



(10) 授权公告号 CN 115605466 B

(45) 授权公告日 2024. 11. 01

(21) 申请号 202180022533.8

A • V • 普兰达尔

(22) 申请日 2021.03.22

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(65) 同一申请的已公布的文献号

专利代理师 封新琴

申请公布号 CN 115605466 A

(51) Int. Cl.

(43) 申请公布日 2023.01.13

C07D 401/14 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 35/00 (2006.01)

62/993,144 2020.03.23 US

C07D 471/04 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 473/32 (2006.01)

2022.09.19

C07D 487/04 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

C07D 491/048 (2006.01)

PCT/US2021/023382 2021.03.22

C07D 491/052 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

C07D 495/04 (2006.01)

W02021/194914 EN 2021.09.30

C07D 498/04 (2006.01)

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司

C07D 513/04 (2006.01)

地址 美国新泽西州

A61K 31/4545 (2006.01)

(72) 发明人 A • P • 德格南 G • K • 库米

(56) 对比文件

A • J • 特本 A • 黄 P • K • 帕克

CN 114728950 A, 2022.07.08

D • M • 比尔德 E • 查涅

审查员 吴姗姗

权利要求书12页 说明书147页

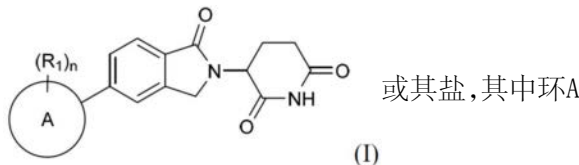
序列表13页

(54) 发明名称

用于治疗癌症的经取代的氧代异吲哚啉化合物

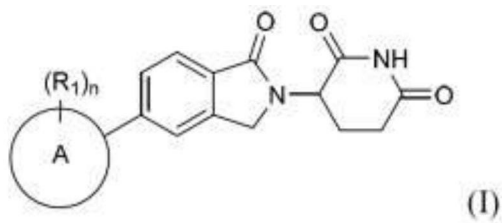
(57) 摘要

本发明公开式(I)化合物:



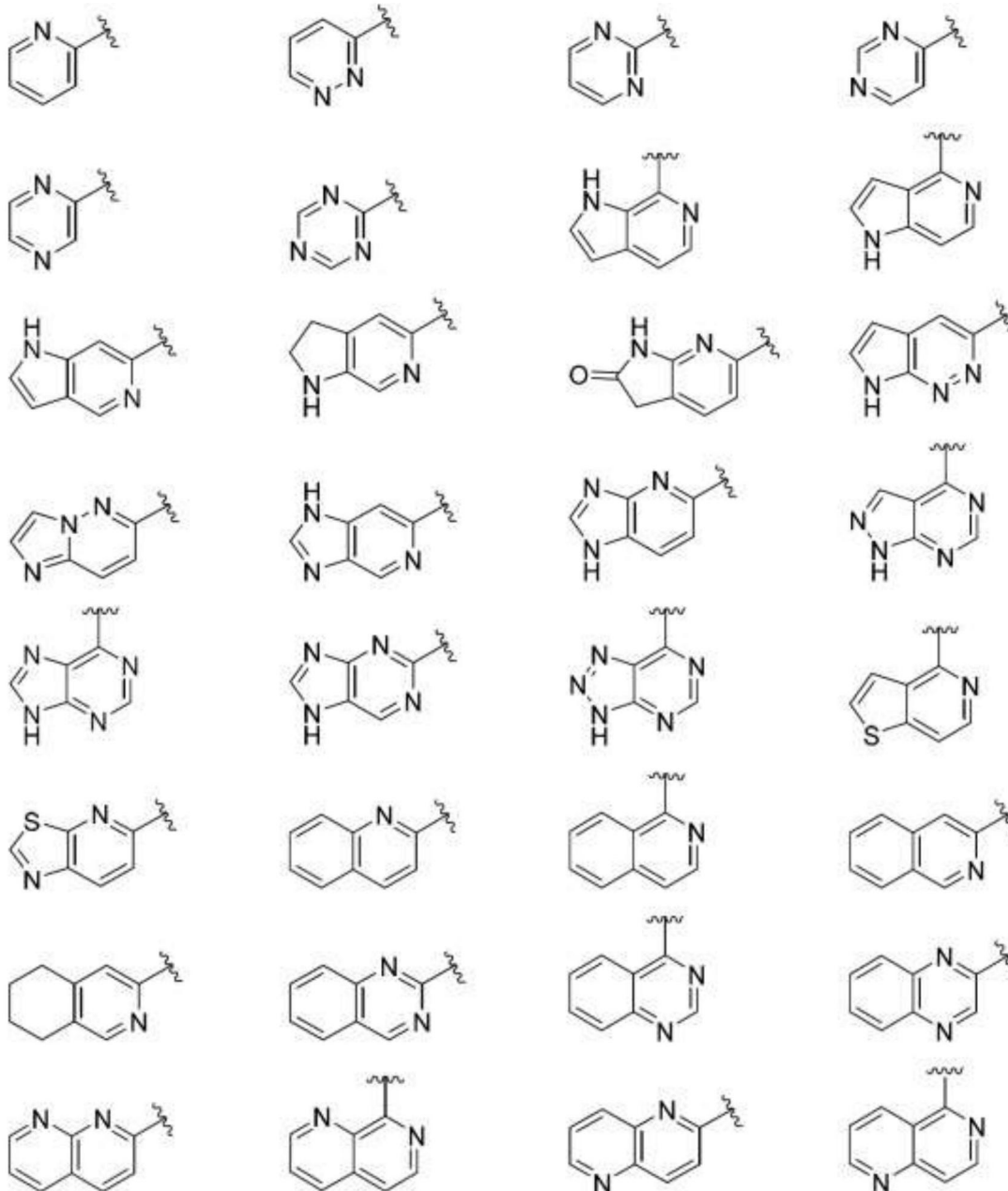
为碳连接的环;且环A、 R_1 及n在本文中定义。亦公开使用所述化合物抑制Helios蛋白的方法及包含所述化合物的药物组合物。这些化合物适于治疗病毒感染及增生性疾病,诸如癌症。

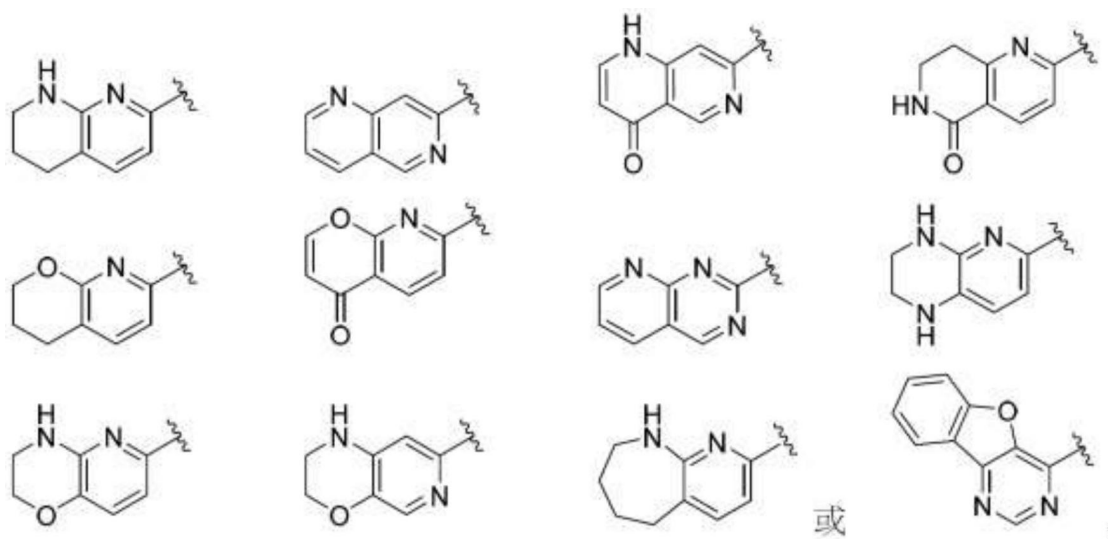
1. 一种式(I)化合物,



或其盐,其中:

环A为:





各 R_1 独立地为F、Cl、Br、-CN、-OH、-NO₂、经零至6个 R_{1a} 取代的C₁₋₆烷基、经零至6个 R_{1a} 取代的C₁₋₃烷氧基、-CR_xR_xOCR_xR_x (苯基)、-NR_yR_y、-NR_xC(O)H、-NR_xC(O) (C₁₋₂烷基)、-NR_xC(O)NR_xR_x、-C(O)H、-C(O)OH、-C(O)O (C₁₋₃烷基)、-C(O)NR_xR_x、-C(O)NR_x (C₃₋₆环烷基)、-OC(O) (C₁₋₃烷基)、-SO₂ (C₁₋₃烷基)、-NHN (C₁₋₂烷基)₂、-CH₂CH₂Si (CH₃)₃或选自C₃₋₆环烷基、苯基、吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基及二氧硫代吗啉基的环基,其中该环基经零至4个 R_{1b} 取代;

各 R_{1a} 独立地为F、Cl、-CN、-OH、C₁₋₂烷氧基、C₁₋₂氟烷氧基、-SO₂ (C₁₋₃烷基)或苯基;

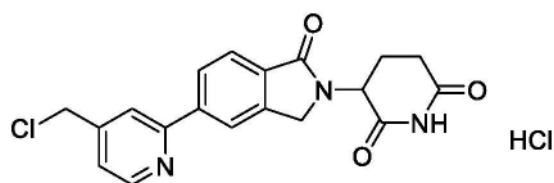
各 R_{1b} 独立地为F、Cl、C₁₋₂烷基、C₁₋₂氟烷基、C₁₋₂烷氧基、C₁₋₂氟烷氧基、-C(O) (C₁₋₃烷基)、-SO₂ (C₁₋₃烷基)或-CH₂ (苯基);

各 R_x 独立地为H或-CH₃;

各 R_y 独立地为H或C₁₋₆烷基;及

n为零、1、2、3或4;

前提条件是该化合物不是



3-(5-(4-(氯甲基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐。

2. 根据权利要求1的化合物或其盐,其中:

各 R_1 独立地为F、Cl、Br、-CN、-OH、-NO₂、经零至6个 R_{1a} 取代的C₁₋₅烷基、经零至5个 R_{1a} 取代的C₁₋₂烷氧基、-CR_xR_xOCH₂ (苯基)、-NR_yR_y、-NR_xC(O)CH₃、-NR_xC(O)NR_xR_x、-C(O)H、-C(O)OH、-C(O)O (C₁₋₂烷基)、-C(O)NR_xR_x、-C(O)NR_x (环丙基)、-OC(O) (C₁₋₂烷基)、-SO₂ (C₁₋₂烷基)、-NHN (CH₃)₂、-CH₂CH₂Si (CH₃)₃或选自C₃₋₆环烷基、苯基、吡啶基、哌啶基、哌嗪基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基及二氧硫代吗啉基的环基,其中该环基经零至3个 R_{1b} 取代;

各 R_{1b} 独立地为F、Cl、C₁₋₂烷基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、C₁₋₂烷氧基、-OCF₃、-C(O) (C₁₋₂烷基)或-SO₂ (C₁₋₂烷基);及

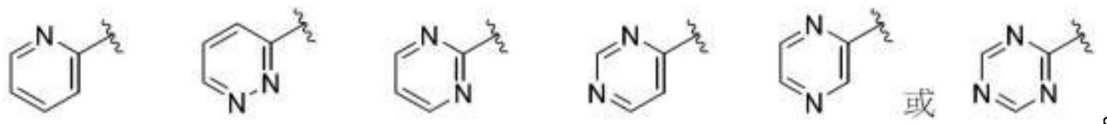
n为零、1、2或3。

3. 根据权利要求1的化合物或其盐,其中:

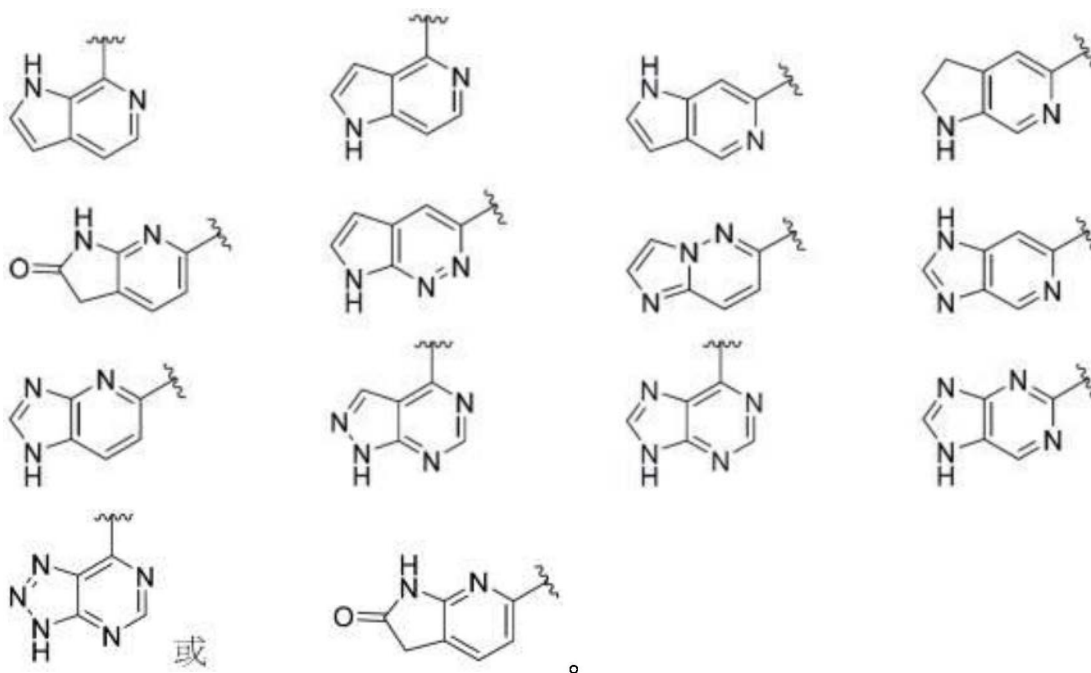
各 R_1 独立地为F、Cl、Br、-CN、-OH、-NO₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CHCH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂C(CH₃)₃、-CF₃、-CH₂Cl、-CH₂CN、-CH₂(苯基)、-CH₂OH、-CH₂OCH₂(苯基)、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂(苯基)、-NH₂、-NH(CH₃)、-NH(CH₂CH₃)、-NH(CH(CH₃)CH₂CH₃)、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-NHC(O)CH₃、-N(CH₃)C(O)CH₃、-C(O)H、-C(O)OCH₃、-C(O)NH(环丙基)、-C(O)NH₂、-C(O)N(CH₃)₂、-CH₂CH₂Si(CH₃)₃、-OC(O)CH₃、-NHN(CH₃)₂、环丙基、苯基、吡啶基、(苯甲基)吗啉基、(甲磺酰基)哌嗪基或乙酰基哌嗪基;及

n为零、1、2或3。

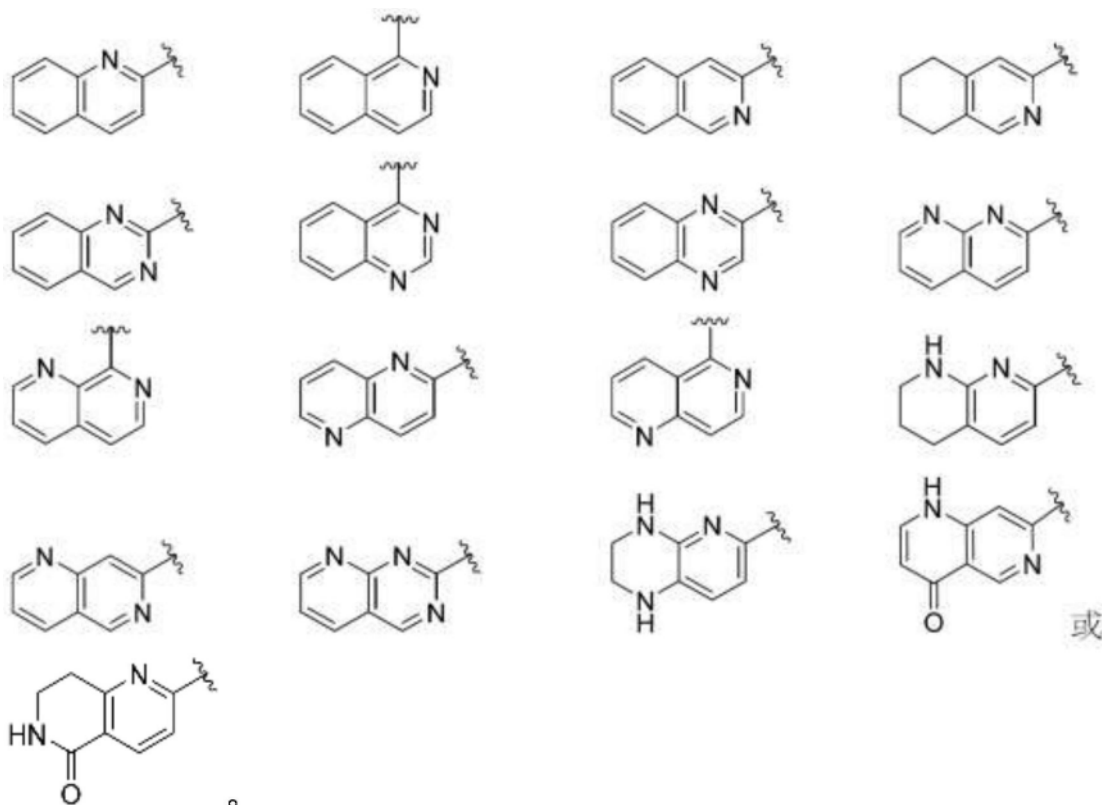
4. 根据权利要求1的化合物或其盐,其中环A为:



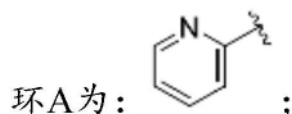
5. 根据权利要求1至3中任一项的化合物或其盐,其中环A为:



6. 根据权利要求1至3中任一项的化合物或其盐,其中环A为:

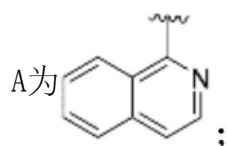


7. 根据权利要求1至3中任一项的化合物或其盐, 其中:



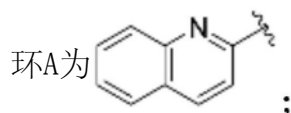
各 R_1 独立地为F、Cl、Br、-CN、-OH、-NO₂、-CH₃、-OCH₃、-NH₂、-NH(CH₃)、-NH(CH₂CH₃)、-NHC(=O)CH₃、-NHN(CH₃)₂、环丙基、苯基、(苯甲基)吗啉基、(甲磺酰基)哌嗪基或乙酰基哌嗪基; 及n为零、1、2或3。

8. 根据权利要求1至3中任一项的化合物或其盐, 其中:



各 R_1 独立地为F、Cl、-CN、-OH、-CH₃、-OCH₃、-OCH₂(苯基)、-NH₂、-N(CH₃)₂、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂C(CH₃)₃、-CF₃、-CH₂Cl、-CH₂CN、-CH₂(苯基)、-CH₂OH、-CH₂OCH₂(苯基)、-OCH₂CH₃、-NH(CH₃)、-NH(CH₂CH₃)或-NHC(=O)CH₃; 及n为零、1或2。

9. 根据权利要求1至3中任一项的化合物或其盐, 其中:



各 R_1 独立地为F、Cl、-OH、-CH₃、-OCH₃、-NH₂、-C(=O)OCH₃、-C(=O)NH(环丙基)或苯基; 及n为零、1或2。

10. 根据权利要求1至3中任一项的化合物或其盐, 其中:



各R₁独立地为-CN、-NH₂、-C(O)NH₂、苯基或吡啶基;及

n为零、1或2。

11. 根据权利要求1的化合物或其盐,其中该化合物为:

- 3-[1-氧代-5-(喹啉-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(1);
- 3-[5-(4-氨基异喹啉-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(2);
- 3-(5-{8-氧杂-3,5-二氮杂三环[7.4.0.0²,7]十三-1(9),2,4,6,10,12-六烯-6-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(3);
- 3-[5-(1-氨基异喹啉-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(4);
- 3-[5-(3-氨基喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(5);
- 3-(1-氧代-5-{7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(6);
- 3-[1-氧代-5-(喹啉-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(7);
- 3-[5-(4-氨基喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(8);
- 3-[1-氧代-5-(喹啉-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(9);
- 3-(5-{2-[(丁-2-基)氨基]-[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(10);
- 3-(5-{7-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(11);
- 3-[5-(4-甲氧基喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(12);
- 3-[1-氧代-5-(4-苯基喹啉-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(13);
- N-环丙基-2-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]喹啉-4-甲酰胺(14);
- 3-{5-[6-氯-4-(二乙基氨基)喹啉-2-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(15);
- 3-[5-(4-氨基-6,7-二甲氧基喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(16);
- 3-[5-(6-甲氧基异喹啉-1-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(17);
- 3-[5-(6-氯喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(18);
- 3-[5-(7-氟异喹啉-1-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(19);
- 3-[5-(5-氟异喹啉-1-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(20);
- 3-[5-(1,5-萘啶-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(21);
- 3-[5-(4-氨基喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(22);
- 3-[5-(6-甲基异喹啉-1-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮

(23) ;

3-[5-(4-甲基喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(24) ;

3-[5-(3-氨基异喹啉-1-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(25) ;

3-[5-(6-氟喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(26) ;

3-[5-(6-氯喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(27) ;

3-[5-(7-氯喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(28) ;

3-[5-(6-甲氧基喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(29) ;

3-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]喹啉-2-甲酸乙酯(30) ;

2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]喹啉-6-甲酸甲酯(31) ;

3-[5-(3-甲基喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(32) ;

3-[5-(8-甲氧基喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(33) ;

3-[5-(8-氯喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(34) ;

3-[5-(6-氟喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(35) ;

3-[5-(3-氯喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(36) ;

3-[5-(4-羟基喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(37) ;

3-[5-(6-氟喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(38) ;

3-[5-(6-甲基喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(39) ;

3-[5-(6-羟基喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(40) ;

2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]喹啉-7-甲酸甲酯(41) ;

3-(5-{5-氨基-3-[2-(三甲基硅烷基)乙基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(42) ;

3-[5-(2-氨基-9H-嘌呤-6-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(43) ;

3-[5-(6-氨基-7H-嘌呤-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(44) ;

3-(5-{6-氨基-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(45) ;

3-{5-[5-氨基-1-(2,2-二甲基丙基)-4-氧代-1,4-二氢-1,6-萘啶-7-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(46) ;

3-[5-(5-氨基-4-氧代-1,4-二氢-1,6-萘啶-7-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(47) ;

N-{3-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]异喹啉-1-基}乙酰胺(48) ;

3- {5- [1- (二甲基氨基) 异喹啉-3-基] -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基} 哌啶-2,6-二酮 (49) ;

3- {5- [1- (甲基氨基) 异喹啉-3-基] -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基} 哌啶-2,6-二酮 (50) ;

3- {5- [5- (甲基氨基) -1,6-萘啶-7-基] -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基} 哌啶-2,6-二酮 (51) ;

N- {3- [2- (2,6-二氧化哌啶-3-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基] 异喹啉-1-基} -N-甲基乙酰胺 (52) ;

3- [5- (6-氨基-1,7-萘啶-8-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基] 哌啶-2,6-二酮 (53) ;

3- [5- (3-氨基-5-甲氧基异喹啉-1-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基] 哌啶-2,6-二酮 (54) ;

3- (5- (4- (4-乙酰基哌嗪-1-基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (55) ;

3- (5- {4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基} -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (56) ;

3- [5- (5-氨基-1,6-萘啶-7-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基] 哌啶-2,6-二酮 (57) ;

3- [5- (3,6-二甲氧基异喹啉-1-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基] 哌啶-2,6-二酮 (58) ;

1- [2- (2,6-二氧化哌啶-3-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基] 异喹啉-3-甲腈 (59) ;

4- [2- (2,6-二氧化哌啶-3-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基] 噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲醛 (60) ;

3- {5- [1-甲基-4- (甲基氨基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基] -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基} 哌啶-2,6-二酮 (61) ;

3- (5- {2-甲基-4-氧代-4H-吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基} -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (62) ;

3- {5- [5,7-二氯-3- (二甲基氨基) 异喹啉-1-基] -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基} 哌啶-2,6-二酮 (63) ;

3- [5- (1,7-萘啶-8-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基] 哌啶-2,6-二酮 (64) ;

3- (5- {2-氨基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基} -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (65) ;

3- [5- (异喹啉-1-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基] 哌啶-2,6-二酮 (66) ;

3- [5- (异喹啉-3-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基] 哌啶-2,6-二酮 (67) ;

3- (5- (2-氨基-6-甲氧基嘧啶-4-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (68) ;

3- (5- (6-氨基吡啶-2-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (69) ;

3- (5- (2-氨基嘧啶-4-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (70) ;

3- (1-氧代-5- (4-苯基嘧啶-2-基) 异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (71) ;

- 3- (1-氧代-5- (4- (吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (72) ;
- 3- (5- (4-氨基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (73) ;
- 3- (1-氧代-5- (4-苯基吡啶-2-基) 异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (74) ;
- 3- (1-氧代-5- (4- (吡啶-2-基) 嘧啶-2-基) 异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (75) ;
- 3- (2- (2,6-二氧化代哌啶-3-基) -1-氧代异吲哚啉-5-基) 哒嗪-4-甲腈 (76) ;
- 6- [2- (2,6-二氧化代哌啶-3-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基] 哒嗪-3-甲腈 (77) ;
- 6- [2- (2,6-二氧化代哌啶-3-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基] 哒嗪-3-甲酰胺 (78) ;
- 3- [5- (6-氨基-3-硝基吡啶-2-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基] 哌啶-2,6-二酮 (79) ;
- 4-氨基-2- [2- (2,6-二氧化代哌啶-3-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基] 嘧啶-5-甲腈 (80) ;
- 4-氨基-2- [2- (2,6-二氧化代哌啶-3-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基] 嘧啶-5-甲酰胺 (81) ;
- (3S) -3- [5- (1-氨基异喹啉-3-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基] 哌啶-2,6-二酮 (82) ;
- (3R) -3- [5- (1-氨基异喹啉-3-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基] 哌啶-2,6-二酮 (83) ;
- (3S) -3- [5- (1-氨基-4-乙氧基异喹啉-3-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基] 哌啶-2,6-二酮 (84) ;
- 3- (5- (4-乙氧基异喹啉-3-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (85) ;
- 3- (5- (1-氯-4-乙氧基异喹啉-3-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (86) ;
- 3- (5- (2,3-二氢-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-7-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (87) ;
- 3- (5- (1-甲基异喹啉-3-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (88) ;
- 3- (5- (1-环丙基异喹啉-3-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (89) ;
- 1- (2- (2,6-二氧化代哌啶-3-基) -1-氧代异吲哚啉-5-基) 异喹啉-4-甲腈 (90) ;
- 3- (1-氧代-5- (喹唑啉-4-基) 异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (91) ;
- 3- (5- (6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (92) ;
- 3- (5- (3-氯喹喔啉-2-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (93) ;
- 3- (5- (3-甲氧基喹喔啉-2-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (94) ;
- 3- (5- (3- (乙基氨基) 喹喔啉-2-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (95) ;
- 3- (5- (3-羟基喹喔啉-2-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (96) ;
- 3- (5- (3-环丙基喹喔啉-2-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (97) ;
- 3- (5- (3-异丙基喹喔啉-2-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (98) ;
- 3- (1-氧代-5- (3-苯基喹喔啉-2-基) 异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (99) ;

- 3- (5- (1,6- 萘啶-5-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮(100) ;
- 3- (5- (6-氨基-3-溴吡啶-2-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮(101) ;
- 3- (5- (6-氨基异喹啉-3-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮(102) ;
- 3- (5- (4-甲氧基异喹啉-1-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮(103) ;
- 3- (5- (3-甲氧基吡啶-2-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮(104) ;
- 3- (5- (4- (苯甲氧基) 异喹啉-1-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮(105) ;
- 3- (5- (6-氨基-3-甲氧基吡啶-2-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮(106) ;
- 3- (5- (3- (羟基甲基) 吡啶-2-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮(107) ;
- 3- (5- (4- (羟基甲基) 吡啶-2-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮(108) ;
- 3- (1-氧代-5- (吡啶-2-基) 异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮(109) ;
- 2- (2- (2,6- 二氧代哌啶-3-基) -1-氧代异吲哚啉-5-基) 异烟碱腈(110) ;
- 2- (2- (2- (2,6- 二氧代哌啶-3-基) -1-氧代异吲哚啉-5-基) 吡啶-4-基) 乙腈(111) ;
- 3- (5- (6-氨基-4- (羟基甲基) 吡啶-2-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮(112) ;
- 3- (5- (2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮(113) ;
- 3- (1-氧代-5- (2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基) 异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮(114) ;
- 3- (1-氧代-5- (5,6,7,8-四氢异喹啉-3-基) 异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮(115) ;
- 3- (5- (6-氨基-5-甲基吡啶-2-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮(116) ;
- 3- (5- (5,6-二氨基吡啶-2-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮(117) ;
- 3- (1-氧代-5- (1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-6-基) 异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮(118) ;
- 3- (5- (5-氨基-4,6-二甲基吡啶-2-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮(119) ;
- 3- (5- (6-氨基-4- (三氟甲基) 吡啶-2-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮(120) ;
- 3- (5- (4,5-二甲基吡啶-2-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮(121) ;
- (3S) -3- [5- (1,8- 萘啶-2-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基] 哌啶-2,6-二酮(122) ;
- (S) -3- (5- (3-氨基异喹啉-1-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮(123) ;
- (S) -N- (1- (2- (2,6- 二氧代哌啶-3-基) -1-氧代异吲哚啉-5-基) 异喹啉-3-基) 乙酰胺(124) ;
- 3- {2- [(3S) -2,6- 二氧代哌啶-3-基] -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基} 异喹啉-1-甲腈(125) ;
- 3- {2- [(3S) -2,6- 二氧代哌啶-3-基] -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基} 异喹啉-1-甲酰胺(126) ;
- (4S) -乙酸7- {2- [(3S) -2,6- 二氧代哌啶-3-基] -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基} -2H,3H,4H-吡喃并[2,3-b]吡啶-4-酯(127) ;
- (4R) -乙酸7- {2- [(3S) -2,6- 二氧代哌啶-3-基] -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基} -

2H,3H,4H-吡喃并[2,3-b]吡啶-4-酯(128);

3-[5-[7-氯-4-(二甲基氨基)异喹啉-1-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(129);

1-氨基-3-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-N,N-二甲基异喹啉-4-甲酰胺(130);

3-[5-(1-氨基-4-甲基异喹啉-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(131);

3-[5-(6-氨基-3-环丙基吡啶-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(132);

3-[5-(6-氨基异喹啉-1-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(133);

N-[1-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]异喹啉-6-基]乙酰胺(134);

3-[5-[6-氨基-4-(氯甲基)吡啶-2-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(135);

3-(1-氧代-5-[5H,6H,7H,8H,9H-吡啶并[2,3-b]氮杂卓-2-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(136);

3-[1-氧代-5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(137);

3-[5-[6-(2,2-二甲基胍-1-基)吡啶-2-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(138);

3-(5-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(139);

3-(5-(6-氨基-4-甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(140);

3-(5-(3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(141);

3-(5-(6-氨基吡嗪-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(142);

3-(5-(2-氨基-6-甲基嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(143);

3-(5-(4,6-二甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(144);

3-(5-(5-氯-3-羟基异喹啉-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(145);

3-(5-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(146);

3-(5-(6-羟基-4-甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(147);

2-氨基-6-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-甲基烟碱腈(148);

2-氨基-6-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)异烟碱腈(149);

3-(5-(1-氨基-5,6,7,8-四氢异喹啉-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(150);

3-(5-(6-氨基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(151);

6-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-甲基烟碱腈(152);

3-(5-(6-氨基-5-甲氧基-4-甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(153);

3-(5-(6-氨基-5-甲氧基-4-甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(154);

3-[5-(6-甲氧基吡啶-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(155);

3-[5-(1-甲氧基异喹啉-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(156);

3-[1-氧代-5-(1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(157);

3-(5-{1-苯甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(158);

3-(1-氧代-5-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(159);

3-(1-氧代-5-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(160);

3-(5-(1-苯甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(161);

6-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)2-氰基吡啶(162);

3-(5-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(163);

3-(5-(6-氨基-4-甲氧基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(164);

3-(5-(6-氨基-4-氯吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(165);

2-氨基-6-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)烟碱腈(166);

2-氨基-6-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡啶-3,5-二甲腈(168);

2-氨基-6-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-5-氟烟碱腈(169);

3-(5-(6-氨基-4-苯基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(170);

6-氨基-2-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-(三氟甲基)烟碱腈(171);

2-氨基-6-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-丙基烟碱腈(172);

6-氨基-2-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-丙基烟碱腈(173);

6-氨基-4-(二氟甲基)-2-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)烟碱腈(174);

2-氨基-6-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-5-(三氟甲基)烟碱腈(175);

2-氨基-4-(二氟甲基)-6-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)烟碱腈(176);

2-氨基-6-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-(三氟甲基)烟碱腈(177);

2-氨基-6-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-异丙基烟碱腈(178);

6-氨基-2-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-异丙基烟碱腈

(179) ;

6-氨基-2-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-5-甲基烟碱腈(180) ;

2-氨基-6-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-5-甲氧基烟碱腈(181) ;

6-氨基-5-环丙基-2-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)烟碱腈(182) ;

2-氨基-5-环丙基-6-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)烟碱腈(183) ;

3-(5-(6-氨基-4-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(184) ;

3-(5-(6-氨基-4-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(185) ;

3-(5-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-6-氨基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(186) ;

3-(5-(4-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(187) ;

3-(5-(6-(乙基氨基)-4-甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(188) ;或

3-(5-(4,5-二甲基-6-(甲基氨基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(189)。

12.一种药物组合物,其包含根据权利要求1至11中任一项的化合物或其药学上可接受的盐;及药学上可接受的载剂。

13.根据权利要求1至11中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

14.根据权利要求13的用途,其中该癌症选自结肠癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、子宫颈癌、肾癌、头颈癌、淋巴瘤、白血病和黑色素瘤。

15.根据权利要求1至11中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于降低细胞中的Helios蛋白含量、Helios活性水平或Helios表达量的药物中的用途。

16.根据权利要求15的用途,其中Helios蛋白为由SEQ ID NO:1、2、3、4或5编码的氨基酸序列。

用于治疗癌症的经取代的氧代异吡啶啉化合物

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请主张于2020年3月23日申请的美国临时申请第62/993,144号的权利,该临时申请全文并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明大体上涉及抑制Helios蛋白的经取代的氧代异吡啶啉化合物。本文提供经取代的氧代异吡啶啉化合物、包含所述化合物的组合物及其使用方法。本发明进一步关于适于治疗增生性病症(诸如癌症)及病毒感染的包含至少一种根据本发明的化合物的药物组合物。

背景技术

[0004] 调节T细胞(Treg)经由在面对强烈免疫及炎症反应时,维持抑制活性及无能(anergy),在控制自体耐受性及免疫稳态中起重要作用。经由保持稳定、无能及抑制表型,Treg减弱过度免疫反应且阻止或改善自体免疫。许多报导已记录人类肿瘤组织内Treg的存在。研究证明Treg及T细胞浸润至肿瘤中的数目与存活率之间有明显负相关性(Curiel等人2004,Nat.Med.10:942-949;Viguier等人2004,J.Immunol.1173:1444-1453;Beyer等人2006,Blood 108:804-811;Zou等人2006,Nat.Rev.Immunol.6:295-307),暗示Treg在阻止有效抗肿瘤免疫性的发展中的潜在关键作用。累积证据指示Foxp3+CD25+CD4+Treg主要浸润至肿瘤中且明显妨碍啮齿动物及人类中对肿瘤细胞的免疫反应。一旦经特异性抗原活化,Treg即以抗原非特异性及旁观者方式(bystander manner)体外抑制反应T细胞(Takahashi等人1998,Int.Immunol.10:1969-80;Thornton等人1998,J.Exp.Med.188:287-96)。Foxp3+CD25+CD4+Treg明显能够抑制涉及CD4+辅助T细胞、CD8+T细胞、自然杀伤细胞及自然杀伤T细胞的广泛范围的抗肿瘤免疫反应(Tanaka等人2017,Cell Research 27:109-118)。CD25+CD4+Treg的瘤内耗竭引发已确立肿瘤消退,伴随肿瘤部位细胞因子环境发生变化(Yu等人2005,J.Exp.Med.201:779-91)。此外,相较于含有Treg的T细胞转移,Treg耗竭的CD4+T细胞的转移明显地增强抗肿瘤免疫反应(Antony等人2005,J.Immunol.174:2591-601)。由肿瘤来源的自体抗原或肿瘤相关抗原活化的肿瘤浸润性Treg可类似地抑制特异性抗肿瘤免疫反应。调节关键因子的活性以控制Treg分化可代表用于治疗某些疾病(包括癌症及病毒感染)的潜在治疗策略。

[0005] FoxP3+CD4⁺ Treg非常稳定。研究仍在发展以了解在炎症、感染或自体免疫期间在扩增后确保其表型稳定性的基因机制。负责维持Treg的稳定免疫抑制表型的转录因子(TF)可能有助于此过程。Helios (IKZF2) 基因(TF的Ikaros家族的成员)基于经历负向选择的胸腺细胞,以及CD4及CD8⁺ T细胞的调节谱系的其选择性表达,不同于其他Ikaros家族成员。Helios由两种调节T细胞谱系FoxP3+CD4⁺及Ly49+CD8+Treg表达,所述谱系对于维持自体耐受性必不可少(Kim等人2015,Science 350:334-339;Sebastian等人2016,J.Immunol.196:144-155)。引起关注地,近期研究表明,尽管Helios很大程度上对稳态下的Treg活性非必

需,但在炎症情形下通过Helios控制FoxP3+CD4 Treg的基因程序对于维持稳定表型及增强抑制功能至关重要(Thornton等人2010, J Immunol. 184:3433-3441; Kim等人2015)。Treg的Helios表达经证实对其在面对剧烈炎症反应时维持抑制及无能表型的能力至关重要。IL-2R α -STAT5路径的活化经证实通过确保Treg存活及稳定性成为关键促成因素(Kim等人2015)。Helios通过在来自皮屑(scurfy)小鼠的高度活化自体反应性T细胞存在下发挥主要淋巴球固有抑制以预防自体免疫疾病而在维持FoxP3+CD4 Treg的表型方面发挥必不可少的作用,所述小鼠不具有FoxP3叉形头域。通过Helios^{-/-}/皮屑BM而非Helios^{+/+}/皮屑BM细胞重塑的骨髓(BM)嵌合体快速产生自体免疫性(Kim等人2015)。这些观测结果指示Helios对自体反应性T细胞选择、分化及功能的重要贡献。Treg施加的免疫抑制可妨碍抗肿瘤免疫反应。FoxP3+CD4 Treg中Helios的选择性缺乏引起增加的Treg不稳定性及瘤内CD4 Treg转化为效应T细胞(Teff)。瘤内Treg的不稳定性可因Treg转化及Treg抑制活性降低的组合作用而增加肿瘤内Teff细胞的数目。另外,在Helios缺乏型瘤内Treg中观测到缺陷性IL-2反应,其使得活化Treg的数目减少且亦可促进瘤内Teff活性增加。肿瘤细胞与浸润性免疫细胞之间的相互作用引起炎症介质,包括TNF- α 、IL-6、IL-17、IL-1及TGF- β 的分泌,及局部炎症环境形成(Kim等人2015)。

[0006] Helios缺乏型Treg的谱系不稳定性亦伴随着FoxP3表达减弱且通过产生促炎性细胞因子获得效应表型。肿瘤组织微环境内的Helios缺乏型Treg的效应细胞转化与控制Teff表型的基因的表达增加相关(Yates等人2018, PNAS, 2018, 115:2162-2167)。通过Helios缺乏获得不稳定表型仅在肿瘤微环境(TME)内发生,而不在周边淋巴器官中发生(Nakagawa等人2016, PNAS 113:6248-6253)。在慢性炎性TME内,Treg中的Helios缺乏可通过上调T辅助细胞相关TF及效应细胞因子大幅度缓解与T辅助细胞分化相关的经抑制基因程序。Helios缺乏型Treg的这些遗传变化在具有对自体抗原的高亲和力的Treg亚群中最明显,如通过增强的GITR/PD-1表达及增加的对自体抗原的反应性所示。其组合作用可促进TME内Treg表型转化成Teff,其中T细胞受体(TCR)接合及Treg共刺激受体表达增加,表明基因表达的变化作为Treg转化的中心特征为免疫环境依赖性的(Yates等人2018)。

[0007] FoxP3+CD4 Treg中降低的Helios表达可使得记忆Treg转化成表达特异性针对肿瘤抗原的自体反应性T细胞受体的Teff细胞。改变的Treg标记可在生长肿瘤的慢性炎症病状内选择性地诱发。Helios缺乏型Treg可呈现朝向针对自体肽/MHC的高亲和力偏向的TCR组库,其可促进TME中的稳固活化(Yates等人2018)。鉴于相比于常规T细胞,CD4 Treg中TCR增加的自体反应性,Treg的转化可产生高效效应CD4 T细胞,伴随着在TME内减弱的Treg介导的抑制。更有效策略可视在不影响全身Treg群体的情况下将瘤内Treg选择性地转化成Teff细胞的方法而定。作为响应于不同的免疫扰动维持Treg大小及功能性稳定性的关键参与者,Helios的药理学干预可与强化当前肿瘤免疫疗法的策略相关。因为Treg至Teff的转化可限于炎性瘤内微环境,所以靶向Helios的基于抗体或小分子的方法可产生改良的Treg依赖性癌症免疫疗法。重要的是,Helios缺乏型Treg的转化仅发生在肿瘤的局部炎症环境内。此方法可不引发与Treg的全身性减少相关的自体免疫副作用。因此,特异性利用瘤内Treg表型的Helios依赖性控制的策略代表改良癌症免疫疗法的重要前景。此外,亦报导移除Foxp3+Treg增强疫苗诱导的抗肿瘤T细胞反应(Nishikawa等人2010, Int. J. Cancer 127: 759-767),表明减少Helios含量可有益于增强癌症疫苗的功效。

[0008] 除抗肿瘤免疫疗法以外,在病毒感染期间,Treg细胞可限制由过度炎症产生的免疫病理学,但潜在地抑制有效抗病毒T细胞反应且促进病毒持久性(Schmitz等人2013,PLoS Pathogens 9:e1003362)。慢性但非急性的小鼠淋巴球性脉络丛脑膜炎病毒感染引起Foxp3+Treg的显著扩增,暗示某些感染物可通过活化及扩增Treg来逃避宿主免疫反应的潜在机制(Punkosdy等人2011,PNAS108:3677-3682)。在与慢性病毒感染相关的情形下治疗益处可通过减少活化Treg中的Helios含量来达成。

[0009] 需要适用作Helios蛋白抑制剂的化合物。

发明内容

[0010] 本发明提供适用于减少细胞中的Helios蛋白含量、降低细胞中的Helios活性水平和/或抑制细胞中的Helios表达量的经取代的式(I)氧代异吲哚啉化合物或其盐。

[0011] 本发明亦提供药物组合物,其包含式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐;及药学上可接受的载剂。

[0012] 本发明亦提供一种通过降低Helios蛋白活性来治疗疾病或病症的方法,该方法包含向患者施用式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐。

[0013] 本发明亦提供用于制造式(I)化合物和/或其盐的方法及中间体。

[0014] 本发明亦提供一种用于疗法中的式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐。

[0015] 本发明亦提供式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐的用途,其用于制造用以减少细胞中的Helios蛋白含量、降低细胞中的Helios活性水平和/或抑制细胞中的Helios表达量以控制Treg分化,用于治疗包括癌症及病毒感染的某些疾病的药剂。

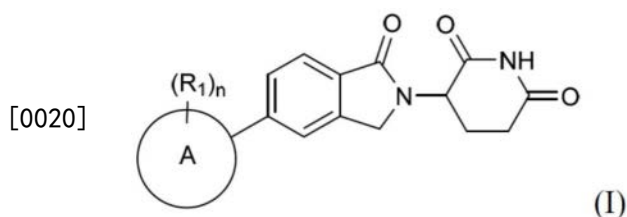
[0016] 式(I)化合物及包含式(I)化合物的组合物可以用于治疗、预防或治愈病毒感染及各种增生性病症,诸如癌症。包含这些化合物的药物组合物在多个治疗领域中可用于治疗、预防或减缓疾病或病症(诸如病毒感染及癌症)进展。

[0017] 本发明的这些及其他特征将随着本发明继续而以扩展形式阐述。

具体实施方式

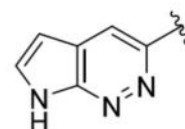
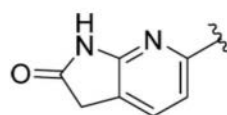
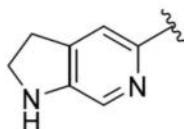
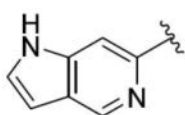
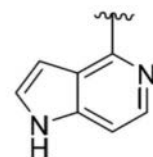
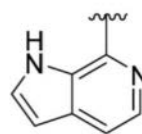
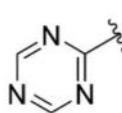
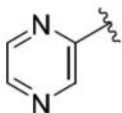
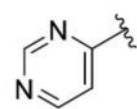
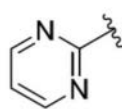
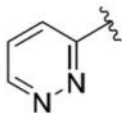
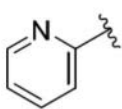
[0018] 申请人已发现通过促进Helios蛋白与相应E3泛素接合酶复合体(Cullin4-Cereblon,CUL4-CRBN)的相互作用来抑制Helios蛋白的经取代的氧代异吲哚啉化合物。这些化合物减少细胞中的Helios蛋白含量、降低细胞中的Helios活性水平和/或抑制细胞中的Helios表达量以控制Treg分化。这些化合物适用于治疗某些疾病,包括癌症及病毒感染。所述化合物适用作具有对于其可用药性重要的所需稳定性、生物可用性、治疗指数及毒性值的药品。

[0019] 本发明的第一方面提供至少一种式(I)化合物:

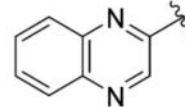
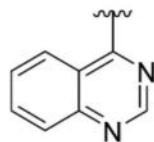
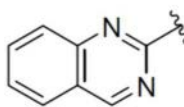
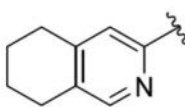
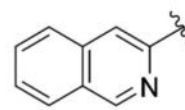
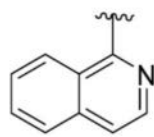
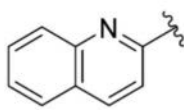
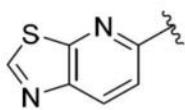
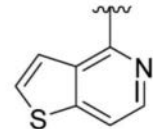
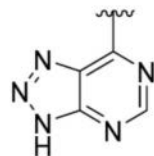
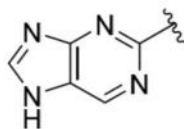
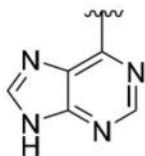
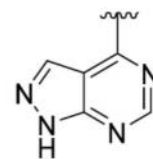
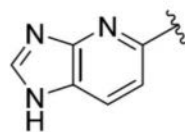
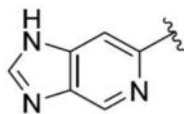
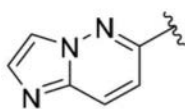


[0021] 或其盐,其中:

[0022] 环A为:



[0023]





[0032] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中各R₁独立地为F、Cl、Br、-CN、-OH、-NO₂、经零至6个R_{1a}取代的C₁₋₅烷基、经零至5个R_{1a}取代的C₁₋₂烷氧基、-CR_xR_xOCH₂(苯基)、-NR_yR_y、-NR_xC(O)CH₃、-NR_xC(O)NR_xR_x、-C(O)H、-C(O)OH、-C(O)O(C₁₋₂烷基)、-C(O)NR_xR_x、-C(O)NR_x(环丙基)、-OC(O)(C₁₋₂烷基)、-SO₂(C₁₋₂烷基)、-NHN(CH₃)₂、-CH₂CH₂Si(CH₃)₃或选自C₃₋₆环烷基、苯基、吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基及二氧硫代吗啉基的环基,其中该环基经零至3个R_{1b}取代;各R_{1b}独立地为F、Cl、C₁₋₂烷基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、C₁₋₂烷氧基、-OCF₃、-C

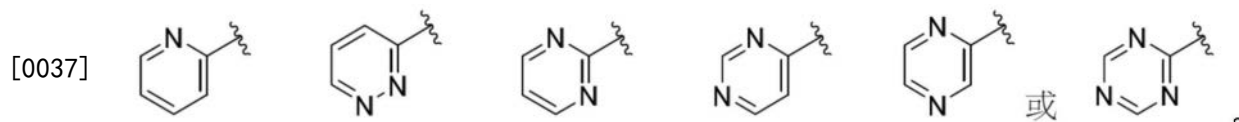
(O) (C₁₋₂烷基) 或-SO₂ (C₁₋₂烷基); 及n为零、1、2或3。

[0033] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中各R₁独立地为F、Cl、Br、-CN、-OH、-NO₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CHCH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂C(CH₃)₃、-CF₃、-CH₂Cl、-CH₂CN、-CH₂(苯基)、-CH₂OH、-CH₂OCH₂(苯基)、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂(苯基)、-NH₂、-NH(CH₃)、-NH(CH₂CH₃)、-NH(CH(CH₃)CH₂CH₃)、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-NHC(O)CH₃、-N(CH₃)C(O)CH₃、-C(O)H、-C(O)OCH₃、-C(O)NH(环丙基)、-C(O)NH₂、-C(O)N(CH₃)₂、-CH₂CH₂Si(CH₃)₃、-OC(O)CH₃、-NHN(CH₃)₂、环丙基、苯基、吡啶基、(苯甲基)吗啉基、(甲磺酰基)哌嗪基或乙酰基哌嗪基; 及n为零、1、2或3。

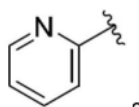
[0034] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中各R₁独立地为F、Cl、Br、-CN、-OH、-NO₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂C(CH₃)₃、-CF₃、-CH₂Cl、-CH₂CN、-CH₂(苯基)、-CH₂OH、-CH₂OCH₂(苯基)、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂(苯基)、-NH₂、-NH(CH₃)、-NH(CH₂CH₃)、-NH(CH(CH₃)CH₂CH₃)、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-NHC(O)CH₃、-N(CH₃)C(O)CH₃、-C(O)H、-C(O)OCH₃、-C(O)NH(环丙基)、-C(O)NH₂、-C(O)N(CH₃)₂、-CH₂CH₂Si(CH₃)₃、-OC(O)CH₃、-NHN(CH₃)₂、环丙基、苯基、吡啶基或乙酰基哌嗪基; 及n为零、1、2或3。

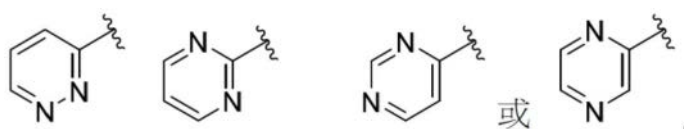
[0035] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中:

[0036] 环A为:

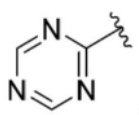


[0038] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中:

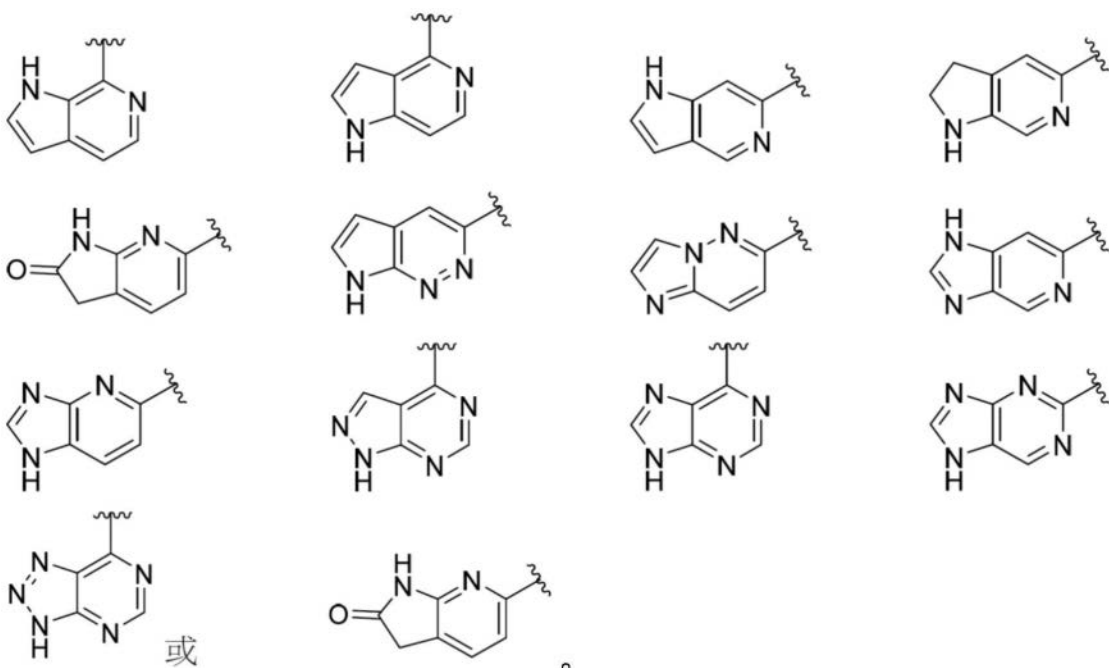
[0039] 环A为:  一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中:

[0040] 环A为:  一个实施方案提供式

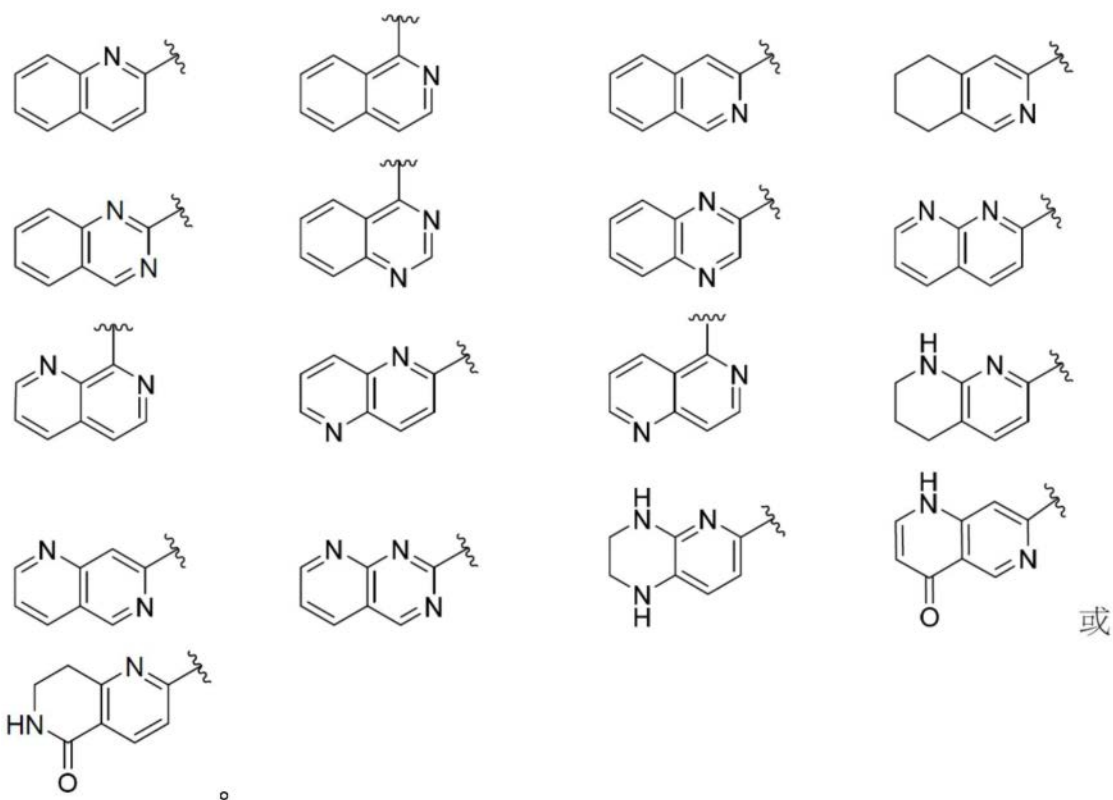
(I) 化合物或其盐, 其中:

[0041] 环A为:  , 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中:

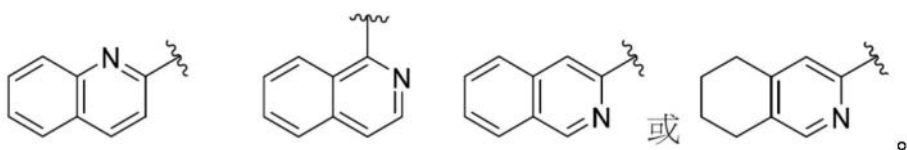
[0042] 环A为:



[0044] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中环A为:

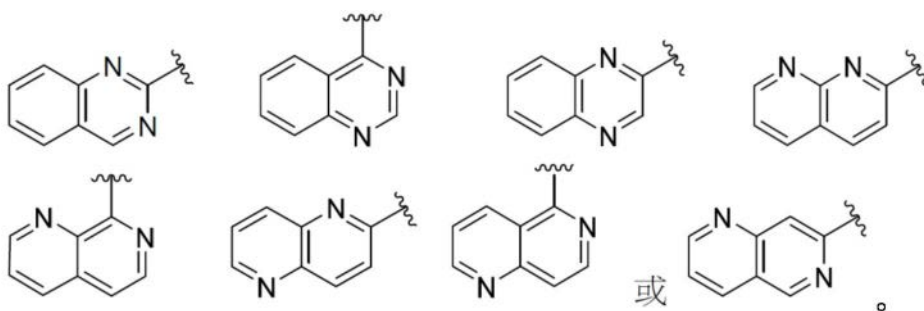


[0045] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中环A为:



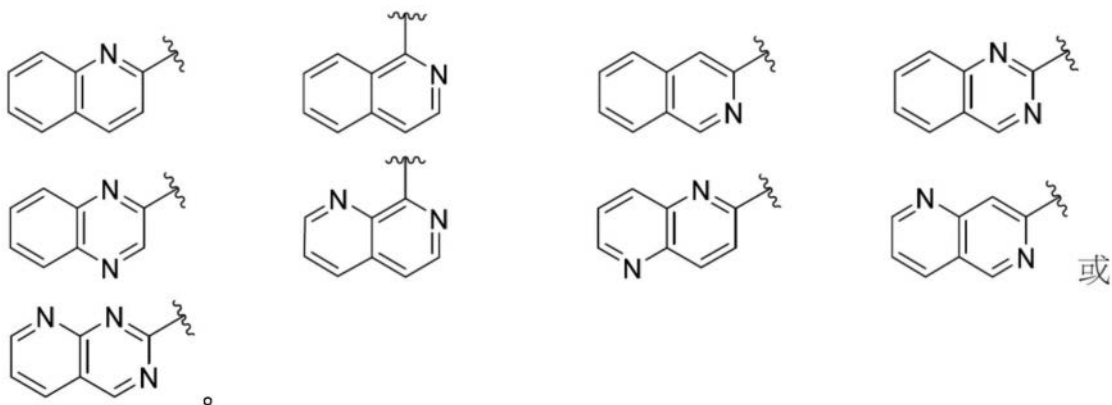
[0047] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中环A为:

[0048]

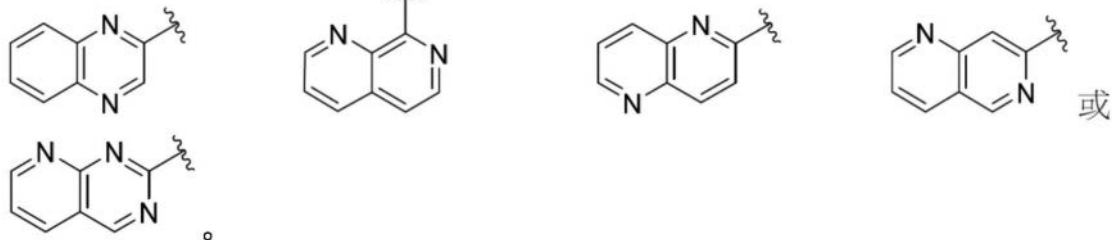


[0049]

