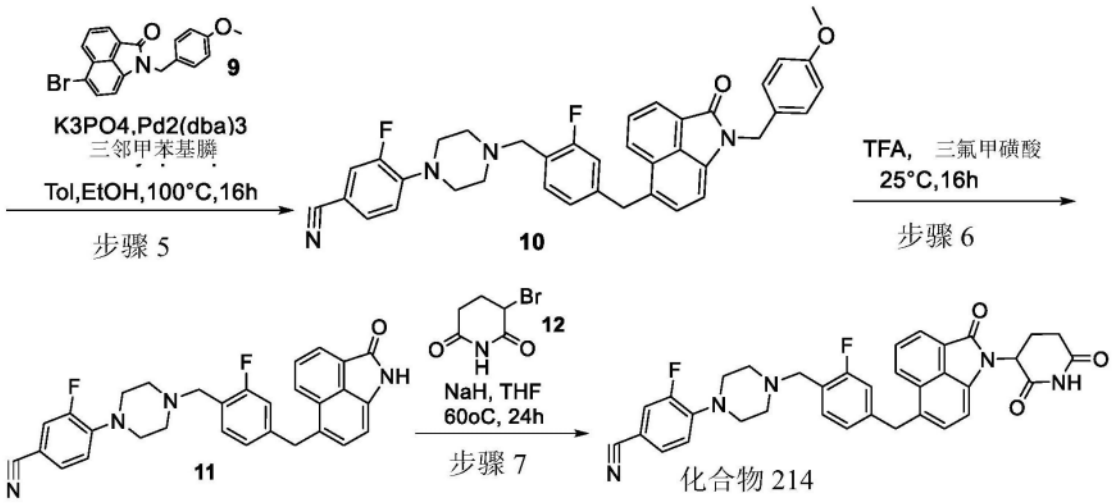
[2158] 步骤9:3-[6-[[1-(4-叔丁氧基环己基)吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:向6-[[1-(4-叔丁氧基环己基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(50.00mg,123.91μmol)在THF(10mL)的搅拌溶液中,将反应混合物冷却至0℃,然后缓慢加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(142.44mg,3.72mmol,60%纯度)。然后将反应搅拌5分钟至0℃,然后分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮(118.96mg,619.55μmol),再次搅拌5分钟。然后将反应混合物加热至60℃持续1小时。反应用冰冷水淬灭后,用乙酸乙酯萃取,分离有机层,用硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗品。该粗品通过制备型HPLC纯化,得到

标题化合物3-[6-[[1-(4-叔丁氧基环己基)吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物213(5mg,9.63μmol,产率7.77%,纯度99.09%),为黄色固体。LCMS(ES+)=515.3[M+H]+.1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.10(s,1H),8.39-8.37(d,1H),8.09-8.07(d,1H),7.83(t,1H),7.53(s,1H),7.36-7.34(d,1H),7.27(s,1H),7.08-7.06(d,1H),5.45-5.40(m,1H),4.18(s,2H),4.08-3.98(m,1H),3.73(brs,1H),2.99-2.90(m,2H),2.79-2.69(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.09-2.05(m,1H),2.01-1.95(m,1H),1.70-1.68(m,2H),1.60-1.46(m,4H),1.12(s,9H).

[2159] 实施例117.3-氟-4-[4-[[2-氟-4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]甲基]哌嗪-1-基]苄腈(化合物214)的合成



[2160]



[2161] 步骤1:4-(4-氰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成:在100℃下向3,4-二氟苄腈(5.23g,37.58mmol)在DMSO(25mL)的搅拌溶液中加入颗粒状碳酸钾(10.39g,75.17mmol,4.54mL)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(7g,37.58mmol)并加热16小时。冷却反应混合物并加入冰冷水,形成白色固体沉淀物。将固体沉淀物通过烧结漏斗过滤并用水洗涤并在旋转蒸发器中干燥得到呈白色固体状的所需化合物4-(4-氰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯。LCMS(ES+)=306.3[M+H]+。

[2162] 步骤2:3-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈的合成:向4-(4-叔丁氧基哌嗪-1-基)-3-氟-苄腈甲烷水合物(3.5g,11.31mmol)在二噁烷(20mL)的搅拌溶液中加入HCl的二噁烷溶液(4M,28.28mL)并在25℃下搅拌反应混合物16小时。SM完成后,减压干燥反应混合物,用戊烷研磨,得到所需化合物3-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(2.5g,10.14mmol,89.60%产率,98%纯度),

为灰白色固体。

[2163] 步骤3:4-[4-[(4-溴-2-氟-苯基)甲基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈的合成:向3-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(7g,34.11mmol)在DMF(70mL)的搅拌溶液中加入99%无水碳酸钾(11.79g,85.27mmol,5.15mL)并搅拌10分钟,然后加入4-溴-1-(溴甲基)-2-氟-苯(9.14g,34.11mmol)并在60℃下搅拌反应混合物8小时。SM完成后,用冰冷的水淬灭反应混合物并过滤固体。然后再次用水洗涤固体,在旋转蒸发仪下干燥,得到标题化合物4-[4-[(4-溴-2-氟-苯基)甲基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈(9g,21.80mmol,63.91%产率,95%纯度),为白色固体。LCMS(ES+)=394.1[M+H]+。

[2164] 步骤4:3-氟-4-[4-[[2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]甲基]哌嗪-1-基]苄腈的合成:向4-[4-[(4-溴-2-氟-苯基)甲基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈(1g,2.55mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(776.88mg,3.06mmol)在1,4-二噁烷(5mL)的搅拌溶液中加入醋酸钾(625.51mg,6.37mmol,398.41μl),然后脱气10分钟,然后加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的复合物(208.04mg,254.95μmol)并再次脱气5分钟,脱气后用聚四氟乙烯盖封闭管并在90℃搅拌16小时。通过TLC监测反应进程,反应完成后,反应混合物通过硅藻土床过滤,用乙酸乙酯洗涤,减压浓缩,得到标题化合物3-氟-4-[4-[[2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]甲基]哌嗪-1-基]苄腈(1g,682.90μmol,26.79%产率,30%纯度),为黑色粘性液体。LC-MS:(ES+)=440.4[M+H]+。

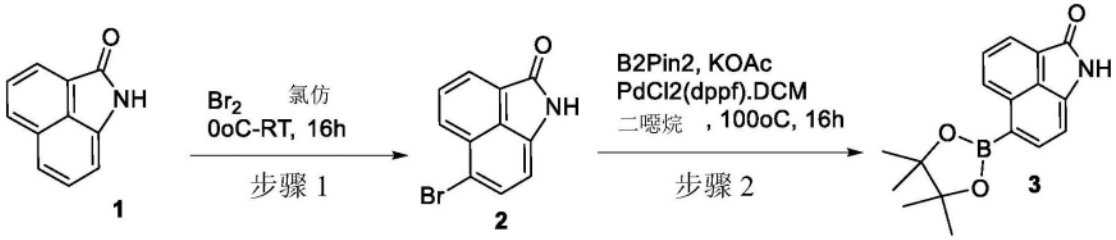
[2165] 步骤5:(3-氟-4-[4-[[2-氟-4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基)]甲基]苯基]甲基]哌嗪-1-基]苄腈的合成:在密封管中向3-氟-4-[4-[[2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]甲基]哌嗪-1-基]苄腈(1.30g,2.96mmol)和6-(氯甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(1g,2.96mmol)在溶剂甲苯(10mL)和乙醇(5mL)混合物的搅拌溶液中加入无水磷酸三钾(1.57g,7.40mmol),反应在氩气气氛下脱气10分钟。然后加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(271.08mg,296.03μmol)和三(邻甲苯基)膦(180.20mg,592.07μmol),再次脱气5分钟。然后将管关闭并加热至90℃持续16小时。SM完成后,将反应物通过硅藻土床过滤并在减压下浓缩以得到粗品。通过combiflash柱色谱法(使用30%EA的己烷溶液)纯化,得到标题化合物3-氟-4-[4-[[2-氟-4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]甲基]哌嗪-1-基]苄腈(800mg,1.17mmol,产率39.57%,纯度90%),为黄色固体。LCMS(ES+)=614.9[M+H]+。

[2166] 步骤6:3-氟-4-[4-[[2-氟-4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]甲基]哌嗪-1-基]苄腈的合成:向3-氟-4-[4-[[2-氟-4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]甲基]哌嗪-1-基]苄腈(300mg,488.06μmol)在TFA(10mL)的搅拌溶液中加入三氟甲磺酸(366.23mg,2.44mmol,214.17μl),在25℃下搅拌反应混合物16小时。SM完成后,除去TFA,溶于冰水中,用饱和碳酸氢钠溶液中和,用乙酸乙酯萃取,分离有机层,用硫酸钠干燥,减压浓缩得粗品。通过combiflash柱色谱法(使用乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物3-氟-4-[4-[[2-氟-4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]甲基]哌嗪-1-基]苄腈(210mg,394.92μmol,产率80.92%,纯度93%),为黄色固体。LCMS(ES+)=495.1[M+H]+。

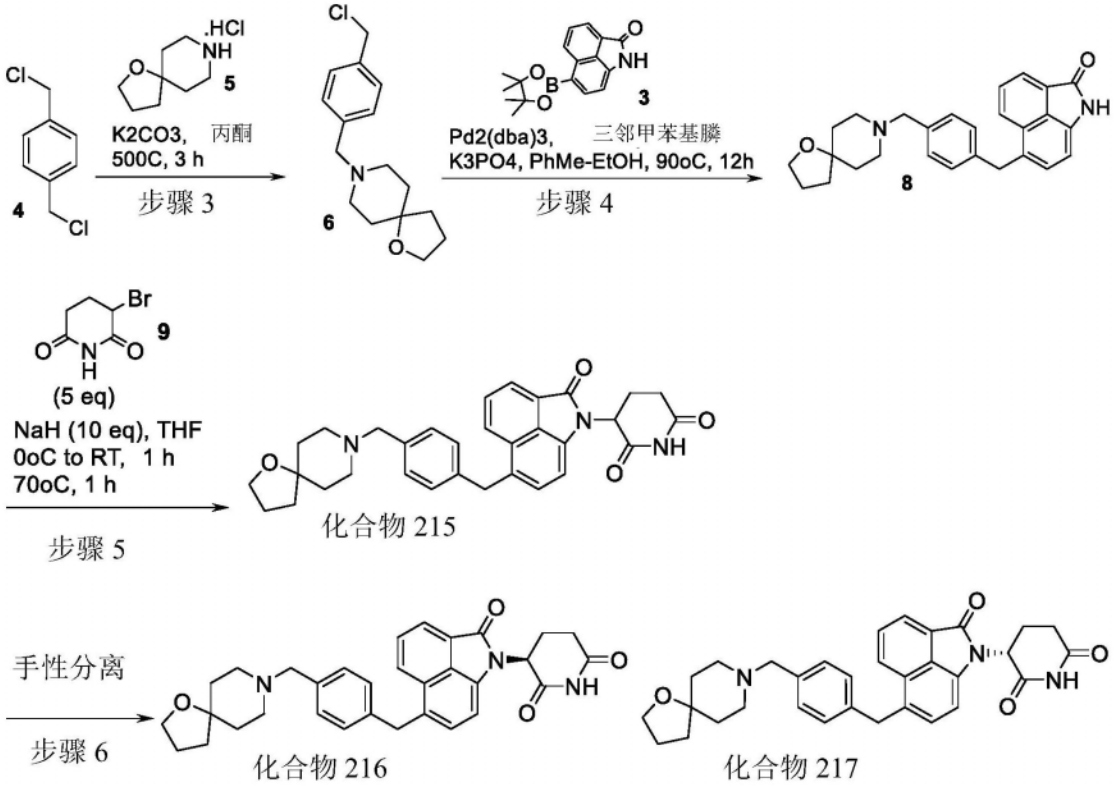
[2167] 步骤7:3-氟-4-[4-[[2-氟-4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]甲

基]哌嗪-1-基]苄腈的合成:向3-氟-4-[4-[[2-氟-4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]]吲哚-6-基)甲基]苯基]甲基]哌嗪-1-基]苄腈(210mg,424.64μmol)在THF(20mL)的搅拌溶液中,将反应混合物冷却至0℃,然后缓慢加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(488.12mg,12.74mmol,60%纯度)。然后将反应在无冰浴中搅拌2分钟,然后再次冷却至0℃,然后分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮(407.68mg,2.12mmol),再次在无冰浴中搅拌2分钟。然后将反应混合物加热至60℃持续1小时。之后,反应用冰冷水淬灭并用乙酸乙酯萃取,分离有机层,用硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗品。该粗品通过combiflash柱色谱法(50%EA的己烷溶液)纯化,得到标题化合物4-[4-[[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]-2-氟-苯基]甲基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈化合物214(48mg,77.74μmol,18.31%产率,98.09%纯度),为淡黄色固体。LCMS(ES+)=606.5[M+H]+.1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ 11.13(s,1H),8.36-8.34(d,1H),8.09-8.07(d,1H),7.82(t,1H),7.69-7.65(d,1H),7.55-7.53(d,1H),7.45-7.44(d,1H),7.30(t,1H),7.14-7.09(m,4H),5.45(t,1H),4.40(s,2H),3.50(s,2H),3.12(brs,4H),2.95-2.91(m,1H),2.77-2.73(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.50(brs,4H),2.10-2.07(m,1H).

[2168] 实施例118.3-(6-(4-((1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物215)、3-[6-[[4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基甲基)苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮)(化合物216)和3-[6-[[4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基甲基)苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物217)的合成:

[2169] 

[2170]



[2171] 步骤1:6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(2)的合成:在0℃下向1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(1)(250g,1.48mol)在氯仿(2.5L)的搅拌悬浮液中滴加溴分子(354.23g,2.22mol,113.53mL)在氯仿(500mL)中的溶液,并将反应混合物在室温下搅拌16小时。反应完成后(由TLC监测),将反应物料倒入饱和硫代硫酸钠水溶液中。形成的黄色固体通过烧结漏斗过滤,用水、戊烷洗涤并用甲苯汽提,得到6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(2)(350g,90%产率),为黄色固体。LCMS:ES+2(248.2和250.2)。

[2172] 步骤2:6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(2)(100g,403.10mmol)在1,4-二噁烷(1L)的搅拌溶液中加入双(频哪醇)二硼(153.55g,604.66mmol),然后加入干燥的醋酸钾(118.68g,1.21mol,75.60mL)。所得反应物料用氩气充分脱气15分钟。加入$PdCl_2$(dppf).DCM(32.92g,40.31mmol)并将反应物料在100℃加热16小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯洗涤。然后用冷水洗涤合并的滤液,用无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到粗6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(3)(110g,64%产率),为棕色胶状物。这在没有进一步纯化的情况下继续,LCMS:ES+295.7。

[2173] 步骤3:8-(4-(氯甲基)苄基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(6)的合成:在室温下向1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷盐酸盐(5)(5g,28.14mmol)在干燥级丙酮(50mL)的搅拌溶液中加入DIPEA(3.64g,28.14mmol,4.90mL),然后加入99%无水碳酸钾(11.67g,84.43mmol,5.10mL),并将所得反应混合物在50°加热20分钟。然后将1,4-双(氯甲基)苯(4)(9.85g,56.28mmol,6.94mL)加入反应混合物中并继续加热3小时。反应完成后(TLC和LCMS监测),真空除去挥发物,所得固体溶于乙酸乙酯(20mL),用水(x3)和盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩。粗物质通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:0-5%MeOH/DCM)纯化,得到8-[[4-(氯甲基)

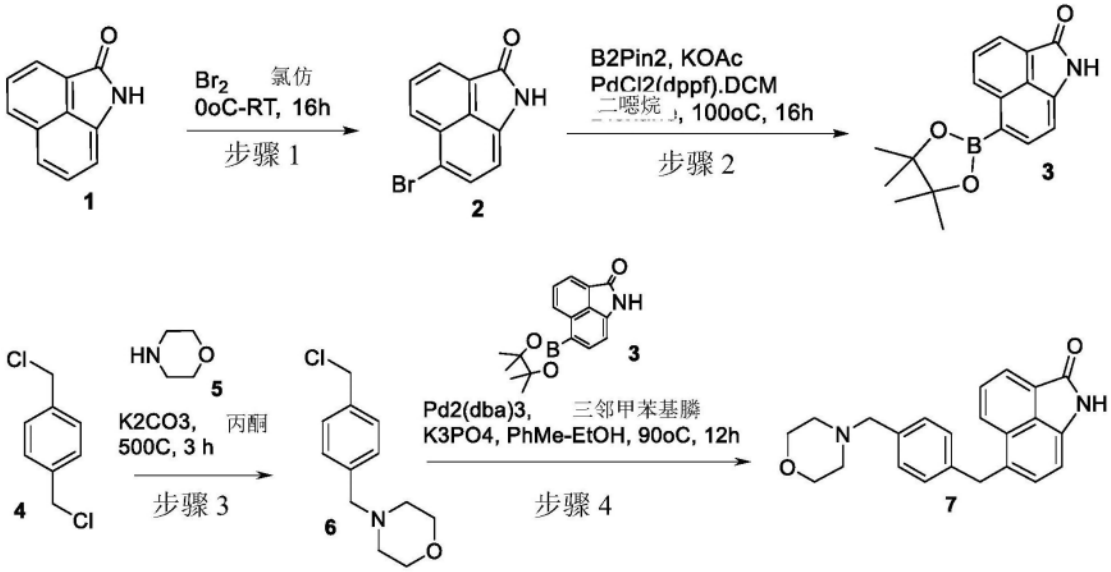
苯基]甲基]-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(6)(4.68g,16.56mmol,58.84%产率,99%纯度),为无色粘性固体。LC MS:ES+280.4。

[2174] 步骤4:6-(4-((1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)甲基)苄基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮(8)的合成:向8-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(6)(4.68g,16.73mmol)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(7)(9.87g,33.45mmol)在乙醇(20.0mL)-甲苯(40.0mL)的充分脱气的溶液中加入无水磷酸三钾(10.65g,50.18mmol),然后加入三邻甲苯基膦(1.02g,3.35mmol)和$Pd_2(dba)_3$(1.53g,1.67mmol)。然后将所得混合物在90℃加热12小时。反应完成后(通过LCMS监测),将反应混合物通过硅藻土床过滤,用乙酸乙酯洗涤。合并的滤液用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:0-5%MeOH/DCM)纯化,以获得6-[[4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基甲基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(8)(2.83g,6.17mmol,36.91%产率,90%纯度),为黄色固体。LC MS:ES+413.0。

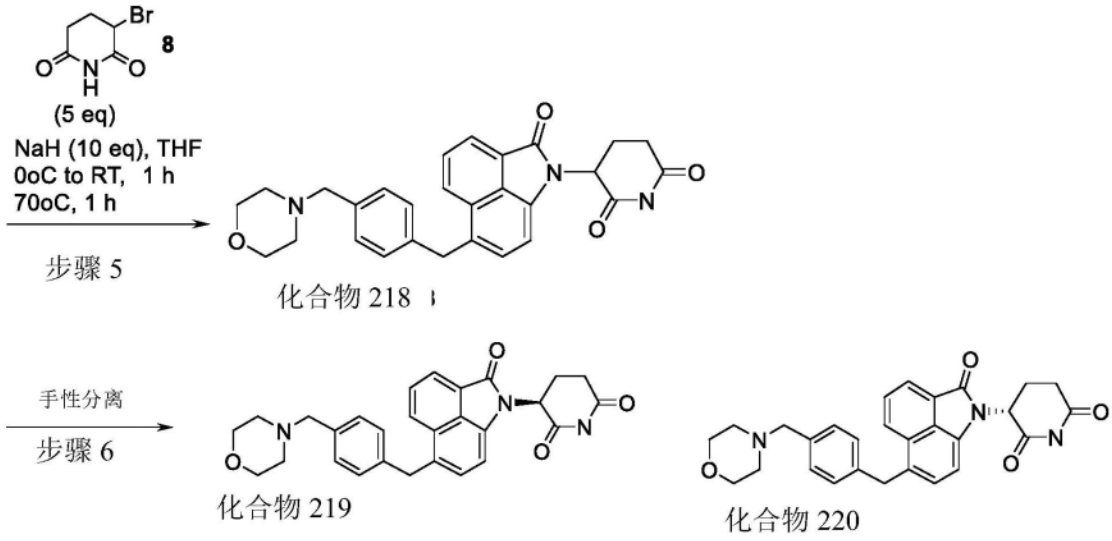
[2175] 步骤5:3-(6-(4-((1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮的合成:向6-[[4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基甲基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(8)(2.83g,6.86mmol)在无水THF(20mL)的冰冷溶液中分批加入氢化钠(60%矿物油分散体)(2.63g,68.60mmol,60%纯度),保持温度<5℃。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮(9)(6.59g,34.30mmol)。加入完成后,将所得溶液在70℃加热1小时。完成后(由TLC证明),将反应混合物再次冷却至0℃并用冰冷的水淬灭。水性部分用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质用乙醚/戊烷洗涤,得到3-[6-[[4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基甲基)苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物215(2.7g,5.15mmol,产率75.1%),为黄色固体。LC MS:ES+524.3。

[2176] 步骤6:手性分离:3-[6-[[4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基甲基)苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮)和3-[6-[[4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基甲基)苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:将1.2g 3-(6-(4-((1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮化合物215通过手性正相制备型HPLC方法分离成对映异构体。首先在减压下单独蒸发制备级分以获得固体物质。然后将固体悬浮在乙腈和水(2:3)的混合物中,并将其保持在干冰/丙酮浴中直至乙腈-水混合物固化。然后将冷冻的混合物在冻干机下冷冻干燥20小时,得到3-[6-[[4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基甲基)苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物216(第一个洗脱峰,RT=6.29min,暂定为'S'ABS)(420mg,%ee99.28);和3-[6-[[4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基甲基)苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物217(第二个洗脱峰,RT=12.34分钟,暂定为'R'ABS)(360mg,%ee99.04),为黄色固体。

[2177] 实施例119.3-(6-(4-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物218)、对映异构体1 3-(6-(4-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物219)和对映异构体2 3-(6-(4-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物220)的合成



[2178]



[2179] 步骤1:6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(2)的合成:在0℃下向1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(1)(250g,1.48mol)在氯仿(2.5L)的搅拌悬浮液中滴加溴分子(354.23g,2.22mol,113.53mL)在氯仿(500mL)中的溶液,然后将反应混合物在室温下搅拌16小时。反应完成后(由TLC监测),将反应物料倒入饱和硫代硫酸钠水溶液中。形成的黄色固体通过烧结漏斗过滤,用水、戊烷洗涤并用甲苯汽提,得到6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(2)(350g,90%产率),为黄色固体,将其在环境温度下储存在Tarson塑料瓶中。LCMS:ES+2(248.2和250.2)。

[2180] 步骤2:6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(3)的合成:向6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(2)(20g,80.62mmol)在1,4-二噁烷(500mL)的搅拌溶液中加入双(频哪醇)二硼(30.71g,120.93mmol),然后加入充分干燥的醋酸钾(23.74g,241.86mmol,15.12mL)。所得反应物料用氩气充分脱气15分钟。加入$Pd_2(dba)_3$(6.58g,8.06mmol)并将反应物料在100℃加热16小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯(1L)洗涤。然后用冷水(3x300mL)洗涤合并的滤液,用无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到粗品6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(3)(23g,46.76mmol,58.00%产率),为棕色胶状物,将其储存在5℃冰箱内的圆底烧瓶中。这在没有进一步纯化的情况下继续;LC MS:

ES+295.7。

[2181] 步骤3:4-(4-(氯甲基)苄基)吗啉(6)的合成:在室温下向吗啉(5)(8g,91.83mmol,8.03mL)在分析级丙酮(15mL)的搅拌溶液中加入无水碳酸钾99％(12.69g,91.83mmol,5.54mL)并将所得反应混合物在50℃加热20分钟。然后将1,4-双(氯甲基)苯(4)(16.07g,91.83mmol,11.32mL)加入反应混合物中并继续加热3小时。反应完成后(通过TLC和LCMS监测),真空除去挥发物,将所得固体溶于乙酸乙酯(50mL),用水(3x25ml)和盐水(2x15mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:10-30％乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]吗啉(6)(10g,44.30mmol,48.25％产率),为无色粘性固体,将其储存在5℃冰箱内的圆底烧瓶中;LC MS:ES+226.2。

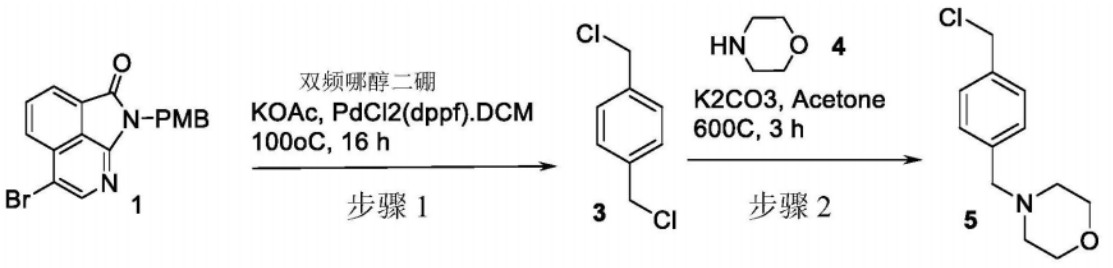
[2182] 步骤4:6-(4-(吗啉代甲基)苄基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮(7)的合成:向4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]吗啉(6)(8g,35.44mmol)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(3)(20.92g,70.89mmol)在乙醇(20mL)-甲苯(40mL)的充分脱气的溶液中加入无水磷酸三钾(22.57g,106.33mmol),然后加入三邻甲苯基膦(2.16g,7.09mmol)和$Pd_2(dba)_3$(3.25g,3.54mmol)。然后将所得混合物在90℃加热12小时。反应完成后(如通过LCMS监测),将反应混合物通过硅藻土床过滤,用乙酸乙酯(200mL)洗涤。然后用水(3×50mL)和盐水(2×40mL)洗涤合并的滤液,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:DCM中的0-20％乙酸乙酯)纯化,以获得6-[[4-(吗啉代甲基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(7)(6.5g,17.59mmol,49.63％产率),为黄色固体,将其在环境温度下储存在Tarson塑料瓶中。LC MS:ES+359.3。

[2183] 步骤5:3-(6-(4-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮的合成:向6-[[4-(吗啉代甲基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(7)(4.8g,13.39mmol)在无水THF(50mL)的冰冷却溶液中分批加入氢化钠(60％矿物油分散体))(3.08g,133.92mmol),保持温度<5℃。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮(8)(12.86g,66.96mmol)。加入完成后,将所得溶液在70℃加热1小时。完成后(由TLC证明),将反应混合物再次冷却至0℃并用冰冷却水(40mL)淬灭。水性部分用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过快速色谱法(二氧化硅,梯度:DCM中的2.5％MeOH)纯化,得到3-[6-[[4-(吗啉代甲基)苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物218(4g,8.36mmol,62.44％产率),为黄色固体,将其储存在5℃冰箱内的圆底烧瓶中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.31(d,J＝8.2Hz,1H),8.06(d,J＝6.92Hz,1H),7.80(t,J＝7.58Hz,1H),7.39(d,J＝7.24Hz,1H),7.24-7.17(m,4H),7.10(d,J＝7.2Hz,1H),5.44(dd,J＝12.36,4.76Hz,1H),4.36(s,1H),3.51(br s,4H),3.36(s,2H),2.98-2.90(m,1H),2.79-2.73(m,1H),2.69-2.62(m,1H),2.28(br s,4H),2.10-2.07(m,1H);LC MS:ES+470.2.

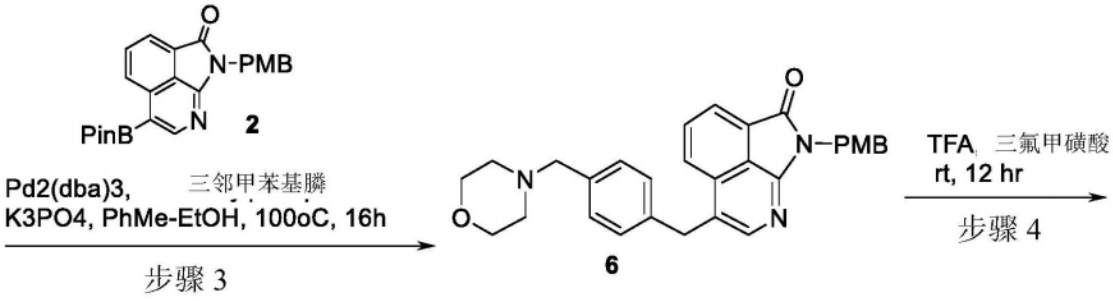
[2184] 步骤6:手性分离:3-(6-(4-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮和3-(6-(4-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮的制备:将3.8g 3-(6-(4-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮化合物218通过手性正相制备型HPLC方法分离成对映异构体。首先在减压下单独蒸发制备级分以获得固体物质。然后将固体悬浮在乙腈和水(2:3)的混合物中,并将其保

持在干冰/丙酮浴中直至乙腈-水混合物固化。然后将冷冻的混合物在冻干机下冷冻干燥20小时,得到3-(6-(4-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮化合物219(第一个洗脱峰,RT=9.33分钟,暂定为"S"ABS)(1.3g,%ee99.9)和3-(6-(4-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚)-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮化合物220(第二个洗脱峰,RT=21.99分钟,暂定为'R'ABS)(1.3g,%ee99.76),为黄色固体,将其转移至20mL带条形码的透明玻璃小瓶并储存在约22℃的氮气干燥器中。

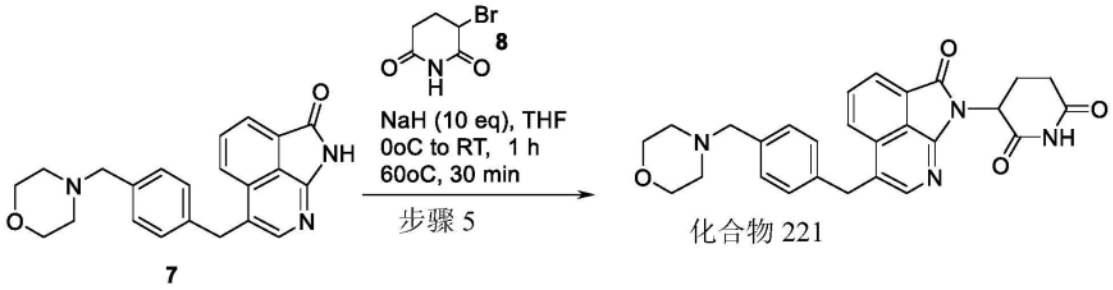
[2185] 实施例120.3-[20-[[4-(吗啉代甲基)苯基]甲基]-25-氧代-27,30-二氮杂三环十二烷-(2),1(18),7(20),19(21),22(27)-戊烯-30-基]哌啶-2,6-二酮(化合物221)的合成



[2186]



[2187]



[2188] 步骤1:26-[(4-甲氧基苯基)甲基]-15-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-25,26-二氮杂三环十二烷-6,8(19),13(15),18(20),21(25)-戊烯-22-酮(2)的合成:向14-溴-19-[(4-甲氧基苯基)甲基]-18,19-二氮杂三环十二烷-1,3(13),8(14),12(15),16(18)-戊烯-17-酮(1)(1g,2.71mmol)在1,4-二噁烷(20mL)的搅拌溶液中加入双(频哪醇)二硼(1.03g,4.06mmol),然后加入充分干燥的醋酸钾(797.45mg,8.13mmol,507.93μl)。所得反应物料用氩气充分脱气15分钟。加入环戊基(二苯基)膦二氯甲烷二氯钯铁(221.18mg,270.85μmol)并将反应物料在100℃加热16小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤,用更多的乙酸乙酯洗涤。合并的滤液用冷水洗涤,用硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到粗品26-[(4-甲氧基苯基)甲基]-15-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-25,26-二氮杂三环十二烷-6,8(19),13(15),18(20),21(25)-戊烯-22-酮2(1.5g(粗品)g,2.16mmol,79.82%产率,60%纯度),为棕色胶状物。LCMS:ES+417.1。

[2189] 步骤2:4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]吗啉(3)的合成:在室温下向吗啉4(5g,57.39mmol,5.02mL)在干燥级丙酮(200.0mL)的搅拌的溶液中加入碳酸钾(23.80g,172.18mmol,10.39mL),所得反应混合物在60℃加热60分钟。然后将1,4-双(氯甲基)苯3(10.05g,57.39mmol,7.08mL)加入反应混合物中并继续加热16小时。反应完成后(TLC和LCMS监测),真空除去挥发物,所得固体溶于乙酸乙酯(70mL),用水(x3)和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩。粗物质通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:10-30%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]吗啉5(6.1g,25.67mmol,44.73%产率,95%纯度),为无色粘性固体。LC MS:ES+226.09。

[2190] 步骤3:32-[(4-甲氧基苯基)甲基]-26-[[4-(吗啉代甲基)苯基]甲基]-30,32-二氮杂三环十二烷-1(3),2(24),12(26),25(27),28(30)-戊烯-29-酮的合成:向4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]吗啉5(400mg,1.77mmol)和26-[(4-甲氧基苯基)甲基]-15-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-25,26-二氮杂三环十二烷-6(8),7(18),13(15),19,21(25)-戊烯-22-酮2(1.48g,3.54mmol)在乙醇(5.0mL)-甲苯(10mL)的充分脱气的溶液中加入无水磷酸三钾(1.13g,5.32mmol),然后加入三邻甲苯基膦(107.88mg,354.43μmol)和(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮钯(162.28mg,177.22μmol)。然后将所得混合物在90℃加热12小时。反应完成后(如通过LCMS监测),将反应混合物通过硅藻土床过滤,用乙酸乙酯(100mL)洗涤。用水(3×20mL)和盐水(2×15mL)洗涤合并的滤液,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:0-5%MeOH的DCM溶液)纯化,以获得32-[(4-甲氧基苯基)甲基]-26-[[4-(吗啉代甲基)苯基]甲基]-30,32-二氮杂三环十二烷-1(3),2(24),12(26),25(27),28(30)-戊烯-29-酮6(420mg,788.21μmol,44.48%产率,90%纯度),为黄色固体,将其在室温下储存在圆底玻璃中。LC MS:ES+480.1。

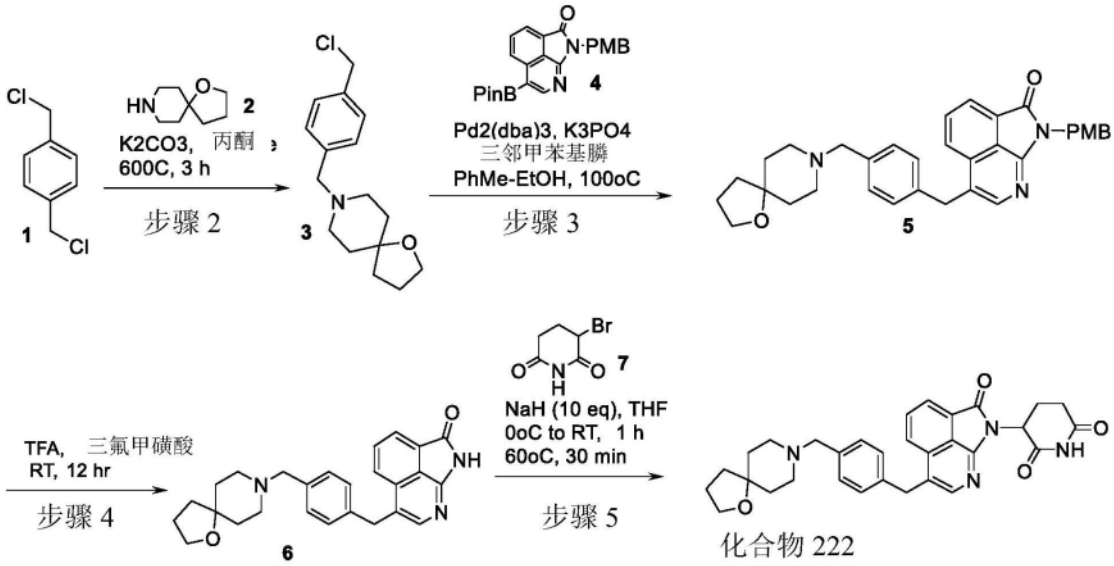
[2191] 步骤4:18-[[4-(吗啉代甲基)苯基]甲基]-22,23-二氮杂三环十二烷-(2),1(16),7(18),17(19),20(22)-戊烯-21-酮(7)的合成:向32-[(4-甲氧基苯基)甲基]-26-[[4-(吗啉代甲基)苯基]甲基]-30,32-二氮杂三环十二烷-1(3),2(24),12(26),25(27),28(30)-戊烯-29-酮6(420mg,875.79μmol)在TFA(10mL)的搅拌溶液中滴加在三氟甲磺酸(1.97g,13.14mmol,1.15mL),并将反应混合物在25℃下搅拌16小时。反应完成后,蒸发反应混合物并用饱和碳酸氢钠溶液淬灭。水性部分用乙酸乙酯(3x25mL)萃取,先后用水和盐水洗涤。有机部分用硫酸钠干燥并浓缩,得到粗品18-[[4-(吗啉代甲基)苯基]甲基]-22,23-二氮杂三环十二烷-(2),1(16),7(18),17(19),20(22)-戊烯-21-酮7(230mg,531.13μmol,60.65%产率,83%纯度),为棕色固体。LC MS:ES+360.2。

[2192] 步骤5:3-[20-[[4-(吗啉代甲基)苯基]甲基]-25-氧代-27,30-二氮杂三环十二烷-(2),1(18),7(20),19(21),22(27)-戊烯-30-基]哌啶-2,6-二酮的合成:向18-[[4-(吗啉代甲基)苯基]甲基]-22,23-二氮杂三环十二烷-(2),1(16),7(18),17(19),20(22)-戊烯-21-酮7(200mg,556.45μmol)在无水THF(20mL)的冷却溶液中,分批加入氢化钠(油分散体)60矿物油中的%分散体(213.21mg,5.56mmol,60%纯度),保持温度<5℃。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮8(534.22mg,2.78mmol)。加入完成后,将所得溶液在70℃加热1小时。完成后(由TLC证明),将反应混合物冷却至0℃并加入冰冷的水淬灭。水性部分用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。分离合并的有机物,用硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过快速色谱法(二

氧化硅,梯度:0-2.5%MeOH/DCM)纯化,得到外消旋3-[20-[[4-(吗啉代甲基)苯基]甲基]-25-氧代-27,30-二氮杂三环十二烷-(2),1(18),7(20),19(21),22(27)-戊烯-30-基]哌啶-2,6-二酮化合物221(16mg,31.87μmol,5.73%产率,93.73%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.24(d,J=8.2Hz,1H),8.15-8.12(m,2H),7.97(t,J=7.6Hz,1H),7.27(d,J=7.88Hz,2H),7.19(d,J=7.84Hz,2H),5.40(dd,J=12.68,5.36Hz,1H),4.29(s,2H),3.52-3.51(m,4H),3.40(s,2H),2.97-2.83(m,2H),2.67-2.63(m,1H),2.32-2.28(m,4H),2.14-2.11(m,1H);LC MS:ES+471.6.

[2193] 实施例121.3-[23-[[4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基甲基)苯基]甲基]-28-氧代-31,34-二氮杂三环十二烷-(2),1(21),7(23),22(24),25(31)-戊烯-34-基]哌啶-2,6-二酮(化合物222)的合成

[2194]



[2195] 步骤1:8-(4-(氯甲基)苄基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷的合成:向1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷盐酸盐1(1.0g,5.63mmol)在丙酮(10mL)的搅拌溶液中加入,并在60℃搅拌20分钟,然后加入1,4-双(氯甲基)苯2(1.97g,11.26mmol,1.39mL)。所得溶液在相同温度下进一步加热4小时。在形成所需的pdt后,如从LCMS所证明的,除去挥发物并重新溶解在乙酸乙酯中。有机部分用食盐/盐水洗涤并分离,经硫酸钠干燥并浓缩。粗残留物通过柱色谱法纯化,得到8-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷3(861mg,2.95mmol,52.49%产率,96%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.36(d,J=7.8Hz,2H),7.28(d,J=7.72Hz,2H),4.73(s,2H),3.67(t,J=Hz,2H),3.44(s,2H),2.39(br s,2H),2.31(br s,2H),1.85-1.78(m,2H),1.62-1.59(m,2H),1.53-1.51(m,4H).

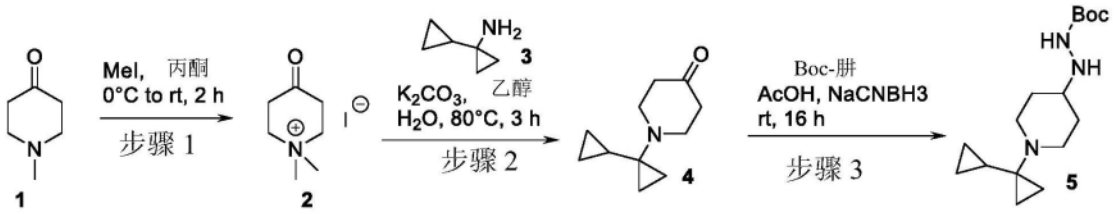
[2196] 步骤2:36-[(4-甲氧基苯基)甲基]-29-[[4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基甲基)苯基]甲基]-34,36-二氮杂三环十二烷-1(3),2(27),12(29),28(30),31(34)-戊烯-32-酮的合成:向8-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷3(400mg,1.43mmol)和26-[(4-甲氧基苯基)甲基]-15-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-25,26-二氮杂三环十二烷-6(8),7(18),13(15),19,21(25)-戊烯-22-酮4(1.19g,2.86mmol)在乙醇(5.0mL)的充分脱气溶液中加入无水磷酸三钾(910.37mg,4.29mmol),然后加入三邻甲苯基膦(87.02mg,285.91μmol)和(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮钯(130.91mg,142.96μmol)。然后将所得混合物在90℃加热12小时。反应完成后(如通过LCMS监测),将反

应混合物通过硅藻土床过滤,用乙酸乙酯(100mL)洗涤。用水(3×20mL)和盐水(2×15mL)洗涤合并的滤液,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:DCM中的0-5%MeOH)纯化,以获得36-[(4-甲氧基苯基)甲基]-29-[[4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基甲基)苯基]甲基]-34,36-二氮杂三环十二烷-1(3),2(27),12(29),28(30),31(34)-戊烯-32-酮5(300)mg,505.94μmol,产率35.39%,纯度90%),为黄色固体,将其在室温下储存在圆底玻璃中。LC MS:ES+534.2。

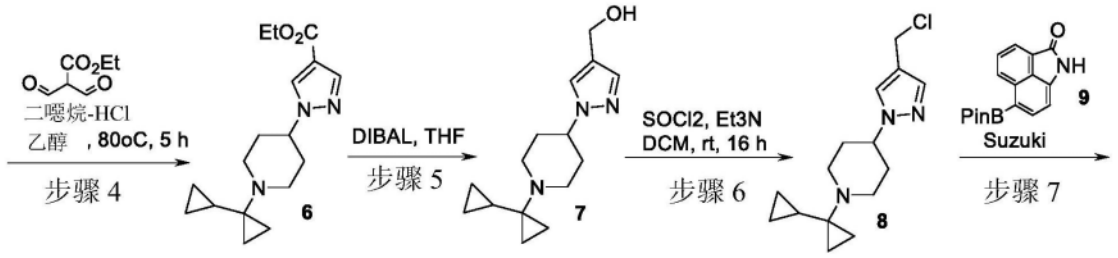
[2197] 步骤3:21-[[4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基甲基)苯基]甲基]-26,27-二氮杂三环十二烷-(2),1(19),7(21),20(22),23(26)-戊烯-24-酮的合成:向36-[(4-甲氧基苯基)甲基]-29-[[4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基甲基)苯基]甲基]-34,36-二氮杂三环十二烷-1(3),2(27),12(29),28(30),31(34)-戊烯-32-酮5(300mg,562.16μmol)在TFA(10mL)的搅拌溶液中滴加三氟甲磺酸(1.27g,8.43mmol,740.07μl)。反应混合物在25℃搅拌16小时。反应完成后,将反应混合物蒸发并用饱和碳酸氢钠溶液淬灭并用乙酸乙酯(3×25mL)萃取,依次用水和盐水洗涤。有机部分用硫酸钠干燥并浓缩,得到粗品21-[[4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基甲基)苯基]甲基]-26,27-二氮杂三环十二烷-(2),1(19),7(21),20(22),23(26)-戊烯-24-酮6(216mg,511.91μmol,91.06%产率,98%纯度),为棕色固体。LC MS:ES+414.1。

[2198] 步骤4:3-[23-[[4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基甲基)苯基]甲基]-28-氧代-31,34-二氮杂三环十二烷-(2),1(21),7(23),22(24),25(31)-戊烯-34-基]哌啶-2,6-二酮的合成:向21-[[4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基甲基)苯基]甲基]-26,27-二氮杂三环十二烷-(2),1(19),7(21),20(22),23(26)-戊烯-24-酮6(70mg,169.28μmol)在无水THF(3.0mL)的冰冷溶液中分批加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(67.71mg,1.69mmol,60%纯度),保持温度<5℃。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮7(162.52mg,846.41μmol)。加入完成后,将所得溶液在70℃加热1小时。完成后(由TLC证明),将反应混合物再次冷却至0℃并用冰冷却水(20mL)淬灭。水性部分用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过制备型TLC(二氧化硅,梯度:80%乙酸乙酯的DCM溶液)纯化,得到3-[23-[[4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基甲基)苯基]甲基]-28-氧代-31,34-二氮杂三环十二烷-(2),1(21),7(23),22(24),25(31)-戊烯-34-基]哌啶-2,6-二酮化合物222(7.0mg,12.44μmol,7.35%产率,93.24%纯度),为黄色固体,将其储存在5℃冰箱内的圆底烧瓶中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.24(d,J=8.08Hz,1H),8.15-8.12(m,2H),7.99-7.96(m,1H),7.26-7.19(m,4H),5.40(dd,J=12.44,5.36Hz,1H),4.30(s,2H),3.67-3.64(m,2H),3.34-3.32(m,2H),3.00-2.84(m,2H),2.67-2.63(m,1H),2.42-2.13(m,5H),1.82-1.81(m,2H),1.60-1.59(m,2H),1.50-1.49(m,4H);LC MS:ES+525.2.

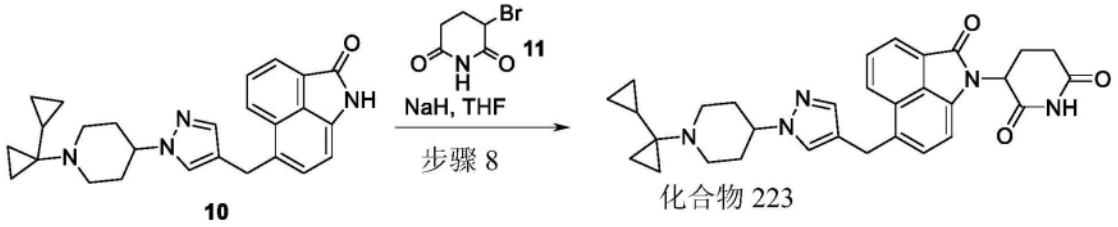
[2199] 实施例122.3-[6-[[1-[1-(1-环丙基环丙基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物223)的合成



[2200]



[2201]



[2202] 步骤1:1,1-二甲基-4-氧代哌啶-1-碘化物的合成:将1-甲基-哌啶-4-酮1(2.3g,20.35mmol)在15ml丙酮中的搅拌溶液冷却至0℃,向反应混合物中缓慢加入1.3ml碘甲烷,然后在室温下搅拌24小时。然后将反应物料浓缩并通过烧结过滤,然后在真空下干燥固体化合物得到呈棕色固体的1,1-二甲基-哌啶-4-酮2(4.0g)。

[2203] 步骤2:1-(1-环丙基环丙基)哌啶-4-酮的合成:向N-氯-1-环丙基-环丙胺3(2.0g,14.97mmol)和1-碘-1,1-二甲基-1$1^{5}-哌啶-4-酮2(3.82g,14.97mmol)在乙醇(50.0mL)的搅拌溶液中加入颗粒状碳酸钾(2.48g,17.96mmol,1.08mL)的水(24.0mL)溶液,然后将反应混合物在80℃加热3小时。然后将反应物料冷却至室温,然后用乙酸乙酯稀释并分离各层。用硫酸钠干燥并在非常低的温度下减压浓缩。然后再次用二氯甲烷和极少量的水萃取,然后用硫酸钠干燥。然后将粗品与乙醚一起研磨,然后将倾析的部分减压浓缩,得到呈棕色液体的1-(1-环丙基环丙基)哌啶-4-酮4(2.2g,10.34mmol,69.06%产率,84.22%纯度),其无需纯化即可用于下一步。LC MS:ES+179.8。注意:所有浓缩过程都是在非常低的温度下完成的。

[2204] 步骤3:N-[[1-(1-环丙基环丙基)-4-哌啶基]氨基]氨基甲酸叔丁酯的合成:向1-(1-环丙基环丙基)哌啶-4-酮4(600.0mg,3.35mmol)在乙酸(7.0mL)的搅拌溶液中加入N-氨基氨基甲酸叔丁酯(442.36mg,3.35mmol),然后在25℃下搅拌2小时。以分批方式加入氰基硼氢化钠(252.41mg,4.02mmol)。加入过程完成后,将其在25℃下搅拌16小时。然后在减压下浓缩反应物料,然后加入5(N)NaOH以维持pH-8并用二氯甲烷萃取。分离有机层,然后用无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩,得到粗物质。然后通过柱色谱法纯化粗品,用6-7%MeOH/DCM洗脱,得到N-[[1-(1-环丙基环丙基)-4-哌啶基]氨基]氨基甲酸叔丁酯5(650.0mg,2.20mmol,65.74%产率,100%纯度),为棕色粘性物质。LC MS:ES+295.8。

[2205] 步骤4:1-[1-(1-环丙基环丙基)-4-哌啶基]吡唑-4-甲酸乙酯的合成:向N-[[1-(1-环丙基环丙基)-4-哌啶基]氨基]氨基甲酸叔丁酯5(620.0mg,2.10mmol)在乙醇(24mL)

的搅拌溶液中加入2-甲酰基-3-氧代-丙酸乙酯(302.48mg,2.10mmol,264.63μl),然后在25℃加入4M二噁烷-HCl(12mL),然后将反应物料在75℃搅拌5小时。反应物减压浓缩,用乙酸乙酯萃取,有机层用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩得粗品。然后粗产物通过柱色谱法在DCM中的5-7%MeOH洗脱来纯化,得到1-[1-(1-环丙基环丙基)-4-哌啶基]吡唑-4-甲酸乙酯6(550.0mg,1.60mmol,76.37%产率,88.41%纯度),为白色固体;LC MS:ES+303.9。

[2206] 步骤5:[1-[1-(1-环丙基环丙基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲醇的合成:-78℃下向1-[1-(1-环丙基环丙基)-4-哌啶基]吡唑-4-甲酸乙酯6(2.2g,7.25mmol)在THF(35.0mL)的搅拌溶液中滴加DIBAL(20.63g,36.26mmol,29.42mL,25%纯度),然后在-50℃至-65℃搅拌1小时。然后用乙酸乙酯稀释反应物料并倒入含有冰的圆锥体中,然后向其中加入罗谢尔盐。在环境温度下搅拌1小时。然后分层,有机部分用无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到[1-[1-(1-环丙基环丙基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲醇7(1.8g,6.47mmol,89.16%产率,93.88%纯度),为棕色固体,其无需纯化即可用于下一步;LC MS:ES+261.9。

[2207] 步骤6:4-[4-(氯甲基)吡唑-1-基]-1-(1-环丙基环丙基)哌啶的合成:在0℃下在氮气下通过注射器将N,N-二异丙基乙胺(1.48g,11.48mmol,2.00mL)加入[1-[1-(1-环丙基环丙基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲醇7(2.0g,7.65mmol)在DCM(50.0mL)的搅拌溶液中,然后通过注射器加入甲磺酰氯98%(876.56mg,7.65mmol,592.27μl)纯净物,并在室温下搅拌反应混合物过夜。用100ml DCM稀释反应并冷却反应混合物,然后用2(N)HCl和饱和$NaHCO_3$溶液洗涤反应混合物。分离有机物,用Na_2SO_4干燥并浓缩,得到粗化合物4-[4-(氯甲基)吡唑-1-基]-1-(1-环丙基环丙基)哌啶8(1.7g,4.25mmol,55.58%产率,70%纯度),为淡黄色胶状物;LC MS:ES+281.1。

[2208] 步骤7:6-[[1-[1-(1-环丙基环丙基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向4-[4-(氯甲基)吡唑-1-基]-1-(1-环丙基环丙基)哌啶8(800mg,2.86mmol)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮9(1.69g,5.72mmol)在乙醇(2.0mL)和甲苯(4.0mL)的搅拌溶液中加入无水磷酸三钾(1.82g,8.58mmol),并将反应物料在氮气氛下脱气10分钟。然后将三邻甲苯基膦(174.05mg,571.82μmol)和(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮钯(261.81mg,285.91μmol)加入该反应物料中,将所得反应混合物在90℃下加热过夜。使用硅藻土床通过烧结漏斗过滤反应混合物,滤液用乙酸乙酯稀释,用水洗涤。有机部分用Na_2SO_4干燥,过滤并减压蒸发。粗物质通过combi-flash色谱法纯化,得到纯化合物6-[[1-[1-(1-环丙基环丙基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮10(98mg,213.80μmol,7.48%产率,90%纯度),为绿色固体。LC MS:ES+413.4。

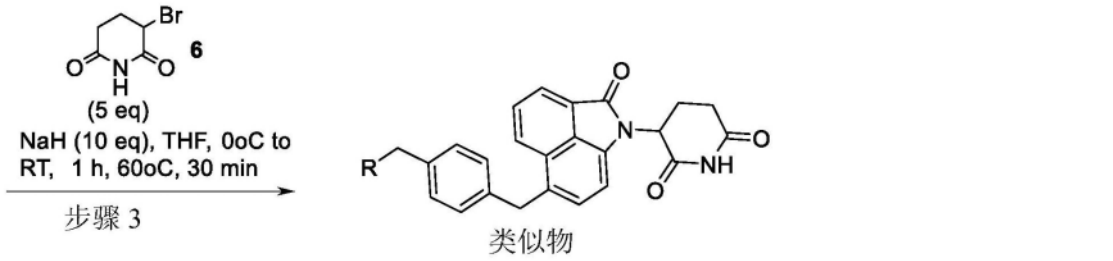
[2209] 步骤8:3-[6-[[1-[1-(1-环丙基环丙基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:向6-[[1-[1-(1-环丙基环丙基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮10(98mg,237.56μmol)在无水THF(5.0mL)的冰冷溶液中分批加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(91.03mg,2.38mmol,60%纯度),保持温度<5℃。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮11(228.07mg,1.19mmol)。加入完成后,将所得溶液在70℃加热1小时。完成后(由TLC证明),将反应混合物再次冷却至0℃并用冰冷水(20mL)

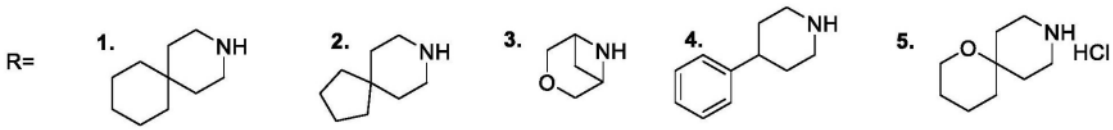
淬灭。水性部分用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过制备型TLC(二氧化硅,梯度:80％乙酸乙酯的DCM溶液)纯化,得到3-[6-[[1-[1-(1-环丙基环丙基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物223(17mg,30.67μmol,12.91％产率,94.46％纯度),为黄色固体,将其储存在5℃冰箱内的圆底烧瓶中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.37(d,J＝8.28Hz,1H),8.08(d,J＝6.96Hz,1H),7.82(t,J＝7.6Hz,1H),7.56(s,1H),7.35(d,J＝7.32Hz,1H),7.28(s,1H),7.06(d,J＝7.24Hz,1H),5.43(dd,J＝12.72,5.08Hz,1H),4.17(s,2H),4.01-3.99(m,1H),2.99-2.86(m,3H),2.79-2.62(m,4H),2.09-2.06(m,1H),1.90-1.87(m,2H),1.72-1.69(m,2H),1.24-1.23(m,1H),0.30(br s,4H),0.23(br s,2H),0.09(br s,2H);LC MS:ES+524.7.

[2210] 实施例123.化合物224-化合物231的一般合成



[2211]





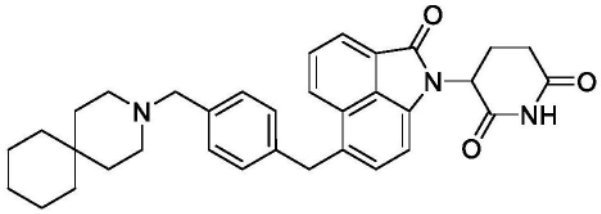
[2212] 步骤1:在室温下向胺2(1当量)在干燥级丙酮(15mL)的搅拌溶液中加入99％无水碳酸钾(3当量),并将所得反应混合物在50℃加热20分钟。然后将1,4-双(氯甲基)苯(1)(1当量)加入反应混合物中并继续加热3小时。反应完成后(TLC和LCMS监测),真空除去挥发物,将所得固体溶于乙酸乙酯(50mL),用水(3x25ml)和盐水(2x15mL)洗涤,无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:10-30％乙酸乙酯的已烷溶液)纯化,得到(3),为无色粘性固体,将其储存在5℃冰箱内的圆底烧瓶中。

[2213] 步骤2:将(3)(1当量)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(4)(2当量)在乙醇(2mL)-甲苯(4mL)的充分脱气溶液中加入无水磷酸三钾(3当量),然后加入三邻甲苯基膦(0.2当量)和$Pd_2(dba)_3$(0.1当量)。然后将所得混合物在90℃加热12小时。反应完成后(通过LCMS监测),将反应混合物通过硅藻土床过滤,用乙酸乙酯洗涤。然后用水和盐水洗涤合并的滤液,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:0-20％乙酸乙酯的DCM溶液)纯化,得到呈黄色固体的(5),将其在环境温度下储存在Tarson塑料瓶中。

[2214] 步骤3:向(5)(1当量)在无水THF(4mL)的冰冷溶液中分批加入氢化钠(60％矿物油

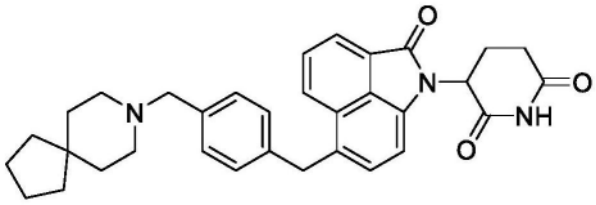
分散体)(10当量),保持温度<5℃。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃,并将3-溴哌啶-2,6-二酮(6)(5当量)分批加入其中。加入完成后,将所得溶液在70℃加热1小时。完成后(由TLC证明),将反应混合物再次冷却至0℃并用冰冷的水淬灭。水性部分用乙酸乙酯萃取。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过快速色谱法(二氧化硅,梯度:DCM中的2.5%MeOH)纯化,得到呈黄色固体的类似物,将其储存在5℃冰箱内的圆底烧瓶中。

[2215] 化合物224:

[2216] 

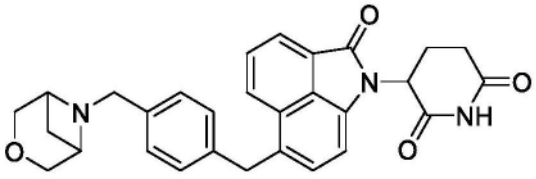
[2217] (55mg,98.74μmol,26.53%产率,96.17%纯度)黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.28(d,J=8.28Hz,1H),8.07(d,J=6.96(Hz,1H),7.80(t,J=7.76Hz,1H),7.41(d,J=7.28Hz,1H),7.24-7.21(m,4H),7.10(d,J=7.28Hz,1H),5.44(dd,J=12.72,5.0Hz,1H),4.38(s,2H),3.38(br s,2H),2.99-2.90(m,1H),2.8-2.62(m,3H),2.49-2.32(br m,4H),2.1-2.07(m,1H),1.34(br,9H),1.26-1.23(br m,4H);LC MS:ES+536.3.

[2218] 化合物225:

[2219] 

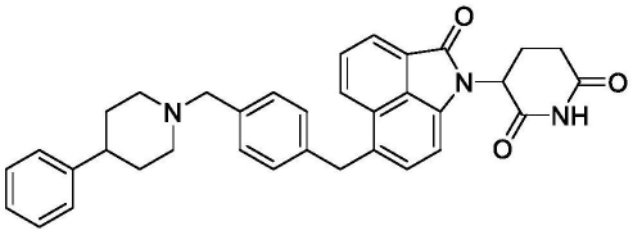
[2220] (42.0mg,78.75μmol,21.55%产率,97.81%纯度)黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.13(s,1H),8.31(d,J=8.16Hz,1H),8.07(d,J=6.96Hz,1H),7.80(t,J=7.68Hz,1H),7.40(d,J=7.48Hz,1H),7.22-7.17(m,4H),7.10(d,J=7.28Hz,1H),5.44(dd,J=12.72,5.36Hz,1H),4.37(s,2H),3.34(s,2H),2.98-2.90(m,1H),2.76-2.62(m,2H),2.246(br m,4H),2.10-2.07(m,1H),1.528(br s,4H),1.34-1.32(m,8H);LC MS:ES+522.6.

[2221] 化合物226:

[2222] 

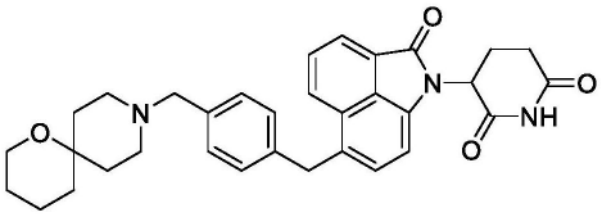
[2223] (23.0mg,45.78μmol,33.92%产率,95.85%纯度)黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.33(d,J=8.16Hz,1H),8.07(d,J=7.04Hz,1H),7.80(t,J=7.92Hz,1H),7.40(d,J=7.24Hz,1H),7.23(m,4H),7.10(d,J=7.32Hz,1H),5.44-5.42(m,1H),4.37-4.35(br s,4H),3.63(s,2H),2.98-2.88(m,3H),2.80-2.49(m,5H),2.21(d,J=7.4Hz,1H),2.10(br,1H);LC MS:ES+482.2.

[2224] 化合物227:

[2225] 

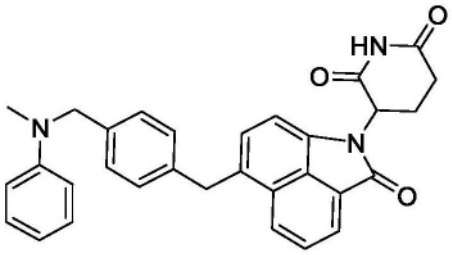
[2226] (82mg,144.32μmol,31.21%产率,95.68%纯度)黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.34(d,J=8.2Hz,1H),8.07(d,J=7.0Hz,1H),7.81(t,J=7.84Hz,1H),7.42(d,J=7.4Hz,1H),7.27-7.10(m,10H),5.44(dd,J=12.6,4.8Hz,1H),4.39(s,2H),3.36(br s,2H),2.98-2.92(m,3H),2.79-2.62(m,3H),2.32-2.08(br m,3H),1.90(m,4H),LC MS:ES+544.3.

