(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114867727 B
(45)授权公告日 2025.02.21

(21)申请号 202080063078.1

(22)申请日 2020.07.17

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114867727 A

(43)申请公布日 2022.08.05

(30)优先权数据
62/875,500 2019.07.17 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.03.07

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/042645 2020.07.17

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/011913 EN 2021.01.21

(73)专利权人 阿尔维纳斯运营股份有限公司
地址 美国康涅狄格州

(72)发明人 安德鲁·P·克鲁
迈克尔·贝尔林 H·董
亚力克西·伊先科
安格拉·M·卡卡切
朱利安·T·钱德勒

(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限责任公司 11240
专利代理师 杜兆东

(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
C07D 417/14(2006.01)
C07D 471/14(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
A61K 31/4545(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/4709(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 38/02(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 25/14(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)
A61P 25/08(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 37/06(2006.01)
A61P 25/24(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 25/04(2006.01)
A61P 25/06(2006.01)
A61P 21/00(2006.01)

(56)对比文件
CN 112912376 A,2021.06.04
US 2018228907 A1,2018.08.16
WO 2017046036 A1,2017.03.23
WO 2017184995 A1,2017.10.26
WO 2018064589 A1,2018.04.05
WO 2018102067 A2,2018.06.07
WO 2018144649 A1,2018.08.09
WO 2019014429 A1,2019.01.17

审查员 陈文瑞

权利要求书3页 说明书822页 附图6页

(54)发明名称

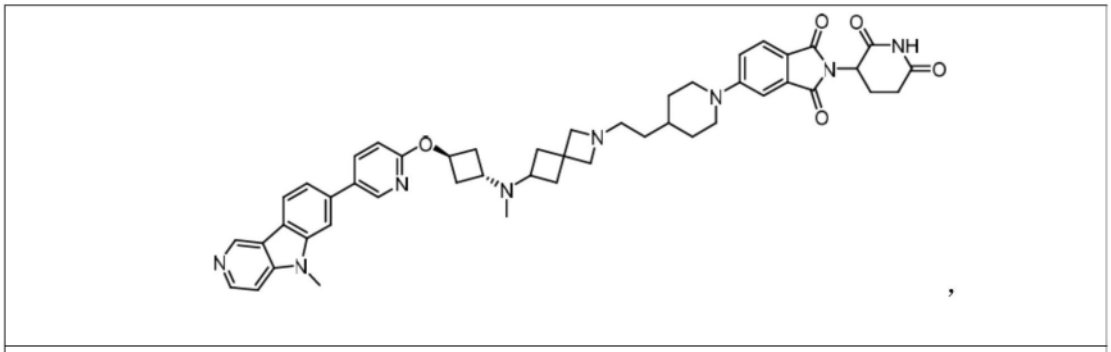
TAU蛋白靶向化合物及相关使用方法

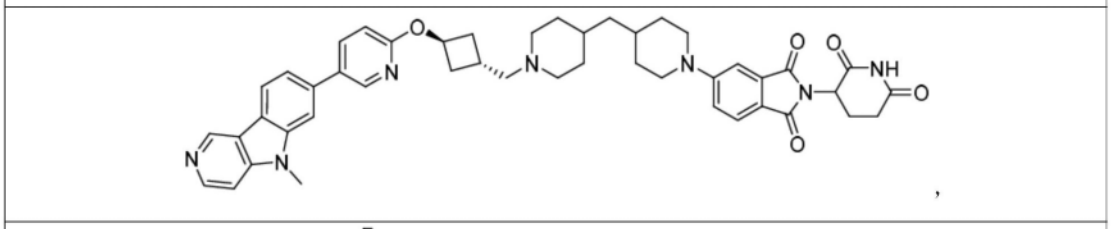
(57)摘要

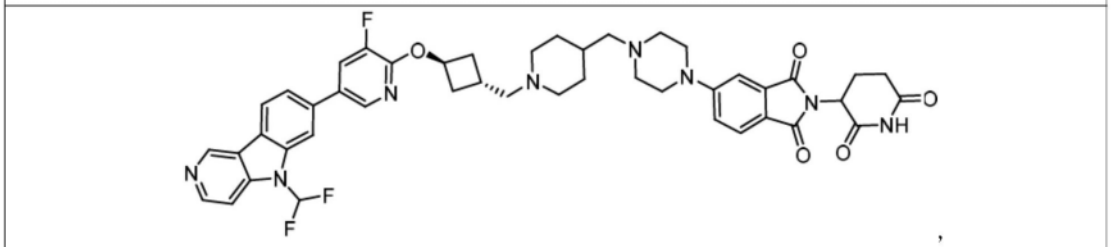
本公开涉及可用作tan蛋白调节剂的双官能化合物。具体而言、本公开涉及双官能化合物、其在一个末端上含有与E3泛素连接酶结合的VHL或小脑蛋白配体且在另一末端上含有结合tan蛋白的部分、使得tan蛋白置于泛素连接酶附近、以实现tan的降解(和抑制)。本公开显示出与tan蛋白的降解/抑制相关的广泛药理学活性。用本公开的化合物和组合物治疗或预防由tan蛋白聚集或累积引起的疾病或病症。

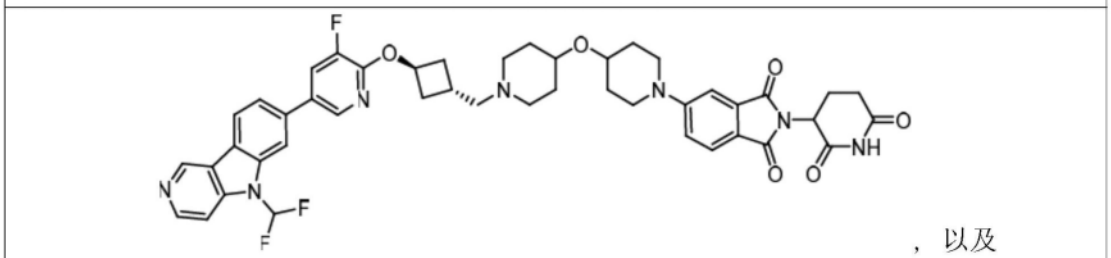
CN 114867727 B

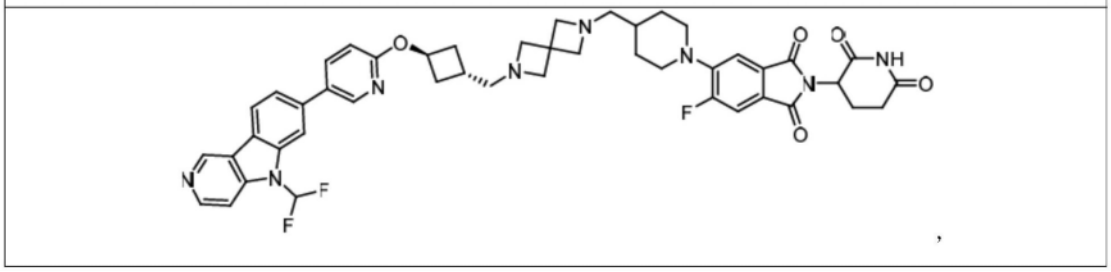
1.一种化合物,选自:


,


,


,


, 以及


,

或其药学上可接受的盐。

2.一种药物组合物,包含根据权利要求1所述的化合物和药学上可接受的载体。

3.根据权利要求2所述的药物组合物,其中所述组合物还包含另外的生物活性剂。

4.根据权利要求3所述的药物组合物,其中所述另外的生物活性剂是抗神经变性剂。

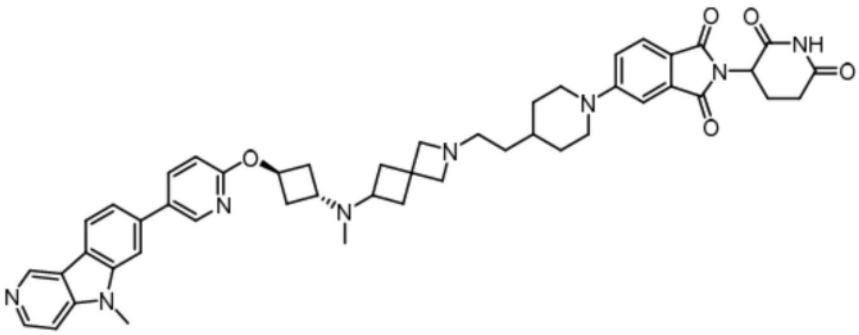
5.根据权利要求3所述的药物组合物,其中所述另外的生物活性剂是P-gp抑制剂。

6.根据权利要求5所述的药物组合物,其中所述P-gp抑制剂是胺碘酮、阿奇霉素、卡托普利、克拉霉素、环孢菌素、胡椒碱、槲皮素、奎尼丁、奎宁、利血平、利托那韦、他立喹达、依克立达或维拉帕米。

7.包含药学可接受的载体和根据权利要求1所述的化合物的药物组合物,用于治疗阿

尔茨海默氏病。

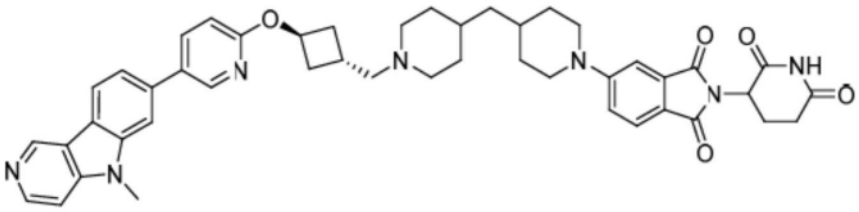
8.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是:



,

或其药学上可接受的盐。

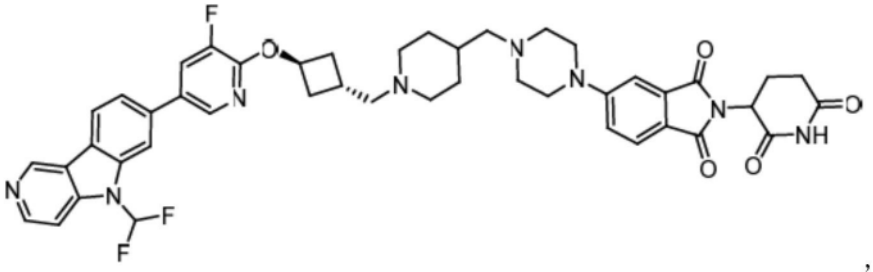
9.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是:



,

或其药学上可接受的盐。

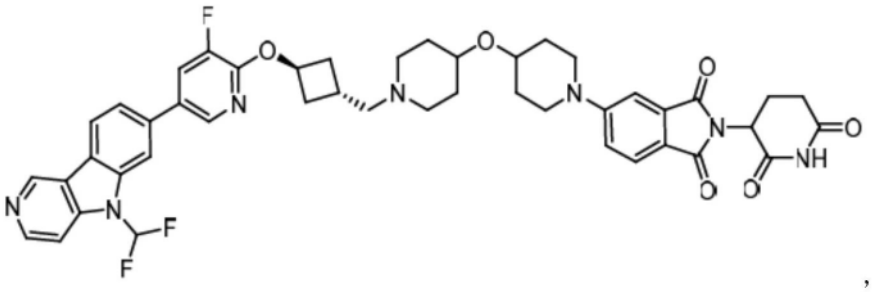
10.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是:



,

或其药学上可接受的盐。

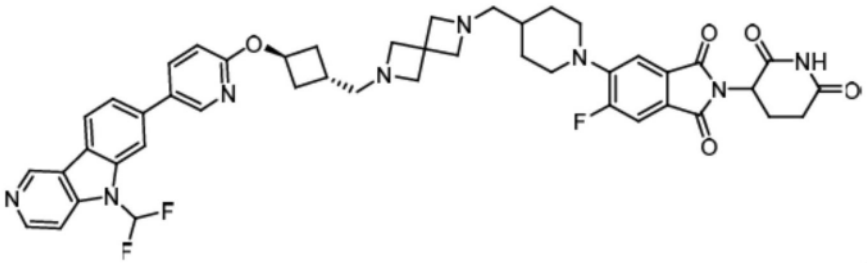
11.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是:



,

或其药学上可接受的盐。

12.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是:



，

或其药学上可接受的盐。

13.权利要求1所述的化合物在制备用于治疗阿尔茨海默氏病的药物中的用途。

14.根据权利要求1所述的化合物，用于治疗Tau相关疾病或病症，其中所述疾病或病症是阿尔茨海默氏病。

TAU蛋白靶向化合物及相关使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年7月17日提交的标题为:TAU-PROTEIN TARGETING COMPOUNDS AND ASSOCIATED METHODS OF USE的美国临时申请号62/875500的优先权和权益、该临时申请出于所有目的通过引用整体并入本文。

[0003] 以引用方式并入

[0004] 2016年8月5日提交的美国专利申请序列号15/230,354、作为美国专利申请公开号2017/0065719公布;以及2016年7月11日提交的美国专利申请15/206,497、作为美国专利申请公开号2017/0008904公布;以及2016年7月13日提交的美国专利申请15/209,648、作为美国专利申请公开号2017/0037004公布;以及2017年10月11日提交的美国专利申请序列号15/730,728、作为美国专利申请公开号2018/0099940公布;以及2015年4月14日提交的美国专利申请序列号14/686,640、作为美国专利申请公开号2015/0291562公布;以及2015年7月6日提交的美国专利申请序列号14/792,414、作为美国专利申请公开号2016/0058872公布;以及2014年7月11日提交的美国专利申请序列号14/371,956、作为美国专利申请公开号2014/0356322公布;以及2016年3月18日提交的美国专利申请序列号15/074,820、作为美国专利申请公开号2016/0272639公布;以及2018年1月31日提交的美国专利申请序列号15/885,671、作为美国专利申请公开号2018/0215731A1公布;以及2016年3月18日提交的国际专利申请号PCT/US2016/023258、作为国际专利申请公开号WO2016/149668公布、均通过引用整体并入本文。此外、本文引用的所有参考文献都以引用的方式整体并入本文。

背景技术

[0005] 1.技术领域

[0006] 本公开提供了包含靶蛋白结合部分和E3泛素连接酶结合部分的双官能化合物、以及相关使用方法。双官能化合物可用作Tau蛋白靶向泛素化的调节剂、然后Tau蛋白受降解和/或抑制。

[0007] 2.背景信息

[0008] 大多数小分子药物在紧密和明确界定的口袋中结合酶或受体。另一方面、由于其大接触表面以及所牵涉的浅沟或平坦界面、蛋白质-蛋白质相互作用众所周知难以使用小分子靶向。E3泛素连接酶(其中数百种在人中已知)赋予关于泛素化的底物特异性、并且因此、由于其对于某些蛋白质底物的特异性、是比一般蛋白酶体抑制剂更有吸引力的治疗靶标。E3连接酶配体的开发已证明是挑战性的、部分是由于它们必须破坏蛋白质-蛋白质相互作用的事实。然而、最近的开发已提供了与这些连接酶结合的特异性配体。例如,自从发现第一个小分子E3连接酶抑制剂nutlin以来、已报道了靶向E3连接酶的另外的化合物。

[0009] 希佩尔-林道(Von Hippel-Lindau、VHL)肿瘤抑制因子是E3连接酶复合物VCB的底物识别亚基、其也由延伸蛋白B和C、Cul2和Rbx1组成。VHL的主要底物是缺氧诱导因子1(HIF-1α)、其是响应低氧水平上调基因例如促血管生成生长因子VEGF和红血细胞诱导细胞因子促红细胞生成素的转录因子。生成针对E3连接酶的底物识别亚基的希佩尔-林道(VHL)

的第一个小分子配体、并且获得晶体结构、证实该化合物模拟转录因子HIF-1α(VHL的主要底物)的结合模式。

[0010] 小脑蛋白(cereblon)是人体中由CRBN基因编码的蛋白质。CRBN直向同源物从植物到人都是高度保守的、这强调了它的生理重要性。小脑蛋白与受损的DNA结合蛋白1(DDB1)、Cullin-4A(CUL4A)和cullin调节剂1(ROC1)形成E3泛素连接酶复合物。这种复合物使许多其他蛋白质泛素化。通过尚未完全阐明的机制、靶蛋白的小脑蛋白泛素化导致成纤维细胞生长因子8(FGF8)和成纤维细胞生长因子10(FGF10)的水平增加。FGF8依次又调节许多发育过程、例如肢体和听泡形成。净结果是这种泛素连接酶复合物对于胚胎中的肢体生长是重要的。在不存在小脑蛋白的情况下、DDB1与DDB2形成复合物、所述DDB2充当DNA损伤结合蛋白。

[0011] 双官能化合物(诸如美国专利申请公布2015/0291562和2014/0356322(通过引用并入本文)中描述的那些)起到将内源蛋白质募集到E3泛素连接酶处以进行泛素化并且在蛋白酶体降解途径中进行后续降解的功能。具体而言、上面引用的出版物描述了双官能或蛋白水解靶向嵌合(PROTAC®)蛋白降解化合物、其可用作多种多肽和蛋白质的靶向泛素化调节剂、所述多肽和蛋白质然后被双官能化合物降解和/或抑制。

[0012] Tau蛋白是主要在神经元细胞中发现的中枢神经系统中的丰富蛋白质、尽管Tau在中枢神经系统的其它细胞中以较低水平表达。在健康的神经元中、Tau与微管结合且调节微管稳定性、这对于轴突生长和神经元可塑性至关重要。当病理改变时、Tau分子不能稳定微管并且易于形成不溶性聚集体。一旦Tau蛋白在细胞中形成不溶性聚集体、就发生细胞功能障碍、轴突运输受损、并且神经元丢失随之发生。神经元中异常Tau聚集体的累积是多种神经变性病症(neurodegenerative disease)(包括阿尔茨海默氏病)的重要病理特征。在某些病理条件下、Tau聚集导致双螺旋丝(PHF)、直丝(SF)和/或神经原纤维缠结(NFT)。PHF和NFT在神经元中的累积直接与微管功能障碍和神经元变性相关联。含有tau PHF、SF和或NFT的神经元激活不同的细胞机制、以尝试去除细胞中异常的蛋白质聚集体。

[0013] 更近的研究提示、代替大的不溶性细丝、在PHF或NFT诱导的神经毒性发展之前、可溶性Tau寡聚物可能在疾病的发作和进展中发挥更关键的作用。Tau的寡聚物种类可以充当天然Tau聚集的种子、从而促进神经毒性Tau聚集。累积的证据已提示、Tau聚集体可以通过以朊病毒样方式从一个细胞传播到另一个细胞。

[0014] Tau改变和功能障碍以及广泛的神经元丢失长期以来已与几种神经变性疾病(现在统称为tau蛋白病)有关。术语“tau蛋白病(tauopathy)”或“tau蛋白病(tauopathies)”指与人脑中的神经原纤维或神经胶质原纤维缠结中的Tau蛋白的病理聚集相关的一类神经变性疾病。tau蛋白病的实例包括但不限于AD、唐氏综合征、额颞小叶痴呆(FTLD)、皮质基底节变性(CBD)和进行性核上性麻痹(PSP)

[0015] 由于其在多种神经变性疾病中的病理意义、Tau是重要的治疗靶标。预防Tau聚集是治疗与Tau相关的神经变性病症的潜在策略。已做出巨大努力来鉴定Tau聚集的分子机制并且找到治疗剂以停止神经变性的进展。然而、展示出有前景的临床前数据的Tau聚集抑制剂已证明在用于治疗各种tau蛋白病的近期临床试验中无效。

[0016] 因此、本领域存在用于有效治疗与神经变性病症诸如tau蛋白病中的Tau聚集相关的疾病和病状的需要。

发明内容

[0017] 本公开描述了异型双官能化合物及其制备和使用方法、所述异型双官能化合物起到将Tau蛋白募集到E3泛素连接酶处以进行靶向泛素化和后续蛋白酶体降解的功能。具体而言、本公开提供了可用作Tau蛋白聚集体靶向泛素化和降解的调节剂的异型双官能化合物。另外、本说明书提供了使用有效量的本公开的化合物用于治疗或改善由于Tau蛋白累积或聚集引起的疾病状况诸如tau蛋白病的方法。这些疾病或病症包括但不限于神经病学病症或神经变性病症。

[0018] 在适用或未特别声明的情况下、设想本文描述的任何一个实施方案都能够与任何其它一个或多个实施方案组合、即使实施方案在本公开内容的不同方面下描述。像这样、前述的一般实用领域仅作为示例给出、并不预期限制本公开内容和所附权利要求的范围。根据本权利要求、说明书和实例、本领域普通技术人员将了解与本公开的组合物、方法和方法相关的另外目的和优点。例如,本公开的各个方面和实施方案可以众多组合利用、所有这些组合都由本说明书明确地加以考虑。这些另外的优点、目的和实施方案明确地包括在本公开内容的范围内。本文用于阐明本公开的背景并且在特定情况下提供关于实践的另外细节的出版物和其他材料以引用方式并入。

附图说明

[0019] 并入本说明书中且构成本说明书的一部分的附图示出了本公开的若干实施方案、并且连同本说明书一起用于解释本公开的原理。附图仅用于说明本公开的实施方案的目的、并且不应理解为对本公开的限制。从结合附图所做的下述详细描述、本公开的另外的目的、特征和优点将变得显而易见、所述附图示出了本公开的说明性实施方案。

[0020] 图1示出了海马匀浆物中的总tau水平。数据在图表中显示、其中每个数据点表示单个动物。根据单因素ANOVA、随后为Dunneett多重比较检验、测试项目(TI)处理组相对于媒介物对照组之间的统计学显著差异由星号**p<0.01、*p<0.05指示。

[0021] 图2A、图2B和图2C.Tau靶向双官能分子是有效的体外P301L tau降解剂、这依赖于与tau结合部分和E3连接酶结合部分(ULM)的结合。(2A)通过向ChoK1-Tau P301L克隆物D1中添加(+)强力霉素(1μg/ml)诱导Tau表达24小时、随后为24小时的强力霉素清除期、其中仅存在双官能分子。与用0.1％DMSO进行的阴性(-)对照处理相比、250nM、125nM或50nM示例性化合物82处理引起tau浓度依赖性降解、并且展示出小于50nM的DC50。(2B)通过示例性化合物82的降解通过与E3连接酶配体(泊马度胺(pomalidomide);图2C)一起进行10倍摩尔过量孵育而受到完全抑制。通过与tau弹头配体(氟妥西吡(flortaucipir);图2C)的类似竞争、观察到tau降解的部分抑制。这些数据指示、tau降解依赖于双官能化合物的E3连接酶和tau结合组分两者、由此确认tau的靶向降解由双官能化合物通过蛋白水解靶向嵌合机制介导。

[0022] 图3A和图3B。在体内肠胃外施用后、示例性双官能化合物降解在Tg2508脑中大于95％的病理性tau。用15mpk示例性化合物82或30mpk示例性化合物382或媒介物向Tg2508 tau蛋白病小鼠(每组12只动物)静脉给药。给药后二十四小时、处死动物、并且通过Wes毛细管凝胶电泳分析脑皮质样品的病理性tau。图3A是将来自媒介物对照的泳道与如图3B中所示的示例性化合物82或示例性化合物382进行比较的对于所测试的每只动物所示的病理性

tau的平均分析的图形表示。在用示例性化合物82或示例性化合物382处理Tg2508动物之后、观察到病理性tau大于95％的降低。

[0023] 图4A、图4B和图4C.通过高含量图像分析显示、示例性的双官能化合物抑制P301L CHO MC1的Tg2508离体接种。该测定法的示意图如图4A所示。简言之、用K18 tau预成形原纤维(PFF)或来自Tg2508脑样品的提取物处理ChoK1-Tau P301L细胞。通过MC1抗体阳性检测接站的构象tau物质、并在Image Express高含量平台上量化为每个细胞的MC1斑点平均强度。图4B示出了与无强力霉素诱导的tau或阴性对照抗体背景染色相比、由K18 PFF诱导的接种的构象tau的诱导。图4C示出了由Tg2508脑皮质(CTX)提取物进行的显著接种诱导、并且这种能接种的tau物质用15mpk示例性化合物82或用30mpk示例性化合物382对Tg2508小鼠进行单次肠胃外处理24小时有效地降解。

[0024] 图5.示例性的双官能化合物以剂量依赖性方式降低Tau蛋白病小鼠脑中的Tau。如材料和方法中所述、Tg2508动物静脉给药15、3、1或0.3mpk的双官能化合物382。如图所示、在每个给定剂量下、通过Wes或双官能化合物水平分析海马提取物的病理性tau水平。展示出明确的剂量-反应关系。具体而言、图5展示在用示例性双官能化合物给药后24小时、在Tg2508的海马中tau蛋白的浓度剂量依赖性地降低。

具体实施方式

[0025] 当前描述的是与惊人发现有关的化合物、组合物和方法、所述发现:当E3泛素连接酶和Tau蛋白经由结合E3泛素连接酶和Tau蛋白两者的异型双官能化合物靠近放置时、E3泛素连接酶(例如,希佩尔-林道(VHL)E3泛素连接酶、小脑蛋白E3泛素连接酶或IAP E3泛素连接酶)促进Tau蛋白的泛素化。因此、本公开提供了化合物和组合物、所述化合物和组合物包含通过化学连接基团(L)与靶向Tau蛋白的蛋白靶向部分(“PTM”)偶联的E3泛素连接酶靶向部分(“ULM”)、所述化合物和组合物引起Tau蛋白的泛素化、并且导致Tau蛋白受蛋白酶体的降解。

[0026] 在某些方面、本公开提供了结合Tau蛋白的Tau蛋白靶向部分(“PTM”)。在某些实施方案中、PTM抑制Tau蛋白间相互作用。在某些实施方案中、PTM是如本文所述的PTM部分。

[0027] 在另一方面、本公开提供了异型双官能化合物、该化合物包含E3泛素连接酶结合部分(即、E3泛素连接酶的配体或(“ULM”基团))和结合Tau的部分(即、蛋白靶向部分或作为Tau配体/部分的“PTM”基团)、使得Tau蛋白由此置于泛素连接酶附近以实现Tau蛋白的泛素化和后续降解(和/或抑制)。在一个优选实施方案中、ULM(泛素连接酶结合部分)是小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分(CLM)、凋亡抑制剂E3泛素连接酶结合部分(ILM)或希佩尔-林道(VHL)E3泛素连接酶结合部分(VLM)。例如,异型双官能化合物的结构可以如下描绘、其中PTM和ULM直接共价连接在一起:

[0028] PTM-ULM

[0029] 如本文所示的PTM和ULM部分(例如,CLM、ILM或VLM)的相应位置以及其数目仅以举例的方式提供、并非旨在以任何方式限制所述化合物。

[0030] 如本领域技术人员所理解的、可以合成如本文所述的双官能化合物、使得各个官能部分的数目和位置可以根据需要而变。

[0031] 在任何实施方案中、异型双官能化合物还包含化学接头(“L”)。在该实例中、双官

能化合物的结构可以描绘为：

[0032] PTM-L-ULM、

[0033] 其中:PTM是Tau靶向部分、L是接头、例如偶联PTM和ULM的键或化学连接基团、并且ULM是E3泛素连接酶结合部分。

[0034] 在某些实施方案中、所述化合物具有下述一般结构(A)

[0035] PTM-L-VLM(A)

[0036] 其中:PTM是Tau靶向部分;“L”是偶联PTM和VLM的接头(例如,键或化学连接基团);并且VLM是VHL E3泛素连接酶结合部分

[0037] 在某些实施方案中、所述化合物具有下述一般结构(B)

[0038] PTM-L-ILM(B)

[0039] 其中:PTM是Tau靶向部分;“L”是偶联PTM和ILM的接头(例如,键或化学连接基团);并且ILM是IAP E3泛素连接酶结合部分(ILM)。

[0040] 在某些实施方案中、所述化合物具有下述一般结构(C)

[0041] PTM-L-CLM(C)

[0042] 其中:PTM是Tau靶向部分;“L”是偶联PTM和CLM的接头(例如,键或化学连接基团);并且CLM是小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分。如本领域技术人员所理解的、可以合成如本文所述的异型双官能化合物、使得相应官能部分的数目和位置可以根据需要而变。

[0043] 在某些实施方案中、结构(A)中的PTM是与Tau以及VHL E3泛素连接酶结合的配体。

[0044] 在某些实施方案中、结构(B)中的PTM是与Tau以及IAP E3泛素连接酶结合的配体。

[0045] 在某些实施方案中、结构(C)中的PTM是与Tau以及小脑蛋白E3泛素连接酶结合的配体。

[0046] 在本文所述的任何方面或实施方案中、如本文所述的化合物包含多个独立选择的ULM、多个独立选择的PTM、多个化学接头或其组合。

[0047] 在本文所述的任何方面或实施方案中、PTM是结合Tau蛋白的小分子。在本文所述的任何方面或实施方案中、PTM是结合Tau蛋白的小分子。在本文所述的任何方面或实施方案中、该小分子结合如本文所述的Tau蛋白。

[0048] 在一个实施方案中、VLM是反式-3-羟脯氨酸的衍生物、其中反式-3-羟脯氨酸中的氮和羧酸都被官能化为酰胺。其他设想的CLM在美国专利申请公布号2016/0272639、美国专利申请公布号2014/0356322中有所描述、每个申请公布通过引用整体并入本文。

[0049] 在本文所述的任何方面或实施方案中、CLM包含衍生自酰亚胺、硫代酰亚胺、酰胺或硫代酰胺的化学基团。在一个具体实施方案中、化学基团是邻苯二甲酰亚胺基团或其类似物或衍生物。在某个实施方案中、CLM选自沙利度胺(thalidomide)、来那度胺(lenalidomide)、泊马度胺(pomalidomide)、其类似物、其电子等排物及其衍生物。其他设想的CLM在美国专利申请公布号2015/0291562中有所描述、该申请公布通过引用整体并入本文。

[0050] 在本文所述的任何方面或实施方案中、“L”是键。在另外的实施方案中、接头“L”是化学连接部分/基团、其线性非氢原子数目在1至40的范围内(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40)。连接子“L”可含有但不限于一个或多个官能团、诸如醚、酰胺、烷烃、

烯烃、炔烃、酮、羟基、羧酸、硫醚、亚砜和砜。接头可含有芳族、杂芳族、环状、双环和三环部分。在接头中可包括被卤素(诸如Cl、F、Br和I)或烷基(诸如甲基、乙基、异丙基和叔丁基)取代。在氟取代的情况下、可包含单个或多个氟。

[0051] 在另一方面、本公开提供了治疗组合物、其包含有效量的如本文所述化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。治疗组合物可用于触发患者或受试者、例如动物(诸如人)中的Tau的靶向降解、并且可用于治疗或改善与Tau因果相关的一种或多种疾病状态、病状或症状、所述治疗通过Tau蛋白的降解或抑制来实现、或者可用于控制或降低患者或受试者中的Tau蛋白水平。在本文所述的任何方面或实施方案中、如本文所述的治疗组合物可以用于实现Tau的降解、以治疗或改善例如与Tau蛋白的累积或聚集因果相关的疾病或病状(例如,神经元疾病)。

[0052] 在又一方面、本公开提供了一种泛素化细胞中的TAU的方法(例如,在体外或在体内)。在本文所述的任何方面或实施方案中、所述方法包括施用如本文所述的异型双官能化合物以实现Tau蛋白的降解、所述异型双官能化合物包含结合Tau蛋白的PTM和优选通过如本文所述的化学接头部分连接的ULM(诸如CLM或VLM)。尽管不想受理论限制、但本发明人认为、根据本公开、当Tau蛋白在使用异型双官能化合物置于E3泛素连接酶附近时将发生多泛素化、从而触发Tau经由蛋白酶体途径的后续降解、以及细胞(诸如需要此类治疗的受试者的细胞)中Tau蛋白水平的控制或降低。由本公开提供的Tau蛋白水平的控制或降低提供了例如通过降低受试者细胞中的Tau蛋白及其突变形式的量而调节的Tau因果相关的疾病状态、病状或相关症状的治疗。

[0053] 在另一方面、本公开提供了用于治疗或改善受试者或患者(例如动物、诸如人)的疾病、病状或其症状的方法、该方法包括向有需要的受试者施用组合物、该组合物包含有效量(例如,治疗有效量)的如本文所述的异型双官能化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体、其中所述组合物能够有效治疗或改善受试者中的疾病或病症或其症状。

[0054] 在本文所述的任何方面或实施方案中、PTM是与Tau蛋白结合的分子(TBM)、并且ULM是与小脑蛋白E3泛素连接酶(CLM)、凋亡抑制剂E3泛素连接酶(ILM)或VHL E3泛素连接酶(VLM)结合的分子、分别由以下一般结构例示:

[0055] TBM-L-CLM;

[0056] TBM-L-ILM;和

[0057] TBM-L-VLM.

[0058] 应理解、一般结构是示例性的、并且各个部分可以以任何所需顺序、数目或配置在空间上排列。

[0059] 在本文所述的任何方面或实施方案中、本说明书提供了具有选自由化合物332、335、337-586和589-686(例如,选自表1的化合物)、其盐、多晶型物和前药的结构的双官能化合物。

[0060] 在进一步的实施方案中、本说明书提供了一种包含具有选自表1的结构(例如,选自化合物332、335、337-586和589-686的化学结构)、其盐、多晶型物和前药的双官能化合物的组合物。例如,本说明书提供了包含如本文所述的化合物和药学上可接受的载体的组合物。在本文所述的任何方面或实施方案中、所述组合物是治疗组合物或药物组合物、其包含有效量的如本文所述的化合物和药学上可接受的载体。在本文所述的任何方面或实施方案

中、所述治疗组合物或药物组合物包含另外的生物活性剂、例如,对于治疗神经元疾病有效的试剂。

[0061] 在本文所述的任何方面或实施方案中、包含本文所述的化合物的治疗组合物可以是任何合适的剂型、例如固体或液体、并且配置为通过任何合适的途径、例如经口、肠胃外、静脉、腹膜内、皮下、肌内等途径递送。

[0062] 在另一个方面、本说明书提供了调节Tau蛋白、其在受试者(例如细胞、组织、哺乳动物或人类患者)中的泛素化和后续降解的方法、该方法包括向受试者施用有效量的如本文所述的化合物或包含其有效量的组合物、其中所述化合物或包含其的组合物有效调节受试者中的Tau泛素化和降解。

[0063] 在再一个方面、本说明书提供了治疗或改善受试者(例如细胞、组织、哺乳动物或人类患者)中与TAU活性相关的疾病的症状的方法、该方法包括向有此需要的受试者施用有效量的如本文所述的化合物或包含其有效量的组合物、其中所述化合物或包含其的组合物有效治疗或改善与受试者中的TAU活性相关的疾病的症状。在某些实施方案中、待治疗的疾病是神经病学疾病或神经变性疾病、例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、痴呆等。

[0064] 在本文所述的任何方面或实施方案中、受试者是人。

[0065] 在另一个方面、本说明书提供了使用根据本公开的化合物用于鉴定生物系统中的目标蛋白(例如,Tau蛋白)降解的效应的方法。

[0066] 在另一个方面、本说明书提供了用于制备本公开的能够靶向泛素化和降解细胞中的Tau蛋白(例如,在体内或在体外)的异型双官能化合物的方法和中间体。

[0067] 在一个方面、本说明书提供了其中PTM与Tau蛋白结合的化合物。本公开还提供了组合物文库及其用于引起细胞中Tau蛋白的靶向降解的用途。

[0068] 下述是提供以帮助本领域技术人员实践本公开的详细描述。本领域普通技术人员可以在本文描述的实施方案中进行修改和变化、而不脱离本公开的实质或范围。本文提及的所有出版物、专利申请、专利、附图和其他参考文献均全文以引用方式明确并入。

[0069] 在本文所述的任何方面或实施方案、本公开提供了包含配体诸如小分子配体(即、分子量低于2,000、1,000、500或200道尔顿)的化合物、所述配体能够与E3泛素连接酶诸如小脑蛋白、IAP或VHL E3泛素连接酶结合。所述化合物还包含能够与Tau蛋白结合的小分子部分、以这样的方式使得Tau蛋白置于E3泛素连接酶蛋白(例如,VHL、IAP和小脑蛋白)附近、以实现Tau蛋白的泛素化和降解(和/或抑制)。除上述之外、“小分子”意指该分子是非肽基的、即、它不视为肽、例如包含少于4、3或2个氨基酸残基。根据本说明书、PTM、ULM和异型双官能分子各自为小分子。

[0070] 除非另外定义、否则本文所用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解相同的含义。本说明书中所用的术语仅用于描述特定实施方案、并非旨在限制本公开。

[0071] 在提供值的范围时、应当理解、在本公开内涵盖了该范围内的每个中间值、至下限单位的十分之一、除非上下文另有明确规定(诸如在含有多个碳原子的基团的情况下、在这种情况下、提供了落入该范围内的每个碳原子数)、在该范围的上限和下限之间、以及在该规定范围内的任何其他规定值或中间值。这些较小范围的上限和下限可独立地包括在较小范围内并且也涵盖在本公开内、以规定范围内任何明确排除的限值为条件。在规定范围包

括所述极限值中的一个或两个的情况下、本公开中还包括排除那些所包括的极限值中的任一个或两个的范围。

[0072] 下述术语用于描述本公开。在其中术语在本文中没有具体定义的情况下、该术语给予由普通技术人员在描述本公开中其使用的背景下应用该术语的领域公认含义。

[0073] 如本文和所附权利要求中使用的冠词“一个”和“一种”在本文中用于指冠词的一个或多于一个(即、至少一个)语法对象、除非上下文另有明确说明。举例来说、除非另有说明、否则"一个要素"意指一个要素或一个以上的要素。

[0074] 如本文在说明书和权利要求中所用、短语“和/或”应理解为意指如此结合的要素中的“任一者或两者”、即在某些情况下结合地存在且在其它情况下分离地存在的要素。用“和/或”列出的多个要素应该以相同的方式加以解释、即、如此结合的“一个或多个”要素。除了由“和/或”子句具体鉴定的要素之外、可以任选地存在其它要素、无论与具体鉴定的那些要素相关还是不相关。因此、作为非限制性实例、对“A和/或B”的引用在结合诸如“包含”等开放式语言使用时在一个实施方案中可仅指A(可任选地包括除B以外的要素);在另一个实施方案中、仅指B(任选地包括除A以外的要素);在又一实施方案中、指A和B(任选地包括其它要素);等等。

[0075] 如本文在说明书和权利要求中使用的、“或”应该理解为具有与如上定义的“和/或”相同的含义。例如,当分开列表中的项目时、“或”或“和/或”应该解释为包含性的、即包含至少一个、但也包括许多要素或要素列表的多于一个、以及任选地、另外未列出的项目。只有明确指出相反的术语、例如“仅一个”或“恰好一个”、或者、当在权利要求中使用时、“由……组成”指许多要素或要素列表的恰好一个要素。一般而言、当之前为排他性术语例如“任一”、“之一”、“仅一个”或“恰好一个”时、如本文使用的、术语“或”应该仅解释为指示排他性替代物(即“一个或另一个但不是两者”)。

[0076] 在权利要求以及上文说明书中、所有过渡短语、例如“包含”、“包括”、“携带”、“具有”、“含有”、“涉及”、“持有”、“组成”等等应理解为开放式的、即、意指包括但不限于。仅过渡短语“由……组成”和“基本上由……组成”应该分别为闭合式或半闭合式过渡短语、如美国专利局专利审查程序手册(United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures)第2111.03节中所述。

[0077] 如本文在说明书和权利要求中使用的、提及一个或多个要素的列表、短语“至少一个”应该理解为意指选自要素列表中的任何一个或多个要素的至少一个要素、但不一定包括要素列表中具体列出的每个和每一个要素中的至少一个、并且不排除要素列表中的任何要素组合。该定义还允许除了在短语“至少一个”所指的要素列表内具体鉴定的要素之外、可以任选地存在无论与具体鉴定的那些要素相关还是不相关的要素。因此、作为非限制性示例、在一个实施方案中、“A和B中的至少一个”(或等同地、“A或B中的至少一个”、或等同地、“A和/或B中的至少一个”)可以指至少一个、任选地包括多于一个A、不存在B(和任选地包括除B以外的要素);在另一个实施方案中、指至少一个、任选地包括多于一个B、不存在A(和任选地包括除A以外的要素);在又一实施方案中、指至少一个、任选地包括多于一个A、和至少一个B、任选地包括多于一个B(和任选地包括其它要素);等等。

[0078] 还应该理解、除非上下文另有说明、否则在本文描述的包括多于一个步骤或动作的某些方法或工艺中、该方法的步骤或动作的顺序不一定限于叙述该方法的步骤或动作的

顺序。

[0079] 术语“共同施用”或“联合疗法”是指并行施用(同时施用两种或更多种治疗剂)和不同时间施用(在施用一种或多种另外的治疗剂的不同时间施用一种或多种治疗剂)、只要两种或更多种治疗剂在一定程度上、优选按照有效量同时存在于患者中。在某些优选方面、本文所述的一种或多种异型双官能化合物与至少一种另外的生物活性剂(例如,抗神经变性剂)共同施用。在特别优选的方面、此类化合物的共同施用产生协同活性和/或疗法、诸如抗神经变性活性。

[0080] 除非另有说明、否则如本文所用的术语“化合物”是指本文所公开的任何特定异型双官能化合物、其药学上可接受的盐和溶剂化物、以及任何前述分子的氘化形式(如适用)。设想的氘化化合物是其中药物分子中所含的一个或多个氢原子已被氘取代的那些。与等效的“未氘化”化合物相比、此类氘化化合物优选地具有一种或多种改善的药代动力学或药效学特性(例如,更长的半衰期)。

[0081] 术语“患者”或“受试者”在说明书自始至终用于描述用根据本公开的组合物对其提供治疗、包括预防性治疗的动物、优选人或驯养动物。对于特定动物(诸如人类患者)特异性的那些疾病、病状或症状的治疗、术语患者是指该特定动物、包括驯养动物诸如犬或猫或者农场动物诸如马、牛、绵羊等。一般而言、在本公开中、除非另有说明或由该术语使用的上下文暗示、否则术语“患者”和“受试者”是指人类患者。

[0082] 术语“有效”和“治疗有效”用于描述化合物或组合物的量、当在其预期用途的背景下使用时、并且在治疗方案的背景下在单一剂量中或更优选地在多次剂量后、所述化合物或组合物实现预期结果、诸如疾病或病状的好转、或与疾病或病状相关的一种或多种症状的改善或减少。术语“有效”和“治疗有效”包含在本申请中另外描述或使用的所有其他“有效量”或“有效浓度”术语。

[0083] 术语“泛素连接酶”是指促进一种或多种泛素向特定底物蛋白质的转移的蛋白质家族。若干泛素链的添加(多泛素化)靶向底物蛋白进行降解。例如,小脑蛋白、VHL和IAP是E3泛素连接酶蛋白、其单独或与E2泛素缀合酶组合、最终可引起泛素与靶蛋白上的赖氨酸的附接、从而靶向该蛋白以被蛋白酶体降解。泛素连接酶涉及多泛素化、使得第一泛素附接于靶蛋白上的赖氨酸、第二泛素附接于第一泛素;第三泛素附接于第二泛素、如此类推、附接于第三泛素。此类多泛素化将蛋白质标记用于被蛋白酶体降解。

[0084] 术语“独立地”在本文中用于指示独立应用的变量因应用不同而独立地改变。

[0085] 术语“烃基”应该意指含有碳和氢且可以是完全饱和的、部分不饱和的或芳族的化合物、并且包括芳基、烷基、烯基和炔基。

[0086] 术语“烷基”在其上下文中应意指直链、支链或环状完全饱和的烃基、优选C_1-C_{10}、更优选C_1-C_6或更优选C_1-C_3烷基基团、所述烷基基团可以任选地被一个或多个任何合适的官能团取代。烷基的实例尤其是甲基、乙基、正丁基、仲丁基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、异丙基、2-甲基丙基、环丙基、环丙基-甲基、环丁基、环戊基、环戊基乙基、环己基乙基和环己基。在某些实施方案中、烷基用卤素基团(At、Br、Cl、F或I)封端。

[0087] 术语“低级烷基”是指具有不超过六个碳原子的烷基基团、诸如甲基、乙基或丙基。

[0088] 术语“低级烷氧基”是指具有不超过六个碳原子的烷氧基基团、诸如甲氧基、乙氧基或丙氧基。

[0089] 术语“烯基”是指含有至少一个C=C键的直链、支链或环状C_2-C_{10}(优选C_2-C_6)烃基。

[0090] 术语“炔基”是指含有至少一个C≡C键的直链、支链或环状C_2-C_{10}(优选C_2-C_6)烃基。

[0091] 术语“亚烷基”在使用时是指可以任选取代的-$(CH_2)_n$-基团(n一般是整数0-6)。被取代时、亚烷基优选地在一个或多个亚甲基上被C_1-C_6烷基(包括环丙基或叔丁基)取代、而且可以被一个或多个卤基(优选1到3个卤基)或一个或两个羟基、O-(C_1到C_6烷基)或如本文另外公开的氨基酸侧链取代。在某些实施方案中、亚烷基基团可以被氨基甲酸酯或烷氧基基团(或其他合适的官能团)取代、所述氨基甲酸酯或烷氧基(或其他合适的官能团)进一步被聚乙二醇链(1至10个、优选1至6个、或更优选1至4个乙二醇单元的聚乙二醇链)取代、所述聚乙二醇链被(优选、但非排他性地在聚乙二醇链的远端上)经单个卤素基团(优选氯基团)取代的烷基链取代。在其他实施方案中、亚烷基(通常为亚甲基)基团可以被氨基酸侧链基团取代、诸如天然或非天然氨基酸的侧链基团、所述氨基酸例如丙氨酸、β-丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、苯丙氨酸、组氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、缬氨酸、色氨酸或酪氨酸。

[0092] 术语“未取代的”应该意指仅被氢原子取代。包括C_0的碳原子范围意指碳不存在且替换为H。因此、C_0-C_6的碳原子范围包括1、2、3、4、5和6个碳原子、并且对于C_0、H代替碳。

[0093] 术语“取代的”或“任选取代的”应该独立地(即、当存在多于一个取代基时、每个取代基独立于另一个取代基)意指在上下文内的分子上的任何地方的碳(或氮)位置处的一个或多个取代基(根据本公开的化合物中的部分上的独立地至多五个取代基、优选至多三个取代基、经常为1或2个取代基、并且可以包括其自身可以进一步取代的取代基)、并且包括羟基、硫醇、羧基、氰基(C≡N)、硝基(NO_2)、卤基(优选1、2或3个卤素、尤其是烷基、尤其是甲基诸如三氟甲基上)、烷基基团(优选C_1-C_{10}、更优选C_1-C_6)、芳基(尤其是苯基和经取代的苯基、例如苄基或苯甲酰基)、烷氧基基团(优选C_1-C_6烷基或芳基、包括苯基和经取代的苯基)、硫醚(优选C_1-C_6烷基或芳基)、酰基(优选C_1-C_6酰基)、酯或硫酯(优选C_1-C_6烷基或芳基)(包括亚烷基酯)(使得附接在亚烷基基团上、而不是在酯官能团处、所述酯官能团优选被C_1-C_6烷基或芳基基团取代)、卤素(优选F或Cl)、胺(包括五或六元环状亚烷基胺、还包括C_1-C_6烷基胺或C_1-C_6二烷基胺、所述烷基基团可以被一个或两个羟基基团取代)或任选取代的-N(C_0-C_6烷基)C(O)(O-C_1-C_6烷基)基团(其可以任选地被聚乙二醇链进一步取代、含有单个卤素、优选氯取代基的烷基与所述聚乙二醇链进一步结合)、肼、酰氨基(优选地被一个或两个C_1-C_6烷基基团取代)(包括任选地被一个或两个C_1-C_6烷基取代的甲酰胺)、链烷醇(优选C_1-C_6烷基或芳基)、或链烷酸(优选C_1-C_6烷基或芳基)。根据本公开的取代基可包括例如-$SiR_1R_2R_3$基团、其中R_1和R_2中的每一个如本文其他地方所述、且R_3是H或C_1-C_6烷基基团、优选R_1、R_2、R_3一起是C_1-C_3烷基基团(包括异丙基或叔丁基基团)。上述基团中的每一个可以与取代的部分直接连接、或可替代地、取代基可以通过任选取代的-$(CH_2)_m$-或者可替代地任选取代的-$(OCH_2)_m$-、-$(OCH_2CH_2)_m$-或-$(CH_2CH_2O)_m$-基团(其可以被上述取代基中的任何一个或多个取代)与取代的部分(优选在芳基或杂芳基部分的情况下)连接。如上文鉴定的、亚烷基-$(CH_2)_m$-或-$(CH_2)_n$-基团或者其它链如乙二醇链可以在链上的任何地方被取代。亚烷基基团上的优选取代基包括卤素或C_1-C_6(优选C_1-C_3)烷基基团、其可以任选地被一个或两个羟基、一个或两个醚基(O-C_1-C_6基团)、至多三个卤基(优选F)或如本文其他地方描述的氨基酸的侧链和任选取代的酰胺(优选如上所述取代的甲酰胺)或氨基甲酸酯基团(经常具有一个或

两个C_0-C_6烷基取代基、所述基团可以进一步被取代)取代。在某些实施方案中、亚烷基(通常为单个亚甲基)被一个或两个任选取代的C_1-C_6烷基、优选C_1-C_4烷基、最通常为甲基或O-甲基或者如本文其他地方描述的氨基酸的侧链取代。在本公开中、分子中的部分可以任选地被至多五个取代基、优选至多三个取代基取代。最经常地、在本公开中、经取代的部分被一个或两个取代基取代。

[0094] 术语"取代的"(每个取代基独立于任何其他取代基)在其使用的上下文中还应该意指C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤素、酰胺基、甲酰胺基、砜砜(包括磺酰胺)、酮基、羧基、C_1-C_6酯(氧基酯或羰基酯)、C_1-C_6酮基、氨基甲酸酯-O-C(O)-NR_1R_2或-N(R_1)-C(O)-O-R_1、硝基、氰基和胺(尤其包括C_1-C_6亚烷基-NR_1R_2、单-或双C_1-C_6烷基取代的胺、其可以任选地被一个或两个羟基取代)。在上下文内、除非另有说明、否则这些基团中的每一个都含有1至6个碳原子。在某些实施方案中、优选的取代基将包括例如-NH-、-NHC(O)-、-O-、=O、-$(CH_2)_m$-(在此、m和n在上下文中是1、2、3、4、5或6)、-S-、-S(O)-、SO_2-或-NH-C(O)-NH-、-$(CH_2)_n$OH、-$(CH_2)_n$SH、-$(CH_2)_n$COOH、C_1-C_6烷基、-$(CH_2)_n$O-(C_1-C_6烷基)、-$(CH_2)_n$C(O)-(C_1-C_6烷基)、-$(CH_2)_n$OC(O)-(C_1-C_6烷基)、-$(CH_2)_n$C(O)O-(C_1-C_6烷基)、-$(CH_2)_n$NHC(O)-R_1、-$(CH_2)_n$C(O)-NR_1R_2、-$(OCH_2)_n$OH、-$(CH_2O)_n$COOH、C_1-C_6烷基、-$(OCH_2)_n$O-(C_1-C_6烷基)、-$(CH_2O)_n$C(O)-(C_1-C_6烷基)、-$(OCH_2)_n$NHC(O)-R_1、-$(CH_2O)_n$C(O)-NR_1R_2、-S(O)$_2$-R_S、-S(O)-R_S(R_S为C_1-C_6烷基或-$(CH_2)_m$-NR_1R_2基团)、NO_2、CN或卤素(F、Cl、Br、I、优选F或Cl)、取决于使用取代基的上下文。在上下文内、R_1和R_2各自是H或C_1-C_6烷基(其可以任选地被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团、优选氟取代)。在所定义的化合物和所使用的取代基的化学上下文内、术语"取代的"还应该意指任选取代的芳基或杂芳基或者如本文其他地方描述的任选取代的杂环基。如本文其他地方所公开、亚烷基也可以被取代、优选具有任选取代的C_1-C_6烷基(甲基、乙基或羟甲基或羟乙基是优选的、因此提供手性中心)、如本文其他地方描述的氨基酸基团的侧链、如上所述的酰胺基、或氨基甲酸酯基O-C(O)-NR_1R_2基团、其中R_1和R_2如本文其他地方所述、但许多其他基团也可用作取代基。各种任选取代的部分可以被3个或更多个取代基取代、优选不超过3个取代基、优选1或2个取代基。应注意、在其中需要在分子取代的特定位置处的化合物(主要是由于化合价)但未指出取代的情况下、该取代基被解释或理解是H、除非取代的上下文提示并非如此。

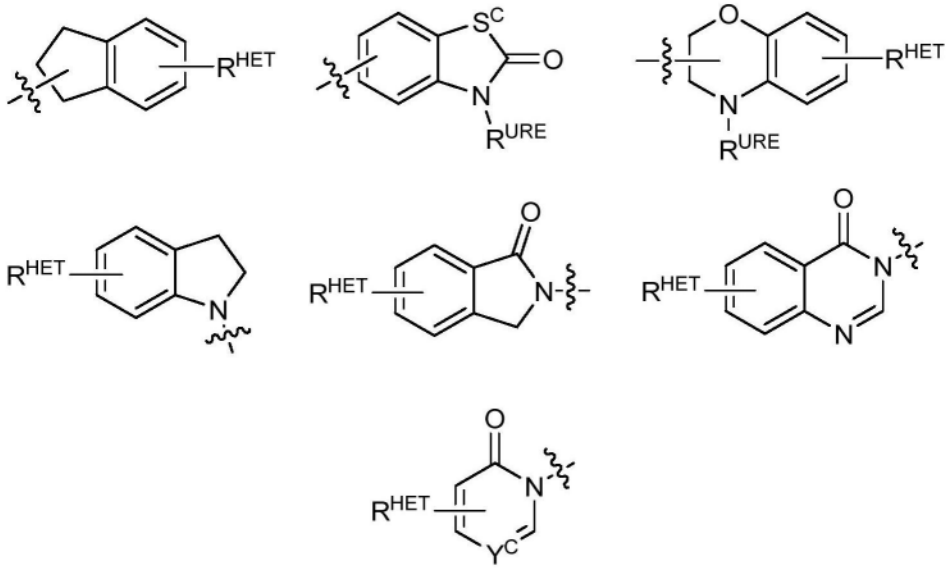
[0095] 在上下文中、术语"芳基"或"芳族"是指具有单环(例如苯、苯基、苄基或5、6、7或8元环)或稠环(例如萘基、蒽基、菲基、10-16元环等)的经取代(如本文另外所述)或未取代的单价芳族基团(例如,5-16元环)、并且能够在环上的任何可用稳定位置或如所呈现的化学结构中另外指示结合到根据本公开的化合物。在上下文中、芳基基团的其他实例可包括杂环芳环环系、在环(单环)中具有一个或多个氮、氧或硫原子的"杂芳基"基团、诸如咪唑、呋喃基、吡咯、呋喃基、噻吩、噻唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、三唑、噁唑或稠环环系、诸如吲哚、喹啉、吲哚嗪、氮杂吲哚嗪、苯并呋喃等、其可以任选地如上文所述被取代。可以提及的杂芳基基团包括含氮杂芳基基团、诸如吡咯、吡啶、吡啶酮、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡唑、咪唑、三唑、三嗪、四唑、吲哚、异吲哚、吲哚嗪、氮杂吲哚嗪、噁吟、吲唑、喹啉、二氢喹啉、四氢喹啉、异喹啉、二氢异喹啉、四氢异喹啉、喹嗪、酞嗪、萘啶、喹喏啉、喹唑啉、噌啉、喋啶、咪唑并吡啶、咪唑并三嗪、吡嗪并哒嗪、吖啶、啡啶、咔唑、咔唑啉、嘧啶、啡啉、菲烯、噁二唑、苯并咪唑、吡咯并吡啶、吡咯并嘧啶和吡啶并嘧啶;含硫芳族杂环、诸如噻吩和苯并噻吩;含氧芳族杂环、基团呋

喃、吡喃、环戊二烯并吡喃、苯并呋喃和异苯并呋喃;和包含2个或更多个选自氮、硫和氧的杂原子的芳族杂环、诸如噻唑、噻二唑、异噻唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并噻二唑、吩噻嗪、异噁唑、呋呫、啡噁嗪、吡唑并噁唑、咪唑并噻唑、噻吩并呋喃、呋喃并吡咯、吡啶并噁嗪、呋喃并吡啶、呋喃并嘧啶、噻吩并嘧啶和噁唑等、所有这些可以任选地被取代。

[0096] 术语“经取代的芳基”是指包含至少一个芳环或多个稠环的芳族碳环基团、所述多个稠环中的至少一个是芳族、其中所述环被一个或多个取代基取代。例如,芳基基团可包含选自以下的取代基:-$(CH_2)_n$OH、-$(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)烷基、-$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-(C_1-C_6)烷基、-$(CH_2)_n$-C(O)(C_0-C_6)烷基、-$(CH_2)_n$-C(O)O(C_0-C_6)烷基、-$(CH_2)_n$-OC(O)(C_0-C_6)烷基、胺、单-或二-(C_1-C_6烷基)胺(其中所述胺上的烷基基团任选地被1或2个羟基或至多三个卤基(优选F、Cl)基团取代)、OH、COOH、C_1-C_6烷基(优选CH_3)、CF_3、OMe、OCF_3、NO_2或CN基团(它们各自可以在苯环的邻位、间位和/或对位、优选对位被取代)、任选取代的苯基基团(所述苯基基团本身优选地经由接头基团连接到PTM基团、包括ULM基团)、和/或F、Cl、OH、COOH、CH_3、CF_3、OMe、OCF_3、NO_2或CN基团中的至少一个(在苯环的邻位、间位和/或对位、优选对位)、萘基(其可以任选地被取代)、任选取代的杂芳基(优选任选取代的异噁唑、包括甲基取代的异噁唑)、任选取代的噁唑(包括甲基取代的噁唑)、任选取代的噻唑(包括甲基取代的噻唑)、任选取代的异噻唑(包括甲基取代的异噻唑)、任选取代的吡咯(包括甲基取代的吡咯)、任选取代的咪唑(包括甲基咪唑)、任选取代的苯并咪唑或甲氧基苯并咪唑、任选取代的氧杂咪唑或甲基氧杂咪唑、任选取代的二唑基团(包括甲基二唑基团)、任选取代的三唑基团(包括甲基取代的三唑基团)、任选取代的吡啶基团(包括卤-(优选F)或甲基取代的吡啶基团或氧杂吡啶基团(其中吡啶基团通过氧与苯基基团连接))、任选取代的呋喃、任选取代的苯并呋喃、任选取代的二氢苯并呋喃、任选取代的吲哚、吲哚嗪或氮杂吲哚嗪(2、3或4-氮杂吲哚嗪)、任选取代的喹啉及其组合。

[0097] “羧基”表示基团--C(O)OR、其中R是氢、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基或经取代的杂芳基、然而这些通用取代基的含义与本文所定义的相应基团的定义相同。

[0098] 术语“杂芳基(heteroaryl)”或“杂芳基(hetaryl)”可以意指(但决不限于)5-16元杂芳基(例如,5、6、7或8元单环或具有多个稠环的10-16元杂芳基)、任选取代的喹啉(其可以附接到药效团或在喹啉环内的任何碳原子上被取代)、任选取代的吲哚(包括二氢吲哚)、任选取代的吲哚嗪、任选取代的氮杂吲哚嗪(2-氮杂吲哚嗪、3-氮杂吲哚嗪或4-氮杂吲哚嗪)、任选取代的苯并咪唑、苯并二唑、苯并呋喃、任选取代的咪唑、任选取代的异噁唑、任选取代的噁唑(优选被甲基取代)、任选取代的二唑、任选取代的三唑、四唑、任选取代的苯并呋喃、任选取代的噻吩、任选取代的噻唑(优选被甲基和/或硫醇取代)、任选取代的异噻唑、任选取代的三唑(优选被以下取代的1、2、3-三唑:甲基基团、三异丙基甲硅烷基基团、任选取代的-$(CH_2)_m$-O-C_1-C_6烷基基团或任选取代的-$(CH_2)_m$-C(O)-O-C_1-C_6烷基基团)、任选取代的吡啶(2-吡啶、3-吡啶或4-吡啶)、或符合以下化学结构的基团:

[0099] 

[0100] 其中：

[0101] S^c是CHR^{SS}、NR^{URE}或O；

[0102] R^{HET}是H、CN、NO_2、卤基(优选Cl或F)、任选取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或至多三个卤基(例如CF_3)取代)、任选取代的O(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或至多三个卤基取代)或任选取代的炔基-C≡C-R_a、其中R_a是H或C_1-C_6烷基(优选C_1-C_3烷基)；

[0103] R^{SS}是H、CN、NO_2、卤基(优选F或Cl)、任选取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或至多三个卤基取代)、任选取代的O-(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或至多三个卤基取代)或任选取代的-C(O)(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或至多三个卤基取代)；

[0104] R^{URE}是H、C_1-C_6烷基(优选H或C_1-C_3烷基)或-C(O)(C_1-C_6烷基)、所述基团中的每一个任选地被一个或两个羟基或至多三个卤素(优选氟基团)取代、或任选取代的杂环、例如哌啶、吗啉、吡咯啶、四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、哌嗪、其中的每一个任选地被取代、并且

[0105] Y^C是N或C-R^{YC}、其中R^{YC}是H、OH、CN、NO_2、卤基(优选Cl或F)、任选取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或至多三个卤基(例如CF_3)取代)、任选取代的O(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或至多三个卤基取代)或任选取代的炔基-C≡C-R_a、其中R_a是H或C_1-C_6烷基(优选C_1-C_3烷基)。

[0106] 术语“芳烷基”和“杂芳基烷基”是指分别包含芳基或杂芳基的基团、以及符合上述定义的烷基和/或杂烷基和/或碳环和/或杂环烷基环系统。

[0107] 如本文所用、术语“芳烷基”是指附接到上文所定义的烷基的如上文所定义的芳基。芳烷基通过烷基连接到母体部分、其中所述烷基具有一到六个碳原子。芳烷基中的芳基可以如上文所定义被取代。

[0108] 术语“杂环”是指含有至少一个杂原子(例如O、N或S)的环状基团、且可以是芳族(杂芳基)或非芳族。因此、取决于其使用的上下文、杂芳基部分包含在杂环的定义下。示例性的杂芳基如上所述。示范性杂环包括：氮杂环丁烷基、苯并咪唑基、1、4-苯并二氧杂环己烷基、1、3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、二氢咪唑基、二氢吡喃基、二氢呋喃基、二氧杂环己烷基、二氧杂环戊烷基、亚乙基脲、1、3-二氧杂环戊烷、1、3-二氧杂环己烷、1、4-二氧杂环己烷、呋喃基、高哌啶基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑啶基、吲哚啉基、吲哚基、异喹啉基、异噻唑啶基、异噻唑基、异噁唑啶基、异噁唑基、吗啉基、萘啶基、

噁唑啶基、噁唑基、吡啶酮、2-吡咯烷酮、吡啶、哌嗪基、N-甲基哌嗪基、哌啶基、邻苯二甲酰亚胺、丁二酰亚胺、吡嗪基、吡唑啉基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啶基、吡咯啉基、吡咯基、喹啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢喹啉、噻唑啶基、噻唑基、噻吩基、四氢噻吩、噁烷、氧杂环丁烷基、氧硫杂环戊烷基、噻烷等等。

[0109] 杂环基团可以任选地被选自由以下组成的组的成员取代:烷氧基、经取代的烷氧基、环烷基、经取代的环烷基、环烯基、经取代的环烯基、酰基、酰基氨基、酰氧基、氨基、经取代的氨基、氨基酰基、氨基酰氧基、氧基氨基酰基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫酮基、羧基、羧基烷基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、硫代杂环氧基、硫醇、硫代烷氧基、经取代的硫代烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂环、杂环氧基、羟胺基、烷氧基胺基、硝基、-SO-烷基、被-SO-取代的烷基、-SO芳基、-SO-杂芳基、-SO2-烷基、被-SO2-取代的烷基、-SO2-芳基、氧代(=O)和-SO2-杂芳基。此类杂环基可以具有单个环或多个稠环。氮杂环和杂芳基的实例包括(但不限于)吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吲哚嗪、异吲哚、吲哚、吲唑、嘌呤、喹嗪、异喹啉、喹啉、酞嗪、萘基吡啶、喹喏啉、喹唑啉、噌啉、喋啶、咔唑、咔啉、啡啶、吖啶、啡啉、异噻唑、吩嗪、异噁唑、啡噁嗪、吩噻嗪、咪唑啶、咪唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚啉、N-吗啉基、哌啶基、四氢呋喃基和其类似基团、以及N-烷氧基-含氮杂环。术语“杂环”还包括双环基团、其中杂环中的任一个与苯环或环己烷环或另一杂环(例如吲哚基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基等)稠合。

[0110] 术语“环烷基”可以意指(但决不限于)衍生自如本文中所定义的单环或多环烷基基团或环烷烃的单价基团、例如环中具有三个至二十个碳原子的饱和单环烃基、包括(但不限于)环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。术语“经取代的环烷基”可以意指(但决不限于)单环或多环烷基、且被一个或多个取代基取代、例如氨基、卤素、烷基、经取代的烷基、碳氧基、碳基巯基、芳基、硝基、巯基或磺酸基、而这些通用取代基具有与如此图例中所定义的相应基团的定义相同的含义。

[0111] “杂环烷基”是指单环或多环烷基基团、其中其环状结构中的至少一个环碳原子被选自N、O、S或P组成的组的杂原子置换。“经取代的杂环烷基”是指单环或多环烷基、其中其环状结构中的至少一个环碳原子被选自N、O、S或P组成的组的杂原子置换且所述基团含有一个或多个选自以下组成的组的取代基:卤素、烷基、经取代的烷基、碳基氧基、羰基巯基、芳基、硝基、巯基或磺酸基、而这些通用取代基的含义与此图例所定义的相应基团的定义相同。

[0112] 本公开的一个方面提供了可用于调节蛋白质活性的化合物。该化合物包含E3泛素连接酶结合部分和蛋白质靶向部分、两者优选通过化学连接基团连接或偶联在一起、其中所述E3泛素连接酶结合部分识别E3泛素连接酶、诸如小脑蛋白、VHL或IAP、并且蛋白质靶向部分识别靶蛋白(例如,Tau)。此类化合物在本文中可以被称为异型双官能化合物/分子或具有下述一般化学结构的化合物:

[0113] PTM-L-ULM、

[0114] 或其药学上可接受的盐、对映体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物或前药、

[0115] 其中:

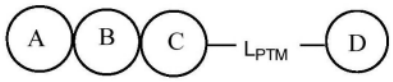
[0116] ULM是结合E3泛素连接酶的小分子E3泛素连接酶结合部分;

[0117] PTM是包含降解Tau蛋白的Tau蛋白靶向部分的小分子;以及

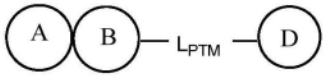
[0118] L是连接ULM和PTM的键或化学连接部分。

[0119] 在本文所述的任何方面或实施方案中、E3泛素连接酶结合部分靶向由希佩尔-林道(VLM)、小脑蛋白(CLM)和IAP(ILM)组成的组的成员。

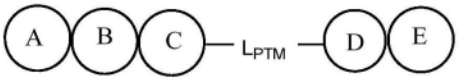
[0120] 在一个方面、本说明书提供了Tau蛋白结合部分(PTM)。在本文所述的任何方面或实施方案中、PTM由式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV或式XV表示：



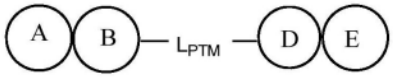
I



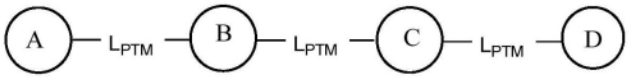
II



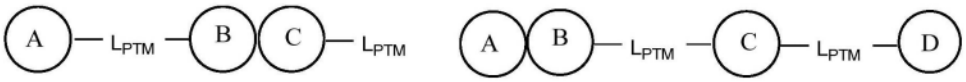
III



IV

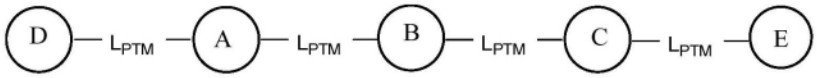


V

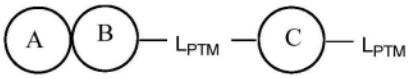


VI VII

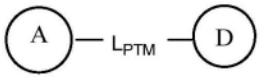
[0121]



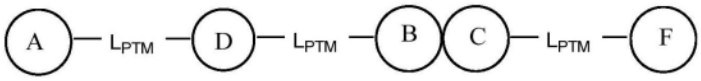
VIII



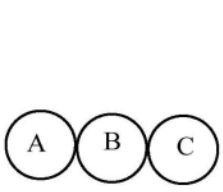
IX



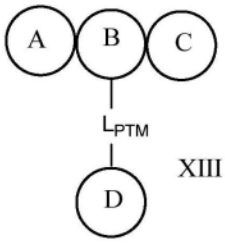
X



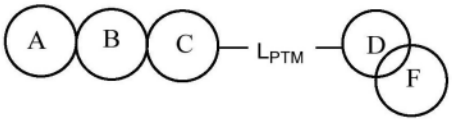
XI



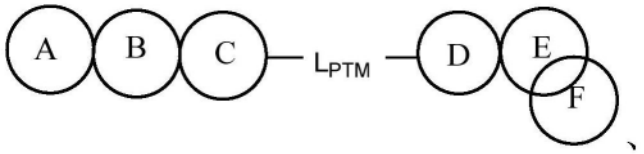
XII



XIII



XIV

[0122] 

、

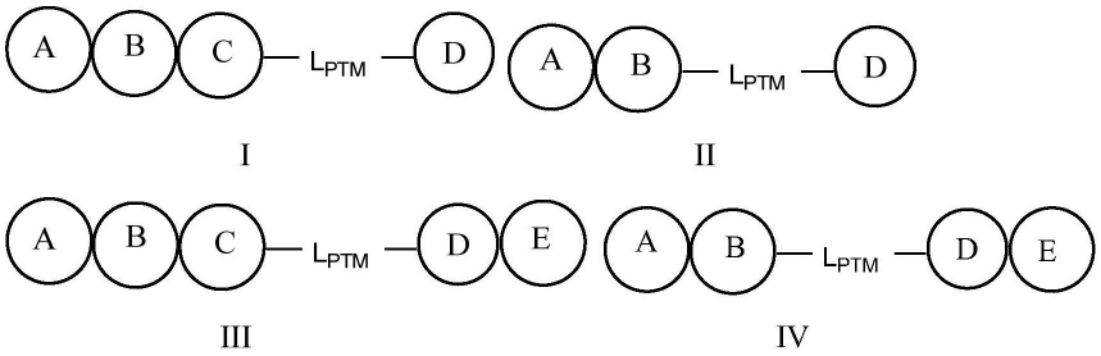
XV

[0123] 其中：

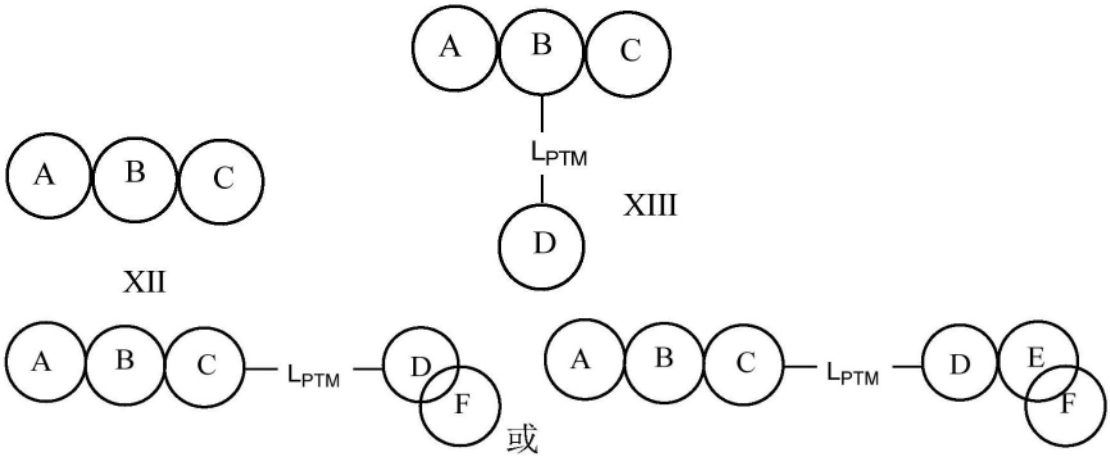
[0124] A、B、C、D、E和F独立地选自任选取代的5元或6元芳基或杂芳基环、任选取代的4至7元环烷基或杂环烷基、其中圆圈之间接触指示环稠合而重叠圆圈指示螺环；以及

[0125] L_{PTM}选自任选地被一个或多个环(即、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基)或者一个或多个官能团中断的键、烷基、烯基或炔基、所述官能团选自基团-O-、-S-、-NR^{1}_{PTM}-(其中R^{1}_{PTM}选自H或烷基)、-N=N-、-S(O)-、-SO_2-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-$NHSO_2$-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-或-OC(O)NH-、其中所述官能团任选地位于接头的任一末端处。

[0126] 在本文所述的任何方面或实施方案中、PTM由式I、II、III、IV、XII、XIII、XIV和XV表示：

[0127] 

I II III IV

[0128] 

XII XIII XIV XV

[0129] 其中：

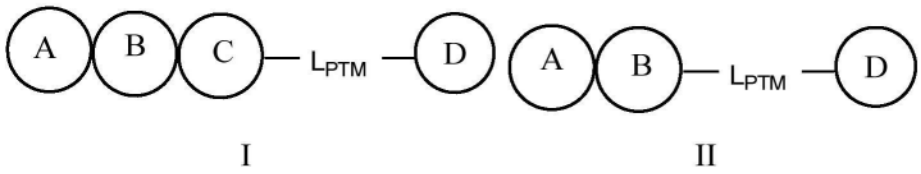
[0130] A、B、C、D、E和F独立地选自任选取代的5元或6元芳基或杂芳基环、任选取代的4至7元环烷基或杂环烷基、其中圆圈之间接触指示环稠合而重叠圆圈指示螺环；

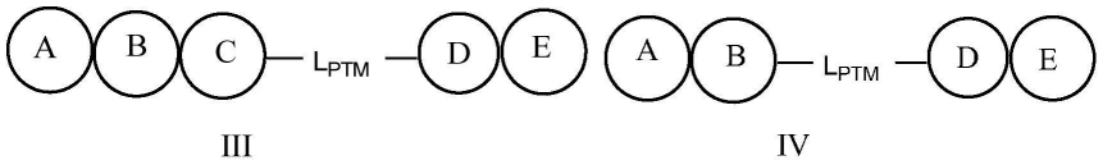
[0131] L_{PTM}选自任选地被一个或多个环(即、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基)或者一个或多个官能团中断的键、烷基、烯基或炔基、所述官能团选自基团-O-、-S-、-NR^{1PTM}-、-N=N-、-S(O)-、-SO_2-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-$NHSO_2$-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-或-OC(O)

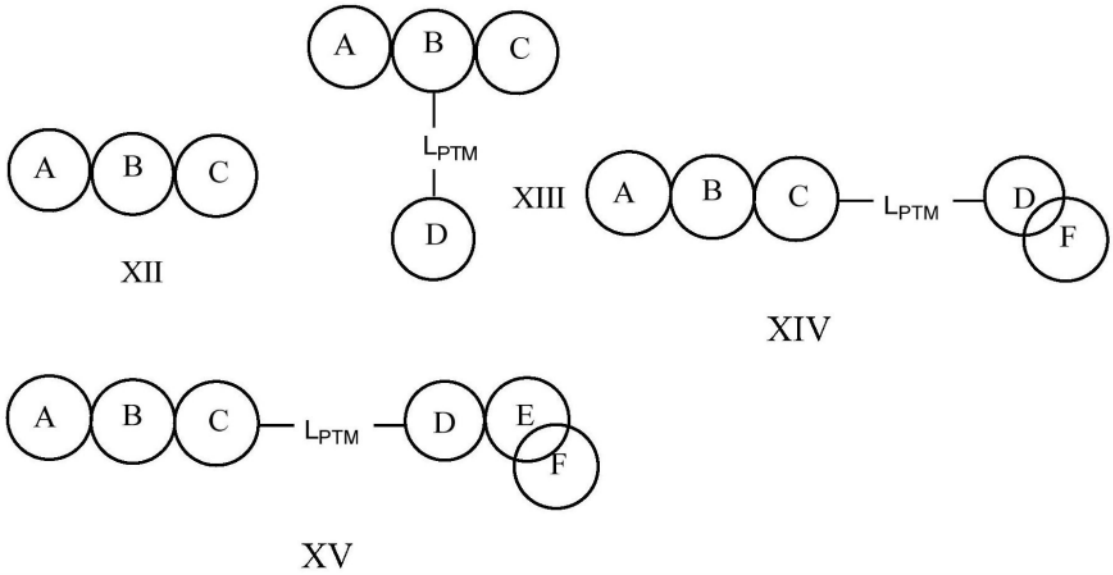
NH-、其中所述官能团任选地位于接头的任一末端处;以及

[0132] R^{1PTM}选自H、烷基或氟烷基、其中所述PTM经由化学连接基团(L)与ULM经由A、B、C、D、E或F中的至少一个(例如,A、C、D或E;或A、C、D、E或F)偶联。

[0133] 在本文所述的任何方面或实施方案中、PTM由式I、II、III、IV、XII、XIII、XIV和XV表示:

[0134] 



[0135] 

[0136] 其中:

[0137] A、B、C、D、E和F独立地选自任选取代的5元或6元芳基或杂芳基环、任选取代的4至7元环烷基或杂环烷基、其中圆圈之间接触指示环稠合而重叠圆圈指示螺环;

[0138] L_{PTM}选自任选地被一个或多个官能团中断的键、烷基、烯基或炔基、所述官能团选自基团-O-、-NR^{1PTM}-、-C(O)-、其中所述官能团任选地位于所述接头的任一末端处;以及

[0139] R^{1PTM}选自H、烷基或氟烷基。

[0140] 在本文所述的任何方面或实施方案中、PTM的A、B、C、D和F的芳基和杂芳基环任选地被1-8(例如,1-3)个取代基取代、所述取代基各自独立地选自烷基、烯基、卤代烷基、卤素、羟基、烷氧基、氟代烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、三氟甲基和氰基、其中所述烷基和烯基基团进一步任选地被取代。

[0141] 在本文所述的任何方面或实施方案中、A、B、C、F或其组合中的至少一者的环选自任选取代的5或6元芳基或杂芳基环;

[0142] 在本文所述的任何方面或实施方案中、PTM具有式I的化学结构、其中:

[0143] A、B和C环独立地是5或6元稠合芳基或杂芳基环;

[0144] L_{PTM}选自键或烷基、并且

[0145] D选自6元芳基、杂芳基或杂环烷基、

[0146] 其中A、B、C和D任选地被烷基、卤代烷基、卤素、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或氰基取代。

[0147] 在本文所述的任何方面或实施方案中、PTM具有式I的化学结构、其中：

[0148] A和C是苯基或6元杂芳基环；

[0149] B是5元杂芳基环；

[0150] L_{PTM}是键;以及

[0151] D是6元杂芳基或6元杂环烷基环；

[0152] 其中每个A、B、C和D任选独立地被烷基、卤代烷基、卤素、羟基、烷氧基、氨基、二烷基氨基或氰基取代、并且其中A、B、C和D环中任何一个的氮原子并非与杂原子或碳原子直接连接、另一个杂原子与所述杂原子或碳原子直接附接。

[0153] 在本文所述的任何方面或实施方案中、PTM具有式III或IV的化学结构、其中A、B和C是5或6元稠合芳基或杂芳基环、L_{PTM}选自键或烷基、并且D和E是5或6元稠合芳基或杂芳基环、其中A、B、C、D和E任选地被烷基、卤代烷基、卤素、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或氰基取代。

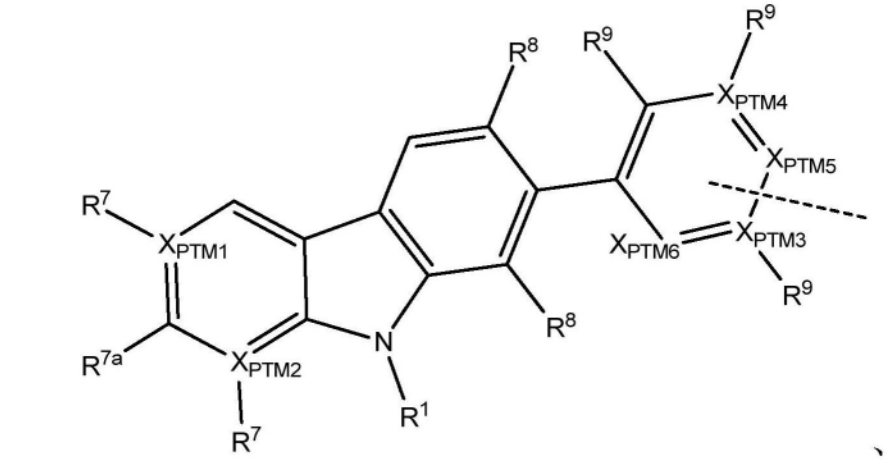
[0154] 在本文所述的任何方面或实施方案中、PTM具有式I或III的化学结构、其中：

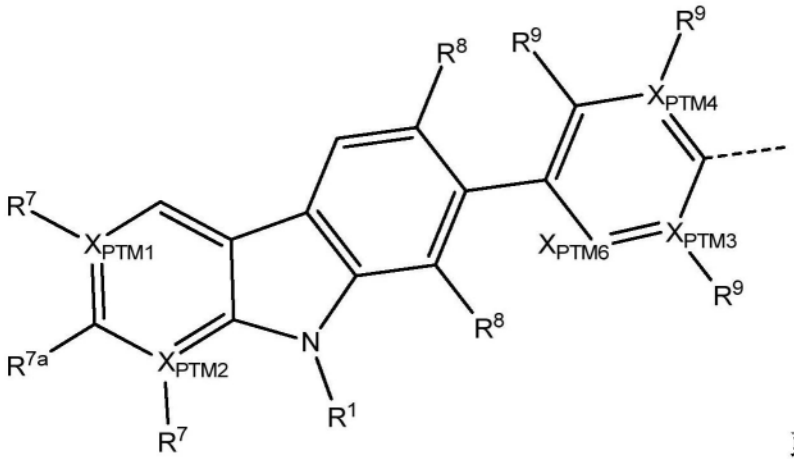
[0155] 环A、B和C中的两个环独立地选自5元或6元芳基或杂芳基环、所述环各自任选地被1-3个独立地选自任选取代的直链或支链烷基、任选取代的直链或支链烯基、卤代烷基、卤素、羟基、烷氧基、氟烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基和氰基的取代基取代；以及

[0156] L^{PTM}选自任选地被一个或多个环(即、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基)或者一个或多个官能团中断的键、烷基、烯基或炔基、所述官能团可包括-O-、-S-、-NR^1-(其中R^1选自H或烷基)、-S(O)-、-SO_2-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-$NHSO_2$-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-OC(O)NH-、其中所述官能团可任选地位于所述接头的任一末端处(即、与C或D环直接相邻)。

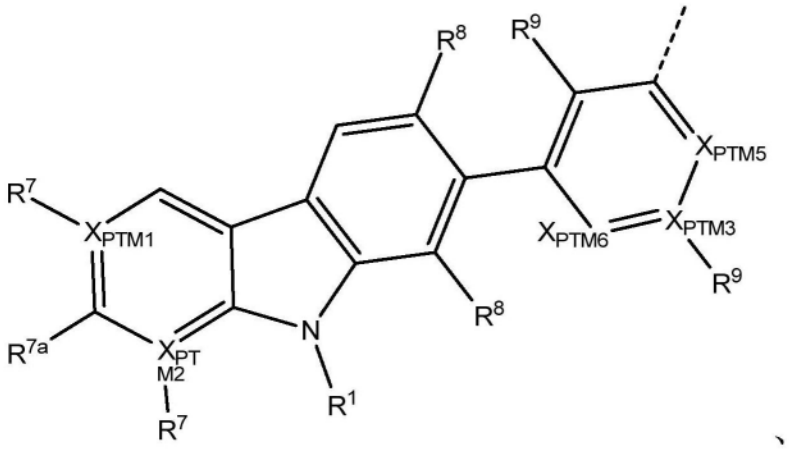
[0157] 在本文所述的任何方面或实施方案中、所述PTM由选自由以下组成的组的化学结构表示：

[0158]





或



[0159] 其中：

[0160] X_{PTM1}和X_{PTM2}中的一个为N而另一个为C；

[0161] X_{PTM3}、X_{PTM4}、X_{PTM5}独立地为C或N；

[0162] X_{PTM6}为CH或N；

[0163] R^1为H、C_{1-4}烷基(例如,甲基)或C_{1-3}氟烷基(例如,$-CH_2CF_3$、$-CHF_2$)；

[0164] 每个R^7独立地：(i)当其附接的原子为碳时、其为H、卤素、C_{1-4}烷基(例如,甲基)或C_{1-3}氟烷基(例如,-CF3)；或(ii)当其附接的原子为氮时、其不存在；

[0165] R^{7a}为H、卤素、C_{1-4}烷基(例如,甲基)或C_{1-3}氟烷基(例如,$-CF_3$)；

[0166] 每个R^8独立地为H或卤素(例如,F、Cl、Br)；

[0167] 每个R^9独立地:(i)当其附接的原子为碳时、其为H、卤素(例如,F、Cl、Br)、C_{1-C4}烷基(例如,甲基)、C_{1-3}氟烷基(例如,CF_3)或-CN;或(ii)当其附接的原子为氮时、其不存在;以及

[0168] 是所述PTM连接到化学接头基团(L)或直接连接到ULM的附接点、

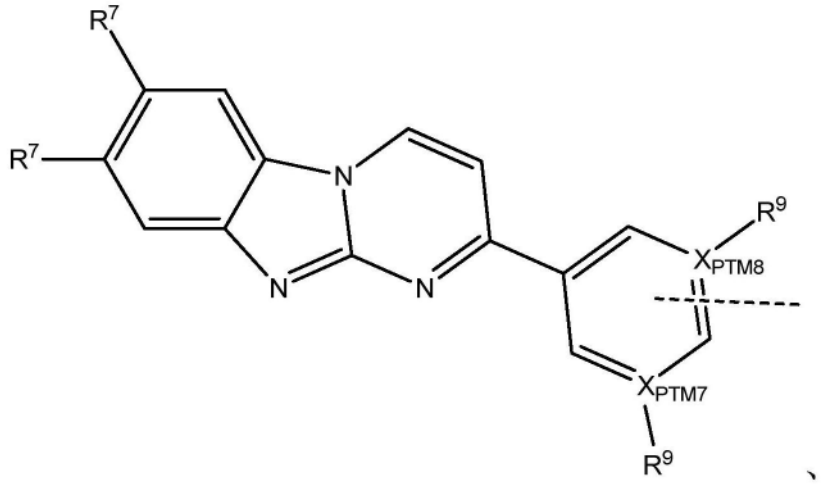
[0169] 其中:

[0170] 仅一个R^7或R^{7a}为卤素、C_{1-4}烷基或C_{1-3}氟烷基;

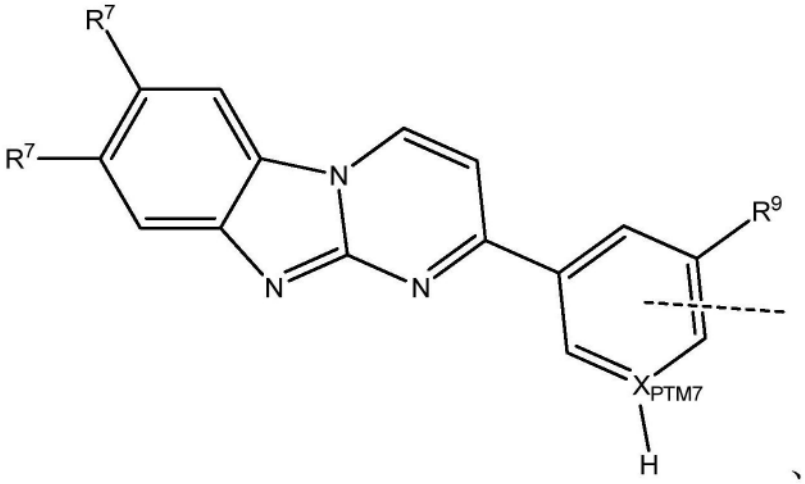
[0171] 不超过两个(例如,0、1或2个)R^9为卤素或-CN;以及

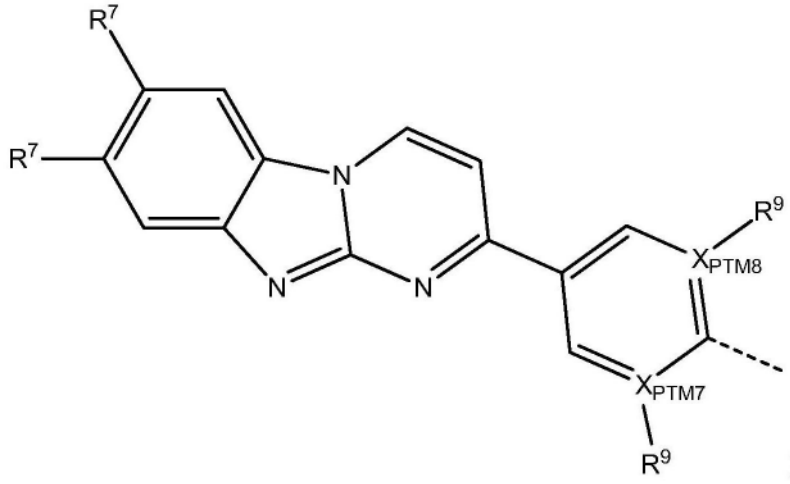
[0172] X_{PTM3}、X_{PTM4}、X_{PTM5}和X_{PTM6}中的0、1或2个为N。

[0173] 在本文所述的任何方面或实施方案中、所述PTM由选自由以下组成的组的化学结构表示:



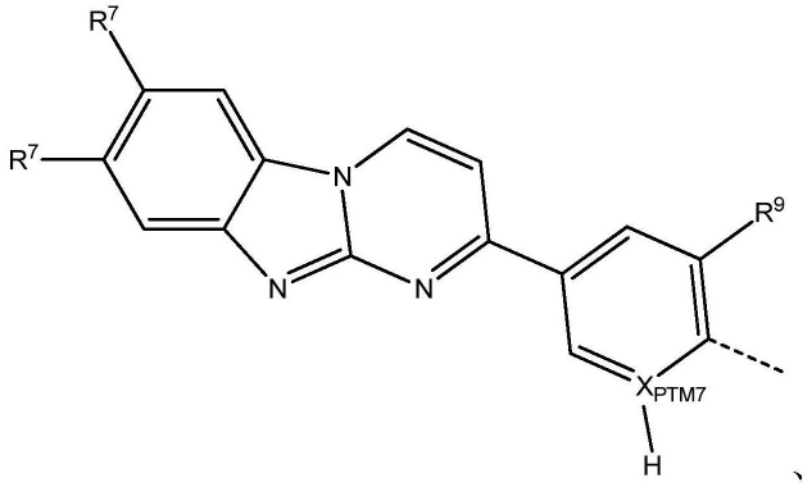
[0174]





或

[0175]



、

[0176] 其中：

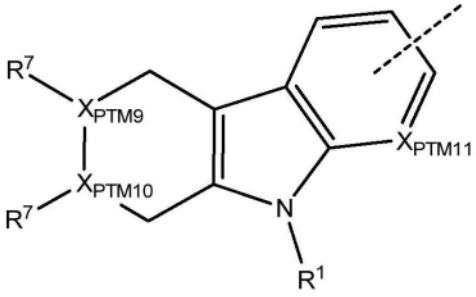
[0177] X_{PTM7}和X_{PTM8}独立地为氮或碳；

[0178] 每个R^7独立地为H或卤素(例如,F、Cl、Br)；

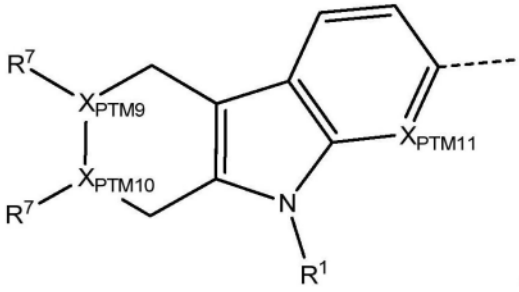
[0179] 每个R^9独立地：(i)当其附接的原子为碳时、其为卤素、H或C_{1-3}氟烷基(例如,$-CF_3$)；或(ii)当其附接的原子为氮时、其不存在；并且

[0180] ----- 是所述PTM连接到化学连接基团(L)或直接连接到ULM的附接点。

[0181] 在本文所述的任何方面或实施方案中、所述PTM由选自由以下组成的组的化学结构表示：

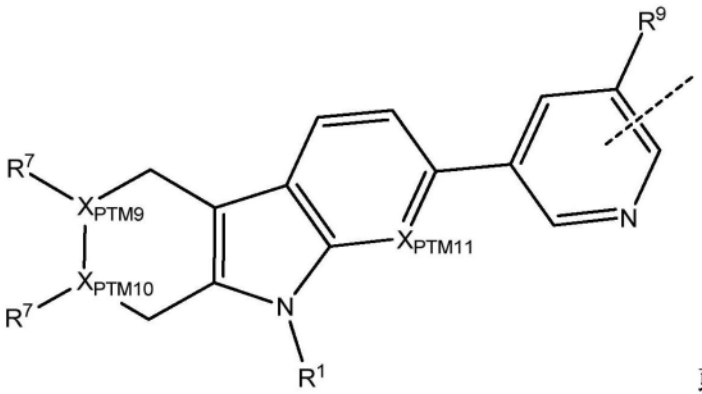


、

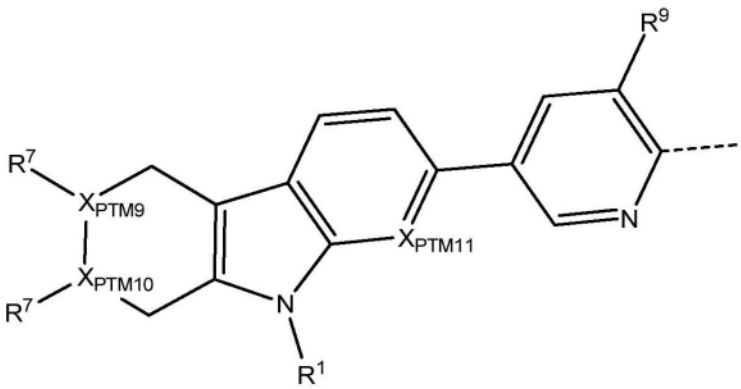


、

[0182]



或



[0183] 其中：

[0184] X_{PTM9}或X_{PTM10}中的一个为N而另一个为CH_2；

[0185] X_{PTM11}为氮或CH；

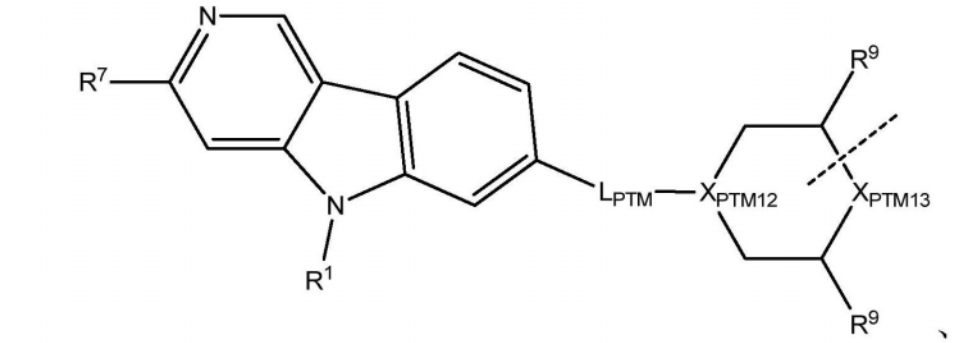
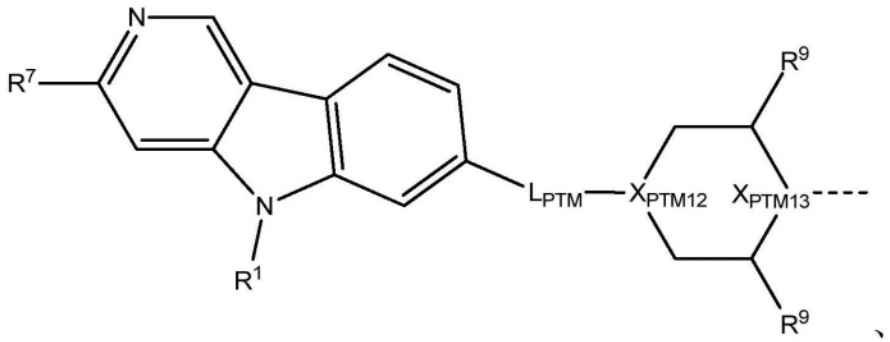
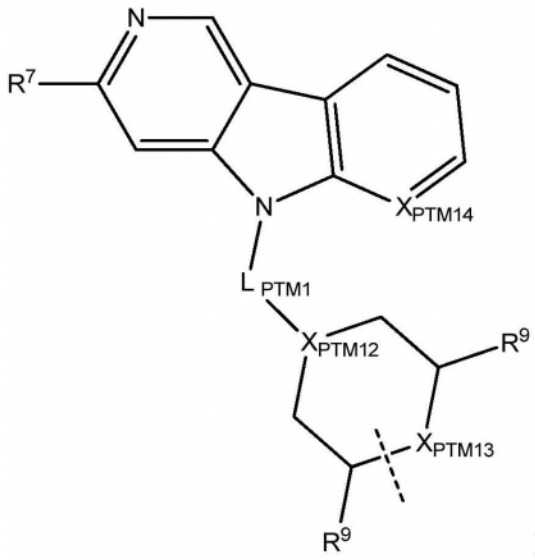
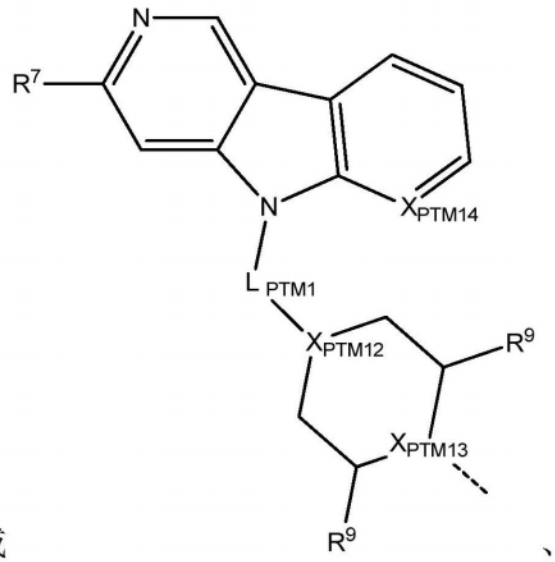
[0186] R^1为H、C_{1-4}烷基(例如,甲基)、C_{1-3}氟烷基(例如,$-CH_2CF_3$、$-CHF_2$)；

[0187] R^7(i)当其附接的原子为碳时、其为H;或(ii)当其附接的原子为氮时、其为H或C1-3烷基；

[0188] R^9为H、卤素、卤素(例如,F、Cl、Br)或C_{1-2}氟烷基($-CF_3$)；以及

[0189] ----- 是所述PTM连接到化学连接基团(L)或直接连接到ULM的附接点。

[0190] 在本文所述的任何方面或实施方案中、所述PTM由选自由以下组成的组的化学结构表示：

[0191] 


或


[0192] 其中：

[0193] 每个X_{PTM12}和X_{PTM13}独立地为氮或碳、有氢原子以完成化合价、其中X_{PTM12}和X_{PTM13}中的至少一个为氮；

[0194] X_{PTM14}为氮或CH；

[0195] L_{PTM}为键、C_{1-3}烷基、C_{2-3}炔基(例如,C3炔基)、其中所述烷基的碳任选地被O或C(=O)置换；

[0196] L_{PTM1}为C_{1-C4}烷基；

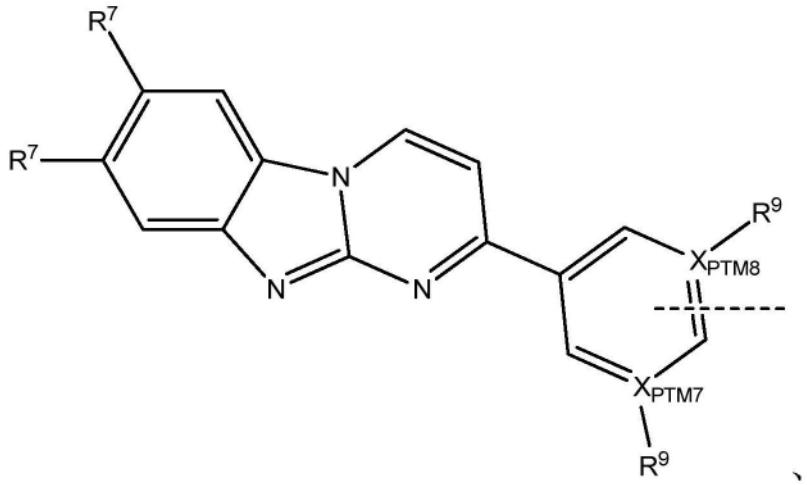
[0197] R^1为H、C_{1-4}烷基(例如,甲基)、C_{1-3}氟烷基(例如,$-CH_2CF_3$、$-CHF_2$)；

[0198] R^7为H、卤素、C_{1-4}烷基(例如,甲基)或C_{1-3}氟烷基(例如,$-CF_3$)；

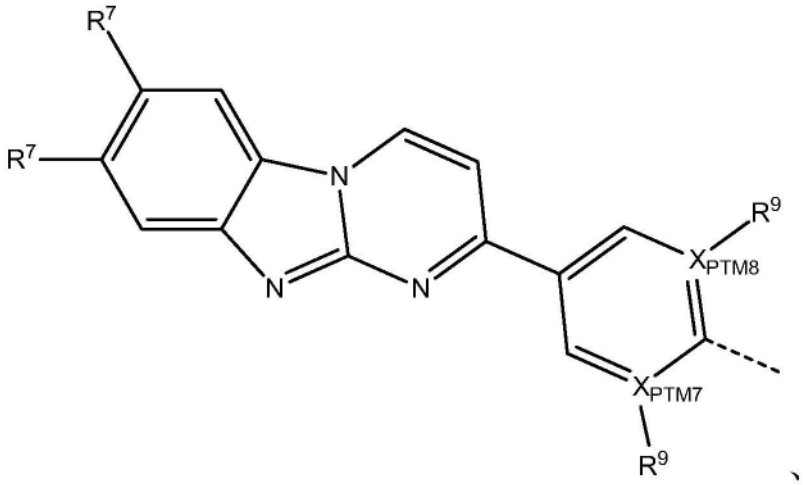
[0199] 每个R^9独立地为H或卤素(例如,F、Cl、Br)；并且

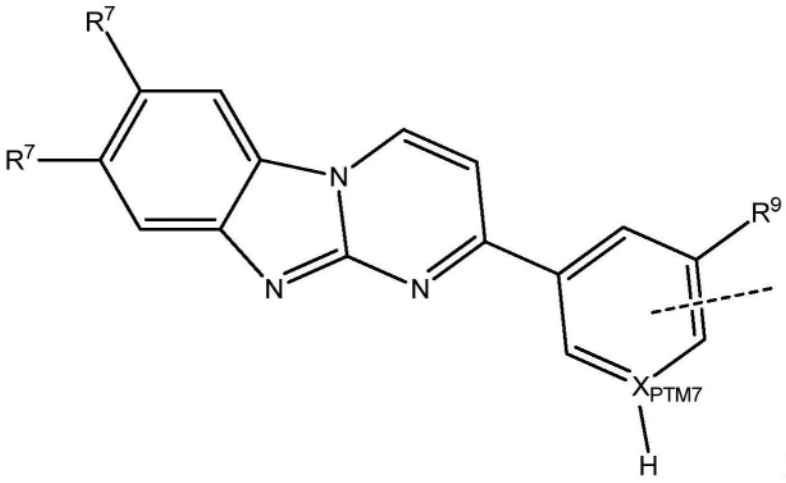
[0200] ------ 是所述PTM连接到化学连接基团(L)或直接连接到ULM的附接点。

[0201] 在本文所述的任何方面或实施方案中、所述PTM由选自由以下组成的组的化学结构表示：



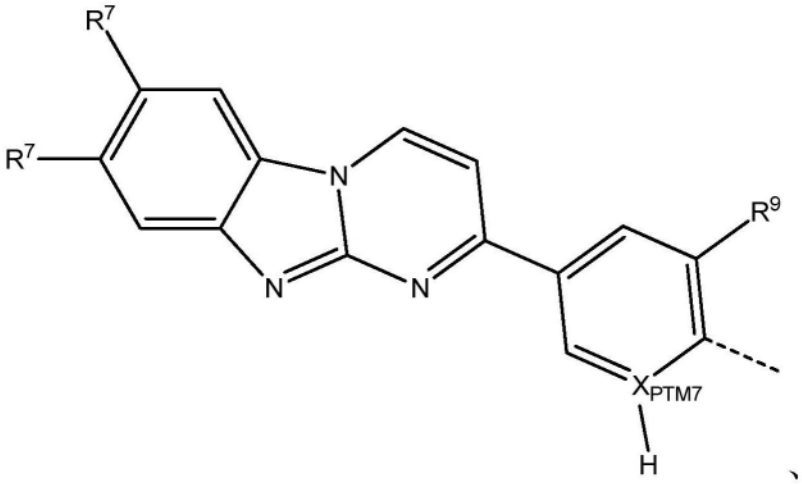
[0202]





或

[0203]



[0204] 其中：

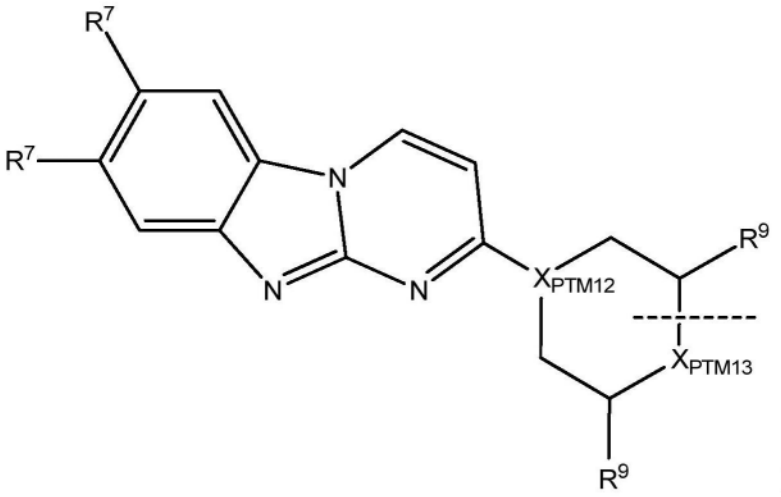
[0205] X_{PTM7}和X_{PTM8}独立地为氮或碳；

[0206] 每个R^7独立地为H或卤素(例如,F、Cl、Br)；

[0207] 每个R^9独立地：(i)当其附接的原子为碳时、其为卤素或H;或(ii)当其附接的原子为氮时、其不存在;并且

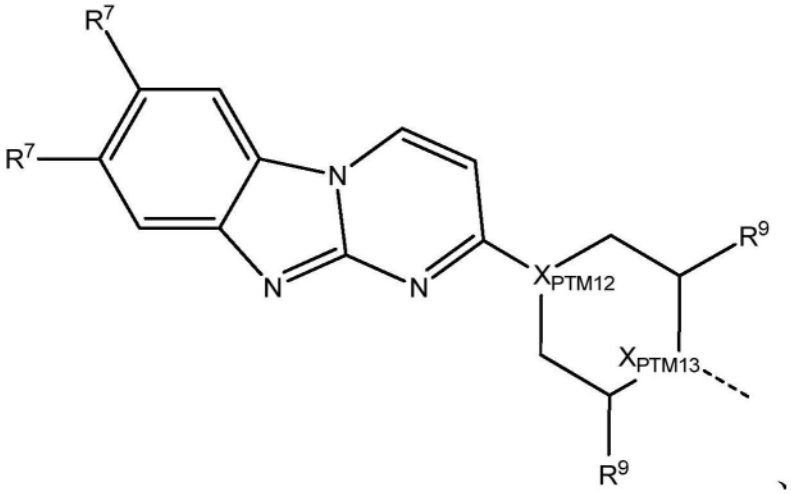
[0208] 是所述PTM连接到化学连接基团(L)或直接连接到ULM的附接点。

[0209] 在本文所述的任何方面或实施方案中、所述PTM由选自由以下组成的组的化学结构表示：



或

[0210]



[0211] 其中：

[0212] 每个X_{PTM12}和X_{PTM13}独立地为氮或碳、有氢原子以完成化合价、其中X_{PTM12}和X_{PTM13}中的至少一个为氮；

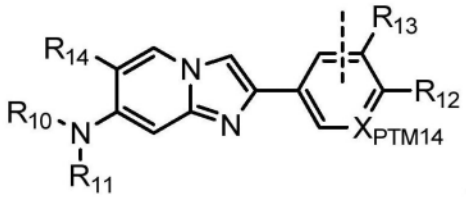
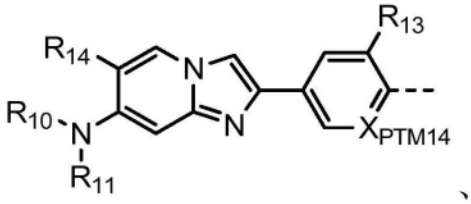
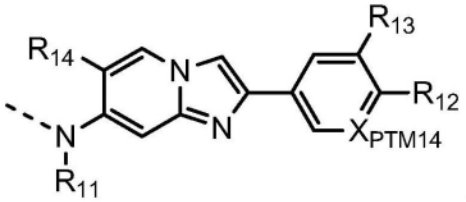
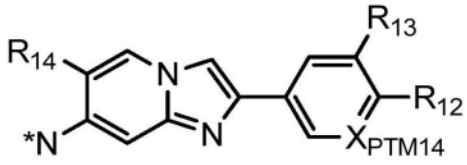
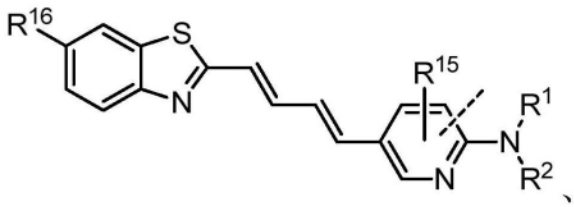
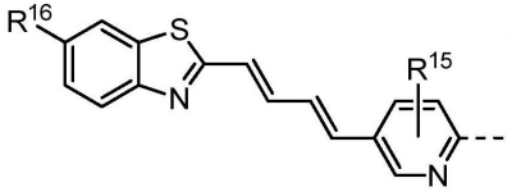
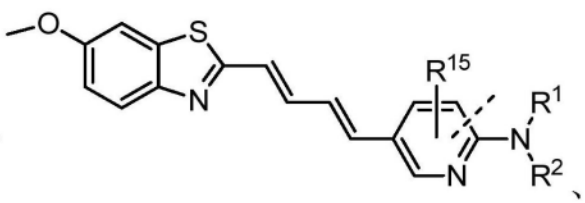
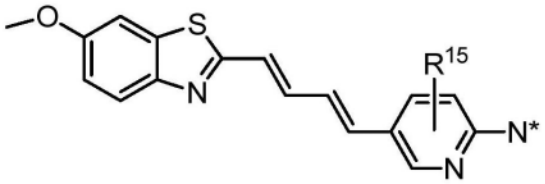
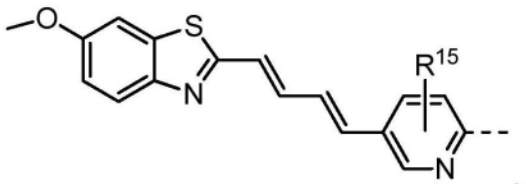
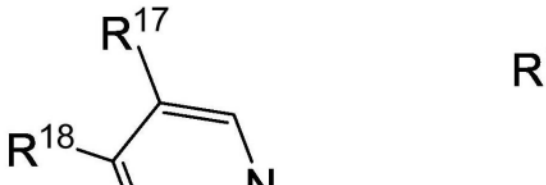
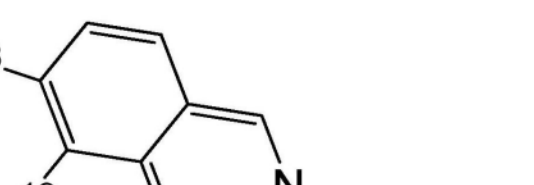
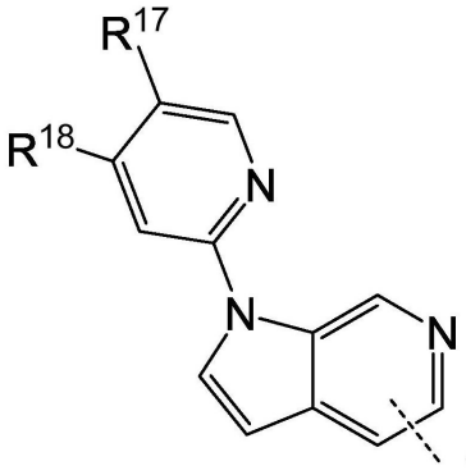
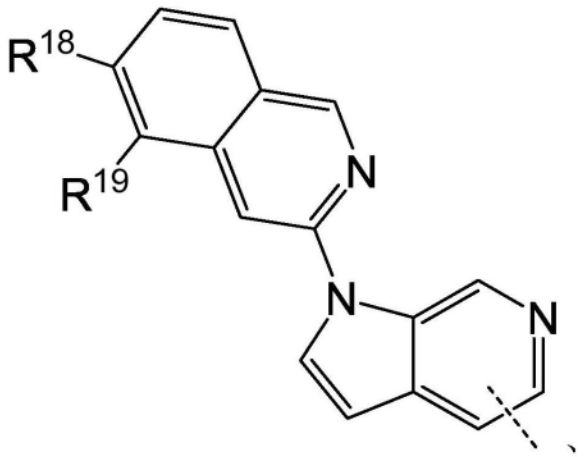
[0213] 每个R^7独立地为H或卤素(例如,F、Cl、Br)；

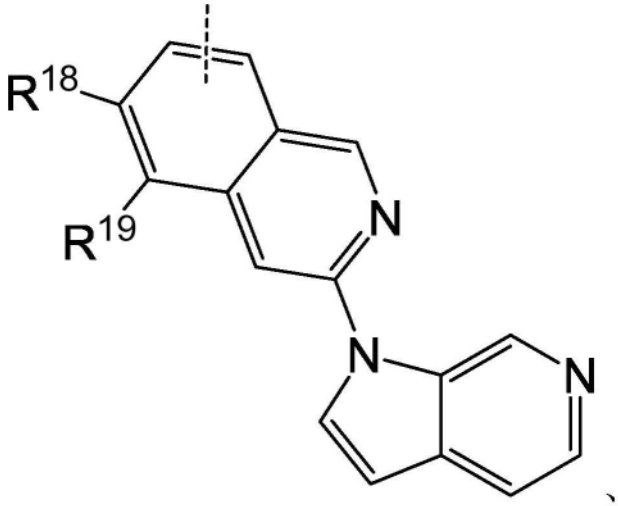
[0214] 每个R^9独立地为H或卤素(例如,F、Cl、Br)；并且

[0215] 是所述PTM连接到化学连接基团(L)或直接连接到ULM的附接点。

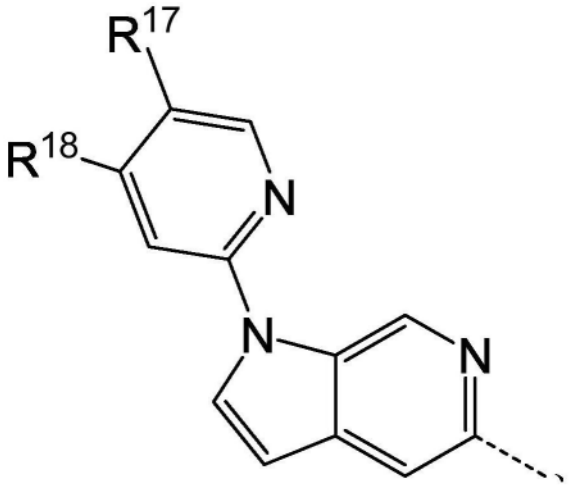
[0216] 在本文所述的任何方面或实施方案中、所述PTM由选自由以下组成的组的化学结构表示：

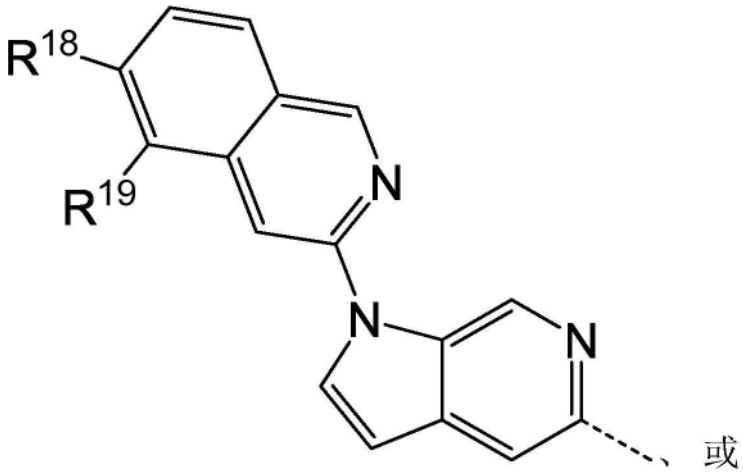
[0217]



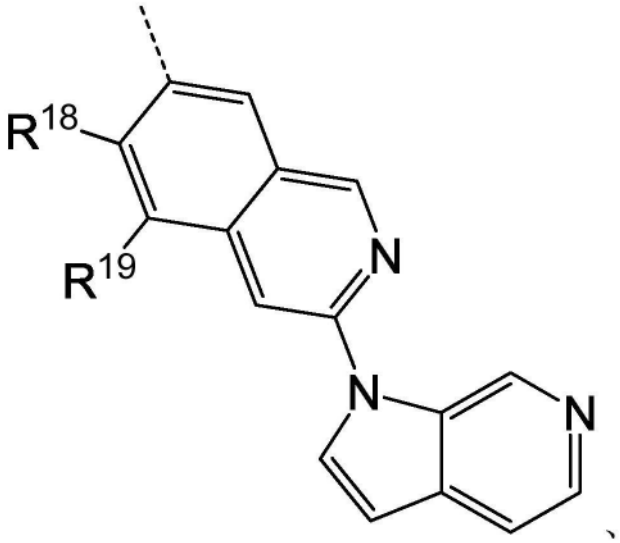
[0218]





或

[0219]



[0220] 其中：

[0221] X_{PTM14}为N或CH；

[0222] R^{10}和R^{11}独立地选自H、甲基和乙基；

[0223] R^{12}和R^{13}独立地选自H、甲基、乙基、卤素(例如,F、Cl、Br)、C_{1-3}烷基(例如,甲基)和C_{1-2}卤代烷基；

[0224] R^{14}选自H、甲基、乙基和卤素(例如,F、Cl、Br)；

[0225] R^{15}为独立地选自H、甲基、乙基和卤素的1至2个取代基；

[0226] R^{16}为H、OH或C_{1-3}烷氧基(例如,甲氧基)；

[0227] R^{17}为H、卤素(例如,F、Cl、Br)或C_{1-3}烷基(例如,甲基)；

[0228] R^{18}为H、卤素(例如,F、Cl、Br)或C_{1-2}卤代烷基(例如,$-CF_3$)

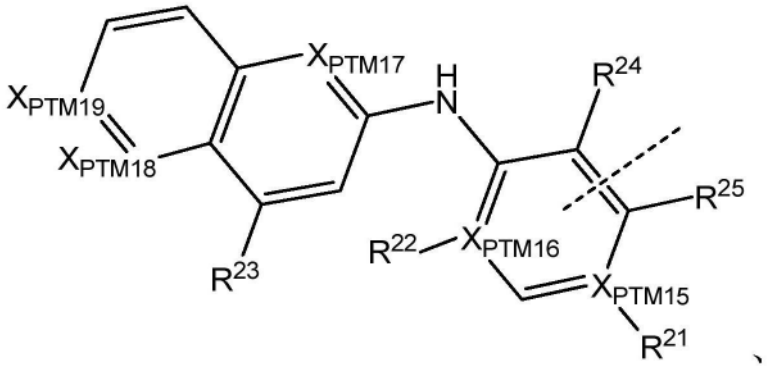
[0229] R^{19}为H、卤素(例如,F、Cl、Br)、C_{1-2}卤代烷基(例如,$-CF_3$)或$-NH_2$、$N(R^{20})_2$；

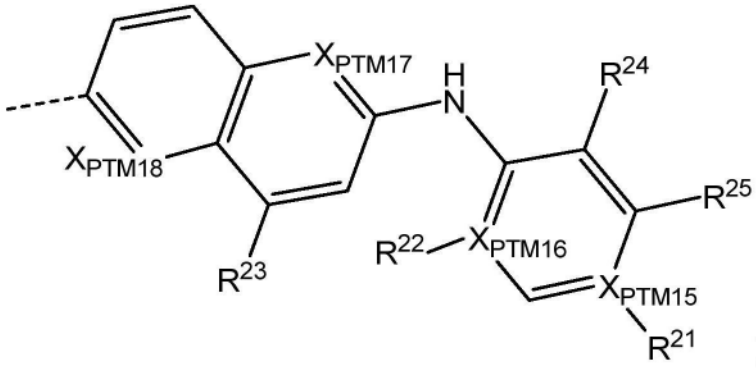
[0230] 每个R^{20}独立地为H或C_{1-3}烷基(例如,甲基)；

[0231] N*是所述PTM连接到所述化学连接基团(L)或直接连接到所述ULM的附接点;并且

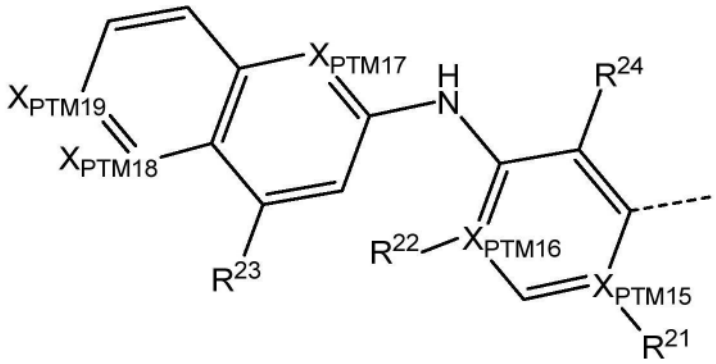
[0232] 是所述PTM连接到所述化学连接基团(L)或直接连接到所述ULM的附接点。

[0233] 在本文所述的任何方面或实施方案中、所述PTM由选自由以下组成的组的化学结构表示：



[0234] 

或



[0235] 其中：

[0236] X_{PTM17}、X_{PTM18}和X_{PTM19}中的每一个独立地为N或CH；

[0237] X_{PTM15}和X_{PTM16}中的每一个独立地为N或C；

[0238] R^{21}：(i)当其附接的原子为碳时、其为H或C_{1-3}烷基(例如,甲基)；或(ii)当其附接的原子为氮时、其不存在；

[0239] R^{22}(i)当其附接的原子为碳时、其为H或卤素(例如,F、Cl、Br)；或(ii)当其附接的原子为氮时、其不存在；

[0240] R^{23}为H或卤素(例如,F、Cl、Br)；

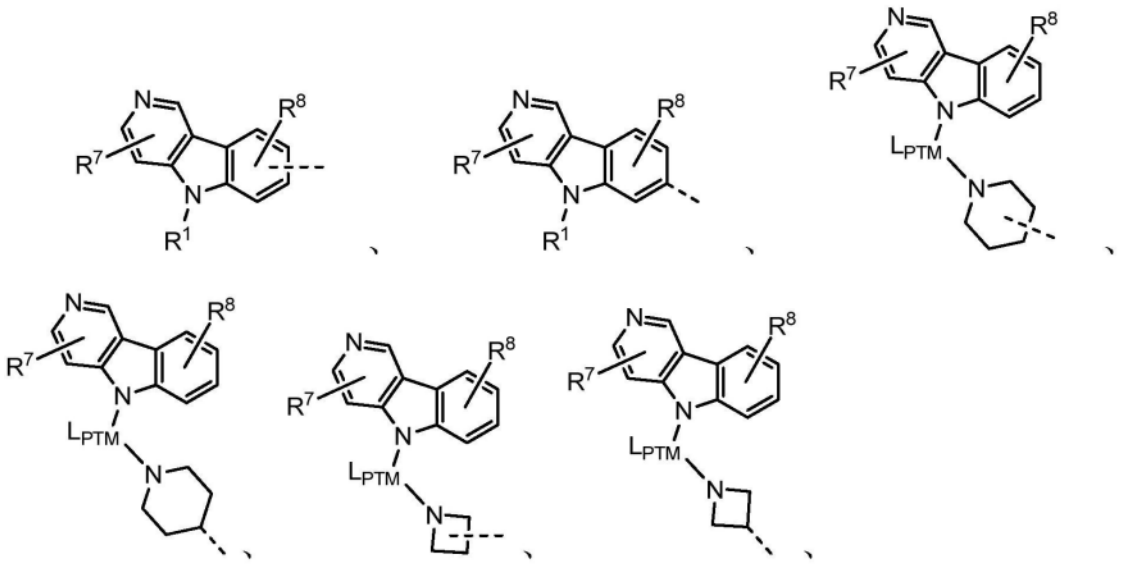
[0241] R^{24}为H或卤素(例如,F、Cl、Br)；

[0242] R^{25}为H或C_{1-3}烷基(例如,甲基)；并且

[0243] 是所述PTM连接到所述化学连接基团(L)或直接连接到所述ULM的附接点。

[0244] 在本文所述的任何方面或实施方案中、PTM的每个环存在零个或一个氮

[0245] 在本文所述的任何方面或实施方案中、所述PTM由选自由以下组成的组的化学结构表示：

[0246] 

[0247] 其中：

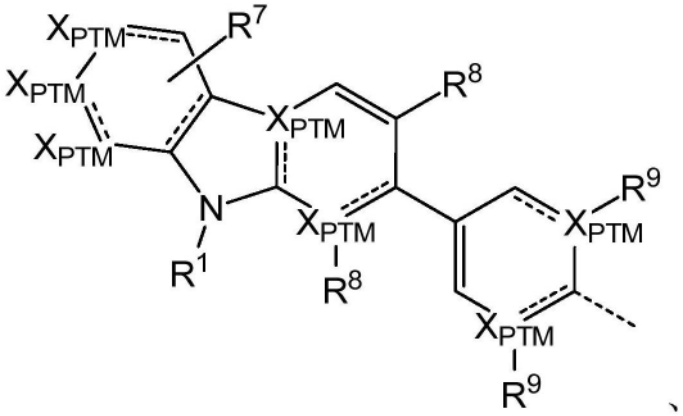
[0248] R^1选自H、任选取代的烷基(例如,卤代烷基、氟烷基、二氟甲基或三氟甲基)、甲基、乙基、2-氟乙基和2,2,2-三氟乙基;以及

[0249] R^7和R^8中的每一个独立地是独立地选自H、任选取代的烷基、卤代烷基、卤素、羟基、烷氧基、氨基、二烷基氨基、乙酰氨基、三氟甲基或氰基的1或2个取代基。

[0250] L_{PTM}选自任选地被一个或多个官能团中断的键、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基或C_{2-3}炔基、所述官能团选自基团-O-、-NR^{1PTM}-、-C(O)-、其中所述官能团任选地位于所述接头的任一末端处;并且

[0251] 是所述PTM连接到所述化学连接基团(L)或直接连接到所述ULM的附接点。

[0252] 在本文所述的任何方面或实施方案中、所述PTM由选自由以下组成的组的化学结构表示：

[0253] 

[0254] 其中：

[0255] 每个R^1和R^7独立地选自H、卤基、F、C_{1-3}烷基、-CH(F_2)、-CH_2C(F_3)、CN;

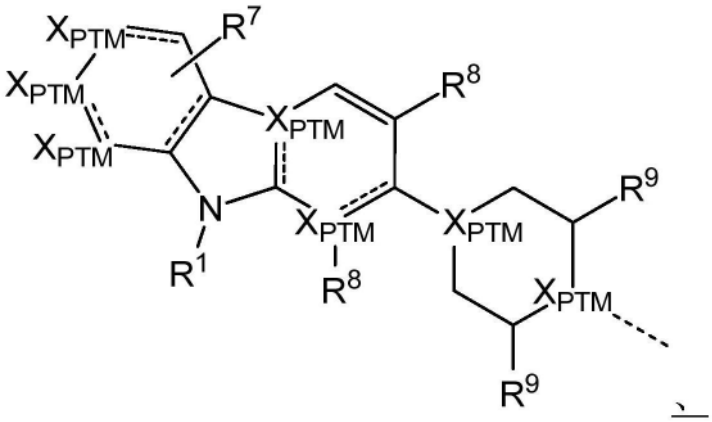
[0256] 每个R^8和每个R^9独立地选自H、卤基、F、C_{1-3}烷基、-CH(F_2)、-CH_2C(F_3)、CN;

[0257] 每个X_{PTM}独立地为C或N;

[0258] 为单键或双键;并且

[0259] ----- 是连接至化学连接基团(L)的附接位点。

[0260] 在本文所述的任何方面或实施方案中、所述PTM由选自由以下组成的组的化学结构表示：

[0261] 

[0262] 其中：

[0263] 每个R^1和R^7独立地选自H、卤基、F、C_{1-3}烷基、-CH(F_2)、-$CH_2C(F_3)$、CN；

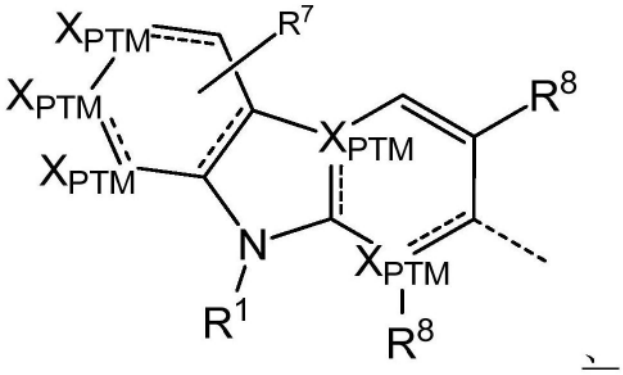
[0264] 每个R^8和每个R^9独立地选自H、卤基、F、C_{1-3}烷基、-CH(F_2)、-$CH_2C(F_3)$、CN；

[0265] 每个X_{PTM}独立地为C或N；

[0266] ═══ 为单键或双键；并且

[0267] ----- 是连接至化学连接基团(L)的附接位点。

[0268] 在本文所述的任何方面或实施方案中、所述PTM由选自由以下组成的组的化学结构表示：

[0269] 

[0270] 其中：

[0271] 每个R^1和R^7独立地选自H、卤基、F、C_{1-3}烷基、-CH(F_2)、-$CH_2C(F_3)$、CN；

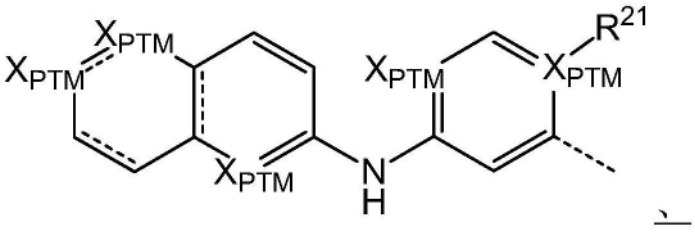
[0272] 每个R^8独立地选自H、卤基、F、C_{1-3}烷基、-CH(F_2)、-$CH_2C(F_3)$、CN；

[0273] 每个X_{PTM}独立地为C或N；

[0274] ═══ 为单键或双键；并且

[0275] ----- 是连接至化学连接基团(L)的附接位点。

[0276] 在本文所述的任何方面或实施方案中、所述PTM由选自由以下组成的组的化学结构表示：

[0277] 

[0278] 其中：

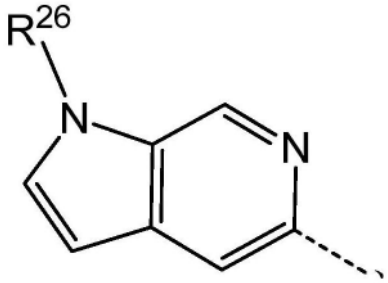
[0279] 每个R^{21}独立地选自H、卤基、F、C_{1-3}烷基、-CH(F_{2})、-$CH_2C(F_{3})$、CN；

[0280] 每个X_{PTM}独立地为C或N；

[0281] 为单键或双键；并且

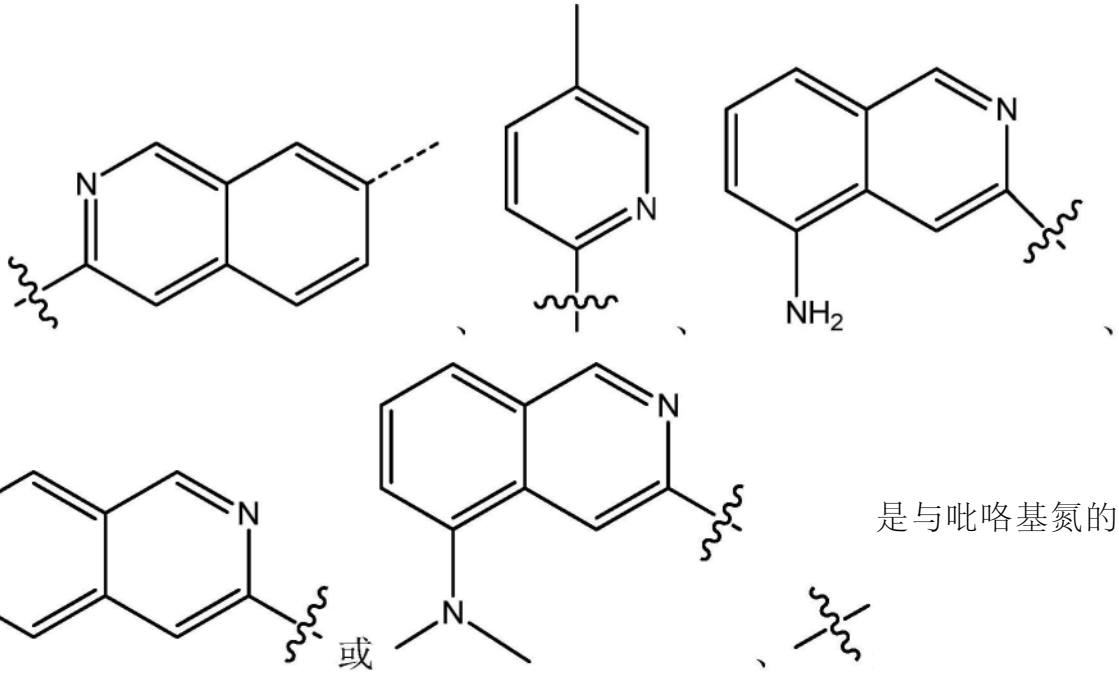
[0282] 是连接至化学连接基团(L)的附接位点。

[0283] 在本文所述的任何方面或实施方案中、所述PTM由选自由以下组成的组的化学结构表示：

[0284] 

[0285] 其中：

[0286] 每个R^{26}为H、任选取代的环状基团、杂环基团、杂双环基团或选自以下的成员

[0287] 

是与吡咯基氮的偶联位点、并且

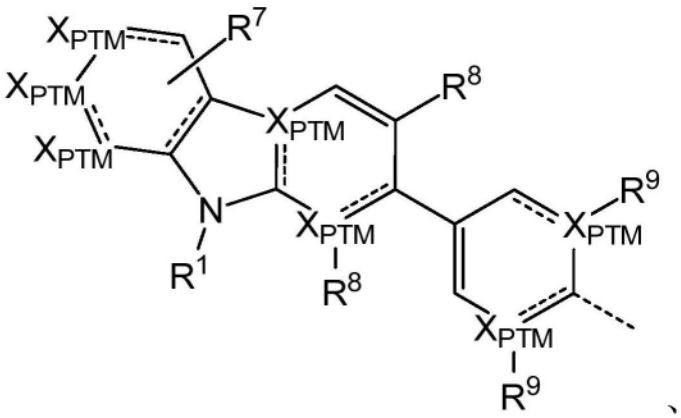
[0288] 是连接至化学连接基团(L)的附接位点。

[0289] 在一个方面、本公开提供了一种以下结构的化合物：

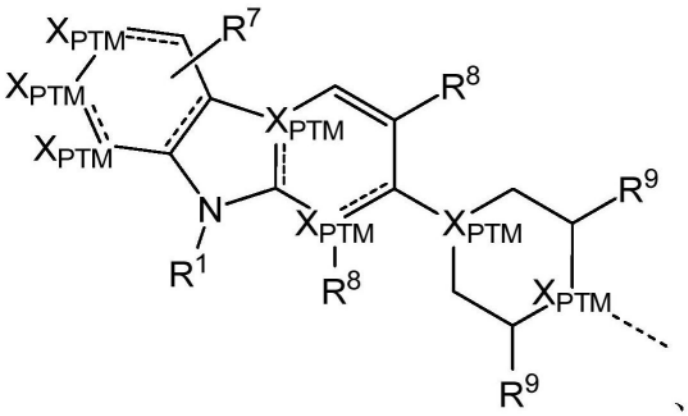
[0290] PTM-L-ULM、

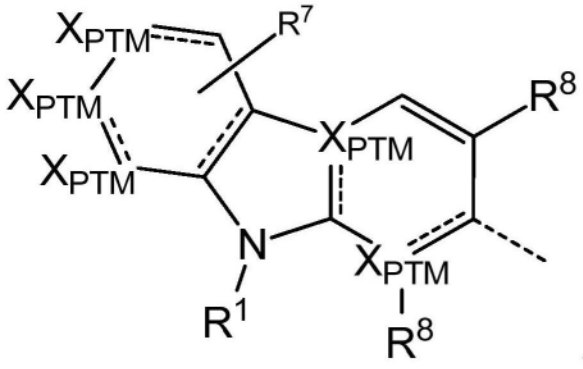
[0291] 其中:PTM为Tau蛋白靶向部分、L为化学连接部分、并且ULM为E3泛素连接酶结合部分、并且其中

[0292] (i)PTM是选自以下的结构：

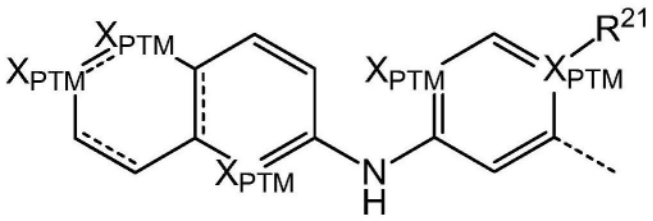


[0293]





和



[0294] 其中：

[0295] 每个R^1和R^7独立地选自H、卤基、F、C_{1-3}烷基、-CH(F_2)、-$CH_2C(F_3)$、CN；

[0296] 每个R^8和每个R^9独立地选自H、卤基、F、C_{1-3}烷基、-CH(F$_{2)}$、-CH_2C(F$_{3)}$、CN；

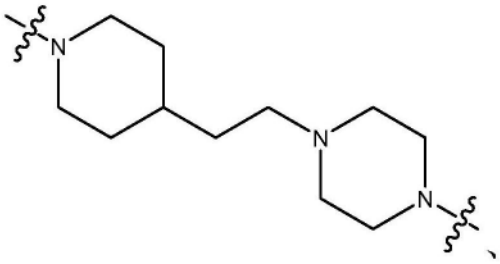
[0297] 每个R^{21}独立地选自H、卤基、F、C_{1-3}烷基、-CH(F$_{2)}$、-CH_2C(F$_{3)}$、CN；

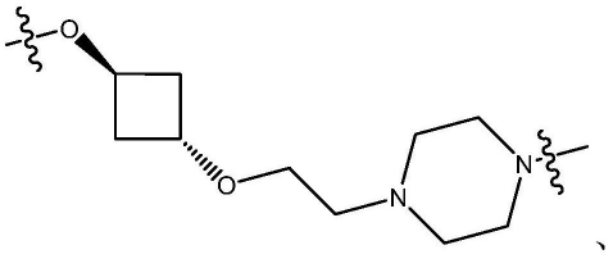
[0298] 每个X_{PTM}独立地为C或N；

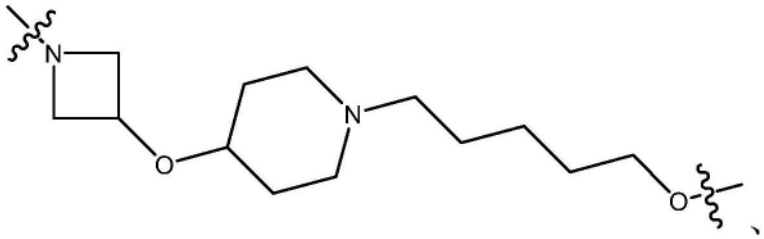
[0299] 为单键或双键；并且

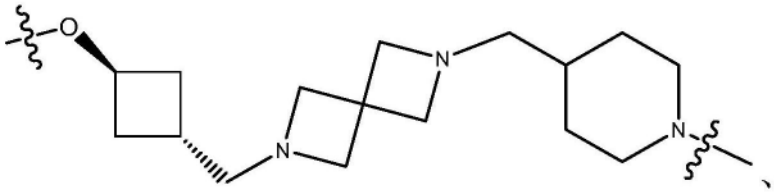
[0300] 是连接至化学连接基团(L)的附接位点；

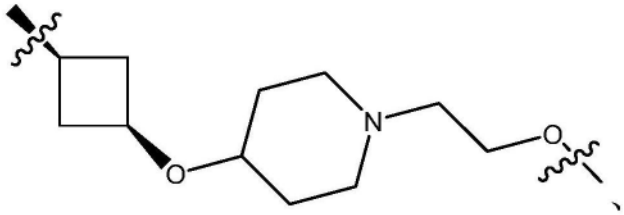
[0301] (ii)L是选自以下的结构：

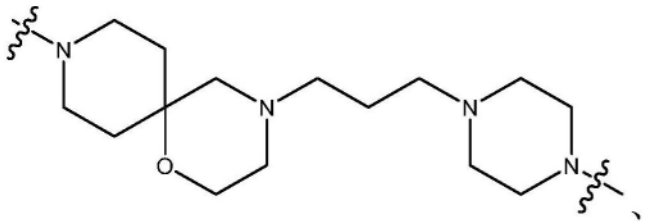


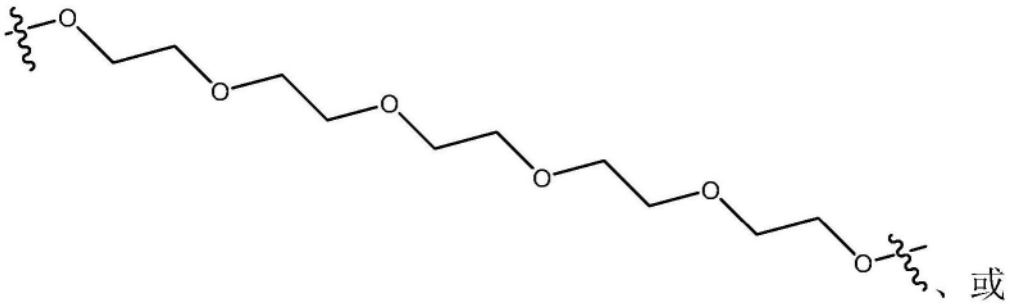


[0302] 

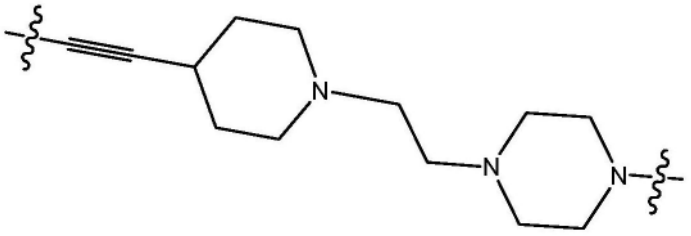






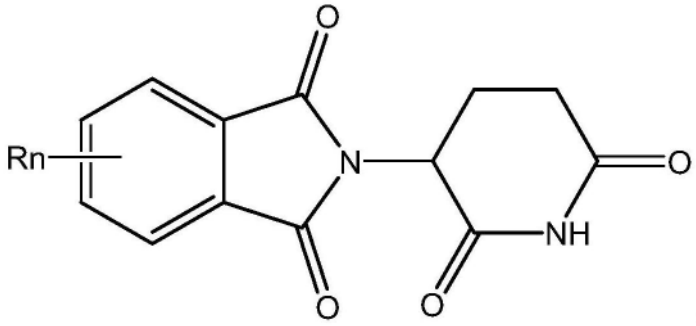


、或



其中 是连接至ULM或PTM的附接位点;并且

[0303] (iii)ULM是根据以下的结构:

[0304] 

[0305] 其中:

[0306] R独立地为H、卤基、甲氧基或化学连接基团(L)的附接位点、并且

[0307] n是选自1、2、3或4的整数、

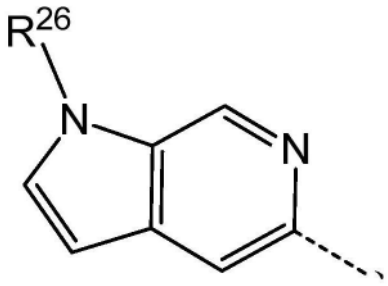
[0308] 其中至少一个R是连接至化学连接基团(L)或其药学上可接受的盐的附接位点。

[0309] 在一个方面、本公开提供了一种以下结构的化合物:

[0310] PTM-L-ULM、

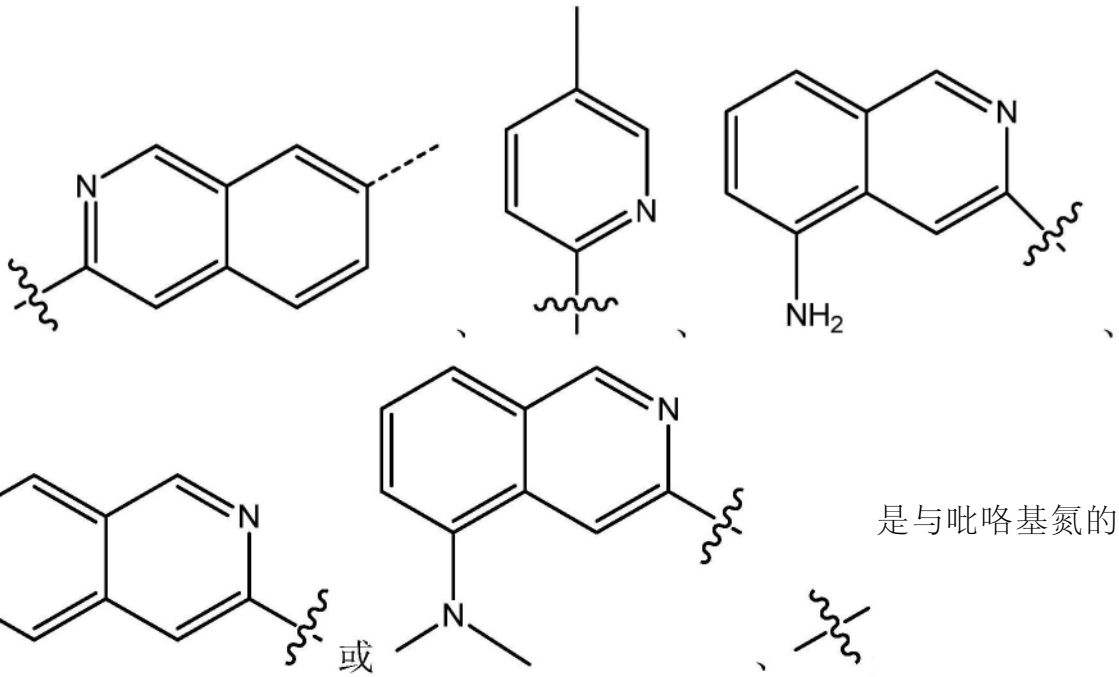
[0311] 其中:PTM为Tau蛋白靶向部分、L为化学连接部分、并且ULM为E3泛素连接酶结合部分、并且其中

[0312] (i)PTM是选自以下的结构:

[0313] 

[0314] 其中：

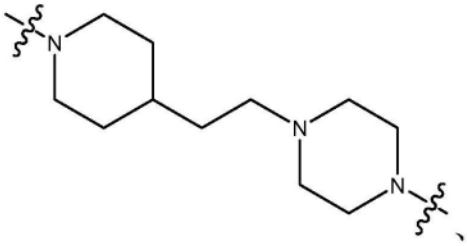
[0315] 每个R^{26}为H、任选取代的环状基团、杂环基团、杂双环基团或选自以下的成员

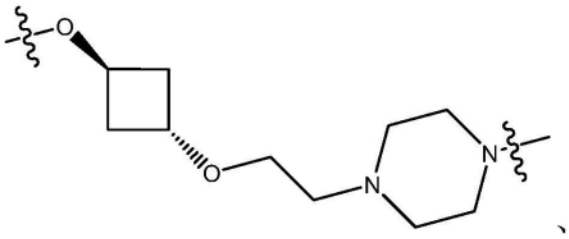
[0316] 

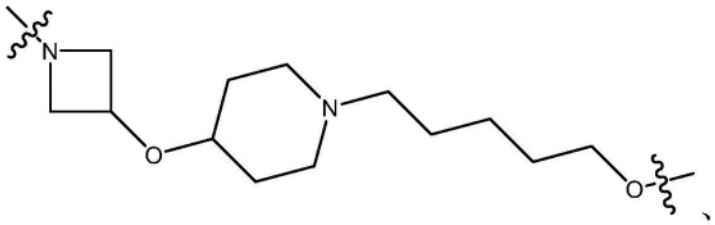
是与吡咯基氮的偶联位点、并且

[0317] ----是连接至化学连接基团(L)的附接位点。

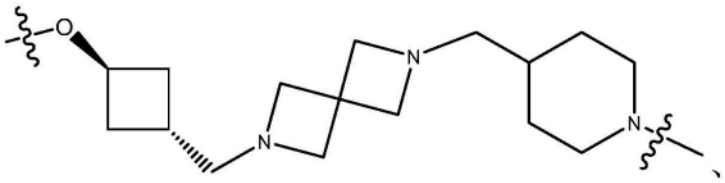
[0318] (ii)L是选自以下的结构：

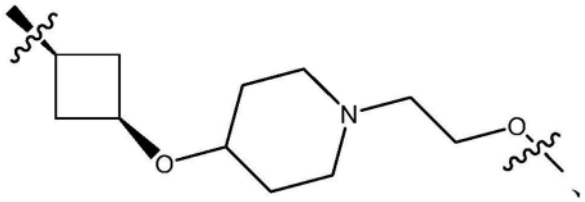


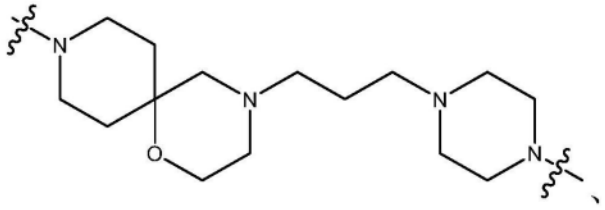


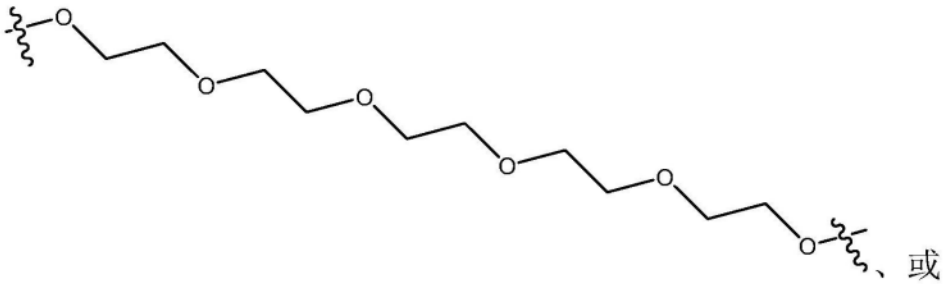


[0319]

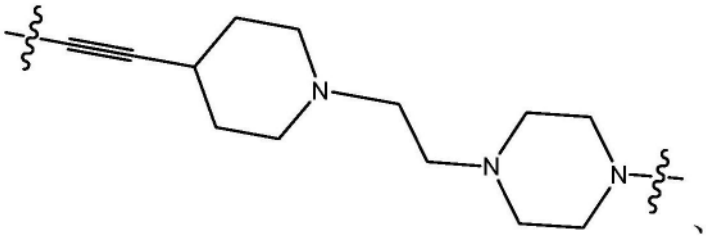






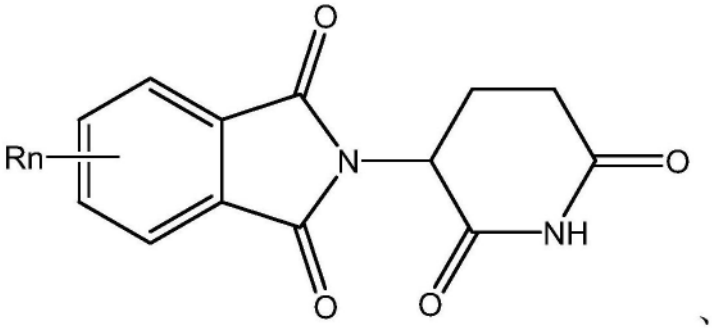


、或



其中 是连接至ULM或PTM的附接位点;并且

[0320] (iii)ULM是根据以下的结构:

[0321] 

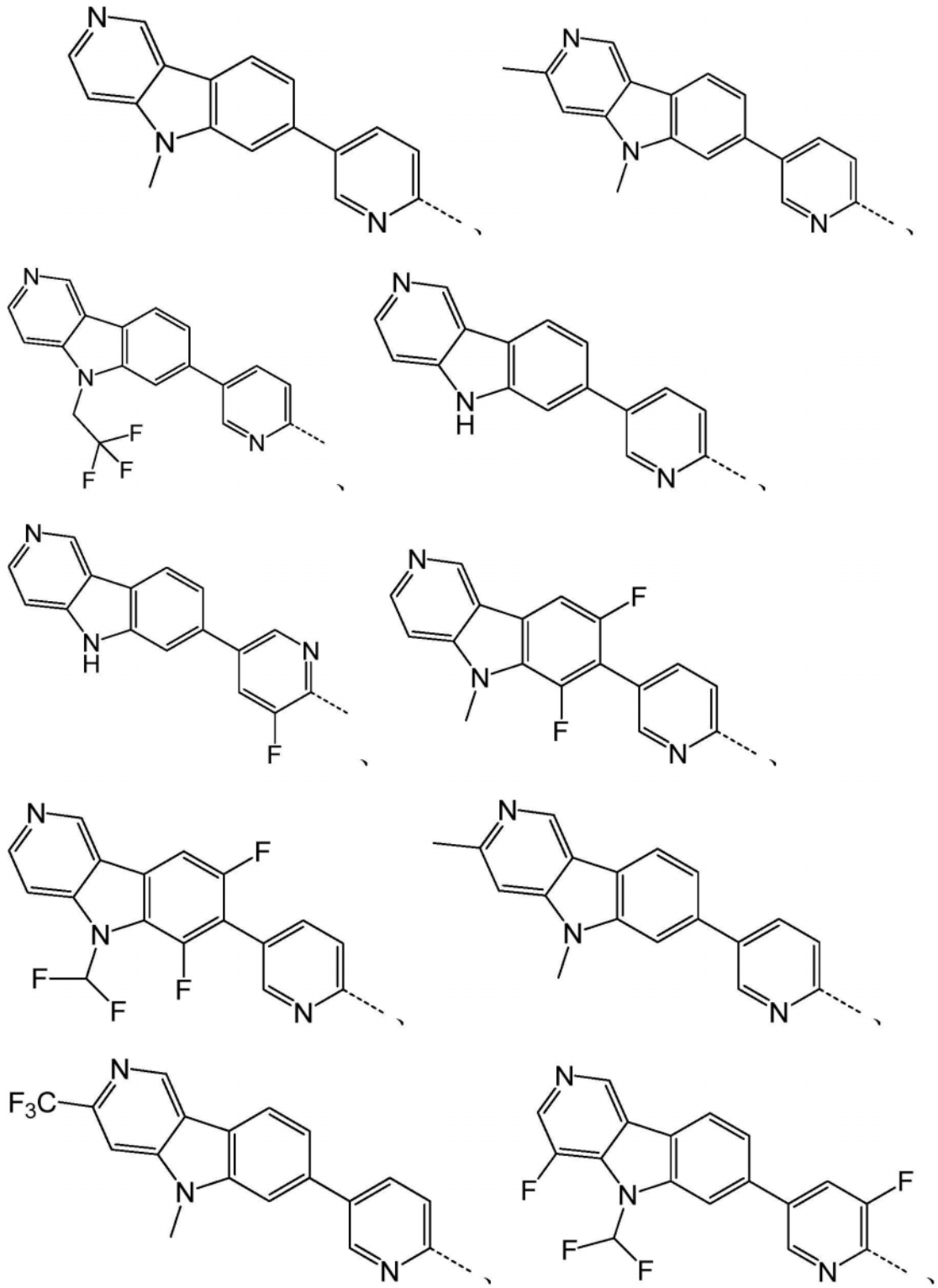
[0322] 其中:

[0323] R独立地为H、卤基、甲氧基或化学连接基团(L)的附接位点、并且

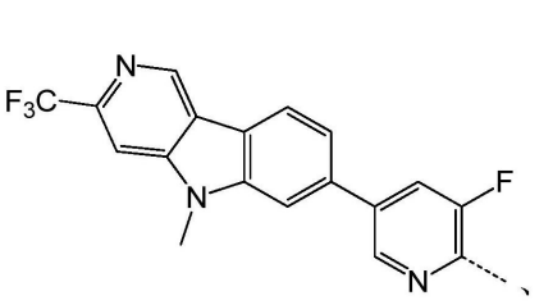
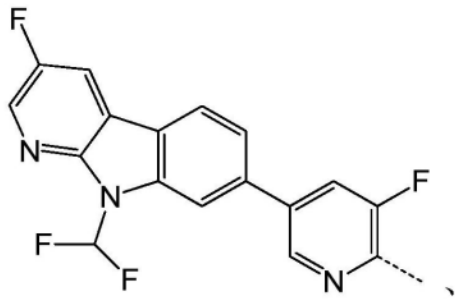
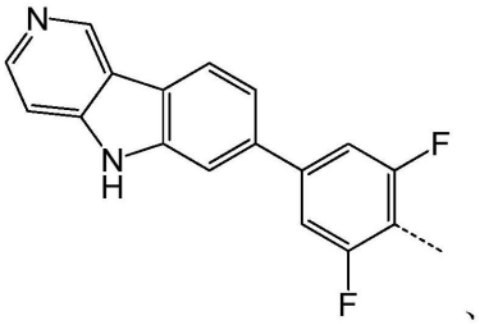
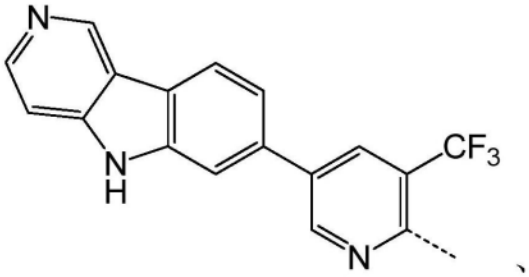
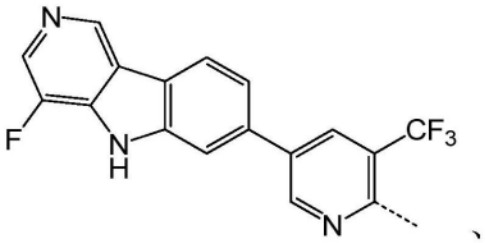
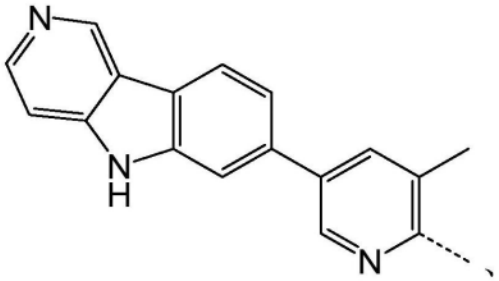
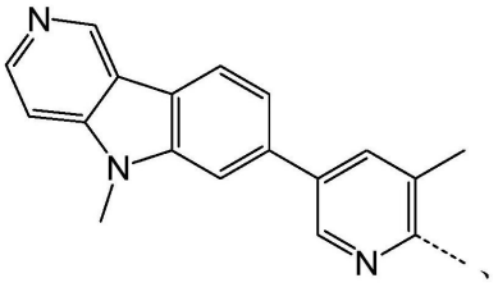
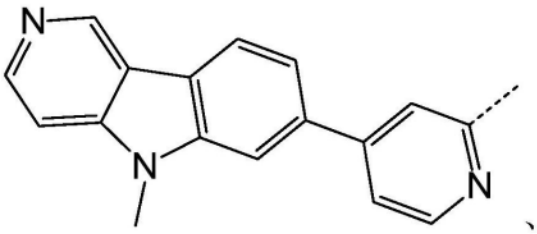
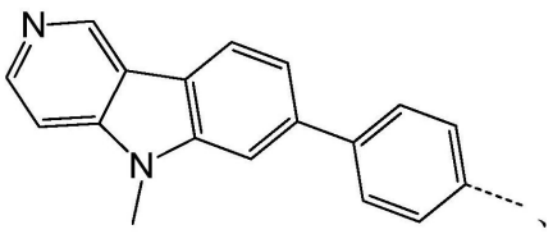
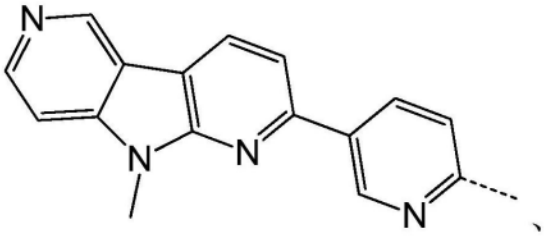
[0324] n是选自1、2、3或4的整数、

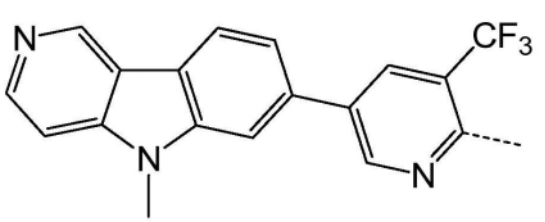
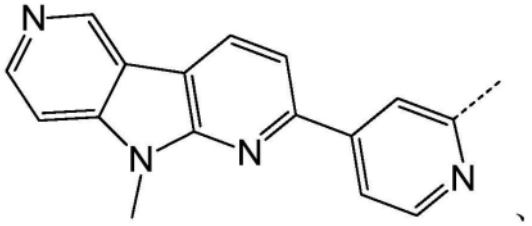
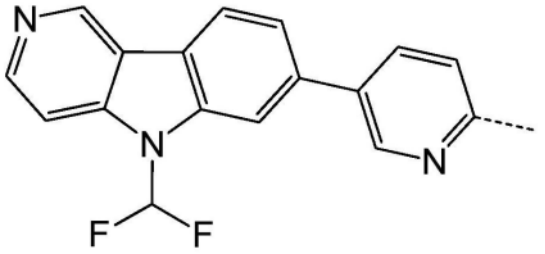
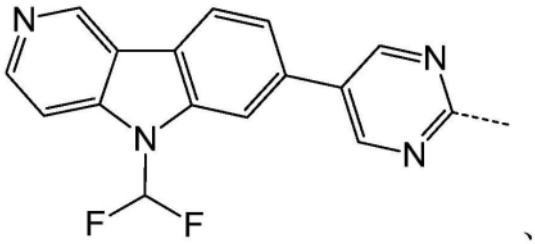
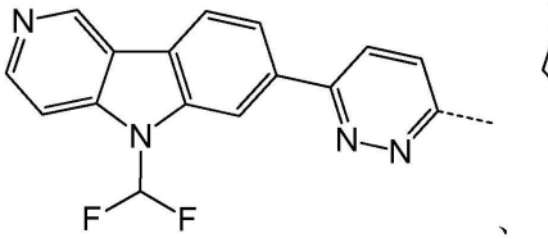
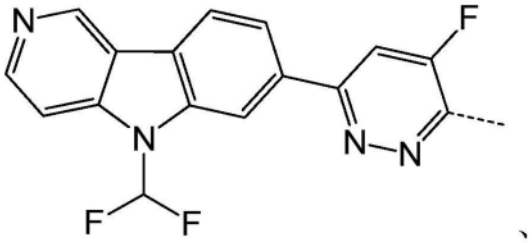
[0325] 其中至少一个R是连接至化学连接基团(L)或其药学上可接受的盐的附接位点。

[0326] 在本文所述的任何方面或实施方案中、所述PTM是选自由以下组成的组的化学结构:

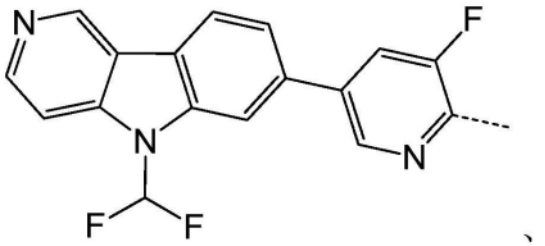
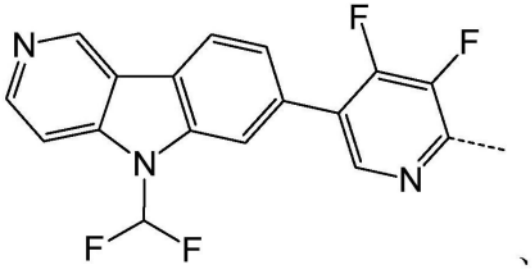
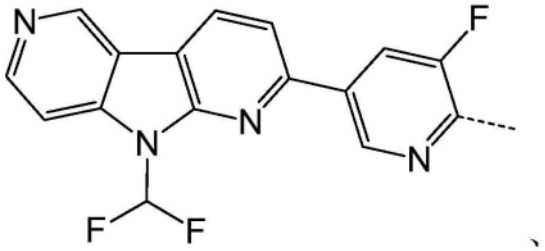
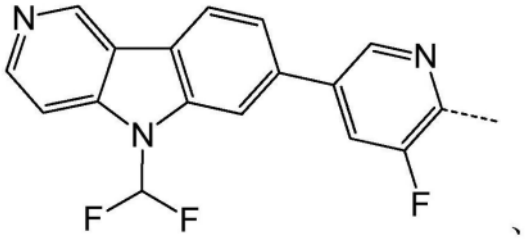
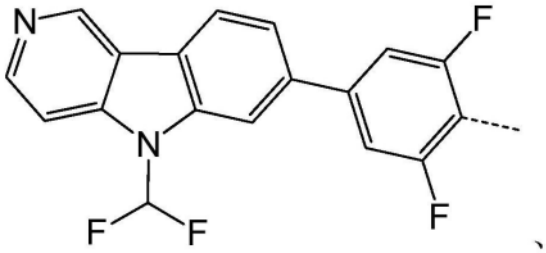
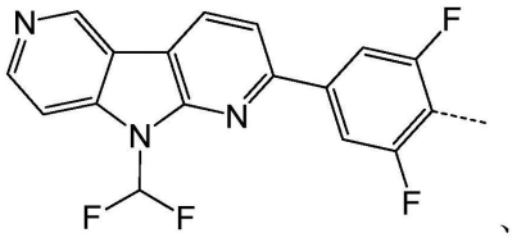
[0327] 

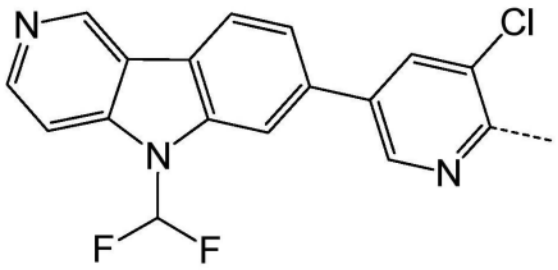
[0328]

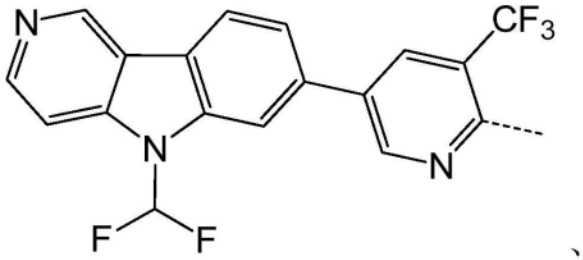











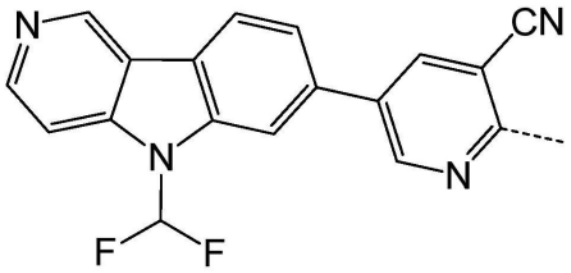







[0329]

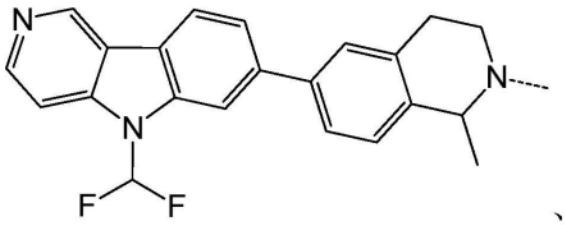







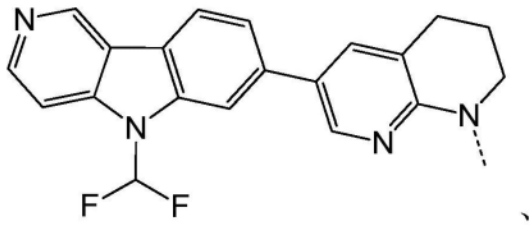


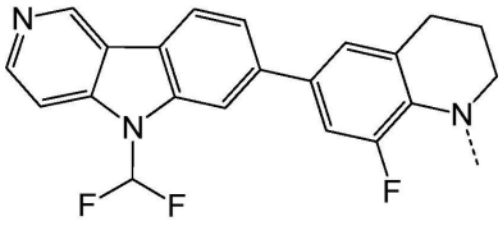


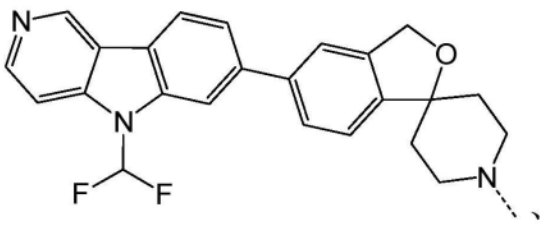


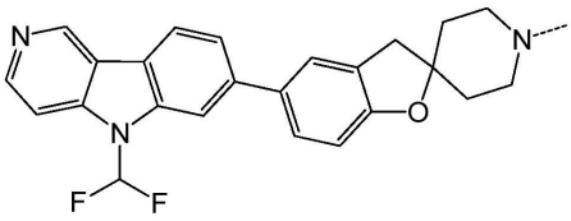
[0330]

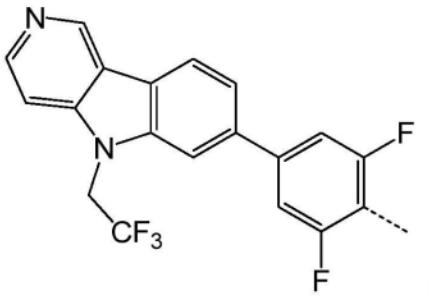


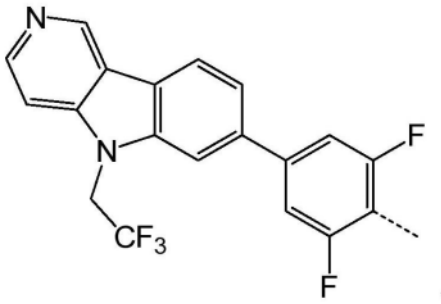
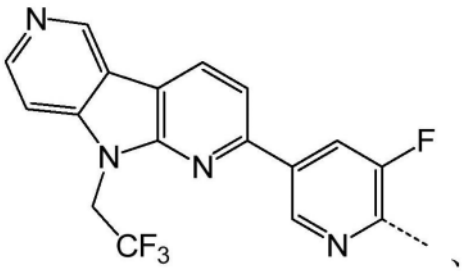
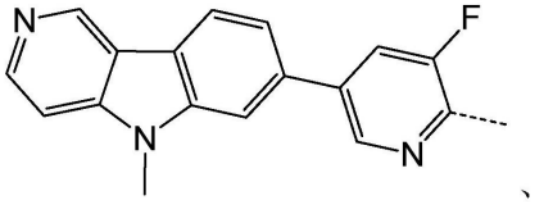
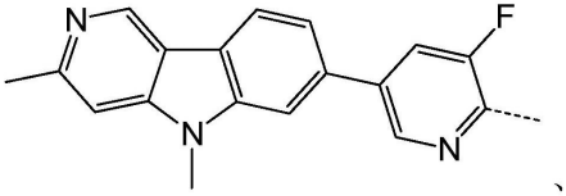




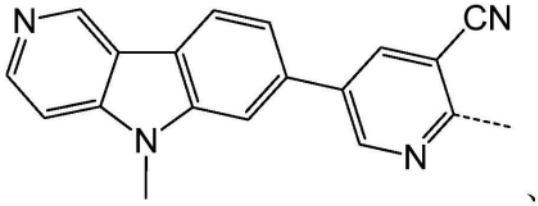
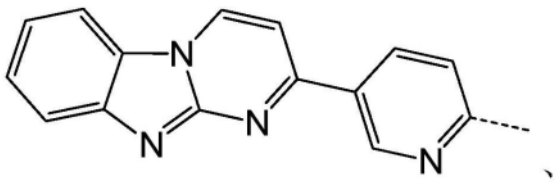
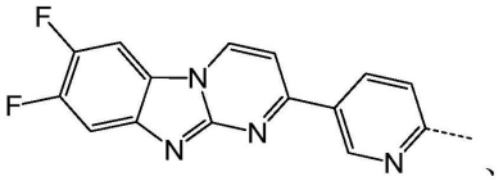
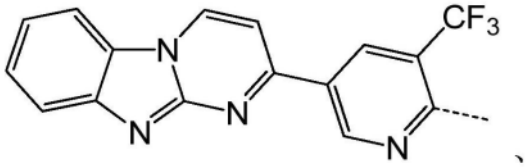
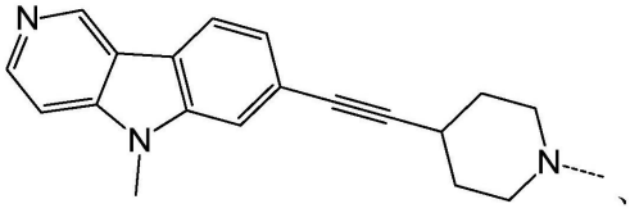
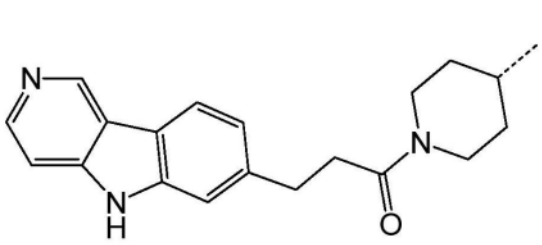
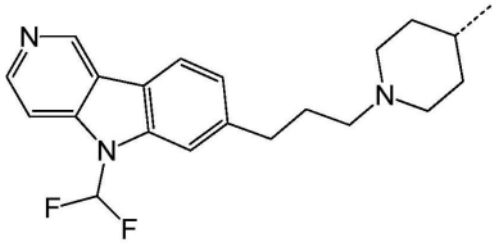


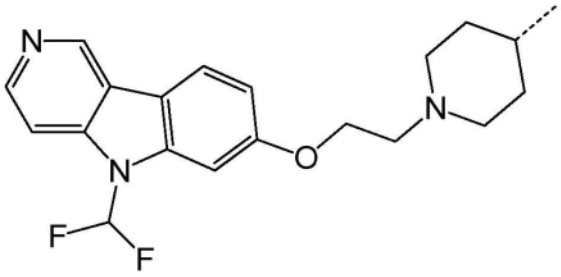
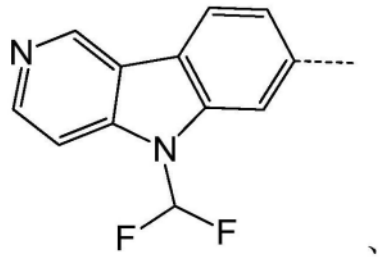
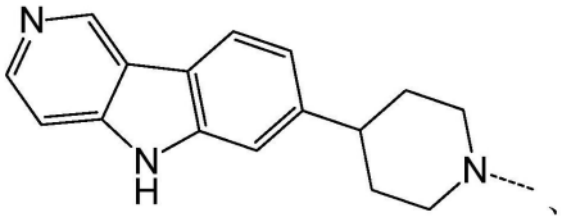
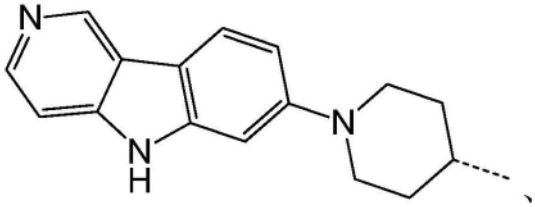
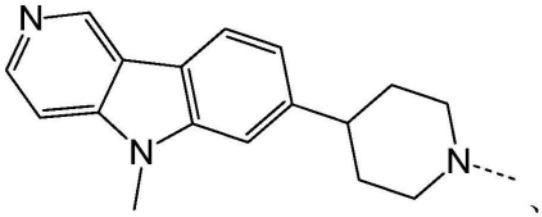




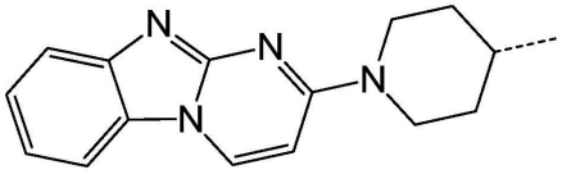
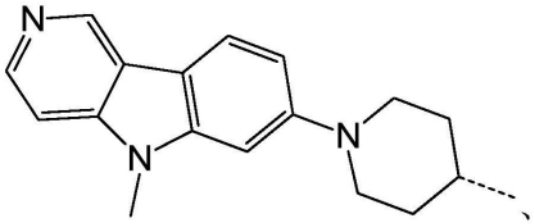
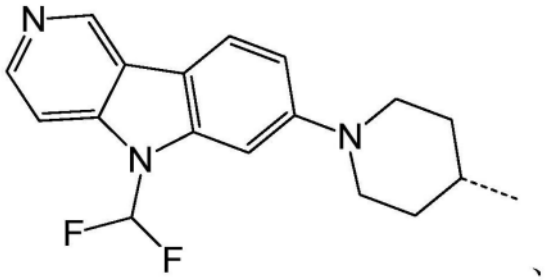
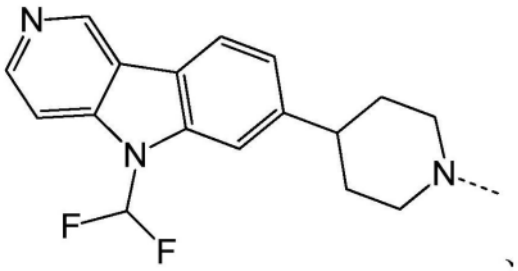
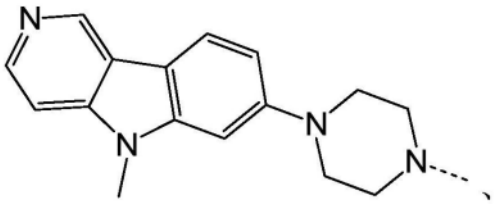





[0331]

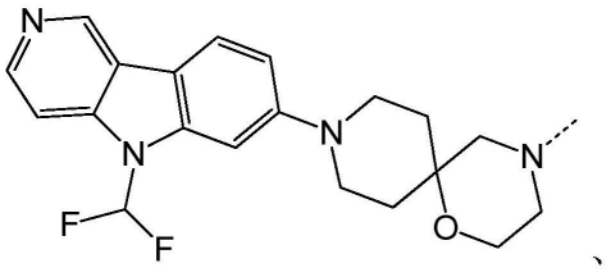








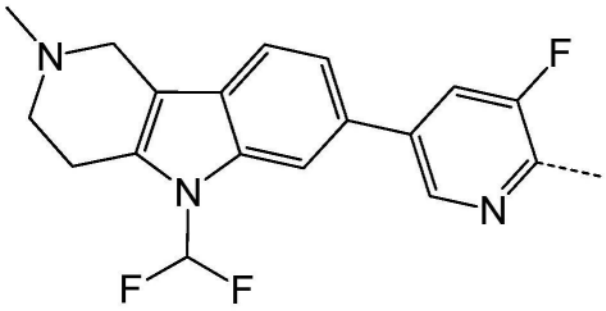






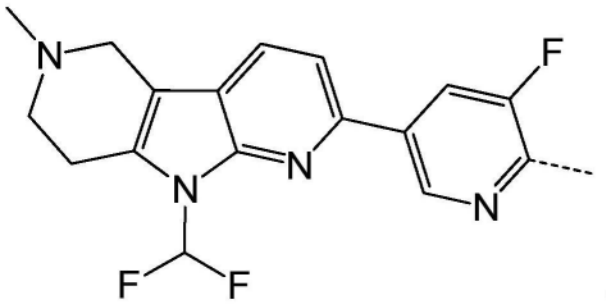
[0332]

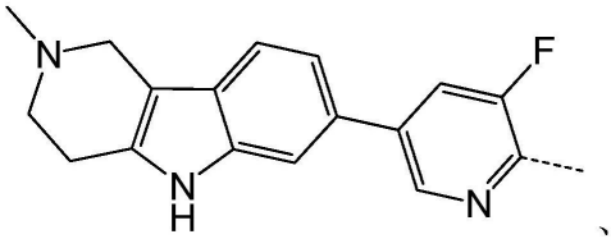






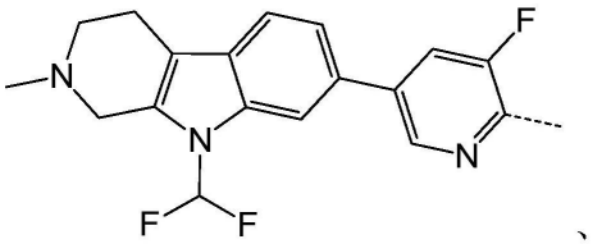
[0333]

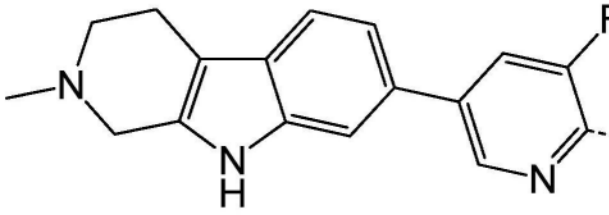


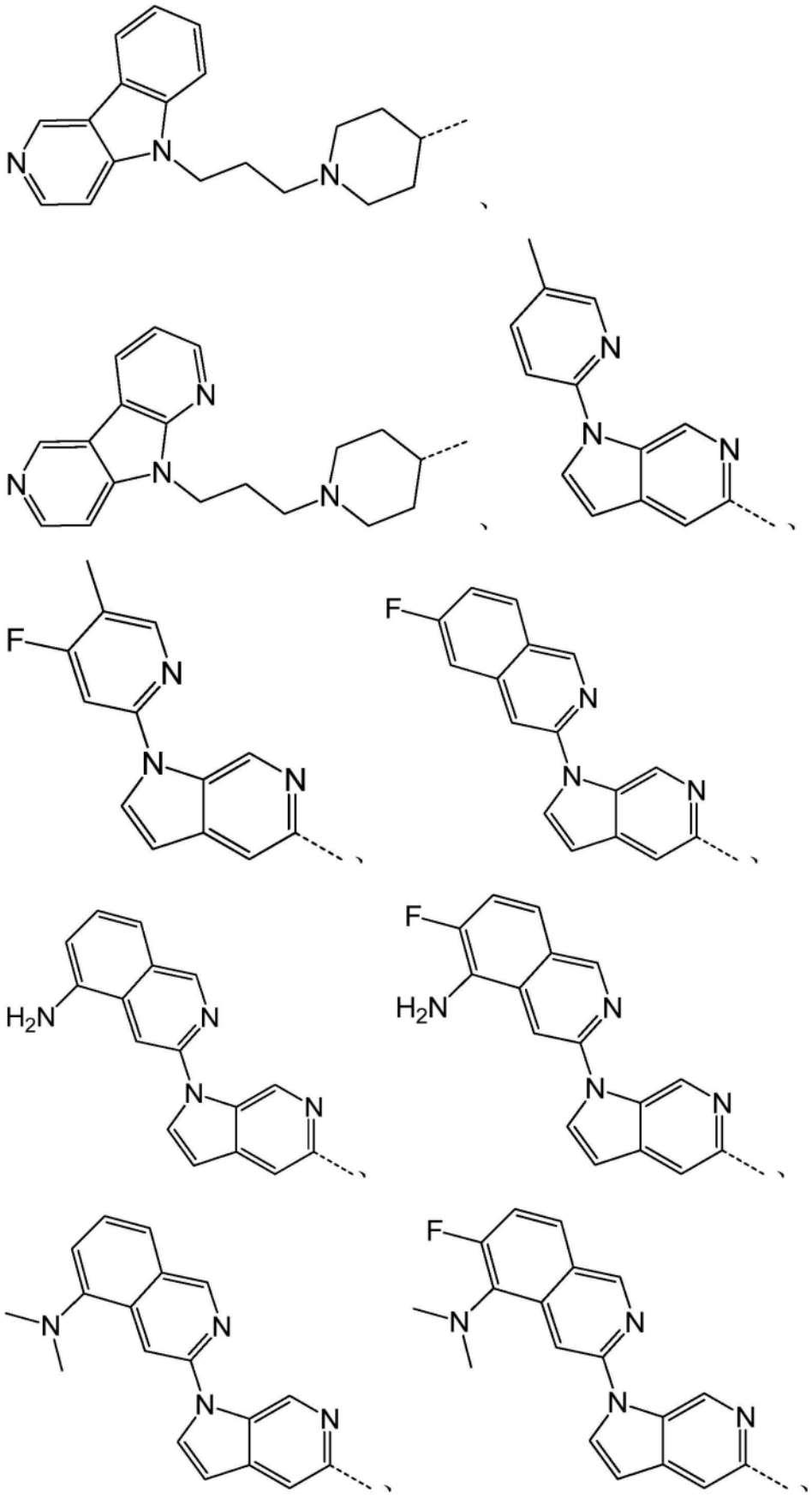


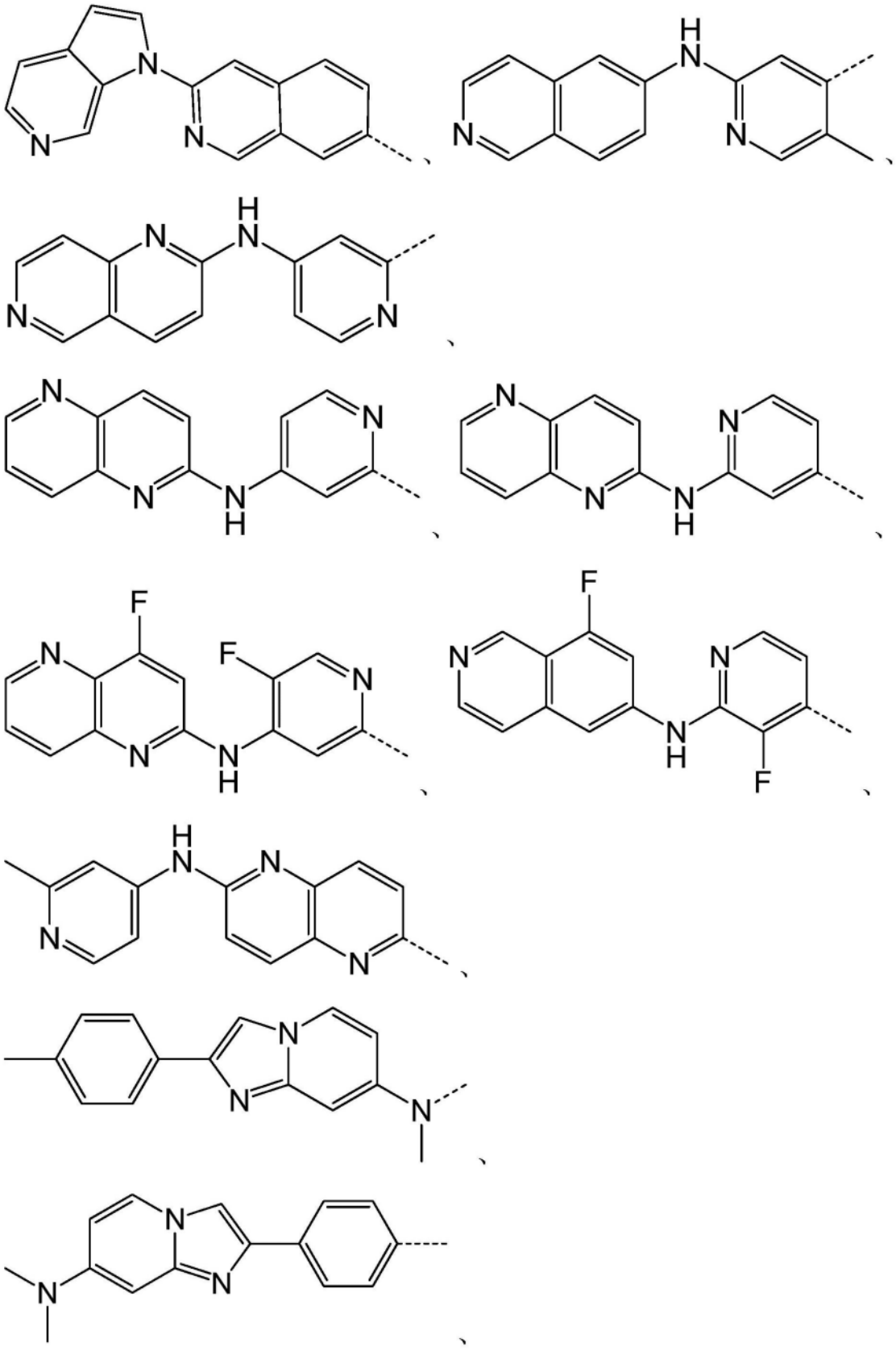


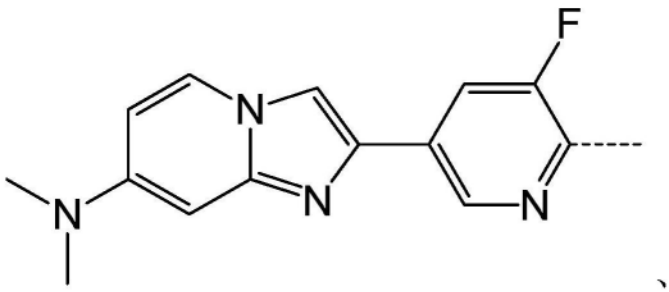
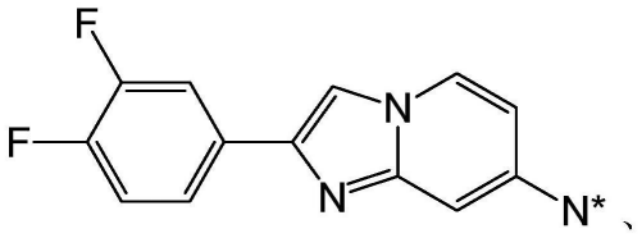
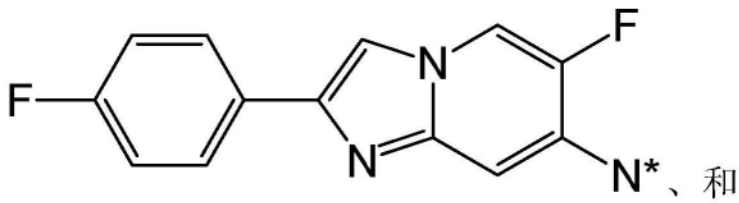
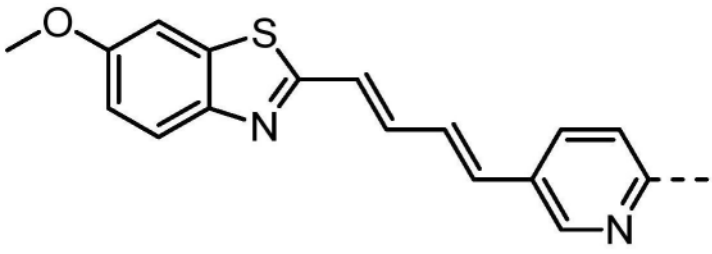






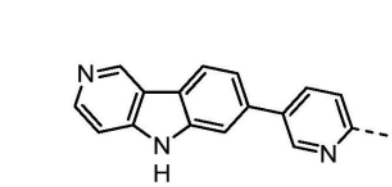
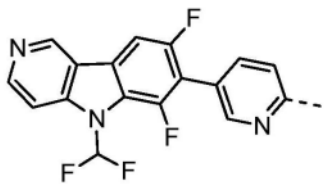
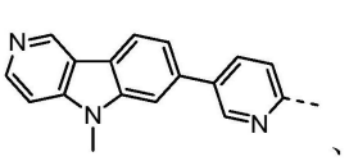
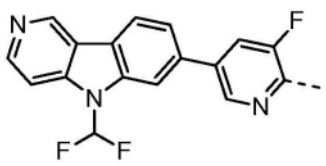
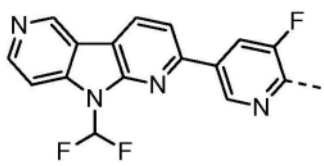
[0334] 

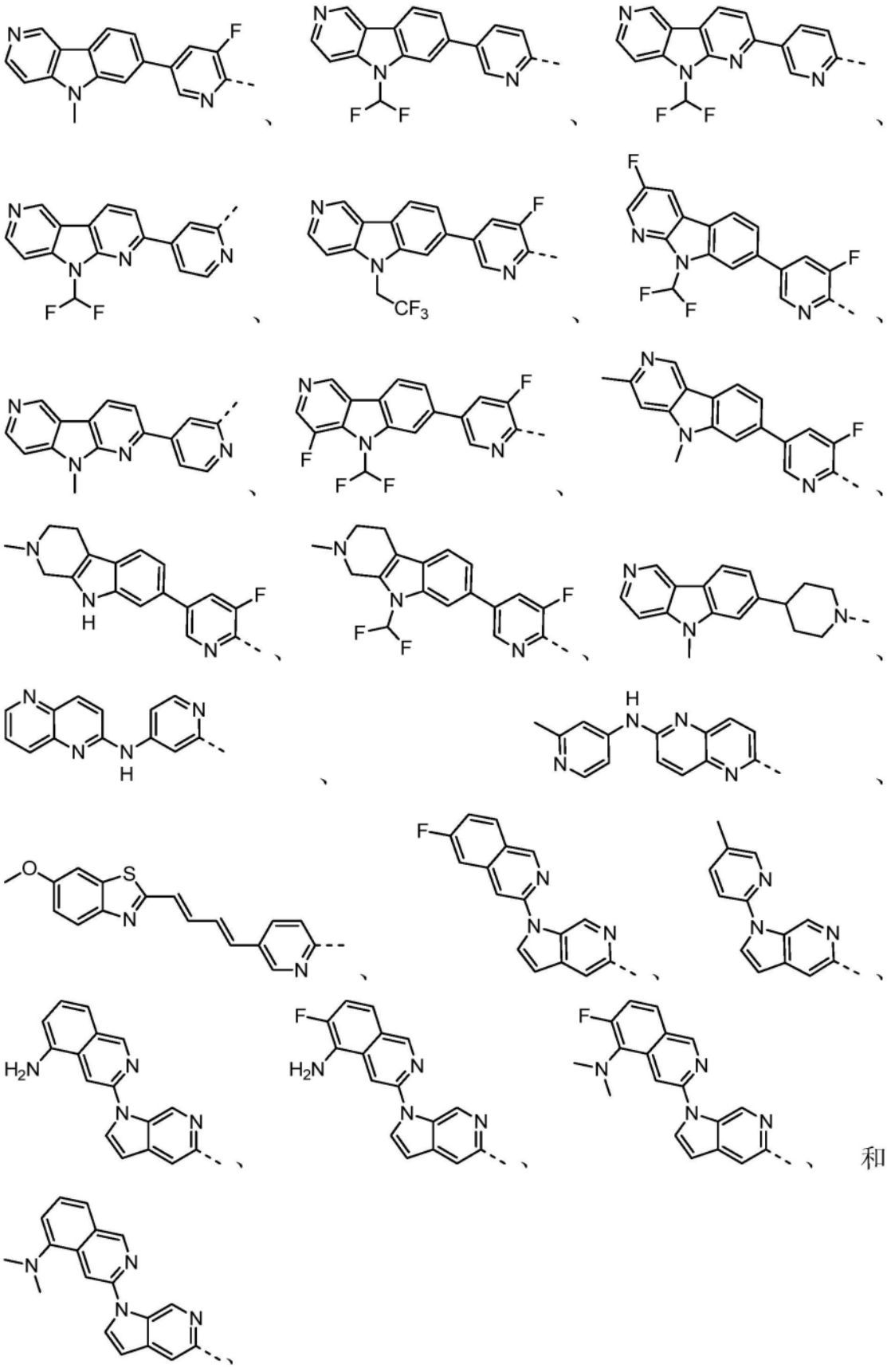
[0335] 

[0336]  、  、  、和  、

[0337] 其中*和 是所述PTM连接到所述化学连接基团(L)或直接连接到所述ULM的附接点。

[0338] 在本文所述的任何方面或实施方案中、所述PTM是选自由以下组成的组的化学结构：

[0339]  、  、  、  、  、

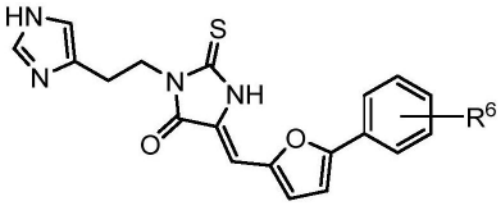
[0340] 

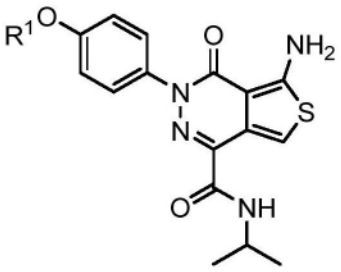
[0341]

和

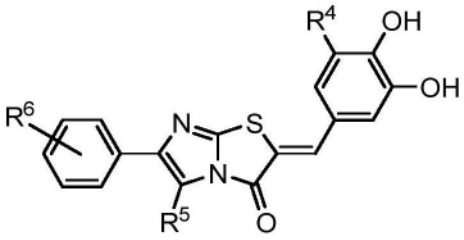
[0342] 其中 是所述PTM连接到所述化学连接基团(L)或直接连接到所述ULM的附接点。

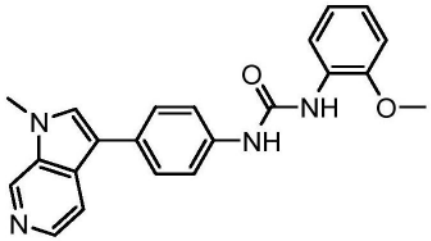
[0343] 在本文所述的任何方面或实施方案中、PTM由下述化学结构表示：

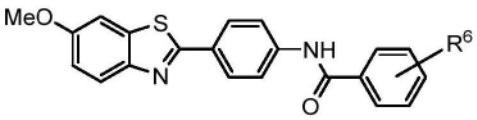


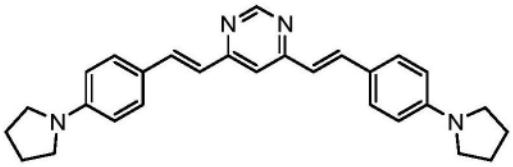


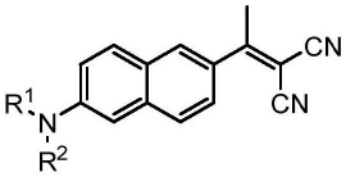
[0344]

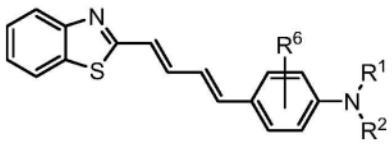
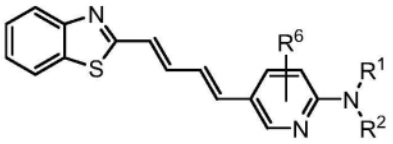
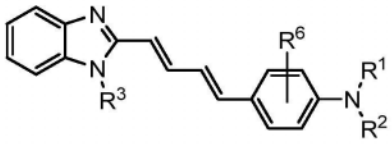
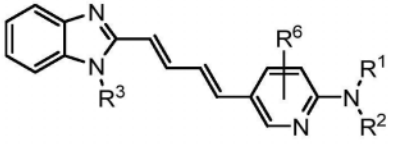
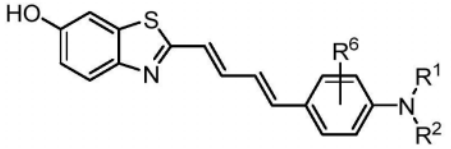
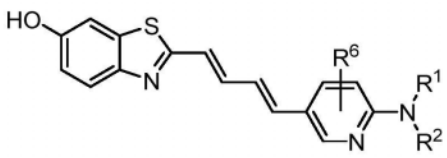




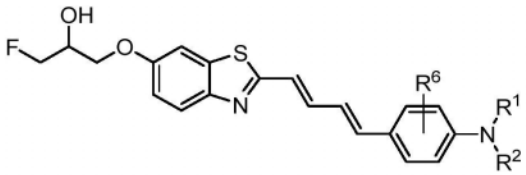
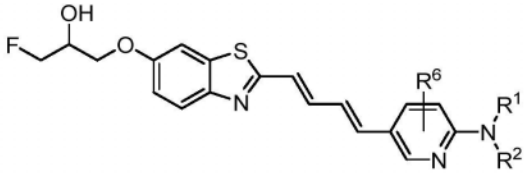
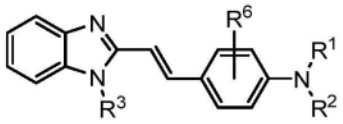
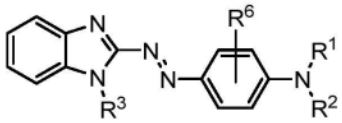
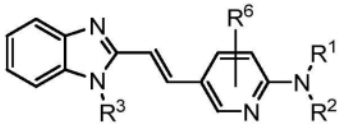
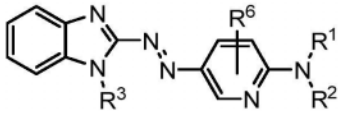
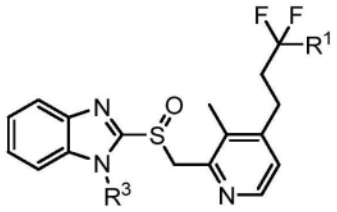
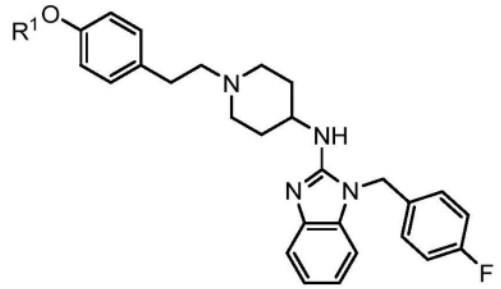




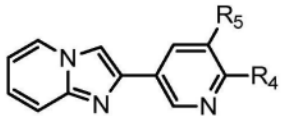
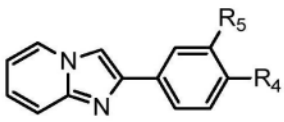
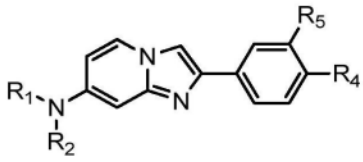
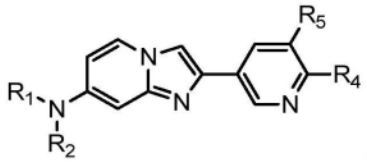


[0345]

[0346]

[0347] 其中：

[0348] R^1、R^2和R^3独立地选自H、甲基、乙基、2-氟乙基和2、2、2-三氟乙基；

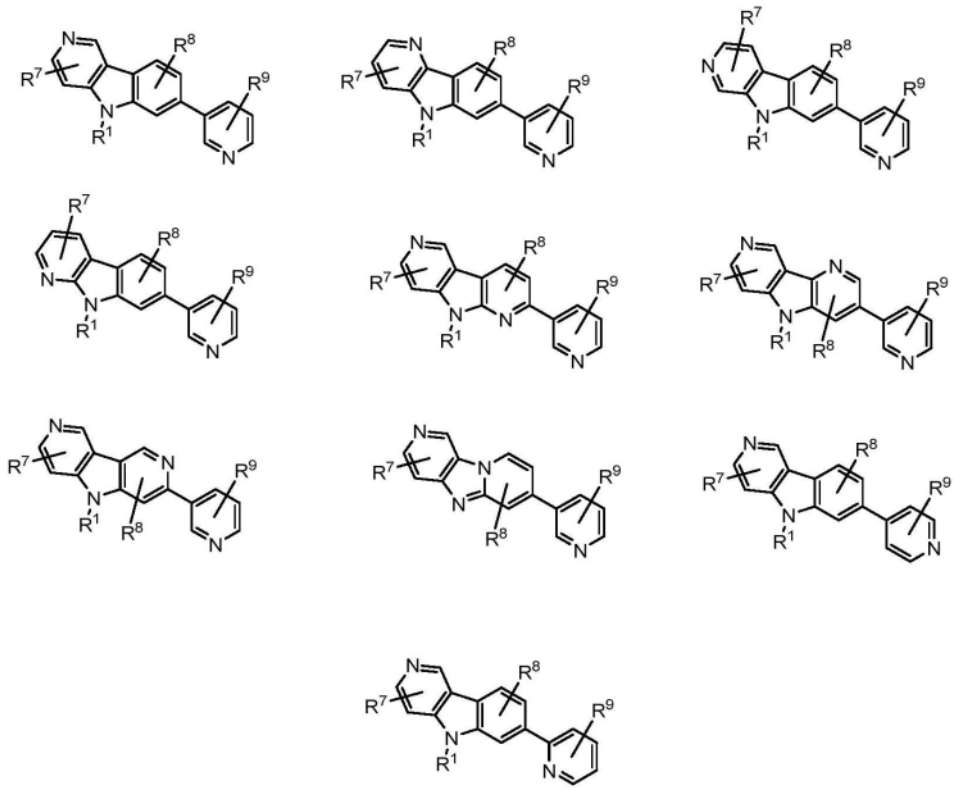
[0349] R^4和R^5独立地选自H、甲基、乙基、卤素、卤代烷基和氰基；并且

[0350] R^6为独立地选自H、甲基、乙基和卤素的1至2个取代基、

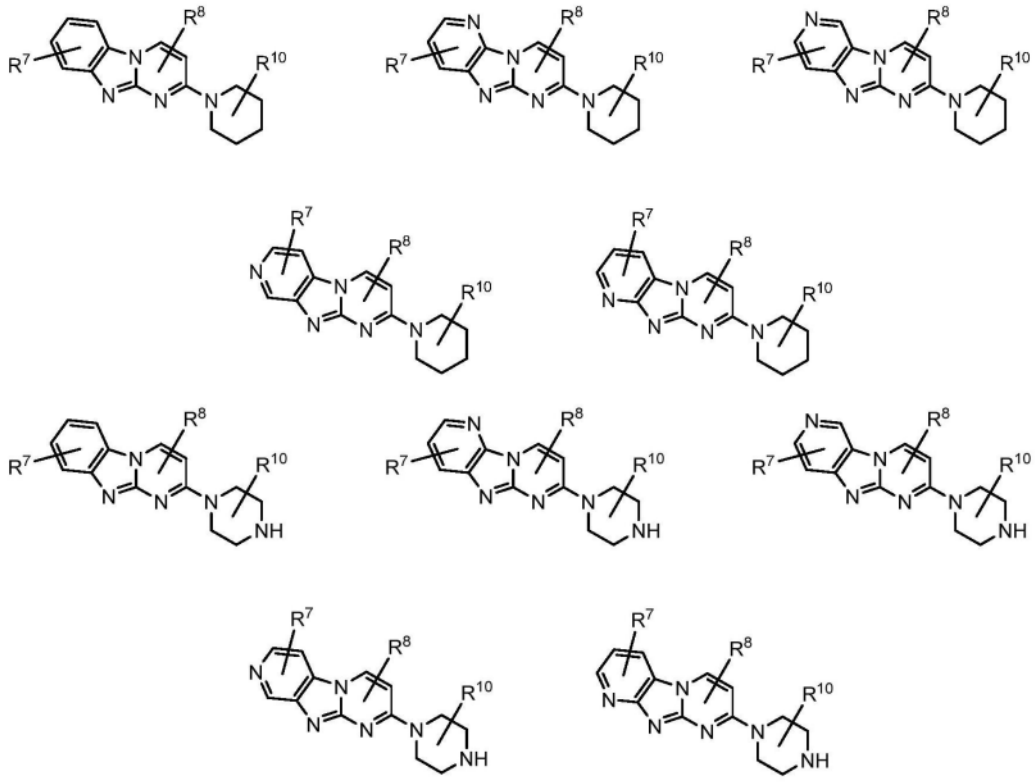
[0351] 其中PTM经由L与ULM偶联。

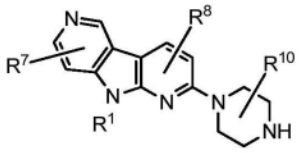
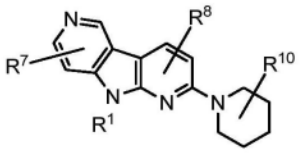
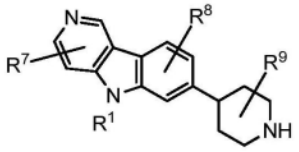
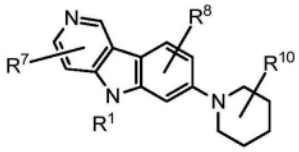
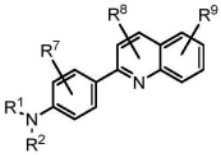
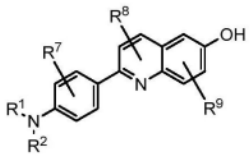
[0352] 在本文所述的任何方面或实施方案中，PTM共价偶联至一个或多个ULM(VLM或CLM)基团，或者偶联至如本文所述的一个或多个ULM(VLM或CLM)基团所附接的接头。

[0353] 在本文所述的任何方面或实施方案中，PTM由以下化学结构表示：

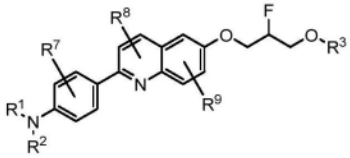
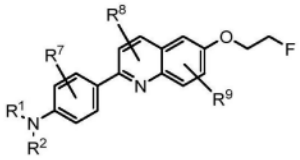
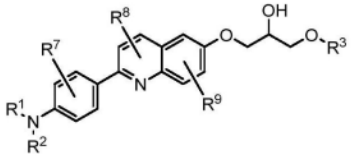
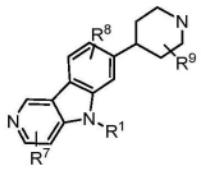
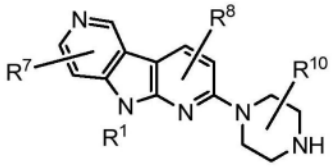
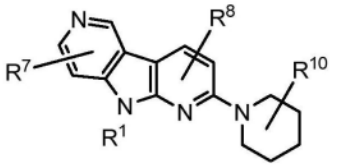
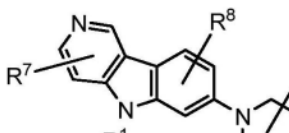
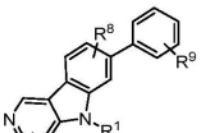


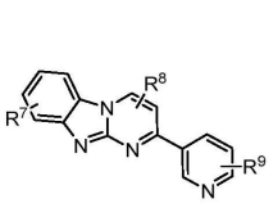
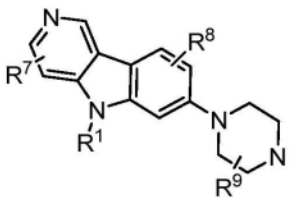
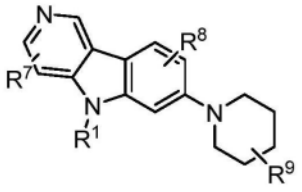
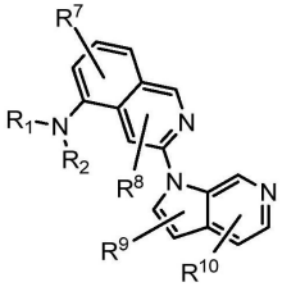
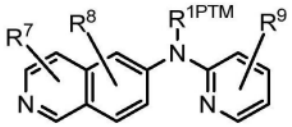
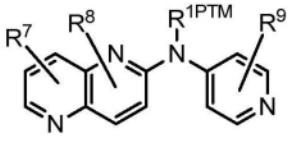
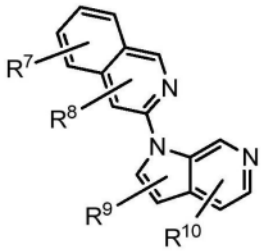
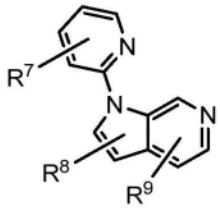
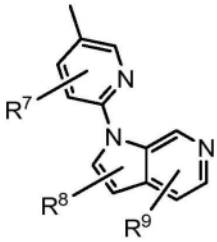
[0354]



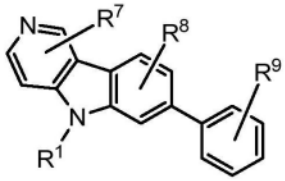
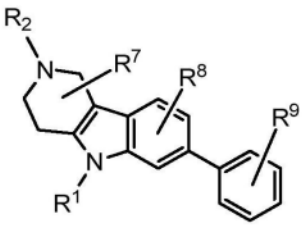
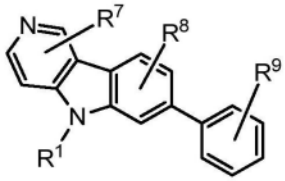
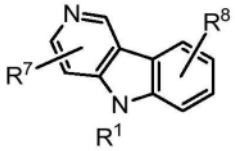
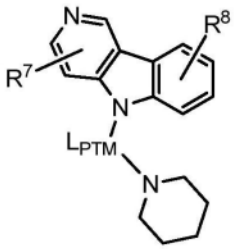
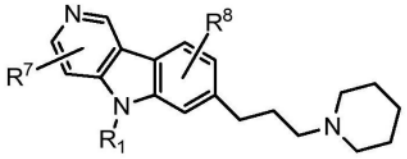
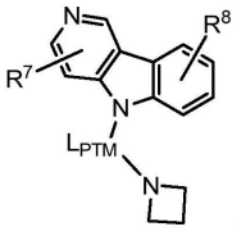







[0355]

[0356]

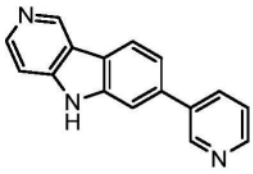
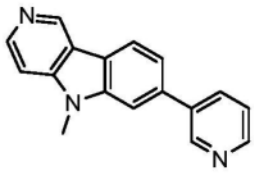
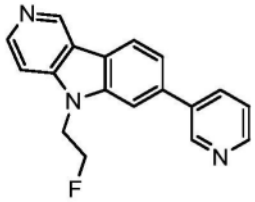
[0357] 其中：

[0358] R^1、R^2和R^3独立地选自H、任选取代的烷基(例如,卤代烷基、氟烷基、二氟甲基或三氟甲基)、甲基、乙基、2-氟乙基和2、2、2-三氟乙基;并且

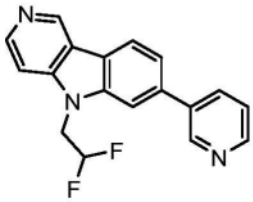
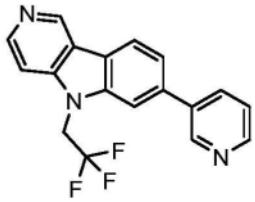
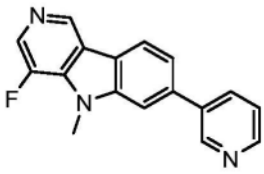
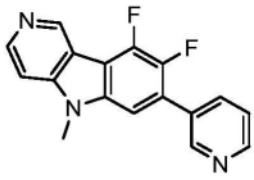
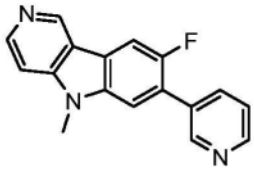
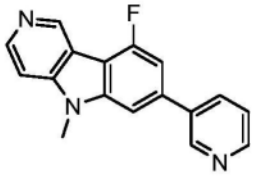
[0359] R^7、R^8、R^9和R^{10}是独立地选自H、任选取代的烷基、卤代烷基、卤素、羟基、烷氧基、氨基、二烷基氨基、乙酰氨基、三氟甲基或氰基的1至8个取代基、并且其中PTM经由L与ULM(VLM

或CLM)偶联。

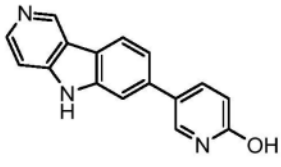
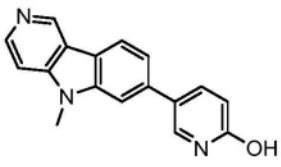
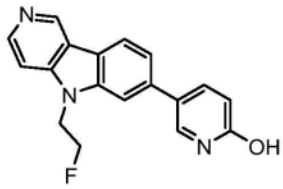
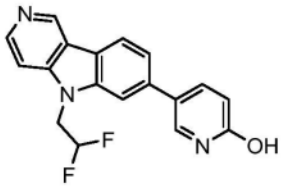
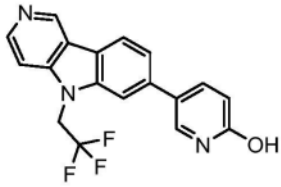
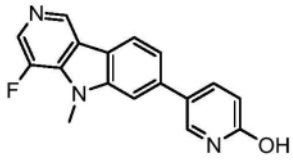
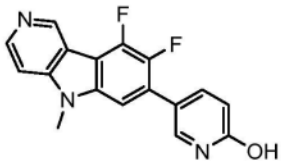
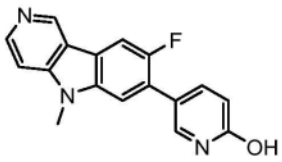
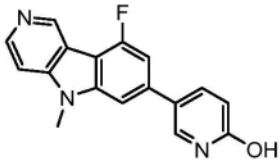
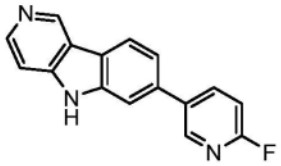
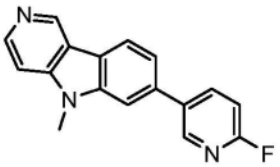
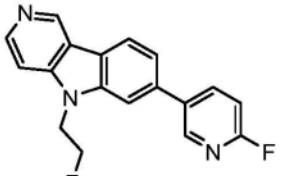
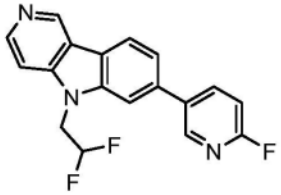
[0360] 在本文所述的任何方面或实施方案中、PTM由以下化学结构表示：

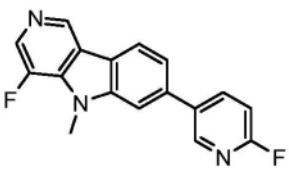
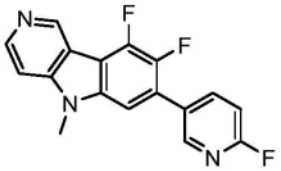
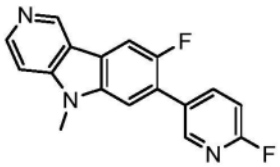
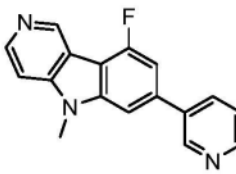




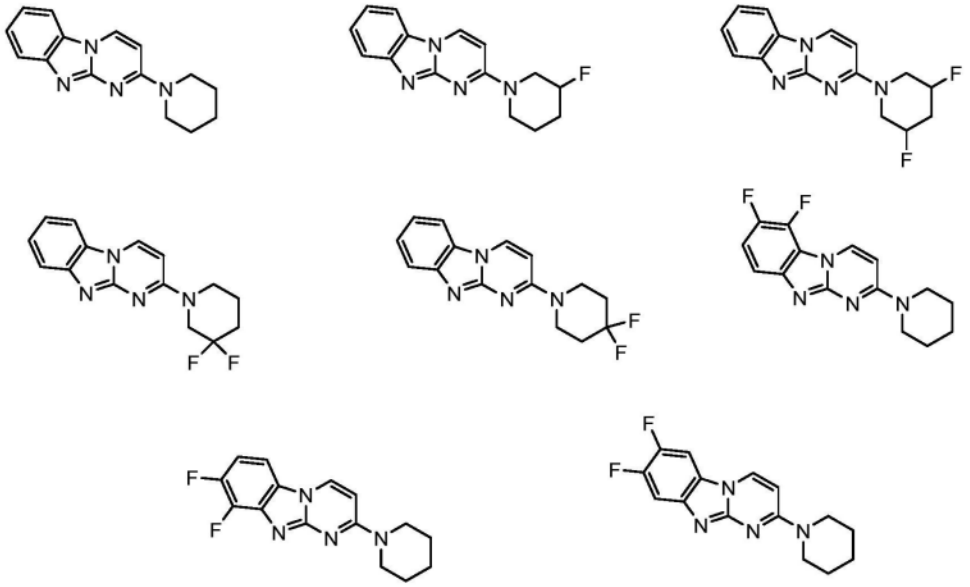
[0361]

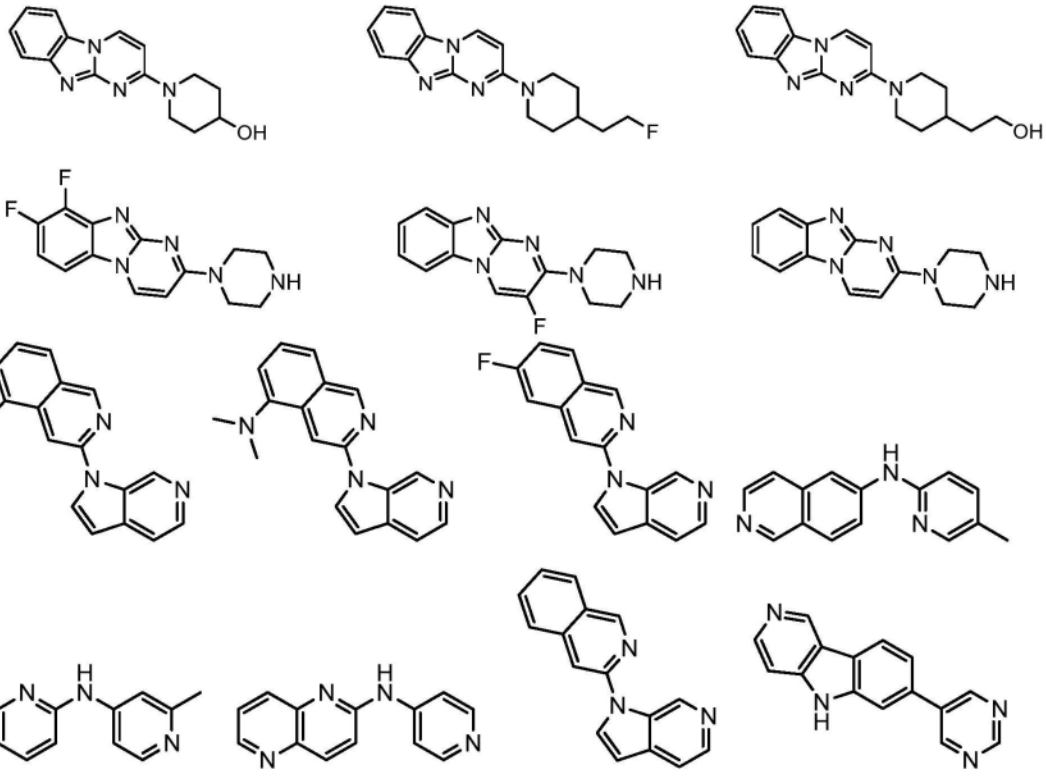
[0362]

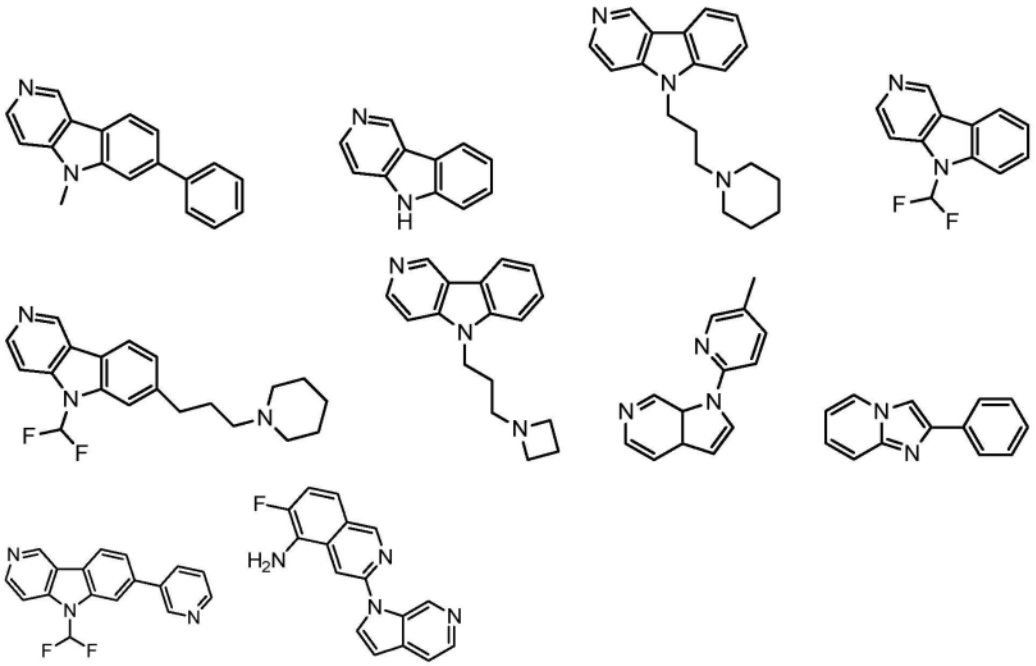














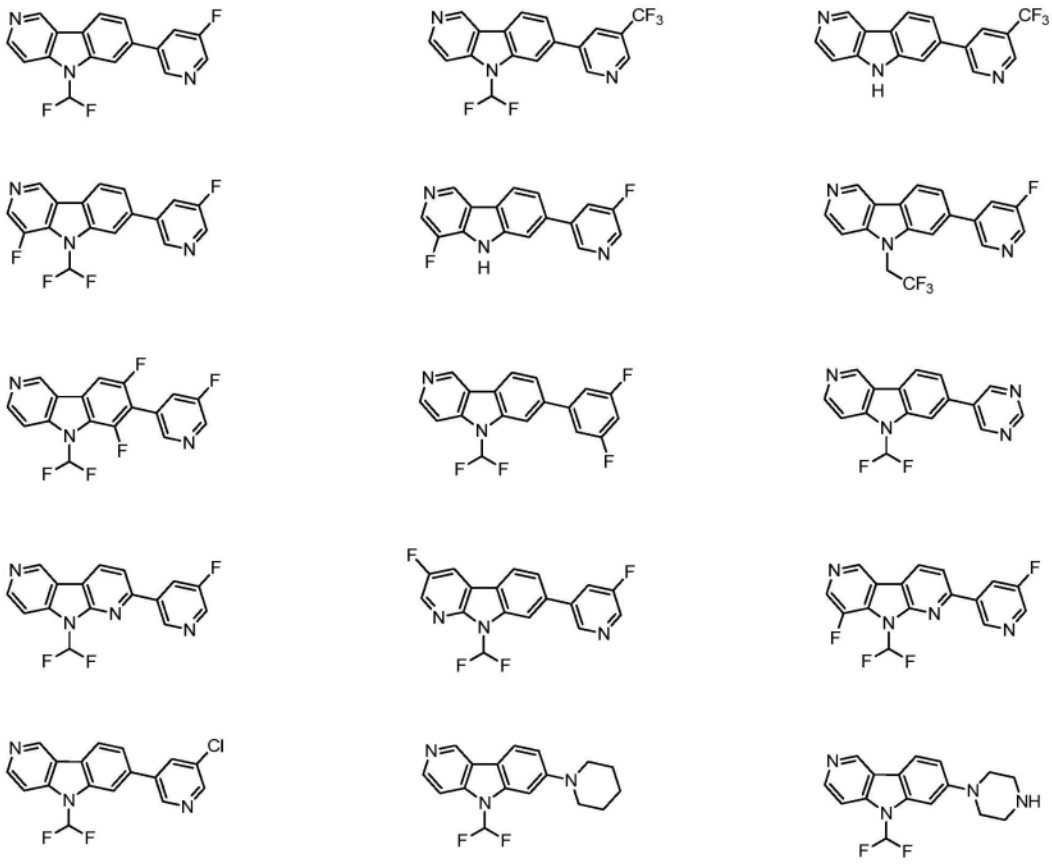


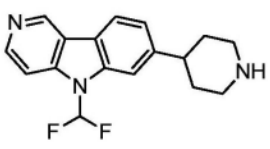
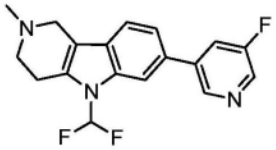
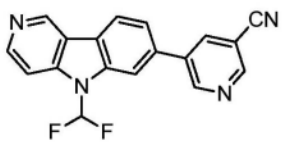
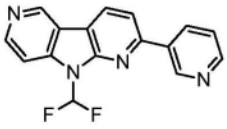
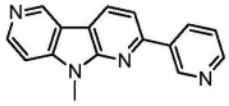
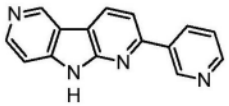
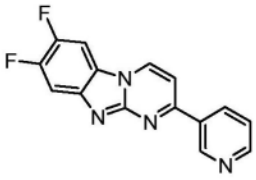
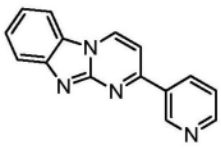
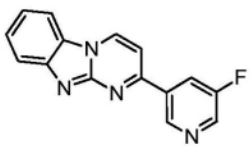
[0363]



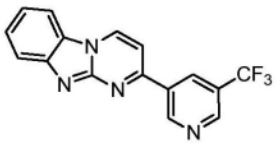
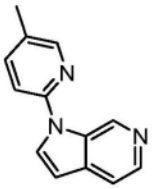
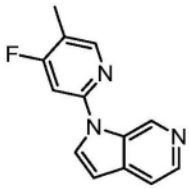
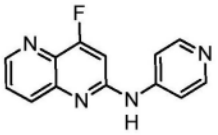
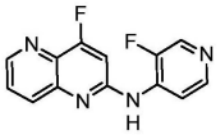
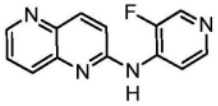
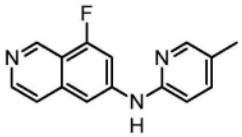
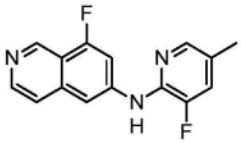
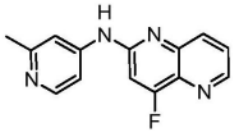
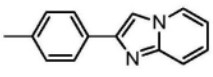
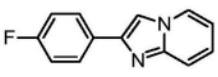
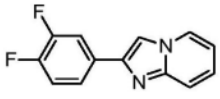
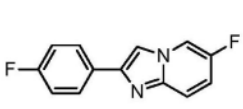
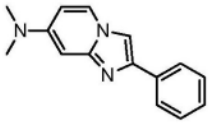
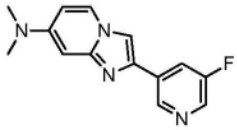


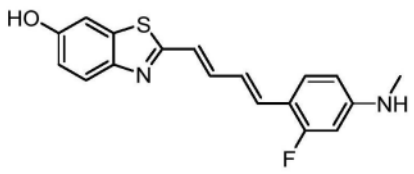
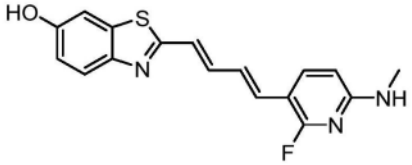
[0364]



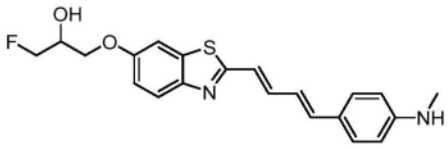
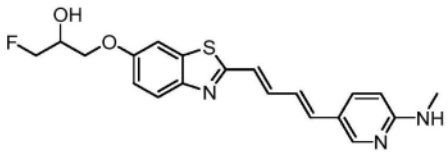










[0365]

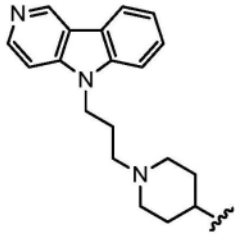
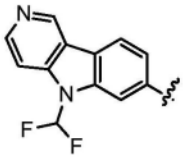



[0366]

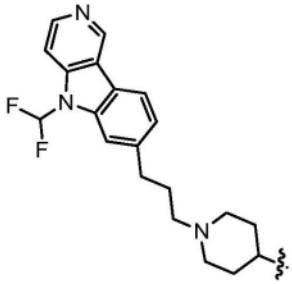
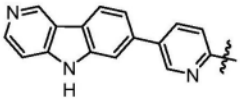
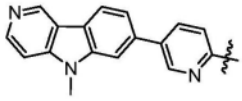
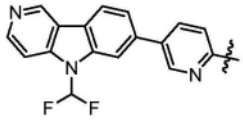
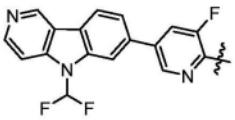
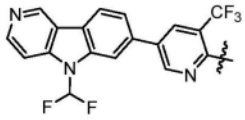
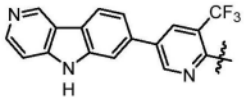



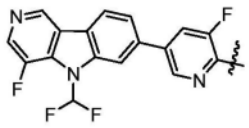
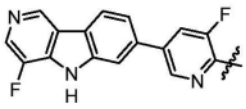
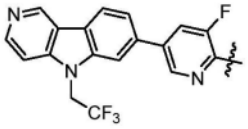
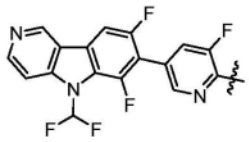
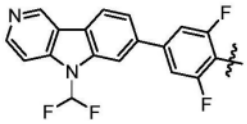
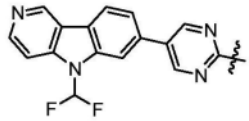
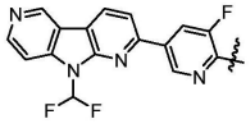
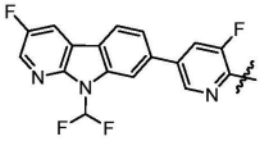
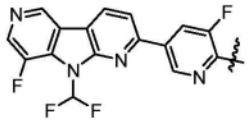
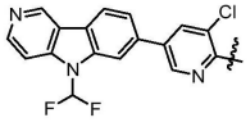
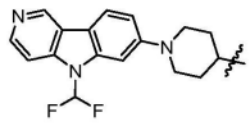
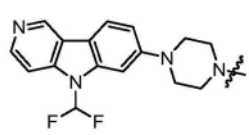
.

[0367] 在本文所述的任何方面或实施方案中、PTM具有选自以下的化学结构：

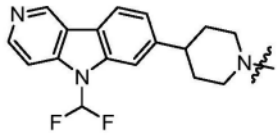
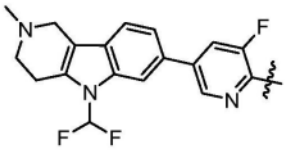
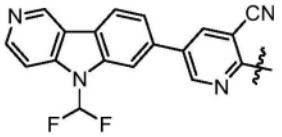
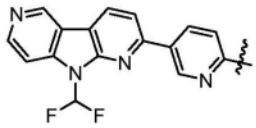
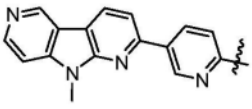
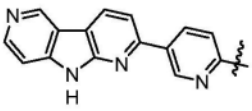
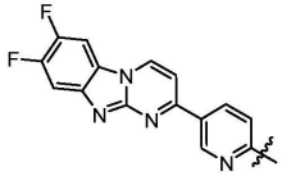
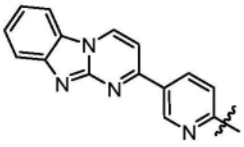
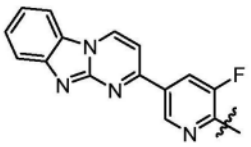
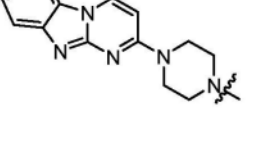
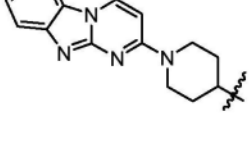
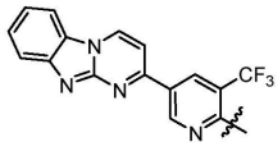



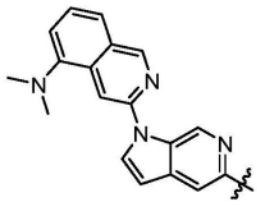
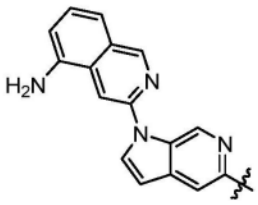
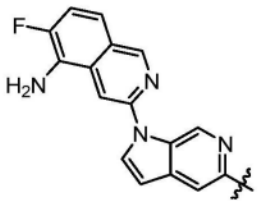
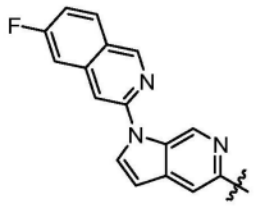
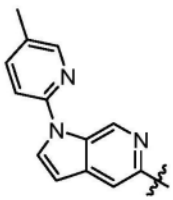
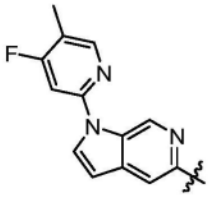
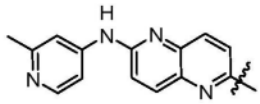
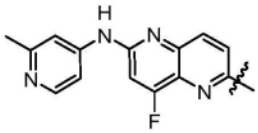
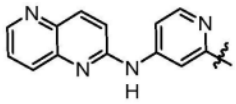
[0368]

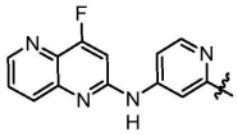
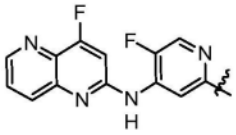
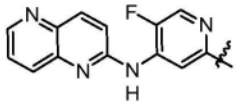
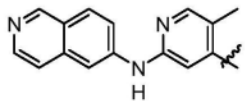
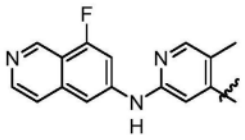
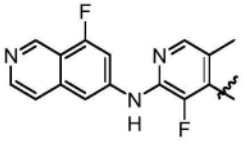
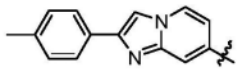
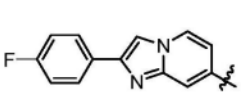
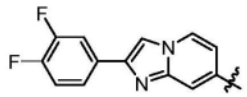
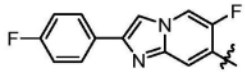
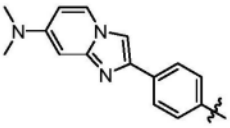
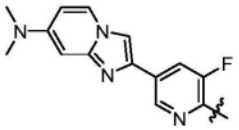













[0369]

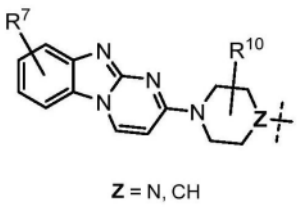










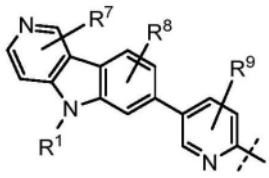
[0370]

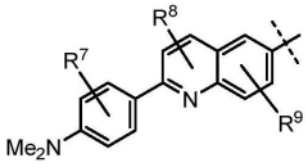













[0371] 其中 表示与如本文所述的接头基团或ULM的附接点。

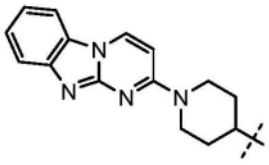
[0372] 在本文所述的任何方面或实施方案中、与PTM的接头附接点如虚线所示：

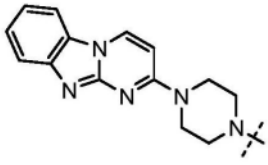


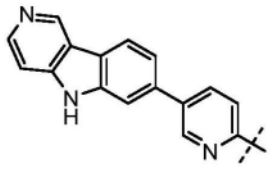


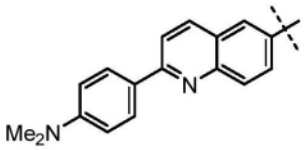


[0373]

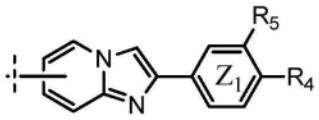


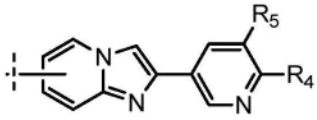


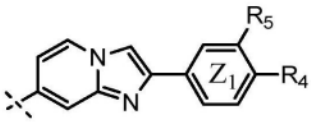


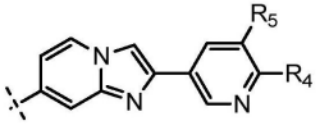


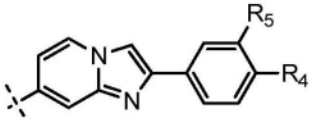
[0374] 在本文所述的任何方面或实施方案中、PTM具有选自以下的化学结构：



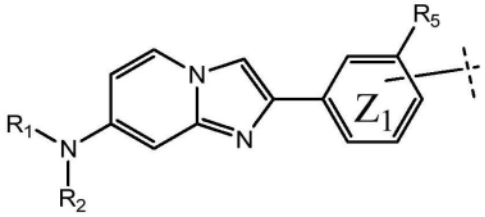


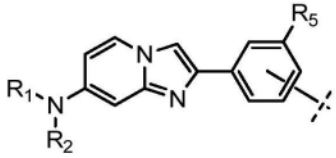


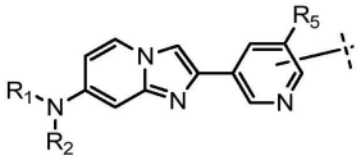


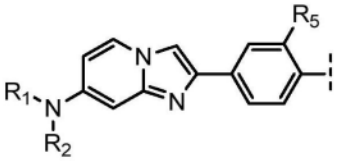


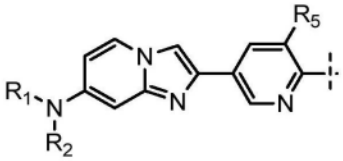
[0375]

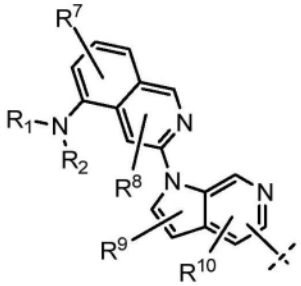
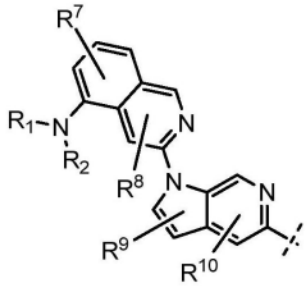
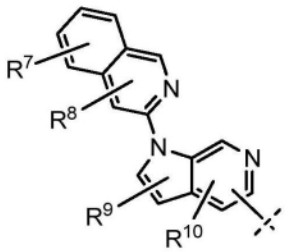
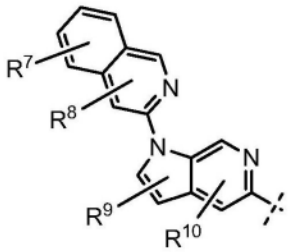
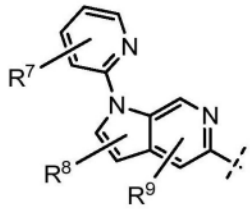
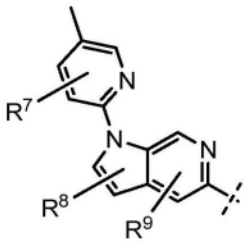
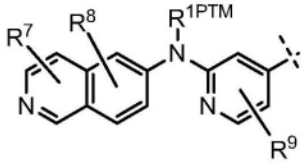
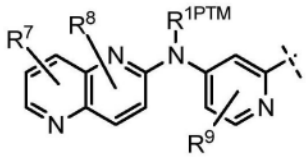
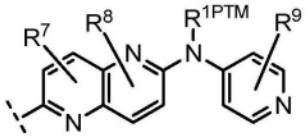




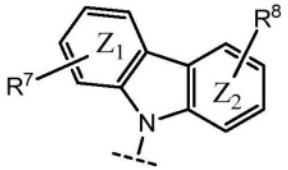
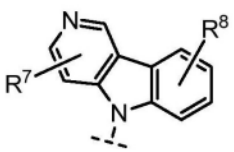
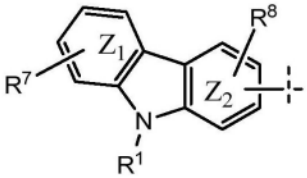
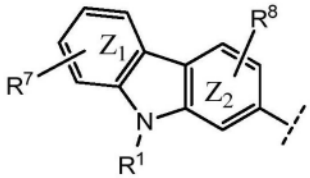
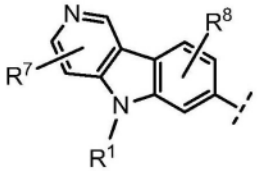
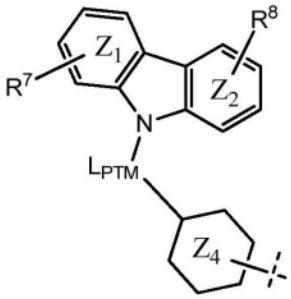
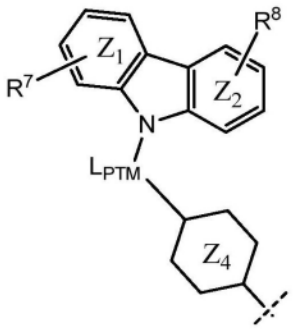
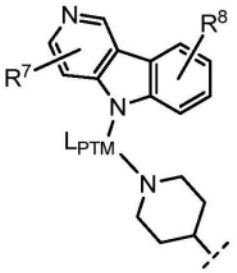
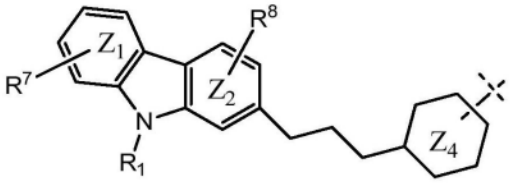


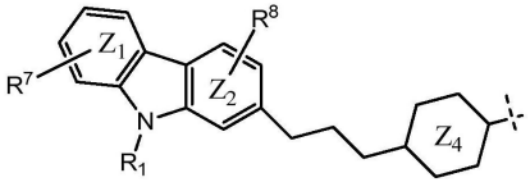
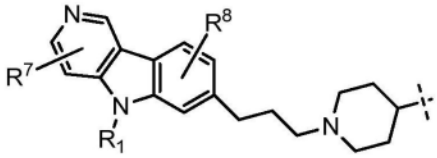
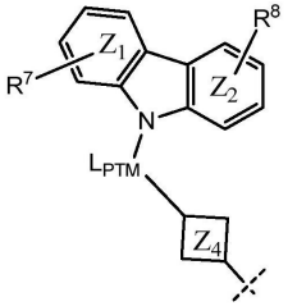
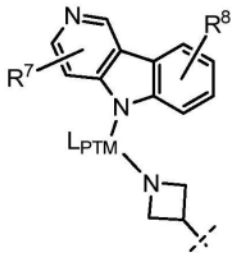
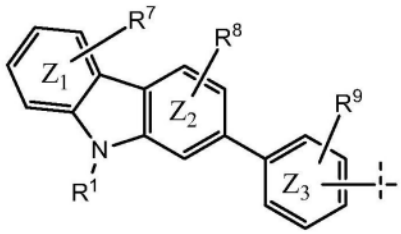
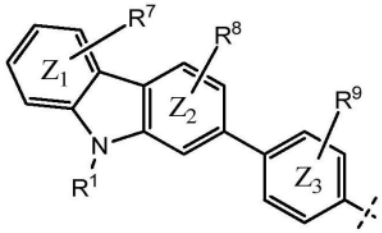
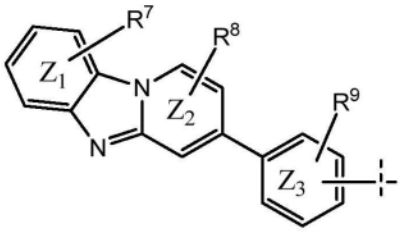




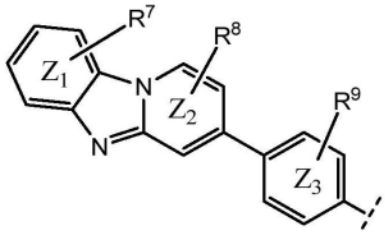
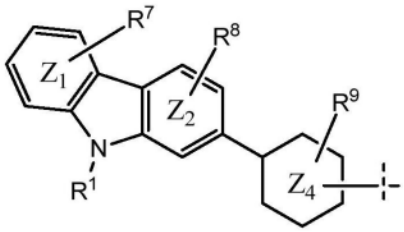
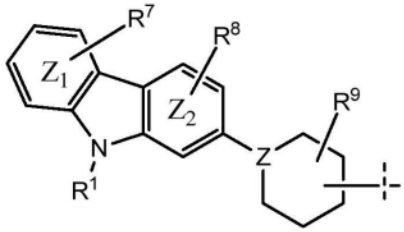
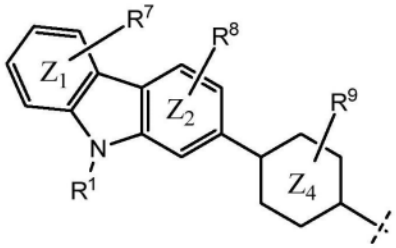
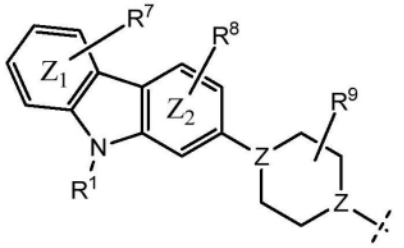
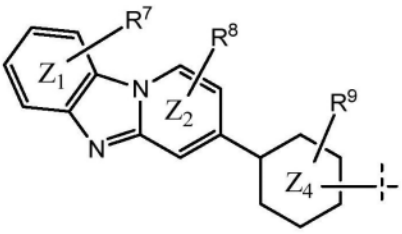










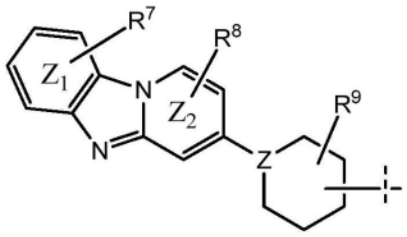
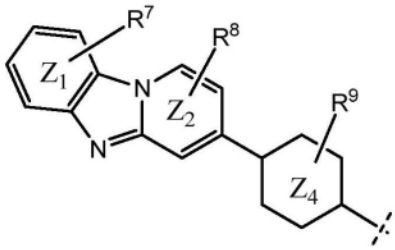
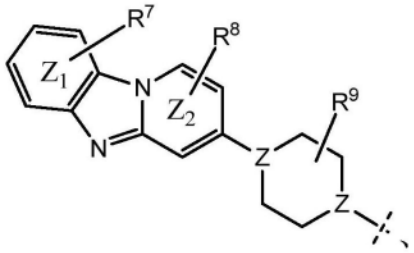
[0376]

[0377]

[0378] 



[0379] 其中：

[0380] 每个Z为N或CH；

[0381] 环Z_1、Z_2和Z_3中的每一个独立地为芳基或杂芳基(例如,环Z_1、Z_2和Z_3的每个碳任选地被杂原子诸如N、O或S取代)；

[0382] 环Z_4为环烷基或杂环烷基(例如,环Z_4的每个碳任选地被杂原子诸如N、O或S取代)；并且

[0383] 表示与如本文所述的接头基团或ULM(例如,CLM、VLM、ILM或MLM)的附接点。

[0384] 在本文所述的任何方面或实施方案中、环Z_1是杂芳基(例如,环Z_1有一个、两个或三个碳被N、O或S取代)。

[0385] 在本文所述的任何方面或实施方案中、环Z_2是杂芳基(例如,环Z_2有一个、两个或三个碳被N、O或S取代)。

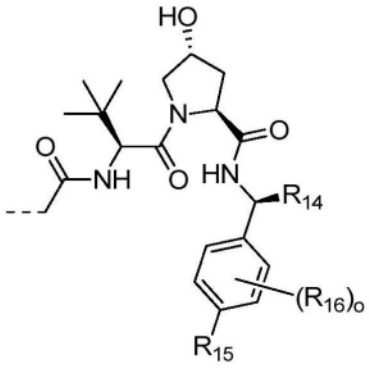
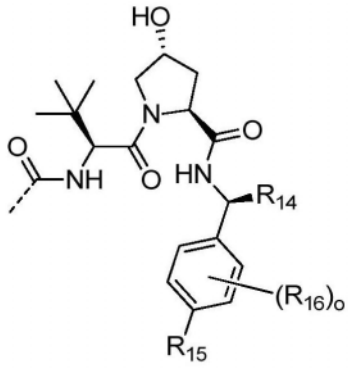
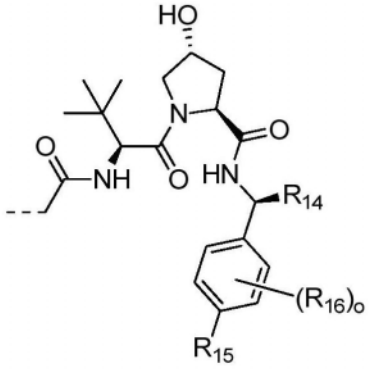
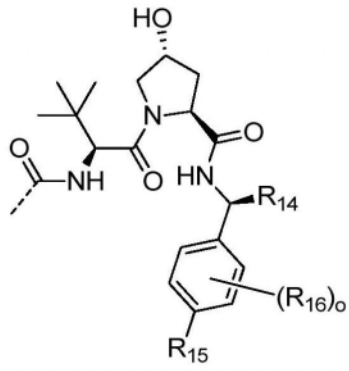
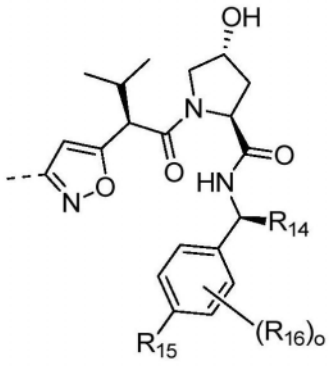
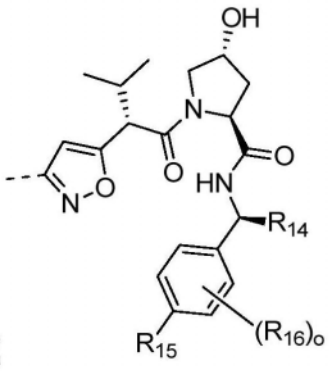
[0386] 在本文所述的任何方面或实施方案中、环Z_3是杂芳基(例如,环Z_2有一个、两个或三个碳被N、O或S取代)。

[0387] 在本文所述的任何方面或实施方案中、环Z_4是杂芳基(例如,环Z_4有一个、两个或三个碳被N、NH、O或S取代)。

[0388] 示例性VLM：

[0389] 在一个方面、ULM是VHL E3泛素连接酶结合部分(VLM)。

[0390] 在本文所述的任何方面或实施方案中、ULM是VLM并且由以下化学结构表示：

[0391] 
(VLM-I)、

(VLM-II)、

(VLM-III)、

(VLM-IV)、

(VLM-V)或

(VLM-VI)、

[0392] 其中：

[0393] R_{14}如本文所述的任何方面或实施方案中的R_{14}、$_{R}$14a或R_{14b}中所定义；

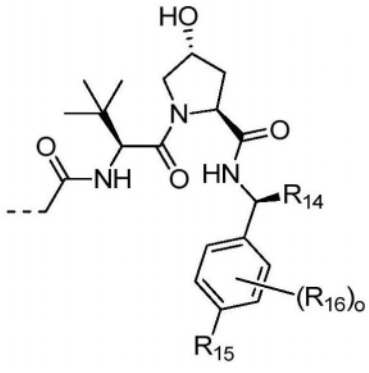
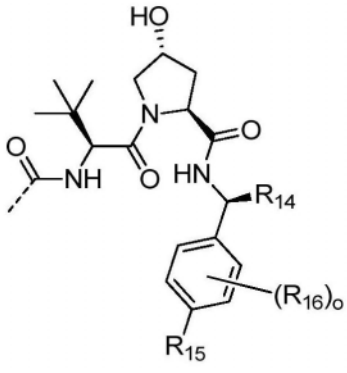
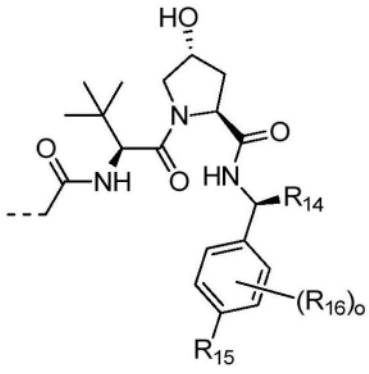
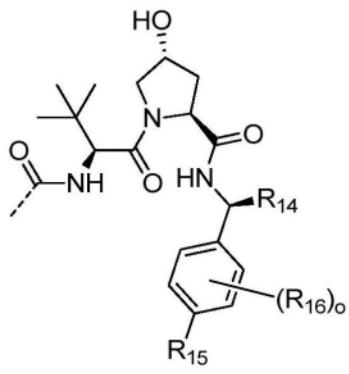
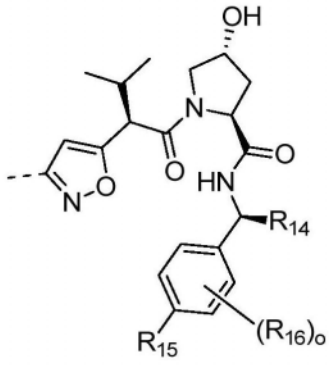
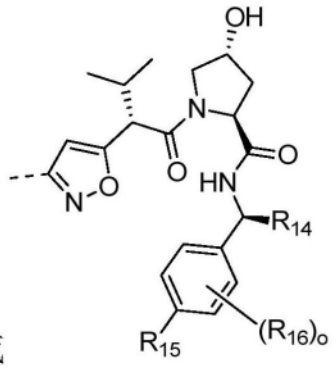
[0394] R_{15}如本文所述的任何方面或实施方案中所定义；

[0395] R_{16}如本文所述的任何方面或实施方案中所定义；

[0396] o如本文所述的任何方面或实施方案中所定义;并且

[0397] 虚线指示经由化学连接基团(L)连接到PTM的附接位点、或者可替代地、该附接位点处于R_{16}处。

[0398] 例如,在本文所述的任何方面或实施方案中、ULM是VLM并且由以下化学结构表示：

[0399] 
(VLM-I)、 
(VLM-II)、 
(VLM-III)、 
(VLM-IV)、 
(VLM-V)或 
(VLM-VI)、

[0400] 其中：

[0401] R_{14}为H、直链或支链C1-C3烷基(例如,甲基)、C_{1-3}卤代烷基(例如,氟甲基)或羟甲基;

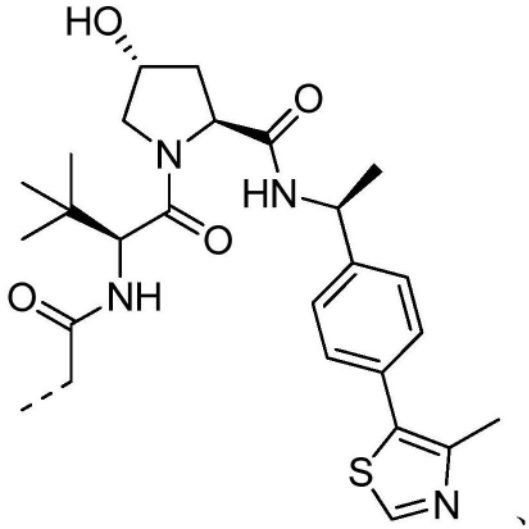
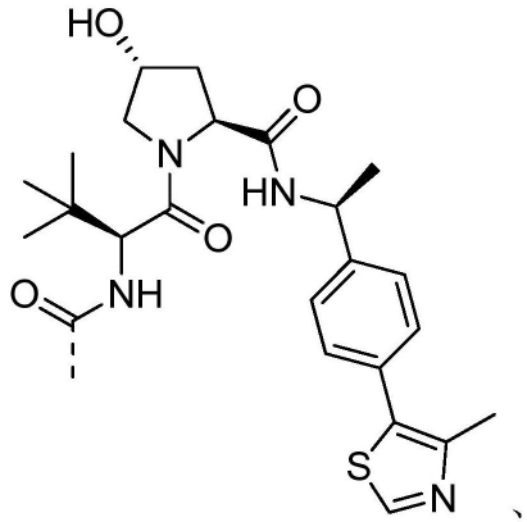
[0402] R_{15}为具有选自N、S和O的一个或两个杂原子、任选地被甲基取代的5元杂芳基;

[0403] R_{16}为卤基、任选取代的C1-C3烷基、任选取代的C1-C3卤代烷基、羟基、任选取代的C1-C3烷氧基或任选取代的C1-C3卤代烷氧基;

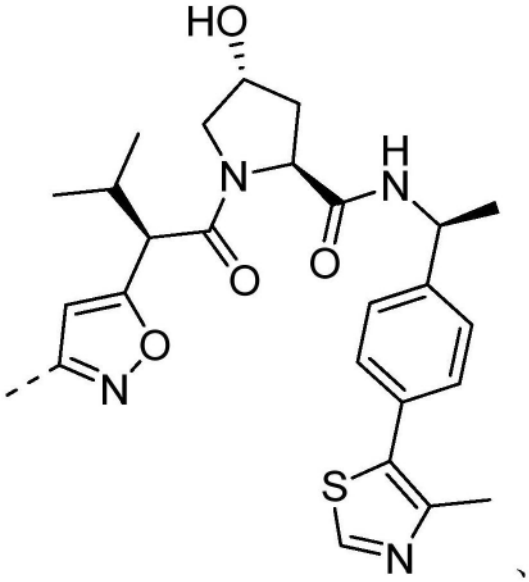
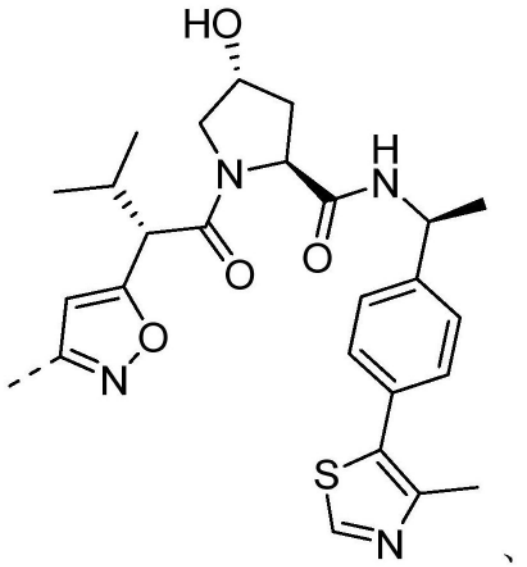
[0404] o是0-2的整数(例如,0、1或2);并且

[0405] 虚线指示经由化学连接基团(L)连接到PTM的附接位点、或者可替代地、该附接位点处于R_{16}处。

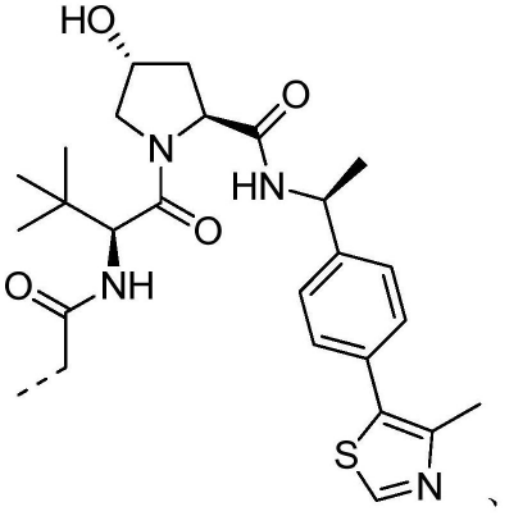
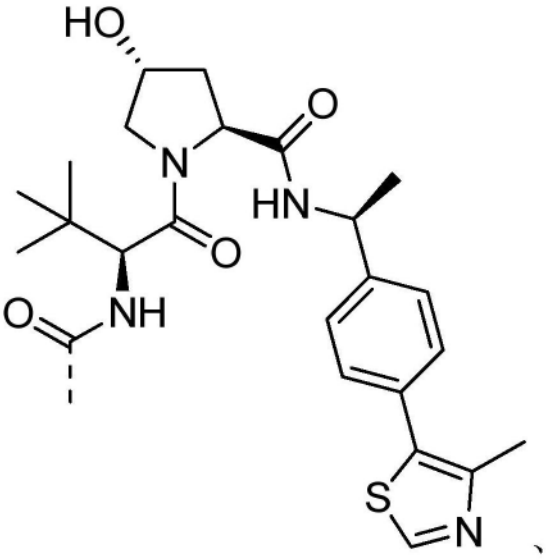
[0406] 在本文所述的任何方面或实施方案中、VLM由选自以下的结构表示：

[0407]

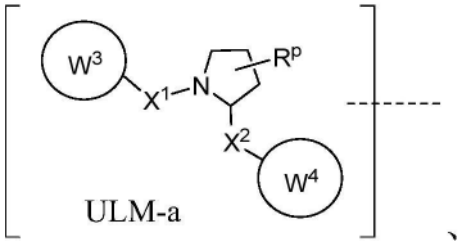
[0408]

[0409] 其中虚线指示经由化学连接基团(L)连接到PTM的附接位点。

[0410] 在本文所述的任何方面或实施方案中、所述ULM是VLM并且包含选自基团ULM-a的

化学结构：

[0411] 

[0412] 其中：

[0413] 其中虚线指示至少一个PTM、另一个ULM或VLM或CLM或ILM(即、ULM'或VLM'或CLM'或ILM')、或者将至少一个PTM、ULM'或VLM'或CLM'或ILM'与ULM偶联的化学接头部分的附接；

[0414] 式ULM-a的X^1和X^2各自独立地选自键、O、NR^{Y3}、$CR^{Y3}R^{Y4}$、C＝O、C＝S、SO和SO_2；

[0415] 式ULM-a的R^{Y3}和R^{Y4}各自独立地选自H、任选地被1个或多个卤基取代的直链或支链C_{1-6}烷基、任选取代的C_{1-6}烷氧基(例如,任选地被0-3个R^P基团取代)；

[0416] 式ULM-a的R^P为0、1、2或3个基团、各自独立地选自H、卤基、-OH、C_{1-3}烷基、C＝O；

[0417] 式ULM-a的W^3选自任选取代的T、任选取代的-T-N($R^{1a}R^{1b}$)X^3、任选取代的-T-N($R^{1a}R^{1b}$)、任选取代的-T-芳基、任选取代的-T-杂芳基、任选取代的T-二杂芳基、任选取代的-T-杂环、任选取代的-T-二杂环、任选取代的-NR^1-T-芳基、任选取代的-NR^1-T-杂芳基或任选取代的-NR^1-T-杂环；

[0418] 式ULM-a的X^3是C＝O、R^1、R^{1a}、R^{1b}；

[0419] 式ULM-a的R^1、R^{1a}和R^{1b}各自独立地选自H、任选地被1个或多个卤基或-OH基团取代的直链或支链C_1-C_6烷基、R^{Y3}C＝O、R^{Y3}C＝S、R^{Y3}SO、$R^{Y3}SO_2$、N($R^{Y3}R^{Y4}$)C＝O、N($R^{Y3}R^{Y4}$)C＝S、N($R^{Y3}R^{Y4}$)SO和N($R^{Y3}R^{Y4}$)SO_2；

[0420] 式ULM-a的T选自任选取代的烷基、-$(CH_2)_n$-基团、为直链或支链的-$(CH_2)_n$-O-C_{1-6}烷基或任选取代的-$(CH_2)_n$-O-杂环基、其中每个亚甲基基团任选地被一个或两个选自卤素、甲基、任选取代的烷氧基、任选地被1个或多个卤素取代的直链或支链C_1-C_6烷基、C(O)NR^1R^{1a}或NR^1R^{1a}的取代基取代、或者R^1和R^{1a}连接形成任选取代的杂环基、或-OH基团或任选取代的氨基酸侧链；

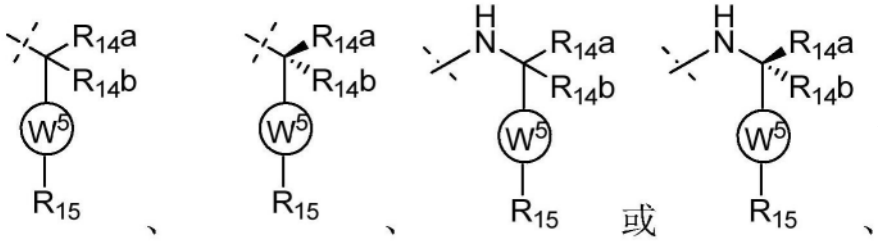
[0421] 式ULM-a的W^4为任选取代的-NR1-T-芳基、其中芳基基团可以任选地被任选取代的5-6元杂芳基、任选取代的-NR1-T-杂芳基或任选取代的-NR1-T-杂环取代、其中-NR1共价键合至X^2、并且R1是H或CH3、优选H;并且

[0422] 式ULM-a的n为0至6、通常为0、1、2或3、优选为0或1。

[0423] 在本文所述的任何方面或实施方案中、T选自任选取代的烷基、-$(CH_2)_n$-基团、其中亚甲基基团中的每一个任选地被一个或两个选自卤素、甲基、任选取代的烷氧基、任选地被1个或多个卤素取代的直链或支链C_1-C_6烷基基团、C(O)NR^1R^{1a}或NR^1R^{1a}的取代基取代、或者R^1和R^{1a}连接形成任选取代的杂环、或-OH基团或任选取代的氨基酸侧链;并且

[0424] n为0至6、通常为0、1、2或3、优选为0或1。

[0425] 在本文所述的任何方面或实施方案中、式ULM-a的W^4为

[0426]  其中：

[0427] W^5是任选取代(例如,W^5是任选取代的苯基、任选取代的萘基或任选取代的5-10元杂芳基)(例如,W^5任选地被一个或多个[诸如1、2、3、4或5个]卤基、CN、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的烷氧基、羟基或任选取代的卤代烷氧基取代)；

[0428] R_{14a}和R_{14b}各自独立地选自H、卤代烷基(例如,氟烷基)、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的羟烷基、任选取代的烷基胺、任选取代的杂烷基、任选取代的烷基-杂环烷基、任选取代的烷氧基-杂环烷基、COR_{26}、$CONR_{27a}R_{27b}$、$NHCOR_{26}$或$NHCH_3COR_{26}$；并且R_{14a}和R_{14b}中的另一个为H；或R_{14a}、R_{14b}连同它们所附接的碳原子一起形成任选取代的3至5元环烷基、杂环烷基、螺环烷基或螺杂环基、其中所述螺杂环基不是环氧化物或氮杂环丙烷；

[0429] o为0-4的整数(例如,0、1、2、3或4)；并且

[0430] R_{16}独立地选自卤素、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、羟基或任选取代的卤代烷氧基；

[0431] 在本文所述的任何方面或实施方案中、

[0432] W^5选自任选取代的苯基、任选取代的萘基或任选取代的5-10元杂芳基(例如,W^5任选地被一个或多个[诸如1、2、3、4或5个]卤基、CN、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的烷氧基、羟基或任选取代的卤代烷氧基取代)；以及

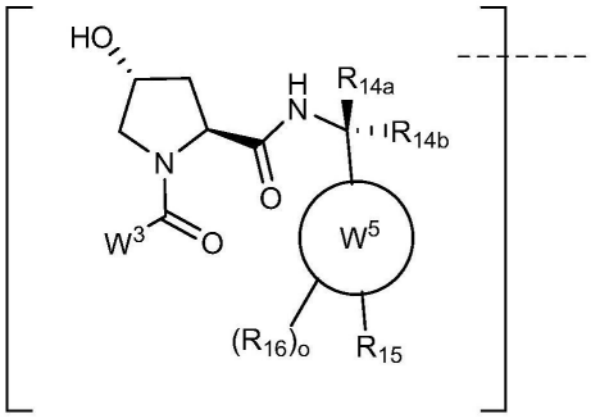
[0433] R_{15}选自H、卤素、CN、OH、NO_2、$NR_{14a}R_{14b}$、OR_{14a}、$CONR_{14a}R_{14b}$、$NR_{14a}COR_{14b}$、$SO_2NR_{14a}R_{14b}$、$NR_{14a}SO_2R_{14b}$、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的卤代烷氧基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基或任选取代的环杂烷基；

[0434] 在本文所述的方面或实施方案中、用于本公开中的式ULM-a取代基的W^4还具体地包括(并且不限于所公开的具体化合物)W^4取代基、其在本文公开的鉴定的化合物中发现。这些W^4取代基中的每一个可以与也在本文公开的任何数目的W^3取代基结合使用。

[0435] 在本文所述的任何方面或实施方案中、ULM-a任选地被吡咯烷部分中的1-3个R^P基团取代、每个R^P独立地为H、卤基、-OH、C1-3烷基或C=O。

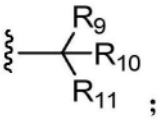
[0436] 在本文所述的任何方面或实施方案中、W^3和W^4可以独立地共价偶联至附接一个或多个PTM基团的化学连接基团。

[0437] 在本文所述的任何方面或实施方案中、ULM是VLM并且由以下结构表示：

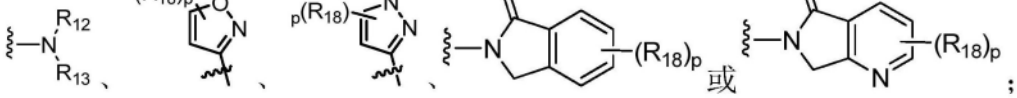
[0438] 

(ULM-b)、

[0439] 其中：

[0440] 式ULM-b的W^3选自任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或  ；

[0441] 式ULM-b的R_9和R_{10}独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的羟烷基、任选取代的杂芳基或卤代烷基、或者R_9、R_{10}以及它们所附接的碳原子形成任选取代的环烷基；

[0442] 式ULM-b的R_{11}选自任选取代的杂环基、任选取代的烷氧基、任选取代的杂芳基、任选取代的芳基、  ；

[0443] 式ULM-b的R_{12}选自H或任选取代的烷基；

[0444] 式ULM-b的R_{13}选自H、任选取代的烷基、任选取代的烷基羰基、任选取代的(环烷基)烷基羰基、任选取代的芳烷基羰基、任选取代的芳基羰基、任选取代的(杂环基)羰基或任选取代的芳烷基；

[0445] 式ULM-b的R_{14a}和R_{14b}各自独立地选自H、卤代烷基(例如,氟烷基)、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、氨基甲基、烷基氨基甲基、烷氧基甲基、任选取代的羟烷基、任选取代的烷基胺、任选取代的杂烷基、任选取代的烷基-杂环烷基、任选取代的烷氧基-杂环烷基、$CONR_{27a}R_{27b}$、CH_2NHCOR_{26}或$(CH_2)N(CH3)COR_{26}$；并且R_{14a}和R_{14b}中的另一个为H；或R_{14a}、R_{14b}连同它们所附接的碳原子一起形成任选取代的3至6元环烷基、杂环烷基、螺环烷基或螺杂环基、其中所述螺杂环基不是环氧化物或氮杂环丙烷；

[0446] 式ULM-b的W^5选自任选取代的苯基或任选取代的5-10元杂芳基(例如,W^5任选地被一个或多个[诸如1、2、3、4或5个]卤基、CN、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的烷氧基、羟基或任选取代的卤代烷氧基取代)；

[0447] 式ULM-b的R_{15}选自H、卤素、CN、OH、NO_2、$NR_{14a}R_{14b}$、OR_{14a}、$CONR_{14a}R_{14b}$、$NR_{14a}COR_{14b}$、$SO_2NR_{14a}R_{14b}$、$NR_{14a}SO_2R_{14b}$、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的卤代烷氧基；任选取代的芳基；任选取代的杂芳基；任选取代的环烷基；或任选取代的环杂烷基；

[0448] 式ULM-b的每个R_{16}独立地选自H、CN、卤基、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、羟基或任选取代的卤代烷氧基；

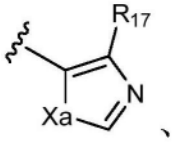
[0449] 式ULM-b的o为0、1、2、3或4；

[0450] 式ULM-b的R_{18}独立地选自卤基、任选取代的烷氧基、氰基、任选取代的烷基、卤代烷基、卤代烷氧基或接头；并且

[0451] 式ULM-b的p为0、1、2、3或4；并且

[0452] 所述虚线指示至少一个PTM、另一个ULM(ULM')或者将至少一个PTM或ULM'或两者与ULM偶联的化学接头部分的附接位点。

[0453] 在本文所述的任何方面或实施方案中、R_{15}选自H、卤素、CN、OH、NO_2、$NR_{27a}R_{27b}$、OR_{27a}、$CONR_{27a}R_{27b}$、$NR_{27a}COR_{27b}$、$SO_2NR_{27a}R_{27b}$、$NR_{27a}SO_2R_{27b}$、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的卤代烷氧基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基、其中每个R_{26}独立地选自H、任选取代的烷基或$NR_{27a}R_{27b}$；并且每个R_{27a}和R_{27b}独立地为H、任选取代的烷基、或者R_{27a}和R_{27b}与它们所连接的氮原子一起形成4-6元杂环基。

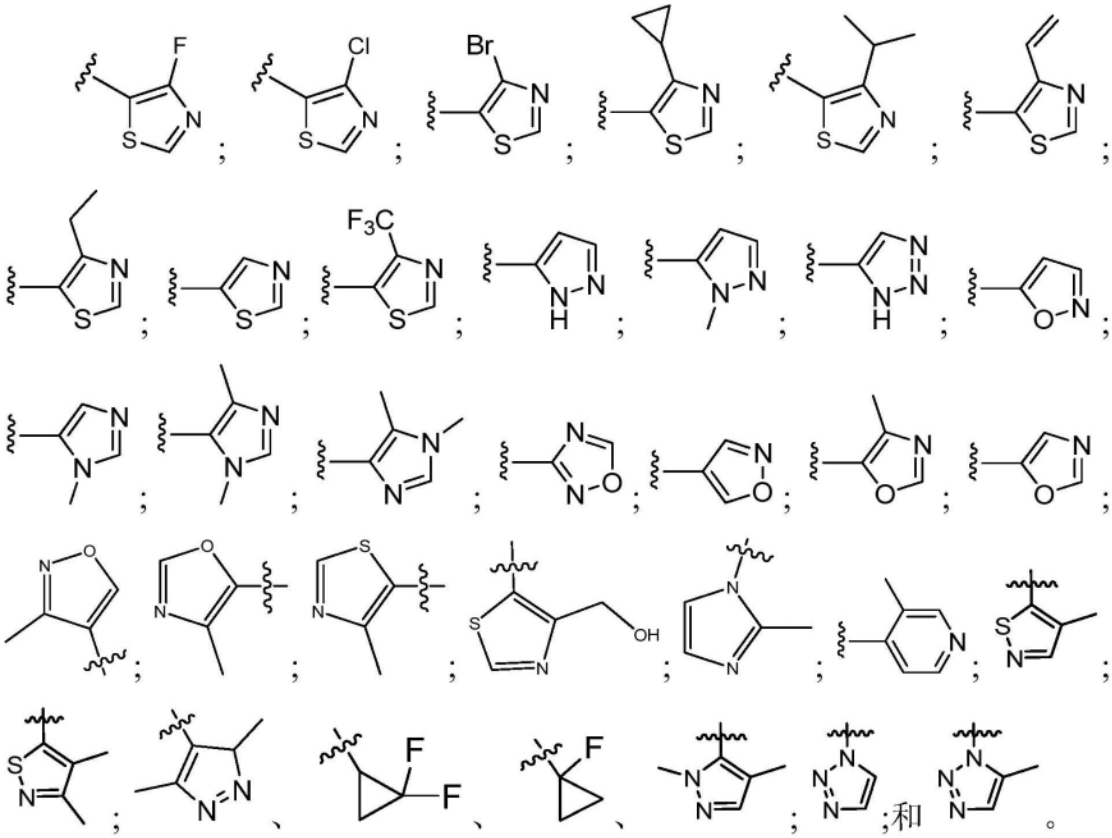
[0454] 在本文所述的任何方面或实施方案中、R_{15}为  其中：

[0455] R_{17}为H、卤基、任选取代的C_{3-6}环烷基、任选取代的C_{1-6}烷基、任选取代的C_{1-6}烯基和C_{1-6}卤代烷基；并且

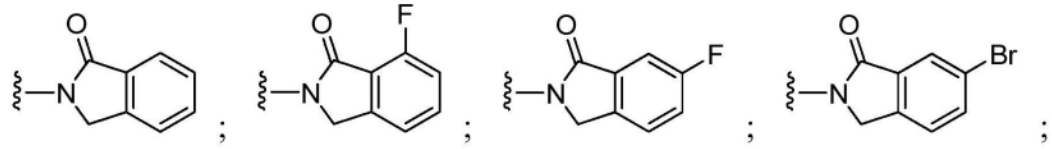
[0456] Xa为S或O。

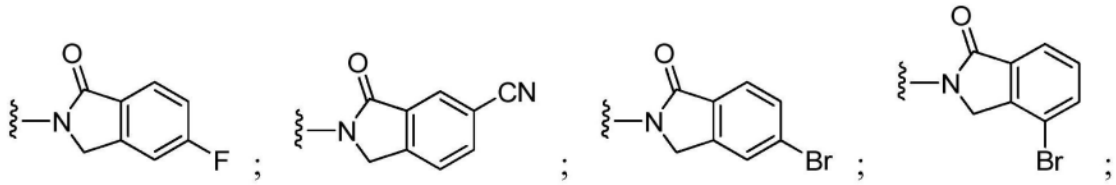
[0457] 在本文所述的任何方面或实施方案中、R_{17}选自甲基、乙基、异丙基和环丙基。

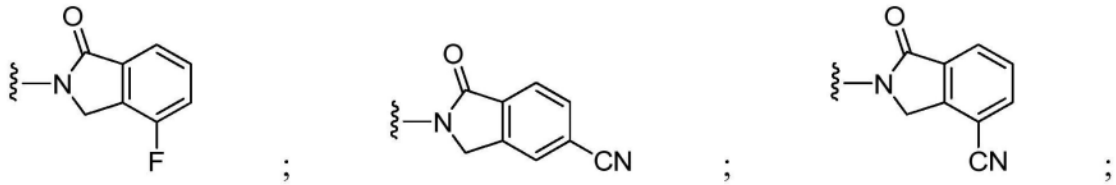
[0458] 在本文所述的任何方面或实施方案中、R_{15}选自由以下组成的组：

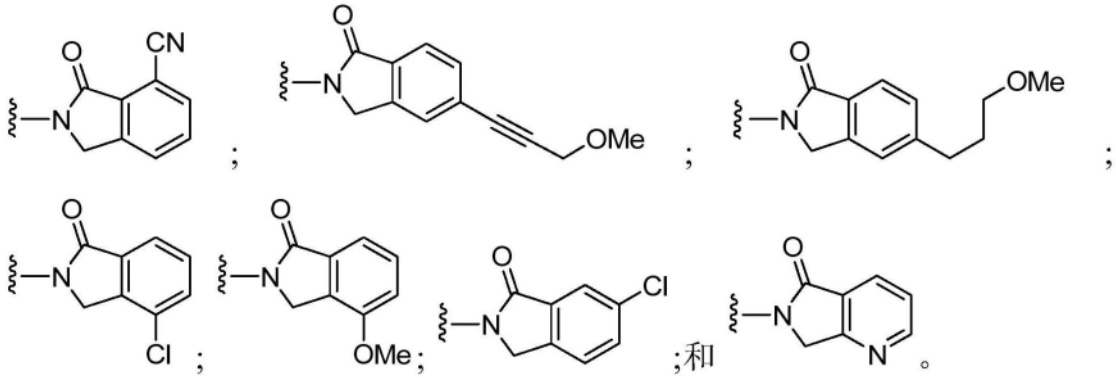
[0459] 

[0460] 在本文所述的任何方面或实施方案中、R_{11}选自由以下组成的组：



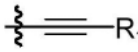
[0461] 



[0462] 

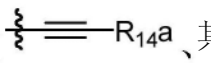
[0463] 在本文所述的任何方面或实施方案中、R_{14a}和R_{14b}各自独立地选自H、任选取代的卤代烷基、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的羟烷基、任选取代的烷基胺、任选取代的杂烷基、任选取代的烷基-杂环烷基、任选取代的烷氧基-杂环烷基、CH_2OR_{30}、CH_2NHR_{30}、$CH_2NCH_3R_{30}$、$CONR_{27a}R_{27b}$、$CH_2CONR_{27a}R_{27b}$、CH_2NHCOR_{26}或$CH_2NCH_3COR_{26}$;并且R_{14a}和R_{14b}中的另一个为H;或R_{14a}、R_{14b}连同它们所附接的碳原子一起形成任选取代的3至6元环烷基、杂环烷基、螺环烷基或螺杂环基、其中所述螺杂环基不是环氧化物或氮杂环丙烷;其中所述螺环烷基或螺杂环烷基本身任选地被烷基、卤代烷基或-COR_{33}取代、其中R_{33}为烷基或卤代烷基、

[0464] 其中R_{30}选自H、烷基、炔基烷基、环烷基、杂环烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基烷基或杂芳基烷基、其进一步任选地被取代;R_{26}和R_{27}如上所述。

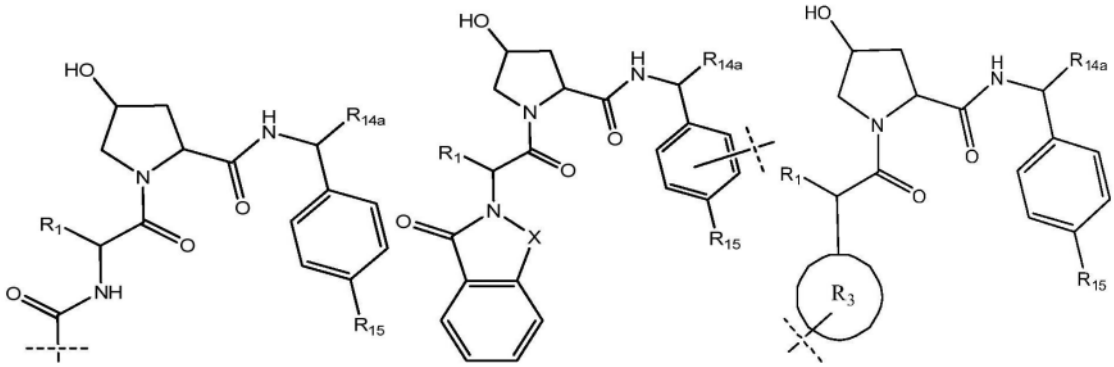
[0465] 在本文所述的任何方面或实施方案中、R_{15}选自H、卤素、CN、OH、NO_2、$NR_{27a}R_{27b}$、OR_{27a}、$CONR_{27a}R_{27b}$、$NR_{27a}COR_{27b}$、$SO_2NR_{27a}R_{27b}$、$NR_{27a}SO_2R_{27b}$、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基(例如任选取代的氟烷基)、任选取代的卤代烷氧基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基、其中所述芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基的任选取代包括CH_2OR_{30}、CH_2NHR_{30}、$CH_2NCH_3R_{30}$、$CONR_{27a}R_{27b}$、$CH_2CONR_{27a}R_{27b}$、CH_2NHCOR_{26}、$CH_2NCH_3COR_{26}$或  、其中R_{26}、R_{27}、R_{30}和R_{14}a如上所述。

[0466] 在本文所述的任何方面或实施方案中、R_{14a}和R_{14b}各自独立地选自H、任选取代的卤代烷基、任选取代的烷基、CH_2OR_{30}、CH_2NHR_{30}、$CH_2NCH_3R_{30}$、$CONR_{27a}R_{27b}$、$CH_2CONR_{27a}R_{27b}$、

CH_2NHCOR_{26}或$CH_2NCH_3COR_{26}$;并且R_{14a}和R_{14b}中的另一个为H;或R_{14a}、R_{14b}连同它们所附接的碳原子一起形成任选取代的3至6元螺环烷基或螺杂环基、其中所述螺杂环基不是环氧化物或氮杂环丙烷;其中所述螺环烷基或螺杂环烷基本身任选地被烷基、卤代烷基或-COR_{33}取代、其中R_{33}为烷基或卤代烷基、其中R_{30}选自H、烷基、炔基烷基、环烷基、杂环烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基烷基或杂芳基烷基、其进一步任选地被取代;

[0467] 式ULM-b的R_{15}选自H、卤素、CN、OH、NO_2、$NR_{27a}R_{27b}$、OR_{27a}、$CONR_{27a}R_{27b}$、$NR_{27a}COR_{27b}$、$SO_2NR_{27a}R_{27b}$、$NR_{27a}SO_2R_{27b}$、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的卤代烷氧基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基、其中所述芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基的任选取代包括CH_2OR_{30}、CH_2NHR_{30}、$CH_2NCH_3R_{30}$、$CONR_{27a}R_{27b}$、$CH_2CONR_{27a}R_{27b}$、CH_2NHCOR_{26}、$CH_2NCH_3COR_{26}$或  、其中R_{26}、R_{27}、R_{30}和R_{14}a如上所述。

[0468] 在本文所述的任何方面或实施方案中、ULM具有选自以下的化学结构:

[0469] 

[0470] ULM-c ULM-d ULM-e

[0471] 其中:

[0472] 式ULM-c、ULM-d和ULM-e的R_1是H、乙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基;任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的羟烷基、任选取代的杂芳基或卤代烷基;

[0473] 式ULM-c、ULM-d和ULM-e的R_{14a}为H、卤代烷基、任选取代的烷基、甲基、氟甲基、羟甲基、乙基、异丙基或环丙基;

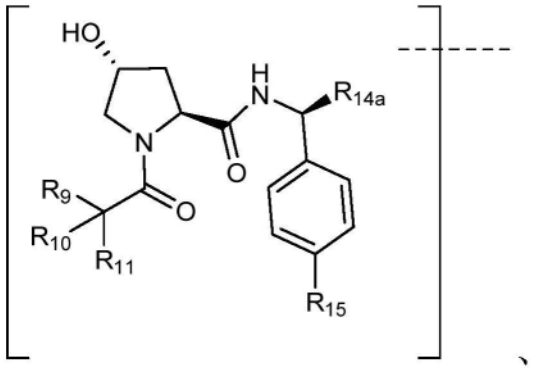
[0474] 式ULM-c、ULM-d和ULM-e的R_{15}选自H、卤素、CN、OH、NO_2、任选取代的杂芳基、任选取代的芳基、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的卤代烷氧基、任选取代的环烷基或任选取代的环杂烷基;

[0475] 式ULM-c、ULM-d和ULM-e的X是C、CH_2或C=O;

[0476] 式ULM-c、ULM-d和ULM-e的R_3不存在或者为任选取代的5或6元杂芳基;并且

[0477] 所述虚线指示至少一个PTM、另一个ULM(ULM')或者将至少一个PTM或ULM'或两者与ULM(ULM-a)偶联的化学接头基团的附接位点。

[0478] 在本文所述的任何方面或实施方案中、ULM包含根据以下化学结构的基团:

[0479] 

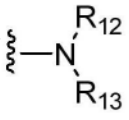
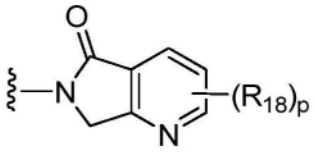
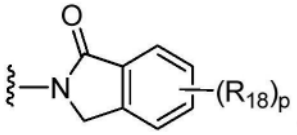
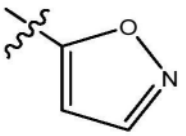
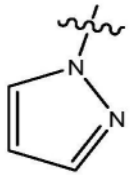
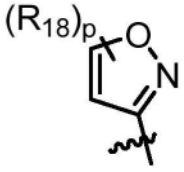
ULM-f

[0480] 其中：

[0481] 式ULM-f的R_{14a}是H、卤代烷基、任选取代的烷基、甲基、氟甲基、羟甲基、乙基、异丙基或环丙基；

[0482] 式ULM-f的R_9是H；

[0483] 式ULM-f的R_{10}是H、乙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

[0484] 式ULM-f的R11为  ；  ；  ；  ；  ；  ；或任选取代的杂芳基；

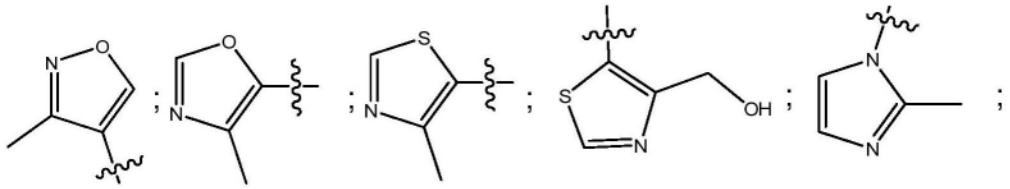
[0485] 式ULM-f的p是0、1、2、3或4；

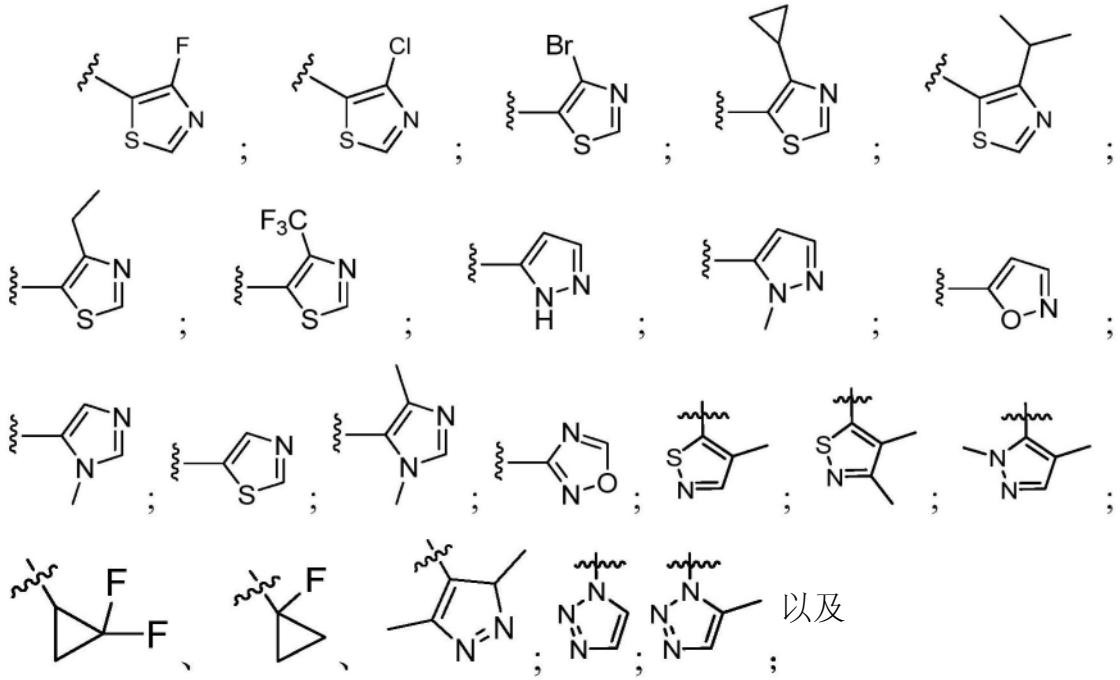
[0486] 式ULM-f的每个R_{18}独立地是卤素、任选取代的烷氧基、氰基、任选取代的烷基、卤代烷基、卤代烷氧基或接头；

[0487] 式ULM-f的R_{12}是H、C＝O；

[0488] 式ULM-f的R_{13}是H、任选取代的烷基、任选取代的烷基羰基、任选取代的(环烷基)烷基羰基、任选取代的芳烷基羰基、任选取代的芳基羰基、任选取代的(杂环基)羰基或任选取代的芳烷基、

[0489] 式ULM-f的R_{15}选自H、卤素、Cl、CN、OH、NO_2、任选取代的卤代烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的芳基、

[0490] 



以及

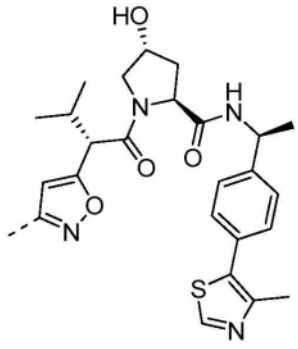
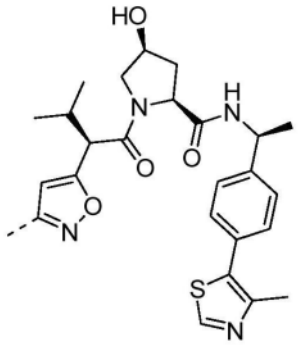
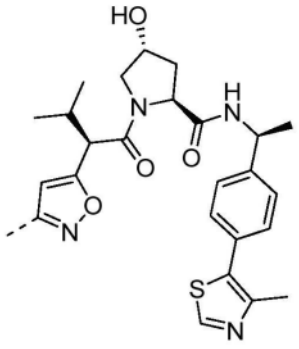
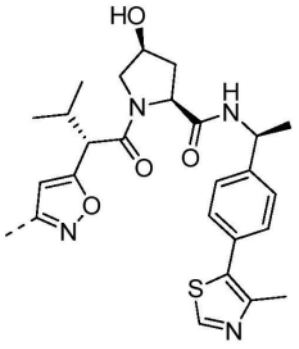
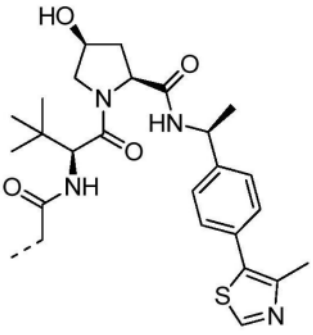
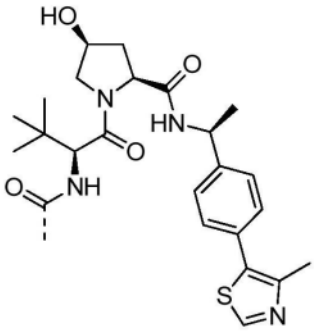
[0491] 式ULM-f的虚线指示至少一个PTM、另一个ULM(ULM')或者将至少一个PTM或ULM'或两者与ULM(ULM-f)偶联的化学接头部分的附接位点。

[0492] 在本文所述的任何方面或实施方案中、VLM经由R基团(诸如、R^{P}、R^{1}、R^{1a}、R^{1b}、R^{Y3}、R^{Y4}、R_{9}、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14a}、R_{14b}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{26}、R27a、R_{27b}、R_{30}、R_{33})、W^{3}、W^{4}、W^{5}、X、X^{1}、X^{2}、X^{3}或T共价连接至PTM或化学接头基团(L)。

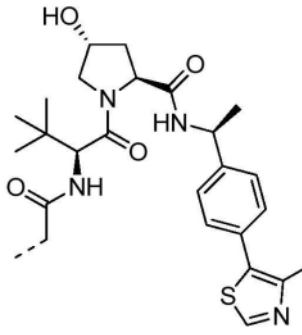
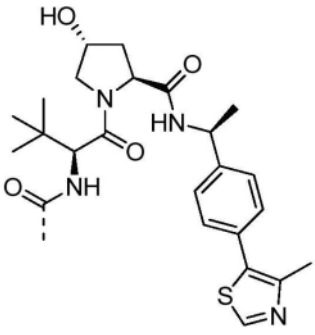
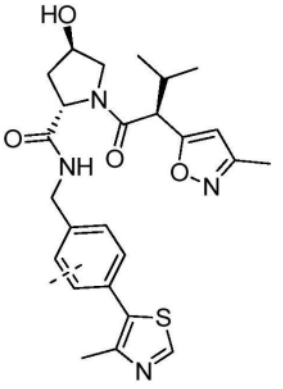
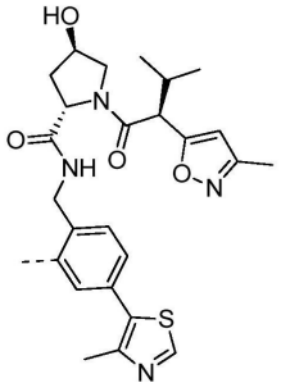
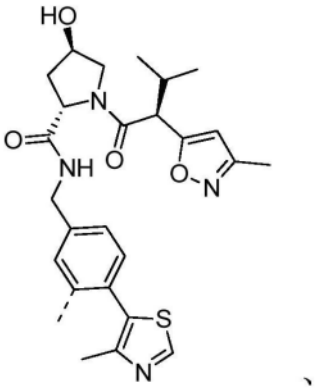
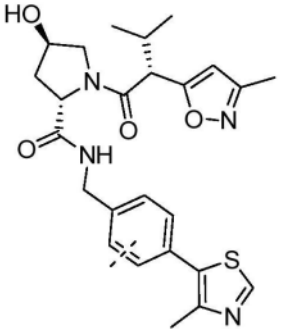
[0493] 在本文所述的任何方面或实施方案中、VLM经由R^{P}、R^{1}、R^{1a}、R^{1b}、R^{Y3}、R^{Y4}、R_{9}、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14a}、R_{14b}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{26}、R27a、R_{27b}、R_{30}、R_{33}、W^{3}、W^{4}、W^{5}、X、X^{1}、X^{2}、X^{3}或T共价连接至PTM或化学接头基团(L)。

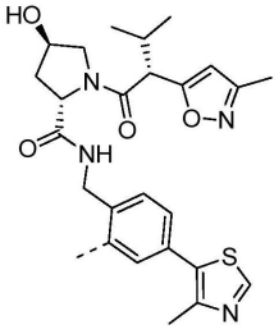
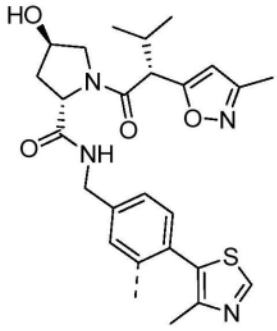
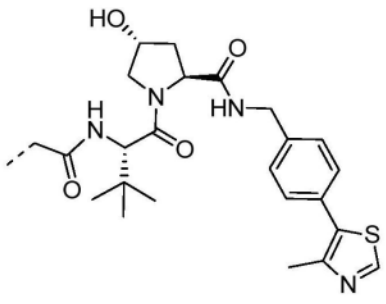
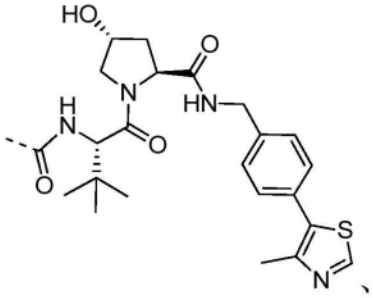
[0494] 在本文所述的任何方面或实施方案中、R^{P}、R^{1}、R^{1a}、R^{1b}、R^{Y3}、R^{Y4}、R_{9}、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14a}、R_{14b}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{26}、R27a、R_{27b}、R_{30}、R_{33}、W^{3}、W^{4}、X、X^{1}、X^{2}、X^{3}或T可以独立地共价偶联至接头和/或附接一个或多个PTM、ULM和VLM基团的接头。

[0495] 在本文所述的任何方面或实施方案中、ULM选自下述结构:


、

、

、

、

、

、

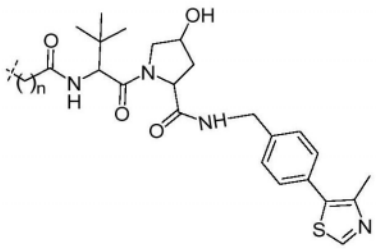
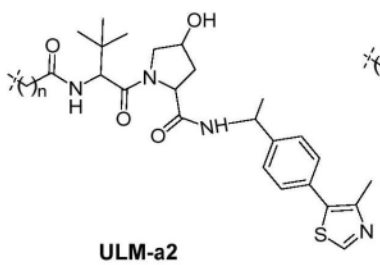
[0496]


、

、

、

、

、

、

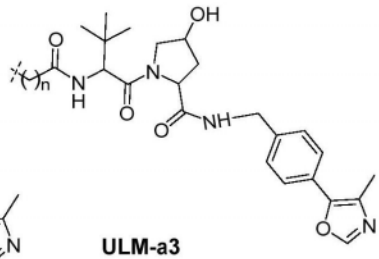
[0497]    或 

[0498] 其中虚线指示至少一个PTM、另一个ULM(ULM')或者将至少一个PTM或ULM'或两者与ULM偶联的化学接头部分的附接位点。

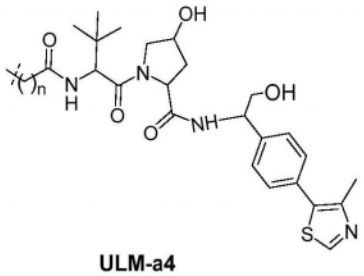
[0499] 在本文所述的任何方面或实施方案中、ULM选自下述结构：

[0500]  

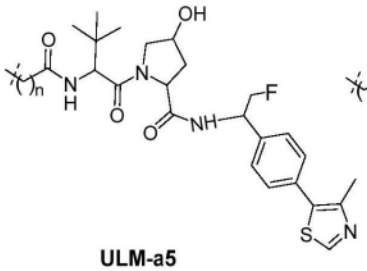
ULM-a2



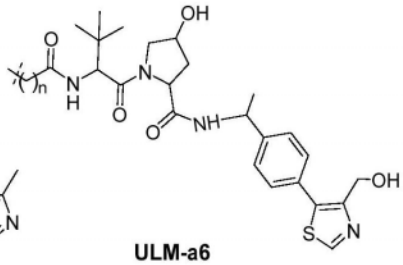
ULM-a3



ULM-a4

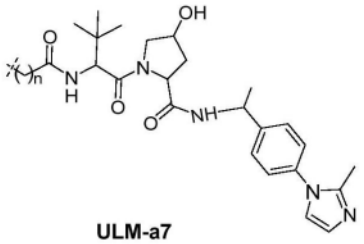


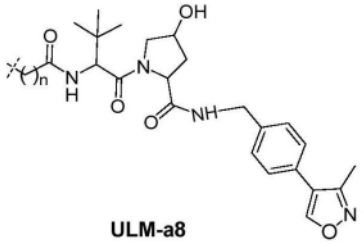
ULM-a5

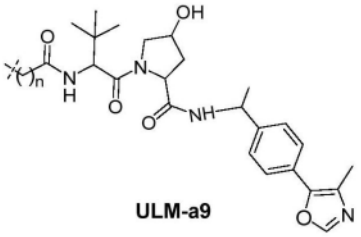


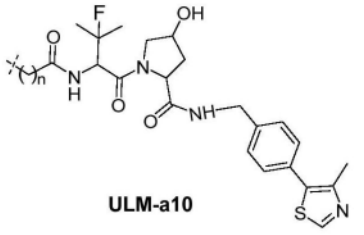
ULM-a6

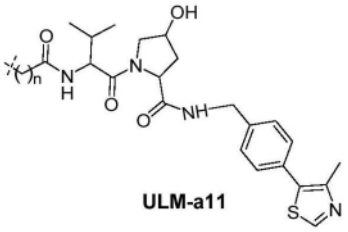
[0501]

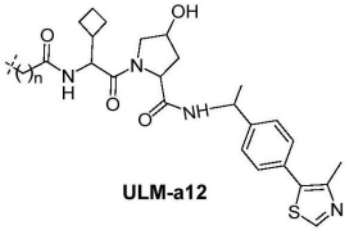

ULM-a7

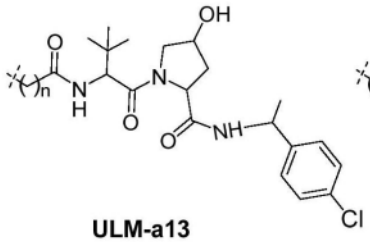

ULM-a8

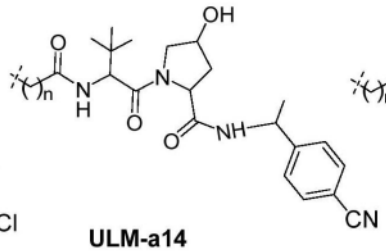

ULM-a9

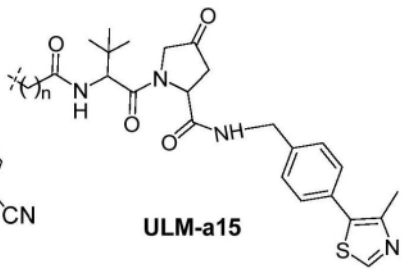

ULM-a10


ULM-a11


ULM-a12


ULM-a13

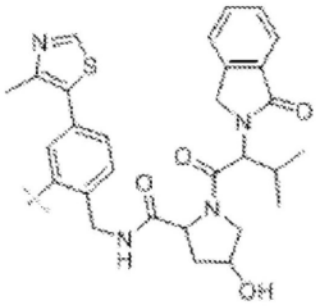

ULM-a14

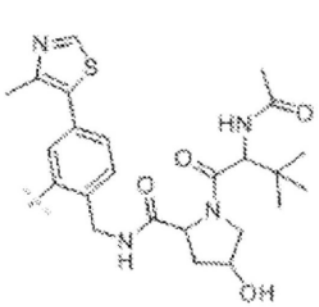

ULM-a15

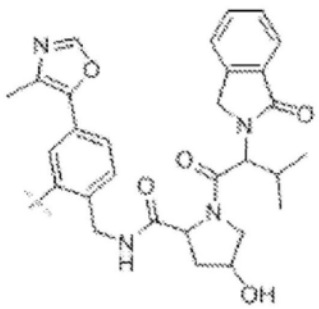
[0502] 其中n为0或1、并且所述虚线指示至少一个PTM、另一个ULM(ULM')或者将至少一个PTM或ULM'或两者与ULM偶联的化学接头部分的附接位点。

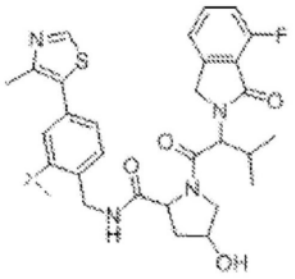
[0503] 在本文所述的任何方面或实施方案中、ULM选自下述结构：

[0504]

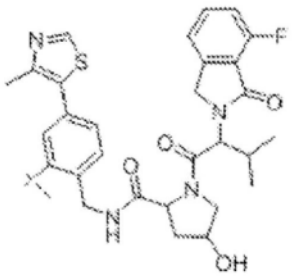

ULM-b1


ULM-b2

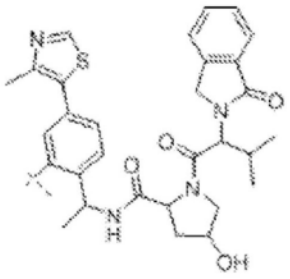

ULM-b3



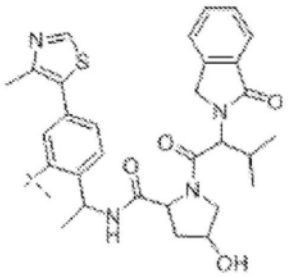
ULM-b4



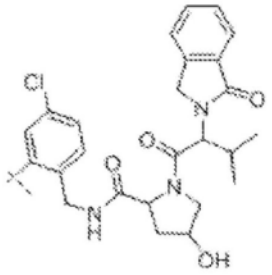
ULM-b5



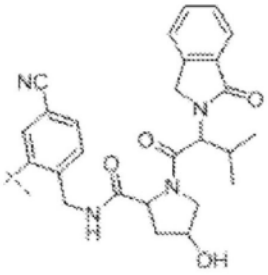
ULM-b6



ULM-b7

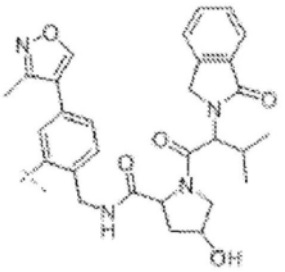


ULM-b8

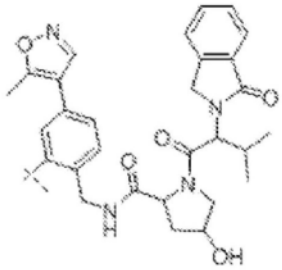


ULM-b9

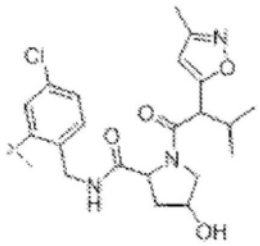
[0505]



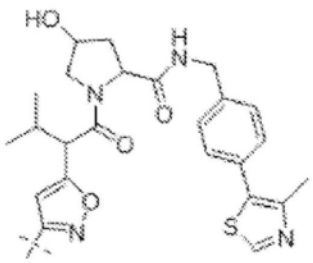
ULM-b7



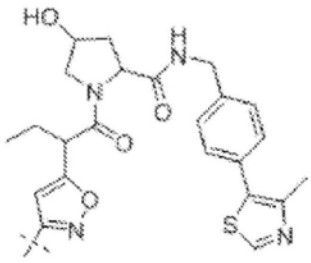
ULM-b8



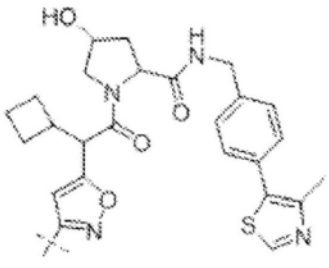
ULM-b9



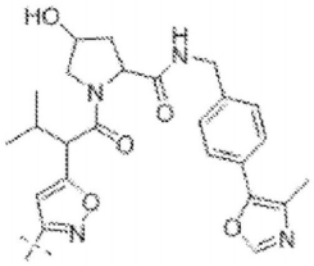
ULM-c1



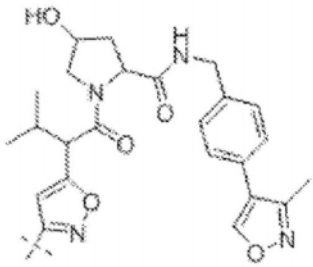
ULM-c2



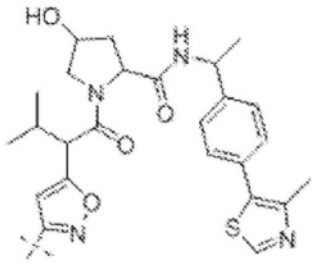
ULM-c3



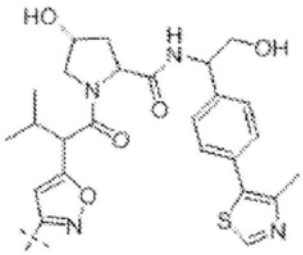
ULM-c4



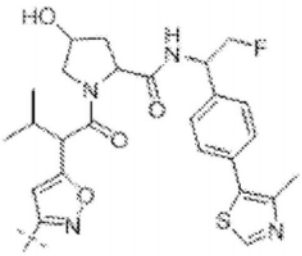
ULM-c5



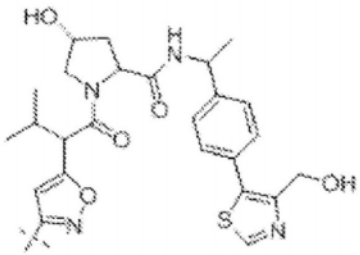
ULM-c6



ULM-c7

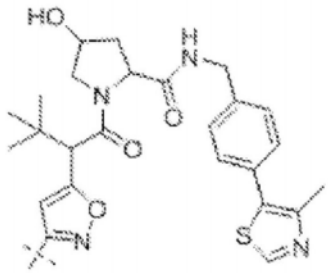


ULM-c8

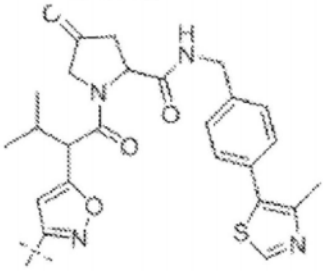


ULM-c9

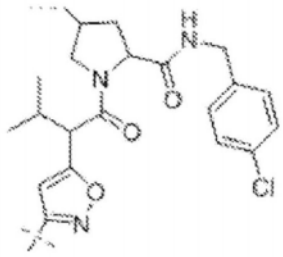
[0506]



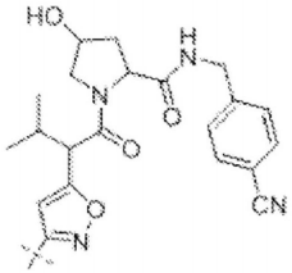
ULM-c10



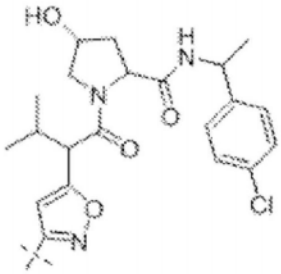
ULM-c11



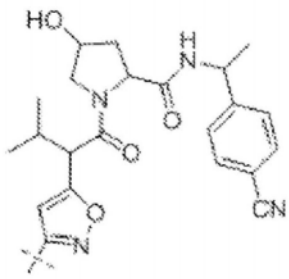
ULM-c12



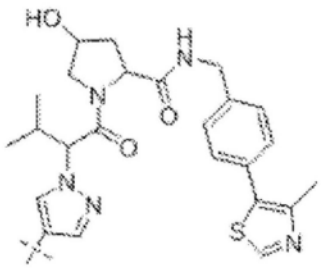
ULM-c13



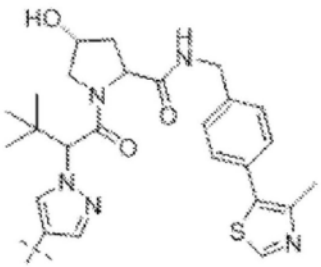
ULM-c14



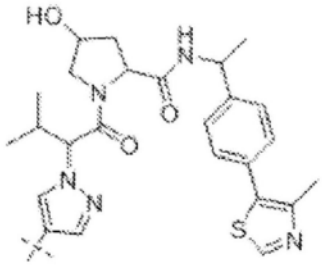
ULM-c15



ULM-d1

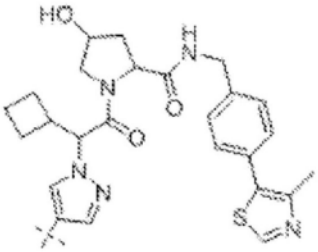


ULM-d2

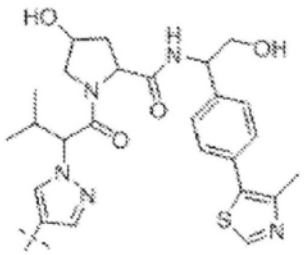


ULM-d3

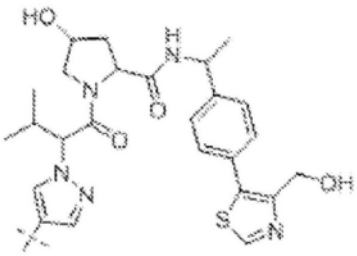
[0507]



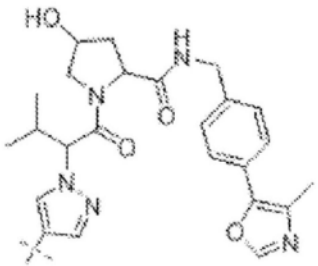
ULM-d4



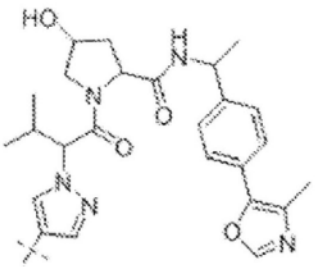
ULM-d5



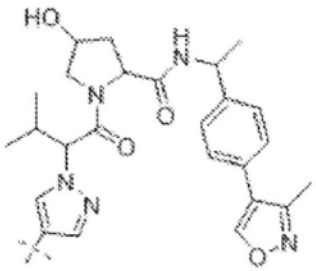
ULM-d6



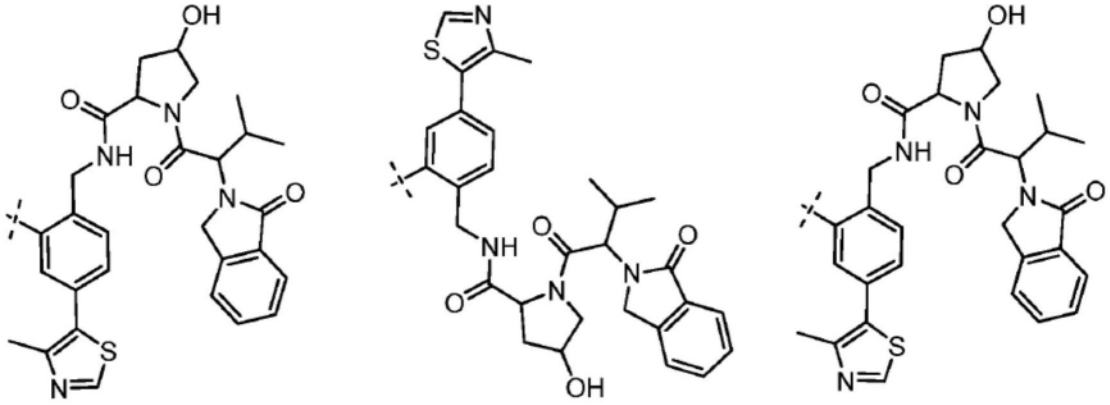
ULM-d7



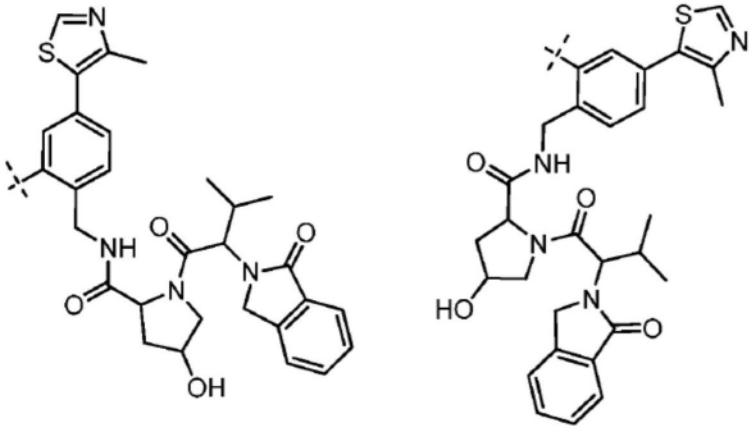
ULM-d8



ULM-d9



[0508]

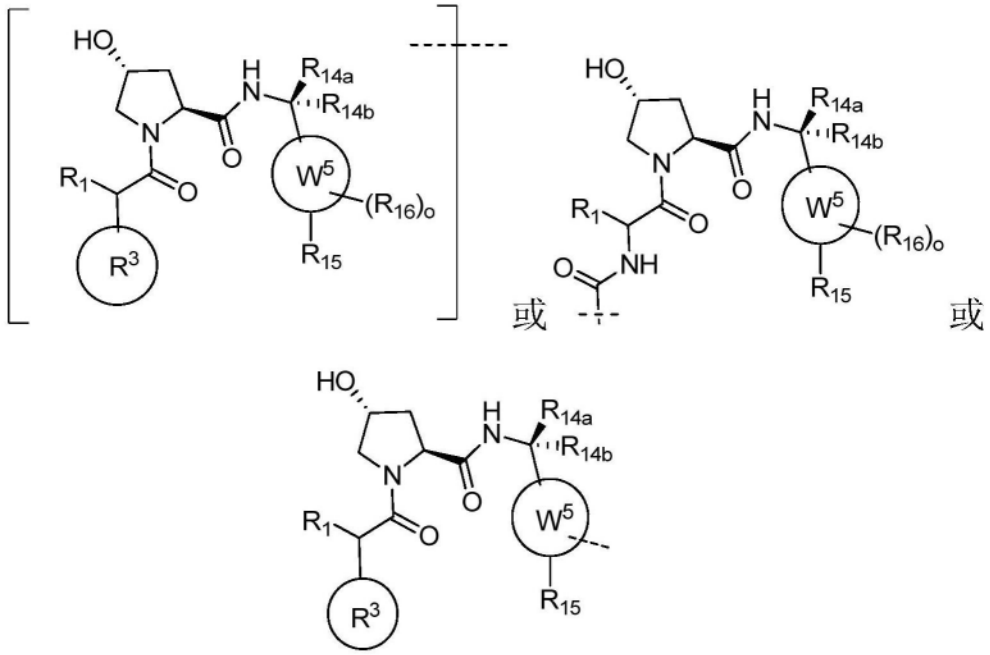


[0509] 其中ULM-a1至ULM-a15、ULM-b1至ULM-b12、ULM-c1至ULM-c15和ULM-d1至ULM-d9中的苯环任选地被氟、低级烷基和烷氧基取代、并且其中虚线指示至少一个PTM、另一个ULM(ULM')或者将至少一个PTM或ULM'或两者与ULM-a偶联的化学接头部分的附接位点。

[0510] 在本文所述的任何方面或实施方案中、ULM-a1至ULM-a15、ULM-b1至ULM-b12、ULM-c1至ULM-c15和ULM-d1至ULM-d9中的苯环可以被官能化为酯、以使其成为前药的一部分。

[0511] 在本文所述的任何方面或实施方案中、ULM-a1至ULM-a15、ULM-b1至ULM-b12、ULM-c1至ULM-c15和ULM-d1至ULM-d9的吡咯烷环上的羟基基团分别包含酯连接的前药部分。

[0512] 在本文所述的任何方面或实施方案中、ULM或VLM由以下表示：

[0513] 

[0514] 或其药学上可接受的盐、

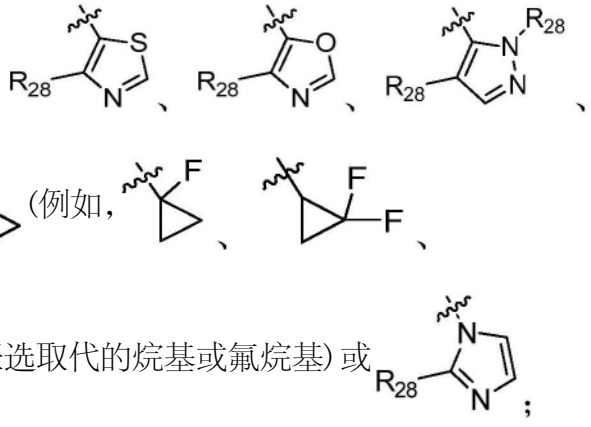
[0515] 其中：

[0516] R_1是H、任选取代的烷基或任选取代的环烷基；

[0517] R_3是任选取代的5-6元杂芳基；

[0518] W^5是任选取代的苯基、任选取代的萘基或任选取代的吡啶基；

[0519] R_{14a}和R_{14b}中的一个是H、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基(例如,氟烷基)、任选取代的烷氧基、任选取代的羟烷基、任选取代的烷基胺、任选取代的杂烷基、任选取代的烷基-杂环烷基、任选取代的烷氧基-杂环烷基、COR_{26}、$CONR_{27a}R_{27b}$、$NHCOR_{26}$或$NHCH_3COR_{26}$；并且R_{14a}和R_{14b}中的另一个为H；或R_{14a}、R_{14b}连同它们所附接的碳原子一起形成任选取代的3至6元环烷基、杂环烷基、螺环烷基或螺杂环基、其中所述螺杂环基不是环氧化物或氮杂环丙烷；

