(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119731179 A
(43)申请公布日 2025.03.28

(21)申请号 202380041783.5
(22)申请日 2023.03.24
(30)优先权数据
63/323,792 2022.03.25 US
63/446,105 2023.02.16 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.11.20
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/016177 2023.03.24
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/183540 EN 2023.09.28
(71)申请人 密歇根大学董事会
地址 美国密歇根州
申请人 翁科皮亚治疗公司和SK生命科学实验室
(72)发明人 陈志翔 R·雷吉 张旭庆 白龙川 P·基尔希霍夫 王少萌
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 陈文平
(51)Int.Cl.
C07D 491/20(2006.01)
C07D 471/20(2006.01)
A61K 31/438(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书9页 说明书230页

(54)发明名称

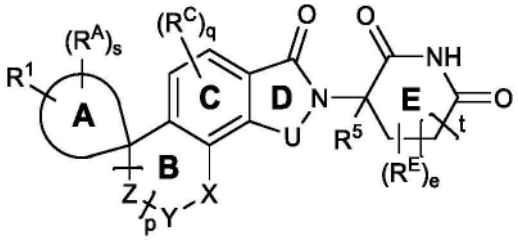
IKZF2降解剂及其用途

(57)摘要

本文描述式I'化合物及其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,以及其用途(例如,作为IKZF2降解剂)。

CN 119731179 A

1.一种式(I')的化合物:



(I'),

或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中:

X为$-C(R^3)_2-$、$-NR^4-$、-O-、-S-、-S(=O)-或$-S(=O)_2-$;

Y为$-C(R^3)_2-$、$-NR^4-$、-O-、-S-、-S(=O)-或$-S(=O)_2-$;

每一个Z独立地为$-C(R^3)_2-$、$-NR^4-$、-O-、-S-、-S(=O)-或$-S(=O)_2-$;

p为0、1或2;

每一个R^3独立地为氘、氢、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、$-SR^b$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2OR^b$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cS(=O)_2R^a$、$-NR^cS(=O)R^a$、$-NR^cS(=O)_2OR^b$、$-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-OS(=O)_2R^a$、$-OS(=O)_2OR^b$、$-OS(=O)_2NR^cR^d$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$或$-C(=O)NR^cR^d$,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代;

两个偕位R^3共同形成氧代;或

两个偕位R^3与其所连接的碳原子共同形成C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代;

每一个R^4独立地为氢或C_{1-6}烷基,其任选地被一个或多个R^u取代;

环A为C_{3-12}碳环或3至12元杂环;

R^1为氢或-M-L-Q-R^2;

M为不存在、-(C=O)-、-S(=O)-或$-S(=O)_2-$;

L为不存在或$[W]_r$;

r为1至3的整数;

每一个W独立地为$-C(R^L)_2-$、C_{3-4}亚碳环基或3至4元亚杂环基,其中所述亚碳环基或亚杂环基任选地被一个或多个R^u取代;

每一个R^L独立地为氢、氘、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基或3至12元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代;或

两个偕位R^L与其所连接的碳原子共同形成C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代;

Q为不存在、$-NR^Q-$、-O-、-C(=O)-、-S(=O)-或$-S(=O)_2-$;

R^Q为氢或C_{1-6}烷基,其任选地被一个或多个R^u取代;

R^2为C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基或3至12元杂环基,其中所述芳基、杂芳基、

碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^{2a}取代;

每一个R^{2a}独立地为氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、-(C_{1-6}亚烷基)-(C_{6-10}芳基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(5至10元杂芳基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(C_{3-12}碳环基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(3至12元杂环基)、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2OR^b$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cS(=O)$_2R^a$、-NR^cS(=O)R^a、-NR^cS(=O)$_2OR^b$、-NR^cS(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-OS(=O)$_2R^a$、-OS(=O)$_2OR^b$、-OS(=O)$_2NR^cR^d$、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b或-C(=O)NR^cR^d,其中所述烷基、亚烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代;或

两个R^{2a}与其所键合的原子共同形成C_{3-8}碳环基或3至8元杂环基,其中所述碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代;

R^A、R^C和R^E在每次出现时独立地为氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2OR^b$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cS(=O)$_2R^a$、-NR^cS(=O)R^a、-NR^cS(=O)$_2OR^b$、-NR^cS(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-OS(=O)$_2R^a$、-OS(=O)$_2OR^b$、-OS(=O)$_2NR^cR^d$、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b或-C(=O)NR^cR^d,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代;

q为0至2的整数;

如果化合价允许,s为0至12的整数;

e是选自0至5的整数;

U为-CH_2-或-C(=O)-;

R^5为氢、氘、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}烷基;和

t为0至2的整数;

其中:

每一个R^u独立地为氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、-(C_{1-6}亚烷基)-(C_{6-10}芳基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(5至10元杂芳基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(C_{3-12}碳环基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(3至12元杂环基)、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2OR^b$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cS(=O)$_2R^a$、-NR^cS(=O)R^a、-NR^cS(=O)$_2OR^b$、-NR^cS(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-OS(=O)$_2R^a$、-OS(=O)$_2OR^b$、-OS(=O)$_2NR^cR^d$、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b或-C(=O)NR^cR^d;其中所述烷基、亚烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基和3至12元杂环基;或

两个R^u与一个或多个插入原子共同形成C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基或3至12元杂环基;

每一个R^a独立地为C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、C_{6-10}芳基或5至10元杂芳基;

每一个R^b独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、C_{6-10}芳基或5至10元杂芳基;和

R^c和R^d独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、C_{6-10}芳基或5至10元杂芳基;或

R^c和R^d与其所连接的氮原子共同形成3至12元杂环基,其中所述杂环基任选地被一个或多个R^z取代;

其中R^a、R^b、R^c和R^d在每次出现时独立地且任选地被一个或多个R^z取代;和

每一个R^z独立地为氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基。

2.根据权利要求1所述的化合物,其中当p为0时,则X和Y不都是$-C(R^3)_2$;和当p为1时,则X、Y和Z不全部是$-C(R^3)_2$。

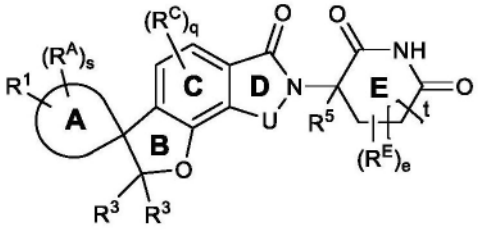
3.根据权利要求1所述的化合物,其中X为-O-并且Y为$-C(R^3)_2-$。

4.根据权利要求1所述的化合物,其中X为$-C(R^3)_2-$并且Y为-O-。

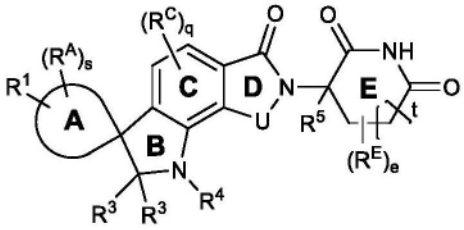
5.根据权利要求1所述的化合物,其中X为$-NR^4-$并且Y为$-C(R^3)_2-$。

6.根据权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中p为0或1。

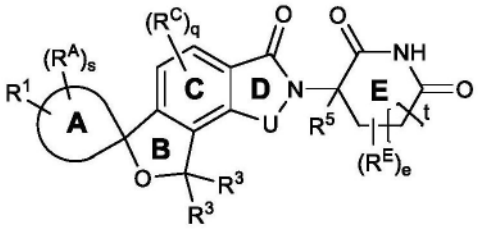
7.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是式(I'-1-ii)、(I'-1-iii)、(I'-1-iv)、(I'-1-v)、(I'-1-vi)、(I'-1-vii)、(I'-1-ix)或(I'-1-xii)的化合物:



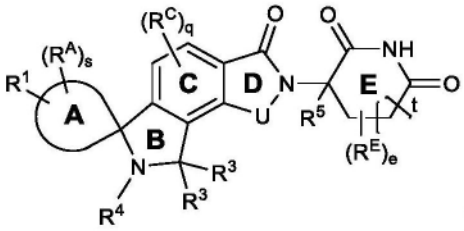
(I'-1-ii)、



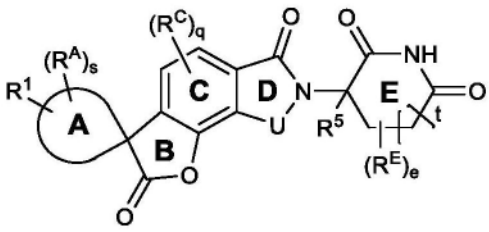
(I'-1-iii)、



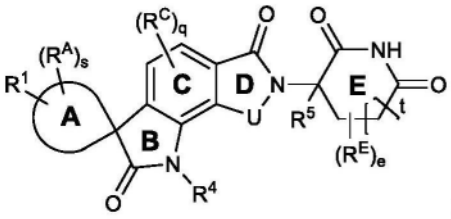
(I'-1-iv)、



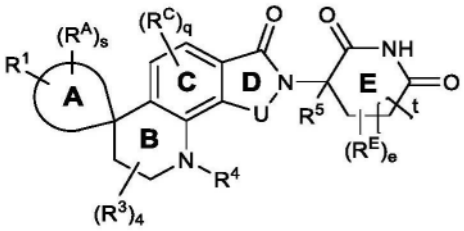
(I'-1-v)、



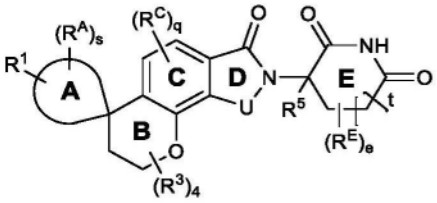
(I'-1-vi)、



(I'-1-vii)、



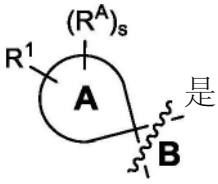
(I'-1-ix)或

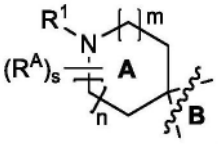


(I'-1-xii)，

或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

8.根据权利要求1-7中任一项所述的化合物，其中环A是3至12元杂环。

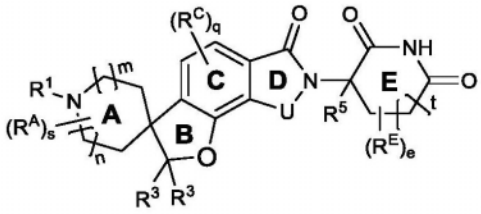
9.根据权利要求1-8中任一项所述的化合物，其中  是



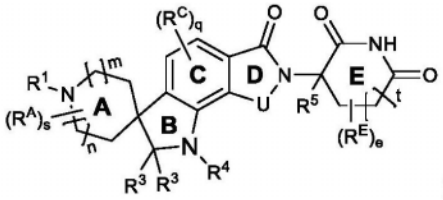
，

其中m和n独立地为0至2的整数。

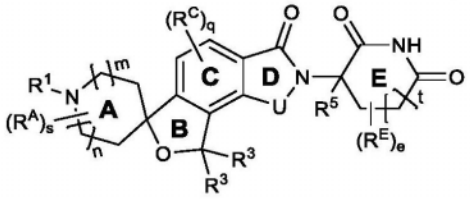
10.根据权利要求9所述的化合物，其中所述化合物是式(I'-2-ii)、(I'-2-iii)、(I'-2-iv)、(I'-2-v)、(I'-2-vi)、(I'-2-vii)、(I'-2-ix)或(I'-2-xii)的化合物



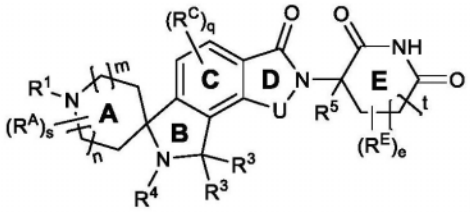
(I'-2-ii)、



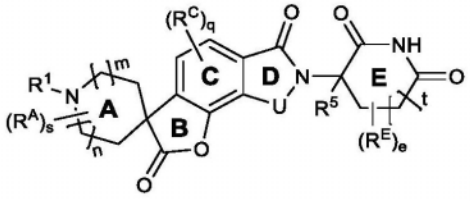
(I'-2-iii)、



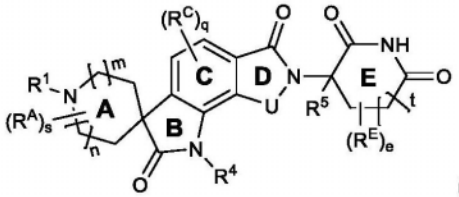
(I'-2-iv)、



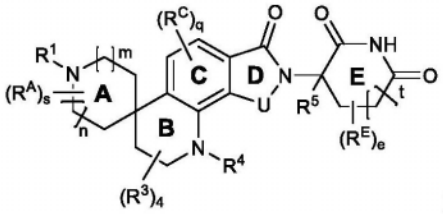
(I'-2-v)、



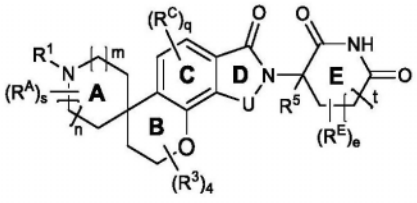
(I'-2-vi)、



(I'-2-vii)、



(I'-2-ix)或



(I'-2-xii),

或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

11.根据权利要求9或10所述的化合物,其中m和n各自为1。

12.根据权利要求1-11中任一项所述的化合物,其中R^1是氢。

13.根据权利要求1-11中任一项所述的化合物,其中R^1是-L-R^2。

14.根据权利要求13所述的化合物,其中L是-$C(R^L)_2$-。

15.根据权利要求14所述的化合物,其中每一个R^L独立地为氢、氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

16.根据权利要求14所述的化合物,其中每一个R^L独立地为氢、氘或C_{1-6}烷基。

17.根据权利要求14所述的化合物,其中L是-CH_2-。

18.根据权利要求13-17中任一项所述的化合物,其中R^2为C_{6-10}芳基或5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基或3至12元杂环基,其中所述芳基、杂芳基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^{2a}取代。

19.根据权利要求18所述的化合物,其中R^2为任选地被一个或多个R^{2a}取代的苯基。

20.根据权利要求18所述的化合物,其中R^2为任选地被一个或多个R^{2a}取代的5至10元杂芳基。

21.根据权利要求18所述的化合物,其中R^2为任选地被一个或多个R^{2a}取代的C_{5-10}碳环基。

22.根据权利要求18所述的化合物,其中R^2为任选地被一个或多个R^{2a}取代的9至10元杂环基。

23.根据权利要求19-22中任一项所述的化合物,其中每一个R^{2a}独立地为氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基或3至12元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

24.根据权利要求19-22中任一项所述的化合物,其中每一个R^{2a}独立地为氧代、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷基氨基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、-(C_{1-6}亚烷基)-(C_{6-10}芳基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(5至10元杂芳基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(C_{3-12}碳环基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(3至12元杂环基)、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-$NR^cS(=O)_2R^a$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$或-$C(=O)NR^cR^d$,其中所述烷基、亚烷基、烷氧基、烷基氨基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

25.根据权利要求1-24中任一项所述的化合物,其中每一个R^3独立地为氢、氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

26.根据权利要求1-24中任一项所述的化合物,其中每一个R^3独立地为氢、氘或C_{1-6}烷基。

27.根据权利要求1-26中任一项所述的化合物,其中每一个R^4独立地为氢或C_{1-6}烷基。

28.根据权利要求1-27中任一项所述的化合物,其中R^A、R^C和R^E在每次出现时独立地为氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任

选地被一个或多个R^u取代。

29.根据权利要求28所述的化合物,其中每一个R^A独立地为卤素、-OH或C_{1-6}烷基。

30.根据权利要求28所述的化合物,其中每一个R^C独立地为卤素、-CN或C_{1-6}烷基。

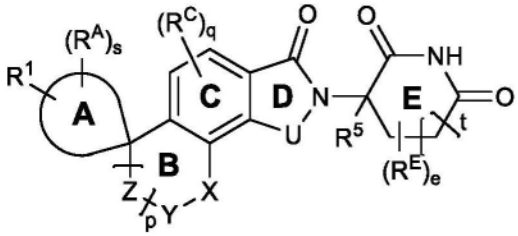
31.根据权利要求1-30中任一项所述的化合物,其中e为0。

32.根据权利要求1-31中任一项所述的化合物,其中U是$-CH_2-$。

33.根据权利要求1-32中任一项所述的化合物,其中R^5为氢。

34.根据权利要求1-33中任一项所述的化合物,其中t为1。

35.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为式(I')的化合物:



(I'),

或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中:

R^1为氢或-L-R^2;

L为$-C(R^L)_2-$;

每一个R^L独立地为氢、氘、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代;

R^2为C_{6-10}芳基或5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基或3至12元杂环基,其中所述芳基、杂芳基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^{2a}取代;

每一个R^{2a}独立地为氧代、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷基氨基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、-(C_{1-6}亚烷基)-(C_{6-10}芳基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(5至10元杂芳基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(C_{3-12}碳环基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(3至12元杂环基)、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cS(=O)_2R^a$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$或$-C(=O)NR^cR^d$,其中所述烷基、亚烷基、烷氧基、烷基氨基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代;

R^A和R^C在每次出现时独立地为氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代;

e为0;

X为-O-或$-NR^4-$;

每一个R^4独立地为氢或C_{1-6}烷基;

Y为$-CH_2-$或-O-;和

p为0或1。

36.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自表1和表2中的化合物及其药学上可接受的盐。

37.一种药物组合物,其包含根据权利要求1-36中任一项所述的化合物和药学上可接受的赋形剂。

38.一种降解受试者或生物样品中的IKZF2蛋白的方法,其包括向所述受试者施用根据权利要求1-36中任一项所述的化合物或将所述生物样品与根据权利要求1-36中任一项所述的化合物接触。

39.根据权利要求1-36中任一项所述的化合物在制备用于降解受试者或生物样品中的IKZF2蛋白的药物中的用途。

40.根据权利要求1-36中任一项所述的化合物,其用于降解受试者或生物样品中的IKZF2蛋白。

41.一种治疗或预防有需要的受试者的疾病或病症的方法,其包括向所述受试者施用根据权利要求1-36中任一项所述的化合物。

42.根据权利要求1-36中任一项所述的化合物在制备用于治疗或预防有需要的受试者的疾病或病症的药物中的用途。

43.根据权利要求1-36中任一项所述的化合物,其用于治疗或预防有需要的受试者的疾病或病症。

44.根据权利要求41-43中任一项所述的方法、用途或化合物,其中所述疾病或病症是IKZF2介导的疾病或病症。

45.根据权利要求41-43中任一项所述的方法、用途或化合物,其中所述疾病或病症为T细胞白血病、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤、髓细胞性白血病、非小细胞肺癌(NSCLC)、黑色素瘤、三阴性乳腺癌(TNBC)、鼻咽癌(NPC)、微卫星稳定结直肠癌(mssCRC)、胸腺瘤、类癌或胃肠间质瘤(GIST)。

IKZF2降解剂及其用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2023年2月16日提交的美国临时申请第63/446,105号和2022年3月25日提交的美国临时申请第63/323,792号的权益和优先权,其内容通过引用整体并入本文。

背景技术

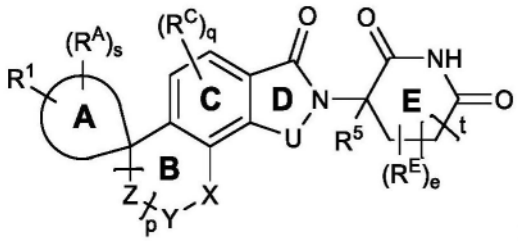
[0003] 本文描述的IKAROS家族锌指2(IKZF2)(也称为Helios)是哺乳动物中发现的Ikaros转录因子家族的五个成员之一。IKZF2在N端附近含有涉及DNA结合的四个锌指结构域,且在C端含有参与蛋白质二聚化的两个锌指结构域。IKZF2与Ikaros家族成员Ikaros(IKZF1)、Aiolos(IKZF3)及Eos(IKZF4)大约50%相同,在锌指区中具有最高的同源性(80%+同一性)。这四种Ikaros家族转录因子结合至相同的DNA共有位点,并且在细胞内共表达时可与彼此异源二聚化。第五个Ikaros家族蛋白质Pegasus(IKZF5)与IKZF2只有25%相同,与其他Ikaros家族成员结合至不同的DNA位点,且不容易与其他Ikaros家族蛋白质异源二聚化。IKZF2、IKZF1及IKZF3主要在造血细胞中表达,而IKZF4及IKZF5在多种组织中表达。

[0004] IKZF2是T细胞活性和功能的关键调节因子。Helios的基因缺失会导致抗肿瘤免疫反应增加。值得注意的是,Helios在调节性T细胞中高度表达,调节性T细胞是一种限制效应T细胞活性的T细胞亚群。在调节性T细胞中选择性缺失Helios会同时导致抑制活性的丧失和效应T细胞功能的获得。因此,Helios是限制Tregs中T细胞效应子功能的关键因素。目前,抗-CTLA4抗体在临床上用于靶向肿瘤中的Tregs。然而,靶向CTLA4通常会引起T-效应细胞的系统性活化,导致过多毒性并限制治疗效用。高达3/4接受抗-PD-1联合抗-CTLA4治疗的患者报告发生等级3或更高的不良事件。因此,非常需要提供靶向肿瘤中的Tregs而不引起T-效应细胞的系统性活化的化合物。IKZF2-特异性降解剂具有将增强的免疫反应集中在肿瘤内或肿瘤附近区域的潜力,从而为癌症的治疗提供可能更耐受且毒性更小的治疗剂。

[0005] 也报导了在慢性病毒感染及功能障碍嵌合抗原受体(CAR)T细胞二者皆存在的情况下,Helios表达会在“耗竭”T细胞中上调。已在多种血液恶性肿瘤(包括T细胞白血病和淋巴瘤)中报导Helios和各种剪接异构体的过表达或异常表达。此外,在混合谱系白血病(MLL)-驱动模型中,Helios的敲减(knockdown)有效抑制增殖并增加细胞死亡。根据这些结果,基因组分析和染色质可及性分析证实IKZF2缺失会导致骨髓分化增加。这些数据提示,与正常细胞相比,骨髓性白血病细胞对IKZF2具有差异化需求。因此,与正常造血干细胞相比,IKZF2缺失对白血病干细胞具有优先作用,为靶向白血病干细胞提供了新的策略。

发明内容

[0006] 本发公开提供式(I')化合物:

[0007] 

(I'),

[0008] 其中式I'中的每个变量都在本文中进行了描述、具体化和举例说明。

[0009] 在某些方面,本公开提供药物组合物,其包含本文公开的化合物及药学上可接受的赋形剂。

[0010] 在某些方面,本公开进一步提供在受试者或生物样品中降解IKZF2蛋白质的方法,其包含向所述受试者施用本文公开的化合物,或将所述生物样品与本文所公开的化合物接触。

[0011] 在某些方面,本公开进一步提供一种本文公开的化合物的用途,其用于制备在受试者或生物样品中分解IKZF2蛋白质的药物。

[0012] 在某些方面,本公开提供了本文公开的用于降解受试者或生物样品中IKZF2蛋白的化合物。

[0013] 在某些方面,本公开提供了治疗疾病或病症的方法,其包括向有需要的受试者施用本文公开的化合物。

[0014] 在某些方面,本公开提供了本文公开的化合物在制备用于治疗疾病或病症的药物中的用途。

[0015] 在某些方面,本公开提供了本文公开的化合物,其用于治疗疾病或病症。

[0016] 在某些方面,本公开提供了(a)增加IL-2的产生;(b)抑制调节性T细胞;(c)增强效应T细胞;(d)抑制肿瘤生长;和/或(e)增强受试者的肿瘤消退的方法,其包括向有需要的受试者施用本文公开的化合物。

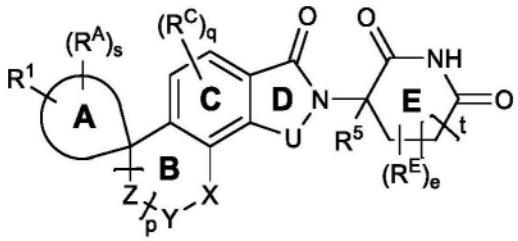
[0017] 在某些方面,本公开提供了本文公开的化合物在制备用于(a)增加IL-2的产生;(b)抑制调节性T细胞;(c)增强效应T细胞;(d)抑制肿瘤生长;和/或(e)增强受试者的肿瘤消退的药物中的用途。

具体实施方式

[0018] 本公开涉及降解IKZF2蛋白的化合物和方法,其包括将IKZF2蛋白与治疗有效量的IKZF2降解剂接触。本发明还涉及通过向需要IKZF2降解剂的患者施用治疗有效量的IKZF2降解剂来治疗IKZF2蛋白介导的疾病或病症的方法。本发明进一步涉及治疗患者的IKZF2介导的疾病或病症的方法,其包括向有需要的患者施用包含治疗有效量的IKZF2降解剂的药物组合物。

[0019] 本公开的化合物

[0020] 在某些方面,本发公开提供式(I')化合物:

[0021] 

(I'),

[0022] 和其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中:

[0023] X为-C(R^3)$_2$-、-NR^4-、-O-、-S-、-S(=O)-或-S(=O)$_2$-;

[0024] Y为-C(R^3)$_2$-、-NR^4-、-O-、-S-、-S(=O)-或-S(=O)$_2$-;

[0025] 每一Z独立地为-C(R^3)$_2$-、-NR^4-、-O-、-S-、-S(=O)-或-S(=O)$_2$-;

[0026] p为0、1或2;

[0027] 每一R^{3}独立地为氘、氢、卤素、-CN、-NO$_2$、-OH、-NH$_2$、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$烷基氨基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{6-10}$芳基、5至10元杂芳基、C$_{3-12}$碳环基、3至12元杂环基、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2$R^a、-S(=O)$_2$OR^b、-S(=O)$_2$NR^{c}R^d、-NR^{c}S(=O)$_2$R^a、-NR^{c}S(=O)R^a、-NR^{c}S(=O)$_2$OR^b、-NR^{c}S(=O)$_2$NR^{c}R^d、-NR^{b}C(=O)NR^{c}R^d、-NR^{b}C(=O)R^a、-NR^{b}C(=O)OR^b、-OS(=O)$_2$R^a、-OS(=O)$_2$OR^b、-OS(=O)$_2$NR^{c}R^d、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^{c}R^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^{b}或-C(=O)NR^{c}R^d,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^{u}取代;

[0028] 两个偕位R^{3}共同形成氧代;或

[0029] 两个偕位R^{3}与其所连接的碳原子共同形成C$_{3-6}$碳环基或3至6元杂环基,其中所述碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^{u}取代;

[0030] 每一R^{4}独立地为氢或C$_{1-6}$烷基,其任选地被一个或多个R^{u}取代;

[0031] 环A为C$_{3-12}$碳环或3至12元杂环;

[0032] R^{1}为氢或-M-L-Q-R^2;

[0033] M为不存在、-(C=O)-、-S(=O)-或-S(=O)$_2$-;

[0034] L为不存在或[W]$_r$;

[0035] r为1至3的整数;

[0036] 每一W独立地为-C(R^L)$_2$-、C$_{3-4}$亚碳环基或3至4元亚杂环基,其中所述亚碳环基或亚杂环基任选地被一个或多个R^{u}取代;

[0037] 每一R^{L}独立地为氢、氘、卤素、-CN、-NO$_2$、-OH、-NH$_2$、C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷氧基、C$_{1-6}$烷基氨基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{6-10}$芳基、5至10元杂芳基、C$_{3-12}$碳环基或3至12元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^{u}取代;

[0038] 两个偕位R^{L}与其所连接的碳原子共同形成C$_{3-6}$碳环基或3至6元杂环基,其中所述碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^{u}取代;

[0039] Q为不存在、-NR^Q-、-O-、-C(=O)-、-S(=O)-或-S(=O)$_2$-;

[0040] R^{Q}为氢或C$_{1-6}$烷基,其任选地被一个或多个R^{u}取代;

[0041] R^{2}是C$_{6-10}$芳基、5至10元杂芳基、C$_{3-12}$碳环基或3至12元杂环基,其中所述芳基、杂芳基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^{2a}取代;

[0042] 每一R^{2a}独立地为氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、-(C_{1-6}亚烷基)-(C_{6-10}芳基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(5至10元杂芳基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(C_{3-12}碳环基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(3至12元杂环基)、$-SR^b$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2OR^b$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cS(=O)_2R^a$、$-NR^cS(=O)R^a$、$-NR^cS(=O)_2OR^b$、$-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-OS(=O)_2R^a$、$-OS(=O)_2OR^b$、$-OS(=O)_2NR^cR^d$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$或$-C(=O)NR^cR^d$,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代;或

[0043] 两个R^{2a}与其所连接的原子共同形成C_{3-8}碳环基或3至8元杂环基,其中所述碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代;

[0044] R^A、R^C和R^E在每次出现时独立地为氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、$-SR^b$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2OR^b$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cS(=O)_2R^a$、$-NR^cS(=O)R^a$、$-NR^cS(=O)_2OR^b$、$-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-OS(=O)_2R^a$、$-OS(=O)_2OR^b$、$-OS(=O)_2NR^cR^d$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$或$-C(=O)NR^cR^d$,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代;

[0045] q为0至2的整数;

[0046] 如果化合价允许,s为0至12的整数;

[0047] e是选自0至5的整数;

[0048] U为$-CH_2-$或-C(=O)-;

[0049] R^5为氢、氘、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}烷基;和

[0050] t为0至2的整数;

[0051] 其中:

[0052] 每一R^u独立地为氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、-(C_{1-6}亚烷基)-(C_{6-10}芳基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(5至10元杂芳基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(C_{3-12}碳环基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(3至12元杂环基)、$-SR^b$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2OR^b$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cS(=O)_2R^a$、$-NR^cS(=O)R^a$、$-NR^cS(=O)_2OR^b$、$-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-OS(=O)_2R^a$、$-OS(=O)_2OR^b$、$-OS(=O)_2NR^cR^d$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$或$-C(=O)NR^cR^d$;其中所述烷基、亚烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基和3至12元杂环基;或

[0053] 两个R^u与一个或多个插入原子共同形成C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基或3至12元杂环基;

[0054] 每一R^a独立地为C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、C_{6-10}芳基或5至10元杂芳基;

[0055] 每一R^b独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、C_{6-10}

芳基或5至10元杂芳基;和

[0056] R^c和R^d独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、C_{6-10}芳基或5至10元杂芳基;或

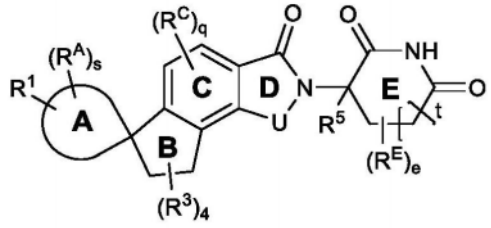
[0057] R^c和R^d与其所连接的氮原子共同形成3至12元杂环基,其中所述杂环基任选地被一个或多个R^z取代;

[0058] 其中R^a、R^b、R^c和R^d在每次出现时独立地且任选地被一个或多个R^z取代;和

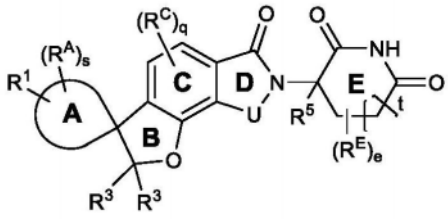
[0059] 每一R^z独立地为氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基。

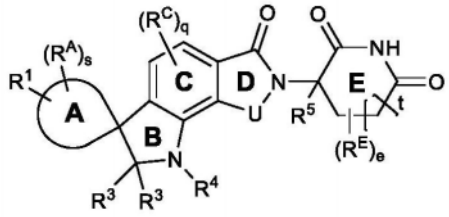
[0060] 在某些实施方案中,化合物是式(I'-1-i)、(I'-1-ii)、(I'-1-iii)、(I'-1-iv)、(I'-1-v)、(I'-1-vi)、(I'-1-vii)、(I'-1-viii)、(I'-1-ix)、(I'-1-x)、(I'-1-xi)、(I'-1-xii)或(I'-1-xiii)的化合物:

[0061]



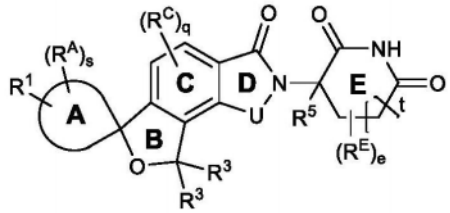
(I'-1-i)、



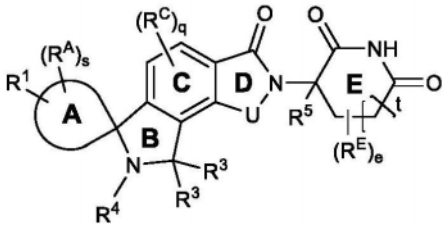


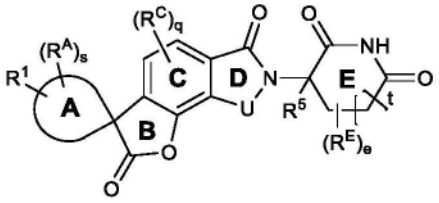
(I'-1-ii)、

(I'-1-iii)、

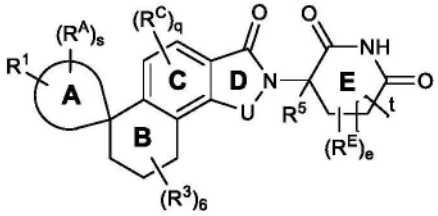


(I'-1-iv)、

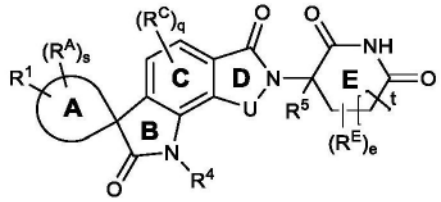




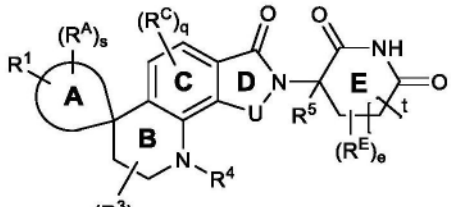
(I'-1-v)、



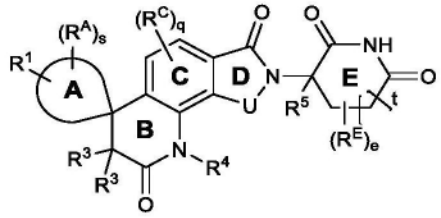
(I'-1-vi)、



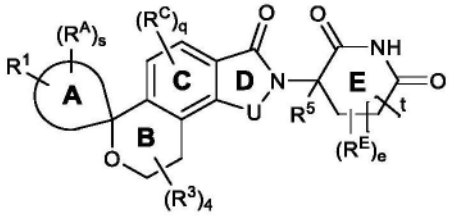
(I'-1-vii)、



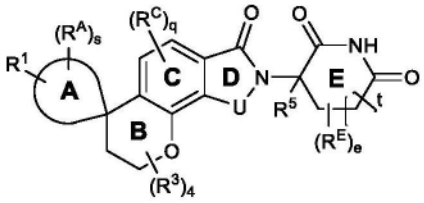
[0062] (I'-1-viii)、



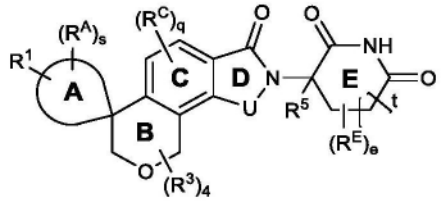
(I'-1-ix)、



(I'-1-x)、



(I'-1-xi)、

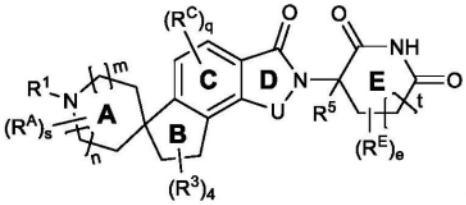


(I'-1-xii)或

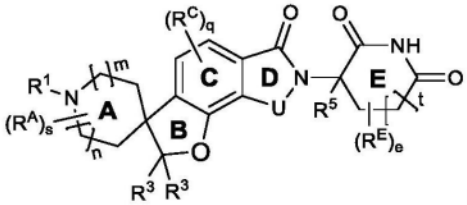
(I'-1-xiii)，

[0063] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

[0064] 在某些实施方案中，化合物是式(I'-2-i)、(I'-2-ii)、(I'-2-iii)、(I'-2-iv)、(I'-2-v)、(I'-2-vi)、(I'-2-vii)、(I'-2-viii)、(I'-2-ix)、(I'-2-x)、(I'-2-xi)、(I'-2-xii)或(I'-2-xiii)的化合物：