[2227] 化合物228:

[2228] 

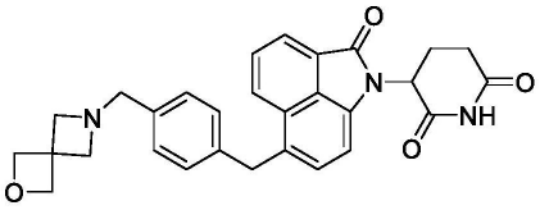
[2229] (32.0mg,58.15μmol,25.84%产率,97.70%纯度)黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.32(d,J=8.28Hz,1H),8.07(d,J=7.08Hz,1H),7.80(t,J=7.68Hz,1H),7.40(d,J=7.16Hz,1H),7.21-7.18(m,4H),7.10(d,J=7.4Hz,1H),5.45-5.42(m,1H),4.37(s,2H),3.49(m,2H),3.38(br,2H),2.97-2.92(m,1H),2.76-2.73(m,1H),2.69-2.62(m,1H),2.49-2.32(br,2H),2.21-2.07(br m,3H),1.52(br,2H),1.39(br m,2H),1.33-1.23(m,6H);LC MS:ES+538.5.

[2230] 化合物229:

[2231] 

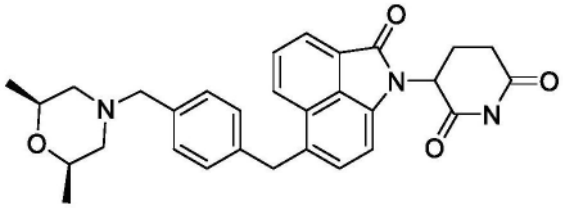
[2232] (60.0mg,122.03μmol,23.09%产率99.57%纯度)黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.31(d,J=8.24Hz,1H),8.06(d,J=6.92Hz,1H),7.79(t,J=7.64Hz,1H),7.38(d,J=7.32Hz,1H),7.22(d,J=7.88Hz,2H),7.13-7.07(m,5H),6.66(d,J=8.08Hz,2H),6.57(t,J=7.16Hz,1H),5.43(dd,J=12.72,4.88Hz,1H),4.47(s,2H),4.35(s,2H),2.94(s,3H),2.93-2.91(m,1H),2.79-2.62(m,2H),2.09-2.06(m,1H);LC MS:ES+490.2.

[2233] 化合物230:

[2234] 

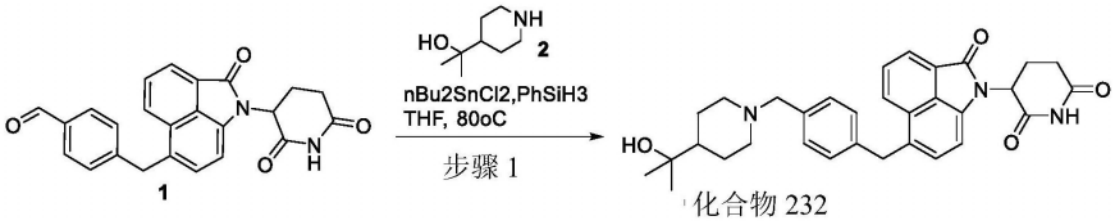
[2235] (65mg,133.77μmol,38.71%产率,99.10%纯度)黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.30(d,J=8.32Hz,1H),8.07(d,J=6.96Hz,1H),7.80(t,J=7.6Hz,1H),7.39(d,J=7.36Hz,1H),7.20(d,J=7.8Hz,2H),7.13-7.09(m,3H),5.44(dd,J=12.68,4.72Hz,1H),4.55(s,4H),4.36(s,2H),3.39(s,2H),3.20(s,4H),2.98-2.90(m,1H),2.79-2.62(m,2H),2.10-2.07(m,1H);LC MS:ES+482.2.

[2236] 化合物231:

[2237] 

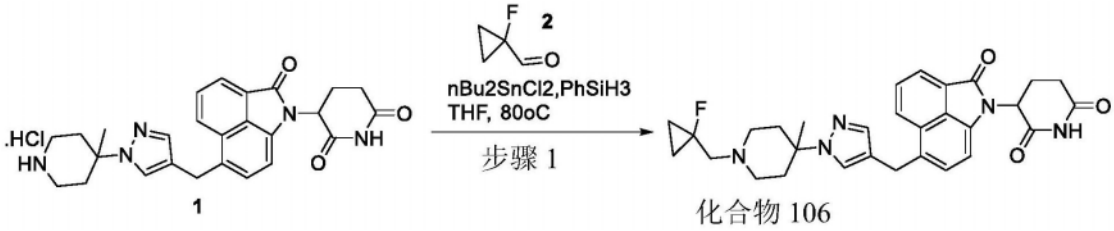
[2238] (44.0mg,85.60μmol,15.04%产率,96.80%纯度)黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.32(d,J=8.16Hz,1H),8.07(d,J=6.92Hz,1H),7.80(t,J=7.62Hz,1H),7.40(d,J=7.32Hz,1H),7.23(d,J=7.88Hz,2H),7.17(d,J=7.6Hz,2H),7.10(d,J=7.2Hz,1H),5.46-5.42(m,1H),4.37(s,2H),3.50-3.48(m,2H),3.34(s,2H),2.95-2.91(m,1H),2.77-2.73(m,1H),2.66-2.59(m,3H),2.10-2.09(m,1H),1.57(t,J=10.62Hz,2H),0.98(d,J=6.16Hz,6H);LC MS:ES+498.5.

[2239] 实施例124.3-(6-(4-((4-(2-羟基丙-2-基)哌啶-1-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物232)的合成

[2240] 

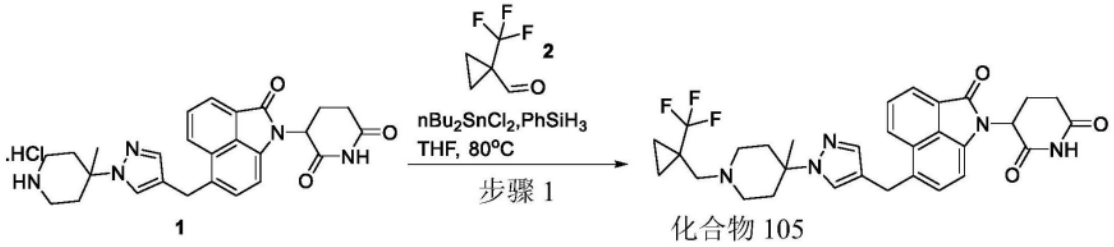
[2241] 步骤1:按照一般还原胺化程序,合成3-(6-(4-((4-(2-羟基丙-2-基)哌啶-1-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮化合物232。(90.0mg,162.66μmol,12.26%产率,95.0%纯度)黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.32(d,J=8.2Hz,1H),8.07(d,J=7.0Hz,1H),7.80(t,J=7.64Hz,1H),7.40(d,J=7.24Hz,1H),7.25-7.17(m,4H),7.10(d,J=7.28Hz,1H),5.44-5.41(m,1H),4.37(s,2H),4.00(br s,1H),2.95-2.93(m,1H),2.79-2.62(m,4H),2.10-2.09(m,1H),1.77-1.76(m,2H),1.60-1.57(m,2H),1.23-1.14(m,4H),0.99(s,6H);LC MS:ES+526.2.

[2242] 实施例125.3-(6-((1-(1-((1-氟环丙基)甲基)-4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物106)的合成

[2243] 

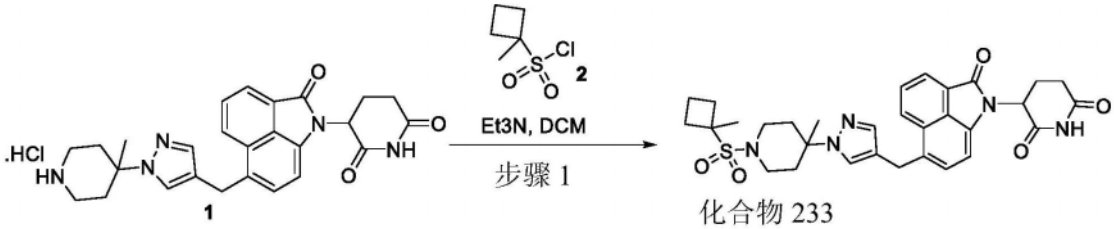
[2244] 步骤1:按照一般还原胺化程序,合成3-(6-((1-(1-((1-氟环丙基)甲基)-4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮化合物106。(100.0mg,184.69μmol,70.18%产率,97.81%纯度)黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.10(s,1H),8.38(d,J=8.24Hz,1H),8.08(d,J=6.92Hz,1H),7.82(t,J=7.62Hz,1H),7.73(s,1H),7.34(d,J=7.32Hz,1H),7.30(s,1H),7.07(d,J=7.28Hz,1H),5.43(dd,J=12.84,5.24Hz,1H),4.20(s,2H),2.95-2.90(m,1H),2.78-2.72(m,1H),2.67-2.63(m,5H),2.33-2.29(m,4H),2.10-2.07(m,1H),1.83-1.78(m,2H),1.29(s,3H),0.97-0.87(m,2H),0.62-0.60(m,2H);LC MS:ES+530.2.

[2245] 实施例126.3-(6-((1-(4-甲基-1-((1-(三氟甲基)环丙基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物105)的合成

[2246] 

[2247] 步骤1:按照一般还原胺化程序,合成3-(6-((1-(4-甲基)-1-((1-(三氟甲基)环丙基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮化合物105。(90.0mg,150.46μmol,57.17%产率,96.90%纯度)黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.38(d,J=7.68Hz,1H),8.08(d,J=6.36Hz,1H),7.83-7.81(m,1H),7.71(s,1H),7.36-7.30(m,2H),7.07(d,J=6.04Hz,1H),5.44-5.42(m,1H),4.19(s,2H),3.03-2.91(m,1H),2.77-2.62(m,2H),2.50-2.48(m,2H),2.40(s,2H),2.30-2.29(m,2H),2.15-2.07(m,3H),1.78-1.77(m,2H),1.28(s,3H),0.92(br s,2H),0.66(br s,2H);LC MS:ES+580.3.

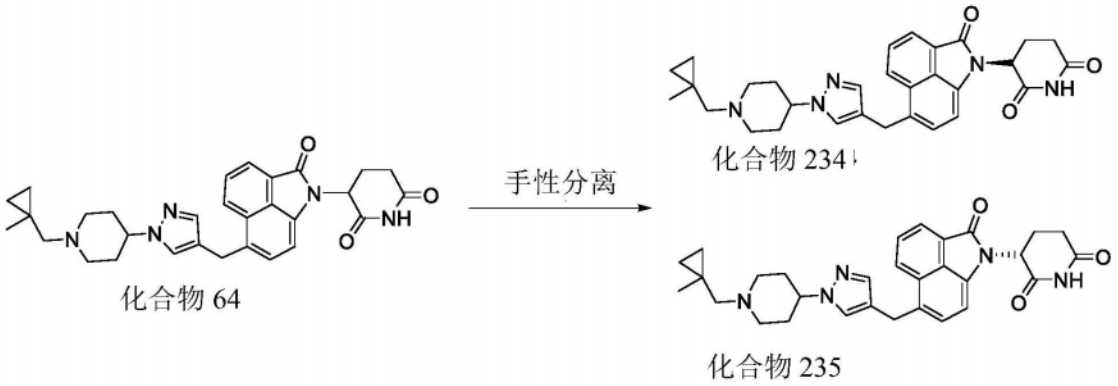
[2248] 实施例127.3-(6-((1-(4-甲基-1-((1-甲基环丁基)磺酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物233)的合成

[2249] 

[2250] 步骤1:3-(6-((1-(4-甲基)-1-((1-甲基环丁基)磺酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮的合成:在冷条件下向3-[6-[[1-(1-氯-4-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-

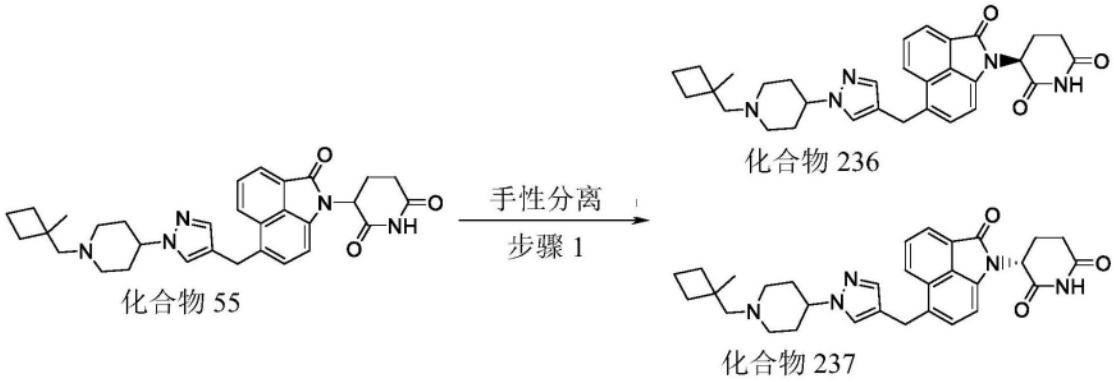
二酮1(80.0mg,161.95μmol)在DCM(1mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(49.16mg,485.85μmol,67.72μl),然后加入1-甲基环丁烷磺酰氯2(27.31mg,161.95μmol,20.23μl),并在室温下继续反应16小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用碳酸氢钠溶液、水洗涤并分离有机部分。用无水硫酸钠干燥并减压蒸发得到粗品,将其通过制备型TLC板法纯化,在3%MeOH-DCM中展开板,得到3-[6-[[1-[4-甲基-1-(1-甲基环丁基)磺酰基-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物233(18.0mg,29.90μmol,18.47%产率,97.97%纯度)为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.38(d,J=8.08Hz,1H),8.08(d,J=6.92Hz,1H),7.82(t,J=7.74Hz,1H),7.76(s,1H),7.35(s,2H),7.07(d,J=7.24Hz,1H),5.43-5.41(m,1H),4.20(s,2H),3.38-3.32(m,2H),3.03-2.94(m,3H),2.70-2.50(m,4H),2.36-2.32(m,3H),2.08-2.07(m,1H),1.95-1.93(m,1H),1.80-1.76(m,4H),1.38(s,3H),1.34(s,3H);LC MS:ES+590.5.

[2251] 实施例128.3-[6-[[1-[1-[(1-甲基环丙基)甲基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物234)和3-[6-[[1-[1-[(1-甲基环丙基)甲基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物235)的合成

[2252] 

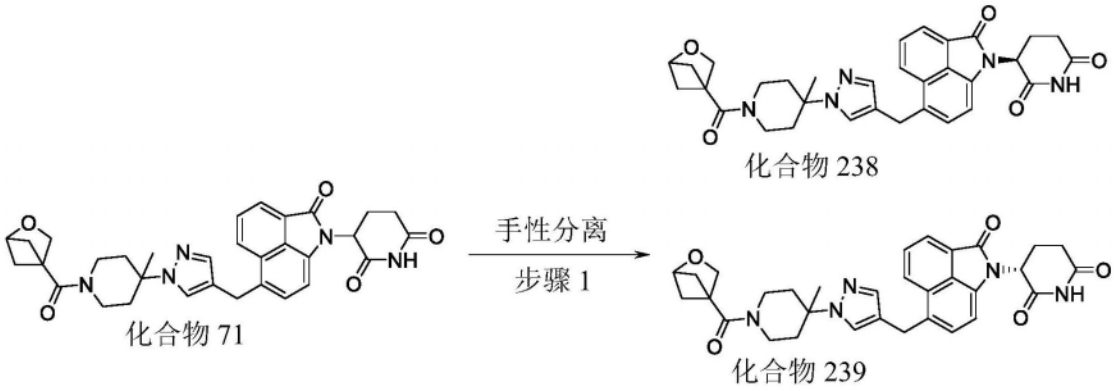
[2253] 步骤1:手性分离:将3-[6-[[1-[1-[(1-甲基环丙基)甲基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物64(1.5g,2.93mmol)通过正相手性制备HPLC分离成对映异构体,得到3-[6-[[1-[1-[(1-甲基环丙基)甲基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物234(600.0mg,39.94%产率,%ee100,第一洗脱级分)为黄色固体;和3-[6-[[1-[1-[(1-甲基环丙基)甲基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物235(550.0mg,36.53%产率,%ee100,第二洗脱级分),为黄色固体。

[2254] 实施例129.3-[6-[[1-[1-[(1-甲基环丁基)甲基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物236)和3-[6-[[1-[1-[(1-甲基环丁基)甲基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物237)的合成

[2255] 

[2256] 步骤1:手性分离:将3-[6-[[1-[1-[(1-甲基环丁基)甲基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(1.8g,3.42mmol)通过正相手性制备HPLC分离为对映异构体,得到3-[6-[[1-[1-[(1-甲基环丁基)甲基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物236(840.0mg,46.51%产率,洗脱为第一级分,%ee99);和3-[6-[[1-[1-[(1-甲基环丁基)甲基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物237(650.0mg,35.82%产率,洗脱为第二级分,%ee99),为黄色固体。

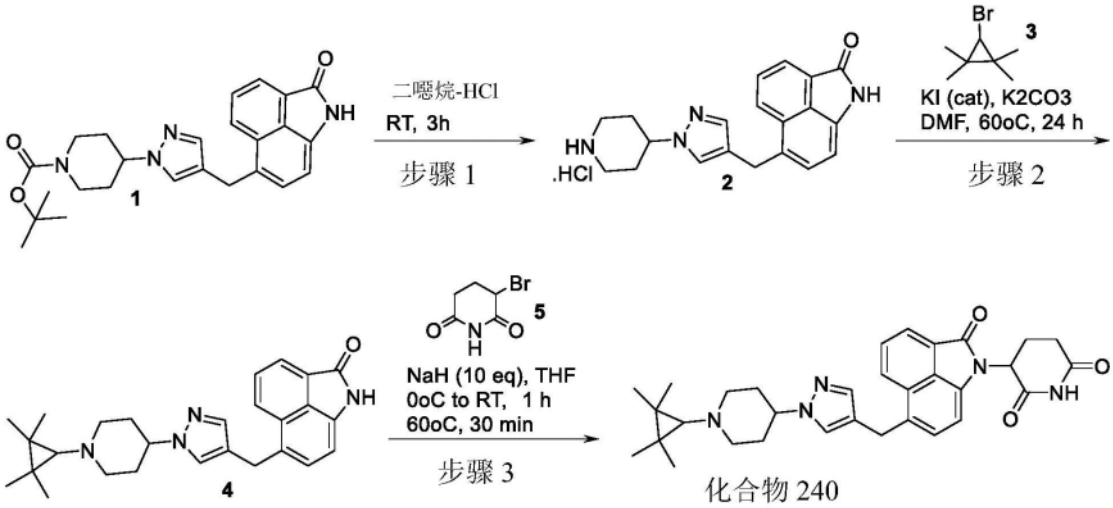
[2257] 实施例130.3-[6-[[1-[4-甲基-1-(2-氧杂双环[2.1.1]己烷-4-羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物238)和3-[6-[[1-[4-甲基-1-(2-氧杂双环[2.1.1]己烷)-4-羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物239)的合成

[2258] 

[2259] 步骤1:手性分离:将250mg 3-(6-{1-[4-甲基-1-(2-氧杂-双环[2.1.1]己烷-4-羰基)-哌啶-4-基]-1H-吡唑-4-基甲基}-2-氧代-2H-苯并[cd]吲哚-1-基)-哌啶-2,6-二酮化合物71通过手性SFC法分离为对映异构体,得到3-[6-[[1-[4-甲基-1-(2-氧杂双环[2.1.1]己烷-4-羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物238(85mg,24.47%产率,洗脱为第一级分,%ee100);和3-[6-[[1-[4-甲基-1-(2-氧杂双环[2.1.1]己烷-4-羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物239(92mg,26.56%产率,洗脱为第二级分,%ee95),为黄色固体。

[2260] 实施例131.3-(2-氧代-6-((1-(1-(2,2,3,3-四甲基环丙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物240)的合成

[2261]



[2262] 步骤1:6-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮盐酸盐的合成:在0℃下向4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯1(200mg,462.41μmol)在二噁烷(2mL)的搅拌溶液中加入4M二噁烷-HCl(462.41μmol,5mL)。在室温下搅拌2小时。减压浓缩得到6-[[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮2(160mg,430.65μmol,产率93.13%,99.28%纯度),为黄色固体;LC MS:ES+333.2。

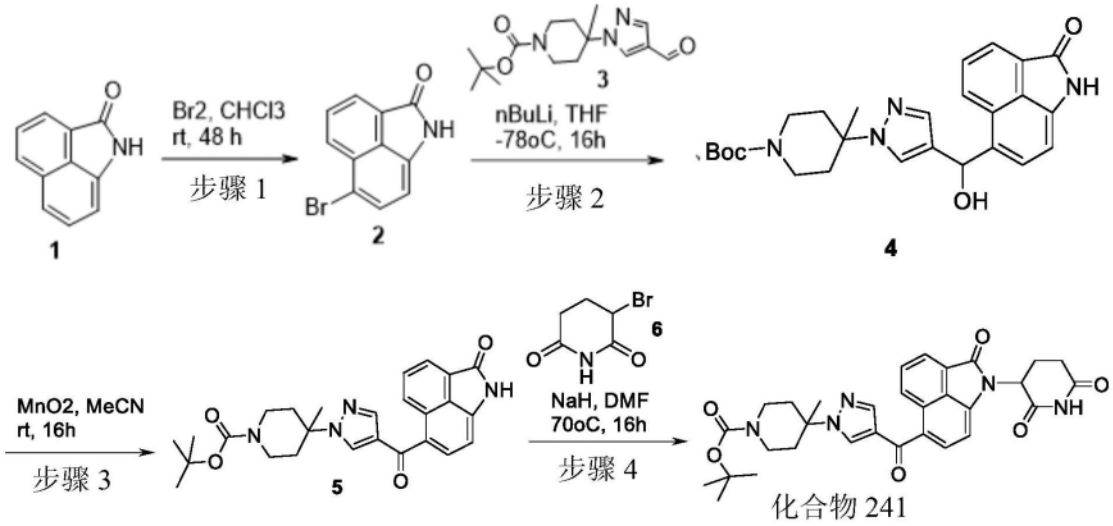
[2263] 步骤2:6-((1-(1-(2,2,3,3-四甲基环丙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮的合成:向6-[[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮2(300mg,902.53μmol)在DMF(1mL)的搅拌溶液中加入碳酸钾(374.22mg,2.71mmol,163.41μl),然后在0℃加入3-溴-1,1,2,2-四甲基-环丙烷3(191.79mg,1.08mmol)和碘化钾(饱和)。在60℃加热16小时。用乙酸乙酯稀释,用水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,用冰冷水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。通过制备型TLC(乙酸乙酯中的1%甲醇)纯化,得到6-[[1-[1-(2,2,3,3-四甲基环丙基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮4(15mg,28.00μmol,3.10%产率,80%纯度),为黄色固体;LC MS:ES+428.3。

[2264] 步骤3:3-(2-氧代-6-((1-(1-(2,2,3,3-四甲基环丙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮的合成:在0℃下向6-[[1-[1-(2,2,3,3-四甲基环丙基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮4(50mg,116.67μmol)在DMF(1mL)的搅拌溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(2.68mg,116.67μmol)。在室温下搅拌10分钟。在0℃下将3-溴哌啶-2,6-二酮(44.80mg,233.34μmol)分批加入反应混合物中。在0℃下搅拌5分钟后,在70℃下加热1小时。冷却至室温,用冰冷的水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。通过制备型TLC(3%甲醇的二氯甲烷溶液)纯化,得到3-[2-氧代-6-[[1-[1-(2,2,3,3-四甲基环丙基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物240(18mg,33.00μmol,28.29%产率,98.94%纯度),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.37(d,J=8.04Hz,1H),8.08(d,J=8.24Hz,1H),7.83-7.81(m,1H),7.55(s,1H),7.35(d,J=6.36Hz,1H),7.28(s,1H),7.07(d,J=7.28Hz,1H),5.45-5.42(m,1H),5.02(br s,1H),4.17(s,2H),3.95-3.93(m,1H),3.03-2.94(m,3H),2.76-2.49(m,2H),2.32-2.10(m,3H),1.89-1.76(m,

7H),1.63(s,3H),1.08(s,6H);LC MS:ES+540.6.

[2265] 实施例132.4-{4-[1-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-苯并[cd]吲哚-6-羰基]-吡唑-1-基}-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物241)的合成

[2266]



[2267] 步骤1:6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:在冷条件下向1H-苯并[cd]吲哚-2-酮1(20g,118.22mmol)在$CHCl_3$(250mL)的搅拌溶液中滴加分子溴(28.34g,177.33mmol,9.08mL)并且反应在室温下继续48小时。反应完成后(通过TLC和LCMS监测),将反应混合物倒入饱和硫代硫酸钠水溶液中,形成的黄色固体通过烧结漏斗过滤,用水、戊烷洗涤并与甲苯共沸,得到6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮2(23.5g,92.83mmol,78.53%产率,98%纯度),为黄色固体;LCMS:ES+250.1。

[2268] 步骤2:4-{4-[羟基-(2-氧代-1,2-二氢-苯并[cd]吲哚-6-基)-甲基]-吡唑-1-基}-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在-78℃下向6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮2(510mg,2.06mmol)在THF(7mL)的搅拌溶液中加入丁基锂(2.15M,2.10mL),加入完成后,使温度升高至-40℃,并将反应混合物在相同温度下搅拌30分钟,然后在-78℃下加入4-(4-甲酰基吡唑-1-基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯3(603.10mg,2.06mmol)的THF(7mL)溶液,然后使反应混合物升温至室温并持续16小时。反应混合物用氯化铵溶液淬灭,用乙酸乙酯稀释,用水洗涤并分离有机部分。然后用无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发以获得粗化合物,将其通过使用0-5%MeOH-DCM的快速色谱法纯化,得到4-[4-[羟基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯4(210.0mg,426.32μmol,20.74%产率,93.9%纯度),为棕色固体;LCMS:ES+445.1(不含-OH基团的质量)。

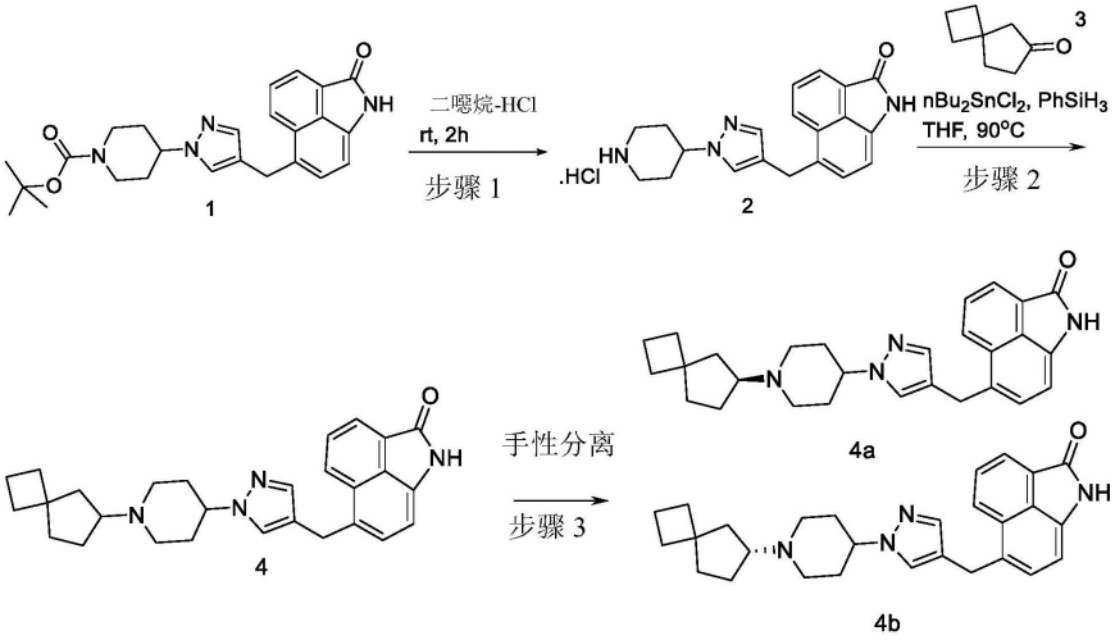
[2269] 步骤3:4-甲基-4-[4-(2-氧代-1,2-二氢-苯并[cd]吲哚-6-羰基)-吡唑-1-基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:向4-[4-[羟基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯4(210.0mg,454.02μmol)在DCM(4.0mL)的搅拌溶液中加入二氧化锰(394.71mg,4.54mmol)并将反应混合物在室温下搅拌16小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物在硅藻土床上过滤,用乙酸乙酯洗涤,减压蒸发滤液,得到粗化合物,使用0-5%MeOH-DCM通过快速色谱法纯化,得到4-甲基-4-[4-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-羰基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯5(135.0mg,284.64μmol,62.69%产率,97.1%纯度),为淡黄色固体;LCMS:ES+461.4。

[2270] 步骤4:4-{4-[1-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-苯并[cd]吲哚-6-

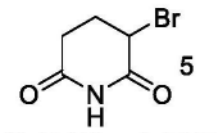
羰基]-吡唑-1-基}-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在冷条件下向4-甲基-4-[4-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-羰基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯5(135.0mg,293.14μmol)在DMF(1mL)的溶液搅拌中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(29.31mg,732.86μmol,60%纯度),将反应混合物在70℃加热1小时,然后加入3-溴哌啶-2,6-二酮(56.29mg,293.14μmol)并将反应混合物在70℃加热4小时,并进一步补充3-溴哌啶-2,6-二酮6(56.29mg,293.14μmol)。反应在70℃继续16小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤并分离有机部分。然后用无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发得到粗品,将其通过制备型TLC板法纯化,在40%乙酸乙酯-DCM中展开板,得到4-[4-[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-羰基]吡唑-1-基]-4-甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯化合物241(10.0mg,17.38μmol,5.93%产率,99.34%纯度),为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.19(s,1H),8.59(d,J=8.36Hz,1H),8.51(s,1H),8.18(d,J=6.88Hz,1H),8.07(d,J=7.68Hz,1H),8.03(s,1H),7.92(t,J=7.7Hz,1H),7.27(d,J=7.56Hz,1H),5.53(dd,J=12.64,4.32Hz,1H),3.52-3.48(m,2H),3.20-3.19(m,2H),2.97-2.93(m,2H),2.83-2.76(m,1H),2.70-2.67(m,1H),2.40-2.27(m,2H),2.16-2.15(m,1H),1.87-1.84(m,2H),1.47(s,3H),1.39(s,9H);LC MS:ES+572.5.

[2271] 实施例133.3-{2-氧代-6-[1-(1-螺[3.4]辛烷-5-基-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基甲基]-2H-苯并[cd]吲哚-1-基}-哌啶-2,6-二酮(化合物242)和3-{2-氧代-6-[1-(1-螺[3.4]辛烷-5-基-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基甲基]-2H-苯并[cd]吲哚-1-基}-哌啶-2,6-二酮(化合物243)的合成

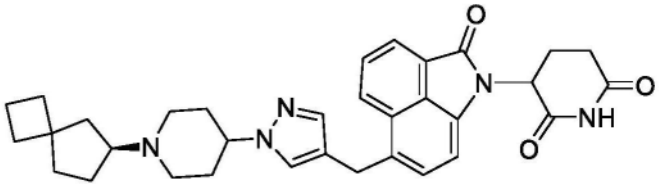
[2272]



[2273]



步骤 4



化合物 242



化合物 243

[2274] 步骤1:6-(1-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基甲基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮HCl盐的合成:在0℃下向4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯1(200mg,462.41μmol)在二噁烷(2mL)的搅拌溶液中加入4M二噁烷-HCl(462.41μmol,5mL)。在室温下搅拌2小时。减压浓缩得到6-[[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮2(160mg,430.65μmol,产率93.13%,99.28%纯度),为黄色固体。LCMS:ES+333.2。

[2275] 步骤2:6-[1-(1-螺[3.4]辛烷-5-基-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向6-[[1-(1-氯-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮2(200mg,542.21μmol)在THF(5mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(109.73mg,1.08mmol,151.15μl),然后加入螺[3.4]辛烷-7-酮3(67.33mg,542.21μmol)、二氯化二丁基锡(197.70.6mg,650.65μmol,145.37μl)和苯基硅烷(58.67mg,542.21μmol,66.83μl)。然后将反应混合物在90℃下搅拌16小时。反应完成后(通过LCMS监测),将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,用水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥并在减压下浓缩。通过combi-flash在二氯甲烷中的1%甲醇洗脱来纯化,得到6-[[1-(1-螺[3.4]辛烷-7-基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮4(175mg,378.18μmol,69.75%产率,95.21%纯度),为黄色固体。LCMS:ES+440.9。

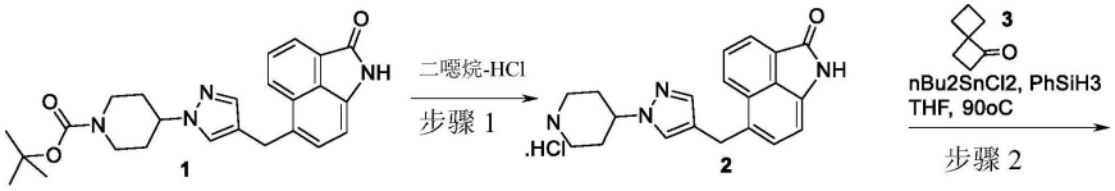
[2276] 步骤3:6-[1-(1-螺[3.4]辛烷-5-基-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(4a)和6-[1-(1-螺[3.4]辛烷-5-基-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(4b)的手性分离:将6-[[1-(1-螺[3.4]辛烷-7-基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮4(175mg,397.20μmol)提交给SFC进行手性分离。手性异构体通过SFC分离,得到6-[[1-[1-[螺[3.4]辛烷-7-基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮4b(70mg,158.88μmol,40.00%产率,100%纯度)(峰1)为黄色固体,LCMS:ES+441.6;和6-[[1-[1-[螺[3.4]辛烷-7-基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮4a(70mg,155.39μmol,39.12%产率,97.80%纯度)(峰2),为黄色固体。LCMS:ES+441.6。

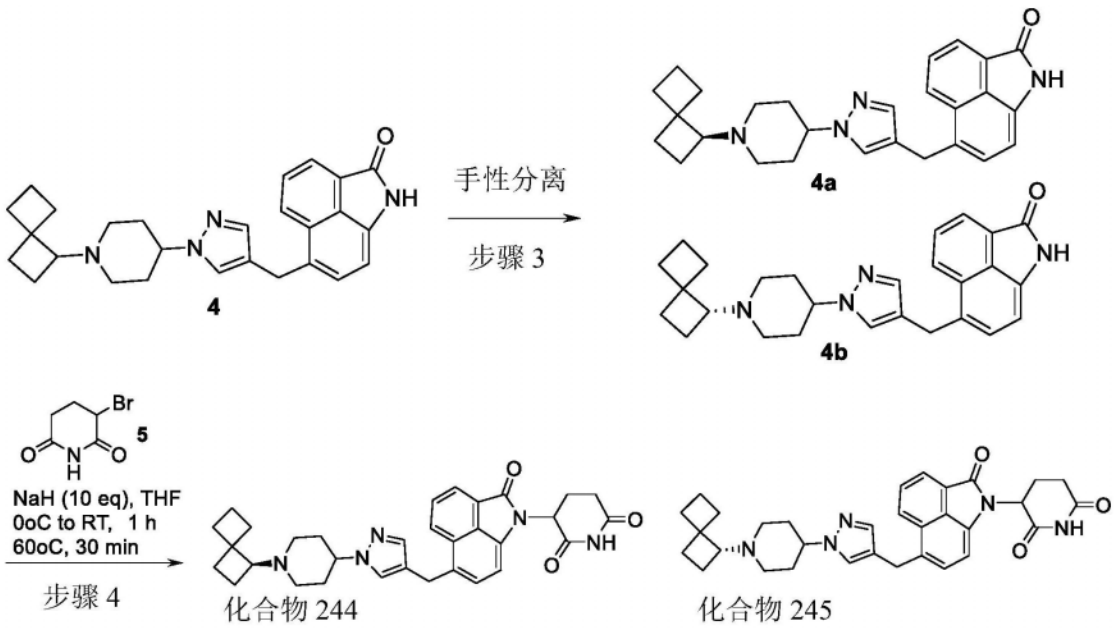
[2277] 步骤4:3-{2-氧代-6-[1-(1-螺[3.4]辛烷-5-基-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基甲基]-2H-苯并[cd]吲哚-1-基}-哌啶-2,6-二酮和3-{2-氧代-6-[1-(1-螺[3.4]辛烷-5-基-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基甲基]-2H-苯并[cd]吲哚-1-基}-哌啶-2,6-二酮的合成:在0℃下向6-[[1-[1-[螺[3.4]辛烷-7-基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮

4a(65.00mg,147.53μmol)在THF(7mL)的搅拌溶液中分批加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(56.53mg,1.48mmol,60%纯度)。在室温下搅拌10分钟。在室温下将3-溴哌啶-2,6-二酮5(141.64mg,737.67μmol)分批加入反应混合物中。在70℃加热1小时。将其冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,倒入冰冷的水中,分离有机部分,用水、盐水洗涤并经硫酸钠干燥。减压蒸发。其通过制备型TLC(5%甲醇/乙酸乙酯/DCM)纯化,得到3-[2-氧代-6-[[1-[1-[螺[3.4]辛烷-7-基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物242(28.0mg,46.78μmol,产率31.70%,纯度92.16%),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.37(d,J=8.24Hz,1H),8.08(d,J=7.00Hz,1H),7.82(t,J=7.64Hz,1H),7.57(s,1H),7.34(d,J=7.28Hz,1H),7.28(s,1H),7.06(d,J=7.28Hz,1H),5.43(dd,J=12.68,5.04Hz,1H),4.17(s,2H),3.99-3.97(m,1H),2.92-2.90(m,3H),2.82-2.62(m,2H),2.10-2.07(m,1H),1.94-1.72(m,15H),1.60-1.57(m,2H),1.41-1.35(m,2H);LC MS:ES+552.72.

[2278] 在0℃下向6-[[1-[1-[螺[3.4]辛烷-7-基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮4a(80.00mg,1481.58μmol)在THF(5mL)的搅拌溶液中分批加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(66.65mg,1.74mmol,0.6%纯度)。在室温下搅拌10分钟。在室温下将3-溴哌啶-2,6-二酮5(174.33mg,907.90μmol)分批加入反应混合物中。在70℃加热1小时。将其冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,倒入冰冷的水中,分离有机部分,用水、盐水洗涤并经硫酸钠干燥。减压蒸发。用乙醚研磨,得到3-[2-氧代-6-[[1-[1-[螺[3.4]辛烷-7-基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物243(21.5mg,37.04μmol,产率20.40%,纯度95.05%),为淡绿色固体。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.37(d,J=8.12Hz,1H),8.08(d,J=6.92Hz,1H),7.82(t,J=7.56Hz,1H),7.57(s,1H),7.34(d,J=6.52Hz,1H),7.28(s,1H),7.06(d,J=7.36Hz,1H),5.44-5.41(m,1H),4.17(s,2H),3.99-3.97(m,1H),2.91-2.49(m,4H),2.09-1.77(m,16H),1.67-1.57(m,2H),1.41-1.38(m,2H);LC MS:ES+552.3.

[2279] 实施例134.3-{2-氧代-6-[1-(1-螺[3.3]庚烷-1-基-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基甲基]-2H-苯并[cd]吲哚-1-基}-哌啶-2,6-二酮(化合物244)和3-{2-氧代-6-[1-(1-螺[3.3]庚烷-1-基-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基甲基]-2H-苯并[cd]吲哚-1-基}-哌啶-2,6-二酮(化合物245)的合成

[2280] 

[2281] 

[2282] 步骤1:6-(1-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基甲基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮HCl盐的合成:在0℃下向4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯1(500mg,1.16mmol)在二噁烷(5mL)的搅拌溶液中加入4M二噁烷-HCl(1.16mmol,5mL)。在室温下搅拌3小时。减压浓缩得到6-[[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮2(405mg,1.05mmol,产率91.18%,96%纯度),为黄色固体。LCMS:ES+333.4。

[2283] 步骤2:6-[1-(1-螺[3.3]庚烷-1-基-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向6-[[1-(1-氯-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮2(330mg,894.65μmol)在THF(5mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(181.06mg,1.79mmol,249.39μl),然后加入螺[3.3]庚烷-3-酮3(98.55mg,894.65μmol)、二氯化二丁基锡(326.201mg,1.07mmol,239.86μl)和苯基硅烷(96.81mg,894.65μmol,110.26μl)。然后将反应混合物在90℃下搅拌16小时。冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并减压浓缩。通过用1%甲醇/二氯甲烷洗脱的Combiflash纯化,得到6-[[1-(1-螺[3.3]庚烷-3-基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮4(225mg,496.68μmol,55.52%产率,94.16%纯度),为黄色固体,LCMS:ES+427.1。

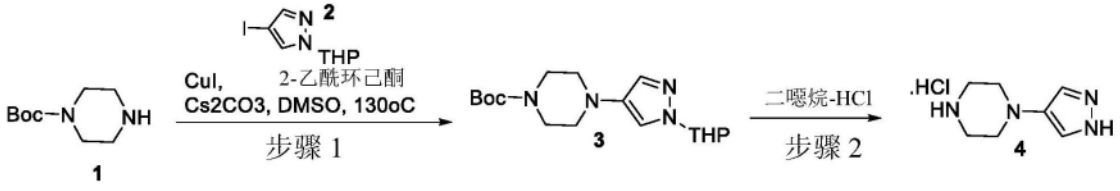
[2284] 步骤3:6-[1-(1-螺[3.3]庚烷-1-基-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(4a)和6-[1-(1-螺[3.3]庚烷-1-基-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(4b)的手性分离:将6-[[1-(1-螺[3.3]庚烷-3-基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮4(225mg,527.49μmol)提交给SFC进行手性分离。手性异构体通过SFC分离,得到6-[[1-[1-[螺[3.3]庚烷-3-基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(4b)(85mg,199.27μmol,37.78%产率,100%纯度)(峰1),为淡黄色固体;LCMS:ES+427.0;和6-[[1-[1-[螺[3.3]庚烷-3-基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(4a)(105mg,237.35μmol,45.00%产率,96.42%纯度)(峰2),为淡黄色固体;LCMS:ES+427.0。

[2285] 步骤4:3-{2-氧代-6-[1-(1-螺[3.3]庚烷-1-基-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基甲基]-2H-苯并[cd]吲哚-1-基}-哌啶-2,6-二酮和3-{2-氧代-6-[1-(1-螺[3.3]庚烷-1-基-

哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基甲基]-2H-苯并[cd]吲哚-1-基}-哌啶-2,6-二酮的合成:在冷条件下向6-[[1-[1-[螺[3.3]庚烷]-3-基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮4a(80.00mg,187.55μmol)在THF(15mL)的搅拌溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(75.73mg,1.98mmol,60%纯度),反应混合物在室温下搅拌10分钟,然后分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮5(180.06mg,937.75μmol)。然后在室温下搅拌10分钟并在80℃下加热30分钟。检查TLC,显示原料几乎完全消耗并形成所需斑点。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用冷水洗涤并分离有机部分。然后用无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发得到粗品,将其通过制备型TLC板法纯化,在95%乙酸乙酯-DCM中展开板,得到3-[2-氧代-6-[[1-[1-[螺[3.3]庚烷-3-基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物244(42.0mg,74.21μmol,39.57%产率,95%纯度),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ 11.11(s,1H),8.38(d,J=8.4Hz,1H),8.08(d,J=7.00Hz,1H),7.83(t,J=7.6Hz,1H),7.59(s,1H),7.35(d,J=Hz,1H),7.29(s,1H),7.07(d,J=7.2Hz,1H),5.44-5.41(m,1H),4.18(s,2H),4.03(br s,1H),2.99-2.91(m,2H),2.77-2.62(m,3H),2.40-2.36(m,1H),2.24-2.20(m,1H),2.09-2.07(m,1H),1.96-1.72(m,12H),1.57-1.55(m,1H),1.45-1.42(m,1H);LC MS:ES+538.3.

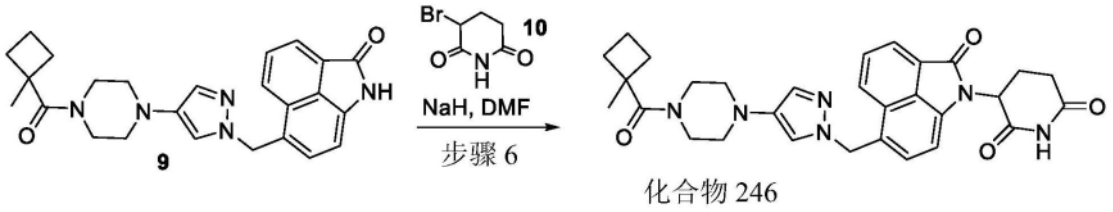
[2286] 在0℃下向6-[[1-[1-[螺[3.3]庚烷-3-基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮4b(100.00mg,234.44μmol)在THF(4mL)的搅拌溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(89.83mg,2.34mmol,0.6纯度)。在室温下搅拌10分钟。分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮5(225.07mg,1.17mmol)。在室温下搅拌10分钟。在80℃加热1小时。冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,倒入冰水中,分离有机部分,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。通过制备型TLC(80%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液)纯化,得到3-[2-氧代-6-[[1-[1-[螺[3.3]庚烷-3-基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物245(48.0mg,84.81μmol,产率36.18%,纯度95%),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ 11.11(s,1H),8.38(d,J=8.2Hz,1H),8.08(d,J=6.96Hz,1H),7.83(t,J=7.64Hz,1H),7.59(s,1H),7.35(d,J=7.32Hz,1H),7.29(s,1H),7.07(d,J=7.28Hz,1H),5.43(dd,J=12.76,5.16Hz,1H),4.18(s,2H),4.03-4.01(m,1H),2.99-2.94(m,2H),2.77-2.62(m,3H),2.39-2.36(m,1H),2.24-2.20(m,1H),2.09-2.06(m,1H),1.95-1.65(m,13H),1.57-1.55(m,1H),1.45-1.40(m,1H);LC MS:ES+538.3.

[2287] 实施例135.3-(6-((4-(4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物246)的合成

[2288] 



[2289]



化合物246

[2290] 步骤1:4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成:向4-碘-1-四氢吡喃-2-基-吡唑2(5.3g,19.06mmol)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯1(3.55g,19.06mmol)在DMSO(30mL)的搅拌溶液中加入碳酸铯(15.52g,47.65mmol)。反应混合物用氩气脱气10分钟。向反应混合物中加入碘化铜(I)(1.09g,5.72mmol,193.76μl)和2-乙酰环己酮(801.49mg,5.72mmol,756.12μl)并再次脱气5分钟。然后将反应混合物在110℃加热18小时。反应混合物用乙酸乙酯和水稀释,分层,有机层用水、盐水洗涤,在Na_2SO_4上干燥并在减压下浓缩以得到粗物质,将其通过使用40-50%EtOAc-己烷作为洗脱剂的柱色谱法纯化,得到4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯3(1g,2.69mmol,14.14%产率,90.66%纯度),为浅黑色胶状物。LC MS:ES+337.5。

[2291] 步骤2:1-(1H-吡唑-4-基)哌嗪盐酸盐的合成:向4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯3(1g,2.97mmol)在4M HCl的二噁烷(10mL)中的溶液,反应混合物冷却至0℃,然后滴加4M HCl的二噁烷溶液(10mL),在室温下搅拌反应混合物3小时。LCMS显示产物质量,将反应混合物减压浓缩并用乙醚洗涤,干燥,得到1-(1H-吡唑-4-基)哌嗪盐酸盐4(450mg,2.27mmol,产率76.23%,纯度95%),为白色口香糖胶状物。LCMS反应不佳。

[2292] 步骤3:(4-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)(1-甲基环丁基)甲酮的合成:向1-(1H-吡唑-4-基)哌嗪盐酸盐4(500mg,2.65mmol)在DMF(8mL)的搅拌溶液中加入1-甲基环丁烷甲酸5(302.51mg,2.65mmol,270.10μl),然后加入HATU(1.51g,3.98mmol),并将反应混合物冷却至0℃,并加入DIPEA(1.37g,10.60mmol,1.85mL),使反应混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取,有机层依次用饱和碳酸氢钠溶液(3x)、水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩,得到粗产物。由此获得的粗产物通过柱色谱法纯化,用25%EtOAc/己烷洗脱,得到(1-甲基环丁基)-[4-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]甲酮6(220mg,841.64μmol,31.76%产率,95%纯度),为白色半固体。LC MS:ES+249.2。注意:在反应中形成二酰胺,将其与K_2CO_3(1当量)搅拌30分钟,得到所需产物。

[2293] 步骤4:1-(4-甲氧基苄基)-6-((4-(4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮的合成:向6-(氯甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮7(367.29mg,1.09mmol)和(1-甲基环丁基)-[4-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]甲酮6(270mg,1.09mmol)在DMF(5mL)的搅拌溶液中加入碳酸铯(885.65mg,2.72mmol),然后将反应混合物在80℃下加热过夜。反应混合物用冷水稀释,用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用饱和食盐水溶液洗涤并在减压下干燥得到粗品,将其通过使用30-40%EtOAc-己烷作为洗脱剂的Combiflash色谱法纯化,得到1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[4-

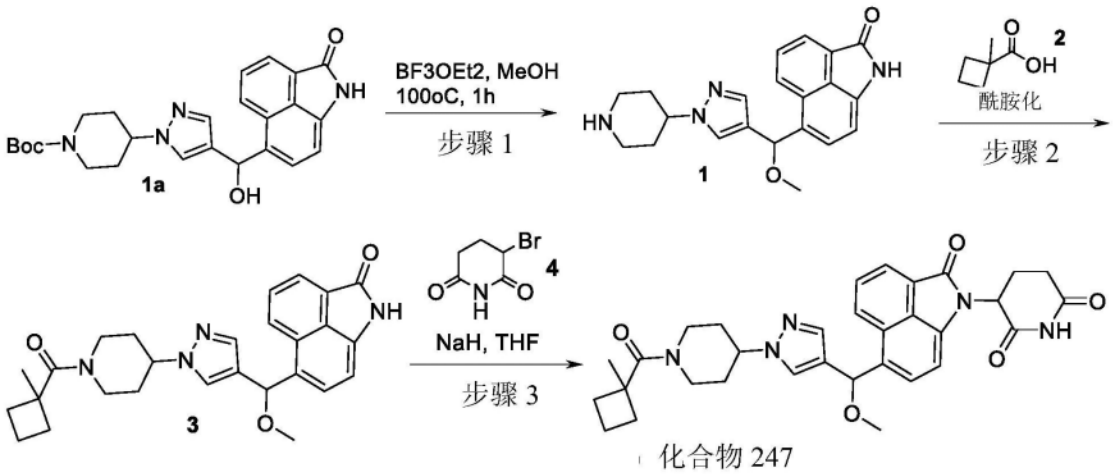
[4-(1-甲基环丁烷羰基)哌嗪-1-基]吡唑-1-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮8(300mg,532.04μmol,48.93%产率,97.48%纯度),为淡黄色固体。LC MS:ES+550.4。

[2294] 步骤5:6-((4-(4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并[cd]吲哚-2(1H))-酮的合成:在室温下向1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[4-[4-(1-甲基环丁烷羰基)哌嗪-1-基]吡唑-1-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮8(150.00mg,272.90μmol)在TFA(3mL)的搅拌溶液中加入三氟甲磺酸(327.65mg,2.18mmol,191.61μl),然后将反应混合物在室温下搅拌过夜。在减压下浓缩反应混合物以得到粗物质,将其用EtOAc和饱和$NaHCO_3$溶液稀释,分离各层。合并的有机层用饱和盐水溶液洗涤并在真空下在旋转蒸发仪中干燥,得到6-[[4-[4-(1-甲基环丁烷羰基)哌嗪-1-基]吡唑-1-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮9(115mg,238.29μmol,87.32%产率,89%纯度),为棕色胶状物。LC MS:ES+430.3。

[2295] 步骤6:3-(6-((4-(4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮的合成:在冷条件下向6-[[4-[4-(1-甲基环丁烷羰基)哌嗪-1-基]吡唑-1-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮9(120.00mg,279.39μmol)在THF(5mL)的搅拌溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(107.05mg,2.79mmol,60%纯度),将反应混合物在室温下搅拌10分钟,然后分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮10(268.23mg,1.40mmol),并将反应在70℃下加热1小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤;分离出有机部分。用无水硫酸钠干燥并减压蒸发得到粗品,将其通过制备型TLC纯化,使用50%EtOAc-DCM作为洗脱剂,得到3-[6-[[4-[4-(1-甲基环丁烷羰基)哌嗪]-1-基]吡唑-1-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物246(45mg,82.60μmol,29.56%产率,99.23%纯度),为淡黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.39(d,J=8.28Hz,1H),8.10(d,J=6.96Hz,1H),7.85(t,J=7.66Hz,1H),7.44(d,J=7.36Hz,1H),7.39(s,1H),7.20(s,1H),7.12(d,J=7.32Hz,1H),5.62(s,2H),5.44(dd,J=12.44,4.92Hz,1H),3.49-3.48(m,2H),3.33-3.31(m,2H),2.95-2.93(m,1H),2.77-2.76(m,5H),2.66-2.62(m,1H),2.41-2.34(m,2H),2.09-2.07(m,1H),1.91-1.89(m,1H),1.79-1.74(m,2H),1.61-1.58(m,1H),1.32(s,3H)LC MS:ES+541.5.

[2296] 实施例136.3-[6-[甲氧基-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物247)的合成

[2297]



化合物 247

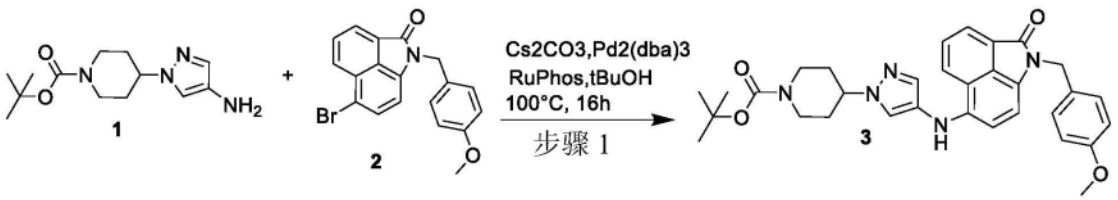
[2298] 步骤1:6-[甲氧基-[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向4-[4-[羟基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

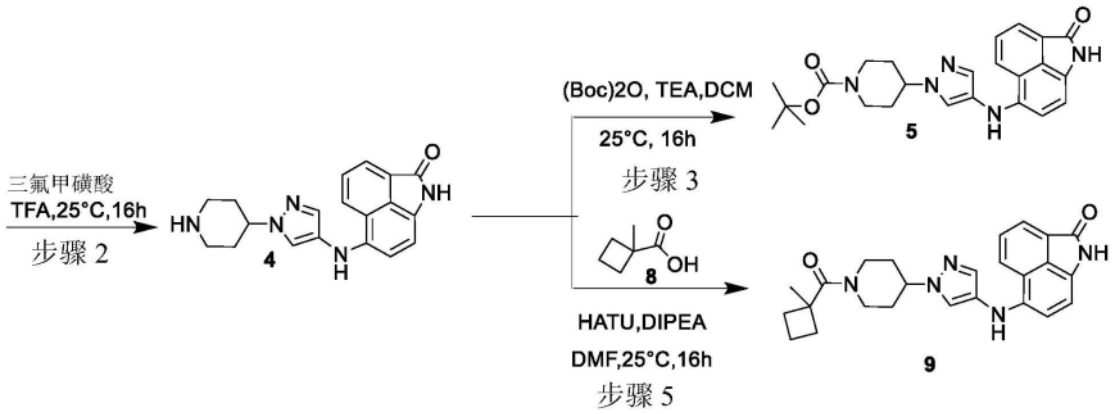
1a(400mg,891.84μmol)在甲醇(2mL)的搅拌溶液中加入二乙基氧代铌(三氟)硼烷化物(12.66mg,89.18μmol,11.01μl)并将所得反应混合物在100℃下搅拌1小时。反应完成后(通过TLC和LCMS监测),将反应混合物减压浓缩并用EtOAc稀释。然后用水和盐水洗涤有机部分,用硫酸钠干燥并浓缩。将由此获得的粗品通过制备型TLC板(DCM中的7%MeOH)纯化,得到6-[甲氧基-[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(1)(320mg,99%产率),为黄色固体。LC MS:ES+363.2。

[2299] 步骤2:6-[甲氧基-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向[甲氧基-[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(1)(325mg,896.74μmol)和1-甲基环丁烷甲酸(2)(102.36mg,896.74μmol)在DMF(3mL)的搅拌溶液中加入DIPEA(579.49mg,4.48mmol,780.98μl)并搅拌15分钟,然后加入HATU(511.45mg,1.35mmol)并在室温下搅拌16小时。完成后(通过LCMS监测),将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用冷水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。由此获得的粗品通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:0-2.5%MeOH的DCM溶液)纯化,得到6-[甲氧基-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(3)(100mg,21.89%产率),为胶状固体。LC MS:ES+(M-31)427。3

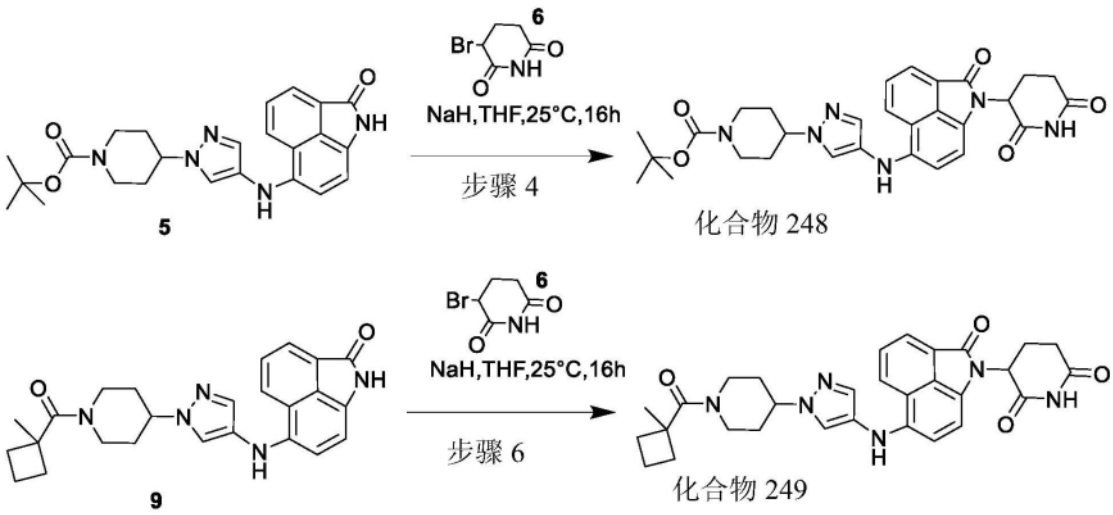
[2300] 步骤3:3-[6-[甲氧基-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:在0℃下向6-[甲氧基-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(3)(50mg,109.04μmol)在THF(3mL)的搅拌溶液中加入氢化钠60%矿物油分散体(41.78mg,1.09mmol)并搅拌5分钟。然后在冷却条件下加入3-溴哌啶-2,6-二酮(4)(104.68mg,545.20μmol)并将反应混合物在70℃下搅拌60分钟。完成后(通过TLC监测),将反应混合物在冰中淬灭并用乙酸乙酯萃取。有机部分进一步用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。由此获得的粗品通过制备型TLC板在80%EtOAc/DCM中纯化,得到3-[6-[甲氧基-[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物247(20mg,30.59%产率),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.39(d,J=8.32Hz,1H),8.08(d,J=6.96Hz,1H),7.79(t,J=7.64Hz,1H),7.65(s,1H),7.56(d,J=7.12Hz,1H),7.32(s,1H),7.14(d,J=7.36Hz,1H),5.84(s,1H),5.45(dd,J=12.8,5.2Hz,1H),4.34-4.28(m,2H),3.61-3.60(m,1H),3.27(s,3H),3.05-2.91(m,2H),2.78-2.63(m,3H),2.41-2.32(m,2H),2.11-2.08(m,1H),1.94-1.91(m,3H),1.86-1.58(m,5H),1.33(s,3H)LC MS:ES+(M-31)538.5.

[2301] 实施例137.4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]氨基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物248)和3-[6-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]氨基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物249)的合成

[2302] 



[2303]



[2304] 步骤1:4-[4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]氨基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在密封管中向4-(4-氨基吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(400mg,1.50mmol)和6-溴-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(553.02mg,1.50mmol)在叔丁醇(2.50mL)的搅拌溶液中加入碳酸铯(734.00mg,2.25mmol),然后将反应混合物在氩气气氛下脱气5分钟。然后加入$pd_2(dba)_3$(137.52mg,150.18μmol)和2-二环己基膦基-2',6'-二-I-丙氧基-1,1'-联苯(70.08mg,150.18μmol),然后在氩气气氛下再次吹扫2分钟,然后将反应混合物加热至100℃持续16小时。反应完成后,加入水,然后用乙酸乙酯萃取,有机层用盐水洗涤,然后用硫酸钠干燥,然后减压蒸发,得到粗品。该粗品通过combiflash柱色谱法(使用50%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到标题化合物4-[4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]氨基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg,812.79μmol,54.12%产率,90%纯度),为橙色固体。LCMS(ES+)=554.5[M+H]+。

[2305] 步骤2:6-[[[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]氨基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向4-[4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]氨基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(300.00mg,541.86μmol)在三氟乙酸(10mL)的搅拌溶液中,将反应混合物冷却至0℃,缓慢加入三氟甲磺酸(243.97mg,1.63mmol,142.67μl),然后将反应在25℃下搅拌16小时。SM完成后,减压浓缩反应混合物,然后将其溶解在冰冷的水中,用固体碳酸氢钠碱化,用乙酸乙酯萃取,用硫酸钠干燥,减压浓缩得到标题化合物6-[[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]氨基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(150mg,382.44μmol,产率70.58%,纯度85%),为橙色固体。LCMS(ES+)=334.4[M+H]+。

[2306] 步骤3:4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)氨基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:向6-[[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]氨基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(180mg,539.91μmol)在DCM(10mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(163.90mg,1.62mmol,225.76μl),然后加入二碳酸二叔丁酯(141.40mg,647.90μmol,148.69μl),然后将反应混合物在25℃搅拌16小时。反应完成后,加水,用DCM萃取,有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,减压蒸发得粗品。该粗品通过combiflash柱色谱法(使用乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)氨基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,424.45μmol,产率78.61%,纯度92%),为橙色固体。LCMS(ES+)=434.5[M+H]+。

[2307] 步骤4:4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]氨基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:向4-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)氨基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg,346.02μmol)和3-溴哌啶-2,6-二酮(664.39mg,3.46mmol)在THF(10mL)的搅拌溶液中,将反应混合物冷却至0℃,然后缓慢滴加氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(397.75mg,10.38mmol,60%纯度)。将反应缓慢升温至室温,然后搅拌10分钟,然后加热至65℃持续16小时。反应用冰冷水淬灭后,用乙酸乙酯萃取,分离有机层,用硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗品。该粗品通过制备型HPLC(100%乙腈)纯化,得到标题化合物4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]氨基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯化合物248(30mg,53.89μmol,产率15.57%,纯度97.82%),为橙色固体。LCMS(ES+)=543.2[M-H]+.1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.07(s,1H),8.59-8.57(d,1H),8.08-8.06(t,2H),7.86(s,1H),7.80-7.76(t,1H),7.49(s,1H),6.90-6.88(d,1H),6.66-6.64(d,1H),5.39-5.37(m,1H),4.36-4.30(m,1H),4.06-4.03(m,2H),2.93-2.90(m,3H),2.71-2.61(m,2H),2.07-2.00(m,3H),1.85-1.75(m,2H),1.41(s,9H).