[0520] R_{15}是CN、任选取代的氟烷基、 

[0521] 每个R_{16}独立地选自卤基、CN、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、羟基或卤代烷氧基；

[0522] 每个R_{26}独立地是H、任选取代的烷基或$NR_{27a}R_{27b}$；

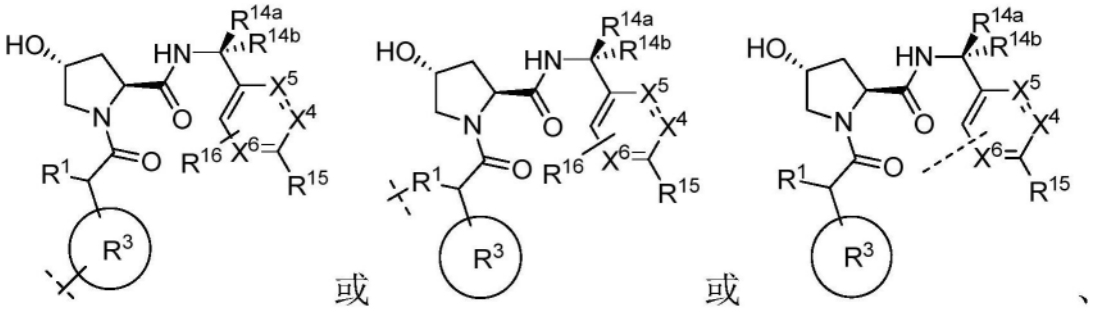
[0523] 每个R_{27a}和R_{27b}独立地是H、任选取代的烷基、或者R_{27a}和R_{27b}与它们所连接的氮原子一起形成4-6元杂环基；

[0524] R_{28}是H、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的杂烷基、任选取代的烷基胺、任选取代的羟烷基、胺、任选取代的炔基或任选取代的环烷基；

[0525] o是0、1或2；并且

[0526] 所述虚线指示至少一个PTM、另一个ULM(ULM')或者将至少一个PTM或ULM'或两者与ULM偶联的化学接头部分的附接位点。

[0527] 在本文所述的任何方面或实施方案中、ULM具有式：

[0528] 

[0529] 其中：

[0530] X^4、X^5和X^6各自选自CH和N、其中不超过2者是N；

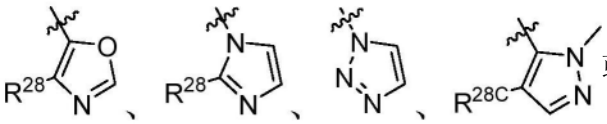
[0531] R^1是C1-6烷基；

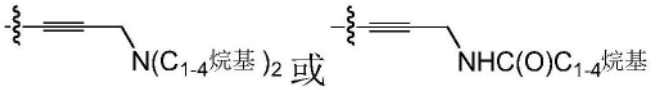
[0532] R_3是任选取代的5-6元杂芳基；

[0533] R^{14a}和R^{14b}中的一个是H、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的羟烷基、任选取代的烷基胺、任选取代的杂烷基、任选取代的烷基-杂环烷基、任选取代的烷氧基-杂环烷基、COR^{26}、$CONR^{27a}R^{27b}$、$NHCOR^{26}$或$NHCH_3COR^{26}$；并且R^{14a}和R^{14b}中的另一个是H；或R^{14a}和R^{14b}连同它们所附接的碳原子一起形成任选取代的3至5元环烷基、杂环烷基、螺环烷基或螺杂环基、其中所述螺杂环基不是环氧化物或氮杂环丙烷；

[0534] R_{27a}和R_{27b}各自独立地是H或C_{1-6}烷基；

[0535] q是1、2、3或4；

[0536] R^{15}是  或CN；

[0537] R^{28}是H、甲基、$CH_2N(Me)_2$、CH_2OH、$CH_2O(C_{1-4}$烷基)、$CH_2NHC(O)C_{1-4}$烷基、NH_2、  ；

[0538] R^{28C}是H、甲基、氟或氯；

[0539] R^{16}是H、C_{1-4}烷基、氟、氯、CN或C_{1-4}烷氧基；并且

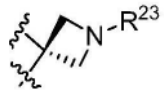
[0540] 所述虚线指示至少一个PTM、另一个ULM(ULM')或者将至少一个PTM或ULM'或两者与ULM偶联的化学接头部分的附接位点。

[0541] 在本文所述的任何方面或实施方案中、R^{14a}和R^{14b}选自：H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}环烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}羟烷基、C_{1-4}烷基氧基烷基、C_{1-4}烷基-$NR_{27a}R_{27b}$和$CONR_{27a}R_{27b}$。

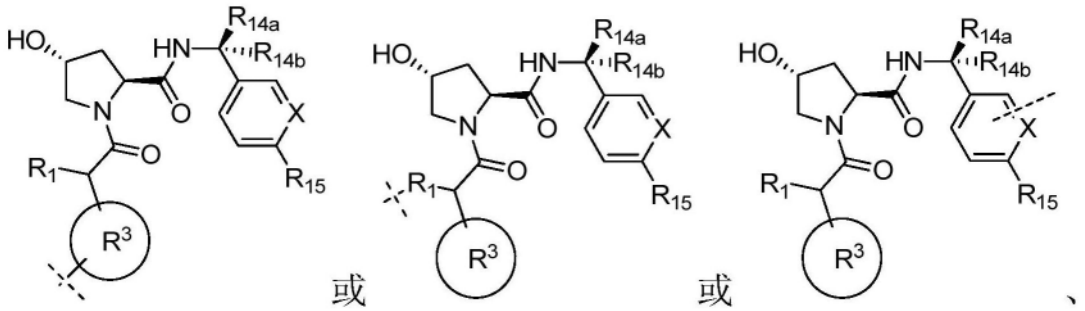
[0542] 在本文所述的任何方面或实施方案中、R^{14a}和R^{14b}中的至少一个是H(例如，R^{14a}和R^{14b}都是H)。

[0543] 在本文所述的任何方面或实施方案中、R^{14a}和R^{14b}中的至少一个是任选取代的烷

基、任选取代的卤代烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的羟烷基、任选取代的烷基胺、任选取代的杂烷基、任选取代的烷基-杂环烷基、任选取代的烷氧基-杂环烷基、COR^{26}、$CONR^{27a}R^{27b}$、$NHCOR^{26}$或$NHCH_3COR^{26}$。可替代地、在本文所述的任何方面或实施方案中、R^{14a}和R^{14b}中的一个是任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的羟烷基、任选取代的烷基胺、任选取代的杂烷基、任选取代的烷基-杂环烷基、任选取代的烷氧基-杂环烷基、COR^{26}、$CONR^{27a}R^{27b}$、$NHCOR^{26}$或$NHCH_3COR^{26}$;并且R^{14a}和R^{14b}中的另一个是H。

[0544] 在本文所述的任何方面或实施方案中、R^{14a}和R^{14b}与它们所连接的碳原子一起形成  其中R^{23}选自H、C_{1-4}烷基、-C(O)C_{1-4}烷基。

[0545] 在本文所述的任何方面或实施方案中、ULM和存在的ULM'各自独立地是根据以下化学结构的基团:

[0546] 

[0547] 或其药学上可接受的盐、

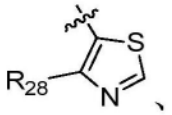
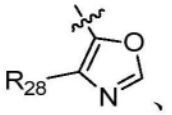
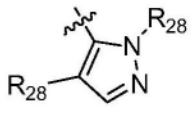
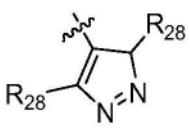
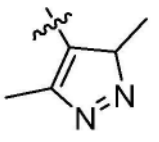
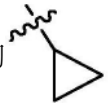
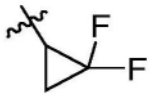
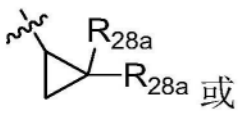
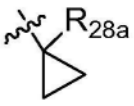
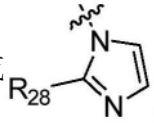
[0548] 其中:

[0549] X是CH或N;

[0550] R_1是H、任选取代的烷基或任选取代的环烷基;

[0551] R_3是任选取代的5-6元杂芳基;

[0552] R_{14a}和R_{14b}中的一个是H、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基(例如,氟烷基)、任选取代的烷氧基、任选取代的羟烷基、任选取代的烷基胺、任选取代的杂烷基、任选取代的烷基-杂环烷基、任选取代的烷氧基-杂环烷基、COR_{26}、$CONR_{27a}R_{27b}$、$NHCOR_{26}$或$NHCH_3COR_{26}$;并且R_{14a}和R_{14b}中的另一个为H;或R_{14a}、R_{14b}连同它们所附接的碳原子一起形成任选取代的3至6元环烷基、杂环烷基、螺环烷基或螺杂环基、其中所述螺杂环基不是环氧化物或氮杂环丙烷;

[0553] R_{15}是CN、任选取代的氟烷基、  、  、  、  、  、任选取代的  (例如, 、  、  或  、其中R_{28a}是卤基、任选取代的烷基或氟烷基)或  ;

[0554] 每个R_{26}独立地是H、任选取代的烷基或$NR_{27a}R_{27b}$；

[0555] 每个R_{27a}和R_{27b}独立地是H、任选取代的烷基、或者R_{27a}和R_{27b}与它们所连接的氮原子一起形成4-6元杂环基；

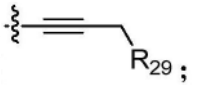
[0556] R_{28}是H、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的杂烷基、任选取代的烷基胺、任选取代的羟烷基、胺、任选取代的炔基或任选取代的环烷基；并且

[0557] 所述虚线指示至少一个PTM、另一个ULM(ULM')或者将至少一个PTM或ULM'或两者与ULM偶联的化学接头部分的附接位点。

[0558] 在本文所述的任何方面或实施方案中、R_1是C_{1-6}烷基。

[0559] 在本文所述的任何方面或实施方案中、R_{14a}和R_{14b}中的一个是H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、任选取代的C_{1-4}烷基胺、C_{1-6}烷氧基、$(CH_2)_qC_{1-6}$烷氧基、$(CH_2)_qC_{1-6}$烷氧基-C_3-C_7杂环烷基、$(CH_2)_qOH$、$(CH_2)_qNR_{27a}R_{27b}$、$(CH_2)_qNHCOC_{1-6}$烷基、C_{3-6}环烷基或$NR_{27a}R_{27b}$；R_{26}各自独立地是H、C_{1-6}烷基或$NR_{27a}R_{27b}$；R_{27a}和R_{27b}各自独立地是H或C_{1-6}烷基；并且q是1、2、3或4。

[0560] 在本文所述的任何方面或实施方案中、R_{14a}和R_{14b}中的一个是H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、任选取代的C_{1-4}烷基胺、$(CH_2)_qC_{1-6}$烷氧基、$(CH_2)_qC_{1-6}$烷氧基-C_3-C_7杂环烷基、$(CH_2)_qOH$、$(CH_2)_qNR_{27a}R_{27b}$、$(CH_2)_qNHCOC_{1-6}$烷基、C_{3-6}环烷基或$NR_{27a}R_{27b}$；R_{26}各自独立地是H、C_{1-4}烷基或$NR_{27a}R_{27b}$；R_{27a}和R_{27b}各自独立地是H或C_{1-4}烷基；并且q是1或2。

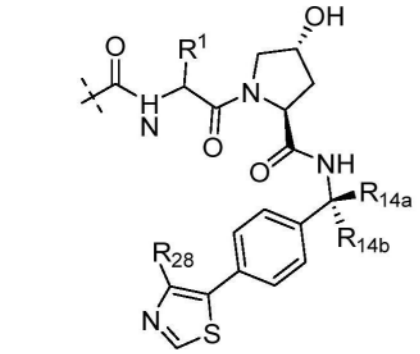
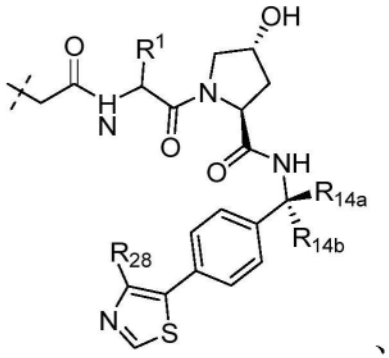
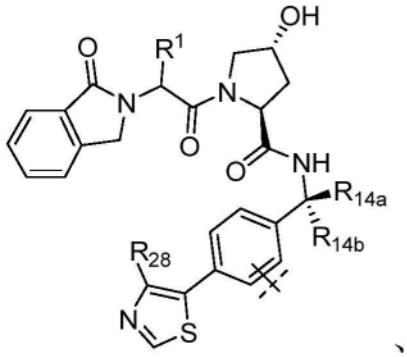
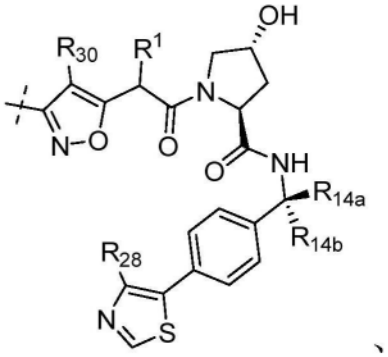
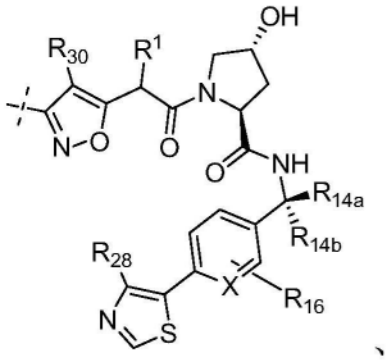
[0561] 在本文所述的任何方面或实施方案中、R_{28}是C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{1-6}卤代烷基、$(CH_2)_qOC_{1-6}$烷基、$(CH_2)_qOH$、$(CH_2)_qNR_{27a}R_{27b}$、$(CH_2)_qNHCOC_{1-6}$烷基或  ；

[0562] R_{29}是H、C_{1-6}烷基、$NR_{27a}R_{27b}$或$_qNHCOC_{1-6}$烷基；并且

[0563] 其中q是1或2。

[0564] 在本文所述的任何方面或实施方案中、R^3是异噁唑基、4-氯异噁唑基、4-氟异噁唑基或吡唑基。在本文所述的任何方面或实施方案中、X是CH。

[0565] 在本文所述的任何方面或实施方案中、ULM根据下式：

[0566]  、  、  、  、  、

[0567] 或其药学上可接受的盐、

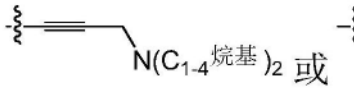
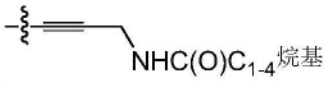
[0568] 其中：

[0569] R_1、R_{14a}和R_{14b}如本文所述；

[0570] X是CH或N；

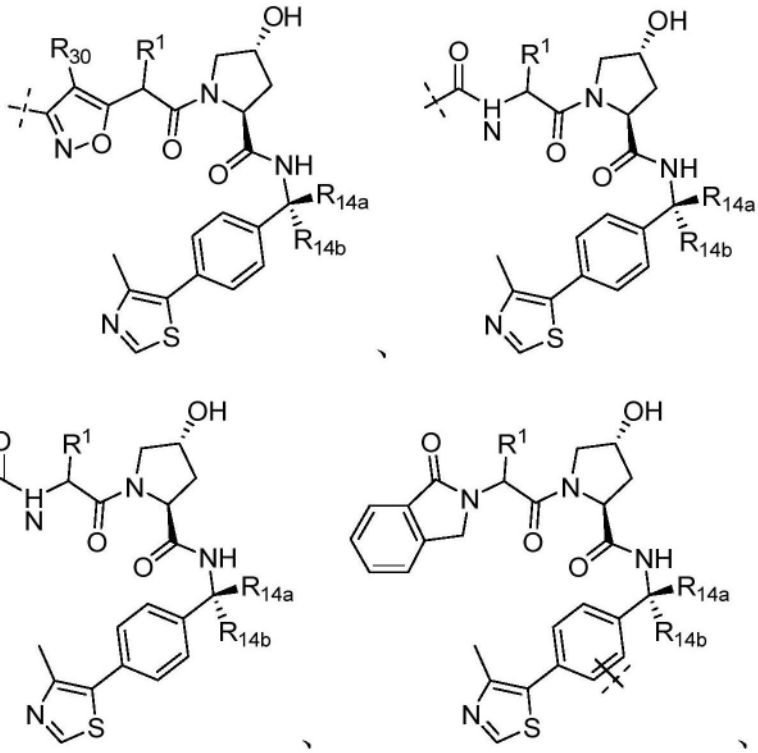
[0571] R_{30}是H、F或Cl；

[0572] R^{16}是H、C_{1-4}烷基、氟、氯、CN或C_{1-4}烷氧基；

[0573] R_{28}是H、甲基、$CH_2N(Me)_2$、CH_2OH、$CH_2O(C_{1-4}$烷基)、$CH_2NHC(O)C_{1-4}$烷基、NH_2、  或  ；以及

[0574] 所述虚线指示至少一个PTM、另一个ULM(ULM')或者将至少一个PTM或ULM'或两者与ULM偶联的化学接头部分的附接位点。

[0575] 在本文所述的任何方面或实施方案中、ULM根据下式：

[0576] 

[0577] 或其药学上可接受的盐、

[0578] 其中：

[0579] R_1、R_{14a}、R_{14b}中的每一个如本文所述；

[0580] R_{30}是H、F或Cl；以及

[0581] 所述虚线指示至少一个PTM、另一个ULM(ULM')或者将至少一个PTM或ULM'或两者与ULM偶联的化学接头部分的附接位点。

[0582] 在本文所述的任何方面或实施方案中、VLM经由R基团(诸如、R^1、R^3、R_{14a}、R_{14b}、R_{15}、R_{16}、R^{23}、R^{26}、R_{27a}、R_{27b}、R_{28}、R_{28a}、R_{28C}、R_{29}、R_{30})、X、X^4、X^5或X^6共价连接至PTM或化学接头基团(L)。

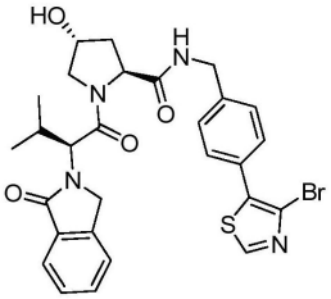
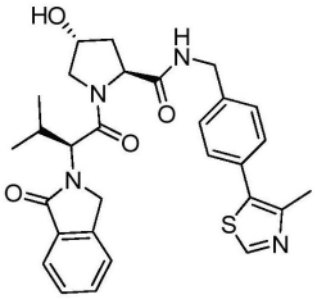
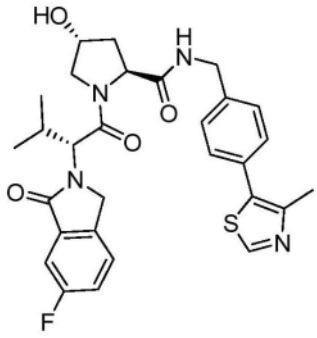
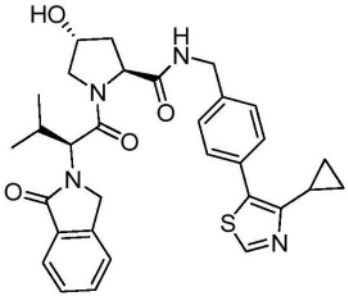
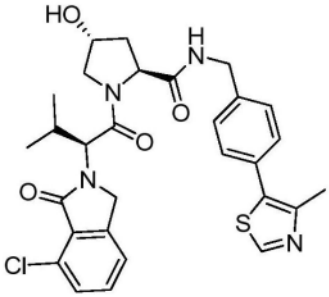
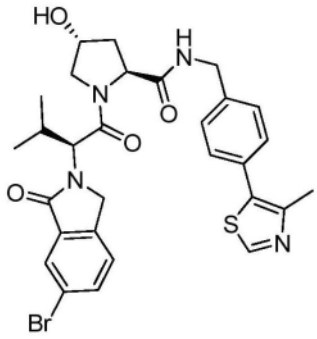
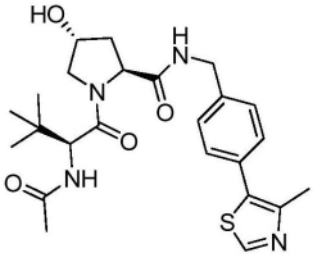
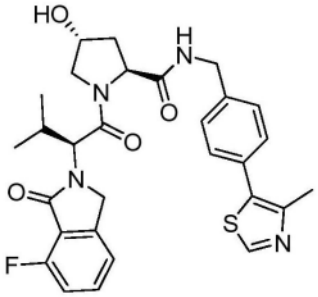
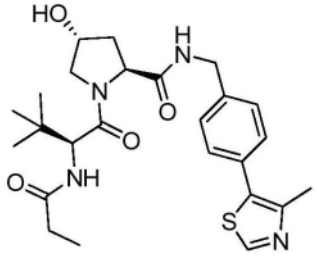
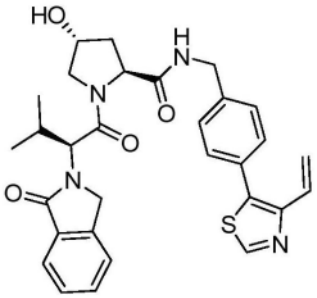
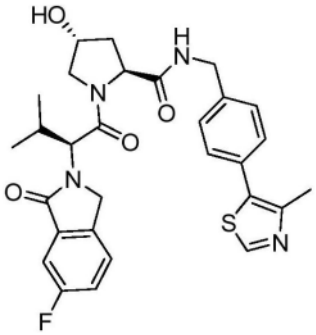
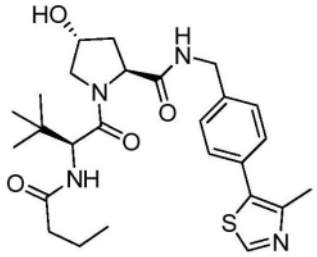
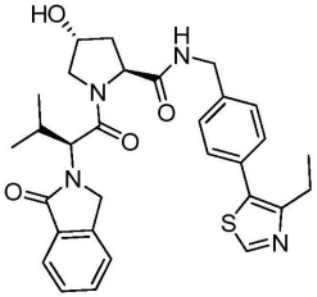
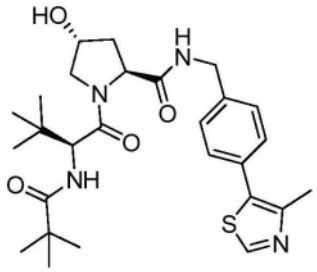
[0583] 在本文所述的任何方面或实施方案中、VLM经由R^1、R^3、R_{14a}、R_{14b}、R_{15}、R_{16}、R^{23}、R^{26}、R_{27a}、R_{27b}、R_{28}、R_{28a}、R_{28C}、R_{29}、R_{30}、X、X^4、X^5或X^6共价连接至PTM或化学接头基团(L)。

[0584] 在本文所述的任何方面或实施方案中、R^1、R^3、R_{14a}、R_{14b}、R_{15}、R_{16}、R^{23}、R^{26}、R_{27a}、R_{27b}、R_{28}、R_{28a}、R_{28C}、R_{29}、R_{30}、X、X^4、X^5或X^6可以独立地共价偶联至接头和/或附接一个或多个PTM、ULM和VLM基团的接头。

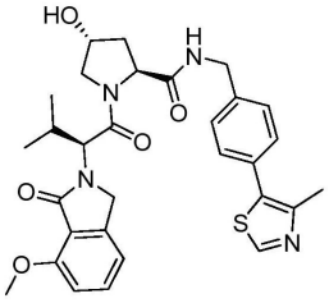
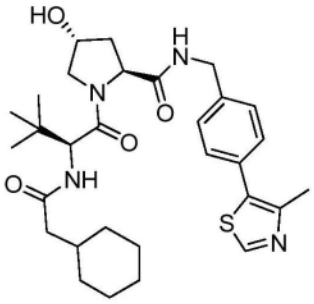
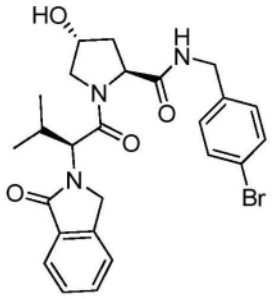
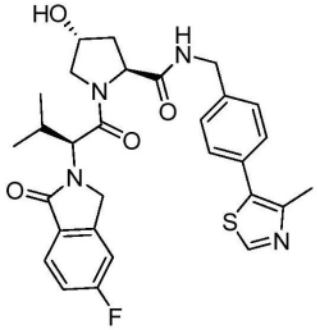
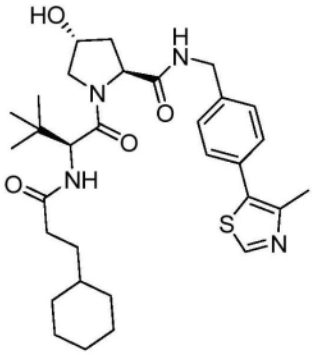
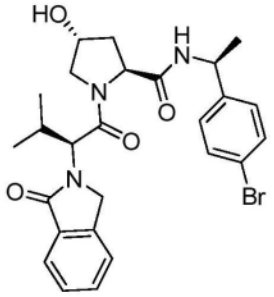
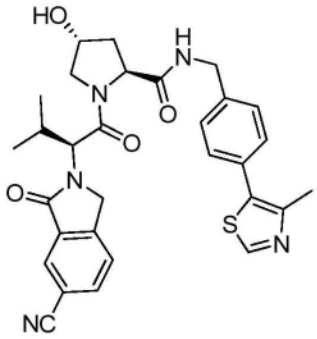
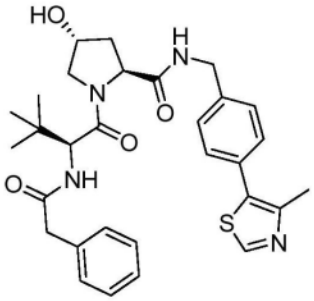
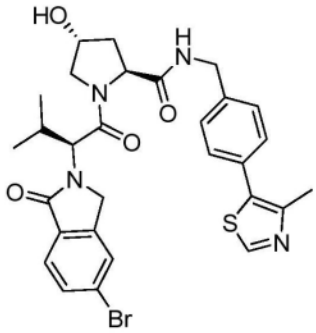
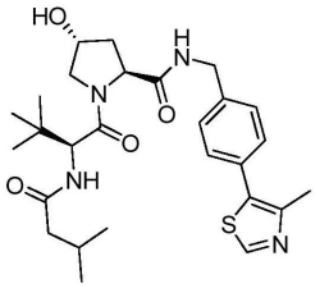
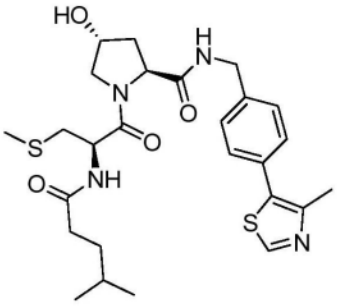
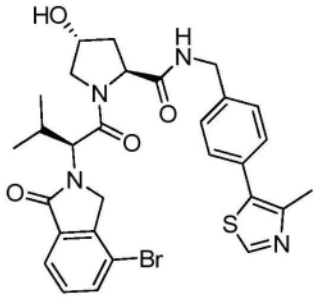
[0585] 在本文所述的任何方面或实施方案中、如本文所述的ULM(或存在的ULM')可以是其药学上可接受的盐、对映体、非对映体、溶剂化物或多晶型物。另外、在本文所述的任何方面或实施方案中、如本文所述的ULM(或存在的ULM')可经由键或化学接头直接偶联至PTM。

[0586] 在本文所述的任何方面或实施方案中、ULM部分选自由以下组成的组：

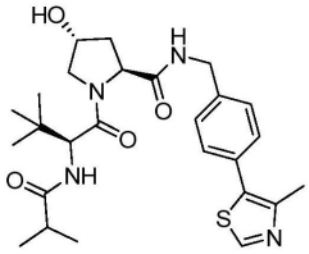
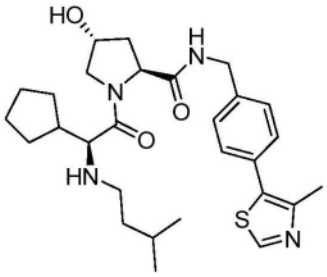
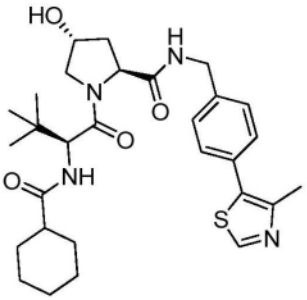
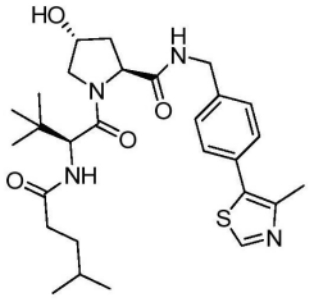
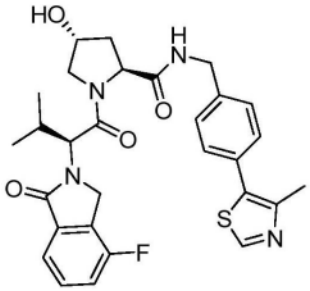
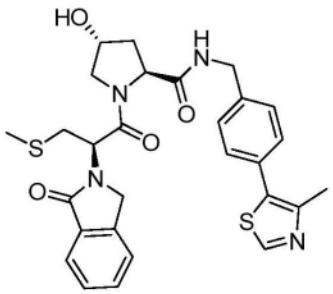
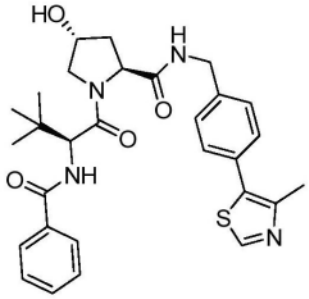
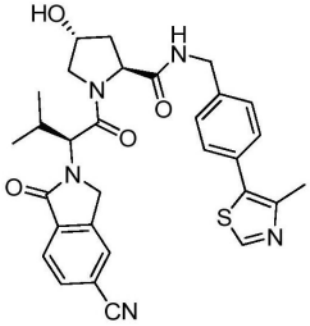
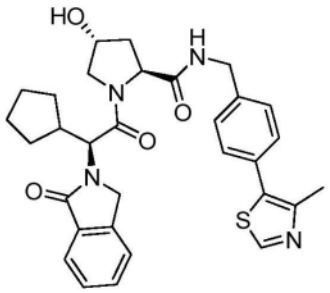
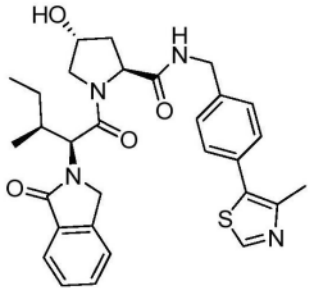
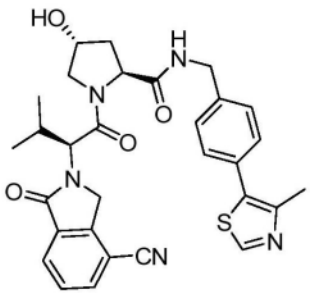
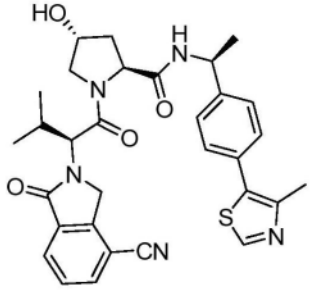
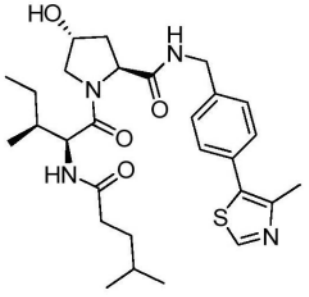
[0587]

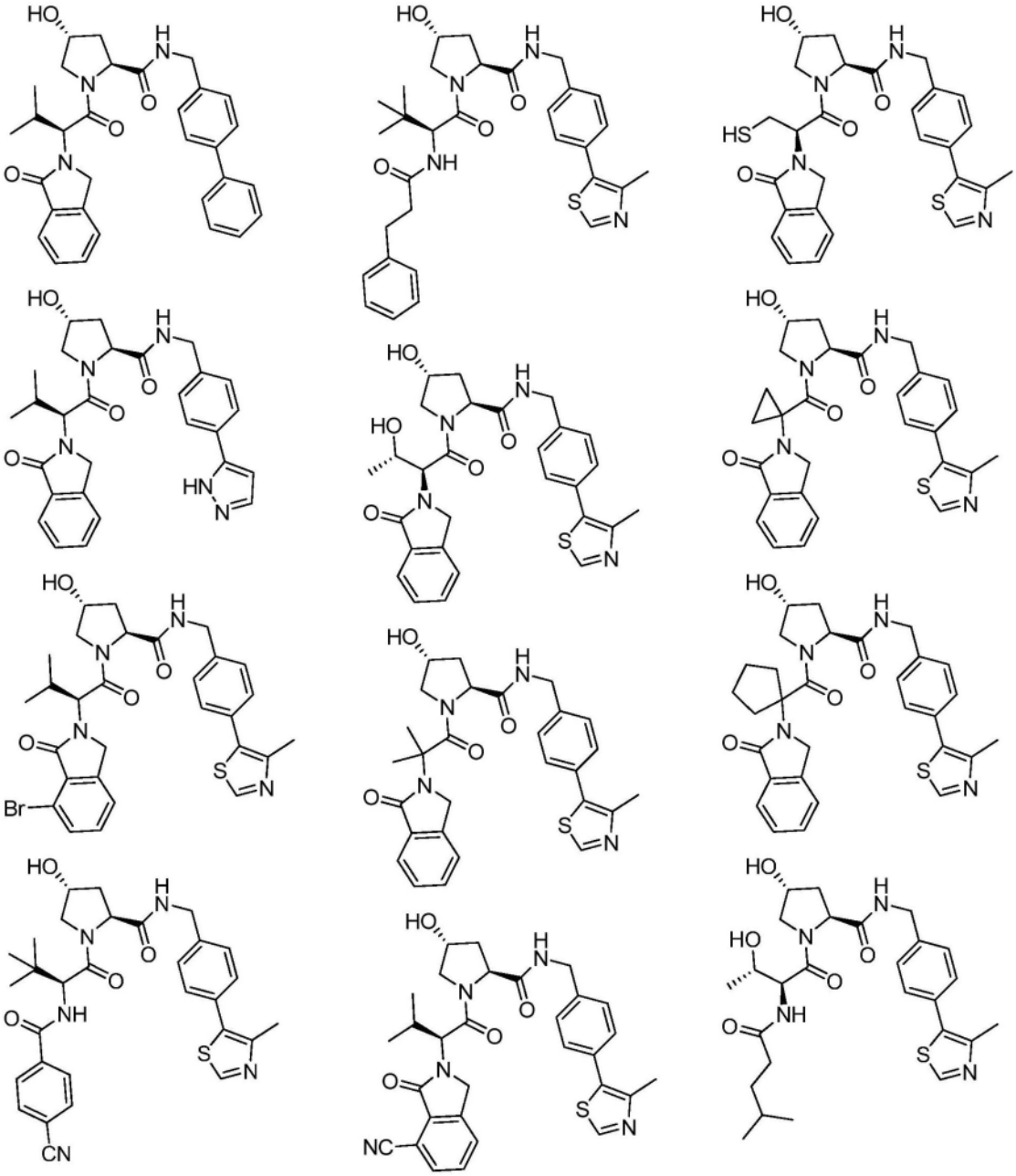















[0588]

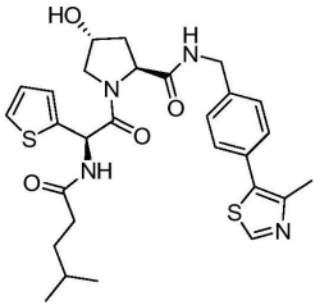
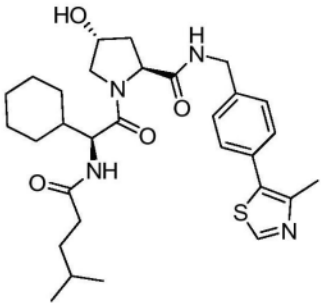
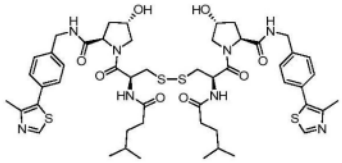
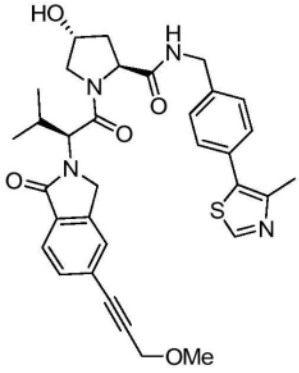
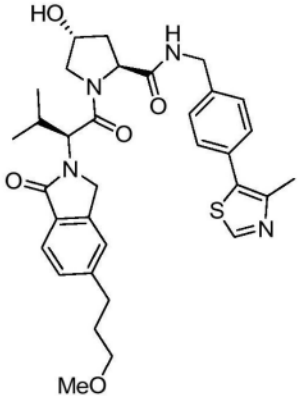
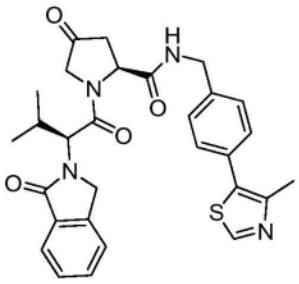
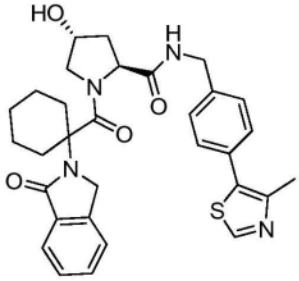
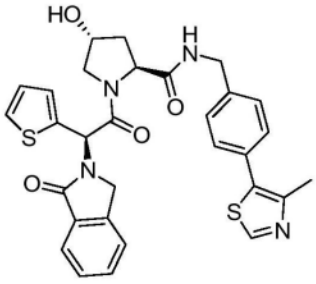
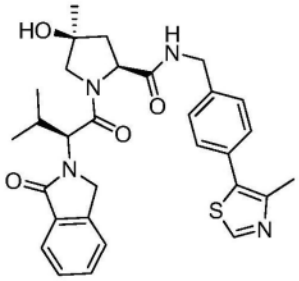
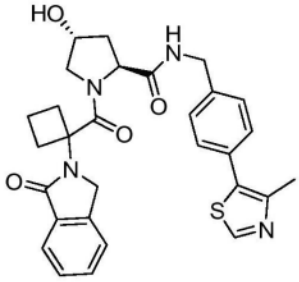













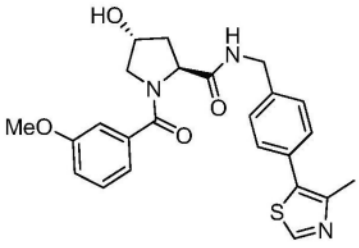
[0589]

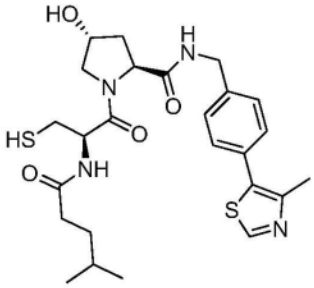
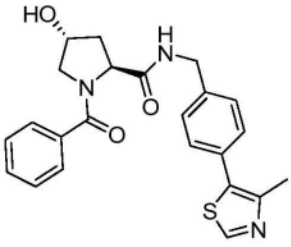














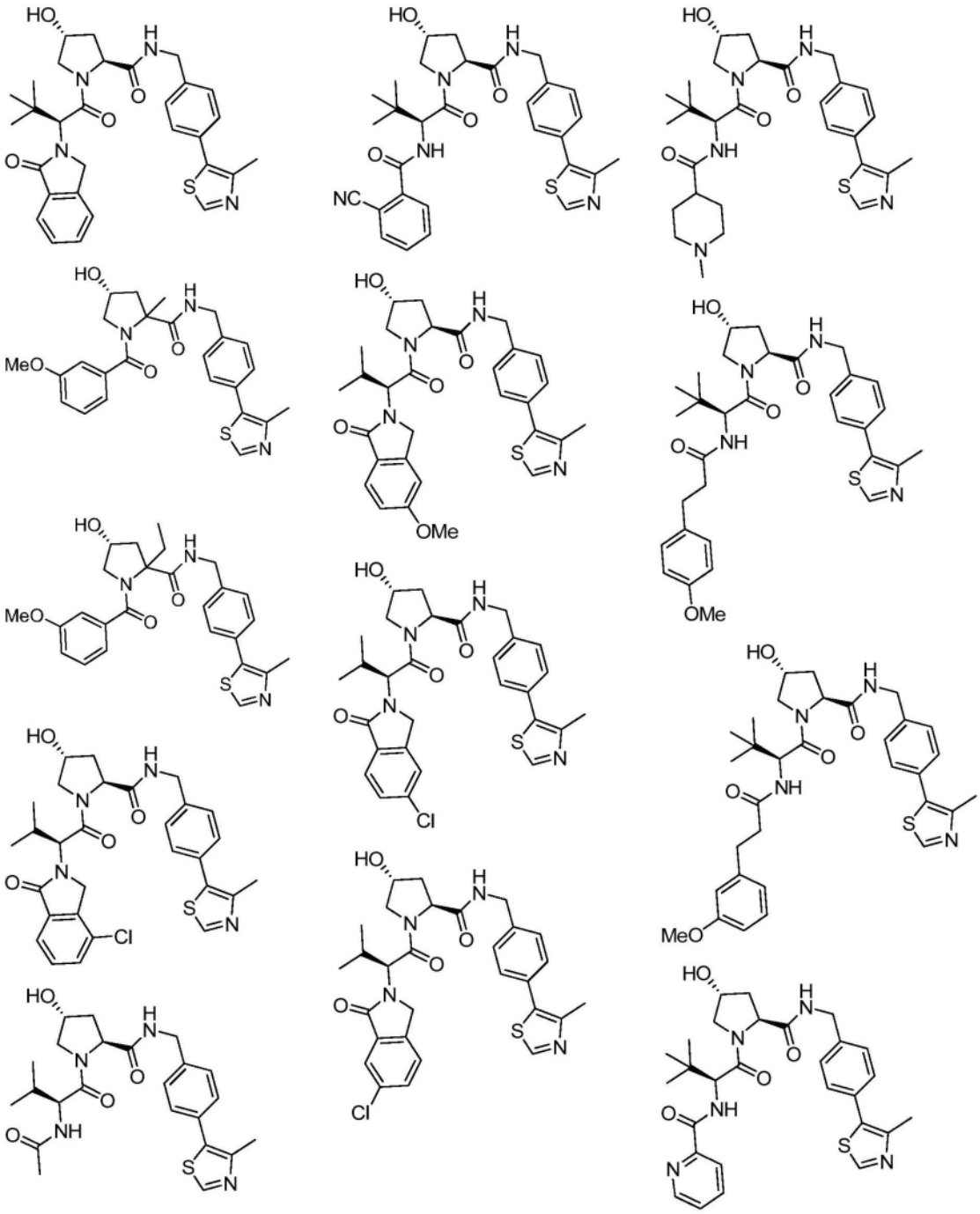
[0590] 

[0591]

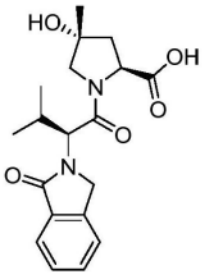
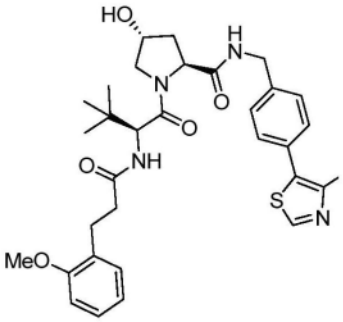
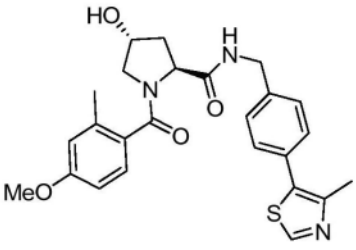
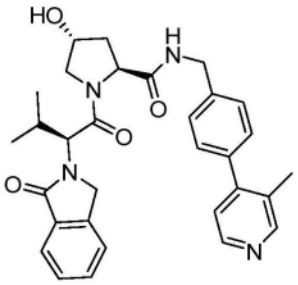
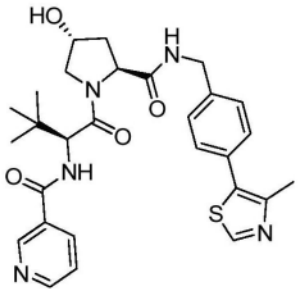
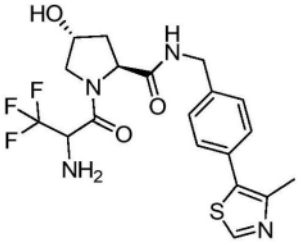
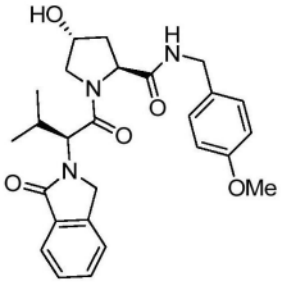
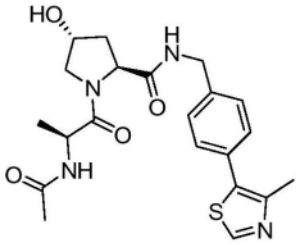
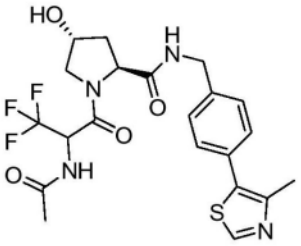
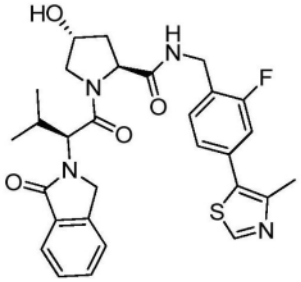
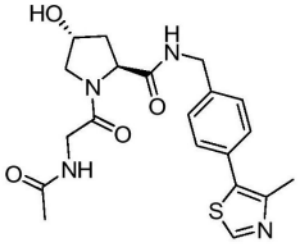
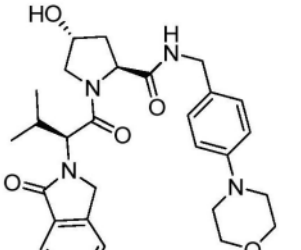
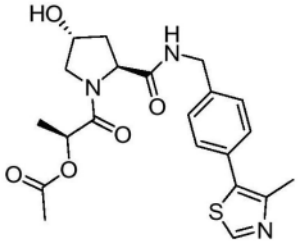











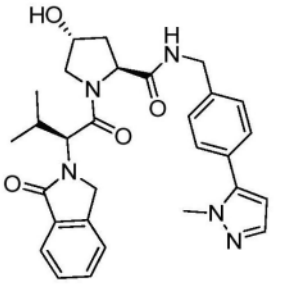


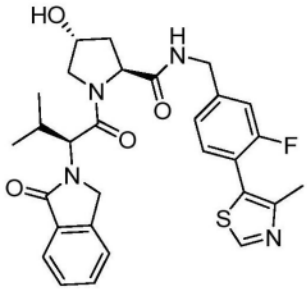
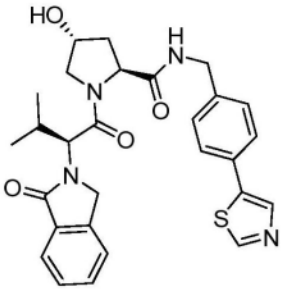
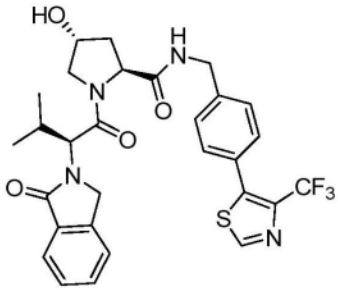
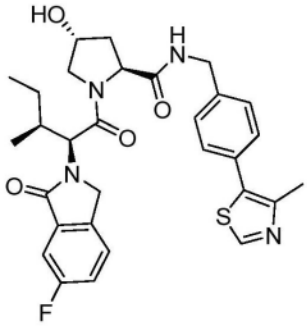
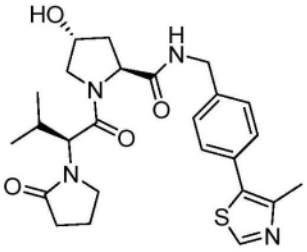
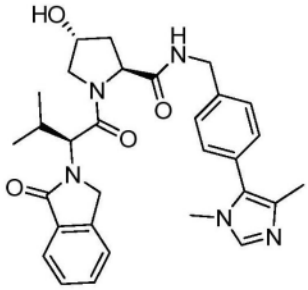
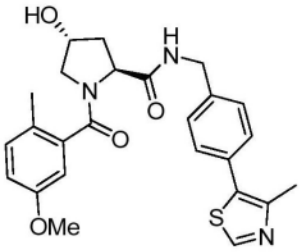
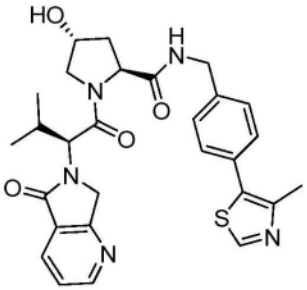
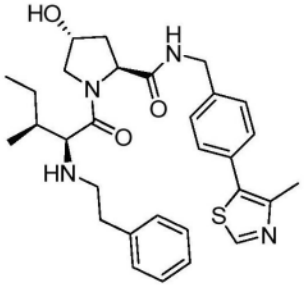
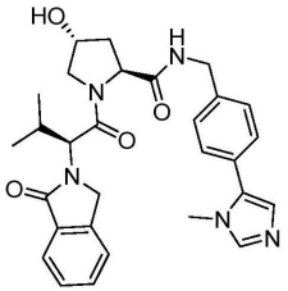
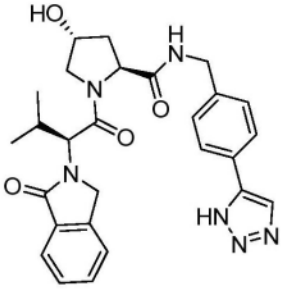
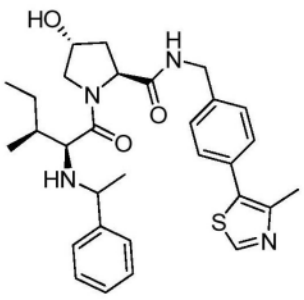
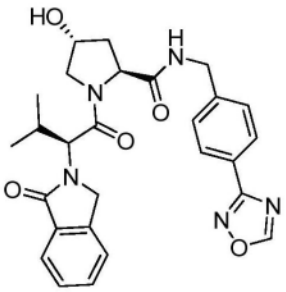
[0592] 

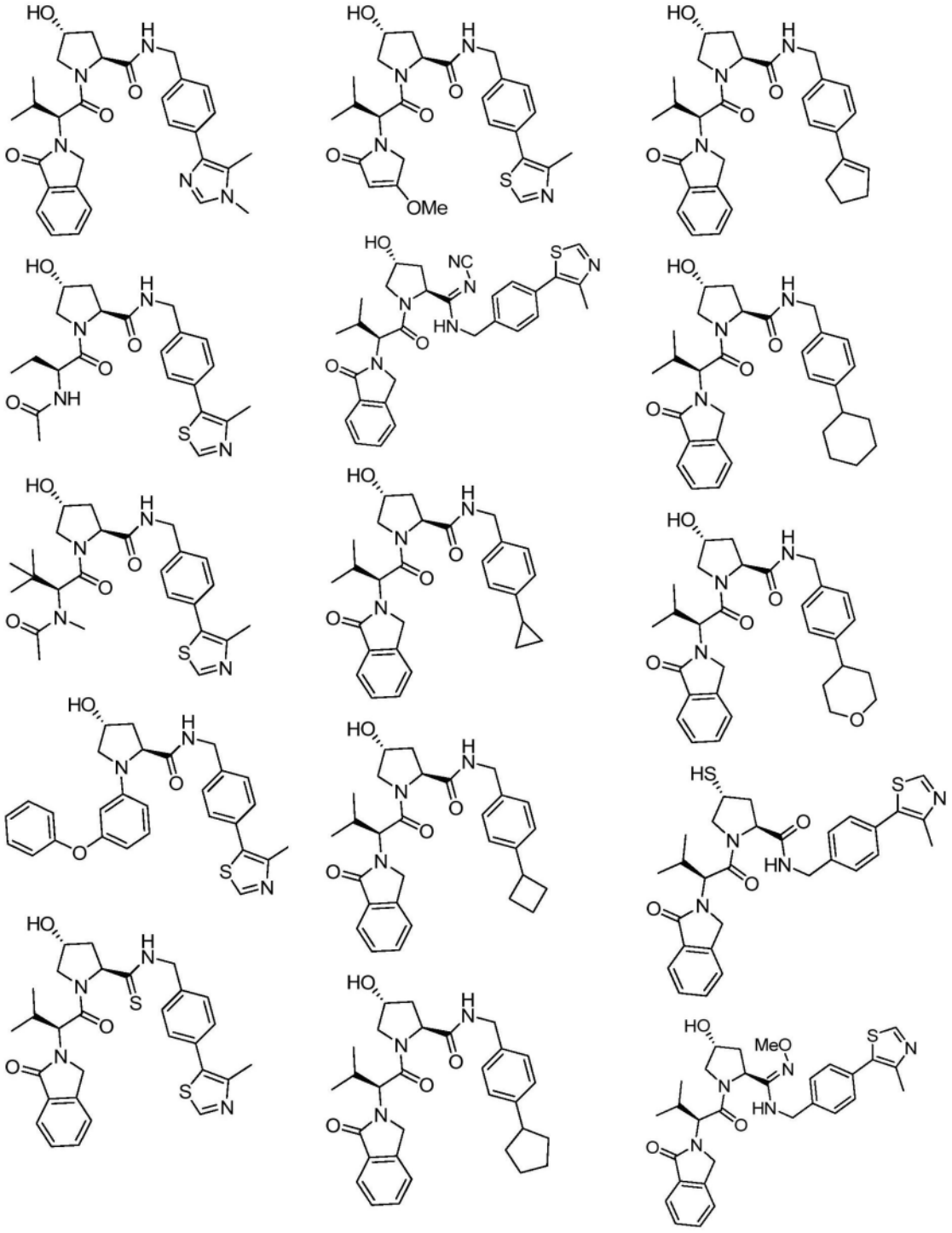
[0593]

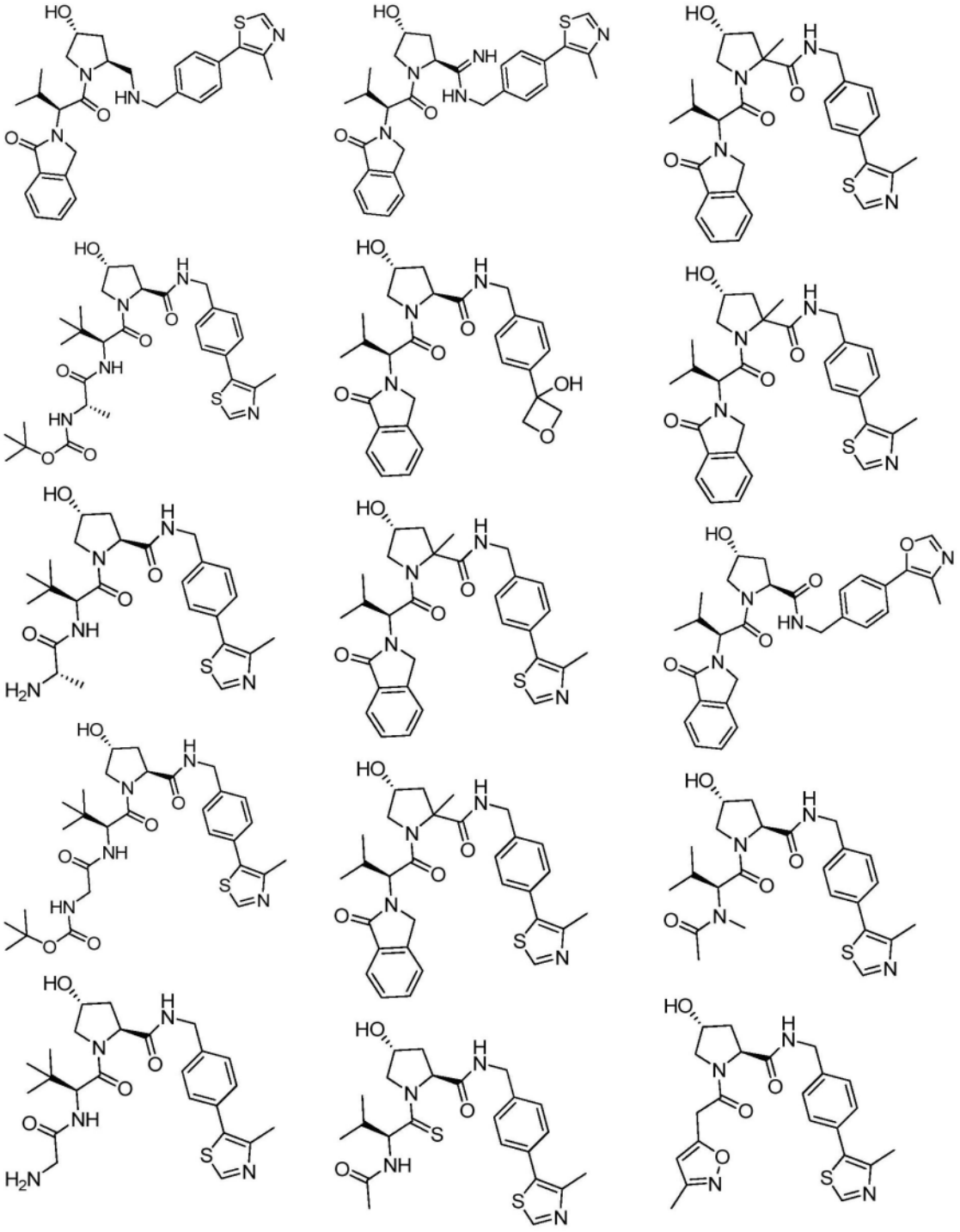


[0594]

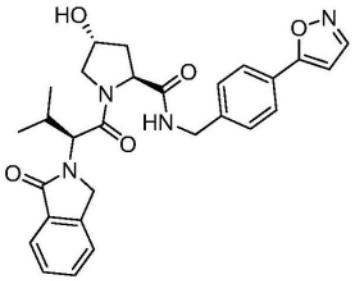
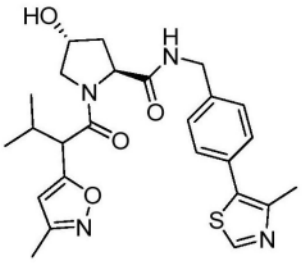
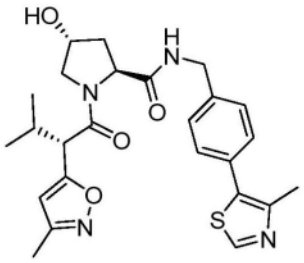
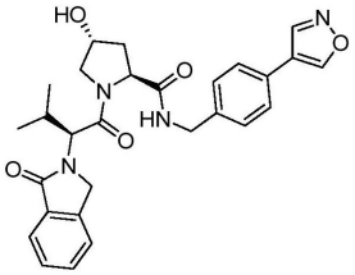
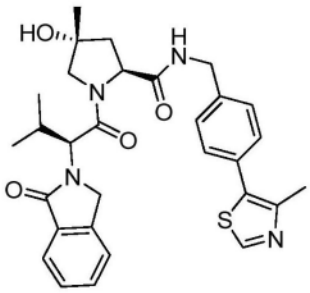
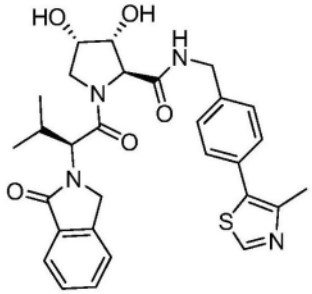
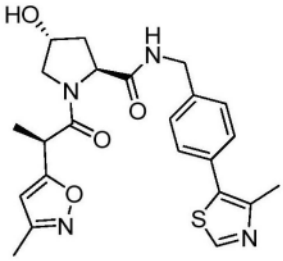
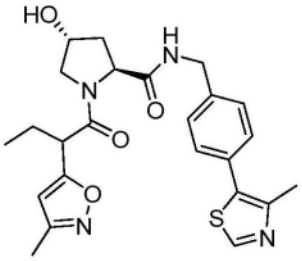
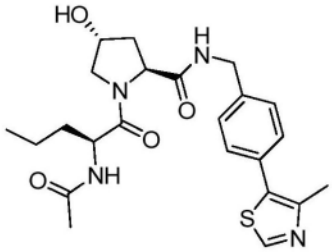
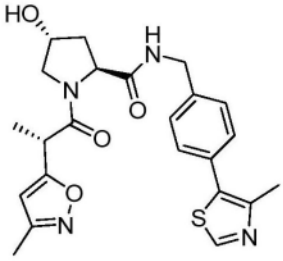
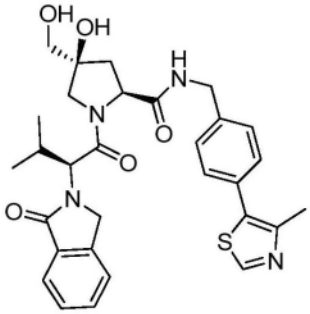
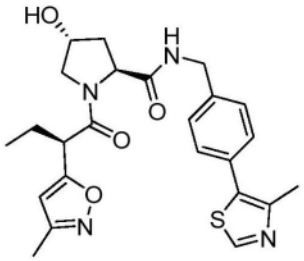
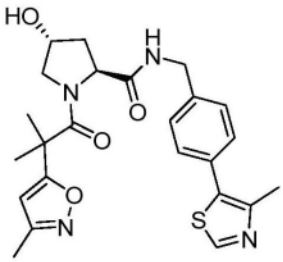
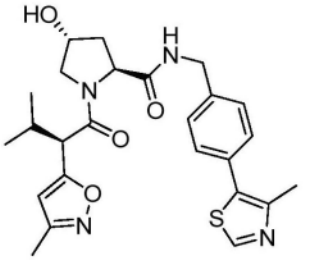














[0595] 

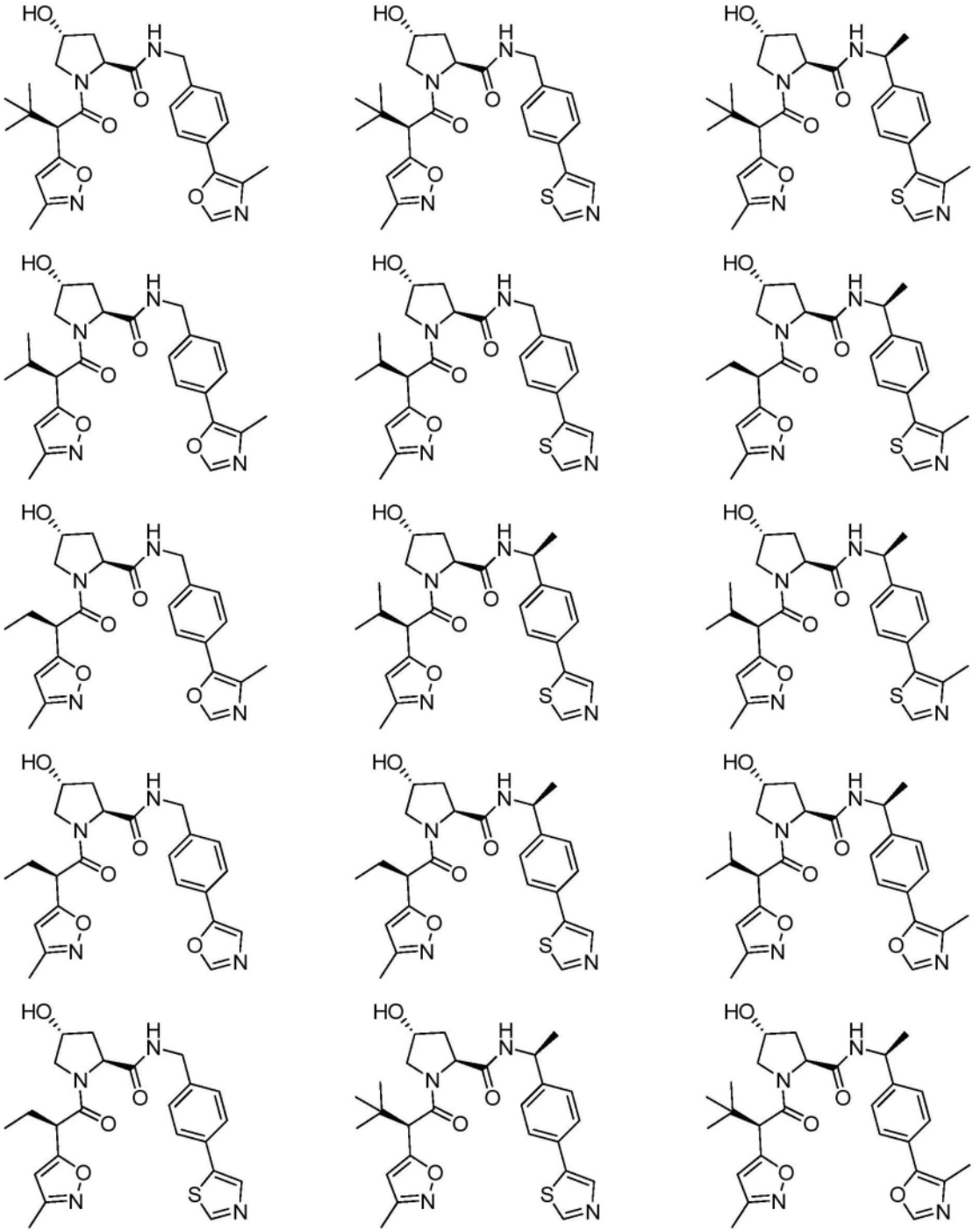
[0596]



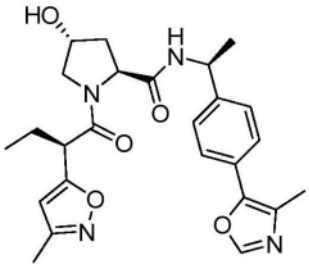
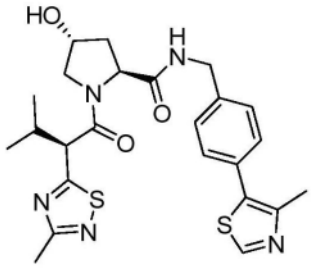
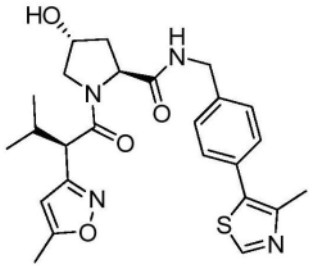
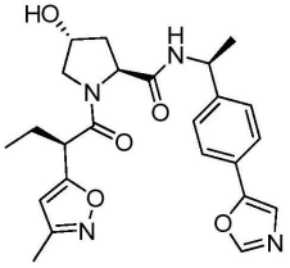
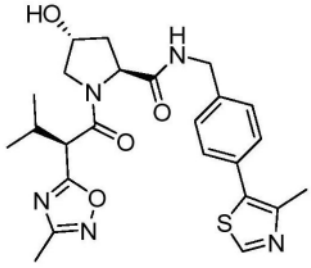
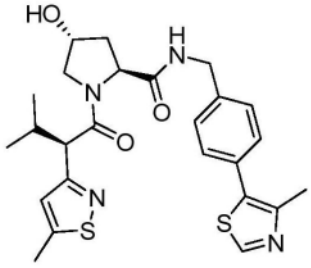
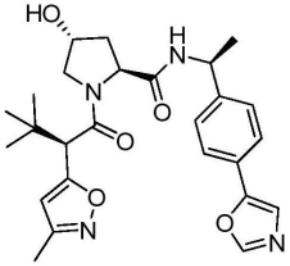
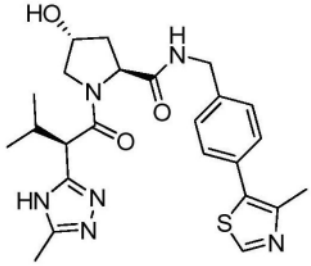
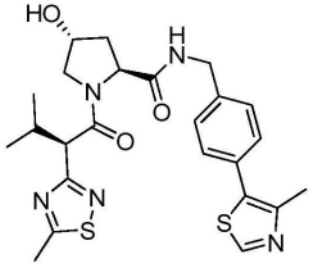
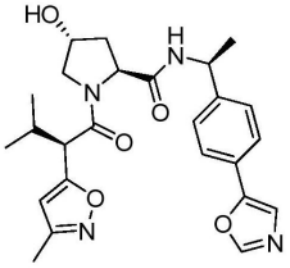
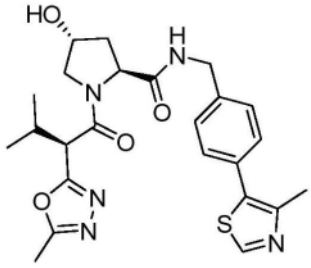
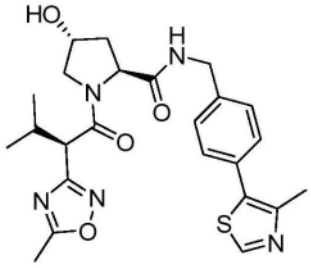
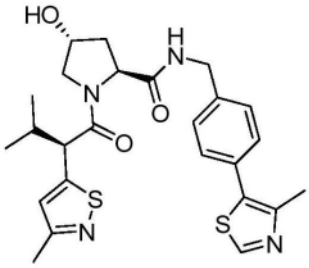
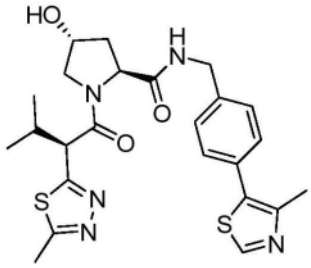
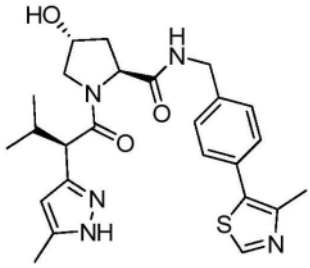
[0597]

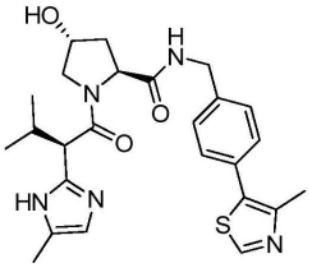
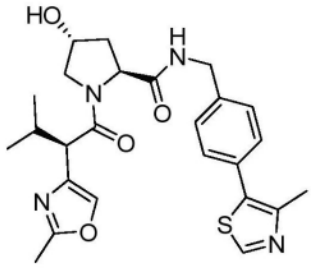
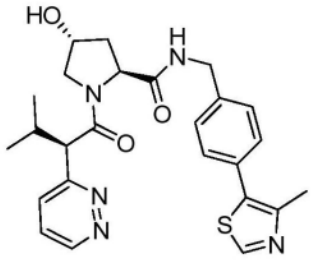
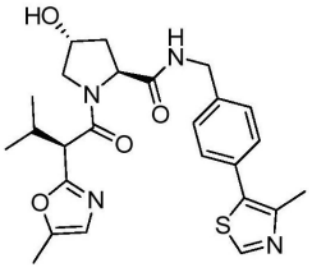
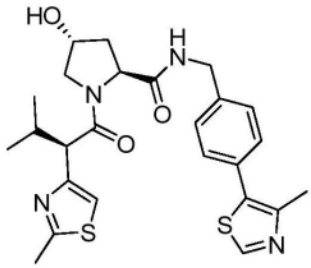
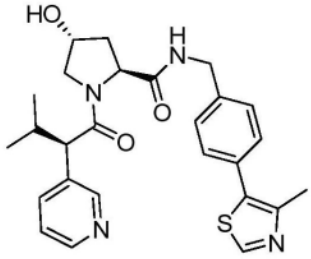
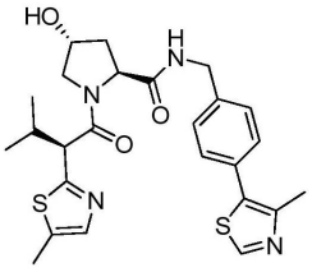
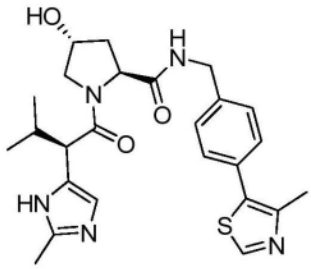
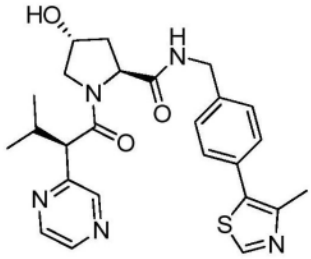
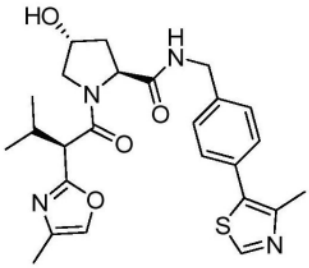
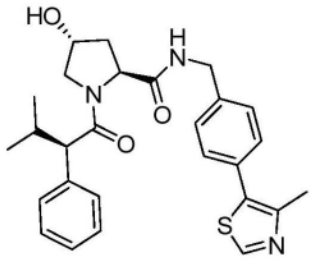
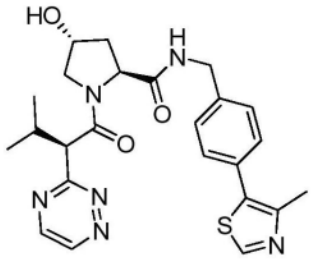
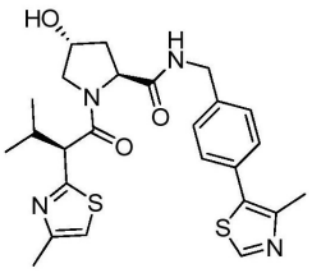
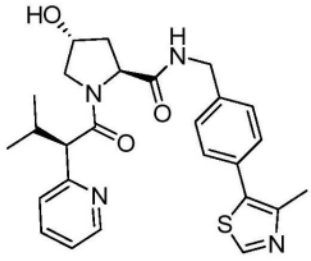
[0598]



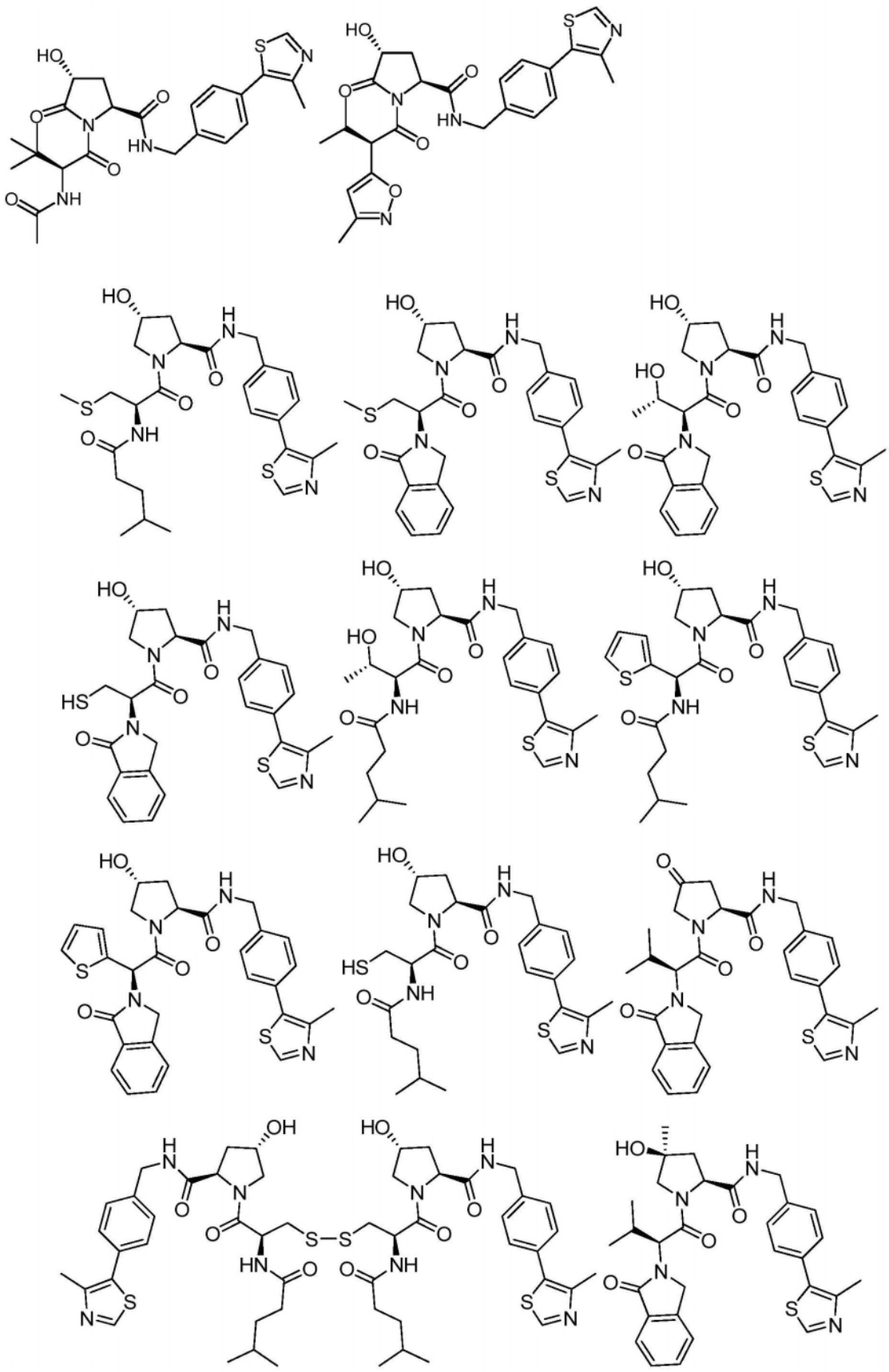
[0599]

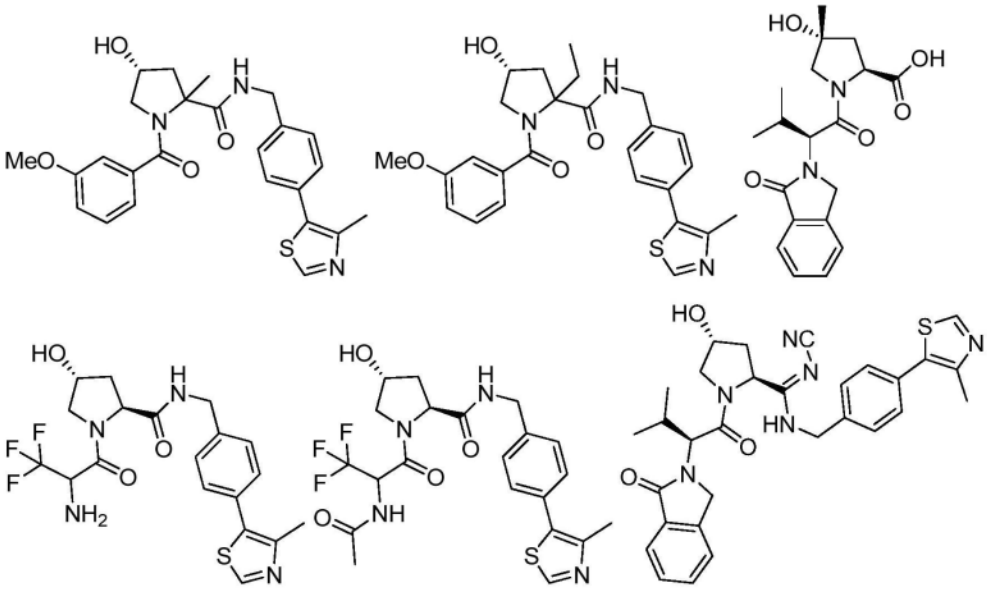
















[0600]

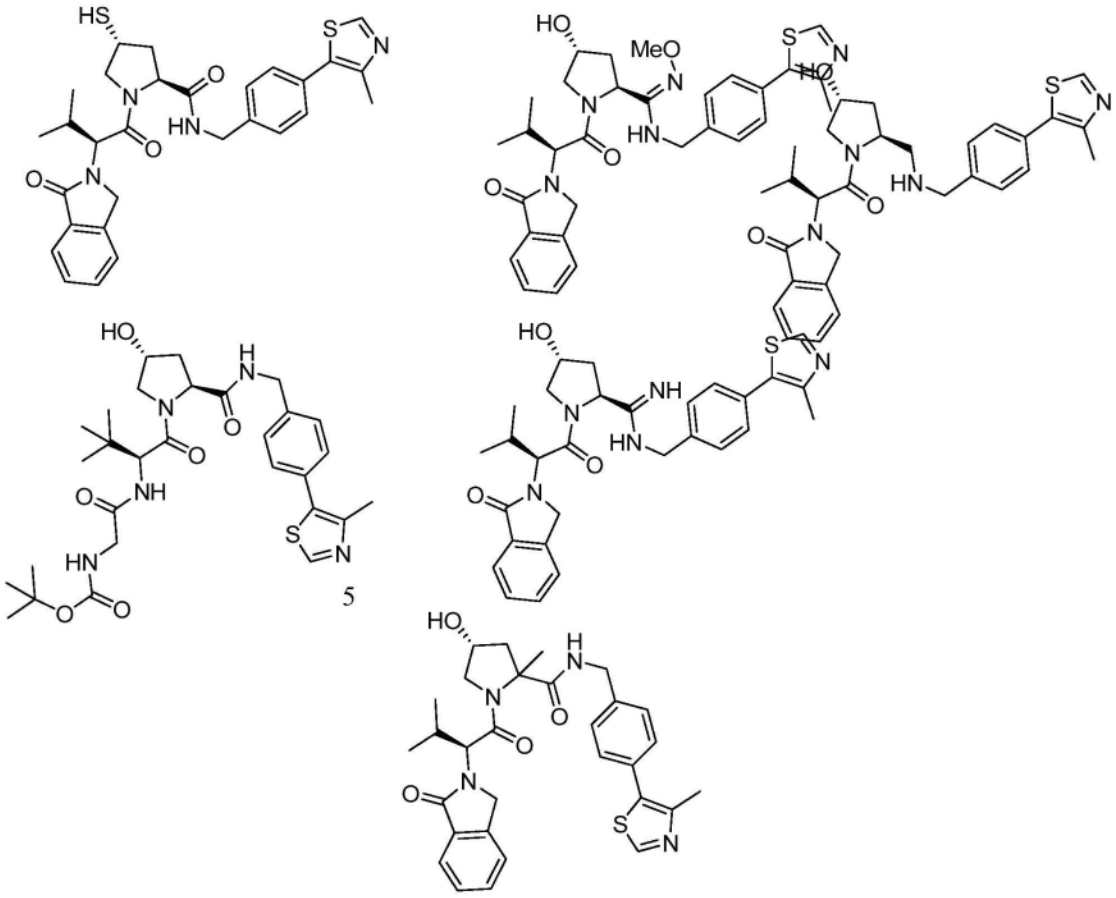















[0601]

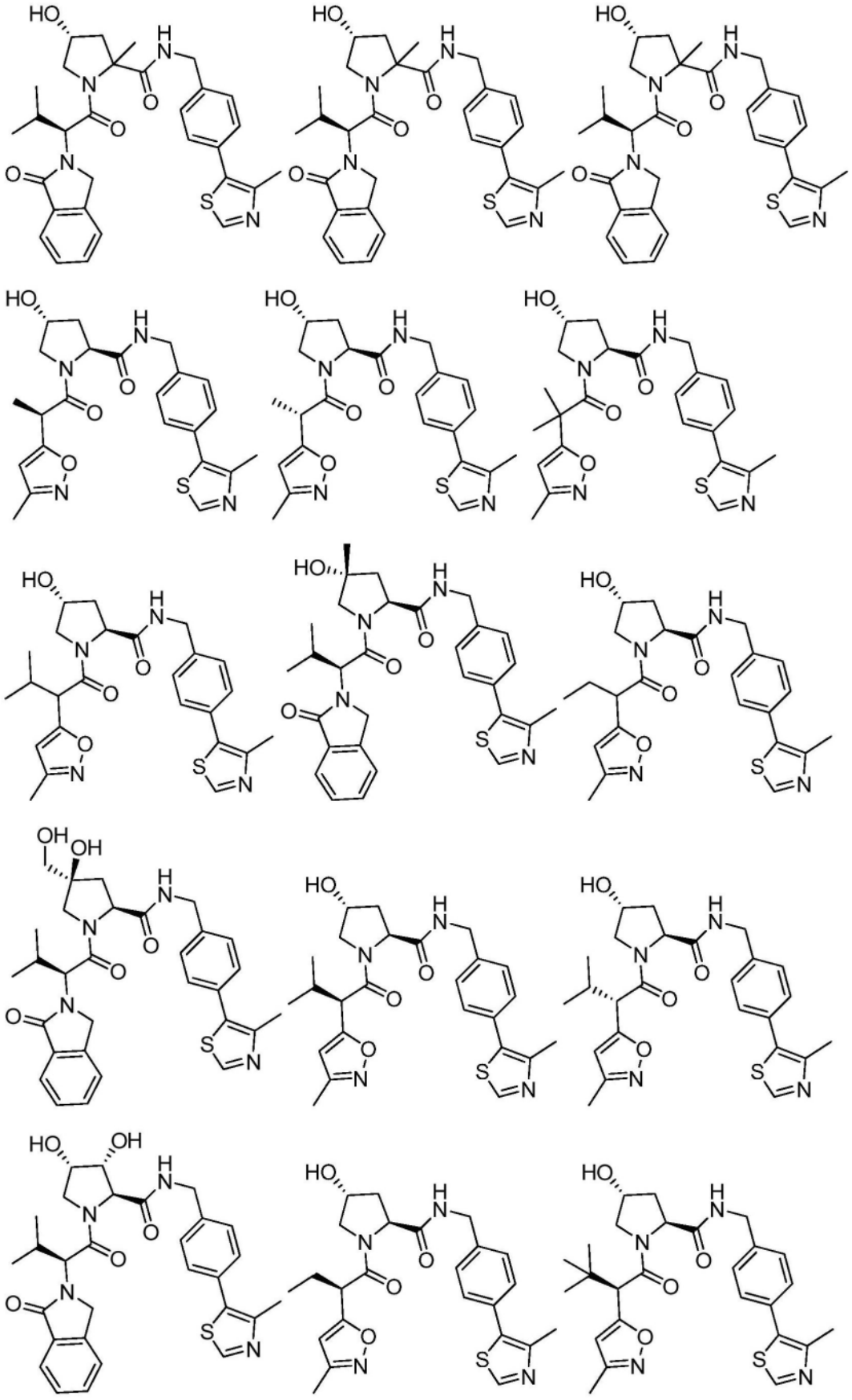


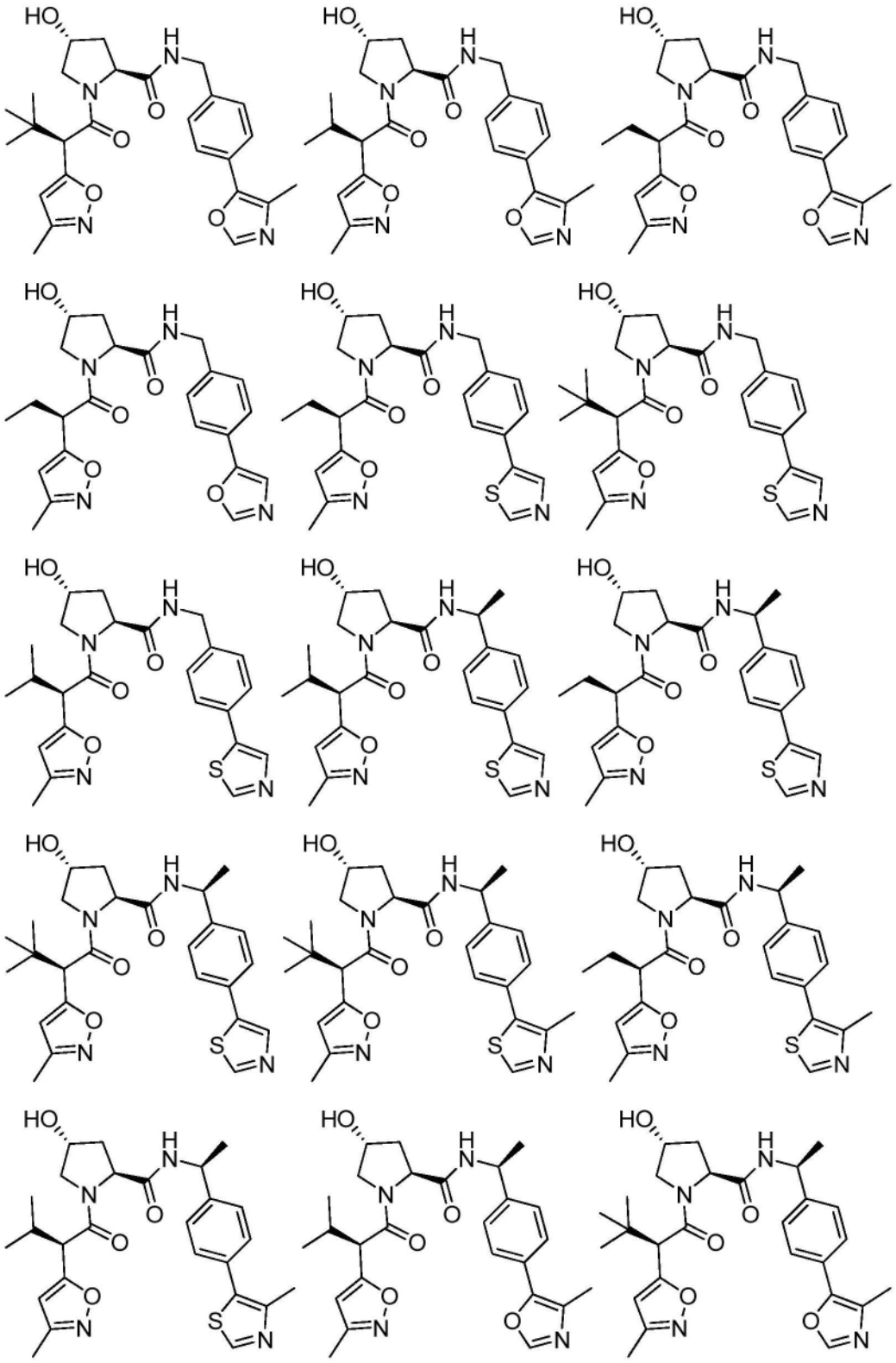


[0602]

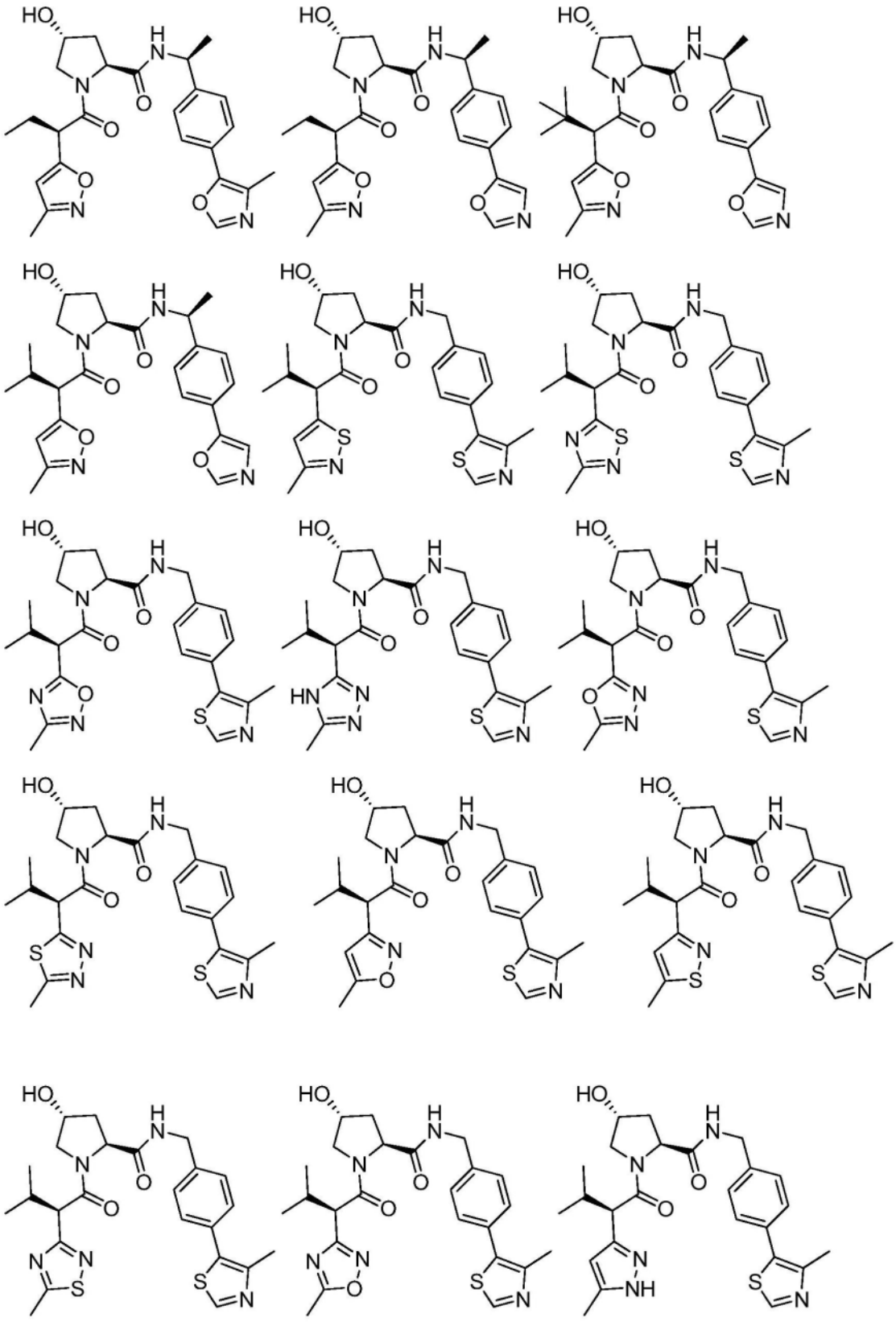


[0603]

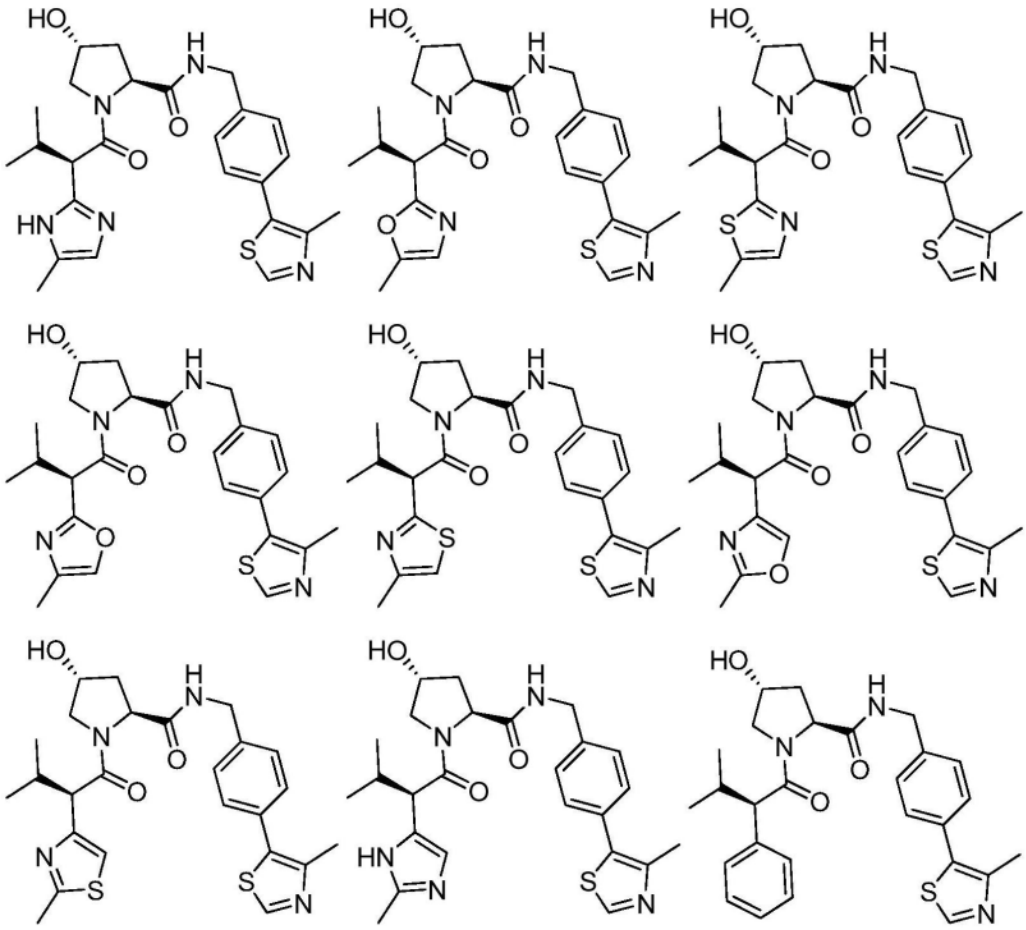


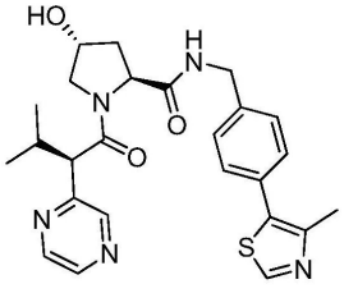
[0604] 

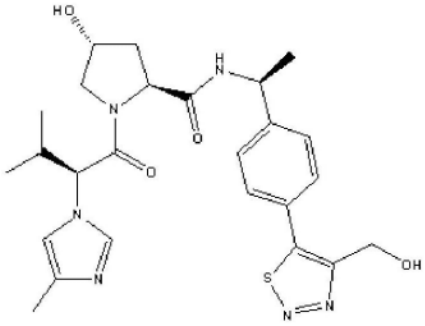
[0605]

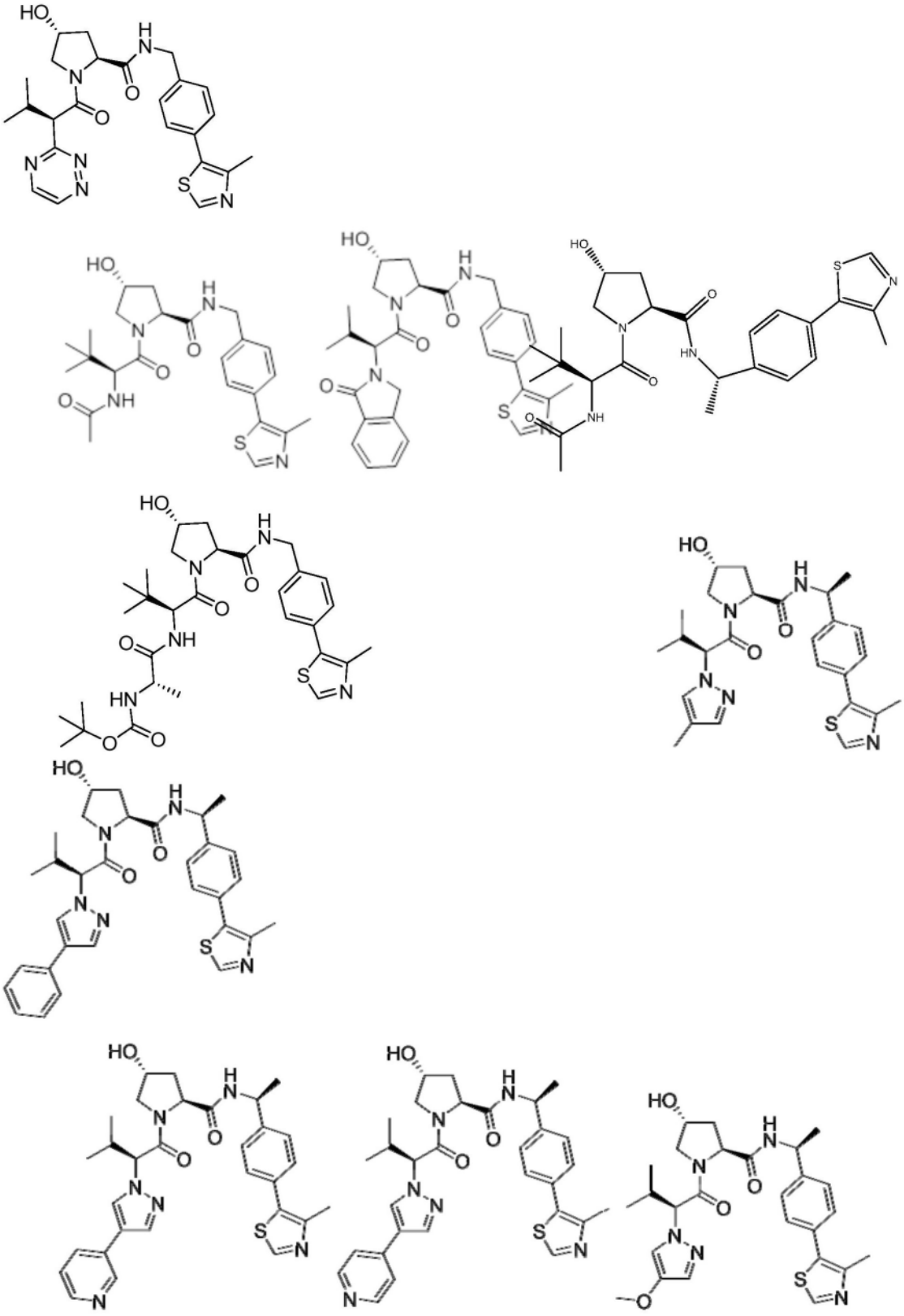


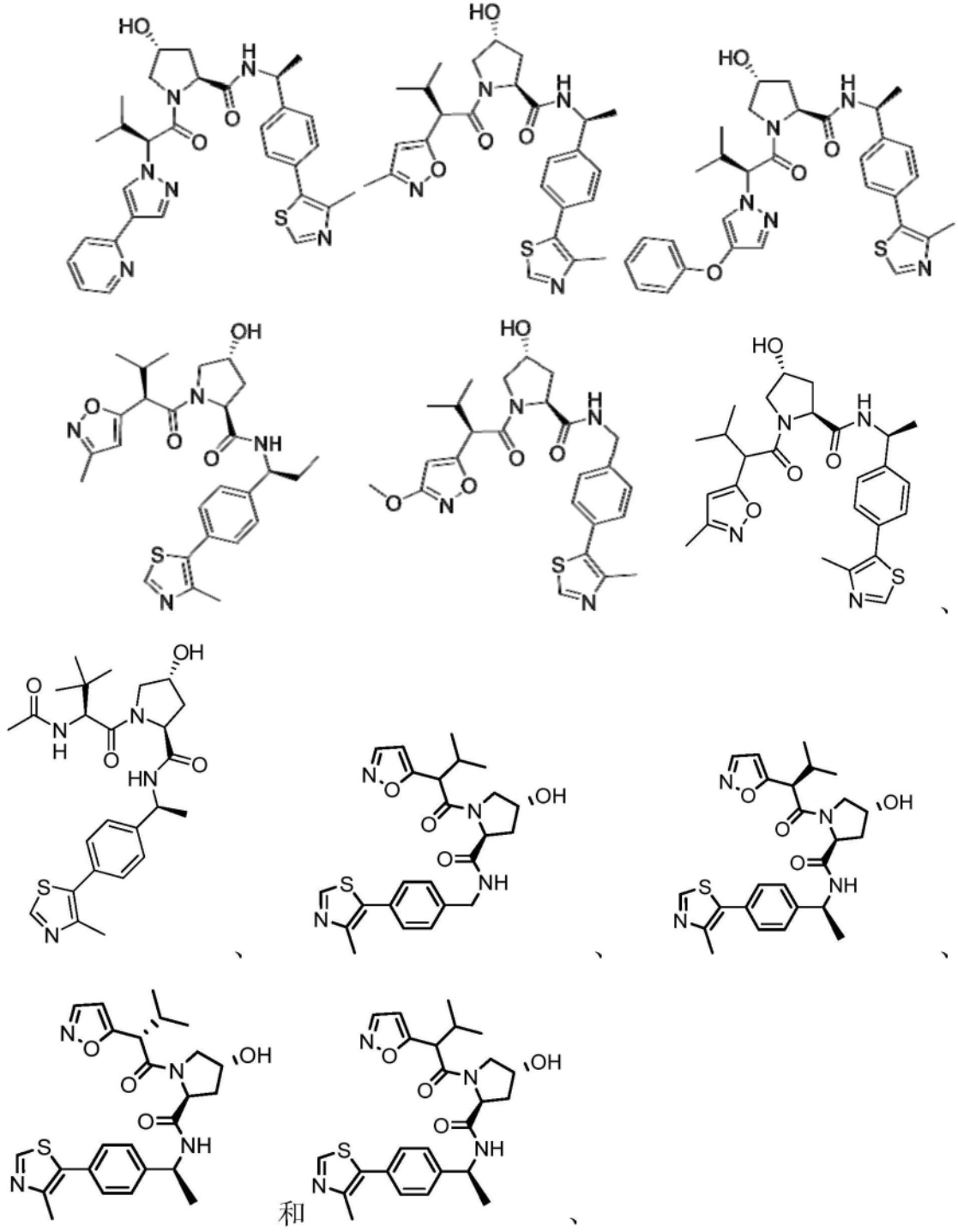
[0606]







[0607] 

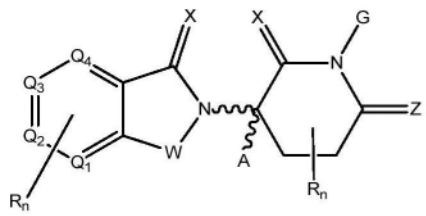
[0608] 

[0609] 其中VLM可以经由如本文所述的接头在任何适当的位置处连接至PTM、包括例如吲哚基团的芳基、杂芳基、苯基或苯基、任选地经由任何适当的官能团、例如胺、酯、醚、烷基或烷氧基。

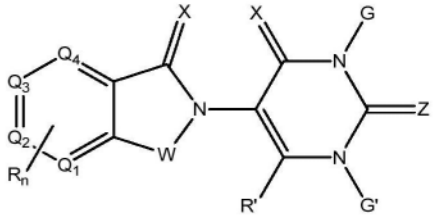
[0610] 示例性CLM：

[0611] 在本文所述的任何方面或实施方案中、本公开提供了可用于结合和募集小脑蛋白的CLM。

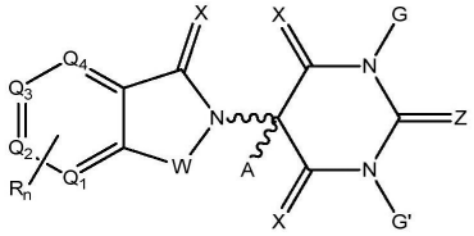
[0612] 在本文所述的任何方面或实施方案中、ULM选自由以下化学结构组成的组：



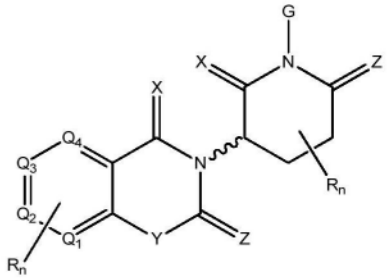
(a1)



(b)

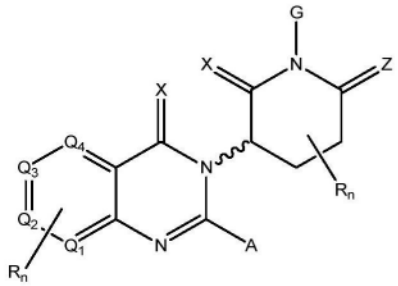


(c)

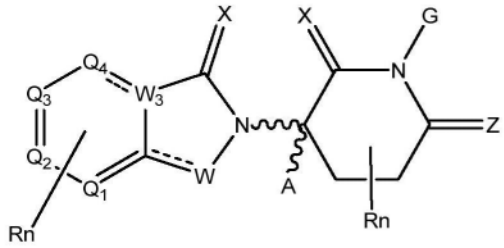


(d1)

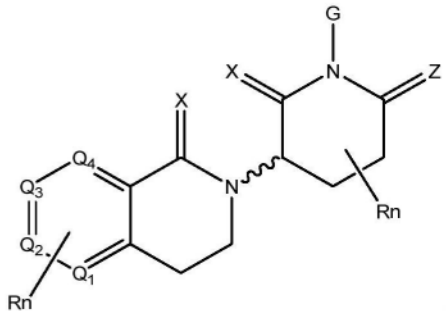
[0613]



(e)

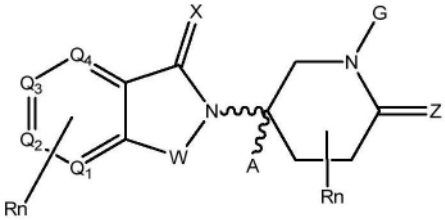


(a2)



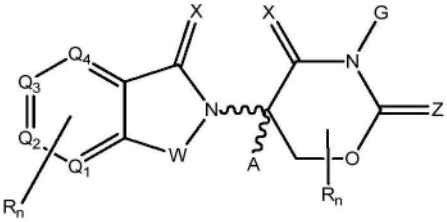
(d2)

[0614]



(a3)

或



(a4)

[0615] 其中：

[0616] 式(a1)至(e)(即(a1)、(a2)、(a3)、(a4)、(b)、(c)、(d1)、(d2)和(e))的W独立地选自CH_2O、CHR、C＝O、SO_2、NH、N、任选取代的环丙基基团、任选取代的环丁基基团和N-烷基；

[0617] 式(a2)的W_3是C或N；

[0618] 式(a)至(f)的每个X独立地选自不存在、O、S和CH_2；

[0619] 式(a1)至(fe)的每个Y独立地选自CH_2、-C＝CR'、NH、N-烷基、N-芳基、N-杂芳基、N-环烷基、N-杂环基、O和S；

[0620] 式(a1)至(e)的每个Z独立地选自不存在、O、S或CH_2、除了X和Z不能都为CH_2或不能都不存在以外；

[0621] 式(a1)至(e)的每个G和G'独立地选自H、任选取代的直链或支链烷基(例如,任选地被R'取代)、OH、R'OCOOR、R'OCONRR"、任选地被R'取代的CH_2-杂环基和任选地被R'取代的苄基；

[0622] 式(a1)至(e)的Q1、Q2、Q3和Q4中的每一个表示被独立地选自H、R、N和N-氧化物的基团取代的N或碳C；

[0623] 式(a1)至(e)的A独立地选自H、任选取代的直链或支链烷基、环烷基、Cl和F；

[0624] 式(a1)至(e)的每个n表示独立地选自1至10的整数(例如,1-4、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10)；

[0625] 式(a1)至(e)的每个R独立地选自:H、-C(＝O)R'(例如,羧基基团)、-CONR'R"(例如,酰胺基团)、-OR'(例如,OH)、-NR'R"(例如,胺基)、-SR'、$-SO_2R'$、$-SO_2NR'R"$、-CR'R"-、-CR'NR'R"-、$(-CR'O)_{n'}R"$、任选取代的芳基(例如,任选取代的C5-C7芳基)、任选取代的烷基-芳基(例如,包含任选取代的C1-C6烷基、任选取代的C5-C7芳基、或其组合中的至少一种的烷基芳基)、任选取代的杂芳基(例如,任选取代的5-7元杂芳基)、未取代的或经取代的直链或支链烷基(例如,任选地被一个或多个卤素、环烷基(例如,3-6元环烷基)或芳基(例如,5-7元芳基)取代的C1-C6直链或支链烷基)、任选取代的烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基、丁氧基、丙氧基、戊氧基或己氧基;其中所述烷氧基可被一个或多个卤素、烷基、烷基、卤代烷基、氟烷基、环烷基(例如,C3-C6环烷基)或芳基(例如,C5-C7芳基)取代)、任选取代的环烷基(例如,任选取代的3-7元环烷基)、任选取代的杂环基(例如,任选取代的3-7元杂环基)、-P(O)(OR')R"、-P(O)R'R"、-OP(O)(OR')R"、-OP(O)R'R"、-Cl、-F、-Br、-I、$-CF_3$、-CN、$-NR'SO_2NR'R"$、-NR'CONR'R"、-CONR'COR"、-NR'C(＝N-CN)NR'R"、-C(＝N-CN)NR'R"、-NR'C(＝N-CN)R"、$-NR'C(=C-NO_2)NR'R"$、$-SO_2NR'COR"$、$-NO_2$、$-CO_2R'$、-C(C＝N-OR')R"、-CR'＝CR'R"、-CCR'、-S(C＝O)(C＝N-R')R"、$-SF_5$或$-OCF_3$、其中至少一个W、X、Y、Z、G、G'、R、R'、R"、Q1、Q2、Q3、Q4或A经修饰以共价连接至PTM、化学连接基团(L)、ULM、CLM或其组合；

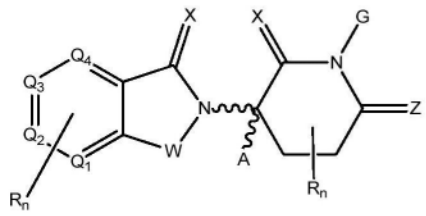
[0626] 式(a1)至(e)的R'和R"各自独立地选自键、H、任选取代的直链或支链烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环、-C(＝O)R和任选取代的杂环基；

[0627] 式(a1)至(e)的n'是1-10的整数(例如,1-4、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10)；

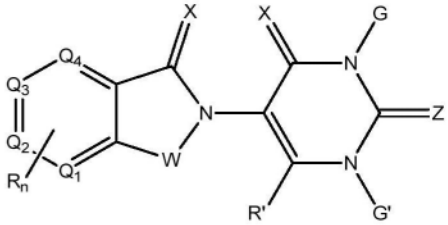
[0628] 表示单键或双键;并且

[0629] 式(a1)至(e)的每个 表示立体特异性((R)或(S))或非立体特异性的键。

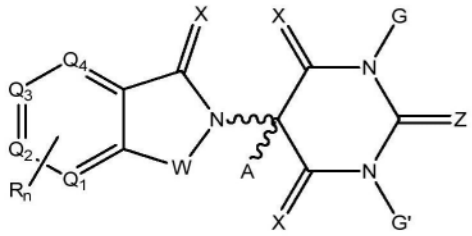
[0630] 在本文所述的任何方面或实施方案中、CLM包含选自由以下组成的组的化学结构：



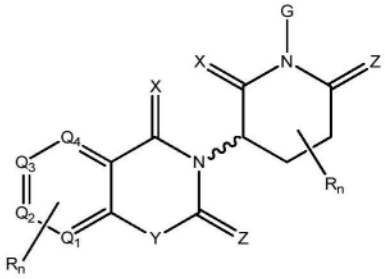
(a1)



(b)

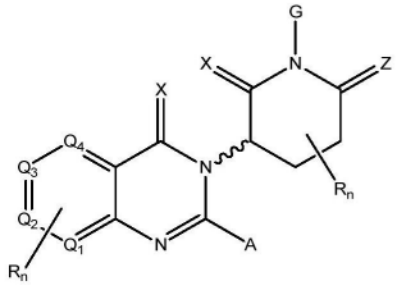


(c)

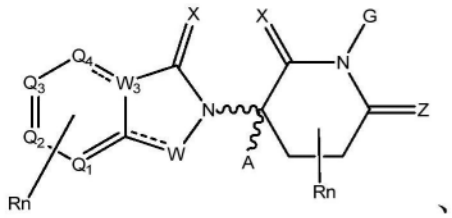


(d1)

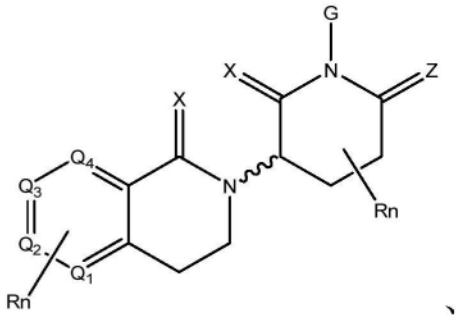
[0631]



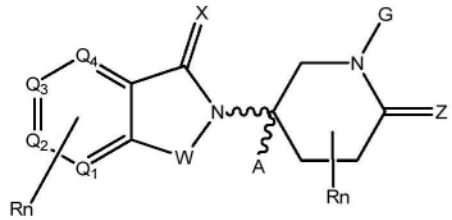
(e)



(a2)、

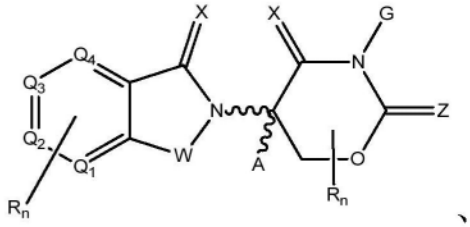


(d2)、



(a3)

和



(a4)、

[0632]

[0633] 其中：

[0634] 式(a1)至(e)(即(a1)、(a2)、(a3)、(a4)、(b)、(c)、(d1)、(d2)和(e))的每个W独立

地选自CH_2O、CHR、C＝O、SO_2、NH、N、任选取代的环丙基基团、任选取代的环丁基基团和N-烷基；

[0635] 式(a2)的W_3选自C和N；

[0636] 式(a1)至(e)的每个X独立地选自不存在、O、S和CH_2；

[0637] 式(a1)至(e)的每个Y独立地选自CH_2、-C＝CR'、NH、N-烷基、N-芳基、N-杂芳基、N-环烷基、N-杂环基、O和S；

[0638] 式(a1)至(e)的每个Z独立地选自不存在、O、S和CH_2、除了X和Z不能都为CH_2或不能都不存在以外；

[0639] 式(a1)至(e)的G和G'中的每一个独立地选自H、任选取代的直链或支链烷基(例如,任选地被R'取代)、OH、R'OCOOR、R'OCONRR"、任选地被R'取代的CH_2-杂环基和任选地被R'取代的苄基；

[0640] 式(a1)至(e)的Q1、Q2、Q3和Q4各自独立地表示被独立地选自H、R、N和N-氧化物的基团取代的氮或碳；

[0641] 式(a1)至(e)的A独立地选自H、任选取代的直链或支链烷基、环烷基、Cl和F；

[0642] 式(a1)至(e)的n表示独立地选自1至10的整数(例如,1-4、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10)；

[0643] 式(a1)至(e)的R选自由以下组成的组:H、-C(＝O)R'(例如,羧基基团)、-CONR'R"(例如,酰胺基团)、-OR'(例如,OH)、-NR'R"(例如,胺基)、-SR'、-SO2R'、-SO2NR'R"、-CR'R"-、-CR'NR'R"-、$(-CR'O)_{n'}R"$、任选取代的芳基(例如,任选取代的C5-C7芳基)、任选取代的烷基-芳基(例如,包含任选取代的C1-C6烷基、任选取代的C5-C7芳基或其组合中的至少一种的烷基芳基)、任选取代的杂芳基(例如,任选取代的5-7元杂芳基)、任选取代的直链或支链烷基(例如,任选地被一个或多个卤素、环烷基(例如,C3-C6环烷基)或芳基(例如,C5-C7芳基)取代的C1-C6直链或支链烷基)、任选取代的烷氧基基团(例如,甲氧基、乙氧基、丁氧基、丙氧基、戊氧基或己氧基;其中所述烷氧基可被一个或多个卤素、烷基、卤代烷基、氟烷基、环烷基(例如,C3-C6环烷基)或芳基(例如,C5-C7芳基)取代)、任选取代的环烷基(例如,任选取代的C3-C6环烷基)、任选取代的杂环基(例如,(任选取代的3-7元杂环基))、-P(O)(OR')R"、-P(O)R'R"、-OP(O)(OR')R"、-OP(O)R'R"、-Cl、-F、-Br、-I、-CF3、-CN、-NR'SO2NR'R"、-NR'CONR'R"、-CONR'COR"、-NR'C(＝N-CN)NR'R"、-C(＝N-CN)NR'R"、-NR'C(＝N-CN)R"、-NR'C(＝C-NO2)NR'R"、-SO2NR'COR"、-NO2、-CO2R'、-C(C＝N-OR')R"、-CR'＝CR'R"、-CCR'、-S(C＝O)(C＝N-R')R"、-SF5和$-OCF_3$、其中至少一个W、X、Y、Z、G、G'、R、R'、R"、Q1、Q2、Q3、Q4或A共价连接(直接或间接、例如,经由官能团或诸如O、S、N的原子)到PTM、化学连接基团(L)、ULM、CLM、或其组合；

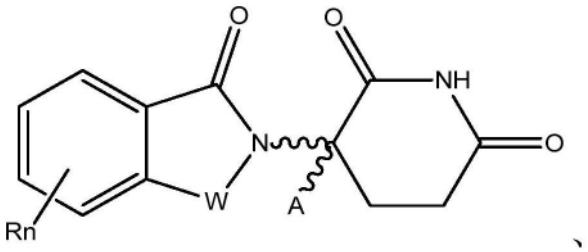
[0644] 式(a1)至(e)的R'和R"各自独立地选自键、H、任选取代的直链或支链烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环、-C(＝O)R、任选取代的杂环基；

[0645] 式(a1)至(e)的n'是选自1-10的整数(例如,1-4、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10)；并且

[0646] 表示单键或双键；

[0647] 式(a1)至(e)的每个 表示立体特异性((R)或(S))或非立体特异性的键。

[0648] 在本文所述的任何方面或实施方案中、CLM或ULM具有式(g)的化学结构：

[0649] 

式(g)

[0650] 其中：

[0651] 式(g)的W选自CH_2、O、C＝O、NH和N-烷基；

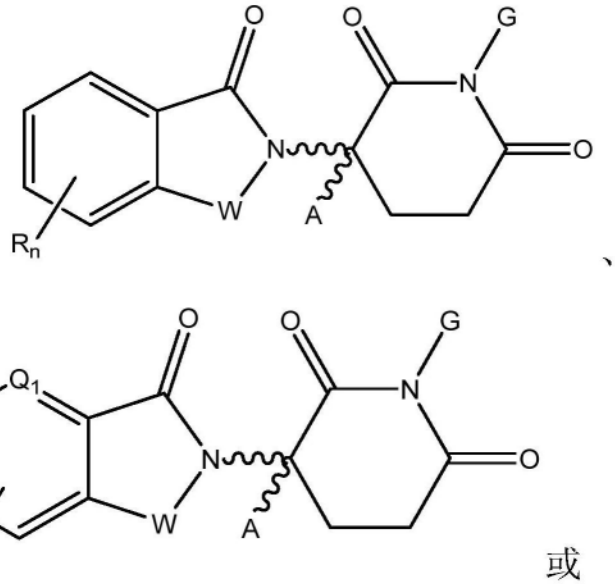
[0652] 式(g)的A选自H、甲基或任选取代的直链或支链烷基；

[0653] n是选自1至4的整数；

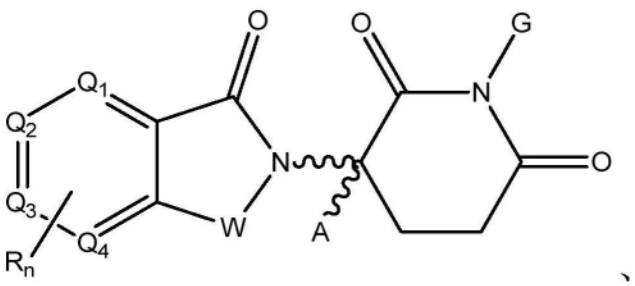
[0654] 式(g)的R独立地选自H、O、OH、N、NH、NH_2、-Cl、-F、-Br、-I、甲基、任选取代的直链或支链烷基(例如,任选取代的直链或支链C1-C6烷基)、任选取代的直链或支链烷氧基(例如,任选取代的直链或支链C1-C6烷氧基)、-烷基-芳基(例如,包含C1-C6烷基、C4-C7芳基或其组合中的至少一种的-烷基-芳基)、芳基(例如,C5-C7芳基)、胺、酰胺、或羧基)、其中至少一个R或W经修饰以共价连接至PTM、化学连接基团(L)、ULM、CLM或其组合;并且

[0655] 式(g)的每个〰独立地表示可以是立体特异性((R)或(S))或非立体特异性的键。

[0656] 在本文所述的任何方面或实施方案中、CLM或ULM选自由以下组成的组：

[0657] 

或



[0658] 其中：

[0659] Q_1、Q_2、Q_3、Q_4、Q_5各自独立地表示被独立地选自R、N或N-氧化物的基团取代的氮或碳；

[0660] W选自CH_2和C＝O；

[0661] A为H或直链或支链C_{1-3}烷基(例如,甲基或乙基)；

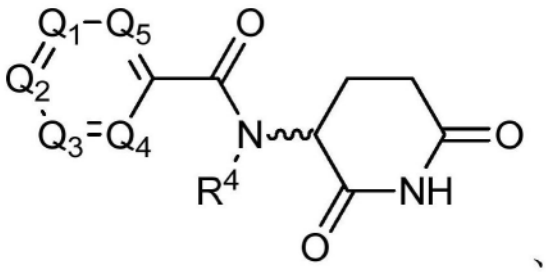
[0662] n是选自1-4的整数(例如,1、2或3;或1或2)；

[0663] G为H或直链或支链C_{1-3}烷基(例如,甲基)；

[0664] 每个R独立地选自H、O、OH、N、NH、NH_2、-Cl、-F、-Br、直链或支链C_{1-3}烷基(例如,甲基或乙基)、直链或支链C_{1-3}氟烷基(例如,$-CH^3$或CHF_2)或直链或支链C_{1-3}烷氧基(例如,甲氧基或乙氧基)、其中一个R经修饰为经由化学连接基团(L)与PTM共价连接;并且

[0665] 每个〰独立地表示可以是立体特异性((R)或(S))或非立体特异性的键。

[0666] 在本文所述的任何方面或实施方案中、CLM或ULM由以下化学结构表示：

[0667] 

[0668] 其中：

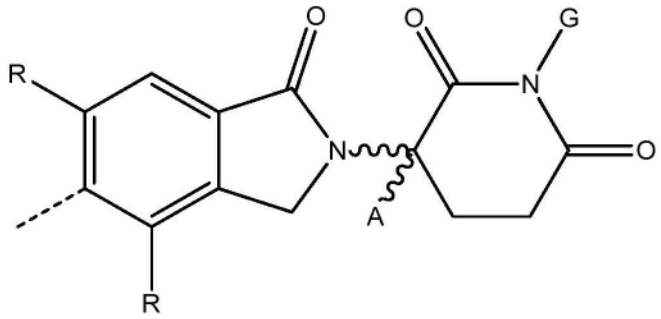
[0669] Q_1、Q_2、Q_3、Q_4、Q_5各自独立地表示被独立地选自R’、N或N-氧化物的基团取代的氮或碳；

[0670] R^4为H或甲基；

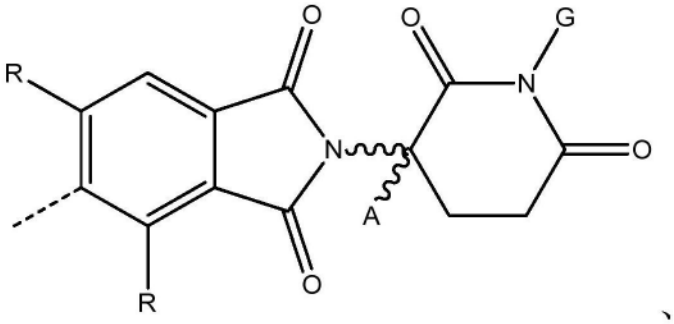
[0671] R’为H、卤素(例如,F、Cl、Br)、C_{1-3}烷基(例如,甲基或乙基)或C_{1-3}烷氧基(例如,甲氧基或乙氧基)；并且

[0672] 〰表示可以是立体特异性((R)或(S))或非立体特异性的键。

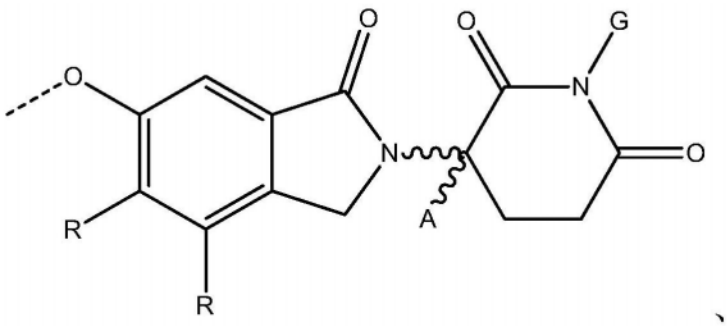
[0673] 在本文所述的任何方面或实施方案中、CLM或ULM选自由以下组成的组：

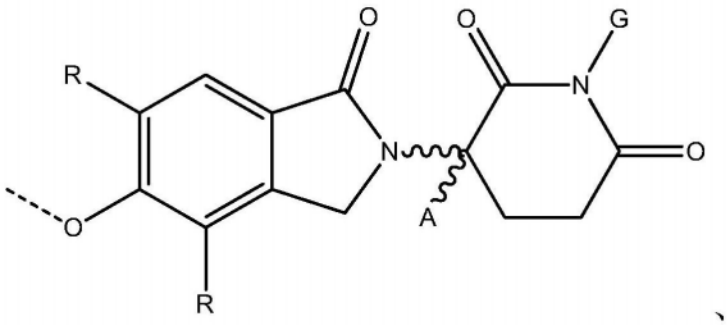


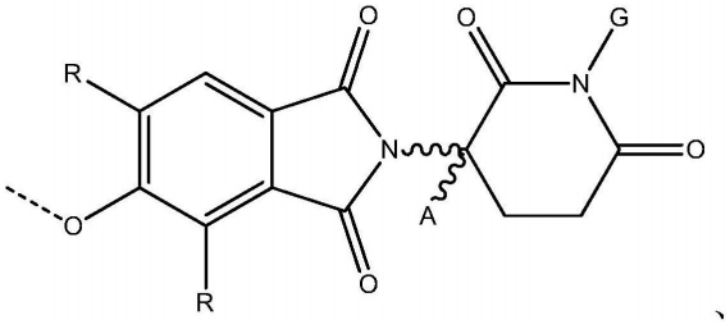
[0674]

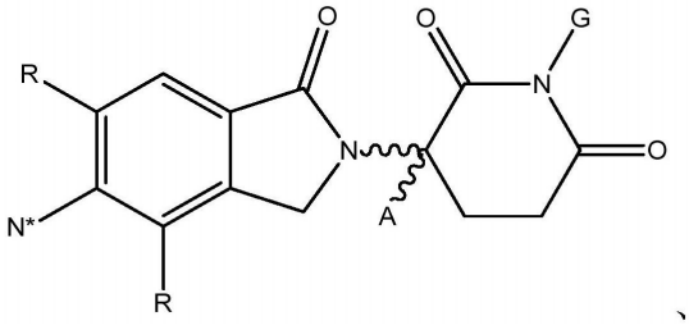


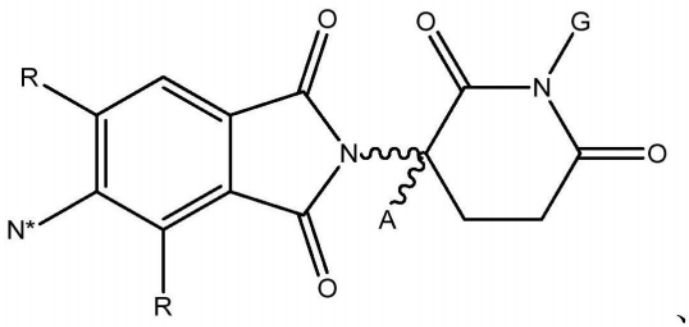
[0675]

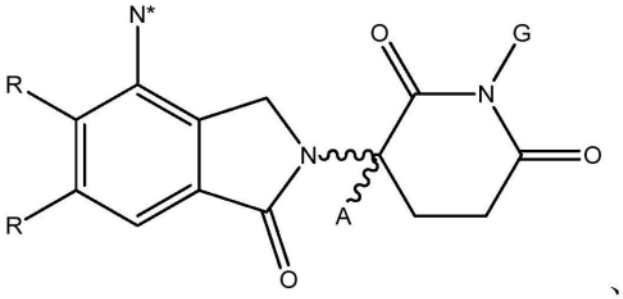


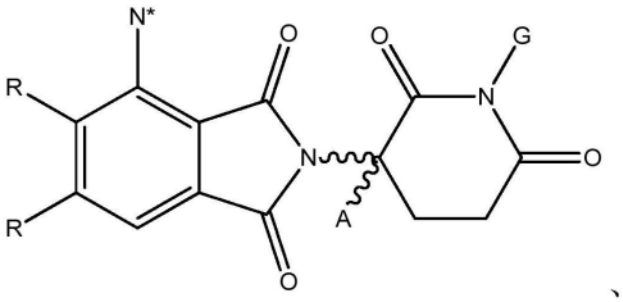




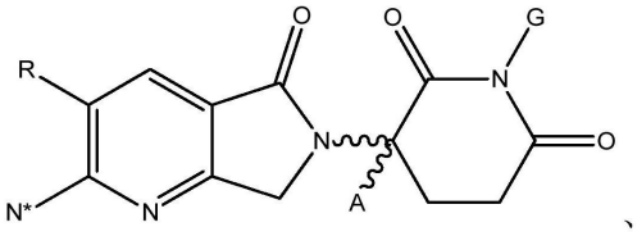


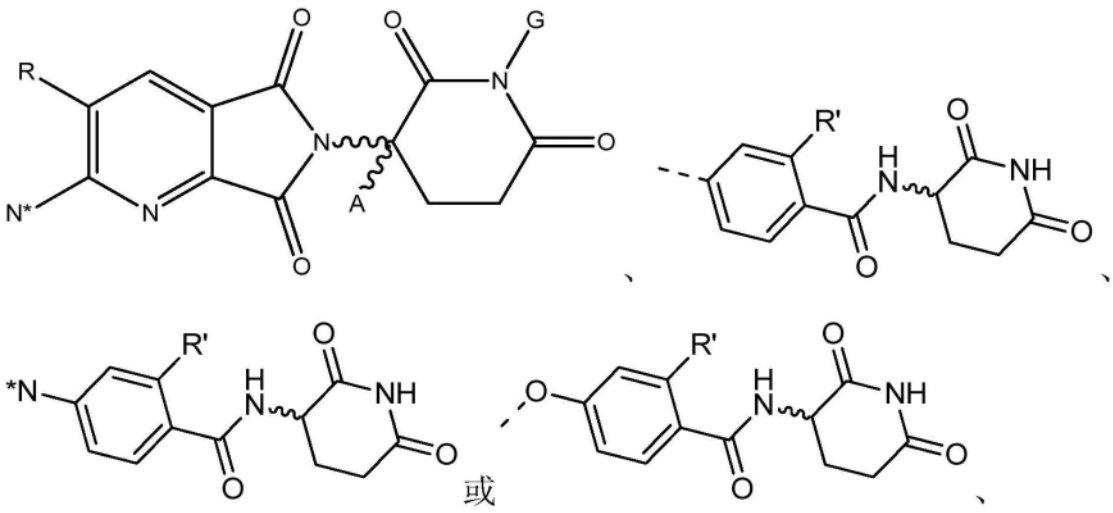






[0676]





[0677] 其中：

[0678] A为H或直链或支链C_{1-3}烷基(例如,甲基或乙基)；

[0679] G为H或直链或支链C_{1-3}烷基(例如,甲基)；

[0680] 一个R为氢而另一个R为H、O、OH、N、NH、NH_2、-Cl、-F、-Br、直链或支链C_{1-3}烷基(例如,甲基或乙基)、直链或支链C_{1-3}氟烷基(例如,$-CH^3$或CHF_2)或直链或支链C_{1-3}烷氧基(例如,甲氧基或乙氧基)；并且

[0681] R’为H、卤素(例如,F、Cl、Br)、C_{1-3}烷基(例如,甲基或乙基)或C_{1-3}烷氧基(例如,甲氧基或乙氧基)；

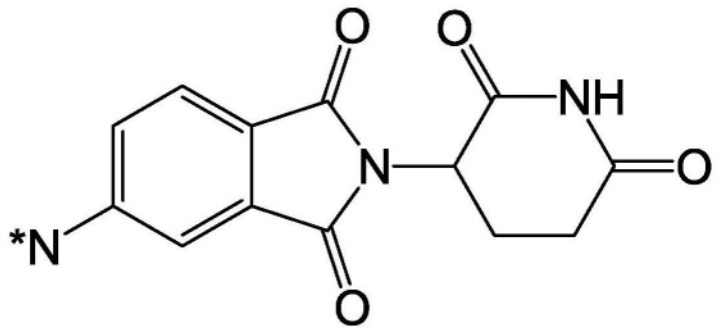
[0682] 〰表示可以是立体特异性((R)或(S))或非立体特异性的键；

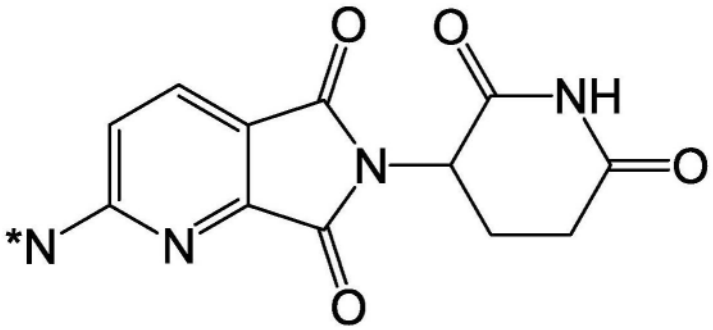
[0683] N*是PTM连接到化学连接基团(L)或直接连接到ULM的附接点(例如,N*是氮原子、该氮原子(i)经由化学连接基团(L)以H或甲基完全化合价共价连接至PTM、或(ii)是与化学连接基团(L)共用的(例如,与化学连接基团(L)的任选取代的杂环烷基共用的杂原子);

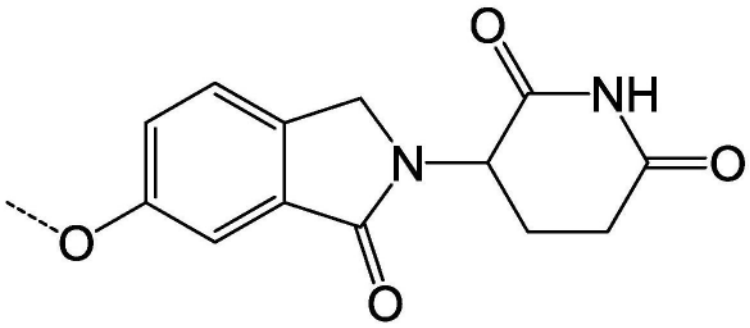
[0684] 是单键或双键;并且

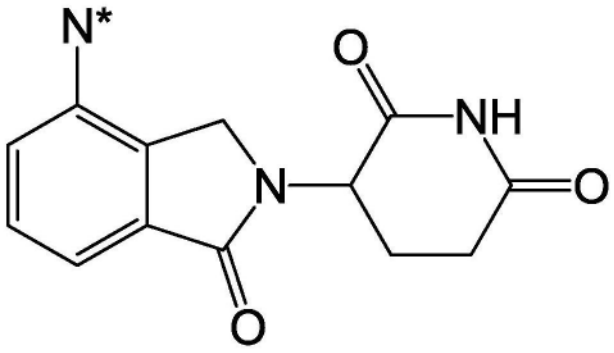
[0685] 指示所述PTM经由化学连接基团的附接位点。

[0686] 在本文所述的任何方面或实施方案中、CLM或ULM选自由以下组成的组:

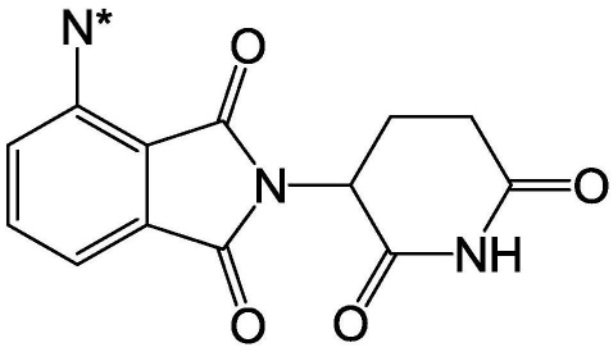
[0687] 

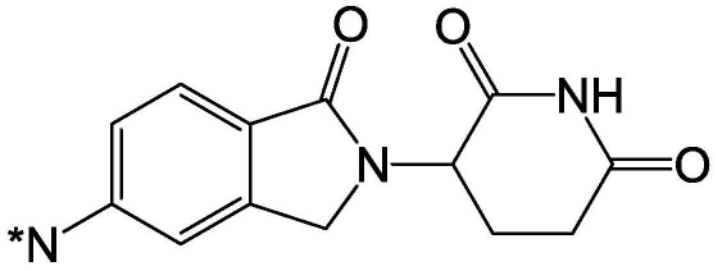


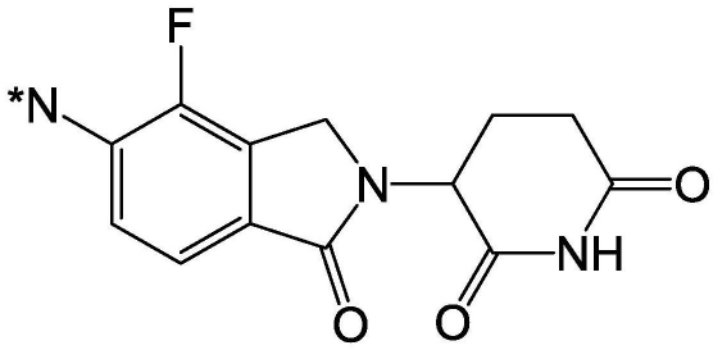


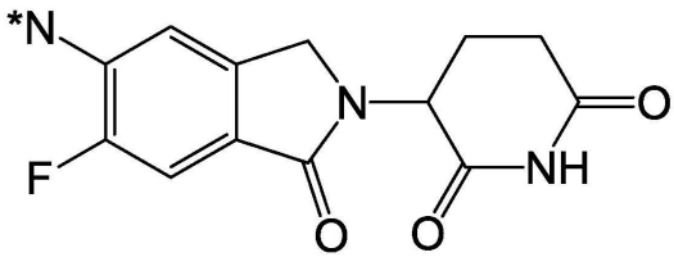


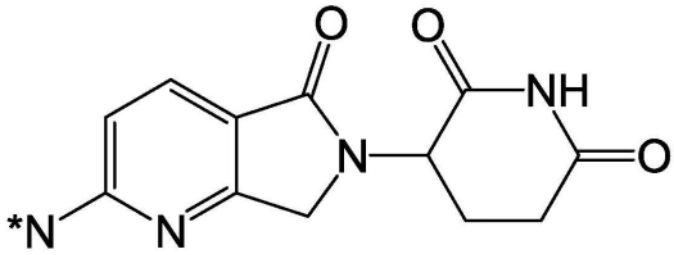
[0688]

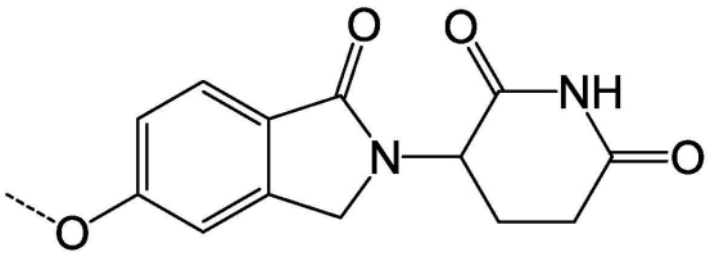




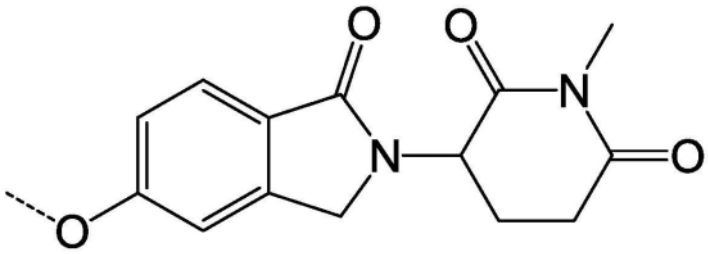


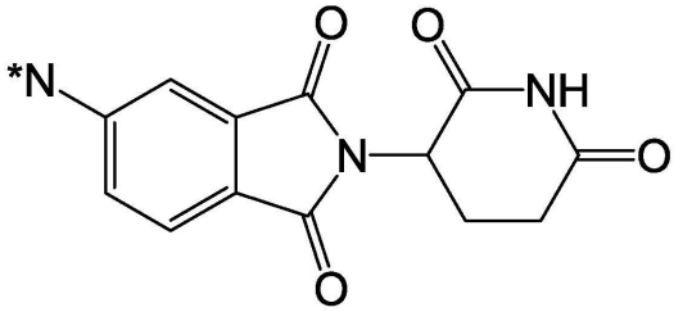


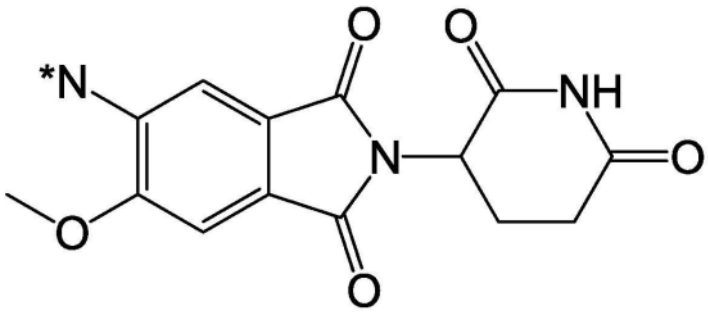


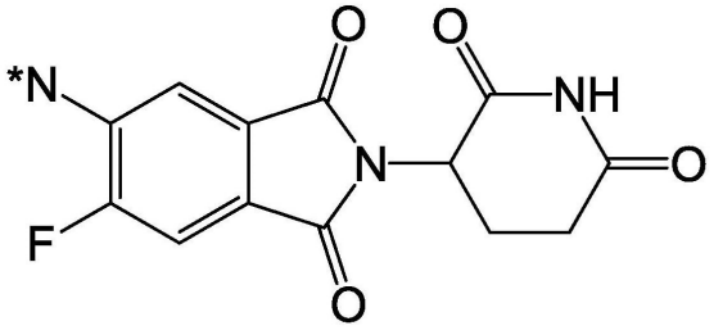


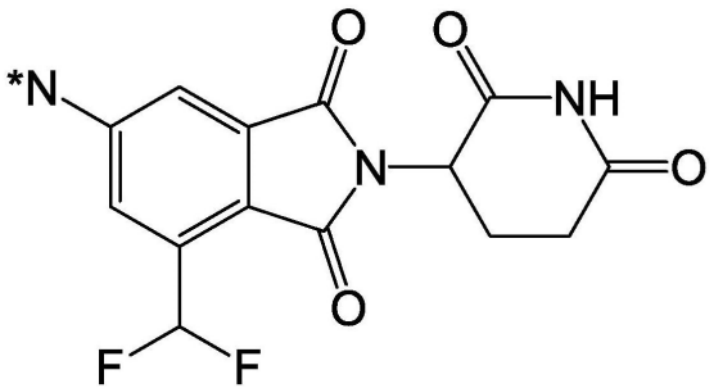
[0689]



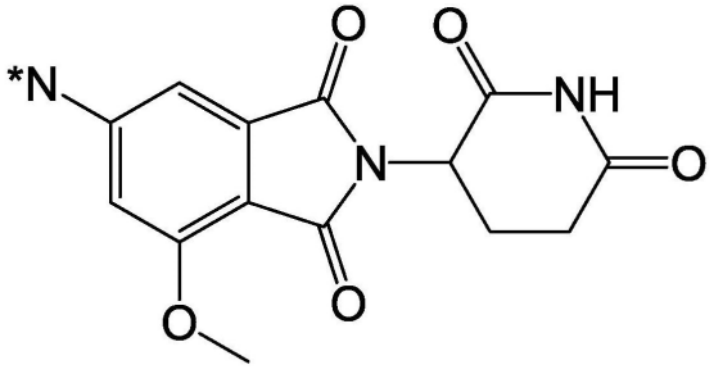


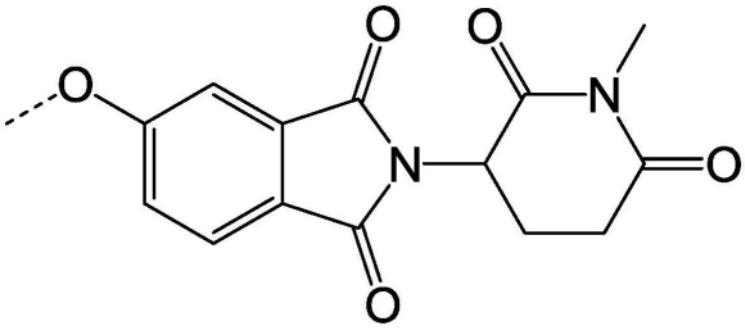


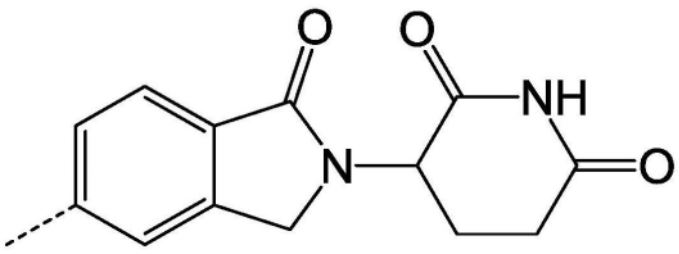


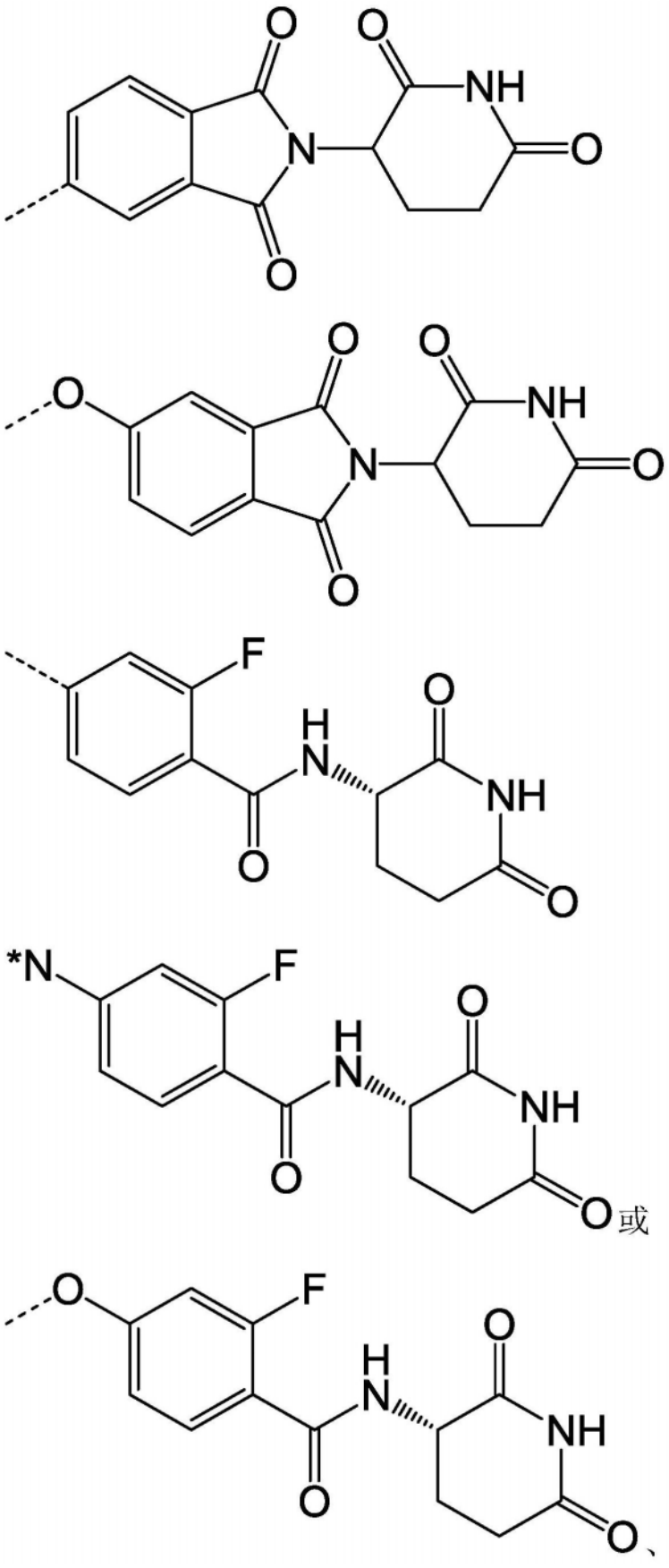


[0690]







[0691] 

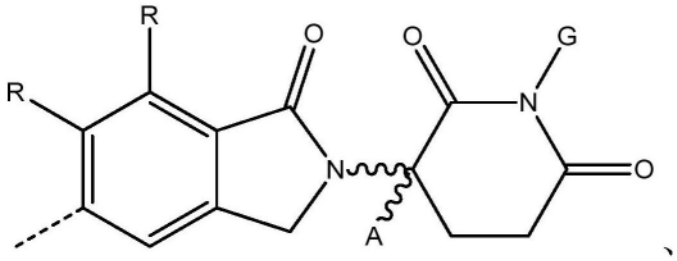
[0692] 其中：

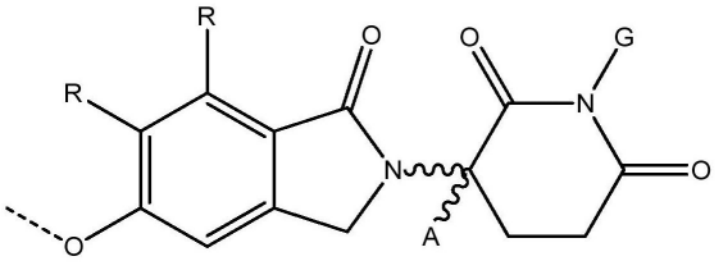
[0693] N*是PTM连接到化学连接基团(L)或直接连接到ULM的附接点(例如,N*是氮原子、

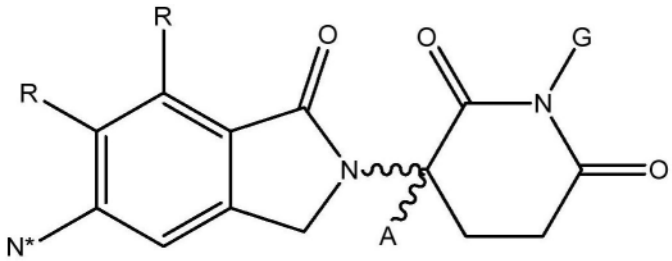
该氮原子(i)经由化学连接基团(L)以H或甲基完全化合价共价连接至PTM、或(ii)是与化学连接基团(L)共用的(例如,与化学连接基团(L)的任选取代的杂环烷基共用的杂原子);以及

[0694] 指示所述PTM经由化学连接基团(L)的附接位点。

[0695] 在本文所述的任何方面或实施方案中、CLM或ULM选自由以下组成的组:



[0696]  、或



[0697] 其中:

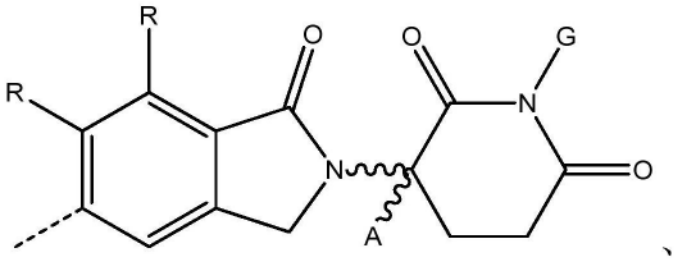
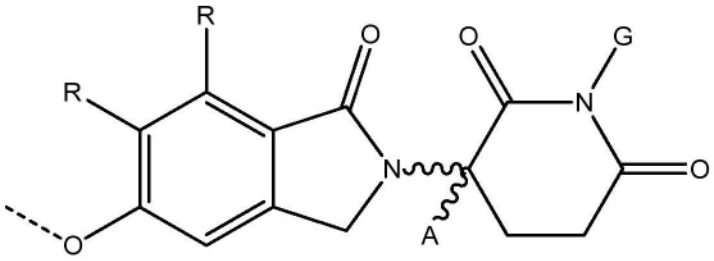
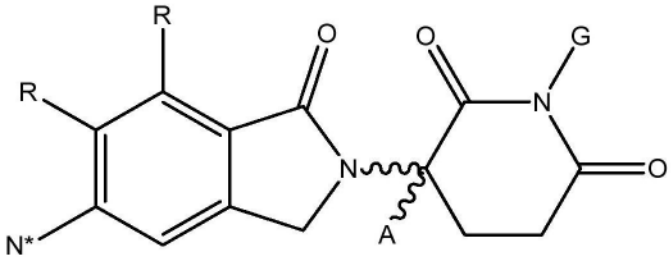
[0698] A为H或直链或支链C_{1-3}烷基(例如,甲基或乙基);

[0699] G为H或直链或支链C_{1-3}烷基(例如,甲基);

[0700] 每个R独立地为H、OH、NH_2、-Cl、-F、-Br、直链或支链C_{1-3}烷基(例如,甲基或乙基)或直链或支链C_{1-3}烷氧基(例如,甲氧基或乙氧基);并且

[0701] N*是经由化学接头基团(L)以H或甲基完全化合价共价连接至PTM或与化学接头基团(L)共用的氮原子(例如,与化学接头基团(L)的任选取代的杂环烷基共用的杂原子。

[0702] 在本文所述的任何方面或实施方案中、CLM或ULM选自由以下组成的组:

[0703]  、  、或 

[0704] 其中：

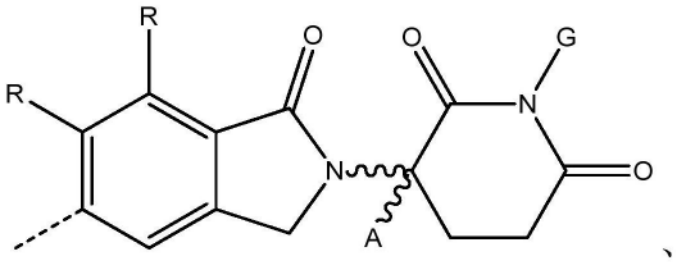
[0705] A为H或直链或支链C_{1-3}烷基(例如,甲基或乙基)；

[0706] G为H或直链或支链C_{1-3}烷基(例如,甲基)；

[0707] 一个R为氢而另一个R为H、OH、NH_2、-Cl、-F、-Br、直链或支链C_{1-3}烷基(例如,甲基或乙基)或直链或支链C_{1-3}烷氧基(例如,甲氧基或乙氧基)；并且

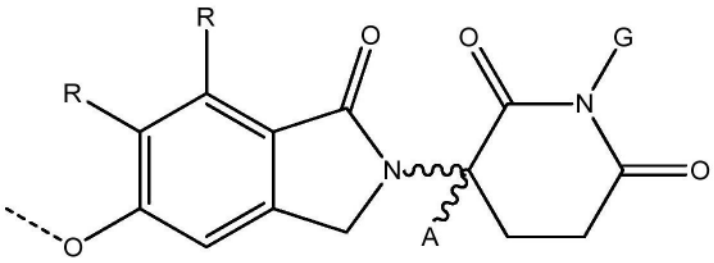
[0708] N*是经由化学接头基团(L)以H或甲基完全化合价共价连接至PTM或与化学接头基团(L)共用的氮原子(例如,与化学接头基团(L)的任选取代的杂环烷基共用的杂原子。

[0709] 在本文所述的任何方面或实施方案中、CLM或ULM选自由以下组成的组：

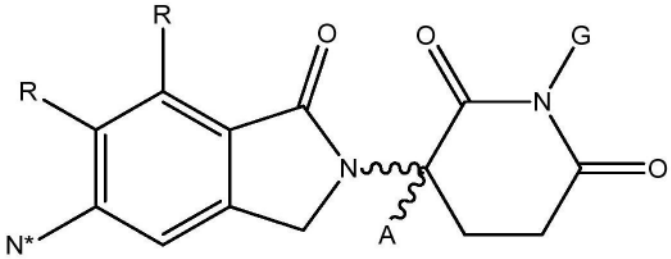


、

[0710]



、或



[0711] 其中：

[0712] A为H或直链或支链C_{1-3}烷基(例如,甲基或乙基)；

[0713] G为H或直链或支链C_{1-3}烷基(例如,甲基)、优选H；

[0714] 一个R为氢而另一个R为H、-Cl、-F、-Br、直链或支链C_{1-3}烷基(例如,甲基或乙基)或直链或支链C_{1-3}烷氧基(例如,甲氧基或乙氧基)；以及

[0715] N*是经由化学接头基团(L)以H或甲基完全化合价共价连接至PTM或与化学接头基团(L)共用的氮原子(例如,与化学接头基团(L)的任选取代的杂环烷基共用的杂原子。

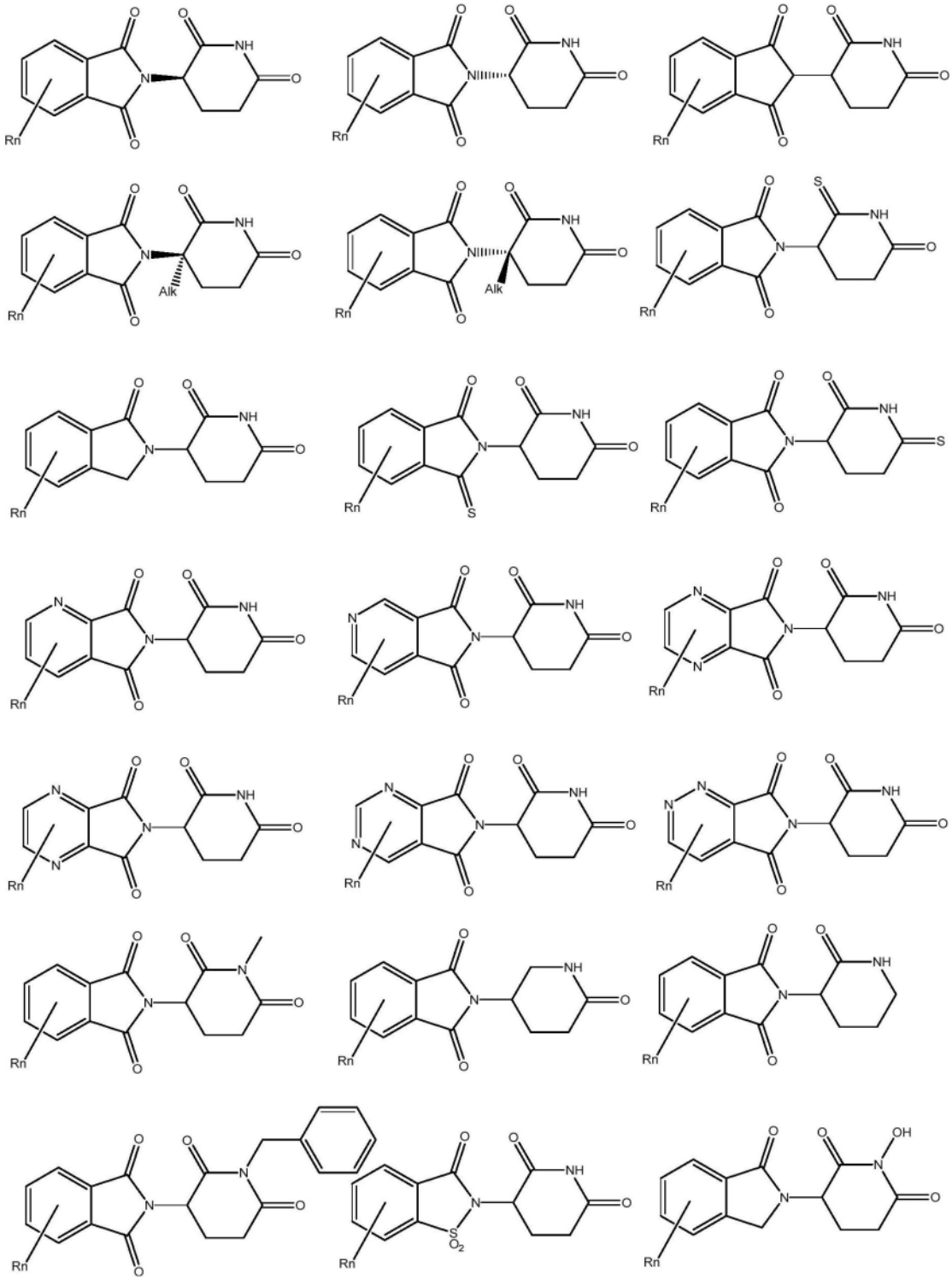
[0716] 在本文所述的任何方面或实施方案中、CLM的W、X、Y、Z、G、G’、R、R’、R”、Q1-Q4或A可以独立地共价偶联至接头和/或附接一个或多个PTM、ULM或CLM基团的接头。

[0717] 在本文所述的任何方面或实施方案中、R选自H、O、OH、N、NH、NH_2、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、-烷基-芳基(例如,包含C1-C6烷基、C4-C7芳基或其组合中的至少一种的-烷基-芳基)、芳基(例如,C5-C7芳基)、胺、酰胺和羧基。

[0718] 在本文所述的任何方面或实施方案中、至少一个R(例如,R基团)选自以下H、O、OH、N、NH、NH_2、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、-烷基-芳基(例如,包含C1-C6烷基、C4-C7芳基或其组合中的至少一种的-烷基-芳基)、芳基(例如,C5-C7芳基)、胺、酰胺或羧基、或W经修饰以共价连接至PTM、化学连接基团(L)、ULM、CLM或其组合。

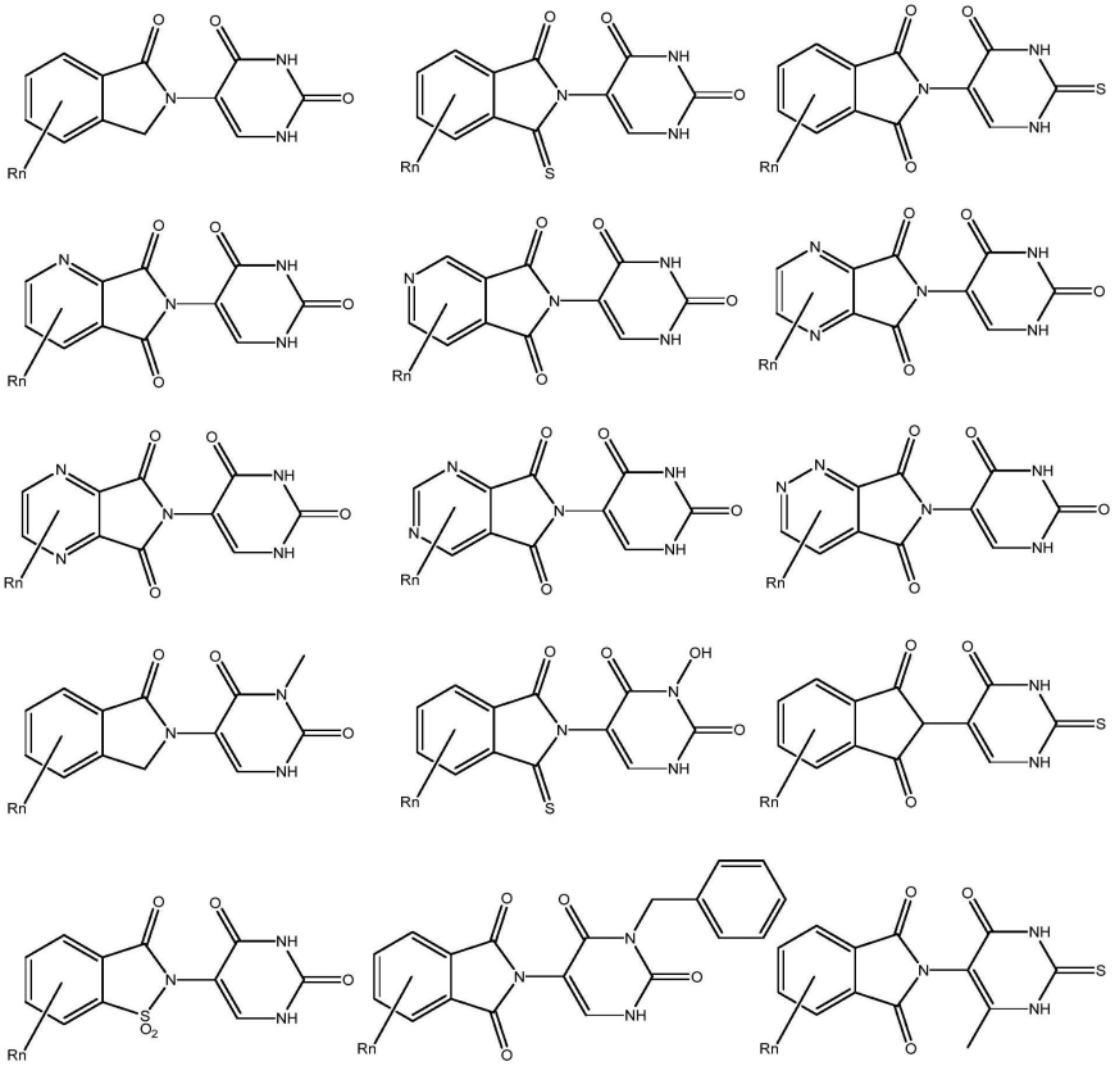
[0719] 在本文所述的任何方面或实施方案中、n是1至4的整数、并且在CLM的芳基或杂芳基上、每个R是独立选择的官能团或原子、例如O、OH、N、-Cl、-F、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、-烷基-芳基(例如,包含C1-C6烷基、C4-C7芳基或其组合中的至少一种的-烷基-芳基)、芳基(例如,C5-C7芳基)、胺、酰胺或羧基、并且任选地、其中一个经修饰以共价连接至PTM、化学接头基团(L)、ULM、CLM或其组合。

[0720] 更具体地说、CLM的非限制性实例包括下文所示的那些CLM以及因以下分子所示的一个或多个不同特点的组合而产生的那些“杂合”分子、其中至少一个R或W经修饰以共价连接至PTM、化学连接基团(L)、ULM、CLM或其组合。

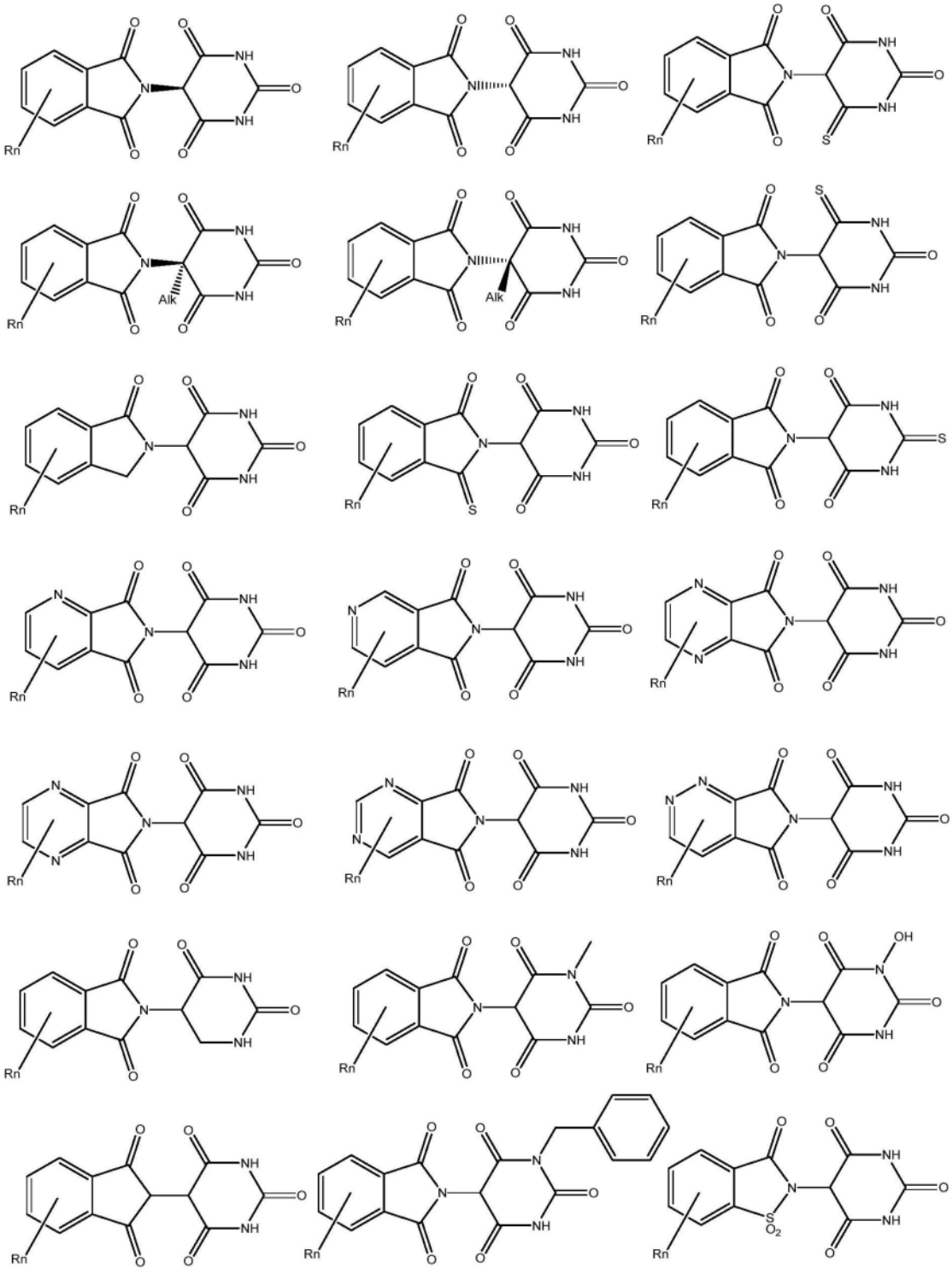


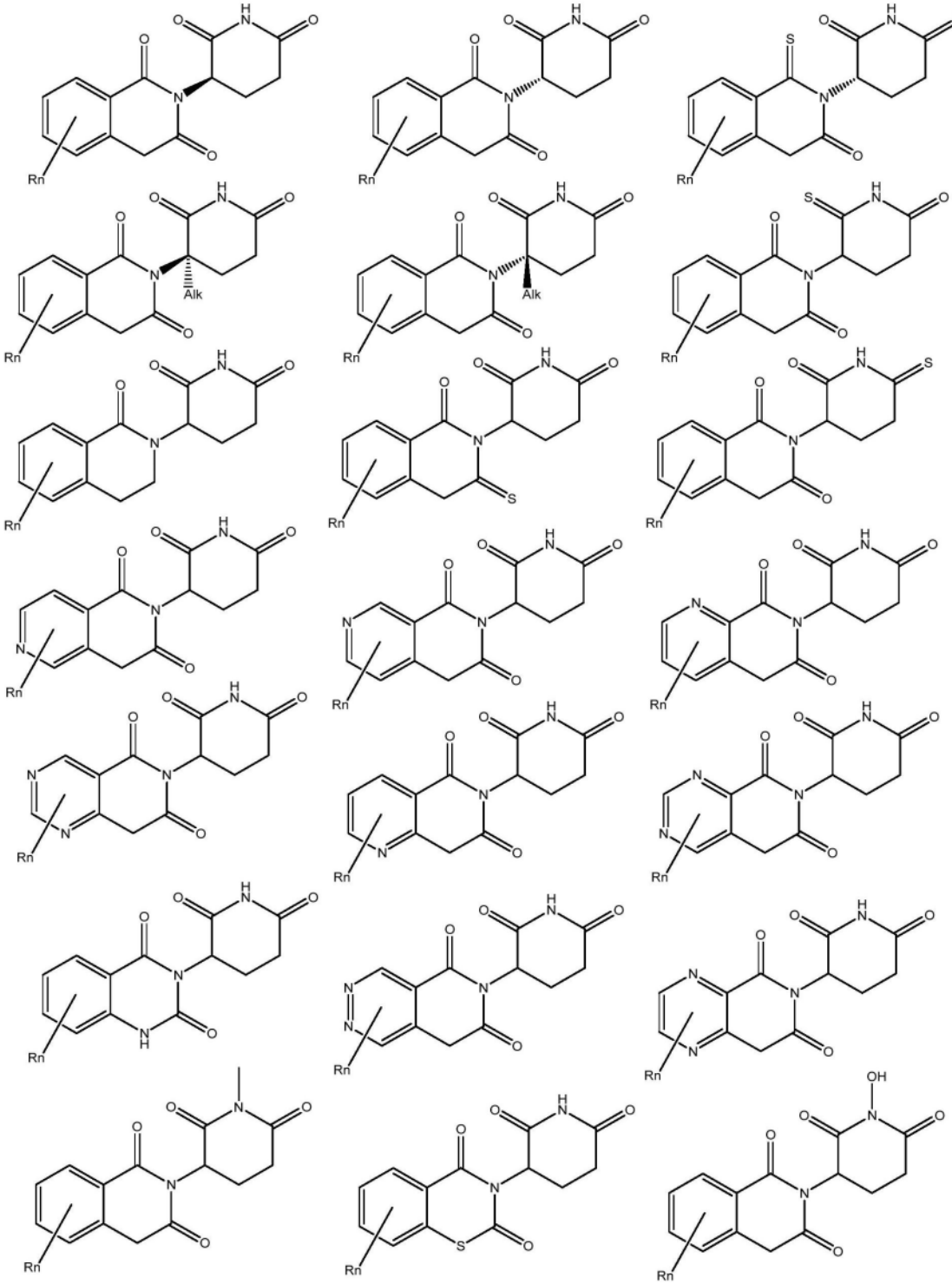
[0721]

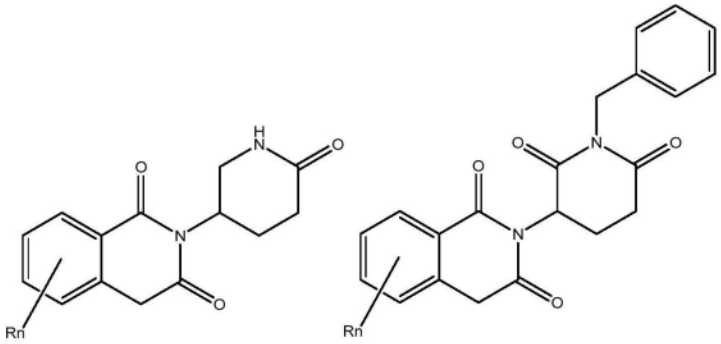
[0722]

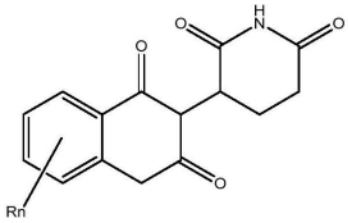


[0723]

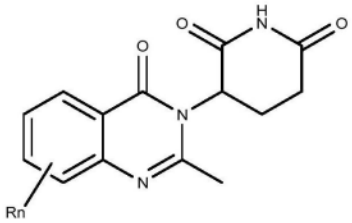


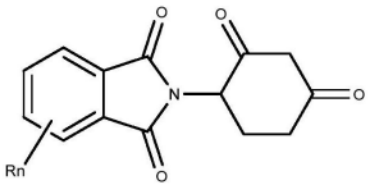
[0724] 

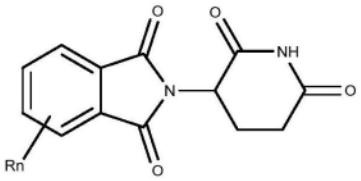


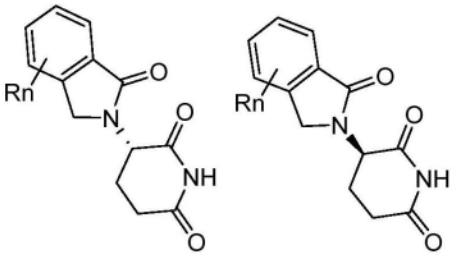


[0725]

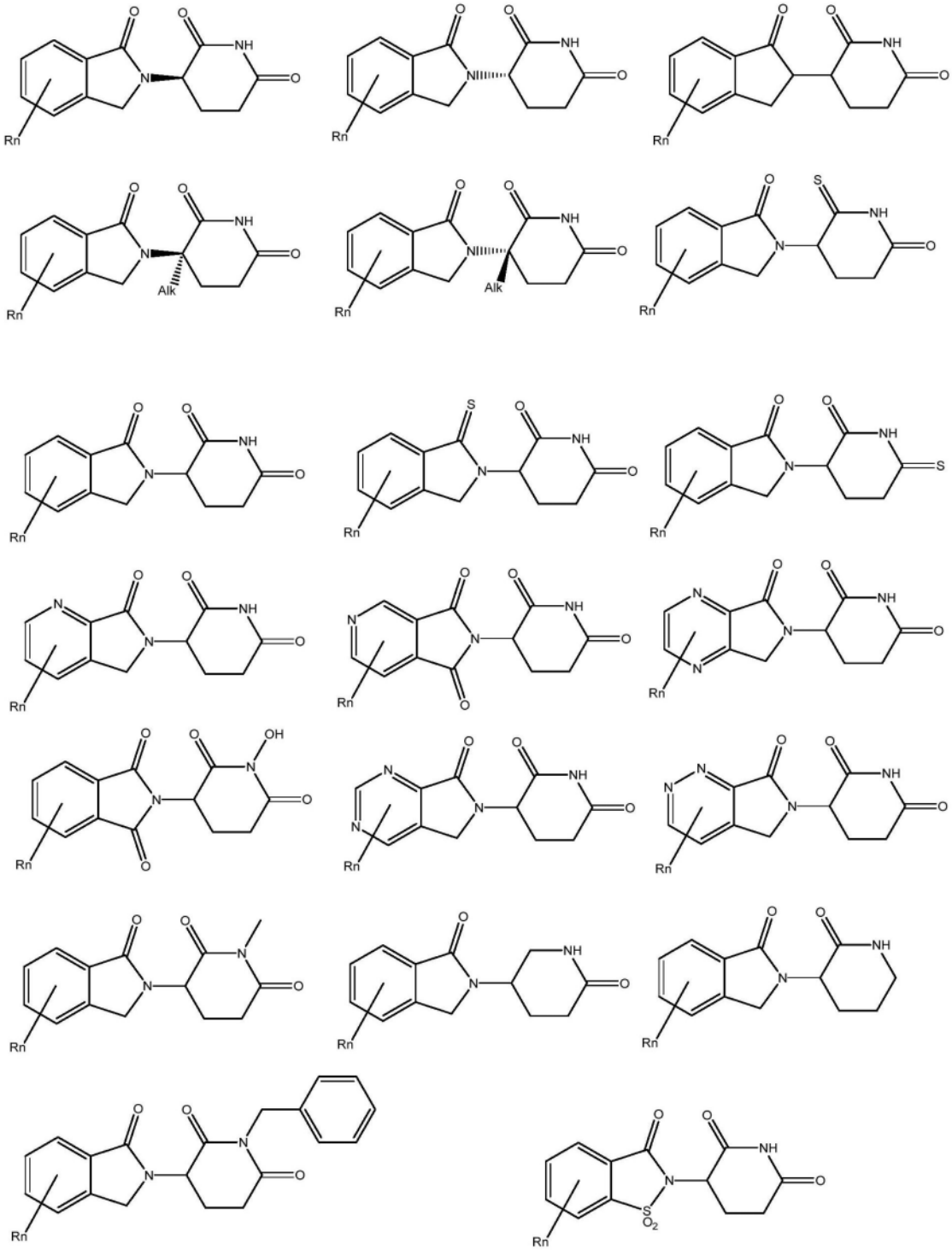




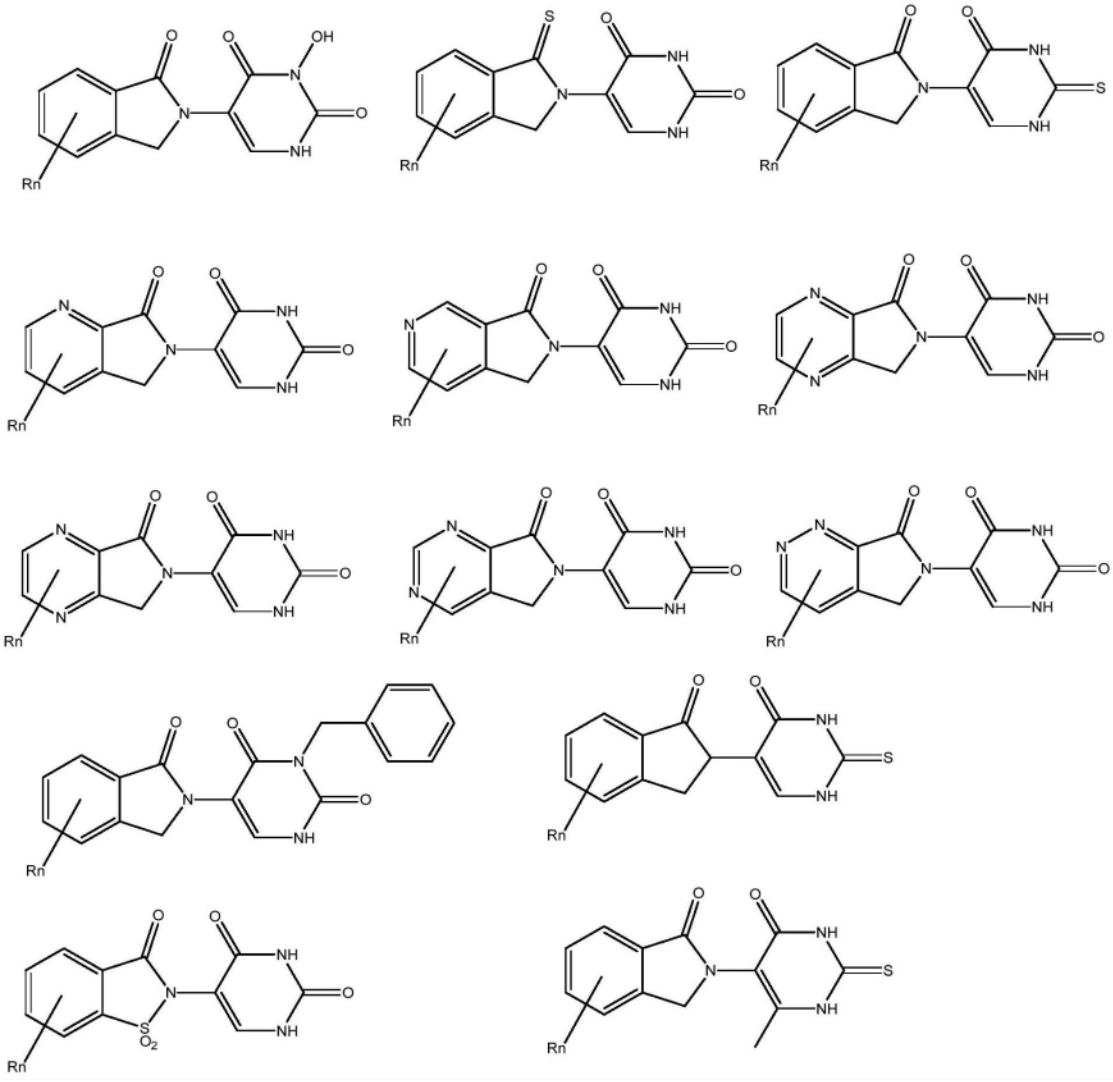




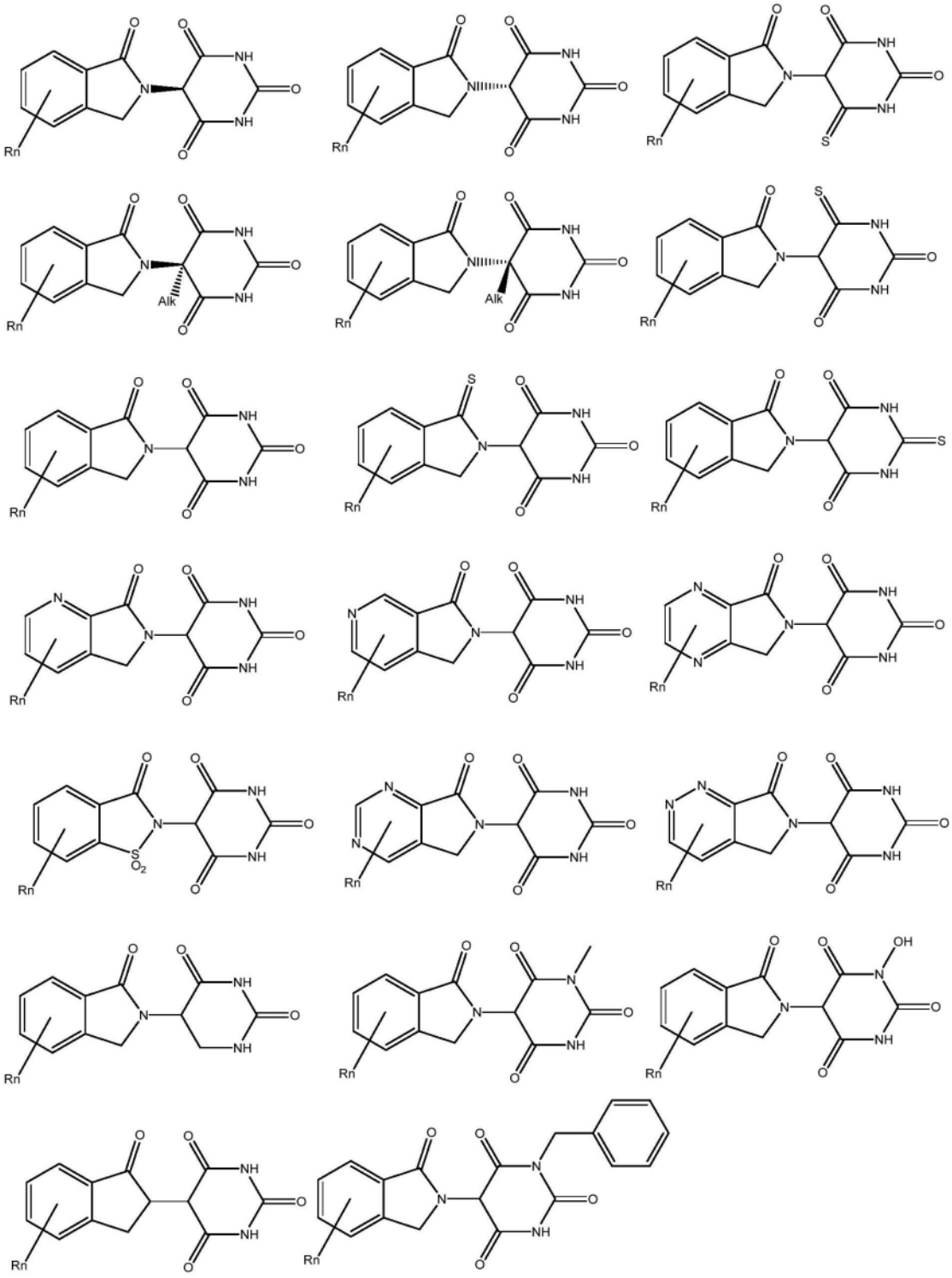
[0726]

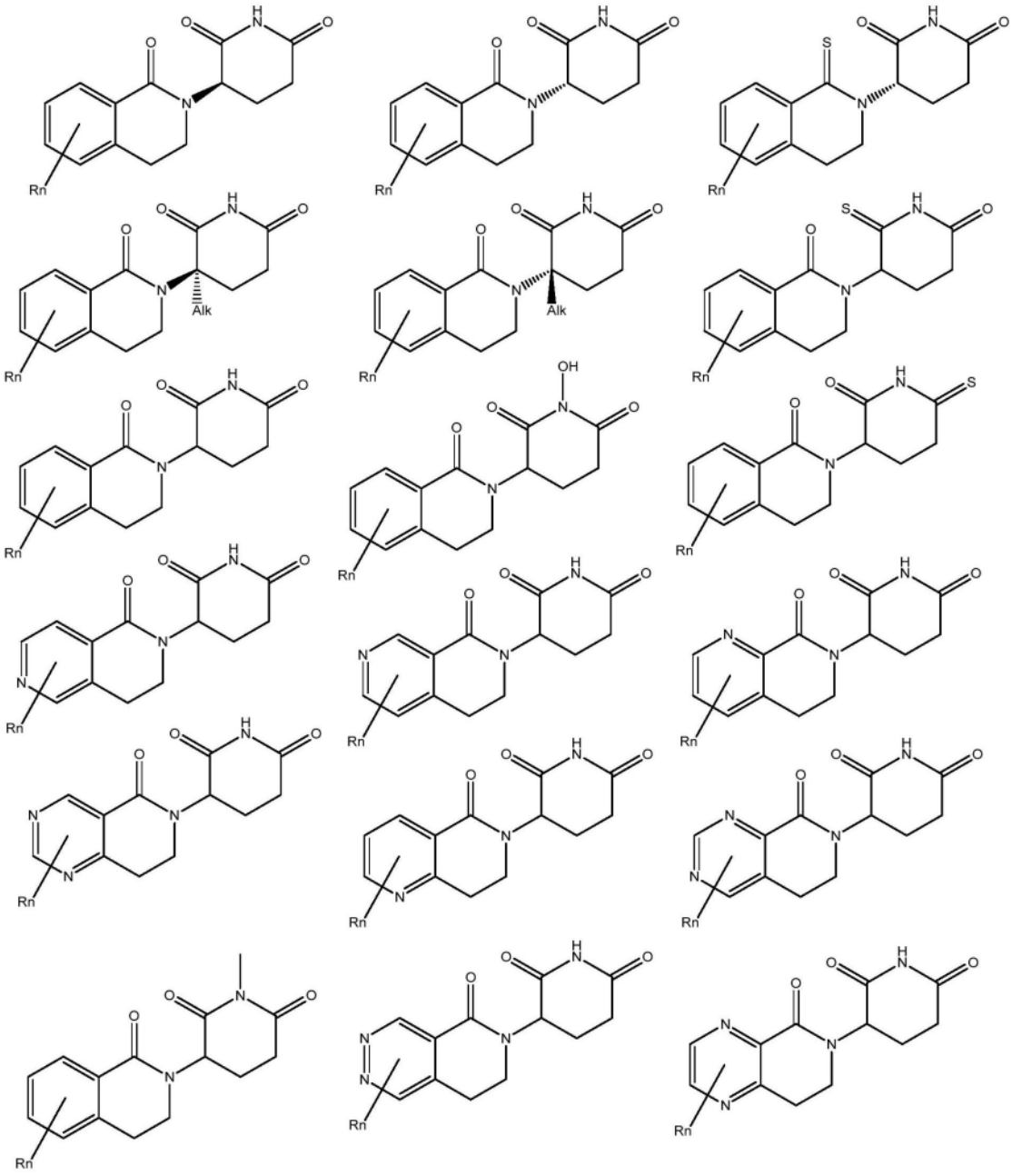


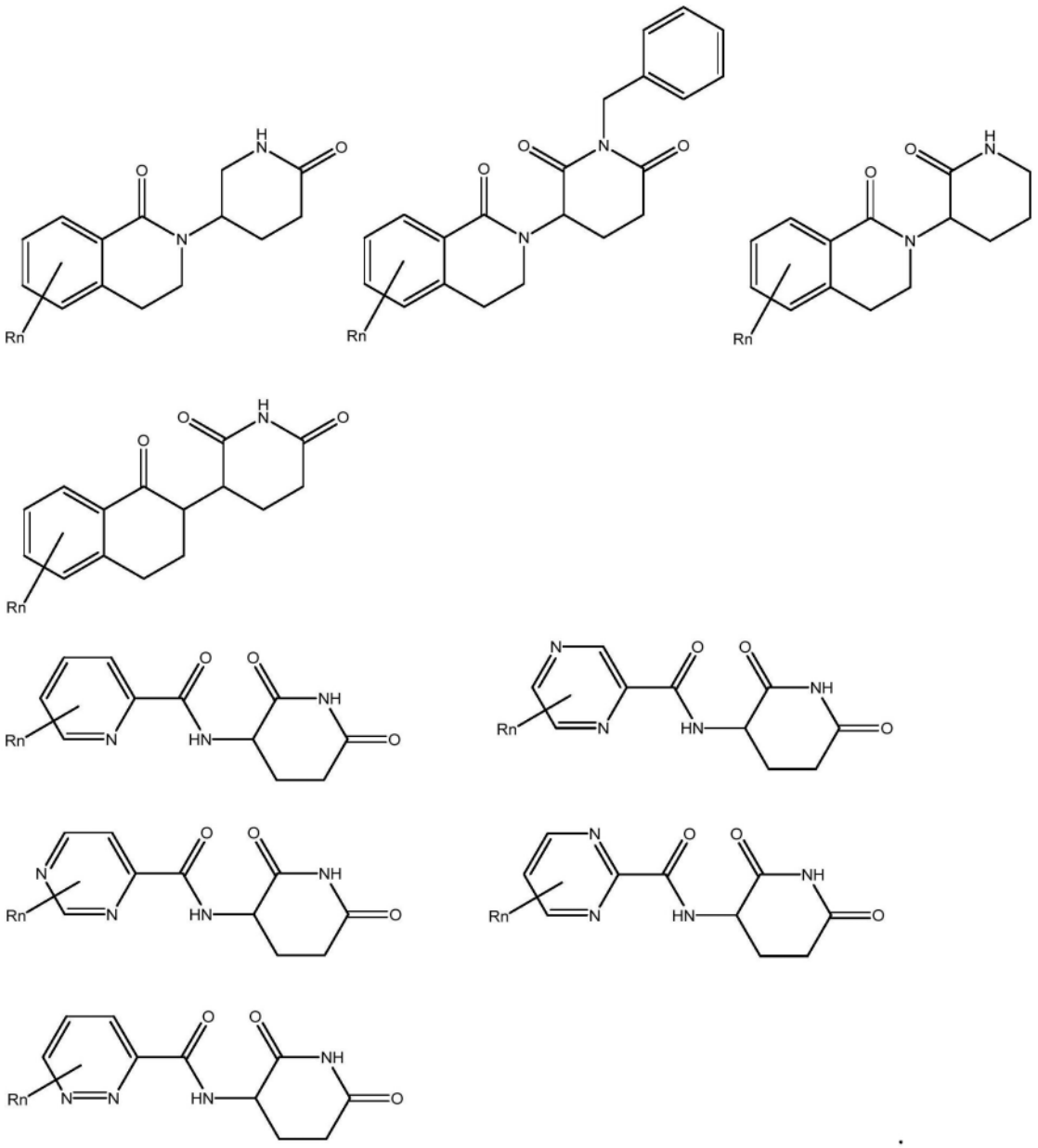
[0727]



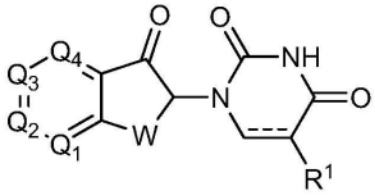
[0728]



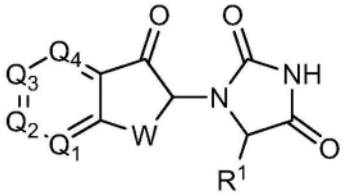
[0729] 

[0730] 

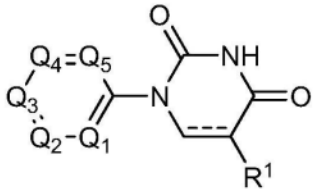
[0731] 在本文所述的任何方面或实施方案中、CLM包含选自下组的化学结构：



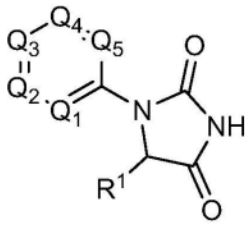
(h)



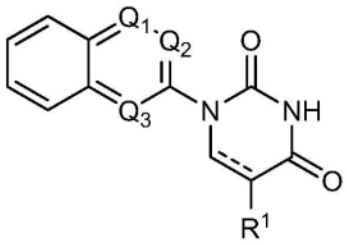
(i)



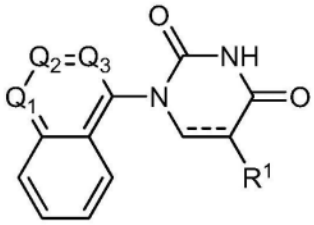
(j)



(k)

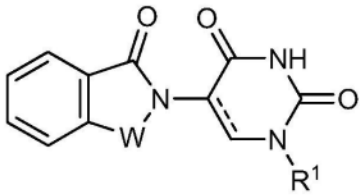


(l)

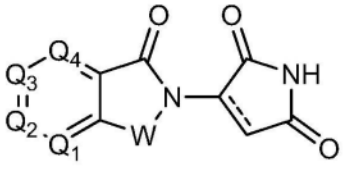


(m)

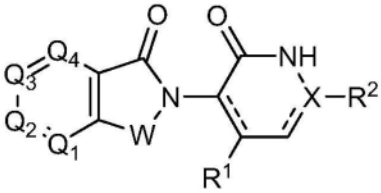
[0732]



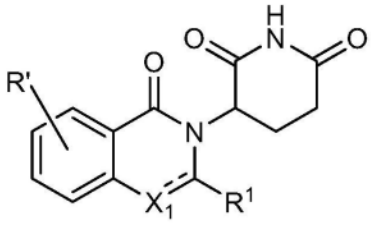
(n)



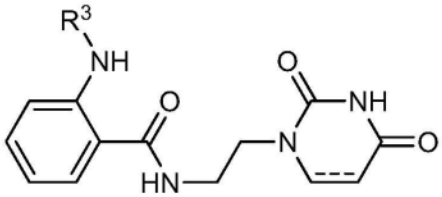
(o)



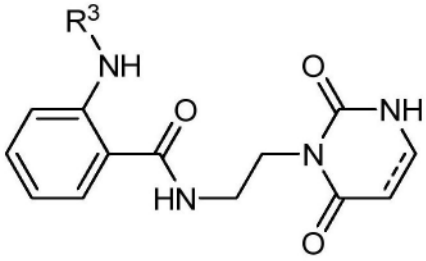
(p)



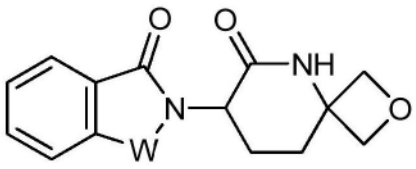
(q)



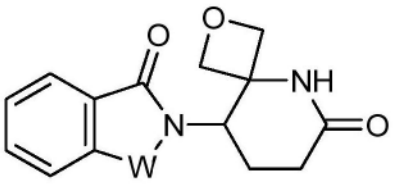
(r)



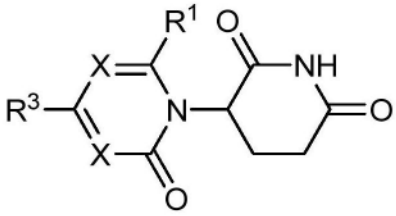
(s)



(t)

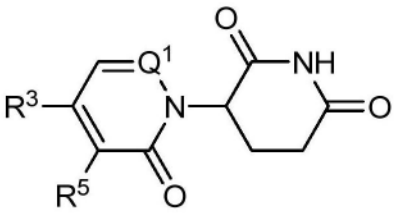


(u)

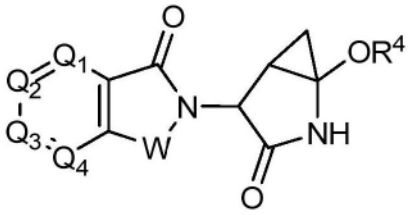


(v)

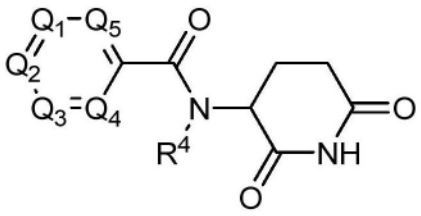
[0733]



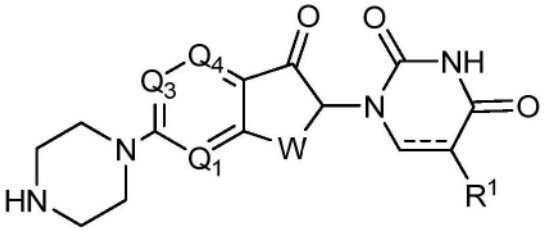
(w)



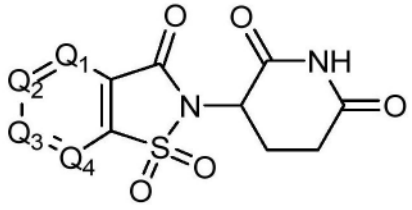
(x)



(y)

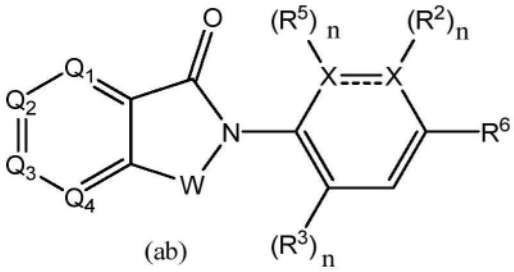


(z)

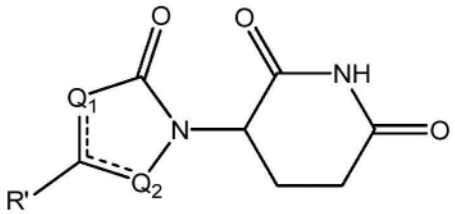


(aa)

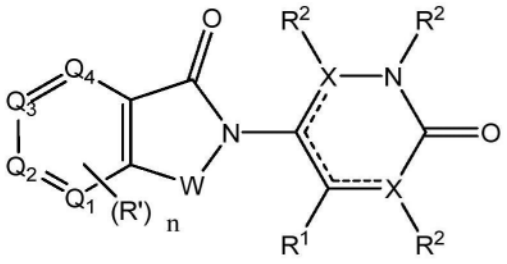
[0734]



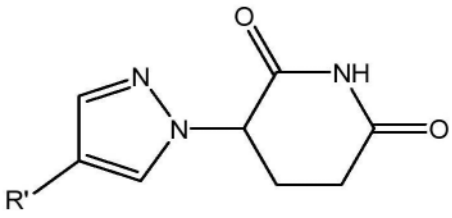
(ab)



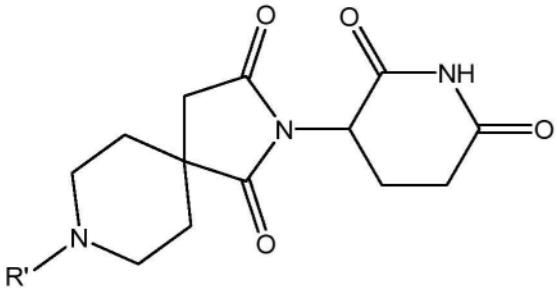
(ac)



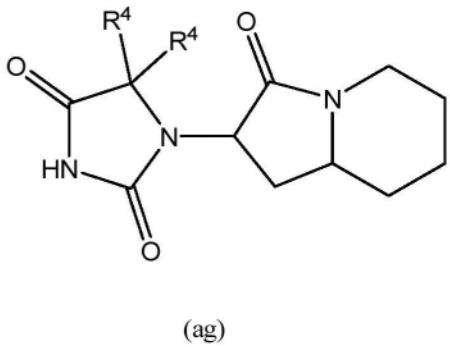
(ad)



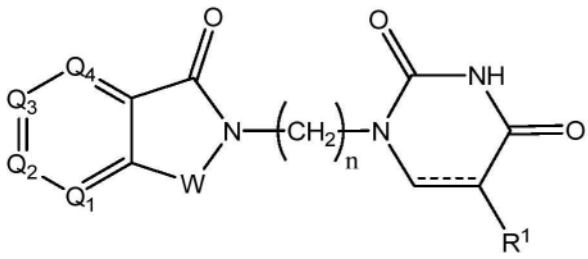
(ae)



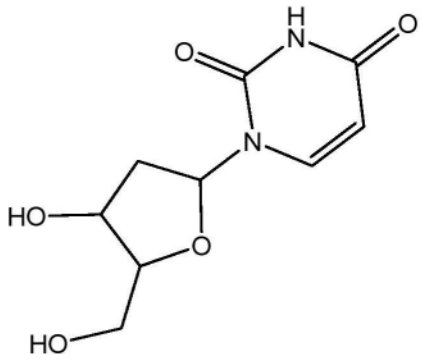
(af)



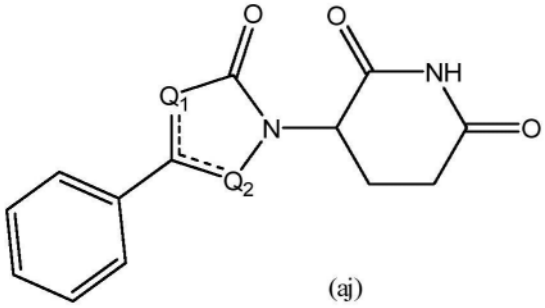
(ag)



(ah)

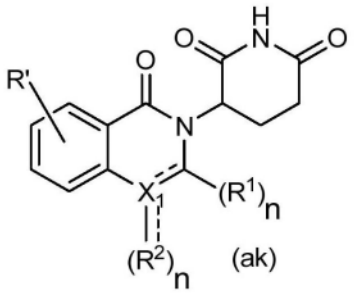


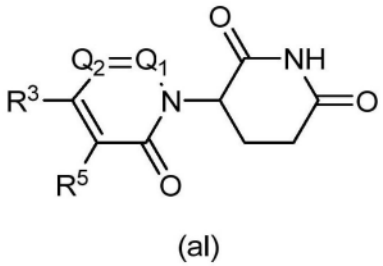
(ai)

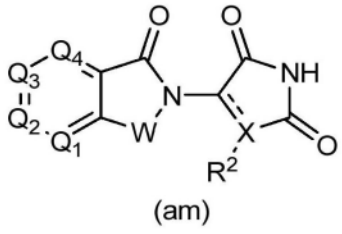


(aj)

[0735]







[0736] 其中：

[0737] W独立地选自O、CH_2、CHR、C＝O、SO_2、NH、N、任选取代的环丙基基团、任选取代的环丁基基团和N-烷基(例如,CH_2、CHR、C＝O、SO_2、NH和N-烷基)；

[0738] Q_1、Q_2、Q_3、Q_4、Q_5各自独立地表示被独立地选自R’、N和N-氧化物的基团取代的氮或碳；

[0739] R^1选自不存在、H、OH、CN、C1-C3烷基和C＝O；

[0740] R^2选自不存在、H、OH、CN、C1-C3烷基、CHF_2、CF_3、CHO、C(＝O)NH_2；

[0741] R^3选自H、烷基(例如,C1-C6或C1-C3烷基)、经取代的烷基(例如,经取代的C1-C6或C1-C3烷基)、烷氧基(例如,C1-C6或C1-C3烷氧基)和经取代的烷氧基(例如,经取代的C1-C6或C1-C3烷氧基)；

[0742] R^4选自H、烷基和经取代的烷基；

[0743] R^5和R^6各自独立地选自H、卤素、C(＝O)R’、CN、OH和CF_3；

[0744] X是C、CH、C＝O或N；

[0745] X_1是C＝O、N、CH或CH_2；

[0746] R’选自H、卤素、胺、烷基(例如,C1-C3烷基)、经取代的烷基(例如,经取代的C1-C3烷基)、烷氧基(例如,C1-C3烷氧基)、经取代的烷氧基(例如,经取代的C1-C3烷氧基)、NR^2R^3、C(＝O)OR^2和任选取代的苯基；

[0747] n是0-4；

[0748] 〃是单键或双键;并且

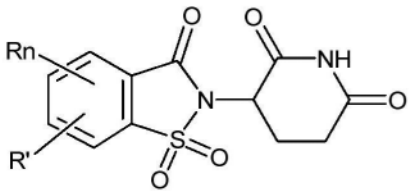
[0749] CLM通过共价键或通过化学连接基团(L)共价连接至PTM。

[0750] 在本文所述的任何方面或实施方案中、CLM经由R基团(诸如、R、R^1、R^2、R^3、R^4或R’)、W、X或Q基团(诸如、Q_1、Q_2、Q_3、Q_4或Q_5)直接共价连接至PTM、或通过化学连接基团(L)连接。

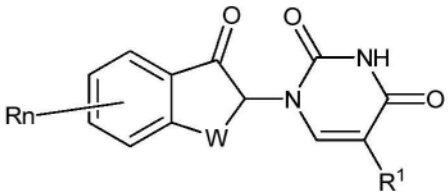
[0751] 在本文所述的任何方面或实施方案中、CLM经由W、X、R、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R’、Q_1、Q_2、Q_3、Q_4和Q_5直接共价连接至PTM、或通过化学连接基团(L)连接。

[0752] 在本文所述的任何方面或实施方案中、W、X、R^1、R^2、R^3、R^4、R’、Q_1、Q_2、Q_3、Q_4或Q_5可以独立地共价偶联至附接一个或多个PTM、ULM或CLM基团的接头。

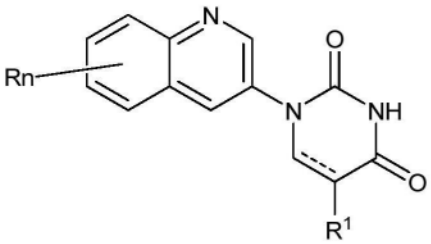
[0753] 更具体地讲、CLM的非限制性实例包括下文所示的那些以及由组合下述化合物的一种或多种特点而产生的“杂合”分子或化合物：



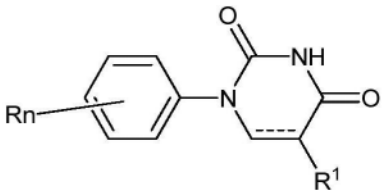
(an)



(ao)

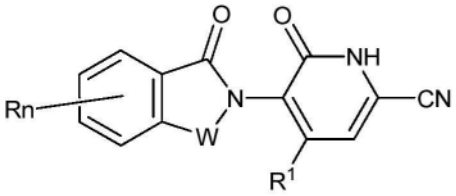


(ap)

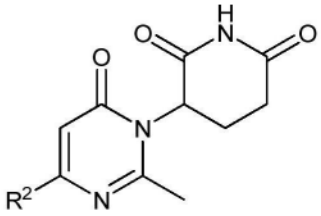


(aq)

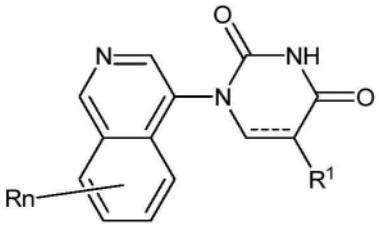
[0754]



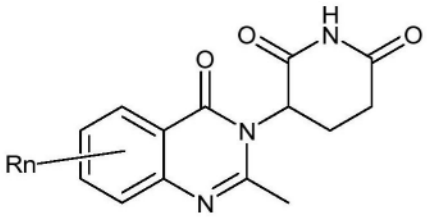
(ar)



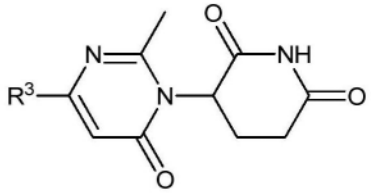
(as)



(at)

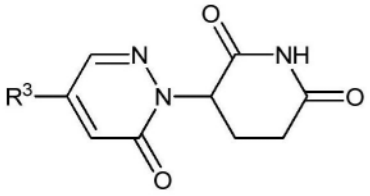


(au)

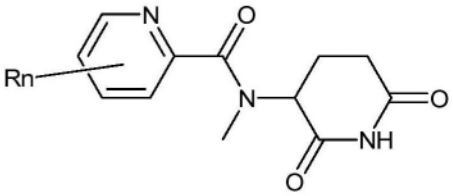


(av)

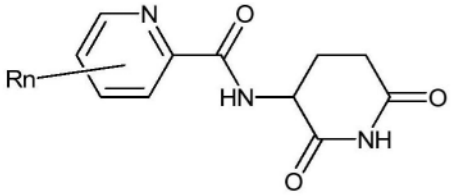
[0755]



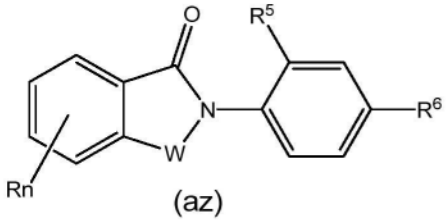
(aw)



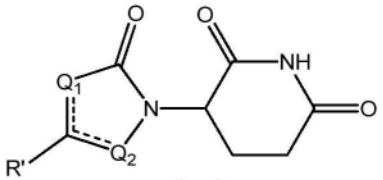
(ax)



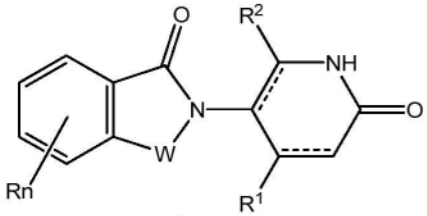
(ay)



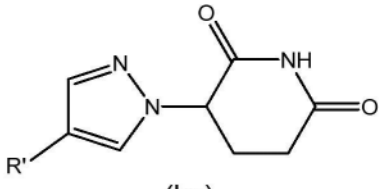
(az)



(ba)

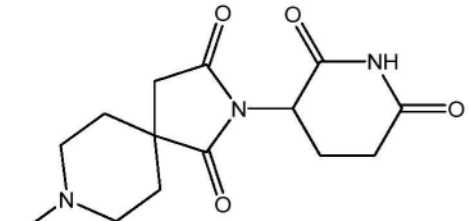


(bb)

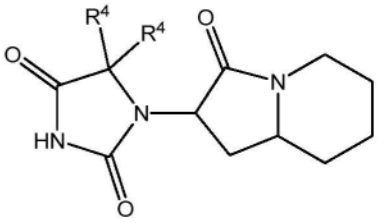


(bc)

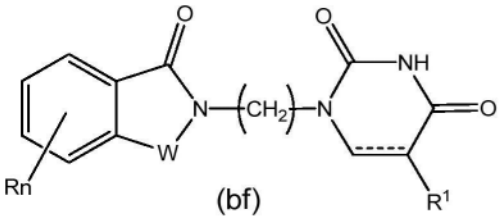
[0756]



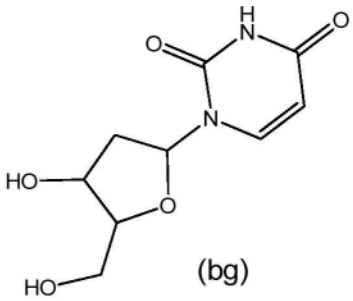
(bd)



(be)



(bf)



(bg)

[0757] 其中：

[0758] W独立地选自CH_2、CHR、C＝O、SO_2、NH和N-烷基；

[0759] R^1选自不存在、H、CH、CN和C1-C3烷基；

[0760] R^2是H或C1-C3烷基；

[0761] R^3选自H、烷基、经取代的烷基、烷氧基和经取代的烷氧基；

[0762] R^4是甲基或乙基；

[0763] R^5是H或卤基；

[0764] R^6是H或卤基；

[0765] n是0至4的整数；

[0766] R和R'为H、独立地为H、官能团或原子(例如,H、卤素(诸如-Cl或-F)、胺、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、NR^2R^3或C(＝O)OR^2)；或PTM或化学连接基团(L)的附接点；

[0767] Q_1和Q_2各自独立地是被独立地选自H或C1-C3烷基的基团取代的C或N；并且

[0768] ⋯是单键或双键。

[0769] 在本文所述的任何实施方案中、W、R^1、R^2、Q_1、Q_2、Q_3、Q_4、R或R'可以独立地共价偶联

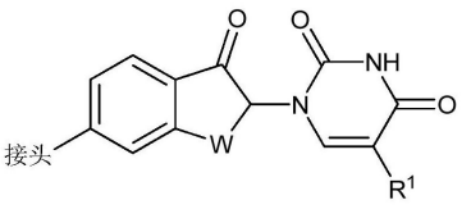
至附接一个或多个PTM基团的接头。

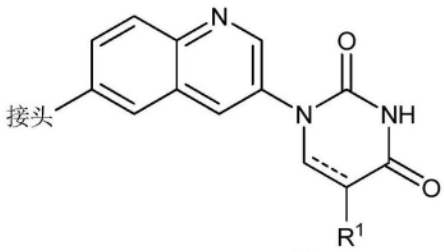
[0770] 在本文所述的任何实施方案中、R^1、R^2、Q_1、Q_2、Q_3、Q_4、R和R'可以独立地共价偶联至附接一个或多个PTM基团的接头。

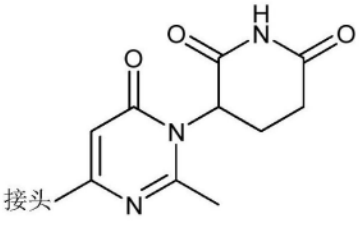
[0771] 在本文所述的任何实施方案中、Q_1、Q_2、Q_3、Q_4、R和R'可以独立地共价偶联至附接一个或多个PTM基团的接头。

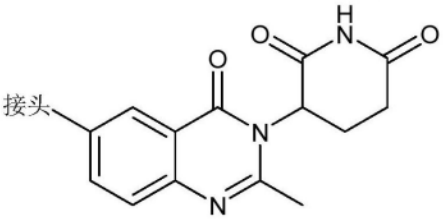
[0772] 在本文所述的任何方面或实施方案中、R经修饰以共价连接至接头基团(L)或直接连接至PTM或其组合。

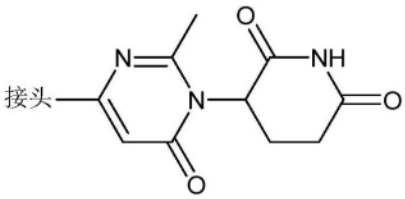
[0773] 在本文描述的任何方面或实施方案中、CLM选自：

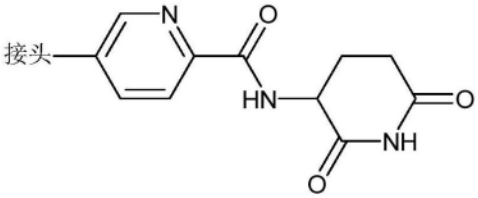




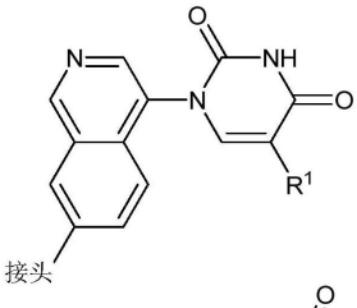


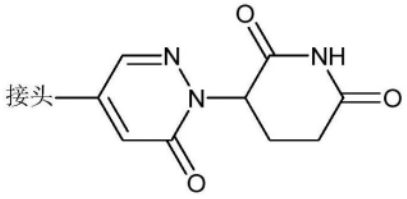


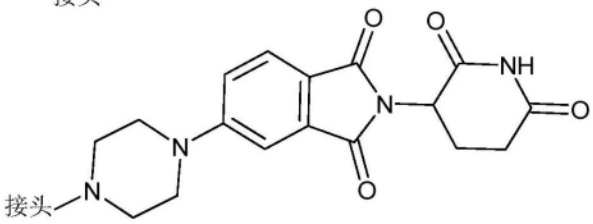


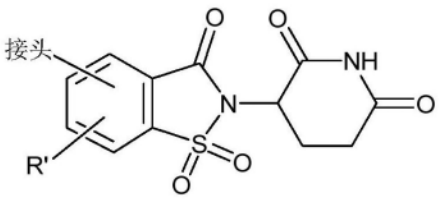


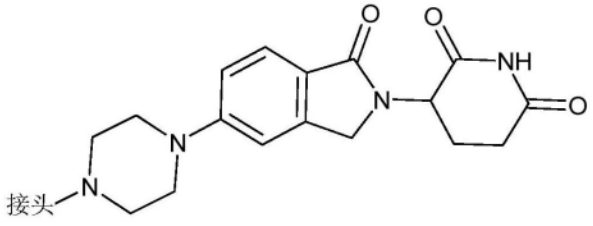
[0774]

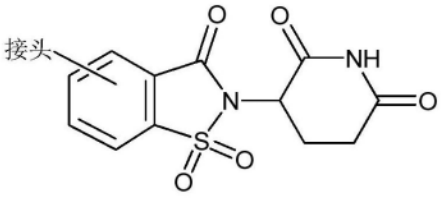


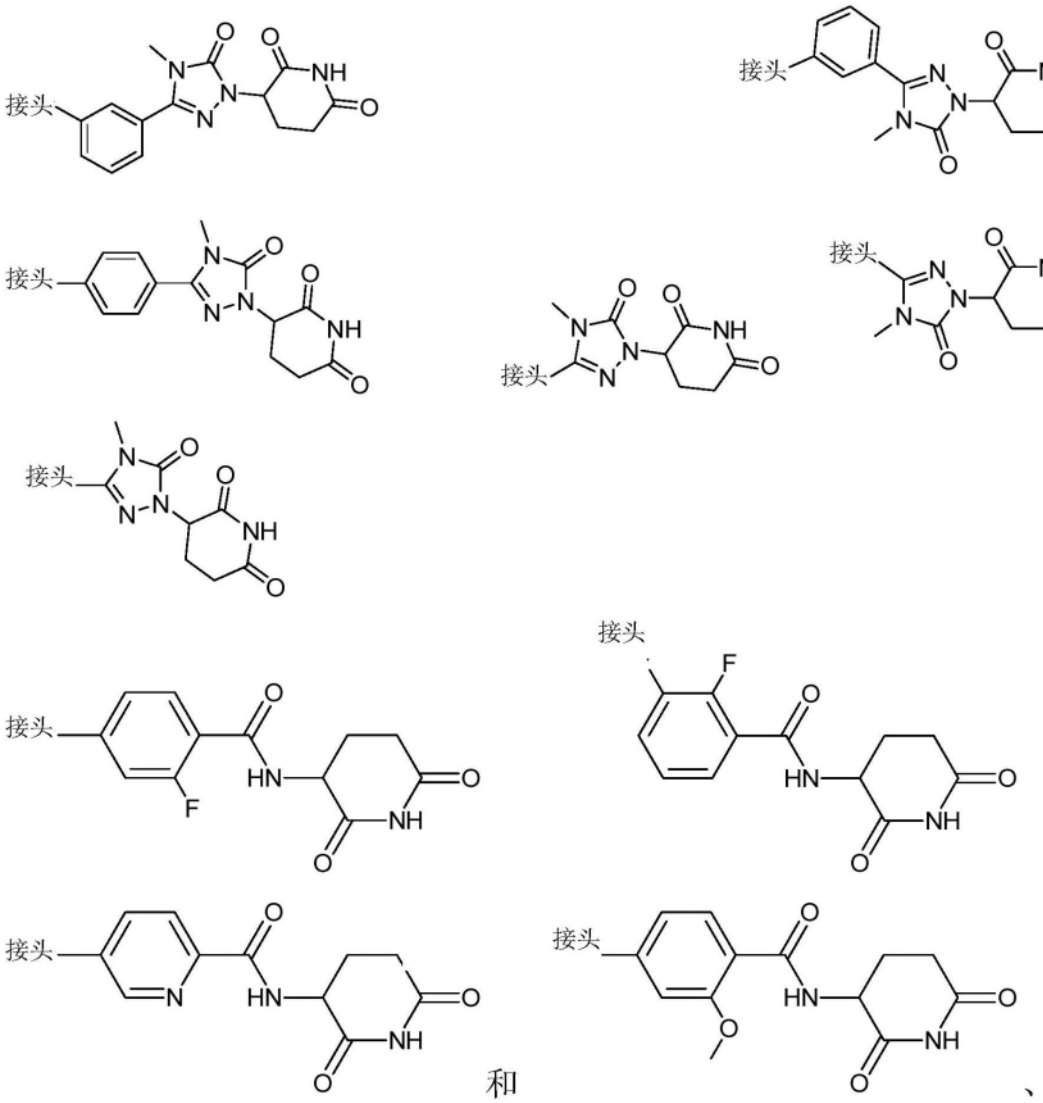








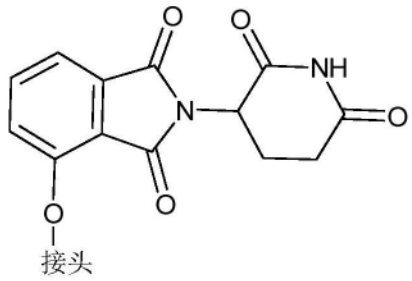


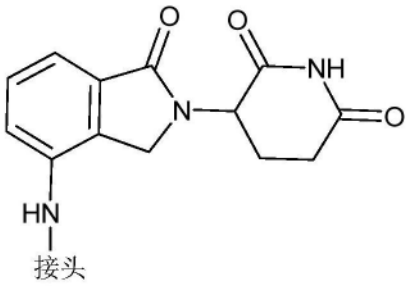
[0775] 

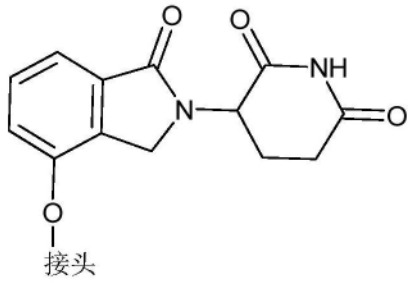
[0776] 其中R’是卤素、并且R^1如本文所述的任何方面或实施方案中所述。

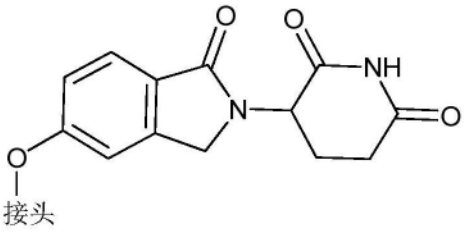
[0777] 在本文所述的任何方面或实施方案中、“CLM”可以是与小脑蛋白E3连接酶结合的酰亚胺。这些酰亚胺和接头附接点可以是但不限于下述结构之一：

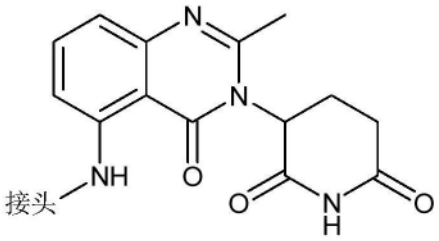
[0778]
O
O
NH
N
O
O
HN
接头

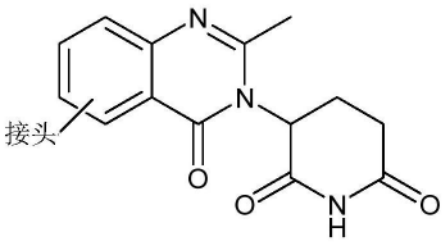

O
O
NH
N
O
O
O
接头

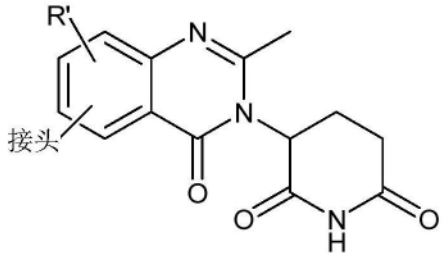

O
O
NH
N
O
HN
接头

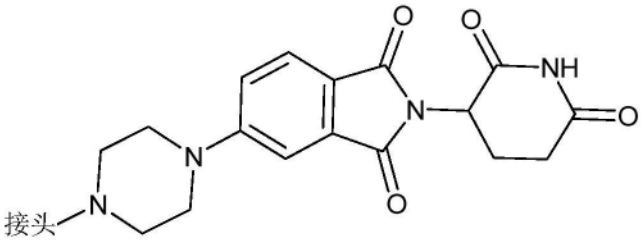

O
O
NH
N
O
O
接头

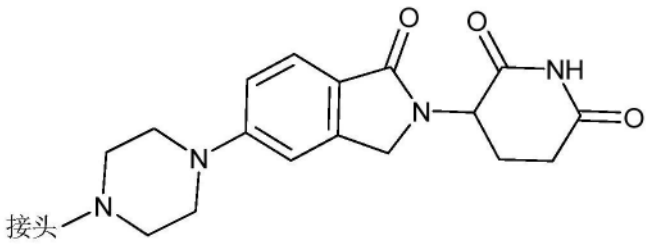

O
O
NH
N
O
O
接头


N
N
O
NH
接头
O
N
H
O

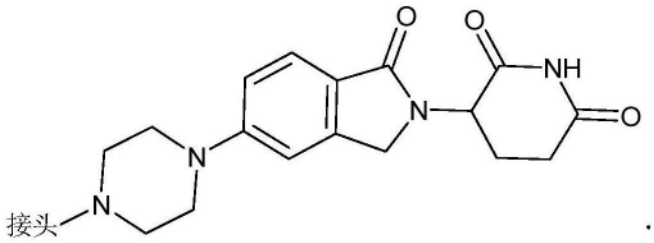

N
N
接头
O
O
N
H
O


R'
N
N
接头
O
O
N
H
O

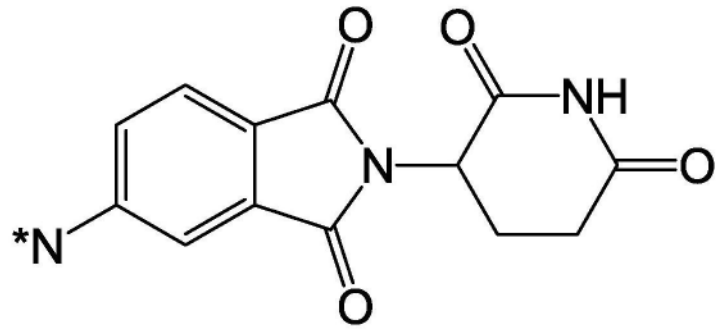

O
O
NH
N
O
N
N
接头

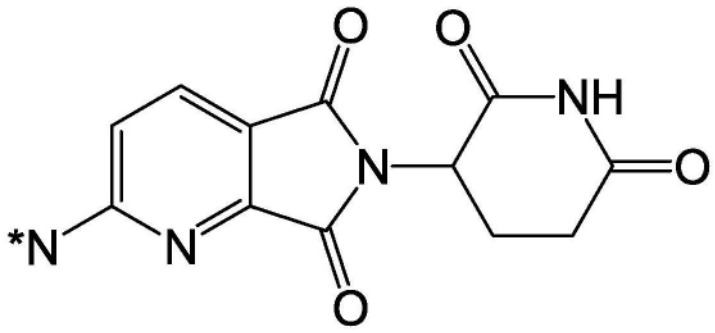

O
O
NH
N
O
N
N
接头

或

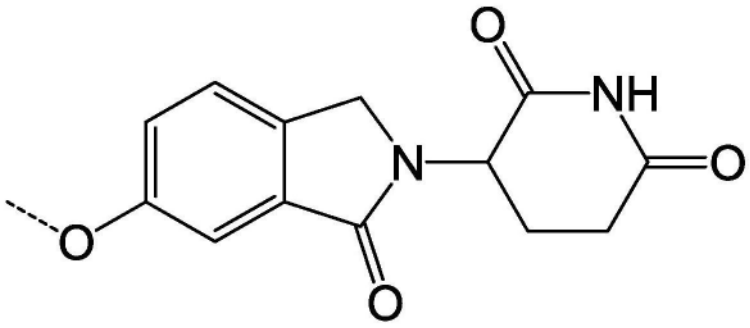
[0779] 

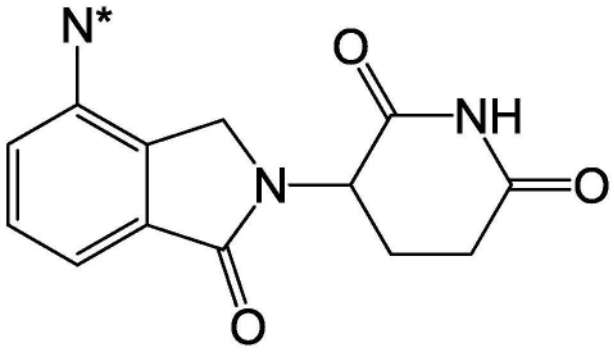
[0780] 在本文所述的任何方面或实施方案中、CLM或ULM选自由以下组成的组：



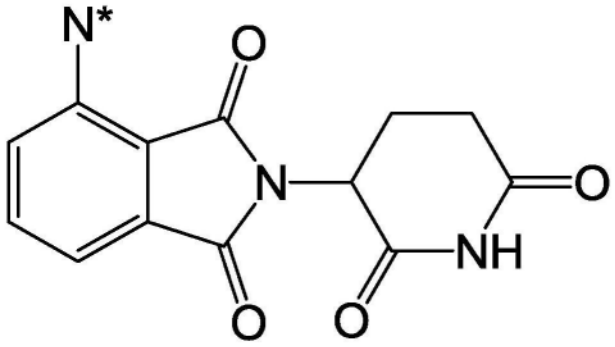


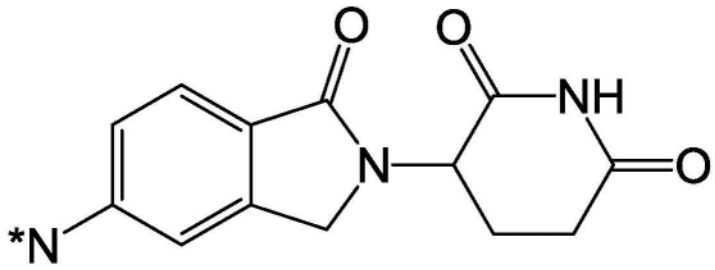
[0781]

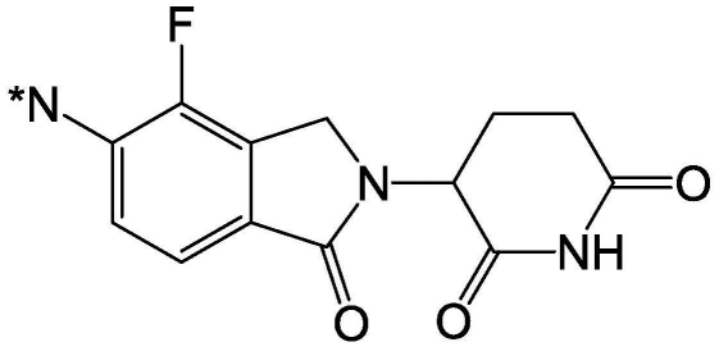


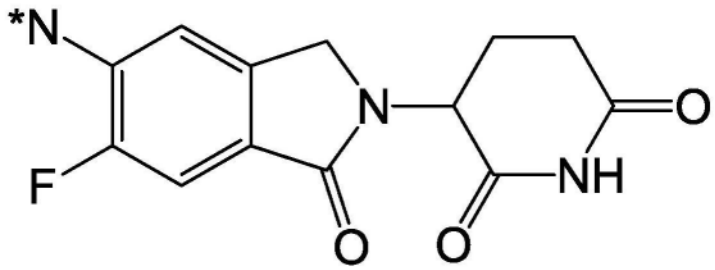


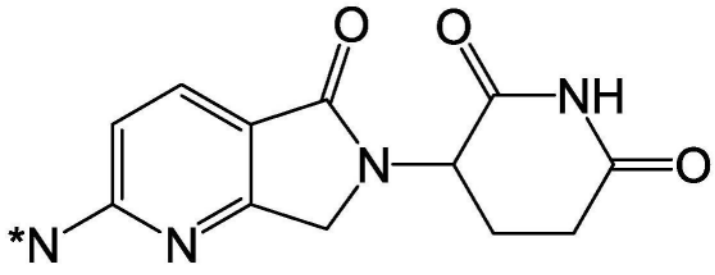
[0782]



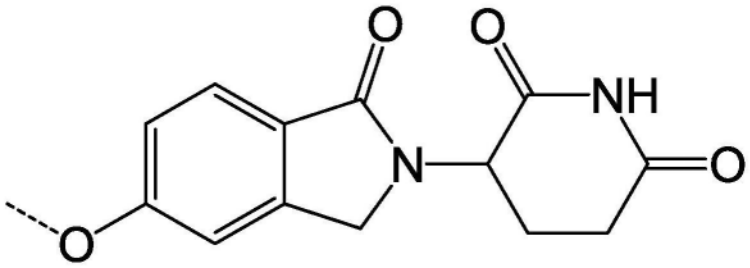


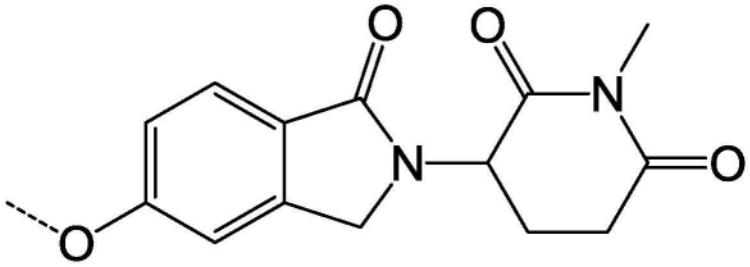


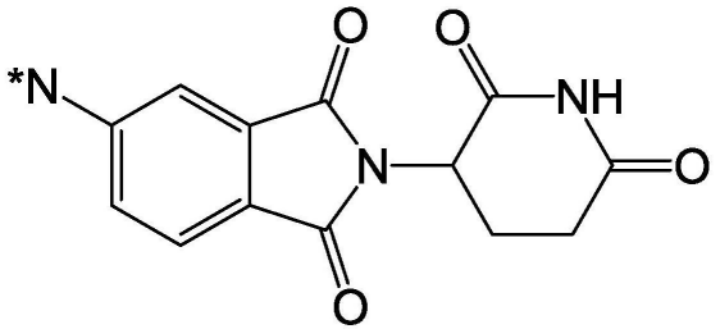


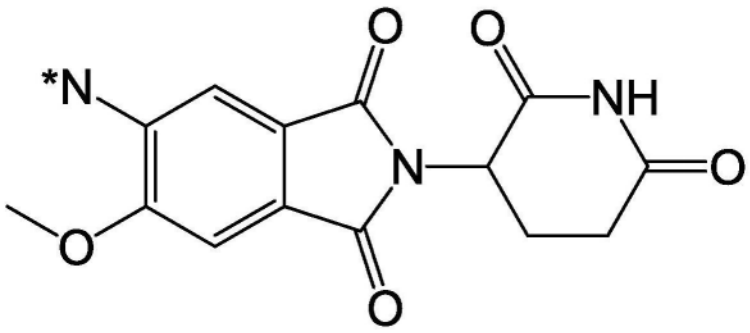


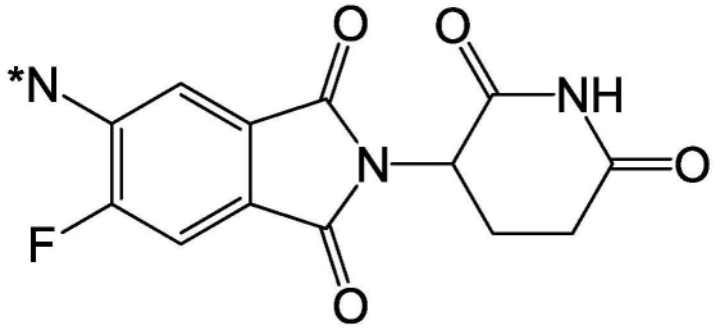
[0783]

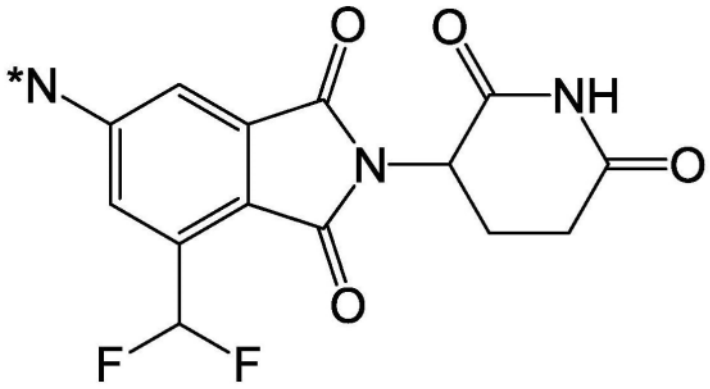


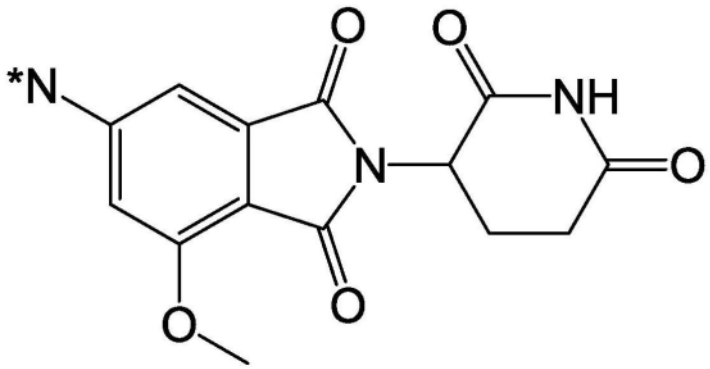




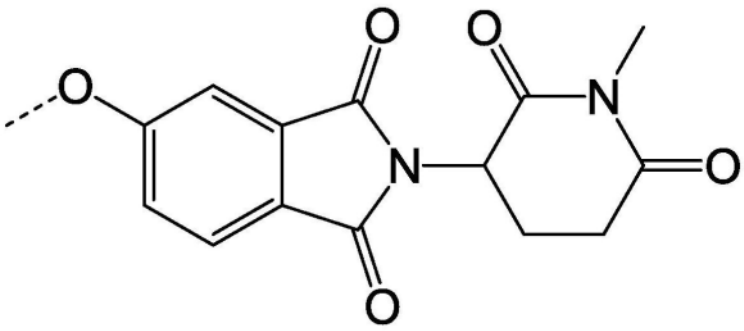


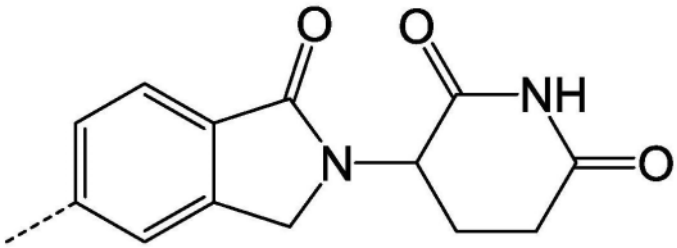


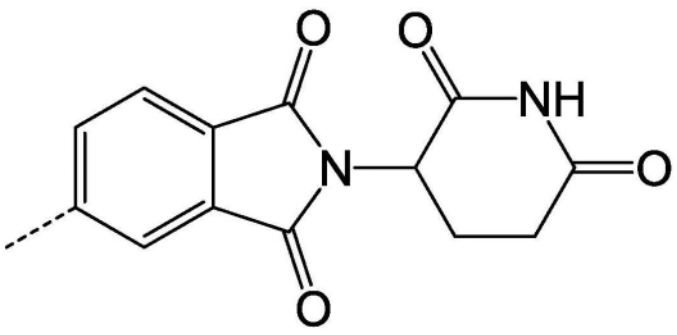


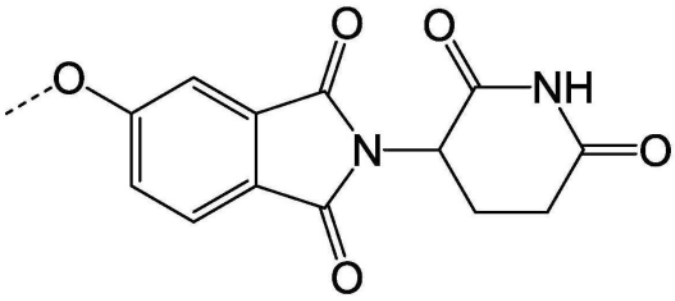


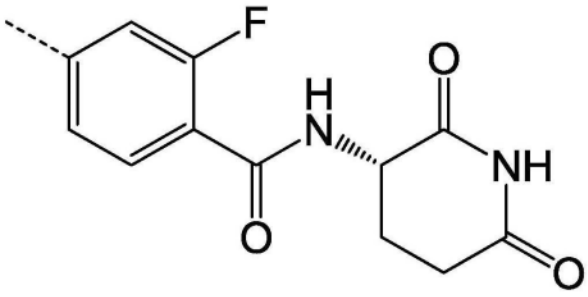
[0784]



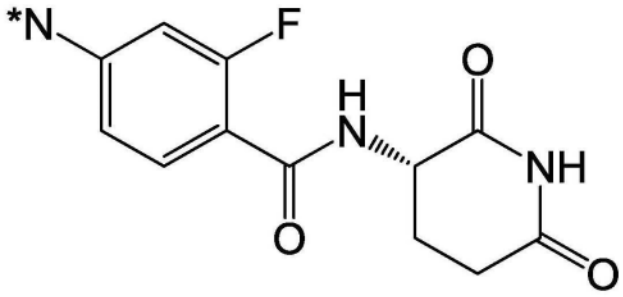




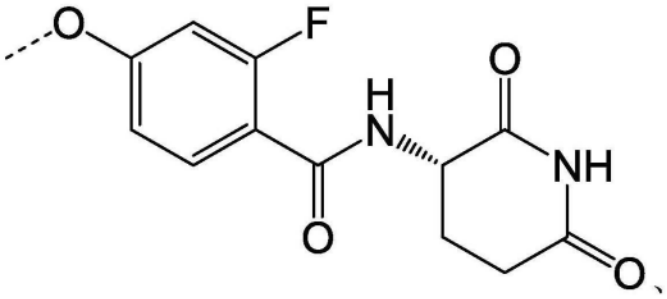




[0785]



或

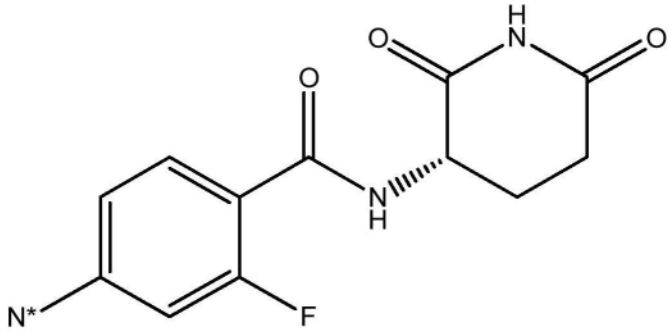


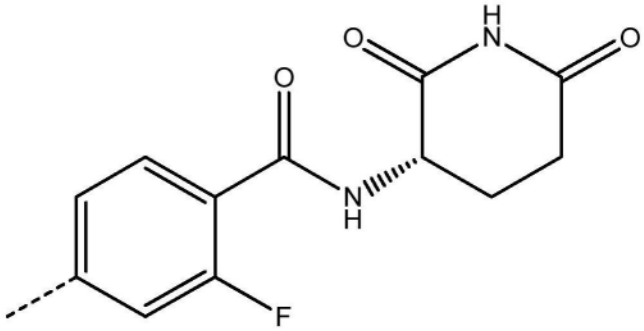
[0786] 其中:

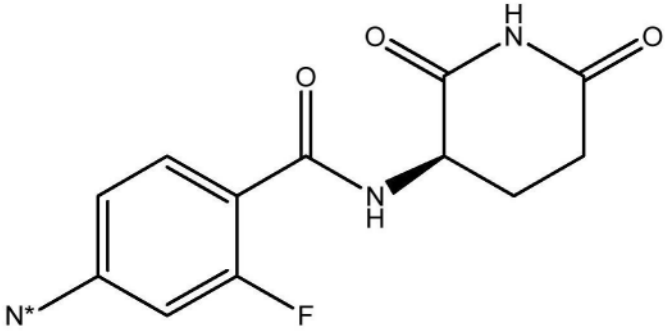
[0787] N*是(i)经由化学接头基团(L)以H或甲基完全化合价共价连接至PTM或(ii)与化学接头基团(L)共用的氮原子(例如,与化学接头基团(L)的任选取代的杂环烷基共用的杂原子;并且

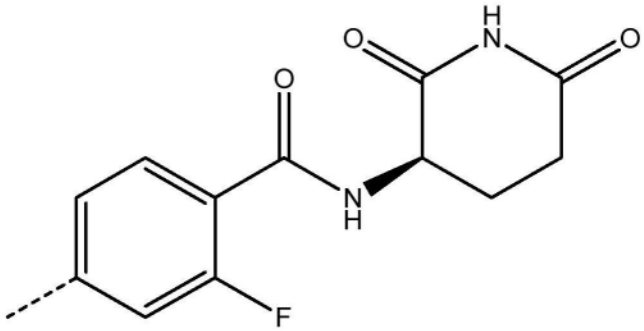
[0788] CLM的指示与接头基团或PTM的附接点。

[0789] 在本文所述的任何方面或实施方案中、CLM选自由以下组成的组:







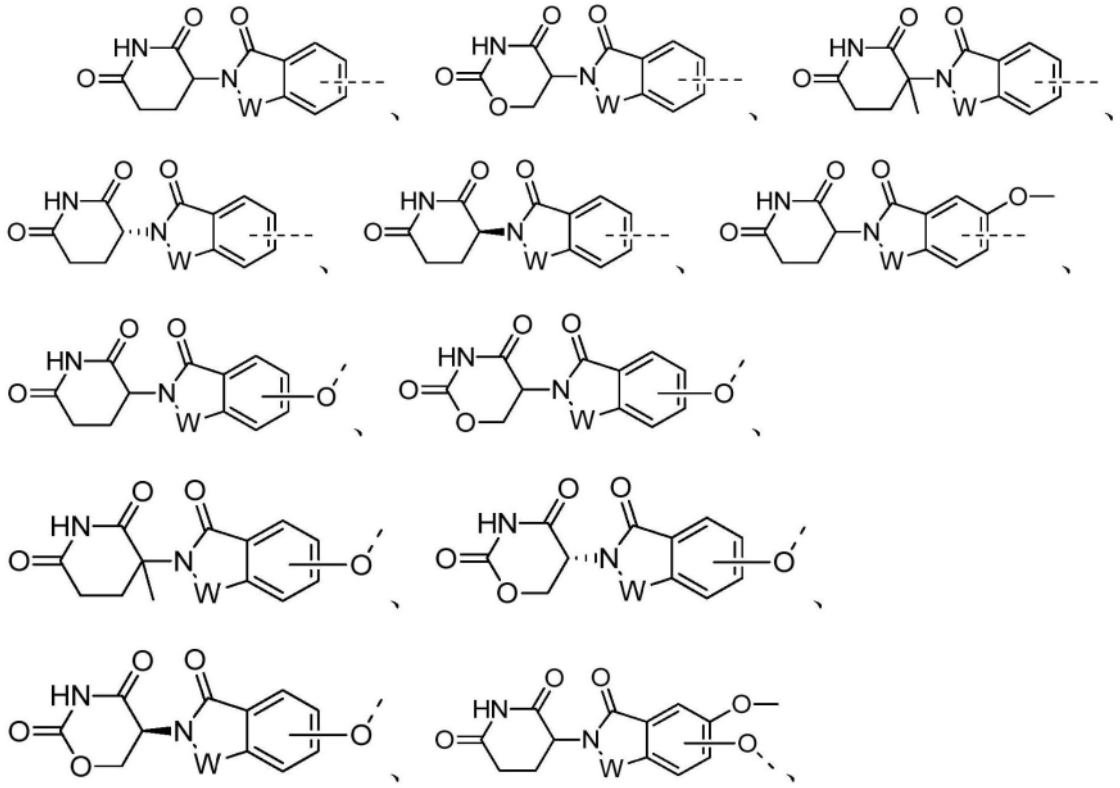


[0790] 其中：

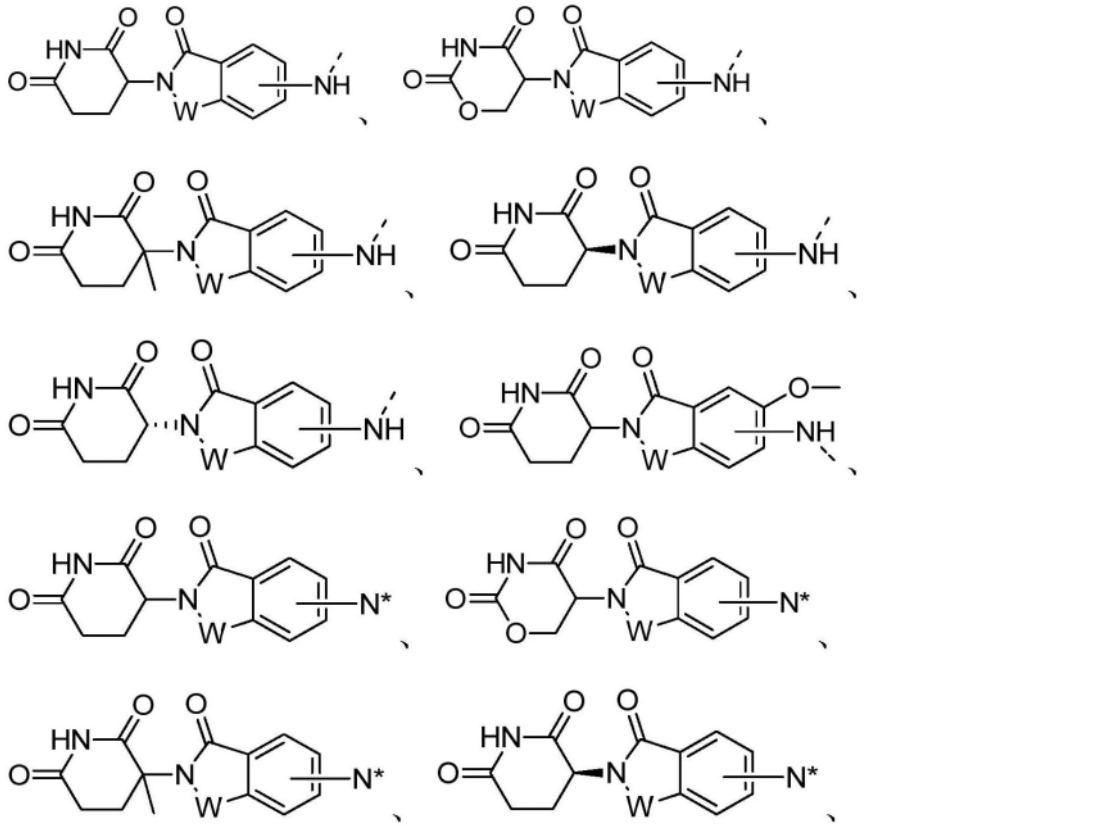
[0791] N*是与化学接头基团(L)共用的氮原子(例如,与化学接头基团(L)的任选取代的杂环烷基共用的杂原子)；并且

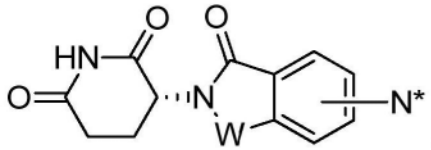
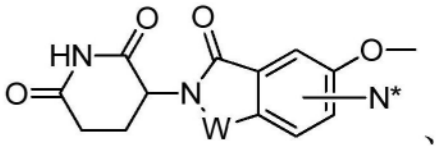
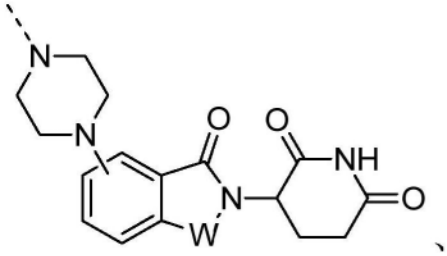
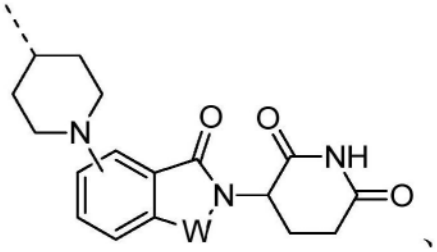
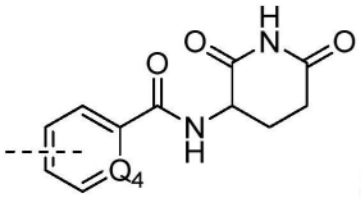
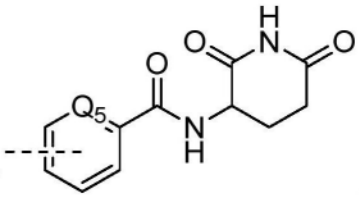
[0792] CLM的指示与接头基团或PTM的附接点。

[0793] 在本文所述的任何方面或实施方案中、CLM选自由以下组成的组：



[0794]



[0795]  、  、  、  、  和  、

[0796] 其中：

[0797] CLM的指示与接头基团或PTM的附接点；

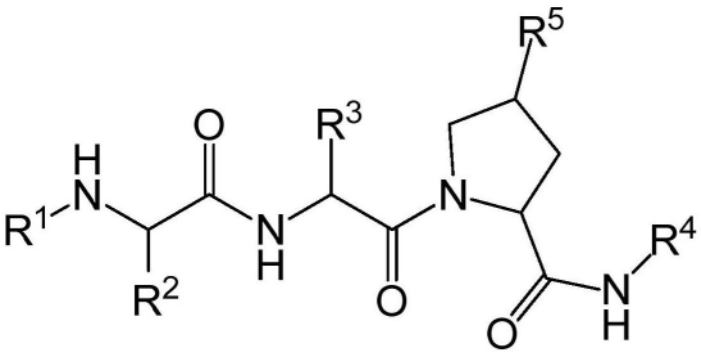
[0798] N*是与化学接头基团或PTM共用的氮原子；并且

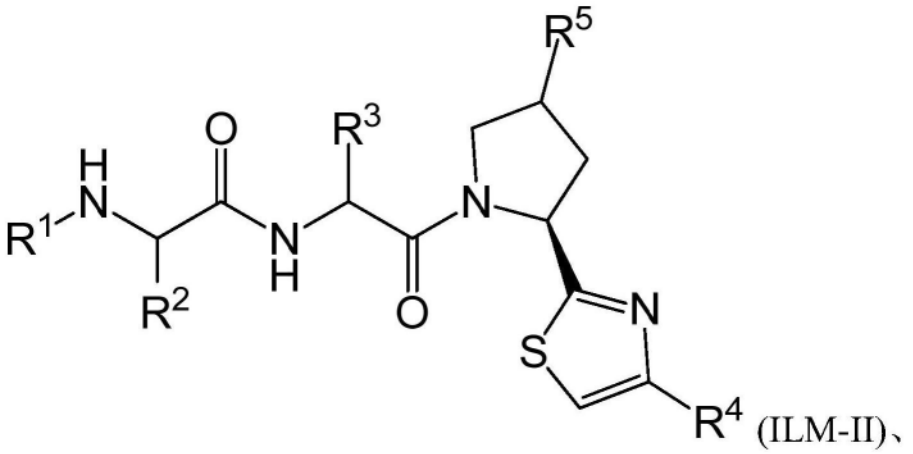
[0799] W、Q4和Q5各自如本文所述的任何方面或实施方案中所定义；

[0800] 示例性ILM：

[0801] AVPI四肽片段

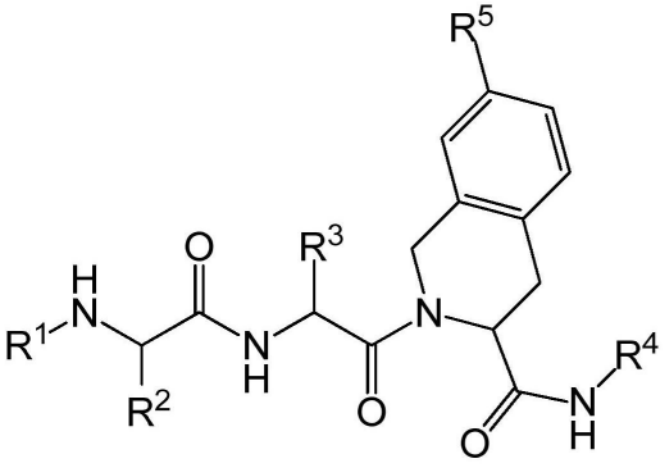
[0802] 在本文所述的任何方面或实施方案中、ILM可包含丙氨酸-缬氨酸-脯氨酸-异亮氨酸(AVPI)四肽片段或其非天然模拟物。在本文所述的任何方面或实施方案中、ILM选自由ILM-I、ILM-II、ILM-III和ILM-IV表示的化学结构组成的组：

[0803]  (ILM-I)、

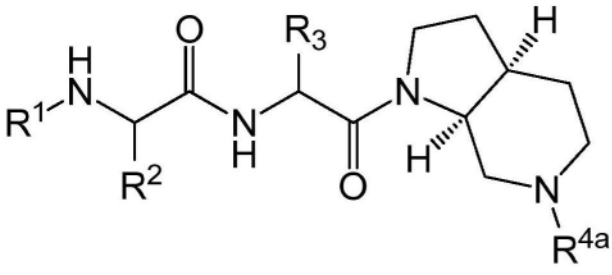


(ILM-II)、

[0804]



(ILM-III)和



(ILM-IV)、

[0805] 其中：

[0806] ILM-I、ILM-II、ILM-III和ILM-IV的R^1选自H或C_{1-3}烷基(例如,甲基或乙基)；

[0807] ILM-I、ILM-II、ILM-III和ILM-IV的R^2选自H或C_{1-3}烷基(例如,甲基或乙基)；

[0808] ILM-I、ILM-II、ILM-III和ILM-IV的R^3选自环烷基和杂环烷基；

[0809] ILM-I、ILM-II、ILM-III和ILM-IV的R^5为H；

[0810] ILM-I、ILM-II和ILM-III的R^4选自环烷基(例如,5-7环烷基)、杂环烷基(例如,5-7杂环烷基)、芳基(例如,5-7元芳基)、杂芳基(例如,5-7元杂芳基)、双环基团、所述双环基团任选地具有1、2或3个诸如O或N的杂原子(例如,具有1、2或3个诸如O或N的杂原子的9-12元双环基团)、进一步任选地被1-3个如上所述的取代基取代;并且

[0811] ILM-IV的R^{4a}选自-$(CH_2)_x$-芳基(例如,5-7元芳基)、-$(CH_2)_x$-杂芳基(例如,5-7元杂芳基)、其进一步任选地被1-3个如上所述的取代基取代；

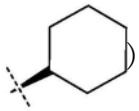
[0812] ILM-IV的x为0、1、2或3;并且

[0813] 所述ILM经由R^4、R^{4a}或R^5附接到化学连接基团(L)或PTM;

[0814] 在本文所述的任何方面或实施方案中、以下至少一种:

[0815] ILM-I、ILM-II、ILM-III和ILM-IV的R^1为甲基基团;

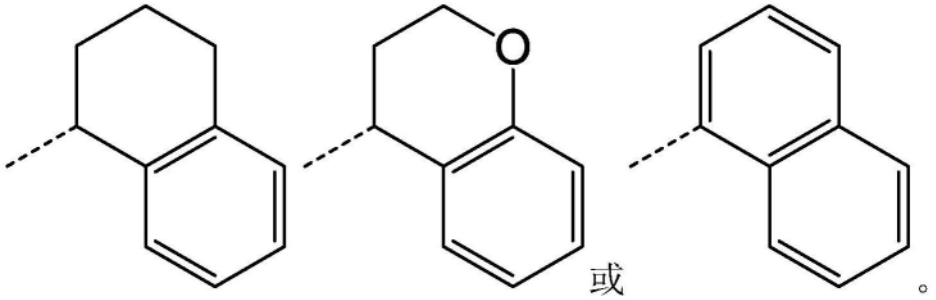
[0816] ILM-I、ILM-II、ILM-III和ILM-IV的R^2为甲基基团;

[0817] ILM-I、ILM-II、ILM-III和ILM-IV的R^3为C6环烷基或C6杂环烷基(例如, );

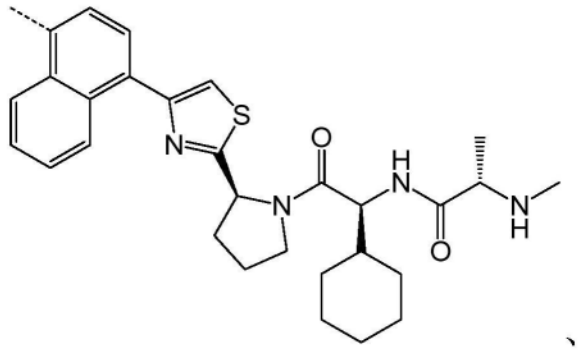
[0818] ILM-I、ILM-II和ILM-III的R^4为11元双环基团、其任选地包括一个杂原子(其中所述双环基团任选地是所述ILM连接到化学接头基团(L)或PTM的附接点、如本文所述)、或ILM-IV的R^{4a}为-CH_2CH_2-C_{5-7}芳基、诸如苯基(其中所述C_{5-7}芳基或苯基是所述ILM接到化学接头基团(L)或PTM的附接点、如本文所述);或

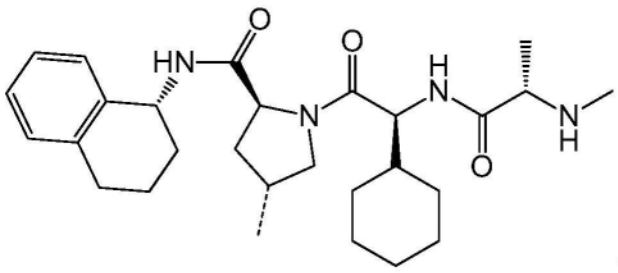
[0819] 其组合。

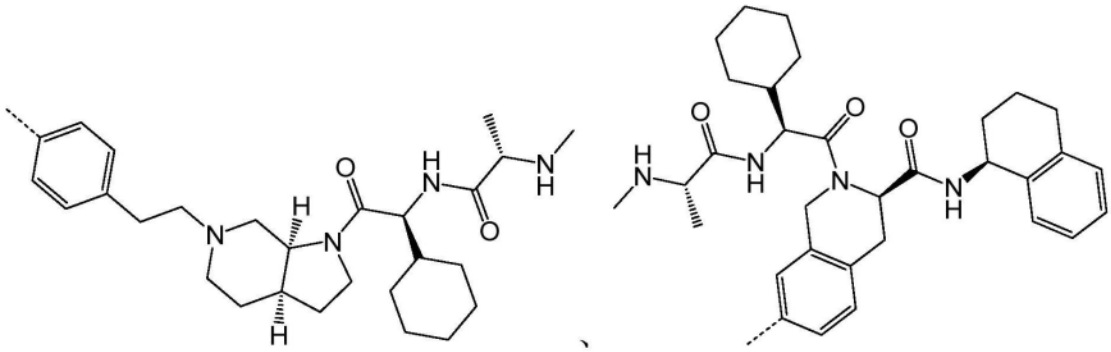
[0820] 在本文所述的任何方面或实施方案中、ILM-I、ILM-II和ILM-III的R^4为:

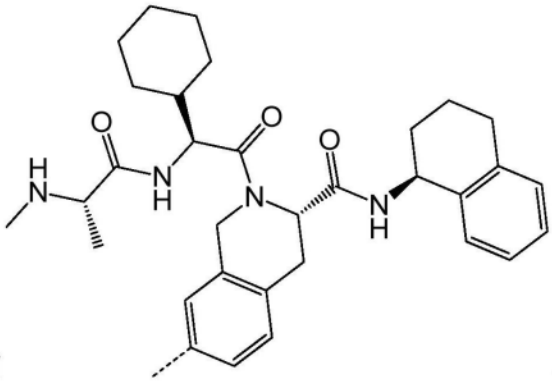
[0821]  或。

[0822] 在本文所述的任何方面或实施方案中、ILM或ULM选自由以下组成的组:

[0823]  、

 、

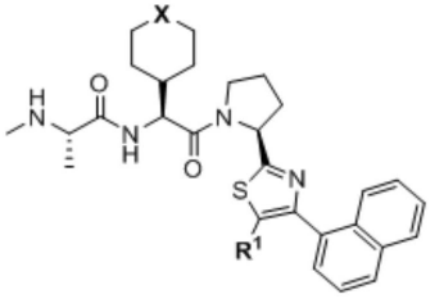
[0824]  、



和、

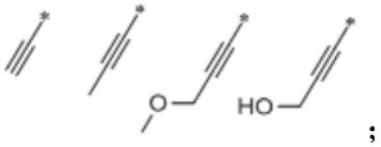
[0825] 其中 指示所述PTM经由化学连接基团(L)的附接位点。

[0826] 在本文所述的任何方面或实施方案中、ILM可具有式(XVII)的结构、其基于Cohen、F.等人、Antogonists of inhibitors of apoptosis proteins based on thiazole amide isosteres、Bioorg.Med.Chem.Lett.、20(7)、2229-33(2010)中描述的IAP配体、或其非天然模拟物：

[0827] 

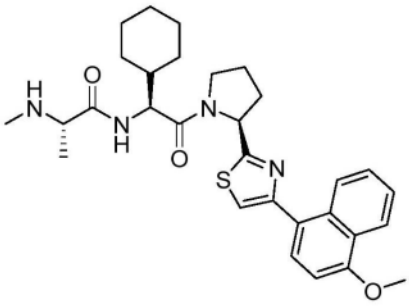
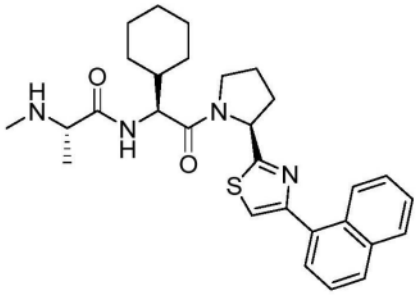
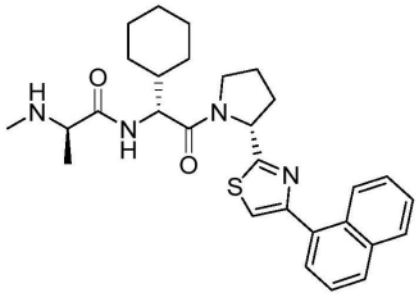
(XVII)、

[0828] 其中：

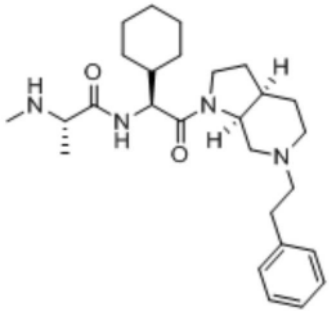
[0829] 式(XVII)的R^1选自te族卤素(例如氟)、氰基、  ；

[0830] 式(XVII)的X选自O或CH2。

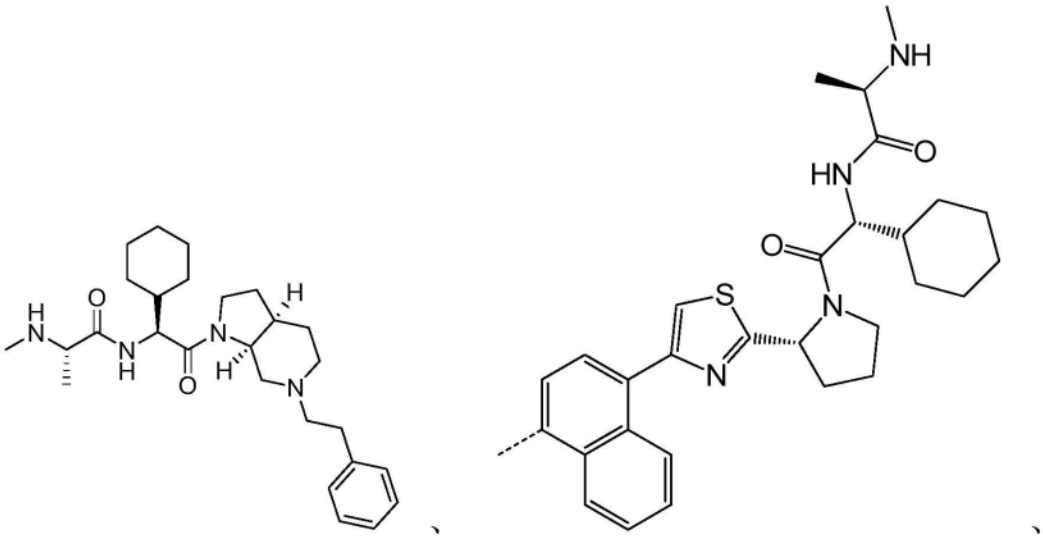
[0831] 在本文所述的任何方面或实施方案中、所述组合物的ILM选自由以下组成的组：

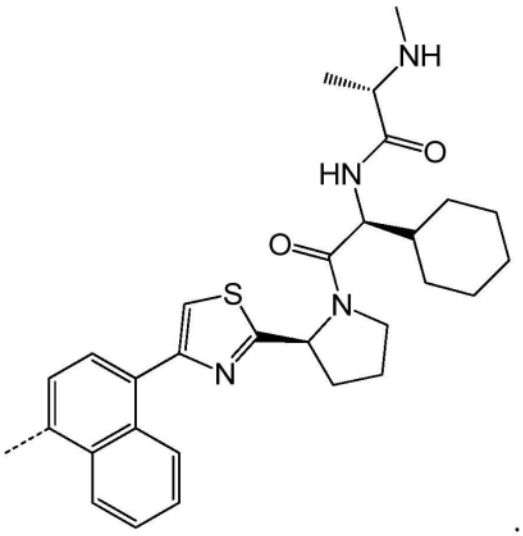
[0832]  、 和  、  。

[0833] 在本文所述的任何方面或实施方案中、所述化合物的ILM是：

[0834]  .

[0835] 在本文所述的任何方面或实施方案中、所述化合物的ILM具有选自由以下组成的组的化学结构：

[0836] 



[0837] 示例性接头:

[0838] 在本文所述的任何方面或实施方案中、如本文所述的化合物包括经由化学接头(L)与ULM(例如,CLM、VLM、ILM或其组合)化学连接的PTM。在某些实施方案中、接头基团L包含一个或多个共价连接的结构单元(例如,-$A^L_{1...}(A^L)_q$-或-$(A^L)_q$-)、其中A^L_1是偶联至PTM的基团、并且$(A^L)_q$是偶联至ULM的基团。

[0839] 在本文所述的任何方面或实施方案中、接头(L)与ULM(例如,VLM、ILM或CLM)的连接是稳定的L-ULM连接。例如,在本文所述的任何方面或实施方案中、当接头(L)和ULM经由杂原子(例如,N、O、S)连接时、任何另外的杂原子(如果存在)被至少一个碳原子(例如,-CH_2-)隔开、诸如与缩醛或氨基隔开。又如、在本文所述的任何方面或实施方案中、当接头(L)和ULM经由杂原子连接时、该杂原子不是酯的一部分。

[0840] 在本文所述的任何方面或实施方案中、接头基团L是键或由式-$(A^L)_q$-表示的化学接头基团、其中A是化学部分、如本文所述的任何方面或实施方案中所述、并且q是1-100的整数(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79或80)、并且其中L与PTM和ULM两者共价结合、并提供PTM与蛋白靶标以及ULM与

E3泛素连接酶的结合以实现靶蛋白泛素化。

[0841] 在本文所述的任何方面或实施方案中、接头基团L是键或由式-$(A^L)_q$-表示的化学接头基团、其中A是化学部分、如本文所述的任何方面或实施方案中所述、并且q是6-30的整数(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25)、并且其中L与PTM和ULM两者共价结合、并提供足够靠近的PTM与蛋白靶标以及ULM与E3泛素连接酶的结合以引起靶蛋白泛素化。

[0842] 在本文所述的任何方面或实施方案中、接头基团(L)是:-$(A^L)_q$-、

[0843] 其中:

[0844] $(A^L)_q$是将ULM(诸如CLM、ILM或VLM)连接到PTM的基团;

[0845] 接头的q是大于或等于1的整数;

[0846] 每个A^L独立地选自由以下组成的组:键、$CR^{L1}R^{L2}$、O、S、SO、SO_2、NR^{L3}、SO_2NR^{L3}、$SONR^{L3}$、$CONR^{L3}$、$NR^{L3}CONR^{L4}$、$NR^{L3}SO_2NR^{L4}$、C=O、CR^{L1}=CR^{L2}、C≡C、$SiR^{L1}R^{L2}$、P(O)R^{L1}、P(O)OR^{L1}、NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}、NR^{L3}C(=NCN)、NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}、任选地被1-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{3-11}环烷基、任选地被1-9个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{5-13}螺环烷基、任选地被1-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{3-11}杂环基、任选地被1-8个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{5-13}螺杂环基、任选地被1-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的芳基、任选地被1-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的杂芳基、其中R^{L1}或R^{L2}各自独立地任选连接到其他基团以形成任选地被1-4个R^{L5}基团任选取代的环烷基和/或杂环基部分;并且

[0847] R^{L1}、R^{L2}、R^{L3}、R^{L4}和R^{L5}各自独立地选自H、卤基、C_{1-8}烷基、OC_{1-8}烷基、SC_{1-8}烷基、NHC_{1-8}烷基、$N(C_{1-8}烷基)_2$、C_{3-11}环烷基、芳基(例如,5元、6元、7元或8元芳基)、杂芳基(例如,5元、6元、7元或8元杂芳基)、C_{3-11}杂环基、OC_{3-8}环烷基、SC_{3-8}环烷基、NHC_{3-8}环烷基、$N(C_{3-8}环烷基)_2$、$N(C_{3-8}环烷基)(C_{1-8}烷基)$、OH、NH_2、SH、SO_2C_{1-8}烷基、P(O)$(OC_{1-8}烷基)(C_{1-8}烷基)$、P(O)$(OC_{1-8}烷基)_2$、C≡C-C_{1-8}烷基、C≡CH、CH=CH(C_{1-8}烷基)、C(C_{1-8}烷基)=CH(C_{1-8}烷基)、C(C_{1-8}烷基)=C$(C_{1-8}烷基)_2$、Si$(OH)_3$、Si$(C_{1-8}烷基)_3$、Si$(OH)(C_{1-8}烷基)_2$、COC_{1-8}烷基、CO_2H、卤素、CN、CF_3、CHF_2、CH_2F、NO_2、SF_5、SO_2NHC_{1-8}烷基、$SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$、$SONHC_{1-8}$烷基、$SON(C_{1-8}烷基)_2$、$CONHC_{1-8}$烷基、$CON(C_{1-8}烷基)_2$、$N(C_{1-8}烷基)CONH(C_{1-8}烷基)$、$N(C_{1-8}烷基)CON(C_{1-8}烷基)_2$、$NHCONH(C_{1-8}烷基)$、$NHCON(C_{1-8}烷基)_2$、$NHCONH_2$、$N(C_{1-8}烷基)SO_2NH(C_{1-8}烷基)$、$N(C_{1-8}烷基)SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$、NH $SO_2NH(C_{1-8}烷基)$、NH $SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$和NH SO_2NH_2。

[0848] 在本文所述的任何方面或实施方案中、q是大于或等于1的整数。

[0849] 在本文所述的任何方面或实施方案中、例如,当接头的q大于2时、$(A^L)_q$是作为$A^L{}_1$和$(A^L)_q$的基团、其中接头将PTM偶联至ULM。

[0850] 在本文所述的任何方面或实施方案中、例如,当接头的q为2时、$A^L{}_2$是连接至$A^L{}_1$和ULM的基团。

[0851] 在本文所述的任何方面或实施方案中、化学连接基团(L)的q是1-100的整数(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79或80)。

[0852] 在本文所述的任何方面或实施方案中、例如,当接头的q为1时、接头基团L的结构

为-A^L_1-、并且A^L_1是将ULM部分连接至PTM部分的基团。

[0853] 在本文所述的任何方面或实施方案中、接头(L)的单元A^L包含由选自以下的通式结构表示的基团：

[0854] -NR(CH$_2$)$_n$-(低级烷基)-、-NR(CH$_2$)$_n$-(低级烷氧基)-、-NR(CH$_2$)$_n$-(低级烷氧基)-OCH$_2$-、-NR(CH$_2$)$_n$-(低级烷氧基)-(低级烷基)-OCH$_2$-、-NR(CH$_2$)$_n$-(杂环烷基)-、-NR(CH$_2$CH$_2$O)$_n$-(低级烷基)-O-CH$_2$-、-NR(CH$_2$CH$_2$O)$_n$-(杂环烷基)-O-CH$_2$-、-NR(CH$_2$CH$_2$O)$_n$-芳基-O-CH$_2$-、-NR(CH$_2$CH$_2$O)$_n$-(杂芳基)-O-CH$_2$-、-NR(CH$_2$CH$_2$O)$_n$-(环烷基)-O-(杂芳基)-O-CH$_2$-、-NR(CH$_2$CH$_2$O)$_n$-(环烷基)-O-芳基-O-CH$_2$-、-NR(CH$_2$CH$_2$O)$_n$-(低级烷基)-NH-芳基-O-CH$_2$-、-NR(CH$_2$CH$_2$O)$_n$-(低级烷基)-O-芳基-CH$_2$、-NR(CH$_2$CH$_2$O)$_n$-环烷基-O-芳基-、-NR(CH$_2$CH$_2$O)$_n$-环烷基-O-(杂芳基)1-、-NR(CH$_2$CH$_2$)$_n$-(环烷基)-O-(杂环基)-CH$_2$、-NR(CH$_2$CH$_2$)$_n$-(杂环基)-(杂环基)-CH$_2$和-N(R1R2)-(杂环基)-CH$_2$；其中

[0855] 接头的n可以是0至10；

[0856] 接头的R可以是H或低级烷基；并且

[0857] 接头的R1和R2可通过连接的N形成环。

[0858] 在本文所述的任何方面或实施方案中、接头(L)包括任选取代的C_1-C_{50}烷基(例如，C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24}、C_{25}、C_{26}、C_{27}、C_{28}、C_{29}、C_{30}、C_{31}、C_{32}、C_{33}、C_{34}、C_{35}、C_{36}、C_{37}、C_{38}、C_{39}、C_{40}、C_{41}、C_{42}、C_{43}、C_{44}、C_{45}、C_{46}、C_{47}、C_{48}、C_{49}或C_{50}烷基、并且包括所有子范围、例如，C1-C10、C1-C20；C2-C10、C2-20；C10-C20、C10-C50等)、其中每个碳任选独立地被以下取代或置换：(1)选自N、O、S、P或Si原子的杂原子、其具有适当数目的氢、取代或两者以完成化合价、(2)任选取代的环烷基或双环环烷基、(3)任选取代的杂环烷基或双环杂环烷基、(4)任选取代的芳基或双环芳基、或(5)任选取代的杂芳基或双环杂芳基。在本文所述的任何方面或实施方案中、接头(L)不具有杂原子-杂原子键合(例如，没有杂原子是共价连接或相邻定位的)。

[0859] 在本文所述的任何方面或实施方案中、接头(L)包括任选取代的C_1-C_{50}烷基(例如，C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24}、C_{25}、C_{26}、C_{27}、C_{28}、C_{29}、C_{30}、C_{31}、C_{32}、C_{33}、C_{34}、C_{35}、C_{36}、C_{37}、C_{38}、C_{39}、C_{40}、C_{41}、C_{42}、C_{43}、C_{44}、C_{45}、C_{46}、C_{47}、C_{48}、C_{49}或C_{50}烷基)、其中：

[0860] 每个碳任选独立地被独立地选自以下的基团取代或置换：$CR^{L1}R^{L2}$、O、S、SO、SO_2、NR^{L3}、SO_2NR^{L3}、$SONR^{L3}$、$CONR^{L3}$、$NR^{L3}CONR^{L4}$、$NR^{L3}SO_2NR^{L4}$、C=O、CR^{L1}=CR^{L2}、C≡C、$SiR^{L1}R^{L2}$、P(O)R^{L1}、P(O)OR^{L1}、NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}、NR^{L3}C(=NCN)、NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}、任选地被1-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{3-11}环烷基、任选地被1-9个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{5-13}螺环烷基、任选地被1-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{3-11}杂环基、任选地被1-8个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{5-13}螺杂环基、任选地被1-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的芳基、任选地被1-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的杂芳基、其中R^{L1}或R^{L2}各自独立地任选连接到其他基团以形成任选地被1-4个R^{L5}基团任选取代的环烷基和/或杂环基部分；并且

[0861] R^{L1}、R^{L2}、R^{L3}、R^{L4}和R^{L5}各自独立地是H、卤基、C_{1-8}烷基、OC_{1-8}烷基、SC_{1-8}烷基、NHC_{1-8}烷基、N(C_{1-8}烷基)$_2$、C_{3-11}环烷基、5-8元芳基(例如，5元、6元、7元或8元芳基)、5-8元杂芳基(例如，5元、6元、7元或8元杂芳基)、C_{3-11}杂环基、OC_{3-8}环烷基、SC_{3-8}环烷基、NHC_{3-8}环烷基、N(C_{3-8}

环烷基)$_2$、N(C_{3-8}环烷基)(C_{1-8}烷基)、OH、NH_2、SH、SO_2C_{1-8}烷基、P(O)(OC_{1-8}烷基)(C_{1-8}烷基)、P(O)(OC_{1-8}烷基)$_2$、C≡C-C_{1-8}烷基、C≡CH、CH=CH(C_{1-8}烷基)、C(C_{1-8}烷基)=CH(C_{1-8}烷基)、C(C_{1-8}烷基)=C(C_{1-8}烷基)$_2$、Si(OH)$_3$、Si(C_{1-8}烷基)$_3$、Si(OH)(C_{1-8}烷基)$_2$、COC_{1-8}烷基、CO_2H、卤素、CN、CF_3、CHF_2、CH_2F、NO_2、SF_5、SO_2NHC_{1-8}烷基、SO_2N(C_{1-8}烷基)$_2$、$SONHC_{1-8}$烷基、SON(C_{1-8}烷基)$_2$、$CONHC_{1-8}$烷基、CON(C_{1-8}烷基)$_2$、N(C_{1-8}烷基)CONH(C_{1-8}烷基)、N(C_{1-8}烷基)CON(C_{1-8}烷基)$_2$、NHCONH(C_{1-8}烷基)、NHCON(C_{1-8}烷基)$_2$、$NHCONH_2$、N(C_{1-8}烷基)SO_2NH(C_{1-8}烷基)、N(C_{1-8}烷基)SO_2N(C_{1-8}烷基)$_2$、NH SO_2NH(C_{1-8}烷基)、NH SO_2N(C_{1-8}烷基)$_2$或NH SO_2NH_2。

[0862] 在本文所述的任何方面或实施方案中、接头基团是任选取代的C_1-C_{50}烷基(例如,C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24}、C_{25}、C_{26}、C_{27}、C_{28}、C_{29}、C_{30}、C_{31}、C_{32}、C_{33}、C_{34}、C_{35}、C_{36}、C_{37}、C_{38}、C_{39}、C_{40}、C_{41}、C_{42}、C_{43}、C_{44}、C_{45}、C_{46}、C_{47}、C_{48}、C_{49}或C_{50}烷基、并且包括所有子范围、例如,C1-C10、C1-C20;C2-C10、C2-20;C10-C20、C10-C50等)、其中每个碳原子任选地被以下取代或置换:

[0863] O、N、S、P或Si原子、其具有适当数目的氢、取代(例如,OH、卤基、C_{1-8}烷基、甲基、乙基、C_{1-8}卤代烷基、C_{1-8}羟烷基、C_{1-8}烷氧基或甲氧基)或两者、以完成化合价;

[0864] 任选取代的芳基(例如,任选取代的5元或6元芳基)或双环芳基(例如,任选取代的9-20元双环杂芳基)、诸如任选取代的芳基或双环芳基、其任选地被OH、卤基、C_{1-8}烷基、甲基、乙基、C_{1-8}卤代烷基、C_{1-8}羟烷基、C_{1-8}烷氧基或甲氧基取代;

[0865] 任选取代的杂芳基(例如,任选取代的5元或6元杂芳基)或双环杂芳基(例如,任选取代的9-20元双环杂芳基)、诸如任选取代的杂芳基或双环杂芳基、其具有选自N、O、S、P和Si的一个或多个杂原子、具有适当数目的氢、取代(例如,OH、卤基、C_{1-8}烷基、甲基、乙基、C_{1-8}卤代烷基C_{1-8}羟烷基、C_{1-8}烷氧基或甲氧基)或两者以完成化合价);

[0866] 任选取代的C1-C6烷基、诸如任选地被OH、卤基、C_{1-8}烷基、甲基、乙基、C_{1-8}卤代烷基、C_{1-8}羟烷基、C_{1-8}烷氧基或甲氧基取代;

[0867] 任选取代的C2-C6烯基、诸如任选地被OH、卤基、C_{1-8}烷基、甲基、乙基、C_{1-8}卤代烷基、C_{1-8}羟烷基、C_{1-8}烷氧基或甲氧基取代;

[0868] 任选取代的C2-C6炔基、诸如任选地被OH、卤基、C_{1-8}烷基、甲基、乙基、C_{1-8}卤代烷基、C_{1-8}羟烷基、C_{1-8}烷氧基或甲氧基取代;

[0869] 任选取代的环烷基(例如,任选取代的C3-C7环烷基)或双环环烷基(例如,任选取代的C5-C20双环环烷基)、诸如任选取代的环烷基或双环环烷基、其任选地被OH、卤基、C_{1-8}烷基、甲基、乙基、C_{1-8}卤代烷基、C_{1-8}羟烷基、C_{1-8}烷氧基或甲氧基取代;或

[0870] 任选取代的杂环烷基(例如,任选取代的3元、4元、5元、6元或7元杂环基团)或双环杂环烷基(例如,任选取代的5-20元双环杂环烷基)、诸如任选取代的杂环烷基或双环杂环烷基、其具有独立地选自N、O、S、P或Si原子的一个或多个杂原子、具有适当数目的氢、取代(例如,OH、卤基、C_{1-8}烷基、甲基、乙基、C_{1-8}卤代烷基C_{1-8}羟烷基、C_{1-8}烷氧基或甲氧基)或两者以完成化合价。

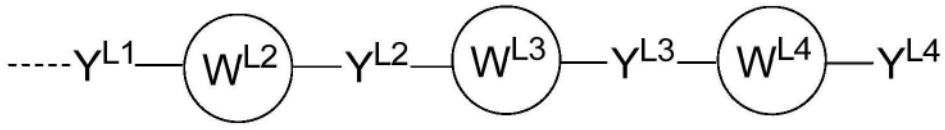
[0871] 在本文所述的任何方面或实施方案中、任选取代的烷基接头任选地被一个或多个OH、卤基、直链或支链C1-C6烷基(诸如甲基或乙基)、直链或支链C1-C6卤代烷基、直链或支链C1-C6羟烷基、或直链或支链C1-C6烷氧基(例如,甲氧基)取代。

[0872] 在本文所述的任何方面或实施方案中、接头(L)不具有杂原子-杂原子键合(例如,

没有杂原子是共价连接或相邻定位的)。

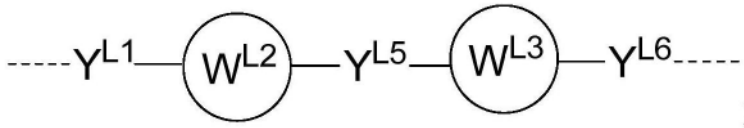
[0873] 在本文所述的任何方面或实施方案中、接头(L)包括1至50个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50个)任选取代的亚烷基二醇单元、其中碳或氧可以被选自N、S、P或Si原子的杂原子取代或置换、具有适当数目的氢以完成化合价。

[0874] 在本文所述的任何方面或实施方案中、接头(L)由以下化学结构表示:

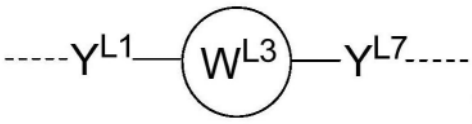


或

[0875]



或



或-----Y^{L8}-----、

[0876] 其中:

[0877] Y^{L1}为键、O或NH、C=O或C1-C3烷基;

[0878] W^{L2}为任选取代的3-7元环(例如,4-6元环烷基或4-6元杂环烷基);

[0879] Y^{L2}为键、O、未取代或取代的直链或支链C1-C6烷基(例如,任选地被一个或多个(例如,1、2或3个)卤素(例如,F、Cl、Br)、OH、C1-C3烷基、C1-C2羟烷基、-CF_3、甲基、乙基、异丙基基团或C=O取代)、未取代或取代的直链或支链C2-C6烯基(例如,任选取代的C-C4烯基和/或任选地被一个或多个(例如,1、2或3个)卤素、OH、C1-C3烷基、C1-C2羟烷基、-CF_3、甲基、乙基、异丙基基团或C=O取代)或未取代或取代的直链或支链C1-C6炔基(例如,任选取代的C2-C4炔基和/或任选地被一个或多个(例如,1、2或3个)卤素、OH、C1-C3烷基、C1-C2羟烷基、-CF_3、甲基、乙基、异丙基基团或C=O取代)、所述烷基、所述烯基和所述烷基中的每一个任选地有一个或多个(例如,1、2或3个)C原子被O、NH、NCH_3或$NCH(CH_3)_2$置换;

[0880] W^{L3}为3-7元环(例如,3-6元环烷基、3-6元杂环烷基、5-6元芳基或5-6元杂芳基)、8-11元螺环或8-11元非芳族双环基团、各自具有0-4个杂原子并且任选地被一个或多个(例如,1、2或3个)卤素、OH、C1-C3烷基、C1-C2羟烷基、-CF_3、甲基、乙基、异丙基基团或C=O取代;

[0881] Y^{L3}为键、O、未取代或取代的直链或支链C1-C6烷基(例如,任选地被一个或多个(例如,1、2或3个)卤素(例如,F、Cl、Br)、OH、C1-C3烷基、C1-C2羟烷基、-CF_3、甲基、乙基、异丙基基团或C=O取代)、未取代或取代的直链或支链C2-C6烯基(例如,任选取代的C-C4烯基和/或任选地被一个或多个(例如,1、2或3个)卤素、OH、C1-C3烷基、C1-C2羟烷基、-CF_3、甲基、乙基、异丙基基团或C=O取代)或未取代或取代的直链或支链C1-C6炔基(例如,任选取代的C2-C4炔基和/或任选地被一个或多个(例如,1、2或3个)卤素、OH、C1-C3烷基、C1-C2羟烷基、-CF_3、甲基、乙基、异丙基基团或C=O取代)、所述烷基、所述烯基和所述烷基中的每一个

任选地有一个或多个(例如,1、2或3个)C原子被O、NH、NCH_3或$NCH(CH_3)_2$置换;

[0882] W^{L4}为3-7元环(例如,4-6元环烷基、4-6元杂环烷基、5-6元芳基或5-6元杂芳基)或8-11元螺环、各自具有0-4个杂原子并且任选地被一个或多个(例如,1、2或3个)卤素、OH、C1-C3烷基、C1-C2羟烷基、$-CF_3$、甲基、乙基、异丙基基团或C=O取代);

[0883] Y^{L4}为键、O、未取代或取代的直链或支链C1-C4烷基(例如,任选地被一个或多个(例如,1、2或3个)卤素(例如,F、Cl、Br)、OH、C1-C3烷基、C1-C2羟烷基、$-CF_3$、甲基、乙基、异丙基基团或C=O取代)、未取代或取代的直链或支链C2-C4烯基(例如,任选取代的C2-C3烯基和/或任选地被一个或多个(例如,1、2或3个)卤素、OH、C1-C3烷基、C1-C2羟烷基、$-CF_3$、甲基、乙基、异丙基基团或C=O取代)或未取代或取代的直链或支链C1-C4炔基(例如,任选取代的C2-C3炔基和/或任选地被一个或多个(例如,1、2或3个)卤素、OH、C1-C3烷基、C1-C2羟烷基、$-CF_3$、甲基、乙基、异丙基基团或C=O取代)、所述烷基、所述烯基和所述烷基中的每一个任选地有一个或多个(例如,1、2或3个)C原子被O、NH、NCH_3或$NCH(CH_3)_2$置换;

[0884] Y^{L5}为键、O、未取代或取代的直链或支链C1-C9烷基(例如,任选地被一个或多个(例如,1、2或3个)卤素(例如,F、Cl、Br)、OH、C1-C3烷基、C1-C2羟烷基、$-CF_3$、甲基、乙基、异丙基基团或C=O取代)、未取代或取代的直链或支链C2-C9烯基(例如,任选取代的C2-C6烯基和/或任选地被一个或多个(例如,1、2或3个)卤素、OH、C1-C3烷基、C1-C2羟烷基、$-CF_3$、甲基、乙基、异丙基基团或C=O取代)或未取代或取代的直链或支链C1-C6炔基(例如,任选取代的C2-C6炔基和/或任选地被一个或多个(例如,1、2或3个)卤素、OH、C1-C3烷基、C1-C2羟烷基、$-CF_3$、甲基、乙基、异丙基基团或C=O取代)、所述烷基、所述烯基和所述烷基中的每一个任选地有一个或多个(例如,1、2或3个)C原子被O、NH、NCH_3或$NCH(CH_3)_2$置换;

[0885] Y^{L6}为键、O、未取代或取代的直链或支链C1-C8烷基(例如,任选地被一个或多个(例如,1、2或3个)卤素(例如,F、Cl、Br)、OH、C1-C3烷基、C1-C2羟烷基、$-CF_3$、甲基、乙基、异丙基基团或C=O取代)、未取代或取代的直链或支链C2-C8烯基(例如,任选取代的C2-C6烯基和/或任选地被一个或多个(例如,1、2或3个)卤素、OH、C1-C3烷基、C1-C2羟烷基、$-CF_3$、甲基、乙基、异丙基基团或C=O取代)或未取代或取代的直链或支链C1-C8炔基(例如,任选取代的C2-C6炔基和/或任选地被一个或多个(例如,1、2或3个)卤素、OH、C1-C3烷基、C1-C2羟烷基、$-CF_3$、甲基、乙基、异丙基基团或C=O取代)、所述烷基、所述烯基和所述烷基中的每一个任选地有一个或多个(例如,1、2或3个)C原子被O、NH、NCH_3或$NCH(CH_3)_2$置换;

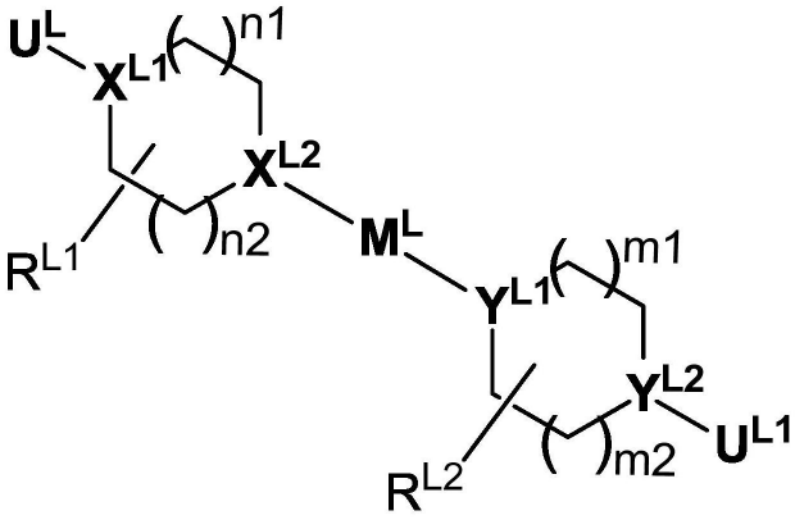
[0886] Y^{L7}为键、O、未取代或取代的直链或支链C1-C10烷基(例如,任选地被一个或多个(例如,1、2或3个)卤素(例如,F、Cl、Br)、OH、C1-C3烷基、C1-C2羟烷基、$-CF_3$、甲基、乙基、异丙基基团或C=O取代)、未取代或取代的直链或支链C2-C10烯基(例如,任选取代的C2-C8烯基和/或任选地被一个或多个(例如,1、2或3个)卤素、OH、C1-C3烷基、C1-C2羟烷基、$-CF_3$、甲基、乙基、异丙基基团或C=O取代)或未取代或取代的直链或支链C1-C10炔基(例如,任选取代的C2-C8炔基和/或任选地被一个或多个(例如,1、2或3个)卤素、OH、C1-C3烷基、C1-C2羟烷基、$-CF_3$、甲基、乙基、异丙基基团或C=O取代)、所述烷基、所述烯基和所述烷基中的每一个任选地有一个或多个(例如,1、2或3个)C原子被O、NH、NCH_3或$NCH(CH_3)_2$置换;以及

[0887] Y^{L7}为键、O或未取代或取代的直链或支链的C1-C25烷基(例如未取代或取代的直链或支链C1-C25烷基和/或任选地被一个或多个(例如,1、2或3个)卤素(例如,F、Cl、Br)、OH、C1-C3烷基、C1-C2羟烷基、$-CF_3$、甲基、乙基、异丙基基团或C=O取代)、所述烷基任选地有一

个或多个(例如,1、2或3个)C原子被O、NH、NCH_3或$NCH(CH_3)_2$置换;并且

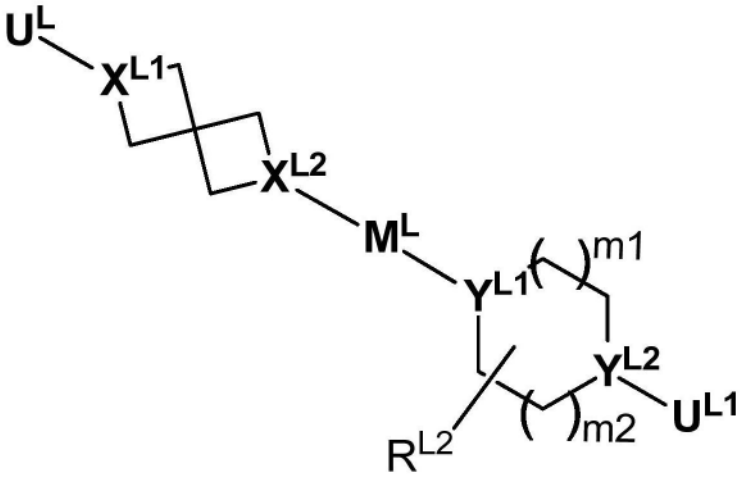
[0888] ----- 指示PTM或ULM的附接位点、

[0889] 在本文所述的任何方面或实施方案中、接头(L)包含选自以下的化学结构:

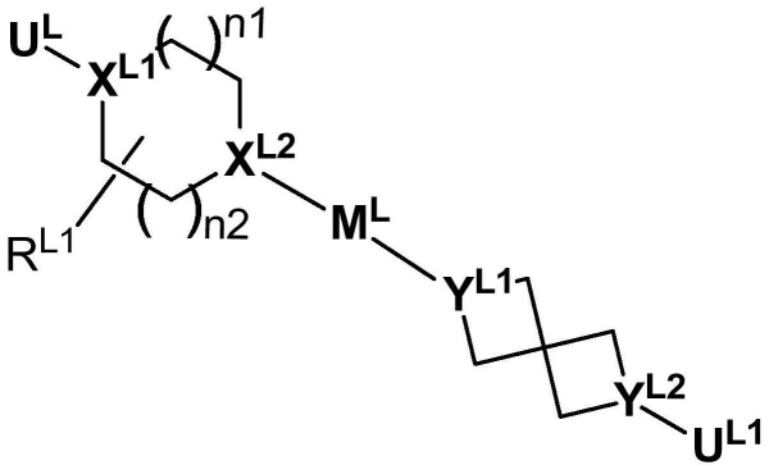


I

[0890]



II

[0891] 

III

[0892] 其中：

[0893] U^L和U^{L1}独立地选自键或O；

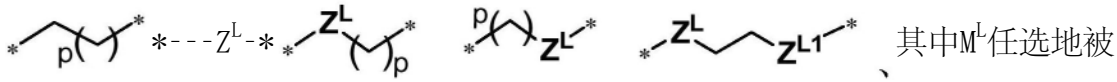
[0894] X^{L1}、X^{L2}、^{Y}L1和Y^{L2}独立地选自N或CH、条件是如果X^{L1}为N、则U^L为键、而如果Y^{L2}为N、则U^{L1}为键；

[0895] n1和n2各自独立地为0或1、其中当X^{L1}和X^{L2}均为N时、n1为1且n2为1；

[0896] m1和m2各自独立地为0或1、其中当Y^{L1}和Y^{L2}均为N时、m1为1且m2为1；

[0897] R^{L1}和R^{L2}各自表示独立地选自甲基、卤素(例如,F、Cl、Br)、氟烷基(例如,C_{1-3}氟烷基)、OH和CN的任选1或2个取代基、其中所述卤素(例如,F)、OH和CN取代基当X^{L1}为N时不在与X^{L1}相邻的碳原子上、当X^{L2}为N时不在与X^{L2}相邻的碳原子上、当Y^{L1}为N时不在与Y^{L1}相邻的碳原子上、或当Y^{L2}为N时不在与Y^{L2}相邻的碳原子上；

[0898] M^L选自以下：

[0899]  、其中M^L任选地被独立地选自甲基、卤素(例如,F)、氟烷基(例如,C_{1-3}氟烷基)、OH和CN的1个或2个取代基取代、条件是上面提到的F、OH和CN取代基不在与杂原子相邻的碳原子上；

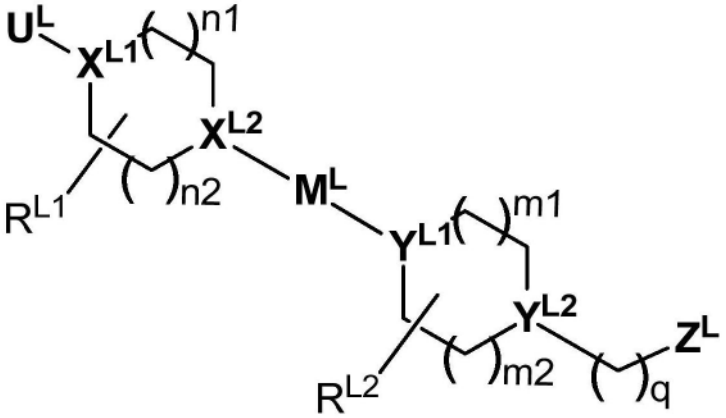
[0900] Z^L和Z^{L1}各自独立地选自O或NR^3；

[0901] R^{L3}为H、甲基、乙基或异丙基；

[0902] p是0、1或2;并且

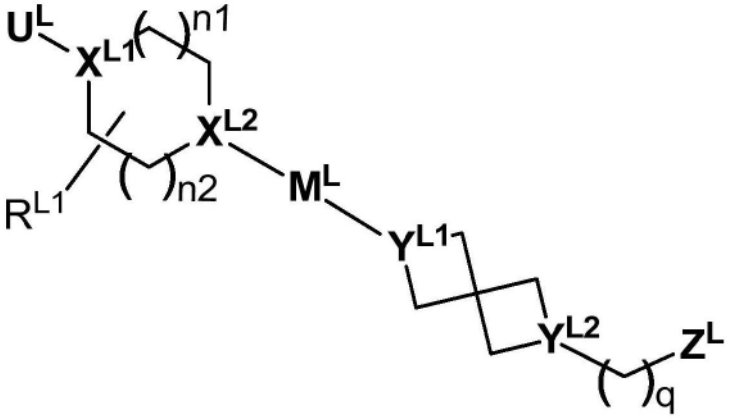
[0903] U^L和U^{L1}是PTM或ULM的附接位点。

[0904] 在本文所述的任何方面或实施方案中、接头(L)包含选自以下的化学结构：



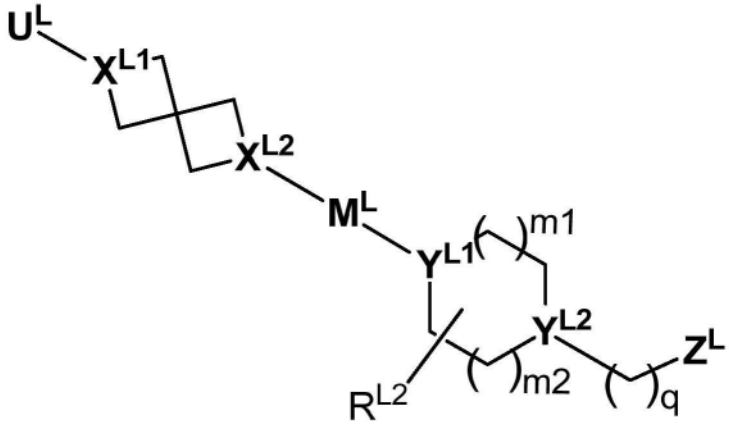
IV

[0905]



V

[0906]



VI

[0907] 其中：

[0908] U^L和U^{L1}独立地选自键或O；

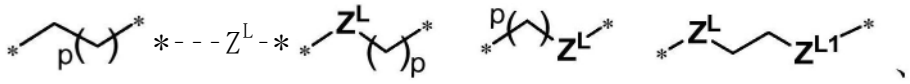
[0909] X^{L1}、X^{L2}、Y^{L1}和Y^{L2}独立地选自N或CH、条件是如果X^{L1}为N、则U^L为键、而如果Y^{L2}为N、则U^{L1}为键；

[0910] n1和n2各自独立地为0或1、其中当X^{L1}和X^{L2}均为N时、n1为1且n2为1；

[0911] m1和m2各自独立地为0或1、其中当Y^{L1}和Y^{L2}均为N时、m1为1且m2为1；

[0912] R^{L1}和R^{L2}各自表示独立地选自甲基、卤素(例如,F、Cl、Br)、氟烷基(例如,C_{1-3}氟烷基)、OH和CN的任选1或2个取代基、其中所述卤素(例如,F)、OH和CN取代基当X^{L1}为N时不在与X^{L1}相邻的碳原子上、当X^{L2}为N时不在与X^{L2}相邻的碳原子上、当Y^{L1}为N时不在与Y^{L1}相邻的碳原子上、或当Y^{L2}为N时不在与Y^{L2}相邻的碳原子上；

[0913] M^L选自以下：

[0914]  、其中M^L任选地被独立地选自甲基、卤素(例如,F)、氟烷基(例如,C_{1-3}氟烷基)、OH和CN的1个或2个取代基取代、条件是上面提到的F、OH和CN取代基不在与杂原子相邻的碳原子上；

[0915] Z^L和Z^{L1}各自独立地选自O或NR^{L3}；

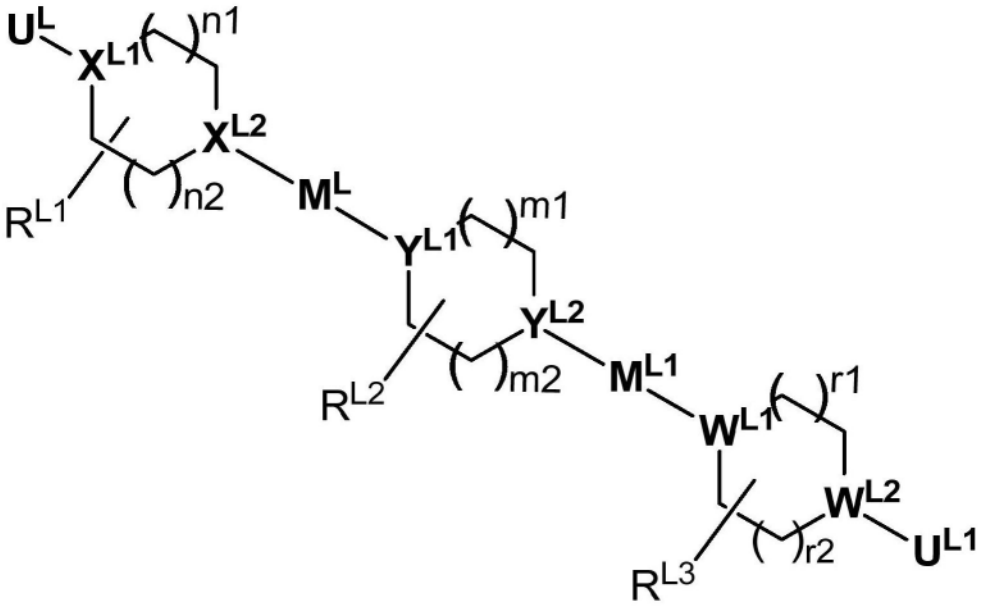
[0916] R^{L3}为H、甲基、乙基或异丙基；

[0917] p是0、1或2；

[0918] q为0、1、2、3、4或5、其中当Y^{L2}为N时、q不为0或1；以及

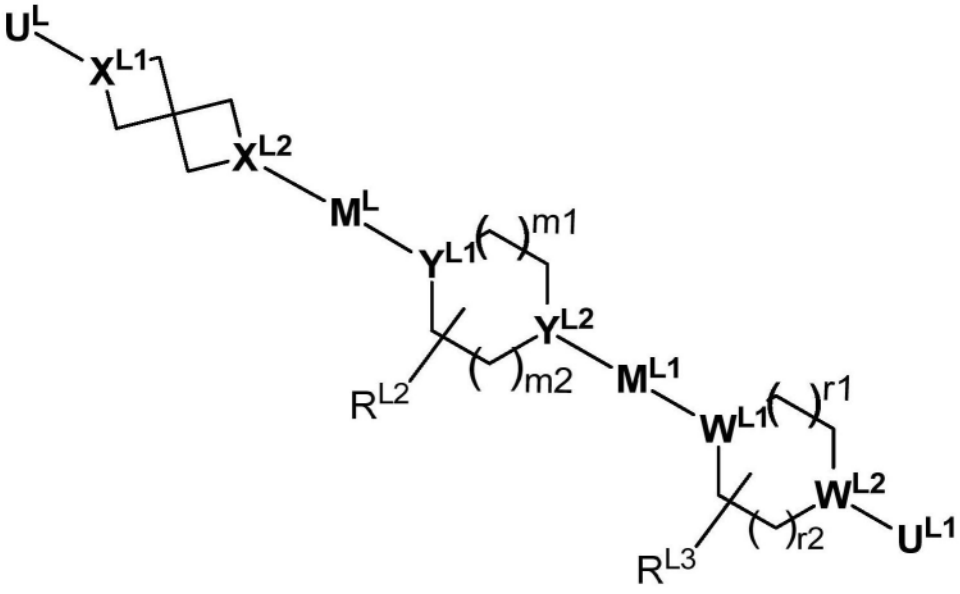
[0919] U^L和Z^L是PTM或ULM的附接位点。

[0920] 在本文所述的任何方面或实施方案中、接头(L)包含选自以下的化学结构：

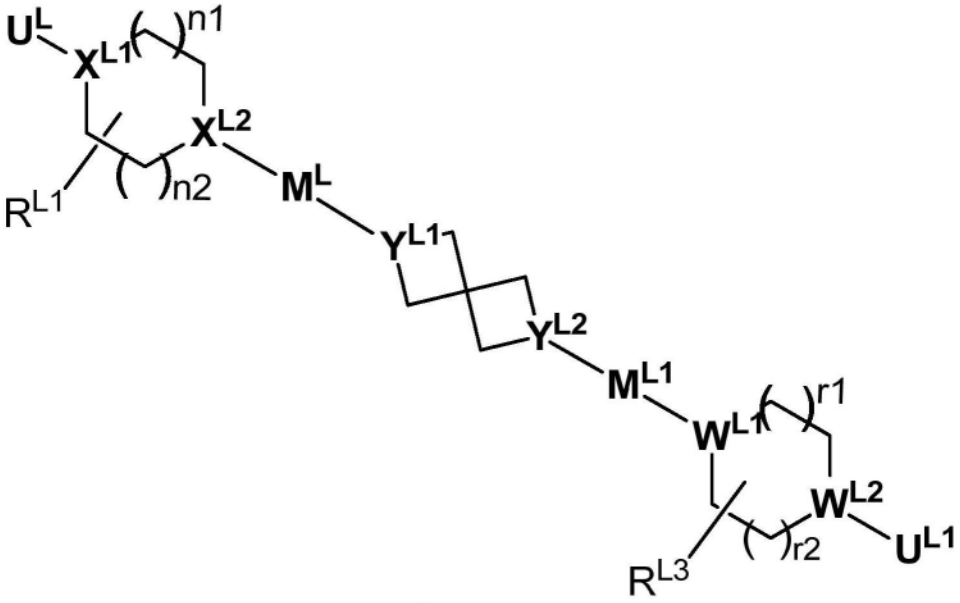


VII

[0921]

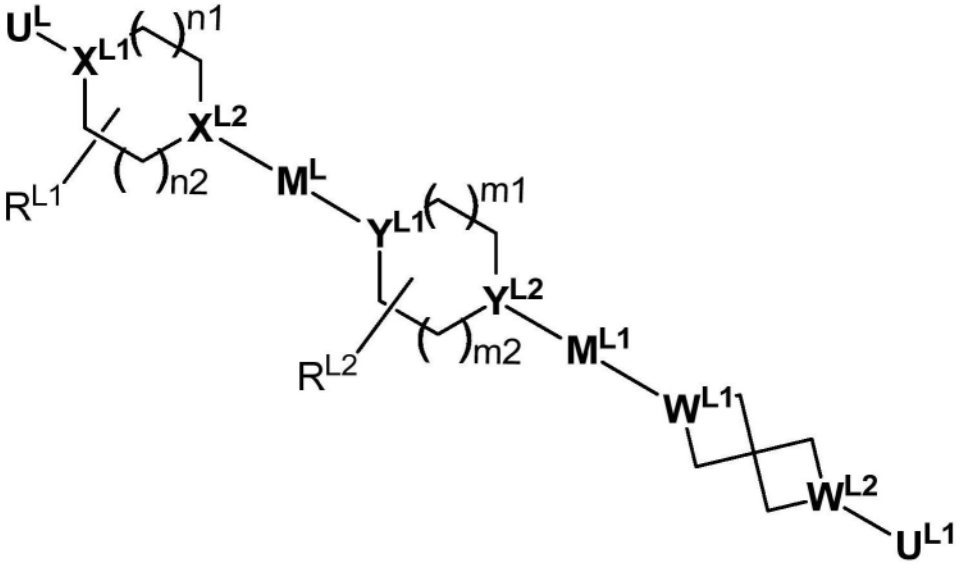


VIII



IX

[0922]



X

[0923] 其中：

[0924] U^L和U^{L1}独立地选自键或O；

[0925] X^{L1}、X^{L2}、^{Y}L1和Y^{L2}独立地选自N或CH、条件是如果X^{L1}为N、则U^L为键、而如果Y^{L2}为N、则U^{L1}为键；

[0926] n1和n2各自独立地为0或1、其中当X^{L1}和X^{L2}均为N时、n1为1且n2为1；

[0927] m1和m2各自独立地为0或1、其中当Y^{L1}和Y^{L2}均为N时、m1为1且m2为1；

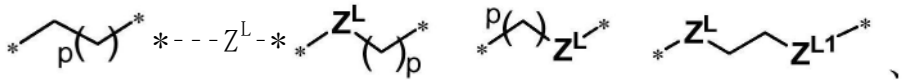
[0928] R^{L1}和R^{L2}各自表示独立地选自甲基、卤素(例如,F、Cl、Br)、氟烷基(例如,C_{1-3}氟烷基)、OH和CN的任选1或2个取代基、其中所述卤素(例如,F)、OH和CN取代基当X^{L1}为N时不在与X^{L1}相邻的碳原子上、当X^{L2}为N时不在与X^{L2}相邻的碳原子上、当Y^{L1}为N时不在与Y^{L1}相邻的碳原子上、或当Y^{L2}为N时不在与Y^{L2}相邻的碳原子上；

[0929] W^{L1}和W^{L2}各自独立地选自N或CH、其中当W^{L2}为N时、则U^{L1}为键；

[0930] r1为1或2、并且r2为0、1或2、其中当Y^{L1}和W^{L2}均为N时、r1为2并且r2为1或2；

[0931] R^{L3}表示独立地选自甲基、卤素(例如,F)、氟烷基(例如,C_{1-3}氟烷基)、OH和CN的任选1或2个取代基、其中所述卤素(例如,F)、OH和CN取代基当X^{L1}为N时不在与X^{L1}相邻的碳原子上、当X^{L2}为N时不在与X^{L2}相邻的碳原子上、当Y^{L1}为N时不在与Y^{L1}相邻的碳原子上、或当Y^{L2}为N时不在与Y^{L2}相邻的碳原子上；

[0932] M^{L1}选自以下：

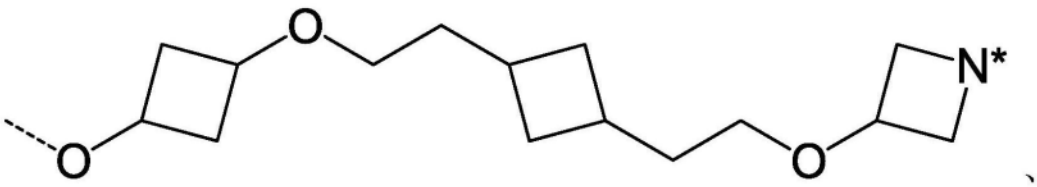
[0933]  、其中M^{L1}任选地被独立地选自甲基、卤素(例如,F)、氟烷基(例如,C_{1-3}氟烷基)、OH和CN的1个或2个取代基取代、条件是上面提到的F、OH和CN取代基不在与杂原子相邻的碳原子上；