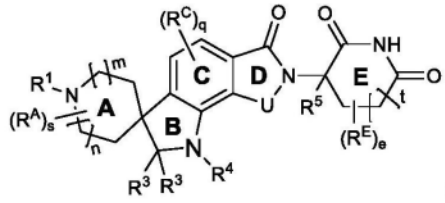
[0065] 

(I'-2-i)，

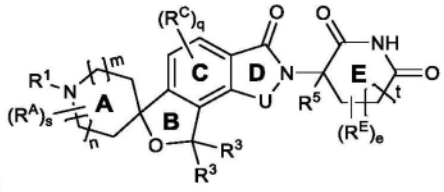


(I'-

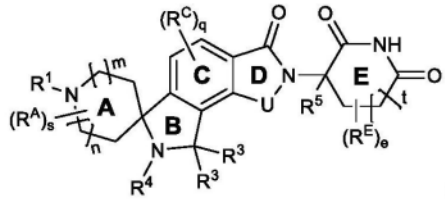
2-ii)、



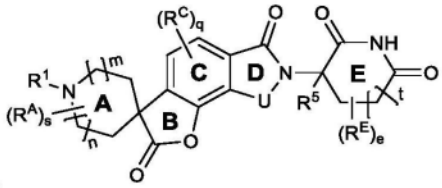
(I'-2-iii),



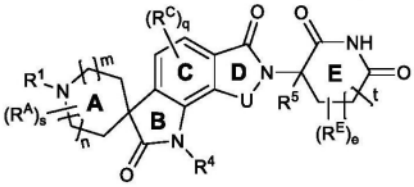
(I'-2-iv)、



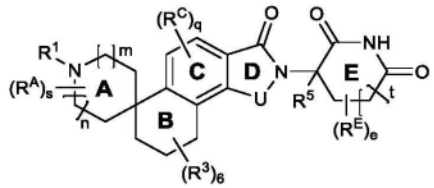
(I'-2-v),



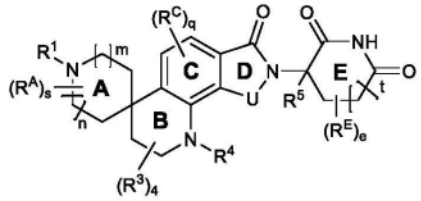
(I'-2-vi)、



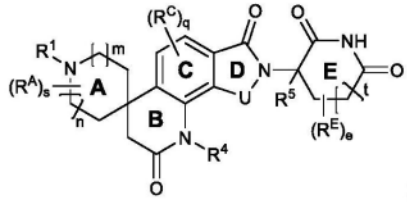
(I'-2-vii)、

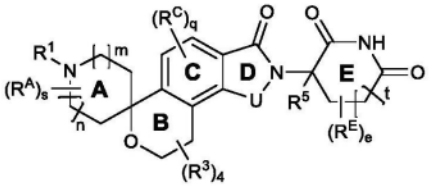


(I'-2-viii)、

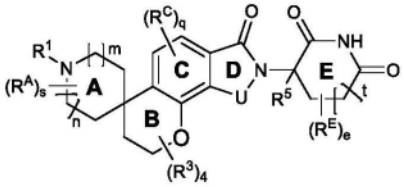


(I'-2-ix)、



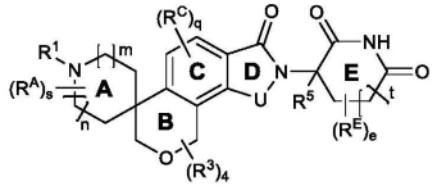


(I'-2-x)、



(I'-2-xi)、

(I'-2-xii)或



(I'-2-xiii),

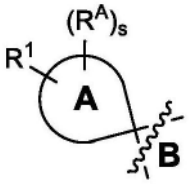
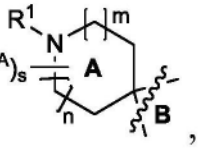
[0066]

[0067] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

[0068] 在某些实施方案中,当p为0时,则X和Y不都是-C(R^3)$_2$;和/或当p为1时,则X、Y和Z并

不全部是-C(R^3)$_2$。

[0069] 在某些实施方案中,环A为C_{3-12}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)、环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、双环[2.2.1]庚烷基(C_7)、双环[2.2.2]辛烷基(C_8)、环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})或螺环[4.5]癸烷基(C_{10}))或3至12元杂环基(例如,包含一个或两个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环基)。

[0070] 在某些实施方案中,  为  其中m和n独立地为0至2的整数。

[0071] 在某些实施方案中,m为0。在某些实施方案中,m为1。在某些实施方案中,m为2。在某些实施方案中,n为0。在某些实施方案中,n为1。在某些实施方案中,n为2。

[0072] 在某些实施方案中,m和n各自为1。

[0073] 在某些实施方案中,R^1是氢或-M-L-Q-R^2。

[0074] 在某些实施方案中,M为不存在、-(C=O)-、-S(=O)-或-S(=O)$_2$-。

[0075] 在某些实施方案中,L为不存在或[W]$_r$。

[0076] 在某些实施方案中,每一W独立地为-C(R^L)$_2$-、C_{3-4}亚碳环基(例如,亚环丙基(C3)、亚环丙烯基(cyclopropenylene,C3)、亚环丁基(C4)或亚环丁烯基(cyclobutenylene,C4))或3至4元亚杂环基(例如,包含一个3至4元环和一个选自N、O和S的杂原子的亚杂环基),其中所述亚碳环基或亚杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0077] 在某些实施方案中,每一R^L独立地为氢、氘、卤素(例如,-F、-Cl、-Br或-I)、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基(例如,甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、戊基(C_5)或己基(C_6))、C_{1-6}烷氧基(例如,甲氧基(C_1)、乙氧基(C_2)、丙氧基(C_3)、异丙氧基(C_3)、正丁氧基(C_4)、异丁氧基(C_4)、仲丁氧基(C_4)、叔丁氧基(C_4)、戊氧基(C_5)或己氧基(C_6))、C_{1-6}烷基氨基(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二正丙基氨基、二异丙基氨基、二正丁基氨基、二异丁基氨基、二仲丁基氨基、二叔丁基氨基、二戊基氨基、二己基氨基、甲基乙基氨基、甲基正丙基氨基、甲基异丙基氨基、甲基正丁基氨基、甲基异丁基氨基、甲基仲丁基氨基、甲基叔丁基氨基、甲基戊基氨基、甲基己基氨基、乙基正丙基氨基、乙基异丙基氨基、乙基正丁基氨基、乙基仲丁基氨基、乙基异丁基氨基、乙基叔丁基氨基、乙基戊基氨基、乙基己基氨基、丙基正丁基氨基、丙基异丁基氨基、丙基仲丁基氨基、丙基叔丁基氨基、丙基戊基氨基、丙基己基氨基、正丁基戊基氨基、异丁基戊基氨基、仲丁基戊基氨基、叔丁基戊基氨基、正丁基己基氨基、异丁基己基氨基、仲丁基己基氨基、叔丁基己基氨基或戊基己基氨基)、C_{2-6}烯基(例如,乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)、戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)或己烯基(C_6))、C_{2-6}炔基(例如,乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)、戊炔基(C_5)或己炔基(C_6))、C_{3-12}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)、环庚基(C_7)、环庚

烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、双环[2.2.1]庚烷基(C_7)、双环[2.2.2]辛烷基(C_8)、环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})或螺环[4.5]癸烷基(C_{10}))、3至12元杂环基(例如,包含一个或两个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环基)、C_{6-10}芳基(例如,苯基或萘基)或5至10元杂芳基(例如,包含一个或两个5或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂芳基),其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0078] 在某些实施方案中,每一R^L独立地为氢、氘、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基或5至6元杂芳基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0079] 在某些实施方案中,每一R^L独立地为氢、氘、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0080] 在某些实施方案中,每一R^L独立地为氢、氘、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0081] 在某些实施方案中,每一R^L独立地为氢、氘或C_{1-6}烷基。

[0082] 在某些实施方案中,L为$-CH_2-$。

[0083] 在某些实施方案中,两个偕位R^L与其所连接的碳原子共同形成C_{3-6}碳环基(例如,乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)、戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)或己烯基(C_6))、C_{2-6}炔基(例如,乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)、戊炔基(C_5)或己炔基(C_6))、C_{3-12}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6))或3至6元杂环基(例如,包含一个或两个3至6元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基),其中所述碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0084] 在某些实施方案中,r为1至3的整数。在某些实施方案中,r为1。在某些实施方案中,r为1。在某些实施方案中,r为2。在某些实施方案中,r为3。

[0085] 在某些实施方案中,Q为不存在、$-NR^Q-$、-O-、-C(=O)-、-S(=O)-或$-S(=O)_2-$。

[0086] 在某些实施方案中,R^Q为氢或C_{1-6}烷基(例如,甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、戊基(C_5)或己基(C_6)),其任选地被一个或多个R^u取代。

[0087] 在某些实施方案中,R^2为C_{3-12}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)、环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、双环[2.2.1]庚烷基(C_7)、双环[2.2.2]辛烷基(C_8)、环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})或螺环[4.5]癸烷基(C_{10}))、3至12元杂环基(例如,包含一个或两个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环基)、C_{6-10}芳基(例如,苯基或萘基)或5至10元杂芳基(例如,包含一个或两个5或6元环和1-5个选自N、O

和S的杂原子的杂芳基),其中所述芳基、杂芳基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^{2a}取代。

[0088] 在某些实施方案中,每一R^{2a}独立地为氧代、卤素(例如,-F、-Cl、-Br或-I)、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基(例如,甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、戊基(C_5)或己基(C_6))、C_{1-6}烷氧基(例如,甲氧基(C_1)、乙氧基(C_2)、丙氧基(C_3)、异丙氧基(C_3)、正丁氧基(C_4)、异丁氧基(C_4)、仲丁氧基(C_4)、叔丁氧基(C_4)、戊氧基(C_5)或己氧基(C_6))、C_{1-6}烷基氨基(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二正丙基氨基、二异丙基氨基、二正丁基氨基、二异丁基氨基、二仲丁基氨基、二叔丁基氨基、二戊基氨基、二己基氨基、甲基乙基氨基、甲基正丙基氨基、甲基异丙基氨基、甲基正丁基氨基、甲基异丁基氨基、甲基仲丁基氨基、甲基叔丁基氨基、甲基戊基氨基、甲基己基氨基、乙基正丙基氨基、乙基异丙基氨基、乙基正丁基氨基、乙基仲丁基氨基、乙基异丁基氨基、乙基叔丁基氨基、乙基戊基氨基、乙基己基氨基、丙基正丁基氨基、丙基异丁基氨基、丙基仲丁基氨基、丙基叔丁基氨基、丙基戊基氨基、丙基己基氨基、正丁基戊基氨基、异丁基戊基氨基、仲丁基戊基氨基、叔丁基戊基氨基、正丁基己基氨基、异丁基己基氨基、仲丁基己基氨基、叔丁基己基氨基或戊基己基氨基)、C_{2-6}烯基(例如,乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)、戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)或己烯基(C_6))、C_{2-6}炔基(例如,乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)、戊炔基(C_5)或己炔基(C_6))、C_{3-12}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)、环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、双环[2.2.1]庚烷基(C_7)、双环[2.2.2]辛烷基(C_8)、环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})或螺环[4.5]癸烷基(C_{10}))、3至12元杂环基(例如,包含一个或两个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环基)、C_{6-10}芳基(例如,苯基或萘基)、5至10元杂芳基(例如,包含一个或两个5或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂芳基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(C_{6-10}芳基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(5至10元杂芳基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(C_{3-12}碳环基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(3至12元杂环基)、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2OR^b$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cS(=O)$_2R^a$、-NR^cS(=O)R^a、-NR^cS(=O)$_2OR^b$、-NR^cS(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-OS(=O)$_2R^a$、-OS(=O)$_2OR^b$、-OS(=O)$_2NR^cR^d$、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b或-C(=O)NR^cR^d,其中所述烷基、亚烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0089] 在某些实施方案中,每一R^{2a}独立地为氧代、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷基氨基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、-(C_{1-6}亚烷基)-(C_{6-10}芳基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(5至10元杂芳基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(C_{3-12}碳环基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(3至12元杂环基)、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cS(=O)$_2R^a$、-NR^bC(=O)R^a、-C(=O)OR^b或-C(=O)NR^cR^d,其中所述烷基、亚烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0090] 在某些实施方案中,两个R^{2a}与其所连接的原子共同形成C_{3-8}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)、环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基

(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8))或3至8元杂环基(例如,包含一个或两个3至8元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基),其中所述碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0091] 在某些实施方案中,R^A、R^C和R^E在每次出现时独立地为氧代、卤素(例如,-F、-Cl、-Br或-I)、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基(例如,甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、戊基(C_5)或己基(C_6))、C_{1-6}烷氧基(例如,甲氧基(C_1)、乙氧基(C_2)、丙氧基(C_3)、异丙氧基(C_3)、正丁氧基(C_4)、异丁氧基(C_4)、仲丁氧基(C_4)、叔丁氧基(C_4)、戊氧基(C_5)或己氧基(C_6))、C_{1-6}烷基氨基(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二正丙基氨基、二异丙基氨基、二正丁基氨基、二异丁基氨基、二仲丁基氨基、二叔丁基氨基、二戊基氨基、二己基氨基、甲基乙基氨基、甲基正丙基氨基、甲基异丙基氨基、甲基正丁基氨基、甲基异丁基氨基、甲基仲丁基氨基、甲基叔丁基氨基、甲基戊基氨基、甲基己基氨基、乙基正丙基氨基、乙基异丙基氨基、乙基正丁基氨基、乙基仲丁基氨基、乙基异丁基氨基、乙基叔丁基氨基、乙基戊基氨基、乙基己基氨基、丙基正丁基氨基、丙基异丁基氨基、丙基仲丁基氨基、丙基叔丁基氨基、丙基戊基氨基、丙基己基氨基、正丁基戊基氨基、异丁基戊基氨基、仲丁基戊基氨基、叔丁基戊基氨基、正丁基己基氨基、异丁基己基氨基、仲丁基己基氨基、叔丁基己基氨基或戊基己基氨基)、C_{2-6}烯基(例如,乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)、戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)或己烯基(C_6))、C_{2-6}炔基(例如,乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)、戊炔基(C_5)或己炔基(C_6))、C_{3-12}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)、环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、双环[2.2.1]庚烷基(C_7)、双环[2.2.2]辛烷基(C_8)、环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})或螺环[4.5]癸烷基(C_{10}))、3至12元杂环基(例如,包含一个或两个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环基)、C_{6-10}芳基(例如,苯基或萘基)、5至10元杂芳基(例如,包含一个或两个5或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂芳基)、$-SR^b$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2OR^b$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cS(=O)_2R^a$、$-NR^cS(=O)R^a$、$-NR^cS(=O)_2OR^b$、$-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-OS(=O)_2R^a$、$-OS(=O)_2OR^b$、$-OS(=O)_2NR^cR^d$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$或$-C(=O)NR^cR^d$,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0092] 在某些实施方案中,R^A、R^C和R^E在每次出现时独立地为氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基或5至6元杂芳基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0093] 在某些实施方案中,R^A、R^C和R^E在每次出现时独立地为氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0094] 在某些实施方案中,R^A、R^C和R^E在每次出现时独立地为氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0095] 在某些实施方案中,q为0至2的整数。在某些实施方案中,q为0。在某些实施方案中,q为1。在某些实施方案中,q为2。

[0096] 在某些实施方案中,如果化合价允许,s为0至12的整数。在某些实施方案中,s为0。在某些实施方案中,s为1。在某些实施方案中,s为2。在某些实施方案中,s为3。在某些实施方案中,s为4。在某些实施方案中,如果化合价允许,s为5。在某些实施方案中,如果化合价允许,s为6。在某些实施方案中,如果化合价允许,s为7。在某些实施方案中,如果化合价允许,s为8。在某些实施方案中,如果化合价允许,s为9。在某些实施方案中,如果化合价允许,s为10。在某些实施方案中,如果化合价允许,s为11。在某些实施方案中,如果化合价允许,s为12。

[0097] 在某些实施方案中,e为选自0至5的整数。在某些实施方案中,e为0。在某些实施方案中,e为1。在某些实施方案中,e为2。在某些实施方案中,e为3。在某些实施方案中,e为4。在某些实施方案中,e为5。

[0098] 在某些实施方案中,X为$-C(R^3)_2-$、$-NR^4-$、-O-、-S-、-S(=O)-或$-S(=O)_2-$。

[0099] 在某些实施方案中,Y为$-C(R^3)_2-$、$-NR^4-$、-O-、-S-、-S(=O)-或$-S(=O)_2-$。

[0100] 在某些实施方案中,每一Z独立地为$-C(R^3)_2-$、$-NR^4-$、-O-、-S-、-S(=O)-或$-S(=O)_2-$。

[0101] 在某些实施方案中,X为-O-并且Y为$-C(R^3)_2-$。在某些实施方案中,X为$-C(R^3)_2-$并且Y为-O-。在某些实施方案中,X为$-NR^4-$并且Y为$-C(R^3)_2-$。

[0102] 在某些实施方案中,p为0、1或2。在某些实施方案中,p为0。在某些实施方案中,p为1。在某些实施方案中,p为2。

[0103] 在某些实施方案中,每一R^3独立地为氘、氢、卤素(例如,-F、-Cl、-Br或-I)、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基(例如,甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、戊基(C_5)或己基(C_6))、C_{1-6}烷氧基(例如,甲氧基(C_1)、乙氧基(C_2)、丙氧基(C_3)、异丙氧基(C_3)、正丁氧基(C_4)、异丁氧基(C_4)、仲丁氧基(C_4)、叔丁氧基(C_4)、戊氧基(C_5)或己氧基(C_6))、C_{1-6}烷基氨基(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二正丙基氨基、二异丙基氨基、二正丁基氨基、二异丁基氨基、二仲丁基氨基、二叔丁基氨基、二戊基氨基、二己基氨基、甲基乙基氨基、甲基正丙基氨基、甲基异丙基氨基、甲基正丁基氨基、甲基异丁基氨基、甲基仲丁基氨基、甲基叔丁基氨基、甲基戊基氨基、甲基己基氨基、乙基正丙基氨基、乙基异丙基氨基、乙基正丁基氨基、乙基仲丁基氨基、乙基异丁基氨基、乙基叔丁基氨基、乙基戊基氨基、乙基己基氨基、丙基正丁基氨基、丙基异丁基氨基、丙基仲丁基氨基、丙基叔丁基氨基、丙基戊基氨基、丙基己基氨基、正丁基戊基氨基、异丁基戊基氨基、仲丁基戊基氨基、叔丁基戊基氨基、正丁基己基氨基、异丁基己基氨基、仲丁基己基氨基、叔丁基己基氨基或戊基己基氨基)、C_{2-6}烯基(例如,乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)、戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)或己烯基(C_6))、C_{2-6}炔基(例如,乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)、戊炔基(C_5)或己炔基(C_6))、C_{3-12}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)、环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、双环[2.2.1]庚烷基(C_7)、双环[2.2.2]辛烷基(C_8)、环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、

八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})或螺环[4.5]癸烷基(C_{10}))、3至12元杂环基(例如,包含一个或两个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环基)、C_{6-10}芳基(例如,苯基或萘基)、5至10元杂芳基(例如,包含一个或两个5或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂芳基)、$-SR^b$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2OR^b$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cS(=O)_2R^a$、$-NR^cS(=O)R^a$、$-NR^cS(=O)_2OR^b$、$-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-OS(=O)_2R^a$、$-OS(=O)_2OR^b$、$-OS(=O)_2NR^cR^d$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$或$-C(=O)NR^cR^d$,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0104] 在某些实施方案中,每一R^3独立地为氢、氘、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基、或5至6元杂芳基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0105] 在某些实施方案中,每一R^3独立地为氢、氘、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0106] 在某些实施例中,每一R^3独立地为氢、氘、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0107] 在某些实施方案中,每一R^3独立地为氘、氢或C_{1-6}烷基。

[0108] 在某些实施方案中,两个偕位R^3共同形成氧代。

[0109] 在某些实施方案中,两个偕位R^3与其所连接的碳原子共同形成C_{3-6}碳环基(例如,乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)、戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)或己烯基(C_6))、C_{2-6}炔基(例如,乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)、戊炔基(C_5)或己炔基(C_6))、C_{3-12}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、或环己二烯基(C_6))或3至6元杂环基(例如,包含一个或两个3至6元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基),其中所述碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

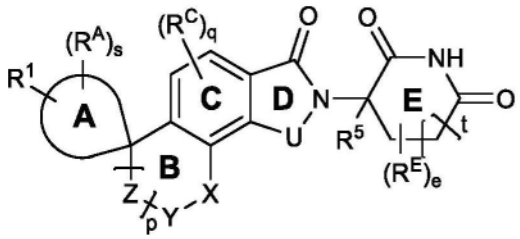
[0110] 在某些实施方案中,每一R^4独立地为氢或C_{1-6}烷基(例如,甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、戊基(C_5)或己基(C_6)),其任选地被一个或多个R^u取代。

[0111] 在某些实施方案中,U为$-CH_2-$或-C(=O)-。

[0112] 在某些实施方案中,R^5为氢、氘、C_{1-6}卤代烷基(例如,被1至8个选自-F、-Cl、-Br或-I的卤素原子取代的C_{1-6}烷基)或C_{1-6}烷基(例如,甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、戊基(C_5)或己基(C_6))。

[0113] 在某些实施方案中,t为0至2的整数。在某些实施方案中,t为0。在某些实施方案中,t为1。在某些实施方案中,t为2。

[0114] 在某些实施方案中,化合物为式(I')的化合物:

[0115] 

(I'),

[0116] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中:

[0117] R^1为氢或-L-R^2;

[0118] L为-$C(R^L)_2$-;

[0119] 每一R^L独立地为氢、氘、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代;

[0120] R^2为C_{6-10}芳基或5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基或3至12元杂环基,其中所述芳基、杂芳基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^{2a}取代;

[0121] 每一R^{2a}独立地为氧代、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷基氨基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、-(C_{1-6}亚烷基)-(C_{6-10}芳基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(5至10元杂芳基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(C_{3-12}碳环基)、-(C_{1-6}亚烷基)-(3至12元杂环基)、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-$NR^cS(=O)_2R^a$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、或-$C(=O)NR^cR^d$,其中所述烷基、亚烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代;

[0122] R^A、R^C和R^E在每次出现时独立地为氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代;

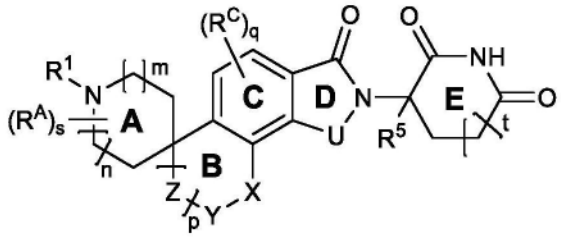
[0123] X为-O-或-NR^4-;

[0124] 每一R^4独立地为氢或C_{1-6}烷基;

[0125] Y为-CH_2-或-O-;和

[0126] p为0或1。

[0127] 在某些方面,本公开提供式(I)的化合物:

[0128] 

(I),

[0129] 和其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,其中:

[0130] R^1为氢或-M-L-Q-R^2;

[0131] M为不存在、-(C=O)-、-S(=O)-或-$S(=O)_2$-;

[0132] L为不存在或[-$C(R^L)_2$-]$_r$;

[0133] 每一R^L独立地为氢、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、

烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代；或

[0134] 两个R^L与其所连接的碳原子共同形成C_{3-12}碳环基或3至12元杂环基；

[0135] r为1至3的整数；

[0136] Q为不存在、-NR^Q-、-O-、-C(=O)-、-S(=O)-或-$S(=O)_2$-；

[0137] R^Q为氢、C_{1-6}烷基，其中所述烷基任选地被一个或多个R^u取代；

[0138] R^2是C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基或3至12元杂环基，其中所述芳基、杂芳基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^{2a}取代；

[0139] 每一R^{2a}独立地为卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、-(C_{1-6}烷基)-(C_{6-10}芳基)、-(C_{1-6}烷基)-(5至10元杂芳基)、-(C_{1-6}烷基)-(C_{3-12}碳环基)、-(C_{1-6}烷基)-(3至12元杂环基)、-SR^b、-S(=O)R^a、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2OR^b$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-$NR^cS(=O)_2R^a$、-$NR^cS(=O)R^a$、-$NR^cS(=O)_2OR^b$、-$NR^cS(=O)_2NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$OS(=O)_2R^a$、-$OS(=O)_2OR^b$、-$OS(=O)_2NR^cR^d$、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b或-C(=O)NR^cR^d，其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代；或

[0140] 两个R^{2a}共同形成氧代；

[0141] R^A和R^C在每次出现时独立地为氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、-SR^b、-S(=O)R^a、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2OR^b$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-$NR^cS(=O)_2R^a$、-$NR^cS(=O)R^a$、-$NR^cS(=O)_2OR^b$、-$NR^cS(=O)_2NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$OS(=O)_2R^a$、-$OS(=O)_2OR^b$、-$OS(=O)_2NR^cR^d$、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b或-C(=O)NR^cR^d，其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代；

[0142] q为0至2的整数；

[0143] 如果化合价允许，s为0至12的整数；

[0144] m和n独立地为0至2的整数；

[0145] X为-$C(R^3)_2$-、-NR^4-、-O-、-S-、-S(=O)-或-$S(=O)_2$-；

[0146] Y为-$C(R^3)_2$-、-NR^4-、-O-、-S-、-S(=O)-或-$S(=O)_2$-；

[0147] 每一Z独立地为-$C(R^3)_2$-、-NR^4-、-O-、-S-、-S(=O)-或-$S(=O)_2$-；

[0148] p为0或1；

[0149] 每一R^3独立地为氢、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、-SR^b、-S(=O)R^a、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2OR^b$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-$NR^cS(=O)_2R^a$、-$NR^cS(=O)R^a$、-$NR^cS(=O)_2OR^b$、-$NR^cS(=O)_2NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$OS(=O)_2R^a$、-$OS(=O)_2OR^b$、-$OS(=O)_2NR^cR^d$、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b或-C(=O)NR^cR^d，其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代；

[0150] 两个偕位R^3共同形成氧代；或

[0151] 两个偕位R^3与其所连接的碳原子共同形成C_{3-12}碳环基或3至12元杂环基;

[0152] 每一R^4独立地为氢或C_{1-6}烷基,其中所述烷基任选地被一个或多个R^u取代;

[0153] U为-CH_2-或-C(=O)-;

[0154] R^5为氢、氘、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}烷基;和

[0155] t为0至2的整数;

[0156] 其中:

[0157] 每一R^u独立地为氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、-(C_{1-6}烷基)-(C_{6-10}芳基)、-(C_{1-6}烷基)-(5至10元杂芳基)、-(C_{1-6}烷基)-(C_{3-12}碳环基)、-(C_{1-6}烷基)-(3至12元杂环基)、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)$_2R^a$、-S(=O)$_2OR^b$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^cS(=O)$_2R^a$、-NR^cS(=O)R^a、-NR^cS(=O)$_2OR^b$、-NR^cS(=O)$_2NR^cR^d$、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-OS(=O)$_2R^a$、-OS(=O)$_2OR^b$、-OS(=O)$_2NR^cR^d$、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b或-C(=O)NR^cR^d;其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-12}碳环基和3至12元杂环基;或

[0158] 两个R^u与一个或多个插入原子共同形成C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基或3至12元杂环基;

[0159] 每一R^a独立地为C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、C_{6-10}芳基或5至10元杂芳基;

[0160] 每一R^b独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、C_{6-10}芳基或5至10元杂芳基;和

[0161] 每一R^c和R^d独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、C_{6-10}芳基或5至10元杂芳基;或

[0162] R^c和R^d与其所连接的氮原子共同形成3至12元杂环基;

[0163] 其中R^a、R^b、R^c和R^d在每次出现时独立地且任选地被一个或多个R^z取代;和

[0164] 每一R^z独立地为氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基。

[0165] 在某些实施方案中,X为-$C(R^3)_2$-。

[0166] 在某些实施方案中,X为-NR^4-。

[0167] 在某些实施方案中,X为-O-。

[0168] 在某些实施方案中,X为-S-。

[0169] 在某些实施方案中,X为-S(=O)-。

[0170] 在某些实施方案中,X为-S(=O)$_2$-。

[0171] 在某些实施方案中,Y为-$C(R^3)_2$-。

[0172] 在某些实施方案中,Y为-NR^4-。

[0173] 在某些实施方案中,Y为-O-。

[0174] 在某些实施方案中,Y为-S-。

[0175] 在某些实施方案中,Y为-S(=O)-。

[0176] 在某些实施方案中,Y为-S(=O)$_2$-。

[0177] 在某些实施方案中,X为-O-并且Y为-C(R^3)$_2$-。在一些实施方案中,X为-O-并且Y为-CH_2-。在某些实施方案中,X为-C(R^3)$_2$-并且Y为-O-。在某些实施方案中,X为-NR^4-并且Y为-C(R^3)$_2$-。在某些实施方案中,X为-C(R^3)$_2$-并且Y为-NR^4-。

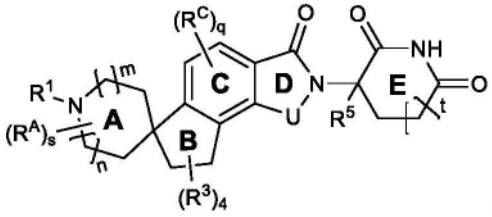
[0178] 在一些实施方案中,X为-O-,Y为-C(R^3)$_2$-,并且p为0。

[0179] 在某些实施方案中,Z为-C(R^3)$_2$-、-NR^4-或-O-。在某些实施方案中,Z为-C(R^3)$_2$-或-O-。

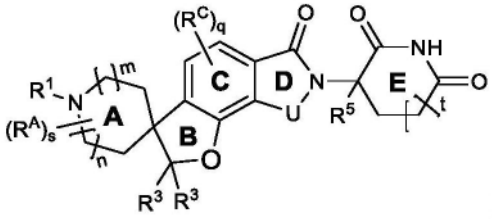
[0180] 在某些实施方案中,当p为0时,则X和Y不都是-C(R^3)$_2$;或当p为1时,则X、Y和Z不全部是-C(R^3)$_2$。

[0181] 在某些实施方案中,p为0。在某些实施方案中,p为1。

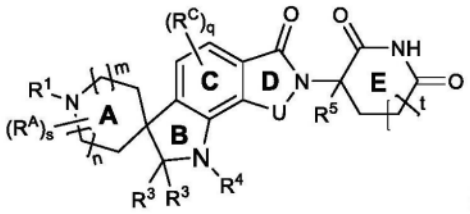
[0182] 在某些实施方案中,化合物是式(I-1-i)至(I-1-xiii)的化合物:

[0183] 

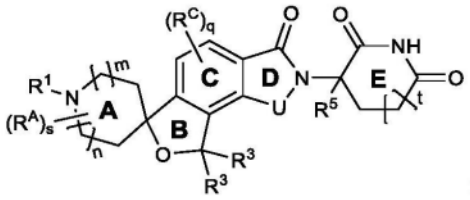
(I-1-i)、



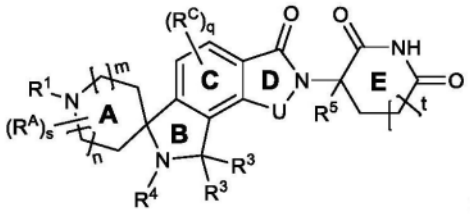
(I-1-ii)、



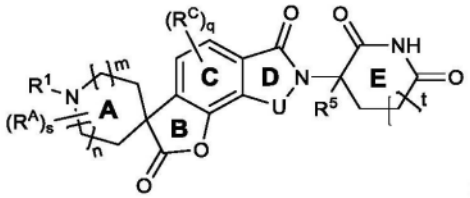
(I-1-iii)、



(I-1-iv)、

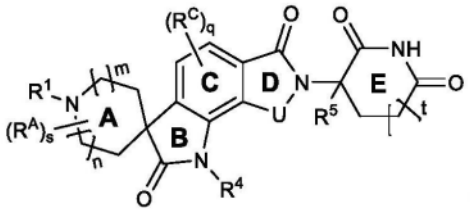


(I-1-v)、

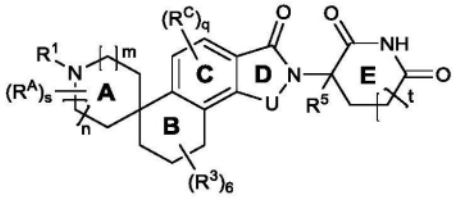


(I-1-vi)、

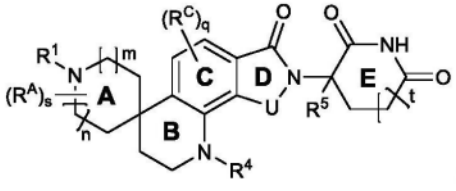
[0184]



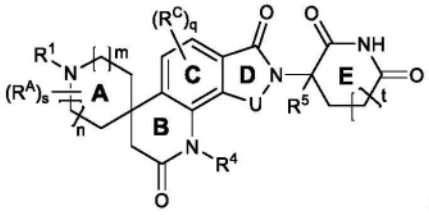
(I-1-vii)、

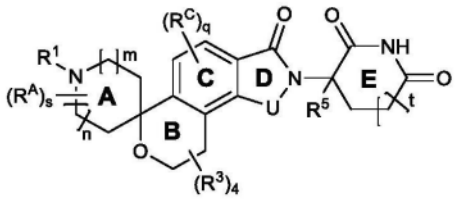


(I-1-viii)、

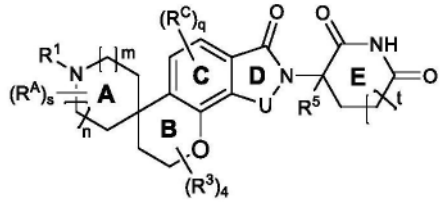


(I-1-ix)、

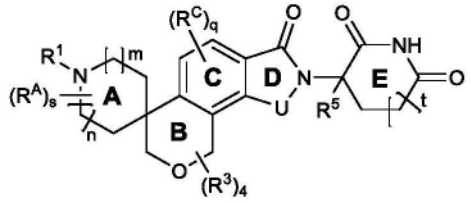




(I-1-x)、

[0185] 

(I-1-xi)、(I-1-xii)或



(I-1-xiii)，

[0186] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

[0187] 在某些实施方案中，R^1为氢。在某些实施方案中，R^1为-M-L-Q-R^2。

[0188] 在某些实施方案中，M为不存在。在某些实施方案中，M为-(C=O)-、-S(=O)-或-$S(=O)_2$-。

[0189] 在某些实施方案中，L为-$C(R^L)_2$-。在某些实施方案中，L为不存在。

[0190] 在某些实施方案中，每一R^L独立地为氢、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基，其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0191] 在某些实施方案中，每一R^L独立地为氢或C_{1-6}烷基。

[0192] 在某些实施方案中，L为-CH_2-。

[0193] 在某些实施方案中，两个R^L与其所连接的碳原子共同形成C_{3-12}碳环基或3至12元杂环基。

[0194] 在某些实施方案中，Q为不存在。在某些实施方案中，Q为-NR^Q-、-O-、-C(=O)-、-S(=O)-或-$S(=O)_2$-。在某些实施方案中，Q为-NR^Q-。在某些实施方案中，Q为-O-。在某些实施方案中，Q为-C(=O)-。在某些实施方案中，Q为-S(=O)-。在某些实施方案中，Q为-$S(=O)_2$-。

[0195] 在某些实施方案中，R^Q为氢或C_{1-6}烷基。在某些实施方案中，R^Q为C_{1-6}烷基。在某些实施方案中，R^Q为氢。

[0196] 在某些实施方案中，R^2为C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{5-10}碳环基或5至10元杂环基。

[0197] 在某些实施方案中，R^2是苯基。

[0198] 在某些实施方案中，R^2是5至10元杂芳基。

[0199] 在某些实施方案中，R^2是C_{5-10}碳环基。

[0200] 在某些实施方案中，R^2是5至10元杂环基。

[0201] 在某些实施方案中，每一R^{2a}独立地为氧代、卤素、-CN、-NO_2、-OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基，其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0202] 某些实施方案中，每一R^{2a}独立地为氧代、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-$NR^cS(=O)_2R^a$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$或-$C(=O)NR^cR^d$，其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0203] 在某些实施方案中，两个R^{2a}共同形成氧代。