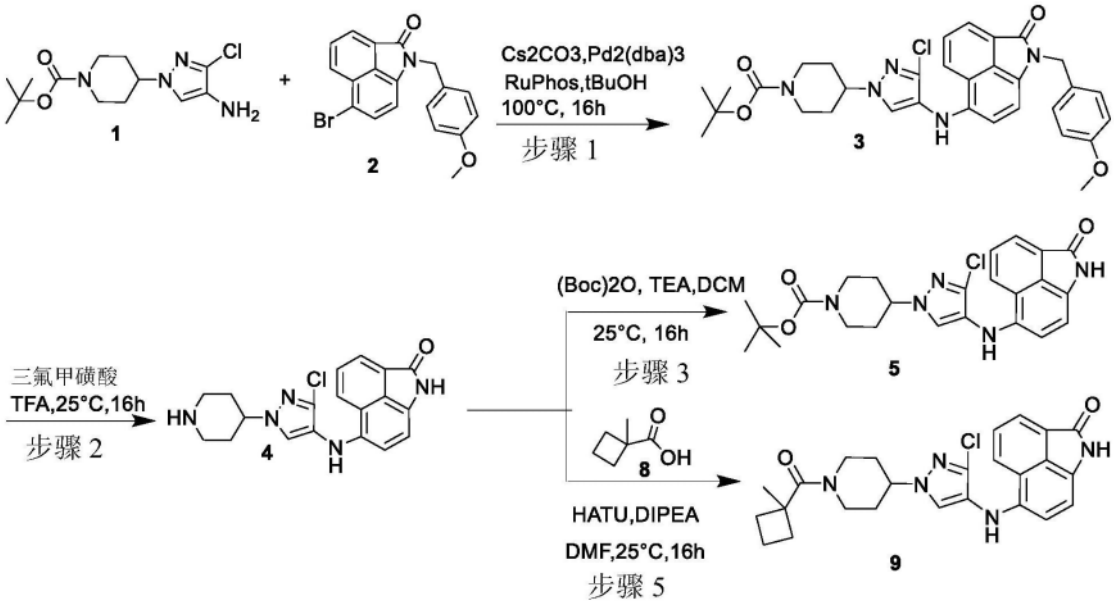
[2308] 步骤5:6-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]氨基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向6-[[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]氨基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(180mg,539.91μmol)和1-甲基环丁烷甲酸(73.95mg,647.90μmol)在DMF(10mL)的搅拌溶液中加入DIPEA(209.34mg,1.62mmol,282.12μl),然后加入HATU(225.82mg,593.91μmol),然后将反应混合物在25℃搅拌16小时。反应完成后,加水,用乙酸乙酯萃取,有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,减压蒸发得粗品。该粗产物通过combiflash柱色谱法(使用乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物6-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]氨基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(105mg,220.02μmol,40.75%产率,90%纯度),为橙色固体。LCMS(ES+)=430.4[M+H]+。

[2309] 步骤6:3-[6-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]氨基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:向6-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]氨基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(65mg,151.33μmol)和3-溴哌啶-2,6-二酮(116.23mg,605.34μmol)在THF(15mL)的搅拌溶液中,将反应混合物冷却至0℃,然后缓慢滴加双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(1M,1.21mL)。将反应缓慢升温至室温,然后搅拌10分钟,然后加热至65℃持续16小时。反应用冰冷水淬灭后,用乙酸乙酯萃取,分离有机层,用硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗品。该粗品通过制备型TLC(使用80%乙酸乙酯的DCM溶液)纯化,得到标题化合物3-[6-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]氨基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物249(10mg,18.19μmol,12.02%产率,98.36%纯度),

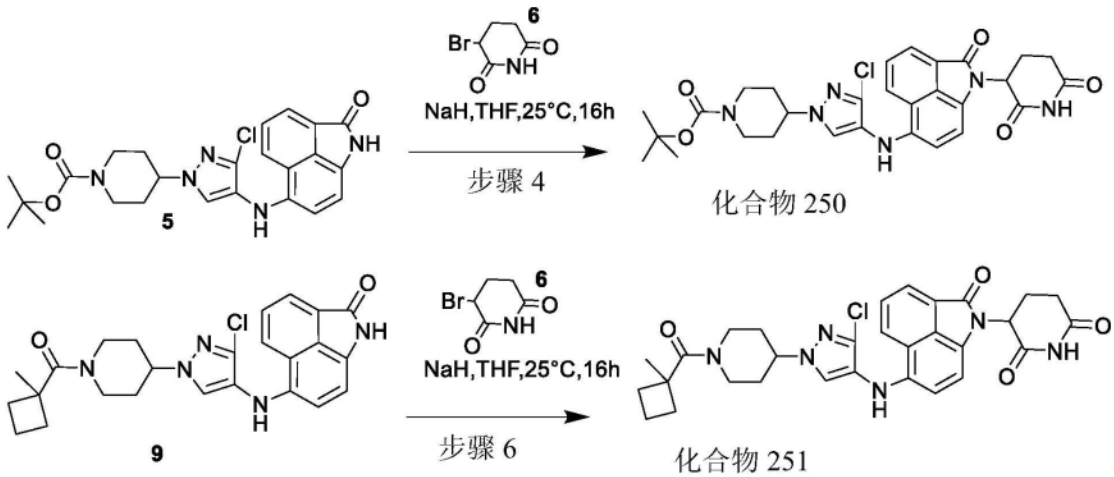
为橙色固体。LCMS(ES+)＝541.2[M+H]+.1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.08(s,1H),8.59-8.57(d,1H),8.08-8.06(t,2H),7.88(s,1H),7.80-7.77(t,1H),7.48(s,1H),6.91-6.89(d,1H),6.67-6.65(d,1H),5.40-5.35(m,1H),4.43-4.37(m,2H),3.64(m,1H),3.14(m,1H),2.97-2.89(m,1H),2.74-2.65(m,2H),2.45-2.42(m,3H),2.07-2.04(m,3H),1.96-1.92(m,2H),1.89-1.87(m,4H),1.66(m,2H),1.37-1.33(s,3H).

[2310] 实施例138.4-[3-氯-4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]氨基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物250)和3-[6-[[3-氯-1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]氨基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物251)的合成

[2311]



[2312]



[2313] 步骤1:4-[3-氯-4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]氨基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在密封管中向4-(4-氨基-3-氯-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.3g,4.32mmol)和6-溴-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(1.59g,4.32mmol)在叔丁醇(25mL)的搅拌溶液中加入碳酸铯(2.11g,6.48mmol),然后在氩气气氛下将反应混合物脱气5分钟。然后加入$pd_2(dba)_3$(395.77mg,432.20μmol)和2-二环己基膦-2',6'-二-I-丙氧基-1,1'-联苯(201.68mg,432.20μmol),然后在氩气气氛下再次吹扫2分钟,然后将反应混合物加热至100℃持续16小时。反应完成后,加入水,然后用乙酸乙

酯萃取,有机层用盐水洗涤,然后用硫酸钠干燥,然后减压蒸发得到粗品。该粗品通过combiflash柱色谱法(使用50%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到标题化合物4-[3-氯-4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]氨基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2g,3.23mmol,产率74.75%,纯度95%),为橙色固体。LCMS(ES+)=588.2[M+H]+。

[2314] 步骤2:6-[[3-氯-1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]氨基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向4-[3-氯-4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]氨基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g,1.70mmol)在三氟乙酸(10mL)的搅拌溶液中,将反应混合物冷却至0℃,缓慢加入三氟甲磺酸(765.59mg,5.10mmol,447.71μl),然后将反应在25℃下搅拌16小时。SM完成后,反应混合物在减压下浓缩,然后溶解在冰冷水中,用固体碳酸氢钠碱化,用乙酸乙酯萃取,用硫酸钠干燥,减压浓缩,得到标题化合物6-[[3-氯-1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]氨基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(600mg,1.55mmol,产率91.13%,纯度95%),为橙色固体;LCMS(ES+)=368.3[M+H]+。

[2315] 步骤3:4-[3-氯-4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)氨基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:向6-[[3-氯-1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]氨基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(150mg,407.80μmol)在DCM(10mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(123.79mg,1.22mmol,170.52μl),然后加入二碳酸二叔丁酯(106.80mg,489.35μmol,112.30μl),然后将反应混合物在25℃搅拌16小时。反应完成后,加水,用DCM萃取,有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,减压蒸发得粗品。该粗品通过combiflash柱色谱法(使用乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物4-[3-氯-4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)氨基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(130mg,255.58μmol,产率62.67%,纯度92%),为橙色固体。LCMS(ES+)=468.1[M+H]+。

[2316] 步骤4:4-[3-氯-4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]氨基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:向4-[3-氯-4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)氨基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁盐(30mg,64.11μmol)在THF(5mL)的搅拌溶液中,将反应混合物冷却至0℃,然后分批加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(24.56mg,641.10μmol,60%纯度)。使反应缓慢升温至室温,然后搅拌10分钟。然后在室温下缓慢加入3-溴哌啶-2,6-二酮(61.55mg,320.55μmol),然后再次搅拌10分钟,然后加热至65℃持续1小时。SM完成后,用冰冷水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取,分离有机层,用硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗品。通过制备型TLC(使用70%乙酸乙酯的DCM)纯化该粗品,得到标题化合物4-[3-氯-4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]氨基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯化合物250(2mg,3.36μmol,产率5.24%,纯度97.28%),为橙色固体。LCMS(ES+)=577.2[M-H]+.1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.07(s,1H),8.60-8.57(d,1H),8.09-8.08(d,1H),8.03(s,1H),7.85(s,1H),7.82-7.78(t,1H),6.88-6.86(d,1H),6.22-6.20(d,1H),4.43-4.33(m,1H),4.03(m,2H),2.92-2.89(m,2H),2.70-2.60(m,2H),2.05-2.02(m,3H),1.80-1.77(m,2H),1.41(m,9H).

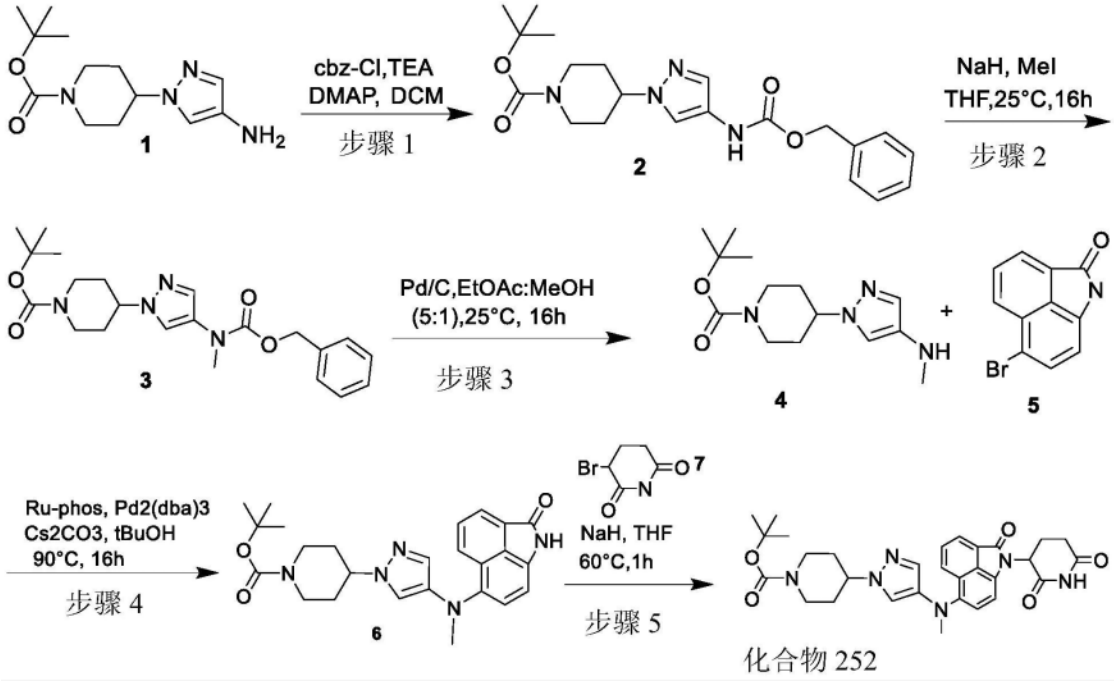
[2317] 步骤5:6-[[3-氯-1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]氨基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向6-[[3-氯-1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]氨基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(300mg,815.59μmol)和1-甲基环丁烷甲酸(111.71mg,978.71μmol)在DMF(15mL)的搅拌溶液中加入DIPEA(316.22mg,2.45mmol,426.17μl),然后加入HATU(341.12mg,897.15μmol,然后在25下℃搅拌反应混合物16小时。反应完成后,加水,用乙酸乙酯萃取,有机层用

盐水洗涤,用硫酸钠干燥,减压蒸发得粗品。该粗产物通过combiflash柱色谱法(使用乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物6-[[3-氯-1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]氨基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(120mg,237.95μmol,产率29.18%,纯度92%),为橙色固体。LCMS(ES+)=464.4[M+H]+。

[2318] 步骤6:3-[6-[[3-氯-1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]氨基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:向6-[[3-氯-1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]氨基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(64mg,137.94μmol)和3-溴哌啶-2,6-二酮(79.46mg,413.83μmol)在THF(10mL)的搅拌溶液中,反应混合物冷却至0℃,然后缓慢滴加双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(1M,689.72μl)。将反应缓慢升温至室温,然后搅拌10分钟,然后加热至65℃持续16小时。反应用冰冷水淬灭后,用乙酸乙酯萃取,分离有机层,用硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗品。该粗品通过制备型TLC(使用80%乙酸乙酯的DCM溶液)纯化,得到标题化合物3-[6-[[3-氯-1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]氨基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物251(12mg,19.89μmol,14.42%产率,95.31%纯度),为橙色固体。LCMS(ES+)=575.2[M+H]+.1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ 11.08(s,1H),8.60-8.58(d,1H),8.10-8.08(d,1H),8.05(s,1H),7.86(s,1H),7.82-7.78(t,1H),6.89-6.87(d,1H),6.22-6.21(d,1H),5.38-5.35(m,1H),4.41(m,3H),3.63(m,1H),3.13(m,1H),2.93-2.89(m,2H),2.71-2.67(m,3H),2.05-1.98(m,3H),1.94-1.92(m,2H),1.87-1.80(m,4H),1.63-1.61(m,1H),1.37(s,3H).

[2319] 实施例139.4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]-甲基-氨基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物252)的合成

[2320]



[2321] 步骤1:4-[4-(苄氧基羰基氨基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:向4-(4-氨基吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.5g,5.63mmol)在DCM(20mL)的搅拌溶液中,将反应冷却至0℃,然后加入三乙胺(1.14g,11.26mmol,1.57mL)和催化量的DMAP(68.80mg,563.19μmol),然后滴加苄基氯化碳(960.77mg,5.63mmol,800.64μl)。然后将反应混合物在25℃下

搅拌2小时。SM完成后,反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液淬灭,用DCM萃取,用硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗品。通过combiflash柱色谱法(用40%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱)纯化,得到标题化合物4-[4-(苄氧基羰基氨基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.6g,3.92mmol,69.52%产率,98%纯度),为棕色粘性液体。LCMS(ES+)=401.1[M+H]+。

[2322] 步骤2:4-[4-[苄氧基羰基(甲基)氨基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:向4-[4-(苄氧基羰基氨基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.7g,4.25mmol)在THF(35mL)的搅拌溶液中,将反应冷却至0℃,然后分批加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(2.55mg,6.37mmol,60纯度)。然后将反应混合物在0℃搅拌40分钟。之后将储存在铜上的甲基碘(D3)(1.21g,8.49mmol,528.53μl)缓慢滴加到反应混合物中,然后将温度升至室温,并将反应在室温下搅拌16小时。SM完成后,反应混合物用冰冷的水淬灭,用乙酸乙酯萃取,用硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗品。用combiflash柱色谱法(用40%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱)纯化,得到标题化合物4-[4-[苄氧羰基(甲基)氨基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.5g,3.51mmol,82.69%产率,97%纯度),为棕色粘性液体。LCMS(ES+)=415.1[M+H]+。

[2323] 步骤3:4-[4-(甲基氨基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:向4-[4-[苄氧基羰基(甲基)氨基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.6g,3.86mmol)在乙酸乙酯(30mL)和甲醇(6mL)的搅拌溶液中加入加入钯(1.64g,15.44mmol),然后在25℃下在氢气气氛下搅拌反应混合物16小时。SM完成后,反应混合物通过硅藻土床过滤,溶液在减压下浓缩,得到标题化合物4-[4-(甲基氨基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g,3.39mmol,87.78%产率,95%纯度),为棕色粘性液体。LCMS(ES+)=281.4[M+H]+。

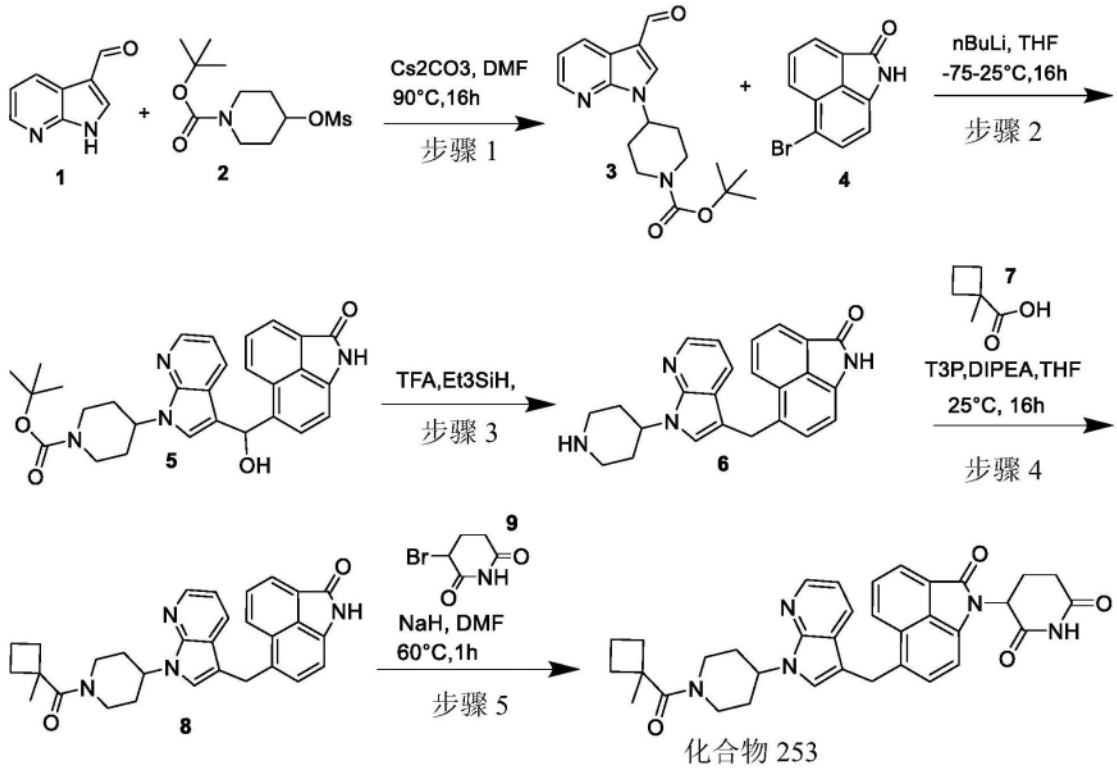
[2324] 步骤4:4-[4-[甲基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)氨基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在密封管中向4-[4-(甲基氨基)吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.78mmol)和6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(442.41mg,1.78mmol)在叔丁醇(15mL)的搅拌溶液中加入碳酸铯(871.60mg,2.68mmol),然后在氩气氛下将反应混合物脱气5分钟。然后加入$pd_2(dba)_3$(163.30mg,178.34μmol)和2-二环已基膦基-2',6'-二-I-丙氧基-1,1'-联苯(166.25mg,356.68μmol),然后在氩气气氛下再次吹扫2分钟,然后将反应混合物加热至90℃持续16小时。SM消耗后,反应混合物通过硅藻土床过滤并真空浓缩。通过combiflash柱色谱法(用40%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱)纯化,得到标题化合物4-[4-[甲基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)氨基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(280mg,563.09μmol,产率31.57%,纯度90%),为黄色液体。LCMS(ES+)=448.4[M+H]+。

[2325] 步骤5:4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]-甲基-氨基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:向4-[4-[甲基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)氨基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(80.00mg,178.76μmol)在DMF(5mL)的搅拌溶液中,将反应混合物冷却至0℃,然后加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(20.55mg,536.28μmol,60%纯度)。然后将反应加热至60℃持续30分钟。然后将3-溴哌啶-2,6-二酮(68.65mg,357.52μmol)加入该混合物中,然后继续加热4-6小时。但SM并未完全消耗,然后再次加入3-溴哌啶-2,6-二酮(68.65mg,357.52μmol)并继续反应16小时。之后,反应用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗产物。该粗品通过制备型TLC(使用乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]-甲基-氨基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯化合物252(9mg,15.35μmol,8.59%产

率,95.28%纯度),为橙色固体。LCMS(ES+)=559.6[M+H]+.1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ 11.11(s,1H),8.06-8.04(d,1H),8.02-8.00(d,1H),7.71(t,1H),7.40(s,1H),7.16-7.14(d,1H),7.07-7.05(d,2H),5.42(t,1H),4.22-4.19(d,1H),3.99-3.96(m,2H),3.23(s,3H),2.98-2.90(m,1H),2.84-2.80(m,1H),2.76-2.73(m,1H),2.67-2.63(m,1H),2.44-2.41(m,1H),2.10-2.09(m,1H),1.93-1.90(m,2H),1.71-1.66(m,2H),1.39(s,9H).

[2326] 实施例140:3-[6-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物253)的合成

[2327]



[2328] 步骤1:4-(3-甲酰基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:向1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛(2g,13.68mmol)和4-甲基磺酰氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.21g,15.05mmol)在DMF(30mL)中的搅拌溶液中,加入碳酸铯(8.92g,27.37mmol),并将反应混合物在90℃加热16小时。SM完成后,反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,分离有机层,用硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗品。通过combiflash柱色谱法(15%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到标题化合物4-(3-甲酰基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2g,5.89mmol,43.04%产率,97%纯度),为白色固体。LCMS(ES+)=330.2[M+H]+。

[2329] 步骤2:4-[3-[羟基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:向6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(100.00mg,403.10μmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中,将反应混合物冷却至-78℃,然后缓慢滴加丁基锂(2.2M,732.92μL),并将反应在相同温度下搅拌40分钟。然后将在THF(10mL)中的4-(3-甲酰基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(132.78mg,403.10μmol)缓慢滴加到反应混合物中,并在相同温度下搅拌反应40分钟。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭后,用乙酸乙酯萃取,用硫酸钠干燥,减压浓缩,得到粗品。用combiflash柱色谱纯化(用70%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)得到标题化合物4-[3-[羟基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡咯并[2,

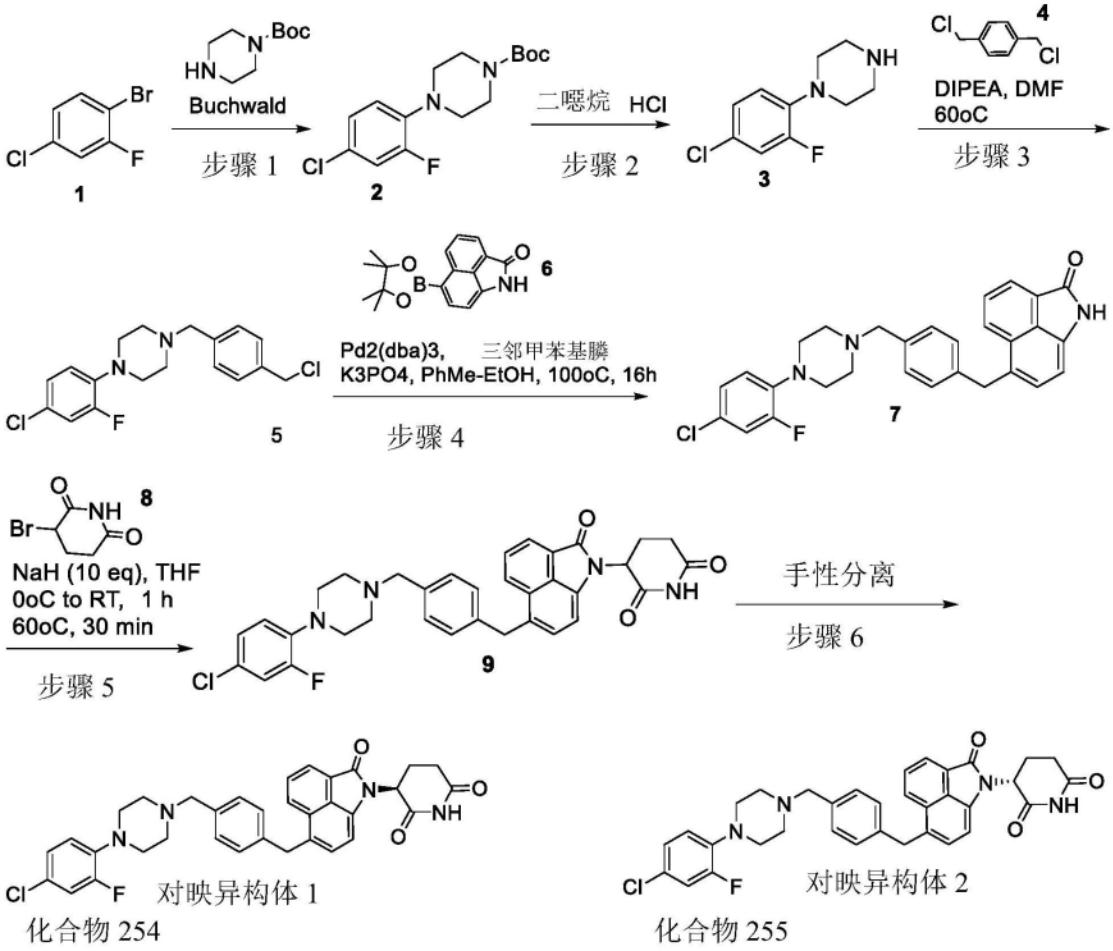
3-b]吡啶-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(40mg,72.21μmol,17.91％产率,90％纯度),为棕色固体。LCMS(ES+)＝281.4[M+H]+。

[2330] 步骤3:6-[[1-(4-哌啶基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:在微波中,在4-[3-[羟基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基]哌啶-1-甲酸盐(50mg,100.29μmol)在DCE(2mL)中的搅拌溶液中,加入三氟乙酸(91.48mg,802.29μmol,61.81μL)和三乙基硅烷(46.65mg,401.15μmol,64.07μL),然后加热0.5小时至70℃。粗品LCMS显示产物质量。真空浓缩反应混合物,得到标题化合物6-[[1-(4-哌啶基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(45mg,83.39μmol,83.15％产率,92％纯度),为棕色粘稠液体。LCMS(ES+)＝383.3[M+H]+。

[2331] 步骤4:6-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向6-[[1-(4-哌啶基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(250mg,653.67μmol)和1-甲基环丁基羧酸(82.07mg,719.04μmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中,加入DIPEA(253.45mg,1.96mmol,341.57μL)和1-丙烷膦酸环酐(311.98mg,980.50umol,291.57uL)反应混合物中加入291.57μL)反应混合物在25℃下搅拌16小时。根据LCMS,显示出所需质量,反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤,分离有机层,用硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗品。该粗品通过柱色谱法(使用10％甲醇的DCM溶液)纯化,得到标题化合物6-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(120mg,225.67μmol,34.52％产率,90％纯度),为棕色固体。LCMS(ES+)＝479.3[M+H]+。

[2332] 步骤6:3-[6-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:箱6-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(40.00mg,83.58μmol)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中,将反应混合物冷却至0℃,然后加入60％氢化钠(在油分散体中)在矿物油(5.76mg,250.74μmol)中的分散体。然后将反应加热30分钟至60℃。之后3-溴哌啶-2,6-二酮(32.10mg,167.16μmol)加入该混合物中,然后继续加热4至6小时。但SM并未完全消耗,然后再次加入3-溴哌啶-2,6-二酮(32.10mg,167.16μmol)并继续反应16小时。反应用水稀释后,用乙酸乙酯萃取,硫酸钠干燥,减压浓缩,得到粗品。该粗品通过制备型TLC(使用乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物3-[6-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物253(6mg,9.30μmol,11.13％产率,91.39％纯度),为淡黄色固体。LCMS(ES+)＝590.3[M+H]+.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.10(s,1H),8.50-8.48(d,1H),8.19-8.18(d,1H),8.07-8.06(d,1H),7.93-7.91(d,1H),7.82(t,1H),7.64(s,1H),7.45-7.44(d,1H),7.06-7.00(m,2H),5.44-5.41(m,1H),4.89(brs,1H),4.48(s,3H),3.65(m,1H),3.17(brs,1H),2.96-2.90(m,2H),2.74-2.71(m,2H),2.61(m,1H),2.08-2.07(m,1H),1.92-1.80(m,7H),1.65(m,1H).

[2333] 实施例141:3-[6-[[4-[[4-(4-氯-2-氟-苯基)哌嗪-1-基]甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]-哌啶-2,6-二酮(化合物254)和3-[6-[[4-[[4-(4-氯-2-氟-苯基)哌嗪-1-基]甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物255)的合成:



化合物 254 化合物 255

[2334]

[2335] 步骤1:4-(4-氯-2-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成:在密封管中加入1-溴-4-氯-2-氟-苯(300mg,1.43mmol,178.57μL)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(213.42mg,1.15mmol)在甲苯(20mL)的搅拌溶液中,加入苄基-[1-[2-[苄基(苯基)膦基]-1-萘基]-2-萘基]-苯基-膦(18.64mg,28.65μmol)和2-甲基丙-2-油酸钠(344.14mg,3.58mmol),然后反应混合物在氩气气氛下脱气5分钟。然后加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(26.23mg,28.65μmol),然后再次在氩气气氛下吹扫2分钟,然后将反应混合物加热至110℃保持0.5小时。反应完成后,将物料加入水中并用EtOAc萃取。用水和盐水洗涤合并的有机物并用硫酸钠干燥。粗品通过combi-flash用洗脱溶剂Hex-EtOAc纯化,得到4-(4-氯-2-氟-苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(220mg,629.01μmol,43.91%产率,90%纯度),为黄色固体。

[2336] 步骤2:1-(4-氯-2-氟苯基)哌嗪的合成:向4-(4-氯-2-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.3g,4.36mmol)在二噁烷(20mL)中的冰冷溶液中加入二噁烷-HCl(4M,21.79mL),并在25℃下搅拌16小时。粗品LCMS显示SM完全消耗并形成产物。将反应物料蒸发至干燥以得到呈盐酸盐形式的纯化合物。LCMS(ES+)=215.2[M+H]+。

[2337] 步骤3:1-(4-氯-2-氟苯基)-4-(4-(氯甲基)苄基)哌嗪的合成:向1-(4-氯-2-氟-苯基)哌嗪盐酸盐(2g,7.96mmol)在DMF(15mL)中的搅拌溶液中加入DIPEA(3.09g,23.89mmol,4.16mL),并搅拌5分钟。然后加入1,4-双(氯甲基)-苯(1.67g,9.56mmol,1.18mL)并将反应在60℃加热16小时。反应完成后(由TLC监测),反应混合物用EtOAc稀释并用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过柱色谱法(100-200二氧化硅,25-30%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到1-(4-氯-2-氟-苯基)-4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]哌嗪

(1.3g,3.31mmol,41.59%产率,90%纯度),为白色固体。LCMS(ES+)=354.4[M+H]+。

[2338] 步骤4:6-(4-((4-(4-氯-2-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮的合成:向1-(4-氯-2-氟-苯基)-4-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]哌嗪(700mg,1.98mmol)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(643.31mg,2.18mmol)在乙醇(2mL)和甲苯(4mL)中的搅拌溶液中,加入无水磷酸三钾(1.26g,5.94mmol)并将反应物料在氮气氛下脱气5分钟。然后将三邻甲苯基膦(120.62mg,396.31μmol)和(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮;将钯(181.45mg,198.15μmol)加入反应物料中,再脱气5分钟。然后在90℃加热16小时。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,经硅藻土过滤,减压浓缩得到粗物料,将其通过Combi-flash柱色谱纯化,使用20-80%EtOAc-Hex作为洗脱液,得到6-[[4-[[4-(4-氯-2-氟-苯基)哌嗪-1-基]甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮,为黄色粘稠液体。LCMS(ES+)=486.3[M+H]+。

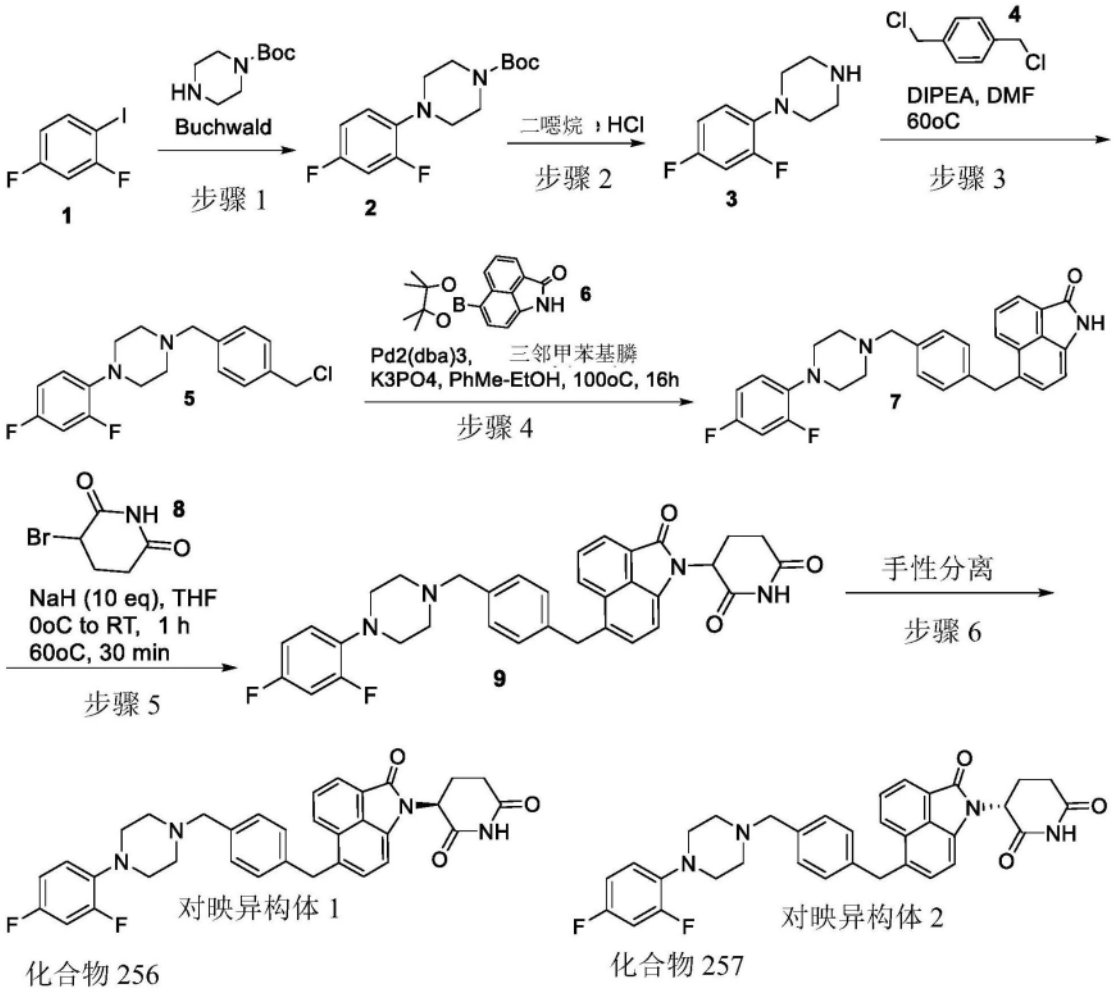
[2339] 步骤5:3-(6-(4-((4-(4-氯-2-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮的合成:向6-[[4-[[4-(4-氯-2-氟-苯基)哌嗪-1-基]甲基]苯基]加入甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(280mg,576.16μmol)在THF(15mL)中的冰冷溶液中加入60%氢化钠(在油分散体中)在矿物油(240.83mg,5.76mmol,55%纯度)中的分散体,在25℃下搅拌10分钟。一次性加入化合物3-溴哌啶-2,6-二酮(553.14mg,2.88mmol)并在25℃下再次搅拌10分钟。然后将反应加热0.5小时至70℃。粗品LCMS显示产物的形成。将反应冷却至室温并用水稀释,并用EtOAc萃取。用水和盐水洗涤合并的有机物并用硫酸钠干燥。将粗品蒸发至干燥并通过用EtOAc的DCM溶液作为洗脱溶剂通过combiflash纯化,得到3-[6-[[4-[[4-(4-氯-2-氟-苯基)哌嗪-1-基]甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(190mg,295.94μmol,51.36%产率,93%纯度),为黄色固体。LCMS(ES+)=597.6[M+H]+。

[2340] 步骤6:手性分离:化合物3-[6-[[4-[[4-(4-氯-2-氟-苯基)哌嗪-1-基]甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(166.59mg,279.01μmol)已通过以下方法纯化:色谱柱:色谱柱名称:Chiralpak IC(21x 250mm),5μ流动相:DCM/异丙醇:60/40,流速:21.0mL/分钟,运行时间:25分钟。波长:254nm溶解度:IPA和DCM,得到3-[6-[[4-[[4-(4-氯-2-氟-苯基)哌嗪-1-基]甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]-哌啶-2,6-二酮化合物254(50mg,80.12μmol,28.71%产率,95.67%纯度)和3-[6-[[4-[[4-(4-氯-2-氟-苯基)哌嗪-1-基]甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物255(52mg,81.23μmol,29.11%产率,93.27%纯度),为黄色固体。化合物254:^{1}H NMR(400MHz,MeOD):δ8.25(d,J=8Hz,1H),8.05(d,J=8Hz,1H),7.76(t,J=8Hz,1H),7.36(d,J=8Hz,1H),7.26(q,J=8Hz,4H),7.09-6.94(m,4H),5.42-5.38(m,1H),4.42(s,2H),3.53(s,2H),3.038(m,4H),2.96-2.92(m,1H),2.84-2.80(m,2H),2.59(m,4H),2.25-2.22(m,1H).LCMS(ES+)=597.2[M+H]+。化合物255:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.11(s,1H)8.34(d,J=8Hz,1H),8.08(d,J=8Hz,1H),7.82(t,J=8Hz,1H),7.42(d,J=8Hz,1H),7.31-7.20(m,4H),7.16-7.09(m,2H),7.01(t,J=8Hz,1H),5.46-5.41(m,1H),4.38(s,2H),3.44(s,2H),2.95(m,4H),2.77-2.73(m,1H),2.66-2.62(m,2H),2.10-2.07(m,2H).LCMS(ES+)=597.2[M+H]+。LCMS(ES+)=597.2[M+H]+。

[2341] 实施例142:3-(6-(4-((4-(2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并

[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物256)和3-(6-(4-((4-(2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H))-基)哌啶-2,6-二酮(化合物257)的合成

[2342]



[2343] 步骤1:4-(2,4-二氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成:在密封管中在2,4-二氟-1-碘-苯(2g,8.33mmol,995.02μL)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.33g,12.50mmol)在二噁烷(20mL)的搅拌溶液中,加入2-甲基-丙-2-醇钠(2.00g,20.83mmol)和二环己基-[2-(2,6-二甲氧基苯基)苯基]膦(342.12mg,833.37μmol),然后在氩气气氛下将反应混合物脱气5分钟。然后加入(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮钯(763.13mg,833.37μmol),然后再次在氩气气氛下吹扫2分钟,然后将反应混合物加热至100℃16小时。反应完成后,将反应物料加入水中,然后用EtOAc萃取。有机层用水、盐水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸发的粗品通过combiflash柱色谱法(使用50%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物4-(2,4-二氟-苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.3g,3.09mmol,37.13%产率,纯度71%),呈灰白色固体。LCMS(ES+)=299.5[M+H]+。

[2344] 步骤2:1-(2,4-二氟苯基)哌嗪的合成:向4-(2,4-二氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.3g,4.36mmol)在二噁烷(20mL)的冰冷溶液加入二噁烷-HCl(4M,21.79mL),并在25℃下搅拌16h。粗品LCMS显示完成SM的消耗和产品的形成。将反应物料蒸发至干燥,得到呈盐酸盐形式的纯化合物。LCMS(ES+)=199.2[M+H]+。

[2345] 步骤3:1-(4-(氯甲基)苄基)-4-(2,4-二氟苯基)哌嗪的合成:向1-(2,4-二氟苯基)哌嗪盐酸盐(1g,4.26mmol)在DMF(30mL)的搅拌溶液中加入DIPEA(1.65g,12.78mmol,

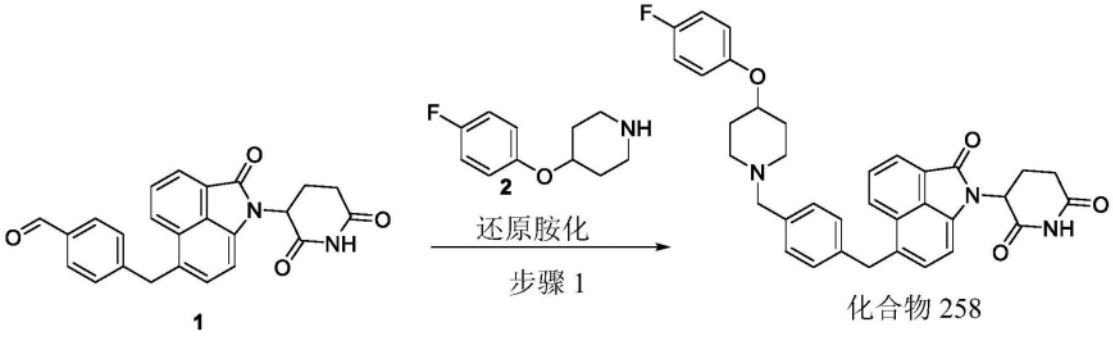
2.23mL),并搅拌5分钟。然后加入1,4-双(氯甲基)-苯(745.95mg,4.26mmol,525.32μL),并将反应在60℃加热16小时。反应完成后(由TLC监测),反应混合物用EtOAc稀释并用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过柱色谱法(100-200二氧化硅,25-30%EtOAc的已烷溶液)纯化,得到1-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-4-(2,4-二氟苯基)哌嗪(400mg,1.16mmol,27.31%产率,98%纯度),为白色固体。

[2346] 步骤4:6-(4-((4-(2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮的合成:向1-[[4-(氯甲基)苯基]甲基]-4-(2,4-二氟苯基)哌嗪(400mg,1.19mmol)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(701.03mg,2.38mmol)在乙醇(2mL)和甲苯(4mL)的搅拌溶液中加入无水磷酸三钾(756.29mg,3.56mmol))和三邻甲苯基膦(72.30mg,237.53μmol),反应在氩气气氛下脱气5分钟。然后将(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮钯(108.75mg,118.76μmol)加入该反应物料中,再脱气5分钟。然后在100℃加热16小时。根据LCMS形成产物。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc和水稀释,经硅藻土过滤,分离有机物,依次用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到粗物质,将其通过Combi-flash柱色谱使用20-80%EtOAc-Hex作为洗脱液进行纯化,得到6-[[4-[[4-(2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基]甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(250mg,431.29μmol,36.32%产率,81%纯度),为灰白色固体。LCMS(ES+)=470.3[M+H]+。

[2347] 步骤5:3-(6-(4-((4-(2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1-(2H)yl)哌啶-2,6-二酮的合成:向6-[[4-[[4-(2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基]甲基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]-吲哚-2-酮(250mg,532.45μmol)在THF(5mL)的冰冷溶液中加入60%氢化钠(在油分散体中)在矿物油(127.78mg,5.32mmol)中分散体,在25℃再搅拌10分钟。一次性加入化合物3-溴哌啶-2,6-二酮(511.18mg,2.66mmol),并在25℃下再次搅拌10分钟。然后将反应加热0.5小时至70℃。粗品LCMS显示产物的形成。将反应冷却至室温并用水稀释,并用EtOAc萃取。用水和盐水洗涤合并的有机物,并用硫酸钠干燥。将粗品蒸发至干燥,并通过用EtOAc的DCM溶液作为洗脱溶剂进行Combi-flash纯化,得到3-[6-[[4-[[4-(2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基]甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(190mg,317.42μmol,59.61%产率,97%纯度),为黄色固体。LCMS(ES+)=581.6[M+H]+。

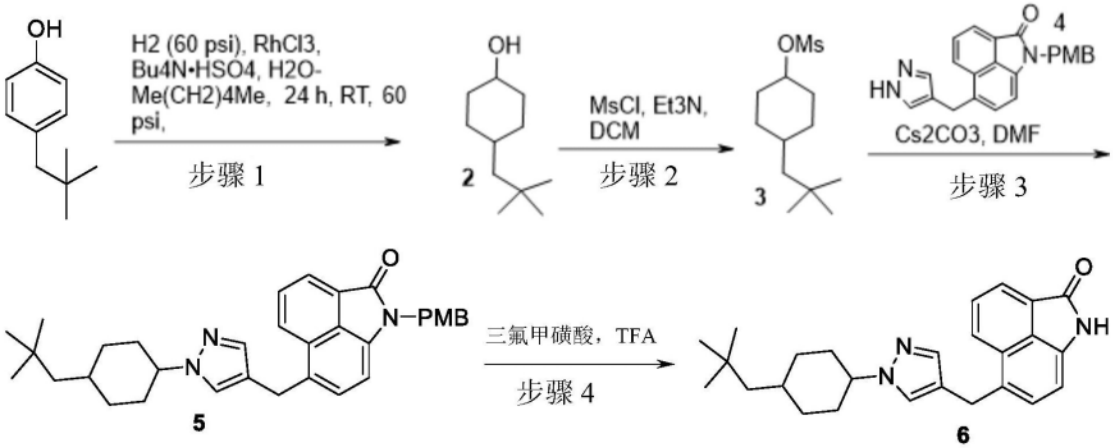
[2348] 步骤6:手性分离:化合物3-[6-[[4-[[4-(2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基]甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(162mg,279.01μmol)已通过以下方法纯化:色谱柱:Chiralpak IC(20x250mm),5μ流动相:DCM/IPA:50/50,无改性剂加入,流速:18mL/分钟,运行时间:18分钟。波长:224nm,溶解度:仅DCM。异构体I化合物256:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.12(s,1H)8.34(d,J=8Hz,1H),8.08(d,J=8Hz,1H),7.83(t,J=8Hz,1H),7.42(d,J=8Hz,1H),7.26-7.18(m,4H),7.05-6.98(m,2H),7.05-7.01(m,2H),5.46-5.42(m,1H),4.38(s,2H),3.44(s,2H),2.91(m,5H),2.80-2.62(m,2H),2.50-2.46(m,4H),2.10-2.07(m,2H).LCMS(ES+)=581.2[M+H]+。异构体II化合物257 ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.12(s,1H)8.34(d,J=8Hz,1H),8.08(d,J=8Hz,1H),7.82(t,J=8Hz,1H),7.42(d,J=8Hz,1H),7.26-7.09(m,5H),7.05-6.98(m,2H),5.46-5.42(m,1H),4.38(s,2H),3.44(s,2H),2.98-2.91(m,4H),2.79-2.62(m,2H),2.49(m,4H),2.10-2.07(m,2H).LCMS(ES+)=581.2[M+H]+。

[2349] 实施例143:3-(6-(4-((4-(4-氟苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物258)的合成

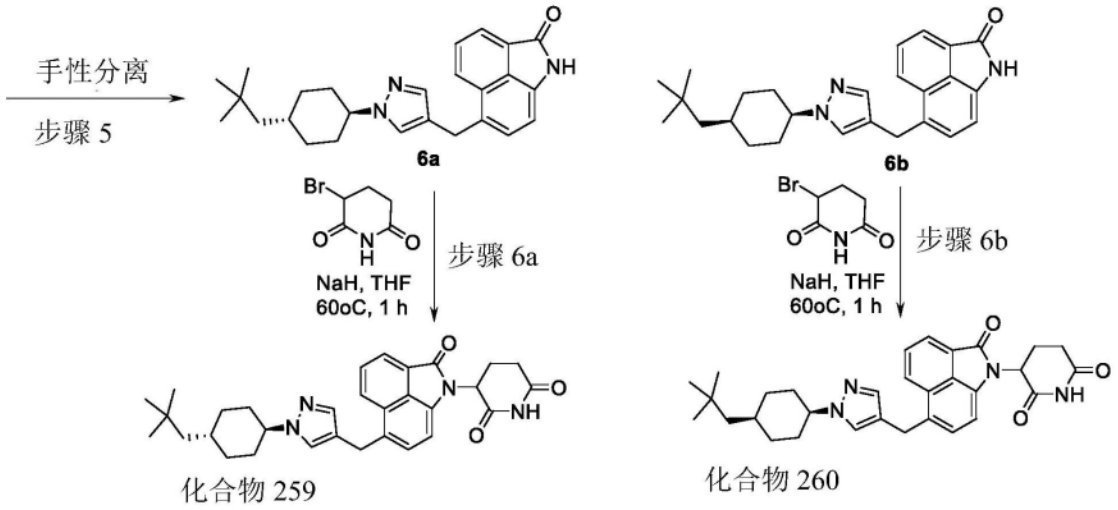
[2350] 

[2351] 步骤1:3-(6-(4-((4-(4-氟苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮的合成:向4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯甲醛(250mg,627.49μmol)在THF(6mL)的溶液中加入4-(4-氟苯氧基)哌啶(122.51mg,627.49μmol),然后加入二丁基锡(2+)二氯化物(228.79mg,752.99μmol,168μL)和苯基硅烷(67.90mg,627.49μmol,77.43μL)。然后将反应混合物在密封管中在90℃下搅拌16小时。TLC显示新斑点的形成。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水溶液洗涤。分离有机级分。用无水硫酸钠干燥,在减压下蒸发得到粗化合物,使用0-5%MeOH-DCM通过快速色谱纯化,得到3-[6-[[4-[[4-(4-氟苯氧基)-1-哌啶基]甲基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物258(22mg,37.78μmol,6.02%产率,99.2%纯度),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.09(s,1H),8.31(d,J=8Hz,1H),8.05(d,J=8Hz,1H),7.80(t,J=8Hz,1H),7.39(d,J=8Hz,1H),7.21-7.15(m,4H),7.08-7.02(m,3H),6.90(bs,2H)5.42-5.39(m,1H),4.34(s,2H),4.24(s,1H),3.37(s,2H)2.95-2.88(m,1H),2.77-2.70(m,1H),2.67-2.59(m,3H),2.12-2.06(m,3H),2.04(m,2H),1.54(m,2H),LCMS(ES+)=578.2[M+H]+.

[2352] 实施例144:3-(6-((1-((1r,4r)-4-新戊基环己基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物259)和3-(6-((1-((1s,4s)-4-新戊基环己基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物260)的合成

[2353] 

[2354]



[2355] 步骤1:4-新戊基环已基-1-醇的合成:向4-(2,2-二甲基丙基)苯酚(1g,6.09mmol)在已烷(30mL)的溶液中加入三氯铑水合物(138.38mg,608.85μmol)、四丁基硫酸氢铵(206.73mg,608.85μmol)和缓冲液(6.09mmol,30mL)(pH7.4的磷酸盐缓冲液),反应在氢气压力100psi下在25℃下在perr高压釜中搅拌48小时。根据GCMS形成产物。反应用水和EtOAc稀释。分离有机物,用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥。通过combiflash使用10-50%EtOAc的已烷溶液纯化蒸发的有机物,得到4-(2,2-二甲基丙基)环已醇(380mg,2.01mmol,32.99%产率,90%纯度),为低熔点固体。磷酸盐缓冲液:在合适的容器中加入800mL蒸馏水。将20.214gNa_2HPO_4-7H_2O和3.394g$NaH_2PO_4H_2O$加入溶液中。使用HCl或NaOH将溶液调节至最终所需的pH值。加入蒸馏水直至体积为1L。

[2356] 步骤2:4-新戊基环已基甲磺酸酯的合成:向4-(2,2-二甲基丙基)环已醇(120mg,704.68μmol)在DCM(10mL)的冰冷溶液中加入三乙胺(142.61mg,1.41mmol,196.44μL),然后是甲磺酰氯(88.79mg,775.14μmol,60.00μL)。使反应在室温下保持2小时。TLC显示新斑点的形成。反应用水和DCM稀释。分离有机物。用水、盐水洗涤合并的有机物,并用硫酸钠干燥。将有机物蒸发至干燥,得到作为粗品的[4-(2,2-二甲基丙基)环已基]甲磺酸盐(170mg,342.22μmol,48.56%产率,50%纯度)。

[2357] 步骤3:1-(4-甲氧基苄基)-6-((1-(4-新戊基环已基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并-[cd]吲哚-2(1H)-酮的合成:在密封管中向1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-(1H-吡唑-4-基甲基)苯并[cd]吲哚-2-酮(3.47g,9.39mmol)和[4-(2,2-二甲基丙基)环已基]甲磺酸盐(3.50g,14.09mmol)的DMF(45mL)的溶液中加入碳酸铯(6.12g,18.79mmol),并加热至90℃保持16小时。粗品LCMS显示产物的形成。将反应冷却至室温并用水、EtOAc稀释。分离有机物。用水、盐水洗涤合并的有机物并用硫酸钠干燥。将粗有机物蒸发至干燥,并使用EtOAc的已烷溶液通过Combiflash纯化,得到6-[[1-[4-(2,2-二甲基丙基)环已基]吡唑-4-基]甲基]-1-[(4-甲氧基苯基))甲基]苯并-[cd]吲哚-2-酮(2.1g,3.62mmol,38.57%产率,90%纯度),呈黄色粘性凝胶。LCMS(ES+)=522.5[M+H]+。

[2358] 步骤4:6-((1-(4-新戊基环已基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮的合成:向6-[[1-[4-(2,2-二甲基丙基)环已基]吡唑-4-基]甲基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(200mg,383.37μmol)在TFA(3mL)的搅拌溶液中加入三乙基硅烷(178.31mg,1.53mmol,244.93μL),并将反应混合物在密封管中在90℃加热2小时。TLC显示

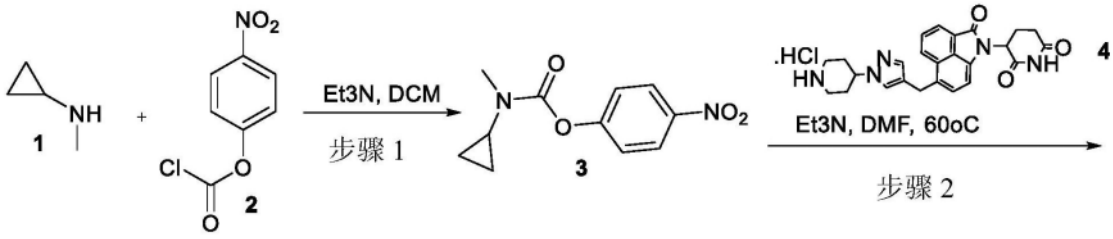
起始材料完全消耗,同时形成所需斑点。在减压下蒸发反应混合物中的溶剂并用乙醚研磨得到粗品6-[[1-[4-(2,2-二甲基丙基)环己基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(18mg,42.59μmol,11.11%产率,95%纯度)。

[2359] 步骤5:顺式/反式异构体的分离:通过SFC将粗品分离为顺式/反式,其中使用色谱柱:Regis Reflect C-直链淀粉A(250x 30mm)5μ流量:25g/mi,流动相:50%CO_2+50%(0.3%异丙胺的甲醇溶液)ABPR:100bar温度:35℃。异构体I 6a(6-[[1-[4-(2,2-二甲基丙基)环己基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(18mg,42.59μmol,11.11%产率,95%纯度):18mg。异构体6b(6-[[1-[4-(2,2-二甲基丙基)环己基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(40mg,94.64μmol,24.69%产率,95%纯度):40mg。

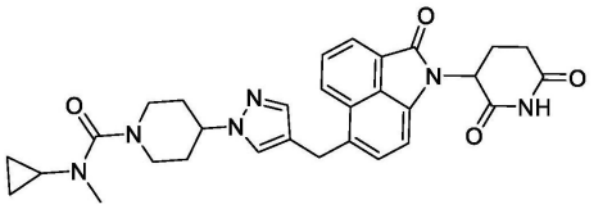
[2360] 步骤-6a:3-(6-((1-((1r,4r)-4-新戊基环己基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮的合成:向6-[[1-[4-(2,2-二甲基丙基)环己基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(250mg,622.60μmol)(异构体II)在THF(20mL)的冰冷溶液中加入60%氢化钠(在油分散体中)在矿物油(271.65mg,6.23mmol,55%纯度)的分散体,在25℃搅拌10分钟。加入化合物3-溴哌啶-2,6-二酮(119.55mg,622.60μmol),并在25℃下再次搅拌10分钟。然后将反应加热0.5小时至70℃。粗品LCMS显示产物的形成。将反应冷却至室温并用水稀释,并用EtOAc萃取。用水和盐水洗涤合并的有机物,并用硫酸钠干燥。将粗品蒸发至干燥,并通过用EtOAc的DCM溶液作为洗脱溶剂进行combiflash纯化,得到3-[6-[[1-[4-(2,2-二甲基丙基)环己基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物259(235mg,448.14μmol,71.98%产率,97.76%纯度),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.11(bs,1H),8.37(d,J=8Hz,1H),8.09(d,J=8Hz,1H),7.84(t,J=8Hz,1H),7.51(s,1H),7.35(d,J=8Hz,1H),7.27(s,1H),7.07(d,J=8Hz,1H),5.45-5.41(m,1H),4.17(s,2H),3.99-3.93(m,1H),2.94-2.90(m,1H),2.75-2.72(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.09-2.06(m,1H),1.90-1.87(m,2H),1.77-1.62(m,4H),1.35(bs,2H),1.23(bs,2H),1.17-1.03(m,4H),0.87(s,9H).LCMS(ES+)=513.3[M+H]+.

[2361] 步骤6b:3-(6-((1-((1s,4s)-4-新戊基环己基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮的合成:向6-[[1-[4-(2,2-二甲基丙基)环己基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(68.00mg,169.35μmol)(异构体I)在THF(20mL)的冰冷溶液中加入60%氢化钠(在油分散体中)在矿物油(73.89mg,1.69mmol,55%纯度)中的分散体,在25℃搅拌10分钟。一次性加入化合物3-溴哌啶-2,6-二酮(162.58mg,846.73μmol),并在25℃下再次搅拌10分钟。然后将反应加热0.5小时至70℃。粗品LCMS显示产物的形成。将反应冷却至室温并用水稀释并用EtOAc萃取。用水和盐水洗涤合并的有机物并用硫酸钠干燥。将粗品蒸发至干,并通过用EtOAc的DCM溶液作为洗脱溶剂通过combiflash纯化,得到3-[6-[[1-[4-(2,2-二甲基丙基)环己基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物260(51mg,97.34μmol,57.48%产率,97.84%纯度),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.11(bs,1H),8.38(d,J=8Hz,1H),8.09(d,J=8Hz,1H),7.84(t,J=8Hz,1H),7.58(s,1H),7.36(d,J=8Hz,1H),7.28(s,1H),7.08(d,J=8Hz,1H),5.44-5.42(m,1H),4.18(s,2H),4.038(m,1H),2.94-2.91(m,1H),2.76-2.72(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.07(m,1H),1.92-1.89(m,2H),1.72-1.65(m,3H),1.56-1.50(bs,2H),1.40(bs,2H),1.17-1.15(m,2H),0.86(s,9H).LCMS(ES+)=513.3[M+H]+.