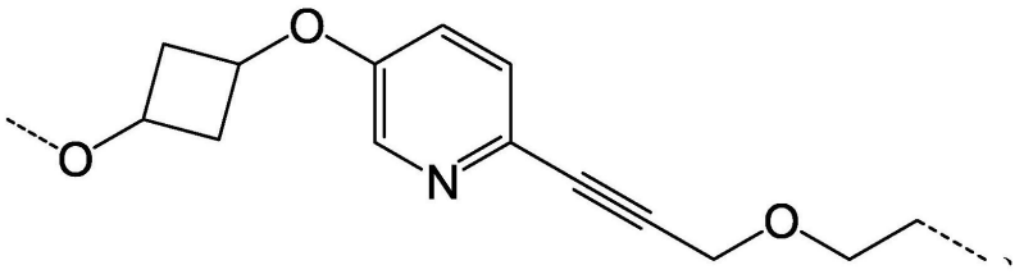
[0934] Z^{L}和Z^{L1}各自独立地选自O或NR^{3}；

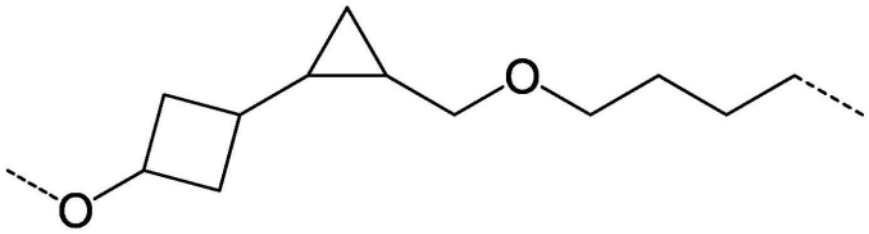
[0935] p是0、1或2;并且

[0936] U^{L}和U^{L1}是PTM或ULM的附接位点。

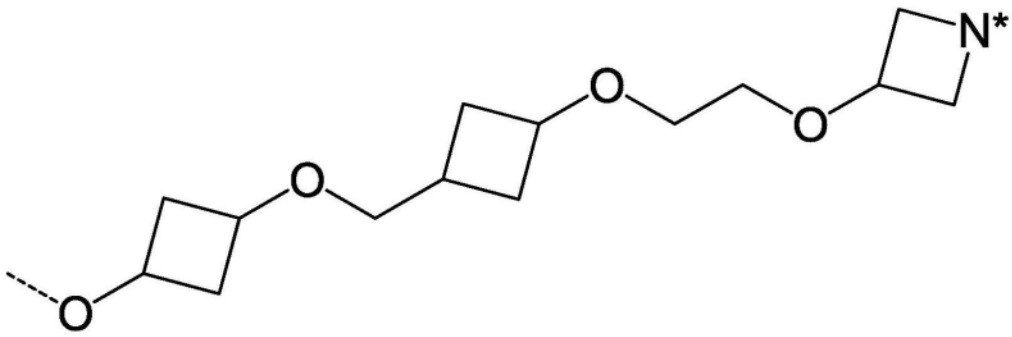
[0937] 在本文所述的任何方面或实施方案中、接头(L)选自：

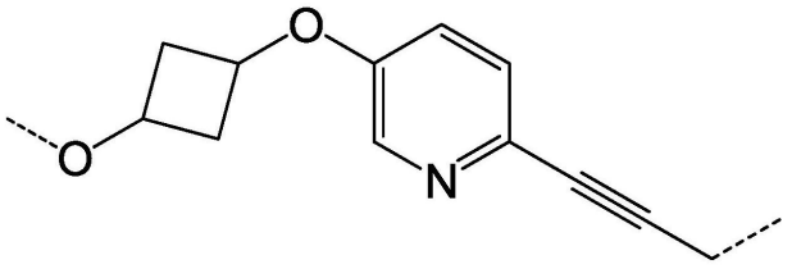


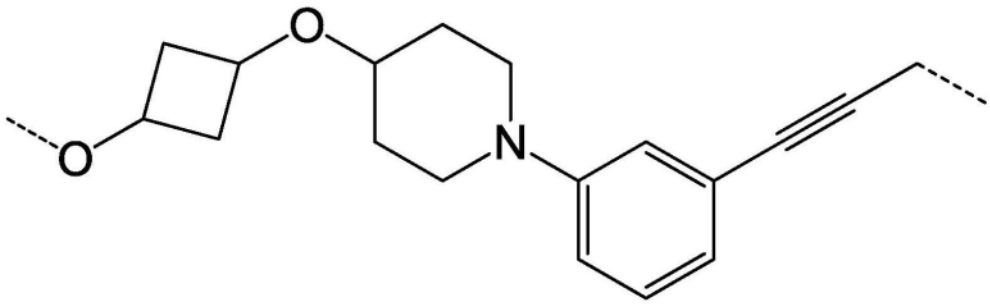




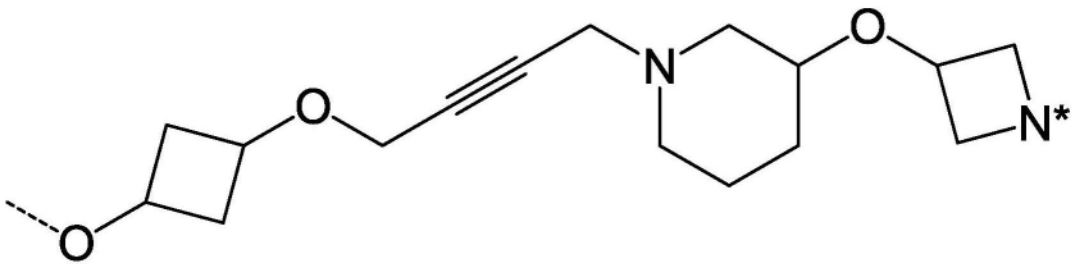
[0938]

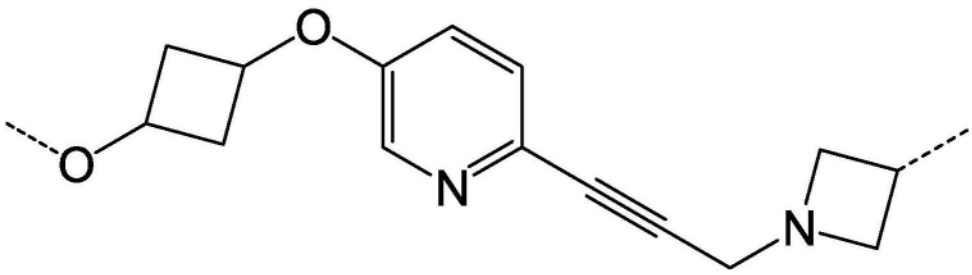


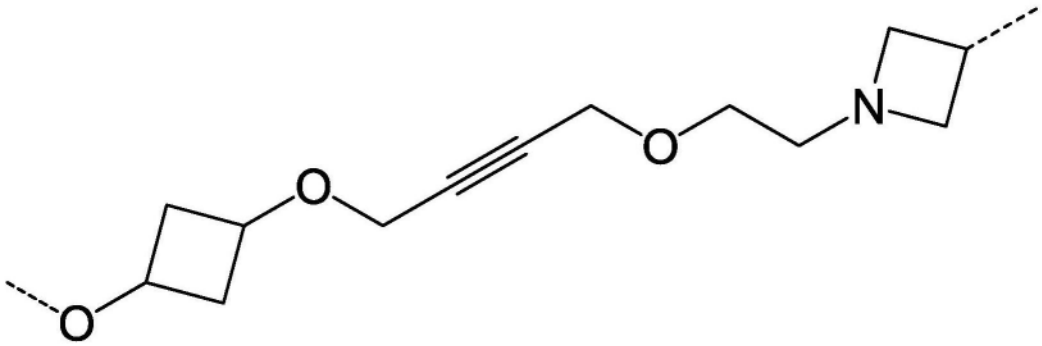


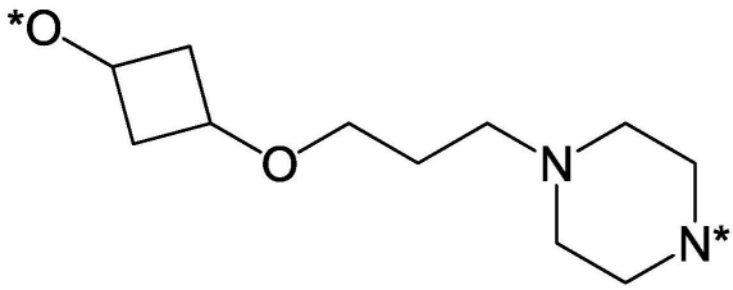


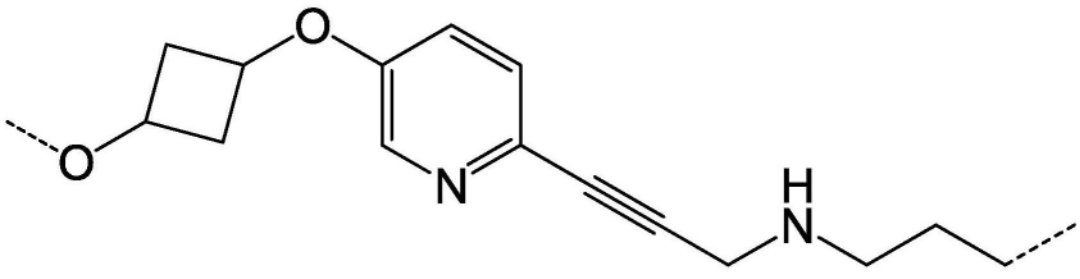
[0939]

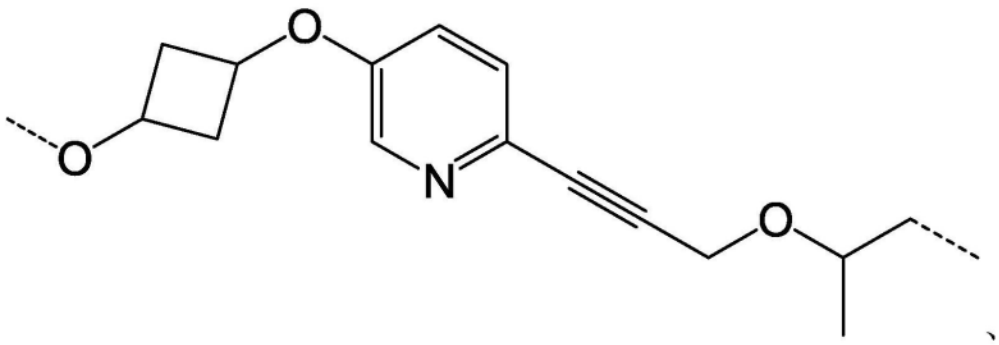


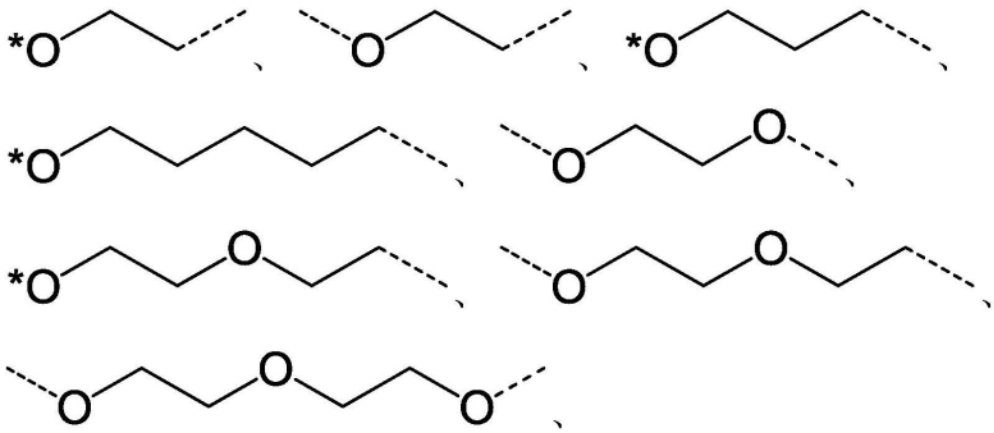




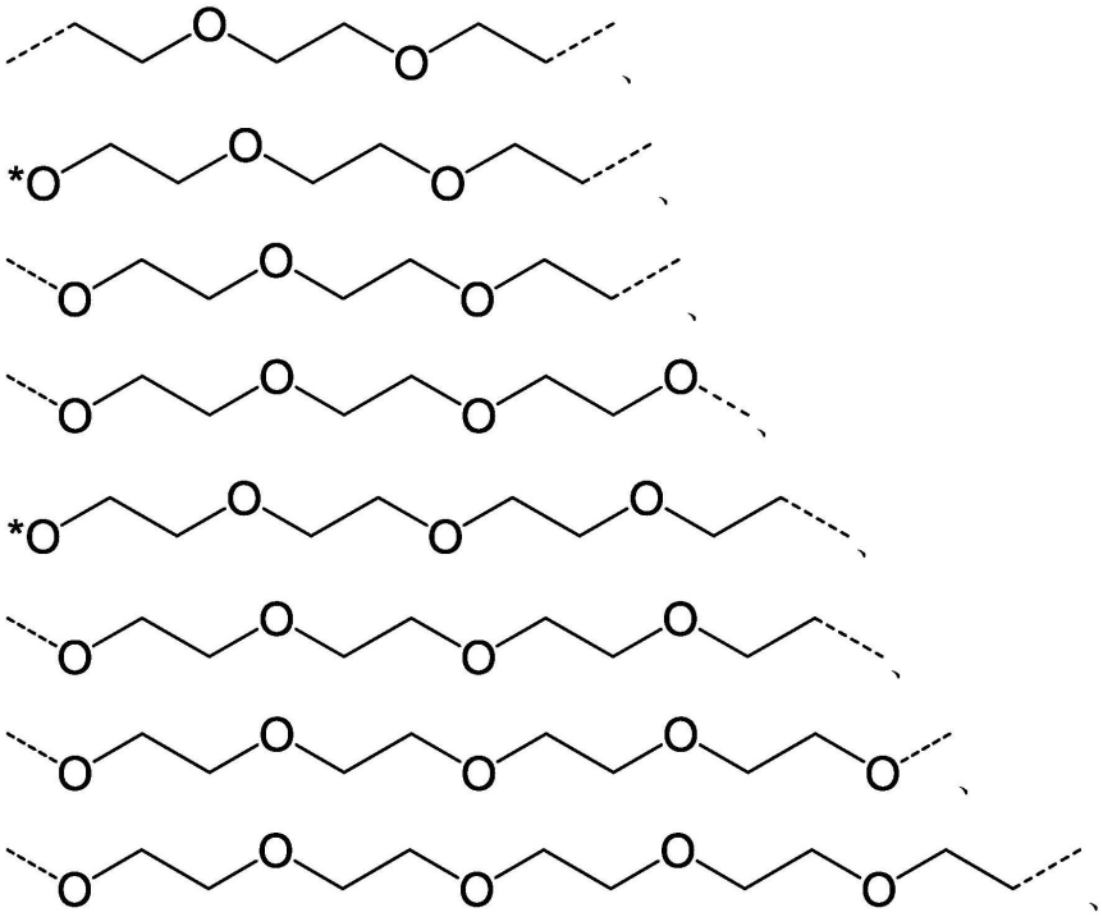




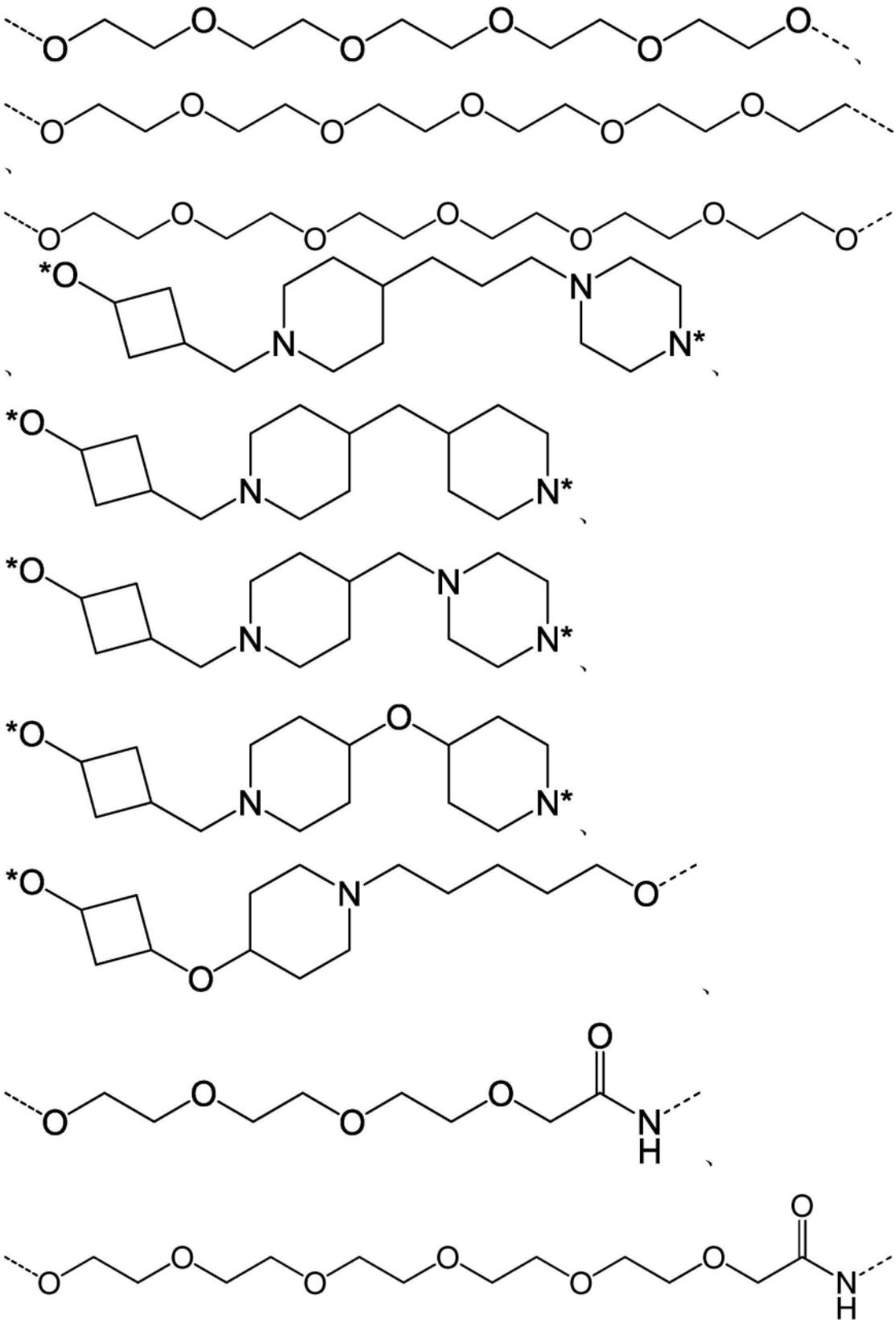


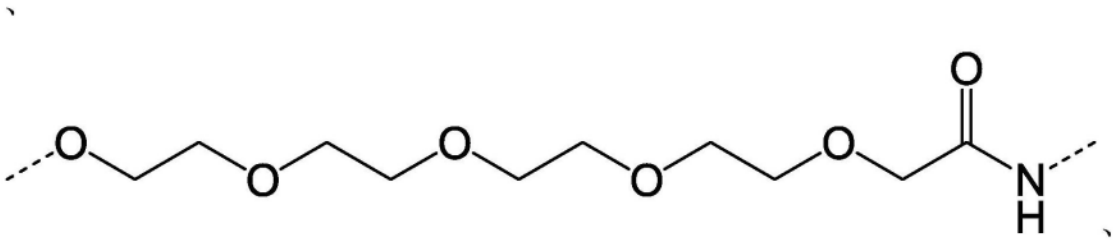


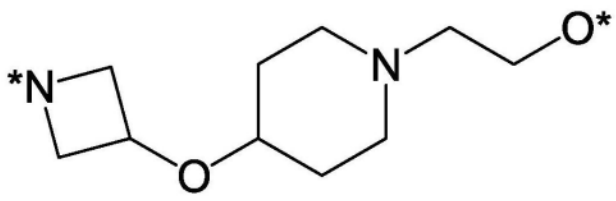
[0940]

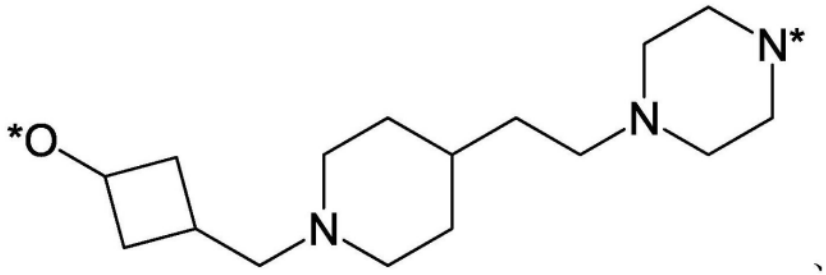


[0941]

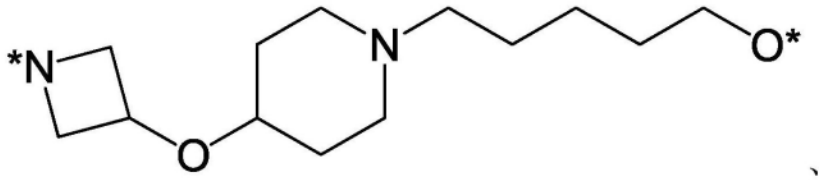


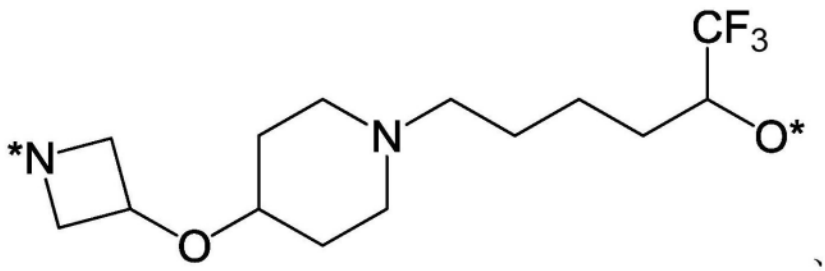


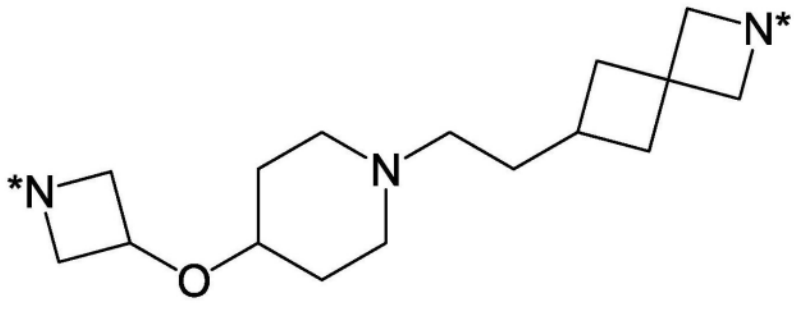


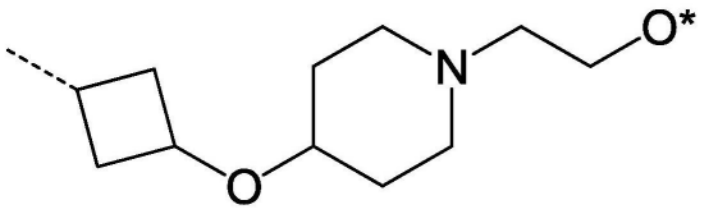


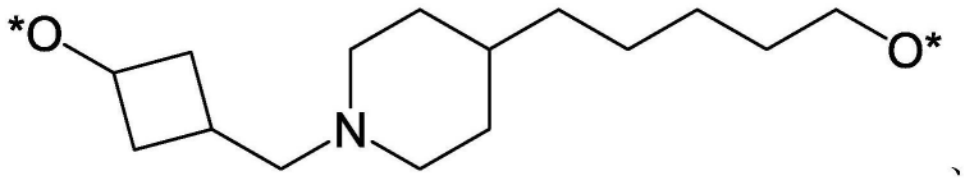
[0942]

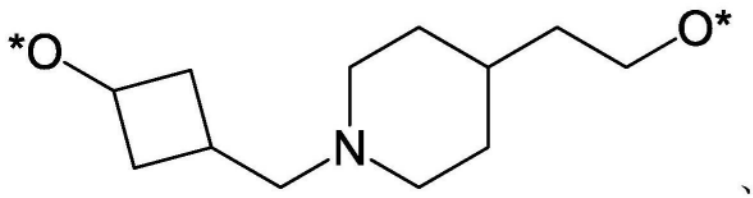


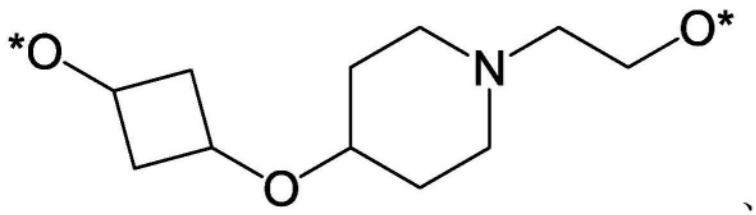




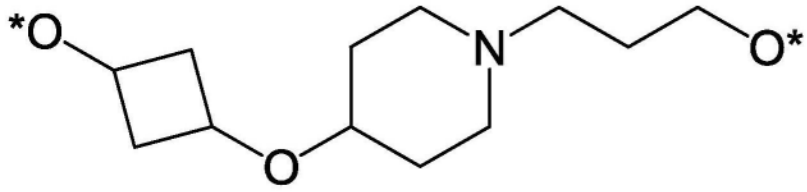


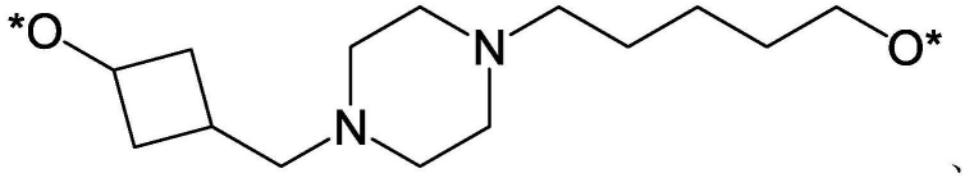


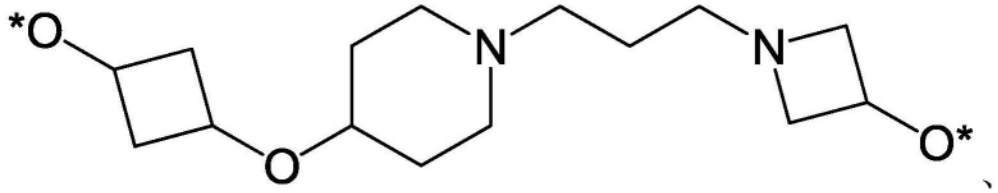


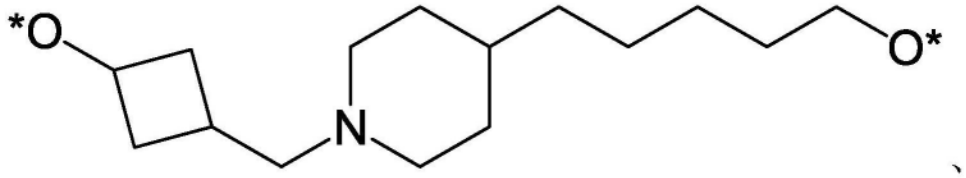


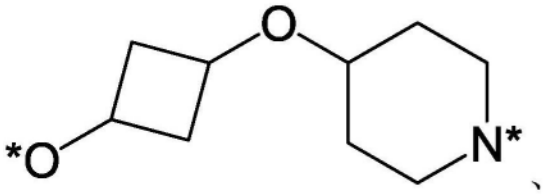
[0943]

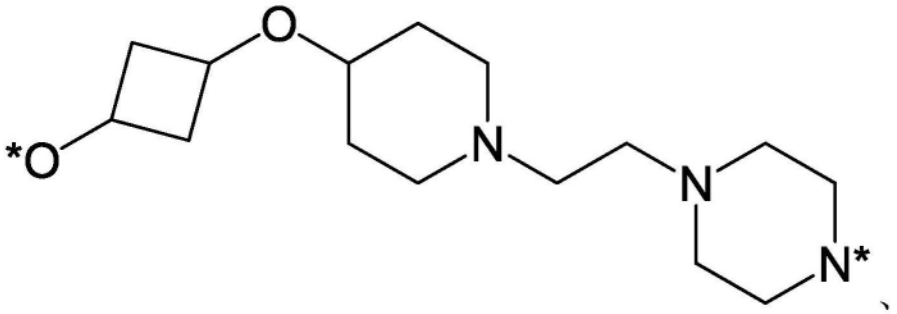


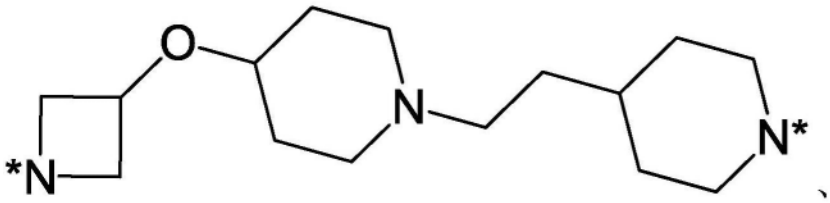




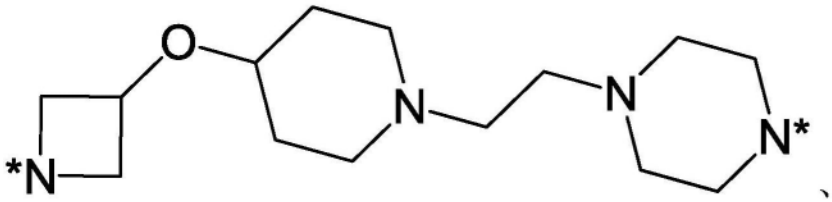


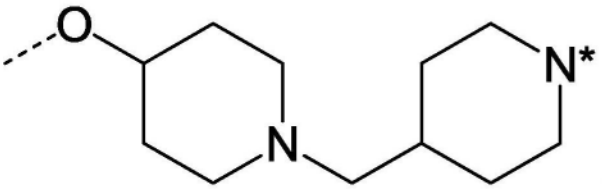


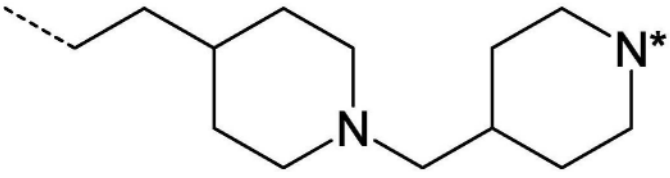


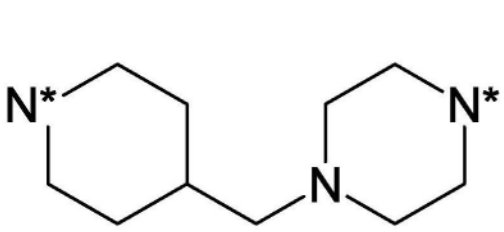


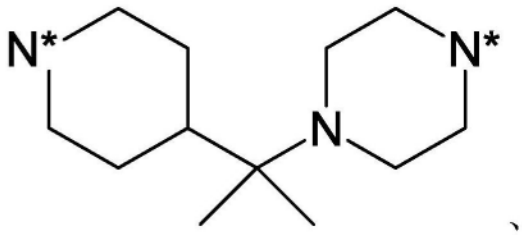
[0944]

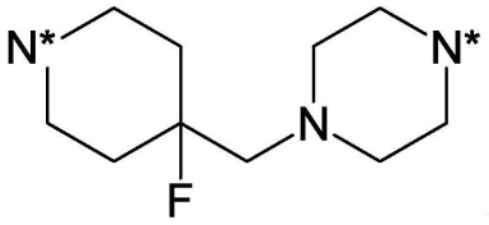


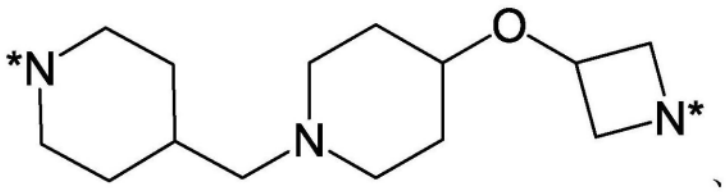


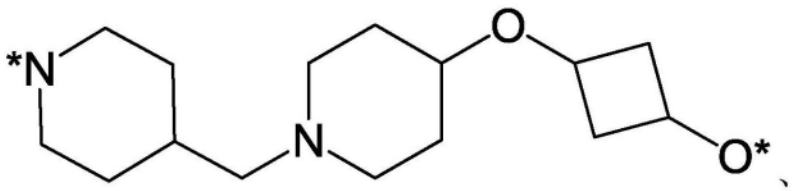




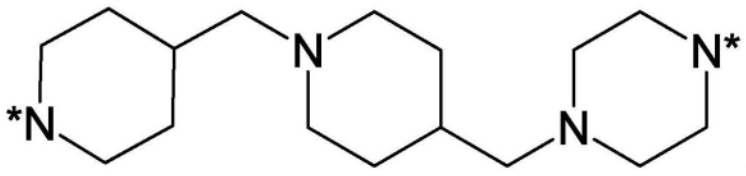


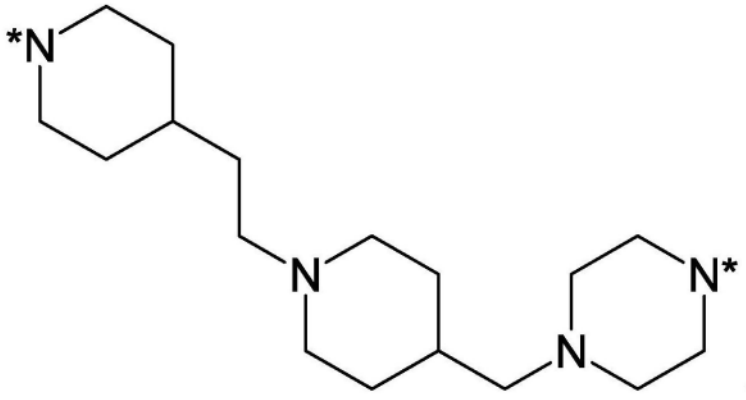


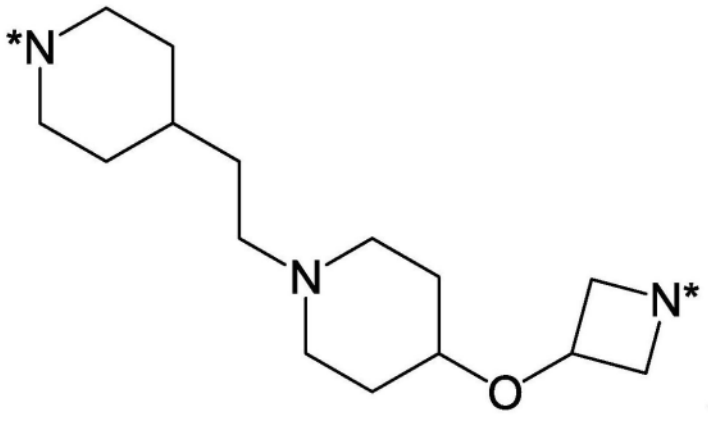




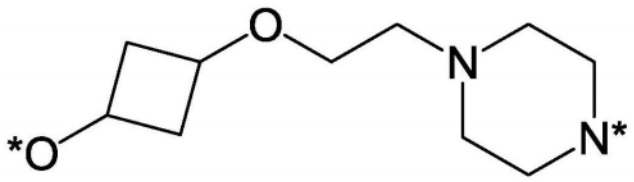
[0945]

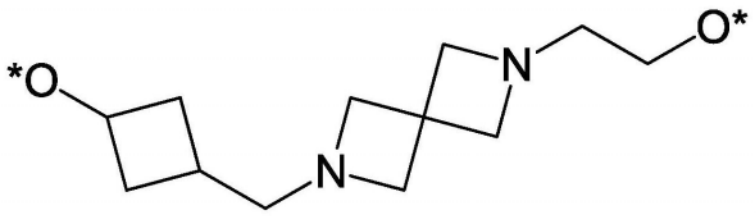


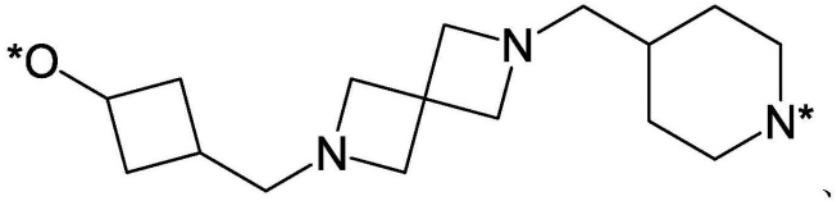


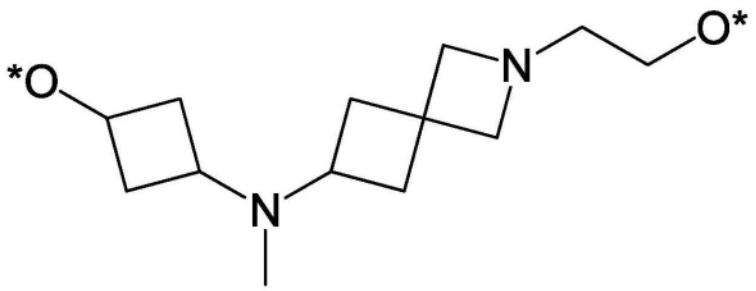


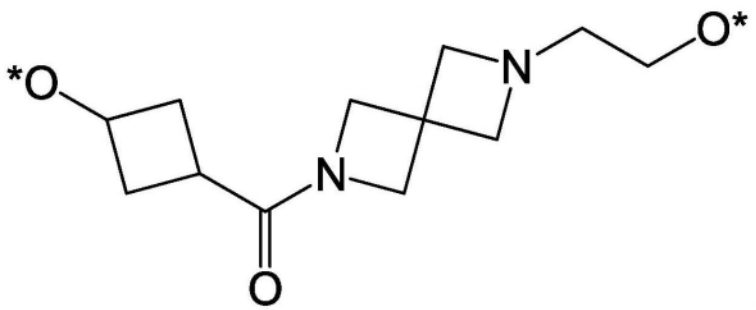
[0946]

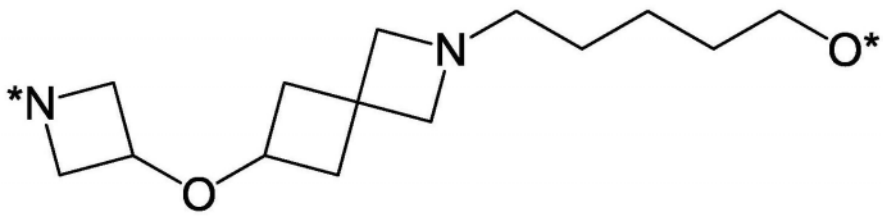


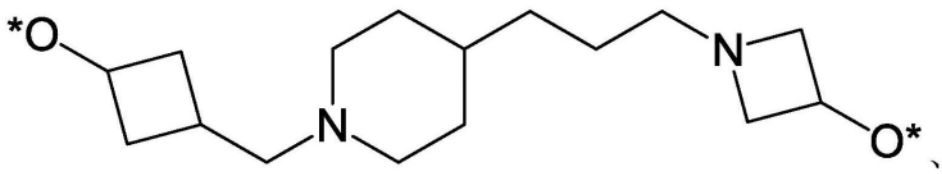


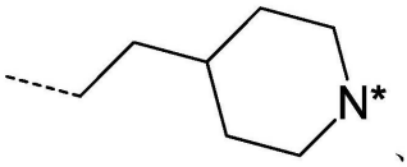


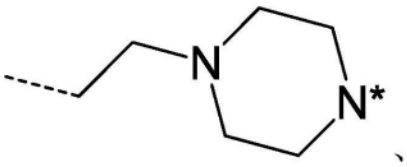


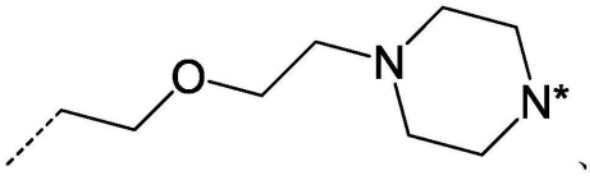


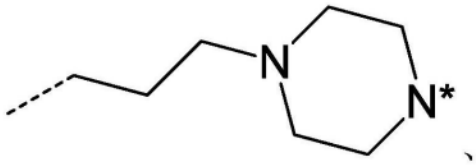


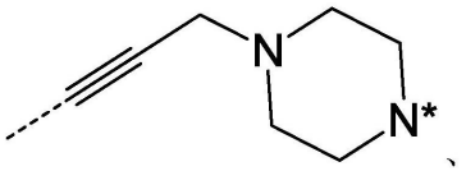


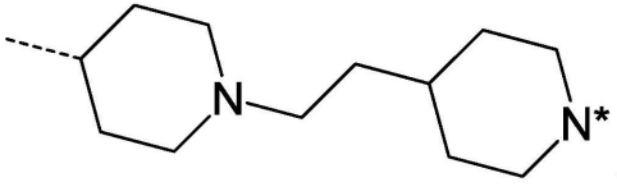




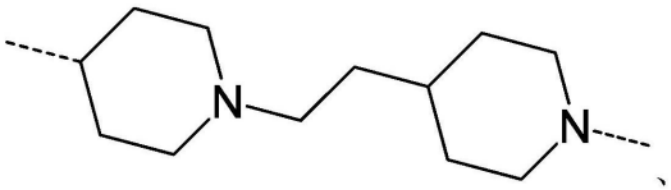


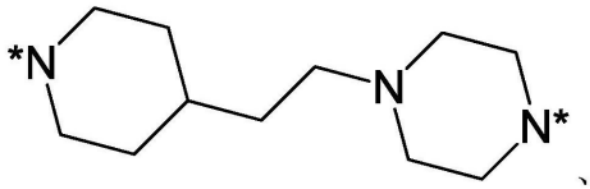


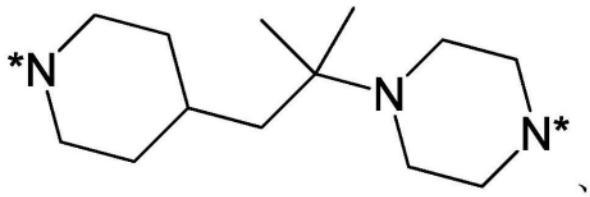


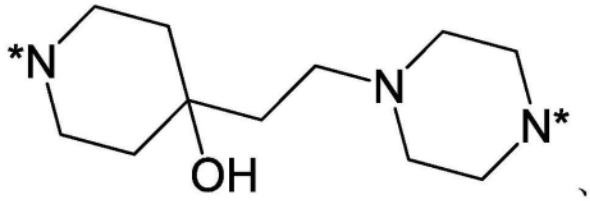


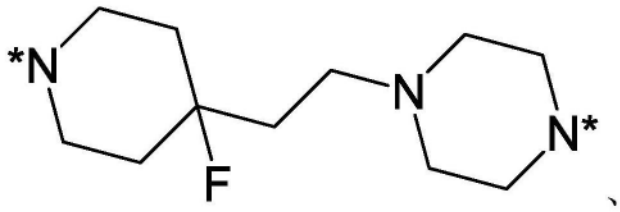
[0947]

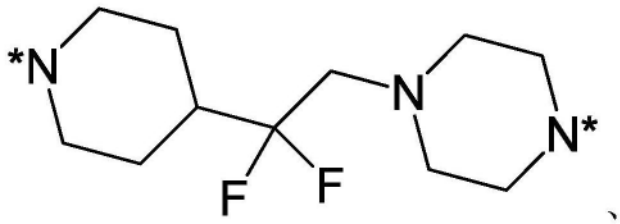


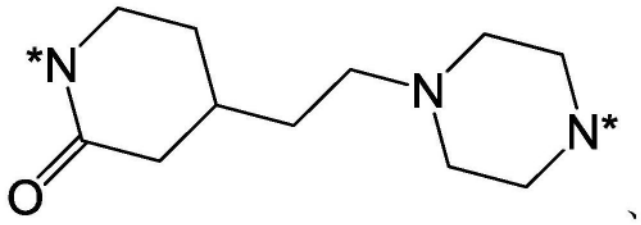




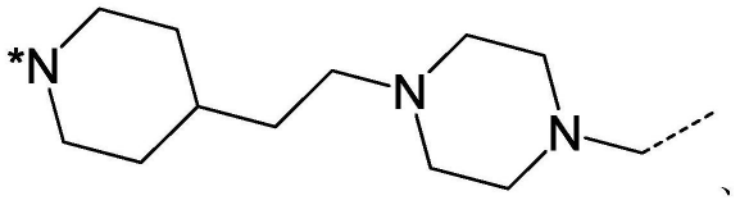


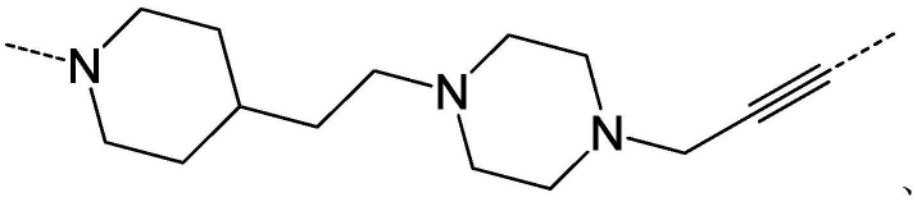


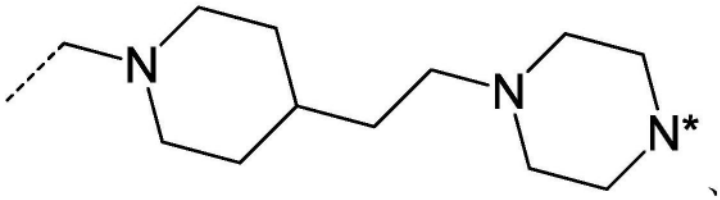


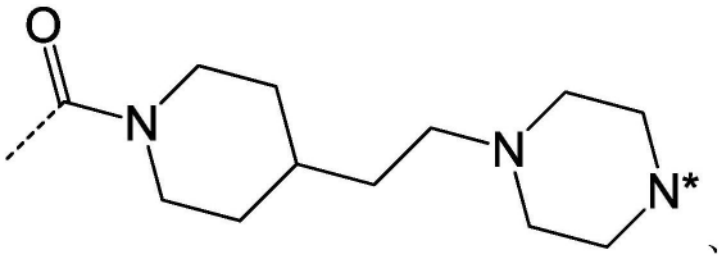


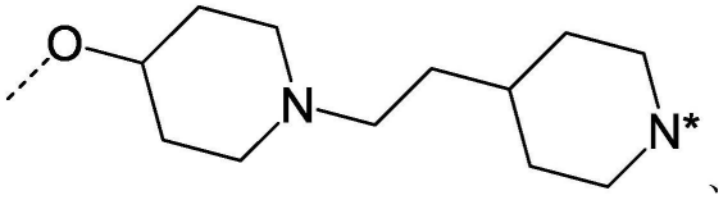
[0948]

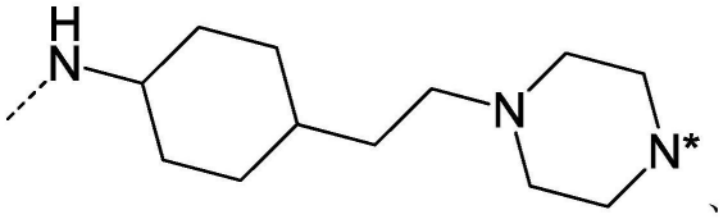


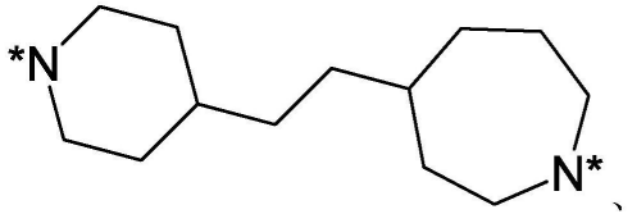




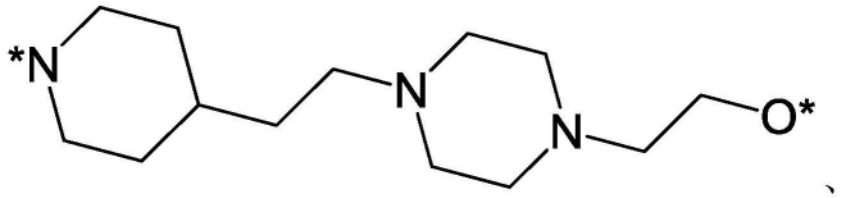


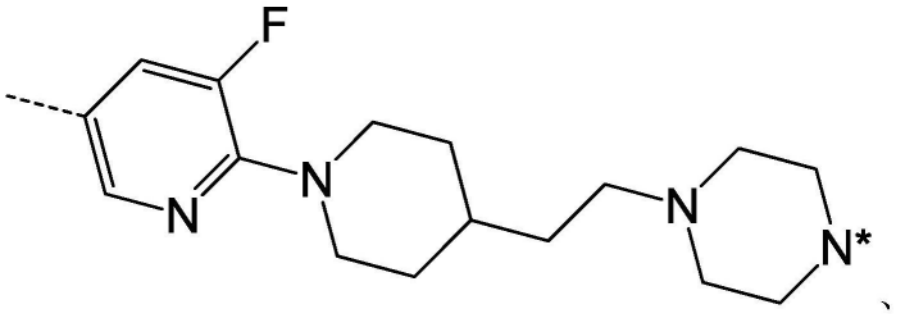


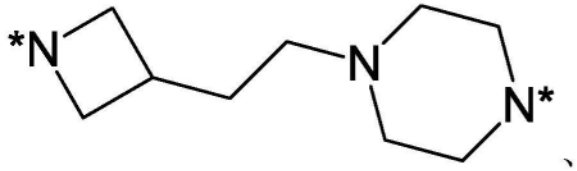


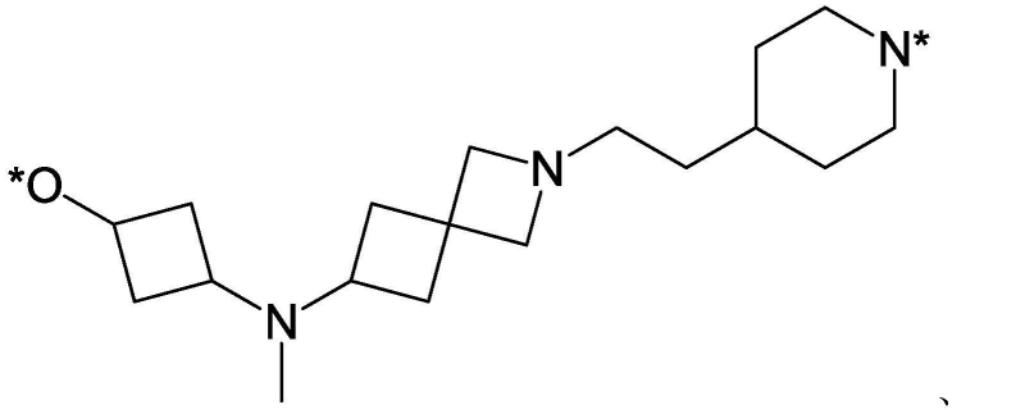


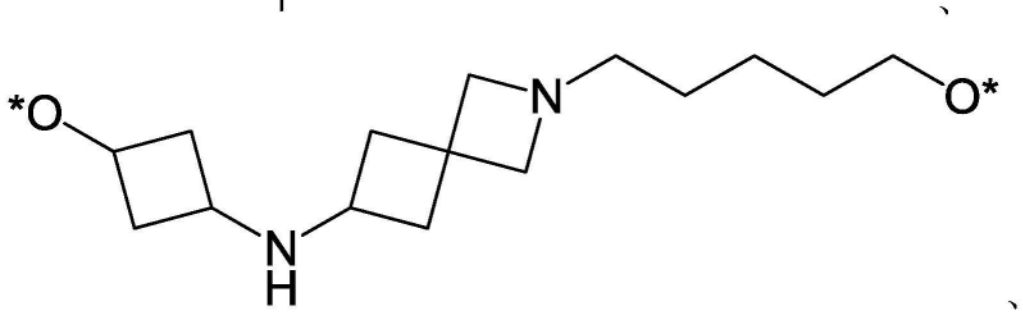
[0949]



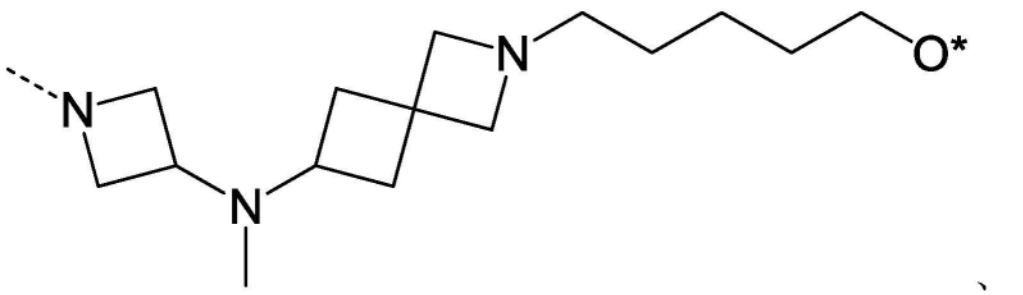


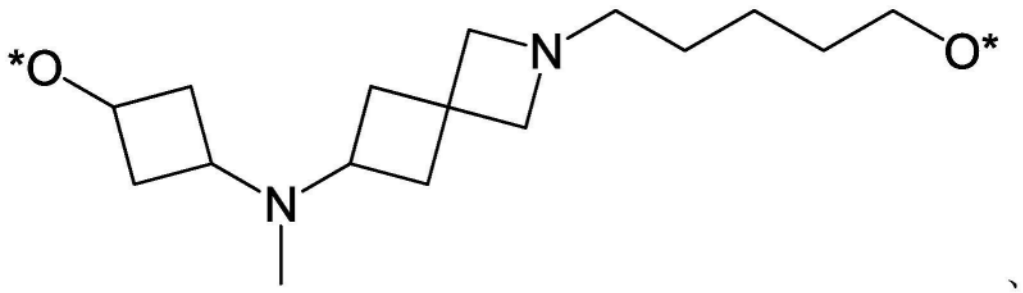


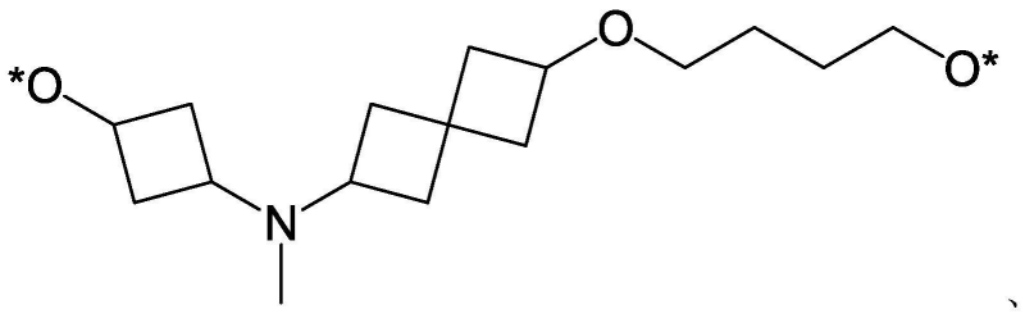


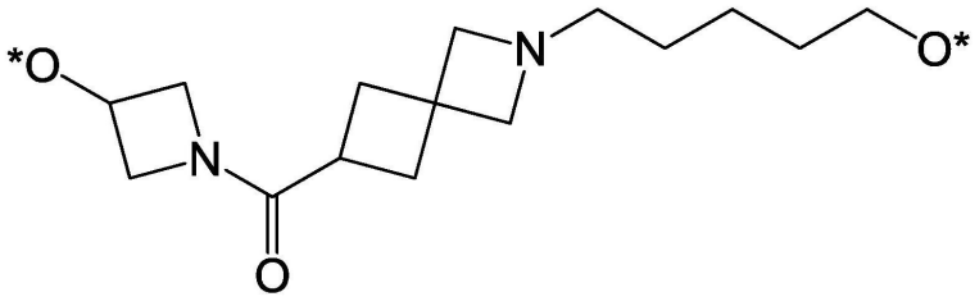


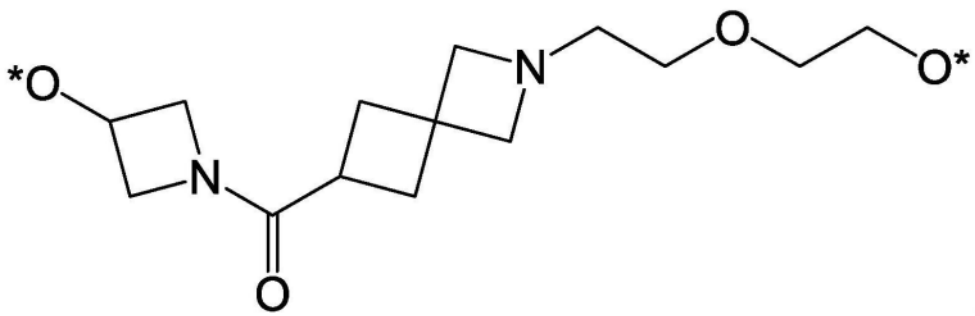
[0950]

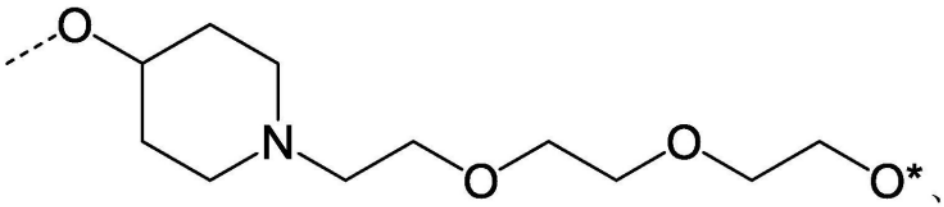




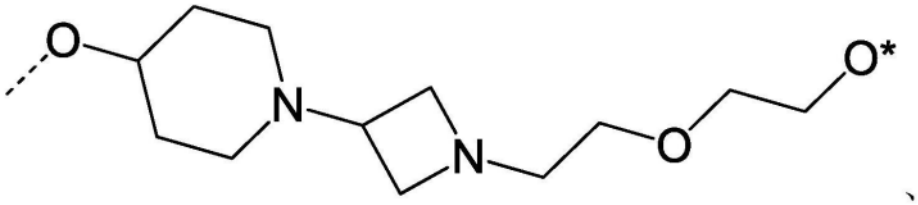


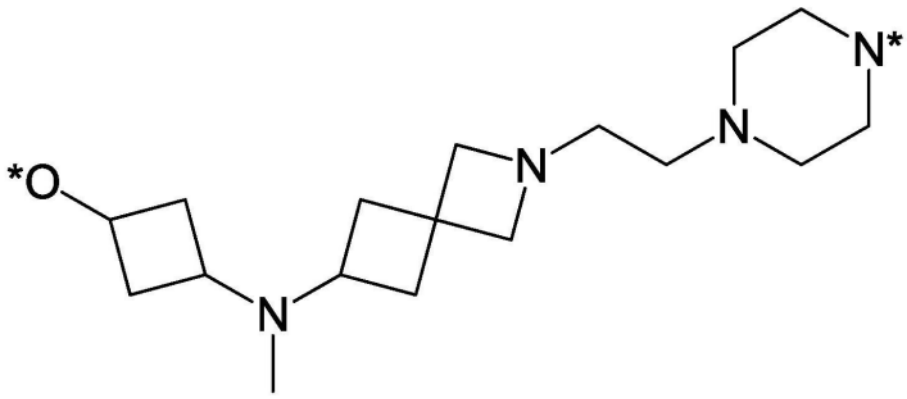


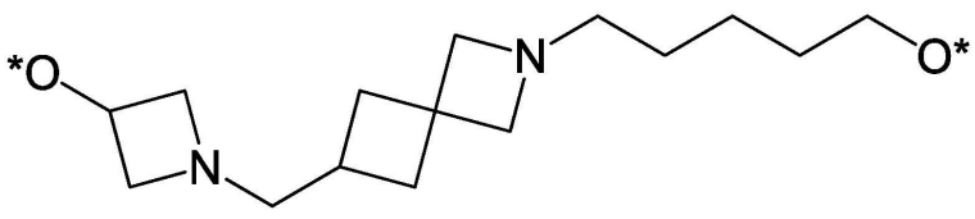


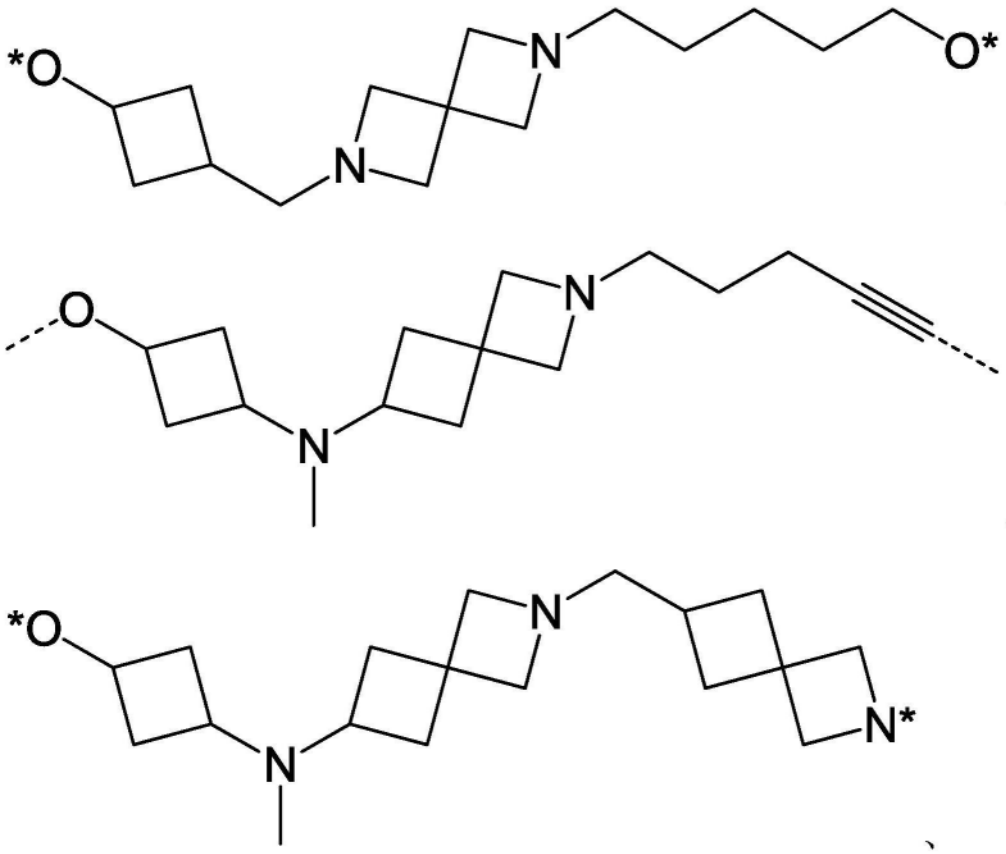


[0951]

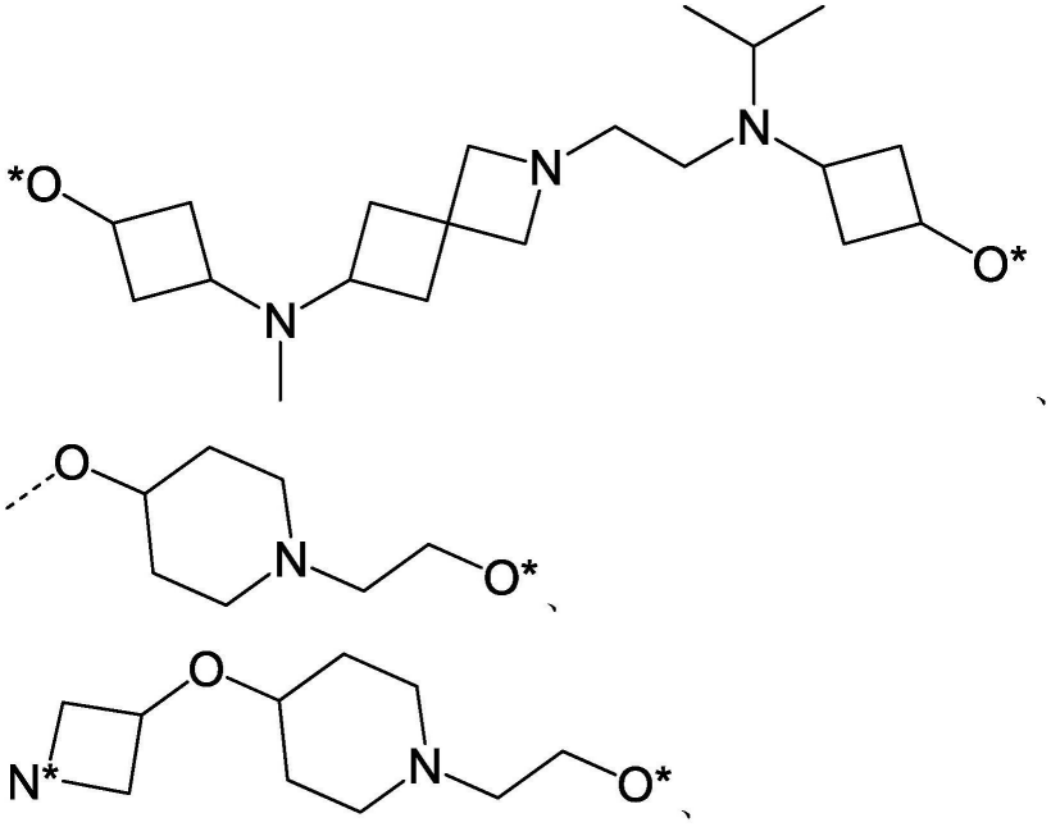




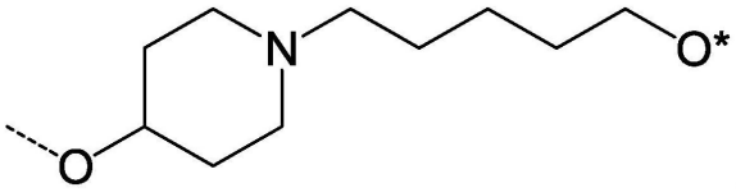


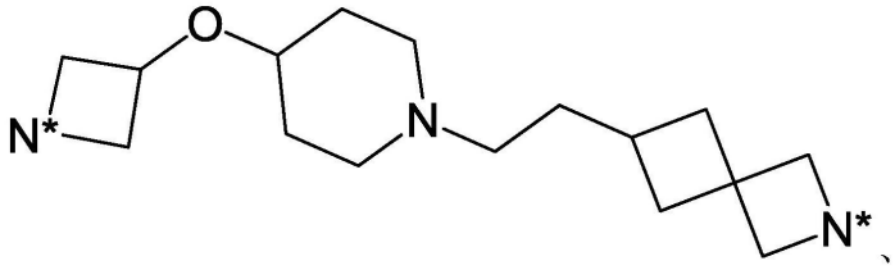


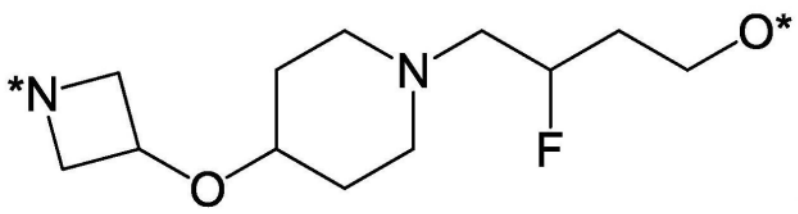
[0952]

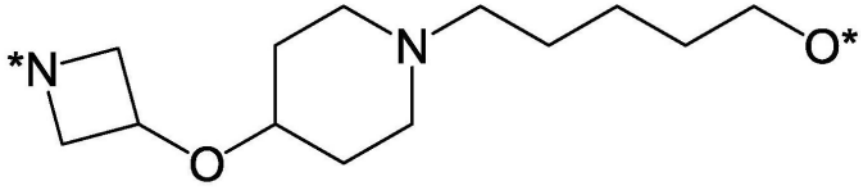


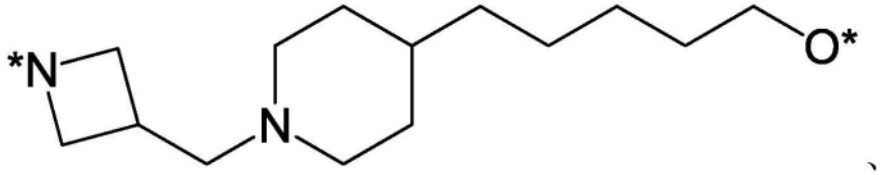
[0953]

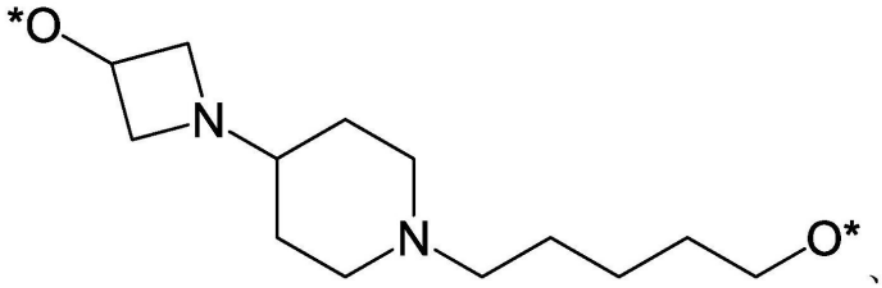


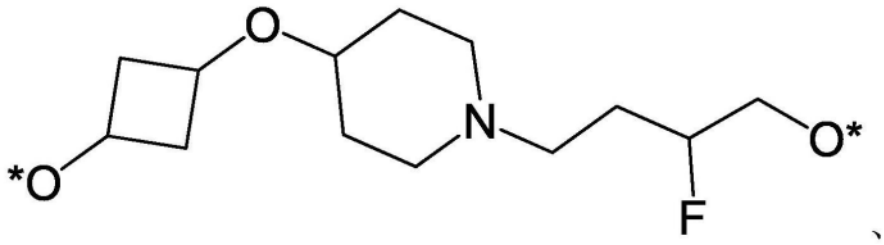


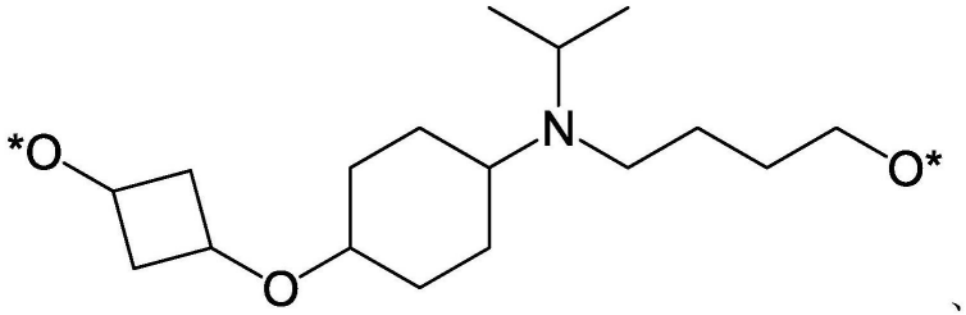


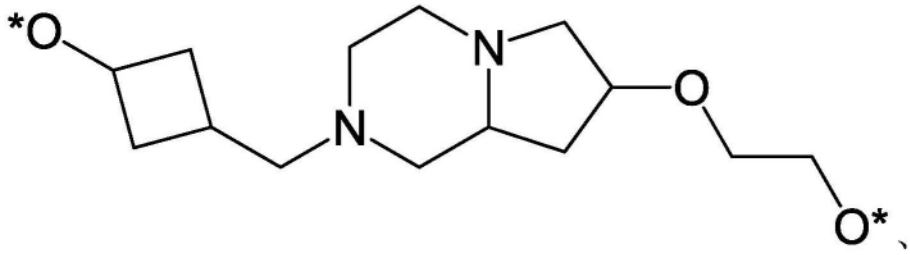




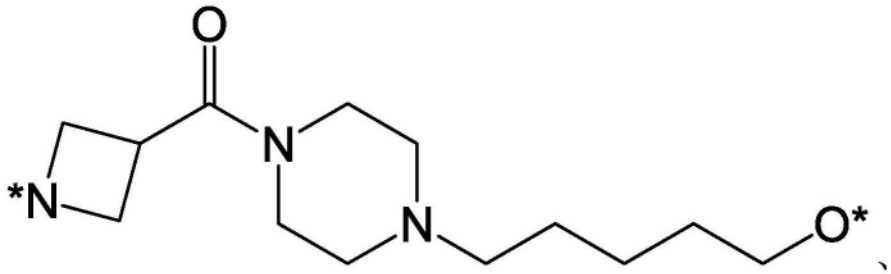


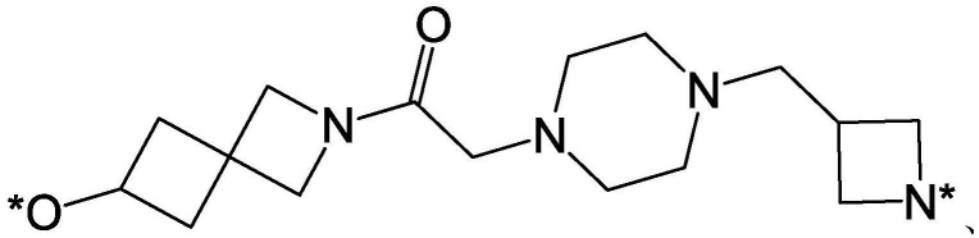


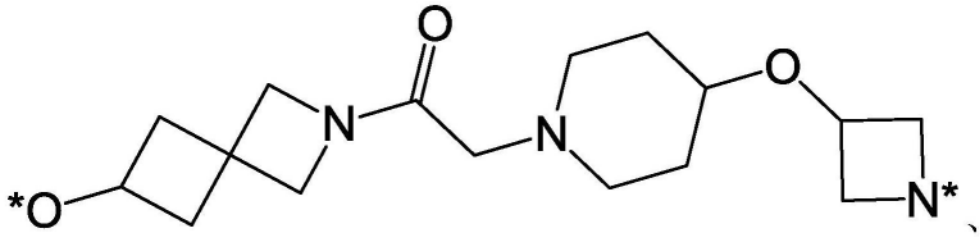


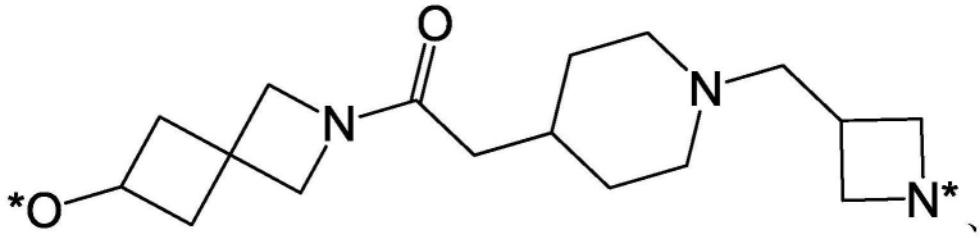


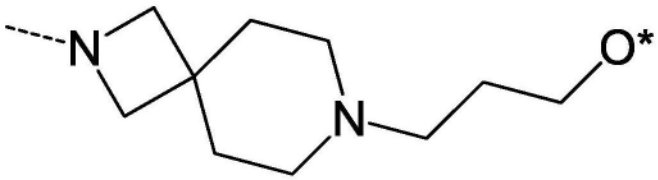
[0954]

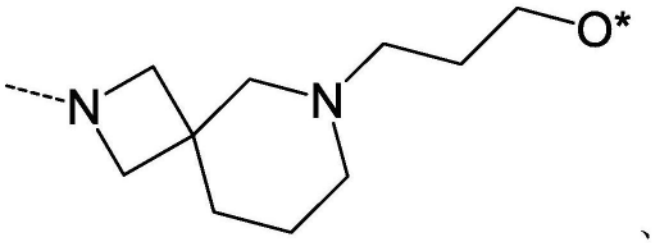


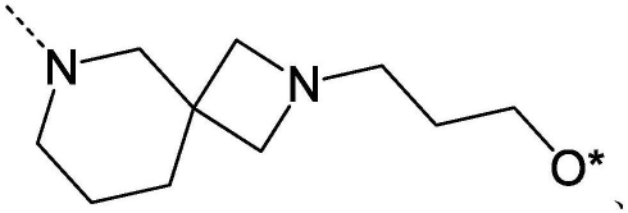




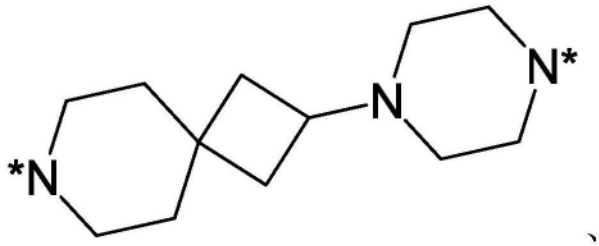


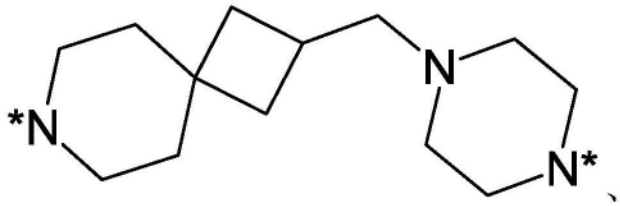


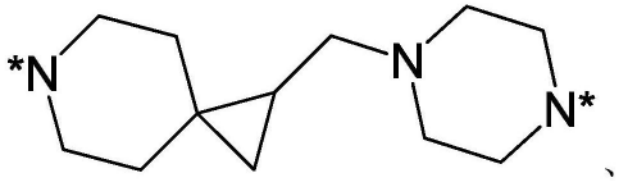


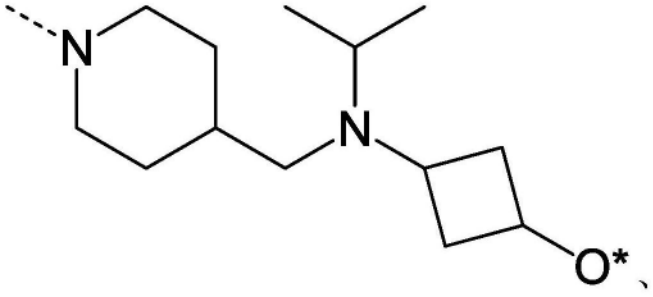


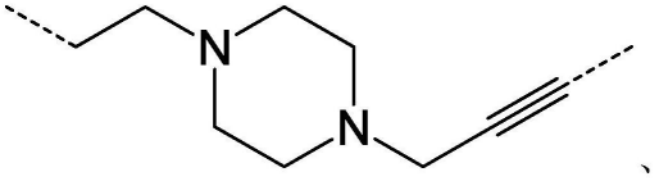
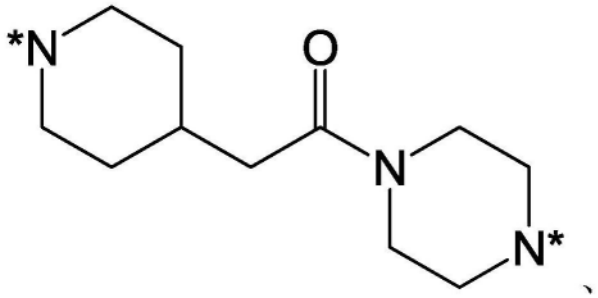
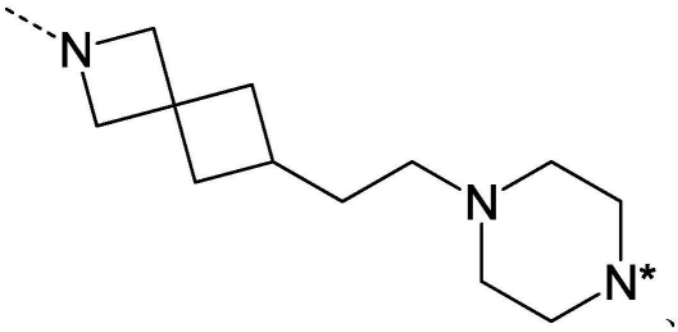
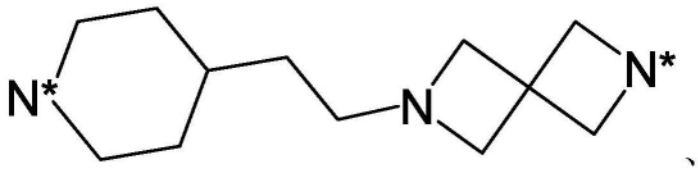
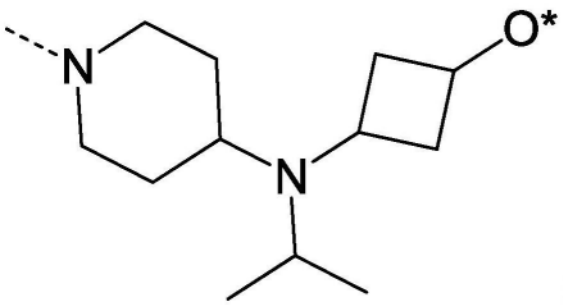
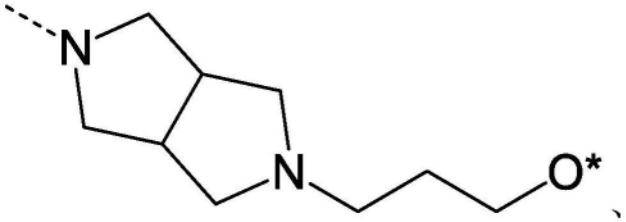
[0955]





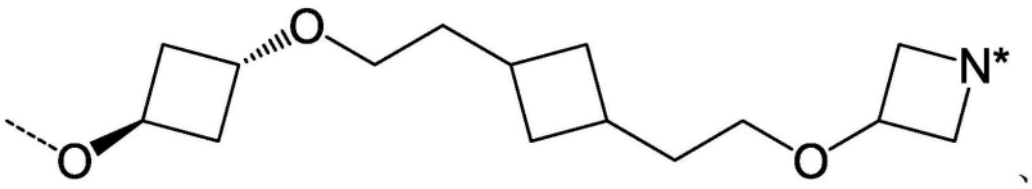


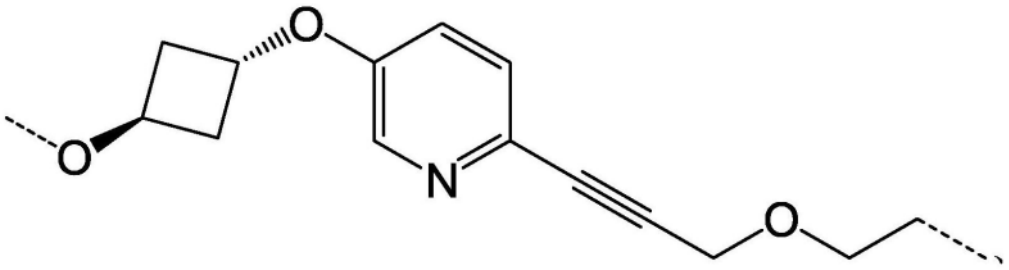


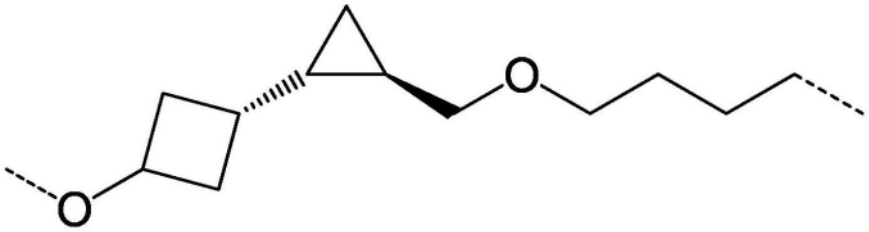
[0956] 




和


[0957] 其中每个*和 是PTM或ULM的附接位点。

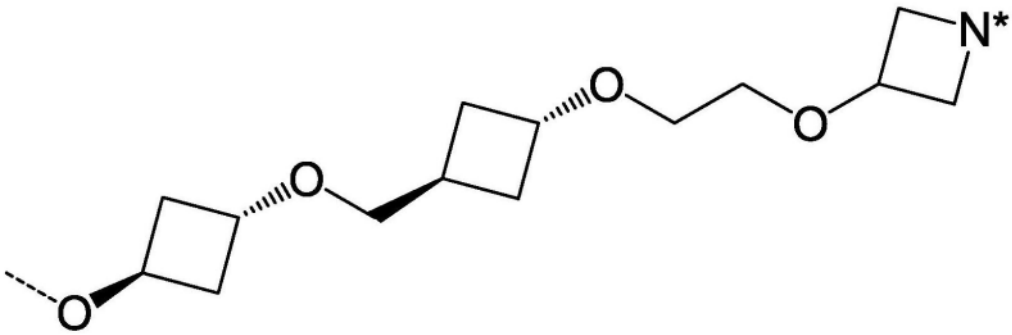
[0958] 在本文所述的任何方面或实施方案中、接头(L)选自：

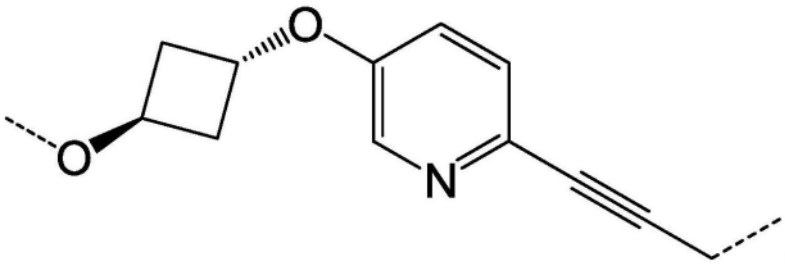


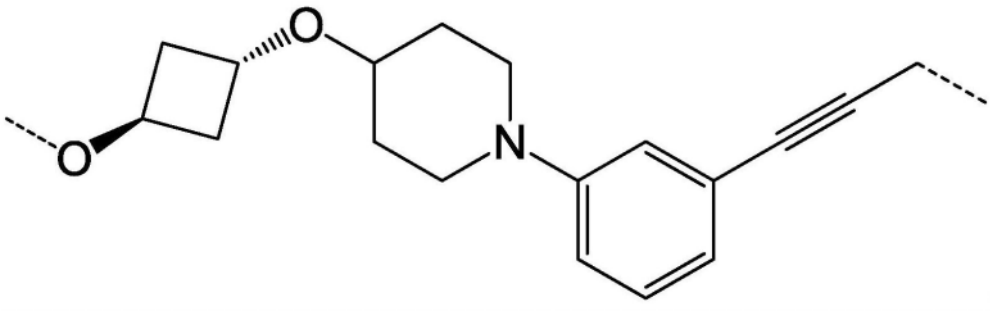


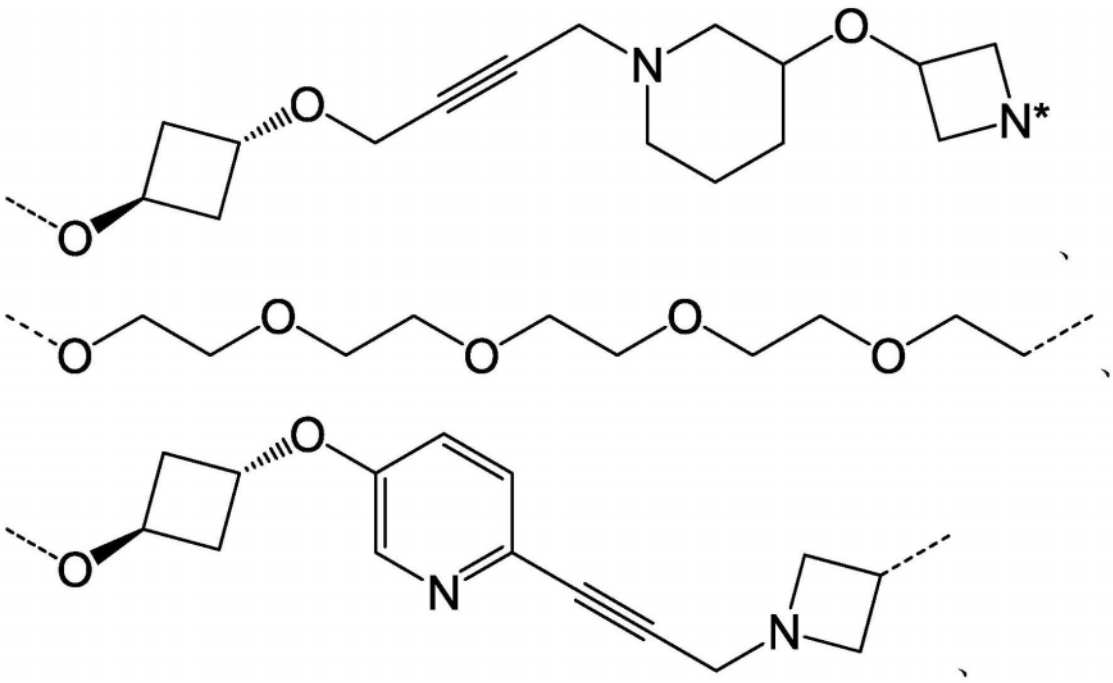


[0959]

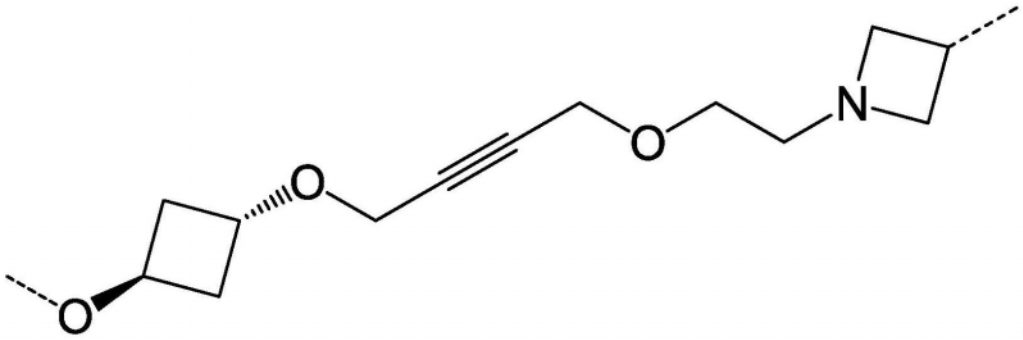


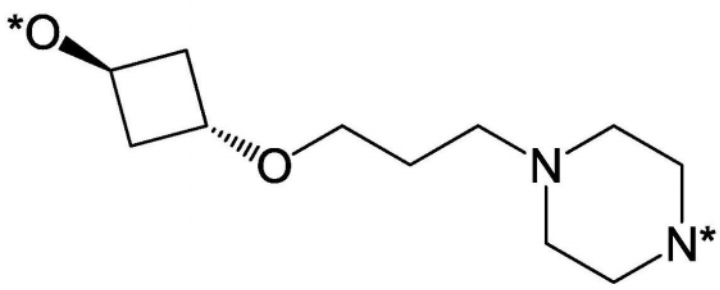


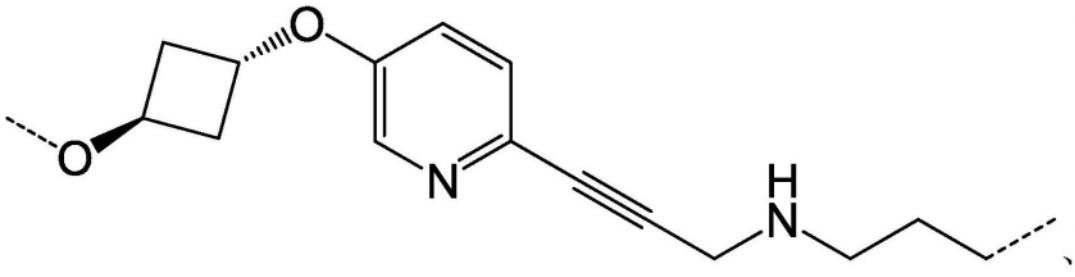


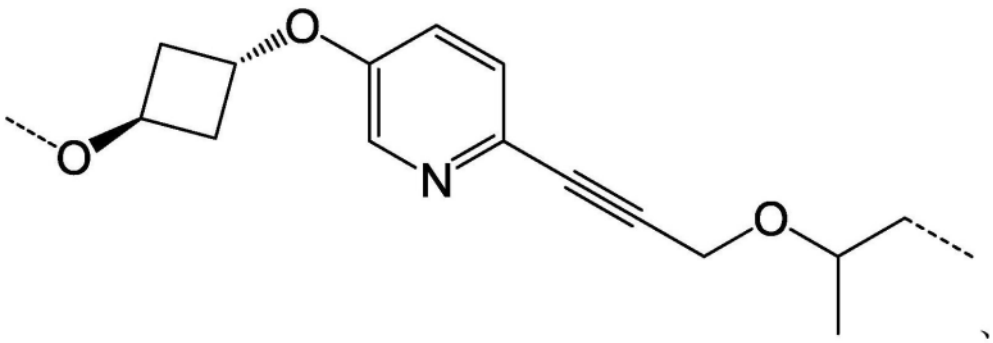


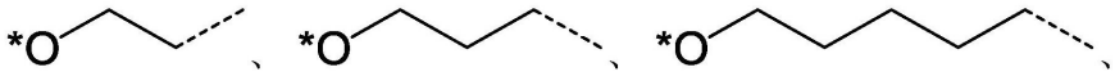
[0960]

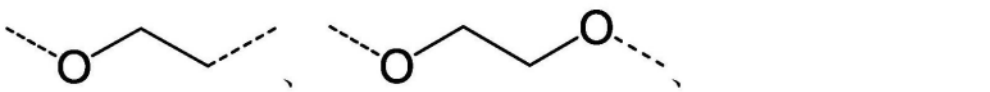


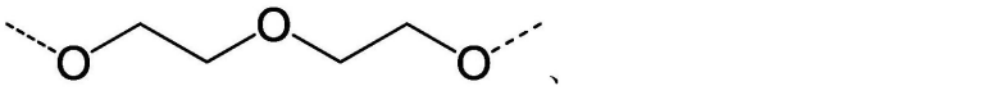




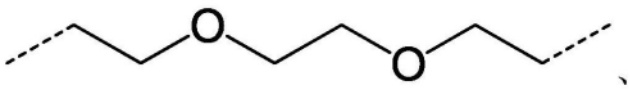


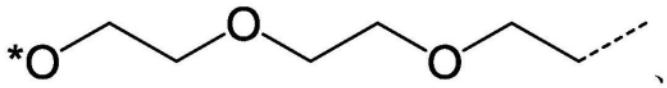


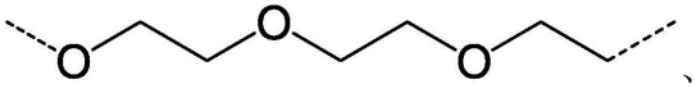


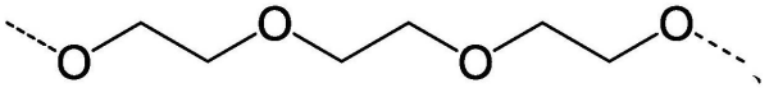


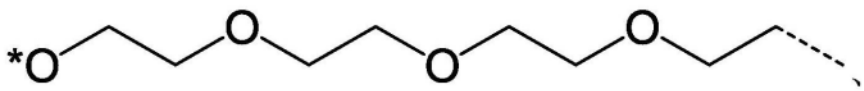
[0961]

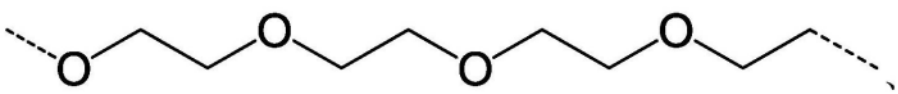


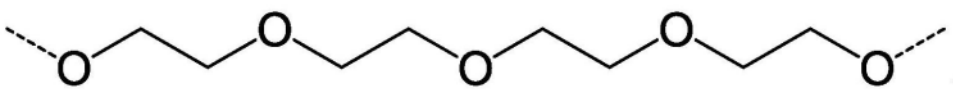


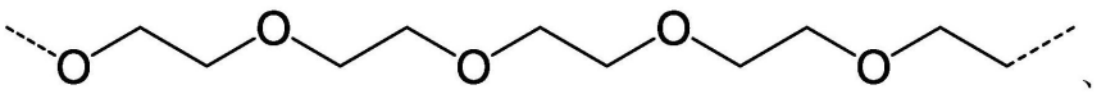




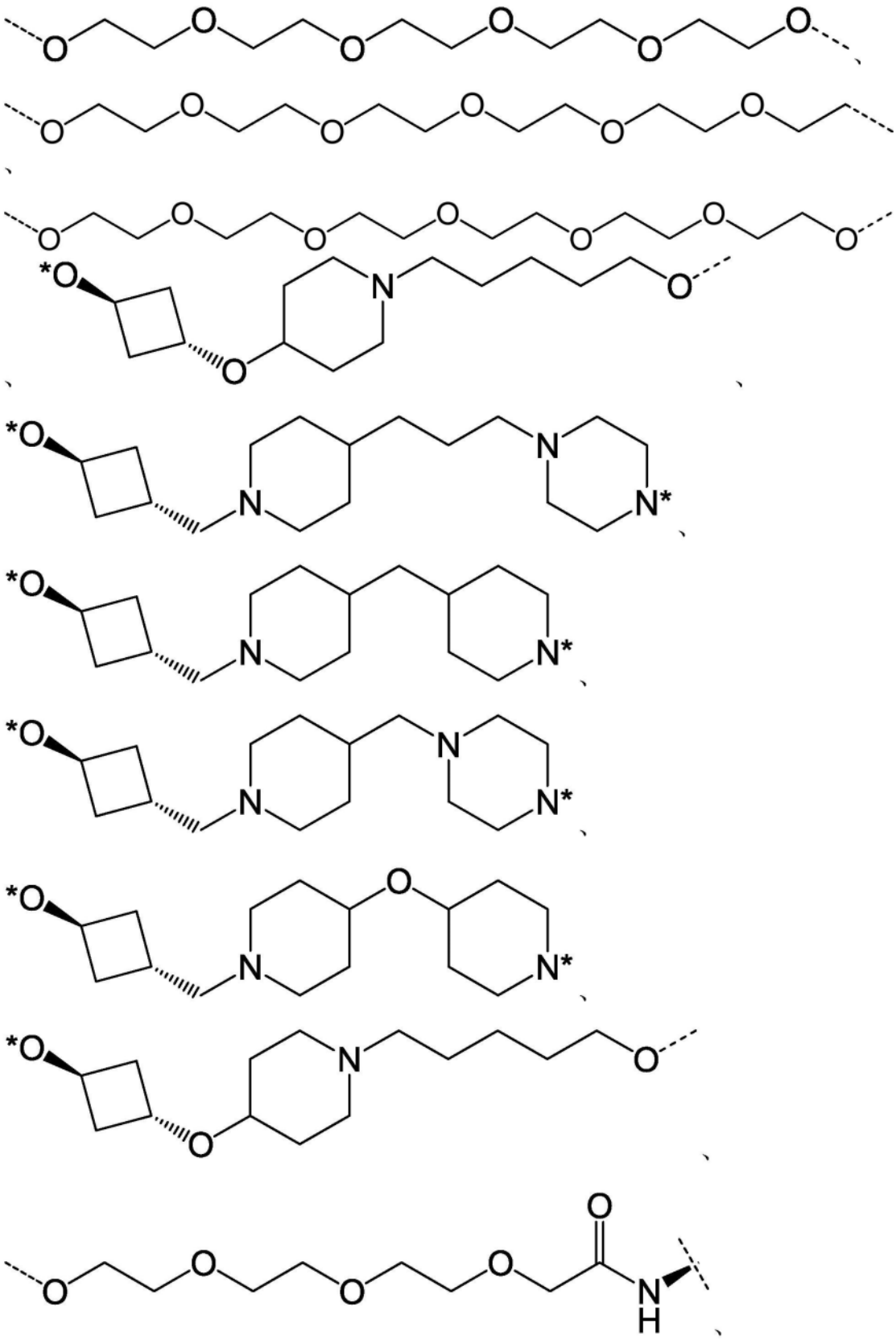


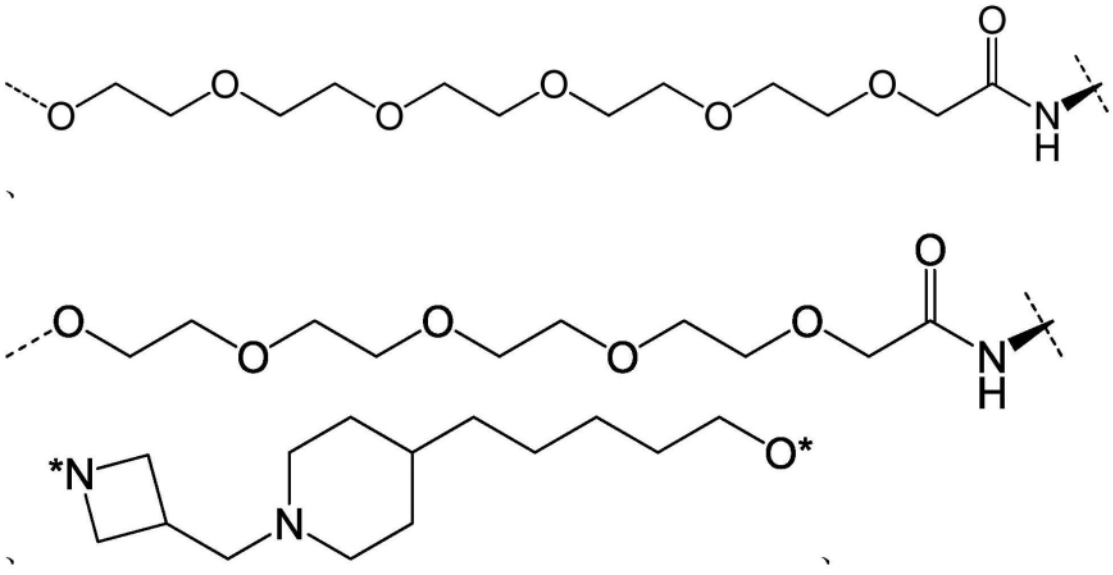




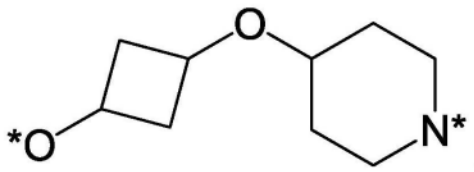


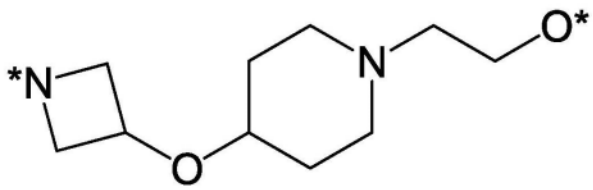
[0962]

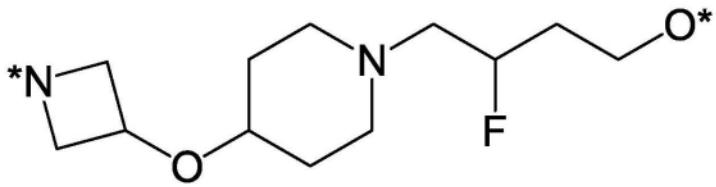


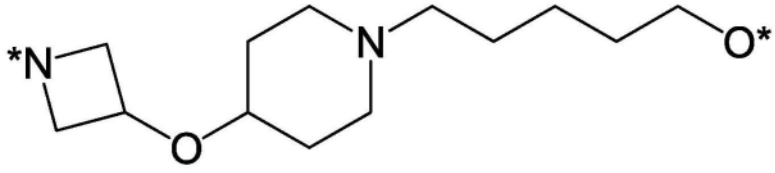


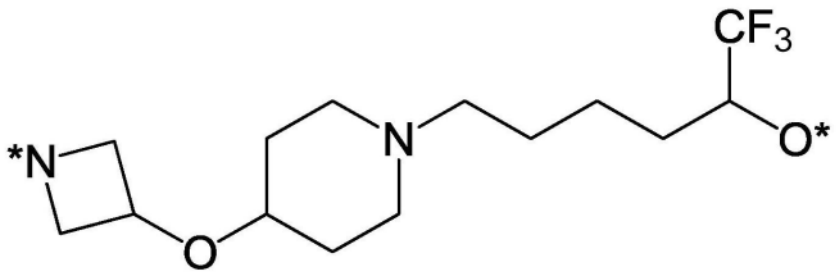
[0963]

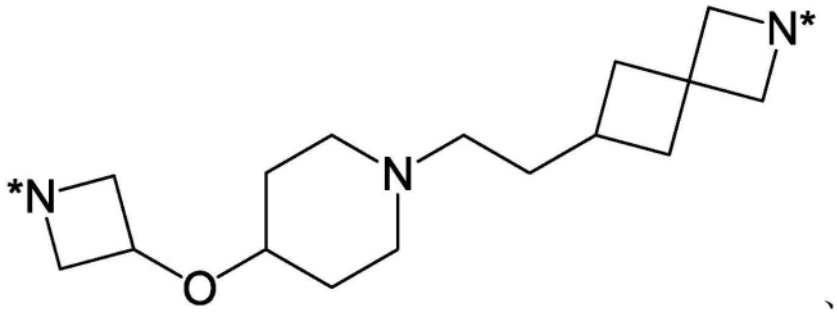


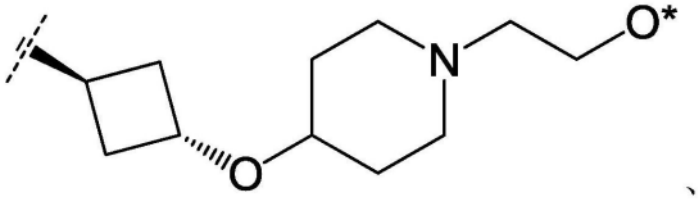




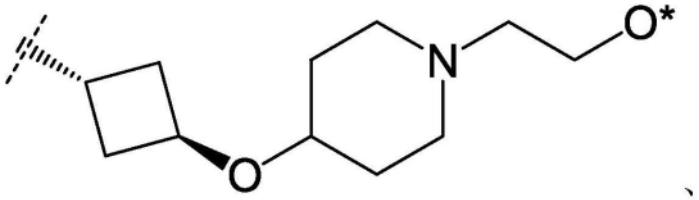


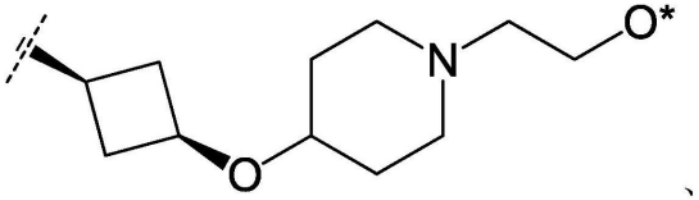


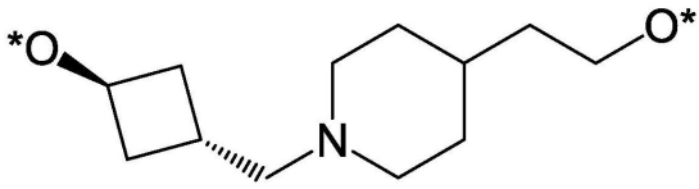


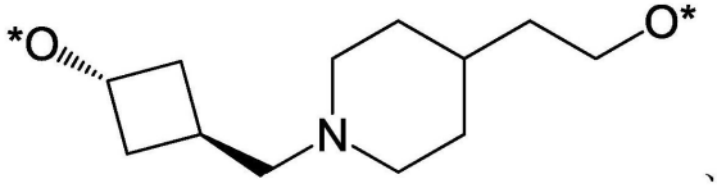


[0964]

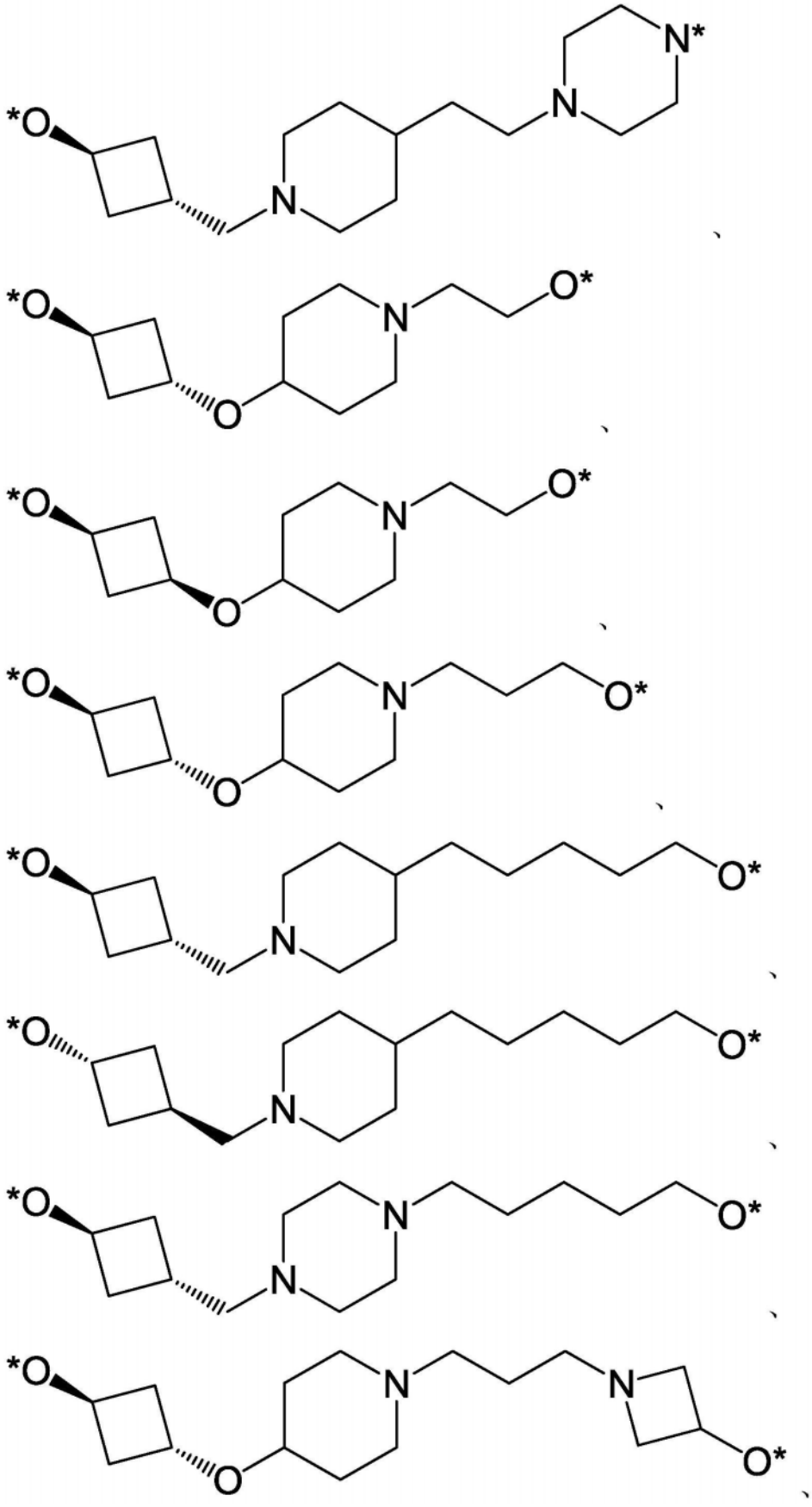


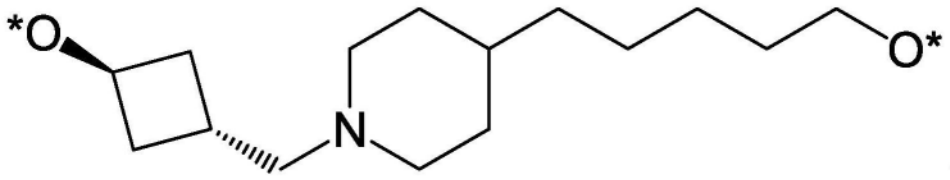


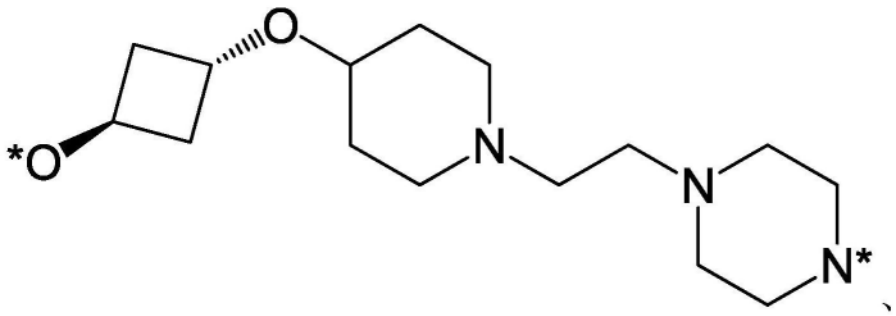


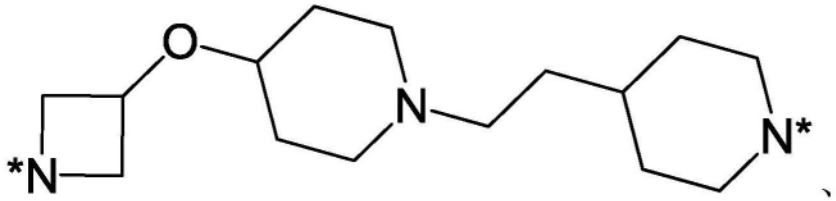


[0965]

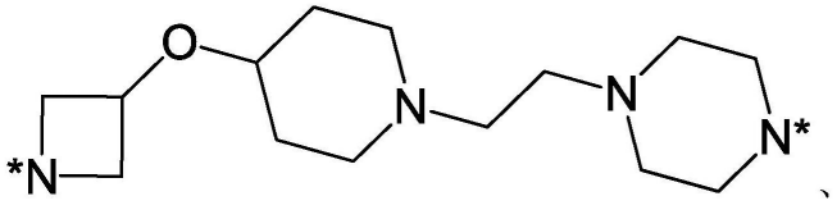


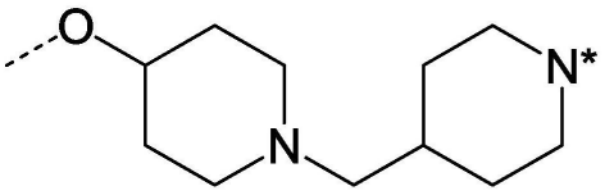


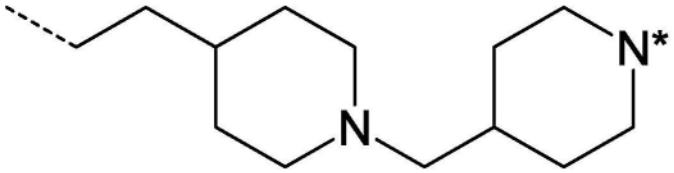


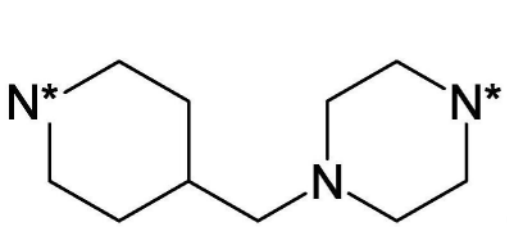


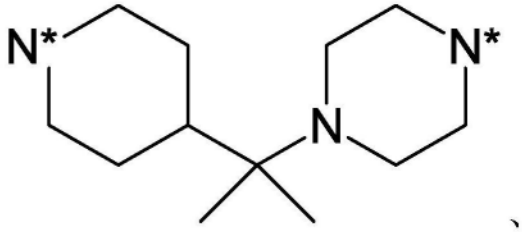
[0966]

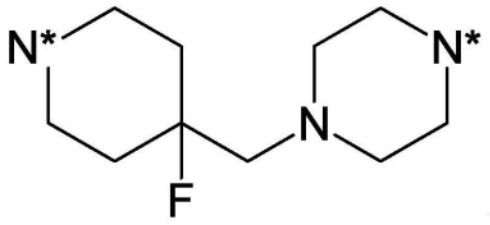


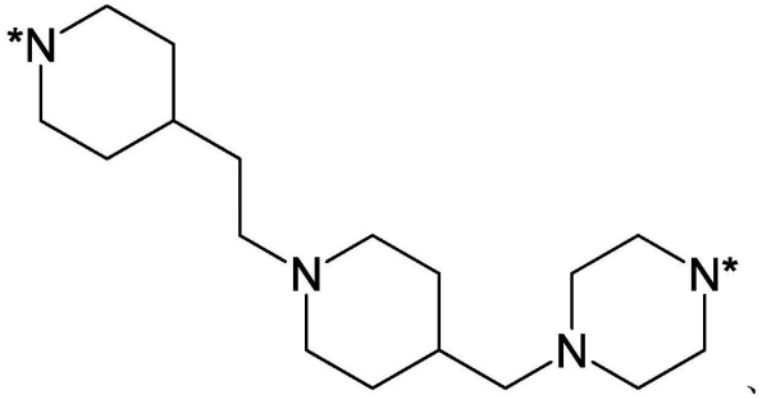




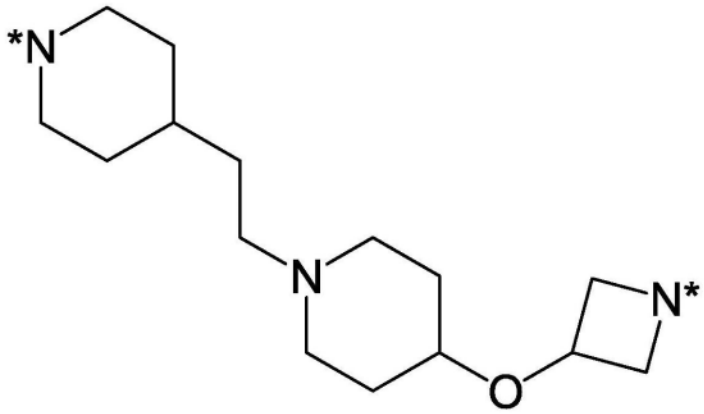


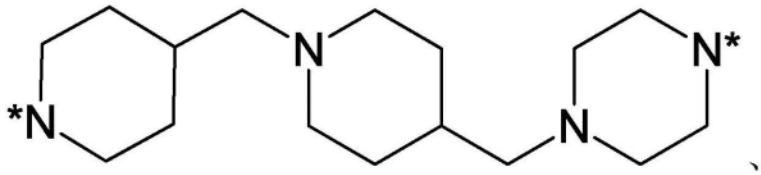


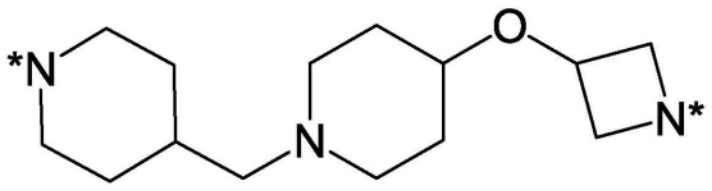


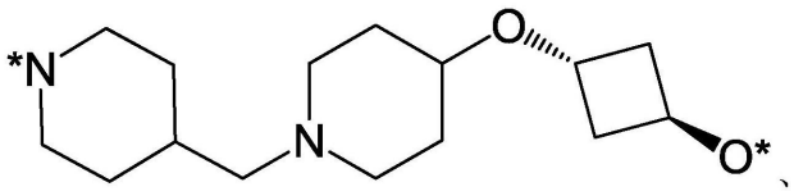


[0967]

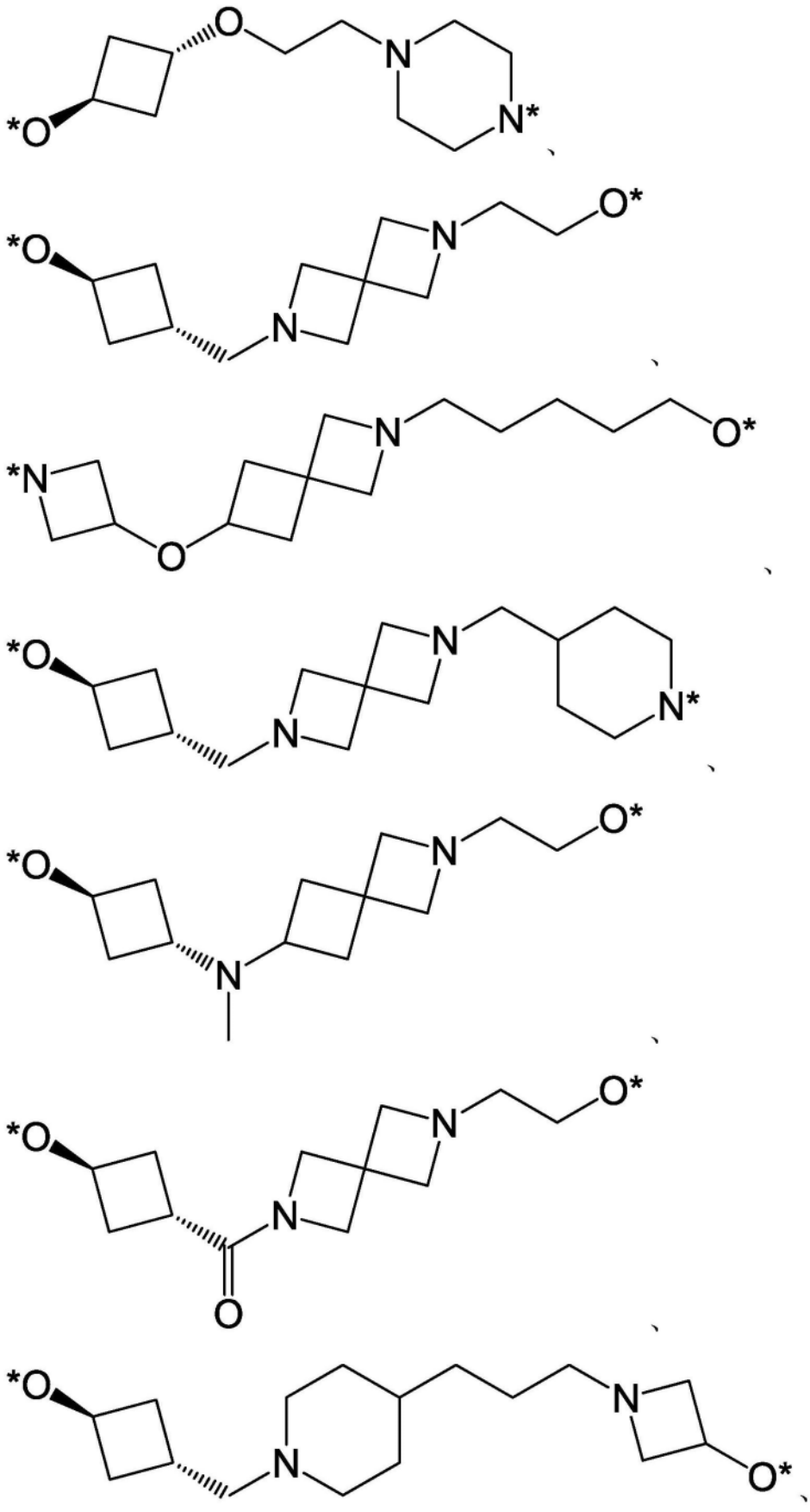


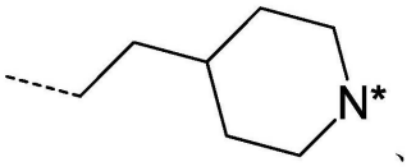
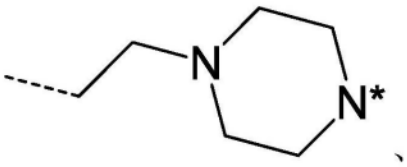
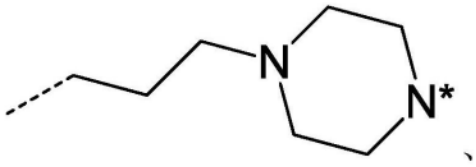
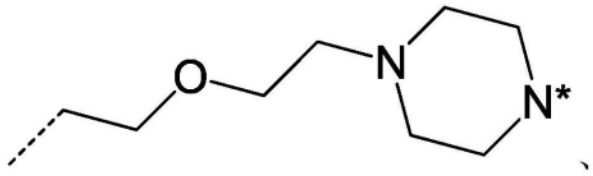
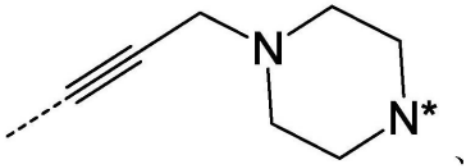


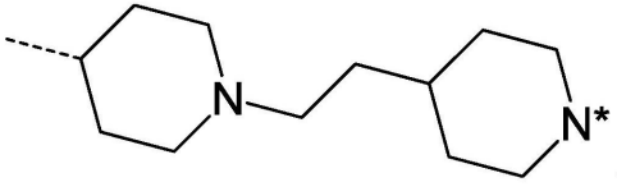




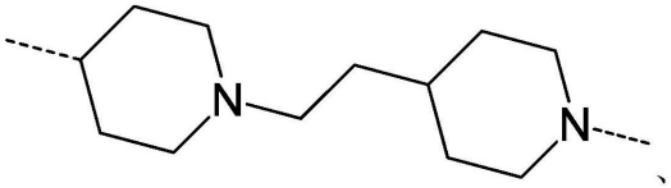
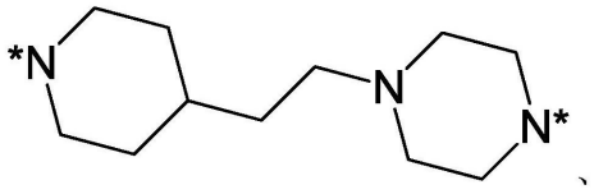
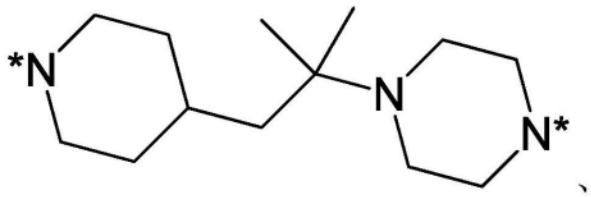
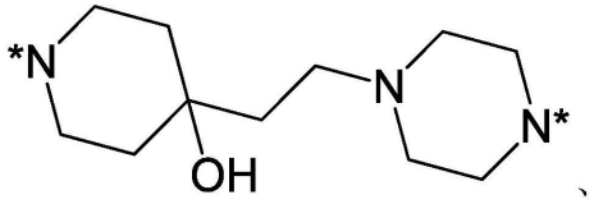
[0968]

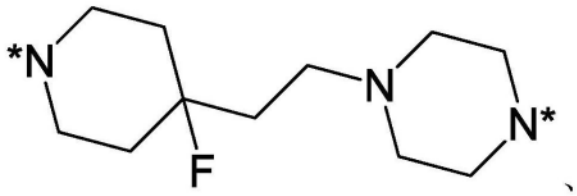


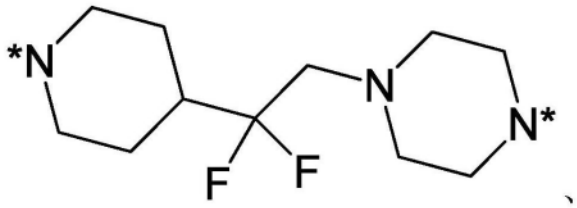






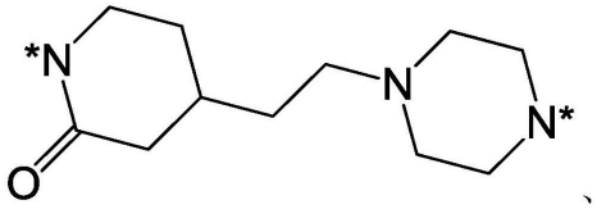


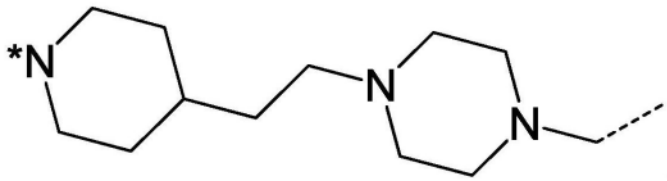
[0969]

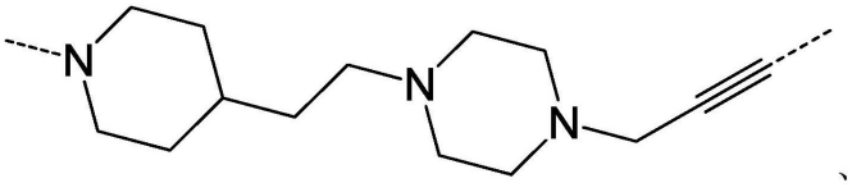


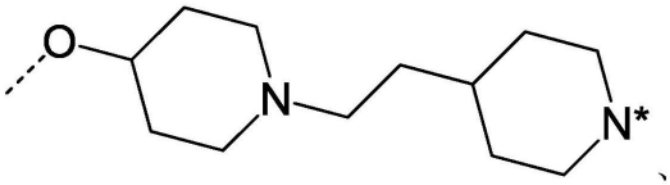


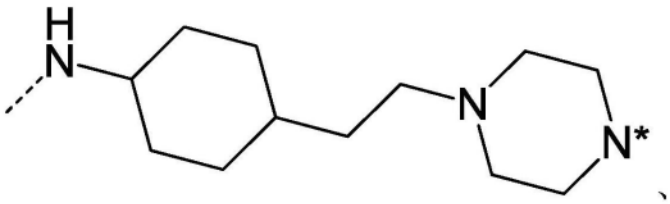


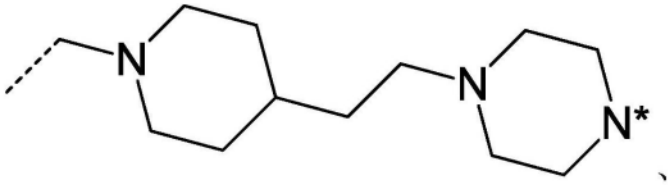


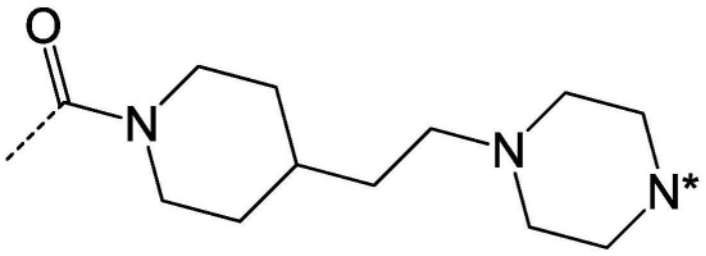
[0970]

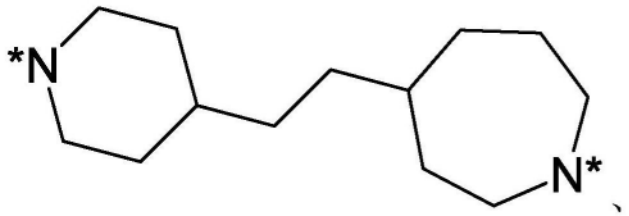


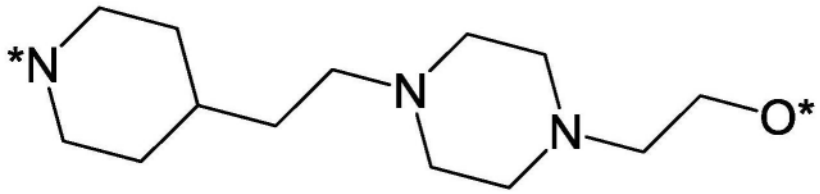




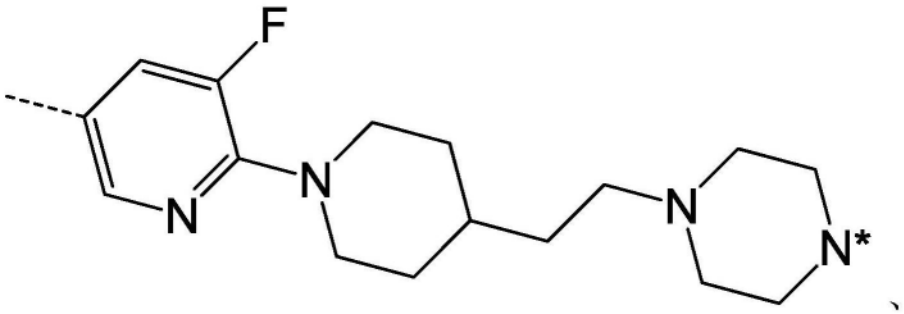


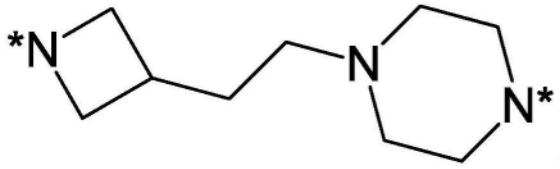


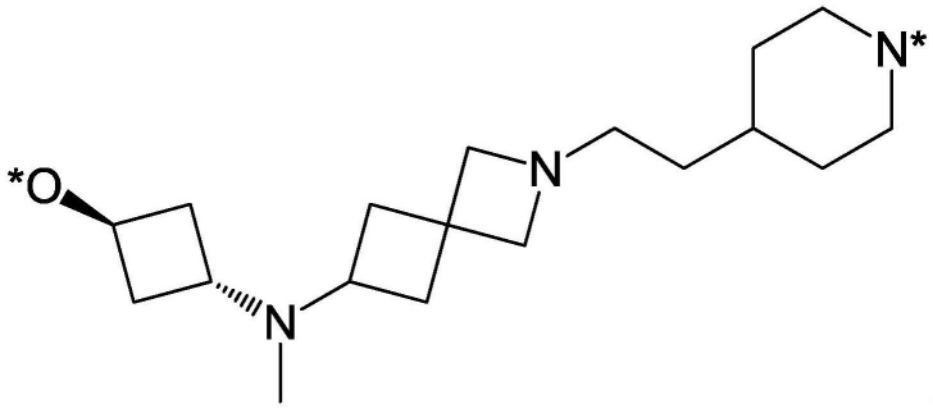


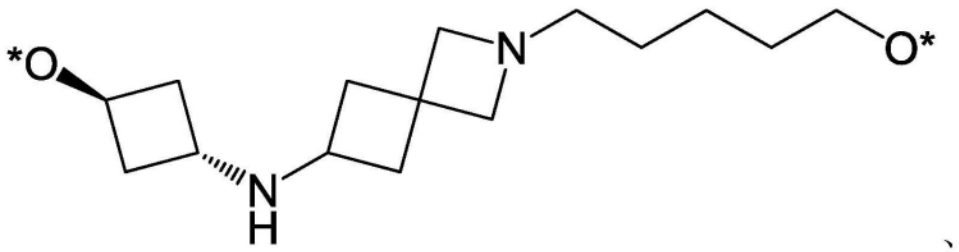


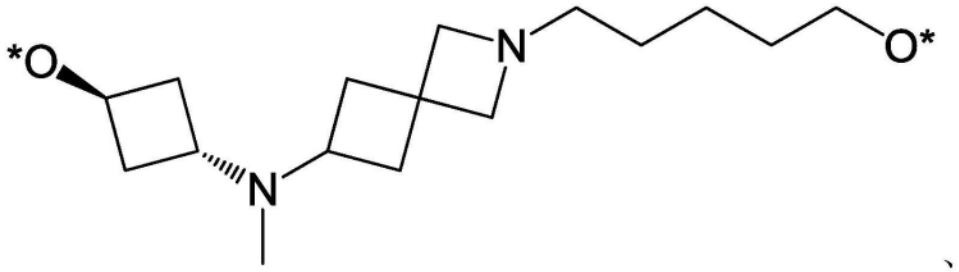
[0971]

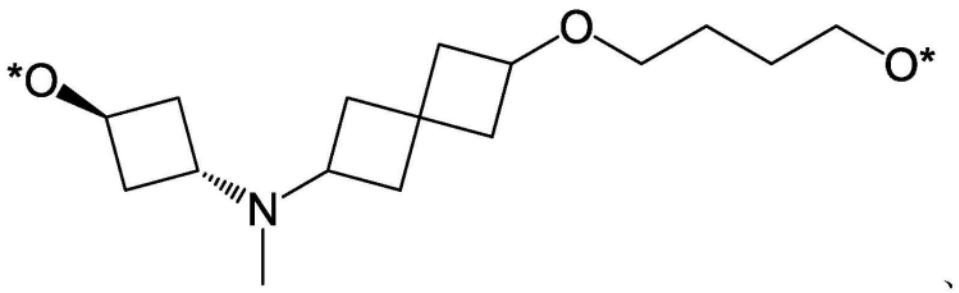




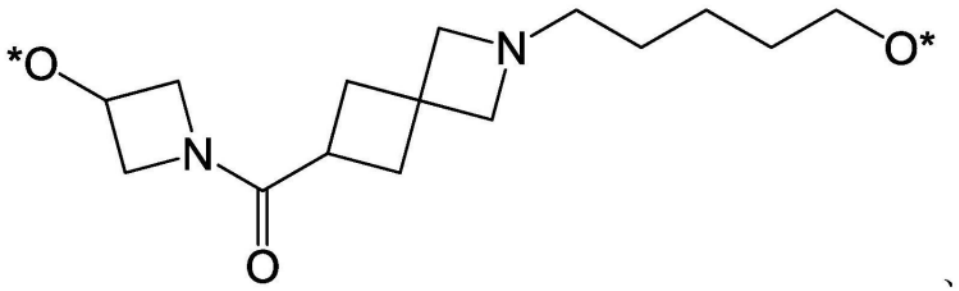


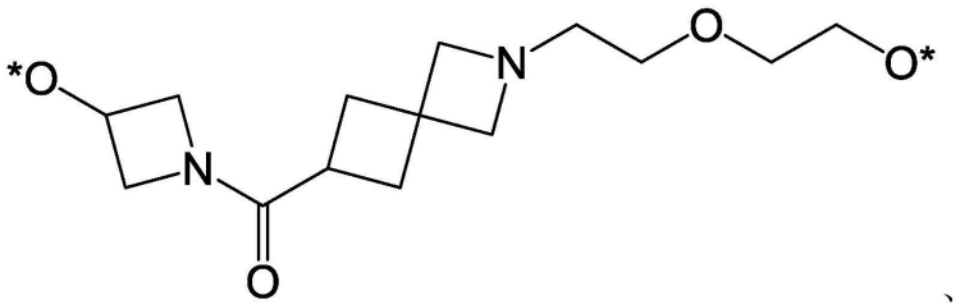


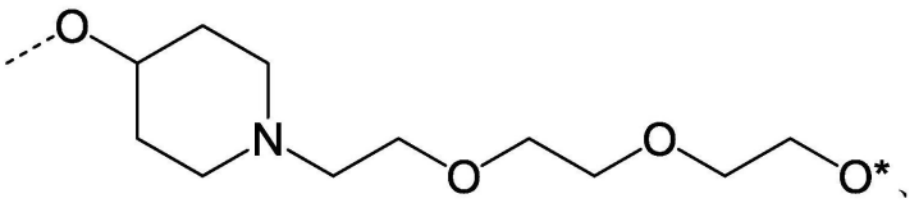




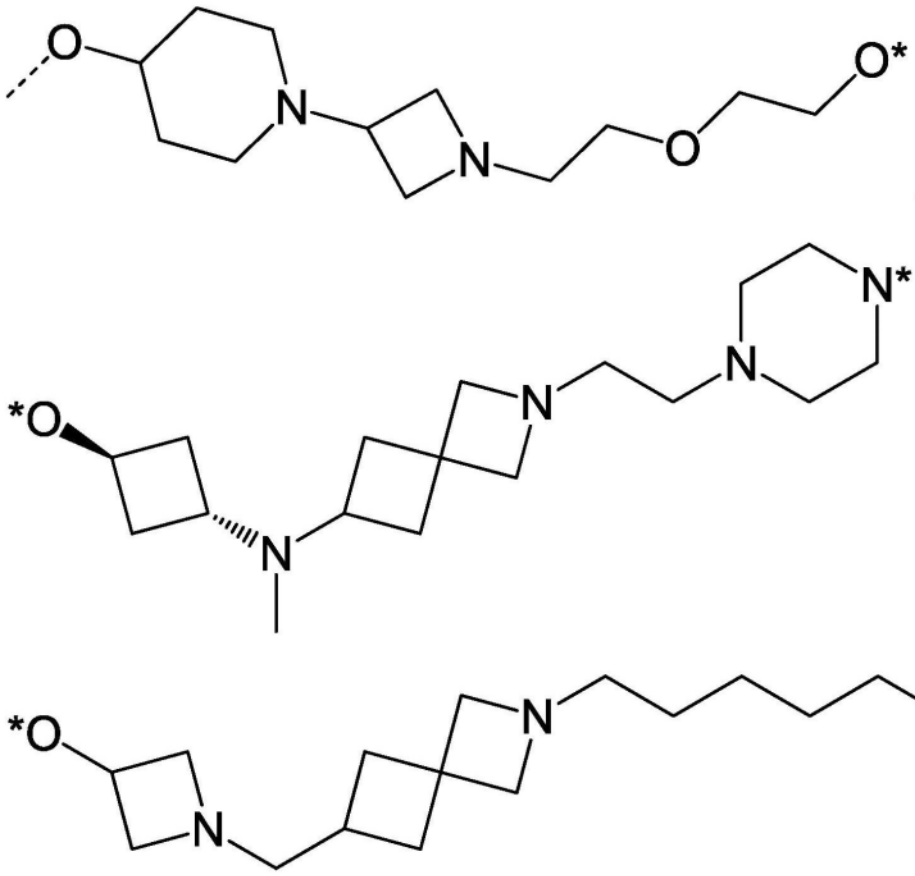
[0972]

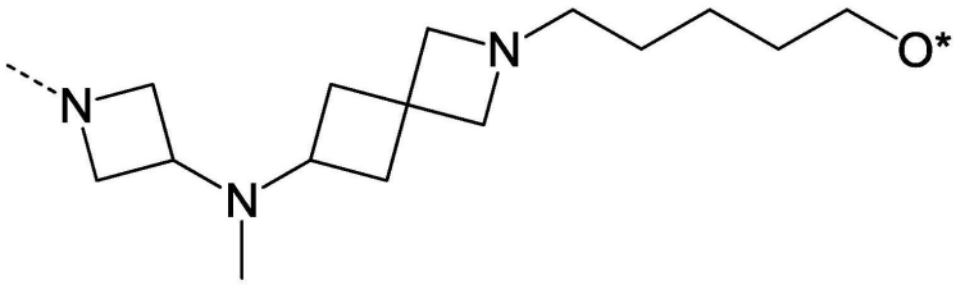


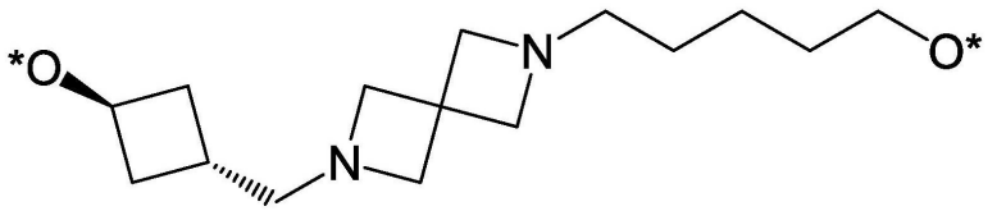


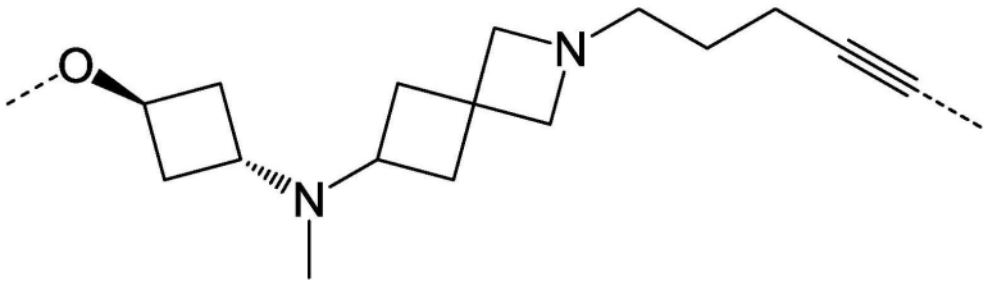


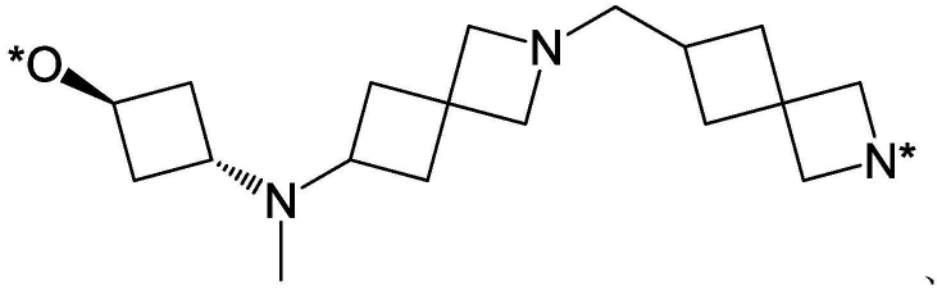
[0973]

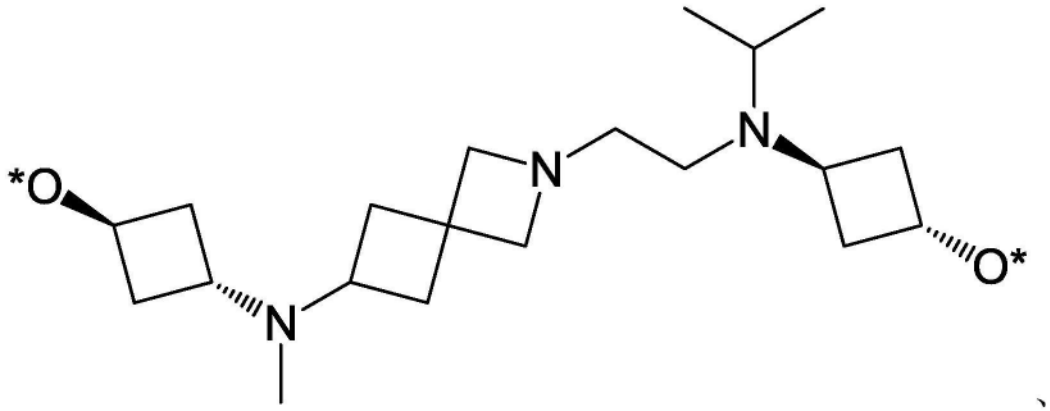




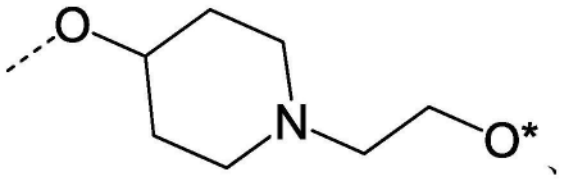


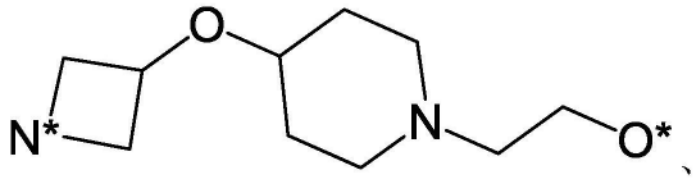


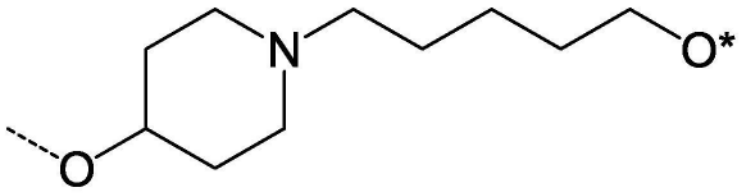


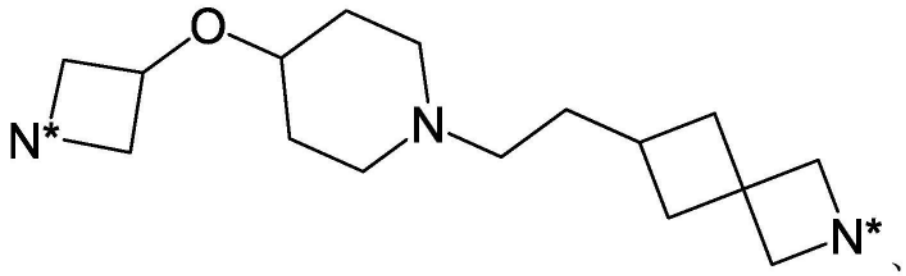


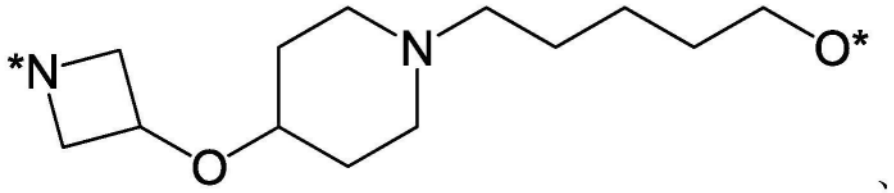
[0974]

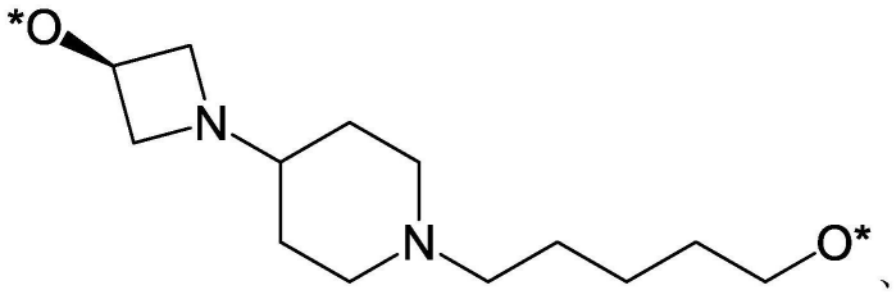


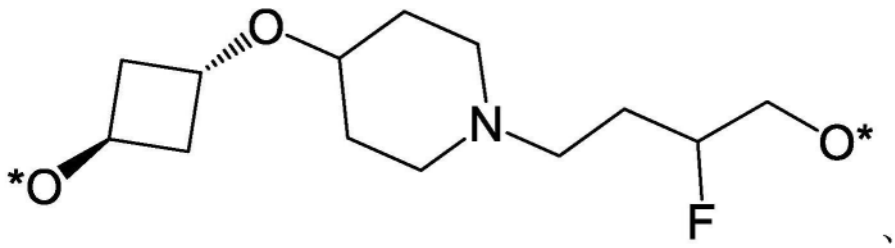




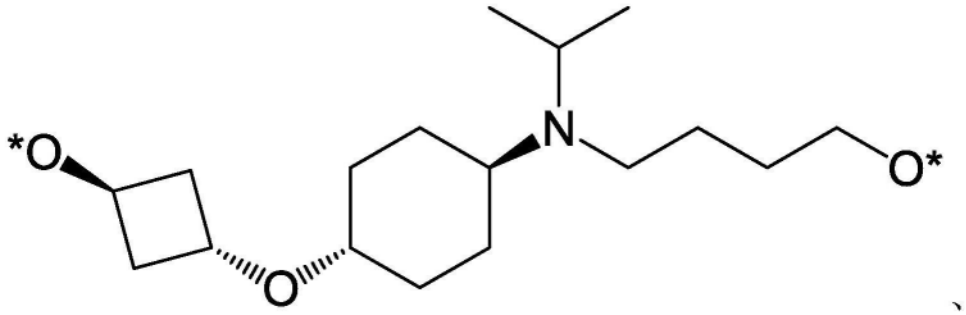


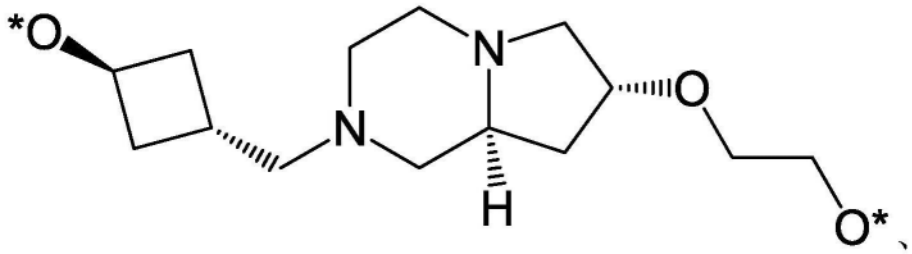


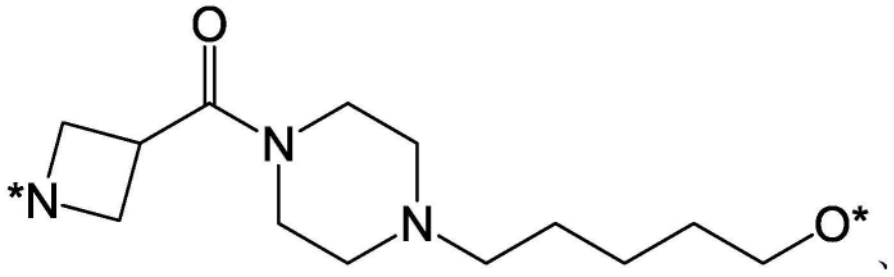


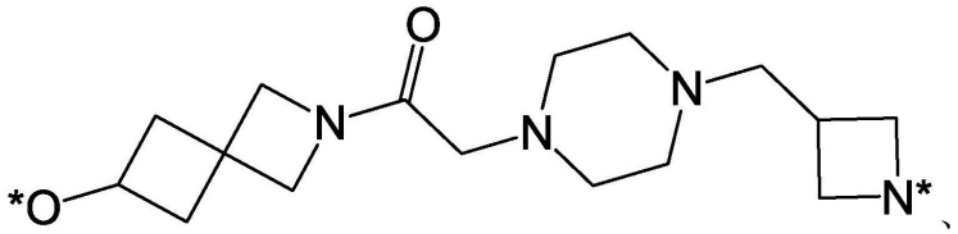


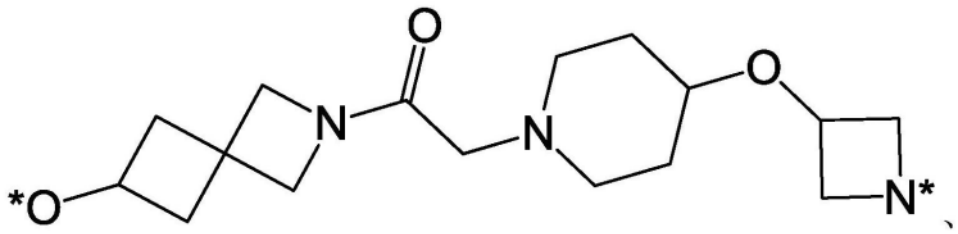
[0975]

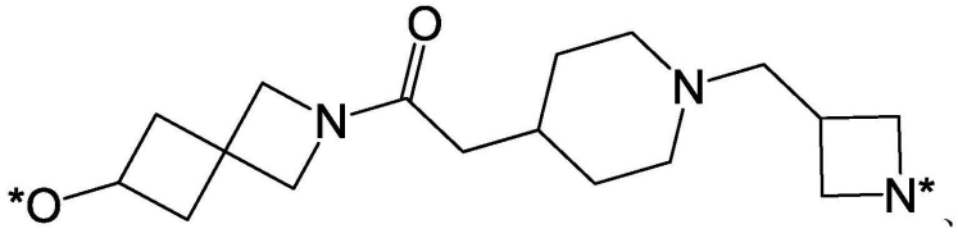




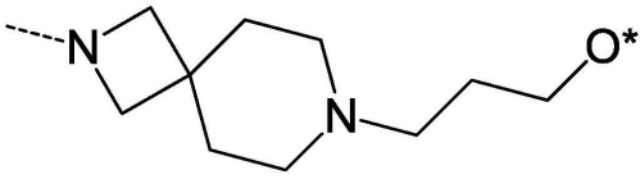


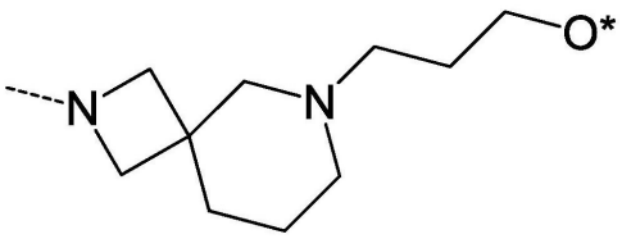


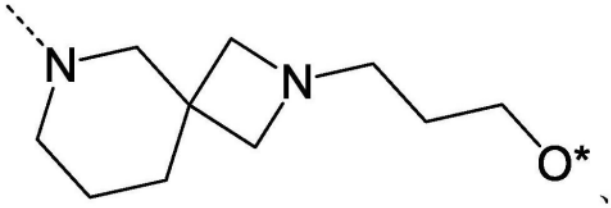


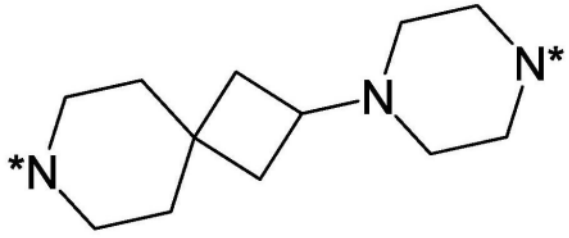


[0976]

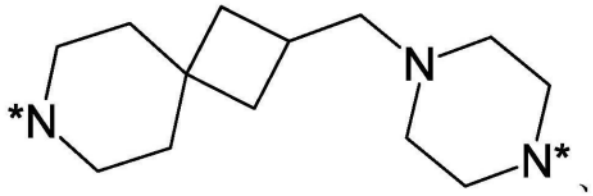


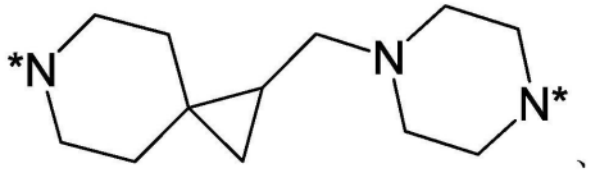


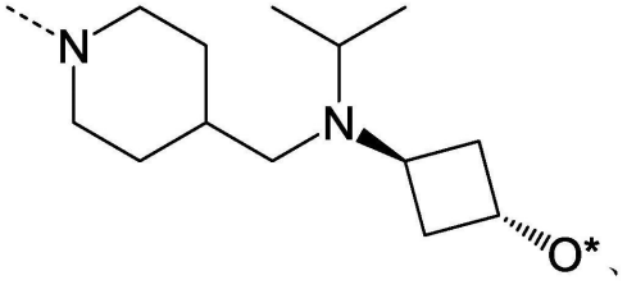


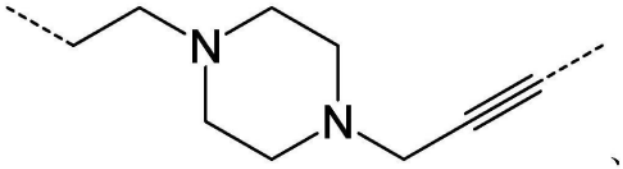


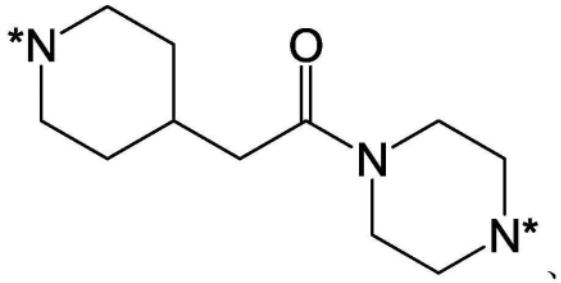
[0977]

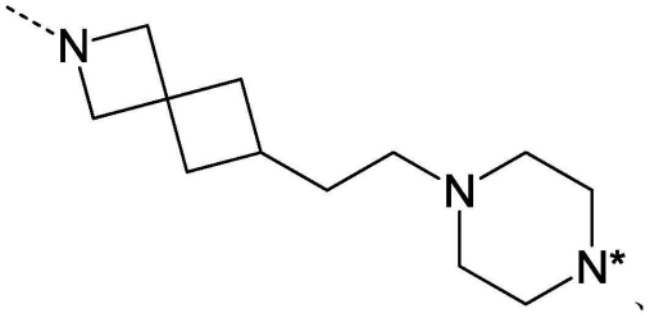


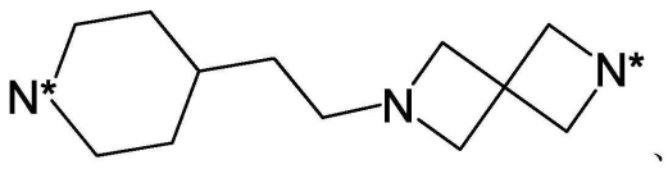


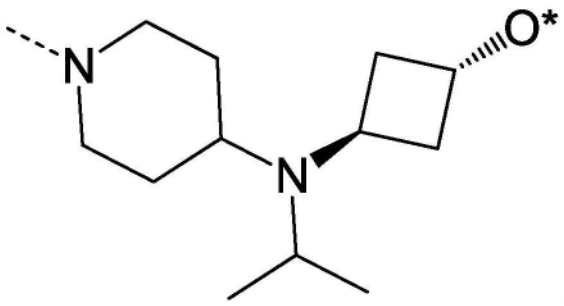
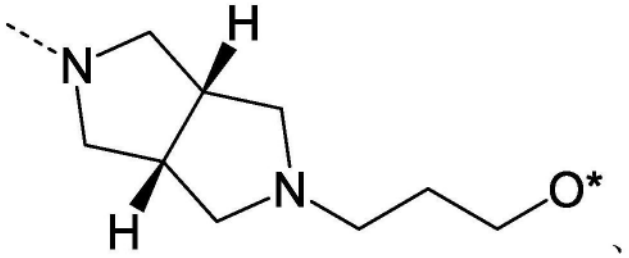






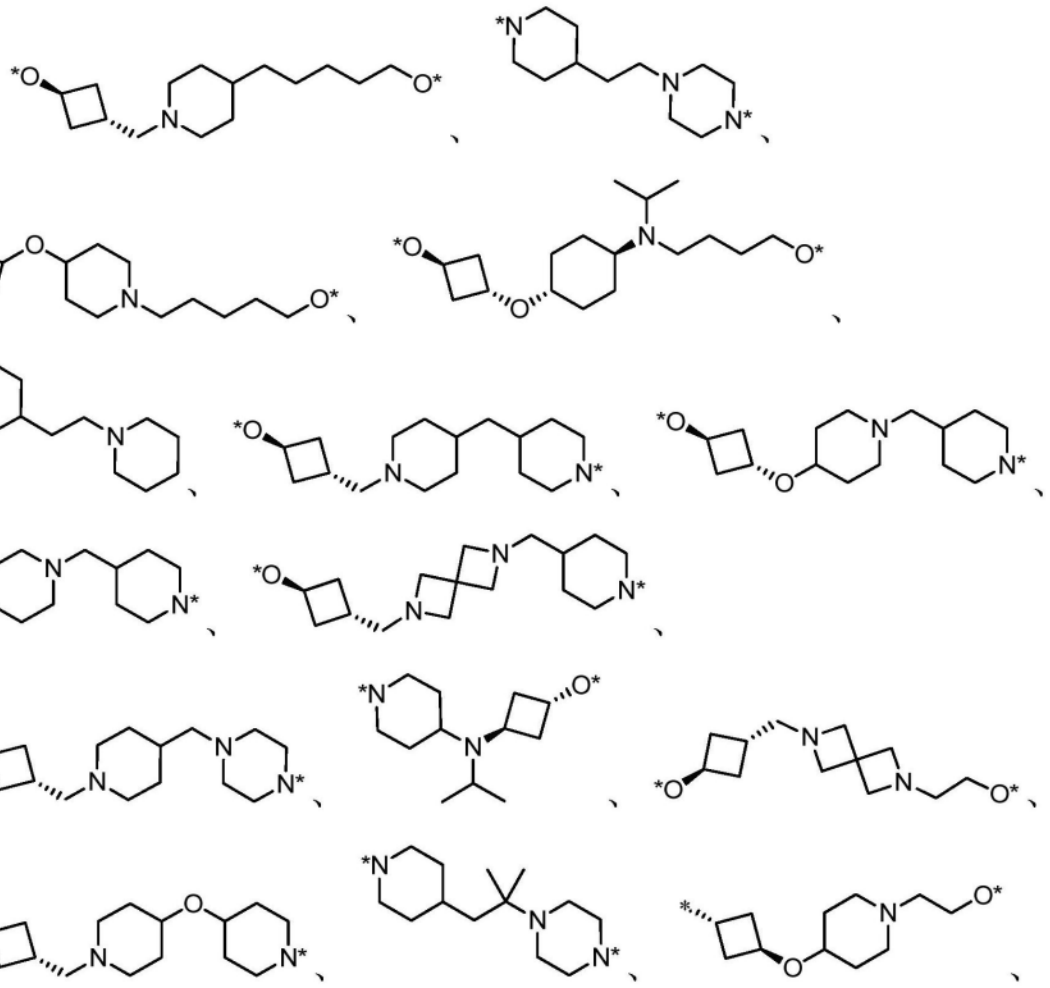


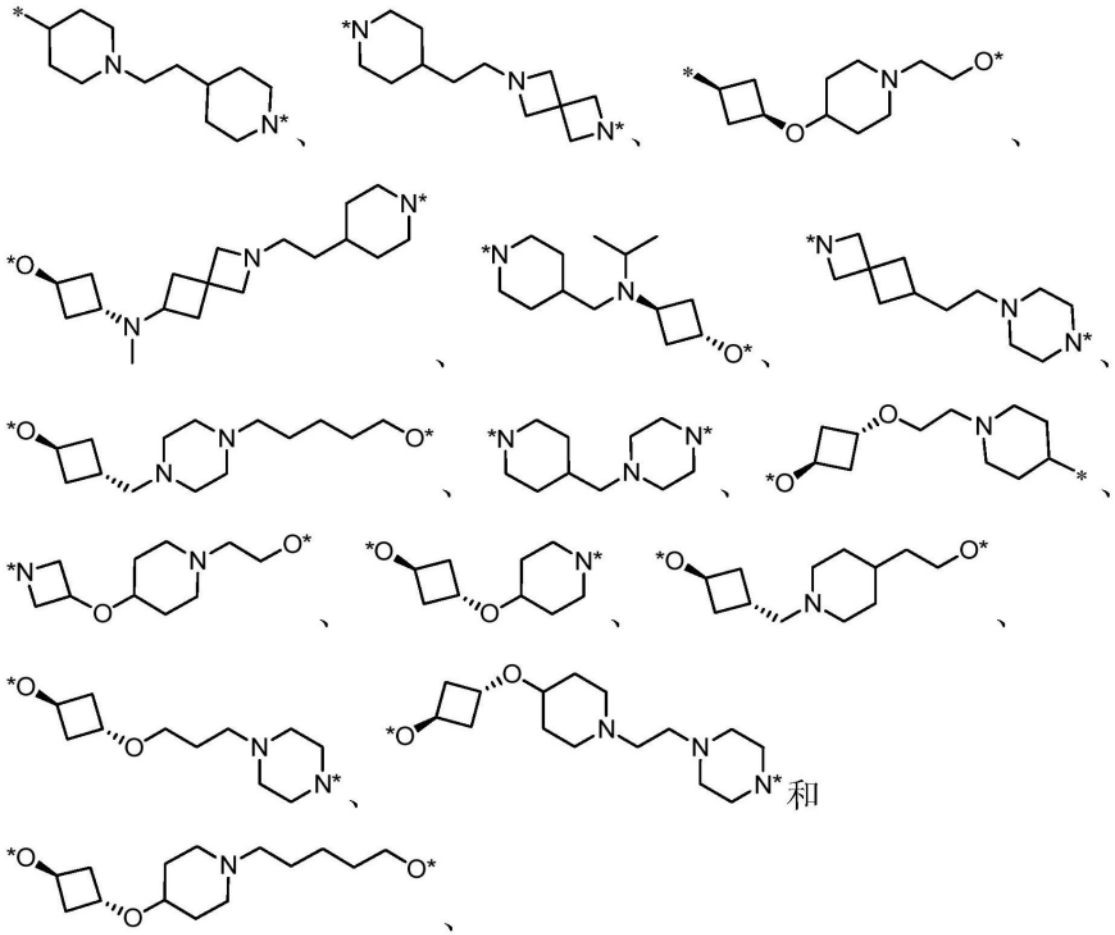


[0978]  、和  、

[0979] 其中每个*和 是PTM或ULM的附接位点。

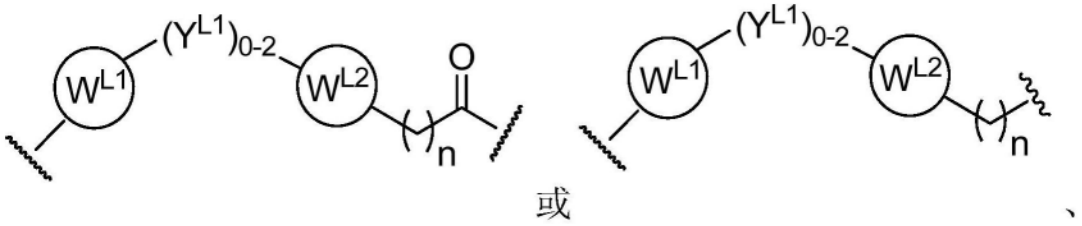
[0980] 在本文所述的任何方面或实施方案中、接头(L)选自：

[0981] 

[0982] 

[0983] 其中每个*是PTM或ULM的附接位点。

[0984] 在本文所述的任何方面或实施方案中、接头(L)包含以下化学结构：

[0985] 

[0986] 其中：

[0987] W^{L1}和W^{L2}各自独立地不存在、是具有0-4个杂原子的4-8元环、任选地被R^Q取代、每个R^Q独立地是H、卤基、OH、CN、CF_3、任选取代的直链或支链C_1-C_6烷基、任选取代的直链或支链C_1-C_6烷氧基、或者2个R^Q基团与它们所附接的原子一起形成含有0-4个杂原子的4-8元环系；

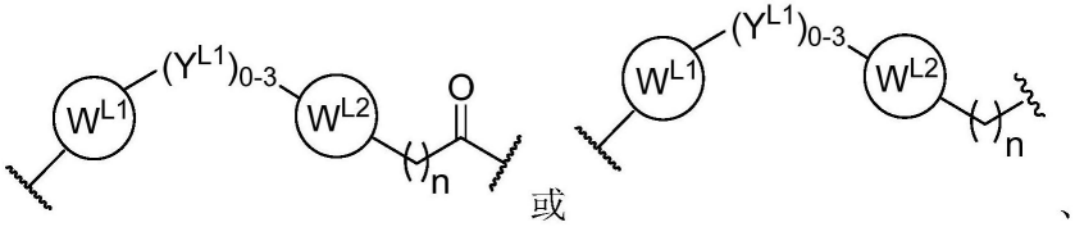
[0988] Y^{L1}各自独立地为键、任选取代的直链或支链C_1-C_6烷基并且任选地一个或多个C原子被O或NR^{YL1}置换、任选取代的C_1-C_6烯烃并且任选地一个或多个C原子被O置换、任选取代的C_1-C_6炔烃并且任选地一个或多个C原子被O置换、或任选取代的直链或支链C_{1-6}C烷氧基；

[0989] R^{YL1}为H或任选取代的直链或支链C_{1-6}烷基；

[0990] n是0-10;并且

[0991] 和指示与PTM或ULM部分的附接点。

[0992] 在本文所述的任何方面或实施方案中、接头(L)包含选自以下所示结构的结构：

[0993] 

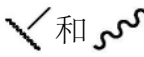
[0994] 其中：

[0995] W^{L1}和W^{L2}各自独立地不存在、是哌嗪、哌啶、吗啉、任选地被R^Q取代、每个R^Q独立地为H、-Cl-、-F-、OH、CN、CF_3、任选取代的直链或支链C_1-C_6烷基(例如,甲基、乙基)、任选取代的直链或支链C_1-C_6烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基)；

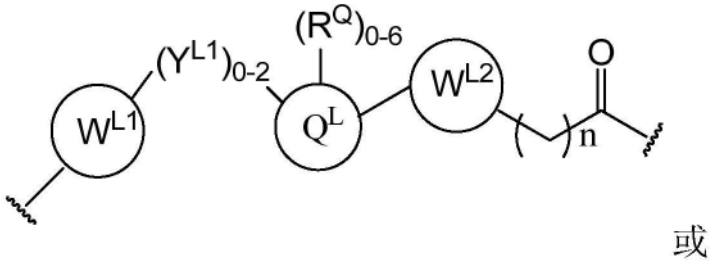
[0996] Y^{L1}各自独立地是键、任选取代的直链或支链C_1-C_6烷基、并且任选地一个或多个C原子被O或NR^{YL1}置换；任选取代的C_1-C_6烯烃并且任选地一个或多个C原子被O置换、任选取代的C_1-C_6炔烃并且任选地一个或多个C原子被O置换、或任选取代的直链或支链C_1-C_6烷氧基；

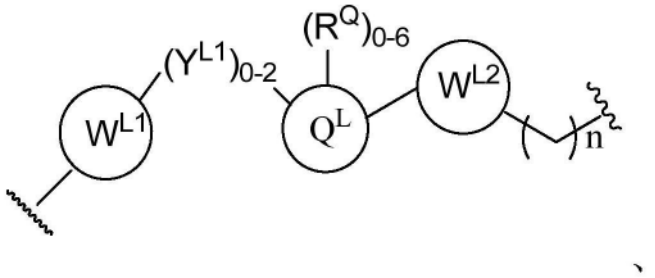
[0997] R^{YL1}为H或任选取代的直链或支链C_{1-6}烷基(例如,甲基、乙基)；

[0998] n是0-10;并且

[0999]  和指示与PTM或ULM部分的附接点。

[1000] 在本文所述的任何方面或实施方案中、接头(L)包含选自以下所示结构的结构：



[1001] 

[1002] 其中：

[1003] W^{L1}和W^{L2}各自独立地不存在、是芳基、杂芳基、环、杂环、C_{1-6}烷基并且任选地一个或多个C原子被O或NR^{YL1}置换、C_{1-6}烯烃并且任选地一个或多个C原子被O置换、C_{1-6}炔烃并且任选地一个或多个C原子被O置换、双环、联芳基、联杂芳基或联杂环、每个任选地被RQ取代、每个RQ独立地是H、卤基、OH、CN、CF_3、羟基、硝基、C≡CH、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、任选取代的直链或支链C_1-C_6烷基、任选取代的直链或支链C_1-C_6烷氧基、任选取代的OC_{1-3}烷基(例如,任选地被1个或多个-F取代)、OH、NH_2、$NR^{YL1}R^{YL2}$、CN、或者2个R^Q基团与它们所附接的原子一起形成含有0-4个杂原子的4-8元环系；

[1004] Y^{L1}各自独立地是键、NR^{YL1}、O、S、NR^{YL2}、$CR^{YL1}R^{YL2}$、C=O、C=S、SO、SO_2、任选取代的直链或支链C_1-C_6烷基并且任选地一个或多个C原子被O置换；任选取代的直链或支链C_1-C_6烷

氧基；

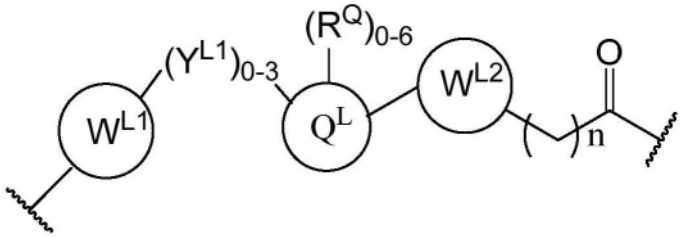
[1005] Q^L是具有0-4个杂原子的3-6元脂环、双环或芳环、任选桥联、任选地被0-6个R^Q取代、每个R^Q独立地是H、任选地取代的直链或支链C_{1-6}烷基(例如,任选地被1个或多个卤基或C_{1-6}烷氧基取代)、或者2个R^Q基团与它们所连接的原子一起形成含有0-2个杂原子的3-8元环系；

[1006] R^{YL1}、R^{YL2}各自独立地是H、OH、任选取代的直链或支链C_{1-6}烷基(例如,任选地被1个或多个卤基或C_{1-6}烷氧基取代)、或R^{YL1}、R^{YL2}与它们所附接的原子一起形成含有0-2个杂原子的3-8元环系；

[1007] n是0-10;并且

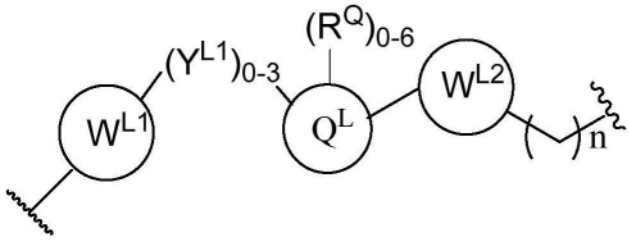
[1008] 和指示与PTM或ULM部分的附接点。

[1009] 在本文所述的任何方面或实施方案中、接头(L)包含选自以下所示结构的结构：



或

[1010]



、

[1011] 其中：

[1012] W^{L1}和W^{L2}各自独立地不存在、是环己烷、环戊烷、哌嗪、哌啶、吗啉、C_{1-6}烷基并且任选地一个或多个C原子被O或NR^{YL1}置换、C_{1-6}烯烃并且任选地一个或多个C原子被O置换、C_{1-6}烯烃并且任选地一个或多个C原子被O置换、或C_{1-6}炔烃并且任选地一个或多个C原子被O置换、每个任选地被R^Q取代、每个R^Q独立地为H、-Cl、-F、OH、CN、CF_3、羟基、任选取代的直链或支链C_1-C_6烷基(例如,甲基、乙基)、或任选取代的直链或支链C_1-C_6烷氧基；

[1013] Y^{L1}各自独立地为键、NR^{YL1}、O、$CR^{YL1}R^{YL2}$、C=O、任选取代的直链或支链C_1-C_6烷基并且任选地一个或多个C原子被O或NR^{YL1}置换、C_{1-6}烯烃并且任选地一个或多个C原子被O置换、C_{1-6}炔烃并且任选地一个或多个C原子被O置换、或任选取代的直链或支链C_1-C_6烷氧基；

[1014] Q^L是3-6元杂环、杂双环或杂芳环、任选地被0-6个R^Q取代、每个R^Q独立地为H或任选取代的直链或支链C_{1-6}烷基(例如,任选地被1个或多个卤基、C_{1-6}烷氧基取代)；

[1015] R^{YL1}、R^{YL2}各自独立地是H或任选取代的直链或支链C_{1-6}烷基(例如,甲基、乙基、任选地被1个或多个卤基或C_{1-6}烷氧基取代)；

[1016] n是0-10;以及

[1017] 和指示与PTM或ULM部分的附接点。

[1018] 在本文所述的任何方面或实施方案中、接头基团是任选取代的(聚)乙二醇、其具有1到约100个乙二醇单元(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、、49、50个等乙二醇单元)、约1到约50个乙二醇单元、1到约25个乙二醇单元、约1到10个乙二醇单元、1到约8个乙二醇单元和1到6个乙二醇单元、2到4个乙二醇单元;或任选取代的烷基基团、其内散杂有任选取代的O、N、S、P或Si原子。在某些实施方案中、接头被芳基、苯基、苯甲基、烷基、亚烷基或杂环基取代。在某些实施方案中、接头可以是不对称或对称的。

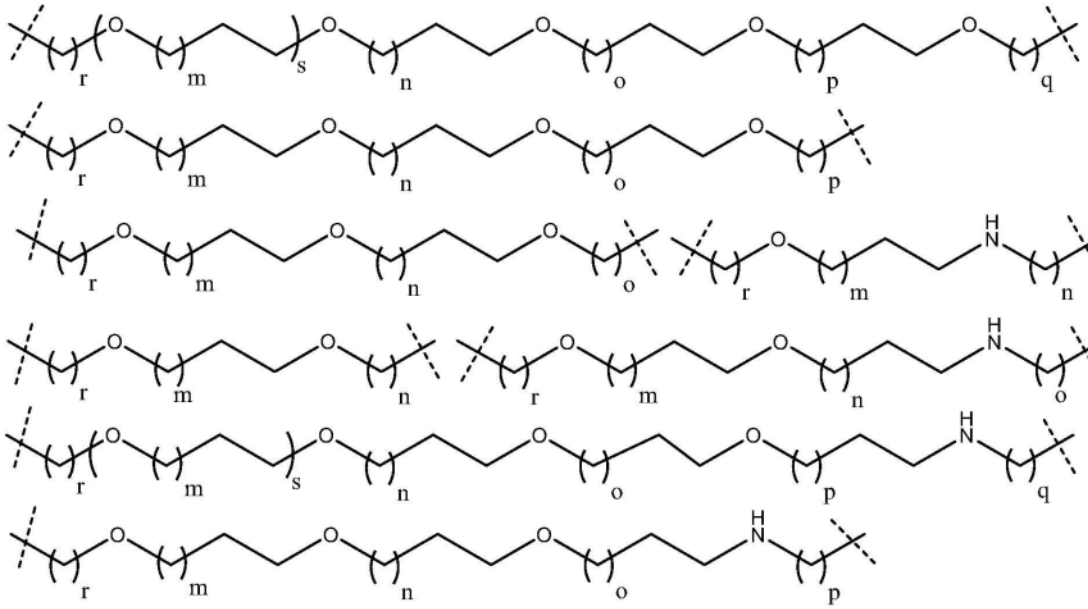
[1019] 在本文所述的任何方面或实施方案中、接头基团可以是本文所述的任何合适的部分。在本文所述的任何方面或实施方案中、接头是经取代的或未取代的聚乙二醇基团、其大小范围是约1到约12个乙二醇单元、1到约10个乙二醇单元、约2到约6个乙二醇单元、约2到5个乙二醇单元、约2到4个乙二醇单元。

[1020] 在本文所述的任何方面或实施方案中、接头(L)包括任选取代的C_1-C_{50}烷基(例如,C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24}、C_{25}、C_{26}、C_{27}、C_{28}、C_{29}、C_{30}、C_{31}、C_{32}、C_{33}、C_{34}、C_{35}、C_{36}、C_{37}、C_{38}、C_{39}、C_{40}、C_{41}、C_{42}、C_{43}、C_{44}、C_{45}、C_{46}、C_{47}、C_{48}、C_{49}或C_{50}烷基)、其中每个碳任选地被以下取代:(1)选自N、S、P或Si原子的杂原子、其具有适当数目的氢、取代或两者以完成化合价、(2)任选取代的环烷基或双环环烷基、(3)任选取代的杂环烷基或双环杂环烷基、(4)任选取代的芳基或双环芳基、或(5)任选取代的杂芳基或双环杂芳基。在本文所述的任何方面或实施方案中、所述接头(L)不具有杂原子-杂原子键合(例如,没有杂原子是共价接头或相邻定位的)。

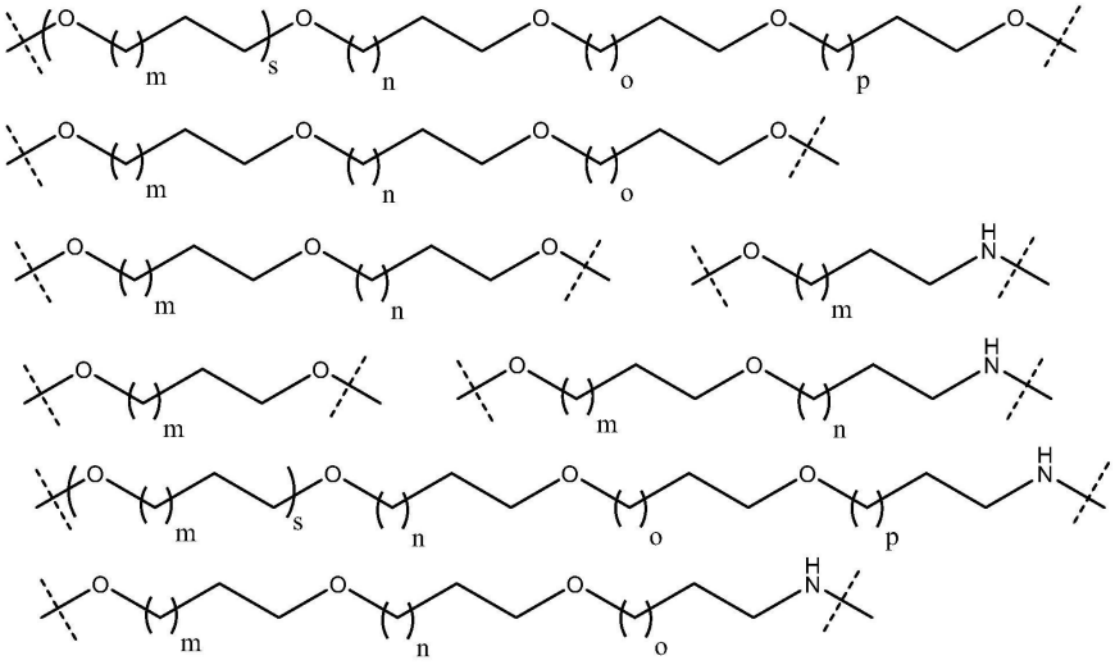
[1021] 在本文所述的任何方面或实施方案中、接头(L)包括任选取代的C_1-C_{50}烷基(例如,C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24}、C_{25}、C_{26}、C_{27}、C_{28}、C_{29}、C_{30}、C_{31}、C_{32}、C_{33}、C_{34}、C_{35}、C_{36}、C_{37}、C_{38}、C_{39}、C_{40}、C_{41}、C_{42}、C_{43}、C_{44}、C_{45}、C_{46}、C_{47}、C_{48}、C_{49}或C_{50}烷基)、其中:每个碳任选地被以下取代:$CR^{L1}R^{L2}$、O、S、SO、SO_2、NR^{L3}、SO_2NR^{L3}、$SONR^{L3}$、$CONR^{L3}$、$NR^{L3}CONR^{L4}$、$NR^{L3}SO_2NR^{L4}$、CO、CR^{L1}=CR^{L2}、C≡C、$SiR^{L1}R^{L2}$、$P(O)R^{L1}$、$P(O)OR^{L1}$、$NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$、$NR^{L3}C(=NCN)$、$NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$、任选地被0-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{3-11}环烷基、任选地被0-9个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{5-13}螺环烷基、任选地被0-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{3-11}杂环基、任选地被0-8个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{5-13}螺杂环基、任选地被0-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的芳基、任选地被0-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的杂芳基、其中R^{L1}或R^{L2}各自独立地任选连接到其他基团以形成任选地被0-4个R^{L5}基团取代的环烷基和/或杂环基部分;并且R^{L1}、R^{L2}、R^{L3}、R^{L4}和R^{L5}各自独立地是H、卤基、C_{1-8}烷基、OC_{1-8}烷基、SC_{1-8}烷基、NHC_{1-8}烷基、$N(C_{1-8}烷基)_2$、C_{3-11}环烷基、芳基、杂芳基、C_{3-11}杂环基、OC_{1-8}环烷基、SC_{1-8}环烷基、NHC_{1-8}环烷基、$N(C_{1-8}环烷基)_2$、$N(C_{1-8}环烷基)(C_{1-8}烷基)$、OH、NH_2、SH、SO_2C_{1-8}烷基、$P(O)(OC_{1-8}烷基)(C_{1-8}烷基)$、$P(O)(OC_{1-8}烷基)_2$、CC-$C_{1-8}$烷基、CCH、CH=CH($C_{1-8}$烷基)、$C(C_{1-8}烷基)$=$CH(C_{1-8}烷基)C(C_{1-8}烷基)$=$C(C_{1-8}烷基)_2$、$Si(OH)_3$、$Si(C_{1-8}烷基)_3$、$Si(OH)(C_{1-8}烷基)_2$、$COC_{1-8}$烷基、$CO_2H$、卤素、CN、$CF_3$、$CHF_2$、$CH_2F$、$NO_2$、$SF_5$、$SO_2NHC_{1-8}$烷基、$SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$、$SONHC_{1-8}$烷基、$SON(C_{1-8}烷基)_2$、$CONHC_{1-8}$烷基、$CON(C_{1-8}烷基)_2$、$N(C_{1-8}烷基)CONH(C_{1-8}烷基)$、$N(C_{1-8}烷基)CON(C_{1-8}烷基)_2$、$NHCONH(C_{1-8}烷基)$、$NHCON(C_{1-8}烷基)_2$、$NHCONH_2$、$N(C_{1-8}烷基)SO_2NH(C_{1-8}烷基)$、$N(C_{1-8}烷基)$

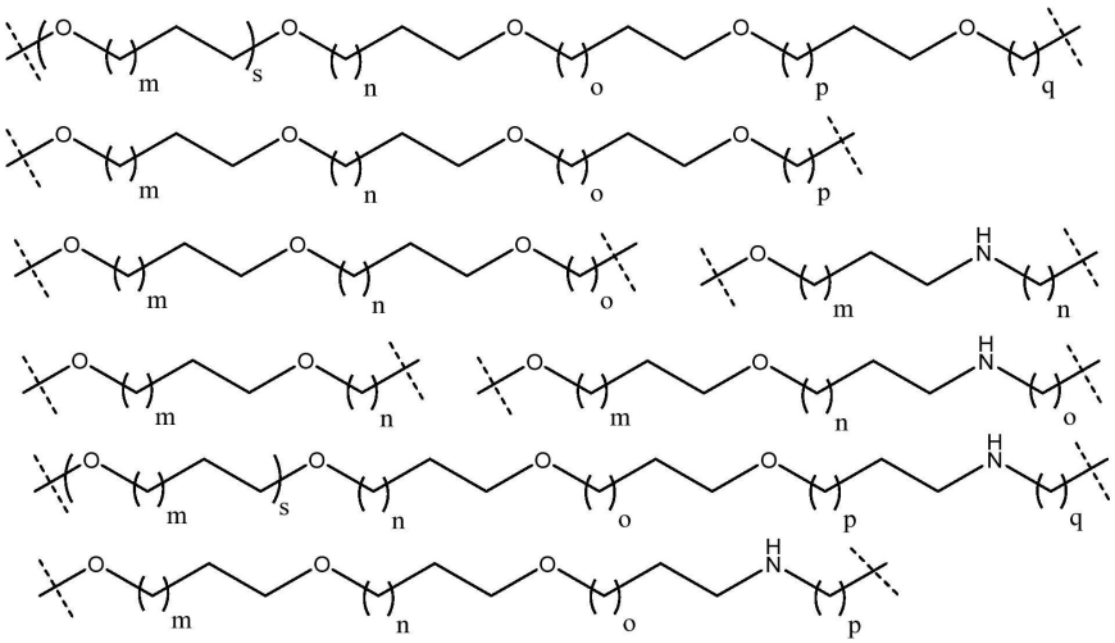
$SO_2N(C_{1-8}$烷基$)_2$、NH $SO_2NH(C_{1-8}$烷基)、NH $SO_2N(C_{1-8}$烷基$)_2$、NH SO_2NH_2。在本文所述的任何方面或实施方案中、所述接头(L)不具有杂原子-杂原子键合(例如,没有杂原子是共价接头或相邻定位的)。

[1022] 在本文所述的任何方面或实施方案中、接头(L)包括约1至约50个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50个)任选取代的亚烷基二醇单元、其中碳或氧可以被选自N、S、P或Si原子的杂原子取代、具有适当数目的氢以完成化合价。例如,在本文所述的任何方面或实施方案中、接头(L)具有选自以下的化学结构:



[1023]



[1024] 

[1025] 、其中碳或氧可以被选自N、S、P或Si原子的杂原子取代、具有适当数目的氢以完成化合价、并且m、n、o、p、q、r和s独立地选自0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19和20。

[1026] 在一些实施方案中、L是包含1至10个单元的任选取代的聚乙烯氧基。

[1027] 在一些另外的实施方案中、L是包含1至10个乙二醇单元的任选地被芳基或苯基取代的聚乙烯基团。

[1028] 在任何实施方案中、化合物包含多个ULM、多个PTM、多个接头或其任何组合。

[1029] 尽管ULM基团和PTM基团可通过对于接头化学性质来说适当且稳定的任何基团共价连接至接头基团、但在本公开的优选方面、接头独立地共价结合至ULM基团和PTM基团、优选地通过酰胺、酯、硫酯、酮基、氨基甲酸酯(氨甲酸酯)、碳或醚共价结合、所述基团中的每一个可插入到ULM基团和PTM基团上的任何地方、以使得泛素连接酶上的ULM基团与待降解的靶蛋白上的PTM基团达成最大的结合。(需注意、在其中PTM基团是ULM基团的某些方面、用于降解的靶蛋白可以是泛素连接酶本身)。在某些优选方面、接头可连接到ULM和/或PTM基团上的任选取代的烷基、亚烷基、烯基或炔基、芳基或杂环基。

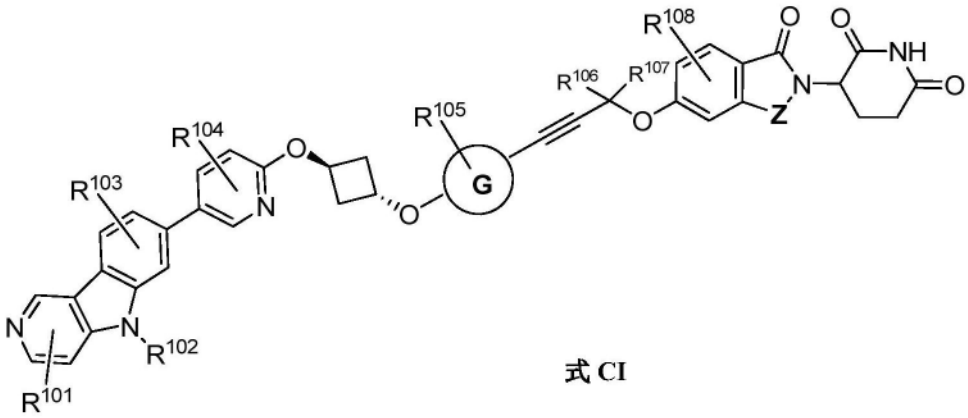
[1030] 示例性的Tau双官能降解化合物

[1031] 如上所述、在某些方面、本说明书提供了包含至少一个PTM基团、接头和如本文所述的至少一个ULM(VLM或CLM)基团的双官能化合物。

[1032] 在某些实施方案中、所述化合物选自由化合物332、335、337-586和589-686(例如,选自表1)、及其盐和多晶型物组成的组。

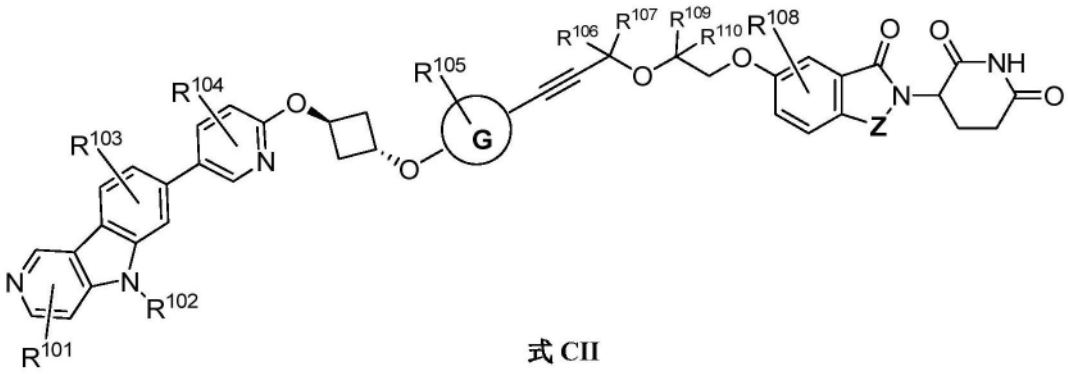
[1033] 在某些实施方案中、所述化合物选自表1(即、所述化合物选自化合物332、335、337-586和589-686)、及其盐和多晶型物。

[1034] 在本文所述的任何方面或实施方案中、所述化合物选自式CI至CV:

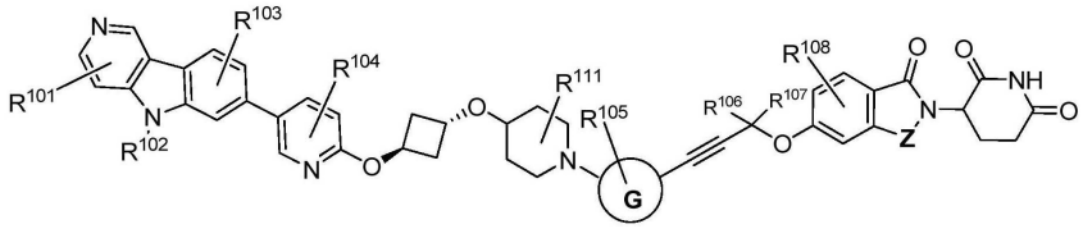


式 CI

[1035]



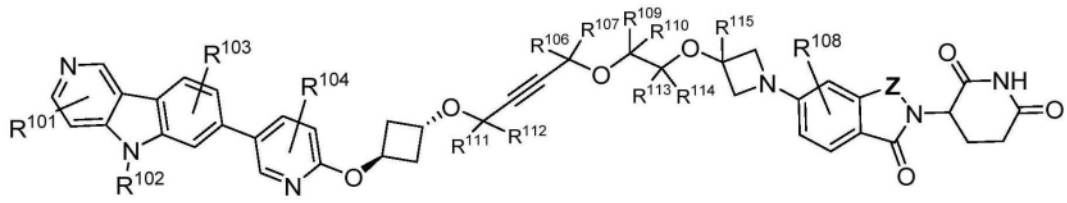
式 CII



式CIII

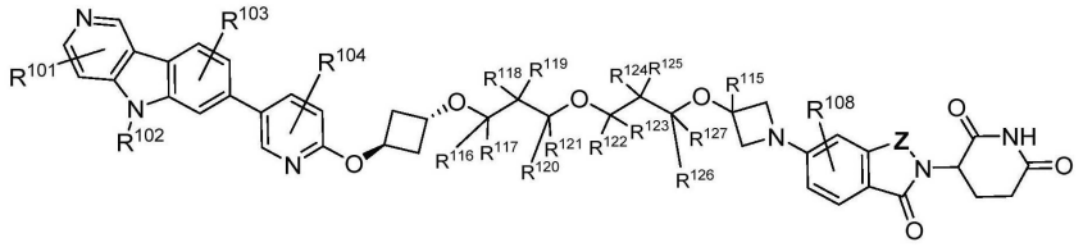
、

[1036]



式CIV

、或



式CV

、

[1037] 其中：

[1038] R^{101}是独立地选自H、烷基、卤素、卤代烷基或氰基的1-2个取代基；

[1039] R^{102}选自H、烷基、卤代烷基、环烷基或杂环烷基；

[1040] R^{103}是独立地选自H、烷基、卤素、卤代烷基或氰基的1-2个取代基；

[1041] R^{104}是独立地选自H、烷基、卤素、卤代烷基或氰基的1-2个取代基；

[1042] R^{105}是独立地选自H、烷基、卤素、卤代烷基或氰基的1-2个取代基；

[1043] R^{106}、R^{107}、R^{109}、R^{110}、R^{111}、R^{112}、R^{113}、R^{114}、R^{116}、R^{117}、R^{120}、R^{121}、R^{126}、R^{127}、R^{122}和R^{123}各自独立地选自H、烷基、卤素或卤代烷基；

[1044] R^{108}是独立地选自H、烷基、卤素、卤代烷基、氰基或甲氧基的1-2个取代基；

[1045] R^{115}选自H、烷基和卤代烷基；

[1046] R^{118}和R^{119}独立地选自H、烷基、卤素或卤代烷基、或R^{118}和R^{119}连同它们附接的碳原子一起表示3-6元环烷基或杂环烷基环、诸如环丙烷或氧杂环丁烷；

[1047] R^{124}和R^{125}独立地选自H、烷基、卤素或卤代烷基、或R^{124}和R^{125}连同它们附接的碳原子一起表示3-6元环烷基或杂环烷基环、诸如环丙烷或氧杂环丁烷；

[1048] G是苯基或者5元或6元杂芳基环；并且

[1049] Z是CH_2或C＝O。

[1050] 在本文所述的任何方面或实施方案中、以下至少一种：

[1051] R^{101}是H、F或Cl；

[1052] R^{102}是H、CH_3或CF_2H；

[1053] R^{103}是H或F；

[1054] R^{104}是H、CH_3、F或CN；

[1055] R^{105}是H、CN、CH_3或CF_3；

[1056] R^{106}和R^{107}各自独立地是H、F或CH_3；

[1057] R^{108}是H、F或CH_3O；

[1058] R^{109}和R^{110}各自独立地是H或CH_3；

[1059] R^{111}和R^{112}各自独立地是H、F或CH_3；

[1060] R^{113}和R^{114}各自独立地是H或CH_3；

[1061] R^{115}是H或CH_3；

[1062] R^{116}和R^{117}各自独立地是H或CH_3；

[1063] R^{118}和R^{119}各自独立地是H、CH_3、F、或R^{118}和R^{119}连同它们附接的碳原子一起表示环丙烷或氧杂环丁烷环；

[1064] R^{120}和R^{121}各自独立地是H或CH_3；

[1065] R^{122}和R^{123}各自独立地是H或CH_3；

[1066] R^{124}和R^{125}各自独立地是H、CH_3、F、或R^{124}和R^{125}连同它们附接的碳原子一起表示环丙烷或氧杂环丁烷环；

[1067] R^{126}和R^{127}各自独立地是H或CH_3；

[1068] A是吡啶或嘧啶；

[1069] Z是CH_2或C＝O;或

[1070] 其组合。

[1071] 治疗组合物

[1072] 本发明还提供了药物组合物、其包含治疗有效量的与药学上可接受的载体、添加剂或赋形剂组合的如本文所述的至少一种双官能化合物。

[1073] 在另一方面、本说明书提供了治疗组合物、其包含有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐形式、以及药学上可接受的载体、添加剂或赋形剂、和任选地另外的生物活性剂。治疗组合物实现患者或受试者(例如动物、诸如人)中的靶向蛋白质降解、并且可以用于治疗或改善通过降解靶蛋白而调节的疾病状态或病状。在某些实施方案中、如本文所述的治疗组合物可用于实现蛋白质的降解、以治疗或改善Tau相关疾病或病症、例如Tau蛋白累积或聚集或与Tau累积或聚集相关的神经变性疾病。在本文所述的任何方面或实施方案中、所述疾病或病症包括以下的至少一种:获得性癫痫样失语、急性播散性脑脊髓炎、ADHD、艾迪氏瞳孔、艾迪氏综合征、肾上腺脑白质营养不良、胼胝体发育不良、失认症、艾卡迪综合征、AIDS-神经病学并发症、亚历山大病、阿尔珀斯病、交替性偏瘫、阿尔茨海默氏病、肌萎缩侧索硬化、无脑畸形、动脉瘤、天使人综合征、血管瘤病、缺氧、失语症、失用症、蛛网膜囊肿、蛛网膜炎、阿-基二氏畸形、动静脉畸形、阿斯伯格综合征、共济失调、共济失调、毛细管扩张、共济失调和小脑/脊髓小脑变性、注意力缺陷多动障碍、自闭症、自主神经功能障碍、背痛、巴氏综合征、巴藤病、贝克氏肌强直、白塞氏病、贝尔麻痹、良性特发性眼睑痉

挛、良性局灶性肌萎缩、良性颅内高压、伯-罗二氏综合征、宾斯旺格病、眼睑痉挛、布-苏二氏综合征、臂丛产伤、臂丛神经损伤、Bradbury-Eggleston综合征、脑和脊柱肿瘤、脑动脉瘤、脑损伤、布朗-塞卡尔综合征、延髓肌萎缩、卡纳万病、腕管综合征灼痛、海绵状瘤、海绵状血管瘤、海绵状血管畸形、中央颈髓综合征、中央索综合征、中枢性疼痛综合征、头颅病症、小脑变性、小脑发育不全、脑动脉瘤、脑动脉硬化、大脑萎缩、脑型脚气病、脑性巨人症、脑缺氧、脑性瘫痪、脑-眼-面-骨综合征、夏-马-图三氏病、Chiari畸形、舞蹈病、舞蹈性棘红细胞增多症、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、慢性直立不耐受、II型慢性疼痛科卡因综合征、科-勒二氏综合征、COFS、空洞脑、昏迷和持续植物人状态、复杂区域疼痛综合症、先天性面瘫、先天性肌无力、先天性肌病、先天性海绵状血管、畸形、皮质基底变性、颅动脉炎、颅缝早闭、克雅氏病、累积性创伤障碍、库欣氏综合征、巨细胞包涵体病、巨细胞病毒感染、眼足舞蹈综合征、丹-沃二氏综合症、道森病、德摩西埃综合征、帕金森病的深部脑刺激、Dejerine-Klumpke麻痹、痴呆、痴呆—多发性脑梗死性、痴呆—语义性、痴呆—皮质下、路易体痴呆、齿状核小脑共济失调、齿状核红核萎缩、皮肌炎、发育性运动障碍、德维克氏综合征、糖尿病神经病变、弥漫性硬化、自主神经紊乱、书写困难、阅读障碍、吞咽困难、运动障碍、小脑协同失调、肌阵挛、进行性小脑协同失调、肌张力障碍、早期婴儿癫痫、脑病、空蝶鞍综合征、昏睡性脑炎、脑膨出、脑病、脑三叉神经血管瘤病、癫痫、Erb-Duchenne和Dejerine-Klumpke麻痹、欧勃氏麻痹、法布里病、法尔综合征、晕厥、家族性自主神经功能失调、家族性血管瘤、家族性特发性基底神经节、钙化、家族性周期性麻痹、家族性痉挛性麻痹、热性惊厥、费希尔综合征(Fisher Syndrome)、松软婴儿综合征、弗里德希氏共济失调(Friedreich's Ataxia)、额颞叶痴呆、高歇氏病(Gaucher's Disease)、乔瑟氏综合征(Gerstmann's Syndrome)、Gerstmann-Straussler-Scheinker病、巨细胞动脉炎、巨细胞性包涵体病、球形细胞样脑白质病、舌咽神经痛、格林-巴利综合征(Guillain-Barre Syndrome)、Hallervorden-Spatz病、头部损伤、头痛、续性偏侧颅痛、半面痉挛、交叉性偏瘫(Hemiplegia Alterans)、遗传性神经病变、遗传性痉挛性截瘫、多神经炎型遗传性共济失调、带状疱疹、耳带状疱疹、Hirayama综合征、Holmes-Adie综合征、前脑无裂畸形、HTLV-1相关疾病、脊髓病、亨廷顿病(Huntington's Disease)、积水性无脑、脑积水、正常颅压脑积水、脊髓积水、多动、皮质醇增多症、嗜睡、肌张力过高、婴儿肌张力过低症、缺氧、免疫介导性脑脊髓炎、包涵体肌炎、色素失调症、婴儿肌张力过低症、婴儿神经轴索性营养不良、婴儿植烷酸贮积病、婴儿雷夫叙姆病、婴儿痉挛、炎症性肌病、枕骨裂脑露畸形、肠原性脂肪代谢障碍、颅内囊肿、颅内高压、艾萨克氏综合征(Isaac's Syndrome)、朱伯特综合征(Joubert Syndrome)、Kearns-Sayre综合征、肯尼迪病(Kennedy's Disease)、金斯伯恩综合征(Kinsbourne syndrome)、克莱李文合征(Kleine-Levin Syndrome)、Klippel-Feil综合征、Klippel-Trenaunay综合征(KTS)、Klüver-Bucy综合征、科尔萨科夫遗忘综合征(Korsakoff's Amnesic Syndrome)、克拉伯病(Krabbe Disease)、Kugelberg-Welander病、库鲁病(Kuru)、Lambert-Eaton肌无力综合征、Landau-Kleffner综合征、股外侧皮神经卡压、延髓背外侧综合征、学习失能、利氏病(Leigh's Disease)、Lennox-Gastaut综合征、Lesch-Nyhan综合征、脑白质营养不良、Levine-Critchley综合征、路易体痴呆(Lewy Body Dementia)、脂质贮积病、无脑回畸形(Lissencephaly)、闭锁综合征、卢伽雷氏症(Lou Gehrig's Disease)、狼疮-神经系统后遗症、莱姆病(Lyme Disease)-神经系统并发症、马

查多-约瑟夫病(Machado-Joseph Disease)、巨脑、躁狂症、巨脑症、Melkersson-Rosenthal综合征、脑膜炎、脑膜炎和脑炎、门克斯疾病(Menkes Disease)、感觉异常性股痛、异染性脑白质营养不良、头小畸形、偏头痛、Miller Fisher综合征、小中风、线粒体肌病、莫比斯综合征(Mobius Syndrome)、单肢肌萎缩、运动神经元疾病、烟雾病、粘脂贮积病、粘多糖贮积病、多灶性运动神经病、多发脑梗死性痴呆、多发性硬化、多系统萎缩、多系统萎缩伴直立性低血压、肌肉萎缩、先天性肌无力、重症肌无力(Myasthenia Gravis)、成髓细胞弥漫性硬化、婴儿肌阵挛性脑病、肌阵挛、肌病、先天性肌病、甲状腺机能亢进性肌病、肌强直、先天性肌强直、嗜眠病、神经棘红细胞增多症、脑组织铁沉积性神经变性疾病、神经纤维瘤病、神经阻滞剂恶性综合征、AIDS的神经病学并发症、莱姆病的神经病学并发症、巨细胞病毒感染的神经病学后果、庞皮病(Pompe Disease)的神经病学表现、狼疮的神经病学后遗症、视神经脊髓炎、神经性肌强直、神经元蜡样、脂褐质沉积症、神经元移行障碍、遗传性神经病变、神经类肉瘤病、神经毒性、海绵状痣、尼曼-匹克病(Niemann-Pick Disease)、正常压力脑积水、枕神经痛、肥胖、隐性脊柱神经管闭合不全序列征、大田原综合征(Ohtahara Syndrome)、橄榄体脑桥小脑萎缩、斜视眼阵挛肌阵挛、直立性低血压、O'Sullivan-McLeod综合征、过度使用综合征、慢性疼痛、佩因病(Paine)、泛酸激酶相关神经变性、副肿瘤综合征、感觉异常、帕金森氏病(Parkinson's Disease)、阵发性舞蹈手足徐动症、阵发性偏头痛、Parry-Romberg、佩-梅二氏病、Pena Shokeir II综合征、神经束囊肿、周期性瘫痪、周围神经病变、脑室周围白质软化症、持续性植物状态、广泛性发育障碍、植烷酸贮积病、皮克氏病(Pick's Disease)、神经挟捏、梨状肌综合征、垂体瘤、多肌炎、庞皮病、孔洞脑、带状疱疹后神经痛、感染后脑脊髓炎、脊髓灰质炎后综合征、体位性低血压、体位性直立性低血压、心动过速综合征、体位性心动过速综合征、原发性Dentatum萎缩、原发性侧索硬化、原发性进行性失语症、朊病毒病、进行性半侧颜面萎缩、进行性运动性共济失调、进行性多灶性脑白质病、进行性硬化性灰质营养不良、进行性核上麻痹、面孔失认症、假脑瘤、拉姆齐·亨特综合征I(以前称为)、拉姆齐·亨特综合征II(以前称为)、Rasmussen氏脑炎、反射性交感神经营养不良综合征、雷弗苏姆病、婴儿期雷弗苏姆病、重复性运动障碍、重复性应激性损伤、不安腿综合征、逆转录病毒相关性脊髓病、雷特综合征、瑞氏综合征、赖-戴二氏综合征、骶神经根囊肿、圣维特斯舞蹈病(Saint Vitus Dance)、唾液腺病、桑德霍夫病(Sandhoff Disease)、谢耳德氏病(Schilder's Disease)、脑裂、赛特贝格病(Seitelberger Disease)、癫痫症、语义性痴呆、视-隔发育不良、婴儿摇荡综合征、Shingles Shy-Drager综合征、干燥综合征(Sjogren's Syndrome)、睡眠呼吸暂停、昏睡病、Sotos综合征、痉挛状态、脊柱裂、脊髓梗死、脊髓损伤、脊髓肿瘤、脊髓性肌萎缩、脊髓小脑性萎缩、脊髓小脑变性、斯-里-奥三氏综合征(Steele-Richardson-Olszewski Syndrome)、僵人综合征、纹状体黑质变性、中风、斯-韦二氏综合征(Sturge-Weber Syndrome)、亚急性硬化性全脑炎、皮层下动脉硬化性脑病、SUNCT头痛吞咽障碍、西登哈姆舞蹈病(Sydenham Chorea)、晕厥、梅毒性脊髓硬化、脊髓空洞积水症、脊髓空洞症、系统性红斑狼疮、脊髓痨性迟发性运动障碍、Tarlov囊肿、泰-萨二氏病(Tay-Sachs Disease)、颞动脉炎、脊髓栓系综合征(Tethered Spinal Cord Syndrome)、汤姆森肌强直(Thomsen's Myotonia)、胸廓出口综合征、甲状腺机能亢进性肌病、痛性抽搐(Tic Douloureux)、托德氏麻痹(Todd's Paralysis)、妥瑞综合征(Tourette Syndrome)、短暂性脑缺血发作、传染性海绵状脑病、横贯性脊髓炎、创伤性脑损伤、震颤、三

叉神经痛、热带痉挛性下肢轻瘫、结节性硬化、血管勃起肿瘤、包括颞动脉炎在内的脉管炎、Von Economo病、希佩尔-林道病(VHL)、雷克林霍曾氏病(Von Recklinghausen's Disease)、瓦伦伯格氏综合征(Wallenberg's Syndrome)、韦德尼希-霍夫曼病(Werdnig-Hoffman Disease)、韦尼克-科尔萨科夫综合征(Wernicke-Korsakoff Syndrome)、韦斯特氏综合征(West Syndrome)、甩鞭症(Whiplash)、惠普耳氏病(Whipple's Disease)、威廉斯综合征(Williams Syndrome)、威尔逊氏病(Wilson's Disease)、x-连锁脊髓和球肌萎缩或泽尔韦格氏综合征(Zellweger Syndrome)。例如,在本文所述的任何方面或实施方案中、所述疾病或病症是伴随以下至少一种的神经病学病症:亨廷顿氏病、肌营养不良症、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、巴藤病、脊髓和脑损伤、癫痫症、癫痫、脑肿瘤、脑膜炎、自身免疫性疾病如多发性硬化、神经纤维瘤病、抑郁症、肌萎缩侧索硬化、动静脉畸形、脑动脉瘤、硬脑膜动静脉瘘、头痛、记忆障碍、周围神经病变、疱疹后神经痛、脊髓肿瘤和中风。例如,在本文所述的任何方面或实施方案中、所述疾病或病症是以下的至少一种:原发性tau蛋白病(FTDP-17、进行性核上性麻痹(PSP)、皮质基底节病(CBD)和大多数额颞叶痴呆、继发性tau蛋白病(阿尔茨海默氏病)、亨廷顿病、肌营养不良、帕金森氏病、巴藤病、脊髓和脑损伤、癫痫症、羊痫疯、脑肿瘤、脑膜炎、自身免疫性疾病诸如多发性硬化、神经纤维瘤病、抑郁症、肌萎缩侧索硬化、动静脉畸形、脑动脉瘤、硬脑膜动静脉瘘、头痛、记忆障碍、周围神经病变、疱疹后神经痛、脊髓肿瘤和中风。

[1074] 在替代的方面、本公开涉及一种通过降解Tau蛋白来治疗有需要的受试者中的疾病状态或者改善疾病或病状的一种或多种症状的方法、该方法包括向所述患者或受试者施用有效量例如治疗有效量的至少一种如本文所述的化合物、任选地与药学上可接受的载体、添加剂或赋形剂组合并且任选地与另外的生物活性剂共同施用、其中所述组合物能够有效治疗或改善受试者的疾病或病症或其一种或多种症状。根据本公开的方法可用于通过施用有效量的至少一种本文所述的治疗有效的化合物来治疗某些疾病状态、病状或症状、包括神经病学疾病或病症、诸如神经变性疾病或病症。例如,根据本公开的方法可用于治疗与Tau蛋白的积累和/或聚集因果相关的病状、例如神经病学/神经变性疾病或病症。

[1075] 适用时、本公开还包括包含如本公开所述的化合物的药学上可接受的盐、尤其是酸或碱加成盐的组合物。

[1076] 用于制备可根据此方面使用的上述化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸是形成无毒酸加成盐即含有药理学上可接受的阴离子的盐的那些酸、所述盐诸如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、酒石酸氢盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、蔗糖酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐[即、1、1'-亚甲基-双-(2-羟基-3萘甲酸)]盐等等。

[1077] 药学上可接受的碱加成盐也可以用于制备根据本公开的化合物或衍生物的药学上可接受的盐形式。可以用作制备本发明化合物的药学上可接受的碱性盐的试剂的化学碱是与此类化合物形成无毒碱性盐的那些化学碱。此类无毒碱性盐包括但不限于源自此类药理学上可接受的阳离子诸如碱金属阳离子(例如钾和钠离子)和碱土金属阳离子(例如钙、锌和镁离子)的那些、铵或水溶性胺加成盐诸如N-甲基葡糖胺-(葡甲胺)、以及低级烷醇铵和药学上可接受的有机胺的其他碱性盐等等。

[1078] 术语“药学上可接受的衍生物”在本说明书中通篇用于描述任何药学上可接受的前药形式(例如酯、酰胺、其他前药基团)、在施用于患者时、其直接或间接提供本发明化合物或本发明化合物的活性代谢产物。

[1079] 如本文所述的治疗有效的化合物可根据本公开通过经口、肠胃外或局部途径以单一剂量或分份剂量施用。活性化合物的施用范围可以从连续(静脉内滴注)到每天几次施用(例如,Q.I.D.)、并且可以包括诸如经口、局部、肠胃外、肌内、静脉内、皮下、透皮(其可以包括渗透增强剂)、经颊、舌下、鼻内、眼内、胸内、阴道和栓剂施用、以及其他施用途径。如本文所用的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。肠溶衣经口片剂可以用于增强来自经口施用途径的化合物的生物利用度。最有效的剂型取决于所选择的特定药剂的药代动力学以及患者的疾病、病状或症状的类型、位置和严重程度和患者的健康状况。

[1080] 也可以使用作为用于鼻内、气管内或肺部施用的喷雾剂、薄雾或气溶胶的根据本公开的化合物施用。因此、本公开还涉及药物组合物、其包含有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、任选地与药学上可接受的载体、添加剂或赋形剂组合。根据本公开的化合物可以中间释放或持续或控制释放形式施用。持续或控制释放形式优选经口施用、也可以栓剂和透皮或其他局部形式施用。以脂质体形式或以贮库制剂形式的肌内注射也可以用于控制或维持化合物在注射部位处的释放。

[1081] 如本文所述的组合物可使用一种或多种药学上可接受的载体以常规方式配制、并且还可以在控制释放制剂中施用。可以用于这些药物组合物中的药学上可接受的载体包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白诸如人血清白蛋白、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、盐或电解质诸如硫酸醇溶蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素基物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂及其组合。

[1082] 如本文所述的组合物的无菌可注射形式可以是水性或油性悬浮液。可以根据本领域已知的技术、使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂配制这些悬浮液。无菌可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液、例如作为在1、3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的媒介物和溶剂是水、林格氏溶液(Ringer’s solution)、二甲亚砜(DMSO)、β-环糊精及其衍生物和等渗氯化钠溶液。另外、无菌的不挥发性油照常规用作溶剂或悬浮介质。为此目的、可以采用任何温和的不挥发性油、包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸、例如油酸及其甘油酯衍生物可用于制备注射剂、如天然的药学上可接受的油、例如橄榄油或蓖麻油一样、尤其以其聚氧乙基化形式。这些油溶液或悬浮液也可以含有长链醇稀释剂或分散剂、例如Ph.Helv或类似的醇。

[1083] 如本文所述的药物组合物可以以任何经口可接受的剂型经口施用、包括但不限于胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液。在用于经口使用的片剂的情况下、常用的载体包括乳糖和玉米淀粉以及本领域已知的其他载体。对于以胶囊形式的经口施用、有用的稀释剂包括乳糖和玉米淀粉。当需要水性悬浮液用于经口使用时、将活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。需要时、还可以添加某些甜味剂、调味剂或着色剂。通常还添加润滑剂、如硬脂酸镁。

[1084] 可替代地、如本文所述的药物组合物可以以栓剂的形式施用、用于直肠施用。这些

可以通过将试剂与合适的非刺激性赋形剂混合来制备、所述赋形剂在室温下为固体但在直肠温度下为液体、并且因此将在直肠中融化以释放药物。此类材料包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[1085] 如本文所述的药物组合物也可以局部施用。对于局部应用、药物组合物可以配制成透皮贴剂、透皮贴剂可以是包含与一种或多种载体、缓冲剂、吸收增强剂组合的活性化合物、并且提供1天至两周连续施用的储库型贴剂或基质贴剂。

[1086] 可替代地、本公开的药物组合物可以配制成合适的软膏、所述软膏含有悬浮或溶解于一种或多种载体中的活性组分。用于局部施用本公开的化合物的载体包括但不限于矿物油、液体凡士林、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。

[1087] 可替代地、可以将本公开的药物组合物配制成合适的洗剂或乳膏、所述洗剂或乳膏含有悬浮或溶解于一种或多种药学上可接受的载体中的活性组分。合适的载体包括但不限于矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六烷基酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。

[1088] 可替代地、本公开的药物组合物可以配制用于眼科使用。例如,药物组合物可以配制为在等渗、pH调节的无菌盐水中的微粉化悬浮液、或者优选地、配制为在等渗、pH调节的无菌盐水中的溶液、使用或不使用防腐剂诸如苯扎氯铵。可替代地、对于眼科使用、可以将药物组合物配制成软膏诸如凡士林。

[1089] 如本文所述的药物组合物还可通过鼻气溶胶或吸入施用。此类组合物根据药物制剂领域众所周知的技术制备、并且可以制备为在盐水中的溶液、采用苯甲醇或其他合适的防腐剂、增强生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其他常规增溶剂或分散剂。

[1090] 如本文所述的药物组合物中可以与载体材料组合以制备单一剂型的活性药物成分的量将根据受试者的状况和所治疗的疾病、病状或症状、特定的施用模式和受试者的状况而变。优选地、组合物应配制成含有约0.05毫克至约750毫克或更多、更优选地约1毫克至约600毫克和甚至更优选地约10毫克至约500毫克的活性成分、该活性成分是单独的或与根据本公开的另一种化合物组合。

[1091] 还应该理解、用于任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于主治医生基于各种因素的判断、包括所采用的具体化合物的活性和生物利用度、年龄、体重、一般健康、性别、饮食、施用时间、排泄率、药物组合以及治疗的特定疾病或病状的严重程度。

[1092] 需要根据本文所述的方法使用化合物治疗的患者或受试者可以通过向该患者(受试者)施用单独或与另一种已知的治疗剂组合的有效量的根据本公开的化合物来治疗。

[1093] 在本文所述的任何方面或实施方案中、活性化合物与药学上可接受的载体或稀释剂组合、其量足以向患者递送对于所需适应症的治疗有效量、而不会在所治疗的患者中引起不当程度的严重毒性效应。用于本文提及的所有病状的活性化合物的优选剂量在约10纳克/千克(ng/kg)至300毫克/千克(mg/kg)的范围内、优选地每天0.1至100mg/kg、诸如每天0.5至约25mg/千克接受者/患者体重。

[1094] 在本文所述的任何方面或实施方案中、该化合物方便地以任何合适的单位剂型施用、包括但不限于每单位剂型含有小于1毫克(mg)、1mg至3000mg或5mg至500mg的活性成分的剂型。约25mg-250mg的经口剂量通常是方便的。

[1095] 在某些方面、优选施用活性成分以达到约0.00001-30毫摩尔(mM)、优选约0.1-30

微摩尔(μM)的活性化合物的峰值血浆浓度。这可以例如通过任选地在盐水或含水介质中的活性成分溶液或制剂的静脉内注射来实现、或作为活性成分的推注来施用。经口施用也适合于生成活性剂的有效血浆浓度。

[1096] 药物组合物中活性化合物的浓度将取决于药物的吸收、分布、代谢和排泄速率、以及本领域技术人员已知的其他因素。应注意、剂量值也将随着待缓解的状况的严重程度而变。还应理解、对于任何特定受试者、应该根据个体需要和施用或监督组合物施用的医师的专业判断、随着时间推移调整具体剂量方案、并且本文所述的浓度范围仅为示例性的、并且不预期限制要求保护的组合物的范围或实践。活性成分可以一次施用、或者可以分成许多较小的剂量、以不同的时间间隔施用。

[1097] 经口组合物通常将包含惰性稀释剂或可食用载体。它们可以包封在明胶胶囊中或压制成片剂。为了经口治疗施用的目的、可以将活性化合物或其前药衍生物与赋形剂混合、并且以片剂、锭剂或胶囊的形式使用。可包含药学上相容的粘合剂和/或佐剂材料作为组合物的一部分。

[1098] 片剂、丸剂、胶囊、锭剂等等可以含有下述成分或类似性质的化合物中的任一种:粘合剂如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂如淀粉或乳糖、分散剂如海藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂如硬脂酸镁或Sterotes;助流剂如胶体二氧化硅;甜味剂如蔗糖或糖精;或调味剂如薄荷、水杨酸甲酯或橙子调味料。当剂量单位形式是胶囊时、除上述类型的材料之外、它还可以含有液体载体如脂肪油。另外、剂量单位形式可以含有修改剂量单位的物理形式的各种其他物质、例如糖包衣、虫胶或肠溶剂。

[1099] 活性化合物或其药学上可接受的盐可以作为酏剂、悬浮液、糖浆剂、糯米纸囊剂、口香糖等等的组分施用。除活性化合物之外、糖浆剂还可以含有蔗糖作为甜味剂与某些防腐剂、染料以及着色剂和调味料。

[1100] 活性化合物或其药学上可接受的盐也可以与不损害所需作用的其他活性材料混合、或与补充所需作用的材料诸如抗神经变性剂混合、尤其如本文所述。在本公开的某些优选方面、根据本公开的一种或多种化合物与另一种生物活性剂(诸如抗神经变性剂)共同施用、如本文另外所述。

[1101] 用于肠胃外、皮内、皮下或局部施用的溶液或悬浮液可包含下列组分:无菌稀释剂如注射用水、盐水溶液、不挥发性油、聚乙二醇、丙三醇、丙二醇或其他合成溶剂;抗菌剂如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂如乙二胺四乙酸;缓冲剂如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐和用于调节张力的试剂如氯化钠或葡萄糖。肠胃外制剂可以包封在由玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。

[1102] 如果静脉内施用、则优选的载体是生理盐水或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。

[1103] 在任何方面或实施方案中、活性化合物与载体一起制备、所述载体将保护化合物免于从体内快速消除、诸如控制释放制剂、包括植入物和微囊化递送系统。可以使用可生物降解的、生物相容的聚合物、例如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。用于制备此类制剂的方法对于本领域技术人员是显而易见的。

[1104] 脂质体悬浮液也可以是药学上可接受的载体。这些可以根据本领域技术人员已知的方法制备、例如,如美国专利号4,522,811中所述(其以引用的方式整体并入本文)。例如,脂质体制剂可以通过将适当的脂质(例如硬脂酰磷脂酰乙醇胺、硬脂酰磷脂酰胆碱、花生四

烯酰基磷脂酰胆碱和胆固醇)溶解于有机溶剂中来制备、然后蒸发所述有机溶剂、在容器的表面上留下干燥脂质的薄膜。然后将活性化合物的水溶液引入容器中。然后用手旋转容器、以从容器的侧面释放脂质材料且分散脂质聚集体、从而形成脂质体悬浮液。

[1105] 治疗方法

[1106] 在另一方面、本说明书提供了治疗方法、其包括施用有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐形式和药学上可接受的载体。在本文所述的任何方面或实施方案中、该组合物还包含有效量或协同量的并非双官能降解化合物的另一种生物活性剂。

[1107] 术语“生物活性剂”用于描述除了本文所述的双官能化合物之外的试剂、其与本发明化合物组合用作具有生物活性的试剂、以帮助实现对于其使用本发明化合物的预期疗法、抑制和/或防止/预防。用于在本文中使用的优选生物活性剂包括帮助实现预期疗法的那些试剂、例如P-gp抑制剂或具有与对于其使用或施用本发明化合物的那种相似的药理学活性的试剂、并且包括例如抗神经变性剂。

[1108] 术语“P-gp”用于描述1976年在啮齿类动物细胞中发现的“通透性糖蛋白”或P-糖蛋白(ABCB1)。“内源性或生理性”P-gp的存在是实现用治疗剂的靶向暴露的潜在问题。P-gp在针对庇护部位的屏障组织(例如血脑屏障)和分泌/吸收组织(例如胃肠道)处表达(Cordon-Cardo等人、1989、1990)。该蛋白质充当细胞防御剂、并且通过将它们主动泵出细胞内环境(流出)而影响众多药物的总体药代动力学概况、从而减少屏障组织的药物渗透。特别地、P-gp流出减少了跨越胃肠道膜的药物渗透性、并且可以导致药物的全身暴露减少。P-gp流出还可以减少跨越血脑屏障的药物进入。P-gp抑制剂可以通过增加双官能化合物暴露、特别是CNS暴露而间接地促成功效

[1109] 术语“另外的抗神经变性剂”用于描述抗神经变性剂、其可以与根据本说明书的双官能化合物组合以治疗神经变性疾病。

[1110] 在本文所述的任何方面或实施方案中、双官能化合物与P-gp抑制剂一起使用。

[1111] 在本文所述的任何方面或实施方案中、P-gp抑制剂选自但不限于胺碘酮(Amiodarone)、阿奇霉素(Azithromycin)、卡托普利(Captopril)、克拉霉素(Clarithromycin)、环孢菌素(Cyclosporine)、胡椒碱、槲皮素、奎尼丁(Quinidine)、奎宁(Quinine)、利血平(Reserpine)、利托那韦(Ritonavir)、他立喹达(Tariquidar)、依克立达(Elacridar)和维拉帕米(Verapamil)。

[1112] 治疗方法可用于在有需要的患者或受试者例如动物(诸如人)中实现蛋白质降解、用于治疗或改善可通过靶向蛋白质降解治疗的疾病状态、病状或相关症状。

[1113] 在另一方面、本公开提供了调节受试者(例如细胞、组织、哺乳动物或人类患者)中的蛋白质泛素化和降解的方法、所述方法包含向受试者施用有效量的如本文所述的异型双官能化合物或包含有效量的如本文中所述的异型双官能化合物的组合物、其中所述化合物或包含其的组合物有效调节受试者中的蛋白质泛素化和降解。在某些实施方案中、蛋白质是Tau蛋白。

[1114] 在某些实施方案中、本说明书提供了一种通过使有需要的患者中的Tau聚集体降解用于调节Tau蛋白的蛋白质活性的方法、其包括向所述患者施用一定量的如本文所述的化合物。

[1115] 在再另外的实施方案中、本说明书提供了治疗患者中的疾病状态或病状的方法、

其中失调的蛋白质活性(Tau聚集和累积)负责所述疾病状态或病状、所述方法包括向所述患者施用有效量的如本文所述的化合物、以便调节所述患者中的所述蛋白质活性。在某些实施方案中、蛋白质是Tau。

[1116] 如本文使用的、术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”等指对患者提供益处的任何动作、对于所述患者可以施用本发明化合物、所述益处包括治疗与本发明化合物结合的蛋白质有关的任何疾病状态、病状或症状。上文阐述了可以使用根据本公开的化合物治疗的疾病状态或病状、包括神经病学和神经变性疾病或病症。

[1117] 本说明书提供了用于实现目标蛋白的降解、以治疗或改善疾病、例如神经病学和神经变性疾病或病症的治疗方法。因此、在另一方面、本公开提供了泛素化/降解细胞中的靶蛋白的方法。在本文所述的任何方面或实施方案中、所述方法包括施用本公开的双官能化合物。如本公开提供的受试者的细胞中特定蛋白质水平的控制或降低提供了疾病状态、病状或症状的治疗。在任何方面或实施方案中、该方法包括施用有效量的如本文所述的化合物、任选地包含药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂、另一种生物活性剂或其组合。

[1118] 在另外的实施方案中、本说明书提供了用于治疗或改善受试者或患者(例如动物、诸如人)的疾病、病症或其症状的方法、该方法包括向有需要的受试者施用组合物、该组合物包含有效量(例如治疗有效量)的如本文所述的化合物或其盐形式、和药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂、另一种生物活性剂或其组合、其中所述组合物能够有效治疗或改善受试者的疾病或病症或症状。

[1119] 在本文所述的任何方面或实施方案中、所述疾病或病症与受试者、例如细胞、组织、哺乳动物或人类患者中的Tau累积或聚集有关。

[1120] 在本文所述的任何方面或实施方案中、所述疾病或病症是神经病学病症、包括但不限于:透明隔缺失、获得性癫痫样失语、急性播散性脑脊髓炎、ADHD、艾迪氏瞳孔、艾迪氏综合征、肾上腺脑白质营养不良、胼胝体发育不良、失认症、艾卡迪综合征、AIDS-神经病学并发症、亚历山大病、阿尔珀斯病、交替性偏瘫、阿尔茨海默氏病、肌萎缩侧索硬化、无脑畸形、动脉瘤、天使人综合征、血管瘤病、缺氧、失语症、失用症、蛛网膜囊肿、蛛网膜炎、阿-基二氏畸形、动静脉畸形、阿斯伯格综合征、共济失调、共济失调、毛细管扩张、共济失调和小脑/脊髓小脑变性、注意力缺陷多动障碍、自闭症、自主神经功能障碍、背痛、巴氏综合征、巴藤病、贝克氏肌强直、白塞氏病、贝尔麻痹、良性特发性眼睑痉挛、良性局灶性肌萎缩、良性颅内高压、伯-罗二氏综合征、宾斯旺格病、眼睑痉挛、布-苏二氏综合征、臂丛产伤、臂丛神经损伤、Bradbury-Eggleston综合征、脑和脊柱肿瘤、脑动脉瘤、脑损伤、布朗-塞卡尔综合征、延髓肌萎缩、卡纳万病、腕管综合征灼痛、海绵状瘤、海绵状血管瘤、海绵状血管畸形、中央颈髓综合征、中央索综合征、中枢性疼痛综合征、头颅病症、小脑变性、小脑发育不全、脑动脉瘤、脑动脉硬化、大脑萎缩、脑型脚气病、脑性巨人症、脑缺氧、脑性瘫痪、脑-眼-面-骨综合征、夏-马-图三氏病、Chiari畸形、舞蹈病、舞蹈性棘红细胞增多症、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、慢性直立不耐受、II型慢性疼痛科卡因综合征、科-勒二氏综合征、COFS、空洞脑、昏迷和持续植物人状态、复杂区域疼痛综合症、先天性面瘫、先天性肌无力、先天性肌病、先天性海绵状血管、畸形、皮质基底变性、颅动脉炎、颅缝早闭、克雅氏病、累积性创伤障碍、库欣氏综合征、巨细胞包涵体病、巨细胞病毒感染、眼足舞蹈综合征、丹-沃二氏综合症、道森病、德摩西埃综合征、帕金森病的深部脑刺激、Dejerine-Klumpke麻痹、痴

呆、痴呆—多发性脑梗死性、痴呆—语义性、痴呆—皮质下、路易体痴呆、齿状核小脑共济失调、齿状核红核萎缩、皮肌炎、发育性运动障碍、德维克氏综合征、糖尿病神经病变、弥漫性硬化、自主神经紊乱、书写困难、阅读障碍、吞咽困难、运动障碍、小脑协同失调、肌阵挛、进行性小脑协同失调、肌张力障碍、早期婴儿癫痫、脑病、空蝶鞍综合征、昏睡性脑炎、脑膨出、脑病、脑三叉神经血管瘤病、癫痫、Erb-Duchenne和Dejerine-Klumpke麻痹、欧勃氏麻痹、法布里病、法尔综合征、晕厥、家族性自主神经功能失调、家族性血管瘤、家族性特发性基底神经节、钙化、家族性周期性麻痹、家族性痉挛性麻痹、热性惊厥、费希尔综合征、松软婴儿综合征、弗里德希氏共济失调、额颞叶痴呆、高歇氏病、乔瑟氏综合征、Gerstmann-Straussler-Scheinker病、巨细胞动脉炎、巨细胞性包涵体病、球形细胞样脑白质病、舌咽神经痛、格林-巴利综合征、Hallervorden-Spatz病、头部损伤、头痛、续性偏侧颅痛、半面痉挛、交叉性偏瘫、遗传性神经病变、遗传性痉挛性截瘫、多神经炎型遗传性共济失调、带状疱疹、耳带状疱疹、Hirayama综合征、Holmes-Adie综合征、前脑无裂畸形、HTLV-1相关疾病、脊髓病、亨廷顿病、积水性无脑、脑积水、正常颅压脑积水、脊髓积水、多动、皮质醇增多症、嗜睡、肌张力过高、婴儿肌张力过低症、缺氧、免疫介导性脑脊髓炎、包涵体肌炎、色素失调症、婴儿肌张力过低症、婴儿神经轴索性营养不良、婴儿植烷酸贮积病、婴儿雷夫叙姆病、婴儿痉挛、炎症性肌病、枕骨裂脑露畸形、肠原性脂肪代谢障碍、颅内囊肿、颅内高压、艾萨克氏综合征、朱伯特综合征、Kearns-Sayre综合征、肯尼迪病、金斯伯恩综合征、克莱李文合征、Klippel-Feil综合征、Klippel-Trenaunay综合征(KTS)、Klüver-Bucy综合征、科尔萨科夫遗忘综合征、克拉伯病、Kugelberg-Welander病、库鲁病、Lambert-Eaton肌无力综合征、Landau-Kleffner综合征、股外侧皮神经卡压、延髓背外侧综合征、学习失能、利氏病、Lennox-Gastaut综合征、Lesch-Nyhan综合征、脑白质营养不良、Levine-Critchley综合征、路易体痴呆、脂质贮积病、无脑回畸形、闭锁综合征、卢伽雷氏症、狼疮-神经系统后遗症、莱姆病-神经系统并发症、马查多-约瑟夫病、巨脑、躁狂症、巨脑症、Melkersson-Rosenthal综合征、脑膜炎、脑膜炎和脑炎、门克斯疾病、感觉异常性股痛、异染性脑白质营养不良、头小畸形、偏头痛、Miller Fisher综合征、小中风、线粒体肌病、莫比斯综合征、单肢肌萎缩、运动神经元疾病、烟雾病、粘脂贮积病、粘多糖贮积病、多灶性运动神经病、多发脑梗死性痴呆、多发性硬化、多系统萎缩、多系统萎缩伴直立性低血压、肌肉萎缩、先天性肌无力、重症肌无力、成髓细胞弥漫性硬化、婴儿肌阵挛性脑病、肌阵挛、肌病、先天性肌病、甲状腺机能亢进性肌病、肌强直、先天性肌强直、嗜眠病、神经棘红细胞增多症、脑组织铁沉积性神经变性疾病、神经纤维瘤病、神经阻滞剂恶性综合征、AIDS的神经病学并发症、莱姆病的神经病学并发症、巨细胞病毒感染的神经病学后果、庞皮病的神经病学表现、狼疮的神经病学后遗症、视神经脊髓炎、神经性肌强直、神经元蜡样、脂褐质沉积症、神经元移行障碍、遗传性神经病变、神经类肉瘤病、神经毒性、海绵状痣、尼曼-匹克病、正常压力脑积水、枕神经痛、肥胖、隐性脊柱神经管闭合不全序列征、大田原综合征、橄榄体脑桥小脑萎缩、斜视眼阵挛肌阵挛、直立性低血压、O'Sullivan-McLeod综合征、过度使用综合征、慢性疼痛、佩因病、泛酸激酶相关神经变性、副肿瘤综合征、感觉异常、帕金森氏病、阵发性舞蹈手足徐动症、阵发性偏头痛、Parry-Romberg、佩-梅二氏病、Pena Shokeir II综合征、神经束囊肿、周期性瘫痪、周围神经病变、脑室周围白质软化症、持续性植物状态、广泛性发育障碍、植烷酸贮积病、皮克氏病、神经挟捏、梨状肌综合征、垂体瘤、多肌炎、庞皮病、孔洞脑、带状疱疹后神经痛、感

染后脑脊髓炎、脊髓灰质炎后综合征、体位性低血压、体位性直立性低血压、心动过速综合征、体位性心动过速综合征、原发性Dentatum萎缩、原发性侧索硬化、原发性进行性失语症、朊病毒病、进行性半侧颜面萎缩、进行性运动性共济失调、进行性多灶性脑白质病、进行性硬化性灰质营养不良、进行性核上麻痹、面孔失认症、假脑瘤、拉姆齐·亨特综合征I(以前称为)、拉姆齐·亨特综合征II(以前称为)、Rasmussen氏脑炎、反射性交感神经营养不良综合征、雷弗苏姆病、婴儿期雷弗苏姆病、重复性运动障碍、重复性应激性损伤、不安腿综合征、逆转录病毒相关性脊髓病、雷特综合征、瑞氏综合征、赖-戴二氏综合征、骶神经根囊肿、圣维特斯舞蹈病、唾液腺病、桑德霍夫病、谢耳德氏病、脑裂、赛特贝格病、癫痫症、语义性痴呆、视-隔发育不良、婴儿摇荡综合征、Shingles Shy-Drager综合征、干燥综合征、睡眠呼吸暂停、昏睡病、Sotos综合征、痉挛状态、脊柱裂、脊髓梗死、脊髓损伤、脊髓肿瘤、脊髓性肌萎缩、脊髓小脑性萎缩、脊髓小脑变性、斯-里-奥三氏综合征、僵人综合征、纹状体黑质变性、中风、斯-韦二氏综合征、亚急性硬化性全脑炎、皮层下动脉硬化性脑病、SUNCT头痛吞咽障碍、西登哈姆舞蹈病、晕厥、梅毒性脊髓硬化、脊髓空洞积水症、脊髓空洞症、系统性红斑狼疮、脊髓痨性迟发性运动障碍、Tarlov囊肿、泰-萨二氏病、颞动脉炎、脊髓栓系综合征、汤姆森肌强直、胸廓出口综合征、甲状腺机能亢进性肌病、痛性抽搐、托德氏麻痹、妥瑞综合征、短暂性脑缺血发作、传染性海绵状脑病、横贯性脊髓炎、创伤性脑损伤、震颤、三叉神经痛、热带痉挛性下肢轻瘫、结节性硬化、血管勃起肿瘤、包括颞动脉炎在内的脉管炎、Von Economo病、希佩尔-林道病(VHL)、雷克林霍曾氏病、瓦伦伯格氏综合征、韦德尼希-霍夫曼病、韦尼克-科尔萨科夫综合征、韦斯特氏综合征、甩鞭症、惠普耳氏病、威廉斯综合征、威尔逊氏病、x-连锁脊髓和球肌萎缩或泽尔韦格氏综合征。

[1121] 在本文所述的任何方面或实施方案中、所述疾病或病症是以下至少一种:亨廷顿氏病、肌营养不良症、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、巴藤病、脊髓和脑损伤、癫痫症、癫痫、脑肿瘤、脑膜炎、自身免疫性疾病如多发性硬化、神经纤维瘤病、抑郁症、肌萎缩侧索硬化、动静脉畸形、脑动脉瘤、硬脑膜动静脉瘘、头痛、记忆障碍、周围神经病变、疱疹后神经痛、脊髓肿瘤和中风。

[1122] 在本文所述的任何方面或实施方案中、所述疾病或病症是阿尔茨海默氏病。

[1123] 在另一个方面、本公开提供了使用根据本公开内容的化合物、用于鉴定生物系统中的目标蛋白降解的效应的方法。

[1124] 在另一方面、本说明书提供了用于制备可以引起细胞中(例如,体内或体外)的Tau蛋白降解的分子的方法、该方法包括以下步骤:(i)提供与Tau蛋白或其突变形式结合的小分子;(ii)提供E3泛素连接酶结合部分(ULM)、优选如本文所述的CLM或VLM或ILM;和(iii)将步骤(i)的小分子经由化学连接基团(L)共价偶联至步骤(ii)的ULM、以形成与细胞中的E3泛素连接酶和Tau蛋白结合的化合物、使得E3泛素连接酶靠近Tau蛋白并使与之结合的Tau蛋白泛素化、然后使得泛素化Tau降解。

[1125] 在另一方面、本说明书提供了用于检测分子是否可以触发细胞中(例如,体内或体外)的Tau蛋白降解的方法、该方法包括以下步骤:(i)提供要检测其触发细胞中的Tau蛋白降解的能力的分子、所述分子包含结构:ULM-L-PTM、其中ULM是能够结合细胞中的E3泛素连接酶的E3泛素连接酶结合部分、其中所述ULM如本文所述(例如,CLM、VLM或ILM);PTM是蛋白质靶向部分、其是与Tau蛋白结合的小分子、所述Tau具有至少一个赖氨酸残基、所述赖氨酸

残基可通过与分子的ULM结合的E3泛素连接酶进行泛素化;并且L是将ULM共价连接至PTM以形成分子的化学连接基团;(ii)在步骤(i)的分子的存在下孵育表达Tau蛋白的细胞;并且(iii)检测细胞中的Tau蛋白是否已降解。

[1126] 在本文所述的任何方面或实施方案中、能够结合Tau蛋白的小分子是结合Tau蛋白的小分子。在本文所述的任何方面或实施方案中、结合Tau蛋白的小分子如本文所述。

[1127] 在所述治疗的另一方面、本公开提供了一种治疗需要对与Tau蛋白(例如,表达、过表达、突变、聚集、累积、错误折叠或失调)因果相关的疾病状态、病状或症状的所述治疗的人类患者的方法、其中Tau蛋白的降解将在患者中产生治疗效果、该方法包括任选地与另一种生物活性剂组合向患者施用有效量的根据本公开的化合物。

[1128] 所述疾病状态、病状或症状可以由微生物剂或其他外源性剂(诸如病毒、细菌、真菌、原生动物或其他微生物)引起、或者可以是由Tau蛋白的表达、过表达、突变、错误折叠或失调引起的疾病状态、其导致疾病状态、病状或症状。

[1129] 在另一方面、本公开提供了一种治疗或改善受试者的疾病或病状的至少一种症状的方法、其包括以下步骤:提供鉴定为患有与受试者中的Tau蛋白的表达、过表达、突变、错误折叠或失调因果相关的疾病或病状的症状的受试者、其中所述疾病或病状的症状通过降解受试者细胞中的Tau蛋白得到治疗或缓解;并且向所述受试者施用治疗有效量的包含本发明的小分子的化合物、使得Tau蛋白降解、从而治疗或改善受试者中的疾病或病状的至少一种症状。

[1130] 术语“疾病状态”或“病状”用于描述其中发生蛋白质表达、过表达、突变、错误折叠或失调(即、患者中表达的蛋白质的量升高)、并且其中患者中的Tau蛋白降解为有需要的患者提供有益疗法或症状的缓解的任何疾病状态或病状。在某些情况下、疾病状态或病状可以被治愈。

[1131] 可以使用根据本公开的化合物治疗的疾病状态或病状包括神经病学/神经元病症或疾病、例如神经变性、亨廷顿氏病和肌营养不良症、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、巴藤病、脊髓和脑损伤、癫痫症、癫痫、脑肿瘤、脑膜炎、自身免疫性疾病如多发性硬化、神经纤维瘤病、抑郁症、肌萎缩侧索硬化、动静脉畸形、脑动脉瘤、硬脑膜动静脉瘘、头痛、记忆障碍、周围神经病变、疱疹后神经痛、脊髓肿瘤、中风。

[1132] 如本文使用的、术语“神经病学病症(neurological disorder)”或“神经病学病症(neurological disorders)”指由于或起因于神经学、精神病学、心理学和/或脑血管症状学或起源的任何病症、疾病和/或综合征。如本文使用的、术语“神经病学病症(neurological disorder)”或“神经病学病症(neurological disorders)”还指脑和神经系统的疾病、病症或状况或者精神病症或状况。神经病学病症包括但不限于:透明隔缺失、获得性癫痫样失语、急性播散性脑脊髓炎、ADHD、艾迪氏瞳孔、艾迪氏综合征、肾上腺脑白质营养不良、胼胝体发育不良、失认症、艾卡迪综合征、AIDS-神经病学并发症、亚历山大病、阿尔珀斯病、交替性偏瘫、阿尔茨海默氏病、肌萎缩侧索硬化、无脑畸形、动脉瘤、天使人综合征、血管瘤病、缺氧、失语症、失用症、蛛网膜囊肿、蛛网膜炎、阿-基二氏畸形、动静脉畸形、阿斯伯格综合征、共济失调、共济失调、毛细管扩张、共济失调和小脑/脊髓小脑变性、注意力缺陷多动障碍、自闭症、自主神经功能障碍、背痛、巴氏综合征、巴藤病、贝克氏肌强直、白塞氏病、贝尔麻痹、良性特发性眼睑痉挛、良性局灶性肌萎缩、良性颅内高压、伯-罗二氏综

合征、宾斯旺格病、眼睑痉挛、布-苏二氏综合征、臂丛产伤、臂丛神经损伤、Bradbury-Eggleston综合征、脑和脊柱肿瘤、脑动脉瘤、脑损伤、布朗-塞卡尔综合征、延髓肌萎缩、卡纳万病、腕管综合征灼痛、海绵状瘤、海绵状血管瘤、海绵状血管畸形、中央颈髓综合征、中央索综合征、中枢性疼痛综合征、头颅病症、小脑变性、小脑发育不全、脑动脉瘤、脑动脉硬化、大脑萎缩、脑型脚气病、脑性巨人症、脑缺氧、脑性瘫痪、脑-眼-面-骨综合征、夏-马-图三氏病、Chiari畸形、舞蹈病、舞蹈性棘红细胞增多症、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、慢性直立不耐受、II型慢性疼痛科卡因综合征、科-勒二氏综合征、COFS、空洞脑、昏迷和持续植物人状态、复杂区域疼痛综合症、先天性面瘫、先天性肌无力、先天性肌病、先天性海绵状血管、畸形、皮质基底变性、颅动脉炎、颅缝早闭、克雅氏病、累积性创伤障碍、库欣氏综合征、巨细胞包涵体病、巨细胞病毒感染、眼足舞蹈综合征、丹-沃二氏综合症、道森病、德摩西埃综合征、帕金森病的深部脑刺激、Dejerine-Klumpke麻痹、痴呆、痴呆—多发性脑梗死性、痴呆—语义性、痴呆—皮质下、路易体痴呆、齿状核小脑共济失调、齿状核红核萎缩、皮肌炎、发育性运动障碍、德维克氏综合征、糖尿病神经病变、弥漫性硬化、自主神经紊乱、书写困难、阅读障碍、吞咽困难、运动障碍、小脑协同失调、肌阵挛、进行性小脑协同失调、肌张力障碍、早期婴儿癫痫、脑病、空蝶鞍综合征、昏睡性脑炎、脑膨出、脑病、脑三叉神经血管瘤病、癫痫、Erb-Duchenne和Dejerine-Klumpke麻痹、欧勃氏麻痹、法布里病、法尔综合征、晕厥、家族性自主神经功能失调、家族性血管瘤、家族性特发性基底神经节、钙化、家族性周期性麻痹、家族性痉挛性麻痹、热性惊厥、费希尔综合征、松软婴儿综合征、弗里德希氏共济失调、额颞叶痴呆、高歇氏病、乔瑟氏综合征、Gerstmann-Straussler-Scheinker病、巨细胞动脉炎、巨细胞性包涵体病、球形细胞样脑白质病、舌咽神经痛、格林-巴利综合征、Hallervorden-Spatz病、头部损伤、头痛、续性偏侧颅痛、半面痉挛、交叉性偏瘫、遗传性神经病变、遗传性痉挛性截瘫、多神经炎型遗传性共济失调、带状疱疹、耳带状疱疹、Hirayama综合征、Holmes-Adie综合征、前脑无裂畸形、HTLV-1相关疾病、脊髓病、亨廷顿病、积水性无脑、脑积水、正常颅压脑积水、脊髓积水、多动、皮质醇增多症、嗜睡、肌张力过高、婴儿肌张力过低症、缺氧、免疫介导性脑脊髓炎、包涵体肌炎、色素失调症、婴儿肌张力过低症、婴儿神经轴索性营养不良、婴儿植烷酸贮积病、婴儿雷夫叙姆病、婴儿痉挛、炎症性肌病、枕骨裂脑露畸形、肠原性脂肪代谢障碍、颅内囊肿、颅内高压、艾萨克氏综合征、朱伯特综合征、Kearns-Sayre综合征、肯尼迪病、金斯伯恩综合征、克莱李文合征、Klippel-Feil综合征、Klippel-Trenaunay综合征(KTS)、Klüver-Bucy综合征、科尔萨科夫遗忘综合征、克拉伯病、Kugelberg-Welander病、库鲁病、Lambert-Eaton肌无力综合征、Landau-Kleffner综合征、股外侧皮神经卡压、延髓背外侧综合征、学习失能、利氏病、Lennox-Gastaut综合征、Lesch-Nyhan综合征、脑白质营养不良、Levine-Critchley综合征、路易体痴呆、脂质贮积病、无脑回畸形、闭锁综合征、卢伽雷氏症、狼疮-神经系统后遗症、莱姆病-神经系统并发症、马查多-约瑟夫病、巨脑、躁狂症、巨脑症、Melkersson-Rosenthal综合征、脑膜炎、脑膜炎和脑炎、门克斯疾病、感觉异常性股痛、异染性脑白质营养不良、头小畸形、偏头痛、Miller Fisher综合征、小中风、线粒体肌病、莫比斯综合征、单肢肌萎缩、运动神经元疾病、烟雾病、粘脂贮积病、粘多糖贮积病、多灶性运动神经病、多发脑梗死性痴呆、多发性硬化、多系统萎缩、多系统萎缩伴直立性低血压、肌肉萎缩、先天性肌无力、重症肌无力、成髓细胞弥漫性硬化、婴儿肌阵挛性脑病、肌阵挛、肌病、先天性肌病、甲状腺机能亢进性肌病、肌强直、先天性

肌强直、嗜眠病、神经棘红细胞增多症、脑组织铁沉积性神经变性疾病、神经纤维瘤病、神经阻滞剂恶性综合征、AIDS的神经病学并发症、莱姆病的神经病学并发症、巨细胞病毒感染的神经病学后果、庞皮病的神经病学表现、狼疮的神经病学后遗症、视神经脊髓炎、神经性肌强直、神经元蜡样、脂褐质沉积症、神经元移行障碍、遗传性神经病变、神经类肉瘤病、神经毒性、海绵状痣、尼曼-匹克病、正常压力脑积水、枕神经痛、肥胖、隐性脊柱神经管闭合不全序列征、大田原综合征、橄榄体脑桥小脑萎缩、斜视眼阵挛肌阵挛、直立性低血压、O'Sullivan-McLeod综合征、过度使用综合征、慢性疼痛、佩因病、泛酸激酶相关神经变性、副肿瘤综合征、感觉异常、帕金森氏病、阵发性舞蹈手足徐动症、阵发性偏头痛、Parry-Romberg、佩-梅二氏病、Pena Shokeir II综合征、神经束囊肿、周期性瘫痪、周围神经病变、脑室周围白质软化症、持续性植物状态、广泛性发育障碍、植烷酸贮积病、皮克氏病、神经挟捏、梨状肌综合征、垂体瘤、多肌炎、庞皮病、孔洞脑、带状疱疹后神经痛、感染后脑脊髓炎、脊髓灰质炎后综合征、体位性低血压、体位性直立性低血压、心动过速综合征、体位性心动过速综合征、原发性Dentatum萎缩、原发性侧索硬化、原发性进行性失语症、朊病毒病、进行性半侧颜面萎缩、进行性运动性共济失调、进行性多灶性脑白质病、进行性硬化性灰质营养不良、进行性核上麻痹、面孔失认症、假脑瘤、拉姆齐·亨特综合征I(以前称为)、拉姆齐·亨特综合征II(以前称为)、Rasmussen氏脑炎、反射性交感神经营养不良综合征、雷弗苏姆病、婴儿期雷弗苏姆病、重复性运动障碍、重复性应激性损伤、不安腿综合征、逆转录病毒相关性脊髓病、雷特综合征、瑞氏综合征、赖-戴二氏综合征、骶神经根囊肿、圣维特斯舞蹈病、唾液腺病、桑德霍夫病、谢耳德氏病、脑裂、赛特贝格病、癫痫症、语义性痴呆、视-隔发育不良、婴儿摇荡综合征、Shingles Shy-Drager综合征、干燥综合征、睡眠呼吸暂停、昏睡病、Sotos综合征、痉挛状态、脊柱裂、脊髓梗死、脊髓损伤、脊髓肿瘤、脊髓性肌萎缩、脊髓小脑性萎缩、脊髓小脑变性、斯-里-奥三氏综合征、僵人综合征、纹状体黑质变性、中风、斯-韦二氏综合征、亚急性硬化性全脑炎、皮层下动脉硬化性脑病、SUNCT头痛吞咽障碍、西登哈姆舞蹈病、晕厥、梅毒性脊髓硬化、脊髓空洞积水症、脊髓空洞症、系统性红斑狼疮、脊髓痨性迟发性运动障碍、Tarlov囊肿、泰-萨二氏病、颞动脉炎、脊髓栓系综合征、汤姆森肌强直、胸廓出口综合征、甲状腺机能亢进性肌病、痛性抽搐、托德氏麻痹、妥瑞综合征、短暂性脑缺血发作、传染性海绵状脑病、横贯性脊髓炎、创伤性脑损伤、震颤、三叉神经痛、热带痉挛性下肢轻瘫、结节性硬化、血管勃起肿瘤、包括颞动脉炎在内的脉管炎、Von Economo病、希佩尔-林道病(VHL)、雷克林霍曾氏病、瓦伦伯格氏综合征、韦德尼希-霍夫曼病、韦尼克-科尔萨科夫综合征、韦斯特氏综合征、甩鞭症、惠普耳氏病、威廉斯综合征、威尔逊氏病、x-连锁脊髓和球肌萎缩或泽尔韦格氏综合征。

[1133] 术语"生物活性剂"用于描述除了根据本公开内容的化合物之外的试剂、其与本公开内容的化合物组合用作具有生物活性的试剂、以帮助实现对于其使用本发明化合物的预期疗法、抑制和/或防止/预防。

[1134] 适用时、术语"药学上可接受的盐"在本说明书中通篇用于描述本文所述的一种或多种化合物的盐形式、其用于增加化合物在患者的胃肠道的胃液中的溶解度、以便促进化合物的溶出度和生物利用度。适用时、药学上可接受的盐包括源自药学上可接受的无机或有机碱和酸的盐。合适的盐包括源自碱金属如钾和钠的盐、碱土金属如钙、镁和铵盐、以及制药领域中众所周知的众多其他酸和碱。钠盐和钾盐作为根据本公开的磷酸盐的中和盐是

特别优选的。

[1135] 实施例

[1136] 本公开的双官能化合物在Tau降解方面是有效的。示例性化合物在表1中呈现、具有一些示例性化合物的数据。显示tau蛋白降解的体内、体内和离体研究在图中示出。

[1137] 化学合成的一般方法

[1138] 要求保护的嵌合化合物的合成可以根据文献中已知的一般合成程序进行。本公开内容中的方案中所示的合成路线描述为可以用于获得所需化合物的方法之一。其他方法对于合成领域的技术人员也可以是有用的。方案中描述的ULM和PTM仅代表本专利申请中的许多ULM和PTM之一。

[1139] 用于纯度分析的LC-MS方法(质量控制)

[1140] LCMS方法:

[1141] 仪器:Agilent infinity 1260 LC;Agilent 6230 TOF质谱仪

[1142] 在45℃下、在Poroshell 120 EC C18柱(50mm×3.0mm内径、2.7μm填料直径)上执行分析。

[1143] 所采用的溶剂是:

[1144] A=0.1%v/v甲酸的水溶液。

[1145] B=0.1%v/v甲酸的乙腈溶液。

[1146] 所采用的梯度如下:

[1147]

时间(分钟)	流速(mL/分钟)	A%	B%
0	1	95	5
0.5	1	95	5
3.0	1	1	99
4.0	1	1	99
4.1	1	95	5
4.5	1	95	5

[1148]

[1149] UV检测是波长210nm至350nm的平均信号、并且使用正模式电喷雾电离在质谱仪上记录质谱。

[1150] 缩写:

[1151] ACN:乙腈

[1152] Boc_2O:二碳酸二叔丁酯

[1153] DCM:二氯甲烷。

[1154] DIPEA:N,N-二异丙基乙胺

[1155] DMA:N,N-二甲基乙酰胺

[1156] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[1157] EA:乙酸乙酯

[1158] HATU:2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐

[1159] HPLC:高效液相色谱法

[1160] LC-MS:液相色谱法-质谱法

[1161] Min:分钟

[1162] MTBE:甲基叔丁基醚

[1163] PE:石油醚

[1164] RT:室温

[1165] SPB:过硼酸钠

[1166] tBu:叔丁基

[1167] TBACl:四丁基氯化铵

[1168] TFA:三氟乙酸

[1169] THF:四氢呋喃

[1170] TLC:薄层色谱

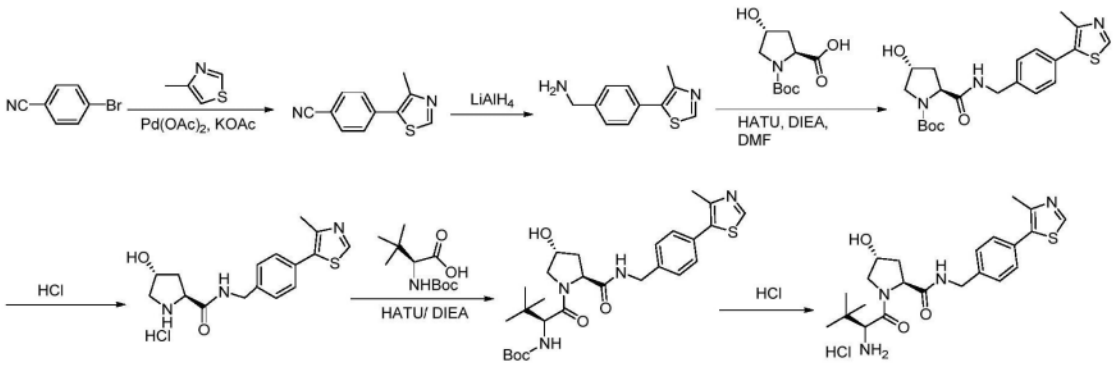
[1171] TMS:三甲基甲硅烷基

[1172] t_R:保留时间

[1173] TsCl:对甲苯磺酰氯

[1174] 泛素E3连接酶靶向部分(ULM)和蛋白质靶向部分(PTM)的中间体

[1175] 中间体1:(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(ULM-1)

[1176] 

[1177] 步骤1:4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯甲腈的制备

[1178] 在室温下、在氮气气氛下、向4-溴苯甲腈(20g、109.88mmol)在DMA(250mL)中的搅拌溶液中、添加4-甲基-1,3-噻唑(21.88g、220.67mmol)、乙酸钯(II))(743mg、3.31mmol)和乙酸钾(21.66g、220.71mmol)。将所得到的混合物加热至150℃并且在该温度下搅拌5小时、此时LC-MS指示反应完成。将混合物冷却至室温、用1L水稀释、且用乙酸乙酯(300mL x 3)萃取。将有机层合并、用盐水(200mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、然后减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过快速硅胶柱色谱法(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚、v:v=1:5)进行纯化、以获得呈白色固体的标题化合物(收率:91%)。

[1179] 步骤2:[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲胺的制备

[1180] 在氮气气氛下、在10分钟内、在0℃下、向4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯甲腈(35g、

174.77mmol)在四氢呋喃(1000mL)中的搅拌溶液中、分份添加$LiAlH_4$(20g、526.32mmol)。然后将所得到的混合物在60℃下搅拌3小时、此时LC-MS指示反应完成。将混合物冷却至0℃、然后通过加水(20mL、缓慢添加)、NaOH水溶液(15％、20mL)和水(60mL)来淬灭。然后用乙酸乙酯(300mL x 2)萃取所得到的混合物。将有机层合并、用盐水(100mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、然后减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过快速硅胶柱色谱法(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇(v:v＝10:1))进行纯化、以获得呈黄色油的标题化合物(收率:56％)。

[1181] 步骤3:(2S,4R)-4-羟基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的制备

[1182] 在室温下、向(2S,4R)-1-[(叔丁氧基)羰基]-4-羟基吡咯烷-2-羧酸(2.7g、11.68mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的搅拌溶液中、添加DIPEA(2.52g、19.50mmol)、HATU(4.47g、11.76mmol)和[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲胺(2g、9.79mmol)。将所得到的混合物在室温下搅拌过夜、此时LC-MS指示反应完成。将反应混合物用20mL水稀释、并且用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将有机层合并、用盐水(50mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、然后减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过快速硅胶柱色谱法(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇(v:v＝20:1))进行纯化、以获得呈黄色固体的标题化合物(收率:56％)。

[1183] 步骤4:(2S,4R)-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐的制备

[1184] 向含有(2S,4R)-4-羟基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(45g、107.78mmol)的二噁烷溶液的1L圆底烧瓶中、添加氯化氢的二噁烷溶液(4N、300mL)。将所得溶液在室温下搅拌2小时。通过过滤收集固体、以获得呈黄色固体的标题产物(收率:98％)。

[1185] 步骤5:N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)]苯基]甲基]氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯的制备

[1186] 在室温下、向(2S)-2-{[(叔-丁氧基)羰基]氨基}-3,3-二甲基丁酸(15.7g、68.0mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(500mL)中的搅拌溶液中、添加DIPEA(29.2g、225.9mmol)、HATU(25.9g、68.1mmol)和(2S,4R)-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)-苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(20.0g、56.5mmol)。

[1187] 将所得到的溶液在室温下搅拌16小时、LC-MS指示所需产物的形成。将反应混合物用水(200mL)稀释、且用乙酸乙酯(200mL x 3)萃取。将有机层合并、用氯化钠的饱和水溶液(50mL x 2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、然后减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过快速硅胶色谱法(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚(v:v＝2:1))进行纯化、以获得呈黄色固体的标题化合物(收率:51％)。

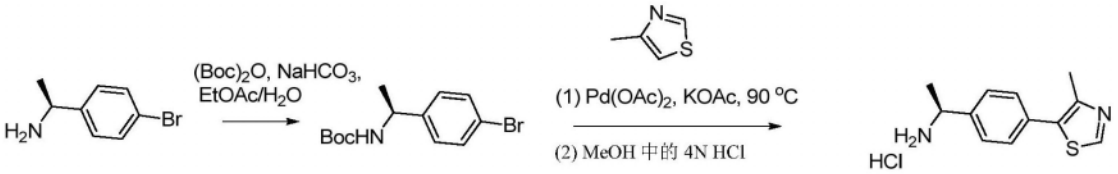
[1188] 步骤6:(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(ULM-1)的合成

[1189] 在室温下、向N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(12g、22.61mmol)在二噁烷(20mL)中的搅拌溶液中、添加氯化氢在二噁烷中的溶液(4N、80mL)。将所得到的溶液在室温下搅拌2小时、此时LC-MS指示反应完成。通过过滤收集沉淀的固体、以获得呈黄色固体的标题产物(收率:48％)。

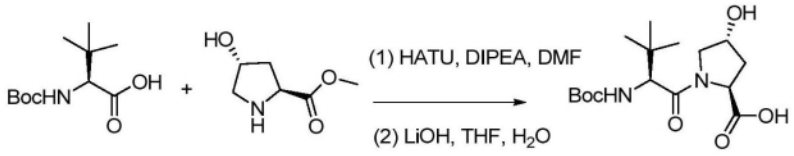
[1190] 呈黄色固体、收率:48%)。

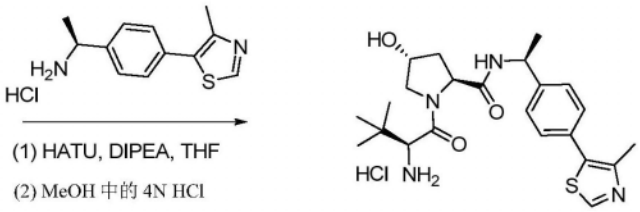
[1191] ^{1}HNMR(400MHz、CD_3OD):δ9.84-9.82(s、1H)、7.58-7.54(m、4H)、4.71-4.41(m、4H)、4.13-4.08(m、1H)、3.86-3.71(m、2H)、3.36(s、1H)、2.60-2.58(s、3H)、2.35-2.07(m、2H)、1.19-1.12(m、9H).LC-MS(ES^+):m/z 431.11[MH^+]、t_R=0.73分钟。

[1192] 中间体2:(2S,4R)-1-[(S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-[(S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(ULM-2)



[1193]





[1194] 步骤1:(S)-叔丁基-1-(4-溴苯基)乙基氨基甲酸酯的制备

[1195] 在5℃下、向(S)-1-(4-溴苯基)乙胺(3.98g、19.9mmol)和$NaHCO_3$(1.24g、14.8mmol)在H_2O(10mL)和乙酸乙酯(10mL)中的混合物中、添加$(Boc)_2O$(5.20g、23.8mmol)。反应继续反应2小时。TLC显示反应完成。过滤反应混合物。将固体收集且悬浮于己烷(10mL)和H_2O(10mL)的混合物中0.5小时。过滤混合物、并且将固体收集且在烘箱中在50℃下干燥、以获得呈白色固体的标题化合物(5.9g、98.7%)。

[1196] ^{1}HNMR(400MHz、DMSO-d_6):δ1.28(d、J=7.2Hz、3H)、1.36(s、9H)、4.55-4.60(m、1H)、7.25(d、J=8.4Hz、2H)、7.39(br、1H)、7.49(d、J=8.4Hz、2H).

[1197] 步骤2:(S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙胺盐酸盐的制备

[1198] 将(S)-叔丁基-1-(4-溴苯基)-乙基氨基甲酸酯(4.0g、13.3mmol)、4-甲基噻唑(2.64g、26.6mmol)、乙酸钯(II)(29.6mg、0.13mmol)和乙酸钾(2.61g、26.6mmol)在DMF(10mL)中的混合物在90℃下在N_2下搅拌18小时。在冷却至环境温度后、过滤反应混合物。向滤液中添加H_2O(50mL)、并且将所得到的混合物在环境温度下搅拌4小时。过滤反应混合物。通过过滤收集固体且在烘箱中在50℃下干燥、获得呈灰色固体的(S)-叔丁基-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基氨基甲酸酯(3.48g、82.3%)。

[1199] ^{1}HNMR(400MHz、DMSO-d_6):δ1.33(d、J=7.2Hz、3H)、1.38(s、9H)、2.46(s、3H)、4.64-4.68(m、1H)、7.23(br d、0.5H)、7.39(d、J=8Hz、2H)、7.44(d、J=8.4Hz、2H)、7.50(br d、0.5H)、8.99(s、1H);LC-MS[M+1]$^+$:319.5

[1200] 将该固体材料(1.9g、6.0mmol)溶解于4N盐酸盐的甲醇溶液(5mL、20mmol、由乙酰

氯和甲醇制备)中、并且将混合物在环境温度下搅拌3小时、然后浓缩且用乙醚研磨。过滤混合物、并且将固体收集且在烘箱中在60℃下干燥、以获得呈浅绿色固体的(S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙胺盐酸盐(1.3g、85%)。

[1201] ^{1}HNMR(400MHz、DMSO-d6):δ1.56(d、J=6.8Hz、3H)、2.48(s、3H)、4.41-4.47(m、1H)、7.57(d、J=8.4Hz、2H)、7.67(d、J=8.4Hz)、8.75(s、3H)、9.17(s、1H);LC-MS[M+1]$^+$:219.2

[1202] 步骤3:(2S,4R)-1-{(S)-2-[(-叔丁氧基羰基)氨基]-3,3-二甲基丁酰基}-4-羟基吡咯烷-2-羧酸的制备

[1203] 在氮气下、在0℃下、将HATU(2.15g、5.7mmol)添加道(S)-2-(叔丁氧基羰基)氨基-3,3-二甲基丁酸(1.25g、5.4mol)、(2S,4R)-甲基4-羟基吡咯烷-2-羧酸酯盐酸盐(0.98g、5.4mmol)和DIPEA(2.43g、18.9mmol)的DMF(10mL)溶液中。将混合物在环境温度下搅拌18小时。TLC显示反应完成。将反应混合物用水(30mL)淬灭、并且用乙酸乙酯(15mL X 4)萃取。将合并的有机层用5%柠檬酸(10mL x 2)、饱和$NaHCO_3$溶液(10mL x 2)、盐水(10mL x 2)洗涤、并且经Na_2SO_4干燥。将有机溶液过滤且浓缩、获得呈淡黄色油的(2S、4R)-甲基1-{(S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3,3-二甲基丁酰基}-4-羟基吡咯烷-2-羧酸酯(1.93g、100%收率)。将该粗产物(1.93g)和氢氧化锂水合物(2.2g、54mmol)添加到THF(20mL)和H_2O(10mL)中。将所得到的混合物在环境温度下搅拌18小时。通过浓缩去除THF。将残余物用冰水(10mL)稀释、并且用3N HCl缓慢调节至pH 2-3。过滤所得悬浮液、用H_2O(6mL×2)洗涤。固体通过过滤收集、并且在烘箱中在50℃下干燥、获得呈白色固体的标题化合物(对于两个步骤而言1.4g、75%)。

[1204] ^{1}HNMR(400MHz、DMSO-d_6):δ6.50(d、J=9.6Hz、1H)、5.19(br s、1H)、4.32(br s、1H)、4.25(t、J=8.4Hz、1H)、4.16(d、J=9.2Hz、1H)、3.57-3.66(m、2H)、2.08-2.13(m、1H)、1.85-1.91(m、1H)、1.38(s、9H)、0.94(s、9H).

[1205] 步骤4:(2S,4R)-1-[(S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-[(S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(ULM-2)的制备

[1206] 在0℃下、将HATU(1.6g、4.2mmol)添加到含有(2S,4R)-1-{(S)-2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3,3-二甲基丁酰基}-4-羟基吡咯烷-2-羧酸(1.21g、3.5mmol)、(S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙胺盐酸盐(0.9g、3.5mmol)和DIPEA(1.36g、10.5mmol)在无水THF(15mL)中的搅拌溶液中。允许所得到的混合物升温至环境温度并继续搅拌2小时。TLC显示反应完成。通过浓缩去除THF。向残余物中添加水(15mL)、并且将所得混合物搅拌4小时。过滤所得混合物。将固体收集且在烘箱中在50℃下干燥、得到白色固体。将这种固体添加到甲醇(10mL)中、且添加活性炭(150mg)。将所得到的混合物在80℃下加热且搅拌1小时。将混合物在热的时候进行过滤。在80℃下、将水(5mL)添加到滤液中。将所得混合物冷却至环境温度并继续搅拌18小时。过滤悬浮液。收集固体且在烘箱中在50℃下干燥、以获得呈白色固体的叔丁基-{(S)-1-[(2S,4R)-4-羟基]-2-[(S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)-乙基氨基甲酰基]吡咯烷-1-基}-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基-氨基甲酸酯(1.41g、74.2%)。

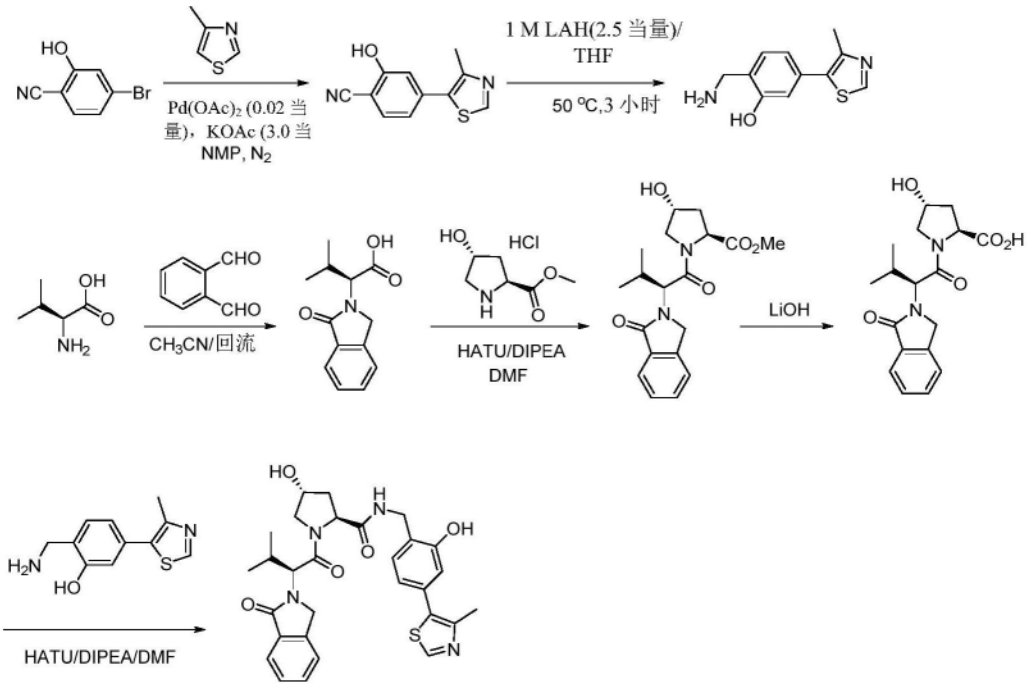
[1207] ^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$):δ1.05(s、9H)、1.42(s、9H)、1.47(d、J=7.2Hz、3H)、2.04-2.10(m、1H)、2.53(s、3H)、2.58-2.64(m、1H)、3.23(s、1H)、3.58(dd、J=11.2Hz、3.2Hz、1H)、4.11(d、J=11.6Hz、1H)、4.22(d、J=9.2Hz、1H)、4.51(br、1H)、4.79(t、J=8.0Hz、1H)、

5.04-5.11(m、1H)、5.22(d、J＝8.8Hz、1H)、7.36-7.42(m、4H)、7.61(d、J＝7.6Hz 1H)、8.68(s、1H).

[1208] 将该固体(1.04g、1.9mmol)溶解于4N氯化氢的甲醇溶液(3.0mL)中、并且将混合物在环境温度下搅拌3小时。TLC显示反应完成。浓缩反应混合物、以在减压下去除所有挥发物、得到浅黄色固体。将固体添加到TBME(5mL)中、并且将所得到的混合物在环境温度下搅拌4小时。过滤反应混合物、并且收集固体且在烘箱中在50℃下干燥、以得到标题化合物(0.92g、100％)。

[1209] ^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d6):δ1.03(s、9H)、1.38(d、J＝7.2Hz、3H)、1.72-1.79(m、1H)、2.09-2.14(m、1H)、2.49(s、3H)、3.48-3.52(m、1H)、3.75-3.79(m、1H)、3.88-3.90(m、1H)、4.31(br、1H)、4.56(t、J＝8.4Hz、1H)、4.89-4.95(m、1H)、7.41(d、J＝8.4Hz、2H)、7.47(d、J＝8.4Hz、2H)、8.20(br、3H)、8.67(d、J＝7.6Hz、1H)、9.22(s、1H);^{13}C NMR(400MHz、DMSO-d6):δ170.7、167.1、153.0、146.5、145.7、132.5、129.4、129.3、126.9、69.4、59.3、58.5、56.9、48.3、38.4、34.8、26.6、23.0、15.7;LC-MS[M+1]$^{+}$:445.6

[1210] 中间体3:(2S,4R)-4-羟基-N-(2-羟基-4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)-1-((S)-3-甲基-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)丁酰基)吡咯烷-2-甲酰胺(ULM-3)

[1211] 

[1212] 步骤1:2-羟基-4-(4-甲基噻唑-5-基)苯甲腈的制备

[1213] 在氮气气氛下、将4-溴-2-羟基苯甲腈(15g、76mmol)、4-甲基噻唑(14mL、152mmol)、KOAc(14.9g、152mmol)和Pd(OAc)$_2$(0.34g、1.52mmol)在无水NMP(125mL)中的混合物在110℃下搅拌6小时。TLC显示反应完成。首先将混合物冷却至室温、然后在EtOAc和水之间分配。过滤合并的有机级分、并且将滤液用水、盐水洗涤、在无水Na_2SO_4上干燥且浓缩。将残余物溶解于甲苯(100mL)中且再次蒸发、以得到粗产物。将粗产物用冷MeOH(80mL)处理。通过过滤收集所得到的沉淀物、用MeOH(20mL)洗涤、并且在真空下干燥、以获得呈浅黄色固体的标题化合物(10.5g、64％)。

[1214] LC/MS:217.2[M+1]$^{+}$.

[1215] ^{1}HNMR(400MHz、DMSO-d6):δ2.49(s、3H)、7.07(dd、J=8.0、1.6Hz、1H)、7.13(d、J=1.6Hz、1H)、7.70(d、J=8.0Hz、1H)、9.07(s、1H)、11.34(s、1H)。

[1216] 步骤2:2-(氨基甲基)-5-(4-甲基噻唑-5-基)苯酚的制备

[1217] 在0℃下、向2-羟基-4-(4-甲基噻唑-5-基)苯甲腈(2.9g、13.41mmol)在无水THF(150mL)中的溶液中、分份添加$LiAlH_4$(1.5g、40.23mmol)。将所得到的混合物在50℃下在氮气气氛下搅拌3小时。TLC显示反应完成。将混合物在冰水浴中冷却、然后小心地添加$Na_2SO_4.10H_2O$(5g)、并且在该温度下搅拌1小时。过滤该混合物、并用10%MeOH的DCM溶液洗涤滤饼四次。浓缩合并的滤液、以获得呈浅黄色固体的粗制的2-(氨基甲基)-5-(4-甲基噻唑-5-基)苯酚(2.0g、68%)。它无需进一步纯化用于下一步中。

[1218] LCMS:221.2$[M+H]^+$.

[1219] ^{1}HNMR(400MHz、DMSO-d6):δ2.43(s、3H)、3.54(br、2H)、6.11(d、J=7.2Hz、1H)、6.40(d、J=11.6Hz、1H)、6.83(d、J=7.6Hz、1H)、8.81(s、1H)。

[1220] 步骤3:(S)-3-甲基-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)丁酸的制备

[1221] 将L-缬氨酸(4.37g、37.3mmol)添加到邻苯二甲醛(5.0g、37.3mmol)在乙腈(350mL)中的溶液中。将所得到的混合物回流5小时。趁热过滤反应混合物、并且将滤液缓慢冷却至室温。将所得到的沉淀物过滤且干燥、以获得呈白色固体的(S)-3-甲基-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)丁酸(6.45g、74%)。

[1222] ^{1}HNMR(400MHz、DMSO-d6):δ0.85(d、J=6.8Hz、3H)、1.0(d、J=6.8Hz、3H)、2.25-2.34(m、1H)、4.51(d、J=4.4Hz、1H)、4.54(d、J=3.6Hz、1H)、4.64(d、J=18.0Hz、1H)、7.48-7.54(m、1H)、7.63(d、J=3.6Hz、2H)、7.72(d、J=7.6Hz、1H)、13.01(br、1H)。

[1223] 步骤4:(2S,4R)-4-羟基-1-((S)-3-甲基-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)丁酰基)吡咯烷-2-羧酸甲酯的制备

[1224] 在0℃下、向含有4-羟基-L-脯氨酸甲酯盐酸盐(1.0g、5.52mmol)、(S)-3-甲基-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)丁酸(1.16g、4.97mmol)和DIPEA(2.58g、20mmol)在无水DMF(15mL)中的溶液中、添加HATU(3.8g、10mmol)。将所得到的混合物在室温下搅拌2小时。将该混合物在EtOAc和水之间分配。将有机相用水、盐水洗涤、并在无水Na_2SO_4上干燥。使用30-50%EtOAc的己烷溶液作为洗脱剂、通过硅胶色谱法纯化残余物以获得呈浅黄色固体的标题化合物(1.21g、67.6%)。

[1225] LCMS:361.3$[M+1]^+$.

[1226] 步骤5:(2S,4R)-4-羟基-1-((S)-3-甲基-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)丁酰基)吡咯烷-2-羧酸的制备

[1227] 将含有在THF(20mL)和H_2O(10mL)中的(2S,4R)-4-羟基-1-((S)-3-甲基-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)丁酰基)吡咯烷-2-羧酸甲酯(1.2g、3.33mmol)、$LiOH.H_2O$(559mg、13.32mmol)的混合物在室温下搅拌2小时。TLC显示反应完成。将反应混合物用1N HCl酸化至pH 1-2、并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤、经Na_2SO_4干燥且浓缩、以获得呈浅黄色固体的标题化合物(1.05g、91%收率)。

[1228] ^{1}HNMR(400MHz、$CDCl_3$):δ0.91(d、J=6.4Hz、3H)、1.05(d、J=6.8Hz、3H)、2.30(dd、J=8.4、2.8Hz、2H)、2.44-2.50(m、1H)、3.75(dd、J=11.2、3.2Hz、1H)、4.42(d、J=17.6Hz、1H)、4.50-4.55(m、2H)、4.66(t、J=8.4Hz、1H)、4.75(d、J=17.6Hz、1H)、4.83(d、J=

11.2Hz、1H)、7.42-7.45(m、2H)、7.51-7.56(m、1H)、7.78(d、J＝7.6Hz、1H).

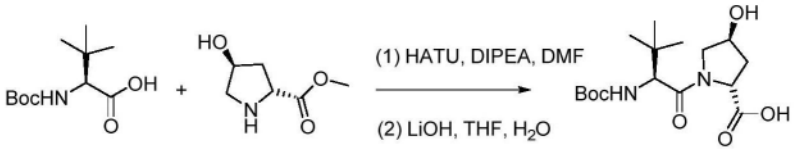
[1229] 步骤6:(2S,4R)-4-羟基-N-(2-羟基-4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)-1-((S)-3-甲基-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)丁酰基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[1230] 在0℃下、向含有在DMF(20mL)中的(2S、4R)-4-羟基-1-((S)-3-甲基-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)丁酰基)吡咯烷-2-羧酸(1.0g、2.89mmol)、2-(氨基甲基)-5-(4-甲基噻唑-5-基)苯酚(954mg、4.33mmol)和DIPEA(1.5g、11.55mmol)的溶液中、添加HATU(2.2g、5.77mmol)。将所得到的混合物在室温下搅拌1小时。TLC显示反应完成。将该混合物在EtOAc和水之间分配。将有机相用水、盐水洗涤、并在无水Na_2SO_4上干燥。使用2-5％MeOH的DCM溶液、通过硅胶柱色谱法纯化残余物以获得呈浅黄色固体的标题化合物(650mg、43％收率)。

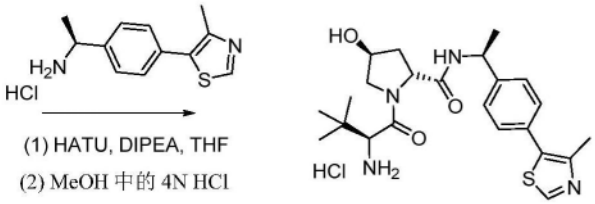
[1231] LCMS:549.2$[M+H]^+$

[1232] ^{1}HNMR(400MHz、$CDCl_3$):δ0.80(d、J＝6.8Hz、3H)、0.88(d、J＝6.8Hz、3H)、1.96-2.01(m、1H)、2.34-2.40(m、1H)、2.47-2.53(m、4H)、3.61(dd、J＝11.6、3.6Hz、1H)、4.29-4.37(m、2H)、4.38-4.41(m、1H)、4.47-4.50(m、2H)、4.64-4.69(m、2H)、4.72(s、1H)、6.90(dd、J＝8.0、2.0Hz、1H)、7.01(d、J＝2、0Hz、1H)、7.14(d、J＝8.0Hz、1H)、7.39-7.44(m、2H)、7.51-7.54(m、1H)、7.76(d、J＝7.6Hz、1H)、8.03(t、J＝6.4Hz、1H)、8.66(s、1H)、9.27(br、1H).

[1233] 中间体4:(2R,4S)-1-[(S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[(S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基]吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(ULM-4)

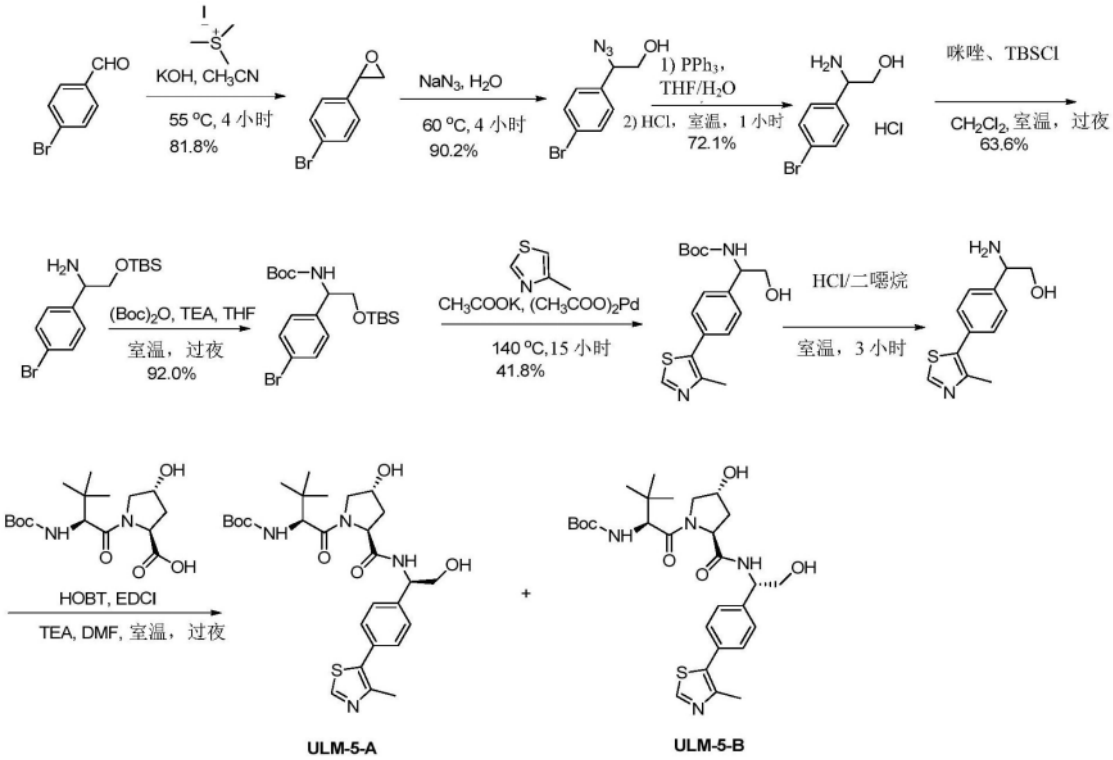


[1234]



[1235] 使用与ULM-2的制备中所述相同的方法、使用(2R,4S)-甲基4-羟基吡咯烷-2-羧酸酯盐酸盐合成该化合物。^{1}HNMR(400MHz、CD_3OD):δ1.14(s、9H)、1.55(d、J＝6.8Hz、3H)、2.00-2.05(m、1H)、2.51-2.58(m、1H)、2.65(s、3H)、3.77-3.81(m、1H)、3.88-3.92(m、1H)、4.06(br、1H)、4.41-4.46(m、1H)、4.56-4.60(m、1H)、5.07-5.12(m、1H)、7.58(d、J＝8.0Hz、2H)、7.67(d、J＝8.0Hz、2H)、10.02(s、1H).LC-MS$[M+H]^+$:445.3

[1236] 中间体5和中间体6:N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-{[(1R)-2-羟基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]氨基甲酰基}吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(ULM-5-A)和N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-{[(1S)-2-羟基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]氨基甲酰基}吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(ULM-5-B)

[1237] 

[1238] 步骤1:2-(4-溴苯基)环氧乙烷的合成

[1239] 将4-溴苯甲醛(2.52g、13.6mmol)、碘化三甲基锍(2.87g、14.1mmol)、水(0.65mL、36.1mmol)和氢氧化钾(1.56g、27.7mmol)在乙腈(20mL)中的混合物升温至55℃、保持4小时。将所得到的溶液在水和二乙醚之间分配、并且有机层用水、稀盐酸和盐水洗涤、并且经硫酸钠干燥。通过在减压下去除有机溶剂获得2-(4-溴苯基)环氧乙烷的粗产物(2.20g、81.8%收率)、其无需纯化用于下一步反应。

[1240] ^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$)δ2.74(1H、q、J=2.8Hz)、3.14(1H、dd、J=4.0Hz、5.2Hz)、3.82(1H、dd、J=2.4Hz、4.0Hz)、7.15(2H、d、J=8.4Hz)、7.47(2H、d、J=8.8Hz).

[1241] 步骤2:2-叠氮基-2-(4-溴苯基)乙醇的合成

[1242] 向2-(4-溴苯基)环氧乙烷(5.0g、25.3mmol)在蒸馏水(70mL)中的搅拌悬浮液中、添加叠氮化钠(3.28g、50.5mmol)、将所得到的混合物在60℃下搅拌4小时、并且通过TLC监测。反应完成后、将混合物用EtOAc萃取、用盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤、并且真空浓缩、以获得呈淡黄色油的2-叠氮基-2-(4-溴苯基)乙醇(5.5g、90.2%)。粗产物直接用于下一步。

[1243] ^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$)δ1.94(1H、s)、3.63-3.66(2H、m)、4.57(1H、dd、J=5.2Hz、7.6Hz)、7.15(2H、d、J=8.4Hz)、7.46(2H、d、J=8.4Hz).

[1244] 步骤3:2-氨基-2-(4-溴苯基)乙醇盐酸盐的合成

[1245] 向2-叠氮基-2-(4-溴苯基)乙醇(2.0g、8.30mmol)在四氢呋喃(20.0mL)和水(5.00mL)中单独溶液中、添加三苯基膦(4.35g、16.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜、并且在真空中去除溶剂。将残余物溶解于HCl/二噁烷(4M、10.0mL)中、并且在室温下搅拌1小时。浓缩后、用二氯甲烷洗涤固体、以获得呈白色固体的2-氨基-2-(4-溴苯基)乙醇盐酸盐(1.5g、72.1%收率)。

[1246] ^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$)δ3.70(2H、s)、4.28(1H、s)、5.55(1H、s)、7.47(2H、d、J=

8.4Hz)、7.63(2H、d、J＝8.4Hz)、8.61(3H、s);LC/MS 216.2[M+H]$^+$.

[1247] 步骤4:1-(4-溴苯基)-2-(叔丁基二甲基硅氧基)乙胺的合成

[1248] 在室温下、向2-氨基-2-(4-溴苯基)乙醇盐酸盐(1.80g、7.17mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中、添加咪唑(1.95g、2.87mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(TBSCl)(1.63g、10.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜、然后用水淬灭。水相用二氯甲烷(30mL x 3)萃取、合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤、且真空浓缩、以得到粗化合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝5:1)纯化粗产物、以获得呈白色固体的1-(4-溴苯基)-2-(叔丁基二甲基氯硅烷)乙胺(1.50g、63.6%)。

[1249] LC/MS:330.1[M+H]$^+$;

[1250] 步骤5:1-(4-溴苯基)-2-(叔丁基二甲基硅氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯的合成

[1251] 向1-(4-溴苯基)-2-(叔丁基二甲基硅氧基)乙胺(1.50g、4.56mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中、添加三乙胺(0.69g、6.84mmol)和二碳酸二叔丁酯(1.49g、6.84mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜、然后用水淬灭。将水相用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取并且用盐水洗涤。合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤、且真空浓缩、以得到粗化合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝100:1)纯化粗产物、以获得呈淡黄色油的1-(4-溴苯基)-2-(叔丁基二甲基硅氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯(1.80g、92.0%)。

[1252] ^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$)δ0.01(6H、d、J＝9.6Hz)、0.86(9H、s)、1.42(9H、s)、3.65-3.70(2H、m)、4.60-4.63(1H、m)、7.34(2H、d、J＝8.0Hz)、7.39(1H、d、J＝8.8Hz)、7.56(2H、d、J＝8.4Hz).

[1253] 步骤6:2-羟基-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)-乙基氨基甲酸叔丁酯的合成

[1254] 将1-(4-溴苯基)-2-(叔丁基二甲基硅氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯(4.0g、9.32mmol)、4-甲基噻唑(1.85g、18.6mmol)、乙酸钾(1.82g、18.6mmol)、乙酸钯(II)(0.11g、0.47mmol)的混合物溶解于二甲基乙酰胺中、并且在氩气下搅拌。将混合物加热至140℃并且搅拌15小时、然后用水稀释。将水相用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取并且用盐水洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩、以得到粗化合物、所述粗化合物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝100:1)进行纯化、以获得呈浅黄色固体的2-羟基-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基氨基甲酸叔丁酯(1.30g、41.8%)。

[1255] ^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$)δ1.38(9H、s)、2.46(3H、s)、3.52(2H、t、J＝6.0Hz)、4.55-4.58(1H、m)、4.84(1H、t、J＝6.0Hz)、7.30(1H、d、J＝8.0Hz)、7.38-7.45(4H、m)、8.99(1H、s);LC/MS 335.2[M+H]$^+$;Rt＝1.859分钟

[1256] 步骤7:2-氨基-2-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙醇盐酸盐的合成

[1257] 将2-羟基-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基氨基甲酸叔丁酯(300mg、0.536mmol)溶解于盐酸/二噁烷(5mL、4M)中。将所得到的反应混合物在室温下搅拌3小时。将溶剂真空浓缩、以获得呈白色固体的2-氨基-2-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙醇盐酸盐、其无需进一步纯化用于下一步。

[1258] 步骤8:N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-{[(1R)-2-羟基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]氨基甲酰基}吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(ULM-5-A)和N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-{[(1S)-2-羟基-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]氨基甲酰基}吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基]氨基甲

酸叔丁酯(ULM-5-B)的合成

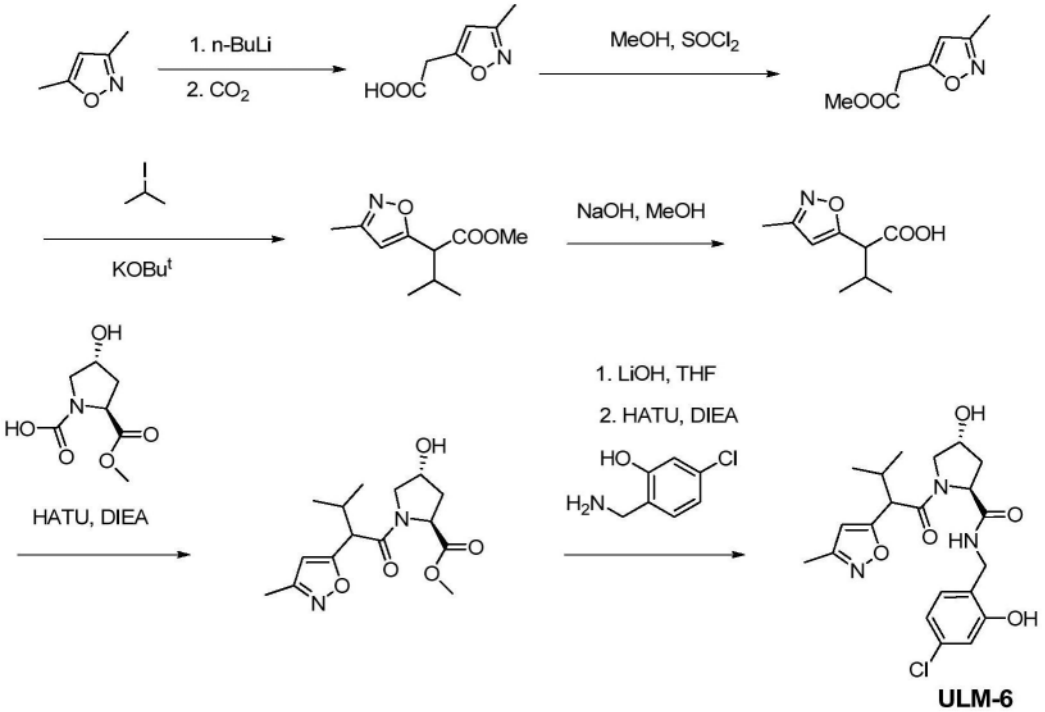
[1259] 2-氨基-2-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙醇盐酸盐(1000mg、3.70mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)(995mg、5.19mmol)、1-羟基苯并三唑(HOBT)(695mg、5.19mmol)、(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸(1273mg、3.70mmol)和三乙胺(747mg、7.40mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液在室温下在氩气下搅拌过夜、然后将水(80mL)添加到混合物中。用乙酸乙酯(50mL x 5)萃取水层。将合并的有机层用盐水(50mL x 3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、并且真空浓缩。通过制备型TLC(二氯甲基/甲醇=15:1)纯化粗产物、以获得呈淡黄色油的(S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((R)-2-羟基-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基氨基甲酸叔丁酯(700mg)以及呈淡黄色油的(S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((S)-2-羟基-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基氨基甲酸叔丁酯(500mg)。

[1260] ULM-5-A:^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$)δ0.93(9H、s)、1.39(9H、s)、1.77-1.83(1H、m)、2.01-2.06(1H、m)、2.46(3H、s)、3.54-3.60(4H、m)、4.13-4.19(1H、m)、4.29-4.36(1H、m)、4.50(1H、t、J=8.0Hz)、4.78(1H、t、J=5.6Hz)、4.81-4.88(1H、m)、5.12-5.16(1H、m)、6.46(1H、d、J=9.2Hz)、7.36-7.46(4H、m)、8.41(1H、d、J=8.0Hz)、8.99(1H、s);LC/MS 561.2[M+H]$^+$;Rt=1.897分钟

[1261] ULM-5-B:^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$)δ0.87(9H、s)、1.38(9H、s)、1.92-2.06(2H、m)、2.45(3H、s)、3.56-3.69(4H、m)、4.06-4.14(1H、m)、4.36(1H、s)、4.56(1H、t、J=7.6Hz)、4.76-4.81(1H、m)、4.87(1H、t、J=5.6Hz)、5.146(1H、d、J=2.8Hz)、6.47(1H、d、J=8.8Hz)、7.37(2H、d、J=8.0Hz)、7.51(2H、d、J=8.0Hz)、8.37(1H、d、J=7.6Hz)、8.98(1H、s);LC/MS 561.2[M+H]$^+$;Rt=1.887分钟

[1262] 中间体7:(2S,4R)-N-[(4-氯-2-羟基苯基)甲基]-4-羟基-1-[3-甲基-2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)丁酰基]吡咯烷-2-甲酰胺(ULM-6)

[1263]



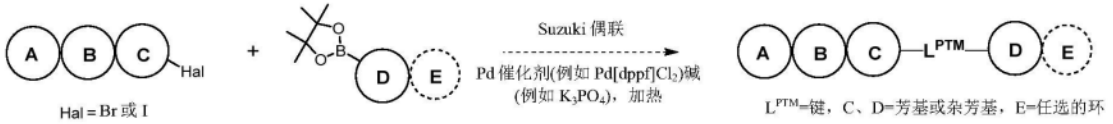
ULM-6

[1264] 使用上述合成路线制备该关键中间体。根据文献(J.Org.Chem.66、6595-6603、2001)制备所需的3-甲基异噁唑-5-乙酸。用2-碘丙烷的烷基化在文献中已得到描述。使用与中间体ULM-3的制备中所述相同的合成方法制备所需的ULM-6。

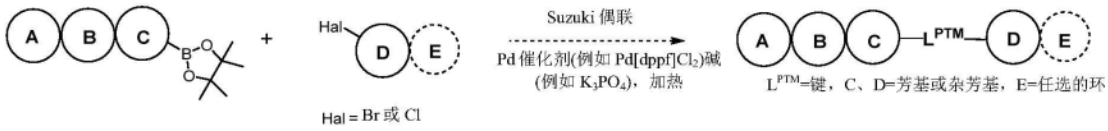
[1265] ^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$):δ9.33(s、0.5H)、9.20(s、0.5H)、8.07(t、J=6.4Hz、0.5H)、7.83(t、J=6.0Hz、0.5H)、6.99(dd、J=2.4、8.0Hz、1H)、6.89-6.90(m、1H)、6.76-6.78(m、1H)、6.02(s、0.5H)、5.99(s、0.5H)、5.80-5.83(m、0.5H)、4.35(q、J=6.4Hz、1.5)、4.16-4.25(m、2H)、3.72-3.76(m、0.5H)、3.61(d、J=9.2Hz、1.0H)、3.51-3.55(m、1.5H)、2.30-2.46(m、2.5H)、2.26(s、1.5H)、2.24(s、1.5H)、1.95-2.05(m、1H)、1.01(d、J=6.8Hz、1.5H)、0.82-0.87(m、4.5H);LC-MS 436.1$[M+1]^+$;Rt=3.57分钟。

[1266] PTM合成:

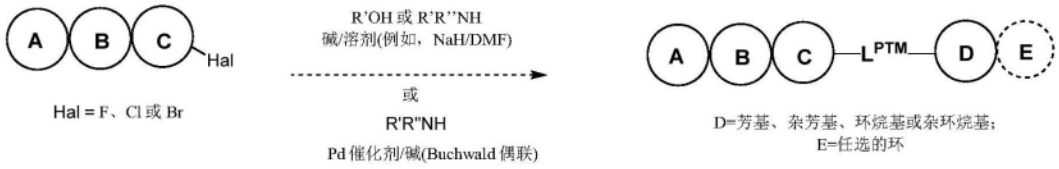
[1267] 可以根据下文方案中的合成途径、制备本公开的优选PTM实施方案。这些途径可以使用本领域技术人员已知的一般方法修改且适于特定PTM实施方案的合成。



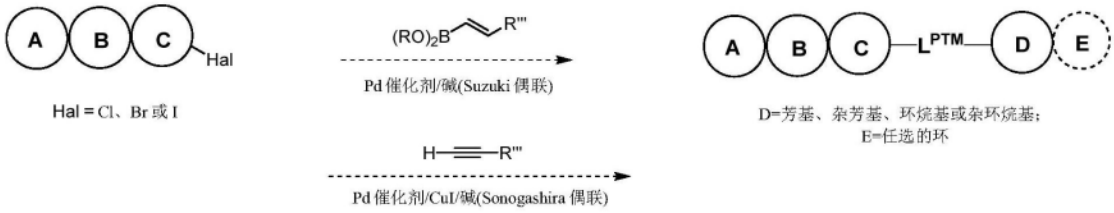
[1268]



[1269] 其中上述方法与C和D均为芳环(芳基或杂芳基)的情况最相关。



[1270]

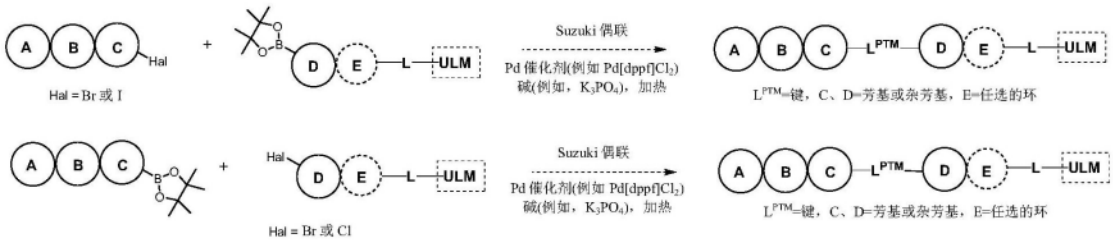


[1271] 其中上述方法与其中C为芳环且D(和任选的环E)为(杂)芳基或(杂)环烷基环的情况相关、所述环可以是R'、R"和R"'中固有的、或者可以随后在R'、R"和R"'的功能操纵之后安装。

[1272] 上文描绘的一般方法还将适用于其中环C不存在、且ABC的三环稠环环系改为由AB的双环稠环表示的情况、并且还适用于其中单环D改为由双环稠环环系DE表示的情况。

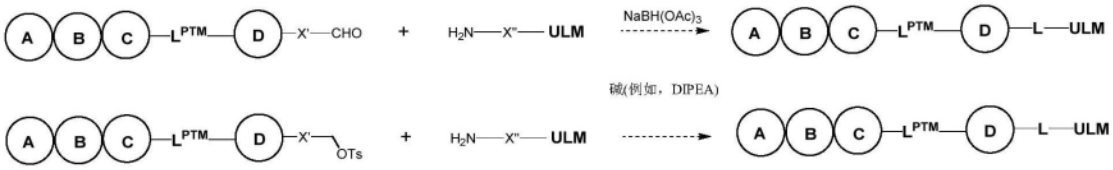
[1273] 本领域的技术人员将认识到、上面提到的方法可包括其中异型双官能接头已预先附接于环D或环E(有或无ULM存在)的情况、如以下实施例中所示且适用于其他实施例。

[1274]



[1275] 另外、可以使用其他步骤顺序来组装完整的异型双官能分子。例如,在如下文方案中所示的亲核取代或还原胺化过程中、PTM可以使用环D上的官能团连接到分子的其余部分、以与预先附接于ULM的异型双官能接头上的官能团反应。

[1276]

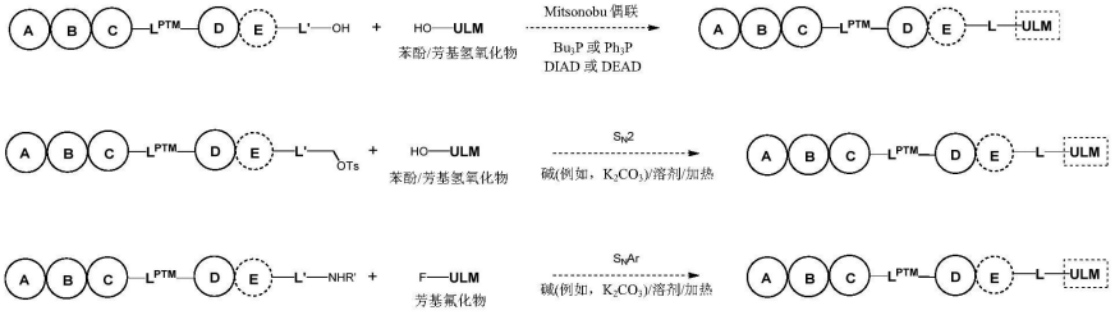


[1277] 可替代地、PTM和ULM片段上的官能团可以如以下方案中所示倒转。

[1278]

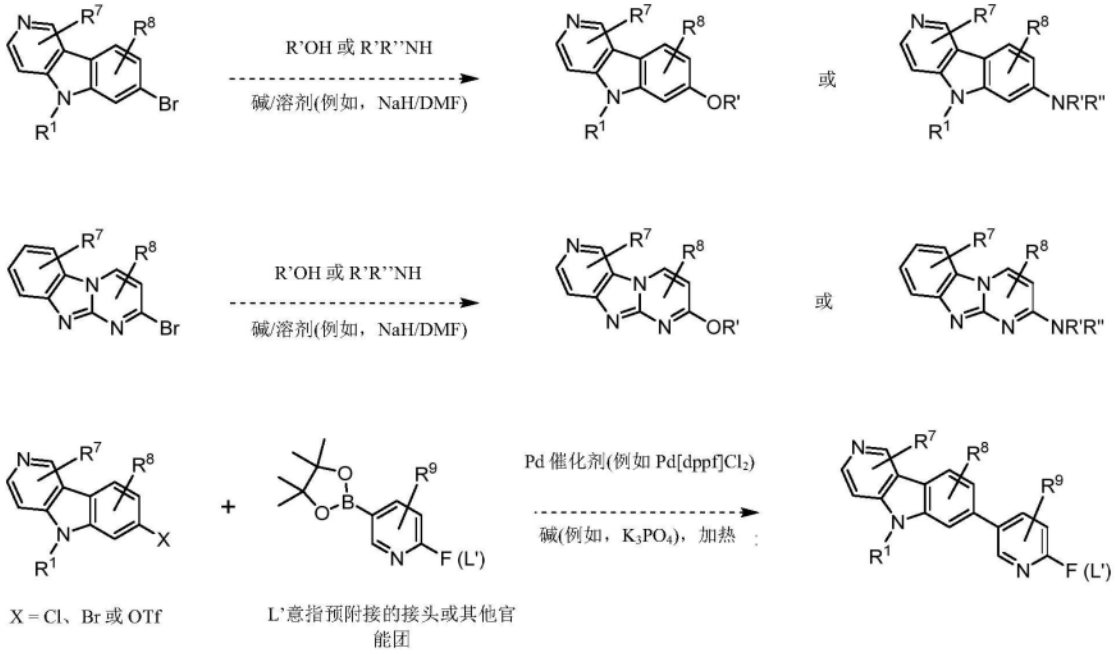
[1279] 可替代地、步骤顺序可以倒转、并且PROTAC接头的一个末端可以首先附接到PTM、并且随后可以根据ULM基团的确切性质、经由如下方案中所示的一种非限制性方法使接头的另一个末端上的官能团与ULM反应。本领域技术人员将理解、在这些转化的过程中可能需要某些保护基团操纵。

[1280]

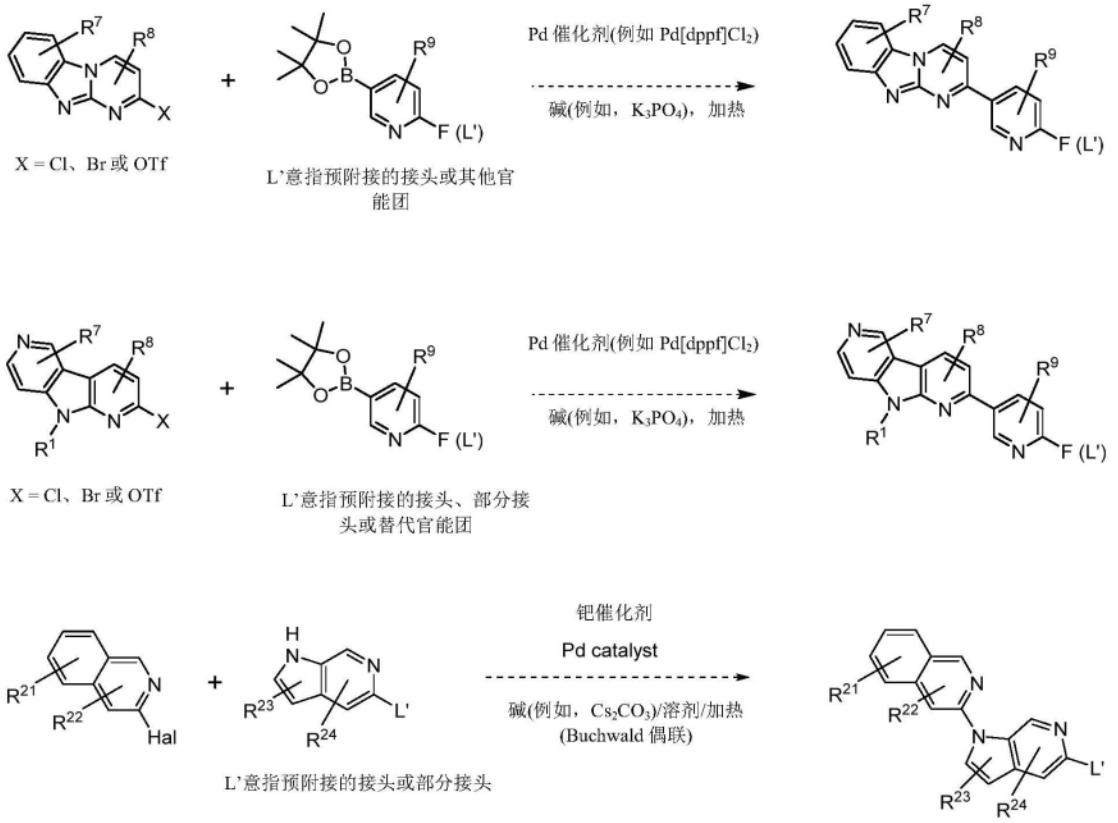


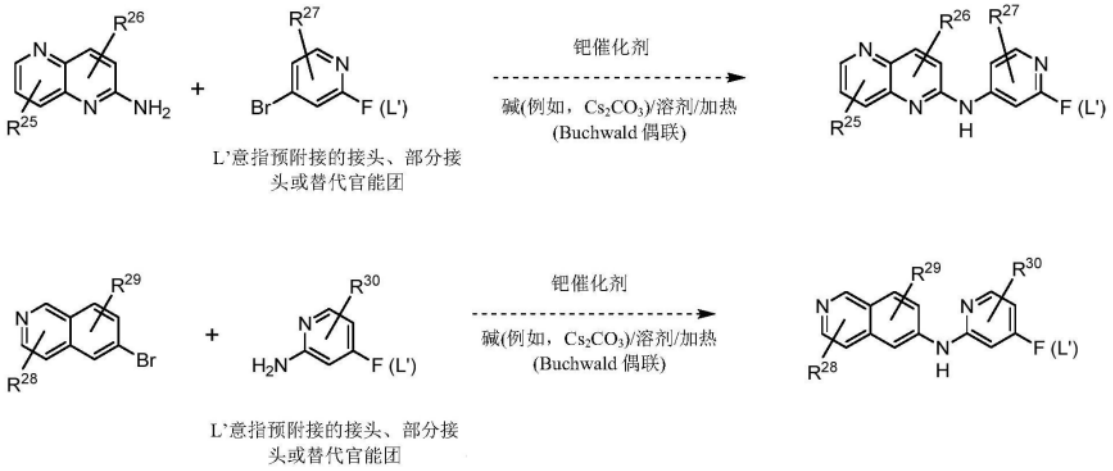
[1281] 本发明的优选实施例可利用先前在US 20180125821中描述的以及下文方案中另外详述的方法制备。

[1282] 具体而言、本发明的优选PTM可以如下面所述制备。

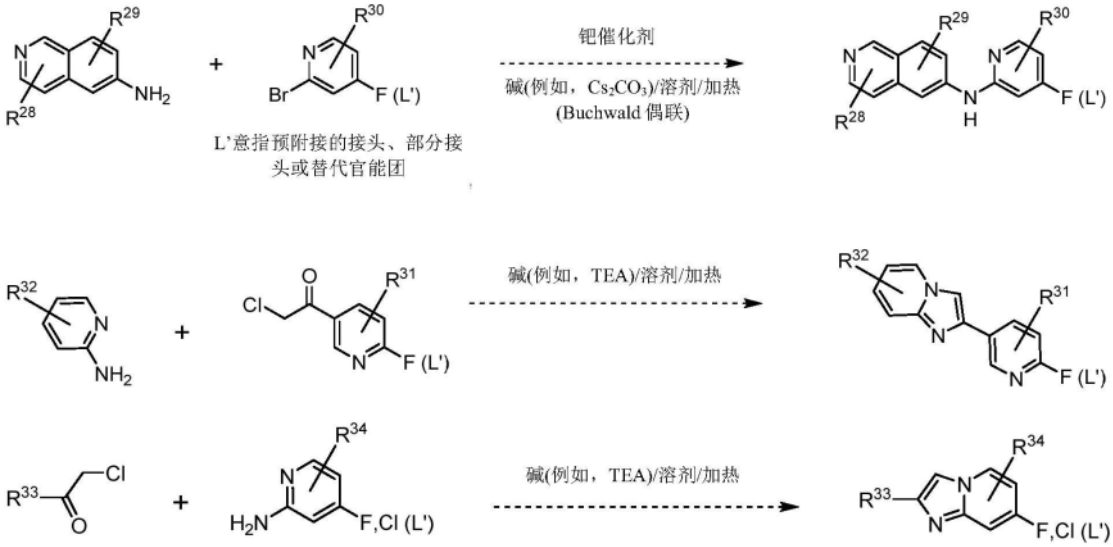

R'OH 或 R'R''NH
碱/溶剂(例如，NaH/DMF)
或
R'OH 或 R'R''NH
碱/溶剂(例如，NaH/DMF)
或
Pd 催化剂(例如 Pd[dppf]Cl2)
碱(例如，K3PO4)，加热
X = Cl、Br 或 OTf
L'意指预附接的接头或其他官能团

[1283]

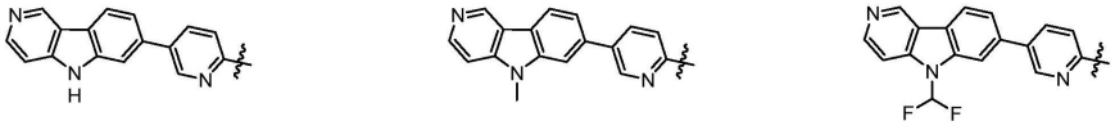

Pd 催化剂(例如 Pd[dppf]Cl2)
碱(例如，K3PO4)，加热
X = Cl、Br 或 OTf
L'意指预附接的接头或其他官能团
Pd 催化剂(例如 Pd[dppf]Cl2)
碱(例如，K3PO4)，加热
X = Cl、Br 或 OTf
L'意指预附接的接头、部分接头或替代官能团
钯催化剂
Pd catalyst
碱(例如，Cs2CO3)/溶剂/加热
(Buchwald 偶联)
L'意指预附接的接头或部分接头



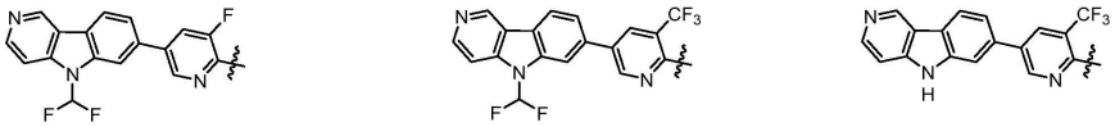
[1284]

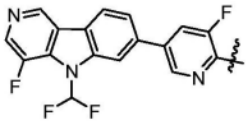
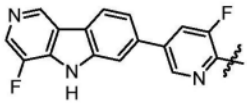
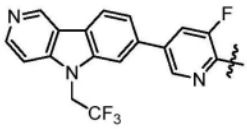
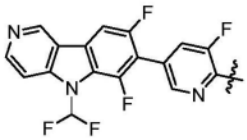
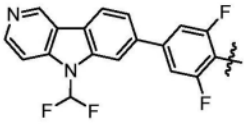
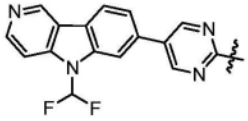
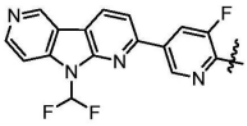
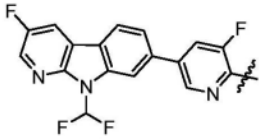
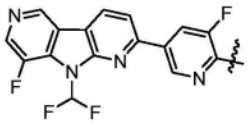
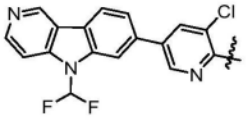
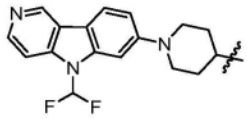
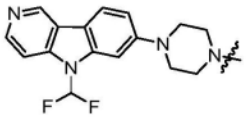


[1285] 本发明的最优选的PTM如下详述：

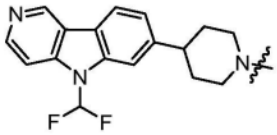
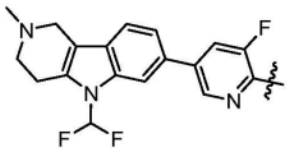
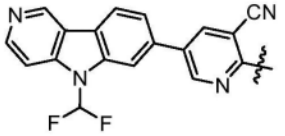
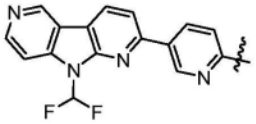
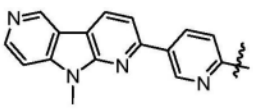
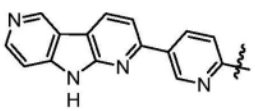
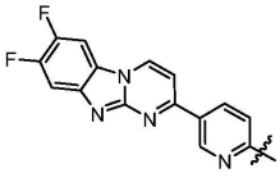
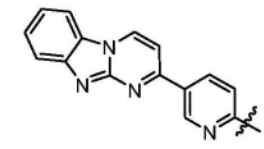
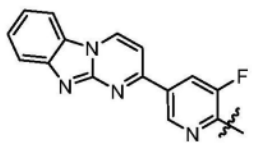
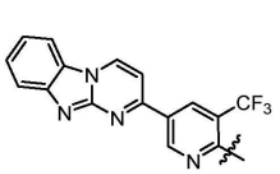
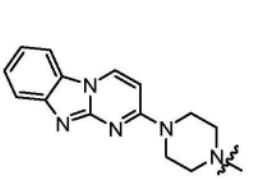
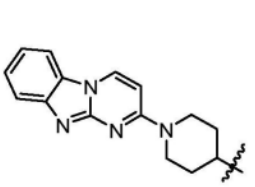


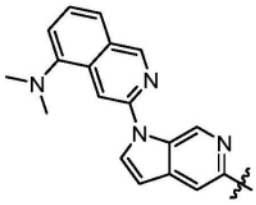
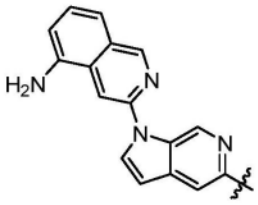
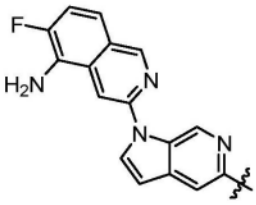
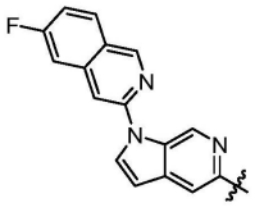
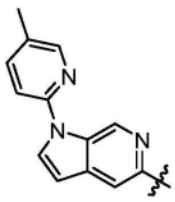
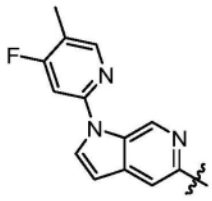
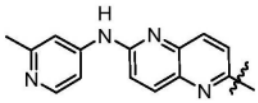
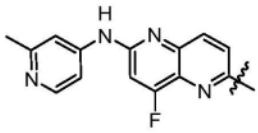
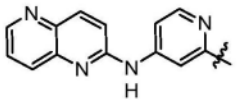
[1286]



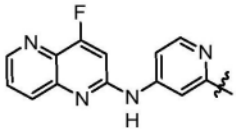
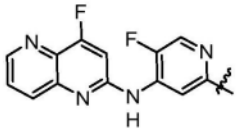
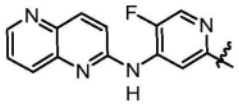
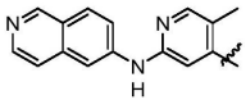
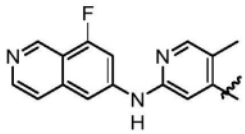
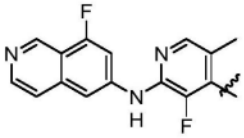
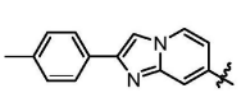
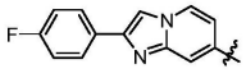
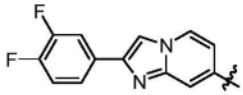
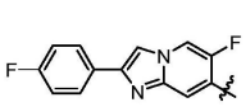
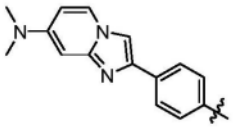
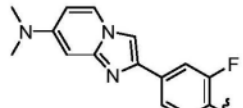













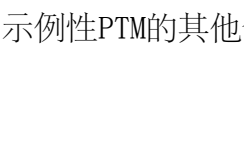
[1287]

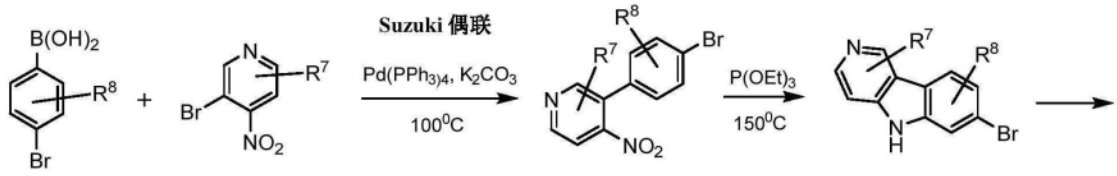










[1288]

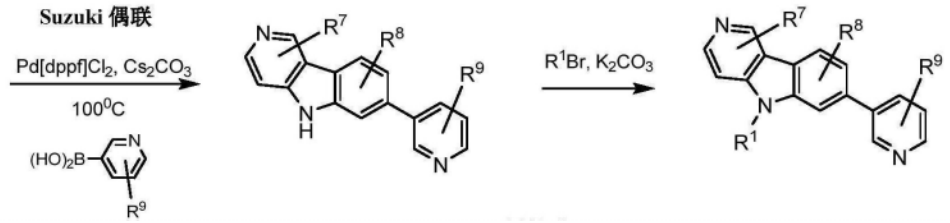















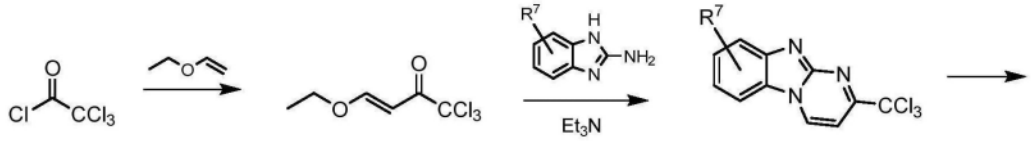
[1289] 下文示出可用于制备本公开的示例性PTM的其他合成路线。



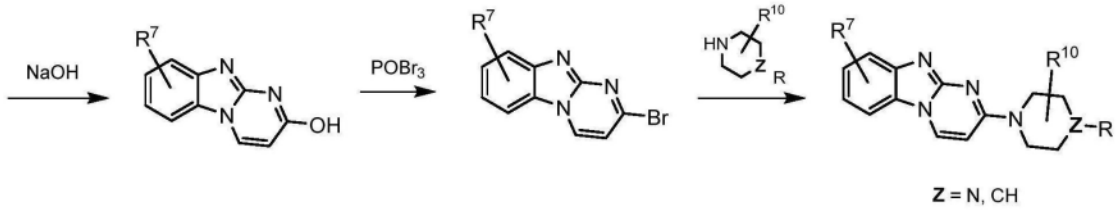
[1290]



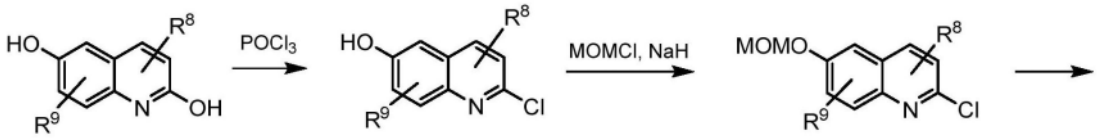
[1291] 方案1



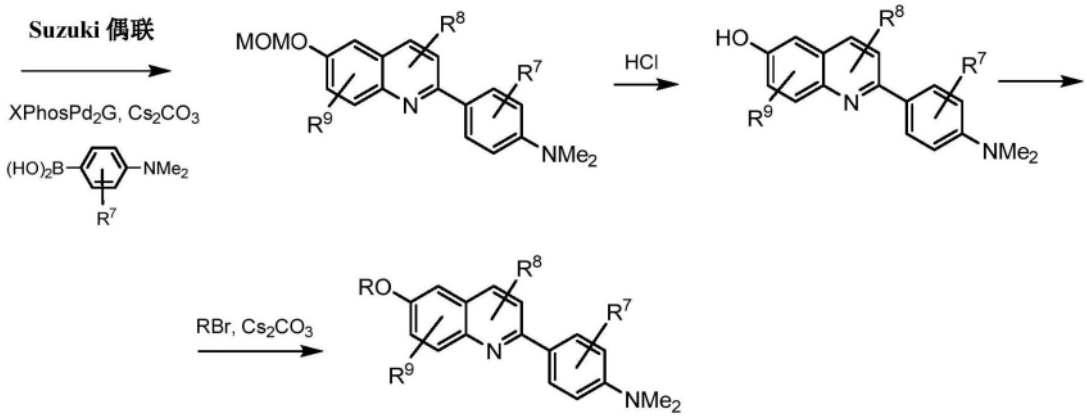
[1292]



[1293] 方案2



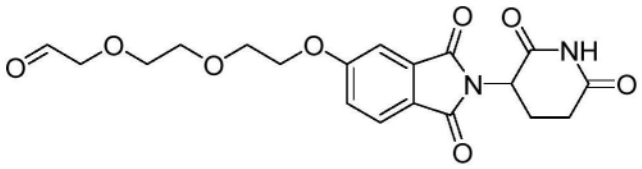
[1294]



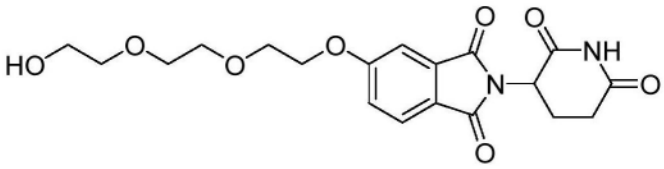
[1295] 方案3

[1296] 示例性双官能化合物合成：

[1297] 中间体1

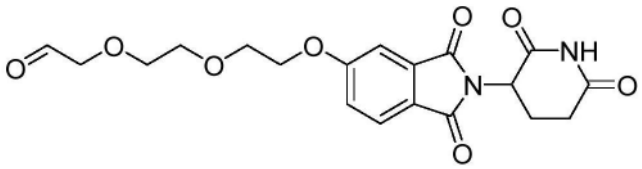
[1298] 

[1299] 步骤1:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1300] 

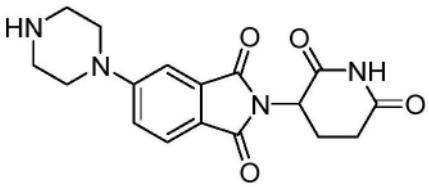
[1301] 在25℃下、向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(500mg、1.82mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加K_2CO_3(756mg、5.47mmol)和2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙基4-甲基-苯磺酸酯(832mg、2.73mmol)。将所得到的溶液在70℃下搅拌5小时。冷却至室温后、用H_2O(10mL)淬灭反应、并且用EtOAc(10mL x 2)萃取混合物。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。用硅胶柱纯化残余物、以得到所需产物(95mg、13%收率)。

[1302] 步骤2:2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙醛

[1303] 

[1304] 在25℃下、向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)异吲哚啉-1,3-二酮(95mg、0.23mmol)在CH_3CN(5mL)中的溶液中添加IBX(130mg、0.46mmol)。将反应在80℃下搅拌2小时。冷却至室温后、通过硅藻土过滤混合物、并且浓缩滤液、以得到粗制中间体1、2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙醛(90mg)、其无需进一步纯化而使用。

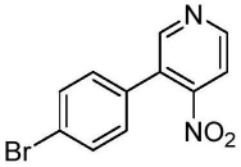
[1305] 中间体2

[1306] 

[1307] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(10g、36.2mmol)的NMP(70mL)溶液中、添加叔丁基哌嗪-1-羧酸酯(13.47g、72.5mmol)和DIPEA(18.6g、14.5mmol)。将所得到的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却至室温后、用水(100mL)淬灭反应、并且用ErOAc(300mL x 2)萃取混合物。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥、过滤且减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE/EA=100~2/1)纯化残余物、以获得呈浅黄色固体的所需产物2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮(14g、31.67mmol、87.5%收率)。

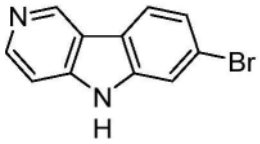
[1308] 示例性化合物51的合成方案

[1309] 步骤1:3-(4-溴苯基)-4-硝基吡啶

[1310] 

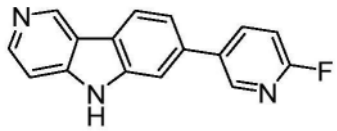
[1311] 在室温下、在氮气气氛下、向3-溴-4-硝基吡啶(100g、492.6mmol)、(4-溴苯基)硼酸(98.6g、492.6mmol)和碳酸钾(203.9g、1.47mol)在甲苯(1000ml)-水(100ml)中的搅拌溶液中、添加四(三苯基膦)钯(14.8g、12.8mmol);将该混合物用氮气脱气三次。将所得到的混合物在50℃下搅拌过夜。TLC显示反应完成。通过过滤去除固体、且用乙酸乙酯(100ml x 3)洗涤。收集有机层、并且用乙酸乙酯(100ml x 2)萃取水层。将合并的有机层用盐水(400ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶垫纯化(用10-33%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)、以获得呈黄色固体的3-(4-溴苯基)-4-硝基吡啶(89g、收率65%)。

[1312] 步骤2:7-溴-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚

[1313] 

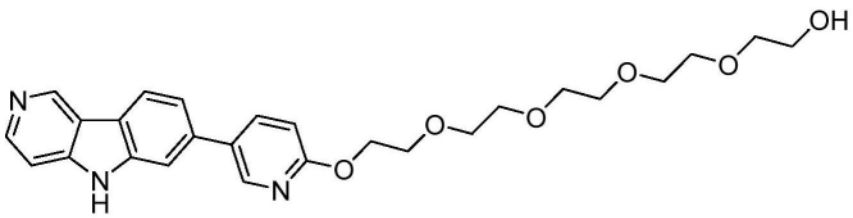
[1314] 在氮气气氛下、将3-(4-溴苯基)-4-硝基吡啶(20.0g、71.7mmol)在磷酸三乙酯(400ml)中的混合物在110℃下搅拌2小时。TLC显示反应完成。挥发物在减压下蒸发、以得到残余物、所述残余物通过重结晶(甲醇)进行纯化、以获得呈褐色固体的7-溴-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(11.0g、收率62%)。

[1315] 步骤3:7-(6-氟吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚

[1316] 

[1317] 7-溴-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(400mg、1.63mmol)、(6-氟吡啶-3-基)硼酸(344mg、2.44mmol)、$PdCl_2$(dppf)(120mg、0.163mmol)、tBu_3PHBF_4(95mg、0.326mmol)和Cs_2CO_3(1.1g、3.26mmol)在二噁烷/水(20mL、20:1)中的混合物在N_2下加热至90℃、保持4小时。过滤固体且蒸发滤液。通过色谱法(硅胶、200-300目、CH_2Cl_2:MeOH=30:1))纯化残余物、以得到7-(6-氟吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(250mg、59%收率)。

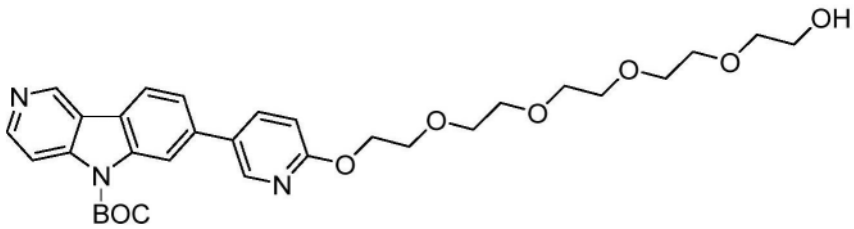
[1318] 步骤4:14-(5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-醇

[1319] 

[1320] 在0℃下、向3,6,9,12-四氧杂十四烷-1、14-二醇(270mg、1.13mmol)在THF(10mL)中的溶液中、添加NaH(45mg、60%、1.13mmol)。在20℃下搅拌1小时后、添加7-(6-氟吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚(150mg、0.57mmol)在DMF(2.0mL)中的溶液。将所得到的溶液在

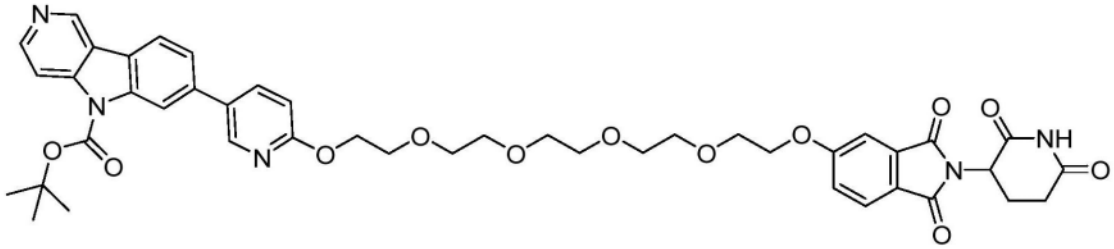
80℃下搅拌4小时。冷却至室温后、用EA(30mL)稀释反应、并且用盐水洗涤混合物。将有机相减压蒸发。通过硅胶柱色谱法在硅胶(DCM/MeOH＝4/1)上纯化残余物、以获得呈无色油的所需产物(200mg、72.89％收率)。

[1321] 步骤5:7-(6-((14-羟基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-羧酸叔丁酯

[1322] 

[1323] 向14-((5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-醇(150mg、0.31mmol)在DCM(10mL)中的溶液中、添加NEt_3(94.5mg、0.93mmol)和Boc_2O(102.0mg、0.47mmol)。将所得到的溶液在环境温度下搅拌12小时。真空除去溶剂。用EA(30mL)稀释残余物、并用盐水洗涤该混合物。有机相经无水硫酸钠干燥、且真空浓缩、以得到所需产物(120mg、66％收率)、其无需进一步纯化用于下一步中。

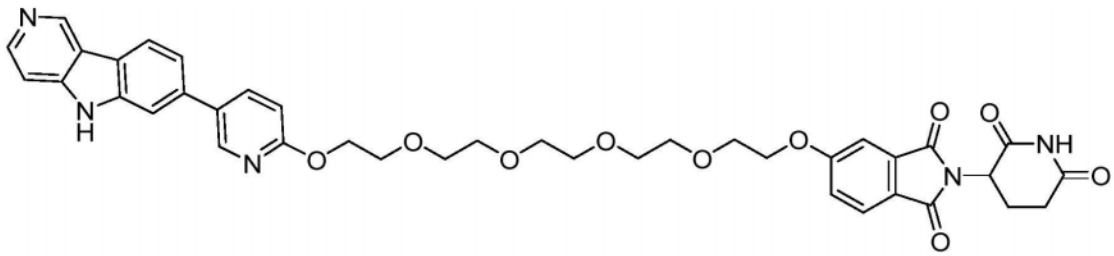
[1324] 步骤6:7-(6-((14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-羧酸叔丁酯

[1325] 

[1326] 在0℃下、向7-(6-((14-羟基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-羧酸叔丁酯(120mg、0.31mmol)和NEt_3(93.9mg、0.93mmol)在DCM(10mL)中的溶液中、添加MsCl(38.9mg、0.34mmol)。在30℃下搅拌1小时后、去除溶剂。将残余物用EA(30mL)稀释、并且用盐水洗涤。浓缩有机相、以得到中间体甲磺酸酯。

[1327] 向甲磺酸酯(100mg、0.15mmol)在无水DMF(10mL)中的搅拌溶液中、添加2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(45.6mg、0.17mmol)和K_2CO_3(31.4mg、0.23mmol)。将所得到的混合物在68℃下搅拌4小时。混合物通过EtOAc(40mL)进行稀释、用盐水洗涤两次、并且经无水硫酸钠干燥。将有机相减压蒸发。通过制备型TLC(DCM/MeOH＝20/1)纯化残余物、以获得呈黄色固体的所需产物(15mg、23.6％收率)。

[1328] 步骤7:5-((14-((5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

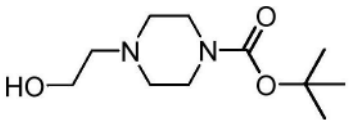
[1329] 

[1330] 向7-(6-((14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-羧酸叔丁酯(30mg、0.036mmol)在DCM(2mL)中的溶液中、添加TFA(5mL)。将混合物在环境温度下搅拌4小时。在减压下蒸发混合物。通过制备型HPLC纯化残余物、以获得呈白色固体的标题化合物(10mg、38%收率)。^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$):δ12.34-12.48(m、1H)、9.19-9.29(m、1H)、8.80(s、1H)、8.29-8.42(m、1H)、8.02-8.14(m、1H)、7.95(s、1H)、7.69-7.81(m、1H)、7.60(s、2H)、7.17(s、1H)、7.09(s、1H)、6.62(s、1H)、4.97(s、1H)、4.43(s、2H)、4.14(s、2H)、3.88(d、J=24.1Hz、3H)、3.78(d、J=8.2Hz、3H)、3.69(d、J=10.0Hz、6H)、2.80(m、4H)、1.99-2.29(m、4H).$(M+H)^+$738.3.