一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中环A为:

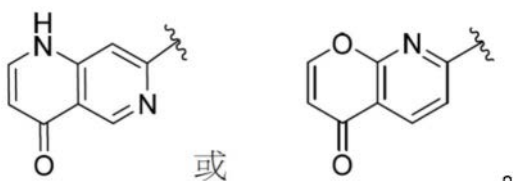


[0050]

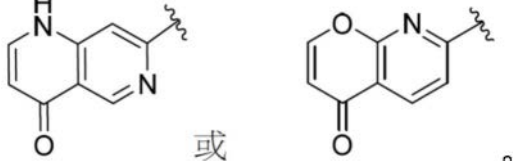


[0051]

一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中环A为:

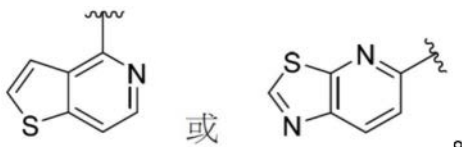


[0052]

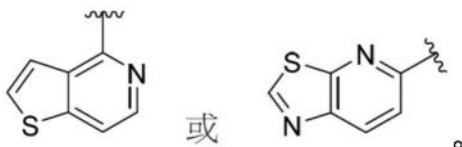


[0053]

一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中环A为:

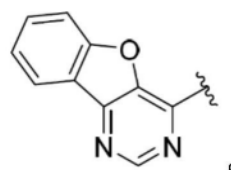


[0054]



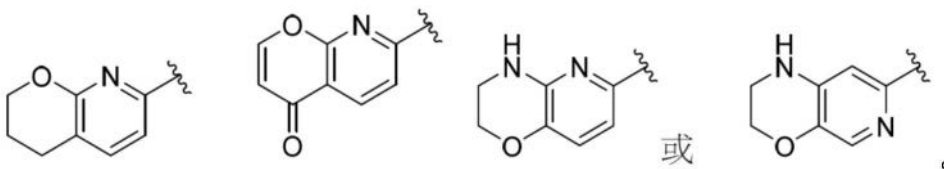
[0055]

一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中环A为:

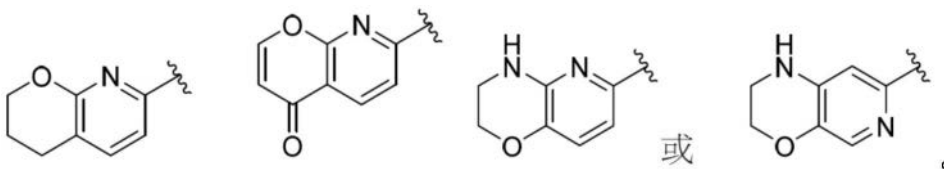


[0056]

一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中环A为:

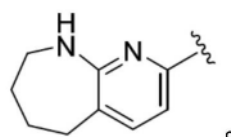


[0057]



[0058]

一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中环A为:



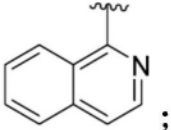
[0059]

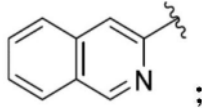
一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中各R₁独立地为F、Cl、Br、-CN、-OH、-

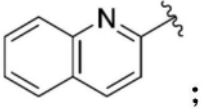
NO_2 、经零至6个 R_{1a} 取代的 C_{1-6} 烷基、经零至6个 R_{1a} 取代的 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{OCR}_x\text{R}_x$ (苯基)、 $-\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})$ (C_{1-2} 烷基)、 $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (C_{1-3} 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x$ (C_{3-6} 环烷基)、 $-\text{OC}(\text{O})$ (C_{1-3} 烷基)、 $-\text{SO}_2$ (C_{1-3} 烷基) 或 $-\text{NHN}$ (C_{1-2} 烷基)₂。此实施方案中包括如下的化合物, 其中各 R_1 独立地为 F 、 Cl 、 Br 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、经零至6个 R_{1a} 取代的 C_{1-5} 烷基、经零至5个 R_{1a} 取代的 C_{1-2} 烷氧基、 $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{OCH}_2$ (苯基)、 $-\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (C_{1-2} 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x$ (环丙基)、 $-\text{OC}(\text{O})$ (C_{1-2} 烷基)、 $-\text{SO}_2$ (C_{1-2} 烷基) 或 $-\text{NHN}(\text{CH}_3)$ ₂。此实施方案中亦包括如下的化合物, 其中各 R_1 独立地为 F 、 Cl 、 Br 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2$ (苯基)、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ (苯基)、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2$ (苯基)、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (环丙基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 或 $-\text{NHN}(\text{CH}_3)_2$ 。

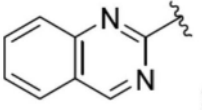
[0060] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中各 R_1 独立地为选自 C_{3-6} 环烷基、苯基、吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基及二氧硫代吗啉基的环基, 其中该环基经零至4个 R_{1b} 取代。此实施方案中包括如下的化合物, 其中各 R_1 独立地为选自 C_{3-6} 环烷基、苯基、吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基及二氧硫代吗啉基的环基, 其中该环基经零至3个 R_{1b} 取代。此实施方案中亦包括如下的化合物, 其中各 R_1 独立地为环丙基、苯基, 吡啶基或乙酰基哌嗪基。

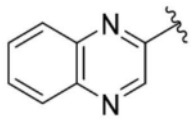
[0061] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中 n 为零、1、2或3。此实施方案中包括其中 n 为零、1或2的化合物。另外, 此实施方案中包括其中 n 为1或2的化合物。

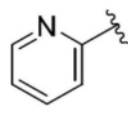
[0062] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中环A为 ; 各 R_1 独立地为 F 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2$ (苯基)、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2$ (苯基)、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ (苯基)、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 或 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$; 及 n 为零、1或2。

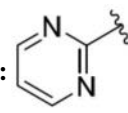
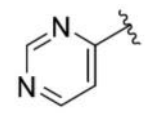
[0063] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中环A为 ; 各 R_1 独立地为 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 环丙基; 及 n 为零、1或2。

[0064] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中环A为 ; 各 R_1 独立地为 F 、 Cl 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (环丙基) 或 苯基; 及 n 为零、1或2。

[0065] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中环A为: ; 各 R_1 独立地为 F 、 Cl 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$; 及 n 为零、1、2或3。

[0066] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中环A为:; 各R₁独立地为Cl、-OH、-CH(CH₃)₂、-OCH₃、-NH₂、-NH(CH₂CH₃)、-C(O)OCH₃、环丙基或

[0067] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中环A为:; 各R₁独立地为F、Cl、Br、-CN、-OH、-NO₂、-CH₃、-OCH₃、-NH₂、-NH(CH₃)、-NH(CH₂CH₃)、-NHC(O)CH₃、-NHN(CH₃)₂、环丙基、苯基、(苯甲基)吗啉基、(甲磺酰基)哌嗪基或乙酰基哌嗪基;及n为零、1、2或3。

[0068] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中环A为: 或 ; 各R₁独立地为-CN、-NH₂、-C(O)NH₂、苯基或吡啶基;及n为零、1或2。

[0069] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中该化合物为:3-[1-氧代-5-(喹啉-2-基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮(1);3-[5-(4-氨基异喹啉-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮(2);3-(5-{8-氧杂-3,5-二氮杂三环[7.4.0.0²,7]十三-1(9),2,4,6,10,12-六烯-6-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮(3);3-[5-(1-氨基异喹啉-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮(4);3-[5-(3-氨基喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮(5);3-(1-氧代-5-{7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基}-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮(6);3-[1-氧代-5-(喹啉-2-基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮(7);3-[5-(4-氨基喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮(8);3-[1-氧代-5-(喹啉-2-基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮(9);3-(5-{2-[(丁-2-基)氨基]-[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮(10);3-(5-{7-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮(11);3-[5-(4-甲氧基喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮(12);3-[1-氧代-5-(4-苯基喹啉-2-基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮(13);N-环丙基-2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-5-基]喹啉-4-甲酰胺(14);3-{5-[6-氯-4-(二乙基氨基)喹啉-2-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基}哌啶-2,6-二酮(15);3-[5-(4-氨基-6,7-二甲氧基喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮(16);3-[5-(6-甲氧基异喹啉-1-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮(17);3-[5-(6-氯喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮(18);3-[5-(7-氟异喹啉-1-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮(19);3-[5-(5-氟异喹啉-1-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮(20);3-[5-(1,5-萘啶-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮(21);3-[5-(4-氨基喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮(22);3-[5-(6-甲基异喹啉-1-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮(23);3-[5-(4-甲基喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮(24);3-[5-(3-氨基异喹啉-1-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡

啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(25);3-[5-(6-氟喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(26);3-[5-(6-氯喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(27);3-[5-(7-氯喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(28);3-[5-(6-甲氧基喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(29);3-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]喹啉-2-甲酸乙酯(30);2-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]喹啉-6-甲酸甲酯(31);3-[5-(3-甲基喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(32);3-[5-(8-甲氧基喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(33);3-[5-(8-氯喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(34);3-[5-(6-氟喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(35);3-[5-(3-氯喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(36);3-[5-(4-羟基喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(37);3-[5-(6-氟喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(38);3-[5-(6-甲基喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(39);3-[5-(6-羟基喹啉-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(40);2-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]喹啉-7-甲酸甲酯(41);3-(5-{5-氨基-3-[2-(三甲基硅烷基)乙基]-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(42);3-[5-(2-氨基-9H-嘌呤-6-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(43);3-[5-(6-氨基-7H-嘌呤-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(44);3-(5-{6-氨基-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(45);3-{5-[5-氨基-1-(2,2-二甲基丙基)-4-氧代-1,4-二氢-1,6-萘啶-7-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(46);3-[5-(5-氨基-4-氧代-1,4-二氢-1,6-萘啶-7-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(47);N-{3-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]异喹啉-1-基}乙酰胺(48);3-{5-[1-(二甲基氨基)异喹啉-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(49);3-{5-[1-(甲基氨基)异喹啉-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(50);3-{5-[5-(甲基氨基)-1,6-萘啶-7-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(51);N-{3-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]异喹啉-1-基}-N-甲基乙酰胺(52);3-[5-(6-氨基-1,7-萘啶-8-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(53);3-[5-(3-氨基-5-甲氧基异喹啉-1-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(54);3-(5-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(55);3-(5-{4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(56);3-[5-(5-氨基-1,6-萘啶-7-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(57);3-[5-(3,6-二甲氧基异喹啉-1-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(58);1-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]异喹啉-3-甲腈(59);4-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲醛(60);3-{5-[1-甲基-4-(甲基氨基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(61);3-(5-{2-甲基-4-氧代-4H-

吡喃并[2,3-b]吡啶-7-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(62);3-{5-[5,7-二氯-3-(二甲基氨基)异喹啉-1-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(63);3-[5-(1,7-萘啶-8-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(64);3-(5-{2-氨基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(65);3-[5-(异喹啉-1-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(66);3-[5-(异喹啉-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(67);3-(5-(2-氨基-6-甲氧基嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(68);3-(5-(6-氨基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(69);3-(5-(2-氨基嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(70);3-(1-氧代-5-(4-苯基嘧啶-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(71);3-(1-氧代-5-(4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(72);3-(5-(4-氨基-6-苯基-1,3,5-三嗪-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(73);3-(1-氧代-5-(4-苯基吡啶-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(74);3-(1-氧代-5-(4-(吡啶-2-基)嘧啶-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(75);3-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哒嗪-4-甲腈(76);6-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哒嗪-3-甲腈(77);6-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哒嗪-3-甲酰胺(78);3-[5-(6-氨基-3-硝基吡啶-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(79);4-氨基-2-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]嘧啶-5-甲腈(80);4-氨基-2-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]嘧啶-5-甲酰胺(81);(3S)-3-[5-(1-氨基异喹啉-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(82);(3R)-3-[5-(1-氨基异喹啉-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(83);(3S)-3-[5-(1-氨基-4-乙氧基异喹啉-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(84);3-(5-(4-乙氧基异喹啉-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(85);3-(5-(1-氯-4-乙氧基异喹啉-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(86);3-(5-(2,3-二氢-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-7-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(87);3-(5-(1-甲基异喹啉-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(88);3-(5-(1-环丙基异喹啉-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(89);-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)异喹啉-4-甲腈(90);3-(1-氧代-5-(喹唑啉-4-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(91);3-(5-(6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(92);3-(5-(3-氯喹喔啉-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(93);3-(5-(3-甲氧基喹喔啉-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(94);3-(5-(3-(乙基氨基)喹喔啉-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(95);3-(5-(3-羟基喹喔啉-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(96);3-(5-(3-环丙基喹喔啉-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(97);3-(5-(3-异丙基喹喔啉-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(98);3-(1-氧代-5-(3-苯基喹喔啉-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(99);3-(5-(1,6-萘啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100);3-(5-(6-氨基-3-溴吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(101);3-(5-(6-氨基异喹啉-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(102);3-(5-(4-甲氧基异喹啉-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(103);3-(5-(3-甲氧基吡啶-2-基)-

1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(104);3-(5-(4-(苯甲氧基)异喹啉-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(105);3-(5-(6-氨基-3-甲氧基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(106);3-(5-(3-(羟基甲基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(107);3-(5-(4-(羟基甲基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(108);3-(1-氧代-5-(吡啶-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(109);2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)异烟碱腈(110);2-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡啶-4-基)乙腈(111);3-(5-(6-氨基-4-(羟基甲基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(112);3-(5-(2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(113);3-(1-氧代-5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(114);3-(1-氧代-5-(5,6,7,8-四氢异喹啉-3-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(115);3-(5-(6-氨基-5-甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(116);3-(5-(5,6-二氨基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(117);3-(1-氧代-5-(1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(118);3-(5-(5-氨基-4,6-二甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(119);3-(5-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(120);3-(5-(4,5-二甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(121);(3S)-3-[5-(1,8-萘啶-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(122);(S)-3-(5-(3-氨基异喹啉-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(123);(S)-N-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)异喹啉-3-基)乙酰胺(124);3-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}异喹啉-1-甲腈(125);3-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}异喹啉-1-甲酰胺(126);(4S)-乙酸7-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}-2H,3H,4H-吡喃并[2,3-b]吡啶-4-基酯(127);(4R)-乙酸7-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}-2H,3H,4H-吡喃并[2,3-b]吡啶-4-基酯(128);3-{5-[7-氯-4-(二甲基氨基)异喹啉-1-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(129);1-氨基-3-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-N,N-二甲基异喹啉-4-甲酰胺(130);3-[5-(1-氨基-4-甲基异喹啉-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(131);3-[5-(6-氨基-3-环丙基吡啶-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(132);3-[5-(6-氨基异喹啉-1-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(133);N-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]异喹啉-6-基}乙酰胺(134);3-{5-[6-氨基-4-(氯甲基)吡啶-2-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(135);3-(1-氧代-5-{5H,6H,7H,8H,9H-吡啶并[2,3-b]氮杂卓-2-基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(136);3-[1-氧代-5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(137);3-{5-[6-(2,2-二甲基胍-1-基)吡啶-2-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(138);3-(5-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(139);3-(5-(6-氨基-4-甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(140);3-(5-(3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(141);3-(5-(6-氨基吡嗪-2-基)-1-

氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(142);3-(5-(2-氨基-6-甲基嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(143);3-(5-(4,6-二甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(144);3-(5-(5-氯-3-羟基异喹啉-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(145);3-(5-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(146);3-(5-(6-羟基-4-甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(147);2-氨基-6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-甲基烟碱腈(148);2-氨基-6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)异烟碱腈(149);3-(5-(1-氨基-5,6,7,8-四氢异喹啉-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(150);3-(5-(6-氨基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(151);6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-甲基烟碱腈(152);3-(5-(6-氨基-5-甲氧基-4-甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(153);3-(5-(6-氨基-5-甲氧基-4-甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(154);3-[5-(6-甲氧基吡啶-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(155);3-[5-(1-甲氧基异喹啉-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(156);3-[1-氧代-5-(1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(157);3-(5-{1-苯甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(158);3-(1-氧代-5-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(159);3-(1-氧代-5-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(160);3-(5-(1-苯甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(161);6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)2-氰基吡啶(162);3-(5-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(163);3-(5-(6-氨基-4-甲氧基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(164);3-(5-(6-氨基-4-氯吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(165);2-氨基-6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)烟碱腈(166);2-氨基-6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡啶-3,5-二甲腈(168);2-氨基-6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-5-氟烟碱腈(169);3-(5-(6-氨基-4-苯基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(170);6-氨基-2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-(三氟甲基)烟碱-腈(171);2-氨基-6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-丙基烟碱腈(172);6-氨基-2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-丙基烟碱腈(173);6-氨基-4-(二氟甲基)-2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)烟碱腈(174);2-氨基-6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-5-(三氟甲基)烟碱-腈(175);2-氨基-4-(二氟甲基)-6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)烟碱腈(176);2-氨基-6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-(三氟甲基)烟碱-腈(177);2-氨基-6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-异丙基烟碱腈(178);6-氨基-2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-异丙基烟碱腈(179);6-氨基-2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-5-甲基烟碱腈(180);2-氨基-6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-5-甲氧基烟碱腈(181);6-氨基-5-环丙基-2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)烟碱腈(182);2-氨基-5-环丙基-6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚

啉-5-基)烟碱腈(183);3-(5-(6-氨基-4-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(184);3-(5-(6-氨基-4-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(185);3-(5-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-6-氨基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(186);3-(5-(4-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(187);3-(5-(6-(乙基氨基)-4-甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(188);或3-(5-(4,5-二甲基-6-(甲基氨基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(189);

[0070] 本发明可在不偏离其精神或基本属性的情况下以其他特定形式来实施。本发明涵盖本文中所指出的本发明的方面和/或实施方案的所有组合。应理解,本发明的任何及全部实施方案可与任何其他一个或多个实施方案结合以描述额外实施方案。亦应理解,实施方案的各个别要素意欲与来自任何实施方案的任何及所有其他要素组合以描述额外实施方案。

[0071] 本领域技术人员在阅读以下实施方式后可更容易地理解本发明的特征及优势。应了解,在单独实施方案的情形下,为了清楚起见上文及下文所描述的本发明的某些特征亦可组合形成单一实施方案。相反地,为简洁起见描述于单一实施方案的上下文中的本发明的各种特征亦可组合形成其子组合。本文中鉴别为例示性或优选的实施方案意欲具说明性而非限制性。

[0072] 除非本文中另外具体说明,否则单数形式的指代亦可包括复数形式。举例而言,“一(a/an)”可指一个(种),或一个或多个(种)。

[0073] 如本文所用,词组“化合物和/或其盐”是指至少一种化合物、化合物的至少一种盐,或其组合。举例而言,式(I)化合物和/或其盐包括式(I)化合物;两种式(I)化合物;式(I)化合物的盐;式(I)化合物及式(I)化合物的一种或多种盐;以及式(I)化合物的两种或更多种盐。

[0074] 除非另外规定,否则具有不饱和价数的任何原子假定具有足以使价数饱和的氢原子。

[0075] 本文所阐述的定义优先于以引用的方式并入本文中的任何专利、专利申请案和/或专利申请公开案中所阐述的定义。

[0076] 下文列举用于描述本发明的各种术语的定义。这些定义如其在整篇说明书中个别地或作为较大群组的一部分使用而应用于术语(除非其在特定情况下以其他方式被限制)。

[0077] 在整篇说明书中,本领域技术人员可以选择基团及其取代基以得到稳定的部分及化合物。

[0078] 根据本领域使用的规约,

[0079] 

[0080] 在本文的结构式中用于描绘作为部分或取代基与核心或主链结构的连接点的键。

[0081] 如本文所用,术语“卤基”及“卤素”是指F、Cl、Br及I。

[0082] 术语“氰基”是指基团-CN。

[0083] 术语“氨基”是指基团-NH₂。

[0084] 术语“氧代”是指基团=O。

[0085] 如本文所用,术语“烷基”是指含有例如1至12个碳原子、1至6个碳原子及1至4个碳原子的分支链及直链饱和脂族烃基。烷基的例子包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基及异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、仲丁基及叔丁基)及戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基)、正己基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基及4-甲基戊基。当数字以下标形式出现在符号“C”之后时,下标更具体地定义特定基团可含有的碳原子数目。举例而言,“C₁₋₄烷基”指示具有一至四个碳原子的直链及分支链烷基。

[0086] 如本文所用,术语“氟烷基”意欲包括经一个或多个氟原子取代的分支链及直链饱和脂族烃基。举例而言,“C₁₋₄氟烷基”意欲包括经一个或多个氟原子取代的C₁、C₂、C₃及C₄烷基。氟烷基的代表性实例包括但不限于-CF3及-CH2CF3。

[0087] 如本文所用,术语“烷氧基”是指经由氧原子连接于母分子部分的烷基,例如甲氧基(-OCH3)。举例而言,“C₁₋₃烷氧基”表示具有一至三个碳原子的烷氧基。

[0088] 术语“氟烷氧基”及“-O(氟烷基)”表示经由氧键(-O-)连接的如上文所定义的氟烷基。举例而言,“C₁₋₄氟烷氧基”意欲包括C₁、C₂、C₃及C₄氟烷氧基。

[0089] 如本文所用,术语“环烷基”是指通过自饱和环碳原子移除一个氢原子而衍生自非芳族单环或多环烃分子的基团。环烷基的代表性实例包括但不限于环丙基、环戊基及环己基。当数字以下标形式出现在符号“C”之后时,下标更具体地定义特定环烷基可含有的碳原子数目。举例而言,“C₃-C₆环烷基”指示具有三至六个碳原子的环烷基。

[0090] 本发明化合物包括存在于本发明化合物中的原子的所有同位素。同位素包括原子数相同但质量数不同的那些原子。作为一般实例但非限制性地,氢的同位素包括氘(D)及氚(T)。碳的同位素包括¹³C及¹⁴C。经同位素标记的本发明化合物一般可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于本文所述的方法,使用经适当同位素标记的试剂代替原本使用的未标记试剂来制备。

[0091] 词组“药学上可接受”在本文中用于指在合理医学判断范畴内,适用于与人类及动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症、与合理益处/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0092] 式(I)化合物可以形成亦属于本发明范畴内的盐。除非另外指示,否则提及本发明化合物应理解为包括提及一种或多种其盐。术语“(一种或多种)盐”表示用无机和/或有机酸及碱形成的(一种或多种)酸性和/或碱性盐。另外,术语“(一种或多种)盐”可包括两性离子(内盐),例如当式(I)化合物含有碱性部分(诸如胺或吡啶或咪唑环)及酸性部分(诸如羧酸)时。药学上可接受的(亦即无毒的生理学上可接受的)盐优选为诸如可接受的金属及胺盐,其中阳离子并不显著促进盐的毒性或生物活性。然而,其他盐可适用于例如可在制备期间所用的分离或纯化步骤中,且因此考虑在本发明的范畴内。式(I)化合物的盐可例如通过使式(I)化合物与一定量(诸如等量)的酸或碱在介质(诸如使盐沉淀的介质)中或在水性介质中反应,继而冻干来形成。

[0093] 例示性酸加成盐包括乙酸盐(诸如用乙酸或三卤乙酸(例如三氟乙酸)形成的那些盐)、己二酸盐、褐藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、反丁烯二酸盐、葡萄糖庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐(用盐酸形成)、氢溴酸盐(用溴化氢形成)、氢碘酸盐、顺丁烯二酸盐(用顺丁烯二酸形

成)、2-羟基乙烷磺酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐(用甲磺酸形成)、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、丁二酸盐、硫酸盐(诸如用硫酸形成的那些盐)、磺酸盐(诸如本文中提及的那些盐)、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(诸如甲磺酸盐)、十一烷酸盐及其类似盐。

[0094] 例示性碱性盐包括铵盐;碱金属盐,诸如钠、锂及钾盐;碱土金属盐,诸如钙及镁盐;钡、锌及铝盐;与有机碱(例如有机胺)形成的盐,所述有机碱诸如三烷基胺(诸如三乙胺)、普鲁卡因(procaine)、二苯甲基胺、N-苯甲基- β -苯乙胺、1-安非胺、N,N'-二苯甲基亚乙基二胺、脱氢松香胺(dehydroabietylamine)、N-乙基哌啶、苯甲胺、二环己胺,或类似药理学上可接受的胺;及与氨基酸(诸如精氨酸、赖氨酸及其类似物)形成的盐。碱性含氮基团可用诸如以下试剂季铵化:低碳数烷基卤化物(例如甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、硫酸二烷基酯(例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯及硫酸二戊酯)、长链卤化物(例如癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基卤化物(例如苯甲基及苯乙基溴化物)及其他物质。优选盐包括单盐酸盐、硫酸氢盐、甲磺酸盐、磷酸盐或硝酸盐。

[0095] 式(I)化合物可以非晶形固体或晶体固体形式提供。可采用冻干,以得到呈固体状的式(I)化合物。

[0096] 应进一步理解,式(I)化合物的溶剂合物(例如水合物)亦在本发明的范畴内。术语“溶剂合物”意谓式(I)化合物与一种或多种溶剂分子(有机抑或无机)的物理性缔合。此物理性缔合包括氢键合。在某些情况下,溶剂合物将能够分离,例如在一个或多个溶剂分子并入晶体固体的晶格中时。“溶剂合物”涵盖溶液相及可分离溶剂合物两者。例示性溶剂合物包括水合物、乙醇合物、甲醇合物、异丙醇合物、乙腈溶剂合物及乙酸乙酯溶剂合物。溶合方法为本领域已知的。

[0097] 前药的各种形式是本领域熟知的且描述于Rautio,J.等人,Nature Review Drug Discovery,17,559-587(2018)中。

[0098] 另外,式(I)化合物在其制备后可经分离及纯化以获得含有以重量计量等于或大于99%的式(I)化合物(“实质上纯”)的组合物,其随后如本文所描述使用或调配。本文中亦考虑所述“实质上纯”的式(I)化合物作为本发明的一部分。

[0099] “稳定化合物”及“稳定结构”意指足够稳固,能经受由反应混合物分离至适用纯度且调配成有效治疗剂的化合物。本发明意欲包括稳定化合物。

[0100] 术语“Helios抑制剂”是指能够减少细胞中的Helios蛋白含量、降低细胞中的Helios活性水平和/或抑制细胞中的Helios表达量以控制Treg分化的药剂。Helios抑制剂可以是可逆或不可逆抑制剂。

[0101] 如本文所用,“Helios”蛋白是指作为锌指蛋白的Ikaros家族的成员的蛋白。在人类中,Helios由IKZF2基因编码。Helios也称为IKAROS家族锌指2、ANF1A2、ZNF1A2、ZNFN1A2、锌指蛋白子族1A,2及Ikaros家族锌指蛋白2。此蛋白家族的成员包括Ikaros、Helios、Aiolos、Eos及Pegasus。如本文所用,Helios蛋白包括各种同种型(isoform),其包括下文所列的同种型1至5。

[0102] 同种型1(UniProt Q9UKS7-1)

- [0103] METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSSTPNGQHASP SHMTSTNSVKLEMQ
SDEECDRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQEGGGIRLPNG
KLKCDVCGMVCIGPNVLMVHKRSHTGERP **FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLH**SGE
KPFKCPFC SYACRRRDALTGHLRTHSVGKPHKCN YCGRSYKQRSSLEE HKERCHN
YLQNVSM EAAGQVM SHHVPPMEDCKEQEPIMDNNISLVPFERPAVIEKLTGNMGK
RKSSTPQKFVGEKLMRFSYPDIHFDMNLTYEKEAELMQSHMMDQAINNAITYLGA
EALHPLMQHPPSTIAEVAPVISSAYSQVYHPNRIERPISRETADSHENNMDGPIS
LIRPKSRPQEREASPSNSCLDSTDSESSHDDHQSYQGHPALNPKRKQSPAYMKED
VKALDTTKAPKGS LKDIYKVFNGEGEQIRAFKCEHCRVLF LDHVMYTIHMGCHGY
RDPLECNICGYRSQDRYEFSSHIVRGEHTFH (SEQ ID NO: 1)
- [0104] 同种型2 (UniProt Q9UKS7-2)
- [0105] METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSSTPNGQHASP SHMTSTNSVKLEMQ
SDEECDRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQEGGGIRLPNG
ERP **FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLH**SGEKPFKCPFC SYACRRRDALTGHLRTHS
VGKPHKCN YCGRSYKQRSSLEE HKERCHNYLQNVSM EAAGQVM SHHVPPMEDCKE
QEPIMDNNISLVPFERPAVIEKLTGNMGKRKSSTPQKFVGEKLMRFSYPDIHFDM
NLTYEKEAELMQSHMMDQAINNAITYLGAEALHPLMQHPPSTIAEVAPVISSAYS
QVYHPNRIERPISRETADSHENNMDGPISLIRPKSRPQEREASPSNSCLDSTDSE
SSHDDHQSYQGHPALNPKRKQSPAYMKEDVKALDTTKAPKGS LKDIYKVFNGEGE
QIRAFKCEHCRVLF LDHVMYTIHMGCHGYRDPLECNICGYRSQDRYEFSSHIVRG
EHTFH (SEQ ID NO: 2)
- [0106] 同种型4 (UniProt Q9UKS7-4)
- [0107] METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSSTPNGQHASP SHMTSTNSVKLEMQ
SDEECDRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQEGGGIRLPNG
ERP **FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLH**SGEKPFKCPFC SYACRRRDALTGHLRTHS
VGKPHKCN YCGRSYKQRSSLEE HKERCHNYLQNVSM EAAGQVM SHHGEKLMRFSY
PDIHFDMNLTYEKEAELMQSHMMDQAINNAITYLGAEALHPLMQHPPSTIAEVAP
VISSAYSQVYHPNRIERPISRETADSHENNMDGPISLIRPKSRPQEREASPSNSC
LDSTDSESSHDDHQSYQGHPALNPKRKQSPAYMKEDVKALDTTKAPKGS LKDIYK
VFNGEGEQIRAFKCEHCRVLF LDHVMYTIHMGCHGYRDPLECNICGYRSQDRYEF
SSHIVRGEHTFH (SEQ ID NO: 3)
- [0108] 同种型6 (UniProt Q9UKS7-6)
- [0109] METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSSTPNGQHASP SHMTSTNSVKLEMQ
SDEECDRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQEGGGIRLPNG
KLKCDVCGMVCIGPNVLMVHKRSHTGERP **FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLH**SGE
KPFKCPFC SYACRRRDALTGHLRTHSVGKPHKCN YCGRSYKQRSSLEE HKERCHN
YLQNVSM EAAGQVM SHHDS (SEQ ID NO: 4)
- [0110] 同种型7 (UniProt Q9UKS7-7)

METEAIIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSSTPNGQHASPSPHMTSTNSVKLEMQ
SDEECDRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQGE GGIRLPNG
ERP **FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLH**SGEKPFCPCSYACRRRDALTGHLRTHS
VPPMEDCKEQEPIMDNNISLVPFERPAVIEKLTGNMGKRKSSTPQKFVGEKLMRF
[0111] SYPDIHFDMNLTYEKEAELMQSHMMDQAINNAITYLGAEALHPLMQHPPSTIAEV
APVISSAYSQVYHPNRIERPISRETADSHENNMDGPISLIRPKSRPQEREASPSN
SCLDSTDSESSHDDHQSYQGH PALNPKRKQSPAYMKEDVKALDTTKAPKGS LKDI
YKVFNGEGEQIRAFKCEHCRVFLFDHVMYTIHMGCHGYRDPLECNICGYRSQDRY
EFSSHIVRGEHTFH (SEQ ID NO: 5)

[0112] 以上列出的“Helios”同种型1、2、4、6及7包括降解决定子FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLH(SEQ ID NO:6)(粗体且加下划线)。降解决定子为在调节蛋白降解速率中起作用的蛋白的一部分。

[0113] 如本文所用,“Eos”蛋白由IKZF4基因编码,且也称为IKAROS家族锌指4、ZNF1A4、锌指蛋白子族1A,4、Ikaros家族锌指蛋白4及KIAA1782。“Eos”蛋白包括由以下两种人类同种型1(Q9H2S9-1)及2(Q9H2S9-2)编码的同种型:

[0114] 同种型1(UniProt Q9H2S9-1)

MHTPPALPRRFQGGGRVTRTPGSHRQGKDNLERDPSGGCVPDFLPQAQDSNHFIME
SLFCESSGDSSLEKEFLGAPVGPSVSTPNSQHSSPSRSLANSIKVEMYSD EESS
RLLGPDERLLEKDDSVIVEDSLSEPLGYCDGSGPEPHSPGGIRLPNGKLKCDVCG
MVCIGPNVLMVHKRSHTGERP **FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLH**SGEKPFCPCFC
NYACRRRDALTGHLRTHSVSSPTVGKPYKCN YCGRSYKQQSTLEEHKERCHNYLQ
[0115] SLSTEAQALAGQPGDEIRDLEMVPD SMLHSSSERPTFIDRLANSLTKRKRSTPQK
FVGEKQMRFSLSLDPYDVNSGGYEKDVELVAHHSLEPGFGSSLA FVGAEHLRPLR
LPPTNCISELTPVISSVYTQMQLPGRLELPGSREAGEGPEDLADGGPLLYRPRG
PLTDPGASPSNGCQDSTDTESNHEDRVAGVVSLPQGPPPQPPPTIVVGRHSPAYA
KEDPKPQEGLLRGTPGPSKEVLRVVGESGEPVKAFKCEHCRILFDHVMFTIHM
GCHGFRDPFECNICGYHSQDRYEFSSHIVRGEHKVG (SEQ ID NO: 7)

[0116] 同种型2(UniProt Q9H2S9-2)

MDSRYLQLQLYLPSCSLLQSGSDSSLEKEFLGAPVGPSVSTPNSQHSSPSRSLA
NSIKVEMYSD EESSRLLGPDERLLEKDDSVIVEDSLSEPLGYCDGSGPEPHSPGG
IRLPNGKLKCDVCGMVCIGPNVLMVHKRSHTGERP **FHCNQCGASFTQKGNLLRHI**
KLHSGEKPFCPCFCNYACRRRDALTGHLRTHSVSSPTVGKPYKCN YCGRSYKQQS
TLEEHKERCHNYLQSLSTEAQALAGQPGDEIRDLEMVPD SMLHSSSERPTFIDRL
[0117] ANSLTKRKRSTPQKFVGEKQMRFSLSLDPYDVNSGGYEKDVELVAHHSLEPGFGS
SLAFVGAEHLRPLRPLPTNCISELTPVISSVYTQMQLPGRLELPGSREAGEGPE
DLADGGPLLYRPRGPLTDPGASPSNGCQDSTDTESNHEDRVAGVVSLPQGPPPQ
PPTIVVGRHSPAYAKEDPKPQEGLLRGTPGPSKEVLRVVGESGEPVKAFKCEHCR
ILFDHVMFTIHMGC HGFDPFECNICGYHSQDRYEFSSHIVRGEHKVG (SEQ
ID NO: 8)

[0118] 上文所列的“Eos”蛋白同种型1及2包括降解决定子FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLH(SEQ ID NO:6)(粗体且加下划线),其与“Helios”蛋白的降解决定子相同。

[0119] 如本文所用,“Ikaros”蛋白由IKZF1基因编码。Ikaros也称为IKAROS家族锌指1、ZNF1A1、锌指蛋白子族1A,1、Ikaros家族锌指蛋白1、IK1、淋巴转录因子LyF-1、Hs.54452、PPP1R92、蛋白磷酸酶1、调节次单位92、PR00758、CVID13及CLL相关抗原KW-6。Ikaros蛋白包

括由氨基酸序列Q13422-1、Q13422-2、Q13422-3、Q13422-4、Q13422-7及Q13422-8编码的同种型。Ikaros蛋白亦包括由氨基酸序列Q13422-5及Q13422-6编码的同种型。

[0120] 如本文所用,“Aiolos”蛋白由IKZF3基因编码。Aiolos蛋白也称为IKAROS家族锌指3、ZNFN1A3、锌指蛋白子族1A,3、Ikaros家族锌指蛋白3及AI0。Aiolos蛋白包括由氨基酸序列Q9UKT9-1、Q9UKT9-3、Q9UKT9-4、Q9UKT9-6、Q9UKT9-7、Q9UKT9-8、Q9UKT9-9及Q9UKT9-14编码的同种型。Aiolos蛋白亦包括由氨基酸序列Q9UKT9-2、Q9UKT9-5、Q9UKT9-10、Q9UKT9-11、Q9UKT9-12及Q9UKT9-13、Q9UKT9-15及Q9UKT9-16编码的同种型。

[0121] 如本文所用,“Pegasus”蛋白也称为IKAROS家族锌指5、ZNFN1A5、锌指蛋白子族1A,5及Ikaros家族锌指蛋白5。Pegasus由IKZF5基因编码。

[0122] 如本文所用,术语“接触”是指将所指示的部分汇集于体外系统或体内系统中。举例而言,使Helios蛋白与式(I)化合物“接触”包括向具有Helios蛋白的个体或患者(诸如人类)施用本发明化合物,以及例如将式(I)化合物引入含有细胞或纯化含有Helios蛋白的制剂的样品中。

[0123] 如本文所用,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”及“治疗(treatment)”是指对个体进行的任何类型的干预或方法,或向个体施用活性剂,目标为逆转、缓解、改善、抑制或减缓或预防症状、并发症、病状或与疾病相关的生物化学标志的进展、发展、严重程度或复发。相比之下,“预防(prophylaxis)”或“预防(prevention)”是指向不患有疾病的个体给药以预防疾病出现。“治疗(treat)”、“治疗(treating)”及“治疗(treatment)”不涵盖预防(prophylaxis)或预防(prevention)。

[0124] “治疗有效量”意欲包括可有效减少细胞中的Helios蛋白含量、降低细胞中的Helios活性水平和/或抑制细胞中的Helios表达量或可有效治疗或预防病毒感染及增生性病症(诸如癌症)的单独的本发明化合物的量或所主张的化合物的组合的量或与其他活性成分组合的本发明化合物的量。

[0125] 如本文所用,术语“细胞”意指体外、离体或体内的细胞。在一些实施方案中,离体细胞可以是自生物体(诸如哺乳动物)切除的组织样品的一部分。在一些实施方案中,体外细胞可以是细胞培养物中的细胞。在一些实施方案中,体内细胞系存活于生物体(诸如哺乳动物)中的细胞。

[0126] 术语“患者”包括接受治疗性或预防性治疗的人类及其他哺乳动物个体。

[0127] 术语“个体”包括任何人类或非人类动物。举例而言,本文所公开的方法及组合物可用于治疗患有癌症的个体。非人类动物包括所有脊椎动物,例如哺乳动物及非哺乳动物,包括非人类灵长类动物、羊、狗、牛、鸡、两栖动物、爬行动物等。在一个实施方案中,个体为人类个体。

[0128] 如本文所用,词组“药学上可接受的载剂”意谓涉及将本发明化合物自身体体的一个器官或部分载运或运输至身体的另一器官或部分的药学上可接受的材料、组合物或运载体,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、制造助剂(例如润滑剂、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌,或硬脂酸),或溶剂囊封材料。各载剂就与调配物中的其他成分兼容而言必须为“可接受的”,所述其他成分包括亦即佐剂、赋形剂或媒剂,诸如稀释剂、防腐剂、填充剂、流动调节剂、崩解剂、湿润剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、抗菌剂、抗真菌剂、润滑剂及分散剂,此视给药模式及剂型的性质而定;且对患者无害。

[0129] 术语“药物组合物”意谓包含本发明化合物与至少一种额外药学上可接受的载剂的组合的组合物。

[0130] 效用

[0131] 式(I)化合物适用于治疗癌症。

[0132] 在一个实施方案中,本发明提供一种式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐、其立体异构体或其互变异构体与一种或多种额外治疗剂的组合制剂,其同时、分开或依序用于治疗 and/或预防与Helios蛋白的活性相关的多种疾病或病症。组合制剂可用于降低细胞中的Helios蛋白含量、Helios活性水平和/或Helios表达量以控制Treg分化。

[0133] 式(I)化合物及包含至少一种式(I)化合物的药物组合物适用于治疗或预防与Helios蛋白活性相关的任何疾病或病状。这些疾病或病状包括病毒感染及其他感染(例如皮肤感染、GI感染、泌尿道感染、泌尿生殖器感染、全身感染)及增生性疾病(例如癌症)。式(I)化合物及包含至少一种式(I)化合物的药物组合物可以施用至动物,优选哺乳动物(例如驯养动物、猫、狗、小鼠、大鼠),且更优选施用至人类。任何给药方法均可用于向患者递送化合物或药物组合物。在某些实施方案中,式(I)化合物或至少包含式(I)化合物的药物组合物经口施用。在其他实施方案中,式(I)或至少包含式(I)化合物的药物组合物非经肠施用。

[0134] 式(I)化合物可选择性地减少细胞中的Helios蛋白含量、降低细胞中的Helios活性水平和/或抑制细胞中的Helios表达量以控制Treg分化。举例而言,式(I)化合物可用于通过施用抑制量的式(I)化合物或其盐,在需要减少Helios蛋白含量,降低Helios活性水平和/或抑制Helios表达量的细胞或个体中选择性降低细胞中的Helios活性水平和/或抑制细胞中的Helios表达量以控制Treg分化。

[0135] 在一个方面中,一种或多种式(I)化合物在施用免疫肿瘤学药剂之前依序施用。在另一方面中,一种或多种式(I)化合物与免疫肿瘤学药剂同时施用。在又一方面中,一种或多种式(I)化合物在施用免疫肿瘤学药剂之后依序施用。

[0136] 在另一方面中,式(I)化合物可与免疫肿瘤学药剂共调配。

[0137] 免疫肿瘤学药剂包括例如小分子药物、抗体或其他生物制剂或小分子。生物免疫肿瘤学药剂的例子包括但不限于癌症疫苗、抗体及细胞因子。在一个方面中,抗体为单克隆抗体。在另一方面中,单克隆抗体为人源化抗体或人类抗体。

[0138] 在一个方面中,免疫肿瘤学药剂为T细胞上(i)刺激(包括共刺激)受体的激动剂或(ii)抑制(包括共抑制)信号的拮抗剂,此两者均放大抗原特异性T细胞反应(通常称为免疫检查点调节剂)。

[0139] 某些刺激及抑制分子为免疫球蛋白超家族(IgSF)成员。结合于共刺激或共抑制受体的膜结合配位体的一个重要家族为B7家族,其包括B7-1、B7-2、B7-H1(PD-L1)、B7-DC(PD-L2)、B7-H2(ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5(VISTA)及B7-H6。结合于共刺激或共抑制受体的另一膜结合配位体家族为结合于同源TNF受体家族成员的分子的TNF家族,其包括CD40及CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137(4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LT β R、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素 α /TNF β 、TNFR2、TNF α 、LT β R、淋巴毒素 α 1 β 2、FAS、

FASL、RELT、DR6、TROY、NGFR。

[0140] 在一个方面中，T细胞反应可通过式(I)化合物与以下中之一或多者的组合来刺激：(i) 抑制T细胞活化的蛋白(例如免疫检查点抑制因子)，诸如CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、半乳糖凝集素9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳糖凝集素-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1及TIM-4的拮抗剂；及(ii) 刺激T细胞活化的蛋白，诸如B7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3及CD28H的激动剂。

[0141] 可与式(I)化合物组合以治疗癌症的其他药剂包括NK细胞上的抑制受体的拮抗剂或NK细胞上的活化受体的激动剂。举例而言，式(I)化合物可以与KIR拮抗剂(诸如利瑞路单抗(lirilumab))组合。

[0142] 用于组合疗法的又其他药剂包括抑制或耗竭巨噬细胞或单核球的药剂，包括但不限于：CSF-1R拮抗剂，诸如CSF-1R拮抗剂抗体，包括RG7155(W011/70024、W011/107553、W011/131407、W013/87699、W013/119716、W013/132044)或FPA-008(W011/140249、W013169264、W014/036357)。

[0143] 在另一方面中，式(I)化合物可与以下中之一或多者一起使用：接合阳性共刺激受体的激动剂、减弱经由抑制受体的信号传导的阻断剂、拮抗剂及一种或多种全身性增加抗肿瘤T细胞的频率的药剂、克服肿瘤微环境内的不同免疫抑制路径(例如阻断抑制受体接合(例如PD-L1/PD-1相互作用)，耗竭或抑制Treg(例如使用抗CD25单克隆抗体(例如达利珠单抗(daclizumab))或通过离体抗CD25珠粒耗竭)，抑制代谢酶(诸如IDO)，或逆转/防止T细胞无能或耗竭)的药剂，及在肿瘤部位触发先天性免疫活化和/或炎症的药剂。

[0144] 在一个方面中，免疫肿瘤学药剂为CTLA-4拮抗剂，诸如拮抗性CTLA-4抗体。适合的CTLA-4抗体包括例如YERVOY(伊匹单抗(ipilimumab))或曲美单抗(tremelimumab)。

[0145] 在另一方面中，免疫肿瘤学药剂为PD-1拮抗剂，诸如拮抗性PD-1抗体。适合的PD-1抗体包括例如OPDIVO(纳武单抗(nivolumab))、KEYTRUDA(派立珠单抗(pembrolizumab))或MEDI-0680(AMP-514；W02012/145493)。免疫肿瘤学药剂亦可包括皮立珠单抗(pidilizumab)(CT-011)，不过其对PD-1结合的特异性受到质疑。靶向PD-1受体的另一种方法为由与IgG1的Fc部分融合的PD-L2(B7-DC)的细胞外域构成的重组蛋白，称作AMP-224。

[0146] 在另一方面中，免疫肿瘤学药剂为PD-L1拮抗剂，诸如拮抗性PD-L1抗体。适合的PD-L1抗体包括例如MPDL3280A(RG7446；W02010/077634)、德瓦鲁单抗(durvalumab)(MEDI4736)、BMS-936559(W0207/005874)及MSB0010718C(W02013/79174)。

[0147] 在另一方面中，免疫肿瘤学药剂为LAG-3拮抗剂，诸如拮抗性LAG-3抗体。适合的LAG3抗体包括例如BMS-986016(W010/19570、W014/08218)或IMP-731或IMP-321(W008/132601、W009/44273)。

[0148] 在另一方面中，免疫肿瘤学药剂为CD137(4-1BB)激动剂，诸如促效性CD137抗体。适合的CD137抗体包括例如优瑞路单抗(urelumab)及PF-05082566(W012/32433)。

[0149] 在另一方面中，免疫肿瘤学药剂为GITR激动剂，诸如促效性GITR抗体。适合的GITR抗体包括例如BMS-986153、BMS-986156、TRX-518(W006/105021、W009/009116)及MK-4166(W011/028683)。

[0150] 在另一方面中，免疫肿瘤学药剂为IDO拮抗剂。适合的IDO拮抗剂包括例如INCB-

024360 (W0206/122150, W007/75598, W008/36653, W008/36642)、因多莫得(indoximod)或 NLG-919 (W009/73620, W009/1156652, W011/56652, W012/142237)。

[0151] 在另一方面中,免疫肿瘤学药剂为OX40激动剂,诸如促效性OX40抗体。适合的OX40抗体包括例如MEDI-6383或MEDI-6469。

[0152] 在另一方面中,免疫肿瘤学药剂为OX40L拮抗剂,诸如拮抗性OX40抗体。适合的OX40L拮抗剂包括例如RG-7888 (W006/029879)。

[0153] 在另一方面中,免疫肿瘤学药剂为CD40激动剂,诸如促效性CD40抗体。在又一实施方案中,免疫肿瘤学药剂为CD40拮抗剂,诸如拮抗性CD40抗体。适合的CD40抗体包括例如鲁卡木单抗(lucatumumab)或达西珠单抗(dacetuzumab)。

[0154] 在另一方面中,免疫肿瘤学药剂为CD27激动剂,诸如促效性CD27抗体。适合的CD27抗体包括例如瓦里木单抗(varlilumab)。

[0155] 在另一方面中,免疫肿瘤学药剂为MGA271 (针对B7H3) (W011/109400)。

[0156] 组合疗法意欲包涵以依序方式施用这些治疗剂,亦即其中各治疗剂在不同时间施用,以及以实质上同时方式施用这些治疗剂或至少两种治疗剂。实质上同时给药可例如通过向个体施用具有固定比率的各治疗剂的单一剂型或多个针对治疗剂中的每一者的单一剂型来达成。依序或实质上同时施用各治疗剂可通过任何适当途径实现,包括但不限于经口途径、静脉内途径、肌肉内途径,及经由黏膜组织直接吸收。治疗剂可通过同一途径或通过不同途径施用。举例而言,所选组合中的第一治疗剂可通过静脉内注射施用,而组合中的其他治疗剂可经口施用。或者,例如,所有治疗剂可经口施用或所有治疗剂可通过静脉内注射施用。组合疗法亦可包涵如上文所描述的治疗剂进一步与其他生物活性成分及非药物治疗法(例如,手术或辐射治疗)的组的施用。在组合疗法进一步包含非药物治疗的情况下,非药物治疗可在任何适合的时间执行,只要治疗剂与非药物治疗的组的协同作用达成有益的效果。举例而言,在适当情况下,当非药物治疗暂时自治疗剂施用中移除(可能隔数天或甚至数周)时,仍达成有益效果。

[0157] 可用式(I)化合物治疗的癌症类型包括但不限于脑癌、皮肤癌、膀胱癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌、血液癌、肺癌及骨癌。所述癌症类型的例子包括神经母细胞瘤、肠癌(诸如直肠癌、结肠癌、家族性腺瘤性多发性息肉癌及遗传性非多发性息肉大肠直肠癌)、食道癌、唇癌、喉癌、下咽癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺髓质癌、乳头状甲状腺癌、肾癌、肾实质癌、卵巢癌、子宫颈癌、子宫体癌、子宫内膜癌、绒毛膜癌、胰腺癌、前列腺癌、睪丸癌、乳腺癌、泌尿癌、黑色素瘤、脑瘤(诸如神经胶母细胞瘤、星形细胞瘤、脑膜瘤、神经管胚细胞瘤及周边神经外胚层肿瘤)、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、急性淋巴白血病(ALL)、慢性淋巴白血病(CLL)、急性骨髓白血病(AML)、慢性骨髓白血病(CML)、成人T细胞白血病淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、肝细胞癌、胆囊癌、支气管癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤、基底癌、畸胎瘤、视网膜母细胞瘤、脉络膜黑色素瘤、精原细胞瘤、横纹肌肉瘤、颅咽管瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、肌肉瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma)及浆细胞瘤。

[0158] 一种或多种额外药物剂或治疗方法,诸如抗病毒剂、化学治疗剂或其他抗癌剂、免疫增强剂、免疫抑制剂、辐射、抗肿瘤及抗病毒疫苗、细胞因子疗法(例如IL2及GM-CSF)和/

或酪氨酸激酶抑制剂,可以任选与式(I)化合物组合使用以治疗Helios蛋白相关疾病、病症或病状。所述药剂可以单一剂型的形式与本发明化合物组合,或所述药剂可以单独剂型的形式同时或依序施用。

[0159] 适合的化学治疗剂或其他抗癌剂包括例如烷基化剂(包括但不限于氮芥、乙烯亚胺衍生物、磺酸烷基酯、亚硝基脒及三氮烯),诸如尿嘧啶芥、双氯乙基甲胺、环磷酰胺(CYTOXAN®)、异环磷酰胺、美法仑(melphalan)、氯芥苯丁酸、哌泊溴烷(pipobroman)、三亚乙基-三聚氰胺、三亚乙基硫代磷胺、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、链脲霉素(streptozocin)、达喀尔巴嗪(dacarbazine)及替莫唑胺(temozolomide)。

[0160] 治疗黑色素瘤时,适合与式(I)化合物组合使用的药剂包括:达喀尔巴嗪(DTIC),任选与其他化学疗法药物(诸如卡莫司汀(BCNU)及顺铂)一起;“达特茅斯疗法(Dartmouth regimen)”,其由DTIC、BCNU、顺铂及他莫昔芬(tamoxifen)组成;顺铂、长春碱(vinblastine)及DTIC、替莫唑胺或YERVOY™的组合。式(I)化合物亦可与免疫疗法药物(包括细胞因子,诸如干扰素 α 、介白素2及肿瘤坏死因子(TNF))组合,以用于治疗黑色素瘤。

[0161] 式(I)化合物亦可与疫苗疗法组合使用,以治疗黑色素瘤。抗黑色素瘤疫苗在一些方面类似于用于预防由病毒引起的疾病(诸如脊髓灰质炎、麻疹及腮腺炎)的抗病毒疫苗。可将减毒的黑色素瘤细胞或称为抗原的黑色素瘤细胞的一部分注射至患者中以刺激身体免疫系统来破坏黑色素瘤细胞。

[0162] 局限于臂或腿的黑色素瘤亦可使用高温隔离肢体灌注技术,用包括一种或多种式(I)化合物的药剂组合来治疗。此治疗方案使所涉及肢体的循环与身体其余部分暂时分离,且向供给肢体的动脉中注射高剂量的化学疗法,因此在内脏未暴露于可能以其他方式造成严重副作用的这些剂量的情况下向肿瘤区域提供高剂量。通常,将流体升温至38.9℃至40℃。美法仑为最常用于此化学疗法程序中的药物。其可与称为肿瘤坏死因子(TNF)的另一种药剂一起给与。

[0163] 适合的化学治疗剂或其他抗癌剂包括例如抗代谢物(包括但不限于叶酸拮抗剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物及腺苷脱氨酶抑制剂),诸如甲胺喋呤、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、6-硫代鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate)、喷司他丁(pentostatine)及吉西他滨(gemcitabine)。

[0164] 适合的化学治疗剂或其他抗癌剂进一步包括例如某些天然产物及其衍生物(例如长春花生物碱(vinca alkaloid)、抗肿瘤抗生素、酶、淋巴介质及表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)),诸如长春碱、长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)、博来霉素(bleomycin)、放线菌素D(dactinomycin)、道诺霉素(daunorubicin)、小红莓(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、埃达霉素(idarubicin)、ara-C、紫杉醇(paclitaxel)(Taxol)、光神霉素(mithramycin)、脱氧柯福霉素(deoxyco-formycin)、丝裂霉素-C(mitomycin-C)、L-天冬酰胺酶、干扰素(特别是IFN- α)、依托泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide)。

[0165] 其他细胞毒性剂包括诺维本(navelbene)、CPT-11、阿那曲唑(anastrozole)、来曲唑(letrozole)、卡培他滨(capecitabine)、瑞洛萨芬(reloxafine)及着洛萨芬(droloxafine)。

[0166] 诸如以下的细胞毒性剂亦适合：表叶毒素 (epidophyllotoxin)；抗赘生酶；拓扑异构酶抑制剂；丙卡巴肼 (procarbazine)；米托蒽醌 (mitoxantrone)；铂配位络合物，诸如顺铂及卡铂；生物反应调节剂；生长抑制剂；抗激素治疗剂；甲酰四氢叶酸 (leucovorin)；喃氟啉 (tegafur)；及造血生长因子。

[0167] 一种或多种其他抗癌剂包括抗体治疗剂，诸如曲妥珠单抗 (trastuzumab) (HERCEPTIN®)、针对共刺激分子 (诸如CTLA-4、4-1BB及PD-1) 的抗体，或针对细胞因子 (IL-10或TGF- β) 的抗体。

[0168] 其他抗癌剂亦包括阻断免疫细胞迁移的那些抗癌剂，诸如针对趋化因子受体 (包括CCR2及CCR4) 的拮抗剂。

[0169] 其他抗癌剂亦包括增强免疫系统的那些抗癌剂，诸如佐剂或授受性T细胞转移。

[0170] 抗癌疫苗包括树突状细胞、合成肽、DNA疫苗以及重组病毒。

[0171] 本发明的药物组合物可任选包括至少一种信号转导抑制剂 (STI)。“信号转导抑制剂”为选择性抑制癌细胞正常功能中的信号传导路径中的一个或多个重要步骤，由此引起细胞凋亡的药剂。适合的STI包括但不限于：(i) bcr/abl激酶抑制剂，诸如STI 571 (GLEEVEC®)；(ii) 表皮生长因子 (EGF) 受体抑制剂，诸如激酶抑制剂 (IRESSA®, SSI-774) 及抗体 (Imclone: C225 [Goldstein等人, Clin. Cancer Res., 1:1311-1318 (1995)] 及 Abgenix: ABX-EGF)；(iii) her-2/neu受体抑制剂，诸如法呢基转移酶抑制剂 (FTI)，诸如L-744,832 (Kohl等人, Nat. Med., 1 (8):792-797 (1995))；(iv) Akt家族激酶或Akt路径的抑制剂，诸如雷帕霉素 (rapamycin) (参见例如Sekulic等人, Cancer Res., 60:3504-3513 (2000))；(v) 细胞周期激酶抑制剂，诸如夫拉平度 (flavopiridol) 及UCN-01 (参见例如Sausville, Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents, 3:47-56 (2003))；及(vi) 磷脂酰肌醇激酶抑制剂，诸如LY294002 (参见例如Vlahos等人, J. Biol. Chem., 269:5241-5248 (1994))。或者，至少一种STI及至少一种式 (I) 化合物可以存在于分开的药物组合物中。在本发明的一个特定实施方案中，至少一种式 (I) 化合物及至少一种STI可以同时或依序向患者施用。换言之，可首先施用至少一种式 (I) 化合物，可首先施用至少一种STI，或可同时施用至少一种式 (I) 化合物及至少一种STI。另外，当使用超过一种式 (I) 化合物和/或STI时，可以任何次序施用化合物。

[0172] 本发明进一步提供用于治疗患者的慢性病毒感染的药物组合物，其在药学上可接受的载剂中包含至少一种式 (I) 化合物、任选选用的至少一种化学治疗药物及任选选用的至少一种抗病毒剂。

[0173] 亦提供一种用于治疗患者的慢性病毒感染的方法，其通过施用有效量的上述药物组合物来进行。

[0174] 在本发明的一和特定实施方案中，至少一种式 (I) 化合物与至少一种化学治疗剂同时或依序向患者施用。换言之，可首先施用至少一种式 (I) 化合物，可首先施用至少一种化学治疗剂，或可同时施用至少一种式 (I) 化合物及至少一种STI。另外，当使用超过一种式 (I) 化合物和/或化学治疗剂时，化合物可以任何次序施用。类似地，任何抗病毒剂或STI亦可在相较于式 (I) 化合物的施用的任何时间点施用。

[0175] 可使用本发明组合治疗来治疗的慢性病毒感染包括但不限于由以下引起的疾病：C型肝炎病毒 (HCV)、人类乳头状瘤病毒 (HPV)、巨细胞病毒 (CMV)、单纯性疱疹病毒 (HSV)、

埃-巴二氏病毒 (Epstein-Barr virus, EBV)、水痘带状疱疹病毒、科沙奇病毒 (coxsackie virus)、人类免疫缺陷症病毒 (HIV)。

[0176] 考虑与式 (I) 化合物组合使用的适合抗病毒剂可以包含核苷及核苷酸逆转录酶抑制剂 (NRTI)、非核苷逆转录酶抑制剂 (NNRTI)、蛋白酶抑制剂以及其他抗病毒药。

[0177] 适合的NRTI的实施例包括齐多夫定 (zidovudine) (AZT); 地达诺新 (didanosine) (ddI); 扎西他滨 (zalcitabine) (ddC); 司他夫定 (stavudine) (d4T); 拉米夫定 (lamivudine) (3TC); 阿巴卡韦 (abacavir) (1592U89); 阿德福韦二吡呋酯 (adefovir dipivoxil) [双 (POM) -PMEA]; 洛布卡韦 (lobucavir) (BMS-180194); BCH-I0652; 艾米特宾 (emitricitabine) [(-)-FTC]; β -L-FD4 (也称为 β -L-D4C且命名为 β -L-2', 3'-二脱氧-5-氟-胞嘧啶核苷); DAPD ((-)- β -D-2, 6-二胺-嘌呤二氧杂环戊烷); 及洛德诺新 (lodenosine) (FddA)。典型的适合的NNRTI包括奈韦拉平 (nevirapine) (BI-RG-587); 地拉韦啉 (delaviradine) (BHAP, U-90152); 依法韦仑 (efavirenz) (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(乙氧基-甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-(2, 4(1H, 3H)-嘧啶二酮); 及 (+)-四环香豆素A (calanolide A) (NSC-675451) 及四环香豆素B。典型的适合的蛋白酶抑制剂包括沙奎那韦 (saquinavir) (Ro 31-8959); 利托那韦 (ritonavir) (ABT-538); 茚地那韦 (indinavir) (MK-639); 奈非那韦 (nelfinavir) (AG-1343); 安普那韦 (amprenavir) (141W94); 拉西那韦 (lasinavir) (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; 及 AG-1549。其他抗病毒剂包括羟脲、利巴韦林 (ribavirin)、IL-2、IL-12、潘它夫西地 (pentafuside) 以及 Yisum Project 第11607号。