[2362] 实施例145:N-环丙基-4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基哌啶-1-甲酰胺(化合物261)的合成



[2363]

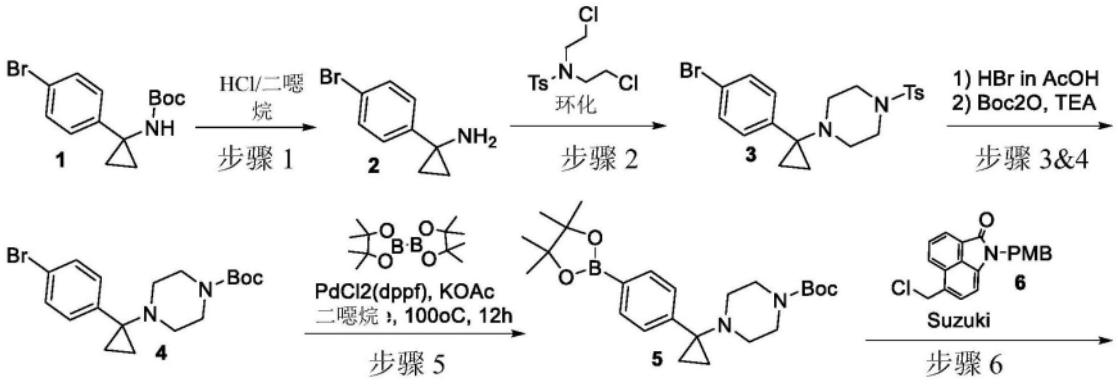


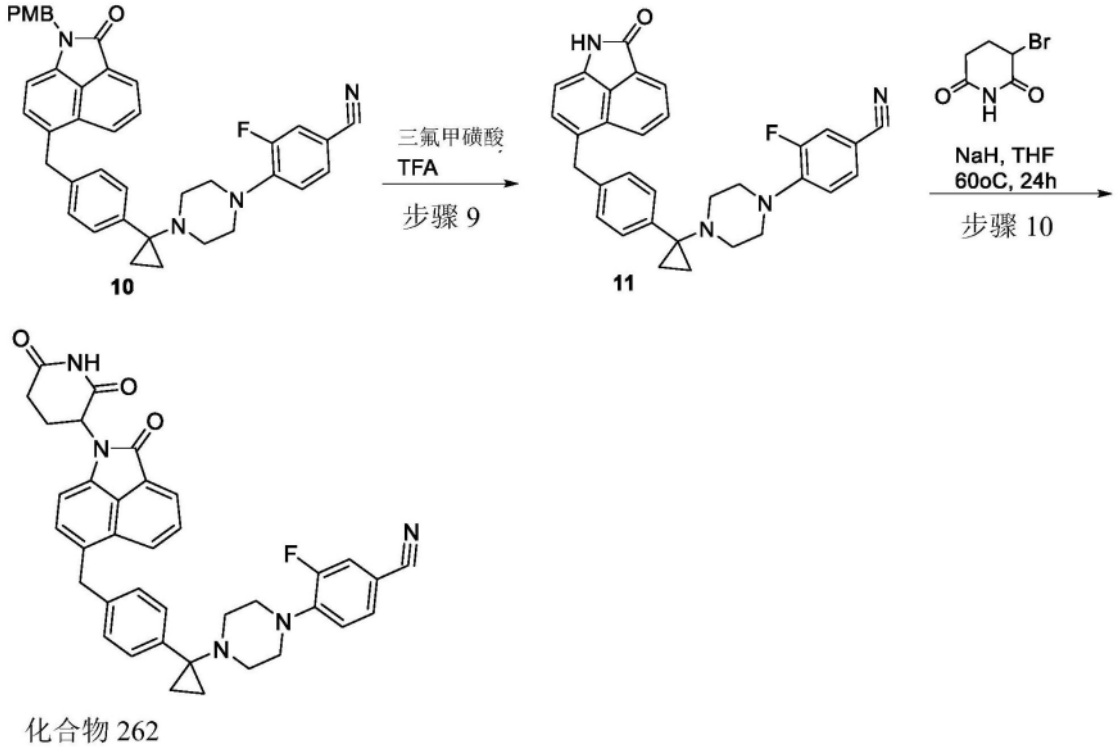
化合物 261

[2364] 步骤1:4-硝基苯基环丙基(甲基)氨基甲酸酯的合成:向(4-硝基苯基)碳酰氯(500mg,2.48mmol)在DCM(10mL)的溶液中加入三乙胺(753.04mg,7.44mmol,1.04mL)),然后加入N-甲基环丙胺(176.42mg,2.48mmol,297.41μL)。将反应在室温搅拌3小时。粗品TLC显示SM完全消耗并形成新的极点。将反应加入水中并用DCM萃取。用水和盐水洗涤合并的有机物,并用硫酸钠干燥。将粗品蒸发至干燥得到(4-硝基苯基)N-环丙基-N-甲基-氨基甲酸酯(360mg,761.99μmol,30.72%产率,50%纯度),为灰白色固体。LCMS(ES+)=237.2[M+H]+。

[2365] 步骤2:N-环丙基-4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基))-1H-吡唑-1-基)-N-甲基哌啶-1-甲酰胺的合成:向3-[2-oo-6-[[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(137.41mg,309.83μmol,021)和(4-硝基苯基)N-环丙基-N-甲基-氨基甲酸酯(109.78mg,464.74μmol)在DMF(6mL)的溶液中加入三乙胺(94.05mg,929.48μmol,129.55μL),并在100℃下持续16小时。粗品LCMS显示与一些SM-2形成产物。将反应冷却至室温并用水稀释。全部物料用EtOAc萃取。用水、盐水洗涤合并的有机物,并用硫酸钠干燥。蒸发的物质使用洗脱溶剂丙酮DCM通过制备型TLC纯化,得到N-环丙基-4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并-[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-N-甲基-哌啶-1-甲酰胺化合物261(40mg,71.48μmol,23.07%产率,96.61%纯度),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.11(s,1H),8.38(d,J=8Hz,1H)8.09(d,J=8Hz,1H),7.85(t,J=8Hz,1H),7.58(s,1H),7.36(d,J=8Hz,1H),7.31(s,1H),7.08(d,J=8Hz,1H),5.45-5.42(m,1H),4.21-4.18(m,3H),3.76-3.72(m,2H),2.94(m,1H),2.82-2.73(m,2H),2.71(s,3H),2.66-2.62(m,1H),2.57(m,1H),2.09-2.08(m,1H),1.90-1.87(m,2H),1.79-1.74(m,2H),1.23(s,1H),0.63-0.62(m,2H),0.47(bs,2H).LCMS(ES+)=541.2[M+H]+。

[2366] 实施例146:4-[4-(1-{4-[1-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-苯并[cd]吲哚-6-基甲基])-苯基}-环丙基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈(化合物262)的合成

[2367] 

[2368] 

化合物 262

[2369] 步骤1:1-(4-溴-苯基)-环丙胺的合成:在室温下向N-[1-(4-溴苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁酯(3.0g,9.61mmol)在1,4-二噁烷(30mL)的搅拌溶液中加入4.0M氯化氢在二噁烷(4.0M,24.02mL)中的溶液,并将反应混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程,反应完成后减压浓缩反应混合物,所得化合物用乙醚研磨,得到1-(4-溴苯基)环丙胺(2.2g,8.41mmol,87.51%产率,95%纯度),为灰白色固体。LC-MS:(ES+)=212.0,214.0[M+H]+。

[2370] 步骤2:1-[1-(4-溴-苯基)-环丙基]-4-(甲苯-4-磺酰基)-哌嗪的合成:取1-(4-溴

苯基)环丙胺(3.0g,12.07mmol,021)和N,N-双(2-氯乙基)-4-甲基-苯磺酰胺(3.58g,12.07mmol)在密封管中,加入DIPEA(23.40g,181.05mmol,31.54mL),反应混合物在120下搅拌℃24小时。通过TLC监测反应进程,反应完成后,反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤和盐水洗涤,分离出有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩得到粗化合物,通过柱色谱对其进行纯化,用0至20%乙酸乙酯在已烷中的溶液洗脱,得到1-[1-(4-溴苯基)环丙基]-4-(对甲苯磺酰基)哌嗪(1.5g,3.27mmol,27.12%产率,95%纯度),为灰白色固体。LC-MS:(ES+)=434.8,436.8[M+H]+。

[2371] 步骤3:1-[1-(4-溴-苯基)-环丙基]-哌嗪的合成:在室温下将48%氢溴酸(29.80g,368.30mmol,20mL)加入1-[1-(4-溴苯基)环丙基]-4-(对甲苯磺酰基)哌嗪(1.0g,2.30mmol),并将反应混合物在室温下搅拌24小时。通过TLC监测反应进程,反应完成后减压浓缩反应混合物,所得化合物溶于水,用碳酸氢钠调节pH值,用乙酸乙酯萃取,有机层用盐水溶液洗涤,分离的有机物层经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到1-[1-(4-溴苯基)环丙基]哌嗪(0.600g,2.09mmol,91.04%产率,98%纯度),为灰白色固体。LC-MS:(ES+)=283.2[M+H]+。

[2372] 步骤4:4-[1-(4-溴-苯基)-环丙基]-哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成:向1-[1-(4-溴-苯基)-环丙基]哌嗪(0.600g,2.13mmol)在THF(10mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(323.88mg,3.20mmol,446.11μL),然后加入二碳酸二叔丁酯(931.38mg,4.27mmol,979.37μL),反应混合物在室温下搅拌2小时。通过TLC监测反应进程,反应完成后将反应混合物浓缩并直接通过柱色谱纯化,用0至20%乙酸乙酯的已烷溶液洗脱,得到4-[1-(4-溴苯基)环丙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.500g,1.25mmol,58.38%产率,95%纯度),为灰白色固体。LC-MS:(ES+)=381.0[M+H]+。

[2373] 步骤5:4-{1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-苯基]-环丙基}-哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成:在密封管中向4-[1-(4-溴苯基)环丙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.0g,5.25mmol)在1,4-二噁烷(20mL)的搅拌溶液中加入4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.33g,5.25mmol),然后加入醋酸钾(1.29g,13.11mmol,819.70μL),并脱气10分钟,然后加入与二氯甲烷(172mg,262.26μmol)络合的[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II),并再次脱气10分钟,脱气后用聚四氟乙烯盖封闭反应混合物,并在90℃下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程,反应完成后将反应混合物过滤并浓缩,粗品通过柱色谱纯化,用0至15%乙酸乙酯的已烷溶液洗脱,得到4-[1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]环丙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.0g,4.44mmol,84.56%产率,95%纯度),为灰白色固体。LC-MS:(ES+)=429.0[M+H]+。

[2374] 步骤6:4-(1-{4-[1-(4-甲氧基-苄基)-2-氧代-1,2-二氢-苯并[cd]吲哚-6-基甲基]-苯基}-环丙基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成:向6-(氯甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(2.0g,5.92mmol)和4-[1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]环丙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.54g,5.92mmol)在甲苯(12mL)和乙醇(6mL)的混合物中的搅拌溶液中加入磷酸三钾(3.14g,14.80mmol),然后脱气10分钟,随后加入三(邻甲苯基)膦(360.41mg,1.18mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(542.17mg,592.07μmol),并再次脱气10分钟,脱气后用聚四氟乙烯盖封闭反应混合物,并在90℃下搅拌16小

时。通过TLC监测反应进程,反应完成后,反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤和盐水洗涤,分离出有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩得到粗化合物。通过柱色谱法纯化,用10至50%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到4-[1-[4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚]-6-基]甲基]苯基]环丙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.900g,1.46mmol,24.67%产率,98%纯度),为灰白色固体。LC-MS:(ES+)=604.5[M+H]+。

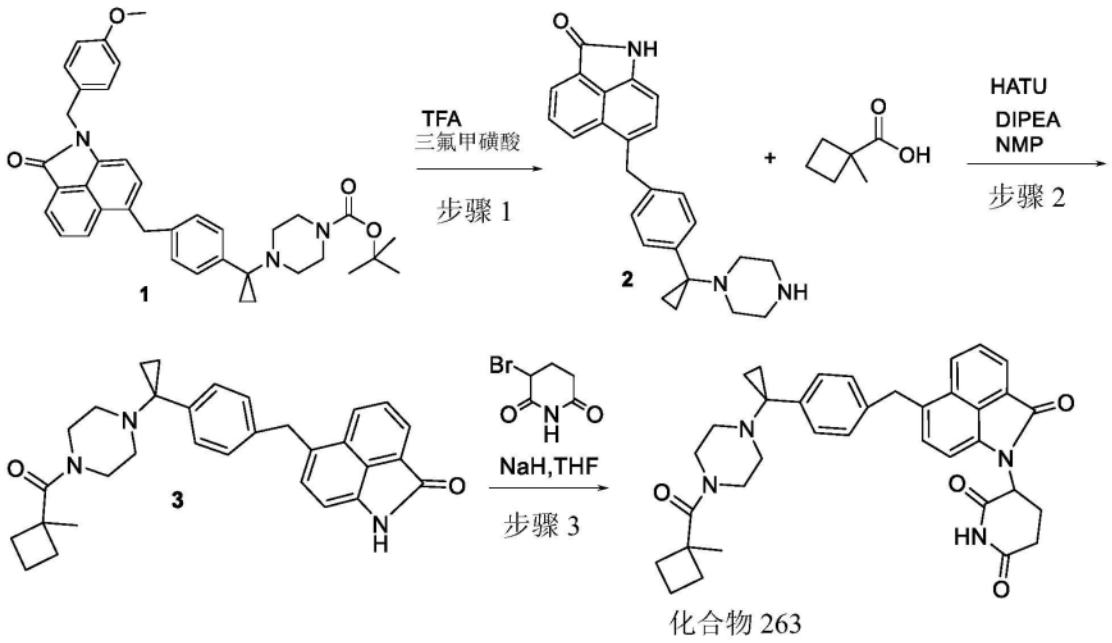
[2375] 步骤7:6-[4-(1-哌嗪-1-基-环丙基)-苄基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:在室温0℃下向4-[1-[4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]环丙基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.400g,662.53μmol)在三氟乙酸(5mL)的搅拌溶液中加入三氟甲磺酸(994.30mg,6.63mmol,581.46μL),然后将反应混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程,反应完成后,减压浓缩反应混合物,然后将粗品溶于水中,用碳酸氢钠调节pH值为8,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,分离出有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得黄色固体化合物。LC-MS:(ES+)=384.3[M+H]+。

[2376] 步骤8:3-氟-4-(4-{1-[4-(2-氧代-1,2-二氢-苯并[cd]吲哚-6-基甲基)-苯基]-环丙烷}-哌嗪-1-基)-苄腈的合成:在密封管中向6-[[4-(1-哌嗪-1-基环丙基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(0.250g,651.92μmol)在NMP(2mL)的搅拌溶液中加入3,4-二氟苄腈(181.37mg,1.30mmol),然后加入DIPEA(210.64mg,1.63mmol,283.88μL),之后用聚四氟乙烯盖封闭并在100℃搅拌16小时。通过TLC监测反应进程,反应完成后,用冷水淬灭反应混合物,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,分离出有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩得到粗化合物,并通过柱色谱将其纯化,用1%至5%MeOH的DCM溶液洗脱,得到3-氟-4-[4-[1-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]]吲哚-6-基)甲基]苯基]环丙基]哌嗪-1-基]苄腈(0.150g,283.54μmol,43.49%产率,95%纯度),为黄色固体。LC-MS:(ES+)=503.4[M+H]+。

[2377] 步骤9:4-[4-(1-{4-[1-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-苯并[cd]吲哚-6-基甲基]-苯基}-环丙基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈的合成:将3-氟-4-[4-[1-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]苯基]环丙基]哌嗪-1-基]苄腈(0.150g,298.46μmol)在THF(5mL)的搅拌溶液冷却至0℃,然后将60%氢化钠(在油分散体)在矿物油(143.25mg,3.58mmol,60%纯度)中的分散体分批加入,随后,反应混合物在0℃下搅拌15分钟,然后加入3-溴哌啶-2,6-二酮(343.84mg,1.79mmol),并将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后在70℃下搅拌16小时。反应完成后通过TLC监测反应进程,反应混合物用冷水淬灭并用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤有机层,分离出有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩得到粗化合物并通过制备型HPLC纯化,得到4-[4-[1-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]环丙基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈化合物262(10mg,16.09μmol,5.39%产率,98.76%纯度),为黄色固体。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.11(s,1H),8.35-8.33(d,J=8Hz,1H),8.07-8.05(d,J=8Hz,1H),7.82-7.78(m,1H),7.64-7.60(m,1H),7.51-7.49(m,1H),7.41-7.39(m,1H),7.26-7.24(m,2H),7.19-7.17(m,2H),7.11-7.09(m,1H),7.04-7.00(m,1H),5.44-5.42(m,1H),4.38(s,2H),3.16(m,4H),2.97-2.91(m,2H),2.79-2.72(m,2H),2.66-2.62(m,2H),2.08-2.07(m,2H),0.85(m,2H),0.71(m,2H),LC-MS:(ES+)=614.3[M+H]+。

[2378] 实施例147:3-[6-(4-{1-[4-(1-甲基-环丁烷羰基)-哌嗪-1-基]-环丙基}-苄基)-2-氧代-2H-苯并[cd]吲哚-1-基]-哌啶-2,6-二酮(化合物263)的合成

[2379]



化合物 263

[2380] 步骤1:6-[4-(1-哌嗪-1-基-环丙基)-苄基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:在室温0℃下向4-[1-[4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]环丙基]哌嗪-1-甲酸叔丁盐(0.400g,662.53μmol)在三氟乙酸(5mL)的搅拌溶液中加入三氟甲磺酸(994.30mg,6.63mmol,581.46μL),然后将反应混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程,反应完成后,减压浓缩反应混合物,然后将粗品溶于水中,用碳酸氢钠调节pH值至8,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,分离出有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得黄色固体化合物。LC-MS:(ES+)=384.3[M+H]+。

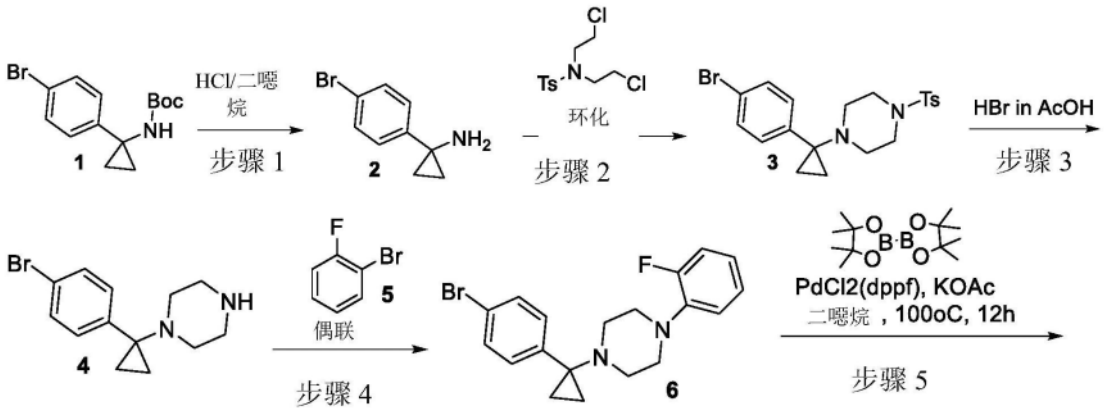
[2381] 步骤2:6-(4-{1-[4-(1-甲基-环丁烷羰基)-哌嗪-1-基]-环丙基}-苄基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向6-[[4-(1-哌嗪-1-基环丙基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(0.100g,260.77μmol)在DMF(2mL)的搅拌溶液中加入1-甲基环丁烷甲酸(59.53mg,521.53μmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(101.11mg,782.30μmol,136.26μL),最后加入HATU(247.88mg,651.92μmol),并将反应混合物在室温搅拌16小时。通过TLC监测反应进程,反应完成后,将反应混合物溶于乙酸乙酯,用冷水洗涤,然后用盐水洗涤,分离出有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗化合物,并通过柱色谱法纯化,用1%至5%MeOH的DCM溶液洗脱,得到6-[[4-[1-[4-(1-甲基环丁烷羰基)哌嗪-1-基]环丙基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(0.100g,166.80μmol,63.97%产率,80%纯度),为黄色固体。LC-MS:(ES+)=480.6[M+H]+。

[2382] 步骤3:合成3-[6-(4-{1-[4-(1-甲基-环丁烷羰基)-哌嗪-1-基]-环丙基}-苄基)-2-氧代-2H-苯并[cd]吲哚-1-基]-哌啶-2,6-二酮:将6-[[4-[1-[4-(1-甲基环丁烷羰基)哌嗪-1-基]环丙基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(0.100g,208.50μmol)在THF(5mL)的搅拌溶液冷却至0℃,然后将60%氢化钠(在油分散体中)在矿物油(57.52mg,2.40mmol)分散体分批加入,加入完成后将反应混合物在0℃搅拌10分钟,然后加入3-溴哌啶-2,6-二酮(240.21mg,1.25mmol),并将反应混合物在室温搅拌10分钟,随后反应混合物在70℃下搅拌16小时。反应完成后,通过TLC监测反应进程,反应混合物用冷水淬灭,然后用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤有机层,分离出有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩得到粗化合物,

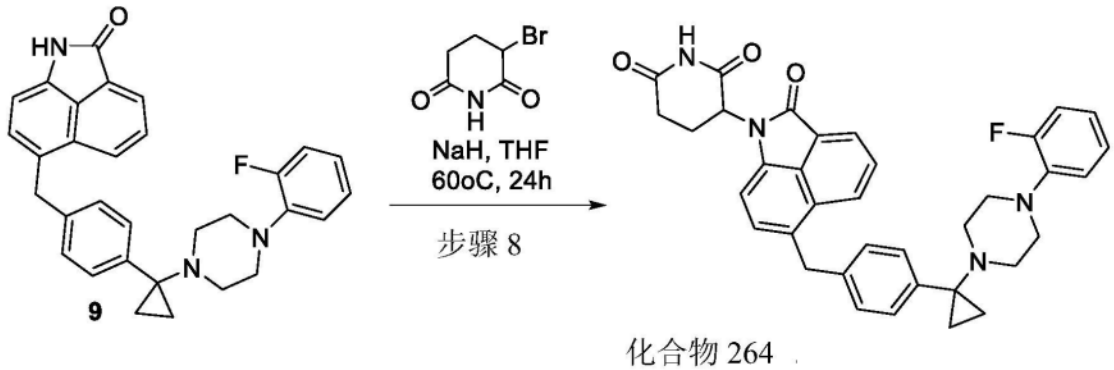
并通过制备型HPLC纯化,得到3-[6-[[4-[1-[4-(1-甲基环丁烷羰基)哌嗪-1-基]环丙基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物263(22mg,36.16μmol,17.34%产率,97.09%纯度),为淡黄色固体。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.12(s,1H),8.32-8.30(d,J=8Hz,1H),8.07-8.05(d,J=8Hz,1H),7.80-7.76(m,1H),7.41-7.39(d,J=8Hz,1H),7.24-7.22(d,J=8Hz,2H),7.14-7.08(m,3H),5.45-5.41(m,1H),4.37(s,2H),3.29(brs,2H),2.97-2.90(m,2H),2.79-2.72(m,1H),2.69-2.62(m,2H),2.32(m,4H),2.25-2.20(m,2H),2.10-2.07(m,1H),1.90-1.81(m,1H),1.71-1.69(m,2H),1.54-1.52(m,1H),1.23(s,3H),0.88-0.76(m,2H),0.75-0.63(m,2H).LC-MS:(ES+)=591.3[M+H]+.LC-MS:(ES+)=591.3[M+H]+。

[2383] 实施例148:3-[6-(4-{1-[4-(2-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-环丙基}-苄基)-2-氧代-2H-苯并[cd]吲哚-1-基]-哌啶-2,6-二酮(化合物264)的合成

[2384]



[2385]



化合物 264

[2386] 步骤1:1-(4-溴-苯基)-环丙胺的合成:在室温下向N-[1-(4-溴苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁酯(3.0g,9.61mmol)在1,4-二噁烷(30mL)的搅拌溶液中加入4.0M氯化氢在二噁烷(4.0M,24.02mL)中的溶液,并将反应混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程,反应完成后减压浓缩反应混合物,所得化合物用乙醚研磨,得到1-(4-溴苯基)环丙胺(2.2g,8.41mmol,87.51%产率,95%纯度)为灰白色固体。LC-MS:(ES+)=212.0,214.0[M+H]+。

[2387] 步骤2:1-[1-(4-溴-苯基)-环丙基]-4-(甲苯-4-磺酰基)-哌嗪的合成:取1-(4-溴苯基)环丙胺(3.0g,12.07mmol,021)和N,N-双(2-氯乙基)-4-甲基-苯磺酰胺(3.58g,12.07mmol)在密封管中,加入DIPEA(23.40g,181.05mmol,31.54mL),反应混合物在120℃下搅拌24小时。通过TLC监测反应进程,反应完成后,反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗和盐水洗,分离出有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到粗化合物,通过柱色谱纯化,用0至20%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到1-[1-(4-溴苯基)环丙基]-4-(对甲苯磺酰基)哌嗪(1.5g,3.27mmol,27.12%产率,95%纯度),为灰白色固体。LC-MS:(ES+)=434.8,436.8[M+H]+。

[2388] 步骤3:1-[1-(4-溴-苯基)-环丙基]-哌嗪的合成:在室温下将48%氢溴酸(29.80g,368.30mmol,20mL)加入1-[1-(4-溴苯基)环丙基]-4-(对甲苯磺酰基)哌嗪(1.0g,2.30mmol),并将反应混合物在室温下搅拌24小时。通过TLC监测反应进程,反应完成后减压浓缩反应混合物,所得化合物溶于水,用碳酸氢钠调节pH值,用乙酸乙酯萃取,有机层用盐水溶液洗涤,分离出有机物层,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到1-[1-(4-溴苯基)环丙基]哌嗪(0.600g,2.09mmol,91.04%产率,98%纯度),为灰白色固体。LC-MS:(ES+)=283.2[M+H]+。

[2389] 步骤4:1-[1-(4-溴-苯基)-环丙基]-4-(2-氟-苯基)-哌嗪的合成:向1-[1-(4-溴-苯基)-环丙基]哌嗪(0.300g,1.07mmol)和1-溴-2-氟-苯(560.11mg,3.20mmol,350.07μL)在叔丁醇(5mL)的搅拌溶液中加入碳酸铯(869.03mg,2.67mmol),然后脱气10分钟后,随后加入RuPhos(49.78mg,106.69μmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(97.70mg,106.69μmol),并再次脱气10分钟,随后用聚四氟乙烯盖封闭密封管,并在9℃下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程,反应完成后反应混合物用乙酸乙酯稀释并通过硅藻土床过滤,所有溶剂混合并减压浓缩得到粗化合物,并通过柱色谱纯化,用0至30%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到1-[1-(4-溴苯基)环丙基]-4-(2-氟苯基)哌嗪(0.160g,409.30μmol,38.36%产率,96%纯度),为淡黄色液体。LC-MS:(ES+)=375.1,377.2[M+H]+。

[2390] 步骤5:1-(2-氟-苯基)-4-{1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-苯基]-环丙基}-哌嗪的合成:在密封管中向1-[1-(4-溴苯基)环丙基]-4-(2-氟苯基)哌嗪(0.160g,426.35μmol)在1,4-二噁烷(5mL)的搅拌溶液中加入4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(129.92mg,511.62μmol),加入醋酸钾(104.61mg,1.07mmol,66.63μL)并脱气10分钟,然后加入与二氯甲烷(34.82mg,42.64μmol)络合的[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II),并再次脱气10分钟,脱气后用聚四氟乙烯盖封闭反应混合物并将反应混合物在90℃搅拌16小时。反应完成后通过TLC监测反应进程,反应混合物用乙酸乙酯稀释,通过硅藻土床过滤,减压浓缩溶剂得到粗化合物,通过柱色谱纯化,用0至30%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到1-(2-氟苯基)-4-[1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]环丙基]哌嗪(0.100g,224.94μmol,52.76%产率,95%纯度)棕色固体。LC-MS:(ES+)=423.4[M+H]+。

[2391] 步骤6:6-(4-{1-[4-(2-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-环丙基}-苄基)-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:在室温下,在密封管中向6-(氯甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(0.080g,236.83μmol)和1(2-氟苯基)-4-[1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]环丙基]哌嗪(100.02mg,236.83μmol)在甲苯

(4mL)和乙醇(2mL)的混合物的搅拌溶液中加入磷酸钾(125.68mg,592.07μmol),并脱气10分钟,然后加入三(邻甲苯基)膦(14.42mg,47.37μmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(21.69mg,23.68μmol),并再次脱气10分钟,之后脱气的反应混合物用聚四氟乙烯盖封闭,并在90℃下搅拌16小时。反应完成后通过TLC监测反应进程,反应混合物通过硅藻土床过滤,硅藻土床用乙酸乙酯洗涤两次,混合所有有机溶剂并在减压下浓缩得到粗化合物。粗化合物通过柱色谱纯化,用0至40%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到6-(4-{1-[4-(2-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-环丙基}-苄基)-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮,为淡黄色固体。LC-MS:(ES+)=598.1[M+H]+。

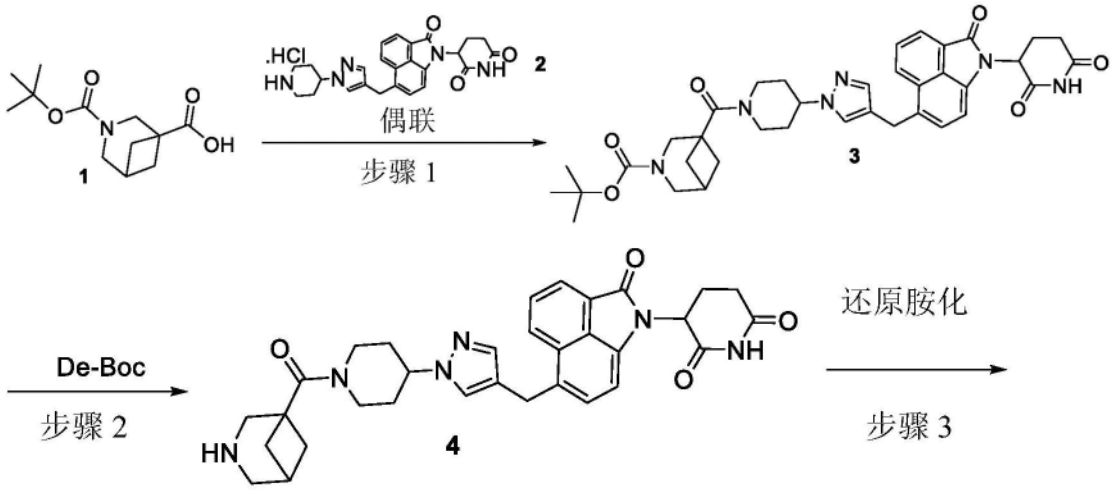
[2392] 步骤7:6-(4-{1-[4-(2-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-环丙基}-苄基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:在室温下向6-[[4-[1-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]环丙基]苯基]甲基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(0.100g,167.30μmol)在三氟乙酸(0.5mL)的搅拌溶液中加入三氟甲磺酸(125.54mg,836.51μmol,73.42μL),并将反应混合物在室温下搅拌16小时。反应完成后通过TLC监测反应进程,反应混合物用冷水淬灭,用乙酸乙酯萃取,分离出有机层,水层用碳酸氢钠碱化并用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤有机层,分离出有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到6-[[4-[1-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]环丙基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(0.060g,113.07μmol,67.59%产率,90%纯度),为黄色固体。LC-MS:(ES+)=478.3[M+H]+。

[2393] 步骤8:3-[6-(4-{1-[4-(2-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-环丙基}-苄基)-2-氧代-2H-苯并[cd]吲哚-1-基]-哌啶-2,6-二酮的合成:将6-[[4-[1-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]环丙基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(0.060g,125.64μmol)溶解在THF(5mL)中,然后冷却至0℃,然后加入分批60%氢化钠(在油分散体中)在矿物油(50.25mg,1.26mmol,60%纯度)的分散体,加入完成后,将反应混合物在0℃下搅拌30分钟,然后加入3-溴哌啶-2,6-二酮(120.62mg,628.18μmol),并将反应混合物在室温下搅拌1小时,随后将反应混合物在70℃下搅拌6小时。反应完成后用TLC监测反应进程,用冷水小心淬灭反应混合物,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤有机层,分离出有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗化合物,通过柱色谱将其纯化,用10%至60%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到产物,进一步通过制备型HPLC纯化,得到3-[6-[[4-[1-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]环丙基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物264(0.020g,32.62μmol,25.96%产率,96%纯度),为黄色固体。^{1}HNMR(400MHz,MeOD-d6):δ8.25-8.23(d,J=8Hz,1H),8.05-8.04(d,J=4Hz,1H),7.77-7.73(m,1H),7.34-7.32(d,J=8Hz,1H),7.23(m,4H),7.02-6.90(m,5H),5.42-5.38(m,1H),4.57(s,1H),4.43(m,2H),2.96-2.92(m,5H),2.83-2.78(m,2H),2.65(m,4H),2.2(m,1H),0.93-0.91(m,2H)0.79-0.78(m,2H).

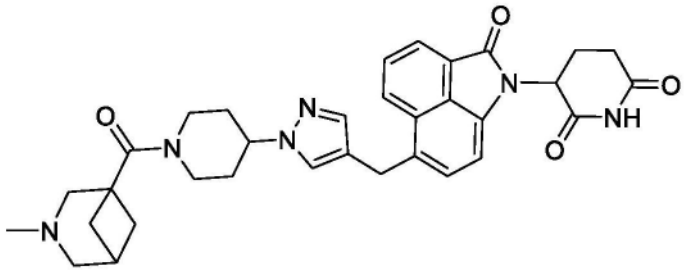
[2394] LC-MS:(ES+)=589.2[M+H]+。

[2395] 实施例149:3-(6-((1-(1-(3-甲基-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物265)的合成

[2396]



[2397]



化合物 265

[2398] 步骤1:1-(4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基))甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羰基)-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯的合成:向3-[2-氧代-6-[[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(0.120g,250.02μmol,021)在DMF(2mL)的搅拌溶液中加入3-叔丁氧基羰基-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-5-甲酸(60.33mg,250.02μmol),然后加入HATU(285.20mg,750.07μmol),接着加入N,N-二异丙基乙胺(161.57mg,1.25mmol,217.75μL)加入N,N-二异丙基乙胺(161.57mg,1.25mmol,217.75μL),并将反应混合物在室温下搅拌16小时。反应完成后通过TLC监测反应进程,反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,然后用盐水洗涤,分离出有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗化合物,通过柱色谱纯化,用1%至5%MeOH的DCM溶液洗脱,得到5-[4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-羰基]-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁盐(0.040g,58.79μmol,23.51%产率,98%纯度),为黄色固体。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.11(S,1H),8.38-8.36(d,J=8Hz,1H),8.09-8.07(d,J=8Hz,1H),7.84-7.81(m,1H),7.59-7.57(d,J=8Hz,1H),7.36-7.35(d,J=4Hz,1H),7.32(s,1H),7.08-7.06(d,J=8Hz,1H),5.45-5.41(m,1H),4.33-4.28(m,2H),4.18(s,2H),3.82(m,1H),3.48-3.37(m,4H),3.08(m,1H),2.94-2.90(m,1H),2.77-2.75(m,1H),2.73-2.62(m,2H),2.25-2.22(m,3H),2.09-2.06(m,1H),1.92(m,2H),1.65(m,4H),1.41(s,9H).LC-MS:(ES+)=667.5[M+H]+。

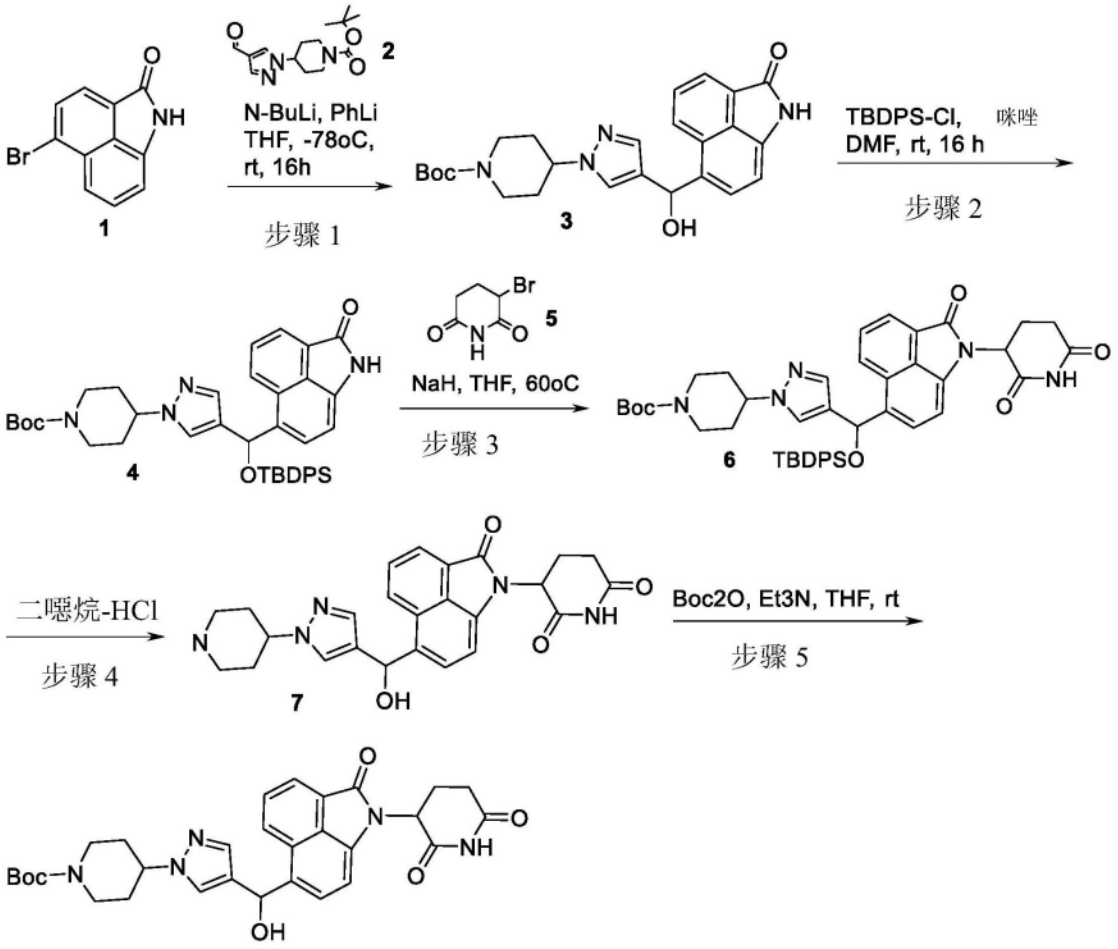
[2399] 步骤2:3-(6-((1-(1-(3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮的合成:在室温下向5-[4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-羰基]-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯(0.060g,89.99μmol)在1,4-二噁烷(2mL)的搅

拌溶液中加入4.0M氯化氢在二噁烷(4.0M,337.45μL)中的溶液,然后将反应混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程,反应完成后,减压浓缩反应混合物,然后将所得化合物用乙醚研磨,得到3-[6-[[1-[1-(3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-5-羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(0.060g,78.76μmol,87.52%产率,95%纯度),为淡黄色固体。LC-MS:(ES+)=567.2[M+H]+。

[2400] 步骤3:3-(6-((1-(1-(3-甲基-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮的合成:向3-[6-[[1-[1-(3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-5-羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(0.060g,105.89μmol)在乙腈(5mL)的搅拌溶液中加入甲醛,37%w/w水溶液(105.89μmol,2.0mL),然后加入甲酸(2.44g,53.01mmol,2.0mL),并将反应混合物在90℃下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程,反应完成后将反应混合物减压浓缩,然后将所得化合物溶于水,用碳酸氢钠调节pH至8,然后用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,分离出有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗化合物,通过制备型HPLC纯化,得到3-[6-[[1-[1-(3-甲基-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-5-羰基))-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物265(20mg,33.75μmol,31.88%产率,98%纯度),为黄色固体。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.12(s,1H),8.38-8.36(d,J=8Hz,1H),8.09-8.07(d,J=8Hz,1H),7.84-7.81(m,1H),7.59(s,1H),7.59(s,1H),7.36-7.34(d,J=8Hz,1H),7.31(s,1H),5.45-5.41(m,1H),4.32-4.26(m,2H),4.18(s,1H),3.77-3.74(m,1H),3.06(m,1H),2.97-2.94(m,1H),2.76-2.73(m,2H),2.72-2.63(m,4H),2.28(s,3H),2.12-2.05(m,4H),1.93-1.88(m,3H),1.80-1.65(m,4H).LC-MS:(ES+)=581.3[M+H]+。

[2401] 实施例150:4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]-羟基-甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物266)的合成

[2402]



化合物 266

[2403] 步骤1:4-[4-[羟基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在-78℃下向6-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(1)(6.48g,26.13mmol)在THF(100mL)的搅拌溶液中加入苯基锂1.9M,其通常为在二正丁基醚(1.8M,14.52mL)中,反应混合物在相同温度下搅拌30分钟,然后在-78℃下加入丁基锂(2.00M,14.37mL)。然后将温度升至-40℃并在相同温度下搅拌30分钟。将温度再次降低至-78℃,并加入4-(4-甲酰基吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2)(7.3g,26.13mmol)在THF(40mL)中的溶液,并使反应混合物升温至室温并搅拌16小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭,并用EtOAc萃取。然后用水、盐水洗涤有机部分,用硫酸钠干燥并减压浓缩。由此获得的粗品通过combiflash(梯度:0-1%MeOH的DCM溶液)纯化,得到4-[4-[羟基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(3)(6.1g,43.20%产率),为黄色固体;LC MS:ES+449.5。

[2404] 步骤2:4-[4-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:向4-[4-[羟基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(3)(250.0mg,557.40μmol)在DMF(2mL)的搅拌溶液中加入咪唑(113.84mg,1.67mmol),然后在0℃下加入叔丁基氯二苯基硅烷(229.81mg,836.10μmol,214.78μL),将反应混合物在室温下搅拌16小时。检查TLC和LCMS,结果显示未反应的SM与所需产物一起存在。然后用EtOAc稀释反应混合物,用水洗涤并分离有机级分。然后用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。由此获得的粗品通过快速色谱(梯度:0-5%

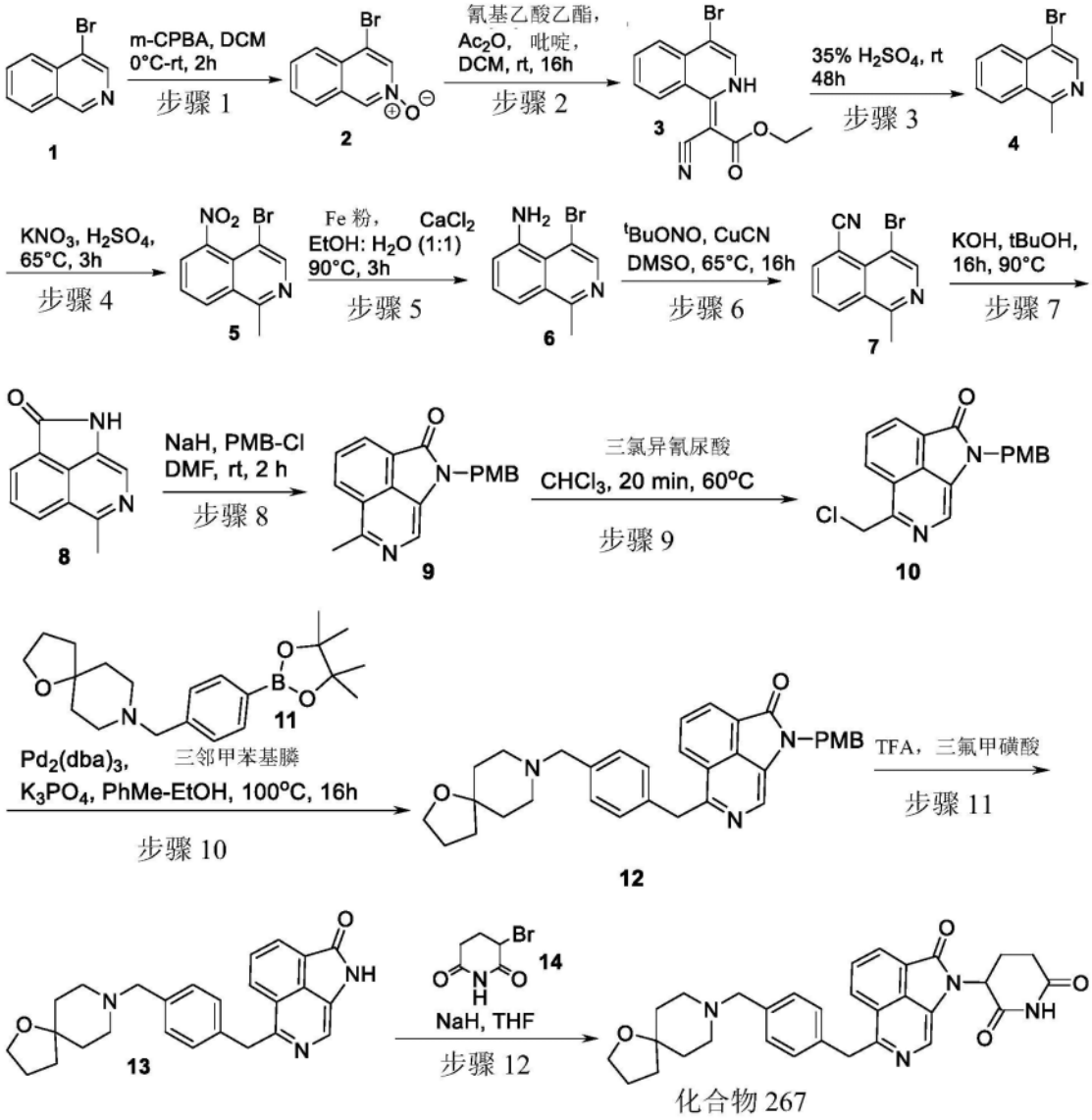
MeOH的DCM溶液)纯化,得到4-[4-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(4)(140.0mg,36.31%产率),为黄色固体;LC MS:ES-685.5。

[2405] 步骤3:4-[4-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:向4-[4-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸酯(4)(165.0mg,240.21μmol)在DMF(1mL)的冷却溶液中分批加入氢化钠(在矿物油中的60%分散体)(43.23mg,1.08mmol),将反应混合物在70℃加热1小时,然后加入3-溴哌啶-2,6-二酮(115.30mg,600.51μmol),反应在70℃继续16小时。检查TLC,显示起始材料的不完全消耗以及所需斑点的形成。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤并分离有机级分。然后用无水硫酸钠干燥并蒸发。由此获得的粗品通过制备型TLC板使用30%乙酸乙酯-DCM纯化,得到4-[4-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基))-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(5)(75.0mg,35.21%产率),为黄色固体;LC MS:ES+542.5。

[2406] 步骤4:3-[6-[[1-(1-氯-4-哌啶基)吡唑-4-基]-羟基-甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:向4-[4-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(5)(70.0mg,87.72μmol)在二噁烷(1mL)中的搅拌溶液中加入二噁烷(87.72μmol,5mL)中的盐酸,并将反应混合物在室温下搅拌2小时。反应完成后(由TLC监测),将反应混合物减压浓缩,用乙醚和戊烷研磨,得到3-[6-[[1-(1-氯-4-哌啶基)吡唑-4-基]]-羟基-甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐(6)(40.0mg,50.10%产率),为黄色固体。LC MS:ES+460.4。

[2407] 步骤5:4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]-羟基-甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在0℃下向3-[6-[[1-(1-氯-4-哌啶基)吡唑-4-基]-羟基-甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(6)(40.00mg,80.65μmol)在DCM(6mL)的搅拌溶液加入三乙胺(24.48mg,241.96μmol,33.72μL),然后加入二碳酸二叔丁酯(26.40mg,120.98μmol,27.76μL),并将反应在室温下搅拌16小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤并分离有机级分。然后用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。由此获得的粗品在4%MeOH-DCM中通过制备型TLC板纯化,得到4-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]-羟基-甲基]吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯化合物266(14.0mg,产率30.76%),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.42-8.39(m,1H),8.05(d,J=6.92Hz,1H),7.76(t,J=7.6Hz,1H),7.60-7.57(m,2H),7.31(s,1H),7.11(d,J=7.28Hz,1H),6.26-6.23(m,1H),5.86-5.84(m,1H),5.45-5.42(m,1H),4.25-4.23(m,1H),3.99-3.96(m,2H),2.96-2.95(m,1H),2.81-2.74(m,3H),2.67-2.63(m,1H),2.10-2.07(m,1H),1.89-1.86(m,2H),1.69-1.66(m,2H),1.39(s,9H);LC MS:ES-558.4.

[2408] 实施例151:3-[24-[[4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基甲基)苯基]甲基]-28-氧代-31,34-二氮杂三环十二烷-,2(22),7(23),21(25),24(31)-戊烯-34-基]哌啶-2,6-二酮(化合物267)的合成



[2409]

[2410]

[2411] 步骤1:4-溴异喹啉2-氧化物(2)的合成:在0℃下向4-溴异喹啉1(50g,240.32mmol)在DCM(300mL)的搅拌溶液中分批加入3-氯苯碳过氧酸(82.94g,480.64mmol)。将合并的反应混合物在0℃下搅拌15分钟,然后在室温下搅拌2小时。反应完成后,加入30%IPA DCM溶液。加入20g亚硫酸钠以淬灭过量的MCPBA。通过烧结烧瓶滤出亚硫酸钠,并用饱和碳酸氢盐溶液洗涤滤液(30%IPA DCM溶液)3次,然后用水洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到4-溴-2-氧化-异喹啉-2-鎓2(46.5g,94.40mmol,78.44%产率,90%纯度),为灰白色固体。LCMS:ES+224.31。

[2412] 步骤2:(2Z)-2-(4-溴异喹啉-1(2H)-亚基)-2-氰基乙酸乙酯(3)的合成:向4-溴-2-氧化-异喹啉-2-鎓2(46g,205.31mmol)在DCM(200mL)中的搅拌悬浮液中加入2-氰基乙酸乙酯(27.87g,246.37mmol,26.29mL)、吡啶(19.49g,246.37mmol,19.93mL),将合并的反应混合物冷却至0℃。将乙酸酐(25.15g,246.37mmol,23.29mL)滴加到反应混合物中。将反应混合物在0-5℃下搅拌12小时。然后在室温下搅拌2天。反应完成(LCMS监测)后,减压下蒸发反应混合物,固体用DCM稀释,用水和盐水溶液洗涤。分离有机级分,用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发,得到粗化合物。使用DCM通过柱色谱纯化粗化合物,得到(2Z)-2-(4-溴-2H-异喹啉-1-亚基)-2-氰基-乙酸乙酯3(38g,113.11mmol,55.09%产率,95%纯度),为黄

色固体。LC MS:ES+319.1。

[2413] 步骤3:4-溴-1-甲基异喹啉(4)的合成:向(2Z)-2-(4-溴-2H-异喹啉-1-亚基)-2-氰基-乙酸乙酯3(38g,113.11mmol)中加入35%H_2SO_4溶液(400mL),合并的反应混合物在110℃下回流48-72小时。在反应完成后(通过LCMS监测),将反应混合物倒入碎冰中并用20%NaOH溶液淬灭,用二氯甲烷稀释,用水、碳酸氢盐溶液和盐水洗涤。分离有机级分,用无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发,得到4-溴-1-甲基-异喹啉4(19g,84.70mmol,纯度99%),为灰白色固体。LC MS:ES+222.3。

[2414] 步骤4:4-溴-1-甲基-5-硝基异喹啉(5)的合成:向4-溴-1-甲基-异喹啉4(19g,85.55mmol)在硫酸(80mL)的搅拌溶液中分批加入99%硝酸钾(9.51g,94.11mmol,4.51mL)。将合并的反应混合物在65℃加热3小时。通过TLC监测反应进程。原料消耗完后,将反应混合物倒入冰冷的水中,酸溶液用碳酸钾或20%NaOH溶液中和。中和后,水层用乙酸乙酯萃取三次,合并的有机层用硫酸钠干燥并过滤。减压浓缩有机层,粗产物用戊烷洗涤以除去非极性杂质。洗涤后,减压干燥产物,得到4-溴-1-甲基-5-硝基-异喹啉5(17g,63.02mmol,73.66%产率,99%纯度)。LC MS:ES+266.9。

[2415] 步骤5:4-溴-1-甲基异喹啉-5-胺(6)的合成:向4-溴-1-甲基-5-硝基-异喹啉5(17g,63.65mmol)在乙醇(50mL)和水(50mL)中的搅拌溶液中加入铁粉(17.77g,318.26mmol,2.26mL)和二氯化钙二水合物(14.04g,95.48mmol),并将合并的反应混合物在90℃加热3小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,反应混合物通过whatmann滤纸除去Fe粉和$CaCl_2$。向滤液中加入乙酸乙酯,有机层用水洗涤,有机层用硫酸钠干燥并过滤。在减压下浓缩有机部分。粗产物用戊烷洗涤除去非极性杂质,减压干燥得到4-溴-1-甲基-异喹啉-5-胺6(14g,58.46mmol,产率91.84%,纯度99%)。LC MS:ES+237.1。

[2416] 步骤6:4-溴-1-甲基异喹啉-5-甲腈(7)的合成:加入氰化亚铜(5.29g,59.05mmol)在亚硝酸叔丁酯(12.18g,118.09mmol,14.05mL)中的搅拌溶液中滴加4-溴-1-甲基-异喹啉-5-胺6(14g,59.05mmol)在DMSO(85mL)中的溶液。将合并的反应混合物在65℃搅拌16小时。完成后反应结束后,将反应混合物通过whatmann滤纸过滤,滤液用冷水和盐水洗涤。有机层用硫酸钠干燥并过滤。在减压下浓缩有机层并且使用30%乙酸乙酯和己烷通过快速色谱纯化粗产物,得到4-溴-1-甲基-异喹啉-5-甲腈7(2.5g,10.163mmol,17.21%产率,98%纯度)。LC MS:ES+247.01。

[2417] 步骤7:5-甲基-11,12-二氮杂三环十二烷-1(3),2(6),4(8),5(11),7(9)-戊烯-10-酮(8)的合成:加热4-溴-1-甲基-异喹啉-5-甲腈7(2.5g,10.12mmol)、氢氧化钾片状,85%(1.42g,25.29mmol,695.67μL)和叔丁醇(20mL)的混合物在80℃下在油浴中加热18h。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物减压浓缩。将乙酸乙酯加入到反应混合物中并用水洗涤有机层。有机部分用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗产物通过快速柱色谱纯化,使用3%甲醇DCM作为洗脱剂,得到5-甲基-11,12-二氮杂三环十二烷-1(3),2(6),4(8),5(11),7(9)-戊烯-10-酮8(1g,5.32mmol,52.59%产率,98%纯度),为黄色固体。LC MS:ES+185.11。

[2418] 步骤8:1-(4-甲氧基苄基)-6-甲基吡咯并[2,3,4-de]异喹啉-2(1H)-酮的合成(9):在0℃下向5-甲基-11,12-二氮杂三环十二烷-1(3),2(6),4(8),5(11),7(9)-戊烯-10-酮8(500mg,2.71mmol)在DMF(4.0mL)的搅拌溶液中加入60%氢化钠(在油分散体中)在矿物

油(156.02mg,4.07mmol,60％纯度)中的分散体。将反应混合物在相同温度下搅拌30分钟。将1-(氯甲基)-4-甲氧基-苯(510.15mg,3.26mmol,425.12μL)加入到反应混合物中,并在室温下将合并的反应混合物搅拌30分钟。通过TLC监测反应进程。原料消耗完后,将乙酸乙酯加入到反应混合物中。有机层先后用冷水和盐水溶液洗涤以除去DMF。有机层用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过combi-flash纯化粗产物,得到20-[(4-甲氧基苯基)甲基]-11-甲基-19,20-二氮杂三环十二烷-2(4),3(14),9(16),11(19),15(17)-戊烯-18-酮9(515mg,1.64mmol,60.47％产率,97％纯度),为淡黄色固体。LC MS:ES+305.3。

[2419] 步骤9:6-(氯甲基)-1-(4-甲氧基苄基)吡咯并[2,3,4-de]异喹啉-2(1H)-酮(10)的合成:向20-[(4-甲氧基苯基)甲基]-11-甲基-19,20-二氮杂三环十二烷-2,4(15),9(16),11(19),14(17)-戊烯-18-酮9(200mg,657.16μmol)在氯仿中(15.0mL)的溶液中在回流下分批加入1,3,5-三氯-1,3,5-三嗪烷-2,4,6-三酮(122.18mg,525.72μmol,59.03μL),并将混合物加热回流15分钟。冷却后,将混合物过滤,滤液用氯仿稀释,用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),蒸发得到粗品,将其通过制备型TLC(5％乙酸乙酯/己烷洗脱液)纯化,得到16-(氯甲基)-20-[(4-甲氧基苯基)甲基]-19,20-二氮杂三环十二烷-1,3(14),8(15),13(17),16(19)-戊烯-18-酮10(190mg,476.70μmol,72.54％产率,85％纯度);LC MS:ES+339.3。

[2420] 步骤10:6-(4-((1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)苄基)-1-(4-甲氧基苄基)吡咯并[2,3,4-de]异喹啉-2(1H)-酮(12)的合成:向16-(氯甲基)-20-[(4-甲氧基苯基)甲基]-19,20-二氮杂三环十二烷-1,3(14),8(15),13(17),16(19)-戊烯-18-酮10(190mg,560.82μmol)和8-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]甲基]-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷11(240.45mg,672.99μmol)在乙醇(2.0mL)-甲苯(4.0mL)的经良好脱气的溶液中加入无水磷酸三钾(238.09mg,1.12mmol),然后加入三邻甲苯基膦(27.31mg,89.73μmol)和(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮钯(41.08mg,44.87μmol)。然后将所得混合物在90℃下加热12小时。反应完成后(如通过LCMS监测),将反应混合物通过硅藻土床过滤,用乙酸乙酯(100mL)洗涤。用水(3×20mL)和盐水(2×15mL)洗涤合并的滤液,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。通过柱色谱(二氧化硅,梯度:0-5％MeOH的DCM溶液)纯化粗物料,以获得36-[(4-甲氧基苯基)甲基]-30-[[4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]]癸-8-基甲基)苯基]甲基]-34,36-二氮杂三环十二烷-1,3(28),12(29),27(31),30(34)-戊烯-32-酮12(40mg,67.46μmol,12.03％产率,90％纯度),为黄色固体,在室温下将其储存在圆底玻璃中。LC MS:ES+534.5。

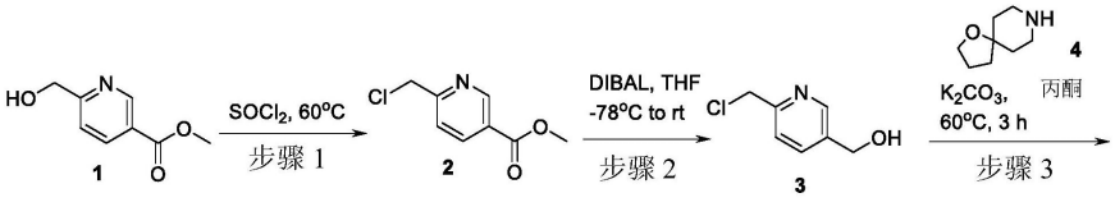
[2421] 步骤10a:8-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(11)的合成:向1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(1.0g,7.08mmol)在乙腈(15mL)中的搅拌溶液中,加入N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺(1.10g,8.50加入mmol,1.48mL)。10分钟后向溶液中加入2-[4-(溴甲基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-将二氧杂环戊硼烷(2.52g,8.50mmol)加入到溶液中并在室温下搅拌4小时。加入饱和$NaHCO_3$溶液,有机部分用乙酸乙酯萃取,然后用盐水洗涤。有机溶液用Na_2SO_4干燥,真空浓缩得到残余物,将其通过柱色谱使用5％MeOH的DCM溶液进行纯化,得到8-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]甲基]-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷11(0.67g,1.69mmol,23.83％产率,90％纯度)。

[2422] 步骤11:6-(4-((1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)苄基)吡咯并[2,3,4-de]

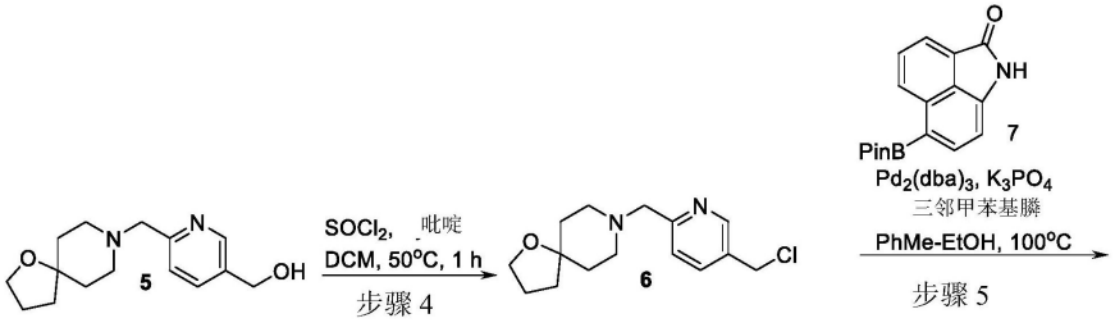
异喹啉-2(1H)-酮的合成(13):向36-[(4-甲氧基苯基)甲基]-30-[[4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基甲基)苯基]甲基]-34,36-二氮杂三环十二烷-1,3(28),12(29),27(31),30(34)-戊烯-32-酮12(50mg,93.69μmol)在TFA(3.0mL)的溶液中逐滴加入三氟甲磺酸(211.31mg,1.41mmol,123.57μL)。将反应混合物在25℃下搅拌16小时。反应完成后,蒸发挥发物并用饱和碳酸氢钠溶液淬灭。水性部分用乙酸乙酯(40mL)萃取,先后用水和盐水洗涤。有机部分用硫酸钠干燥并浓缩,得到粗品22-[[4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基甲基)苯基]甲基]-26,27-二氮杂三环十二烷-,2(20),7(21),19(23),22(26)-戊烯-24-酮13(30mg,72.55μmol,77.43%产率),为棕色固体。粗品提供至下一步。LC MS:ES+414.5。

[2423] 步骤12:3-[24-[[4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基甲基)苯基]甲基]-28-氧代-31,34-二氮杂三环十二烷-,2(22),7(23),21(25),24(31)-戊烯-34-基]哌啶-2,6-二酮的合成:向22-[[4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基甲基)苯基]甲基]-26,27-二氮杂三环十二烷-,2(20),7(21),19(23),22(26)-戊烯-24-酮13(30.00mg,72.55μmol)在无水THF(250mL)中,分批加入60%氢化钠(在油分散体中)在矿物油(27.80mg,725.50μmol,60%纯度)中的分散体,保持温度<5℃。添加结束后,将所得混合物在室温搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮14(69.65mg,362.75μmol)。加入完成后,将所得溶液在70℃加热1小时。完成后(由TLC验证),将反应混合物冷却至0℃并通过加入冰冷的水淬灭。水性部分用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。分离合并的有机物,用硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物料通过快速色谱(二氧化硅,梯度:0%-2.5%MeOH的DCM溶液)纯化,得到3-[24-[[4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基甲基)苯基]甲基]-28-氧代-31,34-二氮杂三环十二烷-,2(22),7(23),21(25),24(31)-戊烯-34-基]哌啶-2,6-二酮化合物267(10mg,17.87μmol,24.63%产率,93.75%纯度),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ 11.14(s,1H),8.56(d,J=8.2Hz,1H),8.31(d,J=7.0Hz,1H),8.21(s,1H),7.94(t,J=7.56Hz,1H),7.29-7.27(m,2H),7.18-7.17(m,2H),5.48-5.46(m,1H),4.56(s,2H),3.65(t,J=6.68Hz,2H),3.35-3.31(m,2H),2.98-2.92(m,1H),2.82-2.78(m,1H),2.67-2.63(m,1H),2.36-2.27(m,4H),2.13-2.10(m,1H),1.82-1.78(m,2H),1.60-1.56(m,2H),1.50-1.45(m,4H);LC MS:ES+525.2.

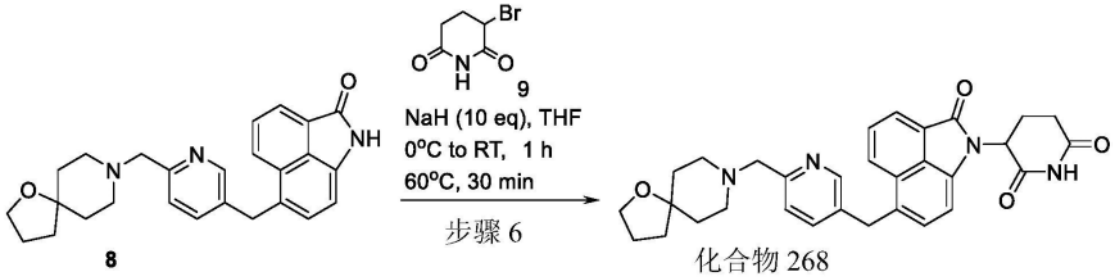
[2424] 实施例152:3-[6-[[6-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物268)的合成



[2425]



[2426]



[2427] 步骤1:6-(氯甲基)吡啶-3-甲酸甲酯(2)的合成:在冰冷条件下将6-(羟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯(1)(2.0g,11.96mmol)分批加入亚硫酰氯(28.47g,239.29mmol,17.36mL),并在室温下搅拌反应混合物30分钟。反应完成后,蒸发反应混合物并用碳酸氢钠溶液淬灭。水性部分用乙酸乙酯(50mL)萃取。有机层依次用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物料通过柱色谱通过20%乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到所需化合物6-(氯甲基)吡啶-3-甲酸甲酯(2)(1.15g,5.74mmol,47.95%产率,93%纯度),为淡黄色固体。LC MS:ES+186.16。

[2428] 步骤2:[6-(氯甲基)-3-吡啶基]甲醇(3)的合成:向6-(氯甲基)吡啶-3-甲酸酯(2)(1.15g,6.20mmol)在THF(20.0mL)中的搅拌溶液中,在-78℃下滴加氢化二异丁基铝(14.10g,24.78mmol,20.11mL),并在N_2气氛下在室温搅拌30分钟。如从TLC所验证的,在完全消耗之后,反应物料用乙酸乙酯(50mL)稀释并用20%的酒酸钠钾溶液淬灭。分离有机相,用无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩,得到[6-(氯甲基)-3-吡啶基]甲醇(3)(938mg,5.65mmol,91.26%产率,95%纯度),为红色胶状固体,其无需任何进一步纯化即可用于下一步。LC MS:ES+157.9。

[2429] 步骤3:[6-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基甲基)-3-吡啶基]甲醇(5)的合成:在室温下向1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷盐酸盐(4)(550mg,3.10mmol)在干燥级丙酮(10mL)中的搅拌溶液中加入无水碳酸钾,99%(1.28g,9.29mmol),所得反应混合物在50℃加热20分钟。然后将[6-(氯甲基)-3-吡啶基]甲醇(3)(975.72mg,6.19mmol,69.39mL)加入到反应混合物中并继续加热4小时。反应完成后(TLC和LCMS监测),真空除去挥发物,将所得固体溶于乙酸乙酯(50mL),用水(20mL)和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并在室温下浓缩减压。通过柱色谱(二氧化硅,梯度:1-5%MeOH的DCM溶液)纯化粗物质得到[6-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]

癸-8-基甲基)-3-吡啶基]甲醇(5)(600mg,2.06mmol,66.49%产率,90%纯度),为无色粘性固体。LC MS:ES+263.5。

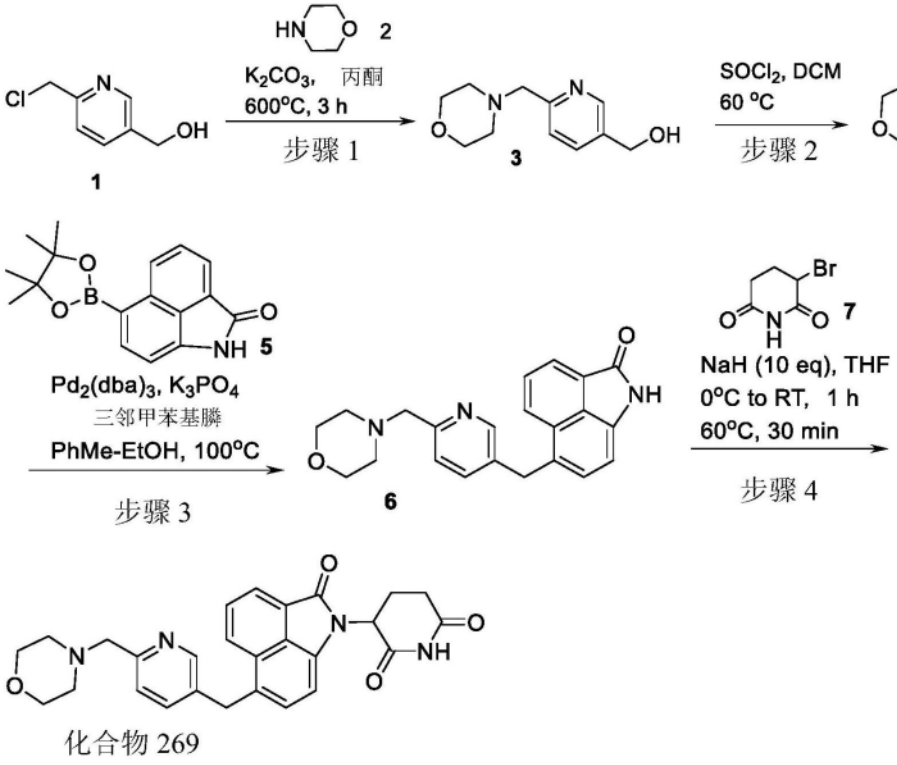
[2430] 步骤4:8-[[[5-(氯甲基)-2-吡啶基]甲基]-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]葵烷(6)的合成:在0℃下向[6-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基甲基)-3-吡啶基]甲醇(5)(600mg,2.29mmol)在DCM(5.0mL)中的搅拌溶液中,滴加亚硫酰氯(544.18mg,4.57mmol,331.82μL),并在室温下搅拌30分钟。通过TLC监测反应完成后,减压除去挥发物。将固体物料重新溶解在乙酸乙酯(30mL)中并用饱和碳酸氢钠溶液淬灭。分离有机相,用无水硫酸钠干燥并浓缩,得到粗制8-[[5-(氯甲基)-2-吡啶基]甲基]-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(6)(550mg,1.86mmol,81.36%产率,95%纯度),为棕色粘性固体,其无需任何纯化直接用于下一步。LC MS:ES+281.1。

[2431] 步骤5:6-[[6-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基甲基)-3-吡啶基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(8)的合成:向8-[[5-(氯甲基)-2-吡啶基]甲基]-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(6)(450mg,1.60mmol)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(7)(945.99mg,3.21mmol)在乙醇(2.0mL)-甲苯(4.0mL)的经良好脱气的溶液中加入无水磷酸三钾(1.02g,4.81mmol),然后加入三邻甲苯基膦(97.56mg,320.52μmol)和(1E,4E)-1,5-二苯基五-1,4-二烯-3-酮钯(146.75mg,160.26μmol)。然后将所得混合物在90℃加热12小时。反应完成后(如通过LCMS监测),将反应混合物通过硅藻土床过滤,用乙酸乙酯(100mL)洗涤。用水(3×20mL)和盐水(2×15mL)洗涤合并的滤液,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物料通过柱色谱(二氧化硅,梯度:0-5%MeOH的DCM溶液)纯化,得到6-[[6-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基甲基)-3-吡啶基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(8)(90mg,180.65μmol,11.27%产率,83%纯度),为黄色固体,并在室温下将其储存在圆底玻璃中。LC MS:ES+414.3。

[2432] 步骤6:3-[6-[[6-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:向6-[[6-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基甲基)-3-吡啶基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(8)(86.00mg,207.98μmol)在无水THF(5.0mL)中的冷却溶液中,分批加入60%氢化钠(在油分散体中)在矿物油(79.69mg,2.08mmol,60%纯度)中的分散体,保持温度<5℃。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮(9)(199.67mg,1.04mmol)。加入完成后,将所得溶液在70℃加热1小时。完成后(由TLC验证),将反应混合物冷却至0℃并加入冰冷的水淬灭。水性部分用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。分离合并的有机物,用硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物料通过快速色谱(二氧化硅,梯度:0-2.5%MeOH的DCM溶液)纯化,得到外消旋3-[6-[[6-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物268(33mg,62.03μmol,产率29.83%,98.61%纯度),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.52(br s,1H),8.37(d,J=8.24Hz,1H),8.08(d,J=6.96Hz,1H),7.82(t,J=7.64Hz,1H),7.60-7.58(m,1H),7.43(d,J=7.32Hz,1H),7.30(d,J=7.96Hz,1H),7.11(d,J=7.32Hz,1H),5.44(dd,J=12.8,5.08Hz,1H),4.40(s,2H),3.66(t,J=6.68Hz,2H),3.49(br s,2H),2.95-2.93(m,1H),2.77-2.73(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.42-2.41(m,2H),2.32(br m,2H),2.10-2.07(m,1H),1.82-1.77(m,2H),1.61-1.57(m,2H),1.50(br s,4H);LC MS:ES+

525.68.