[1331] 还使用与化合物51类似的程序制备化合物50。

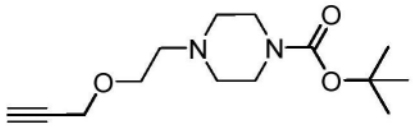
[1332] 示例性化合物52的合成方案

[1333] 步骤1:叔丁基4-(2-羟乙基)哌嗪-1-羧酸酯

[1334] 

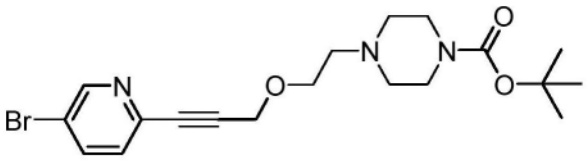
[1335] 在0℃下、将2-(哌嗪-1-基)乙醇(5g、38.5mmol)和TEA(12g、115mmol)的溶液在DCM中搅拌、添加Boc_2O、然后将混合物在10℃下搅拌过夜。添加水。然后将混合物用DCM萃取、干燥且浓缩、并且通过硅胶垫过滤、以得到8.1g产物(92%收率)。

[1336] 步骤2:叔丁基4-(2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙基)哌嗪-1-羧酸酯

[1337] 

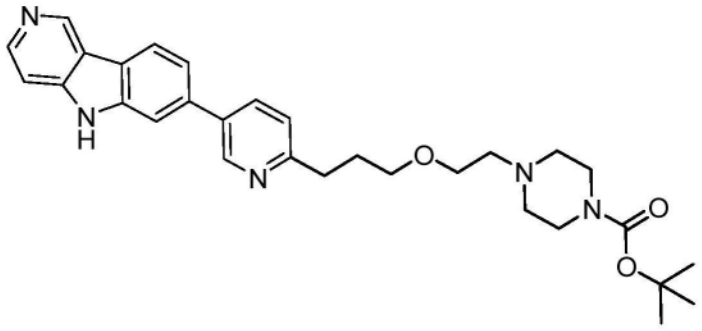
[1338] 将4-(2-羟乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(3g、13mmol)在THF中的溶液在0℃下搅拌。添加NaH(624mg、15.6mmol)、然后将混合物在室温下搅拌1小时。添加3-溴丙-1-炔(1.85g、15.6mmol)、并且在70℃下继续搅拌过夜。然后将混合物冷却至室温。添加水、然后用EA萃取混合物、用Na_2SO_4干燥且浓缩。通过硅胶垫(EA)过滤、以得到1.5g产物(43%收率)。

[1339] 步骤3:叔丁基4-(2-((3-(5-溴吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)乙基)哌嗪-1-羧酸酯

[1340] 

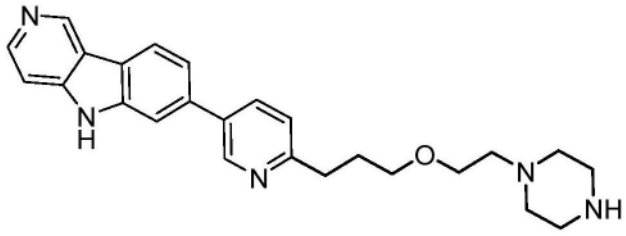
[1341] 将4-(2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(500mg、1.86mmol)、2,5-二溴吡啶(442mg、1.86mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(10%)、CuI(11%)、DIPEA和CH_3CN在5℃下搅拌过夜、并且添加EA。将混合物通过水洗涤、浓缩。然后通过硅胶(EA)过滤、以得到450mg产物(57%收率)。

[1342] 步骤4:叔丁基4-(2-(3-(5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)丙氧基)乙基)哌嗪-1-羧酸酯

[1343] 

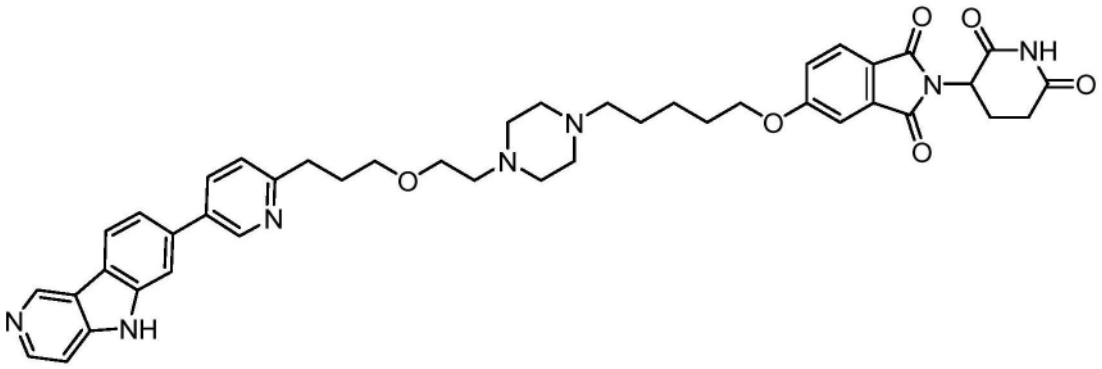
[1344] 7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-羧酸酯[通过使用类似于示例性化合物63的步骤1的程序制备](300mg、0.76mmol)、Pd(aMphose)Cl_2(50mg、10%)和CsF(450mg、2.96mmol)在CH_3CN/H_2O(10:1)中在120℃下在微波炉中搅拌40分钟。将混合物冷却至室温、并且添加EA。通过水洗涤有机层、然后通过硅胶垫(DCM:MeOH=20:1)过滤、以得到100mg叔丁基4-(2-(3-(5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)丙-2-炔基氧基)乙基)哌嗪-1-羧酸酯。将粗产物溶解于MeOH中、添加Pd/C、并且将混合物在30℃下在2Mpa的H_2下搅拌2小时、过滤且浓缩、以得到100mg产物(26%收率)。

[1345] 步骤5:7-(6-(3-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)丙基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚

[1346] 

[1347] 将4-(2-(3-(5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)丙氧基)乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(100mg、0.2mmol)的HCl/二噁烷溶液(2mL)在5℃下搅拌1小时。浓缩获得100mg粗产物。

[1348] 步骤6:5-((5-(4-(2-(3-(5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)丙氧基)乙基)哌嗪-1-基)戊基)氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1349] 

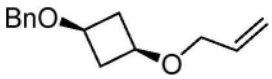
[1350] 5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基氧基)戊醛(86mg、0.24mmol)、$NaBH_4CN$(55mg、0.48mmol)和CH_3COOH(饱和)在MeOH中在5℃下搅拌3小时。然后添加DCM。有机层通过水洗涤、浓缩、且通过硅胶垫(DCM:MeOH=8:1)过滤、以得到11mg产物。

[1351] ^{1}HNMR(400MHz、MeOD):δ9.25(s、1H)、8.79(s、1H)、8.37-8.39(d、J=8Hz、1H)、

8.28-8.30(d、J＝8Hz、1H)、8.11-8.13(d、J＝8Hz、1H)、7.80(s、1H)、7.75-7.77(d、J＝8Hz、1H)、7.60(s、1H)、7.49-7.51(d、J＝8Hz、1H)、7.43-7.45(d、J＝8Hz、1H)、7.33(s、1H)、5.07-5.09(m、1H)、4.06-4.09(m、2H)、3.57-3.60(m、2H)、3.51-3.54(m、2H)、2.93-2.95(m、2H)、2.91-2.93(m、1H)、2.59-2.75(m、12H)、2.37-2.41(m、2H)、2.04-2.06(m、3H)、1.78-1.80(m、2H)、1.46-1.55(m、5H).$(M+H)^+$758.3.

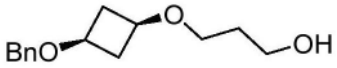
[1352] 示例性化合物53的合成方案

[1353] 步骤1:(((1s,3s)-3-(烯丙氧基)环丁氧基)甲基)苯

[1354] 

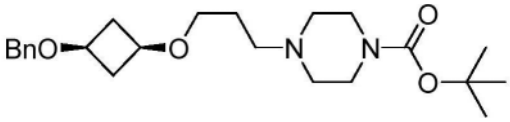
[1355] 在0℃下、向(1s,3s)-3-(苄氧基)环丁醇(1.0g、5.61mmol)在DMF(10mL)中的溶液中、添加NaH(60％、0.336g、8.4mmol)。搅拌30分钟后、在室温下滴加3-溴丙-1-烯。将所得到的溶液在室温下搅拌3小时。在它用饱和溶液NH_4Cl(20mL)淬灭后、用EtOAc(20mL x 2)萃取混合物。合并的有机层用Na_2SO_4干燥且真空浓缩。通过硅胶柱用PE/EA＝10～1作为洗脱剂纯化残余物、以获得呈无色油的所需产物(1.0g、82％)。

[1356] 步骤2:3-((1s、3s)-3-(苄氧基)环丁氧基)丙-1-醇

[1357] 

[1358] 在0℃下、向(((1s,3s)-3-(烯丙氧基)环丁氧基)甲基)苯(1.0g、4.58mmol)在THF(20mL)中的溶液中、添加二环已基硼烷的THF溶液(1.0M、9.0mL)。将它在室温下搅拌4小时后、在0℃下向混合物中添加NaOH(37％、3.0mL)和H_2O_2(30％、3.0mL)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。用$Na_2S_2O_3$(20mL)淬灭反应。在DCM中吸收混合物。有机相用Na_2SO_4干燥且真空浓缩。在硅胶柱上用PE/EA＝2:1作为洗脱剂纯化残余物、以获得呈无色油的所需产物(1.0g、100％)。

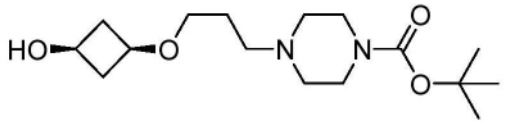
[1359] 步骤3:叔丁基4-(3-((1s,3s)-3-(苄氧基)环丁氧基)丙基)哌嗪-1-羧酸酯

[1360] 

[1361] 在0℃下、向3-((1s,3s)-3-(苄氧基)环丁氧基)丙-1-醇(1.0g、4.58mmol)和TEA(2.0g、19.8mmol)在DCM(10mL)中的溶液中、添加MsCl(0.97g、9.2mmol)。在室温下搅拌2小时后、用碳酸氢钠的饱和溶液(20mL)淬灭反应、并且用DCM(20mL x 2)萃取混合物。合并的有机层用Na_2SO_4干燥、并且真空浓缩、以得到所需产物(1.1g、粗制)、所述产物无需进一步纯化用于下一反应中。

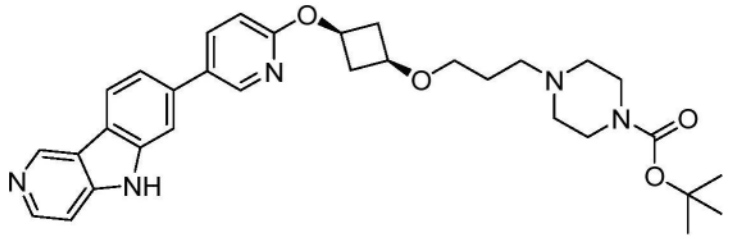
[1362] 向上述中间体(1.1g、粗制)在DMF(10mL)中的溶液中、添加哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.60g、9.2mmol)。将所得到的溶液加热至90℃、保持4小时。冷却至室温后、用水(20mL)淬灭反应、并且用EtOAc(20mL x 3)萃取混合物。合并的有机层经Na_2SO_4干燥、并且真空浓缩。通过硅胶柱用PE/EA＝2:1作为洗脱剂纯化残余物、以获得呈无色油的所需产物(980mg、58％)。

[1363] 步骤4:叔丁基4-(3-((1s,3s)-3-羟基环丁氧基)丙基)哌嗪-1-羧酸酯

[1364] 

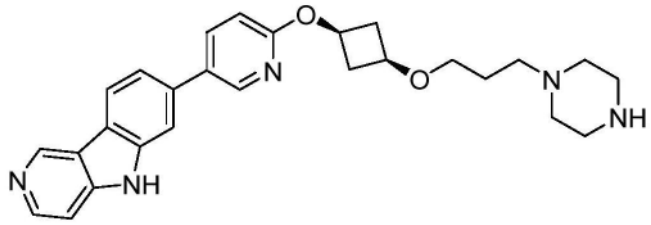
[1365] 将4-(3-((1s,3s)-3-(苄氧基)环丁氧基)丙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(980mg、2.42mmol)和Pd(OH)$_2$/C(300mg、20%)在CH_3OH(10mL)中的混合物在室温下在H_2和1个大气压下搅拌过夜。通过硅藻土过滤混合物、且浓缩滤液、以得到所需产物(700mg、粗制)、所述产物无需进一步纯化用于下一反应中。

[1366] 步骤5:4-(3-((1s,3s)-3-((5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[1367] 

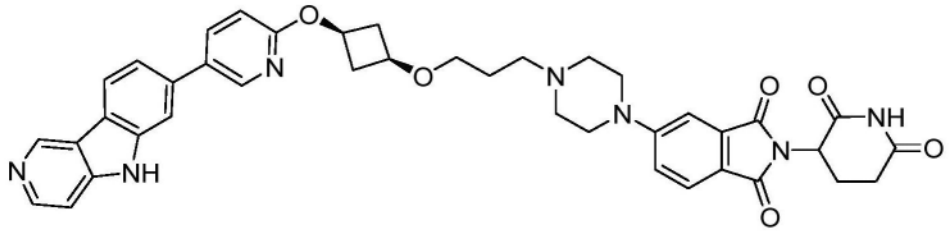
[1368] 在室温下、向4-(3-((1s,3s)-3-羟基环丁氧基)丙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(180mg、0.57mmol)和7-(6-氟吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(100mg、0.379mmol)在NMP(10mL)中的溶液中、添加NaH(60%、100mg、2.5mmol)。将所得到的溶液加热至90℃共2小时。冷却至室温后、用NH_4Cl的饱和溶液(20mL)淬灭反应、并且用EtOAc(20mL x 3)萃取混合物。合并的有机层用Na_2SO_4干燥且真空浓缩。通过制备型TLC用DCM/CH_3OH(15:1)纯化残余物、以获得呈褐色固体的所需产物(120mg、0.21mmol)。

[1369] 步骤6:7-(6-((1s,3s)-3-(3-(哌嗪-1-基)丙氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4,3-b]]吲哚

[1370] 

[1371] 将4-(3-((1s,3s)-3-((5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(120mg、0.21mmol)的CH_3OH溶液(2.0mL)和HCl的1、4-二噁烷溶液(4.0mL)的混合物在室温下搅拌2小时。在真空下去除溶剂、以得到所需产物(100mg、粗制)、所述产物无需进一步纯化用于下一反应中。

[1372] 步骤7:5-(4-(3-((1s,3s)-3-((5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丙基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

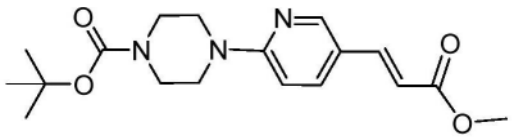
[1373] 

[1374] 向7-(6-((1s,3s)-3-(3-(哌嗪-1-基)丙氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚(80mg、粗制)和DIEA(300mg、2.36mmol)在NMP(2.0mL)中的混合物中、添加2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(100mg、0.36mmol)。混合物在130℃下微波加热45分钟。冷却至室温后、用EtOAc(100mL)吸收反应。用盐水(20mL x 3)洗涤混合物。有机相用Na_2SO_4干燥、并且真空浓缩。通过制备型TLC用DCM/CH_3OH/NH_3H_2O(15:1:0.1)纯化残余物、以获得呈黄色固体的标题产物(16.0mg、13%)。

[1375] ^1H NMR(400MHz、$CDCl_3$):δ9.34(s、1H)、8.55(d、J=5.6Hz、1H)、8.44(m、2H)、8.20(d、J=8.4Hz、1H)、7.87-7.92(m、3H)、7.68(d、J=8.4Hz、1H)、7.60(s、1H)、7.48-7.50(m、1H)、7.38(d、J=5.6Hz、1H)、7.06(m、1H)、6.84(d、J=8.8Hz、2H)、4.93-4.94(m、2H)、3.75(m、2H)、3.42-3.49(m、6H)、2.72-2.98(m、5H)、2.61(s、4H)、2.53(t、J=7.2Hz、2H)、2.15-2.18(m、2H)、1.81(t、J=6.8Hz、2H).$(M+H)^+$714.3

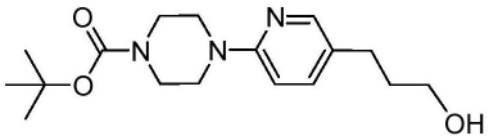
[1376] 示例性化合物55的合成方案

[1377] 步骤1:I-4-(5-(3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[1378] 

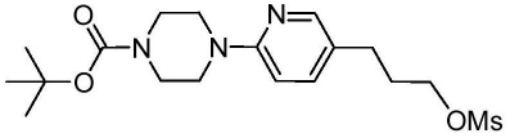
[1379] 向4-(5-甲酰基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.0g、3.44mmol)和2-(二甲氧基磷酰基)乙酸甲酯(750mg、4.12mmol)在THF(15ml)中的溶液中、添加DBU(1.57g、10.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。在它用水H_2O(10mL)淬灭后、用乙酸乙酯(50mL)萃取混合物。有机相用盐水洗涤、并且经Na_2SO_4干燥。将它过滤、并且真空浓缩。将残余物用石油醚破碎、以获得呈灰白色固体的所需产物(800mg、2.3mmol、收率:66.9%)。

[1380] 步骤2:4-(5-(3-羟丙基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[1381] 

[1382] 向I-4-(5-(3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(800mg、2.3mmol)在CH_3OH(8mL)和THF(35mL)中的溶液中、添加$NaBH_4$(874mg、23.0mmol)。将混合物加热至80℃、保持3小时。冷却至室温后、用2N NH_4Cl淬灭反应、并且用EtOAc(80mL X 3)萃取混合物。合并的有机层用盐水洗涤、并且干燥(Na_2SO_4)、过滤且减压浓缩。通过硅胶柱(EA:PE=1:1)纯化残余物、以获得呈黄色油的所需化合物(420mg、1.31mmol、收率:57.0%)。

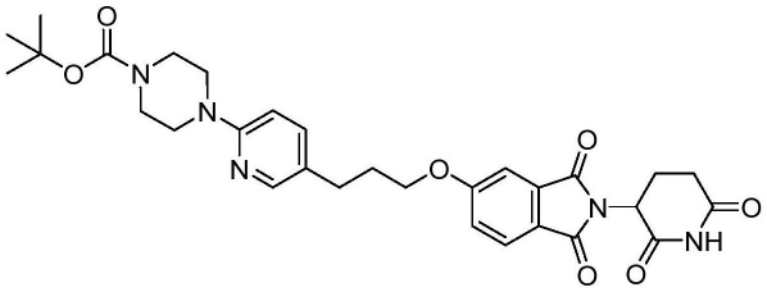
[1383] 步骤3:叔丁基4-(5-(3-((甲基磺酰基)氧基)丙基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸酯

[1384] 

[1385] 向4-(5-(3-羟丙基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(50mg、0.16mmol)和Et_3N(48mg、0.48mmol)在DCM(2mL)中的溶液中、添加MsCl(27mg、0.23mmol)。将反应在室温下搅拌1小时。在它用水H_2O(30mL)淬灭后、用DCM(20mL)萃取混合物。有机相用盐水洗涤、经

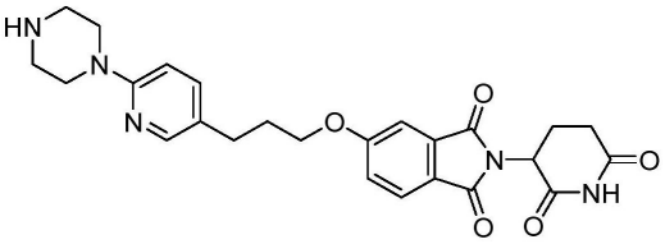
Na_2SO_4干燥、过滤且真空浓缩、以获得呈黄色油的粗制的所需化合物(64mg)、所述化合物无需进一步纯化用于下一反应中。

[1386] 步骤4:叔丁基4-(5-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)吡啶-2基)哌嗪-1-羧酸酯

[1387] 

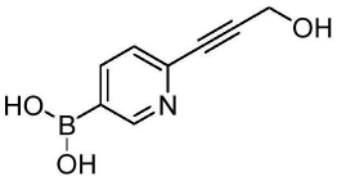
[1388] 向4-(5-(3-((甲基磺酰基)氧基)丙基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(64mg、0.16mmol)和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(66mg、0.24mmol)在DMF(5ML)中的溶液中、添加K_2CO_3(55mg、0.40mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌2小时。冷却至室温后、用水(5mL)淬灭反应、并且用二氯甲烷(30mL)萃取混合物。有机相用水和盐水洗涤、经Na_2SO_4干燥、过滤、且减压浓缩。通过硅胶柱(MeOH:DCM=1:100-1:20)纯化残余物、以得到标题产物(30mg、0.052mmol、收率:32%)。

[1389] 步骤5:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)丙氧基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1390] 

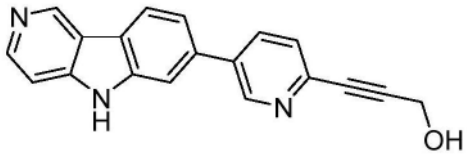
[1391] 向4-(5-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(200mg、0.39mmol)在二噁烷(10mL)中的溶液中、添加6N HCl的二噁烷溶液(2mL、12.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。在减压下去除溶剂、以获得呈黄色固体的粗制标题产物(200mg)。

[1392] 步骤6:(6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基)硼酸

[1393] 

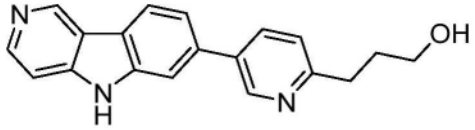
[1394] 向(6-溴吡啶-3-基)硼酸(1.0g、4.95mmol)和丙-2-炔-1-醇(830mg、14.8mmol)在THF(30mL)中的溶液中、添加$PdCl_2(PPh_3)_2$(350mg、0.50mmol)、$^iPr_2NH$(2g、19.8mmol)和CuI(95mg、0.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过硅藻土过滤混合物、并且向滤液中添加1N NaOH(10mL)。用DCM萃取该混合物。用2N HCl将pH调节至约6。用乙酸乙酯萃取水溶液。合并的EtOAc层经Na_2SO_4干燥、过滤、并且在减压下蒸发至干燥、以获得呈灰白色固体的所需化合物(500mg、2.82mmol、收率57%)。

[1395] 步骤7:3-(5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-醇

[1396] 

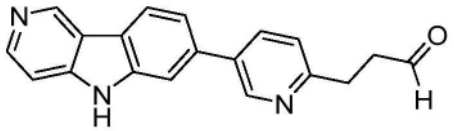
[1397] 向7-溴-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚(50mg、0.20mmol)和(6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基)硼酸(53mg、0.30mmol)在二噁烷(10mL)和水(1.0mL)中的混合物中、添加$PdCl_2$(dppf)(29mg、0.04mmol)、Cs_2CO_3(130mg、0.40mmol)和$^tBu_3PHBF_4$(23mg、0.08mmol)。在N_2气氛下、将混合物在100℃下搅拌3小时。冷却至室温后、用水(3mL)淬灭反应、并且用EtOAc(20ml x 3)萃取混合物。合并的有机层用盐水洗涤、干燥(Na_2SO_4)、过滤且减压浓缩。将残余物在硅胶柱(MeOH:DCM=1:20-1:10)上纯化、以获得呈黄色固体的所需化合物(30mg、0.10mmol、收率:50.0%)。

[1398] 步骤8:3-(5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)丙-1-醇

[1399] 

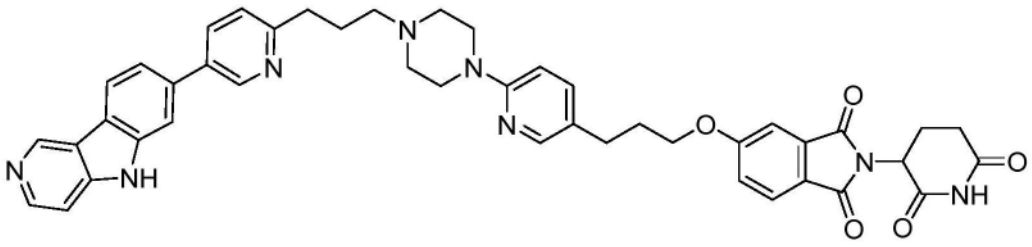
[1400] 向3-(5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-醇(30mg、0.10mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中、添加$Pd(OH)_2/C$(20%、10mg)和饱和浓HCl(0.1mL)。在H_2气氛下、将反应在室温下搅拌2小时。通过硅藻土过滤混合物、且浓缩滤液、以获得呈黄色油的粗制的所需化合物(30mg)。

[1401] 步骤9:3-(5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)丙醛

[1402] 

[1403] 将3-(5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)丙-1-醇(100mg、0.33mmol)在DMSO(4mL)中的溶液与IBX(231mg、0.82mmol)混合。将反应混合物在25℃下搅拌2小时。用饱和$Na_2S_2O_3$(2mL)和饱和$NaHCO_3$(2mL)淬灭反应。用二氯甲烷(30mL)萃取混合物。用水和盐水洗涤有机相。将其经Na_2SO_4干燥、过滤、并且减压浓缩、以获得呈黄色油的粗制标题产物(60mg)。

[1404] 步骤10:5-(3-(6-(4-(3-(5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)丙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)丙氧基)-2-(2,6-二氧代哌嗪-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1405] 

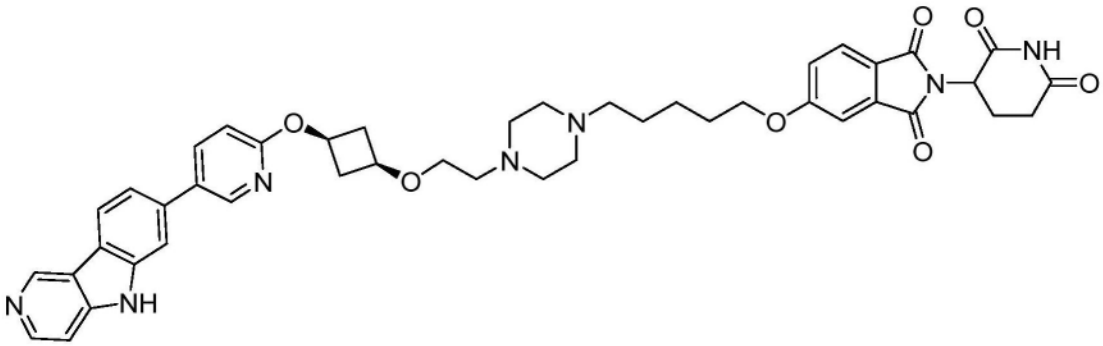
[1406] 向3-(5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)丙醛(100mg、粗制)在MeOH(10mL)中的溶液中、添加2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)丙氧基)异吲哚啉-1,3-二酮(100mg、0.21mmol)和$NaBH_3CN$(41mg、0.66mmol)。将反应混合物在

室温下搅拌1小时。混合物用水(6ml)稀释、并且用DCM(20mL x 2)萃取。合并的有机层用水和盐水洗涤、经Na_2SO_4干燥、过滤且减压浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物、以获得呈白色固体的所需产物(15mg、0.02mmol)。

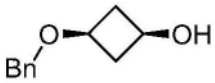
[1407] ^{1}H NMR(400MHz、MeOD):δ9.62(s、1H)、9.03(s、1H)、8.58(d、J=6.8Hz、1H)、8.52(d、J=8.0Hz、1H)、8.31-8.40(m、1H)、8.08(s、1H)、7.87-7.99(m、2H)、7.78-7.87(m、3H)、7.68-7.72(m、1H)、7.26-7.30(m、2H)、7.10-7.14(m、1H)、5.08-5.12(m、1H)、4.17(t、J=6.0Hz、2H)、3.81-3.92(m、4H)、3.50-3.60(m、4H)、3.30-3.40(m、2H)、3.10-3.18(m、2H)、2.71-2.86(m、5H)、2.30-2.33(m、2H)、2.10-2.16(m、3H).(M+H)$^+$763.3

[1408] 示例性化合物56的合成方案

[1409] 5-((5-(4-(2-((1s,3s)-3-((5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)乙基)哌嗪-1-基)戊基)氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

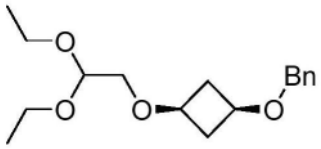
[1410] 

[1411] 步骤1:(1s,3s)-3-(苄氧基)环丁-1-醇

[1412] 

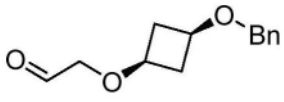
[1413] 在0℃下、向3-(苄氧基)环丁酮(10.0g、56.75mmol)在EtOH(100mL)中的溶液中、添加$NaBH_4$(4.3g、68.1mmol)。混合物在10℃下搅拌2小时。用10%NH_4Cl淬灭反应后、用乙酸乙酯(200mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(150mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥且真空浓缩、以获得呈无色油的粗制所需产物(9.5g)、所述产物无需进一步纯化用于下一步中。

[1414] 步骤2:(((1s,3s)-3-(2,2-二乙氧基乙氧基)环丁氧基)甲基)苯

[1415] 

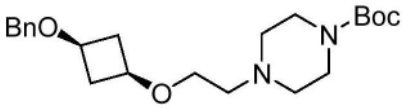
[1416] 向(1s,3s)-3-(苄氧基)环丁-1-醇(300mg、粗制、1.69mmol)在THF(10mL)中的溶液中、添加NaH(168mg、4.22mmol、60%)。在5℃下搅拌0.5小时后、添加2-溴-1、1-二乙氧基乙烷(333mg、3.38mmol)。将所得到的混合物在70℃下搅拌18小时。冷却至室温后、用水(50mL)稀释反应混合物、并且用EA萃取混合物。将有机相用盐水洗涤、在$MgSO_4$上干燥、并浓缩。通过色谱法(硅胶、PE:EA(50:1、v:v))纯化残余物、以获得呈黄色固体的所需化合物(220mg)。

[1417] 步骤3:2-((1s,3s)-3-(苄氧基)环丁氧基)乙醛

[1418] 

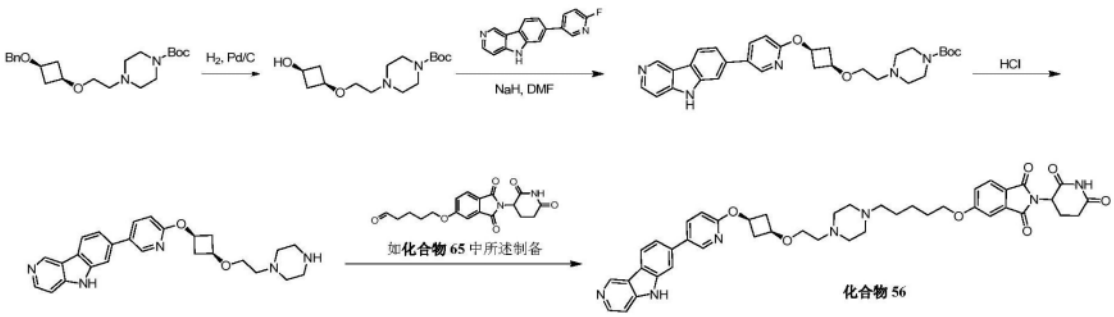
[1419] 向(((1s,3s)-3-(2,2-二乙氧基乙氧基)环丁氧基)甲基)苯(220mg、0.74mmol)在CH_3CN(5mL)中的溶液中、添加HCl(2mL、2.5mol/L的H_2O溶液)。将所得到的混合物在70℃下搅拌2小时。TLC(PE:EA=3:1、Rf=0.5)显示原材料被消耗。混合物用水(50mL)稀释、并且用EA萃取。用$NaHCO_3$、盐水洗涤有机相。溶液在$MgSO_4$上干燥且浓缩、以获得呈黄色油的所需化合物(170mg、粗制)、所述化合物无需进一步纯化用于下一步中。

[1420] 步骤4:4-(2-((1s,3s)-3-(苄氧基)环丁氧基)乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[1421] 

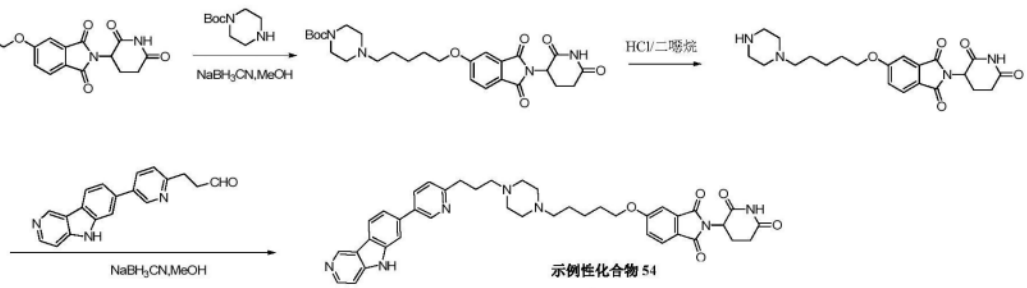
[1422] 向2-((1s,3s)-3-(苄氧基)环丁氧基)乙醛(170mg、粗制、0.772mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中、添加哌嗪-1-羧酸叔丁酯(215mg、1.16mmol)、AcOH(1滴)和$NaBH_3CN$(97mg、154mmol)。将所得到的混合物在10℃下搅拌18小时。用水(50mL)稀释反应混合物、并且用EA萃取混合物。将有机相用盐水洗涤、在$MgSO_4$上干燥、并浓缩。通过色谱法(硅胶、PE:EA(1:1、v:v))纯化残余物、以获得呈无色油的所需化合物(280mg)。

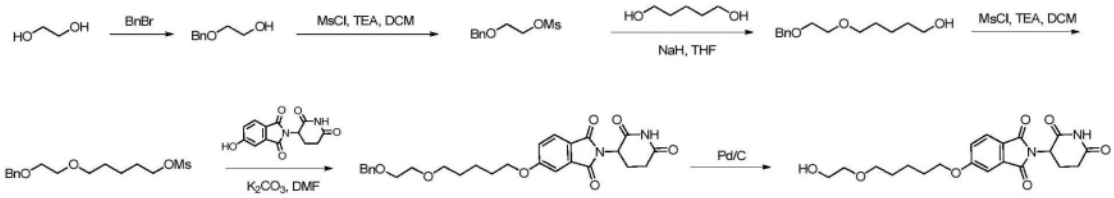
[1423] 根据下文方案、使用上文关于示例性化合物42和示例性化合物53所述的程序、将4-(2-((1s,3s)-3-(苄氧基)环丁氧基)乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯转化为标题化合物、5-((5-(4-(2-((1s,3s)-3-((5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)乙基)哌嗪-1-基)戊基)氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮。

[1424] 

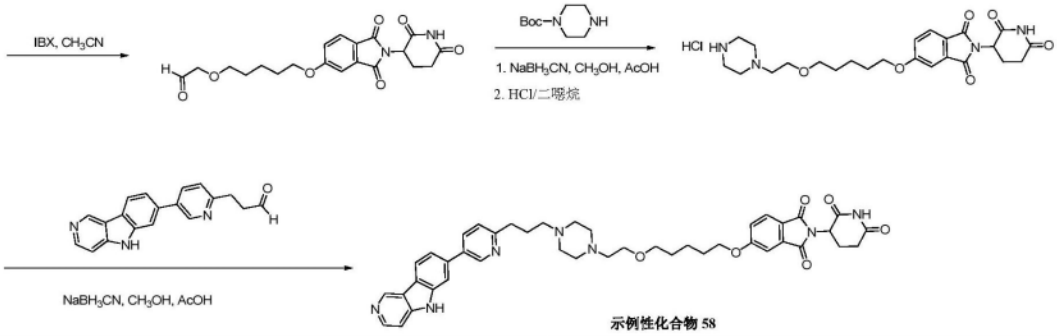
[1425] 示例性化合物56:^1H NMR(400MHz、$CDCl_3$)δ9.33(s、1H)、8.89(s、1H)、8.53(s、1H)、8.42(s、1H)、8.18(d、J=8.2Hz、1H)、7.87(d、J=6.2Hz、1H)、7.77(d、J=8.2Hz、1H)、7.62(s、1H)、7.49(d、J=7.7Hz、1H)、7.42(s、1H)、7.29(d、J=11.5Hz、1H)、7.17(d、J=6.5Hz、1H)、6.82(d、J=8.2Hz、1H)、5.34(s、2H)、5.00-4.87(m、1H)、4.07(s、2H)、3.75(s、1H)、3.57(s、1H)、3.04-2.49(m、10H)、2.20(m、4H)、2.01(s、4H)、1.85(s、3H)、1.75-1.55(m、3H)、1.52(s、2H).

[1426] 根据下文方案、并且使用与上述类似的程序、制备示例性化合物54和示例性化合物58。

[1427] 

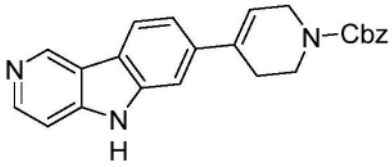


[1428]



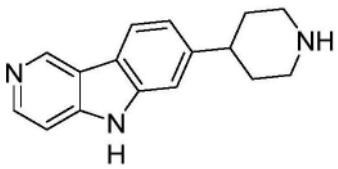
[1429] 示例性化合物57的合成方案

[1430] 步骤1:基4-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸苄酯

[1431] 

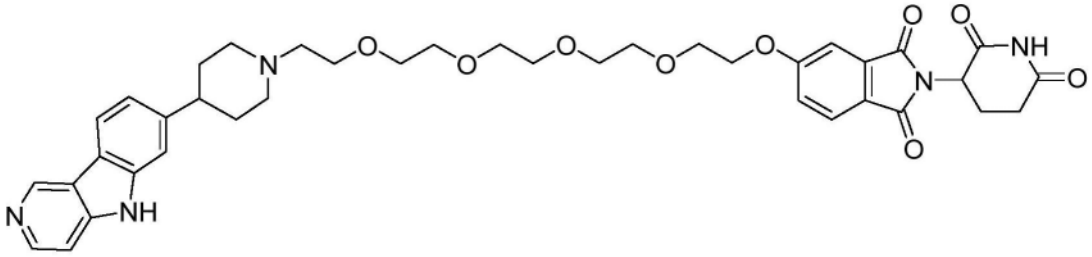
[1432] 将7-溴-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(492mg、2mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸苄酯(755mg、2.2mmol)、Pd(aMphose)Cl_2(146mg、0.2mmol)和CsF(1.2g、8mmol)在二噁烷/H_2O(20mL/2mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。冷却至室温后、通过添加水(30mL)淬灭反应。用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(20mL x 2)洗涤、经无水硫酸钠干燥且真空浓缩。将残余物施加到硅胶柱上、用二氯甲烷/甲醇洗脱、以得到260mg(0.68mmol、34%)所需产物。

[1433] 步骤2:7-(哌啶-4-基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚

[1434] 

[1435] 在室温下、向4-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸苄酯(130mg、0.34mmol)和一滴浓HCl在CH_3OH(10mL)中的溶液中、添加Pd/C(13mg、10%)。将所得到的溶液在室温下在1atm的H_2下搅拌过夜。然后过滤出固体、并且真空浓缩滤液、以得到粗产物(80mg)、所述粗产物无需进一步纯化用于下一步反应中。

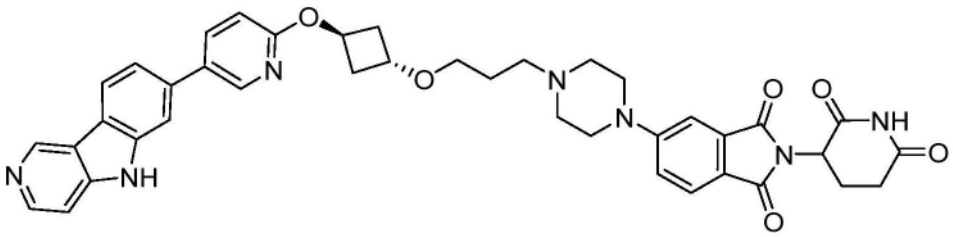
[1436] 步骤3:5-((14-(4-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)哌嗪-1-基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1437] 

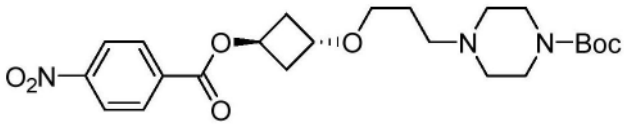
[1438] 在室温下、向7-(哌啶-4-基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚(80mg、0.32mmol)和14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷醛(175mg、0.36mmol)[如上文中间体101所述制备]在CH_3OH(10mL)中的溶液中、添加$NaBH_3CN$(40mg、0.64mmol)和一滴CH_3COOH。搅拌2小时后、通过添加水(20mL)淬灭反应。用DCM(20mL x 3)萃取所得到的溶液。合并的有机层用盐水(20mL x 2)洗涤、经无水硫酸钠干燥且真空浓缩。通过制备型TLC用DCM/CH_3OH(10:1)纯化残余物、以得到所需产物(18mg、0.025mmol、8%)。^1H NMR(400MHz、CD_3OD):δ9.30(s、1H)、8.42-8.60(m、2H)、8.19(d、J=8.0Hz、1H)、7.60-7.65(m、2H)、7.52(s、1H)、7.31(d、J=8.0Hz、1H)、7.19(s、1H)、7.12-7.14(m、1H)、5.07-5.10(m、1H)、4.12(t、J=4.0Hz、2H)、3.66-3.86(m、18H)、3.37(s、2H)、3.15-3.20(m、3H)、2.71-2.76(m、3H)、2.09-2.22(m、5H).$(M+H)^+$728.3.

[1439] 示例性化合物60的合成方案

[1440] 5-(4-(3-((1r,3r)-3-((5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丙基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

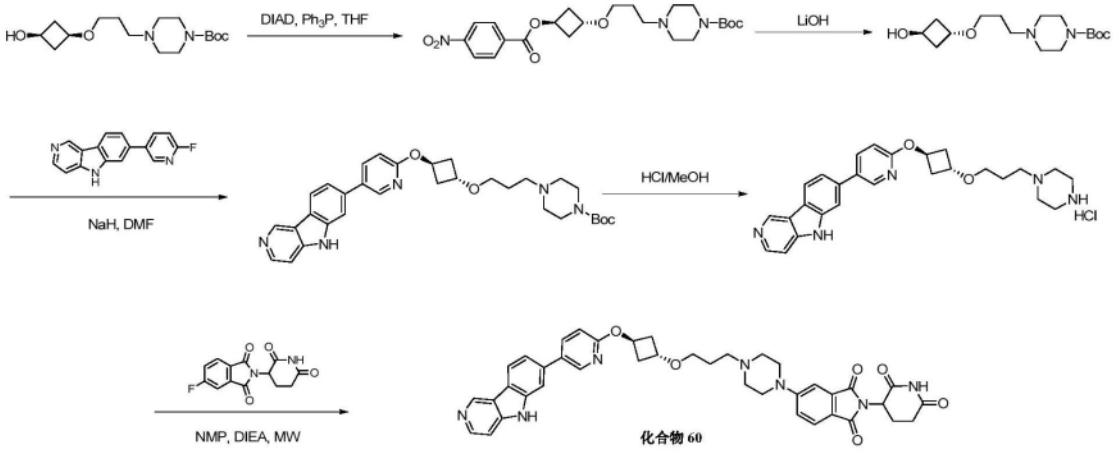
[1441] 

[1442] 步骤1:4-(3-((1r,3r)-3-((4-硝基苯甲酰基)氧基)环丁氧基)丙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[1443] 

[1444] 在N_2下、在室温下、向4-(3-((1s,3s)-3-羟基环丁氧基)丙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(530mg、1.68mmol)、三苯基膦(1.32g、5.06mmol)和4-硝基苯甲酸(310mg、1.85mmol)在THF(10mL)中的溶液中、滴加DIAD(1.02g、5.06mmol)。在室温下搅拌3小时后、用水(20mL)淬灭它、并且用EtOAc(20mL x 2)萃取混合物。将合并的有机层真空浓缩。通过硅胶柱纯化残余物、用2:1至1:1的PE/EA作为洗脱剂、以获得呈半固体的所需产物(350mg、45%)。

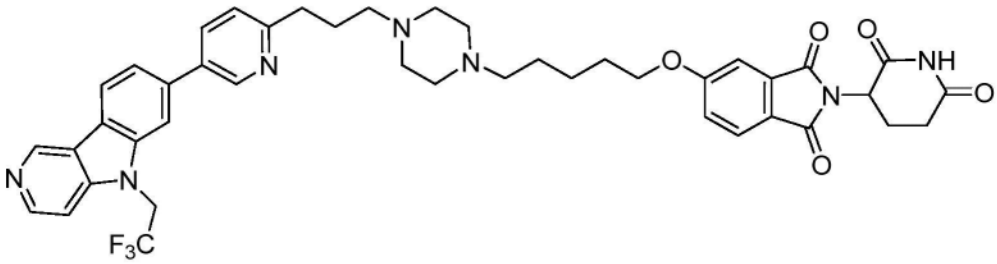
[1445] 根据下述方案、并且使用上文关于示例性化合物53所述的程序、将4-(3-((1r,3r)-3-((4-硝基苯甲酰基)氧基)环丁氧基)丙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯转化为标题化合物、5-(4-(3-((1r,3r)-3-((5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丙基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮。

[1446] 

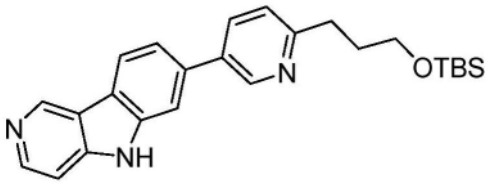
[1447] 化合物60:^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6):δ11.07(s、1H)、9.76(s、1H)、8.67(d、J=6.0Hz、1H)、8.60(s、1H)、8.52(d、J=8.4Hz、1H)、8.16(d、J=8.4Hz、1H)、8.80-8.02(m、2H)、7.77(t、J=8.4Hz、2H)、7.50(s、1H)、7.37(d、J=8.0Hz、1H)、6.96(d、J=8.8Hz、1H)、5.36(m、1H)、5.07-5.11(m、1H)、4.24(br、3H)、3.62(br、9H)、3.55(s、3H)、3.17-.3.25(m、6H)、2.86-2.93(m、1H)、2.38-2.62(m、4H)、1.97-2.04(m、1H).(M+H)$^+$714.3.

[1448] 示例性化合物61的合成方案

[1449] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(4-(3-(5-(5-(2、2、2-三氟乙基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)丙基)哌嗪-1-基)戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

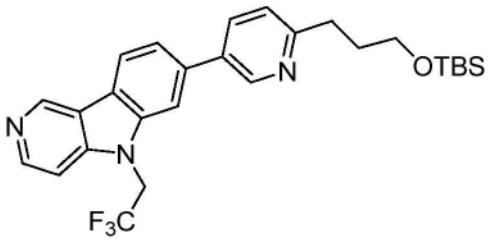
[1450] 

[1451] 步骤1:7-(6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚

[1452] 

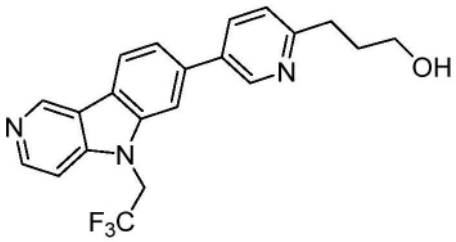
[1453] 向3-(5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)丙-1-醇(如对于化合物55所述制备;100mg、0.33mmol)在DCM(5mL)中的溶液中、添加咪唑(44.8mg、0.66mmol)和TBSCl(59.6mg、0.40mmol)。将所得到的溶液在40℃下搅拌3小时。减压除去溶剂。用EA(30mL)稀释残余物、用盐水洗涤混合物。将有机层经无水硫酸钠干燥、过滤并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=20/1、0.2%Net_3)纯化残余物、以得到标题产物(100mg、73%收率)。

[1454] 步骤2:7-(6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)吡啶-3-基)-5-(2、2、2-三氟乙基)-5H-吡啶并[4、3]-b]吲哚

[1455] 

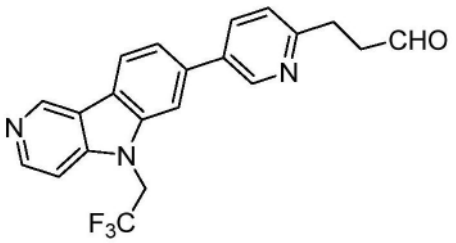
[1456] 在5℃下、向7-(6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(60mg、0.14mmol)在DMF(5mL)中的溶液中、添加NaH(8.6mg、0.22mmol)。搅拌20分钟后、滴加CF_3CH_2Otf(66.6mg、0.29mmol)的DMF(1mL)溶液。将混合物再搅拌1小时、并且通过EtOAc(40mL)稀释反应、用盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发滤液。通过硅胶柱色谱法在硅胶上(DCM/MeOH＝40:1、0.2%$NH_3 \cdot H_2O$)纯化残余物、以得到标题产物(55mg、92%)。

[1457] 步骤3:3-(5-(5-(2、2、2-三氟乙基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)丙-1-醇

[1458] 

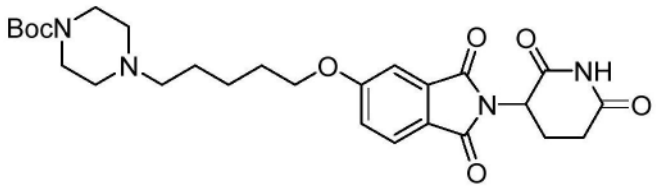
[1459] 向7-(6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)吡啶-3-基)-5-(2、2、2-三氟乙基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(110mg、0.22mmol)在CH_3OH(2mL)中的溶液中、添加HCl/二噁烷(6N、3mL)。将所得到的溶液在5℃下搅拌1小时。然后用EtOAc(40mL)稀释它、并且混合物用饱和$NaHCO_3$(水溶液)和盐水洗涤、并且经无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发有机相、以得到粗制标题产物(84.9mg)、所述产物无需进一步纯化用于下一反应中。

[1460] 步骤4:3-(5-(5-(2、2、2-三氟乙基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)丙醛

[1461] 

[1462] 向3-(5-(5-(2、2、2-三氟乙基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)丙-1-醇(90mg、0.23mmol)的DMSO(2mL)溶液中、添加IBX(130.9mg、0.47mL)。将所得到的混合物在40℃下搅拌2小时。通过饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(5mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)淬灭混合物。用EtOAc(20mL x 5)萃取混合物。合并的有机层经无水硫酸钠干燥、真空浓缩、以得到粗制的所需产物(89.5mg)、所述产物无需进一步纯化用于下一反应中。

[1463] 步骤5:4-(5-((2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-1、3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[1464] 

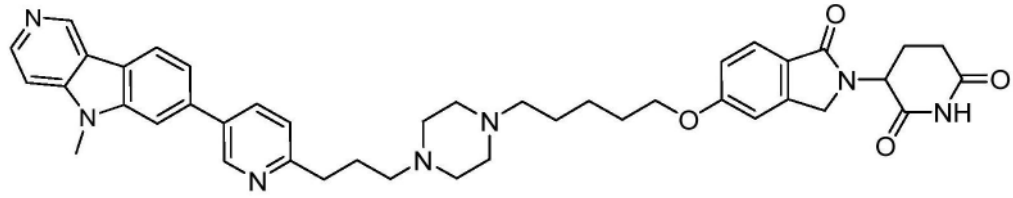
[1465] 向5-((2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-1、3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊醛(150mg、0.42mmol)[根据上述程序制备]在MeOH(5mL)中的溶液中、添加哌嗪-1-羧酸叔丁酯(77.9mg、0.42mmol)和$NaBH_3CN$(52.6mg、0.84mmol)。将所得到的溶液在40℃下搅拌2小时。减压蒸发溶剂。用EA(30mL)稀释残余物、并用盐水洗涤该混合物。有机相经无水硫酸钠干燥、过滤。真空浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH＝60/1)纯化残余物、以得到所需产物(200mg、90％收率)。

[1466] 使用类似于上述那些的BOC脱保护和还原胺化程序、将步骤4和5的化合物转化成最终化合物、2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(4-(3-(5-(5-(2、2、2-三氟乙基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)丙基)哌嗪-1-基)戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮。

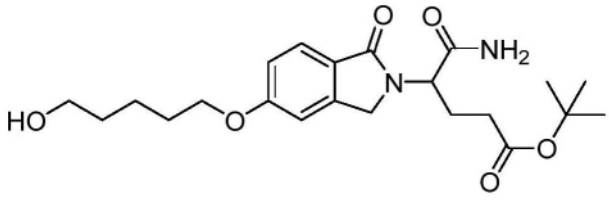
[1467] ^1H NMR(400MHz、CD_3OD)δ9.35(s、1H)、8.89(s、1H)、8.55(d、J＝5.8Hz、1H)、8.40(d、J＝8.0Hz、1H)、8.17-8.22(m、1H)、8.05(s、1H)、7.81(d、J＝8.3Hz、1H)、7.74(d、J＝5.6Hz、1H)、7.51(d、J＝8.2Hz、1H)、7.40(s、1H)、7.33(s、1H)、5.40(d、J＝9.1Hz、2H)、5.08-5.16(m、1H)、4.95(s、4H)、4.59(s、2H)、4.18(t、J＝6.2Hz、1H)、2.91-3.00(m、2H)、2.58-2.91(m、9H)、2.12-2.18(m、1H)、2.06(s、2H)、1.89(s、2H)、1.69(s、2H)、1.57(s、2H)．$(M+H)^+$796.3.

[1468] 示例性化合物62的合成方案

[1469] 3-(5-((5-(4-(3-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)丙基)哌嗪-1-基)戊基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2、6-二酮

[1470] 

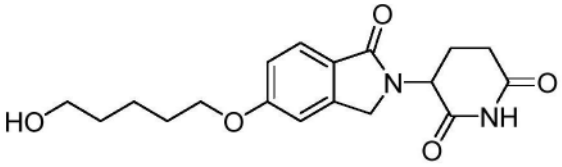
[1471] 步骤1:5-氨基-4-(5-((5-羟基戊基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[1472] 

[1473] 向5-氨基-4-(5-羟基-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(500.0mg、1.0当量)、戊-1、5-二醇(187mg、1.2当量)和PPh3(590.0mg、1.5当量)在无水四氢呋喃(50mL)中的溶液中、添加DIAD(455mg、2.25mmol、1.5当量)。将所得到的溶液在室温下搅拌16小时。然后通过添加水(100mL)淬灭反应。用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取所得溶液。合并的有机层用盐水(20mL x 2)洗涤、经无水硫酸钠干燥且真空浓缩。将残余物施加到具有二氯甲烷/

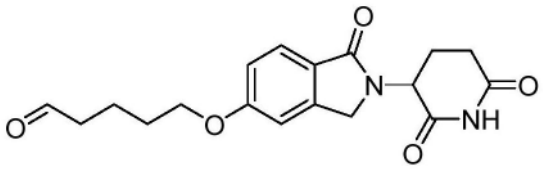
[1474] 甲醇(10:1)的硅胶柱上、以得到所需产物(560mg、1.33mmol、89％)。

[1475] 步骤2:3-(5-((5-羟基戊基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2、6-二酮

[1476] 

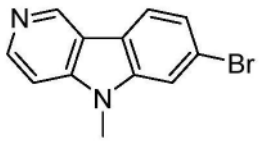
[1477] 在室温下、向5-氨基-4-(5-((5-羟基戊基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(560mg、1.0当量)在MeCN(20mL)中的溶液中、添加p-TsA(253mg、3.0当量)。将所得到的溶液在90℃下搅拌6小时。然后将反应冷却至室温并且通过添加水(10mL)淬灭。用乙酸乙酯(15mL x 3)萃取所得到的溶液。合并的有机层用盐水(10mL x 2)洗涤、经无水硫酸钠干燥且真空浓缩。将残余物施加到具有二氯甲烷/甲醇(10:1)的硅胶柱上、以得到所需产物(190mg、0.55mmol、46%)。

[1478] 步骤3:5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊醛

[1479] 

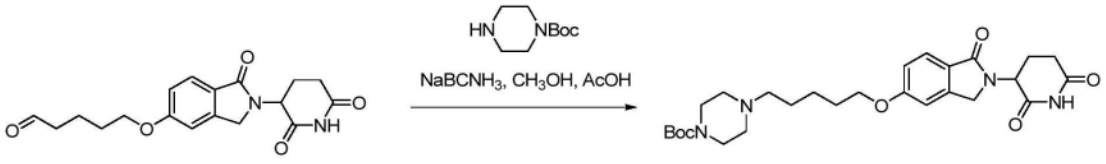
[1480] 在室温下、向3-(5-((5-羟基戊基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(190mg、1.0当量)在DCM(20mL)中的溶液中、添加IBX(100mg、2当量)。将所得溶液在室温下搅拌2小时。然后过滤出固体、且真空浓缩滤液、以得到粗产物(190mg)、所述粗产物无需进一步纯化用于下一反应内。

[1481] 步骤4:7-溴-5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚]

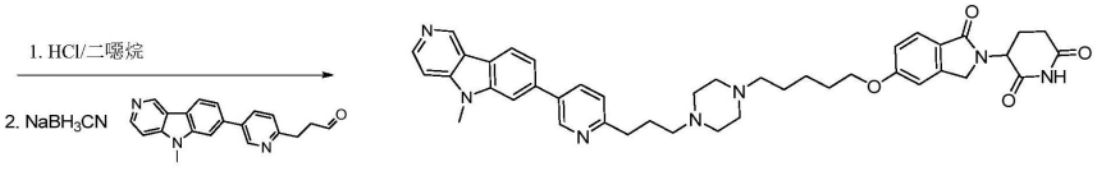
[1482] 

[1483] 在0℃下、向7-溴-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚(8.0g、32.4mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(50ml)中的溶液中、添加氢化钠(1.4g、35.6mmol、在矿物油中60%)、并且将反应混合物在0℃下搅拌30分钟。在0℃下、向所得到的混合物中添加碘甲烷(4.6g、32.4mmol)、并且允许反应混合物升温至室温且搅拌过夜。TLC显示反应完成。反应混合物在0℃下用水(30ml)淬灭、并且用乙酸乙酯(50ml x 2)萃取。合并的有机层用水(80ml)、然后用盐水(90ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩以得到粗残余物、通用硅胶快速色谱法(用20-40%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)纯化所述粗残余物、以获得呈褐色固体的7-溴-5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚(6.0g、收率71%)。

[1484] 根据下文方案、使用上述对于示例性化合物61所述的程序、将5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊醛转化成标题化合物、3-(5-((5-(4-(3-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)丙基)哌嗪-1-基)戊基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。



[1485]



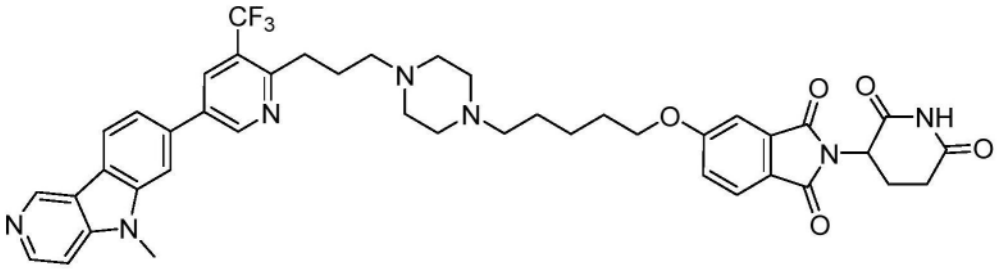
化合物 62

[1486] 示例性化合物62:^{1}HNMR(400MHz、MeOD):δ9.27(s、1H)、8.86(d、J=2.0Hz、1H)、8.46(d、J=6.0Hz、1H)、8.33(d、J=8.0Hz、1H)、8.16(d、J=2.4Hz、1H)、7.90(s、1H)、7.59-7.70(m、3H)、7.47(d、J=6.0Hz、1H)、7.03-7.09(m、2H)、5.06-5.12(m、1H)、4.42(d、J=5.6Hz、2H)、4.07(t、J=6.4Hz、2H)、3.99(s、3H)、2.89-2.96(m、3H)、2.51-2.75(m、13H)、2.12-2.24(m、1H)、2.01-2.03(m、3H)、1.82-1.84(m、2H)、1.52-1.63(m、6H).(M+H)$^+$714.3.

[1487] 示例性化合物63

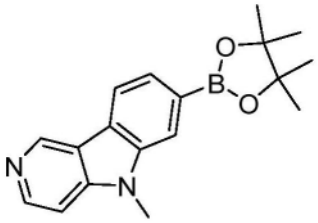
[1488] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(4-(3-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)丙基)哌嗪-1-基)戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

[1489]



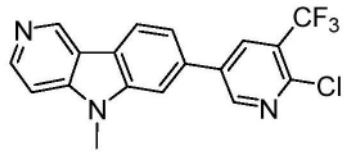
[1490] 步骤1:5-甲基-7-(4、4、5、5-四甲基-1、3、2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚

[1491]



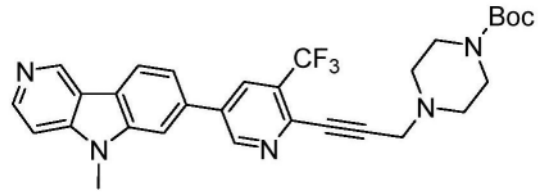
[1492] 随后向7-溴-5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(150mg、0.577mmol)在二噁烷中的溶液中、添加KOAc(114mg、1.15mmol)、Pd(dppf)Cl_2(35mg、0.05mmol)和4、4、4’、4’、5、5、5’、5’-八甲基-2、2’-双(1、3、2-二氧杂环戊硼烷)(294mg、1.15mmol)。在N_2下将所得到的溶液加热至100℃过夜。冷却至室温后、用水淬灭反应、并且用EtOAc(10mL x 2)萃取混合物。用盐水(10mL)洗涤合并的有机层。有机相经Na_2SO_4干燥、真空浓缩、以得到粗制的所需产物(180mg、粗制)、所述产物无需进一步纯化用于下一反应内。

[1493] 步骤2:7-(6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚

[1494] 

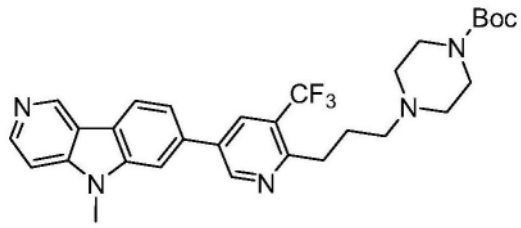
[1495] 向5-溴-2-氯-3-三氟甲基吡啶(135mg、0.7mmol)和5-甲基-7-(4、4、5、5-四甲基-1、3、2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(180mg、0.58mmol)在二噁烷/H_2O(v/v=10/1、10mL)中的混合物中、添加Pd(dppf)$_2Cl_2$(20mg、10%)和CsF(180mg、1.16mmol)。将混合物在80℃下搅拌过夜。用水淬灭溶液。用乙酸乙酯(20mL)萃取混合物、并且用盐水(10mL)洗涤合并的有机层。将有机层经无水硫酸钠干燥、过滤并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物、以得到所需产物(170mg、95%收率)。

[1496] 步骤3:叔丁基4-(3-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)叔丁基)丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-羧酸酯

[1497] 

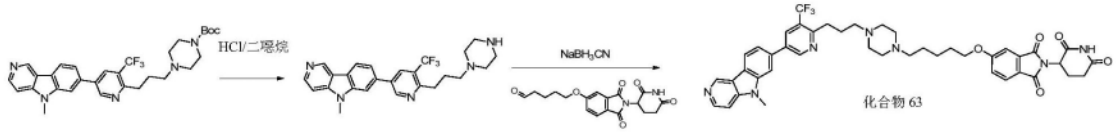
[1498] 向7-(6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(170mg、0.58mmol)和4-(丙-2-炔基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(156mg、0.69mmol)在DMF(10mL)中的混合物中、添加Pd(PPh_3)$_2Cl_2$(17mg、10%)、Cs_2CO_3(378mg、1.16mmol)、DBU(30mg、0.116mmol)和t-Bu_3P(25mg、0.116mmol)。将混合物在150℃下微波加热10分钟。用水淬灭反应混合物。用乙酸乙酯(20mL)萃取混合物。用盐水(10mL)洗涤合并的有机层。将有机层经无水硫酸钠干燥、过滤并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物、以得到所需产物(200mg)。

[1499] 步骤4:叔丁基4-(3-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)丙基)哌嗪-1-羧酸酯

[1500] 

[1501] 向4-(3-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(200mg)在乙醇中的溶液中、添加Pd/C(20mg)。将混合物在30℃下在H_2气氛(3Mpa)下搅拌8小时。通过硅藻土过滤该混合物、并真空浓缩滤液。通过制备型HPLC纯化残余物、以得到所需产物(25mg)。

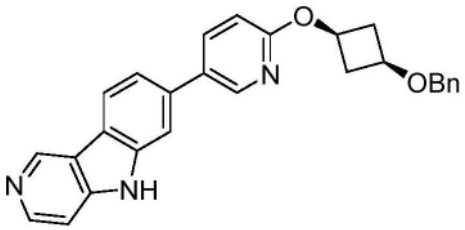
[1502] 根据下文方案、使用上述BOC-脱保护和还原胺化程序、将4-(3-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)丙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯转化成标题化合物、2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(4-(3-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)丙基)哌嗪-1-基)戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮。

[1503] 

[1504] 示例性化合物63:^{1}H NMR(400MHz、CD_3OD):δ9.25(s、1H)、8.45(s、1H)、8.23(d、J=7.6Hz、1H)、7.76(d、J=8.4Hz、1H)、7.66(s、1H)、7.59(d、J=8.0Hz、1H)、7.39(d、J=8.4Hz、1H)、7.35(s、2H)、7.26-7.28(m、1H)、6.06(s、1H)、5.72(s、1H)、5.06-5.08(m、1H)、4.30(d、J=6.4Hz、1H)、4.11-4.15(m、2H)、3.90-3.94(m、4H)、3.70-3.74(m、2H)、3.03-3.06(m、2H)、2.82-2.88(m、4H)、2.71-2.75(m、6H)、2.51-2.55(m、3H)、2.05-2.25(m、2H)、1.82-1.86(m、2H)、1.61-1.63(m、2H)、1.51-1.52(m、2H).$(M+H)^+$796.2.

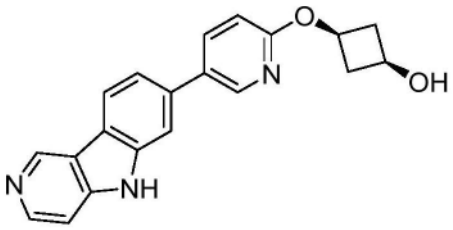
[1505] 示例性化合物73

[1506] 步骤1:7-(6-((1s、3s)-3-(苄氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚

[1507] 

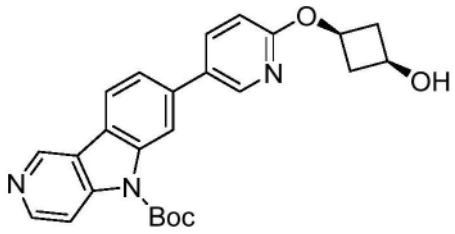
[1508] 在0℃下、向7-(6-氟吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(1.1g、4.18mmol)和(1s、3s)-3-(苄氧基)环丁醇(745mg、4.18mmol)的1-甲基吡咯烷-2-酮(2ml)溶液中、添加氢化钠(在矿物油中60%)(334mg、8.35mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。TLC显示反应完成。将混合物在乙酸乙酯(20ml)和水(20ml)之间分配。收集有机层、用盐水(30ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速色谱法(用2-5%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈白色固体的7-(6-((1s、3s)-3-(苄氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(1.42g、82%)。

[1509] 步骤2:(1s、3s)-3-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁-1-醇

[1510] 

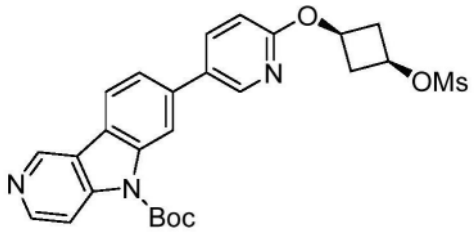
[1511] 在氢气气氛(氢气球)下、将7-(6-((1s、3s)-3-(苄氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(1.42g、3.37mmol)和钯碳(10%、150mg)在甲醇(30ml)-四氢呋喃(10ml)中的混合物在50℃下搅拌2小时。TLC显示反应完成。将钯碳通过过滤去除并且用甲醇(10ml x 2)洗涤。减压浓缩合并的滤液、以获得呈白色固体的(1s、3s)-3-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁醇(1.57g、粗制)。

[1512] 步骤3:叔丁基7-(6-((1s、3s)-3-羟基环丁氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-5-羧酸酯

[1513] 

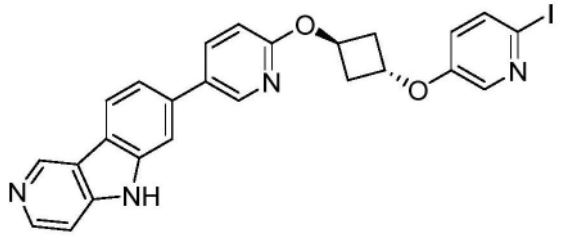
[1514] 在室温下、向(1s、3s)-3-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁醇(1.57g、4.27mmol)和碳酸钠(1.1g、10.69mmol)在四氢呋喃(20ml)-水(5ml)中的悬浮液中、添加碳酸二叔丁酯(1.2g、5.55mmol)。将混合物在室温下搅拌17小时。TLC显示反应完成。将混合物浓缩、并且将残余物在乙酸乙酯(20ml)和水(30ml)之间分配。收集有机层、用盐水(20ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速色谱法(用1-2%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈白色固体的7-(6-((1s、3s)-3-羟基环丁氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-5-羧酸叔丁酯(1.1g、两个步骤73%)。

[1515] 步骤4:叔丁基7-(6-((1s、3s)-3-((甲基磺酰基)氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-5-羧酸酯

[1516] 

[1517] 在0℃下、向7-(6-((1s、3s)-3-羟基环丁氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-5-羧酸叔丁酯(500mg、1.16mmol)和三乙胺(352mg、3.47mmol)在二氯甲烷(10ml)中的悬浮液中添加甲磺酰氯(530mg、4.63mmol)。允许所得到的混合物升温至室温、并且在室温下搅拌5小时。TLC显示反应完成。混合物用二氯甲烷(10ml)稀释、并且用水(10ml)洗涤。有机层用盐水(20ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到7-(6-((1s、3s)-3-羟基环丁氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-5-羧酸叔丁酯(700mg、粗制)、其无需进一步纯化而用于下一步中。

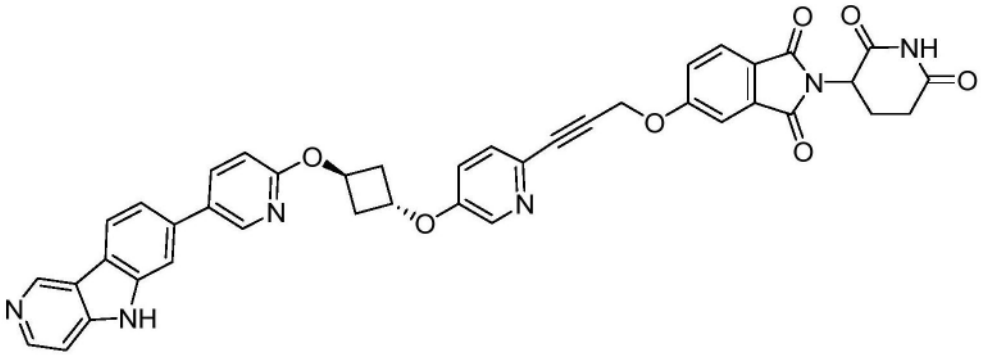
[1518] 步骤5:7-(6-((1r、3r)-3-((6-碘吡啶-3-基)氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚

[1519] 

[1520] 将7-(6-((1s、3s)-3-羟基环丁氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-5-羧酸叔丁酯(350mg、0.69mmol)、6-碘吡啶-3-醇(155mg、0.69mmol)和碳酸铯(452mg、1.39mmol)在无水N、N-二甲基甲酰胺(4ml)中的混合物在90℃下搅拌12小时。TLC显示反应完成。将混合物在乙酸乙酯(30ml)和水(40ml)之间分配。收集有机层、用盐水(30ml)洗涤、经无水硫酸

钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速色谱法(用1-2%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈浅黄色固体的7-(6-((1r、3r)-3-((6-碘吡啶-3-基)氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(250mg、68%)。

[1521] 步骤6:[5-((3-(5-((1r、3r)-3-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮]

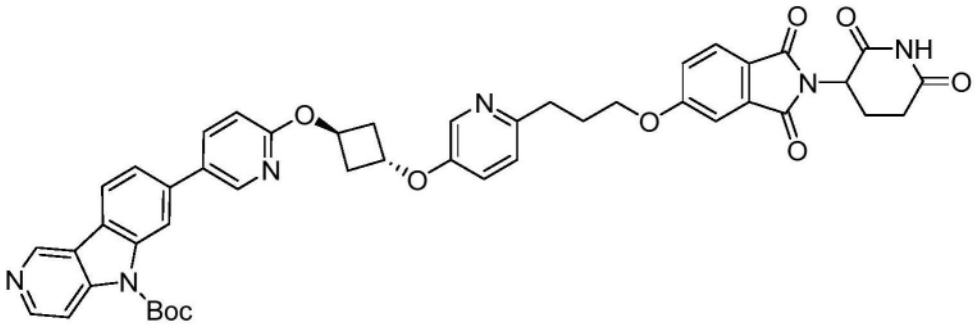
[1522] 

[1523] 在氮气气氛下、在室温下、向7-(6-((1r、3r)-3-((6-碘吡啶-3-基)氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(150mg、0.24mmol)、2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(丙-2-炔-1-基氧基)异吲哚啉-1、3-二酮(111mg、0.35mmol)[使用步骤1的程序从示例性化合物180制备的]和三乙胺(121mg、1.20mmol)在N、N-二甲基甲酰胺(2ml)中的搅拌溶液中、添加双(三苯基膦)氯化钯(II)(8mg、0.01mmol)和碘化亚铜(2mg、0.01mmol);将该混合物用氮气脱气三次。所得到的混合物在65℃下在氮气下搅拌过夜。TLC显示反应完成。混合物在水(30ml)和乙酸乙酯(30ml)之间分配。收集有机层且用盐水(30ml x 2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速柱色谱法(用2%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈白色固体的5-((3-(5-((1r、3r)-3-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮(45mg、收率26%)。

[1524] ^{1}H NMR(400MHz、DMSOd-6):δ2.04-2.07(m、1H)、2.57-2.77(m、6H)、2.86-2.93(m、1H)、5.10-5.14(m、2H)、5.32(s、2H)、5.39-5.48(m、1H)、6.97(d、J=8.0Hz、1H)、7.32-7.33(m、1H)、7.46-7.58(m、5H)、7.77(s、1H)、7.90(d、J=7.2Hz、1H)、8.14(d、J=7.2Hz、1H)、8.25(s、1H)、8.30(d、J=7.6Hz、1H)、8.43(s、1H)、8.56(s、1H)、9.36(s、1H)、11.12(s、1H)、11.82(s、1H).(M+H)$^{+}$719.4.

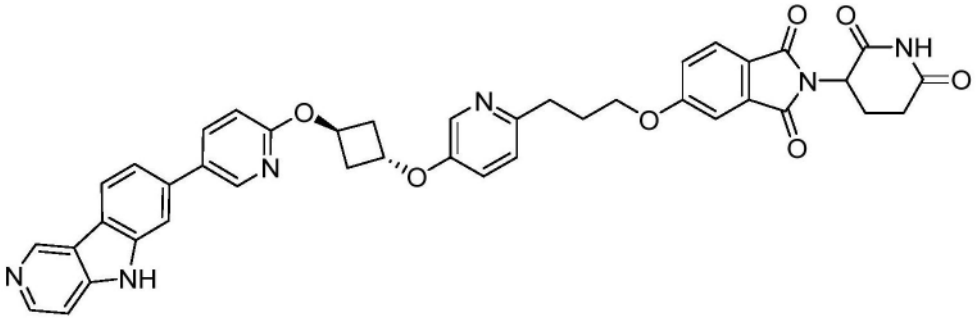
[1525] 示例性化合物77的合成方案

[1526] 步骤1:7-(6-((1r、3r)-3-((6-(3-((2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-1、3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)吡啶-3-基)氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-5-羧酸叔丁酯

[1527] 

[1528] 向7-(6-((1r,3r)-3-((6-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基)氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-羧酸叔丁酯(15mg)在MeOH中的溶液中,添加Pd/C。在H_2(2Mpa)下,将溶液在30℃下搅拌2小时。通过硅藻土过滤该混合物,并真空浓缩滤液。通过硅胶纯化残余物,以得到所需产物(6mg)。

[1529] 步骤2:5-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

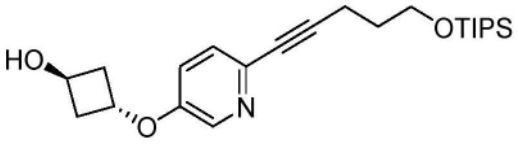
[1530] 

[1531] 将7-(6-((1r,3r)-3-((6-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)351吡啶-3-基)氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-5-羧酸叔丁酯(6mg)在DCM/TFA(2mL/1mL)中的溶液在室温下搅拌4小时。在真空下去除溶剂,以得到5-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(5.5mg)。

[1532] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ9.56(s,1H)、8.54-8.56(m,2H)、8.45(d,J=8.4Hz,1H)、8.37(d,J=2.4Hz,1H)、8.13(d,J=8.0Hz,1H)、7.97(d,J=8.0Hz,1H)、7.88(d,J=8.8Hz,2H)、7.81(d,J=8.4Hz,1H)、7.79(s,1H)、7.76-7.78(d,J=8Hz,1H)、7.29(s,1H)、7.21(d,J=8.0Hz,1H)、6.98(d,J=8.0Hz,1H)、5.48-5.52(m,1H)、5.32-5.34(m,1H)、5.18-5.22(m,1H)、5.06-5.10(m,1H)、4.25-4.28(m,2H)、3.21-3.23(m,3H)、2.78-2.81(m,5H)、2.67-2.70(m,2H)、2.30-2.33(m,2H)、2.17-2.19(m,1H)、1.97-2.07(m,3H).$(M+H)^+$723.5.

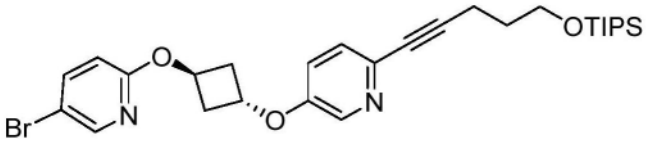
[1533] 示例性化合物94的合成方案

[1534] 步骤1:(1r,3r)-3-((6-(5-((三异丙基甲硅烷基)氧基)戊-1-炔-1-基)吡啶-3-基)氧基)环丁-1-醇

[1535] 

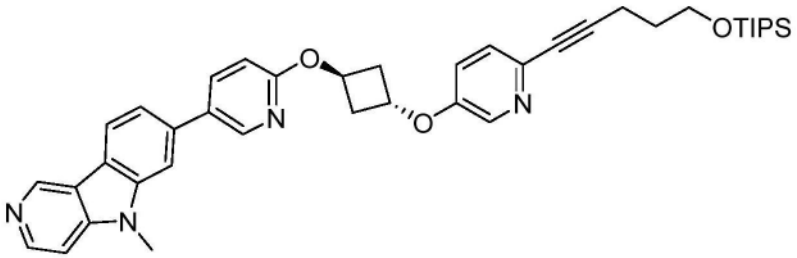
[1536] 在N_2下、在25℃下、向(1r、3r)-3-((6-溴吡啶-3-基)氧基)环丁-1-醇(530mg、2.17mmol)在无水THF(10mL)中的溶液中、添加三异丙基(戊-4-炔-1-基氧基)硅烷(626mg、2.61mmol)、TEA(1.1g、10.86mmol)、CuI(45mg、0.24mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(110mg、4.34mmol)。将所得到的溶液在45℃下搅拌16小时。用H_2O(10mL)稀释反应。用EtOAc(10mL x 2)萃取所得到的混合物。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。用硅胶柱纯化残余物、以获得呈无色油的所需产物(1r、3r)-3-((6-(5-((三异丙基甲硅烷基)氧基)戊-1-炔-1-基)吡啶-3-基)氧基)环丁-1-醇(600mg、68%收率)。

[1537] 步骤2:5-溴-2-((1r、3r)-3-((6-(5-((三异丙基甲硅烷基)氧基)戊-1-炔-1-基)吡啶-3-基)氧基)环丁氧基)吡啶

[1538] 

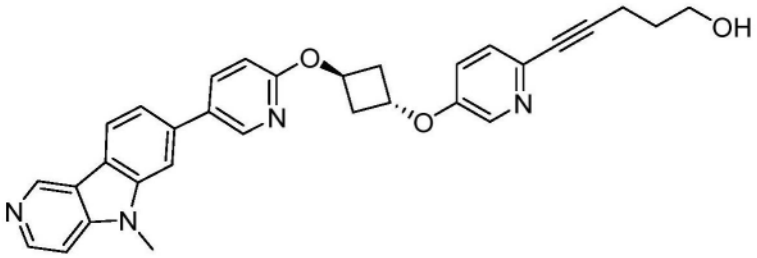
[1539] 在0℃下、向(1r、3r)-3-((6-(5-((三异丙基甲硅烷基)氧基)戊-1-炔-1-基)吡啶-3-基)氧基)环丁-1-醇(300mg、0.74mmol)在DMF(5mL)中的溶液中、添加NaH(45mg、1.11mmol)。反应在0℃下搅拌0.5小时、并且在0℃下滴加5-溴-2-氟吡啶(144mg、0.82mmol)。将反应在20℃下搅拌2小时。用H_2O(10mL)溶液稀释反应。所得到的混合物用EtOAc(10mL x 2)萃取、合并的有机层经无水硫酸钠干燥且浓缩。用硅胶柱纯化残余物、以获得呈白色固体的所需产物5-溴-2-((1r、3r)-3-((6-(5-((三异丙基甲硅烷基)氧基)戊-1-炔-1-基)吡啶-3-基)氧基)环丁氧基)吡啶(240mg、58%收率)。

[1540] 步骤3:5-甲基-7-(6-((1r、3r)-3-((6-(5-((三异丙基甲硅烷基)氧基)戊-1-炔-1-基)吡啶-3-基)氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚

[1541] 

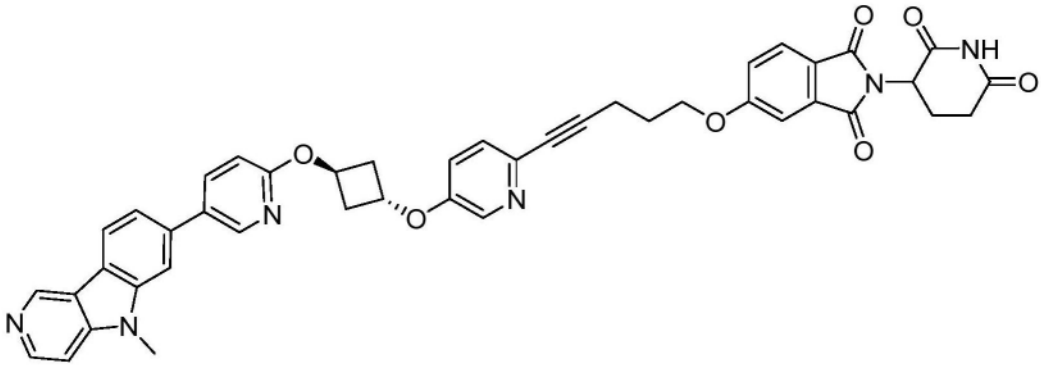
[1542] 在N_2下、在15℃下、向5-溴-2-((1r、3r)-3-((6-(5-((三异丙基甲硅烷基)氧基)戊-1-炔-1-基)吡啶-3-基)氧基)环丁氧基)吡啶(180mg、0.32mmol)在1、4-二噁烷(5ml)和H_2O(1mL)中的溶液中、添加5-甲基-7-(6-(4、4、5、5-四甲基-1、3、2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(119mg、0.39mmol)、CsF(147mg、0.96mmol)和Pd(aMphos)Cl_2(34mg、0.06mmol)。将所得到的混合物在80℃下搅拌5小时。混合物用H_2O(20mL)淬灭、用EtOAc(10mL x 2)萃取。然后将合并的有机层用盐水(20mL x 2)洗涤、经无水硫酸钠干燥且浓缩。用硅胶柱纯化残余物、以得到所需产物5-甲基-7-(6-((1r、3r)-3-((6-(5-((三异丙基甲硅烷基)氧基)戊-1-炔-1-基)吡啶-3-基)氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(80mg、38%收率)。

[1543] 步骤4:5-(5-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)戊-4-炔-1-醇

[1544] 

[1545] 在N_2下、在15℃下、向5-甲基-7-(6-((1r、3r)-3-((6-(5-((三异丙基甲硅烷基)氧基)戊-1-炔-1-基)吡啶-3-甲基)氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(90mg、0.14mmol)在无水THF(10mL)中的溶液中、添加1M TBAF的THF溶液(1mL、0.7mmol)。在N_2气球下、将混合物在40℃下搅拌1小时。浓缩混合物。用制备型TLC纯化残余物、以获得呈白色固体的所需产物5-(5-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)戊-4-炔-1-醇(30mg、43%收率)。

[1546] 步骤5:2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(5-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)戊-4-炔-1-基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

[1547] 

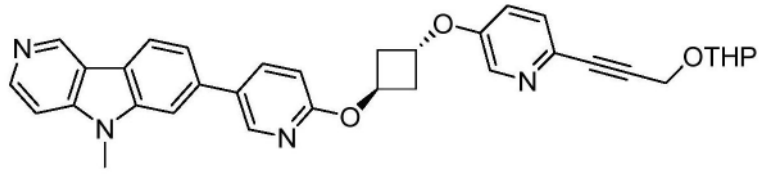
[1548] 在N_2下、在15℃下、向5-(5-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)戊-4-炔-1-醇(25mg、0.05mmol)在无水THF(2mL)中的溶液中、添加2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-羟基异吲哚啉-1、3-二酮(20mg、0.07mmol)、PPh_3(40mg、0.14mmol)。在N_2下、在40℃下、将DIAD(32mg、0.14mmol)添加到混合物中。将所得到的混合物在40℃下搅拌0.5小时。将混合物冷却至20℃并且用H_2O(10mL)淬灭、用EtOAc(10mL x 2)萃取。然后将合并的有机层用盐水(20mL x 5)洗涤、经无水硫酸钠干燥且浓缩。用制备型TLC纯化残余物、以获得呈白色固体的所需产物2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(5-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)戊-4-炔-1-基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮(22mg、58%收率)。

[1549] ^{1}HNMR(400MHz、DMSO-d_6):δ:11.04(s、1H)、9.29(s、1H)、8.58(d、J=2.0Hz、1H)、8.43(d、J=5.6Hz、1H)、8.25(d、J=8.0Hz、1H)、8.12-8.16(m、2H)、7.92(s、1H)、7.78(d、J=7.6Hz、1H)、7.56(d、J=6.0Hz、2H)、7.40(s、1H)、7.33(d、J=8.4Hz、2H)、7.20-7.22(m、1H)、6.92(d、J=4.4Hz、1H)、5.37(s、1H)、5.01-5.37(m、2H)、4.25(t、J=6.0Hz、2H)、3.89(s、3H)、2.43-2.65(m、9H)、1.98(t、J=6.4Hz、3H).(M+H)$^+$761.5.

[1550] 示例性化合物117的合成方案

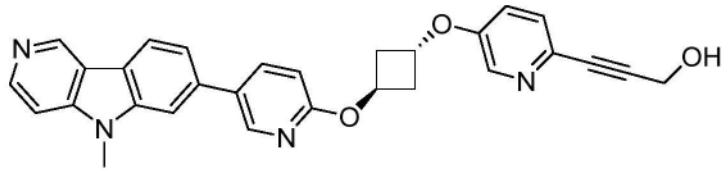
[1551] 步骤1:5-甲基-7-(6-((1r、3r)-3-((6-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-炔-

1-基)吡啶-3-基)氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚

[1552] 

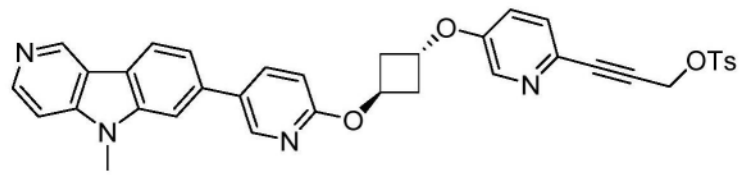
[1553] 将(1s、3s)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基甲磺酸盐(480mg、1.1mmol)[使用在示例性化合物73的步骤4中描述的程序制备的]、6-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-炔-1-基)吡啶-3-醇(256mg、1.1mmol)和碳酸铯(715mg、2.2mmol)在N、N-二甲基甲酰胺(15ml)中的混合物在70℃下搅拌16小时。TLC显示反应完成。将反应混合物在水(20ml)和乙酸乙酯(40ml)之间分配。收集有机层、用盐水(50ml)洗涤、经硫酸钠干燥并且在减压下蒸发、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速柱色谱法(用0-30％乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈白色固体的5-甲基-7-(6-((1r、3r)-3-((6-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基)氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(350mg、收率57％)。

[1554] 步骤2:3-(5-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-醇

[1555] 

[1556] 向5-甲基-7-(6-((1r、3r)-3-((6-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基)氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(350mg、0.62mmol)在四氢呋喃(10ml)中的溶液中、添加水性氯化氢(5ml、2M)、并且将反应混合物在室温下搅拌1小时。TLC显示反应完成。用碳酸氢钠水溶液(20ml)淬灭反应混合物、并且用乙酸乙酯(20ml)萃取反应混合物。收集有机层、并且用乙酸乙酯(10ml x 2)萃取水层。合并的有机层用盐水(10ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以获得呈白色固体的3-(5-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-醇(270mg、粗制)、其无需纯化用于下一步中。

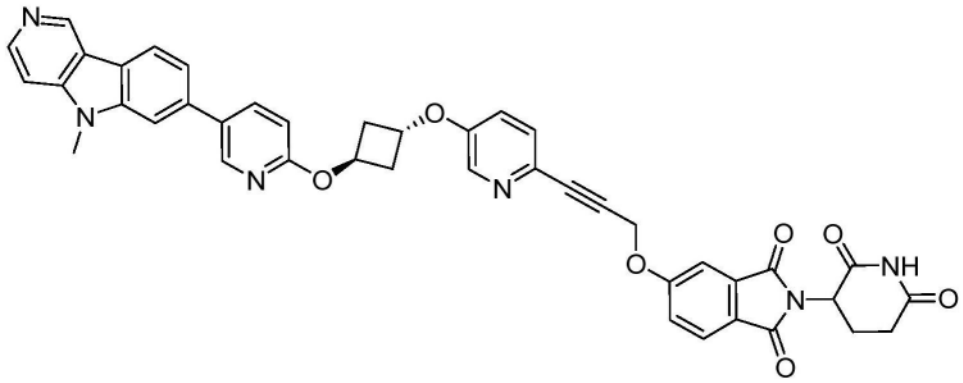
[1557] 步骤3:3-(5-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯

[1558] 

[1559] 3-(5-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-醇(200mg、粗制)、三乙胺(127mg、1.26mmol)和4-甲基-苯磺酰氯(120mg、0.63mmol)在二氯甲烷(10ml)中的混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用水(20ml)淬灭、用二氯甲烷(30ml)萃取。将有机层用盐水(20ml)洗涤、经硫酸钠干燥并且在减压下蒸发、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速柱色谱法(用5％甲醇的二

氯甲烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈白色固体的3-(5)-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯(130mg、收率49%)。

[1560] 步骤4:2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-(5-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

[1561] 

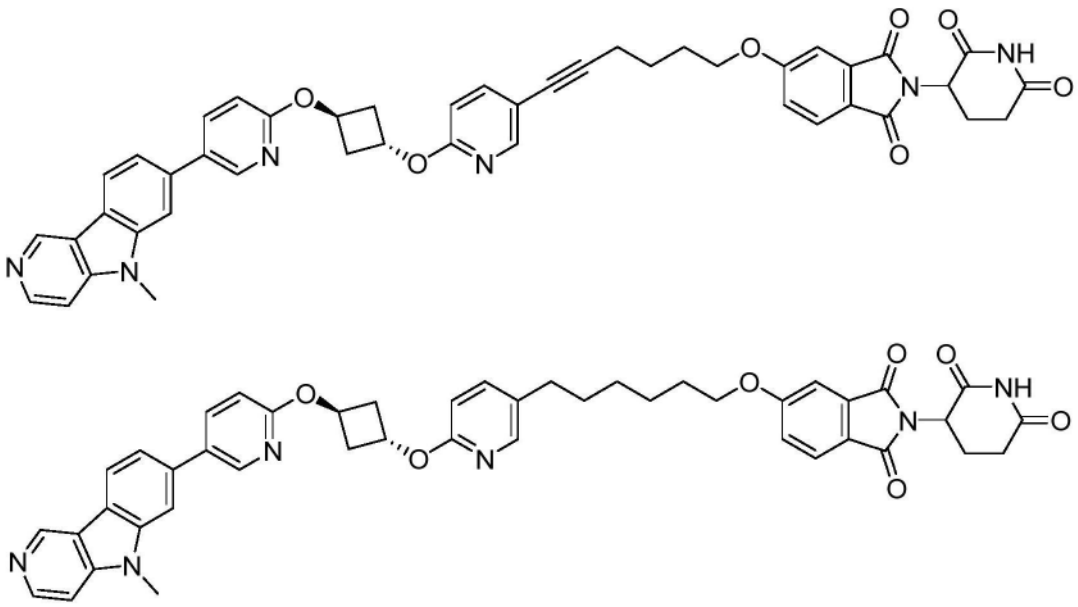
[1562] 在氮气气氛下、向3-(5-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯(130mg、0.21mmol)、碳酸钾(85mg、0.62mmol)和2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-羟基异吲哚啉-1、3-二酮(57mg、0.21mmol)在N、N-二甲基甲酰胺(10ml)中的溶液中、添加碘化钾(35mg、0.21mmol)。将所得到的混合物升温至50℃并且搅拌16小时。TLC显示反应完成。将反应混合物在水(20ml)和乙酸乙酯(20ml)之间分配。收集有机层、用盐水(10ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗产物、所述粗产物通过硅胶快速柱色谱法(用8%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈黄色固体的2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-(5-((1r、3r)-3)-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮(21.3mg、收率14%)。

[1563] ^{1}H NMR(400MHz、CD_3OD):δ1.92-1.94(m、1H)、2.02-2.10(m、2H)、2.62-2.65(m、5H)、3.90(s、3H)、4.97-5.02(m、2H)、5.10(s、2H)、5.37(t、J=6Hz、1H)、6.85(d、J=8.4Hz、1H)、7.20-7.22(m、1H)、7.34-7.41(m、2H)、7.45(d、J=2.0Hz、1H)、7.50-7.56(m、2H)、7.75-7.77(m、2H)、8.02-8.06(m、2H)、8.21(d、J=8.0Hz、1H)、8.37(d、J=6.0Hz、1H)、8.42(d、J=2.4Hz、1H)、9.18(s、1H).$(M+H)^+$733.4.

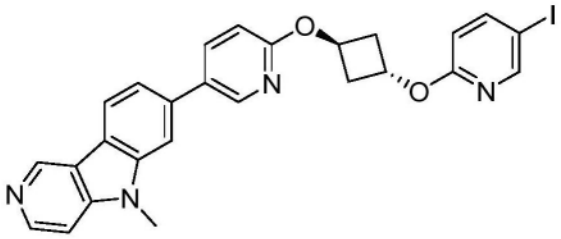
[1564] 使用与上文对于化合物83(化合物94的方法)所述那些类似的程序、制备化合物95、化合物97(化合物94的方法)、化合物98、化合物183(化合物73的方法)、化合物204(化合物73和化合物176的方法的组合)。

[1565] 示例性化合物102和示例性化合物110的合成方案

[1566] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((6-(6-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)己-5-炔-1-基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮(示例性化合物102)和2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((6-(6-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)己基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮(示例性化合物110)

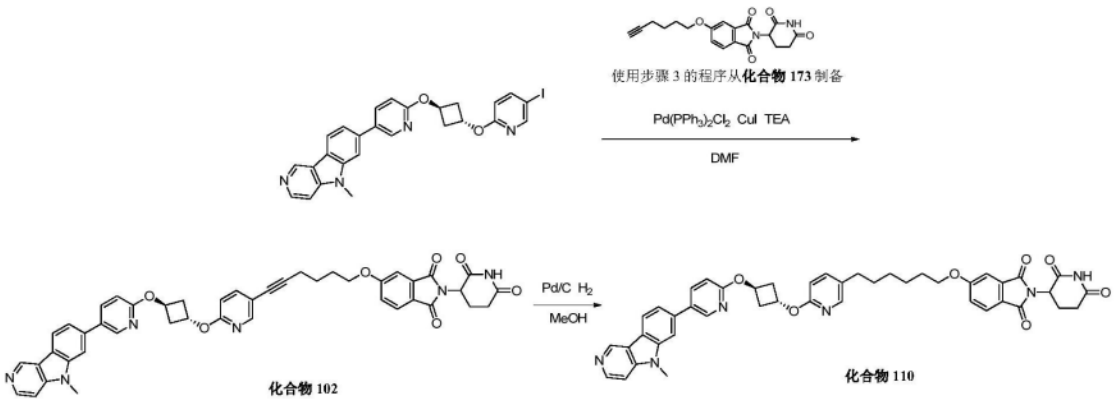
[1567] 

[1568] 步骤1:7-(6-((1r、3r)-3-((5-碘吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚

[1569] 

[1570] 在0℃下、向(1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁醇(100mg、0.29mmol)[通过使用类似于对于化合物73的步骤1和2所述的程序制备的]在1-甲基吡咯烷-2-酮(5ml)中的溶液中、添加氢化钠(在矿物油中60%)(58mg、1.45mmol)、并且将反应混合物搅拌1小时。然后向反应混合物中添加2-氟-5-碘吡啶(65mg、0.29mmol)、并且将混合物在室温下搅拌2小时。TLC显示反应完成。反应在0℃下用水(10ml)淬灭、用乙酸乙酯(20ml x 2)萃取。将合并的有机层用水(20ml x 2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、并且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速色谱法(用5%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈白色固体的7-(6-((1r、3r)-3-((5-碘吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(100mg、收率63%)。

[1571] 根据下文方案、使用对于化合物73所述的程序、将7-(6-((1r、3r)-3-((5-碘吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚转化为标题化合物、2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((6-(6-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)己-5-炔-1-基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮(化合物102)以及2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((6-(6-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)己基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮(化合物110)。

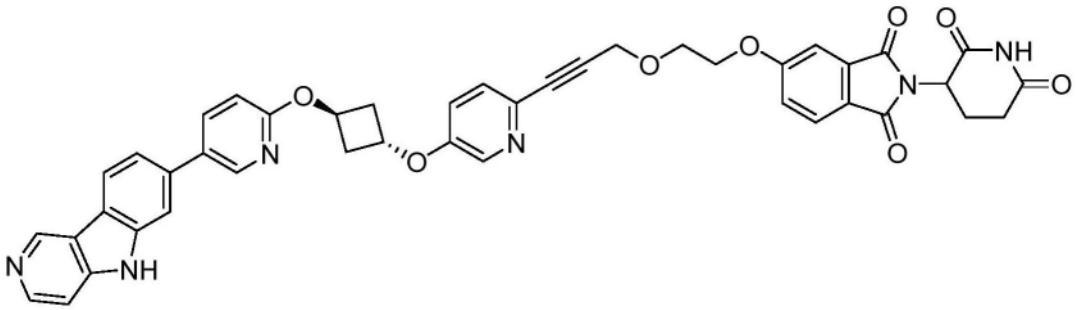
[1572] 

[1573] 化合物102:^{1}HNMR(400MHz、DMSO-d_6):δ1.73(d、J=7.2Hz、2H)、1.91(d、J=7.2Hz、2H)、2.01-2.08(m、1H)、2.51-2.67(m、8H)、2.83-2.94(m、1H)、3.96(s、3H)、4.24(t、J=6.0Hz、2H)、5.12(dd、J=12.8、5.2Hz、1H)、5.31-5.52(m、2H)、6.99(d、J=8.4Hz、1H)、6.83(d、J=8.6Hz、1H)、7.36(d、J=8.2Hz、1H)、7.44(s、1H)、7.75-7.58(m、3H)、7.82(d、J=8.2Hz、1H)、7.99(s、1H)、8.10-8.28(m、2H)、8.33(d、J=8.2Hz、1H)、8.52(s、1H)、8.64(d、J=1.6Hz、1H)、9.40(s、1H)、11.11(s、1H).(M+H)$^+$775.5

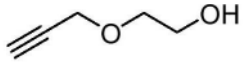
[1574] 化合物110:^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6):δ1.36(d、J=7.6Hz、2H)、1.45(d、J=6.8Hz、2H)、1.52-1.61(m、2H)、1.70-1.80(m、2H)、1.98-2.02(m、3H)、2.54-2.70(m、6H)、2.89(t、J=16.6Hz、1H)、3.96(s、3H)、4.16(d、J=5.0Hz、2H)、5.12(dd、J=12.8、4.4Hz、1H)、5.36-5.43(m、2H)、6.77(d、J=8.4Hz、1H)、6.99(d、J=8.0Hz、1H)、7.34(d、J=8.8Hz、1H)、7.42(s、1H)、7.60-7.64(m、3H)、7.83(d、J=8.0Hz、1H)、7.97(dd、J=14.0、6.4Hz、2H)、8.33(d、J=8.4Hz、1H)、8.21(d、J=8.0Hz、1H)、8.50(d、J=4.8Hz、1H)、8.65(s、1H)、9.37(s、1H)、11.11(s、1H).(M+H)$^+$779.5

[1575] 示例性化合物173的合成方案

[1576] 5-(2-((3-(5-((1r、3r)-3-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)乙氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮

[1577] 

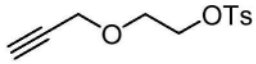
[1578] 步骤1:2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙-1-醇

[1579] 

[1580] 在0℃下、向氢化钠(在矿物油中60%、115mg、2.8mmol)在无水N、N-二甲基甲酰胺(20ml)中的搅拌混合物中、添加乙烷-1、2-二醇(3.9g、63mmol)、并且在0℃下搅拌0.5小时。在0℃下、向所得到的混合物中添加3-溴丙-1-炔(5.0g、42mmol)、并且在50℃下搅拌过夜。TLC显示反应完成。将反应混合物用冰水(20ml)淬灭、并且在乙酸乙酯(80ml)和水(100ml)

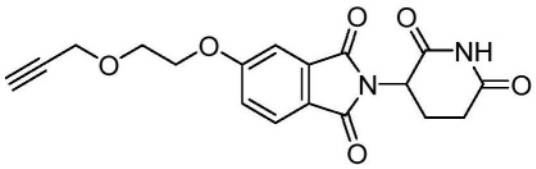
之间分配。收集有机层、并且用乙酸乙酯(50ml x 2)萃取水层。将合并的有机层用盐水(80ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速色谱法(用0-20%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈无色油的2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙醇(3.4g、收率80%)。

[1581] 步骤2:2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙基4-甲基苯磺酸酯

[1582] 

[1583] 在0℃下、向2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙醇(1g、10mmol)、三乙胺(3g、3mmol)和N、N-二甲基吡啶-4-胺(20mg、1mmol)在二氯甲烷(20ml)中的搅拌溶液中、添加对甲苯磺酸2.9g、15mmol)。允许反应混合物升温至室温、并且在室温下搅拌过夜。将反应混合物用二氯甲烷(20ml)稀释、用盐水(50ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物。它通过硅胶快速柱色谱法(洗脱剂10-20%乙酸乙酯的己烷溶液)进行纯化、以获得呈淡黄色油的2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙基4-甲基苯磺酸酯(700mg、收率:40%)。

[1584] 步骤3:2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

[1585] 

[1586] 在室温下、向2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙基4-甲基苯磺酸酯(700mg、2.8mmol)和碳酸钾(1.1g、8.3mmol)在N、N-二甲基甲酰胺(15ml)中的搅拌溶液中、添加2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-羟基异吲哚啉-1、3-二酮(755mg、2.8mmol)。将所得到的混合物在50℃下搅拌过夜。TLC显示反应完成。将混合物溶液冷却至室温。将反应混合物在乙酸乙酯(20ml)和水(30ml)之间分配;收集有机层、并用乙酸乙酯(20ml x 2)萃取水层。将合并的有机层用盐水(30ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速色谱法(用0-50%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈浅黄色固体的2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮(290mg、收率30%)。

[1587] 使用对于化合物73所述的程序、使2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮与7-(6-((1r、3r)-3-((6-碘吡啶-3-基)氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚反应、以生成标题化合物、5-(2-((3-(5-((1r、3r)-3-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)乙氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮。

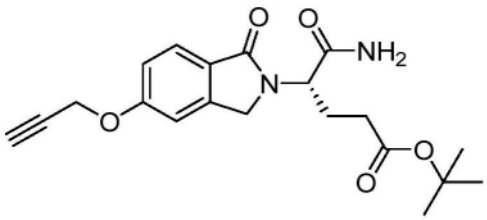
[1588] ^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d6):δ2.02-2.08(m、1H)、2.52-2.76(m、6H)、2.85-2.93(m、1H)、3.89-3.95(m、2H)、4.37-4.42(m、2H)、4.49(s、2H)、5.06-5.14(m、2H)、5.40-5.47(m、1H)、6.99(d、J=8.4Hz、1H)、7.30-7.33(m、1H)、7.38-7.40(m、1H)、7.46-7.48(m、2H)、7.62-7.64(m、2H)、7.82-7.84(m、2H)、8.14-8.17(m、1H)、8.24(d、J=2.8Hz、1H)、8.36-8.38(m、1H)、8.49(d、J=6Hz、1H)、8.58(d、J=2.0Hz、1H)、9.47(s、1H)、11.11(s、1H)、12.14-12.28(m、1H).(M+H)$^{+}$763.5.

[1589] 使用与上文所述那些类似的程序、制备化合物110(化合物102的方法)、124、144

(化合物102的方法)、145、146、147(化合物94的方法)、172(化合物73的方法)、179(化合物173的方法)、188(化合物173的方法)、189(化合物73的方法)。

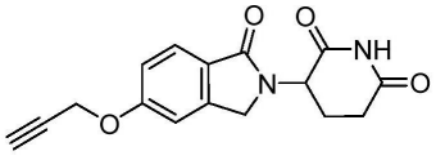
[1590] 示例性化合物180的合成方案

[1591] 步骤1:(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(丙-2-炔-1-基氧基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯

[1592] 

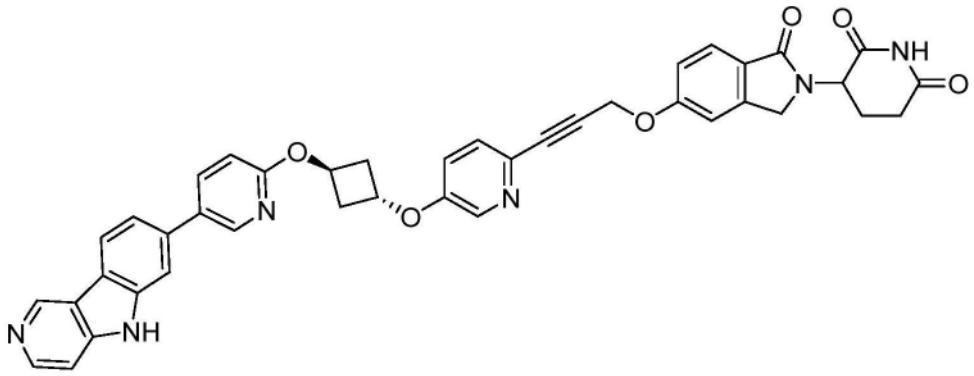
[1593] 向(S)-5-氨基-4-(5-羟基-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(450mg、1.35mmol)和3-溴丙-1-炔(192mg、1.62mmol)在N、N-二甲基甲酰胺(4ml)中的搅拌溶液中、添加碳酸钾(372mg、2.69mmol)和碘化钾(22.4mg、0.135mmol)、并且将混合物在50℃下在氮气下搅拌过夜。LCMS显示所需产物的形成。将混合物在乙酸乙酯(50ml)和水(30ml)之间分配。将有机层用盐水(30ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速色谱法(用50%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱、且添加5%甲醇)进行纯化、以获得呈无色油的(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(丙-2-炔-1-基氧基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯(489mg、收率97%)。

[1594] 步骤2:3-(1-氧代-5-(丙-2-炔-1-基氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2、6-二酮

[1595] 

[1596] 在氮气气氛下、在0℃、向(S)-5-氨基-5-氧代-4-(1-氧代-5-(丙-2-炔-1-基氧基)异吲哚啉-2-基)戊酸叔丁酯(325mg、0.873mmol)在无水四氢呋喃(20ml)中的搅拌溶液中、滴加叔丁醇钾(1N、在THF中)(107.7mg、0.96mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌20分钟。LCMS显示所需产物的形成。将反应混合物用水(20ml)淬灭、并且用乙酸乙酯(50ml)萃取。收集有机层、用水(20ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速色谱法(用50%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱、且添加10%甲醇)进行纯化、以获得呈白色固体的3-(1-氧代-5-(丙-2-炔-1-基氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2、6-二酮(128mg、收率49%)。

[1597] 步骤3:3-(5-((3-(5-((1r、3r)-3-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2、6-二酮

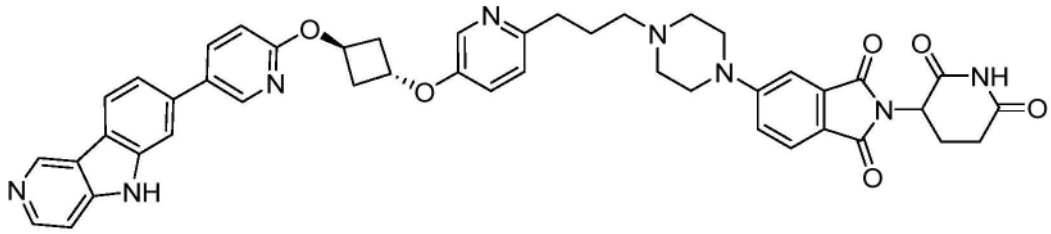
[1598] 

[1599] 在氮气气氛下、在室温下、向3-(1-氧代-5-(丙-2-炔-1-基氧基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2、6-二酮(50mg、0.168mmol)、7-(6-((1r、3r)-3-((6-碘吡啶-3-基)氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(74mg、0.14mmol)和三乙胺(70.7mg、0.70mmol)在N、N-二甲基甲酰胺(1ml)中的搅拌溶液中、添加反式二氯双(三苯基膦)钯(II)(4.91mg、0.007mmol)和碘化铜(1.33mg、0.007mmol);将该混合物用氮气脱气三次。将所得到的混合物在65℃下搅拌12小时。TLC显示反应完成。TLC显示反应完成。将混合物在乙酸乙酯(50ml)和水(30ml)之间分配。将有机层用盐水(30ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过制备型TLC(用10%甲醇的二氯乙烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈白色固体的3-(5-((3-(5-((1r、3r)-3-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2、6-二酮(19mg、16%)。

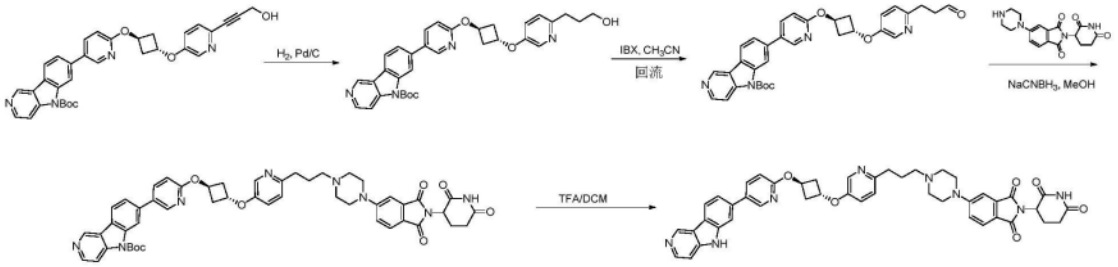
[1600] ^{1}HNMR(400MHz、DMSO-d6):δ1.97-2.00(m、1H)、2.33-2.44(m、2H)、2.55-2.67(m、4H)、2.86-2.96(m、1H)、4.29(d、J=17.2Hz、1H)、4.42(d、J=16.8Hz、1H)、5.06-5.10(m、2H)、5.18(s、2H)、5.42-5.45(m、1H)、6.99(d、J=8.4Hz、1H)、7.17(d、J=8.0Hz、1H)、7.29-7.33(m、2H)、7.50(d、J=8.4Hz、1H)、7.68(d、J=8.0Hz、2H)、7.74(d、J=5.6Hz、1H)、7.89(s、1H)、8.16(d、J=7.6Hz、1H)、8.24(s、1H)、8.41(d、J=7.6Hz、1H)、8.53-8.59(m、2H)、9.56(s、1H)、10.97(s、1H)、12.54(br、1H).(M+H)$^{+}$705.4.

[1601] 示例性化合物64的合成方案

[1602] 5-(4-(3-(5-((1r、3r)-3-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮

[1603] 

[1604] 使用上文对于其他靶描述的程序和本领域技术人员已知的常用程序、根据下文方案制备标题化合物。根据对于化合物117所述的程序、制备起始叔丁基7-(6-((1r、3r)-3-((6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基)氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-5-羧酸酯。

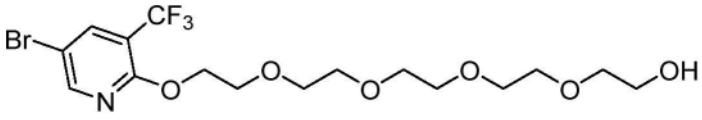
[1605] 

[1606] 5-(4-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1607] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.42(s,1H)、8.53(d,J=2.3Hz,1H)、8.50(d,J=6.1Hz,1H)、8.38(d,J=8.1Hz,1H)、8.13(d,J=8.0Hz,2H)、7.87(s,1H)、7.71-7.78(m,2H)、7.68(d,J=8.3Hz,1H)、7.42(s,1H)、7.33(s,2H)、7.29(d,J=8.6Hz,1H)、6.99(d,J=8.6Hz,1H)、5.51(s,2H)、5.06-5.14(m,2H)、3.55(s,4H)、2.58-3.03(m,15H)、2.04(m,3H).

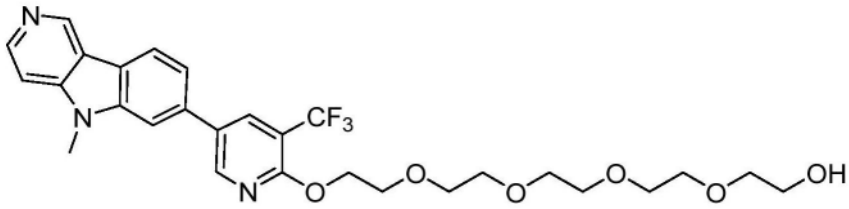
[1608] 示例性化合物67的合成方案

[1609] 步骤1:14-((5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-醇

[1610] 

[1611] 在0℃下,向五甘醇(330mg,1.38mmol)在THF(5mL)中的溶液中,添加NaH(30mg,0.76mmol)。将溶液在室温下搅拌1小时。然后添加5-溴-2-氯-3-(三氟甲基)吡啶(180mg,0.69mmol)。将所得到的溶液在80℃下搅拌2小时。用水淬灭反应溶液。用乙酸乙酯(20mL)萃取混合物。用盐水(10mL)洗涤合并的有机层。将有机层经无水硫酸钠干燥、过滤且浓缩,以得到所需化合物(400mg,粗制),所述化合物无需进一步纯化用于下一步。

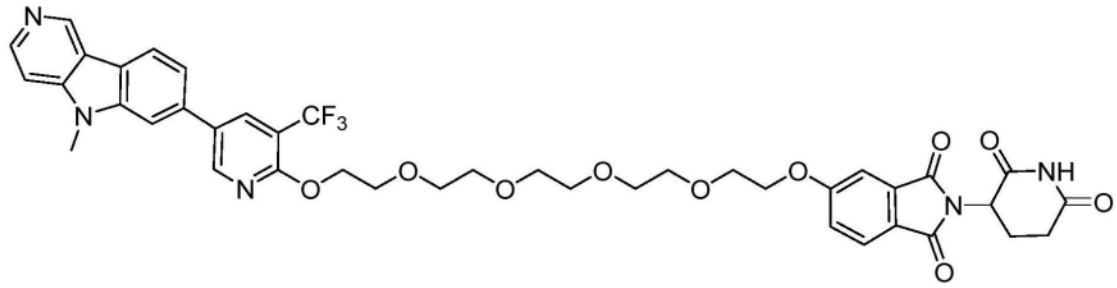
[1612] 步骤2:14-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-3,6,9,12四氧杂十四烷-1-醇

[1613] 

[1614] 将14-((5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-醇

[1615] (180mg,0.39mmol)、5-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚(120mg,0.39mmol)[如化合物63的步骤1中所述制备]、Pd(amphos)Cl_2(20mg,10%)和CsF(118mg,0.78mmol)在二噁烷/H_2O(10/1,5mL)中的混合物在80℃下搅拌2小时。用水淬灭反应混合物。用乙酸乙酯(20mL)萃取混合物。将有机层经Na_2SO_4干燥、过滤且真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,以得到所需化合物(85mg,47%收率)。

[1616] 步骤3:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((14-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氧基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1617] 

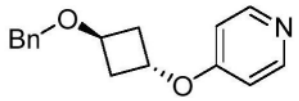
[1618] 在40℃下、向14-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷-1-醇(85mg、0.15mmol)、2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-羟基异吲哚啉-1、3-二酮(41mg、0.15mmol)和PPh_3(47mg、0.18mmol)在THF中的溶液中、添加DIAD(45mg、0.22mmol)。将混合物在40℃下搅拌1小时。用水淬灭反应溶液。用乙酸乙酯(20mL)萃取混合物。用盐水(10mL)洗涤合并的有机层。将有机层经Na_2SO_4干燥、过滤且真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物、以得到标题化合物(34mg、28%收率)。

[1619] ^1H NMR(400MHz、CD_3OD):δ9.25(s、1H)、8.79(s、1H)、8.37-8.39(d、J=8.0Hz、1H)、8.28-8.30(d、J=8.0Hz、2H)、7.89(s、1H)、7.63-7.65(d、J=8.0Hz、1H)、7.54-7.56(m、2H)、7.26(s、1H)、7.18-7.20(m、1H)、5.02-5.05(m、1H)、4.62-4.64(m、2H)、4.17-4.19(m、2H)、3.95(s、3H)、3.88-3.90(m、2H)、3.82-3.84(m、2H)、3.61-3.71(m、13H)、2.55-2.81(m、3H)、2.95-2.99(m、1H).$(M+H)^+$820.5.

[1620] 使用化合物67的程序、制备以下化合物:化合物69、化合物113。

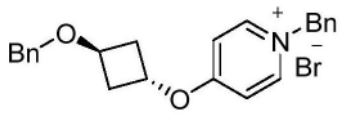
[1621] 示例性化合物65的合成方案

[1622] 步骤1:4-((1r、3r)-3-(苄氧基)环丁氧基)吡啶

[1623] 

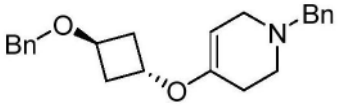
[1624] 在10℃下在氮气下、向吡啶-4-醇(3.20g、33.66mmol、1.5当量)和3-苄氧基环丁醇(4g、22.44mmol、1当量)在四氢呋喃(200mL)中的溶液中一次性添加三苯基膦(7.06g、26.93mmol、1.2当量)和偶氮二羧酸二异丙酯(5.45g、26.93mmol、1.2当量)。将混合物在50℃下搅拌12小时。减压浓缩反应混合物、以去除四氢呋喃。将水(50mL)倒入混合物内且搅拌1分钟。用二氯甲烷(50mL x 3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(50mL x 2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法(20:1至5:1的石油醚:四氢呋喃)纯化残余物。HPLC显示以254mm的41%产物。通过快速C18柱色谱法[乙腈:水(0.5%氢氧化铵)=5%-50%]纯化残余物。获得呈白色固体的化合物4-(3-苄氧基环丁氧基)吡啶(3.2g、12.53mmol、55%收率)。

[1625] 步骤2:1-苄基-4-((1r、3r)-3-(苄氧基)环丁氧基)吡啶-1-鎓溴化物

[1626] 

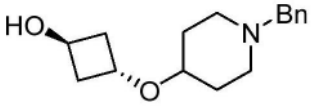
[1627] 向4-(3-苄氧基环丁氧基)吡啶(4.2g、16.45mmol、1当量)在甲苯(65mL)中的溶液中添加苄基溴(2.81g、16.45mmol、1当量)。将混合物在80℃搅拌12小时。减压浓缩反应混合物、以去除甲苯。将粗产物用石油醚(80mL)研磨。获得呈白色固体的化合物1-苄基-4-((1r、3r)-3-(苄氧基)环丁氧基)吡啶-1-鎓溴化物(6.5g、15.25mmol、92%收率)。

[1628] 步骤3:1-苄基-4-((1r,3r)-3-(苄氧基)环丁氧基)-1,2,3,6-四氢吡啶

[1629] 

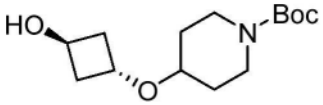
[1630] 在0℃下,向1-苄基-4-((1r,3r)-3-(苄氧基)环丁氧基)吡啶-1-鎓溴化物(6.5g,15.25mmol,1当量)在乙醇(120mL)中的溶液中,添加硼氢化钠(3.46g,91.47mmol,6当量)。将混合物在15℃下搅拌4小时。减压浓缩反应混合物,以去除乙醇。将残余物用水(25mL)稀释,并用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机相用饱和盐水(40mL x 3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。获得呈无色油的化合物1-苄基-4-(3-苄氧基环丁氧基)-3,6-二氢-2H-吡啶(4.5g,12.88mmol,84%收率)。

[1631] 步骤4:(1r,3r)-3-((1-苄基哌啶-4-基)氧基)环丁-1-醇

[1632] 

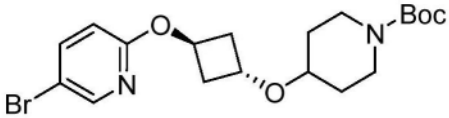
[1633] 在氮气气氛下,向1-苄基-4-(3-苄氧基环丁氧基)-3,6-二氢-2H-吡啶(4.5g,12.88mmol,1当量)在四氢呋喃(95mL)和乙醇(70mL)中的溶液中添加活性炭载钯催化剂(0.5g,10%纯度)。将悬浮液脱气并用氢气吹扫3次。将混合物在氢(50Psi)下在25℃下搅拌24小时。LCMS显示反应未完成。然后将混合物在35℃下搅拌12小时。过滤反应混合物且浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法(20:1:0至10:1:0.1的二氯甲烷:甲醇:氢氧化铵)纯化残余物。获得呈无色油的化合物3-[(1-苄基-4-哌啶基)氧基]环丁醇(2.8g,10.71mmol,83%收率)。

[1634] 步骤5:4-((1r,3r)-3-羟基环丁氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1635] 

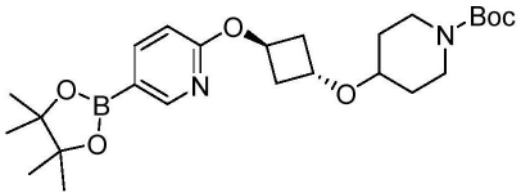
[1636] 在氮气气氛下,向3-[(1-苄基-4-哌啶基)氧基]环丁醇(1.1g,4.21mmol,1当量)在甲醇(10mL)中的溶液中,添加氢氧化钯(591mg)和碳酸二叔丁酯(1.84g,8.42mmol,2当量)。将悬浮液脱气并用氢气吹扫3次。将混合物在氢(50Psi)下在25℃下搅拌12小时。过滤反应混合物并浓缩滤液。通过硅胶色谱(石油醚:乙酸乙酯=20:1至2:1)纯化残余物。获得呈无色油的化合物4-(3-羟基环丁氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(820mg,3.02mmol,71%收率)。

[1637] 步骤6:4-((1r,3r)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1638] 

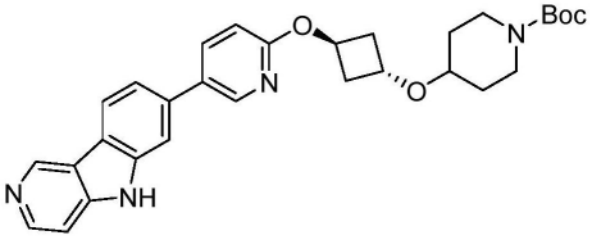
[1639] 在氮气气氛下,在25℃下,向4-(3-羟基环丁氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(400mg,1.47mmol,1当量)和5-溴-2-氟-吡啶(285mg,1.62mmol,1.1当量)在二甲基甲酰胺(8mL)中的混合物中,一次性添加碳酸铯(960mg,2.95mmol,2当量)。将混合物在100℃下搅拌2小时。将反应混合物倒入水(30mL)内且搅拌5分钟。用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(30mL x 3)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过硅胶色谱法(1000目硅胶,200:1至20:1的石油醚/乙酸乙酯)纯化残余物。获得呈无色油的产物,4-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(560mg,1.30mmol,88%收率)。

[1640] 步骤7:4-((1r,3r)-3-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1641] 

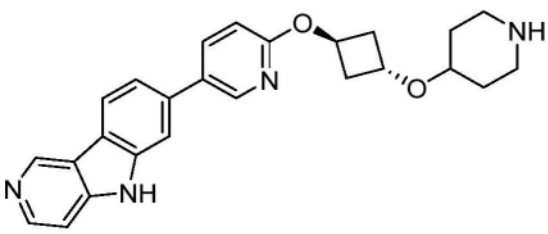
[1642] 向4-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(560mg、1.31mmol、1当量)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(432mg、1.70mmol、1.3当量)和乙酸钾(257mg、2.62mmol、2当量)在二噁烷(20mL)中的悬浮液中、添加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(95mg、0.13mmol、0.1当量)。使混合物在真空中脱气并且用氮吹扫3次。将混合物加热至80℃并且在80℃下搅拌15小时。过滤该混合物、并将滤液真空浓缩。通过硅胶柱色谱法(20:1至10:1的石油醚/乙酸乙酯)纯化残余物。获得呈无色油的4-[3-[[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-吡啶基]氧基]环丁氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(500mg、1.05mmol、80%收率)。

[1643] 步骤8:叔丁基4-((1r,3r)-3-((5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)哌啶-1-羧酸酯

[1644] 

[1645] 向4-[3-[[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-吡啶基]氧基]环丁氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(240mg、0.50mmol、1当量)、7-溴-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚(125mg、0.50mmol、1当量)和碳酸钾(140mg、1.01mmol、2当量)在二甲基甲酰胺(8mL)和水(2mL)的混合物中的溶液中、添加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(37mg、0.05mmol、0.1当量)。使混合物在真空中脱气并且用氮吹扫三次。将混合物在100℃下搅拌3小时。将混合物倒入50mL饱和盐水内、然后用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL x 3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩。通过制备型薄层色谱法(二氯甲烷:甲醇=20:1)纯化残余物。获得呈灰白色固体的4-[3-[[5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)-2-吡啶基]氧基]环丁氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(175mg、0.34mmol、67%收率)。

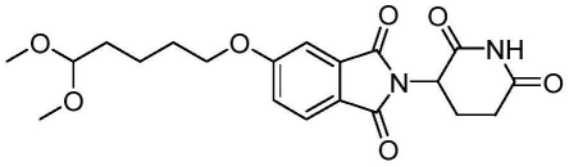
[1646] 步骤9:7-(6-((1r,3r)-3-(哌啶-4-基氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚

[1647] 

[1648] 将4-[3-[[5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)-2-吡啶基]氧基]环丁氧基]哌啶-1-

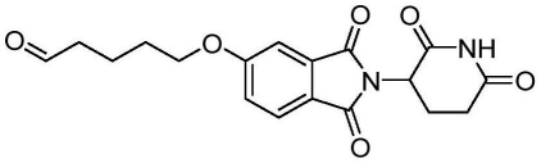
羧酸叔丁酯(170mg、0.33mmol、1当量)的盐酸溶液(在二噁烷中4M、8mL、100当量)在25℃下搅拌10分钟。真空浓缩混合物。获得呈褐色固体的产物7-[6-[3-(4-哌啶氧基)环丁氧基]-3-吡啶基]-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚(190mg、粗制、盐酸盐)、并且无需进一步纯化直接用于下一步中。

[1649] 步骤10:5-((5,5-二甲氧基戊基)氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮

[1650] 

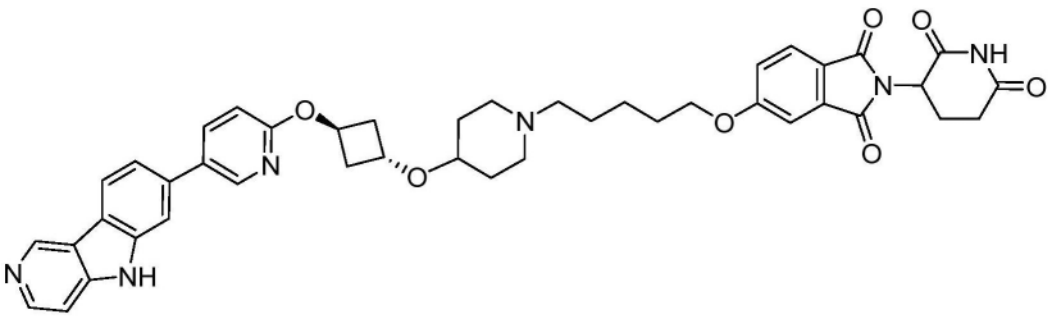
[1651] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(548mg、2.00mmol、1当量)和5-溴-1,1-二甲氧基戊烷(506mg、2.40mmol、1.2当量)在丙酮(3mL)和二甲基甲酰胺(3mL)的混合物中的溶液中、添加碳酸钾(552mg、4.00mmol、2当量)。将混合物加热至50℃并且在50℃下搅拌2小时。将混合物倒入50mL 0.1M盐酸水溶液内、然后用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL x 3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩。通过制备型薄层色谱法(二氯甲烷:甲醇=20:1)纯化残余物。获得呈无色油的5-((5,5-二甲氧基戊基)氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(120mg、0.30mmol、14%收率)。

[1652] 步骤11:5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊醛

[1653] 

[1654] 在氮气气氛下、在25℃下、向5-(5,5-二甲氧基戊氧基)-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(120mg、0.29mmol、1当量)在四氢呋喃(10mL)中的混合物中、一次性添加硫酸(在水中2M、7mL、50当量)。将混合物在70℃下搅拌1小时。用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取水相。将合并的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL x 2)洗涤、然后用盐水(20mL x 3)洗涤、用无水硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩。获得呈浅黄色固体的产物5-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]氧代戊醛(93mg、粗制)。

[1655] 步骤12:5-((5-(4-((1r,3r)-3-((5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)哌啶-1-基)戊基)氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

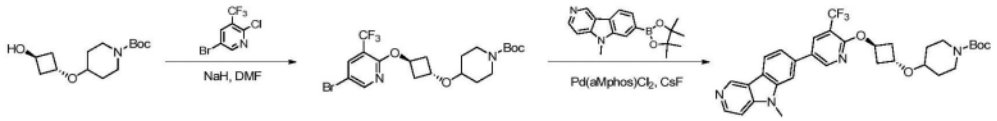
[1656] 

[1657] 在20℃下、向7-[6-[3-(4-哌啶氧基)环丁氧基]-3-吡啶基]-5H-吡啶并[4,3-b]吲

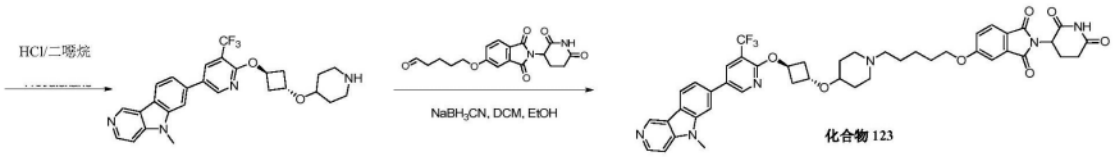
哚(110mg、0.24mmol、1当量、盐酸盐)在二氯乙烷(2mL)和甲醇(5mL)中的混合物中、一次性添加乙酸钠(40mg、0.49mmol、2当量)。将混合物在20℃下搅拌10分钟。添加5-[2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-1、3-二氧代-异吲哚啉-5-基]氧代戊醛(88mg、0.24mmol、1当量)。将混合物在20℃下搅拌10分钟。然后一次性添加乙酸(0.02mL)和氰基硼氢化钠(31mg、0.49mmol、2当量)。将混合物在35℃下搅拌40分钟。过滤混合物、并且真空浓缩滤液。通过半制备型反相HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150*25*10um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:3%-33%、10分钟)纯化残余物。获得呈灰白色固体的产物2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-5-[5-[4-[3-[[5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-2-吡啶基]氧基]环丁氧基]-1-哌啶基]戊氧基]异吲哚啉-1、3-二酮三甲酸酯(50.2mg、0.05mmol、21%收率)。

[1658] ^{1}H NMR:(400MHz、DMSO-d6)δ:11.80(s、1H)、11.11(s、1H)、9.35(s、1H)、8.55(d、J=2.4Hz、1H)、8.42(d、J=5.6Hz、1H)、8.29(d、J=8.4Hz、1H)、8.18(s、3H)、8.11(dd、J=2.4、8.8Hz、1H)、7.83(d、J=8.4Hz、1H)、7.76(s、1H)、7.55(d、J=8.4Hz、1H)、7.48(d、J=5.6Hz、1H)、7.42(d、J=2.0Hz、1H)、7.35(dd、J=2.0、8.4Hz、1H)、6.92(d、J=8.4Hz、1H)、5.30(d、J=3.6Hz、1H)、5.11(dd、J=5.6、13.2Hz、1H)、4.35(t、J=6.4Hz、1H)、4.17(t、J=6.4Hz、2H)、2.93-2.84(m、2H)、2.77(s、2H)、2.63-2.54(m、3H)、2.37(d、J=6.0Hz、4H)、2.22-1.98(m、4H)、1.87-1.74(m、4H)、1.53-1.38(m、6H).(M+H)$^{+}$757.5

[1659] 使用类似于上述那些的程序、制备以下化合物:化合物82、123(如针对化合物65和67所述并且在下文方案中详述)。



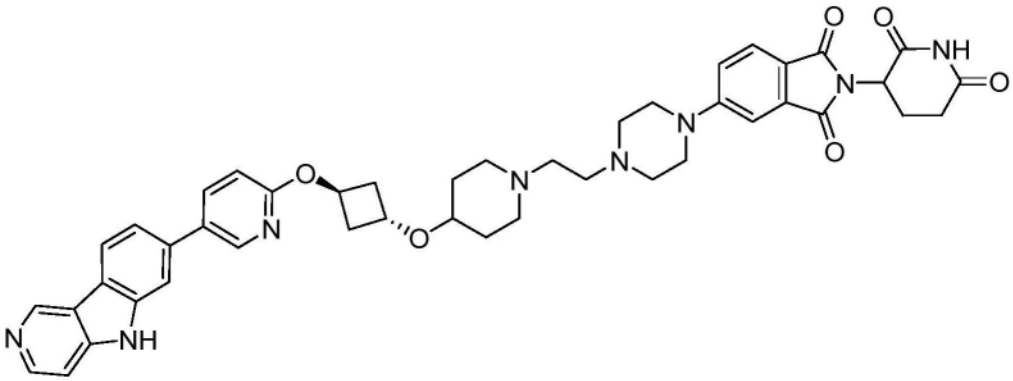
[1660]



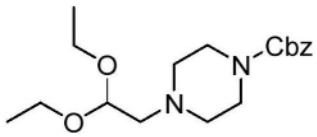
[1661] 示例性化合物66的合成方案

[1662] 5-(4-(2-(4-((1r、3r)-3-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮

[1663]

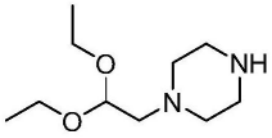


[1664] 步骤1:4-(2、2-二乙氧基乙基)哌嗪-1-羧酸苄酯

[1665] 

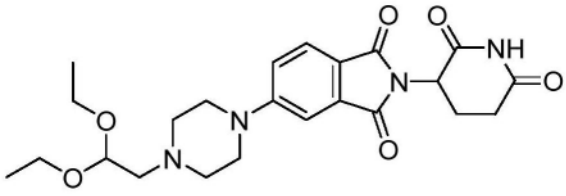
[1666] 向哌嗪-1-羧酸苄酯(1.0、4.54mmol)在DMF(20mL)中的溶液中、添加K_2CO_3(1.25g、9.0mmol)和2-溴-1、1-二乙氧基乙烷(1.0g、4.54mmol)。将所得到的混合物在80℃下搅拌20小时。然后将反应混合物用水(50mL)稀释且用EA萃取。将有机相用盐水洗涤、在$MgSO_4$上干燥、并浓缩。通过色谱法(硅胶、PE:EA=1:1)纯化残余物、以获得呈无色油的所需化合物4-(2、2-二乙氧基乙基)哌嗪-1-羧酸苄酯(1.55g)。

[1667] 步骤2:1-(2、2-二乙氧基乙基)哌嗪

[1668] 

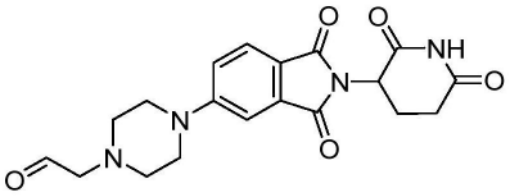
[1669] 向4-(2、2-二乙氧基乙基)哌嗪-1-羧酸苄酯(1.55g、4.6mmol)在MeOH(30mL)中的溶液中、添加$Pd(OH)_2/C$(0.3g、20%)。将所得到的混合物在30℃下搅拌3小时。然后将反应混合物过滤且浓缩、以获得呈白色固体的所需化合物1-(2、2-二乙氧基乙基)哌嗪(0.9g、粗制)、所述化合物无需进一步纯化用于下一步。

[1670] 步骤3:5-(4-(2、2-二乙氧基乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮

[1671] 

[1672] 向1-(2、2-二乙氧基乙基)哌嗪(0.9g、4.45mmol)在NMP(15mL)中的溶液中、添加DIEA(2.3g、17.8mmol)和2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1、3-二酮(1.35g、4.9mmol)。将所得到的混合物在90℃下搅拌20小时。然后将反应混合物用水(50mL)稀释、并且用DCM/MeOH(10/1)萃取。将有机相用盐水洗涤、在$MgSO_4$上干燥、并浓缩。通过色谱法(硅胶、DCM:MeOH(20:1)纯化残余物、以获得呈黄色固体的所需化合物(1.4g)。

[1673] 步骤4:2-(4-(2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-1、3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙醛

[1674] 

[1675] 将5-(4-(2、2-二乙氧基乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮(300mg、0.65mmol)在HCl(在H_2O中5mL、2.5mol/L)中的溶液在50℃下搅拌20小时。将混合物用$NaHCO_3$(20mL)碱化且用EA萃取。将有机相用盐水洗涤、在$MgSO_4$上干燥且浓缩、以获得呈黄色固体的所需化合物(220mg、粗制)、所述化合物无需进一步纯化用于下一步中。

[1676] 步骤5:5-(4-(2-(4-((1r、3r)-3-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)

氧基)环丁氧基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

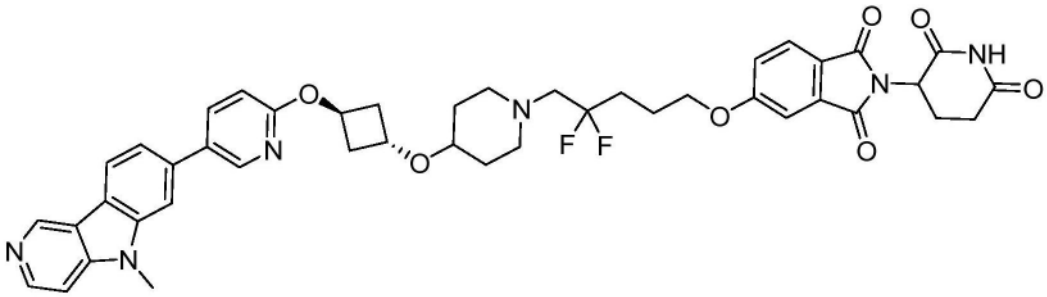
[1677] 向2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙醛(180mg,0.41mmol)在MeOH/DMSO(8mL,1/1)中的溶液中,添加7-(6-((1r,3r)-3-(哌啶-4-基氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚(97mg,0.24mmol)[如化合物65中所述制备]、AcOH(1滴)和$NaBH_3CN$(60mg,0.94mmol)。将所得到的混合物在10℃下搅拌2小时。然后将反应混合物用水(10mL)稀释且用EA萃取。将有机相用盐水洗涤且过滤、并且通过制备型HPLC纯化粗制材料,以得到呈黄色固体的标题化合物(21.2mg)。

[1678] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.21(s,1H)、11.08(s,2H)、9.76(s,1H)、8.67(d,J=6.6Hz,1H)、8.61(s,1H)、8.52(d,J=8.3Hz,1H)、8.17(d,J=8.3Hz,1H)、8.02(d,J=7.1Hz,2H)、7.82-7.72(m,3H)、7.46(s,2H)、7.35(s,2H)、6.96(d,J=8.5Hz,1H)、5.34(s,1H)、5.08(d,J=7.7Hz,2H)、4.40(s,2H)、3.23(s,4H)、3.15(s,4H)、3.02(s,4H)、2.95-2.83(m,4H)、2.59(d,J=15.7Hz,4H)、2.44(s,2H)、2.01(s,5H)、1.77(d,J=14.7Hz,2H).

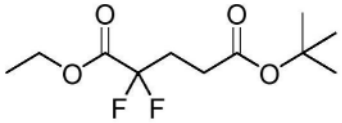
[1679] $(M+H)^+$783.6.

[1680] 示例性化合物171的合成方案

[1681] 5-((4,4-二氟-5-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)哌啶-1-基)戊基)氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

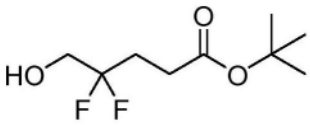
[1682] 

[1683] 步骤1:2,2-二氟戊二酸05-叔丁基01-乙酯

[1684] 

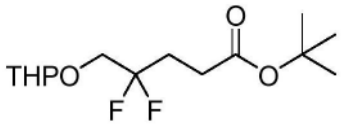
[1685] 在强烈搅拌下、将丙-2-烯酸叔丁酯(10g,78.02mmol,1.00当量)、2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(28.51g,140.44mmol,1.8当量)和铜(10.41g,163.85mmol,2.10当量)在四氢呋喃(100mL)中的混合物加热到55℃;然后添加N,N,N',N'-四甲基乙二胺(4.53g,39.01mmol,0.50当量)、随后添加乙酸(4.22g,70.22mmol,0.90当量)。将深蓝褐色反应混合物在55℃下搅拌1小时。添加10%氯化铵(100mL)和乙酸乙酯(500mL)水溶液。将所得到的混合物在室温下搅拌0.5小时、并且通过硅藻土过滤。用另一份氯化铵溶液(100mL×5)洗涤有机相,以去除剩余的铜络合物(蓝色)。溶液用无水硫酸钠干燥、过滤且在真空下蒸发。通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=500/1,100/1)纯化残余物,以获得呈黄色油的2,2-二氟戊二酸05-叔丁基01-乙酯(18.6g,73.74mmol,95%收率)。

[1686] 步骤2:4,4-二氟-5-羟基-戊酸叔丁酯

[1687] 

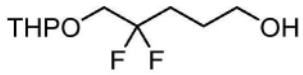
[1688] 将硼氢化钠(3.24g、85.63mmol、1.20当量)在乙醇(100mL)中的悬浮液在冰浴中冷却至0℃、并且在剧烈搅拌下、从加料漏斗滴加2、2-二氟戊二酸05-叔丁基01-乙酯(18g、71.36mmol、1.00当量)在乙醇(100mL)中的溶液。小心控制滴加速率以使反应混合物温度保持在0-15℃。然后将混合物在15℃下搅拌1小时。通过边冷却边滴加5％柠檬酸水溶液(40mL)淬灭反应混合物。用乙酸乙酯(200mL×3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(200mL×3)洗涤、用无水硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝20/1、10/1)纯化残余物、以获得呈无色油的4、4-二氟-5-羟基-戊酸叔丁酯(14.2g、67.55mmol、95％收率)。

[1689] 步骤3:4、4-二氟-5-四氢吡喃-2-基氧基戊酸叔丁酯

[1690] 

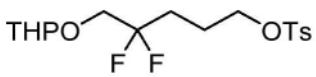
[1691] 在氮气下、在-10℃下、向4、4-二氟-5-羟基-戊酸叔丁酯(14.2g、67.55mmol、1.00当量)和4-甲基苯磺酸(642mg、3.38mmol、0.05当量)在二氯甲烷(50mL)中的混合物中、添加3、4-二氢-2H-吡喃(17.05g、202.65mmol、3.00当量)。然后将混合物升温至25℃且搅拌16小时。通过饱和碳酸氢钠溶液(50mL)淬灭反应、然后用二氯甲烷(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL x 3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝500/1、100/1)纯化残余物、以获得呈无色油的4、4-二氟-5-四氢吡喃-2-基氧基戊酸叔丁酯(17.2g、粗制)。

[1692] 步骤4:4、4-二氟-5-四氢吡喃-2-基氧基-戊-1-醇

[1693] 

[1694] 在氮气下、在0℃下、向氢化铝锂(2.66g、70.12mmol、1.20当量)在四氢呋喃(300mL)中的溶液中、滴加4、4-二氟-5-四氢吡喃-2-基氧基-戊酸叔丁酯(17.2g、58.44mmol、1.00当量)在四氢呋喃(60mL)中的溶液、在此期间温度保持低于0℃。将反应混合物在0℃下搅拌1小时。在0℃下、用水(2.6mL)、氢氧化钠在水中的溶液(15％、5.2mL)和水(8mL)淬灭反应。通过硅藻土垫过滤悬浮液。用乙酸乙酯(500mL)洗涤滤饼。将合并的有机相用盐水(200mL×3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝20/1至10:1)纯化残余物。获得呈无色油的4、4-二氟-5-四氢吡喃-2-基氧基-戊-1-醇(10.9g、48.61mmol、83％收率)。

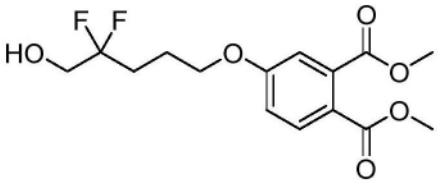
[1695] 步骤5:(4、4-二氟-5-四氢吡喃-2-基氧基-戊基)4-甲基苯磺酸酯

[1696] 

[1697] 在氮气下、在0℃下、向4、4-二氟-5-四氢吡喃-2-基氧基-戊-1-醇(10.9g、48.61mmol、1.00当量)和对甲苯磺酰氯(13.90g、72.91mmol、1.50当量)在二氯甲烷(100mL)中的混合物中、一次性添加三乙胺(9.84g、97.22mmol、2.00当量)。将混合物升温至25℃且

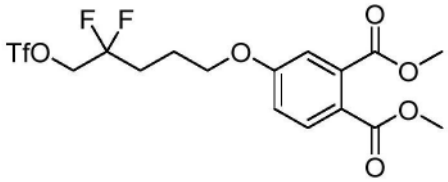
搅拌16小时。将混合物倒入冰水(w/w=1/1)(30mL)内且搅拌15分钟。用乙酸乙酯(50mL×3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(50mL×2)洗涤、用无水硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1、10/1)纯化残余物、以获得呈无色油的(4、4-二氟-5-四氢吡喃-2-基氧基-戊基)4-甲基苯磺酸酯(16.6g、43.87mmol、90%收率)。

[1698] 步骤6:基4-(4、4-二氟-5-羟基-戊氧基)苯-1、2-二羧酸二甲酯

[1699] 

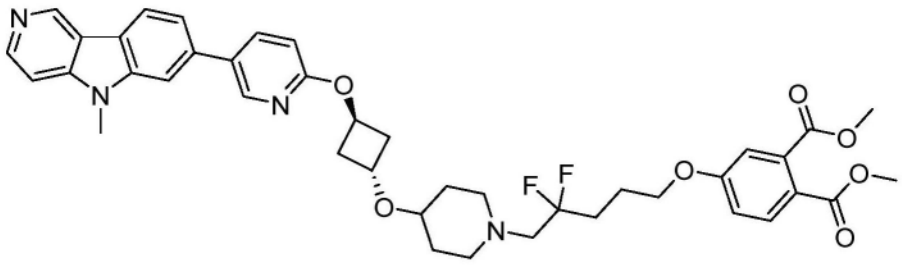
[1700] 向(4、4-二氟-5-四氢吡喃-2-基氧基-戊基)4-甲基苯磺酸酯(1g、2.64mmol、1当量)在N、N-二甲基甲酰胺(6mL)中的溶液中、添加碳酸铯(1.72g、5.28mmol、2当量)和4-羟基苯-1、2-二羧酸二甲酯(555mg、2.64mmol、1当量)。将混合物在50℃下搅拌12小时。LCMS显示原材料被消耗且发现所需化合物。将混合物过滤且倒入盐酸(1N、30mL)内、用二氯甲烷(20mL x 3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(20mL x 2)洗涤、用无水硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1、5/1)纯化残余物。获得呈无色油的4-(4、4-二氟-5-羟基-戊氧基)苯-1、2-二羧酸二甲酯(700mg、2.11mmol、79%收率)。

[1701] 步骤7:4-[4、4-二氟-5-(三氟甲基磺酰氧基)戊氧基]苯-1、2-二羧酸二甲酯

[1702] 

[1703] 在0℃下、向4-(4、4-二氟-5-羟基-戊氧基)苯-1、2-二羧酸二甲酯(600mg、1.81mmol、1当量)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中、滴加2、6-二甲基吡啶(580mg、5.42mmol、3当量)。添加后、将混合物在该温度下搅拌10分钟、然后在0℃下滴加三氟甲磺酰基三氟甲磺酸酯(2.55g、9.03mmol、5当量)。将所得到的混合物在25℃下搅拌50分钟。LCMS显示原材料消失且发现所需化合物。真空浓缩混合物。通过制备型薄层色谱法(石油醚:乙酸乙酯=4:1)进一步纯化残余物。获得呈白色固体的4-[4、4-二氟-5-(三氟甲基磺酰氧基)戊氧基]苯-1、2-二羧酸二甲酯(600mg、1.29mmol、71%收率)。

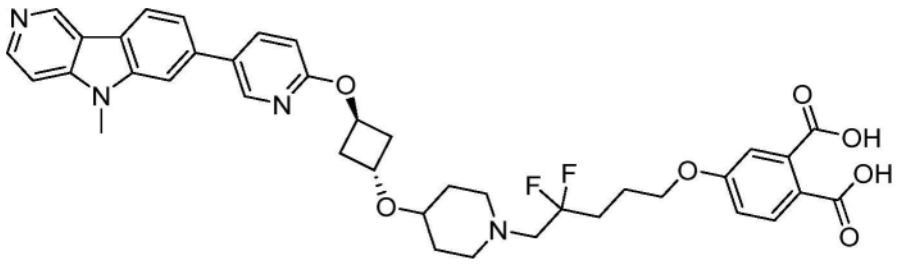
[1704] 步骤8:4-[4、4-二氟-5-[4-[3-[[5-(5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-2-吡啶基]氧基]环丁氧基]-1-哌啶基]戊氧基]苯-1、2-二羧酸二甲酯

[1705] 

[1706] 向4-[4、4-二氟-5-(三氟甲基磺酰氧基)戊氧基]苯-1、2-二羧酸二甲酯(150mg、0.3mmol、1当量)在乙腈(1mL)和二甲亚砜(0.5mL)中的溶液中、添加碳酸钾(133mg、1mmol、3当量)和5-甲基-7-[6-[3-(4-哌啶氧基)环丁氧基]-3-吡啶基]吡啶并[4、3-b]吲哚(138mg、

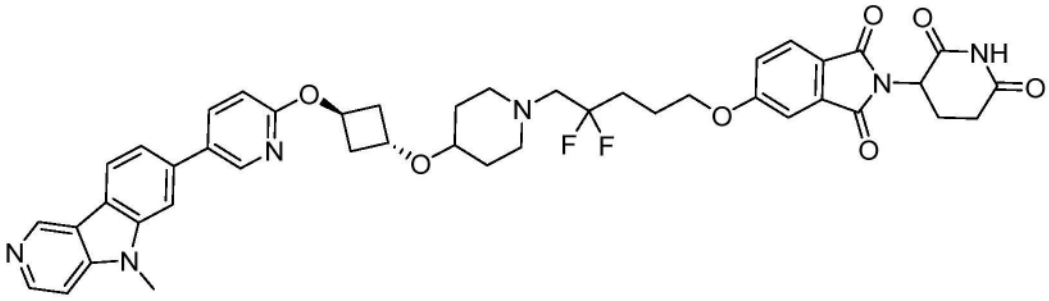
0.3mmol、1当量)[如对于化合物82所述制备]。将混合物在50℃下搅拌16小时。LCMS显示原材料几乎消失且发现所需化合物将混合物倒入水(20mL)内、且用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(20mL x 2)洗涤、用无水硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩。通过制备型薄层色谱法(石油醚:乙酸乙酯=4:1)进一步纯化残余物。获得呈黄色油的4-[4、4-二氟-5-[4-[3-[[5-(5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-2-吡啶基]氧基]环丁氧基]-1-哌啶基]戊氧基]苯-1、2-二羧酸二甲酯(160mg、0.2mmol、66%收率)。

[1707] 步骤9:4-[4、4-二氟-5-[4-[3-[[5-(5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-2-吡啶基]氧基]环丁氧基]-1-哌啶基]戊氧基]邻苯二甲酸

[1708] 

[1709] 向4-[4、4-二氟-5-[4-[3-[[5-(5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-2-吡啶基]氧基]环丁氧基]-1-哌啶基]戊氧基]苯-1、2-二羧酸二甲酯(120mg、0.16mmol、1当量)在甲醇(3mL)和水(1.5mL)中的溶液中、添加氢氧化钾(36mg、0.6mmol、4当量)。将混合物在55℃下搅拌2小时。LCMS显示原材料被消耗且发现所需化合物。用盐酸(1M)将反应混合物调节至pH=(7)、并且减压浓缩以去除甲醇和水。残余物无需进一步纯化直接用于下一步。获得呈黄色固体的4-[4、4-二氟-5-[4-[3-[[5-(5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-2-吡啶基]氧基]环丁氧基]-1-哌啶基]戊氧基]邻苯二甲酸(110mg、0.1mmol、95%收率)。

[1710] 步骤10:5-[4、4-二氟-5-[4-[3-[[5-(5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-2-吡啶基]氧基]环丁氧基]-1-哌啶基]戊氧基]-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮

[1711] 

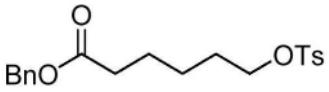
[1712] 向4-[4、4-二氟-5-[4-[3-[[5-(5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-2-吡啶基]氧基]环丁氧基]-1-哌啶基]戊氧基]邻苯二甲酸(110mg、0.2mmol、1当量)在乙酸(2mL)中的溶液中、添加乙酸钠(37mg、0.5mmol、3当量)、将该混合物在25℃下搅拌1小时。然后将3-氨基哌啶-2、6-二酮(30mg、0.2mmol、1.2当量、盐酸)添加到该混合物中且加热至120℃、再搅拌11小时。LCMS显示原材料被消耗且发现所需化合物。真空浓缩混合物。通过制备型高效液相色谱柱纯化残余物:Phenomenex Synergi C18 150*25*10um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:14%-35%、7分钟。获得呈灰色固体的5-[4、4-二氟-5-[4-[3-[[5-(5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-2-吡啶基]氧基]环丁氧基]-1-哌啶基]戊氧基]-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮(67mg、0.08mmol、50%收率、98%纯度、甲酸)。

[1713] ^{1}H NMR:(400MHz、DMSO-d_6)δ=11.11(s、1H)、δ=9.35(s、1H)δ=8.64(s、1H)、8.49-

8.48(d、J＝4Hz 1H)、8.33-8.31(d、J＝8Hz1H)、δ＝8.17(s、1H)、δ＝7.97(s、1H)7.85-7.83(d、J＝8Hz 1H)、7.62-7.61(d、J＝4Hz 2H)、7.43(s、1H)、6.94-6.92(d、J＝8Hz1H)、5.31-5.29(m、1H)、5.12-5.10(m、1H)、4.34(s、5H)、4.25-4.23(d、J＝8Hz 1H)、3.95(s、3H)、2.77(m、2H)、2.73(m、4H)、2.53-2.52(m、1H)、2.39-2.38(m、4H)、1.91-1.90(m、4H)、1.75(m、2H)、1.43(m、2H)、1.41(m、2H)．$(M+H)^+$807.5.

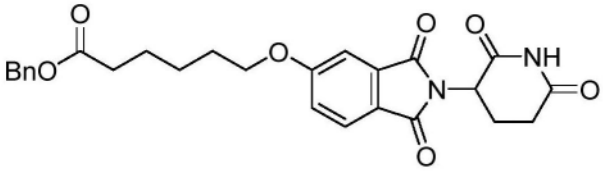
[1714] 示例性化合物164的合成方案

[1715] 步骤1:6-(甲苯磺酰氧基)己酸苄酯

[1716] 

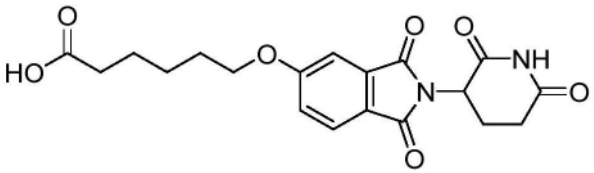
[1717] 在0℃下、向6-羟基己酸苄酯(1.1g、4.95mmol)和三乙胺(1.0g、9.90mmol)在二氯甲烷(10ml)中的混合物中、添加4-甲苯磺酰氯(1.88g、9.90mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。TLC显示反应完成。将反应混合物用二氯甲烷(20ml)稀释、用盐水(20ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、并且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速色谱法(用30-50％乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈无色油的6-(甲苯磺酰氧基)己酸苄酯(960mg、收率54％)。

[1718] 步骤2:苄基6-(2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-1、3-二氧代异吲哚啉-5-基氧基)己酸酯

[1719] 

[1720] 将6-(甲苯磺酰氧基)己酸苄酯(200mg、0.53mmol)和2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-羟基异吲哚啉-1、3-二酮(146mg、0.53mmol)、碳酸钾(147mg、1.06mmol)和碘化钾(9mg、0.05mmol)在N、N-二甲基甲酰胺(3ml)中的混合物在50℃下搅拌12小时。TLC显示反应完成。将反应混合物在水(15ml)和乙酸乙酯(15ml)之间分配。收集有机层、用盐水(10ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、并且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速色谱法(用2-5％甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈黄色固体的6-(2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-1、3-二氧代异吲哚啉-5-基氧基)己酸苄酯(100mg、收率40％)。

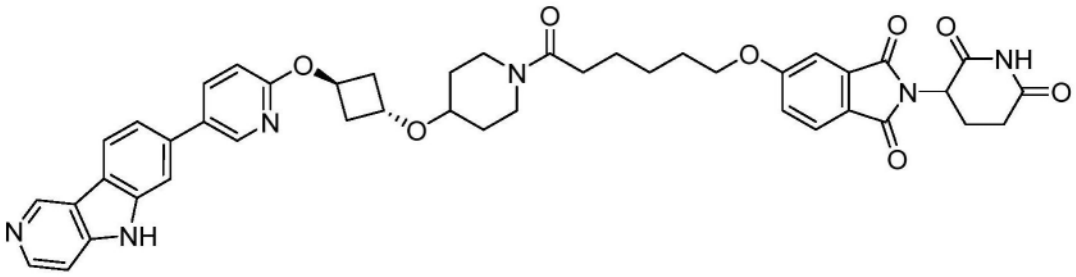
[1721] 步骤3:6-(2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-1、3-二氧代异吲哚啉-5-基氧基)己酸

[1722] 

[1723] 将6-(2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-1、3-二氧代异吲哚啉-5-基氧基)己酸苄酯(100mg、0.21mmol)和活性炭载钯(20％、50mg)在甲醇(2ml)中的混合物在室温下在氢气气氛(氢气球)下搅拌1小时。TLC显示反应完成。将反应混合物过滤、减压浓缩、以获得呈黄色油的6-(2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-1、3-二氧代异吲哚啉-5-基氧基)己酸(70mg、收率86％)、其无需进一步纯化直接用于下一步中。

[1724] 步骤4:5-(6-(4-((1r、3r)-3-(5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基氧基)

环丁氧基)哌啶-1-基)-6-氧代己氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

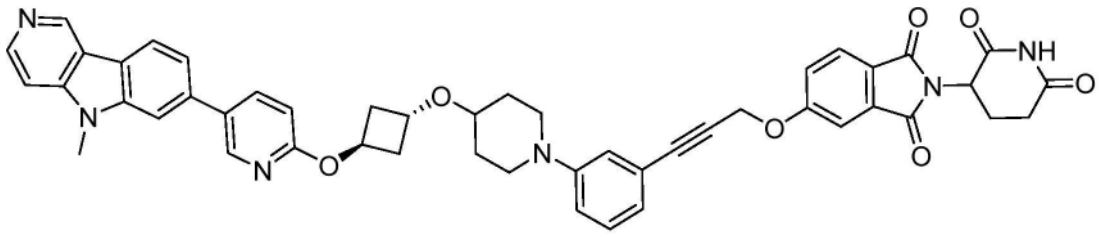
[1725] 

[1726] 在室温下,向6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基氧基)己酸(70mg,0.18mmol)和7-(6-((1r,3r)-3-(哌啶-4-基氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚(75mg,0.18mmol)[如化合物65中所述制备]和三乙胺(56mg,0.56mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(2ml)中的混合物中,添加(2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐)(212mg,0.56mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。TLC显示反应完成。将反应混合物用二氯甲烷(50ml)稀释,用盐水(50ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且减压浓缩,以得到粗残余物,所述粗残余物通过硅胶快速色谱法纯化(用2-5%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱),以获得呈白色固体的标题化合物(6.6mg,收率5%)。

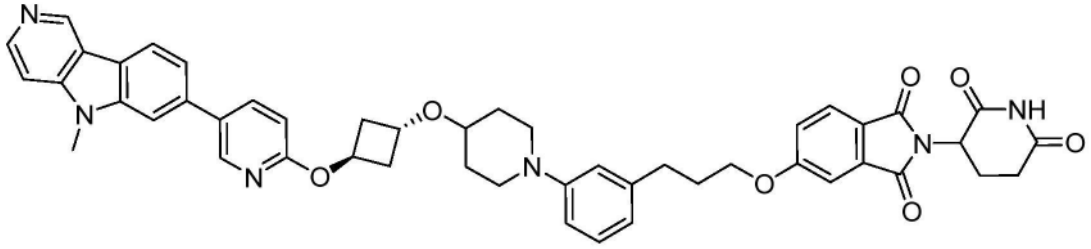
[1727] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ1.52-1.57(m,3H),1.61-1.65(m,2H),1.70-1.74(m,2H),1.98-2.01(m,2H),2.13-2.17(m,1H),2.34-2.41(m,2H),2.47-2.50(m,2H),2.78-2.88(m,2H),3.20-3.28(m,2H),3.54-3.72(m,3H),4.00-4.10(m,3H),4.39-4.44(m,1H),4.95(dd,J=5.2,12.0Hz,1H),5.31-5.42(m,4H),6.82(d,J=8.4Hz,1H),7.17(d,J=8.8Hz,1H),7.31-7.34(m,2H),7.48-7.51(m,2H),7.68(s,1H),7.77(d,J=8.8Hz,1H),7.87(d,J=7.2Hz,1H),8.11(d,J=8.0Hz,1H),8.32(s,1H),8.41-8.45(m,2H),9.23(s,1H).

[1728] 示例性化合物198和205的合成方案

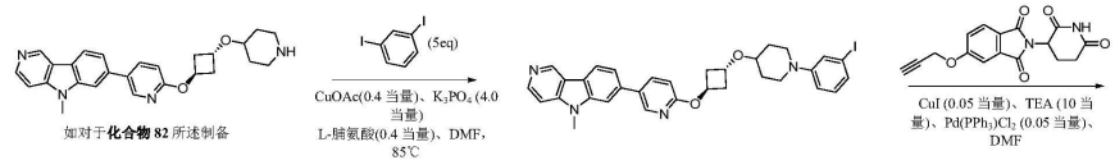
[1729] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-(3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)哌啶-1-基)苯基)丙-2-炔-1-基)氧基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1730] 

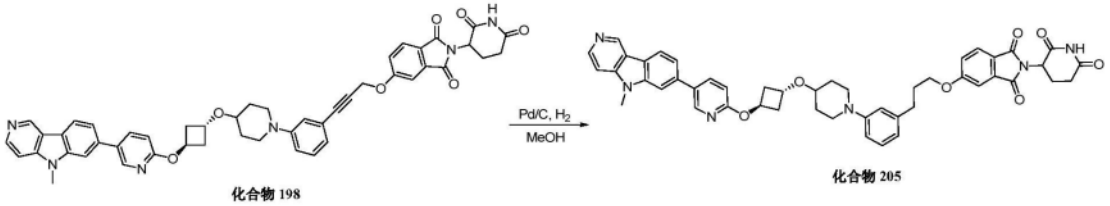
[1731] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)哌啶-1-基)苯基)丙氧基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1732] 

[1733] 使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序、根据下文合成方案制备化合物198和205：



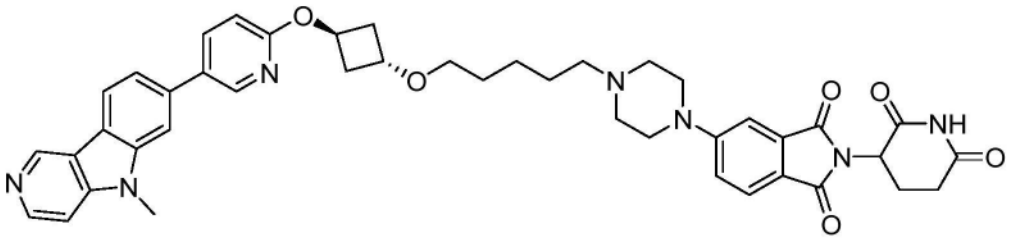
[1734]



[1735] 示例性化合物68的合成方案

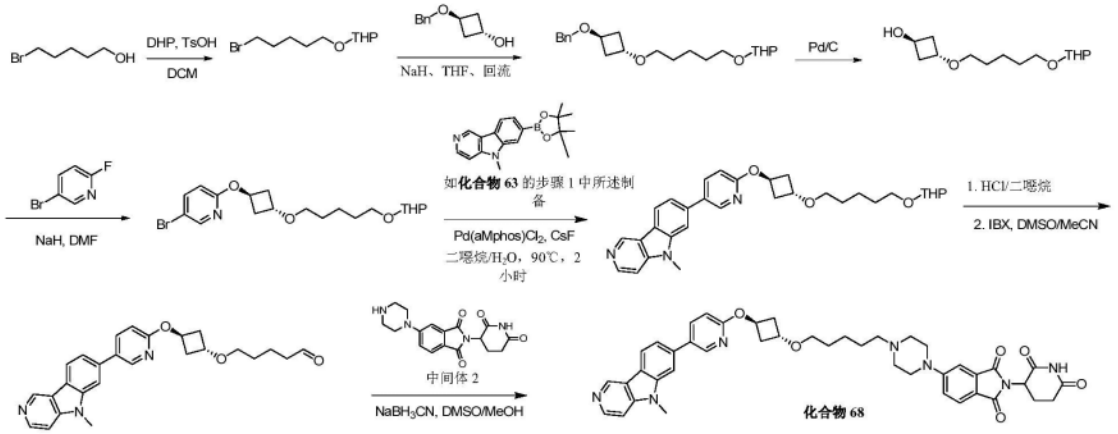
[1736] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(5-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)戊基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮

[1737]



[1738] 根据下文合成方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

[1739]

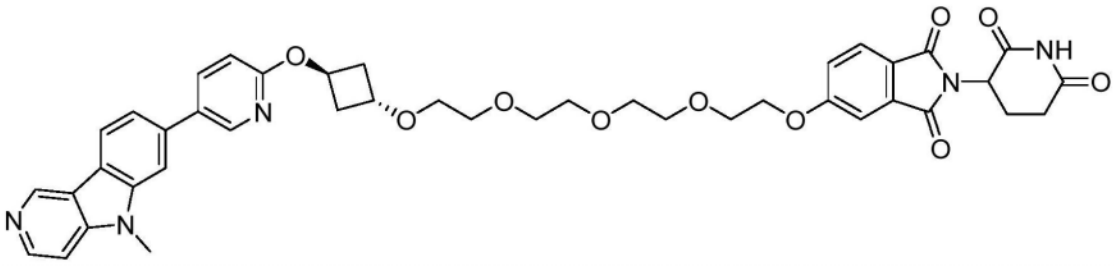


[1740] ^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d6)：δ11.12(s、1H)、9.37(s、1H)、8.64(s、1H)、8.50(d、J＝4.0Hz、1H)、8.33(d、J＝12.0Hz、1H)、8.00(s、1H)、7.68-7.60(m、3H)、7.34(d、J＝4.0Hz、1H)、7.25(dd、J＝8.0Hz、4.0Hz、1H)、6.94(d、J＝8.0Hz、1H)、5.32(t、J＝4.0Hz、1H)、5.07(dd、J＝12.0Hz、8.0Hz、1H)、4.20-4.17(m、1H)、3.96(s、3H)、4.46(s、6H)、2.88-2.84(m、1H)、2.59-2.54(m、7H)、2.43-2.32(m、6H)、2.02-1.98(m、1H)、1.57-1.49(m、4H)、1.38-1.34(m、2H)．(M+H)$^+$756.6

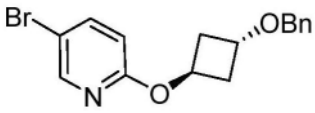
[1741] 示例性化合物70的合成方案

[1742] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(2-(2-(2-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)异吲哚

啉-1、3-二酮

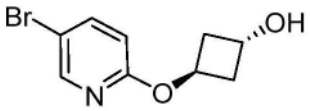
[1743] 

[1744] 步骤1:2-((1r、3r)-3-(苄氧基)环丁氧基)-5-溴吡啶

[1745] 

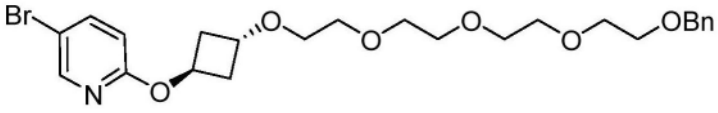
[1746] 在0℃下、向(1r、3r)-3-(苄氧基)环丁-1-醇(500mg、2.8mmol)在DMF(15mL)中的溶液中、添加NaH(336mg、8.4mmol、60％)。将溶液在0℃下搅拌30分钟。添加5-溴-2-氟吡啶(1.0g、5.6mmol)的DMF(3mL)溶液。将所得到的溶液在80℃下加热过夜。在冷却至室温之后、用水淬灭混合物。用乙酸乙酯萃取混合物、并且用水和盐水洗涤有机层。将有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE:EA＝100:1)纯化残余物、以获得呈无色油的所需化合物(630mg、67％收率)。

[1747] 步骤2:(1r、3r)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)环丁-1-醇

[1748] 

[1749] 在-78℃下、向2-((1r、3r)-3-(苄氧基)环丁氧基)-5-溴吡啶(630mg、1.88mmol)在DCM(15mL)中的溶液中、添加BBr_3(1.42g、5.65mmol)。将所得到的溶液在-78℃下搅拌0.5小时。用$NaHCO_3$淬灭溶液。使层分开、并且用DCM萃取水层。浓缩合并的有机层、以获得呈黄色固体的所需化合物(390mg、粗制)、所述化合物无需进一步纯化直接用于下一步中。

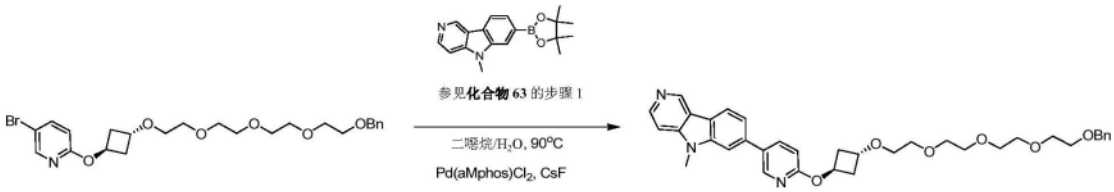
[1750] 步骤3:5-溴-2-((1r、3r)-3-((1-苯基-2、5、8、11-四氧杂十三烷-13-基)氧基)环丁氧基)吡啶

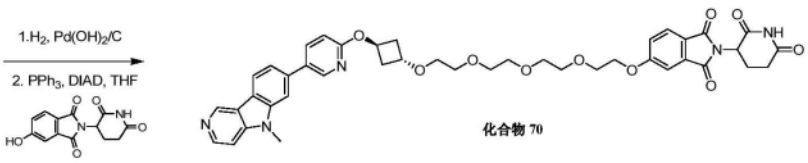
[1751] 

[1752] 在0℃下、向(1r、3r)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)环丁-1-醇(390mg、1.64mmol)在THF(15mL)中的溶液中、添加NaH(262mg、60％)。将溶液在10℃下搅拌0.5小时、然后添加13-溴-1-苯基-2、5、8、11-四氧杂十三烷(570mg、1.64mmol)。将所得到的溶液在70℃下搅拌20小时。用水淬灭溶液。使层分开、并且用EA萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层。将有机层经Na_2SO_4干燥、过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱法用PE:EA(1:1)纯化残余物、以获得呈黄色固体的所需化合物(350mg)。

[1753] 根据下文方案、并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序、将5-溴-2-((1r、3r)-3-((1-苯基-2、5、8、11-四氧杂十三烷-13-基)氧基)环丁氧基)吡啶转化为最终化合物、2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(2-(2-(2-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)异吲哚

啉-1、3-二酮。

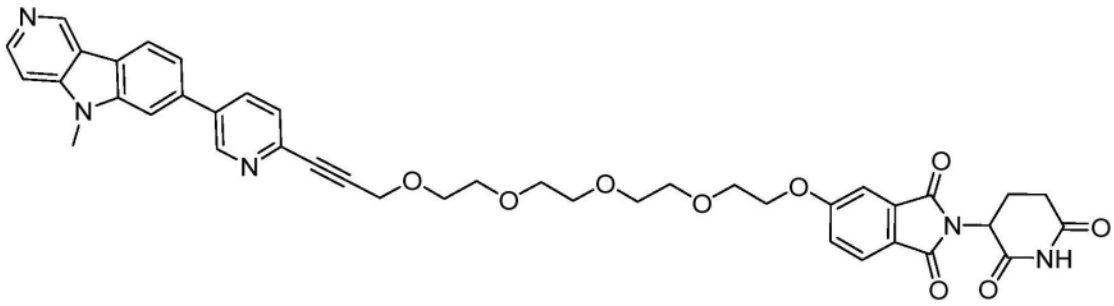
[1754] 

[1755] 

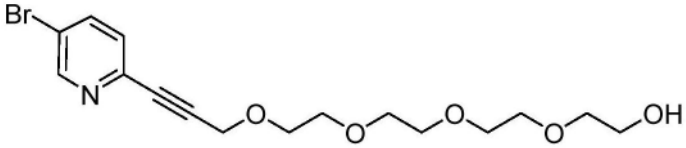
[1755] 化合物70:^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d6):δ11.10(s、1H)、9.36(s、1H)、8.62(s、1H)、8.50(s、1H)、8.31(d、J＝8.2Hz、1H)、8.18(d、J＝8.8Hz、1H)、7.97(s、1H)、7.81(d、J＝8.3Hz、1H)、7.60(d、J＝8.0Hz、2H)、7.43(s、1H)、7.35(d、J＝7.8Hz、1H)、6.93(d、J＝8.7Hz、1H)、5.31(s、1H)、5.11(dd、J＝12.8、5.1Hz、1H)、4.31(s、2H)、4.22(s、1H)、3.95(s、3H)、3.79(s、2H)、3.64-3.48(m、10H)、3.45(d、J＝4.9Hz、3H)、2.86(d、J＝13.2Hz、1H)、2.45-2.40(m、2H)、2.37-2.30(m、2H)、2.02(d、J＝6.5Hz、1H).(M+H)$^+$778.5.

[1756] 示例性化合物71的合成方案

[1757] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((15-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2基)-3、6、9、12-四氧杂十五-14-炔-1-基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

[1758] 

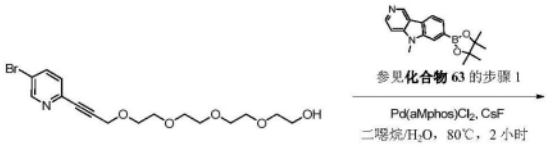
[1759] 步骤1:15-(5-溴吡啶-2-基)-3、6、9、12-四氧杂十五-14-炔-1-醇

[1760] 

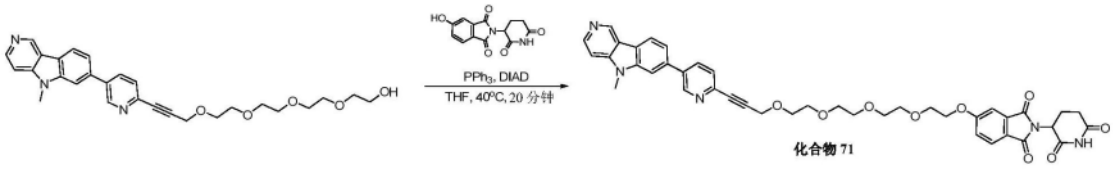
[1761] 然后在N_2气氛下、在15℃下、向3、6、9、12-四氧杂十五-14-炔-1-醇(570mg、2.45mmol)在无水THF(10mL)中的溶液中、添加2、5-二溴吡啶(697.6mg、2.94mmol)、CuI(51.4mg、0.27mmol)和Pd$(PPh_3)_2Cl_2$(80mg、0.24mmol)。将溶液在40℃下搅拌1.5小时。用H_2O(10mL)淬灭溶液、并且用EtOAc(10mL x 2)萃取混合物。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物、以获得呈黄色油的所需化合物(530mg、56％收率)。

[1762] 根据下文方案、并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序、将15-(5-溴吡啶-2-基)-3、6、9、12-四氧杂十五-14-炔-1-醇转化为最终化合物、2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((15-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)-3、6、9、12-四氧

杂十五-14-炔-1-基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮。



[1763]

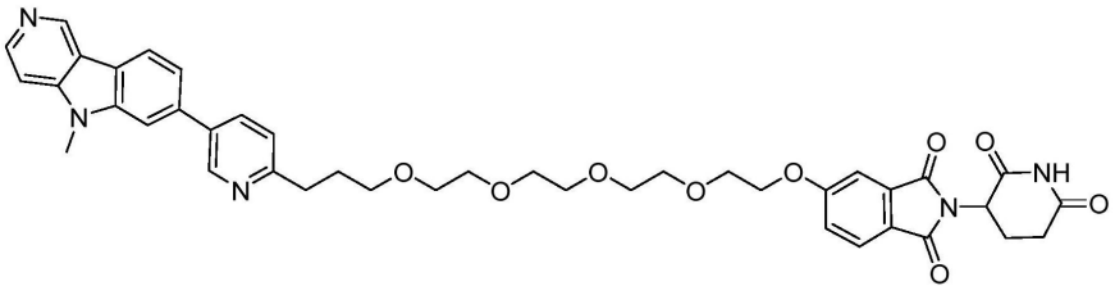


[1764] 化合物71:^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6):δ9.39(s、1H)、8.38(d、J=8.4Hz、1H)、8.30(d、J=2.0Hz、1H)、8.28(d、J=3.0Hz、1H)、8.11(s、1H)、7.80(d、J=8.4Hz、1H)、7.72(d、J=7.6Hz、1H)、7.63-7.68(m、2H)、7.44(d、J=2.0Hz、1H)、7.34-7.36(m、1H)、5.08-5.12(m、1H)、4.48(s、2H)、4.31(t、J=3.6Hz、2H)、3.98(s、3H)、3.80(s、3H)、3.53-3.79(m、12H)、1.95-2.08(m、2H).(M+H)$^+$746.5.

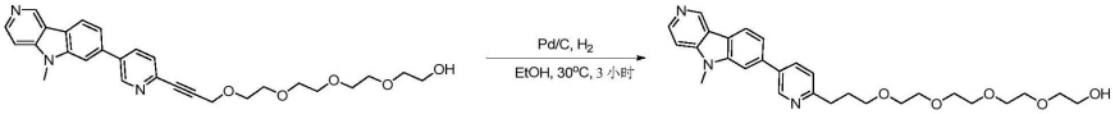
[1765] 示例性化合物74的合成方案

[1766] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((15-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2基)-3、6、9、12-四氧杂十五烷基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

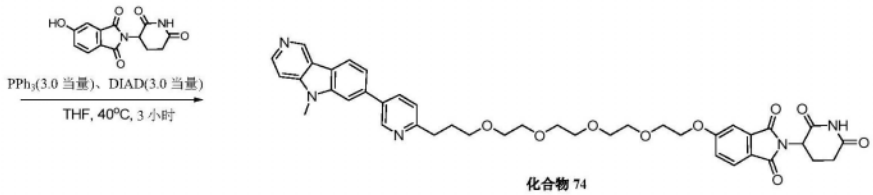
[1767]



[1768] 根据下文合成方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。



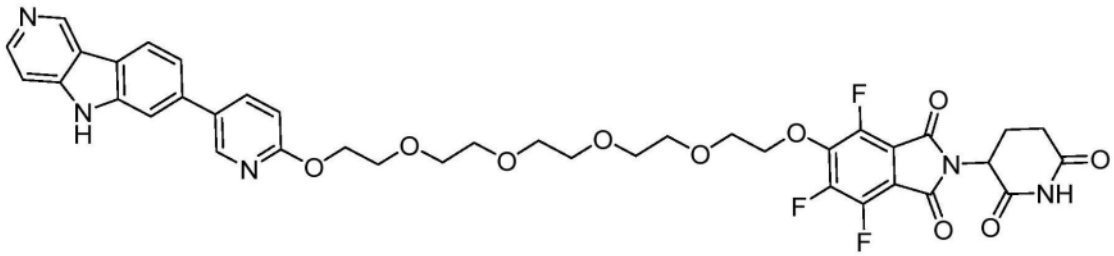
[1769]



[1770] 化合物74:^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$):δ9.65(s、1H)、9.22(s、1H)、8.67-8.73(m、2H)、8.47(d、J=7.6Hz、1H)、8.36(d、J=8.0Hz、1H)、7.97(s、1H)、7.83(s、1H)、7.81(s、1H)、7.59-7.71(m、2H)、7.04(d、J=9.2Hz、2H)、4.93-4.96(m、1H)、4.10(s、5H)、3.87(s、1H)、3.55-3.76(m、18H)、3.26(s、2H)、2.12-2.16(m、2H).(M+H)$^+$750.5.

[1771] 示例性化合物72的合成方案

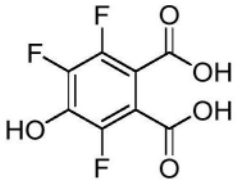
[1772] 5-((14-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷基)氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-4、6、7-三氟异吲哚啉-1、3-二酮

[1773] 

[1774] 根据下文合成方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

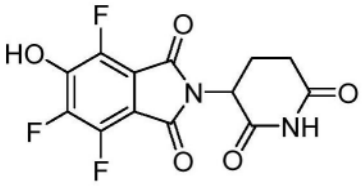
[1775] 如下所述制备2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4,5,7-三氟-6-羟基异吲哚啉-1,3-二酮。

[1776] 步骤1:3,4,6-三氟-5-羟基邻苯二甲酸

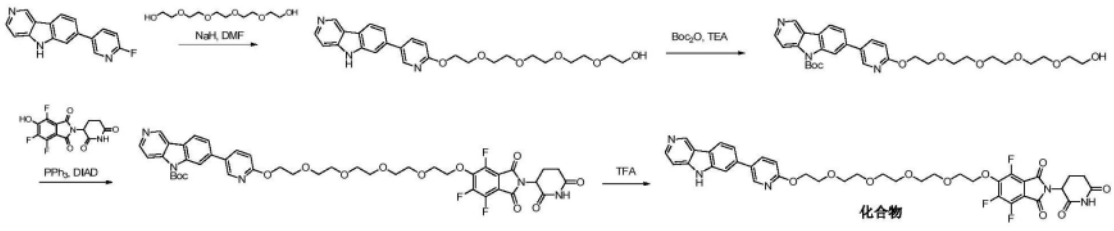
[1777] 

[1778] 向3,4,5,6-四氟邻苯二甲酸(1.18g,5mmol)在水(20mL)中的溶液中,添加氢氧化钾(2.24g,40mmol,8当量)。将所得到的溶液加热至90℃,保持9小时。然后将反应冷却至室温且通过HCl(1N)中和。用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取所得溶液。将合并的有机层用盐水(20mL x 2)洗涤,经无水硫酸钠干燥且真空浓缩,以获得呈白色固体的粗制的所需产物(1.15g),所述产物无需纯化用于下一步中。

[1779] 步骤2:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4,5,7-三氟-6-羟基异吲哚啉-1,3-二酮

[1780] 

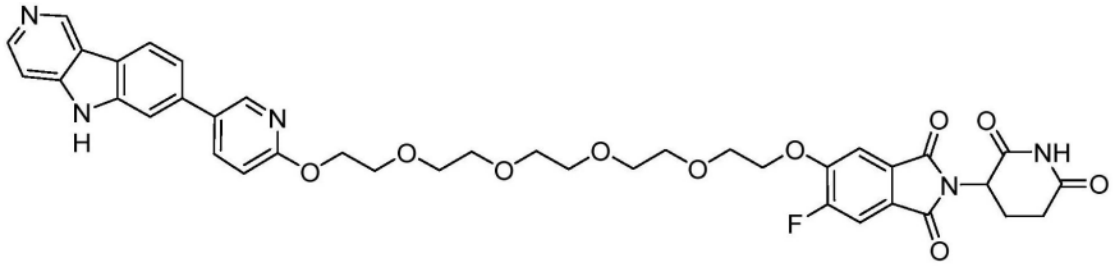
[1781] 向3,4,6-三氟-5-羟基邻苯二甲酸(500mg,2.12mmol)、3-氨基哌啶-2,6-二酮(383mg,2.33mmol)在AcOH中的溶液中,添加AcONa(209mg,2.54mmol)。将所得到的溶液在120℃下搅拌4小时。冷却至室温后,在真空下去除溶剂。然后用水(30mL)淬灭它。用EA(30mL x 3)萃取所得到的溶液。将合并的有机层用盐水(10mL x 2)洗涤,经无水硫酸钠干燥且真空浓缩,以得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4,5,7-三氟-6-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(400mg,1.22mmol,58%)。

[1782] 

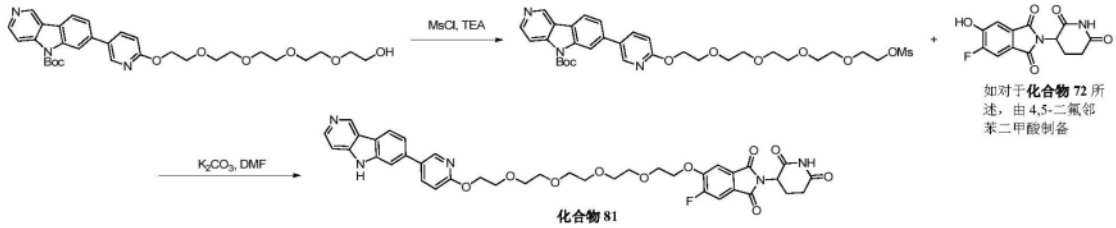
[1783] 化合物72:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ13.19(s,1H)、9.77(s,1H)、8.62-8.68(m,2H)、8.52(d,J=8.0Hz,1H)、8.16(s,1H)、8.01-8.02(m,2H)、7.80-7.81(m,1H)、7.15-7.28(m,1H)、6.99(d,J=8.0Hz,1H)、5.15-5.23(m,1H)、4.43-4.45(m,2H)、3.77-3.89(m,4H)、3.49-3.60(m,12H)、2.86-3.05(m,3H)、1.99-2.01(m,1H).$(M+H)^+$792.5.

[1784] 示例性化合物81的合成方案

[1785] 5-((14-((5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1,3-二酮

[1786] 

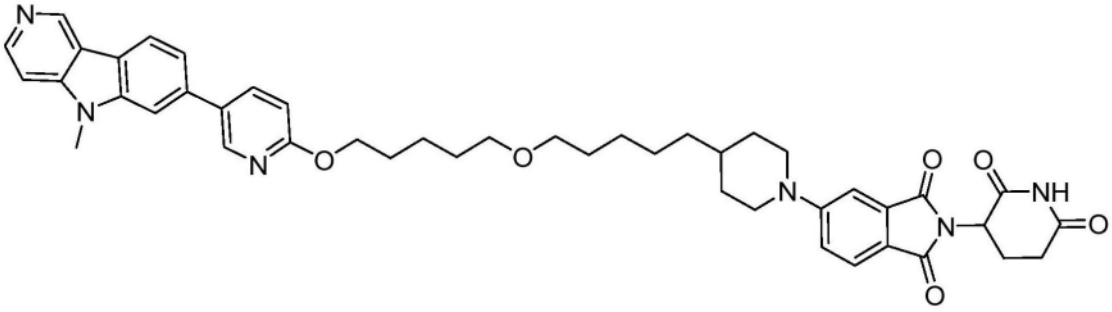
[1787] 根据下文合成方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

[1788] 

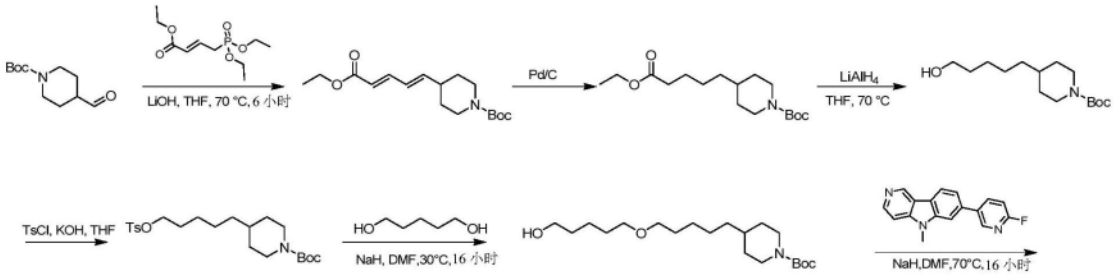
[1789] 化合物81:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.31(s,1H)、8.51(s,1H)、8.40(s,1H)、8.11(d,J=8.0Hz,1H)、7.82-7.83(m,1H)、7.60(s,1H)、7.37-7.45(m,3H)、6.84(d,J=8.0Hz,1H)、4.92-4.95(m,1H)、4.53(t,J=4.8Hz,2H)、4.24(t,J=4.8Hz,2H)、3.89-3.91(m,4H)、3.67-3.75(m,12H)、2.74-2.92(m,3H)、2.12-2.16(m,1H).$(M+H)^+$756.5.

[1790] 示例性化合物75的合成方案

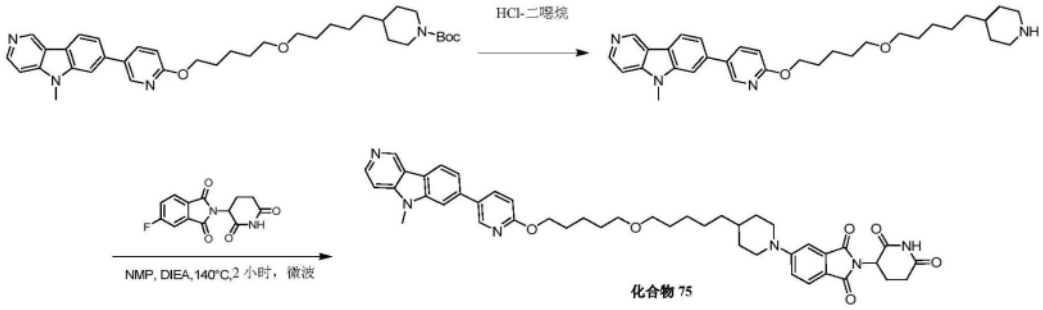
[1791] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(5-((5-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)戊基)氧基)戊基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮



[1792] 根据下文合成方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。



[1793]

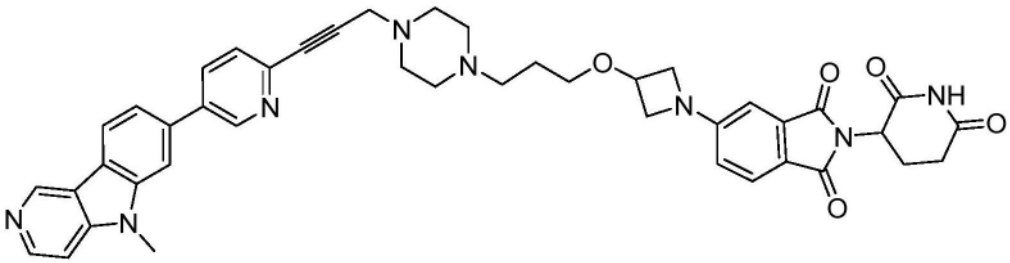


[1794] 化合物75:^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6):δ＝11.07(s、1H)、9.38-9.32(m、1H)、8.66-8.63(d、J＝12Hz 1H)、8.50-8.48(m、J＝8Hz1H)、8.36(s、2H)、8.34-8.29(m、1H)、8.21-8.14(m、1H)、7.99-7.94(m、1H)、7.61(s、3H)、7.28-7.22(m、1H)、7.19-7.12(m、1H)、6.96-6.89(m、1H)、5.09-5.00(m、1H)、4.36-4.29(m、2H)、3.95(s、5H)、3.34(s、4H)、2.87(s、2H)、2.99-2.78(m、1H)、2.82-2.73(m、1H)、2.04-1.93(m、1H)、1.82-1.65(m、4H)、1.61-1.52(m、2H)、1.52-1.41(m、5H)、1.28(s、4H)、1.22-1.05(m、4H).(M+H)$^+$771.6.

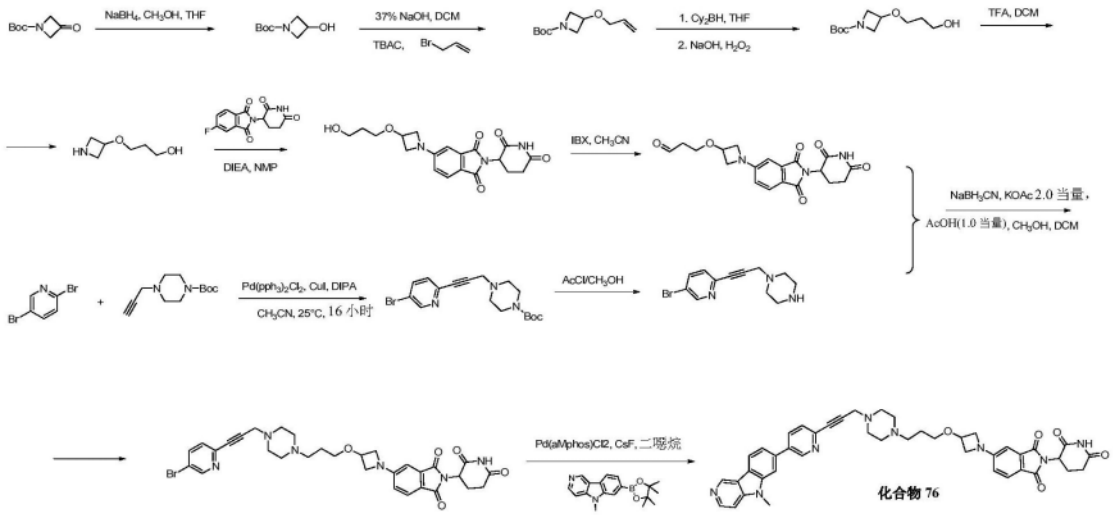
[1795] 示例性化合物76的合成方案

[1796] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(3-(4-(3-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)丙氧基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮

[1797]



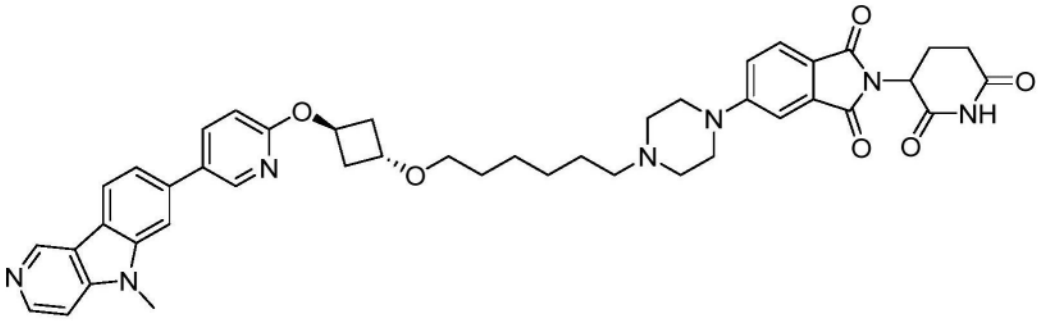
[1798] 根据下文合成方案使用上述程序和本领域技术人员的常用程序制备。

[1799] 

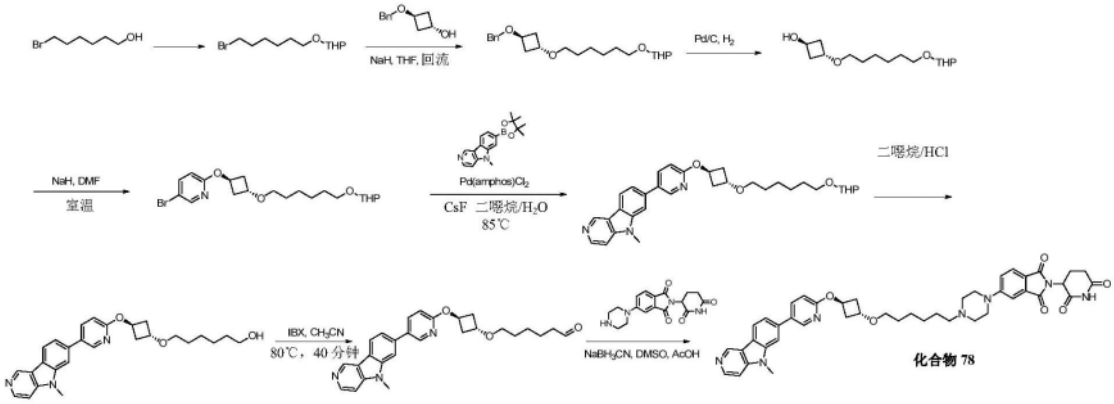
[1800] 化合物76:^{1}H NMR(400MHz、CD_3OD):δ9.32(s、1H)、8.96(s、1H)、8.45-8.52(m、2H)、8.37(d、J＝8.0Hz、1H)、8.27-8.31(m、1H)、7.98(s、1H)、7.61-7.98(m、4H)、6.82(s、1H)、6.65-6.67(m、1H)、5.01-5.05(m、1H)、4.59(m、1H)、4.27(t、J＝8.4Hz、1H)、4.02(s、3H)、3.88-3.91(m、2H)、3.70(s、2H)、3.57(t、J＝6.0Hz、2H)、3.41(m、1H)、3.13-3.17(m、2H)、2.66-2.86(m、11H)、2.02-2.03(m、3H).$(M+H)^+$751.5.

[1801] 示例性化合物78的合成方案

[1802] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(6-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)己基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮

[1803] 

[1804] 根据下文合成方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

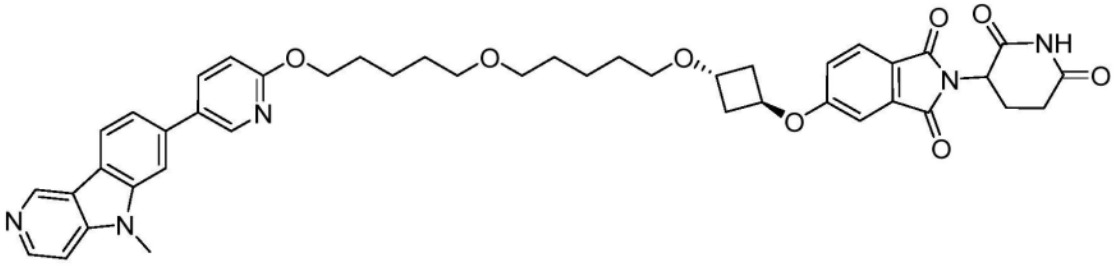
[1805] 

[1806] 化合物78:^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d6):δ11.08(s、1H)、9.35(s、1H)、8.64(t、J＝3.9Hz、1H)、8.49(d、J＝4.7Hz、1H)、8.32(d、J＝8.1Hz、1H)、8.19(dd、J＝8.6、2.5Hz、1H)、7.98(s、1H)、7.68-7.48(m、3H)、7.31(d、J＝7.8Hz、1H)、7.20(t、J＝9.5Hz、1H)、6.94(d、J＝

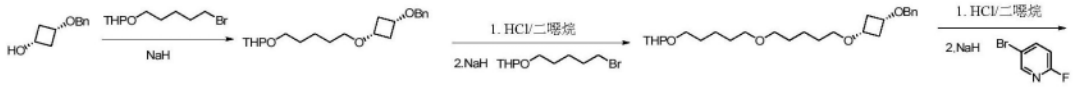
8.6Hz、1H)、5.07(dd、J＝12.9、5.3Hz、1H)、4.33(t、J＝6.5Hz、2H)、3.95(s、3H)、3.65(m、1H)、3.51-3.41(m、3H)、3.36-3.23(m、5H)、2.95-2.83(m、1H)、2.43-2.28(m、6H)、2.05-1.96(m、1H)、1.79-1.73(m、1H)、1.67-1.61(m、1H)、1.42(m、7H).$(M+H)^+$770.6.

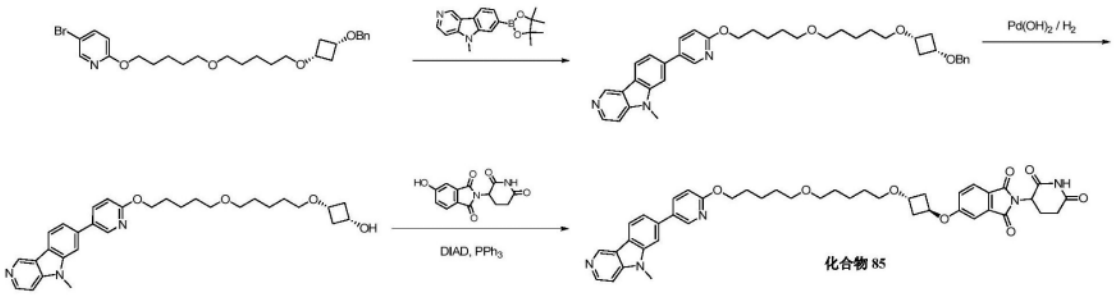
[1807] 示例性化合物85的合成方案

[1808] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1r、3r)-3-((5-((5-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)戊基)氧基)戊基)氧基)环丁氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

[1809] 

[1810] 根据下文合成方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

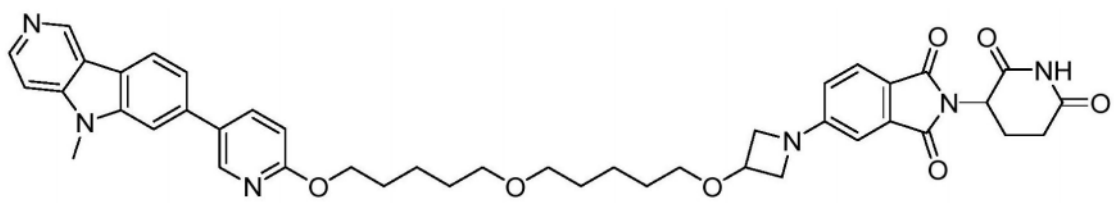


[1811] 

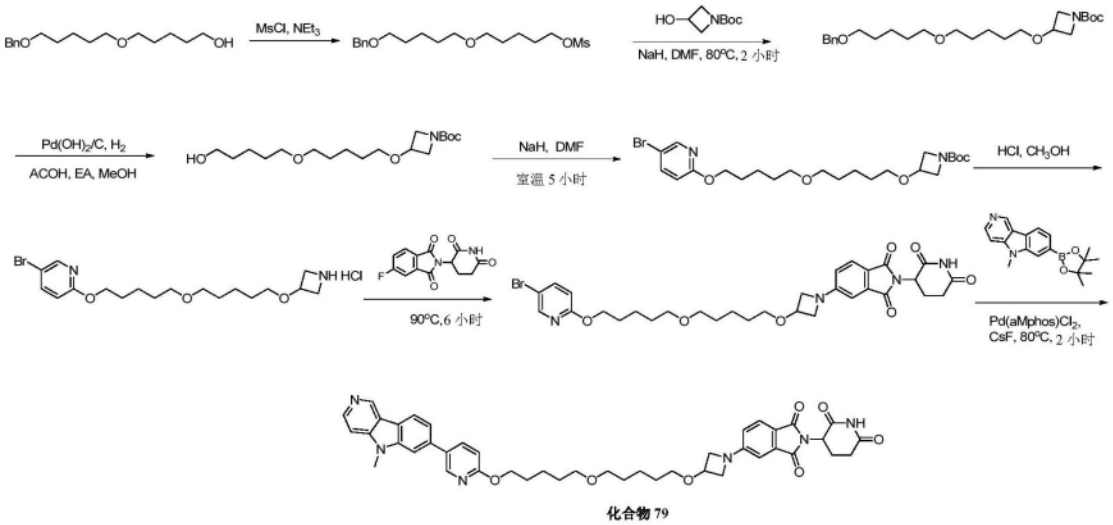
[1812] 化合物85:^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$):δ9.32(s、1H)、8.58-8.59(d、J＝4.0Hz、2H)、8.48(s、1H)、8.16-8.18(d、J＝8.0Hz、1H)、7.89-7.91(d、J＝8.0Hz、1H)、7.74-7.76(d、J＝8.0Hz、1H)、7.56(s、1H)、7.47-7.49(d、J＝8.0Hz、1H)、7.32-7.33(d、J＝4.0Hz、1H)、7.19(s、1H)、7.06-7.08(d、J＝8.0Hz、1H)、6.84-6.86(d、J＝8.0Hz、1H)、4.93(m、2H)、4.35-4.38(m、2H)、4.21(s、1H)、3.90(s、3H)、3.35-3.49(m、7H)、2.68-2.95(m、3H)、2.44-2.51(m、4H)、2.15(m、1H)、1.88(m、2H)、1.56-1.68(m、9H)、1.44(d、J＝8.0Hz、2H).$(M+H)^+$774.6.

[1813] 示例性化合物79的合成方案

[1814] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((5-((5-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)戊基)氧基)戊基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮

[1815] 

[1816] 根据下文合成方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

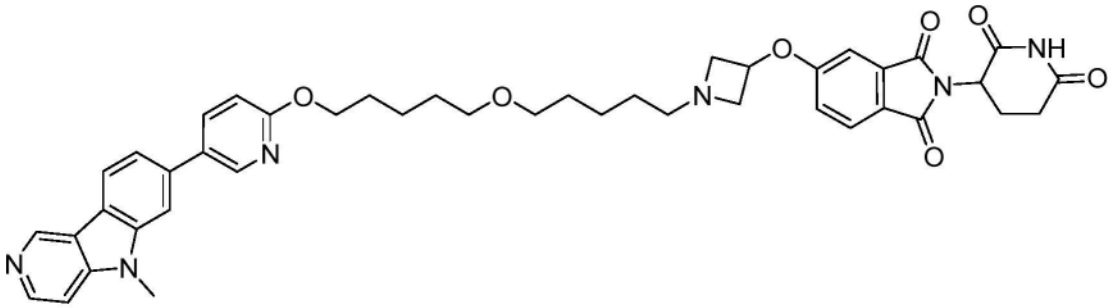
[1817] 

化合物 79

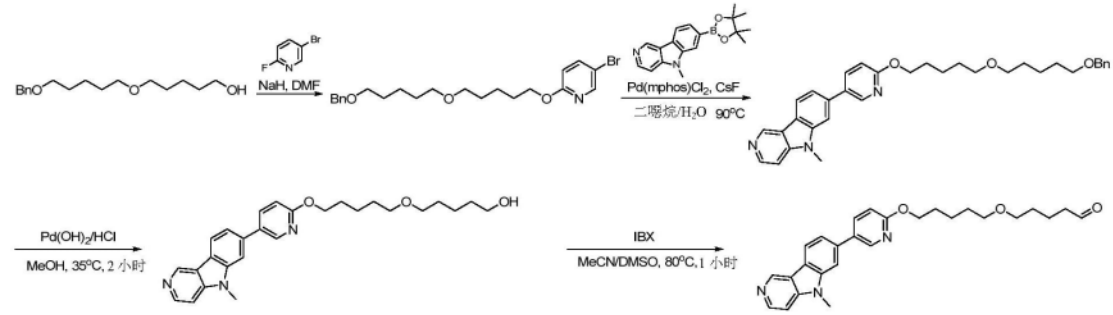
[1818] 化合物79:^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$):δ9.35(s、1H)、8.59(d、J＝5.7Hz、1H)、8.49(s、1H)、8.28(s、1H)、8.21(d、J＝10.6Hz、1H)、8.00(s、1H)、7.91(d、J＝11.0Hz、1H)、7.63(d、J＝8.2Hz、1H)、7.57(s、1H)、7.51(d、J＝9.3Hz、1H)、7.37(d、J＝5.9Hz、1H)、6.85(d、J＝8.6Hz、1H)、6.77(s、1H)、4.92(m、1H)、4.45(s、1H)、4.36(t、J＝6.6Hz、2H)、4.16-4.26(m、2H)、3.83-3.98(m、4H)、3.44(m、4H)、2.63-2.92(m、3H)、2.11(d、J＝6.4Hz、2H)、1.79-1.89(m、3H)、1.44-1.70(m、10H).(M+H)$^+$759.6.

[1819] 示例性化合物80的合成方案

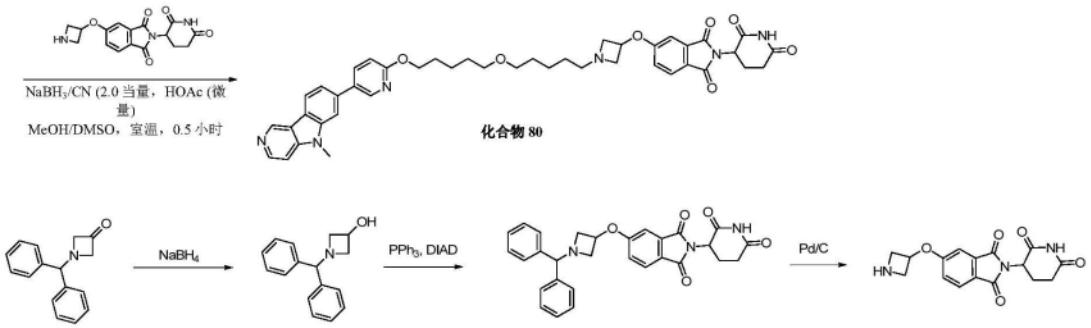
[1820] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-(5-((5-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)戊基)氧基)戊基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

[1821] 

[1822] 根据下文合成方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。



[1823]

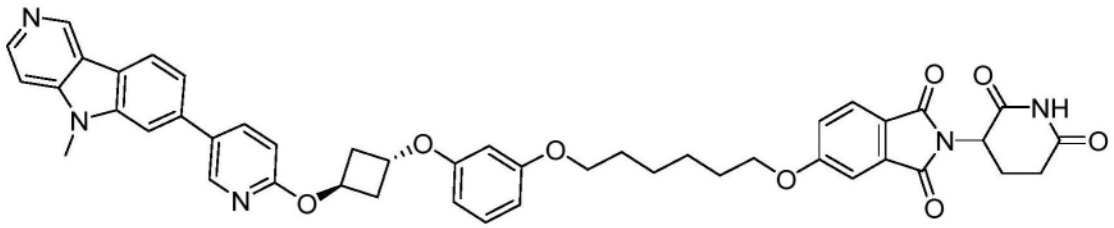


[1824] 化合物80:^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6):δ11.12(s、1H)、9.35(s、1H)、8.63(d、J＝2.3Hz、1H)、8.50(s、1H)、8.31(d、J＝8.1Hz、1H)、8.18(dd、J＝8.6、2.5Hz、1H)、7.96(s、1H)、7.80(d、J＝8.8Hz、1H)、7.60(d、J＝6.8Hz、2H)、7.23(d、J＝7.2Hz、2H)、6.93(d、J＝8.6Hz、1H)、5.10(m、1H)、5.02-4.95(m、1H)、4.32(t、J＝6.6Hz、2H)、3.95(s、3H)、3.70(t、J＝6.8Hz、2H)、2.99-2.95(m、2H)、2.86(d、J＝12.1Hz、2H)、2.64(br、1H)、2.55(br、2H)、2.33(s、2H)、2.06-1.96(m、3H)、1.81-1.70(m、3H)、1.60-1.40(m、8H).(M+H)$^+$759.6.

[1825] 示例性化合物84的合成方案

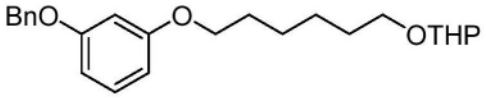
[1826] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((6-(3-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)苯氧基)己基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

[1827]



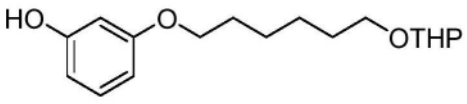
[1828] 步骤1:2-((6-(3-(苄氧基)苯氧基)己基)氧基)四氢-2H-吡喃

[1829]



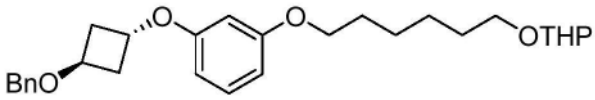
[1830] 将3-(苄氧基)苯酚(1.13g、5.66mmol)、2-((6-溴己基)氧基)四氢-2H-吡喃(1.0g、3.77mmol)和Cs_2CO_3(2.45g、7.55mmol)在丙酮(30mL)中的溶液在70℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温并用水淬灭。用EA(200mL)萃取混合物、并且用水(30mL x 3)和盐水(30mL)洗涤溶液。将有机相经无水硫酸钠干燥、并真空浓缩。将残余物纯化、以获得呈无色油的所需产物(PE:EA＝20:1)(1.2g、收率＝83%)。

[1831] 步骤2:3-((6-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)氧基)苯酚

[1832] 

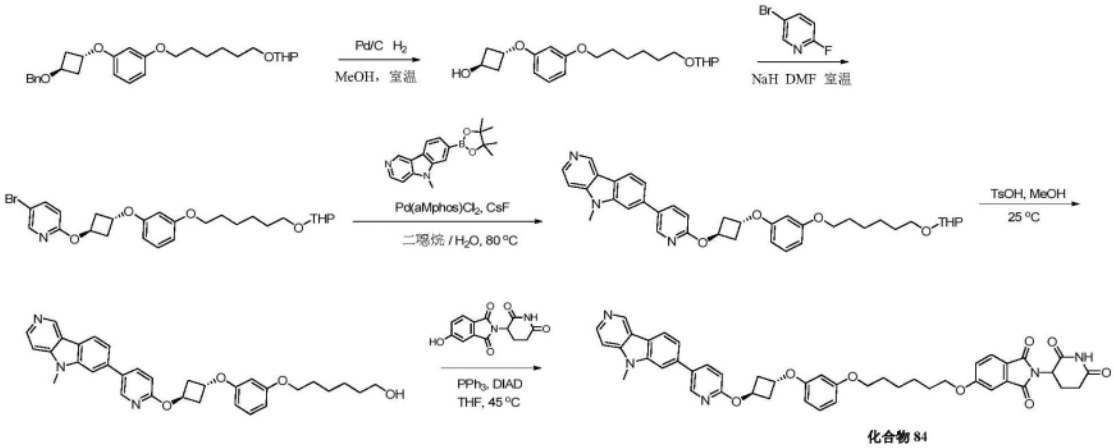
[1833] 在室温下、向2-((6-(3-(苄氧基)苯氧基)己基)氧基)四氢-2H-吡喃(1.2g、3.13mmol)在MeOH(30mL)中的溶液中、添加Pd/C(200mg)。将所得到的溶液在室温下在H_2 1atm下搅拌过夜。过滤混合物、真空浓缩滤液、以获得呈淡黄色油的粗制的所需产物(900mg)、所述产物直接用于下一步中。

[1834] 步骤3:2-((6-(3-((1r、3r)-3-(苄氧基)环丁氧基)苯氧基)己基)氧基)四氢-2H-吡喃

[1835] 

[1836] 在氮气气氛下、在40℃下、向3-((6-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)己基)氧基)苯酚(100mg、0.34mmol)、(1s、3s)-3-(苄氧基)环丁醇(91mg、0.51mmol)、PPh_3(267mg、1.02mmol)在THF(5.0mL)中的溶液中、添加DIAD(206mg、1.02mmol)。将所得到的混合物加热至80℃过夜。冷却至室温后、用水淬灭反应。用EA(50mL)萃取混合物、并且将有机相用水(20mL x 3)、盐水(20mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥且真空浓缩。将残余物纯化、以获得呈无色油的所需产物(PE:EA=5:1)(130mg、收率=84%)。

[1837] 根据下文合成方案、使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序、将2-((6-(3-((1r、3r)-3-(苄氧基)环丁氧基)苯氧基)己基)氧基)四氢-2H-吡喃转化成最终化合物、2-(2、6)-二氧代哌啶-3-基)-5-((6-(3-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)苯氧基)己基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮。

[1838] 

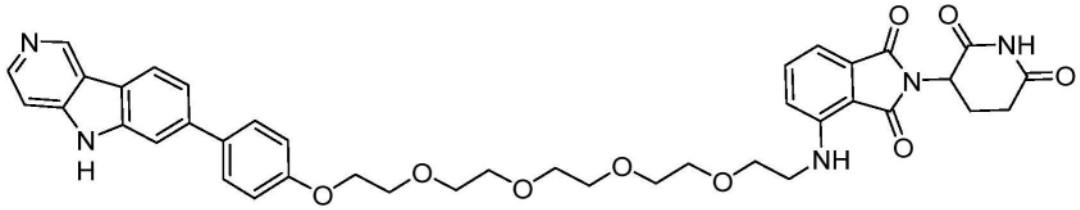
化合物 84

[1839] 化合物84:1H NMR(400MHz、$CDCl_3$):δ93.4(s、1H)、8.58(d、J=5.6Hz、1H)、8.21-8.48(m、2H)、8.20(d、J=8.4Hz、1H)、7.88-7.91(m、1H)、7.76(d、J=8.4Hz、1H)、7.56(s、1H)、7.51(d、J=8.0Hz、1H)、7.33-7.36(m、2H)、7.16-7.18(m、2H)、6.86(d、J=8.4Hz、1H)、6.39-6.51(m、3H)、5.52-5.54(m、1H)、4.94-4.96(m、2H)、4.07-4.10(m、2H)、3.91-3.97(m、5H)、3.22-3.24(m、1H)、2.69-2.76(m、7H)、2.14-2.16(m、1H)、1.82-1.86(m、4H)、1.54-1.57(m、4H).$(M+H)^+$794.5.

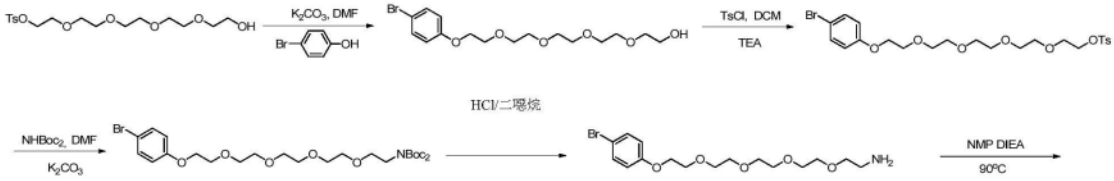
[1840] 示例性化合物86的合成方案

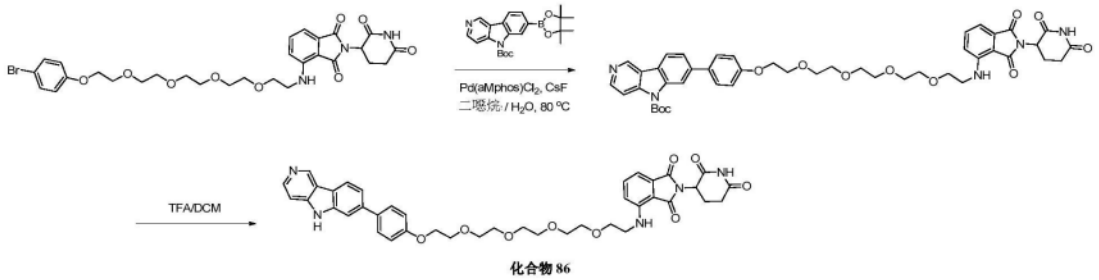
[1841] 4-((14-(4-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)苯氧基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷基)

氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1842] 

[1843] 根据下文合成方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。



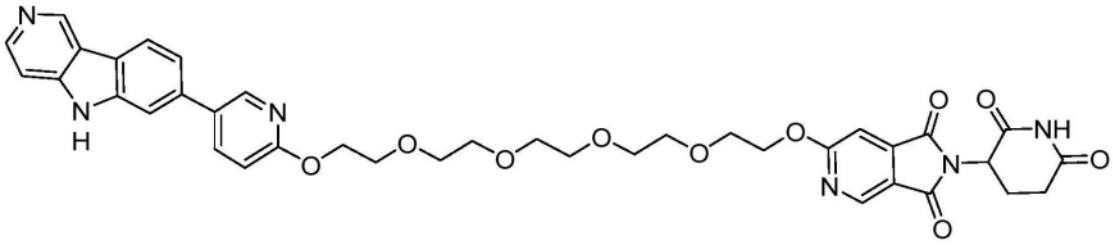
[1844] 

化合物86

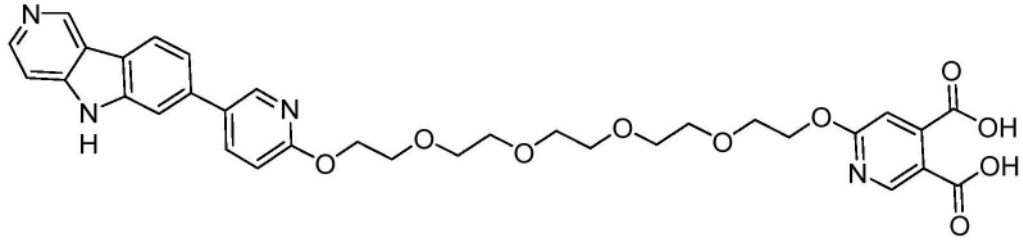
[1845] 化合物86:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.28(s,2H)、8.50(s,1H)、8.08(s,1H)、7.35—7.57(m,6H)、6.94—6.96(m,3H)、6.77(s,1H)、6.38(s,1H)、4.88—4.90(m,1H)、4.14(s,2H)、3.60—3.86(m,17H)、3.31—3.34(m,2H)、2.66—2.86(m,3H)、2.03—2.05(m,1H).(M+H)$^+$736.5.

[1846] 示例性化合物87的合成时间表

[1847] 6-((14-((5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3(2H)-二酮

[1848] 

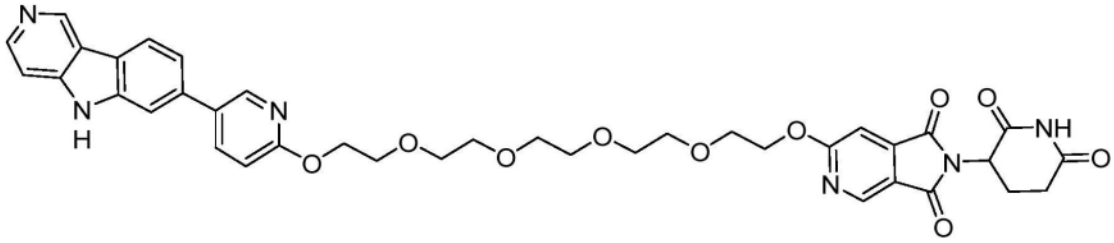
[1849] 步骤1:6-((14-((5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氧基)吡啶-3,4-二羧酸

[1850] 

[1851] 向14-((5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3,6,9,12-四氧杂十

四烷-1-醇(200.0mg、0.42mmol)和6-氯吡啶-3、4-二羧酸(166mg、0.83mmol)在无水四氢呋喃(4mL)中的溶液中、添加氢化钠(162.0mg、4.2mmol)。在N_2气氛下、将所得到的溶液在100℃下用MW搅拌2小时。将溶液冷却至室温且用水(20mL)淬灭。用乙酸乙酯(20mL×3)萃取混合物。用盐水(20mL×2)洗涤合并的有机层。将有机层经无水硫酸钠干燥、过滤并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物、以得到所需化合物(50mg、0.077mmol、9%收率)。

[1852] 步骤2:6-((14-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷基)氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-1H-吡咯并[3、4-c]吡啶-1、3(2H)-二酮

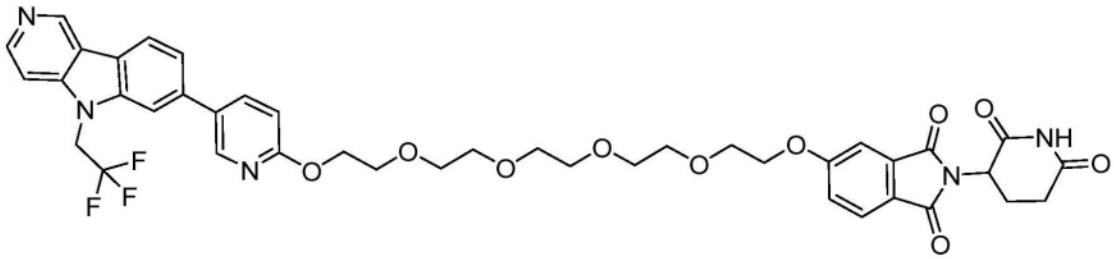
[1853] 

[1854] 向6-((14-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12的溶液-四氧杂十四烷基)氧基)吡啶-3、4-二羧酸(50mg、0.077mmol)和3-氨基哌啶-2、6-二酮(12mg、0.092mmol)在AcOH(6mL)中的溶液中、添加NaOAc(6mg、0.092mmol)。将所得到的溶液在120℃下搅拌16小时。冷却至室温后、通过添加水(20mL)淬灭反应。用EA(20mL x 3)萃取混合物。合并的有机层用盐水(20mL x 2)洗涤、经无水硫酸钠干燥且真空浓缩。通过制备型TLC用DCM/CH_3OH(10:1)纯化残余物、以得到标题化合物(4.0mg、0.005mmol、7%收率)。

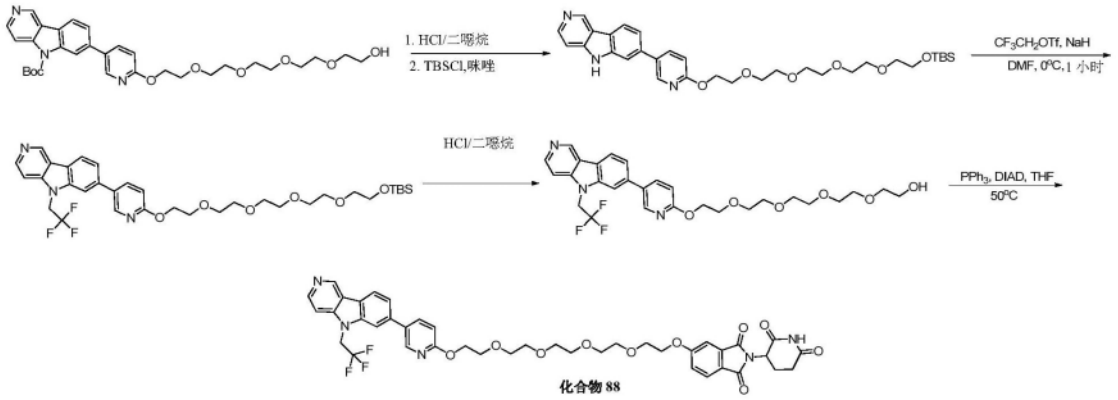
[1855] 化合物87:^1H NMR(400MHz、$CDCl_3$):δ9.28(s、1H)、8.42(s、1H)、8.37-8.39(m、2H)、8.06(d、J=8.0Hz、1H)、7.80(d、J=8.0Hz、1H)、7.62(s、1H)、7.40-7.45(m、3H)、6.09(s、1H)、6.82(d、J=8.8Hz、1H)、4.94-4.99(m、1H)、4.54(t、J=4.8Hz、4H)、3.86-3.91(m、4H)、3.66-3.75(m、12H)、2.73-2.92(m、3H)、2.20-2.22(m、1H).$(M+H)^+$739.5.

[1856] 示例性化合物88的合成方案

[1857] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((14-((5-(5-(2、2、2-三氟乙基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

[1858] 

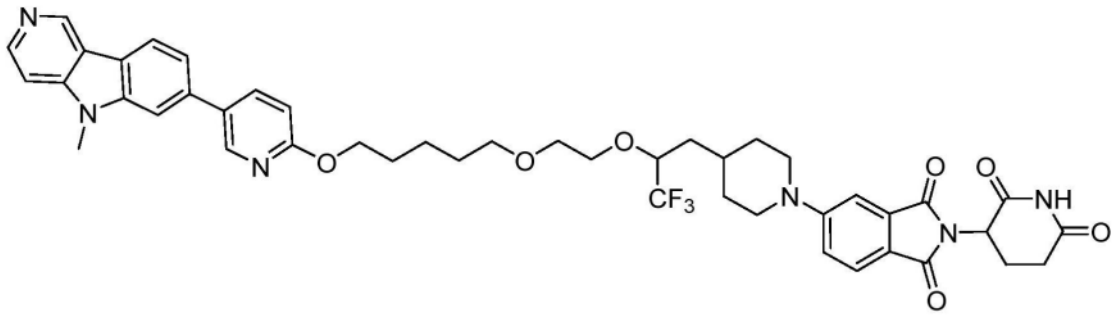
[1859] 根据下文合成方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

[1860] 

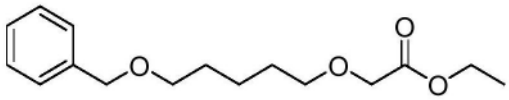
[1861] 化合物88:^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$):δ9.35(s、1H)、8.63(d、J=7.6Hz、1H)、8.45(s、1H)、8.21(d、J=8.0Hz、1H)、8.16(s、1H)、7.87-7.90(m、1H)、7.75(d、J=8.4Hz、1H)、7.53-7.58(m、2H)、7.39(s、1H)、7.35(s、1H)、7.21(d、J=8.4Hz、1H)、6.91(d、J=8.8Hz、1H)、4.87-4.92(m、3H)、4.55(t、J=4.8Hz、2H)、4.24(t、J=4.8Hz、2H)、3.90(t、J=4.4Hz、3H)、3.66-3.73(m、12H)、2.76-2.87(m、3H)、2.09-2.16(m、1H).$(M+H)^+$820.5

[1862] 示例性化合物89的合成方案

[1863] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(3、3、3-三氟-2-(2-((5-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)戊基)氧基)乙氧基)丙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮

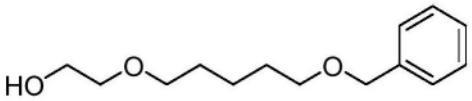
[1864] 

[1865] 步骤1:2-(5-苄氧基戊氧基)乙酸酯

[1866] 

[1867] 向5-苄氧基戊-1-醇(1g、5.15mmol、1.0当量)z二氯甲烷(20mL)中的溶液中、添加2-重氮基乙酸乙酯(704mg、6.18mmol、1.2当量)和四乙酸二钠(11mg、0.03mmol)。然后将混合物在20℃下搅拌0.5小时。将混合物用乙醇(10mL)淬灭、然后浓缩。通过二氧化硅柱色谱法(石油醚;乙酸乙酯=50:1至4:1)纯化残余物、以获得呈黄色油的2-(5-苄氧基戊氧基)乙酸乙酯(700mg、2.50mmol、49%收率)。

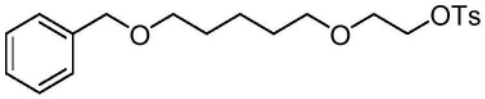
[1868] 步骤2:2-(5-苄氧基戊氧基)乙醇

[1869] 

[1870] 在0℃下、向$LiAlH_4$(189mg、4.99mmol、2.0当量)在四氢呋喃(4mL)中的混合物中、添加2-(5-苄氧基戊氧基)乙酸乙酯(700mg、2.50mmol、1.0当量)在四氢呋喃(10mL)中的溶

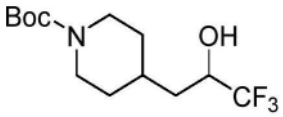
液。然后将混合物在20℃下搅拌2小时。将混合物用水(0.2mL)、氢氧化钠水溶液(1M、0.2mL)和更多的水(0.8mL)淬灭。然后过滤且浓缩。通过二氧化硅柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=30:1至10:1)纯化残余物、以获得呈白色油的2-(5-苄氧基戊氧基)乙醇(400mg、1.68mmol、67%收率)。

[1871] 步骤3:2-(5-苄氧基戊氧基)乙基4-甲基苯磺酸酯

[1872] 

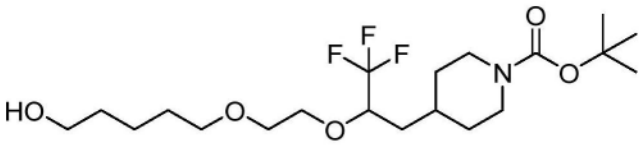
[1873] 向2-(5-苄氧基戊氧基)乙醇(400mg、1.68mmol、1.0当量)和甲苯磺酰氯(640mg、3.36mmol、2.0当量)在四氢呋喃(3mL)中的混合物中、添加氢氧化钾(2.83g、50.35mmol、30.0当量)。然后将混合物在20℃下搅拌0.5小时。将混合物用水(10mL)稀释、用乙酸乙酯(20mL)萃取、用盐水(20mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、然后浓缩。通过二氧化硅柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=30:1至10:1)纯化混合物、以获得呈白色油的2-(5-苄氧基戊氧基)乙基4-甲基苯磺酸酯(570mg、1.45mmol、86%收率)。

[1874] 步骤4:叔丁基4-(3,3,3-三氟-2-羟基-丙基)哌啶-1-羧酸酯

[1875] 

[1876] 在0℃下、向4-(2-氧代乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.9g、8.36mmol、1.0当量)和三甲基(三氟甲基)硅烷(1.43g、10.03mmol、1.2当量)在四氢呋喃(20mL)中的混合物中、添加四丁基氟化铵(1M、0.1mL)。然后将混合物在20℃下搅拌1小时。然后将盐酸水溶液(1M、17mL、2.0当量)添加到混合物中、并且在20℃下再搅拌2小时。将混合物用二氯甲烷(100mL)萃取、用盐水(50mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、然后浓缩。通过二氧化硅柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=100:1至10:1)纯化残余物、以获得呈白色固体的4-(3,3,3-三氟-2-羟基-丙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.0g、6.73mmol、80%收率)。

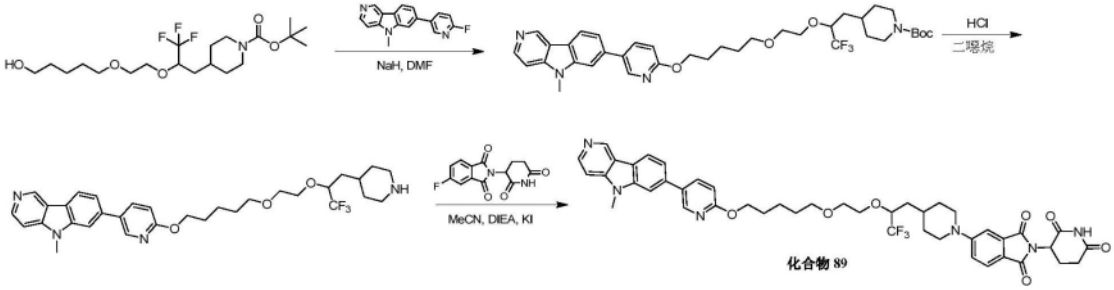
[1877] 步骤5:叔丁基4-[2-[2-(5-苄氧基戊氧基)乙氧基]-3,3,3-三氟-丙基]哌啶-1-羧酸酯

[1878] 

[1879] 在15℃下、向4-(3,3,3-三氟-2-羟基-丙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(216mg、0.73mmol、1.0当量)在二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液中、添加氢化钠(58mg、1.46mmol、在矿物油中60%、2.0当量)。然后将混合物在氮气下在15℃下搅拌0.5小时。将2-(5-苄氧基戊氧基)乙基4-甲基苯磺酸酯(200mg、0.51mmol、0.7当量)添加到混合物中、并且在50℃下再搅拌2.5小时。将混合物用水(5mL)淬灭、用乙酸乙酯(20mL x 2)萃取、用盐水(20mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、然后浓缩。通过二氧化硅柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=200:1至10:1)纯化混合物、以获得呈白色油的4-[2-[2-(5-苄氧基戊氧基)乙氧基]-3,3,3-三氟-丙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(300mg、0.58mmol、80%收率)。

[1880] 根据下文合成方案、使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序、将叔丁基

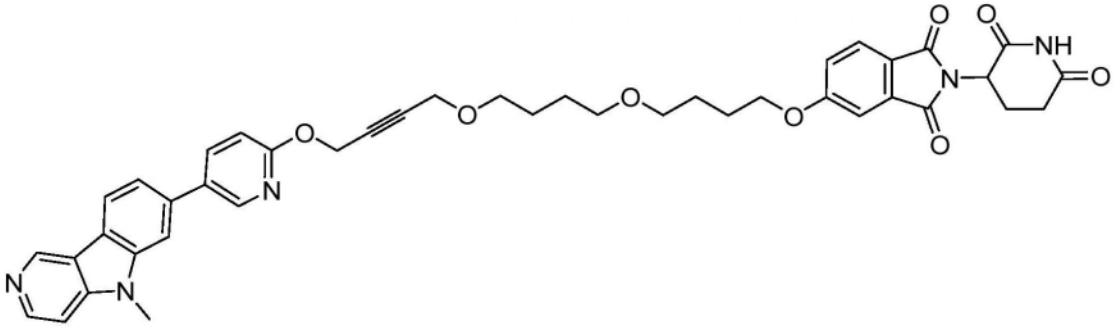
4-[2-[2-(5-苄氧基戊氧基)乙氧基]-3,3,3-三氟-丙基]哌啶-1-羧酸酯转化为标题化合物,2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(3,3,3-三氟-2-(2-((5-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)戊基)氧基)乙氧基)丙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮。

[1881] 

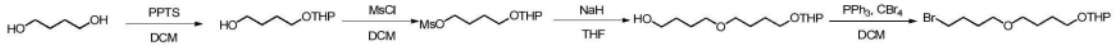
[1882] 化合物89:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:11.09(s,1H),9.36(s,1H),8.61(d,J=2.4Hz,1H),8.50(d,J=5.6Hz,1H),8.31(d,J=8.0Hz,1H),8.21(s,1H),8.15(dd,J=2.8,8.8Hz,1H),7.95(s,1H),7.65-7.57(m,3H),7.29(s,1H),7.23-7.18(m,1H),6.90(d,J=8.8Hz,1H),5.04(dd,J=5.6,12.8Hz,1H),4.31(t,J=6.4Hz,2H),4.14(br s,1H),4.10-3.99(m,3H),3.96(s,3H),3.87(d,J=11.6Hz,2H),3.74(dd,J=5.6,10.8Hz,2H),3.02-2.81(m,4H),1.98-1.86(m,2H),1.85-1.72(m,4H),1.63-1.15(m,9H).(M+H)$^+$841.6.

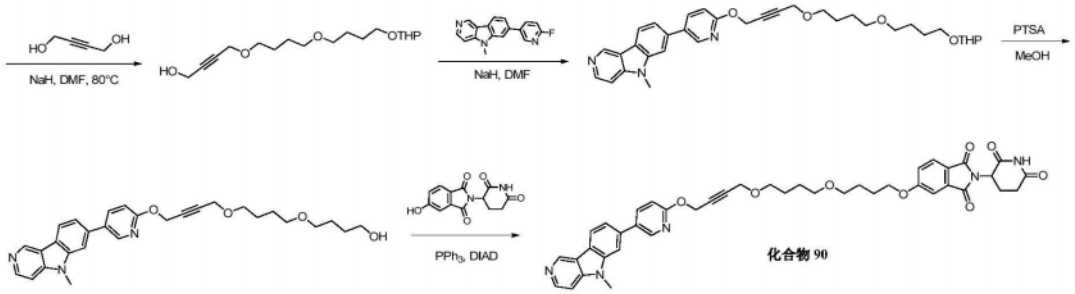
[1883] 示例性化合物90的合成方案

[1884] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(4-((4-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)丁-2-炔-1-基)氧基)丁氧基)丁氧基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1885] 

[1886] 根据下文合成方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。



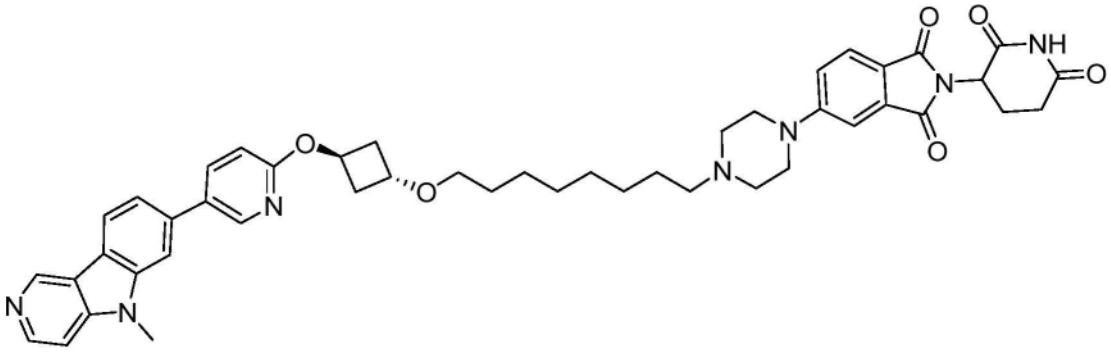
[1887] 

[1888] 化合物90:^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.35(s,1H),8.60(s,1H),8.50(s,1H),8.20(d,J=8.0Hz,2H),7.75(d,J=8.0Hz,1H),7.55(s,1H),7.49(d,J=8.0Hz,1H),7.32(d,J=

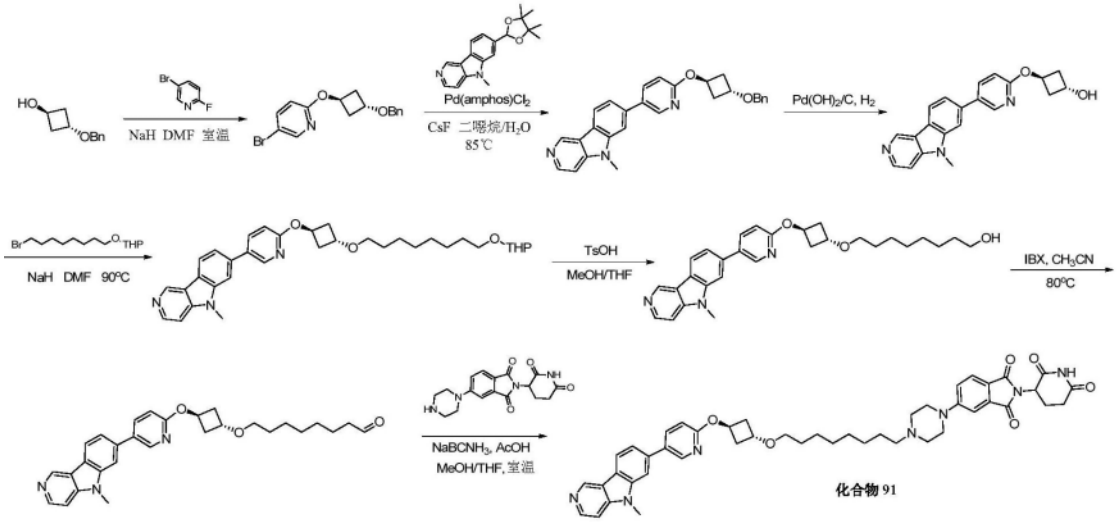
10.0Hz、2H)、7.16(d、J＝8.0Hz、1H)、6.92(d、J＝8.4Hz、1H)、5.10(s、2H)、4.98-5.00(m、1H)、4.21(s、2H)、4.07-4.10(m、2H)、3.90(s、3H)、3.44-3.54(m、7H)、2.76-2.87(m、3H)、2.18-2.23(m、2H)、1.88-1.92(m、3H)、1.72-1.75(m、4H).M+H)$^+$744.5.

[1889] 示例性化合物91的合成方案

[1890] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(8-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)辛基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮

[1891] 

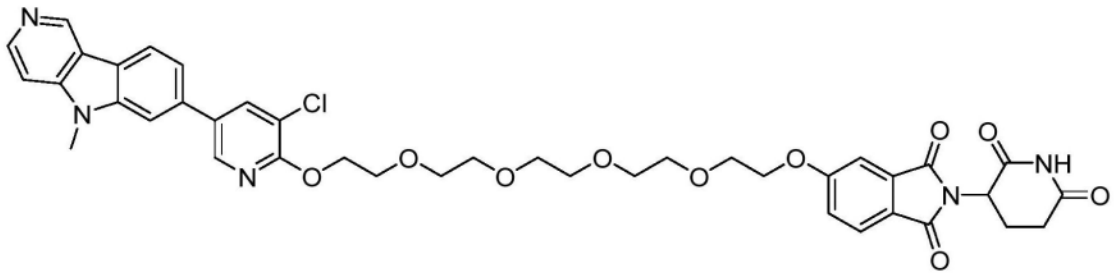
[1892] 根据下文合成方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

[1893] 

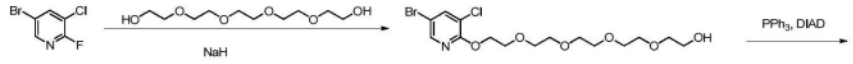
[1894] 化合物91:1H NMR(400MHz、CD_3OD):δ9.33(s、1H)、8.51-8.53(m、2H)、8.33-8.34(m、1H)、8.09-8.11(m、1H)、7.84(s、1H)、7.59-7.62(m、3H)、7.30(s、1H)、7.17(d、J＝8.4Hz、1H)、6.90(d、J＝8.4Hz、1H)、5.32-5.35(m、1H)、3.99(s、3H)、3.40-3.47(m、13H)、2.69-2.71(m、6H)、2.50-2.52(m、4H)、2.03-2.18(m、5H)、1.59-1.60(m、6H)。(M+H)$^+$798.6.

[1895] 示例性化合物92的合成方案

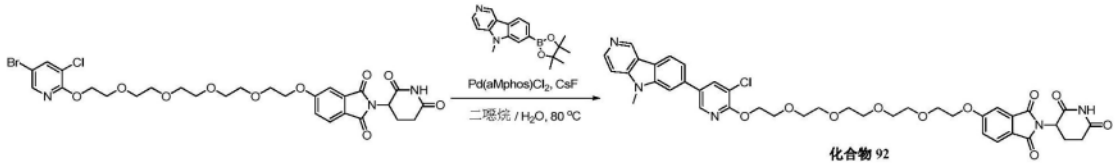
[1896] 5-((14-((3-氯-5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷基)氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮

[1897] 

[1898] 根据下文合成方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。



[1899]

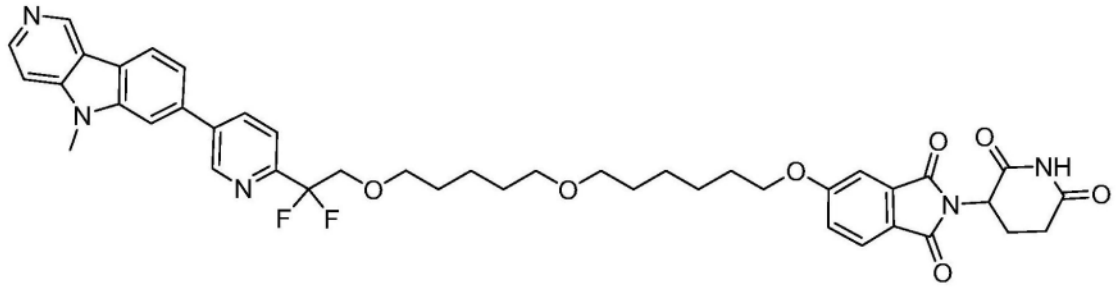


[1900] 化合物92:^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$):δ9.32(s、1H)、8.68(s、1H)、8.58(s、1H)、8.35(s、1H)、8.18(d、J＝8.0Hz、1H)、7.97(s、1H)、7.74(d、J＝8.4Hz、1H)、7.52(s、1H)、7.45(d、J＝8.0Hz、1H)、7.27—7.34(m、2H)、7.20(d、J＝7.6Hz、1H)、4.92—4.96(m、1H)、4.61(s、2H)、4.23(s、2H)、3.89—3.94(m、8H)、3.68—3.78(m、11H)、2.72—2.90(m、3H)、2.01—2.12(m、1H).(M+H)$^+$786.5、788.5.

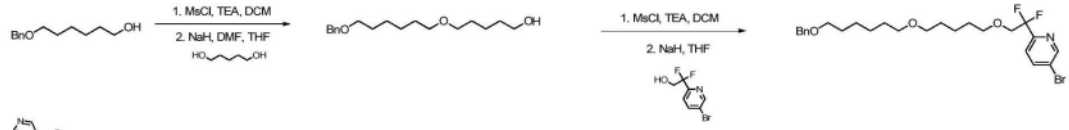
[1901] 示例性化合物93的合成方案

[1902] 5-((6-((5-(2、2-二氟-2-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)乙氧基)戊基)氧基)已基)氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮

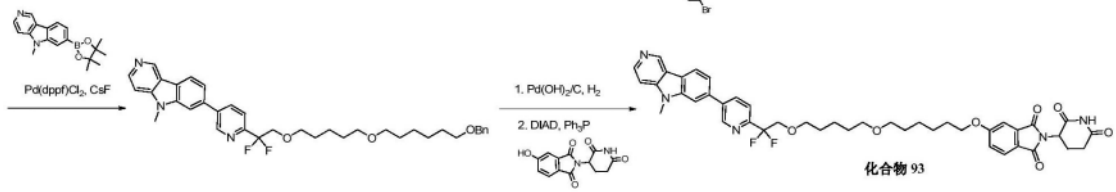
[1903]



[1904] 根据下文合成方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。



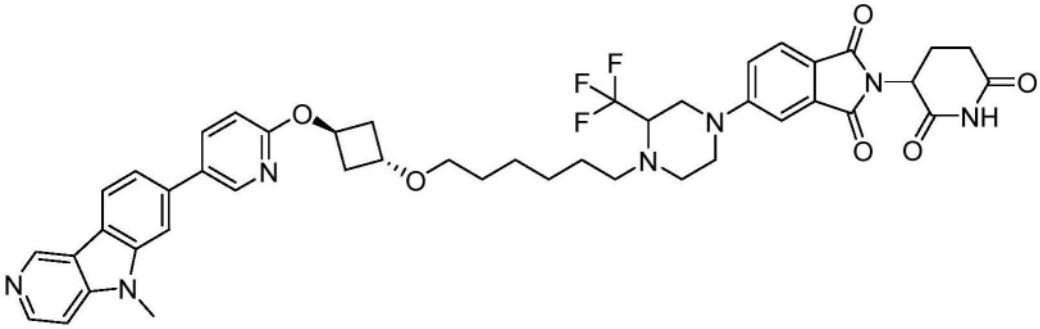
[1905]



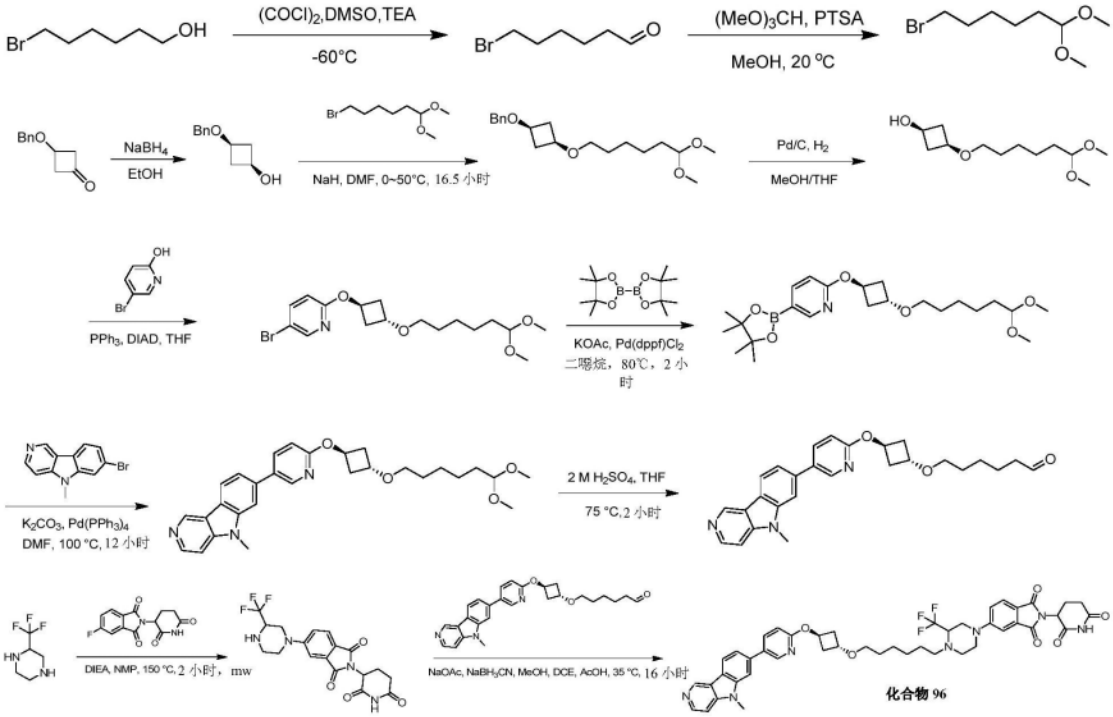
[1906] 化合物93:^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$):δ9.35(br、1H)、8.94(s、1H)、8.59(s、1H)、8.21(d、J＝8.0Hz、1H)、8.01-8.09(m、2H)、7.73(d、J＝8.4Hz、1H)、7.69(d、J＝8.0Hz、1H)、7.58(s、1H)、7.51(d、J＝8.4Hz、1H)、7.31(d、J＝5.2Hz、1H)、7.24(s、1H)、7.09(dd、J＝8.0、2.0Hz、1H)、4.85-4.90(m、1H)、4.10(t、J＝8.0Hz、1H)、3.98(t、J＝6.4Hz、1H)、3.87(s、3H)、3.51(t、J＝6.4Hz、1H)、3.27-3.32(m、4H)、2.65-2.85(m、3H)、2.04-2.08(m、1H)、1.71-1.76(m、4H)、1.45-1.52(m、8H)、0.75-0.85(m、4H).(M+H)$^+$782.5.

[1907] 示例性化合物96的合成方案

[1908] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(6-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)已基)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮

[1909] 

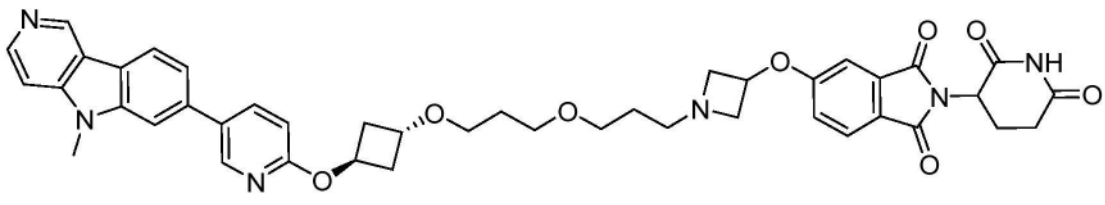
[1910] 根据下文合成方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

[1911] 

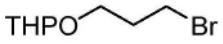
[1912] 化合物96:^{1}H NMR:400MHz、DMSO-d6δ:11.09(s、1H)、9.38(s、1H)、8.64(d、J＝2.4Hz、1H)、8.51(d、J＝5.6Hz、1H)、8.33(d、J＝8.0Hz、1H)、8.19(dd、J＝2.4、8.8Hz、1H)、8.14(s、1H)、7.99(s、1H)、7.72-7.59(m、3H)、7.21(d、J＝2.0Hz、1H)、7.12(dd、J＝2.0、8.8Hz、1H)、6.94(d、J＝8.4Hz、1H)、5.38-5.26(m、1H)、5.06(dd、J＝5.3、12.9Hz、1H)、4.24-4.13(m、1H)、3.96(s、3H)、3.95-3.88(m、1H)、3.72(d、J＝15.2Hz、1H)、3.68-3.63(m、1H)、3.53(d、J＝7.2Hz、1H)、3.31(s、2H)、3.07-2.75(m、4H)、2.74-2.54(m、4H)、2.44-2.29(m、4H)、2.06-1.94(m、1H)、1.50(td、J＝7.0、13.8Hz、4H)、1.33(s、4H).(M+H)$^{+}$838.6.

[1913] 示例性化合物99的合成方案

[1914] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-(3-(3-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丙氧基)丙基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

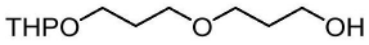
[1915] 

[1916] 步骤1:2-(3-溴丙氧基)四氢-2H-吡喃

[1917] 

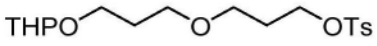
[1918] 将3-溴丙-1-醇(5.56g、40mmol)、二氢吡喃(4.0g、48mmol)和对甲苯磺酸(0.76g、4mmol)在四氢呋喃(80ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用碳酸氢钠水溶液(饱和的10ml)淬灭、并且用叔丁基甲基醚(50ml x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速色谱法(用10%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈无色油的2-(3-溴丙氧基)四氢-2H-吡喃(6.4g、收率72%)。

[1919] 步骤2:3-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)丙-1-醇

[1920] 

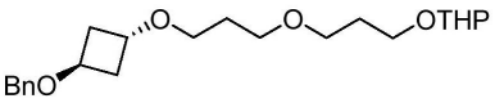
[1921] 在0℃下、向丙烷-1、3-二醇(4.6g、60mmol)的N、N-二甲基甲酰胺(50ml)溶液中、添加氢化钠(在矿物油中60%)(0.88g、222mmol)、并且将所得到的混合物在0℃下搅拌30分钟。向反应混合物中添加2-(3-溴丙氧基)四氢-2H-吡喃(2.2g、20mmol)、并且将所得到的反应混合物在65℃下搅拌16小时。将反应混合物在0℃下用水(150ml)淬灭、并且用乙酸乙酯(200ml x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(50ml x 2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到残余物、所述残余物通过硅胶快速色谱法(用30%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈无色油的3-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)丙-1-醇(0.9g、收率45%)。

[1922] 步骤3:3-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)丙基4-甲基苯磺酸酯

[1923] 

[1924] 在0℃下、向3-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)丙-1-醇(900mg、4.1mmol)、三乙胺(1.1ml、8.25mmol)在二氯甲烷(30ml)中的搅拌溶液中、添加甲苯磺酰氯(0.94g、4.95mmol)和4-二甲基氨基吡啶(50mg、0.4mmol)。允许所得到的溶液升温至室温、并且在室温下搅拌2小时。将该混合物倒入水(20mL)中、并用二氯甲烷(20mL x 2)进行萃取。将合并的有机层用盐水(20ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速柱色谱法(用10-20%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈无色油的3-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)丙基4-甲基苯磺酸酯(1.2g、收率78%)。

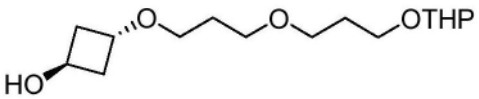
[1925] 步骤4:2-(3-(3-((1r、3r)-3-(苄氧基)环丁氧基)丙氧基)丙氧基)四氢-2H-吡喃

[1926] 

[1927] 在0℃下、向(1r、3r)-3-(苄氧基)环丁醇(200mg、1.12mmol)的N、N-二甲基甲酰胺(6ml)溶液中、添加氢化钠(在矿物油中60%)(63mg、1.57mmol)、并且将所得到的混合物在室温下搅拌30分钟。添加3-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)丙基4-甲基苯磺酸酯(501mg、1.34mmol)、并且将所得到的反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物在0℃下用水(30ml)淬灭、并且用乙酸乙酯(60ml x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(30ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到残余物、所述残余物通过硅胶快速色谱法(用30%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈无色油的2-(3-(3-((1r、3r)-3-(苄氧基)环

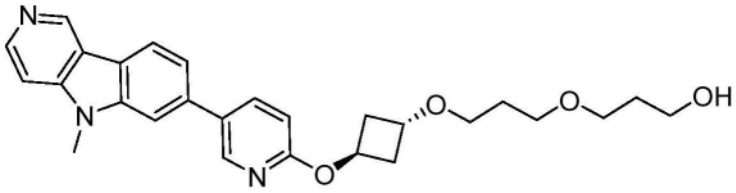
丁氧基)丙氧基)丙氧基)四氢-2H-吡喃(234g、收率47％)。

[1928] 步骤5:(1r、3r)-3-(3-(3-羟基丙氧基)丙氧基)环丁醇

[1929] 

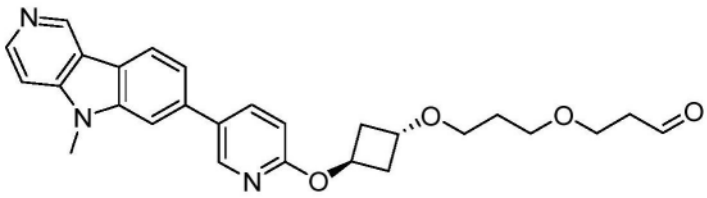
[1930] 2-(3-(3-((1r、3r)-3-(苄氧基)环丁氧基)丙氧基)丙氧基)四氢-2H-吡喃(468g、1.23mmol)、钯碳(10％、60mg)在甲醇(30ml)中的混合物在氢气气氛(氢气球)下在室温下搅拌过夜。通过过滤去除钯碳并用甲醇(5ml x 2)洗涤。将合并的滤液减压浓缩、以获得呈无色油的(1r、3r)-3-(3-(3-羟基丙氧基)丙氧基)环丁醇(240mg、收率:95％)。

[1931] 步骤6:3-(3-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丙氧基)丙-1-醇

[1932] 

[1933] 在0℃下、向(1r、3r)-3-(3-(3-羟基丙氧基)丙氧基)环丁醇(100mg、0.49mmol)在N、N-二甲基甲酰胺(3ml)中的溶液中、添加氢化钠(在矿物油中60％)(28mg、0.69mmol)、并且将所得到的混合物在室温下搅拌30分钟。添加7-(6-氟吡啶-3-基)-5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(96mg、0.35mmol)、并且将所得到的反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物在0℃下用水(30ml)淬灭、并且用乙酸乙酯(60ml x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(30ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到残余物、所述残余物通过硅胶快速色谱法(用5％甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈白色固体的3-(3-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丙氧基)丙-1-醇(75mg、收率34％)。

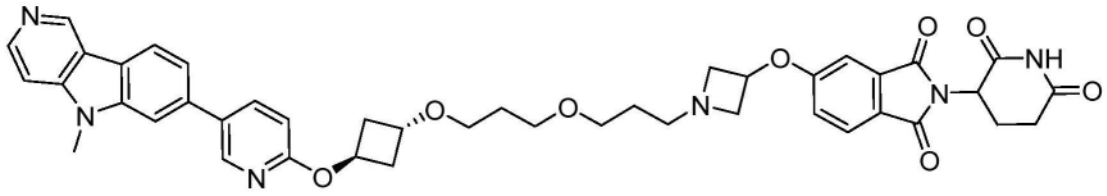
[1934] 步骤7:3-(3-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丙氧基)丙醛

[1935] 

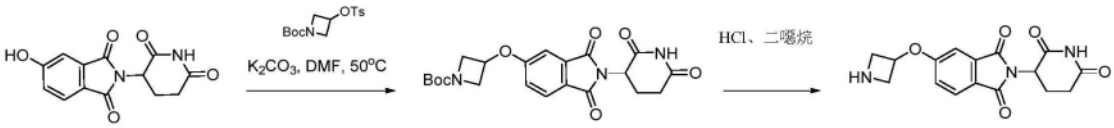
[1936] 在0℃下、向3-(3-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丙氧基)丙-1-醇(70mg、0.15mmol)在二氯甲烷(5ml)中的搅拌溶液中、添加戴斯-马丁过碘烷(Dess-Martin periodinane)(129mg、0.3mmol)。允许所得到的反应混合物升温至室温、并且在此温度下再搅拌30分钟。将反应混合物用碳酸氢钠水溶液(10ml)淬灭、并且用二氯甲烷(20ml x 2)萃取、用盐水(20ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥且减压浓缩、以获得呈白色固体的粗制3-(3-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丙氧基)丙醛(80mg、粗制)、其无需进一步纯化用于下一步中。

[1937] 步骤8:2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-(3-(3-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-

吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丙氧基)丙基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

[1938] 

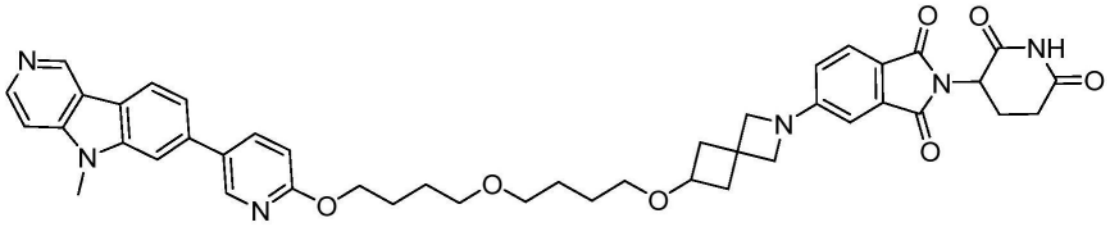
[1939] 5-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮盐酸盐(70mg、0.17mmol)[使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序、如下文方案中所示制备]、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(44mg、0.35mmol)、乙酸(1滴)和3-(3-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丙氧基)丙醛(80mg、0.17)在甲醇(5ml)中的混合物在室温下搅拌30分钟、随后在室温下添加氰基硼氢化钠(22mg、0.35mmol)。将所得到的混合物在室温下搅拌30分钟。将反应混合物用碳酸氢钠的水溶液(饱和的10ml)淬灭、并且用乙酸乙酯(20ml)萃取、用盐水(10ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过制备型TLC(用10％甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈白色固体的2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-(3-(3-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丙氧基)丙基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮(20mg、收率:15％)。

[1940] 

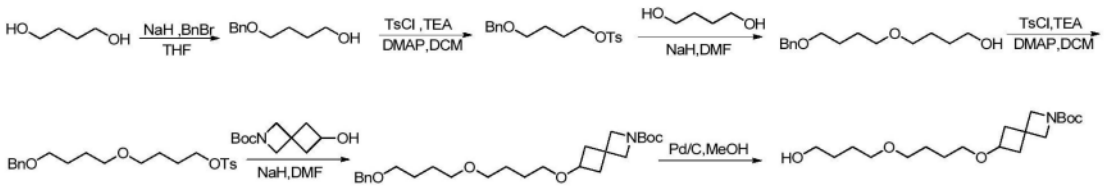
[1941] 化合物99:1H NMR(400Hz、DMSO-d6):δ1.40-1.56(m、2H)、1.62-1.75(m、2H)、1.83-2.09(m、2H)、2.34-2.50(m、3H)、2.58-2.73(m、2H)、2.83-2.93(m、1H)、3.01-3.13(m、2H)、3.37-3.52(m、8H)、3.77(s、2H)、3.95(s、3H)、4.18(s、1H)、5.02-5.13(m、2H)、5.29-5.37(m、1H)、6.94(d、J＝8.0Hz、1H)、7.21-7.29(m、2H)、7.59-7.65(m、2H)、7.80(d、J＝7.2Hz、1H)、7.97(s、1H)、8.18(d、J＝7.6Hz、1H)、8.31(d、J＝7.6Hz、1H)、8.50(d、J＝5.2Hz、1H)、8.63(s、1H)、9.35(s、1H)、11.11(s、1H).$(M+H)^+$773.5.

[1942] 示例性化合物100的合成方案

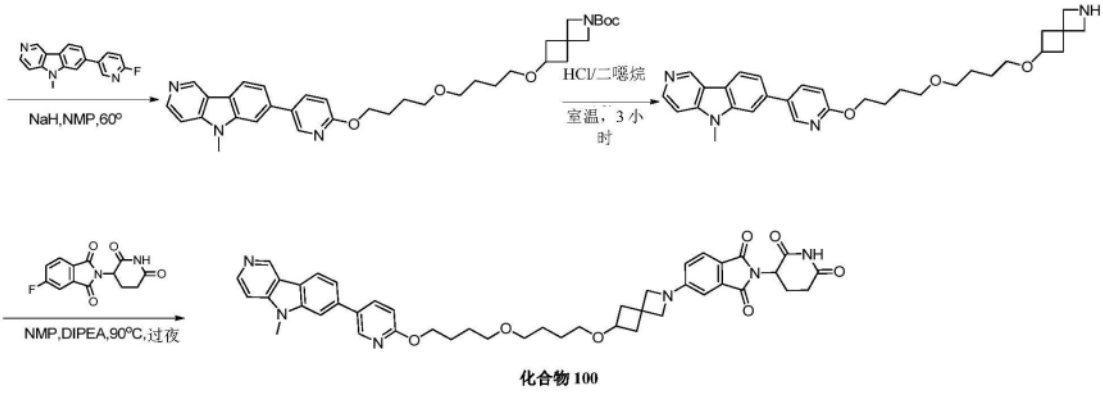
[1943] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(6-(4-(4-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)丁氧基)丁氧基)-2-氮杂-螺[3.3]庚烷-2-基)异吲哚啉-1、3-二酮

[1944] 

[1945] 根据下文合成方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。



[1946]



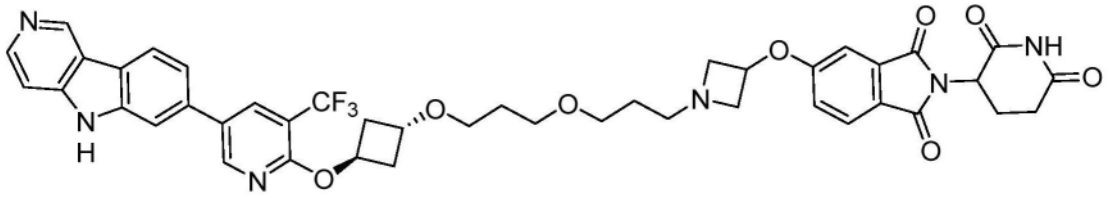
化合物 100

[1947] 化合物100:^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$):δ1.65-1.67(m、6H)、1.74-1.81(m、2H)、1.87-1.94(m、2H)、2.00-2.06(m、1H)、2.09-2.14(m、1H)、2.18-2.24(m、2H)、2.54-2.59(m、2H)、2.68-2.90(m、3H)、3.37-3.53(m、5H)、3.91(t、J=7.6Hz、3H)、3.98(d、J=8.0Hz、3H)、4.39(t、J=6.4Hz、2H)、4.90-4.94(m、1H)、6.45(d、J=1.6Hz、1H)、6.72(d、J=1.6Hz、1H)、6.85(d、J=8.4Hz、1H)、7.35(d、J=6Hz、1H)、7.50(d、J=8.0Hz、1H)、7.56(s、1H)、7.61(d、J=8.0Hz、1H)、7.91(d、J=2.4Hz、1H)、8.05(s、1H)、8.21(d、J=8.0Hz、1H)、8.49(d、J=2.4Hz、1H)、8.60(d、J=5.6Hz、1H)、9.34(s、1H).$(M+H)^+$771.6.

[1948] 示例性化合物101的合成方案

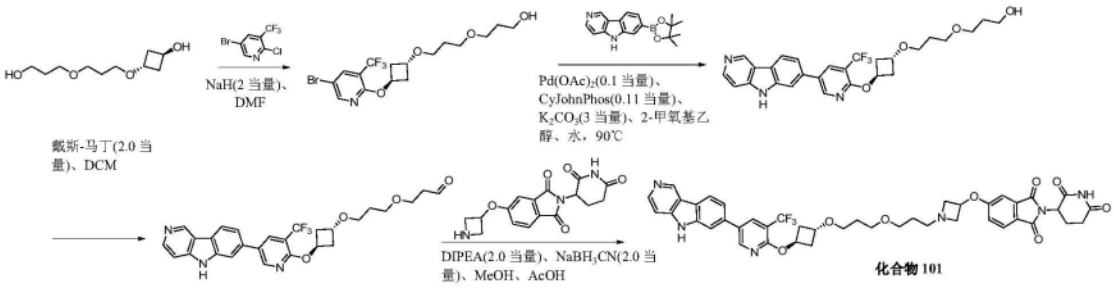
[1949] 5-((1-(3-(3-((1r、3r)-3-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丙氧基)丙基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮

[1950]



[1951] 根据下文合成方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

[1952]



化合物 101

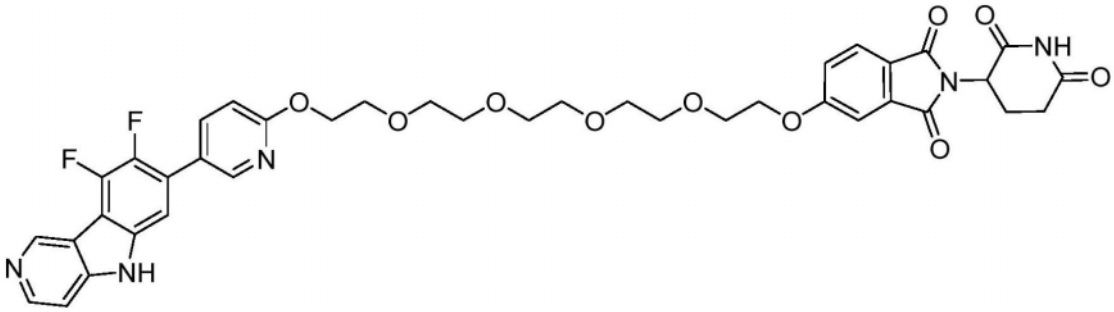
[1953] 化合物101:1H NMR(400Hz、D6-DMSO):δ1.56-1.59(m、2H)、1.71-1.77(m、2H)、1.95-2.05(m、2H)、2.34-2.46(m、3H)、2.50-2.67(m、3H)、2.83-2.93(m、1H)、3.32-3.49(m、

9H)、3.88-3.92(m、1H)、4.17-4.20(m、1H)、4.55(t、J＝5.6Hz、1H)、5.05-5.13(m、2H)、5.46-5.49(m、1H)、7.25-7.28(m、2H)、7.52(d、J＝5.6Hz、1H)、7.63(d、J＝8.0Hz、1H)、7.82(d、J＝8.0Hz、1H)、7.87(s、1H)、8.33(d、J＝8.0Hz、1H)、8.39(s、1H)、8.45(d、J＝6.0Hz、1H)、8.83(s、1H)、9.39(s、1H)、11.11(s、1H)、11.86(s、1H).$(M+H)^+$827.5.

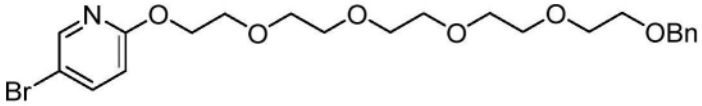
[1954] 使用类似程序、制备下述化合物:化合物105。

[1955] 示例性化合物103的合成方案

[1956] 5-((14-((5-(8、9-二氟-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基甲基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷基)氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮

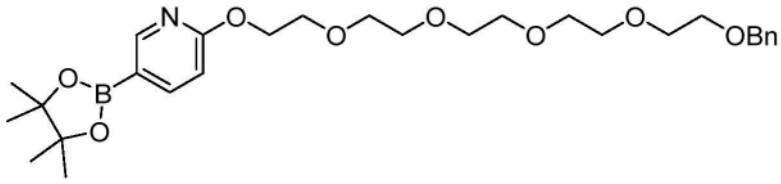
[1957] 

[1958] 步骤1:5-溴-2-((1-苯基-2、5、8、11、14-五氧杂十六烷-16-基)氧基)吡啶

[1959] 

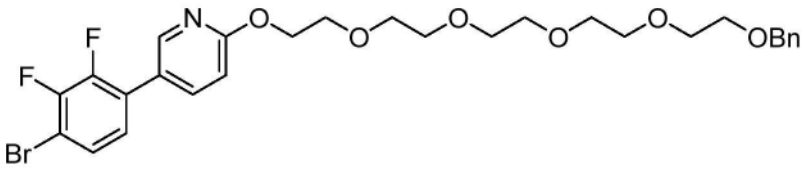
[1960] 在0℃下、向化合物5-溴-2-氟吡啶(2.0g、9.5mmol)在DMF(20mL)中的溶液中、添加1-苯基-2、5、8、11、14-五氧杂十六烷-16-醇(2.6g、7.91mmol)和NaH(950mg、24mmol、60％)。将所得到的混合物在20℃下搅拌18小时。TLC(PE:EA＝1:1、Rf＝0.5)显示5-溴-2-氟吡啶被消耗。将混合物用EA(30mL)稀释、用水(3*30mL)和盐水(30mL)洗涤。将有机层干燥且浓缩、以得到粗产物、所述粗产物通过硅胶柱色谱法用PE:EA(1:1)纯化以获得呈无色油的所需产物(3.6g)。

[1961] 步骤2:2-((1-苯基-2、5、8、11、14-五氧杂十六烷-16-基)氧基)-5-(4、4、5、5-四甲基-1、3、2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶

[1962] 

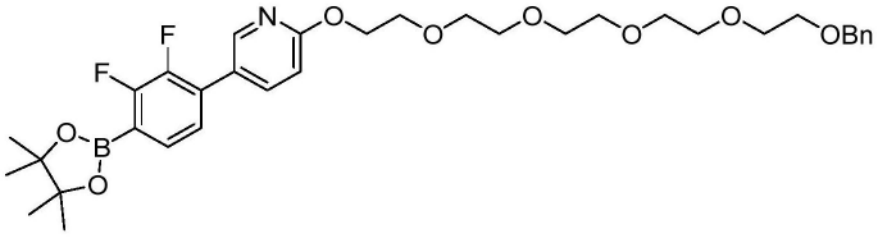
[1963] 向5-溴-2-((1-苯基-2、5、8、11、14-五氧杂十六烷-16-基)氧基)吡啶(3.6g、7.22mmol)在二噁烷(50mL)中的溶液中、添加4、4、4’、4’、5、5、5’、5’-八甲基-2、2’-双(1、3、2-二氧杂环戊硼烷)(3.7g、14.45mmol)、Pd(dppf)Cl_2(530mg)和AcOK(1.42g、14.45mmol)。将所得到的溶液在90℃下搅拌18小时。将混合物过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱法用PE:EA(1:1)纯化粗产物、以获得呈黄色油的所需产物(3.0g、收率＝78％)。

[1964] 步骤3:5-(4-溴-2、3-二氟苯基)-2-((1-苯基-2、5、8、11、14-五氧杂十六烷-16-基)氧基)吡啶

[1965] 

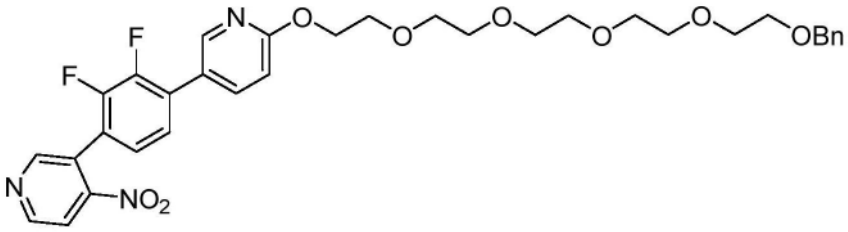
[1966] 向2-((1-苯基-2、5、8、11、14-五氧杂十六烷-16-基)氧基)-5-(4、4、5、5-四甲基-1、3、2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(2.8g、5.27mmol)在二噁烷/H_2O(55mL、10/1、v/v)中的溶液中添加1、4-二溴-2、3-二氟苯(1.72g、6.32mmol、CsF(1.6g、10.54mmol)和Pd(PPh_3)(300mg)。将所得到的溶液在90℃下在N_2下搅拌18小时。反应结束后、将混合物用EA淬灭并用EA萃取。将有机层用盐水洗涤、经Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩。将粗制物通过硅胶柱色谱法用PE:EA(1:1)纯化、获得呈褐色油的所需产物(1.5g、收率=48%)。

[1967] 步骤4:5-(2、3-二氟-4-(4、4、5、5-四甲基-1、3、2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-2-((1-苯基)-2、5、8、11、14-五氧杂十六烷-16-基)氧基)吡啶

[1968] 

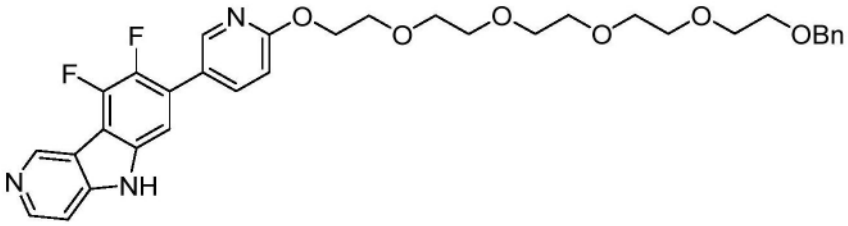
[1969] 向5-(4-溴-2、3-二氟苯基)-2-((1-苯基-2、5、8、11、14-五氧杂十六烷-16-基)氧基)吡啶(1.0g、1.68mmol)在二噁烷(20mL)中的溶液中、添加4、4、4'、4'、5、5、5'、5'-八甲基-2、2'-双(1、3、2-二氧杂环戊硼烷)(640mg、2.52mmol)、Pd(dppf)Cl_2(120mg)和AcOK(330mg、3.36mmol)。将所得到的溶液在90℃下搅拌18小时。LCMS显示5-(4-溴-2、3-二氟苯基)-2-((1-苯基-2、5、8、11、14-五氧杂十六烷-16-基)氧基)吡啶被完全消耗。将混合物过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱法用PE:EA(3:2)纯化粗产物、以获得呈褐色油的所需产物(660mg、收率=95%)。

[1970] 步骤5:5-(2、3-二氟-4-(4-硝基吡啶-3-基)苯基)-2-((1-苯基-2、5、8、11、14-五氧杂十六烷-16-基)氧基)吡啶

[1971] 

[1972] 向5-(2、3-二氟-4-(4、4、5、5-四甲基-1、3、2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-2-((1-苯基-2、5、8、11、14-五氧杂十六烷-16-基)氧基)吡啶(350mg、0.544mmol)在二噁烷/H_2O(11mL、10/1、v/v)中的溶液中、添加3-溴-4-硝基吡啶(121mg、0.6mmol)、Na_2CO_3(120mg、1.1mmol)和Pd(PPh_3)$_4$(63mg)。将混合物在N_2下在110℃下搅拌1小时。反应后、将混合物用乙酸乙酯(20mL)萃取且用盐水(30mL)洗涤。将有机溶液经无水硫酸钠干燥且浓缩。通过硅胶柱色谱法用PE/EA(1:3)纯化粗产物、以获得呈黄色油的所需产物(170mg)。

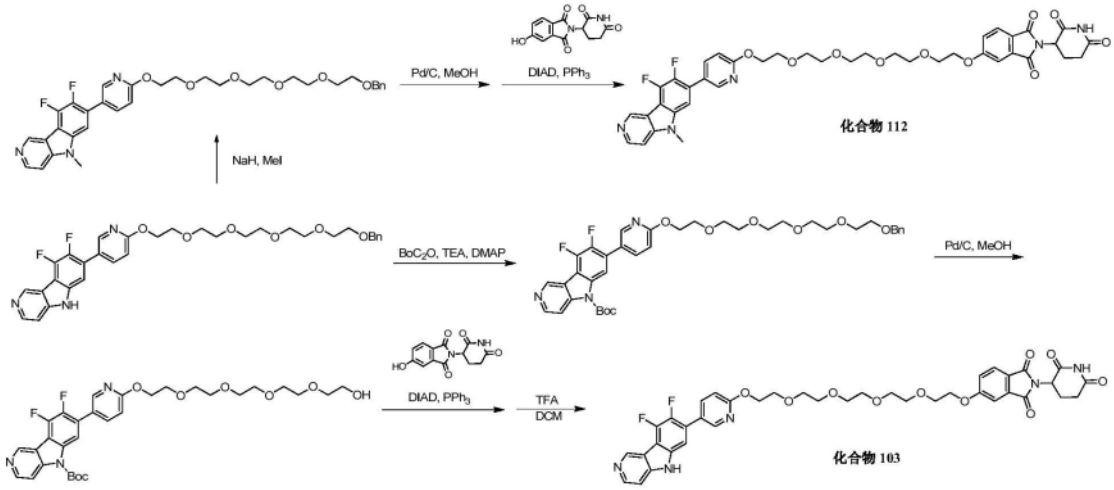
[1973] 步骤6:8、9-二氟-7-(6-((1-苯基-2、5、8、11、14-五氧杂十六烷-16-基)氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚

[1974] 

[1975] 将5-(2、3-二氟-4-(4-硝基吡啶-3-基)苯基)-2-((1-苯基-2、5、8、11、14-五氧杂十六烷-16-基)氧基)吡啶(340mg、0.53mmol)在$P(Oet)_3$(3mL)中的溶液在110℃下搅拌3小时。反应后、通过硅胶柱色谱法用DCM/MeOH(30:1)纯化混合物、以获得呈褐色固体的所需产物(205mg)。

[1976] 根据下文合成方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序将8、9-二氟-7-(6-((1-苯基-2、5、8、11、14-五氧杂十六烷-16-基)氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚

[1977] 转化成最终化合物、5-((14-((5-(8、9-二氟-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧)-3、6、9、12-四氧杂十四烷基)氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮(化合物103)和5-((14-((5-(8、9-二氟-5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷基)氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮(化合物112)。

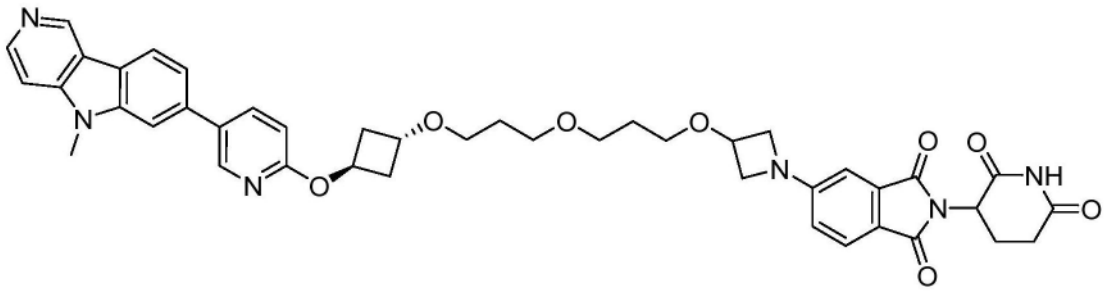
[1978] 

[1979] 化合物103:^{1}H NMR(400MHz、CD_3OD):δ9.46(s、1H)、8.63(d、J=6.8Hz、1H)、8.38(s、1H)、8.00(d、J=6.8Hz、1H)、7.96(d、J=8.8Hz、1H)、7.67(d、J=8.4Hz、1H)、7.61(d、J=4.8Hz、1H)、7.29(s、1H)、7.23(d、J=8.4Hz、1H)、6.93(d、J=8.8Hz、1H)、5.05(m、1H)、4.54-4.45(m、2H)、4.26-4.19(m、2H)、3.86(m、4H)、370-3.65(m、12H)、2.86-2.62(m、3H)、2.10-2.04(m、1H).$(M+H)^+$774.5.

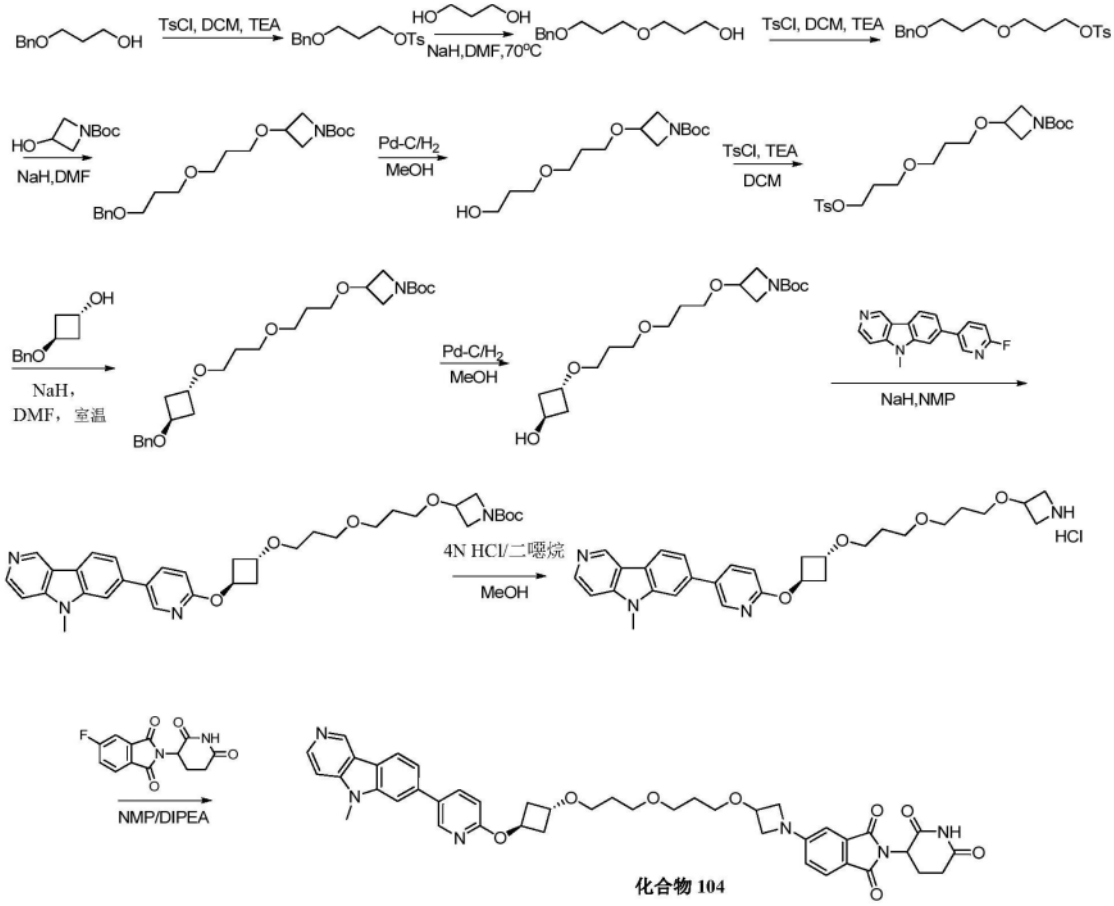
[1980] 化合物112:^{1}HNMR(400MHz、$CDCl_3$):δ:11.09(s、1H)、9.25(s、1H)、8.50(s、1H)、8.59(s、1H)、8.07(d、J=8.4Hz、1H)、7.79(d、J=8.4Hz、1H)、7.69-7.73(m、2H)、7.75(d、J=8.4Hz、1H)、7.42(s、1H)、7.34(d、J=8.4Hz、1H)、7.02(d、J=8.4Hz、1H)、5.08-5.13(m、1H)、4.46(d、J=4.4Hz、2H)、4.30-4.34(m、2H)、3.95(s、3H)、3.79(s、4H)、3.60(s、4H)、3.56(s、4H)、3.53(s、4H)、2.85-2.88(m、1H)、2.61(s、2H).$(M+H)^+$788.5.

[1981] 示例性化合物104的合成方案

[1982] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(3-(3-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丙氧基)丙氧基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮

[1983] 

[1984] 根据下文合成方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

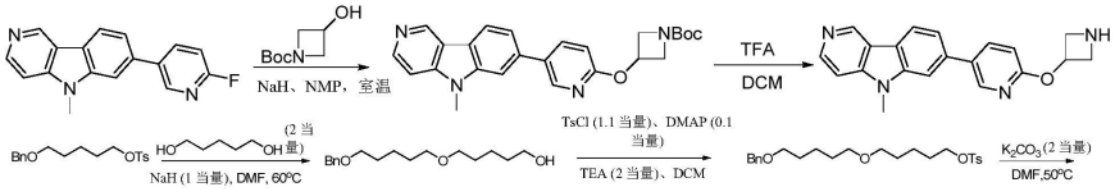
[1985] 

[1986] 化合物104:^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d6):δ1.73-1.79(m、4H)、1.97-1.99(m、2H)、2.31-2.37(m、2H)、2.40-2.49(m、2H)、2.54-2.59(m、1H)、2.83-2.88(m、1H)、3.38(t、J=6.4Hz、2H)、3.43-3.49(m、6H)、3.82-3.85(m、2H)、3.75(s、3H)、4.16-4.18(m、1H)、4.20-4.26(m、2H)、4.43-4.47(m、1H)、5.02-5.07(m、1H)、5.31-5.34(m、1H)、6.62-6.64(m、1H)、6.78-6.79(m、1H)、6.93(t、J=8.4Hz、1H)、7.59-6.72(m、3H)、7.96(s、1H)、8.17-8.19(m、1H)、8.30(d、J=8.0Hz、1H)、8.49(d、J=6.4Hz、1H)、8.62-8.63(m、1H)、9.35(s、1H)、11.06(s、1H).$(M+H)^+$773.5.

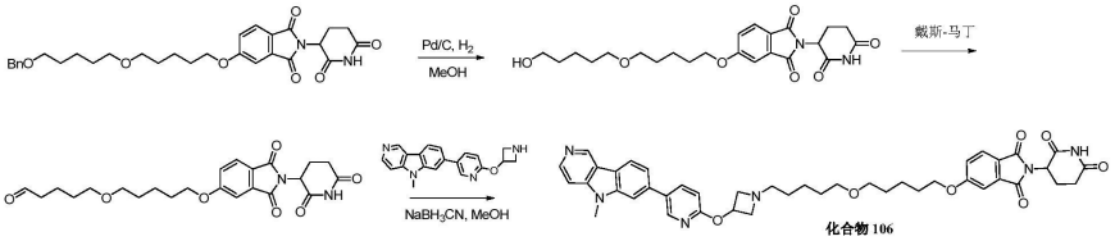
[1987] 使用与上述那些类似的程序、制备以下化合物:125(同时还使用化合物67中描述的程序)、148(同时化合物使用化合物67中描述的程序)、化合物170。

[1988] 示例性化合物106的合成方案

[1989] 根据下文合成方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。



[1990]

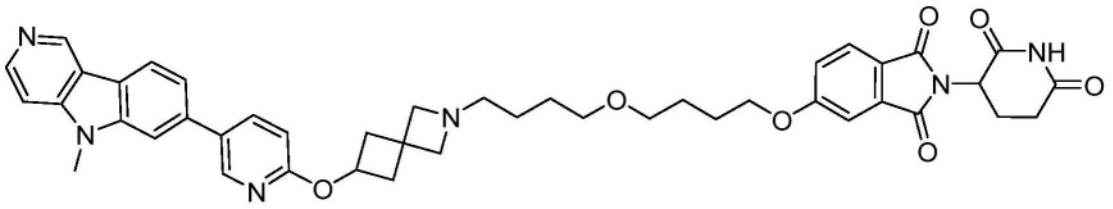


[1991] 化合物106：^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d6)：δ1.54-1.68(m、10H)、1.84-1.88(m、2H)、2.12-2.14(m、1H)、2.77-2.93(m、5H)、3.40-3.45(m、4H)、3.64-3.75(m、4H)、3.91(s、3H)、4.09(t、J＝6.4Hz、2H)、4.39-4.46(m、1H)、4.89-4.99(m、1H)、5.41-5.50(m、1H)、6.90(d、J＝8.4Hz、1H)、7.14-7.2(m、1H)、7.32-7.35(m、2H)、7.48(d、J＝8.0Hz、1H)、7.55(s、1H)、7.76(d、J＝8.0Hz、1H)、7.92-8.00(m、1H)、8.21(d、J＝8.0Hz、1H)、8.43(d、J＝2.0Hz、1H)、8.59(d、J＝5.6Hz、1H)、9.33(s、1H)．(M+H)$^+$759.6.

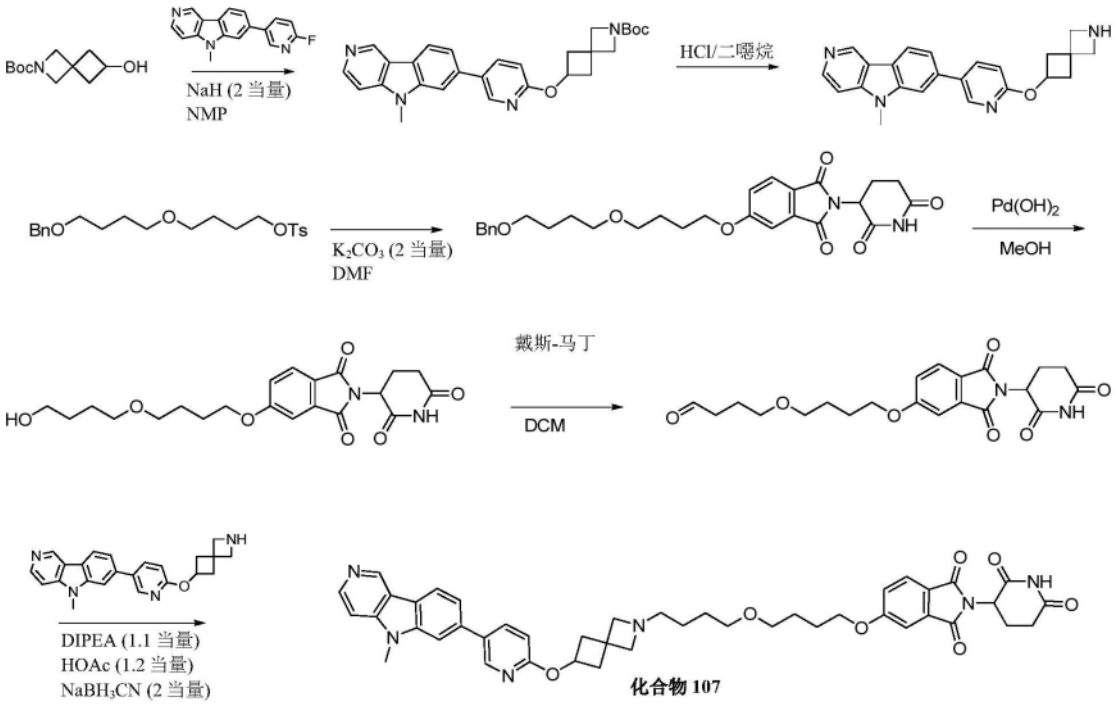
[1992] 示例性化合物107的合成方案

[1993] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(4-(6-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂-螺[3.3]庚烷-2-基)丁氧基)丁氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

[1994]



[1995] 根据下文合成方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。



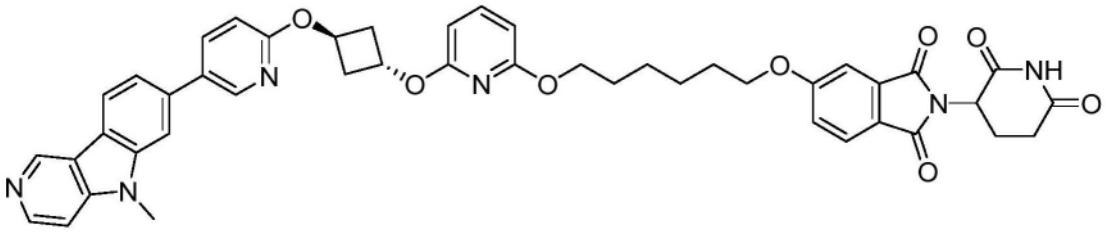
[1996]

[1997] 化合物107:1HNMR(400MHz、$CDCl_3$):δ1.61-1.65(m、2H)、1.72-1.77(m、4H)、1.90-1.93(m、2H)、1.99-2.04(m、1H)、2.14-2.22(m、3H)、2.44-2.49(m、2H)、2.78-3.01(m、6H)、3.44-3.49(m、4H)、3.92(s、3H)、3.99-4.05(m、2H)、4.14(t、J=6.2Hz、2H)、4.94-4.98(m、1H)、5.17-5.20(m、1H)、6.81(d、J=8.4Hz、1H)、7.19-7.21(m、1H)、7.33-7.37(m、2H)、7.49(d、J=8.4Hz、1H)、7.56(s、1H)、7.78(d、J=8.4Hz、1H)、7.90-7.93(m、1H)、8.21(d、J=8.4Hz、1H)、8.35(br、1H)、8.45-8.46(m、1H)、8.59(d、J=5.6Hz、1H)、9.34(s、1H).$(M+H)^+$ 771.6.

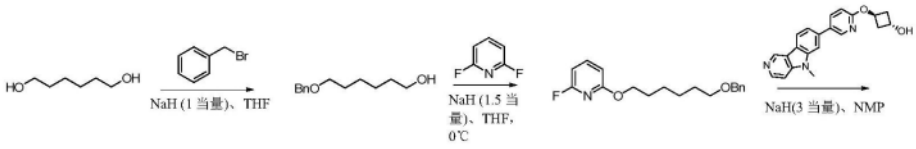
[1998] 示例性化合物108的合成方案

[1999] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((6-((6-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)氧基)己基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

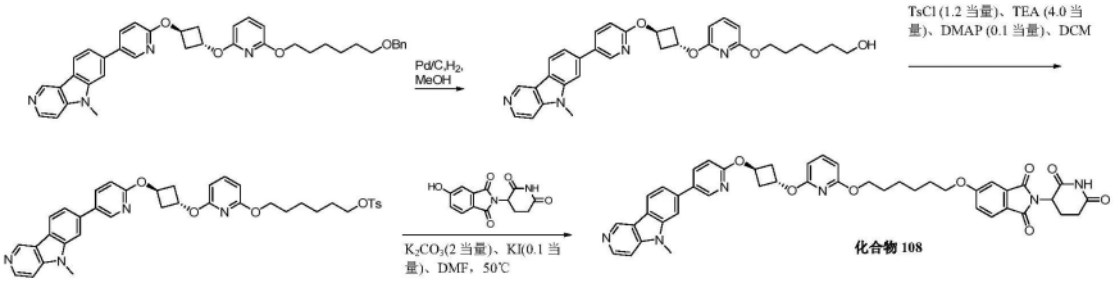
[2000]



[2001] 根据下文合成方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。



[2002]

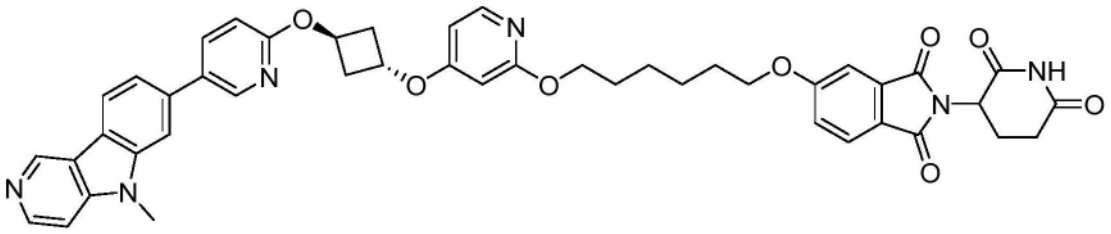


[2003] 化合物108:^{1}H NMR(400MHz、DMSOd-6):δ1.43-1.44(m、4H)、1.70-1.74(m、4H)、1.98-2.04(m、1H)、2.44-2.47(m、1H)、2.56-2.60(m、1H)、2.65(t、J＝6.0Hz、4H)、2.83-2.92(m、1H)、3.95(s、3H)、4.10(t、J＝6.0Hz、2H)、4.22(t、J＝6.4Hz、2H)、5.07-5.11(m、1H)、5.30-5.35(m、1H)、5.39-5.45(m、1H)、6.34-6.37(m、2H)、6.98(d、J＝8.4Hz、1H)、7.24-7.26(m、1H)、7.33(d、J＝2.0Hz、1H)、7.59-7.65(m、3H)、7.72(d、J＝8.0Hz、1H)、7.97(s、1H)、8.17-8.21(m、1H)、8.31(d、J＝8.0Hz、1H)、8.50(d、J＝6.0Hz、1H)、8.65(d、J＝2.0Hz、1H)、9.36(s、1H)、11.10(s、1H).(M+H)$^+$795.5.

[2004] 示例性化合物109的合成方案

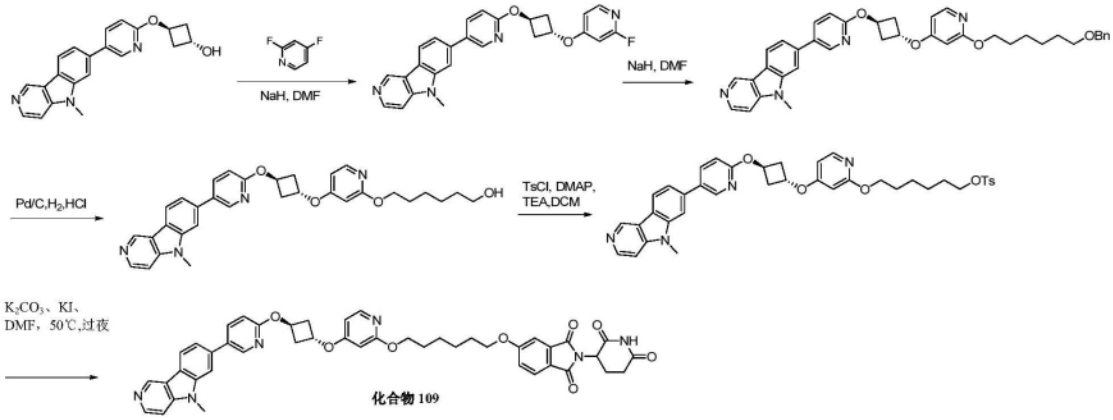
[2005] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((6-((4-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)氧基)己基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

[2006]



[2007] 根据下文合成方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

[2008]

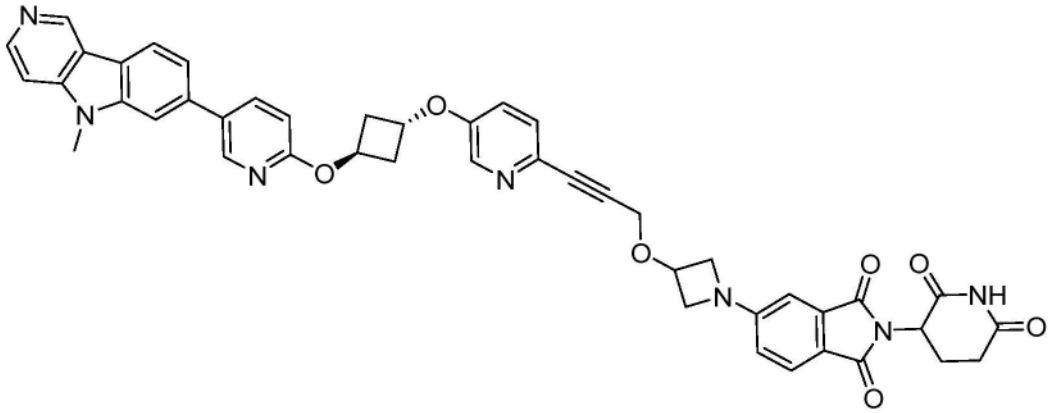


[2009] 化合物109:^{1}H NMR(400MHz、DMSOd-6):δ1.47(s、4H)、1.72-1.78(m、4H)、2.02-2.05(m、2H)、2.33(s、1H)、2.63-2.66(m、4H)、2.88-2.89(m、1H)、3.41-3.49(m、2H)、3.96(s、2H)、4.18-4.23(m、3H)、5.04-5.12(m、2H)、5.42(br、1H)、6.19(s、1H)、6.55-6.56(m、1H)、

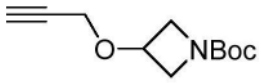
6.98(d、J＝8.4Hz、1H)、7.34(d、J＝7.2Hz、1H)、7.41(s、1H)、6.63(s、2H)、7.81-7.83(m、1H)、7.95-7.97(m、2H)、8.21(d、J＝8.4Hz、1H)、8.32(d、J＝7.2Hz、1H)、8.50(d、J＝4.0Hz、1H)、8.64(s、1H)、9.36(s、1H)、11.11(s、1H).(M+H)$^+$795.5.

[2010] 示例性化合物111的合成方案

[2011] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((3-(5-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮

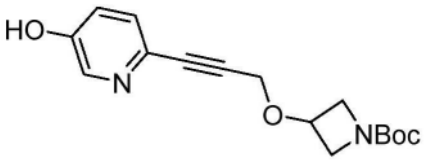
[2012] 

[2013] 步骤1:叔丁基3-(丙-2-炔-1-基氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸酯

[2014] 

[2015] 在0℃下、向3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(1.0g、12.2mmol)在N、N-二甲基甲酰胺(10ml)中的搅拌溶液中、添加氢化钠(在矿物油中60％)(255mg、6.36mmol)、并且将所得到的混合物在0℃下搅拌30分钟。允许反应混合物升温至室温并且再搅拌30分钟、然后添加3-溴丙-1-炔(818mg、6.94mmol)、并且将所得到的反应混合物在50℃下搅拌过夜。LCMS显示反应完成。将反应混合物在0℃下用水(10ml)淬灭、并且用乙酸乙酯(30ml x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(30ml x 2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到残余物、所述残余物通过硅胶快速色谱法(用10％乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈无色油的3-(丙-2-炔-1-基氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(1.03g、收率84％)。

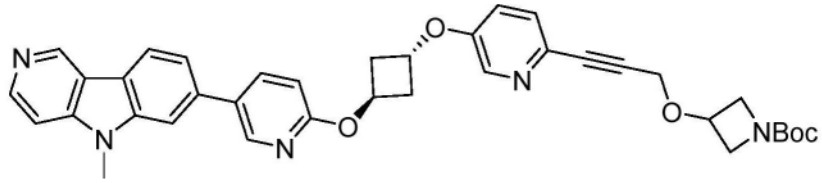
[2016] 步骤2:3-((3-(5-羟基吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[2017] 

[2018] 在氮气气氛下、在室温下、向3-(丙-2-炔-1-基氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(900mg、4.27mmol)和6-溴吡啶-3-醇(734mg、4.27mmol)在乙腈(10ml)中的搅拌溶液中、添加三乙胺(863mg、8.54mmol)、随后添加双(三苯基膦)氯化钯(II)(150mg、0.214mmol)和碘化亚铜(41mg、0.214mmol);将该混合物用氮气脱气三次。允许反应混合物升温至65℃且搅拌过夜。TLC显示反应完成。将混合物在乙酸乙酯(100ml)和水(50ml)之间分配。将有机层用盐水(50ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅

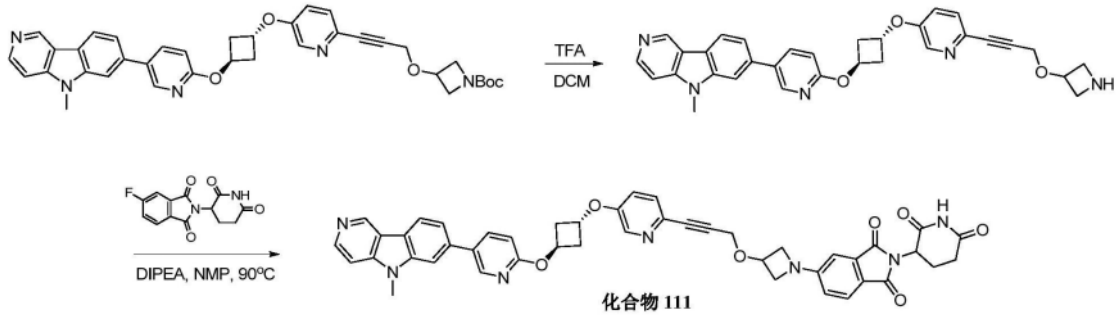
胶快速柱色谱法(用100%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈褐色油的3-((3-(5-羟基吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(550mg、收率42%)。

[2019] 步骤3:叔丁基3-(3-(5-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸酯

[2020] 

[2021] 将3-((3-(5-羟基吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(100mg、0.325mmol)、(1s、3s)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基甲磺酸酯(137mg、0.325mmol)和碳酸铯(211mg、0.65mmol)在无水N、N-二甲基甲酰胺(2ml)中的溶液在70℃下搅拌36小时。TLC显示反应完成。将混合物在乙酸乙酯(50ml)和水(25ml)之间分配。收集有机层、用盐水(25ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速柱色谱法(用3%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈白色固体的3-((3-(5-((1r、3r)-3-((5-(5-(甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(60mg、收率29%)。

[2022] 根据下文合成方案、使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序、将叔丁基3-((3-(5-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸酯转化成最终化合物、2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((3-(5-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮。

[2023] 

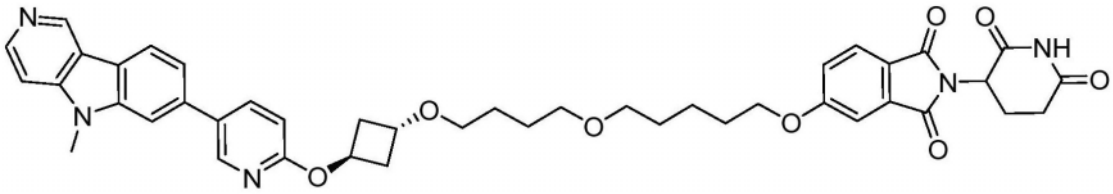
[2024] 化合物111:^{1}HNMR(400MHz、DMSO-d6):δ1.98-2.02(m、1H)、2.54-2.73(m、6H)、2.83-2.92(m、1H)、3.95-3.97(m、5H)、4.31-4.34(m、2H)、4.50(s、2H)、4.67-4.72(m、1H)、5.04-5.13(m、2H)、5.42-5.48(m、1H)、6.67-6.69(m、1H)、6.82(s、1H)、6.69-7.01(m、1H)、7.33-7.36(m、1H)、7.53-7.55(m、1H)、7.63-7.67(m、3H)、8.01(s、1H)、8.21-8.26(m、2H)、8.33-8.37(m、1H)、8.51-8.55(m、1H)、8.65-8.66(m、1H)、9.39(s、1H)、11.07(s、1H).$(M+H)^+$ 788.5.