[0178] 组合疗法意欲包涵以依序方式施用这些治疗剂, 亦即其中各治疗剂在不同时间施用, 以及以实质上同时方式施用这些治疗剂或至少两种治疗剂。实质上同时给药可例如通过向个体施用具有固定比率的各治疗剂的单一剂型或多个针对治疗剂中的每一者的单一剂型来达成。依序或实质上同时施用各治疗剂可通过任何适当途径实现, 包括但不限于经口途径、静脉内途径、肌肉内途径, 及经由黏膜组织直接吸收。治疗剂可通过同一途径或通过不同途径施用。举例而言, 所选组合中的第一治疗剂可通过静脉内注射施用, 而组合中的其他治疗剂可经口施用。或者, 例如, 所有治疗剂可经口施用或所有治疗剂可通过静脉内注射施用。组合疗法亦可包涵如上文所描述的治疗剂进一步与其他生物活性成分及非药物治疗法 (例如, 手术或辐射治疗) 的组的施用。在组合疗法进一步包含非药物治疗的情况下, 非药物治疗可在任何适合的时间执行, 只要治疗剂与非药物治疗的组的协同作用达成有益的效果。举例而言, 在适当情况下, 当非药物治疗暂时自治疗剂施用中移除 (可能隔数天或甚至数周) 时, 仍达成有益效果。

[0179] 药物组合物

[0180] 本发明亦提供药物组合物, 其包含与一种或多种药学上可接受的载剂 (添加剂) 和/或稀释剂一起调配的治疗有效量的一种或多种式 (I) 化合物, 且任选包含一种或多种上文所述的额外治疗剂。

[0181] 式 (I) 的化合物可通过任何适合途径施用, 优选呈适于所述途径的药物组合物形式且呈对预期治疗有效的剂量。化合物及式 (I) 化合物的组合物可通过任何适合的手段施用以用于本文所描述的任何用途, 例如经口, 诸如片剂、胶囊 (其中每一者包括持续释放或定时释放调配物)、丸剂、散剂、粒剂、酏剂、酹剂、酹剂、悬浮液 (包括纳米悬浮液、微悬浮液、喷雾

干燥分散液)、糖浆及乳液;舌下;经颊;非经肠,诸如通过皮下、静脉内、肌肉内或胸骨内注射,或输注技术(例如无菌可注射水性或非水性溶液或悬浮液);经鼻,包括向鼻膜施用,诸如通过吸入喷雾;局部,诸如以乳膏或软膏形式;或经直肠,诸如以栓剂形式。其可单独施用,但通常将与基于所选给药途径及标准药物实践选择的药物载剂一起施用。

[0182] 对于经口施用,药物组合物可呈例如片剂、胶囊、液体胶囊、悬浮液或液体形式。药物组合物优选以含有特定量活性成分的剂量单元形式制得。举例而言,药物组合物可以包含约0.1至1000mg,优选约0.25至250mg,且更优选约0.5至100mg范围内的量的活性成分的片剂或胶囊形式提供。用于人类或其他哺乳动物的适合日剂量可视患者的状况及其他因素而广泛变化,但可使用常规方法确定。

[0183] 本文中考虑的任何药物组合物均可例如经由任何可接受且适合的口服制剂经口递送。例示性口服制剂包括但不限于例如片剂、糖衣片、口含片、水性及油性悬浮液、可分散散剂或粒剂、乳液、硬及软胶囊、液体胶囊、糖浆及酏剂。意欲经口施用的药物组合物可根据本领域已知用于制造意欲经口施用的药物组合物的任何方法制备。为了提供药学上适口的制剂,根据本发明的药物组合物可含有至少一种选自甜味剂、调味剂、着色剂、缓和剂、抗氧化剂及防腐剂的试剂。

[0184] 片剂可例如通过掺合至少一种式(I)化合物和/或至少一种其药学上可接受的盐与至少一种适用于制造片剂的无毒的药学上可接受的赋形剂来制备。例示性赋形剂包括但不限于例如惰性稀释剂,诸如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙及磷酸钠;粒化剂及崩解剂,诸如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉及褐藻酸;黏合剂,诸如淀粉、明胶、聚乙烯-吡咯烷酮及阿拉伯胶;及润滑剂,诸如硬脂酸镁、硬脂酸及滑石。另外,片剂可以是未包覆包衣或通过已知技术包覆包衣以掩蔽口味不佳药物的不良味道,或延迟活性成分在胃肠道中的崩解及吸收,从而使活性成分的作用持续较长时间。例示性水溶性味道掩蔽材料包括但不限于羟丙基-甲基纤维素及羟丙基-纤维素。例示性延时材料包括但不限于乙基纤维素及乙酸丁酸纤维素。

[0185] 硬明胶胶囊可例如通过混合至少一种式(I)化合物和/或至少一种其盐与至少一种惰性固体稀释剂(诸如碳酸钙;磷酸钙;及高岭土)制备。

[0186] 软明胶胶囊可例如通过混合至少一种式(I)化合物和/或至少一种其药学上可接受的盐与至少一种水溶性载剂(诸如聚乙二醇);及至少一种油介质(诸如花生油、液体石蜡及橄榄油)制备。

[0187] 水性悬浮液可例如通过掺合至少一种式(I)化合物和/或至少一种其药学上可接受的盐与至少一种适用于制造水性悬浮液的赋形剂制备。适用于制造水性悬浮液的例示性赋形剂包括但不限于例如悬浮剂,诸如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基-纤维素、褐藻酸钠、褐藻酸、聚乙烯-吡咯烷酮、黄蓍胶及阿拉伯胶;分散剂或湿润剂,诸如天然存在的磷脂,例如卵磷脂;环氧烷与脂肪酸的缩合产物,诸如聚氧乙烯硬脂酸酯;环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物,诸如十七亚乙基-氧基十六醇;环氧乙烷与衍生自脂肪酸及己糖醇的偏酯的缩合产物,诸如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯;及环氧乙烷与衍生自脂肪酸及己糖醇酸酐的偏酯的缩合产物,诸如聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。水性悬浮液亦可含有至少一种防腐剂,诸如对羟基苯甲酸乙酯及对羟基苯甲酸正丙酯;至少一种着色剂;至少一种调味剂;和/或至少一种甜味剂,包括但不限于,例如,蔗糖、糖精及阿斯巴甜糖。

[0188] 油性悬浮液可例如通过使至少一种式(I)化合物和/或至少一种其药学上可接受的盐悬浮于植物油(诸如花生油;橄榄油;芝麻油;及椰子油);或矿物油(诸如液体石蜡)中制备。油性悬浮液亦可含有至少一种增稠剂,诸如蜂蜡;硬石蜡;及鲸蜡醇。为了提供适口的油性悬浮液,可向油性悬浮液中添加上文已描述的甜味剂中的至少一者和/或至少一种调味剂。油性悬浮液可进一步含有至少一种防腐剂,包括但不限于例如抗氧化剂,诸如丁基化羟基大茴香醚及 α -生育酚。

[0189] 可分散散剂及粒剂可例如通过掺合至少一种式(I)化合物和/或至少一种其药学上可接受的盐与至少一种分散剂和/或湿润剂、至少一种悬浮剂和/或至少一种防腐剂来制备。适合的分散剂、湿润剂及悬浮剂已如上文所述。例示性防腐剂包括但不限于例如抗氧化剂,例如抗坏血酸。此外,可分散散剂及粒剂亦可含有至少一种赋形剂,包括但不限于例如甜味剂、调味剂及着色剂。

[0190] 至少一种式(I)化合物和/或至少一种其药学上可接受的盐的乳液可例如以水包油乳液形式制备。包含式(I)化合物的乳液的油相可以已知方式由已知成分构成。油相可由但不限于例如以下提供:植物油,诸如橄榄油及花生油;矿物油,诸如液体石蜡;及其混合物。尽管该相可仅包含乳化剂,但其亦可包含至少一种乳化剂与脂肪或油或脂肪及油的混合物。适合的乳化剂包括但不限于例如天然存在的磷脂,例如大豆卵磷脂;衍生自脂肪酸及己糖醇酸酐的酯或偏酯,诸如脱水山梨糖醇单油酸酯;及偏酯与环氧乙烷的缩合产物,诸如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。优选地,包括亲水性乳化剂以及充当稳定剂的亲脂性乳化剂。亦优选包括油及脂肪两者。总之在存在或不存在一种或多种稳定剂的情况下一种或多种乳化剂构成所谓乳化蜡,且该蜡与油及脂肪一起构成所谓乳化软膏基质,其形成乳膏调配物的油性分散相。乳液亦可含有甜味剂、调味剂、防腐剂和/或抗氧化剂。适合于本发明的调配物中的乳化剂及乳液稳定剂包括Tween 60、Span 80、鲸蜡硬脂醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸钠、单独或含蜡的二硬脂酸甘油酯或本领域所熟知的其他材料。

[0191] 式(I)化合物和/或至少一种其药学上可接受的盐亦可例如静脉内、皮下和/或肌肉内经由任何药学上可接受且适合的可注射形式递送。例示性可注射形式包括但不限于例如包含可接受的媒剂及溶剂的无菌水性溶液,所述媒剂及溶剂诸如水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等张氯化钠溶液;无菌水包油微乳液;及水性或油性悬浮液。

[0192] 用于非经肠施用的调配物可呈水性或非水性等张无菌注射溶液或悬浮液形式。这些溶液及悬浮液可由无菌散剂或粒剂,使用所提及的用于经口施用的调配物的载剂或稀释剂中之一或多者或通过使用其他适合的分散剂或湿润剂及悬浮剂来制备。化合物可溶解于水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苯甲醇、氯化钠、黄蓍胶和/或各种缓冲剂中。其他佐剂及施用模式在药物技术中为熟知且广泛已知的。活性成分亦可通过以具有适合载剂(包括生理盐水、右旋糖或水)或具有环糊精(亦即Captisol)、共溶剂增溶(亦即丙二醇)或胶束增溶(亦即Tween 80)的组合物形式注射来施用。

[0193] 无菌可注射制剂亦可以是于无毒非经肠可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如于1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的媒剂及溶剂中,可以采用水、林格氏溶液及等张氯化钠溶液。此外,无菌不挥发性油常规地用作溶剂或悬浮介质。出于此目的,可采用任何温和不挥发性油,包括合成单甘油酯或二甘油酯。此外,诸如油酸的脂肪酸可用于制备可注射剂。

[0194] 无菌可注射水包油微乳液可例如通过以下制备：1) 使至少一种式(I)化合物溶解于油相，诸如大豆油与卵磷脂的混合物中；2) 将含有油相的式(I)与水及甘油混合物组合；及3) 加工组合以形成微乳液。

[0195] 无菌水性或油性悬浮液可根据本领域已知的方法制备。举例而言，无菌水性溶液或悬浮液可用非经肠可接受的无毒稀释剂或溶剂（诸如1,3-丁二醇）制备；且无菌油性悬浮液可用可接受的无菌无毒溶剂或悬浮介质（诸如无菌不挥发油（例如合成单甘油酯或二甘油酯）；及脂肪酸（诸如油酸））制备。

[0196] 药学上可接受的载剂根据本领域普通技术人员的领域内的多个因素调配。这些因素包括但不限于：所调配的活性剂的类型及性质；待施用含有试剂的组合物的个体；组合物的预期施用途；以及所靶向的治疗适应症。药学上可接受的载剂包括水性及非水性液体介质，以及多种固体及半固体剂型。除活性剂以外，所述载剂还可包括多种不同成分及添加剂，所述额外成分出于本领域普通技术人员熟知的多种原因（例如使活性剂、黏合剂等稳定化）而包括于调配物中。适合的药学上可接受的载剂的描述及涉及其选择的因素可见于多种容易获得的来源中，诸如Allen, L.V. Jr. 等人, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2卷), 第22版 (2012), Pharmaceutical Press。

[0197] 可用于本发明的药物组合物中的药学上可接受的载剂、佐剂及媒剂包括但不限于离子交换剂；氧化铝；硬脂酸铝；卵磷脂；自乳化药物递送系统 (SEDDS)，诸如d- α -生育酚聚乙二醇1000丁二酸酯；用于药物剂型中的表面活性剂，诸如Tween、聚乙氧基化蓖麻油（诸如CREMOPHOR表面活性剂 (BASf)）或其他类似聚合递送基质；血清蛋白，诸如人类血清白蛋白；缓冲物质，诸如磷酸盐；甘氨酸；山梨酸；山梨酸钾；饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物；水；盐或电解液，诸如鱼精蛋白硫酸盐；磷酸氢二钠；磷酸氢钾；氯化钠；锌盐；胶态二氧化硅；三硅酸镁；聚乙烯吡咯烷酮；基于纤维素的物质；聚乙二醇；羧甲基纤维素钠；聚丙烯酸酯；蜡；聚乙烯-聚氧化丙烯嵌段聚合物；聚乙二醇及羊毛脂。环糊精（诸如 α -环糊精、 β -环糊精及 γ -环糊精）或经化学改质的衍生物（诸如羟烷基环糊精，包括2-羟丙基-环糊精及3-羟丙基-环糊精）或其他溶解的衍生物亦可有利地用于增强本文所描述的式的化合物的递送。

[0198] 本发明的药学上活性化合物可根据药剂学常规方法经加工以产生用于向包括人类及其他哺乳动物的患者施用的药剂。药物组合物可经历诸如灭菌的常规药物操作且/或可含有常规佐剂，诸如防腐剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、缓冲剂等。片剂及丸剂可另外用肠溶包衣制备。所述组合物亦可包含佐剂，诸如湿润剂、甜味剂、调味剂及芳香剂。

[0199] 出于治疗目的，本发明的活性化合物通常与一种或多种适合于指定给药途径的佐剂组合。若经口施用，则可将化合物与乳糖、蔗糖、淀粉粉末、烷酸的纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸及硫酸的钠盐及钙盐、明胶、阿拉伯树胶、褐藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或聚乙烯醇掺合且随后制片或囊封以便方便施用。所述胶囊或片剂可含有如可以于羟丙基甲基纤维素中的活性化合物的分散体形式提供的控制释放制剂。

[0200] 所施用的化合物的量及用本发明的化合物和/或组合物治疗疾病病状的给药方案视多种因素而定，所述因素包括个体的寿命、体重、性别、医学病状；疾病类型；疾病严重程度；施用途及频率；及所采用的特定化合物。因此，给药方案可广泛变化，但可使用标准方法常规地确定。约0.001至100mg/kg体重，优选约0.0025与约50mg/kg体重之间且最佳约0.005至10mg/kg体重之间的日剂量可以是适当的。日剂量可以每天一至四次剂量施用。其

他给药时程包括每周一次剂量及每两天一次剂量的循环。

[0201] 本发明的药物组合物包含至少一种式 (I) 化合物和/或至少一种其药学上可接受的盐及任选选用的选自任何药学上可接受的载剂、佐剂及媒剂的另一试剂。本发明的替代组合物包含本文所述的式 (I) 化合物或其前药及药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂。

[0202] 本发明亦包括适用于例如治疗或预防Helios蛋白相关疾病或病症及本文所提及的其他疾病的药物试剂盒,其包括一个或多个含有包含治疗有效量的式 (I) 化合物的药物组合物的容器。如对本领域技术人员容易地显而易见,必要时,所述试剂盒可进一步包括各种常规药物试剂盒组分中之一或多者,诸如具有一种或多种药学上可接受的载剂的容器、额外容器。试剂盒中亦可包括呈插页或呈标签形式的说明书,其指示待施用组分的量、施用指南和/或用于混合组分的指南。

[0203] 本发明化合物的给药方案将当然将视已知因素而变化,诸如特定药剂的药效学特征及其给药模式及途径;接受者的物种、年龄、性别、健康状况、医学病状及体重;症状的性质及程度;同时发生的治疗的种类;治疗频率;给药途径、患者的肾功能及肝功能以及所要作用。

[0204] 借助于一般指导,各活性成分在用于指定作用时的每日经口剂量将介于每天约0.001至约5000mg之间,优选每天约0.01至约1000mg之间,且最佳每天约0.1至约250mg之间范围内。静脉内施用时,在恒定速率输注期间最佳剂量将在每分钟约0.01至约10mg/kg的范围内。式 (I) 化合物可以单次日剂量施用,或总日剂量可分成每日两次、三次或四次分次剂量施用。

[0205] 化合物通常与针对预期给药形式(例如口服片剂、胶囊、酞剂及糖浆)适当选择且与常规药物实践相符的适合药物稀释剂、赋形剂或载剂(在本文中统称为药物载剂)掺合来施用。

[0206] 适于施用的剂型(药物组合物)可含有每剂量单元约1mg至约200mg活性成分。在这些药物组合物中,按组合物的总重量计,活性成分将通常以约0.1-95重量%的量存在。

[0207] 用于经口施用的典型胶囊含有式 (I) 化合物(250mg)、乳糖(75mg)及硬脂酸镁(15mg)中的至少一者。使混合物穿过60目筛且装入1号明胶胶囊中。

[0208] 通过将至少一种式 (I) 化合物(250mg)无菌置入小瓶中,无菌冷冻干燥及密封来制造典型可注射制剂。对于使用,将小瓶的内容物与2mL生理盐水混合以产生可注射制剂。

[0209] 本发明在其范畴内包括药物组合物,所述药物组合物包含作为活性成分的治疗有效量的单独或与药物载剂组合的式 (I) 化合物中的至少一者。任选地式 (I) 化合物可单独、与其他式 (I) 化合物组合或与一种或多种其他治疗剂(例如抗癌剂或其他药学上活性材料)组合使用。

[0210] 无论选择何种给药途径,可以适合的水合形式使用的式 (I) 化合物和/或本发明的药物组合物为通过本领域技术人员已知的常规方法调配成药学上可接受的剂型。

[0211] 可改变本发明药物组合物中的活性成分的实际剂量水平以便获得一定量的活性成分,该量的活性成分对于特定患者、组合物及给药模式有效地达成治疗反应,而对患者无毒。

[0212] 所选剂量水平将视多种因素而定,所述因素包括所用的特定式 (I) 化合物或其酯、盐或酰胺的活性、给药途径、给药时间、所用特定化合物的排泄或代谢速率、吸收速率及程

度、治疗持续时间、与所用特定化合物组合使用的其他药物、化合物和/或材料、所治疗的患者的年龄、性别、体重、病状、一般健康状况及先前病史,及医学技术中熟知的类似因素。

[0213] 具有本领域普通技术知识的医师或兽医可容易地判定及开具所需药物组合物的有效量。举例而言,医师或兽医可以低于为达成治疗效果所需的水平开始药物组合物中所用的式(I)化合物的剂量,且逐渐增加剂量直至达成该效果。

[0214] 一般而言,式(I)化合物的适合日剂量将为为可有效产生治疗作用的最低剂量的化合物量。所述有效剂量将一般视上文所描述的因素而定。一般而言,用于患者的式(I)化合物的经口、静脉内、脑室内及皮下剂量将在每天每公斤体重约0.01至约50mg范围内。

[0215] 必要时,活性化合物的有效日剂量可以两次、三次、四次、五次、六次或更多次子剂量施用,这些子剂量任选以单位剂型在一天内以适当时间间隔单独施用。在本发明的某些方面中,给药为每天给药一次。

[0216] 虽然式(I)化合物有可能单独施用,但优选以药物调配物(组合物)形式施用化合物。

[0217] 当与式(I)化合物组合使用时,上述其他治疗剂可以例如Physicians' Desk Reference(PDR)中所指示或如本领域普通技术人员以其他方式确定的那些量使用。在本发明的方法中,所述一种或多种其他治疗剂可在本发明化合物施用之前、同时或之后施用。

[0218] 制备方法

[0219] 本发明化合物可以有有机合成领域技术人员熟知的多种方式制备。本发明化合物可使用下述方法以及有机合成化学领域中已知的合成方法或如本领域技术人员所了解的其变化形式合成。优选方法包括但不限于以下所描述的方法。本文中所引用的所有参考文献均以全文引用的方式并入本文中。

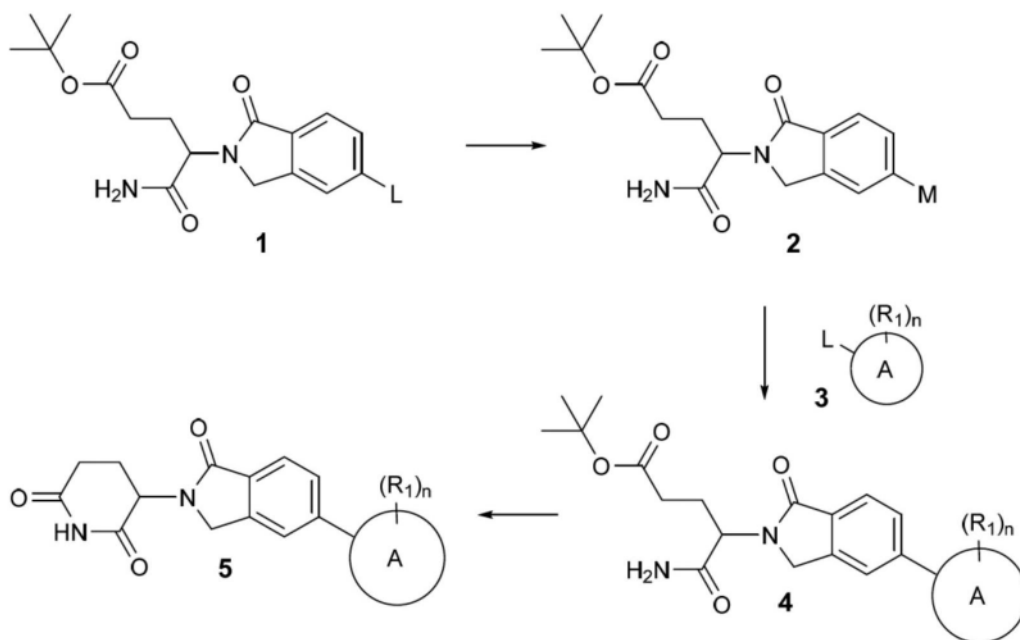
[0220] 本发明化合物可使用此章节中所描述的反应及技术来制备。反应在适于所用试剂及材料且适用于实现转化的溶剂中进行。另外,在下述合成方法的描述中,应了解所提出的所有反应条件(包括溶剂选择、反应氛围、反应温度、实验持续时间及处理程序)均选择本领域技术人员应可容易识别的该反应的标准条件。有机合成领域技术人员应了解,分子的各个部分上所存在的官能基必须与所提出的试剂及反应兼容。对与反应条件兼容的取代基的所述限制对于本领域技术人员而言将容易地显而易见,且于是必须使用替代方法。有时需要作出判断以修改合成步骤次序或选择一种特定方法流程而非另一种,从而获得本发明化合物。亦将认识到,在本领域中,任何合成途径的规划中的另一主要考虑因素为审慎选择用于保护本发明所述化合物中存在的反应性官能基的保护基。向经培训的从业者描述许多替代方案的权威性说明为Greene及Wuts(Protective Groups In Organic Synthesis,第四版,Wiley and Sons,207)。

[0221] 式(I)化合物可通过参考以下流程中所说明的方法来制备。如其中所示,最终产物为结构式与式(I)相同的化合物。应理解,任何式(I)化合物可通过所述流程、通过在适当取代下适当选择试剂来制备。本领域普通技术人员可容易地选择溶剂、温度、压力及其他反应条件。起始材料可商购或易于由本领域普通技术人员制备。化合物的各成分如本文所定义或说明书中别处所定义。

[0222] 本发明中所描述的化合物的一般途径说明于流程1-5中,其中 R_1 及A取代基如前定义于本文中或为可转化成最终取代基的官能基。取代基L为离去基团,诸如卤离子(优选I、

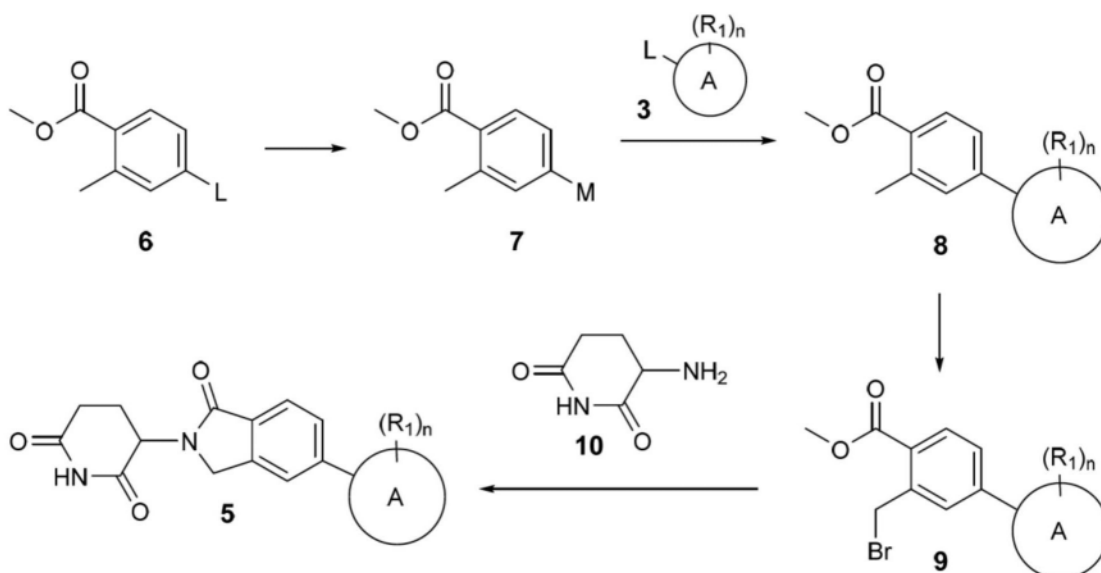
Br或Cl)或三氟甲磺酸根。取代基M为适合的偶合搭配物,诸如硼酸、硼酸酯或锡烷。取代基R为羧酸保护基,诸如叔丁基、甲基、乙基或苯甲基。如流程1中所示,制备本发明化合物的通用程序涉及以经适合取代的异吲哚啉酮1为起始物质。1的离去基团L可使用本领域普通技术人员所熟知的条件或本文所描述的方法转化为适合偶合搭配物M,得到中间体2。M为硼酸或硼酸酯的情况下,2可在适合的碱(例如碳酸铯、磷酸钾或碳酸氢钠)存在下,使用适合的钯催化剂(例如Pd(PPh₃)₄或1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II))在铃木-宫浦偶合反应(Suzuki-Miyaura coupling reaction)中与经适合取代的杂环3结合,得到4。M为锡烷的情况下,2可使用适合催化剂系统(例如Pd(PPh₃)₄或双(三苯基膦)二氯钯(II)/CuI)在施蒂勒偶合反应(Stille coupling reaction)中与经适合取代的杂环3结合,得到4。中间体4可经由用诸如苯磺酸的质子酸处理而转化为5。或者,在一些情况下,4可通过用碱(例如K₂CO₃、K₃PO₄或LiHMDS)处理而转化成5。在一些情况下,中间体4可在用于制备其的铃木-宫浦偶合或施蒂勒偶合条件下自发环化成5。

[0223] 流程1



[0225] 在一些情况下,在合成顺序中更早偶合杂环A可是有利的。在所述情况下,6的离去基团L可使用本领域普通技术人员所熟知的条件或本文所描述的方法转化为适合偶合搭配物M,得到中间体7。M为硼酸或硼酸酯的情况下,7可在适合的碱(例如碳酸铯、磷酸钾或碳酸氢钠)存在下,使用适合的钯催化剂(例如Pd(PPh₃)₄或1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II))在铃木-宫浦偶合反应中与经适合取代的杂环3结合,得到8。M为锡烷的情况下,7可使用适合催化剂系统(例如Pd(PPh₃)₄或双(三苯基膦)二氯钯(II)/CuI)在施蒂勒偶合反应中与经适合取代的杂环3结合,得到8。苯甲基甲基可在诸如光或AIBN的自由基引发剂存在下经由NBS的作用溴化,得到溴化物9。溴化物9可与3-氨基哌啶-2,6-二酮(10)在碱(例如二异丙基乙胺或三乙胺)存在下缩合,得到5。

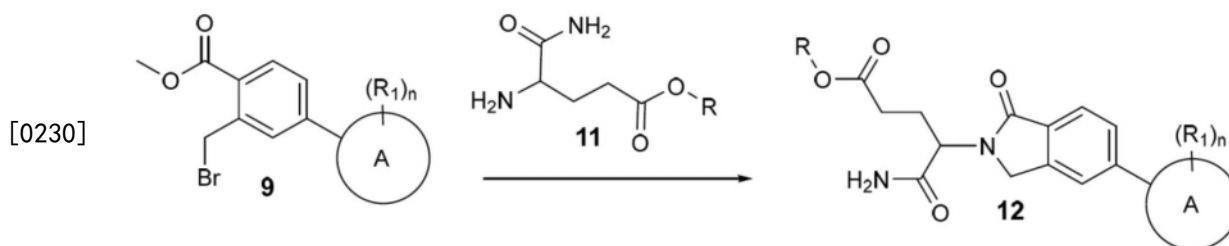
[0226] 流程2



[0227]

[0228] 或者,溴化物9可与11 (其中R=叔丁基、甲基、乙基或苯甲基) 在碱 (例如二异丙基乙胺或三乙胺) 存在下缩合,得到中间体12,如流程3中所示。在R=叔丁基的情况下,中间体12可通过流程1中所描述的方法进一步加工成化合物5。

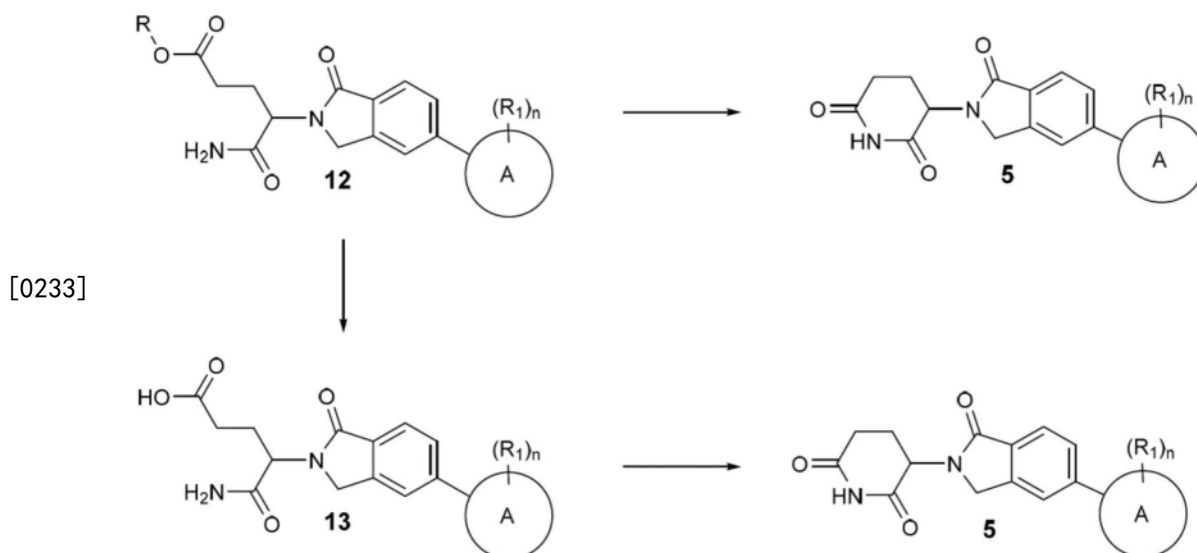
[0229] 流程3



[0230]

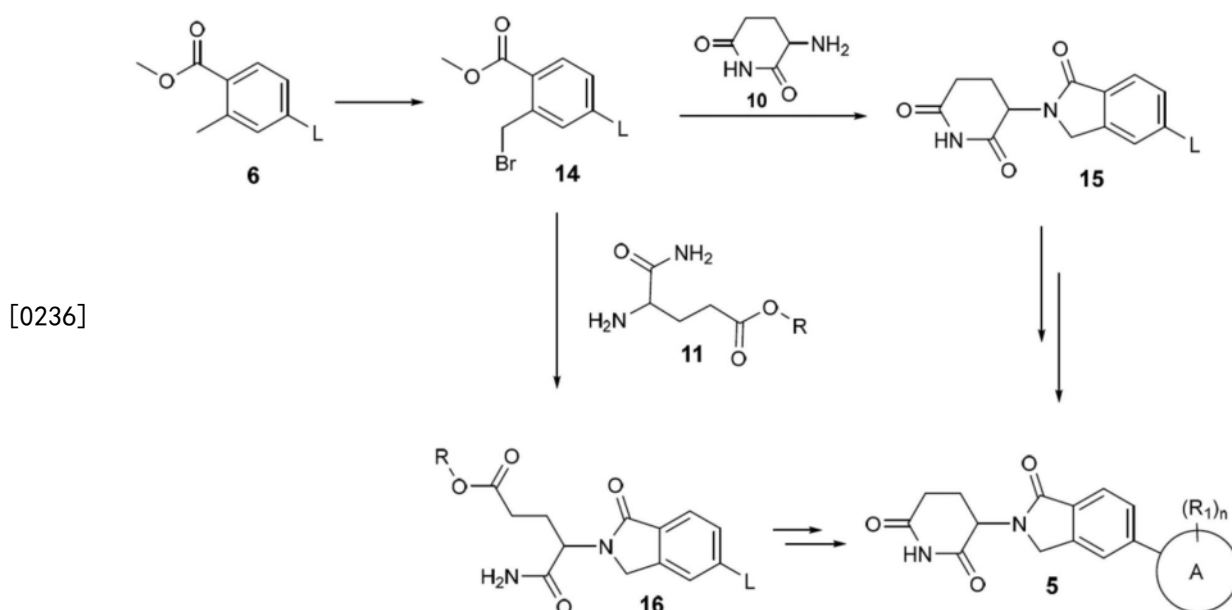
[0231] 视中间体12中的酸保护基R的特定选择而定,可能需要不同的条件将其转化成化合物5 (流程4)。举例而言,在R=甲基、乙基或苯甲基的情况下,对于12直接转化为5,在适合溶剂 (例如四氢呋喃) 中使用适合碱 (例如LiHMDS) 进行12的碱诱导的环化可以是优选的。在R=叔丁基的情况下,对于12直接转化为5,在适合溶剂 (例如乙腈) 中使用适合酸 (例如苯磺酸) 进行12的酸诱导的环化可以是优选的。在一些情况下,可优选使用两步程序,首先使用适合于特定酸保护基R的条件释放游离羧酸13。所述方法为有机合成领域普通技术人员所熟知。举例而言,在R=叔丁基的情况下,使用适合酸 (例如三氟乙酸或盐酸) 的酸水解可以是优选的。在R=甲基、乙基或苯甲基的情况下,使用适合碱 (例如LiOH) 的碱性水解可以是优选的。在其他情况下,其中R=苯甲基,可有利地通过钨催化的氢解作用脱除保护基。一旦释放,13的羧酸可通过亚硫酰氯/二甲基甲酰胺或羰基二咪唑/二甲氨基吡啶的作用针对附挂伯酰胺的分子内攻击活化,得到5。

[0232] 流程4



[0234] 如前述流程中所示,经适合离去基团L取代的异吲哚啉酮为式(I)化合物的合成中的适用中间体。其可如流程5中所概述制备,其中L为诸如卤离子的离去基团。首先,中间体6的苯甲基甲基可在诸如光或AIBN的自由基引发剂存在下经由NBS的作用溴化,得到溴化物14。溴化物14可与3-氨基哌啶-2,6-二酮(10)在碱(例如二异丙基乙胺或三乙胺)存在下缩合,得到15。在一些情况下,有可能通过类似于1至4的转化的方法(流程1)来将中间体15转化为5。在其他情况下,可优选的为使溴化物14与中间体11缩合,得到16。中间体16可通过与流程1及流程4中所述类似的方法转化成5。

[0235] 流程5



[0237] 实施例

[0238] 以下实施例说明本发明的特定实施方案且并不限制本发明的范畴。除非另外规定,否则化学缩写及符号以及科学缩写及符号具有其常见及惯用含义。本申请案中的例子及别处所用的其他缩写如上文所定义。通用中间体一般适用于制备超过一种实施例。实施例的化合物通过制备其的例子及步骤标识(例如“1-A”表示实施例1步骤A),或仅通过化合物为实施例的标题化合物的实施例标识(例如“1”表示实施例1的标题化合物)。在一些情况

下,描述中间体或实施例的替代性制备。通常,合成领域的化学工作人员可以基于一种或多种考虑因素设计可以是合乎需要的替代制备,所述考虑因素诸如较短反应时间、较不昂贵的起始材料、容易操作或分离、提高的产率、易于催化、避免有毒试剂、特殊仪器的可及性,及减少线性步骤数目等。描述替代制备的目的为进一步实现本发明实施例的制备。在一些情况下,所述实施例及权利要求书中的一些官能基可经本领域已知的熟知生物电子等排替代置换,例如用四唑或磷酸酯部分置换羧酸基。

- [0239] 缩写
- [0240] AcOH 乙酸
- [0241] ACN 乙腈
- [0242] AIBN 2,2-偶氮二异丁腈
- [0243] BuLi 正丁基锂
- [0244] DCE 二氯乙烷
- [0245] DCM 二氯甲烷
- [0246] DIEA N,N-二异丙基乙胺
- [0247] DMF 二甲基甲酰胺
- [0248] DMPU N,N'-二甲基丙烯脲
- [0249] DMSO 二甲亚砜
- [0250] dppf 双(二苯膦基)二茂铁
- [0251] EtOH 乙醇
- [0252] EtOAc 乙酸乙酯
- [0253] Hex 己烷
- [0254] HPLC 高效液相色谱
- [0255] 许尼希氏碱(Hunig's base) N,N-二异丙基乙胺
- [0256] LDA 二异丙胺锂
- [0257] LiHMDS 双(三甲硅)酰胺化锂
- [0258] m-CPBA 3-氯过苯甲酸
- [0259] MeCN 乙腈
- [0260] min 分钟
- [0261] mL 毫升
- [0262] NaBH(OAc)₃ 三乙酰氧基硼氢化钠
- [0263] NBS N-溴丁二酰亚胺
- [0264] PdCl₂(dppf)₂ [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)
- [0265] PdCl₂(dtbpf) [1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯钯(II)
- [0266] Pd₂(dba)₃ 三-(二苯亚甲基丙酮)二钯
- [0267] Pd(PPh₃)₄ 四(三苯膦)钯
- [0268] PhSO₃H 苯磺酸
- [0269] TEA 三乙胺
- [0270] THF 四氢呋喃
- [0271] TPGS D-α-生育酚聚乙二醇丁二酸酯

[0272] XantPhos 4,5-双(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并吡喃

[0273] XPhos Pd G2氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联二苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联二苯)]钯(II)

[0274] HPLC条件:

[0275] 分析型HPLC方法1:Waters XBridge C18,2.1mm×50mm,1.7μm粒子;移动相A:5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸;移动相B:95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸;温度:50℃;梯度:0%B至100%B历时3分钟,随后在100%B下保持0.50分钟;流速:1mL/min;检测:MS及UV(220nm)。

[0276] 分析型HPLC方法2:柱:Waters XBridge C18,2.1mm×50mm,1.7μm粒子;移动相A:5:95乙腈:水+10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水+10mM乙酸铵;温度:50℃;梯度:0%B至100%B历时3分钟,随后在100%B下保持0.50分钟;流速:1mL/min;检测:MS及UV(220nm)。

[0277] 制备型HPLC方法1:XBridge C18,200mm×19mm,5μm粒子;移动相A:5:95乙腈:水+10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水+10mM乙酸铵;梯度:在15%B下保持0分钟,15-50%B历时25分钟,随后在100%B下保持6分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。通过MS信号触发洗脱份收集。

[0278] 制备型HPLC方法2:XBridge C18,200mm×19mm,5μm粒子;移动相A:5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸;移动相B:95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸;梯度:在0%B下保持0分钟,0-40%B历时24分钟,随后在100%B下保持4分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。通过MS信号触发洗脱份收集。

[0279] 制备型HPLC方法3:XBridge C18,200mm×19mm,5μm粒子;移动相A:5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸;移动相B:95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸;梯度:在0%B下保持5分钟,0-25%B历时28分钟,随后在100%B下保持4分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。通过MS信号触发洗脱份收集。

[0280] 制备型HPLC方法4:XBridge C18,200mm×19mm,5μm粒子;移动相A:5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸;移动相B:95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸;梯度:在0%B下保持3分钟,0-35%B历时30分钟,随后在100%B下保持6分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。通过MS信号触发洗脱份收集。合并含有产物的洗脱份且经由离心蒸发干燥。

[0281] 材料经由制备型LC/MS在以下条件下进一步纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm粒子;移动相A:5:95乙腈:水+10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水+10mM乙酸铵;梯度:在0%B下保持0分钟,0-40%B历时28分钟,随后在100%B下保持6分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。通过MS信号触发洗脱份收集。

[0282] 制备型HPLC方法5:XBridge C18,200mm×19mm,5μm粒子;移动相A:5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸;移动相B:95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸;梯度:在4%B下保持0分钟,4-44%B历时23分钟,随后在100%B下保持4分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。通过MS信号触发洗脱份收集。合并含有产物的洗脱份且经由离心蒸发干燥。

[0283] 材料经由制备型LC/MS在以下条件下进一步纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm粒子;移动相A:5:95乙腈:水+10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水+10mM乙酸铵;梯度:在26%B下保持0分钟,26-66%B历时20分钟,随后在100%B下保持4分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。通过MS信号触发洗脱份收集。

[0284] 制备型HPLC方法6:Phenomenex Luna Axi C18,100mm×30mm,5μm粒子;移动相A:

5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸;移动相B:95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸;梯度:在20%B下保持2分钟,20-100%B历时11分钟,随后在100%B下保持2分钟;流动速率:25mL/min;通过UV信号触发洗脱份收集。

[0285] 制备型HPLC方法7:Phenomenex Luna Axi C18,100mm×30mm,5μm粒子;移动相A:5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸;移动相B:95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸;梯度:在7%B下保持2分钟,7-100%B历时10分钟,随后在100%B下保持3分钟;流动速率:30mL/min;通过UV信号触发洗脱份收集。

[0286] 制备型HPLC方法8:XBridge C18,200mm×19mm,5μm粒子;移动相A:5:95乙腈:水+10mM乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水+10mM乙酸铵;梯度:在5%B下保持0分钟,5-55%B历时20分钟,随后在100%B下保持4分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。通过MS信号触发洗脱份收集。

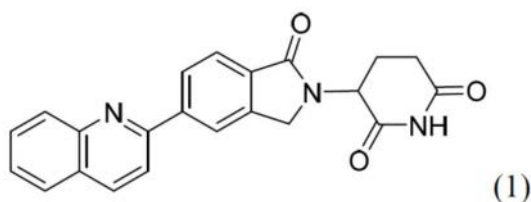
[0287] 制备型HPLC方法9:XBridge C18,200mm×19mm,5μm粒子;移动相A:5:95乙腈:水+乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水+乙酸铵;梯度:在0%B下保持0分钟,0-30%B历时23分钟,随后在100%B下保持4分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。通过MS信号触发洗脱份收集。

[0288] 制备型HPLC方法10:Phenomenex Luna Axi C18,100mm×30mm,5μm粒子;移动相A:5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸;移动相B:95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸;梯度:在40%B下保持3分钟,40-100%B历时4.5分钟,随后在100%B下保持3分钟;流动速率:30mL/min;通过UV信号触发洗脱份收集。

[0289] 实施例1

[0290] 3-(1-氧代-5-(喹啉-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0291]



[0292] 制备物1A: (S)-5-氨基-4-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0293] 在0℃下向(S)-4,5-二氨基-5-氧代戊酸叔丁酯盐酸盐(14.46g,60.6mmol)于乙腈(231mL)中的悬浮液中添加DIEA(20.2mL,115mmol)。在搅拌15分钟之后,反应混合物用呈若干份固体的4-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(22g,57.7mmol)经5分钟处理。反应混合物在0℃下搅拌30分钟且随后在室温下搅拌隔夜。反应混合物在油浴中在回流冷凝器下升温至60℃且保持在该温度下隔夜。反应混合物在搅拌下冷却至室温。冷却至室温后,形成沉淀物。将烧瓶在搅拌下置于0℃浴中。在30分钟之后,通过过滤收集固体,用最少冷乙腈冲洗,且风干,得到呈白色固体状的20.13g(88%产率)。手性分析型HPLC分析指示材料>98% ee。MS(ES):m/z=397.1[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ7.76-7.71(m,1H),7.68-7.62(m,2H),6.22(br s,1H),5.31(br s,1H),4.91(dd,J=8.7,6.3Hz,1H),4.62-4.53(m,1H),4.51-4.40(m,1H),2.47-2.10(m,4H),1.44(s,9H)。

[0294] 制备物1B: (S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯

[0295] 向干燥烧瓶中装入制备物1A(10.0g,25.2mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-

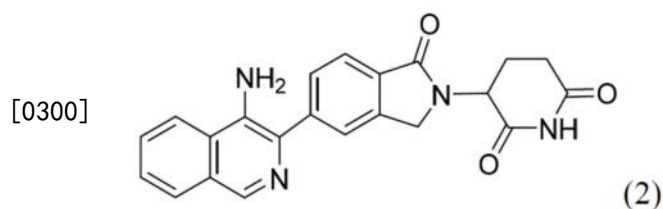
2,2'-双(1,3,2-二氧杂戊硼烷) (7.67g, 30.2mmol) 及乙酸钾 (7.41g, 76mmol), 且用氮气吹扫。将固体悬浮于二噁烷 (100mL) 中且在搅拌下用氮气流脱气5分钟。反应混合物用[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II) (0.737g, 1.007mmol) 处理, 脱气5分钟, 密封且加热至60℃持续18小时。反应混合物用EtOAc稀释, 经由硅藻土塞过滤且用额外EtOAc冲洗。浓缩滤液, 且通过220公克硅胶柱通过ISCO (0%→20%B/DCM, 其中B=15%EtOH/EtOAc+0.1%TEA) 纯化, 得到9.9g (89%产率) 呈白色固体状的制备物1B。MS (ES): $m/z = 445.3 [M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.99-7.90 (m, 2H), 7.88-7.83 (m, 1H), 6.32 (br s, 1H), 5.36 (br s, 1H), 4.97-4.88 (m, 1H), 4.58-4.41 (m, 2H), 2.48-2.13 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.39 (s, 12H)。

[0296] 实施例1: 3-(1-氧代-5-(喹啉-2-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0297] 向小瓶中装入制备物1B (30mg, 0.068mmol) 及2-氯喹啉 (16.57mg, 0.101mmol), 且用氮气吹扫。将固体悬浮于二噁烷 (540 μ L) 中, 用碳酸铯 (2M水溶液, 101 μ L, 0.203mmol) 处理且在搅拌下用氮气流脱气5分钟。反应混合物用[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II) (4.94mg, 6.75 μ mol) 处理, 脱气5分钟, 密封且在90℃下加热隔夜。反应混合物用硅藻土处理, 用EtOAc稀释, 过滤且浓缩。将反应混合物分成两个等份分进内衬有铁氟龙的螺旋盖小瓶中。向这些小瓶其中之一者中添加乙腈 (0.3mL) 及苯磺酸 (10.7mg, 0.068mmol)。将反应小瓶密封且置于预加热的90℃浴中且保持在该温度下1.25小时。反应混合物在氮气流下浓缩, 用DMF稀释至2mL, 且通过制备型HPLC方法1纯化, 得到7.1mg 实施例1 (28%产率)。光学纯度未测定。MS (ES): $m/z = 372.0 [M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.05 (s, 1H), 8.58-8.49 (m, 2H), 8.44 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.25 (br d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.71-7.61 (m, 1H), 5.17 (br dd, $J = 13.2, 4.5$ Hz, 1H), 4.68-4.42 (m, 2H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.64 (br d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H)。

[0298] 实施例2

[0299] 3-(5-(4-氨基异喹啉-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

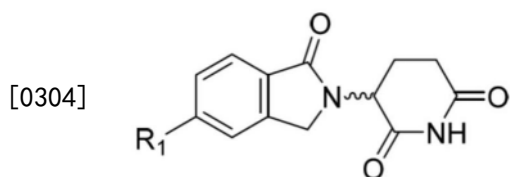


[0301] 向小瓶中添加制备物1B (20.9mg, 0.047mmol)、3-溴异喹啉-4-胺 (10mg, 0.045mmol) 及 $PdCl_2(dppf)_2$ (3.28mg, 4.48 μ mol), 随后添加二噁烷 (0.5mL)。向其中添加碳酸铯 (2M水性溶液, 67 μ L, 0.134mmol)。密封小瓶且将空气置换为氮气。反应混合物在140℃下经由微波加热15分钟。冷却后, 反应混合物用EtOAc稀释, 用盐水洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥且浓缩。向其中添加1mL苯磺酸溶液 (0.72公克于20mL ACN中)。密封小瓶且经由微波在140℃下加热8分钟。反应混合物用1mL $DMSO$ 稀释且通过制备型HPLC方法2纯化, 得到8.8mg (49%产率) 实施例2。光学纯度未测定。MS (ES): $m/z = 387.1 [M+H]^+$. ^1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.43 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.16 (br d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.00-7.83 (m, 4H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.17 (s, 2H), 5.17 (br dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.61-4.41 (m, 2H), 2.93 (br d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.64 (br d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 2.46 (br dd, $J = 13.6, 4.1$ Hz, 1H), 2.06

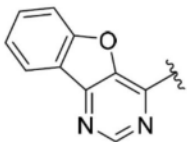
(br dd, $J=10.4, 5.2\text{Hz}$, 1H)。

[0302] 实施例3-45

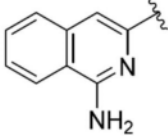
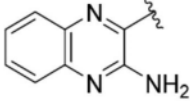
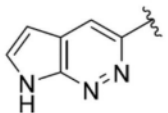
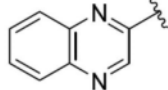
[0303] 表1中的化合物是根据针对实施例2所描述的程序,使用适当芳基溴或芳基氯来制备的:



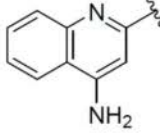
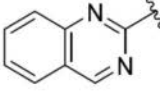
[0305] 表1

实施 例 编号	R ₁	HPLC ^a T _{Ret} (分钟)	LC/MS (M+H)	NMR
[0306] 3		1.38	413.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.34 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.71 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 8.33 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 8.03 (t, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 7.89 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.64 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 5.20 (dd, $J=13.4, 4.9\text{ Hz}$, 1H), 4.71-4.63 (m, 1H), 4.59-4.50 (m, 1H), 3.03-2.89 (m, 1H), 2.65 (br d, $J=15.9\text{ Hz}$, 1H), 2.47 (br d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H)

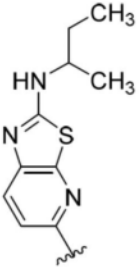
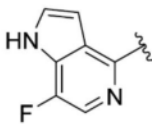
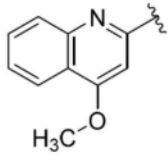
[0307]

4		0.86	387.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.88-8.36 (m, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.01-7.93 (m, 3H), 7.78-7.72 (m, 2H), 5.18 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.64 (br dd, J=15.8, 1.9 Hz, 1H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H)
5		1.06	388.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92-7.81 (m, 3H), 7.61 (d, J=3.3 Hz, 2H), 7.44-7.37 (m, 1H), 6.69 (br s, 2H), 5.18 (br dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.60-4.52 (m, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.64 (br d, J=16.2 Hz, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H)
6		0.62	362.4	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.59 (br s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.88 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.66 (br d, J=1.2 Hz, 1H), 5.17 (dd, J=13.4, 4.6 Hz, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.51-4.40 (m, 1H), 3.02-2.87 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H)
7		1.32	373.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.05 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.48 (br d, J=8.0 Hz, 1H),

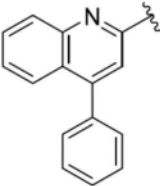
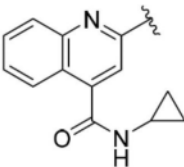
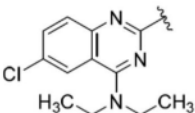
[0308]

				8.18 (dd, J=15.4, 8.0 Hz, 2H), 7.99-7.86 (m, 3H), 5.16 (br dd, J=13.3, 4.5 Hz, 1H), 4.67-4.58 (m, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.65 (br d, J=17.9 Hz, 1H), 2.50-2.38 (m, 1H), 2.14-2.01 (m, 1H)
8		0.78	387.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.25-8.11 (m, 2H), 7.88 (dd, J=12.9, 8.2 Hz, 2H), 7.66 (br t, J=7.7 Hz, 1H), 7.43 (br t, J=7.5 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.93 (br s, 2H), 5.12 (br dd, J=13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.58 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.65 (br dd, J=18.1, 1.4 Hz, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H)
9		1.34	373.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.69 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.12-8.03 (m, 2H), 7.92 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.77 (br t, J=7.2 Hz, 1H), 5.10 (br dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.66-4.56 (m, 1H), 4.53-4.43 (m, 1H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.66 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H)

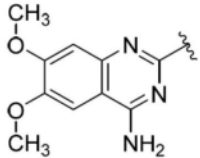
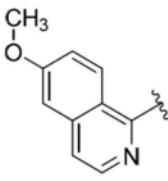
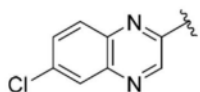
[0309]

10		1.33	450.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.39 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.11 (br dd, J=13.2, 4.9 Hz, 1H), 4.59-4.49 (m, 1H), 4.45-4.36 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.63 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 2.42 (qd, J=13.2, 4.3 Hz, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.57 (br dd, J=12.2, 6.6 Hz, 2H), 1.20 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.91 (t, J=7.4 Hz, 3H)
11		0.61	379.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.14 (br s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 6.79 (br s, 1H), 5.15 (br dd, J=12.9, 2.8 Hz, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.51-4.42 (m, 1H), 2.91 (br d, J=13.4 Hz, 1H), 2.65 (br d, J=16.7 Hz, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H)
12		1.05	402.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.52-8.45 (m, 1H), 8.43-8.37 (m, 1H), 8.22 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 5.20-

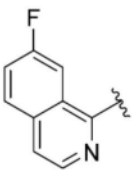
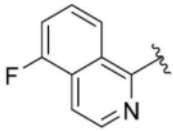
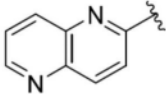
[0310]

				5.11 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 4.53-4.45 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.65 (br d, J=16.8 Hz, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H)
13		1.68	448.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98-7.83 (m, 3H), 7.70-7.56 (m, 6H), 5.16 (br dd, J=13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.63- 4.56 (m, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 2.92 (br d, J=14.0 Hz, 1H), 2.63 (br d, J=17.1 Hz, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H)
14		1.17	455.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.96 (br d, J=4.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.45 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.21-8.12 (m, 3H), 7.96- 7.90 (m, 1H), 7.86 (br t, J=7.5 Hz, 1H), 7.69 (br t, J=7.6 Hz, 1H), 5.13 (br dd, J=13.1, 5.2 Hz, 1H), 4.66- 4.57 (m, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 3.04-2.89 (m, 2H), 2.65 (br d, J=16.8 Hz, 1H), 2.45 (br dd, J=13.6, 3.8 Hz, 1H), 2.07 (br dd, J=11.9, 5.8 Hz, 1H), 0.80 (br d, J=5.5 Hz, 2H), 0.71-0.60 (m, 2H)
15		1.49	478.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.02 (s, 1H), 7.99-7.88 (m, 2H), 7.83 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.72 (dd,

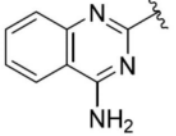
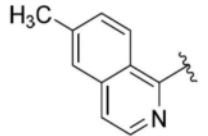
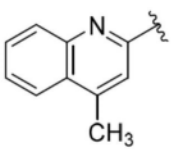
[0311]

				J=8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 5.14 (br dd, J=13.4, 4.9 Hz, 1H), 4.66-4.57 (m, 1H), 4.53-4.43 (m, 1H), 3.64 (s, 4H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.14-2.01 (m, 1H), 1.25-1.13 (m, 6H)
16		0.99	448.3	NA
17		0.84	402.4	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.53 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.97-7.85 (m, 3H), 7.79 (dd, J=14.2, 6.6 Hz, 2H), 7.48 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.18 (dd, J=13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.65-4.53 (m, 1H), 4.51-4.41 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.45 (br dd, J=12.8, 4.0 Hz, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H)
18		1.57	407.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.03 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.27-8.18 (m, 2H), 8.00-7.91 (m, 2H), 5.15 (br dd, J=13.1, 5.2 Hz, 1H), 4.67-4.57 (m, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.64 (br d, J=16.5 Hz, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H)

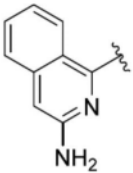
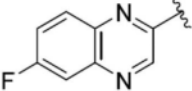
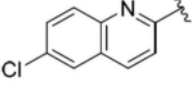
[0312]

19		0.89	390.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.64 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.23 (dd, J=9.0, 5.6 Hz, 1H), 8.01-7.90 (m, 3H), 7.86-7.76 (m, 2H), 7.73-7.65 (m, 1H), 5.19 (br dd, J=13.1, 4.9 Hz, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.64 (br d, J=16.5 Hz, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H)
20		1.16	390.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.11-10.98 (m, 1H), 8.73 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.96-7.85 (m, 3H), 7.82 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 5.17 (br dd, J=13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.60 (br d, J=17.6 Hz, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 3.01-2.87 (m, 1H), 2.64 (br d, J=16.7 Hz, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H)
21		1.06	373.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.02 (br d, J=3.7 Hz, 1H), 8.61-8.40 (m, 5H), 7.96-7.88 (m, 1H), 7.85 (dd, J=8.2, 3.7 Hz, 1H), 5.19-5.11 (m, 1H), 4.62 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.65 (br d, J=17.7 Hz, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.08 (br dd, J=13.1, 6.4 Hz, 1H)

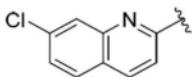
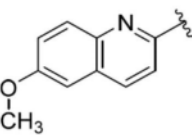
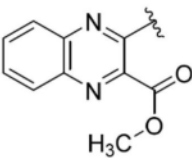
[0313]

22		0.65	388.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.68-8.59 (m, 2H), 8.27 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.92 (br s, 2H), 7.87-7.76 (m, 3H), 7.56-7.48 (m, 1H), 5.16 (br dd, J=13.3, 4.7 Hz, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 4.50-4.41 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H)
23		1.05	386.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.58 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.99-7.87 (m, 4H), 7.85 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.53 (br d, J=8.7 Hz, 1H), 5.19 (br dd, J=13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.60 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.51-4.42 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.64 (br d, J=15.9 Hz, 1H), 2.55 (br s, 3H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 1H)
24		1.20	386.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.05 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.17-8.09 (m, 3H), 7.91 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.82 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.66 (t, J=7.5 Hz, 1H), 5.17 (br dd, J=13.3, 4.9 Hz, 1H), 4.66-4.54 (m, 1H), 4.52-4.43 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.71-2.58 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H)

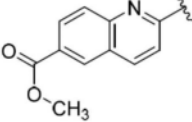
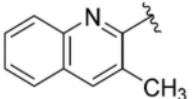
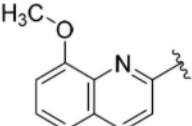
[0314]

25		1.03	387.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.02 (s, 1H), 7.88 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (br dd, J=15.1, 8.1 Hz, 2H), 7.62 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.48 (br t, J=7.8 Hz, 1H), 7.38-6.95 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 5.16 (br dd, J=13.1, 5.2 Hz, 1H), 4.63-4.52 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 3.00-2.86 (m, 1H), 2.63 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H)
26		1.45	391.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.45 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 8.25 (br dd, J=9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.98-7.88 (m, 2H), 7.84 (td, J=8.7, 2.7 Hz, 1H), 5.13 (br dd, J=13.1, 4.9 Hz, 1H), 4.66-4.55 (m, 1H), 4.54-4.43 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.64 (br d, J=16.2 Hz, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H)
27		1.69	406.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.53-8.44 (m, 2H), 8.39 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.18-8.09 (m, 2H), 7.91 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.11 (br dd, J=13.1, 4.9 Hz, 1H), 4.64-4.55 (m, 1H), 4.47 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.69-2.59 (m,