[0204] 在某些实施方案中,每一R^3独立地为H或C_{1-6}烷基。在某些实施方案中,每一R^3为H。在某些实施方案中,两个偕位R^3共同形成氧代。

[0205] 在某些实施方案中,每一R^4独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{3-12}碳环基或3至12元杂环基,其中所述烷基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。在某些实施方案中,每一R^4独立地为H或C_{1-6}烷基,其中所述烷基任选地被一个或多个R^u取代。

[0206] 在某些实施方案中,R^A和R^C在每次出现时独立地为氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0207] 在某些实施方案中,s为0。在某些实施方案中,s为1。在某些实施方案中,s为2。在某些实施方案中,s为3。在某些实施方案中,s为4。在某些实施方案中,s为5。在某些实施方案中,s为6。在某些实施方案中,s为7。在某些实施方案中,s为8。在某些实施方案中,s为9。在某些实施方案中,s为10。在某些实施方案中,s为11。在某些实施方案中,s为12。

[0208] 在某些实施方案中,q为0。在某些实施方案中,q为1。在某些实施方案中,q为2。

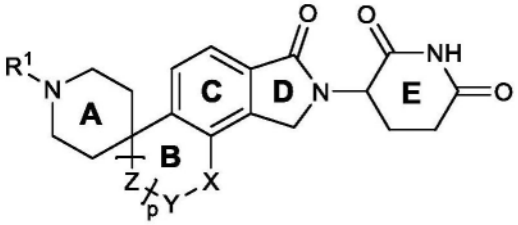
[0209] 在某些实施方案中,m和n独立地为0或1。在某些实施方案中,m和n均为0。在某些实施方案中,m和n均为1。在某些实施方案中,m为0,并且n为1。在某些实施方案中,m为1,并且n为0。

[0210] 在某些实施方案中,U为$-CH_2-$。在某些实施方案中,U为-C(=O)-。

[0211] 在某些实施方案中,R^5为氢、氘、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}烷基。在某些实施方案中,R^5为氢。在某些实施方案中,R^5为氘。在某些实施方案中,R^5为C_{1-6}卤代烷基。在某些实施方案中,R^5为C_{1-6}烷基。

[0212] 在某些实施方案中,t为0。在某些实施方案中,t为1。在某些实施方案中,t为2。

[0213] 在某些实施方案中,化合物是式(II)化合物:

[0214] 

(II),

[0215] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体,

[0216] 其中:

[0217] R^1为氢或$-L-R^2$;

[0218] L为$-CH_2-$;

[0219] R^2为C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基或3至12元杂环基,其中所述芳基、杂芳基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^{2a}取代;

[0220] 每一R^{2a}独立地为氧代、卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{6-10}芳基、5至10元杂芳基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cS(=O)_2R^a$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$或$-C(=O)NR^cR^d$,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代;

[0221] X为-O-;

[0222] Y为$-CH_2-$;和

[0223] p为0。

[0224] 在某些实施方案中,每一R^a独立地为C_{1-6}烷基(例如,甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、戊基(C_5)或己基(C_6))、C_{2-6}烯基(例如,乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)、戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)或己烯基(C_6))、C_{2-6}炔基(例如,乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)、戊炔基(C_5)或己炔基(C_6))、C_{3-12}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)、环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、双环[2.2.1]庚烷基(C_7)、双环[2.2.2]辛烷基(C_8)、环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})或螺环[4.5]癸烷基(C_{10}))、3至12元杂环基(例如,包含一个或两个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环基)、C_{6-10}芳基(例如,苯基或萘基)或5至10元杂芳基(例如,包含一个或两个5或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂芳基),其中所述烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0225] 在某些实施方案中,每一R^a独立地为C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基或5至6元杂芳基。

[0226] 在某些实施方案中,每一R^a独立地为C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基。

[0227] 在某些实施方案中,每一R^a独立地为C_{1-6}烷基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0228] 在某些实施方案中,每一R^b独立地为氢、C_{1-6}烷基(例如,甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、戊基(C_5)或己基(C_6))、C_{2-6}烯基(例如,乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)、戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)或己烯基(C_6))、C_{2-6}炔基(例如,乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)、戊炔基(C_5)或己炔基(C_6))、C_{3-12}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)、环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、双环[2.2.1]庚烷基(C_7)、双环[2.2.2]辛烷基(C_8)、环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})或螺环[4.5]癸烷基(C_{10}))、3至12元杂环基(例如,包含一个或两个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环基)、C_{6-10}芳基(例如,苯基或萘基)或5至10元杂芳基(例如,包含一个或两个5或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂芳基),其中所述烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0229] 在某些实施方案中,每一R^b独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基或5至6元杂芳基。

[0230] 在某些实施方案中,每一R^b独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基。

[0231] 在某些实施方案中,每一R^b独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基或C_{2-6}炔基,其中所述烷基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0232] 在某些实施方案中,每一R^c和每一R^d独立地为氢、C_{1-6}烷基(例如,甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、戊基(C_5)或己基(C_6))、C_{2-6}烯基(例如,乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)、戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)或己烯基(C_6))、C_{2-6}炔基(例如,乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)、戊炔基(C_5)或己炔基(C_6))、C_{3-12}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)、环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、双环[2.2.1]庚烷基(C_7)、双环[2.2.2]辛烷基(C_8)、环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})或螺环[4.5]癸烷基(C_{10}))、3至12元杂环基(例如,包含一个或两个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环基)、C_{6-10}芳基(例如,苯基或萘基)或5至10元杂芳基(例如,包含一个或两个5或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂芳基),其中所述烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个R^u取代。

[0233] 在某些实施方案中,每一R^c和每一R^d独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个R^u取代。

[0234] 在某些实施方案中,R^c和R^d与其所连接的氮原子共同形成3至12元杂环基(例如,包含一个或两个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环基),其中所述杂环基任选地被一个或多个R^z取代。

[0235] 在某些实施方案中,R^a、R^b、R^c和R^d独立地和任选地被一个或多个R^z取代。

[0236] 在某些实施方案中,R^z独立地为氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基。

[0237] 在某些实施方案中,每一R^u独立地为氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基(例如,甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、戊基(C_5)或己基(C_6))、C_{1-6}烷氧基(例如,甲氧基(C_1)、乙氧基(C_2)、丙氧基(C_3)、异丙氧基(C_3)、正丁氧基(C_4)、异丁氧基(C_4)、仲丁氧基(C_4)、叔丁氧基(C_4)、戊氧基(C_5)或己氧基(C_6))、C_{1-6}烷基氨基(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二正丙基氨基、二异丙基氨基、二正丁基氨基、二异丁基氨基、二仲丁基氨基、二叔丁基氨基、二戊基氨基、二己基氨基、甲基乙基氨基、甲基正丙基氨基、甲基异丙基氨基、甲基正丁基氨基、甲基异丁基氨基、甲基仲丁基氨基、甲基叔丁基氨基、甲基戊基氨基、甲基己基氨基、乙基正丙基氨基、乙基异丙基氨基、乙基正丁基氨基、乙基仲丁基氨基、乙基异丁基氨基、乙基叔丁基氨基、乙基戊基氨基、乙基己基氨基、丙基正丁基氨基、丙基异丁基氨基、丙基仲丁基氨基、丙基叔丁基氨基、丙基戊基氨基、丙基己基氨基、正丁基戊基氨基、异丁基戊基氨基、仲丁基戊基氨基、叔丁基戊基氨基、正丁基己基氨基、异丁基己基氨基、仲丁基己基氨基、叔丁基己基氨基或戊基己基氨基)、C_{2-6}烯基(例如,乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)、戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)或己烯基(C_6))、C_{2-6}炔基(例如,乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)、戊炔基(C_5)或己炔基(C_6))、C_{3-12}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)、环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、双环[2.2.1]庚烷基(C_7)、双环

[2.2.2]辛烷基(C_8)、环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})或螺环[4.5]癸烷基(C_{10}))、3至12元杂环基(例如,包含一个或两个3至8元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂环基)、C_{6-10}芳基(例如,苯基或萘基)、5至10元杂芳基(例如,包含一个或两个5或6元环和1-5个选自N、O和S的杂原子的杂芳基)、$-SR^b$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2OR^b$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cS(=O)_2R^a$、$-NR^cS(=O)R^a$、$-NR^cS(=O)_2OR^b$、$-NR^cS(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-OS(=O)_2R^a$、$-OS(=O)_2OR^b$、$-OS(=O)_2NR^cR^d$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$或$-C(=O)NR^cR^d$,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基和3至6元杂环基。

[0238] 在某些实施方案中,每一R^u独立地为氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}碳环基、3至12元杂环基、C_{6-10}芳基或5至10元杂芳基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基和3至6元杂环基。

[0239] 在某些实施方案中,每一R^u独立地为氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基、3至6元杂环基、C_6芳基或5至6元杂芳基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基和3至6元杂环基。

[0240] 在某些实施方案中,每一R^u独立地为氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基和3至6元杂环基。

[0241] 在某些实施方案中,每一R^u独立地为氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{3-6}碳环基或3至6元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烷基氨基、碳环基或杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}碳环基和3至6元杂环基。

[0242] 在某些实施方案中,两个R^u与其所连接的碳原子共同形成C_{3-6}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、或环己二烯基(C_6))、或3至6元杂环基(例如,包含一个3至6元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基)。

[0243] 在某些实施方案中,两个偕位R^u与其所连接的碳原子共同形成C_{3-6}碳环基(例如,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、或环己二烯基(C_6))、或3至6元杂环基(例如,包含一个3至6元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基)。

[0244] 下文描述本文所述的任何化学式(例如,式I和I',如适用)中的变量的实施方案。任一变量可为如以下实施方案中所述的任何部分。此外,也考虑针对任一变量描述的任何

部分与针对任一其余变量描述的任何部分的组合(如适用)。

[0245] 不希望受此陈述的限制,虽然本文已描述变量的各种选择,但应理解,本公开旨在涵盖具有各选择组合的可操作实施方案。本公开可理解为排除某些选择组合导致的不可操作的实施方案。例如,虽然本文已描述变量X、Y和Z的各种选择,但本公开内容可解释为排除由选择的某些组合导致的不可操作的化合物的结构(例如,当X、Y、Z的两个相邻成员均为氮或均为氧;或X、Y和Z的两个相邻成员之一为氮而另一个为氧)。

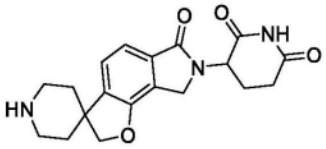
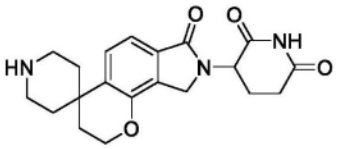
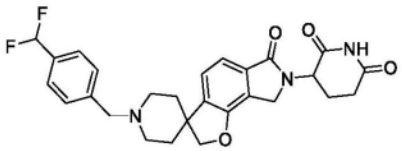
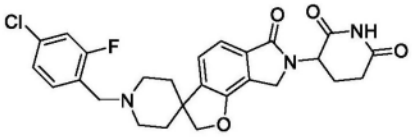
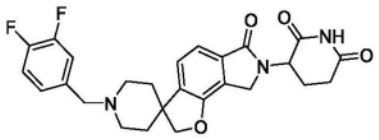
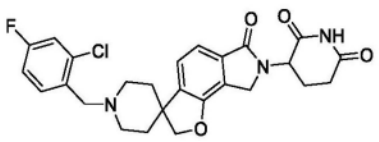
[0246] 当列出数值范围时,也考虑范围内的每一离散值和子范围。例如,"C_{1-6}烷基"旨在涵盖C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}、C_{1-3}、C_{1-2}、C_{2-6}、C_{2-5}、C_{2-4}、C_{2-3}、C_{3-6}、C_{3-5}、C_{3-4}、C_{4-6}、C_{4-5}和C_{5-6}烷基。

[0247] 在某些实施方案中,化合物选自表1中的化合物及其药学上可接受的盐。

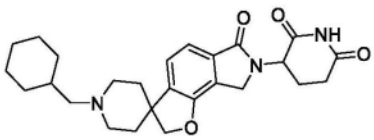
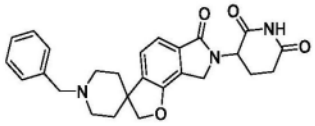
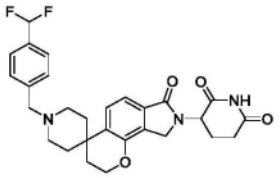
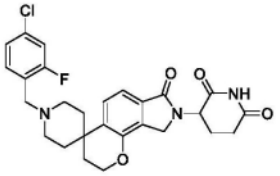
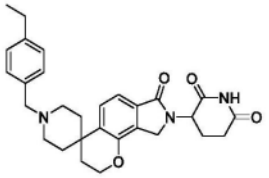
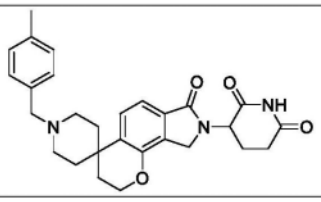
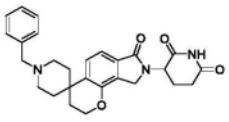
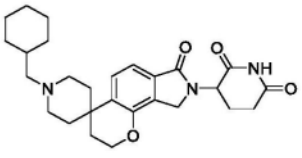
[0248] 在某些实施方案中,化合物选自表1中的化合物。

[0249] 表1.

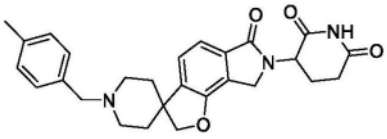
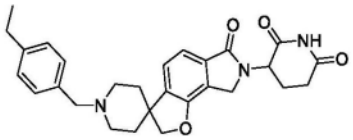
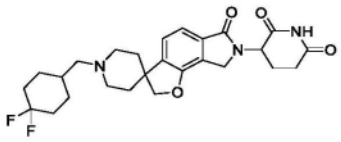
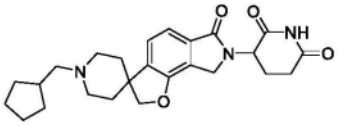
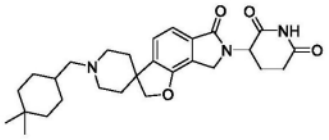
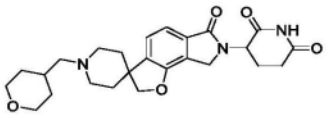
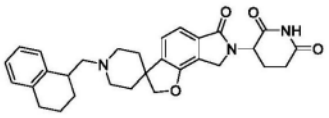
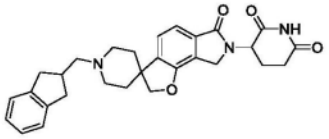
[0250]

编号	结构	化合物名称
A1		3-(6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A2		3-(7'-氧代-2',3',7',9'-四氢-8'H-螺[哌啶-4,4'-哌喃[2,3-e]异吲哚]-8'-基)哌啶-2,6-二酮
A3		3-(1'-(4-(二氟甲基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A4		3-(1'-(4-氯-2-氟苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A5		3-(1'-(3,4-二氟苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A6		3-(1'-(2-氯-4-氟苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

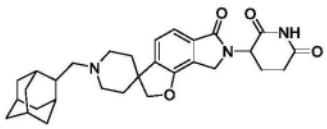
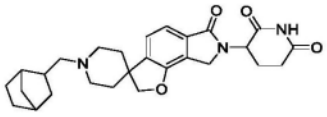
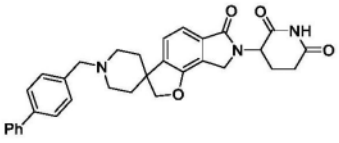
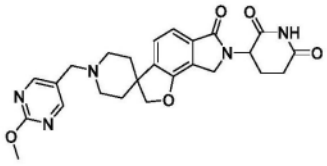
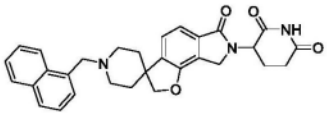
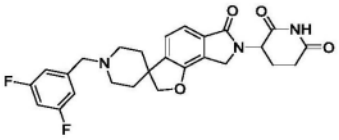
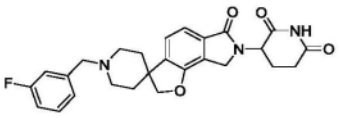
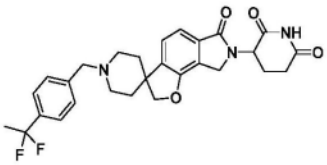
[0251]

编号	结构	化合物名称
A7		3-(1'-(环己基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A8		3-(1'-苄基-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A9		3-(1-(4-(二氟甲基)苄基)-7'-氧代-2',3',7',9'-四氢-8'H-螺[哌啶-4,4'-吡喃[2,3-e]异吲哚]-8'-基)哌啶-2,6-二酮
A10		3-(1-(4-氯-2-氟苄基)-7'-氧代-2',3',7',9'-四氢-8'H-螺[哌啶-4,4'-吡喃[2,3-e]异吲哚]-8'-基)哌啶-2,6-二酮
A11		3-(1-(4-乙基苄基)-7'-氧代-2',3',7',9'-四氢-8'H-螺[哌啶-4,4'-吡喃[2,3-e]异吲哚]-8'-基)哌啶-2,6-二酮
A12		3-(1-(4-甲基苄基)-7'-氧代-2',3',7',9'-四氢-8'H-螺[哌啶-4,4'-吡喃[2,3-e]异吲哚]-8'-基)哌啶-2,6-二酮
A13		3-(1-苄基-7'-氧代-2',3',7',9'-四氢-8'H-螺[哌啶-4,4'-吡喃[2,3-e]异吲哚]-8'-基)哌啶-2,6-二酮
A14		3-(1-(环己基甲基)-7'-氧代-2',3',7',9'-四氢-8'H-螺[哌啶-4,4'-吡喃[2,3-e]异吲哚]-8'-基)哌啶-2,6-二酮

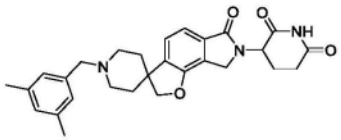
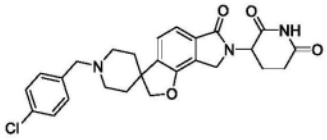
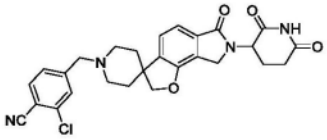
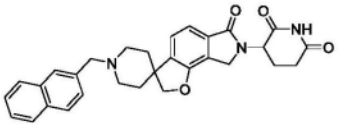
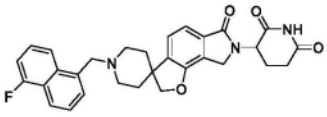
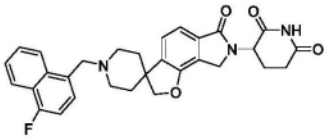
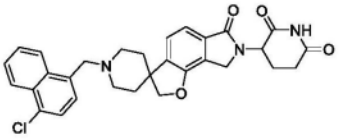
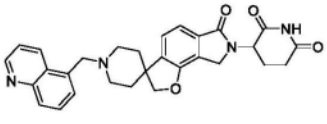
[0252]

编号	结构	化合物名称
A15		3-(1'-(4-甲基苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A16		3-(1'-(4-乙基苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A17		3-(1'-((4,4-二氟环己基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A18		3-(1'-(环戊基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A19		3-(1'-((4,4-二甲基环己基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A20		3-(6-氧代-1'-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A21		3-(6-氧代-1'-((1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A22		3-(1'-((2,3-二氢-1H-茚-2-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

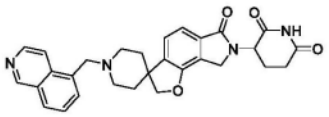
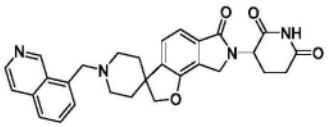
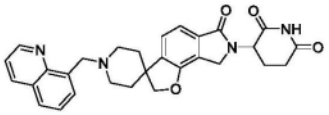
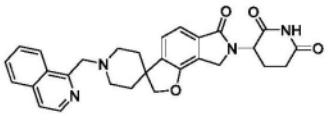
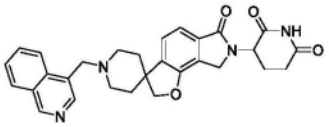
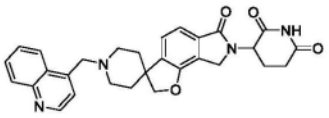
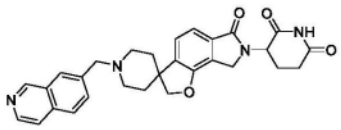
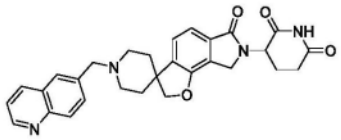
[0253]

编号	结构	化合物名称
A23		3-(1'-(((1r,3r,5r,7r)-金刚烷-2-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A24		3-(1'-(二环[2.2.1]庚-2-基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A25		3-(1'-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A26		3-(1'-((2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A27		3-(1'-(萘-1-基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A28		3-(1'-(3,5-二氟苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A29		3-(1'-(3-氟苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A30		3-(1'-(4-(1,1-二氟乙基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

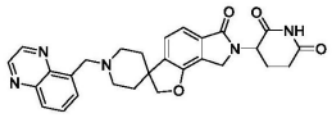
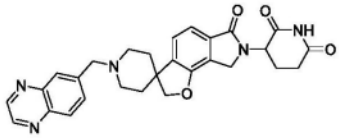
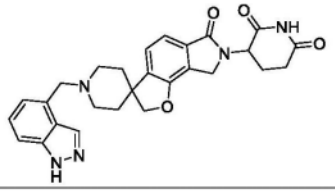
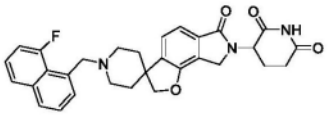
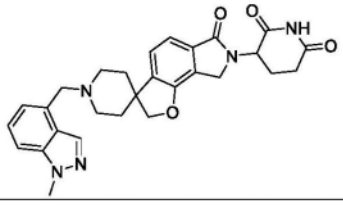
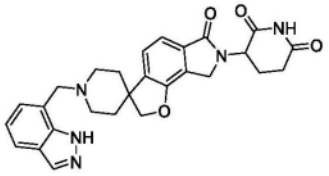
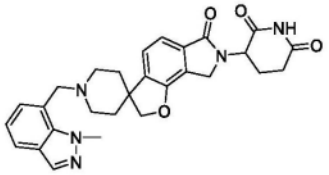
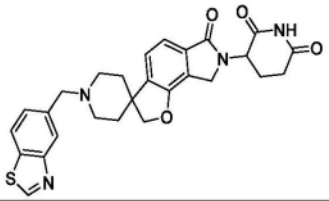
[0254]

编号	结构	化合物名称
A31		3-(1'-(3,5-二甲基苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A32		3-(1'-(4-氯苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A33		2-氯-4-((7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基)苯甲腈
A34		3-(1'-(萘-2-基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A35		3-(1'-((5-氟萘-1-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A36		3-(1'-((4-氟萘-1-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A37		3-(1'-((4-氯萘-1-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A38		3-(6-氧代-1'-(喹啉-5-基甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

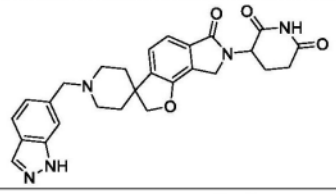
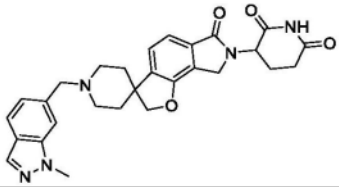
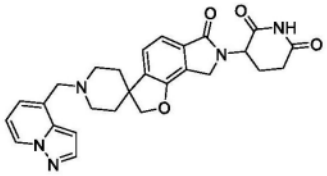
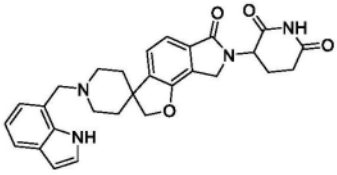
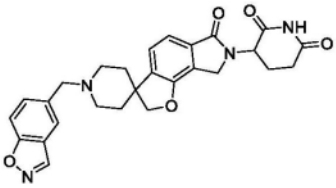
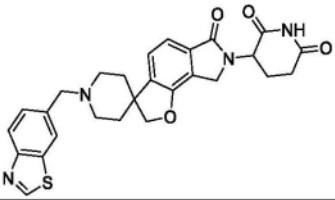
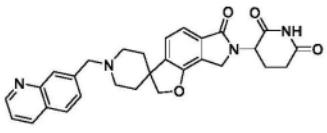
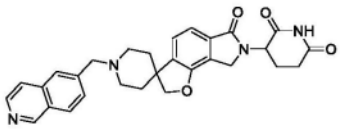
[0255]

编号	结构	化合物名称
A39		3-(1'-(异喹啉-5-基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A40		3-(1'-(异喹啉-8-基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A41		3-(6-氧代-1'-(喹啉-8-基甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A42		3-(1'-(异喹啉-1-基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A43		3-(1'-(异喹啉-4-基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A44		3-(6-氧代-1'-(喹啉-4-基甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A45		3-(1'-(异喹啉-7-基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A46		3-(6-氧代-1'-(喹啉-6-基甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

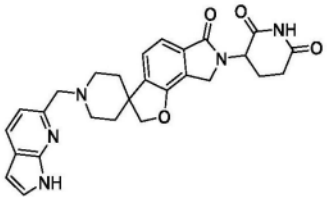
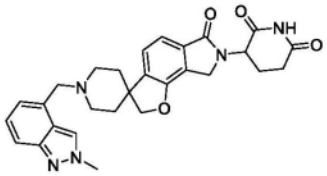
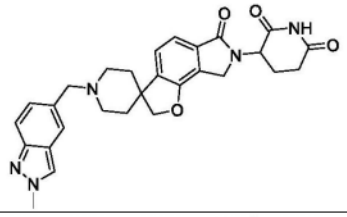
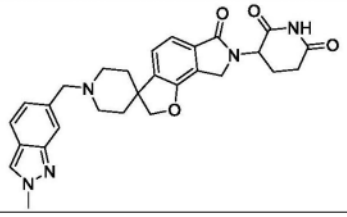
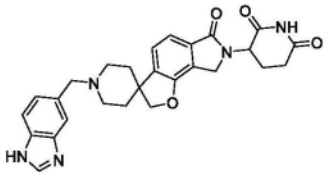
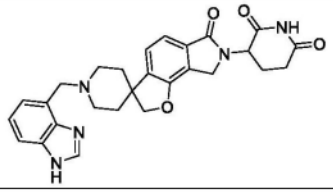
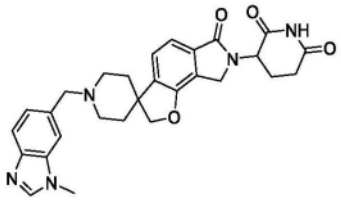
[0256]

编号	结构	化合物名称
A47		3-(6-氧代-1'-(喹喔啉-5-基甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A48		3-(6-氧代-1'-(喹喔啉-6-基甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A49		3-(1'-((1H-吲唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A50		3-(1'-((8-氟萘-1-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A51		3-(1'-((1-甲基-1H-吲唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A52		3-(1'-((1H-吲唑-7-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A53		3-(1'-((1-甲基-1H-吲唑-7-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A54		3-(1'-(苯并[d]噻唑-5-基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

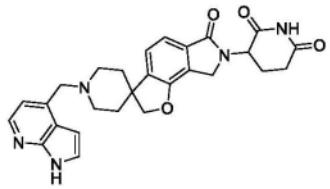
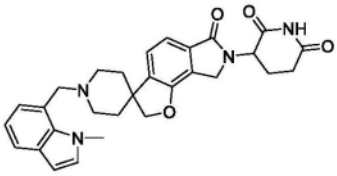
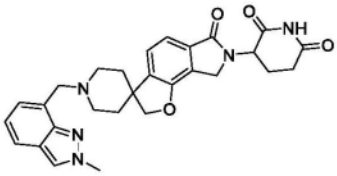
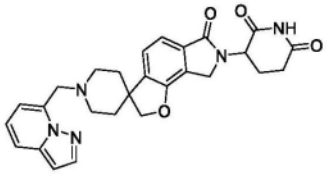
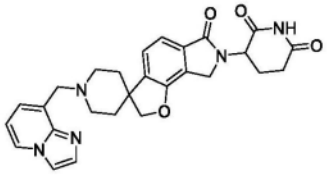
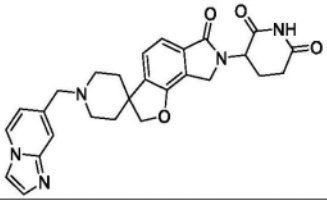
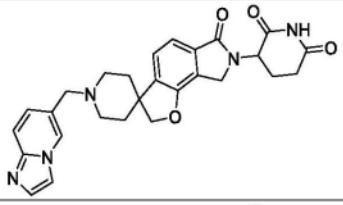
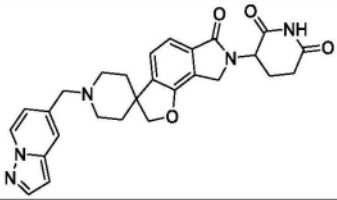
[0257]

编号	结构	化合物名称
A56		3-(1'-((1H-吲唑-6-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A57		3-(1'-((1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A58		3-(6-氧代-1'-(吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A59		3-(1'-((1H-吲哚-7-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A60		3-(1'-(苯并[d]异噁唑-5-基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A62		3-(1'-(苯并[d]噻唑-6-基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A64		3-(6-氧代-1'-(喹啉-7-基甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A65		3-(1'-(异喹啉-6-基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

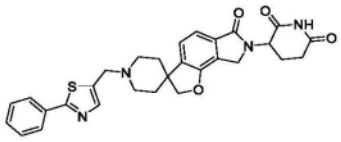
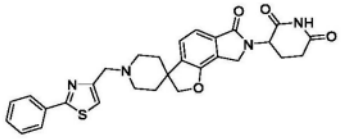
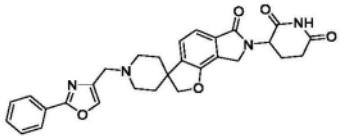
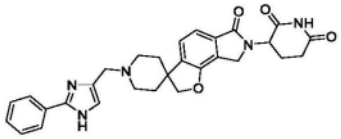
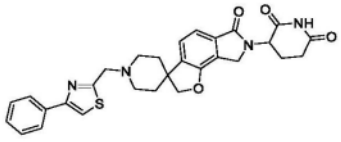
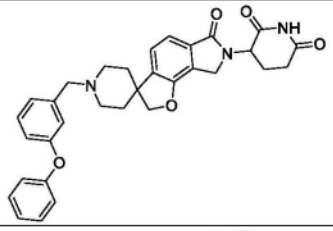
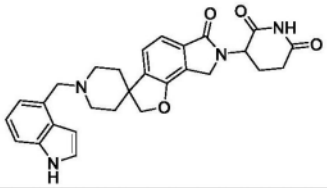
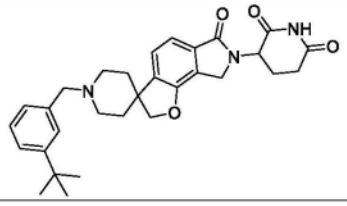
[0258]

编号	结构	化合物名称
A66		3-(1'-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A67		3-(1'-((2-甲基-2H-吲唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A68		3-(1'-((2-甲基-2H-吲唑-5-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A69		3-(1'-((2-甲基-2H-吲唑-6-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A70		3-(1'-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A71		3-(1'-((1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A72		3-(1'-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

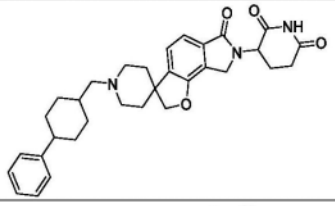
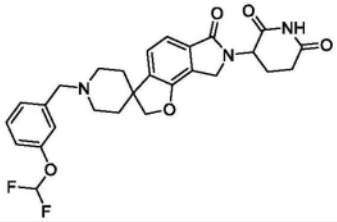
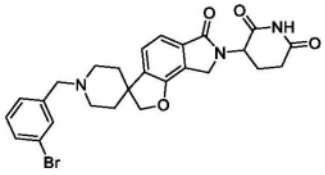
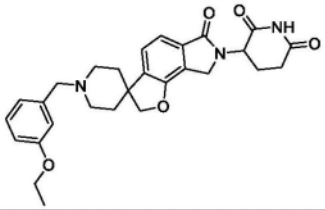
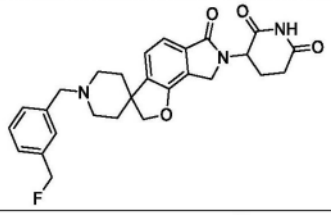
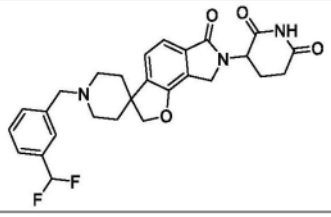
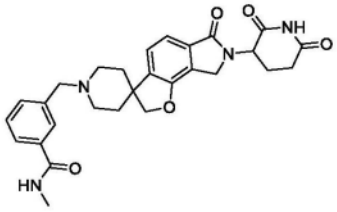
[0259]

编号	结构	化合物名称
A73		3-(1'-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A74		3-(1'-((1-甲基-1H-吲哚-7-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A75		3-(1'-((2-甲基-2H-吲唑-7-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A76		3-(6-氧代-1'-(吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A77		3-(1'-(咪唑[1,2-a]吡啶-8-基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A78		3-(1'-(咪唑[1,2-a]吡啶-7-基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A79		3-(1'-(咪唑[1,2-a]吡啶-6-基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A80		3-(6-氧代-1'-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

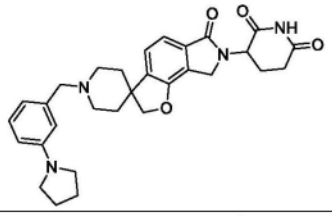
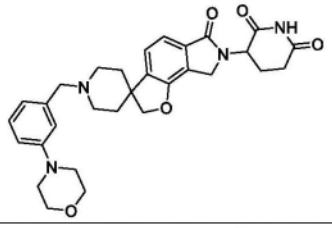
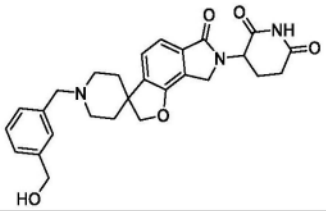
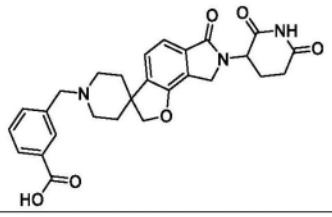
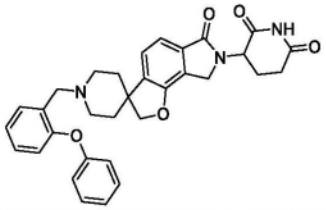
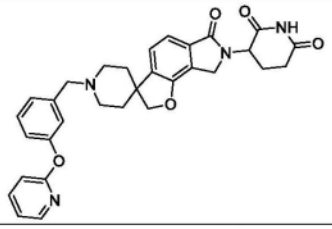
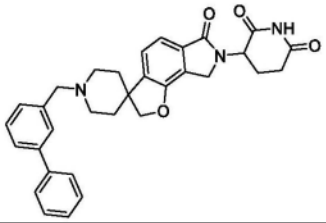
[0260]

编号	结构	化合物名称
A81		3-(6-氧代-1'-((2-苯基噻唑-5-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A82		3-(6-氧代-1'-((2-苯基噻唑-4-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A83		3-(6-氧代-1'-((2-苯基噁唑-4-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A84		3-(6-氧代-1'-((2-苯基-1H-咪唑-4-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A85		3-(6-氧代-1'-((4-苯基噻唑-2-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A86		3-(6-氧代-1'-(3-苯氧基苄基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A87		3-(1'-((1H-吲哚-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A88		3-(1'-(3-(第三丁基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

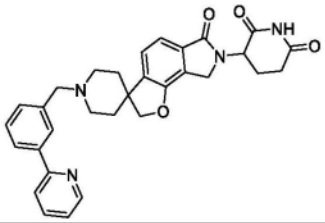
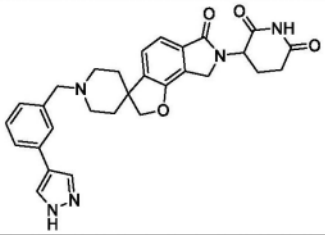
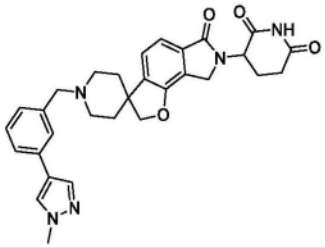
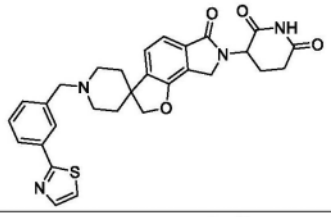
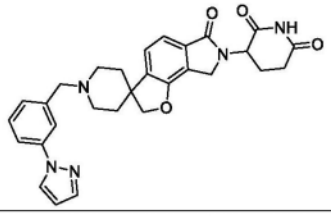
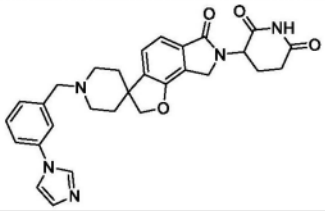
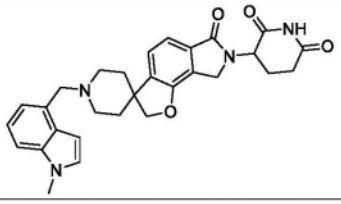
[0261]