[2025] 使用类似程序、制备下述示例性化合物:194。

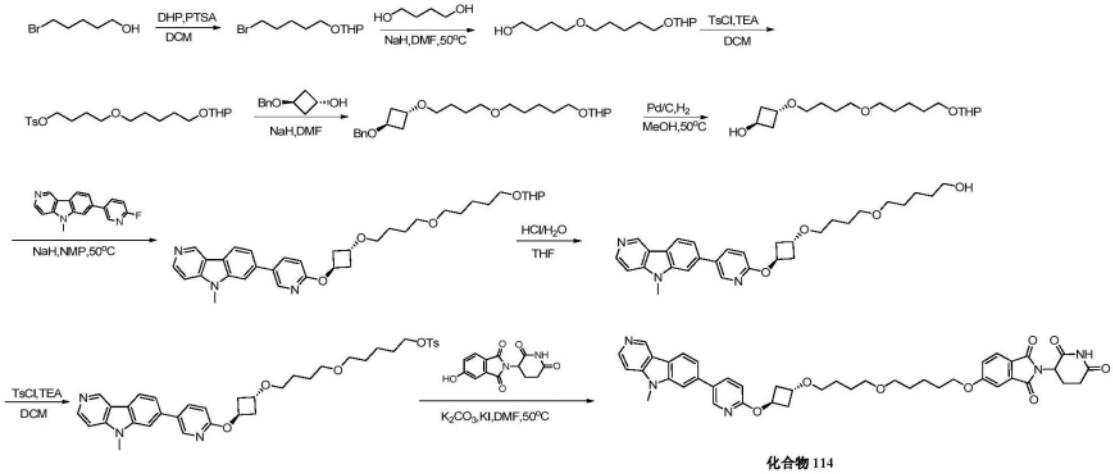
[2026] 示例性化合物114的合成方案

[2027] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(4-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、

3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丁氧基)戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

[2028] 

[2029] 根据下文合成方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

[2030] 

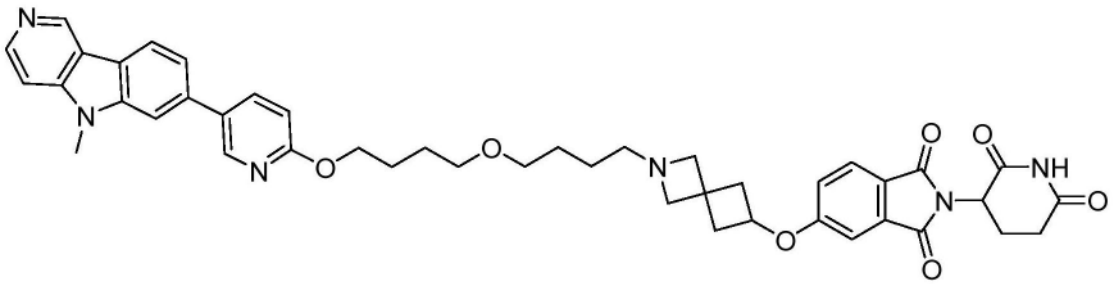
化合物114

[2031] 化合物114:^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$):δ1.52-1.59(m、2H)、1.63-1.67(m、5H)、1.83-1.90(m、1H)、2.11-2.16(m、2H)、2.43-2.54(m、4H)、2.71-2.92(m、4H)、3.39-3.49(m、6H)、3.95(s、3H)、4.08(t、J=6.4Hz、2H)、4.23-4.29(m、1H)、4.94(dd、J=5.2、12.0Hz、1H)、6.83(d、J=8.4Hz、1H)、7.17(dd、J=2.0、8.0Hz、1H)、7.32(d、J=1.6Hz、1H)、7.44(d、J=6.0Hz、1H)、7.54(d、J=8.0Hz、1H)、7.60(s、1H)、7.75(d、J=8.4Hz、1H)、7.91(dd、J=2.4、8.8Hz、1H)、8.14(m、1H)、8.21(d、J=8.0Hz、1H)、8.48(d、J=2.4Hz、1H)、8.58(d、J=5.2Hz、1H)、9.34(s、1H).$(M+H)^+$760.5.

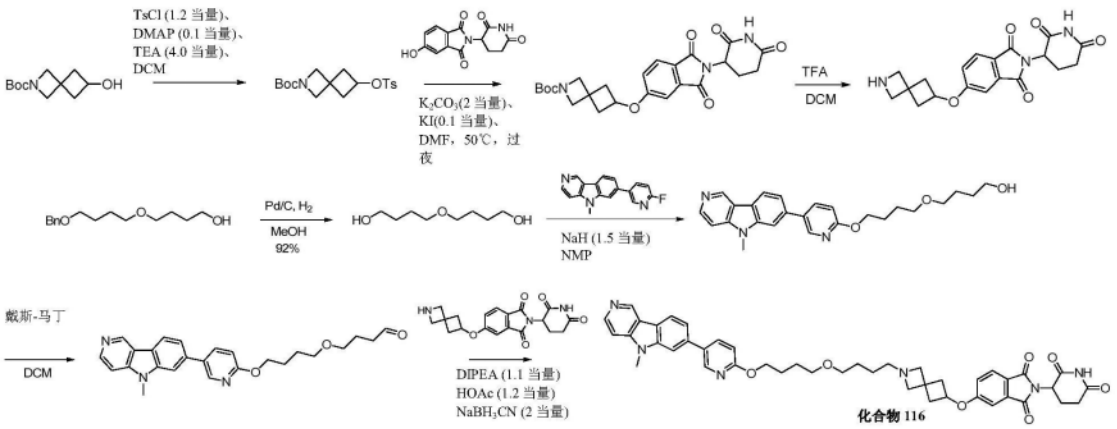
[2032] 使用与化合物140类似的程序、制备下述化合物:化合物115。

[2033] 示例性化合物116的合成方案

[2034] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-(4-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)丁氧基)丁基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

[2035] 

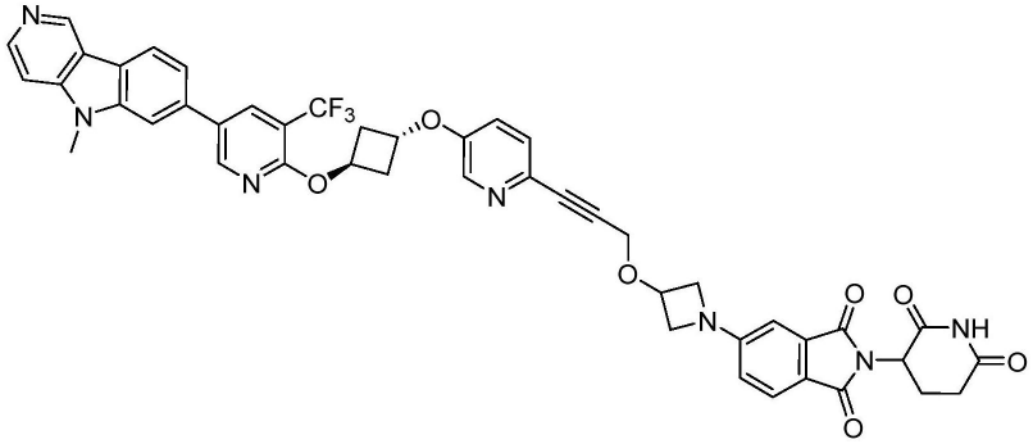
[2036] 根据下文合成方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

[2037] 

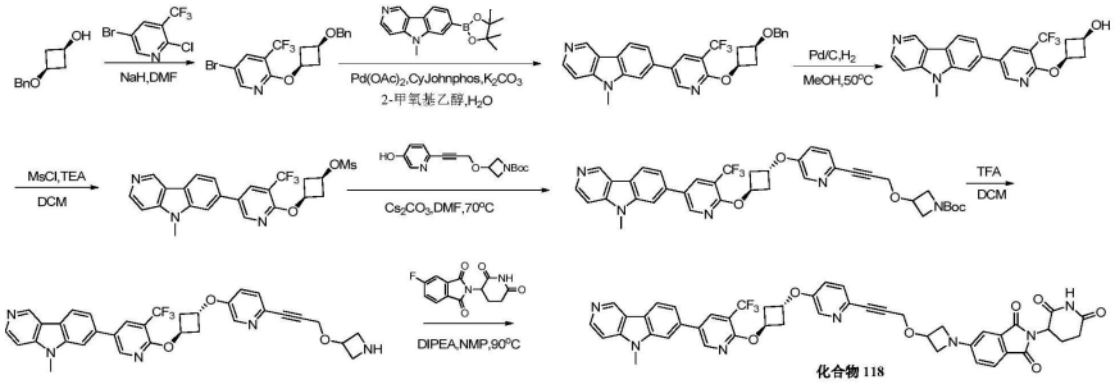
[2038] 化合物116:1HNMR(400MHz、$CDCl_3$):δ1.39-1.42(m、2H)、1.47-1.52(m、2H)、1.64-1.70(m、2H)、1.77-1.82(m、2H)、2.01-2.07(m、1H)、2.21-2.26(m、2H)、2.54-2.64(m、3H)、2.75-2.90(m、5H)、3.42-3.45(m、3H)、3.61-3.71(m、4H)、3.95(s、3H)、4.35(t、J＝6.2Hz、2H)、4.78-4.82(m、1H)、5.09-5.13(m、1H)、6.94(d、J＝8.4Hz、1H)、7.20-7.25(m、2H)、7.60-7.63(m、2H)、7.79(d、J＝8.0Hz、1H)、7.97(s、1H)、8.18-8.20(m、1H)、8.31(d、J＝8.0Hz、1H)、8.48(d、J＝5.2Hz、1H)、8.65(s、1H)、9.34(s、1H)、11.11(s、1H).$(M+H)^+$771.6.

[2039] 化合物118的合成方案

[2040] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((3-(5-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮

[2041] 

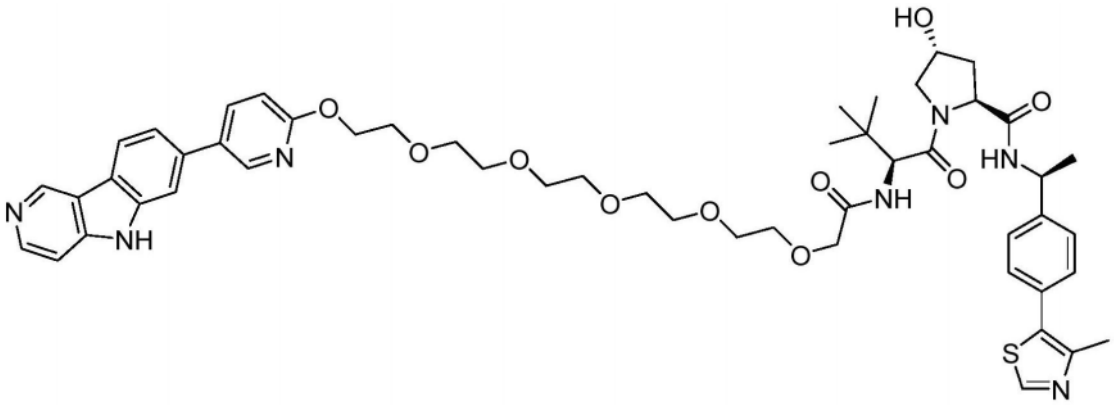
[2042] 根据下文合成方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

[2043] 

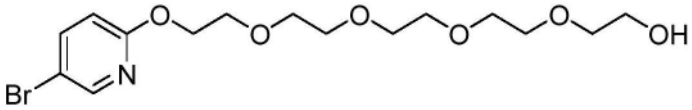
[2044] 化合物118:^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d6):δ1.98-2.03(m、1H)、2.09-2.15(m、1H)、2.20-2.24(m、1H)、2.70-2.87(m、5H)、4.01-4.04(m、4H)、4.29-4.34(m、1H)、4.46(s、2H)、4.75-4.79(m、1H)、4.89-4.95(m、1H)、5.00-5.06(m、1H)、5.33-5.40(m、2H)、5.65-5.70(m、1H)、6.53-6.55(m、1H)、6.79(s、1H)、7.08-7.11(m、1H)、7.40(d、J＝8.0Hz、1H)、7.56-7.65(m、4H)、7.95(s、1H)、8.19-8.30(m、3H)、8.60-8.64(m、2H)、9.38(s、1H)。(M+H)$^+$856.5。

[2045] 示例性化合物121的合成方案

[2046] (2S、4R)-1-((S)-20-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-2-(叔丁基)-4-氧代-6、9、12、15、18五氧-3-氮杂二十酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺

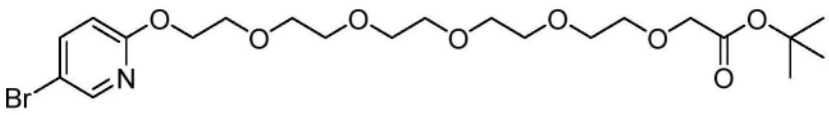
[2047] 

[2048] 步骤1:14-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷-1-醇

[2049] 

[2050] 在0℃下、向3、6、9、12-四氧杂十四烷-1、14-二醇(20g、83.93mmol)在N、N-二甲基甲酰胺(100ml)中的溶液中、添加氢化钠(在矿物油中60％)(1.36g、34.09mmol)、并且将所得到的混合物在0℃下搅拌30分钟。然后添加5-溴-2-氟吡啶(5g、28.41mmol)、并且将所得到的反应混合物在50℃下搅拌2小时。TLC显示反应完成。将反应混合物在0℃下用水(150ml)淬灭、并且用乙酸乙酯(150ml x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(200ml x 2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速色谱法(用2％甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈无色油的14-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷-1-醇(8g、收率72％)。

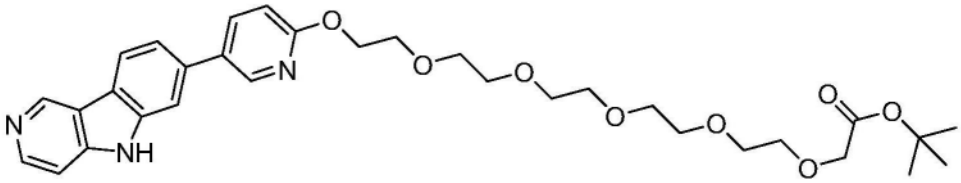
[2051] 步骤2:叔丁基17-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12、15-五氧杂十七烷-1-酸酯

[2052] 

[2053] 在0℃下、向14-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷-1-醇(2.00g、5.07mmol)和四丁基氯化铵(1.41g、5.07mmol)在二氯甲烷(20ml)和氢氧化钠(20ml、35％水溶液)中的搅拌溶液中、添加2-溴乙酸叔丁酯(2.97g、15.22mmol)。然后允许反应混合物升温至室温、并且在室温下搅拌过夜。收集有机层、用二氯甲烷(20ml)萃取水层。将合并的有机层用盐水(20ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速柱色谱法(用50％乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈无色油的

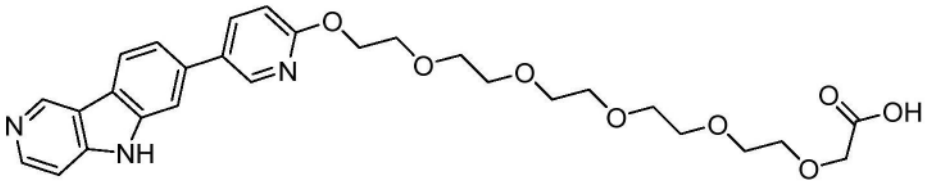
17-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12、15-五氧杂十七烷-1-酸叔丁酯(1.64g、收率64%)。

[2054] 步骤3:叔丁基17-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12、15-五氧杂十七烷-1-酸酯

[2055] 

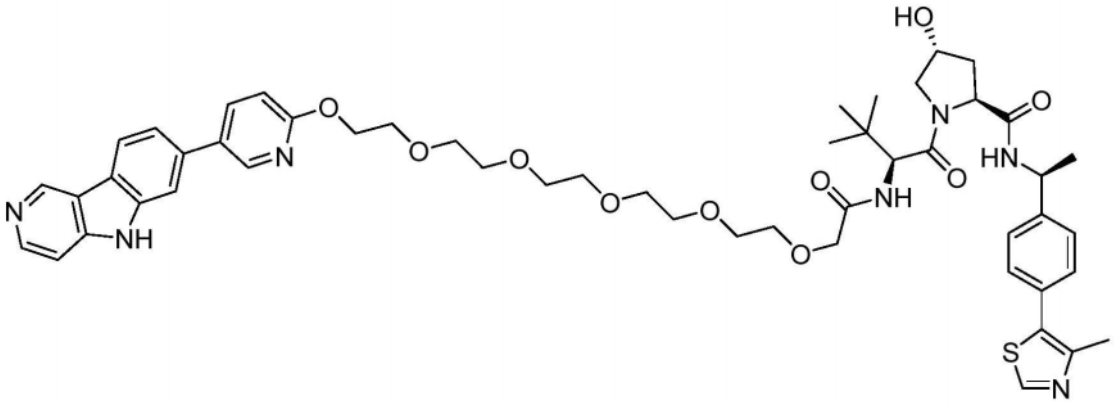
[2056] 在氮气气氛下、在室温下、向7-溴-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(300mg、1.22mmol)、4、4、4'、4'、5、5、5'、5'-八甲基-2、2'-双(1、3、2-二氧杂环戊硼烷)(620mg、2.44mmol)和乙酸钾(239mg、2.44mmol)在二噁烷(5ml)中的搅拌溶液中、添加1、1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)(176mg、0.24mmol)、将混合物用氮气脱气三次。将所得到的混合物在90℃下搅拌过夜。LCMS显示反应完成。向反应混合物中添加14-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷-1-醇(930mg、1.83mmol)、碳酸钠水溶液(2N、3.2ml)和四(三苯基膦)钯(70mg、0.06mmol);将该混合物用氮气脱气三次。将所得到的混合物在氮气气氛下在80℃下搅拌3小时。将反应混合物在乙酸乙酯(30ml)和水(20ml)之间分配。收集有机层、且用乙酸乙酯(20ml)萃取水层。将合并的有机层用盐水(30ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速色谱法(用2%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈灰色油的17-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12、15-五氧杂十七烷-1-酸叔丁酯(260mg、收率36%)。

[2057] 步骤4:17-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12、15-五氧杂十七烷-1-酸

[2058] 

[2059] 将17-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12、15-五氧杂十七烷-1-酸叔丁酯(130mg、0.22mmol)和2、2、2-三氟乙酸(2ml)在二氯甲烷(1ml)中的混合物在室温下搅拌一小时。减压蒸发挥发物、以获得呈褐色固体的17-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12、15-五氧杂十七烷-1-酸(120mg、粗制)、其无需进一步纯化直接用于下一步中。

[2060] 步骤5:(2S、4R)-1-((S)-20-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-2-(叔丁基)-4-氧代-6、9、12、15、18-五氧-3-氮杂二十-1-酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺

[2061] 

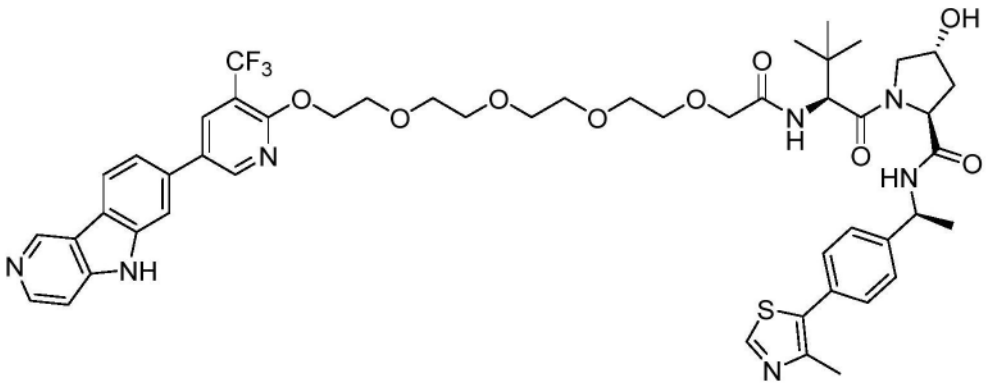
[2062] 在室温下、向17-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12、15-五氧杂十七烷-1-酸(120mg、粗制)、(2S、4R)-1-((S)-2-氨基-3、3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(105mg、0.22mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(142mg、1.10mmol)在无水N、N-二甲基甲酰胺(3ml)中的搅拌溶液中、添加HATU(2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1、1、3、3-四甲基脲六氟磷酸盐)(167mg、0.44mmol)、且搅拌20分钟。将混合物在乙酸乙酯(20ml)和水(20ml)之间分配。收集有机层、用盐水(20ml x 2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过制备型TLC(用10％甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈白色固体的(2S、4R)-1-((S)-20-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-2-(叔丁基)-4-氧代-6、9、12、15、18-五氧杂-3-氮杂二十-1-酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺(28mg、收率13％)。

[2063] ^{1}H NMR(400MHz、DMSOd-6):δ0.93(s、9H)、1.36-1.47(m、3H)、1.73-1.80(m、1H)、1.96-2.09(m、2H)、3.23-3.60(m、16H)、3.79(t、J＝3.6Hz、2H)、3.96(s、2H)、4.28(s、1H)、4.42-4.46(m、3H)、4.54(d、J＝9.6Hz、1H)、4.90(t、J＝7.6Hz、1H)、5.12(s、1H)、6.97(d、J＝8.4Hz、1H)、7.35-7.43(m、5H)、7.65-7.69(m、2H)、7.87(s、1H)、8.12-8.15(m、1H)、8.37-8.43(m、2H)、8.51(d、J＝5.6Hz、1H)、8.59(d、J＝1.6Hz、1H)、8.97(s、1H)、9.51(s、1H)、12.28(s、1H).(M+H)$^{+}$966.7.

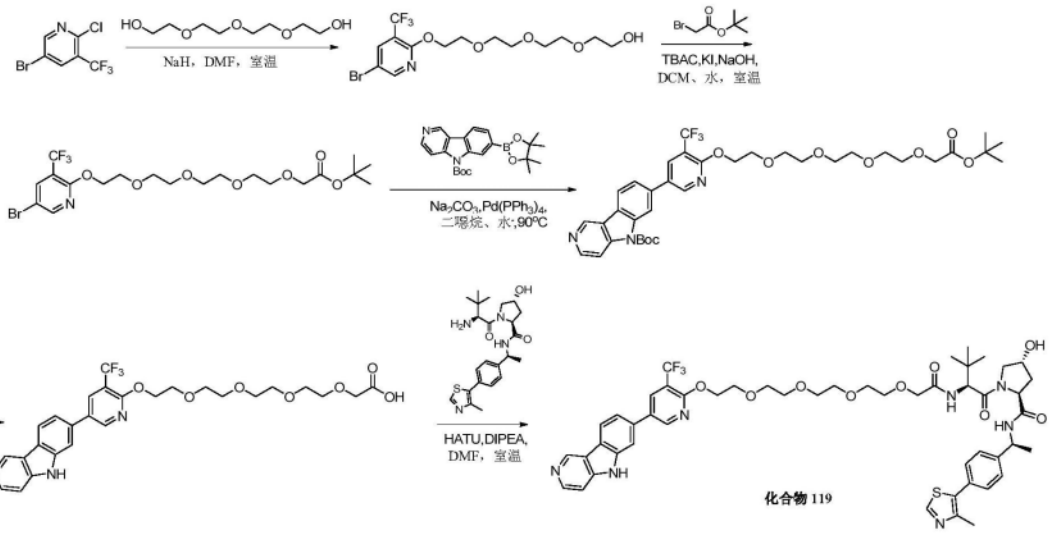
[2064] 使用类似程序制备下述化合物:化合物1、化合物5、化合物6、化合物120和化合物122。

[2065] 示例性化合物119的合成方案

[2066] (2S、4R)-1-((S)-17-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-(叔丁基)-4-氧代-6、9、12、15-四氧杂-3-氮杂十七酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺

[2067] 

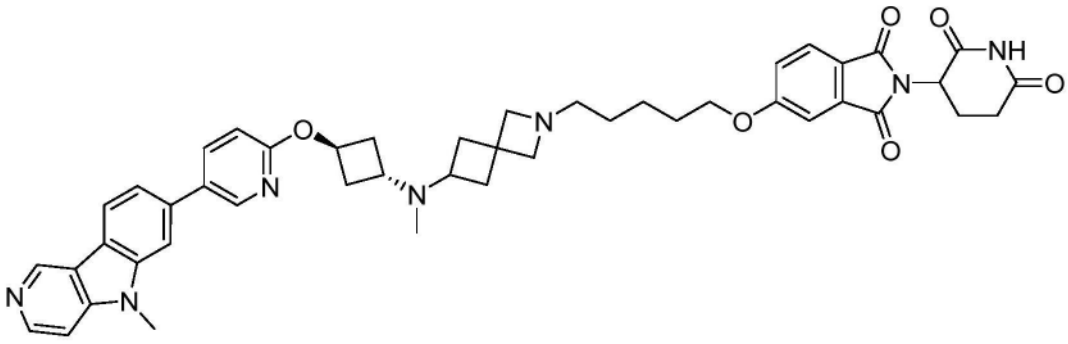
[2068] 根据下文合成方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

[2069] 

[2070] 化合物119:^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6):δ0.93(s、9H)、1.35(t、J＝6.8Hz、3H)、1.77-1.78(s、1H)、2.02-2.04(m、1H)、2.44(s、3H)、3.53-3.64(m、14H)、3.80-3.85(m、2H)、3.95(s、2H)、4.28(s、1H)、4.44(d、J＝8.2Hz、1H)、4.54(d、J＝9.6Hz、1H)、4.58-4.63(m、2H)、4.90(s、1H)、5.12(s、1H)、7.26-7.50(m、5H)、7.54(d、J＝5.8Hz、1H)、7.66(d、J＝8.2Hz、1H)、7.90(s、1H)、8.35(d、J＝8.0Hz、1H)、8.42-8.45(m、3H)、8.85(s、1H)、8.97(s、1H)、9.41(s、1H)、11.92(s、1H).$(M+H)^+$990.7.

[2071] 示例性化合物126的合成方案

[2072] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(6-(甲基((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

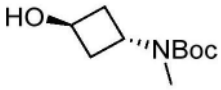
[2073] 

[2074] 步骤1:(1r、3r)-3-(甲基氨基)环丁醇

[2075]

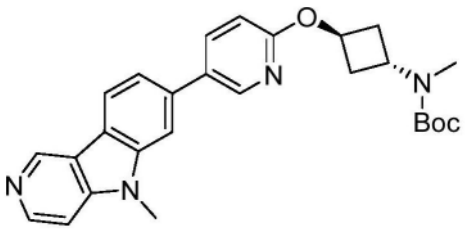
[2076] 在0℃下、向((1r、3r)-3-羟基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(2g、10.7mmol)在四氢呋喃(30ml)中的溶液中、添加氢化铝锂(1.6g、42.7mmol)。将混合物在65℃下搅拌2小时。TLC显示反应完成。在0℃下、将混合物用水(1.6ml)、氢氧化钠(1.6ml、在水中15%)和水(4.8ml)淬灭。将混合物在室温下搅拌15分钟且过滤。将滤液经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以获得呈无色油的粗制(1r、3r)-3-(甲基氨基)环丁醇(1.3g)、其无需进一步纯化用于下一步中。

[2077] 步骤2:叔丁基((1r、3r)-3-羟基环丁基)(甲基)氨基甲酸酯

[2078] 

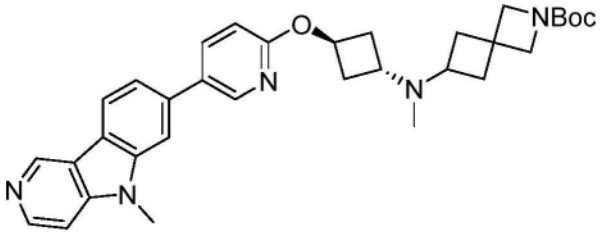
[2079] 在室温下、向(1r、3r)-3-(甲基氨基)环丁醇(1.3g、12.8mmol)和三乙胺(2.6g、25.7mmol)在二氯甲烷(10ml)中的溶液中、添加碳酸二叔丁酯(4.2g、19.28mmol)。将混合物在室温下搅拌12小时。TLC显示反应完成。将混合物用二氯甲烷(10ml)稀释、并且用盐酸水溶液(1N、10ml)洗涤。收集有机层、用盐水(20ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物用硅胶快速色谱法(用33-50%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈无色油的((1r、3r)-3-羟基环丁基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.2g、两个步骤56%)。

[2080] 步骤3:叔丁基甲基((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)氨基甲酸酯

[2081] 

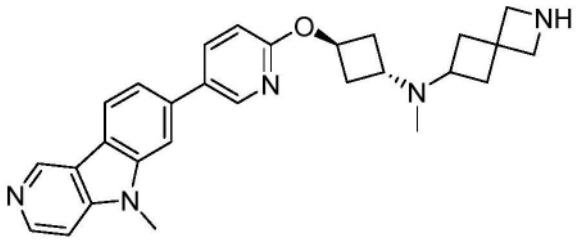
[2082] 在0℃下、向7-(6-氟吡啶-3-基)-5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(300mg、1.1mmol)和((1r、3r)-3-羟基环丁基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(218mg、1.1mmol)在1-甲基吡咯烷-2-酮(3ml)中的溶液中、添加氢化钠(在矿物油中60%)。将混合物冷却至室温且在室温下搅拌30分钟。LC-MS显示反应完成。将该混合物在乙酸乙酯(30ml)和水(30ml)之间分配。收集有机层、用盐水(20ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速色谱法(用1-2%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈淡黄色油的((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)氨基甲酸叔丁基甲酯(450mg、91%)。

[2083] 步骤4:得到6-(甲基((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯

[2084] 

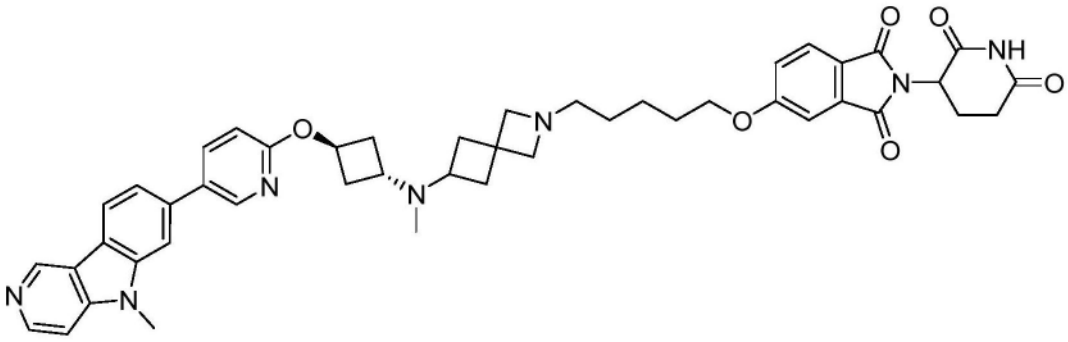
[2085] 将((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)氨基甲酸叔丁基甲酯(450mg、0.98mmol)和2、2、2-三氟乙酸(2ml)在二氯甲烷(2ml)中的混合物在室温下搅拌1小时。TLC显示反应完成。减压蒸发挥发物。在0℃下、残余物在甲醇(5ml)中吸收、随后依次添加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(380mg、2.94mmol)、6-氧代-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(207mg、0.98mmol)和乙酸(71mg、1.18mmol)。将所得到的混合物在室温下搅拌30分钟、并且添加氰基硼氢化钠(124mg、1.96mmol)。将混合物在室温下搅拌18小时。TLC显示反应完成。将混合物浓缩、并且将残余物在乙酸乙酯(20ml)和水(20ml)之间分配。收集有机层、用盐水(20ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速色谱法(用2-5%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈白色固体的6-(甲基((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(240mg、两个步骤44%)。

[2086] 步骤5:N-甲基-N-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-胺

[2087] 

[2088] 将6-(甲基((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(100mg、0.18mmol)和2、2、2-三氟乙酸(0.5ml)在无水二氯甲烷(0.5ml)中的混合物在室温下搅拌1小时。TLC显示反应完成。将混合物减压浓缩、以得到粗制N-甲基-N-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-胺(100mg)、其无需进一步纯化用于下一步中。

[2089] 步骤6:2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(6-(甲基((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

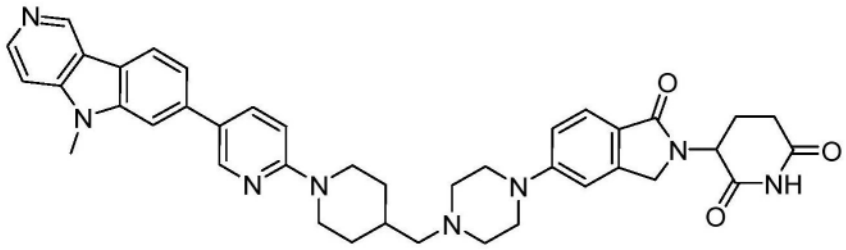
[2090] 

[2091] 在0℃下、向N-甲基-N-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-胺(100mg、粗制)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(70mg、0.54mmol)在甲醇(10ml)中的溶液添加5-((2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-1、3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊醛(65mg、0.18mmol)和乙酸(13mg、0.21mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟、然后添加氰基硼氢化钠(23mg、0.36mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。TLC显示反应完成。将混合物减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过HPLC进行纯化、以获得呈白色固体的2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(6-(甲基((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮(57.3mg、两个步骤40%)。

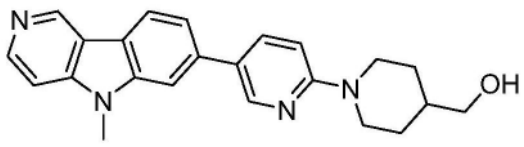
[2092] ^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d6):δ1.42-1.51(m、4H)、1.75-1.79(m、2H)、2.03-2.06(m、1H)、2.54(s、3H)、2.58-2.68(m、5H)、2.81-2.94(m、2H)、3.11-3.17(m、2H)、3.61-3.71(m、3H)、3.98-4.11(m、6H)、4.15(s、3H)、4.17-4.23(m、3H)、5.10-5.14(m、1H)、5.25-5.31(m、1H)、7.03(d、J=8.4Hz、1H)、7.33-7.42(m、2H)、7.84-7.89(m、1H)、8.22-8.32(m、3H)、8.55(d、J=8.0Hz、1H)、8.71(s、1H)、8.78(d、J=6.4Hz、1H)、9.78(s、1H)、10.05(brs、1H)、10.51(brs、1H)、11.11(s、1H).(M+H)$^{+}$796.6.

[2093] 示例性化合物127的合成方案

[2094] 3-(5-(4-((1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2、6-二酮

[2095] 

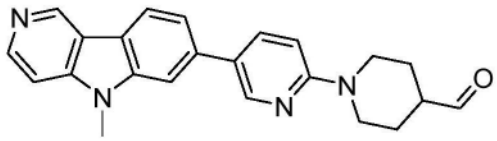
[2096] 步骤1:(1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲醇

[2097] 

[2098] 向7-(6-氟吡啶-3-基)-5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(200mg、0.72mmol)和哌啶-4-基甲醇(108mg、0.93mmol)在1-甲基吡咯烷-2-酮(5ml)中的混合物中、添加碳酸钾(298mg、2.16mmol)、并且将它在氮气气氛下在100℃下搅拌过夜。将冷却的反应混合物在乙

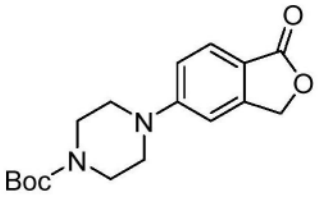
酸乙酯(30ml)和水(30ml)之间分配。收集有机层、用盐水(30ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速色谱法(用2-5%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈浅黄色固体的(1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲醇(205mg、收率76%)。

[2099] 步骤2:1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲醛

[2100] 

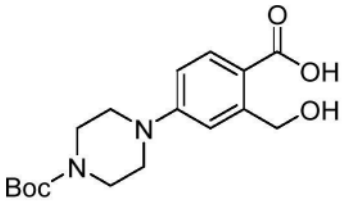
[2101] 向戴斯-马丁过碘烷(136mg、0.32mmol)在二氯甲烷(3ml)中的溶液中、添加(1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲醇(60mg、0.16mmol)、并且在室温下在氮气气氛下搅拌1小时。将反应混合物在二氯甲烷(20ml)和水(20ml)之间分配。收集有机层、用盐水(20ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过制备型TLC(用3%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈白色固体的1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲醛(58mg、收率97%)。

[2102] 步骤3:叔丁基4-(1-氧代-3H-异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-羧酸酯

[2103] 

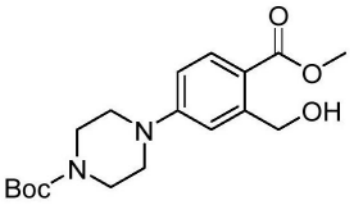
[2104] 向5-溴-3H-异苯并呋喃-1-酮(45g、211.24mmol、1.00当量)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(39.34g、211.24mmol、1.00当量)在二噁烷(500mL)中的溶液中、添加三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(19.34g、21.12mmol、0.10当量)、4、5-双(二苯基膦基)-9、9-二甲基呫吨(12.22g、21.12mmol、0.10当量)和磷酸钾(89.68g、422.48mmol、2.00当量)。在氮保护下、将混合物加热至100℃、保持16小时。通过硅藻土垫过滤混合物、并且真空浓缩滤液。在乙酸乙酯:石油醚(500mL、v/v=1:2)中研磨残余物。获得呈黄色固体的4-(1-氧代-3H-异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(50g、122.5mmol、58%收率、78%纯度)。

[2105] 步骤4:4-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)-2-(羟甲基)苯甲酸

[2106] 

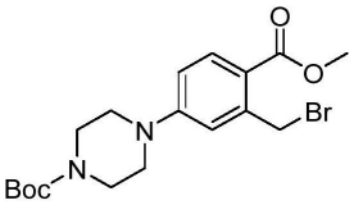
[2107] 向4-(1-氧代-3H-异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(47.8g、150.14mmol、1.00当量)在四氢呋喃(150mL)、甲醇(150mL)和水(150mL)中的混合物、添加氢氧化钠(24g、600mmol、4.00当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将溶液用盐酸水溶液(1M)调节至pH=4-5、并且用乙酸乙酯(100mL x 5)萃取。真空浓缩有机层。在乙酸乙酯:石油醚(450mL、v:v=1:2)中研磨粗产物。获得呈黄色固体的4-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)-2-(羟甲基)苯甲酸(40g、118.91mmol、79%收率)。

[2108] 步骤5:4-[3-(羟甲基)-4-甲氧基羰基-苯基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[2109] 

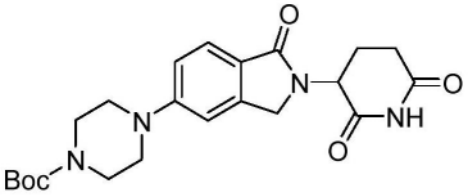
[2110] 在-10℃下、向4-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)-2-(羟甲基)苯甲酸(20g、59.46mmol、1.00当量)在甲醇(100mL)和乙酸乙酯(100mL)中的溶液中、添加TMS-重氮甲烷(2M、89mL、3.00当量)。将溶液在-10℃下搅拌0.25小时。将溶液用水(300mL)淬灭、并且用乙酸乙酯(150mL x 3)萃取。将有机层经硫酸钠干燥且过滤。浓缩滤液。获得呈褐色油的4-[3-(羟甲基)-4-甲氧基羰基-苯基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(20.84g、粗制)。

[2111] 步骤6:叔丁基4-[3-(溴甲基)-4-甲氧基羰基-苯基]哌嗪-1-羧酸酯

[2112] 

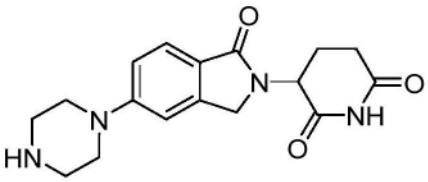
[2113] 向4-[3-(羟甲基)-4-甲氧基羰基-苯基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(20.84g、59.47mmol、1.00当量)在四氢呋喃(200mL)中的溶液中、添加三苯基膦(23.4g、89.21mmol、1.50当量)和四溴甲烷(29.58g、89.21mmol、1.50当量)。将溶液在25℃下搅拌1小时。将溶液用水(200mL)淬灭、并且用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。将有机层经硫酸钠干燥且过滤。真空浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:石油醚=1:50-1:8)纯化残余物。获得呈淡黄色油的4-[3-(溴甲基)-4-甲氧基羰基-苯基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(12g、29.03mmol、49%收率)。

[2114] 步骤7:4-[2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[2115] 

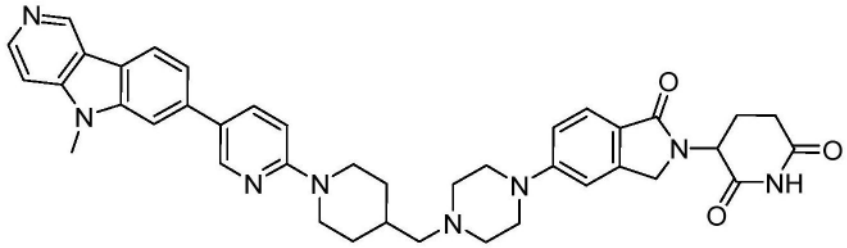
[2116] 向4-[3-(溴甲基)-4-甲氧基羰基-苯基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(12g、29.03mmol、1.00当量)在乙腈(300mL)中的溶液中、添加3-氨基哌啶-2、6-二酮;盐酸盐(7.17g、43.55mmol、1.50当量)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(11.26g、87.09mmol、15mL、3.00当量)。将溶液在80℃下搅拌16小时。LCMS显示反应几乎完成。将反应混合物冷却至20℃且过滤。将固体用乙腈(30mL)洗涤。获得呈白色固体的4-[2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(6g、14mmol、48%收率)。

[2117] 步骤8:3-(1-氧代-5-哌嗪-1-基-异吲哚啉-2-基)哌啶-2、6-二酮

[2118] 

[2119] 向4-[2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(6g、14mmol、1.00当量)在二噁烷(70mL)中的混合物中、添加盐酸盐/二噁烷(4M、100mL、28.57当量)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物倒入乙酸乙酯(400mL)内且搅拌30分钟。过滤悬浮液且收集固体。获得呈白色固体的3-(1-氧代-5-哌嗪-1-基-异吲哚啉-2-基)哌啶-2、6-二酮(5g、13.71mmol、98％收率、盐酸盐)。

[2120] 步骤9:3-(5-(4-((1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2、6-二酮

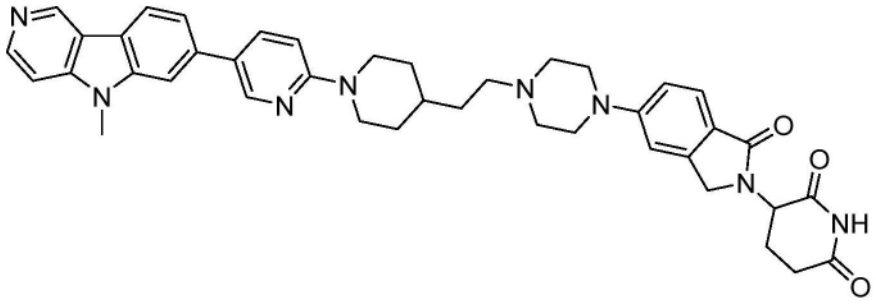
[2121] 

[2122] 将1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲醛(58mg、0.15mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(32mg、0.23mmol)、3-(1-氧代-5-(哌嗪-1-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2、6-二酮(51mg、0.15mmol)和乙酸(0.5ml)在甲醇(4ml)中的混合物在室温下搅拌30分钟。随后添加氰基硼氢化钠(21mg、2.10mmol)并在室温下搅拌1小时。将混合物在乙酸乙酯(30ml)和盐水(30ml)之间分配、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过制备型TLC(用10％甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈浅黄色固体的3-(5-(4-((1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2、6-二酮(57mg、收率53％)。

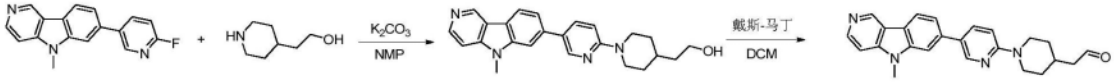
[2123] ^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d6):δ1.11-1.23(m、4H)、1.82-1.99(m、4H)、2.30-2.39(m、3H)、2.60(br、4H)、2.86-2.94(m、3H)、3.17(s、2H)、3.98(s、3H)、4.10(br、1H)、4.21(d、J＝16.8Hz、1H)、4.32-4.41(m、3H)、5.05(dd、J＝13.2Hz、1H)、6.96(d、J＝9.2Hz、1H)、706-7.08(m、2H)、7.53(d、J＝8.4Hz、1H)、7.62(d、J＝8.0Hz、1H)、7.69(d、J＝6.0Hz、1H)、7.95(s、1H)、8.02(dd、J＝9.2Hz、1H)、8.30(dd、J＝8.4Hz、1H)、8.51(d、J＝5.6Hz、1H)、8.64(s、1H)、9.38(s、1H)、10.95(s、1H).(M+H)$^{+}$683.5.

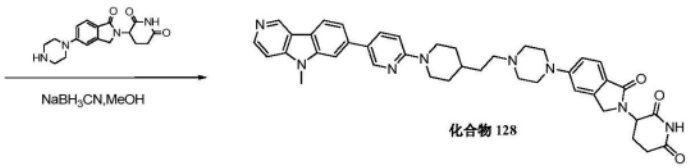
[2124] 示例性化合物128的合成方案

[2125] 3-(5-(4-(2-(1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2、6-二酮

[2126] 

[2127] 使用对于化合物127所述的程序、根据下文合成方案制备。

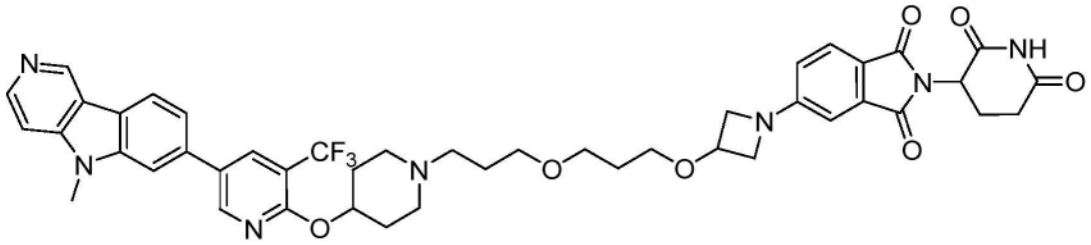


[2128] 

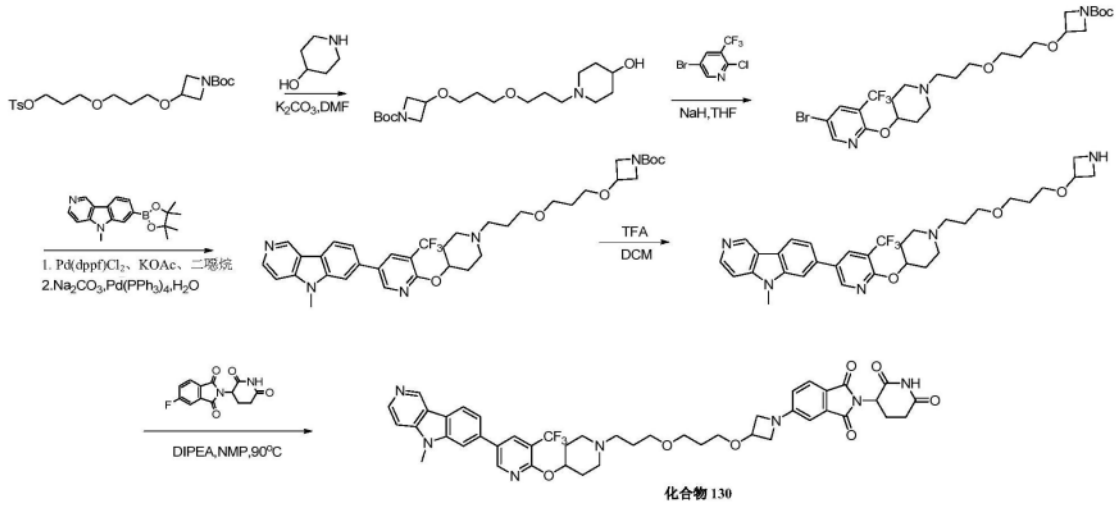
[2129] 化合物128:^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d6)δ1.16-1.23(m、3H)、1.40-1.50(m、2H)、1.61(br、1H)、1.76-1.78(m、2H)、1.94-1.96(m、1H)、2.38-2.41(s、3H)、2.51-2.56(m、4H)、2.82-2.90(m、3H)、3.29-3.33(m、4H)、3.95(s、3H)、4.18-4.22(m、1H)、4.30-4.39(m、3H)、5.02-5.08(m、1H)、6.95(d、J=8.8Hz、1H)、7.05-7.06(m、2H)、7.50-7.69(m、3H)、7.91(s、1H)、8.00(dd、J=8.8、2.2Hz、1H)、8.28(d、J=8.0Hz、1H)、8.48(d、J=5.8Hz、1H)、8.62(d、J=2.0Hz、1H)、9.33(s、1H)、10.95(s、1H).(M+H)$^+$697.6.

[2130] 示例性化合物130的合成方案

[2131] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(3-(3-(4-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)丙氧基)丙氧基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮

[2132] 

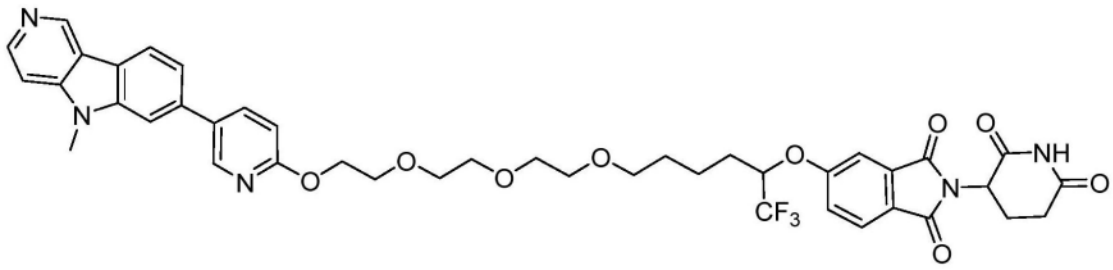
[2133] 根据下文合成方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

[2134] 

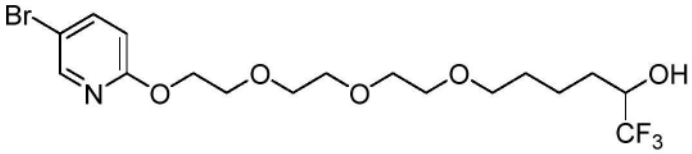
[2135] 化合物130:^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d6):δ1.74-1.80(m、4H)、1.85-1.92(m、2H)、1.97-2.02(m、2H)、2.02-2.15(m、2H)、2.54-2.58(m、2H)、2.67-2.91(m、4H)、3.41-3.50(m、8H)、3.81-3.88(m、2H)、3.98(s、3H)、4.25(t、J＝7.8Hz、2H)、4.44-4.49(m、1H)、5.05(dd、J＝5.2、12.8Hz、1H)、5.33-5.40(m、1H)、6.66(dd、J＝1.6、8.4Hz、1H)、6.80(d、J＝1.2Hz、1H)、7.63-7.72(m、3H)、8.10(s、1H)、8.36(d、J＝8.4Hz、1H)、8.51(d、J＝4.8Hz、2H)、8.92(s、1H)、9.39(s、1H)、11.06(s、1H).(M+H)$^+$854.6.

[2136] 示例性化合物129的合成方案

[2137] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1、1、1-三氟-6-(2-(2-(2-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)己-2-基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

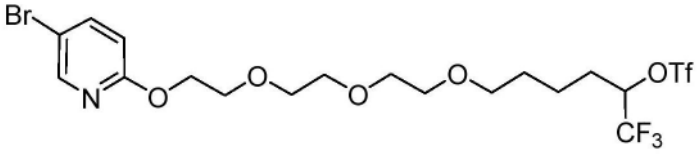
[2138] 

[2139] 步骤1:6-(2-(2-(2-(5-溴吡啶-2-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-1、1、1-三氟己-2-醇

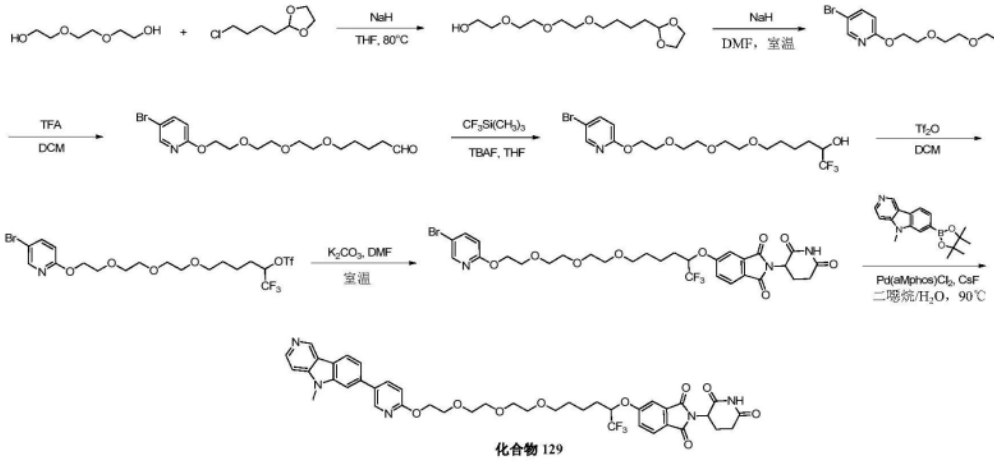
[2140] 

[2141] 在室温下、向5-(2-(2-(2-(5-溴吡啶-2-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)戊醛(575mg、1.47mmol)[根据下文方案并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备]和$CF_3Si(CH_3)_3$(320mg、2.21mmol)在THF中的溶液中、添加TBAF(1M、2.2mL、2.20mmol)。将反应在室温下搅拌3小时。用1N HCl(3mL)淬灭后、将混合物用EA(30mL)萃取、用盐水洗涤。将有机相干燥、真空浓缩。通过硅胶(PE:EA＝2:1)纯化残余物、以得到6-(2-(2-(2-(5-溴吡啶-2-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-1、1、1-三氟己-2-醇(400mg、60％收率)。

[2142] 步骤2:6-(2-(2-(2-(5-溴吡啶-2-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-1,1,1-三氟己-2-基三氟甲磺酸酯

[2143] 

[2144] 在0℃下,向6-(2-(2-(2-(5-溴吡啶-2-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-1,1,1-三氟己-2-醇(130mg,0.28)和吡啶(67mg,0.85mmol)在DCM中的溶液中,添加Tf_2O(120mg,0.42mmol)。将所得到的溶液升温至室温,保持1小时。将反应物用DCM(10mL)稀释,用水,盐水洗涤且真空浓缩,以得到6-(2-(2-(2-(5-溴吡啶-2-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-1,1,1-三氟己-2-基三氟甲磺酸酯(160mg,96%)。

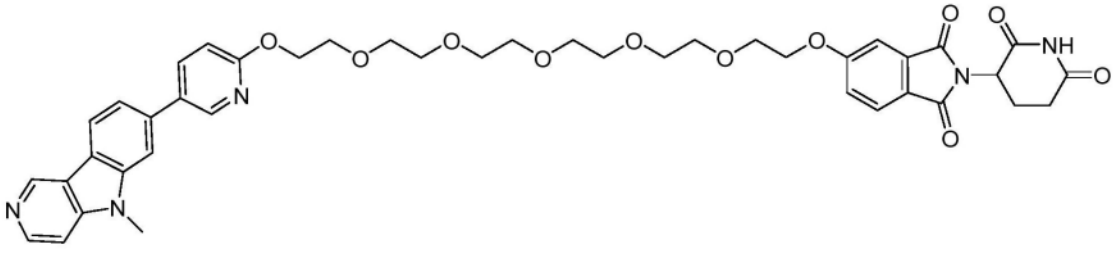
[2145] 

化合物129

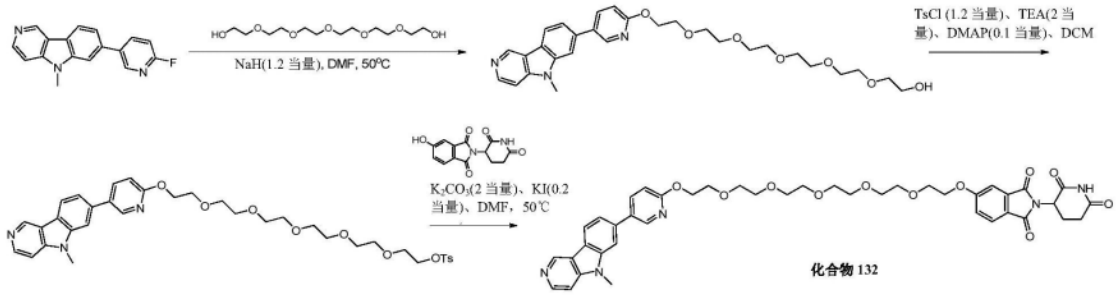
[2146] 化合物129:^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.25(s,1H),8.48(s,1H),8.39(s,1H),8.09(d,J=8.0Hz,1H),7.82(d,J=8.0Hz,1H),7.72(d,J=8.4Hz,1H),7.46(s,1H),7.36-7.41(m,2H),7.19-7.24(m,2H),6.82(d,J=8.8Hz,1H),4.86-4.91(m,1H),4.58-4.63(m,1H),4.45-4.48(m,2H),3.78-3.82(m,5H),3.55-3.80(m,9H),3.39-3.50(m,3H),2.69-2.82(m,6H),1.96-2.05(m,2H),1.81-1.89(m,2H).$(M+H)^+$818.5.

[2147] 示例性化合物131的合成方案

[2148] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((17-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氧基)异吲哚啉-1,3-二酮

[2149] 

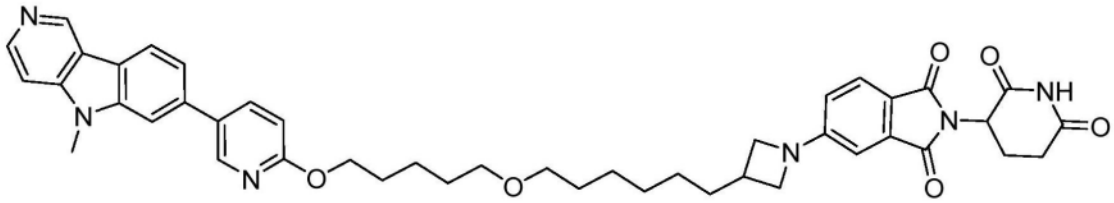
[2150] 根据下文方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

[2151] 

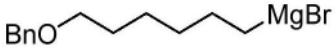
[2152] 使用与化合物131类似的程序、制备下述化合物:化合物132。

[2153] 示例性化合物133的合成方案

[2154] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(6-((5-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)戊基)氧基)己基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮

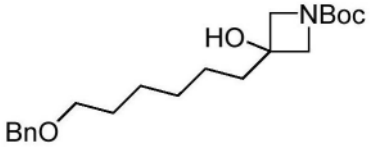
[2155] 

[2156] 步骤1:(6-(苄氧基)己基)溴化镁

[2157] 

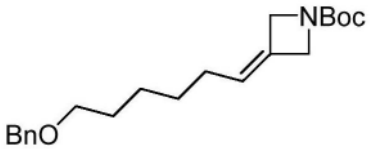
[2158] 将(((6-溴己基)氧基)甲基)苯(10g、0.037mol)、镁(1.33g、0.055mol)和碘(200mg)在无水四氢呋喃(100ml)中的悬浮液在50℃下搅拌2小时。碘消失且将混合物再搅拌1小时、以得到(6-(苄氧基)己基)溴化镁(粗制)、其无需进一步纯化用于下一步中。

[2159] 步骤2:叔丁基3-(6-(苄氧基)己基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸酯

[2160] 

[2161] 在0℃下、向3-氧代氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(5.2g、0.031mol)在无水四氢呋喃(50ml)中的溶液中、添加(6-(苄氧基)己基)溴化镁。允许所得到的混合物升温至室温、并且在室温下搅拌16小时。过滤混合物且浓缩滤液。将残余物在乙酸乙酯(50ml)和水(100ml)之间分配。收集有机层、用盐水(30ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物用硅胶快速色谱法(用33-50%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈无色油的3-(6-(苄氧基)己基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(1.7g、两个步骤12%)。

[2162] 步骤3:3-(6-(苄氧基)亚己基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[2163] 

[2164] 向3-(6-(苄氧基)己基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(800mg、2.2mmol)在甲苯(10ml)中的搅拌溶液中、添加1-甲氧基-N-三乙基氨基磺酰基-亚胺甲酸酯(伯吉斯试剂)

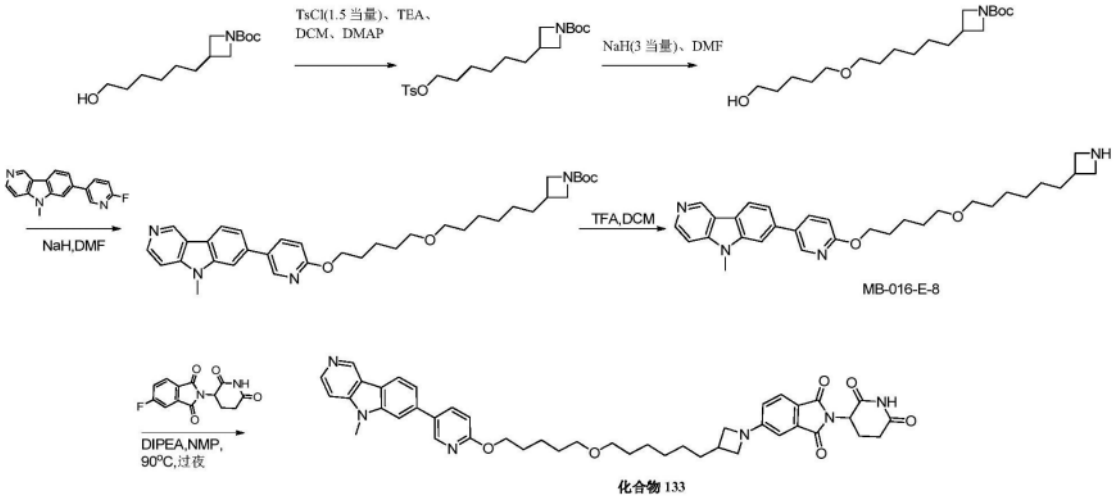
(1.57g、6.6mmol)。允许所得到的溶液升温至90℃且在该温度下搅拌2小时。将混合物倒入水(20ml)内、并且用乙酸乙酯(20ml x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(20ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速柱色谱法(用30%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈无色油的3-(6-(苄氧基)亚己基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(125mg、收率16%)。

[2165] 步骤4:3-(6-羟基己基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[2166]

[2167] 将3-(6-(苄氧基)亚己基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(125mg、0.36mmol)、钯碳(10%、50mg)在甲醇(30ml)中的混合物在室温下在氢气气氛(氢气球)下搅拌3小时。TLC显示反应完成。通过过滤去除钯碳并用甲醇(5ml x 2)洗涤。将合并的滤液减压浓缩、以获得呈无色油的3-(6-羟基己基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(88mg、收率:95%)。

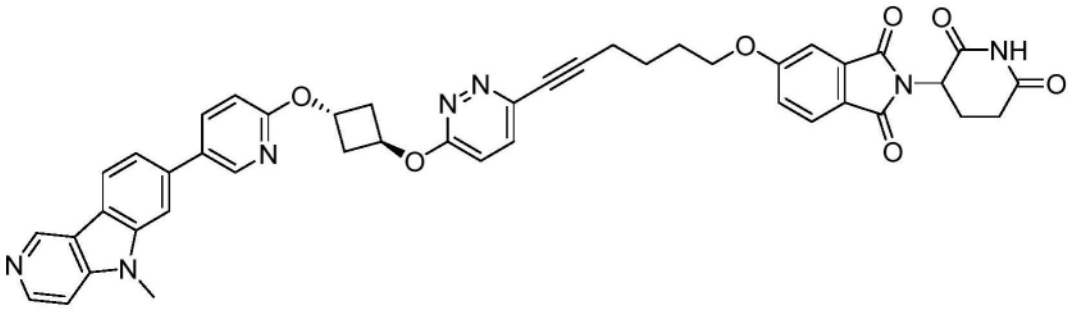
[2168] 根据下文方案、并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序、将3-(6-羟基己基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯转化为最终化合物、2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(6-((5-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)戊基)氧基)己基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮。

[2169] 

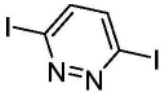
[2170] 化合物133:1H NMR(400Hz、D6-DMSO):δ1.24-1.35(m、7H)、1.46-1.57(m、8H)、1.72-1.82(m、2H)、1.98-2.01(m、3H)、2.57-2.74(m、3H)、2.81-2.99(m、2H)、3.57-3.59(m、2H)、3.98(s、3H)、4.06-4.08(m、2H)、4.33(s、2H)、5.03-5.06(m、1H)、6.54-6.66(m、1H)、6.69(s、1H)、6.93-6.95(m、1H)、7.57-7.71(m、3H)、8.02(s、1H)、8.19-8.21(m、1H)、8.34-8.36(m、1H)、8.53-8.58(m、1H)、8.66(s、1H)、9.41(s、1H)、11.08(s、1H).$(M+H)^+$757.6.

[2171] 示例性化合物134的合成方案

[2172] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((6-(6-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)哒嗪-3-基)己-5-炔-1-基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

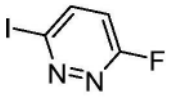
[2173] 

[2174] 步骤1:3、6-二碘哒嗪

[2175] 

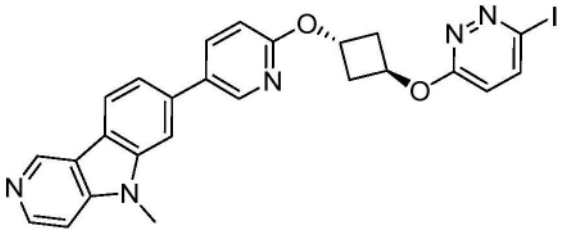
[2176] 将3、6-二氯哒嗪(5.0g、34.0mmol)和碘化钠(50g、0.68mol)在丙酮(50ml)中的混合物在65℃下搅拌3小时。将反应混合物用水(100ml)淬灭、并且用乙酸乙酯(200ml x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(200ml x 2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到残余物、所述残余物通过硅胶快速柱色谱法(用40％乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈褐色固体的3、6-二碘哒嗪(5.4g、4.9mol、48％收率)。

[2177] 步骤2:3-氟-6-碘哒嗪

[2178] 

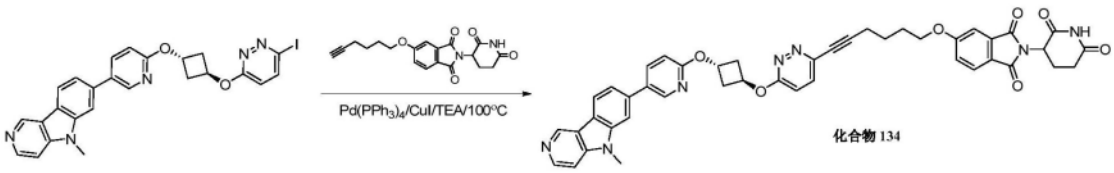
[2179] 将3、6-二氯哒嗪(1g、3.0mmol)、氟化铯(413mg、0.9mol)在二甲亚砜(10ml)中的混合物在140℃下搅拌过夜。将反应混合物在水(50ml)和乙酸乙酯(100ml)之间分配。收集有机层、用盐水(100ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到残余物、所述残余物用硅胶快速柱色谱法(用20％乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)进行纯化、以得到3-氟-6-碘哒嗪(840mg)。

[2180] 步骤3:7-(6-((1r、3r)-3-((6-碘哒嗪-3-基)氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚

[2181] 

[2182] 在0℃下、将(1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁醇(100mg、0.29mmol)、3-氟-6-碘哒嗪(300mg、0.10mmol)在1-甲基吡咯烷-2-酮(5ml)中的溶液添加氢化钠(在矿物油中60％)(110mg、2.7mmol)中。允许所得到的混合物升温至室温、保持1小时。将反应混合物在0℃下用水(10ml)淬灭、并且用乙酸乙酯(20ml x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速色谱法(用20％甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈褐色固体的7-(6-((1r、3r)-3-((6-碘哒嗪-3-基)氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(70mg、0.13mmol、收率44％)。

[2183] 根据下文方案、并且使用上述程序(化合物73的步骤6和化合物180的步骤1)、将7-(6-((1r、3r)-3-((6-碘哒嗪-3-基)氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚转化为最终化合物、2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((6-(6-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)哒嗪-3-基)己-5-炔-1-基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮。

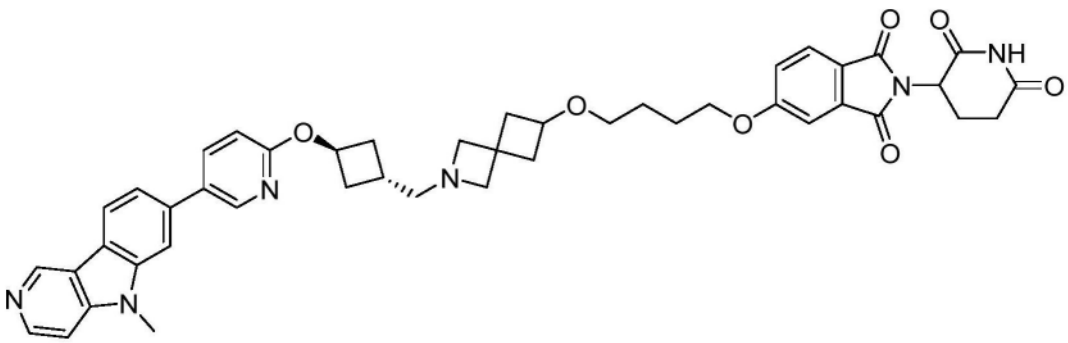
[2184] 

[2185] 化合物134:^{1}HNMR(400MHz、DMSO-d_6):δ1.74-1.78(m、2H)、1.92-1.95(m、2H)、2.03-2.07(m、1H)、2.54-2.62(m、4H)、2.68-2.71(m、4H)、2.85-2.93(m、1H)、3.96(s、3H)、4.23-4.27(m、2H)、5.09-5.14(m、1H)、5.45-5.48(m、1H)、5.55-5.58(m、1H)、7.01(d、J＝8.8Hz、1H)、7.24-7.26(m、1H)、7.36-7.38(m、1H)、7.45(m、1H)、7.62-7.68(m、3H)、7.82(d、J＝8.0Hz、1H)、7.99(s、1H)、8.21-8.24(m、1H)、8.33(d、J＝8.0Hz、1H)、8.49-8.51(m、1H)、8.64-8.65(m、1H)、9.37(s、1H)、11.12(s、1H).(M+H)$^+$776.5.

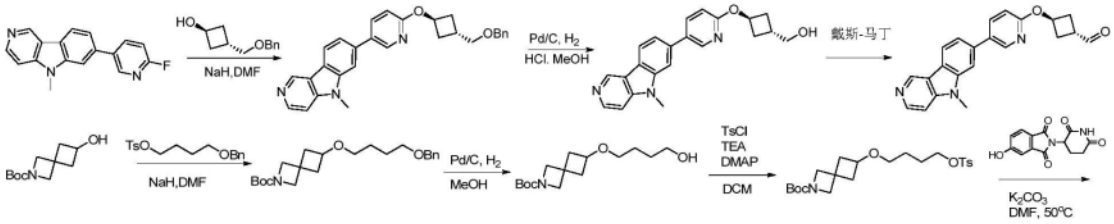
[2186] 另外、使用先前对于将化合物102转化为化合物110描述的氢化程序、由化合物134制备化合物149。

[2187] 示例性化合物145的合成方案

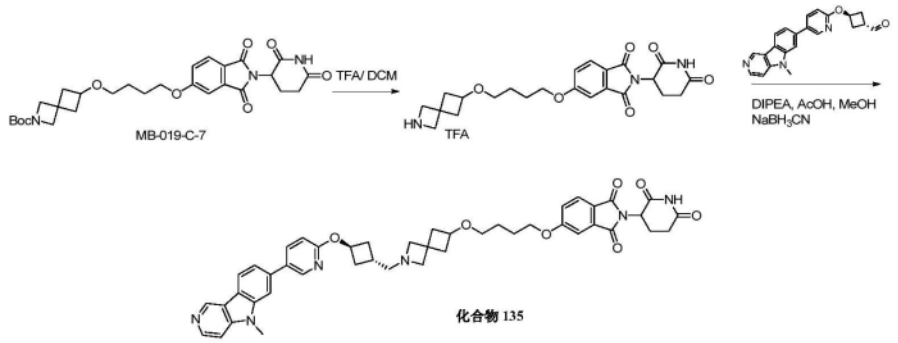
[2188] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((2-(((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)氧基)丁氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

[2189] 

[2190] 根据下文方案并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。



[2191]

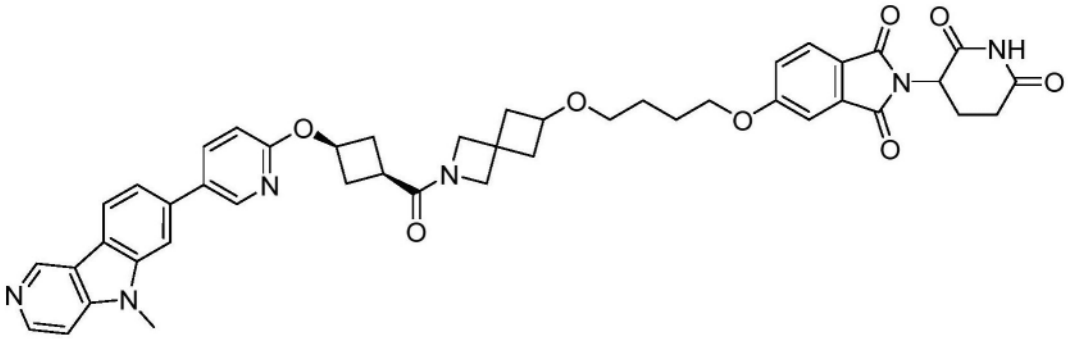


[2192] 化合物135:^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d_6):1.60-1.80(m、6H)、1.92-2.07(m、5H)、2.16-2.26(m、3H)、2.34-2.40(m、2H)、2.55-2.67(m、4H)、2.84-2.93(m、1H)、3.26-3.31(m、4H)、3.78-3.82(m、1H)、3.96(s、3H)、4.18(t、J=6.0Hz、2H)、5.05-5.27(m、2H)、6.90-6.94(m、1H)、7.33-7.35(m、1H)、7.42(s、1H)、7.60-7.63(m、2H)、7.83(d、J=8.4Hz、1H)、7.98(s、1H)、8.17-8.20(m、1H)、8.32(d、J=8.0Hz、1H)、8.51(d、J=6.0Hz、1H)、8.62(s、1H)、9.36(s、1H)、11.12(s、1H).(M+H)$^+$783.6.

[2193] 示例性化合物136的合成方案

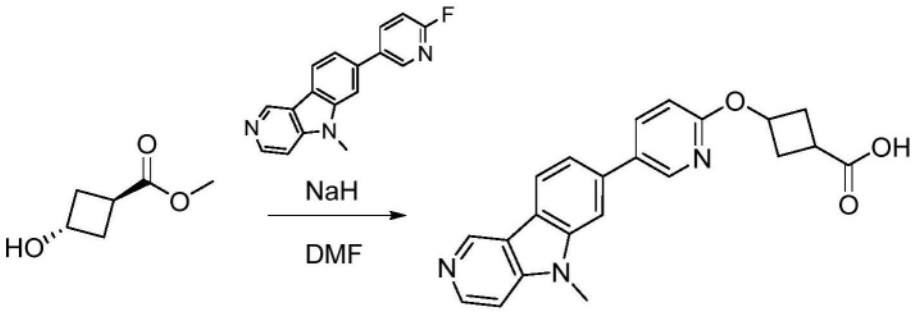
[2194] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((2-((1s、3s)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁烷-1-羰基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)氧基)丁氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

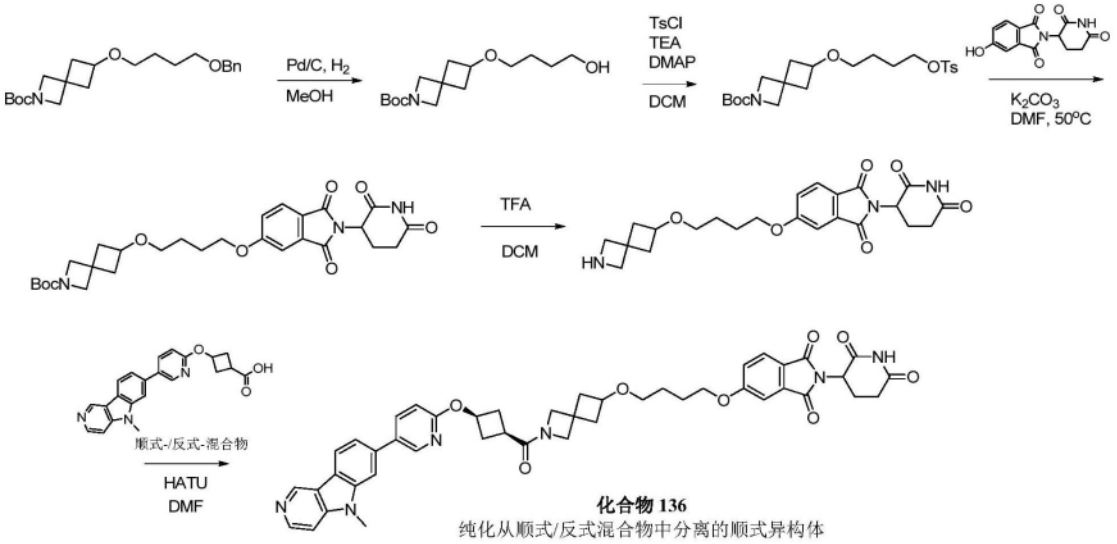
[2195]



[2196] 根据下文方案并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

[2197]



[2198] 

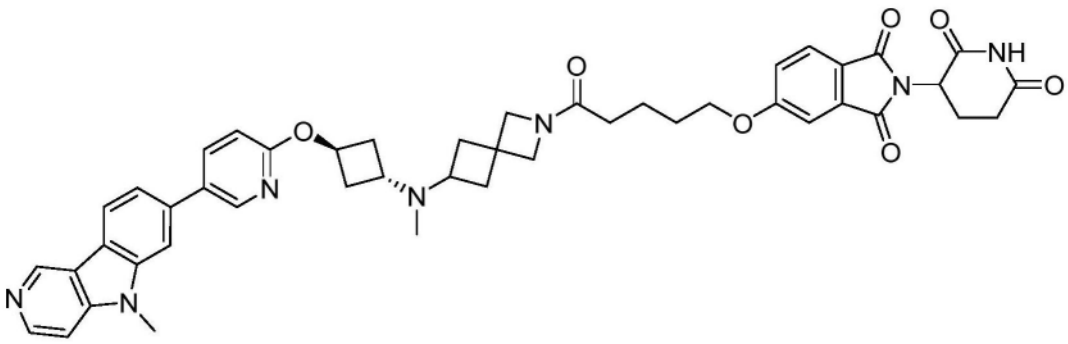
化合物 136

纯化从顺式/反式混合物中分离的顺式异构体

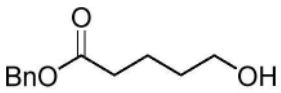
[2199] 化合物136:1HNMR(400MHz、DMSO-d_6):δ1.61-1.65(m、2H)、1.77-1.80(m、2H)、1.99-2.08(m、4H)、2.14-2.20(m、2H)、2.44-2.46(m、3H)、2.55-2.61(m、4H)、2.72-2.76(m、1H)、2.85-2.93(m、1H)、3.79-3.84(m、3H)、3.96(s、3H)、4.04-4.09(m、2H)、4.17-4.20(m、2H)、5.10-5.14(m、2H)、6.93(d、J=8.4Hz、1H)、7.34-7.42(m、2H)、7.61-7.65(m、2H)、7.83(d、J=8.0Hz、1H)、7.99(s、1H)、8.18-8.20(m、1H)、8.32(d、J=8.4Hz、1H)、8.50(d、J=6.0Hz、1H)、8.62(d、J=0.8Hz、1H)、9.37(s、1H)、11.12(s、1H).$(M+H)^+$797.5.

[2200] 示例性化合物137的合成方案

[2201] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(6-(甲基((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-5-氧代戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

[2202] 

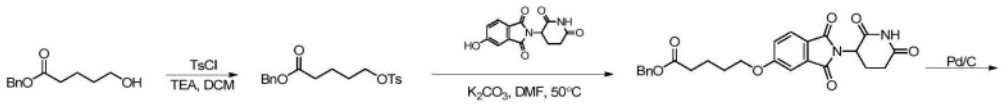
[2203] 步骤1:5-羟基戊酸苄酯

[2204] 

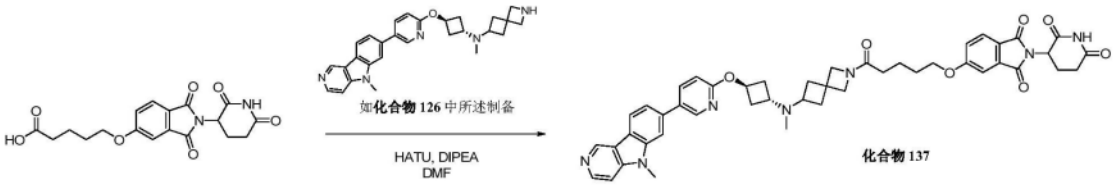
[2205] 将四氢-2H-吡喃-2-酮(1g、10mmol)和氢氧化钠(400mg、10mmol)在水(15ml)中的混合物在70℃下搅拌16小时。减压浓缩混合物、以得到粗残余物、所述粗残余物溶解于丙酮(20ml)中、随后在室温下依次添加四丁基溴化铵(161mg、0.5mmol)和苄基溴(2g、12mmol)。将混合物在60℃下搅拌4小时。TLC显示反应完成。将混合物浓缩、并且将残余物在乙酸乙酯(30ml)和水(50ml)之间分配。收集有机层、用盐水(30ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物用硅胶快速色谱法(用33-50%乙酸乙酯的己烷溶液

洗脱)进行纯化、以获得呈浅黄色固体的5-羟基戊酸苄酯(500mg、24%)。

[2206] 根据下文方案、并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序、将5-羟基戊酸苄酯转化为最终化合物、2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(6-(甲基((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-5-氧代戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮。



[2207]

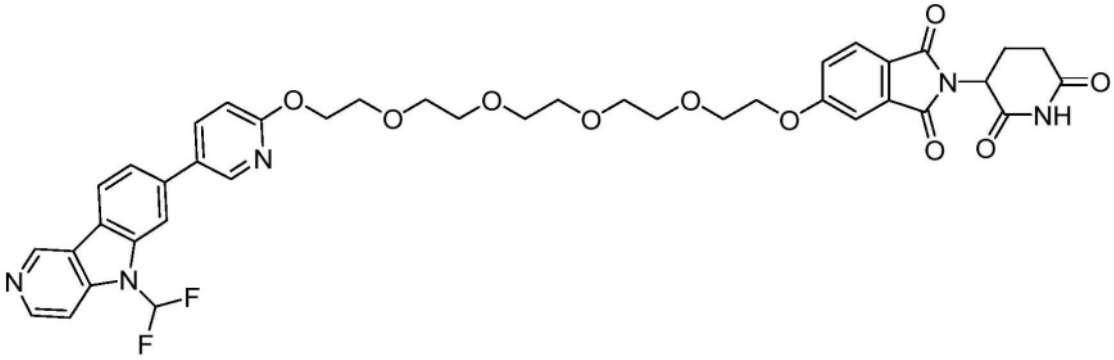


[2208] 化合物137:^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d6):δ1.58-1.63(m、2H)、1.72-1.77(m、2H)、2.03-2.11(m、3H)、2.33-2.47(m、8H)、2.54-2.62(m、2H)、2.78-2.90(m、3H)、3.41-3.48(m、3H)、3.75-3.79(m、1H)、3.80-3.87(m、1H)、4.02(s、3H)、4.06(s、1H)、4.13-4.18(m、3H)、5.10-5.14(m、1H)、5.25-5.28(m、1H)、6.96-7.00(m、1H)、7.33-7.42(m、2H)、7.70(d、J=8.4Hz、1H)、7.80-7.84(m、2H)、8.06(s、1H)、8.23-8.26(m、1H)、8.39(d、J=8.0Hz、1H)、8.57-8.67(m、2H)、9.49(s、1H)、11.12(s、1H).(M+H)$^+$810.6.

[2209] 示例性化合物138的合成方案

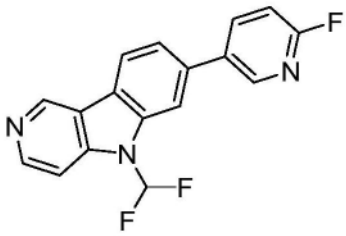
[2210] 5-((14-((5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基甲基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷基)氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮

[2211]



[2212] 步骤1:5-(二氟甲基)-7-(6-氟吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚

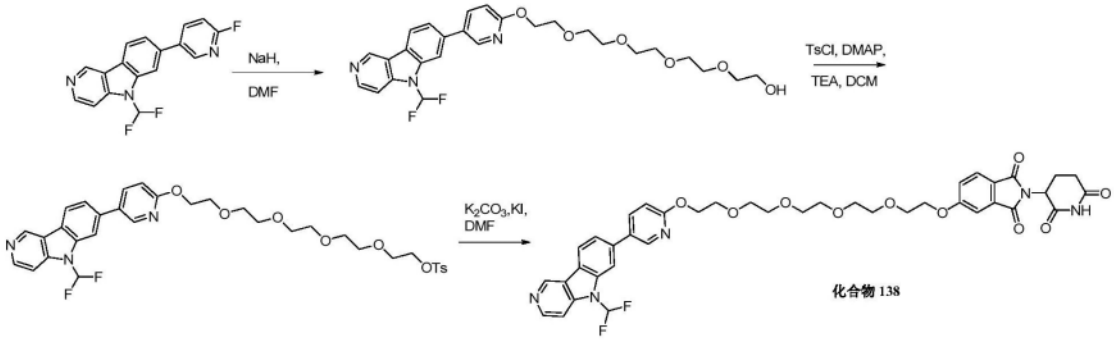
[2213]



[2214] 在0℃下、向7-(6-氟吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(500mg、1.90mmol)在无水N、N-二甲基甲酰胺(6ml)中的溶液中、添加氢化钠(在矿物油中60%)(380mg、9.50mmol)、并且将所得到的混合物在室温下搅拌30分钟。然后添加2-氯-2、2-二氟乙酸钠(580mg、

3.80mmol)、并且将所得到的反应混合物在80℃下搅拌5小时。将反应混合物在0℃下用水(30ml)淬灭、并且用乙酸乙酯(30ml)萃取。将合并的有机层用盐水(30ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到残余物、所述残余物通过硅胶快速色谱法(用50％乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈黄色固体的5-(二氟甲基)-7-(6-氟吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚(35mg、收率6％)。

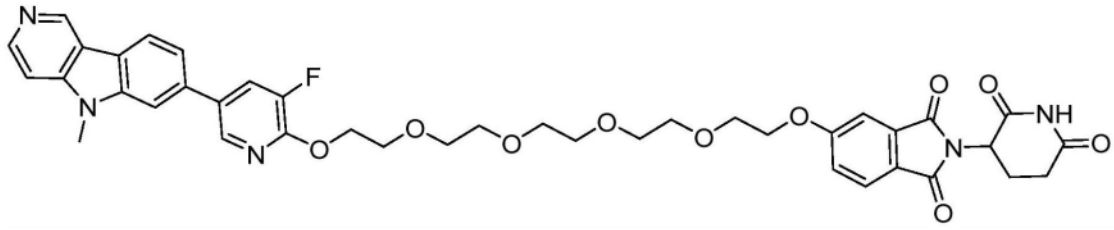
[2215] 根据下文方案、使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序、将5-(二氟甲基)-7-(6-氟吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚转化为最终化合物、5-((14-((5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氧基)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮。

[2216] 

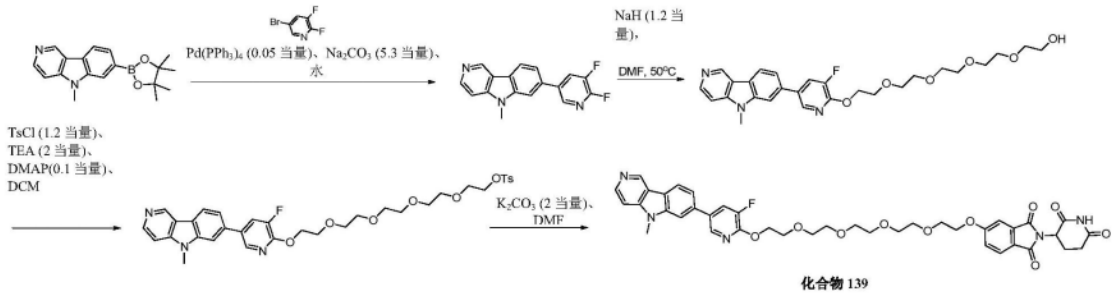
[2217] 化合物138:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ2.01-2.04(m,1H)、2.56-2.67(m,2H)、2.83-2.93(m,1H)、3.52-3.59(m,12H)、3.78(s,4H)、4.29(s,2H)、4.45(s,2H)、5.11(d,J=12.8Hz,1H)、6.98(d,J=8.8Hz,1H)、7.34(d,J=8.4Hz,1H)、7.43(s,1H)、7.76-7.83(m,3H)、8.14-8.18(m,2H)、8.36-8.50(m,2H)、8.61-8.65(m,2H)、9.49(s,1H)、11.11(s,1H).(M+H)$^+$788.5.

[2218] 示例性化合物139的合成方案

[2219] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((14-((3-氟-5-(5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氧基)异吲哚啉-1,3-二酮

[2220] 

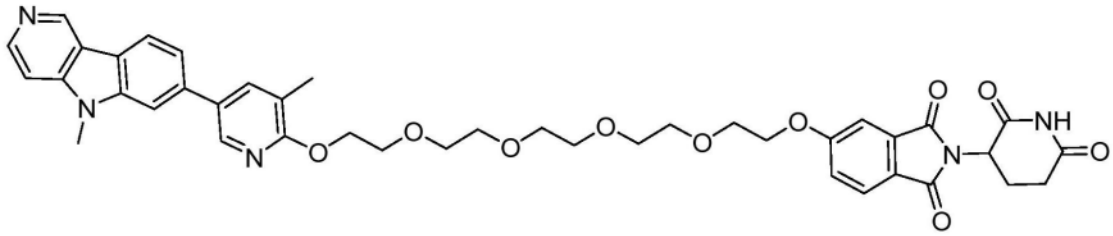
[2221] 根据下文方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

[2222] 

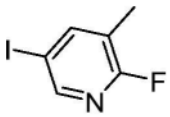
[2223] 示例性化合物140的合成方案

[2224] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((14-((3-甲基-5-(5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲

哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

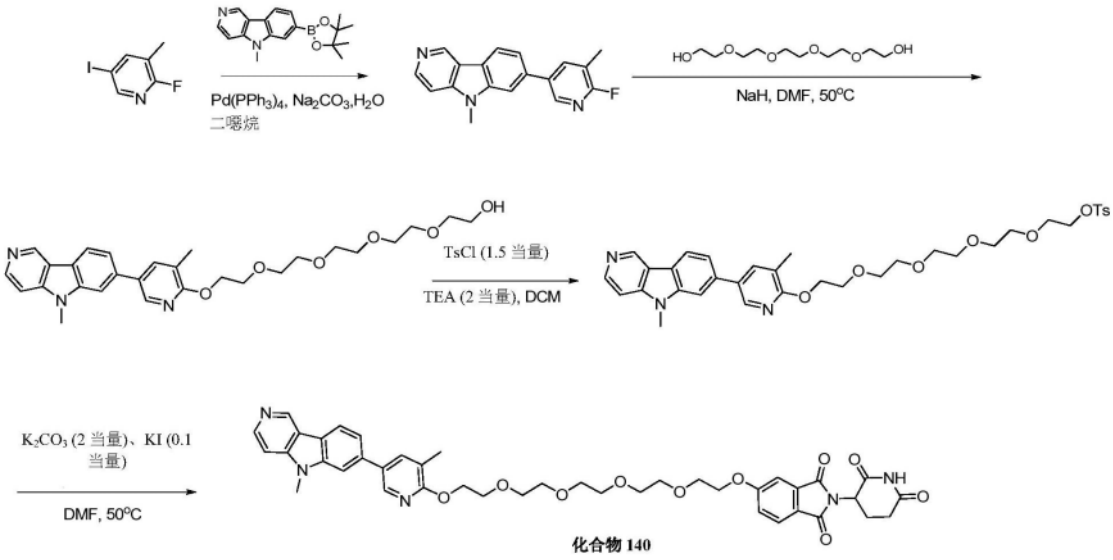
[2225] 

[2226] 步骤1:2-氟-5-碘-3-甲基吡啶

[2227] 

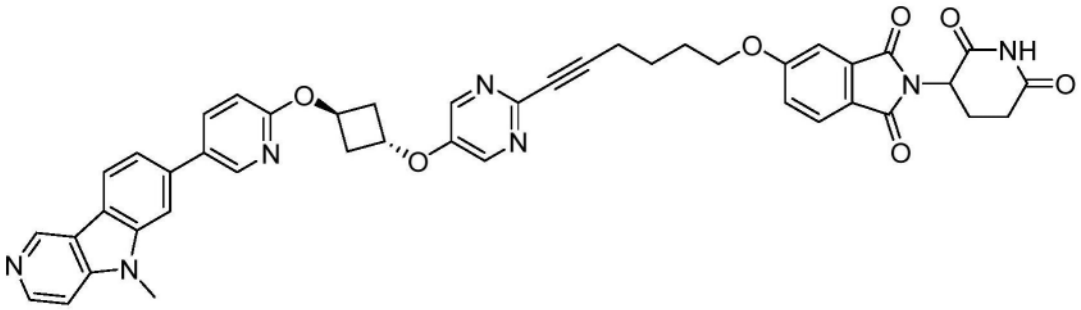
[2228] 向6-氟-5-甲基吡啶-3-胺(300mg、2.4mmol)在N、N-二甲基乙酰胺(10ml)中的混合物添加碘化钾(395mg、2.4mmol)、将碘(306g、1.2mmol)、碘化亚铜(I)(137mg、0.72mmol)和亚硝酸叔丁酯(1.7g、14.4mmol)在90℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(30ml)淬灭、并且用乙酸乙酯(20ml)萃取。将合并的有机层用盐水(30ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到残余物、所述残余物通过硅胶快速色谱法(用10％乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈白色固体的2-氟-5-碘-3-甲基吡啶(350mg、收率62％)。

[2229] 使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序、根据下文方案、将2-氟-5-碘-3-甲基吡啶转化为最终化合物、2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((14-((3-甲基-5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮。

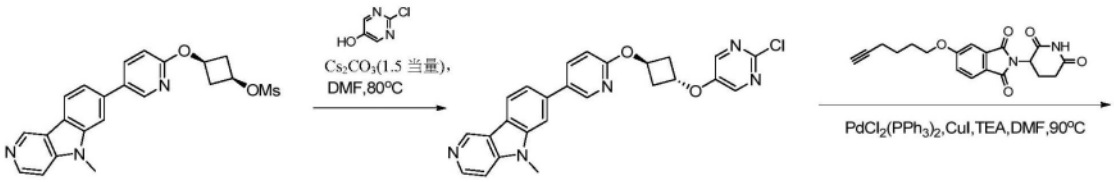
[2230] 

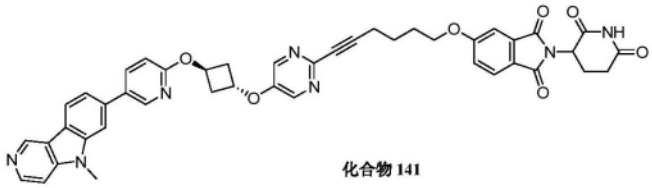
[2231] 示例性化合物141的合成方案

[2232] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((6-(5-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)嘧啶-2-基)己-5-炔-1-基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

[2233] 

[2234] 根据下文方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

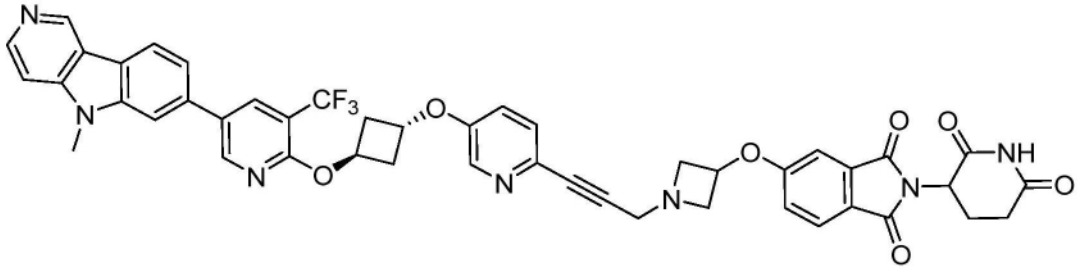


[2235] 

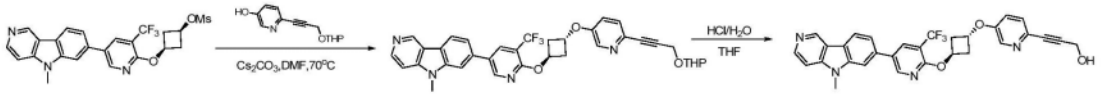
[2236] 另外、使用先前对于将化合物102转化为化合物110描述的氢化程序、由化合物141制备化合物151。

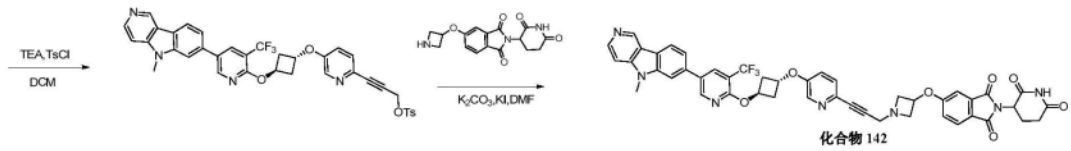
[2237] 示例性化合物142的合成方案

[2238] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-(3-(5-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

[2239] 

[2240] 根据下文方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

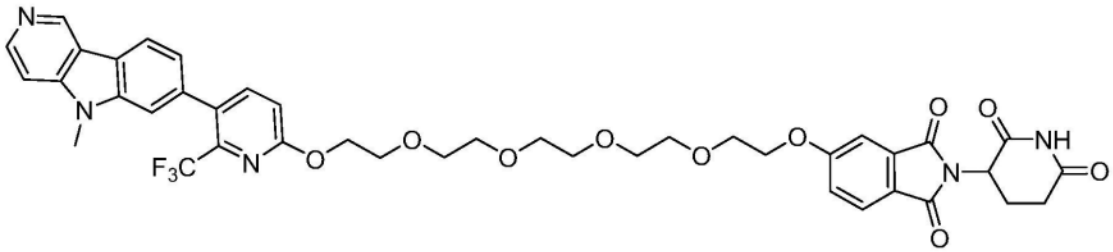


[2241] 

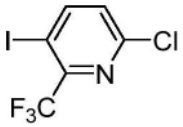
[2242] 示例性化合物143的合成方案

[2243] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((14-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷基)氧基)异吲哚啉-1、3-二

酮

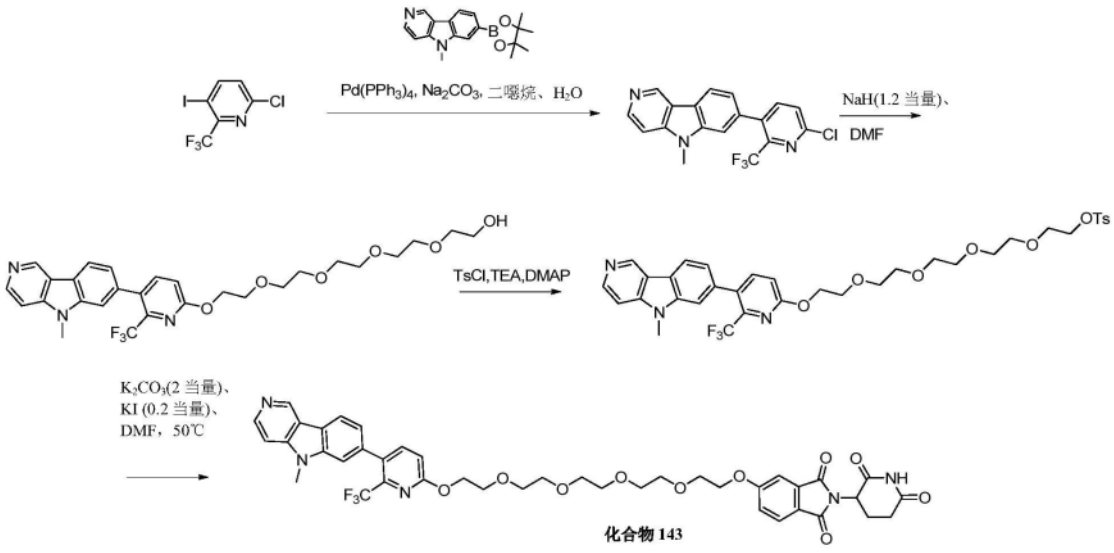
[2244] 

[2245] 步骤1:6-氯-3-碘-2-(三氟甲基)吡啶

[2246] 

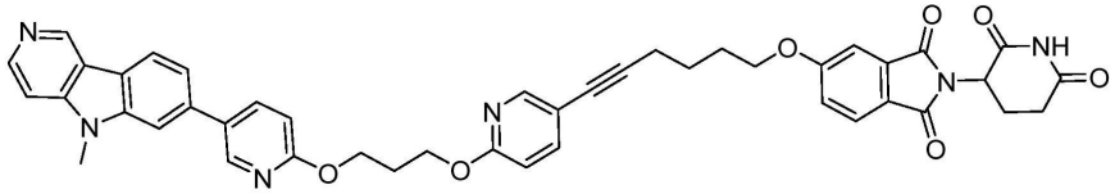
[2247] 在氮气气氛下、在-65℃下、向二异丙基氨化锂(在THF中2M、3.03mmol)在四氢呋喃(15ml)中的溶液中、添加2-氯-6-(三氟甲基)吡啶(500mg、2.75mmol)的四氢呋喃(5ml)溶液。将深褐色溶液在-65℃下搅拌30分钟。在-65℃下、在20分钟内、向反应混合物中添加碘(0.7g、2.75mmol)在四氢呋喃(5ml)中的溶液。在相同温度下再搅拌20分钟后、将反应混合物在0℃下用盐酸(2M、6ml)淬灭且搅拌20分钟。用乙酸乙酯(30ml)萃取反应混合物。将合并的有机层用盐水(30ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到残余物、所述残余物通过硅胶快速色谱法(用1%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈褐色油的6-氯-3-碘-2-(三氟甲基)吡啶(316mg、收率37%)。

[2248] 使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序、根据下文方案、将6-氯-3-碘-2-(三氟甲基)吡啶转化为最终化合物、2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((14-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮。

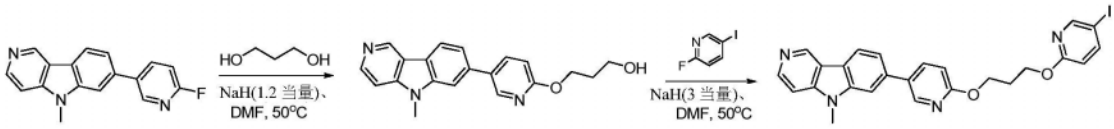
[2249] 

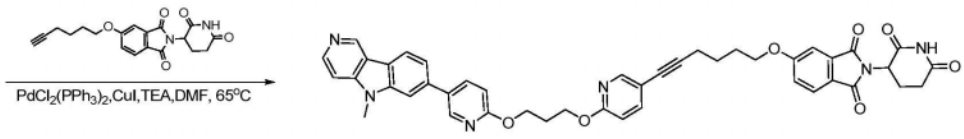
[2250] 示例性化合物146的合成方案

[2251] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((6-(6-(3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)丙氧基)吡啶-3-基)己-5-炔-1-基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

[2252] 

[2253] 根据下文方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

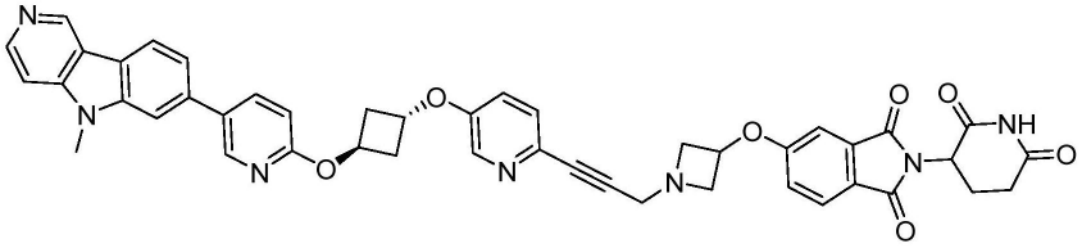


[2254] 

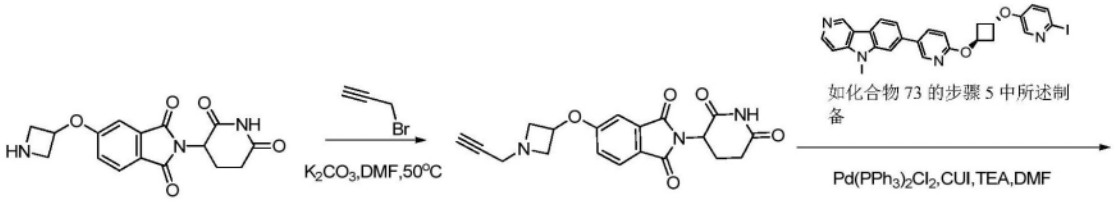
化合物 146

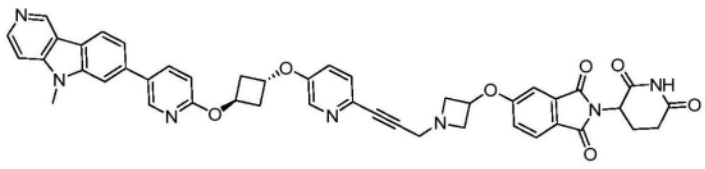
[2255] 示例性化合物152的合成方案

[2256] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-(3-(5-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

[2257] 

[2258] 根据下文方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

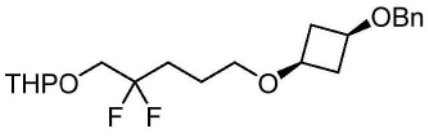


[2259] 

化合物 152

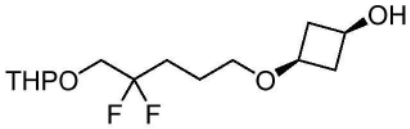
[2260] 示例性化合物150的合成方案

[2261] 步骤1:2-[5-(3-苄氧基环丁氧基)-2、2-二氟-戊氧基]四氢吡喃

[2262] 

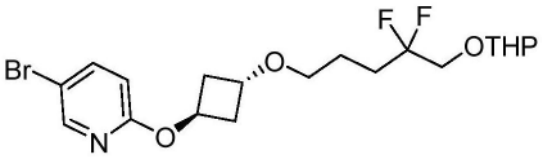
[2263] 在氮气下、在0℃下、向3-苄氧基环丁醇(2.59g、14.53mmol、1.10当量)在N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中的溶液中、添加氢化钠(581mg、14.53mmol、在矿物油中60％、1.10当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时、并且在0℃下、滴加(4,4-二氟-5-四氢吡喃-2-基氧基-戊基)4-甲基苯磺酸酯(5.0g、13.21mmol、1.00当量)的溶液[如对于化合物171所述制备]在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液。将反应混合物在60℃下搅拌6小时。将混合物冷却至25℃、并且倒入冰水(w/w＝1/1)(30mL)内且搅拌15分钟。用乙酸乙酯(100mL×3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(100mL×3)洗涤、用无水硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝1/0、20/1)纯化残余物、以获得呈无色油的2-[5-(3-苄氧基环丁氧基)-2,2-二氟-戊氧基]四氢吡喃(1.75g、4.21mmol、32％收率、92％纯度)。

[2264] 步骤2:3-(4,4-二氟-5-四氢吡喃-2-基氧基-戊氧基)环丁醇

[2265] 

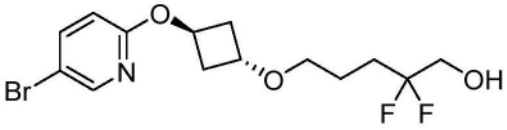
[2266] 在氮气下、向2-[5-(3-苄氧基环丁氧基)-2,2-二氟-戊氧基]四氢吡喃(1.75g、4.55mmol、1.00当量)在甲醇(30mL)中的溶液中、添加活性炭载钯催化剂(1.0g、10％纯度)。将悬浮液真空脱气并用氢气吹扫数次。将混合物在氢(15psi)下在25℃下搅拌16小时。过滤反应混合物并浓缩滤液。通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝10:1至1:1)纯化粗产物、以获得呈无色油的3-(4,4-二氟-5-四氢吡喃-2-基氧基-戊氧基)环丁醇(1.2g、4.08mmol、90％收率)。

[2267] 步骤3:5-溴-2-[3-(4,4-二氟-5-四氢吡喃-2-基氧基-戊氧基)环丁氧基]吡啶

[2268] 

[2269] 在氮气下、在0℃下、向3-(4,4-二氟-5-四氢吡喃-2-基氧基-戊氧基)环丁醇(1.2g、4.08mmol、1.00当量)和5-溴吡啶-2-醇(1.06g、6.12mmol、1.50当量)在甲苯(60mL)中的混合物中、一次性添加1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(1.54g、6.12mmol、1.50当量)和三丁基膦(1.24g、6.12mmol、1.50当量)。将混合物在110℃搅拌16小时。将混合物冷却至25℃且在45℃下减压浓缩。将残余物倒入冰水(w/w＝1/1)(30mL)内且搅拌15分钟。用乙酸乙酯(50mL×3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(50mL×2)洗涤、用无水硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝100/1、50/1)纯化残余物。获得呈黄色油的5-溴-2-[3-(4,4-二氟-5-四氢吡喃-2-基氧基-戊氧基)环丁氧基]吡啶(1.36g、3.02mmol、74.0％收率)。

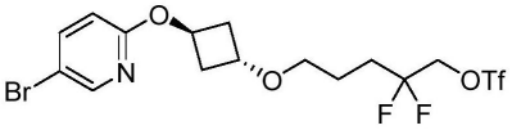
[2270] 步骤4:5-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]-2,2-二氟-戊-1-醇

[2271] 

[2272] 在氮气下、向5-溴-2-[3-(4,4-二氟-5-四氢吡喃-2-基氧基-戊氧基)环丁氧基]吡啶(1.1g、2.44mmol、1.00当量)在四氢呋喃(25mL)中的混合物、一次性添加氯化氢(4M、

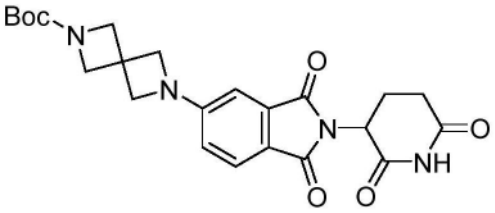
10mL、16.38当量)。然后将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物倒入饱和碳酸氢钠(20mL)内且搅拌15分钟。用乙酸乙酯(50mL×3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(50mL×3)洗涤、用无水硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1、5/1)纯化残余物、以获得呈无色油的5-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]-2、2-二氟-戊-1-醇(700mg、1.91mmol、78%收率)。

[2273] 步骤5:[5-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]-2、2-二氟-戊基]三氟甲磺酸酯

[2274] 

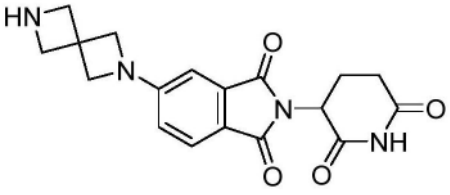
[2275] 在氮气下、在0℃下、向5-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]-2、2-二氟-戊-1-醇(400mg、1.09mmol、1.00当量)和三乙胺(552mg、5.46mmol、5.00当量)在二氯甲烷(10mL)中的混合物中、添加三氟甲磺酰氯(368mg、2.18mmol、2.00当量)。在添加已完成后、将反应混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物在40℃下真空浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5/1)纯化残余物、以获得呈无色油的[5-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]-2、2-二氟-戊基]三氟甲磺酸酯(465mg、0.93mmol、85%收率)。

[2276] 步骤6:6-[2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-1、3-二氧代-异吲哚啉-5-基]-2、6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯

[2277] 

[2278] 在氮气下、向2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-异吲哚啉-1、3-二酮(300mg、1.09mmol、1.00当量)和2、6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯;草酸(317mg、0.65mmol、0.60当量)在(甲基亚磺酰基)甲烷(5mL)中的混合物中、一次性添加N、N-二异丙基乙胺(561mg、4.34mmol、4.00当量)。将混合物加热至120℃且搅拌16小时。将混合物倒入冰水(w/w=1/1)(30mL)内且搅拌10分钟。用乙酸乙酯(50mL×3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(50mL×3)洗涤、用无水硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩。用石油醚:乙酸乙酯(1:1、50mL)研磨残余物、以获得呈黄色固体的6-[2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-1、3-二氧代-异吲哚啉-5-基]-2、6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(420mg、0.92mmol、85%收率)。

[2279] 步骤7:5-(2、6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮

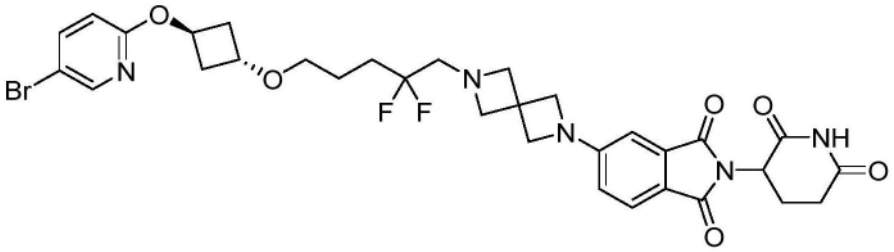
[2280] 

[2281] 将6-[2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-1、3-二氧代-异吲哚啉-5-基]-2、6-二氮杂螺

[2282] [3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(420mg、0.92mmol、1.00当量)在三氟乙酸(1mL)和二氯甲烷(10mL)中的混合物在氮气下在25℃下搅拌1小时。TLC显示反应完成。将混合物在45℃

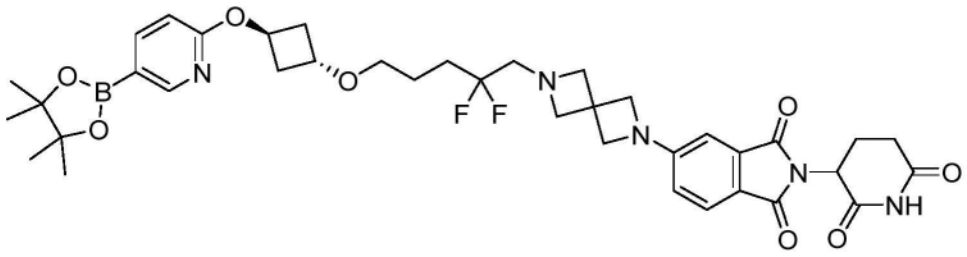
下减压浓缩。通过半制备型反相HPLC(柱:Phenomenex Synergi Max-RP 250*50mm*10um;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:5ACN%-30ACN%、15分钟;50%分子)纯化混合物、以获得呈黄色固体的5-(2、6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮甲酸酯(260mg、0.64mmol、70%收率)。

[2283] 步骤8:5-[6-[5-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]-2、2-二氟-戊基]-2、6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮

[2284] 

[2285] 在氮气下、在25℃下、向[5-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]-2、2-二氟-戊基]三氟甲磺酸酯(460mg、0.92mmol、1.00当量)和5-(2、6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮甲酸酯(443mg、1.11mmol、1.20当量)在乙腈(25mL)和(甲基亚磺酰基)甲烷(5mL)中的混合物中、添加一份碳酸钾(255mg、1.85mmol、2.00当量)。将混合物在25℃下搅拌10小时。LC-MS显示[5-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]-2、2-二氟-戊基]三氟甲磺酸酯被完全消耗、并且检测到具有所需MS的一个主峰。将悬浮液过滤并且真空浓缩。将残余物用乙酸乙酯(100mL)稀释、用盐水(30mL×3))洗涤、用无水硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/1、1/3)纯化残余物、以获得呈黄色固体的5-[6-[5-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]-2、2-二氟-戊基]-2、6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮(320mg、0.45mmol、49%收率)。

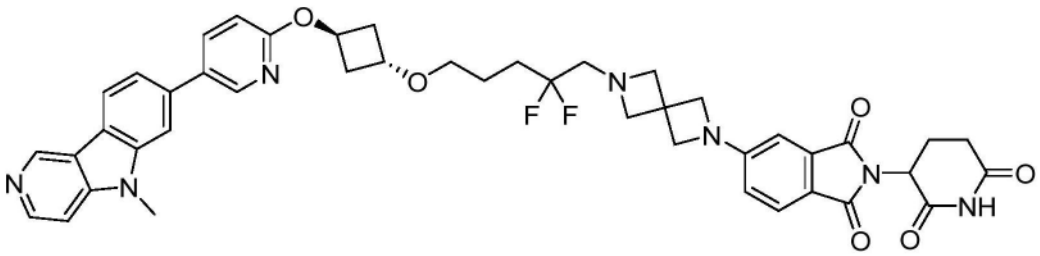
[2286] 步骤9:5-[6-[2、2-二氟-5-[3-[[5-(4、4、5、5-四甲基-1、3、2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-吡啶基]氧基]环丁氧基]戊基]-2、6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮

[2287] 

[2288] 5-[6-[5-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]-2、2-二氟-戊基]-2、6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮(200mg、0.28mmol、1.00当量)、4、4、5、5-四甲基-2-(4、4、5、5-四甲基-1、3、2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1、3、2-二氧杂环戊硼烷(86mg、0.34mmol、1.20当量)、乙酸钾(55mg、0.56mmol、2.00当量)和1、1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(ii)二氯甲烷络合物(23mg、0.02mmol、0.10当量)的二噁烷(10mL)溶液脱气、然后在氮气下加热至90℃、保持2小时。过滤反应混合物并浓缩滤液。通过制备型TLC(二氯甲烷:甲醇=20:1)纯化粗产物、以获得呈黄色油的5-[6-[2、2-二氟-5-[3-[[5-(4、4、5、5-四甲基-1、3、2-二氧硼烷-2-基)-2-吡啶基]氧基]环丁氧基]戊基]-2、6-二

氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮(200mg、0.26mmol、94%收率)。

[2289] 步骤10:5-[6-[2、2-二氟-5-[3-[[5-(5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-2-吡啶基]氧基]环丁氧基]戊基]-2、6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮

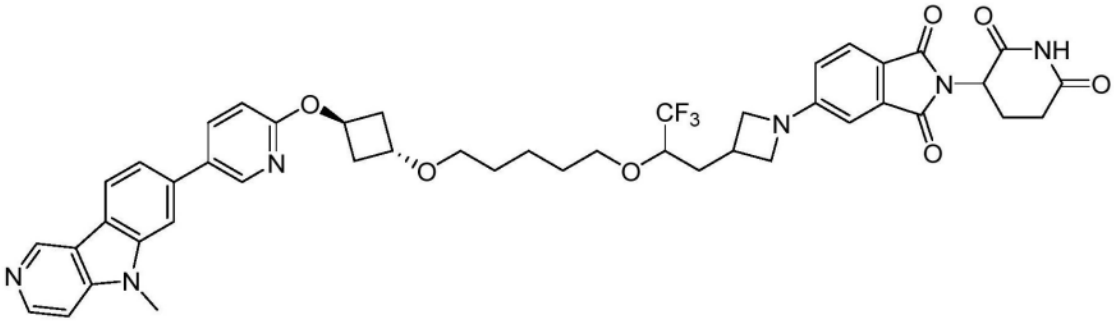
[2290] 

[2291] 5-[6-[2、2-二氟-5-[3-[[5-(4、4、5、5-四甲基-1、3、2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-吡啶基]氧基]环丁氧基]戊基]-2、6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮(200mg、0.26mmol、1.00当量)、7-溴-5-甲基-吡啶并[4、3-b]吲哚(69mg、0.26mmol、1.00当量)、碳酸钠(56mg、0.53mmol、2.00当量)和1、1'双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(ii)二氯甲烷络合物(21mg、0.02mmol、0.10当量)的N、N-二甲基甲酰胺(5mL)和水(0.5mL)溶液脱气、然后在氮气下加热至90℃、保持2小时。LCMS显示反应完成。将混合物冷却至25℃且过滤。将残余物用乙酸乙酯(50mL)稀释、用盐水(30mL×3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、真空浓缩。通过半制备型反相HPLC(18-48%乙腈+0.225%甲酸水溶液、经过10分钟)纯化混合物。然后浓缩收集的级分、以去除大部分乙腈。将溶液冻干。获得呈黄色固体的5-[6-[2、2-二氟-5-[3-[[5-(5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-2-吡啶基]氧基]环丁氧基]戊基]-2、6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮甲酸酯(21.6mg、0.02mmol、9%收率、95%纯度)。

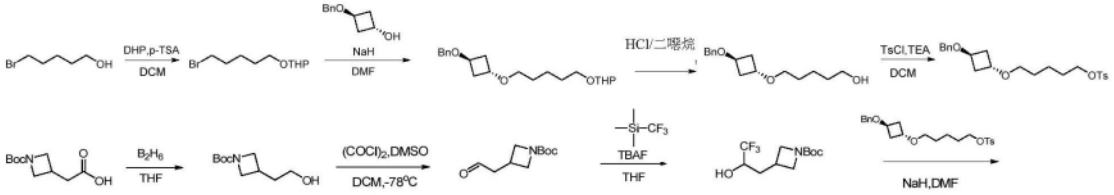
[2292] ^{1}H NMR:(400MHz、DMSO-d_6)δ:10.95(s、1H)、9.14(br s、1H)、8.15(s、1H)、7.52(d、J=9.0Hz、1H)、7.18-7.04(m、5H)、6.83(d、J=6.7Hz、2H)、6.65(d、J=8.5Hz、1H)、6.61(s、1H)、6.54-6.47(m、3H)、6.26(d、J=8.5Hz、2H)、5.05(dd、J=5.0、13.3Hz、1H)、4.38-4.26(m、1H)、4.24-4.11(m、1H)、3.78(br t、J=6.5Hz、4H)、3.54-3.31(m、3H)、3.03-2.83(m、8H)、2.62-2.52(m、3H)、2.47-2.31(m、1H)、2.21-2.04(m、3H)、2.01-1.87(m、3H)、1.71(br d、J=10.7Hz、2H).$(M+H)^+$804.5.

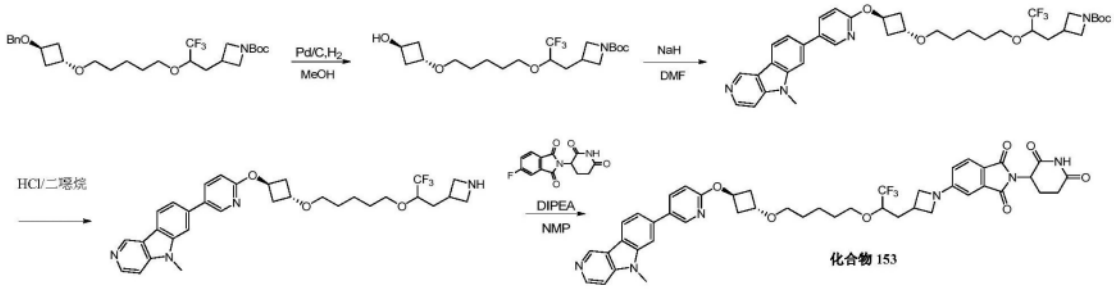
[2293] 示例性化合物153的合成方案

[2294] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(3、3、3-三氟-2-((5-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)戊基)氧基)丙基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮

[2295] 

[2296] 根据下文方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

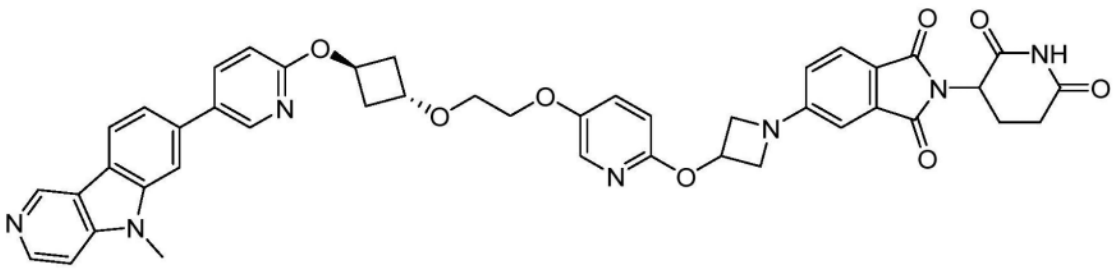


[2297] 

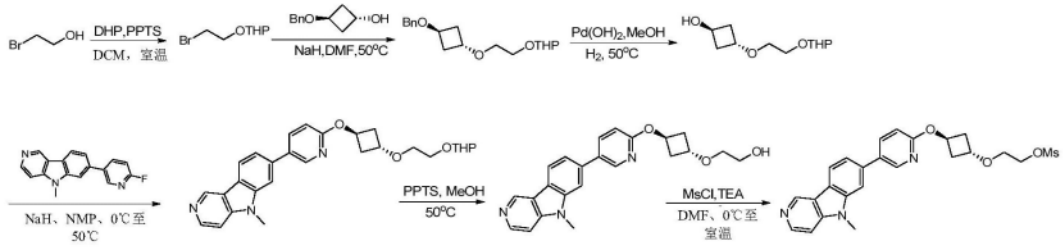
[2298] 使用化合物153的程序、制备下述化合物:化合物154。

[2299] 示例性化合物155的合成方案

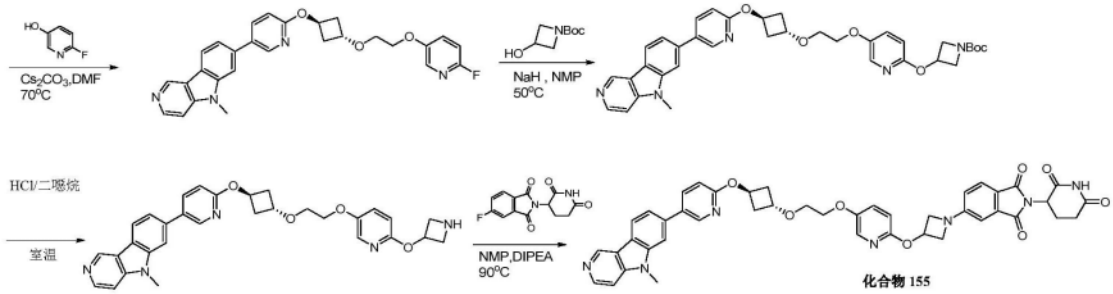
[2300] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((5-(2-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)乙氧基)吡啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮

[2301] 

[2302] 根据下文方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。



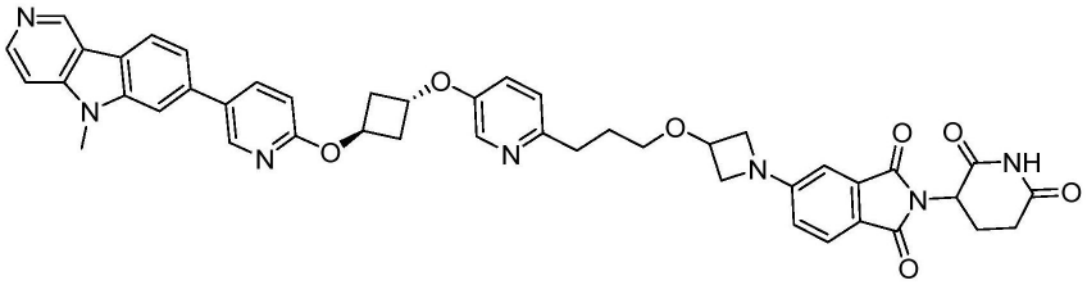
[2303]



[2304] 示例性化合物156的合成方案

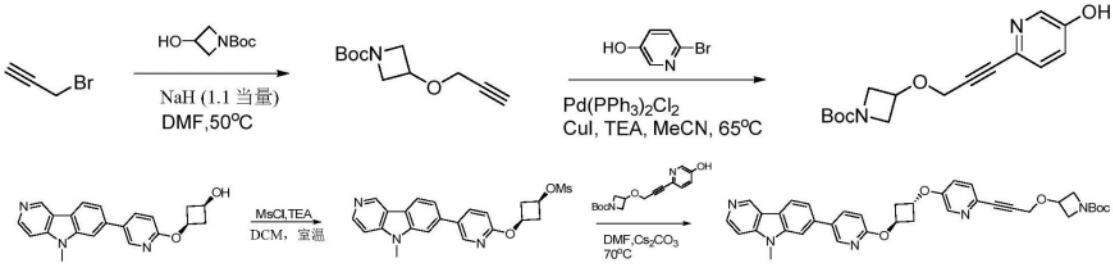
[2305] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(3-(5-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙氧基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮

[2306]

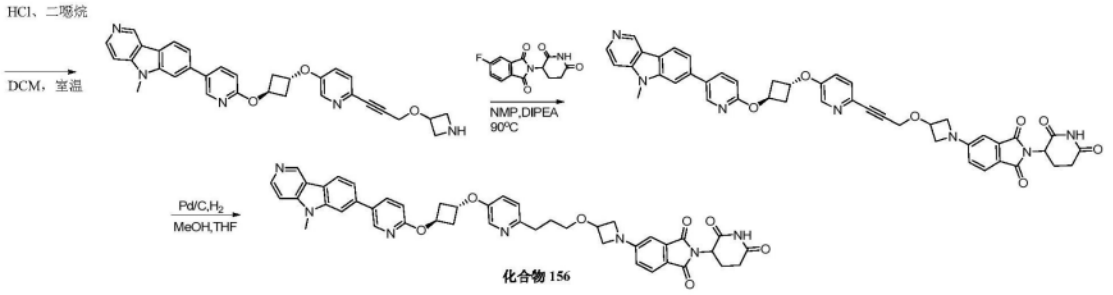


[2307] 根据下文方案并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

[2308]



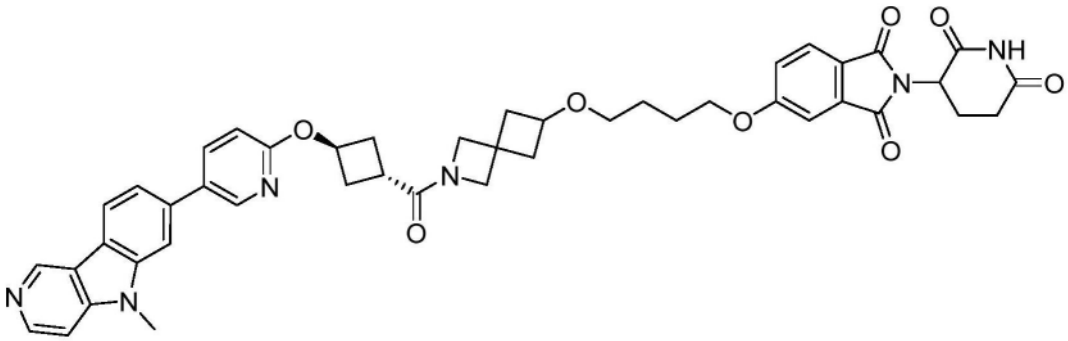
[2309]



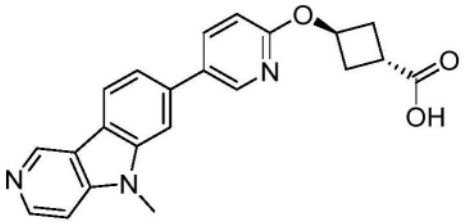
[2310] 示例性化合物157的合成方案

[2311] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((2-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、

3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁烷-1-羰基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)氧基)丁氧基)异吲哚啉-1,3-二酮

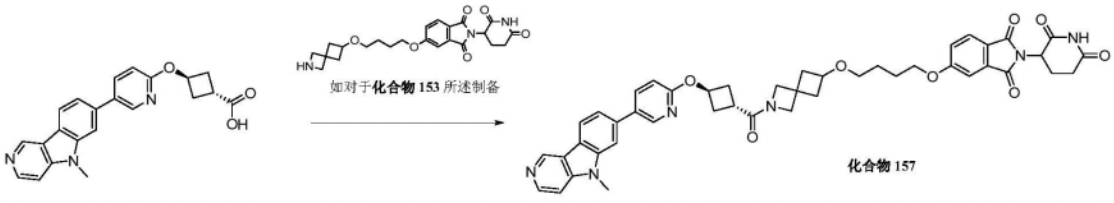
[2312] 

[2313] 步骤1:(1r,3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁烷羧酸

[2314] 

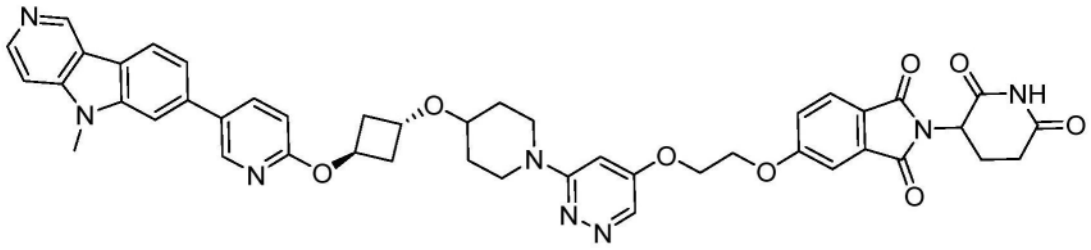
[2315] 向(1r,3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁烷甲醛(70mg,0.20mmol)在四氢呋喃(1ml)和水(1ml)中的溶液中,添加亚氯酸钠(62mg,0.63mmol)、无水磷酸二氢钠(168mg,1.08mmol)和2-甲基丁-2-烯(233mg,3.33mmol),然后将混合物在室温下搅拌过夜。TLC显示反应完成。将反应混合物用二氯甲烷(20ml)稀释,用水(10ml x3)、盐水(10ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,且减压浓缩,以获得呈黄色固体的粗制(1r,3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁烷甲酸。

[2316] 根据下文方案且使用上文对于化合物153描述的方法,将(1r,3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁烷甲酸转化为最终化合物,2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((2-((1r,3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁烷-1-羰基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)氧基)丁氧基)异吲哚啉-1,3-二酮。

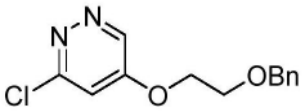
[2317] 

[2318] 示例性化合物158的合成方案

[2319] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-((6-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)哌啶-1-基)哒嗪-4-基)氧基)乙氧基)异吲哚啉-1,3-二酮

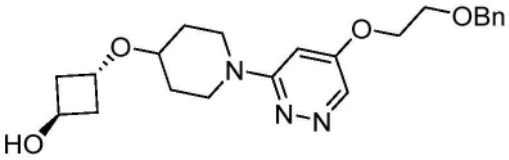
[2320] 

[2321] 步骤1:5-(2-(苄氧基)乙氧基)-3-氯哒嗪

[2322] 

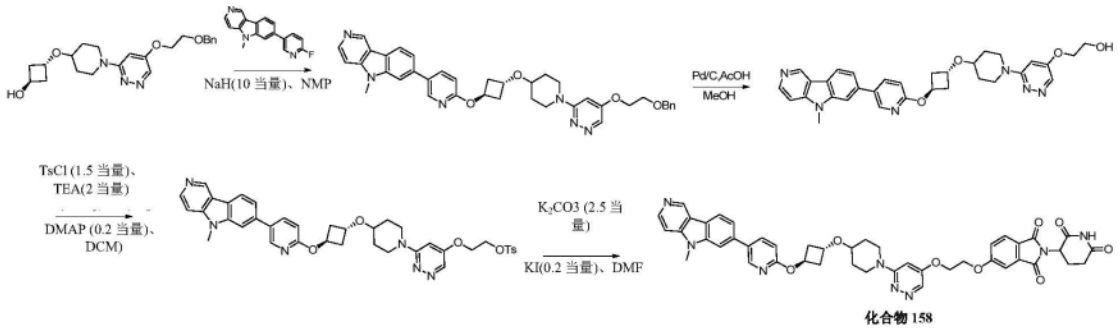
[2323] 在0℃下、向2-(苄氧基)乙醇(440mg、2.895mmol)和3、5-二氯哒嗪(428mg、2.895mmol)在1-甲基-2-吡咯烷酮(5ml)中的搅拌溶液中、添加氢化钠(在油中60%)(347mg、8.68mmol)。然后将混合物在室温下搅拌1小时。在0℃下、用氯化铵水溶液(15ml)淬灭反应混合物、并且用乙酸乙酯(20ml x 3)萃取。将有机层用盐水(20ml×2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速柱色谱法(用15%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈浅褐色油的5-(2-(苄氧基)乙氧基)-3-氯哒嗪(680mg、89%收率)。

[2324] 步骤2:(1r、3r)-3-((1-(5-(2-(苄氧基)乙氧基)哒嗪-3-基)哌啶-4-基)氧基)环丁醇

[2325] 

[2326] 在氮气下、向5-(2-(苄氧基)乙氧基)-3-氯哒嗪(240mg、0.910mmol)和(1r、3r)-3-(哌啶-4-基氧基)环丁醇(155mg、0.910mmol)[如化合物65的步骤5中所述、经由(1r、3r)-3-((1-苄基哌啶-4-基)氧基)环丁-1-醇的氢化制备、但不存在碳酸二叔丁酯]在甲苯(5ml)中的混合物中、添加$Pd_2(dba)_3$(83mg、0.091mmol)、(+/-)-2、2'-双(二苯基膦基)-1、1'-联萘(56mg、0.091mmol)和碳酸铯(739mg、2.27mmol)。然后将混合物加热至90℃过夜。TLC显示反应完成。用乙酸乙酯(30ml x 3)萃取反应混合物。将有机层用盐水(10ml×2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速柱色谱法(用8%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈淡黄色油的(1r、3r)-3-((1-(5-(2-(苄氧基)乙氧基)哒嗪-3-基)哌啶-4-基)氧基)环丁醇(135mg、38%收率)。

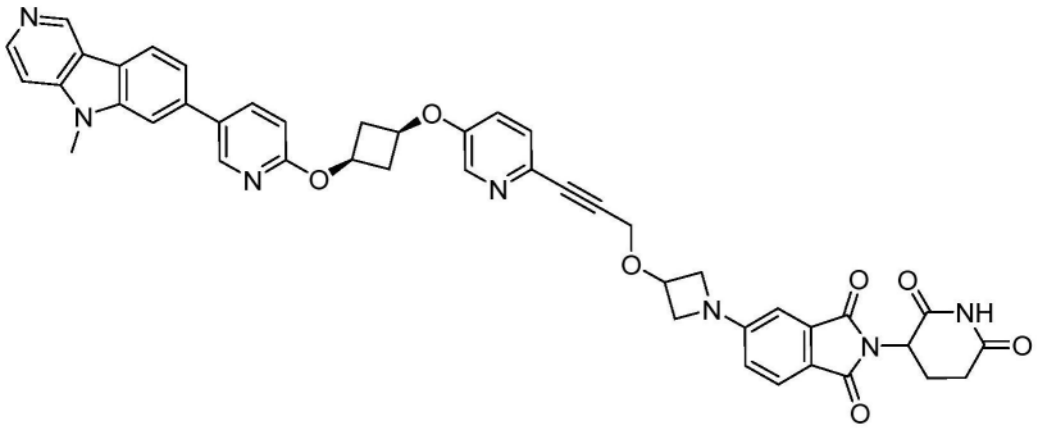
[2327] 根据下文方案、并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序、将(1r、3r)-3-((1-(5-(2-(苄氧基)乙氧基)哒嗪-3-基)哌啶-4-基)氧基)环丁醇转化为最终化合物、2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-((6-(4-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)哌啶-1-基)哒嗪-4-基)氧基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮。

[2328] 

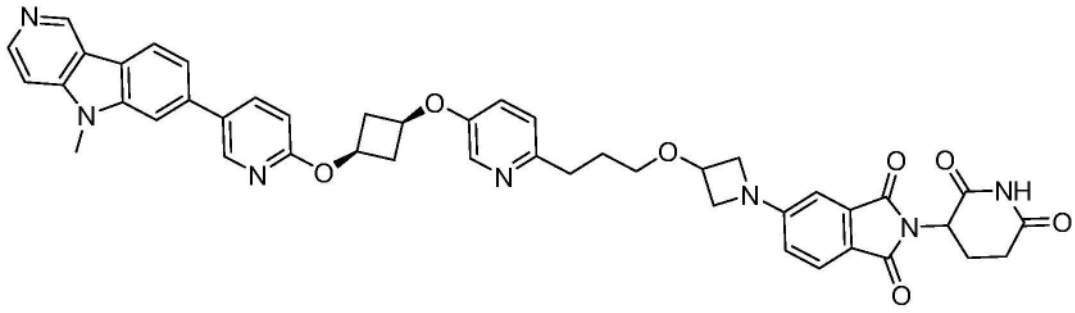
化合物 158

[2329] 示例性化合物159和化合物160的合成方案

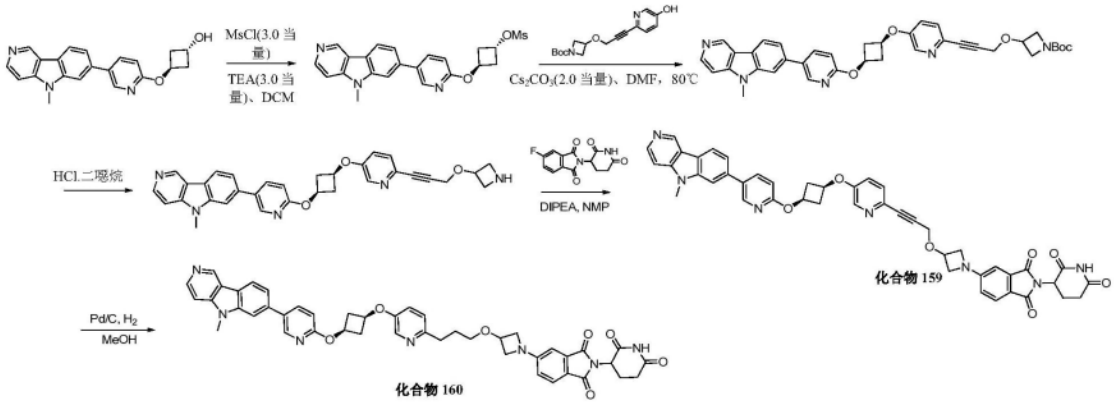
[2330] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((3-(5-((1s、3s)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮

[2331] 

[2332] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(3-(5-((1s、3s)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙氧基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮

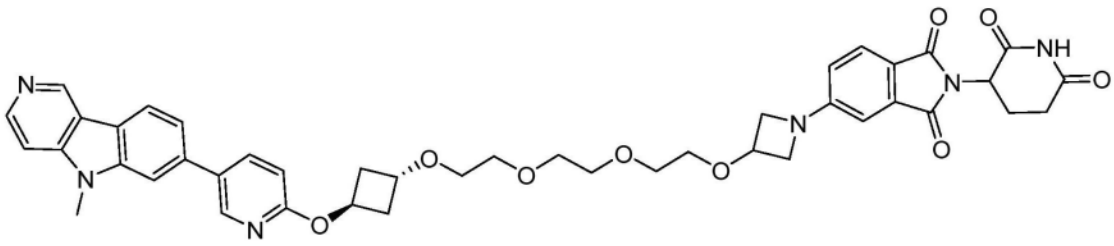
[2333] 

[2334] 根据下文方案并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

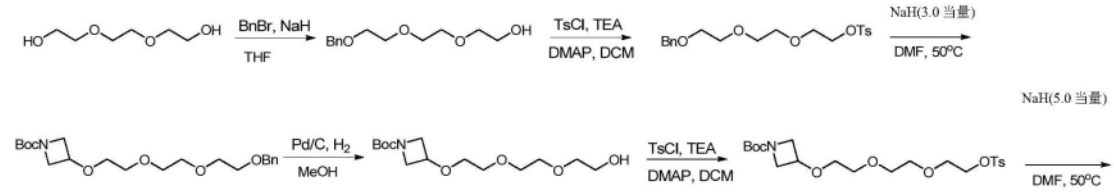
[2335] 

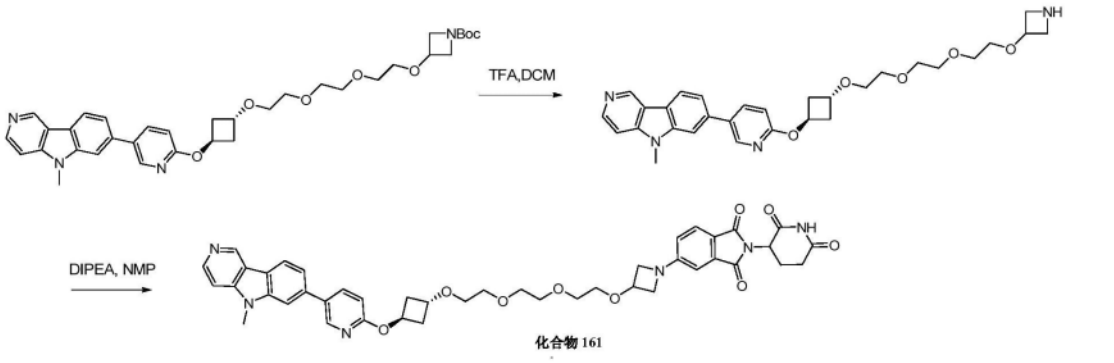
[2336] 示例性化合物161的合成方案

[2337] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(2-(2-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[2338] 

[2339] 根据下文方案并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

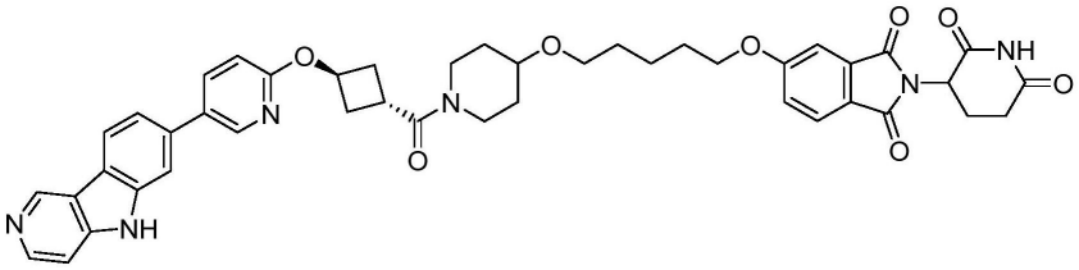


[2340] 

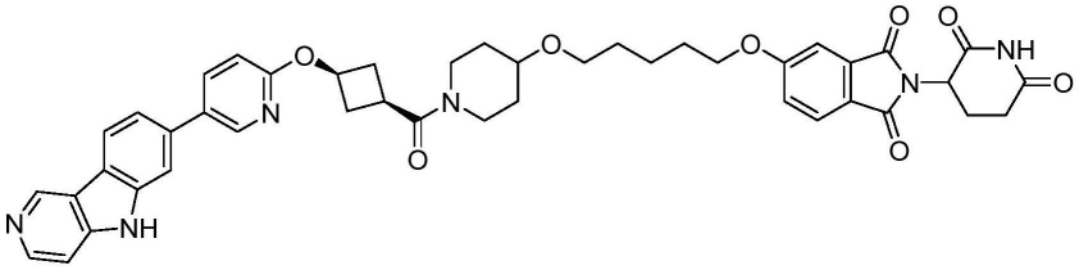
[2341] 基于化合物163的一般方法、并且使用本领域技术人员已知的常用程序、制备另外的化合物:162、165、178、181和182。

[2342] 示例性化合物165和166的合成方案

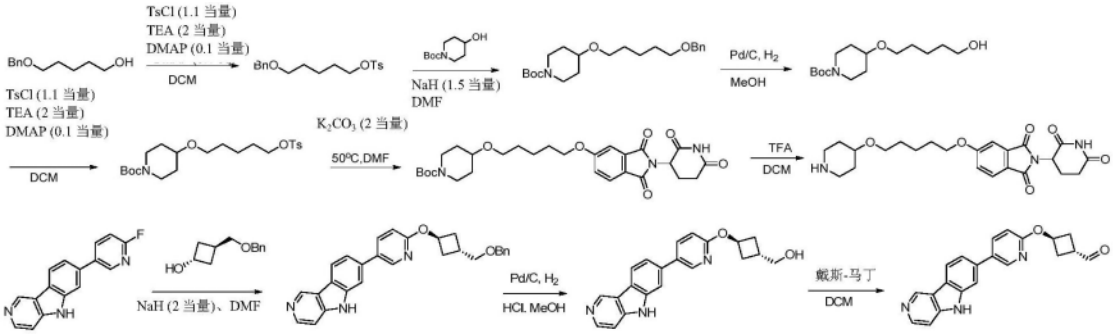
[2343] 5-((5-((1-((1r,3r)-3-((5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)氧基)戊基)氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

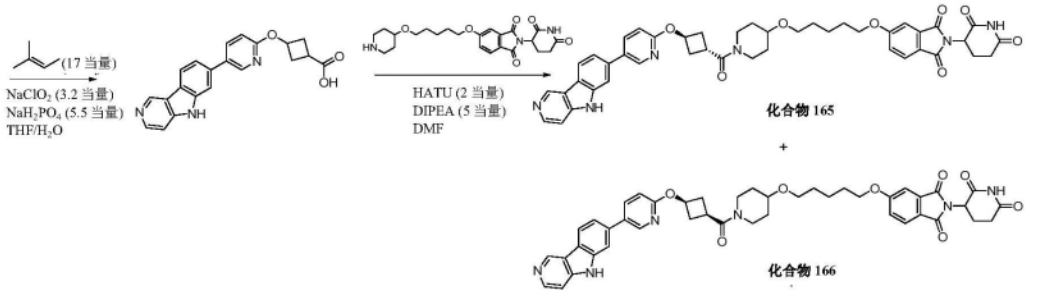
[2344] 

[2345] 5-((5-((1-((1s,3s)-3-((5-(5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)氧基)戊基)氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[2346] 

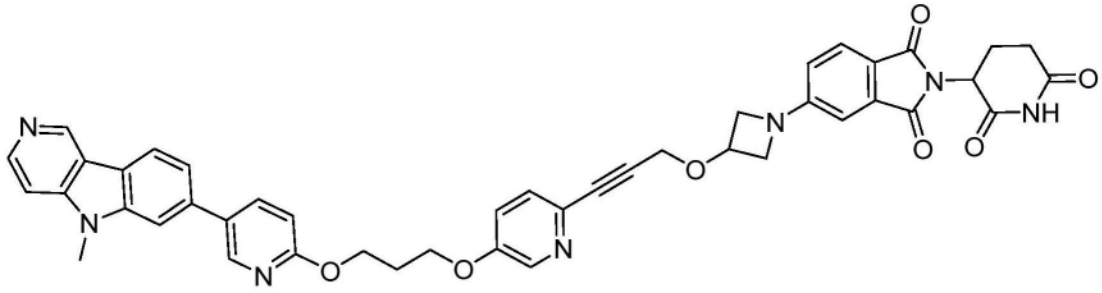
[2347] 根据下文方案并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

[2348] 

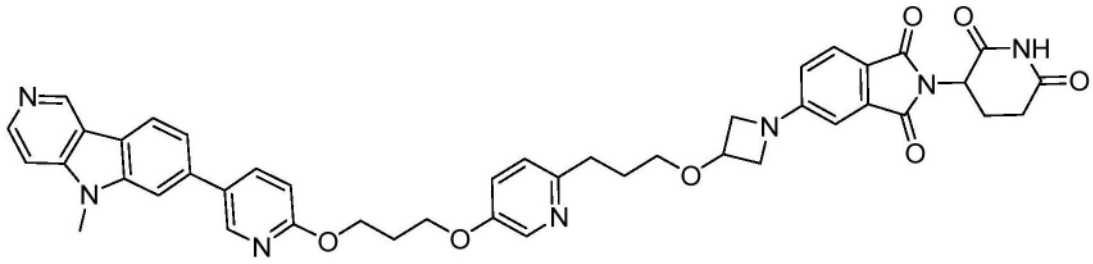
[2349] 

[2350] 示例性化合物167和168的合成方案

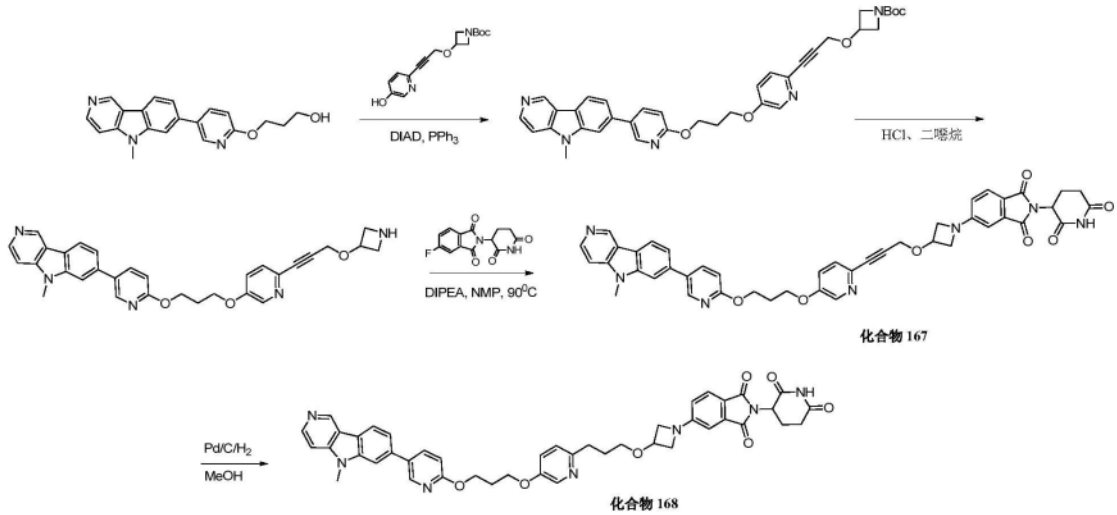
[2351] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((3-(5-(3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)丙氧基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[2352] 

[2353] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(3-(5-(3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)丙氧基)吡啶-2-基)丙氧基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

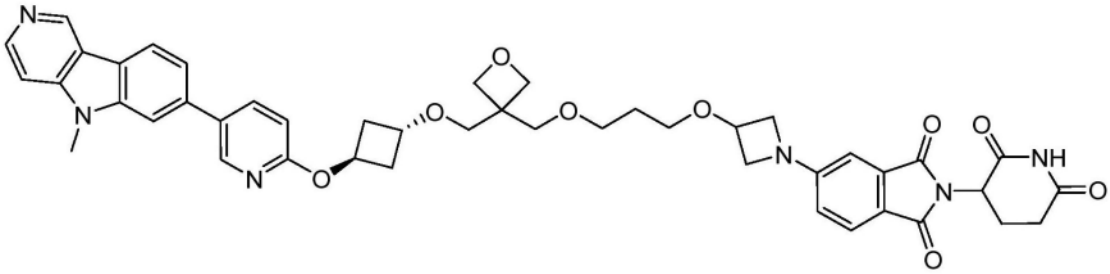
[2354] 

[2355] 根据下文方案并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

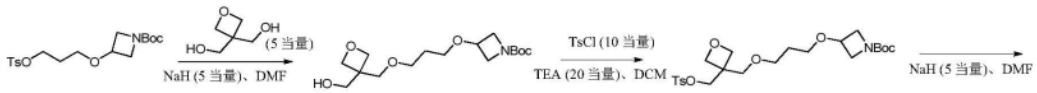
[2356] 

[2357] 示例性化合物169的合成方案

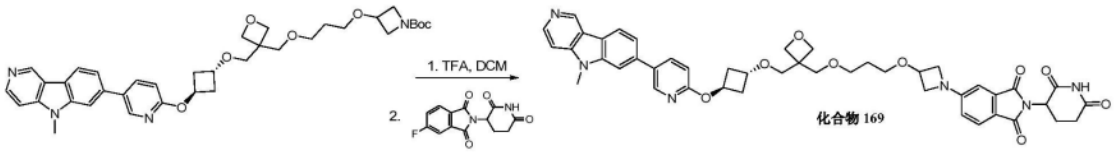
[2358] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(3-((3-(((1r,3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)甲基)氧杂环丁烷-3-基)甲氧基)丙氧基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[2359] 

[2360] 根据下文方案并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。



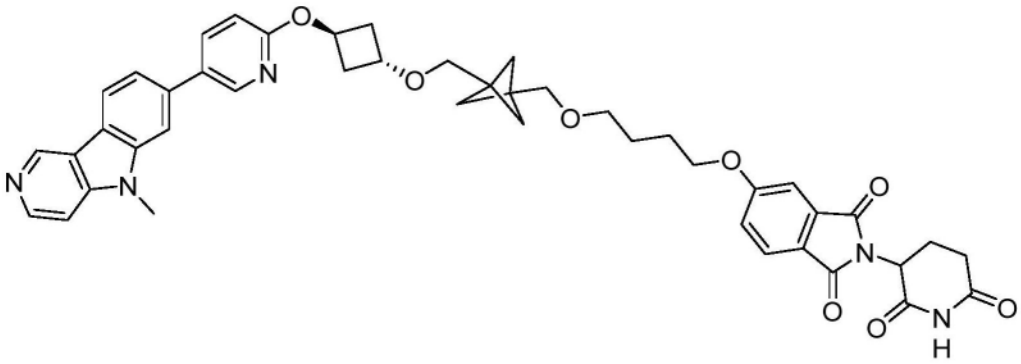
[2361]



[2362] 示例性化合物174的合成方案

[2363] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((3-(((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)丁氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

[2364]

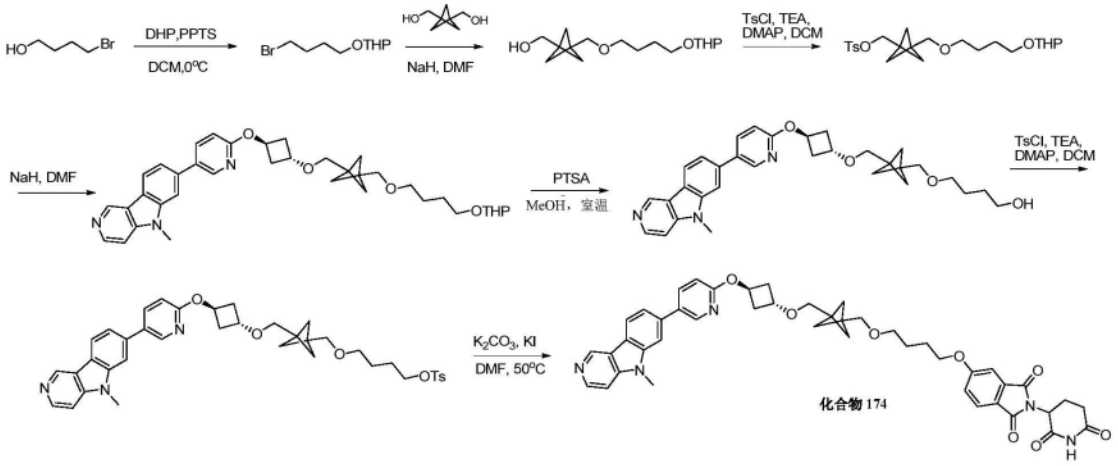


[2365] 步骤1:双环[1.1.1]戊烷-1、3-二基二甲醇

[2366]

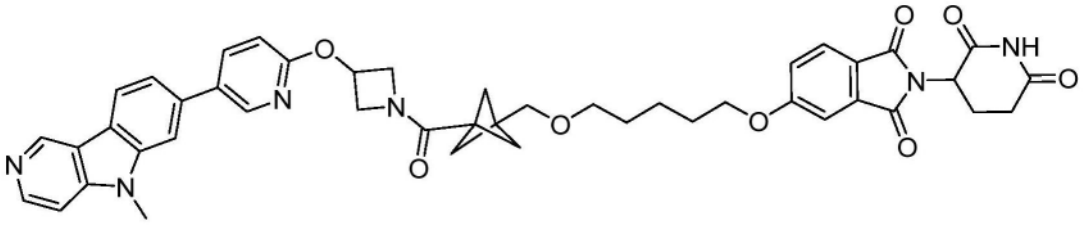
[2367] 在0℃下、向二甲基双环[1.1.1]戊烷-1、3-二羧酸酯(500mg、2.72mmol)在四氢呋喃(5ml)中的溶液中、添加氢化铝锂(419mg、10.87mmol)、并且将所得到的混合物在室温下搅拌2小时。TLC显示反应完成。将反应混合物用水(1ml)、氢氧化钠(2ml、10%水溶液)和水(1ml)淬灭。通过过滤去除固体、并将滤液经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以获得呈淡黄色油的双环[1.1.1]戊烷-1、3-二基二甲醇(256mg粗制、收率70%)。

[2368] 根据下文方案、并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序、将双环[1.1.1]戊烷-1、3-二基二甲醇转化为最终化合物、2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((3-(((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)丁氧基)异吲哚啉-1、3-二酮。

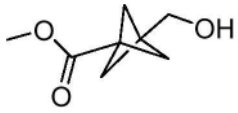
[2369] 

[2370] 示例性化合物175的合成方案

[2371] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-((3-(3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羰基)双环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

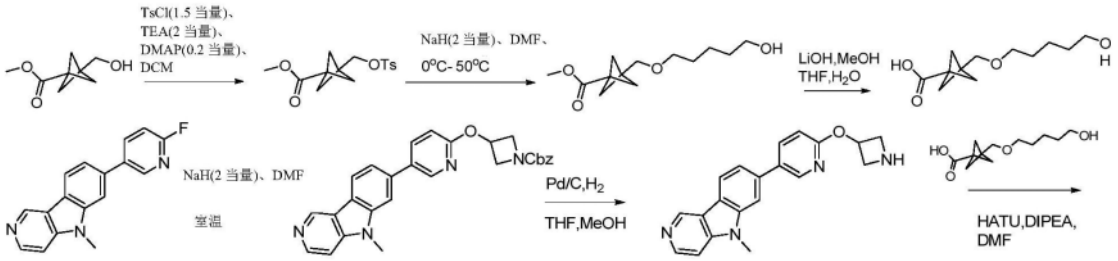
[2372] 

[2373] 步骤1:3-(羟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸酯

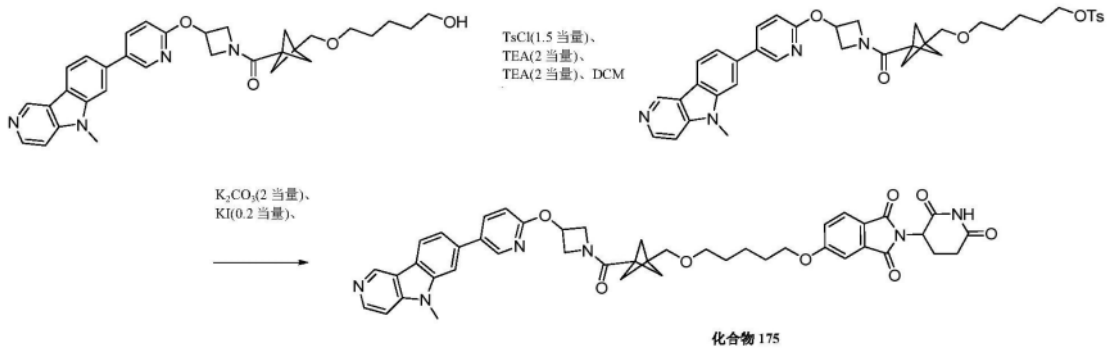
[2374] 

[2375] 在氮气下、在0℃下、向二甲基双环[1.1.1]戊烷-1、3-二羧酸酯(1g、5.43mmol)的四氢呋喃(10ml)溶液中、添加硼氢化锂(120mg、5.43mmol)。允许混合物升温至室温且在室温下搅拌5小时。将混合物用盐酸水溶液(1N)淬灭至pH 3-4、并且用二氯甲烷(10ml×2)萃取。将有机层合并、用盐水(10ml)洗涤、经硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速色谱法(用20-33%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈无色油的3-(羟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(400mg、47%)。

[2376] 根据下文方案、并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序、将3-(羟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸酯转化为最终化合物、2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-((3-(3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羰基)双环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮。



[2377]

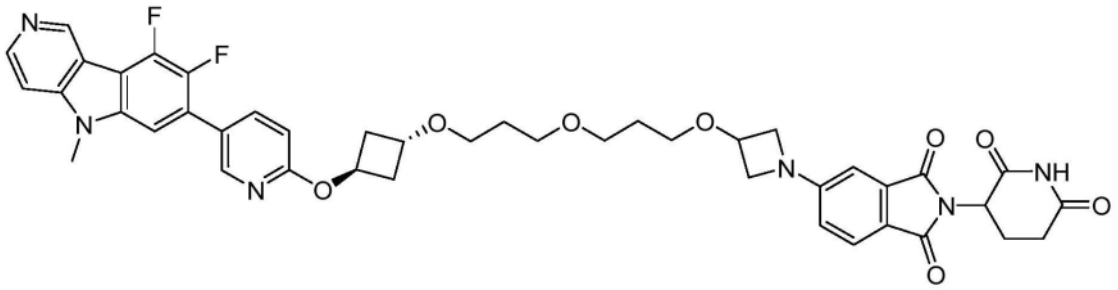


化合物 175

[2378] 示例性化合物176的合成方案

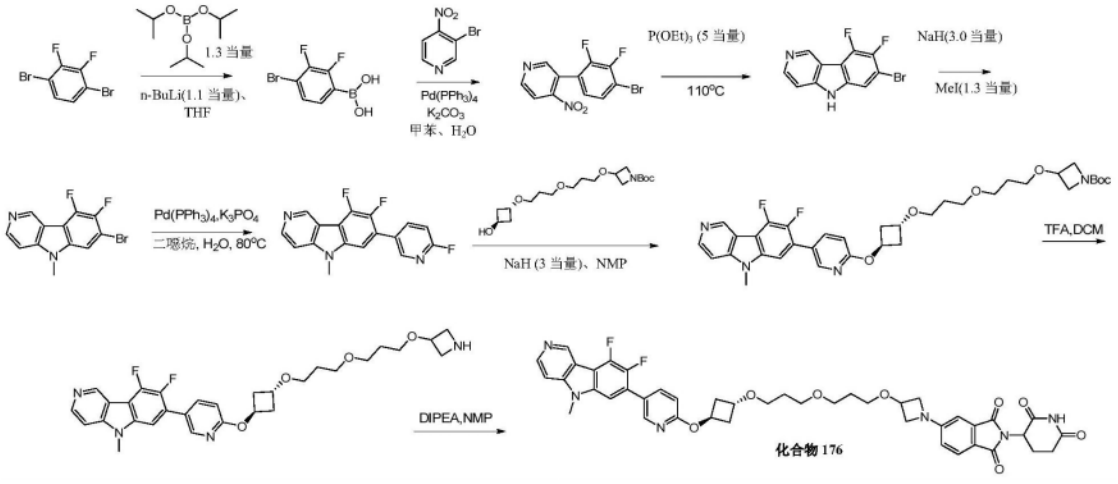
[2379] 5-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(8,9-二氟-5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丙氧基)丙氧基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[2380]



[2381] 根据下文方案,并且使用上文对于化合物104描述的程序(以修改的顺序)和本领域技术人员已知的常用程序制备。

[2382]

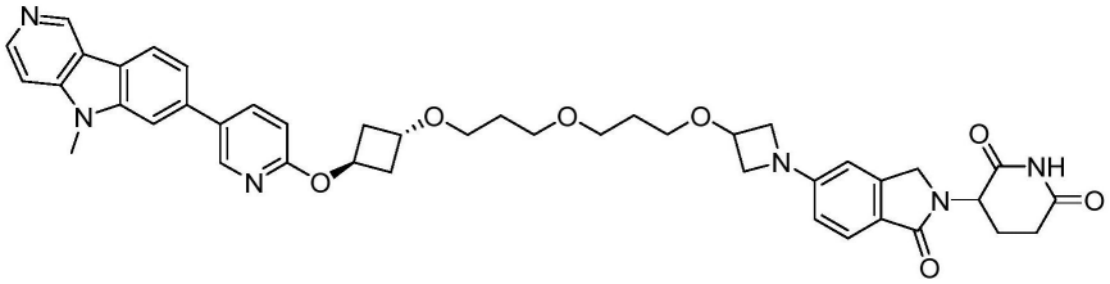


化合物 176

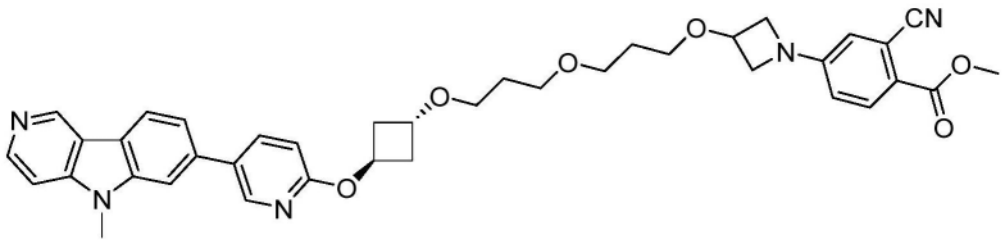
[2383] 示例性化合物177的合成方案

[2384] 3-(5-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-

2-基)氧基)环丁氧基)丙氧基)丙氧基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2、6-二酮

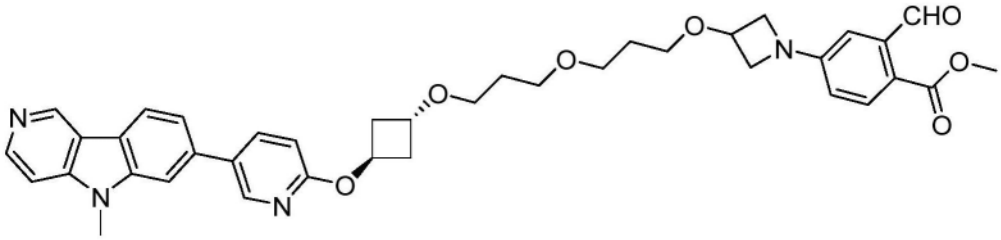
[2385] 

[2386] 步骤1:5-(3-(3-(3-((1r、3r)-3-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丙氧基)丙氧基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮

[2387] 

[2388] 将7-(6-((1r、3r)-3-(3-(3-(氮杂环丁烷-3-基氧基)丙氧基)丙氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(粗制、0.390mmol)[如对于化合物104所述制备]、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(86mg、1.17mmol)和2-氰基-4-氟苯甲酸甲酯(90mg、0.468mmol)在1-甲基-2-吡咯烷酮(3ml)中的混合物在90℃下搅拌16小时。TLC显示反应完成。将反应混合物在乙酸乙酯(20ml)和水(30ml)之间分配。收集有机层、用盐水(20ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速柱色谱法(用2-4%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈淡黄色油的5-(3-(3-(3-((1r、3r)-3-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丙氧基)丙氧基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮(160mg、收率61%)。

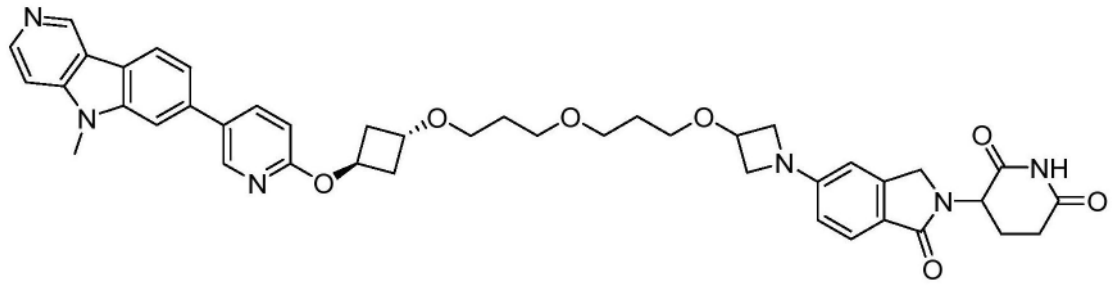
[2389] 步骤2:2-甲酰基-4-(3-(3-(3-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丙氧基)丙氧基)氮杂环丁烷-1-基)苯甲酸甲酯

[2390] 

[2391] 在室温下、向2-氰基-4-(3-(3-(3-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丙氧基)丙氧基)氮杂环丁烷-1-基)苯甲酸甲酯(160mg、0.237mmol)在吡啶(3ml)-水(1.5ml)-乙酸(1.5ml)中的混合物中、添加次磷酸钠(125mg、1.179mmol)和拉尼镍(85%水溶液)(300mg)。将所得到的混合物在50℃下搅拌2小时。将混合物用乙酸乙酯(30ml)稀释、用水(30ml×2)、稀盐酸溶液(1N、30ml)、盐水(50ml)

洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速色谱法(用2-5%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈褐色油的2-甲酰基-4-(3-(3-(3-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丙氧基)丙氧基)氮杂环丁烷-1-基)苯甲酸甲酯(90mg、收率56%)。

[2392] 步骤3:3-(5-(3-(3-(3-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丙氧基)丙氧基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2、6-二酮

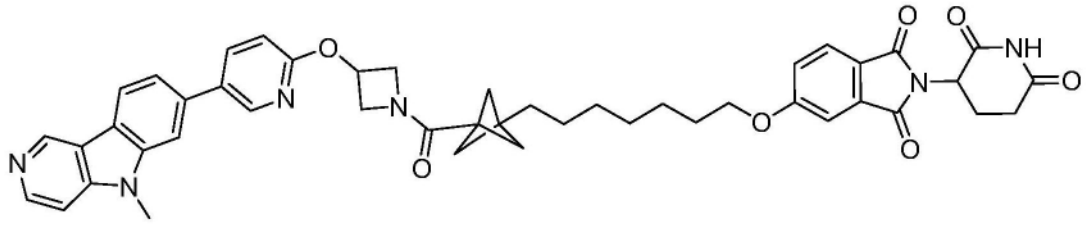
[2393] 

[2394] 将3-氨基哌啶-2、6-二酮(32mg、0.199mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(34mg、0.199mmol)、乙酸(0.5ml)和2-甲酰基-4-(3-(3-(3-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丙氧基)丙氧基)氮杂环丁烷-1-基)苯甲酸甲酯(90mg、0.133mmol)在甲醇(5ml)中的混合物在室温下搅拌15分钟。然后添加氰基硼氢化钠(16mg、0.400mmol)、并且在室温下搅拌过夜。TLC显示反应完成。将反应混合物在二氯甲烷(30ml)和水(10ml)之间分配、收集有机层、用盐水(10ml×2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过制备型TLC(8%甲醇的乙酸乙酯溶液)进行纯化、以获得呈白色固体的标题化合物(50mg、收率50%)。

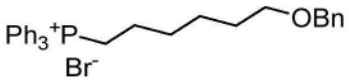
[2395] ^{1}H NMR(400MHz、DMSO-d6):δ1.71-1.80(m、4H)、1.90-1.93(m、1H)、2.28-2.37(m、3H)、2.40-2.44(m、2H)、2.56-2.57(m、1H)、2.83-2.92(m、1H)、3.37(t、J=6.0Hz、2H)、3.43-3.48(m、6H)、3.67-3.70(m、2H)、3.95(s、3H)、4.11-4.19(m、4H)、4.23-4.27(m、1H)、4.42-4.44(m、1H)、4.99-5.03(m、1H)、5.31-5.34(m、1H)、6.46-6.49(m、2H)、6.94(d、J=8.8Hz、1H)、7.47(d、J=8.4Hz、1H)、7.60-7.63(m、2H)、7.97(s、1H)、8.17-8.20(m、1H)、8.32(d、J=8.0Hz、1H)、8.50(d、J=6.0Hz、1H)、8.64(d、J=2.0Hz、1H)、9.37(s、1H)、10.92(s、1H).(M+H)$^+$759.6.

[2396] 示例性化合物184的合成方案

[2397] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((7-(3-(3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羰基)双环[1.1.1]戊-1-基)庚基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

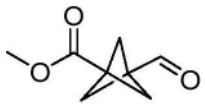
[2398] 

[2399] 步骤1:(6-(苄氧基)己基)三苯基溴化膦鎓

[2400] 

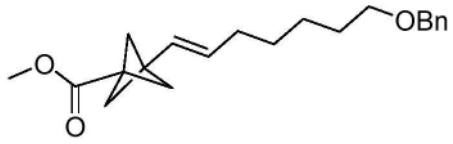
[2401] 将(((6-溴己基)氧基)甲基)苯(2.7g、10mmol)和三苯基膦(2.6g、10mmol)在乙腈(10ml)中的混合物在回流下搅拌40小时。允许反应混合物冷却至室温、且减压浓缩、以获得呈无色油的(6-(苄氧基)己基)三苯基溴化膦鎓(5g、收率:94%)。

[2402] 步骤2:基3-甲酰基双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯

[2403] 

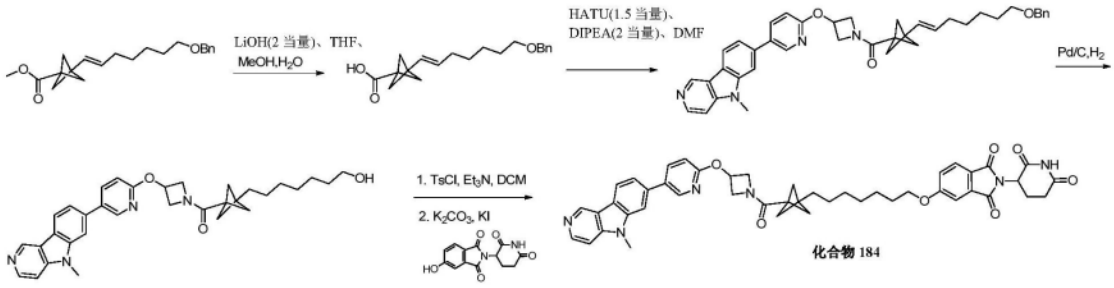
[2404] 在0℃下、向3-(羟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(156mg、1mmol)在二氯甲烷(10ml)中的搅拌溶液中、添加戴斯-马丁过碘烷(840mg、2.0mmol)。允许所得到的反应混合物升温至室温、并且在该温度下再搅拌1小时。将反应混合物用亚硫酸钠水溶液(10ml)淬灭、并且用二氯甲烷(20ml x 2)萃取、用盐水(20ml x 2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速色谱法(用20%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈无色油的3-甲酰基双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(110mg、收率70%)。

[2405] 步骤3:3-(7-(苄氧基)庚-1-烯-1-基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯

[2406] 

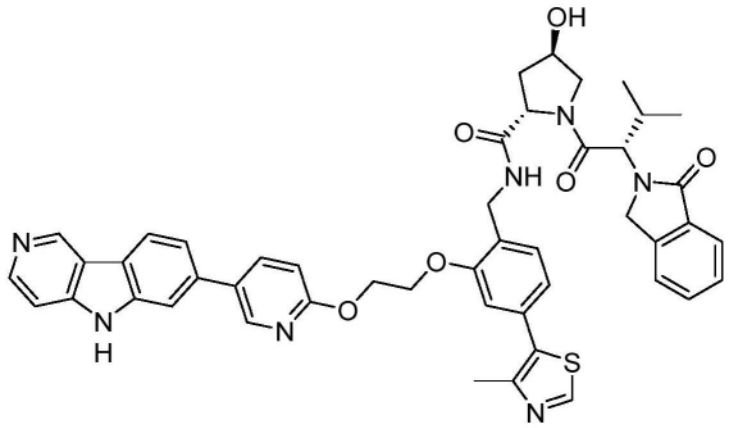
[2407] 在-20℃下、向(6-(苄氧基)己基)三苯基溴化膦鎓(373mg、0.70mmol)在无水四氢呋喃(6ml)中的溶液中、滴加正丁基锂(2.5M己烷溶液)(0.28mL、0.7mmol)、并且将所得到的混合物在相同温度下搅拌30分钟。滴加3-甲酰基双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(90mg、0.58mmol)的无水四氢呋喃(1ml)溶液。将所得到的反应混合物缓慢升温至室温、并且在相同温度下搅拌30分钟。将反应混合物在0℃下用水(10ml)淬灭、并且用乙酸乙酯(20ml x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(20ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到残余物、所述残余物通过硅胶快速色谱法(用10%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈无色油的3-(7-(苄氧基)庚-1-烯-1-基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(56mg、收率29%)。

[2408] 根据下文方案、并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序、将3-(7-(苄氧基)庚-1-烯-1-基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯转化为最终化合物、2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((7-(3-(3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羰基)双环[1.1.1]戊-1-基)庚基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮。

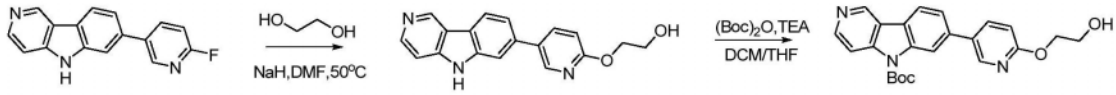
[2409] 

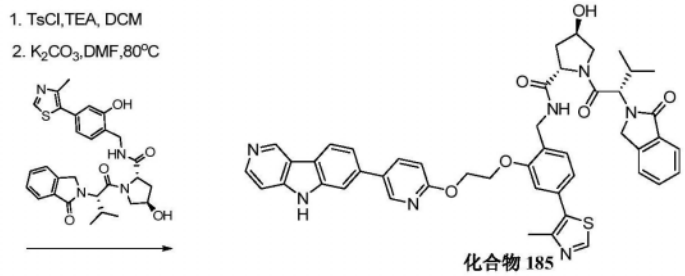
[2410] 示例性化合物185的合成方案

[2411] (2S、4R)-N-(2-(2-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)乙氧基)-4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)-4-羟基-1-((S)-3-甲基-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)丁酰基)吡咯烷-2-甲酰胺

[2412] 

[2413] 根据下文方案并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。



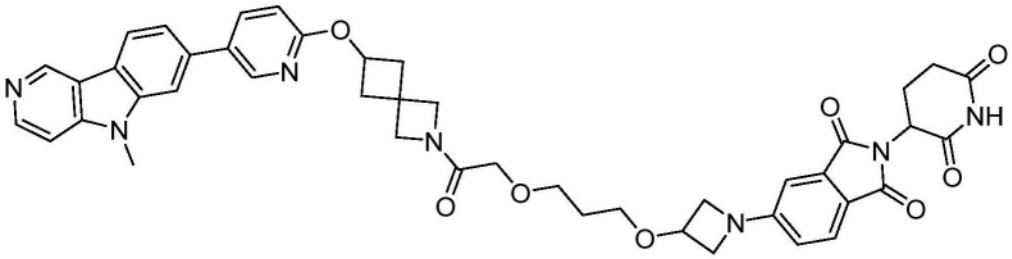
[2414] 

化合物 185

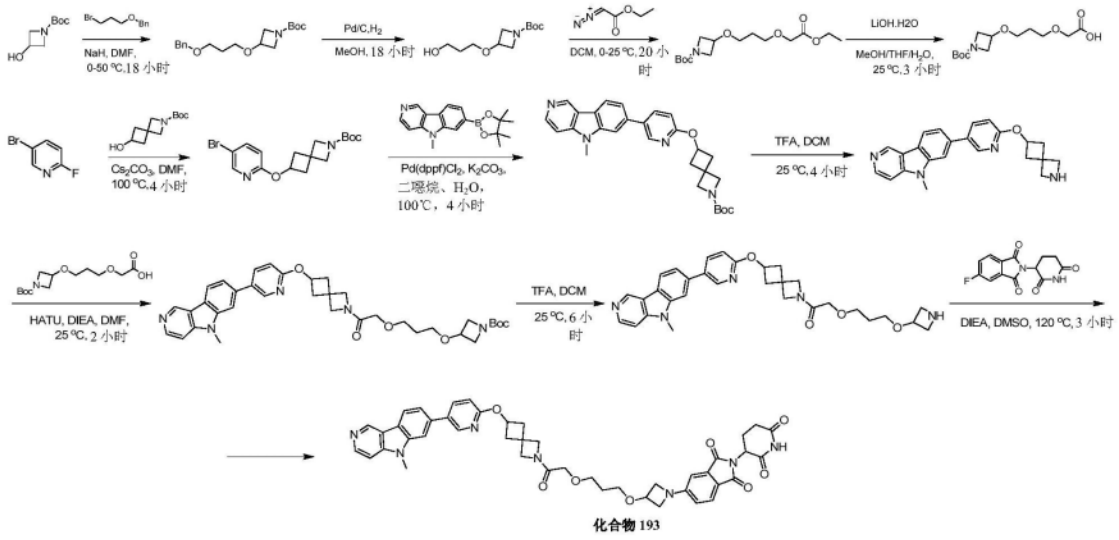
[2415] 使用与化合物185类似的程序、制备下述化合物:化合物186、187、196、201。

[2416] 示例性化合物193的合成方案

[2417] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(3-(2-(6-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-2-氧代乙氧基)丙氧基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮

[2418] 

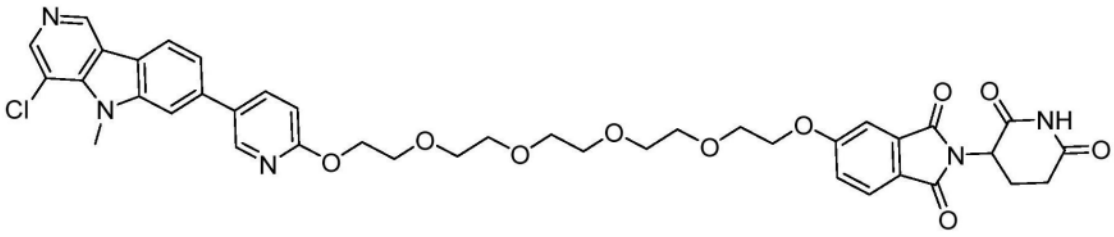
[2419] 根据下文方案并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

[2420] 

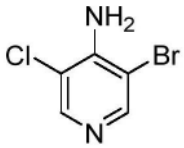
化合物 193

[2421] 示例性化合物195的合成方案

[2422] 5-((14-((5-(4-氯-5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷基)氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮

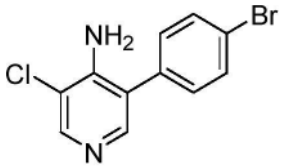
[2423] 

[2424] 步骤1:3-溴-5-氯吡啶-4-胺

[2425] 

[2426] 在室温下、向3-氯吡啶-4-胺(10g、77.78mmol)的乙腈(100ml)溶液中、添加N-溴代琥珀酰亚胺(14.5g、81.67mmol)、并且将所得到的混合物在氮气下在60℃下搅拌过夜。将反应混合物用水(50ml)淬灭、并且用乙酸乙酯(50ml x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(50ml x 2)洗涤、经无水硫酸钠干燥且浓缩、以得到残余物、所述残余物通过硅胶快速色谱法(用20-50％乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈白色固体的3-溴-5-氯吡啶-4-胺(8.8g、收率54％)。

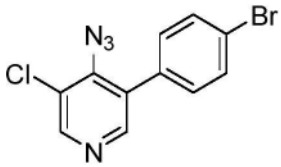
[2427] 步骤2:3-(4-溴苯基)-5-氯吡啶-4-胺

[2428] 

[2429] 将3-溴-5-氯吡啶-4-胺(5g、24.10mmol)、双(频哪醇合)二硼(12g、48320mmol)、乙酸钾(4.7g、48.20mmol)和1、1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)(3.5g、4.82mmol)在二噁烷(100ml)中的混合物在氮气下在90℃下搅拌过夜。TLC显示反应完成。向该混合物溶液中添加1、4-二溴苯(11.4g、48.20mmol)、碳酸钾(6.7g、48.20mmol)和水(30ml)。添加四

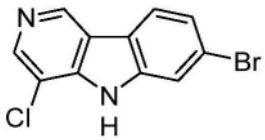
(三苯基膦)钯(1.4g、1.21mmol)、并且将混合物在氮气下在90℃下搅拌过夜。将反应混合物过滤、并且将滤液在乙酸乙酯(100ml)和水(100ml)之间分配、将有机层用盐水(20ml x 2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速色谱法(用20-50%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈黄色固体的3-(4-溴苯基)-5-氯吡啶-4-胺(2.3g、收率34%)。

[2430] 步骤3:4-叠氮基-3-(4-溴苯基)-5-氯吡啶

[2431] 

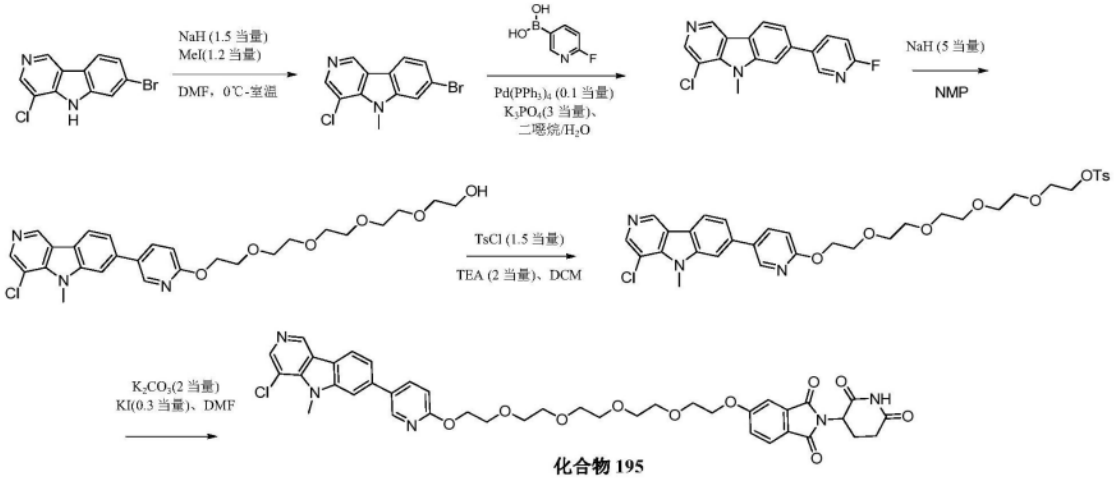
[2432] 在0℃下、在20分钟内、向3-(4-溴苯基)-5-氯吡啶-4-胺(2.5g、8.8mmol)在2、2、2-三氟乙酸(10ml)中的溶液中、添加亚硝酸钠(1.5g、22.0mmol)、并且将反应混合物在0℃下搅拌1小时。在0℃下向反应混合物中添加叠氮化钠(1.43g、22.0mmol);允许反应混合物升温至室温并搅拌过夜。将反应混合物用碳酸钠碱化至pH 8、并且在乙酸乙酯(30ml)和水(50ml)之间分配。收集有机层、并用乙酸乙酯(30ml x 2)萃取水层。将合并的有机层用盐水(20ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥、且减压浓缩、以得到粗残余物、所述粗残余物通过硅胶快速色谱法(用30%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)进行纯化、以获得呈黄色固体的4-叠氮基-3-(4-溴苯基)-5-氯吡啶(850mg、收率31%)。

[2433] 步骤4:

[2434] 

[2435] 将4-叠氮基-3-(4-溴苯基)-5-氯吡啶(850mg、2.75mmol)在十氢萘(10ml)中的混合物在密封管中在150℃下搅拌10小时。冷却至室温后、用己烷(20ml)研磨反应混合物。所得到的固体通过过滤收集、并且在真空下干燥、以获得呈黄色固体的7-溴-4-氯-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(600mg、收率77%)、其无需进一步纯化直接用于下一步中。

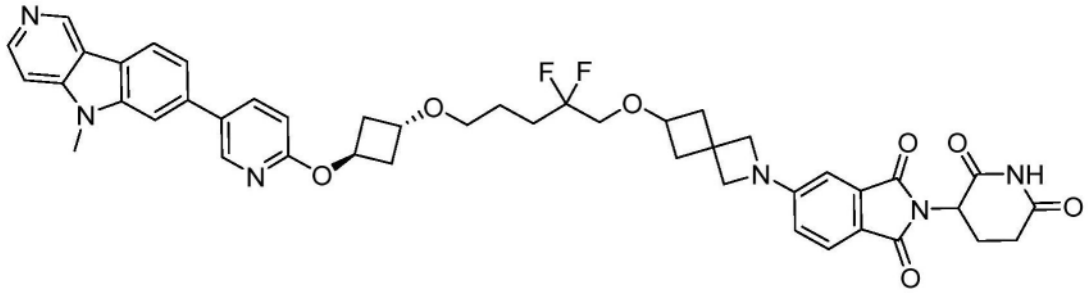
[2436] 根据下文方案、并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序、将7-溴-4-氯-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚转化为最终化合物、5-((14-((5-(4-氯-5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷基)氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮。

[2437] 

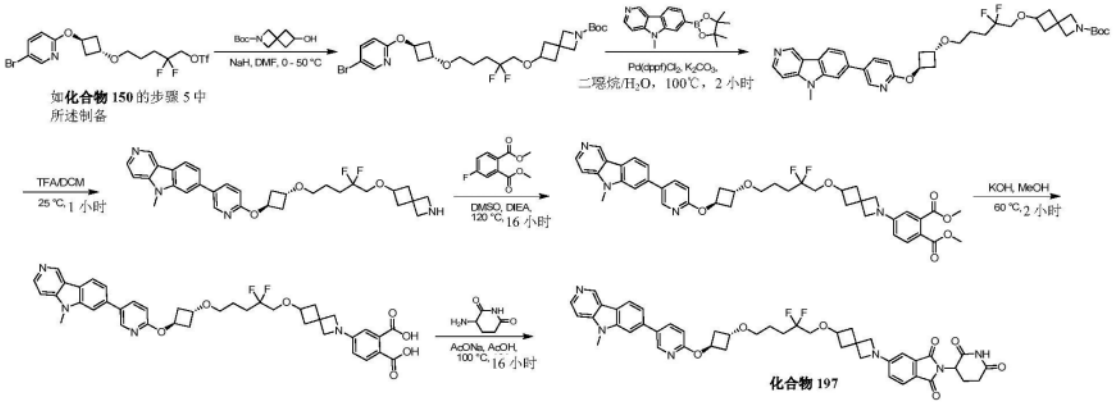
化合物 195

[2438] 示例性化合物197的合成方案

[2439] 5-(6-((2,2-二氟-5-((1r,3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)戊基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[2440] 

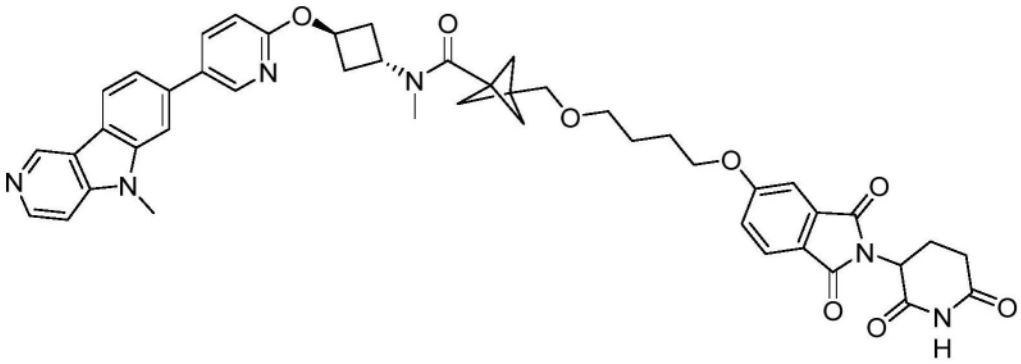
[2441] 根据下文方案并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

[2442] 

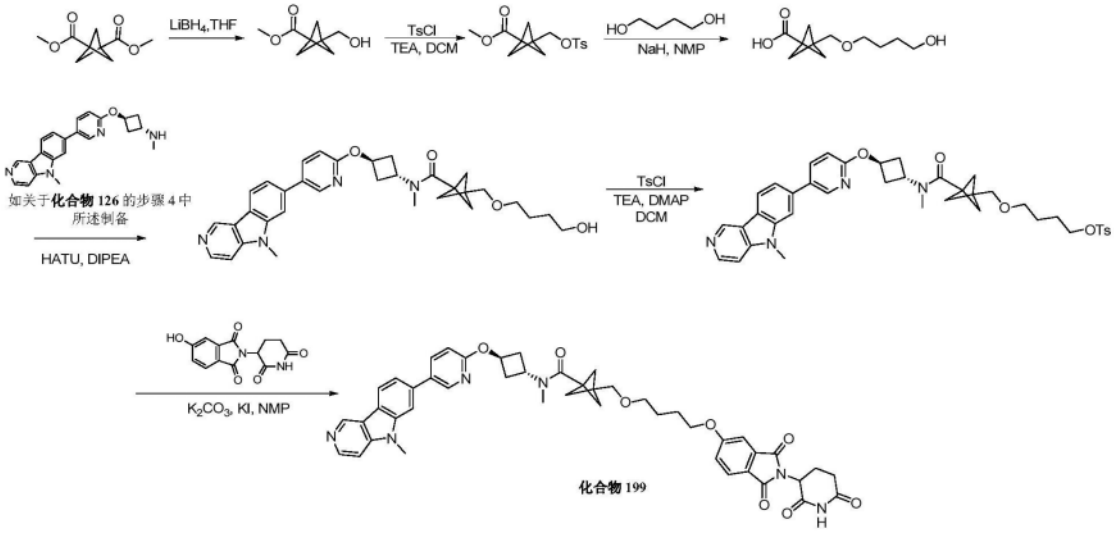
化合物 197

[2443] 示例性化合物199的合成方案

[2444] 3-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丁氧基)甲基)-N-甲基-N-((1r,3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

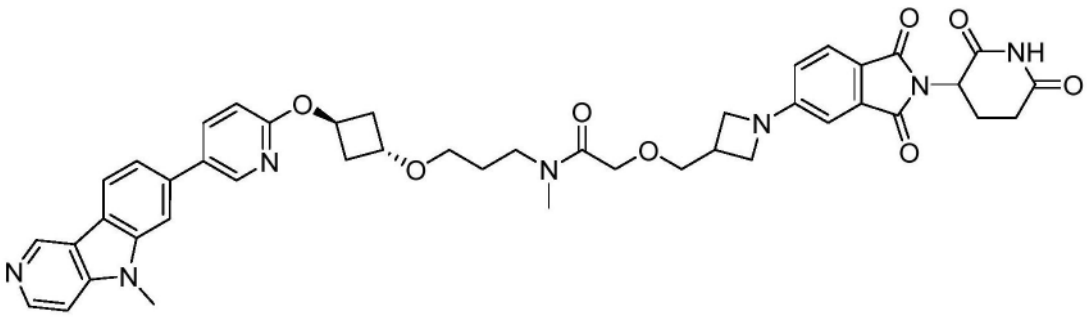
[2445] 

[2446] 根据下文方案并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

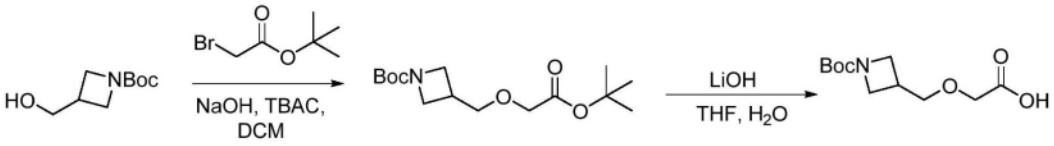
[2447] 

[2448] 示例性化合物202的合成方案

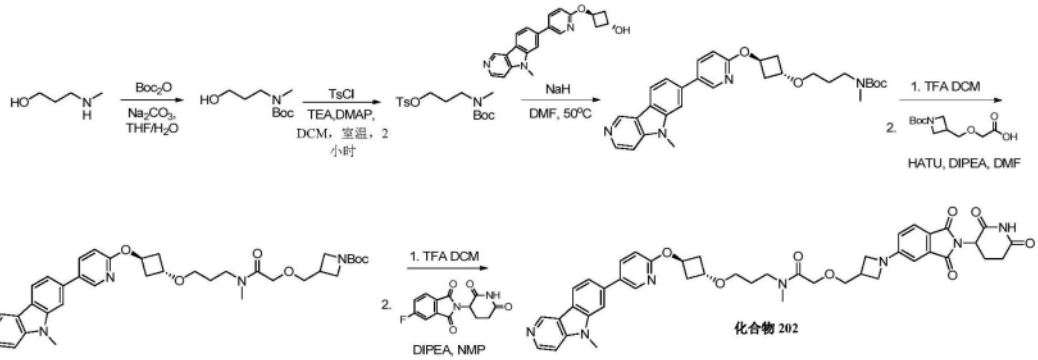
[2449] 2-((1-(2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-1、3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-N-甲基-N-(3-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丙基)乙酰胺

[2450] 

[2451] 根据下文方案并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。



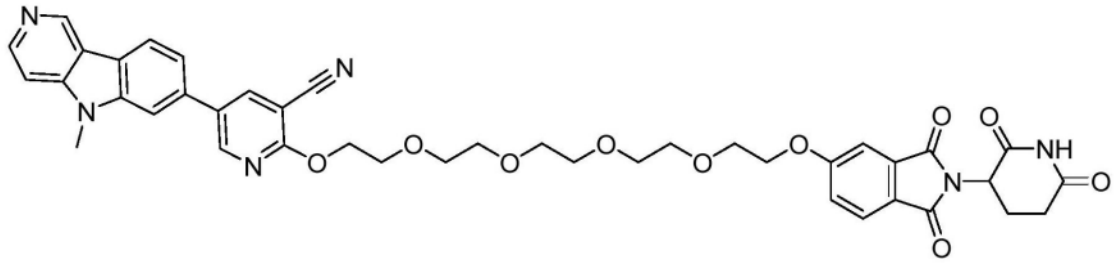
[2452]



[2453] 示例性化合物203的合成方案

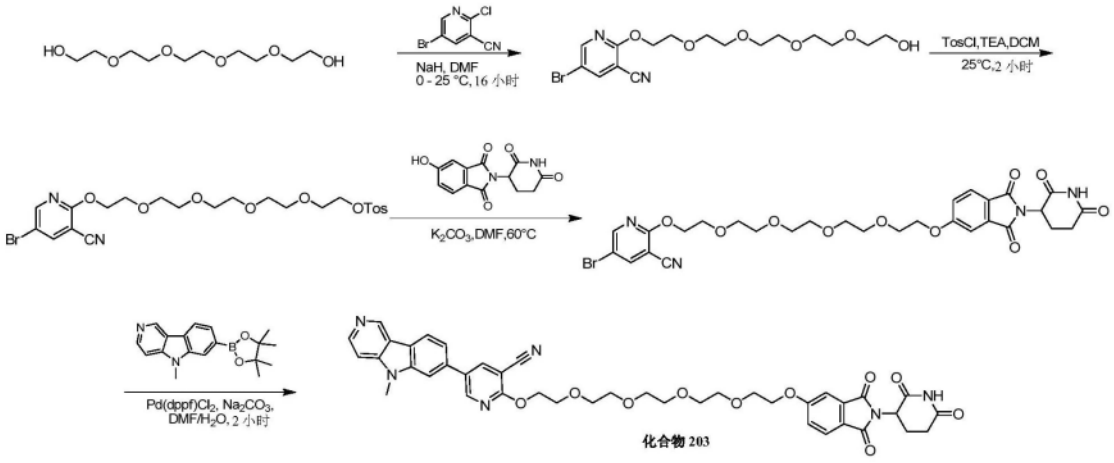
[2454] 2-((14-((2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-1、3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷基)氧基)-5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)烟腈

[2455]



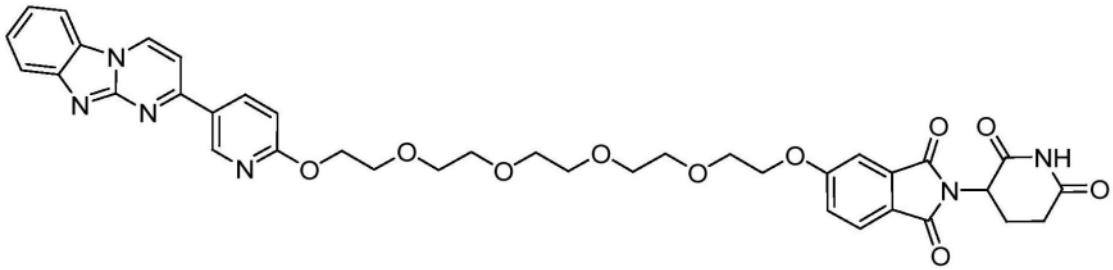
[2456] 根据下文方案并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

[2457]

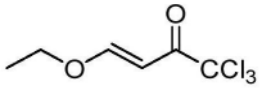


[2458] 示例性化合物207的合成方案

[2459] 5-((14-((5-(苯并[4、5]咪唑并[1、2-a]嘧啶-2-基)吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷基)氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮

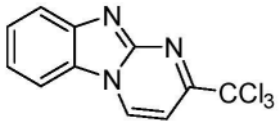
[2460] 

[2461] 步骤1:(E)-1、1、1-三氯-4-乙氧基-丁-3-烯-2-酮

[2462] 

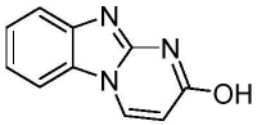
[2463] 在0℃下、向2、2、2-三氯乙酰氯(31.52g、173.36mmol、19mL、1当量)的溶液中、滴加乙烯基乙醚(25g、346.71mmol、33mL、2当量)。添加后、将混合物在该温度下搅拌5小时、然后将混合物升温至25℃、保持16小时。将混合物在减压下在130℃下搅拌、以使气体(氯化氢)蒸发、以形成深黑色溶液。该过程需要1小时或等到没有气体出来。减压浓缩残余物。获得呈黑色油的粗产物(E)-1、1、1-三氯-4-乙氧基-丁-3-烯-2-酮(39.3g、粗制)。

[2464] 步骤2:2-(三氯甲基)嘧啶并[1、2-a]苯并咪唑

[2465] 

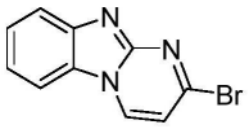
[2466] 在氮气下、在25℃下、向(E)-1、1、1-三氯-4-乙氧基-丁-3-烯-2-酮(39.2g、180.25mmol、1.09当量)和1H-苯并咪唑-2-胺(22g、165.23mmol、1当量)在甲苯(500mL)中的混合物中、一次性添加三乙胺(20.06g、198.27mmol、27mL、1.2当量)。将混合物在120℃下搅拌4小时。将混合物冷却至25℃且在55℃下减压浓缩。获得呈褐色固体的粗产物2-(三氯甲基)嘧啶并[1、2-a]苯并咪唑(56.3g、粗制)。

[2467] 步骤3:嘧啶并[1、2-a]苯并咪唑-2-醇

[2468] 

[2469] 在氮气下、在20℃下、向2-(三氯甲基)嘧啶并[1、2-a]苯并咪唑(55.2g、192.64mmol、1当量)在乙腈(950mL)中的混合物中、一次性添加氢氧化钠(10.2g、255.02mmol、1.32当量)的水(246mL)溶液。将混合物在100℃下搅拌2小时。将混合物冷却至25℃且在55℃下减压浓缩。向所得到的残余物中添加冰、并且用盐酸(1N、130mL)将溶液的pH调节至8。将固体过滤、并且在高真空下干燥。将滤液冷却至10℃、形成一些沉淀物、滤饼通过过滤收集且减压浓缩、以得到残余物。获得呈黄色固体的化合物嘧啶并[1、2-a]苯并咪唑-2-醇(9.3g、50.22mmol、26%收率)、并且获得粗产物(约7.3g)。

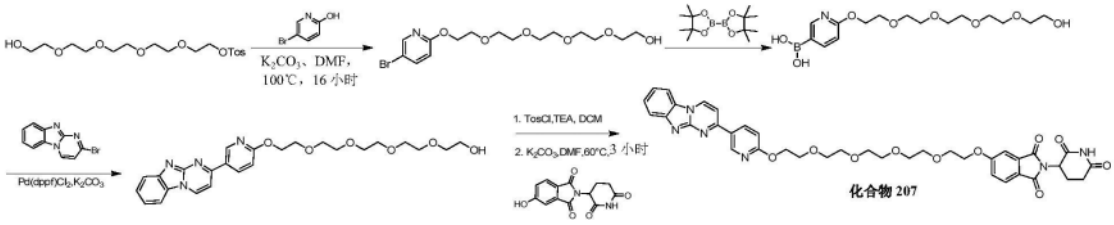
[2470] 步骤4:2-溴嘧啶并[1、2-a]苯并咪唑

[2471] 

[2472] 在氮气下、在20℃下、向嘧啶并[1、2-a]苯并咪唑-2-醇(0.5g、2.70mmol、1当量)在

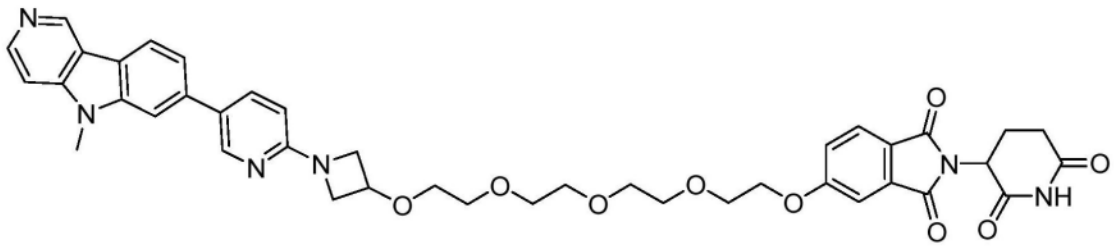
1、1-二氯乙烷(18mL)和N、N-二甲基甲酰胺(0.18mL)中的溶液中、一次性添加三溴化磷(1.55g、5.40mmol、2当量)。将混合物在100℃下搅拌6小时。将混合物冷却至25℃且在45℃下减压浓缩。将残余物倒入冰水(w/w=1/1、30mL)内且搅拌10分钟。用碳酸氢钠的饱和水溶液、将水相调节至pH=8。在此期间、形成一些沉淀物。滤饼通过过滤收集并且在高真空下干燥。获得呈黄色固体的粗产物2-溴嘧啶并[1、2-a]苯并咪唑(0.65g、粗制)。

[2473] 根据下文方案、并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序、将2-溴嘧啶并[1、2-a]苯并咪唑转化为最终化合物、5-((14-((5-(苯并[4、5]咪唑并[1、2-a]嘧啶-2-基)吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷基)氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮。

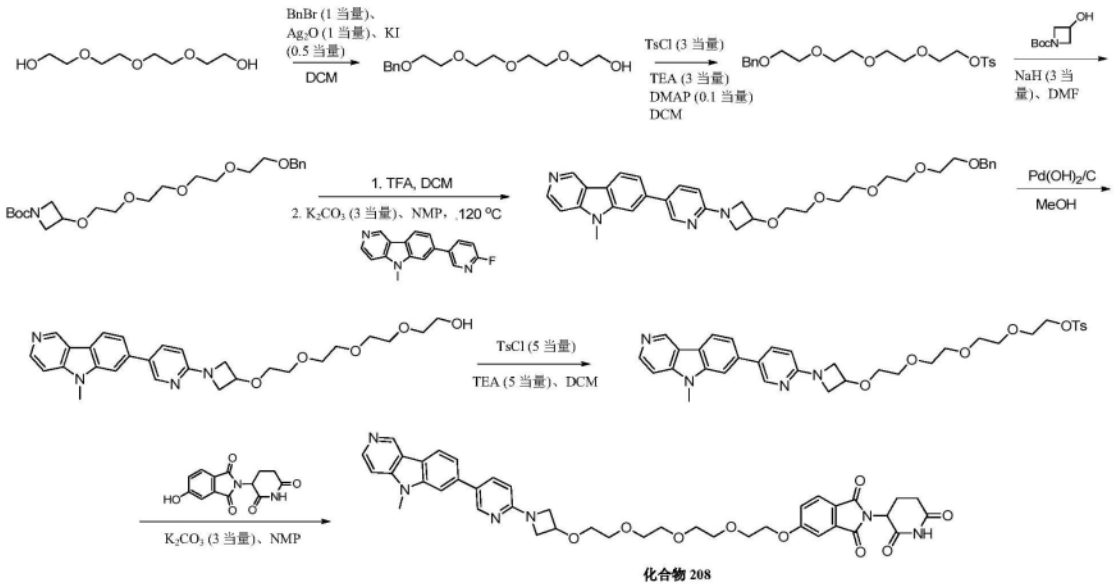
[2474] 

[2475] 示例性化合物208的合成方案

[2476] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(2-(2-(2-((1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

[2477] 

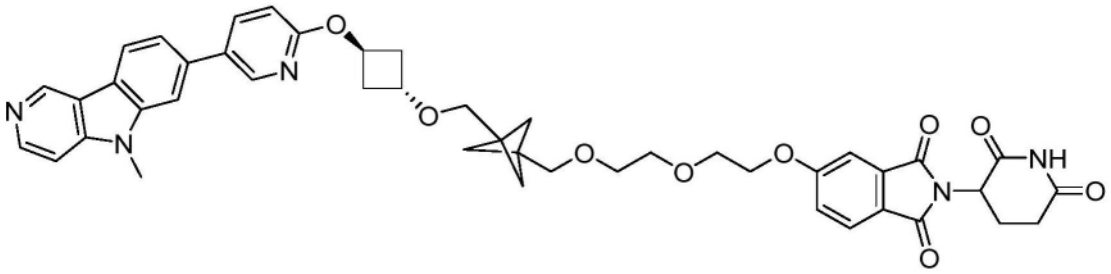
[2478] 根据下文方案并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

[2479] 

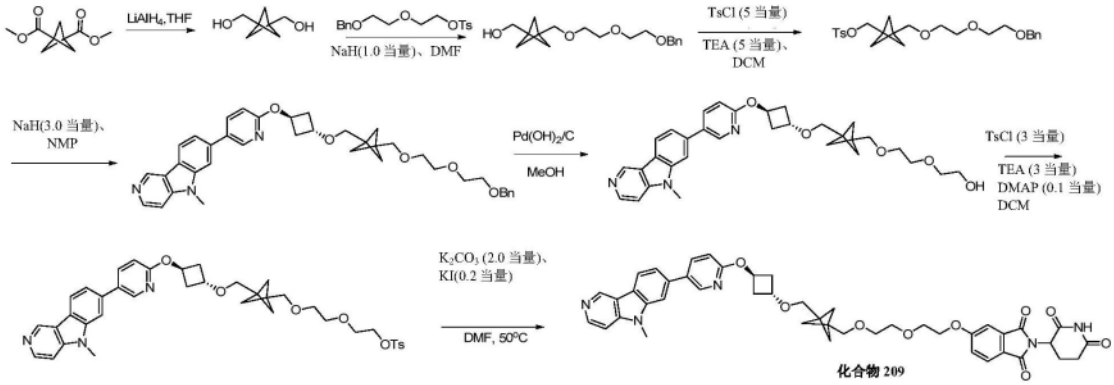
[2480] 示例性化合物209的合成方案

[2481] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(2-((3-(((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并

[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)乙氧基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

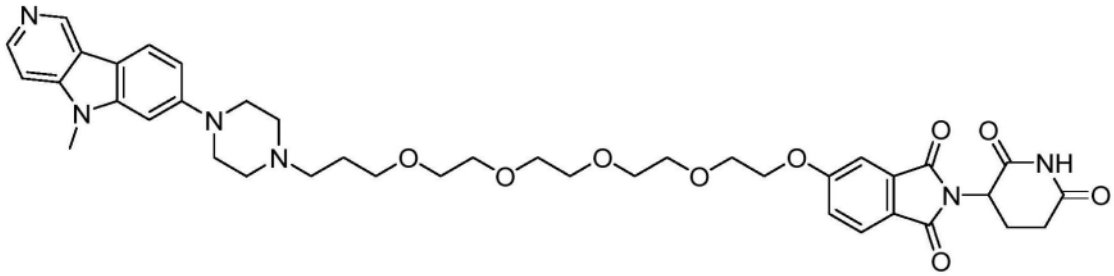
[2482] 

[2483] 根据下文方案并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

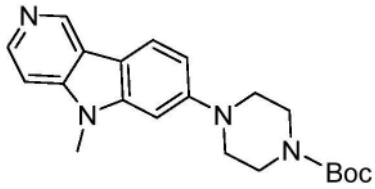
[2484] 

[2485] 示例性化合物210的合成方案

[2486] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((15-(4-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)哌嗪-1-基)-3、6、9、12-四氧杂十五烷基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

[2487] 

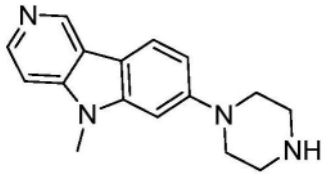
[2488] 步骤1:4-(5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[2489] 

[2490] 在氮气下、向7-溴-5-甲基-吡啶并[4、3-b]吲哚(1g、3.83mmol、1当量)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(2.14g、11.49mmol、3当量)在二噁烷(20mL)中的溶液中、添加(±)-2、2'-双(二苯基膦基)-1、1'-联萘(71mg、0.11mmol、0.03当量)、碳酸铯(3.74g、11.49mmol、3当量)和乙酸钯(II)(86mg、0.38mmol、0.1当量)、然后在真空下脱气并且用氮气吹扫三次。将混合物在100℃下搅拌16小时。将反应混合物浓缩以去除溶剂、然后用乙酸乙酯(80mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤30mL、经无水硫酸钠干燥、过滤且减压浓缩、以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=2/1至二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化、得到粗产

物、将粗产物通过半制备型反相HPLC(柱:Phenomenex luna C18 250*50mm*10um;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:27%-52%、30;79%分钟)纯化。获得呈白色固体的4-(5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(700mg、1.91mmol、49%收率)。

[2491] 步骤2:5-甲基-7-哌嗪-1-基-吡啶并[4、3-b]吲哚

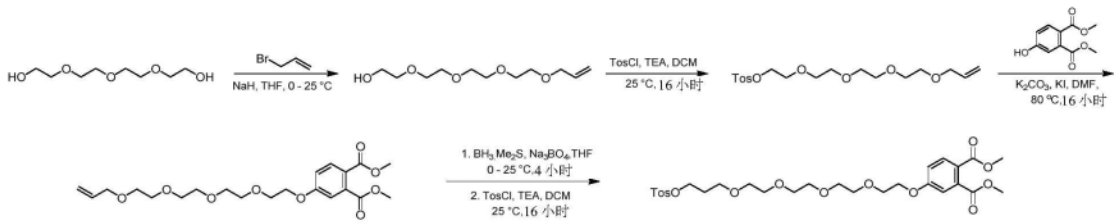
[2492] 

[2493] 向4-(5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(700mg、1.91mmol、1当量)在二氯甲烷(4mL)中的溶液中、添加盐酸/二噁烷(4M、8mL、16.75当量)、然后在25℃下搅拌1小时。TLC(二氯甲烷/甲醇=10/1)显示原材料被完全消耗。浓缩反应混合物、得到残余物。获得呈白色固体的5-甲基-7-哌嗪-1-基-吡啶并[4、3-b]吲哚(580mg、粗制、HCl)、而无需任何纯化。

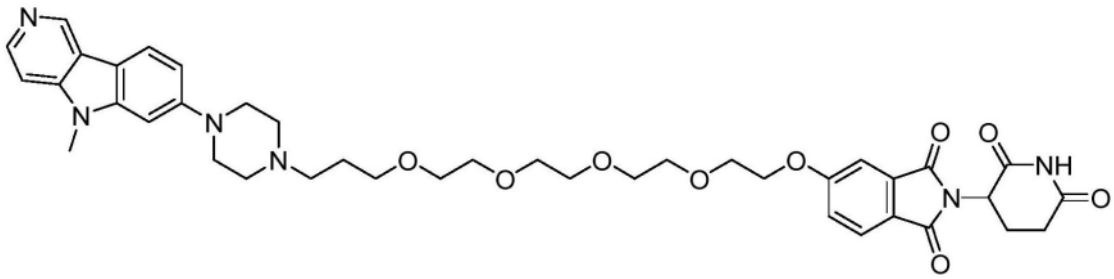
[2494] 步骤3:

[2495] 向5-甲基-7-哌嗪-1-基-吡啶并[4、3-b]吲哚(366mg、1.21mmol、1当量、HCl)和4-[2-[2-[2-[2-[3-(对甲苯磺酰氧基)丙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]苯-1、2-二羧酸二甲酯(725mg、1.21mmol、1当量)[根据下文方案并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备]在N、N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中、添加N、N-二异丙基乙胺(626mg、4.84mmol、0.8mL、4当量)、然后在80℃下搅拌16小时。浓缩反应混合物、得到残余物。通过半制备型反相HPLC(柱:Phenomenex luna C18 250*50mm*10um;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:10%-40%、30分钟、40%分钟)纯化残余物。获得呈褐色油的4-[2-[2-[2-[2-[3-[4-(5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)哌嗪-1-基]丙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]苯-

[2496] 1、2-二羧酸二甲酯(131mg、0.19mmol、15%收率、100%纯度)。

[2497] 

[2498] 步骤4:2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((15-(4-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)哌嗪-1-基)-3、6、9、12-四氧杂十五烷基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

[2499] 

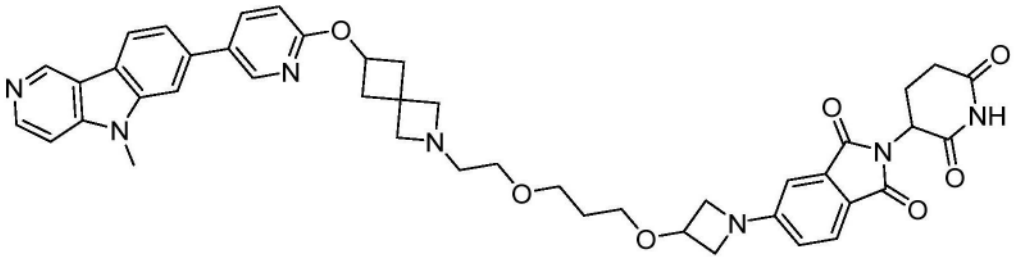
[2500] 4-[2-[2-[2-[2-[3-[4-(5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)哌嗪-1-基]丙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]苯-1、2-二羧酸二甲酯(120mg、0.17mmol、1当量)、3-氨基哌

啶-2、6-二酮(142mg、0.86mmol、5当量、HCl)和碘化锂(347mg、2.60mmol、15当量)吸收到微波管内的吡啶(4mL)中。将密封管在微波下在120℃下加热2小时。浓缩反应混合物、得到残余物。通过半制备型反相HPLC(8-38％乙腈+0.225％甲酸的水溶液、经过10分钟)纯化残余物、然后浓缩收集的级分以去除大部分乙腈、然后冻干、以得到粗产物。然后通过制备型TLC(二氯甲烷/甲醇＝10/1)纯化粗产物、添加10mL水和0.2mL 1M盐酸、然后冻干、以得到产物。获得呈灰白色固体的2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((15-(4-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)哌嗪-1-基)得到-3、6、9、12-四氧杂十五烷基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮二盐酸盐(20mg、0.02mmol、14％收率)。

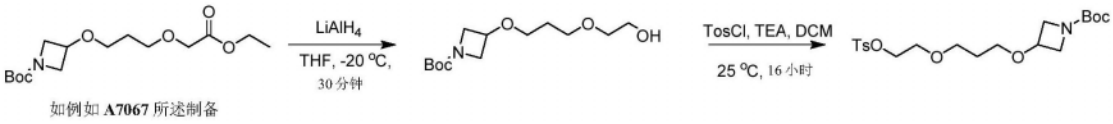
[2501] ^{1}H NMR:(400MHz、DMSO-d6)δ:15.03(br s、1H)、11.18-10.95(m、2H)、9.55(s、1H)、8.64(br d、J＝6.5Hz、1H)、8.30(br d、J＝8.3Hz、1H)、8.09(br d、J＝6.9Hz、1H)、7.81(br d、J＝8.5Hz、1H)、7.48-7.23(m、4H)、5.11(br dd、J＝5.0、12.7Hz、1H)、4.30(br s、2H)、4.11(br d、J＝13.1Hz、2H)、4.02(s、3H)、3.78(br s、2H)、3.70-3.48(m、18H)、3.19(br s、3H)、2.96-2.82(m、1H)、2.62-2.55(m、3H)、2.04(br s、3H).(M+H)$^{+}$757.6.

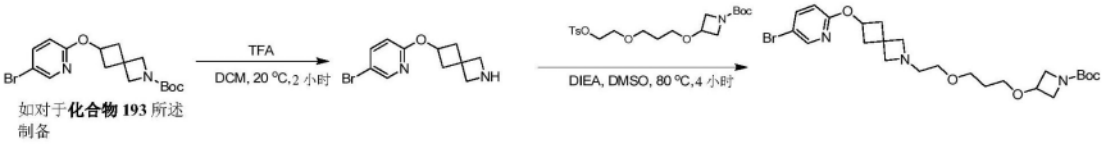
[2502] 示例性化合物211的合成方案

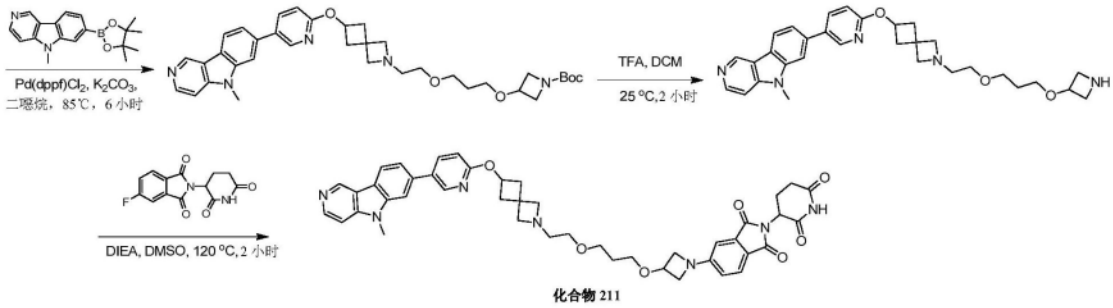
[2503] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(3-(2-(6-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)乙氧基)丙氧基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮

[2504] 

[2505] 根据下文方案并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

[2506] 

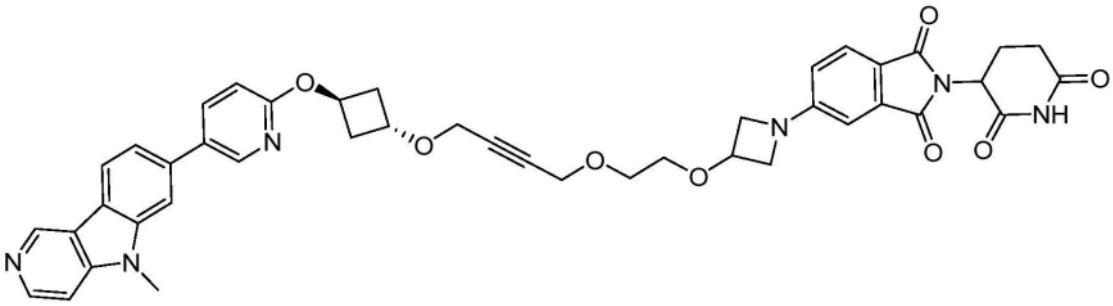


[2507] 

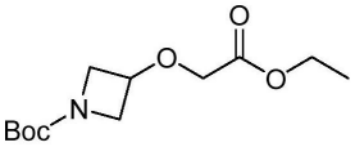
[2508] 示例性化合物212的合成方案

[2509] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(2-((4-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并

[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丁-2-炔-1-基)氧基)乙氧基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮

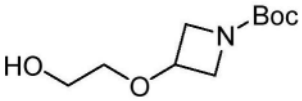
[2510] 

[2511] 步骤1:3-(2-乙氧基-2-氧代-乙氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[2512] 

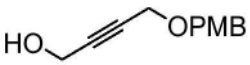
[2513] 在0℃下向3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(3g、17.32mmol、1当量)和二乙酰氧基铑(766mg、1.73mmol、0.1当量)在二氯甲烷(50mL)中的混合物中、滴加2-重氮基乙酸乙酯(11.86g、103.92mmol、6当量)。然后将反应混合物在25℃下搅拌4小时。TLC显示原材料未被消耗。然后将反应在25℃下搅拌另外16小时。向反应溶液中、添加乙酸。反应然后用二氯甲烷(30mL x3)萃取、并且真空浓缩、以得到残余物。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=30/1至8:1)纯化残余物、以得到产物。获得呈淡黄色油的3-(2-乙氧基-2-氧代-乙氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(2.24g、8.64mmol、50%收率)。

[2514] 步骤2:3-(2-羟基乙氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[2515] 

[2516] 在-20℃下、向氢化铝锂(229.51mg、6.05mmol、0.7当量)在四氢呋喃(30mL)中的悬浮液中、添加3-(2-乙氧基-2-氧代-乙氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(2.24g、8.64mmol、1当量)在四氢呋喃(10mL)中的溶液。将反应混合物在0℃下搅拌0.5小时。向反应溶液中添加水(20mL)、用乙酸乙酯(40mL x 3)萃取有机层。然后将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤且减压浓缩、以得到残余物。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=200/1至1:1)纯化残余物、以得到产物。获得呈淡黄色油的3-(2-羟基乙氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(828mg、3.81mmol、44%收率)。

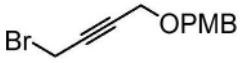
[2517] 步骤3:4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]丁-2-炔-1-醇

[2518] 

[2519] 在0℃下、向丁-2-炔-1、4-二醇(5g、58.08mmol、1当量)在N、N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液中、添加氢化钠(2.32g、58.08mmol、在矿物油中60%、1当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。然后在0℃下、将甲氧基苄基氯(9.55g、60.98mmol、8.3mL、1.05当量)缓慢添加混合物内、将混合物在25℃下搅拌4小时。向反应中添加水(40mL)。用乙酸乙酯(40mL x 3)萃取溶液。然后将合并的有机相用盐水(20mL x 2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩、以得到残余物。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯

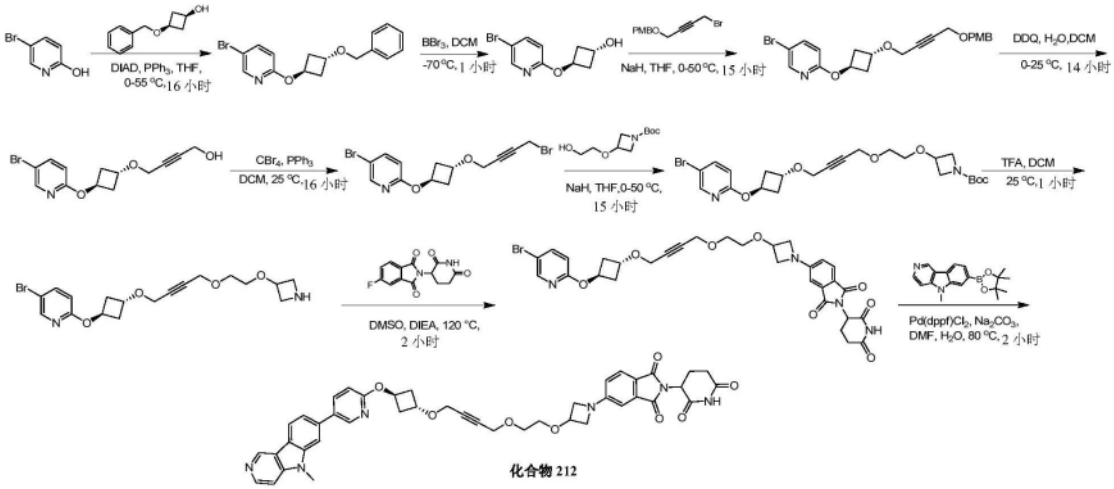
[2520] ＝30/1至3:1)纯化残余物、以得到产物。获得呈淡黄色油的4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]丁-2-炔-1-醇(2.64g、12.80mmol、22％收率)。

[2521] 步骤4:1-(4-溴丁-2-炔氧基甲基)-4-甲氧基苯

[2522] 

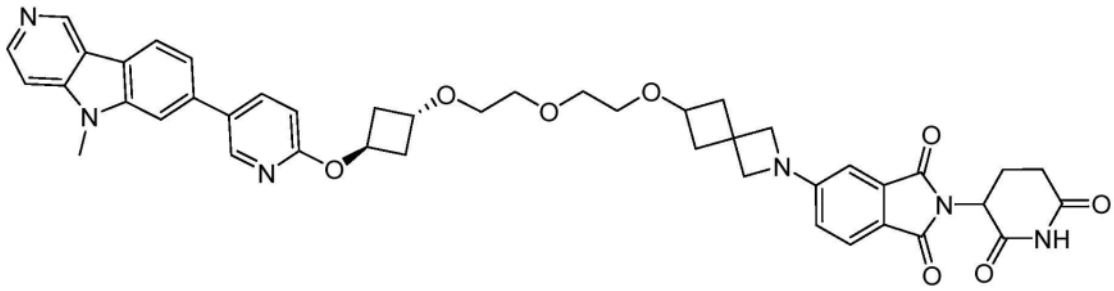
[2523] 在0℃下、向4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]丁-2-炔-1-醇(1g、4.85mmol、1当量)和过溴甲烷(1.61g、4.85mmol、1当量)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中、添加三苯基膦(1.40g、5.33mmol、1.1当量)。将溶液在25℃下搅拌16小时。TLC显示原材料被完全消耗。真空浓缩反应溶液、得到残余物。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝1/0至80:1)纯化残余物、以得到产物。获得呈淡黄色油的1-(4-溴丁-2-炔氧基甲基)-4-甲氧基-苯(1g、3.72mmol、77％收率)。

[2524] 根据下文方案、并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备最终化合物、2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(2-((4-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丁-2-炔-1-基)氧基)乙氧基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮。

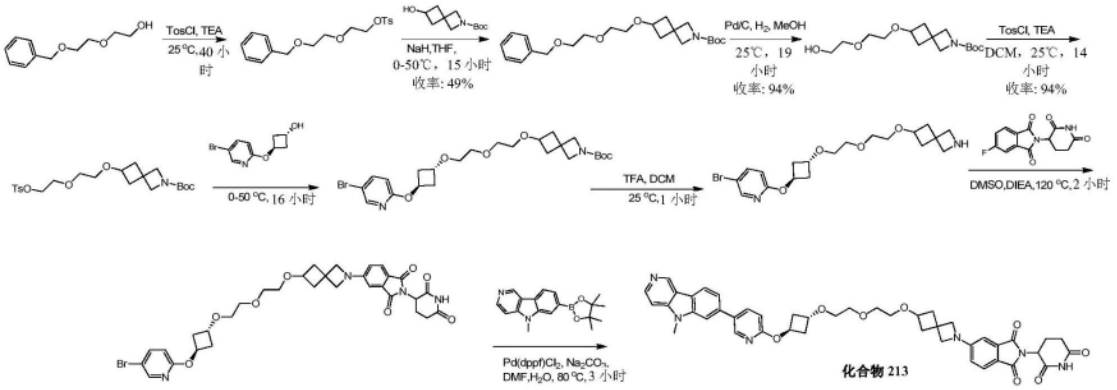
[2525] 

[2526] 示例性化合物213的合成方案

[2527] 2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(6-(2-(2-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)乙氧基)乙氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)异吲哚啉-1、3-二酮

[2528] 

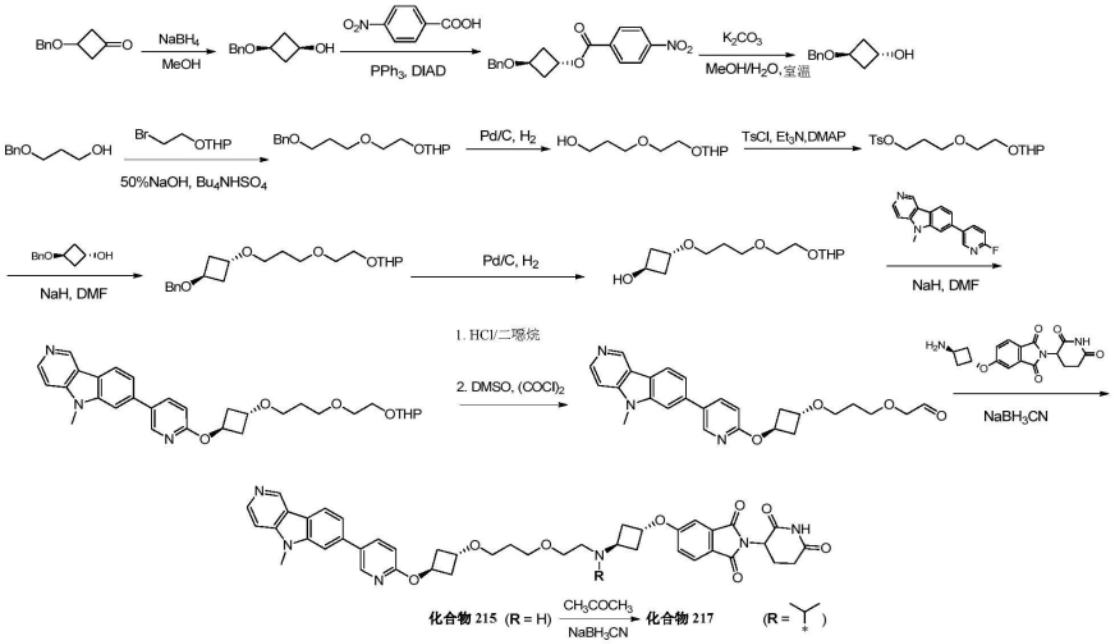
[2529] 根据下文方案并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

[2530] 

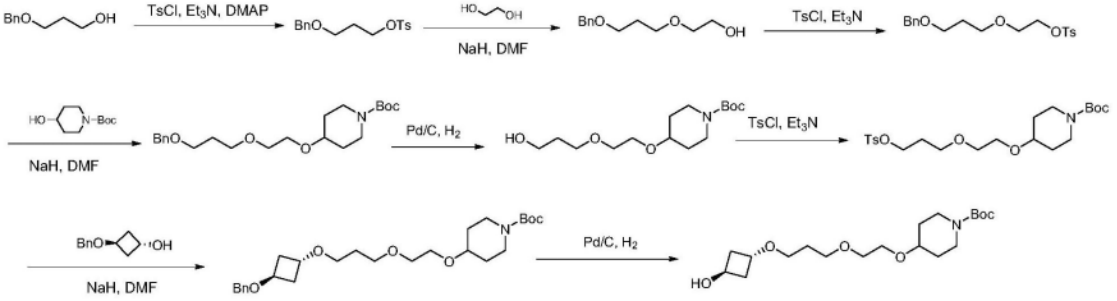
[2531] 另外的实施例在本公开的上下文中加以考虑、并且在下文详述。它们可以如所附方案中所述、或通过使用与上述类似的程序(如所示)制备。

[2532] 化合物215和217的合成方案

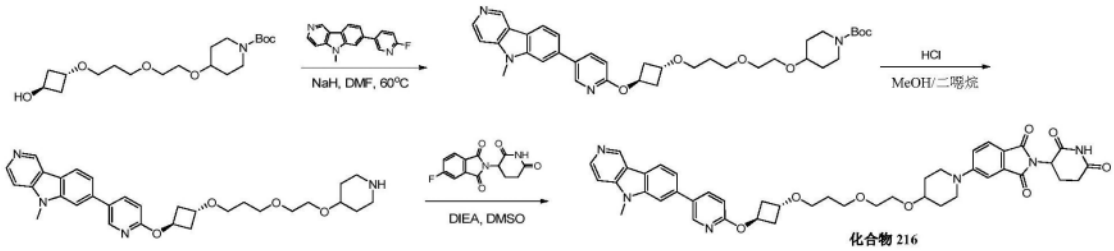
[2533] 可以根据下文方案、并且使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

[2534] 

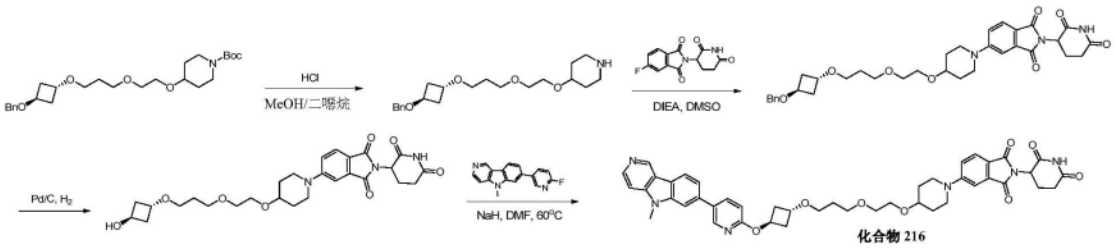
[2535] 可替代地、本领域技术人员将认识到、不同的步骤顺序和/或不同的保护基团可以用于下述实施例的接头的组装中。另外、将接头附接到PTM和ULM的不同顺序可以用于不同的实施例、并且有时接头组装和PTM/ULM附接的不同顺序可以互换地用于给定的实施例(即、首先附接PTM、然后为ULM、或首先附接ULM、然后为PTM)。例如,化合物216的接头可以如下文方案中所示进行组装。

[2536] 

[2537] 然后可以根据下文方案合成化合物216。

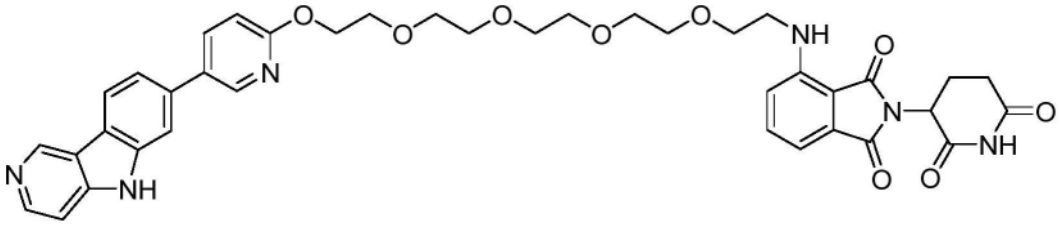
[2538] 

[2539] 可替代地、可以根据下文方案、使用不同的PTM和ULM附接顺序合成化合物216。

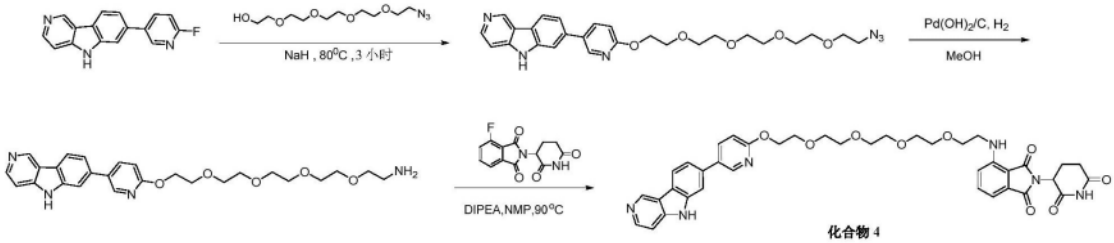
[2540] 

[2541] 示例性化合物4的合成方案

[2542] 4-((14-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷基)氨基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮

[2543] 

[2544] 根据下文方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

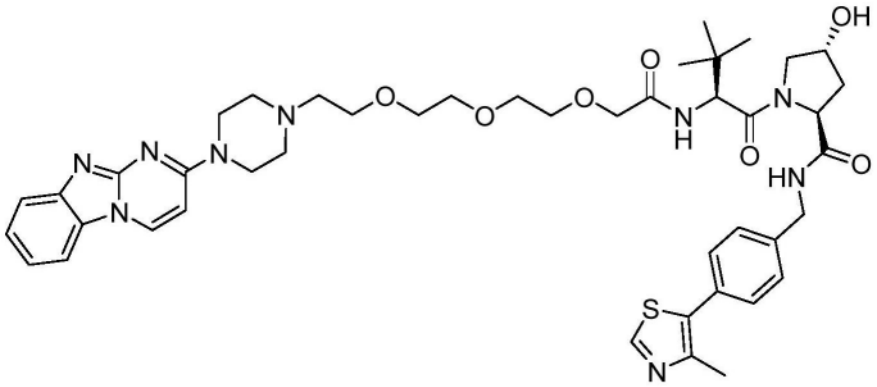
[2545] 

[2546] ^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$):δ9.30(s、1H)、8.90(br、1H)、8.52(d、J=5.6Hz、1H)、8.42(d、J=2、8Hz、1H)、8.14(d、J=8.0Hz、1H)、7.49(dd、J=2.4、8.8Hz、1H)、7.57(s、1H)、7.26-7、46(m、3H)、6.97(d、J=7.2Hz、1H)、6.81-6.87(m、2H)、6.35-6.46(m、1H)、4.89-4.98(m、1H)、4.54(t、J=4.8Hz、2H)、3.90(t、J=4.8Hz、2H)、3.61-3-74(m、15H)、3.37-3.81(m、2H)、2.65-2.92(m、3H)、2.07-2.15(m、1H).

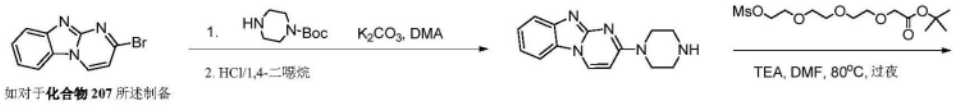
[2547] 使用对于化合物4所述的程序、制备下述化合物:化合物2、化合物3和化合物48。

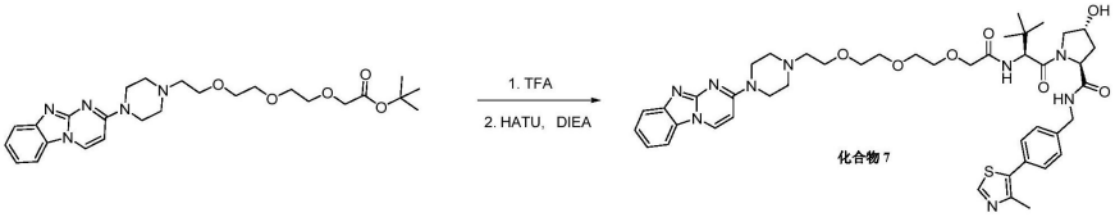
[2548] 示例性化合物7的合成方案

[2549] (2S、4R)-1-((S)-14-(4-(苯并[4、5]咪唑并[1、2-a]嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-(叔丁基)-4-氧代-6、9、12-三氧杂-3-氮杂十四酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺

[2550] 

[2551] 根据下文方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。



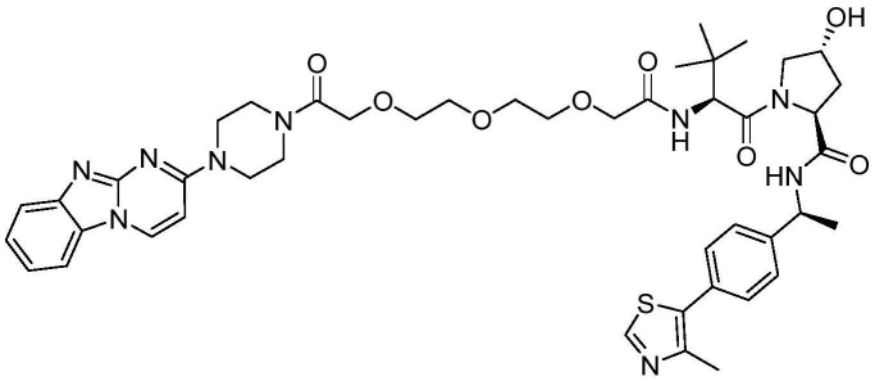
[2552] 

[2553] ^{1}H NMR(400MHz、MeOD):δ8.85(s、1H)、8.71(d、J＝7.6Hz、1H)、7.70(d、J＝8.0Hz、1H)、7.55(d、J＝8.0Hz、1H)、7.34-7.42(m、5H)、7.22-7.23(m、1H)、6.76(d、J＝7.6Hz、1H)、4.68(s、1H)、4.47-4.57(m、4H)、4.30-4.39(m、1H)、4.05(s、3H)、3.56-4.87(m、23H)、2.64(s、4H)、2.45(s、3H)、2.19(br、1H)、2.04(br、1H)、1.03(s、9H).

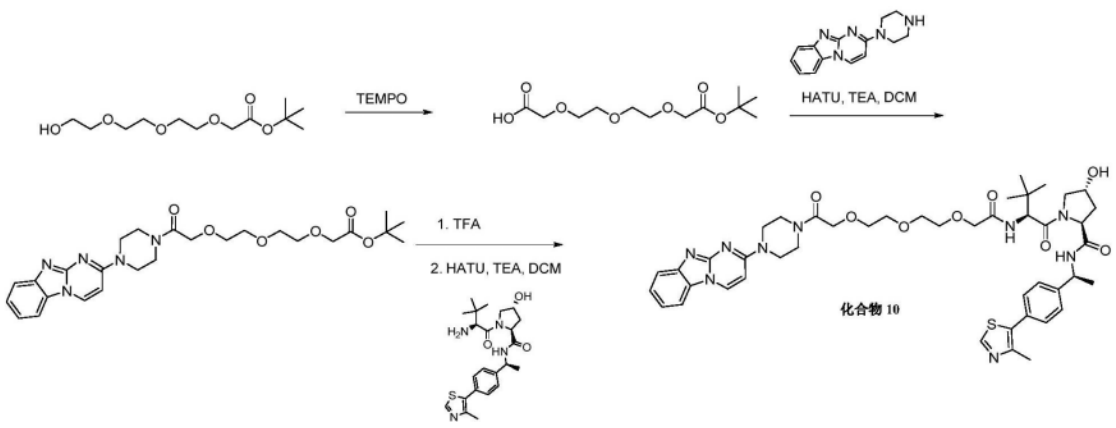
[2554] 使用对于化合物7所述的程序、制备下述化合物:化合物11、化合物12、化合物15、化合物16、化合物19、化合物20、化合物23、化合物25、化合物26。

[2555] 示例性化合物10的合成方案

[2556] (2S、4R)-1-((S)-14-(4-(苯并[4、5]咪唑并[1、2-a]嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-(叔丁基)-4、14二氧代-6、9、12-三氧杂-3-氮杂十四酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺

[2557] 

[2558] 根据下文方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

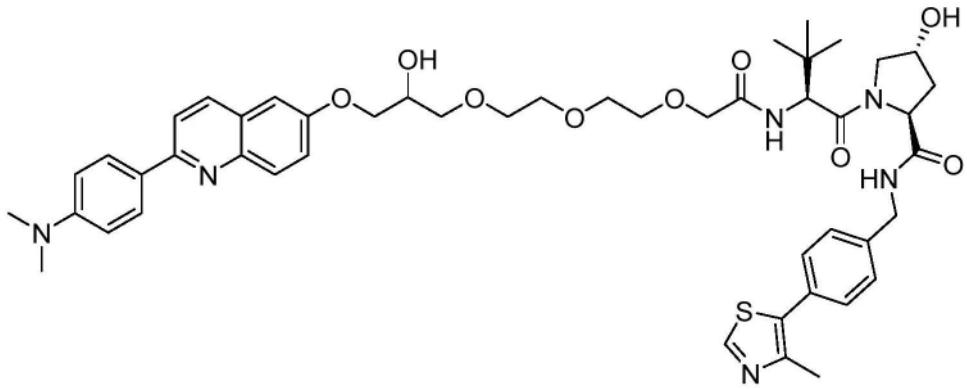
[2559] 

[2560] ^{1}H NMR(400MHz、MeOD):δ8.85(s、1H)、8.78(d、J＝7.6Hz、1H)、7.83(d、J＝7.6Hz、1H)、7.57(d、J＝7.6Hz、1H)、7.35-7.40(m、6H)、7.23(t、J＝8.0Hz、1H)、4.98-5.00(m、1H)、4.67(s、1H)、4.55-4.57(m、1H)、4.34-4.43(m、3H)、3.83-4.03(m、7H)、3.72-3.74(m、16H)、2.46(s、3H)、2.17-2.21(m、1H)、1.95-2.10(m、1H)、1.31(d、J＝8.8Hz、3H)、1.03(s、9H).

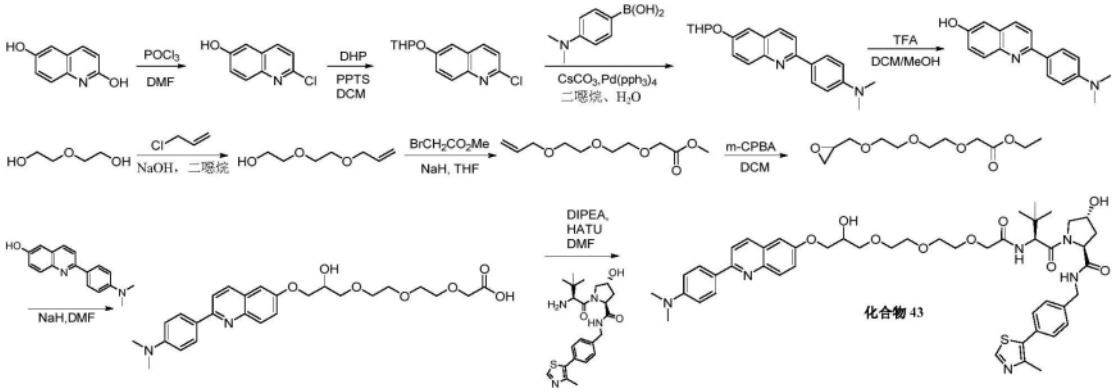
[2561] 使用针对化合物10所述的程序、制备另外的化合物:13、14、17、18、21、22、24、41、42。

[2562] 示例性化合物43的合成方案

[2563] (2S、4R)-1-((2S)-2-(叔丁基)-15-((2-(4-(二甲基氨基)苯基)喹啉-6-基)氧基)-14-羟基-4-氧代-6、9、12-三氧杂-3-氮杂十五烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺

[2564] 

[2565] 根据下文方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

[2566] 

[2567] ^{1}HNMR(400MHz、CD_3OD):δ1.04(s、9H)、2.05-2.13(m、1H)、2.21-2.23(m、1H)、2.46(s、3H)、3.05(s、6H)、3.65-3.74(m、10H)、3.79-3.90(m、2H)、3.98-4.07(m、2H)、4.13-4.22

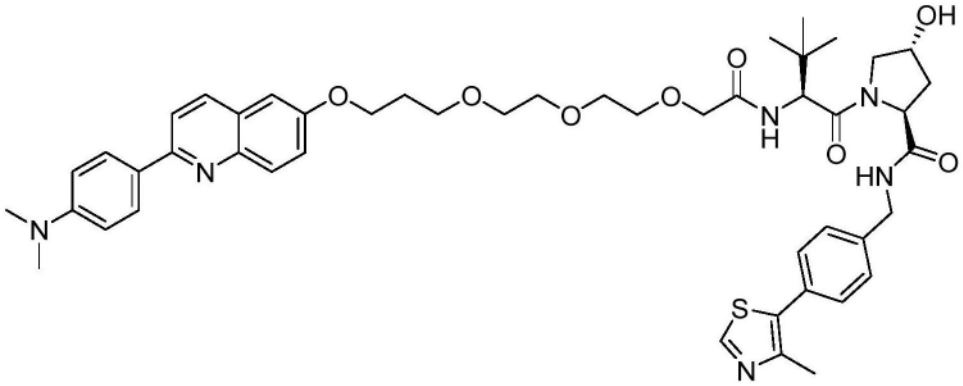
(m、3H)、4.33-4.37(m、1H)、4.50-4.62(m、3H)、4.70(s、1H)、6.89(d、J＝8.8Hz、2H)、7.25-7.26(m、1H)、7.38-7.44(m、5H)、7.83(d、J＝8.8Hz、1H)、7.94-7.97(m、3H)、8.17(d、J＝8.8Hz、1H)、8.85(s、1H)。

[2568] 使用对于化合物43所述的程序、制备下述化合物:化合物45、化合物46、化合物47。

[2569] 示例性化合物8的合成方案

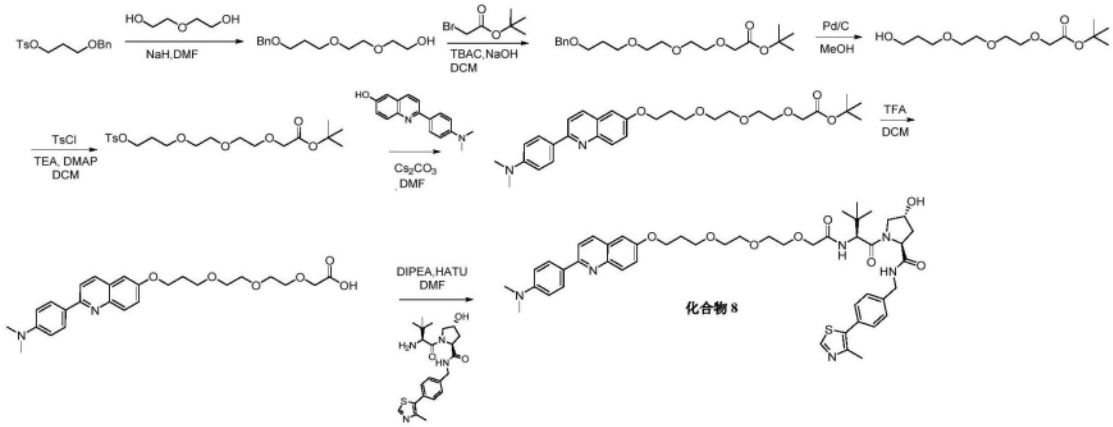
[2570] (2S、4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-15-((2-(4-(二甲基氨基)苯基)喹啉-6-基)氧基)-4-氧代-6、9、12三氧杂-3-氮杂十五烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺

[2571]



[2572] 根据下文方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

[2573]

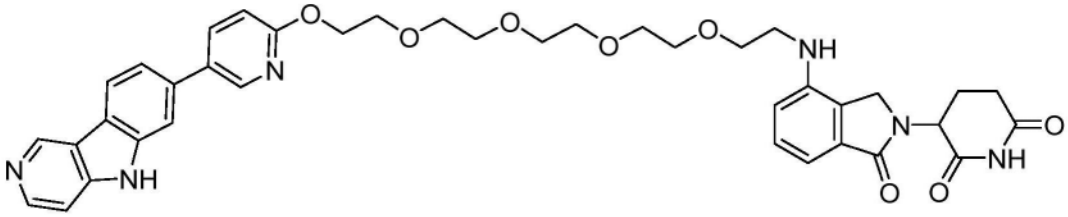


[2574] ^{1}HNMR(400MHz、CD_3OD):δ1.01、1.03(双单峰、9H)、2.07-2.25(m、4H)、2.45、2.47(双单峰、3H)、3.04(s、6H)、3.65-3.71(m、10H)、3.78-3.86(m、2H)、4.01-4.06(m、2H)、4.18-4.21(m、2H)、4.32-4.36(m、1H)、4.50-4.60(m、3H)、4.68-4.70(m、1H)、6.88(d、J＝9.2Hz、2H)、7.23-7.26(m、1H)、7.34-7.44(m、5H)、7.82(d、J＝8.4Hz、1H)、7.92-7.96(m、3H)、8.16(d、J＝8.8Hz、1H)、8.85、8.86(双单峰、1H)。

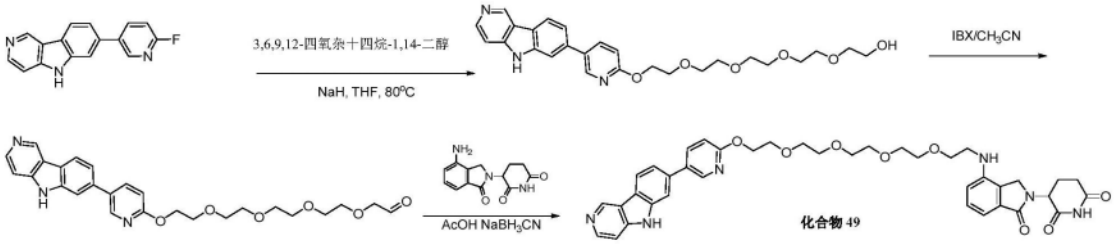
[2575] 使用对于化合物8所述的程序、制备下述化合物:化合物9、化合物27、化合物28、化合物29、化合物30、化合物31、化合物32、化合物33、化合物34、化合物35、化合物36、化合物37、化合物38、化合物39、化合物40、化合物44。

[2576] 示例性化合物49的合成方案

[2577] 3-(4-((14-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2、6-二酮

[2578] 

[2579] 根据下文方案使用上述程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

[2580] 

[2581] ^{1}H NMR(400MHz、CD_3OD):δ9.36(s、1H)、8.39-8.45(m、3H)、8.30(d、J＝8.0Hz、1H)、8.01(dd、J＝2.4、6.4Hz、1H)、7.78(s、1H)、7.70(d、J＝6.0Hz、1H)、7.59(d、J＝8.4Hz、1H)、7.26(t、J＝7.6Hz、1H)、7.03(d、J＝7.6Hz、1H)、6.90(d、J＝8.8Hz、1H)、6.80(d、J＝8.0Hz、1H)、5.12(dd、J＝5.2、13.6Hz、1H)、4.47(t、J＝4.4Hz、2H)、4.27(d、J＝2.4Hz、2H)、3.85(d、J＝4.4Hz、2H)、3.62-3.68(m、14H)、3.36(t、J＝5.6Hz、2H)、2.75-2.95(m、2H)、2.35-2.47(m、1H)、2.10-2.21(m、1H).

[2582] 可以使用与化合物195类似的程序制备化合物218。

[2583] 可以使用与化合物73/180/112类似的程序制备化合物219。

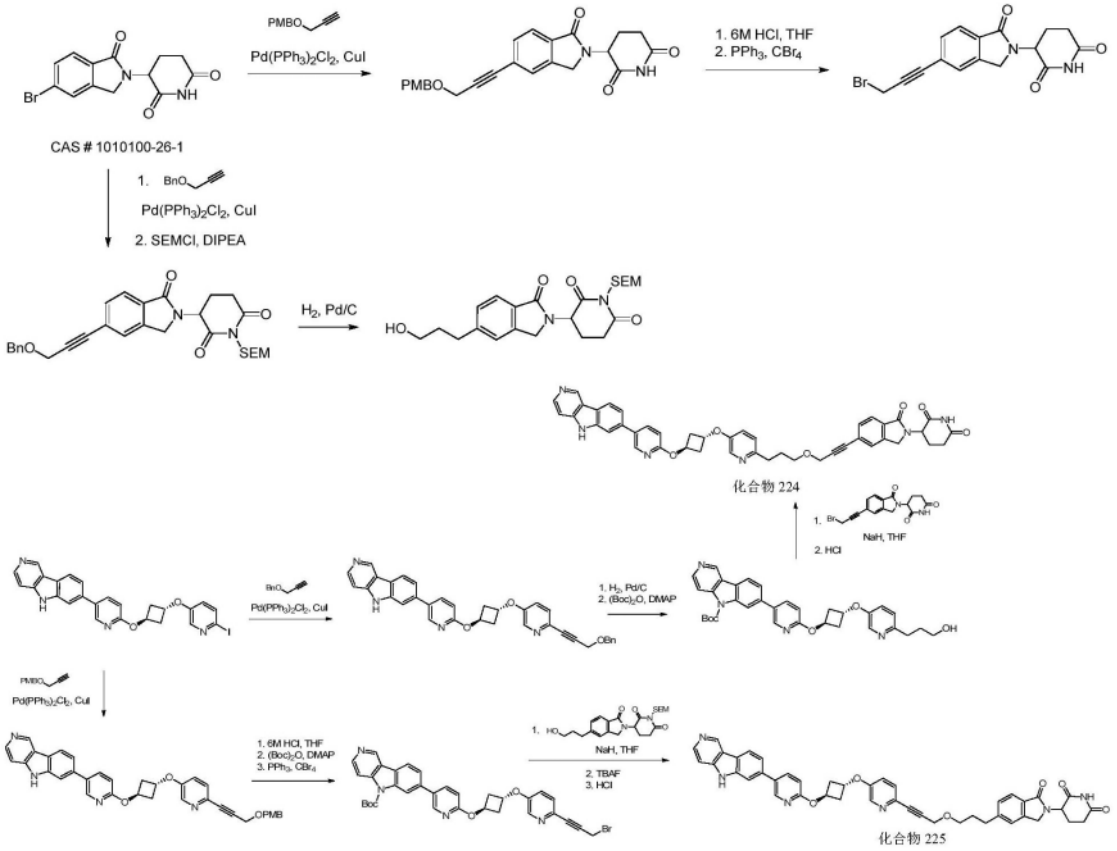
[2584] 可以使用与化合物73/173类似的程序制备化合物220。

[2585] 可以使用与化合物111/127类似的程序制备化合物221。

[2586] 可以使用与化合物141/180类似的程序制备化合物222。

[2587] 可以使用与化合物102/180类似的程序制备化合物223。

[2588] 可以根据下文方案制备化合物224和225。

[2589] 

[2590] 使用上述方法(包括化合物73、173和180的一般方法)、化合物226至234可以通过使用本领域技术人员已知的常用程序以类似方式制备。

[2591] 另外、将这些方法与上文对于化合物138、139、140和203描述的程序组合、可以制备化合物235至240。

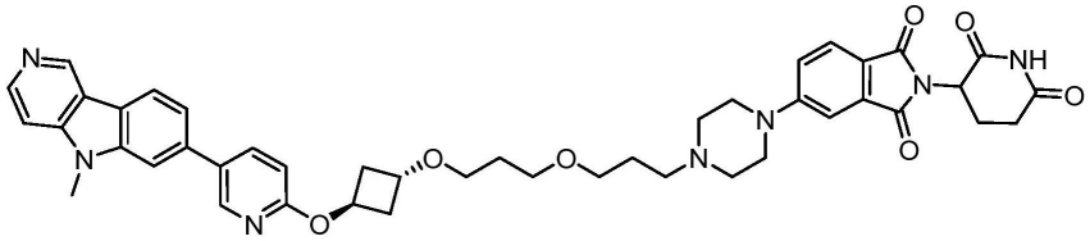
[2592] 化合物241至247可以通过使用与化合物82/198和180类似的程序制备。

[2593] 化合物248至251可以基于化合物82制备、随后为以类似于上述方法和本领域技术人员已知的方法的另外的接头加工。

[2594] 可以基于化合物104、99和198的方法及其组合制备化合物252至256。

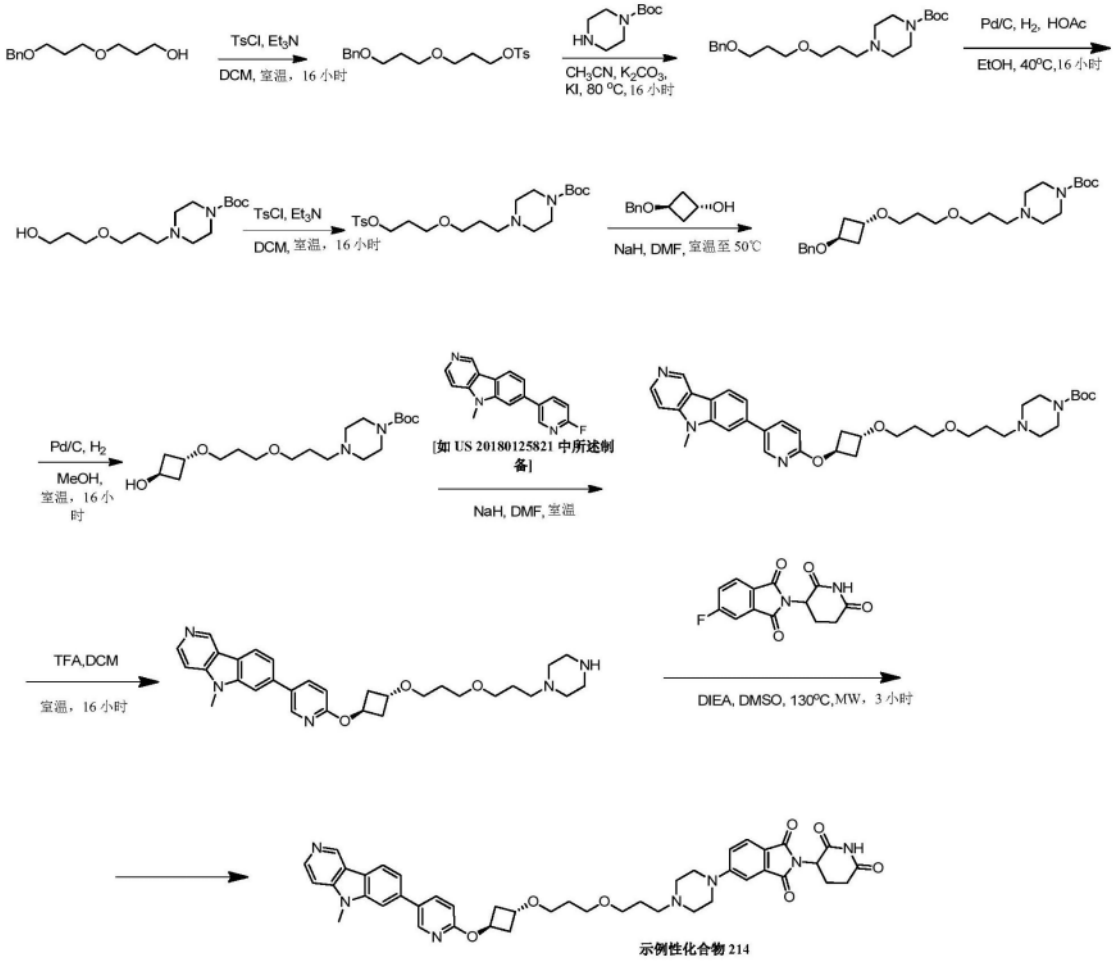
[2595] 可以基于上述基本PTM、ULM和接头方法、并且与本领域技术人员已知的适用官能团和保护基团加工组合、制备另外的实施例、化合物257至330。

[2596] 示例性化合物214的示例性合成

[2597] 

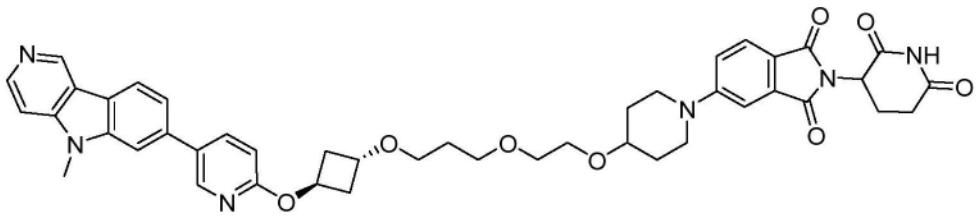
[2598] 使用由Crew、A.等人在US 20180125821中描述的程序以及本领域技术人员已知的那些程序和其他方法的变型、根据下文方案制备标题化合物。

[2599]



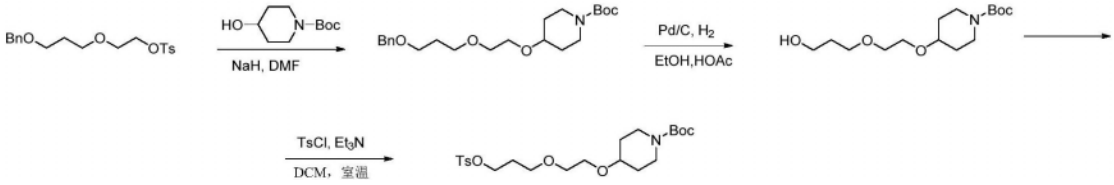
[2600] 示例性化合物216的示例性合成

[2601]



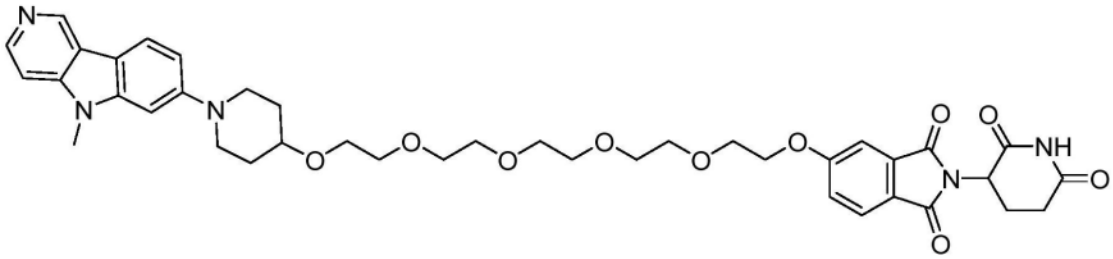
[2602] 通过使用与示例性化合物214的示例性合成类似的程序、根据以下方案制备4-(2-(3-(甲苯氧基)丙氧基)乙氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。

[2603]

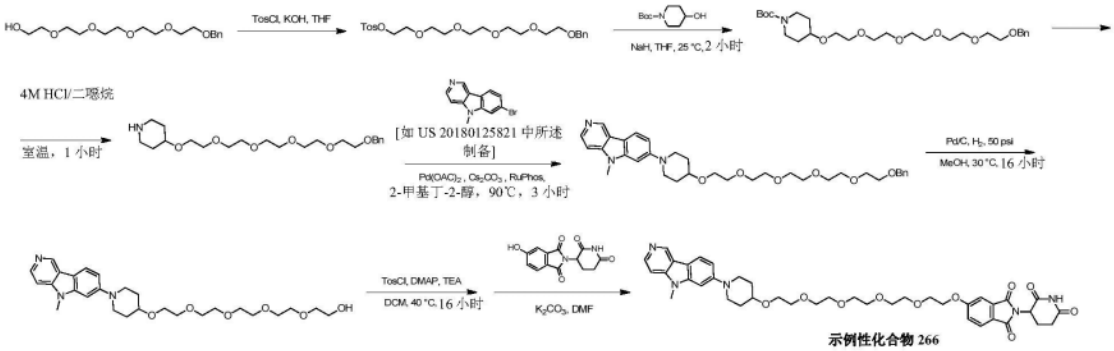


[2604] 使用类似于示例性化合物214的程序、将4-(2-((3-(甲苯氧基)丙氧基)乙氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯转化为最终化合物、示例性化合物216、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丙氧基)乙氧基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮。

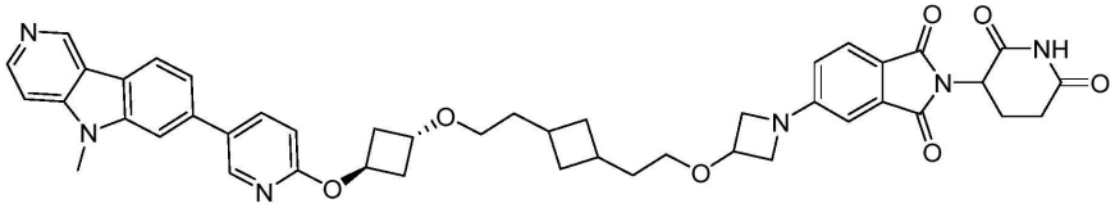
[2605] 示例性化合物266的示例性合成

[2606] 

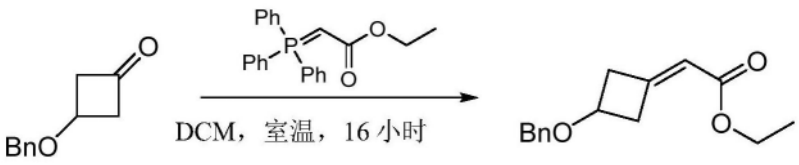
[2607] 根据以下方案使用类似于用于上述实施例和US 20180125821中详细描述的程序制备。

[2608] 

[2609] 示例性化合物331的示例性合成

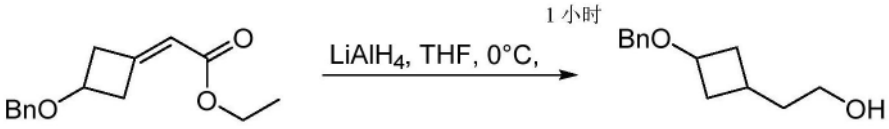
[2610] 

[2611] 步骤1

[2612] 

[2613] 将3-苄氧基环丁酮(10g、56.75mmol、1当量)和2-(三苯基-膦乙烯基)乙酸乙酯(23.72g、68.10mmol、1.2当量)在二氯甲烷(100mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次、然后在氮气下将混合物在40℃下搅拌16小时。通过添加水5mL淬灭反应混合物、然后用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用溶剂盐水(20mL×3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。通过硅胶色谱(石油醚:乙酸乙酯＝100/1至10/1)纯化残余物。获得呈无色油的化合物2-[(3-苄氧基环丁烯)乙酸乙酯(12g、48.72mmol、86％收率)。

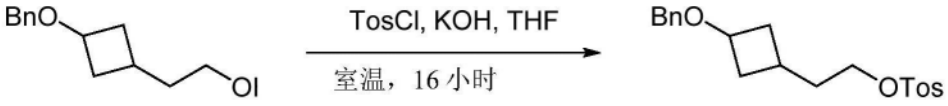
[2614] 步骤2

[2615] 

[2616] 在0℃下、向氢化铝锂(3.70g、97.44mmol、2当量)在四氢呋喃(100mL)中的悬浮液中添加2-(3-苄氧基环丁烯)乙酸乙酯(12g、48.72mmol、1当量)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时。通过在0℃下添加水(4mL)、随后添加15％氢氧化钠水溶液(8mL)、淬灭反应混合物。

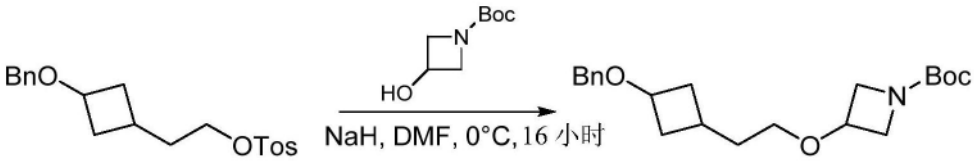
然后添加12mL水、过滤混合物、并且洗涤固体。将合并的有机层减压浓缩。通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝50/1至20/1)纯化残余物、以获得呈黄色油的2-(3-苄氧基环丁基)乙醇(4g、19.39mmol、39％收率)。

[2617] 步骤3

[2618] 

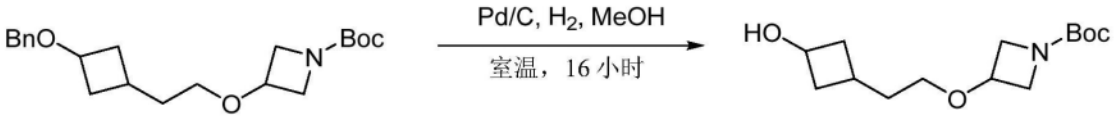
[2619] 将2-(3-苄氧基环丁基)乙醇((4g、19.39mmol、1当量)、氢氧化钾(3.26g、58.17mmol、3当量)和对甲苯磺酰氯(11.09g、58.17mmol、3当量)在四氢呋喃(20mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次、然后将混合物在20℃下在氮气下搅拌1小时。将反应混合物过滤并减压浓缩、得到残余物。通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝50/1至10/1)纯化残余物、得到呈黄色油的2-(3-苄氧基环丁基)乙基4-甲基苯磺酸酯(5.2g、14.43mmol、74％收率)。

[2620] 步骤4

[2621] 

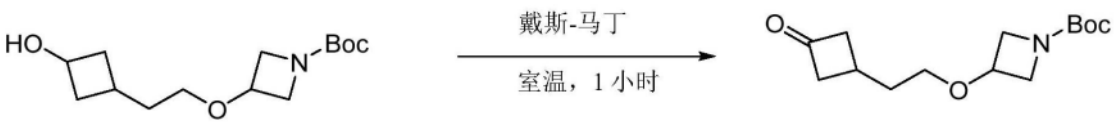
[2622] 在0℃下向3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(2.75g、15.87mmol、1.1当量)在N、N-二甲基甲酰胺(30mL)中的溶液、添加氢化钠(865mg、21.64mmol、60％、1.5当量)。在0℃下搅拌0.5小时后、在0℃下添加2-(3-苄氧基环丁基)乙基4-甲基苯磺酸酯(5.2g、14.43mmol、1当量)。将混合物在25℃下搅拌15小时。通过添加水(100mL)来淬灭反应混合物、并用乙酸乙酯(200mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL×3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩、得到残余物。通过半制备型反相HPLC纯化残余物(柱:Phenomenex Synergi Max-RP 250*80mm*10um;流动相:[水(0.225％甲酸)-乙腈];B％:41％-71％、35分钟、30％分钟)、获得呈无色油的3-[2-(3-苄氧基环丁基)乙氧基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(1.9g、5.26mmol、36％收率)。

[2623] 步骤5

[2624] 

[2625] 在氮气下、向3-[2-(3-苄氧基环丁基)乙氧基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(1.9g、5.26mmol、1当量)在甲醇(50mL)中的溶液中添加10％活性炭载钯(200mg)。将悬浮液真空脱气并用氢气吹扫3次。将混合物在氢(50psi)下在25℃下搅拌16小时。将反应混合物过滤并减压浓缩、得到残余物。获得呈黄色油的化合物3-[2-(3-羟基环丁基)乙氧基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(1.4g、5.16mmol、98％收率)。

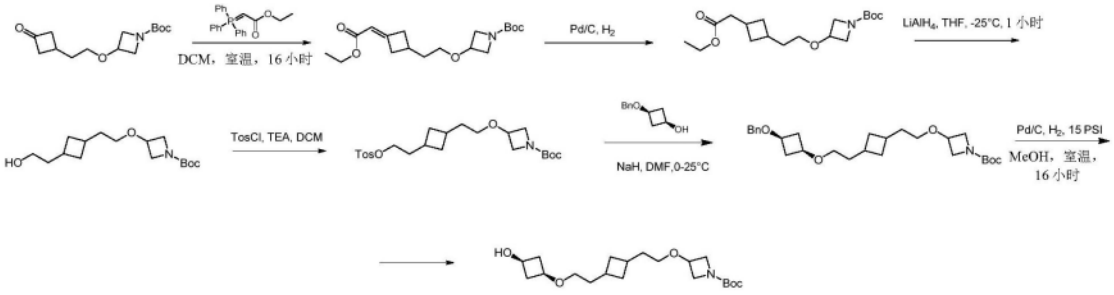
[2626] 步骤6

[2627] 

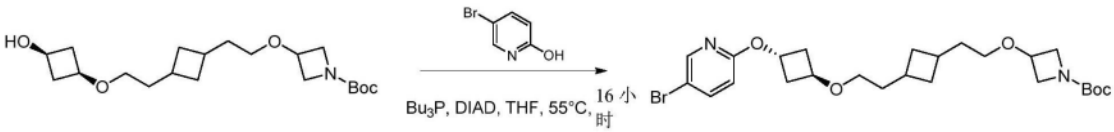
[2628] 将3-(2-(3-羟基环丁基)乙氧基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(1.3g、4.79mmol、1当

量)和戴斯-马丁过碘烷(4.06g、9.58mmol、2.97mL、2当量)在二氯甲烷(30mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次、然后在0℃下在氮气下搅拌混合物1小时。将反应混合物过滤并减压浓缩、得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝20/1至3/1)纯化。获得呈无色油的化合物3-[2-(3-氧代环丁基)乙氧基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(1.1g、4.08mmol、85％收率)。

[2629] 使用类似于上述那些的程序、将3-[2-(3-氧代环丁基)乙氧基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯转化成3-(2-(3-(2-((1s、3s)-3-羟基环丁氧基)乙基)环丁基)乙氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯、如下文方案中所示。

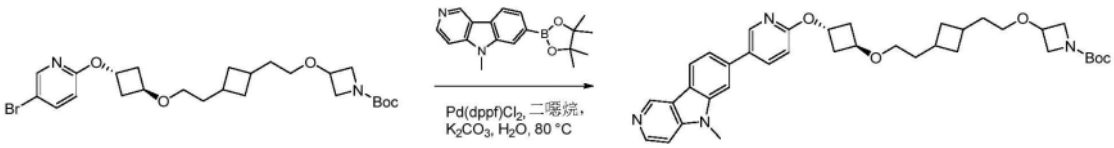
[2630] 

[2631] 步骤13

[2632] 

[2633] 将3-[2-[3-[2-(3-羟基环丁氧基)乙基]环丁基]乙氧基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(70mg、0.18mmol、0.7当量)、5-溴吡啶-2-醇(70mg、0.40mmol、1.5当量)、1、1'-(偶氮二羰基)二哌啶(102mg、0.40mmol、1.5当量)和三丁基膦(82mg、0.40mmol、1.5当量)在甲苯(6mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次、然后在110℃下在氮气下搅拌混合物16小时。向反应中添加石油醚(10mL)。通过硅胶垫过滤悬浮液。浓缩母液、得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝100/1至20/1)纯化、获得呈黄色油的3-[2-[3-[2-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]乙基]环丁基]乙氧基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(80mg、0.14mmol、54％收率)。

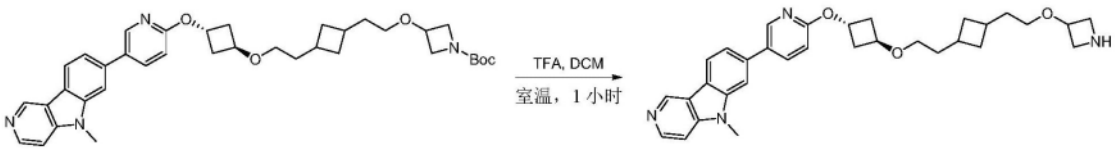
[2634] 步骤14

[2635] 

[2636] 将5-甲基-7-(4、4、5、5-四甲基-1、3、2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶并[4、3-b]吲哚(46mg、0.15mmol、1当量)、3-[2-[3-[2-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]乙基]环丁基]乙氧基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(80mg、0.15mmol、1当量)、[1、1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(11mg、0.01mmol、0.1当量)和碳酸钠(32mg、0.03mmol、2当量)在水(0.2mL)和二噁烷(2mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次、然后将混合物在90℃在氮气下搅拌16小时。将反应混合物过滤并减压浓缩、得到残余物。将残余物通过制备型TLC(9％甲醇的二氯甲烷溶液)纯化。获得呈黄色油的化合物3-[2-[3-[2-[3-[[5-(5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-2-吡啶基]氧基]环丁氧基]乙基]环丁基]乙氧基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔

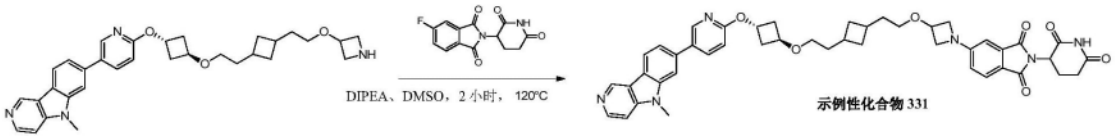
丁酯(50mg、0.08mol、52%收率)。

[2637] 步骤15

[2638] 

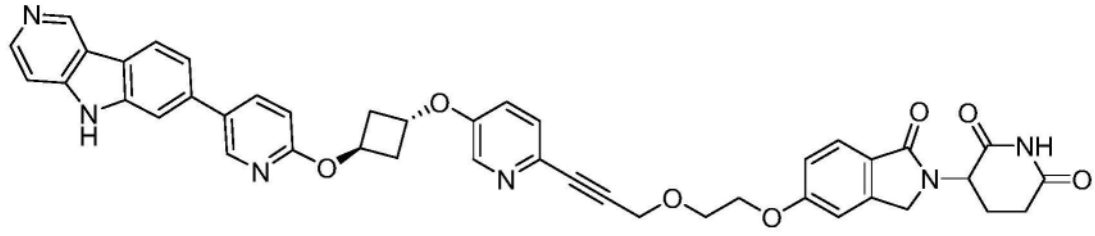
[2639] 将3-[2-[3-[2-[3-[[5-(5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-2-吡啶基]氧基]环丁氧基]乙基]环丁基]乙氧基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(50mg、0.08mmol、1当量)和三氟乙酸(770mg、6.75mmol、84.65当量)在二氯甲烷(3mL)中的混合物在25℃下搅拌0.5小时。减压浓缩该反应混合物、得到残余物。通过半制备型反相HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:10%-40%、10.5分钟)纯化残余物。获得呈白色固体的化合物7-[6-[3-[2-[3-[2-(氮杂环丁烷-3-基氧基)乙基]环丁基]乙氧基]环丁氧基]-3-吡啶基]-5-甲基-吡啶并[4、3-b]吲哚(20mg、0.03mmol、43%收率)。

[2640] 步骤16

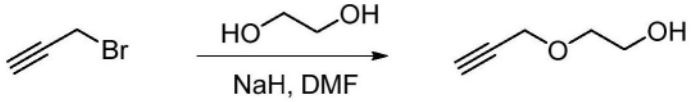
[2641] 

[2642] 将7-[6-[3-[2-[3-[2-(氮杂环丁烷-3-基氧基]乙基]环丁基]乙氧基]环丁氧基]-3-吡啶基]-5-甲基-吡啶并[4、3-b]吲哚(20mg、0.03mmol、1当量、甲酸酯)、2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-异吲哚啉-1、3-二酮(10mg、0.03mmol、1当量)和二异丙基乙胺(14mg、0.11mmol、3当量)在二甲亚砜(1mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次、然后将混合物在120℃下在氮气下搅拌2小时。减压浓缩该反应混合物、得到残余物。通过半制备型反相HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150*25*10um;流动相:[水0.225%FA)-ACN];B%:40%-70%、10分钟)纯化残余物、获得呈白色固体的2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-5-[3-[2-[3-[2-[3-[[5-(5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-2-吡啶基]氧基]环丁氧基]乙基]环丁基]乙氧基]氮杂环丁烷-1-基]异吲哚啉-1、3-二酮(17.8mg、0.02mmol、56%收率)。

[2643] 示例性化合物220的示例性合成

[2644] 

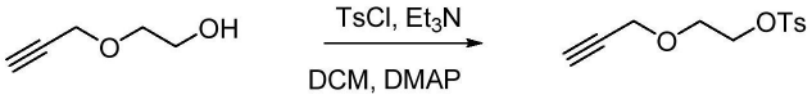
[2645] 步骤1

[2646] 

[2647] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的250-mL圆底烧瓶中放入乙-1、2-二醇(7.8g、0.13mmol、2.99当量)的甲苯(60mL)溶液。在这之后在0℃下添加NaH(60%、2g、8.75mmol、2当量)。将所得溶液在室温下搅拌0.5小时。向其中添加3-溴丙-1-炔(5g、0.04mmol、1当量)、并将所得溶液在45℃下搅拌过夜。然后、通过添加水/冰(20mL)来淬灭该反应。用乙酸乙酯

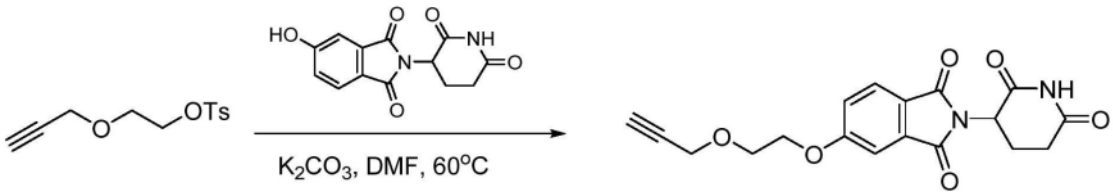
(50mL×3)萃取所得溶液、并且将有机层合并并且经无水硫酸钠干燥。将有机相减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化、用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱、获得呈黄色油的2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙-1-醇(3.5g、83%)。

[2648] 步骤2

[2649] 

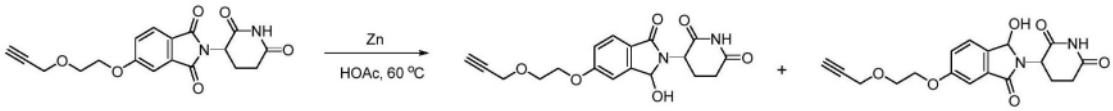
[2650] 向100-mL圆底烧瓶中放入2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙-1-醇(300mg、3.00mmol、1当量)、TsCl(857mg、4.49mmol、1.50当量)、Et_3N(606mg、5.99mmol、2.00当量)、DMAP(36.6mg、0.30mmol、0.1当量)的二氯甲烷(30mL)溶液。将所得溶液在室温下搅拌1小时。然后、通过添加水(20mL)来淬灭该反应。用二氯甲烷(30mL 3)萃取所得溶液、并且合并有机层。用盐水(20ml 1)洗涤所得混合物。将混合物经无水硫酸钠干燥、并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化、用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱、获得呈黄色油的2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙基4-甲基苯-1-磺酸酯(700mg(92%))。

[2651] 步骤3

[2652] 

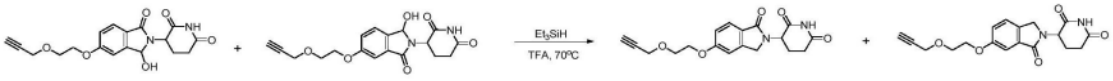
[2653] 向100-mL圆底烧瓶中放入2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙基4-甲基苯-1-磺酸酯(696mg、2.73mmol、1.50当量)、2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-羟基-2、3-二氢-1H-异吲哚-1、3-二酮(500mg、1.82mmol、1当量)、K_2CO_3(504mg、3.65mmol、2当量)的DMF(50mL)溶液。将所得溶液在60℃下搅拌2小时。然后通过添加盐水(20mL)淬灭反应。用乙酸乙酯(40mL 3)萃取所得溶液、并且将有机层合并并且经无水硫酸钠干燥。将有机相减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化、用二氯甲烷/甲醇(20:1)洗脱、获得呈黄色固体的2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-[2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙氧基]-2、3-二氢-1H-异吲哚-1、3-二酮(358mg、55%)。

[2654] 步骤4

[2655] 

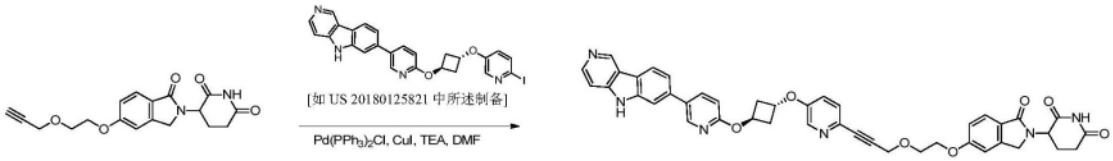
[2656] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的100-mL圆底烧瓶中放入2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-[2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙氧基]-2、3-二氢-1H-异吲哚-1、3-二酮(200mg、0.56mmol、1当量)和锌(1.8g、27.53mmol、49.05当量)的乙酸(40mL)溶液。将所得溶液在60℃下搅拌1小时。滤出固体。将滤液真空浓缩。这产生15mg呈紫色油的3-[1-羟基-3-氧代-5-[2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙氧基]-2、3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2、6-二酮和490mg呈紫色油的3-[3-羟基-1-氧代-5-[2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙氧基]-2、3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2、6-二酮。

[2657] 步骤5

[2658] 

[2659] 向100-mL圆底烧瓶中放入3-[3-羟基-1-氧代-5-[2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(188mg,0.53mmol,1当量)、3-[1-羟基-3-氧代-5-[2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(11.8mg,0.03mmol,0.06当量)、Et_3SiH(305mg,2.63mmol,5当量)的TFA(8mL)溶液。将所得溶液在70℃下搅拌1小时。真空浓缩所得混合物。将粗产物通过制备型HPLC用下述条件纯化:柱,XBridge Prep C18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和乙腈(12%B相,10分钟内达到32%);检测器,UV。这产生157mg呈白色固体的3-[1-氧代-5-[2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮和20mg呈白色固体的3-[1-氧代-6-[2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮。

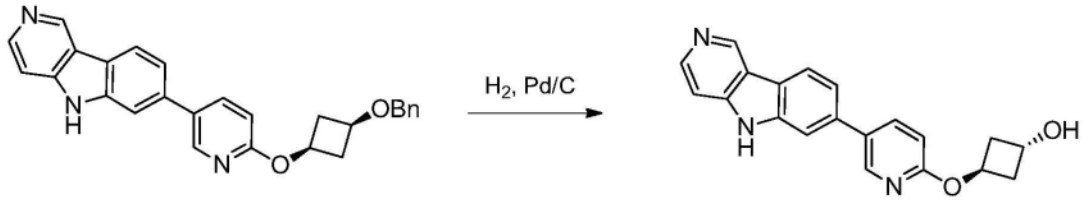
[2660] 步骤6

[2661] 

示例性化合物 220

[2662] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的30-mL圆底烧瓶中放入5-[5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基]-2-[(1r,3r)-3-[(6-碘吡啶-3-基)氧基]环丁氧基]吡啶(100mg,0.19mmol,1当量)[如Crew,A.等人在US 20180125821中所述制备]、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(13mg,0.02mmol,0.1当量)、CuI(3.6mg,0.02mmol,0.1当量)、TEA(75.7mg,0.75mmol,4.0当量)和3-[1-氧代-5-[2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(77mg,0.22mmol,1.20当量)的DMF(10mL)溶液。将所得溶液在65℃下在油浴中搅拌2小时。将粗产物通过制备型HPLC用下述条件纯化:柱,XBridge Shield RP18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相,水(0.1%FA)和乙腈(23%相B,在8分钟内达到43%);检测器,UV。冻干后,这产生19mg呈浅黄色固体的3-(1-氧代-5-[2-[(3-[5-[(1r,3r)-3-[(5-[5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)氧基]环丁氧基]吡啶-2-基]丙-2-炔-1-基)氧基]乙氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮。

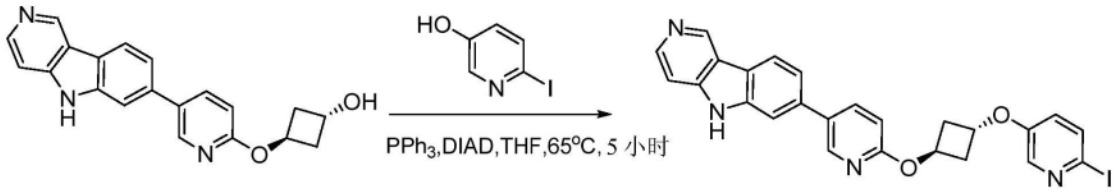
[2663] 可替代地,5-[5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基]-2-[(1r,3r)-3-[(6-碘吡啶-3-基)氧基]环丁氧基]吡啶也可以由7-(6-((1s,3s)-3-(苄氧基)环丁氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚如以下程序中所述制备并用于该实施例和其他实施例中。

[2664] 

[如 US 20180125821 中所述制备]

[2665] 在氮气气氛下向100-mL圆底烧瓶中放入5-[5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基]-2-[(1s,3s)-3-(苄氧基)环丁氧基]吡啶(5.0g,11.86mmol,1当量)、甲醇(150mL)、HOAc(5滴)和10%Pd/C(3.0g)的混合物。然后将烧瓶抽真空并用氢气冲洗。在55℃下使用氢气球在氢气气氛下将反应混合物氢化16小时,然后通过硅藻土垫过滤并减压浓缩。这产生2.8g

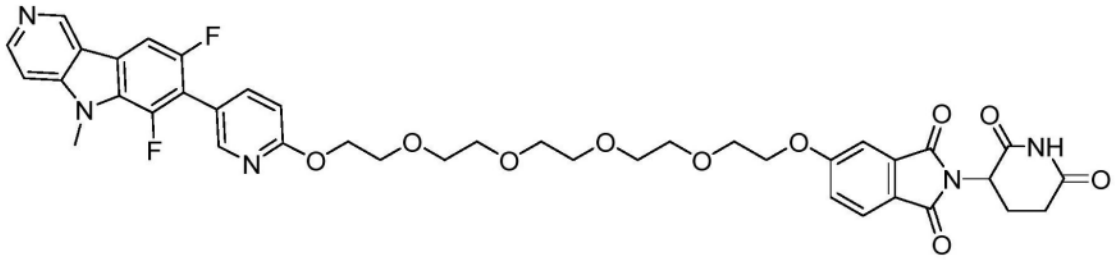
(71%)呈灰白色固体的(1s、3s)-3-[(5-[5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)氧基]环丁-1-醇。

[2666] 

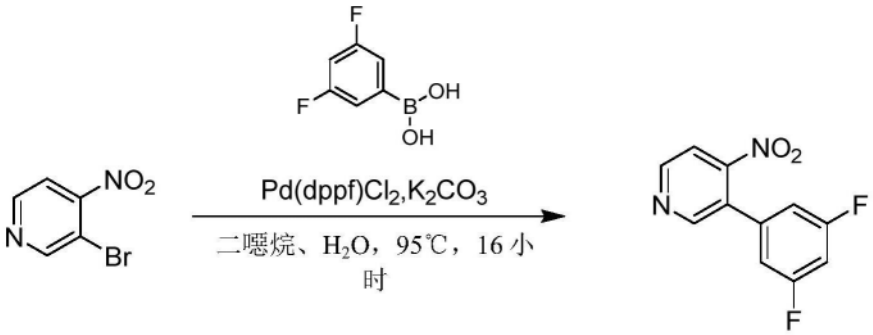
[2667] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的100-mL圆底烧瓶中放入混合物(1r、3r)-3-[(5-[5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)氧基]环丁烷-1-醇(1.051g、3.17mmol、1.0当量)、6-碘吡啶-3-醇(0.8g、3.62mmol、1.15当量)、PPh_3(1.1g、4.12mmol、1.3当量)和DIAD(0.8g、3.96mmol、1.25当量)的THF(20mL)溶液。将所得溶液在60℃下在油浴中搅拌5小时。用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取所得溶液、并且将有机层合并且经无水硫酸钠干燥、真空浓缩。将残余物施加到硅胶柱上、用二氯甲烷/石油醚(10/1)洗脱。这产生939mg(55%)呈褐色固体的5-[5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]-2-[(1r、3r)-3-[(6-碘吡啶-3-基)氧基]环丁氧基]吡啶。

[2668] 使用与示例性化合物220和来自US 20180125821的那些类似的程序、制备下述示例性化合物:332、223、234、224、233、222、231。

[2669] 示例性化合物265的示例性合成

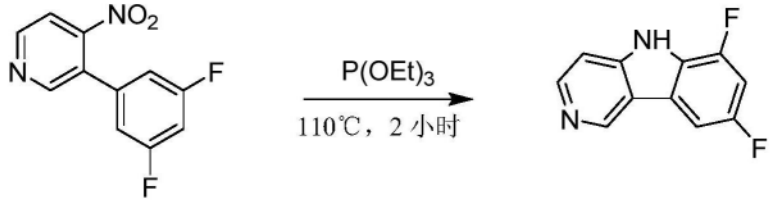
[2670] 

[2671] 步骤1

[2672] 

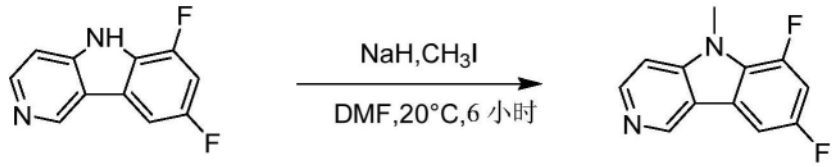
[2673] 向3-溴-4-硝基-吡啶(5g、24.63mmol、1当量)和(3、5-二氟苯基)硼酸(4.67g、29.56mmol、1.2当量)在二噁烷(100mL)中的溶液中添加水(25mL)、碳酸钾(6.81g、49.26mmol、2当量)和[1、1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(ii)(1.80g、2.46mmol、0.1当量)。将反应混合物在95℃下搅拌16小时。真空浓缩反应混合物以去除大部分有机溶剂。添加乙酸乙酯(60mL)和水(50mL)。分离混合物。将有机层经硫酸钠干燥、然后真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(5-20%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化、获得呈白色固体的3-(3、5-二氟苯基)-4-硝基-吡啶(4.7g、19.90mmol、80%收率)。

[2674] 步骤2

[2675] 

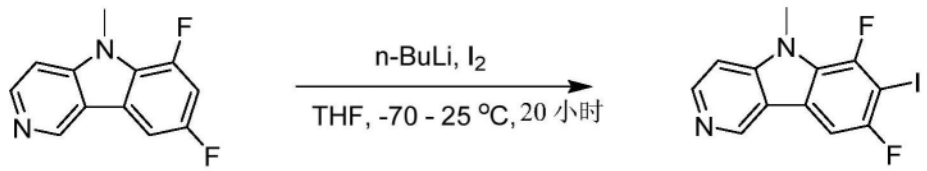
[2676] 在氮气气氛下、将3-(3、5-二氟苯基)-4-硝基-吡啶(4.7g、19.90mmol、1当量)和亚磷酸三乙酯(96.90g、583mmol、100mL、29.31当量)的混合物加热至110℃、保持2.5小时。将反应溶液冷却至15℃且过滤。将固体用石油醚(50mL)洗涤。将固体在真空下干燥、获得呈黄色固体的6、8-二氟-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(1.75g、8.57mmol、43％收率)。

[2677] 步骤3

[2678] 

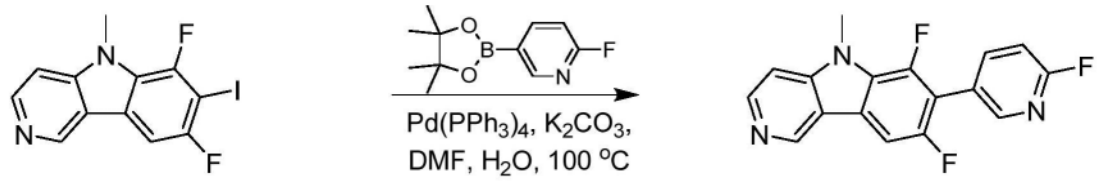
[2679] 在0-5℃下、向6、8-二氟-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(1.75g、8.57mmol、1当量)在N、N-二甲基甲酰胺(40mL)中的悬浮液中添加氢化钠(411mg、10.29mmol、60％纯度、1.2当量)。将反应混合物在20℃下搅拌0.5小时。然后添加碘甲烷(1.22g、8.57mmol、1当量)、然后将反应混合物在20℃下搅拌16小时。添加水(20mL)和盐水(30mL)以淬灭反应。用乙酸乙酯(40mL x 4)萃取混合物。将有机层经硫酸钠干燥、然后浓缩、得到粗产物、所述粗产物通过硅胶柱色谱法(33-100％乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化、获得呈黄色固体的6、8-二氟-5-甲基-吡啶并[4、3-b]吲哚(1.86g、8.52mmol、99％收率)。

[2680] 步骤4

[2681] 

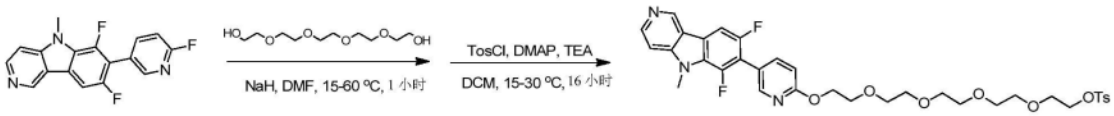
[2682] 将6、8-二氟-5-甲基-吡啶并[4、3-b]吲哚(1.66g、7.61mmol、1当量)和四甲基乙二胺(884mg、7.61mmol、1.15mL、1当量)在四氢呋喃(30mL)中的溶液冷却至-70℃。然后滴加正丁基锂(2.5M、6.09mL、2当量)、并将反应混合物在-70℃下搅拌1小时。添加碘(1.93g、7.61mmol、1.53mL、1当量)在四氢呋喃(10mL)中的溶液、并将反应混合物升温至15℃再16小时。添加水(20mL)以淬灭反应。用乙酸乙酯(30mL)萃取混合物。用水(25mL x2)洗涤有机层。将有机层经硫酸钠干燥、然后浓缩、得到粗产物。将粗产物用甲醇(30mL)和水(10mL)的混合物研磨、获得呈黄色固体的6、8-二氟-7-碘-5-甲基-吡啶并[4、3-b]吲哚(1.04g、3.02mmol、39％收率)。

[2683] 步骤5

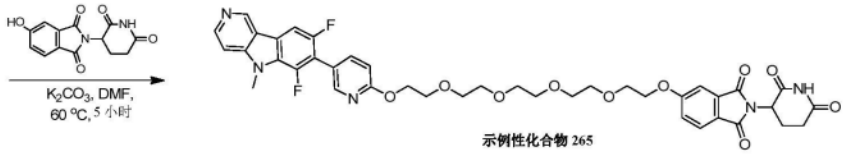
[2684] 

[2685] 向6、8-二氟-7-碘-5-甲基-吡啶并[4、3-b]吲哚(540mg、1.57mmol、1当量)和2-氟-5-(4、4、5、5-四甲基-1、3、2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(455.05mg、2.04mmol、1.3当量)在水(5mL)中的溶液中、添加四[三苯基膦]钯(0)(181mg、0.16mmol、0.1当量)、碳酸钾(434mg、3.14mmol、2当量)和N、N-二甲基甲酰胺(10mL)。将反应混合物脱气并充入氮气三次、然后加热到100℃、保持2小时。将反应混合物在乙酸乙酯(40mL)和水(30mL)之间分配。将有机层用盐水(30mL x 2)洗涤、经硫酸钠干燥、然后真空浓缩、得到残余物。将残余物用甲醇(4mL)研磨、得到产物的第一部分(195mg、粗制)。将滤液真空浓缩、得到残余物。通过硅胶柱色谱法(30％乙酸乙酯的石油醚溶液至100％乙酸乙酯)纯化该残余物、得到产物的第二部分(350mg、粗制)。获得呈黄色固体的6、8-二氟-7-(6-氟-3-吡啶基)-5-甲基-吡啶并[4、3-b]吲哚(545mg、粗制)。

[2686] 使用US 20180125821中描述的程序以及本领域技术人员已知的程序、将6、8-二氟-7-(6-氟-3-吡啶基)-5-甲基-吡啶并[4、3-b]吲哚转化成如下方案中所示的标题化合物。



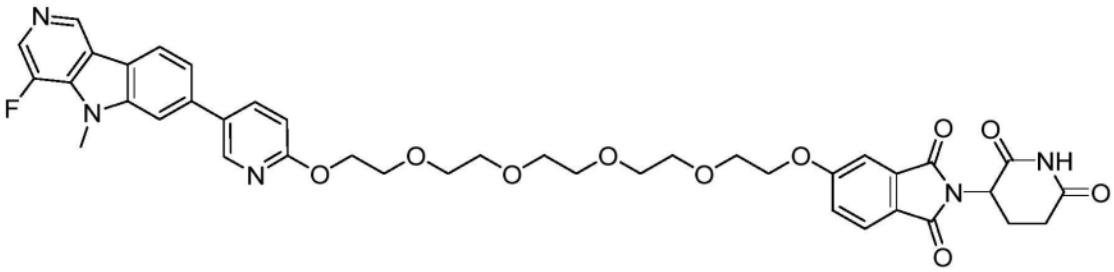
[2687]



示例性化合物 265

[2688] 示例性化合物223的示例性合成

[2689]

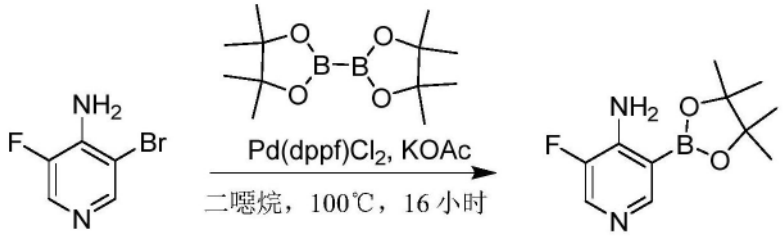


[2690] 步骤1

[2691]

[2692] 向250-mL圆底烧瓶中放入3-氟吡啶-4-胺(5.0g、46.3mmol、1当量)在乙腈(100mL)中的溶液。在这之后边搅拌边滴加NBS(8.74g、49.1mmol、1.06当量)在乙腈(50mL)中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌16小时。浓缩所得混合物。将残余物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(1:1)的硅胶柱上、获得呈黄色固体的3-溴-5-氟吡啶-4-胺(7.3g、83％)。

[2693] 步骤2

[2694] 

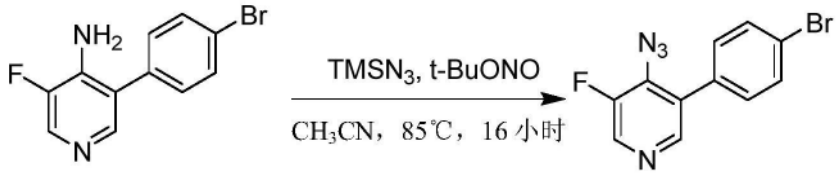
[2695] 向30-mL密封管中放入3-溴-5-氟吡啶-4-胺(500mg、2.62mmol、1当量)在二噁烷(20mL)中的溶液、4、4、5、5-四甲基-2-(四甲基-1、3、2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1、3、2-二氧杂环戊硼烷(1337mg、5.26mmol、2当量)、Pd(dppf)Cl_2(57.8mg、0.08mmol、0.030当量)、KOAc(773mg、7.88mmol、3当量)。将所得溶液在100℃下在油浴中搅拌16小时。冷却反应混合物。用乙酸乙酯(50mL)稀释所得溶液。将所得混合物用盐水(20mL x 1)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱(乙酸乙酯/石油醚＝(1:1)纯化、获得呈黄色固体的3-氟-5-(四甲基-1、3、2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-4-胺(140mg、22％)。

[2696] 步骤3

[2697]

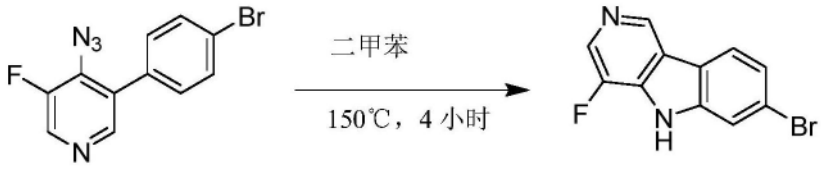
[2698] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的250-mL圆底烧瓶中放入3-氟-5-(四甲基-1、3、2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-4-胺(1.0g、4.20mmol、1当量)在二噁烷(100mL)中的溶液、K_2CO_3(1.16g、8.40mmol、2当量)在H20(40mL)中的溶液、1、4-二溴苯(1.47g、6.23mmol、1.48当量)、Pd$(PPh_3)_4$(48mg、0.04mmol、0.010当量)。将所得溶液在90℃下在油浴中搅拌3小时。用乙酸乙酯(100mL)稀释所得溶液。用盐水(20mL)洗涤所得混合物。将混合物经无水硫酸钠干燥、过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱(乙酸乙酯/石油醚＝1:1)纯化、获得呈黄色油的3-(4-溴苯基)-5-氟吡啶-4-胺(1.4g、99％)。

[2699] 步骤4

[2700] 

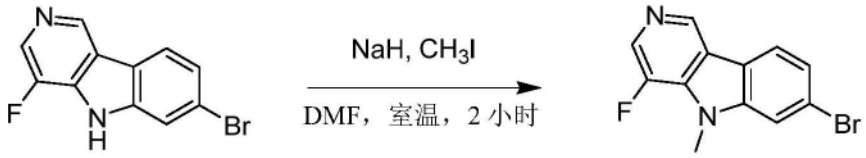
[2701] 向250-mL圆底烧瓶中放入3-(4-溴苯基)-5-氟吡啶-4-胺(1.4g、5.24mmol、1当量)在乙腈(50mL)中的溶液、t-BuONO(2.7g、26.2mmol、5.0当量)、$TMSN_3$(3.02g、26.2mmol、5.0当量)。将所得溶液在80℃下在油浴中搅拌16小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加到硅胶柱上、用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱、获得呈黄色油的4-叠氮基-3-(4-溴苯基)-5-氟吡啶(500mg、32％)。

[2702] 步骤5

[2703] 

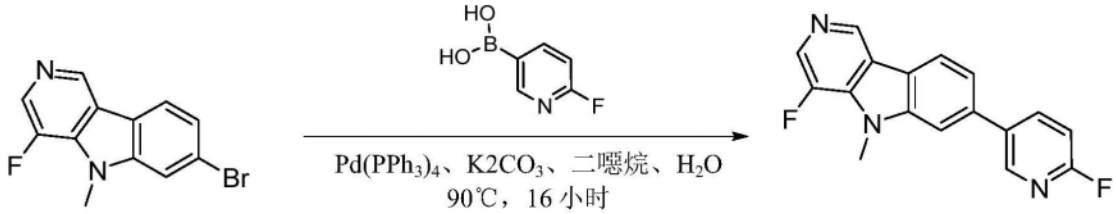
[2704] 向50-mL圆底烧瓶中放入4-叠氮-3-(4-溴苯基)-5-氟吡啶(500mg、1.71mmol)在二甲苯(10mL)中的溶液。将所得溶液在150℃下在油浴中搅拌4小时。冷却反应混合物。浓缩所得混合物。将残余物通过硅胶柱(乙酸乙酯/石油醚＝1:1)纯化、获得呈黄色固体的7-溴-4-氟-5H-吡啶[4、3-b]吲哚(105mg、23％)。

[2705] 步骤6

[2706] 

[2707] 向50-mL圆底烧瓶中放入7-溴-4-氟-5H-吡啶[4、3-b]吲哚(91mg、0.34mmol、1当量)在DMF(5mL)中的溶液。这种之后添加NaH(25mg、1.03mmol、3当量)并在室温下搅拌0.5小时。向其中添加CH_3I(50mg、0.35mmol、1当量)。将所得溶液在室温下搅拌3小时。然后、通过添加水(10mL)来淬灭该反应。用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取所得溶液。将混合物经无水硫酸钠干燥、过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱(乙酸乙酯/石油醚＝(1:1)纯化、获得呈黄色固体的7-溴-4-氟-5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(80mg、83％)。

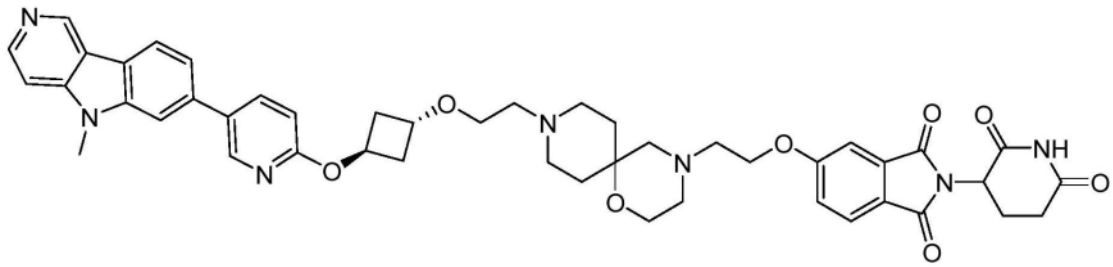
[2708] 步骤7

[2709] 

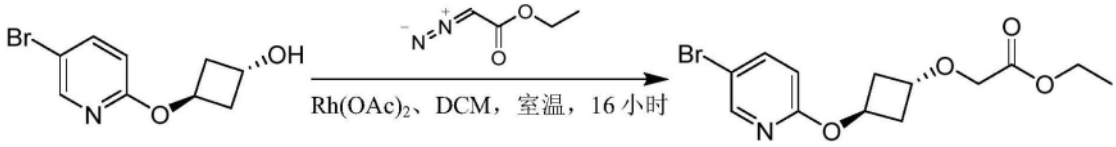
[2710] 向100-mL圆底烧瓶中放入7-溴-4-氟-5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(370mg、1.33mmol、1当量)在二噁烷(20mL)中的溶液、(6-氟吡啶-3-基)硼酸(282mg、2.00mmol、1.5当量)、$Pd(PPh_3)_4$(15.4mg、0.01mmol、0.01当量)、K_2CO_3(459mg、3.32mmol、2.5当量)和水(4mL)。将所得溶液在90℃下在油浴中搅拌16小时。真空浓缩所得混合物。将残余物通过硅胶柱(乙酸乙酯/石油醚＝(1:1)纯化、获得呈黄色固体的2-氟-5-[4-氟-5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶(390mg、99％)。

[2711] 使用类似于上文针对示例性化合物265所述的那些的程序、将2-氟-5-[4-氟-5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶转化为标题化合物。

[2712] 示例性化合物258的示例性合成

[2713] 

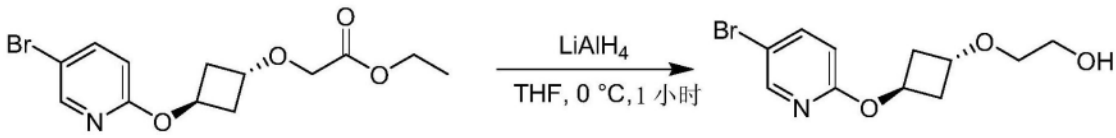
[2714] 步骤1

[2715] 

[2716] 向3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁醇(1.0g、4.10mmol、1当量)[如US20180125821中所述制备]和乙酸铑(91mg、0.41mmol、0.1当量)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中添加2-二氮杂乙酸乙酯(1.40g、12.29mmol、3当量)。将反应混合物在25℃下搅拌12小时。减压浓缩该反应混合物、得到残余物。

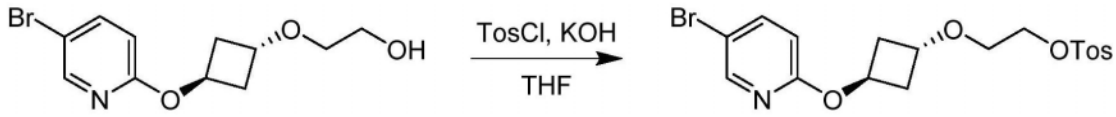
[2717] 通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯＝1:0)纯化残余物。获得呈淡黄色油的所需化合物2-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]乙酸乙酯(840mg、2.54mmol、62％收率)。

[2718] 步骤2

[2719] 

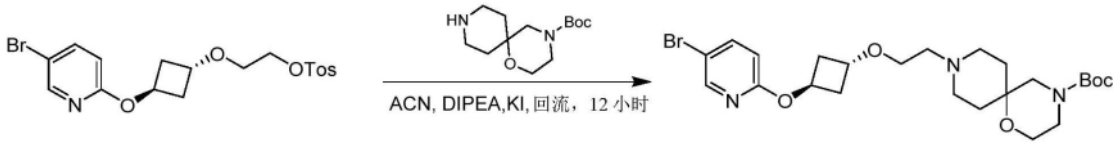
[2720] 在0℃下向氢化铝锂(92mg、2.42mmol、2当量)在四氢呋喃(10mL)中的悬浮液中添加2-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]乙酸乙酯(400mg、1.21mmol、1当量)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时。将反应混合物在0℃下通过添加水(0.1mL)、然后添加15％氢氧化钠0.1mL、然后添加0.3mL水淬灭。过滤固体且用乙酸乙酯(10mL)洗涤。将合并的有机层减压浓缩得到残余物。通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯＝20:1至5:1)纯化残余物。获得呈无色油的所需化合物2-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]乙醇(200mg、0.69mmol、57％收率)。

[2721] 步骤3

[2722] 

[2723] 向2-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]乙醇(300mg、1.04mmol、1当量)和对甲苯磺酰氯(595mg、3.12mmol、3当量)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中添加氢氧化钾(584mg、10.41mmol、10当量)。将反应混合物在25℃下搅拌0.5小时。通过添加水(10mL)淬灭反应混合物、然后用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL x 2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩、得到残余物。通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯＝50:1至20:1)纯化残余物。获得呈无色油的所需化合物2-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]乙基4-甲基苯磺酸酯(360mg、0.81mmol、78％收率)。

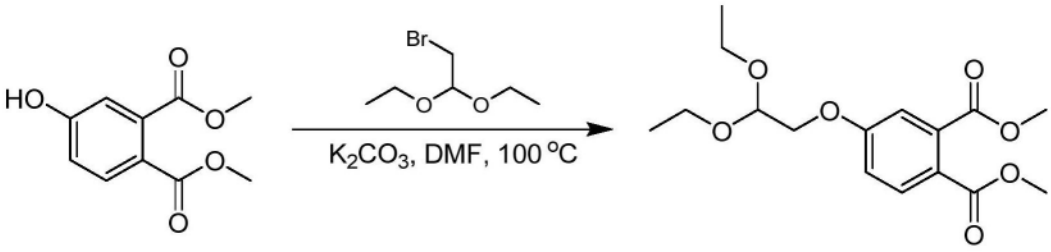
[2724] 步骤4

[2725] 

[2726] 向2-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]乙基4-甲基苯磺酸酯(300mg、0.68mmol、1当量)和1-氧杂-4、9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-羧酸叔丁酯(209mg、0.81mmol、

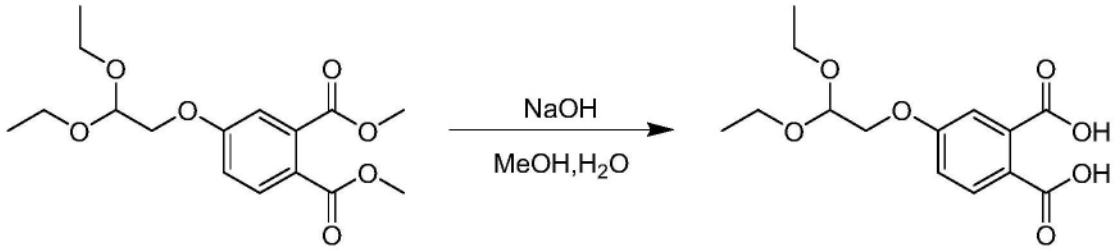
1.2当量)在乙腈(3mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(263mg,2.03mmol,3当量)和碘化钾(113mg,0.68mmol,1当量)。将反应混合物在100℃下搅拌12小时。通过添加10mL水淬灭反应混合物,然后进一步用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL x 2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过硅胶色谱法(二氯甲烷:甲醇=100:1至20:1)纯化残余物。获得呈淡黄色油的所需化合物9-[2-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]乙基]-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-羧酸叔丁根(300mg,0.55mmol,81%收率)。

[2727] 步骤5

[2728] 

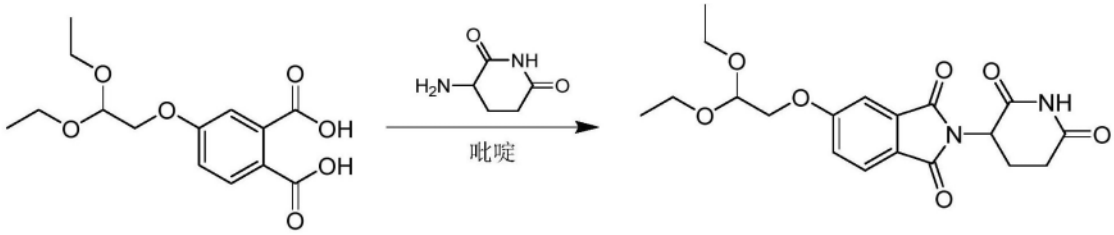
[2729] 向4-羟基苯-1,2-二羧酸二甲酯(2g,9.52mmol,1当量)和2-溴-1,1-二乙氧基-乙烷(3.75g,19.03mmol,2当量)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中添加碳酸钾(3.95g,28.55mmol,3当量)。将反应混合物在100℃下搅拌3小时。通过添加水(30mL)淬灭反应混合物,然后用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL x 3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过硅胶色谱(石油醚:乙酸乙酯=100:1至5:1)纯化残余物。获得呈无色油的所需化合物4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯-1,2-二羧酸二甲酯(2.86g,8.76mmol,92%收率)。