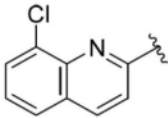
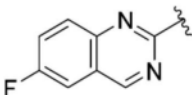
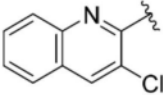
[0315]

				1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H)
28		1.65	406.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.56 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.41 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.7, 2.0 Hz, 1H), 5.13 (br dd, J=13.3, 4.7 Hz, 1H), 4.64-4.56 (m, 1H), 4.51-4.42 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.64 (br d, J=15.6 Hz, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H)
29		1.29	402.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.41 (dd, J=8.0, 5.3 Hz, 2H), 8.20 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 5.17 (dd, J=13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.59 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.64 (br dd, J=16.2, 1.5 Hz, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H)
30		1.35	445.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.29-8.20 (m, 2H), 8.08-7.98 (m, 2H), 7.98-7.89 (m, 2H), 7.83 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 5.15 (br dd, J=13.3, 2.3 Hz, 1H), 4.64-4.55 (m, 1H), 4.51-4.41 (m,

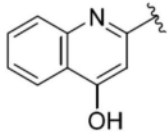
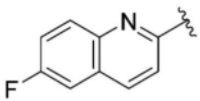
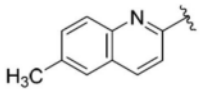
[0316]

				1H), 4.35-4.25 (m, 2H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.65 (br d, J=17.5 Hz, 1H), 2.49-2.36 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.16 (t, J=7.1 Hz, 3H)
31		1.52	430.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.76-8.68 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.28-8.23 (m, 1H), 8.22-8.16 (m, 1H), 7.92 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.14 (br dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.65-4.56 (m, 1H), 4.52-4.43 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.00-2.82 (m, 1H), 2.64 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 2.47-2.34 (m, 1H), 2.14-1.98 (m, 1H)
32		1.07	386.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.02 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.97 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.90-7.82 (m, 2H), 7.79-7.70 (m, 2H), 7.62 (br t, J=7.2 Hz, 1H), 5.17 (br dd, J=13.4, 4.9 Hz, 1H), 4.63-4.52 (m, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.63 (br d, J=17.7 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 1H)
33		1.35	402.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.53-8.41 (m, 3H), 8.25 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 1H), 5.17 (br dd, J=13.0, 5.0 Hz,

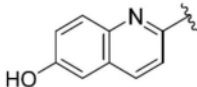
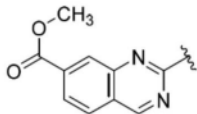
[0317]

				1H), 4.66-4.56 (m, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.64 (br d, J=18.2 Hz, 1H), 2.50-2.39 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H)
34		1.64	406.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.63-8.46 (m, 3H), 8.34 (br dd, J=8.7, 2.9 Hz, 1H), 8.01 (br dd, J=9.5, 8.0 Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.61 (t, J=7.9 Hz, 1H), 5.19-5.09 (m, 1H), 4.67-4.58 (m, 1H), 4.54-4.44 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.65 (br d, J=17.0 Hz, 1H), 2.49-2.37 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H)
35		1.52	391.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.05 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.71 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, J=9.0, 5.0 Hz, 1H), 8.06-7.97 (m, 2H), 7.93 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.16 (br dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.67-4.58 (m, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.64 (br d, J=17.7 Hz, 1H), 2.50-2.39 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H)
36		1.62	406.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.07 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 8.03 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.92-7.80 (m, 3H), 7.70 (br t, J=7.3 Hz, 1H), 5.11 (br dd, J=13.4, 4.9 Hz, 1H),

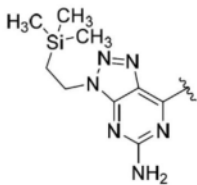
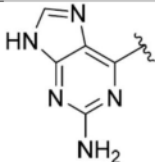
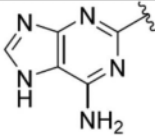
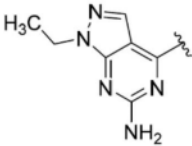
[0318]

				4.63-4.53 (m, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.64 (br d, J=18.3 Hz, 1H), 2.47-2.35 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 1H)
37		1.13	388.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.98 (br s, 1H), 11.01 (s, 1H), 7.91 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.12 (dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.63-4.52 (m, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H)
38		1.42	390.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.56-8.47 (m, 2H), 8.42 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.19 (dd, J=9.5, 5.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.85 (br dd, J=9.5, 2.7 Hz, 1H), 7.73 (td, J=9.0, 2.7 Hz, 1H), 5.16 (br dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.52-4.42 (m, 1H), 3.01-2.87 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H)
39		1.12	386.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.40 (br t, J=8.4 Hz, 2H), 8.16 (d, J=8.5

[0319]

				Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 5.12 (br dd, J=13.0, 5.3 Hz, 1H), 4.64-4.55 (m, 1H), 4.51-4.42 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.06 (br dd, J=11.1, 6.3 Hz, 1H)
40		0.72	388.2	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.1 Hz, 1H), 5.14 (br dd, J=13.1, 4.9 Hz, 1H), 4.64-4.54 (m, 1H), 4.51-4.40 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H)
41		1.43	431.3	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.76 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.36 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.23 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.95 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 5.16 (br dd, J=13.0, 5.3 Hz, 1H), 4.67-4.59 (m, 1H), 4.51 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.45-2.40

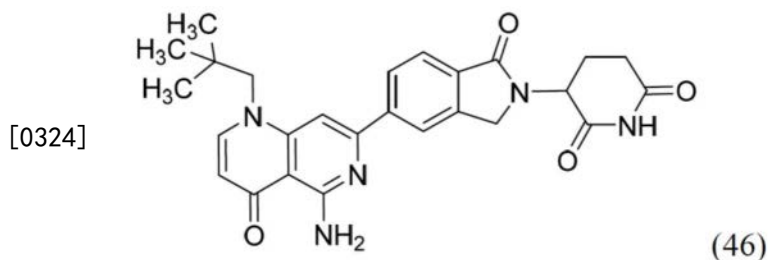
[0320]

				(m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H)
42		1.73	479.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.87 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.33 (br s, 2H), 5.14 (br dd, J=13.4, 4.9 Hz, 1H), 4.67-4.60 (m, 1H), 4.55-4.46 (m, 3H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.63 (br d, J=16.2 Hz, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)
43		0.57	378.2	NA
44		0.92	378.1	NA
45		1.11	406.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.02 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.93 (br s, 2H), 5.13 (br dd, J=13.4, 4.9 Hz, 1H), 4.65-4.56 (m, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 4.26 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.64 (br d, J=18.0 Hz, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.37 (t, J=7.2 Hz, 3H)

[0321] ^a使用分析型HPLC方法1的HPLC保留时间。NA=不可用。

[0322] 实施例46

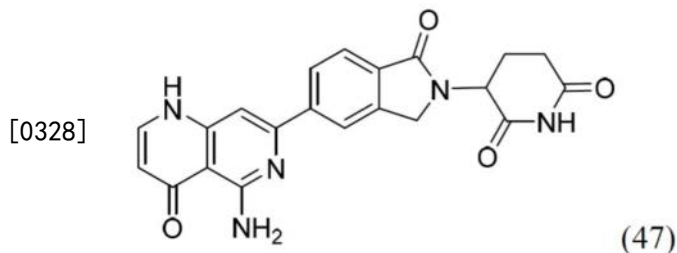
[0323] 3-{5-[5-氨基-1-(2,2-二甲基丙基)-4-氧代-1,4-二氢-1,6-萘啶-7-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮



[0325] 向小瓶中装入制备物1B(25mg, 0.056mmol)及苯磺酸溶液(2M乙腈溶液, 0.268mL, 0.536mmol)。密封小瓶且经由微波在125℃下加热7分钟。将反应混合物浓缩至干燥。向其中添加5-氨基-7-氯-1-新戊基-1,6-萘啶-4(1H)-酮(14.24mg, 0.054mmol)、Pd(PPh₃)₄(6.19mg, 5.36μmol)及K₂CO₃(89mg, 0.643mmol), 随后添加DMF(1mL)。密封小瓶且将空气置换为氮气。反应混合物在150℃下经由微波加热15分钟。反应混合物用0.8mL DMSO稀释, 过滤且通过制备型HPLC方法2纯化, 得到5.9mg(22%产率)实施例46。MS(ES): m/z=474.2[M+H]⁺. ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ11.03(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.24(br d, J=7.6Hz, 1H), 7.84(dd, J=9.6, 8.1Hz, 2H), 7.33(s, 1H), 7.19(s, 1H), 7.09(s, 1H), 6.18(d, J=7.7Hz, 1H), 5.13(br dd, J=13.0, 4.5Hz, 1H), 4.61-4.53(m, 1H), 4.48-4.39(m, 1H), 4.15(br s, 2H), 2.98-2.86(m, 1H), 2.69-2.59(m, 1H), 2.48-2.36(m, 1H), 2.12-2.00(m, 1H), 0.97(s, 9H)。

[0326] 实施例47

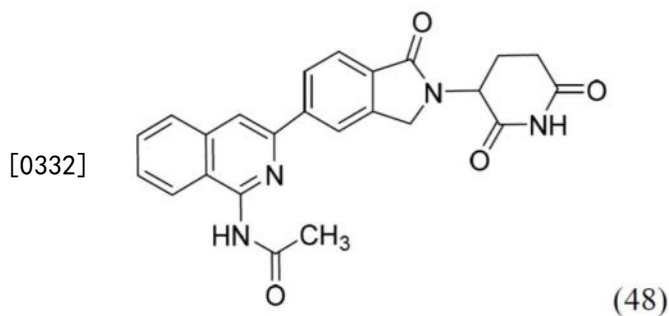
[0327] 3-[5-(5-氨基-4-氧代-1,4-二氢-1,6-萘啶-7-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮



[0329] 向小瓶中装入制备物1B(25mg, 0.056mmol)及苯磺酸溶液(2M乙腈溶液, 0.281mL, 0.563mmol)。密封小瓶且经由微波在125℃下加热7分钟。将反应混合物浓缩至干燥。向其中添加5-氨基-7-氯-1,6-萘啶-4(1H)-酮(11.01mg, 0.056mmol)、Pd(PPh₃)₄(6.50mg, 5.63μmol)及K₂CO₃(93mg, 0.675mmol), 随后添加DMF(1mL)。密封小瓶且将空气置换为氮气。反应混合物在150℃下经由微波加热15分钟。反应混合物用0.8mL DMSO稀释, 过滤且通过制备型HPLC方法3纯化, 得到2.5mg(11%产率)实施例47。MS(ES): m/z=403.9[M+H]⁺. ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ11.04(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.10(br d, J=7.7Hz, 1H), 7.90-7.79(m, 2H), 7.27(s, 1H), 7.16(s, 1H), 7.06(s, 2H), 6.15(br d, J=6.6Hz, 1H), 5.14(br dd, J=12.3, 5.1Hz, 1H), 4.57(br d, J=17.5Hz, 1H), 4.48-4.39(m, 1H), 2.98-2.85(m, 1H), 2.69-2.59(m, 1H), 2.48-2.36(m, 1H), 2.09-2.00(m, 1H)。

[0330] 实施例48

[0331] N-{3-[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]异喹啉-1-基}乙酰胺



[0333] 制备物48A:N-(3-氯异喹啉-1-基)乙酰胺

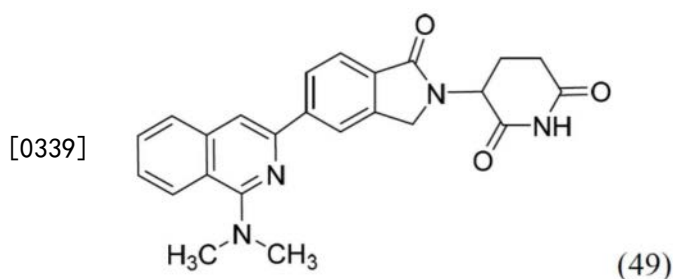
[0334] 向10mL小瓶中添加3-氯异喹啉-1-胺(30mg, 0.168mmol)、5mL DCM及乙酰氯(65.9mg, 0.840mmol), 随后添加许尼希氏碱(0.044mL, 0.252mmol)。在室温下搅拌反应混合物1小时。通过添加甲醇(1mL)淬灭反应物且浓缩反应物。粗产物未经纯化即使用。MS (ES): $m/z = 221.0 [M+H]^+$ 。

[0335] 制备物48B:N-{3-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]异喹啉-1-基}乙酰胺

[0336] 向小瓶中装入制备物48A(21.85mg, 0.099mmol)、制备物1B(44mg, 0.099mmol)、Pd(PPh₃)₄(11.44mg, 9.90μmol)及二噁烷(1mL)。向其中添加NaHCO₃(0.5M水性溶液, 0.594mL, 0.297mmol)。密封小瓶且将空气置换为氮气。反应混合物在150℃下经由微波加热15分钟。将反应混合物浓缩至干燥, 且添加2mL苯磺酸溶液(0.72公克于20mL ACN中)。密封小瓶且经由微波在130℃下加热7分钟。移除溶剂且将残余物溶解于2mL DMSO中。过滤所得混合物且通过制备型HPLC方法4纯化, 得到4.8mg(11%产率) 实施例48。MS (ES): $m/z = 430.3 [M+H]^+$ 。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ10.65(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.37(d, J=7.9Hz, 1H), 8.10(d, J=8.3Hz, 1H), 8.08(d, J=8.3Hz, 1H), 7.89(d, J=8.0Hz, 1H), 7.82(t, J=7.4Hz, 1H), 7.68(t, J=7.7Hz, 1H), 5.16(dd, J=13.2, 5.1Hz, 1H), 4.59(d, J=17.4Hz, 1H), 4.50-4.42(m, 1H), 2.99-2.88(m, 1H), 2.64(br dd, J=16.5, 2.7Hz, 1H), 2.48-2.41(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.10-2.01(m, 1H)。

[0337] 实施例49

[0338] 3-{5-[1-(二甲基氨基)异喹啉-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮



[0340] 制备物49A:3-氯-N,N-二甲基异喹啉-1-胺

[0341] 向小瓶中装入3-氯异喹啉-1-胺(25mg, 0.140mmol)、THF(2mL)及碘甲烷(49.7mg, 0.350mmol), 随后装入NaH(56.0mg, 1.400mmol)。在室温下搅拌反应混合物1小时。通过添加甲醇(1mL)淬灭反应物且将反应混合物浓缩至干燥。粗制备物49A(39mg, 定量)未经纯化即使用。

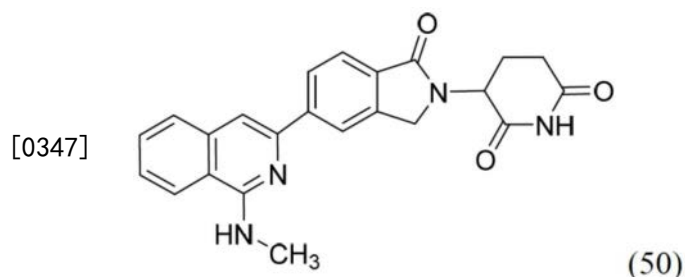
[0342] MS (ES) : $m/z = 207.1 [M+H]^+$ 。

[0343] 实施例49:

[0344] 向小瓶中添加制备物49A (20.5mg, 0.099mmol)、(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯 (55.1mg, 0.124mmol)、Pd(PPh₃)₄ (11.46mg, 9.92μmol) 及二噁烷 (1mL), 随后添加NaHCO₃ (0.5M水性溶液, 0.595mL, 0.298mmol)。密封小瓶且将空气置换为氮气。反应混合物在140℃下经由微波加热10分钟。将反应混合物浓缩至干燥, 用2mL苯磺酸溶液 (0.72公克于20mL ACN中) 处理, 且经由微波在130℃下加热7分钟。移除溶剂且将残余物溶解于2mL DMSO中, 过滤, 且通过制备型HPLC方法5纯化, 得到15.4mg (38%产率) 实施例49。MS (ES) : $m/z = 415.4 [M+H]^+$ 。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.71 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.58 (t, J=7.6Hz, 1H), 5.15 (dd, J=13.4, 5.2Hz, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 3.17 (s, 6H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.64 (br d, J=17.7Hz, 1H), 2.44 (qd, J=13.2, 4.4Hz, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H)。

[0345] 实施例50

[0346] 3-{5-[1-(甲基氨基)异喹啉-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮



[0348] 制备物50A: 3-氯-N-甲基异喹啉-1-胺

[0349] 向小瓶中装入3-氯异喹啉-1-胺 (60mg, 0.336mmol)、THF (2mL) 及碘甲烷 (52.4mg, 0.370mmol), 随后装入NaH (67.2mg, 1.680mmol)。在室温下搅拌反应混合物1小时。通过添加甲醇 (1mL) 淬灭反应物且将反应混合物浓缩至干燥。材料通过制备型HPLC方法6纯化, 得到23mg (36%产率) 制备物50A。MS (ES) : $m/z = 193.1 [M+H]^+$ 。

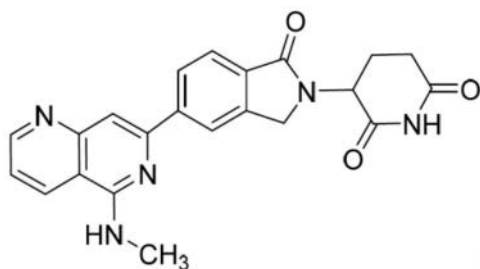
[0350] 实施例50:

[0351] 此化合物根据用于制备3-{5-[1-(二甲基氨基)异喹啉-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮的通用方法使用制备物50A制备。MS (ES) : $m/z = 401.3 [M+H]^+$ 。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (br d, J=7.8Hz, 1H), 8.22 (br d, J=8.1Hz, 1H), 7.86-7.79 (m, 2H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.52 (br t, J=7.5Hz, 1H), 5.16 (br dd, J=13.0, 4.5Hz, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 4.48-4.37 (m, 1H), 3.13 (br d, J=2.5Hz, 3H), 2.93 (br dd, J=12.8, 4.2Hz, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H)。

[0352] 实施例51

[0353] 3-{5-[5-(甲基氨基)-1,6-萘啶-7-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮

[0354]



(51)

[0355] 制备物51A:7-氯-N-甲基-1,6-萘啶-5-胺

[0356] 向小瓶中装入5,7-二氯-1,6-萘啶(250mg,1.256mmol)及甲胺(40%水溶液,2mL)。将小瓶密封且在40℃下加热隔夜。将反应混合物浓缩至干燥且通过制备型HPLC方法7纯化,得到121mg(50%产率)制备物51A。MS(ES): $m/z=194.1[M+H]^+$. ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.90(dd, $J=4.2,1.3$ Hz,1H),8.67(d, $J=8.2$ Hz,1H),8.28(br d, $J=3.5$ Hz,1H),7.49(dd, $J=8.4,4.3$ Hz,1H),6.95(s,1H),2.96(d, $J=4.5$ Hz,3H)。

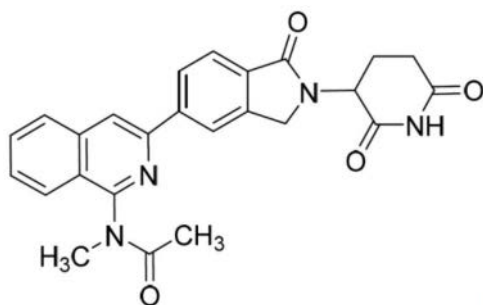
[0357] 实施例51:3-{5-[5-(甲基氨基)-1,6-萘啶-7-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮

[0358] 向小瓶中装入制备物1B(40mg,0.090mmol)、制备物51A(14.53mg,0.075mmol)、Pd(PPh_3)₄(8.67mg,7.50 μ mol)及二噁烷(0.5mL),随后装入NaHCO₃(0.5M水性溶液,0.450mL,0.225mmol)。密封小瓶且将空气置换为氮气。反应混合物在130℃下经由微波加热15分钟。用EtOAc及盐水稀释反应混合物。分离有机相,经MgSO₄干燥且浓缩。将残余物溶解于1mL苯磺酸溶液(0.72公克于20mL ACN中)中且经由微波在130℃下加热10分钟。移除溶剂且将残余物溶解于2mL DMSO中,过滤,且通过制备型HPLC方法8纯化,得到9.0mg(30%产率)实施例51。MS(ES): $m/z=402.3[M+H]^+$. ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 11.04(s,1H),9.00-8.94(m,1H),8.68(br d, $J=8.3$ Hz,1H),8.46(s,1H),8.40(d, $J=8.2$ Hz,1H),7.85(d, $J=8.0$ Hz,1H),7.67(s,1H),7.55(dd, $J=8.3,4.4$ Hz,1H),5.16(br dd, $J=13.3,4.9$ Hz,1H),4.58(d, $J=17.3$ Hz,1H),4.49-4.39(m,1H),3.14(br s,3H),2.99-2.87(m,1H),2.69-2.59(m,1H),2.48-2.38(m,1H),2.12-2.00(m,1H)。

[0359] 实施例52

[0360] N-{3-[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]异喹啉-1-基}-N-甲基乙酰胺

[0361]



(51)

[0362] 制备物52A:N-(3-氯异喹啉-1-基)-N-甲基乙酰胺

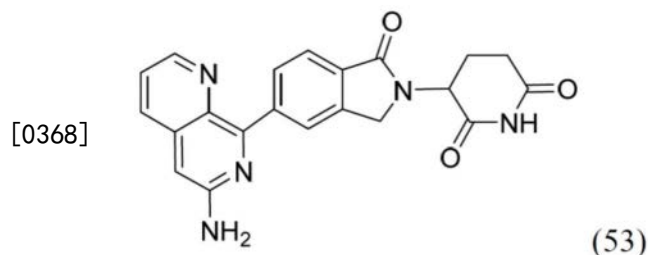
[0363] 向小瓶中装入3-氯-N-甲基异喹啉-1-胺(13mg,0.067mmol)、DCM(5mL)及乙酸酐(344mg,3.37mmol),随后装入许尼希氏碱(0.018mL,0.101mmol)。在80℃下加热反应混合物1小时。浓缩反应混合物且粗制备物52A未经纯化即使用。

[0364] 实施例52:N-{3-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]异喹啉-1-基}-N-甲基乙酰胺

[0365] 向小瓶中装入制备物1B(35mg,0.079mmol)、制备物52A(12.0mg,0.051mmol)、Pd(PPh₃)₄(7.59mg,6.56μmol)及二噁烷(0.5mL),随后装入NaHCO₃(0.5M水性溶液,0.394mL,0.197mmol)。密封小瓶且将空气置换为氮气。反应混合物在130℃下经由微波加热15分钟。用EtOAc及盐水稀释反应混合物。分离有机相,经MgSO₄干燥,过滤且浓缩。将所得残余物溶解于1mL苯磺酸溶液(0.72公克于20mL ACN中)中。反应混合物在130℃下经由微波加热10分钟,随后在155℃下加热15分钟。浓缩反应混合物,溶解于2mL DMSO中,过滤,且通过制备型HPLC方法8纯化,得到6.5mg(22%产率)实施例52。MS(ES):m/z=442.9[M+H]⁺.¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ11.10-10.99(m,1H),8.68(br d,J=0.9Hz,1H),8.44(s,1H),8.36(br d,J=8.1Hz,1H),8.20(br d,J=6.7Hz,1H),8.03(br d,J=7.8Hz,1H),7.96-7.86(m,2H),7.85-7.76(m,1H),5.16(br dd,J=13.3,5.0Hz,1H),4.63-4.55(m,1H),4.51-4.42(m,1H),3.47(br s,3H),2.93(br d,J=3.5Hz,1H),2.68-2.60(m,1H),2.47-2.40(m,1H),2.10-2.02(m,1H),1.76(br s,3H)。

[0366] 实施例53

[0367] 3-[5-(6-氨基-1,7-萘啶-8-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮



[0369] 制备物53A:8-溴-1,7-萘啶-6-胺

[0370] 向小瓶中装入乙酸(0.1mL)及溴化氢(30%乙酸溶液,170mg,0.629mmol)且冷却至0℃。向其中添加3-(氰基甲基)2-氰基吡啶(30mg,0.210mmol)。在0℃下搅拌反应混合物10分钟,升温至室温,且再搅拌1小时。反应混合物用EtOAc(10mL)稀释且通过添加NaHCO₃饱和水溶液淬灭。分离各层且浓缩有机层,得到33mg(70%产率)制备物53A。MS(ES):m/z=224.0[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ8.60(dd,J=4.0,1.5Hz,1H),8.03(dd,J=8.5,1.3Hz,1H),7.49(dd,J=8.5,4.0Hz,1H),7.26-6.83(br,2H),6.61(s,1H)。

[0371] 实施例53:3-[5-(6-氨基-1,7-萘啶-8-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮

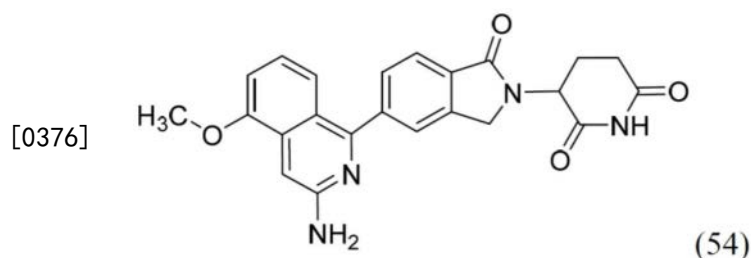
[0372] 向小瓶中装入制备物1B(44.1mg,0.099mmol)、制备物53A(18.5mg,0.083mmol)、Pd(PPh₃)₄(9.56mg,8.27μmol)及二噁烷(0.5mL),随后装入NaHCO₃(0.5M水性溶液,0.496mL,0.248mmol)。密封小瓶且将空气置换为氮气。反应混合物在130℃下经由微波加热15分钟。用EtOAc及盐水稀释反应混合物。分离有机相,经MgSO₄干燥,过滤且浓缩。将所得残余物溶解于1mL苯磺酸溶液(0.72公克于20mL ACN中)中,且经由微波在130℃下加热15分钟。浓缩反应混合物,溶解于2mL DMSO中,过滤,且通过制备型HPLC方法9纯化,得到12.2mg(38%产率)实施例53。MS(ES):m/z=388.2[M+H]⁺.¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ11.04(s,1H),8.57

(dd, $J=3.9, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.06 (dd, $J=8.6, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.46 (dd, $J=8.5, 3.9\text{Hz}$, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.17 (dd, $J=13.4, 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.57 (d, $J=17.3\text{Hz}$, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H)。

[0373] 实施例54

[0374] 3-[5-(3-氨基-5-甲氧基异喹啉-1-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-

[0375] 2,6-二酮



[0377] 制备物54A:1-溴-2-(溴甲基)-3-甲氧基苯

[0378] 向小瓶中装入1-溴-3-甲氧基-2-甲基苯(800mg, 3.98mmol)、N-溴丁二酰亚胺(744mg, 4.18mmol)及 CCl_4 (10mL),随后装入AIBN(16.33mg, 0.099mmol)。将小瓶密封且在75℃下加热隔夜。将反应混合物冷却至室温。通过用移液管移出液体且在真空下移除痕量溶剂来分离沉淀物,得到被丁二酰亚胺污染的产物。粗制备物54A未经纯化即使用。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.14 (m, 2H), 6.85 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 0.04-0.03 (m, 1H)。

[0379] 制备物54B:2-(2-溴-6-甲氧基苯基)乙腈

[0380] 向小瓶中装入制备物54A(1150mg, 4.11mmol)、氰化钾(401mg, 6.16mmol)及EtOH(10mL),随后装入水(3mL)。反应混合物在75℃下搅拌1小时。用 NaHCO_3 饱和和水溶液淬灭反应物且反应混合物用EtOAc稀释。分离有机层,浓缩,且通过ISCO使用40公克柱且用1-35% EtOAc/Hex洗脱来纯化,得到799mg (86%产率)制备物54B。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.18 (m, 2H), 6.89 (dd, $J=7.2, 2.0\text{Hz}$, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 2H)。

[0381] 制备物54C:2-(氰基甲基)-3-甲氧基苯甲腈

[0382] 向小瓶中装入制备物54B(250mg, 1.106mmol)、二氰基锌(78mg, 0.664mmol)、Xantphos(19.20mg, 0.033mmol)及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30.4mg, 0.033mmol),随后装入DMF(5mL)。将空气置换为氮气且在130℃下加热反应混合物1小时。冷却后,用LiCl水溶液淬灭反应物。反应混合物用EtOAc稀释。分离有机层,浓缩且通过制备型HPLC方法10纯化,得到115mg (60%产率)制备物54C。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.47 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.32 (dd, $J=7.8, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91 (s, 2H)。

[0383] 制备物54D:1-溴-5-甲氧基异喹啉-3-胺

[0384] 向小瓶中装入乙酸(0.2mL)及溴化氢(30%乙酸溶液, 329mg, 1.22mmol)且冷却至0℃。向其中添加制备物54C(35mg, 0.203mmol)。将小瓶密封且在0℃下搅拌10分钟。移除冰浴且反应混合物再搅拌1小时。用EtOAc(20mL)稀释反应混合物。通过添加 NaHCO_3 饱和和水溶液淬灭反应物。分离有机层且浓缩,得到48mg (84%产率)制备物54D。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ

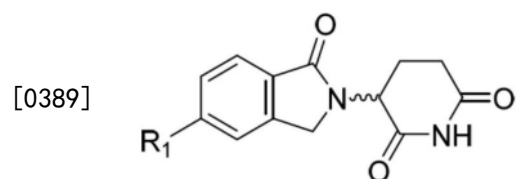
7.67 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.23 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.10 (d, J=0.8Hz, 1H), 6.87 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.51 (br s, 2H), 3.99 (s, 3H)。

[0385] 实施例54:3-[5-(3-氨基-5-甲氧基异喹啉-1-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮

[0386] 向小瓶中装入制备物1B (39.5mg, 0.089mmol)、制备物54D (18mg, 0.071mmol)、Pd (PPh₃)₄ (8.22mg, 7.11μmol) 及二噁烷 (0.5mL), 随后装入NaHCO₃ (0.5M水性溶液, 0.427mL, 0.213mmol)。密封小瓶且将空气置换为氮气。反应混合物在130℃下经由微波加热15分钟。用EtOAc及盐水稀释反应混合物且分离各层。有机物经MgSO₄干燥, 过滤且浓缩。将所得残余物溶解于2mL苯磺酸溶液 (0.72公克于20mL ACN中) 中, 且经由微波在130℃下加热15分钟。移除溶剂且将残余物溶解于2mL DMSO中, 过滤, 且通过制备型HPLC方法8纯化, 得到5.1mg (17%产率) 实施例54。MS (ES): m/z=417.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.03 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.05 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.94 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.17 (br dd, J=13.1, 4.9Hz, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.65 (br dd, J=16.3, 2.0Hz, 1H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H)。

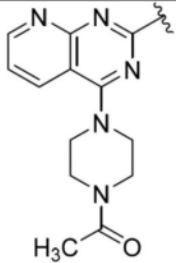
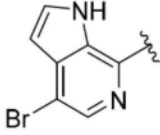
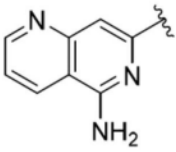
[0387] 实施例55-67

[0388] 表2中的化合物是根据针对实施例54所描述的程序 (步骤5), 使用适当芳基溴或芳基氯来制备的:

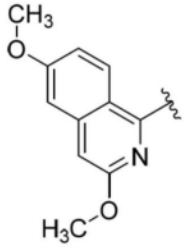
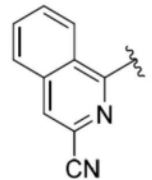


[0390] 表2

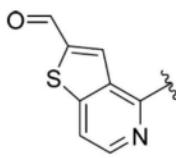
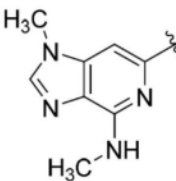
[0391]

实 施 例 编 号	R ₁	HPLC ^a T _{Ret} (分钟)	LC/MS (M+H)	NMR
55		0.92	499.8	NA
56		1.03	439.8	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J=3.0 Hz, 1H), 5.19 (br dd, J=13.1, 4.9 Hz, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.64 (br dd, J=15.6, 2.4 Hz, 1H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H)
57		0.91	387.9	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.96 (dd, J=4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.66 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H),

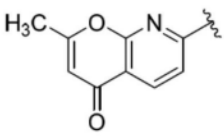
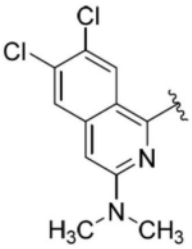
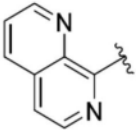
[0392]

				8.35-8.28 (m, 1H), 7.84 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (dd, J=8.3, 4.3 Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 5.16 (dd, J=13.1, 5.1 Hz, 1H), 4.61-4.52 (m, 1H), 4.48-4.39 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H)
58		1.48	432.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.03 (s, 1H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.83 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 5.18 (dd, J=13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.64-4.55 (m, 1H), 4.51-4.42 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.45 (br dd, J=13.1, 4.6 Hz, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H)
59		1.44	397.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.00 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.82 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.15 (dd, J=13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.66-

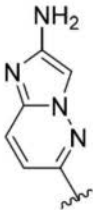
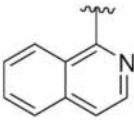
[0393]

				4.57 (m, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.65 (br d, J=15.9 Hz, 1H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H)
60		1.08	406.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.73 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.24 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.19 (dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.67-4.56 (m, 1H), 4.55-4.44 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.65 (br d, J=15.9 Hz, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 1H)
61		0.91	405.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.79 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.81-6.73 (m, 1H), 5.13 (br dd, J=13.1, 5.2 Hz, 1H), 4.56 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 4.46-4.37 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.08 (d, J=4.9 Hz, 3H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H)

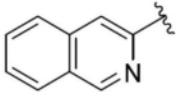
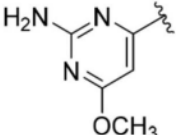
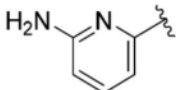
[0394]

62		1.16	403.9	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.54 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 8.25 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.15 (br dd, J=13.3, 4.8 Hz, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.64 (br d, J=16.1 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (br d, J=4.5 Hz, 1H), 2.12-1.99 (m, 1H)
63		2.25	484.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.03 (s, 1H), 7.93 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.19 (br dd, J=13.1, 4.9 Hz, 1H), 4.62 (br d, J=17.7 Hz, 1H), 4.53-4.42 (m, 1H), 3.20 (s, 6H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H)
64		0.91	373.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.04 (s, 1H), 9.09 (dd, J=4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.75 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.54 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (d, J=7.8 Hz, 1H),

[0395]

				7.99 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.4, 4.0 Hz, 1H), 5.18 (dd, J=13.5, 5.0 Hz, 1H), 4.59 (d, J=17.3 Hz, 1H), 4.49-4.40 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.07 (td, J=5.2, 2.9 Hz, 1H)
65		0.92	377.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.07-10.99 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.14 (dd, J=13.3, 5.3 Hz, 1H), 4.61-4.53 (m, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.64 (br d, J=17.1 Hz, 1H), 2.44 (td, J=13.0, 8.7 Hz, 1H), 2.08-2.03 (m, 1H)
66		1.02	372.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.63 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.95-7.88 (m, 3H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.68 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.18 (dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H),

[0396]

				2.65 (dt, J=15.3, 1.9 Hz, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H)
67		1.15	372.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.85 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 5.17 (dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.63-4.56 (m, 1H), 4.51- 4.44 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.49- 2.40 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H)
68		0.93	368.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d ₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.18-5.08 (m, 1H), 4.59-4.50 (m, 1H), 4.46- 4.36 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.05 (br dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H)
69		0.57	337.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d ₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (br d, J=7.8 Hz,

[0397]

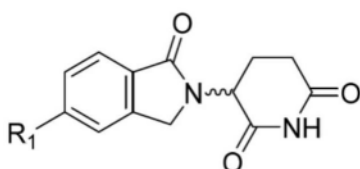
				1H), 7.79 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.07 (br s, 2H), 5.19-5.08 (m, 1H), 4.57-4.49 (m, 1H), 4.43-4.34 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.63 (br d, J=16.4 Hz, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H)
--	--	--	--	--

[0398] ^a使用分析型HPLC方法1的HPLC保留时间。NA=不可用。

[0399] 实施例70-76

[0400] 表3中的化合物是根据针对实施例2所描述的程序,使用适当芳基溴或芳基氯来制备的:

[0401]

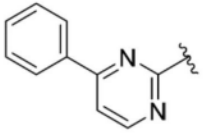
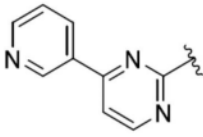
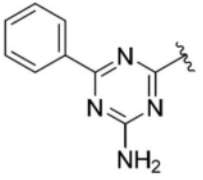


[0402] 表3

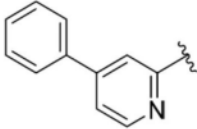
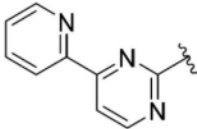
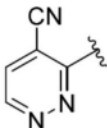
[0403]

实施 例 编号	R ₁	HPLC ^a T _{Ret} (分钟)	LC/MS (M+H)	NMR
70		0.56	338.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.2 Hz, 1H), 5.11 (br dd, J=13.1, 4.9 Hz, 1H), 4.61-4.49 (m, 1H), 4.47-4.37 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.63 (br d, J=16.8 Hz, 1H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.11-1.97

[0404]

				(m, 1H)
71		1.58	399.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.04 (s, 1H), 9.00 (br d, J=5.4 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.69 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 8.41-8.31 (m, 2H), 8.06 (br d, J=5.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.62 (br d, J=2.9 Hz, 3H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.67-4.56 (m, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.65 (br d, J=17.6 Hz, 1H), 2.44 (qd, J=13.2, 4.2 Hz, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H)
72		0.75	400.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.07 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.82-8.75 (m, 2H), 8.72 (br dd, J=11.7, 8.4 Hz, 2H), 8.16 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.15 (dd, J=13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.69-4.56 (m, 1H), 4.54-4.44 (m, 1H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.65 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 2.47-2.35 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H)
73		1.39	415.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.64 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 8.51 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 7.92 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.75 (br s, 2H), 7.66-7.53 (m, 3H), 5.16 (br dd, J=13.1, 5.2 Hz, 1H), 4.67-4.57 (m, 1H), 4.54-4.43 (m, 1H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.64 (br d,

[0405]

				J=17.7 Hz, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.16-1.99 (m, 1H)
74		1.07	398.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.76 (br d, J=5.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36-8.26 (m, 2H), 7.96-7.90 (m, 2H), 7.88 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.74 (br d, J=5.0 Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 5.19-5.02 (m, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 4.49-4.38 (m, 1H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.44 (br dd, J=12.7, 4.0 Hz, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H)
75		1.20	400.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 9.07 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.77 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.69 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 8.30 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.08 (br t, J=7.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=7.2, 4.7 Hz, 1H), 5.09 (br dd, J=13.0, 5.0 Hz, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.66 (br d, J=16.5 Hz, 1H), 2.43 (br dd, J=13.3, 4.4 Hz, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H)
76		0.66	348.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.05 (s, 1H), 9.66-9.51 (m, 1H), 8.44-8.32 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08-8.02 (m, 1H), 8.01-7.95 (m, 1H), 5.21-5.10 (m, 1H), 4.66-4.58

[0406]

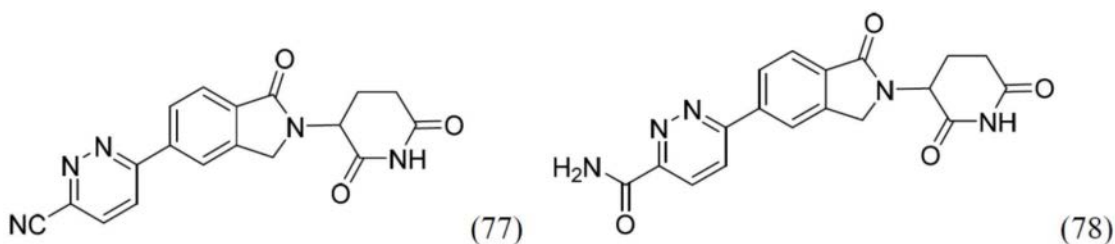
				(m, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 2.90 (br d, J=12.4 Hz, 1H), 2.65 (br d, J=17.3 Hz, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H)
--	--	--	--	--

[0407] ^a使用分析型HPLC方法1的HPLC保留时间。

[0408] 实施例77和实施例78

[0409] 6-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哒嗪-3-甲腈(77)和6-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哒嗪-3-甲酰胺(78)

[0410]



[0411] 标题化合物是根据针对实施例2所描述的通用程序使用6-氯哒嗪-3-甲腈制备的。两种产物均通过制备型HPLC自反应混合物分离。

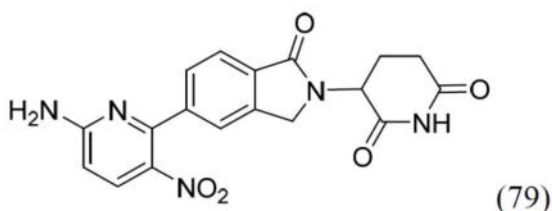
[0412] 实施例77: MS (ES) : m/z = 348.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.51 (d, J=8.9Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.9Hz, 1H), 8.32 (br d, J=8.2Hz, 1H), 7.95 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.10 (br dd, J=13.1, 4.6Hz, 1H), 4.66-4.56 (m, 1H), 4.53-4.42 (m, 1H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.65 (br d, J=16.2Hz, 1H), 2.43 (br dd, J=12.7, 4.4Hz, 1H), 2.14-2.01 (m, 1H)。

[0413] 实施例78: MS (ES) : m/z = 366.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.62 (br s, 1H), 8.48 (dt, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38-8.27 (m, 2H), 7.95 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.18-5.07 (m, 1H), 4.66-4.56 (m, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.65 (br d, J=16.3Hz, 1H), 2.44 (br dd, J=13.9, 4.1Hz, 1H), 2.14-2.01 (m, 1H)。

[0414] 实施例79

[0415] 3-[5-(6-氨基-3-硝基吡啶-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮

[0416]



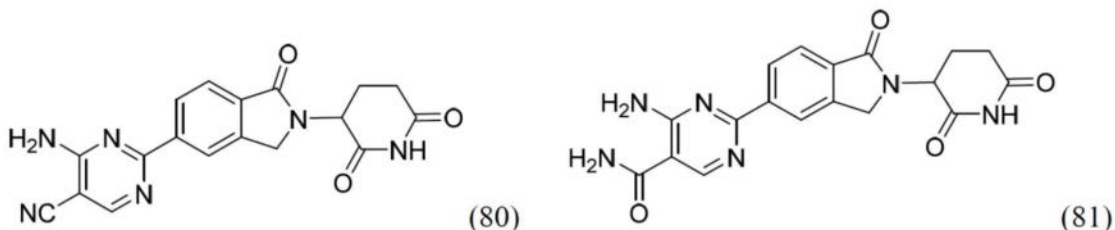
[0417] 向小瓶中装入制备物1B (25mg, 0.056mmol)、6-氯-5-硝基吡啶-2-胺 (9.30mg, 0.054mmol) 及PdCl₂(dppf)₂ (3.92mg, 5.36μmol)。用氮气吹扫小瓶。向其中添加二噁烷 (1mL) 及NaHCO₃ (0.5M水性溶液, 0.214mL, 0.107mmol)。密封小瓶, 用氮气吹扫且经由微波在125℃下加热11分钟。冷却反应混合物, 用EtOAc稀释, 用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥且浓缩。将残余物溶解于1mL苯磺酸的乙腈溶液 (0.72公克于20mL ACN中) 中, 且在120℃下微波处理7分钟。所

得残余物通过制备型HPLC纯化,得到4.3mg (21%产率) 实施例79。MS (ES) : $m/z = 382.1 [M+H]^+$ 。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.43 (br s, 2H), 6.57 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.55-4.46 (m, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.41 (td, $J = 13.1, 8.5$ Hz, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H)。

[0418] 实施例80及81

[0419] 4-氨基-2-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]嘧啶-5-甲腈(80)及4-氨基-2-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]嘧啶-5-甲酰胺(81)

[0420]



[0421] 标题化合物是根据针对实施例79所描述的通用程序使用4-氨基-2-氯嘧啶-5-甲腈制备的。两种产物均通过制备型HPLC自反应混合物分离。

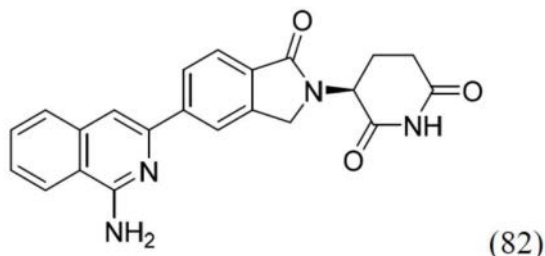
[0422] 实施例80: MS (ES) : $m/z = 363.0 [M+H]^+$ 。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.46 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.14-7.90 (m, 2H), 7.86 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.08 (br dd, $J = 13.1, 5.2$ Hz, 1H), 4.63-4.51 (m, 1H), 4.46-4.38 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.63 (br dd, $J = 14.8, 2.3$ Hz, 1H), 2.46-2.32 (m, 1H), 2.04 (br dd, $J = 12.1, 5.6$ Hz, 1H)。

[0423] 实施例81: MS (ES) : $m/z = 381.0 [M+H]^+$ 。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.56 (br s, 1H), 5.20-5.12 (m, 1H), 4.57 (br d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.50-4.38 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H)。

[0424] 实施例82

[0425] (3S)-3-[5-(1-氨基异喹啉-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮

[0426]



[0427] 制备物82A: (S)-5-氨基-4-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0428] 向(S)-4,5-二氨基-5-氧代戊酸叔丁酯盐酸盐(4.16g, 17.43mmol)于乙腈(54.1mL)中的悬浮液中添加DIEA(6.09mL, 34.9mmol)。在搅拌5分钟之后,反应混合物用呈小份固体的4-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(5.78g, 15.16mmol)处理。在室温下搅拌1小时之后,使反应混合物于油浴中在回流冷凝器下升温至70℃隔夜。LCMS指示彻底地完全转化为

产物。将混合物冷却至室温,用EtOAc稀释且用1M HCl(2×),随后1.5M K₂HPO₄(2×),随后盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤且浓缩。所得残余物通过柱色谱(50至100%EtOAc/Hex)纯化,得到制备物82A(82%产率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.76-7.71(m, 1H), 7.68-7.62(m, 2H), 6.22(br s, 1H), 5.31(br s, 1H), 4.91(dd, J=8.7, 6.3Hz, 1H), 4.62-4.53(m, 1H), 4.51-4.40(m, 1H), 2.47-2.10(m, 4H), 1.44(s, 9H)。

[0429] 制备物82B: (S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯

[0430] 向干燥250mL圆底烧瓶中装入(S)-5-氨基-4-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(9.07g, 22.83mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂戊硼烷)(6.96g, 27.4mmol)及乙酸钾(6.72g, 68.5mmol),且用氮气吹扫。将固体悬浮于二噁烷(90mL)中且在搅拌下用氮气流脱气5分钟。反应混合物用Pd(dppf)Cl₂(0.668g, 0.913mmol)处理,脱气5分钟,密封且在氮气下加热至60℃持续18小时。LCMS展示彻底地完全转化(LCMS展示酯及酸两者)。反应混合物用EtOAc稀释,用盐水洗涤且经MgSO₄干燥。浓缩滤液且通过220公克硅胶柱通过ISCO(0-20%B/DCM,其中B=15%EtOH/EtOAc+0.1%TEA)纯化,得到呈灰白色固体状的制备物82B(7.7g, 17.33mmol, 76%产率)。¹H NMR与产物一致。

[0431] 制备物82C: (S)-5-氨基-4-(5-(1-氨基异喹啉-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

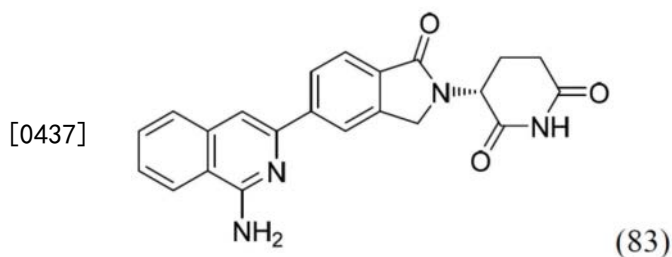
[0432] 向100mL圆底烧瓶中添加制备物82B(7.47g, 16.81mmol)、3-溴异喹啉-1-胺(3g, 13.45mmol)、PdCl₂(dtbpf)(0.263g, 0.403mmol)及TEA(9.37mL, 67.2mmol),随后添加2%TPGS水溶液(40mL)。密封烧瓶且将空气置换为氮气。反应混合物在40℃下加热隔夜。LCMS展示未环化产物为主峰。反应混合物用5%EtOH/EtOAc稀释且经由硅藻土垫过滤。用5%EtOH/EtOAc充分洗涤黏糊状饼,且随后分离有机层且用盐水洗涤,经MgSO₄干燥且过滤。浓缩滤液且使用220公克硅胶柱(用10%DCM/己烷平衡),用0-80%B/DCM(B=15%EtOH/EtOAc+0.1%TEA)洗脱来纯化,得到制备物82C。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.21(s, 1H), 8.14(dd, J=13.4, 8.2Hz, 2H), 7.86(d, J=7.7Hz, 1H), 7.81(d, J=7.7Hz, 1H), 7.67(t, J=7.2Hz, 1H), 7.57-7.49(m, 2H), 5.05-4.96(m, 1H), 4.75(d, J=17.4Hz, 1H), 4.63(d, J=17.5Hz, 1H), 4.12(q, J=7.2Hz, 1H), 2.38-2.19(m, 4H), 1.41(s, 9H), 0.92(d, J=6.7Hz, 1H)。

[0433] 实施例82:

[0434] 向圆底烧瓶中添加制备物82C(2.71g, 5.88mmol)及苯磺酸(1.862g, 11.77mmol)及乙酸(75mL)。密封烧瓶且在100℃下加热反应混合物。在6.5小时之后,将烧瓶在室温下置于水中。约5分钟后,过滤沉淀物,用80mL室温乙酸洗涤,随后用40mL室温MeCN洗涤,且随后再用40mL MeCN洗涤。将固体风干以获得1.9公克实施例82(79%产率)。对映纯度测试展示手性纯度>99%e.e。MS(ES): m/z=387.1[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ11.05(s, 1H), 8.50(br d, J=8.4Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 8.08(d, J=8.0Hz, 1H), 8.01-7.96(m, 1H), 7.96-7.91(m, 2H), 7.78-7.70(m, 2H), 5.16(br dd, J=13.0, 4.1Hz, 1H), 4.62-4.54(m, 1H), 4.51-4.42(m, 1H), 3.00-2.87(m, 1H), 2.69-2.60(m, 1H), 2.49-2.36(m, 1H), 2.10-2.03(m, 1H)。

[0435] 实施例83

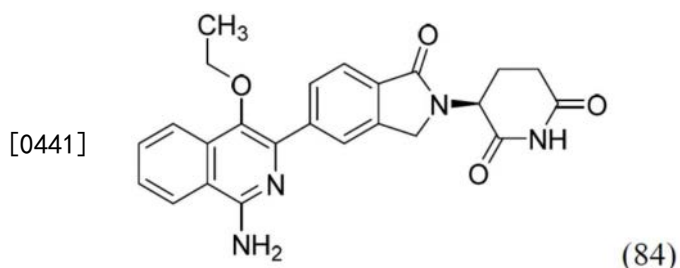
[0436] (3R)-3-[5-(1-氨基异喹啉-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮



[0438] 实施例83是根据针对实施例82的合成所概述的通用程序使用(R)-4,5-二氨基-5-氧代戊酸叔丁酯来制备的。MS (ES): $m/z = 387.1 [M+H]^+$. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.50 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.01-7.96 (m, 1H), 7.96-7.90 (m, 2H), 7.76-7.70 (m, 2H), 5.16 (br dd, $J = 13.0, 4.1$ Hz, 1H), 4.62-4.55 (m, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.50-2.36 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H)。

[0439] 实施例84

[0440] (3S)-3-[5-(1-氨基-4-乙氧基异喹啉-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮



[0442] 制备物84A:4-乙氧基异喹啉

[0443] 向4-溴异喹啉 (2.3g, 11.05mmol) 于DMPU (30mL) 中的溶液中添加乙醇化钾 (1.023g, 12.16mmol)。将反应烧瓶置放于105℃ (预加热) 的加热板上持续20分钟。使反应混合物冷却至室温且用水稀释。通过乙醚萃取产物 (多重萃取) 且经硅藻土过滤。浓缩有机层, 且通过ISCO, 使用80公克硅胶柱, 且用0-100%乙醚/己烷洗脱来纯化, 得到制备物84A。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.91 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.71 (ddd, $J = 8.3, 7.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 4.32 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.59 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

[0444] 制备物84B:3-溴-4-乙氧基异喹啉

[0445] 向制备物84A (385mg, 2.223mmol) 及1-溴吡咯烷-2,5-二酮 (475mg, 2.67mmol) 于圆底烧瓶中的混合物中添加DCE (30mL)。将反应混合物加热至60℃。16小时后, 仅痕量起始材料保留。添加额外47.5mg NBS, 且使反应再进行一小时。将反应混合物浓缩至干燥, 且通过ISCO, 使用24公克硅胶柱, 且用0-100%乙醚/己烷洗脱来纯化, 得到560mg (77%) 制备物84B。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.86 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.5, 0.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.77 (ddd, $J = 8.3, 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 1H), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.60 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

[0446] 制备物84C:2-氧化3-溴-4-乙氧基异喹啉

[0447] 在室温下向制备物84B (400mg, 1.587mmol) 溶解于DCM (20mL) 中的混合物中添加3-

氯过氧苯甲酸(412mg, 1.840mmol)。在室温下搅拌反应混合物5小时。将反应混合物浓缩至干燥, 用EtOAc稀释, 用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤且随后浓缩至干燥, 得到制备物84C(437mg)。MS(ES): m/z=268.1 [M+H]⁺及270.1 [M+H]⁺。

[0448] 制备物84D: 3-溴-1-氯-4-乙氧基异喹啉

[0449] 向制备物84C(200mg, 0.746mmol)中添加磷酰三氯(3.49mL, 37.3mmol), 且在室温下搅拌所得混合物。3天后, LCMS展示产物为主峰。浓缩反应混合物, 且通过ISCO使用24公克硅胶柱, 且用2至100% DCM/己烷洗脱来纯化, 得到制备物84D。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 8.31(dt, J=8.4, 0.9Hz, 1H), 8.18-8.12(m, 1H), 7.83(t, J=7.6Hz, 1H), 7.74(t, J=7.6Hz, 1H), 4.31-4.23(m, 2H), 1.65-1.58(m, 3H)。

[0450] 制备物84E: 3-溴-4-乙氧基异喹啉-1-胺

[0451] 将制备物84D(40mg, 0.140mmol)及28% NH₃水溶液(1.942mL, 13.96mmol)添加至密封管, 随后添加MeOH(0.5mL)。密封管且加热至140°C持续2小时。LCMS展示产物, 但反应未完成。反应混合物通过制备型HPLC方法1纯化, 得到13mg制备物84E。

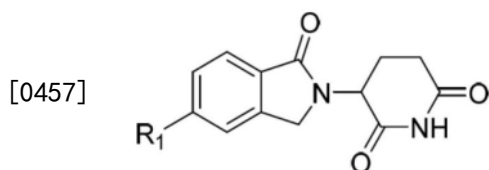
[0452] 实施例84:

[0453] 向小瓶中添加制备物84E(23.95mg, 0.054mmol)、3-溴-4-乙氧基异喹啉-1-胺(12mg, 0.045mmol)、PdCl₂(dtbpf)(1.464mg, 2.246μmol)及1,4-二噁烷(1mL), 随后添加Cs₂CO₃(1M水性溶液)(0.135mL, 0.135mmol)。密封反应混合物且将空气置换为氮气。在40°C下加热反应混合物16小时。LCMS展示未环化产物为主峰。反应混合物用EtOAc稀释, 用盐水洗涤, 且分离有机层且浓缩。将粗材料溶解于0.5mL AcOH中, 且添加2当量PhSO₃H。在120°C下微波处理反应混合物10分钟。将反应混合物浓缩至干燥, 将残余物溶解于1.8mL DMSO中, 且通过制备型HPLC方法1纯化, 得到1.9mg实施例84(10%产率)。MS(ES): m/z=431.3 [M+H]⁺。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.29-8.20(m, 3H), 8.05-7.98(m, J=8.2Hz, 1H), 7.85-7.79(m, J=8.1Hz, 1H), 7.76(t, J=7.6Hz, 1H), 7.57(t, J=7.6Hz, 1H), 6.75(br s, 2H), 5.14(br dd, J=13.5, 4.4Hz, 1H), 4.56(d, J=17.3Hz, 1H), 4.45-4.39(m, 1H), 3.73-3.58(m, 2H), 3.00-2.90(m, 1H), 2.69-2.61(m, 1H), 2.49-2.36(m, 1H), 2.10-2.02(m, 1H), 1.24(t, J=6.9Hz, 3H)。

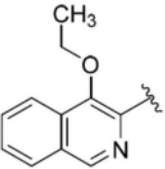
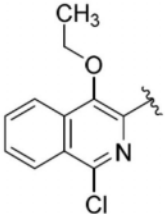
[0454] 表4中的化合物通过遵循以下通用程序制备。所用芳基卤获自商业来源, 或通过遵循先例文献程序获得。旋光度未测定。

[0455] 通用程序1: 向2mL微波小瓶中添加1.0当量芳基卤、1.25当量制备物1B、3mol% PdCl₂(dtbpf)、1mL二噁烷及5当量3M K₃PO₄水溶液。密封小瓶且将空气置换为氮气。在120°C下微波处理反应混合物10分钟。用EtOAc及盐水稀释反应混合物。分离有机层, 经MgSO₄干燥且浓缩。将粗材料转移至另一2mL微波小瓶中, 且添加2当量PhSO₃H及1mL MeCN, 且在120°C下微波处理混合物10分钟。浓缩混合物且将残余物溶解于1.8mL DMSO中且通过制备型HPLC方法1纯化。

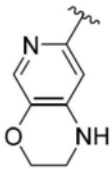
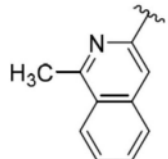
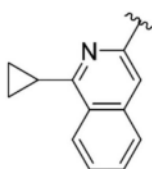
[0456] 表4



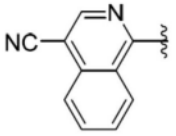
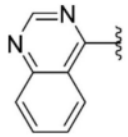
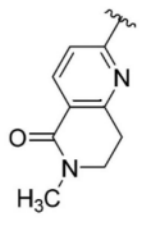
[0458]

实施 例 编号	R ₁	HPLC ^a T _{Ret} (分 钟)	LC/MS (M+H)	¹ H NMR
85		1.35	416.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.27 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.27-8.21 (m, 3H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.78 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 5.17 (t, <i>J</i> =1.0 Hz, 1H), 4.60 (d, <i>J</i> =1.0 Hz, 1H), 4.47 (d, <i>J</i> =1.0 Hz, 1H), 3.83 (q, <i>J</i> =6.9 Hz, 2H), 3.01-2.89 (m, 1H), 2.65 (br dd, <i>J</i> =15.4, 2.3 Hz, 1H), 2.59-2.55 (m, 7H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.29 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H)
86		1.86	450.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 7.97-7.89 (m, 3H), 7.80 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.73 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 5.19 (br dd, <i>J</i> =13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 1H), 2.122.04 (m, 1H), 1.52 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H)

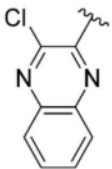
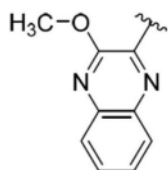
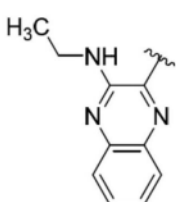
[0459]

87		0.98	379.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 6.83 (br s, 1H), 5.14-5.07 (m, 1H), 4.55-4.48 (m, <i>J</i> =1.0 Hz, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 4.19-4.14 (m, 2H), 3.72-3.29 (m, 2H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.63 (br d, <i>J</i> =16.8 Hz, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H)
88		1.10	386.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43-8.37 (m, 2H), 8.26 (d, <i>J</i> =1.0 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.82 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 5.15 (br dd, <i>J</i> =13.3, 5.3 Hz, 1H), 4.63-4.55 (m, 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H)
89		1.76	412.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.81 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.73 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 5.16 (br dd, <i>J</i> =13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.58 (d, <i>J</i> =17.3 Hz, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> =17.2 Hz, 1H), 3.08-