[2433] 实施例153.3-[6-[[6-(吗啉代甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物269)的合成

[2434] 

化合物 269

[2435] 步骤1:[6-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基甲基)-3-吡啶基]甲醇(5)的合成:在室温下向吗啉(2)(650mg,7.46μl)在干燥级丙酮(10.0mL)的搅拌溶液中加入碳酸钾(1.55g,11.19mmol,675.45μl),并将所得反应混合物在60℃加热60分钟。然后将[6-(氯甲基)-3-吡啶基]甲醇(1)(587.91mg,3.73mmol,70.75mL)加入反应混合物中并继续加热16小时。反应完成后(通过TLC和LCMS监测),真空除去挥发物,所得固体溶于乙酸乙酯(70mL),用水(x3)和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩。粗物质通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:10-30%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到[6-(吗啉代甲基)-3-吡啶基]甲醇(3)(550mg,2.51mmol,67.25%产率,95%纯度)为淡黄色固体。LC MS:ES+209.46。

[2436] 步骤2:4-[[5-(氯甲基)-2-吡啶基]甲基]吗啉(6)的合成:向[6-(吗啉代甲基)-3-吡啶基]甲醇(3)(276mg,1.33mmol)在DCM(5.0mL)中的搅拌溶液冷却至0℃,然后将净亚硫酰氯(315.34mg,2.65mmol,192.28μl)滴加到反应混合物中,并在室温下搅拌反应混合物1小时。检查TLC显示SM完全消耗,然后减压蒸发反应混合物以除去过量的亚硫酰氯。之后,将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液淬灭并用乙酸乙酯(3×25mL)萃取。有机部分用盐水溶液洗涤,用Na_2SO_4干燥并在旋转蒸发仪下蒸发,得到粗化合物4-[[5-(氯甲基)-2-吡啶基]甲基]吗啉(4)(288mg,1.26mmol,94.90%产率,99%纯度),为棕色胶状物。LC MS:ES+227.1。

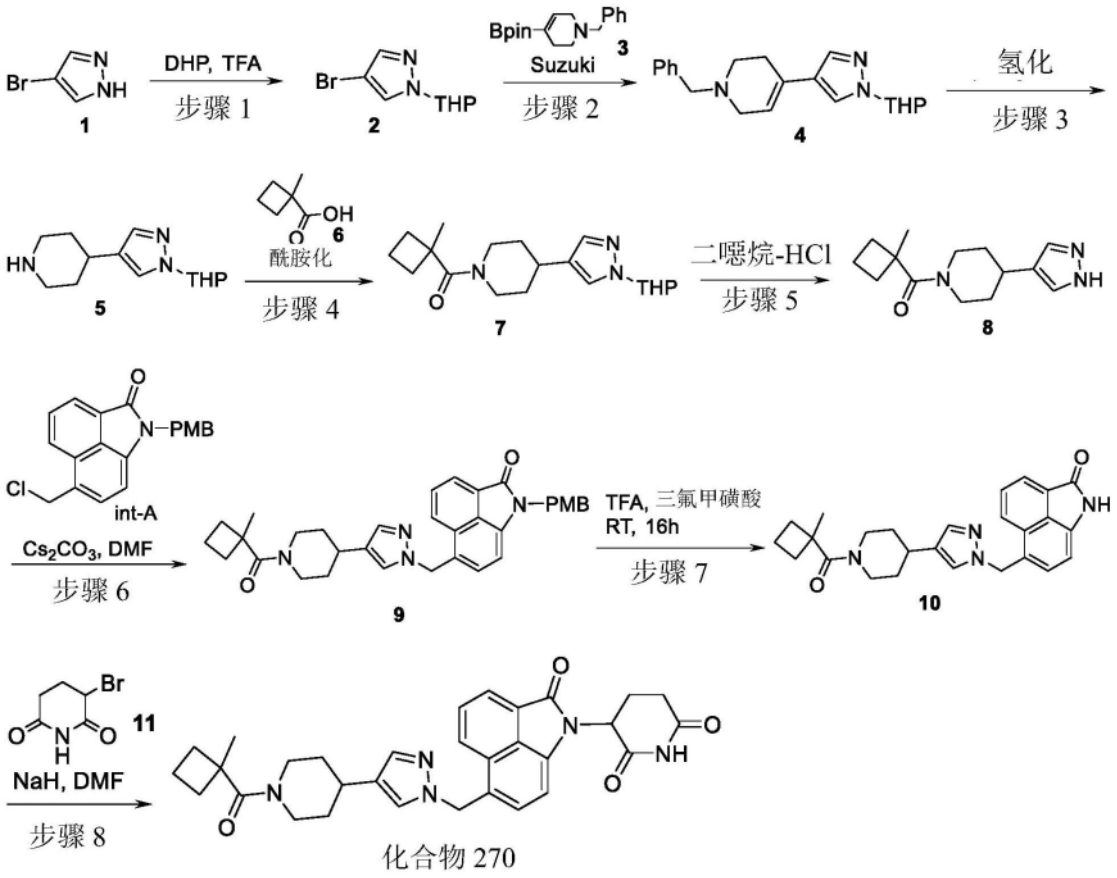
[2437] 步骤3:6-[[6-(吗啉代甲基)-3-吡啶基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(8)的合成:向4-[[5-(氯甲基)-2-吡啶基]甲基]吗啉(4)(288mg,1.27mmol)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(5)(749.89mg,2.54mmol)在乙醇(2.0mL)-甲苯(4.0mL)的充分脱气的溶液中加入无水磷酸三钾(809.00mg,3.81mmol),然后加入三邻甲苯基膦(77.33mg,254.08μmol)和(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮钯

(116.33mg,127.04μmol)。然后将所得混合物在90℃加热12小时。反应完成后(如通过LCMS监测),将反应混合物通过硅藻土床过滤,用乙酸乙酯(100mL)洗涤。合并的滤液用水(3×20mL)和盐水(2×15mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。粗物质通过柱色谱法(二氧化硅,梯度:DCM中的0-5%MeOH)纯化,以获得6-[[6-(吗啉代甲基)-3-吡啶基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(6)(65mg,126.59μmol,9.96%产率,70%纯度),为黄色固体,并将其在室温下储存在圆底玻璃中。LC MS:ES+360.4。

[2438] 步骤4:3-[6-[[6-(吗啉代甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:向6-[[6-(吗啉代甲基)-3-吡啶基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(6)(50.00mg,139.11μmol)在无水THF(5.0mL)的冷却溶液中分批加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(53.30mg,1.39mmol,60%纯度),保持温度<5℃。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮(7)(133.56mg,695.56μmol)。加入完成后,将所得溶液在70℃加热1小时。完成后(由TLC证明),将反应混合物冷却至0℃并通过加入冰冷的水淬灭。水性部分用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。分离合并的有机物,用硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过快速色谱法(二氧化硅,梯度:0%-2.5%MeOH/DCM)纯化,得到3-[6-[[6-(吗啉代甲基)-3-吡啶基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物269(15.0mg,29.24μmol,21.02%产率,91.72%纯度),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),8.53(s,1H),8.37(d,J=8.28Hz,1H),8.08(d,J=6.96Hz,1H),7.82(t,J=7.64Hz,1H),7.61-7.59(m,1H),7.42(d,J=7.44Hz,1H),7.31(d,J=8.0Hz,1H),7.11(d,J=7.28Hz,1H),5.44(dd,J=12.76,5.24Hz,1H),4.40(s,2H),3.54-3.50(m,6H),2.95-2.94(m,1H),2.77-2.73(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.34(br s,4H),2.10-2.07(m,1H);LC MS:ES+471.58.

[2439] 实施例154.3-[6-[[4-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-1-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物270)的合成

[2440]



化合物 270

[2441] 步骤1:4-溴-1-四氢吡喃-2-基-吡唑的合成:在冷却条件下向4-溴-1H-吡唑(1)(10g,68.04mmol)在3,4-二氢-2H-吡喃(8.58g,102.06mmol,9.27mL)的搅拌溶液中滴加三氟乙酸(387.90mg,3.40mmol,262.10μl),所得反应混合物在80℃下持续16小时。反应完成后(通过TLC监测),反应混合物用DCM稀释并用1(M)NaOH溶液洗涤。然后有机部分用Na_2SO_4干燥并减压浓缩。由此获得的粗品通过combi-flash柱(梯度:0-10%EtOAc/已烷)纯化,得到4-溴-1-四氢吡喃-2-基-吡唑(2)(14g,88.15%产率)为黄色胶状物,LC MS:ES+231.1。

[2442] 步骤2:1-苄基-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶的合成:向4-溴-1-四氢吡喃-2-基-吡唑(2)(700mg,3.03mmol)在水(4.0mL)和DMF(16.0mL)的搅拌溶液中加入碳酸钠(642.11mg,6.06mmol)、1-苄基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶(3)(1.09g,3.63mmol),所得反应混合物用氩气脱气15分钟。然后加入环戊基(二苯基)膦二氯甲烷二氯钯铁(247.37mg,302.91μmol),并在密封管中100℃下搅拌反应混合物16小时。反应完成(通过TLC监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释并用水、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将由此获得的粗品通过combi-flash柱(梯度:0-20%EtOAc/已烷)纯化,得到1-苄基-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶(4)(230mg,22.07%产率),为无色胶状物;LC MS:ES+324.4。

[2443] 步骤-3:4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)哌啶的合成:向1-苄基-4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶(4)(230mg,711.13μmol)在乙酸乙酯(5.0mL)和乙醇(5.0mL)的搅拌溶液中,将氩气吹扫10分钟。然后加入钯碳(20%w/w,151.36mg,1.42mmol)并将反应混合物在氢气气氛(气球)下搅拌16小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用10%MeOH的DCM溶液洗涤。在减压下浓缩收集的滤液,得到呈淡黄

色胶状的4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)哌啶(5)(150mg,76.19%产率)。

[2444] 步骤4:(1-甲基环丁基)-[4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)-1-哌啶基]甲酮的合成:向1-甲基环丁烷甲酸(6)(194.26mg,1.70mmol)在DMF(2.0mL)的搅拌溶液中加入N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺(439.91mg,3.40mmol,592.87μl),并将所得反应混合物在室温下搅拌5分钟,然后加入HATU(647.12mg,1.70mmol)并将反应搅拌另外5分钟。然后加入4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)哌啶(5)(267mg,1.13mmol)在DMF(2.0mL)中的溶液,并将反应混合物在室温下搅拌16h。反应完成(通过TLC监测)后,将反应混合物用EtOAc稀释并用冷$NaHCO_3$洗涤,用Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将由此获得的粗品通过combi-flash柱(梯度:0-30%EtOAc/己烷)纯化,得到(1-甲基环丁基)-[4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)-1-哌啶基]甲酮(7)(100mg,26.06%产率),为黄色粘性固体;LC MS:ES+332.4。

[2445] 步骤5:(1-甲基环丁基)-[4-(1H-吡唑-4-基)-1-哌啶基]甲酮盐酸盐的合成:向(1-甲基环丁基)-[4-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)-1-哌啶基]甲酮(7)(100mg,301.70μmol)在二噁烷(2ml)的搅拌溶液中加入4.0M氯化氢在二噁烷(5mL)中的溶液,所得反应混合物在室温下搅拌16小时。反应完成后(由TLC监测),将反应混合物浓缩至干并用乙醚研磨,得到(1-甲基环丁基)-[4-(1H-吡唑-4-基)-1-哌啶基]甲酮盐酸盐(8)(90mg,产率74.52%)为黄色固体。

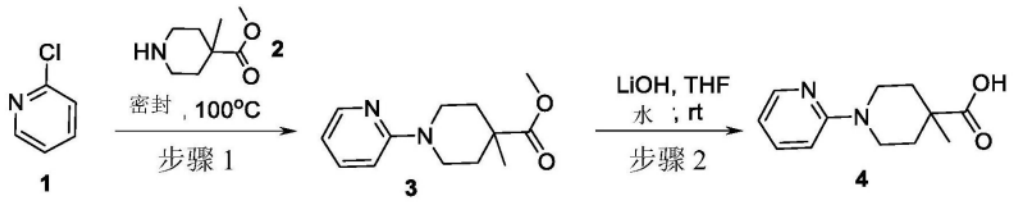
[2446] 步骤6:1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[4-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-1-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向(1-甲基环丁基)-[4-(1H-吡唑-4-基)-1-哌啶基]甲酮(8)(200.00mg,808.62μmol)和6-(氯甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(int-A)(273.15mg,808.62μmol)在DMF(2mL)的搅拌溶液中加入碳酸铯(526.93mg,1.62mmol),将反应混合物在90℃加热16小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物用EtOAc稀释并用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。由此获得的粗品通过Combiflash柱(梯度:0-2%MeOH的DCM溶液)纯化,得到1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[4-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-1-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(9)(300mg,60.86%产率),为淡黄色固体。LC MS:ES+549.7。

[2447] 步骤7:6-[[4-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-1-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:在冷却条件下向化合物1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[[4-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-1-基]甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(9)(500.00mg,911.29μmol)在TFA(4mL)的搅拌溶液中加入三氟甲磺酸(683.83mg,4.56mmol,399.90μl),所得反应混合物在室温下搅拌16小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物用饱和碳酸氢盐溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取。然后用硫酸钠干燥有机层并在减压下浓缩。由此获得的粗品通过combi-flash色谱法(梯度:0-3%MeOH的DCM溶液)纯化,得到6-[[4-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-1-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(10)(350mg,80.66%产率),为淡黄色固体;LC MS:ES+429.4。

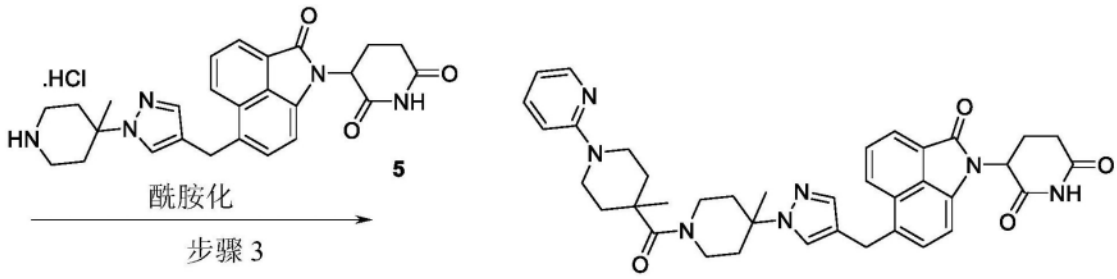
[2448] 步骤8:3-[6-[[4-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-1-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:在冷却条件下向化合物6-[[4-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-1-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(10)(175mg,408.38μmol)在DMF(3mL)的搅拌溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(23.47mg,1.02mmol),反应混合物在70℃搅拌1小时。然后加入3-溴哌啶-2,6-二酮(11)(78.41mg,408.38μmol)并

在70℃再搅拌2小时。再次加入3-溴哌啶-2,6-二酮(11)(78.41mg,408.38μmol)并在70℃继续反应16小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物用冰水淬灭并用EtOAc萃取。然后将有机部分用硫酸钠干燥并浓缩。由此获得的粗品通过制备性TLC板(5%MeOH的DCM溶液)纯化,得到3-[6-[[4-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-1-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物270(20mg,8.17%产率)为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.12(s,1H),8.43(d,J=8.32Hz,1H),8.10(d,J=6.96Hz,1H),7.85(t,J=7.64Hz,1H),7.67(s,1H),7.45(d,J=7.52Hz,1H),7.32(s,1H),7.12(d,J=7.4Hz,1H),5.67(s,2H),5.47-5.42(m,1H),4.35-4.31(m,1H),3.52-3.48(m,1H),2.99-2.90(m,2H),2.76-2.72(m,1H),2.66-2.63(m,2H),2.41-2.34(m,2H),2.09-2.07(m,1H),1.92-1.82(m,1H),1.82-1.76(m,5H),1.60-1.57(m,1H),1.40-1.42(m,5H);LC MS:ES-538.5.

[2449] 实施例155.3-(6-((1-(4-甲基-1-(4-甲基-1-(吡啶-2-基)哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物271)的合成



[2450]



化合物 271

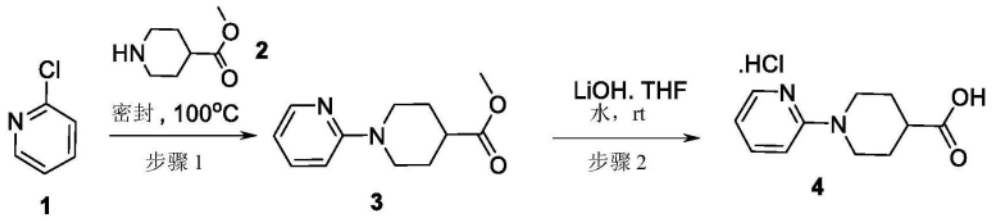
[2451] 步骤1:4-甲基-1-(吡啶-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯的合成:在密封管中向1-氯-4-甲基-哌啶-4-甲酸甲酯2(1.15g,5.94mmol,575.47μL)在DMF(1mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(601.55mg,5.94mmol,828.59μl)。在室温下搅拌10分钟。将2-氯吡啶1(450mg,3.96mmol,371.90μl)加入反应混合物中。将其在100℃加热16小时。用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用硫酸钠干燥,减压浓缩。通过用25%乙酸乙酯/己烷洗脱的Combiflash纯化,得到4-甲基-1-(2-吡啶基)哌啶-4-甲酸甲酯3(95mg,352.76μmol,8.90%产率,87%纯度)为无色液体。LC MS:ES+235.3。

[2452] 步骤2:4-甲基-1-(吡啶-2-基)哌啶-4-甲酸的合成:向4-甲基-1-(2-吡啶基)哌啶-4-甲酸甲酯3(85mg,362.79μmol)在THF(4mL)和水(1mL)的搅拌溶液中加入一水合氢氧化锂98%(30.45mg,725.59μmol,20.16μl)。在室温下搅拌16小时。用1N HCl淬灭以中和溶液并用乙酸乙酯萃取四次。合并的有机部分用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,减压浓缩,得到4-甲基-1-(2-吡啶基)哌啶-4-甲酸4(35mg,143.01μmol,39.42%产率,90%纯度)为白色固体。

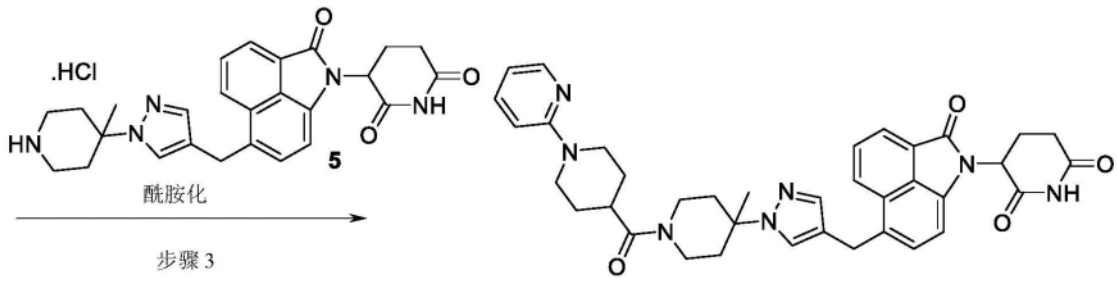
[2453] 步骤3:3-(6-((1-(4-甲基-1-(4-甲基-1-(吡啶-2-基)哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)-

1H)-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮的合成:在冷却条件向3-[6-[[1-(1-氯-4-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮5(50.0mg,101.22μmol)在DMF(1mL)的搅拌溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(39.24mg,303.65μmol,52.89μl),然后加入4-甲基-1-(2-吡啶基)哌啶-4-甲酸4(22.29mg,101.22μmol,13.94μl)和HATU(57.73mg,151.83μmol),并在室温下继续反应16小时。检查TLC和LCMS,显示形成了所需的斑点。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用碳酸氢钠溶液、水洗涤并分离有机部分。用无水硫酸钠干燥并减压蒸发得到粗品,将其通过制备性TLC板法纯化,在3%MeOH-DCM中展开板,得到3-[6-[[1-[4-甲基-1-[4-甲基-1-(2-吡啶基)哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物271(11mg,16.54μmol,16.34%产率,99.22%纯度)为黄色固体。11.11(s,1H),8.39(d,J=8.28Hz,1H),8.10-8.07(m,2H),7.85-7.78(m,2H),7.50-7.46(m,1H),7.36-7.34(m,2H),7.07(d,J=7.24Hz,1H),6.75(d,J=8.64Hz,1H),6.58-6.56(m,1H),5.45-5.42(m,1H),4.21(s,2H),3.75-3.71(m,4H),3.31-3.26(m,3H),2.94-2.91(m,1H),2.77-2.73(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.57-2.50(m,2H),2.40-2.32(m,1H),2.10-2.17(m,3H),1.76-1.72(m,2H),1.48-1.46(m,2H),1.36-1.33(m,3H),1.23(s,3H);LC MS:ES+660.3.

[2454] 实施例156.3-(6-((1-(4-甲基-1-(1-(吡啶-2-基)哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物272)的合成



[2455]



化合物 272

[2456] 步骤1:1-(吡啶-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯的合成:在密封管中向2-氯吡啶1(483.73mg,4.26mmol,399.78μl)的搅拌溶液中加入哌啶-4-甲酸甲酯2(610mg,4.26mmol,575.47μl)。在100℃加热16小时。用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,用硫酸钠干燥,减压浓缩。通过用20%乙酸乙酯/己烷洗脱的combiflash纯化,得到1-(2-吡啶基)哌啶-4-甲酸甲酯3(210mg,905.72μmol,21.26%产率,95%纯度),为无色液体。LC MS:ES+221.3。

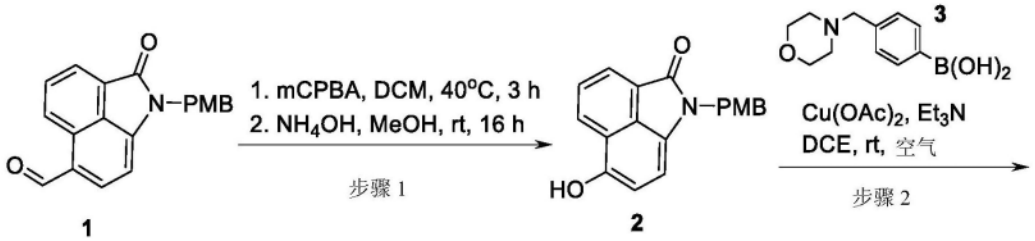
[2457] 步骤2:1-(吡啶-2-基)哌啶-4-甲酸的合成:向1-(2-吡啶基)哌啶-4-甲酸甲酯3(200mg,907.99μmol)在THF(8mL)和水(2mL)的搅拌溶液中加入氢氧化锂一水合物98%(114.30mg,2.72mmol,75.69μl)。在室温下搅拌16小时。用1N HCl淬灭以中和溶液并萃取乙酸乙酯四次。合并的有机部分用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,在减压下浓缩得到1-(吡啶-2-

基)哌啶-4-甲酸作为白色固体。12.21(s,1H),8.09-8.07(m,1H),7.51-7.47(m,1H),6.81(d,J＝8.6Hz,1H),6.60-6.57(m,1H),4.18-4.15(m,2H),2.94-2.87(m,2H),2.46-2.45(m,1H),1.86-1.82(m,2H),1.55-1.45(m,2H).

[2458] 步骤3:3-(6-((1-(4-甲基-1-(1-(吡啶-2-基)哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4)-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮的合成:在冷却条件向3-[6-[[1-(1-氯-4-)甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮5(50.0mg,101.22μmol)在DMF(1mL)的搅拌溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(39.24mg,303.65μmol,52.89μl),然后加入1-(2-吡啶基)哌啶-4-甲酸4(20.88mg,101.22μmol,13.94μl)和(57.73mg,151.83μmol),反应在室温下继续进行16小时。检查TLC(二氯甲烷中的5%甲醇)和LCMS,显示形成了所需斑点。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用碳酸氢钠溶液、水洗涤并分离有机部分。用无水硫酸钠干燥并减压蒸发得到粗品,将其通过制备性TLC(3%甲醇的二氯甲烷溶液)纯化,得到3-[6-[[1-[4-甲基-1-[1-(2-吡啶基)哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物272(27mg,41.59μmol,41.09%产率,99.46%纯度)为黄色固体。11.11(s,1H),8.39(d,J＝7.84Hz,1H),8.09-8.08(m,2H),7.85-7.79(m,2H),7.51-7.47(m,1H),7.36-7.34(m,2H),7.07(d,J＝7.08Hz,1H),6.80(d,J＝7.92Hz,1H),6.59-6.56(m,1H),5.45-5.42(m,1H),4.29-4.27(m,2H),4.21(s,2H),3.69-3.65(m,2H),3.13-3.10(m,1H),2.94-2.91(m,4H),2.76-2.63(m,2H),2.37-2.32(m,1H),2.25-2.23(m,1H),2.08-2.07(m,2H),1.80-1.48(m,6H),1.36(s,3H);LC MS:ES+646.3.

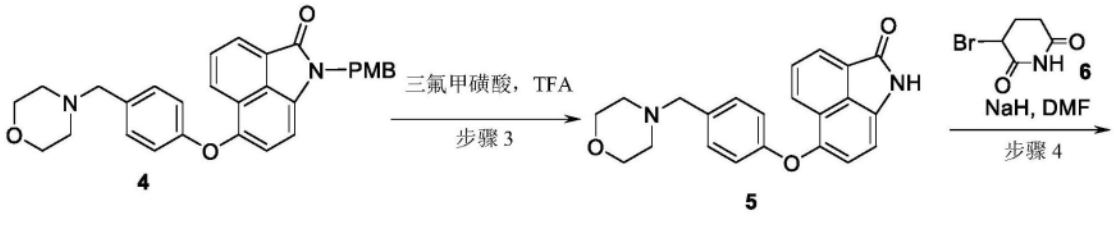
[2459] 实施例157.3-(6-(4-(吗啉代甲基)苯氧基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物273)的合成

[2460]

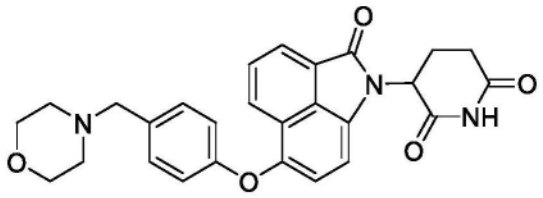


1 2 3

[2461]



4 5 6



化合物 273

[2462] 步骤1:6-羟基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:在室温下向1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-甲醛(1)(200mg,630.24μmol)在DCM

(10mL)的搅拌溶液中加入mCPBA(108.76mg,630.24μmol)并将反应混合物升温至40℃并搅拌12小时。反应完成后(由TLC监测),将反应混合物冷却至0℃,滴加2M NH_3-MeOH(3.15mmol)直至出现红酒色,并在相同温度下搅拌2小时。之后,将反应混合物用EtOAc(20mL)稀释并用饱和碳酸氢钠溶液淬灭并分离各层。然后有机部分用硫酸钠干燥并浓缩。由此获得的粗品通过柱色谱法(100-200二氧化硅,梯度:0-50%EtOAc/己烷)纯化,以获得6-羟基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(2)(145mg,68.57%产率),为黄色粘性固体。LC MS:ES+306。

[2463] 步骤2:1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[4-(吗啉代甲基)苯氧基]苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向6-羟基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(2)(1g,3.28mmol)和[4-(吗啉代甲基)苯基]硼酸(3)(724.01mg,3.28mmol)在甲醇(5mL)的氧气吹扫溶液中,加入铜硫烷基铜(26.06mg,163.76μmol)和N,N,N',N'-四甲基乙烷-1,2-二胺(380.61mg,3.28mmol,491.11μl)并且反应在室温下搅拌16小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc洗涤。将收集的滤液进一步用水(3次)和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。由此获得的粗品通过柱色谱法(100-200二氧化硅;梯度:0-30%EtOAc/DCM)纯化,得到1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[4-(吗啉代甲基)苯氧基]苯并[cd]吲哚-2-酮(4)(180mg,10.86%产率),为黄色固体;LC MS:ES+481.4。

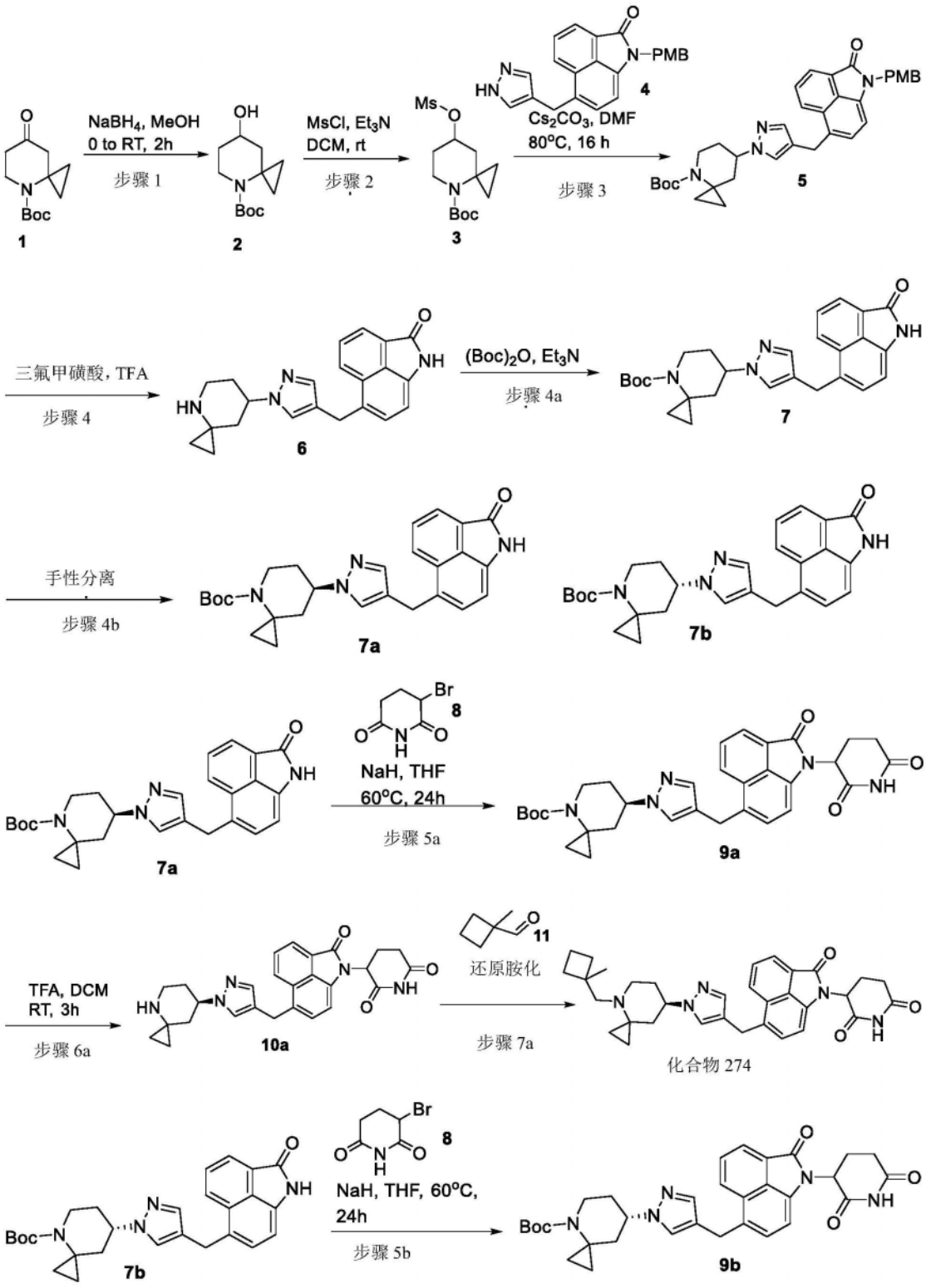
[2464] 步骤3:6-[4-(吗啉代甲基)苯氧基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-[4-(吗啉代甲基)苯氧基]苯并[cd]吲哚-2-酮(4)(180mg,374.57μmol)在TFA(2mL)的搅拌溶液中加入三氟甲磺酸(562.15mg,3.75mmol,328.74μl),所得反应混合物在室温下搅拌12小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取(两次)。然后将合并的有机部分用硫酸钠干燥并减压浓缩。由此获得的粗品通过柱色谱法(100-200二氧化硅;梯度0-2%MeOH/DCM)纯化,得到6-[4-(吗啉代甲基)苯氧基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(5)(80mg,55.71%产率),为黄色固体;LC MS:ES+361.1。

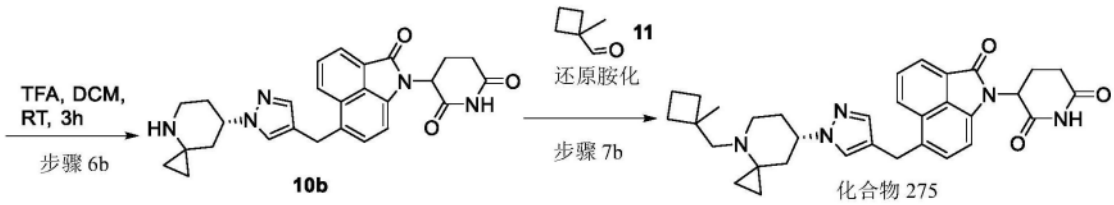
[2465] 步骤4:3-(6-(4-(吗啉代甲基)苯氧基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮的合成:在0℃向6-[4-(吗啉代甲基)苯氧基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(5)(80mg,221.97μmol)在无水DMF(2mL)的搅拌溶液中加入氢化钠(油分散体)60%矿物分散体油(17.01mg,443.95μmol,60%纯度),将所得反应混合物在70℃加热1小时。之后,加入3-溴哌啶-2,6-二酮(6)(42.62mg,221.97μmol)并在70℃下继续反应12小时。通过TLC和LCMS监测反应,显示存在未反应的SM。再次将3-溴哌啶-2,6-二酮(6)(42.62mg,221.97μmol)加入反应混合物中并继续加热另外6小时。然后用冷水/氯化铵溶液淬灭反应并用乙酸乙酯萃取(3次)。然后将合并的有机部分用硫酸钠干燥并减压浓缩。由此获得的粗品通过制备-TLC板(30%EtOAc/DCM)纯化,得到3-[6-[4-(吗啉代甲基)苯氧基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物273(5mg,4.41%产率),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ 11.15(s,1H),8.17-8.13(m,2H),7.87-7.83(m,1H),7.30(d,J=7.88Hz,2H),7.12-7.10(m,1H),7.05-7.00(m,3H),5.49-5.45(m,1H),3.56(br s,4H),3.42(s,2H),2.96-2.95(m,2H),2.67-2.62(m,1H),2.32(br s,4H),2.10-2.07(m,1H);LC MS:ES+472.5.

[2466] 实施例158.3-[6-[[1-[4-[(1-甲基环丁基)甲基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物274)和3-[6-[[1-[4-

[(1-甲基环丁基)甲基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物275)的合成

[2467]



[2468] 

[2469] 步骤1:5-羟基螺[2.5]辛烷-8-甲酸叔丁酯的合成:在冷却条件下向5-氧螺[2.5]辛烷-8-甲酸叔丁酯(1)(1g,4.46mmol)在甲醇(5mL)的搅拌溶液中加入硼氢化钠(202.39mg,5.35mmol,189.15μl)并将反应物料在室温下搅拌4h。反应完成(通过TLC监测)后,将反应物料减压浓缩并用冷水稀释。然后用EtOAc萃取水性部分,有机层进一步用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩,得到5-羟基螺[2.5]辛烷-8-甲酸叔丁酯(2)(1g,产率94.15%)为黄色固体。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6):4.67-4.66(d,J=4.8Hz,1H),3.76-3.68(m,2H),2.84-2.80(m,2H),1.76-1.72(m,1H),1.57-1.52(m,1H),1.39(s,9H),1.25-1.16(m,2H),0.98-0.96(m,1H),0.76-0.70(m,1H),0.45-0.40(m,2H).

[2470] 步骤2:5-甲基磺酰氧基螺[2.5]辛烷-8-甲酸叔丁酯的合成:在冷却条件下向5-羟基螺[2.5]辛烷-8-甲酸叔丁酯(2)(1g,4.42mmol)在DCM(20mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(894.26mg,8.84mmol,1.23mL),将反应物料搅拌10分钟。然后加入甲磺酰氯(607.40mg,5.30mmol,410.41μl)并将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。反应完成后(通过TLC监测),反应混合物用DCM稀释,用水、饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩,得到5-甲基磺酰氧基螺[2.5]辛烷-8-甲酸叔丁酯(3)(1.2g,84.75%产率),为无色胶状物。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6):4.90-4.85(m,1H),3.71-3.67(m,1H),3.19(s,3H),3.11-3.06(m,1H),1.97-1.96(m,1H),1.77-1.72(m,1H),1.65-1.62(m,1H),1.55-1.51(m,1H),1.40(s,9H),1.17(t,1H),0.98-.095(m,1H),0.82-0.76(m,1H),0.65-0.60(m,2H).

[2471] 步骤3:7-[4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯的合成:向1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-7-(1H-吡唑-4-基甲基)-2H-苯并[de]喹啉-3-酮(4)(1.2g,3.13mmol)和7-甲基磺酰氧基-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(3)(1.15g,3.76mmol)在DMF(15mL)的搅拌溶液中加入碳酸铯(2.04g,6.26mmol),将所得反应混合物在100℃下搅拌16小时。反应完成后(通过TLC监测),反应混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。由此获得的粗品通过combi-flash色谱法(梯度:0-30%EtOAc/己烷)纯化,得到7-[4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(5)(1g,48.39%产率),为淡黄色固体;LC MS:ES+579.8。

[2472] 步骤4、4a和4b:7-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯和7-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯的合成:向7-[4-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(5)(1g,1.73mmol)在TFA(5mL)的搅拌溶液中加入三氟甲磺酸(2.59g,17.28mmol,1.52mL),所得反应混合物在室温下搅拌16小时。反应完成后(通过TLC和LCMS监测),将反应物料浓缩,将由此获得的粗品用DCM(10mL)稀释,在冷却条件下向其中加入TEA(874.29mg,8.64mmol,1.20mL),然后加入叔丁氧基羰基碳酸叔丁酯(565.71mg,2.59mmol,594.86μl)。然后将所得

反应混合物在室温下搅拌16小时。反应完成(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用DCM稀释并用水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。由此获得的粗品通过combi-flash(梯度:0-30%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到外消旋的7-[4-(2-氧代-1,2-二氢-苯并[cd]吲哚-6-基甲基)-吡唑-1-基]-4-氮杂-螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(7)(600mg)。通过SFC手性制备将该外消旋体分离为其对映体,得到7-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(7a)(250mg,31.55%产率,洗脱为第一级分)和7-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(7b)(250mg,31.55%产率,洗脱为第二级分),为黄色固体。LCMSES+459.61。

[2473] 步骤5a:7-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯的合成:向7-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(7a)(200mg,436.16μmol)在无水THF(10mL)的冷却溶液中分批加入氢化钠(60%矿物油分散体)(167.12mg,4.36mmol),保持温度<5℃。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮(8)(83.75mg,436.16μmol)。加入完成后,将所得溶液在70℃加热1小时。完成后(由TLC证明),将反应混合物冷却至0℃并加入冰冷的水淬灭。水性部分用乙酸乙酯萃取(3次)。分离合并的有机物,用硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过combiflash柱(梯度:DCM中的0-30%EtOAc)纯化,得到7-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(9a)(200mg,75.67%产率),为黄色固体。LC MS:ES+570.2。

[2474] 步骤6a:[7-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基]2,2,2-三氟乙酸酯的合成:向7-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(9a)(200mg,351.09μmol)在DCM(5mL)的搅拌溶液中加入TFA(600.48mg,5.27mmol,405.73μl),并将反应混合物在室温下搅拌4小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应物料减压浓缩,所得粗品用乙醚-戊烷研磨,得到[7-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基]2,2,2-三氟乙酸酯(10a)(200mg,77.58%产率),为黄色胶状物。LC MS:ES+470.1。

[2475] 步骤-7a:3-[6-[[1-[4-[(1-甲基环丁基)甲基]-4-氮杂螺[2.5]辛基-7-基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:将3-[6-[[1-[4-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮;2,2,2-三氟乙酸(10a)(100.00mg,171.36μmol)在DCE(4mL)中的溶液和三乙胺(17.34mg,171.36μmol,23.88μl)在冷却条件下搅拌15分钟。向其中加入乙酸(10.29mg,171.36μmol,9.80μl)和1-甲基环丁烷甲醛(11)(16.82mg,171.36μmol,16.49μl)并将反应混合物在室温下搅拌1小时。然后加入氰基硼氢化钠(16.15mg,257.04μmol)并使反应在室温下搅拌16小时。反应完成后(通过TLC和LCMS监测),反应混合物用乙酸乙酯稀释,用碳酸氢钠溶液洗涤并分离有机部分。然后用无水硫酸钠干燥并减压蒸发得到粗品,将其通过制备性TLC板(3%MeOH-DCM)纯化,得到3-[6-[[1-[4-[(1-甲基环丁基)甲基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物274(25.0mg,26.44%产率)为黄色固体。1HNMR(400MHz,DMSO-d6):11.11(s,1H),8.36(d,J=8.2Hz,1H),8.08(d,J=

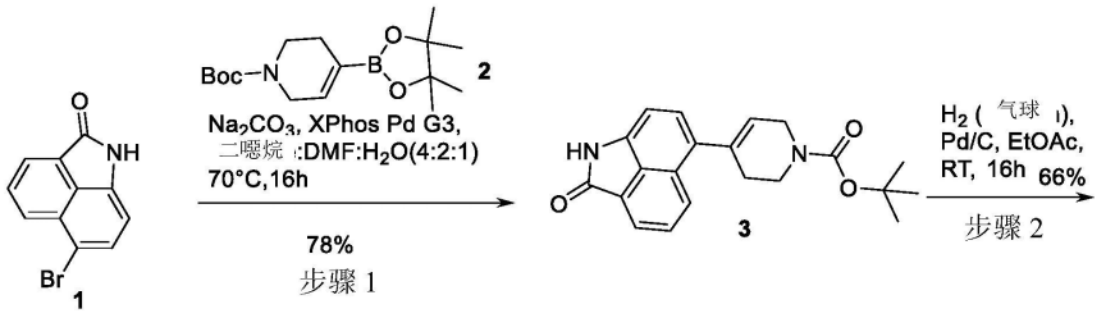
7.0Hz,1H),7.83(t,J＝7.58Hz,1H),7.58(s,1H),7.35(d,J＝7.28Hz,1H),7.31(s,1H),7.07(d,J＝7.28Hz,1H),5.43(dd,J＝12.64,5.36Hz,1H),4.23-4.18(m,3H),2.96-2.62(m,6H),2.28-2.35(m,2H),2.09-2.08(m,2H),1.90-1.69(m,4H),1.56-1.49(m,3H),1.03(m,4H),0.49-0.42(m,3H),0.35-0.33(m,1H);LC MS:ES+552.24.

[2476] 步骤5b:7-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯的合成:向7-[4-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]吡唑-1-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(7b)(250mg,545.16μmol)在无水THF(10mL)的冷却溶液中分批加入氢化钠(60％矿物油分散体)(208.9mg,5.45mmol),保持温度＜5℃。加入结束后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃,向其中加入3-溴哌啶-2,6-二酮(8)(523mg,2.73mmol)。加入完成后,将所得溶液在70℃加热1小时。完成后(由TLC证明),将反应混合物冷却至0℃并加入冰冷的水淬灭。水性部分用乙酸乙酯萃取(3次)。分离合并的有机物,用硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过combiflash柱(梯度:DCM中的0-30％EtOAc)纯化,得到7-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(9b)(200mg,61％产率),为黄色固体。LC MS:ES+570.2。

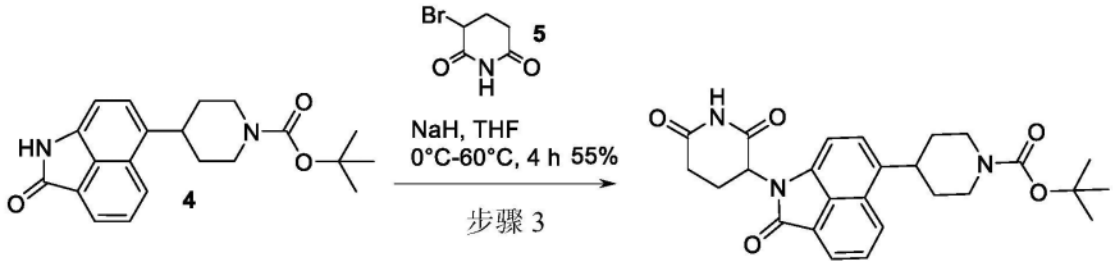
[2477] 步骤6b:[7-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基]2,2,2-三氟乙酸酯的合成:向7-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(9b)(143.14mg,263.32μmol)在DCM(5mL)的搅拌溶液中加入TFA(450.36mg,3.95mmol,304.29μl)并将反应混合物在室温下搅拌4小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应物料减压浓缩,所得粗品用乙醚-戊烷研磨,得到[7-[4-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]吡唑-1-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基]2,2,2-三氟乙酸酯(10b)(150mg,72.1％产率),为黄色胶状物。LC MS:ES+470.1。

[2478] 步骤-7b:3-[6-[[1-[4-[(1-甲基环丁基)甲基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:将3-[6-[[1-[4-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮;2,2,2-三氟乙酸(10b)(150.00mg,257.04μmol)在DCE(5mL)中的溶液和三乙胺(26.01mg,257.04μmol,35.83μl)在冷却条件下搅拌15分钟。向其中加入乙酸(10.29mg,171.36μmol,9.80μl)和1-甲基环丁烷甲醛(11)(16.82mg,171.36μmol,16.49μl)并将反应混合物在室温下搅拌1小时。然后加入氰基硼氢化钠(16.15mg,257.04μmol)并使反应在室温下搅拌16小时。反应完成后(通过TLC和LCMS监测),将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用碳酸氢钠溶液洗涤并分离有机部分。然后用无水硫酸钠干燥并减压蒸发得到粗品,将其通过制备性TLC板(3％MeOH-DCM)纯化,得到3-[6-[[1-[4-[(1-甲基环丁基)甲基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物275(40mg,28.08％产率),为黄色固体。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6):11.11(s,1H),8.37(d,J＝8.24Hz,1H),8.08(d,J＝7.0Hz,1H),7.83(t,J＝7.64Hz,1H),7.59(s,1H),7.35(d,J＝7.36Hz,1H),7.31(s,1H),7.07(d,J＝7.28Hz,1H),5.43(dd,J＝12.8,5.2Hz,1H),4.25-4.23(m,1H),4.18(s,2H),2.94-2.62(m,6H),2.28-2.23(m,2H),2.10-2.07(m,2H),1.90-1.67(m,4H),1.56-1.47(m,3H),1.03(m,4H),0.49-0.42(m,3H),0.35-0.33(m,1H);LC MS:ES+552.24.

[2479] 实施例159.4-[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物276)的合成



[2480]



化合物 276

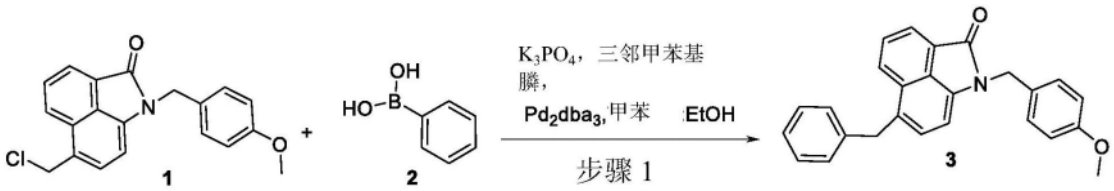
[2481] 步骤1:4-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸酯的合成:向5-(-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(4g,16.12mmol)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(4.99g,16.12mmol)在二噁烷(15mL)、DMF(5mL)和水(5mL)的搅拌溶液中加入碳酸钠(6.84g,64.50mmol)并用氩气彻底吹扫。在惰性气氛下加入Xphos pd G3(682.41mg,806.21μmol)。将所得混合物在90℃加热12小时。完成后,反应混合物用乙酸乙酯稀释,通过硅藻土短垫过滤并用乙酸乙酯洗涤。用水和盐水洗涤合并的有机部分,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过柱色谱法(50%乙酸乙酯-己烷)得到4-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(4.5g,12.84mmol,78%产率);LC MS:ES+351.2。

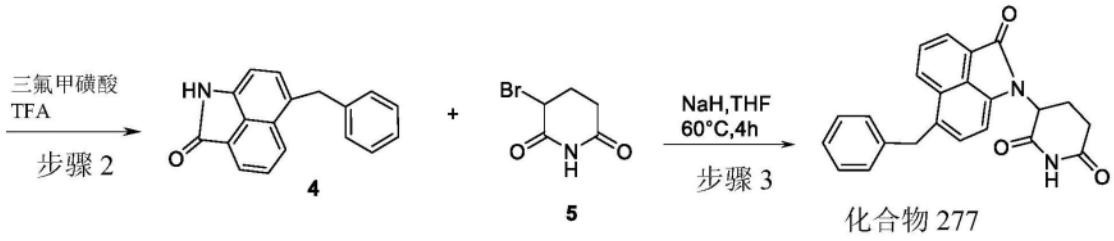
[2482] 步骤2:4-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)哌啶-1-甲酸酯叔丁酯的合成:向4-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(4.5g,12.84mmol)在乙酸乙酯(30mL)的充分脱气的溶液中加入Pd/C10%wt(50%wet)(3.5g,5.50mmol)。所得混合物在室温下和氢气球压力下搅拌16小时。完成后,将反应混合物通过硅藻土短垫过滤,用乙酸乙酯洗涤并减压浓缩。粗物质通过combiflash色谱法(50%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化为4-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.97g,66%)。

[2483] 步骤3:4-[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:在0℃下向6-4-(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3g,8.51mmol)在THF(80mL)和DMF(20mL)的搅拌溶液中缓慢分批加入氢化钠(60%矿物油分散体)(3.26g,85.12mmol,60%纯度)。将所得混合物在室温下搅拌反应30分钟。然后在室温下向其中分批加入3-溴哌啶-2,6-二酮(8.17g,42.56mmol)并将反应混合物加热至70℃并继续3小时。完成后,用碎冰淬灭反应,用乙酸乙酯萃取。合并的有机部分用水和盐水洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗物质通过柱色谱法(70%EA-己烷)纯化,得到4-[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.22g,

4.70mmol,55.22%产率),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)d 11.10(s,1H),8.46(d,J=8.3Hz,1H),8.10(d,J=6.9Hz,1H),7.86(t,J=7.4Hz,1H),7.37(d,J=7.4Hz,1H),7.08(d,J=7.4Hz,1H),5.46-5.41(m,1H),4.12(d,J=11.2Hz,2H),3.50(t,J=11.8Hz,1H),2.99-2.90(m,3H),2.80-2.62(m,2H),2.09-2.07(m,1H),1.85(d,J=12.2Hz,2H),1.67-1.59(m,2H),1.43(s,9H);LC MS:ES+464.2.

[2484] 实施例160.3-(6-苄基-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮(化合物277)的合成

[2485] 

[2486] 

[2487] 步骤1:6-苄基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:在密封管中向6-(氯甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(0.500g,1.48mmol)和苯基硼酸(360.95mg,2.96mmol)在甲苯(6.5mL)和乙醇(3.5mL)混合物中的搅拌溶液中加入磷酸钾(785.47mg,3.70mmol)然后脱气10分钟,之后加入三(邻甲苯基)膦(90.10mg,296.03μmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(135.54mg,148.02μmol),再次脱气10分钟,脱气后用聚四氟乙烯盖封闭反应混合物并在90℃下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程,反应完成后,反应混合物通过硅藻土床过滤,床层用乙酸乙酯洗涤两次,然后减压浓缩收集的溶剂得到粗化合物,用柱色谱法纯化,10%至30%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到6-苄基-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(0.300g,774.81μmol,52.35%产率,98%纯度),为黄色固体。LC-MS:(ES+)=380.2[M+H]+。

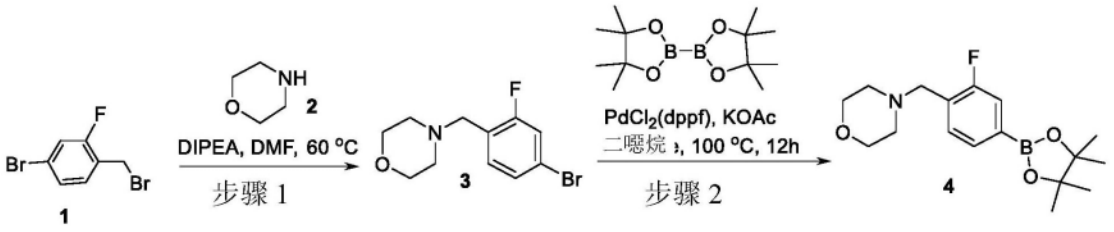
[2488] 步骤2:6-苄基-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:将6-苄基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(0.300g,790.62μmol)溶解在三氟乙酸(5mL)中并冷却至0℃,然后加入三氟甲磺酸(593.27mg,3.95mmol,346.94μl)并将反应混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程,反应完成后,将反应混合物溶于水中,用碳酸氢钠水溶液将pH值调节至6,然后用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,分离出有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩得到粗化合物,通过柱色谱法纯化,用10-50%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到6-苄基-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(0.190g,718.08μmol,90.83%产率,纯度98%),为黄色固体。LC-MS:(ES+)=260.2[M+H]+。

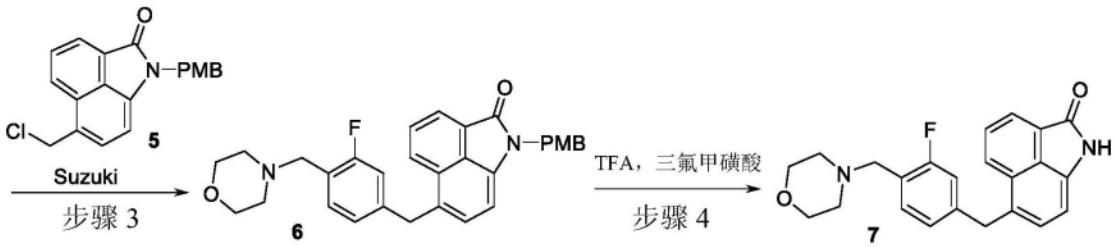
[2489] 步骤3:3-(6-苄基-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成:将6-苄基-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(0.100g,385.65μmol)溶解在THF(10mL)中,然后冷却至0℃,然后分批加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(147.77mg,3.86mmol,60%纯度)并在0℃下搅拌30分钟,随后加入3-溴哌啶-2,6-二酮(370.25mg,1.93mmol)并将反应混合物在室温

下搅拌30分钟,随后在0℃下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程,反应完成后,用冷水淬灭反应混合物,然后用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,分离出有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩得到粗化合物,并通过柱色谱法纯化,用10-50%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,然后再次通过柱色谱法纯化,用5-20%MeOH的DCM溶液洗脱,得到3-(6-苄基-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮化合物277(50mg,134.26μmol,34.81%产率,99.46%纯度),为黄色固体。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.11(s,1H),8.33-8.30(d,J=12Hz,1H),8.07-8.06(d,J=4Hz,1H),7.82-7.78(m,1H),7.41-7.39(d,J=8Hz,1H),7.29-7.24(m,4H),7.17-7.15(m,1H)7.11-7.09(d,J=8Hz,1H),5.46-5.41(m,1H),4.39(s,2H),2.98-2.90(m,1H),2.79-2.70(m,1H),2.66-2.62(m,1H),2.10-2.09(m,1H).LC-MS:(ES+)=371.1[M+H]+.

[2490] 实施例161.3-[6-[[3-氟-4-(吗啉代甲基)苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物278)的合成

[2491]





[2492]



[2493] 步骤1:4-[(4-溴-2-氟-苯基)甲基]吗啉的合成:向吗啉(812mg,9.32mmol,815.26μl)在丙酮(100mL)的搅拌溶液中加入无水碳酸钾99%(3.22g,23.30mmol,1.41mL)搅拌10分钟,然后加入4-溴-1-(溴甲基)-2-氟-苯(3.00g,11.18mmol)并在60℃搅拌反应混合物8小时。SM完成后,减压浓缩反应混合物,然后用乙酸乙酯稀释并用水洗涤,分离有机层,用硫酸钠干燥,在旋转蒸发器下干燥,得到标题化合物4-[(4-溴-2-氟-苯基)甲基]吗啉(2.5g,产率92.95%,纯度95%),为白色固体。LC-MS:(ES+)=276.1[M+H]+。

[2494] 步骤2:4-[[2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]甲基]吗啉的合成:向4-[(4-溴-2-氟-苯基)甲基]吗啉(1g,3.65mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.20g,4.74mmol)和醋酸钾(895.02mg,9.12mmol,570.07μl)在1,4-二噁烷(15mL)中的溶液吹扫氩气10分钟,然后加入环戊基(二苯基)膦二氯甲烷二氯钯铁(297.90mg,364.79μmol)并将反应混合物在90℃加热14小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,然后用盐水洗涤。有机层用硫酸钠

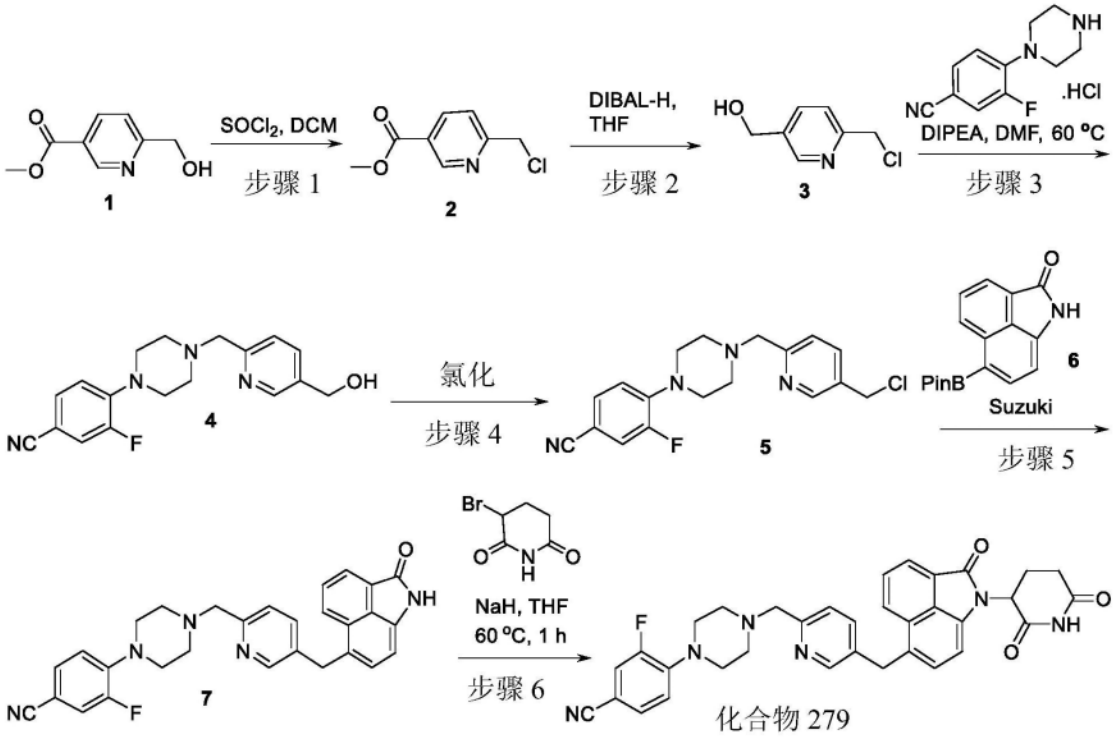
干燥并浓缩。粗物质通过硅胶柱色谱法通过15％乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到4-[[2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]甲基]吗啉(1g,72.54％产率,85％纯度),为黄色粘性胶状物。LCMS(ES+)＝322.4[M+H]+。

[2495] 步骤3:6-[[3-氟-4-(吗啉代甲基)苯基]甲基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向4-[[2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]甲基]吗啉4(350mg,1.09mmol)在甲苯(10mL)和乙醇(5mL)的搅拌溶液中加入6-(氯甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮5(552.14mg,1.63mmol)、磷酸三钾(578.27mg,2.72mmol)。反应混合物用氩气脱气15分钟。然后加入三邻甲苯基膦(66.33mg,217.94μmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(99.78mg,108.97μmol)并再次吹扫5分钟。将反应混合物搅拌并在100℃加热14小时。蒸发反应混合物并用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,然后用盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥并浓缩,粗物质通过硅胶柱色谱法通过15-20％乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到6-[[3-氟-4-(吗啉代甲基)苯基]甲基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(450mg,81.08％产率,97.5％纯度),为淡黄色固体。LCMS(ES+)＝497.5[M+H]+。

[2496] 步骤4:6-[[3-氟-4-(吗啉代甲基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:在冷却条件下向6-[[3-氟-4-(吗啉代甲基)苯基]甲基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(450mg,906.21μmol)在TFA(10mL)中的溶液滴加三氟甲磺酸(2.04g,13.59mmol,1.19mL)。将反应混合物在25℃搅拌16小时。蒸发反应混合物并用饱和碳酸氢钠溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取,依次用水和盐水洗涤。有机部分用硫酸钠干燥并浓缩,得到所需化合物6-[[3-氟-4-(吗啉代甲基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(210mg,55.41％产率,纯度为90％),为棕色固体。LCMS(ES+)＝377.0[M+H]。

[2497] 步骤5:3-[6-[[3-氟-4-(吗啉代甲基)苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:在0℃下向6-[[3-氟-4-(吗啉代甲基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(200mg,531.32μmol)在THF(15mL)的搅拌溶液中分批加入氢化钠(油分散体)60％矿物油分散体(212.51mg,5.31mmol,60％纯度)并在0℃下搅拌10分钟。然后缓慢加入3-溴哌啶-2,6-二酮(510.09mg,2.66mmol)然后允许搅拌反应物料至85℃持续1小时。通过TLC监测反应进程,SM在TLC中被消耗。然后用冰水淬灭反应物料,用乙酸乙酯萃取反应混合物,用水洗涤乙酸乙酯部分,然后用盐水洗涤。有机部分用硫酸钠干燥并减压浓缩,得到粗品。该粗品通过制备性HPLC纯化,得到3-[6-[[3-氟-4-(吗啉代甲基)苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(50mg,19.13％产率,99.12％纯度),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.12(s,1H),8.34(d,J＝8.2Hz,1H),8.08(d,J＝6.9Hz,1H),7.82(t,J＝7.6Hz,1H),7.43(d,J＝7.3Hz,1H),7.27(t,J＝7.8Hz,1H),7.12-7.07(m,3H),5.46-5.42(m,1H),4.39(s,2H),3.52-3.50(m,4H),3.42(s,2H),2.99-2.91(m,1H),2.79-2.73(m,1H),2.70-2.63(m,1H),2.31(m,4H),2.10-2.07(m,1H).LCMS(ES+)＝488.2[M+H]+.