[2730] 步骤6

[2731] 

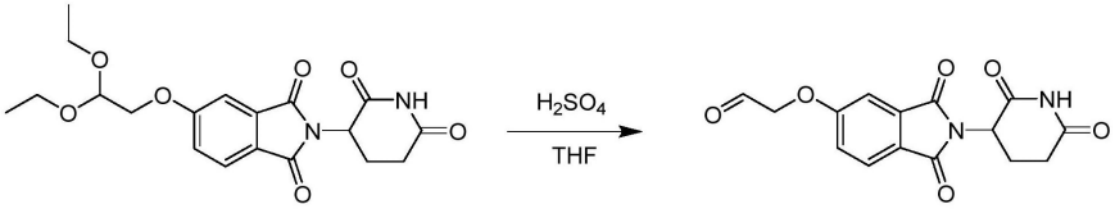
[2732] 向4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯-1,2-二羧酸二甲酯(3g,9.19mmol,1当量)在甲醇(10mL)和水(5mL)中的溶液中添加氢氧化钠(3.68g,91.93mmol,10当量)。将反应混合物在25℃下搅拌1小时。用1M氯化氢将pH调节至4~5,并用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取反应混合物。将合并的有机层用盐水(30mL x 2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。产物不经纯化直接用于下一步。获得呈白色固体的粗制所需化合物4-(2,2-二乙氧基乙氧基)邻苯二甲酸(2.5g,8.38mmol)。

[2733] 步骤7

[2734] 

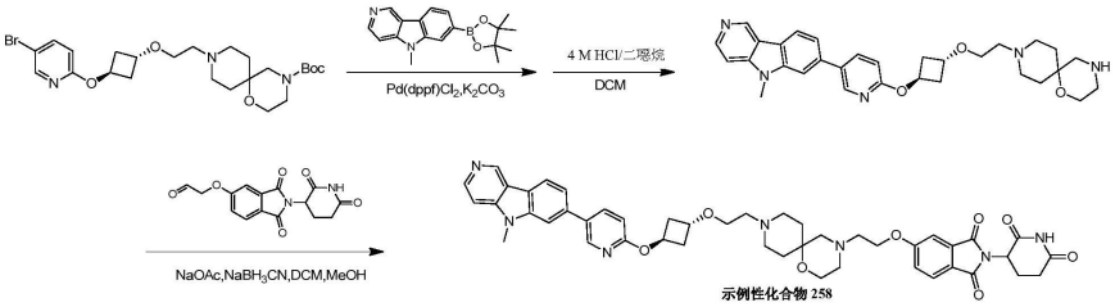
[2735] 向4-(2、2-二乙氧基乙氧基)邻苯二甲酸(1g、3.35mmol、1当量)在吡啶(5mL)中的溶液中添加3-氨基哌啶-2、6-二酮盐酸盐(828mg、5.03mmol、1.5当量)。将反应混合物在100℃下搅拌13小时。将反应混合物减压浓缩得到残余物、然后用水50mL稀释并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL x 2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩、得到残余物。通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=10:1至1:1)纯化残余物。获得呈灰白色固体的所需化合物5-(2、2-二乙氧基乙氧基)-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚-1、3-二酮(330mg、0.85mmol、25%收率)。

[2736] 步骤8

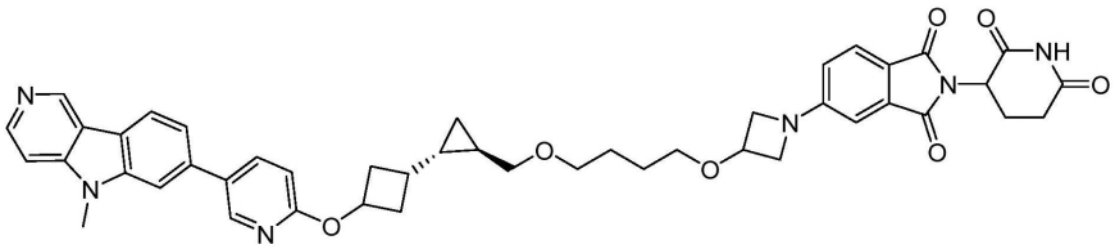
[2737] 

[2738] 向5-(2、2-二乙氧基乙氧基)-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮(330mg、0.85mmol、1当量)在四氢呋喃(17mL)中的溶液中添加硫酸(2M、17mL、40当量)。将反应混合物在70℃下搅拌0.5小时。通过添加饱和碳酸氢钠溶液至pH=7~8使反应混合物淬灭、并用乙酸乙酯(30mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤、经硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩、得到残余物。产物不经纯化直接用于下一步。获得呈灰白色固体的粗制所需化合物2-[2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-1、3-二氧代-异吲哚啉-5-基]氧基乙醛(200mg、0.63mmol、75%收率)。

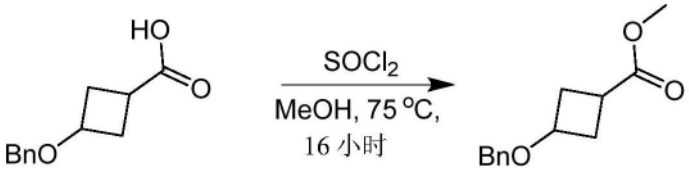
[2739] 使用与上文针对实施例所描述的以及本领域技术人员已知的那些类似的程序、将9-[2-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]乙基]-1-氧杂-4、9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-羧酸叔丁酯转化为如下方案中所示的标题化合物。

[2740] 

[2741] 示例性化合物333的示例性合成

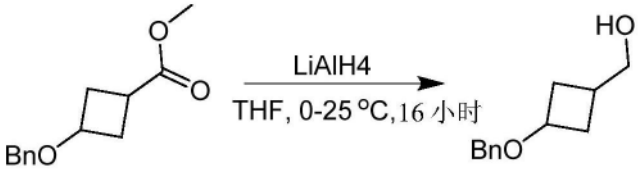
[2742] 

[2743] 步骤1

[2744] 

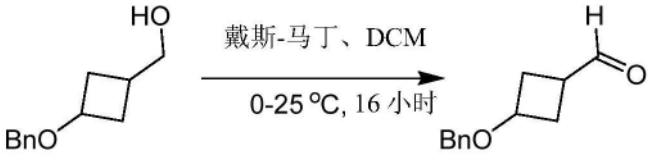
[2745] 在0℃下向3-苄氧基环丁烷羧酸(10g、48.49mmol、1当量)在甲醇(100mL)中的溶液中滴加亚硫酰氯(11.54g、96.98mmol、7.03mL、2当量)、然后加热至75℃并搅拌16小时。将反应混合物浓缩、得到残余物、将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1至5/1)纯化。获得呈无色油的3-苄氧基环丁烷羧酸甲酯(10.13g、45.99mmol、94%收率)。

[2746] 步骤2

[2747] 

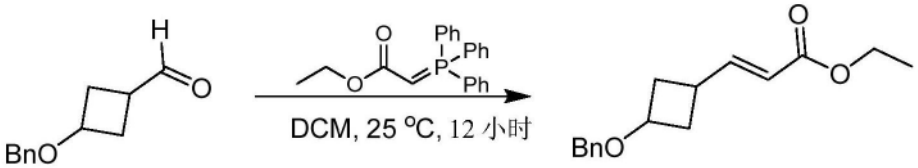
[2748] 在0℃下、向3-苄氧基环丁烷羧酸甲酯(18.65g、84.67mmol、1当量)在四氢呋喃(180mL)中的溶液中添加氢化铝锂(3.44g、90.60mmol、1.07当量)。将反应物在25℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(3.5mL)淬灭、然后依次添加15%氢氧化钠水溶液(7mL)和水(10.5mL)。过滤所得混合物、并减压浓缩滤液。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)纯化。获得呈无色油的(3-苄氧基环丁基)甲醇(16.34g、粗制)。

[2749] 步骤3

[2750] 

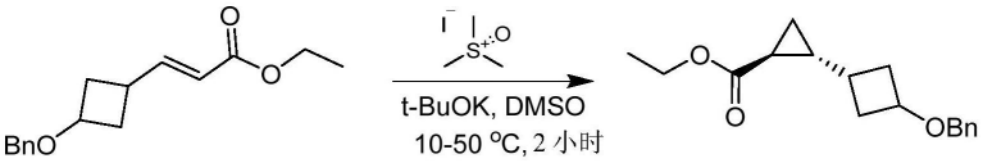
[2751] 在0℃下向(3-苄氧基环丁基)甲醇(13.7g、71.26mmol、1当量)在二氯甲烷(150mL)中的溶液中、分三份添加戴斯-马丁过碘烷(45.34g、106.9mmol、1.5当量)、然后将反应混合物在25℃下搅拌16小时。将反应混合物用800mL石油醚稀释、然后过滤并浓缩滤液、得到粗产物。通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100/1至20/1)纯化粗产物。获得呈无色油的化合物3-苄氧基环丁烷甲醛(6.58g、34.59mmol、48%收率)。

[2752] 步骤4

[2753] 

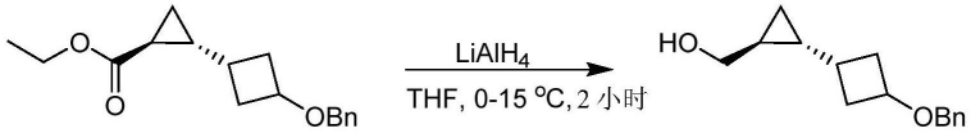
[2754] 将3-苄氧基环丁烷甲醛(6.58g、34.59mmol、1当量)和2-(三苯基膦烯)乙酸乙酯(14.46g、41.51mmol、1.2当量)在二氯甲烷(65mL)中的溶液在25℃下搅拌12小时。将反应混合物浓缩、得到残余物、将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100/1至30:1)纯化。获得呈无色油的(E)-3-(3-苄氧基环丁基)丙-2-烯酸乙酯(8.24g、31.65mmol、91%收率)。

[2755] 步骤5

[2756] 

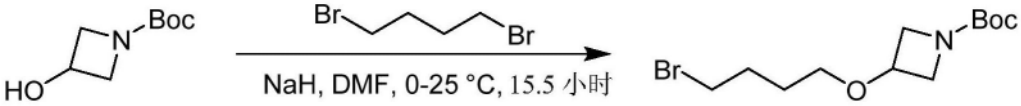
[2757] 在氮气下在10至20℃下、向三甲基碘化亚砜(7.66g、34.82mmol、1.1当量)在二甲亚砜(20mL)中的溶液中添加叔丁醇钾(3.91g、34.82mmol、1.1当量)。将混合物在10至20℃下搅拌1小时、然后在50℃下在氮气下添加到(E)-3-(3-苄氧基环丁基)丙-2-烯酸乙酯(8.24g、31.65mmol、1当量)在二甲亚砜(40mL)中的溶液中。将混合物在50℃下搅拌1小时。将反应混合物倒入水(100mL)中。用乙酸乙酯(80mL x 3)萃取水相。将合并的有机相用水(30mL x 3)、盐水(30mL×2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=60/1至20/1)纯化。获得呈无色油的2-(3-苄氧基环丁基)环丙烷羧酸乙酯(2.15g、7.84mmol、24%收率)。

[2758] 步骤6

[2759] 

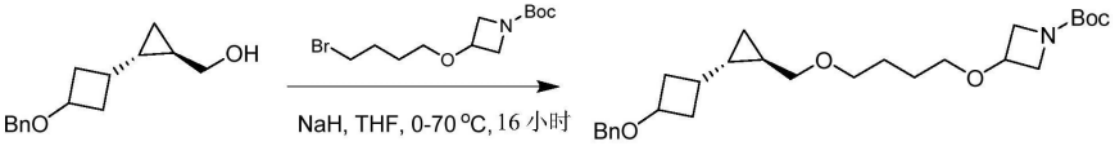
[2760] 在0℃下向2-(3-苄氧基环丁基)环丙烷羧酸乙酯(2.15g、7.84mmol、1当量)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中缓慢地添加氢化锂铝(297mg、7.84mmol、1当量)。将反应物在15℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(0.3mL)淬灭、然后依次添加15%氢氧化钠水溶液(0.3mL)和水(0.9mL)。过滤所得混合物并减压浓缩滤液。将残余物通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=20/1至2/1)纯化。获得呈无色油的[(1R、2S)-2-(3-苄氧基环丁基)环丙基]甲醇(1.6g、6.89mmol、88%收率)。

[2761] 步骤7

[2762] 

[2763] 在0℃下在氮气下在30分钟内向3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(5g、28.87mmol、1当量)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液中添加氢化钠(1.73g、43.30mmol、60%纯度、1.5当量)。然后向混合物中添加1,4-二溴丁烷(15.58g、72.17mmol、8.70mL、2.5当量)、并将混合物升温至25℃保持15小时。将残余物倒入水(250mL)中并搅拌10分钟。将水相用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL×2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1:0至15:1)纯化残余物。获得呈黄色油的3-(4-溴丁氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(3.2g、10.38mmol、35%收率)。

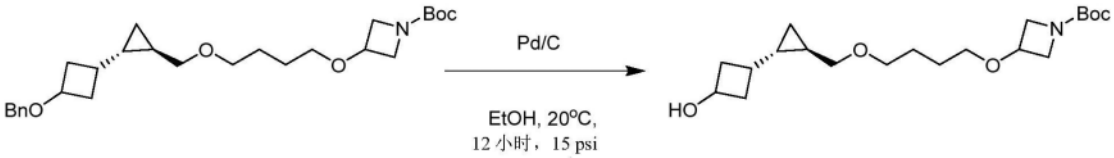
[2764] 步骤8

[2765] 

[2766] 在0℃下向[(1S、2R)-2-(3-苄氧基环丁基)环丙基]甲醇(1.55g、6.67mmol、1当量)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中缓慢地添加氢化钠(533mg、13.34mmol、60%、2当量)、并且在

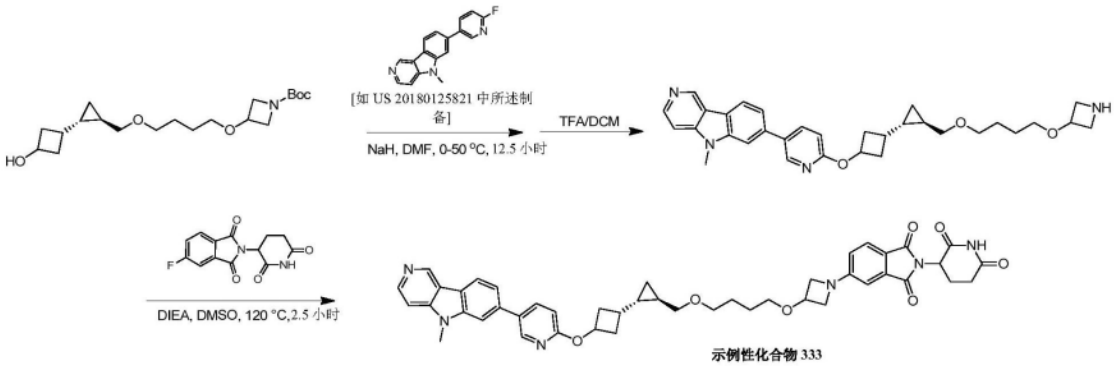
15℃下搅拌混合物1小时。然后、在0℃下将3-(4-溴丁氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(2.26g、7.34mmol、1.1当量)在四氢呋喃(20mL)中的溶液滴加到反应混合物中、并将混合物加热至70℃并搅拌16小时。在0℃下通过添加水(20mL)淬灭反应混合物、然后用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤、用无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩、得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1至2/1)纯化、然后通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化。获得呈黄色油的3-[4-[[(1S、2R)-2-(3-苄氧基环丁基)环丙基]甲氧基]丁氧基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(535mg、1.16mmol、17%收率)。回收783mg原材料[2-(3-苄氧基环丁基)环丙基]甲醇。

[2767] 步骤9

[2768] 

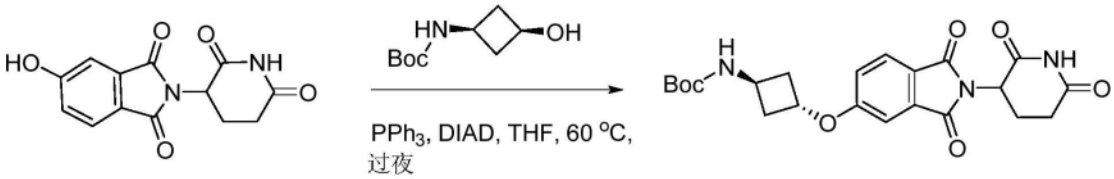
[2769] 在氮气下、向3-[4-[[(1S、2R)-2-(3-苄氧基环丁基)环丙基]甲氧基]丁氧基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(535mg、1.16mmol、1当量)在乙醇(15mL)中的溶液中添加10%活性炭载钯(100mg)。将悬浮液真空脱气并用氢气吹扫数次。将混合物在氢气(15psi)下在20℃下搅拌12小时。过滤反应混合物且浓缩滤液。将残余物通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1)纯化。获得呈无色油的3-[4-[[(1S、2R)-2-(3-羟基环丁基)环丙基]甲氧基]丁氧基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(377mg、1.02mmol、87%收率)。

[2770] 使用上述程序以及本领域技术人员已知的常用程序、将3-[4-[[(1S、2R)-2-(3-羟基环丁基)环丙基]甲氧基]丁氧基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯转化为如下方案中所示的标题化合物。

[2771] 

[2772] 示例性化合物217的示例性合成

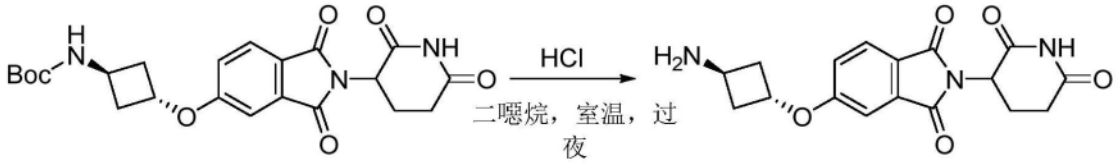
[2773] 步骤1

[2774] 

[2775] 向100-mL圆底烧瓶中放入PPh_3 1.5当量)、THF(30mL)、DIAD 1.2当量)、N-[(1s、3s)-3-羟基环丁基]氨基甲酸叔丁酯(500mg、1当量)和2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-羟基-2、3-二氢-1H-异吲哚-1、3-二酮1当量)。将所得溶液在60℃下在油浴中搅拌过夜。然后、通

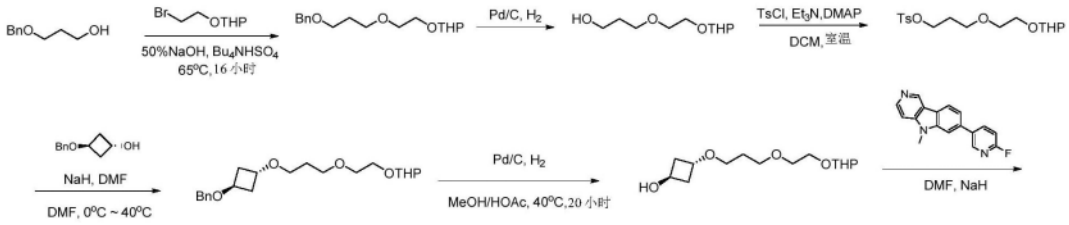
过添加水(20mL)来淬灭该反应。用乙酸乙酯(40mL)萃取所得溶液。用盐水(40mL)洗涤所得混合物。将该混合物经无水硫酸钠干燥。将残余物施加到硅胶柱上、用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱。合并收集的级分并浓缩。这产生1.5g(粗制)的呈黄色固体的N-[(1r、3r)-3-[[2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-1、3-二氧代-2、3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基]环丁基]氨基甲酸叔丁酯。

[2776] 步骤2

[2777] 

[2778] 向50-mL圆底烧瓶中放入N-[(1r、3r)-3-[[2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-1、3-二氧代-2、3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基]环丁基]氨基甲酸叔丁酯(1.5g、粗制)和二噁烷/氯化氢(4M、20mL)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。浓缩所得混合物。这产生610mg呈黄色固体的粗制2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(1r、3r)-3-氨基环丁氧基]-2、3-二氢-1H-异吲哚-1、3-二酮盐酸盐。

[2779] 根据下文方案使用与US 20180125821中和针对以上其他实施例描述的和本领域技术人员已知的那些类似的程序制备2-(3-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丙氧基)乙-1-醇。

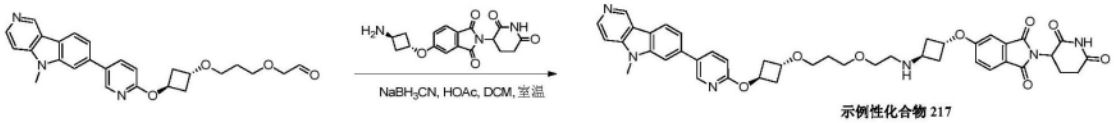


[2780]

步骤10

[2781] 向用惰性氮气气氛吹扫和保持的25-mL圆底烧瓶中、放入$(COCl)_2$(705mg、5.60mmol、5.0当量)在二氯甲烷(10mL)中的溶液。在这之后滴加DMSO(870mg、11.15mmol、10.0当量)在二氯甲烷(5mL)中的溶液、同时在-60℃下搅拌3分钟。向其中滴加2-[3-[(1r、3r)-3-[(5-[5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)氧基]环丁氧基]丙氧基]乙-1-醇(500mg、1.12mmol、1.00当量)在二氯甲烷(10mL)中的溶液、同时在-60℃下搅拌5分钟。将所得溶液在-60℃下搅拌15分钟。然后通过添加TEA(3mL)淬灭反应。滤出固体。真空浓缩所得滤液。这产生500mg(粗制)的呈黄色固体的2-[3-[(1r、3r)-3-[(5-[5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)氧基]环丁氧基]丙氧基]乙醛。

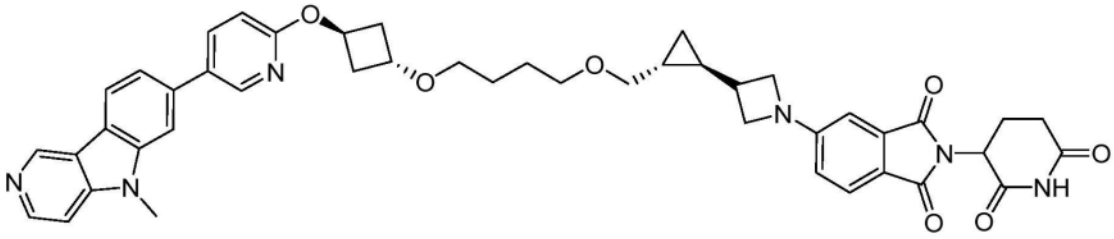
[2782] 步骤11

[2783] 

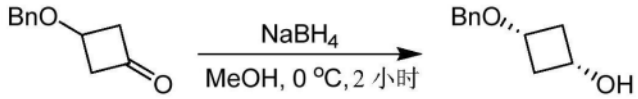
示例性化合物 217

[2784] 向100-mL圆底烧瓶中、放入2-[3-[(1r、3r)-3-[(5-[5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)氧基]环丁氧基]丙氧基]乙醛(500mg、粗制)在二氯甲烷(20mL)中的溶液。添加DIEA(0.1mL)。在这之后添加2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(1r、3r)-3-氨基环丁氧基]-2、3-二氢-1H-异吲哚-1、3-二酮盐酸盐(213mg、0.56mmol、0.50当量)。将混合物在室温下搅拌5小时。向其中添加$NaBH_3CN$(212mg、3.37mmol、3.00当量)和乙酸(0.2mL)。将所得溶液在室温下搅拌1小时。然后、通过添加水(5mL)来淬灭该反应。真空浓缩所得混合物。将粗制物通过制备型HPLC纯化(两次):柱:XBridge Prep C18 OBD柱、5um、19*150mm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3)、流动相B:乙腈;流速:20mL/min;梯度:在8分钟内45％B到61％B;254nm;Rt:6.67分钟。冻干后、这产生4.2mg呈白色固体的2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(1r、3r)-3-[(2-[3-[(1r、3r)-3-[(5-[5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基]氧基]环丁氧基]丙氧基]乙基]氨基]环丁氧基]-2、3-二氢-1H-异吲哚-1、3-二酮。

[2785] 示例性化合物268的示例性合成

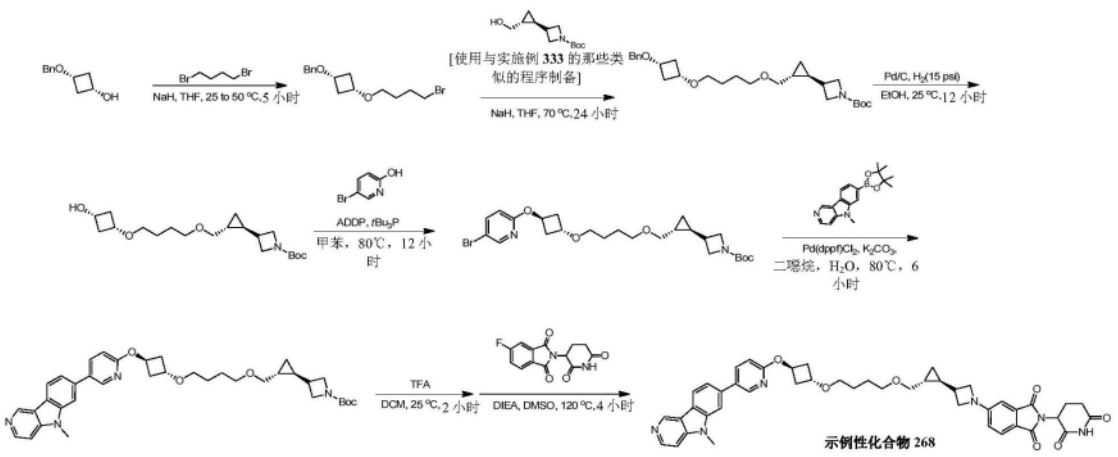
[2786] 

步骤1

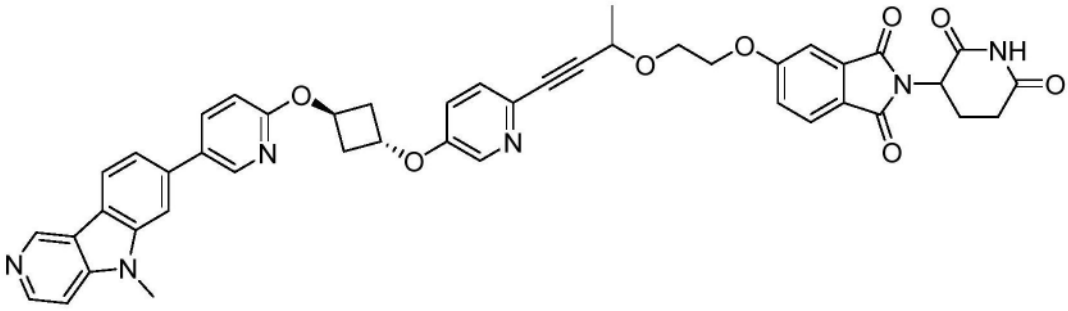


[2787] 在0℃下在氮气下向3-苄氧基环丁酮(4g、22.70mmol、1当量)在甲醇(10mL)中的溶液中、分批添加硼氢化钠(1.72g、45.40mmol、2当量)。将混合物在0℃下搅拌2小时。通过缓慢添加冷水淬灭反应、然后缓慢添加1M HCl、直到悬浮液变得澄清。用乙酸乙酯(60mL x 3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝10/1至2/1)纯化残余物、得到呈淡黄色油的基(1s、3s)-3-(苄氧基)环丁-1-醇(3.5g、19.64mmol、86％收率)。

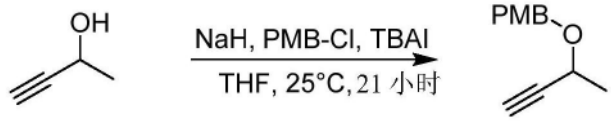
[2788] 根据下述方案使用上文针对示例性化合物333描述的程序以及本领域技术人员已知的常用程序将(1s、3s)-3-(苄氧基)环丁-1-醇转化为标题化合物。

[2789] 

[2790] 示例性化合物275的示例性合成

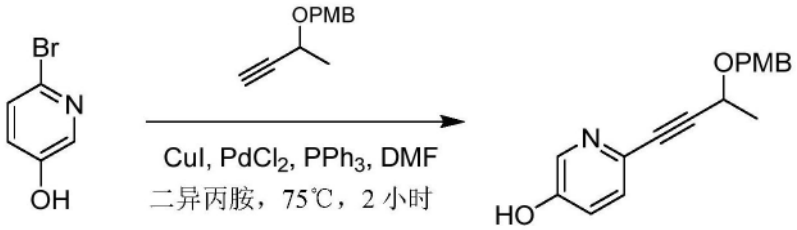
[2791] 

[2792] 步骤1

[2793] 

[2794] 在0℃下在氮气下、向氢化钠(4.45g、111.29mmol、60％纯度、1.3当量)在四氢呋喃(240mL)中的混合物中添加丁-3-炔-2-醇(6g、85.60mmol、6.71mL、1当量)。3小时后、添加1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(17.25g、110.15mmol、15mL、1.29当量)、随后添加碘化四丁基铵(1.58g、4.28mmol、0.05当量)。将反应混合物在25℃下再搅拌16小时。通过添加水(100mL)来淬灭反应混合物并用乙酸乙酯(300mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL×3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩、得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝100/1至20/1)纯化。获得呈黄色油的1-甲氧基-4-(1-甲基丙-2-炔氧基甲基)苯(7.8g、41mmol、47％收率)。

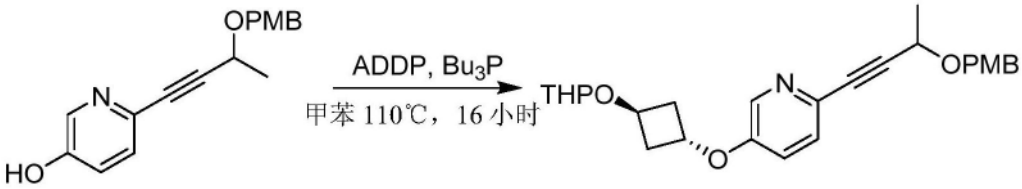
[2795] 步骤2

[2796] 

[2797] 将6-溴吡啶-3-醇(5.1g、29.31mmol、1当量)、1-甲氧基-4-(1-甲基丙-2-炔氧基甲基)苯(6.69g、35.17mmol、1.2当量)、碘化亚铜(558mg、2.93mmol、0.1当量)、氯化钯(II)(260mg、1.47mmol、0.05当量)、二异丙胺(14.61g、144.35mmol、20.40mL、4.92当量)和三苯

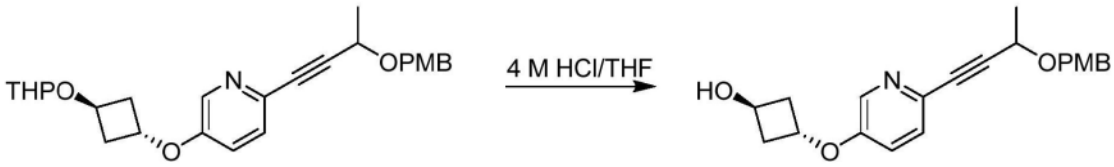
基膦(768mg、2.93mmol、0.1当量)在N、N-二甲基甲酰胺(50mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次、然后将混合物在氮气气氛下在75℃下搅拌16小时。通过添加水(200mL)淬灭反应混合物并用乙酸乙酯(300mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL×3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩、得到残余物。通过快速硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1至1/1)纯化残余物。获得呈白色固体的化合物6-[3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]丁-1-炔基]吡啶-3-醇(5g、17.65mmol、60%收率)。

[2798] 步骤3

[2799] 

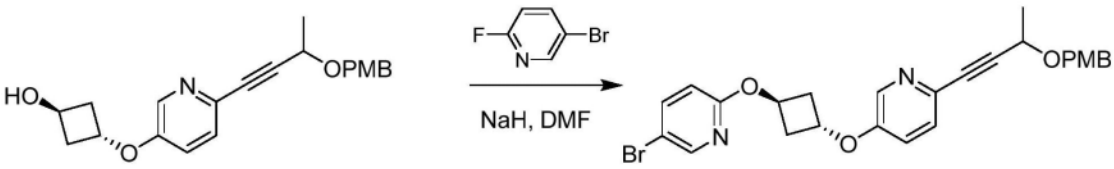
[2800] 将6-[3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]丁-1-炔基]吡啶-3-醇(2.4g、8.47mmol、1当量)、3-四氢吡喃-2-基氧基环丁醇(1.46g、8.47mmol、1当量)、1、1-(偶氮二羰基)-二哌啶(3.21g、12.71mmol、1.5当量)和三丁基膦(2.57g、12.71mmol、3.14mL、1.5当量)在甲苯(140mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次、然后将混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌16小时。通过添加水(200mL)来淬灭反应混合物并用乙酸乙酯(300mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL×3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩、得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1至10/1)纯化。获得呈黄色油的化合物2-[3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]丁-1-炔基]-5-(3-四氢吡喃-2-基氧基环丁氧基)吡啶(1.9g、4.34mmol、51%收率)。

[2801] 步骤4

[2802] 

[2803] 将2-[3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]丁-1-炔基]-5-(3-四氢吡喃-2-基氧基环丁氧基)吡啶(1.90g、4.34mmol、1当量)和盐酸(4M、19.00mL、17.50当量)在四氢呋喃(19mL)中的溶液脱气并用氮气吹扫3次、然后将混合物在氮气气氛下在25℃下搅拌1小时。用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)将混合物的pH调节至7～8、然后用乙酸乙酯(200mL×2)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(100mL×2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩、得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)纯化。获得呈黄色油的化合物3-[[6-[3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]丁-1-炔基]-3-吡啶基]氧基]环丁醇(1.2g、3.40mmol、78%收率)。

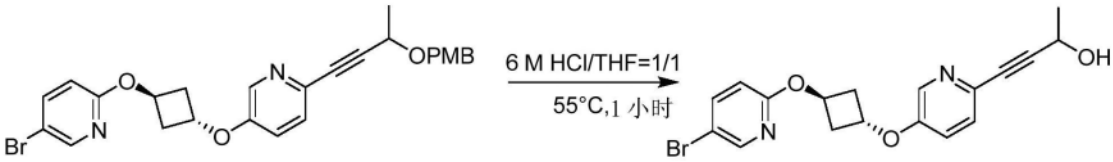
[2804] 步骤5

[2805] 

[2806] 在氮气下在0℃下向3-[[6-[3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]丁-1-炔基]-3-吡啶基]

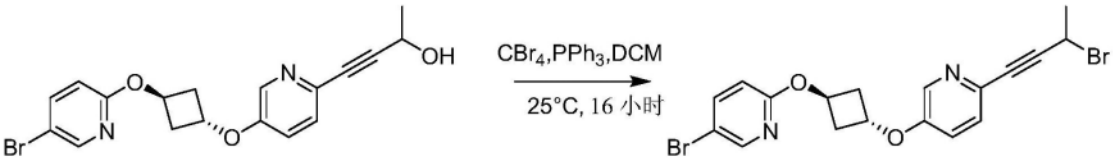
氧基]环丁醇(1g、2.83mmol、1当量)在N、N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物添加氢化钠(81mg、2.04mmol、60％、0.72当量)。将反应混合物升温至25℃、保持1小时。在0℃下向反应混合物中添加5-溴-2-氟-吡啶(647mg、3.68mmol、1.3当量)。将反应混合物升温至25℃、保持16小时。通过添加水(200mL)来淬灭反应混合物并用乙酸乙酯(300mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL×3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩、得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝50/1至10/1)纯化。获得呈黄色油的5-溴-2[3-[[6-[3-(4-甲氧基苯基)甲氧基]丁-1-炔基]-3-吡啶基]氧基]环丁氧基]吡啶(830mg、1.63mmol、57％收率)。

[2807] 步骤6

[2808] 

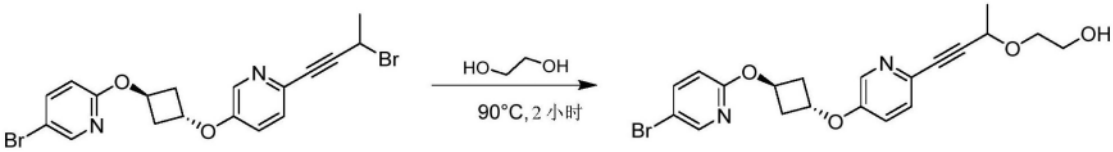
[2809] 将5-溴-2[3-[[6-[3-(4-甲氧基苯基)甲氧基]丁-1-炔基]-3-吡啶基]氧基]环丁氧基]吡啶(900mg、1.77mmol、1当量)和盐酸(6M、9.00mL、30.6当量)在四氢呋喃(9mL)中的的混合物脱气并用氮气吹扫3次、然后将混合物在氮气气氛下在50℃下搅拌1小时。用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)将混合物pH调节至7～8、然后用乙酸乙酯(200mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL×2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩、得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝10/1至1/2)纯化。获得呈白色固体的化合物4-[5-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]-2-吡啶基]丁-3-炔-2-醇(490mg、1.26mmol、71％收率)。

[2810] 步骤7

[2811] 

[2812] 在0℃下、向4-[5-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]-2-吡啶基]丁-3-炔-2-醇(390mg、1.00mmol、1当量)和四溴甲烷(332mg、1.00mmol、1当量)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中添加三苯基膦(289mg、1.10mmol、1.1当量)。然后将反应物在25℃下搅拌16小时。通过添加水(100mL)来淬灭反应混合物、并用乙酸乙酯(200mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL×3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩、得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝10/1至2/1)纯化。获得呈白色固体的化合物2-(3-溴丁-1-炔基)-5-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]吡啶(300mg、0.66mmol、66％收率)。

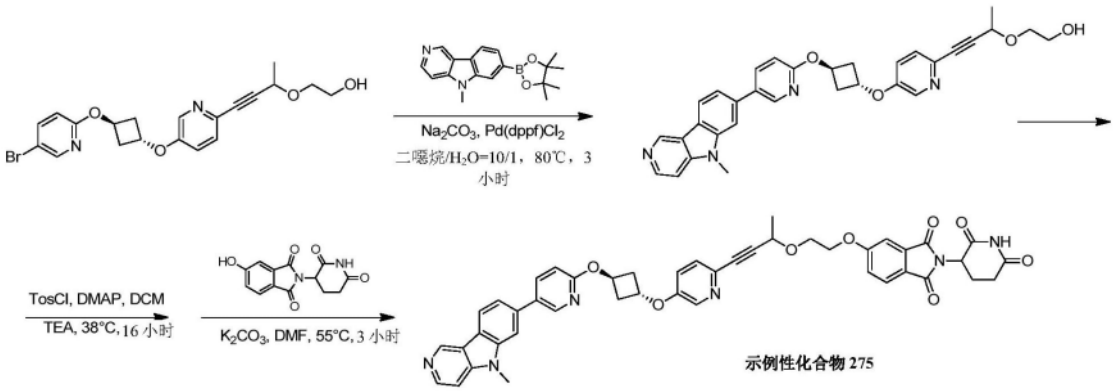
[2813] 步骤8

[2814] 

[2815] 将2-(3-溴丁-1-炔基)-5-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]吡啶(200mg、0.44mmol、1当量)在乙二醇(10mL)中的溶液脱气并用氮气吹扫3次、然后将混合物在氮气气

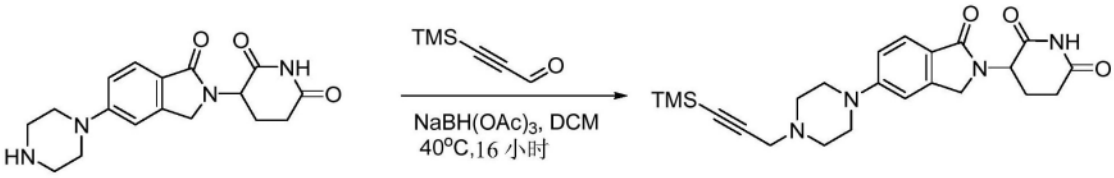
氛下在100℃下搅拌0.5小时。通过添加水(100mL)来淬灭反应混合物、并用乙酸乙酯(200mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL×3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩、得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝20/1至1/1)纯化。获得呈黄色油的化合物2-[3-[5-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]-2-吡啶基]-1-甲基-丙-2-炔氧基]乙醇(150mg、0.34mmol、78％收率)。

[2816] 根据下文方案使用上文针对其他实施例描述的程序、将2-[3-[5-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]-2-吡啶基]-1-甲基-丙-2-炔氧基]乙醇转化为标题化合物。

[2817] 

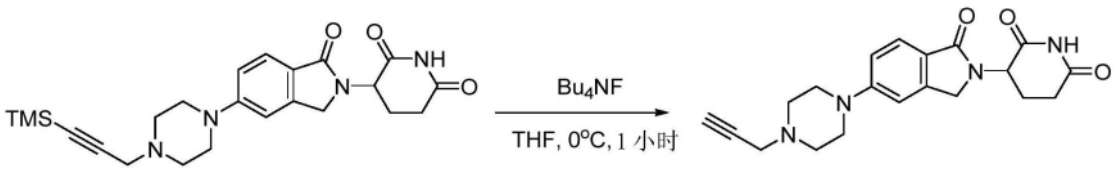
[2818] 示例性化合物228的示例性合成

[2819] 步骤1

[2820] 

[2821] 向100-mL圆底烧瓶中放入3-[1-氧代-5-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮三氟乙酸盐(400mg、1.22mmol、1当量)[如US20180125821中所述制备]和DIEA(0.2mL)在二氯甲烷(10mL)中的溶液。在这之后添加3-(三甲基甲硅烷基)丙-2-炔醛(184.5mg、1.46mmol、1.20当量)、并且将混合物在40℃下搅拌1小时。向其中添加$NaBH(OAc)_3$(1033mg、4.87mmol、4.0当量)。将所得溶液在40℃下在油浴中再搅拌16小时。然后通过添加水(100mL)来淬灭反应。用二氯甲烷(50mL×3)萃取所得溶液。用盐水(50mL x 1)洗涤所得混合物。将该混合物经无水硫酸钠干燥。将残余物施加到使用二氯甲烷/甲醇(10/1)洗脱的硅胶柱上。这产生273mg(51％)呈淡黄色油的3-(1-氧代-5-[4-[3-(三甲基甲硅烷基)丙-2-炔-1-基]哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮。

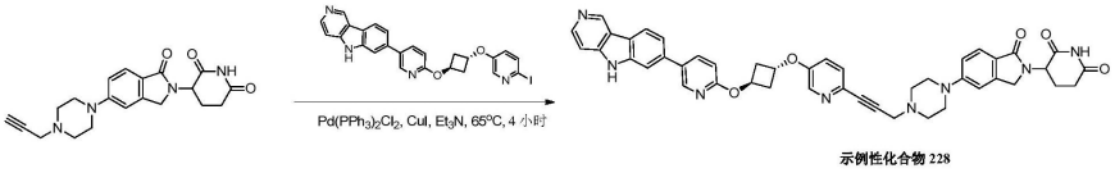
[2822] 步骤2

[2823] 

[2824] 向50-mL圆底烧瓶中放入3-(1-氧代-5-[4-[3-(三甲基甲硅烷基)丙-2-炔-1-基]哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(273mg、0.62mmol、1当量)的THF(20mL)溶液。在这之后在0℃下添加Bu_4NF(0.62mL、1.0当量、在THF中1mol/L)。将所得溶液在0℃下在水/冰浴中搅拌1小时。然后通过添加水(100mL)来淬灭反应。用乙酸乙酯(50mL x

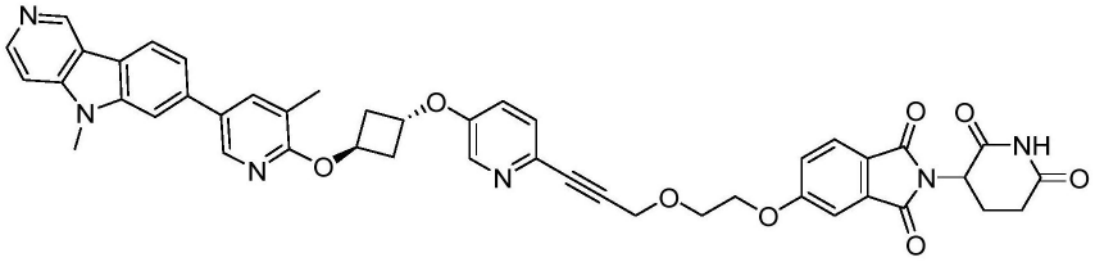
2)萃取所得溶液。用盐水(100mL)洗涤所得混合物。将该混合物经无水硫酸钠干燥。将残余物施加到使用二氯甲烷/甲醇(12/1)洗脱的硅胶柱上。这产生174mg的3-[1-氧代-5-[4-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮。

[2825] 使用示例性化合物220的示例性合成中描述的程序、将3-[1-氧代-5-[4-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮转化为如下所示的标题化合物。

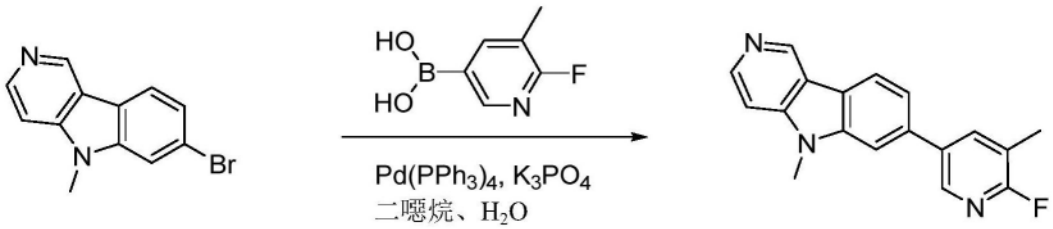
[2826] 

示例性化合物 228

[2827] 示例性化合物237的示例性合成

[2828] 

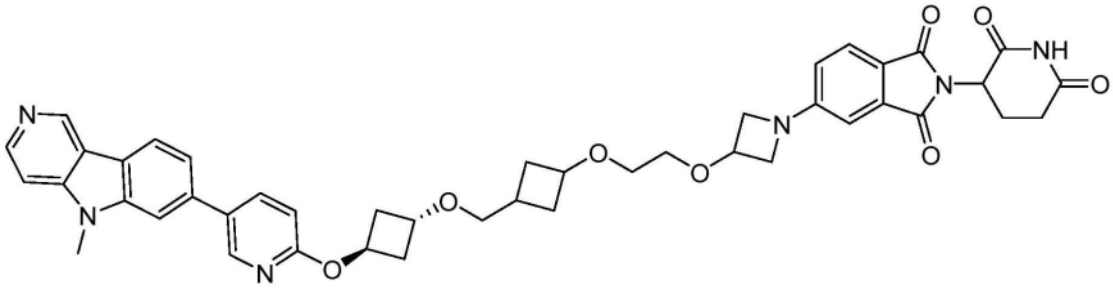
[2829] 步骤1

[2830] 

[2831] 在室温下在氮气气氛下向(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)硼酸(715mg、4.61mmol、1.20当量)和7-溴-5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚(1g、3.85mmol、1.0当量)在1,4-二噁烷/水(10/2mL)中的溶液中添加K_3PO_4(2.04g、9.625mmol、2.5当量)和$Pd(PPh_3)_4$(222mg、0.19mmol、0.05当量)。将所得混合物在90℃下在油浴中搅拌2小时。在减压下去除溶剂后、将残余物通过硅胶柱色谱法纯化、用二氯甲烷/甲醇(10:1)洗脱。这产生1.01g(90%收率)呈黄色固体的7-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚。

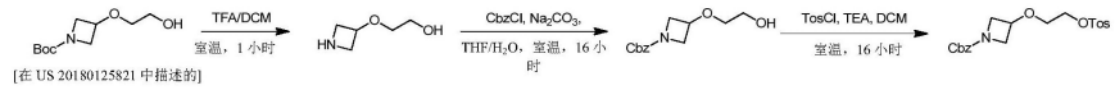
[2832] 使用US 20180125821和示例性化合物220中描述的相应程序将7-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚转化为标题化合物。

[2833] 示例性化合物334的示例性合成

[2834] 

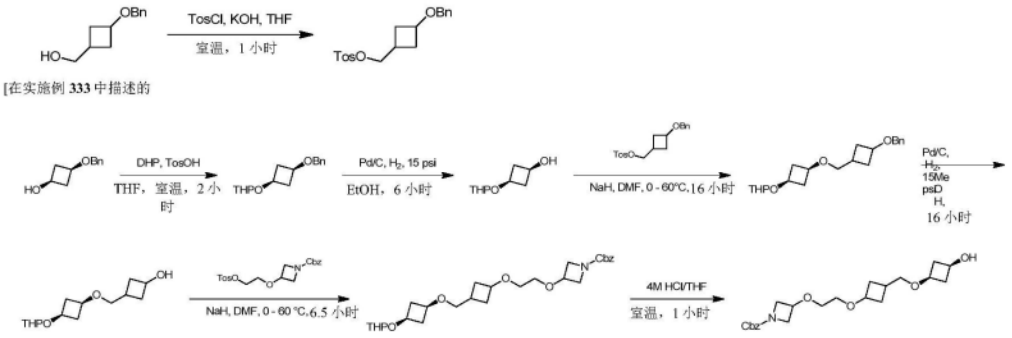
[2835] 根据下文方案使用以上针对其他实施例描述的程序和本领域技术人员已知的常

用程序制备。



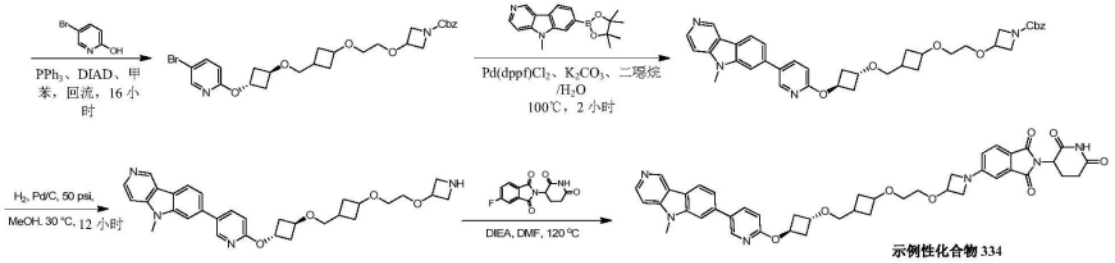
[在 US 20180125821 中描述的]

[2836]



[在实施例 333 中描述的

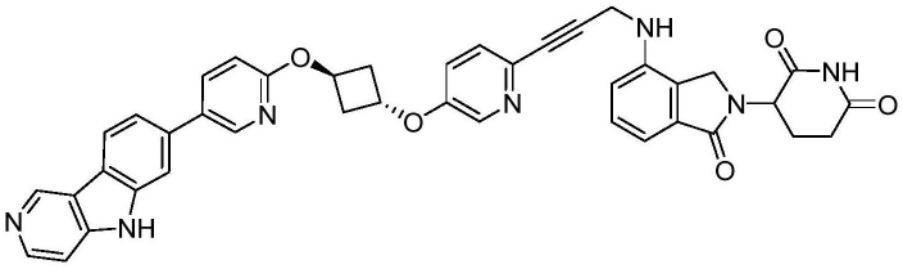
[2837]



示例性化合物 334

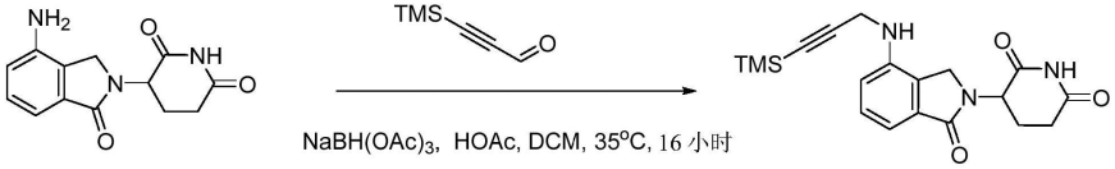
[2838] 示例性化合物335的示例性合成

[2839]



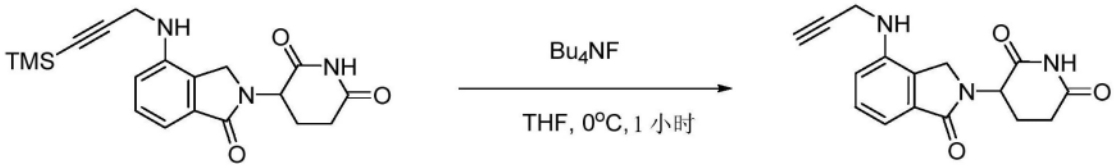
[2840] 步骤1

[2841]



[2842] 向100-mL圆底烧瓶中放入3-(4-氨基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(1.0g,3.86mmol,1.0当量)、3-(甲基甲硅烷基)丙-2-炔醛(486mg,3.85mmol,1.0当量)的二氯甲烷(30mL)溶液。在这之后添加HOAc(5.0mL)、并且将反应混合物在40℃下搅拌1小时。向其中添加$NaBH(OAc)_3$(3.3g,15.57mmol,4.0当量)。将所得溶液在35℃下在油浴中再搅拌16小时。用二氯甲烷(100mL×2)萃取所得溶液。用盐水(50mL x 2)洗涤所得混合物并浓缩。这产生1.14g(80%)呈白色固体的3-(1-氧代-4-[[3-(三甲基甲硅烷基)丙-2-炔-1-基]氨基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮。

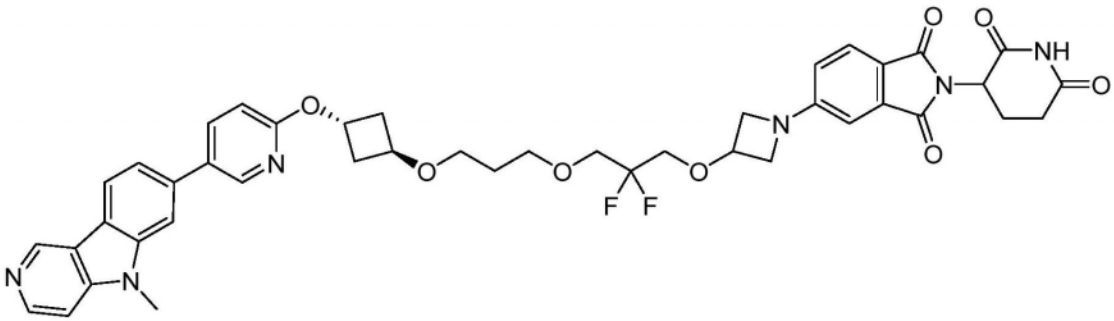
[2843] 步骤2

[2844] 

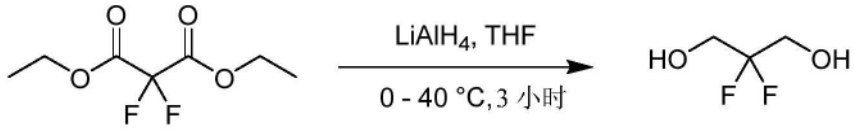
[2845] 向100-mL圆底烧瓶中放入3-(1-氧代-4-[[3-(三甲基甲硅烷基)丙-2-炔-1-基]氨基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(500mg,1.35mmol,1当量)的THF(10mL)溶液。在这之后在0℃下添加Bu_4NF(1.35mL,0.52mmol,0.38当量,在THF中1mol/L)。将所得溶液在0℃下在水/冰浴中搅拌1小时。用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取所得溶液。用盐水(50mL x 2)洗涤所得混合物。将混合物经无水硫酸钠脱水并浓缩。将残余物施加到使用二氯甲烷/甲醇(10/1)洗脱的硅胶柱上。这产生369mg(92%)呈白色固体的3-[1-氧代-4-[(丙-2-炔-1-基)氨基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮。

[2846] 如针对示例性化合物220所述,将3-[1-氧代-4-[(丙-2-炔-1-基)氨基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮转化为标题化合物。

[2847] 示例性化合物273的示例性合成

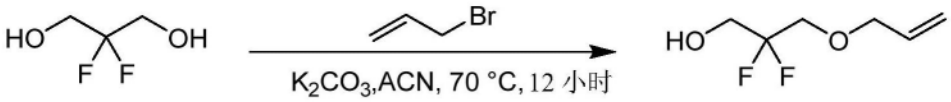
[2848] 

[2849] 步骤1

[2850] 

[2851] 在0℃下在氮气下在30分钟内向氢化铝锂(15.48g,408mmol,2.0当量)在四氢呋喃(400mL)中的溶液中滴加2,2-二氟丙二酸二乙酯(40g,204mmol,1.0当量)在四氢呋喃(70mL)中的溶液。在添加之后,将混合物在40℃下搅拌3小时。用1M氯化氢将pH调节至3,将混合物在50℃下减压浓缩。将残余物用乙酸乙酯(1000mL×5)稀释。将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。获得呈黄色油的粗产物2,2-二氟丙-1,3-二醇(20.10g,179mmol,87%收率)。

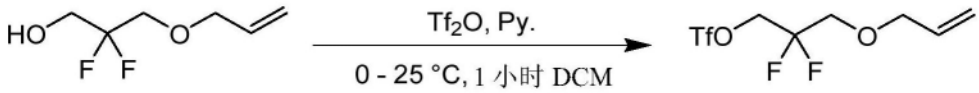
[2852] 步骤2

[2853] 

[2854] 在25℃下向2,2-二氟丙-1,3-二醇(5.00g,44.6mmol,1.0当量)和3-溴丙-1-烯(5.40g,44.6mmol,1.0当量)在乙腈(60mL)中的溶液中添加碳酸钾(9.25g,66.9mmol,1.5当量),并将混合物在70℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤,用乙酸乙酯(100mL)洗涤,并浓缩滤液。通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯50/1至10/1)纯化残余物,获得呈无色油的3-烯

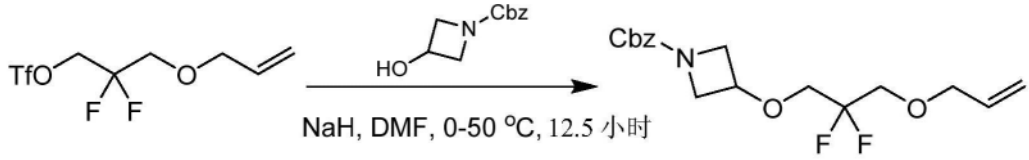
丙氧基-2、2-二氟-丙-1-醇(3.12g、20.5mmol、45％收率)。

[2855] 步骤3

[2856] 

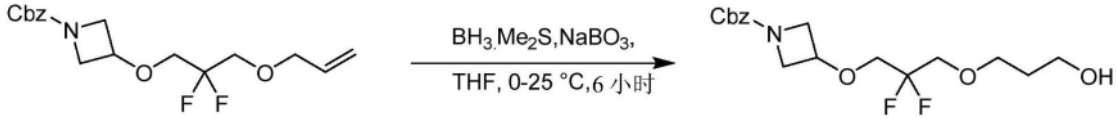
[2857] 在0℃下向3-烯丙氧基-2、2-二氟-丙-1-醇(3.10g、20.4mmol、1.0当量)和吡啶(2.42g、30.6mmol、2.47mL、1.5当量)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中添加三氟甲烷磺酸酐(6.90g、24.5mmol、4.03mL、1.20当量)、并将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物在25℃下减压浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝1/0)纯化残余物、以获得呈无色油的(3-烯丙氧基-2、2-二氟-丙基)三氟甲磺酸酯(3.75g、13.2mmol、64％收率)。

[2858] 步骤4

[2859] 

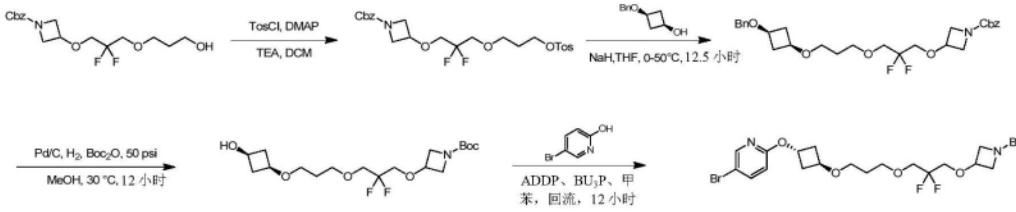
[2860] 在0℃向3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸苄酯(3.28g、15.8mmol、1.2当量)在N、N-二甲基甲酰胺(35mL)中的溶液中添加氢化钠(791mg、19.8mmol、60％、1.5当量)、并将混合物在0℃下在氮气下搅拌0.5小时。然后在0℃下向混合物中添加(3-烯丙氧基-2、2-二氟-丙基)三氟甲磺酸酯(3.75g、13.2mmol、1.0当量)在N、N-二甲基甲酰胺(15mL)中的溶液、将混合物加热至50℃并搅拌12小时。将残余物倒入冰水(w/w＝1/1)(30mL)中并搅拌15分钟。将水相用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL×3)洗涤、用无水硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Synergi Max-RP 250*50mm*10um;流动相:[水(0.225％FA)-ACN];B％:40％-70％、25MIN、30％分钟)纯化残余物、获得呈黄色油的3-(3-烯丙氧基-2、2-二氟-丙氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸苄酯(1.32g、3.87mmol、29％收率)。

[2861] 步骤5

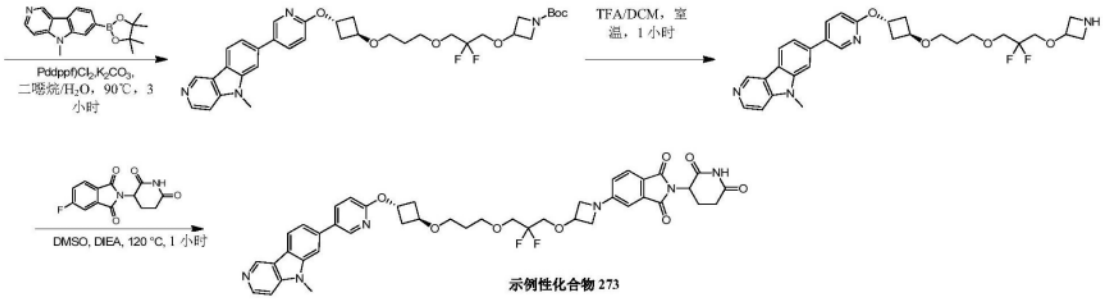
[2862] 

[2863] 在0℃下向3-(3-烯丙氧基-2、2-二氟-丙氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸苄酯(1.3g、3.81mmol、1.0当量)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中添加硼烷二甲基硫醚络合物(10M、0.76mL、2.0当量)、并将混合物升温至25℃且在氮气下搅拌4小时。然后在0℃下向该混合物中添加四水合过硼酸钠(1.76g、11.43mmol、3.00当量)在水(20mL)中的溶液、并将混合物升温至25℃且搅拌2小时。将悬浮液过滤并且真空浓缩。将残余物倒入冰水(w/w＝1/1)(50mL)中并搅拌15分钟。将水相用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL×3)洗涤、用无水硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝10/1至1/1)纯化残余物、以获得呈无色油的3-[2、2-二氟-3-(3-羟基丙氧基)丙氧基]氮杂环丁烷-1-羧酸苄酯(650mg、1.81mmol、47％收率)。

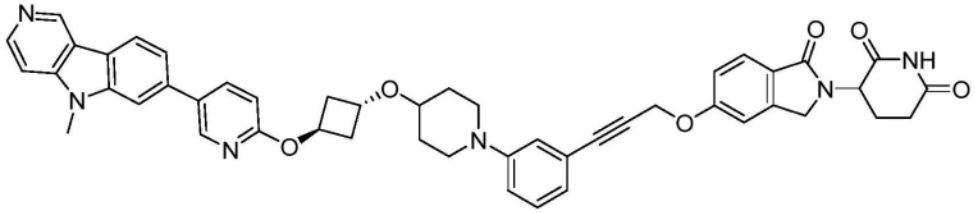
[2864] 根据下文方案使用针对以上实施例描述的程序以及本领域技术人员通常已知的其他程序将3-[2、2-二氟-3-(3-羟基丙氧基)丙氧基]氮杂环丁烷-1-羧酸苄酯转化为标题化合物。



[2865]

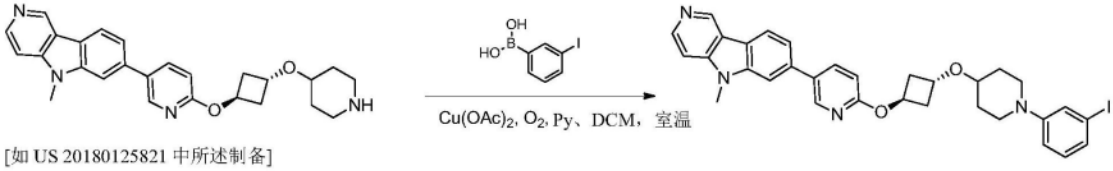


[2866] 示例性化合物336的示例性合成



[2867]

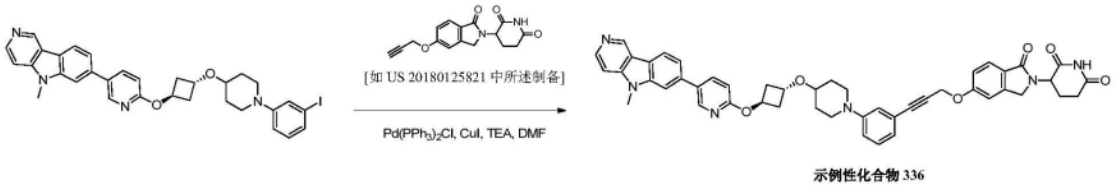
步骤1



[如 US 20180125821 中所述制备]

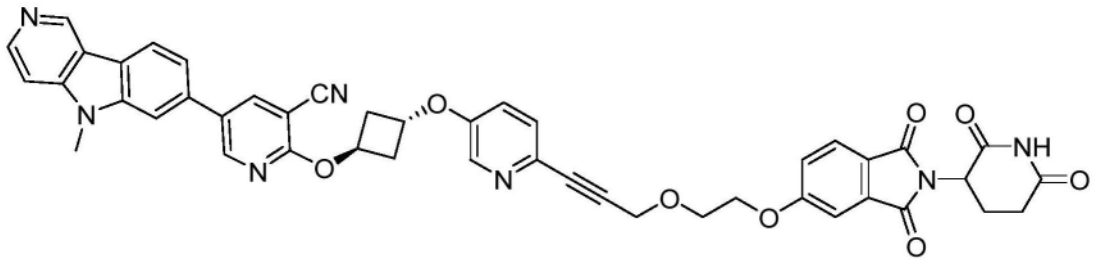
[2868] 向100-mL 3颈圆底烧瓶中放入5-[5-甲基-5H-吡啶基[4、3-b]吲哚-7-基]-2-[(1r、3r)-3-(哌啶-4-基氧基)环丁氧基]吡啶盐酸盐(333mg、0.72mmol、1.0当量)、DCM(40mL)、(3-碘苯基)硼酸(213.0mg、0.86mmol、1.2当量)、Et_3N(217.4mg、2.15mmol、3当量)、$Cu(OAc)_2$(65.0mg、0.36mmol、0.5当量)、并将氧气鼓泡通过该溶液。将所得溶液在室温下搅拌7小时。然后、通过添加水来淬灭该反应。用二氯甲烷萃取所得溶液。用饱和NaCl洗涤所得混合物。将该混合物经无水硫酸钠干燥。将残余物施加到使用二氯甲烷/甲醇(20/1)洗脱的硅胶柱上。合并所收集的级分并真空浓缩。这产生95mg(21％)呈黄色油的5-[5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]-2-[(1r、3r)-3-[[1-(3-碘苯基)哌啶-4-基]氧基]环丁氧基]吡啶。

[2869] 根据下文方案使用针对以上实施例描述的程序、将5-[5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]-2-[(1r、3r)-3-[[1-(3-碘苯基)哌啶-4-基]氧基]环丁氧基]吡啶转化为标题化合物。

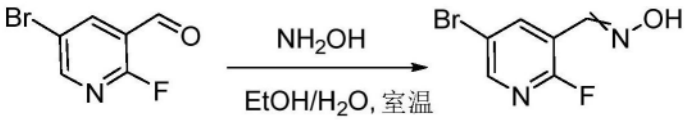
[2870] 

示例性化合物 336

[2871] 示例性化合物235的示例性合成

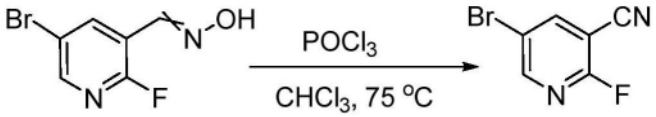
[2872] 

[2873] 步骤1

[2874] 

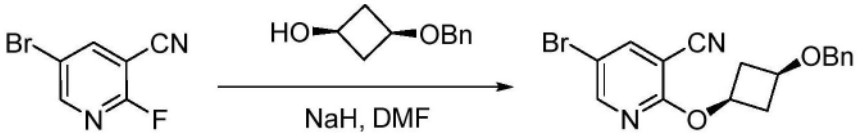
[2875] 在室温下将5-溴-2-氟吡啶-3-甲醛(5g、1当量)和羟胺(1.6g、2.0当量)的混合物在EtOH/水(100/50mL)中搅拌1小时。过滤混合物并用水(50mL)洗涤滤饼。将滤液减压浓缩。这产生呈白色固体的N-[(5-溴-2-氟吡啶-3-基)亚甲基]羟胺(6.1g)。

[2876] 步骤2

[2877] 

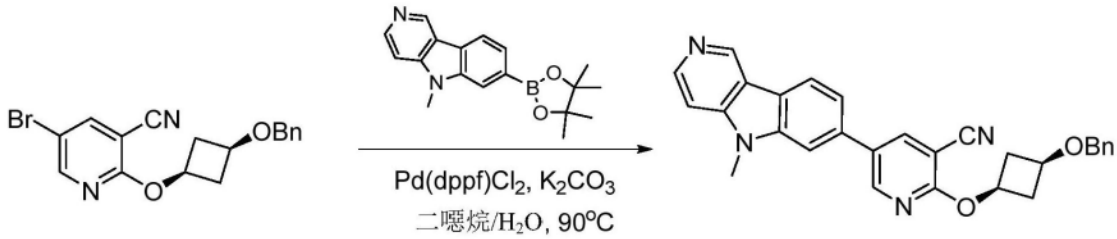
[2878] 在室温下向N-[(5-溴-2-氟吡啶-3-基)亚甲基]羟胺(500mg、2.28mmol、1当量)在氯仿(30mL)中的溶液中滴加$POCl_3$(5.6g、8当量)。将所得混合物在75℃下搅拌5小时。真空浓缩所得混合物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化、用石油醚/乙酸乙酯(3:1)洗脱、获得呈白色固体的5-溴-2-氟吡啶-3-腈(620mg、粗制)。

[2879] 步骤3

[2880] 

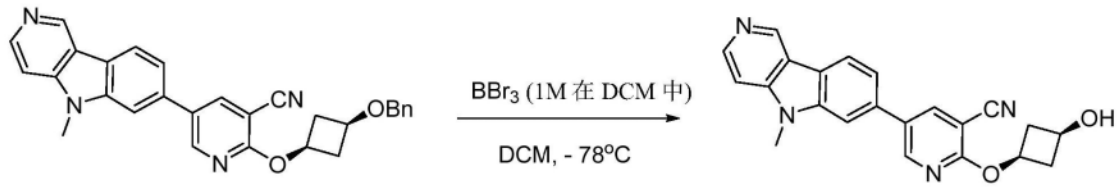
[2881] 在0℃下、向(1s、3s)-3-(苄氧基)环丁-1-醇(3.4g、19mmol)在N、N-二甲基甲酰胺中的溶液中、添加氢化钠(60％在油中、1.28g、32mmol)。将混合物搅拌15分钟。添加5-溴-2-氟吡啶-3-腈(3.2g、20mmol)、并允许混合物升温至20℃并搅拌2小时。用冰水(50mL)淬灭反应混合物。用乙酸乙酯(50mL×3)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤(30mL×1)、经无水硫酸钠干燥。过滤后、减压浓缩滤液。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化、用石油醚/乙酸乙酯(5:1)洗脱、获得呈黄色固体的5-溴-2-[(1s、3s)-3-(苄氧基)环丁氧基]吡啶-3-腈(3.1g、29％)。

[2882] 步骤4

[2883] 

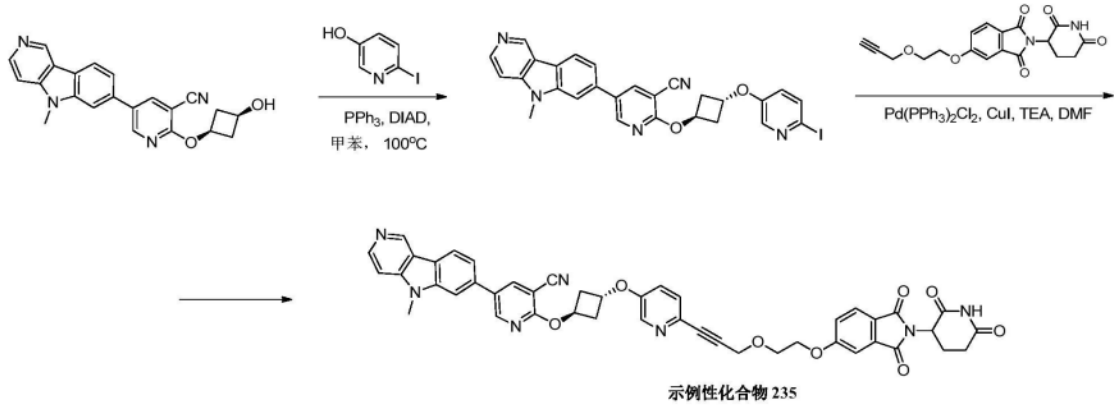
[2884] 在室温下向25-mL密封管中添加5-溴-2-[(1s、3s)-3-(苄氧基)环丁氧基]吡啶-3-腈(1.16g、3.23mmol)、5-甲基-7-(4、4、5、5-四甲基-1、3、2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5H-吡啶[4、3-b]吲哚(1.2g、3.89mmol)、Pd(PPh$_3$)$_4$(150mg、0.13mmol)、碳酸钾(1.1g、0.01mmol)、二噁烷(10mL)和水(2mL)。将所得混合物在90℃下在氮气气氛下搅拌2小时。用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取水层。真空浓缩所得混合物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化、用二氯甲烷/甲醇(10:1)洗脱、获得呈黄色固体的5-[5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]-2-[(1s、3s)-3-(苄氧基)环丁氧基]吡啶-3-腈(810mg、55%)。

[2885] 步骤5

[2886] 

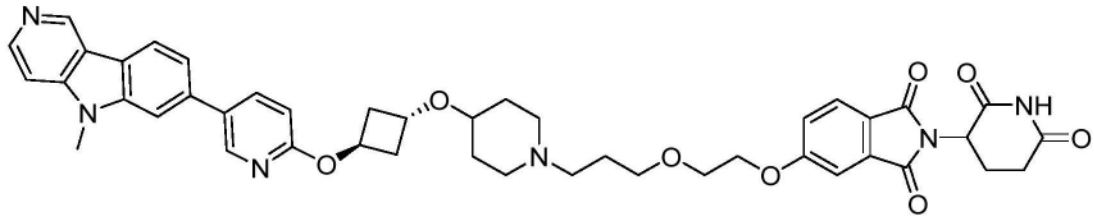
[2887] 在氮气气氛下在-78℃下、向5-[5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]-2-[(1s、3s)-3-(苄氧基)环丁氧基]吡啶-3-腈(760mg、1当量)在二氯甲烷(20ml)中的搅拌溶液中滴加三溴化硼(15mL、5.0当量)。将所得混合物在-78℃下在氮气气氛下搅拌1小时。在室温下用甲醇淬灭反应。真空浓缩混合物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化、用二氯甲烷/甲醇(10:1)洗脱、获得呈黄色固体的5-[5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]-2-[(1s、3s)-3-羟基环丁氧基]吡啶-3-腈(300mg)。

[2888] 根据下文方案使用针对示例性化合物220描述的程序、将5-[5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]-2-[(1s、3s)-3-羟基环丁氧基]吡啶-3-腈转化为标题化合物。

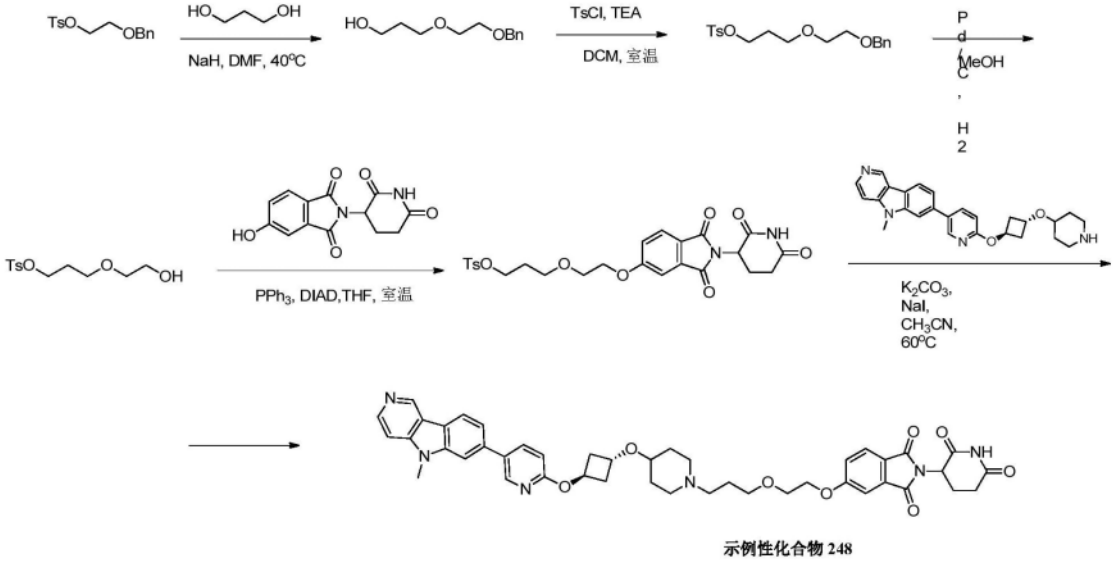
[2889] 

示例性化合物 235

[2890] 示例性化合物248的示例性合成

[2891] 

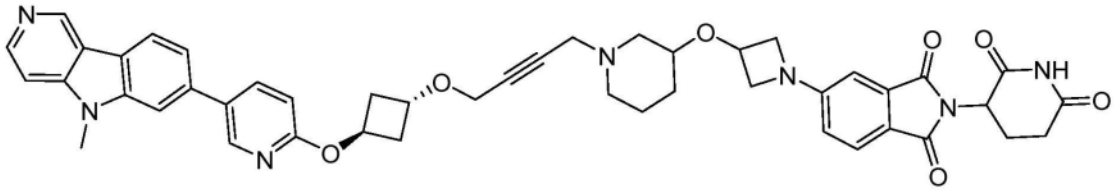
[2892] 根据下文方案使用上述实施例的程序和本领域技术人员已知的常用程序制备。

[2893] 

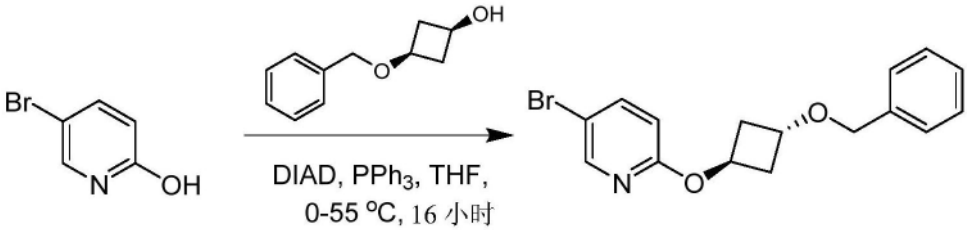
示例性化合物 248

[2894] 使用类似程序、制备下述示例性化合物:384

[2895] 示例性化合物338的示例性合成

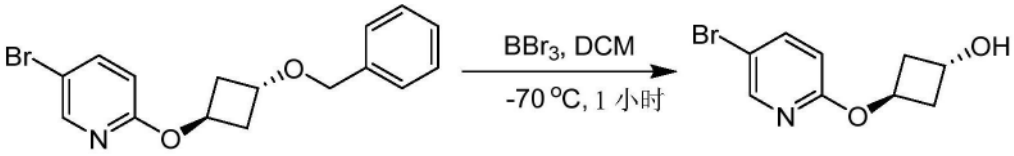
[2896] 

[2897] 步骤1

[2898] 

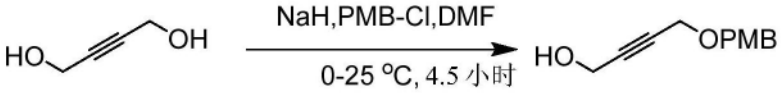
[2899] 在0℃下在氮气下、向3-苄氧基环丁醇(1g、5.61mmol、1.0当量)、5-溴吡啶-2-醇(1.46g、8.42mmol、1.5当量)和三苯基膦(2.21g、8.42mmol、1.5当量)在四氢呋喃(30mL)中的混合物中滴加偶氮二羧酸二异丙酯(1.70g、8.42mmol、1.64mL、1.5当量)。将混合物在55℃下搅拌16小时。然后将混合物冷却至25℃并真空浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=150/1至30:1)纯化残余物、得到产物。获得呈黄色油的2-(3-苄氧基环丁氧基)-5-溴吡啶(1.41g、4.22mmol、75%收率)。

[2900] 步骤2

[2901] 

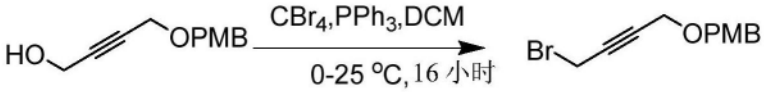
[2902] 在-70℃下、向2-(3-苄氧基环丁氧基)-5-溴吡啶(3.66g、10.95mmol、1当量)在二氯甲烷(60mL)中的溶液中、添加三溴化硼(8.23g、32.85mmol、3.2mL、3当量)。将反应物在-70℃下搅拌1小时。将反应混合物倒入碳酸氢钠(40mL)和氢氧化铵(1mL)的饱和水溶液的混合物中。将混合物用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机相经无水硫酸钠干燥、过滤并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=30/1至3:1)纯化残余物、以得到产物。获得呈黄色固体的3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁醇(1.37g、5.61mmol、51%收率)。

[2903] 步骤3

[2904] 

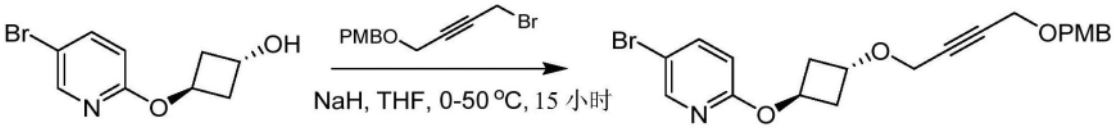
[2905] 在0℃下、向丁-2-炔-1、4-二醇(5g、58.08mmol、1当量)在N、N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液中、添加氢化钠(2.32g、58.08mmol、60%在矿物油中、1当量)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。然后在0℃下、将甲氧基苄基氯(9.55g、60.98mmol、8.3mL、1.05当量)缓慢添加到混合物中、并且将混合物在25℃下搅拌4小时。向反应物中添加水(40mL)。用乙酸乙酯(40mL x 3)萃取溶液。将合并的有机相用盐水(20mL x 2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=30/1至3:1)纯化残余物、以得到产物。获得呈淡黄色油的4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]丁-2-炔-1-醇(2.64g、12.80mmol、22%收率)。

[2906] 步骤4

[2907] 

[2908] 在0℃下、向4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]丁-2-炔-1-醇(1g、4.85mmol、1当量)和四溴甲烷(1.61g、4.85mmol、1当量)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中、添加三苯基膦(1.40g、5.33mmol、1.1当量)。将溶液在25℃下搅拌16小时。真空浓缩反应溶液。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1:0至80:1)纯化残余物、以得到产物。获得呈淡黄色油的1-(4-溴丁-2-炔氧基甲基)-4-甲氧基-苯(1g、3.72mmol、77%收率)。

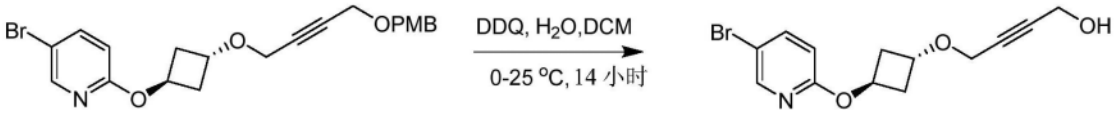
[2909] 步骤5

[2910] 

[2911] 在0℃下、向3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁醇(724mg、2.97mmol、1当量)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中添加氢化钠(237mg、5.93mmol、60%在矿物油中、2当量)。将反应混合物在15℃下搅拌1小时。然后添加1-(4-溴丁-2-炔氧基甲基)-4-甲氧基-苯(878mg、3.26mmol、1.1当量)在四氢呋喃(3mL)中的溶液、并将反应混合物在50℃下再搅拌14小时。向反应物中添加饱和氯化铵溶液(30mL)。然后用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取混合物。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法(石

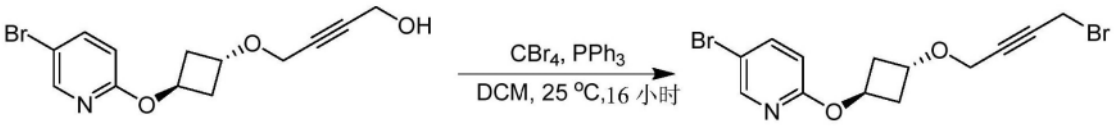
油醚/乙酸乙酯＝80:1至15:1)纯化残余物、以得到产物。获得呈浅黄色胶状物的5-溴-2-[3-[4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]丁-2-炔氧基]环丁氧基]吡啶(974mg、2.25mmol、76％收率)。

[2912] 步骤6

[2913] 

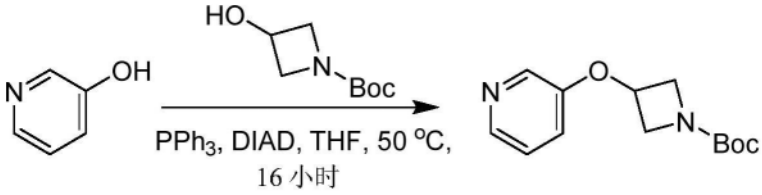
[2914] 将5-溴-2-[3-[4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]丁-2-炔氧基]环丁氧基]吡啶(974mg、2.25mmol、1当量)、4、5-二氯-3、6-二氧代-1、4-环己二烯-1、2-腈(766mg、3.37mmol、1.5当量)和水(1.15g、63.70mmol、1.2mL、28.31当量)在二氯甲烷(10mL)中的溶液在0℃下搅拌4小时。然后将反应在25℃下搅拌另外10小时。TLC显示检测到新主斑点。向反应溶液中添加水(30mL)。用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取混合物。然后将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤、用无水硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩、以得到残余物。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝40:1至5:1)纯化残余物、以得到产物。获得呈黄色胶状物的4-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]丁-2-炔-1-醇(616mg、1.97mmol、88％收率)。

[2915] 步骤7

[2916] 

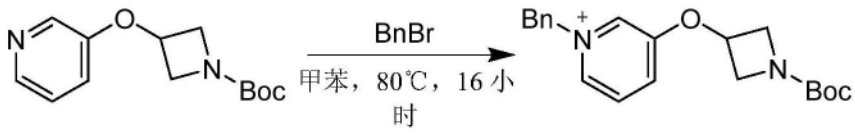
[2917] 在0℃下、向4-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]丁-2-炔-1-醇(616mg、1.97mmol、1当量)和四溴甲烷(654mg、1.97mmol、1当量)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中添加三苯基膦(569mg、2.17mmol、1.1当量)。然后将反应物在25℃下搅拌14小时。真空浓缩反应溶液。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝1:0至40:1)纯化残余物、以得到产物。获得呈淡黄色胶状物的5-溴-2-[3-(4-溴丁-2-炔氧基)环丁氧基]吡啶(500mg、1.33mmol、68％收率)。

[2918] 步骤8

[2919] 

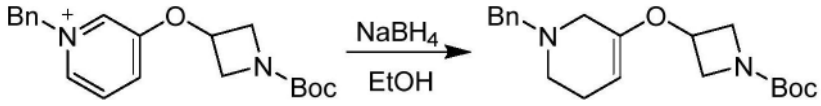
[2920] 在15℃向吡啶-3-醇(4.94g、51.96mmol、1.5当量)和3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(6g、34.64mmol、1当量)在四氢呋喃(100mL)中的溶液中一次性添加三苯基膦(10.90g、41.57mmol、1.2当量)和偶氮二羧酸二异丙酯(8.41g、41.57mmol、8.08mL、1.2当量)、然后将混合物在50℃搅拌16小时。减压浓缩反应混合物、以去除四氢呋喃。将水(50mL)倒入混合物中并继续搅拌1分钟。将水相用二氯甲烷(60mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL x 2)洗涤、用无水硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩。通过快速硅胶色谱纯化残余物。获得呈黄色油的3-(3-吡啶基氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(6.24g、23.0mmol、66％收率)。

[2921] 步骤9

[2922] 

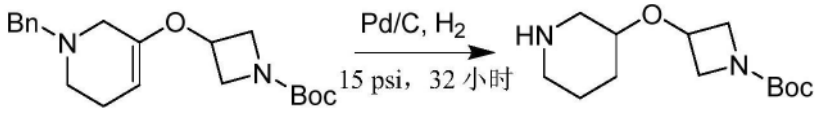
[2923] 向3-(3-吡啶基氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(3g、11.05mmol、1当量)在甲苯(30mL)中的溶液中添加溴甲基苯(1.89g、11.05mmol、1.31mL、1当量)。将混合物在80℃下搅拌16小时。减压浓缩反应混合物、以去除甲苯。将粗产物用石油醚(100mL)研磨、然后过滤、得到作为粗产物的滤饼。获得呈淡黄色固体的3-(1-苄基吡啶-1-鎓-3-基)氧基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(3.9g、粗制)。

[2924] 步骤10

[2925] 

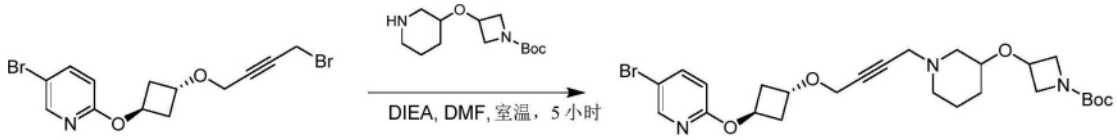
[2926] 在0℃向3-(1-苄基吡啶-1-鎓-3-基)氧基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(3.77g、11.04mmol、1当量)在乙醇(70mL)中的溶液中添加硼氢化钠(2.51g、66.25mmol、6当量)。将混合物在10℃下搅拌12小时。将反应混合物浓缩以去除溶剂、然后用乙酸乙酯(80mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水30mL洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝3/1至二氯甲烷/甲醇＝20/1)纯化、得到粗产物、然后将粗产物通过半制备型反相HPLC(柱:Kromasil 250*50mm*10um;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:17%-47%、30分钟、40%分钟)纯化。获得呈黄色油的3-[(1-苄基-3、6-二氢-2H-吡啶-5-基)氧基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(1.29g、3.75mmol、33%收率)。

[2927] 步骤11

[2928] 

[2929] 在氮气下向3-[(1-苄基-3、6-二氢-2H-吡啶-5-基)氧基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(1.24g、3.60mmol、1当量)在四氢呋喃(10mL)和乙醇(10mL)中的溶液中、添加10%Pd/C(200mg)。将悬浮液真空脱气并用氢气吹扫三次。将混合物在氢气(15psi)下在15℃下搅拌32小时。过滤反应混合物且浓缩滤液。将残余物通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯＝1/1至二氯甲烷/甲醇/四氢呋喃＝10/1/1)纯化。获得呈黄色油的3-(3-哌啶基氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(620mg、2.42mmol、67%收率)。

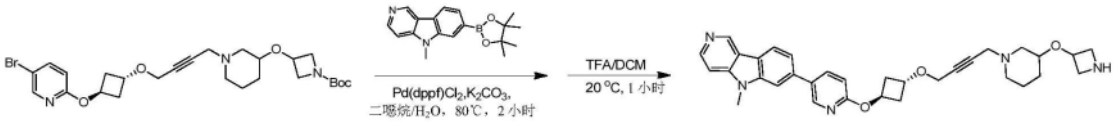
[2930] 步骤12

[2931] 

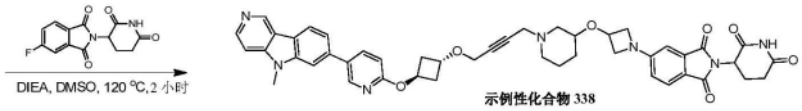
[2932] 向5-溴-2-[3-(4-溴丁-2-炔氧基)环丁氧基]吡啶(300mg、0.80mmol、1当量)和3-(3-哌啶基氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(205mg、0.80mmol、1当量)在N、N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中、添加二异丙基乙胺(310mg、2.40mmol、0.42mL、3当量)、然后将混合物在20℃下搅拌5.5小时。将反应混合物倒入水(30mL)中、然后用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(5mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱

色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝2/1至0/1)纯化。获得呈黄色油的3-[[1-[4-[3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁氧基]丁-2-炔基]-3-哌啶基]氧基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(445mg、粗制)。

[2933] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的常用程序、将3-((1-(4-((1r、3r)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丁-2-炔-1-基)哌啶-3-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯转化为标题化合物。

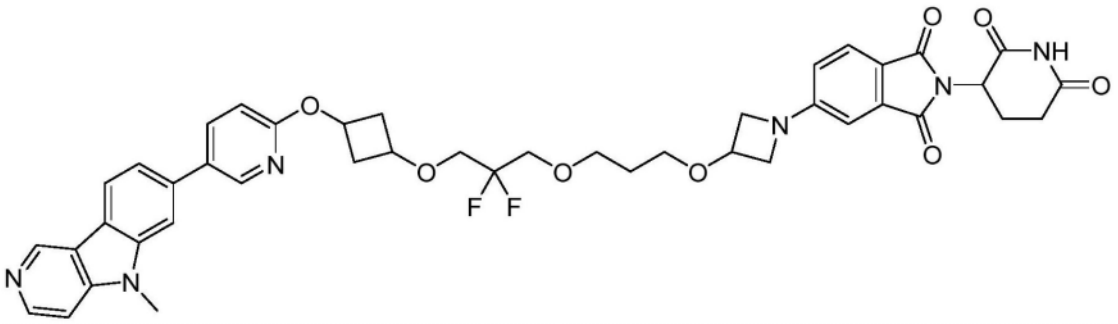


[2934]



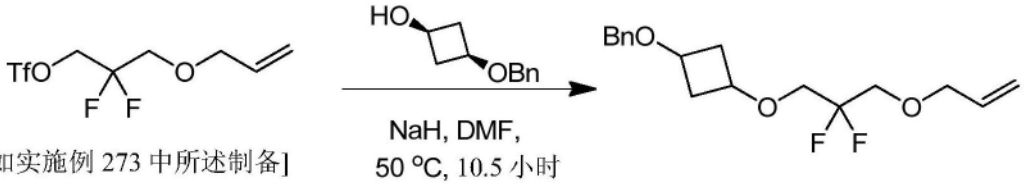
[2935] 示例性化合物272的示例性合成

[2936]



[2937] 步骤1

[2938]

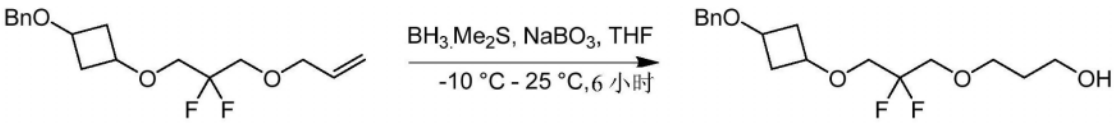


[如实施例 273 中所述制备]

[2939] 在0℃下向3-苄氧基环丁醇(3.76g、21.11mmol、1.20当量)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的混合物中添加60％氢化钠(809mg、20.23mmol、1.15当量)并在氮气下搅拌0.5小时。然后在0℃下向混合物中添加(3-烯丙氧基-2,2-二氟-丙基)三氟甲磺酸酯(5.00g、17.59mmol、1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(25mL)中的溶液。将混合物加热至50℃并搅拌10小时。将混合物冷却至25℃并倒入饱和氯化铵溶液(50mL)中、并搅拌15分钟。用乙酸乙酯(50mL×3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(50mL×3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝100/1至50/1)纯化残余物、获得呈黄色油的[3-(3-烯丙氧基-2,2-二氟-丙氧基)环丁氧基]甲基苯(1.80g、5.76mmol、32％收率)。

[2940] 步骤2

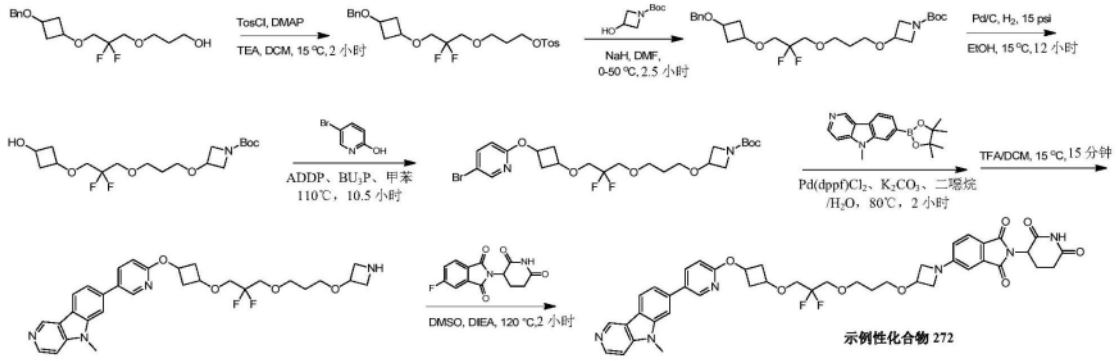
[2941]



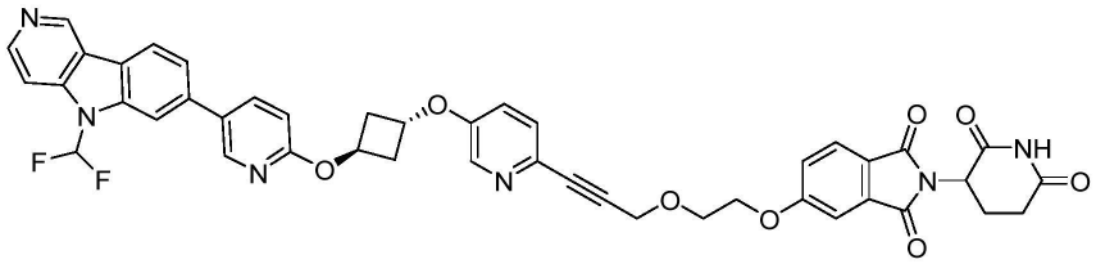
[2942] 在-10℃下向3-(3-烯丙氧基-2,2-二氟-丙氧基)环丁氧基]甲基苯(1.80g、

5.76mmol、1当量)在四氢呋喃(36mL)中的溶液中添加硼烷二甲基硫醚络合物(10M、1.15mL、2.当量)、升温至25℃且在氮气下搅拌4小时。然后在0℃下向该混合物中添加四水合过硼酸钠(2.66g、17.29mmol、3.32mL、3当量)在水(20mL)中的溶液、并将混合物升温至25℃且搅拌2小时。将悬浮液过滤并且真空浓缩。将残余物倒入冰水(w/w=1/1)(50mL)中并搅拌15分钟。将水相用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL×3)洗涤、用无水硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)纯化残余物、获得呈无色油的3-[3-(3-苄氧基环丁氧基)-2、2-二氟-丙氧基]丙-1-醇(650mg、1.97mmol、34%收率)。

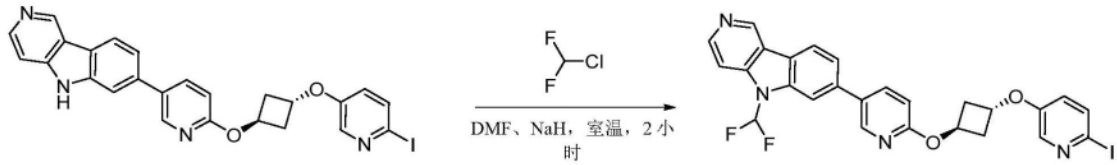
[2943] 根据下文方案使用针对以上实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的常用程序将3-[3-(3-苄氧基环丁氧基)-2、2-二氟-丙氧基]丙-1-醇转化为标题化合物。

[2944] 

[2945] 示例性化合物236的示例性合成

[2946] 

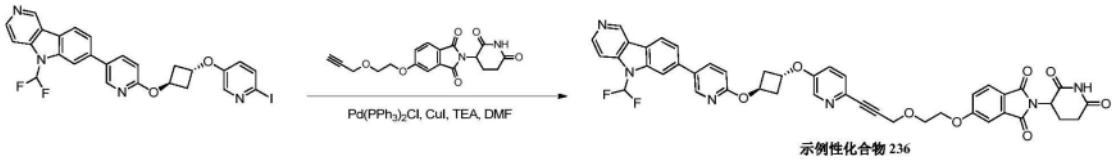
[2947] 步骤1

[2948] 

[2949] 向5-[5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]-2-[(1r、3r)-3-[(6-碘吡啶-3-基)氧基]环丁氧基]吡啶(140mg、0.26mmol、1当量)的溶液[如Crew、A.等人在US20180125821中所述制备]在DMF(10mL)中的溶液中、在0℃下添加氢化钠(60%在油中、21mg)。将混合物搅拌30分钟。将氯二氟甲烷气体鼓泡通过溶液、同时在室温下搅拌2小时。然后将反应混合物用水淬灭并用二氯甲烷(25mL x 3)萃取。将有机相减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化、用二氯甲烷/甲醇(10:1)洗脱、获得呈黄色固体的5-[5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]-2-[(1r、3r)-3-[(6-碘吡啶-3-基)氧基]环丁氧基]吡啶(52mg、34%)。

[2950] 根据下文方案使用针对以上实施例描述的程序、将5-[5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]-2-[(1r、3r)-3-[(6-碘吡啶-3-基)氧基]环丁氧基]吡啶转化为标题化

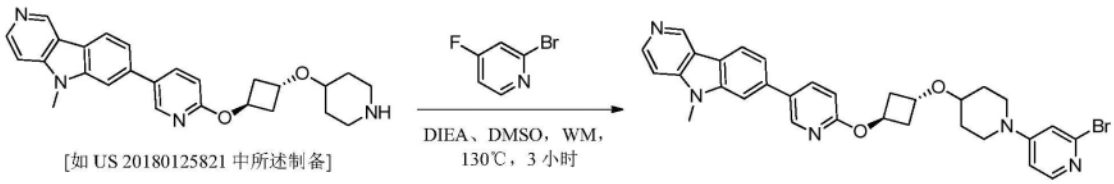
合物。

[2951] 

示例性化合物 236

[2952] 示例性化合物242的示例性合成

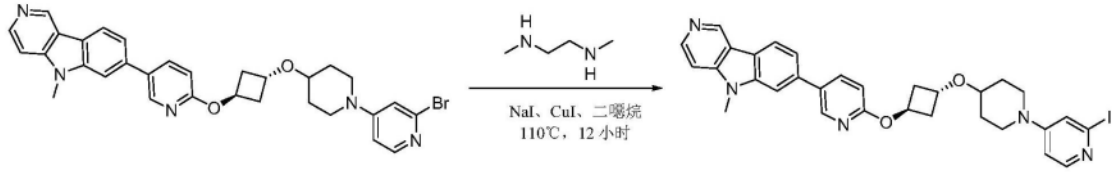
[2953] 步骤1

[2954] 

[2955] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的10-mL微波管中放入5-[5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]-2-[(1r、3r)-3-(哌啶-4-基氧基)环丁氧基]吡啶盐酸盐(100mg、0.22mmol、1当量)、DIEA(1mL)和2-溴-4-氟吡啶(38mg、0.22mmol、1当量)的DMSO(4mL)溶液。将所得溶液在130℃下搅拌3小时。将所得将混合物用水(10mL)稀释。将水层用乙酸乙酯(20mL 3)萃取。用盐水(10mL 1)洗涤残余物。将有机相减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化、用甲醇/二氯甲烷醚(1:10)洗脱、获得呈黄色固体的5-[5-甲基-

[2956] 5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]-2-[(1r、3r)-3-[[1-(2-溴吡啶-4-基)哌啶-4-基]氧基]环丁氧基]吡啶(60mg、48％)。

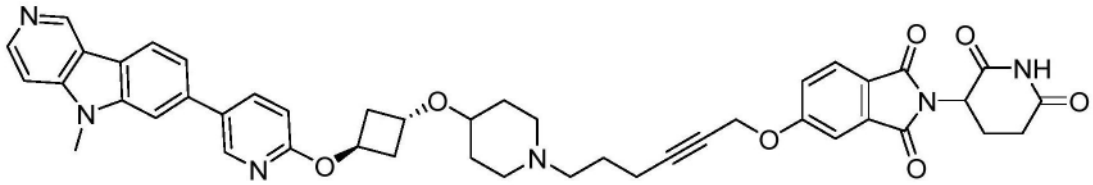
[2957] 步骤2

[2958] 

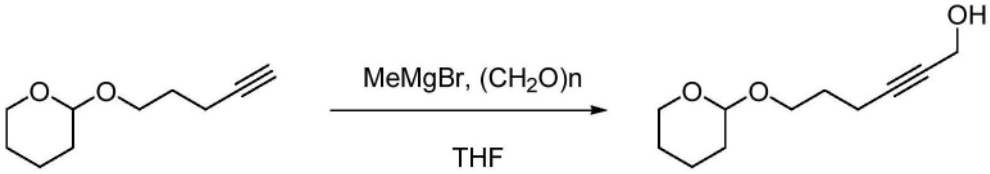
[2959] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的25-mL微波管中放入5-[5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]-2-[(1r、3r)-3-[[1-(2-溴吡啶-4-基)哌啶-4-基]氧基]环丁氧基]吡啶(69mg、0.12mmol、1当量)、NaI(35mg、0.24mmol、2当量)、CuI(1.1mg、0.01mmol、0.05当量)、甲基[2-(甲基氨基)乙基]胺(1mg、0.01mmol、0.10当量)的二噁烷(3mL)溶液。将所得溶液在110℃下搅拌12小时。滤出固体。将滤液用水(30mL)稀释并用二氯甲烷(60mL)萃取。将所得混合物用盐水(10mL 2)洗涤。将有机相减压浓缩。将残余物施加到使用二氯甲烷/甲醇(1:20)洗脱的硅胶柱上。这产生80mg(粗制)的呈黄色油的5-[5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]-2-[(1r、3r)-3-[[1-(2-碘吡啶-4-基)哌啶-4-基]氧基]环丁氧基]吡啶。

[2960] 如针对示例性化合物220的最后一步所述、将5-[5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]-2-[(1r、3r)-3-[[1-(2-碘吡啶-4-基)哌啶-4-基]氧基]环丁氧基]吡啶转化为标题化合物。

[2961] 示例性化合物250的示例性合成

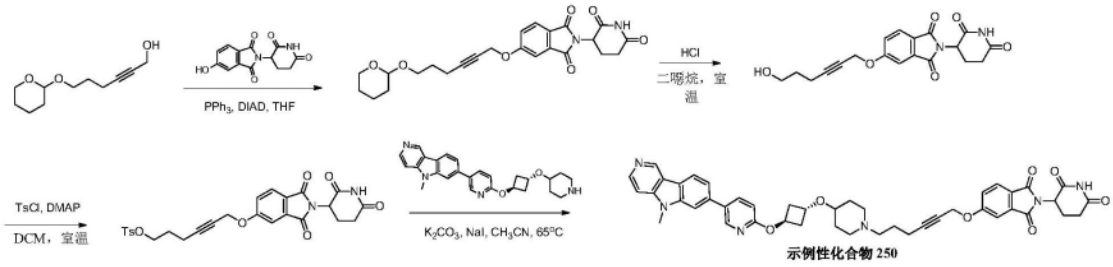
[2962] 

[2963] 步骤1

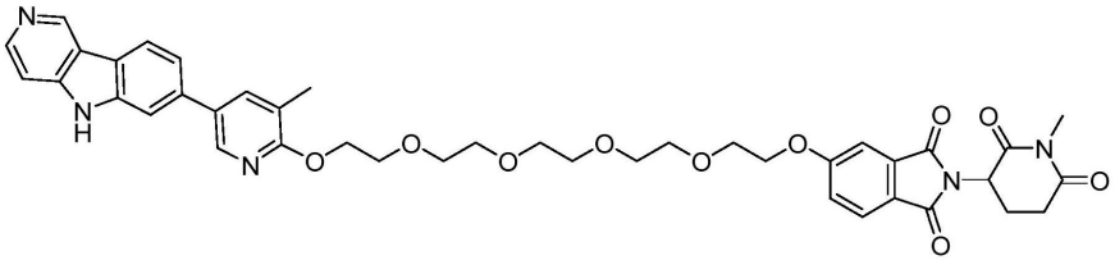
[2964] 

[2965] 在60℃下在氮气气氛下、用MeMgBr(1M在THF中、709mg、5.94mmol、2当量)处理2-(戊-4-炔-1-基氧基)环氧乙烷(500mg、2.97mmol、1当量)在THF中的溶液1小时、随后在室温下逐份添加多聚甲醛(268mg、8.92mmol、3.0当量)。将所得混合物在65℃下在氮气气氛下搅拌过夜。在室温下通过添加水(5mL)淬灭反应。用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取水层。将所得混合物用饱和盐水(20mL×1)洗涤。将所得物用Na_2SO_4干燥。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化、用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱、获得呈黄色油的6-(环氧乙烷-2-基氧基)己-2-炔-1-醇(150mg、25%)。

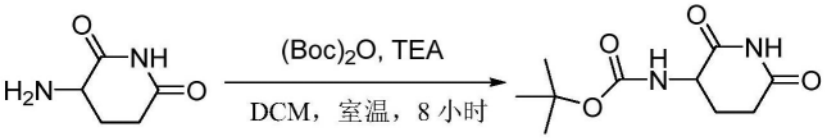
[2966] 根据下文方案使用针对以上实施例描述的程序以及本领域技术人员通常已知的程序将6-(环氧乙烷-2-基氧基)己-2-炔-1-醇转化为标题化合物。

[2967] 

[2968] 示例性化合物339的示例性合成

[2969] 

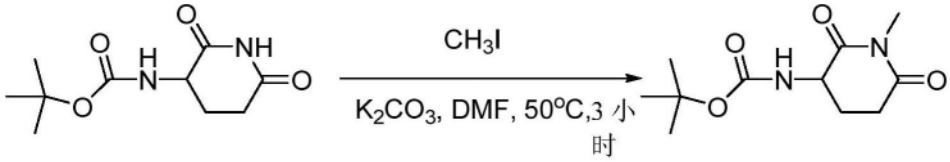
[2970] 步骤1

[2971] 

[2972] 向500-mL圆底烧瓶中放入3-氨基哌啶-2、6-二酮盐酸盐(10g、60.8mmol、1当量)、TEA(18.4g、182mmol、3当量)和$(Boc)_2O$(15.9g、73.6mmol、1.2当量)的二氯甲烷(100mL)溶液。将所得溶液在室温下搅拌8小时。然后通过添加20mL水/冰淬灭反应。用二氯甲烷(100mL×3)萃取所得混合物、并且合并有机层。将有机相用盐水(20mL x 3)洗涤、经无水硫酸钠干

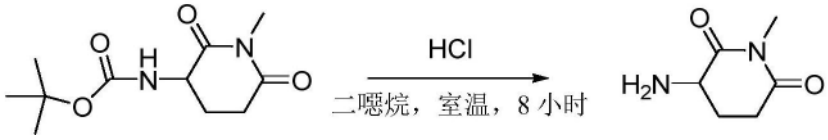
燥并浓缩。将残余物施加到硅胶柱上、用乙酸乙酯/石油醚(1/1)洗脱。合并所收集的级分并真空浓缩。这产生8g(58%)呈白色固体的N-(2、6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。

[2973] 步骤2

[2974] 

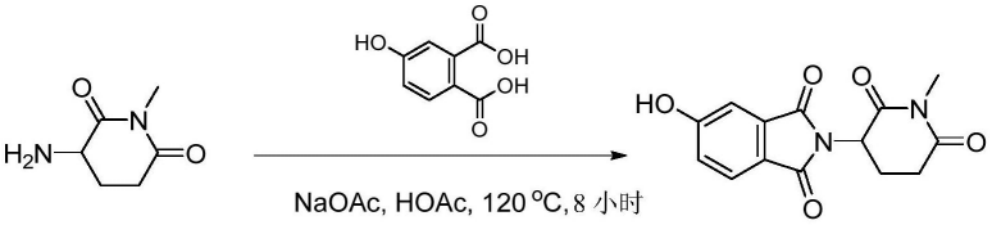
[2975] 向50-mL圆底烧瓶中放入N-(2、6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(2.0g、8.76mmol、1当量)、碘甲烷(1.63mL、26.1mmol、3当量)和K_2CO_3(3.6g、26.1mmol、3当量)的DMF(30mL)溶液。将所得溶液在50℃下在油浴中搅拌3小时。然后通过添加20mL冰/盐水淬灭反应。用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取所得混合物、并且合并有机层。将所得混合物用盐水(20mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥并浓缩。这产生1.77g(84%)呈白色固体的N-(1-甲基-2、6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。

[2976] 步骤3

[2977] 

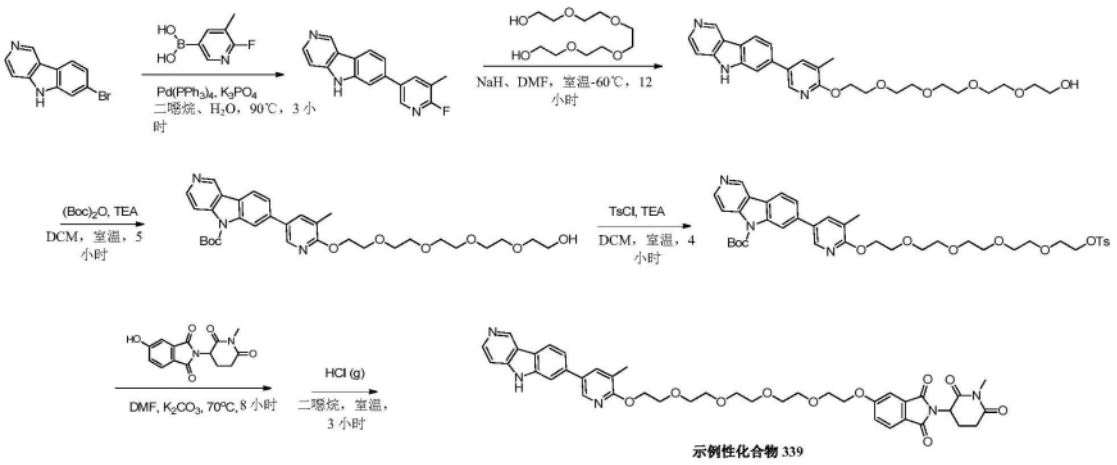
[2978] 向500-mL圆底烧瓶中放入N-(1-甲基-2、6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.77g、7.32mmol)和氯化氢的二噁烷溶液(4mol/L、10mL)在二噁烷(20mL)中的溶液。将所得溶液在25℃下搅拌8小时。浓缩所得混合物。这产生1.27g呈白色固体的粗制3-氨基-1-甲基哌啶-2、6-二酮盐酸盐。

[2979] 步骤4

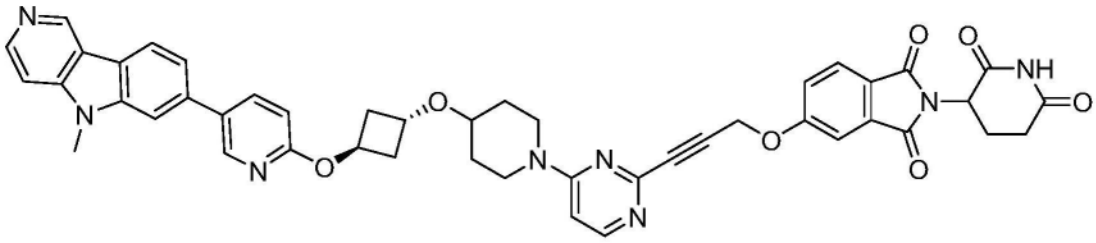
[2980] 

[2981] 向100-mL圆底烧瓶中放入3-氨基-1-甲基哌啶-2、6-二酮盐酸盐(1.22g、6.85mmol、1当量)和NaOAc(2.2g、27.4mmol、4当量)的HOAc(10mL)溶液。在这之后添加4-羟基苯-1、2-二羧酸(1.25g、6.85mmol、1当量)。将所得溶液在120℃下在油浴中搅拌8小时、然后真空浓缩。将残余物用20mL水稀释。过滤收集固体。这产生1.21g(61%)呈深褐色固体的5-羟基-2-(1-甲基-2、6-二氧代哌啶-3-基)-2、3-二氢-1H-异吲哚-1、3-二酮。

[2982] 根据下文方案使用针对以上实施例和在US 20180125821中描述的程序将5-羟基-2-(1-甲基-2、6-二氧代哌啶-3-基)-2、3-二氢-1H-异吲哚-1、3-二酮转化为标题化合物。

[2983] 

[2984] 示例性化合物244的示例性合成

[2985] 

[2986] 步骤1

[2987]

[2988] 向100-mL圆底烧瓶中放入5-[5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]-2-[(1r、3r)-3-(哌啶-4-基氧基)环丁氧基]吡啶盐酸盐(300mg、0.65mmol、1当量)、TEA(0.5mL)和2-溴-4-氯嘧啶(125mg、0.65mmol、1当量)的二氯甲烷(20mL)溶液。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将所得将混合物用水(30mL)稀释。用乙酸乙酯(30mL 2)萃取混合物。合并有机层、用盐水(20mL2)洗涤、经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化、用甲醇/二氯甲烷(1:15)洗脱、获得呈黄色固体的2-溴-4-[4-[(1r、3r)-3-[(5-[5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)氧基]环丁氧基]哌啶-1-基]嘧啶(179mg、48%)。

[2989] 步骤2

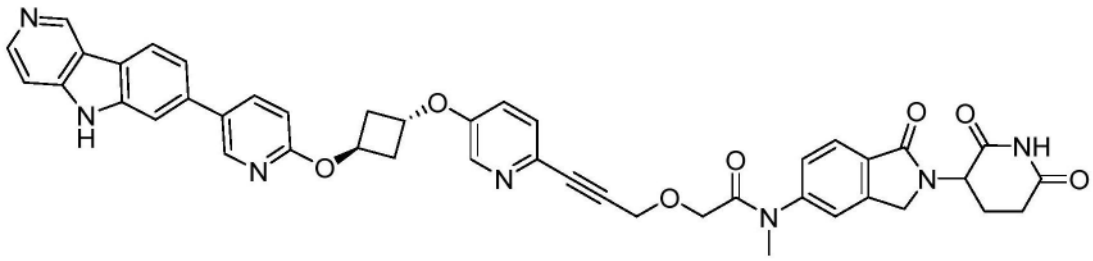
[2990]

[2991] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的25-mL微波管中放入2-溴-4-[4-[(1r、3r)-3-[(5-[5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)氧基]环丁氧基]哌啶-1-基]嘧啶(179mg、0.31mmol、1当量)、CuI(2.9mg、0.02mmol、0.05当量)、NaI(92mg、0.61mmol、2当量)和TEA(2.2mL、22.1mmol、52.7当量)的二噁烷(18mL)溶液。将所得溶液在110℃下搅拌过夜。滤出反应混合物中的不溶性固体、并真空浓缩滤液。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化、用甲醇/二氯甲烷(1:15)洗脱、获得呈黄色固体的2-碘-4-[4-[(1r、3r)-3-[(5-[5-甲基-5H-吡

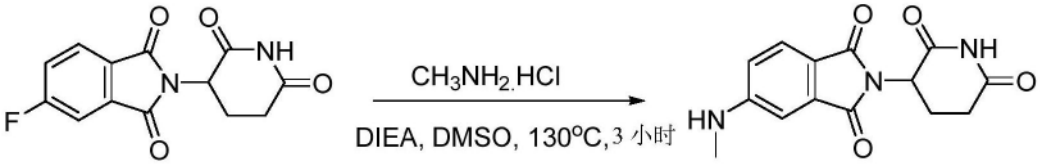
啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)氧基]环丁氧基]哌啶-1-基]嘧啶(60mg、31%)。

[2992] 使用示例性化合物220的最后一步的条件、将2-碘-4-[4-[(1r、3r)-3-[(5-[5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)氧基]环丁氧基]哌啶-1-基]嘧啶转化为标题化合物。

[2993] 示例性化合物229的示例性合成

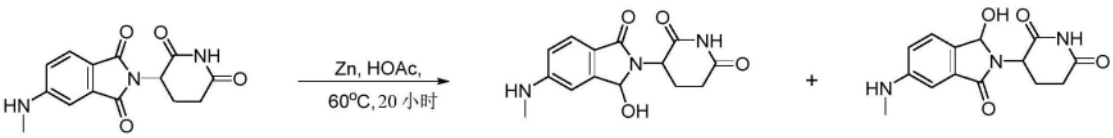
[2994] 

[2995] 步骤1

[2996] 

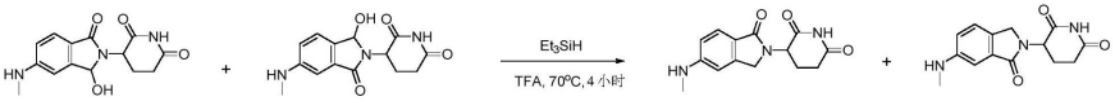
[2997] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的25-mL密封管中放入2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-2、3-二氢-1H-异吲哚-1、3-二酮(1.0g、3.62mmol、1当量)、DIEA(1.5mL、9.08mmol、2.5当量)和CH_3NH_2.HCl(500mg、7.41mmol、2.05当量)的DMSO(8mL)溶液。将所得溶液在130℃下在油浴中搅拌3小时。将反应混合物用水(10mL)稀释、并用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤、经硫酸钠干燥并浓缩。将残余物施加到硅胶柱上、用乙酸乙酯/石油醚(2:3)洗脱。这产生420mg(40%)呈黄色固体的2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(甲基氨基)-2、3-二氢-1H-异吲哚-1、3-二酮。

[2998] 步骤2

[2999] 

[3000] 向50-mL圆底烧瓶中放入2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(甲基氨基)-2、3-二氢-1H-异吲哚-1、3-二酮(420mg、1.46mmol、1当量)和锌粉(500mg、7.64mmol、5.2当量)的HOAc(25mL)溶液。将所得混合物在60℃下在油浴中搅拌20小时。过滤去除反应混合物中的固体、并浓缩滤液。这产生410mg(粗制、混合物)呈白色固体的3-[1-羟基-5-(甲基氨基)-3-氧代-2、3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2、6-二酮和3-[3-羟基-5-(甲基氨基)-1-氧代-2、3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2、6-二酮。

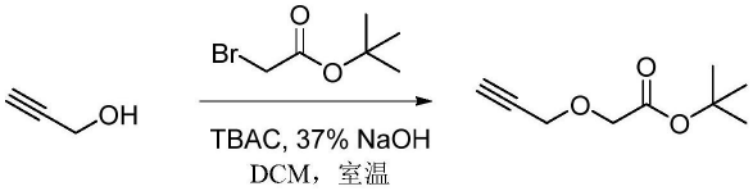
[3001] 步骤3

[3002] 

[3003] 向100-mL圆底烧瓶中放入3-[1-羟基-5-(甲基氨基)-3-氧代-2、3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2、6-二酮和3-[3-羟基-5-(甲基氨基)-1-氧代-2、3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2、6-二酮(410mg粗制)和三乙基硅烷(820mg、7.05mmol、10.20当量)的TFA(25mL)溶

液。将所得溶液在70℃下在油浴中搅拌4小时。浓缩反应混合物。将粗产物通过制备型HPLC用下述条件纯化:柱、XB ridge Prep OBD C18柱、30*150mm 5um;流动相、CH_3CN的水溶液(含0.05％TFA)、(8分钟内梯度为8％至17％);检测器、UV。这产生140mg呈白色固体的3-[6-(甲基氨基)-1-氧代-2、3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2、6-二酮和100mg呈白色固体的3-[5-(甲基氨基)-1-氧代-2、3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2、6-二酮。

[3004] 步骤4

[3005] 

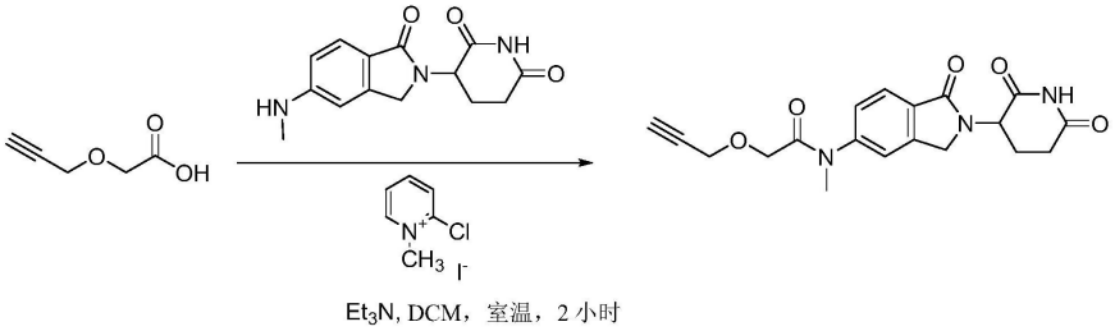
[3006] 向用惰性氮气气氛吹扫和保持的50-mL圆底烧瓶中放入丙-2炔-1-醇(1.0g、17.8mmol、1当量)的DMF(20mL)溶液、在0℃下向其中缓慢地添加60％NaH(3.8g、158mmol、8.9当量)。将所得混合物在0℃下搅拌30分钟、随后添加2-溴乙酸叔丁酯(850mg、4.36mmol、0.24当量)。将反应混合物在室温下搅拌12小时。然后添加水/冰(100mL x 1)淬灭反应混合物、用乙酸乙酯(100mL×3)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤、经硫酸钠干燥并浓缩。将残余物施加到硅胶柱上、用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱。这产生2.5g(82％)呈无色油的2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙酸叔丁酯。

[3007] 步骤5

[3008]

[3009] 向100-mL圆底烧瓶中放入2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙酸叔丁酯(2.5g、14.7mmol、1当量)的DCM(20mL)溶液、在室温下向其中添加TFA(5mL、67.3mmol、4.6当量)。将所得溶液在室温下搅拌2小时、然后真空浓缩。这产生1.8g(97％)呈褐色油的2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙酸。

[3010] 步骤6

[3011] 

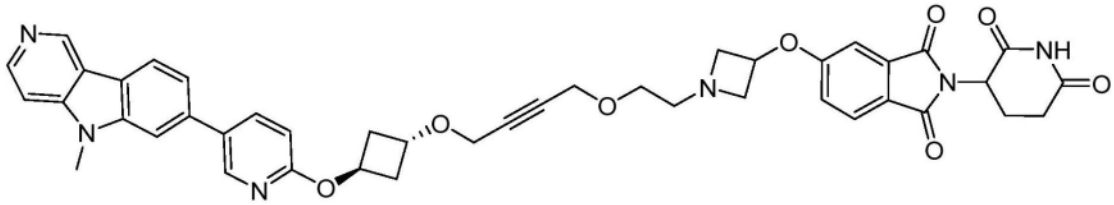
[3012] 向100-mL圆底烧瓶中放入2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙酸(1.0g、8.76mmol、12当量)的二氯甲烷(20mL)溶液、在0℃下向其中添加Et_3N(1mL)。将所得混合物在0℃下搅拌10小时。然后、在0℃下按顺序添加Mukaiyama试剂(2-氯-1-甲基吡啶-1-鎓碘化物)(300mg、1.18mmol、1.6当量)和3-[5-(甲基氨基)-1-氧代-2、3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2、6-二酮(200mg、0.73mmol、1当量)。将所得溶液在室温下再搅拌2小时、然后浓缩。将粗产物通过制备型HPLC用下述条件纯化:柱、XB ridge Prep OBD C18柱、30;150mm 5um;流动相、CH_3CN

的水溶液(含0.05％TFA)、10分钟内梯度为21％至30％;检测器、UV。这产生50mg呈白色固体的N-[2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2、3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-N-甲基-2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙酰胺。

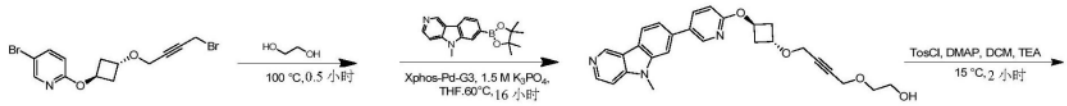
[3013] 使用示例性化合物220的最后一步中描述的程序、将N-[2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2、3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-N-甲基-2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙酰胺转化为标题化合物。

[3014] 使用与US 20180125821中描述的那些类似的程序制备下述示例性化合物:340、341、343。

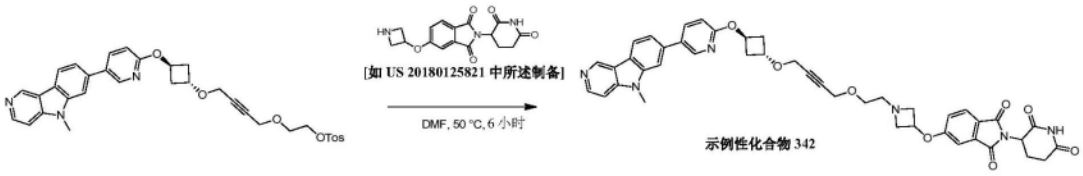
[3015] 示例性化合物342的示例性合成

[3016] 

[3017] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序制备。

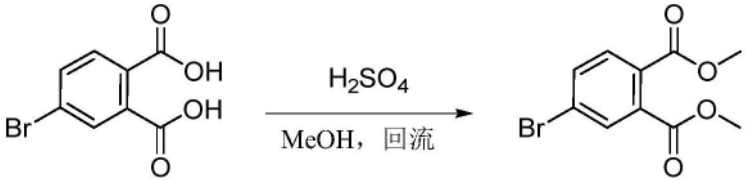


[3018]



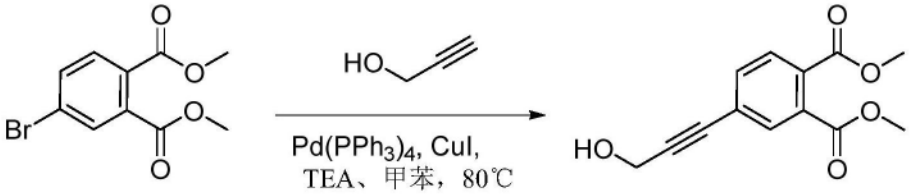
[3019] 示例性化合物225的示例性合成

[3020] 步骤1

[3021] 

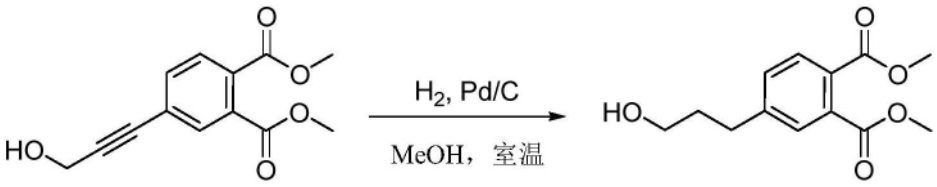
[3022] 在室温下向4-溴苯-1、2-二羧酸(30g、122.4mmol、1当量)在甲醇(300mL)的溶液中缓慢地添加硫酸(10mL)。将反应溶液在油浴中加热回流、保持20小时。将反应混合物冷却至室温并浓缩。将残余物用水(50mL)稀释、并用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。使粗制物经受硅胶柱色谱法、用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱。这产生29.7g(89％)呈白色固体状的4-溴苯-1、2-二羧酸1、2-二甲酯。

[3023] 步骤2

[3024] 

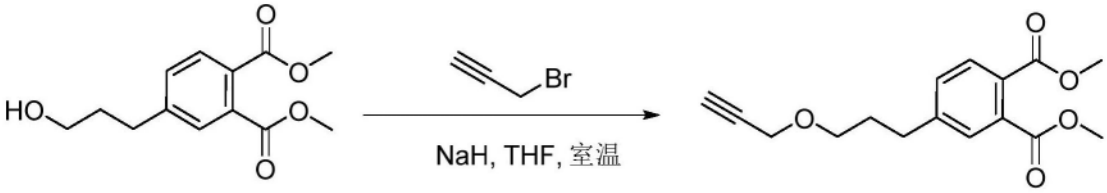
[3025] 向4-溴苯-1、2-二羧酸1、2-二甲酯(12g、43.9mmol、1当量)在甲苯(160mL)中的脱气溶液中添加丙-2-炔-1-醇(3.04g、54.2mmol、1.23当量)、CuI(1.67g、8.77mmol、0.20当量)、TEA(31mL、223.03mmol、5.08当量)和$Pd(PPh_3)_4$(2.55g、2.21mmol、0.05当量)。将反应混合物在80℃下搅拌16小时、然后真空浓缩。使残余物经受用乙酸乙酯/石油醚(1:1)进行的硅胶柱洗脱。这产生7.85g(72％)呈黄色液体的4-(3-羟基丙-1-炔-1-基)苯-1、2-二羧酸1、2-二甲酯。

[3026] 步骤3

[3027] 

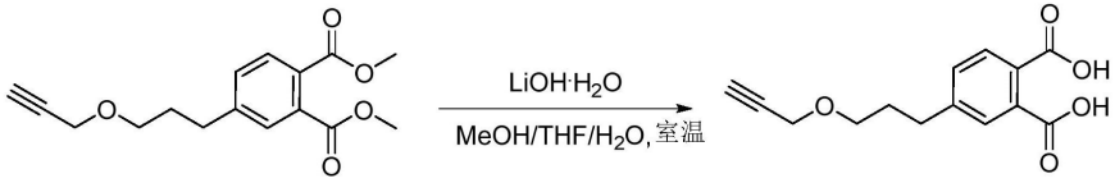
[3028] 在N_2下、向4-(3-羟基丙-1-炔-1-基)苯-1、2-二羧酸1、2-二甲酯(7.84g、31.6mmol、1当量)在甲醇(380mL)中的溶液中添加10％Pd/C(1.98g)。将反应烧瓶抽成真空并且用H_2冲洗。在室温下用氢气球在H_2气氛下、将所得混合物搅拌5小时。过滤反应混合物、并将滤饼用MeOH漂洗。将合并的滤液真空浓缩。这产生2.36g(100％)呈黄色液体的4-(3-羟丙基)苯-1、2-二羧酸1、2-二甲酯。

[3029] 步骤4

[3030] 

[3031] 向4-(3-羟丙基)苯-1、2-二羧酸1、2-二甲酯(3.56g、14.11mmol、1当量)在THF(78mL)中的搅拌溶液中添加NaH(1.55g、38.75mmol、2.75当量、60％)。将所得混合物在0℃下搅拌30分钟。然后向混合物中添加3-溴丙-1-炔(3.62g、30.43mmol、2.16当量)、并且允许将反应混合物在室温下再搅拌20小时。将反应混合物用水(50mL)稀释、并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤、经硫酸钠干燥并真空浓缩。使残余物经受用乙酸乙酯/石油醚(1:4)进行的硅胶柱洗脱。这产生733mg(18％)呈淡黄色油的4-[3-(丙-2-炔-1-基氧基)丙基]苯-1、2-二羧酸1、2-二甲酯。

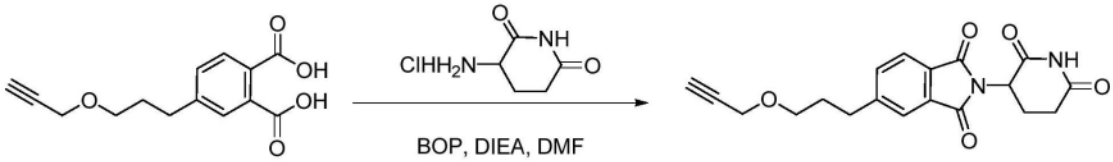
[3032] 步骤5

[3033] 

[3034] 向4-[3-(丙-2-炔-1-基氧基)丙基]苯-1、2-二羧酸1、2-二甲酯(733mg、2.53mmol、

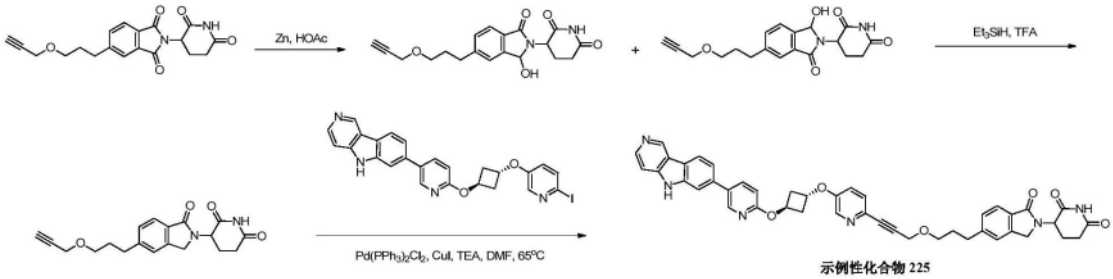
1当量)在THF(7.8mL)、MeOH(5.8mL)和H_2O(4.0mL)中的搅拌溶液中添加LiOH.H_2O(436mg、10.39mmol、4.11当量)。将反应混合物在室温下搅拌15小时。然后浓缩反应混合物。向残余物中添加20mL H_2O、然后添加1M HCl、将pH值调节至~1。用乙酸乙酯(30mL×3)萃取所得混合物、用盐水(30mL)洗涤合并的有机层、经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。这产生742mg(100%)呈淡黄色油的4-[3-(丙-2-炔-1-基氧基)丙基]苯-1、2-二羧酸。

[3035] 步骤6

[3036] 

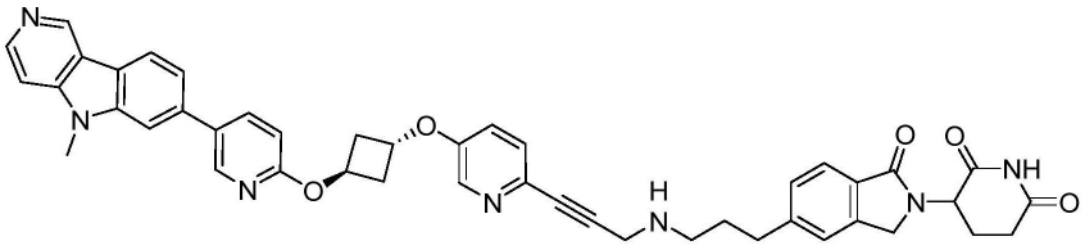
[3037] 向4-[3-(丙-2-炔-1-基氧基)丙基]苯-1、2-二羧酸(663mg、2.53mmol、1当量)和3-氨基哌啶-2、6-二酮盐酸盐(502mg、3.05mmol、1.21当量)在N、N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中添加DIEA(2.5mL、15.13mmol、5.99当量)和BOP(2.79g、6.31mmol、2.50当量)。将反应溶液在室温下搅拌5小时。然后、通过添加水(50mL)来淬灭该反应。用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取所得混合物。用盐水(100mL)洗涤合并的有机层。将有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。使粗制物经受用乙酸乙酯/石油醚(1:1)进行的硅胶柱洗脱。这产生730mg(82%)呈淡黄色油的2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-[3-(丙-2-炔-1-基氧基)丙基]-2、3-二氢-1H-异吲哚-1、3-二酮。

[3038] 根据下文方案使用针对以上其他实施例的程序、将2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-[3-(丙-2-炔-1-基氧基)丙基]-2、3-二氢-1H-异吲哚-1、3-二酮转化为标题化合物。

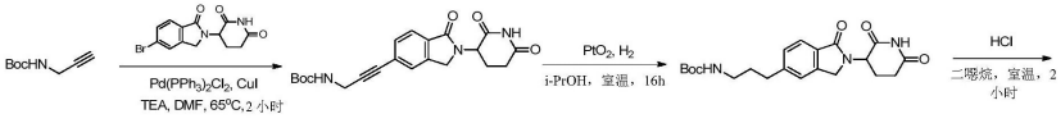
[3039] 

[3040] 下述示例性化合物使用Crew、A.等人在WO 2017011590中描述的程序结合US 20180125821中描述的程序制备:344、345、347、348、349、350。

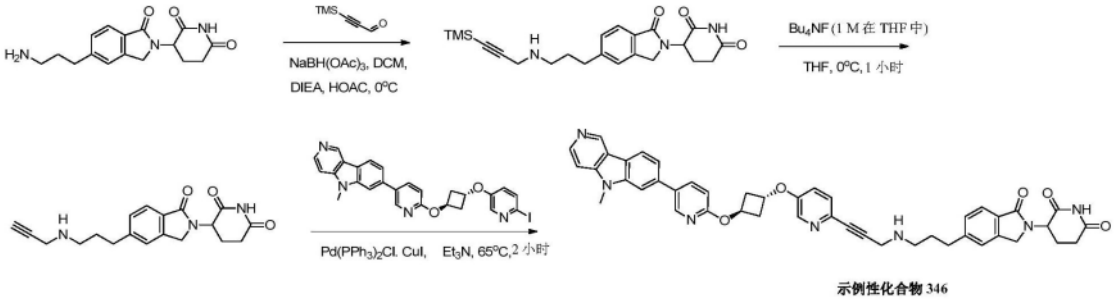
[3041] 示例性化合物346的示例性合成

[3042] 

[3043] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序制备。

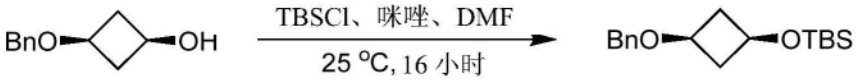


[3044]



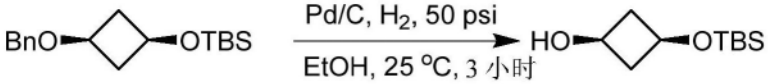
[3045] 示例性化合物274的示例性合成

[3046] 步骤1

[3047] 

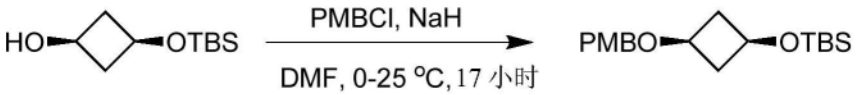
[3048] 将3-苄氧基环丁醇(5g、28.05mmol、1当量)、咪唑(2.86g、42.08mmol、1.5当量)和叔丁基氯二甲基甲硅烷(6.34g、42.08mmol、5.16mL、1.5当量)在N,N-二甲基甲酰胺(60mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次、然后将混合物在25℃下在氮气气氛下搅拌16小时。通过添加水50mL来淬灭反应混合物、并用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL×3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩、得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝100/1至50/1)纯化。获得呈黄色油的化合物(3-苄氧基环丁氧基)-叔丁基-二甲基-硅烷(7.2g、24.62mmol、87％收率)。

[3049] 步骤2

[3050] 

[3051] 在氮气下、向(3-苄氧基环丁氧基)-叔丁基-二甲基-硅烷(7.2g、24.62mmol、1当量)在乙醇(50mL)中的溶液中添加10％活性炭载钯催化剂(500mg)。将悬浮液真空脱气并用氢气吹扫3次。将混合物在氢气(50psi)下在25℃下搅拌3小时。将反应混合物过滤并减压浓缩、得到残余物。获得呈淡黄色油的化合物3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁醇(4.2g、20.75mmol、84％收率)。

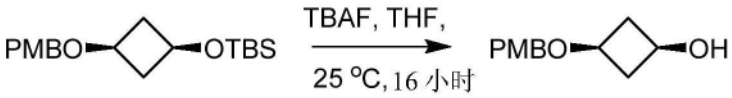
[3052] 步骤3

[3053] 

[3054] 在氮气下在0℃下、向60％氢化钠(899mg、22.48mmol、1.3当量)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的混合物中、添加3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基环丁醇(3.5g、17.30mmol、1当量)。在1小时后、添加4-甲氧基苄基氯(3.52g、22.48mmol、3.06mL、1.3当量)。将反应混合物在25℃下再搅拌16小时。通过添加水(50mL)来淬灭反应混合物、并用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL×3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩、得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝200/1至100/1)纯化。获得呈

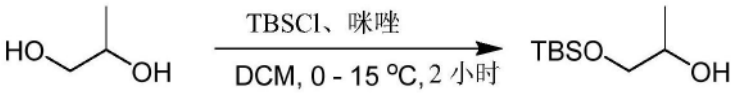
无色油的化合物叔丁基-[3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]环丁氧基]-二甲基-硅烷(3.9g、12.09mmol、69%收率)。

[3055] 步骤4

[3056] 

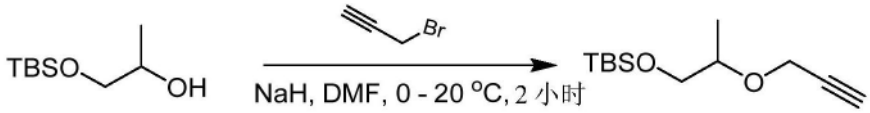
[3057] 将叔丁基-[3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]环丁氧基]-二甲基-硅烷(3.7g、11.47mmol、1当量)和四丁基氟化铵(1M在四氢呋喃中、22.94mL、2当量)在四氢呋喃(80mL)中的溶液脱气并用氮气吹扫3次、然后将混合物在氮气气氛下在25℃下搅拌16小时。通过添加水(200mL)来淬灭反应混合物并用乙酸乙酯(150mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL×3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩、得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=100/1至1/1)纯化。获得呈无色油的化合物3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]环丁醇(1.6g、7.68mmol、66%收率)。

[3058] 步骤5

[3059] 

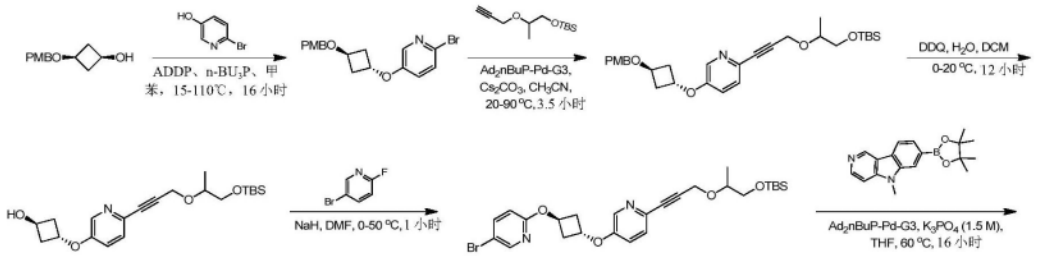
[3060] 在0℃下向丙-1、2-二醇(500mg、6.57mmol、0.48mL、1当量)在二氯甲烷(8mL)中的溶液中添加咪唑(447mg、6.57mmol、1当量)、然后添加叔丁基氯二甲基硅烷(990mg、6.57mmol、0.80mL、1当量)在二氯甲烷(8mL)中的溶液。然后将反应混合物在15℃下搅拌2小时。过滤反应混合物且浓缩滤液。获得呈无色油的1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基丙-2-醇(1.23g、6.46mmol、98%收率)。

[3061] 步骤6

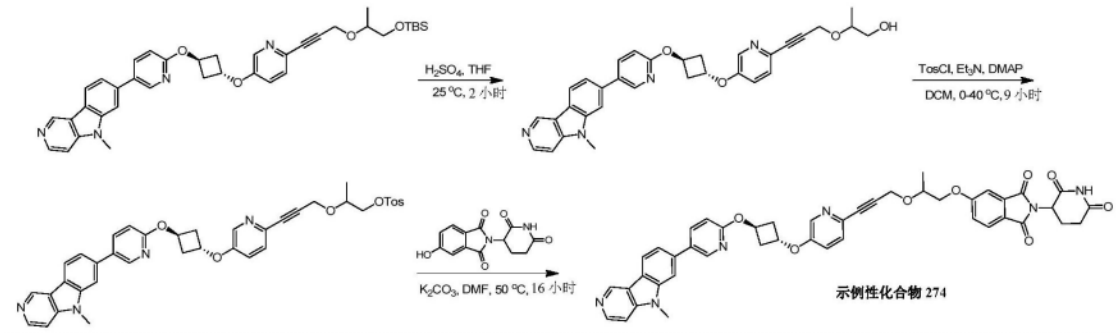
[3062] 

[3063] 在0℃下向1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基丙-2-醇(1.23g、6.46mmol、1当量)和3-溴丙-1-炔(1.54g、12.92mmol、1.11mL、2当量)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的混合物中添加氢化钠(516mg、12.92mmol、60%纯度、2当量)、并将反应混合物升温至20℃、保持2小时。将混合物用水(30mL)淬灭并过滤、然后用乙酸乙酯(40mL×3)萃取滤液。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/0至100/1)纯化残余物。获得呈黄色油的叔丁基-二甲基-(2-丙-2-炔氧基丙氧基)硅烷(790mg、3.46mmol、53%收率)。

[3064] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序、将叔丁基-二甲基-(2-丙-2-炔氧基丙氧基)硅烷转化为标题化合物。

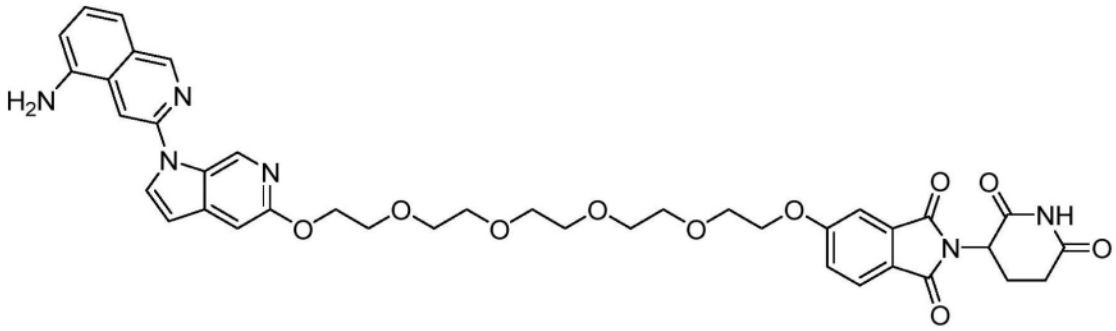


[3065]



[3066] 示例性化合物351的示例性合成

[3067]



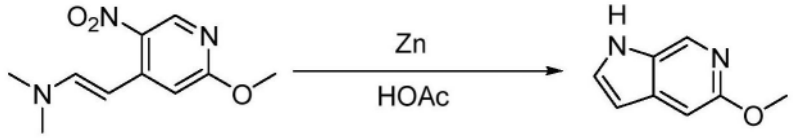
[3068] 步骤1

[3069]

[3070] 向250-mL圆底烧瓶中放入2-甲氧基-4-甲基-5-硝基吡啶(10g、59.5mmol、1当量)的DMF(60mL)溶液、在室温下向其中添加DMF-DMA(14.17g、119mmol、2当量)。将所得溶液在90℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温并通过添加500mL水/冰淬灭。通过过滤收集沉淀的固体并在真空下干燥。这产生12g(90%)呈红色固体的[(E)-2-(2-甲氧基-5-硝基吡啶-4-基)亚乙基]二甲胺。

[3071] 步骤2

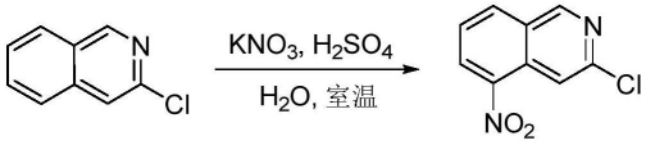
[3072]



[3073] 向500-mL圆底烧瓶中放入Zn粉(3.52g、537.6mmol、10当量)和[(E)-2-(2-甲氧基-5-硝基吡啶-4-基)亚乙基]二甲胺(12g、53.76mmol、1当量)的AcOH(350mL)溶液。将所得混合物在室温下搅拌16h。真空浓缩混合物。用200mL乙酸乙酯稀释残余物。用饱和$NaHCO_3$溶液

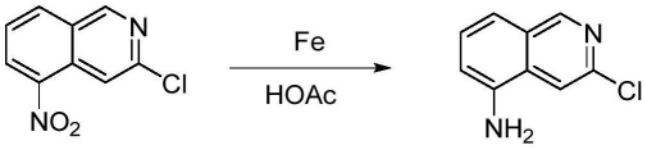
将混合物的pH值调节至7。分离有机相并真空浓缩。将残余物施加到硅胶柱上、用乙酸乙酯/己烷(1:2)洗脱。这产生6g(75%)呈浅黄色固体的5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶。

[3074] 步骤3

[3075] 

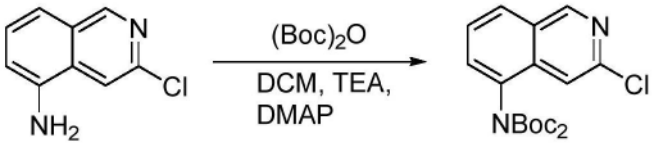
[3076] 在0℃下于水/冰浴中向500-mL 3颈圆底烧瓶中放入3-氯异喹啉(5g、30.6mmol、1当量)、KNO_3(3.28g、32.5mmol、1.06当量)的H_2SO_4(100mL)溶液。将所得混合物在0℃下搅拌10分钟、然后升温至室温并且在室温下再搅拌16小时。然后通过添加500mL水/冰来淬灭反应。过滤去除不溶性固体、并将滤液真空浓缩。这产生6g(94%)呈黄色固体的3-氯-5-硝基异喹啉。

[3077] 步骤4

[3078] 

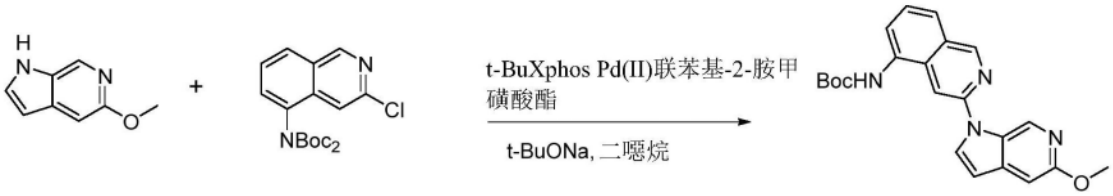
[3079] 向500-mL圆底烧瓶中放入在HOAc(100mL)中的3-氯-5-硝基异喹啉(10g、47.9mmol、1当量)、铁粉(13.39g、239.7mmol、5当量)。将所得混合物在室温下搅拌16h。过滤出不溶性固体、并将滤液真空浓缩。这产生8.5g(粗制)的呈黄色固体的3-氯异喹啉-5-胺。

[3080] 步骤5

[3081] 

[3082] 向250-mL圆底烧瓶中放入3-氯异喹啉-5-胺(8.5g、47.6mmol、1当量)、二碳酸二叔丁酯(4.15g、190.3mmol、4当量)、DMAP(1.16g、9.52mmol、0.2当量)的THF(85mL)溶液。将所得溶液在室温下搅拌16小时。浓缩混合物。将残余物施加到硅胶柱上、用乙酸乙酯/己烷(3:47)洗脱。这产生10.5g(2个步骤为58%)呈黄色固体的N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(3-氯异喹啉-5-基)氨基甲酸叔丁酯。

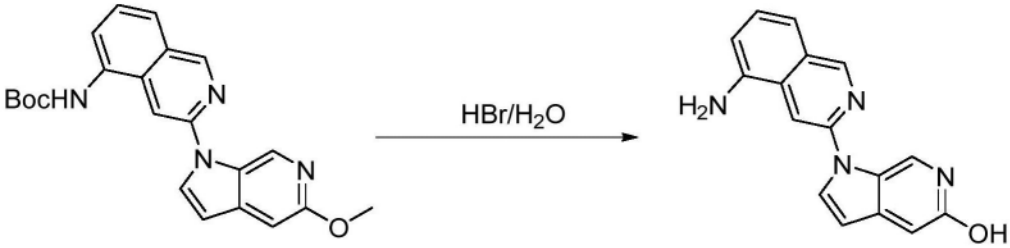
[3083] 步骤6

[3084] 

[3085] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的50-mL圆底烧瓶中放入5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(510mg、1.35mmol、2.34当量)、N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(3-氯异喹啉-5-基)氨基甲酸叔丁酯(410mg、1.47mmol、1当量)、t-BuONa(500mg、5.20mmol、3.54当量)、t-BuXphos Pd(II)联苯基-2-胺甲磺酸酯(200mg、0.25mmol、0.17当量)的二噁烷(10mL)溶液。将所得混合物在100℃下搅拌12小时。浓缩混合物。将残余物施加到使用二氯甲烷/甲醇(10:1)洗脱

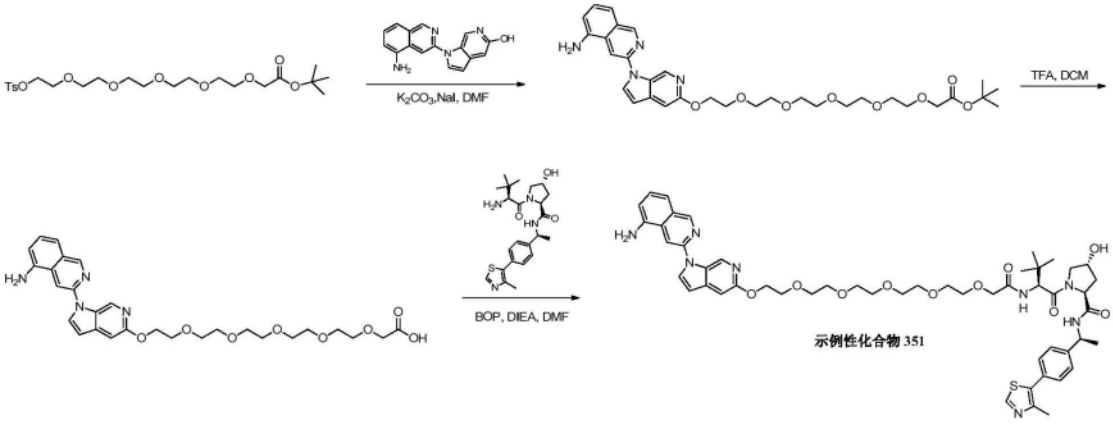
的硅胶柱上。这产生410mg(71％)呈黄色固体的N-(3-[5-甲氧基-1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-1-基]异喹啉-5-基)氨基甲酸叔丁酯。

[3086] 步骤7

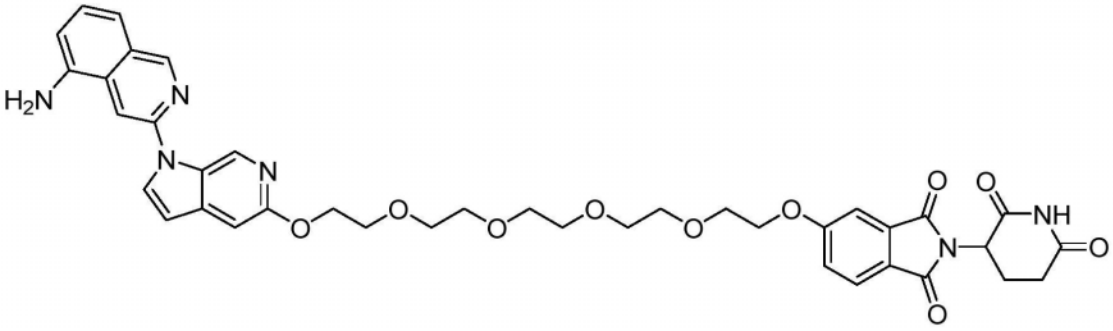
[3087] 

[3088] 向100-mL圆底烧瓶中放入N-(3-[5-甲氧基-1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-1-基]异喹啉-5-基)氨基甲酸叔丁酯(450mg、1.15mmol)的HBr(水溶液)(30mL、40％)溶液。将所得混合物在油浴中在100℃下搅拌2天。浓缩混合物。这产生420mg(粗制)呈固体的1-(5-氨基异喹啉-3-基)-1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-5-醇HBr盐。

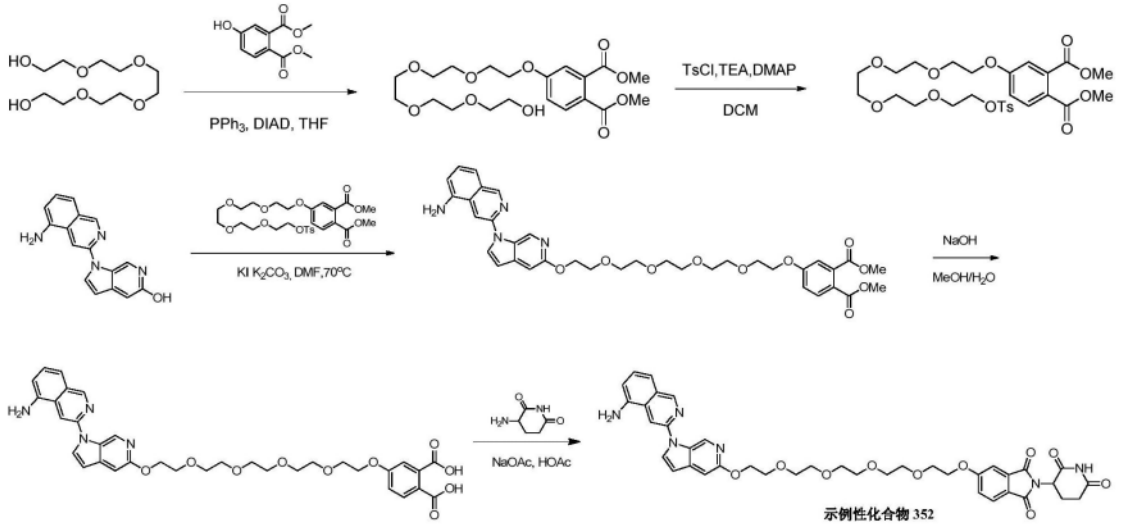
[3089] 根据下文方案使用US 20180125821中描述的程序、将1-(5-氨基异喹啉-3-基)-1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-5-醇转化为标题化合物。

[3090] 

[3091] 示例性化合物352的示例性合成

[3092] 

[3093] 如下文方案所示、使用US 20180125821和以上其他实施例中描述的程序制备。

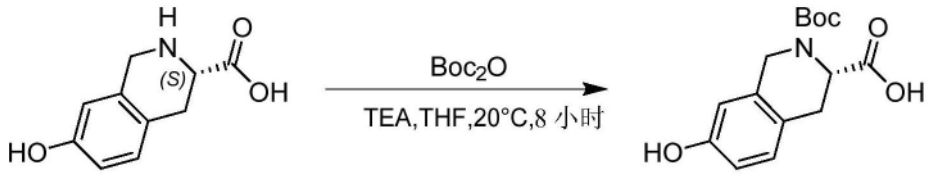
[3094] 

[3095] 使用类似程序以及来自示例性化合物315和WO 2017011590的程序、制备下述示例性化合物:353、354、357、359、360、367。

[3096] 示例性化合物355的示例性合成

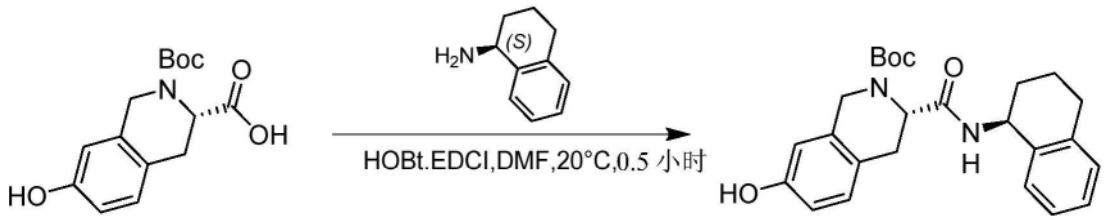
[3097]

[3098] 步骤1

[3099] 

[3100] 将(3S)-7-羟基-1、2、3、4-四氢异喹啉-3-羧酸(3g、15.53mmol、1当量)、二碳酸二叔丁酯(4.07g、18.63mmol、4mL、1.2当量)和三乙胺(1.57g、15.53mmol、2mL、1当量)在四氢呋喃(50mL)中的混合物在20℃下搅拌8小时。将混合物在乙酸乙酯(250mL)和1M柠檬酸溶液(500mL)之间分配、并将有机相分离、用盐水(500mL)洗涤并经硫酸钠干燥。真空浓缩溶剂。将残余物用石油醚(50mL)研磨、得到呈白色固体的标题化合物(3S)-2-叔丁氧基羰基-7-羟基-3、4-二氢-1H-异喹啉-3-羧酸(4g、13mmol、87%收率)。

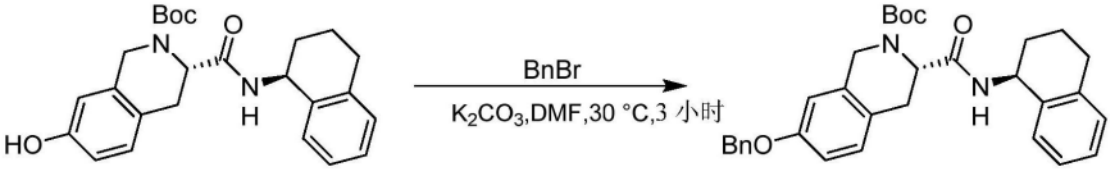
[3101] 步骤2

[3102] 

[3103] 向(3S)-2-叔丁氧基羰基-7-羟基-3、4-二氢-1H-异喹啉-3-羧酸(2g、6.82mmol、1

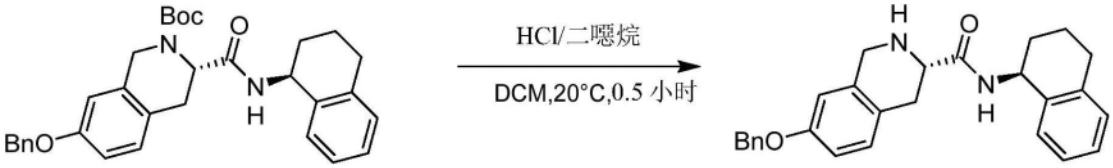
当量)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中添加(1S)-四氢化萘-1-胺(1.00g、6.82mmol、1当量)、羟基苯并三唑(1.11g、8.18mmol、1.2当量)、三乙胺(1.03g、10mmol、1.5当量)和1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(1.57g、8mmol、1.2当量)。将该混合物在20℃下搅拌0.5小时。将混合物倒入水(50mL)内、且用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(30mL x 2)洗涤、用无水硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化残余物。获得呈白色固体的(3S)-7-羟基-3-[[(1S)-四氢化萘-1-基]氨基甲酰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁酯(2.2g、5.21mmol、76%收率)。

[3104] 步骤3

[3105] 

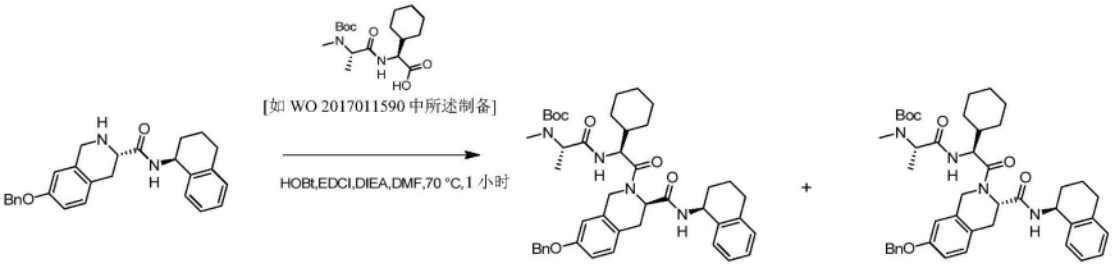
[3106] 向(3S)-7-羟基-3-[[(1S)-四氢化萘-1-基]氨基甲酰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁酯(300mg、0.7mmol、1当量)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中添加碳酸钾(196mg、1.42mmol、2当量)和苄基溴(242mg、1.42mmol、2当量)。将混合物在30℃下搅拌3小时。将混合物倒入水(20mL)内、且用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(20mL x 2)洗涤、用无水硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩。通过制备型薄层色谱法(石油醚:乙酸乙酯=3:1)进一步纯化残余物。获得呈黄色固体的(3S)-7-苄氧基-3-[[(1S)-四氢化萘-1-基]氨基甲酰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁酯(220mg、0.4mmol、60%收率)。

[3107] 步骤4

[3108] 

[3109] 向(3S)-7-苄氧基-3-[[(1S)-四氢化萘-1-基]氨基甲酰基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁酯(300mg、0.6mmol、1当量)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中添加盐酸的二噁烷(4M、5mL、34当量)溶液。将该混合物在20℃下搅拌0.5小时。真空浓缩混合物。获得呈黄色固体的(3S)-7-苄氧基-N-[(1S)-四氢化萘-1-基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酰胺盐酸盐(300mg、粗制)。

[3110] 步骤5

[3111] 

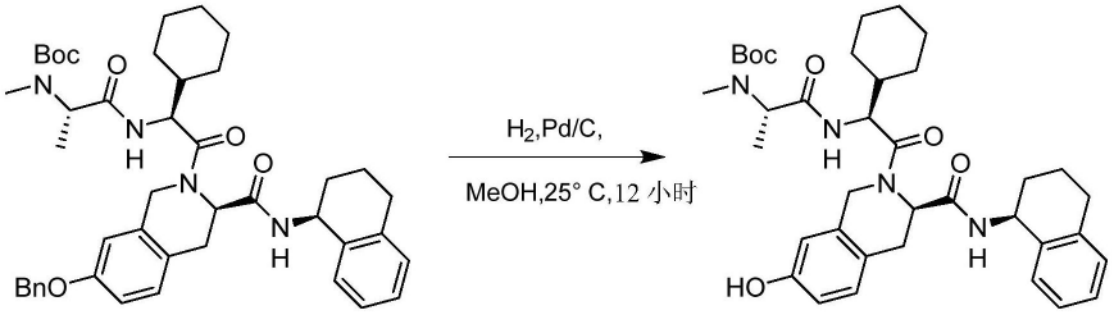
[3112] 向(2S)-2-[[(2S)-2-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]丙酰基]氨基]-2-环己基乙酸(170mg、0.5mmol、1当量)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中添加(3S)-7-苄氧基-N-[(1S)-四氢化萘-1基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酰胺(222mg、0.5mmol、1当量、盐酸)、羟

基苯并三唑(83mg、0.6mmol、1.25当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(118mg、0.6mmol、1.25当量)和二异丙基乙胺(128mg、1mmol、2当量))。将所得反应物在70℃下加热、并允许在该温度下搅拌1小时。将混合物倒入水(20mL)内、且用乙酸乙酯(15mL x 3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(15mL x 2)洗涤、用无水硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩。通过制备型高效液相色谱法(柱:Phenomenex luna C18 150*25 10u;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:70%-100%、7.8分钟)纯化残余物。获得呈白色固体的N-[(1S)-2-

[3113] [[(1S)-2-[(3R)-7-苄氧基-3-[[(1S)-四氢化萘-1-基]氨基甲酰基]-3、4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-1-环己基-2-氧代-乙基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(70mg、0.1mmol)、并且获得呈无色油的N-[(1S)-2-[[(1S)-2-

[3114] [(3S)-7-苄氧基-3-[[(1S)-四氢化萘-1-基]氨基甲酰基]-3、4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-1-环己基-2-氧代-乙基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(70mg、0.1mmol)。

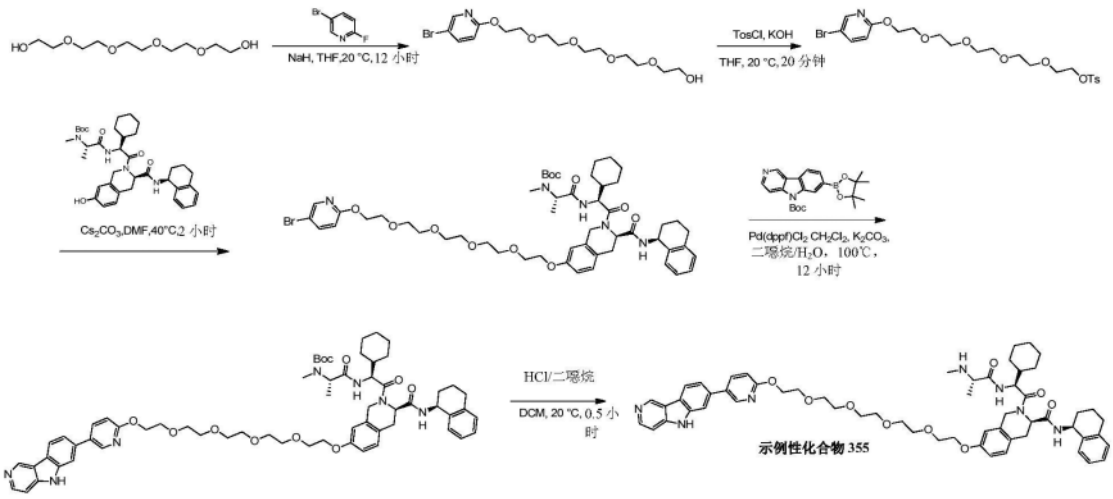
[3115] 步骤6

[3116] 

[3117] 向N-[(1S)-2-[[(1S)-2-[(3R)-7-苄氧基-3-[[(1S)-四氢化萘-1-基]氨基甲酰基]-3、4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-1-环己基-2-氧代-乙基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(70mg、0.1mmol、1当量)在甲醇(3mL)中的溶液中添加于10%活性炭载钯(106mg、0.1mmol)。将混合物在15psi氢气下在25℃下搅拌12小时。将混合物过滤并真空浓缩。获得呈无色油的N-[(1S)-2-[[(1S)-1-环己基-2-[(3R)-7-羟基-3-[(1S)-四氢化萘-1-基]氨基甲酰基]-3、4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-氧代-乙基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(60mg、粗制)。

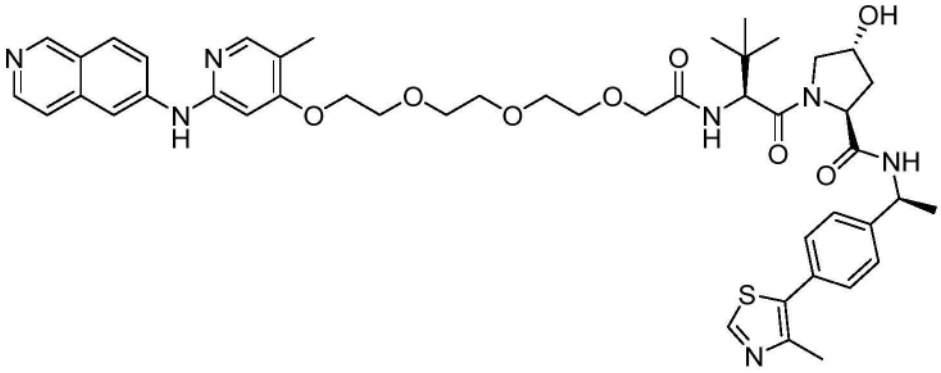
[3118] 与步骤1至步骤6中描述的那些相似的合成程序已由Casillas、L.等人在WO 2016172134中进行描述。

[3119] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序、将N-[(1S)-2-[[(1S)-1-环己基-2-[(3R)-7-羟基-3-[(1S)-四氢化萘-1-基]氨基甲酰基]-3、4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-2-氧代-乙基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯转化为标题化合物。

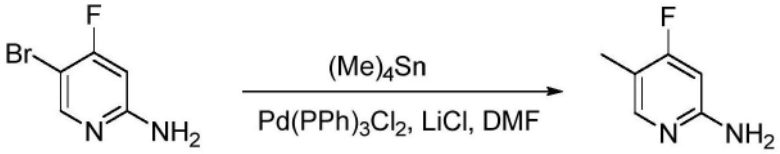
[3120] 

[3121] 使用类似程序、制备下述示例性化合物:363、364、365、366、373。

[3122] 示例性化合物356的示例性合成

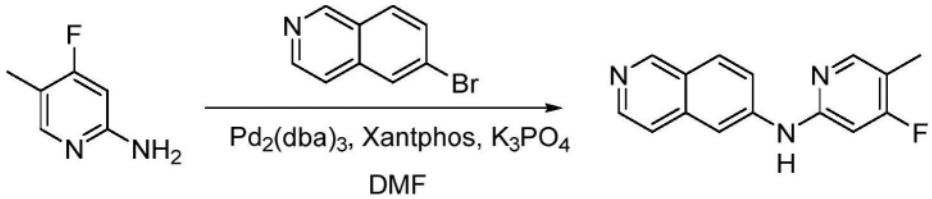
[3123] 

[3124] 步骤1

[3125] 

[3126] 在室温下在氮气气氛下、向用惰性氮气气氛吹扫并保持的50-mL圆底烧瓶中放入5-溴-4-氟吡啶-2-胺(9g、47.1mmol、1当量)、四甲基锡烷(25.6g、143mmol、3.04当量)、LiCl(8g、189mmol、4当量)和Pd(PPh$_3$)$_2$Cl$_2$(3.3g、4.70mmol、0.10当量)的DMF(200mL)溶液。将所得溶液在100℃下在氮气气氛下搅拌15小时。将反应混合物冷却至室温并用500mL EtOAc稀释。将所得混合物用H$_2$0(3x 500mL)洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物施加到硅胶柱上、用乙酸乙酯/石油醚(1:4)洗脱。这产生5g(84%)呈黄色固体的4-氟-5-甲基吡啶-2-胺。

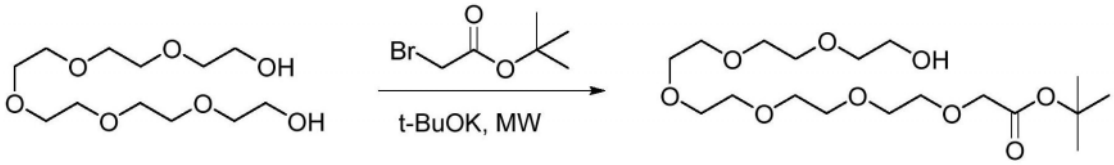
[3127] 步骤2

[3128] 

[3129] 在室温下在氮气气氛下向用惰性氮气气氛吹扫并保持的250-mL圆底烧瓶中放入

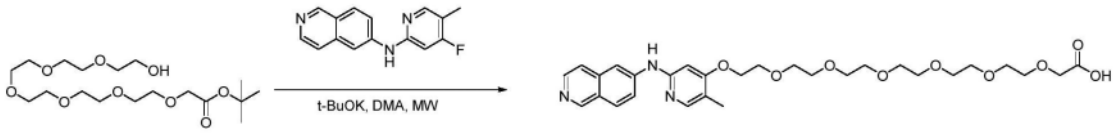
4-氟-5-甲基吡啶-2-胺(3g、23.78mmol、1当量)、6-溴异喹啉(5.38g、25.86mmol、1.09当量)、$Pd_2(dba)_3$(1.46g、1.59mmol、0.07当量)、Xantphos(1.37g、2.36mmol、0.10当量)和K_3PO_4(15g、70.66mmol、2.97当量)的DMF(100mL)溶液。将所得混合物在100℃下在氮气气氛下搅拌15小时。将反应混合物冷却至室温并用300mL EtOAc稀释。将所得混合物用H_2O(3x 300ml)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物施加到硅胶柱上、用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱。这产生5.7g(95%)呈黄色固体的N-(4-氟-5-甲基吡啶-2-基)异喹啉-6-胺。

[3130] 步骤3

[3131] 

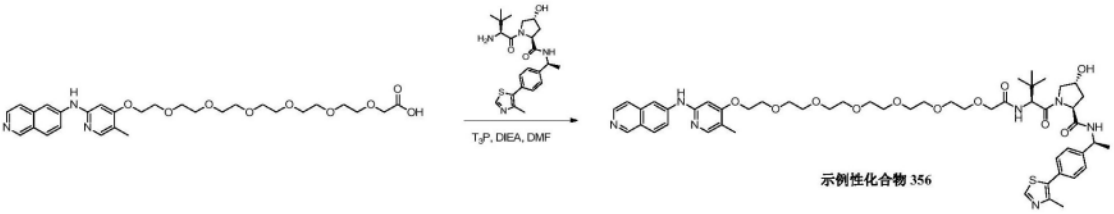
[3132] 在氮气气氛下向5-mL密封管中放入2-溴乙酸叔丁酯(200mg、1.03mmol、1当量)、t-BuOK(115mg、1.03mmol、1当量)的3、6、9、12、15-五氧杂十七烷-1、17-二醇(2mL)溶液。在氮气气氛下、经由微波照射将反应混合物在170℃下加热1.5小时。将反应混合物冷却至室温并用90mL二氯甲烷稀释。将所得混合物用盐水(3x 30mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。这产生120mg(粗制)呈淡黄色油的20-羟基-3、6、9、12、15、18-六氧杂二十烷酸叔丁酯。

[3133] 步骤4

[3134] 

[3135] 在氮气气氛下向5-mL密封管中、放入20-羟基-3、6、9、12、15、18-六氧杂二十烷酸叔丁酯(300mg、0.76mmol、1当量)、N-(4-氟-5-甲基吡啶-2-基)异喹啉-6-胺(100mg、0.40mmol、0.52当量)和t-BuOK(66mg、0.59mmol、0.78当量)的DMA(1mL)溶液。在氮气气氛下、经由微波照射将反应混合物在170℃下加热1.5小时。将反应混合物冷却至室温并用100mL二氯甲烷稀释。将所得混合物用盐水(3x 30ml)洗涤、经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物施加到使用二氯甲烷/甲醇(10:1)洗脱的硅胶柱上。这产生120mg(2个步骤为28%)呈黄色油的20-((2-(异喹啉-6-基氨基)-5-甲基吡啶-4-基)氧基)-3、6、9、12、15、18-六氧杂二十烷酸。

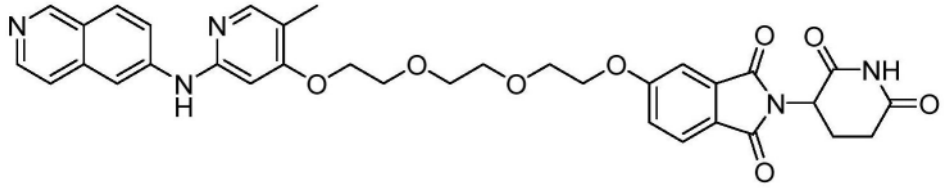
[3136] 步骤5

[3137] 

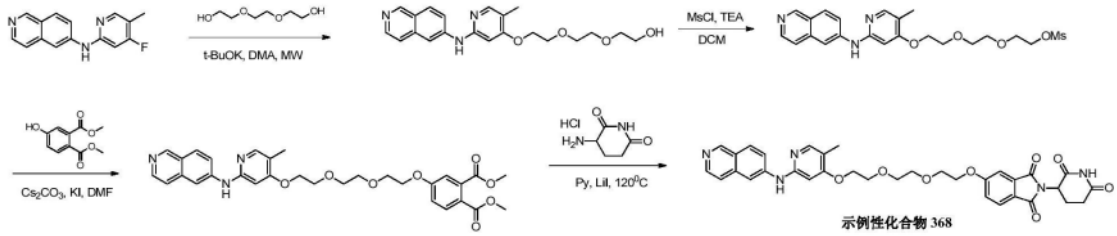
[3138] 向50-mL 3颈圆底烧瓶中放入20-((2-(异喹啉-6-基氨基)-5-甲基吡啶-4-基)氧基)-3、6、9、12、15、18-六氧杂二十烷酸(110mg、0.20mmol、1当量)的DMF(5mL)溶液、在室温下向其中添加(2S、4R)-1-[(2S)-2-氨基-3、3-二甲基丁酰基]-4-羟基-N-[(1S)-1-[4-(4-甲基-1、3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯烷-2-甲酰胺(100mg、0.23mmol、1.14当量)、DIEA

(50mg、0.39mmol、1.97当量)、T_3P(310mg、0.49mmol、2.45当量、50%)。将所得溶液在室温下搅拌2小时、然后浓缩。将粗产物通过制备型HPLC用下述条件纯化:柱、XBridge Prep OBD C18柱、19*150mm、5um;流动相A:水(含0.1%FA)、流动相B:CH_3CN;梯度:11分钟内10%B至27%B;254nm。这产生14.5mg(7%)呈白色固体的(2S、4R)-4-羟基-1-[(2S)-2-[20-([2-[(异喹啉-6-基)氨基]-5-甲基吡啶-4-基]氧基)-3、6、9、12、15、18-六氧杂二十烷酰胺]-3、3-二甲基丁酰基]-N-[(1S)-1-[4-(4-甲基-1、3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯烷-2-甲酰胺。

[3139] 示例性化合物368的示例性合成

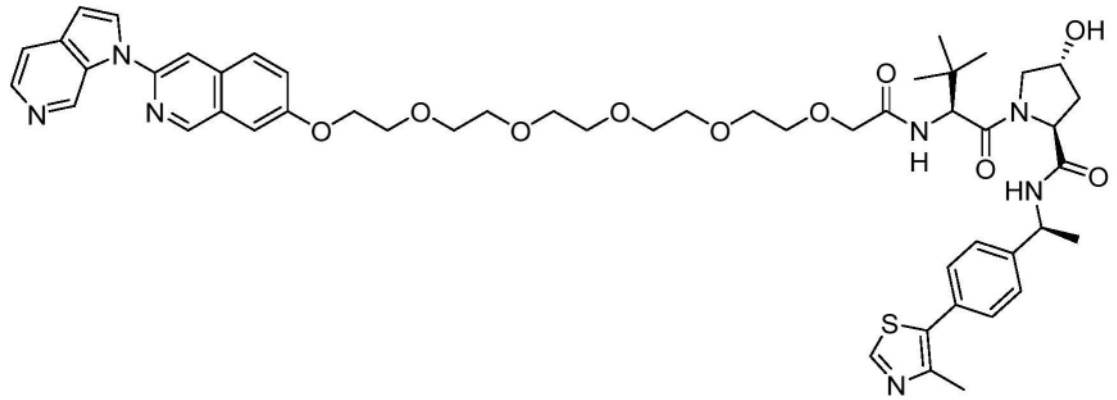
[3140] 

[3141] 根据下文方案使用来自示例性化合物356和以上其他实施例的程序制备。

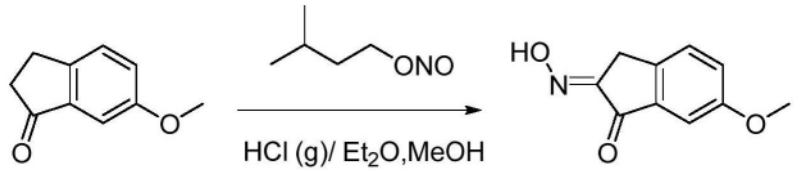
[3142] 

[3143] 使用类似程序、制备下述示例性化合物:358、361、362、369、370。

[3144] 示例性化合物371的示例性合成

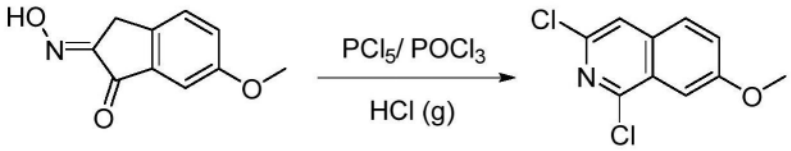
[3145] 

[3146] 步骤1

[3147] 

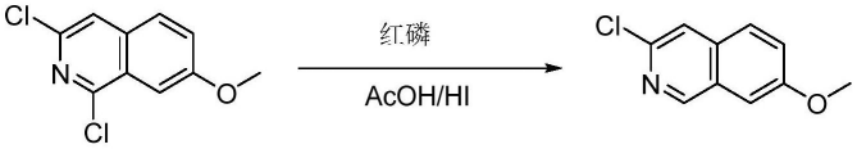
[3148] 向1000-mL圆底烧瓶中放入6-甲氧基-2、3-二氢-1H-茚-1-酮(20g、123.3mmol、1当量)的Et_2O(200mL)溶液、向其中添加3-甲基丁基亚硝酸盐(21.67g、185.0mmol、1.50当量)。然后将烧瓶用氢HCl(g)冲洗。将所得溶液在室温下搅拌3小时。过滤收集固体。浓缩所得混合物。这产生22g(93%)呈黄色固体的(2E)-2-(羟基亚氨基)-6-甲氧基-2、3-二氢-1H-茚-1-酮。

[3149] 步骤2

[3150] 

[3151] 向500-mL 3颈圆底烧瓶中放入(2E)-2-(羟基亚氨基)-6-甲氧基-2、3-二氢-1H-茚-1-酮(25g、130.8mmol、1当量)的$POCl_3$(150mL)溶液、向其中添加PCl_5(67g、321.7mmol、2.5当量)。然后在60℃下用氢HCl(g)冲洗烧瓶。将所得溶液在60℃下搅拌3小时、然后在35℃下再搅拌15小时。将反应混合物冷却至室温。然后通过添加2000mL水来淬灭反应。过滤收集固体。浓缩所得混合物。这产生12g(40%)呈黄色固体的1、3-二氯-6-甲氧基异喹啉。

[3152] 步骤3

[3153] 

[3154] 向1000-mL圆底烧瓶中放入1、3-二氯-7-甲氧基异喹啉(12g、52.6mmol、1当量)、红磷(8.2g、264.5mmol、5当量)的AcOH(100mL)和HI(水溶液)(50mL、55%)溶液。将所得溶液在110℃下搅拌5小时。将反应混合物冷却至室温。用500mL的EA稀释所得溶液。用(3x 500mL)的H_2O洗涤所得混合物。将混合物经无水硫酸钠脱水并浓缩。将残余物施加到硅胶柱上、用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱。这产生4g(39%)呈黄色固体的3-氯-7-甲氧基异喹啉。

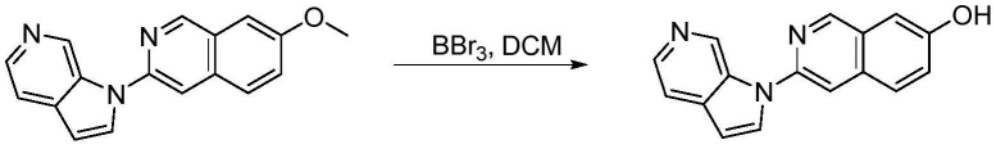
[3155] 步骤4

[3156]

[3157] 向250-mL圆底烧瓶中放入3-氯-7-甲氧基异喹啉(3.6g、18.6mmol、1.0当量)、1H-吡咯并[2、3-c]吡啶(3.3g、27.9mmol、1.5当量)、2-(二甲基氨基)乙酸(1.9g、18.42mmol、1.0当量)和CuI(3.53g、18.5mmol、1.0当量)的DMSO(100mL)溶液、向其中添加Cs_2CO_3(10.1g、31.0mmol、1.67当量)。将所得溶液在130℃下搅拌15小时。将反应混合物冷却至室温。滤出固体。用300mL的EA稀释所得溶液。用(3x 300mL)的H_2O洗涤所得混合物。将混合物经无水硫酸钠脱水并浓缩。将残余物施加到硅胶柱上、用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱。这产生1.7g(33%)呈黄色固体的7-甲氧基-3-

[3158] [1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-1-基]异喹啉。

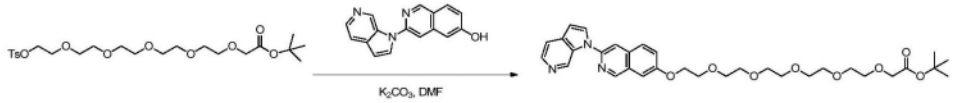
[3159] 步骤5

[3160] 

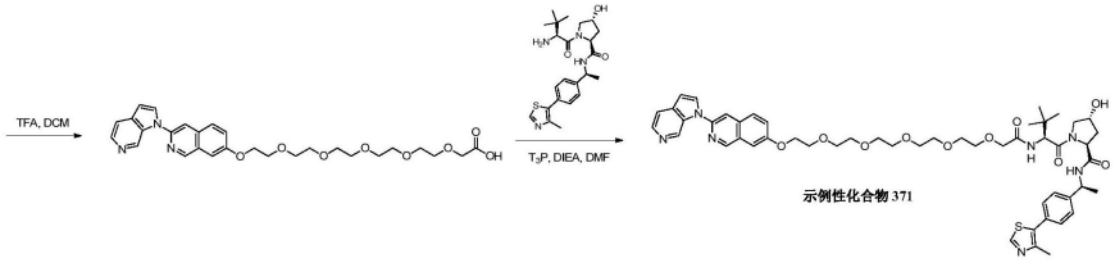
[3161] 向100-mL圆底烧瓶中放入7-甲氧基-3-[1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-1-基]异喹啉(600mg、2.17mmol、1当量)的溴化氢(水溶液)(10mL、48%)溶液。将所得溶液在100℃下搅拌48小时。将反应混合物冷却至室温。用饱和$NaHCO_3$(水溶液)将溶液的pH值调节至7。浓缩所得混合物。将残余物施加到C18柱上、用MeCN:水(2:3)洗脱。这产生220mg(39%)呈黄色固体

的3-[1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]异喹啉-7-醇。

[3162] 根据下文方案使用示例性化合物3551和以上其他实施例的程序,将3-[1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]异喹啉-7-醇转化为标题化合物。

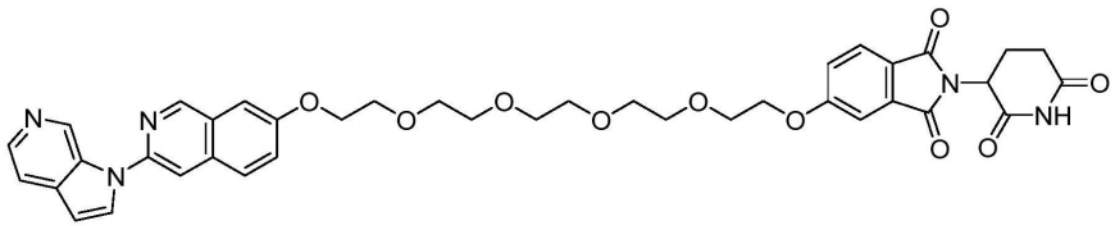


[3163]

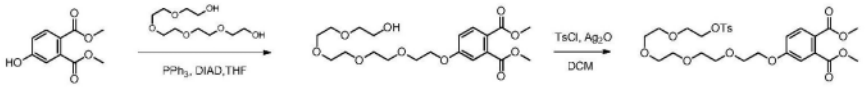


[3164] 示例性化合物383的示例性合成

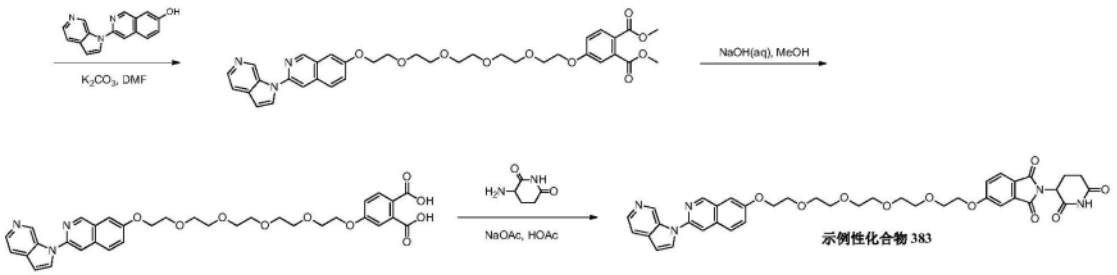
[3165]



[3166] 根据下文方案使用针对示例性化合物352和以上其他实施例描述的程序制备。



[3167]

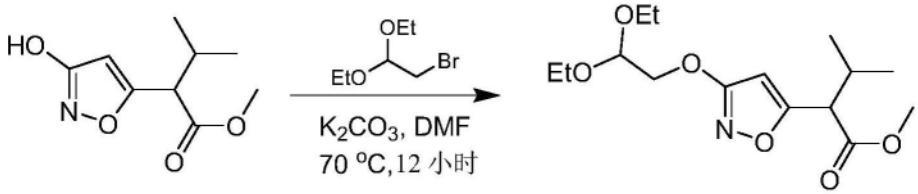


[3168] 使用类似程序、制备下述示例性化合物:375、384。

[3169] 示例性化合物372的示例性合成

[3170] 步骤1

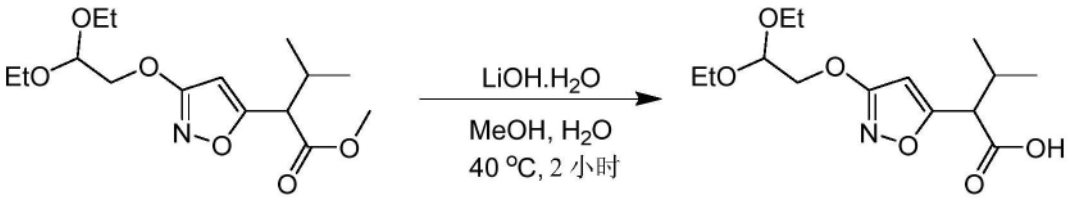
[3171]



[3172] 向2-(3-羟基异噁唑-5-基)-3-甲基-丁酸甲酯(3.5g、17.57mmol、1当量)在N,N-二甲基甲酰胺(40mL)中的溶液中添加2-溴-1,1-二乙氧基-乙烷(5.19g、26.35mmol、1.5当量)和碳酸钾(4.86g、35.14mmol、2当量)。将反应混合物在70℃下搅拌12小时。通过添加水

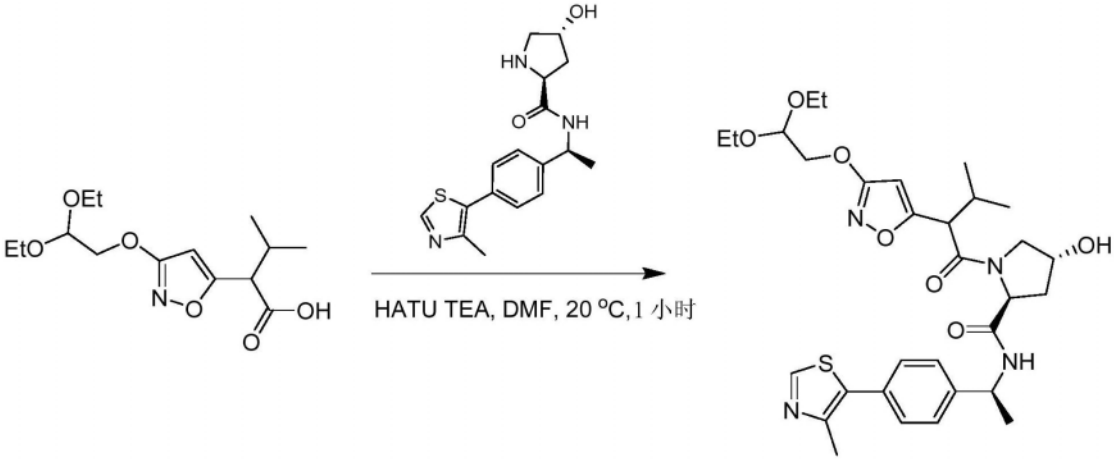
(50mL)淬灭反应混合物、然后用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(80mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL x 2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩、得到残余物。通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=100:1至50:1)纯化残余物。获得呈无色油的所需化合物2-[3-(2、2-二乙氧基乙氧基)异噁唑-5-基]-3-甲基-丁酸甲酯(4.38g、12.50mmol、71%收率)。

[3173] 步骤2

[3174] 

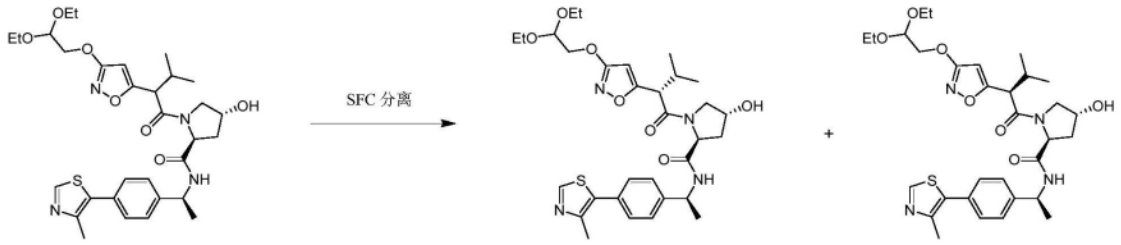
[3175] 向2-[3-(2、2-二乙氧基乙氧基)异噁唑-5-基]-3-甲基-丁酸甲酯(4.38g、12.5mmol、1当量)在甲醇(30mL)和水(15mL)中的溶液中添加氢氧化锂一水合物(2.10g、50mmol、4当量)。将反应混合物在40℃下搅拌2小时。用1M氯化氢将pH调节至4～5、然后用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取混合物。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩、得到残余物。获得呈无色油的2-[3-(2、2-二乙氧基乙氧基)异噁唑-5-基]-3-甲基-丁酸(4g、粗制)。

[3176] 步骤3

[3177] 

[3178] 向2-[3-(2、2-二乙氧基乙氧基)异噁唑-5-基]-3-甲基-丁酸(3.84g、11.99mmol、1当量)在N、N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中添加O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N、N、N'、N'-四甲基脲六氟磷酸盐(5.47g、14.38mmol、1.2当量)、将反应混合物在20℃下搅拌0.5小时。然后向混合物中添加(2S、4R)-4-羟基-N-[(1S)-1-[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(4.41g、11.99mmol、1当量)和三甲胺(3.64g、35.96mmol、5mL、3当量)在N、N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液。将反应混合物在20℃下搅拌0.15小时。通过添加水(30mL)淬灭反应混合物、然后用水(80mL)稀释并用乙酸乙酯(60mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL x 2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩、得到残余物。通过硅胶色谱法(二氯甲烷:甲醇=100:1至50:1)纯化残余物。获得呈白色固体的所需化合物(2S、4R)-1-[2-[3-(2、2-二乙氧基乙氧基)异噁唑-5-基]-3-甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[(1S)-1-[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯烷-2-甲酰胺(7g、10.96mmol、91%收率)。

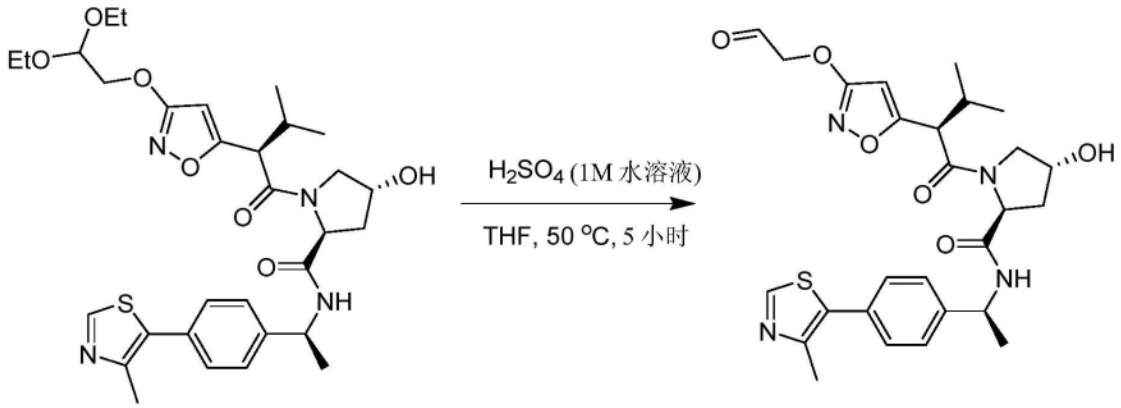
[3179] 步骤4

[3180] 

[3181] 通过SFC分离(2S、4R)-1-[2-[3-(2、2-二乙氧基乙氧基)异噁唑-5-基]-3-甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[(1S)-1-[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯烷-2-甲酰胺(7g、11.39mmol、1当量)。条件为柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm、10um);流动相:[0.1%NH3H2O IPA];B%:35%-35%、2.4分钟:550分钟。获得呈白色固体的(2S、4R)-1-[(2S)-2-[3-(2、2-二乙氧基乙氧基)异噁唑-5-基]-3-甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[(1S)-1-[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯烷-2-甲酰胺(3.2g、5.08mmol、89%收率、97%纯度)和(2S、4R)-1-[(2R)-2-[3-(2、2-二乙氧基乙氧基)异噁唑-5-基]-3-甲基

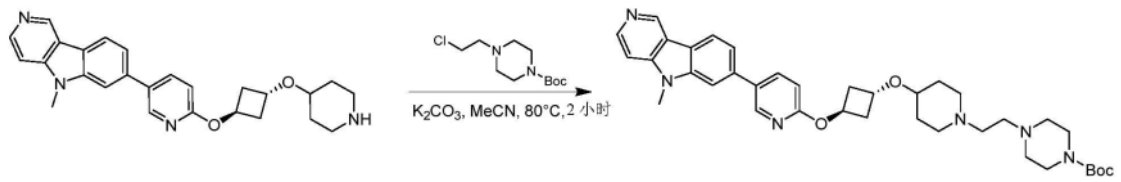
[3182] -丁酰基]-4-羟基-N-[(1S)-1-[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯烷-2-甲酰胺(2.67g、4.17mmol、73%收率、96%纯度)。(这里和本申请其他地方、区分两种非对映异构体的立体中心的构型此时暂时指定、随后基于标题非对映异构体化合物的对比生物学活性来确定;还参见示例性化合物378和379)。

[3183] 步骤5

[3184] 

[3185] 向(2S、4R)-1-[(2R)-2-[3-(2、2-二乙氧基乙氧基)异噁唑-5-基]-3-甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[(1S)-1-[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯烷-2-甲酰胺(2g、3.25mmol、1当量)在四氢呋喃(40mL)中的溶液中添加硫酸(1M、40mL、12.3当量)。将该溶液加热至50℃保持7小时。将溶液冷却至20℃、并用饱和碳酸氢钠溶液淬灭至pH=8。用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤、经硫酸钠干燥并真空浓缩。粗产物直接用于下一步。获得呈白色固体的(2S、4R)-4-羟基-1-[(2R)-3-甲基-2-[3-(2-氧代乙氧基)异噁唑-5-基]丁酰基]-N-[(1S)-1-[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯烷-2-甲酰胺(1.7g、2.52mmol、77%收率)。

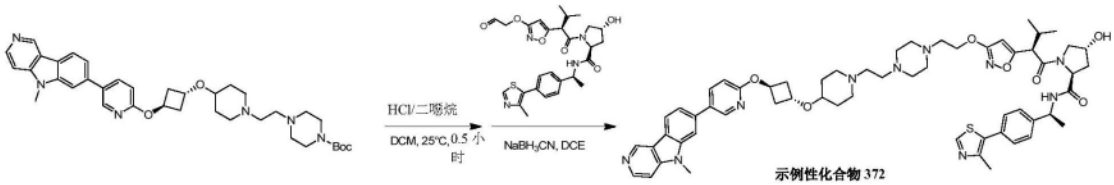
[3186] 步骤6

[3187] 

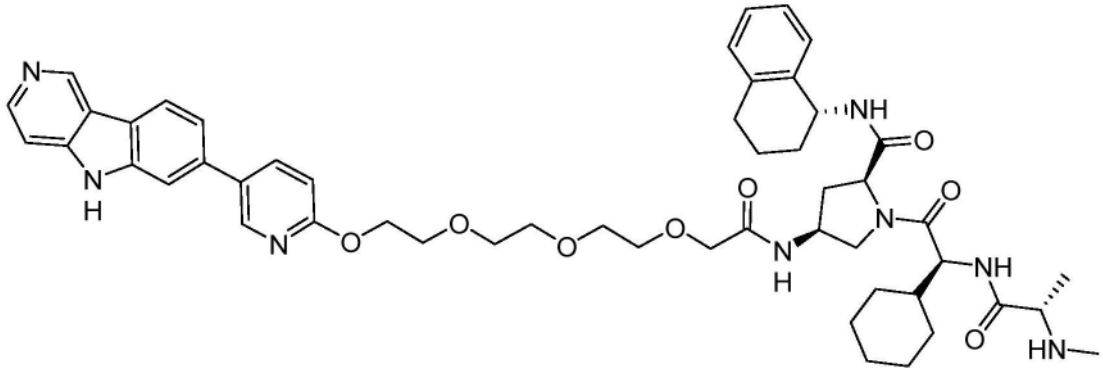
[3188] 向5-甲基-7-[6-[3-(4-哌啶基氧基)环丁氧基]-3-吡啶基]吡啶并[4,3-b]吲哚(200mg,0.43mmol,1当量,盐酸盐)和4-(2-氯乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(106mg,0.43mmol,1当量)在乙腈(10mL)中的混合物中添加碳酸钾(118mg,0.86mmol,2当量)。添加水(100mL)淬灭混合物,用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取,并将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。通过制备型TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化残余物。获得呈褐色固体的化合物4-[2-[4-[3-[[5-(5-甲基吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)-2-吡啶基]氧基]环丁氧基]-1-

[3189] 哌啶基]乙基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(140mg,0.21mmol,50%收率)。

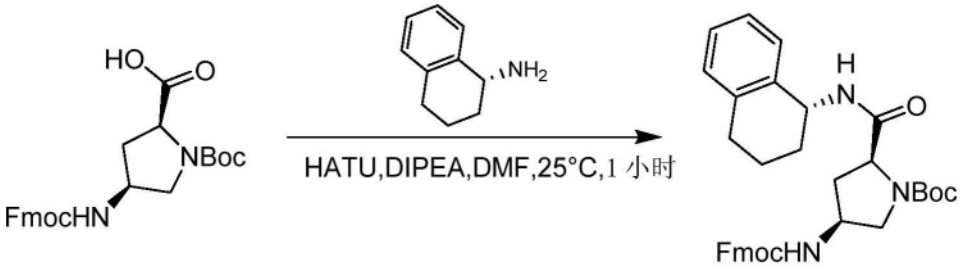
[3190] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的常用程序,将4-[2-[4-[3-[[5-(5-甲基吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)-2-吡啶基]氧基]环丁氧基]-1-哌啶基]乙基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯转化为标题化合物。

[3191] 

[3192] 示例性化合物374的示例性合成

[3193] 

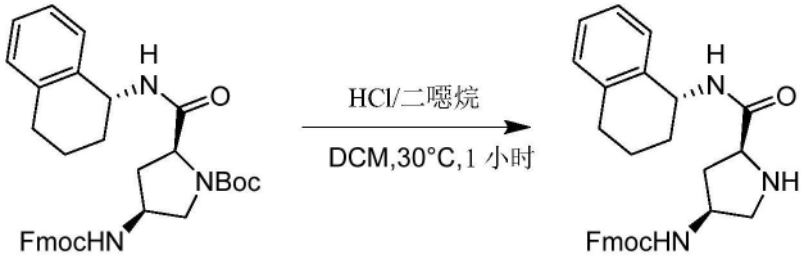
[3194] 步骤1

[3195] 

[3196] 向(2S,4S)-1-叔丁氧基羰基-4-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)吡咯烷-2-羧酸(4.8g,10.61mmol,1当量)和(1R)-四氢化萘-1-胺(1.56g,10.61mmol,1当量)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(2.74g,21.22mmol,3.7mL,2当量)。将该混合物在25℃下搅拌10分钟。然后将O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(8.07g,21.22mmol,2当量)添加到混合物中。将混合物在25℃下搅拌50分钟。向混合物中添加盐水(100mL)、并将其用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将有机层经硫酸钠干燥并浓缩。使用硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=10:1至0:1)纯化残余物。获得呈白色固体的(2S,4S)-4-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-2-[[(1R)-四氢化萘-1-基]氨基甲酰基]吡咯烷-1-

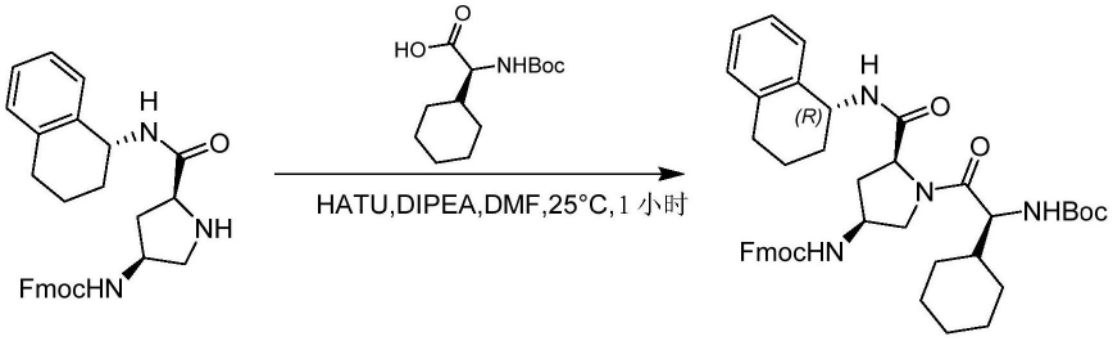
羧酸叔丁酯(4.5g、7.74mmol、72%收率)。

[3197] 步骤2

[3198] 

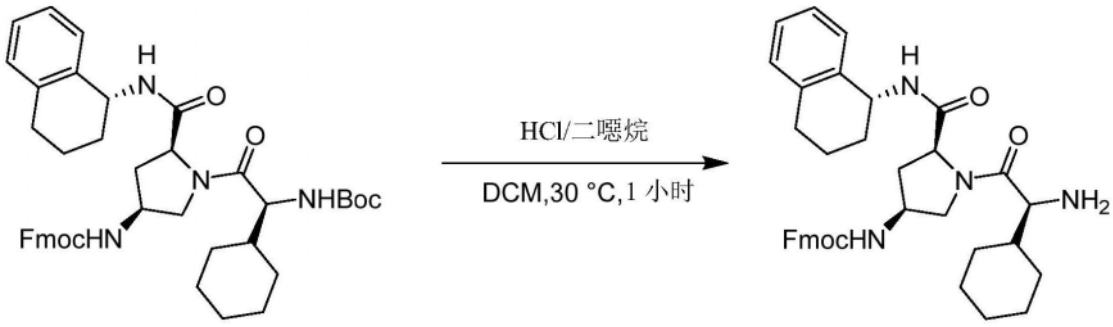
[3199] 向(2S、4S)-4-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-2-[[(1R)-四氢化萘-1-基]氨基甲酰基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(4.5g、7.74mmol、1当量)在二氯甲烷(30mL)中的溶液中添加氯化氢/二噁烷(4M、1.93mL、1当量)。将混合物在30℃下搅拌1小时。浓缩混合物。将残余物用于下一步、无需进一步纯化。获得呈白色固体的9H-芴-9-基甲基N-[(3S、5S)-5-[[(1R)-四氢化萘-1-基]氨基甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸酯盐酸盐(4g、粗制)。

[3200] 步骤3

[3201] 

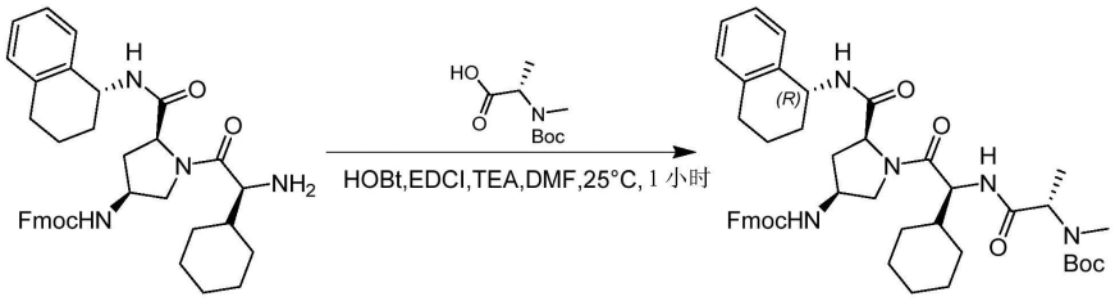
[3202] 向9H-芴-9-基甲基N-[(3S、5S)-5-[[(1R)-四氢化萘-1-基]氨基甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸酯盐酸盐(4g、7.72mmol、1当量)和(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-环己基-乙酸(1.99g、7.72mmol、1当量)在N、N-二甲基甲酰胺(40mL)中的溶液中添加N、N-二异丙基乙胺(2.00g、15.44mmol、2.69mL、2当量)。将该混合物在25℃下搅拌10分钟。然后将O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N、N、N'、N'-四甲基脲六氟磷酸盐(5.87g、15.44mmol、2当量)添加到混合物中。将混合物在25℃下搅拌50分钟。向混合物中添加盐水(100mL)、并将混合物用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将有机层经硫酸钠干燥并浓缩。使用硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=10:1至0:1)纯化残余物。获得呈白色固体的9H-芴-9-基甲基N-[(3S、5S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-环己基-乙酰基]-5-[[(1R)-四氢化萘-1-基]氨基甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸酯(3.2g、4.44mmol、57%收率)。

[3203] 步骤4

[3204] 

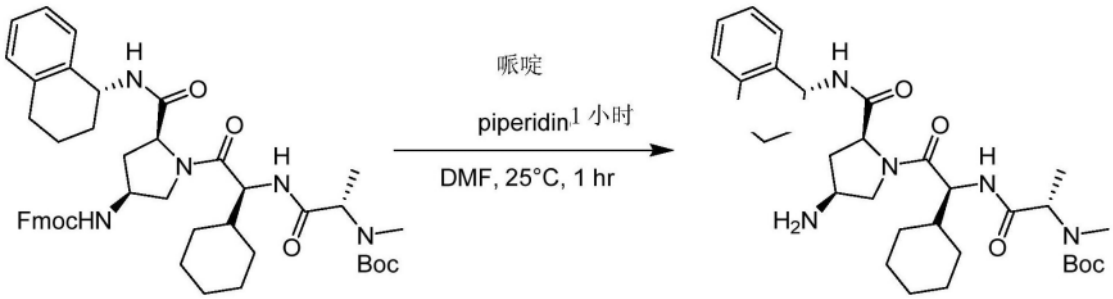
[3205] 向9H-芴-9-基甲基N-[(3S、5S)-1-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-环己基-乙酰基]-5-[[(1R)-四氢化萘-1-基]氨基甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸酯(3g、4.16mmol、1当量)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中添加氯化氢/二噁烷(4M、1.0mL)。将混合物在30℃下搅拌1小时。浓缩混合物。将残余物用于下一步、无需进一步纯化。获得呈白色固体的9H-芴-9-基甲基N-[(3S、5S)-1-[(2S)-2-氨基-2-环己基-乙酰基]-5-[[(1R)-四氢化萘-1-基]氨基甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸酯盐酸盐(2.7g、粗制)。

[3206] 步骤5

[3207] 

[3208] 向9H-芴-9-基甲基N-[(3S、5S)-1-[(2S)-2-氨基-2-环己基-乙酰基]-5-[[(1R)-四氢化萘-1-基]氨基甲酰基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸酯盐酸盐(2.7g、4.11mmol、1当量)和(2S)-2-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]丙酸(835mg、4.11mmol、1当量)在N、N-二甲基甲酰胺(30mL)中的溶液中添加三甲胺(415mg、4.11mmol、1当量)。将该混合物在25℃下搅拌10分钟。然后将羟基苯并三唑(666mg、4.93mmol、1.2当量)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(945mg、4.93mmol、1.2当量)添加到混合物中。将混合物在25℃下搅拌50分钟。向混合物中添加盐水(100mL)、并将混合物用乙酸乙酯(150mL x 3)萃取。将有机层经硫酸钠干燥并浓缩。用硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=10:1至0:1)纯化残余物。获得呈白色固体的N-[(1S)-2-[[(1S)-1-环己基-2-[(2S、4S)-4-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-2-[[(1R)-四氢化萘-1-基]氨基甲酰基]吡咯烷-1-基]-2-氧代-乙基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(3g、3.35mmol、81%收率)。

[3209] 步骤6

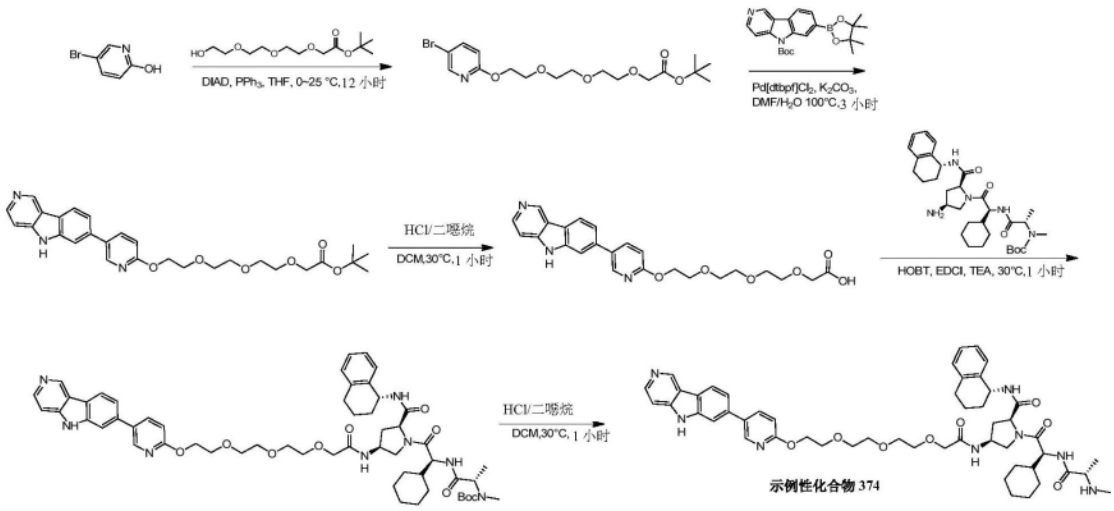
[3210] 

[3211] 向N-[(1S)-2-[[(1S)-1-环己基-2-[(2S、4S)-4-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-2-[[(1R)-四氢化萘-1-基]氨基甲酰基]吡咯烷-1-基]-2-氧代-乙基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(3.00g、3.72mmol、1当量)在N、N-二甲基甲酰胺(30mL)中的混合物中添加哌啶(1.58g、18.61mmol、1.84mL、5当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。向混合物中添加盐水(100mL)、并用乙酸乙酯(150mL x 3)萃取混合物。将有机层经硫酸钠干燥并浓缩。用硅胶色谱法(二氯甲烷:甲醇=100:1至10:1)纯化残余物。获得呈黄色油的N-[(1S)-2-[[(1S)-2-[(2S、4S)-4-氨基-2-[[(1R)-四氢化萘-1-基]氨基甲酰基]吡咯烷-

1-基]-1-环己基-2-氧代-乙基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(1.9g、3.25mmol、87%收率)。

[3212] 与步骤1至步骤6中描述的那些相似的合成程序已由Casillas、L.等人在WO 2016172134中进行描述。

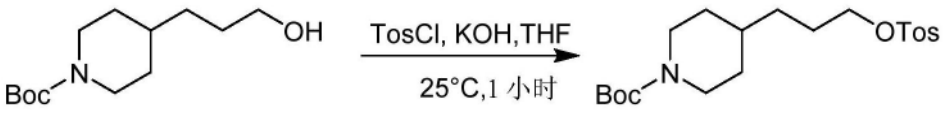
[3213] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员通常已知的那些程序、将N-[(1S)-2-[[(1S)-2-[(2S、4S)-4-氨基-2-[[(1R)-四氢化萘-1-基]氨基甲酰基]吡咯烷-1-基]-1-环己基-2-氧代-乙基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯转化为标题化合物。

[3214] 

[3215] 使用类似程序、制备下述示例性化合物:380、381。

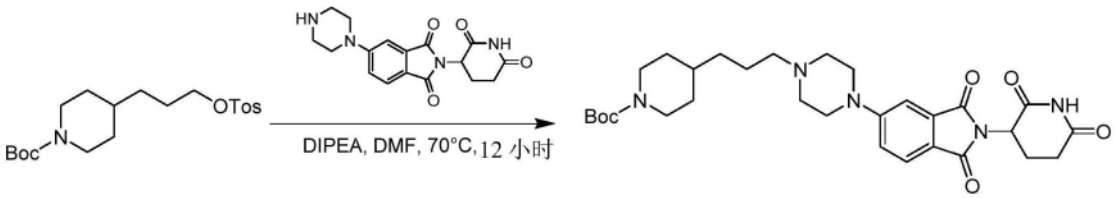
[3216] 示例性化合物376的示例性合成

[3217] 步骤1

[3218] 

[3219] 向4-(3-羟丙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1g、4.11mmol、1当量)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中添加氢氧化钾(692mg、12.33mmol、3当量)、并且将混合物在25℃下搅拌10分钟。然后添加4-甲基苯磺酰氯(1.18g、6.16mmol、1.5当量)。将混合物在25℃搅拌50分钟。将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤、经硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1至1/1)纯化残余物、以获得呈黄色油的4-[3-(对甲苯基磺酰氧基)丙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.55g、3.90mmol、94%收率)。

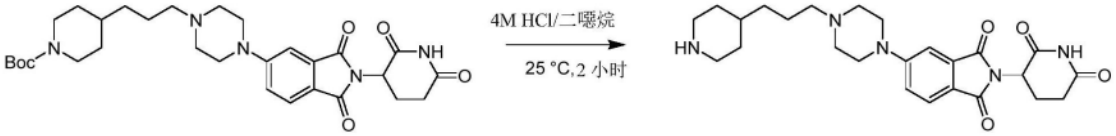
[3220] 步骤2

[3221] 

[3222] 向2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-5-哌嗪-1-基-异吲哚啉-1、3-二酮盐酸盐(300mg、0.79mmol、1当量)在N、N-二甲基甲酰胺(30mL)中的搅拌溶液中添加N-乙基-N-异丙基-丙-

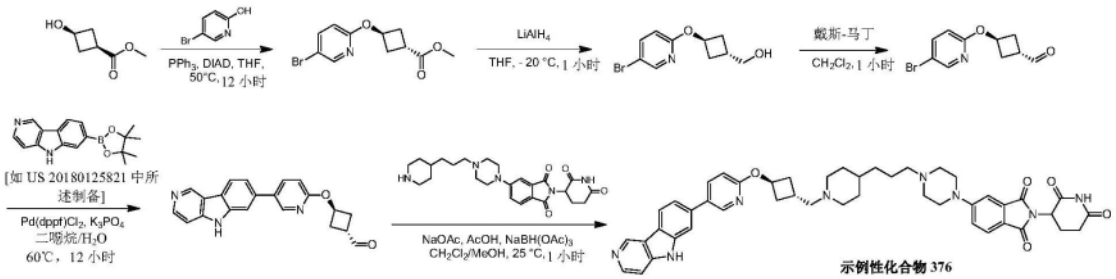
2-胺(307mg、2.38mmol、0.4mL、3当量)和4-[3-(对甲苯基磺酰氧基)丙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(377mg、0.95mmol、1.2当量)。将反应物在70℃下搅拌12小时。将反应混合物倒入乙酸乙酯(200mL)和盐水(100mL)中。分离有机相、用盐水(100mL×3)洗涤、经硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=2/1至1/1)纯化残余物、以得到呈黄绿色固体的4-[3-[4-[2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-1、3-二氧代-异吲哚啉-5-基]哌嗪-1-基]丙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(190mg、0.33mmol、42%收率)。

[3223] 步骤3

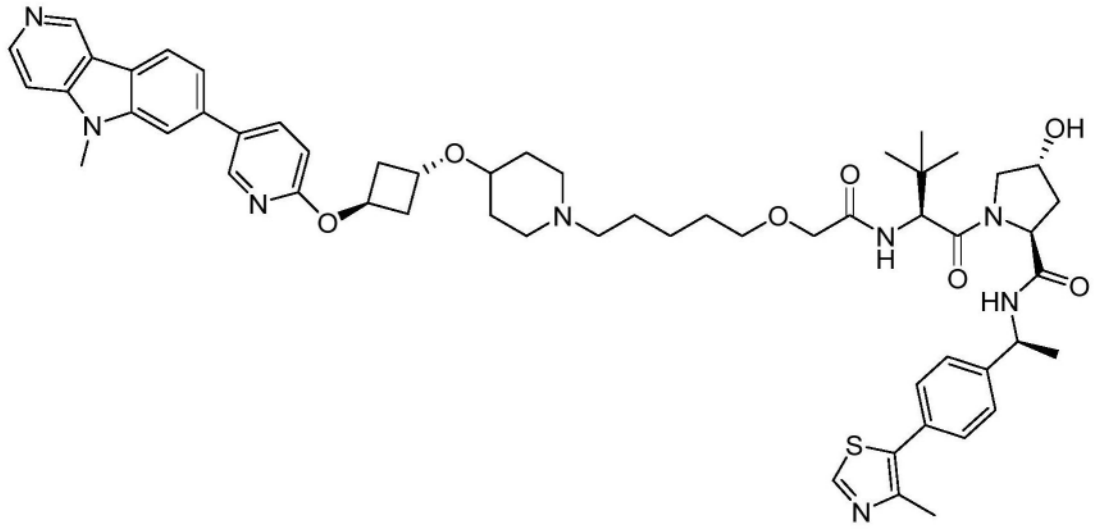
[3224] 

[3225] 将4-[3-[4-[2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-1、3-二氧代-异吲哚啉-5-基]哌嗪-1-基]丙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(190mg、0.33mmol、1当量)在盐酸/二噁烷(4M、10mL)中的溶液在25℃下搅拌4小时。将混合物真空浓缩、得到呈黄色固体的2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-5-[4-[3-(4-哌啶基)丙基]哌嗪-1-基]异吲哚-1、3-二酮盐酸盐(170mg、粗制)。

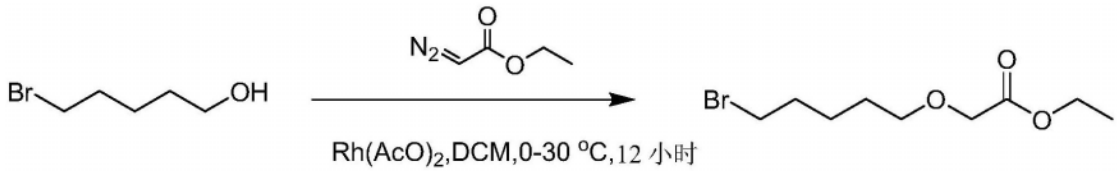
[3226] 根据下文方案使用US 20180125821中、针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员通常已知的那些程序、将2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-5-[4-[3-(4-哌啶基)丙基]哌嗪-1-基]异吲哚-1、3-二酮转化为标题化合物。

[3227] 

[3228] 示例性化合物377的示例性合成

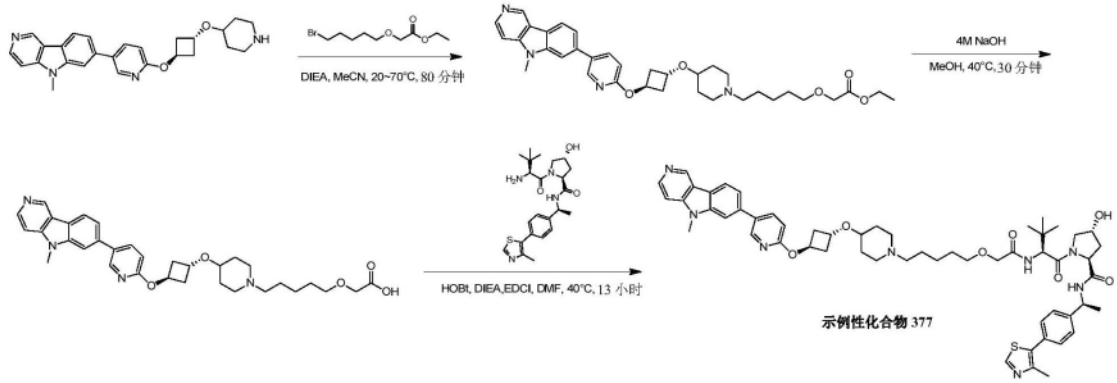
[3229] 

[3230] 步骤1

[3231] 

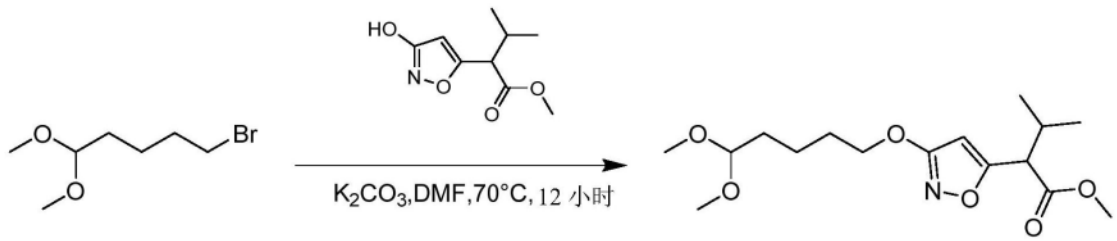
[3232] 在0℃下在氮气下、在1小时内向5-溴戊烷-1-醇(2g、11.97mmol、1当量)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中添加2-重氮乙酸乙酯(4.10g、35.92mmol、3当量)和二乙氧基铑(529mg、1.20mmol、0.1当量)。将反应混合物在30℃下搅拌12小时。将混合物用水(50mL)稀释、并且用乙酸乙酯(50mL x 3)提取。将有机层经硫酸钠干燥并浓缩。使用硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=100:1至1:1)纯化残余物。获得呈无色油的2-(5-溴戊氧基)乙酸乙酯(2g、3.95mmol、33%收率)。

[3233] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员通常已知的那些程序、将2-(5-溴戊氧基)乙酸乙酯转化为标题化合物。

[3234] 

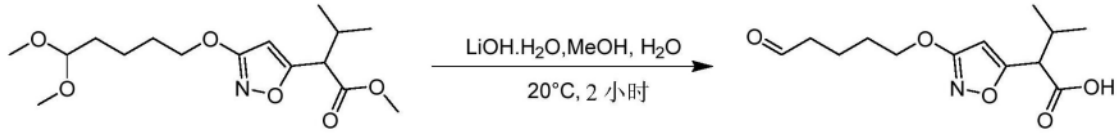
[3235] 示例性化合物378和379的示例性合成

[3236] 步骤1

[3237] 

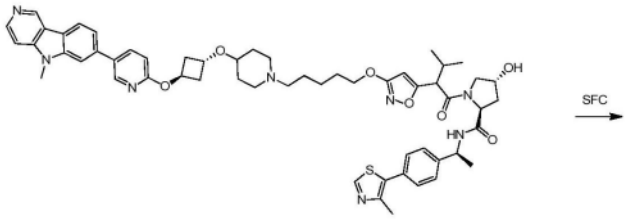
[3238] 向2-(3-羟基异噁唑-5-基)-3-甲基-丁酸甲酯(500mg、2.51mmol、1当量)和5-溴-1、1-二甲氧基-戊烷(1.06g、5.02mmol、2当量)在N、N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中添加碳酸钾(693mg、5.02mmol、2当量)。将混合物在70℃下搅拌12小时。将溶液用水(50ml)淬灭并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将有机层用盐水(50mL×3)洗涤、经硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100/1至40/1)纯化残余物、获得呈无色油的2-[3-(5、5-二甲氧基戊氧基)异噁唑-5-基)-3-甲基-丁酸甲酯(403mg、1.16mmol、46%收率)。

[3239] 步骤2

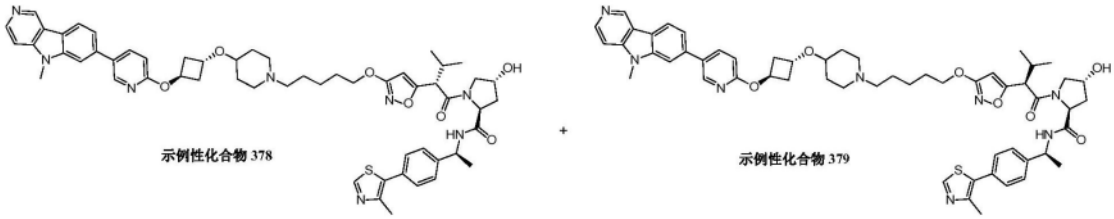
[3240] 

[3241] 向2-[3-(5、5-二甲氧基戊氧基)异噁唑-5-基)-3-甲基-丁酸甲酯(403mg、1.22mmol、1当量)在甲醇(10mL)和水(5mL)中的溶液中添加氢氧化锂一水合物(205mg、4.89mmol、4当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时、用37％盐酸稀释至pH～6-7并减压浓缩。将残余物通过制备型高效液相色谱法纯化(柱:Phenomenex Synergi C18 150*25*10um;流动相:[水(0.225％甲酸)-乙腈];B％:45％-75％、9分钟)、得到呈白色固体的3-甲基-2-[3-(5-氧代戊氧基)异恶唑-5-基]丁酸(222mg、0.82mmol、67％收率)。

[3242] 如针对示例性化合物372所述、将3-甲基-2-[3-(5-氧代戊氧基)异恶唑-5-基]丁酸转化为(2S、4R)-4-羟基-1-(3-甲基-2-(3-((5-(4-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)哌啶-1-基)戊基)氧基)异噁唑-5-基)丁酰基)-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺)、然后如下文所示且针对示例性化合物372所述、将其分离成单独的非对映异构体、即示例性化合物378和示例性化合物379。

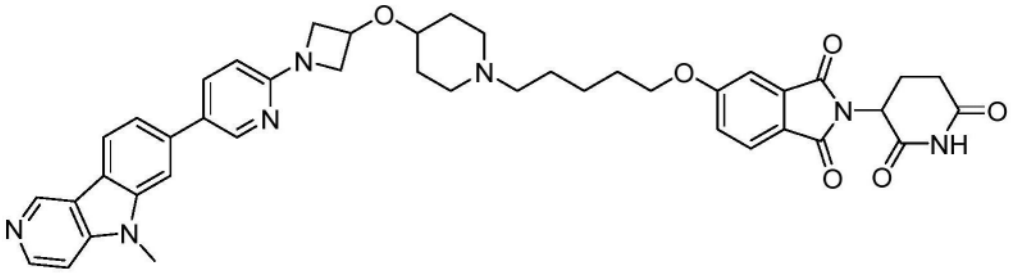


[3243]



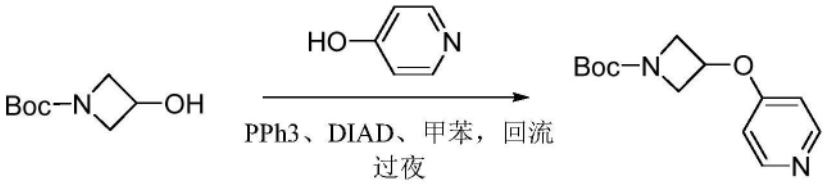
[3244] 示例性化合物382的示例性合成

[3245]



[3246] 步骤1

[3247]



[3248] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的500-mL圆底烧瓶中放入-3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(15g、86.60mmol、1当量)、吡啶-4-醇(8.2g、86.22mmol、1.00当量)和PPh_3(27.3g、103.9mmol、1.2当量)在甲苯(150mL)中的溶液。在这之后在0℃下添加DIAD(21.0g、103.9mmol、1.2当量)。将所得溶液在110℃下搅拌过夜。真空浓缩反应混合物。将残余物用

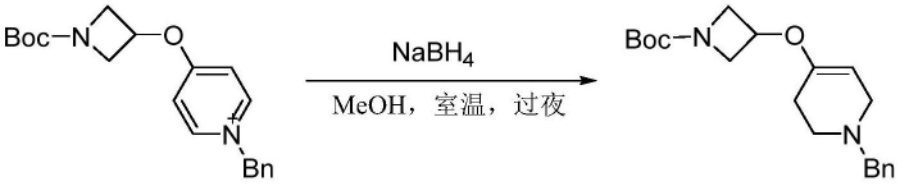
水(40mL)稀释、并用乙酸乙酯(100mL x 4)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL 3)洗涤、经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物施加到硅胶柱上、用乙酸乙酯/石油醚(3:7)洗脱。这产生22g(粗制)的呈白色固体的-3-(吡啶-4-基氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯。

[3249] 步骤2

[3250]

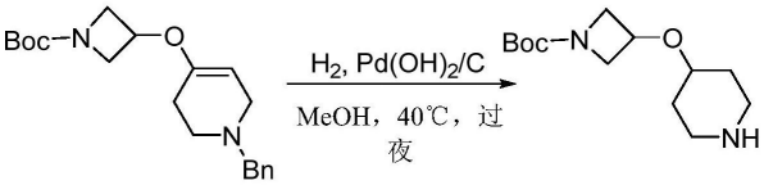
[3251] 向500-mL圆底烧瓶中放入3-(吡啶-4-基氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(21.8g、87.10mmol、1当量)的二氯甲烷(100mL)溶液、在0℃下向其中缓慢地添加苄基溴(20.5g、130.64mmol、1.5当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。真空浓缩反应混合物。将残余物用水(40mL)稀释并用乙酸乙酯/石油醚的1:1混合物(100mL×4)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL 3)洗涤、经无水硫酸钠干燥并浓缩。这产生35g(粗制)的呈白色油的1-苄基-4-([1-[(叔丁氧基)羰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基)吡啶-1-鎓。

[3252] 步骤3

[3253] 

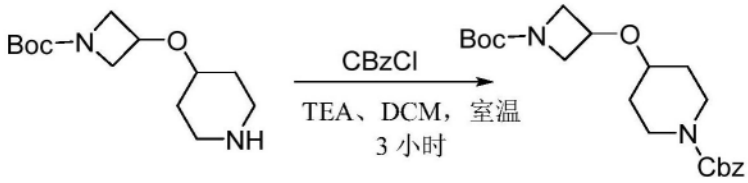
[3254] 向500-mL圆底烧瓶中、放入1-苄基-4-([1-[(叔丁氧基)羰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基)吡啶-1-鎓(35g、102.5mmol、1当量)的MeOH(100mL)溶液、在0℃下向其中缓慢地添加$NaBH_4$(7.8g、206.2mmol、2当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。然后通过添加水/冰(100mL)淬灭反应、并用乙酸乙酯(200mL×2)萃取混合物。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物施加到硅胶柱上、用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱。这产生16g(45%)呈黄色油的-3-[(1-苄基-1、2、3、6-四氢吡啶-4-基)氧基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯。

[3255] 步骤4

[3256] 

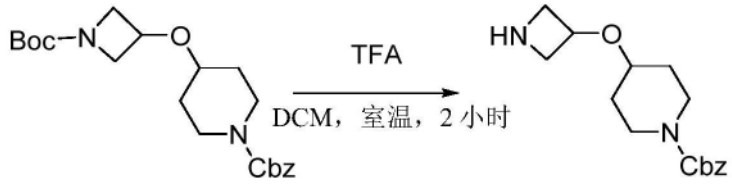
[3257] 向500-mL圆底烧瓶中放入3-[(1-苄基-1、2、3、6-四氢吡啶-4-基)氧基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(16g、46.5mmol、1当量)和AcOH(0.8g、13.3mmol、0.3当量)在MeOH(100mL)中的溶液、在氮气下向其中添加$Pd(OH)_2/C$(12g)。将反应烧瓶抽成真空并且用H_2冲洗、重复该顺序5次。将所得混合物在40℃下氢化过夜。过滤固体、并将滤液真空浓缩。这产生10g(84%)呈黄色油的3-(哌啶-4-基氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯。

[3258] 步骤5

[3259] 

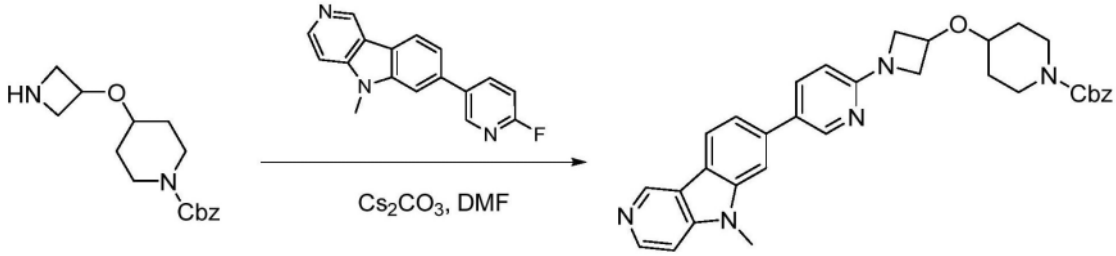
[3260] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的500-mL圆底烧瓶中、添加3-(哌啶-4-基氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(5g、19.50mmol、1当量)和TEA(6mL)的二氯甲烷(100mL)溶液、向其中缓慢添加CbzCl(4.0g、23.41mmol、1.2当量)。将所得溶液在室温下搅拌3小时。然后通过添加水(100mL)淬灭反应、并用二氯甲烷(200mL×3)萃取混合物。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物施加到硅胶柱上、用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱。获得2.3g(30%)呈黄色油的4-([1-[(叔丁氧基)羰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基)哌啶-1-羧酸苄酯。

[3261] 步骤6

[3262] 

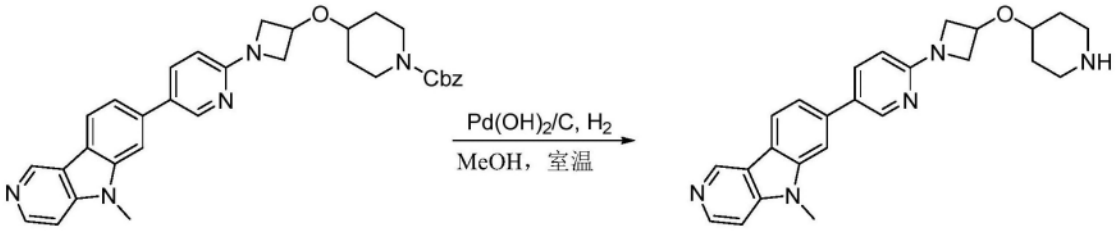
[3263] 向100-mL圆底烧瓶中、添加4-([1-[(叔丁氧基)羰基]氮杂环丁烷-3-基]氧基)哌啶-1-羧酸苄酯(500mg、1.28mmol、1当量)的二氯甲烷(40mL)溶液、向其中添加TFA(10mL)。将所得溶液在室温下搅拌2小时。将反应混合物真空浓缩、并用水(10mL)稀释。用TEA将混合物的pH调节至7、然后将混合物真空浓缩。将残余物施加到硅胶柱上、用乙酸乙酯/石油醚(100:0)洗脱。获得400mg(粗制)呈黄色油的4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)哌啶-1-羧酸苄酯。

[3264] 步骤7

[3265] 

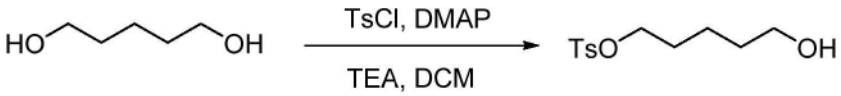
[3266] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的25-mL小瓶中放入4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)哌啶-1-羧酸苄酯(628mg、2.16mmol、1当量)的DMF(5mL)溶液、向其中添加2-氟-5-[5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶(300mg、1.1mmol、0.50当量)和Cs_2CO_3(704mg、5.5mmol、2.5当量)。使最终反应混合物在140℃下经受微波照射3小时。将反应混合物冷却至室温。用15mL H_2O稀释所得溶液。将所得溶液用(2x 20mL)乙酸乙酯萃取、经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物施加到硅胶柱上、用二氯甲烷/甲醇(15:1)洗脱。这产生160mg(14%)呈黄色固体的4-[[1-(5-[5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]氧基]哌啶-1-羧酸苄酯。

[3267] 步骤8

[3268] 

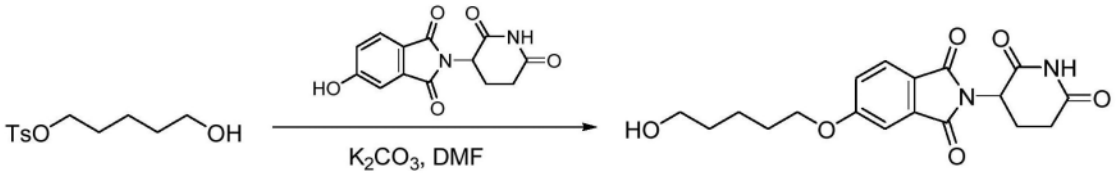
[3269] 向在氮气气氛下向50-mL圆底烧瓶中、放入4-[[1-(5-[5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]氧基]哌啶-1-羧酸苄酯(180mg、0.33mmol、1当量)的MeOH(5mL)溶液和Pd(OH)$_2$/C(80mg)。然后将烧瓶抽真空并用氢气冲洗。将反应混合物在氢气气氛下使用氢气球在室温下氢化2小时。然后将反应混合物通过硅藻土垫过滤、并将滤液减压浓缩。将残余物施加到硅胶柱上、用二氯甲烷/甲醇(10:1)洗脱。这产生90mg(66%)呈白色固体的5-[5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]-2-[3-(哌啶-4-基氧基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶。

[3270] 步骤9

[3271] 

[3272] 向用惰性氮气气氛吹扫和保持的100-mL 3颈圆底烧瓶中放入戊-1、5-二醇(1.00g、9.60mmol、1当量)的DCM(10mL)溶液、向其中添加Ag$_2$O(3.30g、14.2mmol、1.5当量)和KI(320mg、1.93mmol、0.20当量)。在这之后在3分钟内在0℃下边搅拌边滴加TsCl(1.82g、9.55mmol、1.0当量)在DCM(5mL)中的溶液。将所得溶液在0℃下搅拌2小时。浓缩所得混合物。将残余物施加到硅胶柱上、用乙酸乙酯/己烷(1:5)洗脱。这产生1g(40%)呈无色油的5-[(4-甲基苯磺酰基)氧基]戊-1-醇。

[3273] 步骤10

[3274] 

[3275] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的50-mL圆底烧瓶中、放入5-[(4-甲基苯磺酰基)氧基]戊-1-醇(1g、3.87mmol、1.0当量)、2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-羟基-2、3-二氢-1H-异吲哚-1、3-二酮(1.06g、3.87mmol、1.0当量)和K$_2$CO$_3$(1.07g、7.74mmol、2.0当量)的DMF(10mL)溶液。将所得溶液在60℃下搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温。然后通过添加H$_2$O(20mL)淬灭反应。用(2x 30mL)乙酸乙酯萃取所得溶液。用盐水(30mL x 2)洗涤所得混合物。将有机相真空浓缩。这产生700mg(粗制)呈黄色固体的2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(5-羟戊基)氧基]-2、3-二氢-1H-异吲哚-1、3-二酮。

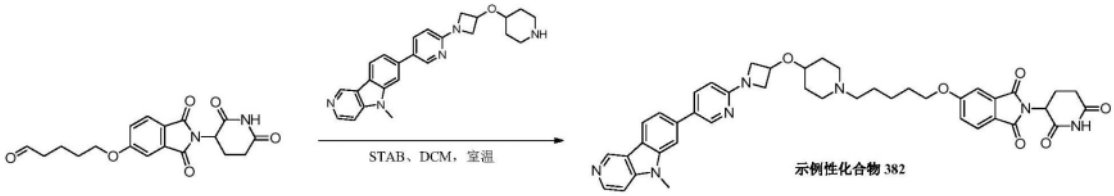
[3276] 步骤11

[3277]

[3278] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的100-mL圆底烧瓶中、放入2-(2、6-二氧代哌啶-3-

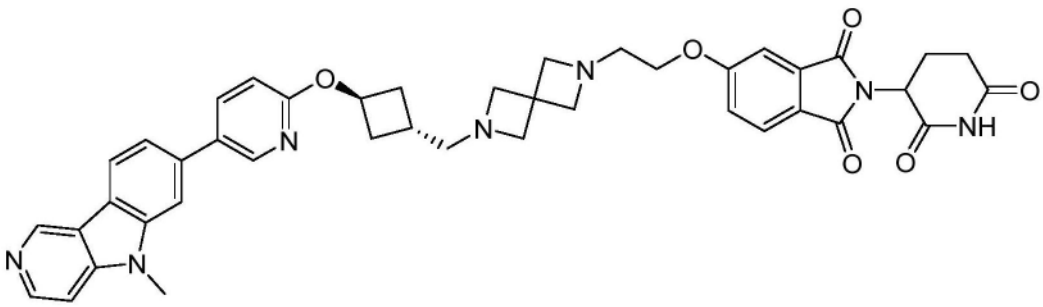
基)-5-[(5-羟基戊基)氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(700mg,1.94mmol,1.0当量)的DCM(10mL)溶液,向其中添加DMP(1.24g,2.92mmol,1.5当量)。将所得溶液在室温下搅拌1小时。用10mL H_2O稀释所得溶液。将所得溶液用(2x 20mL)二氯甲烷萃取并浓缩。将残余物施加到硅胶柱上,用二氯甲烷/甲醇(1:15)洗脱。这产生300mg(43%)呈白色固体的5-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基]戊醛。

[3279] 步骤12

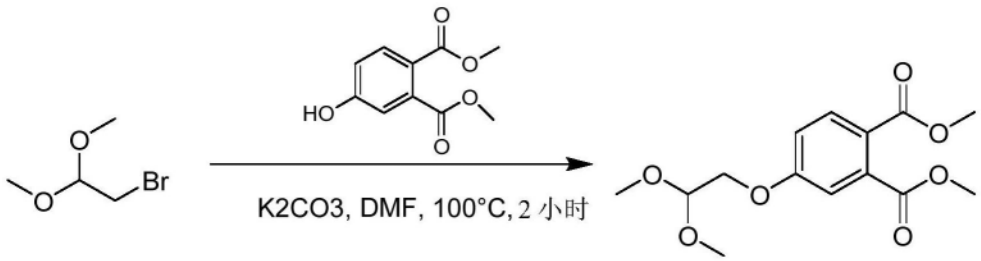
[3280] 

[3281] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的50-mL圆底烧瓶中,放入5-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基]戊醛(34.7mg,0.10mmol,1.0当量)和5-[5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基]-2-[3-(哌啶-4-基氧基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶(40.0mg,0.10mmol,1.0当量)的DCM(1mL)溶液,向其中添加STAB(41.1mg,0.19mmol,2.0当量)。将所得溶液在室温下搅拌2小时。将粗产物通过制备型HPLC用下述条件纯化:XBridge Prep OBD C18柱30*50mm 5um;流动相A:水(0.1%FA)、流动相B:乙腈;流速:60mL/min;梯度:9分钟内10%B至16%B;254nm;这产生46.2mg(63%)呈白色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[[5-(4-[[1-(5-[5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]氧基]哌啶-1-基]戊基]氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮。

[3282] 示例性化合物386的示例性合成

[3283] 

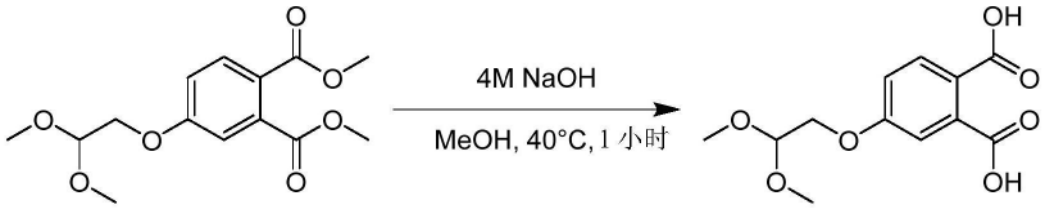
[3284] 步骤1

[3285] 

[3286] 向2-溴-1,1-二甲氧基-乙烷(3.22g,19.04mmol,2当量)在二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中添加碳酸钾(3.95g,28.56mmol,3当量)和4-羟基苯-1,2-二羧酸二甲酯(2g,9.52mmol,1当量)。将混合物在100℃下搅拌3小时。将反应混合物在25℃下用水(200mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(50mL X 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL X 3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=15:1至8:1)纯化残余物。获得

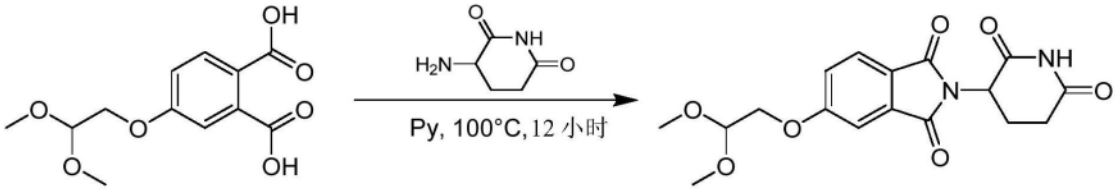
呈黄色油的4-(2、2-二甲氧基乙氧基)苯-1、2-二羧酸二甲酯(2.64g、8.85mmol、92%收率)。

[3287] 步骤2

[3288] 

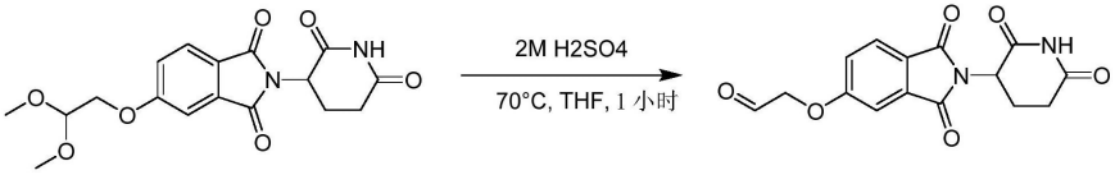
[3289] 向4-(2、2-二甲氧基乙氧基)苯-1、2-二羧酸二甲酯(2.64g、8.86mmol、1当量)在甲醇(20mL)中的溶液中添加氢氧化钠(4M、4.43mL、2当量)。将混合物在40℃下搅拌12小时。将反应混合物在20℃下用盐酸(20mL)淬灭、然后用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL X 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL X 3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。将粗产物用于下一步、无需进一步纯化。获得呈黄色油的4-(2、2-二甲氧基乙氧基)邻苯二甲酸(2.2g、8.14mmol、91%收率)。

[3290] 步骤3

[3291] 

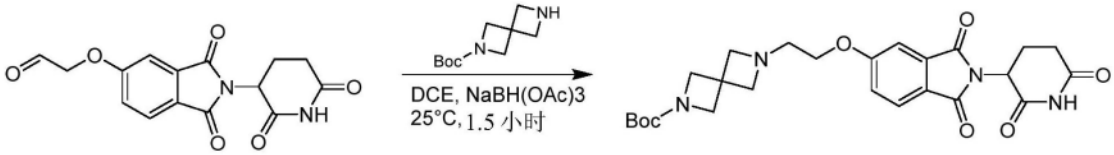
[3292] 向4-(2、2-二甲氧基乙氧基)邻苯二甲酸(2.2g、8.14mmol、1当量)在吡啶(10mL)中的溶液中添加3-氨基哌啶-2、6-二酮盐酸盐(2.01g、12.2mmol、1.5当量)。将混合物在100℃下搅拌12小时。减压浓缩反应混合物、以去除吡啶(10mL)。将残余物用水(200mL)稀释、并用乙酸乙酯(50mL X 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL X 3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10:1至3:1)纯化残余物。获得呈黄色油的5-(2、2-二甲氧基乙氧基)-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮(1.6g、4.20mmol、51%收率)。

[3293] 步骤4

[3294] 

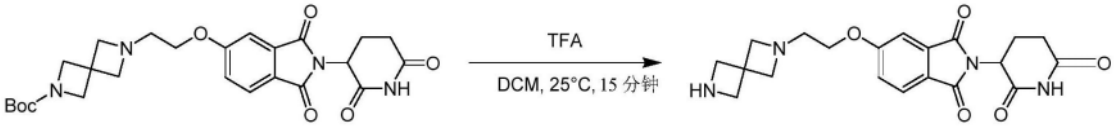
[3295] 向5-(2、2-二甲氧基乙氧基)-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮(192mg、0.53mmol、1当量)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中添加硫酸(2M、10.6mL、40当量)、并将混合物在70℃下搅拌1小时。通过在20℃下添加碳酸氢钠水溶液(5mL)淬灭反应混合物、然后用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL X 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL X 3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。将粗产物用于下一步、无需进一步纯化。获得呈白色固体的2-[2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-1、3-二氧代-异吲哚啉-5-基]氧基乙醛(160mg、粗制)。

[3296] 步骤5

[3297] 

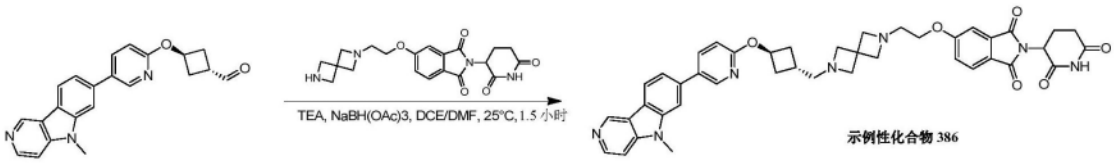
[3298] 向2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(137mg,0.69mmol,1.1当量)在二氯乙烷(10mL)中的混合物中添加三乙胺(127mg,1.26mmol,2当量)。将混合物在25℃下搅拌15分钟。然后将2-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]氧基乙醛(200mg,0.63mmol,1当量)添加到混合物中,并将混合物在25℃下搅拌15分钟。将三乙酰氧基硼氢化钠(268mg,1.26mmol,2当量)添加到混合物中,并将混合物在25℃下搅拌1小时。添加水(100mL)淬灭混合物,用二氯甲烷(30mL)萃取,并将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过制备型TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化残余物。获得呈白色固体的化合物6-[2-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]氧基乙基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(110mg,0.22mmol,34%收率)。

[3299] 步骤6

[3300] 

[3301] 向6-[2-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]氧基乙基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(110mg,0.22mmol,1当量)在二氯甲烷(10mL)中的混合物中添加三氟乙酸(125mg,1.10mmol,5当量)。将该混合物在25℃下搅拌15分钟。减压浓缩混合物。将残余物用于下一步,无需进一步纯化。获得呈褐色油的化合物5-[2-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙氧基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮三氟乙酸酯(100mg,粗制)。

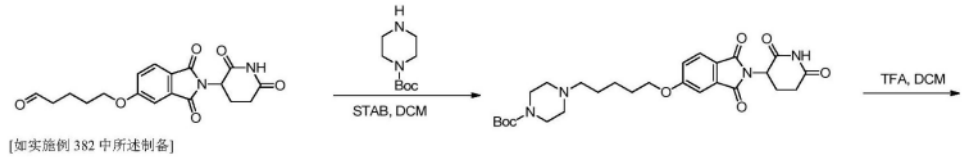
[3302] 步骤7

[3303] 

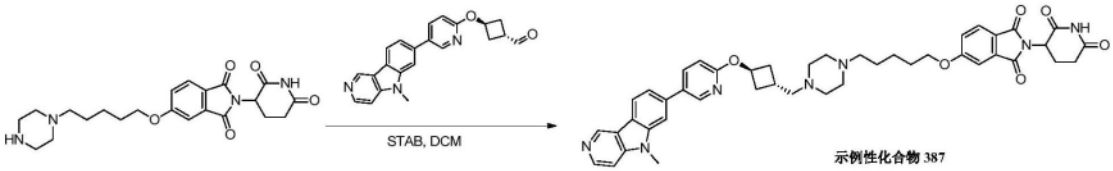
[3304] 向5-[2-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙氧基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮三氟乙酸酯(100mg,0.19mmol,1当量)在二氯乙烷(10mL)和二甲基甲酰胺(1mL)中的混合物中添加三乙胺(118mg,1.17mmol,6当量)。将混合物在25℃下搅拌15分钟。然后添加[3-[5-(5-甲基吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)-2-吡啶基]氧基]环丁烷甲醛(69mg,0.19mmol,1当量)[如US 20180125821和示例性化合物376中所述制备],并且将反应混合物在25℃下搅拌15分钟。然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(82mg,0.39mmol,2当量),并将混合物在25℃下搅拌1小时。添加水(100mL)淬灭混合物,用乙酸乙酯(30mL x 4)萃取,并将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150*25*10um;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:15%-45%,9分钟)纯化残余物。获得呈灰白色固体的化合物2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[2-[2-[[3-[[5-(5-甲基吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)-2-吡啶基]氧基]环丁氧基]甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-6-基]乙氧基]异吲哚啉-1,3-二酮二甲酸酯(61.4mg,0.07mmol,36%收率)。

[3305] 示例性化合物387的示例性合成

[3306] 根据下文方案使用US20180125821中以及针对以上其他实施例描述的程序制备。

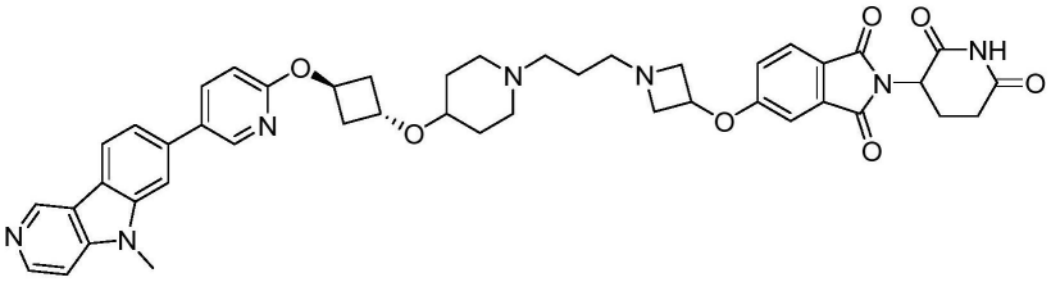


[3307]

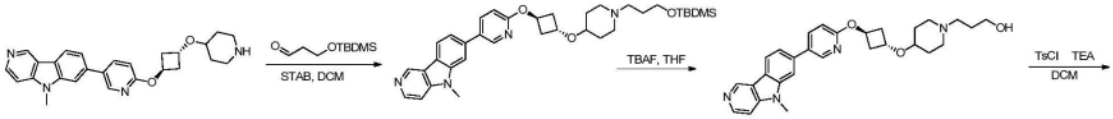


[3308] 示例性化合物388的示例性合成

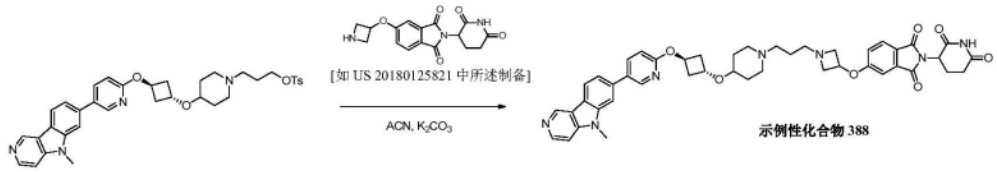
[3309]



[3310] 根据下文方案使用US20180125821中、以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的常用程序制备。



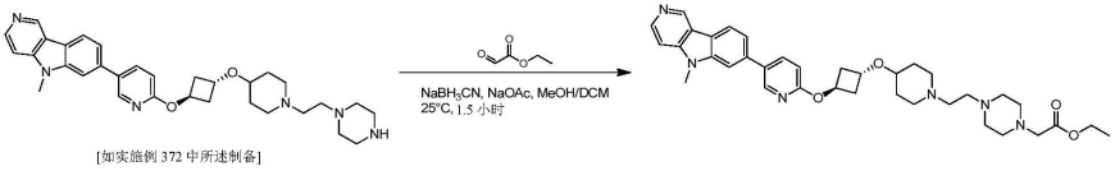
[3311]



[3312] 示例性化合物389的示例性合成

[3313] 步骤1

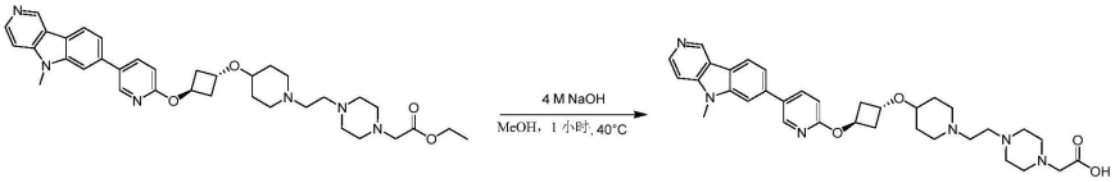
[3314]



[3315] 向5-甲基-7-[6-[3-[[1-(2-哌嗪-1-基乙基)-4-哌啶基]氧基]环丁氧基]-3-吡啶基]吡啶并[4,3-b]吲哚(100mg,0.18mmol,1当量)在甲醇(1mL)和二氯甲烷(5mL)中的混合物中添加乙酸钠(30mg,0.36mmol,2当量)。将混合物在25℃下搅拌15分钟,然后添加2-氧代乙酸乙酯(45mg,0.22mmol,1.2当量),并将反应混合物在25℃下搅拌15分钟。然后添加氰基硼氢化钠(23mg,0.36mmol,2当量),并将混合物在25℃下搅拌1小时。添加水(50mL)淬灭混合物,用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取,并将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干

燥、过滤并减压浓缩。通过制备型TLC(二氯甲烷:甲醇＝10:1)纯化残余物。获得呈白色固体的2-[4-[2-[4-[3-[[5-(5-甲基吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)-2-吡啶基]氧基]环丁氧基]-1-哌啶基]乙基]哌嗪-1-基]乙酸乙酯(30mg、0.04mmol、24％收率)。

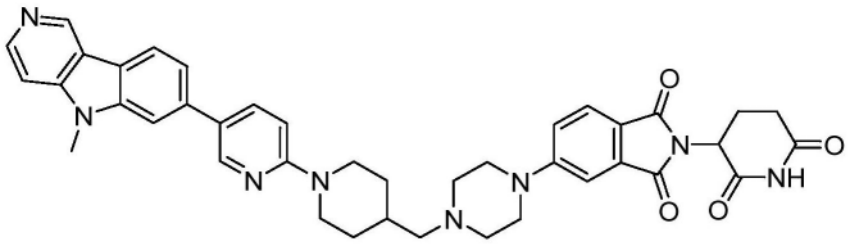
[3316] 步骤2

[3317] 

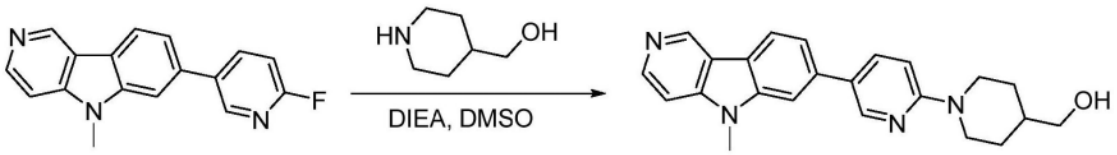
[3318] 向2-[4-[2-[4-[3-[[5-(5-甲基吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)-2-吡啶基]氧基]环丁氧基]-1-哌啶基]乙基]哌嗪-1-基]乙酸乙酯(20mg、0.03mmol、1当量)在甲醇(5mL)中的混合物中添加氢氧化钠(4M、10当量)。将混合物在40℃下搅拌1小时。将混合物减压浓缩、将pH调节至4～5。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150*25*10um;流动相:[水(0.225％FA)-ACN];B％:10％-40％、9分钟)纯化残余物。获得呈白色固体的2-[4-[2-[4-[3-[[5-(5-甲基吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)-2-吡啶基]氧基]环丁氧基]-1-哌啶基]乙基]哌嗪-1-基]乙酸(20mg、0.03mmol、97％收率、甲酸盐)。

[3319] 如示例性化合物377中所述、将2-[4-[2-[4-[3-[[5-(5-甲基吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)-2-吡啶基]氧基]环丁氧基]-1-哌啶基]乙基]哌嗪-1-基]乙酸转化为标题化合物。

[3320] 示例性化合物390的示例性合成

[3321] 

[3322] 步骤1

[3323] 

[3324] 向20-mL密封管中放入2-氟-5-[5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基]吡啶(300mg、1.1mmol、1.0当量)的DMSO(10mL)溶液、向其中添加(哌啶-4-基)甲醇(249mg、2.16mmol、2.0当量)、DIEA(280mg、2.16mmol、2.0当量)。使最终反应混合物在120℃下经受微波照射2小时。然后通过添加30mL水来淬灭反应。过滤收集固体。这产生250mg(粗制)的呈白色固体的[1-(5-[5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲醇。

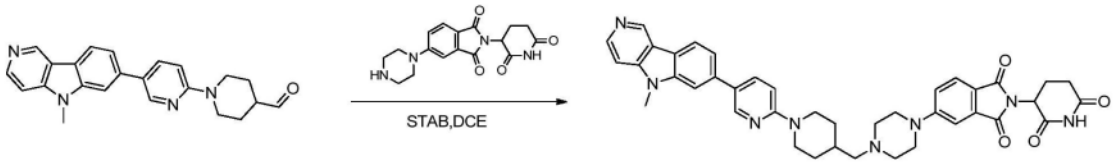
[3325] 步骤2

[3326]

[3327] 向25-mL圆底烧瓶中放入[1-(5-[5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲醇(100mg、0.27mmol、1.0当量)的DCM(10mL)溶液、向其中添加DMP(228mg、

0.54mmol、2.0当量)。将所得溶液在25℃下搅拌3小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加到硅胶柱上、用二氯甲烷/甲醇(8/1)洗脱。这产生50mg(50%)呈黄色油的1-(5-[5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)哌啶-4-甲醛。

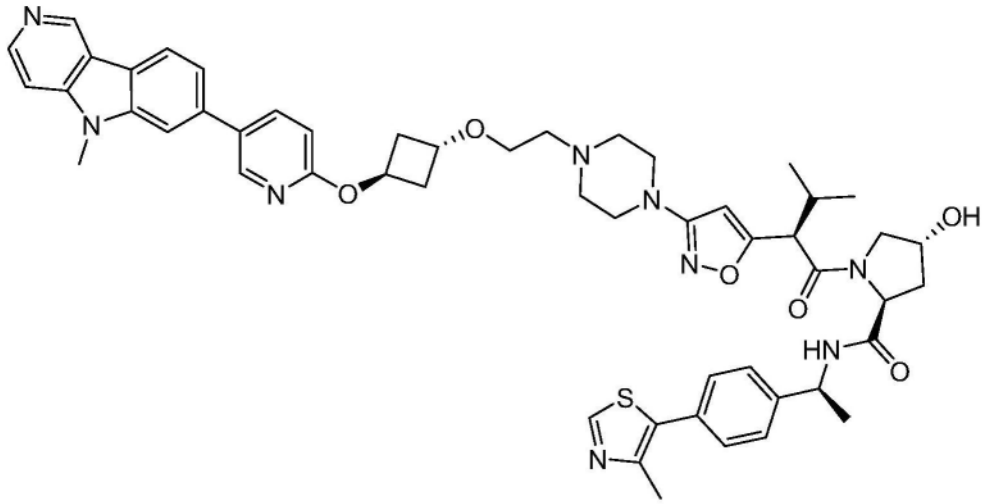
[3328] 步骤3

[3329] 

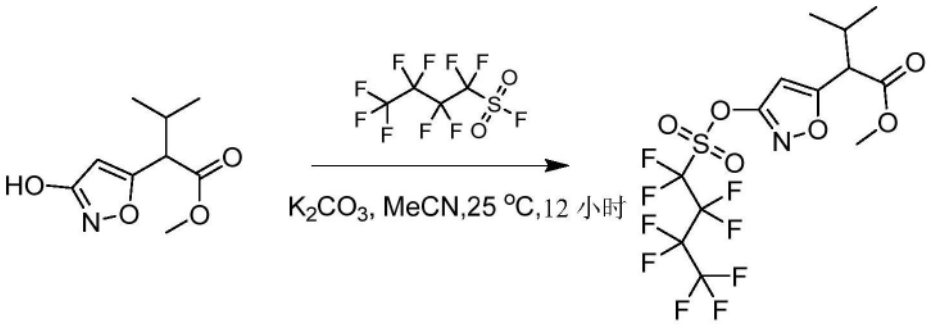
示例性化合物390

[3330] 向25-mL圆底烧瓶中放入1-(5-[5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)哌啶-4-甲醛(30mg、0.08mmol、1.0当量)和2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(哌嗪-1-基)-2、3-二氢-1H-异吲哚-1、3-二酮(27.7mg、0.08mmol、1.0当量)的DCE(5mL)溶液、向其中添加STAB(34.3mg、0.16mmol、2.0当量)。将所得溶液在25℃下搅拌12小时。将反应混合物用水(50mL)稀释、并用二氯甲烷/MeOH(10/1、80mL x 2)萃取。合并有机层、用盐水洗涤(80mL×2)、经无水硫酸钠干燥、真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC用下述条件纯化:XBridge Prep OBD C18柱30*50mm 5um;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3)、流动相B:乙腈;流速:60mL/min;梯度:9分钟内53%B至58%B;254nm。这产生7.2mg(13%)呈黄色固体的2-(2、6-二氧代哌啶-3-基))-5-(4-[[1-(5-[5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-基)-2、3-二氢-1H-异吲哚-1、3-二酮。

[3331] 示例性化合物391的示例性合成

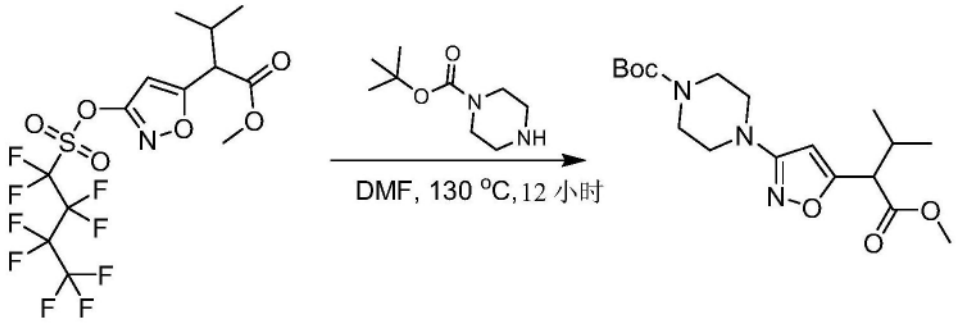
[3332] 

[3333] 步骤1

[3334] 

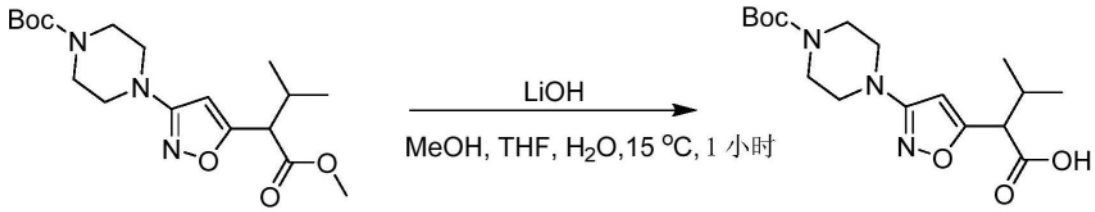
[3335] 向2-(3-羟基异噁唑-5-基)-3-甲基-丁酸甲酯(800mg、4.02mmol、1当量)在乙腈(5mL)中的溶液中添加碳酸钾(1.11g、8.03mmol、2当量)和全氟丁基磺酰氟(1.46g、4.82mmol、1.2当量)。将反应混合物在25℃下搅拌12小时。将反应混合物用水(50mL)稀释、并用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL x 3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100/1至20/1)纯化。获得呈无色油的3-甲基-2-[3-(1、1、2、2、3、3、4、4、4-九氟丁基磺酰基氧基)异噁唑-5-基]丁酸甲酯(530mg、1.10mmol、27%收率)。

[3336] 步骤2

[3337] 

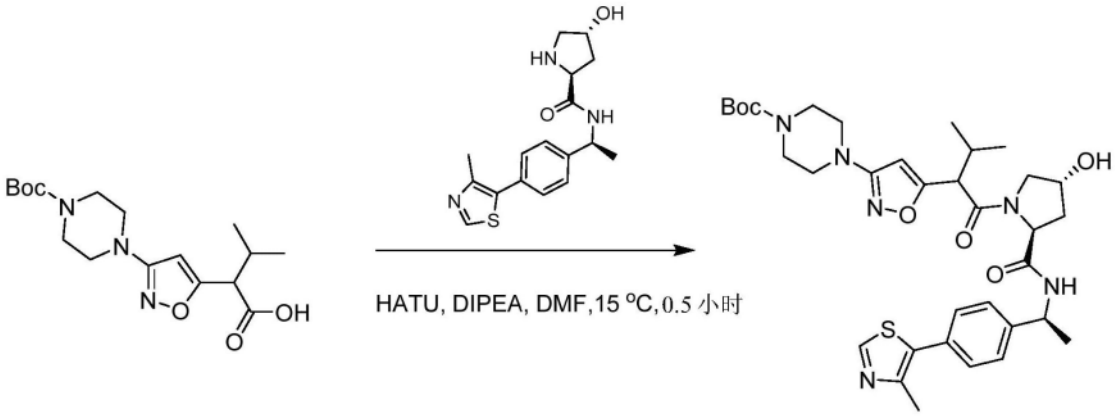
[3338] 将3-甲基-2-[3-(1、1、2、2、3、3、4、4、4-九氟丁基磺酰氧基)异噁唑-5-基]丁酸甲酯(400mg、0.83mmol、1当量)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(154mg、0.83mmol、1当量)在二甲基酰胺(5mL)中的溶液在130℃下搅拌12小时。将反应混合物用水(30mL)稀释、并用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL x 3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。将残余物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化。获得呈无色油的4-[5-(1-甲氧基羰基-2-甲基-丙基)异噁唑-3-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(130mg、0.35mmol、42%收率)。

[3339] 步骤3

[3340] 

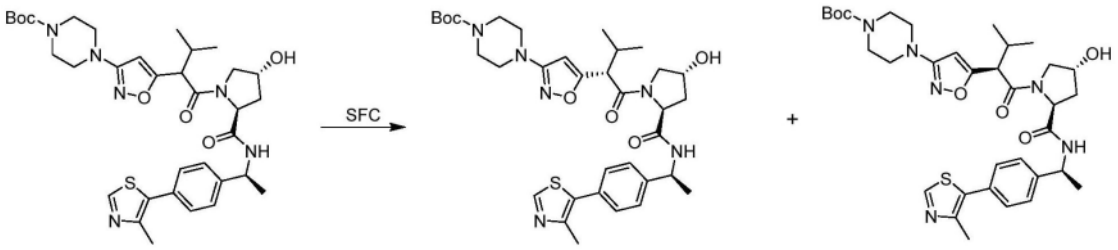
[3341] 向4-[5-(1-甲氧基羰基-2-甲基-丙基)异噁唑-3-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(130mg、0.35mmol、1当量)在甲醇(2mL)、四氢呋喃(2mL)和水(2mL)的混合物中的溶液中添加氢氧化锂(44mg、1.06mmol、3当量)。将反应混合物在15℃下搅拌1小时。添加水(3mL)。用盐酸(1M的水溶液)将pH调节至6、并用乙酸乙酯(10mL x 5)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(50mL x 1)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。获得呈白色固体的2-[3-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)异噁唑-5-基]-3-甲基-丁酸(100mg、0.28mmol、79%收率)。

[3342] 步骤4

[3343] 

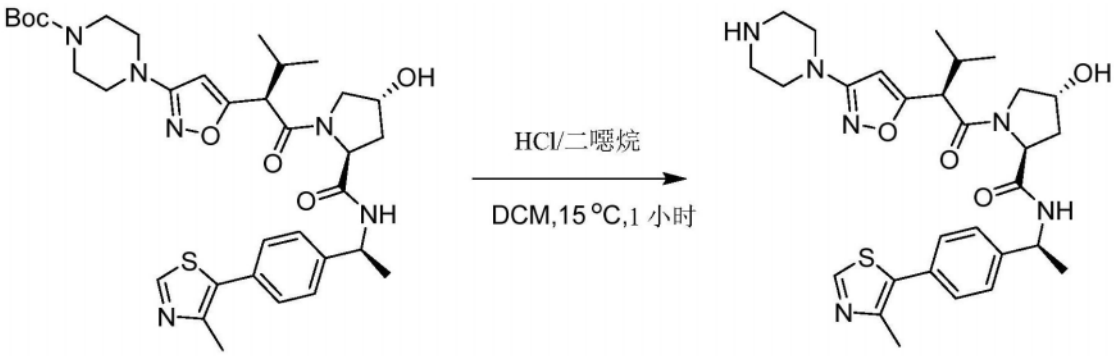
[3344] 向2-[3-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)异噁唑-5-基]-3-甲基-丁酸(100mg、0.28mmol、1当量)和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸酯(129mg、0.33mmol、1.2当量)在二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中添加(2S,4R)-4-羟基-N-[(1S)-1-[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯烷-2-甲酰胺(104mg、0.28mmol、1当量、盐酸盐)和二异丙基乙胺(109mg、0.84mmol、3当量)。将反应混合物在15℃下搅拌0.5小时。将反应混合物倒入水(20mL)中、用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL x 3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。通过制备型TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化残余物。获得呈无色油的4-[5-[1-[(2S,4R)-4-羟基-2-[[(1S)-1-[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]乙基]氨基甲酰基]吡咯烷-1-羰基]-2-甲基-丙基]噻-3-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(180mg、0.26mmol、92%收率)。

[3345] 步骤5

[3346] 

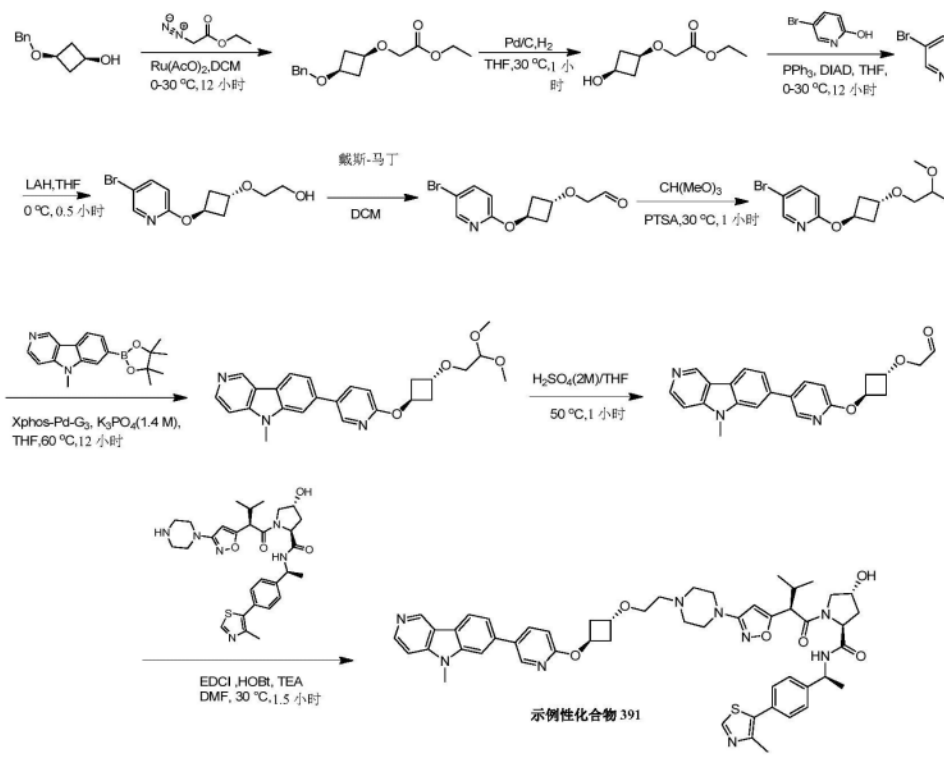
[3347] 通过手性超临界流体色谱法分离4-[5-[1-[(2S,4R)-4-羟基-2-[[(1S)-1-[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]乙基]氨基甲酰基]吡咯烷-1-羰基]-2-甲基-丙基]噻-3-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(200mg、0.29mmol、1当量)。获得呈白色固体的4-[5-[(1S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-[[(1S)-1-[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]乙基]氨基甲酰基]吡咯烷-1-羰基]-2-甲基-丙基]噻-3-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(80mg、0.11mmol、76%收率、95%纯度)。获得呈白色固体的4-[5-[(1R)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-[[(1S)-1-[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]乙基]氨基甲酰基]吡咯烷-1-羰基]-2-甲基-丙基]643噻-3-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(70mg、0.1mmol、68%收率、98%纯度)。(区分两种非对映异构体的立体中心的构型此时暂时指定、随后基于标题化合物的对比生物学活性来确定)。

[3348] 步骤6

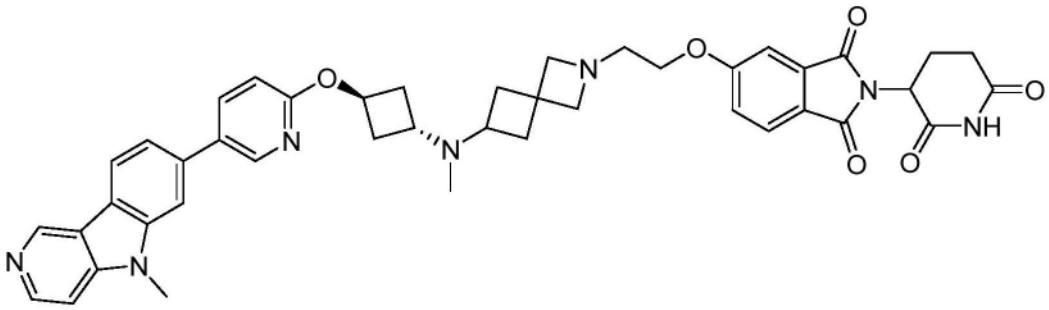
[3349] 

[3350] 向4-[5-[(1R)-1-[(2S、4R)-4-羟基-2-[[(1S)-1-[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]乙基]氨基甲酰基]吡咯烷-1-羰基]-2-甲基-丙基]643羰-3-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(70mg、0.1mmol、1当量)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中添加盐酸(4M的二噁烷溶液、3mL)。将反应混合物在15℃下搅拌1小时。减压浓缩反应混合物。获得呈白色固体的(2S、4R)-4-羟基-1-[(2R)-3-甲基-2-(3-哌嗪-1-基异噁唑-5-基)丁酰基]-N-[(1S)-1-[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯烷-2-甲酰胺(55mg、0.09mmol、91％收率)。

[3351] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的常用程序、将(2S、4R)-4-羟基-1-[(2R)-3-甲基-2-(3-哌嗪-1-基异噁唑-5-基)丁酰基]-N-[(1S)-1-[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯烷-2-甲酰胺转化为标题化合物。

[3352] 

[3353] 示例性化合物392的示例性合成

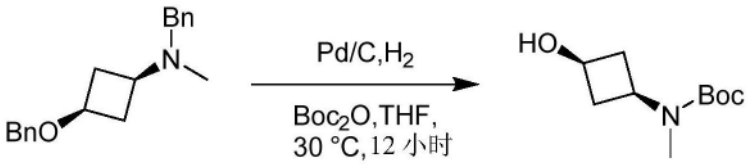
[3354] 

[3355] 步骤1

[3356]

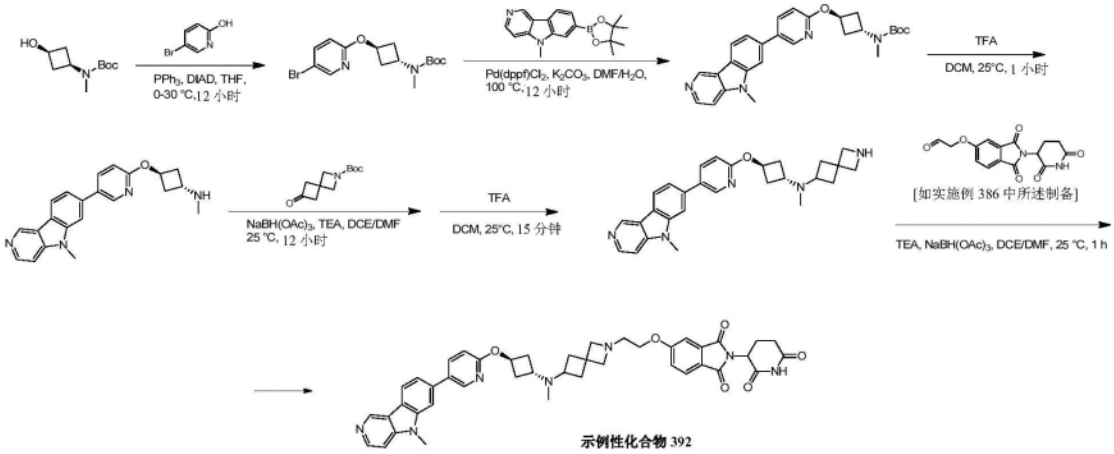
[3357] 向N-甲基-1-苯基-甲胺(6.88g、56.75mmol、1当量)在二氯甲烷(100mL)中的溶液中添加三乙胺(5.74g、56.75mmol、1当量)和3-苄氧基环丁酮(10g、56.75mmol、1当量)。将混合物在30℃下搅拌0.5小时。在0℃下添加乙酸硼氢化钠(24.06g、113.5mmol、2当量)、并将混合物在30℃下搅拌12小时。向反应物中添加水(300mL)、并用乙酸乙酯(300mL x 3)萃取混合物。将有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。经由硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=100:1至10:1)和制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 250*80mm*10um;流动相:[水(0.225%FA)-CAN];B%:5ACN%-35ACN%、35分钟)纯化残余物。获得呈黄色油的N-苄基-3-苄氧基-N-甲基-环丁胺(5g、17.77mmol、31%收率)。

[3358] 步骤2

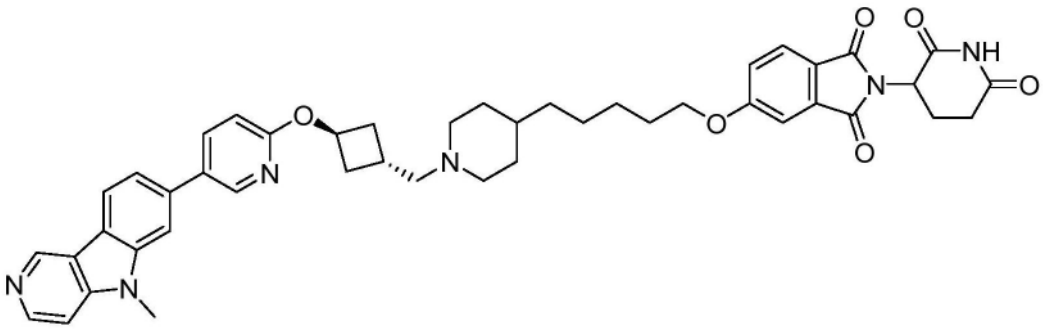
[3359] 

[3360] 在30℃下在氢气(15psi)下向N-苄基-3-苄氧基-N-甲基-环丁胺(2g、7.11mmol、1当量)在四氢呋喃(50mL)和乙醇(50mL)中的溶液中添加10%钯碳(1g)和碳酸二叔丁酯(3.10g、14.22mmol、2当量)。将该混合物在30℃下搅拌12小时。将混合物过滤且浓缩。将残余物用于下一步、无需进一步纯化。获得呈黄色油的N-(3-羟基环丁基)-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(0.5g、2.48mmol、34%收率)。

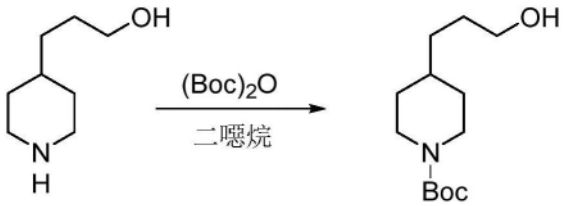
[3361] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序、将N-(3-羟基环丁基)-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯转化为标题化合物。

[3362] 

[3363] 示例性化合物393的示例性合成

[3364] 

[3365] 步骤1

[3366] 

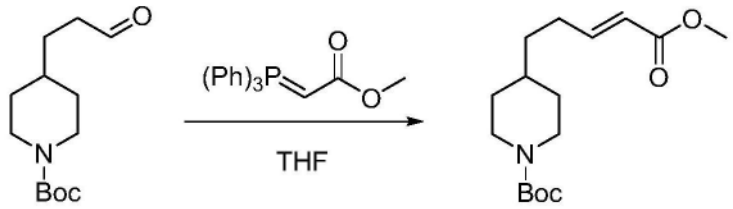
[3367] 向250-mL圆底烧瓶中放入3-(哌啶-4-基)丙-1-醇(4g、27.93mmol、1当量)的二噁烷(50mL)溶液、向其中添加(Boc)$_2$0(7.31g、33.49mmol、1.20当量)。将所得溶液在25℃下搅拌2小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加到硅胶柱上、用乙酸乙酯/己烷(0:1至1:4)洗脱。这产生5g(74%)呈白色[1小时]固体的4-(3-羟基丙基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯。

[3368] 步骤2

[3369]

[3370] 向50-mL圆底烧瓶中放入4-(3-羟基丙基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(300mg、1.23mmol、1当量)的DCM(5mL)溶液、向其添加DMP(800mg、1.89mmol、1.53当量)。将所得溶液在25℃下搅拌1小时。然后通过添加10mL水来淬灭反应。用(3x 10mL)二氯甲烷萃取所得溶液、并且将有机层合并并经无水硫酸钠干燥。滤出固体。真空浓缩所得混合物。这产生250mg(粗制)的呈淡黄色油的4-(3-氧代丙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。

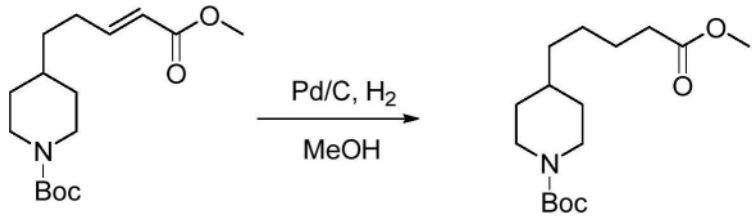
[3371] 步骤3

[3372] 

[3373] 向50-mL圆底烧瓶中放入4-(3-氧代丙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(200mg、0.83mmol、1当量)的THF(10mL)溶液、向其添加(三苯基膦烯)乙酸甲酯(300mg、0.90mmol、1.1当量)。将所得溶液在50℃下搅拌12小时。将反应混合物冷却至室温。真空浓缩所得混合物。将残余物施加到硅胶柱上、用乙酸乙酯/石油醚(0:1至1:4)洗脱。这产生200mg(81%)呈无色油的4-

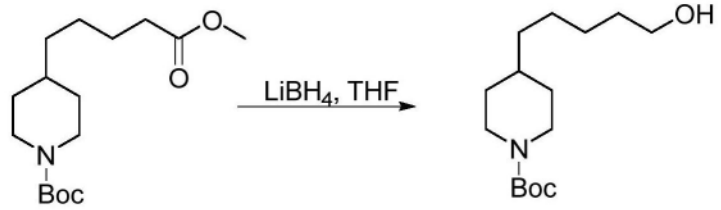
[3374] [(3E)-5-甲氧基-5-氧代戊-3-烯-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯。

[3375] 步骤4

[3376] 

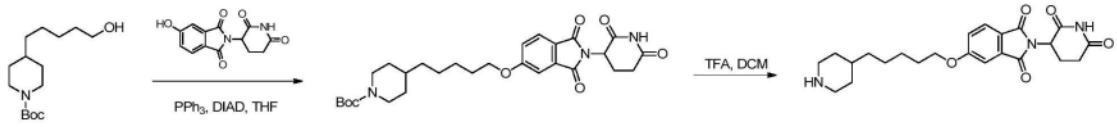
[3377] 在氮气气氛下、向50-mL圆底烧瓶中、放入4-[(3E)-5-甲氧基-5-氧代戊-3-烯-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(200mg、0.67mmol、1当量)和Pd/C(10%、400mg、3.77mmol、5.62当量)的MeOH(20mL)溶液。然后将烧瓶抽真空并用氢气冲洗。将反应混合物在氢气气氛下使用氢气球在室温下氢化12小时。然后将反应混合物通过硅藻土垫过滤、并将滤液减压浓缩。这产生180mg(粗制)的呈无色油的4-(5-甲氧基-5-氧代戊基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。

[3378] 步骤5

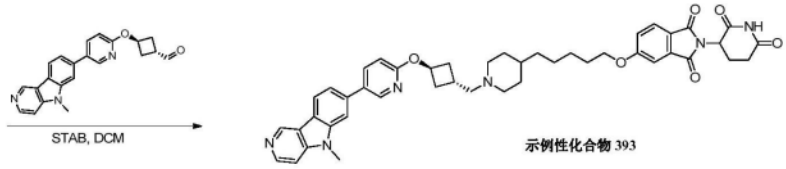
[3379] 

[3380] 在0℃下向50-mL圆底烧瓶中放入4-(5-甲氧基-5-氧代戊基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(200mg、0.67mmol、1当量)的THF(5mL)溶液、向其中添加$LiBH_4$(80mg、3.67mmol、5.50当量)。将所得溶液在25℃下搅拌1小时。然后通过添加10mL水来淬灭反应。用(3x 20mL)乙酸乙酯萃取所得溶液、并且合并有机层。用(3x 10mL)盐水洗涤所得混合物。将有机相经无水硫酸钠干燥。滤出固体。真空浓缩所得混合物。这产生160mg(粗制)的呈无色油的4-(5-羟基戊基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。

[3381] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序、将4-(5-羟基戊基)哌啶-1-羧酸叔丁酯转化为标题化合物。

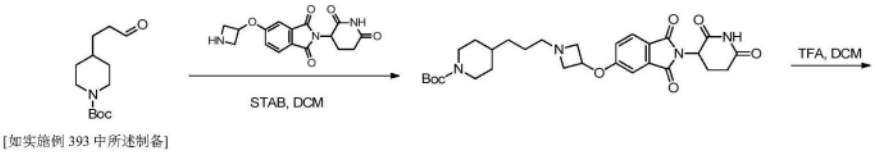


[3382]

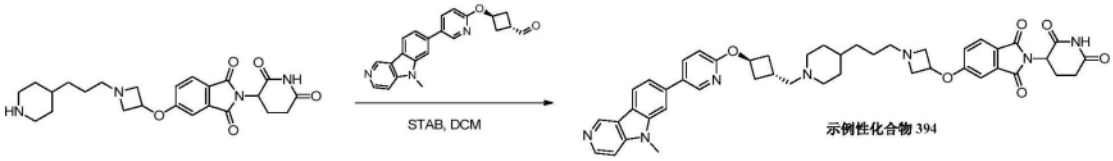


[3383] 示例性化合物394的示例性合成

[3384] 根据下文方案使用针对以上实施例描述的程序制备。

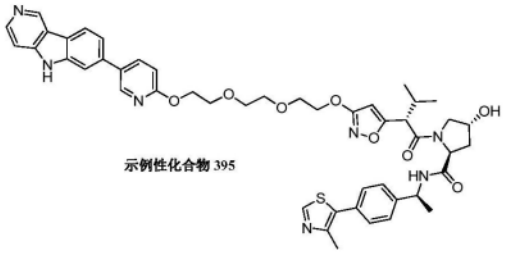


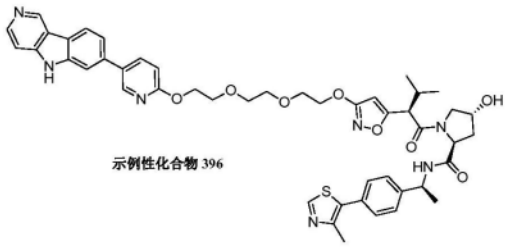
[3385]



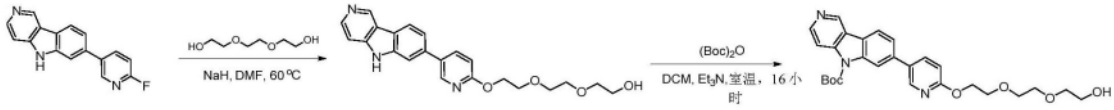
[3386] 示例性化合物395和396的示例性合成

[3387]

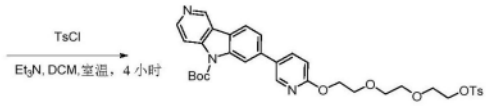




[3388] 根据下文方案使用US 20180125821中描述的程序以及针对以上其他实施例描述的那些程序、制备甲基苯磺酰基)氧基]乙氧基)乙氧基]吡啶-3-基]吡啶并[4、3-b]吲哚-5-羧酸酯。

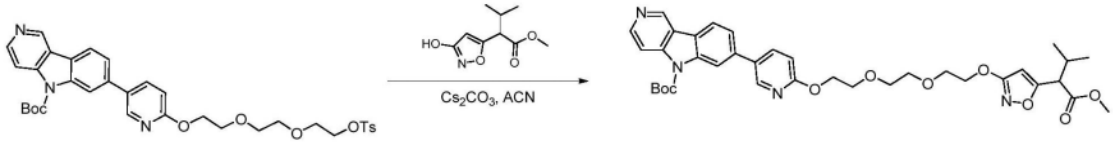


[3389]



[3390] 步骤1

[3391]

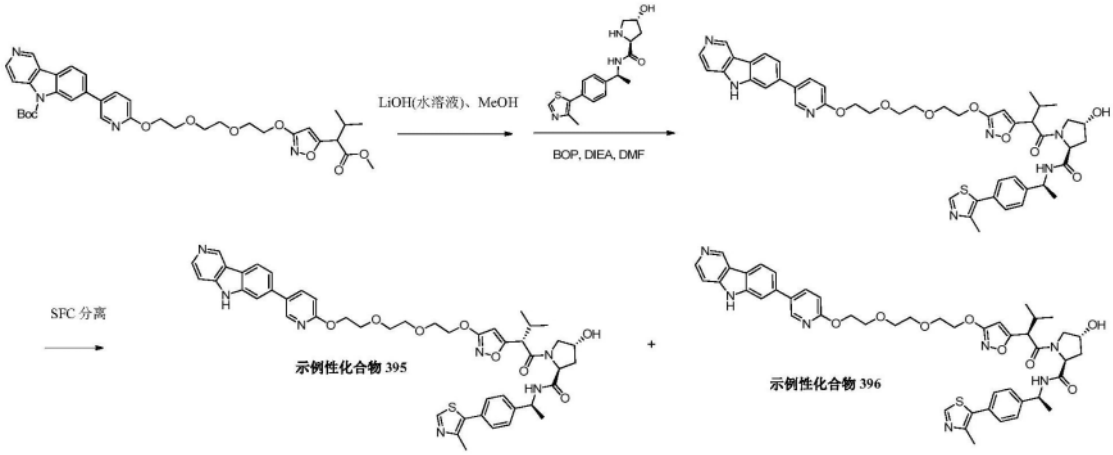


[3392] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的100-mL圆底烧瓶中放入7-[6-[2-(2-[2-[(4-甲基苯磺酰基)氧基]乙氧基]乙氧基)乙氧基]吡啶-3-基]吡啶并[4、3-b]吲哚-5-羧酸叔丁酯

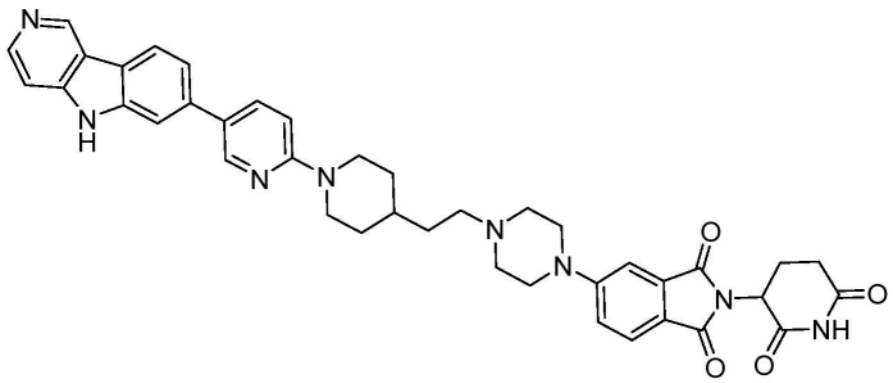
(600mg、0.93mmol、1.00当量)和2-(3-羟基-1、2-噁唑-5-基)-3-甲基丁酸甲酯(240mg、1.20mmol、1.30当量)的MeCN(25mL)溶液、向其中添加Cs_2CO_3(1.2g、3.71mmol、4.00当量)。将所得溶液在80℃下搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温。真空浓缩所得混合物。将残余物施加到硅胶柱上、用二氯甲烷/甲醇(100:1至20:1)洗脱、得到呈黄色油的7-(6-[2-[2-(2-[[5-(1-甲氧基-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基]-1、2-噁唑-3-基]氧基]乙氧基)乙氧基]乙氧基]吡啶-3-基)吡啶并[4、3-b]吲哚-5-羧酸叔丁酯(500mg、80%)。

[3393] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的其他程序、将7-(6-[2-[2-(2-[[5-(1-甲氧基-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基]-

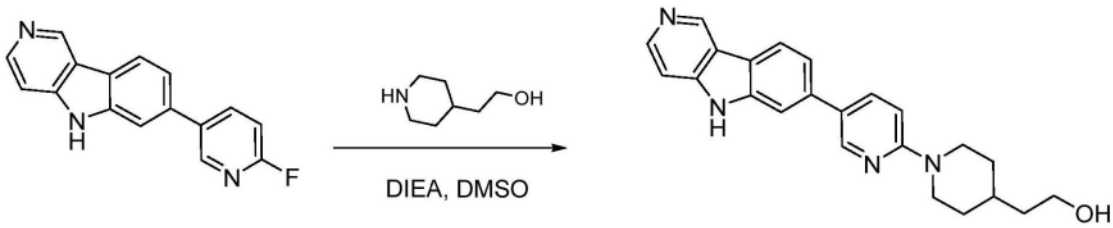
[3394] 1、2-噁唑-3-基]氧基]乙氧基)乙氧基]乙氧基]吡啶-3-基)吡啶并[4、3-b]吲哚-5-羧酸叔丁酯转化为标题化合物。

[3395] 

[3396] 示例性化合物400的示例性合成

[3397] 

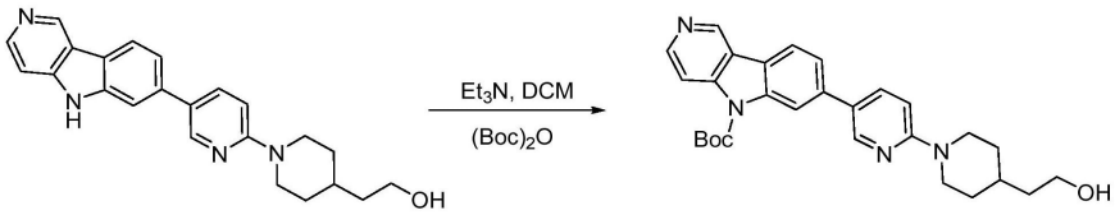
[3398] 步骤1

[3399] 

[3400] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的25-mL密封管中放入2-氟-5-[5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶(300mg、1.14mmol、1.0当量)和2-(哌啶-4-基)乙-1-醇(735mg、5.69mmol、5.0当量)的DMSO(4mL)溶液、向其中添加DIEA(440mg、3.41mmol、3.0当量)。使最终反应混合物在120℃下在微波照射下加热3小时。将反应混合物冷却至室温。用10mL H_2O稀释所得溶

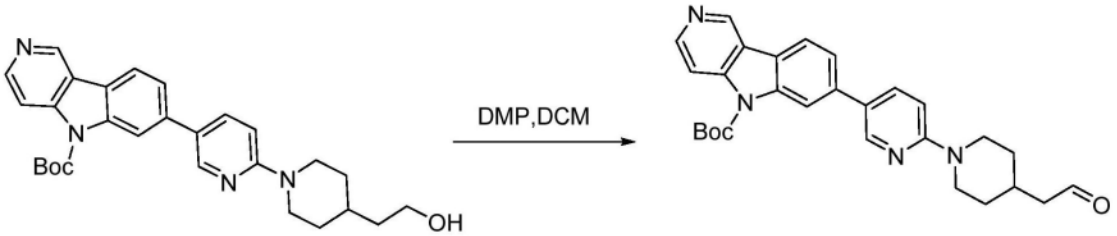
液。过滤去除固体。将所得滤液浓缩以产生300mg(粗制)的呈黄色固体的2-[1-(5-[5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)哌啶-4-基]乙-1-醇。

[3401] 步骤2

[3402] 

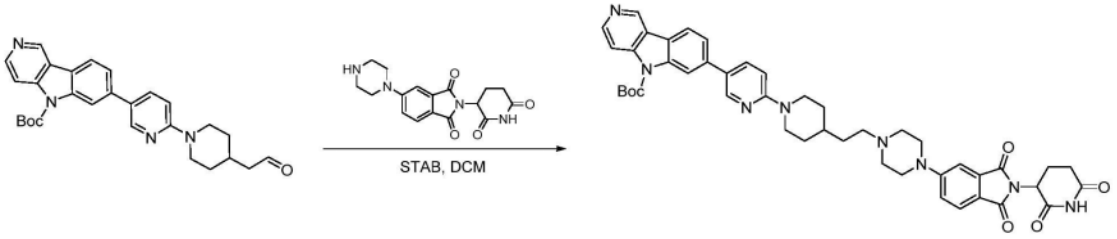
[3403] 向50-mL圆底烧瓶中,放入2-[1-(5-[5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)哌啶-4-基]乙醇(300mg,0.81mmol,1.0当量)和二碳酸二叔丁酯(211mg,0.97mmol,1.2当量)的DCM(10mL)溶液,向其中添加Et_3N(163mg,1.61mmol,2.0当量)。将所得溶液在室温下搅拌3小时。浓缩所得混合物。将残余物施加到使用二氯甲烷/甲醇(15:1)洗脱的硅胶柱上。这产生300mg(79%)呈黄色固体的7-[6-[4-(2-羟乙基)哌啶-1-基]吡啶-3-基]吡啶并[4,3-b]吲哚-5-羧酸叔丁酯。

[3404] 步骤3

[3405] 

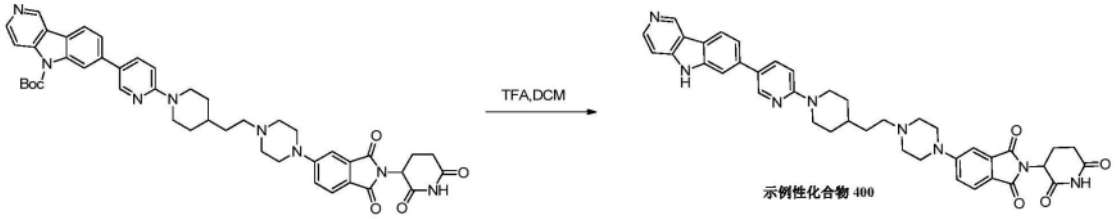
[3406] 向50-mL圆底烧瓶中放入7-[6-[4-(2-羟乙基)哌啶-1-基]吡啶-3-基]吡啶并[4,3-b]吲哚-5-羧酸叔丁酯(300mg,0.64mmol,1.0当量)的DCM(5mL)溶液,向其中添加DMP(538mg,1.27mmol,2.0当量)。将所得溶液在室温下搅拌3小时。浓缩所得混合物。将残余物施加到使用二氯甲烷/甲醇(20:1)洗脱的硅胶柱上。这产生200mg(67%)呈黄色固体的7-[6-[4-(2-氧代乙基)哌啶-1-基]吡啶-3-基]吡啶并[4,3-b]吲哚-5-羧酸叔丁酯。

[3407] 步骤4

[3408] 

[3409] 向50-mL圆底烧瓶中放入7-[6-[4-(2-氧代乙基)哌啶-1-基]吡啶-3-基]吡啶并[4,3-b]吲哚-5-羧酸叔丁酯(100mg,0.21mmol,1.0当量)和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(哌嗪-1-基)异吲哚-1,3-二酮(72.7mg,0.21mmol,1.0当量)的DCM(2mL)和MeOH(1mL)溶液,向其中添加STAB(90.1mg,0.43mmol,2.0当量)。将所得溶液在室温下搅拌1小时。然后通过添加H_2O(1mL)淬灭反应。浓缩所得混合物。将残余物施加到使用二氯甲烷/甲醇(10:1)洗脱的硅胶柱上。这产生120mg(71%)呈黄色固体的7-[6-[4-(2-[4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌嗪-1-基]乙基)哌啶-1-基]吡啶-3-基]吡啶并[4,3-b]吲哚-5-羧酸叔丁酯。

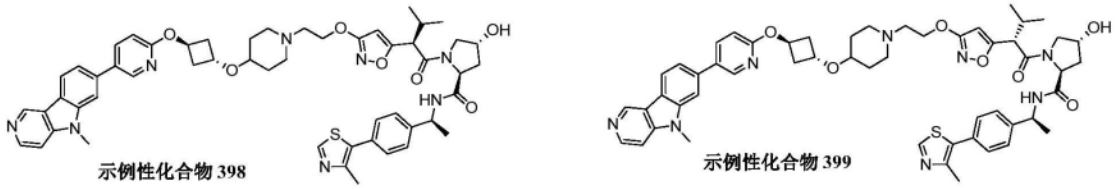
[3410] 步骤5

[3411] 

[3412] 向50-mL圆底烧瓶中放入2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-[2-[1-(5-[5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)哌啶-4-基]乙基]哌嗪-1-基)异吲哚-1、3-二酮(120mg、0.17mmol、1.0当量)的DCM(2mL)溶液、向其中添加TFA(1mL)。将所得溶液在室温下搅拌1小时。浓缩所得混合物。将粗产物通过制备型HPLC用下述条件纯化:XBridge Prep OBD C18柱30*50mm 5um;流动相A:水(0.1%FA)、流动相B:乙腈;流速:60mL/min;梯度:10分钟内27%B至58%B;254nm;这产生52.3mg(44%)呈黄色固体的2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-[2-[1-(5-[5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)哌啶-4-基]乙基]哌嗪-1-基)异吲哚-1、3-二酮。

[3413] 使用类似程序、制备下述示例性化合物:397。

[3414] 示例性化合物398和399的示例性合成

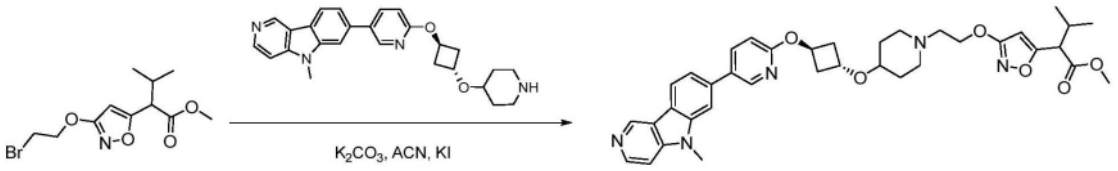
[3415] 

[3416] 步骤1

[3417]

[3418] 向250-mL圆底烧瓶中放入2-(3-羟基-1、2-噁唑-5-基)-3-甲基丁酸乙酯(1g、4.69mmol、1当量)、Cs_2CO_3(4.5g、13.81mmol、3.0当量)和1、2-二溴乙烷(2.60g、13.84mmol)的丙酮(100mL)溶液。将所得混合物在室温下搅拌过夜。然后用水(100mL)淬灭该反应。用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取所得混合物、并且将有机层合并、经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物施加到硅胶柱上、用乙酸乙酯/石油醚(3:10)洗脱。这产生600mg(40%)呈淡黄色油的2-[3-(2-溴乙氧基)-1、2-噁唑-5-基]-3-甲基丁酸乙酯。

[3419] 步骤2

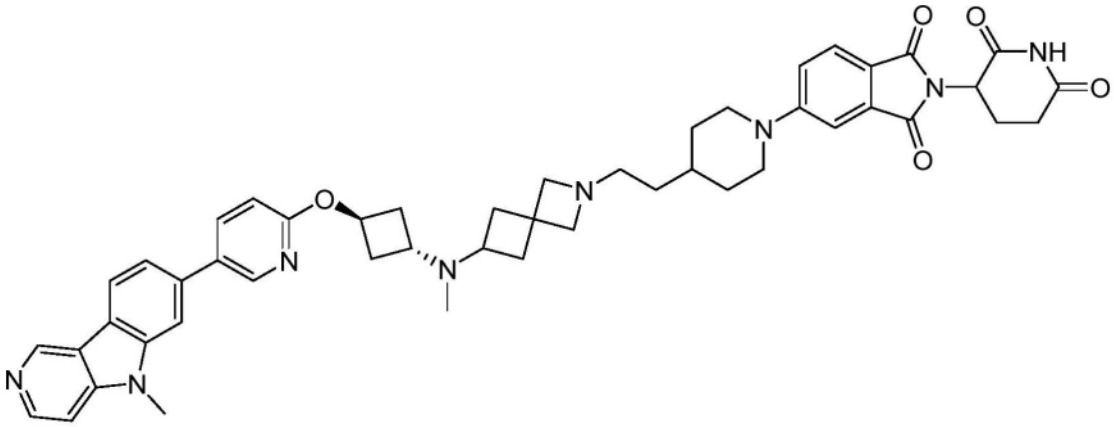
[3420] 

[3421] 向10-mL密封管中放入2-(3-乙氧基-1、2-噁唑-5-基)-3-甲基丁酸甲酯(150mg、0.66mmol、1.0当量)和[5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]-2-[(1r、3r)-3-(哌啶-4-基氧基)环丁氧基]吡啶(339mg、0.79mmol、1.2当量)的ACN(3mL)溶液、向其中添加K_2CO_3

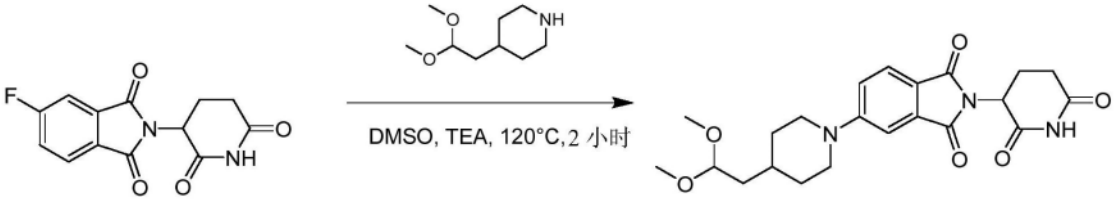
(182mg、1.32mmol、2.0当量)、KI(110mg、0.66mmol、1.0当量)。将所得溶液在120℃下在油浴中搅拌12小时。将反应混合物冷却至室温。然后通过添加30mL水来淬灭反应。用(3x50mL)乙酸乙酯萃取所得溶液。用(3x 100mL)盐水洗涤所得混合物。混合物经无水硫酸钠脱水并且真空浓缩。这产生200mg(粗制)的呈黄色油的3-甲基-2-[3-(2-[4-[(1r、3r)-3-[(5-[5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)氧基]环丁氧基]哌啶-1-基]乙氧基)-1、2-噁唑-5-基]丁酸甲酯。

[3422] 如针对示例性化合物395和396所述、将3-甲基-2-[3-(2-[4-[(1r、3r)-3-[(5-[5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)氧基]环丁氧基]哌啶-1-基]乙氧基)-1、2-噁唑-5-基]丁酸酯转化为标题化合物。

[3423] 示例性化合物401的示例性合成

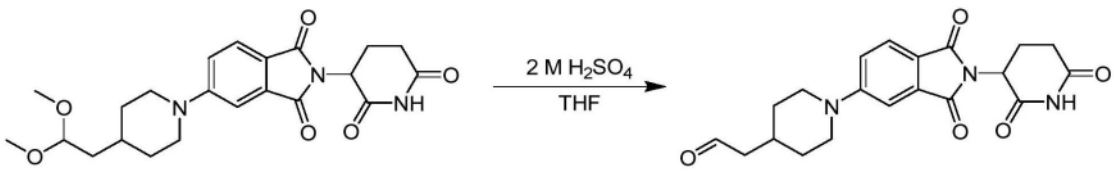
[3424] 

[3425] 步骤1

[3426] 

[3427] 向4-(2、2-二甲氧基乙基)哌啶(200mg、1.15mmol、1当量)和2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-异吲哚-1、3-二酮(318mg、1.15mmol、1当量)在二甲亚砜(2mL)中的混合物中、一次性添加N、N-二异丙基乙胺(447mg、3.46mmol、3当量)。将混合物在120℃下搅拌2小时。向混合物添加盐水(30mL)并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将有机层经硫酸钠干燥、过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=10:1至1:1)纯化残余物。获得呈黄色固体的5-[4-(2、2-二甲氧基乙基)-1-哌啶基]-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮(400mg、0.93mmol)。

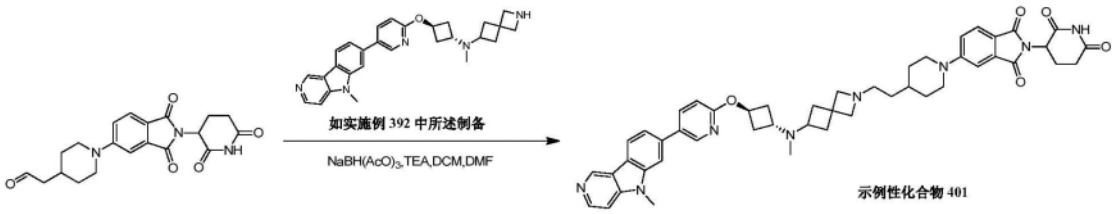
[3428] 步骤2

[3429] 

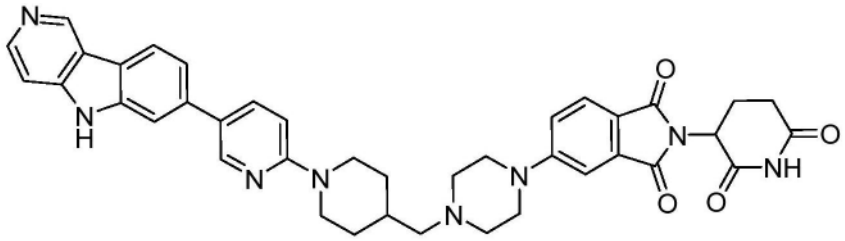
[3430] 向5-[4-(2、2-二甲氧基乙基)-1-哌啶基]-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮(120mg、0.27mmol、1当量)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中添加硫酸(2M、5mL、40当

量)。将混合物在50℃下搅拌1小时。将混合物用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取并用饱和碳酸氢钠(50mL)洗涤。将有机层用硫酸钠干燥并浓缩。获得呈黄色油的2-[1-[2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-1、3-二氧代-异吲哚啉-5-基]-4-哌啶基]乙醛(100mg、0.26mmol)并且直接用于下一步、无需进一步纯化。

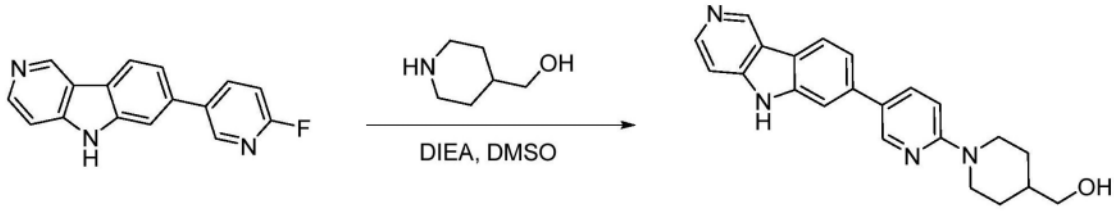
[3431] 如以下方案中所示将2-[1-[2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-1、3-二氧代-异吲哚啉-5-基]-4-哌啶基]乙醛转化为标题化合物。

[3432] 

[3433] 示例性化合物402的示例性合成

[3434] 

[3435] 步骤1

[3436] 

[3437] 向20-mL密封管中放入2-氟-5-[5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶(200mg、0.76mmol、1.0当量)的DMSO(10mL)溶液、向其中添加DIEA(196mg、1.52mmol、2.0当量)和哌啶-4-基甲醇(175mg、1.52mmol、2.0当量)。使最终反应混合物在120℃下在微波照射下加热2小时。将反应混合物冷却至室温。过滤收集固体。将滤液真空浓缩以产生200mg(粗制)呈黄色固体的[1-(5-[5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲醇。

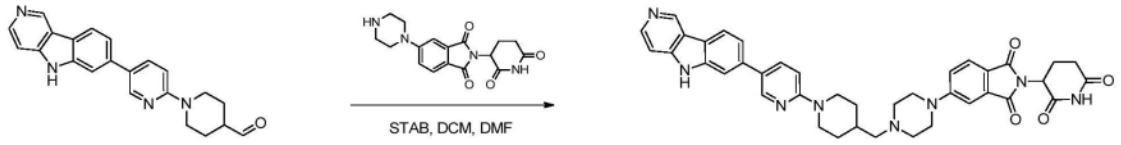
[3438] 步骤2

[3439]