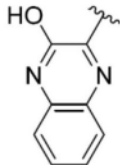
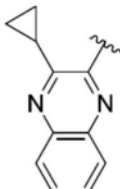
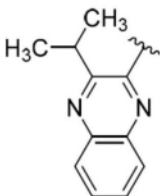
[0460]

				3.00 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 1H), 1.34-1.28 (m, 2H), 1.17 (dd, $J=7.9, 3.3$ Hz, 2H)
90		1.29	397.2	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.13-10.97 (m, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.27-8.18 (m, 2H), 8.12 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.91-7.84 (m, 2H), 5.18 (dd, $J=13.5, 5.1$ Hz, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.53-4.46 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H)
91		1.14	373.2	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.17-8.07 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 8.00-7.91 (m, 2H), 7.83-7.74 (m, 1H), 5.19 (dd, $J=13.4, 5.1$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 3.04-2.89 (m, 1H), 2.64 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H)
92		0.88	405.1	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.40-8.35 (m, 1H), 8.29 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 8.11-8.06 (m, 1H), 7.87 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.14 (t, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 3.73-3.68 (m, 2H), 3.26-3.19 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.98-2.87 (m,

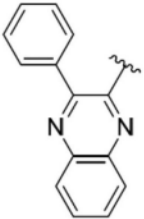
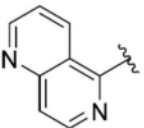
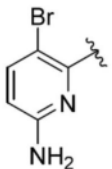
[0461]

				1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H)
93		1.51	407.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.24-8.19 (m, 1H), 8.18-8.13 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 3H), 7.95-7.91 (m, 1H), 5.20 (dd, <i>J</i> =13.1, 5.2 Hz, 1H), 4.62 (d, <i>J</i> =1.0 Hz, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> =1.0 Hz, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.50-2.39 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H)
94		1.50	403.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.28 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.93 (br d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.90 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.81 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.71 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 5.18 (dd, <i>J</i> =13.1, 5.2 Hz, 1H), 4.60 (d, <i>J</i> =1.0 Hz, 1H), 4.47 (d, <i>J</i> =1.0 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.64 (br dd, <i>J</i> =15.6, 2.1 Hz, 1H), 2.56 (s, 7H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 1H)
95		1.26	416.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.03 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> =7.8, 4.4 Hz, 2H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.38 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 6.76 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 5.19 (dd, <i>J</i> =13.6, 5.0 Hz, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> =1.0 Hz, 1H), 4.47 (d, <i>J</i> =1.0 Hz,

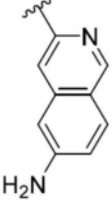
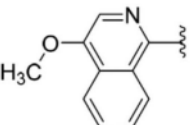
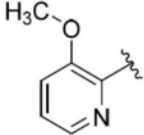
[0462]

				1H), 3.56-3.43 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.65 (br d, $J=1.0$ Hz, 1H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.19 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)
96		1.19	389.1	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.77-12.58 (m, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (br d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.60 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 5.16 (br dd, $J=13.4, 4.6$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.49-2.37 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H)
97		1.75	413.2	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.86-7.75 (m, 2H), 5.17 (br dd, $J=13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.64 (br d, $J=16.1$ Hz, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 2H), 1.11 (br dd, $J=7.7, 3.2$ Hz, 2H)
98		1.73	415.2	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.17-8.06 (m, 2H), 7.96-7.83 (m, 4H), 7.78 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.19 (t, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.48 (d,

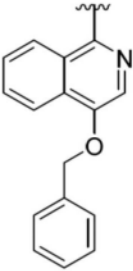
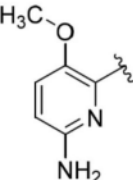
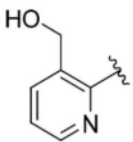
[0463]

				$J=1.0$ Hz, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.64 (br d, $J=17.3$ Hz, 1H), 2.49-2.38 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.31-1.23 (m, 6H)
99		1.68	449.3	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 7.96-7.90 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 3H), 7.44-7.37 (m, 3H), 5.12 (dd, $J=13.5, 5.0$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.62 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 2.41 (qd, $J=13.2, 3.9$ Hz, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H)
100		0.85	373.1	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.18 (dd, $J=4.3, 1.2$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.84 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=8.5, 4.3$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J=13.4, 5.2$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 3.02-2.89 (m, 1H), 2.65 (br d, $J=17.7$ Hz, 1H), 2.50- 2.41 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H)
101		0.75	415.2	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 7.82-7.66 (m, 4H), 6.50 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J=13.3, 5.3$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J=1.0$ Hz, 1H),

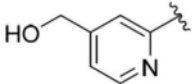
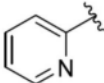
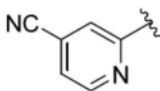
[0464]

				2.99-2.86 (m, 1H), 2.63 (br d, $J=18.6$ Hz, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H)
102		0.99	387.3	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35-8.30 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.05 (dd, $J=8.7, 2.0$ Hz, 1H), 6.87-6.84 (m, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.16 (dd, $J=13.1, 4.9$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.64 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H)
103		1.16	402.3	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.77 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J=13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.01-2.89 (m, 1H), 2.65 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H)
104		0.97	352.0	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.32 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=8.5, 4.6$ Hz, 1H), 5.16 (t, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J=1.0$ Hz, 1H),

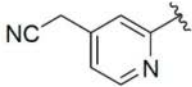
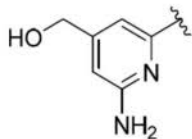
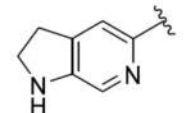
[0465]

				4.41 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.63 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 2.49-2.36 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H)
105		1.52	478.2	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.77 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.72 (br t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.62 (br d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.47 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J=1.0$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.18 (dd, $J=13.4, 5.2$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 3.01-2.89 (m, 1H), 2.65 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 2.49-2.38 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H)
106		0.94	367.3	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91-7.79 (m, 3H), 6.86 (br d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.13 (t, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.64 (br d, $J=16.5$ Hz, 1H), 2.55 (s, 7H), 2.49-2.36 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H)
107		0.96	352.1	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.60 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.01 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.87-7.78 (m, 2H), 7.73 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.48 (dd,

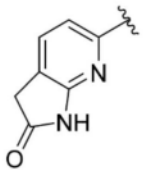
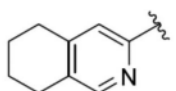
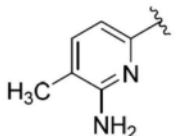
[0466]

				$J=7.6, 4.9 \text{ Hz, 1H}$), 5.15 (dd, $J=13.3, 5.0 \text{ Hz, 1H}$), 4.59-4.49 (m, 3H), 4.43 (d, $J=1.0 \text{ Hz, 1H}$), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.64 (br dd, $J=15.0, 2.1 \text{ Hz, 1H}$), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H)
108		0.86	352.1	$^1\text{H NMR (500 MHz, DMSO-}d_6\text{) } \delta$ 11.01 (s, 1H), 8.64 (d, $J=5.0 \text{ Hz, 1H}$), 8.30 (br s, 1H), 8.22 (br d, $J=8.1 \text{ Hz, 1H}$), 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8.0 \text{ Hz, 1H}$), 7.37 (d, $J=4.9 \text{ Hz, 1H}$), 5.25-5.06 (m, 1H), 4.64 (d, $J=5.6 \text{ Hz, 2H}$), 4.55 (d, $J=1.0 \text{ Hz, 1H}$), 4.43 (d, $J=1.0 \text{ Hz, 1H}$), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.63 (d, $J=1.0 \text{ Hz, 1H}$), 2.49-2.37 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H)
109		0.92	322.0	$^1\text{H NMR (500 MHz, DMSO-}d_6\text{) } \delta$ 11.04 (s, 1H), 8.75 (br d, $J=4.0 \text{ Hz, 1H}$), 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, $J=7.7 \text{ Hz, 1H}$), 8.14-8.07 (m, 1H), 8.00 (t, $J=7.8 \text{ Hz, 1H}$), 7.87 (d, $J=1.0 \text{ Hz, 1H}$), 7.47 (dd, $J=6.9, 5.0 \text{ Hz, 1H}$), 5.16 (t, $J=1.0 \text{ Hz, 1H}$), 4.58 (br d, $J=17.4 \text{ Hz, 1H}$), 4.46 (d, $J=1.0 \text{ Hz, 1H}$), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.65 (d, $J=1.0 \text{ Hz, 1H}$), 2.50-2.38 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H)
110		1.19	347.1	$^1\text{H NMR (500 MHz, DMSO-}d_6\text{) } \delta$ 11.01 (s, 1H), 8.94 (d, $J=5.0 \text{ Hz, 1H}$), 8.53 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28

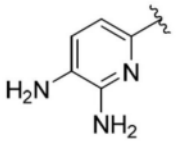
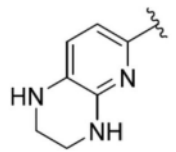
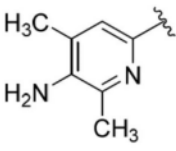
[0467]

				(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J=13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.63 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 2.49-2.36 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 1H)
111		1.04	361.0	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.75 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26-8.22 (m, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93-7.84 (m, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.45 (br d, $J=4.9$ Hz, 1H), 5.15 (br dd, $J=13.1, 4.9$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.99-2.85 (m, 1H), 2.64 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 2.50-2.38 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H)
112		1.03	367.2	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.15 (br dd, $J=13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.58-4.39 (m, 4H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.64 (br d, $J=18.0$ Hz, 1H), 2.50-2.36 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H)
113		0.96	363.1	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.14 (br dd, $J=13.1, 5.2$ Hz, 1H), 4.54 (d,

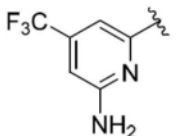
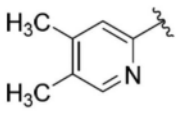
[0468]

				$J=1.0$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.18 (t, $J=1.0$ Hz, 2H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.64 (br d, $J=16.8$ Hz, 1H), 2.50-2.39 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H)
114		1.06	377.1	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.14 (s, 1H), 11.02 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.83 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.70 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.64 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.15 (br dd, $J=13.1, 4.9$ Hz, 1H), 4.56 (br d, $J=16.8$ Hz, 1H), 4.43 (br d, $J=17.4$ Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.02-2.89 (m, 1H), 2.64 (br d, $J=1.0$ Hz, 1H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H)
115		1.03	376.0	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.31-8.24 (m, 1H), 8.22-8.14 (m, 1H), 7.88-7.72 (m, 2H), 5.20-5.09 (m, 1H), 4.59-4.49 (m, 1H), 4.47-4.39 (m, 1H), 3.02-2.87 (m, 1H), 2.83 (br s, 2H), 2.77 (br s, 2H), 2.64 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 1H), 1.79 (br s, 4H)
116		0.91	351.2	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 7.78 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.14 (br dd, $J=13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.52 (br d,

[0469]

				$J=17.1$ Hz, 1H), 4.39 (br d, $J=17.4$ Hz, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.64 (br d, $J=16.8$ Hz, 1H), 2.49-2.37 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 1H)
117		0.87	352.1	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (s, 1H), 8.05 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.12 (br dd, $J=13.3, 5.0$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.49 (br d, $J=17.1$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.49-2.37 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H)
118		1.07	378.1	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.96 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.76 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.33-7.19 (m, 1H), 7.18-7.09 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.83-6.75 (m, 1H), 5.14 (br dd, $J=13.4, 5.2$ Hz, 1H), 4.50 (br d, $J=17.1$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.63 (br d, $J=16.5$ Hz, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H)
119		0.66	365.2	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.11 (br dd,

[0470]

				$J=13.1, 4.7 \text{ Hz}, 1\text{H}), 4.49 (\text{d}, J=1.0 \text{ Hz}, 1\text{H}), 4.37 (\text{d}, J=1.0 \text{ Hz}, 1\text{H}), 2.96\text{-}2.86 (\text{m}, 1\text{H}), 2.63 (\text{d}, J=1.0 \text{ Hz}, 1\text{H}), 2.49\text{-}2.42 (\text{m}, 1\text{H}), 2.40 (\text{s}, 3\text{H}), 2.19 (\text{s}, 3\text{H})$
120		1.40	405.1	$^1\text{H NMR (500 MHz, DMSO-d}_6\text{)} \delta 11.03 (\text{s}, 1\text{H}), 8.28 (\text{s}, 1\text{H}), 8.22 (\text{br d}, J=8.2 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.91 (\text{d}, J=7.7 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.86 (\text{d}, J=7.8 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.35 (\text{d}, J=7.9 \text{ Hz}, 1\text{H}), 5.15 (\text{br dd}, J=13.1, 4.9 \text{ Hz}, 1\text{H}), 4.56 (\text{d}, J=1.0 \text{ Hz}, 1\text{H}), 4.44 (\text{d}, J=1.0 \text{ Hz}, 1\text{H}), 2.99\text{-}2.88 (\text{m}, 1\text{H}), 2.64 (\text{d}, J=1.0 \text{ Hz}, 1\text{H}), 2.49\text{-}2.39 (\text{m}, 1\text{H}), 2.11\text{-}2.02 (\text{m}, 1\text{H})$
121		0.95	350.1	$^1\text{H NMR (500 MHz, DMSO-d}_6\text{)} \delta 11.01 (\text{s}, 1\text{H}), 8.43 (\text{s}, 1\text{H}), 8.27 (\text{s}, 1\text{H}), 8.19 (\text{br d}, J=8.2 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.89 (\text{s}, 1\text{H}), 7.82 (\text{d}, J=8.0 \text{ Hz}, 1\text{H}), 5.15\text{-}5.09 (\text{m}, 1\text{H}), 4.54 (\text{d}, J=17.3 \text{ Hz}, 1\text{H}), 4.41 (\text{d}, J=17.2 \text{ Hz}, 1\text{H}), 2.97\text{-}2.86 (\text{m}, 1\text{H}), 2.62 (\text{d}, J=1.0 \text{ Hz}, 1\text{H}), 2.48\text{-}2.40 (\text{m}, 1\text{H}), 2.35 (\text{s}, 3\text{H}), 2.28 (\text{s}, 3\text{H}), 2.09\text{-}2.01 (\text{m}, 1\text{H})$

[0471] ^a使用分析型HPLC方法1的HPLC保留时间。

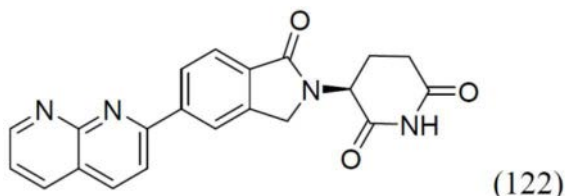
[0472] 通用程序2:与通用程序1相同,除乙酸替代乙腈用于环化反应以外。

[0473] 通用程序3:与通用程序1相同,除PdCl₂(dppf)₂替代PdCl₂(dtbpf)用作催化剂以外。

[0474] 实施例122

[0475] (3S)-3-[5-(1,8-萘啶-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮

[0476]

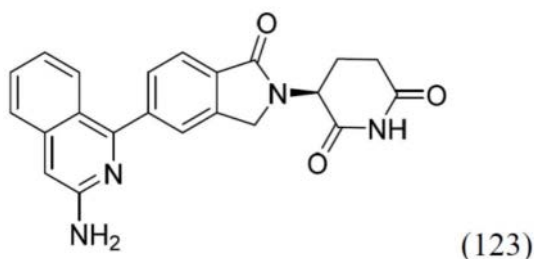


[0477] 实施例122是根据通用程序2来制备的。MS (ES) : $m/z = 373.3 [M+H]^+$ 。HPLC^a $T_{Ret} = 0.99$ 分钟。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (br s, 1H), 9.15 (br d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.54 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.49 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.1, 4.2$ Hz, 1H), 5.18 (br dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.66-4.60 (m, 1H), 4.54-4.47 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H)。

[0478] 实施例123

[0479] (S)-3-(5-(3-氨基异喹啉-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0480]

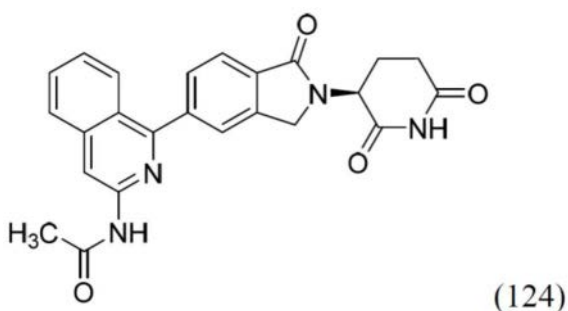


[0481] 实施例123是根据通用程序2制备的。MS (ES) : $m/z = 387.2 [M+H]^+$ 。HPLC^a $T_{Ret} = 0.87$ 分钟。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.12 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.10-5.97 (m, 2H), 5.17 (br dd, $J = 13.3, 4.8$ Hz, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 4.49-4.42 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H)。

[0482] 实施例124

[0483] (S)-N-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)异喹啉-3-基)乙酰胺

[0484]

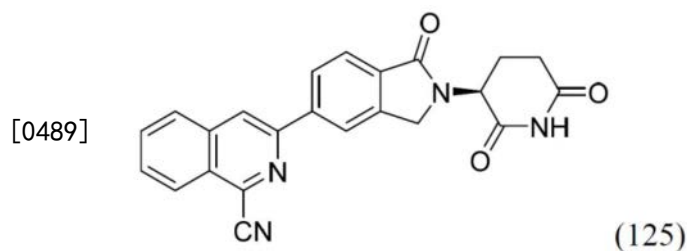


[0485] 实施例124为在实施例123的制备中在最终合成步骤(使用AcOH作为溶剂环化)期间获得的副产物。MS (ES) : $m/z = 429.2 [M+H]^+$ 。HPLC^a $T_{Ret} = 1.21$ 分钟。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.96-7.89 (m, 3H), 7.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.20-5.13 (m, 1H), 4.63-4.56 (m, 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (br dd, $J = 10.1, 5.5$ Hz, 1H)。

[0486] 实施例125

[0487] 3-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}异喹啉-1-

[0488] 甲腈

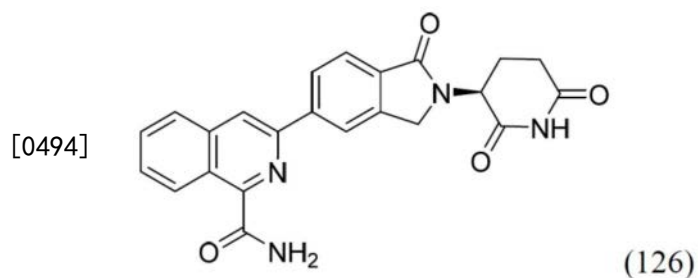


[0490] 实施例125是根据通用程序2制备的。MS (ES) : $m/z = 397.2 [M+H]^+$ 。HPLC^a $T_{Ret} = 1.40$ 分钟。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.82-8.74 (m, 1H), 8.31-8.24 (m, 1H), 8.19-8.12 (m, 1H), 8.05 (br t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.01-7.89 (m, 3H), 7.89-7.83 (m, 1H), 5.27-5.18 (m, 1H), 4.68-4.60 (m, 1H), 4.57-4.48 (m, 1H), 3.04-2.91 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.51-2.42 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H)。

[0491] 实施例126

[0492] 3-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}异喹啉-1-

[0493] 甲酰胺

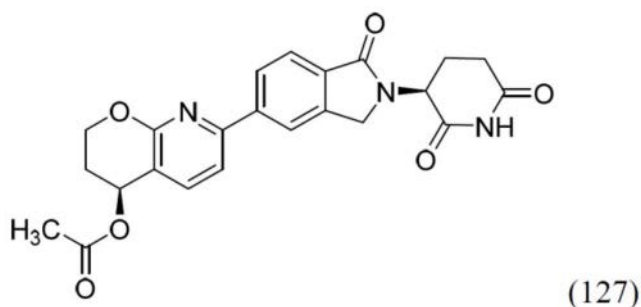


[0495] 实施例126为在实施例125的制备中在最终合成步骤(使用AcOH作为溶剂环化)期间获得的副产物。MS (ES) : $m/z = 415.2 [M+H]^+$ 。HPLC^a $T_{Ret} = 1.29$ 分钟。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.26 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.14 (br d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.03 (br t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.97-7.88 (m, 3H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.24 (br s, 1H), 4.86-4.81 (m, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.66-4.60 (m, 1H), 2.57-2.55 (m, 1H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 1H)。

[0496] 实施例127

[0497] (4S)-乙酸7-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}-2H,3H,4H-吡喃并[2,3-b]吡啶-4-基酯

[0498]

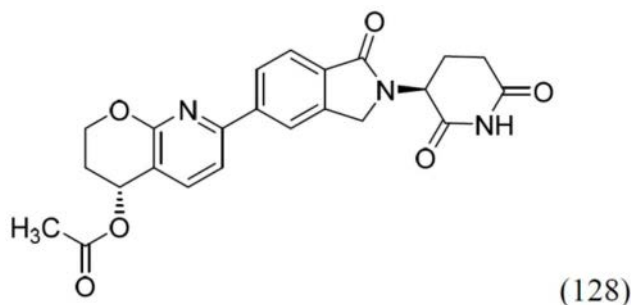


[0499] 实施例127是根据通用程序2使用(S)-7-氯-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-4-醇作为芳基卤制备的。醇在最终合成步骤(使用AcOH作为溶剂环化)期间乙酰化。MS(ES): $m/z = 436.2 [M+H]^+$ 。HPLC^a $T_{Ret} = 1.29$ 分钟。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.94 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.13 (br dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 4.51-4.40 (m, 2H), 4.38-4.32 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.63 (br d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 2.49-2.37 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.08 (s, 3H)。

[0500] 实施例128

[0501] (4R)-乙酸7-{2-[(3S)-2,6-二氧化代哌啶-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}-2H,3H,4H-吡喃并[2,3-b]吡啶-4-基酯

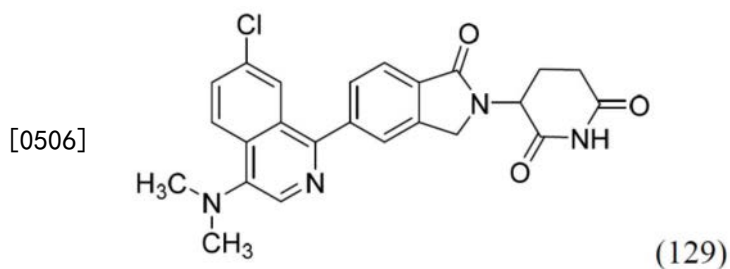
[0502]



[0503] 实施例128是根据通用程序2使用(R)-7-氯-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-4-醇作为芳基卤制备的。醇在最终合成步骤(使用AcOH作为溶剂环化)期间乙酰化。MS(ES): $m/z = 436.2 [M+H]^+$ 。HPLC^a $T_{Ret} = 1.30$ 分钟。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.17 (br d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.93 (br t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.13 (br dd, $J = 13.1, 5.2$ Hz, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 2H), 4.38-4.31 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.28-2.15 (m, 1H), 2.08 (s, 3H)。

[0504] 实施例129

[0505] 3-{5-[7-氯-4-(二甲基氨基)异喹啉-1-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮



[0507] 制备物129A:1,7-二氯异喹啉-4-胺

[0508] 在-78℃下,向4-溴-1,7-二氯异喹啉(2.15g,7.76mmol)于THF(40mL)中的浆液中逐滴添加BuLi(12.13mL,19.41mmol)。形成深褐色溶液。30分钟后,添加叠氮磷酸二苯酯(1.678mL,7.76mmol)。在1小时之后,将Vitride™(9.47mL,31.1mmol)添加至反应混合物中。随后使反应瓶升温至0℃。30分钟后,反应混合物用冰水(10mL)淬灭并过滤。滤饼用水且随后用乙酸乙酯洗涤。合并有机层且用饱和NaCl水溶液洗涤,且经Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩,得到呈红色固体的制备物129A(210mg)。

[0509] 制备物129B:1,7-二氯-N,N-二甲基异喹啉-4-胺

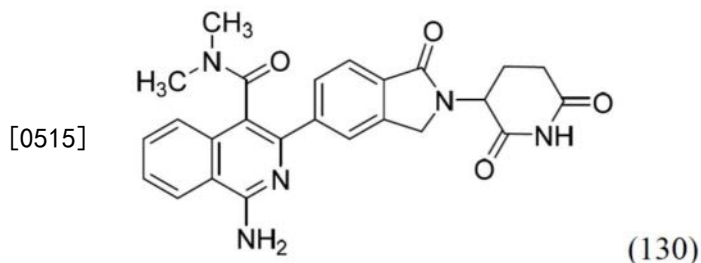
[0510] 在0℃下将制备物128A(450mg,2.1mmol)溶解于DMF(10mL)中。一次性添加氢化钠(152mg,6.34mmol)。搅拌反应混合物20分钟,随后逐滴添加碘甲烷(0.224mL,3.59mmol)。将反应混合物搅拌1小时。反应用水淬灭。反应混合物用乙酸乙酯萃取,用饱和NaCl水溶液洗涤,且经硫酸钠干燥。产物通过ISCO使用硅胶柱,且用1至2%EtOAc/己烷洗脱来纯化,以79%产率得到制备物129B。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.20(d,J=2.3Hz,1H),8.05(d,J=9.1Hz,1H),7.85(s,1H),7.61(dd,J=9.1,2.0Hz,1H),2.87(s,6H)。

[0511] 实施例129:

[0512] 铃木偶合及环化通过遵循通用程序1使用制备物129B及制备物1B来实现。MS(ES): $m/z=449.2[M+H]^+$ 。HPLC^a $T_{Ret}=1.31$ 分钟。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 11.04(s,1H),8.32(s,1H),8.25(d,J=8.7Hz,1H),7.96-7.89(m,2H),7.87(s,1H),7.83(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.77(d,J=7.8Hz,1H),5.19(t,J=1.0Hz,1H),4.60(d,J=1.0Hz,1H),4.47(d,J=1.0Hz,1H),3.02-2.91(m,7H),2.67-2.61(m,1H),2.50-2.39(m,1H),2.14-2.03(m,1H)。

[0513] 实施例130

[0514] 1-氨基-3-[2-(2,6-二氧化吡啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-N,N-二甲基异喹啉-4-甲酰胺



[0516] 制备物130A:1,3-二氯异喹啉-4-甲酸甲酯

[0517] 在-78℃下向1,3-二氯异喹啉(2g,10.10mmol)于THF(40mL)中的溶液中逐滴添加LDA(5.55mL,11.11mmol)。在此温度下搅拌30分钟之后,添加氯甲酸甲酯(1.017mL,13.13mmol)。将混合物再搅拌一小时且随后缓慢升温至室温。反应用冰水淬灭。反应混合物

用EtOAc稀释。分离有机层,用盐水洗涤且经硫酸钠干燥。在减压下移除溶剂,且残余物通过ISCO使用80公克硅胶柱用5-100%DCM/己烷洗脱来纯化,得到制备物130A(2.34g, 9.14mmol, 90%产率)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 8.41(d, J=8.2Hz, 1H), 7.90-7.82(m, 2H), 7.79-7.74(m, 1H), 4.11(s, 3H)。

[0518] 制备物130B:1-氨基-3-氯异喹啉-4-甲酸

[0519] 将制备物130A(1.00g, 3.90mmol)及28%NH₃水溶液(10.86mL, 78mmol)添加至密封管,随后添加MeOH(0.5mL)。将反应混合物加热至140℃持续4小时且冷却。将混合物旋转蒸发以移除大部分甲醇,且用冰水稀释。过滤沉淀物(产物)且风干。通过使用制备型HPLC方法2纯化固体残余物,得到50%产率的制备物130B。

[0520] 制备物130C:1-氨基-3-氯-N,N-二甲基异喹啉-4-甲酰胺

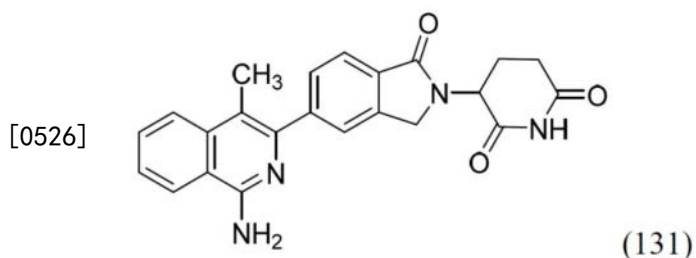
[0521] 将制备物130B(30mg, 0.135mmol)、HATU(64.0mg, 0.168mmol)及DMF(1mL)添加至密封管,随后添加三乙胺(0.038mL, 0.270mmol)。10分钟后,添加二甲胺(6.68mg, 0.148mmol)。密封管且加热至50℃持续2小时。反应混合物用15%EtOH/EtOAc稀释且用10%LiCl水溶液洗涤。浓缩有机层且使用制备型HPLC方法2纯化,得到14mg(42%产率)制备物130C。

[0522] 实施例130:

[0523] 铃木偶合及环化通过遵循通用程序1使用制备物130C及制备物1B来实现。MS(ES): m/z=458.1[M+H]⁺。HPLC^a T_{Ret}=0.92分钟。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.03(s, 1H), 8.58(br d, J=7.9Hz, 1H), 7.98-7.93(m, 1H), 7.90(d, J=7.9Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.83-7.77(m, 2H), 7.66(d, J=8.5Hz, 1H), 5.20-5.14(m, 1H), 4.62-4.52(m, 1H), 4.48-4.39(m, 1H), 3.00-2.93(m, 1H), 2.92(d, J=5.5Hz, 3H), 2.69-2.61(m, 1H), 2.59(d, J=1.8Hz, 3H), 2.48-2.40(m, 1H), 2.12-2.03(m, 1H)。

[0524] 实施例131

[0525] 3-[5-(1-氨基-4-甲基异喹啉-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮



[0527] 制备物131A:3-氯-4-甲基异喹啉-1-胺

[0528] 将1-氨基-3-氯异喹啉-4-甲酸(40mg, 0.180mmol)于THF(10mL)中的溶液置于冰水浴中且逐滴添加硼烷-THF(0.359mL, 0.359mmol)。90分钟后,观测到存在显著副产物(羟基损失)。通过添加若干滴甲醛来淬灭反应。浓缩反应混合物且使用制备型HPLC方法2纯化粗材料,得到呈2:1比率的1-氨基-3-氯异喹啉-4-基)甲醇及3-氯-4-甲基异喹啉-1-胺的混合物的制备物131A。

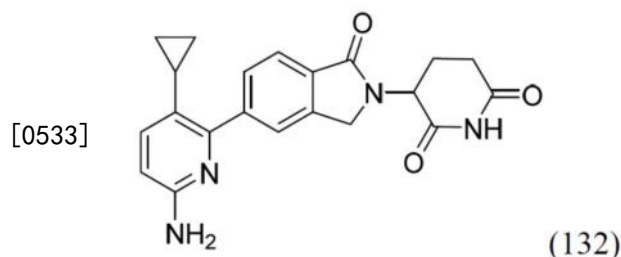
[0529] 实施例131:

[0530] 铃木偶合及环化通过遵循通用程序1使用制备物131A及制备物1B来实现,得到实施例131。MS(ES): m/z=401.3[M+H]⁺。HPLC^a T_{Ret}=1.24分钟。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ

8.27 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.80 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.65 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.55 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.17 (dd, J=13.5, 5.2Hz, 1H), 4.54 (d, J=17.5Hz, 1H), 4.41 (d, J=17.1Hz, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 1H)。

[0531] 实施例132

[0532] 3-[5-(6-氨基-3-环丙基吡啶-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮



[0534] 制备物132A:5-氨基-4-(5-(6-氨基-3-溴吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

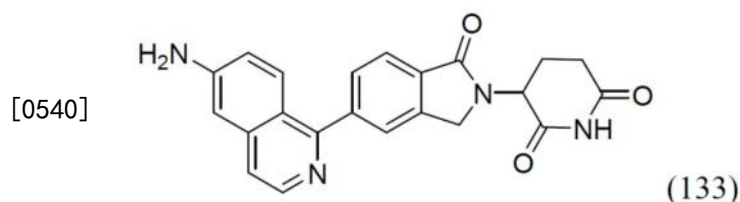
[0535] 向5,6-二溴吡啶-2-胺 (135mg, 0.536mmol) 于甲醇 (1mL) 与甲苯 (10mL) 的混合物中的搅拌溶液中添加制备物1B (250mg, 0.563mmol), 随后添加Na₂CO₃水溶液 (2.143mL, 1.072mmol)。混合物用氮气吹扫5分钟且随后添加Pd(PPh₃)₄ (18.58mg, 0.016mmol)。将反应混合物加热至110℃持续两天。将反应混合物冷却至室温且用水 (20mL) 稀释。用EtOAc (3×10mL) 萃取混合物。合并的有机层用水 (2×10mL) 洗涤且经无水Na₂SO₄干燥。混合物在减压下浓缩且粗产物通过急骤硅胶柱色谱使用2至80%B/DCM[其中B=15%EtOH/EtOAc+0.1%TEA]纯化, 得到69mg制备物132A。MS (ES): m/z=489.1 [M+H]⁺。

[0536] 实施例132:

[0537] 向2mL微波小瓶中装入环丙基硼酸 (3.95mg, 0.046mmol)、制备物132A (15mg, 0.031mmol)、PdCl₂(dtbpf) (0.599mg, 0.920μmol)、1,4-二噁烷 (1mL) 及K₂CO₃水溶液 (0.092mL, 0.092mmol)。密封小瓶且将空气置换为氮气。在130℃下微波处理反应混合物10分钟。反应混合物用EtOAc稀释, 用盐水洗涤, 且分离有机层且浓缩。将粗产物添加溶解于0.5mL PhSO₃H于MeCN中的溶液 (0.228M) 中且在120℃下微波处理10分钟。将混合物浓缩至干燥, 且使用制备型HPLC方法1纯化, 得到实施例132。MS (ES): m/z=377.0 [M+H]⁺。HPLC^a T_{Ret}=1.05分钟。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.45 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.89-5.78 (m, 2H), 5.16 (br dd, J=13.3, 5.0Hz, 1H), 4.53 (d, J=1.0Hz, 1H), 4.41 (d, J=1.0Hz, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 0.79-0.72 (m, 2H), 0.56-0.47 (m, 2H)。

[0538] 实施例133

[0539] 3-[5-(6-氨基异喹啉-1-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮



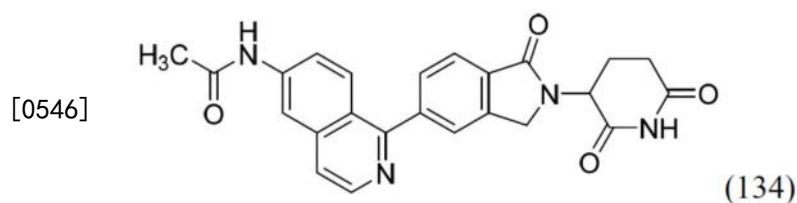
[0541] 向小瓶中添加制备物1B (44.4mg, 0.100mmol)、1-氯异喹啉-6-胺 (17mg, 0.095mmol)、PdCl₂(dtbpf) (6.96mg, 9.52μmol) 及二噁烷 (1mL), 随后添加K₂CO₃水溶液 (0.190mL, 0.190mmol)。密封小瓶且将空气置换为氮气。反应混合物在125℃下微波处理11分钟。反应混合物用EtOAc稀释, 用盐水洗涤, 且分离有机层且浓缩。将粗材料分成两个等量样品。将粗中间体的一个样品悬浮于1mL PhSO₃H于MeCN中的溶液 (0.228M) 中, 在130℃下微波处理10分钟, 且浓缩至干燥, 且将残余物溶解于1.8mL DMSO中, 且使用制备型HPLC方法1纯化, 得到实施例133。MS (ES): m/z = 387.1 [M+H]⁺。HPLC^a T_{Ret} = 0.62分钟。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.23 (d, J = 6.4Hz, 1H), 8.03-7.95 (m, 2H), 7.86 (br d, J = 7.6Hz, 1H), 7.78 (br d, J = 8.5Hz, 2H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.21 (dd, J = 13.3, 5.0Hz, 1H), 4.62 (d, J = 1.0Hz, 1H), 4.51 (d, J = 1.0Hz, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.65 (d, J = 1.0Hz, 1H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H)。

[0542] 将粗中间体的第二样品悬浮于1mL PhSO₃H于AcOH中的溶液 (0.228M) 中且在120℃下微波处理10分钟。将样品浓缩至干燥, 且将残余物溶解于1.8mL DMSO中, 且使用制备型HPLC方法1纯化, 得到实施例134。

[0543] 实施例134

[0544] N-{1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]异喹啉-6-基}乙酰胺

[0545] 基}乙酰胺

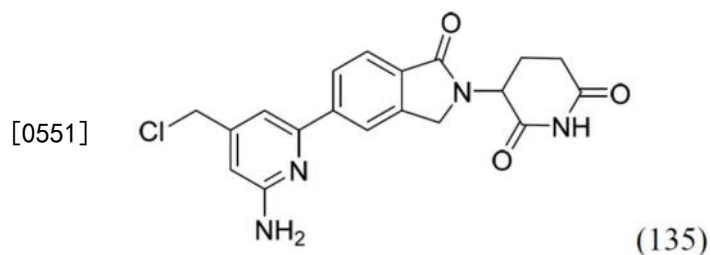


[0547] 如实施例133中所述制备此物质, 参见上述制备方法。MS (ES): m/z = 429.2 [M+H]⁺。HPLC^a T_{Ret} = 0.98分钟。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.8Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 9.3, 1.7Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 13.1, 5.2Hz, 1H), 4.60 (d, J = 1.0Hz, 1H), 4.48 (d, J = 1.0Hz, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.65 (br d, J = 17.1Hz, 1H), 2.50-2.38 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.12-2.05 (m, 1H)。

[0548] 实施例135

[0549] 3-{5-[6-氨基-4-(氯甲基)吡啶-2-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮

[0550] 2,6-二酮



[0552] 制备物135A: (S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-4-(羟基甲基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲

啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0553] 向20mL微波小瓶中装入(2-氨基-6-氯吡啶-4-基)甲醇(211mg, 1.331mmol)、制备物1B(739mg, 1.663mmol)、PdCl₂(dtbpf)(43.4mg, 0.067mmol)、二噁烷(10mL)及K₃PO₄水溶液(2.218mL, 6.65mmol)。密封小瓶且将空气置换为氮气。反应混合物在130℃下在微波中加热30分钟。反应混合物用EtOAc稀释, 用盐水洗涤, 且分离有机层且浓缩。粗材料通过ISCO使用40公克柱用0-100%B/DCM; [其中B=15%EtOH/EtOAc+0.1%TEA]洗脱来纯化, 得到267mg制备物135A。

[0554] 制备物135B: (S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-4-(氯甲基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

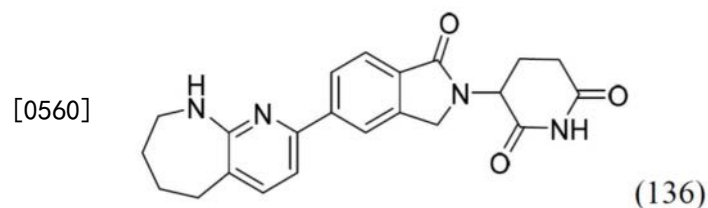
[0555] 将制备物135A(140mg, 0.318mmol)溶解于DCM(15mL)中且在冰水浴中冷却, 随后逐滴添加亚硫酸氯(0.461mL, 6.36mmol)。在5分钟之后, 移除冰浴, 且使反应混合物升温至室温。在1小时之后, 将反应混合物浓缩至干燥, 得到制备物135B(100%产率)。

[0556] 实施例135:

[0557] 向2mL微波小瓶中装入30mg制备物136B及1mL PhSO₃H于乙腈中的溶液(0.228M)。反应混合物在微波中在120℃下加热30分钟。将反应混合物浓缩至干燥且残余物使用制备型HPLC方法1纯化, 得到实施例135。MS(ES): m/z=385.0[M+H]⁺。HPLC^a T_{Ret}=1.02分钟。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ11.02(s, 1H), 8.20-8.15(m, 1H), 8.09(br d, J=8.5Hz, 1H), 7.85(br d, J=7.9Hz, 1H), 7.27-7.21(m, 1H), 6.73-6.68(m, 1H), 5.15-5.09(m, 1H), 4.72(s, 2H), 4.59-4.53(m, 1H), 4.47-4.40(m, 1H), 2.95-2.87(m, 1H), 2.68-2.63(m, 1H), 2.49-2.37(m, 1H), 2.09-2.02(m, 1H)。

[0558] 实施例136

[0559] 3-(1-氧代-5-{5H, 6H, 7H, 8H, 9H-吡啶并[2,3-b]氮杂卓-2-基}-2,3-二氢-1H-异吲啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

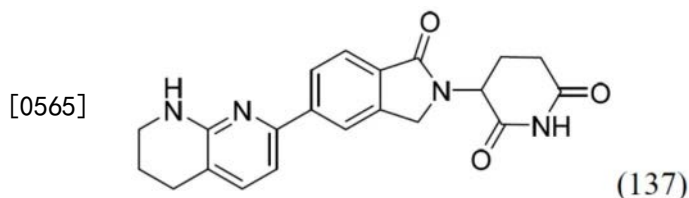


[0561] 实施例136根据通用程序1使用市售的2-氯-5,6,7,8-四氢-9H-吡啶并[2,3-b]氮杂卓-9-甲酸叔丁酯作为芳基卤及制备物1B来制备。在环化步骤期间移除Boc保护基。MS(ES): m/z=391.0[M+H]⁺。HPLC^a T_{Ret}=1.10分钟。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ11.01(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.17(br d, J=7.9Hz, 1H), 7.80(d, J=7.9Hz, 1H), 7.50(br d, J=7.6Hz, 1H), 7.33(d, J=7.1Hz, 1H), 6.02(br s, 1H), 5.15(br dd, J=13.1, 4.9Hz, 1H), 4.53(d, J=1.0Hz, 1H), 4.41(d, J=1.0Hz, 1H), 3.20-3.08(m, 2H), 2.99-2.89(m, 1H), 2.75-2.69(m, 2H), 2.64(d, J=1.0Hz, 1H), 2.50-2.38(m, 1H), 2.08-2.02(m, 1H), 1.80-1.68(m, 4H)。

[0562] 实施例137

[0563] 3-[1-氧代-5-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲啉-2-基]哌啶-2,6-

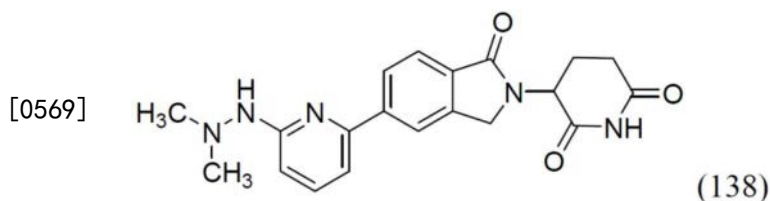
[0564] 二酮



[0566] 实施例137根据通用程序1使用市售的7-氯-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-甲酸叔丁酯作为芳基卤及制备物1B来制备。在环化步骤期间移除Boc保护基。MS (ES) : $m/z = 377.2 [M+H]^+$ 。HPLC^a $T_{Ret} = 0.97$ 分钟。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.14-5.06 (m, 1H), 4.55 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.43 (br t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.95-2.85 (m, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.79 (br t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.64 (br dd, $J = 15.7, 1.7$ Hz, 1H), 2.50-2.35 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 2H)。

[0567] 实施例138

[0568] 3-{5-[6-(2,2-二甲基胍-1-基)吡啶-2-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮



[0570] 制备物138A:2-氯-6-(2,2-二甲基胍基)吡啶

[0571] 向多聚甲醛 (50.0mg, 1.666mmol) 及2-氯-6-胍基吡啶-HCl盐 (50mg, 0.278mmol) 于DCE (10mL) 中的搅拌溶液中添加0.3mL AcOH。在搅拌下将反应混合物加热至60℃持续10分钟。随后,添加NaBH(OAc)₃ (177mg, 0.833mmol) 且在室温下搅拌反应混合物1小时。反应混合物用EtOAc稀释,用1N水性KOH溶液洗涤,经MgSO₄干燥且浓缩。粗材料通过制备型HPLC方法2纯化,得到16mg (34%产率) 制备物138A。¹H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 7.61 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.12-3.07 (m, 6H)

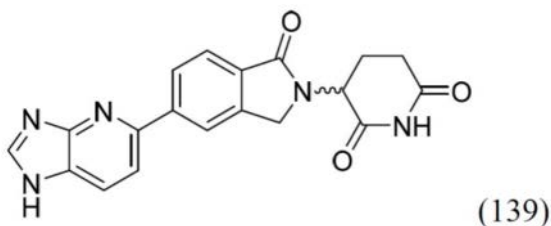
[0572] 实施例138:

[0573] 实施例138为根据通用程序1使用2-氯-6-(2,2-二甲基胍基)吡啶作为芳基卤制备。MS (ES) : $m/z = 380.3 [M+H]^+$ 。HPLC^a $T_{Ret} = 1.05$ 分钟。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.49 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.15 (br dd, $J = 13.4, 5.1$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.57-2.53 (m, 6H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, $J = 10.9, 5.2$ Hz, 1H)。

[0574] 实施例139

[0575] 3-(5-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0576]

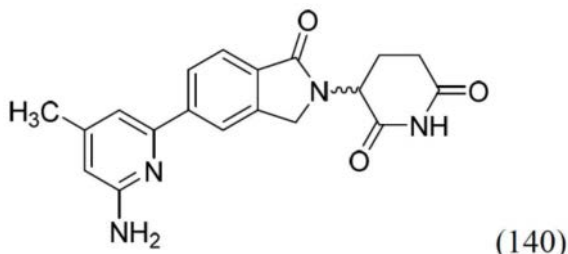


[0577] 向小瓶中装入制备物1B (53.9mg, 0.121mmol)、5-溴-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (16mg, 0.081mmol)、Pd(PPh₃)₄ (9.34mg, 8.08μmol) 及NaHCO₃ (0.5M水性溶液) (0.485mL, 0.242mmol), 随后装入二噁烷 (0.5mL)。将小瓶密封, 抽气且用N₂回填。反应混合物在130℃下微波处理15分钟。浓缩反应混合物, 随后添加1mL苯磺酸的乙腈溶液 (1.44公克于40mL ACN中) 且反应混合物在155℃下在微波中加热10分钟。浓缩反应混合物且在以下条件下经由制备型LC/MS纯化粗材料: 柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm粒子; 移动相A: 5:95乙腈: 水+乙酸铵; 移动相B: 95:5乙腈: 水+乙酸铵; 梯度: 在0%B下保持5分钟, 0-22%B历时28分钟, 随后在100%B下保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。合并含有产物的洗脱份且经由离心蒸发干燥。材料经由制备型LC/MS在以下条件下进一步纯化: 柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm粒子; 移动相A: 5:95乙腈: 水+0.05% 三氟乙酸; 移动相B: 95:5乙腈: 水+0.05% 三氟乙酸; 梯度: 在0%B下保持0分钟, 0-20%B历时28分钟, 随后在100%B下保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。合并含有产物的洗脱份且经由离心蒸发干燥, 得到实施例139 (0.6mg, 2%)。ESIMS (M+H)⁺=362.2。HPLC峰t_r=0.68分钟 (分析型HPLC方法2)。纯度=100%。

[0578] 实施例140

[0579] 3-(5-(6-氨基-4-甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0580]



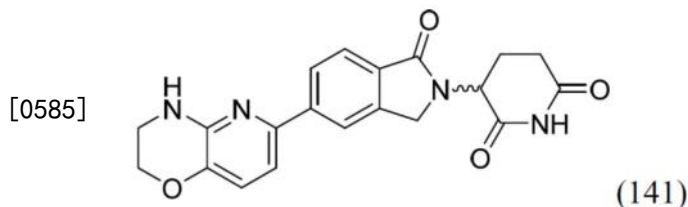
[0581] 向小瓶中装入制备物1B (74.8mg, 0.168mmol)、6-氯-4-甲基吡啶-2-胺 (16mg, 0.112mmol)、Pd(PPh₃)₄ (12.97mg, 0.011mmol) 及NaHCO₃ (0.5M水性溶液) (0.673mL, 0.337mmol), 随后装入二噁烷 (0.5mL)。将小瓶密封, 抽气且用N₂回填。反应混合物在130℃下微波处理15分钟。浓缩反应混合物, 随后添加1mL苯磺酸的乙腈溶液 (1.44公克于40mL ACN中) 且反应混合物在155℃下在微波中加热10分钟。在以下条件下经由制备型LC/MS纯化粗材料: 柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm粒子; 移动相A: 5:95乙腈: 水+0.1% 三氟乙酸; 移动相B: 95:5乙腈: 水+0.1% 三氟乙酸; 梯度: 在0%B下保持5分钟, 0-18%B历时28分钟, 随后在100%B下保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。合并含有产物的洗脱份且经由离心蒸发干燥。材料经由制备型LC/MS在以下条件下进一步纯化: 柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm粒子; 移动相A: 5:95乙腈: 水+10mM乙酸铵; 移动相B: 95:5乙腈: 水+10mM乙酸铵; 梯度: 在0%B下保持0分钟, 0-30%B历时25分钟, 随后在100%B下保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。合并含有产物的洗脱份且经由离心蒸发干燥, 得到实施例140

(0.9mg, 2%)。ESIMS (M+H)⁺ = 351.3。HPLC峰 t_r = 1.04分钟(分析型HPLC方法2)。纯度 = 100%。

[0582] 实施例141

[0583] 3-(5-(3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

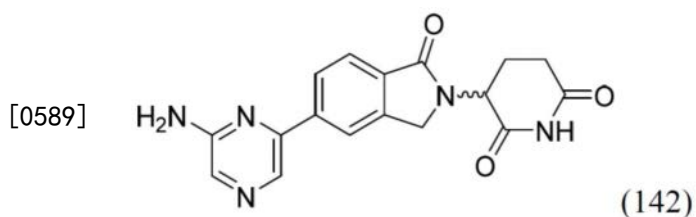
[0584] 2,6-二酮



[0586] 向小瓶中装入制备物1B(62.5mg, 0.141mmol)、6-氯-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪(16mg, 0.094mmol)、Pd(PPh₃)₄(10.84mg, 9.38μmol)及NaHCO₃(0.5M水性溶液)(0.563mL, 0.281mmol), 随后装入二噁烷(0.5mL)。将小瓶密封, 抽气且用N₂回填。反应混合物在130℃下微波处理15分钟。用EtOAc(2×)萃取反应混合物。合并有机相, 浓缩, 随后溶解于AcOH(0.5mL)中且添加苯磺酸(14.83mg, 0.094mmol)。将反应混合物密封且在微波中在155℃下加热10分钟。浓缩反应混合物且在以下条件下经由制备型LC/MS纯化粗材料: 柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm粒子; 移动相A: 5:95乙腈:水+乙酸铵; 移动相B: 95:5乙腈:水+乙酸铵; 梯度: 在6%B下保持0分钟, 6-46%B历时20分钟, 随后在100%B下保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。合并含有产物的洗脱份且经由离心蒸发干燥, 得到实施例141(2.1mg, 6%)。ESIMS (M+H)⁺ = 379.3。HPLC峰 t_r = 1.28分钟(分析型HPLC方法2)。纯度 = 99%。

[0587] 实施例142

[0588] 3-(5-(6-氨基吡嗪-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

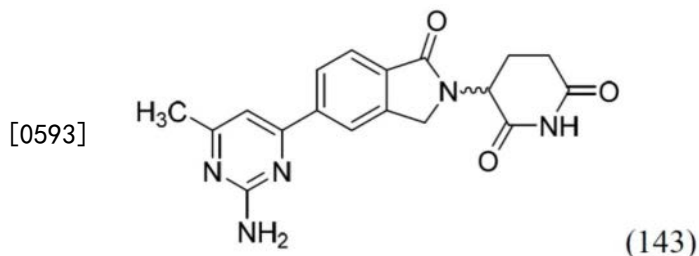


[0590] 向小瓶中装入制备物1B(53.1mg, 0.120mmol)、6-溴吡嗪-2-胺(16mg, 0.092mmol)、Pd(PPh₃)₄(10.63mg, 9.20μmol)及NaHCO₃(0.5M水性溶液)(0.552mL, 0.276mmol), 随后装入二噁烷(0.5mL)。将小瓶密封, 抽气且用N₂回填。反应混合物在130℃下微波处理15分钟。用EtOAc(2×)萃取反应混合物。合并有机相, 浓缩且在高真空下干燥, 随后溶解于AcOH(0.5mL)中且添加苯磺酸(14.54mg, 0.092mmol)。将反应混合物密封且在微波中在155℃下加热10分钟。浓缩反应混合物且在以下条件下经由制备型LC/MS纯化粗材料: 柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm粒子; 移动相A: 5:95乙腈:水+乙酸铵; 移动相B: 95:5乙腈:水+乙酸铵; 梯度: 在0%B下保持0分钟, 0-55%B历时23分钟, 随后在100%B下保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。通过MS信号触发洗脱份收集。合并含有产物的洗脱份且经由离心蒸发干燥。材料经由制备型LC/MS在以下条件下进一步纯化: 柱: XBridge C18, 200mm×

19mm, 5 μ m粒子; 移动相A: 5:95乙腈:水+0.1%三氟乙酸; 移动相B: 95:5乙腈:水+0.1%三氟乙酸; 梯度: 在0%B下保持0分钟, 0-30%B历时25分钟, 随后在100%B下保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25 $^{\circ}$ C。合并含有产物的洗脱份且经由离心蒸发干燥, 得到实施例142 (1.7mg, 5%)。ESIMS (M+H)⁺ = 338.2。HPLC峰 t_r = 0.98分钟 (分析型HPLC方法2)。纯度 = 97%。

[0591] 实施例143

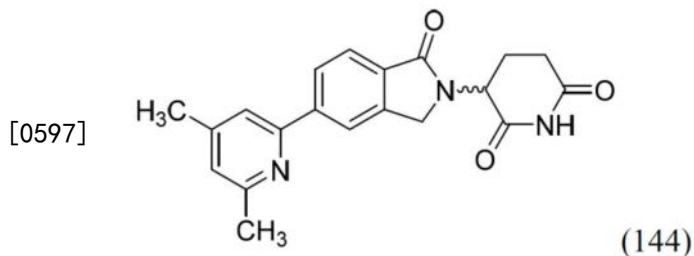
[0592] 3-(5-(2-氨基-6-甲基嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



[0594] 向小瓶中装入制备物1B (61.4mg, 0.138mmol)、4-溴-6-甲基嘧啶-2-胺 (20mg, 0.106mmol)、Pd(PPh₃)₄ (12.29mg, 10.64 μ mol) 及NaHCO₃ (0.5M水性溶液) (0.638mL, 0.319mmol), 随后装入二噁烷 (0.5mL)。将小瓶密封, 抽气且用N₂回填。反应混合物在130 $^{\circ}$ C下微波处理15分钟。用EtOAc (2 $\times$) 萃取反应混合物。合并有机相, 浓缩且在高真空下干燥, 随后溶解于AcOH (0.5mL) 中且添加苯磺酸 (16.82mg, 0.106mmol)。将反应混合物密封且在微波中在155 $^{\circ}$ C下加热10分钟。浓缩反应混合物且在以下条件下经由制备型LC/MS纯化粗材料: 柱: XBridge C18, 200mm $\times$ 19mm, 5 μ m粒子; 移动相A: 5:95乙腈:水+乙酸铵; 移动相B: 95:5乙腈:水+乙酸铵; 梯度: 在0%B下保持0分钟, 0-40%B历时20分钟, 随后在100%B下保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25 $^{\circ}$ C。通过MS信号触发洗脱份收集。合并含有产物的洗脱份且经由离心蒸发干燥。材料经由制备型LC/MS在以下条件下进一步纯化: 柱: XBridge C18, 200mm $\times$ 19mm, 5 μ m粒子; 移动相A: 5:95乙腈:水+0.05%三氟乙酸; 移动相B: 95:5乙腈:水+0.05%三氟乙酸; 梯度: 在0%B下保持5分钟, 0-28%B历时28分钟, 随后在100%B下保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25 $^{\circ}$ C。合并含有产物的洗脱份且经由离心蒸发干燥, 得到实施例143 (4.5mg, 12%)。ESIMS (M+H)⁺ = 352.1。HPLC峰 t_r = 1.06分钟 (分析型HPLC方法2)。纯度 = 100%。

[0595] 实施例144

[0596] 3-(5-(4,6-二甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

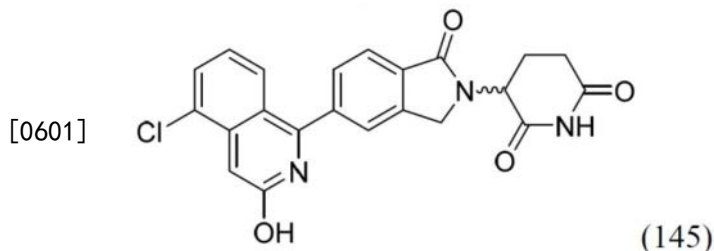


[0598] 向小瓶中装入制备物1B (75mg, 0.169mmol)、2-溴-4,6-二甲基吡啶 (0.021mL, 0.161mmol)、Pd(PPh₃)₄ (18.63mg, 0.016mmol) 及NaHCO₃ (0.5M水性溶液) (0.967mL, 0.484mmol), 随后装入二噁烷 (0.5mL)。将小瓶密封, 抽气且用N₂回填。反应混合物在130 $^{\circ}$ C下微波处理15分钟。用EtOAc (2 $\times$) 萃取反应混合物。合并有机相, 浓缩且在高真空下干燥,

随后溶解于AcOH(0.5mL)中且添加苯磺酸(25.5mg,0.161mmol)。将反应混合物密封且在微波中在155℃下加热10分钟。浓缩反应混合物且在以下条件下经由制备型LC/MS纯化粗材料:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm粒子;移动相A:5:95乙腈:水+乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水+乙酸铵;梯度:在11%B下保持0分钟,11-51%B历时20分钟,随后在100%B下保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。合并含有产物的洗脱份且经由离心蒸发干燥,得到实施例144(4.8mg,9%)。ESIMS (M+H)⁺=350.2。HPLC峰t_r=1.43分钟(分析型HPLC方法2)。纯度=100%。

[0599] 实施例145

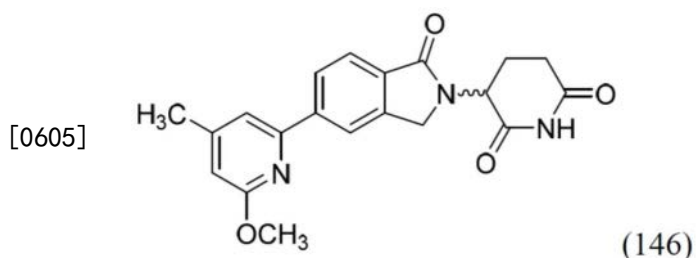
[0600] 3-(5-(5-氯-3-羟基异喹啉-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



[0602] 向小瓶中装入制备物1B(45.7mg,0.103mmol)、1,5-二氯异喹啉-3-醇(20mg,0.093mmol)、Pd(PPh₃)₄(10.80mg,9.34μmol)及NaHCO₃(0.5M水性溶液)(0.561mL,0.280mmol),随后装入二噁烷(0.5mL)。将小瓶密封,抽气且用N₂回填。反应混合物在130℃下微波处理15分钟。用EtOAc(2×)萃取反应混合物。合并有机相,浓缩且在高真空下干燥,随后溶解于AcOH(0.5mL)中且添加苯磺酸(16.26mg,0.103mmol)。将反应混合物密封且在微波中在155℃下加热10分钟。浓缩反应混合物且在以下条件下经由制备型LC/MS纯化粗材料:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5μm粒子;移动相A:5:95乙腈:水+0.05%三氟乙酸;移动相B:95:5乙腈:水+0.05%三氟乙酸;梯度:在10%B下保持0分钟,10-55%B历时27分钟,随后在100%B下保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。通过MS信号触发洗脱份收集。合并含有产物的洗脱份且经由离心蒸发干燥,得到实施例145(5.6mg,14%)。ESIMS (M+H)⁺=422.2。HPLC峰t_r=1.43分钟。纯度=98%。(分析型HPLC方法2)