编号	结构	化合物名称
A89		3-(6-氧代-1'-((4-苯基环己基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A90		3-(1'-(3-(二氟甲氧基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A91		3-(1'-(3-溴苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A92		3-(1'-(3-乙氧基苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A93		3-(1'-(3-(氟甲基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A94		3-(1'-(3-(二氟甲基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A95		3-((7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基)-N-甲基苯甲酰胺

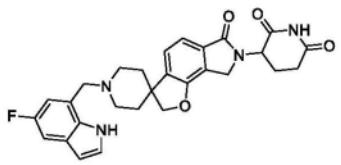
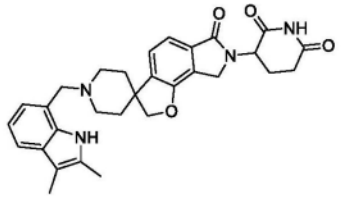
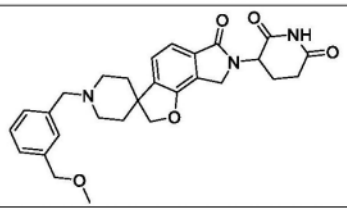
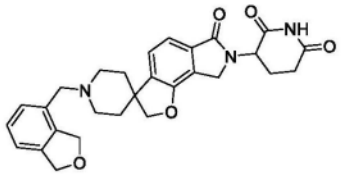
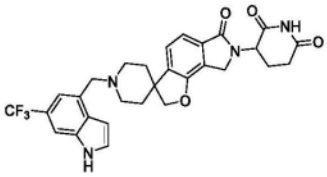
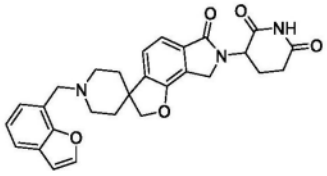
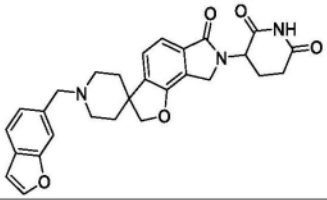
[0262]

编号	结构	化合物名称
A96		3-(6-氧代-1'-(3-(吡咯烷-1-基)苄基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A97		3-(1'-(3-吗啉基苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A98		3-(1'-(3-(羟基甲基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A99		3-((7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基)苯甲酸
A100		3-(6-氧代-1'-(2-苯氧基苄基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A101		3-(6-氧代-1'-(3-(吡啶-2-基氧基)苄基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A102		3-(1'-([1,1'-联苯基]-3-基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

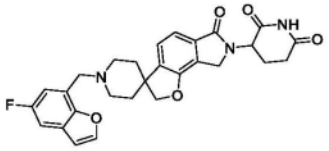
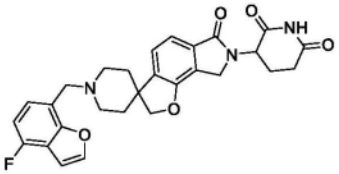
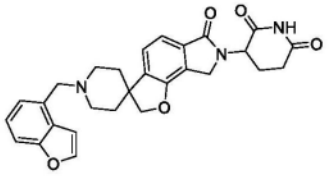
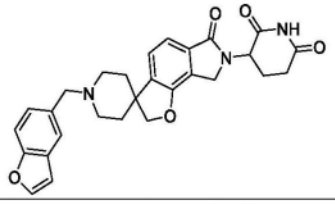
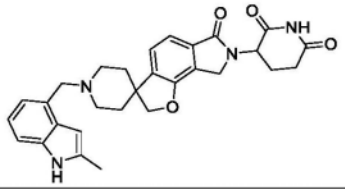
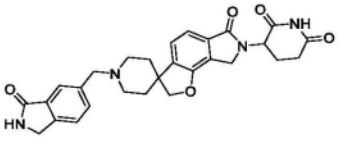
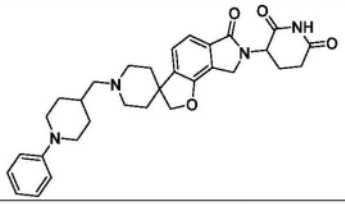
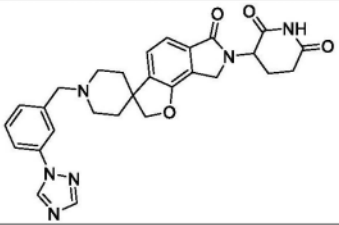
[0263]

编号	结构	化合物名称
A103		3-(6-氧代-1'-(3-(吡啶-2-基)苄基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A104		3-(1'-(3-(1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A105		3-(1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A106		3-(6-氧代-1'-(3-(噻唑-2-基)苄基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A107		3-(1'-(3-(1H-吡唑-1-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A108		3-(1'-(3-(1H-咪唑-1-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A109		3-(1'-((1-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

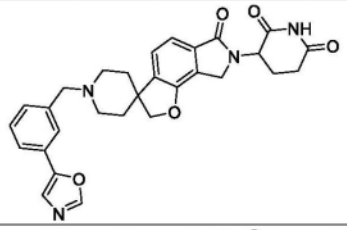
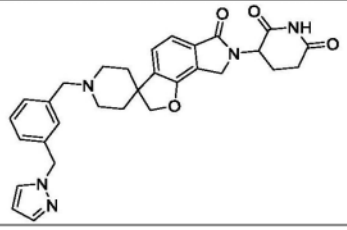
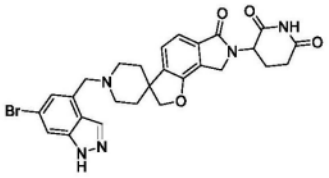
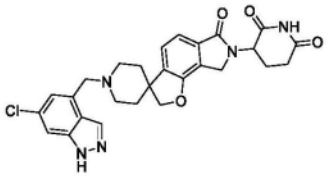
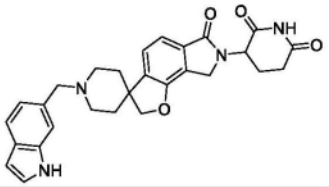
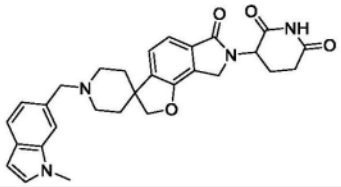
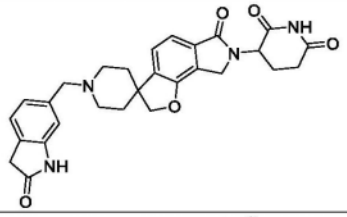
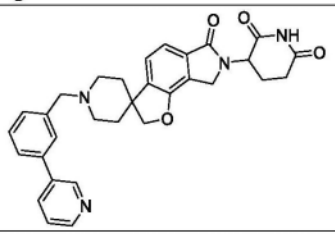
[0264]

编号	结构	化合物名称
A110		3-(1'-((5-氟-1H-吲哚-7-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A111		3-(1'-((2,3-二甲基-1H-吲哚-7-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A112		3-(1'-(3-(甲氧基甲基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A113		3-(1'-((1,3-二氢异苯并呋喃-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A114		3-(6-氧代-1'-((6-(三氟甲基)-1H-吲哚-4-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A115		3-(1'-(苯并呋喃-7-基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A116		3-(1'-(苯并呋喃-6-基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

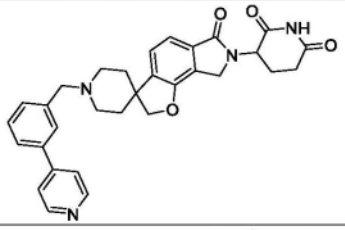
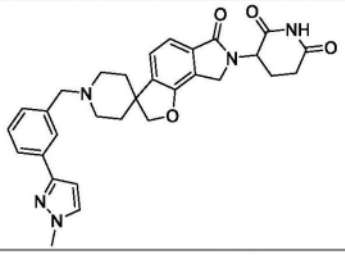
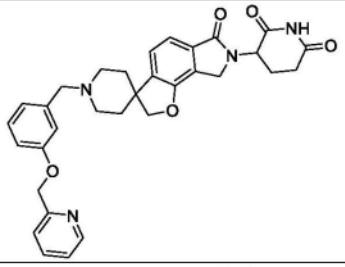
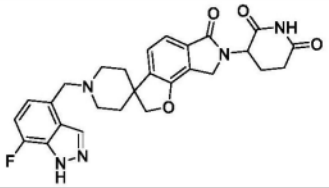
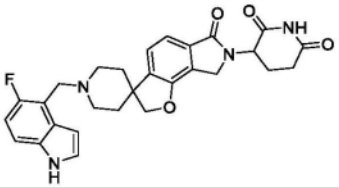
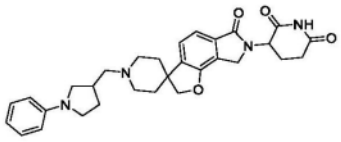
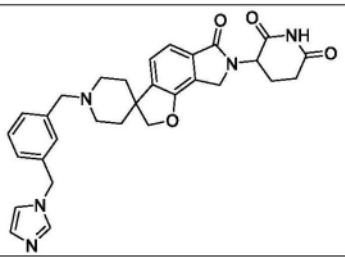
[0265]

编号	结构	化合物名称
A117		3-(1'-((5-氟苯并呋喃-7-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A118		3-(1'-((4-氟苯并呋喃-7-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A119		3-(1'-(苯并呋喃-4-基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A120		3-(1'-(苯并呋喃-5-基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A121		3-(1'-((2-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A122		3-(6-氧代-1'-((3-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A123		3-(6-氧代-1'-((1-苯基哌啶-4-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A124		3-(1'-(3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

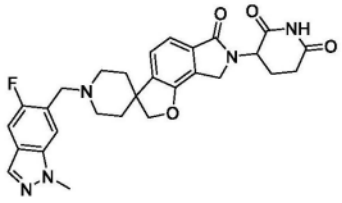
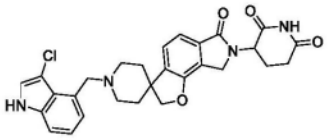
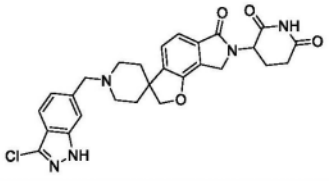
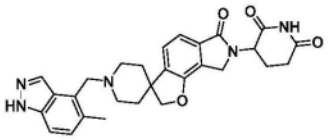
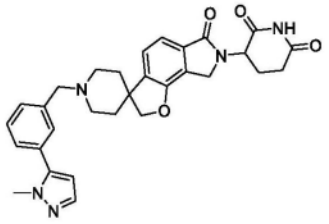
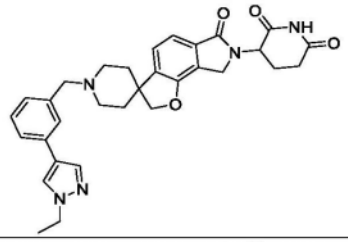
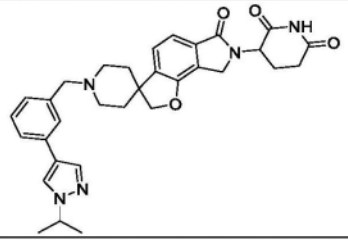
[0266]

编号	结构	化合物名称
A125		3-(1'-(3-(噁唑-5-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A126		3-(1'-(3-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A127		3-(1'-((6-溴-1H-吲唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A128		3-(1'-((6-氯-1H-吲唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A129		3-(1'-((1H-吲哚-6-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A130		3-(1'-((1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A131		3-(6-氧代-1'-((2-氧代吲哚啉-6-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A132		3-(6-氧代-1'-(3-(吡啶-3-基)苄基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

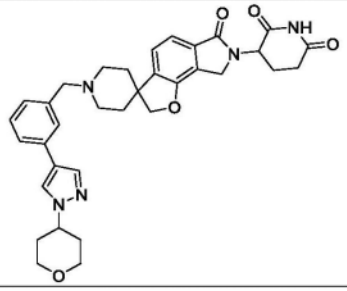
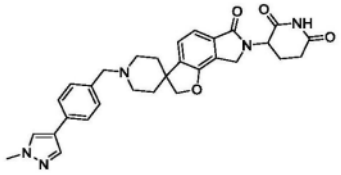
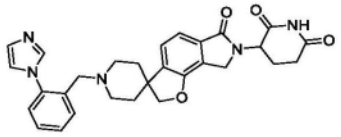
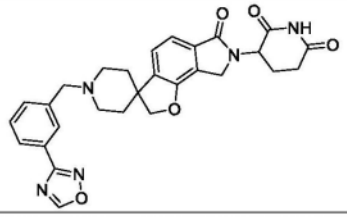
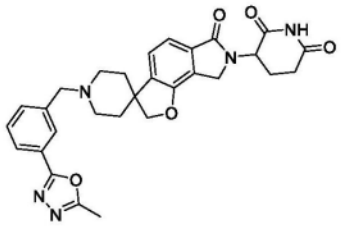
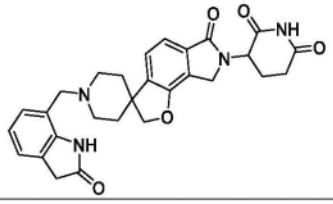
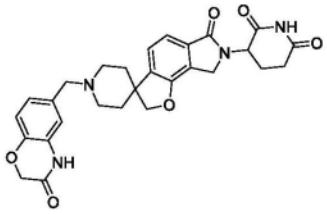
[0267]

编号	结构	化合物名称
A133		3-(6-氧代-1'-(3-(吡啶-4-基)苄基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A134		3-(1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A135		3-(6-氧代-1'-(3-(吡啶-2-基甲氧基)苄基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A136		3-(1'-((7-氟-1H-吲唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A137		3-(1'-((5-氟-1H-吲哚-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A138		3-(6-氧代-1'-((1-苯基吡咯烷-3-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A139		3-(1'-(3-((1H-咪唑-1-基)甲基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

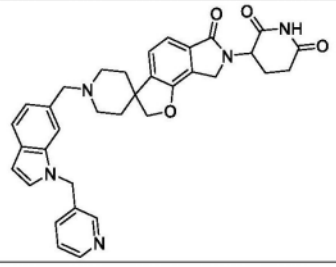
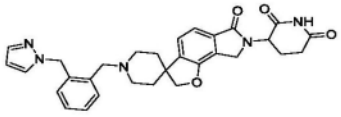
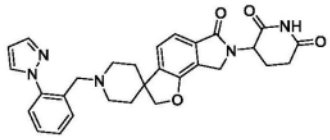
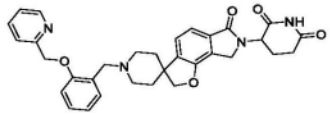
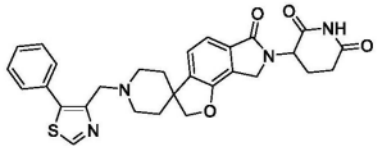
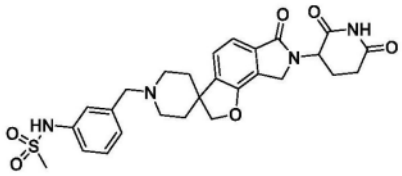
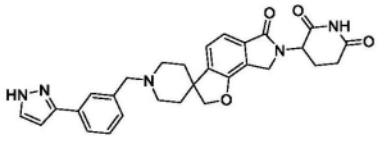
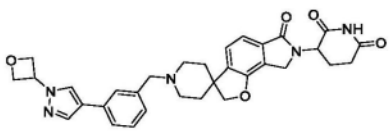
[0268]

编号	结构	化合物名称
A140		3-(1'-((5-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A141		3-(1'-((3-氯-1H-吲哚-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A142		3-(1'-((3-氯-1H-吲唑-6-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A143		3-(1'-((5-甲基-1H-吲唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A144		3-(1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A145		3-(1'-(3-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A146		3-(1'-(3-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

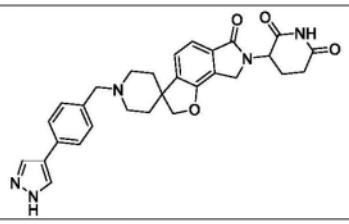
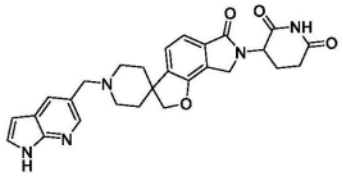
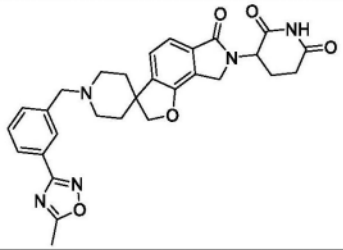
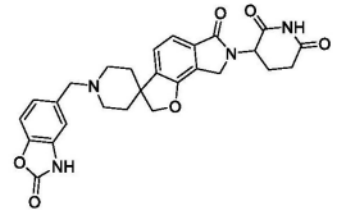
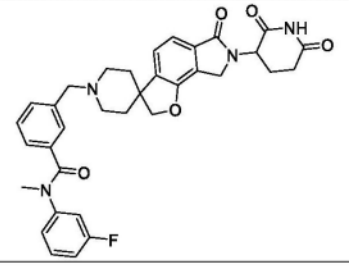
[0269]

编号	结构	化合物名称
A147		3-(6-氧代-1'-(3-(1-(四氢-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A148		3-(1'-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A149		3-(1'-(2-(1H-咪唑-1-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A150		3-(1'-(3-(1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A151		3-(1'-(3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A152		3-(6-氧代-1'-((2-氧代吲哚啉-7-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A153		3-(6-氧代-1'-((3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

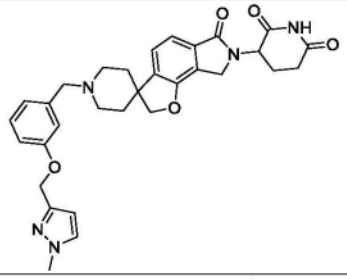
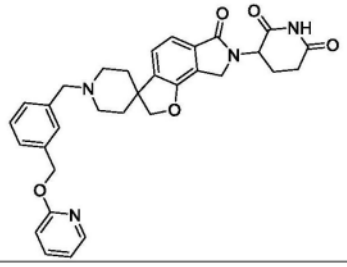
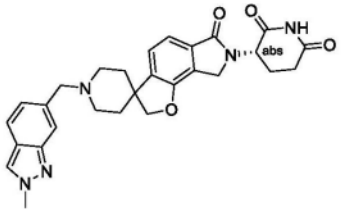
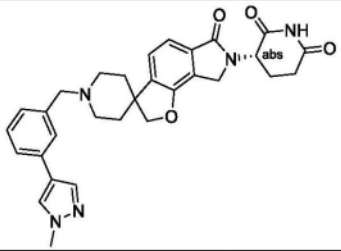
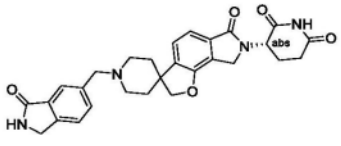
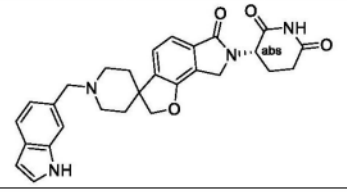
[0270]

编号	结构	化合物名称
A154		3-(6-氧代-1'-((1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A155		3-(1'-(2-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A156		3-(1'-(2-(1H-吡唑-1-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A157		3-(6-氧代-1'-(2-(吡啶-2-基甲氧基)苄基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A158		3-(6-氧代-1'-((5-苯基噻唑-4-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A159		N-(3-((7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基)苯基)甲烷磺酰胺
A160		3-(1'-(3-(1H-吡唑-3-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A161		3-(1'-(3-(1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)

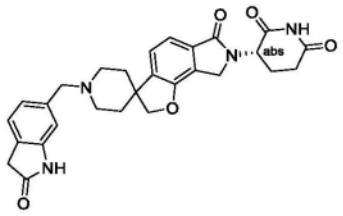
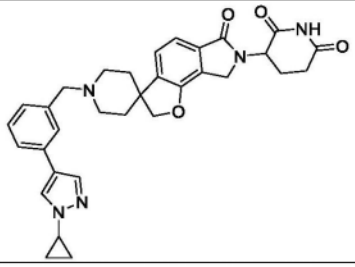
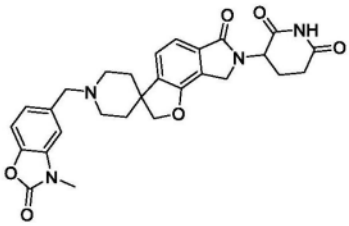
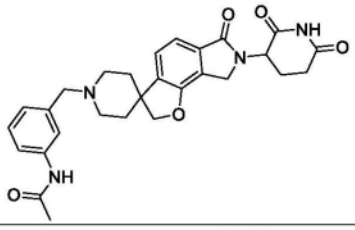
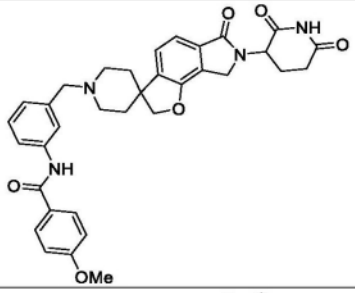
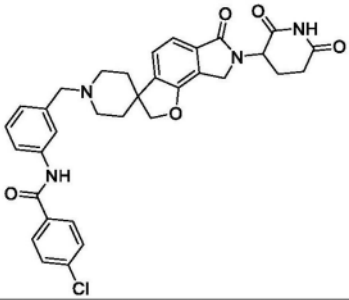
[0271]

编号	结构	化合物名称
		哌啶-2,6-二酮
A162		3-(1'-(4-(1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A163		3-(1'-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A164		3-(1'-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A165		3-(6-氧代-1'-((2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A166		3-((7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基)-N-(3-氟苯基)-N-甲基苯甲酰胺

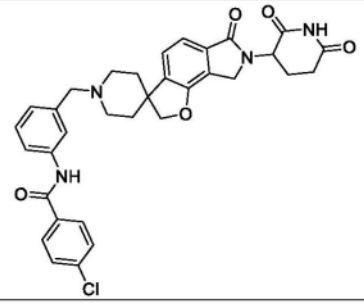
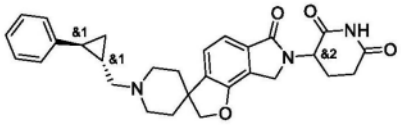
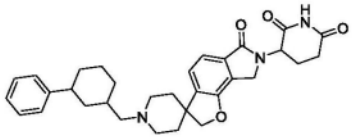
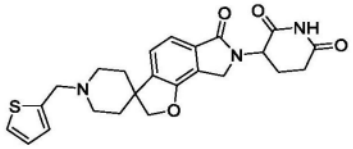
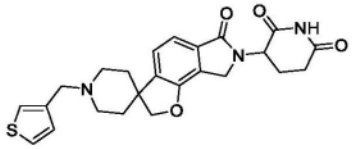
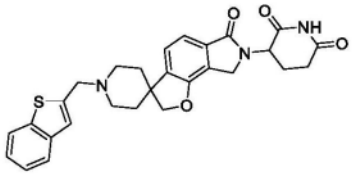
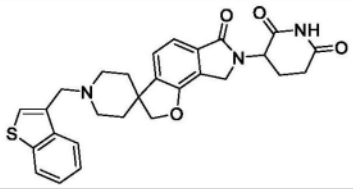
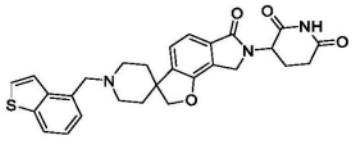
[0272]

编号	结构	化合物名称
A167		3-(1'-(3-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A168		3-(6-氧代-1'-(3-((吡啶-2-基氧基)甲基)苄基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A169		(S)-3-(1'-((2-甲基-2H-吲唑-6-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A170		(S)-3-(1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A171		(S)-3-(6-氧代-1'-((3-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A172		(S)-3-(1'-((1H-吲哚-6-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

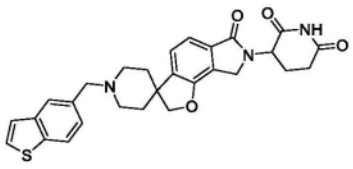
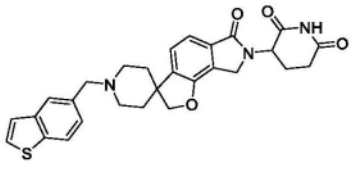
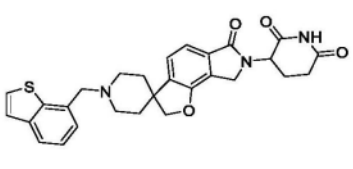
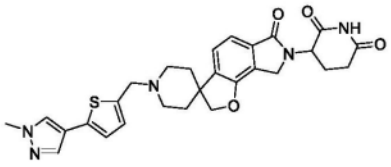
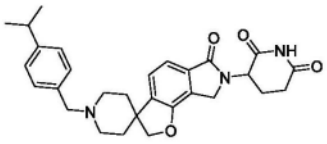
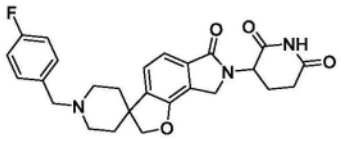
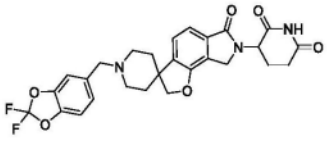
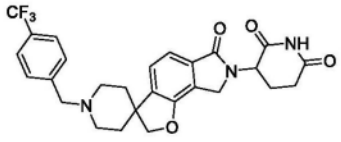
[0273]

编号	结构	化合物名称
A173		(S)-3-(6-氧代-1'-((2-氧代吲哚啉-6-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A174		3-(1'-(3-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A175		3-(1'-((3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A176		N-(3-((7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基)苯基)乙酰胺
A177		N-(3-((7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基)苯基)-4-甲氧基苯甲酰胺
A178		4-氯-N-(3-((7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基)苯基)苯甲酰胺

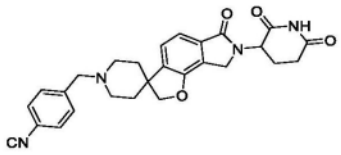
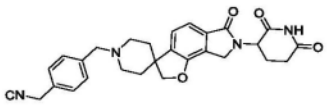
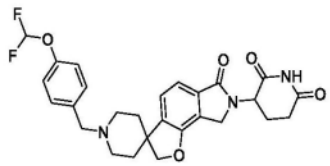
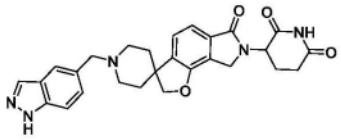
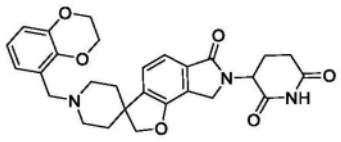
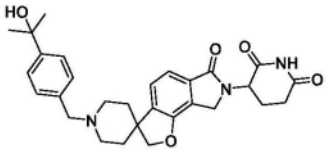
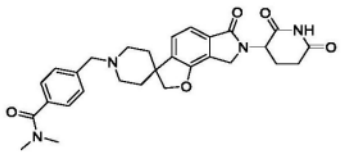
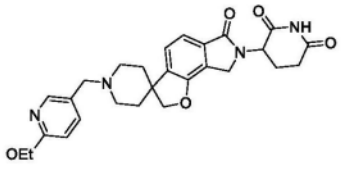
[0274]

编号	结构	化合物名称
A179		N-(3-((7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基)苯基)-4-甲基苯甲酰胺
A180		3-(6-氧代-1'-((反-2-苯基环丙基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A181		3-(6-氧代-1'-((3-苯基环己基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A182		3-(6-氧代-1'-(噻吩-2-基甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A183		3-(6-氧代-1'-(噻吩-3-基甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A184		3-(1'-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A185		3-(1'-(苯并[b]噻吩-3-基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A186		3-(1'-(苯并[b]噻吩-4-基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

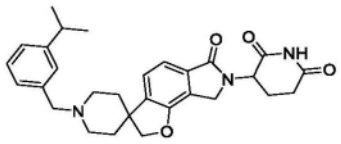
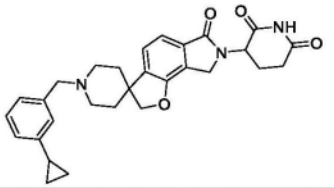
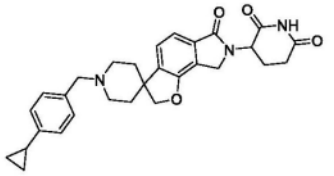
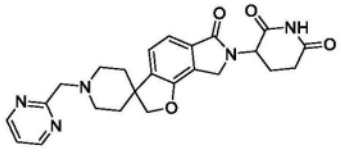
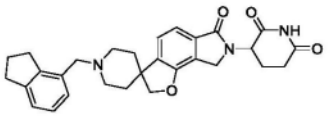
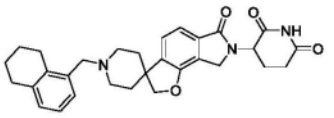
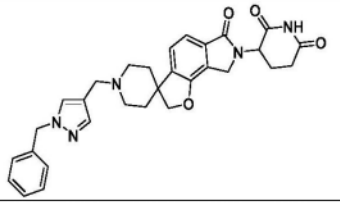
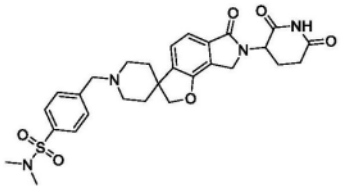
[0275]

编号	结构	化合物名称
A187		3-(1'-(苯并[b]噻吩-5-基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A188		3-(1'-(苯并[b]噻吩-6-基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A189		3-(1'-(苯并[b]噻吩-7-基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A190		3-(1'-((5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A191		3-(1'-(4-异丙基苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A192		3-(1'-(4-氟苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A193		3-(1'-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧代l-5-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A194		3-(6-氧代-1'-(4-(三氟甲基)苄基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

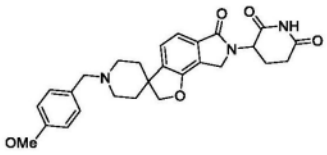
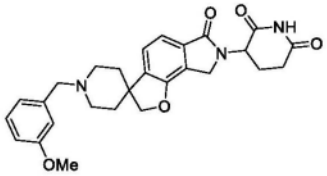
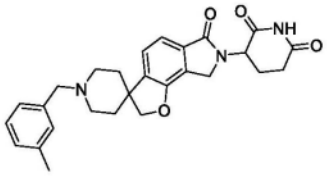
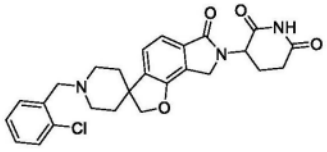
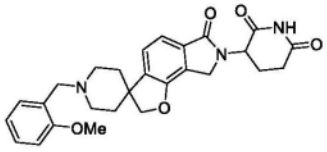
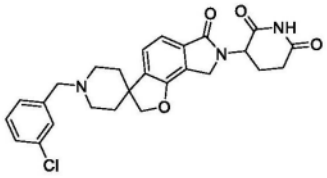
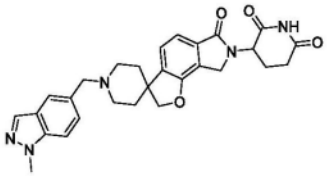
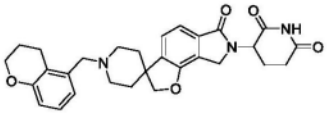
[0276]

编号	结构	化合物名称
A195		4-((7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基)苯甲腈
A196		2-(4-((7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基)苯基)乙腈
A197		3-(1'-(4-(二氟甲氧基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A198		3-(1'-((1H-吲唑-5-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A199		3-(1'-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A200		3-(1'-(4-(2-羟基丙-2-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A201		4-((7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
A202		3-(1'-((6-乙氧基吡啶-3-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

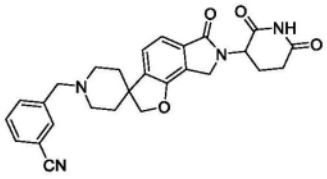
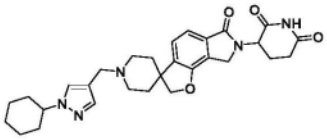
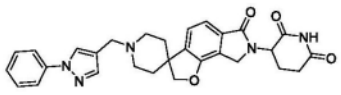
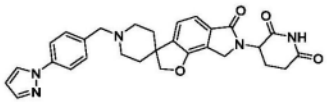
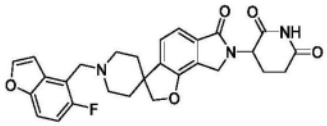
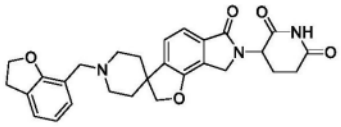
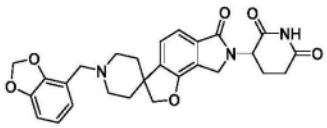
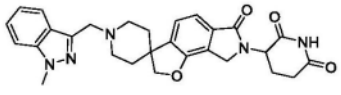
[0277]

编号	结构	化合物名称
A203		3-(1'-(3-异丙基苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A204		3-(1'-(3-环丙基苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A205		3-(1'-(4-环丙基苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A206		3-(6-氧代-1'-(嘧啶-2-基甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A207		3-(1'-((2,3-二氢-1H-茚-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A208		3-(6-氧代-1'-((5,6,7,8-四氢萘-1-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A209		3-(1'-((1-苄基-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A210		4-((7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺

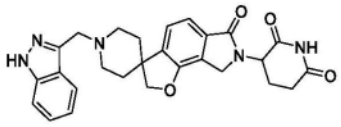
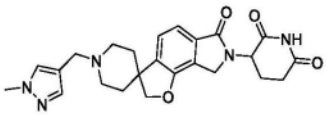
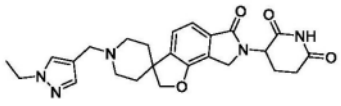
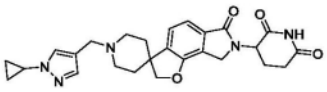
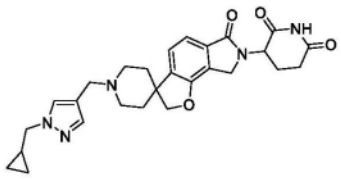
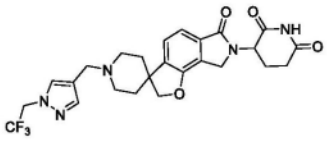
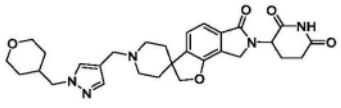
[0278]

编号	结构	化合物名称
A211		3-(1'-(4-甲氧基苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A212		3-(1'-(3-甲氧基苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A213		3-(1'-(3-甲基苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A214		3-(1'-(2-氯苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A215		3-(1'-(2-甲氧基苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A216		3-(1'-(3-氯苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A217		3-(1'-((1-甲基-1H-吲唑-5-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A218		3-(1'-(色满-5-基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

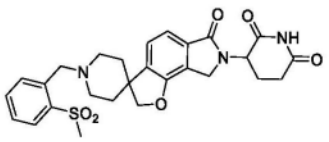
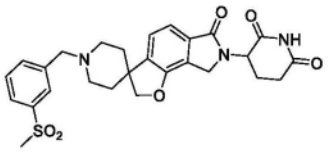
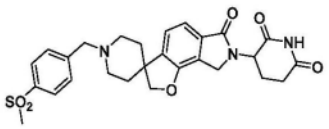
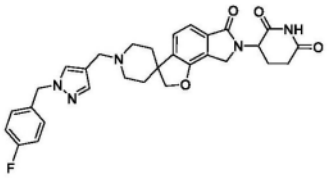
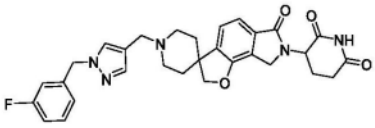
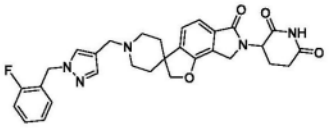
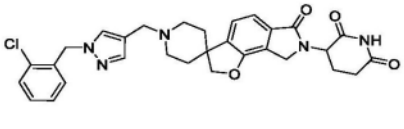
[0279]