[3440] 向250-mL圆底烧瓶中放入[1-(5-[5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲醇(120mg、0.34mmol、1.0当量)的DCM(50mL)溶液、向其中添加DMP(426mg、1.00mmol、3.0当量)。将所得溶液在25℃下搅拌2小时。然后通过添加50mL水来淬灭反应。将所得溶液用(3x 50mL)二氯甲烷萃取、并浓缩有机相。将残余物施加到使用二氯甲烷/甲醇(8/1)洗脱的硅胶柱上。合并所收集的级分并真空浓缩。这产生50mg(42%)呈黄色油的1-

(5-[5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)哌啶-4-甲醛。

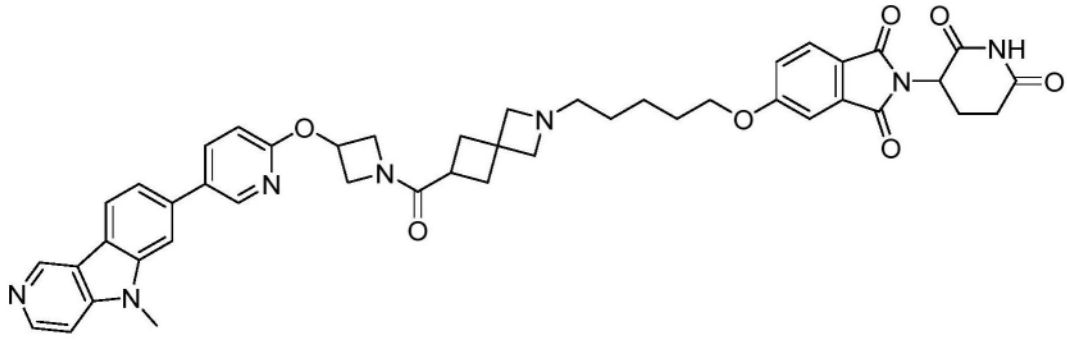
[3441] 步骤3

[3442] 

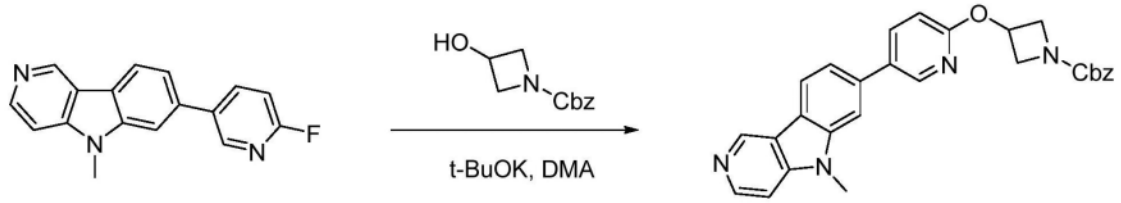
示例性化合物402

[3443] 向25-mL圆底烧瓶中放入1-(5-[5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)哌啶-4-甲醛(50mg,0.14mmol,1.0当量)和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(48mg,0.14mmol,1.0当量)的DCM(5mL)溶液,向其中添加STAB(59mg,0.28mmol,2.0当量)。将所得溶液在25℃下搅拌2小时。真空浓缩所得混合物。将粗产物通过制备型HPLC用下述条件纯化:柱,XBridge Prep OBD C18柱,19*150mm,5um;流动相A:水(含10mmol/L NH_4HCO_3)、流动相B:CH_3CN;梯度:9分钟内43%B至50%B;254nm;这产生12.1mg(13%)呈黄色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-[[1-(5-[5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮。

[3444] 示例性化合物403的示例性合成

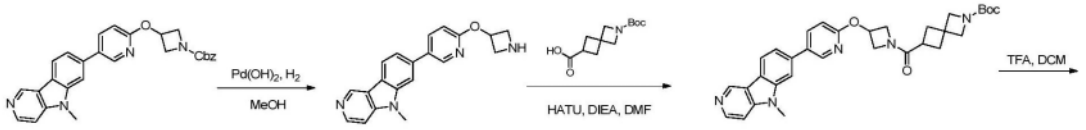
[3445] 

[3446] 步骤1

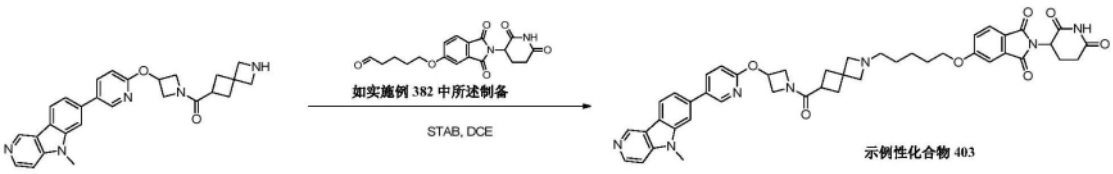
[3447] 

[3448] 向10-mL密封管中放入2-氟-5-[5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基]吡啶(500mg,1.80mmol,1.0当量)和3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸苄酯(374mg,1.80mmol,1.0当量)的DMA(5mL)溶液、t-BuOK(405mg,3.61mmol,2.0当量)。使最终反应混合物在120℃下在微波照射下加热2小时。然后通过添加50mL水来淬灭反应。用(3x 100mL)乙酸乙酯萃取所得溶液。用(3x 100mL)盐水洗涤所得混合物。将混合物经无水硫酸钠脱水并浓缩。这产生500mg(粗制)的呈黄色油的3-[(5-[5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)氧基]氮杂环丁烷-1-羧酸苄酯。

[3449] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员通常已知的程序将3-[(5-[5-甲基-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)氧基]氮杂环丁烷-1-羧酸苄酯转化为标题化合物。



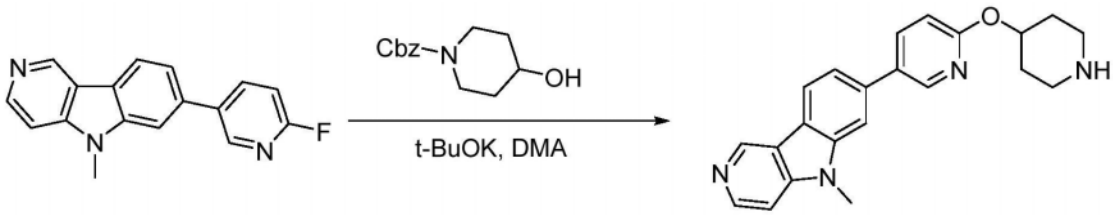
[3450]



[3451] 示例性化合物404的示例性合成

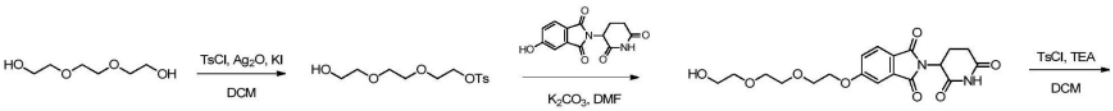
[3452] 步骤1

[3453]

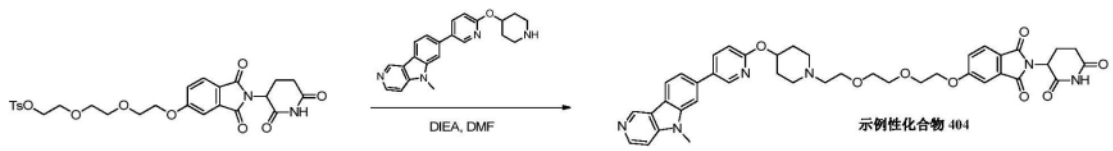


[3454] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的25-mL密封管中放入2-氟-5-[5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶(500mg、1.80mmol、1.0当量)和4-羟基哌啶-1-羧酸苄酯(636mg、2.71mmol、1.5当量)的DMA(10mL)溶液、向其中添加t-BuOK(405mg、3.61mmol、2.0当量)。使最终反应混合物在120℃下在微波照射下加热3小时。将反应混合物冷却至室温。将残余物施加到硅胶柱上、用DCM:MeOH＝20:1至5:1洗脱。将收集的级分合并并浓缩、并且通过制备型TLC(DCM:MeOH＝7:1)再次纯化残余物。这产生140mg(22%)呈黄色油的5-[5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]-2-(哌啶-4-基氧基)吡啶。

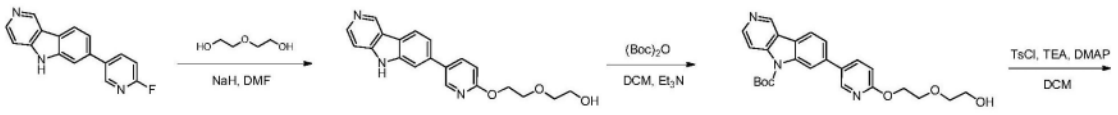
[3455] 根据下文方案使用US 20180125821、以上其他实施例中描述的和本领域技术人员通常已知的程序将5-[5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]-2-(哌啶-4-基氧基)吡啶转化为标题化合物。



[3456]



[3457] 下述实施例使用Crew、A.等人在US 20180125821中描述的并且通过以下方案例示的程序制备:示例性化合物405和示例性化合物407。

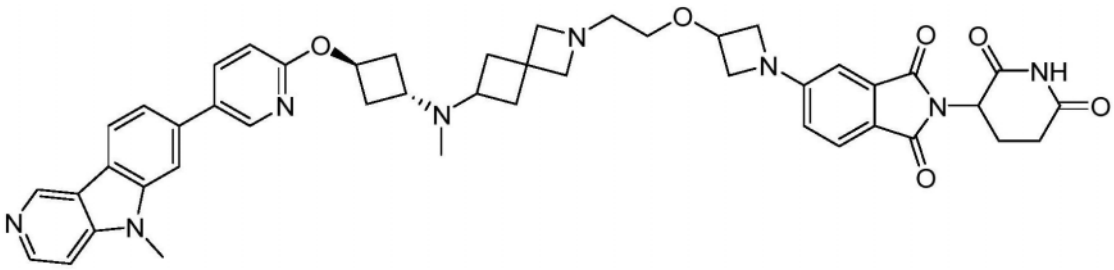


[3458]

示例性化合物405

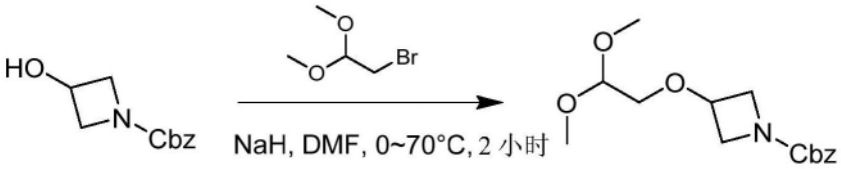
[3459] 示例性化合物406的示例性合成

[3460]



[3461] 步骤1

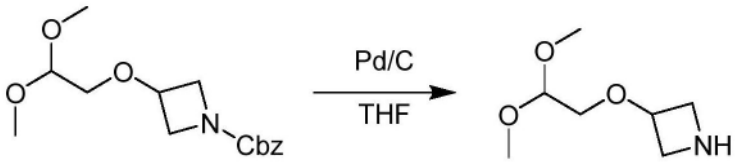
[3462]



[3463] 在0℃下向3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸苄酯(500mg、2.41mmol、1当量)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中添加氢化钠(96mg、2.41mmol、60％在矿物油中、1当量)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。然后添加2-溴-1,1-二甲氧基-乙烷(1.22g、7.24mmol、3当量)、并将反应混合物在80℃下搅拌2小时。添加水(100mL)淬灭混合物、用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取、将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯＝10:0至3:1)纯化残余物。获得呈无色油的化合物3-(2,2-二甲氧基乙氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸苄酯(400mg、1.35mmol、56％收率)。

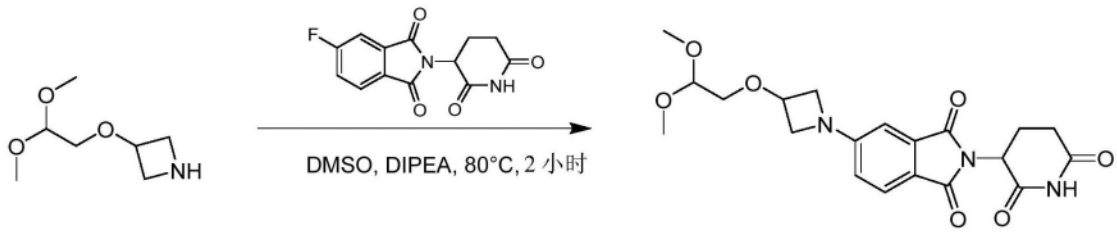
[3464] 步骤2

[3465]



[3466] 在氮气下、向3-(2,2-二甲氧基乙氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸苄酯(300mg、1.02mmol、1当量)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中添加10％钯碳(100mg)。将悬浮液真空脱气并用氢气吹扫数次。将混合物在氢气(15psi)下在25℃下搅拌12小时。过滤混合物并减压浓缩。获得呈无色油的所需粗产物3-(2,2-二甲氧基乙氧基)氮杂环丁烷(150mg、0.93mmol)并且直接用于下一步。

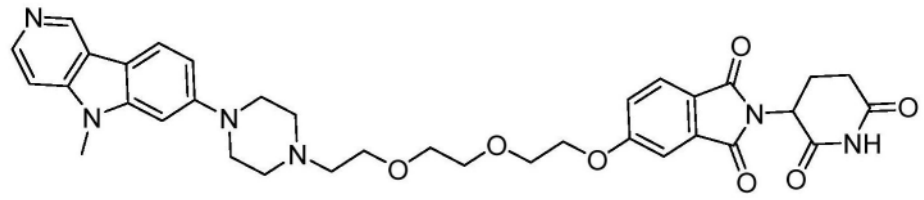
[3467] 步骤3

[3468] 

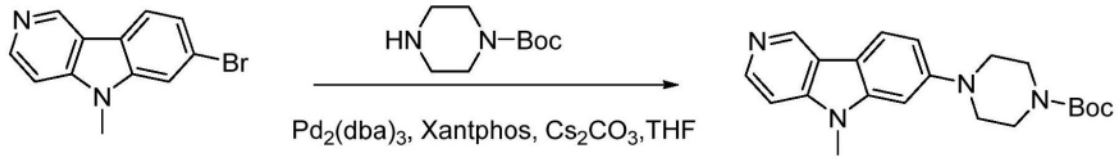
[3469] 向3-(2、2-二甲氧基乙氧基)氮杂环丁烷(150mg、0.93mmol、1当量)在二甲亚砜(3mL)中的溶液中添加2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-异吲哚啉-1、3-二酮(308mg、1.12mmol、1.2当量)和N、N-二异丙基乙胺(240mg、1.86mmol、2当量)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物倒入水(3mL)中、用乙酸乙酯(6mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(3mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩滤液。将粗产物通过制备型TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化。获得呈黄色油的所需产物5-[3-(2、2-二甲氧基乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮(200mg)。

[3470] 如针对示例性化合物401所述、将5-[3-(2、2-二甲氧基乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮转化为标题化合物。

[3471] 示例性化合物408的示例性合成

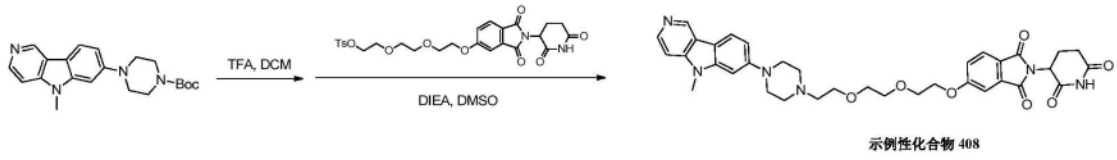
[3472] 

[3473] 步骤1

[3474] 

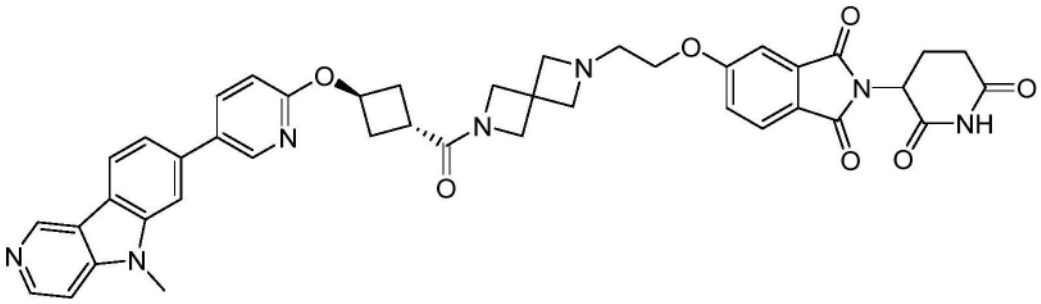
[3475] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的50-mL圆底烧瓶中放入7-溴-5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚(100mg、0.38mmol、1.0当量)、哌嗪-1-羧酸叔丁酯(107mg、0.57mmol、1.5当量)、$Pd_2(dba)_3$(70mg、0.08mmol、0.2当量)、Xantphos(44mg、0.08mmol、0.2当量)和Cs_2CO_3(373mg、1.15mmol、3.0当量)的THF(10mL)溶液。将所得溶液在90℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温。滤出固体。将所得溶液用(3x 30mL)乙酸乙酯萃取、经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物施加到硅胶柱上、用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱。这产生80mg(57%)呈固体的4-[5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯。

[3476] 如下文所示并且使用US 20180125821中和针对以上其他实施例描述的程序、将4-[5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯转化为标题化合物。

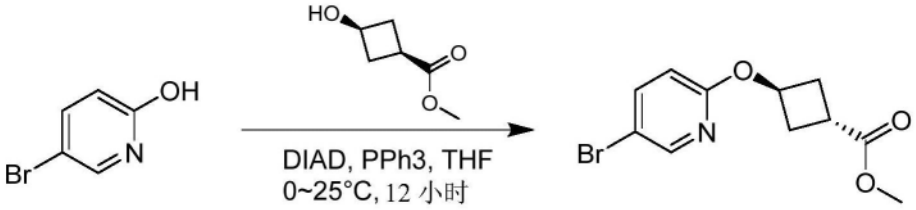
[3477] 

示例性化合物 408

[3478] 示例性化合物409的示例性合成

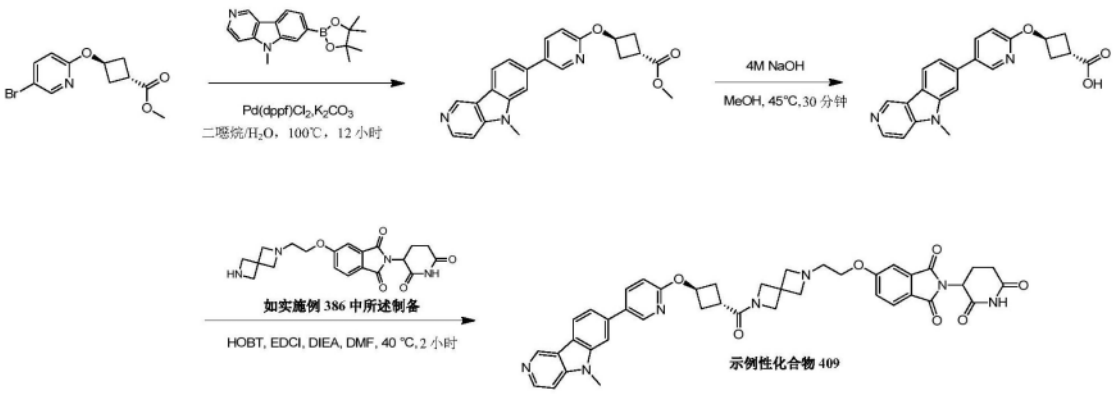
[3479] 

[3480] 步骤1

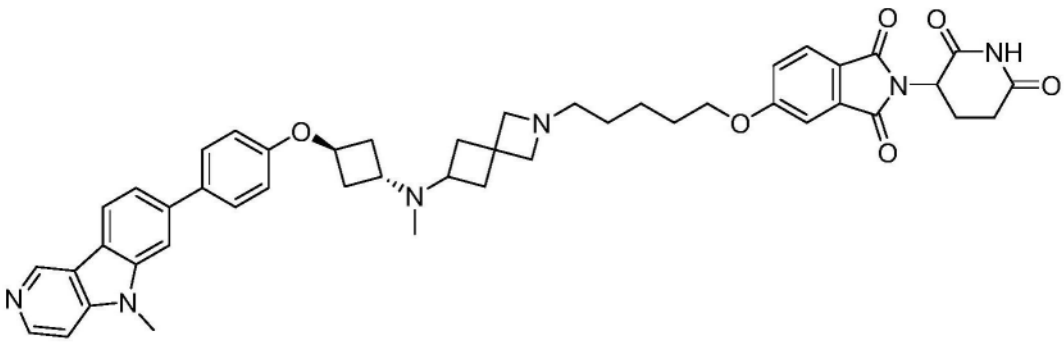
[3481] 

[3482] 在0℃下、向5-溴吡啶-2-醇(2.94g、16.90mmol、1.1当量)、三苯基膦(4.84g、18.44mmol、1.2当量)和3-羟基环丁烷羧酸甲酯(2.00g、15.37mmol、1当量)在四氢呋喃(40mL)中的混合物中添加偶氮二羧酸二异丙酯(4.66g、23.05mmol、4.48mL、1.5当量)。然后将混合物在25℃下搅拌12小时。添加水(200mL)淬灭混合物、用乙酸乙酯(40mL x 4)萃取、并将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=100:1至30:1)纯化。获得呈无色油的化合物3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁烷羧酸甲酯(4g、13.98mmol、90%收率)。

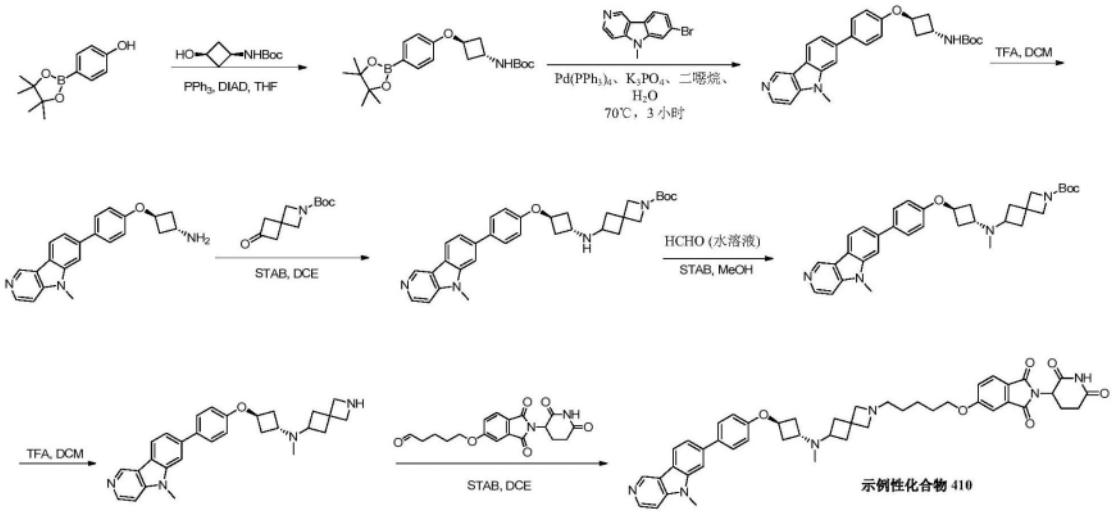
[3483] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序、将3-[(5-溴-2-吡啶基)氧基]环丁烷羧酸甲酯转化为标题化合物。

[3484] 

[3485] 示例性化合物410的示例性合成

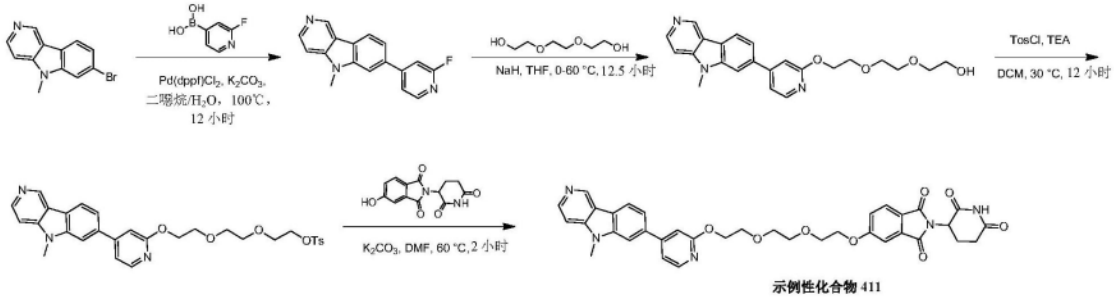
[3486] 

[3487] 根据下文方案使用与针对以上其他实施例描述的和本领域技术人员通常已知的那些类似的程序制备。

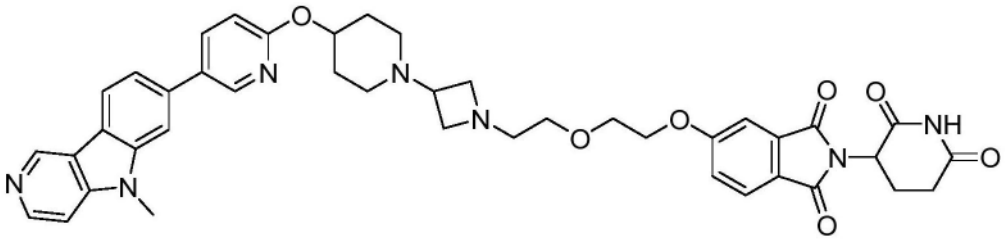
[3488] 

[3489] 示例性化合物411的示例性合成

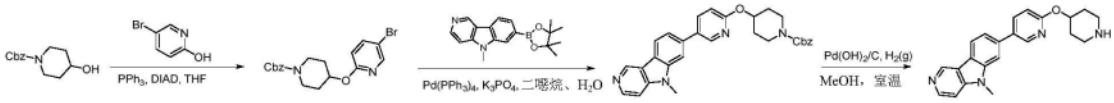
[3490] 根据下文方案使用与针对以上其他实施例描述的和本领域技术人员通常已知的那些类似的程序制备。

[3491] 

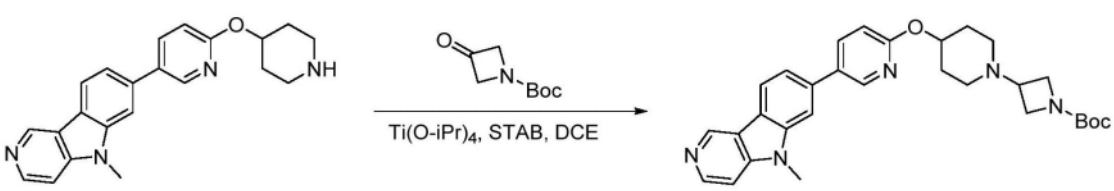
[3492] 示例性化合物412的示例性合成

[3493] 

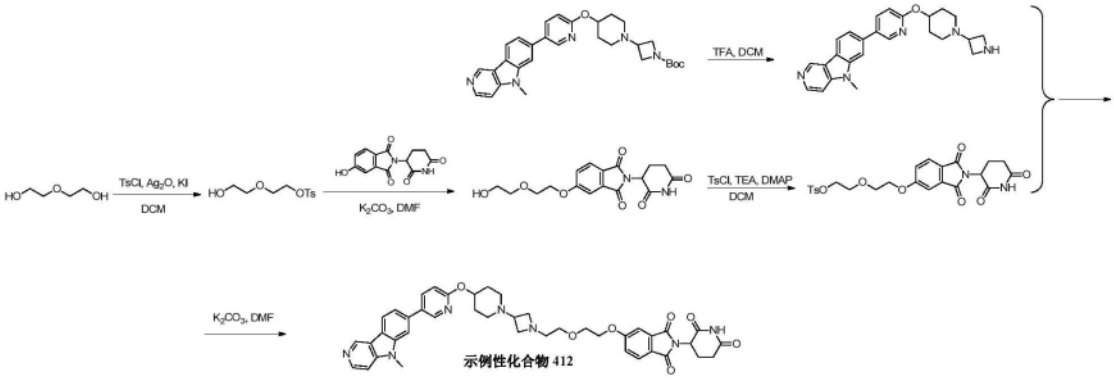
[3494] 根据下文方案使用来自以上其他实施例和本领域技术人员通常已知的程序、制备5-甲基-7-(6-(哌啶-4-基氧基)吡啶-3-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚。

[3495] 

[3496] 步骤4

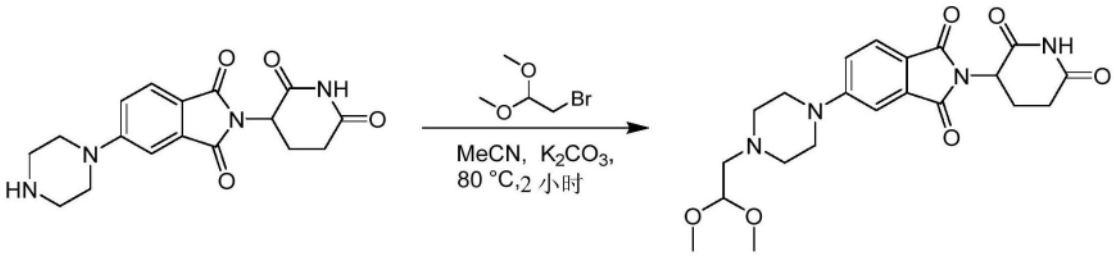
[3497] 

[3498] 向50-mL圆底烧瓶中、放入5-[5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]-2-(哌啶-4-基氧基)吡啶(300mg、0.84mmol、1.0当量)和3-氧代氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(716mg、4.19mmol、5.0当量)的DCM(10.00mL)溶液、向其中添加Ti(Oi-Pr)$_4$(0.5mL)和STAB(532mg、2.51mmol、3.0当量)。将所得溶液在40℃下搅拌16小时。浓缩所得混合物。将残余物施加到硅胶柱上、用二氯甲烷/甲醇(100:0至24:1)洗脱。这产生240mg(56%)呈黄色固体的3-[4-[(5-[5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯。

[3499] 

[3500] 示例性化合物413的示例性合成

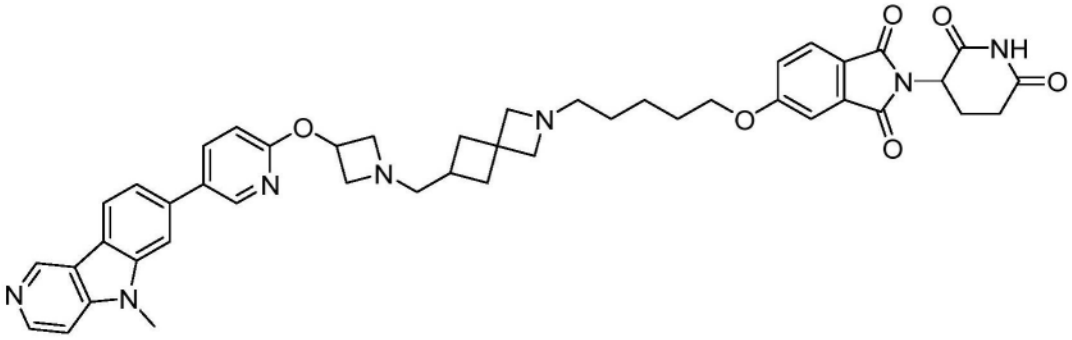
[3501] 步骤1

[3502] 

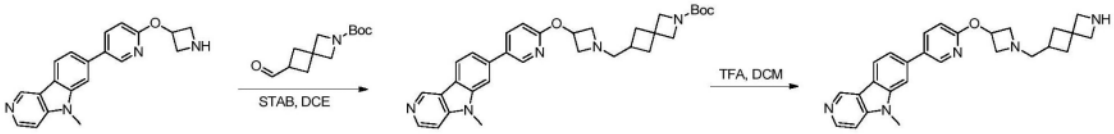
[3503] 向2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-5-哌嗪-1-基-异吲哚啉-1、3-二酮(500mg、1.32mmol、1当量、盐酸盐)在乙腈(20mL)中的混合物添加二异丙基乙胺(511mg、3.96mmol、3当量)、碘化钾(21mg、0.13mmol、0.1当量)和2-溴-1、1-二甲氧基-乙烷(271mg、1.60mmol、1.22当量)。将该混合物在80℃下搅拌2小时。过滤混合物并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷:甲醇=1:0至50:1)纯化残余物。获得呈黄色油的化合物5-[4-(2、2-二甲氧基乙基)哌嗪-1-基]-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮(120mg、0.27mmol、21%收率)。

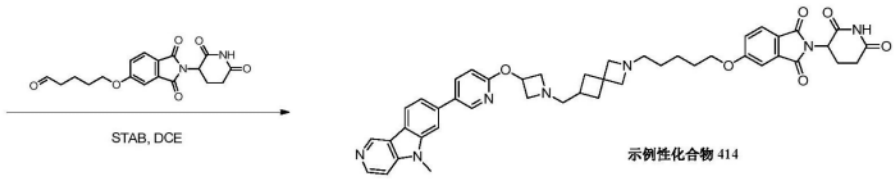
[3504] 使用与针对示例性化合物401描述的那些类似的程序、将5-[4-(2、2-二甲氧基乙基)哌嗪-1-基]-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮转化为标题化合物。

[3505] 示例性化合物414的示例性合成

[3506] 

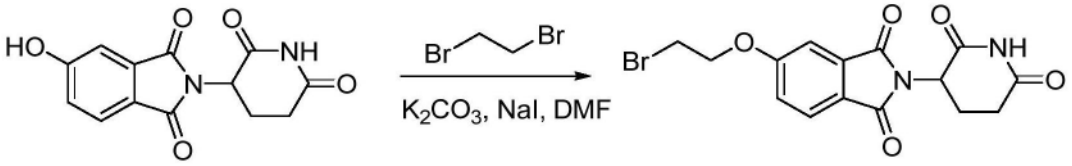
[3507] 根据下文方案使用与针对以上其他实施例描述的和本领域技术人员通常已知的那些类似的程序制备。



[3508] 

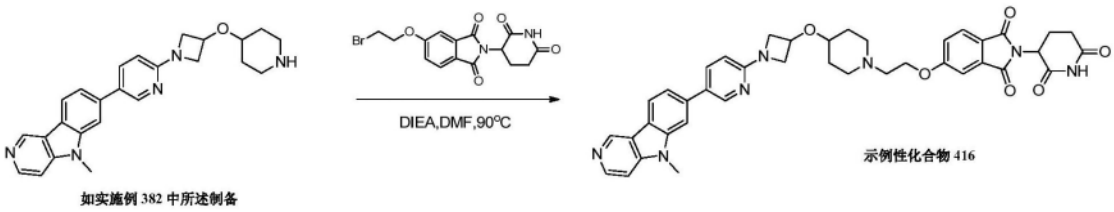
[3509] 示例性化合物416的示例性合成

[3510] 步骤1

[3511] 

[3512] 在室温下在氮气下、向2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-羟基-2、3-二氢-1H-异吲哚-1、3-二酮(300.00mg、1.094mmol、1.00当量)在DMF中的搅拌溶液中滴加K_2CO_3(454mg、3.28mmol、3.0当量)、1、2-二溴乙烷(617mg、3.28mmol、3.0当量)和NaI(16.4mg、0.11mmol、0.10当量)。将所得混合物在60℃下在氮气气氛下搅拌2小时。将所得混合物用水稀释并用EtOAc(50mL)萃取。将合并的有机层用水(3x 30mL)洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后、减压浓缩滤液。将残余物通过制备型TLC(PE/EtOAc 1:2)纯化、获得呈黄色固体的5-(2-溴乙氧基-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-2、3-二氢-1H-异吲哚-1、3-二酮(190mg、46%)。

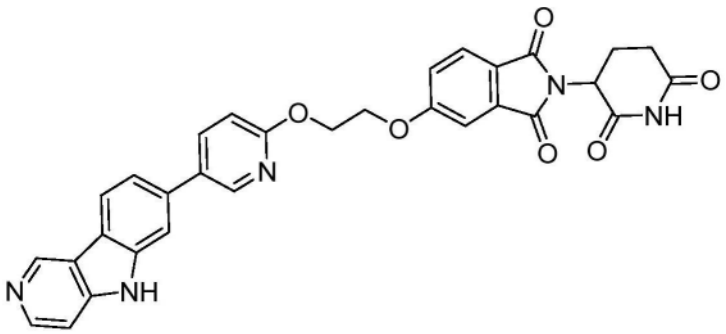
[3513] 步骤2

[3514] 

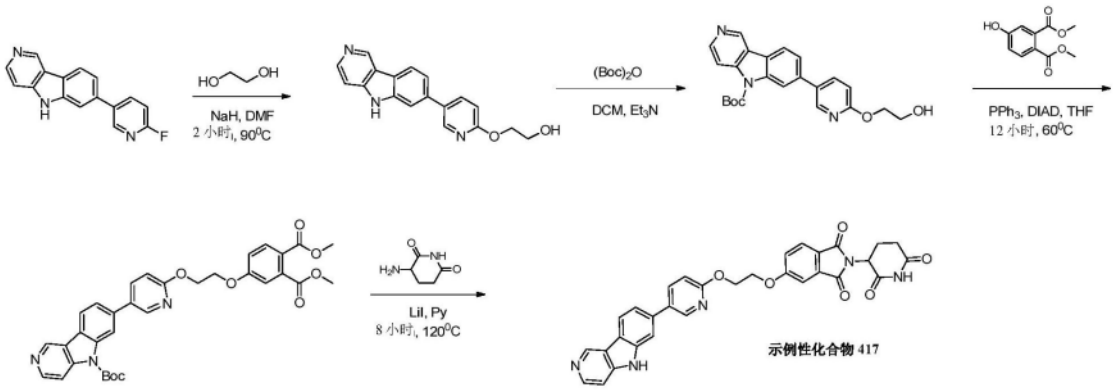
[3515] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的50-mL圆底烧瓶中、放入3-[6-(2-溴乙氧基)-1-氧代-3H-异吲哚-2-基]哌啶-2、6-二酮(99mg、0.27mmol、1.0当量)和5-[5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]-2-[3-(哌啶-4-基氧基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶(90mg、0.22mmol、0.8当

量)的DMF(2.00mL)溶液、向其中添加DIEA(84mg、0.65mmol、2.4当量)。将所得溶液在90℃下搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温。将粗产物通过制备型HPLC用下述条件纯化:XBridge Prep OBD C18柱30*50mm 5um;流动相A:水(0.1%FA)、流动相B:乙腈;流速:60mL/min;梯度:9分钟内3%B至20%B;254nm;这产生21.4mg(11%)呈白色固体的2-(2、6-二氧哌啶-3-基)-5-[2-(4-[[1-(5-[5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]氧基]哌啶-1-基)乙氧基]异吲哚-1、3-二酮。

[3516] 示例性化合物417的示例性合成

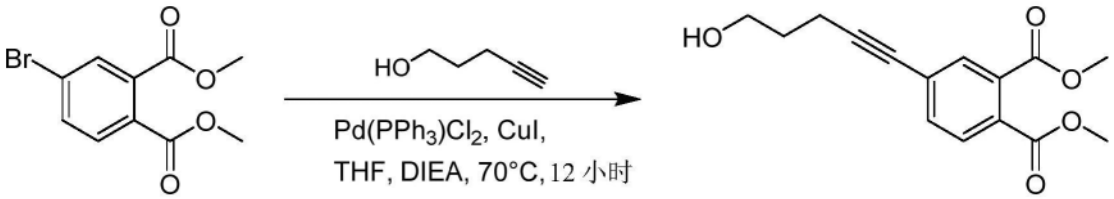
[3517] 

[3518] 根据下文方案使用与针对以上其他实施例描述的和本领域技术人员通常已知的那些类似的程序制备。

[3519] 

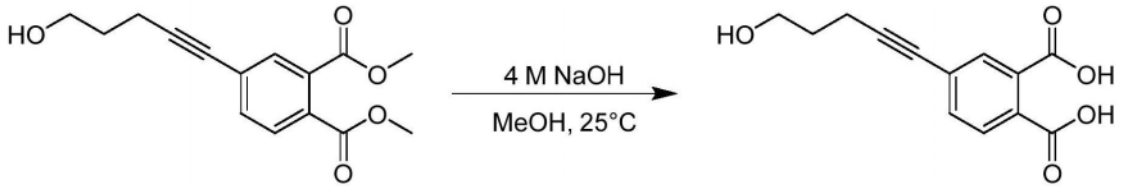
[3520] 示例性化合物418的示例性合成

[3521] 步骤1

[3522] 

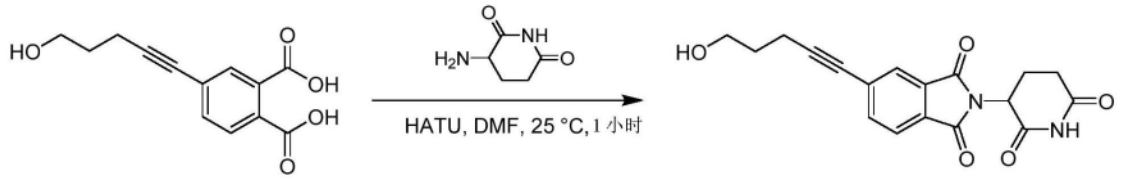
[3523] 将4-溴苯-1、2-二羧酸二甲酯(5g、18.3mmol、1当量)、戊-4-炔-1-醇(4.62g、54.9mmol、3当量)、碘化铜(348mg、1.83mmol、0.1当量)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(2.57g、3.66mmol、0.2当量)和二异丙基乙胺(23.7g、183.1mmol、10当量)在四氢呋喃(100mL)中的混合物脱气、然后在氮气下加热至70℃、保持12小时。减压浓缩该混合物。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=12:1至3:1)纯化。获得呈褐色油的4-(5-羟基戊-1-炔基)苯-1、2-二羧酸二甲酯(4g、14.48mmol、79%收率)。

[3524] 步骤2

[3525] 

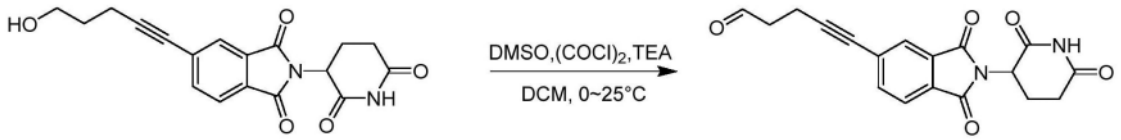
[3526] 向4-(5-羟基戊-1-炔基)苯-1,2-二羧酸二甲酯(500mg,1.81mmol,1当量)在甲醇(5mL)中的溶液中添加氢氧化钠(4M,2.2mL,5当量)。将混合物在40℃下搅拌1小时。用HCl水溶液(1M,4mL)将反应混合物的pH调节至5。用乙酸乙酯(8mL x 3)萃取反应混合物。将合并的有机层用盐水(16mL x 2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩滤液。粗产物直接用于下一步。获得呈黄色油的所需粗产物4-(5-羟基戊-1-炔基)邻苯二甲酸(400mg,1.45mmol)并直接用于下一步。

[3527] 步骤3

[3528] 

[3529] 向4-(5-羟基戊-1-炔基)邻苯二甲酸(300mg,1.21mmol,1当量)和3-氨基哌啶-2,6-二酮(238mg,1.45mmol,1.2当量,盐酸盐)在N,N-二甲基甲酰胺(6mL)中的溶液中添加O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(919mg,2.42mmol,2当量)和三乙胺(611mg,6.04mmol,当量)。将混合物在50℃下搅拌2小时。将反应混合物倒入水(1mL)中,用乙酸乙酯(2mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(1mL x 2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩滤液。通过制备型TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化粗产物。获得呈黄色油的所需产物2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-(5-羟基戊-1-炔基)异吲哚啉-1,3-二酮(150mg,0.43mmol,35%收率)。

[3530] 步骤4

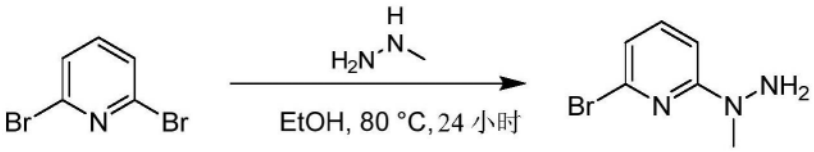
[3531] 

[3532] 在氮气下,在-68℃下,在1小时内,向草酰氯(223mg,1.76mmol,0.15mL,3当量)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中滴加二甲亚砜(183mg,2.35mmol,0.18mL,4当量)的二氯甲烷(2mL)溶液。将混合物在-68℃下搅拌0.5小时。然后将2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-(5-羟基戊-1-炔基)异吲哚啉-1,3-二酮(0.2g,0.58mmol,1当量)的二氯甲烷(2mL)溶液在-68℃下滴加到混合物中,保持1小时。将混合物搅拌0.5小时后,将三乙胺(475mg,4.70mmol,8当量)滴加到混合物中。将混合物在-68℃下搅拌0.5小时。向混合物中添加饱和氯化铵(30mL),并用二氯甲烷(30mL x 2)萃取混合物。将有机层经硫酸钠干燥并浓缩。用硅胶色谱法(二氯甲烷:甲醇=1:0至10:1)纯化残余物。获得呈黄色油的5-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]戊-4-醛(150mg,0.44mmol,75%收率)。

[3533] 如针对示例性化合物401所述,将二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]戊-4-醛转化为标题化合物。

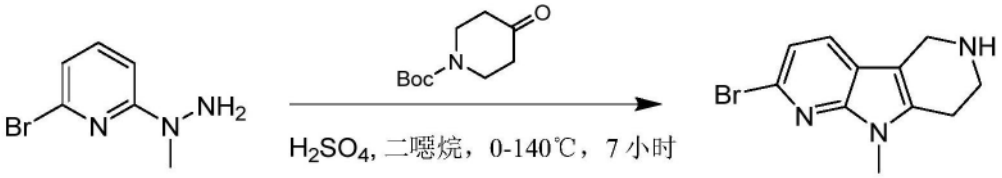
[3534] 示例性化合物419的示例性合成

[3535] 步骤1

[3536] 

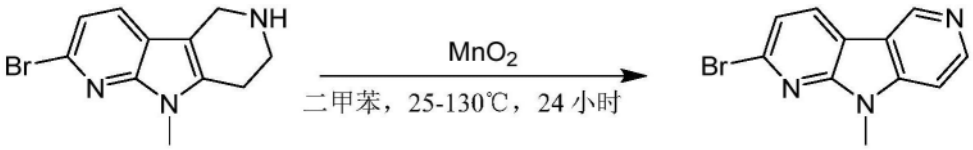
[3537] 向2、6-二溴吡啶(30g、126.64mmol、1当量)在乙醇(150mL)中的溶液中添加甲基肼(72.93g、633.20mmol、5当量)。将混合物加热至80℃并在此温度下搅拌24小时。将反应混合物浓缩、并将粗产物通过制备型HPLC纯化(柱:Kromasil Eternity XT 250*80mm*10um;流动相:[水(10mM NH4HCO3)-ACN];B%:25%-50%、30分钟/80%分钟)。获得呈红色油的所需产物1-(6-溴-2-吡啶基)-1-甲基-肼(20g、98.98mmol、78%收率)。

[3538] 步骤2

[3539] 

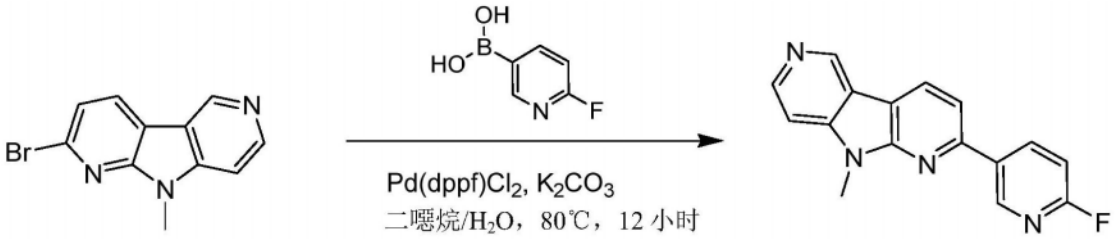
[3540] 在0℃下向1-(6-溴-2-吡啶基)-1-甲基-肼(10g、49.49mmol、1当量)和4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(10.85g、54.44mmol、1.1当量)在二噁烷(100mL)中的溶液中添加硫酸(18M、15mL、5.46当量)。然后将混合物在140℃下搅拌7小时。将反应混合物冷却至25℃、丢弃有机层、并添加冰水(150mL)。搅拌混合物、直到胶状物质溶解。然后通过添加固体氢氧化钠将反应混合物的pH调节至pH=12-13。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟、通过过滤收集沉淀并用水(15mL)洗涤。将沉淀悬浮于丙-2-醇(80mL)中并回流加热10分钟。将反应混合物过滤、用丙-2-醇(100mL)洗涤沉淀、并蒸发合并的滤液。通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷:甲醇=1:0至20:1)纯化残余物。获得呈黄色固体的所需产物2-溴-9-甲基-6、7、8、9-四氢-5H-吡咯并[2、3-b:4、5-c']联吡啶(2.3g、8.64mmol、17%收率)。

[3541] 步骤3

[3542] 

[3543] 在25℃下、向2-溴-9-甲基-6、7、8、9-四氢-5H-吡咯并[2、3-b:4、5-c']联吡啶(4.6g、17.28mmol、1当量)在二甲苯(350mL)中的混合物中添加二氧化锰(15.03g、172.84mmol、10当量)。将混合物在130℃下搅拌24小时。过滤反应混合物且浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷:甲醇=1:0至10:1)纯化残余物。获得呈黄色固体的所需产物2-溴-9-甲基-9H-吡咯并[2、3-b:4、5-c']联吡啶(2.4g、8.22mmol、47%收率)。

[3544] 步骤4

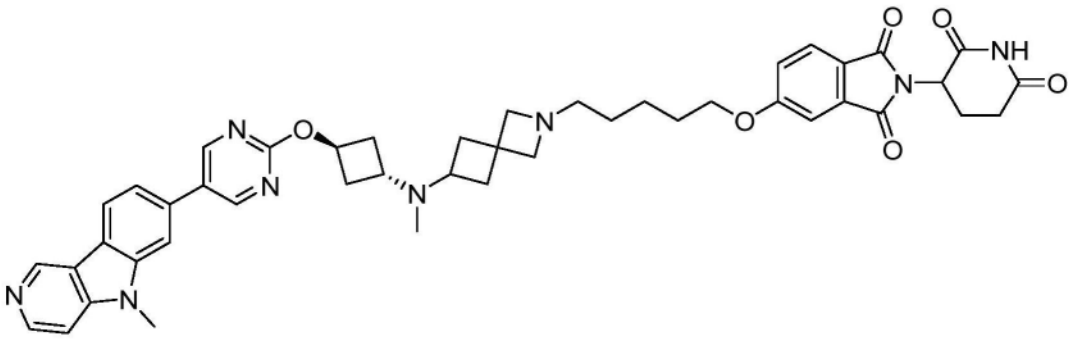
[3545] 

[3546] 将2-溴-9-甲基-9H-吡咯并[2,3-b:4,5-c']联吡啶(1.2g,4.58mmol,1当量)、(6-氟-3-吡啶基)硼酸(709mg,5.04mmol,1.1当量)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(335mg,0.45mmol,0.1当量)和碳酸钾(1.27g,9.16mmol,2当量)在二噁烷(100mL)和水(10mL)中的混合物脱气,然后在氮气下加热至80℃,保持12小时。将混合物过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷:甲醇=1:0至10:1)纯化。获得呈褐色固体的化合物2-(6-氟吡啶-3-基)-9-甲基-9H-吡咯并[2,3-b:4,5-c']联吡啶(1.2g,4.31mmol,94%收率)。

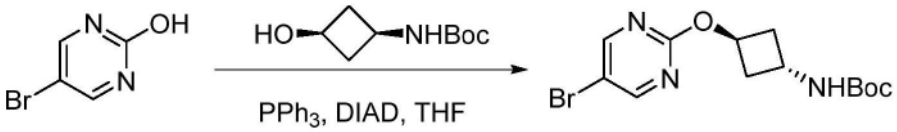
[3547] 使用针对示例性化合物405和411描述的程序将2-(6-氟吡啶-3-基)-9-甲基-9H-吡咯并[2,3-b:4,5-c']联吡啶转化为标题化合物。

[3548] 使用类似程序,制备下述示例性化合物:420,421,422,427。

[3549] 示例性化合物423的示例性合成

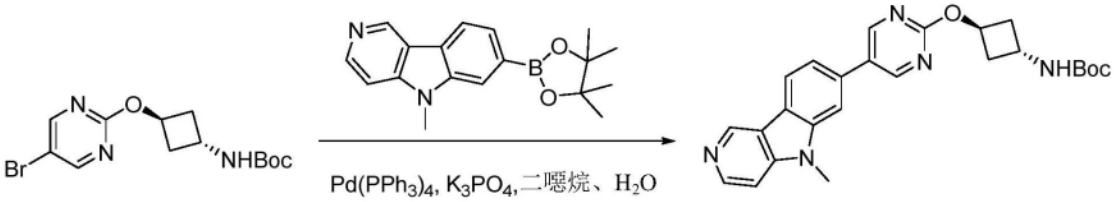
[3550] 

[3551] 步骤1

[3552] 

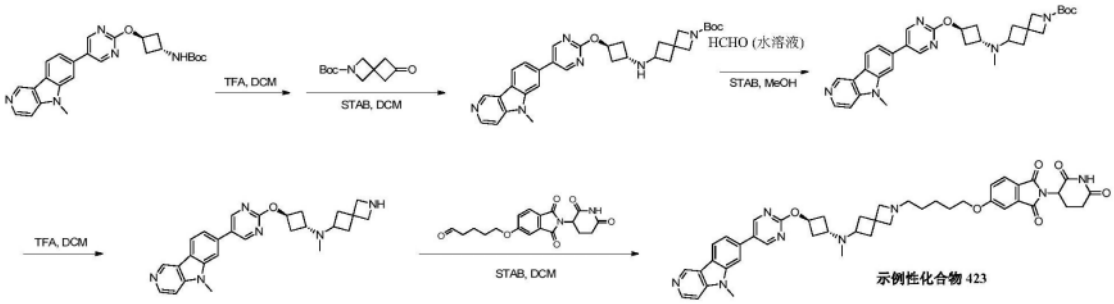
[3553] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的50-mL圆底烧瓶中放入5-溴嘧啶-2-醇(500mg,2.86mmol,1.0当量)、N-(3-羟基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(535mg,2.86mmol,1.0当量)和PPh_3(1124mg,4.29mmol,1.5当量)的THF(20mL)溶液。在这之后在5分钟内在0℃下边搅拌边滴加DIAD(872mg,4.32mmol,1.5当量)在THF(10mL)中的溶液。将所得溶液在60℃下搅拌2小时。用20mL H_2O稀释所得溶液。将所得溶液用(2x 30mL)乙酸乙酯萃取,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物施加到硅胶柱上,用乙酸乙酯/己烷(1:1)洗脱。这产生400mg(41%)呈白色固体的N-[3-[(5-溴嘧啶-2-基)氧基]环丁基]氨基甲酸叔丁酯。

[3554] 步骤2

[3555] 

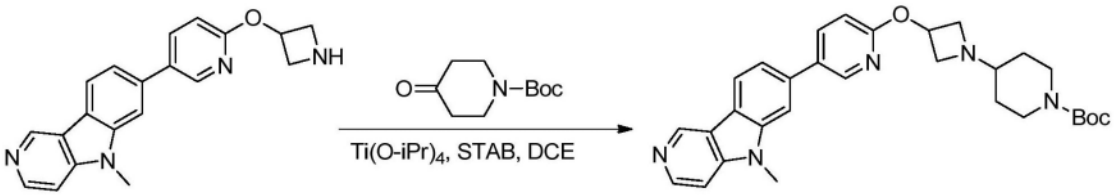
[3556] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的50-mL圆底烧瓶中、放入N-[(1r、3r)-3-[(5-溴嘧啶-2-基)氧基]环丁基]氨基甲酸叔丁酯(445mg、1.29mmol、1.0当量)、5-甲基-7-(4、4、5、5-四甲基-1、3、2--二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶并[4、3-b]吲哚(398mg、1.29mmol、1.0当量)、$Pd(PPh_3)_4$(149mg、0.13mmol、0.1当量)、K_3PO_4(549mg、2.59mmol、2.0当量)的二噁烷(10mL)和H_2O(2mL)溶液。将所得溶液在90℃下搅拌2小时。然后通过添加10mL水来淬灭反应。将所得溶液用(2x 10mL)乙酸乙酯萃取、经无水硫酸钠干燥并浓缩。这产生400mg(粗制)的呈黄色固体的N-[(1r、3r)-3-[(5-[5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]嘧啶-2-基)氧基]环丁基]氨基甲酸叔丁酯。

[3557] 根据下文方案使用与针对以上其他实施例描述的和本领域技术人员通常已知的那些类似的程序、将N-[(1r、3r)-3-[(5-[5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]嘧啶-2-基)氧基]环丁基]氨基甲酸叔丁酯转化为标题化合物。

[3558] 

[3559] 示例性化合物424的示例性合成

[3560] 步骤1

[3561] 

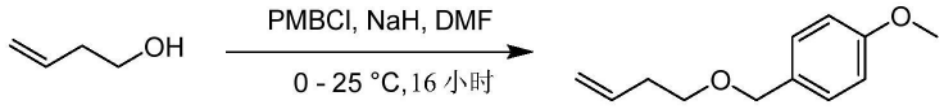
[3562] 如实施例403中所述制备

[3563] 向25-mL圆底烧瓶中、放入2-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-5-[5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶(200mg、0.60mmol、1.0当量)和4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(121mg、0.61mmol、1.0当量)的DCE(10mL)溶液、向其中添加$Ti(Oi\text{-}Pr)_4$(86mg、0.30mmol、0.5当量)、STAB(257mg、1.21mmol、2.0当量)。将所得溶液在25℃下搅拌5小时。真空浓缩所得混合物。将残余物施加到使用二氯甲烷/甲醇(8/1)洗脱的硅胶柱上。这产生140mg(45%)呈黄色油的4-[3-[(5-[5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)氧基]氮杂环丁烷-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯。

[3564] 如针对示例性化合物423的最后两个步骤所述、将4-[3-[(5-[5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)氧基]氮杂环丁烷-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯转化为标题化合物。

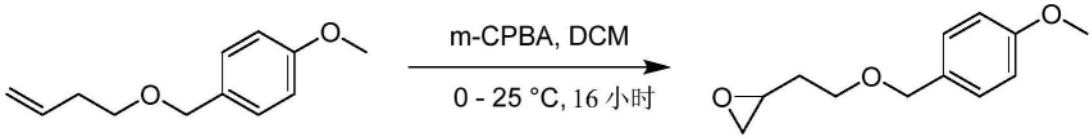
[3565] 示例性化合物425的示例性合成

[3566] 步骤1

[3567] 

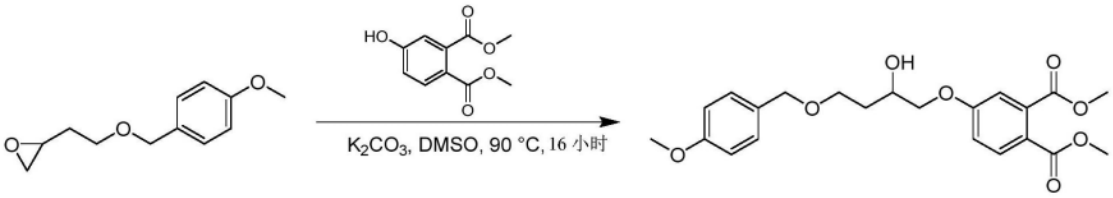
[3568] 在0℃下向丁-3-烯-1-醇(7.30g、101.24mmol、1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(105mL)中的混合物中添加氢化钠(4.86g、121.49mmol、60%在矿物油中、1.2当量)、并将混合物在氮气下搅拌0.5小时。然后在0℃下向混合物中添加1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(15.06g、96.18mmol、0.95当量)、并将其升温至25℃并搅拌12小时。将混合物倒入饱和氯化铵溶液(200mL)中并搅拌15分钟。用乙酸乙酯(200mL×3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(200mL×3)洗涤、用无水硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=200/1至20/1)纯化残余物、获得呈黄色油的1-(丁-3-烯氧基甲基)-4-甲氧基-苯(15.80g、82.18mmol、81%收率)。

[3569] 步骤2

[3570] 

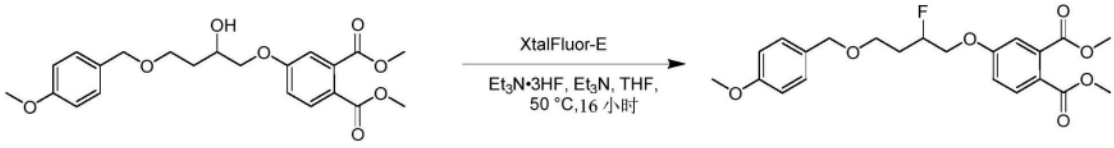
[3571] 在0℃下在氮气下、向1-(丁-3-烯氧基甲基)-4-甲氧基-苯(15.8g、82.18mmol、1.00当量)在二氯甲烷(300mL)中的混合物中添加3-氯过氧苯甲酸(26.70g、131.49mmol、85%纯度、1.60当量)。将混合物在0℃下搅拌30分钟、然后加热至25℃并搅拌6小时。添加饱和硫代硫酸钠水溶液(200mL)、并将混合物在25℃下再搅拌0.5小时。用二氯甲烷(200mL)萃取混合物。将合并的有机相用盐水(200mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、然后过滤。将滤液真空浓缩、并且通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100:1至10:1)纯化残余物、获得呈黄色油的2-[2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]乙基]环氧乙烷(10.0g、48.02mmol、58%收率)。

[3572] 步骤3

[3573] 

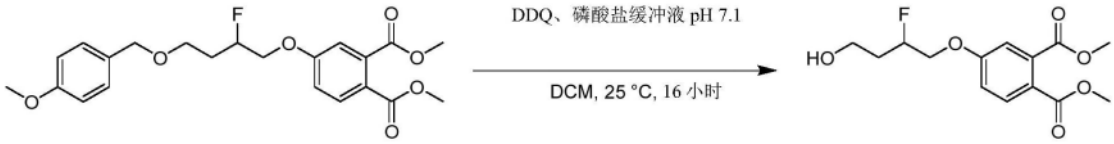
[3574] 在氮气下、向4-羟基苯-1、2-二羧酸二甲酯(11.10g、52.82mmol、1.10当量)和2-[2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]乙基]环氧乙烷(10g、48.02mmol、1.00当量)在DMSO(100mL)中的混合物中一次性添加碳酸钾(13.27g、96.04mmol、2当量)。将混合物加热至90℃且搅拌16小时。将反应混合物冷却至25℃、倒入水(100mL)中并搅拌15分钟。将水相用乙酸乙酯(200mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(200mL×3)洗涤、用无水硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 250*50mm*10um;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:32acn%-62acn%、30分钟)纯化残余物。获得呈黄色油的4-[2-羟基-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]丁氧基]苯-1、2-二羧酸二甲酯(3.98g、9.51mmol、19%收率)。

[3575] 步骤4

[3576] 

[3577] 在-60℃下在氮气下、向4-[2-羟基-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]丁氧基]苯-1、2-二羧酸二甲酯(1.8g、4.30mmol、1当量)在二氯甲烷(45mL)中的混合物中、一次性添加三乙胺(435mg、4.30mmol、1.0当量)、三乙胺三氢氟酸盐(1.39g、8.60mmol、2当量)和N、N-二乙基氨基-S、S-二氟锍鎓四氟硼酸盐(XtalFluor-E)(1.48g、6.45mmol、1.5当量)。将混合物升温至25℃并搅拌1小时。将混合物冷却至25℃且在45℃下减压浓缩。将残余物倒入冰水(w/w=1/1)(30mL)中且搅拌15分钟。用乙酸乙酯(50mL×3)萃取水相。将合并的有机相用盐水(50mL×3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)纯化残余物、以获得呈黄色油的4-[2-氟-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]丁氧基]苯-1、2-二羧酸二甲酯(1.18g、2.81mmol、65%收率)。

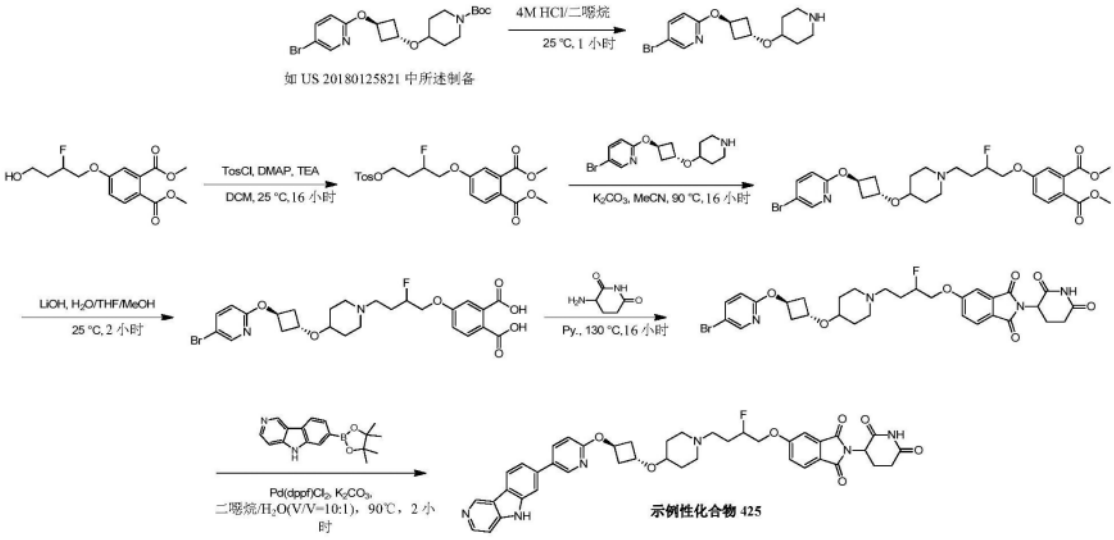
[3578] 步骤5

[3579] 

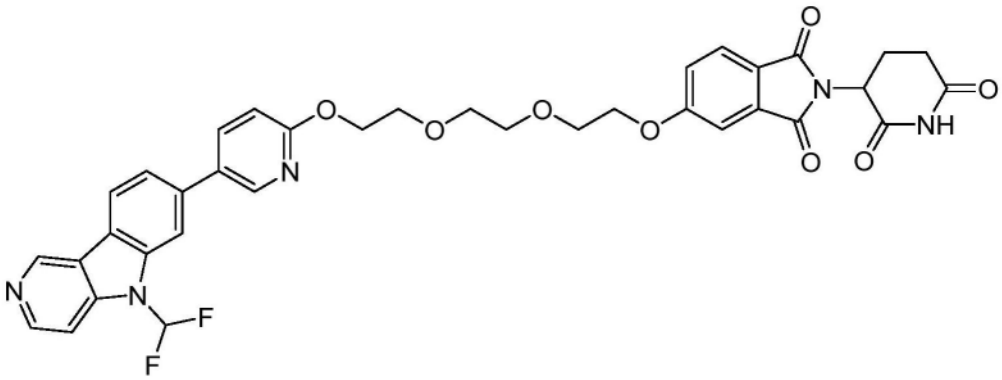
[3580] 向4-[2-氟-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]丁氧基]苯-1、2-二羧酸二甲酯(570mg、1.36mmol、1当量)在二氯甲烷(32mL)和磷酸盐缓冲液(8mL、pH 7.1)中的溶液中添加2、3-二氯-5、6-二氰基-1、4-苯醌(461mg、2.03mmol、1.5当量)、并将混合物在0℃下搅拌1小时、然后在25℃下搅拌2小时。向混合物中添加饱和碳酸氢钠溶液(10mL)、并将其用二氯甲烷(20mL×2)萃取。将合并的有机相用饱和碳酸氢钠溶液(20mL×2)、盐水(30mL)洗涤、用无水硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯

[3581] =10:1至3:1)纯化残余物。获得呈黄色油的4-(2-氟-4-羟基-丁氧基)苯-1、2-二羧酸二甲酯(480mg、1.55mmol、57%收率)、并且部分回收呈黄色油的原材料4-[2-氟-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]丁氧基]苯-1、2-二羧酸二甲酯(600mg、1.37mmol)。

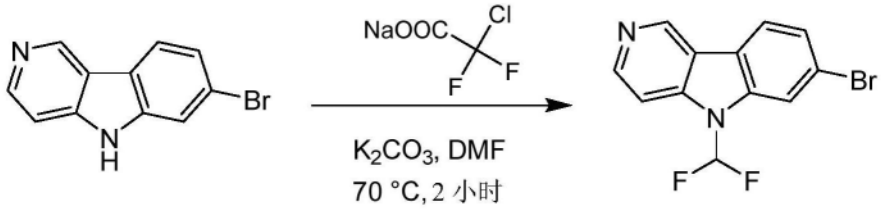
[3582] 根据下文方案使用US 20180125821、以上其他实施例中描述的以及本领域技术人员已知的常用程序将4-(2-氟-4-羟基-丁氧基)苯-1、2-二羧酸二甲酯转化为标题化合物。

[3583] 

[3584] 示例性化合物426的示例性合成

[3585] 

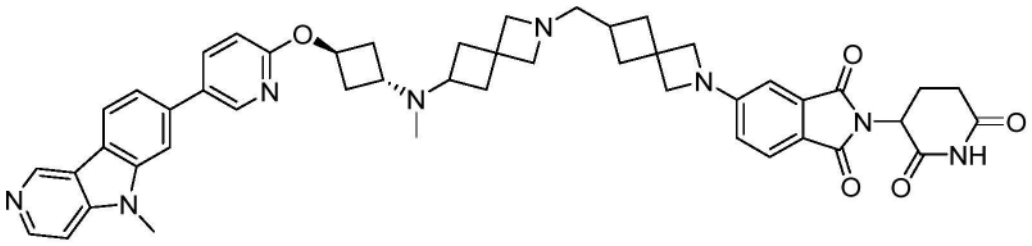
[3586] 步骤1

[3587] 

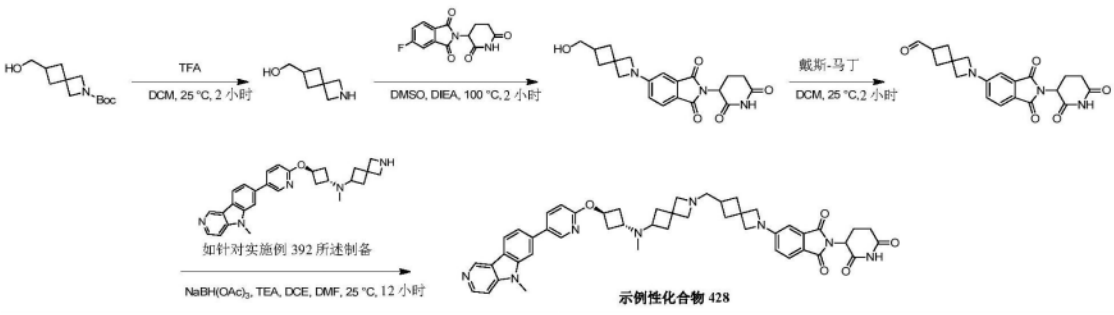
[3588] 向7-溴-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚(500mg,2.02mmol,1当量)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中添加2-氯-2,2-二氟乙酸钠(617mg,4.05mmol,2当量)和碳酸钾(559mg,4.05mmol,2当量)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物倒入水(5mL)中,用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩滤液。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Synergi Max-RP 150*50mm*10um;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:10%-40%,11分钟)纯化粗产物。获得呈黄色固体的所需产物7-溴-5-(二氟甲基)吡啶并[4,3-b]吲哚(200mg,0.67mmol,33%收率)。

[3589] 使用针对示例性化合物411所述的程序将7-溴-5-(二氟甲基)吡啶并[4,3-b]吲哚转化为标题化合物。

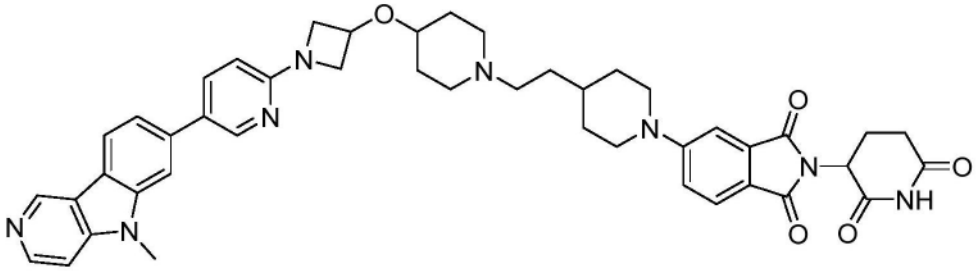
[3590] 示例性化合物428的示例性合成

[3591] 

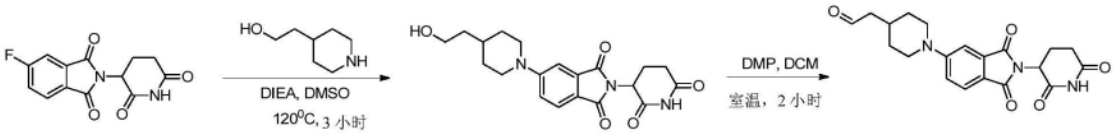
[3592] 根据下文方案使用与针对以上其他实施例描述的和本领域技术人员通常已知的那些类似的程序制备。

[3593] 

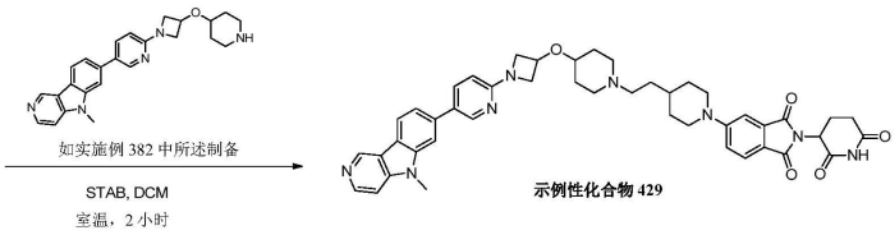
[3594] 示例性化合物429的示例性合成

[3595] 

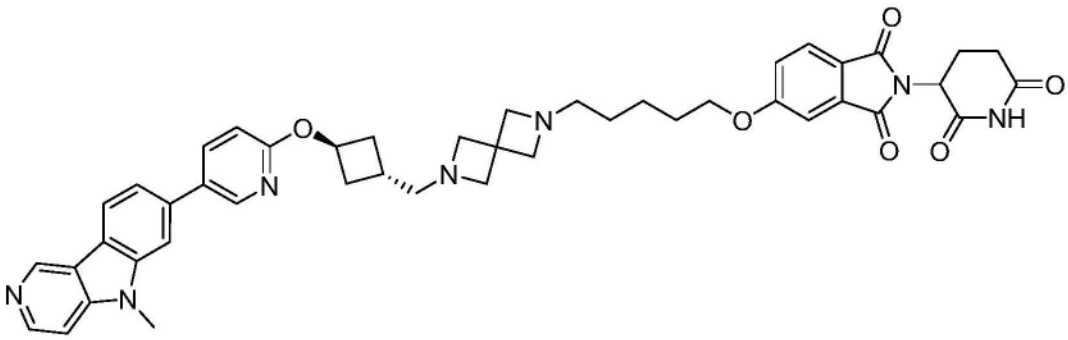
[3596] 根据下文方案使用与针对以上其他实施例描述的和本领域技术人员通常已知的那些类似的程序制备。



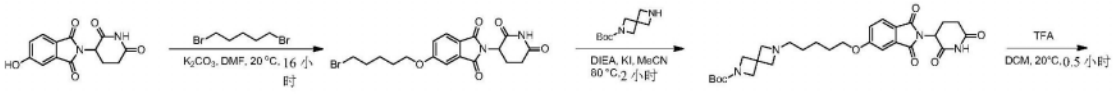
[3597]



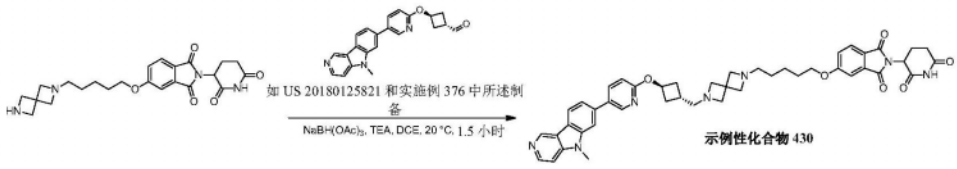
[3598] 示例性化合物430的示例性合成

[3599] 

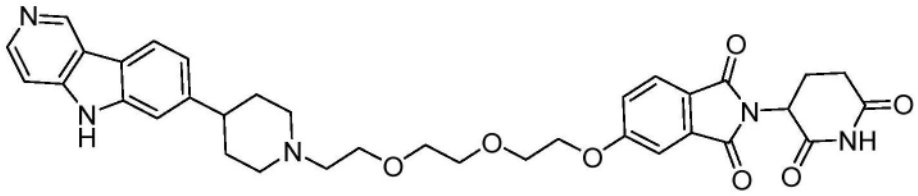
[3600] 根据下文方案使用与针对以上其他实施例描述的和本领域技术人员通常已知的那些类似的程序制备。



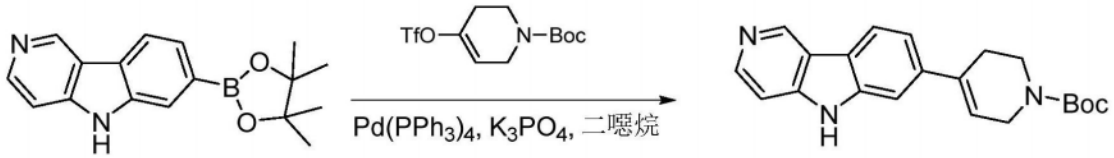
[3601]



[3602] 示例性化合物431的示例性合成

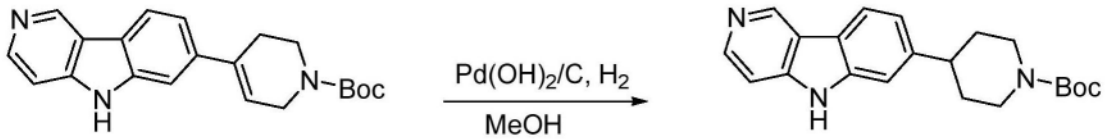
[3603] 

[3604] 步骤1

[3605] 

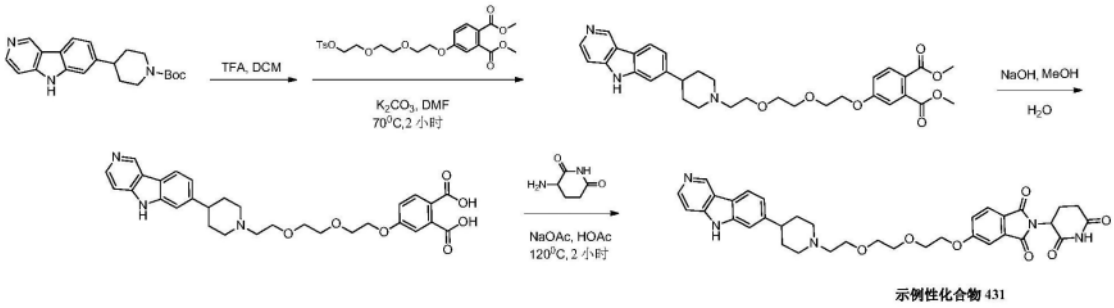
[3606] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的100-mL圆底烧瓶中放入7-(4、4、5、5-四甲基-1、3、2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(220mg、0.74mmol、1.0当量)的二噁烷(10mL)和H_2O(2mL)溶液、向其中添加4-(三氟甲磺酰氧基)-3、6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(322mg、0.97mmol、1.3当量)、Pd(PPh_3)$_4$(86mg、0.07mmol、0.1当量)、K_3PO_4(475mg、2.23mmol、3.0当量)。将所得溶液在80℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温。用50mL的EA稀释所得溶液。所得混合物用水(3x 50ml)洗涤。将混合物经无水硫酸钠脱水并浓缩。将残余物施加到硅胶柱上、用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱。这产生100mg(38%)呈黄色固体的4-[5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]-3、6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯。

[3607] 步骤2

[3608] 

[3609] 在氮气气氛下、向50-mL圆底烧瓶中放入4-[5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]-3、6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(100mg、0.28mmol、1.0当量)和Pd(OH)$_2$/C(10%、100mg、0.71mmol、2.54当量)的甲醇(10mL)溶液。然后将烧瓶抽真空并用氢气冲洗。将反应混合物在氢气气氛下使用氢气球在室温下氢化2小时。然后将反应混合物通过硅藻土垫过滤、并将滤液减压浓缩。这产生90mg(粗制)的呈无色油的4-[5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯。

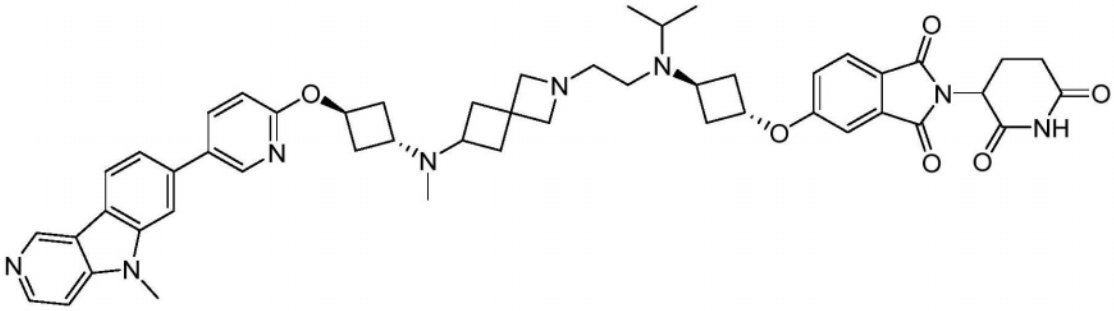
[3610] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员通常已知的程序将4-[5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯转化为标题化合物。

[3611] 

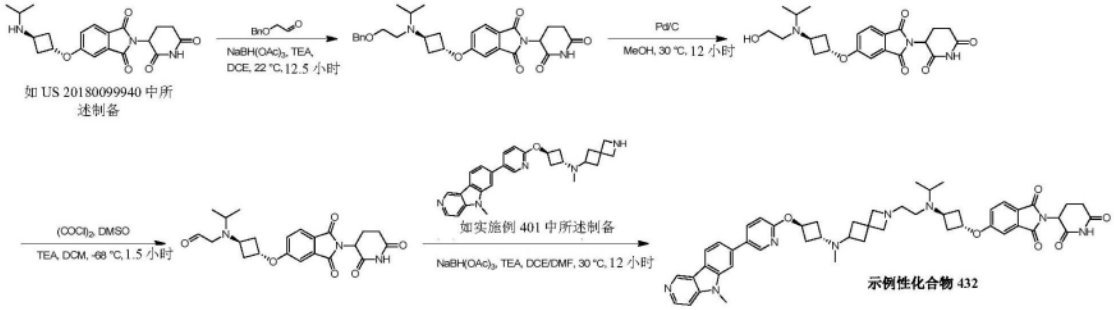
示例性化合物 431

[3612] 使用类似程序、制备下述示例性化合物:433。

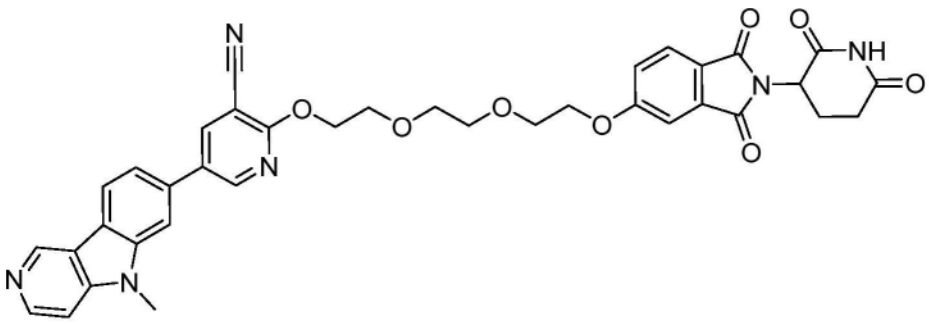
[3613] 示例性化合物432的示例性合成

[3614] 

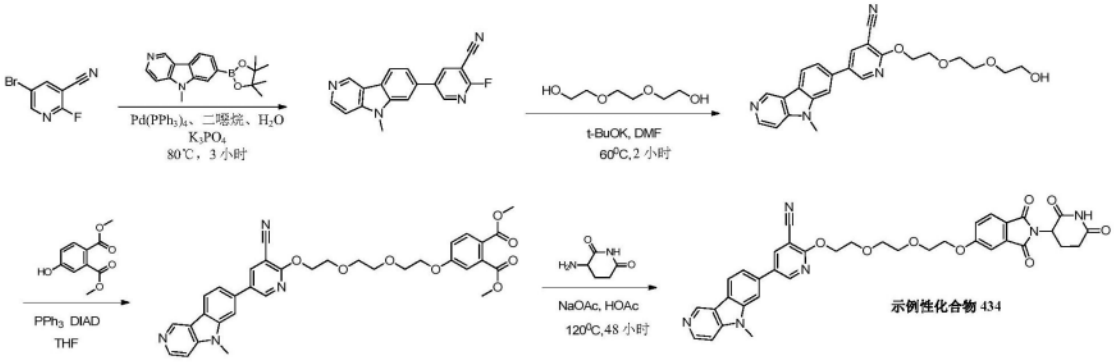
[3615] 根据下文方案使用与针对以上其他实施例描述的和本领域技术人员通常已知的那些类似的程序制备。

[3616] 

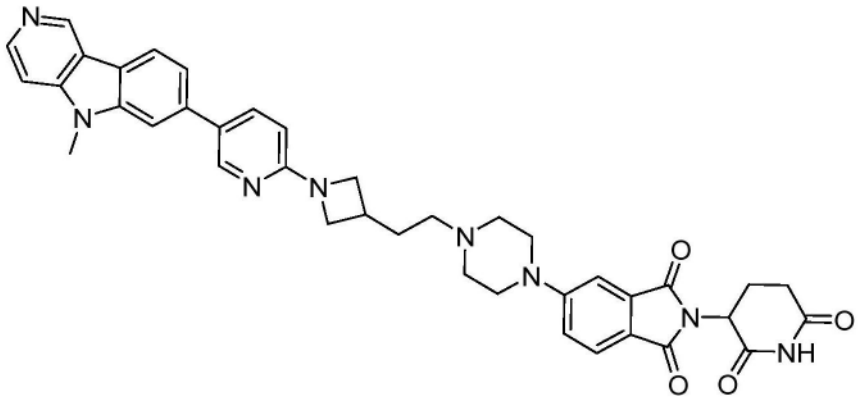
[3617] 示例性化合物434的示例性合成

[3618] 

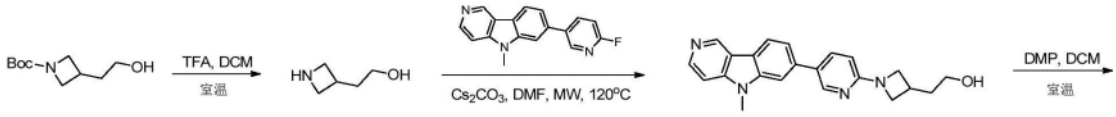
[3619] 根据下文方案使用US 20180125821中以及针对以上其他实施例描述的程序制备。

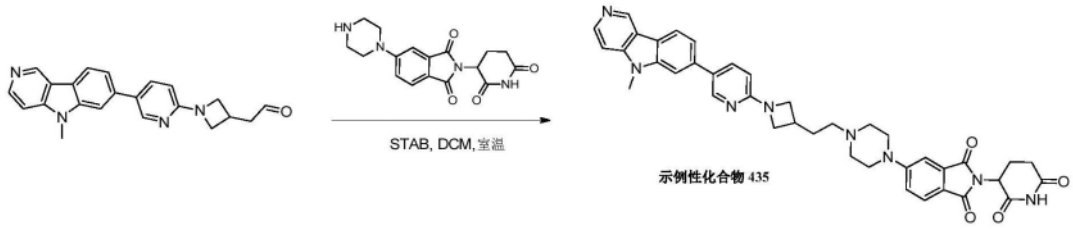
[3620] 

[3621] 示例性化合物435的示例性合成

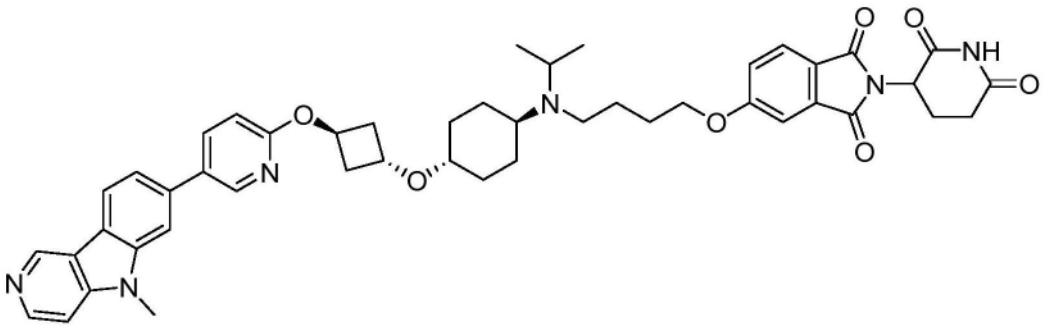
[3622] 

[3623] 根据下文方案使用以上针对其他实施例描述的和本领域技术人员通常已知的程序制备。

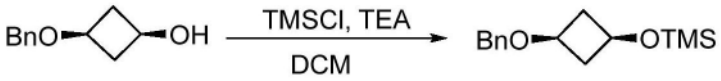


[3624] 

[3625] 示例性化合物436的示例性合成

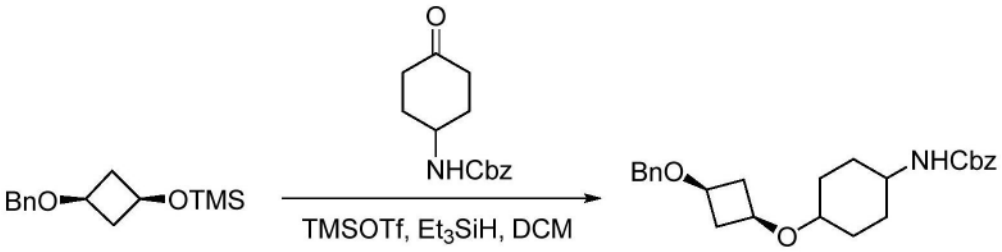
[3626] 

[3627] 步骤1

[3628] 

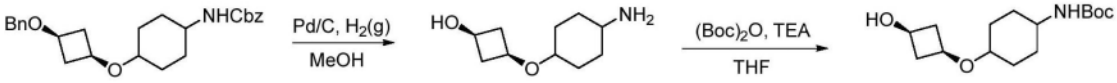
[3629] 在0℃下、向100-mL圆底烧瓶中放入(1s、3s)-3-(苄氧基)环丁-1-醇(1.00g、5.62mmol、1.0当量)和TEA(1.70g、16.80mmol、3.0当量)的THF(40mL)溶液。向溶液中滴加TMSCl(0.67g、6.17mmol、1.1当量)。将所得混合物在相同温度下搅拌30分钟、用30ml已烷稀释并过滤以去除不溶性盐。将滤液减压浓缩。这产生1.37g(粗制)呈黄色油的三甲基[(1s、3s)-3-(苄氧基)环丁氧基]硅烷。

[3630] 步骤2

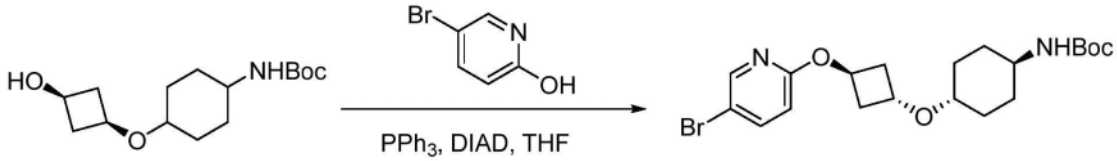
[3631] 

[3632] 在-78℃向250-mL 3颈圆底烧瓶中、放入三甲基[(1s、3s)-3-(苄氧基)环丁氧基]硅烷(1.11g、4.44mmol、1.0当量)和N-(4-氧代环己基)氨基甲酸苄酯(1.09g、4.44mmol、1.0当量)的DCM(20.00mL)溶液、在-78℃向其中添加Et_3SiH(0.51g、4.39mmol、1.0当量)和TMSOTf(0.50g、2.25mmol、0.5当量)。允许所得溶液缓慢升温至0℃、并在0℃下搅拌1小时。将所得溶液用100mL的EA和100mL的H_3PO_4(1M)稀释、并且分离各层。用(3x100mL)盐水洗涤所得混合物。将混合物经无水硫酸钠脱水并浓缩。将残余物施加到硅胶柱上、用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱。这产生1.24g(68%)呈黄色油的N-[4-[(1s、3s)-3-(苄氧基)环丁氧基]环己基]氨基甲酸苄酯。

[3633] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序将N-[4-[(1s、3s)-3-(苄氧基)环丁氧基]环己基]氨基甲酸苄酯转化为(4-((1s、3s)-3-羟基环丁氧基)环己基)氨基甲酸叔丁酯。

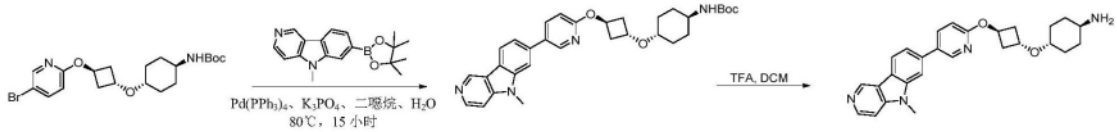
[3634] 

[3635] 步骤5

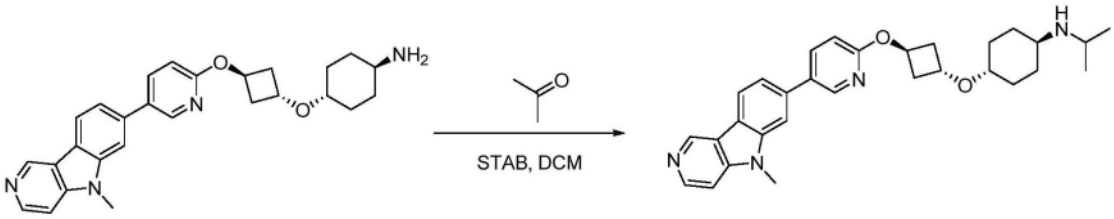
[3636] 

[3637] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的100-mL圆底烧瓶中放入N-[4-[(1s、3s)-3-羟基环丁氧基]环己基]氨基甲酸叔丁酯(500mg、1.75mmol、1.0当量)和5-溴吡啶-2-醇(368mg、2.13mmol、1.2当量)的THF(10mL)溶液、向其中添加PPh_3(700mg、2.67mmol、1.5当量)。在这之后在5分钟内在0℃下边搅拌边滴加DIAD(531mg、2.63mmol、1.5当量)在THF(5mL)中的溶液。将所得溶液在60℃下搅拌15小时。将反应混合物冷却至室温。用30mL的EA稀释所得溶液。用(3x 30mL)的H_2O洗涤所得混合物。将混合物经无水硫酸钠脱水并浓缩。将残余物施加到硅胶柱上、用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱。这产生200mg(26%)呈黄色固体的N-[(1r、4r)-4-[(1r、3r)-3-[(5-溴吡啶-2-基)氧基]环丁氧基]环己基]氨基甲酸叔丁酯。

[3638] 根据下文方案、使用针对以上其他实施例描述的程序、将N-[(1r、4r)-4-[(1r、3r)-3-[(5-溴吡啶-2-基)氧基]环丁氧基]环己基]氨基甲酸叔丁酯转化为(1R、4r)-4-((1r、3R)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)环己-1-胺。

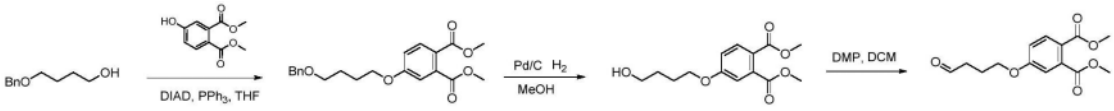
[3639] 

[3640] 步骤8

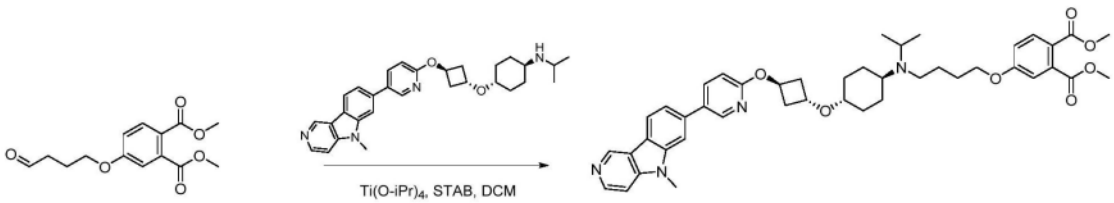
[3641] 

[3642] 向50-mL圆底烧瓶中放入(1r、4r)-4-[(1r、3r)-3-[(5-[5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)氧基]环丁氧基]环已-1-胺(70mg、0.16mmol、1.0当量)的丙酮(2mL)和DCM(2mL)溶液、向其中添加STAB(200mg、0.94mmol、6.0当量)。将所得溶液在室温下搅拌2小时。浓缩所得混合物。将残余物施加到使用二氯甲烷/甲醇(10:1)的硅胶柱上。这产生50mg(65%)呈黄色固体的(1r、4r)-N-异丙基-4-[(1r、3r)-3-[(5-[5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)氧基]环丁氧基]环已-1-胺。

[3643] 根据下文方案使用以上针对其他实施例描述的和本领域技术人员通常已知的程序制备4-(4-氧代丁氧基)邻苯二甲酸二甲酯。

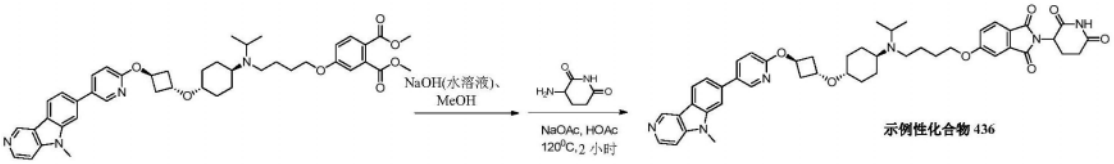
[3644] 

[3645] 步骤12

[3646] 

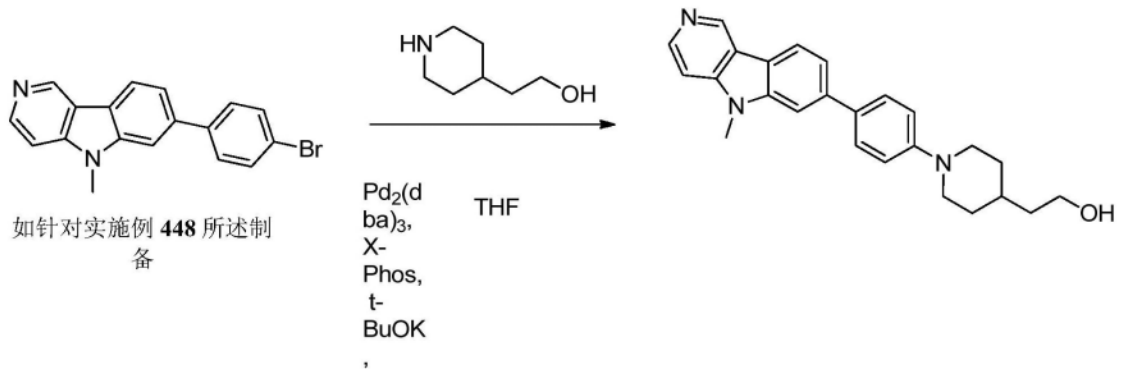
[3647] 向50-mL圆底烧瓶中、放入(1r、4r)-N-异丙基-4-[(1r、3r)-3-[(5-[5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)氧基]环丁氧基]环已-1-胺(50mg、0.10mmol、1.0当量)和4-(4-氧代丁氧基)邻苯二甲酸1、2-二甲酯(35mg、0.12mmol、1.2当量)的DCM(5mL)溶液、向其中添加STAB(44mg、0.20mmol、2.0当量)。将所得溶液在室温下搅拌2小时。浓缩所得混合物。将残余物施加到使用二氯甲烷/甲醇(10:1)洗脱的硅胶柱上。这产生50mg(65%)呈黄色固体的基4-(4-[异丙基[(1r、4r)-4-[(1r、3r)-3-[(5-[5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)氧基]环丁氧基]环已基]氨基]丁氧基)邻苯二甲酸1、2-二甲酯。

[3648] 使用针对以上其他实施例描述的和本领域技术人员通常已知的程序、将4-(4-[异丙基[(1r、4r)-4-[(1r、3r)-3-[(5-[5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]吡啶-2-基)氧基]环丁氧基]环已基]氨基]丁氧基)邻苯二甲酸1、2-二甲酯转化为标题化合物。

[3649] 

[3650] 示例性化合物437的示例性合成

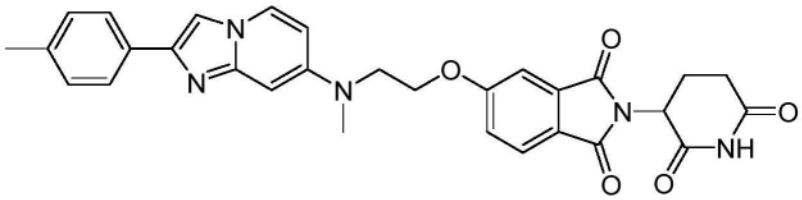
[3651] 步骤1

[3652] 

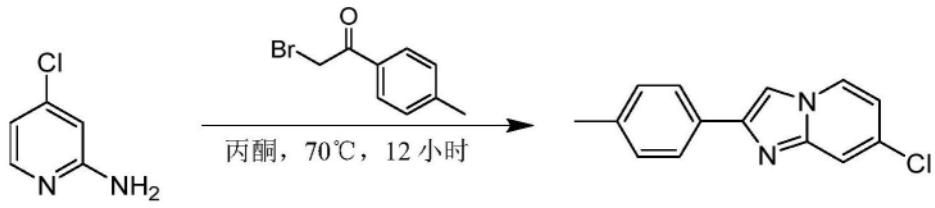
[3653] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的250-mL圆底烧瓶中放入7-(4-溴苯基)-5-甲基吡啶并[4,3-b]吲哚(500mg,1.48mmol,1.0当量)、4-哌啶乙醇(575mg,4.45mmol,3.0当量)、X-Phos(1.41g,2.97mmol,2.0当量)的THF(50mL)溶液,向其中添加t-BuOK(183mg,1.63mmol,1.1当量)、Pd(dba)$_3$(136mg,0.15mmol,0.1当量)。将所得溶液在70℃下在油浴中搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温。真空浓缩所得混合物。将残余物施加到硅胶柱上,用二氯甲烷/甲醇(100/0至8/1)洗脱。这产生200mg(35%)呈固体的2-[1-(4-[5-甲基吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基]苯基)哌啶-4-基]乙醇。

[3654] 使用与针对示例性化合物400的步骤3和步骤4描述的那些类似的程序,将2-[1-(4-[5-甲基吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基]苯基)哌啶-4-基]乙醇转化为标题化合物。

[3655] 示例性化合物438的示例性合成

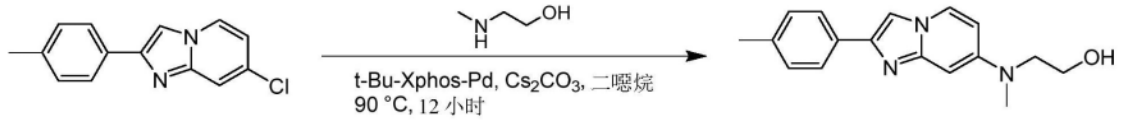
[3656] 

[3657] 步骤1

[3658] 

[3659] 将4-氯吡啶-2-胺(3g,23.34mmol,1当量)和2-溴-1-(对甲苯基)乙酮(5.47g,25.67mmol,1.1当量)在丙酮(50mL)中的混合物在70℃下搅拌12小时。过滤混合物,并用乙酸乙酯(30mL x 2)洗涤固体。将固体用于下一步,无需进一步纯化。获得呈白色固体的粗制7-氯-2-(对甲苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶(5g,20.60mmol)。

[3660] 步骤2

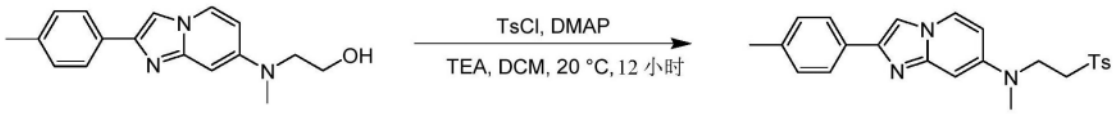
[3661] 

[3662] 向7-氯-2-(对甲苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶(1g,4.12mmol,1当量)在二噁烷(15mL)中的溶液中添加tBuXPhos-Pd-G3([(2-二-叔丁基膦-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯基)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯基)]钯(II)甲磺酸盐)(163mg,0.20mmol,0.05当量)、碳酸铯

(2.68g、8.24mmol、2当量)和2-(甲基氨基)乙醇(340mg、4.53mmol、1.1当量)。将该混合物在90℃下搅拌12小时。LCMS显示WX-ARV-MB-026-AA-1被完全消耗、并且检测到一个具有所需质量数的主峰。过滤混合物并减压浓缩。通过制备型HPLC柱:Phenomenex luna C18 250*50mm*10um;流动相:[水(10mM NH4HCO3)-ACN];B%:30%-60%、16分钟)纯化残余物。获得呈白色固体的2-[甲基-[2-(对甲苯基)咪唑并[1、2-a]吡啶-7-基]

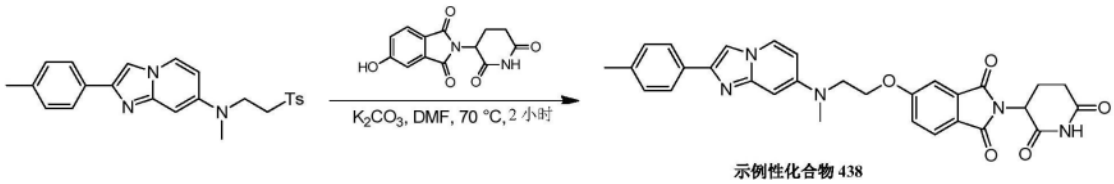
[3663] 氨基]乙醇(0.7g、2.49mmol、60%收率)

[3664] 步骤3

[3665] 

[3666] 向2-[甲基-[2-(对甲苯基)咪唑并[1、2-a]吡啶-7-基]氨基]乙醇(100mg、0.35mmol、1当量)、三乙胺(71mg、2当量)和二甲基氨基吡啶(8mg、0.07mmol、0.2当量)在二氯甲烷(20mL)中的混合物中添加对甲苯磺酰氯(135mg、0.71mmol、2当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。添加水(100mL)淬灭混合物、用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取、并将合并有机相用盐水(30mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。通过制备型TLC(氯甲烷:甲醇=10:1)纯化残余物。获得呈黄色油的化合物2-[甲基-[2-(对甲苯基)咪唑并[1、2-a]吡啶-7-基]氨基]乙基4-甲基苯磺酸酯(100mg、0.22mmol、64%收率)。

[3667] 步骤4

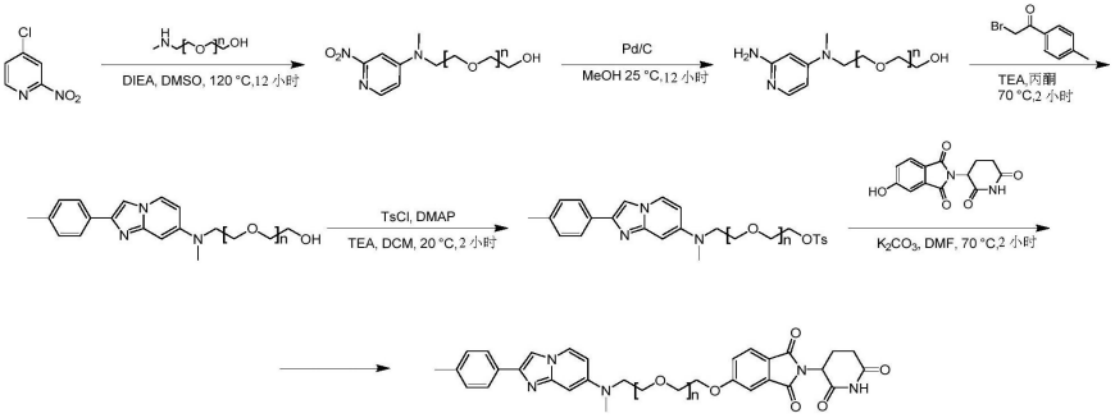
[3668] 

示例性化合物438

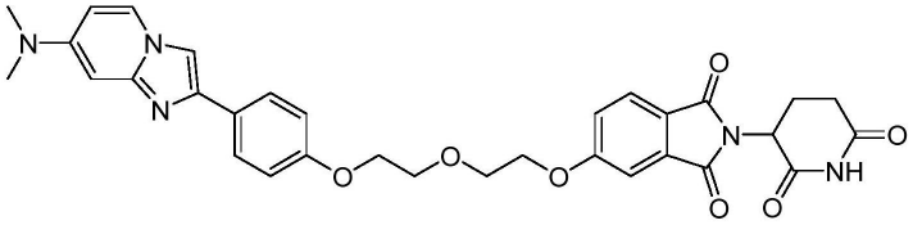
[3669] 向2-[甲基-[2-(对甲苯基)咪唑并[1、2-a]吡啶-7-基]氨基]乙基4-甲基苯磺酸酯(50mg、0.11mmol、1当量)在二甲基甲酰胺(4mL)中的混合物中添加2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-5-羟基-异吲哚啉-1、3-二酮(34mg、0.12mmol、1.1当量)和碳酸钾(31mg、0.22mmol、2当量)。将该混合物在70℃下搅拌2小时。添加水(100mL)淬灭混合物、用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取、将合并有机相用盐水(30mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。通过制备型TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化残余物。获得呈黄色固体的化合物2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-5-[2-[

[3670] 甲基-[2-(对甲苯基)咪唑并[1、2-a]吡啶-7-基]氨基]乙氧基]异吲哚啉-1、3-二酮(16.2mg、0.02mmol、24%收率)。

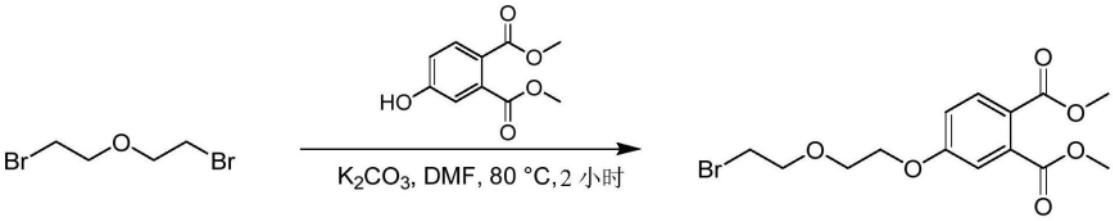
[3671] 根据下文方案使用类似程序制备下述示例性化合物:459、463、464。

[3672] 

[3673] 示例性化合物439的示例性合成

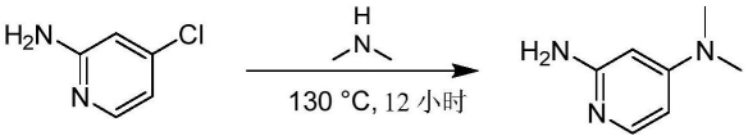
[3674] 

[3675] 步骤1

[3676] 

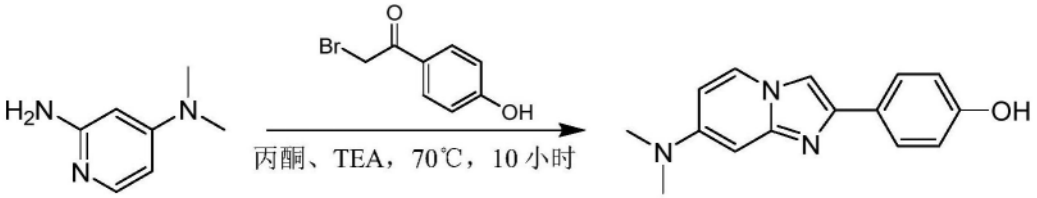
[3677] 向1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(1.66g、7.14mmol、3当量)和4-羟基苯-1、2-二羧酸二甲酯(500mg、2.38mmol、1当量)在N、N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物中添加碳酸钾(657mg、4.76mmol、2当量)。将该混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物过滤、用水(150mL)稀释、并且用乙酸乙酯(40mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=15:1至10:1)纯化残余物。获得呈褐色油的化合物4-[2-(2-溴乙氧基)乙氧基]苯-1、2-二羧酸二甲酯(700mg、1.94mmol、81%收率)。

[3678] 步骤2

[3679] 

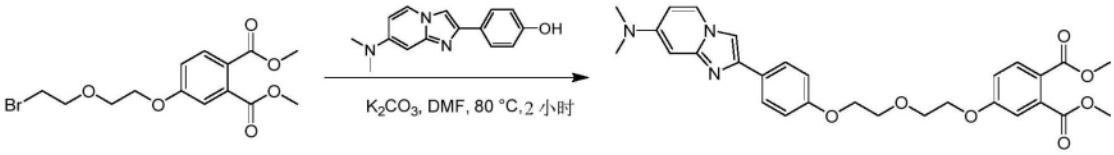
[3680] 将4-氯吡啶-2-胺(10g、77.79mmol、1当量)和N-甲基甲胺(43.84g、388mmol、49mL、5当量)在水(5mL)中的混合物在130℃下搅拌12小时。减压浓缩该混合物。获得呈褐色固体的粗制N、N-二甲基吡啶-2、4-二胺(6g、43.74mmol)并且用于下一步、无需纯化。

[3681] 步骤3

[3682] 

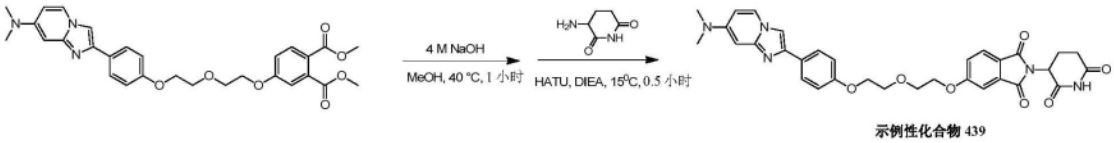
[3683] 向N、N-二甲基吡啶-2、4-二胺(2g、14mmol、1当量)在丙酮(50mL)中的混合物中添加2-溴-1-(4-羟基苯基)乙酮(3.45g、16mmol、1.1当量)。将该混合物在70℃下搅拌12小时。过滤混合物并用乙酸乙酯(30mL x 3)洗涤固体。获得呈褐色固体的粗制4-[7-(二甲基氨基)咪唑并[1、2-a]吡啶-2-基]苯酚(1.8g、7.11mmol)并且用于下一步、无需进一步纯化。

[3684] 步骤4

[3685] 

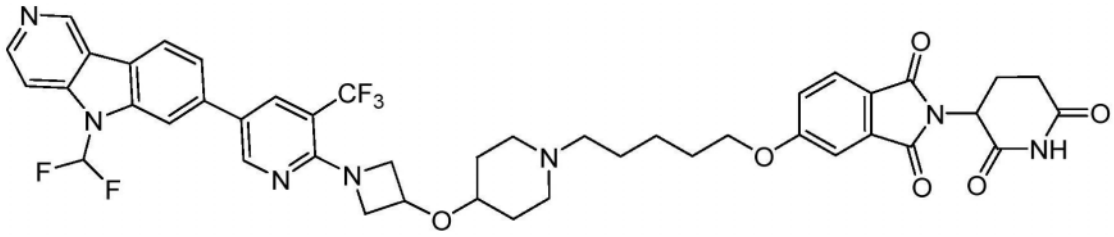
[3686] 向4-[2-(2-溴乙氧基)乙氧基]苯-1、2-二羧酸二甲酯(150mg、0.4mmol、1当量)在N、N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中添加碳酸钾(114mg、0.8mmol、2当量)和4-[7-(二甲基氨基)咪唑并[1、2-a]吡啶-2-基]苯酚(157mg、0.6mmol、1.5当量)。将该混合物在80℃下搅拌2小时。通过在25℃下添加水(10mL)来淬灭反应混合物、并用乙酸乙酯(5mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL x 2)洗涤、经硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩、得到残余物。将残余物通过制备型TLC(石油醚/乙酸乙酯3:1)纯化。获得呈黄色固体的4-[2-[2-[4-[7-(二甲基氨基)咪唑并[1、2-a]吡啶-2-基]苯氧基]乙氧基]乙氧基]苯-1、2-二羧酸二甲酯(150mg、0.3mmol、67%收率)。

[3687] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序、将4-[2-[2-[4-[7-(二甲基氨基)咪唑并[1、2-a]吡啶-2-基]苯氧基]乙氧基]乙氧基]苯-1、2-二羧酸二甲酯转化为最终化合物。

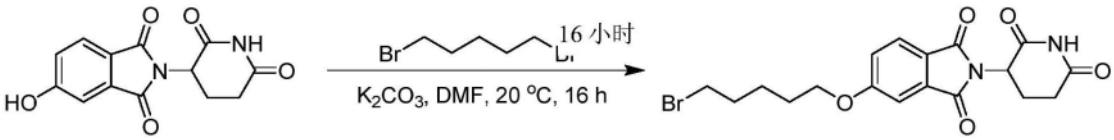
[3688] 

[3689] 使用类似程序、制备下述示例性化合物:440、441。

[3690] 示例性化合物442的示例性合成

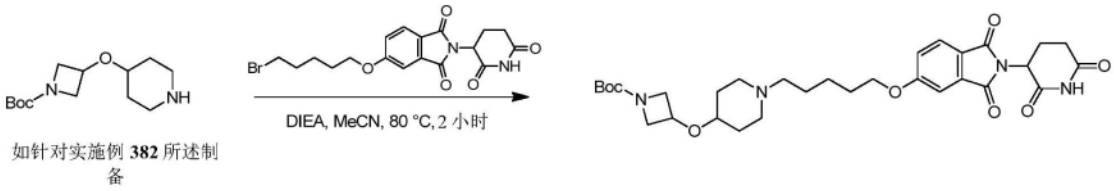
[3691] 

[3692] 步骤1

[3693] 

[3694] 向1、5-二溴戊烷(377mg、1.64mmol、0.22mL、0.9当量)和2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-5-羟基-异吲哚啉-1、3-二酮(500mg、1.82mmol、1当量)在N、N-二甲基甲酰胺(40mL)中的混合物中一次性添加碳酸钾(252mg、1.82mmol、1当量)。将混合物在20℃下搅拌16小时。将反应混合物倒入1M盐酸(40mL)中、然后用20mL水稀释、并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机层用20mL盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩、得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1至5/1)纯化、然后另外通过制备型TLC(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化、得到粗产物。将粗产物另外通过半制备型反相HPLC(33-63%乙腈+0.225%甲酸水溶液、25分钟内)纯化。获得呈淡黄色固体的5-(5-溴戊氧基)-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮(220mg、0.52mmol、28%收率)。

[3695] 步骤2

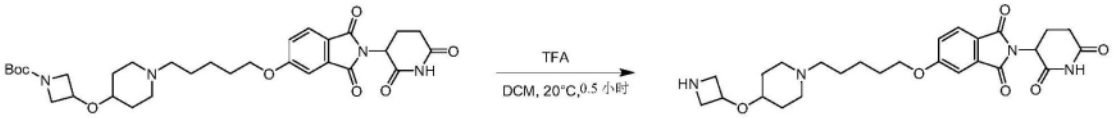
[3696] 

如针对实施例 **382** 所述制备

[3697] 向3-(4-哌啶氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(400mg、1.56mmol、1当量)和5-(5-溴戊氧基)-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮(660mg、1.56mmol、1当量)在乙腈(10mL)中的溶液中添加碘化钾(259mg、1.56mmol、1当量)和N、N-二异丙基乙胺(605mg、4.68mmol、3当量)。将反应混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(80mL)稀释、并用乙酸乙酯(80mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL x 3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。将残余物通过柱色谱法(二氯甲烷:甲醇

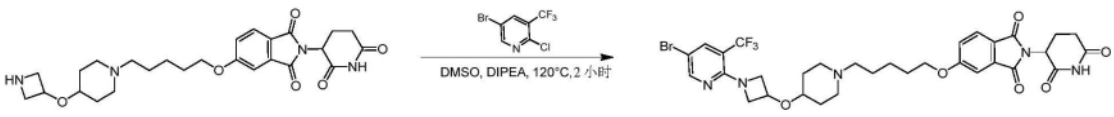
[3698] =100:1至20:1)纯化。获得呈黄色固体的3-[[1-[5-[2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-1、3-二氧代-异吲哚啉-5-基]氧基戊基]-4-哌啶基]氧基]氮杂环丁环-1-羧酸叔丁酯(930mg、1.55mmol、99%收率)。

[3699] 步骤3

[3700] 

[3701] 向3-[[1-[5-[2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-1、3-二氧代-异吲哚啉-5-基]氧基戊基]-4-哌啶基]氧基]氮杂环丁环-1-羧酸叔丁酯(170mg、0.28mmol、1当量)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中添加三氟乙酸(1.54g、13.51mmol、1.00mL)。将反应混合物在20℃下搅拌0.5小时。减压浓缩反应混合物。获得呈黄色油的粗制5-[5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-1-哌啶基]戊氧基]-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮三氟乙酸盐(170mg、0.27mmol)并直接用于下一步。

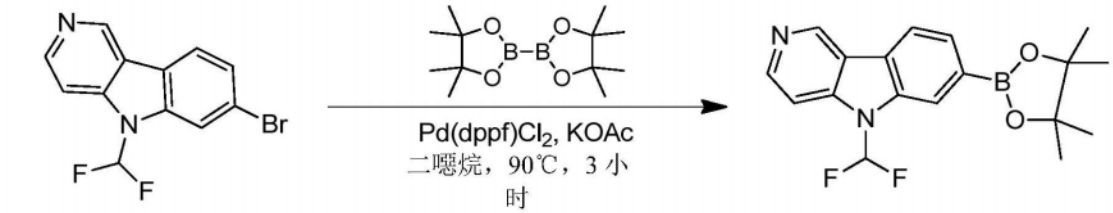
[3702] 步骤4

[3703] 

[3704] 将5-溴-2-氯-3-(三氟甲基)吡啶(70mg、0.26mmol、1当量)、5-[5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-1-哌啶基]戊氧基]-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮(164mg、

0.26mmol、1当量、三氟乙酸盐)和N、N-二异丙基乙胺(173mg、1.34mmol、5当量)在二甲亚砜(5mL)中的溶液在120℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(50mL)稀释、并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL x 3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。将残余物通过柱色谱法(二氯甲烷:甲醇=100/1至10/1)纯化。获得呈黄色油的5-[5-[4-[1-[5-溴-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-3-基]氧基-1-哌啶基]戊氧基]-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮(180mg、0.24mmol、92%收率)。

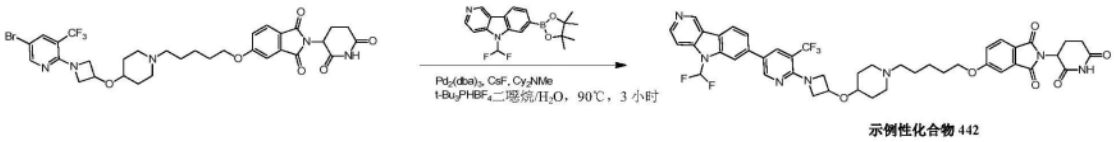
[3705] 步骤5

[3706] 

如针对实施例 **426** 所述制备

[3707] 将7-溴-5-(二氟甲基)吡啶并[4、3-b]吲哚(300mg、1.01mmol、1当量)、4、4、5、5-四甲基-2-(4、4、5、5-四甲基-1、3、2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1、3、2-二氧杂环戊硼烷(307mg、1.21mmol、1.2当量)、乙酸钾(198mg、2.02mmol、2当量)和[1、1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(73mg、0.1mmol、0.1当量)在二噁烷(10mL)和N、N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物脱气、然后在氮气下加热至90℃、保持3小时。将反应混合物用水(100mL)稀释、并用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL x 3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。将残余物通过柱色谱法(二氯甲烷:甲醇=100/1至30/1)纯化、获得呈深褐色固体的5-(二氟甲基)-7-(4、4、5、5-四甲基-1、3、2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶并[4、3-b]吲哚(320mg、0.9mmol、92%收率)。

[3708] 步骤6

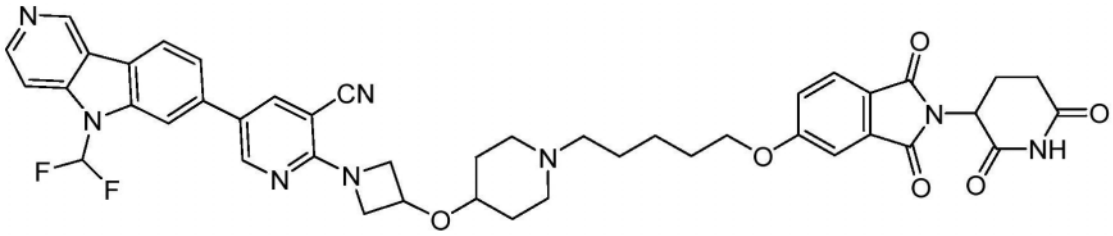
[3709] 

示例性化合物 442

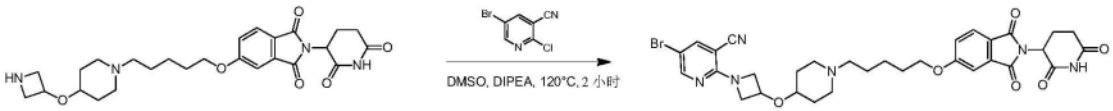
[3710] 将5-[5-[4-[1-[5-溴-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-3-基]氧基-1-哌啶基]戊氧基]-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮(100mg、0.1mmol、1当量)、5-(二氟甲基)-7-(4、4、5、5-四甲基-1、3、2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶并[4、3-b]吲哚(47mg、0.13mmol、1当量)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(12mg、0.013mmol、0.1当量)、三叔丁基膦四氟硼酸盐(40mg、0.13mmol、1当量)和N-环己基-N-甲基-环己胺(54mg、0.27mmol、2当量)在二噁烷(5mL)和(0.5mL)中的混合物脱气、然后在氮气下加热至90℃、保持3小时。将反应混合物用DMF(3mL)稀释、过滤并减压浓缩。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150*25*10um;流动相:

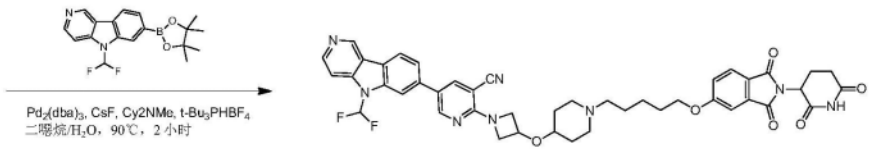
[3711] [水(0.225%FA)-ACN];B%:13%-43%、10分钟)纯化残余物。获得呈白色固体的5-[5-[4-[1-[5-[5-(二氟甲基)吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]氮杂环丁烷-3-基]氧基-1-哌啶基]戊氧基]-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮甲酸盐(33mg、0.03mmol、25%收率)。

[3712] 示例性化合物443的示例性合成

[3713] 

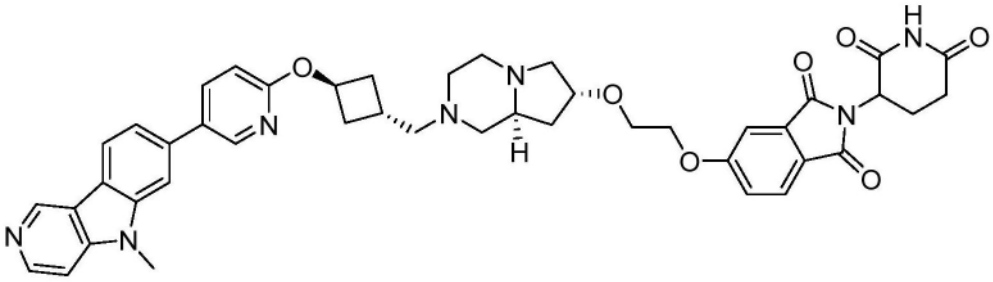
[3714] 根据下文方案使用与针对示例性化合物442描述的那些类似的程序制备。



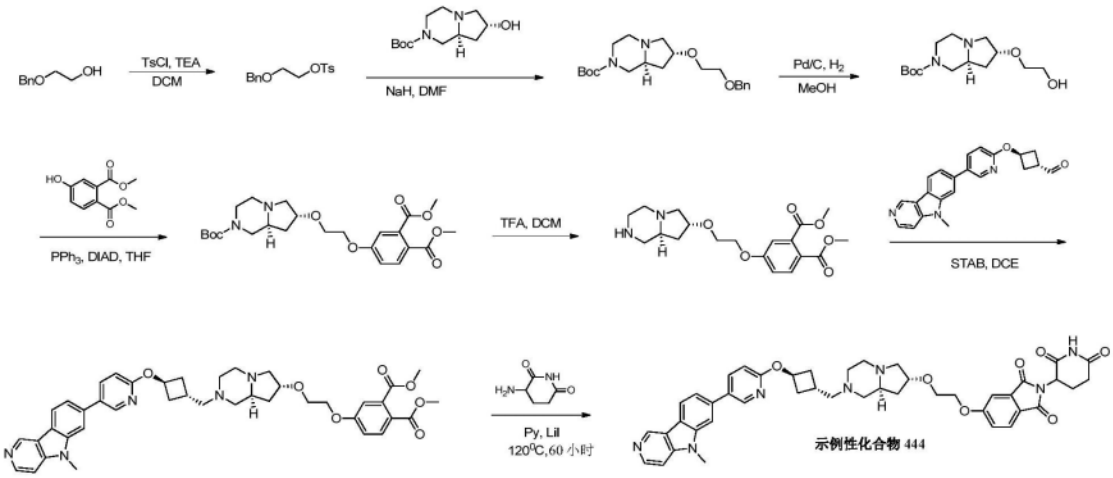
[3715] 

示例性化合物 443

[3716] 示例性化合物444的示例性合成

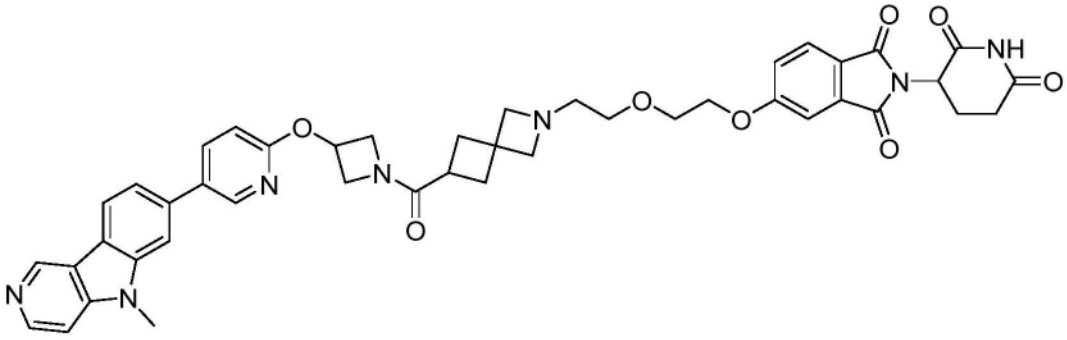
[3717] 

[3718] 根据下文方案使用针对其他实施例描述的程序以及本领域技术人员通常已知的那些程序制备。

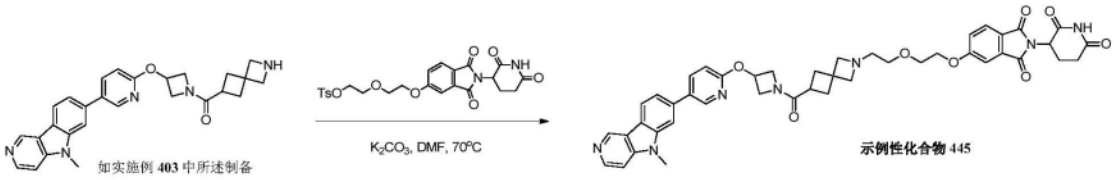
[3719] 

示例性化合物 444

[3720] 示例性化合物445的示例性合成

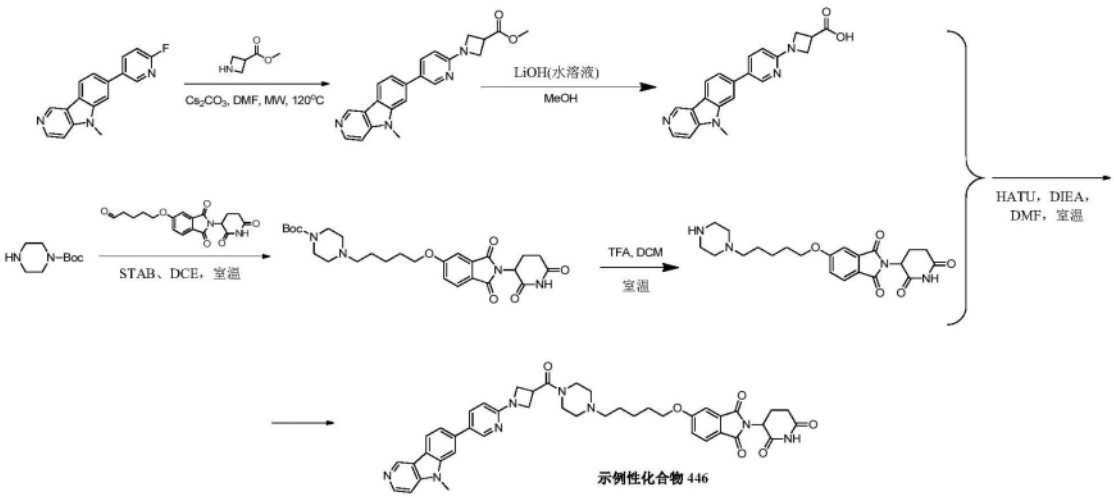
[3721] 

[3722] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序制备。

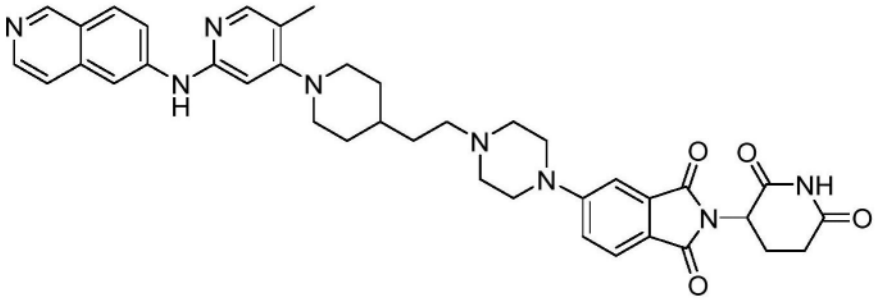
[3723] 

[3724] 示例性化合物446的示例性合成

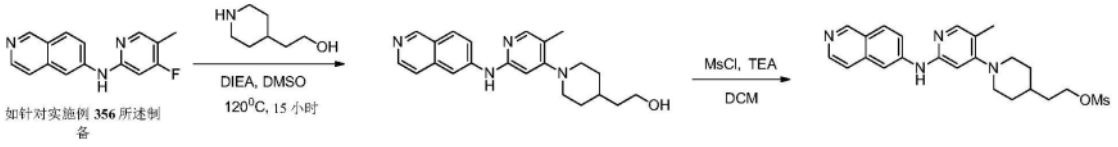
[3725] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的常用程序制备。

[3726] 

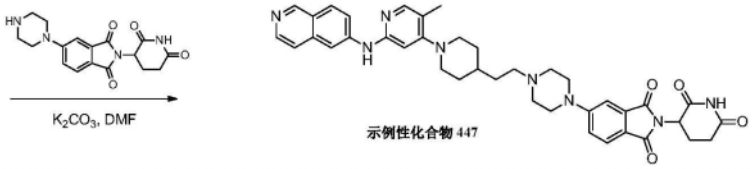
[3727] 示例性化合物447的示例性合成

[3728] 

[3729] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的常用程序制备。

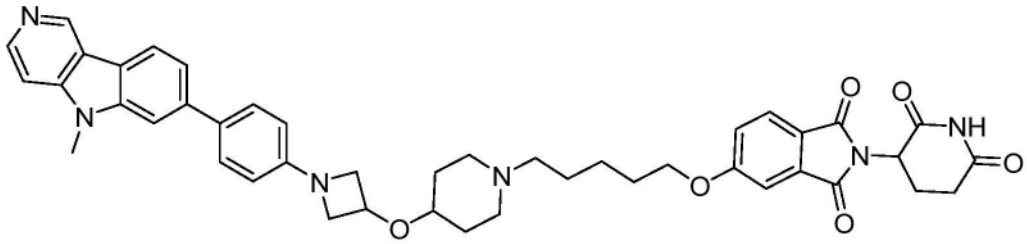


[3730]



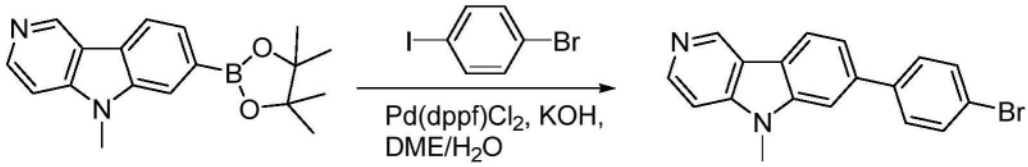
[3731] 示例性化合物448的示例性合成

[3732]



[3733] 步骤1

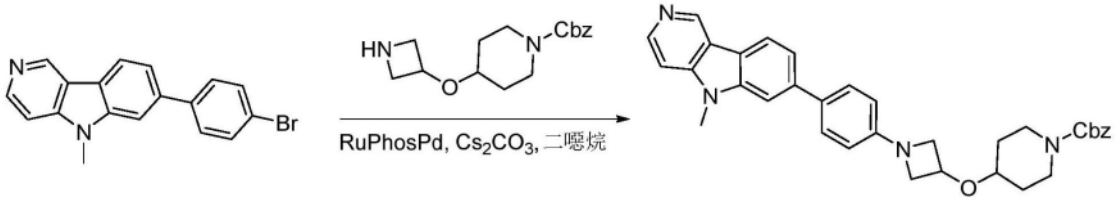
[3734]



[3735] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的250-mL圆底烧瓶中放入5-甲基-7-(4、4、5、5-四甲基-1、3、2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶并[4、3-b]吲哚(1.80g、5.84mmol、1.0当量)、4-溴碘苯(4.96g、17.52mmol、3.0当量)的DME(50mL)和H_2O(2mL)溶液、向其中添加KOH(655mg、11.68mmol、2.0当量)、Pd(dppf)Cl_2(427mg、0.58mmol、0.1当量)。将所得溶液在90℃下在油浴中搅拌5小时。将反应混合物冷却至室温。真空浓缩所得混合物。通过制备型HPLC以下述条件纯化粗产物:IntelFlash-1柱、硅胶;流动相、MeOH/DCM＝0/100、在20分钟内增加到MeOH/DCM＝1/49。这产生1.50g(76%)呈深蓝色油的7-(4-溴苯基)-5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚。

[3736] 步骤2

[3737]

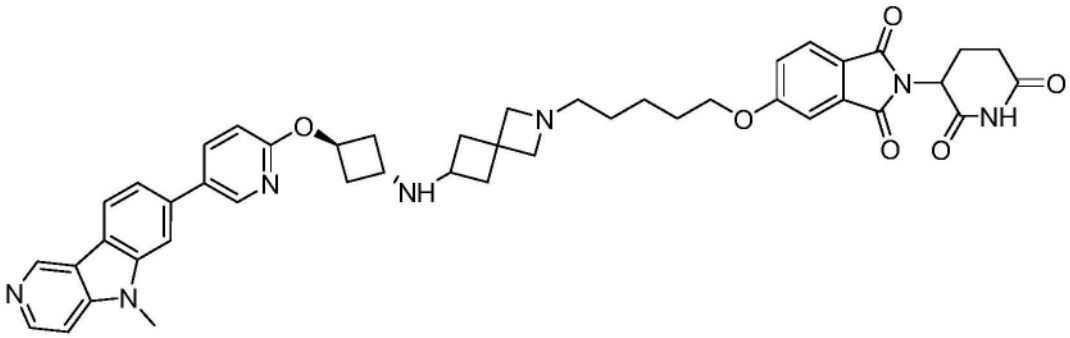


[3738] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的100-mL圆底烧瓶中放入7-(4-溴苯基)-5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚(500mg、1.48mmol、1.0当量)和4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)哌啶-1-羧酸苄酯(430mg、1.48mmol、1.0当量)、Cs_2CO_3(966mg、2.96mmol、2.0当量)的二噁烷(30mL)溶液、向其中添加RuPhos Pd G2催化剂(115mg、0.15mmol、0.1当量)。将所得溶液在90℃下在油浴中搅拌5小时。将反应混合物冷却至室温。用20mL H_2O稀释所得溶液。用(2x 20mL)乙酸乙酯萃取所得溶液。将有机相用(2x 30mL)的H_2O洗涤、经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物施加到硅胶柱上、用二氯甲烷/甲醇(100/0至12/1)洗脱。这产生600mg(74%)呈深褐色油的4-[[1-

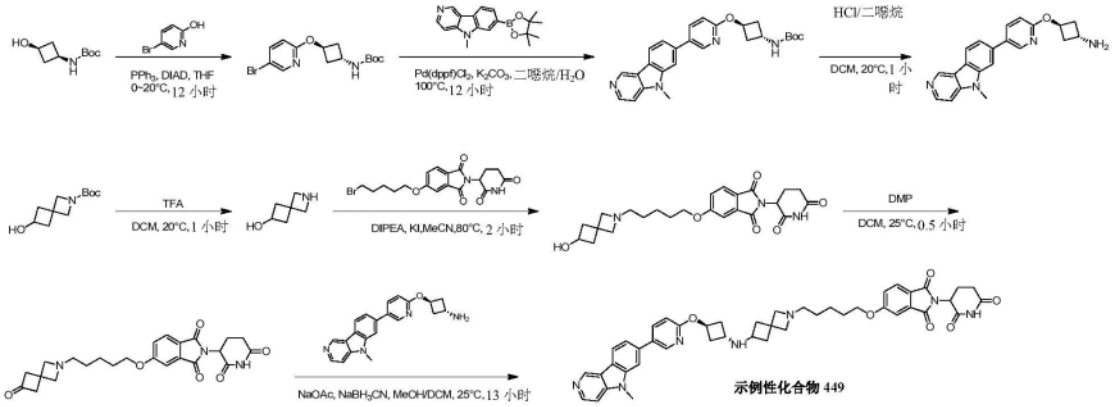
(4-[5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]苯基)氮杂环丁烷-3-基]氧基]哌啶-1-羧酸苄酯。

[3739] 使用与针对示例性化合物455描述的那些类似的程序、将4-[[1-(4-[5-甲基吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基]苯基)氮杂环丁烷-3-基]氧基]哌啶-1-羧酸苄酯转化为标题化合物。

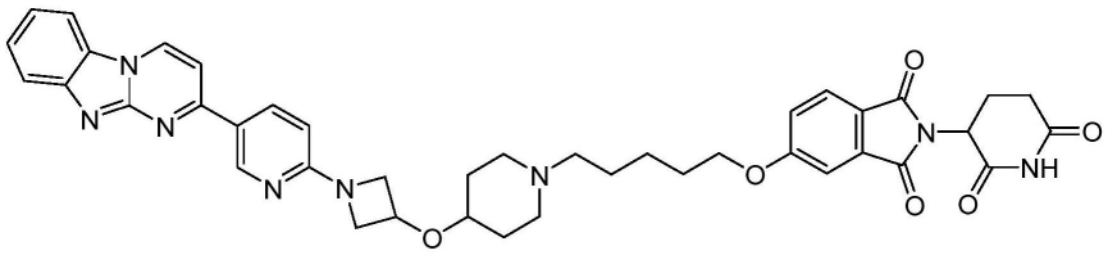
[3740] 示例性化合物449的示例性合成

[3741] 

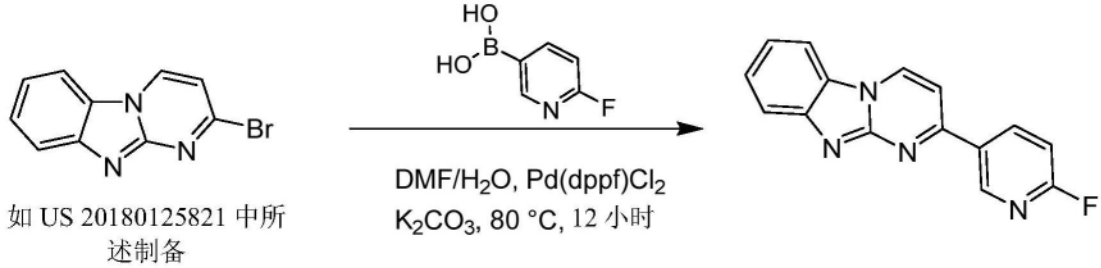
[3742] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员通常已知的程序制备。

[3743] 

[3744] 示例性化合物450的示例性合成

[3745] 

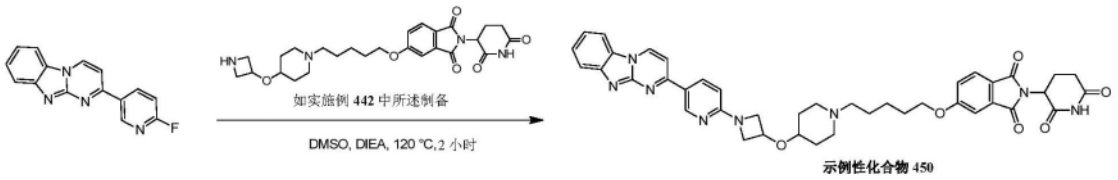
[3746] 步骤1

[3747] 

[3748] 向2-溴嘧啶并[1、2-a]苯并咪唑(500mg、2.02mmol、1当量)和(6-氟-3-吡啶基)硼酸(284mg、2.02mmol、1当量)在水(0.5mL)和二噁烷(5mL)中的混合物中添加碳酸钾(557mg、4.03mmol、2当量)和[1、1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(147mg、0.2mmol、0.1当量)。

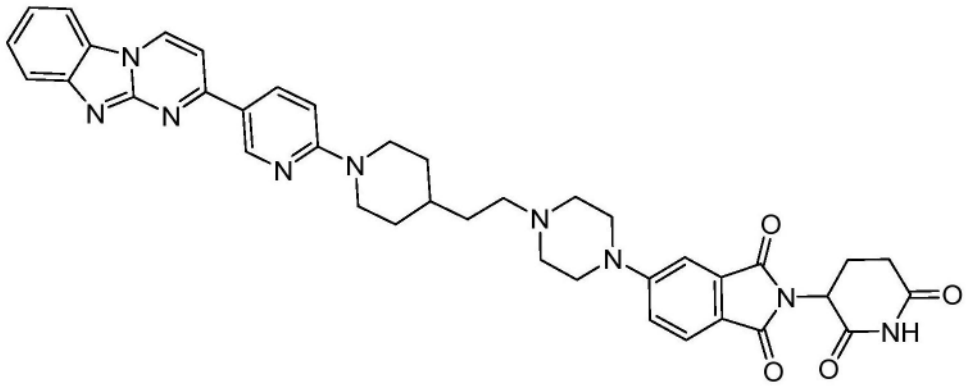
将混合物在80℃下搅拌12小时。将反应混合物用水(10mL)稀释、并用二氯甲烷(10mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。将残余物通过制备型TLC(二氯甲烷:甲醇＝10:1)纯化、得到呈黄色固体的2-(6-氟-3-吡啶基)嘧啶并[1、2-a]苯并咪唑(142mg、0.53mmol、26％收率)。

[3749] 步骤2

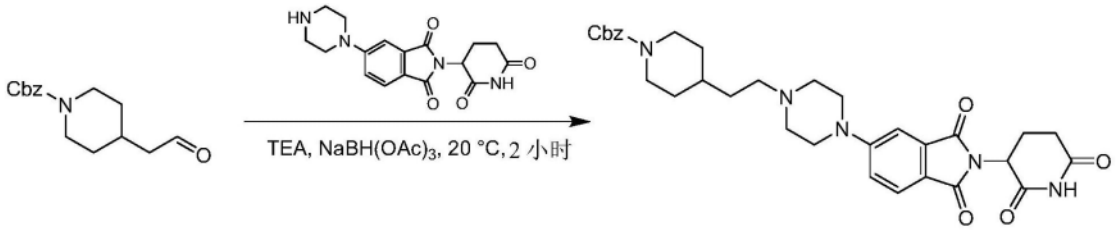
[3750] 

[3751] 向2-(6-氟-3-吡啶基)嘧啶并[1、2-a]苯并咪唑(20mg、0.075mmol、1当量)在二甲亚砜(1mL)中的溶液中添加N、N-二异丙基乙胺(48mg、0.37mmol、5当量)和5-[5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-1-哌啶基]戊氧基]-2-(2、6-二氧代-3-吡啶基)异吲哚啉-1、3-二酮三氟乙酸盐(46mg、0.075mmol、1当量)。将该混合物在120℃下搅拌2小时。将反应混合物用水20mL x 3)稀释、并用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。将残余物通过制备型TLC(二氯甲烷:甲醇＝10:1)纯化、并且通过制备型HPLC(柱状:Phenomenex Synergi C18 150*25*10um;流动相:[水(0.225％甲酸)-乙腈];B％:17％-47％、9分钟)进一步纯化、得到呈黄色固体的2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-5-[5-[4-[1-(5-嘧啶并[1、2-a]苯并咪唑-2-基-2-吡啶基)氮杂环丁烷-3-基]氧基-1-哌啶基]戊氧基]异吲哚啉-1、3-二酮甲酸盐(19.7mg、0.024mmol、33％收率)。

[3752] 示例性化合物451的示例性合成

[3753] 

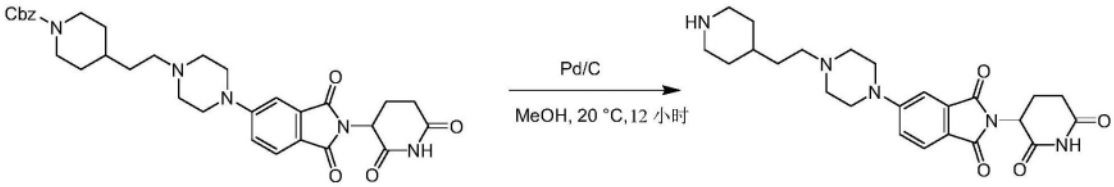
[3754] 步骤1

[3755] 

[3756] 将2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-5-哌嗪-1-基-异吲哚啉-1、3-二酮(1.31g、3.83mmol、1当量)和三乙胺(2.32g、23.0mmol、6当量)在1、2-二氯乙烷(10mL)和N、N-二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物在25℃下搅拌0.5小时。然后添加4-(2-氧代乙基)哌啶-1-羧酸苄基(1g、3.83mmol、1当量)、并且将混合物在25℃下搅拌0.5小时。添加三乙酰氧基硼氢化钠

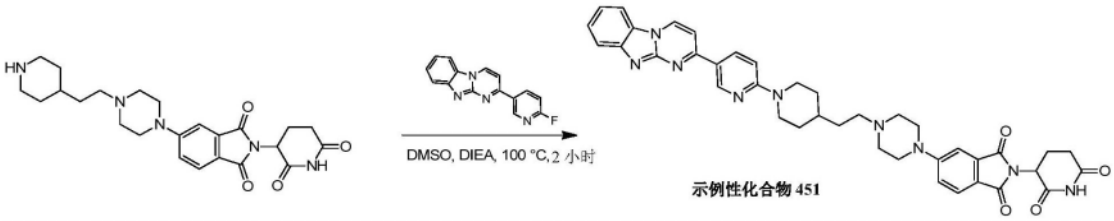
(1.62g、7.65mmol、2当量)、并将该混合物在25℃下搅拌1.5小时。将反应混合物倒入水(10mL)中、用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL x2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤、并浓缩滤液。将残余物通过柱色谱法(二氯甲烷:甲醇=100:1至20:1)纯化。获得呈无色油的所需产物4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-羧酸苄酯(2g、3.27mmol、85%收率)。

[3757] 步骤2

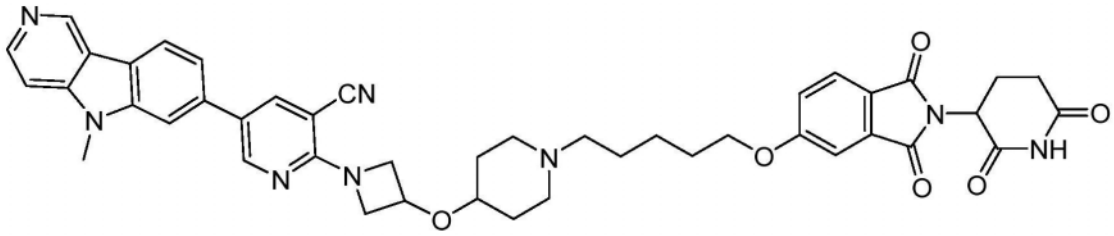
[3758] 

[3759] 在氮气下、向4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-羧酸苄酯(2g、3.40mmol、1当量)在甲醇(40mL)中的溶液中添加10%钯碳(500mg)。将悬浮液真空脱气并用氢气吹扫数次。将混合物在氢气(15psi)下在25℃下搅拌12小时。过滤混合物并减压浓缩。获得呈无色油的所需产物2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(1g、2.18mmol)并直接用于下一步。

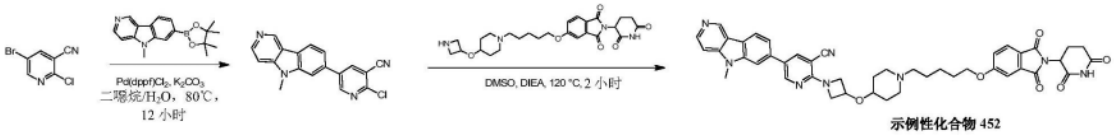
[3760] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序、将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮转化为标题化合物。

[3761] 

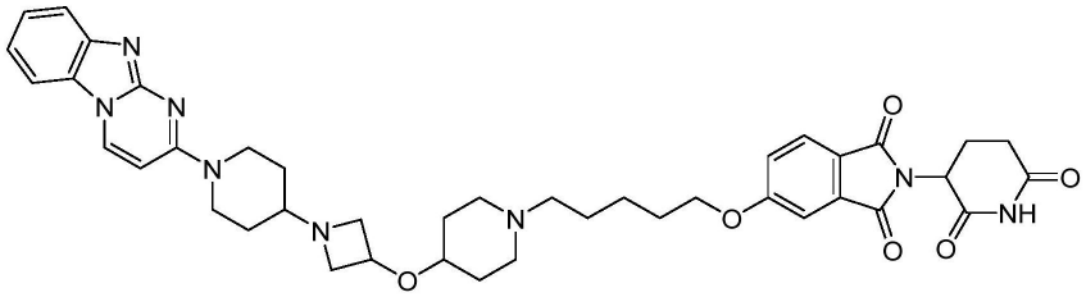
[3762] 示例性化合物452的示例性合成

[3763] 

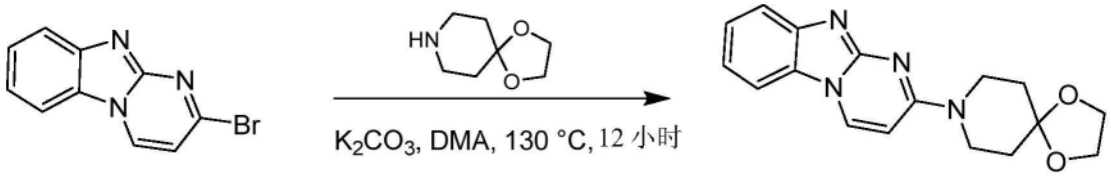
[3764] 根据下文方案使用与针对示例性化合物450和451描述的那些类似的程序制备。

[3765] 

[3766] 示例性化合物453的示例性合成

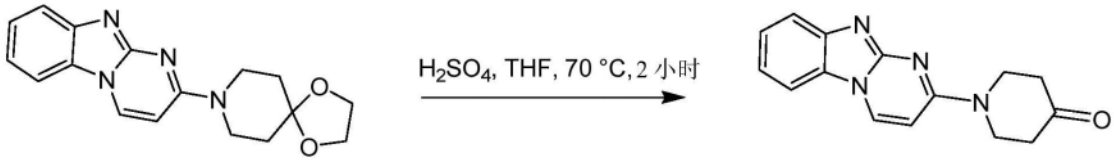
[3767] 

[3768] 步骤1

[3769] 

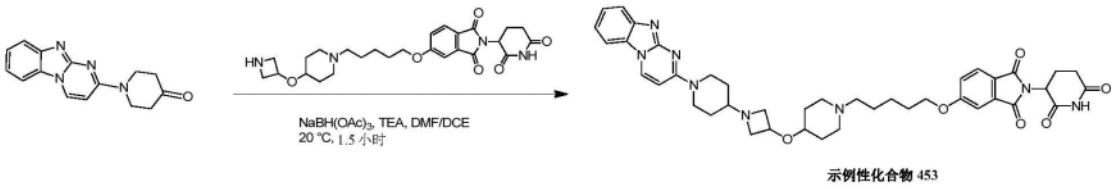
[3770] 向2-溴苯并[4、5]咪唑并[1、2-a]嘧啶(300mg、1.21mmol、1当量)和1、4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(259mg、1.81mmol、1.5当量)在N、N-二甲基乙酰胺(3mL)中的溶液中添加碳酸钾(334mg、2.42mmol、2当量)。将混合物在130℃下搅拌12小时。将反应混合物倒入水(10mL)中、用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL x 2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤、并浓缩滤液。将残余物通过柱色谱法(二氯甲烷:甲醇=100:1至50:1)纯化。获得呈无色油的所需产物8-(苯并[4、5]咪唑并[1、2-a]嘧啶-2-基)-1、4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(200mg、0.64mmol、53%收率)。

[3771] 步骤2

[3772] 

[3773] 向8-嘧啶并[1、2-a]苯并咪唑-2-基-1、4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(100mg、0.32mmol、1当量)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中添加硫酸(2M、3.22mL、20当量)。将混合物在70℃下搅拌2小时。用氢氧化钠溶液(2M、5mL)将反应混合物调节至pH 7。将反应混合物倒入水(10mL)中、用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL x 2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤、并浓缩滤液。获得呈黄色油的粗制1-(苯并[4、5]咪唑并[1、2-a]嘧啶-2-基)哌啶-4-酮(60mg、0.22mmol、69%收率)并直接用于下一步。

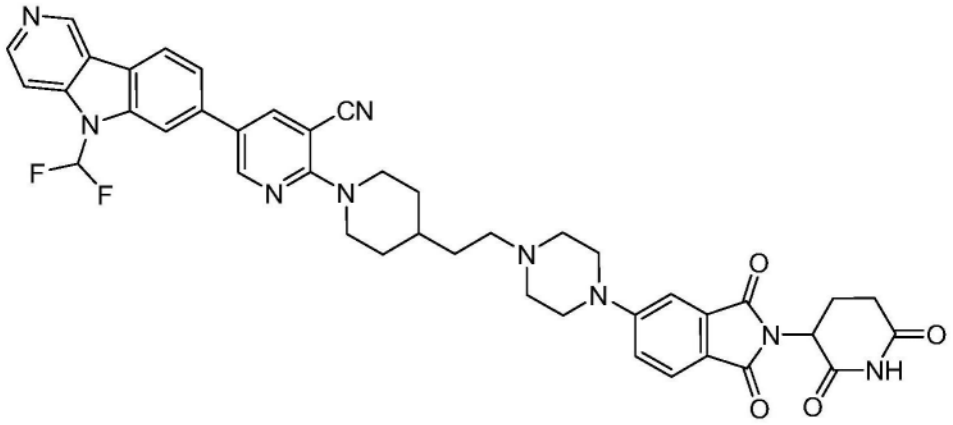
[3774] 步骤3

[3775] 

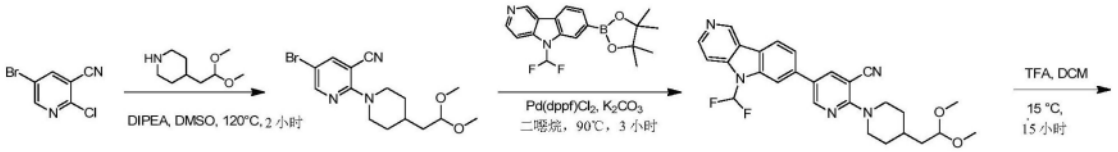
[3776] 向5-[5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-1-哌啶基]戊氧基]-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮(60mg、0.09mmol、1.2当量、三氟乙酸盐)在二氯乙烷(10mL)和二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物中添加三乙胺(49mg、0.48mmol、6当量)。将混合物在20℃下搅拌15分钟。然后添加1-(苯并[4、5]咪唑并[1、2-a]嘧啶-2-基)哌啶-4-酮(21mg、0.08mmol、1当

量)、并且将混合物在20℃下搅拌15分钟。然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(34mg、0.16mmol、2当量)、并将混合物在20℃下搅拌1小时。通过添加水(100mL)淬灭混合物、用二氯甲烷(30mL x 5)萃取。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150*25 10u;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:5%-35%、10分钟)纯化残余物。获得呈白色固体的化合物5-((5-(4-((1-(1-(苯并[4、5]咪唑并[1、2-a]嘧啶-2-基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)戊基)氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮三氟乙酸盐(21.5mg、0.02mmol、30%收率)。

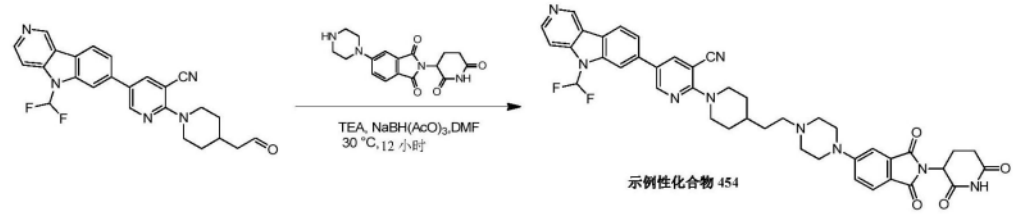
[3777] 示例性化合物454的示例性合成

[3778] 

[3779] 根据下文方案使用与针对示例性化合物400、450和452描述的那些类似的程序制备。

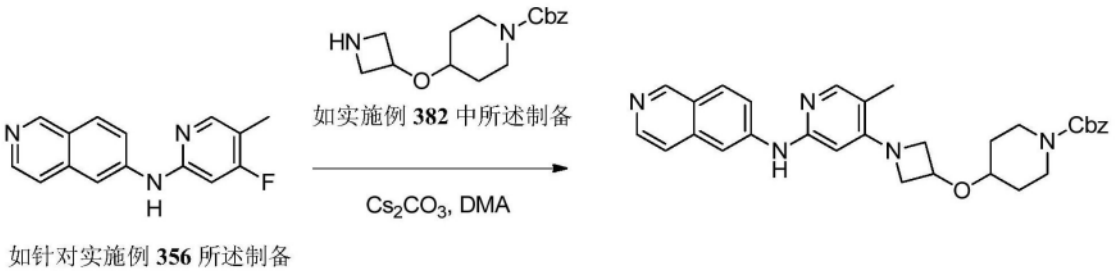


[3780]



[3781] 示例性化合物455的示例性合成

[3782] 步骤1

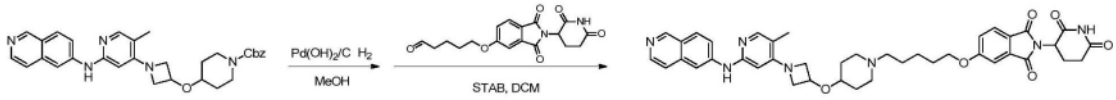
[3783] 

如针对实施例 **356** 所述制备

[3784] 向5-mL小瓶中放入N-(4-氟-5-甲基吡啶-2-基)异喹啉-6-胺(100mg、0.39mmol、1.0当量)的DMA(10.00mL)溶液、向其中添加4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)哌啶-1-羧酸苄酯

(230mg、0.79mmol、2.03当量)、$C_{S2}CO_3$(325mg、1.0mmol、2.54当量)。将所得溶液在140℃下搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温。用10mL的EA稀释所得溶液。用(3x 10ml)的H_2O洗涤所得混合物。将混合物经无水硫酸钠脱水并浓缩。将残余物施加到硅胶柱上、用二氯甲烷/甲醇(100:0至10:1)洗脱。获得50mg(24%)呈黄色油的4-([1-[2-(异喹啉-6-基氨基)-5-甲基吡啶-4-基]氮杂环丁烷-3-基]氧基)哌啶-1-羧酸苄酯。

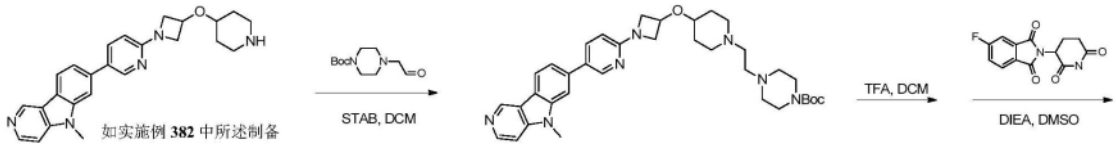
[3785] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序、将4-([1-[2-(异喹啉-6-基氨基)-5-甲基吡啶-4-基]氮杂环丁烷-3-基]氧基)哌啶-1-羧酸苄酯转化为标题化合物。

[3786] 

示例性化合物 455

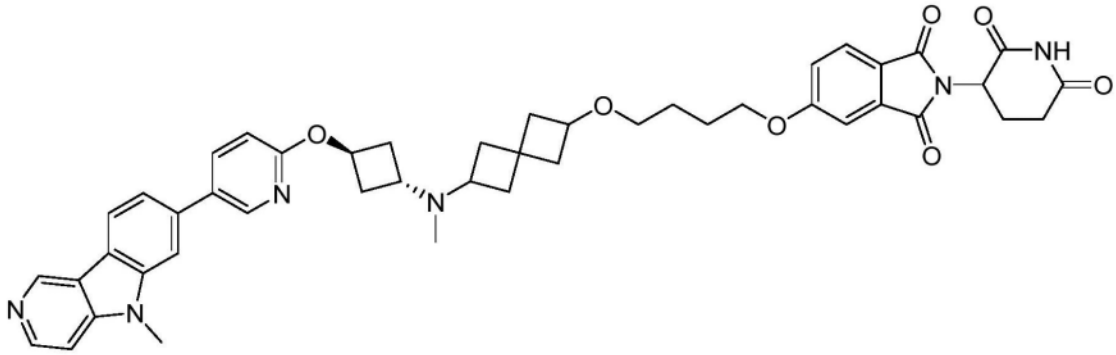
[3787] 示例性化合物456的示例性合成

[3788] 根据下文方案使用针对以上其他实施例的程序以及本领域技术人员通常已知的程序制备。

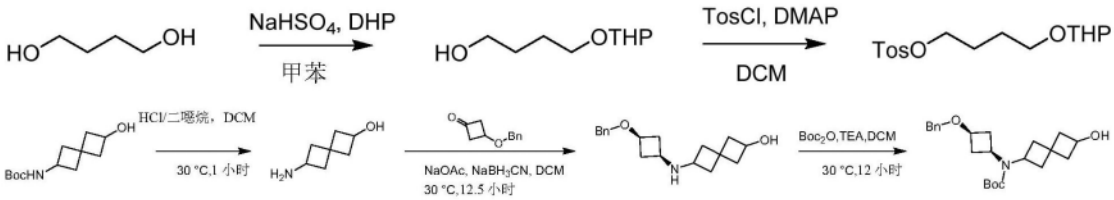
[3789] 

示例性化合物 456

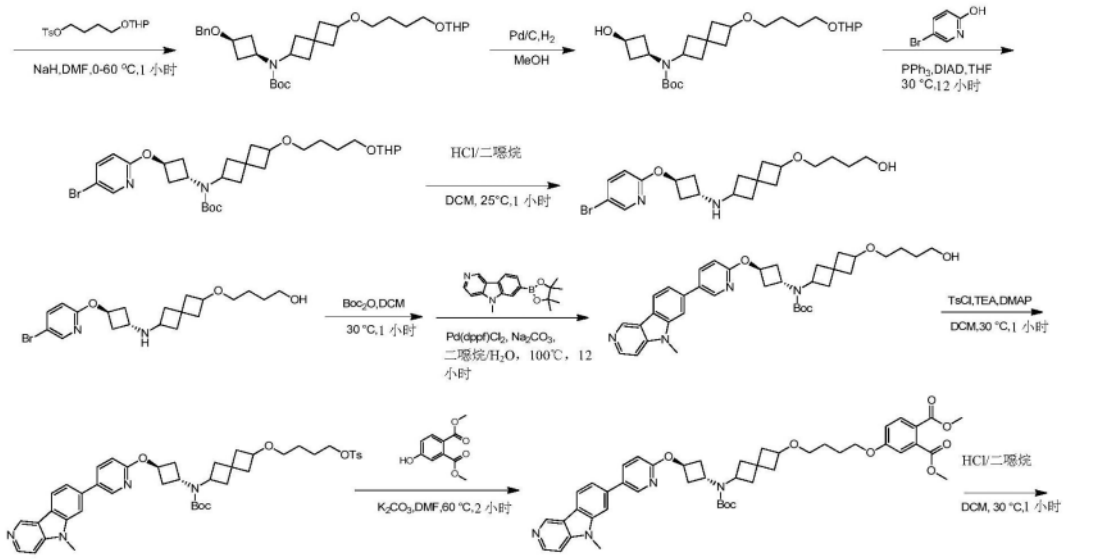
[3790] 示例性化合物457的示例性合成

[3791] 

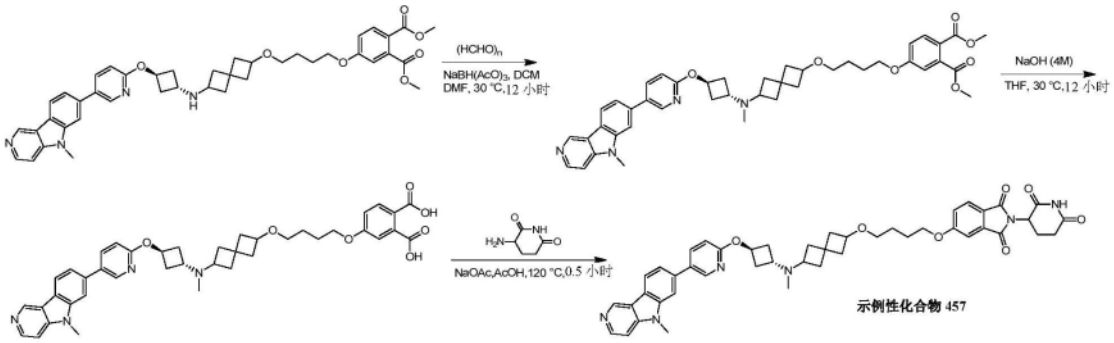
[3792] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员通常已知的程序制备。



[3793]

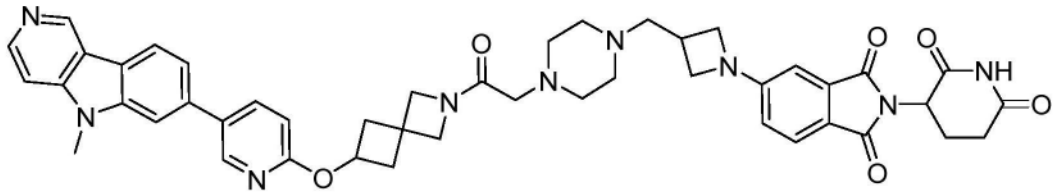


[3794]

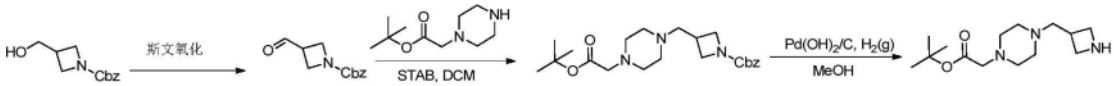


[3795] 示例性化合物458的示例性合成

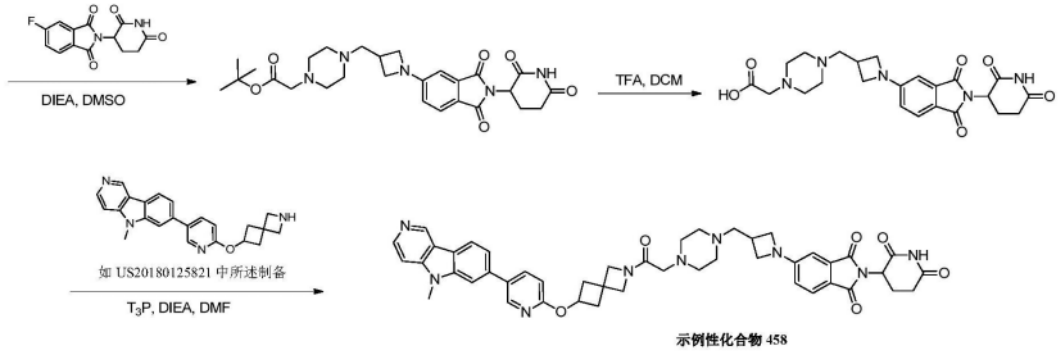
[3796]



[3797] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员通常已知的程序制备。



[3798]

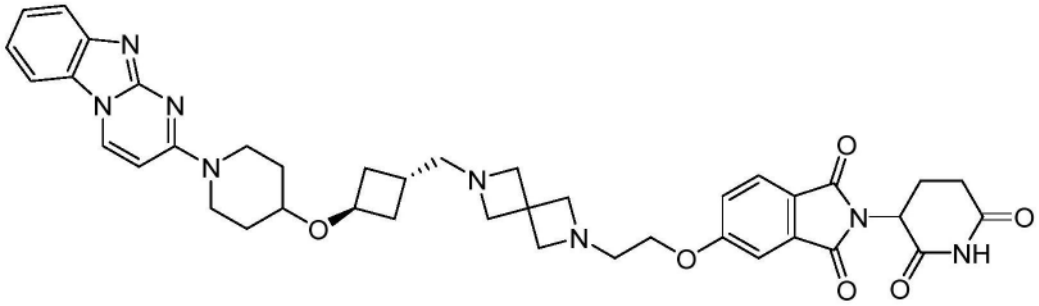


示例性化合物 458

[3799] 使用描述的程序、还制备下述示例性化合物:462、472。

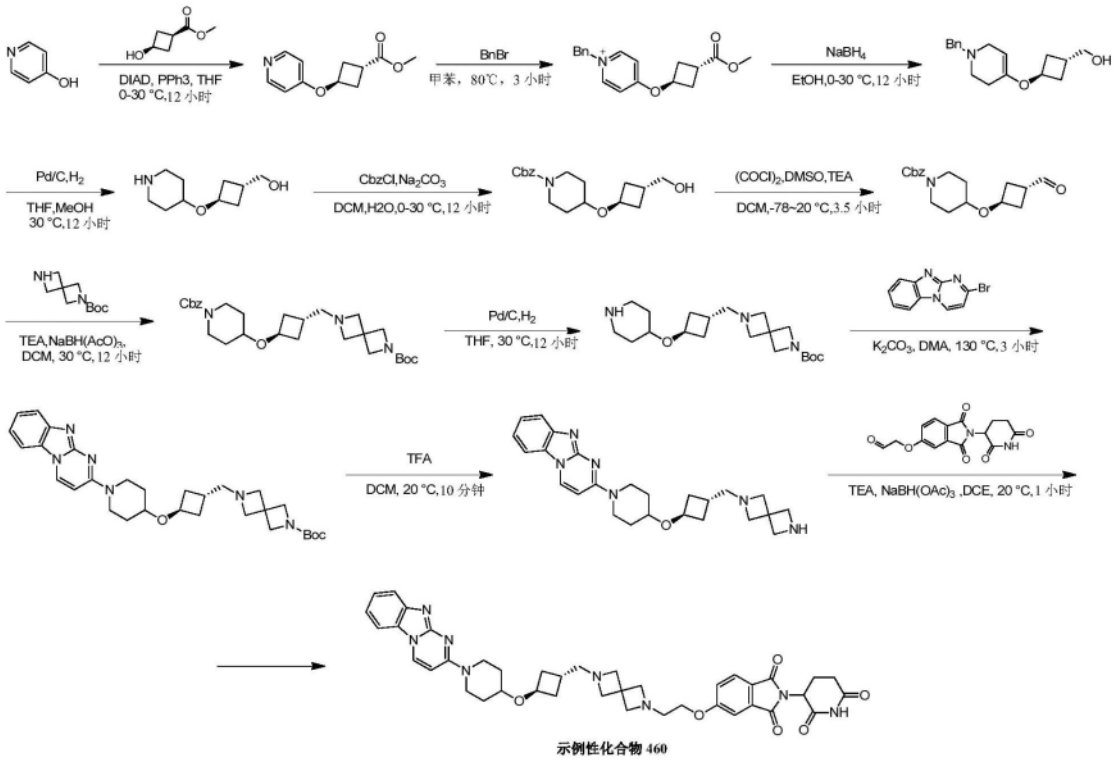
[3800] 示例性化合物460的示例性合成

[3801]



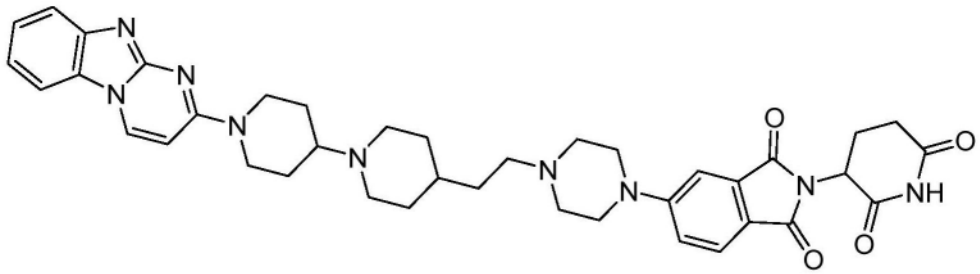
[3802] 根据下文方案使用上述程序和本领域技术人员已知的那些程序制备。

[3803]

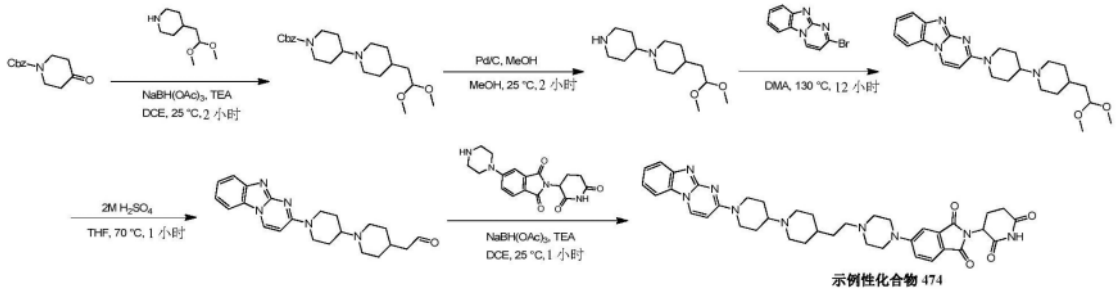


示例性化合物 460

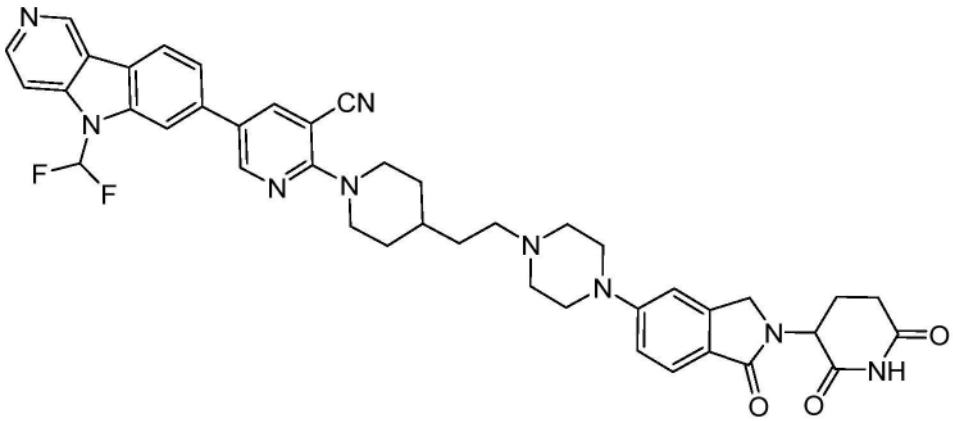
[3804] 示例性化合物474的示例性合成

[3805] 

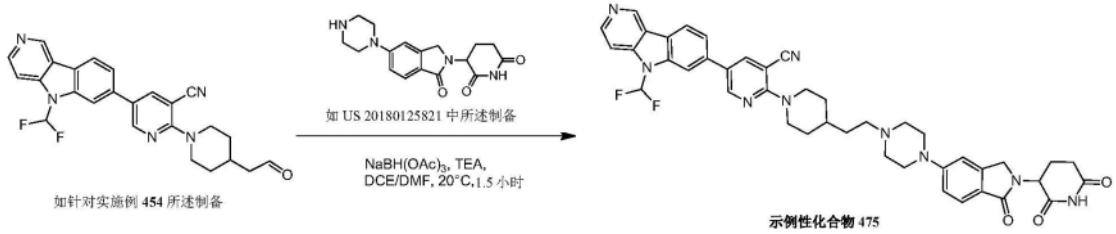
[3806] 根据下文方案使用上述程序和本领域技术人员已知的那些程序制备。

[3807] 

[3808] 示例性化合物475的示例性合成

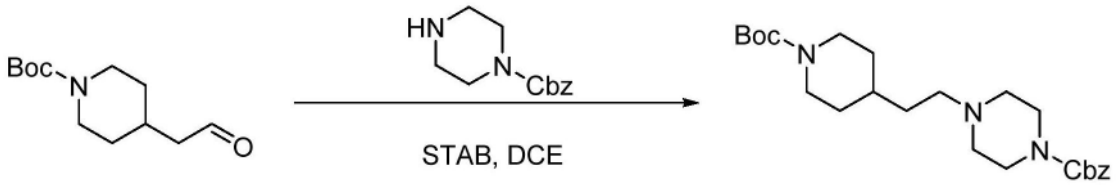
[3809] 

[3810] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序制备。

[3811] 

[3812] 示例性化合物480的示例性合成

[3813] 步骤1

[3814] 

[3815] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的250-mL圆底烧瓶中放入4-(2-氧代乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.00g、13.2mmol、1.0当量)、哌嗪-1-羧酸苄酯(3.05g、13.9mmol、1.1当量)、$NaBH(OAc)_3$(8.39g、39.6mmol、3.0当量)、DCE(100mL)。将所得溶液在室温下搅拌2小时。浓

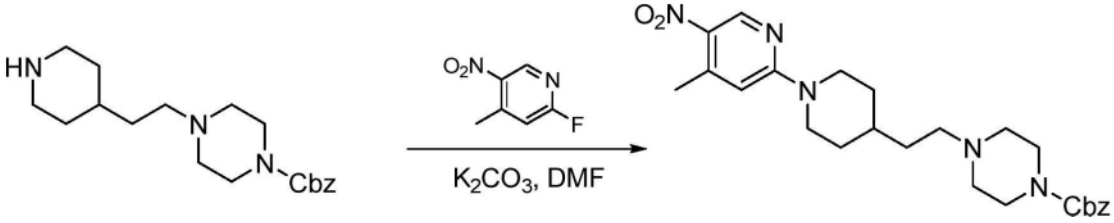
缩所得混合物。将残余物施加到使用二氯甲烷/甲醇(50/1)洗脱的硅胶柱上。这产生5.2g(91%)呈黄色油的4-[2-[1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基]乙基)哌嗪-1-羧酸苄酯。

[3816] 步骤2

[3817]

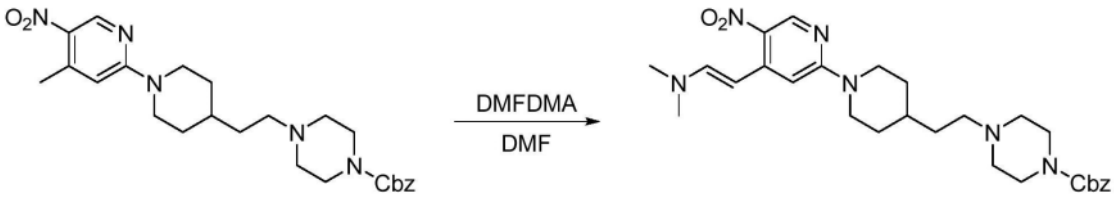
[3818] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的500-mL圆底烧瓶中放入4-[2-[1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基]乙基)哌嗪-1-羧酸苄酯(5.2g、12.1mmol)和HCl(4M在1、4-二噁烷中、150mL)。将所得溶液在室温下搅拌2小时。将所得混合物浓缩至干。这产生4.1g(92%)呈白色固体的粗制4-[2-(哌啶-4-基)乙基]哌嗪-1-羧酸苄酯盐酸盐。

[3819] 步骤3

[3820] 

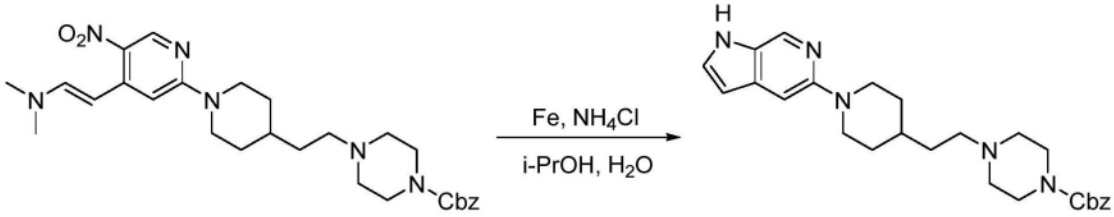
[3821] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的250-mL圆底烧瓶中放入4-[2-(哌啶-4-基)乙基]哌嗪-1-羧酸苄酯盐酸盐(4.00g、10.9mmol、1.0当量)、2-氟-4-甲基-5-硝基吡啶(3.39g、21.7mmol、2.0当量)、DMF(50mL)、K_2CO_3(4.51g、32.6mmol、3.0当量)。将所得溶液在100℃下在油浴中搅拌2小时。浓缩所得混合物。将残余物施加到使用二氯甲烷/甲醇(20/1)洗脱的硅胶柱上。这产生4.1g(81%)呈黄色固体的4-[2-[1-(4-甲基-5-硝基吡啶-2-基)哌啶-4-基]乙基]哌嗪-1-羧酸苄酯。

[3822] 步骤4

[3823] 

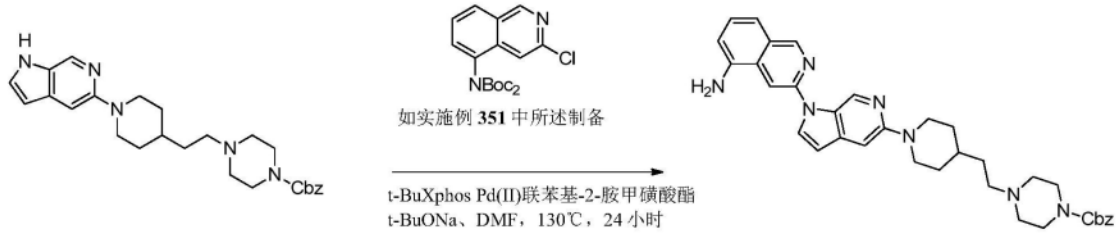
[3824] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的250-mL圆底烧瓶中放入4-[2-[1-(4-甲基-5-硝基吡啶-2-基)哌啶-4-基]乙基]哌嗪-1-羧酸苄酯(4.00g、8.55mmol、1.0当量)、DMF(50.00mL)、DMF-DMA(2.04g、17.1mmol、2.0当量)。将所得溶液在120℃下在油浴中搅拌16小时。浓缩所得混合物。这产生4.5g呈褐色油的4-[2-(1-[4-[(E)-2-(二甲基氨基)乙烯基]-5-硝基吡啶-2-基]哌啶-4-基)乙基]哌嗪-1-羧酸苄酯。

[3825] 步骤5

[3826] 

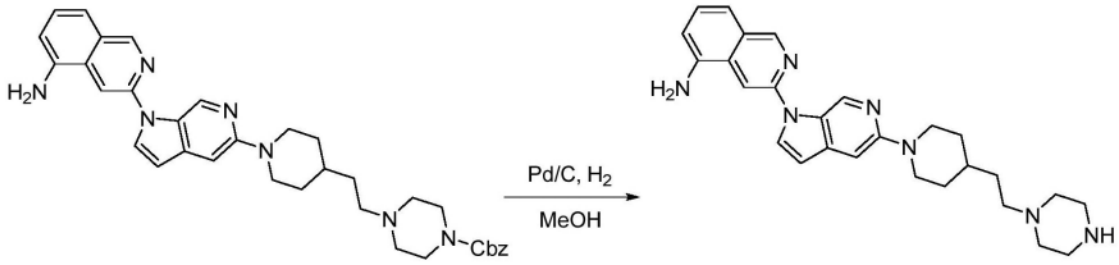
[3827] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的250-mL圆底烧瓶中放入4-[2-(1-[4-[(E)-2-(二甲基氨基)乙烯基]-5-硝基吡啶-2-基]哌啶-4-基)乙基]哌嗪-1-羧酸苄酯(5.00g、9.57mmol、1.0当量)、i-PrOH(50mL)、H_2O(50mL)、NH_4Cl(2.56g、47.8mmol、5.0当量)、Fe(2.67g、47.8mmol、5.0当量)。将所得溶液在100℃下搅拌3小时。滤出固体。浓缩所得混合物。将残余物施加到硅胶柱上、用(DCM:MeOH＝30:1)洗脱。这产生510mg(12%)呈黄色固体的4-[2-(1-[1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基]哌啶-4-基)乙基]哌嗪-1-羧酸苄酯。

[3828] 步骤6

[3829] 

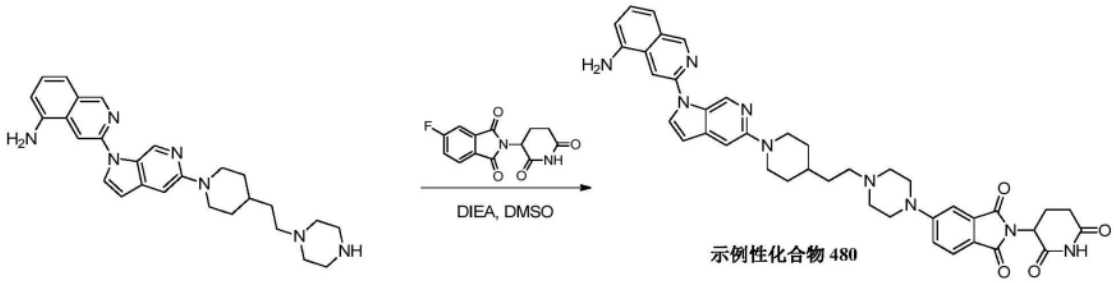
[3830] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的20-mL密封管中放入4-[2-(1-[1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基]哌啶-4-基)乙基]哌嗪-1-羧酸苄酯(510mg、1.14mmol、1.0当量)、N-(叔丁氧羰基)-N-(3-氯异喹啉-5-基)氨基甲酸叔丁酯(431mg、1.14mmol、1.0当量)、DMF(12mL)、t-BuONa(219mg、2.28mmol、2.0当量)、t-BuXPhos钯(II)联苯基-2-胺甲磺酸盐(181mg、0.23mmol、0.20当量)。将所得溶液在130℃下在油浴中搅拌16小时。然后、通过添加水(50mL)来淬灭该反应。用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤、经Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物施加到硅胶柱上、用(DCM:MeOH＝20:1)洗脱。这产生130mg(19%)呈黄色固体的4-(2-[1-[1-(5-氨基异喹啉-3-基)吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基]哌啶-4-基]乙基)哌嗪-1-羧酸苄酯。

[3831] 步骤7

[3832] 

[3833] 向用惰性N_2气氛吹扫并保持的50-mL圆底烧瓶中放入4-(2-[1-[1-(5-氨基异喹啉-3-基)吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基]哌啶-4-基]乙基)哌嗪-1-羧酸苄酯(130mg、0.22mmol、1.0当量)、10%Pd/C(100mg、0.094mmol、0.43当量)和MeOH(5mL)。将所得溶液在室温下在氢气气氛下搅拌1小时。滤出固体。浓缩滤液。这产生90mg(90%)呈黄色固体的3-(5-[4-[2-(哌嗪-1-基)乙基]哌啶-1-基]吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)异喹啉-5-胺。

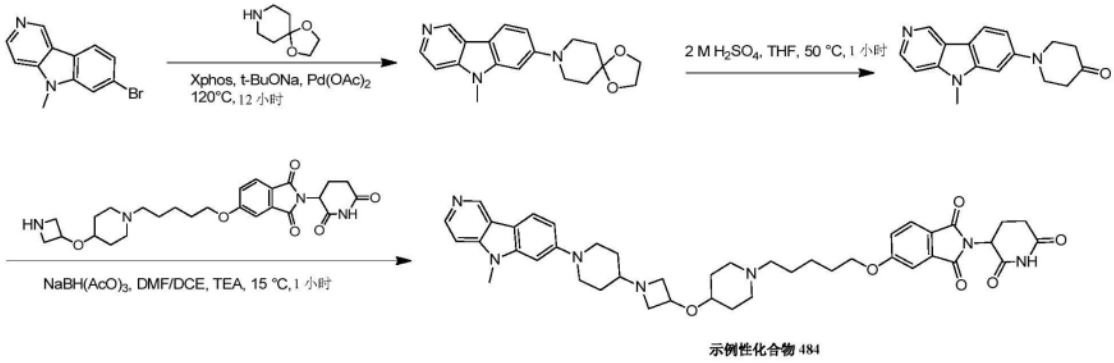
[3834] 步骤8

[3835] 

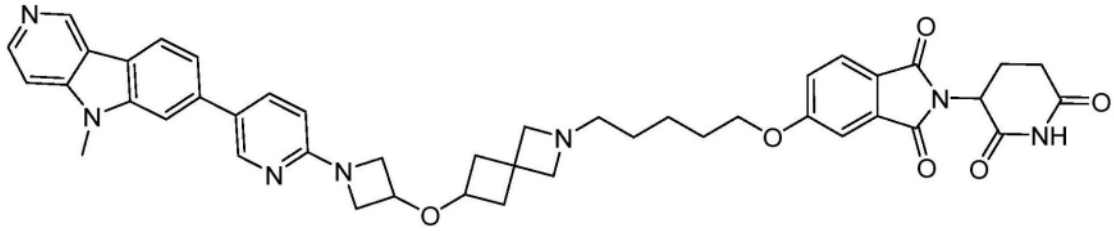
[3836] 向用惰性氮气气氛吹扫并保持的50-mL圆底烧瓶中放入3-(5-[4-[2-(哌嗪-1-基)乙基]哌啶-1-基]吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基]异喹啉-5-胺(80mg、0.176mmol、1.0当量)、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮(169mg、0.615mmol、3.5当量)、DMF(5mL)、K_2CO_3(121mg、0.878mmol、5.0当量)。将所得溶液在90℃下在油浴中搅拌3小时。然后,通过添加水(30mL)来淬灭该反应。用EtOAc(30mL x 3)萃取所得溶液。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na2SO4干燥并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC以下述条件纯化:柱,XBridge Prep OBD C18柱,150mm 5um;流动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和ACN(58%相B在12分钟内达到65%)。这产生6.5mg(5.2%)呈黄色固体的5-[4-(2-[1-[1-(5-氨基异喹啉-3-基)吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基]哌啶-4-基]乙基)哌嗪-1-基]-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮。

[3837] 示例性化合物484的示例性合成

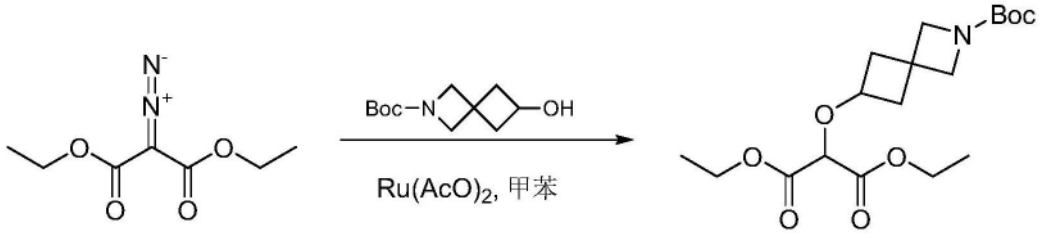
[3838] 根据下文方案制备。

[3839] 

[3840] 示例性化合物488的示例性合成

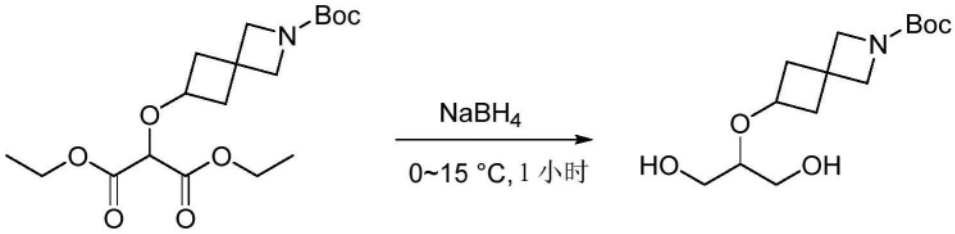
[3841] 

[3842] 步骤1

[3843] 

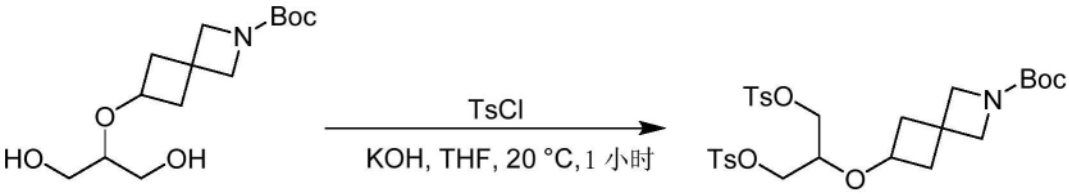
[3844] 向6-羟基-2-氮螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(1.07g、5.0mmol、1.0当量)和乙酸铑(110mg、0.2mmol、0.05当量)在甲苯(20mL)中的悬浮液中滴加2-重氮丙二酸二乙酯(1.86g、9.99mmol、2当量)。添加完成时、将混合物在60℃下搅拌15小时。将混合物倒入盐水(50mL)中并用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将有机层用盐水洗涤、干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10:1至3:1)进一步纯化。获得呈无色油的2-[(2-叔丁氧羰基-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)氧基]丙二酸二乙酯(1.25g、3.37mmol、67%收率)。

[3845] 步骤2

[3846] 

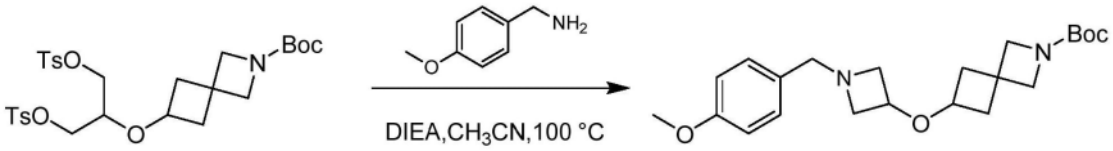
[3847] 向2-[(2-苄氧羰基-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)氧基]丙二酸二乙酯(1.8g、4.44mmol、1当量)在四氢呋喃(20mL)和甲醇(20mL)中的溶液中添加硼氢化钠(1.01g、26mmol、6当量)。将混合物在15℃下搅拌2小时。将混合物倒入50mL饱和盐水中并用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤、干燥并真空浓缩。获得呈无色油的6-[2-羟基-1-(羟甲基)乙氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸苄酯(1.4g、4.29mmol、96%收率、98%纯度)、并且无需进一步纯化即可使用。

[3848] 步骤3

[3849] 

[3850] 向6-[2-羟基-1-(羟甲基)乙氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸苄酯(0.8g、2.78mmol、1当量)在四氢呋喃(6mL)中的溶液中添加氢氧化钾(1.56g、27.8mmol、10当量)和对甲苯磺酰氯(1.86g、9.74mmol、3.5当量)。将混合物在15℃下搅拌0.5小时。在25℃下通过添加水30mL来淬灭反应混合物、然后用乙酸乙酯20mL稀释并用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL x 2)洗涤、经硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20:1至10:1)纯化。获得呈黄色固体的6-[2-(对甲苯磺酰基氧基)-1-(对甲苯磺酰基氧基甲基)乙氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(1.5g、2.52mmol、90%收率)。

[3851] 步骤4

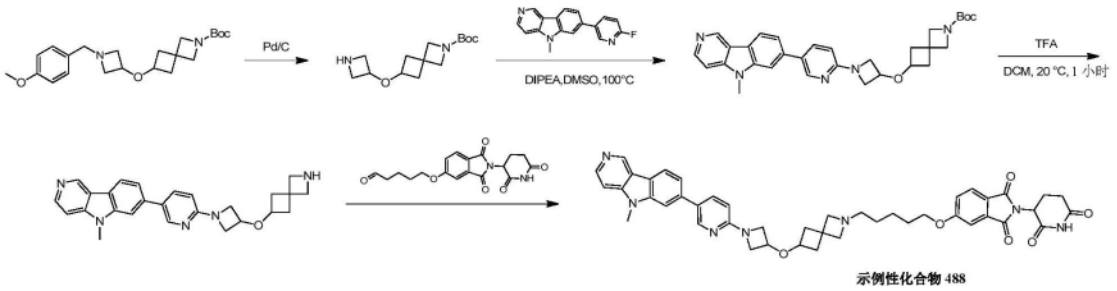
[3852] 

[3853] 向(4-甲氧基苯基)甲胺(227mg、1.66mmol、1.1当量)在乙腈(12mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(488mg、3.78mmol、2.5当量)和6-[2-(对甲苯基磺酰基氧基)-1-(对甲苯磺酰基氧基甲基)乙氧基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(0.9g、1.51mmol、1当量)。

将该混合物在100℃下搅拌12小时。在25℃下通过添加水(20mL)淬灭反应混合物、然后用乙酸乙酯(20mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL x 2)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝20:1至2:1)纯化残余物。获得呈白色固体的6-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(340mg、0.8mmol、57％收率)。

[3854] 如下文方案中所述、使用针对以上其他实施例描述的以及本领域技术人员已知的程序将6-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基]氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯转化为标题化合物。

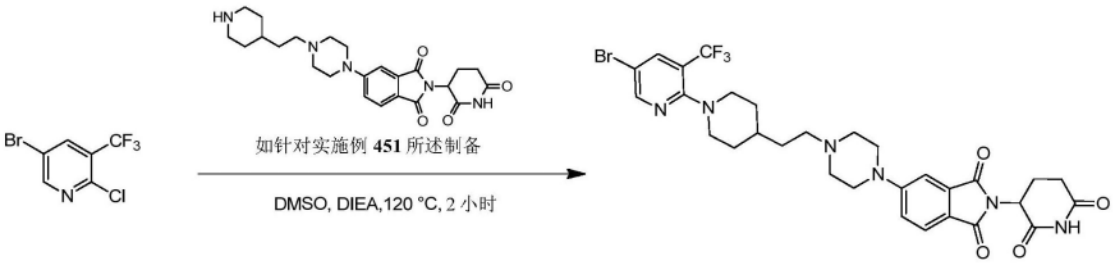
[3855]



[3856] 示例性化合物489的示例性合成

[3857] 步骤1

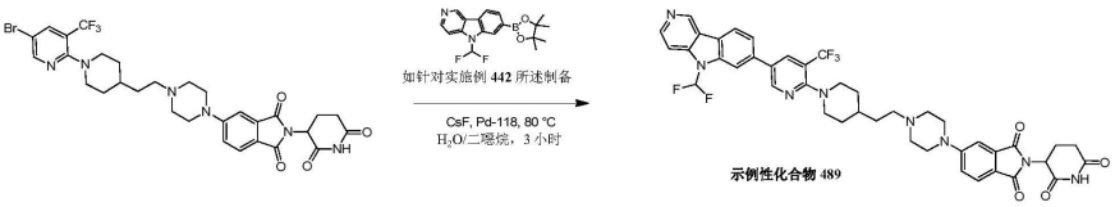
[3858]



[3859] 向2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-5-[4-[2-(4-哌啶基)乙基]哌嗪-1-基]异吲哚啉-1、3-二酮(600mg、1.22mmol、1.00当量、盐酸)在二甲亚砜(10mL)中的溶液中添加二异丙基乙胺(474mg、3.67mmol、3.00当量)和5-溴-2-氯-3-(三氟甲基)吡啶(350mg、1.35mmol、1.10当量)。将该混合物在120℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(50mL)稀释、并用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL x 3)洗涤、经硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(二氯甲烷:甲醇＝100:1至10:1)纯化、得到呈黄色油的5-[4-[2-[1-[5-溴-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4-哌啶基]乙基]哌嗪-1-基]-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮(400mg、0.59mmol、48％收率)。

[3860] 步骤2

[3861]

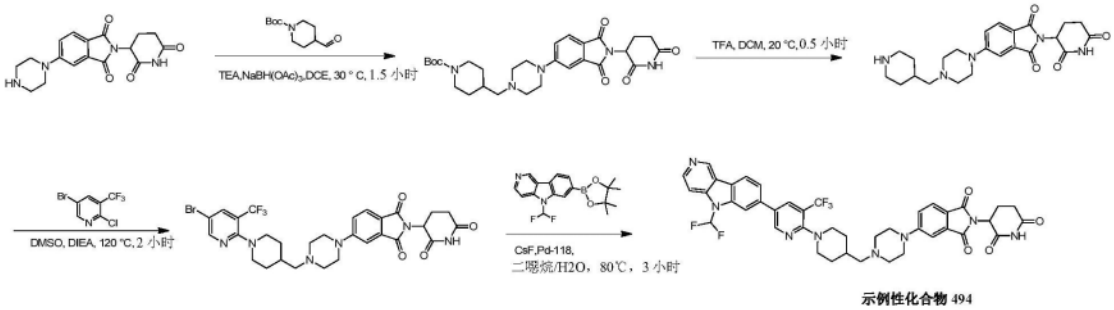


[3862] 将5-(二氟甲基)-7-(4、4、5、5-四甲基-1、3、2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶并[4、3-b]吲哚(80mg、0.23mmol、1.00当量)、5-[4-[2-[1-[5-溴-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4-哌啶基]乙基]哌嗪-1-基]-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮(157mg、0.23mmol、

1.00当量)、氟化铯(70mg、0.46mmol、2.00当量)和1,1′-双(二-叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(15mg、0.023mmol、0.10当量)的二噁烷(5mL)和水(0.5mL)溶液脱气、然后在氮气下加热至80℃、保持3小时。将反应混合物过滤并减压浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150*25*10um;流动相:[水(0.1%三氟乙酸盐)-乙腈];B%:25%-45%、10分钟)纯化、得到呈黄色固体的5-[4-[2-[1-[5-[5-(二氟甲基)吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基]-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4-哌啶基]乙基]哌嗪-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮三氟乙酸盐(84mg、0.09mmol、39%收率)。

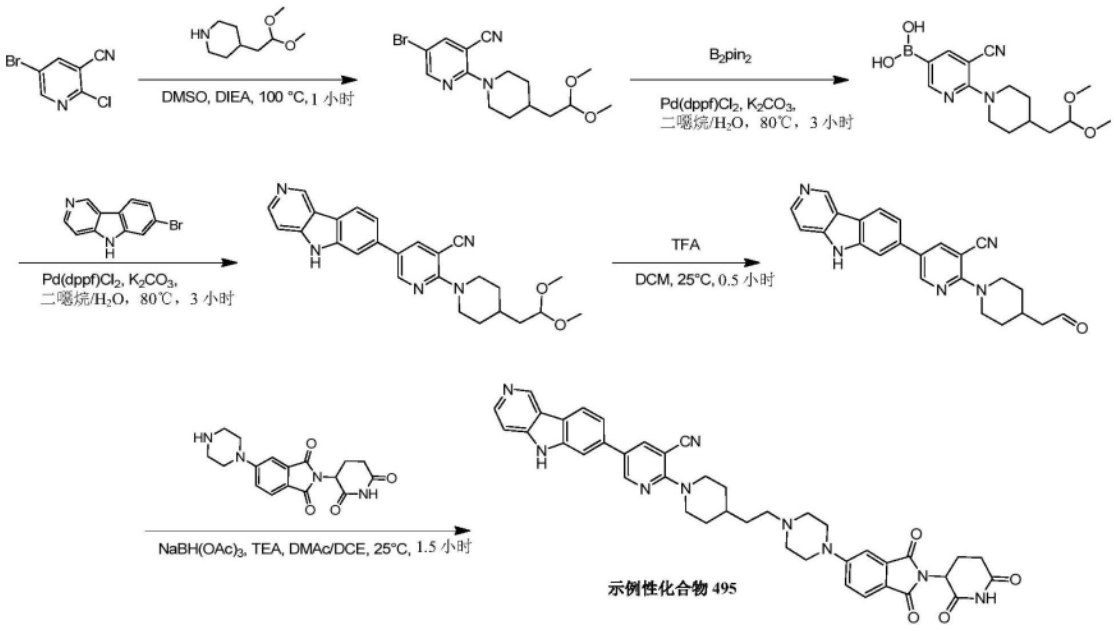
[3863] 示例性化合物494的示例性合成

[3864] 根据下文方案使用与针对示例性化合物489和以上其他实施例描述的那些类似的程序制备。

[3865] 

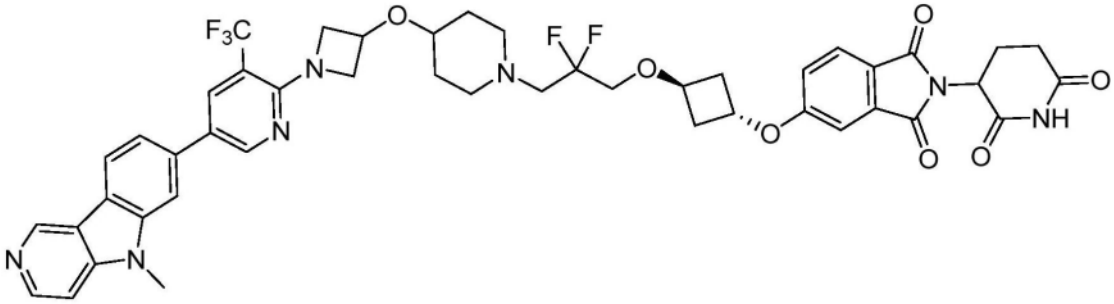
[3866] 示例性化合物495的示例性合成

[3867] 根据下文方案使用以上针对示例性化合物454描述的程序制备。

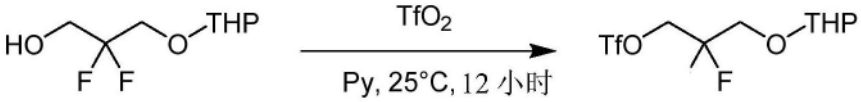
[3868] 

[3869] 使用类似程序、制备下述示例性化合物:496、530。

[3870] 示例性化合物501的示例性合成

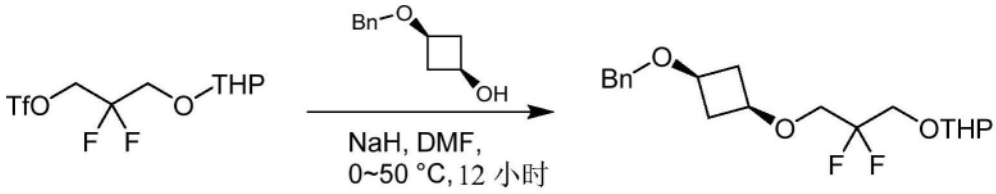
[3871] 

[3872] 步骤1

[3873] 

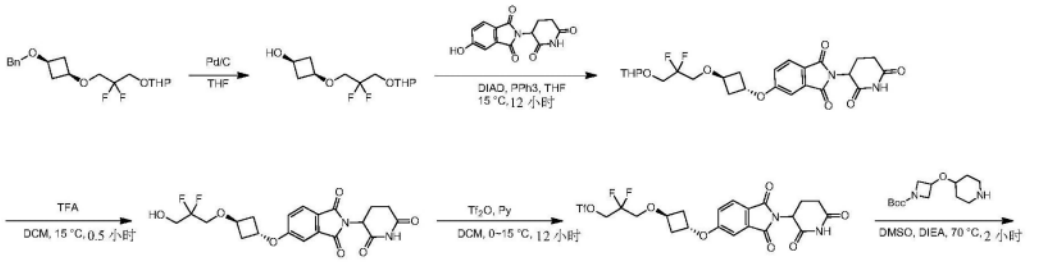
[3874] 向2、2-二氟-3-四氢吡喃-2-基氧基-丙-1-醇(1.9g、9.68mmol、1当量)和吡啶(1.53g、19.37mmol、1.56mL、2当量)在二氯甲烷(20mL)中的混合物中添加三氟甲磺酸酐(3.28g、11.62mmol、1.2当量)。将该混合物在15℃下搅拌12小时。添加水(200mL)淬灭混合物、用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取、将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=100:1~30:1)纯化。获得呈黄色油的化合物(2、2-二氟-3-四氢吡喃-2-基氧基-丙基)三氟甲磺酸酯(2.9g、8.83mmol、91%收率)。

[3875] 步骤2

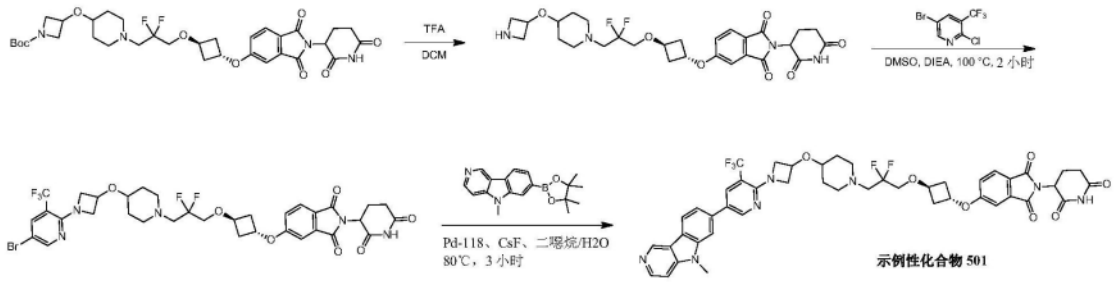
[3876] 

[3877] 在0℃下向3-苄氧基环丁醇(1.30g、7.31mmol、1.2当量)在二甲基甲酰胺(20mL)中的混合物中添加氢化钠(292mg、7.31mmol、60%纯度、1.2当量)。将混合物在0℃下搅拌30分钟。然后添加(2、2-二氟-3-四氢吡喃-2-基氧基-丙基)三氟甲磺酸酯(2g、6.09mmol、1当量)、并将混合物在50℃下搅拌12小时。添加水(150mL)淬灭混合物、用乙酸乙酯(40mL x 4)萃取、并将合并的有机相用盐水(20mL x 3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=100:1至30:1)纯化。获得呈无色油的化合物2-[3-(3-苄氧基环丁氧基)-2、2-二氟-丙氧基]四氢吡喃(1.5g、4.21mmol、69%收率)。

[3878] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的以及本领域技术人员通常已知的程序将2-[3-(3-苄氧基环丁氧基)-2、2-二氟-丙氧基]四氢吡喃转化为标题化合物。



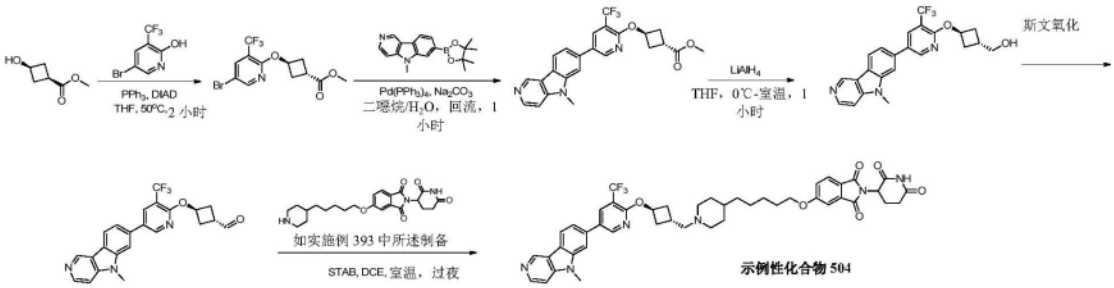
[3879]



[3880] 示例性化合物504的示例性合成

[3881] 根据下文方案使用以上针对其他实施例描述的和本领域技术人员通常已知的程序制备。

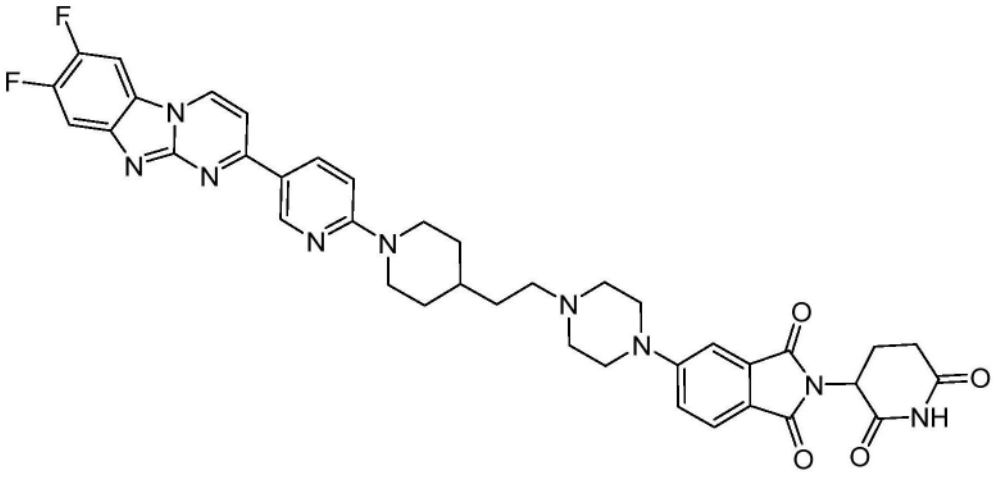
[3882]



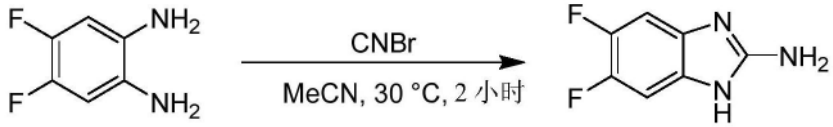
[3883] 使用类似程序和如针对示例性化合物442所述制备的三环中间体、制备下述示例性化合物:516。

[3884] 示例性化合物506的示例性合成

[3885]

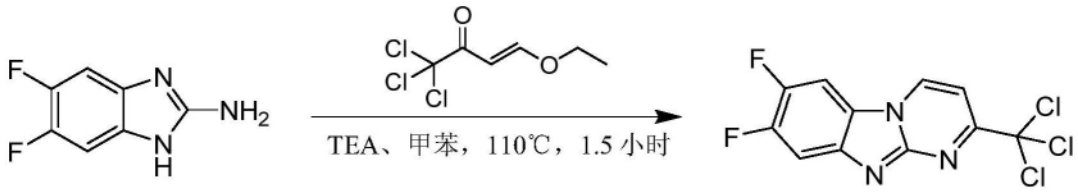


[3886] 步骤1

[3887] 

[3888] 向4、5-二氟苯-1、2-二胺(5g、34.69mmol、1当量)在乙腈(70mL)中的溶液中添加溴化氰(4.41g、41.63mmol、3.06mL、1.2当量)的乙腈(70mL)溶液。将混合物在30℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤并使用水(70ml)和碳酸钠(2M、70ml)、搅拌0.5小时、然后过滤并减压浓缩、得到呈褐色固体的5、6-二氟-1H-苯并咪唑-2-胺(2.2g、13.01mmol、37％收率)、并且无需进一步纯化即可用于下一步。

[3889] 步骤2

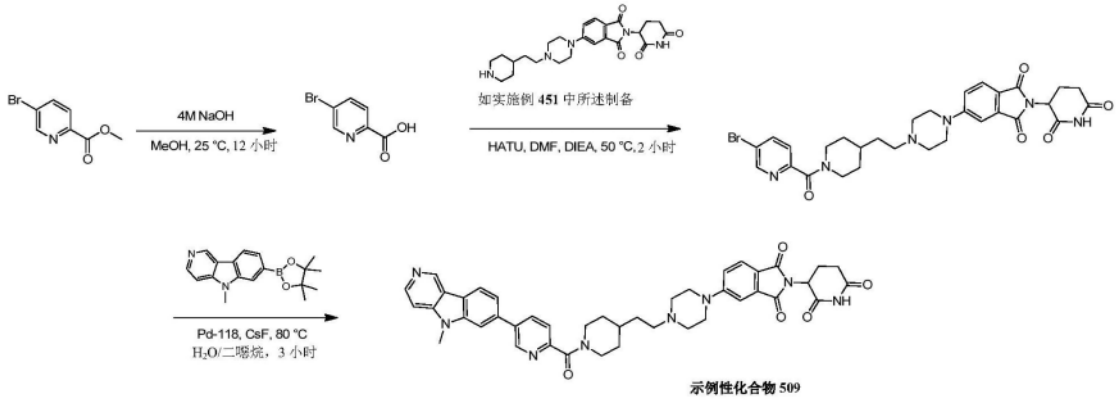
[3890] 

[3891] 向5、6-二氟-1H-苯并咪唑-2-胺(2.2g、13.01mmol、1.03当量)在甲苯(60mL)中的溶液中添加三乙胺(1.28g、12.63mmol、1.76mL、1当量)和(E)-1、1、1-三氯-4-乙氧基-丁-3-烯-2-酮(2.75g、12.63mmol、1当量)。将混合物在110℃下搅拌1.5小时。将反应混合物浓缩并减压过滤、得到呈黄色固体的7、8-二氟-2-(三氯甲基)嘧啶并[1、2-a]苯并咪唑(3g、粗制)、其无需进一步纯化即可用于下一步。

[3892] 使用US 20180125821中针对脱氟2-(三氯甲基)嘧啶并[1、2-a]苯并咪唑描述的程序结合针对示例性化合物451描述的程序、将7、8-二氟-2-(三氯甲基)嘧啶并[1、2-a]苯并咪唑转化为标题化合物。

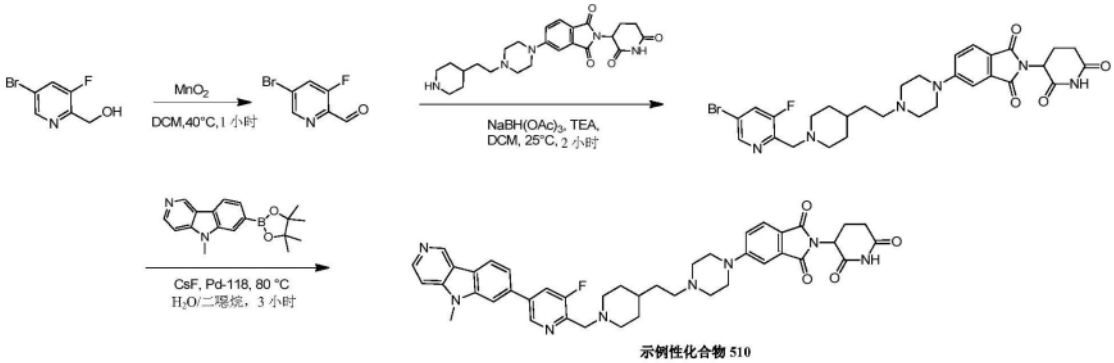
[3893] 示例性化合物509的示例性合成

[3894] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的以及本领域技术人员已知的程序制备。

[3895] 

[3896] 示例性化合物510的示例性合成

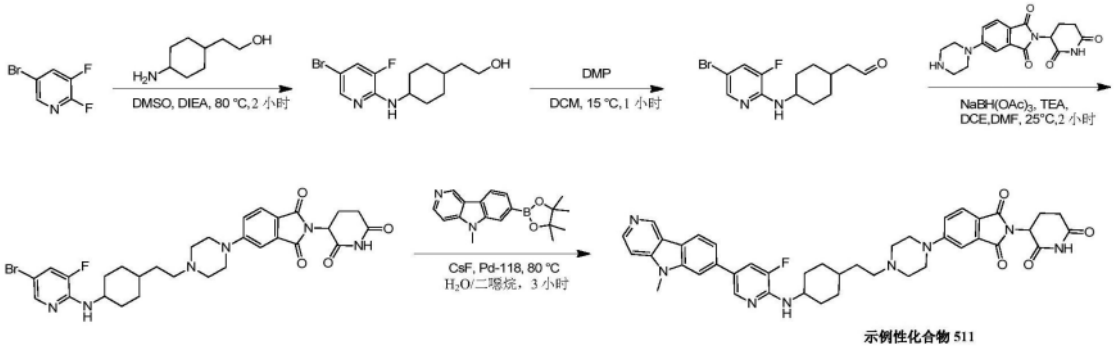
[3897] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的以及本领域技术人员已知的程序制备。

[3898] 

示例性化合物 510

[3899] 示例性化合物511的示例性合成

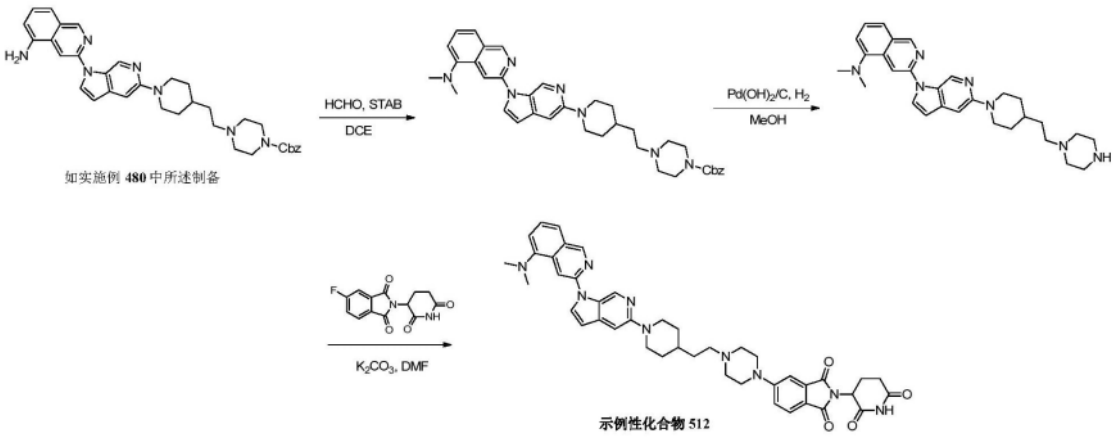
[3900] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的以及本领域技术人员已知的程序制备。

[3901] 

示例性化合物 511

[3902] 示例性化合物512的示例性合成

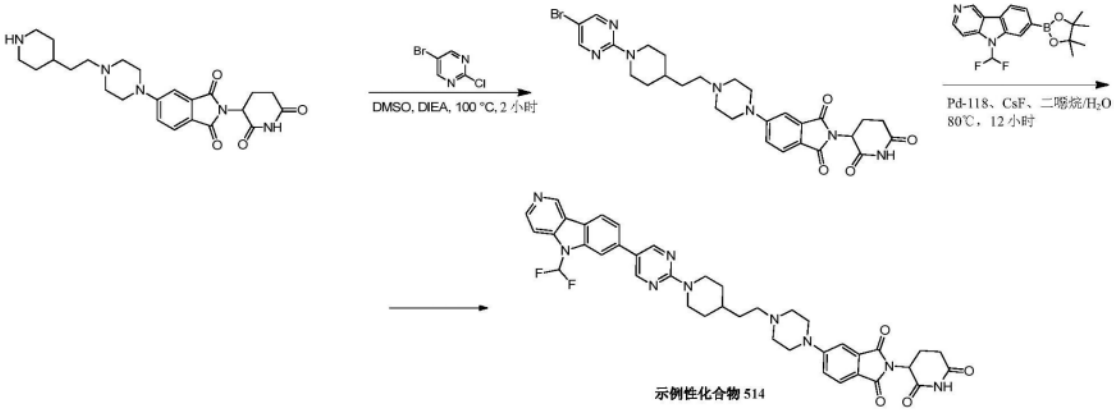
[3903] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的以及本领域技术人员已知的程序制备。

[3904] 

示例性化合物 512

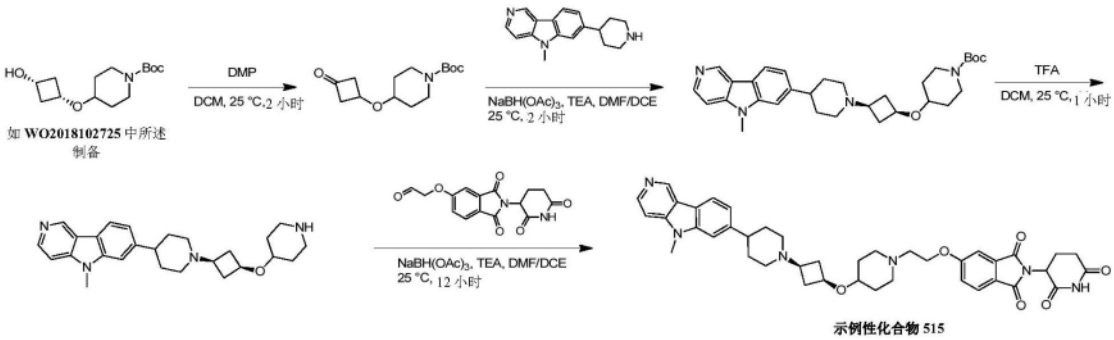
[3905] 示例性化合物514的示例性合成

[3906] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的以及本领域技术人员已知的程序制备。

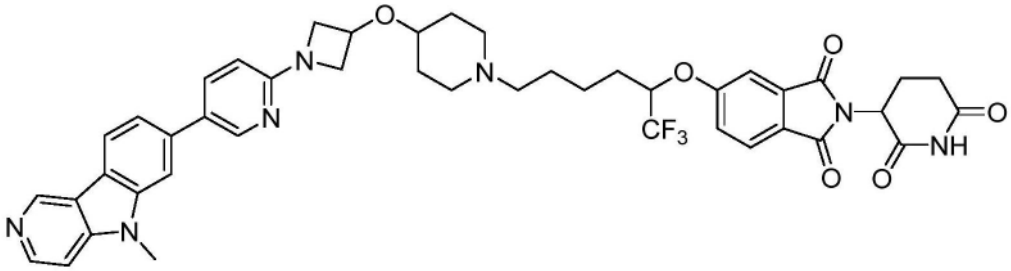
[3907] 

[3908] 示例性化合物515的示例性合成

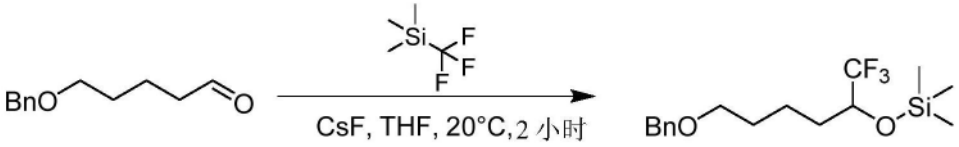
[3909] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的以及本领域技术人员已知的程序制备。

[3910] 

[3911] 示例性化合物520的示例性合成

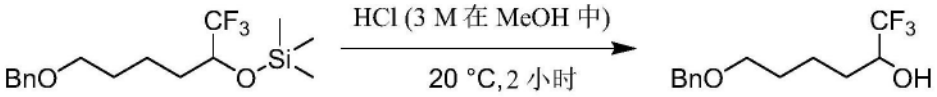
[3912] 

[3913] 步骤1

[3914] 

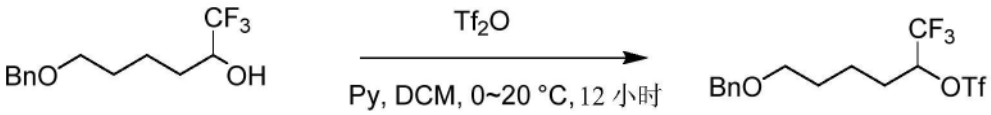
[3915] 向5-苄氧基戊醛(1.8g、9.36mmol、1当量)在四氢呋喃(30mL)中的溶液中添加三甲基(三氟甲基)硅烷(3.99g、28.09mmol、3当量)和氟化铯(142mg、0.93mmol、0.1当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时。添加水(10mL)淬灭混合物、用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取、并将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤、经无水钠干燥、过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝100/1至50/1)纯化残余物、得到呈无色油的[5-苄氧基-1-(三氟甲基)戊氧基]三甲基硅烷(2.6g、7.77mmol)。

[3916] 步骤2

[3917] 

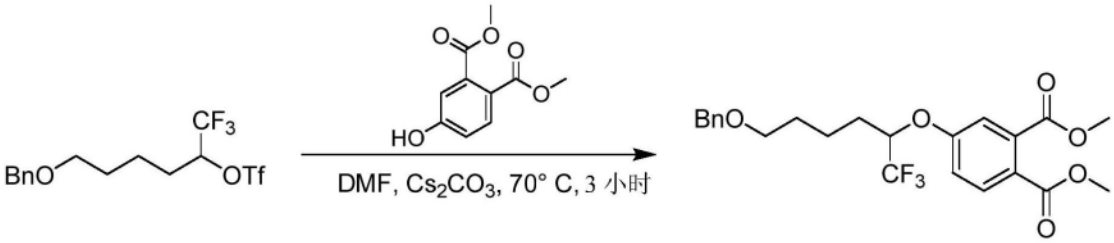
[3918] 向[5-苄氧基-1-(三氟甲基)戊氧基]三甲基硅烷(2.6g、7.77mmol、1当量)的溶液中添加盐酸(3M、35mL、13.84当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时。添加饱和碳酸氢钠溶液(10mL)淬灭混合物、用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取、并将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤、经无水钠干燥、过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100/1至20/1)纯化残余物、得到呈无色油的6-苄氧基-1、1、1-三氟-己-2醇(1.7g、6.48mmol)。

[3919] 步骤3

[3920] 

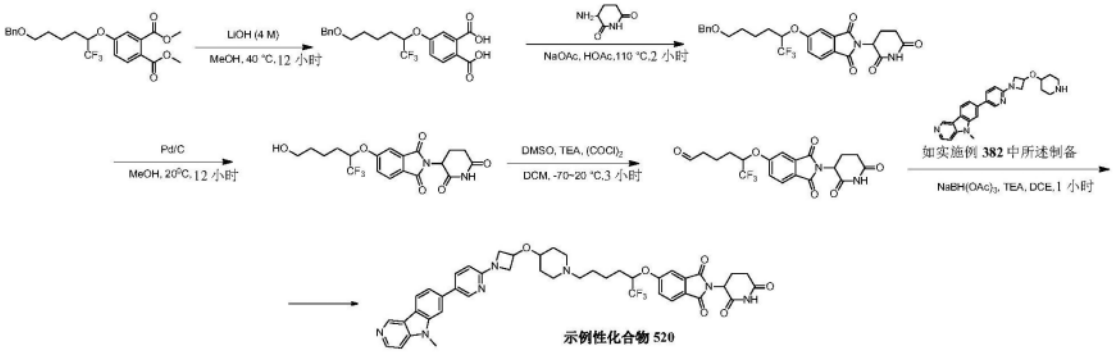
[3921] 在0℃下、向6-苄氧基-1、1、1-三氟-己-2醇(800mg、3.05mmol、1当量)和吡啶(482mg、6.10mmol、2当量)在二氯甲烷(16mL)中的溶液中添加三氟甲磺酸酐(1.03g、3.66mmol、1.2当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。将反应混合物用水(20ml)稀释、并用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩、得到呈无色油的[5-苄氧基-1-(三氟甲基)戊基]三氟甲磺酸酯(1.1g、粗制)、其无需进一步纯化即可用于下一步。

[3922] 步骤4

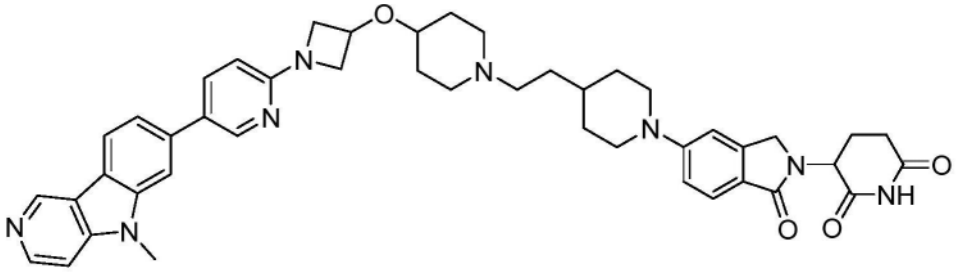
[3923] 

[3924] 向[5-苄氧基-1-(三氟甲基)戊基]三氟甲磺酸酯(1.1g、2.79mmol、1当量)在N、N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中、添加碳酸铯(1.82g、5.58mmol、2当量)和4-羟基苯-1、2-二羧酸二甲酯(586mg、2.79mmol、1当量)。将混合物在70℃下搅拌3小时。将反应混合物用水(20ml)稀释并用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100/1至8/1)纯化、得到呈白色固体的4-[5-苄氧基-1-(三氟甲基)戊氧基]苯-1、2-二羧酸二甲酯(460mg、0.99mmol)。

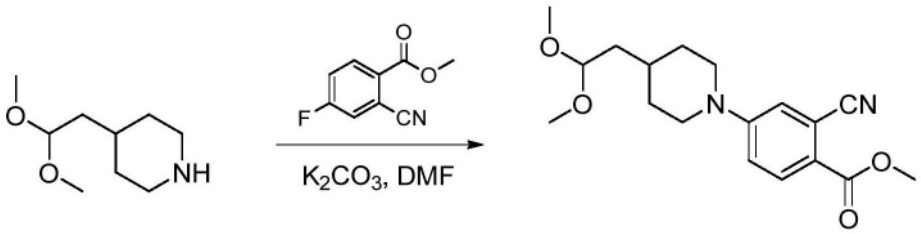
[3925] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的以及本领域技术人员已知的程序将4-[5-苄氧基-1-(三氟甲基)戊氧基]苯-1、2-二羧酸二甲酯转化为标题化合物。

[3926] 

[3927] 示例性化合物521的示例性合成

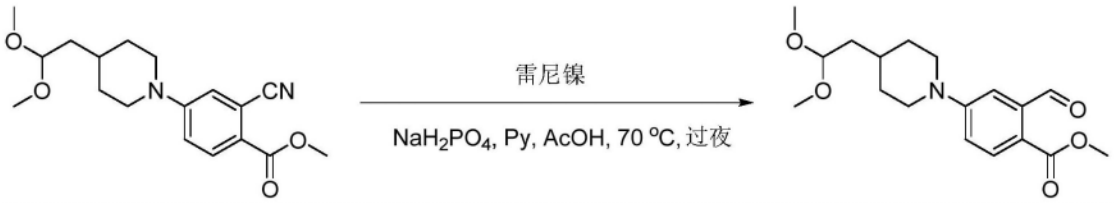
[3928] 

[3929] 步骤1

[3930] 

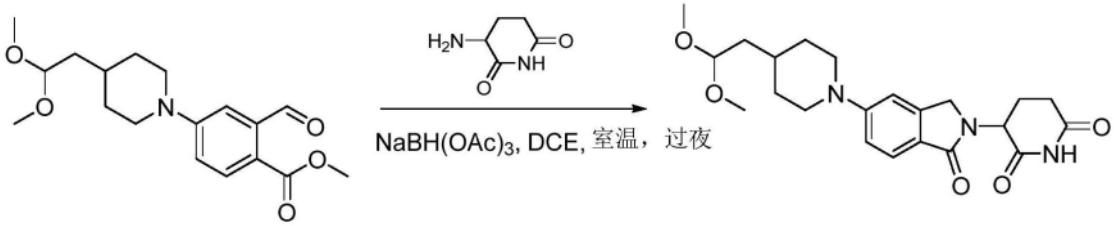
[3931] 在室温下向100-mL圆底烧瓶中添加4-(2、2-二甲氧基乙基)哌啶(0.50g、2.89mmol、1.0当量)、DMF(35mL)、2-氰基-4-氟苯甲酸甲酯(0.52g、2.89mmol、1.0当量)和K_2CO_3(0.60g、4.33mmol、1.5当量)。将所得混合物在100℃下在氮气气氛下搅拌2小时。用EtOAc(3×150mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3x10 mL)洗涤、经无水Na_2SO_4干燥。过滤后、减压浓缩滤液。将残余物通过制备型TLC(CH_2Cl_2:MeOH=20:1)纯化、获得呈黄色油的2-氰基-4-[4-(2、2-二甲氧基乙基)哌啶-1-基]-苯甲酸甲酯(0.98g)。

[3932] 步骤2

[3933] 

[3934] 在室温下向100-mL圆底烧瓶中添加2-氰基-4-[4-(2、2-二甲氧基乙基)哌啶-1-基]苯甲酸甲酯(300mg、0.90mmol、1.0当量)、AcOH(3.0mL)、吡啶(6.0mL)、雷尼镍(300mg、3.50mmol、3.9当量)和NaH_2PO_4(2.17g、18.0mmol、20当量)。将所得混合物在70℃下在氮气气氛下搅拌过夜。过滤所得混合物;用EtOAc(3x100mL)洗涤滤饼。用EtOAc(2x100mL)萃取滤液。将合并的有机层用盐水(3x10mL)洗涤、经无水Na_2SO_4干燥。过滤后、减压浓缩滤液。将残余物通过制备型TLC(CH_2Cl_2:MeOH=20:1)纯化、获得呈黄绿色油的4-[4-(2、2-二甲氧基乙基)哌啶-1-基]2-甲酰基苯甲酸甲酯(140mg)。

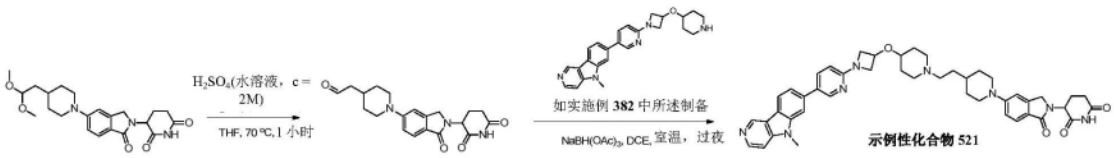
[3935] 步骤3

[3936] 

[3937] 在0℃下向50mL圆底烧瓶中添加4-[4-(2、2-二甲氧基乙基)-哌啶-1-基]-2-甲酰

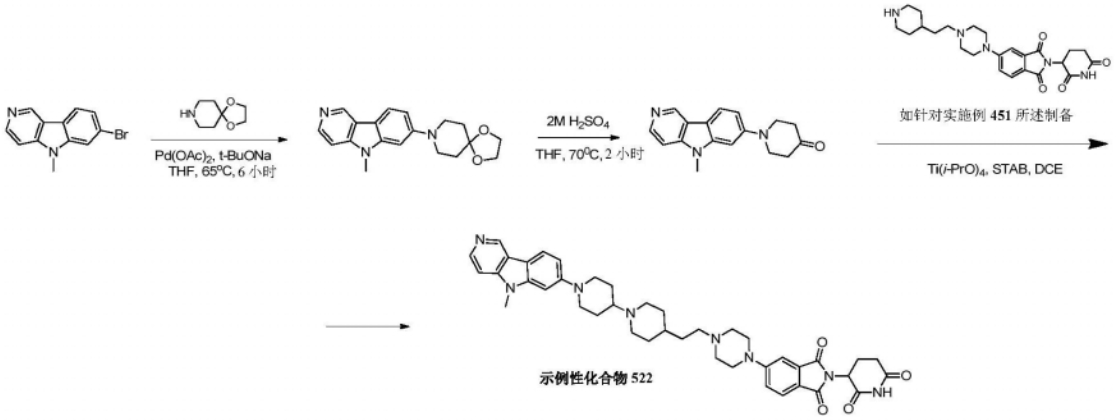
基苯甲酸甲酯(140mg、0.42mmol、1.0当量)、DCE(8mL)、3-氨基哌啶-2、6-二酮(80mg、0.63mmol、1.5当量)和$NaBH(OAc)_3$(265mg、1.3mmol、3.0当量)。将所得混合物在室温下在氮气气氛下搅拌过夜。减压浓缩所得混合物。将残余物通过制备型TLC(CH_2Cl_2:MeOH=15:1)纯化、获得呈黄色固体的3-[5-[4-(2、2-二甲氧基乙基)哌啶-1-基]-1-氧代-3H-异吲哚-2-基]哌啶-2、6-二酮(90mg)。

[3938] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的以及本领域技术人员通常已知的程序将3-[5-[4-(2、2-二甲氧基乙基)哌啶-1-基]-1-氧代-3H-异吲哚-2-基]哌啶-2、6-二酮转化为标题化合物。

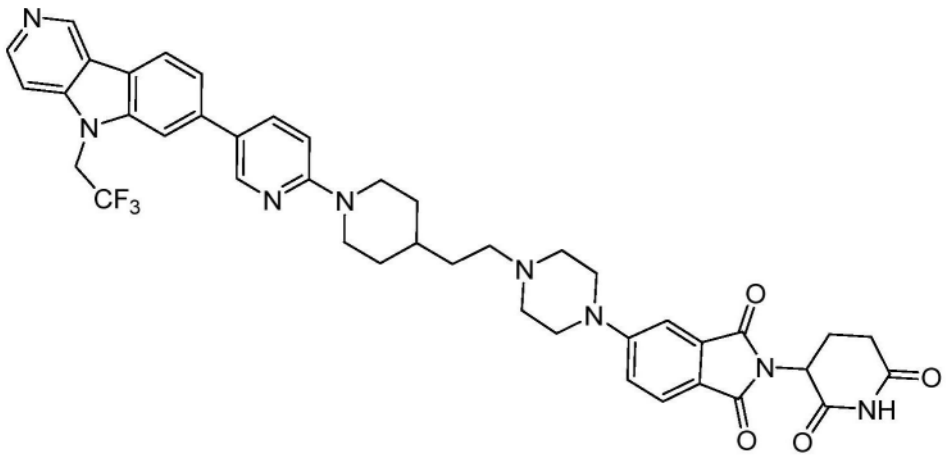
[3939] 

[3940] 示例性化合物522的示例性合成

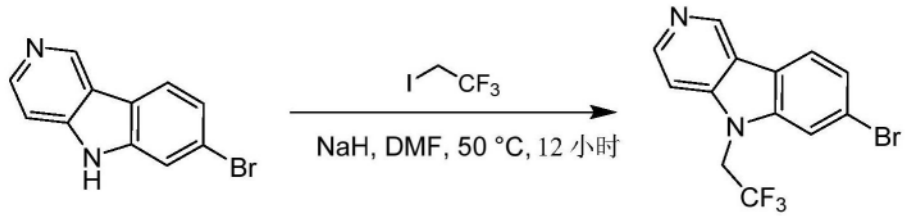
[3941] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的以及本领域技术人员通常已知的程序制备。

[3942] 

[3943] 示例性化合物523的示例性合成

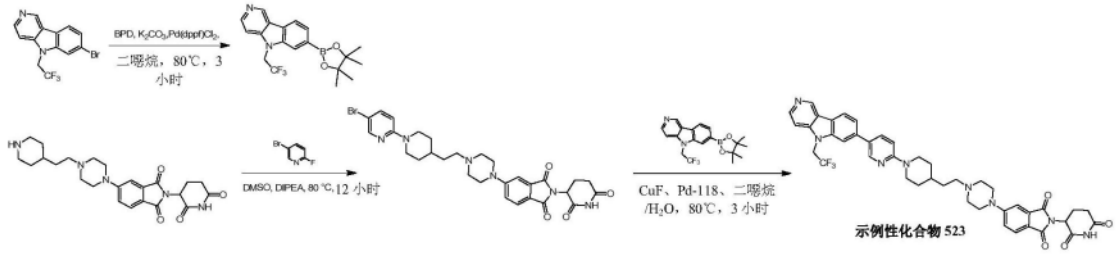
[3944] 

[3945] 步骤1

[3946] 

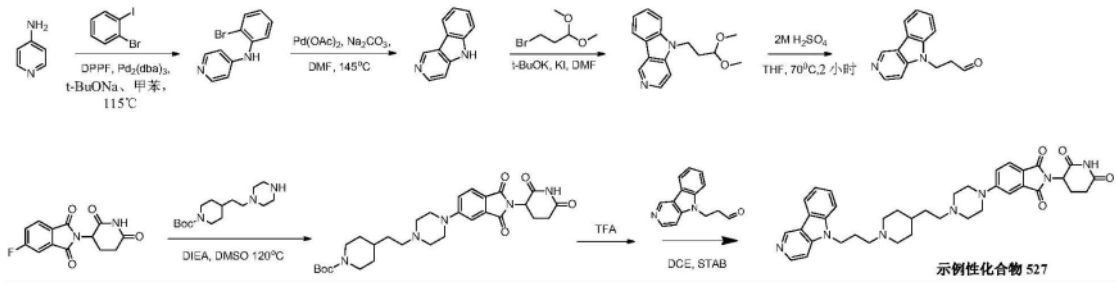
[3947] 向7-溴-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚(200mg,0.80mmol,1当量)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液中添加氢化钠(32mg,0.80mmol,60%纯度,1当量)。然后向混合物中添加1,1,1-三氟-2-碘-乙烷(169mg,0.80mmol,1当量),并且将混合物在50℃下搅拌12小时。将反应混合物倒入水(10mL)中,用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL x 2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩滤液。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150*25*10um;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:20%-50%,9分钟)纯化粗产物。获得呈黄色固体的所需产物7-溴-5-(2,2,2-三氟乙基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚(50mg,0.15mmol)。

[3948] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的以及本领域技术人员已知的程序将7-溴-5-(2,2,2-三氟乙基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚转化为标题化合物。

[3949] 

[3950] 示例性化合物527的示例性合成

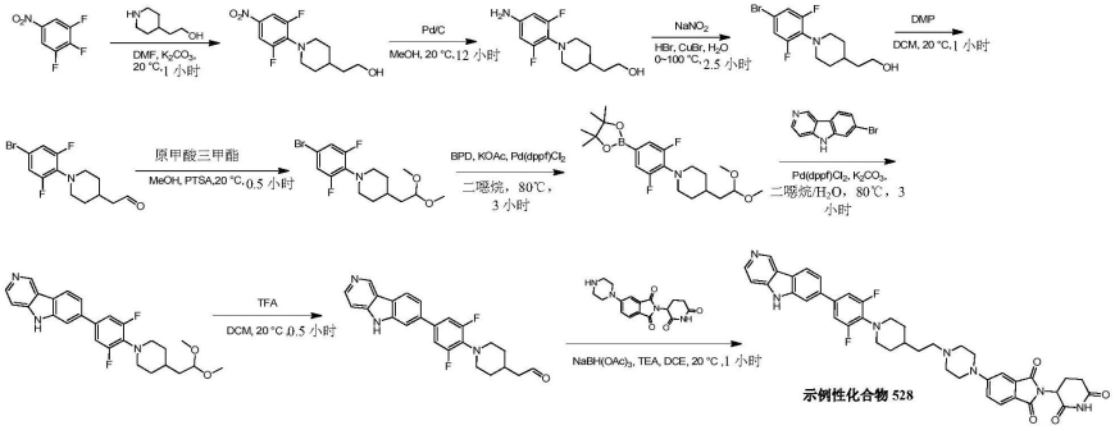
[3951] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的以及本领域技术人员通常已知的程序制备。

[3952] 

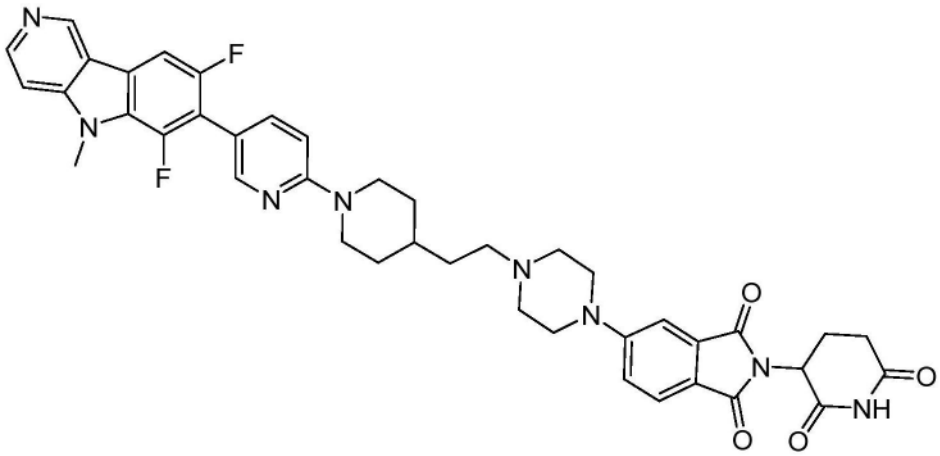
[3953] 使用类似程序以及针对以上其他实施例描述的程序、制备下述示例性化合物:534、535、536

[3954] 示例性化合物528的示例性合成

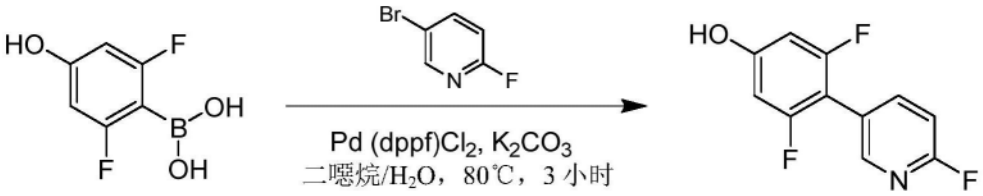
[3955] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的以及本领域技术人员已知的程序制备。

[3956] 

[3957] 示例性化合物531的示例性合成

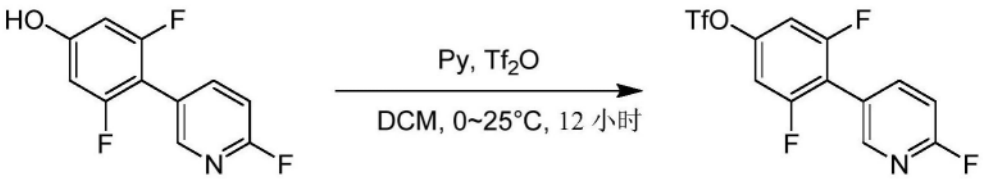
[3958] 

[3959] 步骤1

[3960] 

[3961] 将(2、6-二氟-4-羟基-苯基)硼酸(2g、11.50mmol、1当量)、5-溴-2-氟-吡啶(2.02g、11.50mmol、1.18mL、1当量)、碳酸钾(3.18g、23.00mmol、2当量)和[1、1′-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(ii)(841mg、1.15mmol、0.1当量)的二噁烷(8mL)和水(0.8mL)溶液脱气、然后在氮气下加热至80℃、保持3小时。将反应混合物过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝100/1至1/1)纯化。获得呈粉色固体的3、5-二氟-4-(6-氟-3-吡啶基)苯酚(1.2g、5.33mmol)。

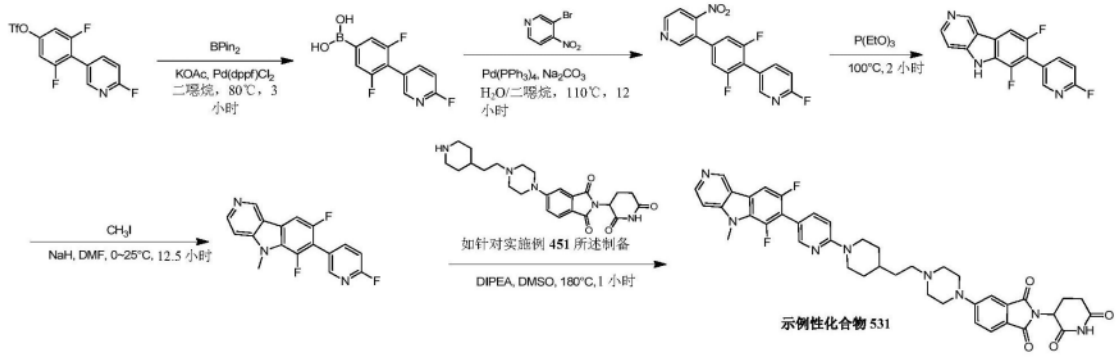
[3962] 步骤2

[3963] 

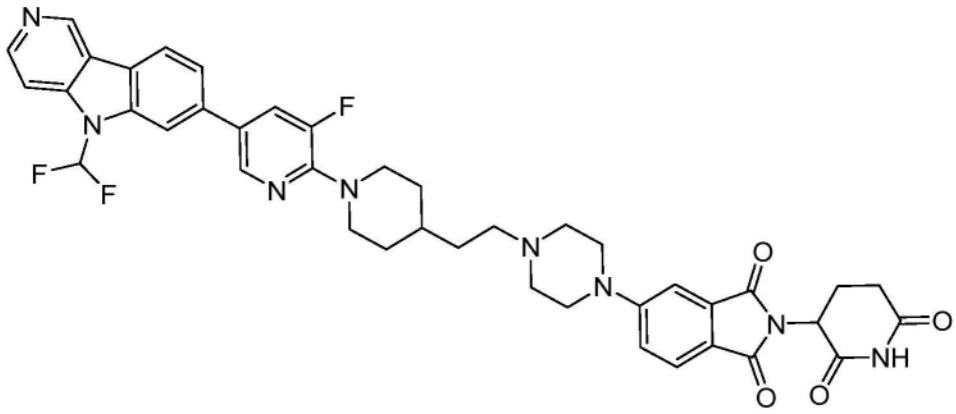
[3964] 在0℃下、向3、5-二氟-4-(6-氟-3-吡啶基)苯酚(1.2g、5.33mmol、1当量)和吡啶(843mg、10.66mmol、2当量)在二氯甲烷(20mL)中的溶液添加三氟甲磺酸酐(1.80g、

6.40mmol、1.06mL、1.2当量)在二氯甲烷(20mL)中的溶液。将反应混合物在25℃下搅拌12小时。将反应混合物用水(80mL)稀释并用二氯甲烷(80mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL x 3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100/1至3/1)纯化。获得呈白色固体的[3、5-二氟-4-(6-氟-3-吡啶基)苯基]三氟甲磺酸酯(1.4g、3.92mmol)。

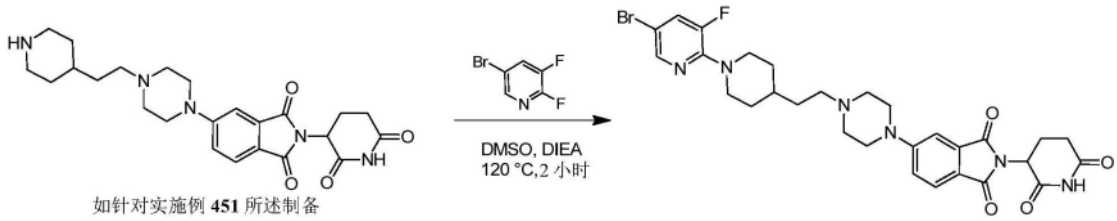
[3965] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的以及本领域技术人员已知的程序将[3、5-二氟-4-(6-氟-3-吡啶基)苯基]三氟甲磺酸酯转化为标题化合物。

[3966] 

[3967] 示例性化合物532的示例性合成

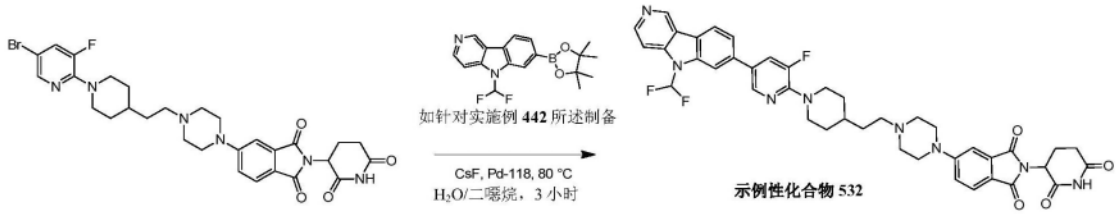
[3968] 

[3969] 步骤1

[3970] 

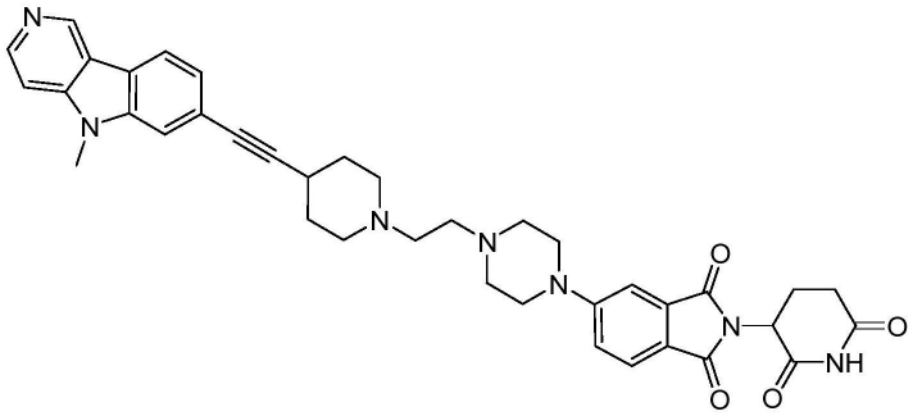
[3971] 向2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-5-[4-[2-(4-哌啶基)乙基]哌嗪-1-基]异吲哚啉-1、3-二酮(500mg、1.02mmol、1.00当量、盐酸)和5-溴-2、3-二氟-吡啶(217mg、1.12mmol、1.10当量)在二甲亚砜(8mL)中的溶液添加二异丙基乙胺(395mg、3.06mmol、3.00当量)将该混合物在120℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(20mL)稀释、并用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL x 3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(二氯甲烷:甲醇=100:0至20:1)纯化、得到呈黄色固体的5-[4-[2-[1-(5-溴-3-氟-2-吡啶基]-4-哌啶基]乙基]哌嗪-1-基]-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮(350mg、0.55mmol)。

[3972] 步骤2

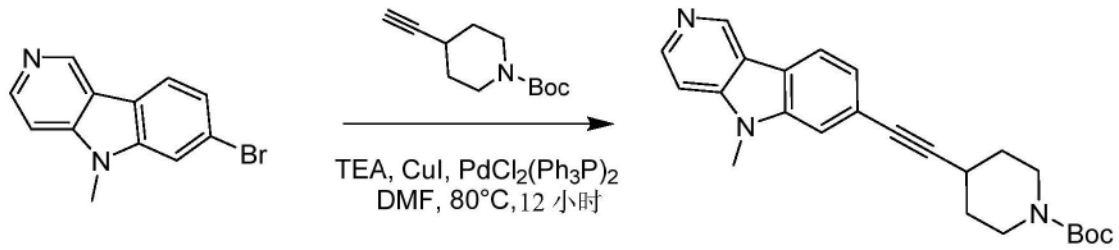
[3973] 

[3974] 将5-[4-[2-[1-(5-溴-3-氟-2-吡啶基)-4-哌啶基]乙基]哌嗪-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(200mg,0.31mmol,1.00当量)、5-(二氟甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶并[4,3-b]吲哚(109mg,0.31mmol,1.00当量)、氟化铯(96mg,0.63mmol,2.00当量)和[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(20mg,0.031mmol,0.10当量)的二噁烷(5mL)和水(0.5mL)溶液脱气、然后在氮气下加热至80℃、保持3小时。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10um;流动相:[水(0.1%三氟乙酸盐)-甲基氰];B%:10%-40%,10分钟)纯化、得到呈黄色固体的5-[4-[2-[1-[5-[5-(二氟甲基)吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基]-3-氟-2-吡啶基]-4-哌啶基]乙基]哌嗪-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮三氟乙酸盐(100.3mg,0.11mmol)。

[3975] 示例性化合物533的示例性合成

[3976] 

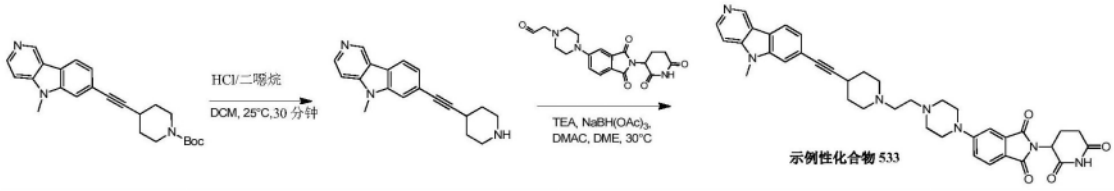
[3977] 步骤1

[3978] 

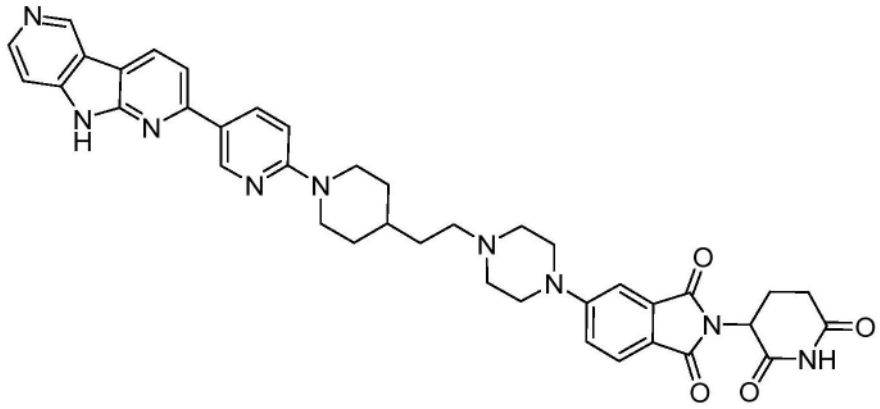
[3979] 向7-溴-5-甲基-吡啶并[4,3-b]吲哚(200mg,0.76mmol,1当量)和4-乙炔基哌啶-1-羧酸叔丁酯(320mg,1.53mmol,2当量)在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的溶液中添加三乙胺(233mg,2.30mmol,3当量)、碘化亚铜(14.6mg,76.6umol,0.1当量)和双(三苯基膦)二氯化钯(108mg,0.15mmol,0.2当量)、然后将混合物在80℃下在氮气气氛下搅拌12小时。真空浓缩溶液。将残余物通过制备型TLC(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化。获得呈黄色固体的产物4-[2-(5-甲基吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)乙炔基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(180mg,0.45mmol)。

[3980] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的以及本领域技术人员已知的程序

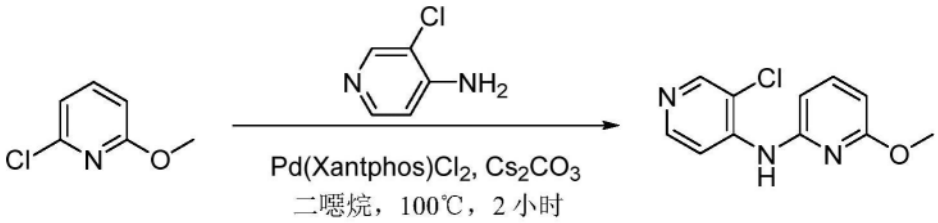
将4-[2-(5-甲基吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)乙炔基]哌啶-1-羧酸叔丁酯转化为标题化合物。

[3981] 

[3982] 示例性化合物537的示例性合成

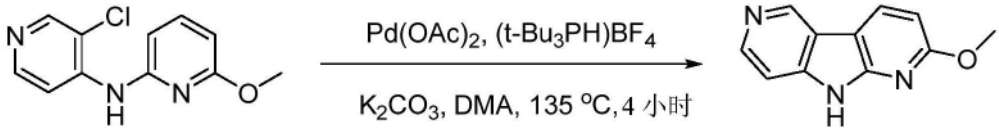
[3983] 

[3984] 步骤1

[3985] 

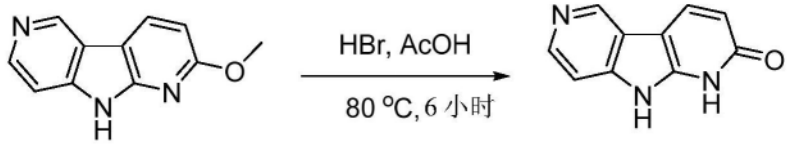
[3986] 将2-氯-6-甲氧基-吡啶(2.0g、13.93mmol、1.0当量)、Cs_2CO_3(6.35g、19.48mmol、1.4当量)、[9,9-二甲基-4,5-双(二苯基-膦)氧杂蒽]二氯化钯(II)(0.53g、0.70mmol、0.05当量)和3-氯吡啶-4-胺(2.15g、16.73mmol、1.2当量)在二噁烷(15ml)中的混合物在100℃下在氮气气氛下搅拌2小时。用EtOAc萃取所得混合物。将合并的有机层用水洗涤、经无水Na_2SO_4干燥。过滤后、减压浓缩滤液。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化、用CH_2Cl_2/MeOH(12:1)洗脱、获得呈黄色固体的3-氯-N-(6-甲氧基吡啶-2-基)吡啶-4-胺(2.8g)。

[3987] 步骤2

[3988] 

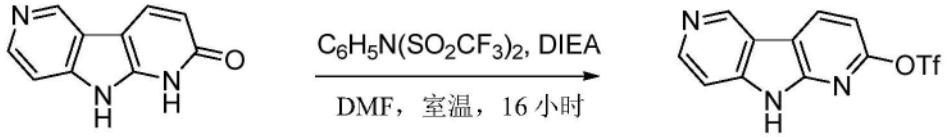
[3989] 将3-氯-N-(6-甲氧基吡啶-2-基)吡啶-4-胺(2.80g、11.9mmol、1.0当量)、K_2CO_3(3.28g、23.77mmol、2.0当量)、$Pd(OAc)_2$(0.13g、0.58mmol、0.05当量)和t-Bu_3P-HBF_4(0.21g、0.72mmol、0.06当量)在DMA(20mL)中的混合物在油浴中在135℃下在氮气气氛下搅拌4小时。用EtOAc萃取所得混合物。将合并的有机层用水洗涤、经无水Na_2SO_4干燥。过滤后、减压浓缩滤液。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化、用CH_2Cl_2/MeOH(12:1)洗脱、获得呈黄色固体的2-甲氧基-9H-吡咯并[2,3-b:4,5-c']联吡啶(1.80g)。

[3990] 步骤3

[3991] 

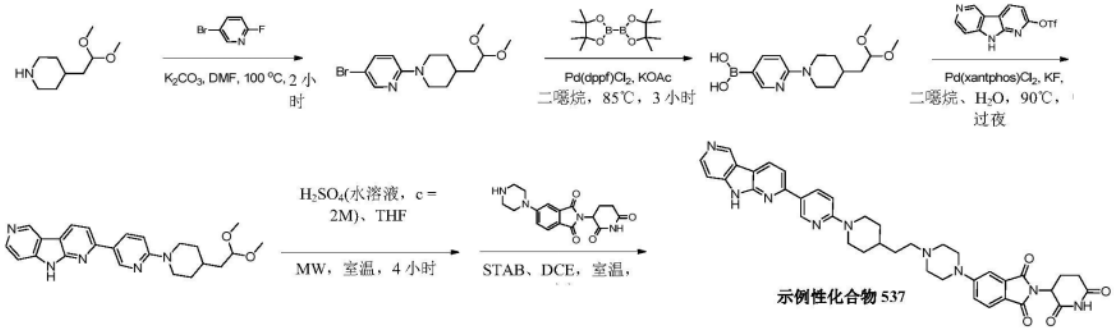
[3992] 将2-甲氧基-9H-吡咯并[2、3-b:4、5-c']联吡啶(1.80g、9.0mmol、1.0当量)和HBr(33重量%在AcOH中、3.0mL)在AcOH(6.0mL)中的混合物在油浴中在80℃下在氮气气氛下搅拌6小时。通过过滤收集沉淀的固体并用EtOAc洗涤、获得呈黄色固体的1、9-二氢-2H-吡咯并[2、3-b:4、5-c']联吡啶-2-酮氢溴酸盐(1.5g)。

[3993] 步骤4

[3994] 

[3995] 将1、9-二氢-2H-吡咯并[2、3-b:4、5-c']联吡啶-2-酮氢溴酸盐(1.50g、5.64mmol、1.0当量)、1、1、1-三氟-N-苯基-N-三氟甲磺酰基甲磺酰胺(4.03g、11.28mmol、2.0当量)和DIEA(3.13g、24.2mmol、4.3当量)在DMF(12ml)中的混合物在室温下在氮气气氛下搅拌16小时。将橙色悬浮液用$KHCO_3$(水溶液)和水(40mL)处理并在50℃下搅拌18小时。缓慢地添加水(100mL)并将混合物冷却至0-5℃、并在该温度下搅拌90分钟。过滤掉沉淀、用水(50mL)和正庚烷(20mL)洗涤并在真空中干燥、获得呈淡黄色固体的(1.95g、粗制)9H-吡咯并[2、3-b:4、5-c']联吡啶-2-基三氟甲磺酸酯。

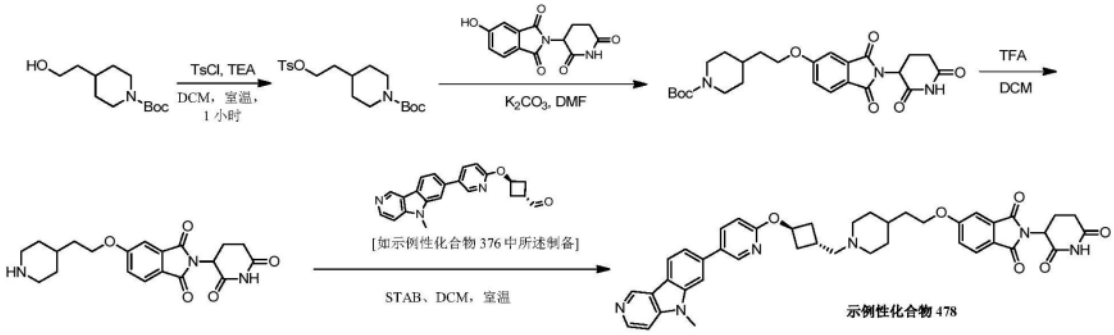
[3996] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的常用程序、将9H-吡咯并[2、3-b:4、5-c']联吡啶-2-基三氟甲磺酸酯转化为标题化合物。

[3997] 

[3998] 使用类似程序、制备下述示例性化合物:538。

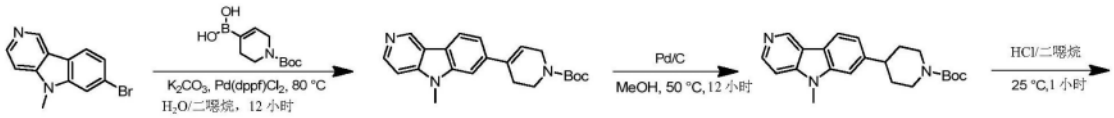
[3999] 示例性化合物478的示例性合成

[4000] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的一般程序制备。

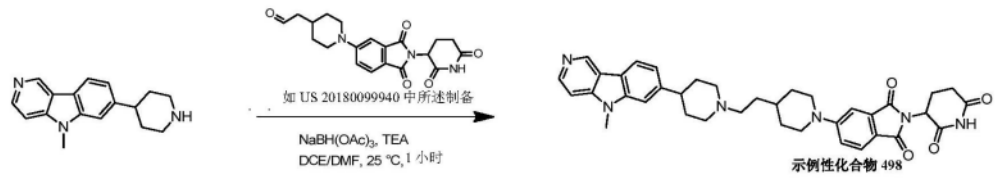
[4001] 

[4002] 示例性化合物498的示例性合成

[4003] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的一般程序制备。

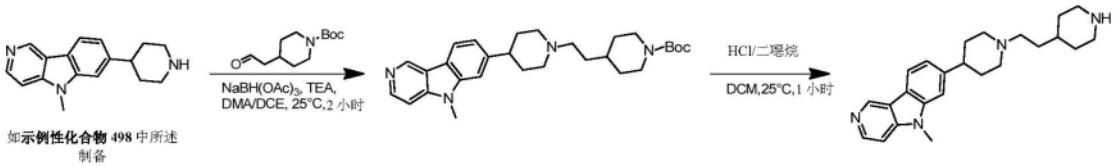


[4004]

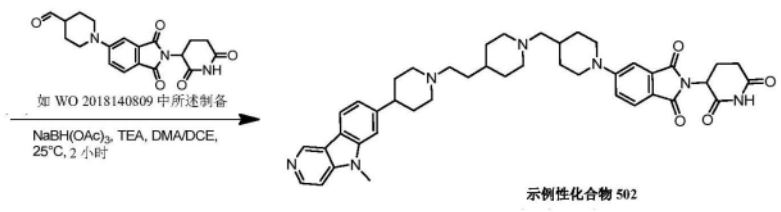


[4005] 示例性化合物502的示例性合成

[4006] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的一般程序制备。

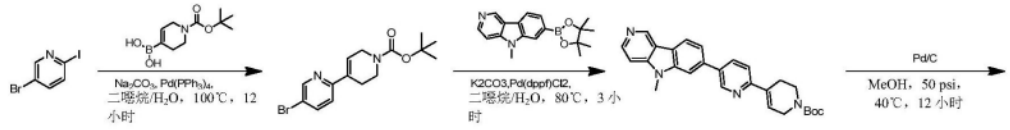


[4007]

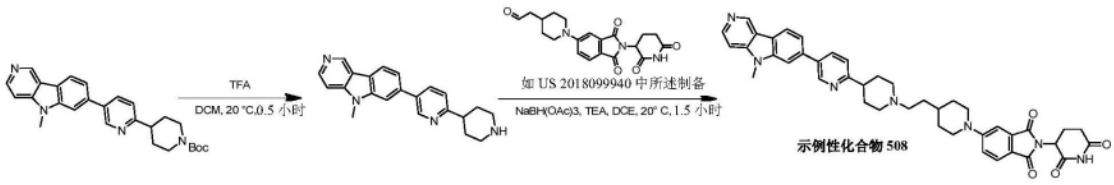


[4008] 示例性化合物508的示例性合成

[4009] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的一般程序制备。

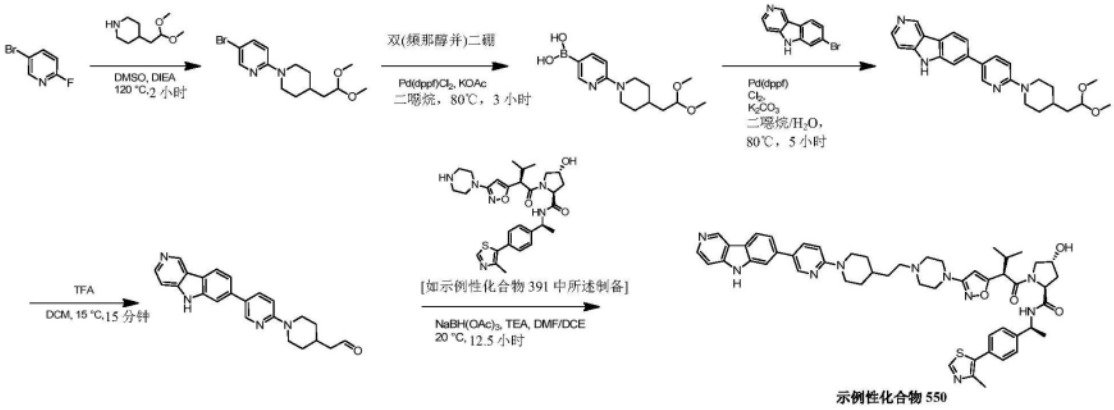


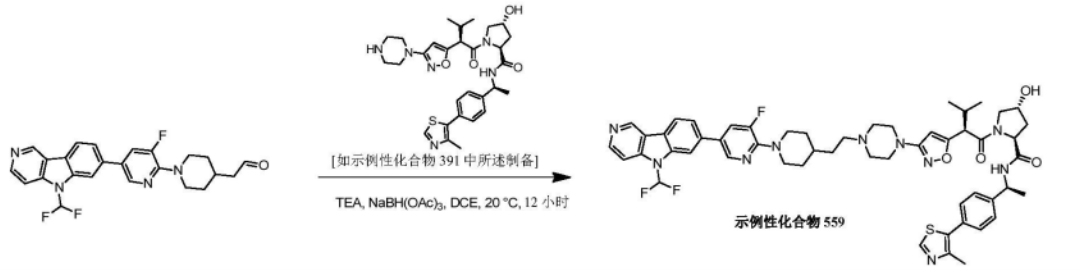
[4010]



[4011] 示例性化合物550和559的示例性合成

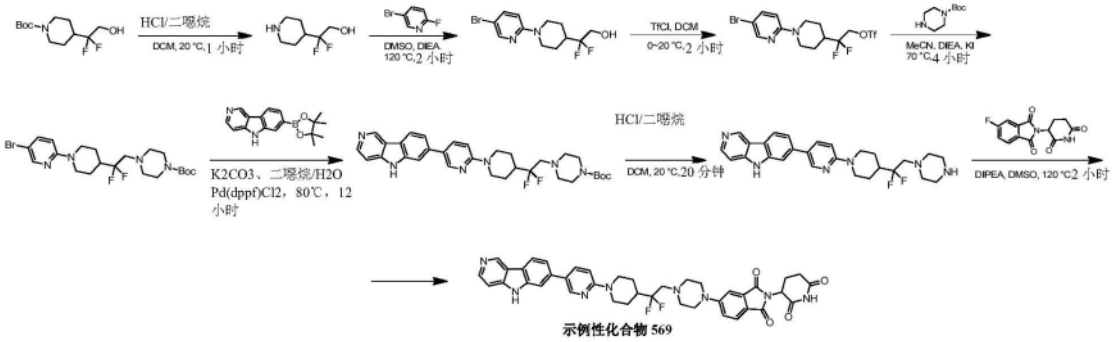
[4012] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的一般程序制备。

[4013] 

[4014] 

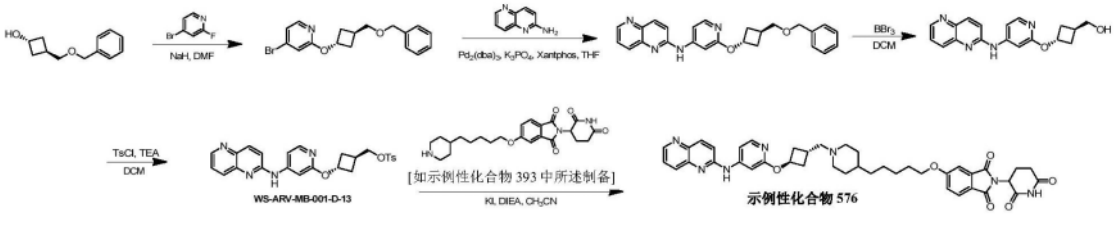
[4015] 示例性化合物569的示例性合成

[4016] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的一般程序制备。

[4017] 

[4018] 示例性化合物576的示例性合成

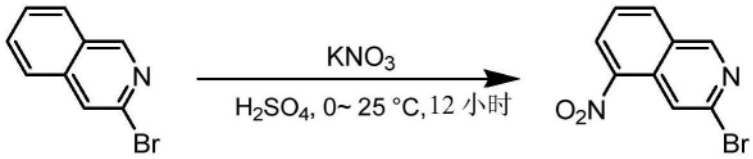
[4019] 根据下文方案使用针对示例性化合物583和以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的一般程序制备。

[4020] 

[4021] 使用类似程序和示例性化合物478的那些程序、制备示例性化合物577。

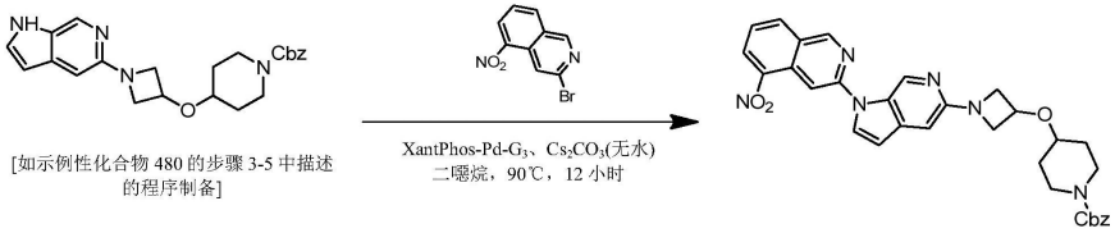
[4022] 示例性化合物578的示例性合成

[4023] 步骤1

[4024] 

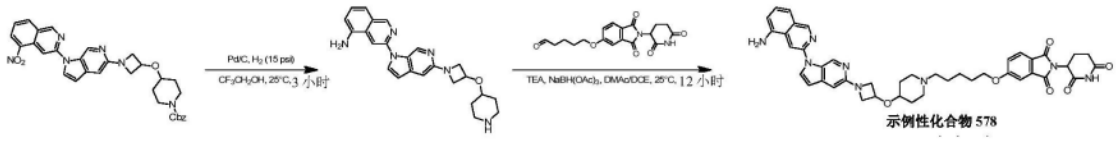
[4025] 在0℃下向3-溴异喹啉(1g、4.81mmol、1当量)在硫酸(24mL)中的溶液中滴加硝酸钾(485mg、4.81mmol、1当量)在硫酸(5mL)中的溶液。将反应物在25℃下搅拌12小时。将反应混合物倒入冰水(300mL)中。通过过滤收集形成的沉淀并减压干燥。获得呈黄色固体的3-溴-5-硝基-异喹啉(1g、3.95mmol、82%收率)。

[4026] 步骤2

[4027] 

[4028] 将4-[1-(1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-5-基)氮杂环丁烷-3-基]氧基哌啶-1-羧酸苄酯(400mg、0.98mmol、1当量)、3-溴-5-硝基-异喹啉(249mg、0.98mmol、1当量)、碳酸铯(961mg、2.95mmol、3当量)和甲磺酰基[9、9-二甲基-4、5-双(二苯基膦)氧杂蒽][2-氨基-1、1-联苯基]钯(II)(93mg、0.09mmol、0.1当量)的二噁烷(8mL)溶液脱气、然后在氮气下加热至90℃、保持16小时。将反应混合物用二氯甲烷(100mL)稀释、过滤并用盐水(80mL x 3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇＝100/1至10/1)纯化。获得呈红色固体的4-[1-[1-(5-硝基-3-异喹啉基)吡咯并[2、3-c]吡啶-5-基]氮杂环丁烷-3-基]氧哌啶-1-羧酸苄酯(480mg、0.82mmol、84%收率)。

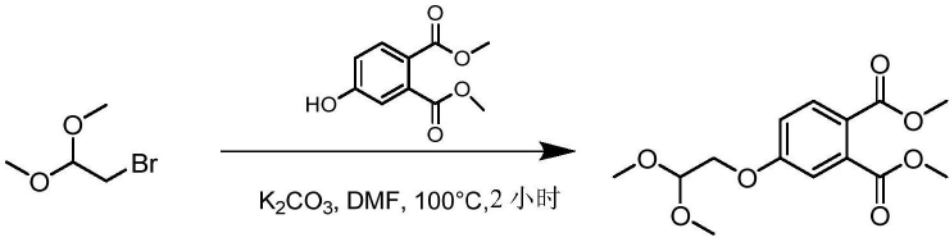
[4029] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的一般程序将4-[1-[1-(5-硝基-3-异喹啉基)吡咯并[2、3-c]吡啶-5-基]氮杂环丁烷-3-基]氧哌啶-1-羧酸苄酯转化为标题化合物。

[4030] 

[4031] 使用类似程序和示例性化合物512的那些程序、制备示例性化合物5050。

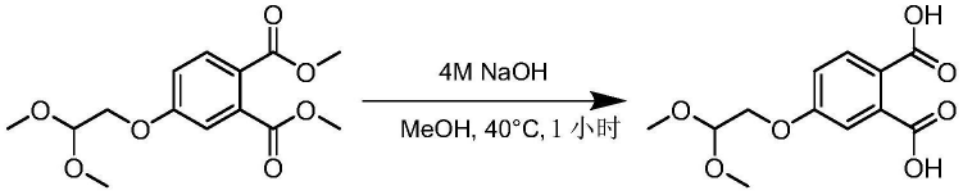
[4032] 示例性化合物579的示例性合成

[4033] 步骤1

[4034] 

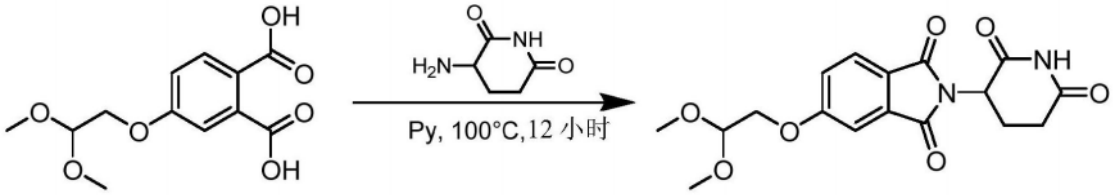
[4035] 向2-溴-1、1-二甲氧基-乙烷(3.22g、19.04mmol、2当量)在二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中添加碳酸钾(3.95g、28.56mmol、3当量)和4-羟基苯-1、2-二羧酸二甲酯(2g、9.52mmol、1当量)。将混合物在100℃下搅拌3小时。将反应混合物在25℃下用水200mL淬灭、然后用乙酸乙酯(50mL X 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL X 3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。通过柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=15:1至8:1)纯化残余物。获得呈黄色油的化合物4-(2、2-二甲氧基乙氧基)苯-1、2-二羧酸二甲酯(2.64g、8.85mmol、92%收率)。

[4036] 步骤2

[4037] 

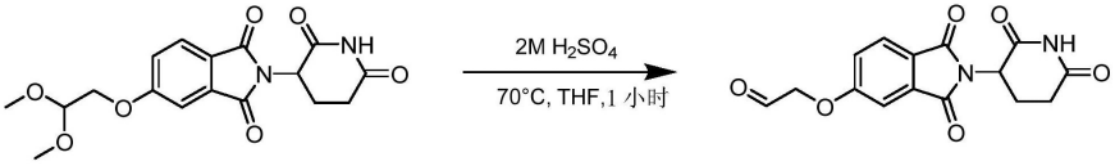
[4038] 向4-(2、2-二甲氧基乙氧基)苯-1、2-二羧酸二甲酯(2.64g、8.86mmol、1当量)在甲醇(20mL)中的溶液中添加氢氧化钠(4M、4.43mL、2当量)。将混合物在40℃下搅拌12小时。将反应混合物在20℃下用1M盐酸(20mL)淬灭、然后用水100mL稀释并用乙酸乙酯(50mL X 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL X 3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。获得呈黄色油的粗产物4-(2、2-二甲氧基乙氧基)邻苯二甲酸(2.2g、8.14mmol)、并且无需进一步纯化即可用于下一步。

[4039] 步骤3

[4040] 

[4041] 向4-(2、2-二甲氧基乙氧基)邻苯二甲酸(2.2g、8.14mmol、1当量)在吡啶(10mL)中的溶液中添加3-氨基哌啶-2、6-二酮盐酸盐(2.01g、12.21mmol、1.5当量)。将混合物在100℃下搅拌12小时。减压浓缩反应混合物、以去除吡啶(10mL)。将残余物用水(200mL)稀释、并用乙酸乙酯(50mL X 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mLX 3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩、得到残余物。通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10:1至3:1)纯化残余物。获得呈黄色油的化合物5-(2、2-二甲氧基乙氧基)-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮(1.6g、4.20mmol、51%收率)。

[4042] 步骤4

[4043] 

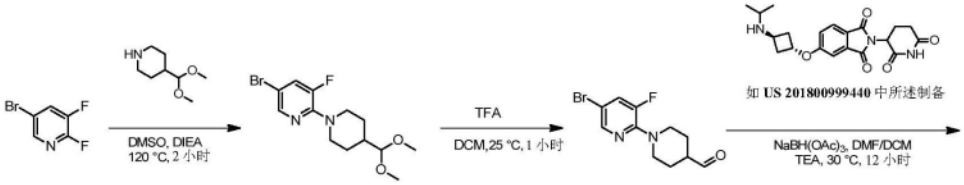
[4044] 向5-(2、2-二甲氧基乙氧基)-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1、3-二酮(192mg、0.53mmol、1当量)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中添加硫酸(2M、10.6mL、40当量)、并将混合物在70℃下搅拌1小时。在20℃下通过添加碳酸氢钠5mL淬灭反应混合物、然后用水

(50mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL X 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL X 3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。获得呈白色固体的2-[2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-1、3-二氧代-异吲哚啉-5-基]氧基乙醛(160mg、0.50mmol)、并且无需进一步纯化即可用于下一步。

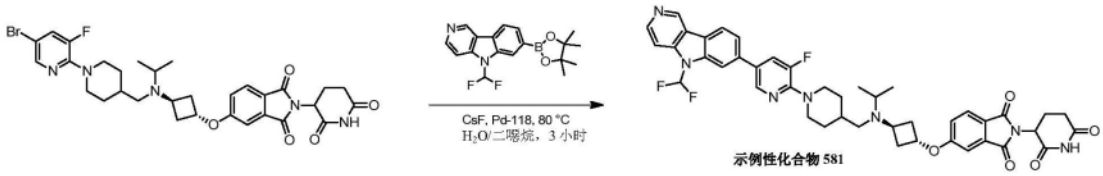
[4045] 通过使用与示例性化合物578的那些相似的程序将2-[2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-1、3-二氧代-异吲哚啉-5-基]氧基乙醛转化为标题化合物。

[4046] 示例性化合物581的示例性合成

[4047] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的一般程序制备。

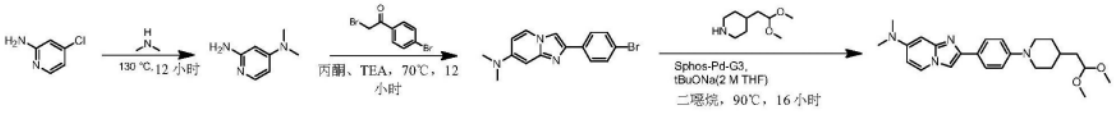


[4048]

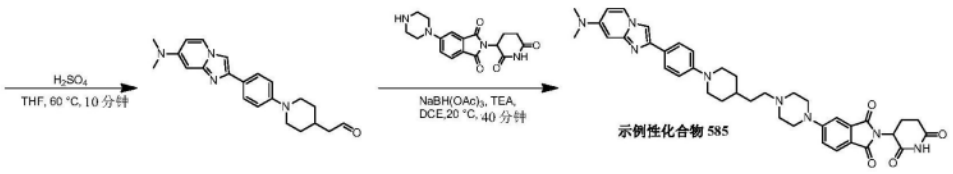


[4049] 示例性化合物585的示例性合成

[4050] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的一般程序制备。



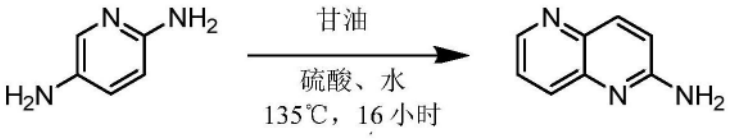
[4051]



[4052] 示例性化合物583的示例性合成

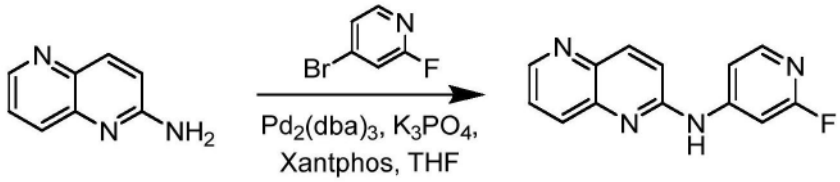
[4053] 步骤1

[4054]



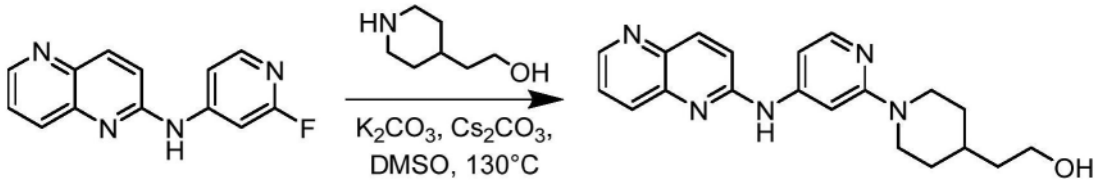
[4055] 向吡啶-2、5-二胺(8g、73.31mmol、1当量)在H_2SO_4(40mL)和H_2O(60mL)中的溶液中添加3-硝基苯磺酸钠(24.76g、109.96mmol、1.5当量)和甘油(20.25g、219.92mmol、16.47mL、3当量)。将混合物在130℃下搅拌24小时。将混合物倒入冰/水(50mL)中。用饱和NaOH水溶液将混合物的pH调节至~9。然后用EtOAc(200mL x3)萃取混合物、并将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥、过滤并减压浓缩、得到粗产物、将粗产物通过柱色谱法(DCM/MeOH=20/1)纯化。获得呈褐色固体的化合物1、5-萘啶-2-胺(2g、13.78mmol、19%收率)。

[4056] 步骤2

[4057] 

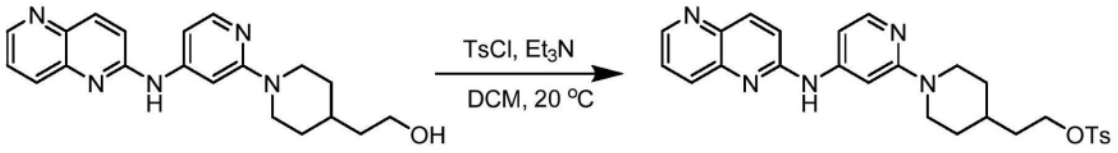
[4058] 将1、5-萘啶-2-胺(500mg、3.44mmol、1当量)、4-溴-2-氟-吡啶(727.41mg、4.13mmol、1.2当量)、$Pd(dba)_2$(198.06mg、344.45umol、0.1当量)、K_3PO_4(1.46g、6.89mmol、2当量)和Xantphos(199.30mg、344.45umol、0.1当量)在THF(20mL)中的混合物在80℃下在N_2气氛下搅拌18小时。将反应混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(50mL x2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤、经Na_2SO_4干燥、过滤并减压浓缩、得到粗产物。将残余物通过柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1/1至0/1)纯化。获得呈淡黄色固体的化合物N-(2-氟-4-吡啶基)-1、5-萘啶-2-胺(520mg、1.86mmol、54%收率)。

[4059] 步骤3

[4060] 

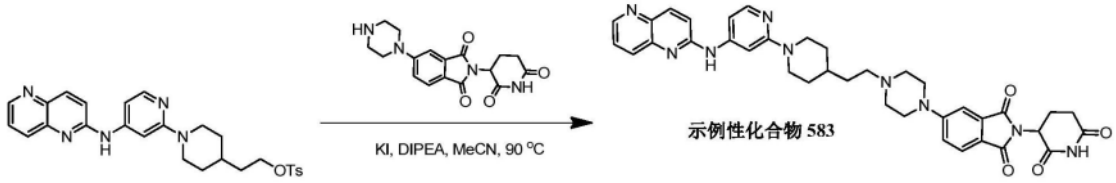
[4061] 向N-(2-氟-4-吡啶基)-1、5-萘啶-2-胺(200mg、0.83mmol、1当量)和2-(4-哌啶基)乙醇(108mg、0.83mmol、1当量)在DMSO(3mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(543mg、1.67mmol、2当量)和K_2CO_3(345mg、2.50mmol、3当量)。将混合物在130℃下搅拌40小时。将反应混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤、经Na_2SO_4干燥、过滤并减压浓缩、得到粗产物。通过柱色谱法(DCM/MeOH=9/1)纯化残余物。获得呈黄色胶状物的化合物2-[1-[4-(1、5-萘啶-2-基氨基)-2-吡啶基]-4-哌啶基]乙醇(140mg、0.23mmol、27%收率、57%纯度)。

[4062] 步骤4

[4063] 

[4064] 向2-[1-[4-(1、5-萘啶-2-基氨基)-2-吡啶基]-4-哌啶基]乙醇(140mg、0.40mmol、1当量)在DCM(5mL)中的溶液中添加TsCl(57mg、0.8mmol、2当量)和TEA(122mg、1.20mmol、167.30uL、3当量)。将混合物在20℃下搅拌18小时。将反应混合物用水(10mL)稀释并用DCM(10mL x2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤、经Na_2SO_4干燥、过滤并减压浓缩、得到粗产物。将残余物通过柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1/1至0/1)纯化。获得呈黄色胶状物的化合物2-[1-[4-(1、5-萘啶-2-基氨基)-2-吡啶基]-4-哌啶基]乙基4-甲基苯磺酸酯(100mg、131.05umol、33%收率、66%纯度)。

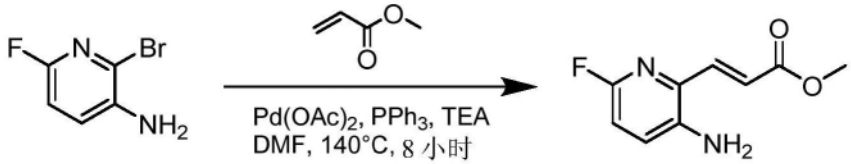
[4065] 步骤5

[4066] 

[4067] 向2-[1-[4-(1,5-萘啶-2-基氨基)-2-吡啶基]-4-哌啶基]乙基4-甲基苯磺酸酯(100mg,0.20mmol,1当量)和2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-哌嗪-1-基-异吲哚啉-1,3-二酮(135.93mg,0.30mmol,1.5当量,TFA)在CH_3CN(2mL)和DMSO(1mL)中的溶液中添加KI(494mg,2.98mmol,15当量)和DIEA(385mg,2.98mmol,519uL,15当量)。将混合物在90℃下搅拌18小时。过滤反应溶液以去除不溶性物质。将反应溶液通过制备型HPLC(FA条件:水(0.225%FA)-CAN)纯化,获得呈黄色固体的2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[4-[2-[1-[4-(1,5-萘啶-2-基氨基)-2-吡啶基]-4-哌啶基]乙基]哌嗪-1-基]异吲哚啉-1,3-二酮(6.0mg,0.0086mmol,4.3%收率)

[4068] 示例性化合物584的示例性合成

[4069] 步骤1

[4070] 

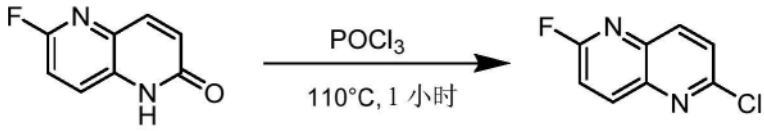
[4071] 向2-溴-6-氟-吡啶-3-胺(10g,52.36mmol,1当量eq)和丙-2-烯酸甲酯(6.76g,78.53mmol,7.07mL,1.5当量)在DMF(70mL)中的溶液中添加$Pd(OAc)_2$(1.53g,6.81mmol,0.13当量)、PPh_3(3.16g,12.04g,0.23当量)和TEA(12.19g,120.42mmol,16.76mL,2.3当量)。然后将混合物在140℃下搅拌2小时。将混合物冷却至室温并浓缩,然后将残余物倒入H_2O(200mL)中。用乙酸乙酯(2x100mL)萃取水相。将有机层用水(2x100mL)、盐水(100mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩以获得残余物。在20℃下将残余物在石油醚中用50%的乙酸乙酯研磨30分钟,得到呈黄色固体的(E)-3-(3-氨基-6-氟吡啶-2-基)丙烯酸甲酯(7.2g,36.70mmol,70%收率)。

[4072] 步骤2

[4073]

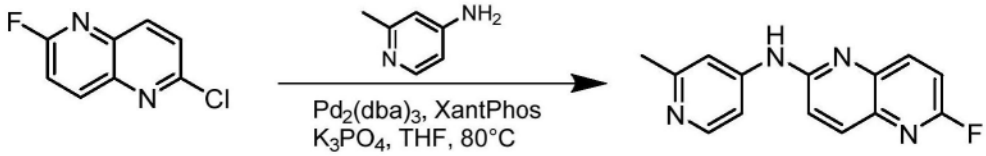
[4074] 向(E)-3-(3-氨基-6-氟-2-吡啶基)丙-2-烯酸甲酯(7g,35.68mmol,1当量)在HOAc(50mL)中的溶液中添加三丁基膦(7.22g,35.68mmol,8.80mL,1当量)。然后将混合物在110℃下搅拌3小时。在真空下去除溶剂以获得残余物。将残余物溶解在EtOAc(200mL)中,用H_2O(200mL)洗涤两次,然后分离两层。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空中蒸发溶剂以获得残余物。在20℃下将残余物用MTBE研磨1小时,获得呈黄色固体的6-氟-1H-1,5-萘啶-2-酮(5.35g,32.59mmol,91%收率)。

[4075] 步骤3

[4076] 

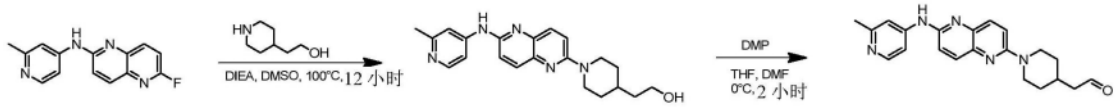
[4077] 向$POCl_3$(5.00g、32.59mmol、3.03mL、1当量)在二噁烷(100mL)中的溶液中添加6-氟-1H-1、5-萘啶-2-酮(5.35g、32.59mmol、1当量)。然后将混合物在110℃下在N_2下搅拌1小时。将反应混合物倒入冰水混合物中。将饱和$NaHCO_3$溶液添加到混合物中、直到将pH调节至6。然后将混合物用二氯甲烷(100mL x 2)稀释、用H_20(100mL)洗涤两次。将有机层用盐水(100mL)洗涤、经无水Na_2SO_4干燥、过滤并真空浓缩、获得呈黄色固体的2-氯-6-氟-1、5-萘啶(3.6g、13.80mmol、42%收率、70%纯度)。

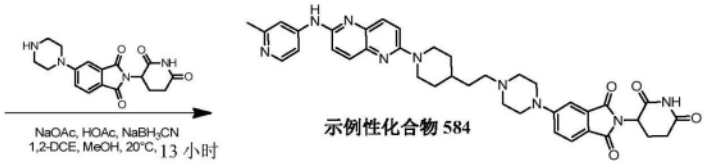
[4078] 步骤4

[4079] 

[4080] 在20℃下向2-氯-6-氟-1、5-萘啶(1.6g、6.13mmol、1当量)和2-甲基吡啶-4-胺(729.70mg、6.75mmol、1.1当量)在叔丁醇(20mL)中的溶液中添加$Pd(OAc)_2$(27.54mg、122.68umol、0.02当量)和Xantphos(70.99mg、122.68umol、0.02当量)和Cs_2CO_3(5.60g、17.18mmol、2.8当量)。然后将混合物在90℃下在N_2下搅拌12小时。将混合物冷却至20℃。将乙酸乙酯(100mL)和H_20(100mL)添加到混合物中。用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取水相。将合并的有机溶液用盐水(100mL)洗涤、经无水Na_2SO_4干燥、真空浓缩、获得残余物。将残余物通过硅胶色谱法(50-100%的EA在PE中)纯化、获得呈黄色固体的6-氟-N-(2-甲基-4-吡啶基)-1、5-萘啶-2-胺(1.1g、4.33mmol、70%收率)。

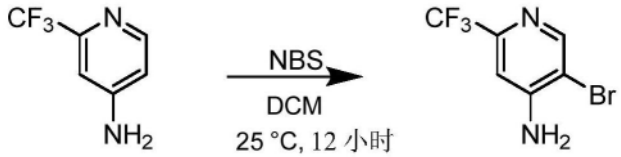
[4081] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的一般程序将6-氟-N-(2-甲基-4-吡啶基)-1、5-萘啶-2-胺转化为标题化合物。



[4082] 

[4083] 示例性化合物589的示例性合成

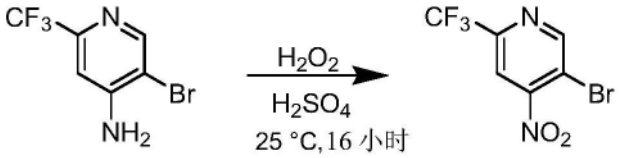
[4084] 步骤1

[4085] 

[4086] 向2-(三氟甲基)吡啶-4-胺(7.40g、45.65mmol、1.00当量)在二氯甲烷(105mL)中的溶液中添加1-溴吡咯烷-2、5-二酮(8.12g、45.65mmol、1.00当量)在二氯甲烷(70mL)中的

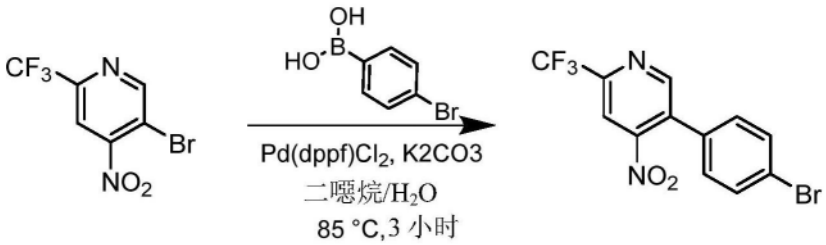
溶液。将该混合物在25℃下搅拌12小时。将溶液用水(200mL)稀释、并且用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将有机层减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=1:0至3:1)纯化、得到呈黄色油的5-溴-2-(三氟甲基)吡啶-4-胺(7.50g、31.12mmol、68%收率)。

[4087] 步骤2

[4088] 

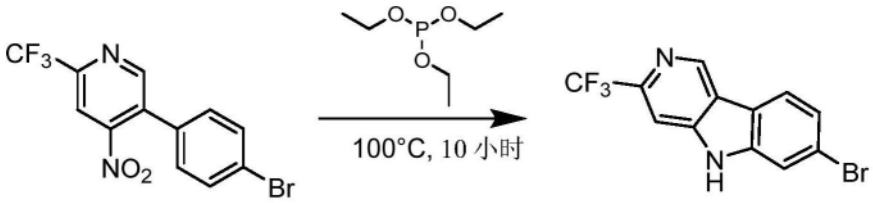
[4089] 在0℃下、向35%过氧化氢(28.32g、291.40mmol、24mL、17.56当量)在硫酸(50mL)中的溶液中滴加5-溴-2-(三氟甲基)吡啶-4-胺(4.00g、16.60mmol、1.00当量)在硫酸(10mL)中的溶液。将混合物在20℃下搅拌12小时。将混合物用水(200mL)稀释并倒入饱和碳酸氢钠溶液(200mL)中。然后用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取混合物。将有机层用亚硫酸钠(100mL)、盐水(100mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=1:0至0:1)纯化、得到呈黄色油的5-溴-4-硝基-2-(三氟甲基)吡啶(2.60g、9.59mmol、57%收率)。

[4090] 步骤3

[4091] 

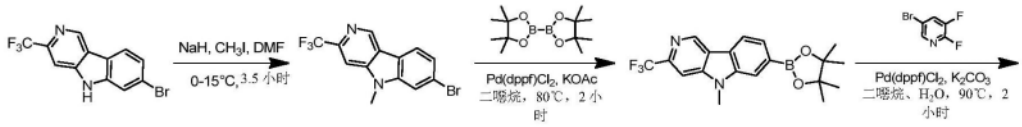
[4092] 在氮气气氛下、向5-溴-4-硝基-2-(三氟甲基)吡啶(200mg、0.73mmol、1.00当量)和(4-溴苯基)硼酸(148mg、0.73mmol、1.00当量)在二噁烷(15mL)和水(3mL)中的溶液中添加碳酸钾(816mg、5.90mmol、8.00当量)。然后向混合物中添加[1、1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(ii)(108mg、0.14mmol、0.20当量)。在氮气下、在85℃下搅拌混合物3小时。减压浓缩该混合物。将残余物用水(10mL)稀释、并用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层减压浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化、得到呈淡黄色固体的5-(4-溴苯基)-4-硝基-2-(三氟甲基)吡啶(80mg、0.2mmol、28%收率)。

[4093] 步骤4

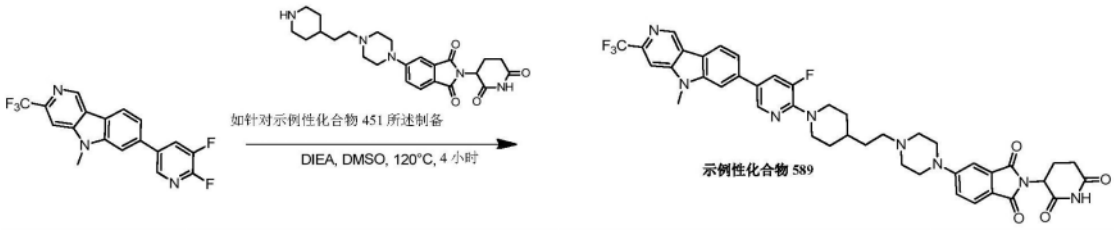
[4094] 

[4095] 在100℃下将5-(4-溴苯基)-4-硝基-2-(三氟甲基)吡啶(2.90g、8.36mmol、1.00当量)在亚磷酸三乙酯(20mL)中的溶液中搅拌10小时。减压浓缩该混合物。将残余物通过制备型高效液相色谱法(柱:Phenomenex luna C18(250*70mm、10um);流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:50%-80%、18分钟)纯化、得到呈白色固体的7-溴-3-(三氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(1.80g、5.71mmol、68%收率)

[4096] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的一般程序将7-溴-3-(三氟甲基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚转化为标题化合物。



[4097]

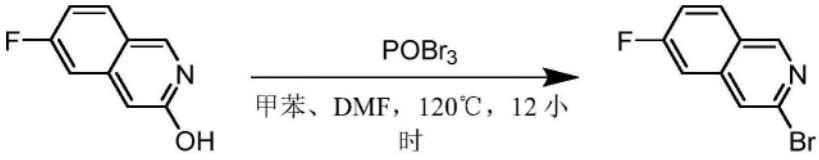


[4098] 使用类似程序制备下述实施例:示例性化合物596、示例性化合物561和示例性化合物570。

[4099] 示例性化合物590的示例性合成

[4100] 步骤1

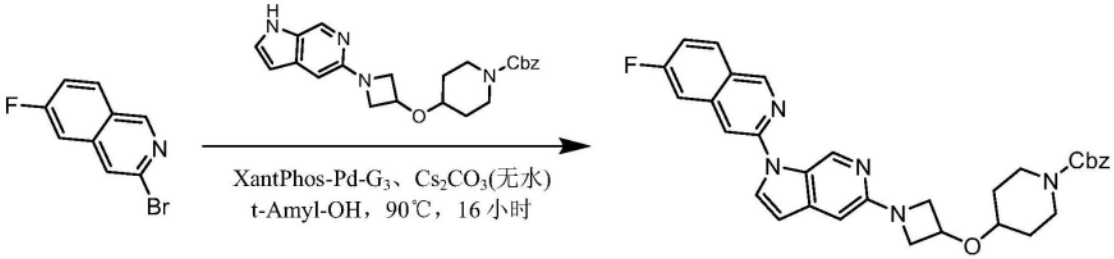
[4101]



[4102] 将6-氟异喹啉-3-醇(1.5g、9.19mmol、1当量)和氧溴化磷(13.18g、45.97mmol、4.67mL、5当量)在甲苯(30mL)和二甲酰甲酰胺(0.5mL)中的溶液在120℃下搅拌12小时。用氢氧化铵将pH调节至8、并用水(100mL)稀释、并用四氢呋喃(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL x 3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝100/1至3/1)纯化。获得呈黄色固体的3-溴-6-氟-异喹啉(1.1g、4.87mmol、52%收率)。

[4103] 步骤2

[4104]



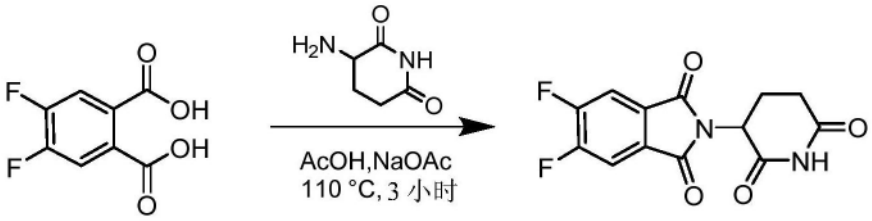
[4105] 将4-[1-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)氮杂环丁烷-3-基]氧基哌啶-1-羧酸苄酯(130mg、0.32mmol、1当量)、3-溴-6-氟-异喹啉(79mg、0.35mmol、1.1当量)、碳酸铯(312mg、0.96mmol、3当量)和甲磺酰基[4,5-双(二苯基膦))-9,9-二甲基氧杂蒽](2-氨基-1,1-联苯基-2-基)钯(II)(30mg、0.03mmol、0.1当量)的2-甲基丁-2-醇(3mL)溶液脱气、然后在氮气下加热至90℃、保持16小时。将反应混合物过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷:甲醇＝100/1至10/1)纯化。获得呈黄色油的4-[1-[1-(6-氟-3-异喹啉基)吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基]氮杂环丁烷-3-基]氧基哌啶-1-羧酸苄酯(90mg、0.16mmol、51%收率)

[4106] 使用针对示例性化合物578描述的程序、将4-[1-[1-(6-氟-3-异喹啉基)吡咯并[2、3-c]吡啶-5-基]氮杂环丁烷-3-基]氧基哌啶-1-羧酸苄酯转化为标题化合物。

[4107] 使用类似程序结合针对示例性化合物480描述的程序、制备下述实施例:示例性化合物555和598。

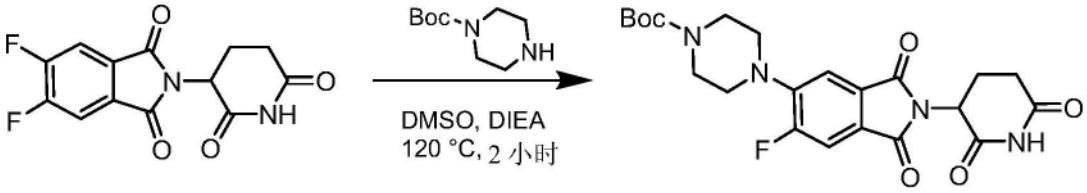
[4108] 示例性化合物591的示例性合成

[4109] 步骤1

[4110] 

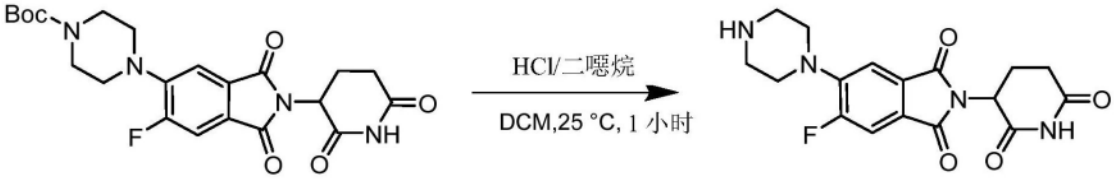
[4111] 向4、5-二氟邻苯二甲酸(1.5g、7.42mmol、1.0当量)和3-氨基哌啶-2、6-二酮盐酸盐(1.83g、11.13mmol、1.5当量)在乙酸(15mL)中的溶液中、添加乙酸钠(1.22g、14.84mmol、2.00当量)。将该混合物在110℃下搅拌3小时。将混合物用水50mL洗涤、过滤并减压浓缩、然后用120mL石油醚/乙酸乙酯=5:1研磨残余物、过滤并减压干燥、得到呈黄色固体的2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-5、6-二氟-异吲哚啉-1、3-二酮(1.5g、5.10mmol、68%收率)、其无需进一步纯化即可用于下一步。

[4112] 步骤2

[4113] 

[4114] 向2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-5、6-二氟-异吲哚啉-1、3-二酮(1.1g、3.74mmol、1.0当量)在二甲亚砜(3mL)中的溶液中添加二异丙基乙胺(1.45g、11.22mmol、3.0当量)和叔丁基哌嗪-1-羧酸酯(626mg、3.36mmol、0.9当量)。将该混合物在120℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(40mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL x 3)洗涤、经硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1至3:1)纯化残余物、得到呈黄色油的4-[2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-6-氟-1、3-二氧代-异吲哚啉-5-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.58g、3.43mmol、91%收率)。

[4115] 步骤3

[4116] 

[4117] 向4-[2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-6-氟-1、3-二氧代-异吲哚啉-5-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.58g、3.43mmol、1.0当量)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中、添加盐酸/二噁烷(4M、5mL)。将混合物在25℃下搅拌1小时。获得呈黄色固体的粗制2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-6-哌嗪-1-基-异吲哚啉-1、3-二酮盐酸盐(1.3g、3.28mmol)、其无需进一步纯化即可用

于下一步。

[4118] 如针对示例性化合物559所述、将2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-6-哌嗪-1-基-异吲哚啉-1、3-二酮转化为标题化合物。

[4119] 使用类似程序、制备示例性化合物547。

[4120] 示例性化合物594的示例性合成

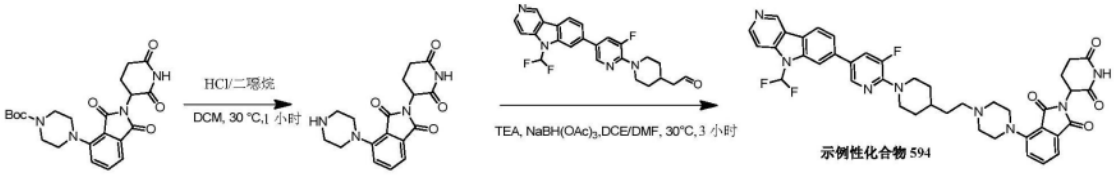
[4121] 步骤1

[4122]

CAS # 835616-60-9

[4123] 向2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-4-氟-异吲哚啉-1、3-二酮(2g、7.24mmol、1当量)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.35g、7.24mmol、1当量)在二甲亚砜(20mL)中的溶液中添加N、N-二异丙基乙胺(2.81g、21.72mmol、3当量)。将混合物在120℃下搅拌4小时。将混合物冷却至25℃、然后添加水(100mL)、并用二氯甲烷(80mL x 3)萃取混合物。将合并的有机物用盐水(80mL x 3)洗涤并浓缩、得到粗产物。用石油醚:乙酸乙酯=1:1(30mL)研磨粗产物、生成呈黄色固体的4-[2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-1、3-二氧代-异吲哚啉-4-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(2.0g、4.47mmol、61%收率)。

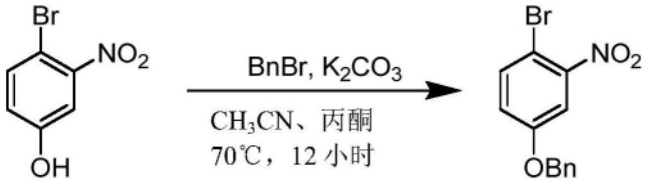
[4124] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的一般程序将4-[2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-1、3-二氧代异吲哚啉-4-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯转化为标题化合物。

[4125] 

示例性化合物 594

[4126] 示例性化合物597的示例性合成

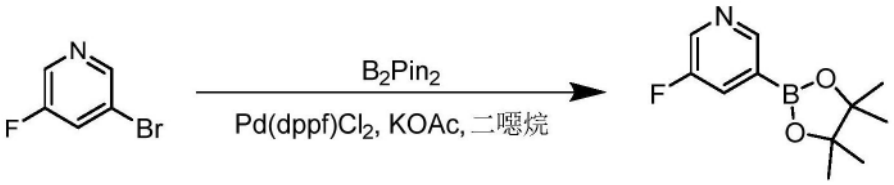
[4127] 步骤1

[4128] 

[4129] 向4-溴-3-硝基-苯酚(20g、91.74mmol、1当量)和溴甲基苯(23.54g、137.61mmol、1.5当量)在乙腈(300mL)和丙酮(150mL)中的溶液中添加碳酸钾(19.02g、137.61mmol、1.5当量)。将混合物加热至80℃、保持16小时。在真空中去除溶剂、并且将残余物在乙酸乙酯(100mL)和水(150mL)之间分配。将水层用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取、合并有机层并用盐水(100mL)洗涤、并且经无水硫酸钠干燥。真空浓缩滤液。将残余物通过柱色谱法(SiO_2、石油醚:乙酸乙酯=1:0至10:1)纯化、得到4-苄氧基-1-溴-2-硝基-苯(14g、45.44mmol、49%收

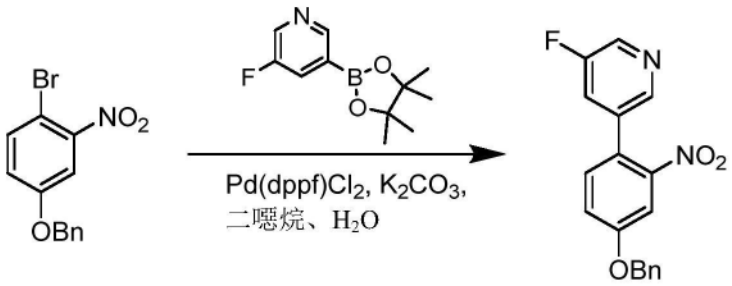
率)。

[4130] 步骤2

[4131] 

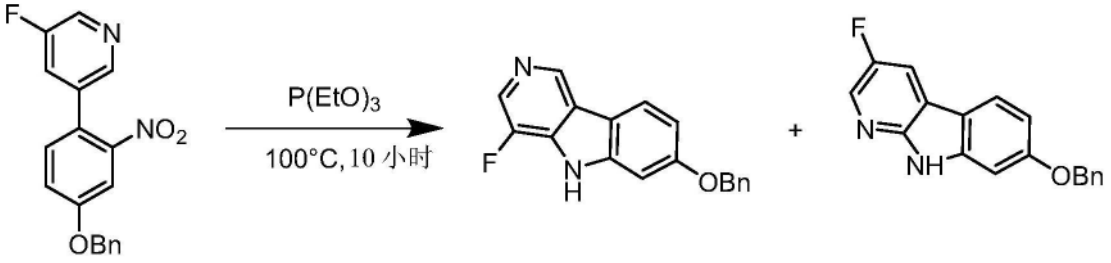
[4132] 向烧瓶装入3-溴-5-氟-吡啶(25g、142.06mmol、1当量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(39.68g、156mmol、1.1当量)、乙酸钾(27.88g、284mmol、2当量)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(2.08g、2.84mmol、0.02当量)和二噁烷(250mL)。将混合物用N_2吹扫3次并加热至110℃保持4小时。在真空中去除溶剂、并且将残余物在乙酸乙酯(300mL)和水(150mL)之间分配。将水层用乙酸乙酯(300mL x 2)萃取、合并有机层并用盐水(200mL)洗涤且经无水硫酸钠干燥。真空浓缩滤液。获得呈深色固体的粗制3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(63g、141mmol、99%收率、50%纯度)并且无需进一步纯化即可用于下一步。

[4133] 步骤3

[4134] 

[4135] 在氮气气氛下向4-苄氧基-1-溴-2-硝基-苯(13.8g、44.79mmol、1当量)和3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(23.98g、53.74mmol、1.2当量)在二噁烷(200mL)和水(20mL)的混合溶剂中的溶液中添加碳酸钾(18.57g、134.36mmol、3当量)。然后添加[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(1.31g、1.79mmol、0.04当量)、并将混合物在100℃下搅拌4小时。减压浓缩反应混合物以去除溶剂。将残余物用水(200mL)稀释、并用乙酸乙酯(200mL x 4)萃取。将合并的有机层用盐水(300mL x 3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。通过柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=50:1至5:1)纯化残余物、得到呈黄色固体的3-(4-苄氧基-2-硝基-苯基)-5-氟-吡啶(3g、8.51mmol、19%收率)。