[0603] 实施例146

[0604] 3-(5-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

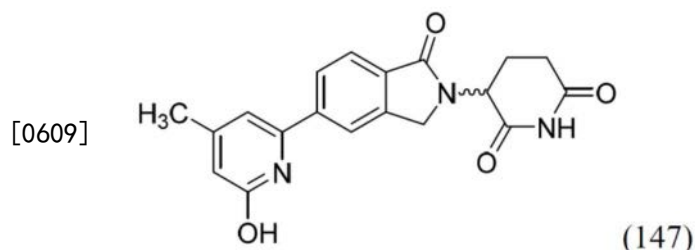


[0606] 向小瓶中装入制备物1B(62.0mg,0.140mmol)、2-氯-6-甲氧基-4-甲基吡啶(0.017mL,0.127mmol)、Pd(PPh₃)₄(14.67mg,0.013mmol)及NaHCO₃(0.5M水性溶液)(0.761mL,0.381mmol),随后装入二噁烷(0.5mL)。将小瓶密封,抽气且用N₂回填。反应混合物在130℃下微波处理15分钟。用EtOAc(2×)萃取反应混合物。合并有机相,浓缩且在高真空下干燥,随后溶解于AcOH(0.5mL)中且添加苯磺酸(22.08mg,0.140mmol)。将反应混合物密封且在微波中在155℃下加热10分钟。浓缩反应混合物且在以下条件下经由制备型LC/MS

纯化粗材料:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5 μ m粒子;移动相A:5:95乙腈:水+乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水+乙酸铵;梯度:在18%B下保持0分钟,18-58%B历时25分钟,随后在100%B下保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。通过MS及UV信号触发洗脱份收集。合并含有产物的洗脱份且经由离心蒸发干燥。材料经由制备型LC/MS在以下条件下进一步纯化:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5 μ m粒子;移动相A:5:95乙腈:水+0.05%三氟乙酸;移动相B:95:5乙腈:水+0.05%三氟乙酸;梯度:在16%B下保持0分钟,16-56%B历时25分钟,随后在100%B下保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。合并含有产物的洗脱份且经由离心蒸发干燥,得到实施例146(4.9mg,10%)。ESIMS (M+H)⁺=366.2。HPLC峰 t_r =1.61分钟。纯度=99%。(分析型HPLC方法2)。

[0607] 实施例147

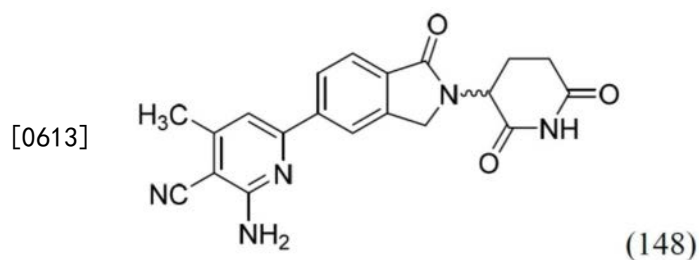
[0608] 3-(5-(6-羟基-4-甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



[0610] 在氮气氛围下向实施例145及碘化钠(37.2mg,0.248mmol)于MeCN(827 μ L)中的悬浮液中添加三甲基氯硅烷(31.7 μ L,0.248mmol)。所得混合物在80℃下加热隔夜。蒸发溶剂,且在以下条件下经由制备型LC/MS纯化粗材料:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5 μ m粒子;移动相A:5:95乙腈:水+乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水+乙酸铵;梯度:在0%B下保持0分钟,0-40%B历时20分钟,随后在100%B下保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。通过MS信号触发洗脱份收集。合并含有产物的洗脱份且经由离心蒸发干燥,得到实施例147(3.6mg,24%)。ESIMS (M+H)⁺=352.2。HPLC峰 t_r =1.05分钟。纯度=95%。(分析型HPLC方法2)

[0611] 实施例148

[0612] 2-氨基-6-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-甲基烟碱腈

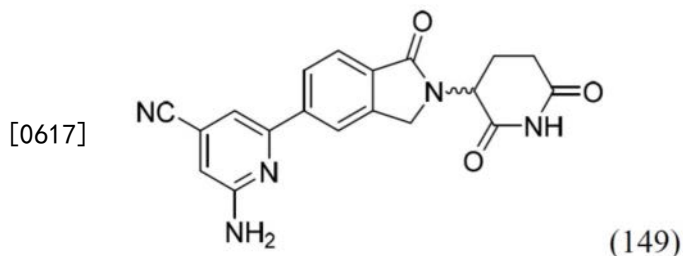


[0614] 向小瓶中装入制备物1B(58.3mg,0.131mmol)、2-氨基-6-氯-4-甲基烟碱腈(20mg,0.119mmol)、Pd(PPh₃)₄(13.79mg,0.012mmol)及NaHCO₃(0.5M水性溶液)(0.716mL,0.358mmol),随后装入二噁烷(0.5mL)。将小瓶密封,抽气且用N₂回填。反应混合物在130℃下微波处理15分钟。用EtOAc(2×)萃取反应混合物。合并有机相,浓缩且在高真空下干燥,随后溶解于AcOH(0.5mL)中且添加苯磺酸(20.76mg,0.131mmol)。将反应混合物密封且在微波中在155℃下加热10分钟。浓缩反应混合物且在以下条件下经由制备型LC/MS纯化粗材料:柱:XBridge C18,200mm×19mm,5 μ m粒子;移动相A:5:95乙腈:水+乙酸铵;移动相B:95:5

乙腈:水+乙酸铵;梯度:在5%B下保持0分钟,5-45%B历时25分钟,随后在100%B下保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃。通过MS信号触发洗脱份收集。合并含有产物的洗脱份且经由离心蒸发干燥,得到实施例148 (3.7mg, 8%)。ESIMS (M+H)⁺=376.2。HPLC峰 t_r =1.25分钟。纯度=97%。(分析型HPLC方法2)。

[0615] 实施例149

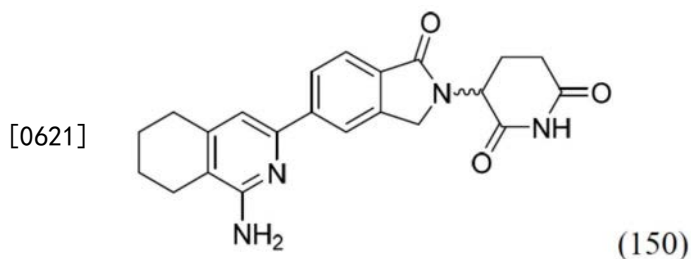
[0616] 2-氨基-6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)异烟碱腈



[0618] 向小瓶中装入制备物1B (37.0mg, 0.083mmol)、2-氨基-6-溴异烟碱腈 (15mg, 0.076mmol)、Pd(PPh₃)₄ (8.75mg, 7.57μmol) 及NaHCO₃ (0.5M水性溶液) (0.454mL, 0.227mmol), 随后装入二噁烷 (0.5mL)。将小瓶密封, 抽气且用N₂回填。反应混合物在130℃下微波处理15分钟。用EtOAc (2×) 萃取反应混合物。合并有机相, 浓缩且在高真空下干燥, 随后溶解于AcOH (0.5mL) 中且添加苯磺酸 (13.18mg, 0.083mmol)。将反应混合物密封且在微波中在155℃下加热10分钟。浓缩反应混合物且在以下条件下经由制备型LC/MS纯化粗材料: 柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm粒子; 移动相A: 5:95乙腈:水+乙酸铵; 移动相B: 95:5乙腈:水+乙酸铵; 梯度: 在0%B下保持3分钟, 0-37%B历时20分钟, 随后在100%B下保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。通过MS信号触发洗脱份收集。合并含有产物的洗脱份且经由离心蒸发干燥, 得到实施例149 (0.3mg, 1%)。ESIMS (M+H)⁺=362.3。HPLC峰 t_r =1.20分钟。纯度=98%。(分析型HPLC方法2)。

[0619] 实施例150

[0620] 3-(5-(1-氨基-5,6,7,8-四氢异喹啉-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



[0622] 制备物150A. 2-(5,6,7,8-四氢异喹啉-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0623] 5,6,7,8-四氢异喹啉-1-胺 (150mg, 1.012mmol) 及异苯并呋喃-1,3-二酮 (150mg, 1.012mmol) 于AcOH (5060μL) 中的溶液在90℃下加热隔夜。反应用饱和水溶液淬灭。反应混合物用EtOAc稀释。分离各层。用EtOAc (3×) 萃取水相。合并有机相, 经Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩, 得到黄色残余物。将粗材料溶解于最少量的CH₂Cl₂中且色谱。通过硅胶色谱使用ISCO机器 (40g柱, 40mL/min, 0-100% EtOAc/己烷历时14分钟, t_r =11分钟) 纯化, 得到呈白色固体状的制备物150A (23.4mg, 0.084mmol, 8.31%产率)。ESIMS (M+H)⁺=279.3。

[0624] 制备物150B.2-氧化1-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉

[0625] 向制备物150A (23.4mg, 0.084mmol) 于CH₂Cl₂ (420μL) 中的溶液中添加m-CPBA (29.0mg, 0.168mmol)。使反应混合物在室温下搅拌隔夜。再添加m-CPBA (29.0mg, 0.168mmol) 及DCM (1mL)。使反应混合物在室温下搅拌隔夜。反应用Na₂S₂O₃饱和水溶液淬灭。反应混合物用CH₂Cl₂稀释。分离各层。用CH₂Cl₂ (3×) 萃取水相。合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩, 得到呈灰白色固体状的制备物150B (25mg, 100%)。ESIMS (M+H)⁺ = 295.1。

[0626] 制备物150C.2-(3-氯-5,6,7,8-四氢异喹啉-1-基) 异吲哚啉-1,3-二酮

[0627] 向制备物150B (37.3mg, 0.134mmol) 于POCl₃ (1722μL, 18.47mmol) 中的溶液中添加Et₃N (18.66μL, 0.134mmol)。反应混合物在80℃下加热2小时, 随后使其冷却至室温。将反应混合物小心地倾入NaHCO₃饱和水溶液的冰冷溶液中, 随后用EtOAc (3×) 萃取。合并有机相, 经Na₂SO₄干燥且过滤。将粗材料溶解于最少量的CH₂Cl₂中且色谱。通过硅胶色谱使用ISCO机器 (12g柱, 30mL/min, 0-100% EtOAc/己烷历时14分钟, t_r = 9分钟) 纯化, 得到呈白色膜状的制备物150C (3.8mg, 10.94μmol, 8.17% 产率)。ESIMS (M+H)⁺ = 313.2。

[0628] 制备物150D.3-氯-5,6,7,8-四氢异喹啉-1-胺

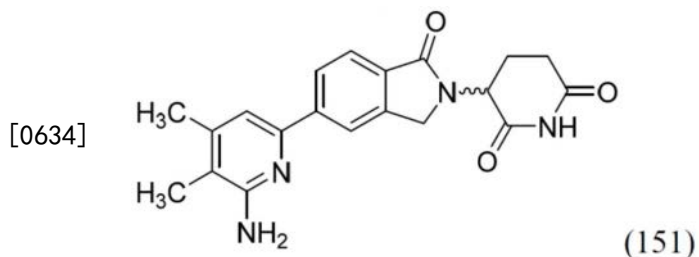
[0629] 向制备物150C (33.5mg, 0.107mmol) 于EtOH (536μL) 中的溶液中添加三乙胺 (16.42μL, 0.118mmol), 随后添加胍 (3.70μL, 0.118mmol)。反应混合物在室温下搅拌。反应混合物用水稀释且用EtOAc (3×) 萃取。合并有机相, 经Na₂SO₄干燥且过滤。将粗材料溶解于最少量的CH₂Cl₂中且色谱。通过硅胶色谱使用ISCO机器 (12g柱, 30mL/min, 0-100% EtOAc/己烷历时15分钟, t_r = 9分钟) 纯化, 得到呈白色固体状的制备物150D (9.7mg, 0.050mmol, 47.1% 产率)。ESIMS (M+H)⁺ = 183.1。

[0630] 实施例152:

[0631] 向小瓶中装入制备物150D (26.0mg, 0.058mmol)、3-氯-5,6,7,8-四氢异喹啉-1-胺 (9.7mg, 0.053mmol)、Pd (PPh₃)₄ (6.14mg, 5.31μmol) 及NaHCO₃ (0.5M水性溶液) (0.319mL, 0.159mmol), 随后装入二噁烷 (0.5mL)。将小瓶密封, 抽气且用N₂回填。反应混合物在130℃下微波处理15分钟。用EtOAc (2×) 萃取反应混合物。合并有机相, 浓缩且在高真空下干燥, 随后溶解于AcOH (0.5mL) 中且添加苯磺酸 (9.24mg, 0.058mmol)。将反应小瓶密封且在微波中在155℃下加热10分钟。浓缩反应混合物且在以下条件下经由制备型LC/MS纯化粗材料: 柱: XBridge C18, 200mm × 19mm, 5μm 粒子; 移动相A: 5:95 乙腈: 水 + 0.05% 三氟乙酸; 移动相B: 95:5 乙腈: 水 + 0.05% 三氟乙酸; 梯度: 在0%B下保持0分钟, 0-50%B历时20分钟, 随后在100%B下保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。合并含有产物的洗脱份且经由离心蒸发干燥, 得到实施例150 (1.3mg, 6%)。ESIMS (M+H)⁺ = 391.3。HPLC峰t_r = 1.50分钟。纯度 = 100%。(分析型HPLC方法2)。

[0632] 实施例151

[0633] 3-(5-(6-氨基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮



[0635] 制备物151A.2-(3,4-二甲基吡啶-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0636] 3,4-二甲基吡啶-2-胺(150mg,1.228mmol)及异苯并呋喃-1,3-二酮(182mg,1.228mmol)于AcOH(6139 μ L)中的溶液在90℃下加热隔夜。反应用NaHCO₃饱和水溶液淬灭。反应混合物用EtOAc稀释。分离各层。用EtOAc(3 $\times$)萃取水相。合并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩,得到黄色残余物。将粗材料溶解于最少量的CH₂Cl₂中且色谱。通过硅胶色谱使用ISCO机器(40g柱,40mL/min,0-100%EtOAc/己烷历时21分钟,t_r=11分钟)纯化,得到呈白色固体状的制备物153A(63.8mg,0.253mmol,20.60%产率)。ESIMS(M+H)⁺=253.2。

[0637] 制备物151B.1-氧化2-(1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)-3,4-二甲基吡啶

[0638] 向制备物151A(63.8mg,0.253mmol)于CH₂Cl₂(1265 μ L)中的溶液中添加m-CPBA(87mg,0.506mmol)。使反应混合物在室温下搅拌隔夜。反应用Na₂S₂O₃饱和水溶液淬灭。反应混合物用CH₂Cl₂稀释。分离各层。用CH₂Cl₂(3 $\times$)萃取水相。合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩,得到呈灰白色固体状的制备物151B(68mg,100%)。ESIMS(M+H)⁺=269.3。

[0639] 制备物151C.2-(6-氯-3,4-二甲基吡啶-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0640] 向制备物151B(67.8mg,0.253mmol)于POCl₃(3251 μ L,34.9mmol)中的溶液中添加TEA(35.2 μ L,0.253mmol)。反应混合物在80℃下加热2小时,随后使其冷却至室温。将反应混合物小心地倾入NaHCO₃饱和水溶液的冰冷溶液中,随后用EtOAc(3 $\times$)萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥且过滤。将粗材料溶解于最少量的CH₂Cl₂中且色谱。通过硅胶色谱使用ISCO机器(24g柱,35mL/min,0-100%EtOAc/己烷历时15分钟,t_r=9分钟)纯化,得到呈白色固体状的制备物151C(31mg,0.108mmol,42.8%产率)。ESIMS(M+H)⁺=287.1。

[0641] 制备物151D.6-氯-3,4-二甲基吡啶-2-胺

[0642] 向制备物151C(31mg,0.108mmol)于EtOH(541 μ L)中的溶液中添加三乙胺(16.58 μ L,0.119mmol),随后添加胍(3.73 μ L,0.119mmol)。在室温下搅拌反应混合物2小时。反应混合物用水稀释且用EtOAc(3 $\times$)萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥且过滤。将粗材料溶解于最少量的CH₂Cl₂中且色谱。通过硅胶色谱使用ISCO机器(12g柱,30mL/min,0-100%EtOAc/己烷历时14分钟,t_r=9.5分钟)纯化,得到呈白色固体状的制备物151D(5.8mg,0.035mmol,32.5%产率)。ESIMS(M+H)⁺=156.9。

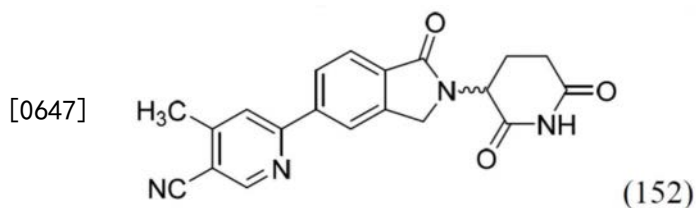
[0643] 实施例151:

[0644] 向小瓶中装入5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯(61.8mg,0.139mmol)、制备物151D(21.8mg,0.139mmol)、Pd(PPh₃)₄(161mg,0.139mmol)及NaHCO₃(0.5M水性溶液)(0.835mL,0.418mmol),随后装入二噁烷(0.5mL)。将小瓶密封,抽气且用N₂回填。反应混合物在130℃下微波处理15分钟。用EtOAc(2 $\times$)萃取反应混合物。合并有机相,浓缩且在高真空下干燥,随后溶解于AcOH(0.5mL)中且添加苯磺酸(22.02mg,0.139mmol)。将反应小瓶密封且在微波

中在155℃下加热10分钟。浓缩反应混合物且在以下条件下经由制备型LC/MS纯化粗材料：柱：XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm粒子；移动相A：5:95乙腈：水+乙酸铵；移动相B：95:5乙腈：水+乙酸铵；梯度：在8%B下保持2分钟，8-48%B历时20分钟，随后在100%B下保持0分钟；流动速率：20mL/min；柱温度：25℃。合并含有产物的洗脱份且经由离心蒸发干燥，得到实施例151 (2.2mg, 4%)。ESIMS (M+H)⁺ = 365.2。HPLC峰 t_r = 1.35分钟。纯度 = 100%。(分析型HPLC方法2)

[0645] 实施例152

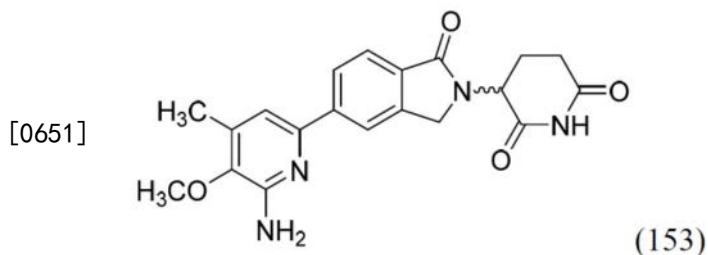
[0646] 6-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-甲基烟碱腈



[0648] 向小瓶中装入制备物1B (96mg, 0.216mmol)、6-氯-4-甲基烟碱腈 (30mg, 0.197mmol)、Pd(PPh₃)₄ (22.72mg, 0.020mmol) 及NaHCO₃ (0.5M水性溶液) (1.180mL, 0.590mmol)，随后装入二噁烷 (0.5mL)。将小瓶密封，抽气且用N₂回填。反应混合物在130℃下微波处理15分钟。用EtOAc (2×) 萃取反应混合物。合并有机相，浓缩且在高真空下干燥，随后溶解于AcOH (0.5mL) 中且添加苯磺酸 (34.2mg, 0.216mmol)。将反应小瓶密封且在微波中在155℃下加热10分钟。浓缩反应混合物且在以下条件下经由制备型LC/MS纯化粗材料：柱：XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm粒子；移动相A：5:95乙腈：水+乙酸铵；移动相B：95:5乙腈：水+乙酸铵；梯度：在8%B下保持0分钟，8-48%B历时20分钟，随后在100%B下保持0分钟；流动速率：20mL/min；柱温度：25℃。合并含有产物的洗脱份且经由离心蒸发干燥，得到实施例154 (7.3mg, 10%)。ESIMS (M+H)⁺ = 361.2。HPLC峰 t_r = 1.28分钟。纯度 = 96%。(分析型HPLC方法2)

[0649] 实施例153

[0650] 3-(5-(6-氨基-5-甲氧基-4-甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



[0652] 制备物153A. 2-(3-甲氧基-4-甲基吡啶-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0653] 3-甲氧基-4-甲基吡啶-2-胺 (350mg, 2.53mmol) 及异苯并呋喃-1,3-二酮 (375mg, 2.53mmol) 于AcOH (5.730mL) 中的溶液在90℃下加热隔夜。反应用NaHCO₃饱和水溶液淬灭。反应混合物用EtOAc稀释。分离各层。用EtOAc (3×) 萃取水相。合并有机相，经Na₂SO₄干燥，过滤且浓缩，得到黄色残余物。将粗材料溶解于最少量的CH₂Cl₂中且色谱。通过硅胶色谱使用ISCO机器 (40g柱, 40mL/min, 0-100% EtOAc/己烷历时22分钟, t_r = 12分钟) 纯化，得到呈白色固体状的制备物153A (243mg, 0.861mmol, 34.0%产率)。ESIMS (M+H)⁺ = 269.4。

[0654] 制备物153B.1-氧化2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-3-甲氧基-4-甲基吡啶

[0655] 向制备物153A (243mg, 0.906mmol) 于CH₂Cl₂ (4529μL) 中的溶液中添加m-CPBA (313mg, 1.812mmol)。使反应混合物在室温下搅拌隔夜。反应用Na₂S₂O₃饱和水溶液淬灭。反应混合物用CH₂Cl₂稀释。分离各层。用CH₂Cl₂ (3×) 萃取水相。合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩, 得到呈灰白色固体状的制备物153B (257mg, 100%)。ESIMS (M+H)⁺=285.3。

[0656] 制备物153C.2-(6-氯-3-甲氧基-4-甲基吡啶-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0657] 向制备物153B (243mg, 0.904mmol) 于POCl₃ (11.628mL, 125mmol) 中的溶液中添加TEA (0.126mL, 0.904mmol)。反应混合物在80℃下加热2小时, 随后使其冷却至室温。将反应混合物小心地倾入NaHCO₃饱和水溶液的冰冷溶液中, 随后用EtOAc (3×) 萃取。合并有机相, 经Na₂SO₄干燥且过滤。将粗材料溶解于最少量的CH₂Cl₂中且色谱。通过硅胶色谱使用ISCO机器 (40g柱, 40mL/min, 0-100% EtOAc/己烷历时15分钟, t_r=9分钟) 纯化, 得到呈白色固体状的制备物153C (217mg, 0.717mmol, 79%产率)。ESIMS (M+H)⁺=303.1。

[0658] 制备物153D.6-氯-3-甲氧基-4-甲基吡啶-2-胺

[0659] 向制备物153C (217mg, 0.717mmol) 于EtOH (3584μL) 中的溶液中添加三乙胺 (110μL, 0.789mmol), 随后添加胍 (24.75μL, 0.789mmol)。在室温下搅拌反应混合物2小时。反应混合物用水稀释且用EtOAc (3×) 萃取。合并有机相, 经Na₂SO₄干燥且过滤。将粗材料溶解于最少量的CH₂Cl₂中且色谱。通过硅胶色谱使用ISCO机器 (40g柱, 40mL/min, 0-100% EtOAc/己烷历时15分钟, t_r=9.5分钟) 纯化, 得到呈白色固体状的制备物153D (85.1mg, 0.493mmol, 68.8%产率)。ESIMS (M+H)⁺=173.0。

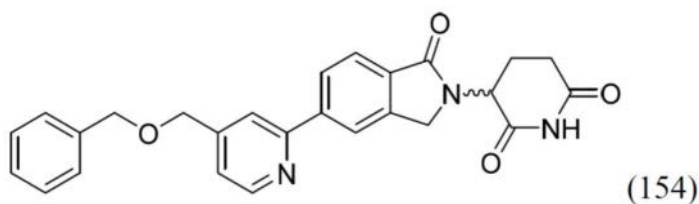
[0660] 实施例153:

[0661] 向小瓶中装入制备物1B (122mg, 0.274mmol)、制备物153D (43mg, 0.249mmol)、Pd(PPh₃)₄ (28.8mg, 0.025mmol) 及NaHCO₃ (0.5M水性溶液) (1495μL, 0.747mmol), 随后装入二噁烷 (1246μL)。将小瓶密封, 抽气且用N₂回填。反应混合物在130℃下微波处理15分钟。用EtOAc (3×) 萃取反应混合物。合并有机相, 经Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩, 得到橙色残余物, 将其在高真空下进一步干燥。将粗材料溶解于1.6mL AcOH中且添加苯磺酸 (43.3mg, 0.274mmol)。将反应小瓶密封且在微波中在155℃下加热10分钟。蒸发溶剂, 且在以下条件下经由制备型LC/MS纯化粗材料: 柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm粒子; 移动相A: 5:95乙腈:水+乙酸铵; 移动相B: 95:5乙腈:水+乙酸铵; 梯度: 在7%B下保持0分钟, 7-43%B历时30分钟, 随后在100%B下保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。合并含有产物的洗脱份且经由离心蒸发干燥, 得到实施例153 (4.9mg, 5%)。ESIMS (M+H)⁺=381.2。HPLC峰t_r=1.22分钟。纯度=100%。(分析型HPLC方法2)。

[0662] 实施例154

[0663] 3-(5-(6-氨基-5-甲氧基-4-甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0664]



[0665] 制备物154A. 2-氯-4-(氯甲基)吡啶

[0666] 在室温下搅拌(2-氯吡啶-4-基)甲醇(0.100g, 0.697mmol)、甲磺酰氯(0.109mL, 1.393mmol)及三乙胺(0.204mL, 1.463mmol)于DMF(1.393mL)中的溶液1.5小时。溶液变得混浊且沉淀出固体。反应用水淬灭。反应混合物用EtOAc稀释。分离各层。用EtOAc(2×)萃取水相。合并有机相, 经Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩, 得到残余物。将粗材料溶解于最少量的CH₂Cl₂中且色谱。通过硅胶色谱使用ISCO机器(24g柱, 35mL/min, 0-100%EtOAc/己烷历时15分钟, t_r=8分钟)纯化, 得到呈无色液体状的制备物154A(65.6mg, 0.405mmol, 58.1%产率)。ESIMS(M+H)⁺=161.9。

[0667] 制备物154B. 4-((苯甲氧基)甲基)-2-氯吡啶

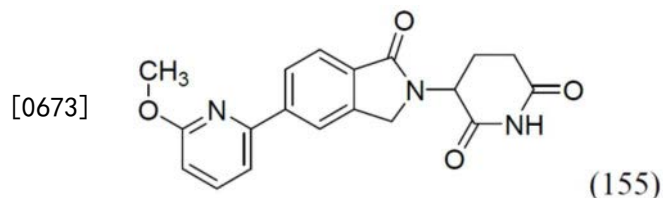
[0668] 向苯基甲醇(100μL, 0.966mmol)于DMF(966μL)中的溶液中添加NaH(39.4mg, 0.985mmol)。在室温下搅拌反应混合物15分钟, 随后添加制备物156A(31.3mg, 0.193mmol)。2小时之后, 反应用水淬灭。反应混合物用EtOAc稀释。分离各层。用EtOAc(2×)萃取水相。合并有机相, 经Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩, 得到残余物。将粗材料溶解于最少量的CH₂Cl₂中且色谱。通过硅胶色谱使用ISCO机器(12g柱, 30mL/min, 0-100%EtOAc/己烷历时19分钟, t_r=8.5分钟)纯化, 得到制备物154B(26.3mg, 0.113mmol, 58.3%产率)。ESI MS(M+H)⁺=234.4。

[0669] 实施例154:

[0670] 向小瓶中装入5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯(54.4mg, 0.122mmol)、制备物154B(26mg, 0.111mmol)、Pd(PPh₃)₄(12.86mg, 0.011mmol)及NaHCO₃(0.5M水性溶液)(668μL, 0.334mmol), 随后装入二噁烷(556μL)。将小瓶密封, 抽气且用N₂回填。反应混合物在130℃下微波处理15分钟。用EtOAc(3×)萃取反应混合物。合并有机相, 经Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩, 得到橙色残余物, 将其在高真空下进一步干燥。将粗材料溶解于1.6mL AcOH中且添加苯磺酸(19.36mg, 0.122mmol)。将反应混合物密封且在微波中在155℃下加热10分钟。浓缩反应混合物且在以下条件下经由制备型LC/MS纯化粗材料: 柱: XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm粒子; 移动相A: 5:95乙腈: 水+0.05%三氟乙酸; 移动相B: 95:5乙腈: 水+0.05%三氟乙酸; 梯度: 在8%B下保持0分钟, 8-48%B历时20分钟, 随后在100%B下保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。合并含有产物的洗脱份且经由离心蒸发干燥, 得到实施例154(1.2mg, 2%)。ESIMS(M+H)⁺=442.2。HPLC峰t_r=1.76分钟。纯度=99%。(分析型HPLC方法2)。

[0671] 实施例155

[0672] 3-[5-(6-甲氧基吡啶-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮



[0674] 制备物155A. 4-碘-2-甲基苯甲酸甲酯

[0675] 在室温下向4-氨基-2-甲基苯甲酸甲酯(4.5g, 27.2mmol)于DMSO(75mL)中的溶液中添加固体亚硝酸钠(3.76g, 54.5mmol)。使反应混合物在油浴中升温至40℃。向其中逐滴

添加碘化氢 (55% 水溶液, 25.3g, 109mmol) 于 DMSO (38mL) 中的溶液。在添加完成之后, 使反应混合物在 40℃ 下搅拌 15 分钟。将反应混合物冷却至室温, 倾入水/乙醚 (300mL/300mL) 中。在搅拌下向其中缓慢添加硫代硫酸钠, 直至混合物脱色且各层分离。再次用乙醚萃取水层。将合并的有机物再次用硫代硫酸钠于水中的稀溶液 (约 2g 于 100mL 水中) 洗涤, 随后用水 (100mL) 洗涤, 随后用盐水洗涤。有机物经 MgSO_4 干燥, 过滤且浓缩。反应以相同规模重复且在相同方案下处理。合并来自两次操作的粗产物且通过 ISCO (330g 柱, 5% EtOAc/Hex; 等度) 纯化, 得到呈油状的制备物 155A, 13.44g (89% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.66 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)。

[0676] 制备物 155B: 2-(溴甲基)-4-碘苯甲酸甲酯

[0677] 向制备物 155A (17.85g, 64.7mmol) 于乙酸异丙酯 (211mL) 中的溶液中添加 N-溴丁二酰亚胺 (14.96g, 84mmol) 及 AIBN (0.265g, 1.616mmol)。将所得悬浮液置于预加热 70℃ 浴中。在反应混合物上方维持极缓慢氮气流 (经由注射器输入, 经由另一注射器输出至起泡器中) 以辅助移除溴。在 70℃ 下加热反应混合物 5 小时, 冷却至室温且浓缩。在乙醚下搅拌所得固体且过滤以移除固体, 用乙醚冲洗。丢弃固体。用亚硫酸钠 (5g) 于水 (400mL) 中的溶液洗涤醚, 分成两次洗涤, 随后用水, 随后盐水洗涤。有机物经 MgSO_4 干燥, 过滤且浓缩。材料通过 Isco (2% EtOAc/Hex, 保持 5 分钟, 随后升至 7% 等度) 纯化, 得到呈胶状固体状的不纯产物。将材料悬浮于最少己烷中。将所得固体收集于布氏漏斗 (Buchner funnel) 中, 得到 13.3g (58% 产率) 制备物 155B。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.96 (s, 3H)。

[0678] 制备物 155C: 3-(5-碘-1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮

[0679] 向 3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (5.15g, 31.3mmol) 于乙腈 (95mL) 中的悬浮液中添加许尼希氏碱 (10.9mL, 62.5mmol)。搅拌 5 分钟后, 反应混合物用呈小份固体的制备物 157B (10.09g, 28.4mmol) 经 5 分钟处理。在室温下搅拌 1 小时之后, 反应容器装配有回流冷凝器, 在油浴中缓慢升温至 70℃, 且保持在该温度下 2 天。将反应混合物冷却至室温且搅拌隔夜。在布氏漏斗中收集所得沉淀物, 用额外乙腈冲洗。风干固体, 得到 8.9g (85% 产率) 呈白色粉末状的制备物 155C。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.99 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.11 (dd, $J=13.4, 5.2\text{Hz}$, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.70-2.56 (m, 1H), 2.43-2.29 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H)。

[0680] 实施例 155:

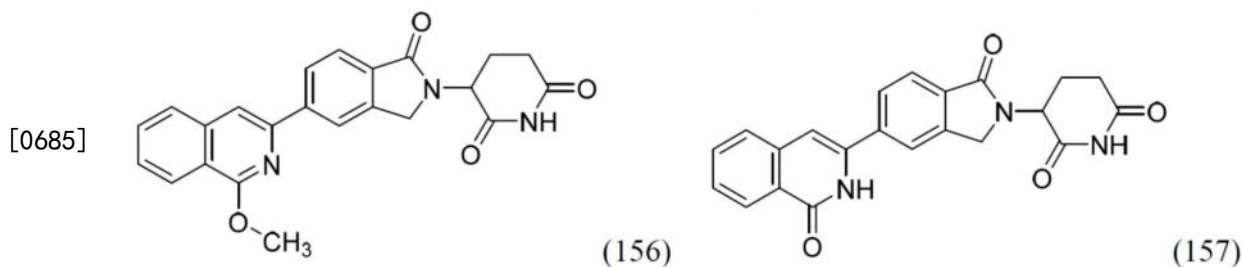
[0681] 向含有制备物 155C (18.5mg, 50 μmol)、2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基) 吡啶 (23.5mg, 100 μmol) 及 XPhos Pd G2 (2.0mg, 2.5 μmol) 于 DMF (500 μL) 中的悬浮液 (脱气) 的氮气冲洗小瓶中添加磷酸三钾 (21.2mg, 100 μmol)。反应混合物在微波反应器中在 90℃ 下搅拌。在 3 小时之后, 过滤反应混合物, 用 EtOAc (5mL) 稀释, 且用氯化铵饱和水溶液 (2mL) 洗涤。水相用 EtOAc (5mL) 反萃取, 且在真空中浓缩合并的有机层。粗材料经由制备型 HPLC (柱: XBridge C18, 200mm $\times$ 19mm, 5 μm 粒子; 移动相 A: 5:95 乙腈: 水+乙酸铵; 移动相 B: 95:5 乙腈: 水+乙酸铵; 梯度: 在 13% B 下保持 0 分钟, 13-53% B 历时 20 分钟, 随后在 100% B 下保持 0 分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃) 纯化, 得到 4.9mg (28% 产率) 实施例 155。LCMS (分析型 HPLC 方法 1): $T_{\text{Ret}}=1.44$ 分钟; $m/z=352.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.89-7.78 (m, 2H), 7.67 (d, $J=7.5\text{Hz}$,

1H), 6.85 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.14 (br dd, J=13.2, 4.9Hz, 1H), 4.55 (d, J=17.4Hz, 1H), 4.42 (d, J=17.1Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H)。

[0682] 实施例156和157

[0683] 3-[5-(1-甲氧基异喹啉-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(156)和3-[1-氧代-5-(1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]

[0684] 哌啶-2,6-二酮(156)



[0686] 制备物156A:3-溴-1-甲氧基异喹啉

[0687] 在110℃加热组中搅拌1,3-二溴异喹啉(215mg, 750μmol)及甲醇钠(40.5mg, 750mmol)于甲苯(3.0mL)中的悬浮液。在1.5小时及5小时时,再添加额外部分的甲醇钠(203mg, 3750μmol)。在20.5小时的总时间之后,使反应混合物冷却至室温,用水(0.1mL)淬灭,且在真空中浓缩。将粗产物溶解于少量DCM中,吸附于SiO₂塞上,且通过急骤色谱(SiO₂, 40g柱, 1%EtOAc/己烷, 等度, 40mL/min)纯化,得到160mg(90%产率)呈白色固体状的制备物156A。MS(ES): m/z=238.1, 240.1[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ8.19 (dd, J=8.3, 1.0Hz, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.53 (ddd, J=8.3, 5.9, 2.3Hz, 1H), 7.44 (d, J=0.8Hz, 1H), 4.14 (s, 3H)。

[0688] 实施例156及157:

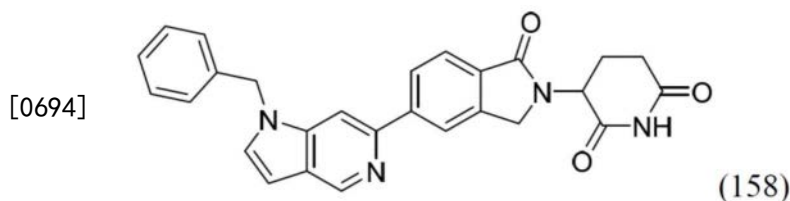
[0689] 向制备物156A(40.0mg, 0.168mmol)及制备物1B(149mg, 0.336mmol)于1,4-二噁烷(0.50mL)中的溶液中添加碳酸钾(46.4mg, 0.336mmol)于水(336μL)中的溶液。抽气反应容器且用氮气回填3次,随后添加PdCl₂(dppf)(6.2mg, 8.4μmol)。所得混合物在100℃下搅拌。45分钟后,过滤反应混合物,用EtOAc(5mL)稀释,且用氯化铵饱和水溶液(2mL)洗涤。水相用EtOAc(5mL)反萃取,且在真空中浓缩合并的有机层。将粗中间体悬浮于乙腈(840μL)中,随后添加苯磺酸(26.6mg, 168μmol)。所得混合物在90℃下搅拌。3小时之后,添加第二部分的苯磺酸(26.6mg, 168μmol)且在90℃下恢复搅拌。在4.5小时的总时间之后,使反应混合物冷却至室温且在真空中浓缩。粗材料经由制备型HPLC(柱:XBridge C18, 200mm×19mm, 5μm粒子;移动相A:5:95乙腈:水+乙酸铵;移动相B:95:5乙腈:水+乙酸铵;梯度:在7%B下保持0分钟,7-69%B历时30分钟,随后在100%B下保持0分钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃)纯化,得到实施例156(14.8mg, 22%产率)。LCMS(分析型HPLC方法1): T_{Ret}=1.9分钟; m/z=402.2[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ11.03 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (br d, J=8.4Hz, 1H), 8.20 (br d, J=8.2Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.80 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.65 (t, J=7.9Hz, 1H), 5.15 (br dd, J=13.5, 4.7Hz, 1H), 4.58 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.44 (d, J=16.9Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H)。

[0690] 自同一制备物分离第二产物: 实施例157 (14.3mg, 22% 产率)。LCMS (分析型HPLC方法1): $T_{Ret} = 1.26$ 分钟; $m/z = 388.2 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.65 (br s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.54 (ddd, $J = 8.1, 5.1, 3.1$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.13 (br dd, $J = 13.4, 4.7$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H)。

[0691] 实施例158

[0692] 3- (5- {1- 苯甲基- 1H- 吡咯并 [3, 2- c] 吡啶- 6- 基} - 1- 氧代- 2, 3- 二氢- 1H- 异吲哚- 2-

[0693] 基) 哌啶- 2, 6- 二酮



[0695] 制备物158A: 1- 苯甲基- 6- 氯- 1H- 吡咯并 [3, 2- c] 吡啶

[0696] 向6-氯-1H-吡咯并[3, 2- c]吡啶 (76mg, 500 μ mol) 及碳酸钾 (138mg, 1.00mmol) 于乙腈 (5.0mL) 中的悬浮液中添加溴甲苯 (65 μ L, 550 μ mol)。所得混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌。在20小时之后, 添加第二部分的溴甲苯 (24 μ L, 200 μ mol), 随后在80 $^{\circ}$ C下恢复搅拌。在24小时的总时间之后, 使反应混合物冷却至室温, 过滤且在真空中浓缩。粗材料经由制备型HPLC (柱: XBridge C18, 200mm $\times$ 19mm, 5 μ m 粒子; 移动相A: 5:95 乙腈: 水+0.05% 三氟乙酸; 移动相B: 95:5 乙腈: 水+0.05% 三氟乙酸; 梯度: 在13%B下保持0分钟, 13-53%B历时20分钟, 随后在100%B下保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25 $^{\circ}$ C) 纯化。合并含有产物的洗脱份且经由离心蒸发干燥。材料经由制备型HPLC (柱: XBridge C18, 200mm $\times$ 19mm, 5 μ m 粒子; 移动相A: 5:95 乙腈: 水+乙酸铵; 移动相B: 95:5 乙腈: 水+乙酸铵; 梯度: 在28%B下保持0分钟, 28-68%B历时20分钟, 随后在100%B下保持0分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25 $^{\circ}$ C) 进一步纯化, 得到20.1mg (17% 产率) 制备物158A。MS (ES): $m/z = 243.3 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ 8.68 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 3H), 7.22 (t, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.63 (dd, $J = 3.3, 0.9$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H)。

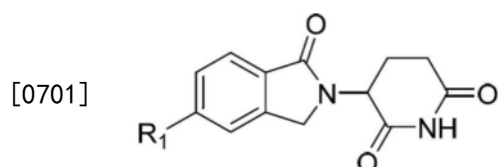
[0697] 实施例158:

[0698] 向制备物158A (20.1mg, 0.083mmol) 及制备物1B (55.2mg, 0.124mmol) 于1, 4- 二噁烷 (0.50mL) 中的溶液中添加碳酸钾 (22.9mg, 0.166mmol) 于水 (0.33mL) 中的溶液。抽气反应容器且用氮气回填3次, 随后添加XPhos Pd G2 (3.3mg, 4.14 μ mol)。所得混合物在100 $^{\circ}$ C下搅拌。在4.5小时之后, 过滤反应混合物, 用EtOAc (5mL) 稀释, 且用氯化铵饱和水溶液 (2mL) 洗涤。水相用EtOAc (5mL) 反萃取, 且在真空中浓缩合并的有机层。将粗残余物悬浮于乙腈 (1.0mL) 中, 随后添加苯磺酸 (26.2mg, 0.166mmol)。所得混合物在90 $^{\circ}$ C下搅拌。在15小时之后, 使反应混合物冷却至室温且在真空中浓缩。粗材料经由制备型HPLC (柱: XBridge C18, 200mm $\times$ 19mm, 5 μ m 粒子; 移动相A: 5:95 乙腈: 水+0.05% 三氟乙酸; 移动相B: 95:5 乙腈: 水+0.05% 三氟乙酸; 梯度: 在4%B下保持0分钟, 4-44%B历时20分钟, 随后在100%B下保持0分

钟;流动速率:20mL/min;柱温度:25℃)纯化,得到15.9mg (40%产率) 实施例158。LCMS (分析型HPLC方法1): $T_{Ret}=1.25$ 分钟; $m/z=451.2 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.99-7.91 (m, 2H), 7.40-7.23 (m, 5H), 7.02 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.15 (dd, $J=13.1, 5.1$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=17.9$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J=17.3$ Hz, 1H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H)。

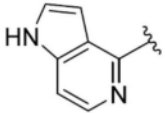
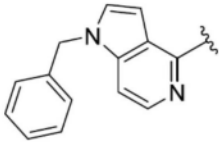
[0699] 实施例159-161

[0700] 表5中的化合物是根据针对实施例157所描述的程序,使用适当芳基氯制备的:



[0702] 表5

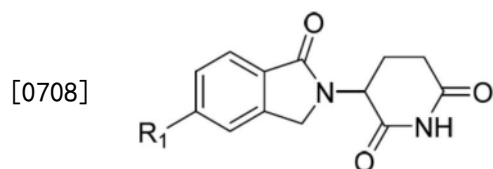
实施 例 编号	R_1	HPLC ^a T_{Ret} (分钟)	LC/MS (M+H)	^1H NMR
[0703] 159		0.99	361.3	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.04 (br s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 6.76 (br s, 1H), 5.14 (dd, $J=13.0, 5.2$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J=17.5$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.10-2.01

				(m, 1H)
160		0.92	361.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.76 (br s, 1H), 11.04 (br s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 6.88 (br s, 1H), 5.18 (br dd, <i>J</i> =13.4, 5.3 Hz, 1H), 4.59 (d, <i>J</i> =17.2 Hz, 1H), 4.47 (d, <i>J</i> =17.5 Hz, 1H), 3.01-2.87 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 1H)
[0704] 161		1.24	451.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.02 (br s, 1H), 8.32 (br d, <i>J</i> =5.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (br d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 3H), 6.91 (d, <i>J</i> =3.1 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.13 (br dd, <i>J</i> =12.5, 5.0 Hz, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> =17.4 Hz, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> =17.2 Hz, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H)

[0705] ^a使用分析型HPLC方法1的HPLC保留时间。

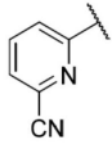
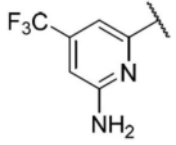
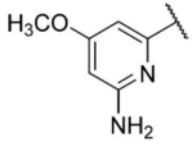
[0706] 实施例162-166

[0707] 表6中的化合物是根据针对实施例144所描述的程序,使用适当芳基溴来制备的:

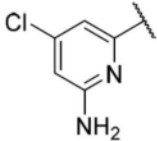
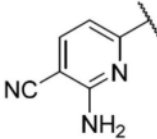


[0709] 表6

[0710]

实施 例 编号	R ₁	HPLC ^a T _{Ret} (分钟)	LC/MS (M+H)	¹ H NMR
162		1.25	347.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) d 11.02 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.16 (dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.58 (br d, J=17.7 Hz, 1H), 4.46 (br d, J=17.1 Hz, 1H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.76-2.59 (m, 1H), 2.50-2.38 (m, 1H), 2.13-1.98 (m, 1H)
163		1.54	404.9	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) d 11.01 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.15 (br dd, J=13.1, 4.9 Hz, 1H), 4.54 (br d, J=17.1 Hz, 1H), 4.42 (d, J=17.4 Hz, 1H), 3.04-2.85 (m, 1H), 2.63 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 2.49-2.35 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H)
164		1.15	367.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) d 11.01 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.9

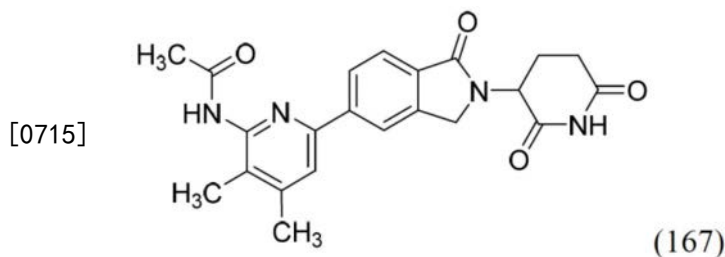
[0711]

				Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.15 (br dd, J=13.1, 4.9 Hz, 1H), 4.54 (br d, J=17.1 Hz, 1H), 4.42 (d, J=17.4 Hz, 1H), 3.04-2.85 (m, 1H), 2.63 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 2.49-2.35 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H)
165		1.05	372.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) Shift 11.01 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.14 (dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.53 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.41 (d, J=17.1 Hz, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.98-2.78 (m, 1H), 2.63 (br d, J=17.7 Hz, 1H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.16-1.99 (m, 1H)
166		1.15	361.9	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) d 11.02 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 5.15 (br dd, J=13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J=17.3 Hz, 1H), 4.42 (d, J=17.4 Hz, 1H), 3.03-2.86 (m, 1H), 2.73-2.58 (m, 1H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.16-2.01 (m, 1H)

[0712] ^a使用分析型HPLC方法1的HPLC保留时间。

[0713] 实施例167

[0714] N-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-3,4-二甲基吡啶-2-基)乙酰胺



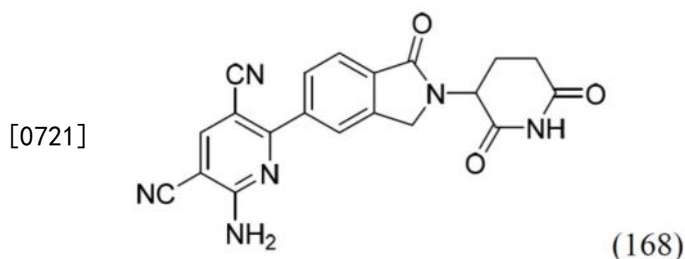
[0716] 向实施例151 (20mg, 0.046mmol) 溶解于DCM (3mL) 中的溶液中添加乙酰氯 (5.37mg, 0.068mmol), 随后添加许尼希氏碱 (0.016mL, 0.091mmol)。反应混合物在室温下搅拌4小时, 且随后浓缩至干燥。将所获得的残余物溶解于1.5mL PhSO_3H 于AcOH中的2M溶液中, 且在130℃下微波处理0.5小时, 且随后通过制备型HPLC方法1纯化, 得到49%产率的标题产物。

[0717] 制备型HPLC方法: XBridge C18, 200mm × 19mm, 5 μm 粒子; 移动相A: 5:95 乙腈: 水 + 10mM 乙酸铵; 移动相B: 95:5 乙腈: 水 + 10mM 乙酸铵; 梯度: 在15%B下保持0分钟, 15-50%B历时25分钟, 随后在100%B下保持6分钟; 流动速率: 20mL/min; 柱温度: 25℃。

[0718] MS (ES): $m/z = 407.1 [M+H]^+$. ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.01-10.09 (m, 1H) 8.27 (s, 1H) 8.21 (br d, $J = 7.96\text{Hz}$, 1H) 7.79-7.85 (m, 2H) 5.10-5.17 (m, 1H) 4.51-4.58 (m, 1H) 4.38-4.46 (m, 1H) 2.88-2.99 (m, 1H) 2.63 (br d, $J = 18.66\text{Hz}$, 1H) 2.41-2.46 (m, 1H) 2.39 (s, 3H) 2.10-2.10 (m, 1H) 2.10 (br s, 2H) 2.09 (s, 3H) 2.00-2.07 (m, 1H)。

[0719] 实施例168

[0720] 2-氨基-6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡啶-3,5-二甲腈



[0722] 制备物168A. (S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-3,5-二氰基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0723] 在室温下向在密封管中的 (S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯 (750mg, 1.688mmol) 于1,4-二噁烷 (5mL) 中的搅拌溶液中添加2-氨基-6-氯吡啶-3,5-二甲腈 (271mg, 1.519mmol), 随后添加碳酸钾 (583mg, 4.22mmol) 的水 (1mL) 溶液。在大气压下 (在氮气下) 使反应混合物脱气15分钟。在室温下在氮气下向此反应混合物中添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物 (68.9mg, 0.084mmol) 且再次脱气5分钟。密封管, 加热至100℃且使其搅拌2小时。通过TLC监测反应进程。使反应混合物冷却至室温。经由布氏漏斗中的硅藻土垫过滤反应混合物。在减压下浓缩滤液, 得到950mg粗物质, 其通过硅胶柱色谱 (Isolera) 使用50至80% EtOAc-己烷作为洗脱剂纯化, 得到呈浅黄色固体状的 (S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-3,5-二氰基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯 (500mg, 1.003mmol, 59.4%)。

[0724] 实施例168:

[0725] 经由在微波中向 (S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-3,5-二氰基吡啶-2-基)-1-氧代异吲

咪啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(500mg,1.086mmol)于乙腈(5mL)中的搅拌溶液中添加苯磺酸(172mg,1.086mmol)。将反应混合物密封且在微波反应器中在120℃下照射30分钟。反应完成后(通过LCMS监测),固体在冷却至室温后沉淀。经由布氏漏斗过滤固体且在真空下干燥,得到呈浅黄色固体状的2-氨基-6-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异咪啉-5-基)吡啶-3,5-二甲腈(195mg,0.484mmol,44.6%)。

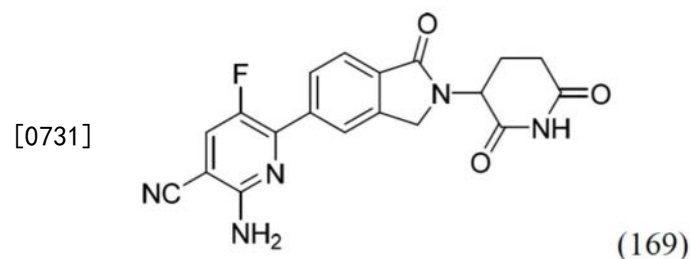
[0726] LCMS:柱:Kinetex XB-C18(75×30)mm,2.6μm;移动相A:5mM甲酸铵。移动相B:ACN。流动速率:1.0mL/min;纯度=96.95%(RT=1.07分钟)。

[0727] HPLC:柱:Kinetex Biphenyl(100×4.6)mm,2.6μm,移动相A:0.05%TFA水溶液。移动相B:ACN,流动速率:1.0mL/min;纯度=95.9%(RT=5.95分钟)。

[0728] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.04(s,1H),8.62(s,1H),8.10(m,2H),8.00(s,1H),7.90(d,J=1.20Hz,2H),5.17(dd,J=5.20,13.20Hz,1H),4.56(d,J=17.60Hz,1H),4.43(d,J=17.60Hz,1H),2.89-2.98(m,1H),2.53-2.68(m,1H),2.41-2.50(m,1H),2.03-2.08(m,1H)。

[0729] 实施例169

[0730] 2-氨基-6-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异咪啉-5-基)-5-氟烟碱腈



[0732] 制备物169A:(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异咪啉-2-基)戊酸叔丁酯

[0733] 在氮气氛围下向(S)-5-氨基-4-(5-溴-1-氧代异咪啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(5g,12.59mmol)于1,4-二噁烷(80mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钾(3.71g,37.8mmol)及双(频哪醇根基)二硼(4.79g,18.88mmol)。用N₂气体使反应混合物脱气10分钟,随后添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(1.028g,1.259mmol)。在80℃下加热所得反应混合物4小时。使反应混合物冷却至室温且经由硅藻土垫过滤,滤液用EtOAc(450mL)及水(200mL)稀释且分离各层。用盐水(50mL)洗涤有机层,经Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩,得到粗物质(15g),其通过硅胶柱色谱(Isolera)使用50至60%EtOAc-己烷作为洗脱剂纯化,得到呈淡红色固体状的(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异咪啉-2-基)戊酸叔丁酯(4.6g,8.38mmol,66.6%)。

[0734] 制备物169B:(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-5-氰基-3-氟吡啶-2-基)-1-氧代异咪啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0735] 在室温下向在密封管中的(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异咪啉-2-基)戊酸叔丁酯(500mg,1.125mmol)于1,4-二噁烷(4mL)中的搅拌溶液中添加2-氨基-6-氯-5-氟烟碱腈(174mg,1.013mmol),随后添加碳酸钾(389mg,2.81mmol)的水(0.8mL)溶液。使用氮气使反应混合物脱气15分钟。在室温下在氮气下向此反应混合物中添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(45.9mg,0.056mmol)且再次脱气5

分钟。密封管,加热至100℃且使其搅拌2小时。通过TLC及LCMS监测反应进程。使反应混合物冷却至室温且经由硅藻土床过滤。在减压下浓缩滤液,得到650mg粗物质,其通过硅胶柱色谱(Isolera)使用50%至80%EtOAc/石油醚作为洗脱剂纯化,得到呈淡黄色固体状的(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-5-氰基-3-氟吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(300mg,0.604mmol,53.6%)。

[0736] 实施例169:

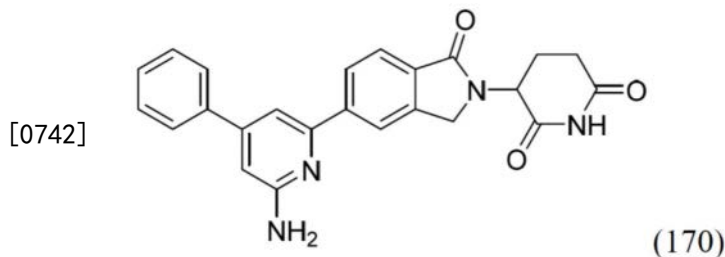
[0737] 向在微波小瓶中的(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-5-氰基-3-氟吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(300mg,0.662mmol)于乙腈(3mL)中的搅拌溶液中添加苯磺酸(105mg,0.662mmol)。将反应小瓶密封且在微波反应器中在120℃下照射30分钟。通过LCMS监测反应进程。反应完成后,在减压下浓缩混合物,得到400mg粗物质,其通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体状的2-氨基-6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-5-氟烟碱腈甲酸盐(56mg,0.127mmol,19.20%产率)。

[0738] 制备型HPLC方法细节:柱:YMC C18(250×20)mm,5μm,移动相A:0.1%甲酸水溶液,移动相B:乙腈,流动速率:15mL/min。

[0739] 分析数据:HPLC:柱:Kinetex Biphenyl(100×4.6)mm,2.6μm,移动相A:0.05%TFA水溶液,移动相B:ACN,流速:1.0mL/min。RT=7.243分钟。纯度=96.46%。LCMS:柱:Kinetex XB-C18(75×30)mm,2.6μm;移动相A:5mM甲酸铵,移动相B:ACN,流动速率:1.0mL/min;RT=1.11分钟,纯度=98.01%。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.03(s,1H),8.01(d,J=10.80Hz,1H),7.94(s,1H),7.85(t,J=9.60Hz,2H),5.16(dd,J=5.20,13.20Hz,1H),4.55(d,J=17.60Hz,1H),4.41(d,J=17.60Hz,1H),2.89-2.98(m,1H),2.60-2.68(m,1H),2.41-2.50(m,1H),2.03-2.08(m,1H)。

[0740] 实施例170

[0741] 3-(5-(6-氨基-4-苯基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



[0743] 制备物170A.(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-4-苯基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0744] (S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯(0.5g,1.125mmol)、6-氯-4-苯基吡啶-2-胺(0.184g,0.900mmol)及碳酸钾(0.389g,2.81mmol)的混合物在密封管中经预先脱气的1,4-二噁烷(16mL)及水(4mL)(4:1)处理。用N₂吹扫反应混合物10分钟,随后添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.046g,0.056mmol)。立即密封管且在100℃下搅拌3小时。反应完成后,使反应容器冷却至环境温度。将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释,经由硅藻土床过滤,且在真空中浓缩,得到粗产物。所得粗产物通过硅胶(230至400目)柱色谱(Grace,25g snap,无水封装),通过用0-20%乙酸乙酯/石油醚洗脱来纯化。合并所要洗脱份且在减压下浓缩,得到呈淡褐

色固体状的(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-4-苯基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(0.291g,0.549mmol,48.8%)。

[0745] 实施例170:

[0746] 向在微波小瓶中的(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-4-苯基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯1(125mg,0.257mmol)于乙腈(1.6mL)中的搅拌溶液中添加苯磺酸(40.6mg,0.257mmol)。将反应小瓶密封且在微波反应器中在120℃下照射30分钟。反应完成后,在减压下浓缩混合物,得到350mg粗物质,其通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体状的3-(5-(6-氨基-4-苯基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(13mg,0.030mmol,11.8%)。

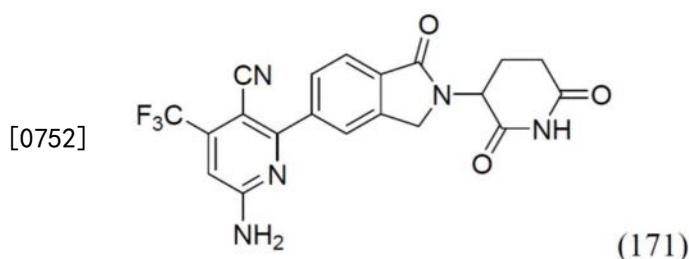
[0747] 制备型纯化方法细节:柱:YMC C18(250×20)mm,5μm,移动相A:0.1%甲酸水溶液,移动相B:乙腈,流动速率:15mL/min。

[0748] 分析数据:HPLC:柱:Kinetex Biphenyl(100×4.6)mm,2.6μm,移动相A:0.05%TFA水溶液,移动相B:ACN,流动速率:1.0mL/min。RT=5.248分钟。纯度=96.4%。LCMS:柱:Kinetex XB-C18(75×30)mm,2.6μm;移动相A:5mM甲酸铵,移动相B:ACN,流动速率:1.0mL/min;RT=1.10分钟,纯度=92.45%。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆)δ11.03(s,1H),8.30(s,1H),8.23(d,J=8.00Hz,1H),7.79-7.84(m,3H),7.51-7.56(m,4H),6.84(s,1H),6.45(bs,2H),5.15(dd,J=5.20,13.20Hz,1H),4.55(d,J=17.60Hz,1H),4.42(d,J=17.60Hz,1H),2.88-2.96(m,1H),2.65-2.69(m,1H),2.39-2.43(m,1H),2.02-2.05(m,1H)。