[2498] 实施例162.4-[4-[[5-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]-2-吡啶基]甲基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈(化合物279)的合成

[2499] 

[2500] 步骤-1:6-(氯甲基)吡啶-3-甲酸甲酯的合成:在冰冷却条件下将6-(羟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯(1g,5.98mmol)滴加到亚硫酰氯(14.23g,119.60mmol,8.68mL)并在25℃下搅拌反应混合物2小时。蒸发反应混合物,然后用碳酸氢钠溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取。有机层依次用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。粗物质通过柱色谱法通过己烷中的20%乙酸乙酯纯化,得到呈淡黄色固体的6-(氯甲基)吡啶-3-甲酸甲酯(600mg,52.98%产率,98%纯度)。LCMS(ES+)=186.2[M+H]+。

[2501] 步骤2:[6-(氯甲基)-3-吡啶基]甲醇的合成:将6-(氯甲基)吡啶-3-甲酸甲酯(3.5g,18.86mmol)在THF(40mL)中的搅拌溶液冷却至-40℃并滴加25%w/w二异丁基氢化铝的己烷溶液(21.45g,37.71mmol,30.61mL,25%纯度)。将反应混合物在环境温度下搅拌2小时。反应混合物用20%的酒石酸钠溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取。有机层依次用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,浓缩,得到呈深棕色胶状的[6-(氯甲基)-3-吡啶基]甲醇(1.9g,57.54%产率,90%纯度)。LCMS(ES+)=157.9[M+H]+。

[2502] 步骤3:3-氟-4-[4-[[5-(羟甲基)-2-吡啶基]甲基]哌嗪-1-基]苄腈的合成:向3-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(2g,8.11mmol,021)在DMF(20mL)的搅拌溶液中加入无水碳酸钾99%(2.80g,20.26mmol,1.22mL)搅拌10分钟,然后加入[6-(氯甲基)-3-吡啶基]甲醇(1.53g,9.73mmol)并在60℃下搅拌反应混合物8小时。通过硅藻土床过滤TLC反应混合物,用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,然后用盐水洗涤。反应混合物用硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶色谱法通过己烷中的12-15%乙酸乙酯纯化,得到3-氟-4-[4-[[5-(羟甲基)-2-吡啶基]甲基]哌嗪-1-基]苄腈(1.5g,55.84%产率,100%纯度),为白色固体。LCMS(ES+)=327.5[M+H]+。

[2503] 步骤4:4-[4-[[5-(氯甲基)-2-吡啶基]甲基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈的合成:在冰冷却条件下将3-氟-4-[4-[[5]-(羟甲基)-2-吡啶基]甲基]哌嗪-1-基]苄腈(1.2g,3.68mmol)分批加入到亚硫酰氯(13.12g,110.31mmol,8.00mL)中并在25℃下搅拌反应混合物2小时。蒸发反应混合物,然后用碳酸氢钠溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取。有机层依次用水和

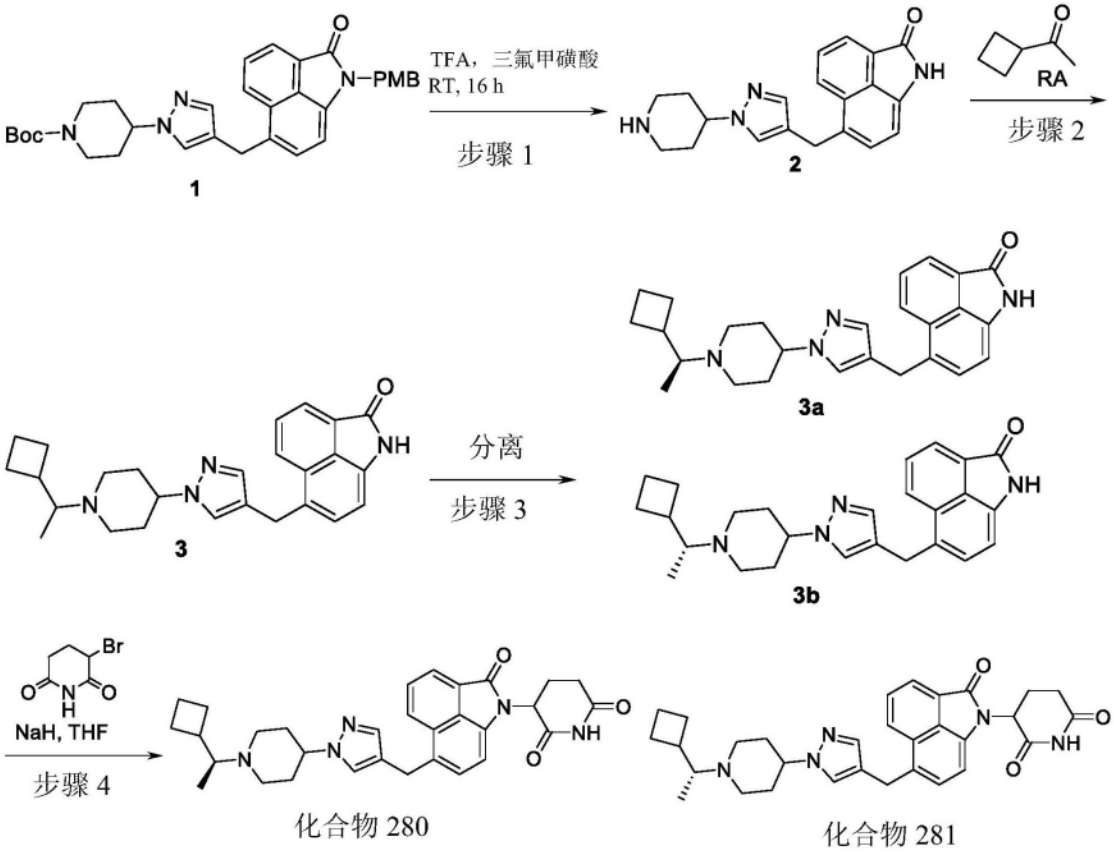
盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。该物质用戊烷研磨,得到4-[4-[[5-(氯甲基)-2-吡啶基]甲基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈(1g,74.93%产率,95%纯度),为淡黄色固体。LCMS(ES+)=345.1[M+H]+。

[2504] 步骤5:3-氟-4-[4-[[5-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6-基)甲基]-2-吡啶基]甲基]哌嗪-1-基]苄腈的合成:向4-[4-[[5-(氯甲基)-2-吡啶基]甲基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈(1g,2.90mmol)在甲苯(16mL)和乙醇(8mL)的搅拌溶液中加入6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮6(1.71g,5.80mmol)、磷酸三钾(1.54g,7.25mmol)。反应混合物用氩气脱气15分钟。然后加入三邻甲苯基膦(176.54mg,580.02μmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(265.57mg,290.01μmol)并再次吹扫5分钟。将反应混合物搅拌并在100℃加热14小时。蒸发反应混合物并用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,然后用盐水洗涤。有机层用硫酸钠干燥并浓缩。粗物质通过硅胶柱色谱法通过15-20%乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到3-氟-4-[4-[[5-[(2-氧代-1H-苯并[cd]]吲哚-6-基)甲基]-2-吡啶基]甲基]哌嗪-1-基]苄腈(400mg,25.99%产率,90%纯度),为淡黄色固体。LCMS(ES+)=478.3[M+H]+。

[2505] 步骤6:4-[4-[[5-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]-2-吡啶基]甲基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈的制备:在0℃向3-氟-4-[4-[[5-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-6)-基)甲基]-2-吡啶基]甲基]哌嗪-1-基]苄腈7(400mg,837.64μmol)在THF(20mL)的搅拌溶液中分批加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(320.96mg,8.02mmol,60%纯度)并在0℃下搅拌10分钟。之后缓慢加入3-溴哌啶-2,6-二酮(804.18mg,4.19mmol),然后允许搅拌反应物料至85℃持续1小时。通过TLC监测反应进程,SM在TLC中被消耗。然后用冷冰水淬灭反应物料,用乙酸乙酯稀释反应混合物,用水洗涤,分离有机层,用硫酸钠干燥,减压浓缩,得到粗品。该粗品通过制备性HPLC纯化,得到4-[4-[[5-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]-2-吡啶基]甲基]哌嗪-1-基]-3-氟-苄腈8(88mg,17.49%产率,97.98%纯度)化合物279,为黄色固体。LCMS(ES+)=589.2[M+H]+.1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.12(s,1H),8.55(s,1H),8.38(d,J=8.3Hz,1H),8.09(d,J=7.0Hz,1H),7.32(t,J=7.7Hz,1H),7.69-7.61(m,2H),7.55(d,J=8.4Hz,1H),7.44(d,J=7.4Hz,1H),7.34(d,J=8.0Hz,1H),7.13-7.11(m,2H),5.46-5.42(m,1H),4.41(s,2H),3.59(s,2H),3.15(m,4H),2.99-2.90(m,1H),2.81-2.73(m,1H),2.70-2.63(m,1H),2.63-2.52(m,4H,与溶剂峰合并),2.10(m,1H).

[2506] 实施例163.3-[6-[[1-[1-[1-环丁基乙基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物280)和3-[6-[[1-[1-[1-环丁基乙基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物281)的合成

[2507]



[2508] 步骤1:6-[[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:冷却条件下向32-[(4-甲氧基苯基)甲基]-23-[[1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-28,32-二氮杂三环十二烷-2(4),3(20),10(23),21(24),25(28)-戊烯-27-酮;2-甲基丙-2-醇;水合物(600mg,1.07mmol)在DCM(3mL)的溶液中滴加TFA(2.44g,21.44mmol,1.65mL)。将反应混合物在25℃搅拌14小时。蒸发反应混合物并用饱和碳酸氢钠溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取,依次用水和盐水洗涤。有机部分用硫酸钠干燥并浓缩,得到6-[[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(390mg,72.19％产率,90％纯度)固体。LCMS(ES+)＝333.4[M+H]+。

[2509] 步骤2和步骤3:6-[[1-[1-(1-环丁基乙基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮、6-[[1-[1-[1-环丁基乙基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮和6-[[1-[1-[1-环丁基乙基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向6-[[1-(1-氯-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(500mg,1.36mmol)在THF(10mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(274.33mg,2.71mmol,377.87μl),然后加入1-环丁基乙酮(159.64mg,1.63mmol,177.38μl)、二氯化二丁基锡(494.25mg,1.63mmol,363.42μl)和苯基硅烷(146.68mg,1.36mmol,167.06μl)。然后将反应混合物在90℃下搅拌16小时。TLC检查显示形成所需的斑点。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用碳酸氢钠溶液、水和盐水溶液洗涤。分离有机部分。用无水硫酸钠干燥,减压蒸发,得到粗化合物,使用3-5％MeOH-DCM通过快速色谱法纯化,得到cpd-3 6-[[1-[1-(1-环丁基乙基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮作为对映体混合物,通过手性制备性HPLC使用C直链淀粉A(250x30毫米)5μ,在40％CO_2+60％(0.3％异丙胺的甲醇溶液,流速为25g/min,ABPR:100巴,温度:35℃)的流动相中进一步纯化,得到3a 6-[[1-[1-[1-环丁基乙基]-4-哌啶基]吡

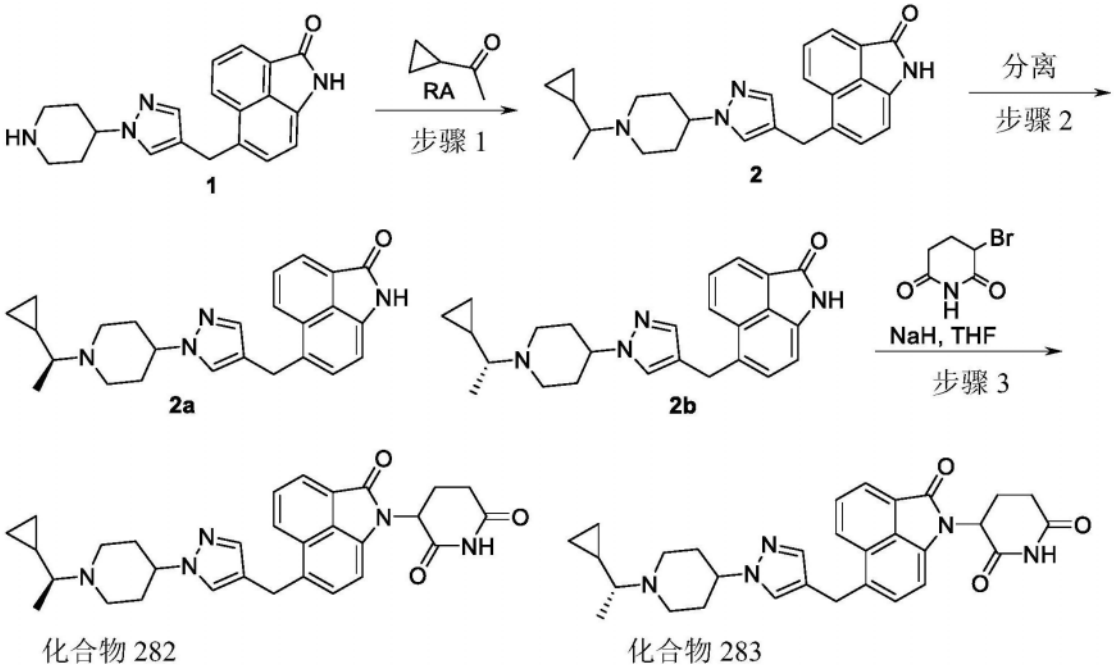
唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(105mg,18.50％产率,99％纯度,ee:100％),来自手性柱的第一个洗脱剂,被指定为峰1;以及3b6-[[1-[1-[1-环丁基乙基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(110mg,19.38％产率,99％纯度,ee:98.10％),来自手性柱的第二个洗脱剂,被指定为峰2;LC-MS:(ES+)＝415.4[M+H]+。

[2510] 步骤4:4a的合成:3-(6-((1-(1-(1-环丁基乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮的合成:在0℃下向6-[[1-[1-[1-环丁基乙基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(100mg,241.23μmol)在THF(10mL)的搅拌溶液中分批加入氢化钠(油分散体)60％矿物油分散体(92.43mg,2.31mmol,60％纯度)并在0℃下搅拌10分钟。之后缓慢加入3-溴哌啶-2,6-二酮(231.59mg,1.21mmol),然后在85℃将反应物料搅拌1小时。反应进程通过TLC和LCMS监测,SM在TLC中被消耗。然后用冷冰水淬灭反应物料,用乙酸乙酯稀释反应混合物,用水洗涤,分离有机层,用硫酸钠干燥,减压浓缩,得到粗产物。该粗品通过制备性HPLC纯化,得到3-[6-[[1-[1-[1-环丁基乙基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物280(48mg,36.48％产率,96.38％纯度)为黄色固体。LCMS(ES+)＝526.2[M+H]+.1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.12(s,1H),8.38(d,J＝8.4Hz,1H),8.08(d,J＝6.9Hz,1H),7.83(t,J＝7.6Hz,1H),7.56(s,1H),7.35(d,J＝7.3Hz,1H),7.28(s,1H),7.07(d,J＝7.1Hz,1H),5.45-5.42(m,1H),4.17(s,2H),3.94(m,1H),2.95-2.92(m,1H),2.76-2.57(m,4H),2.45(m,1H),2.37-2.32(m,2H),2.19-2.14(m,1H),2.09-2.08(m,1H),1.89-1.81(m,4H),1.77-1.67(m,5H),1.61-1.59(m,1H),0.79(d,J＝6.4Hz,3H).

[2511] 步骤4:4b的合成:3-[6-[[1-[1-[1-环丁基乙基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:在0℃下向6-[[1-[1-[1-环丁基乙基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(100.00mg,241.23μmol)在THF(10mL)的搅拌溶液中分批加入氢化钠(油分散体)60％矿物油分散体(92.43mg,2.31mmol,60％纯度)并在0℃下搅拌10分钟。之后缓慢加入3-溴哌啶-2,6-二酮(231.59mg,1.21mmol),然后允许搅拌反应物料至85℃持续1小时。反应进程通过TLC和LCMS监测,SM在TLC中被消耗。然后用冷冰水淬灭反应物料,用乙酸乙酯稀释反应混合物,用水洗涤,分离有机层,用硫酸钠干燥,减压浓缩,得到粗产物。该粗品通过制备性HPLC纯化,得到3-[6-[[1-[1-[1-环丁基乙基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物281(44mg,33.45％产率,96.4％纯度)为黄色固体。LCMS(ES+)＝526.3[M+H]+.1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.12(s,1H),8.38(d,J＝8.2Hz,1H),8.08(d,J＝6.9Hz,1H),7.83(t,J＝7.5Hz,1H),7.56(s,1H),7.35(d,J＝7.3Hz,1H),7.28(s,1H),7.07(d,J＝7.2Hz,1H),5.44-5.42(m,1H),4.17(s,2H),3.97-3.94(m,1H),2.95-2.92(m,1H),2.76-2.63(m,5H),2.37-2.30(m,2H),2.17-2.14(m,1H),2.08-2.06(m,1H),1.89-1.81(m,4H),1.77-1.67(m,5H),1.61-1.59(m,1H),0.78(d,J＝6.4Hz,3H).

[2512] 实施例164.3-(6-((1-(1-(1-环丙基乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物282)和3-(6-((1-(1-(1-环丙基乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物283)的合成

[2513]



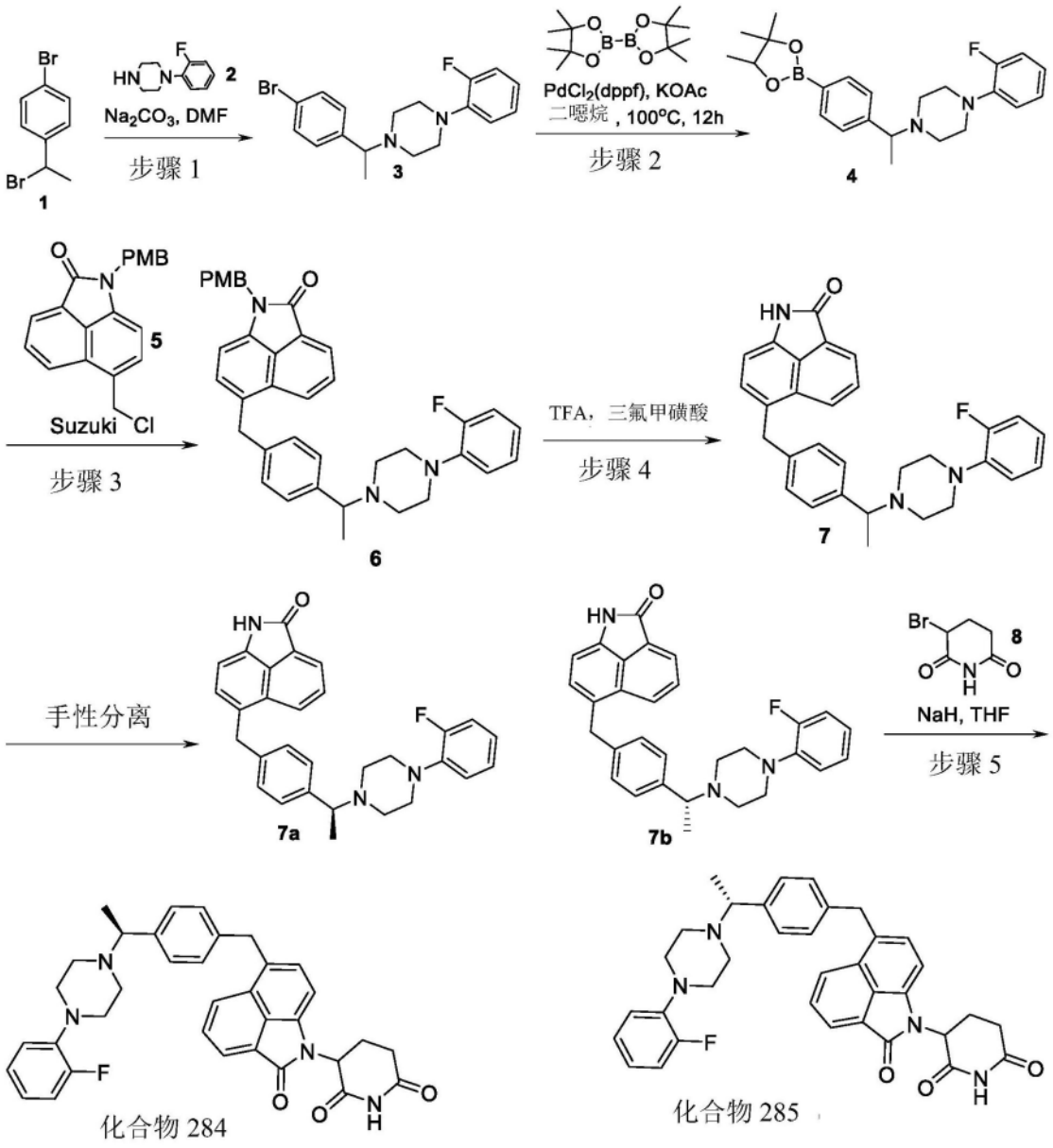
[2514] 步骤1和步骤2:6-((1-(1-(1-环丙基乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮、6-[[1-[1-[1-环丙基乙基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮和6-[[1-[1-[1-环丙基乙基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向6-[[1-(1-氯-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(750mg,2.03mmol)在THF(12mL)的搅拌溶液中加入三乙胺(411.50mg,4.07mmol,566.80μl),然后加入1-环丙基乙酮(205.24mg,2.44mmol,241.74μl)、二氯化二丁基锡(741.38mg,2.44mmol,545.13μl)和苯基硅烷(220.02mg,2.03mmol,250.60μl)。然后将反应混合物在90℃下搅拌16小时。TLC检查显示形成所需的斑点。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用碳酸氢钠溶液、水和盐水溶液洗涤。分离有机部分。用无水硫酸钠干燥,减压蒸发,得到粗化合物,使用3-5%MeOH-DCM通过快速色谱法纯化,得到cpd-2 6-[[1-[1-(1-环丙基乙基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮作为对映体混合物,通过手性制备性HPLC使用Chiralpak IG(250x 20mm)5μ,流动相为55%CO_2+45%(0.5%异丙胺的甲醇溶液,流速为25g/min,ABPR:120巴和温度35℃),得到2a 6-[[1-[1-[1-环丙基乙基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(90mg,10.94%产率,99%纯度,ee:97.56%),来自手性柱的第一个洗脱剂,被指定为峰1;和2b6-[[1-[1-[1-环丙基乙基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(80mg,9.73%产率,99%纯度,ee:100%),来自手性柱的第二个洗脱剂,被指定为峰2;LC-MS:(ES+)=401.1[M+H]+。

[2515] 步骤3:部分3a:3-[6-[[1-[1-[1-环丙基乙基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:在0℃下向6-[[1-[1-[1-环丙基乙基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(85mg,212.23μmol)在THF(10mL)的搅拌溶液中分批加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(81.32mg,2.03mmol,60%纯度)并在0℃下搅拌10分钟。之后缓慢加入3-溴哌啶-2,6-二酮(203.75mg,1.06mmol),然后允许搅拌反应物料至85℃持续1小时。反应进程通过TLC和LCMS监测,SM在TLC中被消耗。然后用冷冰水淬灭反应物料,用乙酸乙酯稀释反应混合物,用水洗涤,分离有机层,用硫酸钠干燥,减压浓缩,得到粗产物。该粗品通过制备性HPLC纯化,得到3-[6-[[1-[1-[1-环丙基乙基]-4-哌

啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物282(50mg,44.41％产率,96.43％纯度)为灰白色固体。LCMS(ES+)＝512.3[M+H]+。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.11(s,1H),8.38(d,J＝8.2Hz,1H),8.08(d,J＝7.0Hz,1H),7.83(t,J＝7.6Hz,1H),7.58(s,1H),7.35(d,J＝7.3Hz,1H),7.29(s,1H),7.07(d,J＝7.3Hz,1H),5.46-5.41(m,1H),4.18(s,2H),4.02-4.00(m,1H),3.06(m,1H),2.99-2.91(m,2H),2.77-2.73(m,1H),2.67-2.63(m,1H),2.33(m,1H),2.25(m,1H),2.09-1.82(m,6H),1.04(s,3H),0.74(m,1H),0.49(m,1H),0.39(m,1H),0.23(m,1H),0.01(m,1H).

[2516] 步骤3:部分3b:3-[6-[[1-[1-[1-环丙基乙基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:在0℃下向6-[[[1-[1-[1-环丙基乙基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(75mg,187.26μmol)在THF(10mL)的搅拌溶液中分批加入氢化钠(油分散体)60％矿物油分散体(71.75mg,1.79mmol,60％纯度)并在0℃下搅拌10分钟。之后缓慢加入3-溴哌啶-2,6-二酮(179.78mg,936.29μmol),然后允许搅拌反应物料至85℃持续1小时。反应进程通过TLC和LCMS监测,SM在TLC中被消耗。然后用冷冰水淬灭反应物料,用乙酸乙酯稀释反应混合物,用水洗涤,分离有机层,用硫酸钠干燥,减压浓缩,得到粗产物。该粗品通过制备性HPLC纯化,得到3-[6-[[1-[1-[1-环丙基乙基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物283(47mg,48.66％产率,99.19％纯度)为灰白色固体。LCMS(ES+)＝512.5[M+H]+.1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.12(s,1H),8.38(d,J＝8.2Hz,1H),8.08(d,J＝7.0Hz,1H),7.83(t,J＝7.6Hz,1H),7.58(s,1H),7.35(d,J＝7.3Hz,1H),7.29(s,1H),7.07(d,J＝7.3Hz,1H),5.44-5.41(m,1H),4.18(s,2H),3.99(m,1H),3.03(m,1H),2.95-2.92(m,2H),2.76-2.73(m,1H),2.67-2.63(m,1H),2.33-2.24(m,2H),2.08(m,1H),1.89-1.79(m,5H),1.02(d,J＝6.2Hz,3H),0.72-0.71(m,1H),0.48(m,1H),0.37(m,1H),0.22(m,1H),-0.02(m,1H).

[2517] 实施例165.3-[6-[[4-[1-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]乙基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物284)和3-[6-[[4-[1-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]乙基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物285)的合成



[2518]

[2519] 步骤1:1-(1-(4-溴苯基)乙基)-4-(2-氟苯基)哌嗪的合成:在室温下向1-溴-4-(1-溴乙基)苯(5.0g,18.94mmol)在DMF(50mL)的搅拌溶液中加入碳酸钠(2.01g,18.94mmol,793.56μl),然后加入1-(2-氟苯基)哌嗪(3.41g,18.94mmol),并将反应混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程,反应完成后,反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,然后用盐水洗涤,分离有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗化合物,将其通过柱色谱法纯化,用0至30%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到1-[1-(4-溴苯基)乙基]-4-(2-氟苯基)哌嗪(5.0g,71.21%产率),为灰白色固体。LC-MS(ES+)=362.7[M+H]+。

[2520] 步骤2:1-(2-氟苯基)-4-(1-(4-(4,4,5-三甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙基)哌嗪的合成:在密封管中向1-[1-(4-溴苯基)乙基]-4-(2-氟苯基)哌嗪(5.00g,13.76mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(3.50g,13.76mmol)和醋酸钾(3.38g,34.41mmol,2.15mL)的1,4-二噁烷(10mL)的搅拌溶液脱气10分钟,然后加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的复合物(562.01mg,688.20μmol),再次脱气5分钟,脱气后,将反应混合物在90℃搅拌

16小时。通过TLC监测反应进程,反应完成后将反应混合物通过硅藻土床过滤,床用乙酸乙酯洗涤,混合溶剂并减压浓缩得到粗化合物,所得粗产物通过柱色谱法纯化,用0至20%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到1-(2-氟苯基)-4-[1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]乙基]哌嗪(4.0g,产率67.28%),为灰白色固体。LC-MS:(ES+)=410.9[M+H]+。

[2521] 步骤3:6-(4-(1-(4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基)乙基)苄基)-1-(4-甲氧基苄基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮的合成:在密封管中向6-(氯甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(1.0g,2.96mmol)、1-(2-氟苯基)-4-[1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]乙基]哌嗪(1.50g,3.66mmol)和磷酸钾(1.57g,7.40mmol)加入甲苯(24mL)和乙醇(12mL)中并脱气10分钟,然后加入三(邻甲苯基)膦(180.20mg,592.07μmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(271.08mg,296.03mg)并再次脱气10分钟,脱气后用聚四氟乙烯盖封闭密封管并在90℃下搅拌6小时。用TLC监测反应进程,反应完成后,反应混合物经硅藻土床过滤,用乙酸乙酯洗涤,混合溶剂,减压浓缩得到粗品化合物,用柱色谱法纯化,用10-50%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到6-[[4-[1-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]乙基]苯基]甲基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(0.600g,32.87%产率),为黄色固体。LC-MS:(ES+)=585.71[M+H]+。

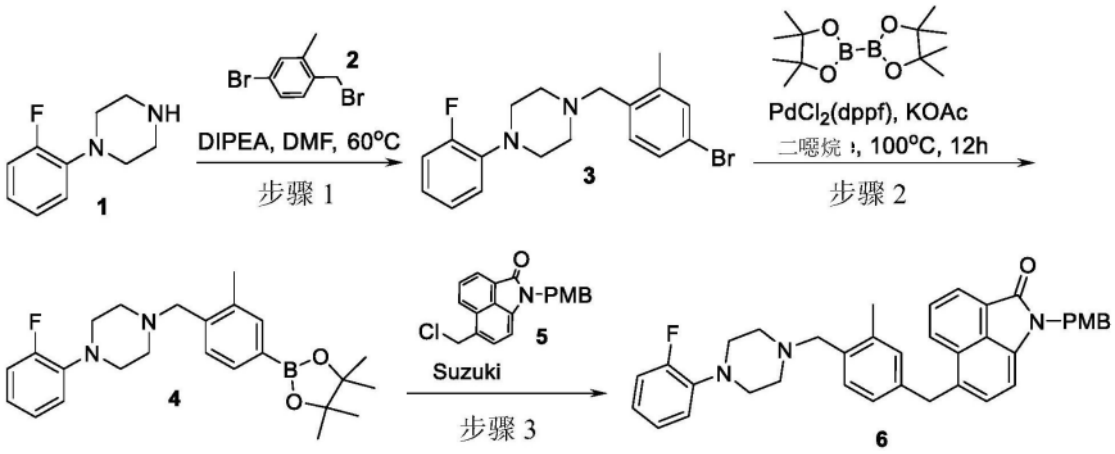
[2522] 步骤4:6-(4-(1-(4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基)乙基)苄基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮、6-[[4-[1-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]乙基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮和6-[[4-[1-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]乙基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:将6-[[4-[1-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]乙基]苯基]甲基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(0.600g,1.02mmol)在三氟乙酸(10mL)中的搅拌溶液冷却至0℃,之后加入三氟甲磺酸(768.71mg,5.12mmol,449.54μl),然后将反应混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程,反应完成后将反应混合物浓缩,然后将所得化合物溶解在乙酸乙酯中,得到饱和碳酸氢钠溶液,然后是盐水溶液,分离有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩得粗品化合物,经柱色谱法纯化,用0-60%乙酸乙酯洗脱,得到cpd-7 6-[[4-[1-[4-(2氟苯基)哌嗪-1-基]乙基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮作为对映体混合物。通过手性制备性HPLC进一步纯化,柱名称:Chiralpak IG(21x250mm),5μ;流动相:己烷/二氯甲烷/乙醇:70/15/15;流速:21.0mL/分钟,运行时间:20分钟,波长:252纳米,溶解度:MeOH,得到7a 6-[[4-[1-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]乙基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(0.150g,318.97μmol,31.14%产率,99%纯度),来自手性柱的第一个洗脱剂,被指定为峰1;以及7b 6-[[4-[1-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]乙基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(0.150g,30.82%产率),来自手性柱的第二洗脱剂,被指定为峰2。LC-MS:(ES+)=466.0[M+H]+。

[2523] 步骤5:3-[6-[[4-[1-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]乙基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:在0℃下向6-[[4-[1-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]乙基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(100mg,214.80μmol)在THF(10mL)的搅拌溶液中分批加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(98.76mg,2.58mmol,60%纯度)并在0℃下搅拌10分钟。之后缓慢加入3-溴哌啶-2,6-二酮(247.46mg,1.29mmol),然后允许将反应物料搅拌至85℃持续2小时。通过TLC监测反应进程,SM在TLC中被消耗。然后用冷冰水淬灭反应物料,用乙酸乙酯稀释反应混合物,用水洗涤,分离有机层,用硫酸钠干燥,减压浓缩,得到

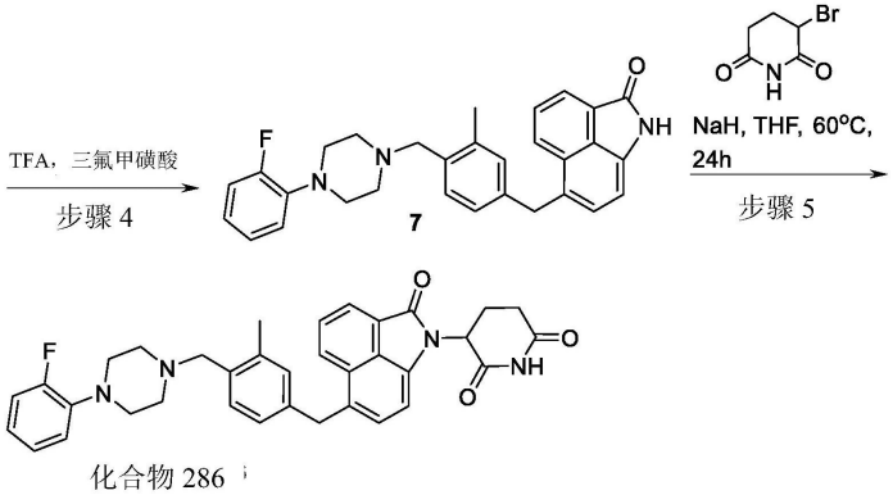
粗产物。该粗品通过制备性HPLC纯化,得到3-[6-[[4-[1-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]乙基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物284(45mg,36.30%产率),为黄色固体。LCMS(ES+)=577.3[M+H]+.1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.11(s,1H),8.36(d,J=8.2Hz,1H),8.08(d,J=6.8Hz,1H),7.82(t,J=7.6Hz,1H),7.41(d,J=7.3Hz,1H),7.26-7.20(m,4H),7.11-7.05(m,3H),6.99-6.97(m,2H),5.46-5.42(m,1H),4.38(s,2H),3.39-3.37(m,1H),3.29(m,1H),2.95(m,5H),2.79-2.70(m,1H),2.67-2.63(m,1H),2.42-2.41(m,3H),2.11-2.08(m,1H),1.26(t,J=6.5Hz,3H).

[2524] 步骤5:3-[6-[[4-[1-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]乙基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:在0℃下向6-[[4-[1-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]乙基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(100mg,214.80μmol)在THF(10mL)的搅拌溶液中分批加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(98.76mg,2.58mmol,60%纯度)并在0℃下搅拌10分钟。之后缓慢加入3-溴哌啶-2,6-二酮(247.46mg,1.29mmol),然后允许将反应物料搅拌至85℃持续2小时。通过TLC监测反应进程,SM在TLC中被消耗。然后用冷冰水淬灭反应物料,用乙酸乙酯稀释反应混合物,用水洗涤,分离有机层,用硫酸钠干燥,减压浓缩,得到粗产物。该粗品通过制备性HPLC纯化,得到3-[6-[[4-[1-[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]乙基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物285(50mg,40.35%产率),为黄色固体。LCMS(ES+)=577.3[M+H]+.1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.11(s,1H),8.36(d,J=8.2Hz,1H),8.08(d,J=7.0Hz,1H),7.82(t,J=7.6Hz,1H),7.41(d,J=7.3Hz,1H),7.26-7.20(m,4H),7.11-7.05(m,3H),6.99-6.97(m,2H),5.46-5.42(m,1H),4.38(s,2H),3.39-3.36(m,1H),3.29(m,1H),2.94(m,5H),2.79-2.70(m,1H),2.67-2.63(m,1H),2.42-2.41(m,3H),2.10-2.07(m,1H),1.26(t,J=6.5Hz,3H).

[2525] 实施例166.3-[6-[[4-[[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]甲基]-3-甲基-苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物286)的合成



[2526]



化合物 286

[2527] 步骤1:1-[(4-溴-2-甲基-苯基)甲基]-4-(2-氟苯基)哌嗪的合成:向1-(2-氟苯基)哌嗪(2g,11.10mmol)在DMF(10mL)的搅拌溶液中加入无水碳酸钾99％(3.07g,22.20mmol,1.34mL)并搅拌10分钟,然后加入4-溴-1-(溴甲基)-2-甲基-苯(3.52g,13.32mmol)并在25℃下搅拌反应混合物16小时。通过硅藻土床过滤TLC反应混合物,用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,然后用盐水洗涤。反应混合物用硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶色谱法通过己烷中的12-15％乙酸乙酯纯化,得到1-[(4-溴-2-甲基-苯基)甲基]-4-(2-氟苯基)哌嗪(3.5g,85.06％产率,98％纯度)为白色固体;LCMS(ES+)＝363.4[M+H]+。

[2528] 步骤2:1-(2-氟苯基)-4-[[2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]甲基]哌嗪的合成:向1-[(4-溴-2-甲基-苯基)甲基]-4-(2-氟苯基)哌嗪(2g,5.51mmol)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.68g,6.61mmol)和醋酸钾(1.35g,13.76mmol,860.40μl)在1,4-二噁烷(25mL)中的搅拌溶液吹扫氩气10分钟,然后加入环戊基(二苯基)膦二氯甲烷二氯钯铁(449.61mg,550.56μmol)并将反应混合物在90℃加热14小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,然后用盐水洗涤。有机层用硫酸钠干燥并浓缩。粗物质通过硅胶柱色谱法通过15％乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到1-(2-氟苯基)-4-[[2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]甲基]哌嗪(1g,产率41.17％,纯度93％),为白色固体。LCMS(ES+)＝411.6[M+H]+。

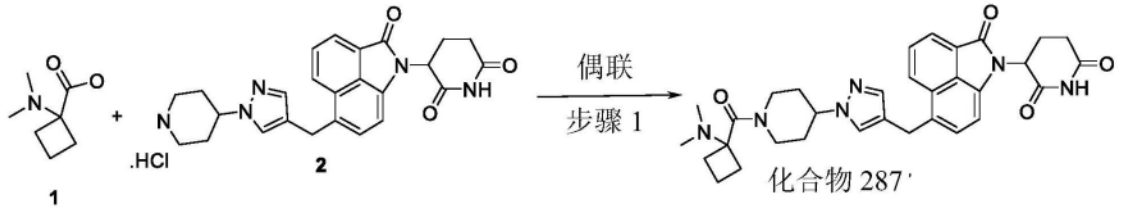
[2529] 步骤3:6-[[4-[[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]甲基]-3-甲基-苯基]甲基]-1-[(4-甲

氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向1-(2-氟苯基)-4-[[2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷)-2-基)苯基]甲基]哌嗪(500mg,1.22mmol)在甲苯(8mL)和乙醇(4mL)的搅拌溶液中加入苯甲醚6-(氯甲基)-1-甲基-苯并[cd]吲哚-2-酮(412.85mg,1.22mmol)、磷酸三钾(646.63mg,3.05mmol)。反应混合物用氩气脱气15分钟。然后加入三邻甲苯基膦(74.18mg,243.71μmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(111.58mg,121.85μmol)并再次吹扫5分钟。将反应混合物搅拌并在100℃加热14小时。蒸发反应混合物并用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,然后用盐水洗涤。有机层用硫酸钠干燥并浓缩。粗物质通过硅胶柱色谱法通过15-20%乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到6-[[4-[[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]甲基]-3-甲基-苯基]甲基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(350mg,41.61%产率,85%纯度),为淡黄色固体。LCMS(ES+)=586.3[M+H]+。

[2530] 步骤4:6-[[4-[[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]甲基]-3-甲基-苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向6-[[4-[[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]甲基]-3-甲基-苯基]甲基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(400mg,682.93μmol)在TFA(5mL)的搅拌溶液中加入三氟甲磺酸(1.02g,6.83mmol,599.37μl)并在25℃下搅拌反应混合物16小时。蒸发反应混合物并用饱和碳酸氢钠溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取,依次用水和盐水洗涤。有机部分用硫酸钠干燥,浓缩,用乙醚和戊烷研磨,得到6-[[4-[[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]甲基]-3-甲基-苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(280mg,产率79.26%,纯度90%),为黄色固体。LCMS(ES+)=466[M+H]+。

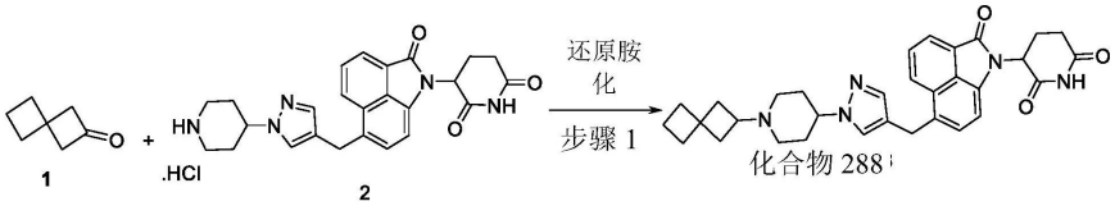
[2531] 步骤5:3-[6-[[4-[[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]甲基]-3-甲基-苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:在0℃下向6-[[4-[[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]甲基]-3-甲基-苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(280mg,601.43μmol)在THF(20mL)的搅拌溶液中分批加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(276.53mg,7.22mmol,60%纯度)并在0℃下搅拌10分钟。之后缓慢加入3-溴哌啶-2,6-二酮(692.88mg,3.61mmol),然后将反应物料搅拌至85℃持续1小时。反应进程通过TLC监测,SM在TLC中被消耗。然后用冷冰水淬灭反应物料,用乙酸乙酯稀释反应混合物,用水洗涤,分离有机层,用硫酸钠干燥,减压浓缩,得到粗产物。该粗品通过制备性HPLC纯化,得到3-[6-[[4-[[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]甲基]-3-甲基-苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物286(34mg,9.76%产率,99.59%纯度),为黄色固体。LCMS(ES^+):577.3[M+H]$^+$.1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.12(s,1H),8.34(d,J=8.2Hz,1H),8.07(d,J=6.9Hz,1H),7.81(t,J=7.6Hz,1H),7.40(d,J=7.3Hz,1H),7.14-7.04(m,6H),7.00-6.91(m,2H),5.46-5.42(m,1H),4.37(s,2H),3.41(s,1H),3.3(m,2H,与溶剂峰合并),2.94-2.91(m,5H),2.81-2.73(m,1H),2.70-2.63(m,1H),2.54(m,2H),2.27(s,3H),1.26(m,1H).

[2532] 实施例167.3-[6-[[1-[1-[1-(二甲氨基]环丁烷羰基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物287)的合成

[2533] 

[2534] 步骤:1:3-[6-[[1-[1-[1-(二甲氨基)环丁烷羰基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:向1-(二甲氨基)环丁烷甲酸(20mg,139.68μmol)、3-[2-氧代-6-[[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(67.04mg,139.68μmol,021)在DMF(2mL)的搅拌溶液中加入TBTU(179.40mg,279.36μmol,169.59μl,50%纯度)和二异丙基乙胺(90.26mg,698.41μmol,121.65μl),反应混合物在25℃下搅拌16小时。LCMS显示所需质量,反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,分离有机层,用硫酸钠干燥,减压浓缩,得到粗产物。该粗品通过硅胶柱色谱法(使用2%MeOH/DCM)纯化,得到3-[6-[[1-[1-[1-(二甲氨基)环丁烷羰基]-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物287(15mg,18.50%产率,97.97%纯度),为黄色固体。LCMS(ES+)=569.3[M+H]+.1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.11(s,1H),8.37(d,J=8.3Hz,1H),8.08(d,J=7.0Hz,1H),7.83(t,J=7.6Hz,1H),7.59(s,1H),7.36(d,J=7.3Hz,1H),7.31(s,1H),7.07(d,J=7.3Hz,1H),5.46-5.41(m,1H),4.48-4.45(m,1H),4.29-4.25(m,1H),4.18(s,2H;merged with another 1H),2.99-2.90(m,3H),2.77-2.63(m,2H),2.32(m,1H),2.24-2.23(m,2H),2.14(s,6H),2.09-2.07(m,1H),1.97-1.93(m,1H),1.89-1.87(m,1H),1.76-1.59(m,4H),1.57-1.53(m,1H).

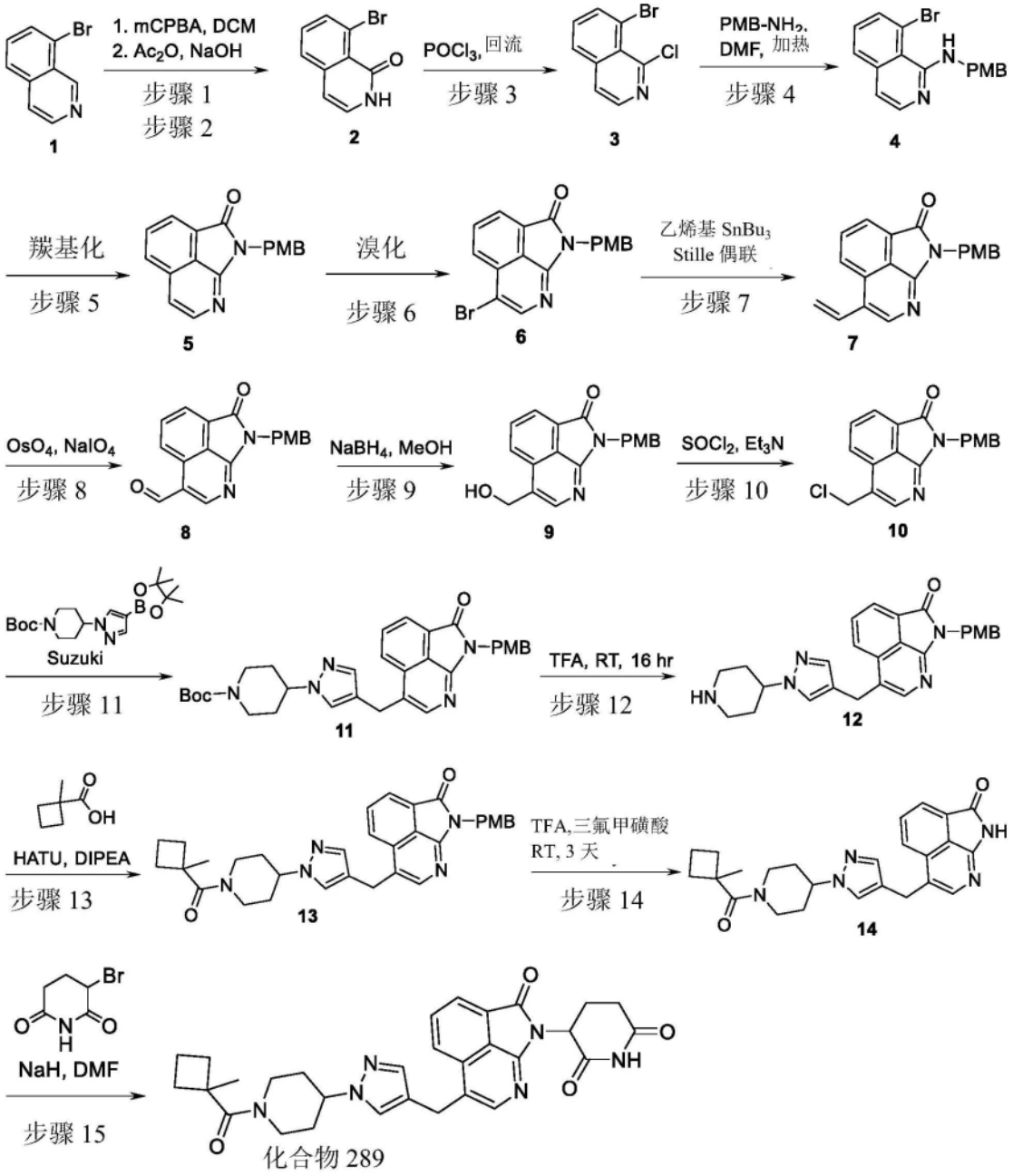
[2535] 实施例168.3-[2-氧代-6-[[1-(1-螺[3.3]庚烷-2-基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物288)的合成

[2536] 

[2537] 步骤:1:3-[2-氧代-6-[[1-(1-螺[3.3]庚烷-2-基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:向3-[2-氧代-6-[[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐(100mg,208.35μmol,021)在THF(8mL)的搅拌溶液中加入三乙胺99%(42.17mg,416.70μmol,58.08μl),然后加入螺[3.3]庚烷-2-酮(25.25mg,229.19μmol)、二氯化二丁基锡(75.97mg,250.02μmol,55.86μl)和苯基硅烷(22.55mg,208.35μmol,25.68μl)。然后将反应混合物在90℃下搅拌16小时。TLC检查显示形成所需的斑点。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用碳酸氢钠溶液、水和盐水溶液洗涤。分离有机部分。用无水硫酸钠干燥,减压蒸发,得到粗化合物,使用3-4%MeOH-DCM通过快速色谱法纯化,得到3-[2-氧代-6-[[1-(1-螺[3.3]庚烷-2-基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物288(50mg,43.03%产率,96.4%纯度)为黄色固体。LCMS(ES+)=538.3[M+H]+.1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.09(s,1H),8.34(d,J=8.2Hz,1H),8.05(d,J=7.0Hz,1H),7.80(t,J=7.6Hz,1H),7.54(s,1H),7.32(d,J=7.4Hz,1H),7.26(s,1H),7.04(d,J=7.3Hz,1H),5.43-5.38(m,1H),4.15(s,2H),3.97-3.95(m,1H),2.96-2.88(m,1H),2.75-2.69(m,2H),2.67-2.64(m,1H),2.48(m,4H,与溶剂峰合并),2.07-2.02(m,2H),1.95-1.91(m,2H),1.86-1.73(m,8H),1.69-1.68(m,3H).

[2538] 实施例169.3-[20-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-26-氧代-30,35-二氮杂三环十二烷-1,3(18),5(20),17(21),22(30)-戊烯-35-基]哌啶-2,

6-二酮(化合物289)的合成



[2539]

[2540] 步骤1:8-溴-2-氧化-异喹啉-2-鎓的合成:向8-溴异喹啉(100g,480.64mmol)在DCM(1500mL)的搅拌溶液中分批加入50-55%的3-氯过氧苯甲酸(约10%为3-氯苯甲酸)、余量水(161.58g,720.96mmol,77%纯度),并在25℃下搅拌反应混合物3小时。TLC显示原料的总消耗和新极点的形成。反应混合物用2N NaOH溶液淬灭至pH-10并用DCM萃取。有机层经硫酸钠干燥并浓缩,得到呈灰白色固体的8-溴-2-氧化-异喹啉-2-鎓(80g,73.54%产率)。LCMS(ES+)=223.9[M+H]+。

[2541] 步骤2:8-溴-2H-异喹啉-1-酮的合成:将8-溴-2-氧化-异喹啉-2-鎓(80g,357.06mmol)悬浮在乙酸酐(729.03g,7.14mmol,675.03mL)中,将所得混合物回流加热3小时,然后冷却至室温。通过减压蒸馏除去Ac_2O,得到悬浮在NaOH水溶液(2M,600mL)中的固体残余物。将所得混合物在100℃加热1小时,然后冷却至室温。通过加入柠檬酸水溶液将所得

溶液的pH值调节至pH6,并将混合物用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并在减压下蒸发以得到粗产物8-溴-2H-异喹啉-1-酮(70g,52.50%产率)。LCMS(ES+)=224.0[M+H]+。

[2542] 步骤3:8-溴-1-氯-异喹啉的合成:将8-溴-2H-异喹啉-1-酮(40g,178.53mmol)在氯氧磷(273.74g,1.79mol,165.90mL)中的搅拌溶液在80℃下搅拌3小时。TLC显示原料的总消耗。将反应混合物蒸发至干,用饱和碳酸氢钠溶液碱化,并用乙酸乙酯萃取。有机层用硫酸钠干燥并浓缩。粗物质通过柱色谱法通过己烷中的10-15%乙酸乙酯纯化,得到呈灰白色固体的8-溴-1-氯-异喹啉(20g,45.73%产率)。LCMS(ES+)=242.0[M+H]+。

[2543] 步骤4:8-溴-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]异喹啉-1-胺的合成:将8-溴-1-氯-异喹啉(22g,90.72mmol)溶于密封容器中的DMA(120mL)中,加入4-甲氧基苄胺(18.67g,136.08mmol,17.78mL)并将反应混合物在120℃加热3小时。LCMS显示所需质量。反应混合物用乙酸乙酯和水稀释。有机层用硫酸钠干燥并浓缩。反应混合物通过柱色谱法通过己烷中的5%乙酸乙酯纯化,得到呈棕色粘性胶状物的8-溴-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]异喹啉-1-胺(23g,62.79%)。LCMS(ES+)=344.7[M+H]+。

[2544] 步骤5:19-[(4-甲氧基苯基)甲基]-18,19-二氮杂三环十二烷-1(3),2(12),8,14,16(18)-戊烯-17-酮的合成:将8-溴-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]异喹啉-1-胺(20g,58.27mmol)溶于MeOH(500mL)中,加入三乙胺(23.59g,233.09mmol,32.49mL)并用氩气吹扫10分钟。然后加入DPPP(4.81g,11.65mmol)和乙酸钯(II)(1.31g,5.83mmol),并将反应混合物在帕尔高压釜中于100℃和70Psi压力下在一氧化碳气氛中进行碳化。通过硅藻土床过滤反应混合物并浓缩。粗物质用乙酸乙酯和水后处理,然后用盐水处理。有机层用硫酸钠干燥并浓缩。粗物质通过柱色谱法通过己烷中的60%乙酸乙酯纯化,得到19-[(4-甲氧基苯基)甲基]-18,19-二氮杂三环十二烷-1(3),2(12),8,14,16(18)-戊烯-17-酮(9.5g,53.16%产率),为灰白色固体。LCMS(ES+)=291.1[M+H]+。

[2545] 步骤6:14-溴-19-[(4-甲氧基苯基)甲基]-18,19-二氮杂三环十二烷-1(3),2(12),8(14),13(15),16(18))-戊烯-17-酮的合成:在冷却条件下向19-[(4-甲氧基苯基)甲基]-18,19-二氮杂三环十二烷-1(3),2(12),8,14,16(18)-戊烯-17-酮(7g,24.11mmol)在乙腈(150mL)的搅拌悬浮液中滴加N-溴代琥珀酰亚胺(4.51g,25.32mmol,2.15mL)并在25℃下继续反应14小时。LCMS显示所需质量,TLC显示新斑点。蒸发反应混合物并用$Na_2S_2O_3$溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取。有机层依次用水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。粗物质通过柱色谱法纯化,得到14-溴-19-[(4-甲氧基苯基)甲基]-18,19-二氮杂三环十二烷-1(3),2(12),8(14),13(15),16(18)-戊烯-17-酮(5g,53.92%产率),为黄色固体;LCMS(ES+)369.1[M+H]+。

[2546] 步骤7:21-[(4-甲氧基苯基)甲基]-16-乙烯基-20,21-二氮杂三环十二烷-2(4),3(14),9(16),15(17),18(20))-戊烯-19-酮的合成:向14-溴-19-[(4-甲氧基苯基)甲基]-18,19-二氮杂三环十二烷-1(3),2(12),8(14),13(15),16(18)-戊烯-17-酮(5g,13.54mmol)在甲苯(100mL)的搅拌溶液中加入三丁基乙烯基锡(6.44g,20.31mmol,5.91mL)。用氩气脱气10分钟。将三叔丁基膦(2.5M,1.08mL)和$pd_2(dba)_3$(1.24g,1.35mmol)加入反应混合物中并进一步用氩气脱气10分钟。在70℃搅拌16小时。然后使反应混合物达到室温,过滤并用乙酸乙酯萃取。有机相用盐水洗涤,最后经无水Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂,残

余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到21-[(4-甲氧基苯基)甲基]-16-乙烯基-20,21-二氮杂三环十二烷-2(4),3(14),9(16),15(17),18(20)-戊烯-19-酮(1.4g,31.04%产率)为黄色固体。LCMS(ES+)=317.2[M+H]+。

[2547] 步骤8:20-[(4-甲氧基苯基)甲基]-18-氧代-19,20-二氮杂三环十二烷-1(3),2(13),8(15),14(16),17(19))-戊烯-15-甲醛的合成:向21-[(4-甲氧基苯基)甲基]-16-乙烯基-20,21-二氮杂三环十二烷-2(4),3(14),9(16),15(17),18(20)-戊烯-19-酮(2g,6.32mmol)在EtOAc(30mL)和水(15mL)的搅拌溶液中加入偏高碘酸钠(3.38g,15.81mmol)和OsO_4(0.16M,790.26μl)并在室温下搅拌4小时。SM完成后,反应混合物用EtOAc萃取。有机相用盐水洗涤,最后经无水Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂得到20-[(4-甲氧基苯基)甲基]-18-氧代-19,20-二氮杂三环十二烷-1(3),2(13),8(15),14(16),17(19)-戊烯-15-甲醛(1.5g,产率70.81%),为白色固体。LCMS(ES+)=319.0[M+H]+。

[2548] 步骤9:15-(羟甲基)-20-[(4-甲氧基苯基)甲基]-19,20-二氮杂三环十二烷-1(3),2(13),8(15),14(16),17(19)-戊烯-18-酮的合成:向20-[(4-甲氧基苯基)甲基]-18-氧代-19,20-二氮杂三环十二烷-1(3),2(13),8(15),14(16),17(19)-戊烯-15-甲醛(1.5g,4.71mmol)在MeOH(50mL)中的搅拌溶液冷却至零度,然后加入硼氢化钠(267.39mg,7.07mmol,249.90μl)并在25℃搅拌4小时。蒸发反应混合物然后用乙酸乙酯稀释,依次用水和盐水洗涤。有机层用硫酸钠干燥并浓缩,得到15-(羟甲基)-20-[(4-甲氧基苯基)甲基]-19,20-二氮杂三环十二烷-1(3),2(13),8(15),14(16),17(19)-戊烯-18-酮(1.2g,67.57%产率),为棕色固体;LC-MS:(ES+)321.1[M+H]+。

[2549] 步骤10:15-(氯甲基)-20-[(4-甲氧基苯基)甲基]-19,20-二氮杂三环十二烷-1(3),2(13),8(15),14(16),17(19)-戊烯-18-酮的合成:在冷却条件下向亚硫酰氯(4.46g,37.46mmol,2.72mL)中加入15-(羟甲基)-20-[(4-甲氧基苯基)甲基]-19,20-二氮杂三环十二烷-1(3),2(13),8(15),14(16),17(19)-戊烯-18-酮(1.2g,3.75mmol)并在25℃下搅拌3小时。蒸发反应混合物,然后用碳酸氢钠溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取。有机层依次用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。粗物质用戊烷和乙醚研磨,得到15-(氯甲基)-20-[(4-甲氧基苯基)甲基]-19,20-二氮杂三环十二烷-1(3),2(13),8(15),14(16),17(19)-戊烯-18-酮(900mg,53.19%产率),为棕色固体。LCMS(ES+)=339[M+H]+。

[2550] 步骤11:32-[(4-甲氧基苯基)甲基]-23-[[1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-28,32-二氮杂三环十二烷-2(4),3(20),10(23),21(24),25(28)-戊烯-27-酮;2-甲基丙-2-醇;水合物:的合成:向15-(氯甲基)-20-[(4-甲氧基苯基)甲基]-19,20-二氮杂三环十二烷-1(3),2(13),8(15),14(16),17(19)-戊烯-18-酮(900mg,2.66mmol)在甲苯(16mL)和乙醇(8mL)的搅拌溶液中加入1-羟基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑-1-基]哌啶;甲烷;2-甲基丙-2-醇(1.01g,2.66mmol)、磷酸三钾(1.41g,6.64mmol)。反应混合物用氩气脱气15分钟。然后加入三邻甲苯基膦(161.71mg,531.31μmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(243.26mg,265.65μmol)并再次吹扫10分钟。将反应混合物搅拌并在100℃加热14小时。蒸发反应混合物并用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,然后用盐水洗涤。有机层用硫酸钠干燥并浓缩。LCMS显示所需质量并且反应混合物通过柱色谱法通过DCM中的3-4%MeOH纯化,得到32-[(4-甲氧基苯基)甲基]-23-[[1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-28,32-二氮杂三环十二烷-2(4),3(20),10(23),21(24),25(28)-戊烯-27-

酮;2-甲基丙-2-醇;水合物(900mg,42.52%产率),为淡黄色固体。LCMS(ES+)=554.5[M+H]+。

[2551] 步骤12:31-[(4-甲氧基苯基)甲基]-22-[[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-27,31-二氮杂三环十二烷-1(3),2(19),9(22),20(23),24(27)-戊烯-26-酮的合成:在冷却条件下向32-[(4-甲氧基苯基)甲基]-23-[[1-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-28,32-二氮杂三环十二烷-2(4),3(20),10(23),21(24),25(28)-戊烯-27-酮;2-甲基丙-2-醇;水合物(600mg,1.07mmol)在DCM(3mL)中的溶液中滴加TFA(2.44g,21.44mmol,1.65mL)。将反应混合物在25℃搅拌14小时。蒸发反应混合物并用饱和碳酸氢钠溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取,依次用水和盐水洗涤。有机部分用硫酸钠干燥并浓缩,得到31-[(4-甲氧基苯基)甲基]-22-[[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-27,31-二氮杂三环十二烷1(3),2(19),9(22),20(23),24(27)-戊烯-26-酮(390mg,72.19%产率),为淡黄色固体。

[2552] 步骤13:37-[(4-甲氧基苯基)甲基]-26-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-33,37-二氮杂三环十二烷-2(4),3(23),10(26),24(27),28(33)-戊烯-30-酮的合成:向1-甲基环丁烷甲酸(47.82mg,418.93μmol)和31-[(4-甲氧基苯基)甲基]-22-[[1-(4-哌啶基)吡唑-4-基]甲基]-27,31-二氮杂三环十二烷1(3),2(19),9(22),20(23),24(27)-戊烯-26-酮(190mg,418.93μmol)在DMF(3mL)的搅拌溶液中加入DIPEA(270.71mg,2.09mmol,364.84μl)和HATU(238.94mg,628.40μmol),在25℃下搅拌反应混合物16小时。根据LCMS,显示出所需质量,反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤,分离有机层,用硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。该粗品通过柱色谱法(使用DCM中的3%MeOH)纯化为37-[(4-甲氧基苯基)甲基]-26-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-33,37-二氮杂三环十二烷-2(4),3(23),10(26),24(27),28(33)-戊烯-30-酮(90mg,38.69%产率)为棕色固体。LCMS(ES+)=550.4[M+H]+。

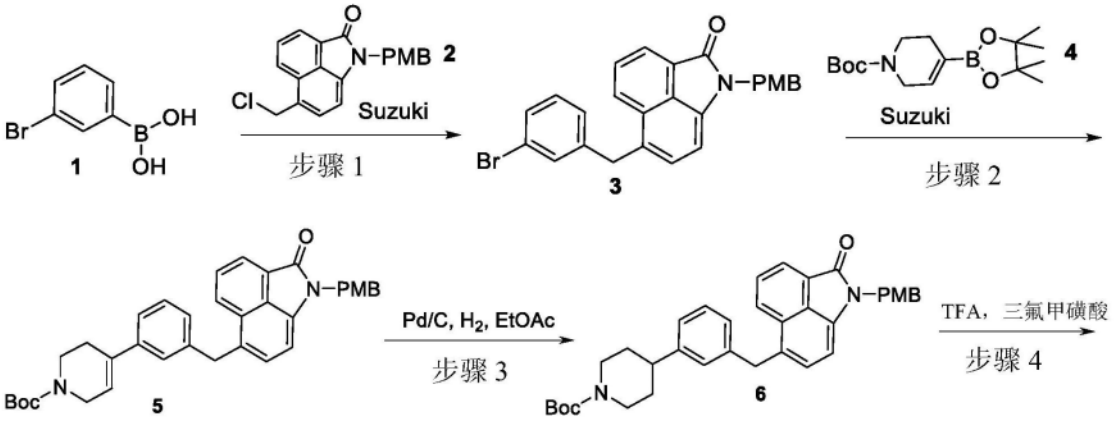
[2553] 步骤14:18-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-25,27-二氮杂三环十二烷-1,3(16),5(18),15(19),20(25)-戊烯-22-酮的合成:在冷却条件下向37-[(4-甲氧基苯基)甲基]-26-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-33,37-二氮杂三环十二烷-2(4),3(23),10(26),24(27),28(33)-戊烯-30-酮(90mg,163.74μmol)在TFA(3mL)中的溶液滴加三氟甲磺酸(368.61mg,2.46mmol,215.56μl)。将反应混合物在25℃搅拌16小时。将反应混合物蒸发并用饱和碳酸氢钠溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取,依次用水和盐水洗涤。有机部分用硫酸钠干燥并浓缩,得到18-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-25,27-二氮杂三环十二烷-1,3(16),5(18),15(19),20(25)-戊烯-22-酮(60mg,71.66%产率),为棕色固体。LCMS(ES+)=430.3[M+H]。

[2554] 步骤15:3-[20-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-26-氧代-30,35-二氮杂三环十二烷-1,3(18),5(20),17(21),22(30)-戊烯-35-基]哌啶-2,6-二酮的合成:在冰冷条件下在氩气气氛中向18-[[1-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-25,27-二氮杂三环十二烷-1,3(16),5(18),15(19),20(25)-戊烯-22-酮(45.00mg,104.77μmol)和3-溴哌啶-2,6-二酮(60.35mg,314.31μmol)在THF(3mL)的溶液中滴加双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(1M,628.62μl),并将反应混合物在65℃下加热4小时。LCMS显示具有未反应原料的所需化合物。反应混合物用冰淬灭并用乙酸乙酯萃取,有机层用盐水洗涤并用硫酸钠干燥并浓缩。反应混合物通过制备性HPLC纯化,得到3-[20-[[1-[1-

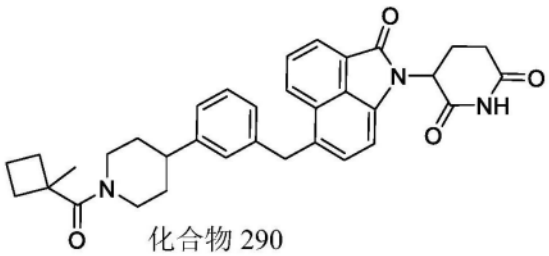
(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]吡唑-4-基]甲基]-26-氧代-30,35-二氮杂三环十二烷-1,3(18),5(20),17(21),22(30)-戊烯-35-基]哌啶-2,6-二酮化合物289(3mg,5.21%产率)为灰白色固体。LCMS(ES+)=541.2[M+H]+.1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.09(s,1H),8.31(d,J=8.2Hz,1H),8.14(d,J=8.1Hz,1H),8.09(s,1H),8.00(t,J=7.6Hz,1H),7.65(s,1H),7.35(s,1H),5.41-5.37(m,1H),4.38(m,1H),4.32-4.27(m,1H),4.11(s,2H),3.56(m,1H),3.31-2.81(m,3H),2.67-2.63(m,2H),2.41-2.36(m,2H),2.13-2.11(m,1H),1.99-1.85(m,3H),1.79-1.75(m,3H),1.67(m,1H),1.62-1.59(m,1H),1.34(s,3H).