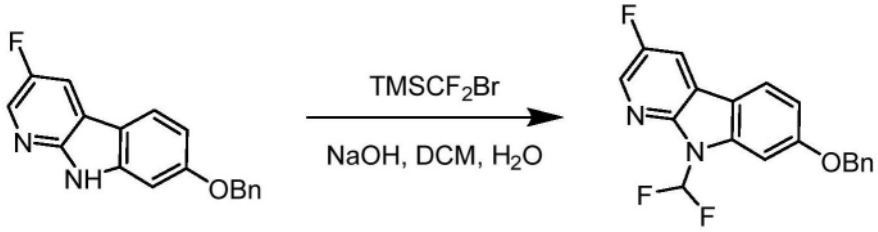
[4136] 步骤4

[4137] 

[4138] 将3-(4-苄氧基-2-硝基-苯基)-5-氟-吡啶(3g、9.25mmol、1当量)在亚磷酸三乙酯(60mL)中的溶液在100℃下搅拌10小时。LC-MS显示原材料被完全消耗、并且检测到一个具有所需质量数的主峰。减压浓缩反应混合物以去除溶剂。将粗产物用乙酸乙酯(10mL)研磨、

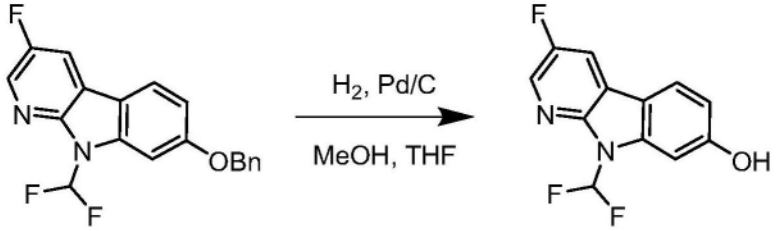
获得呈黄色固体的7-苄氧基-4-氟-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚(183mg,0.63mmol,6%收率)。将滤液减压浓缩。通过柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=20:1至10:1)纯化残余物,得到呈黄色固体的7-苄氧基-3-氟-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚(800mg,2.74mmol,29%收率)。

[4139] 步骤5

[4140] 

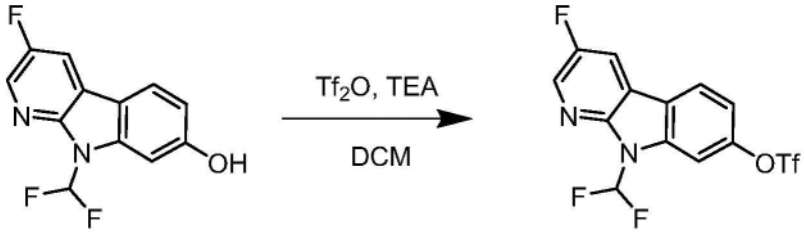
[4141] 在0℃下向7-苄氧基-3-氟-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚(250mg,0.85mmol,1当量)在二氯甲烷(10mL)中的混合物中添加氢氧化钾(288mg,5.13mmol,6当量)在水(1.2mL)中的溶液。然后在0℃下将[溴(二氟)甲基]-三甲基-硅烷(347mg,1.71mmol,2当量)在二氯甲烷(2mL)中的溶液添加到混合物中。将混合物在30℃下搅拌1小时。LCMS显示原材料剩余。添加另外的[溴(二氟)甲基]-三甲基-硅烷(869mg,4.28mmol,5当量)。将混合物在30℃下搅拌11小时。LC-MS显示原材料被完全消耗。将反应混合物用水(20mL)稀释并用二氯甲烷(40mL×2)萃取。将有机层分离并经无水硫酸钠干燥、过滤并真空浓缩。获得呈黄色固体的粗制7-苄氧基-9-(二氟甲基)-3-氟-吡啶并[2,3-b]吲哚(290mg,0.85mmol)。

[4142] 步骤6

[4143] 

[4144] 在N_2下向7-苄氧基-9-(二氟甲基)-3-氟-吡啶并[2,3-b]吲哚(290mg,0.85mmol,1当量)在甲醇(10mL)和四氢呋喃(10mL)中的溶液中、添加活性炭载钯催化剂(100mg,0.85mmol,10%纯度,1当量)。将悬浮液真空脱气并用H_2吹扫数次。将混合物在H_2(15psi)下在25℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤并减压浓缩、得到呈白色固体的粗制9-(二氟甲基)-3-氟-吡啶并[2,3-b]吲哚-7-醇(190mg,0.61mmol)。

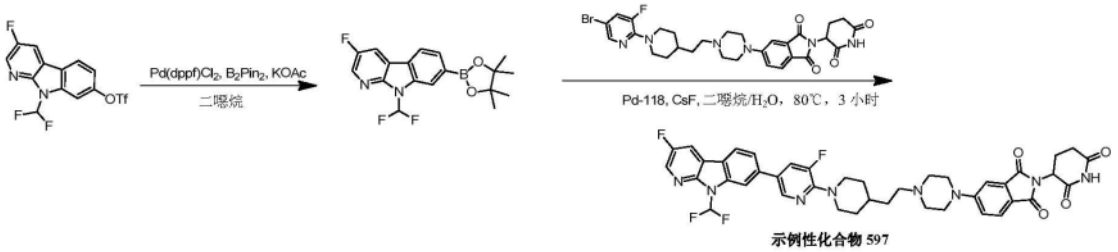
[4145] 步骤7

[4146] 

[4147] 向9-(二氟甲基)-3-氟-吡啶并[2,3-b]吲哚-7-醇(106mg,0.422mmol,1当量)的二氯甲烷(4mL)溶液添加三乙胺(127mg,1.26mmol,3当量)。然后在0℃下、将三氟甲磺酸酐(178mg,0.63mmol,1.5当量)缓慢地添加到混合物中。将混合物在20℃下搅拌1小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用二氯甲烷40mL x 2)萃取。分离有机层并且经无水硫酸钠干燥

并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯＝10:1)纯化、得到呈白色固体的[9-(二氟甲基)-3-氟-吡啶并[2、3-b]吲哚-7-基]三氟甲磺酸酯(120mg、0.31mmol)。

[4148] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的一般程序将[9-(二氟甲基)-3-氟-吡啶并[2、3-b]吲哚-7-基]三氟甲磺酸酯转化为标题化合物。

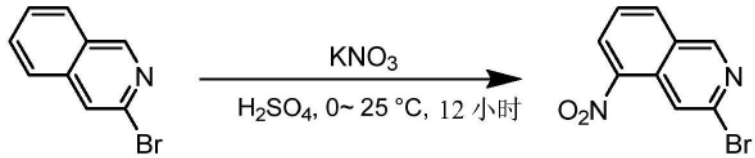
[4149] 

示例性化合物 597

[4150] 使用类似程序、由步骤4中获得的7-(苄氧基)-4-氟-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚制备示例性化合物564。

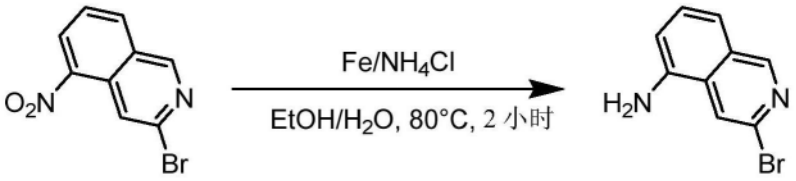
[4151] 示例性化合物565的示例性合成

[4152] 步骤1

[4153] 

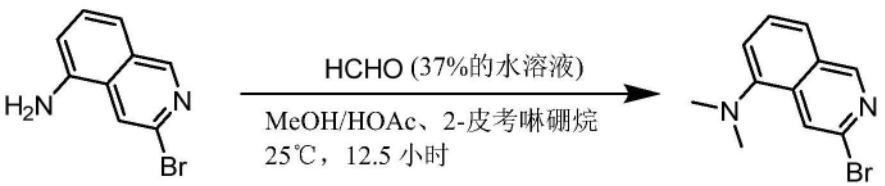
[4154] 在0℃下向3-溴异喹啉(1g、4.81mmol、1当量)在硫酸(24mL)中的溶液中滴加硝酸钾(485mg、4.81mmol、1当量)在硫酸(5mL)中的溶液。将反应物在25℃下搅拌12小时。将反应混合物倒入冰水(300mL)中。通过过滤收集形成的沉淀并减压干燥。获得呈黄色固体的3-溴-5-硝基-异喹啉(1g、3.95mmol、82％收率)。

[4155] 步骤2

[4156] 

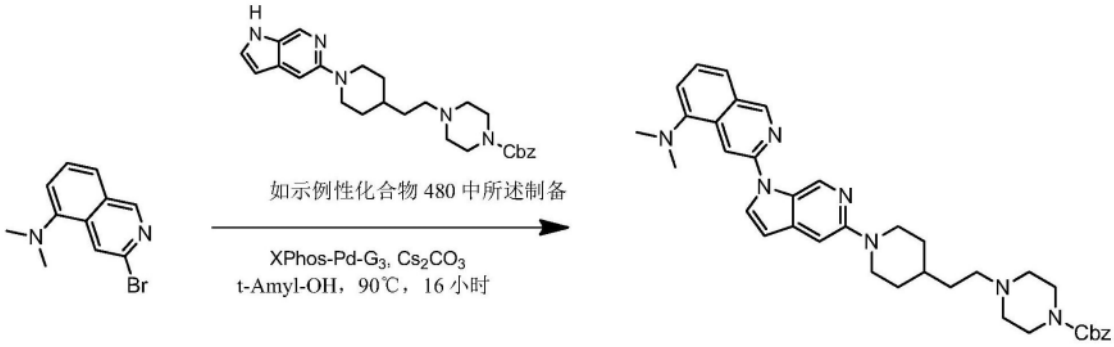
[4157] 向3-溴-5-硝基-异喹啉(5g、19.76mmol、1当量)在乙醇(30mL)和水(20mL)中的溶液中添加铁粉(5.52g、98.79mmol、5当量)和氯化铵(5.28g、98.79mmol、5当量)。将反应混合物在80℃搅拌2小时。将反应混合物过滤并减压浓缩。将残余物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL x 3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。获得呈黄色固体的3-溴异喹啉-5-胺(3.9g、17.48mmol、88％收率)并直接用于下一步。

[4158] 步骤3

[4159] 

[4160] 将3-溴异喹啉-5-胺(500mg、2.24mmol、1当量)和甲醛(0.16mL、2.24mmol、1当量)在甲醇(10mL)和乙酸(1mL)中的溶液在25℃下搅拌0.5小时。然后添加硼烷;2-甲基吡啶(479mg、4.48mmol、2当量)。将反应混合物在25℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤并减压浓缩。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150*25*10um;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:50%-80%、9分钟)纯化残余物。获得呈白色固体的3-溴-N、N-二甲基-异喹啉-5-胺(300mg、1.19mmol、53%收率)。

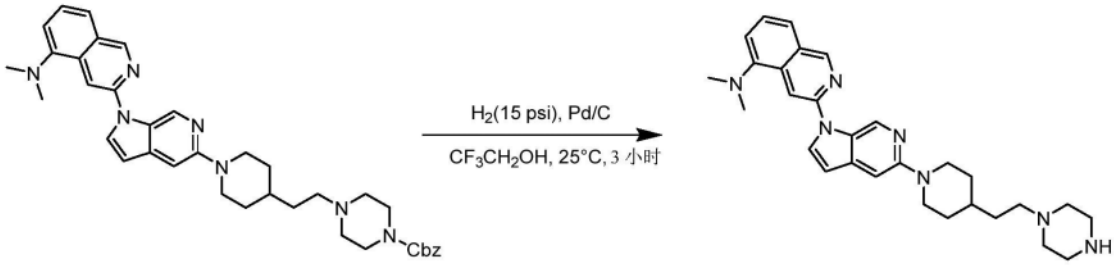
[4161] 步骤4

[4162] 

[4163] 将4-[2-[1-(1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-5-基)-4-哌啶基]乙基]哌嗪-1-羧酸苄酯(200mg、0.44mmol、1当量)、3-溴-N、N-二甲基-异喹啉-5-胺(123mg、0.49mmol、1.1当量)、碳酸铯(145mg、0.44mmol、1当量)XPhos-Pd-G_3

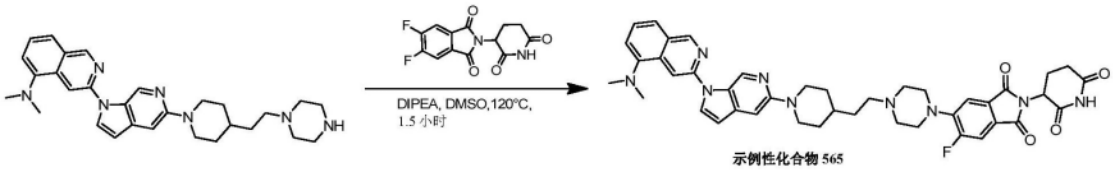
[4164] [[2-(2-氨基苯基)苯基]钯(II)二环已基-[2-(2、4、6-三异丙基苯基)苯基]膦甲磺酸酯](37mg、0.04mmol、0.1当量)的2-甲基丁-2-醇(3mL)溶液脱气、然后在氮气下加热至90℃、保持16小时。将反应混合物用二氯甲烷(100mL)稀释、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。通过硅胶色谱法(二氯甲烷:甲醇=100/1至10/1)纯化残余物。获得呈黄色油的4-[2-[1-[1-[5-(二甲基氨基)-3-异喹啉基]吡咯并[2、3-c]吡啶-5-基]-4-哌啶基]乙基]哌嗪-1-羧酸苄酯(150mg、0.21mmol、48%收率)。

[4165] 步骤5

[4166] 

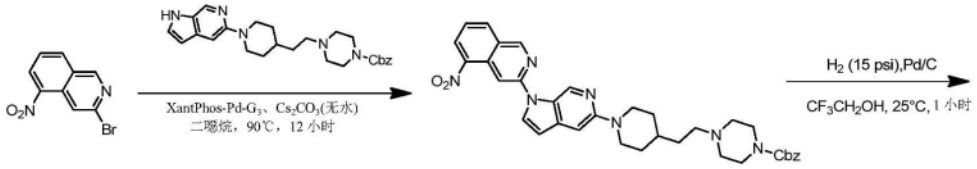
[4167] 在氮气下向4-[2-[1-[1-[5-(二甲基氨基)-3-异喹啉基]吡咯并[2、3-c]吡啶-5-基]-4-哌啶基]乙基]哌嗪-1-羧酸苄酯(150mg、0.21mmol、1当量)在三氟乙醇(5mL)中的溶液中添加钯碳催化剂(50mg、10%纯度)。将悬浮液真空脱气并用氢气吹扫数次。将混合物在氢气(15psi)下在25℃下搅拌3小时。将反应混合物过滤并减压浓缩。获得呈黄色油的粗制N、N-二甲基-3-[5-[4-(2-哌嗪-1-基乙基)-1-哌啶基]吡咯并[2、3-c]吡啶-1-基]异喹啉-5-胺(100mg、0.2mmol)并直接用于下一步。

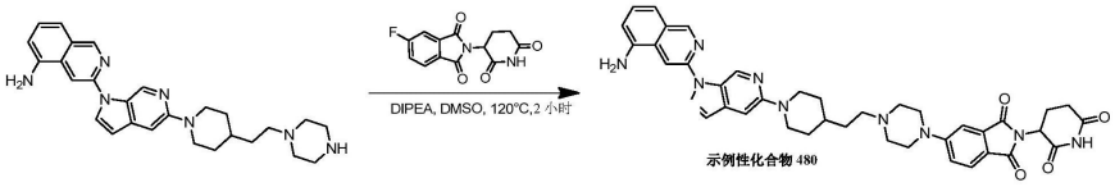
[4168] 步骤6

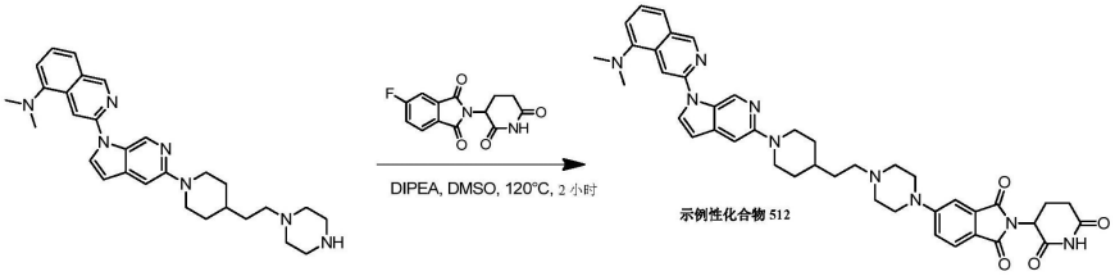
[4169] 

[4170] 将N、N-二甲基-3-[5-[4-(2-哌嗪-1-基乙基)-1-哌啶基]吡咯并[2、3-c]吡啶-1-基]异喹啉-5-胺(120mg、0.24mmol、1当量)、2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-5、6-二氟-异吲哚啉-1、3-二酮(73mg、0.24mmol、1当量)和二异丙基乙胺(96mg、0.74mmol、129.65uL、3当量)在二甲亚砜(3mL)中的溶液在120℃下搅拌1.5小时。用甲酸将pH调节至6。过滤混合物并减压浓缩。通过制备型HPLC(柱:Shim-pack C18 150*25*10um;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:15%-45%、10分钟)纯化残余物。获得呈黄色固体的5-[4-[2-[1-[1-[5-(二甲基氨基)-3-异喹啉基]吡咯并[2、3-c]吡啶-5-基]-4-哌啶基]乙基]哌嗪-1-基-2-(2、6-二氧代-3-哌啶基)-6-氟-异吲哚啉-1、3-二酮甲酸盐(90mg、0.11mmol、44%收率)。

[4171] 使用类似程序、通过替代前述路线的路线制备下述实施例:示例性化合物480(来自步骤1中获取的3-溴-5-硝基-异喹啉-参见下文方案)和示例性化合物512(来自步骤5中获取的N、N-二甲基-3-[5-[4-(2-哌嗪-1-基乙基)-1-哌啶基]吡咯并[2、3-c]吡啶-1-基]异喹啉-5-胺-参见下文方案)。

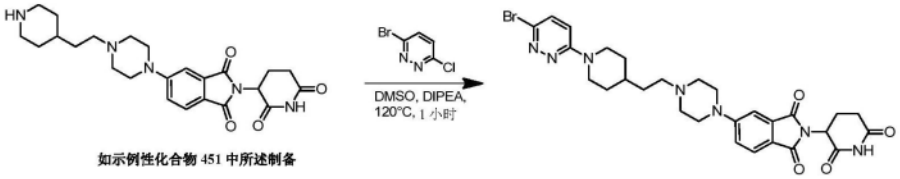


[4172] 



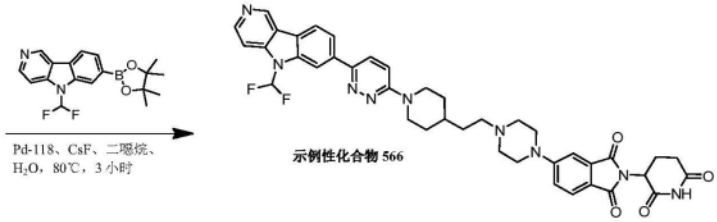
[4173] 示例性化合物566的示例性合成

[4174] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的一般程序制备。



如示例性化合物 451 中所述制备

[4175]

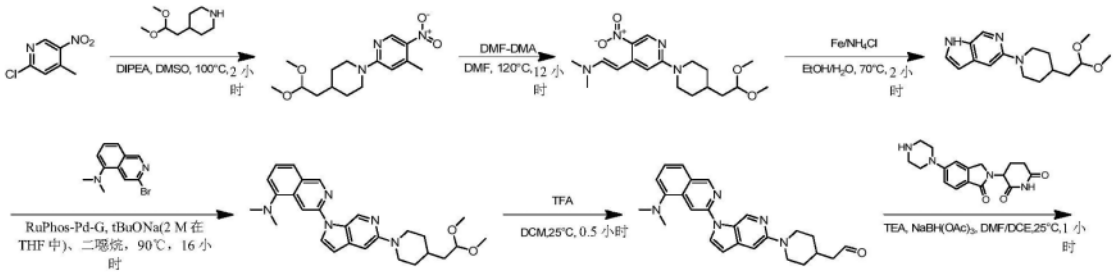


示例性化合物 566

[4176] 示例性化合物569的示例性合成

[4177] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的一般程序制备。

[4178]

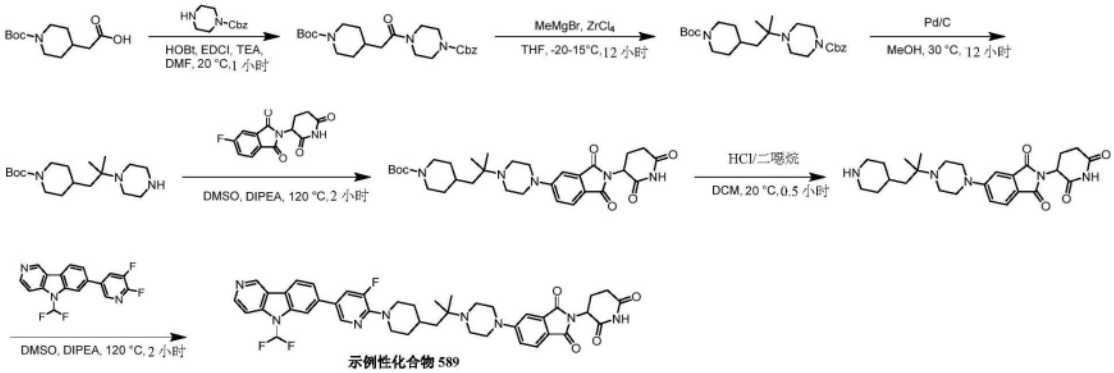


示例性化合物 569

[4179] 示例性化合物589的示例性合成

[4180] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的一般程序制备。

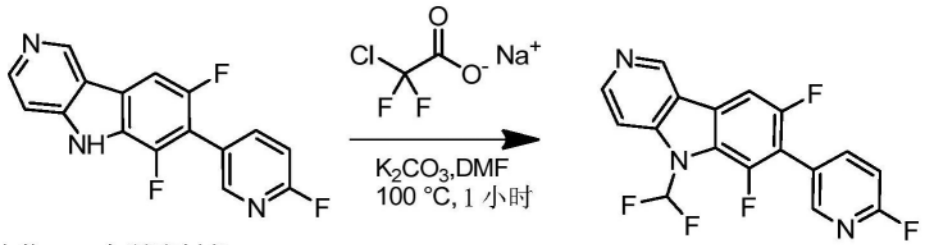
[4181]



示例性化合物 589

[4182] 示例性化合物591的示例性合成

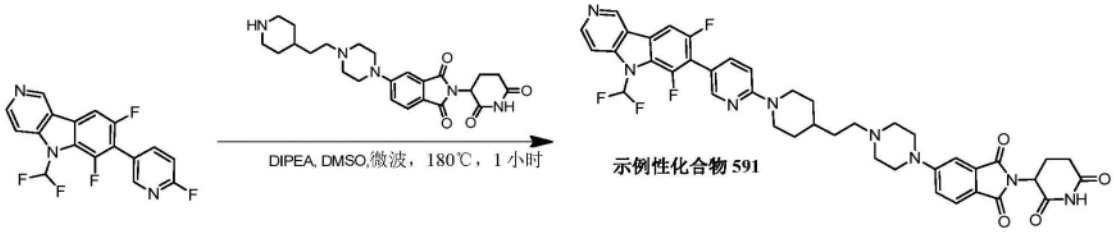
[4183] 步骤1

[4184] 

如示例性化合物 531 中所述制备

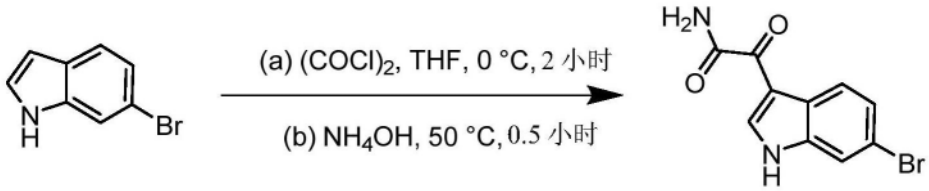
[4185] 向6、8-二氟-7-(6-氟-3-吡啶基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(200mg、0.66mmol、1当量)和碳酸钾(184mg、1.34mmol、2当量)在二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中添加2-氯-2、2-二氟-乙酸钠(122mg、0.8mmol、1.2当量)。将反应混合物在100℃下搅拌1小时。将反应混合物用水(50mL)淬灭、并且用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL x 3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷:甲醇==100/1至10/1)纯化。获得呈黄色油的5-(二氟甲基)-6、8-二氟-7-(6-氟-3-吡啶基)吡啶并[4、3-b]吲哚(50mg、0.14mmol、21%收率)。

[4186] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的一般程序将5-(二氟甲基)-6、8-二氟-7-(6-氟-3-吡啶基)吡啶并[4、3-b]吲哚转化为标题化合物。

[4187] 

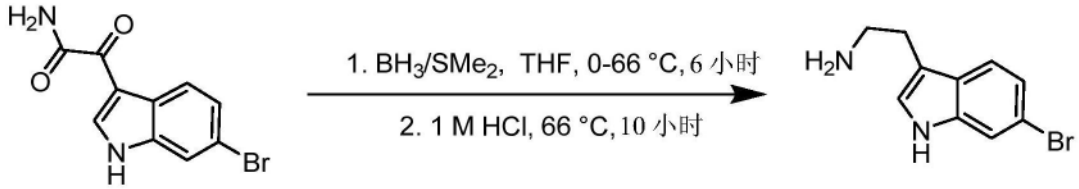
[4188] 示例性化合物634和685的示例性合成

[4189] 步骤1

[4190] 

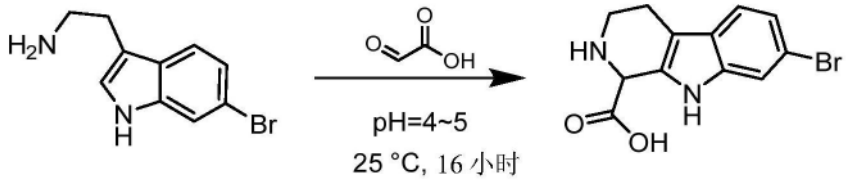
[4191] 向6-溴-1H-吲哚(10g、51.01mmol、1当量)在四氢呋喃(100mL)中的搅拌溶液中添加乙二酰二氯(10.00g、78.78mmol、6.90mL、1.54当量)。将混合物在0℃下搅拌2小时、然后将混合物添加到28%氨水(71.43mL、519.26mmol、10.18当量)。将反应物在50℃下搅拌0.5小时。用乙酸乙酯(200mL x 3)萃取反应混合物。将有机相用盐水(200mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并真空浓缩、得到残余物。将残余物在25℃下与乙酸乙酯/石油醚(10/1、100mL)一起搅拌1小时、过滤并收集滤饼。获得呈黄色固体的化合物2-(6-溴-1H-吲哚-3-基)-2-氧代乙酰胺(5.5g、20.59mmol、40%收率)。

[4192] 步骤2

[4193] 

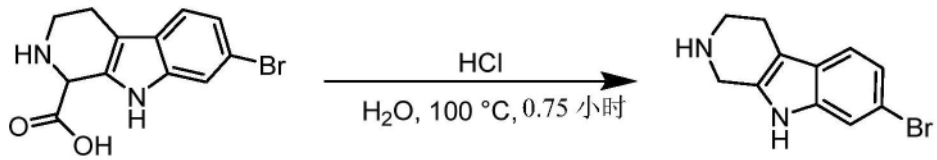
[4194] 在0℃下在氮气下、向2-(6-溴-1H-吲哚-3-基)-2-氧代乙酰胺(5.5g、20.59mmol、1当量)在四氢呋喃(55mL)中的溶液中、添加硼烷-二甲基硫醚络合物(10M、6.18mL、3当量)。将所得混合物缓慢升温至25℃、然后在66℃下搅拌6小时。然后将反应混合物冷却至25℃并且小心地添加盐酸(1M、91.67mL、4.45当量)、并且将混合物在66℃下搅拌10小时。将反应混合物倒入水(200mL)中。用乙酸乙酯(200mL×3)萃取混合物。将有机相用盐水(200mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并真空浓缩、得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇＝1/0至1/1)纯化。获得呈褐色固体的化合物2-(6-溴-1H-吲哚-3-基)乙胺(4.0g、14.22mmol、69％收率)。

[4195] 步骤3

[4196] 

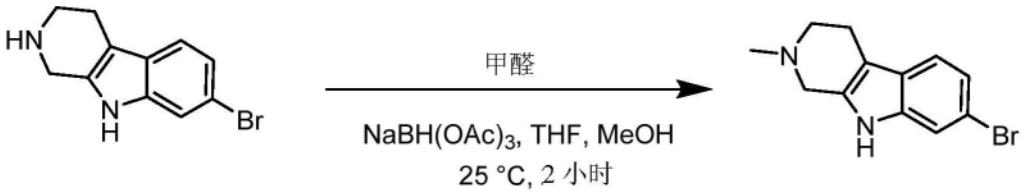
[4197] 在25℃下在氮气下向2-(6-溴-1H-吲哚-3-基)乙胺(4.0g、16.73mmol、1当量)在4N盐酸(30mL)中的溶液中添加2-氧代乙酸(3.4g、22.96mmol、2.56mL、1.37当量)、并将混合物在25℃下搅拌0.5小时。将所得混合物用6N氢氧化钠溶液调节至pH 3.5、并且在25℃下搅拌10小时。将反应混合物用6N氢氧化钠溶液调节至pH 6.0、并且在0℃下搅拌1小时、然后过滤并收集滤饼。获得呈褐色固体的粗产物7-溴-2、3、4、9-四氢-1H-吡啶并[3、4-b]吲哚-1-羧酸(4.9g、粗制)并且无需进一步纯化即可用于下一步。

[4198] 步骤4

[4199] 

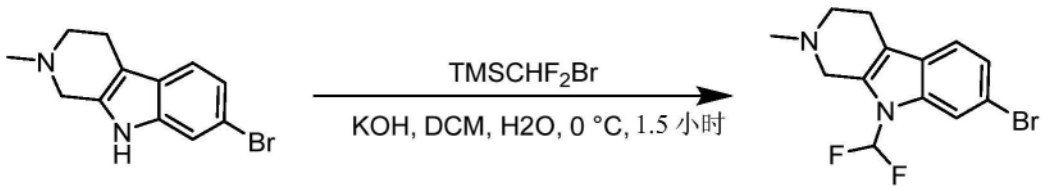
[4200] 向7-溴-2、3、4、9-四氢-1H-吡啶并[3、4-b]吲哚-1-羧酸(4.9g、16.60mmol、1当量)在水(125mL)中的溶液中添加36％盐酸水溶液(15mL、151.07mmol、9.10当量)、并将混合物在100℃下搅拌0.5小时。然后再添加36％盐酸(15mL、151.07mmol、9.10当量)、并且将混合物在100℃下搅拌0.25小时。用20％氢氧化钠溶液将pH调节至7.0、并将混合物在0℃下搅拌1小时、然后过滤并收集滤饼。获得呈黑褐色固体的粗产物7-溴-2、3、4、9-四氢-1H-吡啶并[3、4-b]吲哚(3.5g、10.59mmol)并且无需进一步纯化即可用于下一步。

[4201] 步骤5

[4202] 

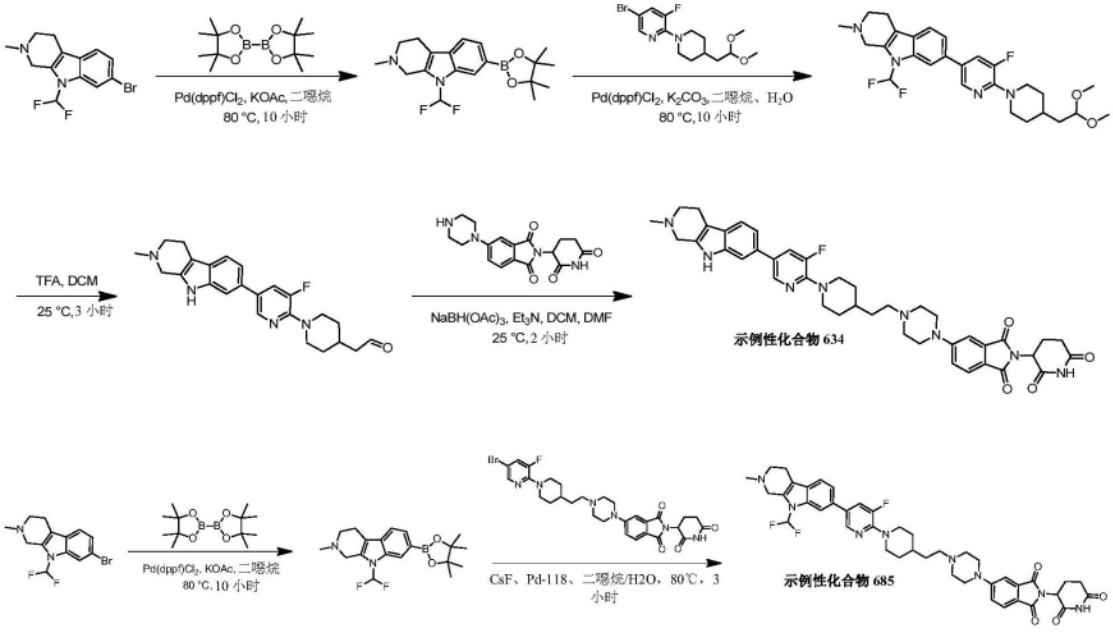
[4203] 将7-溴-2、3、4、9-四氢-1H-吡啶并[3、4-b]吲哚(3.5g、13.94mmol、1当量)和37％甲醛水溶液(1.05g、12.94mmol、0.96mL、0.93当量)在四氢呋喃(18mL)和甲醇(18mL)中的溶液在25℃下搅拌0.5小时。然后向混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(4.67g、22.02mmol、1.58当量)、并将其在25℃下搅拌1.5小时。真空浓缩反应混合物、得到残余物。通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷:甲醇＝5/1)纯化残余物。获得呈黄色固体的化合物7-溴-2-甲基-2、3、4、9-四氢-1H-吡啶并[3、4-b]吲哚(1.5g、5.66mmol、41％收率)。

[4204] 步骤6

[4205] 

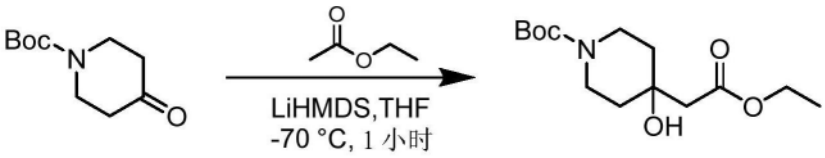
[4206] 在0℃下、向7-溴-2-甲基-2、3、4、9-四氢-1H-吡啶并[3、4-b]吲哚(500mg、1.89mmol、1当量)在二氯甲烷(20mL)中的溶液滴加氢氧化钾(625.00mg、11.14mmol、5.91当量)的水(5mL)溶液。在0℃下搅拌10分钟之后、在0℃下将(溴二氟甲基)三甲基硅烷(350mg、1.72mmol、0.91当量)的二氯甲烷(5mL)溶液缓慢滴加到上述反应混合物中并在0℃下搅拌1小时20分钟。将反应混合物分离、用盐水10mL洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩、得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇＝100/1至10/1)纯化。获得呈黄色固体的化合物7-溴-9-(二氟甲基)-2-甲基-2、3、4、9-四氢-1H-吡啶并[3、4-b]吲哚(150mg、0.47mmol、25％收率)。

[4207] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的一般程序将7-溴-9-(二氟甲基)-2-甲基-2、3、4、9-四氢-1H-吡啶并[3、4-b]吲哚转化为示例性化合物634和示例性化合物685。

[4208] 

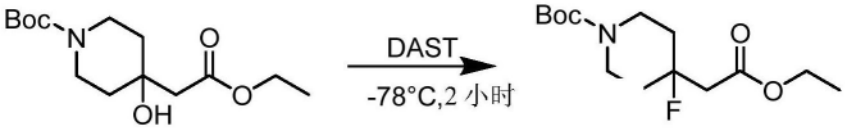
[4209] 示例性化合物675的示例性合成

[4210] 步骤1

[4211] 

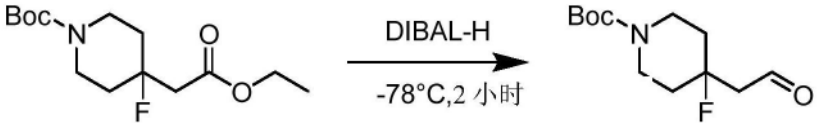
[4212] 在-70℃下向惰性气氛下的双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(1M、50mL、1当量)在四氢呋喃(50mL)中的搅拌溶液中滴加乙酸乙酯(4.42g、50.1mmol、1当量)、保持10分钟。将反应混合物搅拌20分钟、然后添加4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(10g、50.19mmol、1当量)的四氢呋喃(50mL)溶液。将反应混合物搅拌30分钟。将反应混合物用水(50mL)稀释并用二氯甲烷(2x 30mL)萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝20/1至10:1)纯化残余物。获得呈无色油的4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(12g、41mmol、83％收率)。

[4213] 步骤2

[4214] 

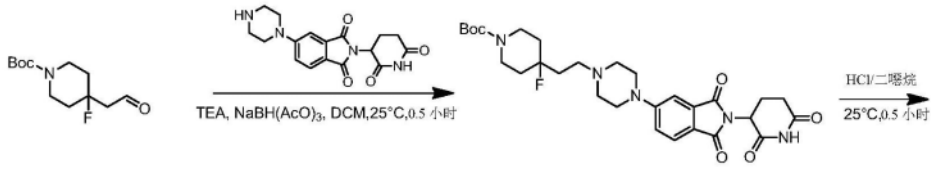
[4215] 在-78℃下、向4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(5g、17.4mmol、1当量)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中添加二乙胺基三氟化硫(4.21g、26.1mmol、1.5当量)。将混合物在-78℃下搅拌2小时。然后将混合物倒入碳酸氢钠水溶液(200mL)中、用乙酸乙酯(200mL+100mL)萃取、将有机层经硫酸钠干燥、并且在真空下去除溶剂。将油状残余物取到乙醇(150mL)和水(150mL)中。然后添加硫酸镁(5.4g)、随后添加高锰酸钾(7.2g)。将混合物在25℃下搅拌1小时、然后用乙酸乙酯(600mL)萃取。将有机层用盐水(150mL)洗涤、经硫酸钠干燥并在真空下去除溶剂。通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝20/1至10/1)纯化残余物。获得呈无色油的4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.6g、2.07mmol、11％收率)。

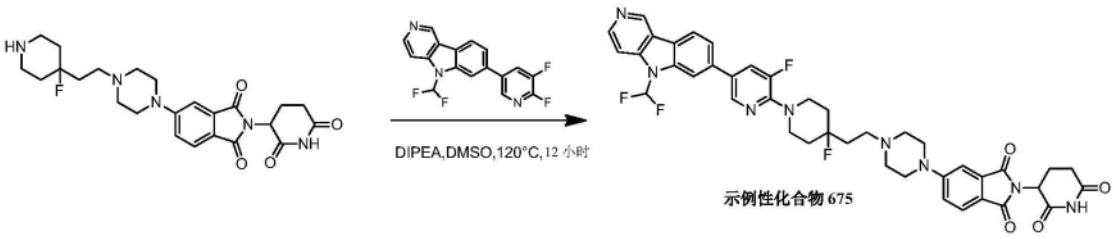
[4216] 步骤3

[4217] 

[4218] 在氮气下向在氮气下于-78℃下的4-(2-乙氧基-2-氧代-乙基)-4-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.5g、1.73mmol、1当量)的二氯甲烷(8mL)溶液添加二异丁基氢化铝(1M、2.5mL、1.5当量)。将混合物在-78℃下搅拌2小时、然后升温至室温。然后将混合物倒在冰上(100g)、酸化至pH=3、并用乙酸乙酯(20mL+10mL x 3)萃取。然后将合并的乙酸乙酯层经硫酸钠干燥、去除溶剂。通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1至10/1)纯化残余物。获得呈无色油的化合物4-氟-4-(2-氧代乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(180mg、0.7mmol、42%收率)。

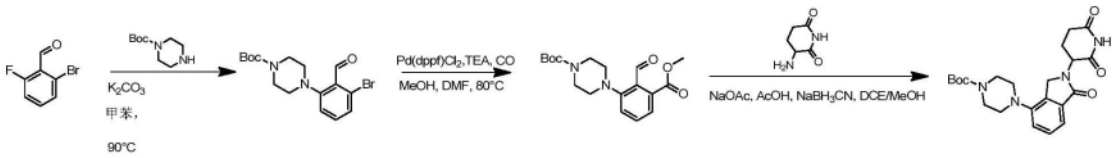
[4219] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的一般程序将4-氟-4-(2-氧代乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯转化为标题化合物。

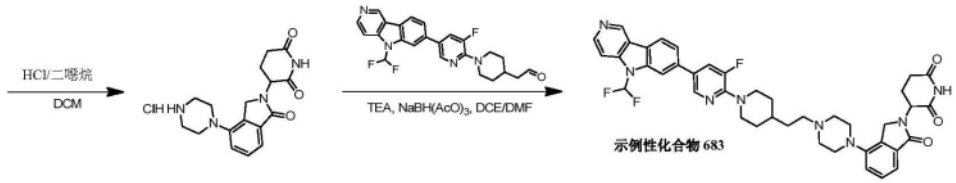


[4220] 

[4221] 示例性化合物682的示例性合成

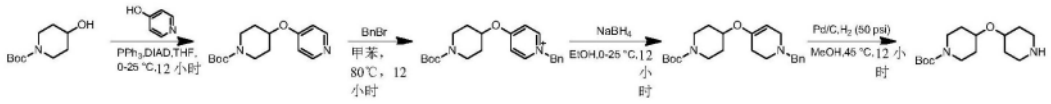
[4222] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的一般程序制备。

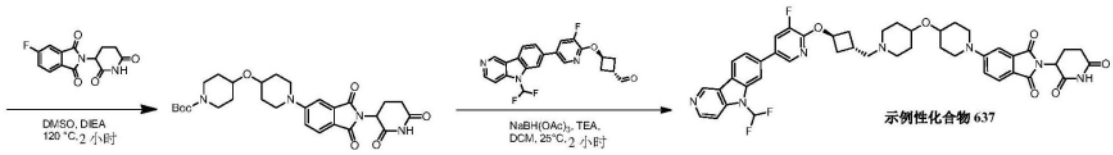


[4223] 

[4224] 示例性化合物637的示例性合成

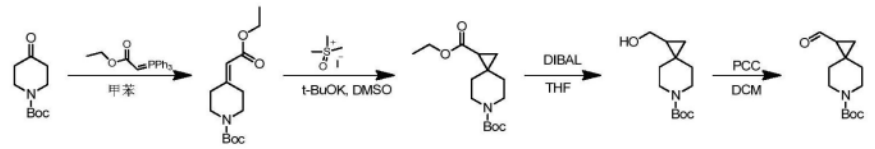
[4225] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的一般程序制备。

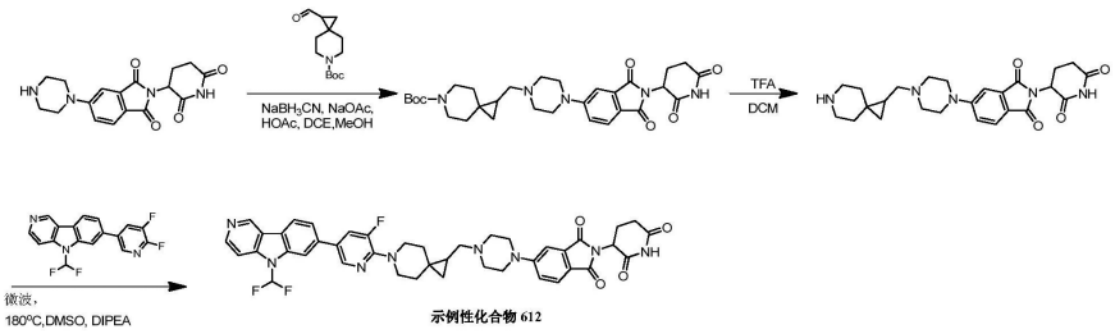


[4226] 

[4227] 示例性化合物612的示例性合成

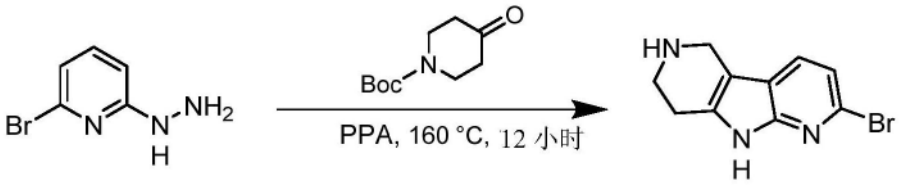
[4228] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的一般程序制备。



[4229] 

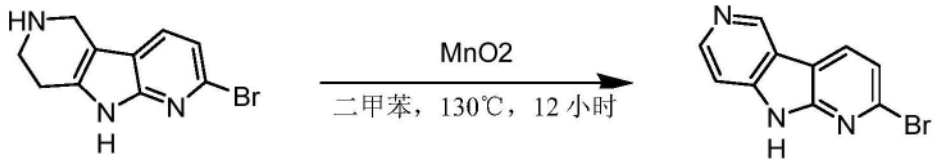
[4230] 示例性化合物674的示例性合成

[4231] 步骤1

[4232] 

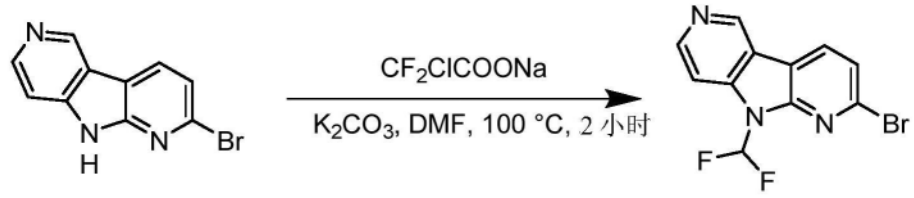
[4233] 将(6-溴-2-吡啶基)肼(18g、81.37mmol、1当量)和4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(17.83g、89.51mmol、1.1当量)在多磷酸(140mL)中的溶液在160℃下搅拌8小时。将反应混合物冷却至25℃并添加冰-水(400mL)。搅拌混合物、直到胶状物质溶解。然后通过添加固体氢氧化钠将反应混合物的pH调节至12-13。在调节pH后、将反应混合物在0℃下搅拌0.5小时、通过过滤收集沉淀并用水(100mL)洗涤。将沉淀悬浮于丙-2-醇(400mL)中并回流加热10分钟。将反应混合物过滤、用丙-2-醇(100mL)洗涤沉淀、并蒸发合并的滤液。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 250*50mm*10um;流动相:[水(10mM NH4HCO3)-ACN];B%:20%-50%、20分钟)纯化粗产物。获得呈黄色固体的所需产物2-溴-6、7、8、9-四氢-5H-吡咯并[2、3-b:4、5-c']联吡啶(3g、10.83mmol、27%收率)。

[4234] 步骤2

[4235] 

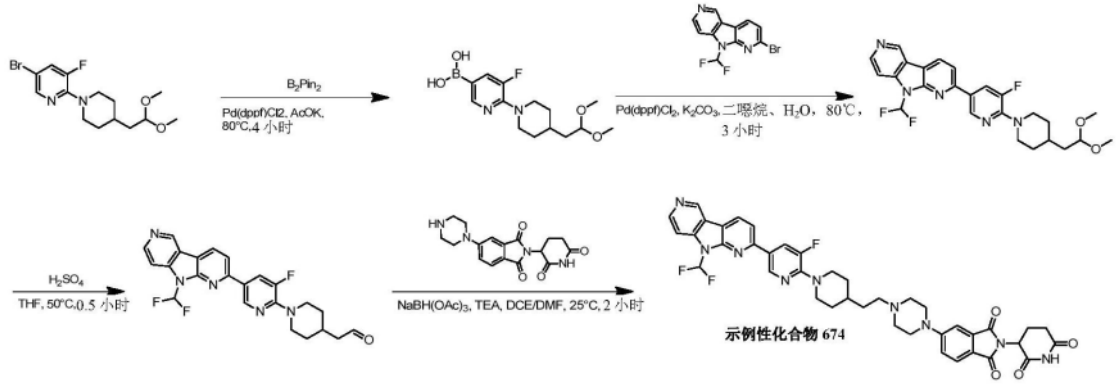
[4236] 在25℃下、向2-溴-6、7、8、9-四氢-5H-吡咯并[2、3-b:4、5-c']联吡啶(0.8g、3.17mmol、1当量)在二甲苯(8mL)中的混合物中添加二氧化锰(5.52g、63.46mmol、20当量)。将混合物在130℃下搅拌16小时。将反应混合物过滤并浓缩滤液。获得呈黄色固体的粗制2-溴-9H-吡咯并[2、3-b:4、5-c']联吡啶(750mg)并直接用于下一步。

[4237] 步骤3

[4238] 

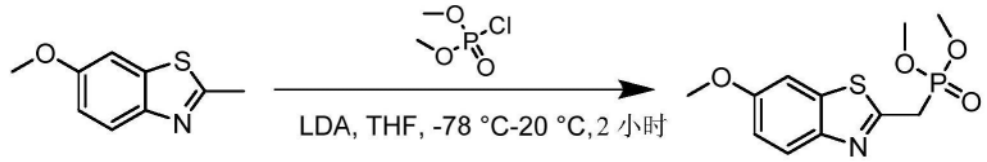
[4239] 向2-溴-9H-吡咯并[2、3-b:4、5-c']联吡啶(300mg、1.21mmol、1当量)在二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液中添加氯二氟乙酸钠(221mg、1.45mmol、1.2当量)和碳酸钾(334mg、2.42mmol、2当量)。将混合物在100℃下搅拌2小时。将反应混合物倒入水(10mL)中、用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩滤液。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*10um;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:18%-38%、10分钟)纯化粗产物。获得呈黄色固体的所需产物2-溴-9-(二氟甲基)-9H-吡咯并[2、3-b:4、5-c']联吡啶(100mg、0.33mmol、27%收率)。

[4240] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的一般程序将2-溴-9-(二氟甲基)-9H-吡咯并[2、3-b:4、5-c']联吡啶转化为标题化合物。

[4241] 

[4242] 示例性化合物629的示例性合成

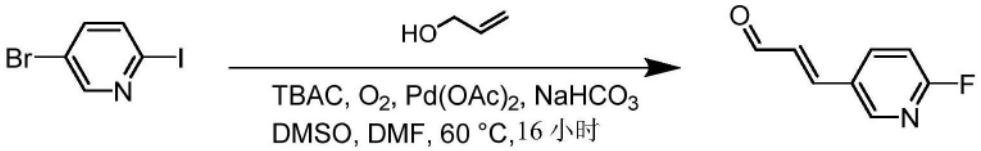
[4243] 步骤1

[4244] 

[4245] 在-70℃下、向二异丙基酰胺锂(2M、16.74mL、3当量)的溶液中添加6-甲氧基-2-甲基-1、3-苯并噻唑(2g、11.16mmol、1当量)的四氢呋喃(20mL)溶液。然后将混合物在-70℃下搅拌30分钟。在-70℃下将氯磷酸二甲酯(1.61g、11.16mmol、1当量)添加到混合物中、并将

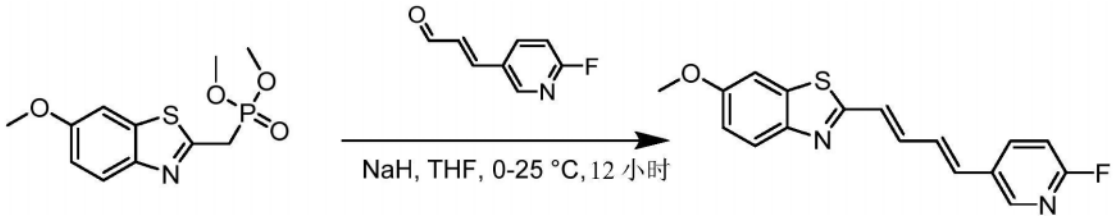
混合物在-70℃下搅拌10分钟并在25℃下搅拌1小时20分钟。将混合物用饱和氯化铵溶液(20mL)淬灭、用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取、用盐水(30mL)洗涤、经硫酸钠干燥、过滤、然后浓缩。将残余物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化。获得呈黄色油的2-(二甲氧基磷酰基甲基)-6-甲氧基-1,3-苯并噻唑(1.7g,5.92mmol,53%收率)。

[4246] 步骤2

[4247] 

[4248] 向2-氟-5-碘-吡啶(10g,44.85mmol,1当量)和丙-2-烯-1-醇(3.91g,67.27mmol,1.5当量)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)和二甲亚砜(50mL)中的溶液中添加乙酸钯(2.01g,8.97mmol,0.2当量)、四丁基氯化铵(12.46g,44.85mmol,12.54mL,1当量)和碳酸氢钠(9.42g,112.11mmol,2.5当量)。然后将混合物用O_2(15Psi)吹扫3次并在60℃下搅拌12小时。将混合物过滤、用水(100mL)稀释、用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取、用盐水(100mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤、然后浓缩。将残余物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 250*50mm*10um;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:15%-40%,25分钟)进一步纯化残余物。获得呈白色固体的(E)-3-(6-氟-3-吡啶基)丙-2-烯醛(2.5g,16.54mmol,37%收率)。

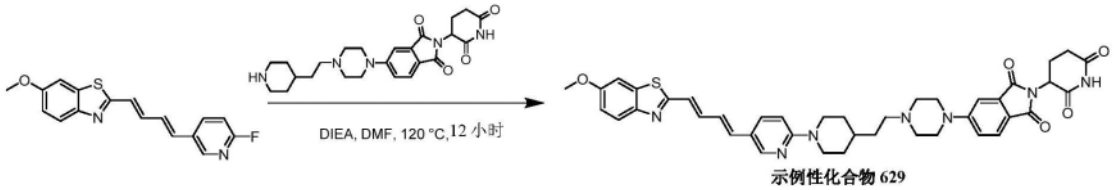
[4249] 步骤3

[4250] 

[4251] 在0℃下、向2-(二甲氧基磷酰基甲基)-6-甲氧基-1,3-苯并噻唑(700

[4252] mg,2.44mmol,1当量)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中添加氢化钠(146mg,3.66mmol,60%纯度,1.5当量)。然后将混合物在0℃下搅拌10分钟。然后将混合物升温至25℃并且在25℃下搅拌20分钟。将(E)-3-(6-氟-3-吡啶基)丙-2-烯醛(450mg,2.68mmol,1.1当量)在25℃下添加到混合物中、并且将混合物在25℃下搅拌12小时。将混合物用饱和氯化铵溶液(20mL)淬灭、用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取、用盐水(30mL)洗涤、经硫酸钠干燥、过滤、然后浓缩。将残余物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化。获得呈黄色固体的2-[(1E,3E)-4-(6-氟-3-吡啶基)丁-1,3-二烯基]-6-甲氧基-1,3-苯并噻唑(500mg,1.50mmol,61%收率)。

[4253] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的一般程序将2-[(1E,3E)-4-(6-氟-3-吡啶基)丁-1,3-二烯基]-6-甲氧基-1,3-苯并噻唑转化为标题化合物。

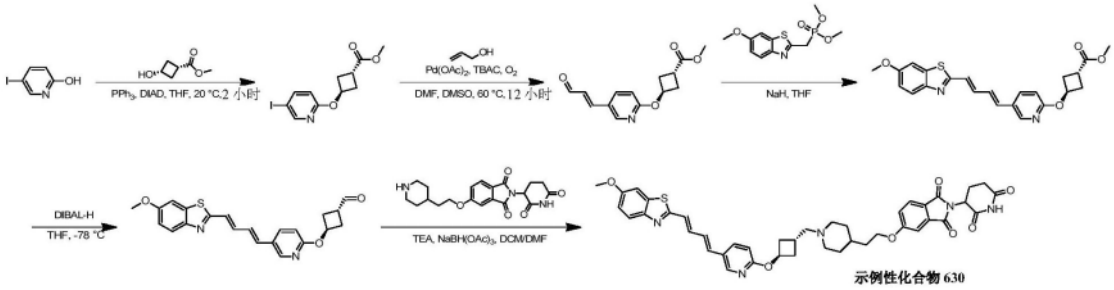
[4254] 

示例性化合物 629

[4255] 使用类似程序制备下述实施例:示例性化合物626、627和628。

[4256] 示例性化合物630的示例性合成

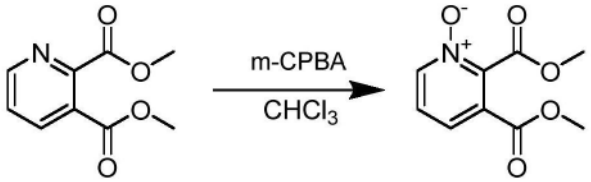
[4257] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的一般程序制备。

[4258] 

示例性化合物 630

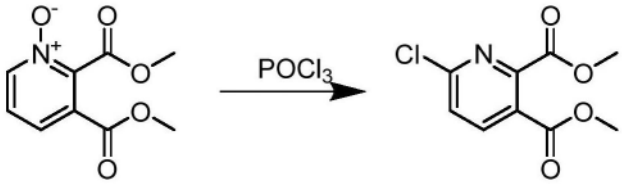
[4259] 示例性化合物606的示例性合成

[4260] 步骤1

[4261] 

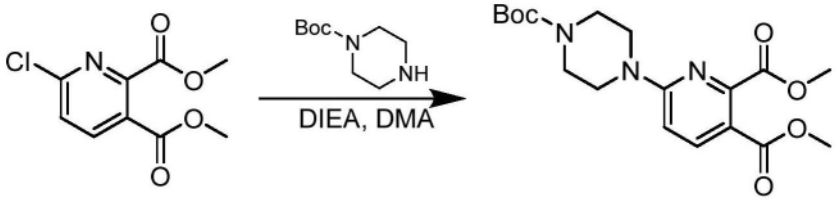
[4262] 向吡啶-2、3-二羧酸二甲酯(5g、25.62mmol、1当量)在$CHCl_3$(50mL)中的溶液中添加间氯过氧苯甲酸(7.80g、38.43mmol、85%纯度、1.5当量)。添加后、将反应混合物在70℃下搅拌16小时。将反应混合物用饱和碳酸氢钠(50mL)稀释并用二氯甲烷(3×50mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩、获得呈黄色固体的1-氧化吡啶-1-鎓-2、3-二羧酸二甲酯(5.6g、粗制)。粗产物直接用于下一步。

[4263] 步骤2

[4264] 

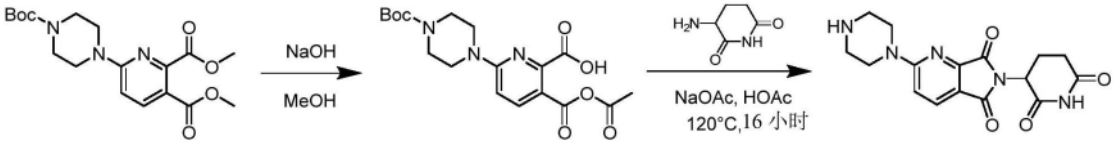
[4265] 将1-氧化吡啶-1-鎓-2、3-二羧酸二甲酯(5.6g、26.52mmol、1当量)添加到$POCl_3$(81.32g、530.38mmol、49.29mL、20当量)中。添加后、将反应混合物在115℃下搅拌3小时。冷却后、用冰水(80mL)和二氯甲烷(3×60mL)处理混合物、用饱和$NaHCO_3$水溶液(3×50mL)碱化、并分离。将有机层经Na_2SO_4干燥、过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(0至20%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化、获得呈淡黄色油的6-氯吡啶-2、3-二羧酸二甲酯(3g、9.54mmol、36%收率)。

[4266] 步骤3

[4267] 

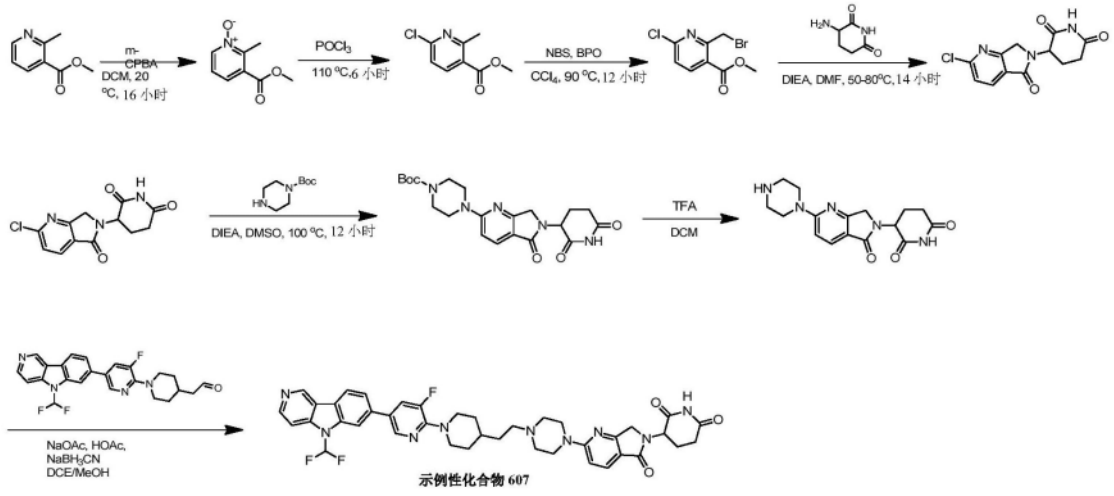
[4268] 向6-氯吡啶-2、3-二羧酸二甲酯(2g、8.71mmol、1当量)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(4.87g、26.13mmol、3当量)在DMA(20mL)中的溶液中添加DIEA(5.63g、43.55mmol、7.59mL、5当量)。将混合物在130℃下搅拌4小时。将反应混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释并用盐水(3×30mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(0至20%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化、获得呈黄色固体的6-(4-叔丁氧羰基哌嗪-1-基)吡啶-2、3-二羧酸二甲酯(3.2g、8.18mmol、94%)。

[4269] 根据下文方案、将6-(4-叔丁氧羰基哌嗪-1-基)吡啶-2、3-二羧酸二甲酯转化为6-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-2-(哌嗪-1-基)-5H-吡咯并[3、4-b]吡啶-5、7(6H)-二酮。如针对上述其他实施例所述、将6-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-2-(哌嗪-1-基)-5H-吡咯并[3、4-b]吡啶-5、7(6H)-二酮转化为标题化合物。

[4270] 

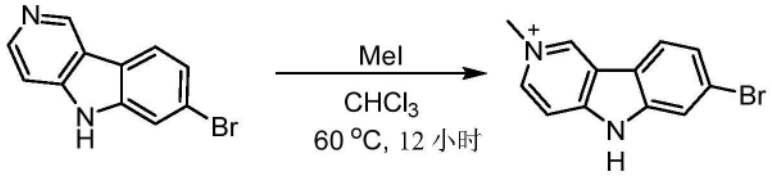
[4271] 示例性化合物607的示例性合成

[4272] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的一般程序制备。

[4273] 

[4274] 示例性化合物647的示例性合成

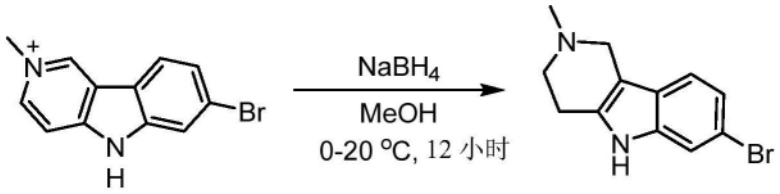
[4275] 步骤1

[4276] 

[4277] 向7-溴-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚(1g、4.05mmol、1.00当量)在氯仿(10mL)中的溶液

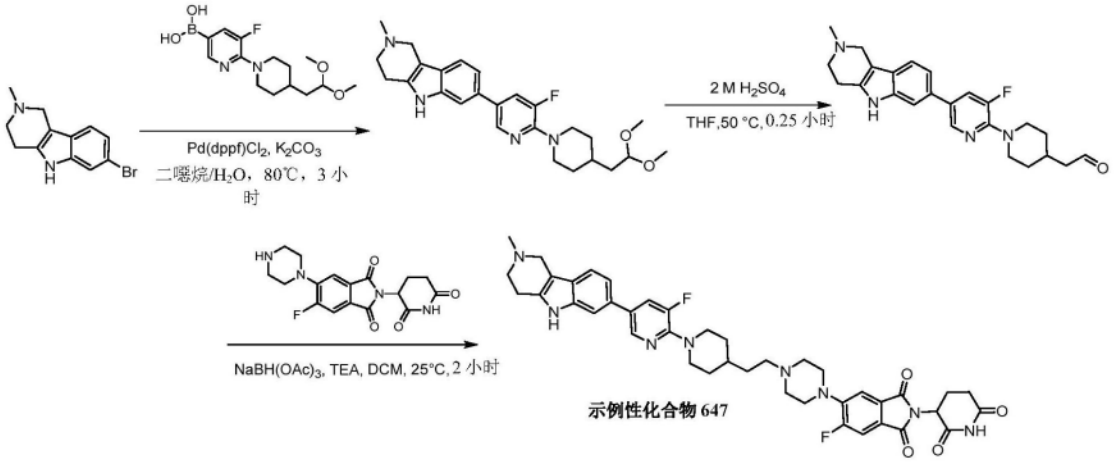
中添加碘甲烷(5.74g、40.47mmol、10.00当量)。将混合物在60℃下搅拌12小时。将混合物倒入水(20mL)中并搅拌1分钟。将水相用二氯甲烷(50mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(30mL x 4)洗涤、用无水硫酸钠干燥、过滤且真空浓缩。获得呈黄色固体的化合物7-溴-2-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-2-鎓(1g、3.81mmol、94%收率)并且无需进一步纯化即可用于下一步。

[4278] 步骤2

[4279] 

[4280] 在0℃下向7-溴-2-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-2-鎓(1g、3.81mmol、1.00当量)在甲醇(20mL)中的溶液中添加硼氢化钠(1.82g、48.11mmol、12.61当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。将反应混合物用水(30mL)稀释、并用二氯甲烷(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL x 3)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。通过制备型高效液相色谱法(柱:Phenomenex luna C18 150*40mm*15um;流动相:[水(0.225%甲酸)-甲基氰];B%:1%-31%、10分钟)纯化残余物、得到呈白色固体的7-溴-2-甲基-1、3、4、5-四氢吡啶并[4、3-b]吲哚(770mg、2.90mmol、76%收率)。

[4281] 根据下文方案使用针对以上其他实施例描述的程序以及本领域技术人员已知的一般程序将7-溴-2-甲基-1、3、4、5-四氢吡啶并[4、3-b]吲哚转化为标题化合物。

[4282] 

[4283] 可以使用先前描述的接头和E3连接酶结合部分附接的方法、从本公开容的PTM实施方案制备本公开的示例性双官能分钟。

[4284] 本公开的示例性双官能分子由表1中的结构表示、该表包括相关数据。如下文所述的CHOK1 Tau P301L细胞中的体外tau蛋白降解数据是基于在用1μM浓度的试验化合物处理细胞48小时后、在去除最后24小时的强力霉素的情况下、在肌氨酰不溶性团块中剩余的tau蛋白报告的。数据相对于DMSO强力霉素对照表示:

[4285] A≤50%的tau蛋白剩余(>50%的tau蛋白被降解)

[4286] B>50%的tau蛋白剩余(≤50%的tau蛋白被降解)

[4287]

表 1. 本公开的示例性双官能化合物

实施例编号	结构	化合物名称	1 μM 时的 Tau 蛋白降解效应	MH+	NMR 文本
4				737.4	1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 9.30 (s, 1H), 8.90(br, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.6 Hz,1H), 8.42 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8.14(d, *J* = 8.0 Hz ,1H), 7.49 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.26-7,46 (m, 3H), 6.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.81-6.87 (m, 2H), 6.35-6.46 (m, 1H), 4.89-4.98 (m, 1H), 4.54 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.90 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.61-3-74 (m, 15H), 3.37-3.81 (m, 2H), 2.65-2.92(m, 3H), 2.07-2.15(m, 1H).
82				771.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.12 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.3

[4288]

	332		3-(6-(2-((3-(5-((1r、3r)-3-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2、6-二酮	749.5	1H NMR (400MHz, DMSO-D6): δ 9.76 (s, 1H), 8.67-8.62 (m, 2H), 8.52 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.25-8.20 (m, 2H), 8.02-8.01 (m, 2H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 3H), 7.03-7.00 (m, 1H), 5.44-5.43 (m, 1H), 5.11-5.09 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.41-4.36 (m, 1H), 4.28-4.24 (m, 3H) ,3.90-3.89 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.68-2.51 (m, 5H), 2.40-2.30 (m, 1H),

[4289]

					2.05-1.98 (m, 1H).
335		3-(4-((3-(5-((1r、3r)-3-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)氮基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2、6-二酮	704.4		1H NMR (400MHz, DMSO-D6): δ 9.80 (s, 1H), 8.67-8.61 (m, 2H), 8.53-8.51 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.20-8.17 (m, 2H), 8.02-8.01 (m, 2H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.41-7.26(m, 3H), 7.05-6.96 (m, 3H), 5.44-5.42 (m, 1H), 5.14-5.06 (m, 2H), 4.31-4.17 (m, 4H), 2.92-2.89 (m,1H), 2.69-2.61 (m, 5H), 2.36-2.32 (m, 1H), 2.07- 2.03 (m, 1H).
337		3-(5-(2-((3-(5-((1r、3r)-3-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-甲基哌啶-2、6-	763.5		1H NMR (300MHz, DMSO-D6): δ 13.14 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.68-8.65 (m, 2H), 8.62-8.54 (m, 1H), 8.24-8.21 (m, 2H), 8.02-8.00 (m, 2H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.33-7.32 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.09-7.00 (m, 2H),

[4290]

338		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((1-(4-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丁-2-炔-1-基)哌啶-3-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮	808.5		5.46-5.42 (m, 1H), 5.17-5.08 (m, 2H), 4.49-4.22 (m, 6H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 4H), 2.70-2.49 (m, 6H), 2.02-1.90 (m, 1H).
					1H NMR (400MHz, DMSO-D6): δ 11.06 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 2.7, 8.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.07 - 5.00 (m, 1H), 4.60 (br s, 1H), 4.39 (br d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 3H), 4.17 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.80 (br d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.84 (br d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 4H), 2.38 (br d, J = 4.3 Hz, 2H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.68 (br

[4291]

339		2-(1-甲基-2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((14-((3-甲基-5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	766.5		s, 1H), 1.41 (s, 1H), 1.32 - 1.10 (m, 2H). 1H NMR (400MHz, DMSO-D6): δ 9.71 (s, 1H), 8.64 (d, J = 6Hz, 1H), 8.49 (d, J = 6.1Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.02-8.00 (m, 3H), 7.79 (d, J = 6.1Hz, 2H), 7.34-7.32 (m, 2H), 5.16-5.12 (m, 1H), 4.49-4.47 (m, 2H), 4.27-4.25 (m, 2H), 3.80-3.78 (m, 4H), 3.62-3.52 (m, 13H), 3.00 (s, 3H), 2.92-2.78 (m, 1H), 2.78-2.53 (m, 1H), 2.53-2.25 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.25-2.02 (m, 1H).
340		3-(5-((1-(3-(5-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2、6-二酮	B	774.5	1H NMR (400MHz, DMSO-D6): δ 9.71 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.55 - 8.52 m, 1H), 8.29 - 8.26 (m, 2H), 8.20 - 8.16 (m, 2H), 7.88 - 7.86 (m, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.63 - 7.61 (m, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.06 - 7.02 (m, 2H), 5.46 - 5.41 (m, 1H), 5.24 - 5.21 (m, 1H), 5.16 - 5.12 (m, 1H),

[4292]

341		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(4-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮	B	797.6	1H NMR (300MHz, DMSO-D6): δ 11.06 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (d, J = 6Hz, 1H), 8.33 (d, J = 6Hz, 1H), 8.20 (d, J = 6Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.69-7.62 (m, 3H), 7.33-7.24 (m, 2H), 6.95 (d, J = 6Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.38-4.36 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.43 (s, 4H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.74-2.61 (m, 2H), 2.54-2.51 (m, 7H), 2.41-2.14 (m, 8H), 2.07-2.01 (m, 3H), 1.79 (s, 2H), 1.44-1.42 (m, 2H).	5.08 - 4.98 (m, 1H), 4.81 - 4.65 (m, 2H), 4.51 - 4.48 (m, 2H), 4.46 - 4.29 (m, 4H), 4.13 (s, 3H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.81-2.65 (m, 4H), 2.42-2.37 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.36-1.25 (m, 1H), 0.94-0.87 (m, 1H).

[4293]

342		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(((1-(2-((4-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丁-2-炔-1-基)氧基)乙基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮		769.5	1H NMR (400MHz, CDCl3): δ 9.38 (d, J = 6.8, 1H), 8.53 - 8.51 (m, 2H), 8.38 - 8.32 (m, 2H), 8.13 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 - 7.81 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.36 - 5.33 (m, 1H), 5.07 (m, 2H), 4.69 - 4.46 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.22 (t, J = 1.6 Hz, 4H), 4.06 (s, 3H), 3.76 - 3.68 (m, 4H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 2.88 - 2.67 (m, 3H), 2.60 - 2.54 (m, 2H), 2.50 - 2.43 (m, 2H), 2.15 - 2.10 (m, 1H).
343		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(3-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丙基)哌嗪-1-基)	A	728.5	1H NMR (300MHz, DMSO-D6): δ 11.06 (s, 1H), 9.32 (s, 1H) 8.59 (s, 1H), 8.47 (d, J = 6 1H), 8.27 (d, J = 9Hz, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (d, J = 9Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9Hz, 1H),

[4294]

		异吲哚啉-1、3-二酮			5.30 (s, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.86-4.84 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.98-3.83 (m, 8H), 3.72-3.54 (m, 2H), 3.39-3.34 (m, 1H), 2.91-2.82 (m, 2H), 2.59-2.31 (m, 6H), 2.05-197 (m, 1H), 1.71-1.67 (m, 2H).
	344		(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)乙氧基)乙氧基)萘-1-基)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-1-环己基-2-氧代乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺	896.8	1H NMR (400MHz, CD3OD): δ 9.52 (s, 1H), 8.54 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.04(s, 2H), 7.93-7.83 (m, 5H), 7.48-7.40 (m, 4H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.51-5.49 (m, 1H), 4.60-4.51 (m, 1H), 4.50-4.49 (m, 2H), 4.33-4.31 (m, 2H), 4.03-4.01 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 5H), 3.89-3.78 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.29-2.12 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 3H), 1.82 (s, 4H), 1.62-1.60 (m, 4H), 1.51-1.50 (m, 3H), 1.49-1.15 (m, 5H).

[4295]

345		(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-(2-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-1-环己基-2-氧代乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺		940.8	1H NMR (400MHz, CD3OD): δ 9.25 (s, 1H), 8.38-8.31 (m, 3H), 8.22 (d, J = 12Hz, 1H), 8.19-8.00 (m, 1H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 5H), 7.32 (s, 1H), 6.88-6.80 (m, 2H), 5.60-5.45 (m, 1H), 4.57 (d, J = 8Hz, 1H), 4.42-4.40 (m, 2H), 4.30-4.28 (m, 2H), 4.01-4.00 (m, 2H), 3.99-3.82 (m, 1H), 3.81-3.30 (m, 11H), 3.14 (d, J = 8Hz, 1H), 2.60-2.31 (m, 4H), 2.30-2.02 (m, 3H), 1.78-1.57 (m, 6H), 1.23-1.21 (d, J = 8Hz, 3H), 1.11-1.06 (m, 5H).
346		3-(5-(3-((3-(5-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)吡啶-2-基)丙-2-炔-1-基)氨基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-	B	760.6	1H NMR (300MHz, DMSO-D6): δ 9.71 (s, 1H), 8.74 - 8.72 (m, 2H), 8.55 - 8.52 (m, 1H), 8.30 - 8.8.27 (m, 2H), 8.20 - 8.16 (m, 2H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.70 -.68 (m, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.08 - 6.95 (m, 1H), 5.52 - 5.44 (m, 1H),

[4296]

		基)哌啶-2、6-二酮			5.11 - 5.04 (m, 2H), 4.51 - 4.28 (m, 2H), 4.21 - 4.13 (m, 5H), 3.21 - 3.03 (m, 2H), 2.99 - 2.58 (m, 8H), 2.45 - 2.21 (m, 1H), 2.15 - 1.87 (m, 3H).
	347	(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(4-((14-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷基)氧基)萘-1-基)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-1-环己基-2-氧代乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺		984.8	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 9.23 (s, 1H), 8.40-8.39 (m, 2H), 8.31-8.30 (m, 1H), 8.21-8.19 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.11-8.09 (m, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 5H), 7.35 (s, 1H), 6.89-6.83 (m, 2H), 5.61-5.47 (m, 1H), 4.58-4.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.44-4.41 (m, 2H), 4.30-4.28 (m, 2H), 3.99-3.97 (m, 3H), 3.82-3.75 (m, 5H), 3.69-3.62 (m, 10H), 3.15-3.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.39-2.29 (m, 4H), 2.86-2.01 (m, 3H), 1.84-1.72 (m, 3H), 1.69-1.53 (m, 3H), 1.24-1.22 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.13-1.07 (m, 5H)

[4297]

348		(S)-N-((S)-2-((3aR、7aS)-6-(4-(2-(2-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)乙氧基)乙氧基)苯乙基)八氢-1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-1-基)-1-环己基-2-氧代乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺		846.8	1H NMR (400MHz, CD3OD): δ 9.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.41 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.09-7.00 (m, 2H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.83-6.80 (m, 2H), 4.52-4.49 (m, 3H), 4.35-4.10 (m, 1H), 4.08-4.06 (m, 2H), 3.92-3.90 (m, 2H), 3.85-3.76 (m, 6H), 3.68-3.41 (m, 2H), 3.24 (s, 1H), 3.16-3.14 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.31-2.29 (m, 5H), 2.11-1.84 (m, 4H), 1.79-1.68 (m, 8H), 1.31-1.21 (m, 9H).
349		(S)-N-((S)-2-((3aR、7aS)-6-(4-(2-(2-(2-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯乙基)八氢-1H-吡咯并		890.9	1H NMR (400MHz, CD3OD): δ 9.28-9.27 (d, J=3.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42-8.40 (m, 1H), 8.29-8.27 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.02-7.00 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.94-6.92 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 2H),

[4298]

	[2、3-c]吡啶-1-基)-1-环己基-2-氧代乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺				4.50-4.48 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 431-4.14 (m, 1H), 4.07-4.05 (m, 2H), 3.90-3.88 (m, 2H), 3.84-3.82 (m, 2H), 3.73-3.70 (m, 9H), 3.68-3.41 (m, 2H), 3.27-3.08 (m, 2H), 2.78-2.58 (m, 3H), 2.50-2.39 (m, 2H), 2.31-2.29 (m, 3H), 2.15-1.92 (m, 3H), 1.89-1.67 (m, 9H), 1.25-1.21 (m, 6H), 1.18-1.00 (m, 2H).
350		(S)-N-((S)-2-((3aR、7aS)-6-(4-((14-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷基)氧基)苯乙基)八氢-1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-1-基)-1-环己基-2-氧代乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺	934.9	1H NMR (400MHz, CD3OD): δ 9.27 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29-8.27 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.04-8.02 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.95-6.93 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 2H), 4.57-4.48 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 4.29-4.11 (m, 1H), 4.07-4.05 (m, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.90-3.87 (m, 2H), 3.83-3.82 (m, 2H), 3.72-3.69 (m, 8H), 3.68-3.66 (m, 4H),

[4299]

351		(2S、4R)-1-((S)-20-((1-(5-氨基异喹啉-3-基)-1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-5-基)氧基)-2-(叔丁基)-4-氧代-6、9、12、15、18-五氧杂-3-氮杂二十烷酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺	B	981.8	1H NMR (300MHz, DMSO-D6): δ δ 9.33 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.49-8.42 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.52-7.31 (m, 7H), 7.01 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.98-4.82 (m, 1H), 4.61-4.52 (m, 1H), 4.50-4.39 (m, 3H), 4.32-4.23 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.81-3.72 (m, 3H), 3.65-3.49 (m, 14H), 2.58-2.41(s, 3H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.88-1.71 (m, 1H), 1.42-1.35 (m, 3H), 1.25 (m, 1H), 0.97 (m, 11H).	3.59-3.49 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.34-3.32 (m, 1H), 2.79-2.60 (m, 3H), 2.53-2.41 (m, 2H), 2.31-2.29 (m, 4H), 2.19-1.93 (m, 3H), 1.91-1.59 (m, 9H), 1.25-1.21 (m, 6H), 1.18-1.01 (m, 2H).

[4300]

352		5-((14-((1-(5-氨基异喹啉-3-基)-1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-5-基)氧基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷基)氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	753.6	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.11 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.31-8.17 (d, 2H), 7.89-7.76 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41-7.31 (m, 3H), 7.02 (m, 1H), 6.97-6.87 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.18-5.05 (m, 1H), 4.45-4.25 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.70-3.50 (m, 12H), 3.12-2.70 (m, 2H), 2.21-1.92 (m, 2H) .
353		5-(2-(2-(2-((1-(5-氨基异喹啉-3-基)-1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-5-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	709.5	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.12(s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.17 (s, 1H),8.30 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.08 (m, 2H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.48-4.37(m, 2H), 4.36-4.22 (m, 2H), 4.37-4.25 (m, 2H), 3.77 (m, 4H), 3.59-3.57 (m, 8H), 2.95-2.81 (m, 1H), 2.12-1.95 (m, 1H).

[4301]

354		(2S、4R)-1-((S)-17-((1-(5-氨基异喹啉-3-基)-1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-5-基)氧基)-2-(叔丁基)-4-氧代-6、9、12、15-四氧杂-3-氮杂十七烷酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺	937.8	1H NMR (300MHz, DMSO-D6): δ δ 9.34 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.47-8.44 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.45-7.34 (m, 7H), 7.02 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.75-6.74 (m, 1H), 6.10 (m, 2H), 5.16-5.15 (m, 1H), 4.98-4.82 (m, 1H), 4.57-4.54 (m, 1H), 4.46-4.40 (m, 3H), 4.29 (m, 1H), 3.97 (m, 3H), 3.80-3.77 (m, 3H), 3.61-3.46 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.02-2.00 (m, 2H),1.81-1.78 (m, 1H), 1.48-1.33 (m, 3H), 1.25 (m, 5H), 0.95-0.85 (m, 9H).
355		(R)-7-((14-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷基)氧基)-2-((S)-2-环己基-2-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺)乙	1010.9	1H NMR (400MHz, DMSO-D6): δ 13.2 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.65 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 - 7.00 (m, 2H), 7.05-6.94 (m, 5H), 6.93 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.66 (dd, J=4, 12 Hz, 1H), 4.91 (d, J=4.8 Hz,

[4302]

		酰基)-N-((S)-1、2、3、4-四氢化萘-1-基)-1、2、3、4-四氢异喹啉-3-甲酰胺			1H),4.8 - 4.75 (m, 2H), 4.7 - 4.65 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.96 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.74 - 3.72 (m, 5H), 3.59 – 3.56 (m, 4H), 3.55 - 3.54 (m, 9H), 3.09 – 3.03 (m, 1H), 2.67 (s, 1H), 1.81 (s, 4H), 1.64 - 1.63 (m, 6H), 1.26-1.14 (m, 8H).
	356		(2S、4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-23-((2-(异喹啉-6-基氨基)-5-甲基吡啶-4-基)氧基)-4-氧代-6、9、12、15、18、21-六氧杂-3-二十三烷酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺	1000.8	1H NMR (400 MHz,氧化氘): δ 9.47 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.35-8.29 (m, 2H), 8.11 (m, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 4H), 6.91 (s, 1H), 4.83-4.70 (m, 2H), 4.47-3.82 (m, 11H), 3.70-3.53 (m, 20H), 2.47-2.43 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.12 (s, 2H), 1.75-1.38 (m, 5H), 1.05-0.99 (m, 3H), 0.90-0.87 (m, 9H).

[4303]

357		(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-(2-((1-(5-氨基异喹啉-3-基)-1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-5-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)萘-1-基)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-1-环己基-2-氧代乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺		911.8	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.33 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.29-8.21 (m, 5H), 8.04 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58-7.51 (m, 3H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.71-6.70 (m, 1H), 6.09 (m, 1H), 5.48-5.40 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.41-4.39 (m, 2H), 4.33-4.30 (m, 2H), 3.95-3.92 (m, 2H), 3.82-3.80 (m, 4H), 3.79-3.67 (m, 5H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.31-2.16 (m, 5H), 2.13-1.91 (m, 3H), 1.72-1.67 (m, 6H), 1.23-1.04 (m, 7H) .
358		(2S、4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-20-((2-(异喹啉-6-基氨基)-5-甲基吡啶-4-基)氧基)-4-氧代-6、9、12、15、18-五氧杂-3-氮杂二十烷酰基)-		956.8	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.42 (s, 1H), 9.03-8.98 (m, 2H), 8.49-8.44 (m, 2H), 8.31-8.29 (m, 1H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 5H), 6.51 (s, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.56-4.42 (m, 2H), 4.28-4.16 (m,

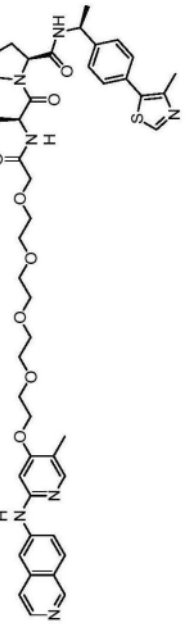
[4304]

		4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺			3H), 3.95-3.82 (m, 4H), 3.62-3.53 (m, 15H), 2.45 (s, 3H), 2.06-2.01 (m, 5H), 1.82-1.65 (m, 1H), 1.46-1.35 (m, 3H), 1.24 (m, 2H), 0.94 (s, 9H).
		(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-(2-((1-(5-氨基异喹啉-3-基)-1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-5-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)萘-1-基)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-1-环己基-2-氧代乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺	955.8		1H NMR (300MHz, DMSO-D6): δ 9.33 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.30-8.23 (m, 5H), 8.08 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 – 7.49 (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.44 (m, 1H), 4.52-4.31 (m, 4H), 3.92-3.84 (m, 2H), 3.82 -3.72 (m, 4H), 3.69 -3.63 (m, 2H), 3.59 -3.52 (m, 6H), 2.85-2.65 (m, 2H), 2.38-2.15 (m, 4H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 4H), 1.40-0.98 (m, 12H).
	359				

[4305]

360		(S)-N-((S)-2-((3aR、7aS)-6-(4-(2-(2-(2-((1-(5-氨基异喹啉-3-基)-1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-5-基)氧基)乙氧基)乙氧基)苯乙基)八氢-1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-1-基)-1-环己基-2-氧代乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺		861.8	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.33 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.31-8.30 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.11-7.00 (m, 3H), 6.91-6.72 (m, 4H), 6.09 (s, 2H), 4.50-4.40 (m, 2H), 4.02-3.88 (m, 2H), 3.78-3.73 (m, 5H), 3.62 (m, 5H), 2.52 (m, 2H), 2.32-2.27 (m, 5H), 2.10-1.88 (m, 4H) 1.68-1.45 (m, 11H), 1.39-1.19 (m, 10H), 1.02-0.78 (m, 2H).
361		(2S、4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-14-((2-(异喹啉-6-基氨基)-5-甲基吡啶-4-基)氧基)-4-氧代-6、9、12-三氧杂-3-氮杂十四烷酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺		868.7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.42 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.48 (m, 2H), 8.29 (m, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 5H), 6.51(d, 1H), 5.14-5.13 (m, 1H), 4.91-4.87 (m, 1H), 4.56-4.53 (m, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.17-4.16 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.84-3.82 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.61-3.59 (m, 7H), 2.45

[4306]

	362		(2S、4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-17-((2-(异喹啉-6-基氨基)-5-甲基吡啶-4-基)氧基)-4-氧代-6、9、12、15-四氧杂-3-氮杂十七烷酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺	912.8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.41 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.48-8.43 (m, 2H), 8.31-8.29 (m, 1H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.59-7.58 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 5H), 6.51 (s, 1H), 5.14-5.13 (d, 1H), 4.92-4.85 (m, 1H), 4.55-4.53 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 13H), 2.44 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.36 (m, 3H), 1.24 (m, 2H), 0.94 (s, 9H).

[4307]

363		(R)-7-(2-(2-(2-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-2-((S)-2-环己基-2-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺)乙酰基)-N-((S)-1、2、3、4-四氢化萘-1-基)-1、2、3、4-四氢异喹啉-3-甲酰胺		966.9	1H NMR (400MHz, DMSO-D6): δ 11.79 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.34 - 8.25 (m, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.14 - 8.02 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.12 - 6.94 (m, 5H), 6.85 - 6.77 (m, 1H), 6.71 - 6.61 (m, 1H), 5.12 - 4.65 (m, 5H), 4.46 - 4.40 (m, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 3.82 - 3.73 (m, 4H), 3.59 (d, J=7.0 Hz, 10H), 3.11 - 2.94 (m, 2H), 2.76 - 2.64 (m, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 3H), 1.91 - 1.44 (m, 11H), 1.18 - 0.90 (m, 8H).
364		(S)-7-(2-(2-(2-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-2-((S)-2-环己基-2-((S)-2-(甲基		966.9	1H NMR (400MHz, DMSO-D6): δ 11.77 (s, 1H), 9.34 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.26 - 8.21 (m, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.10 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.8 Hz, 1H),

[4308]

		氨基)丙酰胺)乙酰基)-N-((S)-1、2、3、4-四氢化萘-1-基)-1、2、3、4-四氢异喹啉-3-甲酰胺			7.77 (s, 1H), 7.54 (dd, J=1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=0.8, 5.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 1H), 6.95 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.85 - 6.75 (m, 1H), 5.20 - 5.08 (m, 1H), 4.91 - 4.70 (m, 1H), 4.65 - 4.48 (m, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 1H), 4.07 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.76 (td, J=4.4, 14.8 Hz, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 3.25 - 3.09 (m, 1H), 3.05 - 2.87 (m, 1H), 2.66 (d, J=5.6 Hz, 1H), 2.22 (s, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.80 - 1.45 (m, 9H), 1.15 - 0.83 (m, 8H).
	365		(R)-7-(2-(2-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)乙氧基)乙氧基)-2-((S)-2-环己基-2-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺)乙酰基)-N-((S)-	922.8	1H NMR (400MHz, DMSO-D6): δ 11.88 - 11.69 (m, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.56 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.33 - 8.27 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 - 7.94 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.14 - 6.90 (m,

[4309]

	1、2、3、4-四氢化萘-1-基)-1、2、3、4-四氢异喹啉-3-甲酰胺				6H), 6.86 - 6.76 (m, 1H), 6.73 - 6.62 (m, 1H), 5.11 - 4.60 (m, 5H), 4.45 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.10 (d, J=4.0 Hz, 2H), 3.83 - 3.73 (m, 4H), 3.66 - 3.62 (m, 4H), 3.11 - 2.94 (m, 2H), 2.74 - 2.60 (m, 2H), 2.20 - 2.14 (m, 3H), 1.91 - 1.53 (m, 11H), 1.24 - 0.89 (m, 9H).
366	(S)-7-(2-(2-(2-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)乙氧基)乙氧基)-2-((S)-2-环己基-2-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺)乙酰基)-N-((S)-1、2、3、4-四氢化萘-1-基)-1、2、3、4-四氢异喹啉-3-甲酰胺		922.8		1H NMR (400MHz, DMSO-D6): δ 11.78 (s, 1H), 9.34 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.10 (dd, J=2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 (dd, J=1.5, 8.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=0.8, 5.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 2H), 7.03 - 6.97 (m, 2H), 6.95 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.85 - 6.75 (m, 2H), 6.65 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.18 - 5.09 (m,

[4310]

	367		(S)-N-((S)-2-((3aR、7aS)-6-(4-(2-(2-(2-((1-(5-氨基异喹啉-3-基)-1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-5-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯乙基)八氢-1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-1-基)-1-环己基-2-氧代乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺	905.9	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 9.33 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.34-8.30 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.97-7.83 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.12-7.01 (m, 3H), 6.92-6.70 (m, 4H), 6.11-6.00 (m, 2H), 4.48-4.37 (m, 4H), 4.11-3.97 (m, 5H), 3.87-3.70 (m, 8H), 3.69-3.49 (m, 10H), 2.21-2.10 (m, 5H), 1.77-1.47 (m, 9H), 1.28-1.02 (m, 9H), 1.01-0.82 (m, 2H).
					1H), 4.90 - 4.69 (m, 3H), 4.63 - 4.57 (m, 1H), 4.47 - 4.41 (m, 2H), 4.11 - 4.05 (m, 2H), 3.78 (td, J=4.8, 9.6 Hz, 4H), 3.63 (s, 4H), 3.26 - 3.08 (m, 4H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 3.23 - 2.90 (m, 1H), 2.88 (dd, J=6.0, 15.2 Hz, 1H), 2.71 - 2.58 (m, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.77 - 1.50 (m, 9H), 1.16 - 0.88 (m, 8H).

[4311]

368		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(2-(2-((2-(异喹啉-6-基氨基)-5-甲基吡啶-4-基)氧基)乙氧基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮		640.5	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 11.11 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.46-8.27 (m, 2H), 7.93-7.65 (m, 3H), 7.69-7.34 (m, 4H), 6.55 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.30-4.16 (m, 5H), 3.82-3.67 (m, 8H), 2.89 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.05 (m, 3H).
369		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(2-(2-((2-(异喹啉-6-基氨基)-5-甲基吡啶-4-基)氧基)乙氧基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	684.5	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.09 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29-8.27 (d, 1H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.80-7.77 (d, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.13-5.02 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 5H), 3.60 (m, 8H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.02 (m, 4H).
370		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((17-((2-(异喹啉-6-基氨基)-5-甲基吡啶-4-基)氧基)-3、6、		772.6	^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d4): δ 8.97 (s, 1H), 8.71-8.48 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.29 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.69 (m, 1H),

[4312]

	371		(2S、4R)-1-((S)-20-((3-(1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-1-基)异喹啉-7-基)氧基)-2-(叔丁基)-4-氧代-6、9、12、15、18-五氧杂-3-氮杂二十烷酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺	966.8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.63 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.46-8.44 (d, 1H), 8.31-8.27 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 5H), 6.86-6.85 (s, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.29 (m, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.87-3.85 (m, 2H), 3.65-3.52 (m, 15H), 2.45 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.38-1.36 (m, 2H), 3H), 1.24-1.16 (m, 2H), 0.94 (s, 9H).
		9、12、15-五氧杂十七烷基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮			7.65-7.62 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.27-4.20 (m, 4H), 3.91-3.82 (m, 4H), 3.73-3.71 (m, 2H), 3.67-3.58 (m, 15H), 2.70 (m, 3H), 2.11 (m, 4H).

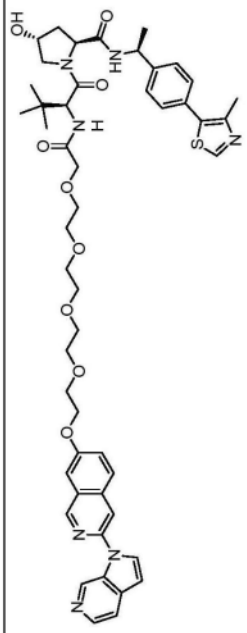
[4313]

372		(2S、4R)-4-羟基-1-((R)-3-甲基-2-(3-(2-(4-(2-(4-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)哌嗪-1-基)乙氧基)异噁唑-5-基)丁酰基)-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺	B	1065.9	1H NMR (400MHz, DMSO-D6): δ 9.77 (s, 1H), 9.05 - 8.88 (m, 1H), 8.77 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.70 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.55 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.45 - 8.14 (m, 4H), 7.96 - 7.81 (m, 1H), 7.52 - 7.32 (m, 4H), 6.99 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.30 - 5.82 (m, 1H), 5.44 - 5.29 (m, 1H), 4.91 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.59 - 4.30 (m, 4H), 4.15 (s, 3H), 3.81 - 3.49 (m, 12H), 3.27 - 2.91 (m, 2H), 2.82 - 2.71 (m, 3H), 2.53 (s, 9H), 2.47 - 2.45 (m, 5H), 2.30 - 1.75 (m, 7H), 1.53 - 1.33 (m, 3H), 1.04 - 0.93 (m, 3H), 0.88 - 0.76 (m, 3H).
373		(S)-7-((14-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷基)氧基)-2-((S)-2-环己基-		1010.9	1H NMR (400MHz, DMSO-D6): δ 13.16 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.82-8.68(m, 1H),8.66(s, 1H), 8.63(d, J=8.8 Hz, 1H), 8.53-8.51 (d, J=8.8 Hz, 1H),8.01(m, 2H), 7.82(s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.07 (s, 1 H),

[4314]

		2-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺)乙酰基)-N-((S)-1、2、3、4-四氢化萘-1-基)-1、2、3、4-四氢异喹啉-3-甲酰胺			6.99 (d, J=8.4 Hz, 2H) , 6.67(dd, J=4, 12 Hz, 1H), 4.81 (d, J=4.8 Hz, 2H),4.78 - 4.46 (m, 2H), 4.46(m,1 H) ,4.45 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.59(m, 4H),3.56(m, 8H), 3,53(Mm,2 H), 3.38(m,2H), 2.51(m,2H), 2.50(m, 2H),2.07 (m, 2H),1.60-1.59 (m,8H),1.41-1.08(m, 6H).
	374	(2S、4S)-4-(2-(2-(2-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙酰胺基)-1-((S)-2-环己基-2-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺)乙酰基)-N-((R)-1、2、3、4-四氢化萘-1-基)吡咯烷-2-甲酰胺	917.8	1H NMR (400MHz, DMSO-D6): δ 9.34 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49 - 8.40 (m, 2H), 8.36 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (br s, 2H), 8.15 - 8.08 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.30 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.03 (m, 4H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.94 (br s, 1H), 4.49 - 4.31 (m, 6H), 4.05 - 3.99 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.80

[4315]

	375		(2S、4R)-1-((S)-17-((3-(1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-1-基)异喹啉-7-基)氧基)-2-(叔丁基)-4-氧代-6、9、12、15-四氧杂-3-氮杂十七烷酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺	B	922.8	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.63 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.45-8.44 (m, 1H), 8.30-8.27 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 5H), 6.85 (d, 1H), 5.15-5.14 (d, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.55-4.53 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.30-4.29 (m, 3H), 3.96 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.66-3.55 (m, 10H), 2.44 (s, 3H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.77 (m, 1H),1.47 (m, 1H), 1.37-1.35 (m, 3H), 1.24 (m, 2H), 0.93 (s, 9H).
					- 3.72 (m, 2H), 3.61 - 3.57 (m, 5H), 3.17 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.70 (br s, 2H), 2.39 (br dd, J = 7.2, 13.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.89 - 1.56 (m, 14H), 1.20 - 0.89 (m, 10H).

[4316]

376		5-(4-(3-((1-(((1r、3r)-3-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)甲基)哌啶-4-基)丙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	B	795.7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.80 (s, 1 H), 11.08 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.42 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.10 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.25 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 6.87 - 6.93 (m, 1 H), 5.03 - 5.31 (m, 2 H), 3.42 (s, 8 H), 2.80 - 2.96 (m, 4 H), 2.56 - 2.68 (m, 3 H), 2.12 - 2.31 (m, 4 H), 1.91 - 2.07 (m, 3 H), 1.68 - 1.82 (m, 2 H), 1.64 (d, J = 11.2 Hz, 2 H), 1.41 - 1.50 (m, 2 H), 1.04 - 1.21 (m, 6 H).

[4317]

377		(2S、4R)-1-((S)-3、3-二甲基-2-(2-((5-(4-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)哌啶-1-基)戊基)氧基)乙酰胺基)丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺	B	999.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.77 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.02 - 8.91 (m, 1H), 8.77 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.46 - 8.39 (m, 1H), 8.43 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.29 - 8.19 (m, 3H), 7.87 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 3H), 6.98 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.34 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.58 - 4.52 (m, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.14 - 3.01 (m, 3H), 2.93 (d, J=10.4 Hz, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 8H), 2.20 - 1.99 (m, 2H), 1.93 - 1.73 (m, 4H), 1.73 - 1.52 (m, 6H), 1.47 (d, J=7.2 Hz, 1H), 1.37 (d, J=6.4 Hz, 5H), 1.23 (s, 1H), 0.94 (s, 9H)

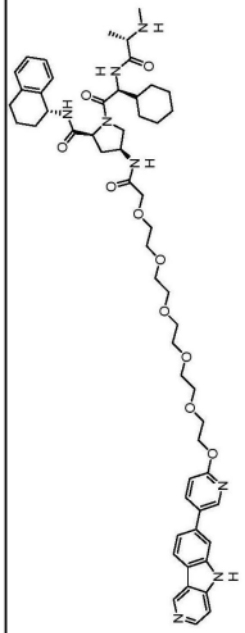
[4318]

378		(2S、4R)-4-羟基-1-((S)-3-甲基-2-(3-((5-(4-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)哌啶-1-基)戊基)氧基)异噁唑-5-基)丁酰基)-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺	B	995.8	1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ : 9.36 (s, 1H), 9.01 - 8.87 (m, 1H), 8.64 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.36 - 8.27 (m, 2H), 8.19 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.49 - 7.30 (m, 4H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.17 - 6.02 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.11 (d, J=3.6 Hz, 1H), 4.98 - 4.87 (m, 1H), 4.56 - 4.32 (m, 2H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.79 - 3.45 (m, 4H), 2.44 (s, 10H), 2.31 - 2.22 (m, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 2H), 1.89 - 1.63 (m, 6H), 1.55 - 1.30 (m, 9H), 1.02 - 0.80 (m, 6H)

[4319]

379		(2S、4R)-4-羟基-1-((R)-3-甲基-2-(3-((5-(4-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)哌啶-1-基)戊基)氧基)异噁唑-5-基)丁酰基)-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺	B	995.8	1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ : 9.36 (d, J=0.4 Hz, 1H), 9.04 - 8.94 (m, 1H), 8.64 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.50 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.40 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 4H), 6.95 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.12 - 5.88 (m, 1H), 5.39 - 5.26 (m, 1H), 5.10 (d, J=3.6 Hz, 1H), 5.02 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 2H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.78 - 3.43 (m, 4H), 2.47 - 2.36 (m, 9H), 2.29 (m, 2H), 2.11 - 1.97 (m, 2H), 1.93 - 1.69 (m, 6H), 1.54 - 1.34 (m, 9H), 0.99 - 0.94 (m, 3H), 0.85 - 0.79 (m, 3H)

[4320]

380		(2S、4S)-4-(17-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12、15-五氧杂十七烷酰胺)-1-((S)-2-环己基-2-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺)乙酰基)-N-((R)-1、2、3、4-四氢化萘-1-基)吡咯烷-2-甲酰胺	1005.9	1H NMR (400MHz, DMSO-D6): δ 11.83 (br d, J = 13.0 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49 - 8.40 (m, 2H), 8.38 - 8.28 (m, 2H), 8.24 (s, 2H), 8.17 - 8.08 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 3H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.95 (br d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.58 - 4.22 (m, 6H), 4.02 (br dd, J = 6.8, 10.3 Hz, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 2H), 3.82 - 3.75 (m, 3H), 3.59 (br d, J = 2.4 Hz, 10H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 2.72 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.94 - 1.48 (m, 13H), 1.35 - 0.82 (m, 10H).

[4321]

381		(2S、4S)-4-(14-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷酰胺)-1-((S)-2-环己基-2-((S)-2-(甲基氨基)丙酰胺)乙酰基)-N-((R)-1、2、3、4-四氢化萘-1-基)吡咯烷-2-甲酰胺		961.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ : 12.35 - 11.37 (m, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.56 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.48 - 8.41 (m, 2H), 8.38 - 8.28 (m, 2H), 8.27 - 8.21 (m, 3H), 8.11 (m, 1H), 7.78 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.49 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.03 (m, 3H), 6.96 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.95 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.48 - 4.33 (m, 5H), 4.08 - 3.91 (m, 5H), 3.63 - 3.53 (m, 14H), 3.36 - 3.23 (m, 1H), 2.80 - 2.62 (m, 2H), 2.44 - 2.25 (m, 4H), 1.90 - 1.59 (m, 10H), 1.29 - 0.88 (m, 8H)
382		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(4-((1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶	A	756.7	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 11.12 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.59-8.58 (s, 1H), 8.49-8.48 (m, 1H), 8.30-8.28 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H),

[4322]

		-1-基)戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮			7.44-7.43 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 6.55-6.53 (m, 1H), 5.15-5.09 (m, 1H), 4.60-4.53 (m, 1H), 4.27-4.17 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.81-3.77 (m, 2H), 2.94-2.81 (m, 1H) 2.78-2.71 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.33-2.30 (m, 2H), 2.07 (m, 3H), 1.82-1.78 (m, 4H), 1.49-1.43 (m, 6H).
383		5-((14-((3-(1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-1-基)异喹啉-7-基)氧基)-3、6、9、12-四氧杂十四烷基)氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	738.6		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.13 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.30-8.28 (m, 2H), 8.27-8.21 (s, 1H), 8.01-7.97 (m, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.68-7.67 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.42-7.41 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 6.86-6.85 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.30-4.27 (m, 4H), 3.86-3.84 (m, 2H), 3.78- 3.76 (m, 2H), 3.65-3.51(m, 14H), 2.88 (m, 1H), 2.56-2.51 (m, 1H).

[4323]

384		5-(2-(2-(2-((3-(1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-1-基)异喹啉-7-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	B	694.5	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 11.16 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.15-5.12 (m, 1H), 4.43 (s, 5H), 3.88-3.82 (m, 6H), 3.62 (m, 6H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.06-2.02 (m, 1H).
385		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)哌啶-1-基)丙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	B	743.6	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.11 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.50-8.49 (m, 1H), 8.33-8.31(m, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 2H), 6.95-6.93(m, 1H), 5.31-5.30 (m, 1H), 5.14-5.10 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.22-4.19 (m, 2H), 3.96 (m, 3H), 2.89-2.67 (m, 6H), 2.41-2.39 (m, 6H), 2.04-1.90 (m, 3H),

[4324]

386		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(6-(((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)甲基)-2、6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	740.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.11 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.51 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.34 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 6.93 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.36 - 5.21 (m, 1H), 5.17 - 5.04 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (s, 4H), 3.07 - 2.99 (m, 3H), 2.96 (s, 4H), 2.56 (s, 4H), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 2.15 - 1.98 (m, 2H), 1.85 (d, *J*=10.2 Hz, 2H).	1.88-1.75 (m, 4H), 1.43-1.34 (m, 2H).
387		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(4-(((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)	A	770.7	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.34-8.32 (m, 1H), 8.20-8.17 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H),	

[4325]

	388		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-(3-(4-((1r、3r)-3-((5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)丙基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	798.7	1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.11 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.64-8.63 (s, 1H), 8.50-8.49 (m, 1H), 8.33-8.31 (m, 1H), 8.20-8.17 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.82(m, 1H), 7.63-7.62 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 6.95-6.93 (m, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 5.18-5.03 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.18-3.16 (m, 2H), 2.99-2.76 (m, 2H), 2.69-2.51(m, 2H), 2.43-2.33 (m, 4H), 2.26-2.22 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.80-1.79 (m, 2H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.44-1.43 (m, 2H), 1.40-1.23 (m, 3H),	7.44 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 6.95-6.93 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.20-4.17 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.95-2.82 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 3H) 2.47-2.21 (m, 15H), 2.07 (m, 1H), 1.79-1.76 (m, 2 H), 1.50-1.43 (m, 4H).

[4326]

389		(2S、4R)-1-((S)-3、3-二甲基-2-(2-(4-(2-(4-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺	A	1025.9	0.95-0.85 (m, 2H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.36 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.55 - 8.41 (m, 2H), 8.33 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 3H), 7.98 (s, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.92 - 4.86 (m, 1H), 4.54 - 4.27 (m, 5H), 3.96 (s, 3H), 3.55 - 3.51 (m, 10H), 3.07 - 2.79 (m, 3H), 2.47 - 2.40 (m, 12H), 2.25 - 2.01 (m, 3H), 1.85 - 1.67 (m, 3H), 1.59 - 1.30 (m, 5H), 1.23 - 0.99 (m, 1H), 0.94 (s, 9H)
390		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲	B	697.6	^{1}H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.11 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.29 (m,

[4327]

		基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮			1H), 6.97 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.35 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.68-3.55 (m, 4H), 2.92-2.83 (m, 2H), 2.22 (m, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 1.23 (m, 4H), 1.16 (m, 2H)
	391	(2S、4R)-4-羟基-1-((R)-3-甲基-2-(3-(4-(2-((1r、3R)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)乙基)哌嗪-1-基)异噁唑-5-基)丁酰基)-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺	A	938.8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.36 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.32 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.12 (br s, 1H), 4.94 - 4.85 (m, 1H), 4.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.71 (br dd, J = 4.8, 10.8 Hz, 1H), 3.57 (br d, J = 9.6 Hz, 6H), 3.17 (br s, 4H), 2.56 - 2.54 (m, 2H), 2.45 (s,

[4328]

	392		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(6-(甲基((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	B	754.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.11 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.64 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.22 - 8.16 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.42 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 6.95 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.25 - 5.09 (m, 2H), 4.14 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.15 (d, J=7.6 Hz, 2H), 2.96 - 2.86 (m, 2H), 2.80 (d, J=4.8 Hz, 2H), 2.70 - 2.64 (m, 6H), 2.42 (m, 2H), 2.20 - 2.12 (m, 4H), 2.01 - 1.92 (m, 5H).	3H), 2.39 - 2.34 (m, 2H), 2.29 - 2.13 (m, 2H), 2.03 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.46 - 1.35 (m, 3H), 0.99 - 0.91 (m, 3H), 0.84 - 0.74 (m, 3H).

[4329]

393		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(((5-(1-(((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)甲基)哌啶-4-基)戊基)氧基)异吲哚-1、3-二酮	A	769.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.32-8.31 (m, 1H), 8.18-8.17 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 2H), 6.93-6.91 (m, 1H), 5.27-5.11 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.89-2.80 (m, 3H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.21 (m, 3H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.47-1.34 (m, 4H), 1.22-1.11 (m, 7H).
394		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(((1-(3-(((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)甲基)哌啶-4-基)丙基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)	B	796.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.08 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.62-8.49 (m, 2H), 8.41-8.18 (m, 2H), 8.09-7.84 (m, 2H), 7.76-7.61 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.20-4.95 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.72 -3.61 (m, 2H), 3.08-2.80 (m, 6H), 2.56 (m, 1H), 2.40 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 2.05

[4330]

		异吲哚啉-1、3-二酮			(m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.72-1.43 (m, 3H), 1.28-0.50 (m, 9H).
395		(2S、4R)-1-((S)-2-(3-(2-(2-(2-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)乙氧基)乙氧基)异噁唑-5-基)-3-甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺	B	874.5	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.85 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.99 (m, 1H), 8.56-8.55 (s, 1H), 8.43-8.28 (m, 3H), 8.12-8.11 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57-7.29 (m, 5H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.14-4.80 (m, 2H), 4.45-4.43 (m, 3H), 4.24 (m, 3H), 3.78-3.72 (m, 5H), 3.61-3.53 (m, 5H), 3.47 (m, 1H), 2.45-2.43 (m, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.46-1.23 (m, 3H), 0.97-0.94 (m, 2H), 0.83-0.74 (m, 3H).
396		(2S、4R)-1-((R)-2-(3-(2-(2-(2-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)乙氧基)乙氧基)异噁唑-5-	A	874.5	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.85 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.45-8.41 (m, 2H), 8.31-8.29 (m, 1H), 8.14-8.10 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58-7.34 (m, 5H), 6.98-6.96 (m, 1H),

[4331]

	基)-3-甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺				6.11 (s, 1H), 5.13-5.11 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.46-4.37 (m, 3H), 4.26 (m, 3H), 3.80-3.66 (m, 5H) 3.61 (m, 5H), 3.46 (m, 1H), 2.45 (m, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.46-1.23 (m, 4H), 0.96-0.94 (m, 3H), 0.83-0.77 (m, 3H).
397		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	711.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.09 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49-8.48 (m , 1H), 8.29-8.27 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 6.97-6.95 (m, 1H), 5.10-5.06 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.71-3.51 (m, 8H), 2.92-2.82 (m, 3H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.42-2.38 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.20 (m, 2H).

[4332]

398		(2S、4R)-4-羟基-1-((R)-3-甲基-2-(3-(2-(4-((1r、3R)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)哌啶-1-基)乙氧基)异噁唑-5-基)丁酰基)-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺	A	953.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.35 (s, 1H), 8.92-8.91 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44-8.42 (m, 1H), 8.26-8.23 (m, 2H), 8.13-8.11 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55-7.54 (m, 2H), 7.40-7.24 (m, 4H), 6.88-6.86 (m, 1H), 6.09-6.02 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.35-4.13 (m, 5H), 3.89 (s, 3H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 2H), 2.69-2.57 (m, 4H), 2.43-1.98 (m, 12H), 1.71-1.69 (m, 3H), 1.40-1.28 (m, 5H), 0.90 (m, 2H), 0.77-0.76 (m,4H).
399		(2S、4R)-4-羟基-1-((S)-3-甲基-2-(3-(2-(4-((1r、3S)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)哌啶-1-基)	B	953.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.35 (s, 1H), 8.98 (m, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.33-8.31 (m, 1H), 8.20-8.18 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 4H), 6.95-6.93 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.11 (m, 1H),

[4333]

	乙氧基)异噁唑-5-基)丁酰基)-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺				4.93-4.89 (m, 1H), 4.39-4.35 (m, 2H), 4.28-4.22 (m, 3H) 3.96 (s, 3H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 2.79-2.76 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 8H), 2.24-2.12 (m, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 3H), 1.45-1.37 (m, 5H), 0.97-0.95 (m, 3H), 0.81-0.79 (m, 3H).
400	5-(4-(2-(1-(5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	697.4		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.74 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.60-8.57 (m, 2H), 8.43-8.41 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.00-7.86 (m, 3H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.46-7.33 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 5.12-5.07 (m, 1H), 4.42-4.39 (m, 2H), 3.87-3.64 (m, 3H), 3.22-3.02 (m, 6H), 2.94-2.85 (m, 3H), 2.68-2.52 (m, 2H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.63 (m, 3H), 1.24-1.19 (m, 2H).

[4334]

401		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(6-(甲基((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	821.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.07 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.20 - 8.17 (m, 3H), 7.97 (s, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.19 (br s, 1H), 5.06 (dd, J = 5.2, 13.1 Hz, 1H), 4.02 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.98 - 2.83 (m, 5H), 2.43 - 2.36 (m, 4H), 2.14 (br s, 6H), 2.03 - 1.93 (m, 7H), 1.80 - 1.43 (m, 5H), 1.27 - 1.07 (m, 5H).
402		5-(4-((1-(5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮		683.5	^{1}H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.75 (s, 1H), 11.11(s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.56-8.22 (m, 3H), 7.94 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.38-7.23 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.35 (m, 2H) , 3.55 (m, 6H), 2.91-2.83

[4335]

					(m, 3H), 2.58 (m, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 3H), 1.31-1.08 (m, 3H).
403		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(6-(3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羰基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	796.6		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 11.13 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.67-8.66 (s, 1H), 8.53-8.51 (m, 1H), 8.36-8.34 (m, 1H), 8.29-8.25 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.44-7.34 (m, 2H), 7.08-7.05 (m, 1H), 5.45 (m, 1H) 5.13 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.19-4.15 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.98 (m, 3H), 3.87 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 3.00-2.97 (m, 3H), 2.29-2.21 (m, 2H), 2.19-2.18 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.41-1.16 (m, 6H).
404		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(2-(4-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲	747.6		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.11 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83-

[4336]

405		5-(2-(2-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)乙氧基)乙氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	606.4	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 11.79 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43-8.41 (m, 1H), 8.31-8.29 (m, 2H), 8.13-8.09 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 5.14-5.08 (m, 1H), 4.49-4.46 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 3.87 (m, 4H), 2.87-2.73 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.04-2.00(m, 1H).
		哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙氧基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮		7.82 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 2H), 6.92-6.90 (m, 1H), 5.12-5.05 (m, 2H), 5.18-5.08 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.89-3.61 (m, 2H), 3.55 (m, 5H) 2.99-2.71 (m, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.39-2.19 (m, 3H),2.01-1.92 (m, 3H), 1.76-1.62 (m, 2H).

[4337]

406		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(2-(6-(甲基((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙氧基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮		809.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.93 - 2.31 (m, 10 H), 2.53 - 2.57 (m, 6 H), 2.79 - 2.99 (m, 3 H), 3.57 (s, 2 H), 3.88 (m, 2 H), 4.00 (s, 5 H), 4.09 (s, 2 H), 4.22 - 4.36 (m, 2 H), 4.51 (s, 1 H), 5.06 (m, 1 H), 5.23 (s, 1 H), 6.70 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.84 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.63 - 7.76 (m, 3 H), 8.02 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.22 (m, 1 H), 8.37 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.55 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 8.65 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 9.44 (s, 1 H), 11.07 (s, 1 H)
407		5-(2-(2-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)乙氧基)乙氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮		650.4	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.77 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43-8.42 (m, 1H), 8.30-8.28 (m, 1H), 8.11-8.09 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 5.11

[4338]

					(m, 1H), 4.45-4.43 (m, 2H), 4.31 (m, 2H), 3.80-3.79 (m, 4H), 3.64 (m, 4H), 2.89 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.07 (m, 2H).
408		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(2-(4-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮		655.5	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 11.10 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.36-8.34 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 2H), 3.90 (m, 5H), 3.61 (m, 6H), 3.25-3.14 (m, 6H), 2.97-2.80 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 2.06-1.97 (m, 1H).
409		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-((6-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁烷-1-羰		754.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.12 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.63 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.50 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.98 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 2H), 7.42 (d, J=2.0

[4339]

	410		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(6-(甲基((1r、3r)-3-(4-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)苯氧基)环丁基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	795.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.67 (s, 1H), 8.68-8.67 (m, 1H), 8.48-8.47 (m, 1H), 8.16-8.07 (m, 2H), 7.86-7.80 (m, 4H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.01-6.99 (m, 2H), 5.68 (s, 1H), 5.11-5.06 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.22-3.99 (m, 11H), 3.72 (m, 3H), 3.15-3.10 (m, 2H), 2.76 (m, 3H), 2.63-2.62 (m, 6H), 2.47 (m, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.52-1.36 (m, 2H)..
		基)-2、6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮			Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 6.94 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 5.30 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 4H), 3.99 - 3.93 (m, 5H), 3.35 (s, 4H), 3.15 - 3.04 (m, 1H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.76 (t, *J*=4.8 Hz, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 4H), 2.34 - 2.25 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H).

[4340]

411		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(2-(2-((4-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)乙氧基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮		664.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.11 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 5.09 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 2H), 4.37 - 4.25 (m, 2H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 3H), 3.90 - 3.76 (m, 4H), 3.66 - 3.61 (m, 3H), 2.58 - 2.55 (m, 4H)
412		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(2-(3-(4-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)乙氧基)异吲		758.6	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.10 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.63 (s , 1H), 8.49 (d, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 5.16-5.01 (m, 3H), 4.31 (m, 3H), 3.96 (m, 4H), 3.75 (m,

[4341]

	哚啉-1、3-二酮				4H), 2.91-2.74 (m, 5H), 2.07-1.94 (m, 6H), 1.65 (m, 2H), 1.24 (m, 3H).
413	2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(6-(甲基((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮		822.7		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.07 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.64 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.33 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.19 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 3H), 7.34 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 6.95 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.25 - 5.15 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.42 (s, 5H), 3.25 - 3.02 (m, 1H), 2.99 - 2.80 (m, 2H), 2.74 - 2.57 (m, 5H), 2.53 (s, 3H), 2.43 - 2.34 (m, 5H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 5H), 2.03 - 1.90 (m, 6H).
414	2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(6-((3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲		782.6		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.12 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.06-9.04 (m, 1H), 8.84-8.82 (m, 1H), 8.68-8.66 (m, 1H),

[4342]

	415		678.5		8.40-8.26 (m, 4H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.86-7.84 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 2H), 5.82-5.72 (m, 1H), 5.14-5.10 (m, 2H), 4.85 (m, 1H), 4.20-4.17 (m, 6H), 3.17-2.97 (m, 6H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 3H), 1.81-1.68 (m, 7H).
		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(2-((3-甲基-5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)乙氧基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮			哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮

[4343]

416		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(4-((1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	714.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.10 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49-8.47 (m, 1H), 8.29-8.27 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.47-7.46 (s, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 6.54-6.52 (m, 1H), 5.13-5.05 (m, 1H), 4.61-4.53 (m, 1H), 4.29-4.23 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.81-3.77 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.67-2.66 (m, 2H), 2.22-2.16 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.49 (m, 2H).
417		5-(2-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)乙氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮		562.4	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.77 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.43-8.42 (m, 1H), 8.31-8.29 (m, 1H), 8.20-8.13 (m, 2H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H),

[4344]

418		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(5-(6-(甲基((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)戊-1-炔-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮		776.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.14 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 10.82 - 10.54 (m, 1H), 10.35 (s, 1H), 10.42 - 10.23 (m, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.81 - 8.77 (m, 1H), 8.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.73 - 8.70 (m, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 - 8.54 (m, 1H), 8.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.26 - 8.18 (m, 2H), 7.97 - 7.84 (m, 4H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.17 (m, J= 1H), 4.58 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.20 - 3.96 (m, 7H), 3.78 - 3.63 (m, 1H), 2.98 - 2.77 (m, 4H), 2.24 - 1.91 (m, 2H), 1.84 - 1.71 (m, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 1H), 1.53 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.59 - 1.46 (m, 1H), 1.59 - 1.43 (m,	5.15-5.10 (m, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.60 (m, 2H), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.76-2.55 (m, 2H).

[4345]

419		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(2-((5-(9-甲基-9H-吡咯并[2、3-b:4、5-c']联吡啶-2-基)吡啶-2-基)氧基)乙氧基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	B	665.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.97 - 2.08 (m, 1 H), 2.53 (m, 2 H), 2.84 - 2.93 (m, 1 H), 3.65 (s, 4 H), 3.78 - 3.85 (m, 4 H), 3.98 (s, 3 H), 4.26 - 4.37 (m, 2 H), 4.45 - 4.51 (m, 2 H), 5.10 (m, 1 H), 6.99 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.44 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.57 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 8.70 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 9.39 (s, 1 H), 11.11 (s, 1 H)
420		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(2-(2-((5-(9-甲基-9H-吡咯并[2、3-b:4、5-c']联吡啶-2-基)吡啶-2-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基		709.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.97 - 2.08 (m, 1 H), 2.56 (s, 2 H), 2.82 - 2.96 (m, 1 H), 3.59 (m, 8 H), 3.75 - 3.82 (m, 4 H), 3.98 (s, 3 H), 4.24 - 4.33 (m, 2 H), 4.42 - 4.52 (m, 2 H), 5.10 (m, 1 H), 6.95 - 7.04 (m, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 7.42 (s, 1 H),

[4346]

	421		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(2-((4-(9-甲基-9H-吡咯并[2、3-b:4、5-c']联吡啶-2-基)吡啶-2-基)氧基)乙氧基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	665.4	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 11.09 (s, 1 H) 9.42 (s, 1 H) 8.76 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 8.59 (d, J=5.6 Hz, 1 H) 8.29 (d, J=5.2 Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.10 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=5.6 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=5.6 Hz, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.40 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 7.32 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1 H) 5.09 (dd, J=12.8, 5.6 Hz, 1 H) 4.44 - 4.48 (m, 2 H) 4.26 - 4.31 (m, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 3.80 (d, J=4.4 Hz, 4 H) 3.64 (s, 4 H) 2.88 (ddd, J=17.2, 13.2, 5.6 Hz, 2 H) 2.60 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 2.55 (s, 1 H) 1.96 - 2.07 (m, 1 H)	7.69 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 7.79 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.57 (m, 2 H), 8.70 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 9.38 (s, 1 H), 11.11 (s, 1 H)

[4347]

422		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(2-(2-((4-(9-甲基-9H-吡咯并[2、3-b:4、5-c']联吡啶-2-基)吡啶-2-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	709.5	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 11.10 (s, 1 H) 9.40 (s, 1 H) 8.74 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 8.58 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H) 8.28 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.08 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.82 (dd, *J*=5.6, 1.6 Hz, 1 H) 7.73 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.69 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H) 7.66 (d, *J*=0.8 Hz, 1 H) 7.36 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 7.28 (dd, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1 H) 5.09 (dd, *J*=12.8, 5.6 Hz, 1 H) 4.42 - 4.49 (m, 2 H) 4.22 - 4.28 (m, 2 H) 3.96 - 4.00 (m, 3 H) 3.75 - 3.81 (m, 4 H) 3.66 (dd, *J*=9.2, 4.0 Hz, 1 H) 3.60 (dd, *J*=5.6, 3.2 Hz, 5 H) 3.55 - 3.57 (m, 2 H) 2.88 (ddd, *J*=17.2, 13.6, 5.2 Hz, 1 H) 2.60 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 2.56 (s, 1 H) 1.97 - 2.08 (m, 1 H)

[4348]

423		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(6-(甲基((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)嘧啶-2-基)氧基)环丁基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮		797.6	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.28 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.44-8.30 (m, 4H), 8.33-8.25 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 5.14-4.99 (m, 2H), 4.18-3.89 (m, 10H), 3.53-3.51 (m, 1H), 3.14-3.02 (m, 3H), 2.79-2.76 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.47-2.02 (m, 10H), 1.74-1.70 (m, 2H), 1.46-1.38 (m, 4H).
424		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(4-(3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	B	756.6	1H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 9.82 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.04 (m, 1H), 8.81-8.80 (m, 1H), 8.68-8.66 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.43-7.42 (s, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 5.85-5.79 (m, 1H), 5.29-5.26 (m, 1H), 5.17-5.02 (m, 1H), 4.21-4.17 (m, 5H), 3.85-3.65 (m,

[4349]

	425		5-(4-(4-((1r,3r)-3-((5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)哌啶-1-基)-2-氟丁氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	761.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.59 (s, 1 H) 8.45 - 8.59 (m, 3 H) 8.13 (dd, *J*=8.68, 2.57 Hz, 1 H) 7.99 (d, *J*=6.72 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.87 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H) 7.78 (dd, *J*=8.25, 1.41 Hz, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.40 (br d, *J*=8.56 Hz, 1 H) 6.96 (d, *J*=8.56 Hz, 1 H) 5.39 (br s, 1 H) 5.11 - 5.14 (m, 1.5 H) 4.98 (br s, 0.5 H) 4.39 - 4.52 (m, 3 H) 3.85 (br s, 1 H) 3.56 - 3.76 (m, 1 H) 3.37 - 3.55 (m, 4 H) 3.09 – 3.16 (m, 1H), 2.90 -2.86 (m, 1H), 2.70 - 2.80 (m, 2H), 2.49 - 2.59 (m, 4H), 2.27 - 2.40 (m, 3H), 2.14 – 2.17 (m, 2H), 4H), 3.37 (m, 1H), 3.09 (m, 4H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.34-2.29 (m, 2H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 6H), 1.48 (m, 2H), 1.26-1.25 (m, 1H).		

[4350]

426		5-(2-(2-(2-((5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)乙氧基)乙氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮		700.4	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 11.09 (s, 1 H) 9.79 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 8.84 (d, J=6.4 Hz, 1 H) 8.64 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 8.53 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.15 - 8.23 (m, 2 H) 7.91 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.35 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1 H) 7.00 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 5.10 (dd, J=12.8, 5.2 Hz, 1 H) 4.44 - 4.47 (m, 2 H) 4.29 - 4.32 (m, 2 H) 3.80 (t, J=4.4 Hz, 4 H) 3.64 (s, 4 H) 2.82 - 2.93 (m, 2 H) 2.59 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 2.55 (s, 1 H) 1.98 - 2.06 (m, 1 H).	1.91 - 2.03 (m, 1 H) 1.76 (br d, J=11.74 Hz, 1 H).

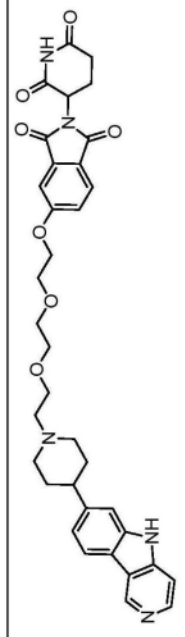
[4351]

427		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(2-((5-(9-甲基-9H-吡咯并[2、3-b:4、5-c']联吡啶-2-基)吡啶-2-基)氧基)乙氧基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮		621.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.99 - 2.06 (m, 1 H), 2.56 (m, 2 H), 2.88 (m, 1 H), 3.87 - 3.92 (m, 4 H), 3.99 (s, 3 H), 4.31 - 4.39 (m, 2 H), 4.49 - 4.54 (m, 2 H), 5.11 (m, 1 H), 6.98 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.37 (m, *J*=8.31, 1 H), 7.47 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.70 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 7.82 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.97 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.55 - 8.59 (m, 2 H), 8.72 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 9.06 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 9.40 (s, 1 H), 11.10 (s, 1 H).
428		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(6-((6-(甲基((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲基)-2-氮		819.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): *δ* 1.81 - 2.00 (m, 10 H), 2.06 - 2.30 (m, 11 H), 2.40 (m, 4 H), 3.84 - 4.09 (m, 10 H), 4.97 - 5.09 (m, 1 H), 5.20 (m, 1 H), 6.61 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 6.74 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H), 6.95 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.60 - 7.66 (m, 3 H), 7.98 (s, 1 H), 8.19 (m, 1 H), 8.22 (s, 3 H), 8.33

[4352]

		杂螺[3.3]庚-2-基)异吲哚啉-1、3-二酮			(d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 8.50 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.64 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 9.36 (s, 1 H), 11.06 (s, 1 H)
429		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(4-((1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮	781.6		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.10 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.59-8.58 (s, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.30-8.28 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 3H), 7.30-7.22 (m, 2H), 6.55-6.53 (m, 1H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 2H), 4.05-3.96 (m, 6H), 3.80-3.78 (m, 2H), 2.98-2.86 (m, 3H), 2.77 (m, 2H), 2.40-2.37 (m, 2H), 2.13-1.94 (m, 4H), 1.86-1.74 (m, 4H), 1.51-1.39 (m, 5H), 1.20-1.17 (m, 3H).
430		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(((5-(6-((((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-	782.6		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 11.11 (s, 1 H) 9.77 (s, 1 H) 8.62 - 8.83 (m, 2 H) 8.54 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 8.15 - 8.34 (m, 3 H) 7.86 (t, *J*=9.6 Hz, 2 H)

[4353]

	431		5-(2-(2-(2-(4-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	B	640.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13.07 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.48 (m, 1H), 8.67-8.65 (d, 1H), 8.39-8.37 (d, 1H), 8.02-8.00 (d, 1H), 7.79-7.77 (d, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.34-4.32 (m, 2H), 3.84-3.82 (m, 4H), 3.68-3.65 (m, 6H), 3.17-2.96 (m, 3H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.50-2.48 (m, 1H), 2.04-2.00 (m, 5H).
			基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)甲基)-2、6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮			7.28 - 7.47 (m, 2 H) 6.92 - 7.03 (m, 1 H) 4.26 - 4.39 (m, 5 H) 4.12 - 4.21 (m, 6 H) 3.28 (s, 3 H) 3.15 (d, *J*=1.2 Hz, 2 H) 2.60 - 2.70 (m, 3 H) 2.26 - 2.37 (m, 2 H) 1.99 - 2.09 (m, 1 H) 1.71 - 1.97 (m, 4 H) 1.38 - 1.55 (m, 4 H)

[4354]

432		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1R、3r)-3-(异丙基(2-(6-(甲基((1r、3R)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙基)氨基)环丁氧基)异吲哚啉-1、3-二酮		865.7	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 11.12 (d, J=0.8 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.67 - 8.60 (m, 1H), 8.50 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.36 - 8.25 (m, 5H), 8.20 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.35 - 7.17 (m, 2H), 6.95 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.28 - 5.03 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 4H), 3.32 (s, 8H), 2.95 - 2.85 (m, 2H), 2.63 - 2.55 (m, 4H), 2.44 - 2.36 (m, 4H), 2.22 - 2.00 (m, 8H), 1.99 - 1.90 (m, 5H), 1.15 (s, 2H)
433		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(2-(4-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙氧基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮		654.5	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 11.12 (s, 1H), 9.73-9.67 (m, 2H), 8.78-8.76 (m, 1H), 8.44-8.41 (m, 1H), 8.24-8.21 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.46-7.33 (m, 3H), 5.12-5.06 (m, 2H), 4.34-4.33 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.83 (m, 4H),

[4355]

					3.68-3.54 (m, 6H), 3.37-2.82 (m, 4H), 2.62 (m, 1H), 2.09-1.91 (m, 5H), 1.24 (m, 1H).
434		2-(2-(2-((2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-1、3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙氧基)乙氧基)-5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)烟碱甲腈		689.5	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.43-7.33 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.86 (m, 5H), 3.67 (m, 5H), 2.08-1.92 (m, 2H).
435		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮		683.5	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 11.25-10.82 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.59-8.58 (m, 1H), 8.50-8.48 (m, 1H), 8.30-8.27 (m, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.68-7.56 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 2H), 6.52-6.49 (m, 1H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.71-3.66 (m, 2H), 3.46-3.33 (m, 4H), 2.90-2.77 (m, 2H),

[4356]

436		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(异丙基((1R、4r)-4-((1r、3R)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)环己基)氨基)丁氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	813.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.12 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.70-8.69 (m, 1H), 8.56-8.54 (m, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.28-8.21 (m, 3H), 7.89-7.86 (m, 2H), 7.48-7.47 (s, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.15-5.10 (m, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.32-3.12 (m, 5H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.43-2.42 (m, 4H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.94-1.74 (m, 10H), 1.53-1.50 (m, 2H), 1.30-1.23 (m, 6H).

[4357]

437		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(1-(4-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)苯基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮		710.4	1H NMR (400 MHz, CDCL3) δ 9.36 (m, 1H), 8.58-8.57 (m, 1H), 8.21-8.19 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74-7.72 (s, 1H), 7.67-7.62 (m, 5H), 7.09-7.02 (m, 4H), 4.99-4.95 (m, 1H), 3.97-3.91 (s, 3H), 3.83-3.80 (m, 2H),3.49 (m, 4H), 2.94-2.75 (m, 4H), 2.67-2.45 (m, 4H), 2.26-1.97 (m, 4H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 2H), 1.29 (m, 3H).
438		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(甲基(2-(对甲苯基)咪唑并[1、2-a]吡啶-7-基)氨基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮		538.3	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 11.09 (s, 1H), 8.25 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.21 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.77 (m, 1H), 6.48 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.40 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.87 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.32 (s,

[4358]

439		5-(2-(2-(4-(7-(二甲基氨基)咪唑并[1、2-a]吡啶-2-基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮		598.3	3H), 2.09 - 1.98 (m, 1H). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 13.32 (s, 1 H), 11.10 (s, 1 H), 8.47 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.80 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.74 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 7.44 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.11 (dd, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.13 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 7.08 (dd, *J*=7.6, 2.4 Hz, 1 H), 6.44 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 5.11 (d, *J*= 4.4 Hz, 1 H), 4.34 - 4.21 (m, 2 H), 4.20 – 4.19 (m, 2 H), 3.86 - 3.84, (dd, *J*=6.0, 9.6 Hz, 1 H), 3.14 (s, 6 H) 2.81 - 2.94 (m, 1 H) 2.60 - 2.50 (m, 2 H), 2.32 - 2.06 (m, 1 H).
440		5-(2-(2-(2-(4-(7-(二甲基氨基)咪唑并[1、2-a]吡啶-2-基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)-2-(2、6-二氧代哌	B	642.3	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) *δ*: 13.41 (s, 1 H) 11.11 (s, 1 H) 8.48 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 7.80 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.73 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H) 7.44 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H)

[4359]

		啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮			7.34 (dd, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1 H) 7.06 - 7.15 (m, 3 H) 6.45 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 5.11 (dd, *J*=12.8, 5.2 Hz, 1 H) 4.27 - 4.33 (m, 2 H) 4.15 - 4.20 (m, 2 H) 3.76 - 3.81 (m, 4 H) 3.63 (s, 7 H) 2.82 - 2.98 (m, 1 H) 2.55 - 2.62 (m, 1 H) 1.98 - 2.08 (m, 1 H)
	441		5-(2-(2-(2-(4-(7-(二甲基氨基)咪唑并[1、2-a]吡啶-2-基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	686.4	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 13.40 (s, 1 H) 11.11 (s, 1 H) 8.47 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 7.80 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.73 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H) 7.42 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.34 (dd, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1 H) 7.13 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H) 7.08 (dd, *J*=7.6, 2.4 Hz, 1 H) 6.45 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 5.11 (dd, *J*=12.8, 5.2 Hz, 1 H) 4.14 - 4.19 (m, 2 H) 3.75 - 3.80 (m, 5 H) 3.58 - 3.61 (m, 5 H) 3.56 (d, *J*=2.4 Hz, 4 H) 3.14 (s, 6 H) 2.81 - 2.94 (m, 1 H) 2.55 -

[4360]

442		5-((5-(4-((1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)戊基)氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	860.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.11 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.42 - 8.34 (m, 1H), 8.31 - 8.24 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 3H), 7.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 5.18 - 5.03 (m, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 2H), 4.18 (br t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 3H), 2.28 (br t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 5H), 1.50 - 1.43 (m, 4H), 1.29 - 1.08 (m, 2H)	2.63 (m, 2 H) 1.98 - 2.08 (m, 1 H)

[4361]

443		5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-2-(3-((1-(5-((2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-1、3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌啶-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)烟碱甲腈	817.4		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.10 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.64 - 8.57 (m, 1H), 8.47 - 8.45 (m, 1H), 8.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.25 - 8.17 (m, 2H), 7.87 - 7.75 (m, 3H), 7.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 5.20 - 5.04 (m, 1H), 4.61 - 4.47 (m, 3H), 4.20 - 4.14 (m, 2H), 4.11 - 4.04 (m, 2H), 3.47 - 3.35 (m, 2H), 2.95 - 2.79 (m, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.34 - 2.28 (m, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 3H), 1.87 - 1.78 (m, 4H), 1.51 - 1.43 (m, 4H), 1.29 - 1.22 (m, 2H)
444		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(((7R、8aS)-2-(((1r、3S)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]	784.5		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.13 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.32-8.30 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.62

[4362]

	吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)甲基)八氢吡咯并[1、2-a]吡嗪-7-基)氧基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮				(m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 6.93-6.92 (m, 1H), 5.36-5.28 (m, 1H), 5.15-5.12 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 2.86 - 2.58 (m, 8H), 2.46 (m, 3H), 2.22-1.92 (m, 8H), 1.72-1.70 (m, 2H), 1.53-1.51(m, 1H).
445		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(2-(6-(3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羰基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙氧基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	798.4		^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 9.29 (s, 1H), 8.56-8.55 (m, 1H), 8.50-8.49 (m, 1H), 8.35-8.33 (m, 1H), 8.19-8.16 (m, 1H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.14-5.10 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.38-4.36 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.12 (m, 4H), 4.05-4.02 (m, 5H), 3.93-3.91 (m, 2H), 3.78-3.76 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.52-2.46 (m, 5H), 2.14-2.08 (m, 2H).

[4363]

446		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(4-(1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-羰基)哌嗪-1-基)戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	B	769.5	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.11 (s, 1H), 9.72 (s, 1H),8.76 (s, 1H),8.51(s, 1H),7.98-7.71(m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10(s, 1H),7.00(s, 1H),6.61(s, 1H),5.12(s, 1H),4.71-4.35(m, 2H),4.31-4.02(m, 7H),3.84-3.75(m,2H),3.10-2.90(m, 6H),2.08 (s, 1H),1.82-1.71(m, 4H),1.24-1.21(m,9H)
447		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(1-(2-(异喹啉-6-基氨基)-5-甲基吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	687.4	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 9.35 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.16-8.13 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.67-7.58 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.23-5.17 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.66 (m, 4H), 3.52 (m, 1H), 3.37-3.22 (m, 5H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.87-2.75 (m, 1H), 2.63-2.52 (m, 3H), 2.28

[4364]

					(s, 3H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.46 (m, 3H), 1.37-1.30 (m, 2H).
448		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(4-((1-(4-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)苯基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮		755.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.11 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.48-8.47 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.85-7.83 (m, 2H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.64-7.53 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.59-6.53 (m, 2H), 5.14 (m, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.19-4.17 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.62-3.59 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 2.94-2.67 (m, 3H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.11-1.95 (m, 4H), 1.85-1.72 (m, 3H), 1.47-1.44 (m, 6H), 1.24 (m, 3H).
449		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(6-(((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)		782.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11.30 - 10.93 (m, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 2H),

[4365]

450		5-((5-(4-((1-(5-(苯并[4、5]咪唑并[1、2-a]嘧啶-2-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)戊基)氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	743.4	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.11 (s, 1H), 9.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.45 - 5.26 (m, 1H), 5.16 - 5.07 (m, 1H), 4.16 (br t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.39 - 3.32 (m, 3H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.62 - 2.51 (m, 5H), 2.30 - 2.19 (m, 5H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.78 - 1.68 (m, 2H), 1.50 - 1.29 (m, 4H)	氧基)环丁基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	8.21 - 8.15 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.37 -

[4366]

		二酮			= 7.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 6.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.65 - 4.58 (m, 1H), 4.34 (dd, J = 6.4, 9.2 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 2H), 2.95 - 2.84 (m, 2H), 2.76 - 2.71 (m, 2H), 2.63 - 2.61 (m, 2H), 2.29 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 3H), 1.87 - 1.74 (m, 4H), 1.53 - 1.40 (m, 6H).
451		5-(4-(2-(1-(5-(苯并[4、5]咪唑并[1、2-a]嘧啶-2-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	698.4		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.14 - 1.24 (m, 2 H), 1.46 (m, 2 H), 1.67 (m, 1 H), 1.81 (d, J=14.0 Hz, 2 H), 2.04 (s, 2 H), 2.22 - 2.34 (m, 2 H), 2.37 - 2.41 (m, 1 H), 2.40 (s, 2 H), 2.87 - 3.03 (m, 4 H), 3.44 - 3.46 (m, 1 H), 4.50 (d, J=12.0 Hz, 2 H) 5.07 (d, J=12.8 Hz, 1 H), 7.02 (d, J=8.8 Hz, 1 H),

[4367]

452		2-(3-((1-(5-((2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-1、3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌啶-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)烟碱甲腈		781.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11.11 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.86 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.56 - 8.44 (m, 2H), 8.30 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.21 - 5.03 (m, 1H), 4.61 - 4.49 (m, 3H), 4.17 (br t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.10 - 4.03 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.57 (br s, 6H), 2.35 - 2.26 (m, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 3H), 1.88 - 1.74 (m, 4H),	7.26 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=12.4 Hz, 2 H), 7.50 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.73 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.26 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.36 (s, 2 H), 8.43 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 9.43 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 11.08 (s, 1 H)

[4368]

453		5-((5-(4-((1-(1-(苯并[4、5]咪唑并[1、2-a]嘧啶-2-基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)戊基)氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮		749.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.11 (s, 1H), 10.01 - 9.59 (m, 1H), 9.30 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.22 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.35 (m, *J*=2.0, 8.4 Hz, 1H), 5.12 (m, *J*=5.2, 12.8 Hz, 1H), 5.02 - 4.88 (m, 1H), 4.61 - 4.37 (m, 4H), 4.20 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.56 - 3.34 (m, 4H), 3.09 (s, 4H), 2.96 - 2.84 (m, 2H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 2.25 - 2.05 (m, 4H), 2.00 - 1.56 (m, 8H), 1.47 (d, *J*=6.8 Hz, 4H).	1.53 - 1.37 (m, 6H)

[4369]

454		5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-2-(4-(2-(4-(2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-1、3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)烟碱甲腈	A	772.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11.09 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.60 - 8.57 (m, 1H), 8.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 5.18 - 5.02 (m, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 2H), 4.31 - 4.14 (m, 2H), 3.25 - 3.06 (m, 10H), 2.97 - 2.80 (m, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.86 (br d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.73 - 1.68 (m, 2H), 1.33 (br d, J = 10.3 Hz, 2H)
455		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(4-((1-(2-(异喹啉-6-基氨基)-5-甲基吡啶-4-基)氮杂环丁		732.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.11 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.29-8.28 (d, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.73 (s, 1H),

[4370]

		烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮			7.64-7.61 (m, 1H), 7.56-7.55 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.30-4.27 (m, 2H), 4.20-4.16 (m, 2H), 3.80-3.77 (m, 2H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.72-2.68 (m, 2H), 2.28-2.25 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 5H), 1.85-1.71 (m, 5H) 1.49-1.38 (m, 7H), 1.24 (s, 1H) , 0.85 (s, 1H).
456		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(4-((1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮	782.5	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.09 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.62-8.53 (m, 2H), 8.35-8.32 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.39-7.28 (m, 2H), 6.58-6.56 (m, 1H), 5.12-5.07 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.32-4.26 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.87-3.83 (m, 3H), 3.49-3.40 (m, 6H), 3.18-3.02 (m, 5H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.73-2.71 (m, 3H),

[4371]

457		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((6-(甲基((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)氨基)螺[3.3]庚-2-基)氧基)丁氧基)异吲哚啉-1、3-二酮		797.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ : 11.13 (s, 1H), 10.71 - 10.12 (m, 1H), 9.69 (br s, 1H), 8.73 - 8.69 (m, 2H), 8.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.33 - 8.24 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.88 - 7.77 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 2.4, 8.3 Hz, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 5.28 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 5.6, 12.9 Hz, 1H), 4.47 (br s, 1H), 4.19 (br t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.98 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 1H), 2.98 - 2.70 (m, 5H), 2.64 - 2.54 (m, 6H), 2.31 - 2.16 (m, 6H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.91 - 1.86 (m, 2H), 1.81 - 1.75 (m, 2H), 1.66 - 1.59 (m, 2H).	2.64-2.52 (m, 3H), 2.04-2.01 (m, 3H), 1.79 (m, 2H).

[4372]

458		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(2-(6-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮	B	822.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 11.05 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.62-8.49 (m, 2H), 8.40 - 8.18 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.61-7.51 (m, 3H), 7.00-6.85 (m, 1H), 6.82 -6.57 (m, 2H), 5.19-5.03 (m, 2H), 4.39-3.87 (m, 10H), 3.66 (m, 2H), 3.08-2.84 (m, 5H), 2.74 (m, 3H), 2.49-2.10 (m, 11H), 2.06-1.88 (m, 1H).
459		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(2-(甲基(2-(对甲苯基)咪唑并[1、2-a]吡啶-7-基)氨基)乙氧基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮			^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.21 - 11.00 (m, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.17 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.94- 7.89 (m, 1 H), 7.84 - 7.67 (m, 3 H), 7.42 (d, J=2.00 Hz, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 7.23 - 7.17 (m, 2 H), 6.66 (m, 1 H), 6.39 (d, J=2.40 Hz, 1 H), 5.10 (m, 1 H), 4.31 - 4.25 (m, 2 H), 3.80 - 3.77 (m, 2 H), 3.69 - 3.66 (m, 2 H), 3.59 (d, J=5.20 Hz, 2 H), 2.97

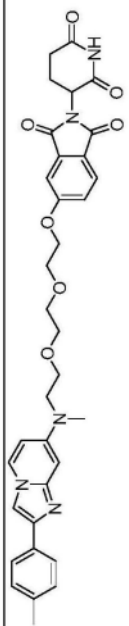
[4373]

460		5-(2-(6-(((1r,3r)-3-((1-(苯并[4、5]咪唑并[1、2-a]嘧啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)环丁基)甲基)-2、6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	B	733.5	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.11 (s, 1H), 10.88 - 10.15 (m, 2H), 9.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 5.13 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.41 (s, 4H), 4.33 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 4.25 - 4.16 (m, 2H), 4.12 - 3.94 (m, 2H), 3.67 (d, J = 3.2 Hz, 5H), 3.29 - 3.15 (m, 2H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 2.00 - 1.87 (m, 3H), 1.70 - 1.59 (m, 2H), 1.58 - 1.47 (m, 2H)	(s, 3 H), 2.92 - 2.83 (m, 1 H), 2.62 - 2.53 (m, 2 H), 2.32 - 2.29 (m, 3 H), 2.05 - 1.96 (m, 1 H).

[4374]

461		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(6-(2-(4-((1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)异吲哚啉-1、3-二酮		793.5	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 11.08 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.61-8.60 (s, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 8.32-8.29 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.07-8.03 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 3H), 6.77 (m, 1H), 6.65-6.55 (m, 2H), 5.06 (m, 1H), 4.65-4.51 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.97 (m, 5H), 3.84-3.80 (m, 3H), 2.89-2.86 (m, 3H), 2.62-2.56 (m, 2H) 2.39-2.29 (m, 4H), 2.21-2.10 (m, 2H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 4H), 1.61-1.58 (m, 4H).
462		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((1-(2-(6-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)	B	823.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 11.06 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 8.33-8.31 (m, 1H), 8.20-8.18 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 3H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.66-6.64 (m, 1H), 5.15-5.04 (m, 2H), 4.60-4.59 (m, 1H), 4.30-4.21 (m, 4H), 3.96

[4375]

	氧基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮				(s, 4H), 3.88-3.82 (m, 3H), 3.39 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 3H), 2.75-2.61 (m, 4H), 2.56-2.55 (m, 2H), 2.36-2.32 (m, 2H), 2.19-2.11 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 2H), 1.55-1.41 (m, 2H).
463		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(2-(甲基(2-(对甲苯基)咪唑并[1、2-a]吡啶-7-基)氨基)乙氧基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	626.4	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 13.51 - 13.32 (m, 1 H), 11.11 (s, 1 H) , 8.44 (d, J=7.6 Hz, 1 H) , 8.21 (s, 1 H) , 7.76 (d, J=8.4 Hz, 1 H) , 7.66 (d, J=8.0 Hz, 2 H) , 7.39 - 7.33 (m, 3 H) , 7.28 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1 H) , 7.14 (dd, J=7.6, 2.4 Hz, 1 H) , 6.50 (d, J=3.6 Hz, 1 H), 5.10 (dd, J=12.8, 5.2 Hz, 1 H) , 4.25 - 4.19 (m, 2 H), 3.73 - 3.58 (m, 10 H) , 3.12 (s, 3 H) , 2.95 - 2.83 (m, 1 H) , 2.63 - 2.53 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H) , 2.08 – 1.94 (m, 1 H).

[4376]

464		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(2-(对甲苯基)咪唑并[1、2-a]吡啶-7-基)-5、8、11-三氧杂-2-氮杂十三烷-13-基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮		670.4	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 13.42 (s, 1 H), 11.10 (s, 1 H), 8.44 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.78 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.39-7.32 (m, 4 H), 7.13 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.48 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 5.11 (d, J= 4.4 Hz, 1 H), 4.25 (d, J= 4.4 Hz, 1 H), 3.72 (s, 4 H), 3.53-3.52 (m, 2 H), 3.50-3.49 (m, 8 H), 3.11 (s, 3 H), 2.94 - 2.91 (m, 1 H), 2.49(s, 3 H), 2.02 – 1.98 (m, 1 H).
465		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(6-(甲基(1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮		781.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11.10 (s, 1H), 10.28 - 10.12 (m, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.29 - 8.10 (m, 3H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 6.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.18 -

[4377]

	1、3-二酮				5.08 (m, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.21 - 4.16 (m, 5H), 4.14 (s, 3H), 4.12 - 4.05 (m, 4H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.22 - 3.08 (m, 2H), 2.98 - 2.81 (m, 1H), 2.78 - 2.67 (m, 3H), 2.55 (s, 4H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.57 - 1.41 (m, 4H)
466		(2S、4R)-1-((R)-2-(3-(2-(4-((1-(5-(苯并[4、5]咪唑并[1、2-a]嘧啶-2-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)乙氧基)异噁唑-5-基)-3-甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺	925.6		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.76 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 9.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.54 - 8.45 (m, 2H), 8.44 - 8.35 (m, 1H), 8.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 6.68 - 6.58 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.97 - 4.86 (m, 2H), 4.71 - 4.63 (m, 2H), 4.53 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 4.38 (s, 3H), 4.08 - 3.93 (m, 3H), 3.69 -

[4378]

467	isomer 1	(2S、4R)-4-羟基-1-((R)-3-甲基-2-(3-(2-(4-((1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)乙氧基)异噁唑-5-基)丁酰基)-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺	B	938.6	^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ: 9.24 (s, 1H), 8.84 (m, 1H), 8.44-8.42 (m, 2H), 8.26-8.23 (m, 1H), 8.02-7.95 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.46-7.35 (m, 4H), 6.56-6.53 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.59-4.57 (m, 2H), 4.45(m, 1H), 4.33-4.28 (m, 4H), 3.95-3.87 (m, 4H), 3.78-3.68 (m, 2H), 3.52-3.41 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 4H), 2.49-2.46 (m, 3H), 2.36-2.19 (m, 3H), 1.95-1.91 (m, 3H), 1.71-1.52 (m, 3H), 1.49-1.47 (m, 2H), 1.28 (m, 3H), 1.06-1.04 (m, 3H), 0.94-0.86 (m, 5H).	3.43 (m, 7H), 3.31 - 3.17 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.79 (s, 2H), 1.47 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.6 Hz, 3H)

[4379]

468	isomer 2	(2S、4R)-4-羟基-1-((S)-3-甲基-2-(3-(2-(4-((1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)乙氧基)异噁唑-5-基)丁酰基)-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺		938.6	^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ: 9.22 (s, 1H), 8.86 (m, 1H), 8.45-8.43 (m, 2H), 8.27-2.24 (m, 1H), 8.05-7.97 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.43-7.42 (m, 4H), 6.59-6.56 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.88-4.82 (m, 1H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.36-3.32 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.92-3.88 (m, 2H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.34 (m, 3H), 2.83-2.81 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.36-2.35 (m, 3H), 2.03-1.95 (m, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.53-1.51 (m, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.06-1.04 (m, 3H), 0.90-0.88 (m, 3H).
469		5-(4-(2-(6-(((1r、3r)-3-((5-(苯并[4、5]咪唑并[1、2-a]嘧啶-2-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)(甲基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙基)		808.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11.07 (s, 1H), 10.82 - 10.62 (m, 1H), 10.30 - 10.10 (m, 1H), 9.80 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.77 - 8.65 (m, 1H), 8.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 7.0

[4380]

470	isomer 1	(2S、4R)-4-羟基-1-((R)-3-甲基-2-(3-(2-(4-((1r、3R)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)异噁唑-3-基)乙氧基)哌啶-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	1021.6	^{1}H NMR (400 MHz, $CDOD_3$): δ 9.28 (s, 1H), 8.86 (m, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.46-8.45 (m, 1H), 8.33-8.29 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.48-7.37 (m, 4H), 6.06 (s, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.02-5.00 (m, 1H), 4.61-4.57 (m, 1H), 4.29 - 4.14 (m, 2H), 4.06 (d, J = 13.1 Hz, 6H), 3.73 - 3.64 (m, 1H), 3.22 - 3.07 (m, 2H), 3.03 - 2.73 (m, 5H), 2.61 (s, 3H), 2.58 - 2.51 (m, 4H), 2.49 - 2.45 (m, 3H), 2.08 - 1.93 (m, 1H), 1.71 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.42 - 1.32 (m, 2H), 1.24 - 1.13 (m, 2H)			^{1}H NMR (400 MHz, $CDOD_3$): δ 9.28 (s, 1H), 8.86 (m, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.46-8.45 (m, 1H), 8.33-8.29 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.48-7.37 (m, 4H), 6.06 (s, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.02-5.00 (m, 1H), 4.61-4.57 (m, 1H), 4.29 - 4.14 (m, 2H), 4.06 (d, J = 13.1 Hz, 6H), 3.73 - 3.64 (m, 1H), 3.22 - 3.07 (m, 2H), 3.03 - 2.73 (m, 5H), 2.61 (s, 3H), 2.58 - 2.51 (m, 4H), 2.49 - 2.45 (m, 3H), 2.08 - 1.93 (m, 1H), 1.71 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.42 - 1.32 (m, 2H), 1.24 - 1.13 (m, 2H)

[4381]

	基)哌啶-1-基)乙氧基)异噁唑-5-基)丁酰基)-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺				4.45-4.33 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.80-3.69 (m, 3H), 3.45 (m, 1H), 2.87-2.77 (m, 4H), 2.50-2.31 (m, 11H), 1.97-1.89 (m, 3H), 1.65-1.60 (m, 3H), 1.51-1.49 (m, 3H), 1.08-1.06 (m, 3H), 0.98-0.88 (m, 4H).
471		(2S、4R)-4-羟基-1-((S)-3-甲基-2-(3-(2-(4-((1r、3S)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)哌啶-1-基)乙氧基)异噁唑-5-基)丁酰基)-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺		1021.6	^{1}H NMR (400 MHz, $CDOD_3$) δ 9.28 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.73 (s, 1H),8.47-8.45 (m, 1H), 8.32-8.30 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 4H), 6.03 (s, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.06-5.04 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.45-4.34 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 2.90-2.81 (m, 4H), 2.54-2.50 (m, 7H), 2.49-2.36 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.95-1.92 (m, 3H), 1.67-1.62 (m, 3H), 1.54-1.53 (m, 3H), 1.28-1.21 (m, 1H), 1.08-1.06 (m, 3H), 0.92-0.90 (m, 3H).

[4382]

472		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(2-(6-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-2-氧代乙基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	821.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 11.08 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.24 (m, 1H), 8.79-8.78 (m, 1H), 8.71-8.69 (m, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.28-8.22 (m, 3H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.69-6.67 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.26-4.22 (m, 2H), 4.15-4.14 (m, 3H), 3.97 (m, 2H), 3.88-3.82 (m, 4H), 3.26 (m, 2H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.94-2.82 (m, 2H), 2.77 (m, 3H), 2.36-2.33 (m, 3H), 2.04-1.87 (m, 5H), 1.42 (m, 2H), 1.24-1.16 (m, 3H).
473		5-(2-(6-(((1r、3r)-3-((5-(苯并[4、5]咪唑并[1、2-a]嘧啶-2-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)甲基)-2、6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-2-氧代哌啶-2、6-二酮	A	727.4	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) *δ*: 11.11 (s, 1H), 10.34 - 9.97 (m, 1H), 9.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 9.79 - 9.50 (m, 1H), 9.14 - 9.08 (m, 1H), 8.64 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.87 - 7.80 (m,

[4383]

		(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮			2H), 7.55 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.40 - 5.32 (m, 1H), 5.17 - 5.10 (m, 1H), 4.48 - 4.36 (m, 4H), 4.35 - 4.13 (m, 5H), 3.74 - 3.51 (m, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.61 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.52 (d, J = 2.0 Hz, 5H), 2.38 - 2.35 (m, 1H), 2.31 - 2.26 (m, 1H), 2.11 - 1.83 (m, 2H)
474		5-(4-(2-(1'-(苯并[4、5]咪唑并[1、2-a]嘧啶-2-基)-[1、4'-联哌啶]-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	704.5		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.10 - 1.32 (m, 3 H), 1.34 - 1.53 (m, 4 H) ,1.67 (d, J=11.2 Hz, 2 H), 1.87 (d, J=11.2 Hz, 2 H), 2.01 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 2.16 (t, J=10.0 Hz, 3 H), 2.60 (s, 8 H), 2.81 - 3.07 (m, 9 H), 4.60 (s, 2 H), 5.08 (d, J=12.8 Hz, 1 H), 6.90 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.15 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.21 - 7.38 (m, 3 H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 1 H),

[4384]

475		5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-2-(4-(2-(4-(2-(2、6-二氯代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)烟碱甲腈	B	758.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.96 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.89 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.62 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.50 - 8.41 (m, 1H), 8.41 - 8.33 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.89 - 7.79 (m, 2H), 7.53 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.02 (m, 2H), 5.06 (m, 1H), 4.43 - 4.36 (m, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.23 - 4.18 (m, 1H), 3.32 - 3.29 (m, 6H), 3.09 (t, J=12 Hz, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.61 (d, J=2.4 Hz, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 4H), 1.96 (d, J=5.6 Hz, 1H), 1.86 (d, J=13.2 Hz, 2H), 1.68 (s, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 2H), 1.38 - 1.20 (m, 2H)	7.68 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.25 (s, 3 H), 8.96 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 11.10 (s, 1 H)

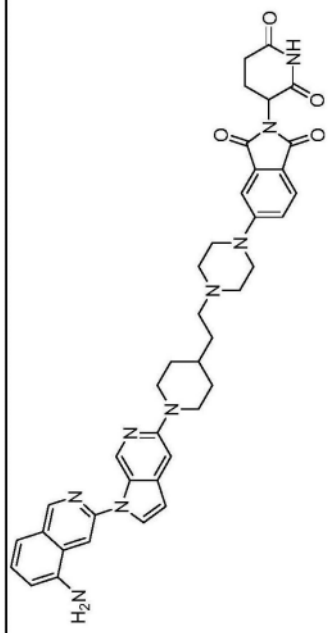
[4385]

476		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(1-(2-(1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮		754.5	
477		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1-(2-(1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮		808.6	
478		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(1-((((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)甲	B	727.4	^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4): δ 9.26 (s, 1H), 8.54 – 8.44 (m, 2H), 8.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.15 – 8.08 (m, 0H), 7.82 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 7.64 – 7.56 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (d, J = 6.5 Hz,

[4386]

	基)哌啶-4-基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮				1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.24 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.65 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 2.77 (d, J = 14.7 Hz, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.94 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 2H), 1.61 (s, 1H), 1.41 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H), 0.92 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 0.90 (s, 7H), 0.11 (s, 4H).
479	2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(1-((1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮		754.5	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ: 11.11 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.58-8.57 (s, 1H), 8.49-8.48 (m, 1H), 8.29-8.27 (m, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 2H), 6.52-6.50 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.20-4.17 (m, 2H), 4.11-4.07 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.66-3.62 (m, 2H), 2.84-2.81 (m, 4H), 2.58-2.56 (m, 4H), 2.08-1.90 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.47-1.32 (m, 3H),

[4387]

480		5-(4-(2-(1-(1-(5-氨基异喹啉-3-基)-1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-5-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	B	712.4	^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-*d*) δ: 9.29 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.96 (dd, *J* = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 12.1 Hz, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.96 – 2.81 (m, 2H), 2.85 – 2.71 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.52 (s, 2H), 2.28 (d, *J* = 7.1 Hz, 0H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 1.93 – 2.06 (s, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.70 (s, 1H), 1.45 (s, 2H), 1.40 (s, 1H), 1.28 (s, 26H), 0.94 – 0.83 (m, 4H), 0.88 (s, 18H), 0.13 – 0.06 (m, 7H).	1.28-1.03 (m, 5H).

[4388]

481		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(4-((1-(4-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)苯基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮		781.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.07 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.48-8.47 (m, 1H), 8.26-8.24 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70-7.55 (m, 5H), 7.34 (m, 2H), 6.59-6.57 (m, 2H), 5.07 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.19-4.16 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.63 (m, 2H), 3.43 (m, 7H), 2.90-2.74 (m, 5H), 2.55 (m, 1H), 2.17-1.98 (m, 4H), 1.83 (m, 2H), 1.50-1.48 (m, 3H), 1.24 (m, 3H).
482		5-(4-(2-(1-(5-(苯并[4、5]咪唑并[1、2-a]嘧啶-2-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮		766.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.04 - 1.43 (m, 4 H), 1.48 (d, *J*=7.2 Hz, 2 H), 1.63 (s, 1 H), 1.67 - 1.96 (m, 3 H), 1.99 - 2.19 (m, 2 H), 2.33 (s, 4 H), 2.78 - 2.97 (m, 2 H), 3.07 (t, *J*=12.0 Hz, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 3.98 (d, *J*=12.4 Hz, 2 H), 5.08 (d, *J*=12.8 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.43 (t, *J*=7.2 Hz, 1 H), 7.55 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.68

[4389]

483		5-(2-(4-((1-(5-(苯并[4、5]咪唑并[1、2-a]嘧啶-2-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)乙氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	B	769.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.44 - 1.57 (m, 2 H), 1.84 (s, 2 H), 2.08 (s, 2 H), 2.22 (t, *J*=9.6 Hz, 2 H), 2.73 - 2.92 (m, 4 H), 3.45 (s, 3 H), 4.07 (d, *J*=9.6 Hz, 2 H), 4.30 (t, *J*=5.6 Hz, 2 H), 4.45 - 4.66 (m, 3 H), 5.12 (d, *J*=12.8 Hz, 1 H), 7.33 - 7.59 (m, 4 H), 7.77 - 7.92 (m, 3 H), 8.18 (s, 1 H), 8.30 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 8.75 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 9.30 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 9.54 (d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 11.11 (s, 1 H)	(d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.84 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.91 (d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.32 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 8.83 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 9.33 (s, 1 H), 9.59 (d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 11.08 (s, 1 H).
484		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(4-((1-(1-(5-甲基-5H-吡啶		762.4	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) *δ*: 11.10 (s, 1H), 10.80 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 9.75 - 9.53 (m, 1H),

[4390]

485		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1-((((1r、3r)-3-((5-(甲并[4、3-b]吲哚-7-基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	780.4	^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4): δ 9.25 (s, 1H), 8.54 – 8.48 (m, 1H), 8.46 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.53 - 4.33 (m, 3H), 4.20 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.17 - 4.08 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.96 - 3.77 (m, 1H), 3.64 - 3.57 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.95 - 2.83 (m, 4H), 2.62 (s, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.53 - 2.52 (m, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 4H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.80 (s, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 2H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.48 (s, 4H)

[4391]

486		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(4-((1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟	782.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.12 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.35 – 8.28 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 – 8.07 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.95 – 6.86 (m, 1H), 5.35 – 5.27 (m, 1H), 5.06 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.03 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.25 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.03 – 2.99 (m, 1H), 2.99 – 2.92 (m, 2H), 2.89 – 2.66 (m, 3H), 2.59 – 2.54 (m, 2H), 2.48 – 2.38 (m, 3H), 2.14 – 2.06 (m, 1H), 1.97 – 1.92 (m, 1H), 1.92 – 1.78 (m, 4H), 1.72 – 1.58 (m, 2H), 1.43 – 1.19 (m, 4H).

[4392]

487		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(6-(((1r、3r)-3-(4-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)苯氧基)环丁基)甲基)-2、6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲基)异吲哚啉-1、3-二酮	739.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.11 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.49-8.27 (m, 2H), 7.89-7.74 (m, 4H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 2H), 6.95-6.93 (m, 2H), 5.77 (m, 8H), 5.14-5.10 (m, 1H), 4.85-4.84 (m, 1H), 4.13-4.03 (m, 2H), 3.89 (m, 3H), 3.51 (m, 2H), (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.0, 5.4 Hz, 1H), 4.58 (dq, J = 10.8, 4.7 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 4H), 2.95 – 2.81 (m, 3H), 2.75 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.59 (dd, J = 20.1, 6.5 Hz, 1H), 2.22 (t, J = 10.3 Hz, 2H), 2.05 (ddd, J = 12.2, 5.9, 3.5 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.56 – 1.43 (m, 2H).

[4393]

	2-基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮			3.14 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.22-2.16 (m, 3H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.77 (m, 2H).
488		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(6-((1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	768.3	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.11 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.76 (d, J = 7.2,1H), 8.63 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.21 – 8.16 (m, 3H), 7.86 – 7.82 (m, 1H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.14 – 5.10 (m, 1H), 6.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.65 - 4.58 (m, 1H), 4.14 – 4.16 (m, 8H), 3.86 – 3.56 (m, 5H), 3.2 (s, 2H), 2.9 (s, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.57 –2.52 (m, 3H), 2.20 – 2.0 (m, 3H), 1.50 (s, 1H),1.46 – 1.43(m, 4H)

[4394]

489		5-(4-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	815.3	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.09 (s, 1 H), 9.94 - 9.68 (m, 2 H), 9.00 - 8.97 (m, 1 H), 8.86 (d, J=6.40 Hz, 1 H), 8.49 (s, 2 H), 8.46 (d, J=2.40 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.25 (d, J=6.40 Hz, 1 H), 8.04 - 7.99 (m, 1 H), 7.77 (d, J=8.40 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=2.00 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J=8.8, 2.00 Hz, 1 H), 5.10 (dd, J=12.8, 5.20 Hz, 1 H), 4.30 - 4.20 (m, 2 H), 3.70 (d, J=12.40 Hz, 6 H), 3.25 (dd, J=8.00, 7.20 Hz, 4 H), 3.02 - 2.92 (m, 3 H), 2.91 - 2.84 (m, 1 H), 2.60 (d, J=16.40 Hz, 1 H), 2.06 - 1.99 (m, 1 H), 1.83 (d, J=11.20 Hz, 2 H), 1.76 - 1.67 (m, 2 H), 1.63 - 1.54 (m, 1 H), 1.41 - 1.30 (m, 2 H).

[4395]

490		5-(2-(4-((1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)乙氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	818.3		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.11 (s, 1 H), 9.85 - 9.76 (m, 1 H) , 9.71 - 9.42 (m, 1 H) , 8.90 - 8.82 (m, 2 H) , 8.80 - 8.39 (m, 2 H) , 8.32 (s, 2 H) , 8.23 (d, J=6.4 Hz, 1 H) , 8.00 - 7.86 (m, 2 H) , 7.56 (d, J=2.40 Hz, 1 H) , 7.43 (dd, J=8.40, 2.40 Hz, 1 H), 5.13 (dd, J=13.20, 5.20 Hz, 1 H), 4.63 - 4.52 (m, 3 H) , 4.49 - 4.40 (m, 2 H) , 4.11 - 3.95 (m, 3 H) , 3.88 - 3.78 (m, 2 H) , 3.16 - 3.07 (m, 2 H) , 2.98 - 2.81 (m, 2 H) , 2.64 - 2.55 (m, 3 H) , 2.24 - 2.14 (m, 1 H) , 2.08 - 1.91 (m, 3 H) , 1.77 - 1.65 (m, 1 H).
491		5-(4-(2-(4-((1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-	885.3		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.06 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.67 - 8.33 (m, 3H), 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.64 (d, J

[4396]

	1-基)乙基)哌啶-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮				= 8.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 5.11 - 5.00 (m, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 2H), 4.05 - 3.96 (m, 4H), 3.00 - 2.83 (m, 4H), 2.77 - 2.69 (m, 2H), 2.60 - 2.55 (m, 2H), 2.32 (br s, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 3H), 1.85 - 1.72 (m, 4H), 1.64 - 1.52 (m, 1H), 1.51 - 1.35 (m, 4H), 1.22 - 1.13 (m, 2H)
492	2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮		670.3		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.55 (q, *J*=9.2 Hz, 2 H), 1.89 - 2.03 (m, 3 H), 2.54 - 2.64 (m, 2 H), 3.16 - 3.29 (m, 2 H), 3.66 - 3.77 (m, 2 H), 3.83 (d, *J*=8.8 Hz, 4 H), 3.95 (s, 3 H), 4.25 - 4.31 (m, 2 H), 4.60 - 4.69 (m, 1 H), 5.07 (d, *J*=12.8 Hz, 1 H), 6.55 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.55 - 7.63 (m, 2 H), 7.67 (d,

[4397]

493		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	685.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11.09 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.66 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.34 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 - 7.60 (m, 3H), 7.36 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.97 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 5.35 (t, *J*=4.4 Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.44 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.90 - 3.82 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.28 (s, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.64 - -2.55 (m, 2H), 2.48 - 2.40 (m, 4H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.60 - 1.42 (m, 2H)	*J*=8.4 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.03 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.20 (br s, 1 H), 8.29 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 8.49 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.59 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 9.34 (s, 1 H), 11.08 (s, 1 H)

[4398]

494		5-(4-((1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	801.3	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.09 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.79 - 8.54 (m, 2H), 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 3.6, 9.6 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 12.8 Hz, 5H), 3.18 (s, 3H), 3.03 (t, J = 11.6 Hz, 3H), 2.96 - 2.84 (m, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.92 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.47 - 1.34 (m, 2H)

[4399]

495		2-(4-(2-(4-(2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-1、3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)-5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)烟碱甲腈		722.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 13.20 - 12.89 (m, 1H), 11.10 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 5.18 - 5.02 (m, 1H), 4.38 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.45 - 3.27 (m, 8H), 3.09 (s, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.52 (s, 4H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.86 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.38 - 1.28 (m, 2H)
496		5-(4-(2-(1-(5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-		765.3	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 13.31 - 13.06 (m, 1H) , 11.21 - 10.98 (m, 1H), 9.95 - 9.70 (m, 2H) , 8.97 (d, J=2.00 Hz, 1 H) , 8.68 (d, J=6.80 Hz, 1 H) , 8.55 (d,

[4400]

		二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮			*J*=8.40 Hz, 1 H), 8.41 (d, *J*=2.40 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.03 (d, *J*=6.80 Hz, 1 H), 7.90 (d, *J*=8.80 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J*=8.40 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.38 (dd, *J*=8.80, 1.60 Hz, 1 H), 5.10 (dd, *J*=12.80, 5.60 Hz, 1 H), 4.36 - 4.09 (m, 2 H), 3.74-3.59 (m, 5 H), 3.31 - 3.14 (m, 6 H), 2.97 (t, *J*=11.20 Hz, 2 H), 2.63 - 2.54 (m, 2 H), 2.06 - 2.00 (m, 1 H), 1.87 - 1.80 (m, 2 H), 1.76 - 1.67 (m, 2 H), 1.61 - 1.52 (m, 1 H), 1.40 - 1.30 (m, 2 H).
	497		3-(5-((5-(4-((1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)戊基)氧基)-1-氧代异吲	846.3	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.96 (s, 1 H), 9.85 (s, 1 H), 9.53 - 9.35 (m, 1 H), 8.92 - 8.81 (m, 2 H), 8.80 - 8.45 (m, 2 H), 8.36 - 8.23 (m, 3 H), 7.97 (d, *J*=8.40 Hz, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.40, 1.60 Hz, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.05 (d, *J*=8.40 Hz, 1 H),

[4401]

	哌啉-2-基)哌啶-2、6-二酮				5.07 (dd, *J*=13.20, 4.80 Hz, 1 H) , 4.65- 4.58 (m, 1 H) , 4.46 - 4.26 (m, 4 H) , 4.09 - 4.01 (m, 4 H) ,3.36 (d, *J*=11.60 Hz, 2 H), 3.10 (d, *J*=5.60 Hz, 3 H) , 3.00 - 2.86 (m, 3 H) , 2.62 (s, 2 H) , 2.38 (d, *J*=13.60 Hz, 1 H) , 2.19 - 2.13 (m, 1 H) , 1.99 - 1.90 (m, 2 H) , 1.84 - 1.67 (m, 5 H) , 1.52 - 1.41 (m, 2 H).
498		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(4-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	633.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.18 - 1.31 (m, 2 H), 1.46 (q, *J*=6.8 Hz, 2 H), 1.64 (br s, 1 H), 1.80 - 1.91 (m, 5 H), 1.97 - 2.10 (m, 3 H), 2.42 (d, *J*=7.2 Hz, 2 H), 2.56 - 2.80 (m, 2 H), 2.80 - 3.12 (m, 6 H), 3.89 (s, 3 H), 4.06 (d, *J*=12.8 Hz, 3 H), 5.07 (d, *J*=12.8 Hz, 1 H), 7.18 - 7.28 (m, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.52 - 7.62 (m, 2 H), 7.62 - 7.70 (m, 1 H), 8.15 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 8.25 (s, 2 H), 8.46

[4402]

499		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)异吲哚啉-1、3-二酮			(d, J=5.6 Hz, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 11.08 (s, 1 H)
500		5-(4-(2-(4-((1-(5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	835.3	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.26 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 – 7.54 (m, 2H), 7.09 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.44 – 4.32 (m, 3H), 4.00 (s, 1H), 3.94 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.31 (s, 1H).	

[4403]

501		5-((1r、3r)-3-(2、2-二氟-3-(4-((1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)丙氧基)环丁氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮		902.3	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ :11.11 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.88 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 2H), 7.39 - 7.20 (m, 2H), 5.12 (m, 2H), 4.72 - 4.52 (m, 2H), 4.46 - 4.35 (m, 2H), 4.02 - 3.90 (m, 6H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 3.02 - 2.72 (m, 7H), 2.55 (s, 3H), 2.43 - 2.35 (m, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.59 - 1.43 (m, 2H)
502		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(2-(4-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	730.4	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.07 (s, 1 H) , 9.97 - 9.65 (m, 2 H) , 9.15 - 9.01 (m, 1 H) , 8.76 (d, J=6.80 Hz, 1 H) , 8.44 (d, J=8.00 Hz, 1 H) , 8.21 (d, J=6.80 Hz, 1 H) , 7.76 (s, 1 H) , 7.68 (d, J=8.40 Hz, 1 H) , 7.46 (d, J=8.40 Hz, 1 H) , 7.36 (s, 1 H) , 7.28

[4404]

503		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(1-((((1r、3r)-3-((5-(甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)甲基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮	795.4		^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4): δ 9.34 (s, 1H), 8.57 – 8.48 (m, 3H), 8.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (ddd, J = 8.4, 5.0, 2.6 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 2H), 6.94 (dd, J = 12.7, 8.9 Hz, 2H), 5.26 – 5.18 (m, 1H), 5.09 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.86 (d, J=8.80 Hz, 1 H) , 5.07 (dd, J=12.80, 5.20 Hz, 1 H) , 4.11 (s, 1 H) , 4.08 (s, 3 H) , 3.67 (d, J=11.20 Hz, 2 H) , 3.56 (d, J=11.60 Hz, 3 H) , 3.19 - 3.07 (m, 5 H) , 3.05- 2.96 (m, 4 H) , 2.94 - 2.83 (m, 3 H) , 2.63 - 2.53 (m, 2 H) , 2.19 - 1.89 (m, 6 H) , 1.93 - 1.81 (m, 4 H) , 1.71 - 1.42 (m, 5 H) , 1.34 - 1.23 (m, 2 H).		

[4405]

504		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(1-((((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)甲基)哌啶-4-基)戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	837.3		(dd, J = 14.4, 4.9 Hz, 2H), 2.81 – 2.73 (m, 2H), 2.70 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 2.53 (dd, J = 16.3, 8.3 Hz, 4H), 2.06 (d, J = 11.9 Hz, 1H).
505		5-((5-(4-((1-(1-(5-(二甲基氨基)异喹啉-3-基)-1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-5-	785.4		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.12 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88-7.77

[4406]

506		5-(4-(2-(1-(5-(7、8-二氟苯并[4、5]咪唑并[1、2-a]嘧啶-2-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	734.3	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ:11.11 (s, 1H), 9.66 - 9.55 (m, 1H), 9.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 7.2, 10.0 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 5.4, 12.8 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.22 - 3.13 (m, 4H), 2.92 (s, 4H), 2.61 - 2.55 (m, 3H), 2.05 -			(m, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.44-7.30 (m, 3H), 6.69-6.56 (m, 2H), 5.18-5.06 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.18 (s, 4H), 3.73-3.65 (m, 2H), 2.90 (s, 7H), 2.80-2.66 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 3H), 2.10-1.95 (m, 3H), 1.89-1.70 (m, 5H), 1.52-1.35 (m,7H).	基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)戊基)氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮

[4407]

507		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(2-(4-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮		731.4	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.10 (s, 1 H) , 10.27 - 10.04 (m, 1 H) , 9.55 (s, 1 H) , 9.11 - 8.99 (m, 1 H) , 8.71 - 8.61 (m, 1 H) , 8.31 (d, *J*=8.80 Hz, 1 H) , 8.11 (d, *J*=6.80 Hz, 1 H) , 7.74 - 7.62 (m, 1 H) , 7.37 (d, *J*=5.60 Hz, 2 H) , 7.29 (t, *J*=9.60 Hz, 2 H) , 5.07 (dd, *J*=12.80, 5.20 Hz, 1 H) , 4.24 - 4.06 (m, 4 H) , 4.03 (s, 3 H) , 3.76 - 3.61 (m, 2 H) , 3.59 - 3.52 (m, 2 H) , 3.25 - 3.17 (m, 6 H) , 3.03 – 2.95 (m, 4 H) , 2.94 - 2.84 (m, 3 H) , 2.63 - 2.54 (m, 2 H) , 2.20 - 2.10 (m, 1 H) , 2.07 - 1.99 (s, 1 H) , 2.05 (m, 1 H) , 1.97 - 1.80 (m, 4 H) , 1.72 - 1.64 (m, 2 H) , 1.53 - 1.42 (m, 2 H) , 1.30 - 1.21 (m, 2	2.00 (m, 1H), 1.81 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.23 - 1.17 (m, 2H)

[4408]

508		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(4-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	710.3	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.08 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.27 - 9.13 (m, 1H), 9.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.32 - 8.27 (m, 2H), 8.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 2.1, 8.8 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.09 (dd, J = 1.2, 11.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 3H), 3.02 - 2.87 (m, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.14 - 2.00 (m, 4H), 1.80 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 3H), 1.30 - 1.21 (m, 2H)

[4409]

509		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)皮考啉酰基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮		739.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.00 - 1.31 (m, 3 H), 1.48 (d, *J*=6.4 Hz, 2 H), 1.60 - 1.72 (m, 2 H), 1.85 (d, *J*=12.4 Hz, 1 H), 1.96 - 2.08 (m, 1 H), 2.55 (s, 4 H), 2.78 - 2.91 (m, 2 H), 3.08 (t, *J*=12.0 Hz, 2 H), 3.46 (s, 6 H), 3.80 (d, *J*=12.8 Hz, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 4.53 (d, *J*=13.2 Hz, 1 H), 5.08 (d, *J*=12.8 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.65 - 7.71 (m, 3 H), 7.76 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.36 - 8.44 (m, 2 H), 8.54 (d, *J*=6.0 Hz, 1 H), 9.10 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 11.09 (s, 1 H)
510		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(1-((3-氟-5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)乙基)		743.3	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) *δ*: 11.10 (s, 1 H) , 10.32 - 10.12 (m, 1 H) , 9.83 (s, 1 H) , 9.15 (s, 1 H) , 8.82 (d, *J*=6.80 Hz, 1 H) , 8.64 (d, *J*=8.00 Hz, 1 H) , 8.52 (dd, *J*=11.20, 1.60 Hz, 1 H) , 8.45 (s, 1

[4410]

511		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(4-((3-氟-5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氨基)环己基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮	743.3	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.07 (s, 1 H) , 9.33 (s, 1 H) , 8.53 - 8.45 (m, 1 H) , 8.39 (s, 1 H) , 8.27 (s, 1 H) , 8.25 (s, 2 H) , 7.96 - 7.88 (m, 2 H) , 7.68 (d, J=8.40 Hz, 1 H) , 7.60 (d, J=6.40 Hz, 2 H) , 7.34 (s, 1 H) , 7.26 (d, J=8.40 Hz, 1 H) , 6.56 - 6.28 (m, 1 H) , 5.07 (dd, J=12.80, 5.40 Hz, 1 H) , 4.10 - 4.02 (m, 1 H) , 3.77 (d, J=8.40 Hz, 1 H) , 7.49 (s, 1 H) , 7.37 (dd, J=8.40, 1.60 Hz, 1 H) , 5.10 (dd, J=12.80, 5.60 Hz, 1 H) , 4.62 (s, 2 H) , 4.28 - 4.20 (m, 1 H) , 4.18 (s, 3 H) , 3.56 (d, J=12.40 Hz, 6 H) , 3.17 (dd, J=13.60, 5.60 Hz, 7 H) , 2.95 - 2.85 (m, 1 H) , 2.64 - 2.52 (m, 2 H) , 2.06 - 1.99 (m, 1 H) , 1.91 (d, J=12.80 Hz, 2 H) , 1.73 - 1.41 (m, 5 H).	哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮

[4411]

512		5-(4-(2-(1-(1-(5-(二甲基氨基)异喹啉-3-基)-1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-5-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	740.4	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.16-8.02 (m, 3H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.00-4.92(m, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.50 (s, 4H), 2.95 (s, 6H), 2.91-2.49 (m, 11H),2.20-2.12 (m, 1H),1.93-1.84 (m, 2H), 1.80-1.40 (m, 6H).
513		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(2-(4-((1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-		769.3	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.08 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.29-8.27 (m, 1H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.66-7.56 (m,

[4412]

	基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)乙氧基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮				3H), 6.81 (s, 1H), 6.67-6.52 (m, 2H), 5.07-5.05 (m, 1H), 4.58-4.48 (m, 2H), 4.25 (m, 4H), 3.87-3.79 (m, 8H), 3.53 (m, 2H), 3.05-2.59 (m, 4H), 2.39-1.97 (m, 4H), 1.84 (m, 3H), 1.55-1.43 (m, 3H).
514	5-(4-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)嘧啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	748.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.14 (d, *J*=10.4 Hz, 2 H), 1.45 (s, 2 H), 1.67 (s, 1 H), 1.81 (d, *J*=12.0 Hz, 2 H), 2.06 (d, *J*=15.6 Hz, 1 H), 2.40 (s, 2 H), 2.62 (s, 2 H), 2.86 - 3.07 (m, 3 H), 3.45 (s, 8 H), 4.74 (d, *J*=12.0 Hz, 2 H), 5.02 - 5.14 (m, 1 H), 7.27 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.65 - 7.86 (m, 3 H), 8.16 (s, 1 H), 8.33 - 8.41 (m, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.61 (d, *J*=6.0 Hz, 1 H), 8.83 (s, 2 H), 9.48 (s, 1 H), 11.08 (s, 1 H)		

[4413]

515		2-(2、6-二氯代哌啶-3-基)-5-(2-(4-((1s、3s)-3-(4-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)哌啶-1-基)环丁氧基)哌啶-1-基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	719.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.45 (d, *J*=9.6 Hz, 2 H), 1.74 - 1.91 (m, 8 H), 2.01 - 2.15 (m, 3 H), 2.25 (t, *J*=8.8 Hz, 2 H), 2.54 - 2.66 (m, 2 H), 2.75 - 2.86 (m, 5 H), 3.05 (d, *J*=10.8 Hz, 2 H), 3.33 (s, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 4.30 (t, *J*=5.2 Hz, 2 H), 5.13 (d, *J*=12.8 Hz, 1 H), 7.22 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.37 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.52 - 7.65 (m, 2 H), 7.84 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.18 (s, 2 H), 8.47 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 11.13 (s, 1 H)
516		5-((5-(1-(((1r、3r)-3-((5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)甲基)哌啶-4-基)戊基)氧		873.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.11 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.53 – 8.41 (m, 3H), 8.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 – 7.80 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.3,

[4414]

		基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮			2.3 Hz, 1H), 5.46 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.90 (ddd, J = 18.1, 14.1, 5.4 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.63 (s, 1H), 2.57 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.32 (s, 8H), 2.07 (s, 1H), 1.85 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.81 – 1.67 (m, 5H), 1.45 – 1.33 (m, 6H), 1.27 – 1.20 (m, 5H).
517		2-(3-((1-(2-((2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-1、3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基)哌啶-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)烟碱甲腈	732.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm): 11.12 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.14-8.08 (m, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.64-4.54 (m, 3H), 4.41 (brs, 1H), 4.11 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.82-3.44 (m, 5 H), 3.24-3.01 (m, 2 H), 2.88 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.63-2.55 (m, 2H),

[4415]

518		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(4-((1-(2-(异喹啉-6-基氨基)-5-甲基吡啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮		690.3	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 9.03 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.27 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.64 – 7.61 (m, 1H), 7.57 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.11 (dd, J = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 4.63 – 4.54 (m, 1H), 4.49 – 4.41 (m, 2H), 4.38 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.00 (dd, J = 8.9, 4.6 Hz, 2H), 3.14 – 3.10 (m, 4H), 2.94 – 2.80 (m, 1H), 2.80 – 2.72 (m, 1H), 2.76 – 2.64 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.12 (ddd, J = 12.7, 5.3, 3.0 Hz, 1H), 1.81 – 1.74 (m, 2H).	2.14-1.85 (m, 4H), 1.74-1.44 (m, 2H).

[4416]

519		3-(5-(2-(4-((1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2、6-二酮	700.3		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 9.40 – 9.29 (m, 2H), 8.61 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 8.51 (q, J = 7.5, 6.6 Hz, 2H), 8.30 (dt, J = 18.4, 8.8 Hz, 2H), 8.11 – 7.99 (m, 2H), 7.93 (d, J = 17.5 Hz, 2H), 7.70 – 7.54 (m, 6H), 7.21 (d, J = 15.9 Hz, 2H), 7.09 (q, J = 9.4, 9.0 Hz, 2H), 6.62 – 6.50 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.44 – 4.12 (m, 12H), 3.98 (d, J = 16.5 Hz, 6H), 3.87 – 3.76 (m, 4H), 2.87 (s, 2H), 2.80 – 2.70 (m, 5H), 2.50 (d, J = 12.1 Hz, 21H), 2.23 (d, J = 16.9 Hz, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.53 (d, J = 17.9 Hz, 3H).
520		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1、1、1-三氟-6-(4-((1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚	824.3		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.13 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.23 - 9.10 (m, 1H), 8.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.4 Hz,

[4417]

521		3-(5-(4-(2-(4-((1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-7-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)己-2-基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	767.4	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 9.26 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 – 7.54 (m, 2H), 7.09 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.44 – 4.36 (m, 1H), 8.23 - 8.01 (m, 3H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.67 - 6.58 (m, 1H), 5.70 - 5.57 (m, 1H), 5.19 - 5.07 (m, 1H), 4.67 - 4.55 (m, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.88 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 2H), 3.34 - 3.28 (m, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 2.97 - 2.82 (m, 3H), 2.64 - 2.57 (m, 3H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 3H), 1.75 - 1.62 (m, 4H), 1.50 - 1.42 (m, 3H) (m, 2H)

[4418]

	-2、6-二酮				4.32 (m, 3H), 4.00 (s, 1H), 3.94 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.31 (s, 1H).
522		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(1'-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-[1、4'-联哌啶]-4-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮	717.4		^{1}H NMR (300 MHz,甲醇-d_4): δ 9.29 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.44 (s, , 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.21 (m, 2H), 4.03 (m, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.45 (m, 10H), 3.29 (s, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.89 – 2.79 (s, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.77 – 2.65 (s, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.06 (m, 6H), 1.82 (m, 4H), 1.64 (m, 2H).
523		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(1-(5-(2、2、2-三氟乙基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-	779.3		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.00 - 1.32 (m, 3 H), 1.66 (s, 3 H), 1.79 (d, J=11.6 Hz, 2 H), 1.97 - 2.12 (m, 2 H), 2.54 - 2.65 (m, 2 H), 2.83 - 2.98 (m, 3 H), 3.08 - 3.36 (m, 5 H), 3.61 (s, 1 H), 4.25 (d, J=12.8

[4419]

	524		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((1-((1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮			基)异吲哚啉-1、3-二酮	Hz, 2 H), 4.42 (d, *J*=13.2 Hz, 2 H), 5.10 (d, *J*=12.8 Hz, 1 H), 5.69 - 5.91 (m, 2 H), 7.00 - 7.11 (m, 1 H), 7.38 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.78 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.90 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.02 - 8.16 (m, 1 H), 8.34 - 8.38 (m, 2 H), 8.52 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 8.68 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 8.86 (d, *J*=7.0 Hz, 1 H), 9.67 (s, 1 H), 9.82 (s, 1 H), 11.10 (s, 1 H)

[4420]

525		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((1-(2-(1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮		822.4	^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4): δ 9.28 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.39 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.46 – 7.38 (s, 1H), 7.38 – 7.32 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.14 – 5.04 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 4.06 (m, 4H), 3.46 (s, 1H), 3.24 – 3.15 (m, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.86 (s, 1H), 2.80 – 2.68 (s, 1H), 2.58 – 2.49 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.35 (m, 4H), 2.22 (m, 3H), 2.12 (s, 1H), 1.84 (m,
526		5-(4-(2-(6-(((1r、3r)-3-((1-(5-氨基异喹啉-3-基)-1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-5-基)氧基)环丁基)(甲基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙基)哌啶-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮			

[4421]

527		5-(4-(2-(1-(3-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-5-基)丙基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	662.3	2H), 1.66 (s, 1H), 1.55 – 1.47 (m, 3H), 1.35 (m, 4H).
528		5-(4-(2-(1-(2、6-二氟-4-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)苯基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮		732.3	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 13.13 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 9.76 (s, 2H), 8.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 2H), 7.84 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz,

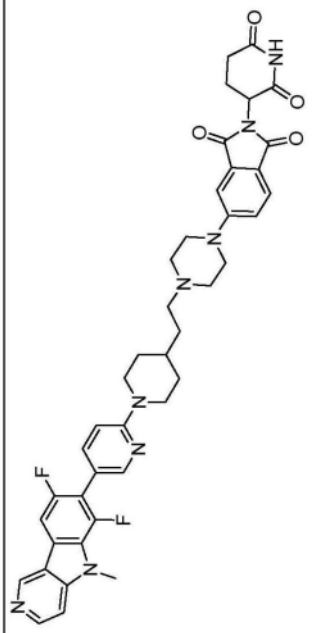
[4422]

529		5-(4-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.18 (d, J=10.4 Hz, 2 H), 1.45 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 1.62 (s, 1 H), 1.78 (d, J=12.0 Hz, 2 H), 1.95 - 2.10 (m, 2 H), 2.41 (d, J=6.8 Hz, 2 H), 2.82 - 2.95 (m, 3 H), 3.44 (s, 8 H), 4.39 (d, J=12.8 Hz, 3 H), 5.07 (d, J=12.8 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.68 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 7.97 (d,	747.3			1H), 7.38 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.34 - 4.18 (m, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.27 (s, 5H), 3.14 - 3.04 (m, 3H), 2.89 (ddd, J = 5.4, 14.4, 17.2 Hz, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 4H), 1.57 - 1.45 (m, 1H), 1.42 - 1.30 (m, 2H)

[4423]

530		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮		779.3	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.17 - 11.10 (m, 1 H), 10.01 - 9.87 (m, 1 H), 9.79 (s, 1 H), 9.05 (d, *J*=2.40 Hz, 1 H), 8.78 (d, *J*=6.80 Hz, 1 H), 8.61 - 8.48 (m, 2 H), 8.34 (s, 1 H), 8.22 (d, *J*=6.80 Hz, 1 H), 8.04 - 7.90 (m, 1 H), 7.77 (d, *J*=8.40 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J*=1.60 Hz, 1 H), 7.41 - 7.31 (m, 1 H), 5.10 (d, *J*=12.80, 5.40 Hz, 1 H), 4.29 - 4.22 (m, 1 H), 4.16 (s, 3 H), 3.72 - 3.56 (m, 5 H), 3.32 - 3.22 (m, 4 H), 3.21 - 3.10 (m, 2 H), 2.97 (t, *J*=12.40 Hz, 2 H), 2.88 (d, *J*=16.80, 5.60 Hz, 1 H), 2.64 - 2.53 (m, 2 H), 2.07 - 2.00 (m, 1 H), 1.83 (d, *J*=10.80 Hz, 2 H), 1.76	*J*=8.8 Hz, 1 H), 8.14 (d, *J*=15.6 Hz, 2 H), 8.35 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.56 - 8.63 (m, 2 H), 9.46 (s, 1 H), 11.08 (s, 1 H)

[4424]

	531		5-(4-(2-(1-(5-(6、8-二氟-5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	747.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11.10 (s, 1H), 9.80 (s, 2H), 8.84 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.29 (br d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.82 - 7.69 (m, 2H), 7.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.20 - 5.00 (m, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 2H), 4.26 - 4.20 (m, 4H), 3.67 - 3.64 (m, 1H), 3.32 - 3.10 (m, 4H), 2.97 - 2.85 (m, 3H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.80 (br d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 3H), 1.29 - 1.16 (m, 2H)	- 1.67 (m, 2 H), 1.64 - 1.53 (m, 1 H), 1.42 - 1.29 (m, 2 H).

[4425]

532		5-(4-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	765.3	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.16 - 11.07 (m, 1 H), 10.12 - 9.87 (m, 1 H), 9.83 (s, 1 H), 8.93 - 8.81 (m, 1 H), 8.89 - 8.75 (m, 1 H), 8.71 - 8.41 (m, 3 H),8.35 - 8.23 (m, 2 H), 8.06 (dd, *J*=14.80, 1.60 Hz, 1 H), 7.99 - 7.92 (m, 1 H),7.77 (d, *J*=8.40 Hz, 1 H),7.49 (s, 1 H),7.41 - 7.32 (m, 1 H),5.09 (dd, *J*=12.80, 5.40 Hz, 1 H),4.23 (s, 1 H),4.13 (d, *J*=12.40 Hz, 2 H),3.27 - 3.22 (m, 4 H),3.00 - 2.88 (m, 4 H),2.64 - 2.55 (m, 4 H),2.06 - 2.00 (m, 1 H),1.80 (d, *J*=11.60 Hz, 2 H),1.71 - 1.65 (m, 2 H),1.63 (d, *J*=2.69 Hz, 1 H),1.37 - 1.27 (m, 2 H),1.13 (d, *J*=13.60 Hz, 1 H).

[4426]

533		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(4-((5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)乙炔基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	658.3	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.09 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.78 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.08 (dd, J = 5.3, 12.3 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.66 - 3.33 (m, 6H), 3.25 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.99 - 2.71 (m, 6H), 2.64 - 2.53 (m, 4H), 2.16 (s, 2H), 2.07 - 1.88 (m, 3H).
534		5-(4-(2-(1-(3-(9H-吡咯并[2、3-b:4、5-c']联吡啶-9-基)丙基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮		662.3	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 9.70 (s, 1H), 8.83 (m, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.83 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.51 – 3.46 (m, 7H), 3.29 (m, 4H), 2.97 (m, 2H), 2.94 – 2.82 (m, 1H), 2.82 – 2.65 (m, 2H), 2.56 – 2.44 (m,

[4427]

					2H), 2.13 (s, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.85 – 1.75 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).
535		5-(2-(4-((1-(3-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-5-基)丙基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)乙氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮		665.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.11 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 – 7.26 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.59 – 3.51 (m, 2H), 2.94 – 2.82 (s, 1H), 2.81 – 2.73 (m, 2H), 2.69 (m, 4H), 2.64 – 2.53 (s, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.09 – 1.95 (s, 1H), 1.76 (m, 4H), 1.45 – 1.32 (m, 2H), 1.23 (s, 2H).
536		5-(4-(2-(4-((1-(3-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-5-基)丙基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)-2-(2、6-二		732.4	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 9.60 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.07 (s, 1H),

[4428]

	氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮				4.78 – 4.69 (m, 2H), 4.58 – 4.53 (m, 2H), 4.22 (m, 5H), 4.05 (m, 3H), 3.85 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.41 (m, 3H), 3.19 (m, 3H), 3.00 (m, 3H), 2.94 – 2.81 (s, 1H), 2.81 – 2.64 (m, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 1.37 (m, 3H).
537	5-(4-(2-(1-(5-(9H-吡咯并[2、3-b:4、5-c']联吡啶-2-基)吡啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	698.3		1H NMR (400 MHz,甲醇-d4): δ 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 7.04 – 6.94 (m, 3H), 6.87 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.12 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 2H), 4.37 – 4.26 (m, 3H), 4.15 – 4.09 (m, 2H), 3.98 (dd, J = 5.6, 3.4 Hz, 2H), 3.90 (dd, J = 5.6, 3.5 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 3.18 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 3.00 (d, J = 6.6 Hz,

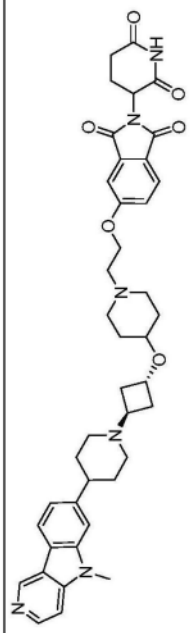
[4429]

					2H), 2.88 (ddd, J = 19.0, 14.1, 5.0 Hz, 2H), 2.80 – 2.67 (m, 3H), 2.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.60 – 1.56 (m, 1H), 1.35 (d, J = 17.3 Hz, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.90 (q, J = 7.0, 6.3 Hz, 3H).
538		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(4-((1-(5-(9-甲基-9H-吡咯并[2、3-b:4、5-c']联吡啶-2-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	757.3		
539		5-(1-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)-2-(2、6-	814.3		**^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.12 (s, 1 H), 9.82 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H), 8.99 (d, J = 6.40 Hz, 1 H), 8.86 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.62 (s, 2 H), 8.57 (d, J = 4.0 Hz, 1 H),8.46 (d, J = 6.40 Hz, 1 H), 8.37

[4430]

		二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮			(s, 1 H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.80 (dd, J = 8.8, 2.00 Hz, 2 H), 5.17-5.12 (m, 1 H), 3.72 - 3.65 (m, 4 H), 3.21 (d, J=12 Hz, 1 H), 3.19 (dd, J = 8.00, 7.20 Hz, 3 H), 3.07 - 2.98 (m, 3 H), 2.60 - 2.58 (m, 1 H), 2.10 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 1.86 -1.82 (m, 2 H), 1.60 (s, 3 H), 1.37 - 1.35 (m, 2 H).
	540	5-((5-(4-((1-(5-(6、8-二氟-5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)戊基)氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	792.3		**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11.11 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.23 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.32 - 8.25 (m, 2H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.66 - 6.58 (m, 1H), 5.18 - 5.07 (m, 1H), 4.72 - 4.58 (m, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 2H), 4.24 - 4.19 (m, 5H), 3.94 - 3.81 (m, 3H), 3.15 - 3.04

[4431]

	541		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(4-((1r、3r)-3-(4-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)哌啶-1-基)环丁氧基)哌啶-1-基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	719.3	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.45 (d, *J*=9.6 Hz, 2 H), 1.74 - 1.91 (m, 8 H), 2.01 - 2.15 (m, 3 H), 2.25 (t, *J*=8.8 Hz, 2 H), 2.54 - 2.66 (m, 2 H), 2.75 - 2.86 (m, 5 H), 3.05 (d, *J*=10.8 Hz, 2 H), 3.33 (s, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 4.30 (t, *J*=5.2 Hz, 2 H), 5.13 (d, *J*=12.8 Hz, 1 H), 7.22 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.37 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.52 - 7.65 (m, 2 H), 7.84 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.18 (s, 2 H), 8.47 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 11.13 (s, 1 H)	(m, 4H), 2.95 - 2.85 (m, 2H), 2.62 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.55 - 1.39 (m, 3H)

[4432]

542		5-(4-(2-(1-(3-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)丙酰基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮		676.3	
543		3-(5-(4-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2、6-二酮	A	801.3	^{1}**H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 1.01 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 1.26 - 1.39 (m, 2 H), 1.43 - 1.64 (m, 3 H), 1.82 (d, J=10.0 Hz, 2 H), 1.92 - 1.99 (m, 1 H), 2.29 - 2.48 (m, 9 H), 2.55 - 2.71 (m, 2 H), 2.86 - 3.02 (m, 3 H), 3.67 (d, J=12.0 Hz, 2 H), 4.15 - 4.26 (m, 1 H), 4.29 - 4.39 (m, 1 H), 5.05 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 7.03 - 7.11 (m, 2 H), 7.52 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.78 - 7.91 (m, 2 H), 8.19 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.36 - 8.45 (m, 2 H), 8.48 - 8.67 (m, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 9.51 (s, 1 H), 10.95 (s, 1 H)

[4433]

544		3-(5-(4-(2-(1-(5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2、6-二酮	751.3	**^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 1.15 - 1.40 (m, 3 H), 1.52 (s, 4 H), 1.83 (d, J=12.0 Hz, 2 H), 1.97 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.59 (d, J=16.8 Hz, 6 H), 2.82 - 3.09 (m, 4 H), 3.63 (d, J=11.2 Hz, 2 H), 4.18 - 4.39 (m, 2 H), 5.00 - 5.11 (m, 1 H), 7.04 - 7.13 (m, 2 H), 7.51 - 7.58 (m, 2 H), 7.65 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 8.34 (s, 2 H), 8.45 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 9.39 (s, 1 H), 10.95 (s, 1 H), 11.85 (br s, 1 H)
545		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(1-(((1r、3r)-3-((5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)甲基)哌啶-4-基)乙氧	795.3	**^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.10 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.04 - 8.89 (m, 2H), 8.78 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.61 - 8.55 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz,

[4434]

	546		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1-((((1r、3r)-3-((5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)甲基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮	850.3	^{1}**H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.07 (s, 1 H), 9.79 (s, 1 H),9.46 - 9.03 (m, 1 H),9.01 - 8.89 (m, 1 H),8.79 (d, *J*=6.80 Hz, 1 H),8.64 - 8.50 (m, 2 H),8.35 (s, 1 H),8.23 (d, *J*=7.20 Hz, 1 H),7.97 (d, *J*=8.00 Hz, 1 H),7.67 (d, *J*=8.40 Hz, 1 H),7.41 - 7.16 (m, 2 H),5.55 - 5.21 (m, 1 H),5.06 (dd, *J*=13.20, 5.60 Hz, 1 H), 4.16 (s, 3 H),3.89 - 3.73 (m, 4 H),3.32 - 3.24 (m, 4 H),3.08 - 2.83 (m, 4 H),2.80 - 2.71 (m, 2 H), 2.61 (s, 1H), 5.47 (dd, *J* = 5.6, 6.4 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 5.4, 12.8 Hz, 1H), 4.25 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.17 - 4.14 (m, 3H), 2.97 - 2.83 (m, 6H), 2.78 - 2.74 (m, 1H), 2.62 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.08 - 2.01 (m, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 3H), 1.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 4H), 1.50 - 1.37 (m, 3H)

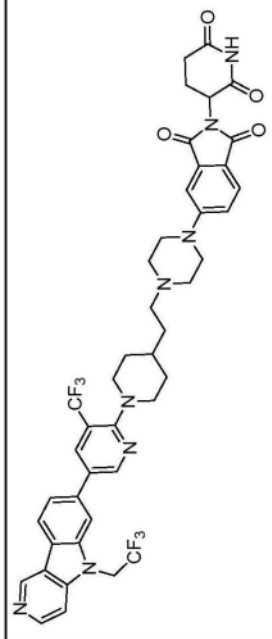
[4435]

	547		5-(4-(2-(1-(5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1、3-二酮	783.3	**^{1}H NMR:** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 13.25 (s, 1 H), 11.11 (s, 1 H),9.89 (d, *J*=3.60 Hz, 1 H),9.78 (s, 1 H),8.97 (d, *J*=2.40 Hz, 1 H),8.68 (d, *J*=6.80 Hz, 1 H),8.55 (d, *J*=8.40 Hz, 1 H),8.40 (d, *J*=2.40 Hz, 1 H),8.12 (d, *J*=0.80 Hz, 1 H),8.03 (d, *J*=6.80 Hz, 1 H),7.89 (dd, *J*=8.40, 1.60 Hz, 1 H),7.82 (d, *J*=11.20 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J*=7.20 Hz, 1 H),5.13 (dd, *J*=12.80, 5.20 Hz, 1 H),3.90 - 3.74 (m, 2 H),3.68 (d, *J*=12.40 Hz, 3 H),3.35 - 3.16 (m, 6 H),2.97 (t, *J*=11.60 Hz, 2 H),2.92 - 2.84 (m, 1 H),2.53 - 2.65 (m, 2 H),2.52 (d, *J*=1.60 Hz, 1 H),2.07 - 1 H),2.55 (d, *J*=8.40 Hz, 2 H),2.44 - 2.39 (m, 2 H),2.14 - 2.06 (m, 1 H),2.05 - 1.97 (m, 2 H),1.95 - 1.83 (m, 4 H),1.62 - 1.43 (m, 3 H).

[4436]

548		6-(4-(2-(1-(5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲氧基异吲哚啉-1、3-二酮	795.3		1.98 (m, 1 H),1.83 (d, J=11.20 Hz, 2 H), 1.76 - 1.67 (m, 2 H),1.64 - 1.53 (m, 1 H),1.42 - 1.29 (m, 2 H).
					^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 13.17 (s, 1 H), 11.06 (s, 1 H), 10.08 - 9.53 (m, 2 H),8.97 (d, J=2.00 Hz, 1 H),8.68 (d, J=6.80 Hz, 1 H),8.55 (d, J=8.40 Hz, 1 H),8.41 (d, J=2.40 Hz, 1 H),8.12 (s, 1 H),8.03 (d, J=6.80 Hz, 1 H),7.94 - 7.82 (m, 1 H),7.10 (s, 1 H),6.81 (s, 1 H),5.10 - 4.97 (m, 1 H),4.39 - 4.22 (m, 2 H),3.96 (s, 3 H),3.67 (d, J=12.80 Hz, 3 H),3.28 - 3.22 (m, 3 H),3.20 - 3.11 (m, 2 H),3.03 - 2.78 (m, 4 H),2.62 - 2.56 (m, 3 H),2.06 - 1.93 (m, 1 H),1.83 (d, J=11.60 Hz, 2 H), 1.77 - 1.65 (m, 2 H),1.63 - 1.52 (m, 1 H),1.43 - 1.29 (m, 2 H).

[4437]

549		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(1-(5-(5-(2、2、2-三氟乙基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮		847.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 1.29 - 1.43 (m, 2 H), 1.59 (s, 1 H), 1.70 (s, 2 H), 1.83 (d, J=10.8 Hz, 2 H), 1.98 - 2.06 (m, 1 H), 2.53 - 2.70 (m, 3 H), 2.81 - 3.05 (m, 3 H), 3.26 (d, J=8.0 Hz, 8 H), 3.72 (s, 1 H), 4.23 (s, 2 H), 5.10 (d, J=12.8 Hz, 1 H), 5.82 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.31 - 7.42 (m, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.78 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.35 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 8.44 - 8.52 (m, 2 H), 8.58 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.87 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 9.03 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 9.85 (s, 1 H), 11.10 (s, 1 H)

[4438]

550		(2S、4R)-1-((R)-2-(3-(4-(2-(1-(5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)异噁唑-5-基)-3-甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺	921.4	**^{1}H NMR**: (400MHz,氯仿-d) δ: 13.16 (s, 1H), 9.88 - 9.68 (m, 2H), 9.04 - 8.83 (m, 1H), 8.66 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.11 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.31 - 6.18 (m, 1H), 4.97 - 4.86 (m, 1H), 4.99 - 4.24 (m, 5H), 3.49 - 3.40 (m, 4H), 3.27 - 3.07 (m, 7H), 2.95 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.47 - 2.44 (m, 3H), 2.30 - 2.11 (m, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.28 - 1.17 (m, 2H), 1.02 - 0.94 (m, 3H), 0.87 - 0.77 (m, 3H)

[4439]

551		5-(4-((4-((1-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	754.3		**1H NMR** (DMSO-d_6) δ: 11.08 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.37 - 9.09 (m, 1H), 8.77 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.73 - 8.41 (m,1H), 8.30 - 8.17 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.15 (m, 4H), 5.07 (dd, J = 5.2, 13.2Hz, 1H), 4.09 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 3H), 3.54 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.26 - 2.83 (m, 9H), 2.62 -2.53 (m, 1H), 2.18 - 1.78 (m, 9H), 1.73 - 1.50 (m, 3H), 1.35 - 1.16 (m, 2H)
552		5-(4-(2-(4-((1-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)	767.4		**1H NMR** (DMSO-d_6) δ: 11.08 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.77 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.73 - 8.40 (m, 1H), 8.29 - 8.20 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 4H), 5.06 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.11 - 3.97 (m, 10H), 3.15 (d, J = 1.2 Hz, 2H),

[4440]

		异吲哚啉-1、3-二酮			3.03 - 2.70 (m, 9H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.05 - 1.53 (m, 10H), 1.34 - 1.13 (m, 4H).
553		5-(3-(2-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)-2、6-二氮杂螺[3.5]壬-6-基)丙氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮		752.3	**1H NMR** (400MHz,甲醇-d4) δ: 9.3 (s, 1 H), 8.6 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 8.0 - 8.4 (m, 3 H), 8.0 (s, 1 H), 7.7 - 7.8 (m, 3 H), 7.7 - 7.7 (m, 1 H), 7.4 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.3 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1 H), 5.1 (dd, J=12.4, 5.4 Hz, 1 H), 4.6 (br s, 3 H), 4.3 (t, J=5.6 Hz, 2 H), 3.9 - 4.1 (m, 4 H), 3.0 (br s, 2 H), 2.6 - 2.9 (m, 4 H), 2.0 - 2.3 (m, 3 H), 1.8 - 2.0 (m, 4 H)
554		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-氟-4-(4-((1-(5-(5-甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)丁氧基)异吲哚啉-			762.3	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ :11.13 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.77 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.31 - 8.15 (m, 3H), 7.87 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.76 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.47 - 5.23 (m,

[4441]

555		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(1-(1-(5-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-5-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮	1、3-二酮	A	661.3	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11.09 (s, 1H), 10.10 - 9.77 (m, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.17 - 5.01 (m, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 2H), 4.06 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 4H), 3.07 - 2.95 (m, 3H), 2.64 - 2.53 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.84 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.75 - 1.60 (m, 3H), 1.32 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H)	1H), 5.13 (m, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 1H), 4.45 - 4.34 (m, 4H), 4.15 (s, 4H), 3.98 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 3.70 - 3.39 (m, 5H), 3.30 - 3.05 (m, 2H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.74 - 2.53 (m, 2H), 2.24 - 1.93 (m, 6H), 1.80 - 1.63 (m, 1H)

[4442]

556		5-(4-(2-(1-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮		620.3	^{1}**H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 14.54 (s, 1H), 12.68 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 9.90 - 9.60 (m, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.53 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.38 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.20 - 4.97 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.92 (d, J=12.6 Hz, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.25 (s, 5H), 2.88 - 2.81 (m, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.84 (d, J=11.6 Hz, 2H), 1.73 - 1.53 (m, 3H), 1.34 (d, J=12.0 Hz, 2H)
557		5-(4-(2-(1-(3-氯-5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌嗪-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代		781.3	^{1}**H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.08 (s, 1 H), 9.49 (s, 1 H), 8.77 - 8.59 (m, 2 H), 8.52 - 8.31 (m, 2 H), 8.28 - 8.21 (m, 2 H), 7.86 - 7.79 (m, 2 H), 7.70 - 7.65 (m, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.28 - 7.22 (m, 1 H), 5.15 - 4.92 (m, 1

[4443]

		哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮			H), 3.88 - 3.82 (m, 2 H), 3.46 - 3.43 (m, 8 H), 2.86 - 2.81 (m, 3 H), 2.60 (d, *J*=3.60 Hz, 2 H), 2.42 - 2.39 (m, 2 H), 2.08 - 2.00 (m, 1 H), 1.82 (d, *J*=10.40 Hz, 2 H), 1.52 - 1.47 (m, 2 H), 1.38 - 1.32 (m, 2 H), 1.23 (s, 1 H).
558		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(1-(2-(对甲苯基)咪唑并[1、2-a]吡啶-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	660.3	**^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.09 (s, 1H), 9.88 - 9.62 (m, 1H), 8.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 3H), 7.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 5.10 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 2H), 4.11 - 4.02 (m, 2H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.27 - 3.19 (m, 4H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.08 - - 1.96 (m, 1H), 1.88 - - 1.78 (m, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 3H), 1.30 -

[4444]

559		(2S、4R)-1-((R)-2-(3-(4-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)异噁唑-5-基)-3-甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺	989.4	^{1}**H NMR**: (400MHz,氯仿-d) δ: 9.93 - 9.60 (m, 2H), 9.04 - 8.94 (m, 1H), 8.93 - 8.85 (m, 1H), 8.80 - 8.48 (m, 3H), 8.42 - 8.28 (m, 3H), 8.12 - 7.97 (m, 2H), 7.52 - 7.29 (m, 4H), 6.35 - 6.17 (m, 1H), 4.94 - 4.89 (m, 1H), 4.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.32 - 4.28 (m, 1H), 4.14 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.89 - 3.68 (m, 4H), 3.66 - 3.53 (m, 3H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 3.13 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 3.01 - 2.87 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 3H), 1.70 - 1.59 (m, 3H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.34 - 1.26 (m, 2H), 1.01 - 0.93 (m, 3H), 0.86 - 0.78 (m, 3H)	1.17 (m, 2H)

[4445]

560		5-(4-(2-(1-(3-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)丙基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮		712.3	
561		5-(4-(2-(1-(5-(3、5-二甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	743.3	^{1}**H NMR** (400MHz, DMSO-d6) δ: 11.10 (s, 1H), 9.62 (s, 2H), 8.63 - 8.59 (m, 1H), 8.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 1.9, 15.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 1.3, 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 5.3, 12.9 Hz, 1H), 4.32 - 4.18 (m, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 5H), 3.74 - 3.54 (m, 2H), 3.28 - 3.09 (m, 5H), 2.86-2.79 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.03 (td, J = 2.3, 8.0

[4446]

	562		3-(5-(4-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2、6-二酮	733.3	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ : 1.00 - 1.33 (m, 3 H), 1.68 (s, 2 H), 1.76 - 1.86 (m, 2 H), 1.93 - 2.01 (m, 1 H), 2.31 - 2.42 (m, 1 H), 2.56 - 2.72 (m, 2 H), 2.88 - 2.99 (m, 3 H), 3.14 (d, J=10.0 Hz, 3 H), 3.26 (s, 4 H), 4.05 (d, J=10.0 Hz, 2 H), 4.22 - 4.29 (m, 1 H), 4.34 - 4.46 (m, 3 H), 5.07 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 7.08 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.14 - 7.24 (m, 2 H), 7.61 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.90 - 7.98 (m, 1 H), 8.08 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 8.21 - 8.29 (m, 1 H), 8.32 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 8.47 - 8.68 (m, 3 H), 8.89 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 9.72 (s, 1 H), 9.86 (s, 1 H), 10.97 (s, 1 H)	Hz, 2H), 1.80-1.50 (m, 7H), 1.40-1.25 (m, 2H).

[4447]

563		5-(4-(2-(4-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮		765.3	^{1}**H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.07 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.63 - 8.60 (m, 1H), 8.56 - 8.32 (m, 3H), 8.21 (s, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 5.4, 12.8 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.56 - 3.41 (m, 5H), 3.11 - 3.02 (m, 1H), 3.01 - 2.82 (m, 4H), 2.60 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.43 - 2.37 (m, 2H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.78 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.66 - 1.58 (m, 1H), 1.45 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.25 - 1.14 (m, 3H)

[4448]

564		5-(1-(2-(1-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮		746.3	**^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 1.23 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 1.69 (s, 3 H), 1.82 (d, J=12.0 Hz, 2 H), 1.89 - 1.99 (m, 2 H), 2.03 - 2.14 (m, 3 H), 2.58 - 2.72 (m, 2 H), 2.84 - 2.99 (m, 4 H), 3.07 - 3.23 (m, 6 H), 4.42 (d, J=12.4 Hz, 2 H), 5.16 (d, J=12.8 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 7.75 - 7.89 (m, 2 H), 7.94 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 8.10 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.33 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 8.49 - 8.82 (m, 3 H), 8.89 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 9.87 (s, 1 H), 11.14 (s, 1 H)
565		5-(4-(3-(1-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)哌啶-4-基)丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	680.3	**^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.08 (s, 1 H), 9.00 - 9.58 (m, 1 H), 8.02 - 8.54 (m, 3 H), 7.61 - 7.80 (m, 2 H), 7.22 - 7.37 (m, 3 H), 7.11 (m, 1 H), 5.07 (m, 1 H), 3.60 (m, 2 H), 3.46 (br s, 4 H), 3.36 (br s, 5 H), 3.08 - 3.16

[4449]

		二酮			(m, 2 H), 2.88 (m, 1 H), 2.71 (br s, 1 H), 2.60 (br s, 4 H), 1.87 - 2.04 (m, 3 H), 1.60 - 1.71 (m, 2 H)
566		5-(3-(4-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	803.3	^{1}**H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.14 (br s, 1 H), 9.48 (d, J=0.6 Hz, 1 H), 8.33 - 8.66 (m, 4 H), 8.21 (s, 1 H), 7.89 - 8.03 (m, 4 H), 7.81 (d, J=6.8 Hz, 2 H), 5.17 (m, 1 H), 4.09 (d, J=12.8 Hz, 2 H), 3.59 (s, 2 H), 2.84 - 2.96 (m, 3 H), 2.54 - 2.65 (m, 5 H), 2.27 - 2.41 (m, 5 H), 2.03 - 2.10 (m, 1 H), 1.78 (d, J=12.4 Hz, 2 H), 1.51 - 1.61 (m, 1 H), 1.14 - 1.48 (m, 6 H)
567		5-(3-(6-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)-2、6-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)丙氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-		752.3	**1H NMR** (400MHz, 甲醇-d_4) δ: 9.35 (s, 1H), 8.56 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.49 - 8.33 (m, 2H), 8.33 - 8.18 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.87 (dd, J=2.1, 14.1 Hz, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 2H), 7.73 (d, J=9.8 Hz, 1H),

[4450]

	568		5-(3-(2-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)-2、7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)丙氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	752.3	**1H NMR** (400MHz,甲醇-d4) δ: 9.32 (s, 1 H), 8.54 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 8.02 - 8.36 (m, 3 H), 7.99 (s, 1 H), 7.78 - 7.84 (m, 2 H), 7.75 (dd, J=13.2, 2.0 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J=8.4, 1.2 Hz, 1 H), 7.39 - 7.44 (m, 1 H), 7.33 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1 H), 5.11 (dd, J=12.8, 5.6 Hz, 1 H), 4.57 (br s, 1 H), 4.24 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 3.99 (d, J=1.6 Hz, 4 H), 2.67 - 2.93 (m, 8 H), 2.08 - 2.20 (m, 3 H), 2.00 (br s, 4 H,) 1.34 - 1.40 (m,
			基)异吲哚啉-1、3-二酮			7.44 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=2.3, 8.4 Hz, 1H), 5.09 (dd, J=5.5, 12.4 Hz, 1H), 4.24 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.75 (br s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.60 (br s, 2H), 3.50 - 3.42 (m, 2H), 3.16 (br d, J=17.6 Hz, 2H), 2.91 - 2.63 (m, 4H), 2.14 - 2.02 (m, 3H), 1.93 (br d, J=6.1 Hz, 2H), 1.75 (br s, 2H)

[4451]

569		5-(4-(2-(1-(5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2、2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	733.2	^{1}**H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 13.09 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.69 - 8.60 (m, 2H), 8.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 - 7.96 (m, 3H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.14 - 5.03 (m, 1H), 4.83 - 4.67 (m, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 2H), 3.70 - 3.61 (m, 3H), 3.12 - 3.02 (m, 3H), 2.94 - 2.84 (m, 3H), 2.62 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.14 - 1.94 (m, 5H), 1.82 - 1.65 (m, 2H), 1.58 - 1.38 (m, 2H)
570		5-((5-(4-((1-(5-(3、5-二甲基-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)		770.2	^{1}**H NMR** (400MHz, DMSO-d6) δ: 15.16 - 14.77 (m, 1H), 11.12 (s, 1H), 9.74 - 9.55 (m, 2H), 8.66 - 8.56 (m, 1H), 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.13 (s,

[4452]

		戊基)氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮			1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.4, 16.0 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.18 - 5.08 (m, 1H), 4.69 - 4.61 (m, 1H), 4.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.95 - 3.89 (m, 3H), 3.56 - 3.49 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 3H), 2.99 - 2.79 (m, 5H), 2.60 (d, J = 17.2 Hz, 2H), 2.18 - 1.91 (m, 4H), 1.83 - 1.68 (m, 4H), 1.52 - 1.41
571		5-(3-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3H-螺[异苯并呋喃-1、4'-哌啶]-1'-基)丙氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	720.1		**1H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ : 1.91 - 2.10 (m, 3 H), 2.25 (s, 4 H), 2.53 - 2.76 (m, 6 H), 3.63 (s, 3 H), 4.32 (s, 2 H), 5.08 - 5.20 (m, 3 H), 7.28 - 7.44 (m, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.80 (s, 2 H), 7.90 (d, *J*=7.6 Hz, 2 H), 8.06 - 8.65 (m, 3 H), 8.71 - 8.85 (m, 1 H), 9.49 (s, 1 H), 11.12 (s,

[4453]

572		5-(4-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮		781.2	**^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.10 (s, 1 H), 9.79 (s, 1 H), 9.71 - 9.54 (m, 1 H), 8.84 (d, J=6.40 Hz, 1 H), 8.75 - 8.45 (m, 3 H), 8.30 (s, 1 H), 8.21 (d, J=5.60 Hz, 1 H), 8.11 - 8.02 (m, 1 H), 7.95 (d, J=7.60 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=8.00 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.37 (d, J=8.00 Hz, 1 H), 5.10 (dd, J=12.40, 5.20 Hz, 1 H), 4.85 - 4.67 (m, 1 H), 4.29 - 4.22 (m, 2 H), 3.84 - 3.80 (m, 2 H), 3.43 - 3.38 (m, 4 H), 3.33 - 3.29 (m, 2 H), 3.25 - 3.20 (m, 2 H), 2.95 - 2.83 (m, 3 H), 2.68 - 2.60 (m, 3 H), 2.06 - 2.01 (m, 1 H), 1.87 (d, J=2.80 Hz, 2 H), 1.67 (s, 3 H).

[4454]

573		5-(4-((1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	733.2	^{1}**H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.10 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.74 - 9.47 (m, 1H), 8.88 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.82 - 8.59 (m, 2H), 8.56 - 8.48 (m, 1H), 8.31 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 5.2, 13.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 2H), 3.39 - 3.29 (m, 3H), 3.23 - 3.16 (m, 2H), 3.13 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.04 - 2.83 (m, 4H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.26 (q, J = 10.4 Hz, 2H)

[4455]

574		5-(4-(3-(1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	775.2	^{1}**H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.08 (s, 1 H), 9.49 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 8.61 - 8.64 (m, 1 H), 8.16 - 8.56 (m, 4 H), 8.01 (m, 1 H), 7.77 - 7.84 (m, 2 H), 7.67 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 5.07 (m, 1 H), 3.71 - 3.84 (m, 2 H), 3.47 (d, J=5.2 Hz, 5 H), 3.22 - 3.30 (m, 3 H), 2.83 - 2.94 (m, 1 H), 2.72 - 2.81 (m, 1 H), 2.53 - 2.66 (m, 6 H), 1.87 - 2.05 (m, 3 H), 1.58 - 1.69 (m, 2 H)
575		5-(4-(3-(9-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-1-氧杂-4、9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基)丙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	775.2	^{1}**H NMR** (400MHz, DMSO-d6) δ: 11.09 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.75 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.71 - 8.40 (m, 1H), 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (ddd, J = 2.0, 8.8, 18.0 Hz, 2H), 5.09 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.75

[4456]

576		5-((5-(1-(((1r,3r)-3-((4-((1,5-萘啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)甲基)哌啶-4-基)戊基)氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮		732.3	**1H NMR** (400MHz,乙腈-d_6) δ: 8.95 (s, 1H), 8.75 (dd, J=1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 - 8.11 (m, 3H), 7.98 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=4.4, 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=2.0, 6.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.30 - 5.21 (m, 1H), 5.05 - 4.93 (m, 1H), 4.16 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.33 (d, J=12.4 Hz, 2H), 3.09 (d, J=8.0 Hz, 2H), 2.94 - 2.79 (m, 2H), 2.78 - 2.66 (m, 5H), 2.41 - 2.40 (m, 2H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 5H), 1.53 - 1.44 (m, 5H), 1.43 - 1.38 (m, 2H), 1.36 - 1.64 (m, 4H), 1.83 - 1.97 (m, 4H), 2.19 - 2.57 (m, 3H), 2.62 - 2.83 (m, 4H), 2.96 - 3.10 (m, 10H), 3.28 - 3.68 (m, 6H)	

[4457]

577		5-(2-(1-(((1r,3r)-3-((4-((1,5-萘啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)甲基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮	B	690.3	**1H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 11.10 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.75 - 8.68 (m, 1H), 8.21 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.16 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (dd, J=4.0, 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.26 (dd, J=1.6, 6.0 Hz, 1H), 5.25 - 5.16 (m, 1H), 5.11 (dd, J=5.6, 13.2 Hz, 1H), 4.21 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.96 - 2.83 (m, 3H), 2.68 - 2.54 (m, 5H), 2.22 (d, J=6.0 Hz, 4H), 2.09 - 2.01 (m, 3H), 1.75 - 1.67 (m, 4H), 1.50 (s, 1H), 1.31 - 1.22 (m, 2H)	1.28 (m, 2H)

[4458]

578		5-((5-(4-((1-(1-(5-氨基异喹啉-3-基)-1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-5-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)戊基)氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	757.2	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11.11 (s, 1H), 9.31 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 9.27 - 9.11 (m, 2H), 8.65 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.91 - 7.79 (m, 1H), 7.43 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.19 - 5.05 (m, 1H), 4.76 - 4.58 (m, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 2H), 4.25 - 4.15 (m, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.69 - -3.60 (m, 3H), 3.17 - 3.04 (m, 4H), 3.02 - 2.80 (m, 3H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 1.62 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 6.0 Hz, 2H)

[4459]

579		5-(2-(4-((1-(1-(5-氨基异喹啉-3-基)-1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-5-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)乙氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮		715.2	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ :11.12 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.72 - 8.55 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.03 - 6.94 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.20 - 5.08 (m, 1H), 4.71 - 4.62 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.46 - 4.35 (m, 2H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 4H), 3.18 - 3.09 (m, 2H), 2.93 - 2.86 (m, 1H), 2.61 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 2H), 2.15 (s, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 3H), 1.73 - 1.65 (m, 1H)

[4460]

580		3-(5-(4-((1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4,3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2、6-二酮		719.2	^{1}**H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.96 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.66 - 9.42 (m, 1H), 8.88 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.81 - 8.61 (m, 2H), 8.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.34 - 8.29 (m, 1H), 8.27 - 8.22 (m, 1H), 8.08 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 7.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 4.05 - 4.00 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.14 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.02 - 2.87 (m, 4H), 2.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.80 - 1.47 (m, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 2H)

[4461]

581		5-((1r、3r)-3-(((1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)(异丙基)氨基)环丁氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	794.2	^{1}**H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.12 (s, 1 H), 9.80 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.85 (d, J=6.40 Hz, 1 H), 8.82 - 8.35 (m, 3 H), 8.30 (s, 1 H), 8.23 (d, J=5.60 Hz, 1 H), 8.07 (dd, J=15.20, 2.00 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=8.60 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=8.40 Hz, 1 H), 7.39 - 7.29 (m, 2 H), 5.11 (dd, J=13.20, 5.60 Hz, 2 H), 4.25 (d, J=8.40 Hz, 1 H), 4.21 - 4.14 (m, 2 H), 3.17 - 3.08 (m, 2 H), 3.04 - 2.86 (m, 6 H), 2.64 - 2.55 (m, 3 H), 2.52 (d, J=1.60 Hz, 2 H), 2.07 - 1.97 (m, 2 H), 1.88 (dd, J=13.20, 1.60 Hz, 1 H), 1.42 - 1.32 (m, 2 H), 1.30 (d, J=6.40 Hz, 3 H), 1.25 - 1.17 (m, 3 H).

[4462]

582		5-(4-(2-(1-(2、6-二氟-4-(5-(2、2、2-三氟乙基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)苯基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮		814.2	**1H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ : 1.24 - 1.60 (m, 4 H), 1.70 - 1.84 (m, 4 H), 1.90 - 2.18 (m, 2 H), 2.86 - 2.97 (m, 1 H), 3.13 (s, 3 H), 3.25 - 3.35 (m, 8 H), 3.62 (s, 1 H), 4.25 (s, 2 H), 5.11 (d, J=12.8 Hz, 1 H), 5.81 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.39 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.67 (d, J=10.8 Hz, 2 H), 7.79 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.54 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.86 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 9.82 (s, 1 H), 11.11 (s, 1 H)
583		5-(4-(2-(1-(4-((1、5-萘啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	674.2	**1H NMR** (400MHz, MeOD) δ: 8.81 - 8.80 (m, 1H), 8.78 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.84 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 3H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 7.22 (m, 1H), 7.13 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.04 -

[4463]

584		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(1-(6-((2-甲基吡啶-4-基)氨基)-1、5-萘啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	687.2	**1H NMR** (400MHz, DMSO-d6) δ: 11.07 (s, 1 H), 9.78 (s, 1 H), 8.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 8.15 (s, 2 H), 7.94 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.85 (d, *J*=12.0 Hz, 1 H), 7.77 (s, 2 H), 7.69 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.37 - 7.35 (m, 2 H), 7.27 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.19 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 5.10 - 5.05 (m, 1 H), 4.47 (d, *J*=12.0 Hz, 2 H), 3.46 (m, 9 H), 2.93 - 2.85 (m, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 2.44 - 2.42 (m, 3 H), 2.04 - 2.01 (m, 1 H), 1.81 (d, *J*=12.0 Hz, 2 H), 1.62 (s, 1 H), 1.46 (d, *J*=8.0 Hz, 2 H), 1.24 - 5.03 (m, 1H), 4.23 - 4.08 (m, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.23 (t, *J*=12.4 Hz, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.90 - 2.85 (m, 2H), 2.82 - 2.68 (m, 2H), 2.37 (s, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.00 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.55 - 1.34 (m, 2H)		

[4464]

585		5-(4-(2-(1-(4-(7-(二甲基氨基)咪唑并[1、2-a]吡啶-2-基)苯基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	689.3	**^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 13.36 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.94 - 9.65 (m, 1H), 8.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 3H), 6.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 13.2Hz, 2H), 3.64 - 3.59 (m, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 3H), 3.14 (s, 8H), 3.05 - 2.84 (m, 2H), 2.81 - 2.73 (m, 2H), 2.62 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.78 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.71 - 1.62 (m, 2H), 1.59 - 1.49 (m, 1H), 1.34 - 1.21 (m, 2H)	- 1.16 (m, 2 H).

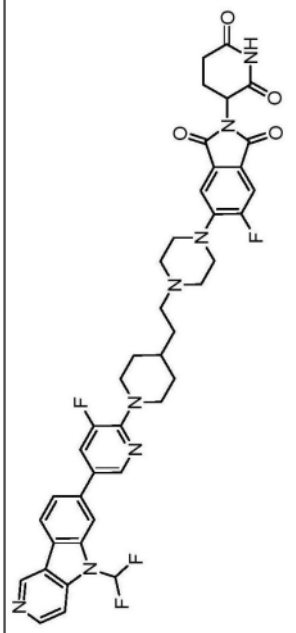
[4465]

586		5-(3-(4-(2-(1-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	708.2	^{1}**H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.15 (s, 1 H), 9.25 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 8.21 - 8.57 (m, 2 H), 8.06 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.93 (s, 3 H), 7.69 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.11 (m, 1 H), 5.17 (m, 1 H), 3.86 (d, J=12.8 Hz, 2 H), 3.61 (br s, 2 H), 3.31 (br s, 2 H), 2.74 - 2.96 (m, 4 H), 2.54 - 2.65 (m, 6 H), 2.42 - 2.48 (m, 2 H), 2.03 - 2.11 (m, 1 H), 1.81 (d, J=10.8 Hz, 2 H), 1.23 - 1.56 (m, 6 H).
589		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(1-(3-氟-5-(5-甲基-3-(三氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	797.3	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.08 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.43 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.32 - 8.38 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 - 8.14 (m, 2H), 7.76 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 - 7.29 (m, 1H), 5.08 (dd, J=12.8, 5.2 Hz, 1 H), 4.03 - 4.17 (m, 5 H), 3.45 (br d, J=4.8 Hz, 5

[4466]

590		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(4-((1-(1-(6-氟异喹啉-3-基)-1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-5-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	718.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11.12 (s, 1H), 9.82 - 9.56 (m, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 - 8.31 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 6.97 - 6.74 (m, 2H), 5.23 - 5.04 (m, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 1H), 4.57 (br d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.36 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.02 - 3.79 (m, 3H), 3.70 - 3.57 (m, 5H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 2.10 - 1.89 (m, 3H),			H), 2.87 - 2.99 (m, 3 H), 2.55 - 2.64 (m, 4 H), 2.38 - 2.45 (m, 3 H), 1.97 - 2.07 (m, 1 H), 1.78 - 1.86 (m, 2 H), 1.55 - 1.68 (m, 1 H), 1.42 - 1.52 (m, 2 H), 1.23 - 1.38 (m, 2 H).

[4467]

591		5-(4-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1、3-二酮	783.1		1.76 - 1.64 (m, 1H)
					^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.11 (s, 1 H), 10.14 - 9.67 (m, 2 H), 8.92 - 8.80 (m, 1 H), 8.76 (s, 3 H), 8.33 - 8.24 (m, 2 H), 8.05 (dd, J=14.80, 1.60 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=11.20 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=7.60 Hz, 1 H), 5.12 (dd, J=12.80, 5.20 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=12.80 Hz, 3 H), 3.26 (s, 4 H), 3.00 - 2.83 (m, 6 H), 2.62 (s, 2 H), 2.58 (s, 1 H), 2.54 (d, J=3.20 Hz, 1 H), 2.05 - 2.00 (m, 1 H), 1.80 (d, J=11.60 Hz, 2 H), 1.72 - 1.62 (m, 3 H), 1.38 - 1.28 (m, 2 H).

[4468]

592		5-(4-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙酰基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	779.2	^{1}**H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.08 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.88 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.78 - 8.47 (m, 3H), 8.35 - 8.28 (m, 2H), 8.05 (dd, J = 2.0, 15.2 Hz, 1H), 8.01 - 7.96 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 5.6, 13.2 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 6H), 3.01 - 2.92 (m, 2H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 3H), 2.52 (s, 1H), 2.37 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.81 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.39 - 1.26 (m, 2H)

[4469]

593		5-(4-(2-(1'-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-[1、4'-联哌啶]-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	753.2	**1H NMR** (DMSO-d_6) δ: 11.10 (s, 1H), 10.54 - 10.02 (m, 1H), 9.87 - 9.53 (m, 2H), 8.87 - 8.38 (m, 2H), 8.33 - 8.18 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.29 (m, 4H), 5.11 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.49 - 4.11 (m, 5H), 3.32 - 2.83 (m, 13H), 2.66 - 2.53 (m, 2H), 2.22 - 1.40 (m, 13H).
594		4-(4-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	765.1	**1H NMR:** (DMSO-d6) δ 11.11 (s, 1H), 9.83 (s, 2H), 8.91 - 8.46 (m, 4H), 8.33 - 8.23 (m, 2H), 8.13 - 7.94 (m, 2H), 7.78 (dd, J = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.0, 17.2 Hz, 2H), 5.12 (dd, J = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 3.36 - 3.17 (m, 8H), 3.04 - 2.83 (m, 4H), 2.66 - 2.53 (m, 2H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.87 - 1.59 (m, 5H), 1.41 - 1.28 (m, 2H).

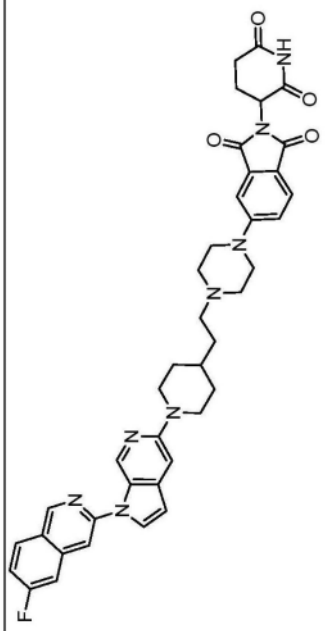
[4470]

595		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(4-((1-(6-((2-甲基吡啶-4-基)氨基)-1、5-萘啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	691.2		^{1}**H NMR** (400MHz, DMSO-d6) δ: 11.11 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 2H), 7.94 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.75 - 7.66 (m, 2H), 7.46 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.14 - 5.09 (m, 1H), 4.62 - 4.53 (m, 1H), 4.37 - 4.20 (m, 4H), 3.87 - 3.83 (m, 3H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 2.95 - 2.79 (m, 3H), 2.74 (br t, J=5.4 Hz, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (br t, J=9.8 Hz, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.83 (br d, J=10.0 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H)
596		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(4-((1-(5-(5-甲基-3-(三氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-	824.2		^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.49 (s, 1H), 8.61 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.40 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (dd, J=2.5, 8.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.83 (d,

[4471]

		基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮			*J*=8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J*=2.2, 8.4 Hz, 1H), 6.55 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.12 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 4H), 3.86 - 3.75 (m, 2H), 2.96 - 2.93 (m, 1H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.70 (s, 2H), 2.27 (t, *J*=6.9 Hz, 3H), 2.02 (d, *J*=8.8 Hz, 4H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.78 (dd, *J*=6.6, 13.6 Hz, 4H), 1.46 (d, *J*=10.4 Hz, 8H)
597		5-(4-(2-(1-(5-(9-(二氟甲基)-3-氟-9H-吡啶并[2、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	783.3	**^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d6) δ: 11.16 - 10.97 (m, 1H), 8.70 - 8.63 (m, 1H), 8.57 - 8.21 (m, 5H), 8.07 - 8.03 (m, 1H), 7.98 (dd, J = 2.0, 14.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 5.10 - 5.03 (m, 1H), 4.11 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.43 (r d, J = 5.2 Hz, 4H), 2.98 - 2.83

[4472]

598		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(1-(1-(6-氟异喹啉-3-基)-1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-5-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	715.2	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ :11.10 (s, 1H), 9.84 - 9.57 (m, 1H), 9.39 (d, J = 18.8 Hz, 2H), 8.52 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.38 - 8.29 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.12 - 5.05 (m, 1H), 4.31 - 4.06 (m, 5H), 3.76 - 3.60 (m, 6H), 3.01 - 2.79 (m, 4H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.56 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.36 - 1.25 (m, 2H)	(m, 4H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 2.43 - 2.36 (m, 3H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.80 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.67 - 1.40 (m, 4H), 1.39 - 1.19 (m, 3H)

[4473]

599		5-(4-(2-(2-(5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	709.2	^{1}**H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 13.15 (s, 1 H), 11.09 (s, 1 H), 10.12 - 9.47 (m, 2 H), 8.66 (d, J=6.80 Hz, 1 H), 8.55 - 8.43 (m, 2 H), 8.17 - 8.07 (m, 1 H), 8.04 - 7.97 (m, 2 H), 7.77 (d, J=8.40 Hz, 2 H), 7.50 (d, J=2.00 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J=8.80, 2.00 Hz, 1 H), 6.64 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 5.10 (dd, J=12.80, 5.20 Hz, 1 H), 4.34 - 4.18 (m, 2 H), 4.14 (s, 2 H), 4.03 (s, 2 H), 3.31 - 3.22 (m, 3 H), 3.19 - 3.12 (m, 2 H), 3.07 (dd, J=8.40, 7.60 Hz, 2 H), 2.94 - 2.85 (m, 1 H), 2.63 - 2.52 (m, 3 H), 2.42 - 2.36 (m, 2 H), 2.23 - 2.15 (m, 1 H), 2.03 (dd, J=10.40, 4.80, 3.20 Hz, 1 H), 1.98 - 1.91 (m, 2 H), 1.85 - 1.76 (m, 2 H).

[4474]

648		5-(4-(2-(1-(4-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-2、6-二氟苯基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	782.2	**1H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ : 1.27 - 1.43 (m, 2 H), 1.53 (s, 1 H), 1.71 - 1.84 (m, 4 H), 1.97 - 2.16 (m, 4 H), 2.54 - 2.70 (m, 3 H), 2.81 - 2.97 (m, 1 H), 3.29 (s, 8 H), 4.24 (s, 2 H), 5.10 (d, *J*=12.8, 5.4 Hz, 1 H), 7.38 (d, *J*=8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.57 - 7.66 (m, 2 H), 7.78 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.95 (d, *J*=9.6 Hz, 1 H), 8.18 (d, *J*=6.0 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.42 - 8.76 (m, 2 H), 8.82 (d, *J*=6.4 Hz, 1 H), 9.77 (s, 1 H), 11.10 (s, 1 H)
649		(S)-4-(4-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰	757.2	**^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d6) *δ*: 10.84 (s, 1H), 9.87 - 9.67 (m, 2H), 8.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.76 - 8.45 (m, 3H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.16 - 8.10 (m, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 1H), 7.96 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 6.97 - 6.89

[4475]

650		胺		706.2	**1H NMR** (400MHz, DMSO) δ:11.12 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.73 (dd, J=1.2, 4.4 Hz, 1H), 8.25 - 8.15 (m, 3H), 7.98 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 7.66 (dd, J=4.4, 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.28 (dd, J=1.6, 5.6 Hz, 1H), 5.27 - 5.20 (m, 1H), 5.13 (dd, J=5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.34 (m, 1H), 4.22 (t, J=6.0 Hz, 3H), 3.34 (s, 1H), 2.96 - 2.71 (m, 4H), 2.70 - 2.54 (m, 3H), 2.40 - 2.30 (m, 3H), 2.21 -
		5-(3-(4-((1r、3r)-3-((4-((1、5-萘啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)氧基)环丁氧基)哌啶-1-基)丙氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮			(m, 2H), 4.78 - 4.68 (m, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 4H), 3.24 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 3.14 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 3.01 - 2.92 (m, 3H), 2.80 - 2.72 (m, 2H), 2.19 - 1.97 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.74 - 1.58 (m, 3H), 1.40 - 1.27 (m, 2H)

[4476]

651		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-((1r、3r)-3-((6-((2-甲基吡啶-4-基)氨基)-1、5-萘啶-2-基)氧基)环丁氧基)哌啶-1-基)丙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	720.2		2.01 (m, 3H), 1.98 - 1.77 (m, 4H), 1.55 - 1.39 (m, 2H)
					1H NMR (400MHz, MeOD) δ: 8.08 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J*=12.0 Hz, 1 H), 7.88 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.74 - 7.68 (m, 3 H), 7.31 (d, *J*=4.0 Hz, 1 H), 7.21 (dd, *J*=8.0, 4.0 Hz, 1 H), 7.10 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 6.99 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 5.37 - 5.32 (m, 1 H), 5.00 (dd, *J*=12.0, 4.0 Hz, 1 H), 4.37 - 4.31 (m, 1 H), 4.11 (t, *J*=6.0 Hz, 2 H), 3.38 - 3.35 (m, 1 H), 2.80 - 2.72 (m, 3 H), 2.68 - 2.60 (m, 2 H), 2.53 - 2.49 (m, 2 H), 2.43 - 2.41 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.38 - 2.37 (m, 1 H), 2.23 - 2.20 (m, 2 H), 2.05 - 1.91 (m, 4 H), 1.85 - 1.82 (m, 2 H), 1.59 - 1.52 (m, 2 H), 1.19 (br s, 2 H).

[4477]

652		5-(4-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-4-氟-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	783.2	**^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d6) δ: 11.18 - 10.97 (m, 1H), 9.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.69 - 8.28 (m, 5H), 8.04 (dd, J = 1.6, 15.1 Hz, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 2H), 3.45 (s, 5H), 2.98 - 2.84 (m, 4H), 2.64 - 2.59 (m, 3H), 2.43 - 2.37 (m, 3H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 2H), 1.37 - 1.24 (m, 2H)
653		5-(4-(2-(1-(1-(5-(二甲基氨基)异喹啉-3-基)-1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-5-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异吲	A	758.2	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11.10 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H),

[4478]

	654		5-(4-(2-(1-(6-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)哒嗪-3-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	748.3	**1H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ : 1.14 - 1.31 (m, 3 H), 1.47 (d, *J*=6.8 Hz, 2 H), 1.68 (s, 1 H), 1.83 (d, *J*=12.0 Hz, 2 H), 1.97 - 2.09 (m, 2 H), 2.80 - 3.05 (m, 5 H), 3.45 (s, 8 H), 4.49 (d, *J*=12.4 Hz, 2 H), 5.08 (d, *J*=12.8, 5.2 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.35 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.42 (d, *J*=9.6 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.85 (d, *J*=6.0 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J*=9.6 Hz, 1 H), 8.14 (d, *J*=8.4, 1.2 Hz,
		哚啉-1、3-二酮			7.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.17 - 5.04 (m, 1H), 4.23 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.26 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H), 2.90 (s, 6H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 2.57 (s, 5H), 2.47 - 2.42 (m, 2H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.78 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.32 - 1.19 (m, 2H)

[4479]

					1 H), 8.31 - 8.47 (m, 2 H), 8.58 - 8.65 (m, 2 H), 9.50 (s, 1 H), 11.08 (s, 1 H)
655		5-(2-(4-((1-(4-((1、5-萘啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)乙氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮		677.3	**1H NMR** (400MHz, MeOD) δ: 8.74 (d, J=3.60 Hz, 1 H), 8.25 (dd, J=16.40, 8.40 Hz, 2 H), 7.92 - 7.77 (m, 3 H), 7.70 (dd, J=8.40, 4.00 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.40 - 7.33 (m, 2 H), 6.98 (d, J=5.60 Hz, 1 H), 5.11 (dd, J=12.80, 5.40 Hz, 1 H), 4.74-4.67 (m, 1 H), 4.49-4.36 (m, 4 H), 4.12-4.02 (m, 2 H), 3.78-3.68 (m, 1 H), 3.28 - 3.22 (m, 4 H), 3.02 - 2.63 (m, 5 H), 2.17 - 2.00 (m, 3 H), 1.96-1.82 (m, 2 H).
656		5-(4-(2-(1-(2-((1、5-萘啶-2-基)氨基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)	A	674.2	**^{1}H NMR** (400MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.83 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.56 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=4.4, 8.4 Hz,

[4480]

		异吲哚啉-1、3-二酮			1H), 7.70 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.25 (dd, *J*=2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J*=2.4, 7.6 Hz, 1H), 6.53 (br s, 1H), 5.07 (dd, *J*=5.4, 12.4 Hz, 1H), 4.17 (br d, *J*=13.6 Hz, 2H), 3.53 - 3.46 (m, 4H), 3.21 (br s, 2H), 2.92 - 2.68 (m, 7H), 2.60 - 2.53 (m, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.97 (br d, *J*=13.4 Hz, 2H), 1.82 (br s, 1H), 1.64 - 1.55 (m, 2H), 1.40 - 1.32 (m, 2H)
657		3-(5-(4-(2-(1-(1-(5-(二甲基氨基)异喹啉-3-基)-1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-5-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2、6-二酮	726.3	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 10.95 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.16 - 4.93 (m, 1H), 4.37 - 4.20 (m, 4H), 3.31 - 3.20 (m, 5H),

[4481]

658		3-(5-(4-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2、6-二酮	769.2		**^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.98 (s, 1 H), 9.48 (s, 1 H), 8.66 - 8.07 (m, 6 H), 7.99 (dd, J=15.20, 2.00 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=6.40 Hz, 2 H), 7.48 (d, J=8.40 Hz, 1 H), 7.17 (t, J=7.80 Hz, 1 H), 5.07 (dd, J=13.20, 4.80 Hz, 1 H), 4.49 (d, J=17.20 Hz, 1 H), 4.32 (d, J=16.80 Hz, 1 H), 4.10 (d, J=12.40 Hz, 2 H), 3.17 (s, 4 H), 2.97 - 2.86 (m, 4 H), 2.67 - 2.60 (m, 4 H), 2.57 (s, 1 H), 2.42 (dd, J=13.20, 4.40 Hz, 2 H), 2.00 - 1.93 (m, 1 H), 1.79 (d, J=11.60 Hz, 2 H), 1.62 - 1.54 (m, 1 H), 1.47 (d, J=6.80 Hz, 2 H), 1.34 - 1.24 (m, 2 H), 2.90 (s, 10H), 2.81 - 2.69 (m, 4H), 2.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.41 - 2.32 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.78 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.27 (d, J = 9.2 Hz, 2H)		

[4482]

659		(2S、4R)-1-((R)-2-(3-(4-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)异噁唑-5-基)-3-甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺	971.3	^{1}**H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.46 (s, 1H), 9.02 - 8.96 (m, 1H), 8.83 - 8.46 (m, 3H), 8.44 - 8.32 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.12 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.96 - 4.86 (m, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.71 (dd, J = 4.4, 10.8 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.47 - 3.46 (m, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 1H), 3.16 (s, 4H), 2.85 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.47 - 2.43 (m, 6H), 2.39 - 2.34 (m, 2H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 3H), 1.64 - 1.52 (m, 1H), 1.47 - 1.36 (m, 5H), 1.25 - 1.09 (m,

[4483]

660		(2S、4R)-1-((S)-2-(3-(4-(2-(4-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)异噁唑-5-基)-3-甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺	970.3		^{1}**H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.51 (s, 1H), 9.00 - 8.91 (m, 2H), 8.66 - 8.37 (m, 3H), 8.23 - 8.20 (m, 2H), 8.18 - 8.13 (m, 2H), 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 4H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.18 - 4.80 (m, 2H), 4.61 - 4.22 (m, 3H), 3.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.13 - 3.10 (m, 2H), 2.82 - 2.75 (m, 2H), 2.74 - 2.70 (m, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (td, J = 6.4, 8.8 Hz, 3H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 5H), 1.75 - 1.62 (m, 3H), 1.47 - 1.42 (m, 3H), 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.19 - 1.11 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.83 - 0.80 (m, 3H), 0.75 (d, J = 6.4 Hz, 1H)	3H), 0.99 - 0.92 (m, 3H), 0.85 - 0.76 (m, 3H)

[4484]

661		(2S、4R)-1-((R)-2-(3-(4-(2-(4-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)异噁唑-5-基)-3-甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺	970.3	^{1}**H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 9.51 (s, 1H), 9.00 - 8.92 (m, 2H), 8.80 - 8.50 (m, 2H), 8.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.41 - 8.35 (m, 1H), 8.24 - 8.10 (m, 3H), 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 3H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 6.14 - 5.98 (m, 1H), 5.20 - 4.83 (m, 2H), 4.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 4.0, 10.0 Hz, 1H), 3.64 - 3.60 (m, 2H), 3.56 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.08 (d, J = 11.2 Hz, 3H), 2.78 - 2.71 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.22 - 2.12 (m, 4H), 2.04 - 1.99 (m, 1H), 1.89 (s, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 3H), 1.73 (s, 1H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.22 - 1.14 (m, 2H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.84 - 0.78 (m, 3H)

[4485]

662		5-(2-(4-((1-(2-((1、5-萘啶-2-基)氨基)吡啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)乙氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮		677.3	**1H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.24 (s, 1H), 10.20 (br s, 1H), 8.83 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.30 - 8.26 (m, 3H), 8.05 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.82 - 7.80 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 6.24 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 5.27 - 5.22 (m, 1H), 4.74 - 4.75 (m, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 4H), 3.93 - 3.91 (m, 2H), 3.01 - 2.94 (m, 6H), 2.80 - 2.70 (m, 4H), 2.19 - 2.16 (m, 1H), 2.00 - 1.98 (m, 2H), 1.66 - 1.63 (m, 2H).
663		5-((5-(4-((1-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)戊基)氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮		715.2	**1H NMR** (400MHz,甲醇-d4) δ: 9.09 (s, 1 H), 8.39 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 7.85 - 8.19 (m, 2 H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.62 (br d, J=8.8 Hz, 1 H), 5.07 - 5.12 (m, 1 H),

[4486]

664		3-(5-(4-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2、6-二酮	769.3		^{1}**H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ : 10.98 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.67 - 8.33 (m, 4H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.82 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 7.43 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.42 - 4.22 (m, 2H), 4.11 (d, *J*=13.2 Hz, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 4H), 2.99 - 2.83 (m, 3H), 2.61 (s, 4H), 2.48 - 2.36 (m, 4H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.37 - 1.23 (m, 2H)	4.66 - 4.67 (m, 1 H), 4.28 (br t, *J*=6.8 Hz, 2 H), 4.18 (br t, *J*=6.4 Hz, 2 H), 3.79 (br dd, *J*=7.6, 4.4 Hz, 2 H), 3.65 (br s, 1 H), 2.80 - 3.14 (m, 5 H), 2.68 - 2.76 (m, 3 H), 1.71 - 2.15 (m, 10 H), 1.57 (br d, *J*=7.6 Hz, 2 H)

[4487]

665		5-(3-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3H-螺[苯并呋喃-2、4'-哌啶]-1'-基)丙氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	720.1	**^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.11 (s, 1 H), 9.45 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H), 8.60 - 8.52 (m, 3 H), 8.32 - 8.26 (m, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.85 - 7.83 (m, 2 H), 7.81 - 7.79 (m, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.45 - 7.38 (m, 3 H), 6.89 (d, J = 8 Hz, 1 H), 5.14 - 5.10 (m, 1 H), 3.09 (s, 3 H), 2.95 - 2.85 (m, 2 H), 2.61 - 2.55 (m, 2 H), 1.97 - 1.81 (m, 7 H).
666		5-(4-((1'-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-4-氟-[1、4'-联哌啶]-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	757.2	1H NMR (400MHz, DMSO-d6, ppm):δ 11.07 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 8.46 - 8.38 (m, 2 H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.68 - 7.66 (m, 2 H), 7.33 - 7.31 (m, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.09 (dd, J = 4.8 Hz,12.4 Hz 1 H), 3.92 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 3.43 (s, 4 H), 3.29 (s, 8 H), 2.67 - 2.61 (m, 2 H), 2.1 (s, 1 H), 1.88 - 1.85 (m, 4 H), 1.24 - 1.23 (m, 3 H)

[4488]

667		5-(4-((1-((((1r、3r)-3-((5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)氧基)环丁基)甲基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	835.2	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11.08 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.51 - 8.31 (m, 3H), 8.24 (s, 2H), 8.22 - 8.15 (m, 2H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 5.38 - 5.15 (m, 1H), 5.10 - 5.03 (m, 1H), 3.42 (s, 4H), 3.01 - 2.87 (m, 3H), 2.65 - 2.56 (m, 4H), 2.45 (s, 4H), 2.35 - 2.23 (m, 3H), 2.21 - 2.08 (m, 4H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 1H), 1.71 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.60 - 1.49 (m, 1H), 1.22 - 1.08 (m, 2H)

[4489]

668		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(1-(1-(4-氟-5-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-5-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮		679.2	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11.09 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.46 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.80 - 7.63 (m, 2H), 7.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.62 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.14 - 5.03 (m, 1H), 4.23 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 4.4 Hz, 8H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.44 - 2.39 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.78 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.59 - 1.43 (m, 3H), 1.30 - 1.17 (m, 2H)

[4490]

669		5-(4-(2-(1-(1-(5-氨基-6-氟异喹啉-3-基)-1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-5-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	730.4	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ : 11.09 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.22 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.67 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.11 - 5.91 (m, 2H), 5.19 - 4.98 (m, 1H), 4.24 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.45 (s, 8H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.40 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.79 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.59 - 1.43 (m, 3H), 1.32 - 1.19 (m, 2H)

[4491]

670		5-(4-(2-(1-(1-(5-(二甲基氨基)-6-氟异喹啉-3-基)-1H-吡咯并[2、3-c]吡啶-5-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	758.4	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ： 11.08 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 1H), 7.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.65 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.15 - 4.96 (m, 1H), 4.23 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 4.4 Hz, 8H), 2.95 (d, J = 2.4 Hz, 6H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.73 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.60 - 1.49 (m, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 2H), 1.30 - 1.19 (m, 2H)

[4492]

671		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(1-(5-(4-氟-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮		783.2	**^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d6) δ: 12.43 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 9.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.40 - 8.31 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 5.6, 8.3 Hz, 2H), 7.36 - 7.33 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 5.07 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.45 (s, 4H), 3.00 - 2.82 (m, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 4H), 2.44 - 2.36 (m, 2H), 2.02 (td, J = 5.2, 10.3 Hz, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.63 - 1.14 (m, 7H)
672		5-(4-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3、4-二氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-			

[4493]

		二酮			
673		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(1-(3-氟-5-(9-(2、2、2-三氟乙基)-9H-吡咯并[2、3-b:4、5-c']联吡啶-2-基)吡啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	798.2	**1H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ : 1.22 - 1.32 (m, 2 H), 1.47 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H), 1.64 (s, 1 H), 1.81 (d, *J*=11.6 Hz, 2 H), 2.00 - 2.07 (m, 1 H), 2.61 (s, 2 H), 2.73 - 3.04 (m, 5 H), 3.45 (s, 8 H), 4.19 (d, *J*=13.2 Hz, 2 H), 5.08 (d, *J*=12.8, 5.6 Hz, 1 H), 5.47 - 5.64 (m, 2 H), 7.27 (d, *J*=8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.83 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 8.29 - 8.34 (m, 1 H), 8.37 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 8.62 (d, *J*=6.0 Hz, 1 H), 8.74 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H) 11.09 (s, 1 H)

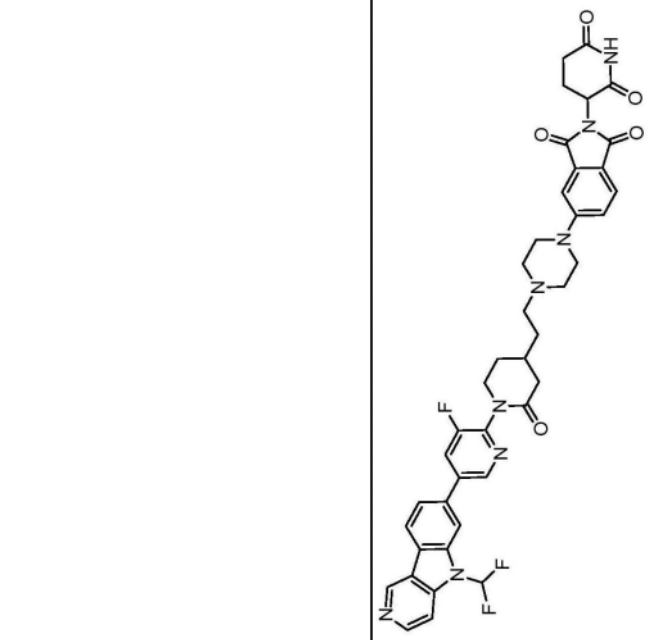
[4494]

674		5-(4-(2-(1-(5-(9-(二氟甲基)-9H-吡咯并[2、3-b:4、5-c']联吡啶-2-基)-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	766.3	**1H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ : 1.33 (d, *J*=9.6 Hz, 2 H), 1.69 (s, 3 H), 1.82 (d, *J*=12.0 Hz, 2 H), 2.02 - 2.08 (m, 1 H), 2.59 (s, 2 H), 2.82 - 3.07 (m, 3 H), 3.26 (s, 8 H), 4.24 (d, *J*=12.8 Hz, 4 H), 5.11 (d, *J*=13.2, 4.8 Hz, 1 H), 7.38 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.78 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J*=6.0 Hz, 1 H), 8.24 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 8.47 (d, *J*=14.0 Hz, 1 H), 8.56 - 8.91 (m, 3 H), 9.01 (s, 1 H), 9.69 (s, 1 H), 11.10 (s, 1 H)
675		5-(4-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)-4-氟哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮		783.2	**^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) *δ*: 11.07 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.62 - 8.53 (m, 3H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.20 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.67 - 7.65 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.09 - 5.04 (m, 1H), 3.96 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.45 - 3.41

[4495]

					(m, 6H), 3.32 - 3.31 (m, 2H), 2.96 - 2.93 (m, 2H), 2.53 - 2.52 (m, 6H), 2.32 - 1.92 (m, 6H)
676		5-(4-(2-(1-(4-(9-(二氟甲基)-9H-吡咯并[2、3-b:4、5-c']联吡啶-2-基)-2、6-二氟苯基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	783.2	**1H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ : 1.30 - 1.55 (m, 6 H), 1.78 (d, *J*=11.6 Hz, 2 H), 1.88 - 2.09 (m, 2 H), 2.42 (s, 2 H), 2.81 - 2.97 (m, 2 H), 3.09 (t, *J*=11.2 Hz, 2 H), 3.45 (d, *J*=5.4 Hz, 8 H), 4.38 (s, 1 H), 5.08 (d, *J*=13.2, 5.6 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.69 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.82 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.05 - 8.22 (m, 3 H), 8.29 - 8.55 (m, 1 H), 8.64 - 8.85 (m, 3 H), 9.52 (s, 1 H), 11.10 (s, 1 H)
677		5-(4-(1-(1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2-甲基丙-2-基)哌嗪-1-	A	793.2	**^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.08 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.64 - 8.58 (m, 1H), 8.51 - 8.47 (m, 1H), 8.40 - 8.32 (m, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.80 (d, J = 6.8

[4496]

	678		5-(4-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)-2-氧代哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	779.1	^{1}**H NMR**: (400MHz, DMSO-d6) δ: 11.15 - 11.00 (m, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.68 - 8.24 (m, 5H), 7.97 - 7.80 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.19 (m, 2H), 5.13 - 5.02 (m, 1H), 3.86 - 3.74 (m, 2H), 3.51 - 3.40 (m, 6H), 2.96 - 2.81 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 3H), 2.46 - 2.40 (m, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.16 - 1.93 (m, 4H), 1.74 - 1.49 (m, 3H)
			基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮		Hz, 2H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.35 - 7.14 (m, 3H), 5.07 (dd, J = 5.4, 12.8 Hz, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 4H), 2.97 (s, 2H), 2.91 - 2.85 (m, 3H), 2.64 (s, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 3H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.45 - 1.23 (m, 6H), 1.06 - 1.02 (m, 6H)

[4497]

679		5-(4-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-6、8-二氟-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	783.2	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ :11.09 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.53 - 8.28 (m, 1H), 8.27 - 8.23 (m, 2H), 7.93 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 6.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.18 - 5.00 (m, 1H), 4.39 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.47 - 3.42 (m, 8H), 2.94 - 2.85 (m, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.79 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.50 - 1.41 (m, 2H), 1.25 - 1.12 (m, 2H)
680		5-(4-(2-(1-(5-(7-(二甲基氨基)咪唑并[1、2-a]吡啶-2-基)-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-	A	708.2	^{1}**H NMR** (400MHz, DMSO-d6) δ = 11.08 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.0

[4498]

	基)异吲哚啉-1、3-二酮			Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.07 (dd, J = 4.4, 12.8 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.45 (s, 4H), 2.98 (d, J = 1.2 Hz, 6H), 2.86 (t, J = 11.2 Hz, 4H), 2.60 (s, 2H), 2.42 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.78 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.63 - 1.41 (m, 4H), 1.36 - 1.20 (m, 3H)
681	5-(4-(2-(1-(2-((5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)氧基)乙基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮		714.2	

[4499]

682		3-(4-(4-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2、6-二酮	A	751.2	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.02 (s, 1 H), 9.50 (s, 1 H), 8.33 - 8.67 (m, 4 H), 8.22 (s, 1 H), 8.02 (m, 1 H), 7.82 (d, J=6.8 Hz, 2 H), 7.44 - 7.52 (m, 1 H), 7.38 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 7.17 - 7.27 (m, 1 H), 5.15 (m, 1 H), 4.43 - 4.53 (m, 1 H), 4.32 (d, J=17.2 Hz, 1 H), 4.12 (d, J=12.8 Hz, 2 H), 3.05 - 3.26 (m, 5 H), 2.95 (t, J=12.4 Hz, 4 H), 2.62 (d, J=17.6 Hz, 2 H), 2.38 - 2.48 (m, 3 H), 2.03 (m, 1 H), 1.82 (d, J=12.4 Hz, 2 H), 1.52 - 1.73 (m, 3 H), 1.17 - 1.39 (m, 3 H)
683		5-(4-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-2-甲基-2、3、4、5-四氢-1H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-			

[4500]

		3-基)异吲哚啉-1、3-二酮			
684		5-(4-(2-(1-(5-(9-(二氟甲基)-6-甲基-6、7、8、9-四氢-5H-吡咯并[2、3-b:4、5-c']联吡啶-2-基)-3-氟吡啶-2-基)哌嗪-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮			
685		5-(4-(2-(1-(5-(9-(二氟甲基)-2-甲基-2、3、4、9-四氢-1H-吡啶并[3、4-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	783.4		^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ : 11.08 (s, 1 H), 8.44 - 8.37 (m, 1 H), 8.28 - 7.94 (m, 3 H), 7.94 - 7.84 (m, 1 H), 7.72 - 7.63 (d, J=8.8 Hz 1 H), 7.56 - 7.51 (m, 2 H), 7.38 - 7.32 (m, 1 H), 7.30 - 7.22 (m, 1 H), 5.12 - 5.02 (m, 1 H), 4.12 - 3.98 (d, J=13.6 Hz 2 H), 3.77 - 3.70 (d, J=10.4 Hz 2 H), 3.50 - 3.38 (m, 5 H) 2.95 - 2.82 (m, 3 H), 2.80 -

[4501]

					2.69 (m, 4 H), 2.63 - 2.57 (m, 1 H), 2.52 (s, 4 H), 2.52 - 2.51 (m, 2 H), 2.46 - 2.48 (m, 3 H), 2.08 - 1.96 (m, 1 H), 1.83 - 1.73 (m, 2 H), 1.65 - 1.53 (m, 1 H), 1.50 - 1.41 (m, 2 H), 1.34 - 1.21 (m, 2 H)
686		5-(4-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[3、2-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	765.2		
687		5-(4-(2-(1-(6-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-4-氟哒嗪-3-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮			

[4502]

600		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(2-(3-氟-5-(5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)-2、7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)丙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	702.2	
601		5-(3-((3aR、6aS)-5-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)六氢吡咯并[3、4-c]吡咯-2(1H)-基)丙氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	738.1	
602		5-(3-(6-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-1-甲基-3、4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙氧基)-2-(2、6-	678.2 678.2	

[4503]

		二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮			
603		5-((5-(6-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-1-甲基-3、4-二氢异喹啉-2(1H)-基)戊基)氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	B	706.2 706.2	
604		5-((5-(4-((1r、3r)-3-((5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)氧基)环丁氧基)哌啶-1-基)戊基)氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮		730.1	
605		5-(4-((4-((1r、3r)-3-((5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)氧基)环丁氧基)哌啶-1-	A	741.2	**1H NMR** (400MHz, $CDCl_3$) δ: 9.24 (s, 1H), 8.59 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.05 - 7.95 (m, 2H), 7.70 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.68 - 7.37 (m, 2H), 7.07 (br d, J=8.8 Hz,

[4504]

	606	2-(4-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-6-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5H-吡咯并[3、4-b]吡啶-5、7(6H)-二酮	766.2	^{1}**H NMR** (400MHz, MeOD) δ: 9.33 (s, 1H), 8.54 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.34 - 8.17 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 2H), 7.71 (dd, J=1.4, 8.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.11 (dd, J=5.6, 12.6 Hz, 1H), 4.15 (br d, J=13.3 Hz, 2H), 3.87 (br s, 4H), 2.95 (br t, J=11.9 Hz, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.78 - 2.65 (m, 6H), 2.59 (br d, J=7.8 Hz, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.86 (br		
		基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮			1H), 7.03 (s, 1H), 6.93 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.04 - 4.91 (m, 2H), 4.52 - 4.34 (m, 1H), 3.98 (br d, *J*=13.6 Hz, 2H), 3.47 - 3.32 (m, 1H), 3.20 - 2.89 (m, 5H), 2.88 - 2.68 (m, 4H), 2.54 (br s, 5H), 2.46 - 2.08 (m, 5H), 1.95 (br s, 4H), 1.70 - 1.64 (m, 1H), 1.44 - 1.34 (m, 1H)

[4505]

607		3-(2-(4-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-氧代-5、7-二氢-6H-吡咯并[3、4-b]吡啶-6-基)哌啶-2、6-二酮	B	752.2	d, J=13.3 Hz, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 3H), 1.46 - 1.36 (m, 2H)
608		5-(4-((1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)哌啶	B	769.2	**^{1}H NMR** (400MHz, DMSO) δ: 10.96 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.64 - 8.60 (m, 1H), 8.53 - 8.48 (m, 1H), 8.41 - 8.28 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (dd, J=1.6, 15.2 Hz, 1H), 7.86 - 7.73 (m, 3H), 6.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.08 (dd, J=5.6, 13.2 Hz, 1H), 4.28 (d, J=17.6 Hz, 1H), 4.11 (br d, J=17.6 Hz, 3H), 3.65 (br s, 4H), 2.98 - 2.80 (m, 3H), 2.64 - 2.53 (m, 3H), 2.42 - 2.35 (m, 5H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.61 (s, 1H), 1.51 - 1.40 (m, 2H), 1.38 - 1.16 (m, 2H)
					1H NMR (400MHz,氯仿-*d*) δ: 9.35 (s, 1 H), 8.65 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.19 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.00 (s,

[4506]

	-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1、3-二酮				1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.47 - 7.62 (m, 5 H), 7.41 (br d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 4.95 (dd, *J*=12.4, 5.6 Hz, 1 H), 4.22 (br d, *J*=13.2 Hz, 2 H), 3.34 (br s, 4 H), 2.89 - 3.04 (m, 3 H), 2.61 - 2.87 (m, 6 H), 2.36 (br s, 2 H), 2.15 (br d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 1.94 (br d, *J*=10.6 Hz, 2 H), 1.36 - 1.42 (m, 2 H), 0.90 (br d, *J*=6.8 Hz, 1 H)
609		5-(4-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)哌嗪-4-基)丙-2-基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	779.2	**^{1}H NMR** (400MHz, DMSO) δ: 11.09 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.63 - 8.60 (m, 1H), 8.54 - 8.19 (m, 4H), 7.99 (dd, *J*=1.6, 15.2 Hz, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 2H), 7.68 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J*=1.6, 8.8 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J*=5.4, 12.8 Hz, 1H), 4.19 (br d, *J*=12.8 Hz, 2H), 2.95 - 2.83 (m, 3H), 2.72 - 2.58 (m, 5H), 2.58 - 2.51 (m, 5H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.83 (br d, *J*=10.4 Hz, 3H), 1.43

[4507]

610		5-(4-(2-(2-(6-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3、4-二氢-1、8-萘啶-1(2H)-基)乙氧基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	763.2	**1H NMR** (400MHz, MeOD) δ: 9.29 (s, 1H), 8.57 - 8.51 (m, 1H), 8.32 - 7.77 (m, 5H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.99 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 2H), 3.82 - 3.76 (m, 2H), 3.70 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.64 - 3.57 (m, 2H), 3.29 - 3.26 (m, 3H), 3.01 - 2.70 (m, 5H), 2.70 - 2.52 (m, 7H), 2.09 - 1.96 (m, 3H).	- 1.29 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)
611		5-(4-(2-(2-(6-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-8-氟-3、4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙氧基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-	A	780.2	**1H NMR** (400MHz, D_2O) δ: 9.36 (s, 1H), 8.64 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.25 - 7.98 (m, 3H), 7.94 - 7.68 (m, 2H), 7.48 - 7.32 (m, 2H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 5.05 (dd, J=5.6, 12.8 Hz, 1H), 3.92 - 3.74 (m, 6H), 3.70 - 3.23 (m, 9H), 3.01 - 2.91	

[4508]

612		1、3-二酮	5-(4-((6-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)-6-氮杂螺[2.5]辛-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	777.2	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.07 (s, 1 H), 9.48 (s, 1 H), 8.59 - 8.64 (m, 1 H), 8.31 - 8.56 (m, 3 H), 8.21 (s, 1 H), 8.00 (dd, J = 14.8, 1.81 Hz, 1 H), 7.78 - 7.84 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.25 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1 H), 5.06 (dd, J = 12.8, 5.6 Hz, 1 H), 3.67 - 3.88 (m, 2 H), 3.40-3.50 (m, 4 H), 3.15 - 3.25 (m, 4 H), 2.80 - 2.93 (m, 1 H), 2.55 - 2.65 (m, 2 H), 2.30-2.41 (m, 4 H), 1.97 - 2.05 (m, 1 H), 1.61 - 1.77 (m, 2 H), 1.47 - 1.51 (m, 1 H), 1.29 - 1.33 (m, 1 H), 0.80 - 0.89 (m, 1 H), 0.61 - 0.64 (m, 1 H), 0.20 - 0.22 (m, 1 H)	(m, 2H), 2.89 - 2.75 (m, 4H), 2.71 - 2.36 (m, 3H), 2.06 (s, 3H)

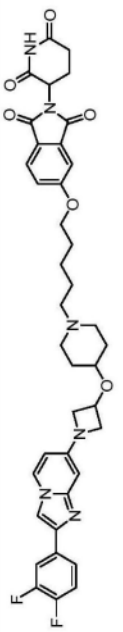
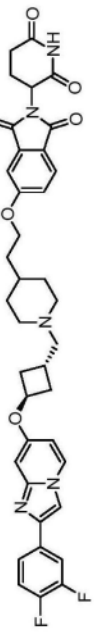
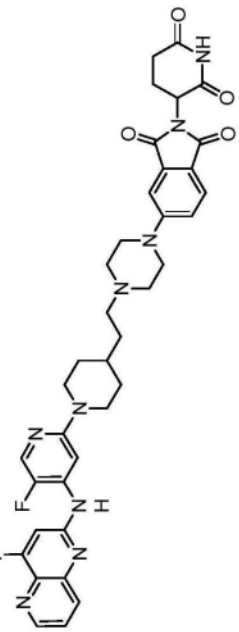
[4509]

613		5-(4-(7-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	B	777.2	^{1}**H NMR** (400MHz,甲醇-d_4) δ: 9.34 (s, 1H), 8.56 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.35 - 8.03 (m, 3H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.40 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 3.53 (br s, 6H), 3.48 (br s, 2H), 2.99 - 2.69 (m, 5H), 2.64 (br s, 4H), 2.20 (br t, *J*=9.8 Hz, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.81 (br s, 4H), 1.75 (br d, *J*=5.6 Hz, 2H)
614		5-(4-((7-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	B	791.2	^{1}**H NMR** (400MHz,甲醇-d_4) *δ*: 9.34 (s, 1H), 8.56 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.37 - 8.01 (m, 4H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.40 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 5.11 - 5.05(m, 1H), 3.57 - 3.50 (m, 5H), 3.44 - 3.39 (m, 2H), 2.90 - 2.64 (m, 11H), 2.20 - 2.10 (m, 3H), 1.87 - 1.81 (m, 2H),

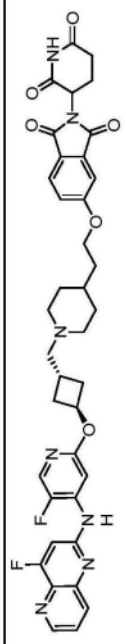
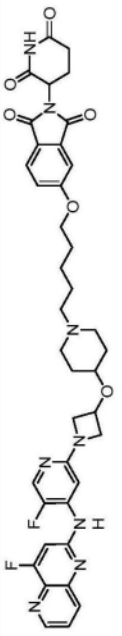
[4510]

615		5-(4-(2-(1-(2-(3、4-二氟苯基)咪唑并[1、2-a]吡啶-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	682.2		1.71 - 1.60 (m, 4H)
616		5-(4-(2-(1-(5-(2-(3、4-二氟苯基)咪唑并[1、2-a]吡啶-7-基)-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	777.3		
617		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(1-(6-氟-2-(4-氟苯基)咪唑并[1、2-a]吡啶-7-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-			

[4511]

		1、3-二酮		
618		5-((5-(4-((1-(2-(3、4-二氟苯基)咪唑并[1、2-a]吡啶-7-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)戊基)氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮		
619		5-(2-(1-(((1r、3r)-3-((2-(3、4-二氟苯基)咪唑并[1、2-a]吡啶-7-基)氧基)环丁基)甲基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	698.4	
620		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(1-(5-氟-4-((4-氟-1、5-萘啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙		

[4512]

	基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮			
621		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(1-((((1r、3r)-3-((5-氟-4-((4-氟-1、5-萘啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)甲基)哌啶-4-基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮		
622		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(4-((1-(5-氟-4-((4-氟-1、5-萘啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮		

[4513]

623		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(1-(3-氟-2-((8-氟喹啉-6-基)氨基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮			
624		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(1-(((1r、3r)-3-((3-氟-2-((8-氟异喹啉-6-基)氨基)吡啶-4-基)氧基)环丁基)甲基)哌啶-4-基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮			
625		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(4-((1-(3-氟-2-((8-氟异喹啉-6-基)氨基)吡啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)戊基)氧基)异吲哚			

[4514]

		哌-1、3-二酮			
626		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(2-((5-((1E、3E)-4-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1、3-二烯-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	655.1	**^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.12 (br s, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 2.5, 8.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 3.6, 8.6 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.23 - 7.07 (m, 2H), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 5.3, 12.9 Hz, 1H), 4.54 - 4.28 (m, 4H), 3.93 - 3.77 (m, 7H), 2.98 - 2.82 (m, 1H), 2.56-2.55 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 1H).
627		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(2-((5-((1E、3E)-4-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1、3-二烯-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙氧基)异		699.1	**^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.12 (br s, 1 H), 8.24 - 8.38 (m, 1 H), 7.94 - 8.03 (m, 1 H), 7.79 - 7.87 (m, 2 H), 7.63 - 7.70 (m, 1 H), 7.45 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.27 - 7.40 (m, 2 H), 7.07 - 7.22 (m, 2 H), 6.62 - 7.03 (m, 3 H), 5.12 (m, 1 H), 4.37

[4515]

		吲哚啉-1、3-二酮			- 4.44 (m, 2 H), 4.26 - 4.34 (m, 2 H), 3.83 - 3.87 (m, 3 H), 3.74 - 3.82 (m, 4 H), 3.63 (s, 4 H), 2.81 - 2.97 (m, 1 H), 2.53 - 2.65 (m, 2 H), 1.99 - 2.10 (m, 1 H)
628		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(2-(2-((5-((1E、3E)-4-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1、3-二烯-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	743.1	^{1}**H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.11 (br s, 1 H), 8.24 - 8.33 (m, 1 H), 7.95 - 8.02 (m, 1 H), 7.78 - 7.89 (m, 2 H), 7.59 - 7.71 (m, 1 H), 7.42 - 7.48 (m, 1 H), 7.26 - 7.40 (m, 2 H), 7.06 - 7.21 (m, 2 H), 6.61 - 7.04 (m, 3 H), 5.12 (m, 1 H), 4.36 - 4.43 (m, 2 H), 4.28 - 4.33 (m, 2 H), 3.83 - 3.89 (m, 3 H), 3.75 - 3.81 (m, 4 H), 3.53 - 3.61 (m, 8 H), 2.82 - 2.95 (m, 1 H), 2.57 - 2.64 (m, 2 H), 2.00 - 2.08 (m, 1 H)
629		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(1-(5-((1E、3E)-4-(6-		746.2	^{1}**H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.02 - 11.15 (m, 1 H), 8.17 - 8.27 (m, 1 H), 7.75 - 7.97 (m, 2 H), 7.61 -

[4516]

630		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(1-((((1r、3r)-3-((5-((1E、3E)-4-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1、3-二烯-1-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)甲基)哌啶-4-基)乙氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	762.2		^{1}**H NMR** (400MHz, DMSO-d6) δ: 11.13 (s, 1H), 8.33 - 8.11 (m, 2H), 7.99 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 - 6.64 (m, 6H), 5.29 - 4.99 (m, 2H), 4.22 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.87 - 3.83 (m, 3H), 2.95 - 2.80 (m, 3H), 2.63 - 2.57 (m, 2H), 2.44 - 2.39 (m, 2H), 2.27 - 2.01 (m, 4H), 1.91 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.70
		甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1、3-二烯-1-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮			7.73 (m, 2 H), 7.23 - 7.38 (m, 3 H), 6.51 - 7.19 (m, 5 H), 5.08 (m, 1 H), 4.31 - 4.44 (m, 2 H), 3.81 - 3.88 (m, 3 H), 3.44 (br s, 4 H), 3.31 (br s, 2 H), 2.79 - 2.95 (m, 3 H), 2.53 - 2.64 (m, 4 H), 2.39 (t, *J*=7.2 Hz, 2 H), 1.98 - 2.08 (m, 1 H), 1.72 - 1.82 (m, 2 H), 1.54 - 1.67 (m, 1 H), 1.39 - 1.51 (m, 2 H), 1.06 - 1.21 (m, 2 H)

[4517]

631		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(4-((1-(5-((1E、3E)-4-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)丁-1、3-二烯-1-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)戊基)氧基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	779.2	(d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.52 - 1.39 (m, 1H), 1.28 - 1.17 (m, 2H)
632		5-(4-(2-(1-((5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮			**^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.08 (s, 1 H), 9.51 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.66 - 8.30 (m, 4 H), 8.14 (dd, J=11.20, 1.60 Hz, 1 H), 7.94 - 7.77 (m, 2 H), 7.65 (d, J=8.40 Hz, 1 H), 7.35 - 7.09 (m, 2 H), 5.06 (dd, J=12.80, 5.20 Hz, 1 H), 3.68 (s, 2 H), 3.39 (d, J=4.80 Hz, 4 H), 2.94 - 2.82 (m, 3 H), 2.63 - 2.53

[4518]

					(m, 2 H), 2.45 (s, 4 H), 2.30 (t, *J*=7.20 Hz, 2 H), 2.10 - 1.98 (m, 3 H), 1.62 (d, *J*=11.20 Hz, 2 H), 1.36 (q, *J*=6.40 Hz, 2 H), 1.27 - 1.20 (m, 1 H), 1.19 - 1.08 (m, 2 H).
633		5-(4-(2-(4-(1-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	753.2	**^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.08 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.47 - 8.39 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 2H), 7.31 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.09 - 5.04 (m, 1H), 4.04 - 4.01 (m, 1H), 3.90 - 3.87 (m, 1H), 2.94 - 2.81 (m, 6H), 2.50 - 2.42 (m, 5H), 2.05 - 2.03 (m, 1H), 1.85 - 1.84 (m, 2H), 1.75 - 1.73 (m, 2H), 1.55 - 1.22 (m, 3H), 1.37 - 1.19 (m, 4H)
634		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(1-(3-氟-	A	733.3	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.08 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.33 (t, J = 1.6 Hz, 1H),

[4519]

635		6-(4-(2-(1-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲氧基异吲哚啉-1、3-二酮	A	795.2	^{1}**H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.05 (s, 1 H), 9.49 (s, 1 H), 8.65 - 8.61 (m, 1 H), 8.57 - 8.31 (m, 3 H), 8.21 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.01 (d, J=14.80, 1.60 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=6.40 Hz, 2 H), 6.98 (s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 5.01 (d, J=12.80, 5.20 Hz, 1 H), 8.25 -8.20 (s, 2H), 7.79 (dd, J = 2.0, 14.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 2H), 3.60 - 3.55 (m, 7H), 2.95 - 2.80 (m, 4H), 2.70 - 2.69 (s, 4H), 2.62 - 2.52 (m, 5H), 2.43 - 2.36 (m, 5H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.61 - 1.51 (m, 1H), 1.49 - 1.41 (m, 2H), 1.35 - 1.23 (m, 2H)
		5-(2-甲基-2、3、4、9-四氢-1H-吡啶并[3、4-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1、3-二酮			

[4520]

		二酮			4.11 (d, *J*=12.40 Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.50 (d, *J*=2.40 Hz, 4 H), 3.16 - 3.04 (m, 1 H), 2.97 - 2.83 (m, 3 H), 2.59 (d, *J*=2.00 Hz, 2 H), 2.57 - 2.53 (m, 4 H), 2.02 - 1.95 (m, 1 H), 1.81 (d, *J*=12.40 Hz, 2 H), 1.66 -1.38 (m, 4 H), 1.36 - 1.26 (m, 4 H).
	636	5-(2-(1-(((1r、3r)-3-((5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)氧基)环丁基)甲基)哌啶-4-基)乙氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	B	781.2	**^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.11 (s, 1 H), 9.49 (s, 1 H), 8.62 (d, *J*=5.60 Hz, 1 H), 8.49 - 8.32 (m, 3 H), 8.28 - 8.11 (m, 3 H), 7.87 - 7.78 (m, 3 H), 7.43 (d, *J*=1.20 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J*=8.40, 1.60 Hz, 1 H), 5.40 - 5.07 (m, 2 H), 4.21 (t, *J*=6.40 Hz, 3 H), 2.91 - 2.84 (m, 3 H), 2.65 - 2.61 (m, 2 H), 2.56 (d, *J*=10.40 Hz, 2 H), 2.29 - 2.21 (m, 2 H), 2.05 - 1.94 (m, 3 H), 1.89 - 1.75 (m, 2 H), 1.69 (d, *J*=6.40 Hz, 4 H), 1.51 - 1.42 (m, 1 H), 1.28 -

[4521]

N637		5-(4-((1-(((1r、3r)-3-((5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)氧基)环丁基)甲基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	836.2	1.17 (m, 2 H).
638		5-((1r、3r)-3-((1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-	A	780.3	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ :11.10 (s, 1H), 10.86 - 10.74 (m, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.91 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.89 - 8.62 (m, 1H), 8.61 - 8.54 (m, 2H),

[4522]

	639		5-(4-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)-1、4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚-1、3-二酮	A	797.2	^{1}**H NMR** (400MHz,氯仿-d) δ: 9.34 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66 - 7.40 (m, 5H), 7.24 (s, 1H), 4.93 (dd, *J*=5.2, 12.2 Hz, 1H), 4.18 (br d, *J*=13.6 Hz, 2H), 3.69 (br s, 2H), 8.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 5.17 - 5.02 (m, 2H), 4.46 - 4.32 (m, 1H), 4.21 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.45 - 3.40 (m, 2H), 3.38 - 3.21 (m, 4H), 3.13 - 3.02 (m, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.58 (d, *J* = 18.0 Hz, 2H), 2.35 - 2.21 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.76 (m, 2H), 1.46 - 1.37 (m, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)

[4523]

640		5-(4-(((6-(((1r,3r)-3-((5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)氧基)环丁基)甲基)-2、6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1、3-二酮	A	847.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, ppm): δ 11.12 (s, 1H), 10.13 - 9.82 (m, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.75 - 8.47 (m, 3H), 8.27 - 8.15 (m, 3H), 7.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J=11.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.32 (t, J=6.4 Hz, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.47 - 4.20 (m, 9H), 3.63 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.94 - 2.84 (m, 3H), 2.64 - 2.55 (m, 3H), 2.37 - 2.31 (m, 4H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.84 - 1.68 (m, 4H), 1.40 - 1.30 (m, 2H)	3.58 (br t, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.01 - 2.69 (m, 11H), 2.21 - 2.09 (m, 3H), 1.81 (br d, *J*=12.8 Hz, 1H), 1.58 (br s, 4H), 1.48 - 1.33 (m, 2H)

[4524]

641		4-(二氟甲基)-6-(4-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1、3-二酮	A	815.2	**1H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ : 11.12 (s, 1 H), 9.49 (s, 1 H), 8.30 - 8.68 (m, 4 H), 8.20 (d, *J*=11.6 Hz, 1 H), 8.01 (dd, *J*=15.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J*=6.0 Hz, 2 H), 7.25 - 7.57 (m, 3 H), 5.10 (dd, *J*=12.8, 5.6 Hz, 1 H), 4.11 (d, *J*=12.8 Hz, 2 H), 3.41 - 3.52 (m, 8 H), 2.80 - 2.98 (m, 4 H), 2.56 - 2.64 (m, 2 H), 2.42 (d, *J*=6.8 Hz, 2 H), 1.98 - 2.06 (m, 1 H), 1.81 (d, *J*=12.4 Hz, 2 H), 1.61 (s, 1 H), 1.47 (d, *J*=6.8 Hz, 2 H), 1.25 - 1.37 (m, 2 H)
642		5-(6-(2-(1-(5-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)-2、6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异	A	795.2	**1H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.09 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.66 - 8.31 (m, 4H), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.06 - 7.93 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 5.4, 12.8 Hz, 1H), 4.24 (s, 4H), 4.08 (d, *J* = 12.8 Hz,

[4525]

643		5-(2-(4-((1r,3r)-3-(4-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)哌啶-1-基)环丁氧基)哌啶-1-基)乙氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1、3-二酮	773.3	^{1}**H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.13 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 - 8.27 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91 - 7.73 (m, 4H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 2H), 4.22 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.06 - 2.83 (m, 8H), 2.65 - 2.51 (m, 5H), 2.46 - 2.37 (m, 3H), 2.21 (s, 2H), 2.09 - 2.02 (m, 3H), 1.95 - 1.82 (m, 4H), 1.61 - 1.45 (m, 2H).	吲哚啉-1、3-二酮	2H), 3.37 (s, 4H), 2.93 - 2.83 (m, 3H), 2.59 - 2.55 (m, 4H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.74 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.56 (s, 1H), 1.31 - 1.18 (m, 4H).

[4526]

644		5-(2-(4-((1s、3s)-3-(4-(5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)哌啶-1-基)环丁氧基)哌啶-1-基)乙氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1、3-二酮	A	773.3	^{1}**H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.12 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.47 - 8.12 (m, 4H), 7.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.34 - 3.24 (m, 3H), 2.97 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.83 - 2.66 (m, 6H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 3H), 2.21 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.95 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.81 - 1.68 (m, 6H), 1.47 - 1.35 (m, 2H).
645		5-(4-(2-(1-(5-(6、8-二氟-5-(2、2、2-三氟乙基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2、6-二	A	834.2	**1H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ : 11.12 (s, 1 H), 9.49 (s, 1 H), 8.64 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 8.53 (s, 2 H), 8.24 - 8.29 (m, 1 H), 7.88 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 5.51 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 5.06 - 5.13

[4527]

		氧代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1、3-二酮			(m, 1 H), 4.74 (d, *J*=11.6 Hz, 3 H), 2.83 - 3.02 (m, 8 H), 2.62 (s, 2 H), 2.42 (s, 2 H), 2.03 - 2.07 (m, 1 H), 1.56 - 1.87 (m, 5 H), 1.47 (s, 3 H), 1.06 - 1.25 (m, 3 H)
646		5-(2-(6-(((1r、3r)-3-((5-(二氟甲基)-5H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)-3-氟吡啶-2-基)氧基)环丁基)甲基)-2、6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)乙氧基)-2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1、3-二酮	A	812.2	**^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.19 - 11.10 (m, 1H), 10.41 - 9.88 (m, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.79 - 8.65 (m, 1H), 8.59 - 8.36 (m, 3H), 8.30 - 8.19 (m, 2H), 8.11 - 7.76 (m, 4H), 7.48 - 7.26 (m, 1H), 5.38 (quin, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.41 - 4.27 (m, 6H), 3.67 (s, 4H), 2.94 - 2.84 (m, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.58 (s, 4H), 2.36 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.03 - 1.94 (m, 1H).
647		2-(2、6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-(4-(2-(1-(3-氟-5-(2-甲基-	B	751.2	**^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.10 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85 - 7.65 (m, 2H),

[4528]

	2、3、4、5四氢-1H-吡啶并[4、3-b]吲哚-7-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚-1、3-二酮			7.56 - 7.35 (m, 3H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.25 (s, 8H), 2.90 - 2.82 (m, 6H), 2.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.54 (s, 5H), 2.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.78 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.61 - 1.51 (m, 1H), 1.50 - 1.41 (m, 2H), 1.34 - 1.21 (m, 2H).

A ≤ 50%的 tau 蛋白剩余(> 50%的 tau 蛋白被降解)
B> 50%的 tau 蛋白剩余(≤ 50%的 tau 蛋白被降解)

[4529] 附图的说明

[4530] 表1中化合物的数据是使用如下文图2A和图2B的方法中所述的体外tau降解方案

生成的。

[4531] 野生型小鼠中的Tau蛋白体内降解

[4532] 图1.在研究中、21只雄性BI6野生型小鼠、分为各三只小鼠的七个组、经由双侧海马内注射媒介物ECP-1([在pH 7.4磷酸盐缓冲液中的5％EtOH和5％Cremophore RH40];A组;参见图1)或化合物4tau双官能化合物([3μL的1mg/mL ECP-1溶液];B组至G组;参见图1)进行单次处理。如图1中所示、在测试项目或媒介物注射后的某些时间点处死所有动物、并且收集脑样品。切除海马、并且用Meso Scale Discovery测定试剂盒测量总tau水平。结果呈现于图1中。

[4533] Tau靶向双官能分子是有效的P301L Tau体外降解剂、其取决于与Tau结合部分和E3连接酶结合部分(ULM)的结合。

[4534] 图2A和图2B.(图2A)通过向ChoK1-Tau P301L克隆物D1添加(+)强力霉素(1μg/ml)来诱导Tau表达。与用0.1％DMSO进行的阴性(-)对照处理相比、250nM、125nM或50nM示例性双官能化合物82处理引起tau浓度依赖性降解、并且展示出小于50nM的DC50。(图2B)通过示例性双官能化合物82的降解通过与E3连接酶配体(泊马度胺;图2C)一起进行10倍摩尔过量温育而受到完全抑制。通过与tau弹头配体(氟妥西吡;图2C)的类似竞争、观察到tau降解的部分抑制。这些数据指示、tau降解依赖于双官能化合物的E3连接酶和tau结合组分两者、由此确认tau的靶向降解由双官能化合物通过蛋白水解靶向嵌合机制介导。

[4535] 在体内肠胃外施用后、示例性双官能化合物降解Tg2508脑中>95％的病理性tau。

[4536] 图3A和图3B.用15mpk示例性化合物82或30mpk示例性化合物382或媒介物向Tg2508 tau蛋白病小鼠(每组12只动物)肠胃外给药、如下所述(Lewis等人、2000)。给药后二十四小时、处死动物并且通过Wes毛细管凝胶电泳分析脑皮质样品的病理性tau。图3A是将来自媒介物对照的泳道与如图3B中所示的示例性化合物82或示例性化合物382进行比较的对于所测试的每只动物所示的病理性tau的平均分析的图形表示。在用示例性化合物82或示例性化合物382处理Tg2508动物之后、观察到病理性tau大于95％的降低。

[4537] 通过高含量图像分析显示、示例性双官能化合物抑制P301L CHO MC1的Tg2508离体接种。

[4538] 图4A、图4B和图4C.该测定法的示意图如图4A所示。简言之、用K18 tau预成形原纤维(PFF)或来自Tg2508脑样品的提取物处理ChoK1-Tau P301L细胞(如材料和方法中所述;从Holmes等人PNAS.2014.Proteopathic tau seeding predicts tauopathy in vivo.Oct.111(41)E4376-85修改的PFF生成)。通过MC1抗体阳性检测接站的构象tau物质、并在Image Express™高含量平台上量化为每个细胞的MC1斑点平均强度。图4B示出了与无强力霉素诱导的tau或阴性对照抗体背景染色相比、由K18 PFF诱导的接种的构象tau的诱导。图4C示出了由Tg2508脑皮质(CTX)提取物进行的显著接种诱导、并且这种能接种的tau物质已经用15mpk示例性化合物82或用30mpk示例性化合物382对Tg2508小鼠进行单次肠胃外处理24小时有效地降解。

[4539] 示例性的双官能化合物以剂量依赖性方式降低Tau蛋白病小鼠脑中的Tau。

[4540] 图5.如材料和方法中所述、Tg2508动物肠胃外给药15、3、1或0.3mpk的双官能化合物即示例性化合物382。如图所示、在每个给定剂量下、通过Wes或双官能化合物水平分析海马提取物的病理性tau水平。展示出明确的剂量-反应关系。具体而言、图5展示在用示例性

双官能化合物给药后24小时、在Tg2508小鼠的海马中tau蛋白的浓度剂量依赖性地降低。

[4541] 方法

[4542] 图2A和图2B的体外tau降解测定。将T-Rex CHOK1细胞保持在Ham's F-12营养混合物(ThermoFisher)加上含10ug/mL杀稻瘟素S HCl(Gibco)和200ug/mL Zeocin(100mg/mL、Invitrogen)的10％胎牛血清四环素阴性物(Corning)中。选择在强力霉素(1μg/ml)的存在下表达Tau P301L的稳定克隆物、即克隆物D1。将化合物稀释至指示浓度并用于处理细胞达指示时间。从在冰冷PBS或缓冲液H+HALT蛋白酶和磷酸酶抑制剂(Thermofisher)中涂布聚-D-赖氨酸(Corning)的96、24、6或10cm培养皿中收获细胞。相应地如Eckermann等人及Greenberg和Davies所述、分离肌氨酰不溶性tau。除非另有说明、否则如制造商说明书(ProteinSimple)中的说明、使用Tau1抗体(Milipore)对肌氨酰不溶性tau级分进行WES™毛细管电泳分析。

[4543] 图3A、图3B和图5的体内tau降解测定。在指示的剂量和处理时间下、用在10％HP-b-CD和50mM乙酸钠水溶液(pH 4.0)中配制的指示异型双官能化合物向Tg2508小鼠(Taconic;Lewis等人、2000)静脉给药。在整个研究过程中、所有动物随意获得食物和水。根据Arvinas公司动物护理和使用委员会的指南和国立卫生研究院(National Institutes of Health)公布的"实验室动物的护理和使用指南(Guide for Care and Use of Laboratory Animals)"、保持动物。研究方案经Arvinas动物护理和使用委员会批准。收获脑并提取组织中的肌氨酰不溶性级分、相应地如Eckermann等人、Greenberg及Davies和Julien等人、2012的方法中所述。除非另有说明、否则如制造商说明书(ProteinSimple)中的说明、使用Tau1抗体(Milipore)进行WES™毛细管电泳。使用标准液相色谱法和质谱法(Drumetix)测定异型双官能降解分子浓度。

[4544] 图4A、图4B和图4C的体外tau接种测定。将Tau P301L T-Rex CHO细胞接种在也有聚-D-赖氨酸涂布的BioCoat Collagen 96孔微型板上。去除培养基、将细胞用DPBS洗涤、胰蛋白酶化、并且在有强力霉素1mg/mL和无强力霉素的对照情况下按50、000个细胞/mL接种、保持24小时。然后将含有5、000个细胞/孔的96孔板用裂解产物(3mg/ml)或在TBS中稀释至100nM的K18 tau(在制造商(Thermo)规格下以最优方式2x连续稀释)转染24小时。然后将96孔板用DPBS洗涤3次、用在DPBS+1％Triton X-100中的4％PFA固定、抽吸、使用3％BSA/TBST封闭溶液(储存在4℃下)封闭1小时。将MC1抗体(由P.Davies-Einstein友情提供-浓度5.2mg/mL、批号919)在冷藏室中稀释在1％BSA/TBST中过夜、用TBST洗涤3次、然后添加山羊抗小鼠IgG-488(Thermofisher)的二抗混合物(1:5000)。将板在室温下避光温育一小时、然后用TBST洗涤三次。然后添加1:1000溶于TBST中的Hoechst 33342、并在室温下温育1小时、用TBST洗涤三次、并在4℃下避光储存在TBST中、直至成像。在Molecular Devices高含量成像上执行成像、以适当算法检查斑点、每个细胞的总平均强度以及任何其他目标参数。

[4545] Tau蛋白体外SK-N-SH降解测定法

[4546] 用于测量体外tau蛋白降解的替代测定法是SK-N-SH细胞中的tau蛋白降解。为了测定双官能分子对tau蛋白降解的影响、在添加化合物之前、将SK-N-SH细胞接种在24孔组织培养处理板中、保持至少18小时。在与tau双官能分子以300nM、100nM、33nM和11nM温育72小时后、通过在含蛋白酶抑制剂的裂解缓冲液中裂解细胞来评价tau双官能分子的tau降解。将细胞裂解物在标准SDS-PAGE凝胶上进行电泳、并且使用得自Abcam(Cambridge、UK)的

结合所有形式的人tau的Tau-13抗体、通过蛋白质印迹检测tau水平。

[4547] Tau定量免疫细胞化学。测量体外tau蛋白降解的替代方法是tau定量免疫细胞化学测定法

[4548] 用于测量原代啮齿类动物神经元、人诱导多能细胞来源的神经元或强力霉素诱导的CHOK1 Tau P301L细胞中的tau降解的基于免疫组织化学的方法在有和没有用P301L预成形原纤维接种的情况下以三种形式进行。还使用用和不用1％Triton-X的固定法进行测定、以区分可溶性较大寡聚物与较小单体聚集体(如Guo和Lee、2011中所述)。

[4549] 将Tau P301L CHOK1细胞胰蛋白酶化并且稀释在培养基(Ham's F12营养培养基、10％无Tet的FBS、10ug/mL杀稻瘟素和200ug/mL Zeocin)中。然后将细胞接种到PDL包被的96孔成像质量板中、最终浓度为每孔2、000个细胞。将板在37℃、5％CO_2下温育过夜。第二天、用500ng/ml强力霉素诱导P301L Tau突变蛋白并用500nM在0.5％DMSO中的异型双官能化合物处理。未用强力霉素处理的孔充当对照孔。将细胞在37℃下温育24小时。为了用tau预成形原纤维(PFF)处理细胞、用P301L预成形原纤维(从Stressmarq获得并使用制造规格制备的PFF)对细胞进行接种、使用在OptiMEM中的Lipofectamine 2000和K18 PFF制备转染溶液。将10uL PFF转染溶液滴加到孔中、最终浓度为30nM PFF。对于未接受PFF的孔、将10uL的OptiMEM添加到那些孔中。将板放回37℃培养箱中、保持24小时和48小时。通过添加含或不含1％Triton-X的最终浓度为4％的多聚甲醛来固定细胞15分钟、然后用PBS洗涤3次。

[4550] 使用抗体来进行固定细胞的免疫细胞化学染色以测量总tau(Tau 5、Tau1、HT7、如所指定的)、Tau聚集体(MC1)和磷酸-tau(PHF-1、p181)。由于物种不相容性、使用标记试剂盒用其二抗预先标记抗体。去除PBS、并且在室温下用3％BSA的PBS溶液封闭固定的细胞1小时。然后将封闭缓冲液去除、添加抗体混合物并在4℃下温育、以避光过夜。将板用PBS洗涤两次、用Hoechst 33342和鬼笔环肽(肌动蛋白染剂)染色并在室温下温育10分钟。用PBS洗涤细胞两次、并且将板密封以避光。

[4551] 使用广角或共聚焦光学器件对板进行成像、其20x物镜在最佳曝光时间获取4个通道。发现相机的～40-50％饱和度对于检测聚集体以检测蛋白质的降解是最佳的。

[4552] 在Thermo Cell Insight CX7高含量筛选平台上、首先通过进行背景校正、以消除非特异性背景信号来分析图像。然后基于Hoechst核染色来定义单个物体。然后定义阈值、用于从每种抗体的背景确定正信号。斑点检测用于定义聚集体形成并消除测量中包括背景信号。鬼笔环肽(肌动蛋白)染色的形态由纤维强度、大小、形状和纹理确定。计算从每个抗体通道鉴定的斑点区域的总的和平均的强度和面积的孔平均值以及每个孔的总物体计数。按板将单个结果归一化为阴性DMSO对照的百分比、其中DMSO表示100％的tau并且降解tau抗体的异型双官能化合物将产生显著低于100％对照的tau。

[4553] 参考文献：

[4554] Lewis J.,McGowan E.,Rockwood J.,Melrose H.,Nacharaju P.,Van Slegtenhorst M.,Gwinn-Hardy K.,Paul Murphy M.,Baker M.,Yu X.,Duff K.,Hardy J.,Corral A.,Lin W.L.,Yen S.H.,Dickson D.W.,Davies P.,Hutton M.Nat Genet.2000.Neurofibrillary tangles,amyotrophy and progressive motor disturbance in mice expressing mutant(P301L)tau protein.Aug;25(4):402-5.

[4555] Holmes B.B.,Furman J.L.,Mahan T.E.,Yamasaki T.R.,Mirbaha H.,Eades

W.C.,Belaygorod L.,Cairns N.J.,Holtzman D.M.,and Diamond M.I.PNAS.2014.Proteopathic tau seeding predicts tauopathy in vivo.Oct.111(41) E4376-85.

[4556] Yanamandra K.,Kfoury N.,Jiang H.,Mahan T.E.,Ma S.,Maloney S.E., Wozniak D.F.,Diamond M.I.,Holtzman D.M.Neuron.2013.Anti-Tau Antibodies that Block Tau Aggregate Seeding In Vitro Markedly Decrease Pathology and Improve Cognition In Vivo.Oct;80(2):402-414.

[4557] Eckermann K.,Mocanu,M.-M.,Khlistunova I.,Biernat J.,Nissen A.,Hofmann A.,Schönig K.,Bujard H.,Haemisch A.,Mandelkow E.,Zhou L.,Rune G.,Mandelkow E.-M.JBC.2007.Theβ-Propensity of Tau Determines Aggregation and Synaptic Loss in Inducible Mouse Models of Tauopathy 282:31755-65.

[4558] Greenberg and Davies.PNAS.1990 A preparation of Alzheimer paired helical filaments that displays distinct tau proteins by polyacrylamide gel electrophoresis.Aug;87(15):5827-31.

[4559] Julien C.,Bretteville A.,Planel E.2012.Methods Mol Biol.Biochemical isolation of insoluble tau in transgenic mouse models of tauopathies.849:473-91.

[4560] Guo,J.L.and Lee,V.M.-Y.Seeding of Normal Tau by Pathological Tau Conformers Drives Pathogenesis of Alzheimer-like Tangles J Biol Chem.2011Apr 29;286(17):15317-15331.

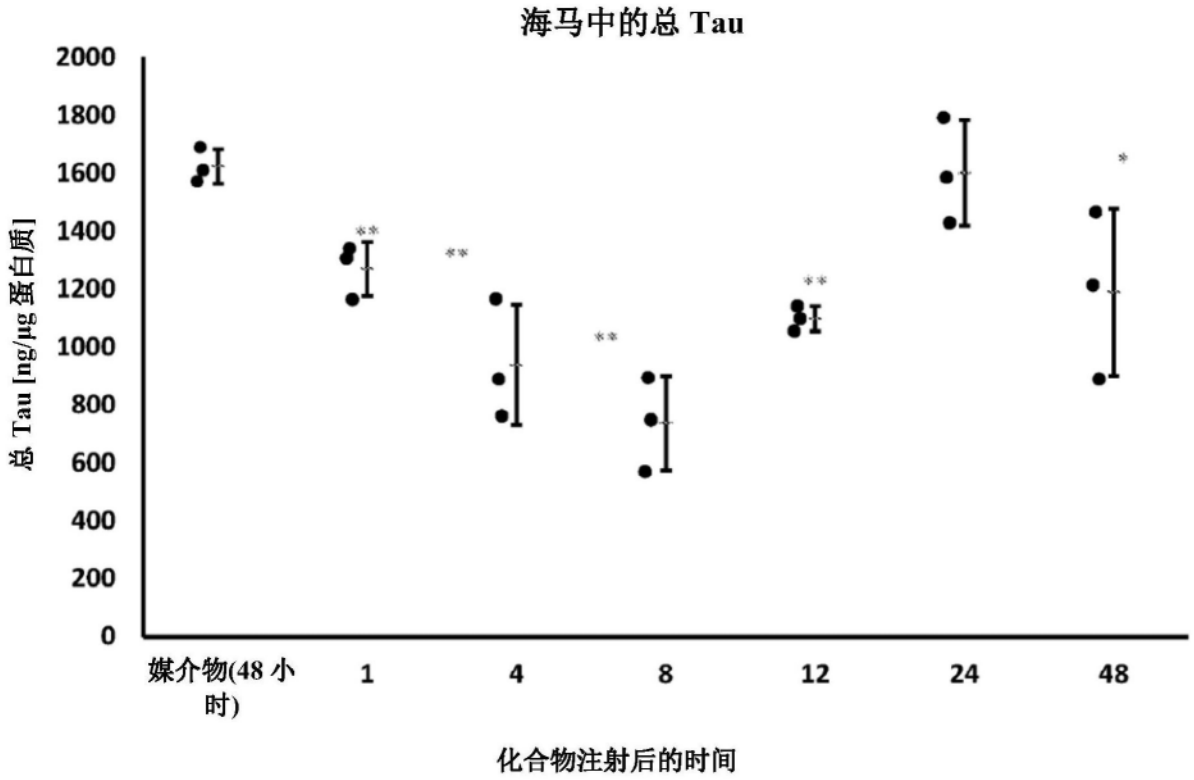

海马中的总 Tau
总 Tau [ng/μg 蛋白质]
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
媒介物(48 小时)
1
4
8
12
24
48
化合物注射后的时间

图1

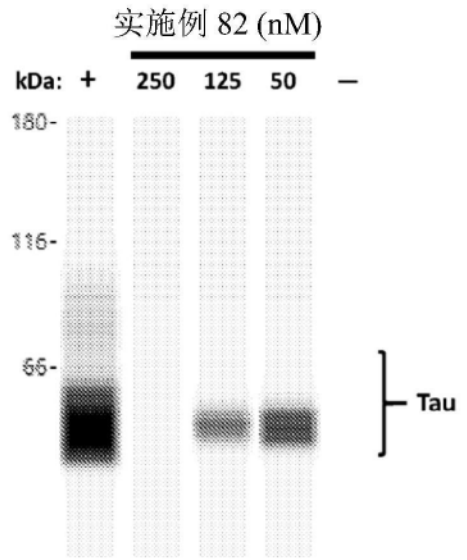

实施例 82 (nM)
kDa: + 250 125 50 −
180-
116-
66-
Tau

图2A

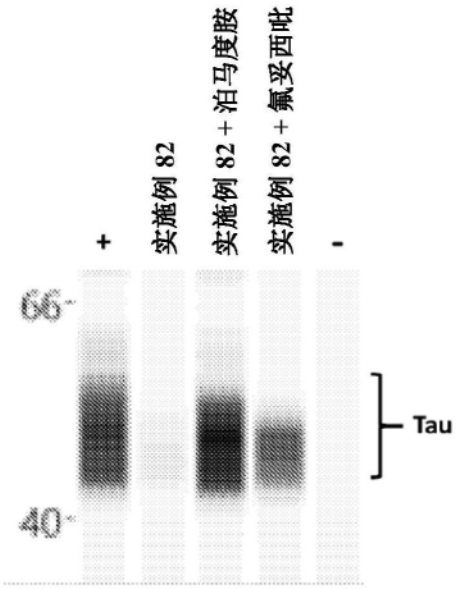
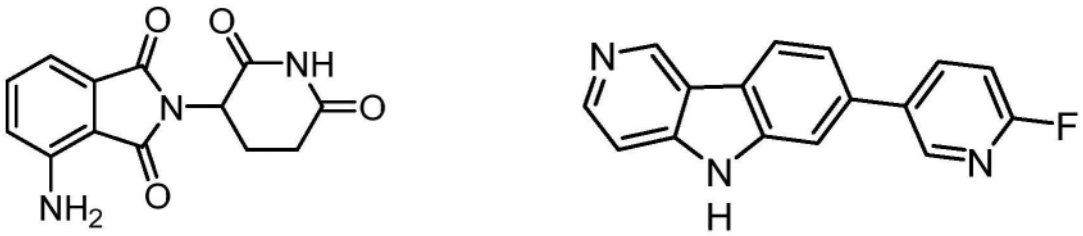
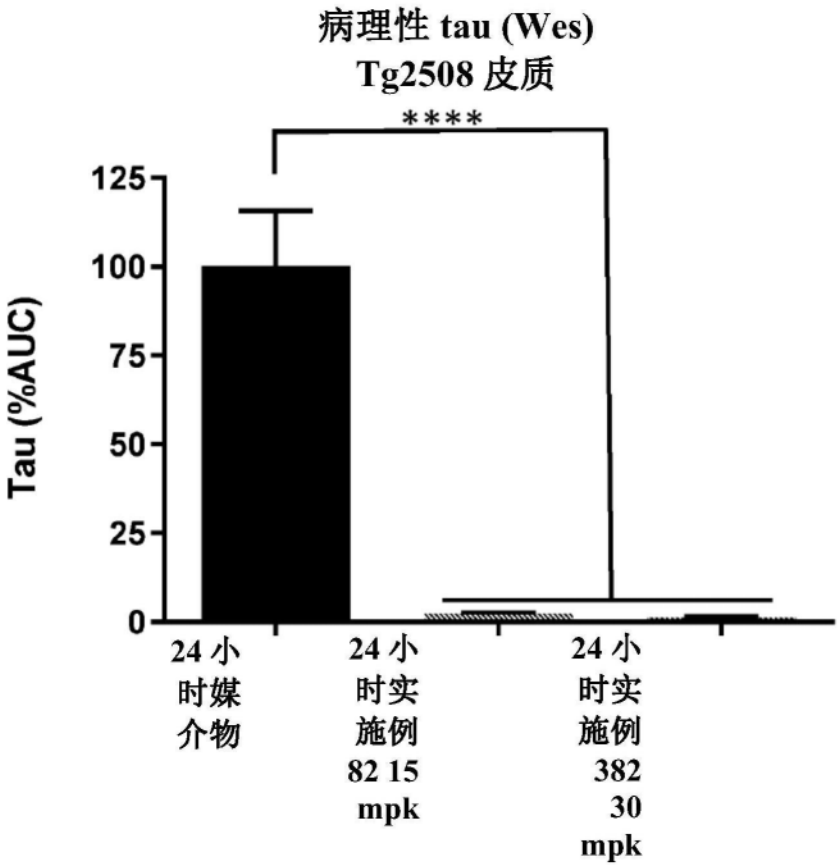


图2B



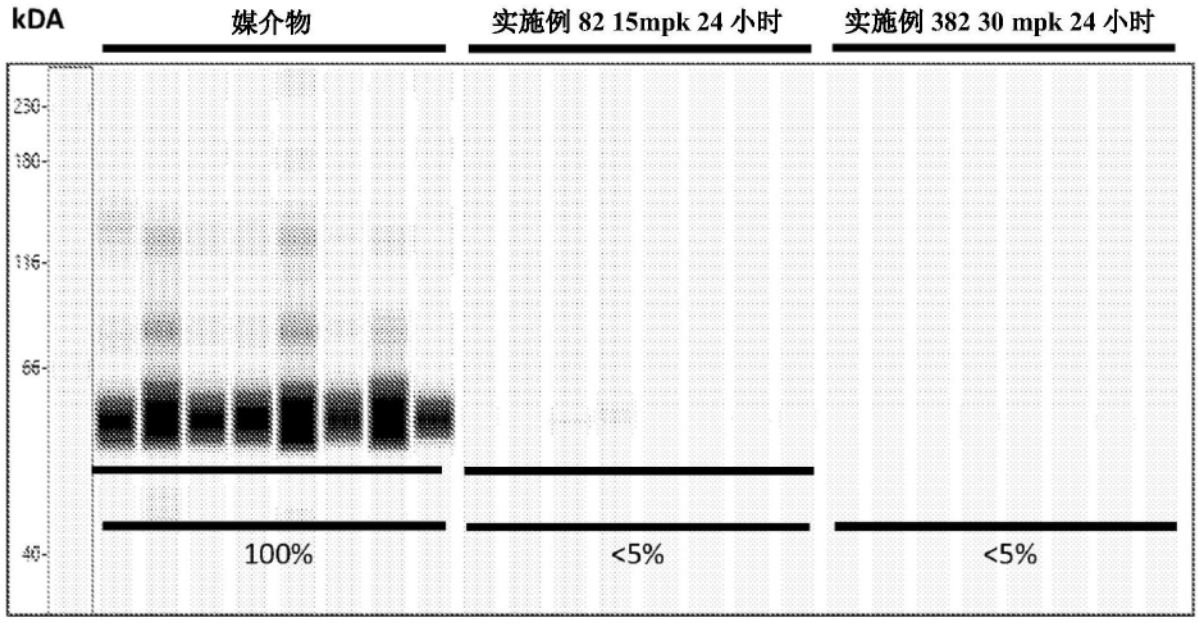
泊马度胺 氟妥西吡

图2C



****Tukey 多重比较检验 P < 0.0001

图3A



给药后 24 小时：

- 95%的病理性 tau 被降解
- 未观察到总可溶性 tau 的显著变化(数据未示出)

图3B

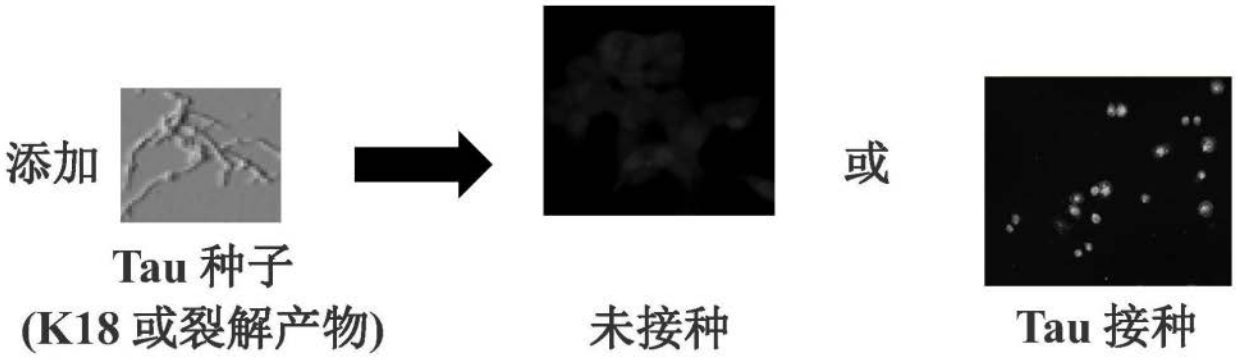


图4A

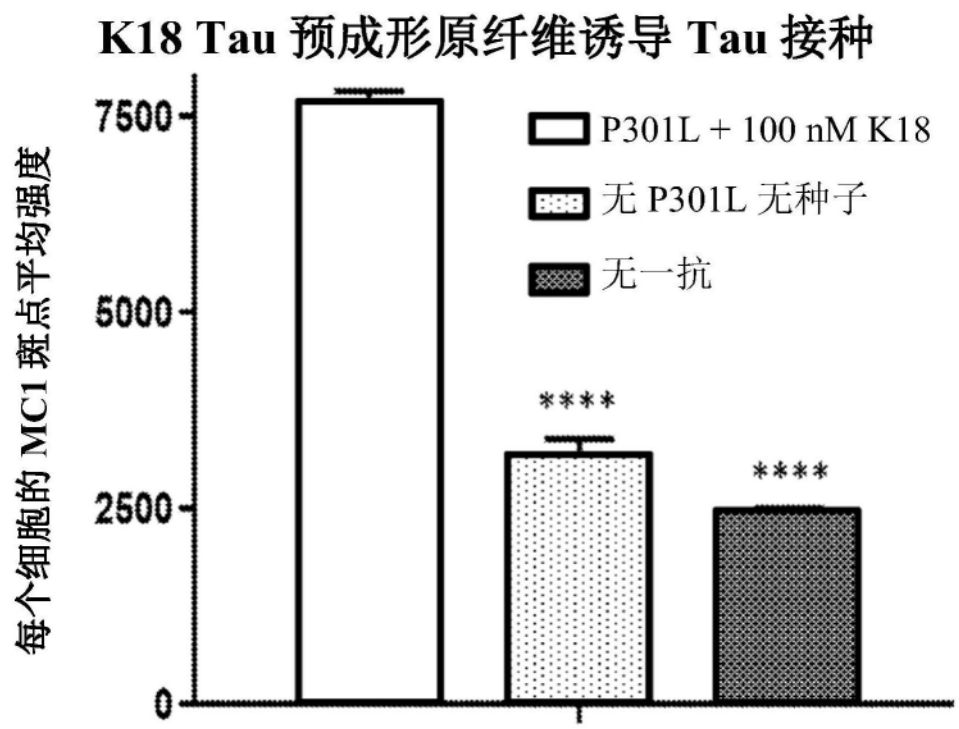

K18 Tau 预成形原纤维诱导 Tau 接种
每个细胞的 MC1 斑点平均强度
7500
5000
2500
0
P301L + 100 nM K18
无 P301L 无种子
无一抗
****
****

图4B

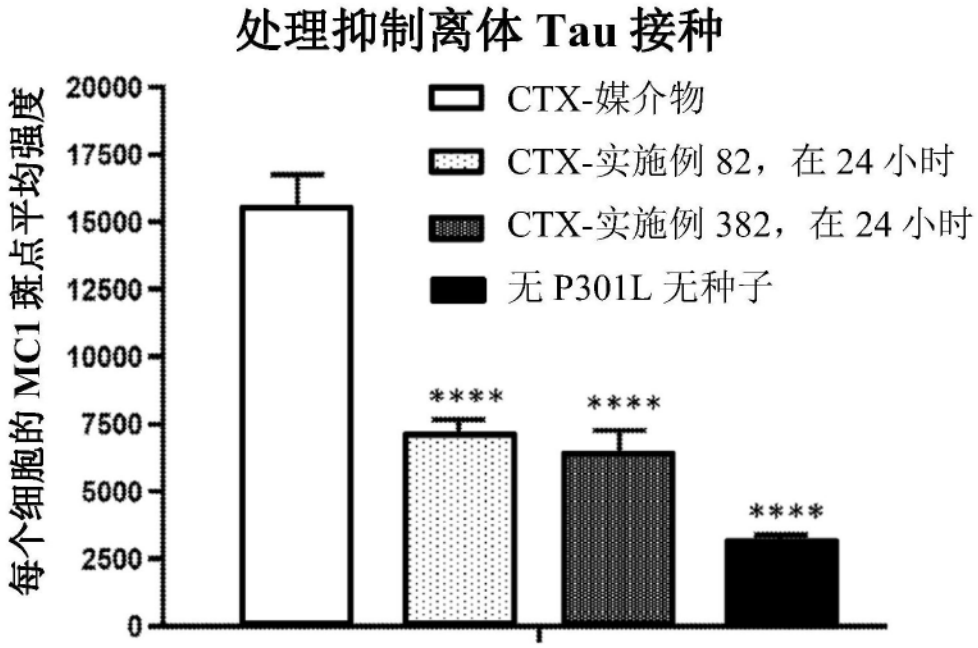

处理抑制离体 Tau 接种
每个细胞的 MC1 斑点平均强度
20000
17500
15000
12500
10000
7500
5000
2500
0
CTX-媒介物
CTX-实施例 82，在 24 小时
CTX-实施例 382，在 24 小时
无 P301L 无种子
****
****
****

图4C

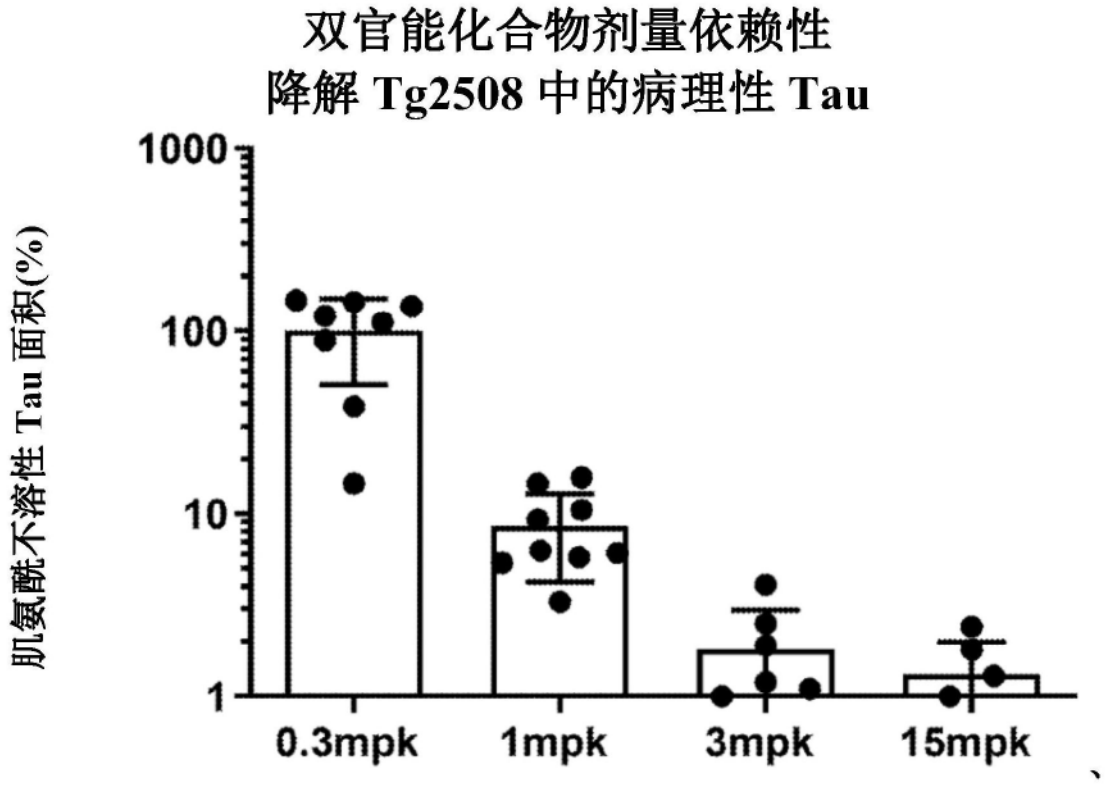

双官能化合物剂量依赖性
降解 Tg2508 中的病理性 Tau
肌氨酰不溶性 Tau 面积(%)
1000
100
10
1
0.3mpk
1mpk
3mpk
15mpk

图5