编号	结构	化合物名称
A219		3-((7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基)苯甲腈
A220		3-(1'-((1-环己基-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A221		3-(6-氧代-1'-((1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A222		3-(1'-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A223		3-(1'-((5-氟苯并呋喃-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A224		3-(1'-((2,3-二氢苯并呋喃-7-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A225		3-(1'-(苯并[d][1,3]二氧代l-4-基甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A226		3-(1'-((1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-

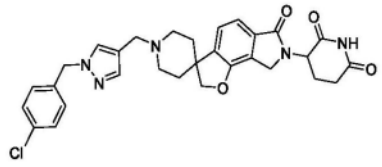
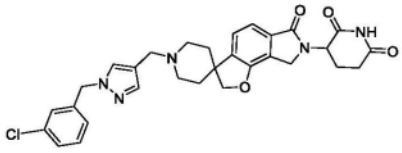
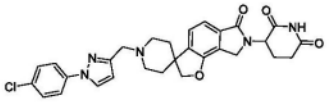
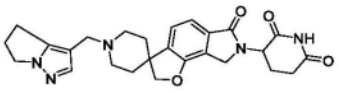
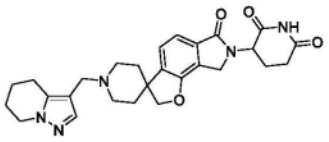
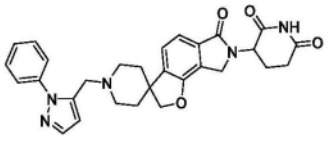
[0280]

编号	结构	化合物名称
		哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A227		3-(1'-((1H-吲唑-3-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A228		3-(1'-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A229		3-(1'-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A230		3-(1'-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A231		3-(1'-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A232		3-(6-氧代-1'-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A233		3-(6-氧代-1'-((1-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌

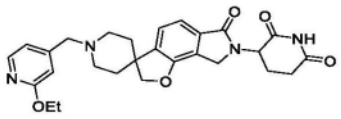
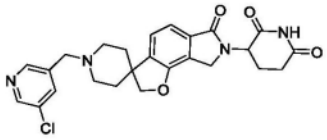
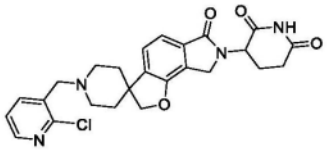
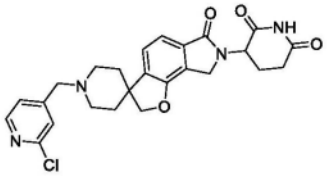
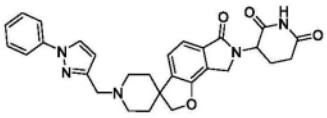
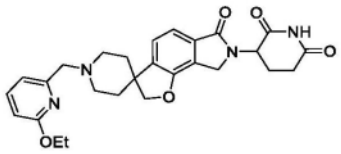
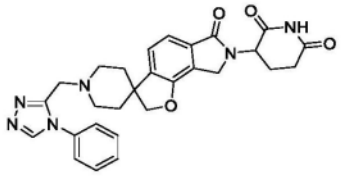
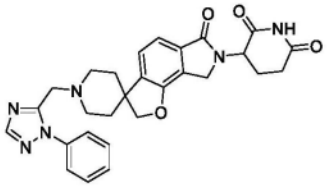
[0281]

编号	结构	化合物名称
		啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A234		3-(1'-(2-(甲磺酰基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A235		3-(1'-(3-(甲磺酰基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A236		3-(1'-(4-(甲磺酰基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A237		3-(1'-((1-(4-氟苄基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A238		3-(1'-((1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A239		3-(1'-((1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A240		3-(1'-((1-(2-氯苄基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二

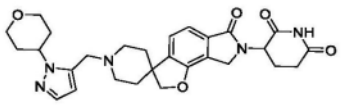
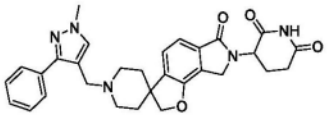
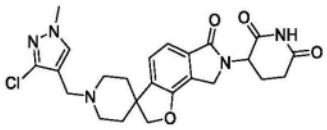
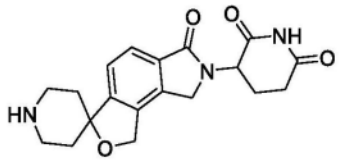
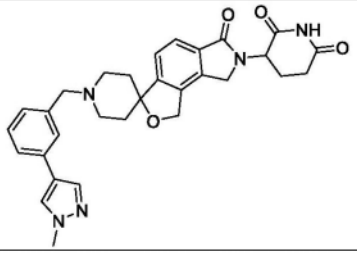
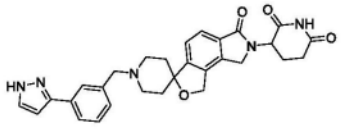
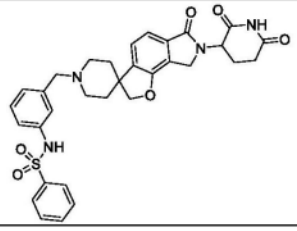
[0282]

编号	结构	化合物名称
		酮
A241		3-(1'-((1-(4-氯苄基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A242		3-(1'-((1-(3-氯苄基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A243		3-(1'-((1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A244		3-(1'-((5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A245		3-(6-氧代-1'-((4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A246		3-(6-氧代-1'-((1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

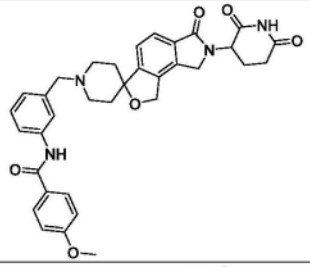
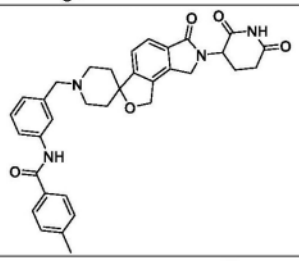
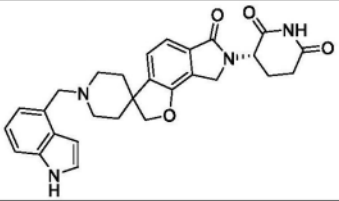
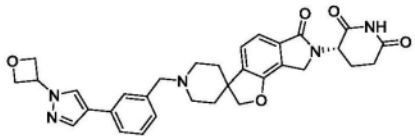
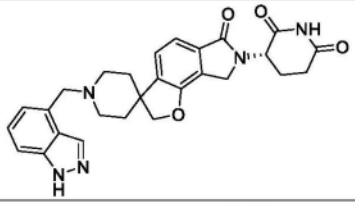
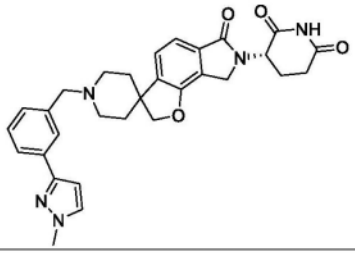
[0283]

编号	结构	化合物名称
A247		3-(1'-((2-乙氧基吡啶-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A248		3-(1'-((5-氯吡啶-3-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A249		3-(1'-((2-氯吡啶-3-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A250		3-(1'-((2-氯吡啶-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A251		3-(6-氧代-1'-((1-苯基-1H-吡唑-3-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A252		3-(1'-((6-乙氧基吡啶-2-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A253		3-(6-氧代-1'-((4-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A254		3-(6-氧代-1'-((1-苯基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

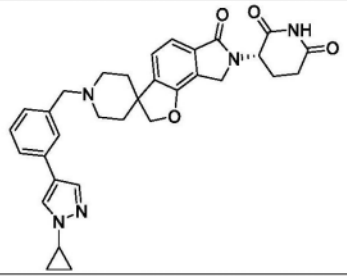
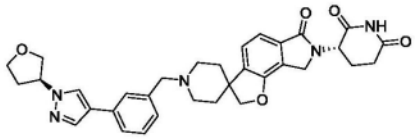
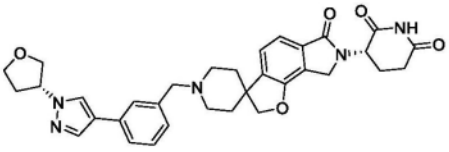
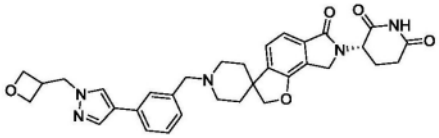
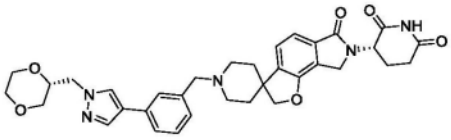
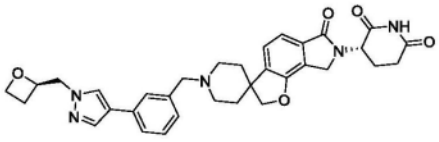
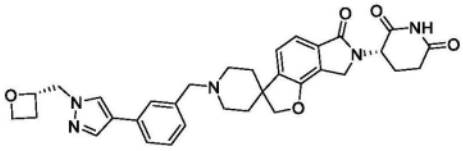
[0284]

编号	结构	化合物名称
A255		3-(6-氧代-1'-((1-(四氢-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A256		3-(1'-((1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A257		3-(1'-((3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A258		3-(6-氧代-6,8-二氢螺[呋喃并[3,4-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7(1H)-基)哌啶-2,6-二酮
A259		3-(1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢螺[呋喃并[3,4-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7(1H)-基)哌啶-2,6-二酮
A260		3-(1'-(3-(1H-吡唑-3-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢螺[呋喃并[3,4-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7(1H)-基)哌啶-2,6-二酮
A261		N-(3-((7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基)苯基)苯磺酰胺

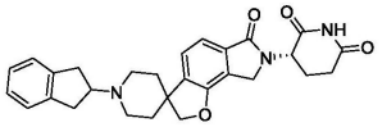
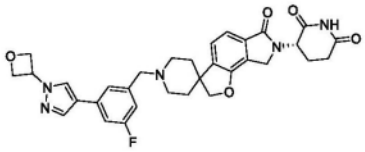
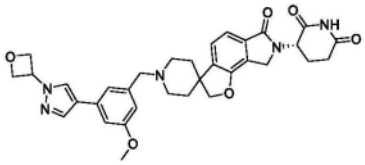
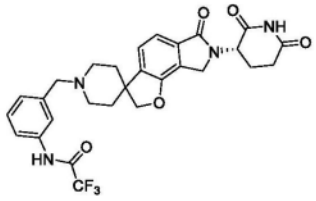
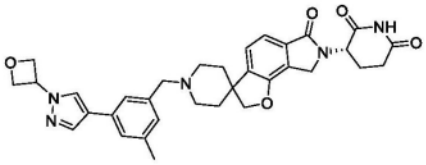
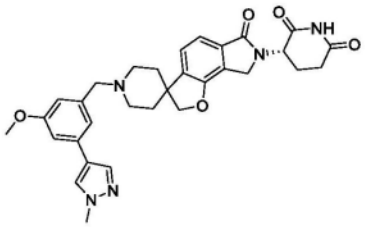
[0285]

编号	结构	化合物名称
A262		N-(3-((7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氧代-1,6,7,8-四氢螺[呋喃并[3,4-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基)苯基)-4-甲氧基苯甲酰胺
A263		N-(3-((7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氧代-1,6,7,8-四氢螺[呋喃并[3,4-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基)苯基)-4-甲基苯甲酰胺
A264		(S)-3-(1'-((1H-吲哚-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A265		(S)-3-(1'-(3-(1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A266		(S)-3-(1'-((1H-吲唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A267		(S)-3-(1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

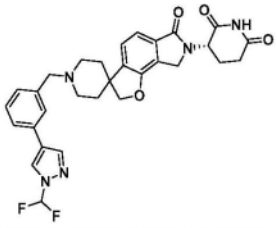
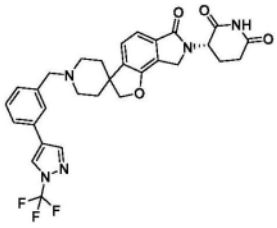
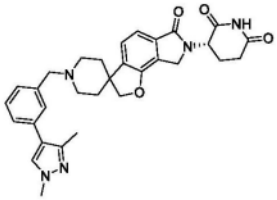
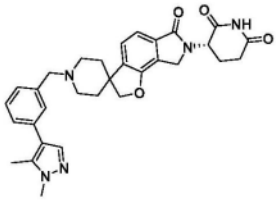
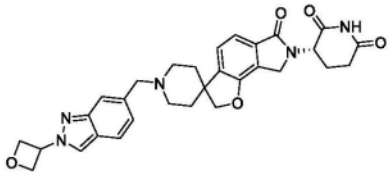
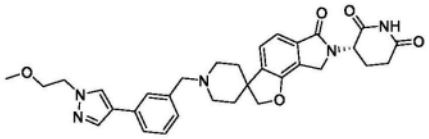
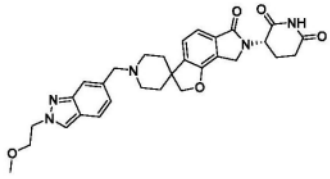
[0286]

编号	结构	化合物名称
A268		(S)-3-(1'-(3-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A269		(S)-3-(6-氧代-1'-(3-(1-((S)-四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A270		(S)-3-(6-氧代-1'-(3-(1-((R)-四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A271		(S)-3-(1'-(3-(1-(氧杂环丁-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A272		(S)-3-(1'-(3-(1-(((R)-1,4-二噁烷-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A273		(S)-3-(1'-(3-(1-(((R)-氧杂环丁-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A274		(S)-3-(1'-(3-(1-(((S)-氧杂环丁-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺

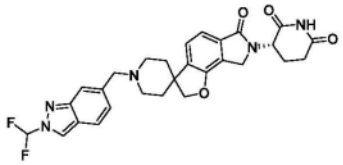
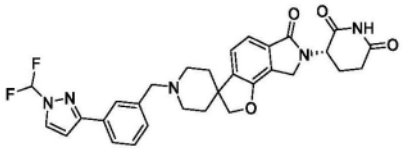
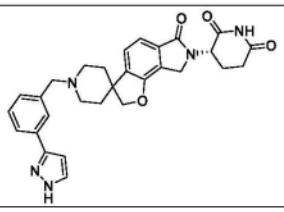
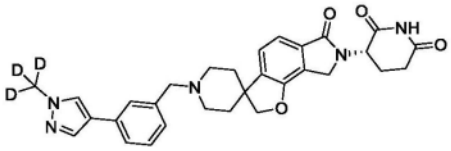
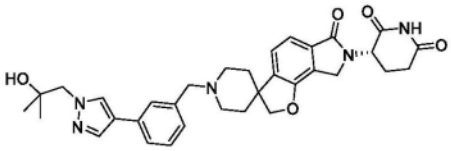
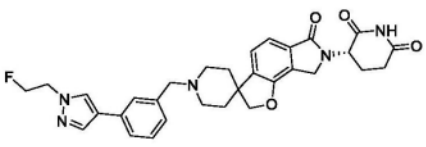
[0287]

编号	结构	化合物名称
		[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A275		(S)-3-(1'-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A276		(S)-3-(1'-(3-氟-5-(1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A277		(S)-3-(1'-(3-甲氧基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A278		(S)-N-(3-((7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺
A279		(S)-3-(1'-(3-甲基-5-(1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A280		(S)-3-(1'-(3-甲氧基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

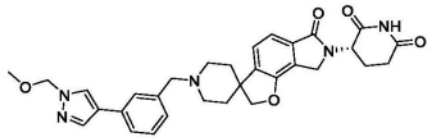
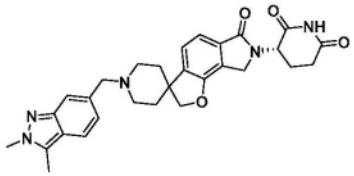
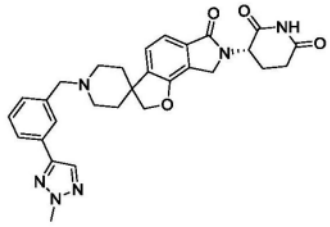
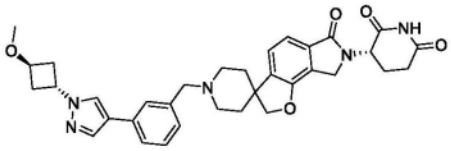
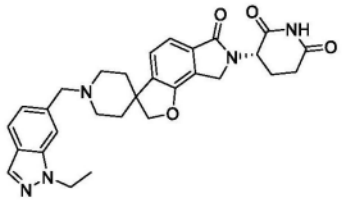
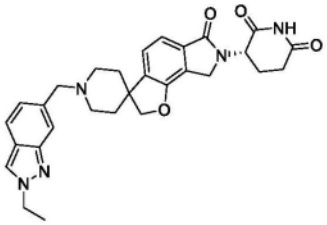
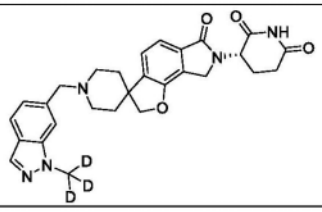
[0288]

编号	结构	化合物名称
A281		(S)-3-(1'-(3-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A282		(S)-3-(6-氧代-1'-(3-(1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A283		(S)-3-(1'-(3-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A284		(S)-3-(1'-(3-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A285		(S)-3-(1'-((2-(氧杂环丁-3-基)-2H-吲唑-6-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A286		(S)-3-(1'-(3-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A287		(S)-3-(1'-((2-(2-甲氧基乙基)-2H-吲唑-6-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)

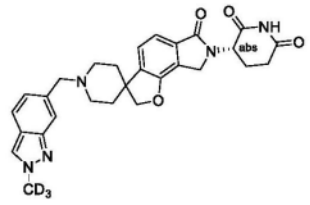
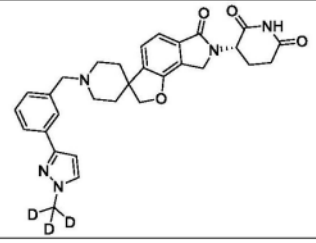
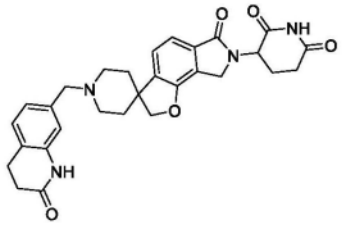
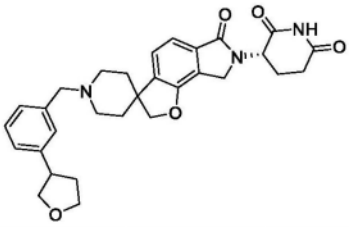
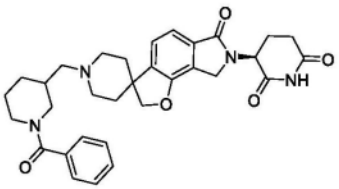
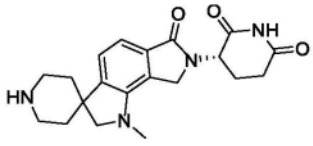
[0289]

编号	结构	化合物名称
		哌啶-2,6-二酮
A288		(S)-3-(1'-((2-(二氟甲基)-2H-吲唑-6-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A289		(S)-3-(1'-(3-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A290		(S)-3-(1'-(3-(1H-吡唑-3-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A291		(S)-3-(1'-(3-(1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A292		(S)-3-(1'-(3-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A293		(S)-3-(1'-(3-(1-(2-氟乙基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

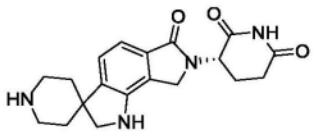
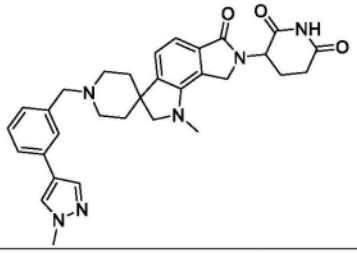
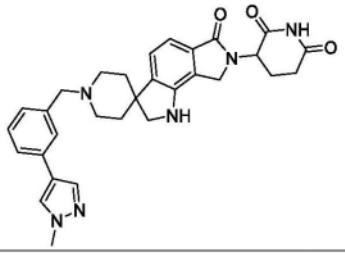
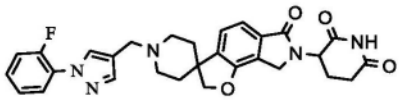
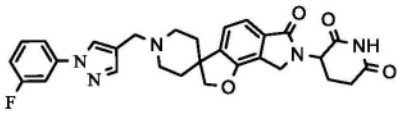
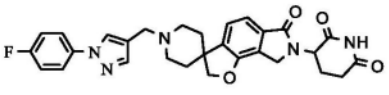
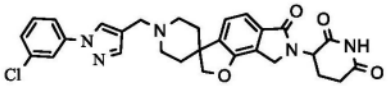
[0290]

编号	结构	化合物名称
A294		(S)-3-(1'-(3-(1-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A295		(S)-3-(1'-((2,3-二甲基-2H-吲唑-6-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A296		(S)-3-(1'-(3-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A297		(S)-3-(1'-(3-(1-((1r,3r)-3-甲氧基环丁基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A298		(S)-3-(1'-((1-乙基-1H-吲唑-6-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A299		(S)-3-(1'-((2-乙基-2H-吲唑-6-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A300		(S)-3-(1'-((1-(甲基-d3)-1H-吲唑-6-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-

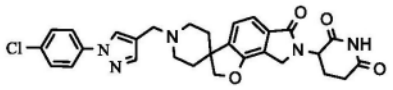
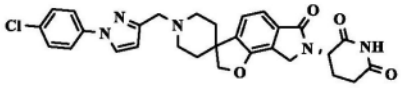
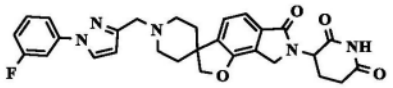
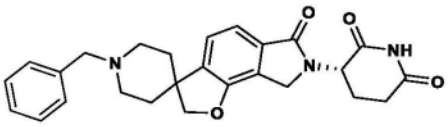
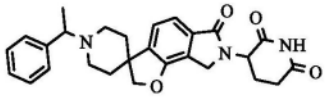
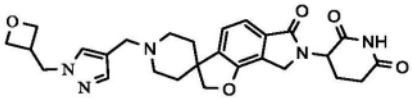
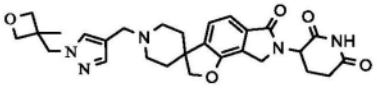
[0291]

编号	结构	化合物名称
		二酮
A301		(S)-3-(1'-((2-(甲基-d3)-2H-吲唑-6-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A302		(S)-3-(1'-(3-(1-(甲基-d3)-1H-吡唑-3-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A303		3-(6-氧代-1'-((2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A304		(3S)-3-(6-氧代-1'-(3-(四氢呋喃-3-基)苄基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A305		(3S)-3-(1'-((1-苯甲酰基哌啶-3-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A306		(S)-3-(1'-甲基-6'-氧代-1',2',6',8'-四氢-7'H-螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,4-g]吲哚]-7'-基)哌啶-2,6-二酮

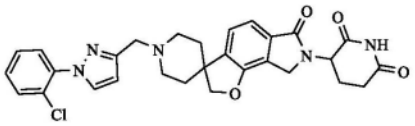
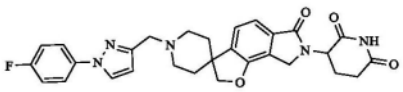
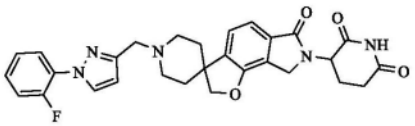
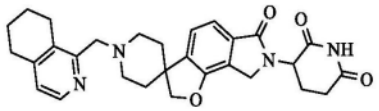
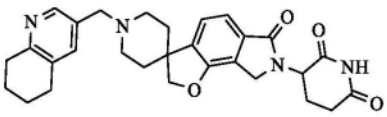
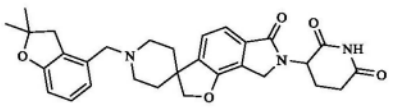
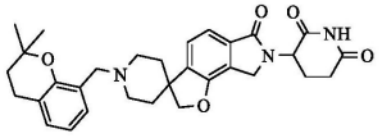
[0292]

编号	结构	化合物名称
A307		(S)-3-(6'-氧代-1',2',6',8'-四氢-7'H-螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,4-g]吲哚]-7'-基)哌啶-2,6-二酮
A308		3-(1'-甲基-1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6'-氧代-1',2',6',8'-四氢-7'H-螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,4-g]吲哚]-7'-基)哌啶-2,6-二酮
A309		3-(1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6'-氧代-1',2',6',8'-四氢-7'H-螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,4-g]吲哚]-7'-基)哌啶-2,6-二酮
A310		3-(1'-((1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A311		3-(1'-((1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A312		3-(1'-((1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A313		3-(1'-((1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

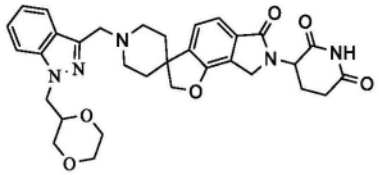
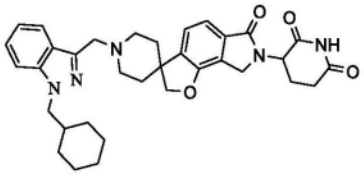
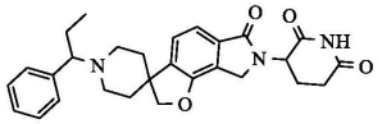
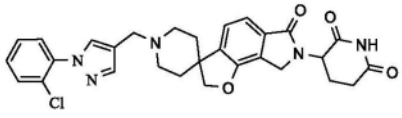
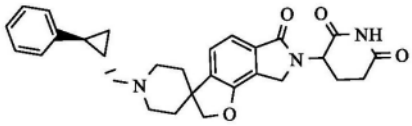
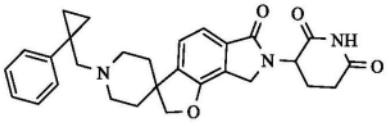
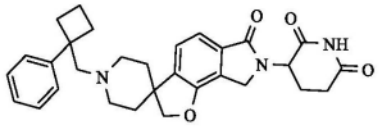
[0293]

编号	结构	化合物名称
A314		3-(1'-((1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A315		(S)-3-(1'-((1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A316		3-(1'-((1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A317		(S)-3-(1'-苄基-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A318		3-(6-氧代-1'-(1-苯乙基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A319		3-(1'-((1-(氧杂环丁-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A320		3-(1'-((1-((3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

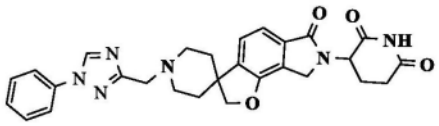
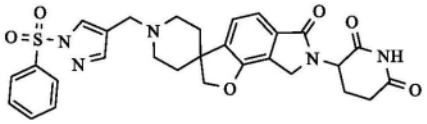
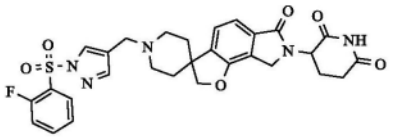
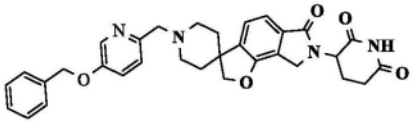
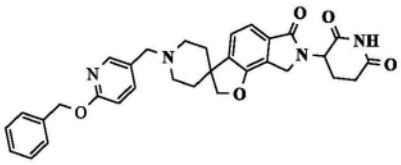
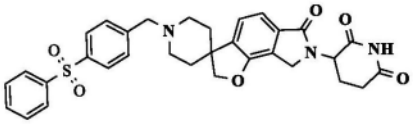
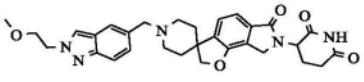
[0294]

编号	结构	化合物名称
A321		3-(1'-((1-(2-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A322		3-(1'-((1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A323		3-(1'-((1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A324		3-(6-氧代-1'-((5,6,7,8-四氢异喹啉-1-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A325		3-(6-氧代-1'-((5,6,7,8-四氢喹啉-3-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A326		3-(1'-((2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A327		3-(1'-((2,2-二甲基色满-8-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

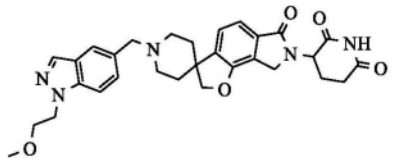
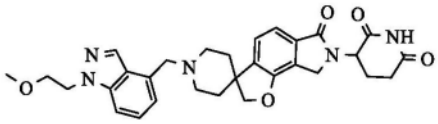
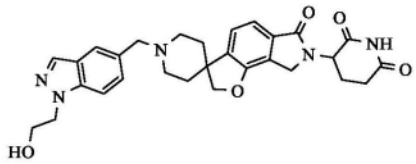
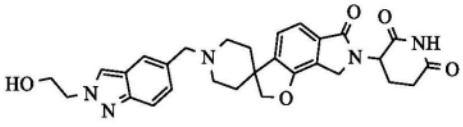
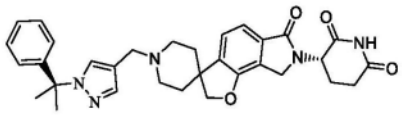
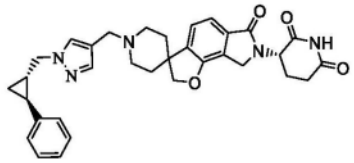
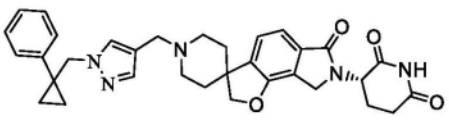
[0295]

编号	结构	化合物名称
A328		3-(1'-((1-((1,4-二噁烷-2-基)甲基)-1H-吲唑-3-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A329		3-(1'-((1-(环己基甲基)-1H-吲唑-3-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A330		3-(6-氧代-1'-(1-苯丙基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A331		3-(1'-((1-(2-氯苯基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A332		3-(6-氧代-1'-(((1S,2S)-2-苯基环丙基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A333		3-(6-氧代-1'-((1-苯基环丙基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A334		3-(6-氧代-1'-((1-苯基环丁基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

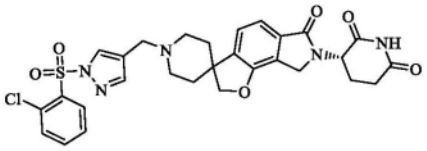
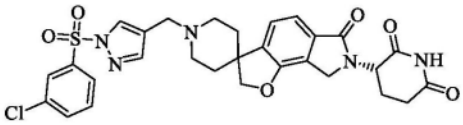
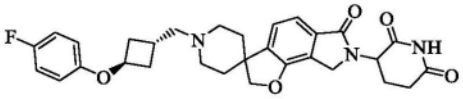
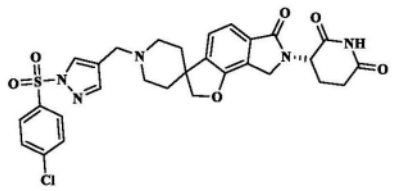
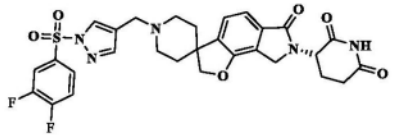
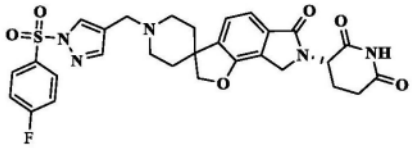
[0296]

编号	结构	化合物名称
A335		3-(6-氧代-1'-((1-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A336		3-(6-氧代-1'-((1-(苯磺酰基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A337		3-(1'-((1-((2-氟苯基)磺酰基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A338		3-(1'-((5-(苄基氧基)吡啶-2-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A339		3-(1'-((6-(苄基氧基)吡啶-3-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A340		3-(6-氧代-1'-(4-(苯磺酰基)苄基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A341		3-(1'-((2-(2-甲氧基乙基)-2H-吲唑-5-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

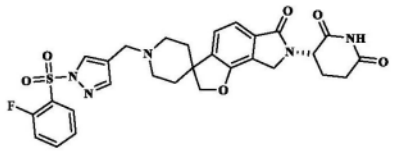
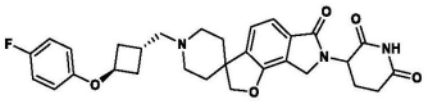
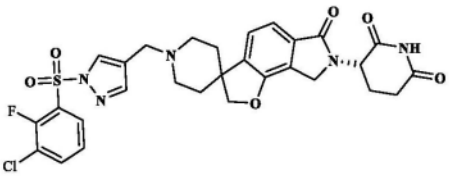
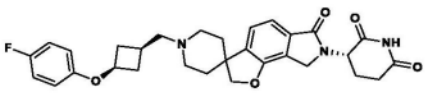
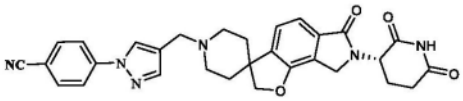
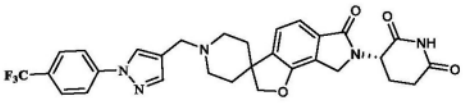
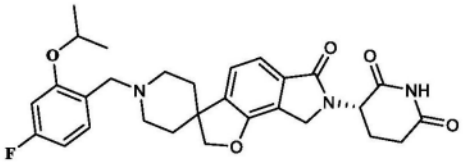
[0297]

编号	结构	化合物名称
A342		3-(1'-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A343		3-(1'-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吲唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A344		3-(1'-((1-(2-羟基乙基)-1H-吲唑-5-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A345		3-(1'-((2-(2-羟基乙基)-2H-吲唑-5-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A346		(S)-3-(6-氧代-1'-((1-(2-苯基丙-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A347		(S)-3-(6-氧代-1'-((1-(((1S,2S)-2-苯基环丙基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A348		(S)-3-(6-氧代-1'-((1-((1-苯基环丙基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋

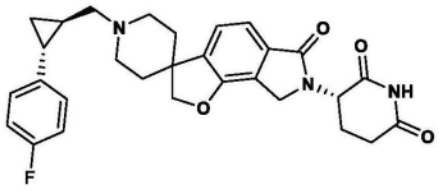
[0298]

编号	结构	化合物名称
		喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A349		(S)-3-(1'-((1-((2-氯苯基)磺酰基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A350		(S)-3-(1'-((1-((3-氯苯基)磺酰基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A351		3-(1'-(((1r,3r)-3-(4-氟苯氧基)环丁基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A352		(S)-3-(1'-((1-((4-氯苯基)磺酰基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A353		(S)-3-(1'-((1-((3,4-二氟苯基)磺酰基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A354		(S)-3-(1'-((1-((4-氟苯基)磺酰基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[0299]

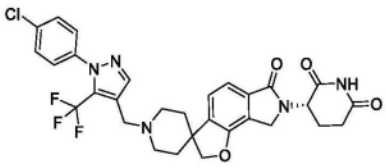
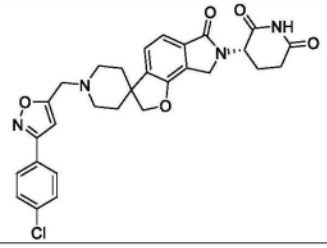
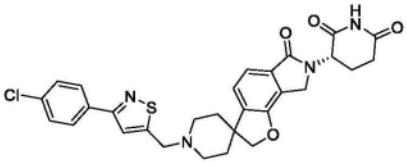
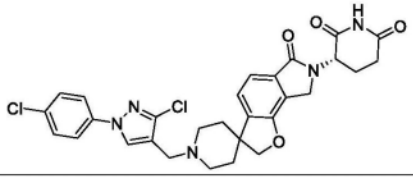
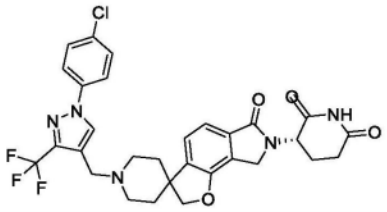
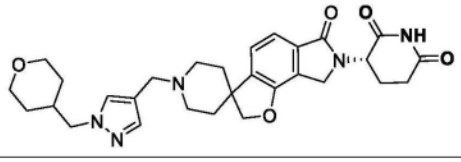
编号	结构	化合物名称
A355		(S)-3-(1'-((1-((2-氟苯基)磺酰基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A356		3-(1'-(((1r,3r)-3-(4-氟苯氧基)环丁基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A357		(S)-3-(1'-((1-((3-氯-2-氟苯基)磺酰基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A358		(S)-3-(1'-(((1s,3R)-3-(4-氟苯氧基)环丁基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A359		(S)-4-(4-((7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)苯甲腈
A360		(S)-3-(6-氧代-1'-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
A361		(S)-3-(1'-(4-氟-2-异丙氧基苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[0300]

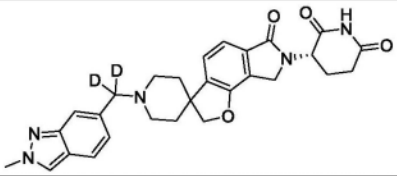
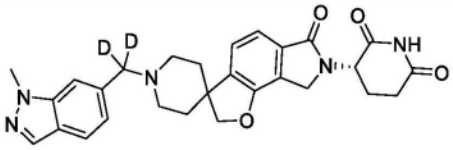
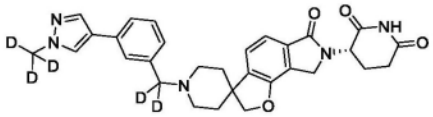
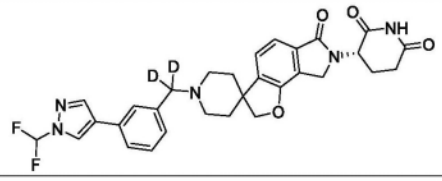
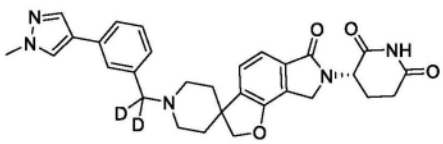
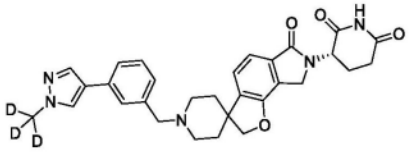
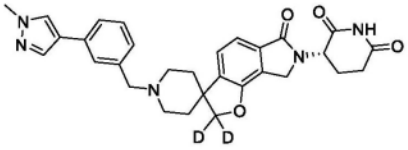
编号	结构	化合物名称
A362		(S)-3-(1'-(((1R,2R)-2-(4-氟苯基)环丙基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[0301] 表2.