[2555] 实施例170.3-[6-[[3-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物290)的合成

[2556]



[2557]



化合物 290

[2558] 步骤1:6-[(3-溴苯基)甲基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向(3-溴苯基)硼酸(2.67g,13.28mmol)在甲苯(50mL)的搅拌溶液中加入苯甲醚6-(氯甲基)-1-甲基-苯并[cd]吲哚-2-酮(4.5g,13.28mmol)和无水磷酸三钾(7.05g,33.20mmol),将混合物用氩气吹扫15分钟,然后加入四(三苯基膦)钯(0)99.8%(金属基),再次加入9%钯(1.53g,1.33mmol),再次吹扫氩气5分钟,并将混合物在密封管中在90℃下搅拌16小时。通过TLC确认反应完成,反应完成后通过硅藻土过滤并用乙酸乙酯稀释并用水和盐水溶液洗涤。蒸发溶剂,残余物通过硅胶柱色谱法用2%乙酸乙酯的石油醚溶液纯化,得到6-[(3-溴苯基)甲基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(1.1g,9.92%产率,55%纯度),为黄色固体。LCMS(ES+)=460.6[M+H]+。

[2559] 步骤2:4-[3-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯的合成:向6-[(3-溴苯基)甲基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吲哚-2-酮(1g,2.18mmol)在二噁烷(20mL)和水(4mL)的溶液中加入4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(708.35mg,2.29mmol)和碳酸钠(578.11mg,5.45mmol,228.50μl)。将混合物用氩气吹扫15分钟,然后加入XPhos Pd G3(92.34mg,109.09μmol),再次吹扫氩气5分钟,并将混合物在密封管中在90℃搅拌16小时。TLC确认反应完成,反应完成后通过硅藻土过滤,用乙酸乙酯稀释,用水、饱和碳酸钠和盐水溶液洗涤。蒸发溶剂,得到粗化合物。并通过硅胶柱色谱法用20%乙酸乙酯的己烷溶液纯化,得到4-[3-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(600mg,29.43%产率,60%纯度),为黄色固体。LCMS(ES+)=561[M+H]+。

[2560] 步骤3:4-[3-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:向4-[3-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(750mg,1.34mmol)在甲醇(50mL)中的搅拌溶液吹扫氩气15分钟,然后再次加入钯-碳(10%湿润)(200mg,1.34mmol),反应混合物用氩气吹扫。然后将反应混合物在气球压力下氢化16小时。LCMS显示所需质量,然后将反应混合物通过硅藻土床过滤。然后蒸发滤液并通过制备性HPLC纯化,得到4-[3-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(130mg,17.01%产率,98.5%纯度)。LCMS(ES+)=564[M+H]+。

[2561] 步骤4:6-[[3-(4-哌啶基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:在冷却条件下向4-[3-[[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-6-基]甲基]苯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(210mg,373.20μmol)在TFA(3mL)的溶液中滴加三氟甲磺酸(280.05mg,1.87mmol,163.77μl)。将反应混合物在25℃搅拌16小时。蒸发反应混合物并用饱和碳酸氢钠溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取,依次用水和盐水洗涤。有机部分用硫酸钠干燥并浓缩,得到6-[[3-(4-哌啶基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(130mg,86.47%产率,85%纯度)。LCMS(ES+)=343[M+H]+。

[2562] 步骤5:6-[[3-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮的合成:向6-[[3-(4-哌啶基)苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(130mg,379.64μmol)和1-甲基环丁烷甲酸(43.33mg,379.64μmol)在DMF(3mL)的搅拌溶液中加入DIPEA(245.32mg,1.90mmol,330.62μl)和HATU(216.52mg,569.45μmol),反应混合物在25℃下搅拌16小时。根据LCMS,显示出所需质量,反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,分离有机层,用硫酸钠干燥并减压浓缩,得到粗产物。该粗品通过柱色谱法(使用60%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到标题化合物6-[[3-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(100mg,58.86%产率,98%纯度),为白色固体。LCMS(ES+)=439.0[M+H]+。

[2563] 步骤6:3-[6-[[3-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成:在0℃下向6-[[3-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]苯基]甲基]-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(100mg,228.02μmol)在THF(5mL)的搅拌溶液中分批加入氢化钠(油分散体)60%矿物油分散体(87.37mg,2.28mmol,60%纯度)并在0℃下搅

拌10分钟。之后缓慢加入3-溴哌啶-2,6-二酮(218.91mg,1.14mmol),然后将反应物料搅拌至75℃持续20分钟。反应进程通过TLC监测,SM在TLC中被消耗。然后用冷冰水淬灭反应物料,用乙酸乙酯稀释反应混合物,用水洗涤,分离有机层,用硫酸钠干燥,减压浓缩,得到粗产物。该粗品通过制备性HPLC纯化,得到3-[6-[[3-[1-(1-甲基环丁烷羰基)-4-哌啶基]苯基]甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮化合物290(11mg,8.65%产率,98.61%纯度)。LCMS(ES+)=550.5[M+H]+.1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ11.10(s,1H),8.36(d,J=7.8Hz,1H),8.07(d,J=6.6Hz,1H),7.81(t,J=7.4Hz,1H),7.40(d,J=7.2Hz,1H),7.25(s,1H),7.18-7.16(m,1H),7.11-7.04(m,3H),5.45-5.43(m,1H),4.47(m,1H),4.37(s,2H),3.60(m,1H),2.99-2.92(m,2H),2.79-2.63(m,3H),2.43(m,2H),2.07(m,2H),1.93-1.88(m,1H),1.78-1.72(m,4H),1.63-1.60(m,1H),1.46(m,2H),1.35(s,3H).

[2564] 实施例171.表1的细胞活力测定

[2565] 材料

[2566] RPMI 1640培养基、胎牛血清(FBS)和2-巯基乙醇购自Gibco(美国纽约州格兰德岛)。CellTiter-Glo®2.0Assay购自Promega(Madison,WI,USA)。NCIH929.1细胞系购自ATCC(Manassas,VA,USA)。细胞培养瓶和384孔微孔板获自VWR(Radnor,PA,USA)。

[2567] 细胞活力分析

[2568] NCIH929.1细胞活力是使用CellTiter-Glo®2.0发光检测试剂盒基于ATP的定量确定的,该试剂盒可指示代谢活性细胞的存在。简而言之,将测试化合物以1μM的最高浓度加入384孔板中,以10个点进行半对数研磨,一式两份。NCIH929.1细胞以每孔750个细胞的细胞密度接种至含有10%FBS和0.05mM 2-巯基乙醇的RPMI培养基中的384孔板中。在没有测试化合物的情况下处理的细胞是阴性向照,在没有CellTiter-Glo®2.0的情况下处理的细胞是阳性向照。在化合物处理的同一天,将CellTiter-Glo®2.0加入含有在不存在测试化合物的情况下处理过的细胞的平板中,以建立细胞抑制对照值(C_{T0})。用测试化合物处理的细胞在37℃和5%CO_2下孵育96小时。然后将CellTiter-Glo试剂加入细胞中,并在EnVision™ Multilabel Reader(PerkinElmer,SantaClara,CA,USA)上获取发光。

[2569] 结果

[2570] 使用上述测定法测定下表1中代表性化合物的IC_{50}数据。

[2571] 实施例172.表2的细胞活力测定

[2572] 材料

[2573] RPMI 1640培养基、胎牛血清(FBS)和2-巯基乙醇购自Gibco(美国纽约州格兰德岛)。CellTiter-Glo®2.0Assay购自Promega(Madison,WI,USA)。NCIH929.1细胞系购自ATCC(Manassas,VA,USA)。细胞培养瓶和384孔微孔板获自VWR(Radnor,PA,USA)。

[2574] 细胞活力分析

[2575] NCIH929.1细胞活力是使用CellTiter-Glo®2.0发光检测试剂盒基于ATP的定量确定的,该试剂盒可指示代谢活性细胞的存在。简而言之,将测试化合物以1μM的最高浓度加入384孔板中,以14个点进行半对数研磨,一式两份。NCIH929.1以每孔750个细胞的细胞密度接种至含有10%FBS和0.05mM 2-巯基乙醇的RPMI培养基中的384孔板中。在不存在

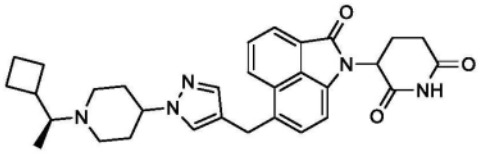
测试化合物的情况下处理的细胞是阴性向照,归一化为100％存活率,而在不存在CellTiter-Glo®2.0的情况下处理的细胞是阳性向照,归一化为0％存活率。细胞在37℃下与5％CO_2孵育96小时。然后将CellTiter-Glo试剂加入细胞中,并在EnVision™ Multilabel Reader(PerkinElmer,SantaClara,CA,USA)上获取发光。

[2576] 结果

[2577] 使用上述测定法测定下表2中代表性化合物的IC_{50}数据。

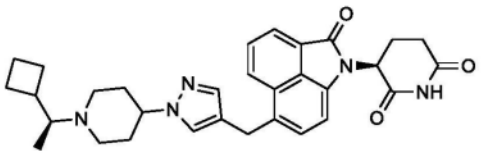
[2578] 实施例173.代表性化合物

[2579] 在下表中描述了手性的地方,指定表示该立体中心的相对手性,而不是绝对指定。如果未指定手性中心,则该手性中心可能存在手性混合物,例如,

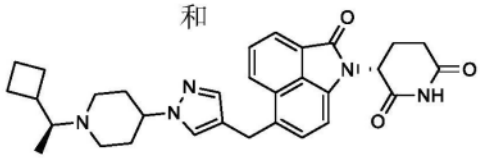


化合物 280

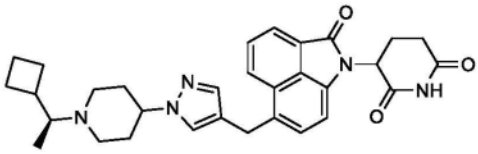
=



和

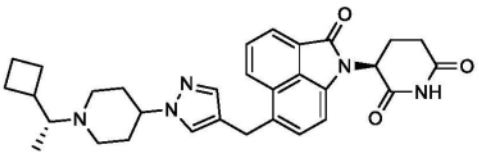


[2580] 或



化合物 280

=



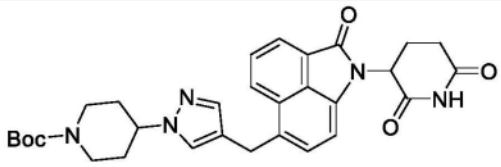
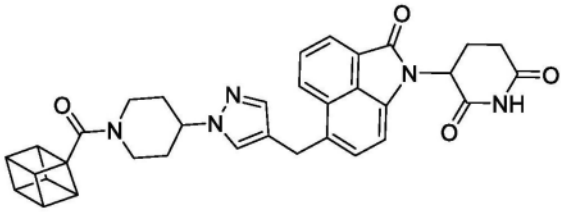
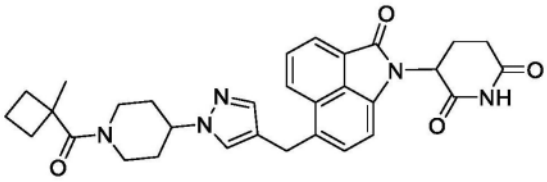
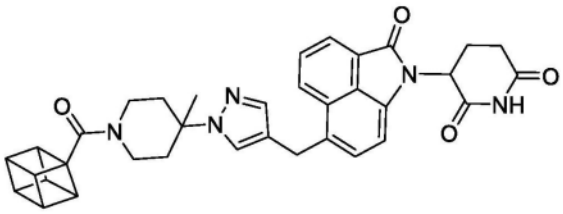
和



。

[2581] 表1

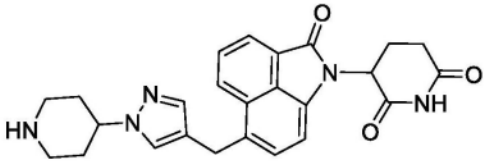
[2582]

化合物编号	结构	GI_{50}
2		++++
3		++++
4		++++
18		++++

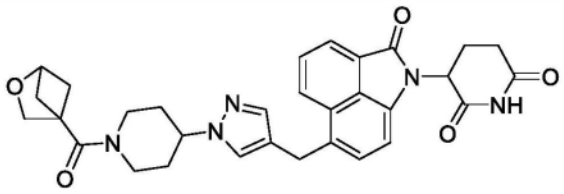
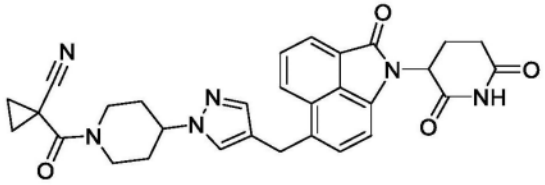
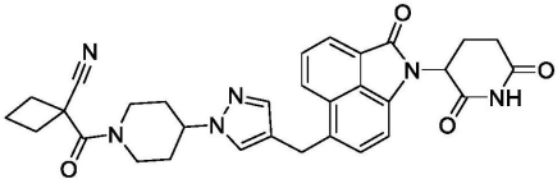
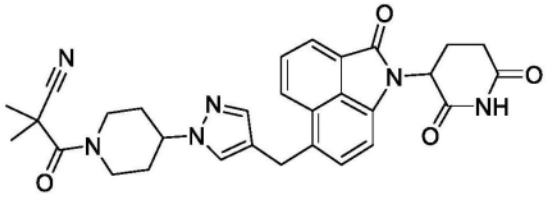
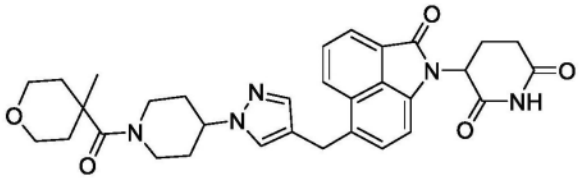
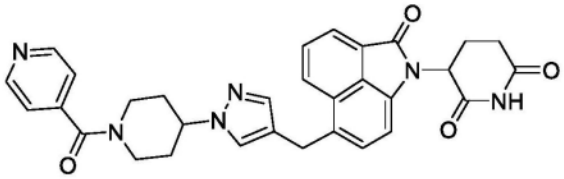
[2583] 上表中:++++<1nM;+++<100nM;++<999nM,并且+>999nM。

[2584] 表2

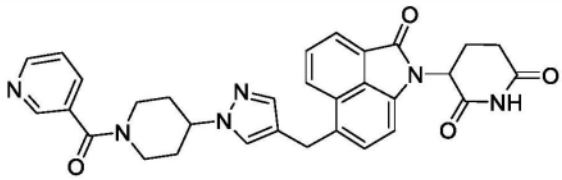
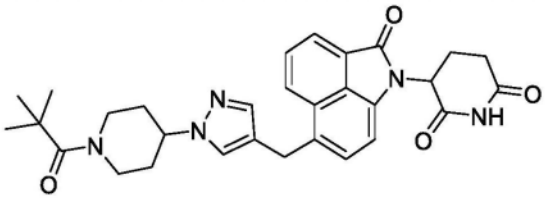
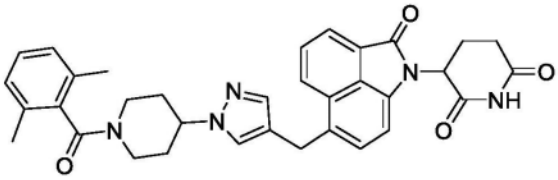
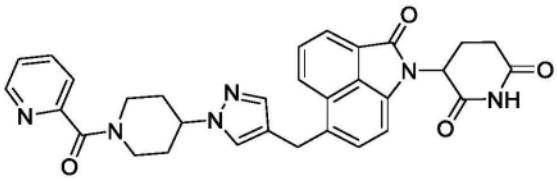
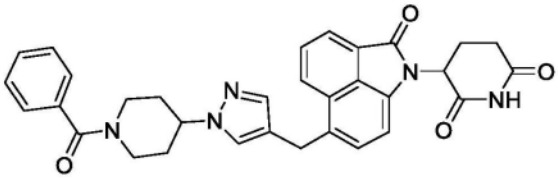
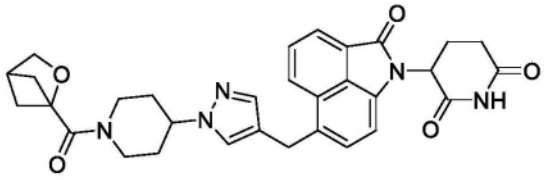
[2585]

#	结构	IC_{50} (nM)
36	 3-(2-氧代-6-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	

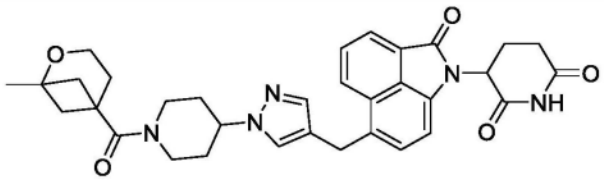
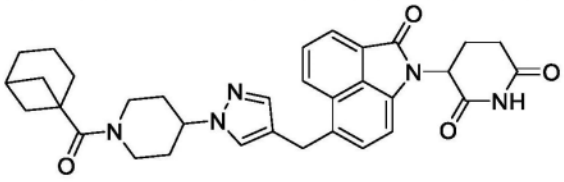
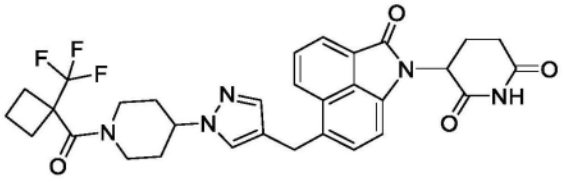
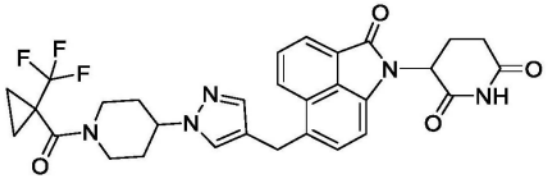
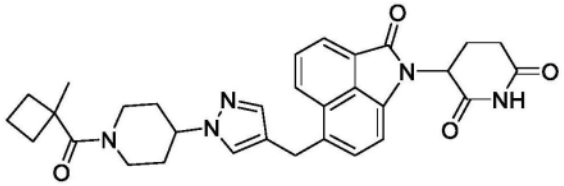
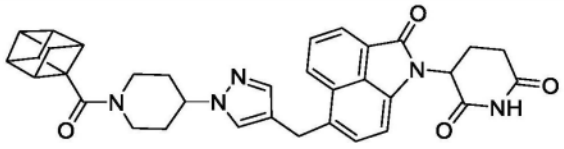
[2586]

37	 3-(6-((1-(1-(2-氧杂双环[2.1.1]己烷-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
38	 1-(4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羰基)环丙烷-1-甲腈	++++
39	 1-(4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羰基)环丁烷-1-甲腈	++++
40	 3-(4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基-3-氧代丙腈	++++
41	 3-(6-((1-(1-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
42	 3-(6-((1-(1-异烟酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++

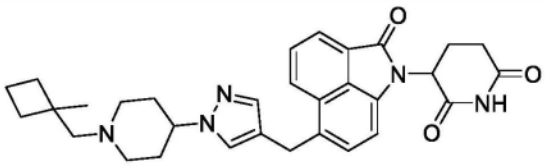
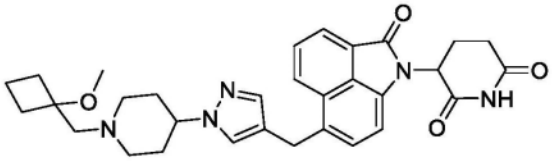
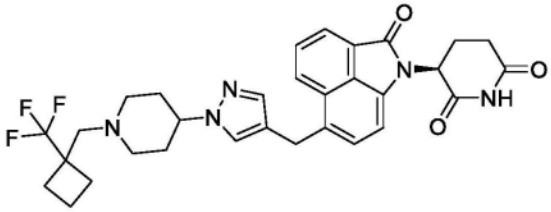
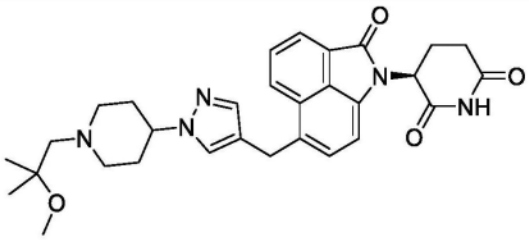
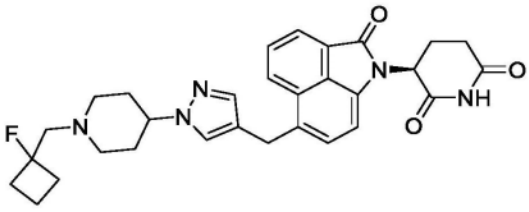
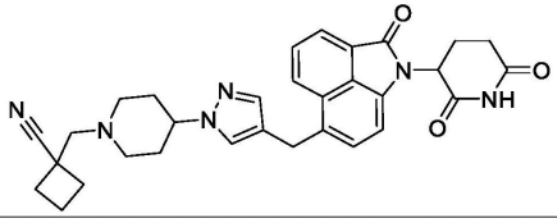
[2587]

43	 3-(6-((1-(1-烟酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
44	 3-(2-氧代-6-((1-(1-新戊酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
45	 3-(6-((1-(1-(2,6-二甲基苯甲酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
46	 3-(2-氧代-6-((1-(1-甲基吡啶基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
47	 3-(6-((1-(1-苯甲酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
48	 3-(6-((1-(1-(2-氧杂双环[2.1.1]己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++

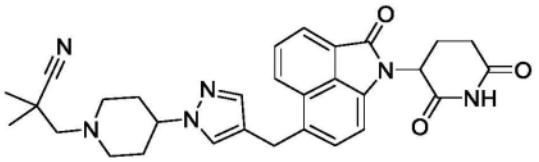
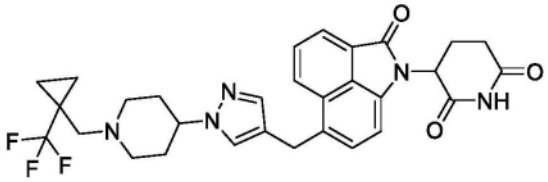
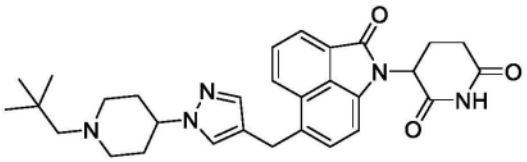
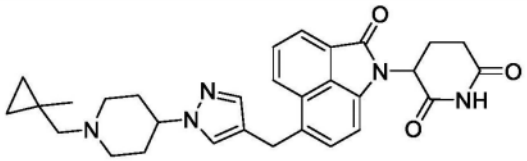
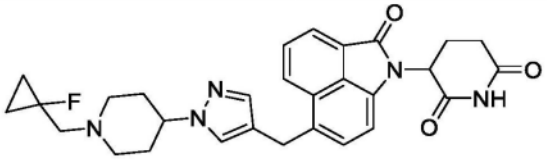
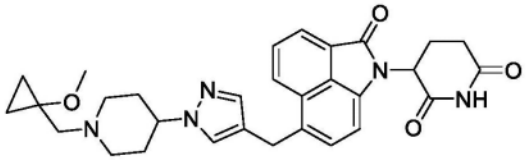
[2588]

49	 3-(6-((1-(1-(1-甲基-2-氧杂双环[3.1.1]庚烷-5-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
50	 3-(6-((1-(1-(双环[3.1.1]庚烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
51	 3-(2-氧代-6-((1-(1-(1-(三氟甲基)环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
52	 3-(2-氧代-6-((1-(1-(1-(三氟甲基)环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
53	 3-(6-((1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
54	 3-(6-((1-(1-(立方烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++

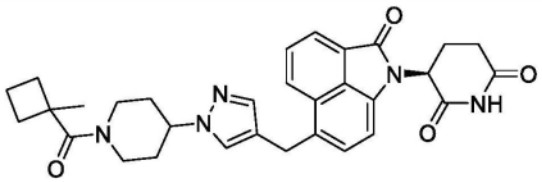
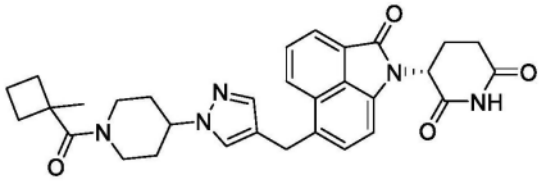
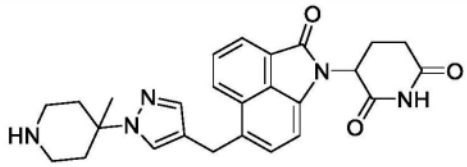
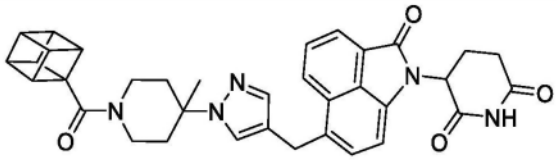
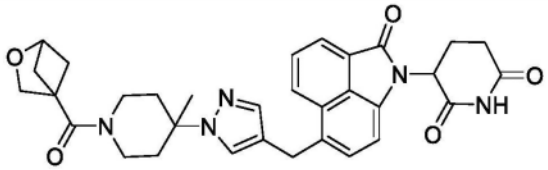
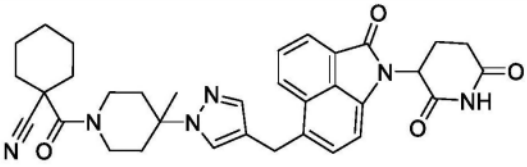
[2589]

55	 3-(6-((1-(1-((1-甲基环丁基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
56	 3-(6-((1-(1-((1-甲氧基环丁基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
57	 3-(2-氧代-6-((1-(1-((1-(三氟甲基)环丁基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
58	 3-(6-((1-(1-(2-甲氧基-2-甲基丙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
59	 3-(6-((1-(1-((1-氟代环丁基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
60		++++

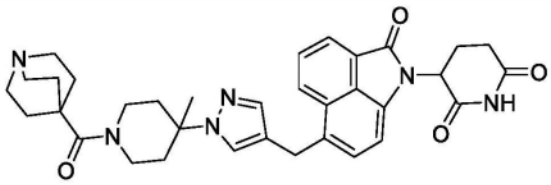
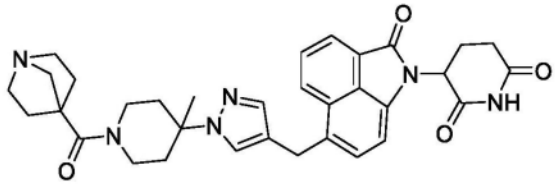
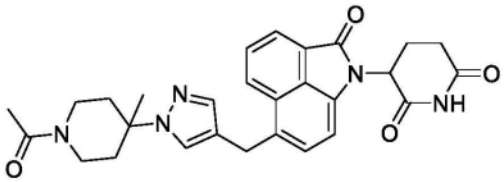
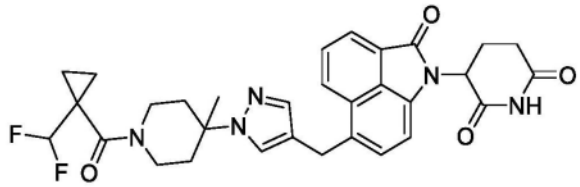
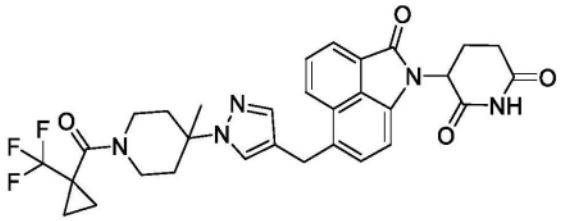
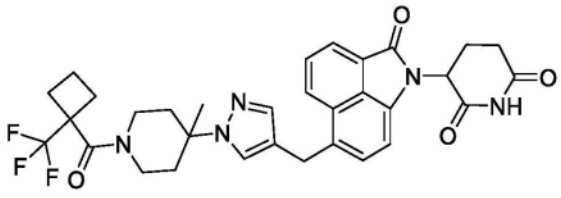
[2590]

	1-((4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)环丁烷-1-甲腈	
61	 3-(4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基丙腈	++++
62	 3-(2-氧代-6-((1-(1-((1-(三氟甲基)环丙基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
63	 3-(6-((1-(1-新戊基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
64	 3-(6-((1-(1-((1-甲基环丙基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
65	 3-(6-((1-(1-((1-氟代环丙基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
66	 3-(6-((1-(1-((1-甲氧基环丙基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++

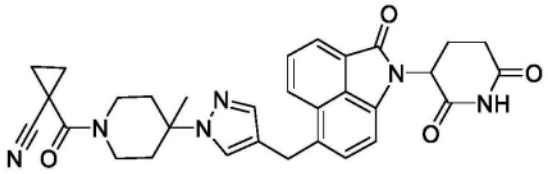
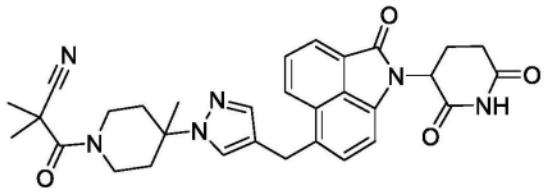
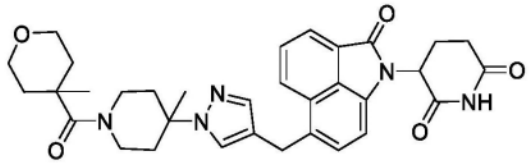
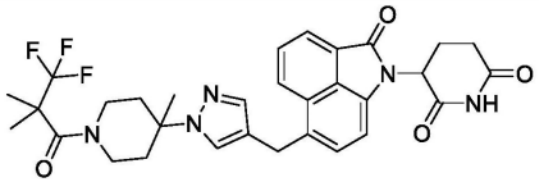
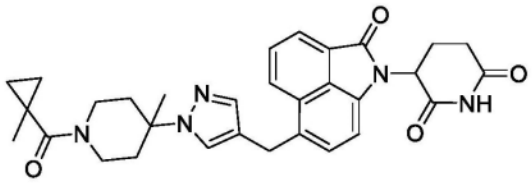
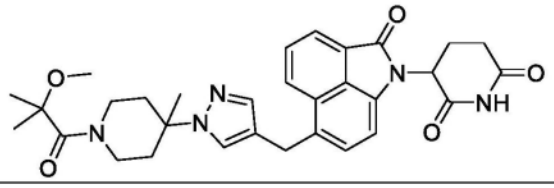
[2591]

67	 3-(6-((1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
68	 3-(6-((1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
69	 3-(6-((1-(4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	+++
70	 3-(6-((1-(1-(立方烷-1-羰基)-4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
71	 3-(6-((1-(1-(2-氧杂双环[2.1.1]己烷-4-羰基)-4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
72	 1-(4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基哌啶-1-羰基)环己烷-1-甲腈	++++

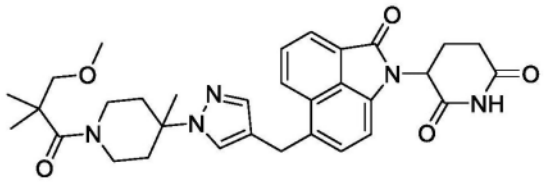
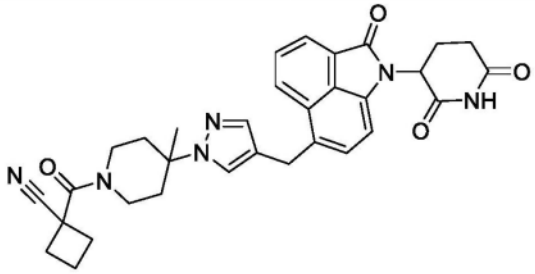
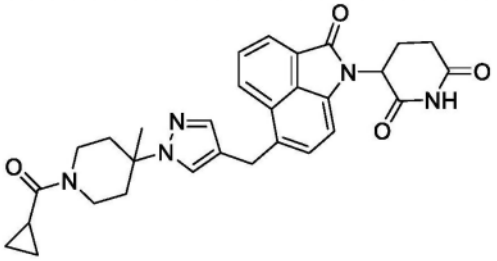
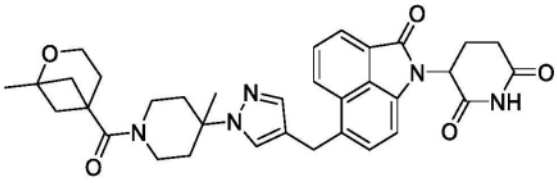
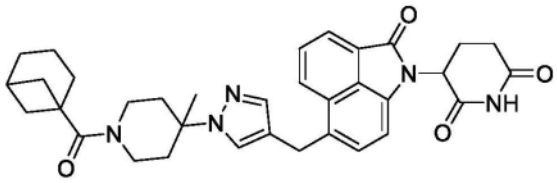
[2592]

73	 3-(6-((1-(4-甲基-1-(奎宁环-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	+++
74	 3-(6-((1-(1-(1-氮杂双环[2.2.1]庚烷-4-羰基)-4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	+++
75	 3-(6-((1-(1-乙酰基-4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
76	 3-(6-((1-(1-(1-(二氟代甲基)环丙烷-1-羰基)-4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
77	 3-(6-((1-(4-甲基-1-(1-(三氟甲基)环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
78	 3-(6-((1-(4-甲基-1-(1-(三氟甲基)环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑	++++

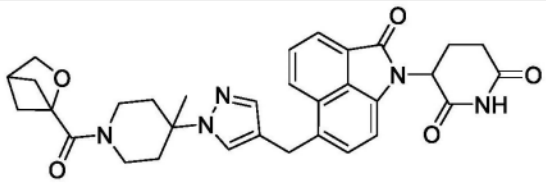
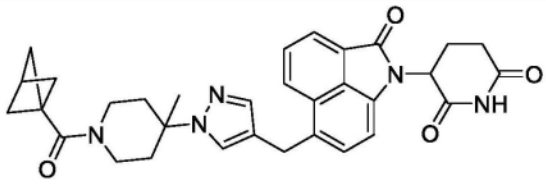
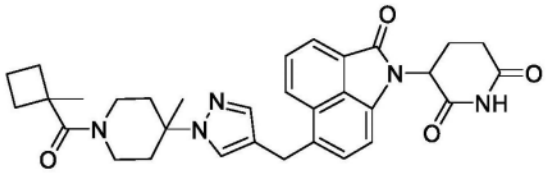
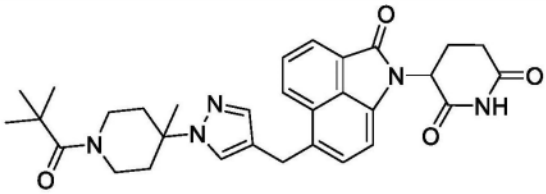
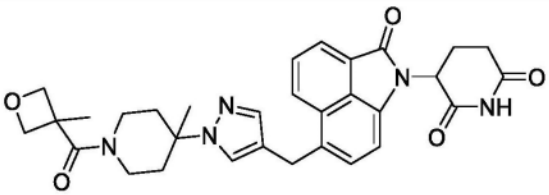
[2593]

	-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	
79	 1-(4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基哌啶-1-羰基)环丙烷-1-甲腈	++++
80	 3-(4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-2,2-二甲基-3-氧代丙腈	++++
81	 3-(6-((1-(4-甲基-1-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
82	 3-(6-((1-(4-甲基-1-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
83	 3-(6-((1-(4-甲基-1-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
84		++++

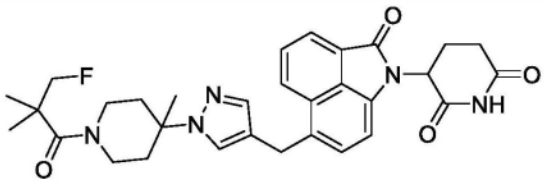
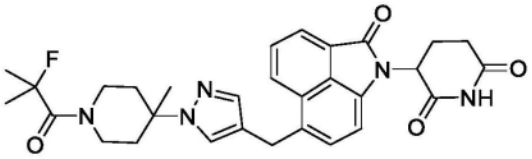
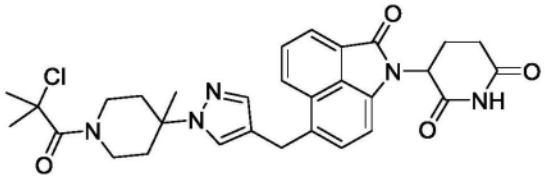
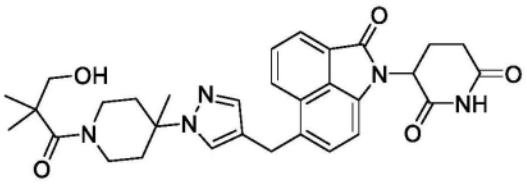
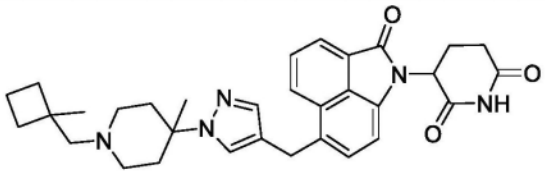
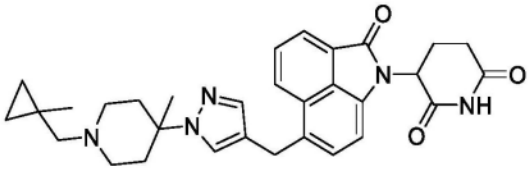
[2594]

	3-(6-((1-(1-(2-甲氧基-2-甲基丙酰基)-4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	
85	 3-(6-((1-(1-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙酰基)-4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
86	 1-(4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基哌啶-1-羰基)环丁烷-1-甲腈	++++
87	 3-(6-((1-(1-(环丙烷羰基)-4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	
88	 3-(6-((1-(4-甲基-1-(1-甲基-2-氧杂双环[3.1.1]庚烷-5-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
89	 3-(6-((1-(1-(双环[3.1.1]庚烷-1-羰基)-4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-	++++

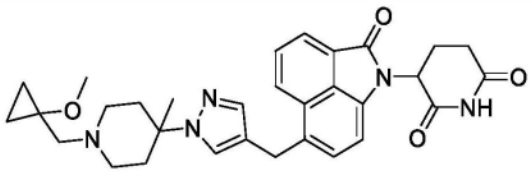
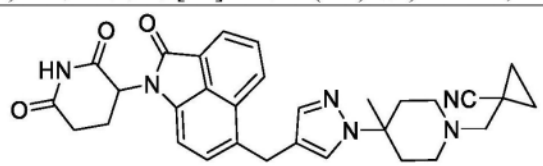
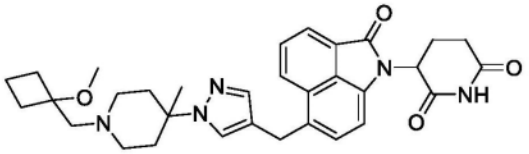
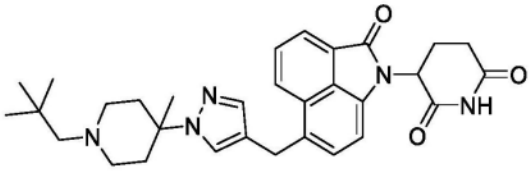
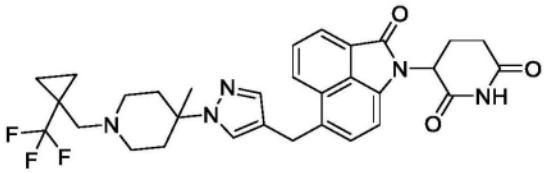
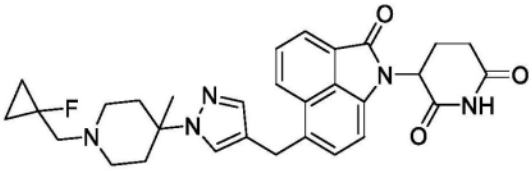
[2595]

	基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	
90	 3-(6-((1-(1-(2-氧杂双环[2.1.1]己烷-1-羰基)-4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
91	 3-(6-((1-(1-(双环[1.1.1]戊烷-1-羰基)-4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
92	 3-(6-((1-(4-甲基-1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
93	 3-(6-((1-(4-甲基-1-新戊酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
94	 3-(6-((1-(4-甲基-1-(3-甲基氧杂环丁烷-3-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++

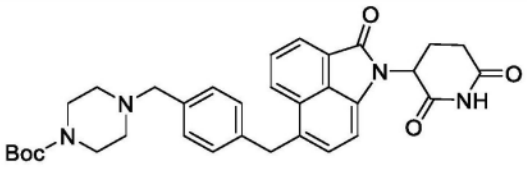
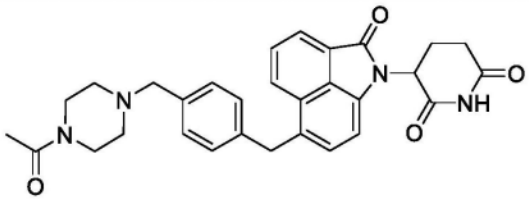
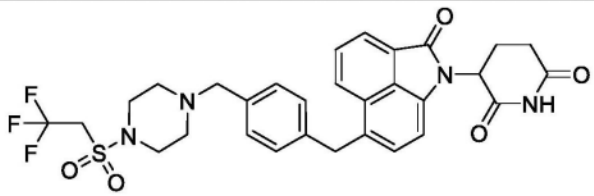
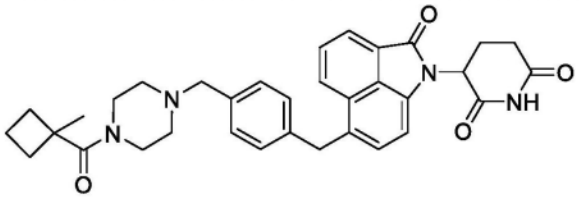
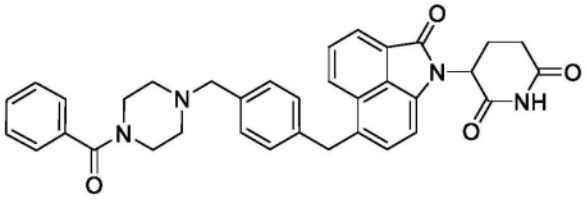
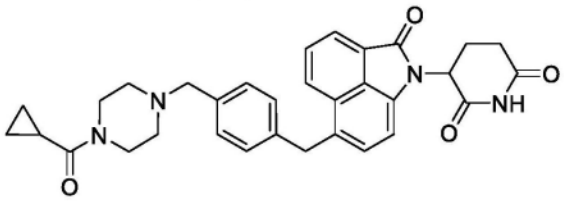
[2596]

95	 3-(6-((1-(1-(3-氟代-2,2-二甲基丙酰基)-4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
96	 3-(6-((1-(1-(2-氟代-2-甲基丙酰基)-4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
97	 3-(6-((1-(1-(2-氯-2-甲基丙酰基)-4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
98	 3-(6-((1-(1-(3-羟基-2,2-二甲基丙酰基)-4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
99	 3-(6-((1-(4-甲基-1-((1-甲基环丁基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
100	 3-(6-((1-(4-甲基-1-((1-甲基环丙基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++

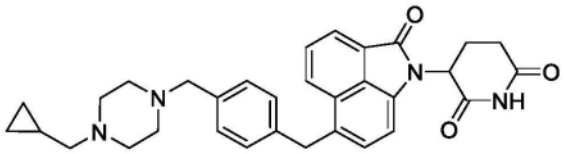
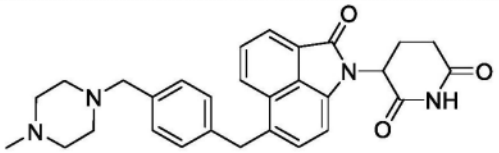
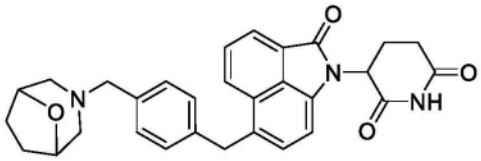
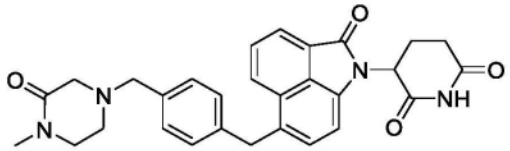
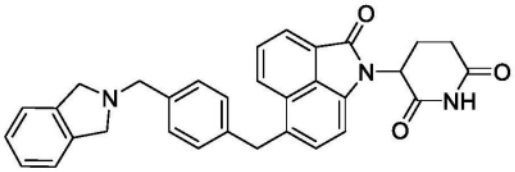
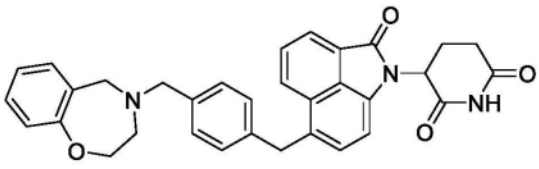
[2597]

101	 3-(6-((1-(1-((1-甲氧基环丙基)甲基)-4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
102	 1-((4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)甲基)环丙烷-1-甲腈	++++
103	 3-(6-((1-(1-((1-甲氧基环丁基)甲基)-4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
104	 3-(6-((1-(4-甲基-1-新戊基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
105	 3-(6-((1-(4-甲基-1-((1-(三氟甲基)环丙基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
106	 3-(6-((1-(1-((1-氟代环丙基)甲基)-4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++

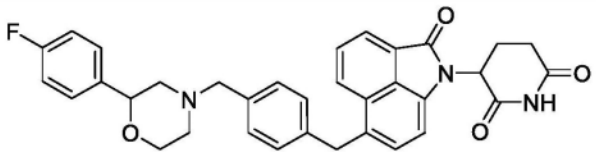
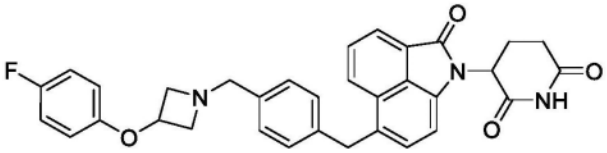
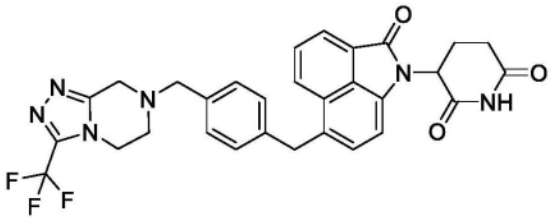
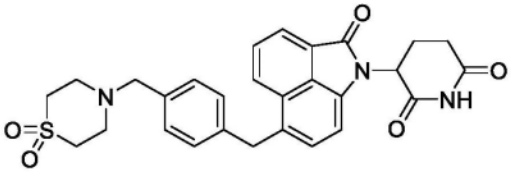
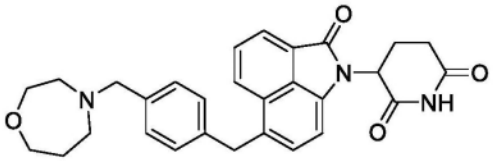
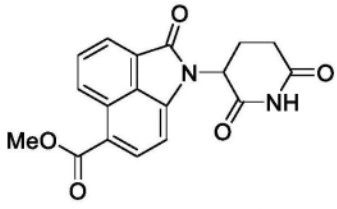
[2598]

107	 4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯	++++
108	 3-(6-(4-((4-乙酰基哌嗪-1-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
109	 3-(2-氧代-6-(4-((4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)苄基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
110	 3-(6-(4-((4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌嗪-1-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
111	 3-(6-(4-((4-苯甲酰基哌嗪-1-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
112	 3-(6-(4-((4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚	++++

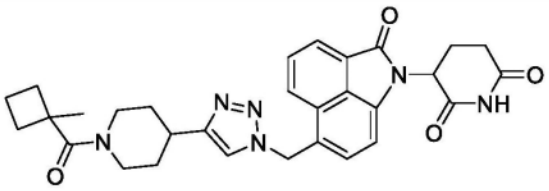
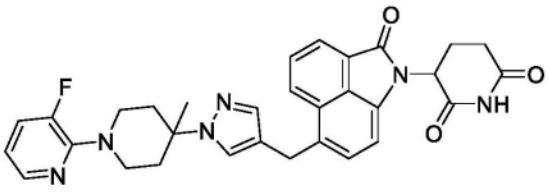
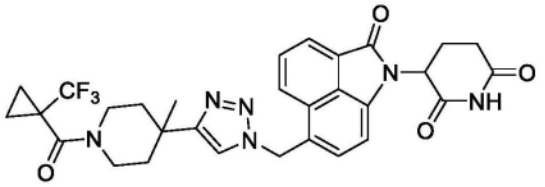
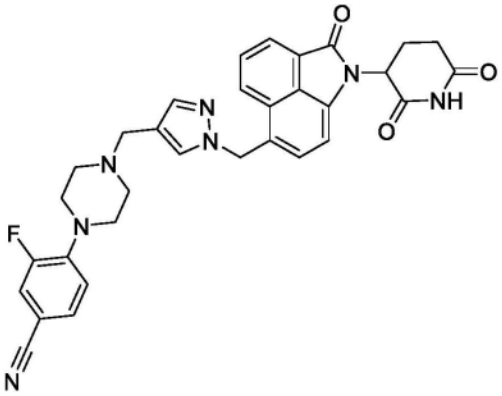
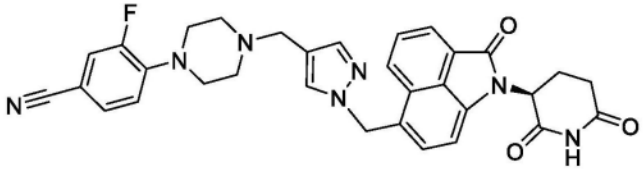
[2599]

	-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	
113	 3-(6-(4-((4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
114	 3-(6-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
115	 3-(6-(4-((8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
116	 3-(6-(4-((4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
117	 3-(6-(4-(异吲哚啉-2-基甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
118	 3-(6-(4-((2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂䓬-4(5H)-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++

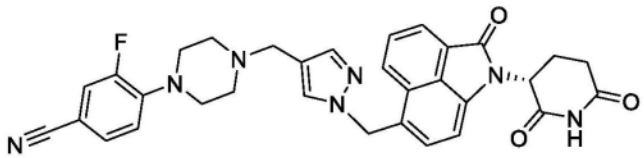
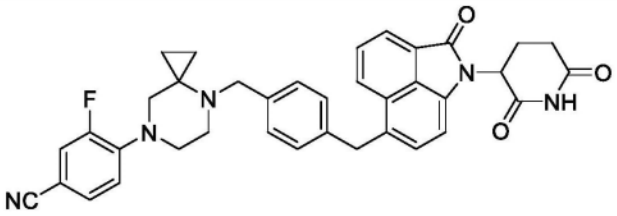
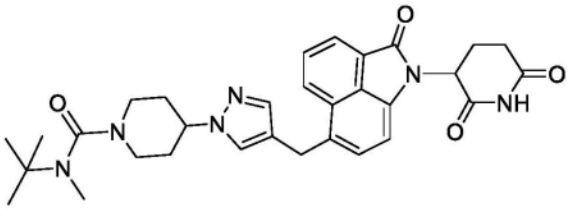
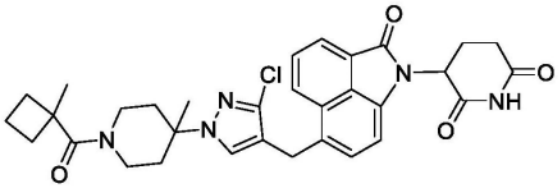
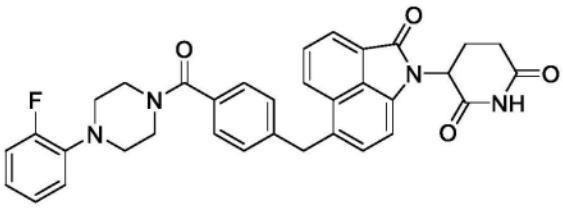
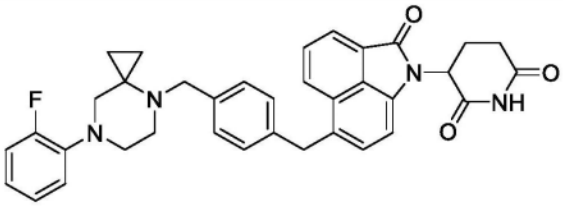
[2600]

119	 3-(6-(4-((2-(4-氟代苯基)吗啉代)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
120	 3-(6-(4-((3-(4-氟代苯氧基)氮杂环丁-1-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
121	 3-(2-氧代-6-(4-((3-(三氟甲基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)苄基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
122	 3-(6-(4-((1,1-二氧代硫代吗啉代)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
123	 3-(6-(4-((1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
124	 1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-甲酸甲酯	+

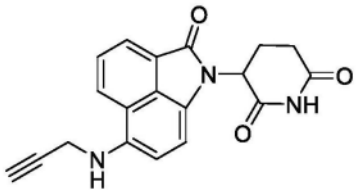
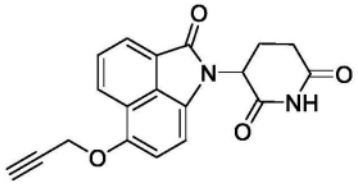
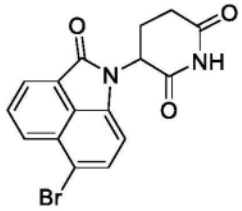
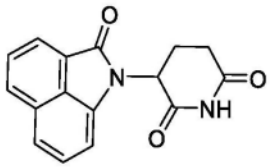
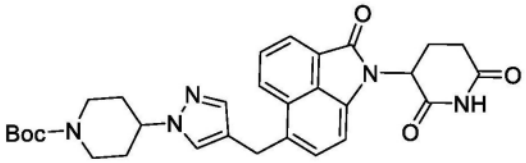
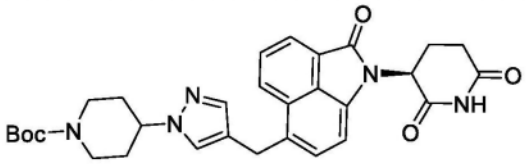
[2601]

125	 3-(6-((4-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
126	 3-(6-((1-(1-(3-氟代吡啶-2-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
127	 3-(6-((4-(4-甲基-1-(1-(三氟甲基)环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
128	 4-(4-((1-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟代苯甲腈	++++
129	 4-(4-((1-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟代苯甲腈	++++

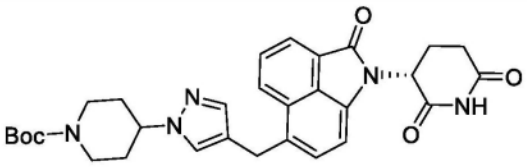
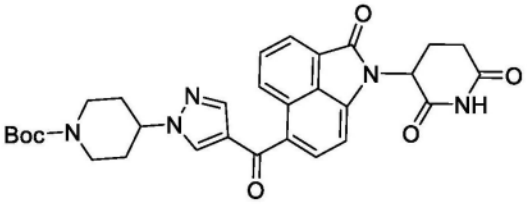
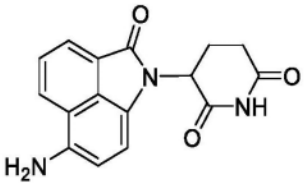
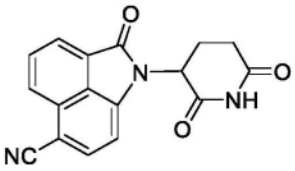
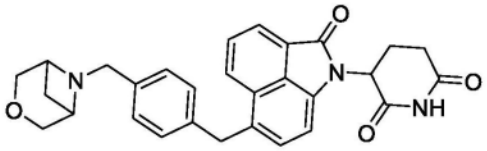
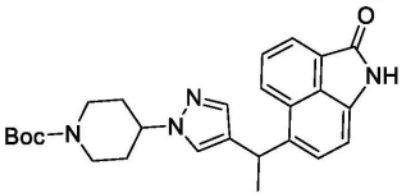
[2602]

130	 4-(4-((1-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟代苯甲腈	++++
131	 4-(4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)苄基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)-3-氟代苯甲腈	++++
132	 N-(叔丁基)-4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基哌啶-1-甲酰胺	++++
133	 3-(6-((3-氯-1-(4-甲基-1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
134	 3-(6-(4-(4-(2-氟代苯基)哌嗪-1-羰基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
135	 3-(6-(4-((7-(2-氟代苯基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)甲基)苄基)-2-	++++