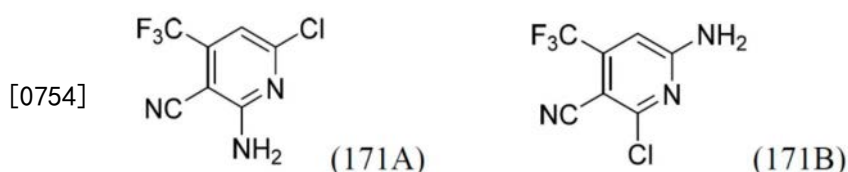
[0749] 实施例171

[0750] 6-氨基-2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-(三氟甲基)烟碱-碱-

[0751] 腈



[0753] 制备物171A及171B:2-氨基-6-氯-4-(三氟甲基)烟碱腈及6-氨基-2-氯-4-(三氟甲基)烟碱腈



[0755] 在50mL Tinyclave中的2,6-二氯-4-(三氟甲基)烟碱腈(650mg,2.70mmol)及氢氧化铵(1.050mL,27.0mmol)于乙醇(10mL)中的充分搅拌溶液在50℃下加热12小时。反应完成后,在减压下浓缩溶剂,得到粗材料。此通过急骤硅胶(230至400目)柱色谱使用10%至30% EtOAc/石油醚纯化,得到呈白色固体状的2-氨基-6-氯-4-(三氟甲基)烟碱腈-171A(30mg,0.126mmol,4.67%)。第二化合物以40%EtOAc/石油醚洗脱,得到呈白色固体状的6-氨基-

2-氯-4-(三氟甲基)烟碱腈-171B(301mg,1.267mmol,47.0%)。

[0756] 制备物171C.(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-3-氰基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0757] 在环境温度下向含有(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯(600mg,1.350mmol)及6-氨基-2-氯-4-(三氟甲基)烟碱腈-171B(299mg,1.350mmol)的充分搅拌溶液的30mL微波小瓶中添加碳酸氢钠水溶液(284mg,3.38mmol,2M,1mL)。所得反应混合物通过使氮气鼓泡至反应混合物中10分钟而脱气。随后向反应混合物中添加四(三苯基膦)钯(0)(46.8mg,0.041mmol),且在微波反应器中在120℃下加热所得反应混合物1小时。冷却至室温后,将反应混合物倾入水(30mL)中且用EtOAc(2×50mL)萃取。合并有机相,用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,且在减压下浓缩,得到粗残余物。通过硅胶柱色谱(Biotage,用50%乙酸乙酯/石油醚洗脱)纯化残余物,得到呈褐色固体状的(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-3-氰基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(401mg,0.755mmol,55.9%)。

[0758] 实施例171

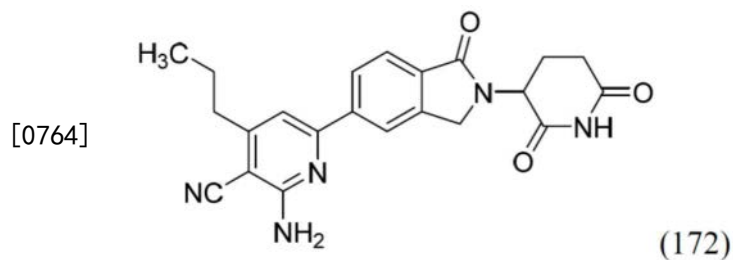
[0759] 在环境温度下在氮气氛围下向含有(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-3-氰基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(400mg,0.794mmol)于无水乙腈(4.0mL)中的充分搅拌溶液的30mL微波小瓶中添加苯磺酸(126mg,0.794mmol)。在微波反应器中在120℃下加热内容物2小时。在反应完成之后,在减压下自反应混合物移除过量溶剂,得到粗化合物。通过使用制备型HPLC进行纯化,得到呈白色固体状的6-氨基-2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-(三氟甲基)烟碱腈(177.94mg,0.413mmol,52.0%)。

[0760] 制备型HPLC方法细节:柱:XBridge C18(150×19)mm,5μm,移动相A:0.1%TFA水溶液,移动相B:乙腈,流动速率:15mL/min。

[0761] 分析数据:LCMS:Column-XBridge C8(50×4.6mm)5μm,波长:220nm;移动相-0.1%TFA水溶液+乙腈。RT=1.96分钟。MS(ES):m/z=430.0(M+H)⁺。纯度99.42%。HPLC:Kinetex EVO C18(100×4.6)mm,2.6μm。移动相A:0.05%TFA水溶液;移动相B:ACN;流动速率:1.0mL/min。RT=7.14分钟,纯度:99.69%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ11.02(s,1H),7.97-7.84(m,5H),6.96(s,1H),5.17(dd,J=4.80,13.40Hz,1H),4.58-4.41(m,2H),2.97-2.89(m,1H),2.52-2.61(m,1H),2.43-2.42(m,1H),2.08-2.05(m,1H)。

[0762] 实施例172

[0763] 2-氨基-6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-丙基烟碱腈



[0765] 制备物172A.6-羟基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-甲腈

[0766] 在密封管中,将KOH(3.55g,63.2mmol)缓慢添加至3-氧代己酸乙酯(10g,

63.2mmol) 及 2-氰基乙酰胺 (5.31g, 63.2mmol) 于乙醇 (100mL) 中的搅拌溶液中。在 85℃ 下搅拌混合物 18 小时。在反应完成之后, 使反应混合物冷却至室温。滤出所沉淀的固体且使其可溶于温水 (100mL) 中。溶液使用 40mL 4N HCl 酸化, 得到灰白色残余物, 将其滤出且用水及冷二乙醚洗涤。将固体残余物在真空中干燥, 得到呈灰白色粉末状的 6-羟基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-甲腈 (7.5g, 41.8mmol, 66.2%)。

[0767] 制备物 172B. 2,6-二氯-4-丙基烟碱腈

[0768] 于密封管中在氮气氛围下在室温下将磷酸氯 (10mL) 逐滴添加至 6-羟基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-甲腈 (3g, 16.84mmol) 及氯化四甲铵 (3.69g, 33.7mmol) 的混合物中。随后在 145℃ 下加热混合物 20 小时。在 20 小时之后, TLC 分析指示起始材料完全耗尽。随后将反应混合物冷却至室温, 倾倒在碎冰上且搅拌 2 小时。溶液用乙酸乙酯 (150mL) 萃取, 经硫酸钠干燥, 且浓缩, 得到呈黏稠糖浆状的 2,6-二氯-4-丙基烟碱腈 (2.6g, 12.07mmol, 71.7%)。

[0769] 制备物 172C 及 172D. 2-氨基-6-氯-4-丙基烟碱腈及 6-氨基-2-氯-4-丙基烟碱腈

[0770] 在环境温度下, 向含有 2,6-二氯-4-丙基烟碱腈 (2.0g, 9.30mmol) 于乙醇 (25mL) 中的充分搅拌溶液的 50mL Tinyclave 烧瓶中添加 NH_3 水溶液 (15mL)。随后在 50℃ 下加热反应混合物 16 小时。在反应完成之后, 在减压下浓缩溶剂, 得到呈区异构混合物的产物。粗材料通过急骤硅胶 (230 至 400 目) 柱用 10% 至 15% EtOAc/石油醚纯化, 得到呈白色固体状的 2-氨基-6-氯-4-丙基烟碱腈-171C (170mg, 0.864mmol, 9.29% 产率)。第二异构体以 30% EtOAc 浓度洗脱, 得到呈白色固体状的 6-氨基-2-氯-4-丙基烟碱腈-171D (340mg, 1.732mmol, 18.62% 产率)。

[0771] 制备物 172E. (S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-5-氰基-4-丙基吡啶-2-基))-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0772] 在环境温度下在氮气氛围下向含有 (S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯 (250mg, 0.562mmol) 及 2-氨基-6-氯-4-丙基烟碱腈 (100mg, 0.511mmol) 于 1,4-二噁烷 (5mL) 中的充分搅拌溶液的 10mL 微波小瓶中添加碳酸氢钠 (129mg, 1.533mmol) 的水 (1mL) 溶液。所得反应混合物通过使氮气鼓泡至反应混合物中 10 分钟而脱气。随后向反应混合物中添加四(三苯基膦)钯 (0) (59.1mg, 0.051mmol), 且在 MW 反应器中在微波照射下在 120℃ 下加热所得反应混合物 1 小时。随后将反应混合物倾入水 (20mL) 中且用 EtOAc (2 × 50mL) 萃取。合并有机相且用盐水 (20mL) 洗涤。合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 且在减压下浓缩, 得到粗残余物。粗材料通过急骤硅胶 (230 至 400 目) 柱用 50% 至 60% EtOAc/石油醚纯化, 得到呈灰白色固体状的 (S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-5-氰基-4-丙基吡啶-2-基))-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯 (130mg, 0.152mmol, 29.8%)。

[0773] 实施例 172

[0774] 在 N_2 氛围下向在微波小瓶中的 (S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-5-氰基-4-丙基吡啶-2-基))-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯 (75mg, 0.157mmol) 于无水乙腈 (4.0mL) 中的搅拌溶液中添加苯磺酸 (24.84mg, 0.157mmol)。将反应小瓶密封且在微波反应器中在 130℃ 下照射 1 小时。反应完成后, 浓缩反应物质, 得到呈灰白色固体状的粗产物。使用制备型 HPLC 纯化, 得到呈白色固体状的 2-氨基-6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基))-1-氧代异吲哚

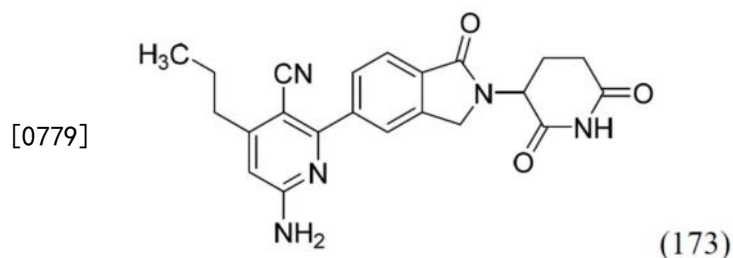
啉-5-基)-4-丙基烟碱腈TFA(55mg,0.106mmol,67.5%产率)。

[0775] 制备型HPLC方法细节:柱:XSelect C18(150×19)mm,5μm;移动相A:0.1%TFA水溶液,移动相B:乙腈,流动速率:15mL/min。

[0776] 分析数据:LCMS:柱:Kinetex XB-C18(75×3.0)mm,2.6μm;移动相A:5mM甲酸铵。移动相B:ACN,流动速率:1.0mL/min;RT=1.826,MS(ES):m/z=404.2[M+H]⁺。HPLC纯度:柱:Kinetex EVO C18(100×4.6)mm,2.6μm;移动相A:0.05%TFA水溶液;移动相B:ACN。流动速率:1.0mL/min;RT=6.927分钟;HPLC纯度:99.68%。¹HNMR:400MHZ(DMSO):δ11.01(s,1H),8.28-8.21(m,2H),7.93(d,J=8.0Hz,1H),7.31(s,1H),6.93(br s,1H),5.15(dd,J=5.20,13.20Hz,1H),5.15(dd,J=5.20,13.20Hz,1H),2.90(m,1H),2.70-2.50(m,3H),2.46-2.33(m,3H),2.08-2.01(m,1H),1.74-1.68(m,2H),0.97(t,J=7.60Hz,3H)。¹⁹FNMR:400MHZ(DMSO):δ-74.52。

[0777] 实施例173

[0778] 6-氨基-2-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-丙基烟碱腈



[0780] 制备物173A。(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-3-氰基-4-丙基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0781] 在环境温度下在氮气氛围下向含有(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯(250mg,0.562mmol)及6-氨基-2-氯-4-丙基烟碱腈-172D(100mg,0.511mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的充分搅拌溶液的30mL微波小瓶中添加碳酸氢钠(129mg,1.533mmol)的水(1mL)溶液。所得反应混合物通过使氮气鼓泡至反应混合物中10分钟而脱气。随后向反应混合物中添加四(三苯基膦)钯(0)(59.1mg,0.051mmol),且在MW反应器中在微波照射下将所得反应混合物加热至120℃,持续1小时。随后将反应混合物倾入水(30mL)中且用EtOAc(2×50mL)萃取。合并有机相且用盐水(20mL)洗涤。合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到粗残余物。粗材料通过急骤硅胶(230至400目)柱用50%至60%EtOAc/石油醚纯化,得到呈灰白色固体状的(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-3-氰基-4-丙基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(205mg,0.388mmol,76%)。

[0782] 实施例173

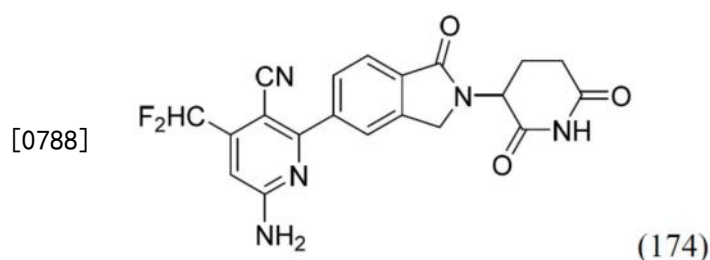
[0783] 在N₂氛围下向在微波小瓶中的(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-3-氰基-4-丙基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(200mg,0.419mmol)于无水乙腈(4.0mL)中的搅拌溶液中添加苯磺酸(66.2mg,0.419mmol)。将反应小瓶密封且在130℃下于微波中照射1小时。反应完成后,浓缩反应物质,得到呈灰白色固体状的粗产物。使用制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的6-氨基-2-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-丙基烟碱腈TFA(49mg,0.093mmol,22.3%)。

[0784] 制备型HPLC方法细节:柱:XSelect C18(150×19)mm,5 μ m;移动相A:0.1%TFA水溶液;移动相B:乙腈;流动速率:15mL/min。

[0785] 分析数据:LCMS:柱:Kinetex XB-C18(75×3.0)mm,2.6 μ m;移动相A:5mM甲酸铵;移动相B:ACN;流动速率:1.0mL/min;RT=1.340,MS(ES):m/z=404.2[M+H]⁺。HPLC纯度:柱:XBridge C8(50×4.6)mm,3.5 μ m;移动相:A:0.1%TFA水溶液;移动相B:乙腈;流动速率:2.0mL/min;RT=2.788分钟。纯度:99.83%。¹HNMR:400MHz(DMSO): δ 11.03(s,1H),7.93(s,1H),7.84(s,2H),7.12(br s,2H),6.44(s,1H),5.16(dd,J=4.80,13.40Hz,1H),4.48(dd,J=17.20,52.80Hz,2H),2.94(m,1H),2.60-2.66(m,3H),2.50(m,1H),2.05(m,1H),1.66(q,J=7.20Hz,2H),0.97(t,J=7.20Hz,3H)。¹⁹FNMR:400MHz(DMSO): δ -74.73。

[0786] 实施例174

[0787] 6-氨基-4-(二氟甲基)-2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)烟碱腈



[0789] 制备物174A. (S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-3-氰基-4-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0790] 在环境温度下向含有(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯(300mg,0.614mmol)及6-氨基-2-氯-4-(二氟甲基)烟碱腈(125mg,0.675mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的充分搅拌溶液的30mL微波小瓶中添加碳酸氢钠(155mg,1.842mmol)的水(1mL)溶液。所得反应混合物通过使氮气鼓泡至反应混合物中10分钟而脱气。随后向反应混合物中添加四(三苯基膦)钯(0)(71.0mg,0.061mmol)且在MW反应器中在微波照射下在120℃下加热所得反应混合物1小时。随后将反应混合物倾入水(30mL)中且用EtOAc(2×50mL)萃取。合并有机相且用盐水(20mL)洗涤。合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到粗残余物。粗物质通过急骤硅胶(230至400目)柱用40-50%EtOAc/石油醚纯化,得到呈黏稠褐色糖浆状的(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-3-氰基-4-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(195mg,0.367mmol,59.7%)。

[0791] 实施例174

[0792] 在N₂氛围下向在微波小瓶中的(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-5-氰基-4-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(200mg,0.412mmol)于无水乙腈(4.0mL)中的搅拌溶液中添加苯磺酸(65.2mg,0.412mmol)。将反应小瓶密封且在130℃下于微波中照射1小时。反应完成后,浓缩反应物质,得到呈灰白色固体状的粗产物。使用制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的6-氨基-4-(二氟甲基)-2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)烟碱腈(55mg,0.133mmol,32.4%)。

[0793] 制备型HPLC方法细节:柱:XBridge C18(250×19)mm,5 μ m;移动相A:0.1%甲酸水

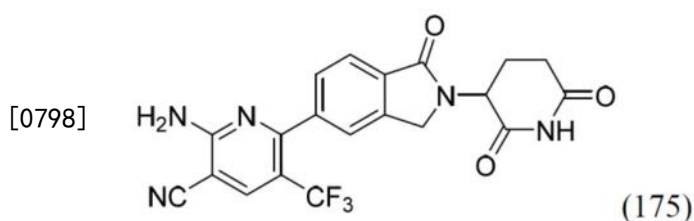
溶液;移动相B:乙腈;流动速率:15mL/min。

[0794] 分析数据:LCMS:柱:Kinetex XB-C18 (75×3.0) mm, 2.6μm;移动相A:5mm甲酸铵;移动相B:ACN;流动速率:1.0mL/min;RT=1.153, MS (ES) :m/z=412.2[M+H]⁺。HPLC纯度:柱:Kinetex EVO C18 (100×4.6) mm, 2.6μm;移动相A:0.05% TFA水溶液;移动相B:ACN;流动速率:1.0mL/min;RT=5.230分钟。纯度:99.85%。¹HNMR:400MHz (DMSO) :δ11.02 (s, 1H) , 7.95 (s, 1H) , 7.90-7.83 (m, 2H) , 7.64 (s, 2H) , 7.15 (t, J=53.60Hz, 1H) , 6.80 (s, 1H) , 5.17 (dd, J=5.20, 13.20Hz, 1H) , 4.49 (dd, J=17.60, 52.00Hz, 2H) , 2.98-2.88 (m, 1H) , 2.70-2.62 (m, 1H) , 2.50-2.42 (m, 1H) , 2.09-2.03 (m, 1H) 。

[0795] 实施例175

[0796] 2-氨基-6-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-5-(三氟甲基)烟碱-碱-

[0797] 腈



[0799] 制备物175A及175B.2-氨基-6-氯-5-(三氟甲基)烟碱腈及6-氨基-2-氯-5-(三氟甲基)烟碱腈

[0800] 向2,6-二氯-5-(三氟甲基)烟碱腈(800mg, 3.32mmol)于乙醇(15mL)中的搅拌溶液中添加氢氧化铵(10mL, 257mmol)。在压力容器在50℃下加热反应混合物。48小时后,使混合物在冰浴中冷却且在减压下浓缩所得混合物,得到1g粗物质,使用10-20%EtOAc-己烷作为洗脱剂对其进行硅胶柱色谱(Isolera)纯化,获得呈白色固体状的2-氨基-6-氯-5-(三氟甲基)烟碱腈及6-氨基-2-氯-5-(三氟甲基)烟碱-腈(250mg, 71.0%)的区异构混合物。

[0801] 制备物175C及175C. (S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-5-氰基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯及(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-3-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0802] 在室温下向(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯(400mg, 0.900mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的搅拌溶液中添加2-氨基-6-氯-5-(三氟甲基)烟碱腈(180mg, 0.810mmol),随后添加碳酸钾(311mg, 2.251mmol)的水(0.5mL)溶液。使用氮气使反应混合物脱气15分钟。在氮气下向此反应混合物中添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(36.8mg, 0.045mmol)且再次脱气5分钟。密封管,加热至100℃且使其搅拌2小时。通过TLC监测反应进程。使反应混合物冷却至室温且经由硅藻土垫过滤。在减压下浓缩滤液,得到850mg粗物质,使用60至70%EtOAc-石油醚作为洗脱剂对其进行硅胶柱色谱(Isolera)纯化,得到呈褐色固体状的(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-5-氰基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(150mg, 0.281mmol, 31.2%)的混合物。

[0803] 实施例175

[0804] 向在微波小瓶中的(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-5-氰基-3-(三氟甲基)吡啶-2-

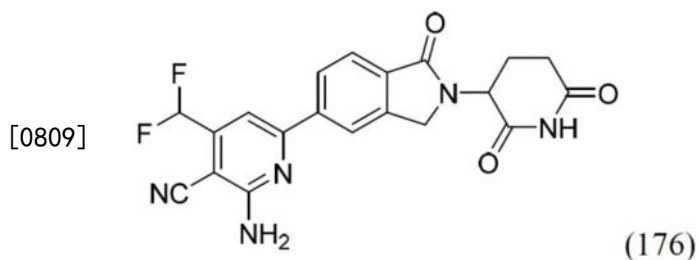
基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯及(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-3-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(150mg,0.397mmol)于乙腈(3mL)中的搅拌溶液中添加苯磺酸(62.8mg,0.397mmol)。将反应小瓶密封且在微波反应器中在120℃下照射1小时。在减压下浓缩混合物,得到250mg粗物质,其通过制备型HPLC纯化,得到两种区位异构体。

[0805] 制备型HPLC方法细节:柱:Sunfire C18(150×19)mm,5μm,移动相A:0.1%TFA水溶液,移动相B:乙腈,流动速率:15mL/min。

[0806] 以下区位异构体1的分析数据:呈浅黄色固体状的2-氨基-6-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-5-(三氟-甲基)烟碱腈(7mg,0.016mmol,4.0%)。HPLC:柱:Kinetex Biphenyl(100×4.6)mm,2.6μm,移动相A:0.05%TFA水溶液,移动相B:ACN,流动速率:1.0mL/min。RT=6.891分钟。纯度=97.63%。LCMS:柱:Kinetex XB-C18(75×30)mm,2.6μm;移动相A:5mM甲酸铵,移动相B:ACN,流动速率:1.0mL/min;RT=1.51分钟,纯度=99.47%。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.01(s,1H),8.41(s,1H),7.82(d,J=8.00Hz,1H),7.74(bs,2H),7.65(s,1H),7.54(d,J=8.00Hz,1H),5.11(dd,J=4.80,13.40Hz,1H),4.53(d,J=17.60Hz,1H),4.39(d,J=17.60Hz,1H),2.85-2.93(m,1H),2.61-2.65(m,1H),2.40-2.43(m,1H),2.06-2.07(m,1H)。

[0807] 实施例176

[0808] 2-氨基-4-(二氟甲基)-6-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)烟碱腈



[0810] 制备物176A.(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-5-氰基-4-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0811] 在氮气氛围下向含有(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯(475mg,1.069mmol)及2-氨基-6-氯-4-(二氟甲基)烟碱腈(218mg,1.069mmol)于无水1,4-二噁烷(9.0mL)中的充分搅拌溶液的30mL微波小瓶中添加2.0M碳酸氢钠(225mg,2.67mmol)的水(1.0mL)溶液。所得反应混合物通过使氮气鼓泡至反应混合物中10分钟而脱气。随后向反应混合物中添加四(三苯基膦)钯(0)(37.1mg,0.032mmol),且在微波反应器中在120℃加热所得反应混合物1小时。反应完成后,将反应混合物倾入水(20mL)中且用EtOAc(2×50mL)萃取。合并有机相,用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,且在减压下浓缩,得到粗残余物。将此物质与先前批次粗物质(102mg)混合且通过硅胶柱色谱(Biotage),使用0至100%乙酸乙酯/石油醚来纯化,得到呈褐色固体状的(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-5-氰基-4-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(301mg,0.447mmol,41.8%)。

[0812] 实施例176

[0813] 在环境温度下在氮气氛围下向含有(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-5-氰基-4-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(300mg,0.618mmol)于无水乙腈(3.0mL)中的充分搅拌溶液的30mL微波小瓶中添加苯磺酸(98mg,0.618mmol)。在微波反应器中在120℃下加热内容物2小时。在反应完成之后,在减压下自反应混合物移除过量溶剂,得到粗化合物。使用制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体状的2-氨基-4-(二氟甲基)-6-(2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)烟碱腈(101.20mg,0.244mmol,39.5%)。

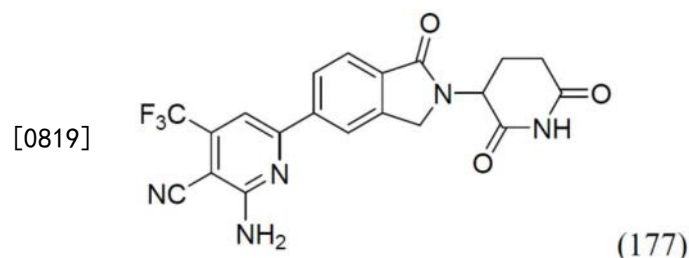
[0814] 制备型纯化方法细节:柱:XBridge C18(250×19)mm,5μm,移动相A:0.1%TFA水溶液,移动相B:乙腈,流动速率:15mL/min。

[0815] 分析数据:LCMS:柱:Kinetex XB-C18(75×30)mm,2.6μm;移动相A:5mM甲酸铵,移动相B:ACN,流动速率:1.0mL/min;RT=1.49分钟,纯度=92.25%。MS(ES):m/z=412.2(M+H)⁺。HPLC:Kinetex EVO C18(100×4.6)mm,2.6μm。移动相A:0.05%TFA水溶液;移动相B:ACN;流动速率:1.0mL/min。RT=7.14分钟,纯度:99.29%。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ11.03(s,1H),8.33(s,1H),8.26(dd,J=1.20,8.00Hz,1H),7.88(d,J=8.40Hz,1H),7.55(s,1H),7.43(s,2H),7.17(t,J=54.00Hz,1H),5.18-5.14(m,1H),4.56(d,J=17.60Hz,1H),4.43(d,J=17.20Hz,1H),2.98-2.89(m,1H),2.68-2.64(m,1H),2.40-2.33(m,1H),2.08-2.05(m,1H)。

[0816] 实施例177

[0817] 2-氨基-6-(2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-(三氟甲基)烟碱腈-

[0818] 腈



[0820] 制备物177A.2-氨基-6-氯-4-(三氟甲基)烟碱腈

[0821] 在50mL Tinyclave中的2,6-二氯-4-(三氟甲基)烟碱腈(2.0g,8.30mmol)及氢氧化铵(1.616mL,41.5mmol)于乙醇(20mL)中的充分搅拌溶液在50℃下加热12小时。反应完成后,在减压下浓缩溶剂,得到粗材料。此通过急骤硅胶(230至400目)柱色谱使用10%至30% EtOAc/石油醚纯化,得到呈白色固体状的2-氨基-6-氯-4-(三氟甲基)烟碱腈-177A(61mg,0.265mmol,3.20%)。

[0822] 制备物177B.(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-5-氰基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0823] 在环境温度下在氮气氛围下向含有2-氨基-6-氯-4-(三氟甲基)烟碱腈(90mg,0.406mmol)及(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯(180mg,0.406mmol)的充分搅拌溶液的30mL微波小瓶中添加2.0M碳酸氢钠(85mg,1.015mmol)的水(0.2mL)溶液。所得反应混合物通过使氮气鼓泡

至反应混合物中10分钟而脱气。随后向反应混合物中添加四(三苯基膦)钯(0) (14.08mg, 0.012mmol), 且在微波反应器中在120℃下加热所得反应混合物1小时。冷却至室温后, 将反应混合物倾入水(30mL)中且用EtOAc (2×50mL) 萃取。合并有机相, 用盐水(30mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 且在减压下浓缩, 得到粗残余物。通过硅胶柱色谱(Biotage, 用90%乙酸乙酯/石油醚洗脱) 纯化残余物, 得到呈淡褐色固体状的(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-5-氰基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(130mg, 0.167mmol, 41.1%)。

[0824] 实施例177

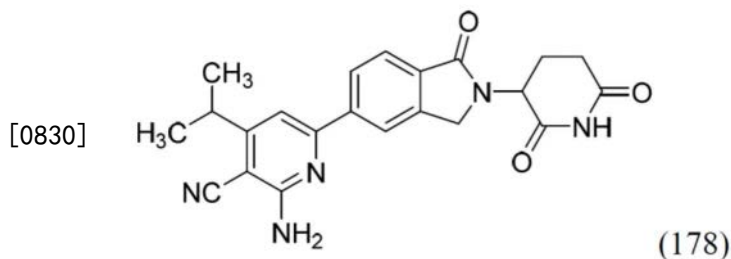
[0825] 在环境温度下在氮气氛围下向含有(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-5-氰基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(130mg, 0.258mmol) 于无水乙腈(2.0mL) 中的充分搅拌溶液的30mL微波小瓶中添加苯磺酸(40.8mg, 0.258mmol)。在微波反应器中在120℃下加热内容物2小时。如LCMS所指示反应完成后, 在减压下自反应混合物移除过量溶剂, 得到粗化合物。使用制备型HPLC纯化粗化合物, 得到呈灰白色固体状的2-氨基-6-(2-(2,6-二氧化吡啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-(三氟甲基)烟碱腈(45mg, 0.101mmol, 39.0%)。

[0826] 制备型HPLC方法细节: 柱: Sunfire C18 (150×19)mm, 5μm, 移动相A: 0.1% TFA水溶液, 移动相B: 乙腈, 流动速率: 15mL/min。

[0827] 分析数据: LCMS: 柱: Kinetex XB-C18 (75×3.0)mm, 2.6μm, 移动相A: 5mM甲酸铵, 及移动相B: ACN。RT=1.96分钟。MS (ES): m/z=428.2 (M-H)⁺。LCMS纯度99.91%。HPLC: Kinetex EVO C18 (100×4.6)mm, 2.6μm。移动相A: 0.05% TFA水溶液; 移动相B: ACN; 流动速率: 1.0mL/min。RT=7.14分钟, 纯度: 96.11%。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.02 (s, 1H), 8.33-8.30 (m, 2H), 7.88 (d, J=8.00Hz, 1H), 7.66 (d, J=10.40Hz, 3H), 5.18-5.14 (m, 1H), 4.58-4.42 (m, 2H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H)。

[0828] 实施例178

[0829] 2-氨基-6-(2-(2,6-二氧化吡啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-异丙基烟碱腈



[0831] 制备物178A及178B. 2-氨基-6-氯-4-异丙基烟碱腈及6-氨基-2-氯-4-异丙基烟碱腈

[0832] 在环境温度下向含有2,6-二氯-4-异丙基烟碱腈(1.0g, 4.65mmol) 于乙醇(10mL) 中的充分搅拌溶液的50mL Tinyclave烧瓶中添加氢氧化铵水溶液(40mL, 1027mmol)。在50℃下加热反应混合物16小时。在反应完成之后, 在减压下浓缩溶剂, 得到呈区异构混合物的粗物质。通过硅胶柱色谱(Biotage, 用20%乙酸乙酯/石油醚洗脱) 纯化残余物, 得到呈白色固体状的2-氨基-6-氯-4-异丙基烟碱腈-178A (0.1g, 0.504mmol, 10.8%) 及6-氨基-2-氯-4-异丙基烟碱腈-178B (0.24g, 1.173mmol, 25.2%)。

[0833] 制备物178C. (S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-5-氰基-4-异丙基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0834] 在环境温度下在氮气氛围下向含有(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯(0.2g,0.45mmol)、2-氨基-6-氯-4-异丙基烟碱腈(0.088g,0.45mmol)及2-氨基-6-氯-4-丙基烟碱腈(100mg,0.511mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的充分搅拌溶液的10mL微波小瓶中添加碳酸氢钠(0.095g,1.13mmol)的水(1mL)溶液。所得反应混合物通过使氮气鼓泡至反应混合物中10分钟而脱气。添加四(三苯基膦)钯(0)(0.052g,0.045mmol)且所得反应混合物在120℃下MW下加热1小时。冷却后,将反应混合物倾入水(20mL)中且用EtOAc(2×50mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩,得到粗残余物。粗物质通过急骤硅胶(230至400目)柱色谱(Biotage,用50-60%乙酸乙酯/石油醚洗脱)纯化,得到呈淡褐色液体状的(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-5-氰基-4-异丙基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(0.12g,0.174mmol,38.7%)。

[0835] 实施例178

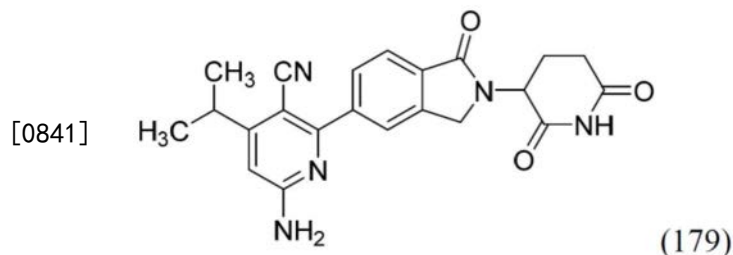
[0836] 在N₂氛围下向在微波小瓶中的(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-5-氰基-4-异丙基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(0.12g,0.251mmol)于无水乙腈(4.0mL)中的搅拌溶液中添加苯磺酸(0.040g,0.251mmol)。将反应小瓶密封且在130℃下于微波中照射1小时。反应完成后,浓缩反应物质,得到呈灰白色固体状的粗产物。产物通过制备型HPLC纯化。将洗脱份冻干,得到2-氨基-6-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-异丙基烟碱腈TFA(35mg,0.062mmol,24.87%产率)。

[0837] 制备型HPLC方法细节:柱:XBridge C-18(150×19)mm 5μm;移动相A:0.1%TFA水溶液,移动相B:乙腈,流动速率:15mL/min。

[0838] 分析数据:LCMS:RT=1.78分钟。ACN/H₂O+甲酸铵,Kinetex XB-C18(75×3.0)mm,2.6μm,(波长=220nm);MS(ES):m/z=404.2[M+1]⁺。HPLC:移动相A:0.05%TFA水溶液;移动相B:ACN;流速:1.0mL/min。Kinetex EVO C18(100×4.6)mm,2.6μm,RT=6.75min,纯度:95.55%。Kinetex Biphenyl(100×4.6)mm,2.6μm,RT=7.20min,纯度:92.39%。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆)δ11.02(s,1H),8.32(s,1H),8.25(d,J=7.60Hz,1H),7.84(d,J=8.00Hz,1H),7.32(s,1H),6.94(bs,2H),5.14-5.18(m,1H),4.53-4.57(m,1H),4.40-4.44(m,1H),3.10-3.17(m,1H),2.89-2.97(m,1H),2.60-2.68(m,1H),2.34-2.43(m,1H),2.03-2.10(m,1H),1.30(d,J=1.60Hz,6H)。

[0839] 实施例179

[0840] 6-氨基-2-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-异丙基烟碱腈



[0842] 制备物179A. (S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-3-氰基-4-异丙基吡啶-2-基)-1-氧代异

吡啶-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0843] 在环境温度下在氮气氛围下向含有(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异吡啶-2-基)戊酸叔丁酯(0.2g,0.450mmol)及6-氨基-2-氯-4-异丙基烟碱腈(0.088g,0.450mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的充分搅拌溶液的30mL微波小瓶中添加碳酸氢钠(0.095g,1.125mmol)的脱气水(2mL)溶液。所得反应混合物通过使氮气鼓泡至反应混合物中10分钟而进一步脱气。随后向反应混合物中添加四(三苯基磷)钼(0)(0.052g,0.045mmol)。在MW照射下在120℃下加热反应混合物1小时。冷却至室温后,将反应混合物倾入水(30mL)中且用EtOAc(2×50mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩,得到粗残余物。粗物质通过急骤硅胶(230至400目)柱色谱(Biotage,用50-60%乙酸乙酯/石油醚洗脱)纯化,得到呈淡褐色液体状的(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-3-氰基-4-异丙基吡啶-2-基)-1-氧代异吡啶-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(0.13g,0.220mmol,48.9%)。

[0844] 实施例179

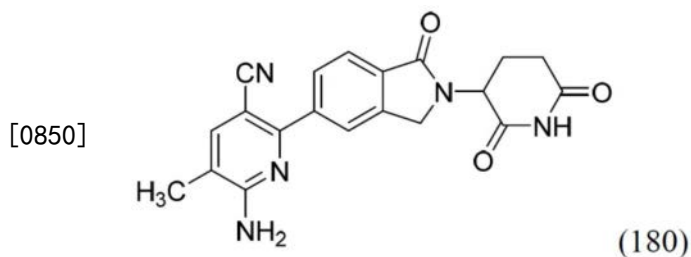
[0845] 在N₂氛围下向在微波小瓶中的(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-3-氰基-4-异丙基吡啶-2-基)-1-氧代异吡啶-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(0.13g,0.272mmol)于无水乙腈(4.0mL)中的搅拌溶液中添加苯磺酸(0.043g,0.272mmol)。将反应小瓶密封且在MW照射下在130℃下加热1小时。反应完成后,浓缩反应物质,得到呈灰白色固体状的粗产物。通过使用制备型HPLC进行纯化,且将纯洗脱份冻干,得到呈白色固体状的6-氨基-2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-5-基)-4-异丙基烟碱腈(23mg,0.056mmol,20.43%产率)。

[0846] 制备型HPLC方法细节:柱:XBridge C-18(150x19)mm 5μm。移动相A:0.1%甲酸水溶液,移动相B:乙腈,流速:15mL/min。

[0847] 分析数据:LCMS:柱-Kinetex XB-C18(75×3.0)mm,2.6μm,波长=220nm;移动相:5mM甲酸铵水溶液+乙腈。RT=1.43分钟。MS(ES):m/z=404.2[M+1]⁺。HPLC:移动相A:0.05% TFA水溶液;移动相B:ACN:0.05% TFA水溶液;流动速率:1.0mL/min。Kinetex EVO C18(100×4.6)mm,2.6μm,RT=5.14分钟,纯度:95.55%。Kinetex Biphenyl(100×4.6)mm,2.6μm,RT=5.78分钟,纯度:92.39%。¹HNMR 400MHZ(DMSO)δ11.02(s,1H),7.93(s,1H),7.84(s,2H),7.12(s,2H),6.50(s,1H),5.15-5.17(m,1H),4.52-4.56(m,1H),4.39-4.43(m,1H),3.07-3.12(m,1H),2.97-2.98(m,1H),2.64-2.68(m,1H),2.51-2.60(m,1H),2.04-2.07(m,1H),1.27(d,J=6.40Hz,6H)。

[0848] 实施例180

[0849] 6-氨基-2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-5-基)-5-甲基烟碱腈



[0851] 制备物180A.1-氧化2-氯-5-氰基-3-甲基吡啶

[0852] 在0℃下且在氮气氛围下,向含有6-氯-5-甲基烟碱腈(2.0g,13.11mmol)于无水二

氯甲烷 (20mL) 中的充分搅拌溶液的100mL单颈圆底烧瓶中添加三氟乙酸酐 (1.851mL, 13.11mmol) 及过氧化脲 (1.233g, 13.11mmol)。在环境温度下搅拌所得反应混合物12小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,用10%饱和碳酸氢盐溶液 (50mL) 淬灭反应。用二氯甲烷 (2×100mL) 萃取水层。合并有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到粗化合物。通过硅胶柱色谱 (Biotage, 用60%EtOAc/石油醚洗脱) 纯化残余物,得到呈黄色固体状的1-氧化2-氯-5-氰基-3-甲基吡啶 (1.01g, 5.32mmol, 40.6%)。

[0853] 制备物180B.2,6-二氯-5-甲基烟碱腈

[0854] 在90℃下加热1-氧化2-氯-5-氰基-3-甲基吡啶 (1.0g, 5.93mmol) 于POCl₃ (5.53mL, 59.3mmol) 中的溶液3小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物冷却至室温且在减压下浓缩以移除过量POCl₃。将残余物倾入碎冰 (50mL) 中且用EtOAc (2×50mL) 萃取。合并的有机层用饱和碳酸氢钠溶液 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥且浓缩,得到粗残余物。通过硅胶柱色谱 (Biotage, 用20%EtOAc/石油醚洗脱) 纯化残余物,得到呈褐色固体状的2,6-二氯-5-甲基烟碱腈 (0.890g, 4.03mmol, 67.9%)。

[0855] 制备物180B.6-氨基-2-氯-5-甲基烟碱腈

[0856] 在50mL Tinyclave中的2,6-二氯-4-(三氟甲基)烟碱腈 (2.0g, 8.30mmol) 及氢氧化铵 (1.616mL, 41.5mmol) 于乙醇 (20mL) 中的充分搅拌溶液在50℃下加热12小时。反应完成后,在减压下移除溶剂,得到粗材料。此通过急骤硅胶 (230至400目) 柱色谱使用10%至30% EtOAc/石油醚纯化,得到呈白色固体状的6-氨基-2-氯-5-甲基烟碱腈 (135mg, 0.746mmol, 15.5%) 及2-氨基-6-氯-5-甲基烟碱腈-181B (25mg, 0.115mmol, 2.4%)。

[0857] 制备物180C.(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-3-氰基-5-甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0858] 在氮气氛围下向含有6-氨基-2-氯-5-甲基烟碱腈-180B (130mg, 0.776mmol) 及 (S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异吲啉-2-基)戊酸叔丁酯 (345mg, 0.776mmol) 的充分搅拌溶液的30mL微波小瓶中添加2.0M碳酸氢钠 (163mg, 1.939mmol) 的水 (0.3mL) 溶液,且所得反应混合物通过使氮气鼓泡至反应混合物中10分钟而脱气。随后向反应混合物中添加四(三苯基膦)钯 (0) (26.9mg, 0.023mmol),且在微波反应器中在120℃下加热所得反应混合物1小时。通过TLC及LCMS监测反应进程。随后将反应混合物倾入水 (20mL) 中且用EtOAc (2×30mL) 萃取。合并有机相,用盐水 (30mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,且在减压下浓缩,得到粗残余物。通过硅胶柱色谱 (Biotage, 用90%乙酸乙酯/石油醚洗脱) 纯化残余物,得到呈褐色固体状的 (S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-3-氰基-5-甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯 (302mg, 0.629mmol, 81%)。

[0859] 实施例180

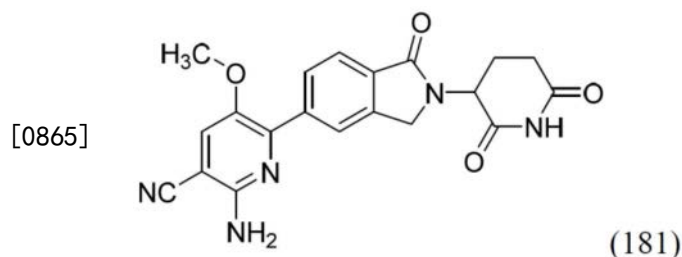
[0860] 在环境温度下在氮气氛围下向含有 (S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-3-氰基-5-甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯 (300mg, 0.667mmol) 于无水乙腈 (3.0mL) 中的充分搅拌溶液的30mL微波小瓶中添加苯磺酸 (106mg, 0.667mmol)。在微波反应器中在120℃下加热内容物2小时。如LCMS所指示反应完成后,在减压下自反应混合物移除过量溶剂,得到粗化合物。通过制备型HPLC纯化粗材料,得到呈灰白色固体状的6-氨基-2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲啉-5-基)-5-甲基烟碱腈TFA (121mg, 0.244mmol, 36.5%)。

[0861] 制备型HPLC方法细节:柱:XSelect C18(150×19)mm,5 μ m,移动相A:0.1%TFA水溶液,移动相B:乙腈,流动速率:15mL/min。

[0862] 分析数据:LCMS:柱-XBridge C8(50×4.6mm)3.5 μ m,移动相A:0.1%TFA水溶液,移动相B:0.1%TFA/ACN。RT=1.38分钟。MS(ES):m/z=376.1(M+H)⁺。LCMS纯度93.53%。HPLC:Kinetex Biphenyl(100×4.6)mm,2.6 μ m。移动相A:0.05%TFA水溶液;移动相B:0.05%TFA/ACN;流动速率:1.0mL/min。RT=4.88分钟,纯度-98.65%。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.03(bs,1H),7.96(s,1H),7.89-7.84(m,2H),7.74(d,J=0.80Hz,1H),7.03(s,2H),5.16(dd,J=5.20,13.20Hz,1H),4.55(d,J=17.60Hz,1H),4.41(d,J=17.60Hz,1H),2.98-2.89(m,1H),2.68-2.67(m,1H),2.51-2.34(m,1H),2.12(s,3H),2.08-2.03(m,1H)。

[0863] 实施例181

[0864] 2-氨基-6-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-5-甲氧基烟碱腈



[0866] 制备物181A.2-氨基-6-氯-5-甲氧基烟碱腈

[0867] 向2,6-二氯-5-甲氧基烟碱腈(500mg,2.463mmol)于乙醇(10mL)中的搅拌溶液中添加氢氧化铵(5mL,128mmol)。在压力容器中在50℃下加热反应混合物。48小时后,在冰浴中冷却混合物且在减压下浓缩所得混合物,得到620mg粗物质。通过硅胶柱色谱(Isolera)使用5-10%EtOAc/己烷作为洗脱剂纯化残余物,产生呈白色固体状的2-氨基-6-氯-5-甲氧基烟碱腈(100mg,0.426mmol,17.3%)及6-氨基-2-氯-5-甲氧基烟碱腈(80mg,0.42mmol,17.2%)。

[0868] 制备物181B.(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-5-氰基-3-甲氧基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0869] 在室温下向(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯(250mg,0.563mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的搅拌溶液中添加2-氨基-6-氯-5-甲氧基烟碱腈(93mg,0.506mmol),随后添加碳酸钾(194mg,1.407mmol)的水(0.5mL)溶液。使用氮气使反应混合物脱气15分钟。在氮气氛围下向此反应混合物中添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(22.97mg,0.028mmol)。密封管,加热至100℃且使其搅拌2小时。使反应混合物冷却至室温且经由硅藻土垫过滤。在减压下浓缩滤液得到粗物质,其通过硅胶柱色谱(Isolera)使用60%至70%EtOAc-己烷作为洗脱剂纯化,得到呈褐色固体状的(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-5-氰基-3-甲氧基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(80mg,0.079mmol,14.0%)。

[0870] 实施例181.

[0871] 向在微波小瓶中的(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-5-氰基-3-甲氧基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(80mg,0.172mmol)于无水乙腈(3mL)中的搅拌溶液中添加苯磺酸(27.2mg,0.172mmol)。将反应小瓶密封且在微波反应器中在120℃下照射1

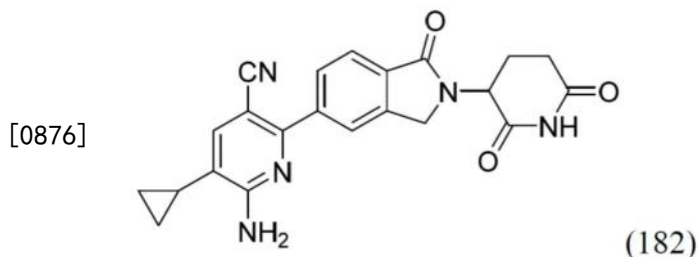
小时。反应完成后,在减压下浓缩混合物,得到150mg粗物质。通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈白色固体状的2-氨基-6-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-5-甲氧基烟碱腈TFA(14mg,0.027mmol,15.9%)。

[0872] 制备型HPLC方法细节:柱:Sunfire C18(150×19)mm,5 μ m,移动相A:0.1%TFA水溶液,移动相B:乙腈,流动速率:15mL/min。

[0873] 分析数据:HPLC:柱:Kinetex Biphenyl(100×4.6)mm,2.6 μ m,移动相A:0.05%TFA水溶液,移动相B:ACN,流动速率:1.0mL/min。RT=4.98分钟。纯度=98.58%。LCMS:柱:Kinetex XB-C18(75×30)mm,2.6 μ m;移动相A:5mM甲酸铵,移动相B:ACN,流动速率:1.0mL/min;RT=2.597分钟,MS(ES):m/z=392.0[M+1]⁺。纯度=98.98%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.04(s,1H),8.46(s,1H),8.06(s,1H),7.99(d,J=8.00Hz,1H),7.85(d,J=7.60Hz,1H),7.51(bs,2H),5.16(dd,J=5.20,13.40Hz,1H),4.55(d,J=17.60Hz,1H),4.42(d,J=17.60Hz,1H),3.41(s,3H),2.90-2.94(m,1H),2.60-2.68(m,1H),2.41-2.45(m,1H),2.03-2.06(m,1H)。

[0874] 实施例182

[0875] 6-氨基-5-环丙基-2-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)烟碱腈



[0877] 制备物182A及182B.2-氨基-6-氯-5-环丙基烟碱腈及6-氨基-2-氯-5-环丙基烟碱腈

[0878] 在环境温度下向含有2,6-二氯-5-环丙基烟碱腈(500mg,2.347mmol)于乙醇(12mL)中的充分搅拌溶液的100mL Tinyclave烧瓶中添加NH₃水溶液(8mL)。在50℃下加热反应混合物48小时。起始材料完成后,在减压下浓缩溶剂,得到呈区异构混合物的粗产物。粗材料通过硅胶(230至400目)柱色谱用5%至30%EtOAc/石油醚纯化,得到呈灰白色固体状的2-氨基-6-氯-5-环丙基烟碱腈-182A(35mg,0.175mmol,7.47%)及6-氨基-2-氯-5-环丙基烟碱腈-182B(195mg,1.003mmol,42.7%)。

[0879] 制备物182C.(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-3-氰基-5-环丙基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0880] 在环境温度下向含有(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯(252mg,0.568mmol)及6-氨基-2-氯-5-环丙基烟碱腈-182B(100mg,0.516mmol)于1,4-二噁烷(8mL)中的充分搅拌溶液的30mL微波小瓶中添加碳酸氢钠(130mg,1.549mmol)的水(2mL)溶液。所得反应混合物通过使氮气鼓泡至反应混合物中10分钟而脱气。随后向反应混合物中添加四(三苯基膦)钯(0)(59.7mg,0.052mmol)且在MW反应器中在微波照射下将所得反应混合物加热至120℃持续90分钟。反应混合物用EtOAc(25mL)稀释且经由硅藻土床过滤。在真空中浓缩滤液,得到粗化合物。粗材料通过急骤硅胶(230至400目)柱用80-90%EtOAc/石油醚纯化,得到呈浅褐色固体状的

(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-3-氰基-5-环丙基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(195mg,0.373mmol,72.3%产率)。

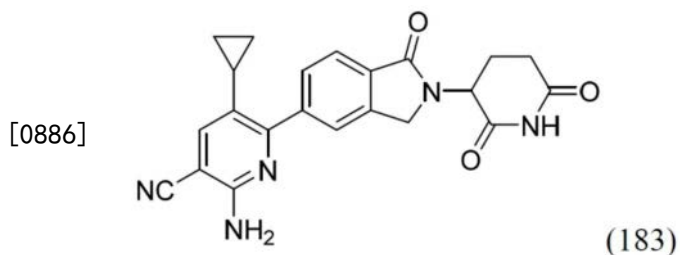
[0881] 实施例182

[0882] 在N₂氛围下向在微波小瓶中的(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-3-氰基-5-环丙基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(190mg,0.400mmol)于无水乙腈(7.0mL)中的搅拌溶液中添加苯磺酸(63.2mg,0.400mmol)。将反应小瓶密封且在微波中在130℃下照射90分钟。反应完成后,浓缩反应物质,得到呈灰白色固体状的粗产物。使用制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的6-氨基-5-环丙基-2-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)烟碱腈TFA(107mg,0.207mmol,51.7%)。

[0883] 分析数据:LCMS:柱:Kinetex XB-C18(75×3.0)mm,2.6μm;移动相A:5mM甲酸铵水溶液;移动相B:ACN;流动速率:1.0mL/min;RT=1.595,MS(ES):m/z=402.0[M+H]⁺。HPLC:柱:Kinetex EVO C18(100×4.6)mm,2.6μm;移动相A:0.05%TFA水溶液;移动相B:ACN;流动速率:1.0mL/min;RT=5.598分钟;纯度:99.51%。¹HNMR:400MHZ(DMSO)δ11.02(s,1H),7.95(s,1H),7.90-7.83(m,2H),7.54(s,1H),7.15(br s,2H),5.16(dd,J=4.80,13.40Hz,1H),4.55(d,J=17.60Hz,1H),4.41(d,J=17.60Hz,1H),2.90(m,1H),2.63(m,1H),2.45(m,1H),2.05(m,1H),1.70(m,1H),0.92(m,2H),0.67(m,2H)。¹⁹FNMR:400MHZ(DMSO):δ-74.49。

[0884] 实施例183

[0885] 2-氨基-5-环丙基-6-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)烟碱腈



[0887] 制备物183A.(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-5-氰基-3-环丙基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0888] 在环境温度下在氮气氛围下向含有(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯(126mg,0.284mmol)及2-氨基-6-氯-5-环丙基烟碱腈-182A(50mg,0.258mmol)于1,4-二噁烷(4mL)中的充分搅拌溶液的10mL微波小瓶中添加碳酸氢钠(65.1mg,0.775mmol)的水(1mL)溶液。所得反应混合物通过使氮气鼓泡至反应混合物中10分钟而脱气。随后向反应混合物中添加四(三苯基膦)钯(0)(29.8mg,0.026mmol)且在MW反应器中在120℃下在微波照射下加热所得反应混合物90分钟。随后,反应混合物用EtOAc(20mL)稀释且经由硅藻土床过滤。在真空中浓缩滤液,得到粗化合物。粗材料通过急骤硅胶(230至400目)柱用80-90%EtOAc/石油醚纯化,得到呈浅褐色固体状的(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-5-氰基-3-环丙基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(65mg,0.112mmol,43.2%)。

[0889] 实施例183

[0890] 在N₂氛围下向在微波小瓶中的(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-5-氰基-3-环丙基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(60mg,0.126mmol)于无水乙腈

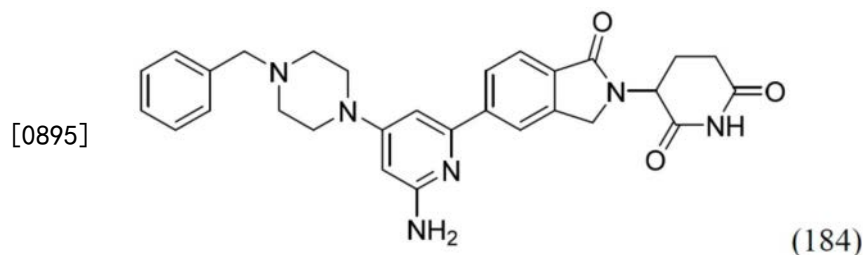
(3.0mL) 中的搅拌溶液中添加苯磺酸 (19.96mg, 0.126mmol)。将反应小瓶密封且在微波中在 130℃ 下照射 90 分钟。反应完成后, 浓缩反应物质, 得到呈灰白色固体状的粗产物。使用制备型 HPLC 纯化, 得到呈灰白色固体状的 2-氨基-5-环丙基-6-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基) 烟碱腈 TFA (31mg, 0.060mmol, 47.5%)。

[0891] 制备型 HPLC 方法细节: 柱: XSelect C18 (150×19) mm, 5μm; 移动相 A: 0.1% TFA 水溶液; 移动相 B: 乙腈; 流动速率: 15mL/min。

[0892] 分析数据: (LCMS: 柱: Kinetex XB-C18 (75×3.0) mm, 2.6μm; 移动相 A: 5mM 甲酸铵水溶液; 移动相 B: ACN; 流动速率: 1.0mL/min; RT=1.420, MS (ES): m/z=404.2 [M+H]⁺。HPLC 纯度: 柱: Kinetex EVO C18 (100×4.6) mm, 2.6μm; 移动相 A: 0.05% TFA 水溶液; 移动相 B: ACN; 流速: 1.0mL/min; RT=6.09 分钟; 纯度: 99.63%。¹H NMR: 400MHz (DMSO): δ 11.02 (s, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.74 (d, J=9.20Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.82 (br s, 2H), 5.16 (dd, J=4.80, 13.40Hz, 1H), 4.53 (d, J=17.60Hz, 1H), 4.41 (d, J=17.60Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 0.78 (m, 2H), 0.62 (m, 2H)。¹⁹F NMR: 400MHz (DMSO): δ -74.48。

[0893] 实施例 184

[0894] 3-(5-(6-氨基-4-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



[0896] 制备物 184A. 6-氯-4-碘-N-(4-甲氧基苯甲基)吡啶-2-胺

[0897] 向在 Biotage 微波小瓶中的 2,6-二氯-4-碘吡啶 (5.0g, 18.26mmol) 于 NMP (10mL) 中的溶液中相继添加 DIPEA (9.57mL, 54.8mmol) 及 4-甲氧基苯甲基胺 (2.62mL, 20.08mmol)。在微波照射下在 120℃ 下加热所得混合物 2 小时。反应混合物用冰冷水 (50mL) 稀释且用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取。合并的有机层用水 (50mL)、饱和盐水溶液 (50mL) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 且在减压下浓缩, 得到粗产物。所得粗产物通过硅胶 (230 至 400 目) 柱色谱 (Grace, 100g snap, 无水封装), 通过用 5-30% 乙酸乙酯/石油醚洗脱来纯化。合并所要洗脱份且在减压下浓缩, 得到呈灰白色固体状的 6-氯-4-碘-N-(4-甲氧基苯甲基)吡啶-2-胺 (3.0g, 7.86mmol, 43.1%)。

[0898] 制备物 184B. 4-(4-苯甲基哌嗪-1-基)-6-氯-N-(4-甲氧基苯甲基)吡啶-2-胺

[0899] 使 6-氯-4-碘-N-(4-甲氧基苯甲基)吡啶-2-胺 (0.5g, 1.335mmol)、碳酸铯 (1.305g, 4.00mmol) 及 1-苯甲基哌嗪 (0.235g, 1.335mmol) 与脱气 1,4-二噁烷 (15.0mL) 混合。用 N₂ 吹扫反应混合物持续 10 分钟。随后添加 XPhos Pd G4 (0.053g, 0.067mmol)。在 70℃ 下搅拌反应混合物 16 小时。使反应容器冷却至环境温度, 用乙酸乙酯 (150mL) 稀释, 经由硅藻土床过滤, 且在真空中浓缩, 得到粗产物。粗产物通过硅胶 (230 至 400 目) 柱色谱 (Grace, 25g snap, 无水封装), 通过用 50-100% 乙酸乙酯/石油醚洗脱来纯化。合并所要洗脱份且在

减压下浓缩,得到呈淡褐色固体状的4-(4-苯甲基哌嗪-1-基)-6-氯-N-(4-甲氧基苯甲基)吡啶-2-胺(0.4g,0.801mmol,60.0%)。

[0900] 制备物184C.4-(4-苯甲基哌嗪-1-基)-6-氯吡啶2-胺

[0901] 在0℃下向4-(4-苯甲基哌嗪-1-基)-6-氯-N-(4-甲氧基苯甲基)吡啶-2-胺(0.4g,0.946mmol)于二氯甲烷(10.0mL)中的搅拌溶液中添加TFA(3.0mL,38.9mmol)。在环境温度下搅拌反应混合物5小时。在减压下浓缩溶剂,得到粗产物。所得粗产物通过硅胶(230至400目)柱色谱(Grace,25g snap,无水封装),通过用5-20%甲醇/二氯甲烷洗脱来纯化。合并所要洗脱份且在减压下浓缩,得到呈淡褐色固体状的4-(4-苯甲基哌嗪-1-基)-6-氯吡啶2-胺TFA(0.350g,1.089mmol,11%)。

[0902] 制备物184C.(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-4-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0903] 将(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯(0.323g,0.727mmol)、4-(4-苯甲基哌嗪-1-基)-6-氯吡啶-2-胺(0.2g,0.660mmol)、磷酸三钾(1.761mL,5.28mmol)与预先脱气1,4-二噁烷(10.0mL)及水(0.5mL)混合。用N₂吹扫反应混合物持续10分钟。随后添加XPhos Pd G4(0.026g,0.033mmol)。在70℃下搅拌反应混合物16小时。使反应容器冷却至环境温度,用乙酸乙酯(150mL)稀释,经由硅藻土床过滤,且在真空中浓缩,得到粗产物。所得粗产物通过硅胶(230至400目)柱色谱(Grace,25g snap,无水封装),通过用5-20%甲醇/二氯甲烷洗脱来纯化。合并所要洗脱份且在减压下浓缩,得到呈淡褐色固体状的(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-4-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(0.13g,0.155mmol,23.5%)。

[0904] 实施例184

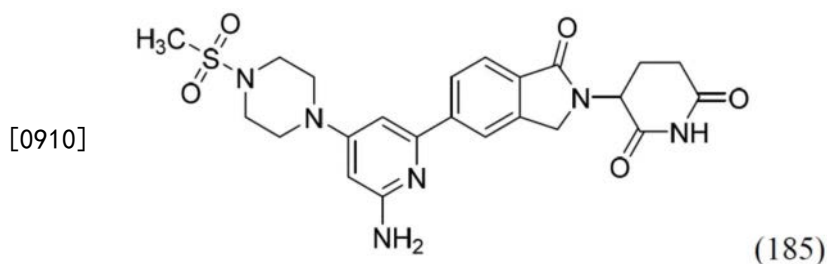
[0905] 在室温下向(S)-5-氨基-4-(5-(6-氨基-4-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(0.12g,0.205mmol)于乙腈(2.0mL)中的搅拌溶液中添加TFA(1.0mL)。在微波反应器中在130℃下加热反应混合物30分钟。反应完成后,浓缩反应物质,得到呈灰白色固体状的粗产物。使用制备型HPLC纯化,随后冻干纯洗脱份,得到呈白色固体状的3-(5-(6-氨基-4-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮TFA(35mg,0.062mmol,24.9%)。