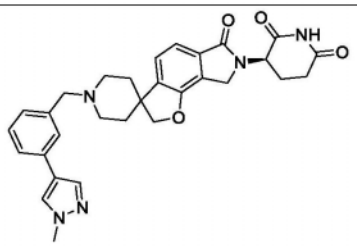
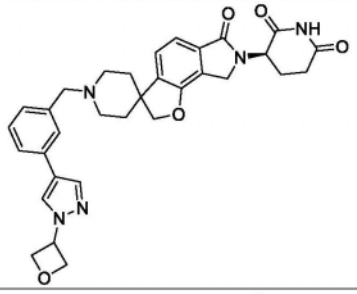
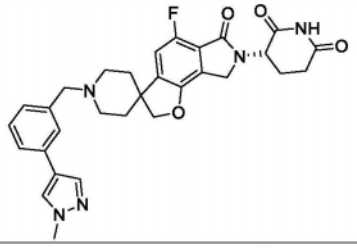
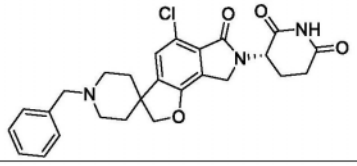
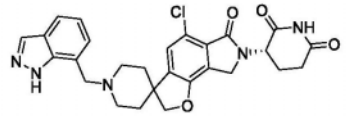
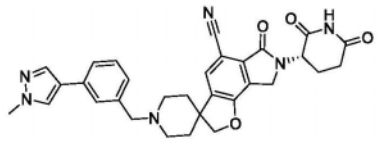
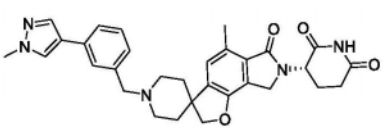
[0302]

编号	结构	名称
B1		(S)-3-(1'-((1-(4-氯苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B2		(S)-3-(1'-((3-(4-氯苯基)异噁唑-5-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B3		(S)-3-(1'-((3-(4-氯苯基)异噻唑-5-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B4		(S)-3-(1'-((3-氯-1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B5		(S)-3-(1'-((1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B6		(S)-3-(6-氧代-1'-((1-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并

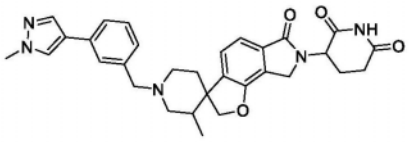
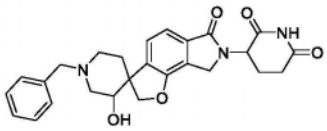
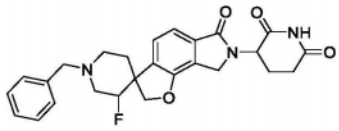
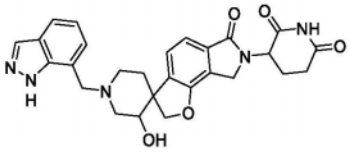
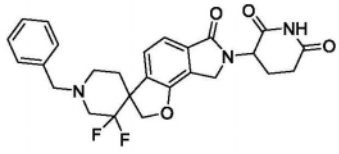
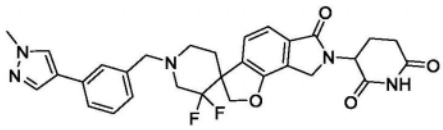
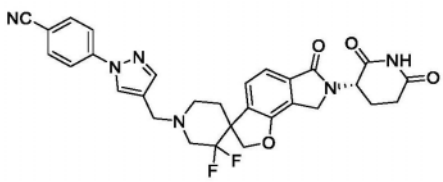
[0303]

编号	结构	名称
		[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B7		(S)-3-(1'-((2-甲基-2H-吲唑-6-基)甲基-d2)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B8		(S)-3-(1'-((1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲基-d2)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B9		(S)-3-(1'-((3-(1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)苯基)甲基-d2)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B10		(S)-3-(1'-((3-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)甲基-d2)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B11		(S)-3-(1'-((3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)甲基-d2)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B12		(S)-3-(1'-(3-(1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B13		(S)-3-(1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-yl-2,2-d2)哌啶-2,6-二酮

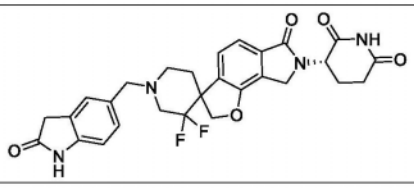
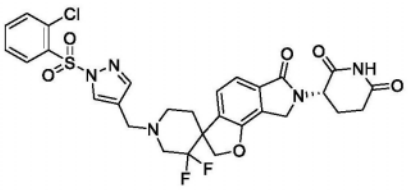
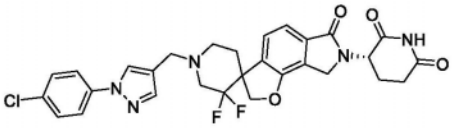
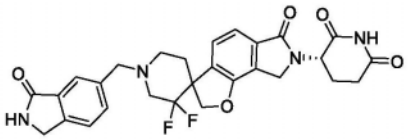
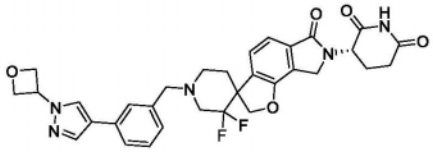
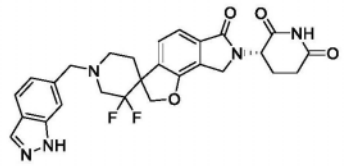
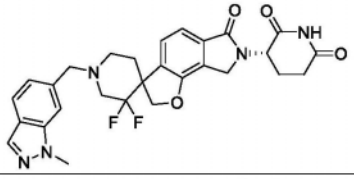
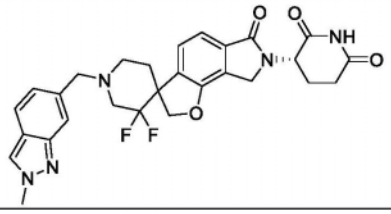
[0304]

编号	结构	名称
B14		(R)-3-(1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B15		(R)-3-(1'-(3-(1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B16		(S)-3-(5-氟-1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B17		(S)-3-(1'-苄基-5-氯-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B18		(S)-3-(1'-((1H-吲唑-7-基)甲基)-5-氯-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B19		(S)-7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-5-甲腈
B20		(S)-3-(5-甲基-1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚

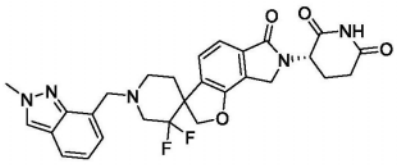
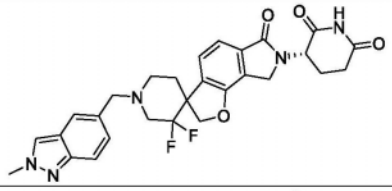
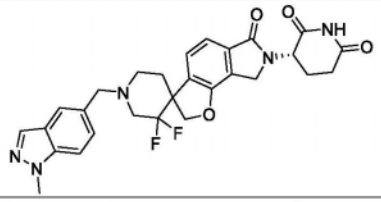
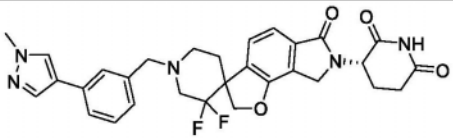
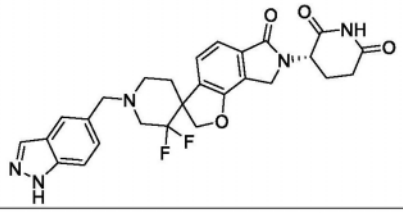
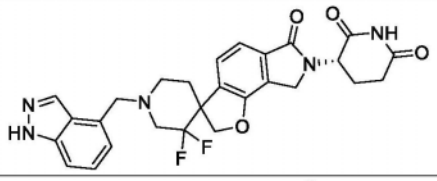
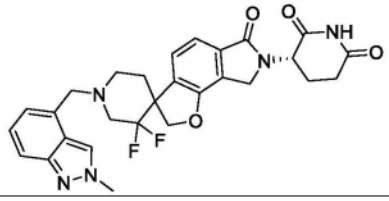
[0305]

编号	结构	名称
		-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B21		3-(3'-甲基-1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B22		3-(1'-苄基-3'-羟基-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B23		3-(1'-苄基-3'-氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B24		3-(1'-((1H-吲唑-7-基)甲基)-3'-羟基-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B25		3-(1'-苄基-3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B26		3-(3',3'-二氟-1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B27		4-(4-((7-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-3',3'-二氟-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)苯甲腈

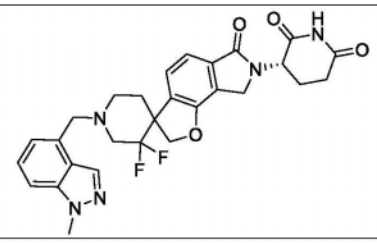
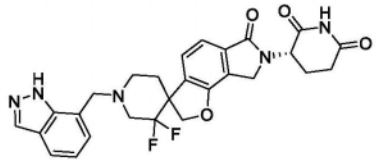
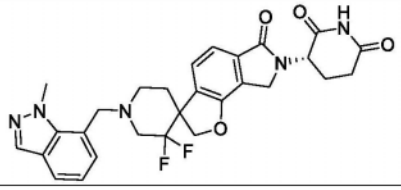
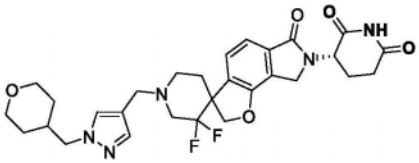
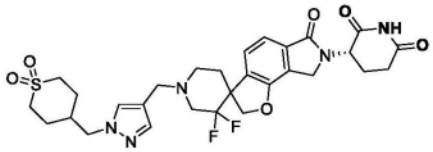
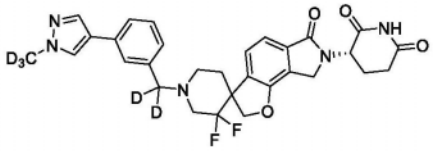
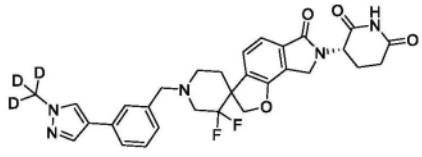
[0306]

编号	结构	名称
B28		(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-1'-((2-氧代吲哚啉-5-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B29		(3S)-3-(1'-((1-((2-氯苯基)磺酰基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B30		(3S)-3-(1'-((1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B31		(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-1'-((3-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B32		(3S)-3-(3',3'-二氟-1'-(3-(1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B33		(3S)-3-(1'-((1H-吲唑-6-基)甲基)-3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B34		(3S)-3-(3',3'-二氟-1'-((1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B35		(3S)-3-(3',3'-二氟-1'-((2-甲基-2H-吲唑-6-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

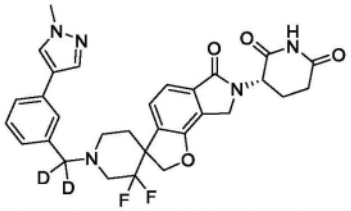
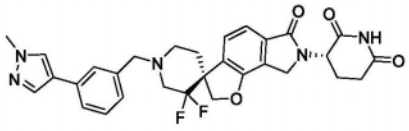
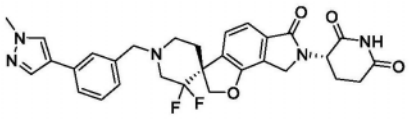
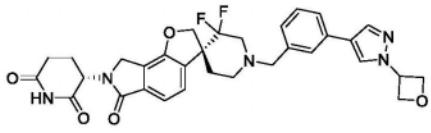
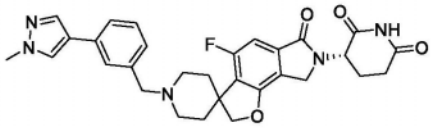
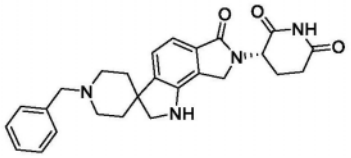
[0307]

编号	结构	名称
B36		(3S)-3-(3',3'-二氟-1'-((2-甲基-2H-吲唑-7-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B37		(3S)-3-(3',3'-二氟-1'-((2-甲基-2H-吲唑-5-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B38		(3S)-3-(3',3'-二氟-1'-((1-甲基-1H-吲唑-5-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B39		(3S)-3-(3',3'-二氟-1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B40		(3S)-3-(1'-((1H-吲唑-5-基)甲基)-3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B41		(3S)-3-(1'-((1H-吲唑-4-基)甲基)-3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B42		(3S)-3-(3',3'-二氟-1'-((2-甲基-2H-吲唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

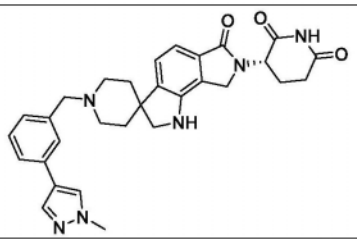
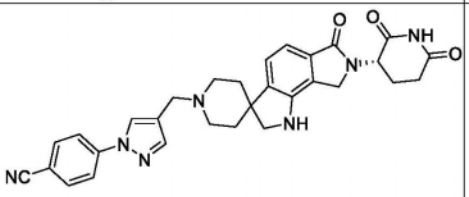
[0308]

编号	结构	名称
B43		(3S)-3-(3',3'-二氟-1'-((1-甲基-1H-吲唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B44		(3S)-3-(1'-((1H-吲唑-7-基)甲基)-3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B45		(3S)-3-(3',3'-二氟-1'-((1-甲基-1H-吲唑-7-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B46		(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-1'-((1-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B47		(3S)-3-(1'-((1-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B48		(3S)-3-(3',3'-二氟-1'-((3-(1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)苯基)甲基-d2)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B49		(3S)-3-(3',3'-二氟-1'-(3-(1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[0309]

编号	结构	名称
B50		(3S)-3-(3',3'-二氟-1'-((3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)甲基-d2)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B51		(S)-3-((S)-3',3'-二氟-1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B52		(S)-3-((R)-3',3'-二氟-1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B53		(S)-3-((S)-3',3'-二氟-1'-(3-(1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B54		(S)-3-((R)-3',3'-二氟-1'-(3-(1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B55		(S)-3-(4-氟-1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮
B56		S)-3-(1-苄基-6'-氧代-1',2',6',8'-四氢-7'H-螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,4-g]吲哚]-7'-基)哌啶-2,6-二酮

[0310]

编号	结构	名称
B57		(S)-3-(1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6'-氧代-1',2',6',8'-四氢-7'H-螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,4-g]吲哚]-7'-基)哌啶-2,6-二酮
B58		(S)-4-(4-((7'-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6'-氧代-1',6',7',8'-四氢-2'H-螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,4-g]吲哚]-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)苯甲腈

[0311] 与已知化合物(例如已知IKZF2降解剂)相比,本公开的化合物可具有有利特征。例如,本公开的化合物可展现更有效的雌激素受体活性、更有利的药物动力学特性(例如,如C_{max}、T_{max}及/或AUC所测量)、和/或与其他细胞靶标(例如,肝细胞转运子如OATP1B1)更少的相互作用以及相应的改善的安全性(例如,药物-药物相互作用)。本公开的化合物的这些有益特性可根据本领域常见的方法测量,例如本文所例示的方法。

[0312] 由于存在双键,本公开的化合物可呈顺式或反式、或Z或E构型。应理解,虽然可以在本公开的化合物或化合式的结构中描述一种构型,但本公开也可涵盖其他构形。例如,可以以顺式或反式、或Z或E构型描述本公开的化合物或化学式。

[0313] 在一个实施方案中,本公开的化合物(例如,本文公开的任一化学式的化合物或任何单独化合物)为药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,本公开的化合物(例如,本文公开的任一化学式的化合物或任何单独化合物)为溶剂合物。在另一个实施方案中,本公开的化合物(例如,本文公开的任一化学式的化合物或任何单独化合物)为水合物。

[0314] 本公开的详细内容见下文所附说明。尽管在本公开的实践或测试中可以使用与本文所述方法和材料相似或等同的方法和材料,但是现在描述说明性的方法和材料。本申请的其他特征、目的和优点根据说明书和权利要求书是显而易见的。除非上下文另有明确规定,在说明书和所附权利要求书中,单数形式也包括复数形式。除非另有定义,本申请中使用的所有技术和科学术语具有与本申请所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。本说明书中引用的所有专利和出版物通过引用整体并入本文。

[0315] 本文公开的化合物的形式

[0316] 药学上可接受的盐

[0317] 在一些实施方案中,本文所公开的化合物以其药学上可接受的盐形式存在。在一些实施方案中,本文所公开的方法包括通过施用此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本文所公开的方法包括通过以药物组合物形式施用此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。

[0318] 在一些实施方案中,本文所述的化合物具有酸性或碱性基团,并因此可与许多无机碱或有机碱以及无机酸和有机酸中的任一种反应,以形成药学上可接受的盐。在一些实施方案中,这些盐在本文所公开的化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或通过使纯化

的自由形式的化合物与合适的酸或碱分别反应并分离由此形成的盐来制备。

[0319] 药学上可接受的盐的示例包括通过将本文所述的化合物与矿物质、有机酸或无机碱反应制备的那些盐，此类盐包括乙酸盐、丙烯酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、己酸盐、辛酸盐、氯苯甲酸盐、氯化盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、癸酸盐、二葡糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、己炔-1,6-二酸盐、羟基苯甲酸盐、γ-羟基丁酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、碘化物、异丁酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲磺酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、磷酸一氢盐、1-萘磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、焦硫酸盐、焦磷酸盐、丙炔酸盐、邻苯二甲酸盐、苯乙酸盐、苯丁酸盐、丙磺酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一烷酸盐和二甲苯磺酸盐。

[0320] 此外，本文所述的化合物可以制备为通过将游离碱形式的化合物与药学上可接受的无机酸或有机酸反应而形成的药学上可接受的盐，此类无机酸或有机酸包括但不限于：无机酸，如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸等；以及有机酸，如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、对甲苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、芳基磺酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸和粘康酸。

[0321] 在某些实施方案中，本文所述的包含游离酸基团的那些化合物与合适的碱(例如药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐或硫酸盐)，与氨或药学上可接受的有机伯胺、仲胺、叔胺或季胺反应。代表性的盐包括碱金属或碱土金属盐，如锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、镁盐以及铝盐等。碱的说明性示例包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化胆碱、碳酸钠、$N^+(C_{1-4}烷基)_4$等。

[0322] 用于形成碱加成盐的代表性有机胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。应理解，本文所述的化合物还包括它们所含的任何碱性含氮基团的季铵化。在某些实施方案中，通过这种季铵化来获得水溶性或油溶性或可分散性产物。

[0323] 溶剂合物

[0324] 有机化学领域的技术人员将理解，许多有机化合物可以与溶剂形成复合物，这些有机化合物在溶剂中反应或从其中沉淀或结晶。这些复合物被称为“溶剂合物”。例如，与水的复合物被称为“水合物”。溶剂合物在本发明的范围内。

[0325] 有机化学方面的技术人员也将理解，许多有机化合物可以以超过一种的结晶形式存在。例如，结晶形式可以随溶剂合物而变化。因此，考虑所有结晶形式或其药学上可接受的溶剂合物，并且它们在本发明的范围内。

[0326] 在一些实施方案中，本文所述的化合物以溶剂合物形式存在。本公开提供通过施用此类溶剂合物来治疗疾病的方法。本公开进一步提供通过以药物组合物形式施用此类溶

剂合物来治疗疾病的方法。

[0327] 溶剂合物含有化学计量或非化学计量量的溶剂,如水、乙醇等。当溶剂为水时形成水合物,或当溶剂为醇时形成醇化物。本文所述的化合物的溶剂合物可以方便地在本文所述的方法期间制备或形成。此外,本文所提供的化合物可以以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在。一般而言,出于本文所提供的化合物和方法的目的,溶剂化形式被认为等效于非溶剂化形式。

[0328] 异构体/立体异构体

[0329] 也应理解,具有相同分子式但其原子键合的性质或顺序或其原子在空间中的排列不同的化合物被称为“异构体”。其原子在空间中排列不同的异构体被称为“立体异构体”。

[0330] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以几何异构体形式存在。在一些实施方案中,本文所述的化合物具有一个或多个双键。本文所公开的化合物包括所有顺式、反式、顺、反、异侧(entgegen,E)和同侧(zusammen,Z)异构体以及其相应的混合物。考虑本文所公开的化合物的所有几何形式,并且它们在本发明的范围内。

[0331] 在一些实施方案中,本文所公开的化合物具有一个或多个手性中心,并且每个中心以R构型或S构型存在。本文所公开的化合物包括所有非对映异构体、对映异构体和差向异构体形式以及其相应的混合物。考虑本文所公开的化合物的所有非对映异构体、对映异构体和差向异构体形式,并且它们在本发明的范围内。

[0332] 在本文所提供的化合物和方法的另外实施方案中,由单一制备步骤、组合或相互转化产生的对映异构体和/或非对映异构体的混合物可用于本文所述的应用。在一些实施方案中,通过以下方式以单独的立体异构体形式制备本文所述的化合物:将化合物的外消旋混合物与光学活性拆分剂反应以形成非对映异构体化合物对,分离非对映异构体并回收光学纯对映异构体。在一些实施方案中,优选可解离的复合物。在一些实施方案中,非对映异构体具有不同的物理特性(例如,熔点、沸点、溶解度、反应性等),并通过利用这些差异来分离。在一些实施方案中,通过手性色谱法、或者优选地通过基于溶解度差异的分离/拆分技术来分离非对映异构体。在一些实施方案中,然后将光学纯对映异构体连同拆分剂一起回收。

[0333] 互变异构体

[0334] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以互变异构体形式存在。本文所述的化合物包括本文所述的化学式内的所有可能的互变异构体。

[0335] 互变异构体是通过氢原子的迁移,伴随着单键和相邻双键的转换而相互转化的化合物。在可能发生互变异构化的键排列中,将存在互变异构体的化学平衡。考虑本文所公开的化合物的所有互变异构形式,并且它们在本发明的范围内。互变异构体的确切比率取决于几个因素,包括温度、溶剂和pH值。

[0336] 药物组合物

[0337] 在某些实施方案中,以纯化学物质施用本文所述的化合物。在一些实施方案中,将本文所述的化合物与药学上合适的或可接受的载体(本文也称为药学上合适的(或可接受的)赋形剂、生理学上合适的(或可接受的)赋形剂、或生理学上合适的(或可接受的)载体)组合,该载体基于所选的施用途径和标准药学实践来选择,如例如以下文献中所述:Remington:The Science and Practice of Pharmacy(Gennaro,第21版Mack Pub.Co.,

Easton,PA(2005))。

[0338] 因此,本公开提供药物组合物,这些药物组合物包含本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体以及药学上可接受的赋形剂。

[0339] 在某些实施方案中,本文所提供的化合物是基本上纯的,因为它含有少于约5%、或少于约1%、或少于约0.1%的其他有机小分子,如例如在合成方法的一个或多个步骤中产生的未反应的中间体或合成副产物。

[0340] 以适合于要治疗(或预防)的疾病的方式施用药物组合物。施用的适当剂量和合适的持续时间以及频率将由诸如以下因素决定:患者的状况、患者疾病的类型和严重程度、活性成分的特定形式和施用方法。一般而言,适当的剂量和治疗方案提供的组合物的量足以提供治疗和/或预防益处,例如,改善的临床结局(如更频繁的完全或部分缓解、或更长的无病存活期和/或总存活期)或减轻症状严重程度。通常使用实验模型和/或临床试验确定最佳剂量。最佳剂量取决于患者的身体质量、体重或血容量。

[0341] 在一些实施方案中,配制药物组合物用于口服、局部(包括颊和舌下)、直肠、阴道、经皮、肠胃外、肺内、皮内、鞘内和硬膜外以及鼻内施用。肠胃外施用包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。在一些实施方案中,配制药物组合物用于静脉内注射、口服施用、吸入、鼻腔施用、局部施用或眼部施用。在一些实施方案中,配制药物组合物用于口服施用。在某些实施方案中,配制药物组合物用于静脉内注射。在一些实施方案中,将药物组合物配制为片剂、丸剂、胶囊、液体、吸入剂、鼻喷雾溶液、栓剂、混悬剂、凝胶、胶体、分散液、混悬剂、溶液、乳剂、软膏、洗剂、滴眼液或滴耳液。在一些实施方案中,将药物组合物配制为片剂。

[0342] 同位素物质

[0343] 在一些方面,本公开提供了一种化合物,其为本文公开的任何一种化合物的同位素衍生物(例如,同位素标记的化合物)。

[0344] 在一些实施方案中,化合物是表1或表2中所述任何一种化合物的同位素衍生物或其药学上可接受的盐。

[0345] 在一些实施方案中,化合物是表1或表2中所述的任何一种化合物的同位素衍生物。

[0346] 在一些实施方案中,化合物是表1中所述任何一种化合物的同位素衍生物或其药学上可接受的盐。

[0347] 在一些实施方案中,化合物是表1中所述任何一种化合物的同位素衍生物。

[0348] 在一些实施方案中,化合物是表2中所述任何一种化合物的同位素衍生物或其药学上可接受的盐。

[0349] 在一些实施方案中,化合物是表2中所述的任何一种化合物的同位素衍生物。

[0350] 应理解,可以使用多种任何本领域认可的技术制备同位素衍生物。例如,同位素衍生物通常可以通过实施本文所述的方案和/或实施方案中公开的程序,用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。

[0351] 在一些实施方案中,同位素衍生物是氘标记的化合物。

[0352] 在一些实施方案中,同位素衍生物是本文公开的任何一种式化合物的氘标记化合物。

[0353] 在一些实施方案中,化合物是表1或表2中所述任何一种化合物的氘标记化合物或

其药学上可接受的盐。

[0354] 在一些实施方案中,化合物是表1或表2中描述的任何一种化合物的氘标记化合物。

[0355] 在一些实施方案中,化合物是表1中所述任何一种化合物的氘标记化合物或其药学上可接受的盐。

[0356] 在一些实施方案中,化合物是表1中所述的任何一种化合物的氘标记化合物。

[0357] 在一些实施方案中,化合物是表2中所述任何一种化合物的氘标记化合物或其药学上可接受的盐。

[0358] 在一些实施方案中,化合物是表2中所述的任何一种化合物的氘标记化合物。

[0359] 应理解,氘标记的化合物包含氘原子,其氘丰度显著高于0.015%的天然氘丰度。

[0360] 在一些实施方案中,氘标记的化合物对于每个氘原子具有至少3500(在每个氘原子处加入52.5%氘)、至少4000(加入60%氘)、至少4500(加入67.5%氘)、至少5000(加入75%氘)、至少5500(加入82.5%氘)、至少6000(加入90%氘)、至少6333.3(加入95%氘)、至少6466.7(加入97%氘)、至少6600(加入99%氘)、或至少6633.3(加入99.5%氘)的氘丰度因子。如本文所用,术语"氘丰度因子"指氘丰度与天然氘丰度之间的比率。

[0361] 应理解,氘标记的化合物可以使用多种任何本领域认可的技术制备。例如,氘标记的化合物通常可以通过实施本文所述的方案和/或实施例中公开的程序,用氘标记的试剂取代非氘标记的试剂来制备。

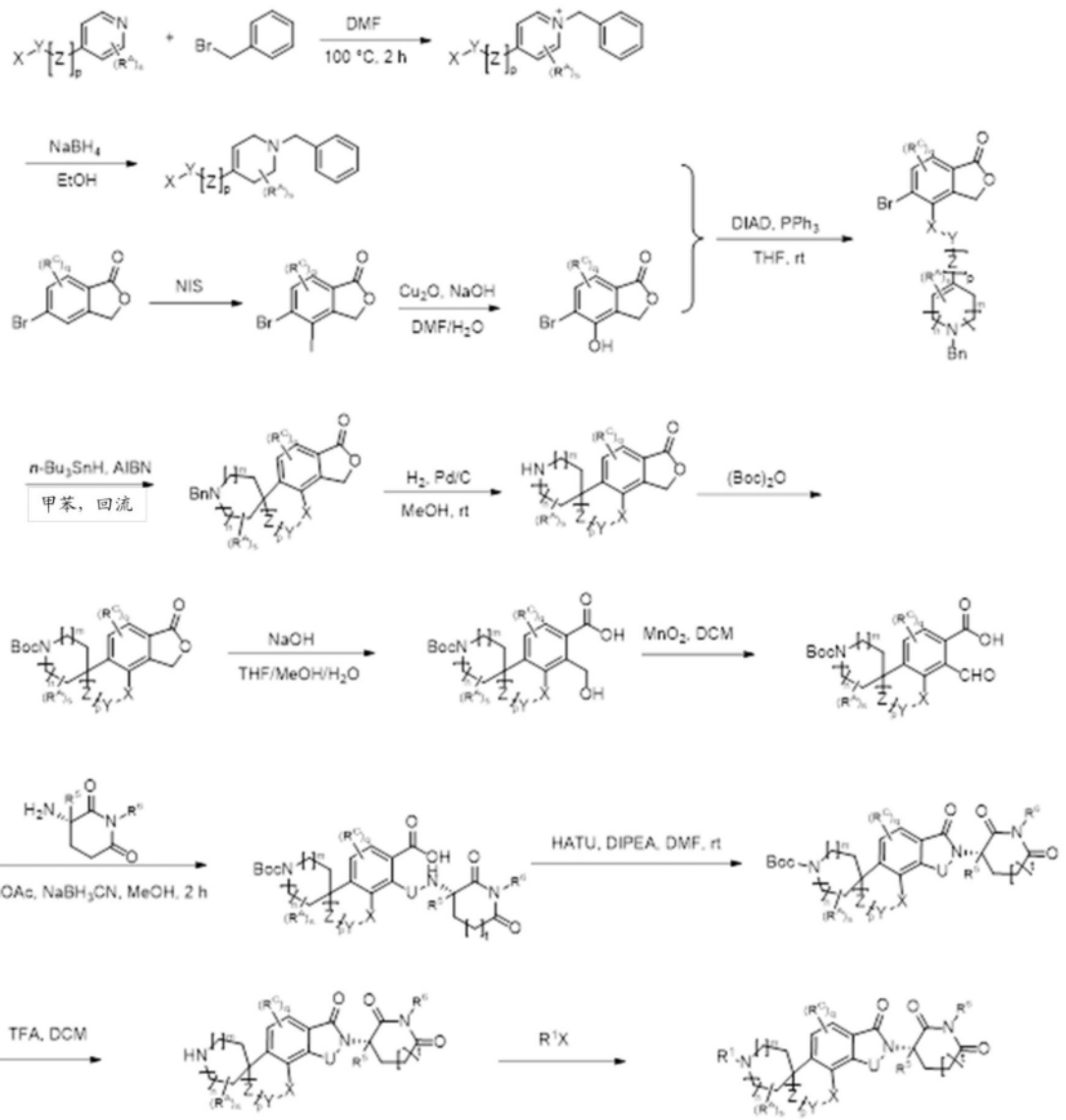
[0362] 包含前述氘原子的本公开化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在本公开的范围内。此外,用氘(即,^{2}H)取代可提供某些治疗优势,因为其具有更高的代谢稳定性,例如增加了体内半衰期或降低了剂量需求。

[0363] 化合物的制备和表征

[0364] 本公开的化合物能以有机合成领域技术人员熟知的许多方法制备。举例而言,本公开的化合物可以使用下文所述的方法、以及有机化学合成领域中已知的合成方法或本领域技术人员所理解的其变化形式来合成。本公开的化合物(即,本申请的化合物(例如,本文所公开的任何式的化合物或任何单个化合物))可以通过遵循以下一般合成方案以及本文所述的示例、方案、程序和/或合成中概述的步骤(例如,实施例中描述的)来合成。

[0365] 一般合成方案

[0366]



[0367] 本领域技术人员能辨别出在公开的化合物(例如,本文所公开的任何式的化合物或任何单个化合物)中是否存在立体中心。因此,本公开包括两种可能的立体异构体(除非在合成中指定),并且不仅包括外消旋化合物,还包括单个对映异构体和/或非对映异构体。当期望化合物呈单一对映异构体或非对映异构体时,可以通过立体定向合成或通过拆分最终产物或任何方便的中间体来获得该化合物。最终产物、中间体或起始材料的拆分可能受到本领域已知的任何合适方法的影响。参见例如,E.L.Eliel,S.H.Wilen以及L.N.Mander的“Stereochemistry of Organic Compounds”(Wiley-lnterscience,1994)。

[0368] 根据本领域技术人员已知的有机合成技术,从可商购的化学品和/或化学文献中描述的化合物开始,制造本文所述的反应中使用的化合物。“可商购的化合物”获得自标准商业来源,包括Acros Organics(Pittsburgh,PA)、Aldrich Chemical(Milwaukee,WI,包括Sigma Chemical和Fluka)、Apin Chemicals Ltd.(Milton Park,UK)、Avocado Research(Lancashire,U.K.)、BDH,Inc.(Toronto,Canada)、Bionet(Cornwall,U.K.)、Chem Service Inc.(West Chester,PA)、Crescent Chemical Co.(Hauppauge,NY)、Eastman Organic Chemicals、Eastman Kodak Company(Rochester,NY)、Fisher Scientific Co.(Pittsburgh,PA)、Fisons Chemicals(Leicestershire,UK)、Frontier Scientific

(Logan,UT)、ICN Biomedicals,Inc.(Costa Mesa,CA)、Key Organics(Cornwall,U.K.)、Lancaster Synthesis(Windham,NH)、Maybridge Chemical Co.Ltd.(Cornwall,U.K.)、Parish Chemical Co.(Orem,UT)、Pfaltz&Bauer,Inc.(Waterbury,CN)、Polyorganix(Houston,TX)、Pierce Chemical Co.(Rockford,IL)、Riedel de Haen AG(Hanover,Germany)、Spectrum Quality Product,Inc.(New Brunswick,NJ)、TCI America(Portland,OR)、Trans World Chemicals,Inc.(Rockville,MD)和Wako Chemicals USA,Inc.(Richmond,VA)。