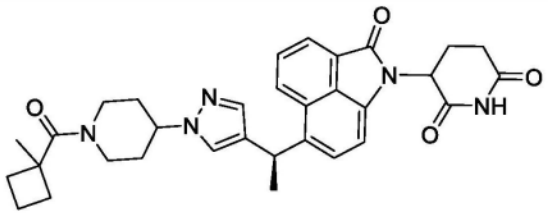
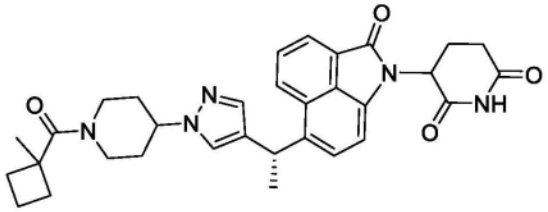
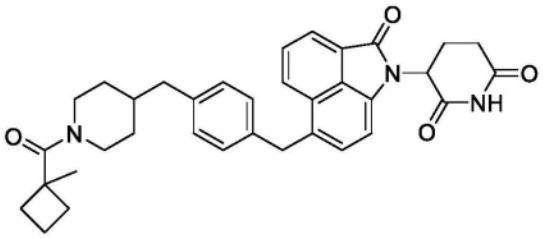
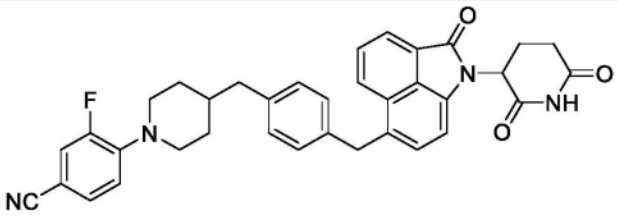
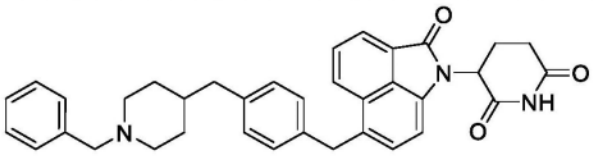
[2603]

	氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	
136	 3-(2-氧代-6-(丙-2-炔-1-基氨基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	+
137	 3-(2-氧代-6-(丙-2-炔-1-基氧基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	+++
138	 3-(6-溴-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	
139	 3-(2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	+++
140	 4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	++++
141	 4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	++++

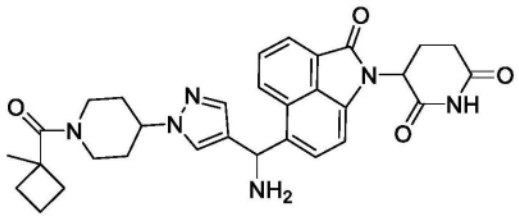
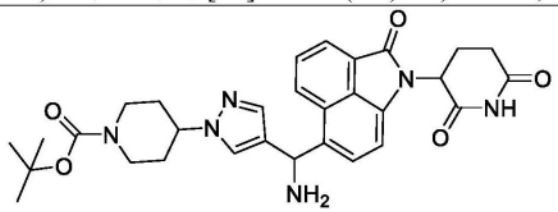
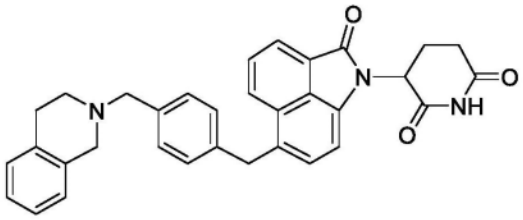
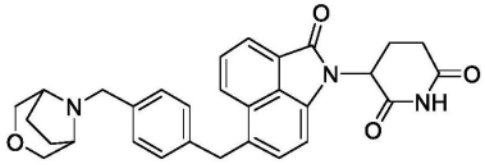
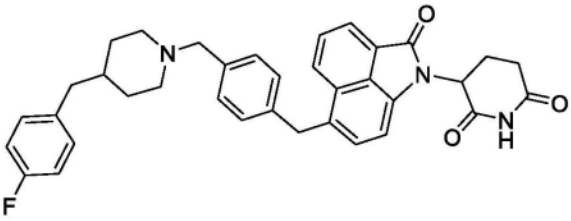
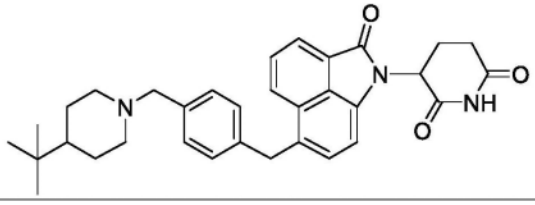
[2604]

142	 4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	++++
143	 4-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	++
144	 3-(6-氨基-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++
145	 1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-甲腈	+
146	 3-(6-(4-((3-氧杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
147	 4-(4-(1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)乙基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	++++

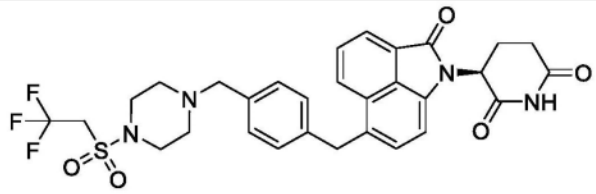
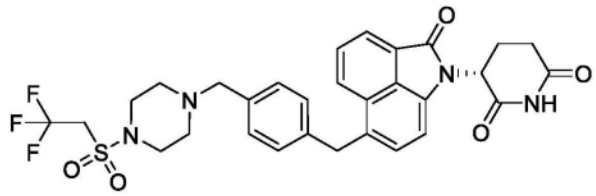
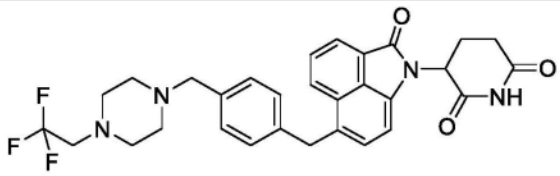
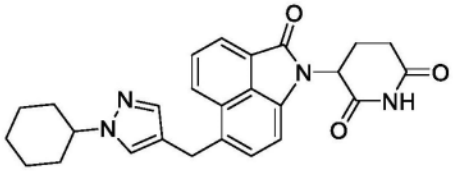
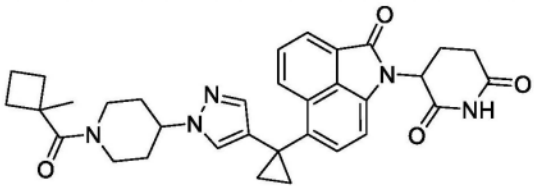
[2605]

148	 3-(6-(1-(1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)乙基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
149	 3-(6-(1-(1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)乙基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
150	 3-(6-(4-((1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
151	 4-(4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)苄基)哌啶-1-基)-3-氟代苯甲腈	++++
152	 3-(6-(4-((1-苄基哌啶-4-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++

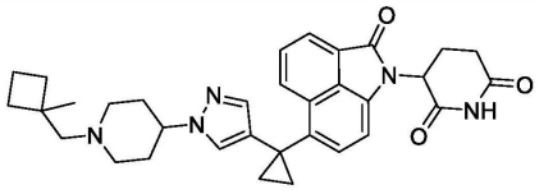
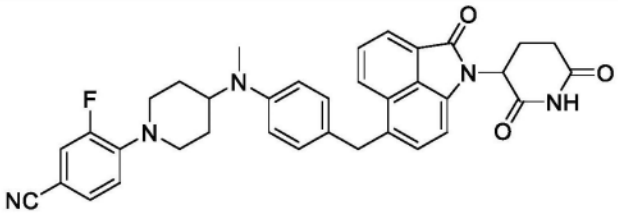
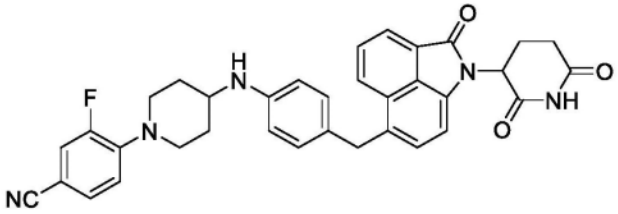
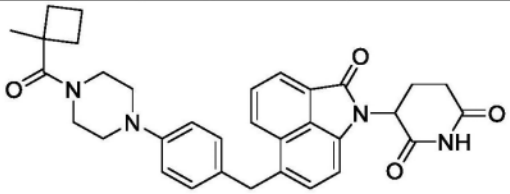
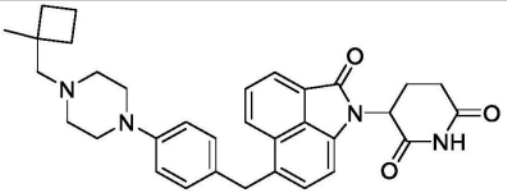
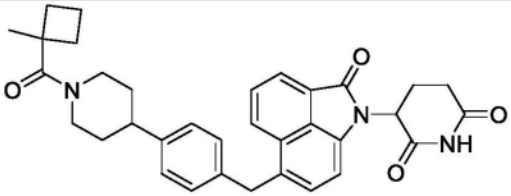
[2606]

153	 (3S)-3-(6-(氨基(1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
154	 4-(4-(氨基(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	++++
155	 3-(6-(4-((3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
156	 3-(6-(4-((3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
157	 3-(6-(4-((4-(4-氟代苄基)哌啶-1-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
158		++++

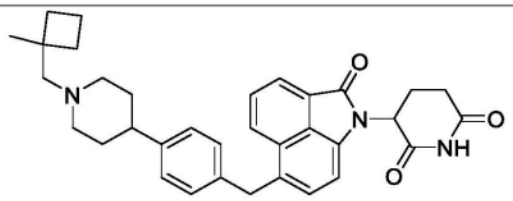
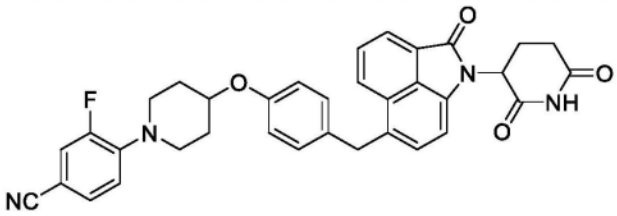
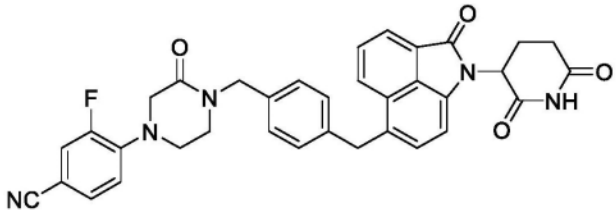
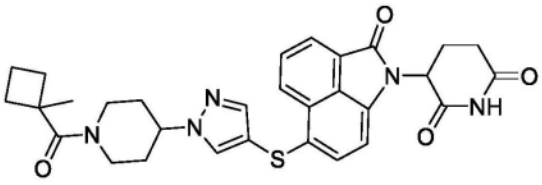
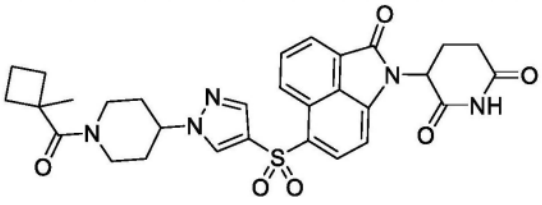
[2607]

	3-(6-(4-((4-(叔丁基)哌啶-1-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	
159	 3-(2-氧代-6-(4-((4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)苄基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
160	 3-(2-氧代-6-(4-((4-((2,2,2-三氟乙基)磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)苄基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
161	 3-(2-氧代-6-(4-((4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基)甲基)苄基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
162	 3-(6-((1-环己基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
163	 3-(6-(1-(1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)环丙基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++

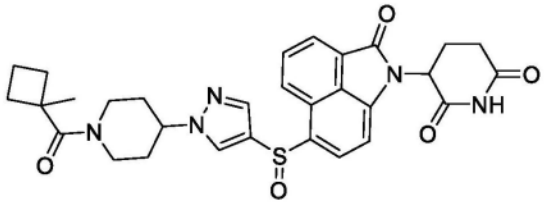
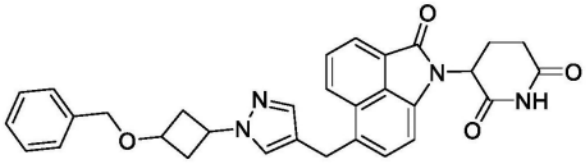
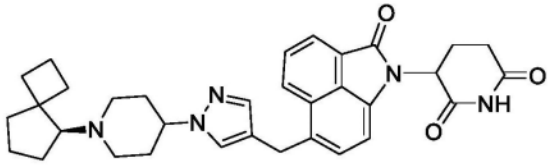
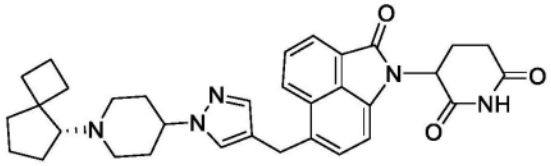
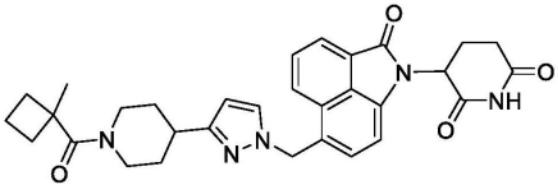
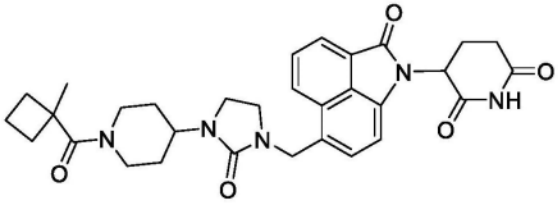
[2608]

164	 3-(6-(1-(1-(1-((1-甲基环丁基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)环丙基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	+++
165	 4-(4-((4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)苯基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)-3-氟代苯甲腈	++++
166	 4-(4-((4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)苯基)氨基)哌啶-1-基)-3-氟代苯甲腈	++++
167	 3-(6-(4-(4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌嗪-1-基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
168	 3-(6-(4-(4-((1-甲基环丁基)甲基)哌嗪-1-基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
169	 3-(6-(4-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲	++++

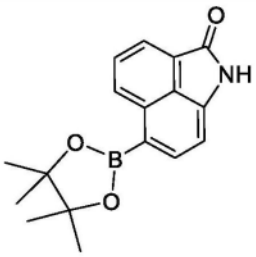
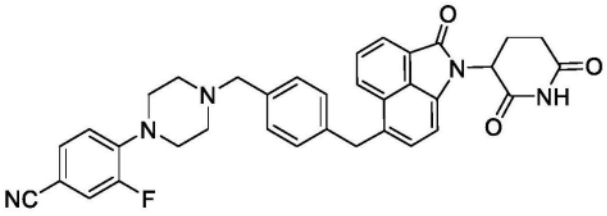
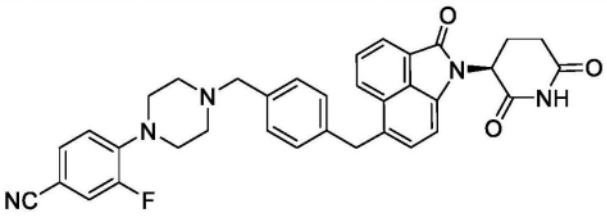
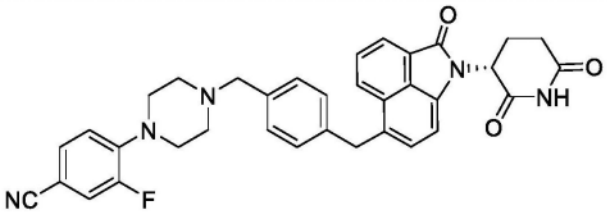
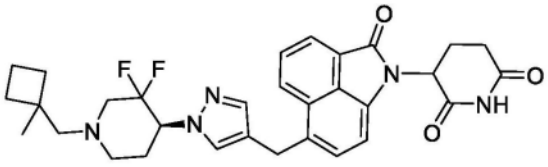
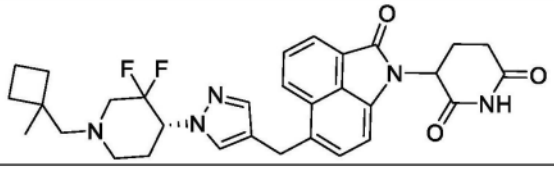
[2609]

	哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	
170	 3-(6-(4-(1-((1-甲基环丁基)甲基)哌啶-4-基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
171	 4-(4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)-3-氟代苯甲腈	++++
172	 4-(4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)苄基)-3-氧代哌嗪-1-基)-3-氟代苯甲腈	++++
174	 3-(6-((1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)硫基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
175	 3-(6-((1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	+++

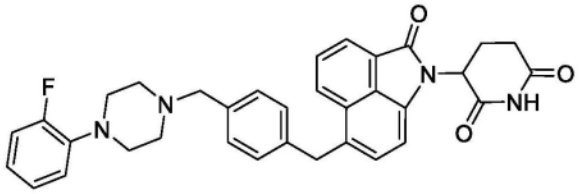
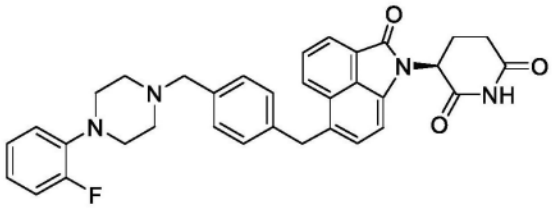
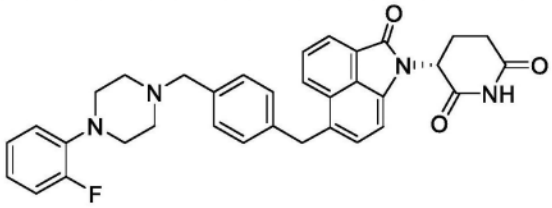
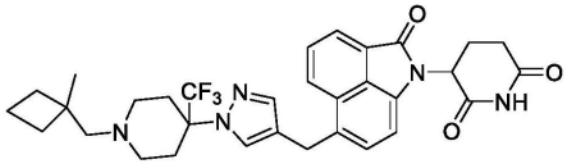
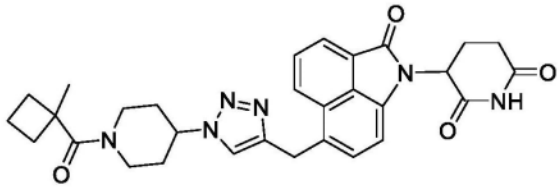
[2610]

176	 3-(6-((1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)亚磺酰基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
177	 3-(6-((1-(3-(苄基氧基)环丁基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	+++
178	 3-(2-氧代-6-((1-(1-(螺[3.4]辛烷-5-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
179	 3-(2-氧代-6-((1-(1-(螺[3.4]辛烷-5-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
180	 3-(6-((3-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
181	 3-(6-((3-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-2-氧代咪唑烷-1-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++

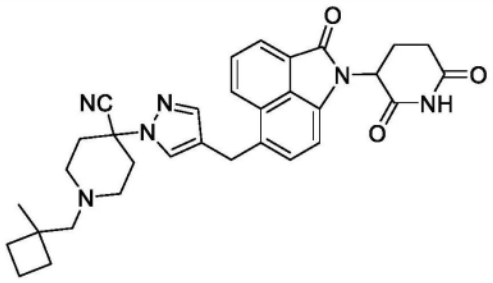
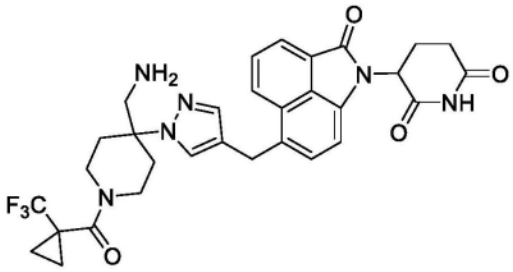
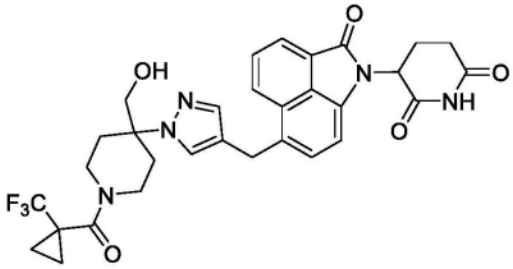
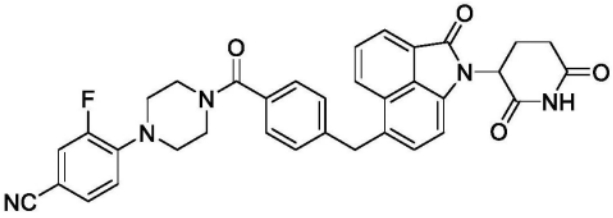
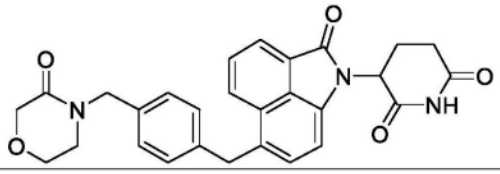
[2611]

182	 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮	
183	 4-(4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟代苯甲腈	++++
184	 4-(4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟代苯甲腈	++++
185	 4-(4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟代苯甲腈	++++
186	 3-(6-((1-(3,3-二氟代-1-((1-甲基环丁基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
187		++++

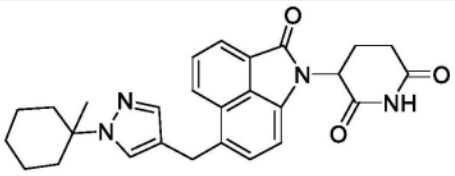
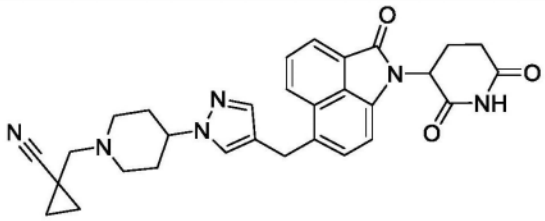
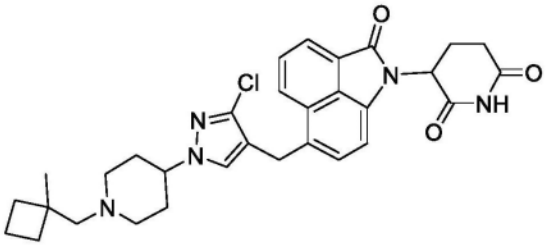
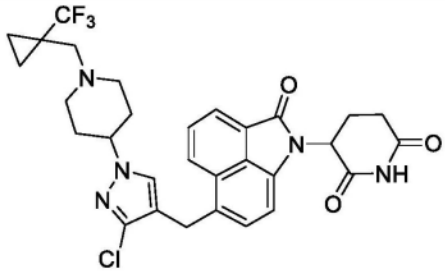
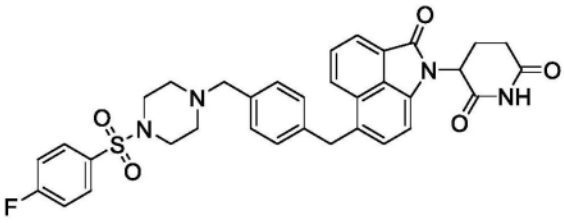
[2612]

	3-(6-((1-(3,3-二氟代-1-((1-甲基环丁基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	
188	 3-(6-(4-((4-(2-氟代苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
189	 3-(6-(4-((4-(2-氟代苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
190	 3-(6-(4-((4-(2-氟代苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	+++
191	 3-(6-((1-(1-((1-甲基环丁基)甲基)-4-(三氟甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
192	 3-(6-((1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++

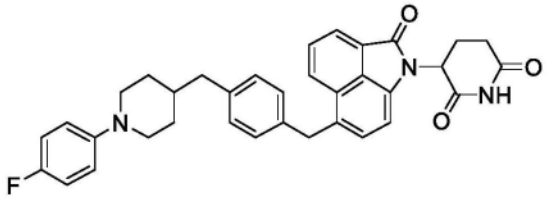
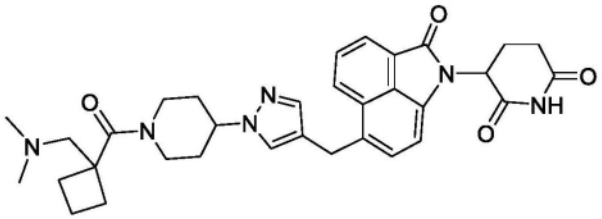
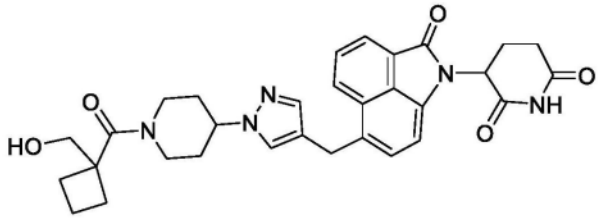
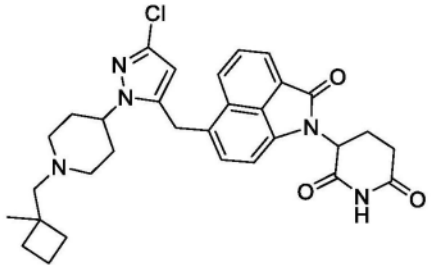
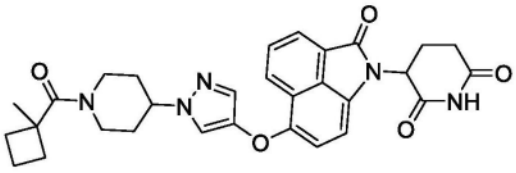
[2613]

193	 4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-1-((1-甲基环丁基)甲基)哌啶-4-甲腈	++++
194	 3-(6-((1-(4-(氨基甲基)-1-(1-(三氟甲基)环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐	+++
195	 3-(6-((1-(4-(羟基甲基)-1-(1-(三氟甲基)环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
196	 4-(4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)-3-氟代苯甲腈	++++
197		++++

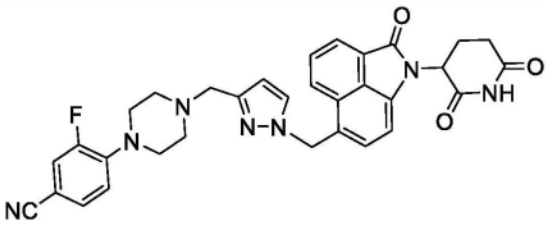
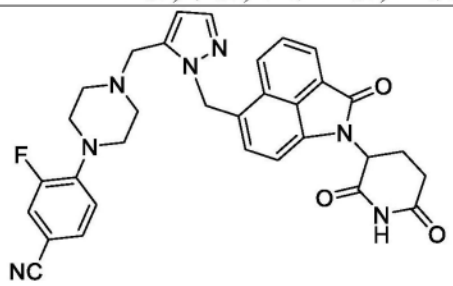
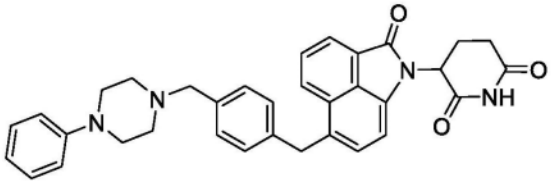
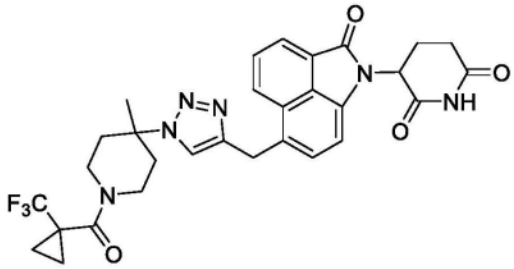
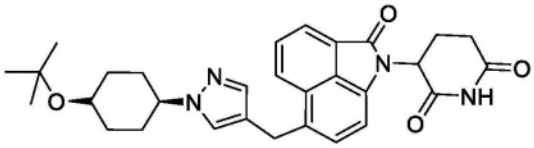
[2614]

	3-(2-氧代-6-(4-((3-氧代吗啉代)甲基)苄基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	
198	 3-(6-((1-(1-甲基环己基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
199	 1-((4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)环丙烷-1-甲腈	++++
200	 3-(6-((3-氯-1-(1-((1-甲基环丁基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
201	 3-(6-((3-氯-1-(1-((1-(三氟甲基)环丙基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
202	 3-(6-(4-((4-((4-氟代苯基)磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并	++++

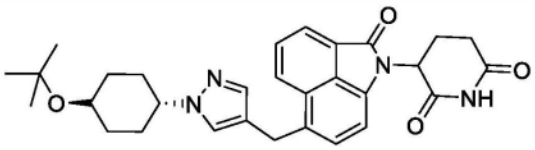
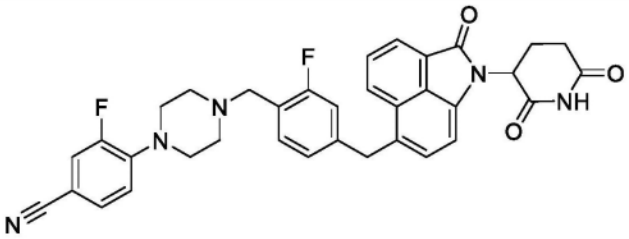
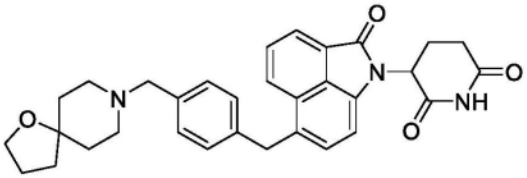
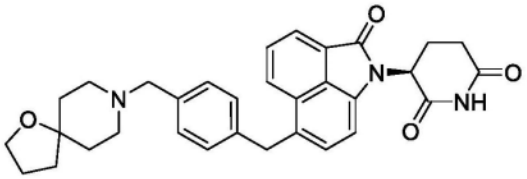
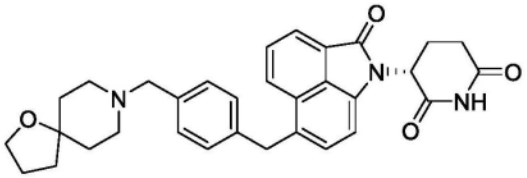
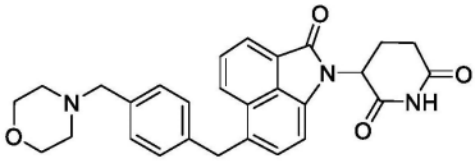
[2615]

	[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	
203	 3-(6-(4-((1-(4-氟代苯基)哌啶-4-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
204	 3-(6-((1-(1-(1-((二甲基氨基)甲基)环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	
205	 3-(6-((1-(1-(1-(羟基甲基)环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
206	 3-(6-((3-氯-1-(1-((1-甲基环丁基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
207	 3-(6-((1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氧基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	+++

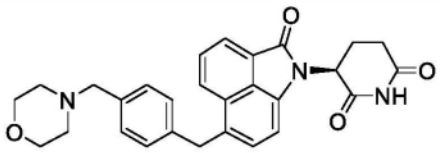
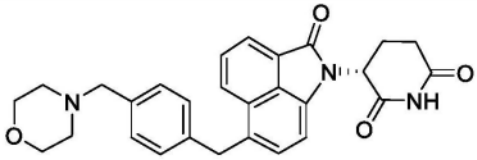
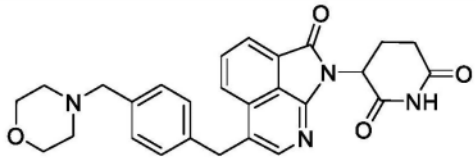
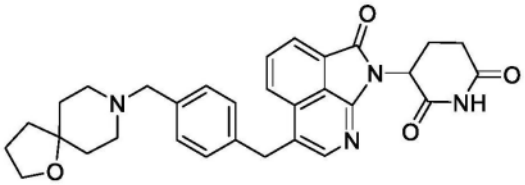
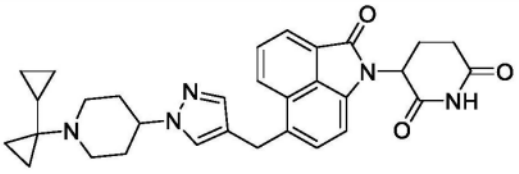
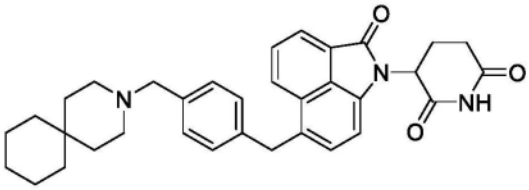
[2616]

208	 4-(4-((1-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟代苯甲腈	++++
209	 4-(4-((1-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟代苯甲腈	+++
210	 3-(2-氧代-6-(4-((4-苯基哌嗪-1-基)甲基)苄基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
211	 3-(6-((1-(4-甲基-1-(1-(三氟甲基)环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
212	 3-(6-((1-((1r,4r)-4-(叔丁氧基)环己基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++

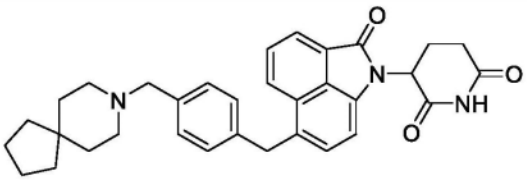
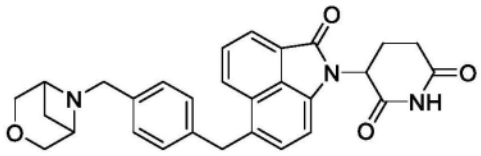
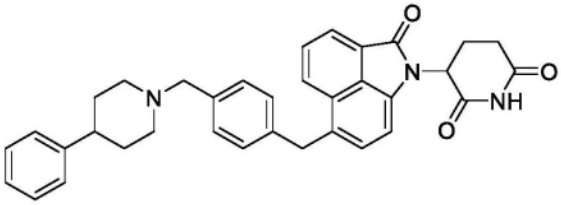
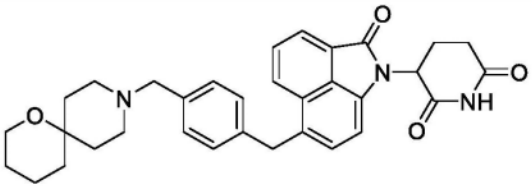
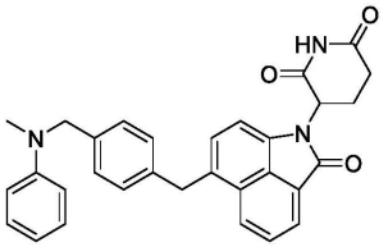
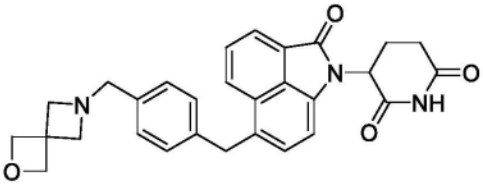
[2617]

213	 3-(6-((1-((1s,4s)-4-(叔丁氧基)环己基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
214	 4-(4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-2-氟代苄基)哌嗪-1-基)-3-氟代苯甲腈	++++
215	 3-(6-(4-((1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
216	 3-(6-(4-((1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
217	 3-(6-(4-((1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
218	 3-(6-(4-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++

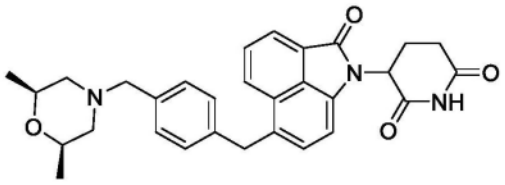
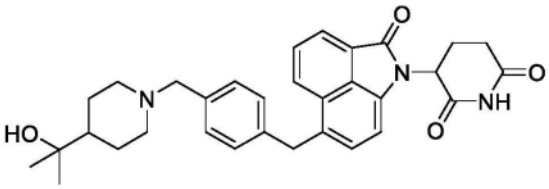
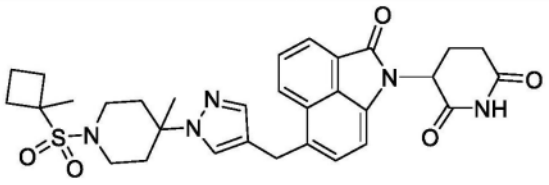
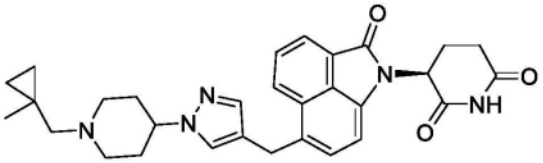
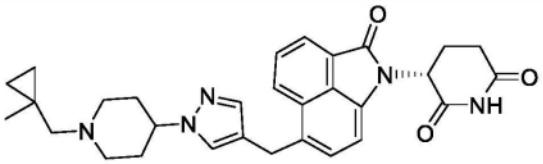
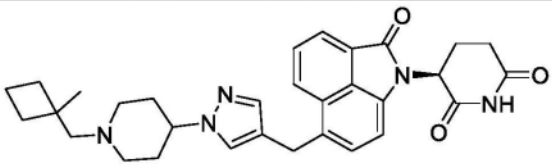
[2618]

219	 3-(6-(4-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
220	 3-(6-(4-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
221	 3-(6-(4-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代吡咯并[4,3,2-ij]异喹啉-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
222	 3-(6-(4-((1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)甲基)苄基)-2-氧代吡咯并[4,3,2-ij]异喹啉-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
223	 3-(6-((1-(1-([1,1'-联(环丙烷)]-1-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
224	 3-(6-(4-((3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++

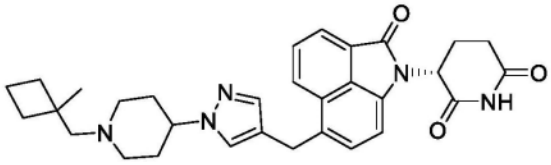
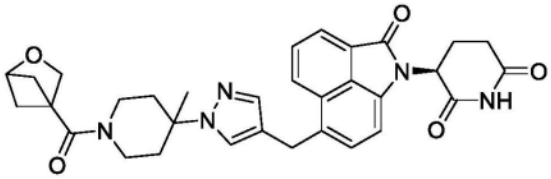
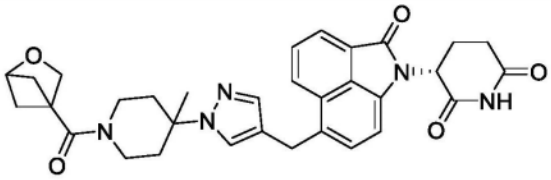
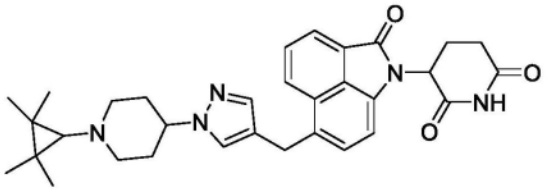
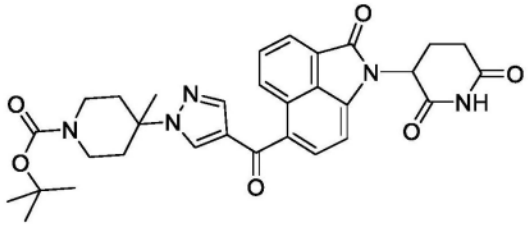
[2619]

225	 3-(6-(4-((8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
226	 3-(6-(4-((3-氧杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
227	 3-(2-氧代-6-(4-((4-苯基哌啶-1-基)甲基)苄基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
228	 3-(6-(4-((1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
229	 3-(6-(4-((甲基(苯基)氨基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
230	 3-(6-(4-((2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]	++++

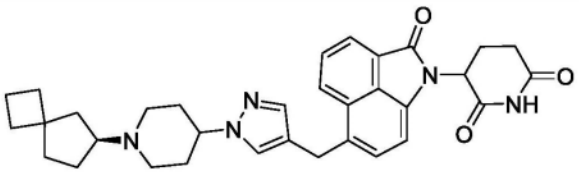
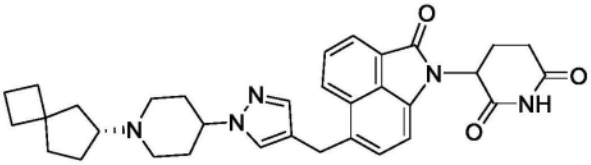
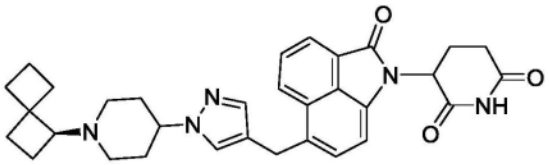
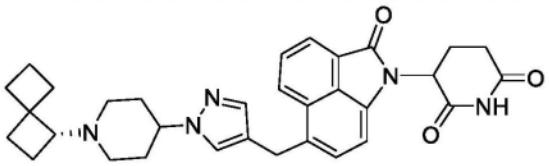
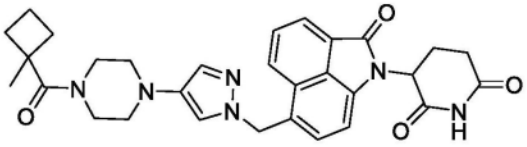
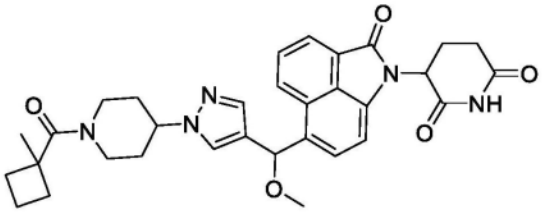
[2620]

	吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	
231	 3-(6-(4-(((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉代)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
232	 3-(6-(4-((4-(2-羟基丙烷-2-基)哌啶-1-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
233	 3-(6-((1-(4-甲基-1-((1-甲基环丁基)磺酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
234	 3-(6-((1-(1-((1-甲基环丙基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
235	 3-(6-((1-(1-((1-甲基环丙基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
236	 3-(6-((1-(1-((1-甲基环丁基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-	++++

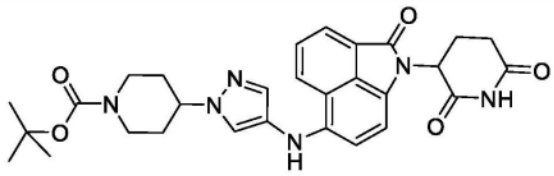
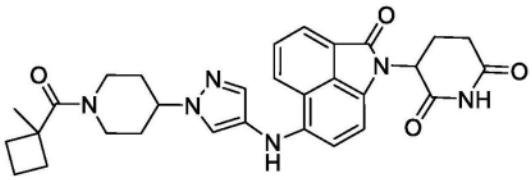
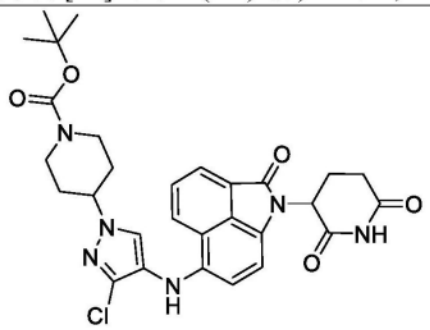
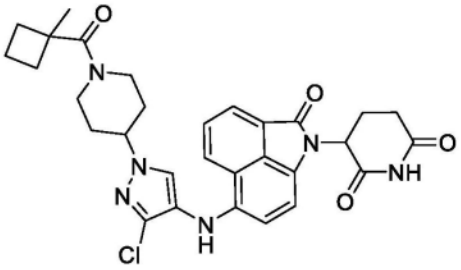
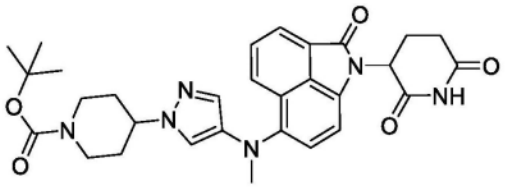
[2621]

	氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	
237	 3-(6-((1-(1-((1-甲基环丁基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
238	 3-(6-((1-(1-(2-氧杂双环[2.1.1]己烷-4-羰基)-4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
239	 3-(6-((1-(1-(2-氧杂双环[2.1.1]己烷-4-羰基)-4-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
240	 3-(2-氧代-6-((1-(1-(2,2,3,3-四甲基环丙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
241	 4-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-羰基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯	+++

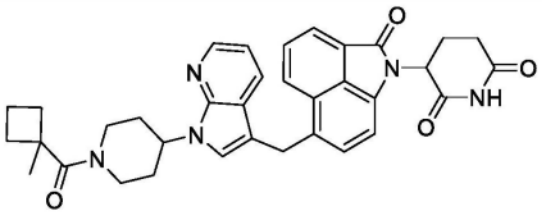
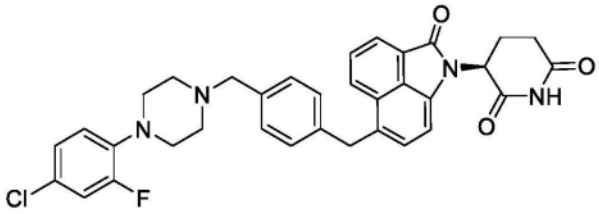
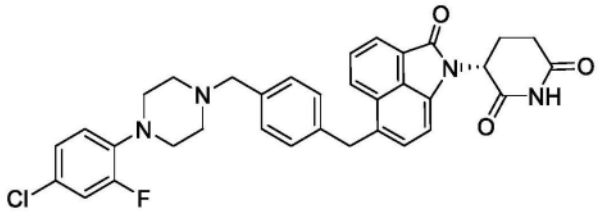
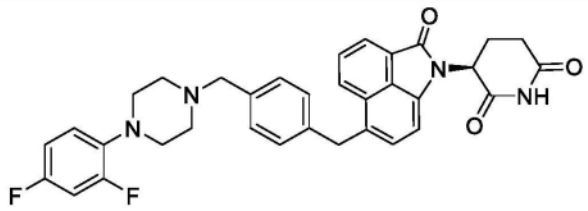
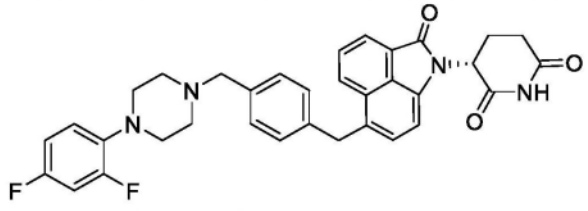
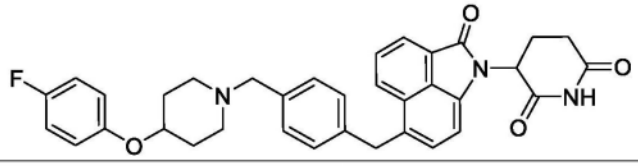
[2622]

242	 3-(2-氧代-6-((1-(1-(螺[3.4]辛烷-5-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
243	 3-(2-氧代-6-((1-(1-(螺[3.4]辛烷-5-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
244	 3-(2-氧代-6-((1-(1-(螺[3.3]庚烷-1-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
245	 3-(2-氧代-6-((1-(1-(螺[3.3]庚烷-1-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
246	 3-(6-((4-(4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
247	 3-(6-(甲氧基(1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++

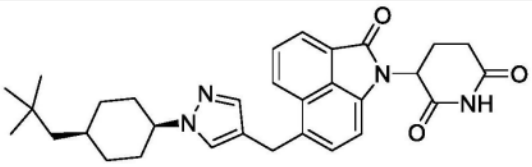
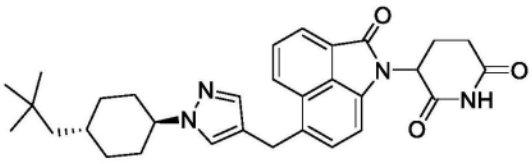
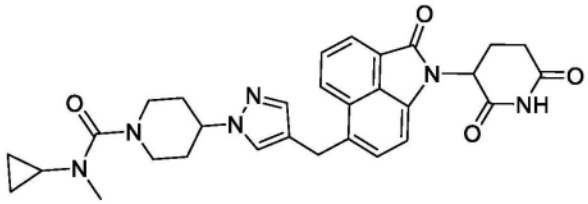
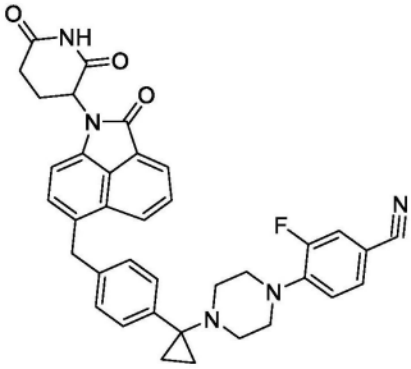
[2623]

248	 4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	+++
249	 3-(6-((1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	+++
250	 4-(3-氯-4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	+++
251	 3-(6-((3-氯-1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	+++
252	 4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)(甲基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	+++

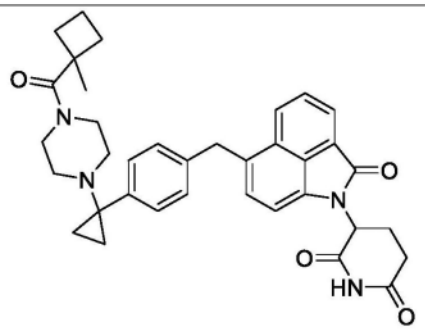
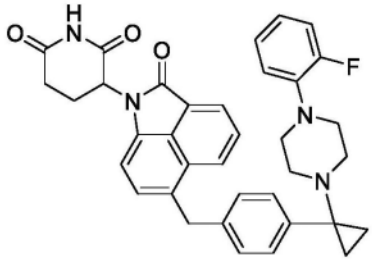
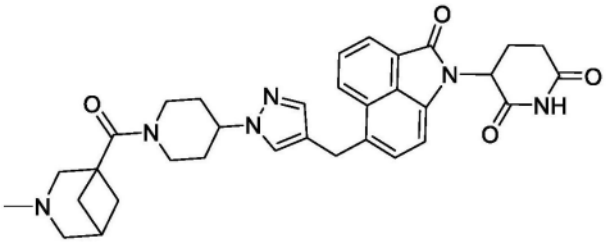
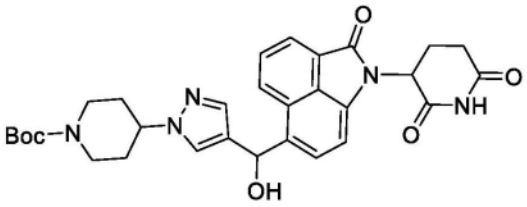
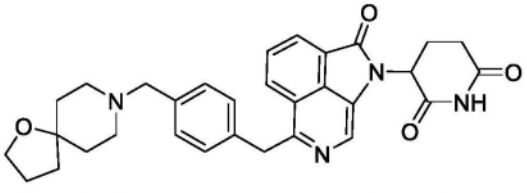
[2624]

253	 3-(6-((1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
254	 3-(6-(4-((4-(4-氯-2-氟代苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
255	 3-(6-(4-((4-(4-氯-2-氟代苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
256	 3-(6-(4-((4-(2,4-二氟代苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
257	 3-(6-(4-((4-(2,4-二氟代苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
258		++++

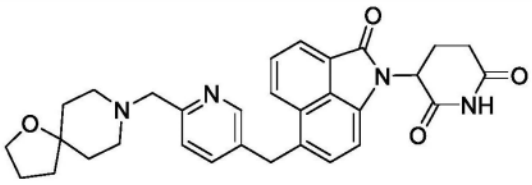
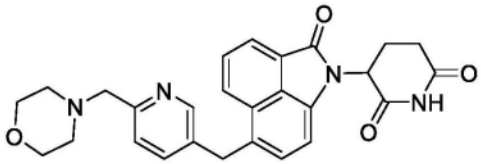
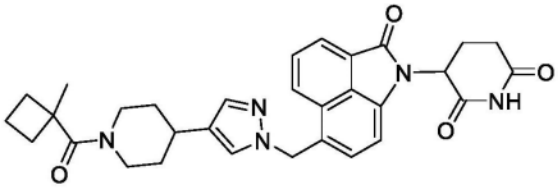
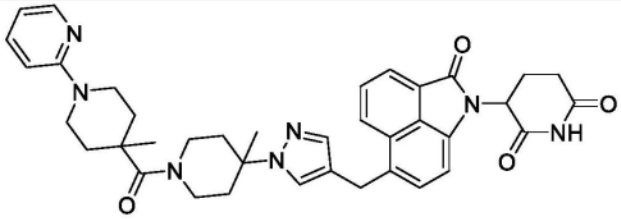
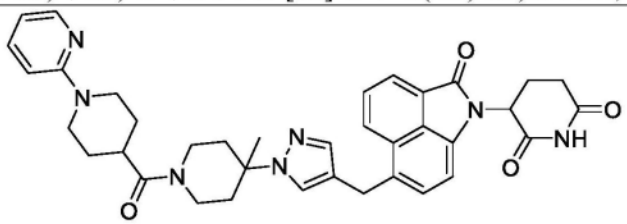
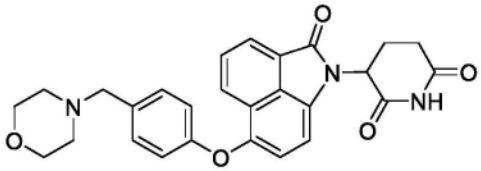
[2625]

	3-(6-(4-((4-(4-氟代苯氧基)哌啶-1-基)甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	
259	 3-(6-((1-((1s,4s)-4-新戊基环己基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
260	 3-(6-((1-((1r,4r)-4-新戊基环己基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
261	 N-环丙基-4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基哌啶-1-甲酰胺	++++
262	 4-(4-(1-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)苯基)环丙基)哌嗪-1-基)-3-氟代苯甲腈	++++

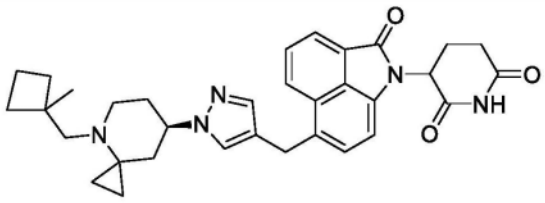
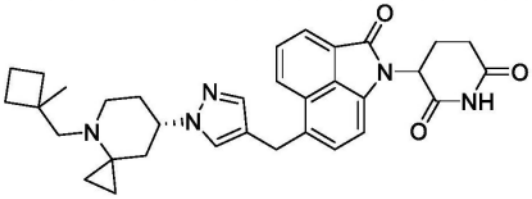
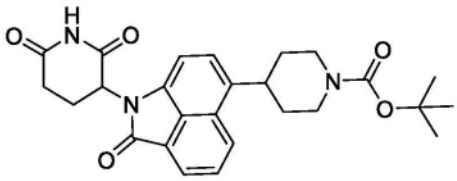
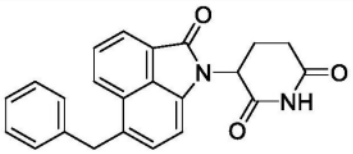
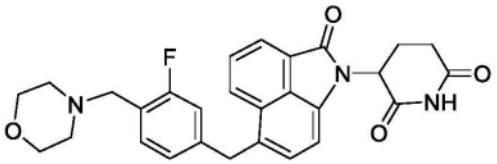
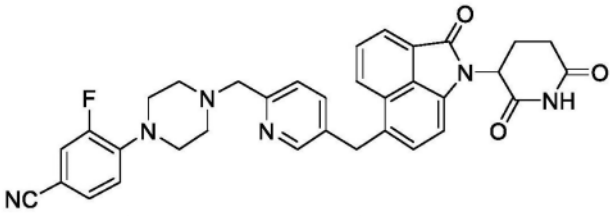
[2626]

263	 3-(6-(4-(1-(4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌嗪-1-基)环丙基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
264	 3-(6-(4-(1-(4-(2-氟代苯基)哌嗪-1-基)环丙基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
265	 3-(6-((1-(1-(3-甲基-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
266	 4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)(羟基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	++++
267	 3-(6-(4-((1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)甲基)苄基)-2-氧代吡咯并[2,3,4-de]异喹啉-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++

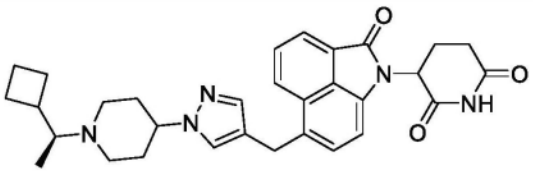
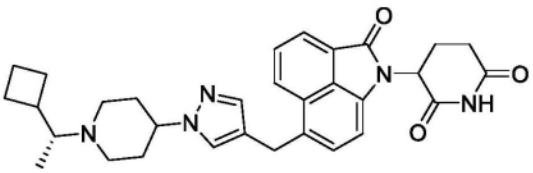
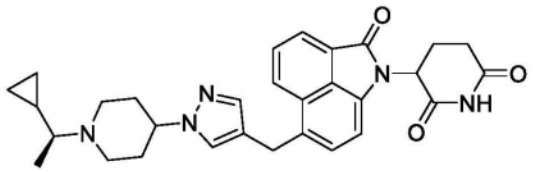
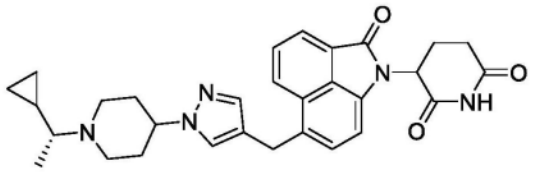
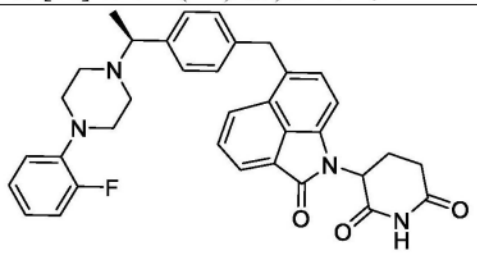
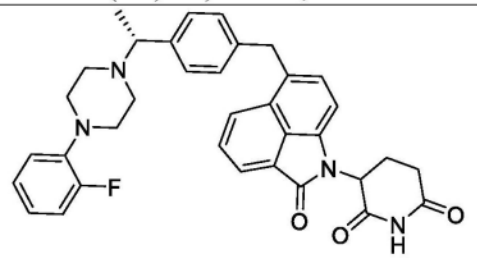
[2627]

268	 3-(6-((6-((1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)甲基)吡啶-3-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
269	 3-(6-((6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
270	 3-(6-((4-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
271	 3-(6-((1-(4-甲基-1-(4-甲基-1-(吡啶-2-基)哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
272	 3-(6-((1-(4-甲基-1-(1-(吡啶-2-基)哌啶-4-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
273	 3-(6-(4-(吗啉代甲基)苯氧基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	+++

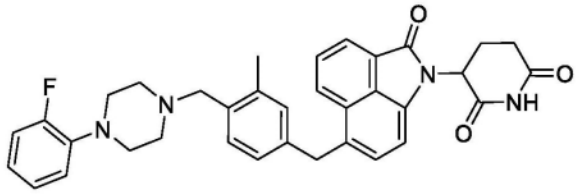
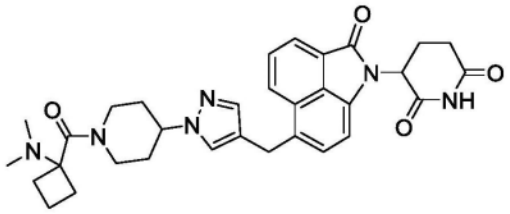
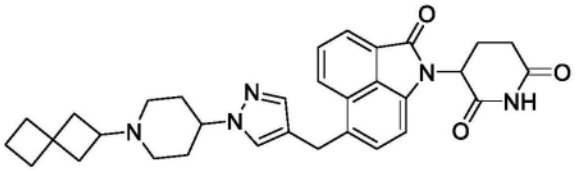
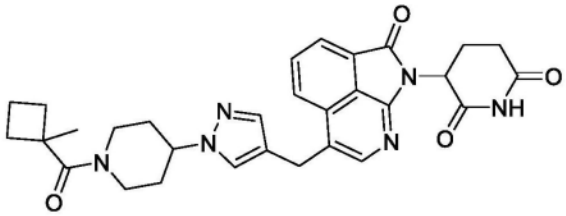
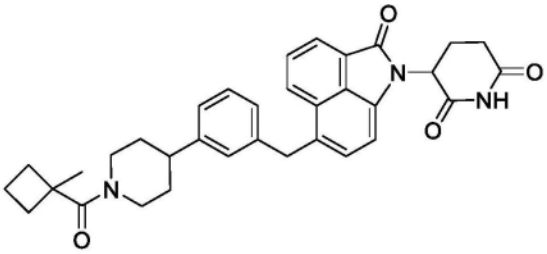
[2628]

274	 3-(6-((1-((7R)-4-(2-甲基丁基)-4-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
275	 3-(6-((1-(4-((1-甲基环丁基)甲基)-4-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
276	 4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	+
277	 3-(6-苄基-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
278	 3-(6-(3-氟代-4-(吗啉代甲基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
279	 4-(4-((5-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)吡啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟代苯甲腈	++++

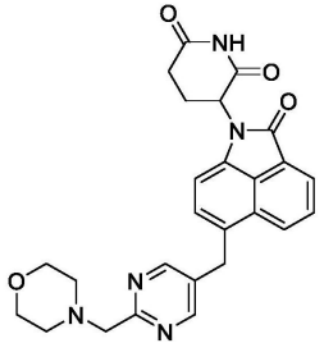
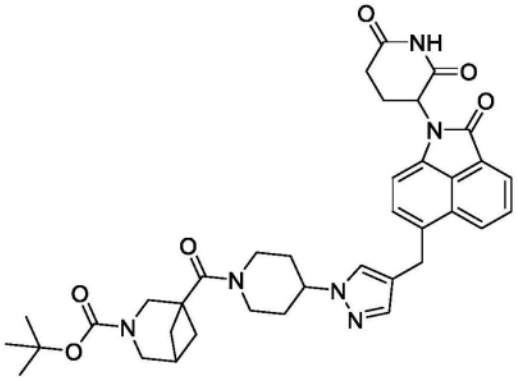
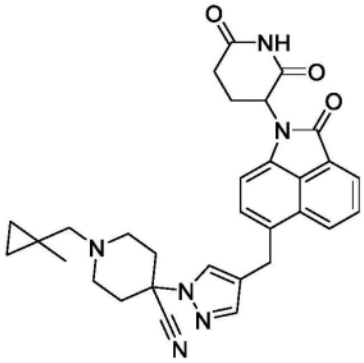
[2629]

280	 3-(6-((1-(1-(1-环丁基乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
281	 3-(6-((1-(1-(1-环丁基乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
282	 3-(6-((1-(1-(1-环丙基乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
283	 3-(6-((1-(1-(1-环丙基乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
284	 3-(6-(4-(1-(4-(2-氟代苯基)哌嗪-1-基)乙基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
285	 3-(6-(4-(1-(4-(2-氟代苯基)哌嗪-1-基)乙基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚	++++

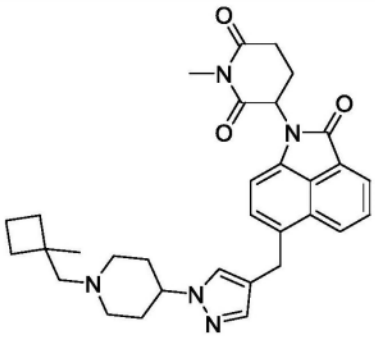
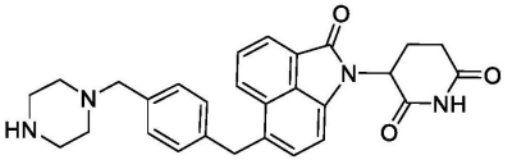
[2630]

	-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	
286	 3-(6-(4-((4-(2-氟代苯基)哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
287	 3-(6-((1-(1-(1-(二甲基氨基)环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
288	 3-(2-氧代-6-((1-(1-(螺[3.3]庚烷-2-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++
289	 3-(6-((1-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代吡咯并[4,3,2-ij]异喹啉-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	+++
290	 3-(6-(3-(1-(1-甲基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)苄基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	++++

[2631]

291	 3-(6-((2-(吗啉代甲基)嘧啶-5-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	
292	 1-(4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羰基)-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯	++++
293	 4-(4-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吲哚-6-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-1-((1-甲基环丙基)甲基)哌啶-4-甲腈	

[2632]

294	 1-甲基-3-(6-((1-(1-((1-甲基环丁基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	+++
295	 3-(2-氧代-6-(4-(哌嗪-1-基甲基)苄基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮	

[2633] 上表中:++++<1nM;+++<100nM;++<999nM,并且+>999nM。

[2634] 本说明书中引用的所有出版物和专利申请都通过引用并入本文,就好像每个单独的出版物或专利申请都被明确地和单独地指示为通过引用并入。

[2635] 尽管为了清楚理解的目的已经通过说明和实施例的方式对上述发明进行了一些详细的描述,但根据本发明的教导,本领域的普通技术人员将很容易明白在不脱离如权利要求中限定的本发明的精神或范围的情况下,可以对其进行某些变化和修改。