[0906] 制备型HPLC条件:柱-X bridge C-18(150×19)mm,5μm,移动相A:0.1%TFA水溶液,移动相B:乙腈,流速:15mL/min。

[0907] 分析数据:LCMS:柱-XBridge C8(50×4.6mm)5μm,波长=220nm;移动相-0.1%TFA水溶液+乙腈。RT=1.30分钟。MS(ES):m/z=511.2[M+1]⁺。HPLC:Kinetex EVO C18(100×4.6)mm,2.6μm。移动相A:10mM乙酸铵水溶液;移动相B:乙腈。RT=4.59分钟,纯度:99.70%(300nm)。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆):δ11.03(s,1H),8.38(s,1H),8.20(s,1H),8.13(d,J=1.20Hz,1H),7.74(d,J=8.00Hz,1H),7.34-7.36(m,4H),7.26-7.30(m,1H),6.82-6.83(m,1H),5.88(s,1H),5.69(s,1H),5.13-5.15(m,1H),4.48-4.52(m,2H),4.35-4.39(m,1H),2.67-2.68(m,2H),2.52-2.53(m,1H),2.40-2.45(m,1H),2.33-2.34(m,2H),1.98-2.02(m,2H),1.68-1.70(m,1H),1.49-1.50(m,1H),1.38-1.25(m,3H),0.84-0.86(m,1H)。

[0908] 实施例185

[0909] 3-(5-(6-氨基-4-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



[0911] 制备物185A.6-氯-N-(4-甲氧基苯甲基)-4-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)吡啶-2-胺

[0912] 将6-氯-4-碘-N-(4-甲氧基苯甲基)吡啶-2-胺(0.5g,1.335mmol)、6-氯-4-碘-N-(4-甲氧基苯甲基)吡啶-2-胺(0.5g,1.335mmol)、碳酸铯(1.31g,4.00mmol)及1-(甲磺酰基)哌嗪(0.263g,1.602mmol)与脱气1,4-二噁烷(10.0mL)混合。用N₂吹扫反应混合物持续10分钟。随后添加XPhos Pd G4(0.053g,0.067mmol)。在70℃下搅拌反应混合物16小时。使反应容器冷却至环境温度,用乙酸乙酯(20mL)稀释,经由硅藻土床过滤,且在真空中浓缩,得到粗产物。所得粗产物通过硅胶(230至400目)柱色谱(Grace,25g snap,无水封装),通过用50-100%乙酸乙酯/石油醚洗脱来纯化。合并所要洗脱份且在减压下浓缩,得到呈淡褐色固体状的6-氯-N-(4-甲氧基苯甲基)-4-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)吡啶-2-胺(0.23g,0.514mmol,38.5%)。

[0913] 制备物185B.(S)-5-氨基-4-(5-(6-((4-甲氧基苯甲基)氨基)-4-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0914] 在环境温度下在氮气氛围下向含有(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯(0.274g,0.616mmol)及6-氯-N-(4-甲氧基苯甲基)-4-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)吡啶-2-胺(0.23g,0.560mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的充分搅拌溶液的10mL微波小瓶中添加磷酸三钾(1.493mL,4.48mmol)的水(1mL)溶液。所得反应混合物通过使氮气鼓泡至反应混合物中10分钟而脱气。随后,向反应混合物中添加XPhos Pd G4(0.022g,0.028mmol)且在70℃下加热16小时。冷却至室温后,在减压下浓缩反应混合物,得到粗残余物。通过硅胶柱色谱(Biotage,用50%乙酸乙酯/石油醚洗脱)纯化残余物,得到呈淡褐色固体状的(S)-5-氨基-4-(5-(6-((4-甲氧基苯甲基)氨基)-4-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氧代异-吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(0.320g,0.288mmol,51.4%)。

[0915] 实施例185

[0916] 在N₂氛围下向在微波小瓶中的(S)-5-氨基-4-(5-(6-((4-甲氧基苯甲基)氨基)-4-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(0.30g,0.433mmol)于无水乙腈(4.0mL)中的搅拌溶液中添加苯磺酸(0.068g,0.433mmol)。将反应小瓶密封且在微波反应器中在130℃下照射1小时。反应完成后,浓缩反应物质,得到灰白色固体。通过使用制备型HPLC进行纯化,且冻干洗脱份,得到呈白色固体状的3-(5-(6-氨基-4-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(23.0mg,0.046mmol,10.6%)。

[0917] 制备型HPLC方法细节:柱:XBridge C18(250×19)mm,5μm,移动相A:5mM甲酸铵水

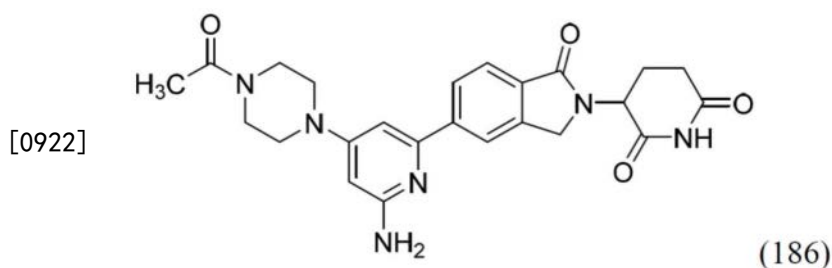
溶液,移动相B:乙腈,流动速率:15mL/min。

[0918] LCMS:柱-XBridge C8(50×4.6mm)5 μ m,波长=220nm;移动相-0.1%TFA水溶液+乙腈。RT=1.33分钟。MS(ES):m/z=499.1[M+1]⁺。

[0919] HPLC:Kinetex Biphenyl C18(100×4.6)mm,2.6 μ m。移动相A:0.05%TFA水溶液;移动相B:ACN;流速:1.0mL/min。RT=4.59分钟,纯度:99.50%(300nm)。¹HNMR:400MHZ(DMSO): δ 11.03(s,1H),8.21(s,1H),8.14(t,J=4.00Hz,1H),7.78(d,J=8.00Hz,1H),6.90-6.90(m,1H),5.90-5.95(m,3H),5.13-5.17(m,1H),4.50-4.54(m,1H),4.37-4.41(m,1H),3.25-3.50(m,4H),3.23-3.24(m,4H),2.90-2.97(m,4H),2.51-2.68(m,1H),2.43-2.46(m,1H),2.02-2.05(m,1H)。

[0920] 实施例186

[0921] 3-(5-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-6-氨基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



[0923] 制备物186A.1-(4-(2-氯-6-((4-甲氧基苯甲基)氨基)吡啶-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮

[0924] 在密封管中将6-氯-4-碘-N-(4-甲氧基苯甲基)吡啶-2-胺(0.5g,1.335mmol)、碳酸铯(1.305g,4.00mmol)及1-(哌嗪-1-基)乙-1-酮(0.205g,1.602mmol)与脱气1,4-二噁烷(10.0mL)混合。用N₂吹扫反应混合物持续10分钟,随后添加XPhos Pd G4(0.053g,0.067mmol)。密封管且在70℃下加热16小时。使反应容器冷却至环境温度,用乙酸乙酯(20mL)稀释,经由硅藻土床过滤,且在真空中浓缩,得到粗产物。所得粗产物通过硅胶(230至400目)柱色谱(Grace,25g snap,无水封装),通过用50-100%乙酸乙酯/石油醚洗脱来纯化。合并所要洗脱份且在减压下浓缩,得到呈淡褐色固体状的1-(4-(2-氯-6-((4-甲氧基苯甲基)氨基)吡啶-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(0.17g,0.351mmol,26.3%)。

[0925] 制备物186B.(S)-4-(5-(4-(4-乙酰基哌嗪-基)-6-((4-甲氧基苯甲基)氨基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氨基-5-氧代戊酸叔丁酯

[0926] 在环境温度下在氮气氛围下向含有(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯(0.22g,0.499mmol)、1-(4-(2-氯-6-((4-甲氧基苯甲基)氨基)吡啶-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(0.17g,0.453mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的充分搅拌溶液的10mL微波小瓶中添加磷酸三钾(1.209mL,3.63mmol)的水(1mL)溶液。所得反应混合物通过用氮气鼓泡至其中持续10分钟而脱气。随后,向反应混合物中添加XPhos Pd G4(0.018g,0.023mmol)且在70℃下加热16小时。冷却至室温后,在减压下浓缩反应混合物,得到粗残余物。通过硅胶柱色谱(Biotage,用50%乙酸乙酯/石油醚洗脱)纯化残余物,得到呈淡褐色固体状的(S)-4-(5-(4-(4-乙酰基哌嗪-基)-6-((4-甲氧基苯甲基)氨基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氨基-5-氧代戊酸叔丁

酯(0.25g, 0.273mmol, 60.2%)。

[0927] 实施例186

[0928] 在N₂氛围下向在微波小瓶中的(S)-4-(5-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-6-((4-甲氧基苯基)氨基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氨基-5-氧代戊酸叔丁酯(0.25g, 0.381mmol)于无水乙腈(4.0mL)中的搅拌溶液中添加苯磺酸(0.06g, 0.381mmol)。将反应物密封且在130℃下于微波中照射1小时。反应完成后,浓缩反应物质,得到呈灰白色固体状的粗产物。通过使用制备型HPLC进行纯化,且冻干洗脱份,得到呈白色固体状的3-(5-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-6-氨基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(25.0mg, 0.052mmol, 13.6%)。

[0929] 制备型HPLC方法细节:柱:XBridge C18(250×19)mm, 5μm, 移动相A:5mM甲酸铵水溶液, 移动相B:乙腈, 流动速率:15mL/min。

[0930] LCMS:柱-XBridge C8(50×4.6mm) 5μm, 波长-220nm; 移动相-0.1%TFA水溶液+乙腈。RT=1.21分钟。MS(ES):m/z=499.1[M+1]⁺。

[0931] HPLC:Kinetex Biphenyl C18(100×4.6)mm, 2.6μm。移动相A:0.05%TFA水溶液; 移动相B:ACN; 流动速率:1.0mL/min。RT=7.14分钟, 纯度:95.69%。

[0932] ¹HNMR:400MHZ(DMSO):δ11.03(s, 1H), 8.15-8.22(m, 3H), 7.75(d, J=8.00Hz, 1H), 6.86-6.87(m, 1H), 5.90-5.92(m, 1H), 5.72-5.74(m, 2H), 5.12-5.16(m, 1H), 4.40-4.49(m, 1H), 4.35(d, J=8.40Hz, 1H), 3.48-3.59(m, 4H), 3.31-3.43(m, 3H), 2.89-2.97(m, 1H), 2.60-2.68(m, 2H), 2.33-2.34(m, 1H), 2.01-2.06(m, 4H)。

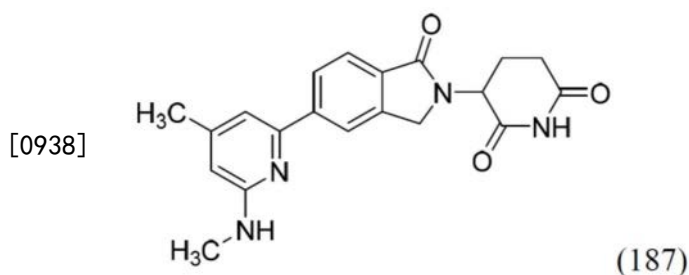
[0933] 分析型LCMS条件(实施例187至189)

[0934] 方法A:ACQUITY UPLC® BEH C18(3.0×50mm) 1.7μm; 移动相A:95:5水:乙腈+2.5mM NH₄OAc; 移动相B:5:95水:乙腈+2.5mM NH₄OAc; 温度:40℃; 梯度:20%B至100%B历时2分钟; 流速:0.7mL/min; 检测:MS及UV(220nm)。

[0935] 方法B:柱:XBridge BEH XP C18(50×2.1)mm, 2.5μm; 移动相A:95:5水:乙腈+10mM NH₄OAc; 移动相B:5:95水:乙腈+10mM NH₄OAc; 温度:50℃; 梯度:0%B至100%B历时3分钟; 流速:1.1mL/min; 检测:MS及UV(220nm)。

[0936] 实施例187

[0937] 3-(5-(4-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



[0939] 制备物187A:6-溴-N,4-二甲基吡啶-2-胺

[0940] 在室温下,向NaH(60%于矿物油中, 21.4mg, 0.54mmol)于无水THF(2mL)中的搅拌悬浮液中添加6-溴-4-甲基吡啶-2-胺(100mg, 0.54mmol)。在室温下搅拌反应混合物10分钟且冷却至0℃。添加碘代甲烷(0.067mL, 1.07mmol), 且使反应混合物缓慢升温至室温且搅拌16小时。反应物用饱和NH₄Cl溶液淬灭, 用EtOAc(5mL×4)萃取且合并的有机相用盐水洗涤,

经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且在减压下浓缩。通过急骤色谱(SiO_2 ,12g柱,0-30%EtOAc/石油醚)纯化所获得的残余物,得到6-溴-N,4-二甲基吡啶-2-胺(70mg,65%产率)。LCMS(方法A):保留时间1.04分钟, $[\text{M}+\text{H}]^+201.1$; ^1H NMR(300MHz,氯仿-d) $\delta=6.60(\text{s},1\text{H}), 6.10(\text{s},1\text{H}), 4.69(\text{br s},1\text{H}), 2.88(\text{d},\text{J}=5.3\text{Hz},3\text{H}), 2.22(\text{s},3\text{H})$ 。

[0941] 实施例187

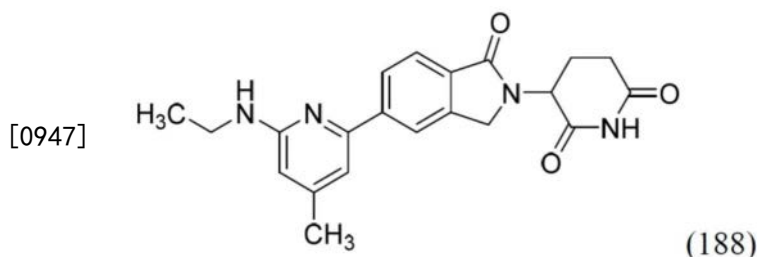
[0942] 向6-溴-N,4-二甲基吡啶-2-胺(70mg,0.35mmol)及(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯(186mg,0.41mmol)于二噁烷(1.4mL)及 H_2O (0.3mL)中的搅拌溶液中添加碳酸钾(121mg,0.88mmol)。将反应混合物用氩气吹扫五分钟,且添加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(18g,0.022mmol)。在100℃下加热反应混合物2小时,冷却至室温,用EtOAc稀释且用盐水溶液洗涤。有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且在减压下浓缩。通过急骤色谱(SiO_2 ,12g柱,0-100%EtOAc/DCM)纯化残余物,得到呈橙色油状的(S)-5-氨基-4-(5-(4-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(70mg)。将此物质溶解于乙腈(1.5mL)中,添加p-TSA单水合物(46mg,0.24mmol)且在微波反应器中在120℃下加热1小时。反应混合物在减压下浓缩且通过反相制备型LCMS(柱:Waters XBridge C18,19×150mm,5 μm 粒子;移动相A:0.1%三氟乙酸水溶液;移动相B:乙腈;梯度:10-40%B历时20分钟,随后在100%B下保持5分钟;流速:15mL/min)纯化,得到3-(5-(4-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(5.3mg,4%产率)。LCMS(方法B):保留时间0.78分钟, $[\text{M}+\text{H}]^+365.2$; ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) $\delta=10.99(\text{s},1\text{H}), 8.23(\text{s},1\text{H}), 8.20-8.14(\text{m},1\text{H}), 7.77(\text{d},\text{J}=8.3\text{Hz},1\text{H}), 7.04(\text{s},1\text{H}), 6.52-6.43(\text{m},1\text{H}), 6.30(\text{s},1\text{H}), 5.13(\text{dd},\text{J}=5.1,13.1\text{Hz},1\text{H}), 4.58-4.47(\text{m},1\text{H}), 4.44-4.32(\text{m},1\text{H}), 2.98-2.83(\text{m},5\text{H}), 2.65-2.57(\text{m},1\text{H}), 2.42(\text{dd},\text{J}=4.6,13.1\text{Hz},1\text{H}), 2.25(\text{s},4\text{H}), 2.06-1.99(\text{m},1\text{H})$ 。

[0943] 通用程序I(实施例188及189):

[0944] 芳基卤(1当量)、(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯(1.2当量)、碳酸钾(2当量)、二噁烷(4mL/mmol)及水(0.4mL/mmol)的混合物在室温下用氩气吹扫5分钟。添加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(0.05当量)且在100℃下加热反应混合物2小时。使反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释且经由硅藻土垫过滤。滤液用盐水溶液洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且在减压下浓缩。所得残余物通过急骤色谱纯化。将分离的产物溶解于乙腈中,添加pTSA· H_2O (1.5当量)且在微波反应器中在120℃下加热混合物1小时。将反应混合物冷却至室温且在减压下浓缩,且通过制备型HPLC纯化粗产物,得到所要产物。

[0945] 实施例188

[0946] 3-(5-(6-(乙基氨基)-4-甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



[0948] 制备物188A.6-溴-N-乙基-4-甲基吡啶-2-胺

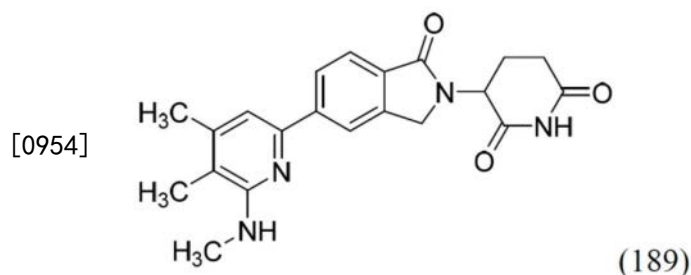
[0949] 在室温下,向NaH(60%于矿物油中,141mg,3.53mmol)于无水THF(9mL)中的搅拌悬浮液中添加6-溴-4-甲基吡啶-2-胺(600mg,3.21mmol)。在室温下搅拌反应混合物10分钟,随后冷却至0℃。添加碘代甲烷(0.2mL,3.21mmol)且使反应混合物缓慢升温至室温且搅拌16小时。反应物用饱和NH₄Cl溶液淬灭且用EtOAc(10mL×4)萃取。合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。通过急骤色谱(SiO₂,24g柱,0-30%EtOAc/石油醚)纯化所获得的残余物,得到6-溴-N-乙基-4-甲基吡啶-2-胺(550mg,80%产率)。LCMS(方法A):保留时间1.66分钟,[M+H]⁺215.1;¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ1.19-1.28(m,3H)2.20(s,3H)3.16-3.30(m,2H)4.56(br s,1H)6.08(s,1H)6.58(s,1H)。

[0950] 实施例188

[0951] 使用通用程序I由6-溴-N-乙基-4-甲基吡啶-2-胺合成3-(5-(6-(乙基氨基)-4-甲基吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。粗产物通过制备型LCMS(柱:Waters XBridge C18,19×150mm,5μm粒子;移动相A:0.1%三氟乙酸水溶液;移动相B:乙腈;梯度:10-40%B历时20分钟,随后在100%B下保持5分钟;流速:15mL/min)纯化。LCMS(方法B):保留时间1.54分钟,[M+H]⁺379.1;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ=10.99(br s,1H),8.22(s,1H),8.18(d,J=8.0Hz,1H),7.77(d,J=8.0Hz,1H),7.03(s,1H),6.48(br t,J=5.5Hz,1H),6.30(s,1H),5.14(dd,J=5.0,13.6Hz,1H),4.58-4.30(m,2H),3.37(br dd,J=5.5,7.0Hz,3H),2.99-2.87(m,1H),2.70-2.58(m,1H),2.47-2.36(m,2H),2.24(s,2H),2.09-1.99(m,1H),1.22-1.17(m,2H)。

[0952] 实施例189

[0953] 3-(5-(4,5-二甲基-6-(甲基氨基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



[0955] 制备物189A.6-氯-N,3,4-三甲基吡啶-2-胺

[0956] 在室温下,向NaH(60%于矿物油中,61mg,1.53mmol)于无水THF(7mL)中的搅拌悬浮液中添加6-氯-3,4-二甲基吡啶-2-胺(200mg,1.28mmol)。在室温下搅拌反应混合物10分钟,随后冷却至0℃。添加碘代甲烷(0.18mL,2.81mmol)且使反应混合物缓慢升温至室温且搅拌16小时。反应物用饱和NH₄Cl溶液淬灭,用EtOAc(10mL×4)萃取。合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。通过急骤色谱(SiO₂,24g柱,0-30%EtOAc/石油醚)纯化所获得的残余物,得到6-氯-N,3,4-三甲基吡啶-2-胺(164mg,75%产率)。LCMS(方法A):保留时间1.47分钟,[M+H]⁺170.9;¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ6.45(s,1H),4.17-4.34(m,1H),3.02(d,J=4.91Hz,3H),2.14-2.23(m,3H),1.96(s,3H)。

[0957] 实施例189

[0958] 遵循通用程序I由6-氯-N,3,4-三甲基吡啶-2-胺合成3-(5-(4,5-二甲基-6-(甲基

氨基)吡啶-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。粗产物通过制备型LCMS(柱: Waters XBridge C18, 19×150mm, 5μm粒子; 移动相A: 0.1%三氟乙酸水溶液; 移动相B: 乙腈; 梯度: 10-40%B历时20分钟, 随后在100%B下保持5分钟; 流速: 15mL/min)纯化。LCMS(方法B): 保留时间0.62分钟, $[M+H]^+$ 379.1; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (br s, 1H), 8.16-8.33 (m, 2H), 7.77 (d, $J=8.03$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.03 (br d, $J=4.52$ Hz, 1H), 5.14 (br dd, $J=13.55, 5.02$ Hz, 1H), 4.34-4.59 (m, 2H), 2.96 (br d, $J=4.02$ Hz, 4H), 2.64 (br s, 1H), 2.37-2.46 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.96-2.06 (m, 4H)。

[0959] 生物分析

[0960] 本发明化合物的药理学特性可通过多种生物学分析证实。已用本发明化合物进行下文所例示的生物分析。

[0961] Helios细胞降解分析

[0962] 将Jurkat细胞以80,000个细胞/孔涂铺于384孔细胞培养盘中的40μL RPMI+10% FBS中, 随后使用声学分配技术添加相关化合物。将细胞培养物在37℃及5%CO₂下培育72小时。是有助于分析, 将细胞培养物在200rpm下短暂离心5分钟且丢弃上清液。震荡盘以使细胞集结粒脱离之后, 使细胞在室温下再悬浮于50μL固定缓冲液(eBioScience FoxP3缓冲液组00-5523-00)中60分钟。在离心及丢弃上清液之后, 将细胞在室温下用50μL渗透缓冲液(eBioScience FoxP3缓冲液组00-5523-00)渗透10分钟。在渗透之后, 将细胞短暂离心且用20μL于1×渗透缓冲液中的荧光标记的针对Helios、Ikaros及Aiolos的抗体或相应同型对照物(Ikaros-Alexa488[Biolegend, 目录号368408, 1:50], Helios-PE[CST, 目录号29360, 1:50], Aiolos-Alexa647[Biolegend, 目录号371106Biolegend, 1:25])置换上清液, 且在室温下避光培育染色反应物1小时。随后, 添加30μL 1×渗透缓冲液, 随后将细胞离心且丢弃上清液。将染色的细胞再悬浮于25μL流式细胞量测术染色缓冲液(PBS+0.2%BSA)中, 且使用Intellicyt Ique Plus流式细胞仪分析。

[0963] 表7

[0964]

实施 例 编号	Helios Jurkat IC ₅₀ (uM)	Ikaros Jurkat IC ₅₀ (uM)
1	0.034	>20
2	0.37	13.7
3	0.036	>20
4	0.006	>20
5	>20	>20
6	0.14	>20
7	0.073	>20
8	0.025	>20
9	0.027	>20
10	0.10	>20

[0965]

11	0.042	0.097
12	0.038	>20
13	0.75	>20
14	0.40	>20
15	>20	>20
16	0.030	>20
17	0.014	0.096
18	0.12	>20
19	0.030	0.14
20	0.020	0.034
21	0.037	>20
22	0.008	>20
23	0.006	0.13
24	0.009	>20
25	0.048	8.4
26	0.098	>20
27	0.025	>20
28	0.057	>20
29	0.025	>20
30	>20	>20
31	>20	>20
32	0.48	>20
33	0.12	>20
34	0.070	>20
35	0.053	>20
36	0.11	>20
37	2.4	>20
38	0.022	>20
39	0.025	>20
40	0.019	>20

[0966]

41	>20	>20
42	0.11	3.6
43	>20	>20
44	0.098	>20
45	0.43	>20
46	0.003	NA
47	0.22	>20
48	0.090	>20
49	0.037	>20
50	0.011	>20
51	0.026	>20
52	0.21	>20
53	0.085	>20
54	0.040	5.0
55	1.0	8.1
56	0.027	0.049
57	0.007	>20
58	0.001	0.009
59	0.024	NA
60	0.015	0.16
61	0.007	NA
62	>20	>20
63	>20	>20
64	>20	>20
65	>20	>20
66	0.006	0.025
67	0.042	3.0
70	0.48	>20
71	0.075	>20
72	>20	>20

[0967]

73	0.067	0.45
74	0.032	0.034
75	1.2	>20
76	>20	>20
77	>20	>20
78	2.8	>20
79	>20	>20
80	0.32	>20
81	3.9	>20
82	0.004	20
83	0.03	20
84	0.003	20
85	0.01	1.82
86	0.05	0.19
87	0.10	20
88	0.02	20
89	2.2	20
90	0.02	0.41
91	0.21	20
92	1.5	20
93	17.11	20
94	1.07	20
95	0.11	0.31
96	0.20	20
97	0.09	
98	0.86	20
99	0.34	20
100	0.21	20
101	0.47	20
102	0.002	20

[0968]

103	0.01	20
104	0.13	20
105	0.14	20
106	0.02	20
107	1.13	10
108	0.83	10
109	0.61	10
110	0.88	10
111	0.93	10
112	0.42	10
113	0.05	10
114	1.12	10
115	0.10	0.16
116	0.17	10
117	0.15	10
118	0.18	10
119	0.24	10
120	0.07	10
121	0.04	1.28
122	0.05	20
123	0.08	20
124	0.08	20
125	0.04	20
126	2.99	20
127	7.46	20
128	2.83	20
129	0.01	0.09
130	0.45	20
131	0.14	20
132	0.02	20

[0969]

133	0.01	20
134	0.10	20
135	0.23	10
136	0.29	10
137	0.01	10
138	0.92	10
139	4.16	20
140	0.02	20
141	0.08	20
142	1.35	20
143	0.61	20
144	0.083	20
145	0.01	20
146	0.19	20
147	0.31	10
148	0.01	10
149	0.19	10
150	0.032	10
151	0.01	10
152	0.76	10
153	0.07	10
154	3.98	10
155	5.33	20
156	0.50	20
157	0.11	20
158	0.02	10
159	0.05	0.32
160	0.07	20
161	0.02	0.09
162	2.46	20

[0970]

163	0.09	20
164	0.04	20
165	0.03	20
166	0.02	20
167	0.05	>10
172	0.03	-
173	0.12	10.00
174	0.35	-
177	0.04	-
178	0.07	10.00
179	10.00	10.00
180	0.02	10.00
181	0.14	10.00
182	0.07	10.00
183	0.05	10.00
184	10.00	10.00
185	6.40	10.00
186	10.00	10.00
187	0.01	10.00
188	0.04	10.00

[0001] 序列表
 [0002] <110> 百时美施贵宝公司
 [0003] <120> 用于治疗癌症的经取代的氧代异吲哚啉化合物
 [0004] <130> 13397-WO-PCT
 [0005] <150> US62/993,144
 [0006] <151> 2020-03-23
 [0007] <160> 8
 [0008] <170> PatentIn version 3.5
 [0009] <210> 1
 [0010] <211> 526
 [0011] <212> PRT
 [0012] <213> 智人
 [0013] <400> 1
 [0014] Met Glu Thr Glu Ala Ile Asp Gly Tyr Ile Thr Cys Asp Asn Glu Leu
 [0015] 1 5 10 15
 [0016] Ser Pro Glu Arg Glu His Ser Asn Met Ala Ile Asp Leu Thr Ser Ser
 [0017] 20 25 30
 [0018] Thr Pro Asn Gly Gln His Ala Ser Pro Ser His Met Thr Ser Thr Asn
 [0019] 35 40 45
 [0020] Ser Val Lys Leu Glu Met Gln Ser Asp Glu Glu Cys Asp Arg Lys Pro
 [0021] 50 55 60
 [0022] Leu Ser Arg Glu Asp Glu Ile Arg Gly His Asp Glu Gly Ser Ser Leu
 [0023] 65 70 75 80
 [0024] Glu Glu Pro Leu Ile Glu Ser Ser Glu Val Ala Asp Asn Arg Lys Val
 [0025] 85 90 95
 [0026] Gln Glu Leu Gln Gly Glu Gly Gly Ile Arg Leu Pro Asn Gly Lys Leu
 [0027] 100 105 110
 [0028] Lys Cys Asp Val Cys Gly Met Val Cys Ile Gly Pro Asn Val Leu Met
 [0029] 115 120 125
 [0030] Val His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe His Cys Asn Gln
 [0031] 130 135 140
 [0032] Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys
 [0033] 145 150 155 160
 [0034] Leu His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys Pro Phe Cys Ser Tyr Ala
 [0035] 165 170 175
 [0036] Cys Arg Arg Arg Asp Ala Leu Thr Gly His Leu Arg Thr His Ser Val
 [0037] 180 185 190
 [0038] Gly Lys Pro His Lys Cys Asn Tyr Cys Gly Arg Ser Tyr Lys Gln Arg

[0039]	195	200	205
[0040]	Ser Ser Leu Glu Glu His Lys Glu Arg Cys His Asn Tyr Leu Gln Asn		
[0041]	210	215	220
[0042]	Val Ser Met Glu Ala Ala Gly Gln Val Met Ser His His Val Pro Pro		
[0043]	225	230	235
[0044]	Met Glu Asp Cys Lys Glu Gln Glu Pro Ile Met Asp Asn Asn Ile Ser		
[0045]	245	250	255
[0046]	Leu Val Pro Phe Glu Arg Pro Ala Val Ile Glu Lys Leu Thr Gly Asn		
[0047]	260	265	270
[0048]	Met Gly Lys Arg Lys Ser Ser Thr Pro Gln Lys Phe Val Gly Glu Lys		
[0049]	275	280	285
[0050]	Leu Met Arg Phe Ser Tyr Pro Asp Ile His Phe Asp Met Asn Leu Thr		
[0051]	290	295	300
[0052]	Tyr Glu Lys Glu Ala Glu Leu Met Gln Ser His Met Met Asp Gln Ala		
[0053]	305	310	315
[0054]	Ile Asn Asn Ala Ile Thr Tyr Leu Gly Ala Glu Ala Leu His Pro Leu		
[0055]	325	330	335
[0056]	Met Gln His Pro Pro Ser Thr Ile Ala Glu Val Ala Pro Val Ile Ser		
[0057]	340	345	350
[0058]	Ser Ala Tyr Ser Gln Val Tyr His Pro Asn Arg Ile Glu Arg Pro Ile		
[0059]	355	360	365
[0060]	Ser Arg Glu Thr Ala Asp Ser His Glu Asn Asn Met Asp Gly Pro Ile		
[0061]	370	375	380
[0062]	Ser Leu Ile Arg Pro Lys Ser Arg Pro Gln Glu Arg Glu Ala Ser Pro		
[0063]	385	390	395
[0064]	Ser Asn Ser Cys Leu Asp Ser Thr Asp Ser Glu Ser Ser His Asp Asp		
[0065]	405	410	415
[0066]	His Gln Ser Tyr Gln Gly His Pro Ala Leu Asn Pro Lys Arg Lys Gln		
[0067]	420	425	430
[0068]	Ser Pro Ala Tyr Met Lys Glu Asp Val Lys Ala Leu Asp Thr Thr Lys		
[0069]	435	440	445
[0070]	Ala Pro Lys Gly Ser Leu Lys Asp Ile Tyr Lys Val Phe Asn Gly Glu		
[0071]	450	455	460
[0072]	Gly Glu Gln Ile Arg Ala Phe Lys Cys Glu His Cys Arg Val Leu Phe		
[0073]	465	470	475
[0074]	Leu Asp His Val Met Tyr Thr Ile His Met Gly Cys His Gly Tyr Arg		
[0075]	485	490	495
[0076]	Asp Pro Leu Glu Cys Asn Ile Cys Gly Tyr Arg Ser Gln Asp Arg Tyr		
[0077]	500	505	510

[0078]	Glu Phe Ser Ser His Ile Val Arg Gly Glu His Thr Phe His
[0079]	515 520 525
[0080]	<210> 2
[0081]	<211> 500
[0082]	<212> PRT
[0083]	<213> 智人
[0084]	<400> 2
[0085]	Met Glu Thr Glu Ala Ile Asp Gly Tyr Ile Thr Cys Asp Asn Glu Leu
[0086]	1 5 10 15
[0087]	Ser Pro Glu Arg Glu His Ser Asn Met Ala Ile Asp Leu Thr Ser Ser
[0088]	20 25 30
[0089]	Thr Pro Asn Gly Gln His Ala Ser Pro Ser His Met Thr Ser Thr Asn
[0090]	35 40 45
[0091]	Ser Val Lys Leu Glu Met Gln Ser Asp Glu Glu Cys Asp Arg Lys Pro
[0092]	50 55 60
[0093]	Leu Ser Arg Glu Asp Glu Ile Arg Gly His Asp Glu Gly Ser Ser Leu
[0094]	65 70 75 80
[0095]	Glu Glu Pro Leu Ile Glu Ser Ser Glu Val Ala Asp Asn Arg Lys Val
[0096]	85 90 95
[0097]	Gln Glu Leu Gln Gly Glu Gly Gly Ile Arg Leu Pro Asn Gly Glu Arg
[0098]	100 105 110
[0099]	Pro Phe His Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn
[0100]	115 120 125
[0101]	Leu Leu Arg His Ile Lys Leu His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys
[0102]	130 135 140
[0103]	Pro Phe Cys Ser Tyr Ala Cys Arg Arg Arg Asp Ala Leu Thr Gly His
[0104]	145 150 155 160
[0105]	Leu Arg Thr His Ser Val Gly Lys Pro His Lys Cys Asn Tyr Cys Gly
[0106]	165 170 175
[0107]	Arg Ser Tyr Lys Gln Arg Ser Ser Leu Glu Glu His Lys Glu Arg Cys
[0108]	180 185 190
[0109]	His Asn Tyr Leu Gln Asn Val Ser Met Glu Ala Ala Gly Gln Val Met
[0110]	195 200 205
[0111]	Ser His His Val Pro Pro Met Glu Asp Cys Lys Glu Gln Glu Pro Ile
[0112]	210 215 220
[0113]	Met Asp Asn Asn Ile Ser Leu Val Pro Phe Glu Arg Pro Ala Val Ile
[0114]	225 230 235 240
[0115]	Glu Lys Leu Thr Gly Asn Met Gly Lys Arg Lys Ser Ser Thr Pro Gln
[0116]	245 250 255

[0117]	Lys Phe Val Gly Glu Lys Leu Met Arg Phe Ser Tyr Pro Asp Ile His
[0118]	260 265 270
[0119]	Phe Asp Met Asn Leu Thr Tyr Glu Lys Glu Ala Glu Leu Met Gln Ser
[0120]	275 280 285
[0121]	His Met Met Asp Gln Ala Ile Asn Asn Ala Ile Thr Tyr Leu Gly Ala
[0122]	290 295 300
[0123]	Glu Ala Leu His Pro Leu Met Gln His Pro Pro Ser Thr Ile Ala Glu
[0124]	305 310 315 320
[0125]	Val Ala Pro Val Ile Ser Ser Ala Tyr Ser Gln Val Tyr His Pro Asn
[0126]	325 330 335
[0127]	Arg Ile Glu Arg Pro Ile Ser Arg Glu Thr Ala Asp Ser His Glu Asn
[0128]	340 345 350
[0129]	Asn Met Asp Gly Pro Ile Ser Leu Ile Arg Pro Lys Ser Arg Pro Gln
[0130]	355 360 365
[0131]	Glu Arg Glu Ala Ser Pro Ser Asn Ser Cys Leu Asp Ser Thr Asp Ser
[0132]	370 375 380
[0133]	Glu Ser Ser His Asp Asp His Gln Ser Tyr Gln Gly His Pro Ala Leu
[0134]	385 390 395 400
[0135]	Asn Pro Lys Arg Lys Gln Ser Pro Ala Tyr Met Lys Glu Asp Val Lys
[0136]	405 410 415
[0137]	Ala Leu Asp Thr Thr Lys Ala Pro Lys Gly Ser Leu Lys Asp Ile Tyr
[0138]	420 425 430
[0139]	Lys Val Phe Asn Gly Glu Gly Glu Gln Ile Arg Ala Phe Lys Cys Glu
[0140]	435 440 445
[0141]	His Cys Arg Val Leu Phe Leu Asp His Val Met Tyr Thr Ile His Met
[0142]	450 455 460
[0143]	Gly Cys His Gly Tyr Arg Asp Pro Leu Glu Cys Asn Ile Cys Gly Tyr
[0144]	465 470 475 480
[0145]	Arg Ser Gln Asp Arg Tyr Glu Phe Ser Ser His Ile Val Arg Gly Glu
[0146]	485 490 495
[0147]	His Thr Phe His
[0148]	500
[0149]	<210> 3
[0150]	<211> 452
[0151]	<212> PRT
[0152]	<213> 智人
[0153]	<400> 3
[0154]	Met Glu Thr Glu Ala Ile Asp Gly Tyr Ile Thr Cys Asp Asn Glu Leu
[0155]	1 5 10 15

[0156]	Ser	Pro	Glu	Arg	Glu	His	Ser	Asn	Met	Ala	Ile	Asp	Leu	Thr	Ser	Ser
[0157]				20					25				30			
[0158]	Thr	Pro	Asn	Gly	Gln	His	Ala	Ser	Pro	Ser	His	Met	Thr	Ser	Thr	Asn
[0159]			35					40				45				
[0160]	Ser	Val	Lys	Leu	Glu	Met	Gln	Ser	Asp	Glu	Glu	Cys	Asp	Arg	Lys	Pro
[0161]		50					55					60				
[0162]	Leu	Ser	Arg	Glu	Asp	Glu	Ile	Arg	Gly	His	Asp	Glu	Gly	Ser	Ser	Leu
[0163]	65					70				75						80
[0164]	Glu	Glu	Pro	Leu	Ile	Glu	Ser	Ser	Glu	Val	Ala	Asp	Asn	Arg	Lys	Val
[0165]					85					90					95	
[0166]	Gln	Glu	Leu	Gln	Gly	Glu	Gly	Gly	Ile	Arg	Leu	Pro	Asn	Gly	Glu	Arg
[0167]				100					105					110		
[0168]	Pro	Phe	His	Cys	Asn	Gln	Cys	Gly	Ala	Ser	Phe	Thr	Gln	Lys	Gly	Asn
[0169]			115					120					125			
[0170]	Leu	Leu	Arg	His	Ile	Lys	Leu	His	Ser	Gly	Glu	Lys	Pro	Phe	Lys	Cys
[0171]		130					135					140				
[0172]	Pro	Phe	Cys	Ser	Tyr	Ala	Cys	Arg	Arg	Arg	Asp	Ala	Leu	Thr	Gly	His
[0173]	145					150					155					160
[0174]	Leu	Arg	Thr	His	Ser	Val	Gly	Lys	Pro	His	Lys	Cys	Asn	Tyr	Cys	Gly
[0175]				165					170					175		
[0176]	Arg	Ser	Tyr	Lys	Gln	Arg	Ser	Ser	Leu	Glu	Glu	His	Lys	Glu	Arg	Cys
[0177]				180					185					190		
[0178]	His	Asn	Tyr	Leu	Gln	Asn	Val	Ser	Met	Glu	Ala	Ala	Gly	Gln	Val	Met
[0179]			195					200					205			
[0180]	Ser	His	His	Gly	Glu	Lys	Leu	Met	Arg	Phe	Ser	Tyr	Pro	Asp	Ile	His
[0181]		210					215					220				
[0182]	Phe	Asp	Met	Asn	Leu	Thr	Tyr	Glu	Lys	Glu	Ala	Glu	Leu	Met	Gln	Ser
[0183]	225				230					235						240
[0184]	His	Met	Met	Asp	Gln	Ala	Ile	Asn	Asn	Ala	Ile	Thr	Tyr	Leu	Gly	Ala
[0185]				245					250					255		
[0186]	Glu	Ala	Leu	His	Pro	Leu	Met	Gln	His	Pro	Pro	Ser	Thr	Ile	Ala	Glu
[0187]				260					265					270		
[0188]	Val	Ala	Pro	Val	Ile	Ser	Ser	Ala	Tyr	Ser	Gln	Val	Tyr	His	Pro	Asn
[0189]			275					280					285			
[0190]	Arg	Ile	Glu	Arg	Pro	Ile	Ser	Arg	Glu	Thr	Ala	Asp	Ser	His	Glu	Asn
[0191]		290					295					300				
[0192]	Asn	Met	Asp	Gly	Pro	Ile	Ser	Leu	Ile	Arg	Pro	Lys	Ser	Arg	Pro	Gln
[0193]	305					310				315						320
[0194]	Glu	Arg	Glu	Ala	Ser	Pro	Ser	Asn	Ser	Cys	Leu	Asp	Ser	Thr	Asp	Ser

[0195]					325					330					335	
[0196]	Glu	Ser	Ser	His	Asp	Asp	His	Gln	Ser	Tyr	Gln	Gly	His	Pro	Ala	Leu
[0197]					340					345					350	
[0198]	Asn	Pro	Lys	Arg	Lys	Gln	Ser	Pro	Ala	Tyr	Met	Lys	Glu	Asp	Val	Lys
[0199]					355					360					365	
[0200]	Ala	Leu	Asp	Thr	Thr	Lys	Ala	Pro	Lys	Gly	Ser	Leu	Lys	Asp	Ile	Tyr
[0201]					370					375					380	
[0202]	Lys	Val	Phe	Asn	Gly	Glu	Gly	Glu	Gln	Ile	Arg	Ala	Phe	Lys	Cys	Glu
[0203]					385					390					395	
[0204]	His	Cys	Arg	Val	Leu	Phe	Leu	Asp	His	Val	Met	Tyr	Thr	Ile	His	Met
[0205]					405					410					415	
[0206]	Gly	Cys	His	Gly	Tyr	Arg	Asp	Pro	Leu	Glu	Cys	Asn	Ile	Cys	Gly	Tyr
[0207]					420					425					430	
[0208]	Arg	Ser	Gln	Asp	Arg	Tyr	Glu	Phe	Ser	Ser	His	Ile	Val	Arg	Gly	Glu
[0209]					435					440					445	
[0210]	His	Thr	Phe	His												
[0211]					450											
[0212]	<210>	4														
[0213]	<211>	239														
[0214]	<212>	PRT														
[0215]	<213>	智人														
[0216]	<400>	4														
[0217]	Met	Glu	Thr	Glu	Ala	Ile	Asp	Gly	Tyr	Ile	Thr	Cys	Asp	Asn	Glu	Leu
[0218]	1				5					10					15	
[0219]	Ser	Pro	Glu	Arg	Glu	His	Ser	Asn	Met	Ala	Ile	Asp	Leu	Thr	Ser	Ser
[0220]					20					25					30	
[0221]	Thr	Pro	Asn	Gly	Gln	His	Ala	Ser	Pro	Ser	His	Met	Thr	Ser	Thr	Asn
[0222]					35					40					45	
[0223]	Ser	Val	Lys	Leu	Glu	Met	Gln	Ser	Asp	Glu	Glu	Cys	Asp	Arg	Lys	Pro
[0224]					50					55					60	
[0225]	Leu	Ser	Arg	Glu	Asp	Glu	Ile	Arg	Gly	His	Asp	Glu	Gly	Ser	Ser	Leu
[0226]					65					70					75	
[0227]	Glu	Glu	Pro	Leu	Ile	Glu	Ser	Ser	Glu	Val	Ala	Asp	Asn	Arg	Lys	Val
[0228]					85					90					95	
[0229]	Gln	Glu	Leu	Gln	Gly	Glu	Gly	Gly	Ile	Arg	Leu	Pro	Asn	Gly	Lys	Leu
[0230]					100					105					110	
[0231]	Lys	Cys	Asp	Val	Cys	Gly	Met	Val	Cys	Ile	Gly	Pro	Asn	Val	Leu	Met
[0232]					115					120					125	
[0233]	Val	His	Lys	Arg	Ser	His	Thr	Gly	Glu	Arg	Pro	Phe	His	Cys	Asn	Gln

[0234]	130	135	140
[0235]	Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys		
[0236]	145	150	155
[0237]	Leu His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys Pro Phe Cys Ser Tyr Ala		
[0238]	165	170	175
[0239]	Cys Arg Arg Arg Asp Ala Leu Thr Gly His Leu Arg Thr His Ser Val		
[0240]	180	185	190
[0241]	Gly Lys Pro His Lys Cys Asn Tyr Cys Gly Arg Ser Tyr Lys Gln Arg		
[0242]	195	200	205
[0243]	Ser Ser Leu Glu Glu His Lys Glu Arg Cys His Asn Tyr Leu Gln Asn		
[0244]	210	215	220
[0245]	Val Ser Met Glu Ala Ala Gly Gln Val Met Ser His His Asp Ser		
[0246]	225	230	235
[0247]	<210> 5		
[0248]	<211> 454		
[0249]	<212> PRT		
[0250]	<213> 智人		
[0251]	<400> 5		
[0252]	Met Glu Thr Glu Ala Ile Asp Gly Tyr Ile Thr Cys Asp Asn Glu Leu		
[0253]	1	5	10
[0254]	Ser Pro Glu Arg Glu His Ser Asn Met Ala Ile Asp Leu Thr Ser Ser		
[0255]	20	25	30
[0256]	Thr Pro Asn Gly Gln His Ala Ser Pro Ser His Met Thr Ser Thr Asn		
[0257]	35	40	45
[0258]	Ser Val Lys Leu Glu Met Gln Ser Asp Glu Glu Cys Asp Arg Lys Pro		
[0259]	50	55	60
[0260]	Leu Ser Arg Glu Asp Glu Ile Arg Gly His Asp Glu Gly Ser Ser Leu		
[0261]	65	70	75
[0262]	Glu Glu Pro Leu Ile Glu Ser Ser Glu Val Ala Asp Asn Arg Lys Val		
[0263]	85	90	95
[0264]	Gln Glu Leu Gln Gly Glu Gly Gly Ile Arg Leu Pro Asn Gly Glu Arg		
[0265]	100	105	110
[0266]	Pro Phe His Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn		
[0267]	115	120	125
[0268]	Leu Leu Arg His Ile Lys Leu His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys		
[0269]	130	135	140
[0270]	Pro Phe Cys Ser Tyr Ala Cys Arg Arg Arg Asp Ala Leu Thr Gly His		
[0271]	145	150	155
[0272]	Leu Arg Thr His Ser Val Pro Pro Met Glu Asp Cys Lys Glu Gln Glu		

[0273]					165				170				175											
[0274]	Pro	Ile	Met	Asp	Asn	Asn	Ile	Ser	Leu	Val	Pro	Phe	Glu	Arg	Pro	Ala								
[0275]					180				185				190											
[0276]	Val	Ile	Glu	Lys	Leu	Thr	Gly	Asn	Met	Gly	Lys	Arg	Lys	Ser	Ser	Thr								
[0277]					195				200				205											
[0278]	Pro	Gln	Lys	Phe	Val	Gly	Glu	Lys	Leu	Met	Arg	Phe	Ser	Tyr	Pro	Asp								
[0279]					210				215				220											
[0280]	Ile	His	Phe	Asp	Met	Asn	Leu	Thr	Tyr	Glu	Lys	Glu	Ala	Glu	Leu	Met								
[0281]	225								230								240							
[0282]	Gln	Ser	His	Met	Met	Asp	Gln	Ala	Ile	Asn	Asn	Ala	Ile	Thr	Tyr	Leu								
[0283]					245								250				255							
[0284]	Gly	Ala	Glu	Ala	Leu	His	Pro	Leu	Met	Gln	His	Pro	Pro	Ser	Thr	Ile								
[0285]					260								265				270							
[0286]	Ala	Glu	Val	Ala	Pro	Val	Ile	Ser	Ser	Ala	Tyr	Ser	Gln	Val	Tyr	His								
[0287]					275								280				285							
[0288]	Pro	Asn	Arg	Ile	Glu	Arg	Pro	Ile	Ser	Arg	Glu	Thr	Ala	Asp	Ser	His								
[0289]	290								295								300							
[0290]	Glu	Asn	Asn	Met	Asp	Gly	Pro	Ile	Ser	Leu	Ile	Arg	Pro	Lys	Ser	Arg								
[0291]	305								310								315				320			
[0292]	Pro	Gln	Glu	Arg	Glu	Ala	Ser	Pro	Ser	Asn	Ser	Cys	Leu	Asp	Ser	Thr								
[0293]					325								330				335							
[0294]	Asp	Ser	Glu	Ser	Ser	His	Asp	Asp	His	Gln	Ser	Tyr	Gln	Gly	His	Pro								
[0295]					340								345				350							
[0296]	Ala	Leu	Asn	Pro	Lys	Arg	Lys	Gln	Ser	Pro	Ala	Tyr	Met	Lys	Glu	Asp								
[0297]					355								360				365							
[0298]	Val	Lys	Ala	Leu	Asp	Thr	Thr	Lys	Ala	Pro	Lys	Gly	Ser	Leu	Lys	Asp								
[0299]	370								375								380							
[0300]	Ile	Tyr	Lys	Val	Phe	Asn	Gly	Glu	Gly	Glu	Gln	Ile	Arg	Ala	Phe	Lys								
[0301]	385								390								395				400			
[0302]	Cys	Glu	His	Cys	Arg	Val	Leu	Phe	Leu	Asp	His	Val	Met	Tyr	Thr	Ile								
[0303]					405								410				415							
[0304]	His	Met	Gly	Cys	His	Gly	Tyr	Arg	Asp	Pro	Leu	Glu	Cys	Asn	Ile	Cys								
[0305]					420								425				430							
[0306]	Gly	Tyr	Arg	Ser	Gln	Asp	Arg	Tyr	Glu	Phe	Ser	Ser	His	Ile	Val	Arg								
[0307]					435								440				445							
[0308]	Gly	Glu	His	Thr	Phe	His																		
[0309]	450																							
[0310]	<210>	6																						
[0311]	<211>	23																						

[0351]	210	215	220
[0352]	Arg Arg Arg Asp Ala Leu Thr Gly His Leu Arg Thr His Ser Val Ser		
[0353]	225	230	235
[0354]	Ser Pro Thr Val Gly Lys Pro Tyr Lys Cys Asn Tyr Cys Gly Arg Ser		240
[0355]	245	250	255
[0356]	Tyr Lys Gln Gln Ser Thr Leu Glu Glu His Lys Glu Arg Cys His Asn		
[0357]	260	265	270
[0358]	Tyr Leu Gln Ser Leu Ser Thr Glu Ala Gln Ala Leu Ala Gly Gln Pro		
[0359]	275	280	285
[0360]	Gly Asp Glu Ile Arg Asp Leu Glu Met Val Pro Asp Ser Met Leu His		
[0361]	290	295	300
[0362]	Ser Ser Ser Glu Arg Pro Thr Phe Ile Asp Arg Leu Ala Asn Ser Leu		
[0363]	305	310	315
[0364]	Thr Lys Arg Lys Arg Ser Thr Pro Gln Lys Phe Val Gly Glu Lys Gln		
[0365]	325	330	335
[0366]	Met Arg Phe Ser Leu Ser Asp Leu Pro Tyr Asp Val Asn Ser Gly Gly		
[0367]	340	345	350
[0368]	Tyr Glu Lys Asp Val Glu Leu Val Ala His His Ser Leu Glu Pro Gly		
[0369]	355	360	365
[0370]	Phe Gly Ser Ser Leu Ala Phe Val Gly Ala Glu His Leu Arg Pro Leu		
[0371]	370	375	380
[0372]	Arg Leu Pro Pro Thr Asn Cys Ile Ser Glu Leu Thr Pro Val Ile Ser		
[0373]	385	390	395
[0374]	Ser Val Tyr Thr Gln Met Gln Pro Leu Pro Gly Arg Leu Glu Leu Pro		
[0375]	405	410	415
[0376]	Gly Ser Arg Glu Ala Gly Glu Gly Pro Glu Asp Leu Ala Asp Gly Gly		
[0377]	420	425	430
[0378]	Pro Leu Leu Tyr Arg Pro Arg Gly Pro Leu Thr Asp Pro Gly Ala Ser		
[0379]	435	440	445
[0380]	Pro Ser Asn Gly Cys Gln Asp Ser Thr Asp Thr Glu Ser Asn His Glu		
[0381]	450	455	460
[0382]	Asp Arg Val Ala Gly Val Val Ser Leu Pro Gln Gly Pro Pro Pro Gln		
[0383]	465	470	475
[0384]	Pro Pro Pro Thr Ile Val Val Gly Arg His Ser Pro Ala Tyr Ala Lys		
[0385]	485	490	495
[0386]	Glu Asp Pro Lys Pro Gln Glu Gly Leu Leu Arg Gly Thr Pro Gly Pro		
[0387]	500	505	510
[0388]	Ser Lys Glu Val Leu Arg Val Val Gly Glu Ser Gly Glu Pro Val Lys		
[0389]	515	520	525

[0390]	Ala Phe Lys Cys Glu His Cys Arg Ile Leu Phe Leu Asp His Val Met
[0391]	530 535 540
[0392]	Phe Thr Ile His Met Gly Cys His Gly Phe Arg Asp Pro Phe Glu Cys
[0393]	545 550 555 560
[0394]	Asn Ile Cys Gly Tyr His Ser Gln Asp Arg Tyr Glu Phe Ser Ser His
[0395]	565 570 575
[0396]	Ile Val Arg Gly Glu His Lys Val Gly
[0397]	580 585
[0398]	<210> 8
[0399]	<211> 544
[0400]	<212> PRT
[0401]	<213> 智人
[0402]	<400> 8
[0403]	Met Asp Ser Arg Tyr Leu Gln Leu Gln Leu Tyr Leu Pro Ser Cys Ser
[0404]	1 5 10 15
[0405]	Leu Leu Gln Gly Ser Gly Asp Ser Ser Leu Glu Lys Glu Phe Leu Gly
[0406]	20 25 30
[0407]	Ala Pro Val Gly Pro Ser Val Ser Thr Pro Asn Ser Gln His Ser Ser
[0408]	35 40 45
[0409]	Pro Ser Arg Ser Leu Ser Ala Asn Ser Ile Lys Val Glu Met Tyr Ser
[0410]	50 55 60
[0411]	Asp Glu Glu Ser Ser Arg Leu Leu Gly Pro Asp Glu Arg Leu Leu Glu
[0412]	65 70 75 80
[0413]	Lys Asp Asp Ser Val Ile Val Glu Asp Ser Leu Ser Glu Pro Leu Gly
[0414]	85 90 95
[0415]	Tyr Cys Asp Gly Ser Gly Pro Glu Pro His Ser Pro Gly Gly Ile Arg
[0416]	100 105 110
[0417]	Leu Pro Asn Gly Lys Leu Lys Cys Asp Val Cys Gly Met Val Cys Ile
[0418]	115 120 125
[0419]	Gly Pro Asn Val Leu Met Val His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg
[0420]	130 135 140
[0421]	Pro Phe His Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn
[0422]	145 150 155 160
[0423]	Leu Leu Arg His Ile Lys Leu His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys
[0424]	165 170 175
[0425]	Pro Phe Cys Asn Tyr Ala Cys Arg Arg Arg Asp Ala Leu Thr Gly His
[0426]	180 185 190
[0427]	Leu Arg Thr His Ser Val Ser Ser Pro Thr Val Gly Lys Pro Tyr Lys
[0428]	195 200 205

[0429]	Cys	Asn	Tyr	Cys	Gly	Arg	Ser	Tyr	Lys	Gln	Gln	Ser	Thr	Leu	Glu	Glu
[0430]	210						215					220				
[0431]	His	Lys	Glu	Arg	Cys	His	Asn	Tyr	Leu	Gln	Ser	Leu	Ser	Thr	Glu	Ala
[0432]	225					230					235					240
[0433]	Gln	Ala	Leu	Ala	Gly	Gln	Pro	Gly	Asp	Glu	Ile	Arg	Asp	Leu	Glu	Met
[0434]					245					250					255	
[0435]	Val	Pro	Asp	Ser	Met	Leu	His	Ser	Ser	Ser	Glu	Arg	Pro	Thr	Phe	Ile
[0436]				260					265					270		
[0437]	Asp	Arg	Leu	Ala	Asn	Ser	Leu	Thr	Lys	Arg	Lys	Arg	Ser	Thr	Pro	Gln
[0438]		275						280					285			
[0439]	Lys	Phe	Val	Gly	Glu	Lys	Gln	Met	Arg	Phe	Ser	Leu	Ser	Asp	Leu	Pro
[0440]	290						295					300				
[0441]	Tyr	Asp	Val	Asn	Ser	Gly	Gly	Tyr	Glu	Lys	Asp	Val	Glu	Leu	Val	Ala
[0442]	305					310					315					320
[0443]	His	His	Ser	Leu	Glu	Pro	Gly	Phe	Gly	Ser	Ser	Leu	Ala	Phe	Val	Gly
[0444]				325					330						335	
[0445]	Ala	Glu	His	Leu	Arg	Pro	Leu	Arg	Leu	Pro	Pro	Thr	Asn	Cys	Ile	Ser
[0446]				340					345					350		
[0447]	Glu	Leu	Thr	Pro	Val	Ile	Ser	Ser	Val	Tyr	Thr	Gln	Met	Gln	Pro	Leu
[0448]		355						360					365			
[0449]	Pro	Gly	Arg	Leu	Glu	Leu	Pro	Gly	Ser	Arg	Glu	Ala	Gly	Glu	Gly	Pro
[0450]	370						375					380				
[0451]	Glu	Asp	Leu	Ala	Asp	Gly	Gly	Pro	Leu	Leu	Tyr	Arg	Pro	Arg	Gly	Pro
[0452]	385					390					395					400
[0453]	Leu	Thr	Asp	Pro	Gly	Ala	Ser	Pro	Ser	Asn	Gly	Cys	Gln	Asp	Ser	Thr
[0454]				405					410						415	
[0455]	Asp	Thr	Glu	Ser	Asn	His	Glu	Asp	Arg	Val	Ala	Gly	Val	Val	Ser	Leu
[0456]				420					425					430		
[0457]	Pro	Gln	Gly	Pro	Pro	Pro	Gln	Pro	Pro	Pro	Thr	Ile	Val	Val	Gly	Arg
[0458]		435					440						445			
[0459]	His	Ser	Pro	Ala	Tyr	Ala	Lys	Glu	Asp	Pro	Lys	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu
[0460]	450						455					460				
[0461]	Leu	Arg	Gly	Thr	Pro	Gly	Pro	Ser	Lys	Glu	Val	Leu	Arg	Val	Val	Gly
[0462]	465					470					475					480
[0463]	Glu	Ser	Gly	Glu	Pro	Val	Lys	Ala	Phe	Lys	Cys	Glu	His	Cys	Arg	Ile
[0464]				485					490						495	
[0465]	Leu	Phe	Leu	Asp	His	Val	Met	Phe	Thr	Ile	His	Met	Gly	Cys	His	Gly
[0466]				500					505					510		
[0467]	Phe	Arg	Asp	Pro	Phe	Glu	Cys	Asn	Ile	Cys	Gly	Tyr	His	Ser	Gln	Asp

[0468]		515						520						525			
[0469]	Arg	Tyr	Glu	Phe	Ser	Ser	His	Ile	Val	Arg	Gly	Glu	His	Lys	Val	Gly	
[0470]		530						535						540			