[0369] 详细描述可用于制备本文所述化合物的反应物的合成或提供描述该制备的文章的参考的合适的参考书和论文包括例如,“Synthetic Organic Chemistry”,John Wiley&Sons,Inc.,New York;S.R.Sandler等人,“Organic Functional Group Preparations,”第2版,Academic Press,New York,1983;H.O.House,“Modern Synthetic Reactions”,第2版,W.A.Benjamin,Inc.Menlo Park,Calif.1972;T.L.Gilchrist,“Heterocyclic Chemistry”,第2版,John Wiley&Sons,New York,1992;J.March,“Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms and Structure”,第4版,Wiley Interscience,New York,1992。详细描述可用于制备本文所述化合物的反应物的合成或提供描述该制备的文章的参考的另外合适的参考书和论文包括例如,Fuhrhop,J.和Penzlin G.“Organic Synthesis:Concepts,Methods,Starting Materials”,第二增订版(1994)John Wiley&Sons ISBN:3 527-29074-5;Hoffman,R.V.“Organic Chemistry,An Intermediate Text”(1996)Oxford University Press,ISBN 0-19-509618-5;Larock,R.C.“Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations”第2版(1999)Wiley-VCH,ISBN:0-471-19031-4;March,J.“Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure”第4版(1992)John Wiley&Sons,ISBN:0-471-60180-2;Otera,J.(编辑)“Modern Carbonyl Chemistry”(2000)Wiley-VCH,ISBN:3-527-29871-1;Patai,S.“Patai’s 1992Guide to the Chemistry of Functional Groups”(1992)Interscience ISBN:0-471-93022-9;Solomons,T.W.G.“Organic Chemistry”第7版(2000)John Wiley&Sons,ISBN:0-471-19095-0;Stowell,J.C.,“Intermediate Organic Chemistry”第2版(1993)Wiley-Interscience,ISBN:0-471-57456-2;“Industrial Organic Chemicals:Starting Materials and Intermediates:An Ullmann’s Encyclopedia”(1999)John Wiley&Sons,ISBN:3-527-29645-X,共8卷;“Organic Reactions”(1942-2000)John Wiley&Sons,共超过55卷;以及“Chemistry of Functional Groups”John Wiley&Sons,共73卷。

[0370] 特定的和类似的反应物任选地通过美国化学学会(the American Chemical Society)的化学文摘社(the Chemical Abstract Service)制备的已知化学品的索引来鉴定,这些索引可在大多数公共图书馆和大学图书馆中以及在线上获得。已知但未列可商购目录的化学品任选地通过常规化学合成机构制备,其中许多标准化学品供应公司(例如,以上列出的那些)提供常规合成服务。本文所述的化合物的药用盐的制备和选择的参考文献是P.H.Stahl和C.G.Wermuth“Handbook of Pharmaceutical Salts”,Verlag Helvetica Chimica Acta,Zurich,2002。

[0371] 分析方法、材料和仪器

[0372] 除非另外指出,否则试剂和溶剂按来自商业供应商的原样使用。质子核磁共振

(NMR)光谱在400MHz下在Bruker或Varian光谱仪上获得。光谱以ppm(δ)给出,并且耦合常数J以赫兹报告。使用四甲基硅烷(TMS)作为内标。使用SHIMADZU LCMS-2020EV或Agilent 1260-6125B LCMS收集液相色谱-质谱(LC/MS)。使用Agilent 1260-6125B LCMS系统(具有二极管阵列检测器和Agilent G6125BA质谱仪)或使用Waters Acquity UPLC系统(具有二极管阵列检测器和Waters 3100质谱仪)测量纯度和低分辨率质谱数据。通过UV波长214nm、220nm、254nm和ESI表征纯度。柱:poroshell120EC-C18 2.7μm 4.6X 100mm;流速0.8mL/min;溶剂A(100/0.1水/甲酸),溶剂B(100乙腈);梯度:保持5% B至0.3min,5%-95%B从0.3至2min,保持95% B至4.8min,95%-5% B从4.8至5.4min,然后保持5% B至6.5min。或者,柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7μm2.1X 50mm;流速0.5mL/min;溶剂A(0.1%甲酸水溶液),溶剂B(乙腈);梯度:保持5% B 0.2min,5%-95% B从0.2至2.0min,保持95% B至3.1min,然后在3.5min保持5% B。

[0373] 示例性生物分析

[0374] 可以用本领域已知的方法和测定来评估本公开的化合物的生物活性。

[0375] 示例性Cereblon结合测定

[0376] 按照制造商的说明书,使用Cereblon Binding Kit(Cisbio,#64BDCRBNPEG)测量与cerebon(CRBN)的结合。简而言之,将连续稀释的化合物与GST标记的野生型人CRBN蛋白、XL665标记的沙利度胺和Europium Cryptate标记的GST抗体一起孵育。通过例如MARS数据分析软件(BMG Labtech)获得时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)测量结果。读数基于对照(0.5%)标准化,通过使用例如GraphPad Prism 8软件进行非线性回归(四参数sigmoid拟合可变斜率)分析计算IC_{50}。

[0377] 示例性免疫印迹

[0378] 在37℃和5% CO_2气氛下,在含10% FBS的适当培养基中培养细胞。

[0379] 裂解细胞,通过SDS-PAGE分离,并转移至PVDF膜(Millipore)。使用例如Odyssey TBS Blocker Buffer(LI-COR)封闭膜。使用例如IRDye 680RD和800CW Dye标记的二抗。使用例如Odyssey CLx成像仪(LI-COR)对清洗后的膜进行扫描。通过Odyssey软件定量Western blot信号的强度。使用的一抗包括:Helios(D8W4X)XP®Rabbit mAb(Cell Signaling Technology,#42427)和GAPDH鼠单克隆抗体(Santa Cruz Biotechnology,sc-47724)。

[0380] 示例性IKZF2 HiBiT测定

[0381] 使用Jurkat-IKZF2-HiBiT(Promega)细胞系通过IKZF2 HiBiT测定来确定IKZF2蛋白的降解。简而言之,将细胞接种在培养基中。在培养基中连续稀释化合物,并将一定体积的稀释化合物加入板的适当孔中。加入化合物后,孵育细胞。在处理结束时,向每个孔中加入Nano-Glo HiBiT Lytic Detection Reagent(Promega),然后在室温下培养板一定时间。使用CALRIOstar读板仪(BMG Labtech)测量发光信号。将读数基于经DMSO处理的孔标准化,并使用GraphPad Prism 8软件通过非线性回归(四参数sigmoid拟合可变斜率,最小二乘拟合且无约束)分析计算IC_{50}。

[0382] 使用方法

[0383] 在某些方面,本公开提供降解受试者中的IKZF2蛋白的方法,其包括向该受试者施用本文所公开的化合物。

[0384] 在某些方面,本公开提供本文所公开的化合物在制备用于降解受试者中的IKZF2蛋白的药物中的用途。

[0385] 在某些方面,本公开提供本文所公开的化合物,其用于降解受试者中的IKZF2蛋白。

[0386] 在某些方面,本公开提供治疗或预防有需要的受试者的疾病或病症的方法,其包括向该受试者施用本文所公开的化合物(例如,以治疗有效量)。

[0387] 在某些方面,本公开提供治疗有需要的受试者的疾病或病症的方法,其包括向该受试者施用本文所公开的化合物(例如,以治疗有效量)。

[0388] 在某些方面,本公开提供本文所公开的化合物在制备用于治疗或预防有需要的受试者的疾病或病症的药物中的用途。

[0389] 在某些方面,本公开提供本文所公开的化合物在制备用于治疗有需要的受试者的疾病或病症的药物中的用途。

[0390] 在某些方面,本公开提供本文所公开的化合物,其用于治疗或预防有需要的受试者的疾病或病症。

[0391] 在某些方面,本公开提供本文所公开的化合物,其用于治疗有需要的受试者的疾病或病症。

[0392] 在某些实施方案中,疾病或病症是IKZF2介导的疾病或病症。

[0393] 在某些实施方案中,疾病或病症是癌症。

[0394] 在某些实施方案中,癌症包括但不限于表A中的一种或多种癌症。

[0395] 表A.

[0396]

肾上腺癌	腺泡细胞癌	听神经瘤	肢端雀斑样痣黑色素瘤
肢端汗腺瘤	急性嗜酸细胞性白血病	急性红白血病	急性淋巴母细胞性白血病
急性巨核细胞性白血病	急性单核细胞性白血病	急性早幼粒细胞白血病	腺癌
腺样囊性癌	腺瘤	牙源性腺瘤样肿瘤	腺鳞癌

[0397]

脂肪组织肿瘤	肾上腺皮质癌	成人 T 细胞白血病/淋巴瘤	侵袭性 NK 细胞白血病
AIDS 相关淋巴瘤	腺泡状横纹肌肉瘤	肺泡软组织肉瘤	成釉细胞性纤维瘤
间变性大细胞淋巴瘤	间变性甲状腺癌	血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤	血管肌脂瘤
血管肉瘤	星形细胞瘤	非典型畸胎样横纹肌样瘤	B 细胞慢性淋巴细胞性白血病
B 细胞前淋巴细胞性白血病	B 细胞淋巴瘤	基底细胞癌	胆道癌
膀胱癌	胚细胞瘤	骨癌	Brenner 肿瘤
棕色肿瘤	伯基特淋巴瘤	乳腺癌	脑癌
癌症	原位癌	癌肉瘤	软骨肿瘤
牙骨质瘤	髓样肉瘤	软骨瘤	脊索瘤
绒毛膜癌	脉络丛乳头状瘤	肾透明细胞肉瘤	颅咽管瘤
皮肤 T 细胞淋巴瘤	子宫颈癌	结直肠癌	Degos 病
促纤维增生性小圆细胞肿瘤	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	胚胎发育不良神经上皮肿瘤	无性细胞瘤
胚胎癌	内分泌腺肿瘤	内胚窦瘤	肠病相关 T 细胞淋巴瘤
食道癌	寄生胎	纤维瘤	纤维肉瘤
滤泡性淋巴瘤	滤泡性甲状腺癌	星形胶质细胞瘤	胃肠癌
生殖细胞瘤	妊娠性绒毛膜癌	巨细胞纤维母细胞瘤	骨巨细胞瘤
神经胶质肿瘤	多形性胶质母细胞瘤	神经胶质瘤	脑胶质瘤病
胰高血糖素瘤	性腺母细胞瘤	颗粒性细胞肿瘤	卵巢两性母细胞瘤
胆囊癌	胃癌	毛细胞白血病	血管母细胞瘤

[0398]

头颈癌	血管外皮细胞瘤	血液学癌症	肝母细胞瘤
肝脾 T 细胞淋巴瘤	霍奇金淋巴瘤	非霍奇金淋巴瘤	侵袭性小叶癌
肠癌	肾癌	喉癌	恶性雀斑样痣
致死性中线癌	白血病	间质细胞瘤	脂肪肉瘤
肺癌	淋巴管瘤	淋巴管肉瘤	淋巴上皮瘤
淋巴瘤	急性淋巴细胞性白血病	急性骨髓性白血病	慢性淋巴细胞白血病
肝癌	小细胞肺癌	非小细胞肺癌	MALT 淋巴瘤
恶性纤维组织细胞瘤	恶性周围神经鞘肿瘤	恶性 triton 肿瘤	套细胞淋巴瘤
边缘区 B 细胞淋巴瘤	肥大细胞白血病	纵膈生殖细胞肿瘤	乳腺髓样癌
甲状腺髓样癌	髓母细胞瘤	黑色素瘤	脑膜瘤
默克尔细胞癌	间皮瘤	转移性尿路上皮癌	混合性苗勒管肿瘤
粘液性肿瘤	多发性骨髓瘤	肌肉组织肿瘤	蕈样肉芽肿
粘液样脂肪肉瘤	粘液瘤	粘液肉瘤	鼻咽癌
神经鞘瘤	神经母细胞瘤	神经纤维瘤	神经瘤
结节性黑色素瘤	眼癌	少突星形细胞瘤	少突神经胶质瘤
嗜酸细胞瘤	视神经鞘脑膜瘤	视神经肿瘤	口腔癌
骨肉瘤	卵巢癌	肺上沟瘤	甲状腺乳头状癌
副神经节瘤	松果体母细胞瘤	松果体细胞瘤	脑垂体瘤
脑下垂体腺瘤	脑下垂体瘤	浆细胞瘤	多胚胎瘤
前体 T 淋巴母细胞性淋巴瘤	原发性中枢神经系统淋巴瘤	原发性积液淋巴瘤	原发性腹膜癌
前列腺癌	胰腺癌	咽癌	腹膜假粘液瘤
肾细胞癌	肾髓质癌	视网膜母细胞瘤	横纹肌瘤

[0399]

横纹肌肉瘤	Richter 转变	直肠癌	恶性肉瘤
神经鞘瘤病	精原细胞瘤	支持细胞瘤	性索-性腺间质瘤
印戒细胞癌	皮肤癌	蓝色小圆细胞肿瘤	小细胞癌
软组织肉瘤	生长抑素瘤	煤烟疣	脊柱肿瘤
脾边缘区淋巴瘤	鳞状细胞癌	滑膜肉瘤	Sezary 病
小肠癌	鳞状细胞癌	胃癌	T 细胞淋巴瘤
睾丸癌	泡膜细胞瘤	甲状腺癌	移行细胞癌
喉癌	脐尿管癌	泌尿生殖系统癌症	尿路上皮癌
葡萄膜黑色素瘤	子宫癌	疣状癌	视觉通路神经胶质瘤
外阴癌	阴道癌	华氏巨球蛋白血症	Warthin 肿瘤
Wilms 肿瘤			

[0400] 在某些实施方案中,癌症是实体瘤。在某些实施方案中,癌症是血液学癌症。示例性血液学癌症包括但不限于表B中所列的癌症。在某些实施方案中,血液学癌症为急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病(包括B细胞慢性淋巴细胞性白血病)或急性髓细胞性白血病。

[0401] 表B.

[0402]

急性淋巴细胞性白血病(ALL)	急性嗜酸性粒细胞白血病
急性髓细胞性白血病(AML)	急性红白血病
慢性淋巴细胞性白血病(CLL)	急性淋巴母细胞性白血病
小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)	急性巨核细胞性白血病
多发性骨髓瘤(MM)	急性单核细胞性白血病
霍奇金淋巴瘤(HL)	急性前骨髓细胞白血病
非霍奇金淋巴瘤(NHL)	急性骨髓性白血病
套细胞淋巴瘤(MCL)	B 细胞前淋巴细胞性白血病
边缘区 B 细胞淋巴瘤	B 细胞淋巴瘤

[0403]

脾脏边缘区淋巴瘤	MALT 淋巴瘤
滤泡性淋巴瘤(FL)	前体 T-淋巴母细胞性淋巴瘤
华氏巨球蛋白血症(WM)	T 细胞淋巴瘤
弥漫性大型 B 细胞淋巴癌(DLBCL)	肥大细胞白血病
边缘区淋巴瘤(MZL)	成人 T 细胞白血病/淋巴瘤
毛细胞白血病(HCL)	侵袭性 NK 细胞白血病
伯基特淋巴瘤(BL)	血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤
Richter 转变	

[0404] 在某些实施方案中,疾病或病症为T细胞白血病或T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤、髓细胞性白血病、非小细胞肺癌(NSCLC)、黑色素瘤、三阴性乳腺癌(TNBC)、鼻咽癌(NPC)、微卫星稳定结直肠癌(mssCRC)、胸腺瘤、类癌或胃肠间质瘤(GIST)。

[0405] 在某些实施方案中,受试者是哺乳动物。

[0406] 在某些实施方案中,受试者是人。

[0407] 定义

[0408] 除非有相反说明,否则如说明书和所附权利要求中所用,以下术语具有下文所示的含义。

[0409] 化学定义

[0410] 下面将更详细地描述特定官能团和化学术语的定义。根据化学与物理手册(Handbook of Chemistry and Physics)第75版内封面的元素周期表(CAS版)来鉴定化学元素,并且一般按照其中所述定义特定官能团。此外,有机化学的一般原理以及特定的功能部分和反应性描述于以下文献中:Thomas Sorrell,Organic Chemistry,University Science Books,Sausalito,1999;Smith和March,March's Advanced Organic Chemistry,第5版,John Wiley&Sons,Inc.,New York,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers,Inc.,New York,1989;以及Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,第3版,Cambridge University Press,Cambridge,1987。

[0411] 本文所述的化合物可以包含一个或多个不对称中心,因此可以以各种异构体形式(例如,对映异构体和/或非对映异构体)存在。例如,本文所述的化合物可以呈单个对映异构体、非对映异构体或几何异构体的形式,或可以呈立体异构体的混合物(包括外消旋混合物和富集一种或多种立体异构体的混合物)的形式。可以通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离异构体,这些方法包括手性高压液相色谱(HPFC)以及手性盐的形成和结晶;或者可以通过不对称合成来制备优选的异构体。参见例如,Jacques等人,Enantiomers,Racemates and Resolutions(Wiley Interscience,New York,1981);Wilen等人,Tetrahedron 33:2725(1977);Eliel,Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962);以及Wilen,Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions第268页(E.F.Eliel编辑,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 1972)。

[0412] 本发明另外涵盖呈基本上不含其他异构体的单个异构体形式以及可替代地呈各种异构体的混合物形式的本文所述的化合物。

[0413] 当列出一系列值时,旨在涵盖该范围内的每个值和子范围。例如,"C_{1-6}烷基"旨在

涵盖C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}、C_{1-3}、C_{1-2}、C_{2-6}、C_{2-5}、C_{2-4}、C_{2-3}、C_{3-6}、C_{3-5}、C_{3-4}、C_{4-6}、C_{4-5}和C_{5-6}烷基。

[0414] 以下术语旨在具有下文呈现的含义,并且有助于理解本发明的描述和预期范围。在描述可包括化合物、含有此类化合物的药物组合物以及使用此类化合物和组合物的方法的发明时,除非另有说明,否则以下术语(如果存在的话)具有以下含义。还应理解,当在本文中描述时,下面定义的任何部分都可以被多种取代基取代,并且各自的定义旨在将这些经取代的部分包括在其下文所述的范围内。除非另有说明,否则术语"经取代的"应如下文所阐述地定义。应进一步理解,术语"基团(group)"和"基(radical)"在本文中使用时可被认为是可互换的。冠词"一个/一种"可以在本文中用于指该冠词的一个/一种或多于一个/一种(例如,至少一个/一种)语法宾语。举例来说,"一种类似物"意指一种类似物或多于一种类似物。

[0415] 如本文所用的"烷基"是指具有1至20个碳原子的直链或支链饱和烃基的基团("C_{1-20}烷基")。在某些实施方案中,烷基具有1至12个碳原子("C_{1-12}烷基")。在某些实施方案中,烷基具有1至10个碳原子("C_{1-10}烷基")。在某些实施方案中,烷基具有1至9个碳原子("C_{1-9}烷基")。在某些实施方案中,烷基具有1至8个碳原子("C_{1-8}烷基")。在某些实施方案中,烷基具有1至7个碳原子("C_{1-7}烷基")。在某些实施方案中,烷基具有1至6个碳原子("C_{1-6}烷基",其在本文中也称为"低级烷基")。在某些实施方案中,烷基具有1至5个碳原子("C_{1-5}烷基")。在某些实施方案中,烷基具有1至4个碳原子("C_{1-4}烷基")。在某些实施方案中,烷基具有1至3个碳原子("C_{1-3}烷基")。在某些实施方案中,烷基具有1至2个碳原子("C_{1-2}烷基")。在某些实施方案中,烷基具有1个碳原子("C_1烷基")。C_{1-6}烷基的示例包括甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、异丁基(C_4)、正戊基(C_5)、3-戊基(C_5)、戊基(C_5)、新戊基(C_5)、3-甲基-2-丁基(C_5)、叔戊基(C_5)和正己基(C_6)。烷基的另外示例包括正庚基(C_7)、正辛基(C_8)等。除非另有说明,否则烷基的每个示例独立地任选地被取代,即是未取代的("未取代的烷基")或被以下取代("经取代的烷基"):一个或多个取代基,例如,1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基。在某些实施方案中,烷基是未取代的C_{1-10}烷基(例如,$-CH_3$)。在某些实施方案中,烷基是经取代的C_{1-10}烷基。常见的烷基缩写包括Me($-CH_3$)、Et($-CH_2CH_3$)、i-Pr($-CH(CH_3)_2$)、n-Pr($-CH_2CH_2CH_3$)、n-Bu($-CH_2CH_2CH_2CH_3$)或i-Bu($-CH_2CH(CH_3)_2$)。

[0416] 如本文所用的"亚烷基"是指其中两个氢被除去以提供二价基团的烷基。当为特定的"亚烷基"提供碳的范围或数目时,应理解,该范围或数目是指线性碳二价链中碳的范围或数目。"亚烷基"可以被一个或多个如本文所述的取代基取代或是未取代的。示例性未取代的二价亚烷基包括但不限于亚甲基($-CH_2-$)、亚乙基($-CH_2CH_2-$)、亚丙基($-CH_2CH_2CH_2-$)、亚丁基($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)、亚戊基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$)、亚己基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$)等。示例性经取代的二价亚烷基(例如,被一个或多个烷基(甲基)取代)包括但不限于经取代的亚甲基($-CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2-$)、经取代的亚乙基($-CH(CH_3)CH_2-$、$-CH_2CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2CH_2-$、$-CH_2C(CH_3)_2-$)、经取代的亚丙基($-CH(CH_3)CH_2CH_2-$、$-CH_2CH(CH_3)CH_2-$、$-CH_2CH_2CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$、$-CH_2C(CH3)_2CH_2-$、$-CH_2CH_2C(CH_3)_2-$)等。

[0417] 如本文所用的"烯基"是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳-碳双键(例如,1、2、3或4个碳-碳双键)和任选地一个或多个碳-碳三键(例如,1、2、3或4个碳-碳三键)的直链或

支链烃基的基团(“C_{2-20}烯基”)。在某些实施方案中,烯基不含有任何三键。在某些实施方案中,烯基具有2至10个碳原子(“C_{2-10}烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2至9个碳原子(“C_{2-9}烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2至8个碳原子(“C_{2-8}烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2至7个碳原子(“C_{2-7}烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2至6个碳原子(“C_{2-6}烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2至5个碳原子(“C_{2-5}烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2至4个碳原子(“C_{2-4}烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2至3个碳原子(“C_{2-3}烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有2个碳原子(“C_2烯基”)。一个或多个碳-碳双键可以是内部的(如在2-丁烯基中)或末端的(如在1-丁烯基中)。C_{2-4}烯基的示例包括乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)等。C_{2-6}烯基的示例包括上述C_{2-4}烯基以及戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)、己烯基(C_6)等。烯基的另外示例包括庚烯基(C_7)、辛烯基(C_8)、辛三烯基(C_8)等。除非另有说明,否则烯基的每个示例独立地任选地被取代,即是未取代的(“未取代的烯基”)或被以下取代(“经取代的烯基”):一个或多个取代基,例如,1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基。在某些实施方案中,烯基是未取代的C_{2-10}烯基。在某些实施方案中,烯基是取代的C_{2-10}烯基。

[0418] 如本文所用的“亚烯基”是指其中两个氢被除去以提供二价基团的烯基。当为特定的“亚烯基”提供碳的范围或数目时,应理解,该范围或数目是指线性碳二价链中碳的范围或数目。“亚烯基”可以被一个或多个如本文所述的取代基取代或是未取代的。示例性未取代的二价亚烯基包括但不限于亚乙烯基(-CH=CH-)和亚丙烯基(例如,-CH=$CHCH_2$-、-CH_2-CH=CH-)。示例性经取代的二价亚烯基(例如,被一个或多个烷基(甲基)取代)包括但不限于经取代的乙烯(-C(CH_3)=CH-、-CH=C(CH_3)-)、经取代的丙烯(例如,-C(CH_3)=$CHCH_2$-、-CH=C(CH_3)CH_2-、-CH=CHCH(CH_3)-、-CH=CHC(CH_3)$_2$-、-CH(CH_3)-CH=CH-、-C(CH_3)$_2$-CH=CH-、-CH_2-C(CH_3)=CH-、-CH_2-CH=C(CH_3)-)基团等。

[0419] 如本文所用的“炔基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳-碳三键(例如,1、2、3或4个碳-碳三键)和任选地一个或多个碳-碳双键(例如,1、2、3或4个碳-碳双键)的直链或支链烃基的基团(“C_{2-20}炔基”)。在某些实施方案中,炔基不含有任何双键。在某些实施方案中,炔基具有2至10个碳原子(“C_{2-10}炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2至9个碳原子(“C_{2-9}炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2至8个碳原子(“C_{2-8}炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2至7个碳原子(“C_{2-7}炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2至6个碳原子(“C_{2-6}炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2至5个碳原子(“C_{2-5}炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2至4个碳原子(“C_{2-4}炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2至3个碳原子(“C_{2-3}炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有2个碳原子(“C_2炔基”)。一个或多个碳-碳三键可以是内部的(如在2-丁炔基中)或末端的(如在1-丁炔基中)。C_{2-4}炔基的示例包括而不限于乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)等。C_{2-6}烯基的示例包括上述C_{2-4}炔基以及戊炔基(C_5)、己炔基(C_6)等。炔基的另外示例包括庚炔基(C_7)、辛炔基(C_8)等。除非另有说明,否则炔基的每个示例独立地任选地被取代,即是未取代的(“未取代的炔基”)或被以下取代(“经取代的炔基”):一个或多个取代基,例如,1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基。在某些实施方案中,炔基是未取代的C_{2-10}炔基。在某些实施方案中,炔基是经取代的C_{2-10}炔基。

[0420] 如本文所用的“亚炔基”是指其中两个氢被除去以提供二价基团的炔基。当为特定

的“亚炔基”提供碳的范围或数目时，应理解，该范围或数目是指线性碳二价链中碳的范围或数目。“亚炔基”可以被一个或多个如本文所述的取代基取代或是未取代的。示例性二价亚炔基包括但不限于经取代的或未取代的亚乙炔基、经取代的或未取代的亚丙炔基等。

[0421] 如本文所用的术语“杂烷基”是指在母链中进一步包含1个或多个(例如，1、2、3或4个)杂原子(例如，氧、硫、氮、硼、硅、磷)的如本文所定义的烷基，其中该一个或多个杂原子插入母碳链内相邻碳原子之间和/或一个或多个杂原子插入碳原子和母体分子之间，即，插入附接点之间。在某些实施方案中，杂烷基是指具有1至10个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-10}烷基”)。在某些实施方案中，杂烷基是具有1至9个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-9}烷基”)。在某些实施方案中，杂烷基是具有1至8个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-8}烷基”)。在某些实施方案中，杂烷基是具有1至7个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-7}烷基”)。在某些实施方案中，杂烷基是具有1至6个碳原子和1、2或3个杂原子的基团(“杂C_{1-6}烷基”)。在某些实施方案中，杂烷基是具有1至5个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-5}烷基”)。在某些实施方案中，杂烷基是具有1至4个碳原子和/或2个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-4}烷基”)。在某些实施方案中，杂烷基是具有1至3个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-3}烷基”)。在某些实施方案中，杂烷基是具有1至2个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-2}烷基”)。在某些实施方案中，杂烷基是具有1个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C_1烷基”)。在某些实施方案中，杂烷基是具有2至6个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂C_{2-6}烷基”)。除非另有说明，否则杂烷基的每个例子独立地是未取代的(“未取代的杂烷基”)或被一个或多个取代基取代(“经取代的杂烷基”)。在某些实施方案中，杂烷基是未取代的杂C_{1-10}烷基。在某些实施方案中，杂烷基是经取代的杂C_{1-10}烷基。

[0422] 如本文所用的术语“杂烯基”是指包含一个或多个(例如，1、2、3或4个)杂原子(例如，氧、硫、氮、硼、硅、磷)的如本文所定义的烯基，其中该一个或多个杂原子插入母碳链内相邻碳原子之间和/或一个或多个杂原子插入碳原子和母体分子之间，即，插入附接点之间。在某些实施方案中，杂烯基是指具有2至10个碳原子、至少一个双键和1、2、3或4个杂原子的基团(“杂C_{2-10}烯基”)。在某些实施方案中，杂烯基具有2至9个碳原子、至少一个双键和1、2、3或4个杂原子(“杂C_{2-9}烯基”)。在某些实施方案中，杂烯基具有2至8个碳原子、至少一个双键和1、2、3或4个杂原子(“杂C_{2-8}烯基”)。在某些实施方案中，杂烯基具有2至7个碳原子、至少一个双键和1、2、3或4个杂原子(“杂C_{2-7}烯基”)。在某些实施方案中，杂烯基具有2至6个碳原子、至少一个双键和1、2或3个杂原子(“杂C_{2-6}烯基”)。在某些实施方案中，杂烯基具有2至5个碳原子、至少一个双键和1或2个杂原子(“杂C_{2-5}烯基”)。在某些实施方案中，杂烯基具有2至4个碳原子、至少一个双键和1或2个杂原子(“杂C_{2-4}烯基”)。在某些实施方案中，杂烯基具有2至3个碳原子、至少一个双键和1个杂原子(“杂C_{2-3}烯基”)。在某些实施方案中，杂烯基具有2至6个碳原子、至少一个双键和1或2个杂原子(“杂C_{2-6}烯基”)。除非另有说明，否则杂烯基的每个例子独立地是未取代的(“未取代的杂烯基”)或被一个或多个取代基取代(“经取代的杂烯基”)。在某些实施方案中，杂烯基是未取代的杂C_{2-10}烯基。在某些实施方案中，杂烯基是经取代的杂C_{2-10}烯基。

[0423] 如本文所用的术语“杂炔基”是指包含一个或多个(例如，1、2、3或4个)杂原子(例如，氧、硫、氮、硼、硅、磷)的如本文所定义的炔基，其中该一个或多个杂原子插入母碳链内

相邻碳原子之间和/或一个或多个杂原子插入碳原子和母体分子之间,即,插入附接点之间。在某些实施方案中,杂炔基是指具有2至10个碳原子、至少一个三键和1、2、3或4个杂原子的基团(“杂C_{2-10}炔基”)。在某些实施方案中,杂炔基具有2至9个碳原子、至少一个三键和1、2、3或4个杂原子(“杂C_{2-9}炔基”)。在某些实施方案中,杂炔基具有2至8个碳原子、至少一个三键和1、2、3或4个杂原子(“杂C_{2-8}炔基”)。在某些实施方案中,杂炔基具有2至7个碳原子、至少一个三键和1、2、3或4个杂原子(“杂C_{2-7}炔基”)。在某些实施方案中,杂炔基具有2至6个碳原子、至少一个三键和1、2或3个杂原子(“杂C_{2-6}炔基”)。在某些实施方案中,杂炔基具有2至5个碳原子、至少一个三键和1或2个杂原子(“杂C_{2-5}炔基”)。在某些实施方案中,杂炔基具有2至4个碳原子、至少一个三键和1或2个杂原子(“杂C_{2-4}炔基”)。在某些实施方案中,杂炔基具有2至3个碳原子、至少一个三键和1个杂原子(“杂C_{2-3}炔基”)。在某些实施方案中,杂炔基具有2至6个碳原子、至少一个三键和1或2个杂原子(“杂C_{2-6}炔基”)。除非另有说明,否则杂炔基的每个例子独立地是未取代的(“未取代的杂炔基”)或被一个或多个取代基取代(“经取代的杂炔基”)。在某些实施方案中,杂炔基是未取代的杂C_{2-10}炔基。在某些实施方案中,杂炔基是经取代的杂C_{2-10}炔基。

[0424] 与如上文所定义的“亚烷基”、“亚烯基”和“亚炔基”类似,如本文所用的“杂亚烷基”、“杂亚烯基”和“杂亚炔基”分别是指杂烷基、杂烯基和杂炔基的二价基团。当为特定的“杂亚烷基”、“杂亚烯基”和“杂亚炔基”提供碳的范围或数目时,应理解,该范围或数目是指线性二价链中碳的范围或数目。“杂亚烷基”、“杂亚烯基”和“杂亚炔基”可以被一个或多个如本文所述的取代基取代或是未取代的。

[0425] “芳基”是指单环或多环(例如,双环或三环)4n+2芳环体系(例如,在环状阵列中共用6、10或14个π电子)的基团,该芳环体系中提供有6-14个环碳原子和零个杂原子(“C_{6-14}芳基”)。在一些实施方案中,芳基具有六个环碳原子(“C_6芳基”;例如苯基)。在一些实施方案中,芳基具有十个环碳原子(“C_{10}芳基”;例如,萘基,如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基具有十四个环碳原子(“C_{14}芳基”;例如蒽基)。

[0426] 典型的芳基包括但不限于衍生自以下的基团:醋蒽烯(aceanthrylene)、苊烯(acenaphthylene)、醋菲烯(acephenanthrylene)、蒽、蒀、苯、 、晕苯、荧蒽、芴、并六苯(hexacene)、六苯(hexaphene)、己烯(hexalene)、as-二环戊二烯并苯、s-二环戊二烯并苯、茚满、茚、萘、并八苯(octacene)、八苯(octaphene)、辛搭烯(octalene)、卵苯、戊-2,4-二烯、并五苯、戊搭烯、五苯、苝、非那烯、菲、芘、七曜烯、苉、吡蒽、茹(rubicene)、三亚苯基和三萘。特定芳基包括苯基、萘基、茚基和四氢萘基。除非另有说明,否则芳基的每个例子独立地任选地被取代,即是未取代的(“未取代的芳基”)或被一个或多个取代基取代(“经取代的芳基”)。在某些实施方案中,芳基是未取代的C_{6-14}芳基。在某些实施方案中,芳基是经取代的C_{6-14}芳基。

[0427] 如本文所用的“亚芳基”是指其中两个氢被除去以提供二价基团的芳基。当为特定的“亚芳基”提供碳的范围或数目时,应理解,该范围或数目是指芳基中碳的范围或数目。“亚芳基”可以被一个或多个如本文所述的取代基取代或是未取代的。

[0428] “杂芳基”是指5至14元单环或多环4n+2芳环体系(例如,在环状阵列中共用6、10或14个π电子)的基团,该芳环体系中提供有环碳原子和1-8个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5至14元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中,在化合价允

许时,附接点可以是碳或氮原子。杂芳基双环环体系可以在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。

[0429] “杂芳基”还包括其中如上文所定义的杂芳基与一个或多个芳基稠合的环体系,其中附接点在杂芳基或一个或多个芳基上,并且在这样的情况下,环成员的数目表示稠合的(芳基/杂芳基)环体系中环成员的总数目。当在这样的情况下指示取代时,除非另有说明,否则取代可以发生在杂芳基或一个或多个芳基上。其中一个环不含杂原子的双环杂芳基(例如,吲哚基、喹啉基、咔唑基等),附接点可以在任一环上,即携带杂原子的环(例如,2-吲哚基)或不含杂原子的环(例如,5-吲哚基)。

[0430] 在某些实施方案中,杂芳基是具有提供于芳环体系中的环碳原子和1-4个环杂原子的5至10元芳环体系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5至10元杂芳基”)。在某些实施方案中,杂芳基是具有提供于芳环体系中的环碳原子和1-4个环杂原子的5至9元芳环体系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5至9元杂芳基”)。在某些实施方案中,杂芳基是具有提供于芳环体系中的环碳原子和1-4个环杂原子的5至8元芳环体系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5至8元杂芳基”)。在某些实施方案中,杂芳基是具有提供于芳环体系中的环碳原子和1-4个环杂原子的5至6元芳环体系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5至6元杂芳基”)。在某些实施方案中,5至6元杂芳基具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的环杂原子。在某些实施方案中,5至6元杂芳基具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的环杂原子。在某些实施方案中,5至6元杂芳基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。除非另有说明,否则杂芳基的每个例子独立地任选地被取代,即是未取代的(“未取代的杂芳基”)或被一个或多个取代基取代(“经取代的杂芳基”)。在某些实施方案中,杂芳基是未取代的5至14元杂芳基。在某些实施方案中,杂芳基是经取代的5至14元杂芳基。

[0431] 含有一个杂原子的示例性5元杂芳基包括而不限于吡咯基、呋喃基和噻吩基。含有两个杂原子的示例性5元杂芳基包括而不限于咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。含有三个杂原子的示例性5元杂芳基包括而不限于三唑基、噁二唑基和噻二唑基。含有四个杂原子的示例性5元杂芳基包括而不限于四唑基。含有一个杂原子的示例性6元杂芳基包括而不限于吡啶基。含有两个杂原子的示例性6元杂芳基包括而不限于哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。含有三个或四个杂原子的示例性6元杂芳基分别包括而不限于三嗪基和四嗪基。含有一个杂原子的示例性7元杂芳基包括而不限于氮杂䓬基(azepinyl)、氧杂䓬基(oxepinyl)和硫杂䓬基(thiepinyl)。示例性5,6-双环杂芳基包括而不限于吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吲哚嗪基和嘌呤基。示例性6,6-双环杂芳基包括而不限于萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。

[0432] 如本文所用的“亚杂芳基”是指其中两个氢被除去以提供二价基团的杂芳基。当为特定的“亚杂芳基”提供环成员的范围或数目时,应理解,该范围或数目是指杂芳基中环成员的数目。“亚杂芳基”可以被一个或多个如本文所述的取代基取代或是未取代的。

[0433] “碳环基”是指在非芳环体系中具有3至12个环碳原子(“C_{3-12}碳环基”)和零个杂原子的非芳环烃基的基团。在某些实施方案中,碳环基具有3至10个环碳原子(“C_{3-10}碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基具有3至8个环碳原子(“C_{3-8}碳环基”)。在某些实施方案中,

碳环基具有3至6个环碳原子(“C_{3-6}碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基具有5至12个环碳原子(“C_{5-12}碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基具有5至10个环碳原子(“C_{5-10}碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基具有5至8个环碳原子(“C_{5-8}碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基具有5或6个环碳原子(“C_{5-6}碳环基”)。示例性C_{3-6}碳环基包括而不限于环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)等。示例性C_{3-8}碳环基包括而不限于上述C_{3-6}碳环基以及环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、双环[2.2.1]庚基(C_7)、双环[2.2.2]辛基(C_8)等。示例性C_{3-10}碳环基包括而不限于上述C_{3-8}碳环基以及环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})、螺[4.5]癸基(C_{10})等。

[0434] 在某些实施方案中,“碳环基”是具有3至12个环碳原子的单环饱和碳环基(“C_{3-12}碳环基”)。在某些实施方案中,“碳环基”是具有3至10个环碳原子的单环饱和碳环基(“C_{3-10}碳环基”)。在某些实施方案中,“碳环基”是具有3至8个环碳原子的单环饱和碳环基(“C_{3-8}碳环基”)。在某些实施方案中,“碳环基”是具有3至6个环碳原子的单环饱和碳环基(“C_{3-6}碳环基”)。在某些实施方案中,“碳环基”是具有5至12个环碳原子的单环饱和碳环基(“C_{5-12}碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基具有5至10个环碳原子(“C_{5-10}碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基具有5至8个环碳原子(“C_{5-8}碳环基”)。在某些实施方案中,“碳环基”是具有5或6个环碳原子的单环饱和碳环基(“C_{5-6}碳环基”)。C_{5-6}碳环基的示例包括环戊基(C_5)和环己基(C_5)。C_{3-6}碳环基的示例包括上述C_{5-6}碳环基以及环丙基(C_3)和环丁基(C_4)。C_{3-8}碳环基的示例包括上述C_{3-6}碳环基以及环庚基(C_7)和环辛基(C_8)。除非另有说明,否则碳环基的每个例子独立地是未取代的(“未取代的碳环基”)或被一个或多个取代基取代(“经取代的碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基是未取代的C_{3-12}碳环基。在某些实施方案中,碳环基是经取代的C_{3-12}碳环基。

[0435] 如前述示例所示,在某些实施方案中,碳环基是单环(“单环碳环基”)或含有稠合、桥连或螺环体系的多环(“多环碳环基”),并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。除非另有说明,否则碳环基的每个例子独立地任选地被取代,即是未取代的(“未取代的碳环基”)或被一个或多个取代基取代(“经取代的碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基是未取代的C_{3-12}碳环基。在某些实施方案中,碳环基是经取代的C_{3-12}碳环基。

[0436] “稠合碳环基”或“稠合碳环”是指如下环体系,其中如上文所定义的碳环基与一个或多个如上文所定义的碳环基稠合,即共用两个共同原子(因此,共用一个共同键),其中附接点在任一个稠环上。在这样的情况下,碳的数目表示稠环体系中碳的总数。当表示取代时,除非另有说明,否则取代可以发生在任一稠环上。

[0437] “螺碳环基”或“螺碳环”是指如下环体系,其中如上文所定义的碳环基与一个或多个如上文所定义的碳环基形成螺环结构,即共用一个共同原子,其中附接点在嵌入有螺环结构的碳环基环上。在这样的情况下,碳的数目表示嵌入有螺环结构的碳环基环的碳的总数。当表示取代时,除非另有说明,否则取代可以发生在嵌入有螺环结构的碳环基环上。

[0438] “桥连碳环基”或“桥连碳环”是指如下环体系,其中如上文所定义的碳环基与一个或多个如上文所定义的碳环基形成桥连结构,即共用超过两个原子(因此,共用超过一个键),其中附接点在嵌入有桥连结构的任一个碳环基环上。在这样的情况下,碳的数目表示

嵌入有桥连结构的碳环基环的碳的总数。当表示取代时,除非另有说明,否则取代可以发生在嵌入有桥连结构的任何碳环基环上。

[0439] 如本文所用的“碳亚环基”是指其中两个氢被除去以提供二价基团的碳环基。二价基团可以存在于碳亚环基的不同原子或同一原子上。当为特定的“碳环基”提供碳的范围或数目时,应理解,该范围或数目是指碳环基中碳的范围或数目。“碳环基”可以被一个或多个如本文所述的取代基取代或是未取代的。

[0440] “杂环基”是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的3至12元非芳环体系的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“3至12元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基中,在化合价允许时,附接点可以是碳或氮原子。含有一个杂原子的示例性3元杂环基包括而不限于氮杂环丙烷基(azirdinyl)、氧杂环丙烷基(oxiranyl)、硫杂环丙烷基(thiorenyl)。含有一个杂原子的示例性4元杂环基包括而不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。含有一个杂原子的示例性5元杂环基包括而不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。含有两个杂原子的示例性5元杂环基包括而不限于二氧戊环基、氧硫呋喃基、二硫呋喃基和噁唑烷-2-酮。含有三个杂原子的示例性5元杂环基包括而不限于三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。含有一个杂原子的示例性6元杂环基包括而不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和噻烷基。含有两个杂原子的示例性6元杂环基包括而不限于哌嗪基、吗啉基、二噻烷基、二噁烷基。含有两个杂原子的示例性6元杂环基包括而不限于三嗪烷基。含有一个杂原子的示例性7元杂环基包括而不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。含有一个杂原子的示例性8元杂环基包括而不限于氮杂环辛烷基(azocanyl)、氧杂环辛烷基(oxecanyl)和硫杂环辛烷基(thiocanyl)。与C_6芳基环稠合的示例性5元杂环基(在本文中也称为5,6-双环杂环)包括而不限于吲哚啉基、异吲哚啉基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基等。与芳基环稠合的示例性6元杂环基(在本文中也称为6,6-双环杂环)包括而不限于四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0441] 在某些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5至12元非芳环体系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“5至12元杂环基”)。在某些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5至10元非芳环体系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“5至10元杂环基”)。在某些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5至8元非芳环体系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5至8元杂环基”)。在某些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5至6元非芳环体系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5至6元杂环基”)。在某些实施方案中,5至6元杂环基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在某些实施方案中,5至6元杂环基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在某些实施方案中,5至6元杂环基具有一个选自氮、氧和硫的环杂原子。

[0442] 如前述示例所示,在某些实施方案中,杂环基可以是单环(“单环杂环基”)或含有稠合、桥联或螺环体系的多环(“多环杂环基”),并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。杂环基多环体系可以在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂环基”还包括其中如上文所定义的杂环基与一个或多个碳环基稠合的环体系,其中附接点在碳环基或杂环基环上,并且在这样的情况下,环成员的数目表示整个环体系中环成员的总数。当在这样的情况

下指示取代时,除非另有说明,否则取代可以发生在杂环基或一个或多个碳环基上。除非另有说明,否则杂环基的每个例子独立地任选地被取代,即是未取代的(“未取代的杂环基”)或被一个或多个取代基取代(“经取代的杂环基”)。在某些实施方案中,杂环基是未取代的3至12元杂环基。在某些实施方案中,杂环基是经取代的3至12元杂环基。

[0443] “稠合杂环基”或“稠合杂环”是指如下环体系,其中如上文所定义的杂环基与一个或多个如上文所定义的杂环基或碳环基稠合,即共用两个共同原子(因此,共用一个共同键),其中附接点在任一个稠环上。在这样的情况下,环成员的数目表示稠环体系中环成员的总数。当表示取代时,除非另有说明,否则取代可以发生在任一稠环上。

[0444] “螺杂环基”或“螺杂环”是指如下环体系,其中如上文所定义的杂环基与一个或多个如上文所定义的杂环基或碳环基形成螺环结构,即共用一个共同原子,其中附接点在嵌入有螺环结构的杂环基或碳环基环上。在这样的情况下,环成员的数目表示嵌入有螺环结构的杂环基或碳环基环的环成员的总数。当表示取代时,除非另有说明,否则取代可以发生在嵌入有螺环结构的任一个杂环基或碳环基环上。

[0445] “桥连杂环基”或“桥连杂环”是指如下环体系,其中如上文所定义的杂环基与一个或多个如上文所定义的杂环基或碳环基形成桥连结构,即共用超过两个原子(因此,共用超过一个键),其中附接点在嵌入有桥连结构的杂环基或碳环基环上。在这样的情况下,环成员的数目表示嵌入有桥连结构的杂环基或碳环基环的环成员的总数。当表示取代时,除非另有说明,否则取代可以发生在嵌入有桥连结构的任一个杂环基或碳环基环上。

[0446] 如本文所用的“亚杂环基”是指其中两个氢被除去以提供二价基团的杂环基。二价基团可以存在于亚杂环基的不同原子或同一原子上。当为特定的“亚杂环基”提供环成员的范围或数目时,应理解,该范围或数目是指亚杂环基中环成员的数目。“亚杂环基”可以被一个或多个如本文所述的取代基取代或是未取代的。

[0447] 如本文所用的“烷氧基”是指基团-OR,其中R是如本文所定义的烷基。C_{1-6}烷氧基是指基团-OR,其中每个R是如本文所定义的C_{1-6}烷基。示例性C_{1-6}烷基如上文所阐述。

[0448] 如本文所用的“烷基氨基”是指基团-NHR或-NR_2,其中每个R独立地是如本文所定义的烷基。C_{1-6}烷基氨基是指基团-NHR或-NR_2,其中每个R独立地是如本文所定义的C_{1-6}烷基。示例性C_{1-6}烷基如上文所阐述。

[0449] “氧代”指=O。当除芳基和杂芳基以外的基团或原子被氧代取代时,其意欲指示该基团或原子上的两个偕位基团与氧自由基形成双键。当杂芳基被氧代取代时,其意欲指示涉及杂原子的共振结构/互变异构体提供能够形成两个偕位基团的碳原子,该两个偕位基团与氧自由基形成双键。

[0450] “卤素(halo)”或“卤素(halogen)”指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。在某些实施方案中,卤素为氟或氯。

[0451] 如本文所用的“保护基团”是领域内公认的并且是指通过对官能团(例如,羟基、氨基、硫代和羧酸)进行化学修饰以在随后的化学反应中获得化学选择性而引入分子中的化学部分,在此期间,未修饰的官能团可能无法幸存或可能干扰化学反应。需要保护的常见官能团包括但不限于羟基、氨基、硫醇和羧酸。因此,保护基团分别称为羟基保护基团、氨基保护基团、硫醇保护基团和羧酸保护基团。

[0452] 羟基保护基团的常见类型包括但不限于醚(例如,甲氧基甲基(MOM)、β-甲氧基乙

氧基甲基(MEM)、四氢吡喃基(THP)、对甲氧基苯基(PMP)、叔丁基、三苯甲基(Trityl)、烯丙基和苄基(Bn)醚)、甲硅烷基醚(例如,叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、三甲基甲硅烷基(TMS)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、三异丙基甲硅烷基氧基甲基(TOM)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)醚)以及酯(例如,新戊酸酯(Piv)和苯甲酸酯(benzoate;Bz))。

[0453] 氨基保护基团的常见类型包括但不限于氨基甲酸酯(例如,叔丁基氧基羰基(Boc)、9-芴基甲基氧基羰基(Fmoc)、对甲氧基苄基羰基(Moz或MeOZ)、2,2,2-三氯乙氧基羰基(Troc)和苄基氨基甲酸酯(Cbz))、酯(例如,乙酰基(Ac)、苯甲酰基(Bz)、三氟乙酰基和邻苯二甲酰亚胺)、胺(例如,苄基(Bn)、对甲氧基苄基(PMB)、对甲氧基苯基(PMP)和三苯甲基(trityl))和磺酰胺(例如,甲苯磺酰基(Ts)、N-烷基硝基苯磺酰胺(硝基苯磺酰基(Nosyl))和2-硝基苯硫基(Nps))。

[0454] 硫醇保护基团的常见类型包括但不限于硫化物(例如,对甲基苄基(Meb)、叔丁基、乙酰胺基甲基(Acm)和三苯甲基(Trityl))。

[0455] 羧酸保护基团的常见类型包括但不限于酯(例如,甲基酯、三苯甲基(Trityl)酯、叔丁基酯、苄基酯(Bn)、S-叔丁基酯、甲硅烷基酯和原酸酯)以及噁唑啉。

[0456] 这些和其他示例性取代基更详细地描述于具体实施方式、实施例和权利要求中。本发明不意图以任何方式受以上取代基示例性清单的限制。

[0457] 其他定义

[0458] “药学上可接受的”意指由联邦或州政府的监管机构或美国以外的国家的相应机构批准的或可批准的,或列于用于动物(更特别地,人)的美国药典中或其他公认药典中。

[0459] “药学上可接受的盐”是指药学上可接受的并且具有母体化合物的所需药理活性的本发明化合物的盐。特别地,此类盐是无毒的,可以是无机酸或有机酸加成盐和碱加成盐。具体而言,此类盐包括:(1)与无机酸(如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等)形成的酸加成盐;或与有机酸(如乙酸、丙酸、已酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等)形成的酸加成盐;或(2)当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子(例如,碱金属离子、碱土金属离子或铝离子)置换或与有机碱(如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡糖胺等)配位时形成的盐。仅举例而言,盐进一步包括钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵盐等;并且当化合物含有碱性官能团时,盐进一步包括无毒有机酸或无机酸的盐,如盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、马来酸盐、草酸盐等。

[0460] “溶剂合物”是指通常通过溶剂分解反应与溶剂或水(也称为“水合物”)缔合的化合物的形式。这种物理缔合包括氢键合。常规溶剂包括水、乙醇、乙酸等。本发明的化合物可以例如以结晶形式制备,并且可以是溶剂化的或水合的。合适的溶剂合物包括药学上可接受的溶剂合物,如水合物,并且进一步包括化学计量溶剂合物和非化学计量溶剂合物两者。在某些情况下,溶剂合物将能够分离,例如当一个或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。“溶剂合物”包括溶液相和可分离溶剂合物二者。代表性溶剂合物包括水合物、乙醇化物和甲醇化物。

[0461] 预期施用的“受试者”包括但不限于人(即,任何年龄组的男性或女性,例如儿科受试者(例如,婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如,年轻人、中年人或老年人))和/或非人动物,例如哺乳动物(如灵长类动物(例如,食蟹猴、恒河猴)、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿动物、猫和/或狗。在某些实施方案中,该受试者是人。在某些实施方案中,该受试者是非人动物。

[0462] “有效量”意指当施用于受试者用于治疗或预防疾病时,足以实现如此治疗或预防的化合物的量。“有效量”可以根据化合物、疾病及其严重程度以及要治疗的受试者的年龄、体重等而变化。“治疗有效量”是指用于治疗性治疗的有效量。“预防有效量”是指用于预防性治疗的有效量。

[0463] “预防(preventing)”、“预防(prevention)”或“预防性治疗(prophylactic treatment)”是指降低获得或患上疾病或障碍的风险(即,引起该疾病的至少一种临床症状不在尚未暴露于致病剂的受试者中或疾病发作之前易患该疾病的受试者中发生)。

[0464] 术语“预防(prophylaxis)”与“预防(prevention)”有关,并且是指目的是预防而不是治疗或治愈疾病的措施或程序。预防性措施的非限制性示例可以包括:施用疫苗;向有血栓形成风险(例如,由于不移动)的住院病人施用低分子量肝素;以及在访问疟疾为地方性的或感染疟疾的风险很高的地理区域之前,施用抗疟疾剂(如氯喹)。

[0465] 在一个实施方案中,“治疗(treating)”或“处理(treatment)”或“治疗性治疗(therapeutic treatment)”任何疾病或障碍是指改善该疾病或障碍(即,遏制该疾病或减轻其至少一种临床症状的表现、程度或严重程度)。在另一个实施方案中,“治疗(treating)”或“处理(treatment)”是指改善至少一个身体参数,其可能无法由受试者辨别。在另一个实施方案中,“治疗(treating)”或“处理(treatment)”是指在身体上(例如,使可辨别症状稳定)、在生理学上(例如,使身体参数稳定)、或在这两者上调节疾病或障碍。在另外的实施方案中,“治疗(treating)”或“处理(treatment)”涉及减缓疾病的进展。

[0466] 也应理解,具有相同分子式但其原子键合的性质或顺序或其原子在空间中的排列不同的化合物被称为“异构体”。原子在空间中排列不同的异构体被称为“立体异构体”。

[0467] 彼此不为镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”,并且彼此为非重叠镜像的立体异构体被称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心,例如,它与四个不同的基团键合时,可能存在一对对映异构体。对映异构体可以表征为其不对称中心的绝对构型,并由Cahn和Prelog的R和S定序规则来描述,或者通过分子使偏振光平面旋转的方式来描述并指定为右旋或左旋(即,分别为(+)-或(-)-异构体)。手性化合物可以以单个对映异构体或其混合物的形式存在。含有等比例的对映异构体的混合物被称为“外消旋混合物”。

[0468] “互变异构体”是指具有可互换形式的特定化合物结构并且在氢原子和电子移位方面变化的化合物。因此,两种结构可以通过电子和原子(通常是H)的移动保持平衡。例如,烯醇和酮是互变异构体,因为它们通过用酸或碱处理而快速地相互转化。互变异构的另一示例是苯基硝基甲烷的酸式形式和硝基形式,其同样地通过用酸或碱处理形成。互变异构形式可能与目的化合物的最佳化学反应性和生物活性的获得有关。

[0469] 术语“对映异构纯的”或“纯对映异构体”表示化合物包含按重量计超过95%、按重量计超过96%、按重量计超过97%、按重量计超过98%、按重量计超过98.5%、按重量计超过99%、按重量计超过99.2%、按重量计超过99.5%、按重量计超过99.6%、按重量计超过

99.7%、按重量计超过99.8%或按重量计超过99.9%的对映异构体。在某些实施方案中,重量基于化合物的所有对映异构体或立体异构体的总重量。

[0470] 如本文所用并且除非另有说明,否则术语“对映异构纯(R)-化合物”是指按重量计至少约95%(R)-化合物和按重量计至多约5%(S)-化合物、按重量计至少约99%(R)-化合物和按重量计至多约1%(S)-化合物、或按重量计至少约99.9%(R)-化合物和按重量计至多约0.1%(S)-化合物。在某些实施方案中,重量基于化合物的总重量。

[0471] 如本文所用并且除非另有说明,否则术语“对映异构纯(S)-化合物”或“(S)-化合物”是指按重量计至少约95%(S)-化合物和按重量计至多约5%(R)-化合物、按重量计至少约99%(S)-化合物和按重量计至多约1%(R)-化合物、或按重量计至少约99.9%(S)-化合物和按重量计至多约0.1%(R)-化合物。在某些实施方案中,重量基于化合物的总重量。

[0472] 在本文所提供的组合物中,对映异构纯化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物或前药可以与其他的活性或非活性成分一起存在。例如,包含对映异构纯(R)-化合物的药物组合物可以包含例如约90%的赋形剂和约10%的对映异构纯(R)-化合物。在某些实施方案中,这样的组合物中的对映异构纯(R)-化合物可以例如包含按化合物总重量计,按重量计至少约95%的(R)-化合物和按重量计至多约5%的(S)-化合物。例如,包含对映异构纯(S)-化合物的药物组合物可以包含例如约90%的赋形剂和约10%的对映异构纯(S)-化合物。在某些实施方案中,这样的组合物中的对映异构纯(S)-化合物可以例如包含按化合物总重量计,按重量计至少约95%的(S)-化合物和按重量计至多约5%的(R)-化合物。在某些实施方案中,活性成分可以在极少或无赋形剂或载体的情况下配制。

[0473] 除非另有说明,否则本说明书和权利要求中特定化合物的描述或命名旨在包括其单独的对映异构体和混合物(外消旋或其他)两者。用于确定立体化学和分离立体异构体的方法是本领域熟知的。

[0474] 当提及数值或数值范围时,术语“约”意指所提及的数值或数值范围是实验变异性内(或统计学实验误差内)的近似值,因此在一些情况下,该数值或数值范围将在所陈述数值或数值范围的1%与15%之间变化。在某些实施方案中,数值或数值范围变化为所述数量或数值范围的1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%。

[0475] 术语“包含(comprising)”(以及相关术语如“包含(comprise)”或“包含(comprise)”或“具有(having)”或“包括(including)”)并不旨在排除在其他某些实施方案中,例如,本文所述的任何物质组成、组合物、方法或过程等的实施方案“由所述的特征组成”或“基本上由所述的特征组成”。

[0476] 如本文在说明书和权利要求中使用的短语“和/或”应理解为意指如此结合的要素的“任一者或两者”,即,在某些情况下是结合地存在并且在其他情况下是未结合地存在的要素。以“和/或”列出的多个要素应该以相同方式解释,即,如此结合的“一个或多个”要素。除了由“和/或”从句具体标识的要素之外,可以任选地存在其他要素,无论它们是否与具体标识的那些要素相关。因此,作为非限制性示例,当与开放式语言(如“包含”)结合使用时,提及“A和/或B”可以在一个实施方案中仅指A(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);在又另一个实施方案中指A和B两者(任选地包括其他要素);等等。

[0477] 如本文在说明书和权利要求中所用,“或”应理解为与以上所定义的“和/或”具有相同的含义。例如,当分隔清单中的项目时,“或”或“和/或”应被解释为包括性的,即,包括要素的数目或清单以及任选地另外未列出的项目中的至少一个,也包括多于一个。只有明确表示相反的术语,如“……中的只有一个”或“……中的恰好一个”,或者当在权利要求中使用时,“由……组成”将指包括要素的数目或清单中的恰好一个要素。一般而言,如本文所用的术语“或”当在排他性的术语(如“任一个”、“……中的一个”、“……的仅一个”、或“……中的恰好一个”)之前使用时应仅被解释为指示排他性替代物(即,“一个或另一个但不是两个”)。当在权利要求中使用时,“基本上由……组成”应具有其在专利法领域中使用的普通含义。

[0478] 如本文在说明书和权利要求中所用,短语“至少一个”在关于一个或多个要素的清单时应被理解为意指选自要素清单中任何一个或多个要素的至少一个要素,但不一定包括要素清单中具体列出的每一个要素中的至少一个并且不排除要素清单中要素的任何组合。该定义还允许可以任选地存在除了短语“至少一个”所指的要素清单中具体标识的要素以外的要素,无论是否与那些具体标识的要素相关。因此,作为非限制性示例,“A和B中的至少一个”(或等效地“A或B中的至少一个”,或等效地“A和/或B中的至少一个”)在一个实施方案中可以指至少一个(任选地包括多于一个)A,而不存在B(并且任选地包括除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,而不存在A(并且任选地包括除A以外的要素);在又另一个实施方案中,指至少一个(任选地包括多于一个)A以及至少一个(任选地包括多于一个)B(并且任选地包括其他要素)。

[0479] 虽然本教导已结合各种实施方案和示例一起描述,但并不意欲使本教导受限于此类实施方案或示例。相反,如本领域技术人员将理解的那样,本教导涵盖各种替代物、修改和等效物。

[0480] 虽然本文已经描述和说明了各种发明实施方案,但本领域普通技术人员将容易地设想各种其他方式和/或结构以执行功能和/或获得本文所述的结果和/或一个或多个优点,并且此类变化和/或修改中的每一个都被认为在本文所述的发明实施方案的范围内。更一般而言,本领域技术人员将容易理解,本文所述的所有参数、尺寸、材料和配置都意欲是示例性的,并且实际的参数、尺寸、材料和/或配置将取决于使用本发明教示内容的一个或多个具体应用。本领域技术人员将认出本文所述的具体发明实施方案的许多等效物。因此,应理解,上述实施方案仅通过举例提出,并且在所附权利要求及其等效物的范围内,发明实施方案可以以不同于具体描述和要求的其他方式来实践。本公开的发明实施方案针对本文所述的每个单独的特征、系统、物品、材料、套组和/或方法。另外,如果这样的特征、系统、物品、材料、套组和/或方法不是相互不一致的,则两个或更多个这样的特征、系统、物品、材料、套组和/或方法的任何组合包括在本公开的发明范围内。

[0481] 除非描述为那个效果,否则权利要求不应被解读为受限于所描述的顺序或要素。应理解,在不脱离所附权利要求的精神和范围的情况下,本领域普通技术人员可以在形式和细节上做出各种变化。要求在以下权利要求及其等效物的精神和范围内的所有实施方案。

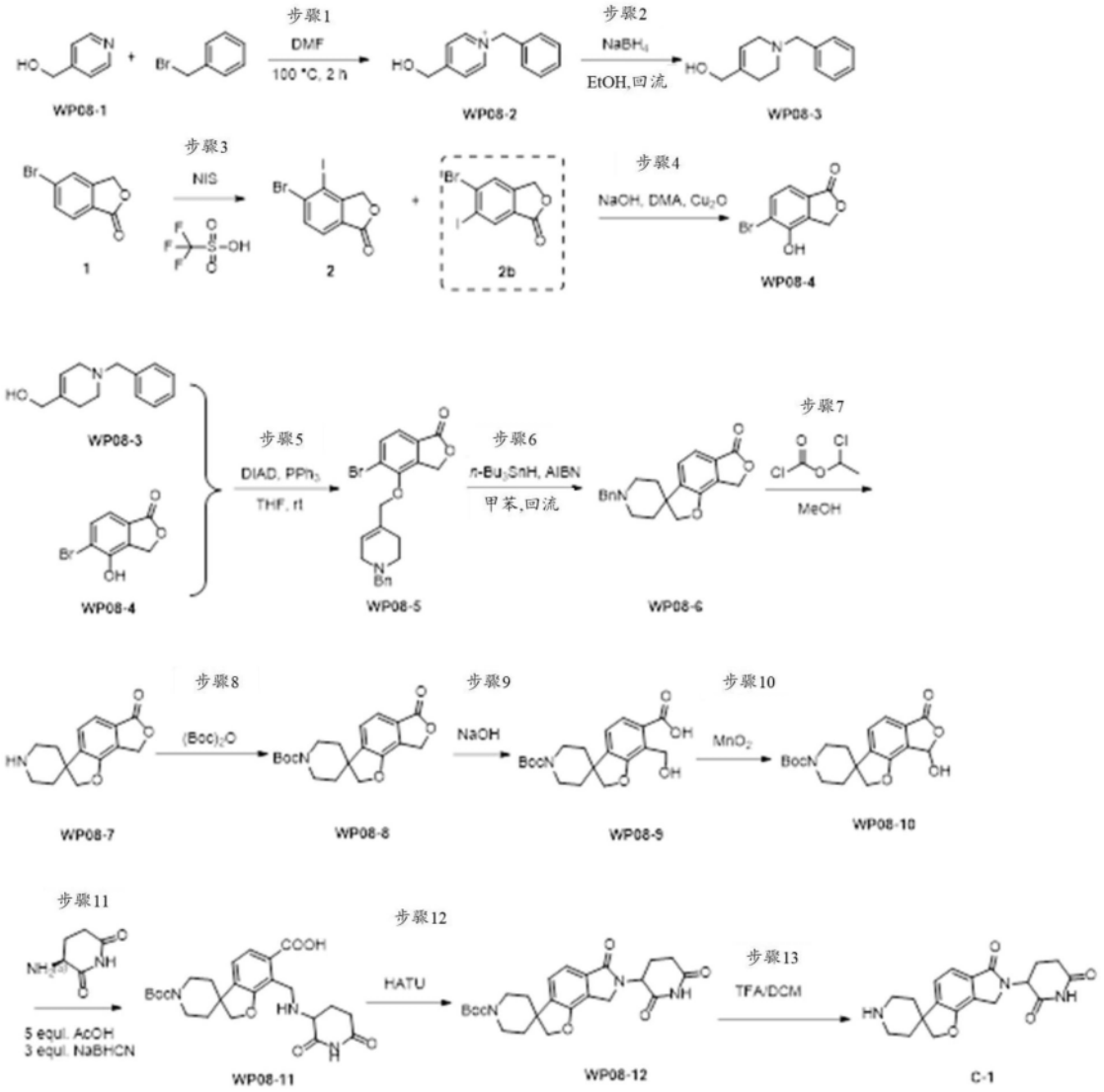
[0482] 实施例

[0483] 为了能够更充分地理解本文所述的发明,阐述了以下实施例。提供本申请中描述

的实施例来说明本文所提供的化合物、药物组合物和方法,并且不应以任何方式理解为限制其范围。

[0484] I.合成路线和程序

[0485] 3-(6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(C-1)

[0486] 

[0487] 步骤1-2:

[0488] 向吡啶-4-基甲醇(WP08-1,100g,916mmol,1.0当量)的DMF(400mL)溶液中添加BnBr(172g,1.0mol,1.1当量)。使该混合物加热至100℃并搅拌3小时。TLC显示无起始物质残留且形成新点。将残留物溶解于EtOH(1500mL)中,然后在0℃下分次添加45g硼氢化钠(1.19mol,1.3当量)。在0℃下继续搅拌混合物1小时,之后回流2小时。在减压下蒸发溶剂,之后添加水,并用乙酸乙酯萃取混合物。用Na_2SO_4干燥合并的有机相并蒸发。通过快速色谱(DCM:MeOH=100:0-30:1)纯化残留物,得到107g的产物WP08-3(黏性油状物,2步骤,产率80%)。

[0489] LC/MS(ESI)m/z:204.14;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):7.25-7.41(m,5H),5.59-5.66(m,1H),4.01(s,2H),3.60(s,2H),2.95-3.02(m,2H),2.61(t,J=5.8Hz,2H),2.36(s,br,1H),

2.10-2.21(m,2H)。

[0490] 步骤3:

[0491] 在0℃下,向5-溴-3H-异苯并呋喃-1-酮(1)(100g,1当量)的三氟甲磺酸(1000g,10当量)溶液中分次添加NIS(125g,1.2当量)。使该混合物回温至室温并搅拌过夜。TLC显示无起始物质残留且形成两个新的点。将反应混合物倒入冰水中,沉淀出黄色固体。将混合物过滤并用冰冷水洗涤滤饼。干燥滤饼并获得呈黄色固体(100g,产率62%),为产物2(TLC的顶部点)与产物2b(TLC的底部点,其不在下一步骤中进一步反应)的混合物。

[0492] LC/MS(ESI)m/z:337.84;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):7.83(d,J=8.0Hz,1H),7.77(d,J=8.0Hz,1H),5.10(s,2H)。

[0493] 步骤4:

[0494] 向化合物2(100g,1当量)、氢氧化钠(57.5g,5当量)的水溶液(1000mL,1.5M)及N,N-二甲基乙酰胺(600mL)的混合物中,添加氧化铜(8.5g,0.2当量)。将反应混合物加热至80℃并搅拌12小时。TLC显示化合物2(TLC的顶部点)完全消耗。将反应混合物倒入水(1000mL)中,并用固体K_2CO_3处理直至pH 8-9,并用EA萃取。使用1N盐酸溶液中和并用乙酸乙酯萃取水层,用盐水洗涤,之后用硫酸钠干燥并蒸发。通过硅胶柱色谱纯化粗产物,得到呈黄色固体的化合物WP08-4(42g,39%产率)。

[0495] LC/MS(ESI)m/z:228.94;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.90(s,1H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.23(d,J=8.0Hz,1H),5.35(s,2H)。

[0496] 步骤5:

[0497] 向化合物WP08-4(20g,1.0当量)的200mL THF溶液中,添加化合物WP08-3(23.1g,1.3当量)及PPh_3(34.4g,1.55当量)。将反应混合物冷却至0℃,并逐滴添加DIAD(27.1mL,1.55当量)。之后在室温下搅拌所得混合物过夜。在减压下蒸发溶剂,通过硅胶柱色谱使用0-100% EtOAc/已烷纯化粗产物。获得呈黄色泡沫的所需产物WP08-5(17.7g,产率49%)。

[0498] LC/MS(ESI)m/z:414.0。

[0499] 步骤6:

[0500] 向WP08-5(14.8g,35.7mmol,1.0当量)的甲苯(150mL)溶液中,添加n-Bu_3SnH(41.6g,142.9mmol,4.0当量)及AIBN(0.6g,3.57mmol,0.1当量)。将混合物加热至回流并搅拌过夜。TLC(PE:EA=1:1)显示无残留的起始物质且形成新的点。将反应混合物倒入饱和KF水溶液(100mL)中,并搅拌过夜。之后,用乙酸乙酯萃取反应混合物,用盐水洗涤,并接着用硫酸钠干燥。通过硅胶柱色谱(DCM:MeOH=50:1)纯化粗产物,得到呈白色固体的化合物WP08-6(7.1g,60%产率)。

[0501] LC/MS(ESI)m/z:336.15。

[0502] 步骤7-8:

[0503] 在0℃下,向WP08-6(10g,29.8mmol,1.0当量)的DCE(100mL)溶液中,添加α-氯甲酸氯乙酯(ACE-Cl,1.0当量),之后使混合物回流1小时。中间体ACE-哌啶形成,通常通过真空蒸发反应混合物,然后在MeOH中加热残留物,直接去-ACE基化为WP08-7。将残留物溶解于THF(100mL)中,之后添加4.5g三乙胺(44.7mmol,1.5当量)及Boc_2O(38.7mmol,1.3当量)。持续在室温下搅拌混合物3小时。在减压下蒸发溶剂,之后添加水,并用EA萃取混合物。用Na_2SO_4干燥合并的有机相并蒸发。通过快速色谱纯化残留物,得到6.0g的产物WP08-8(2步

骤,产率60%)。

[0504] LC/MS(ESI)m/z:346.16。

[0505] 步骤9:

[0506] 向化合物WP08-8(15g,1当量)的四氢呋喃(100mL)和水(100mL)溶液中添加氢氧化钠(8.7g,5当量)。将混合物在20℃下搅拌16小时。TLC(乙酸乙酯:已烷=1:1)显示反应已完成。使用盐酸水溶液(1M)将混合物调节至pH=5-6,并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层并用硫酸钠干燥。未进一步纯化粗产物,并作为粗产物用于下一步骤。

[0507] LC/MS(ESI)m/z:364.17。

[0508] 步骤10:

[0509] 向化合物WP08-9(15g,粗产物,1当量)的二氯甲烷(300mL)溶液中添加二氧化锰(20当量)。将混合物在20℃下搅拌约1小时。TLC显示反应已完成。用二氯甲烷稀释混合物并通过硅藻土垫过滤。于真空下浓缩滤液。通过硅胶柱色谱(DCM:MeOH=10:1)纯化粗产物。获得呈黄色固体的所需化合物WP08-10(8g,2步骤,60%)。

[0510] LC/MS(ESI)m/z:362.15。

[0511] 步骤11:

[0512] 向化合物WP08-10(3g、1.0当量)的甲醇(20mL)和二氯甲烷(20mL)的混合物中,添加3-氨基哌啶-2,6-二酮(4.0g,3当量,TFA盐)、AcONa(3.08g,6.0当量)和AcOH(5.1mL,10.0当量)。将混合物在25℃下搅拌2小时,之后添加氰基硼氢化钠(1.57g,3.0当量),并将混合物进一步搅拌30分钟。LCMS显示反应已完成。然后,用水淬灭反应混合物,减压浓缩,得到残留物,将其再溶解于乙腈和水(1:1,30mL)中。在开始时充分混合溶液。在0-5℃下静置过夜后,过滤混合物,并用乙腈及水(1:1)洗涤滤饼,并真空干燥,以得到呈固体状的粗产物WP08-11(900mg,产率60%)。

[0513] LC/MS(ESI)m/z:474.22。

[0514] 步骤12:

[0515] 向化合物WP08-11(900mg 1.0当量)的DMF(15mL)溶液中添加HATU(795mg、1.1当量)和DIPEA(0.72mL,3.0当量),并在室温下搅拌反应30分钟。UPLC-MS指示形成新主峰,其具有所需的MS,之后用水淬灭反应,并用乙酸乙酯萃取混合物,用盐水洗涤,并用硫酸钠干燥。获得呈褐色固体的目标化合物WP08-12(675mg,75%产率)。

[0516] LC/MS(ESI)m/z:456.21.^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.00(s,1H),7.50(d,J=7.7Hz,1H),7.28(s,1H),5.23(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.55(d,J=1.4Hz,2H),4.46(d,J=16.0Hz,1H),4.32(d,J=16.0Hz,1H),4.15(s,2H),3.01-2.77(m,4H),2.38(dd,J=13.1,5.0Hz,1H),2.29-2.17(m,1H),1.92(t,J=12.5Hz,2H),1.83-1.72(m,2H),1.52(s,9H)。

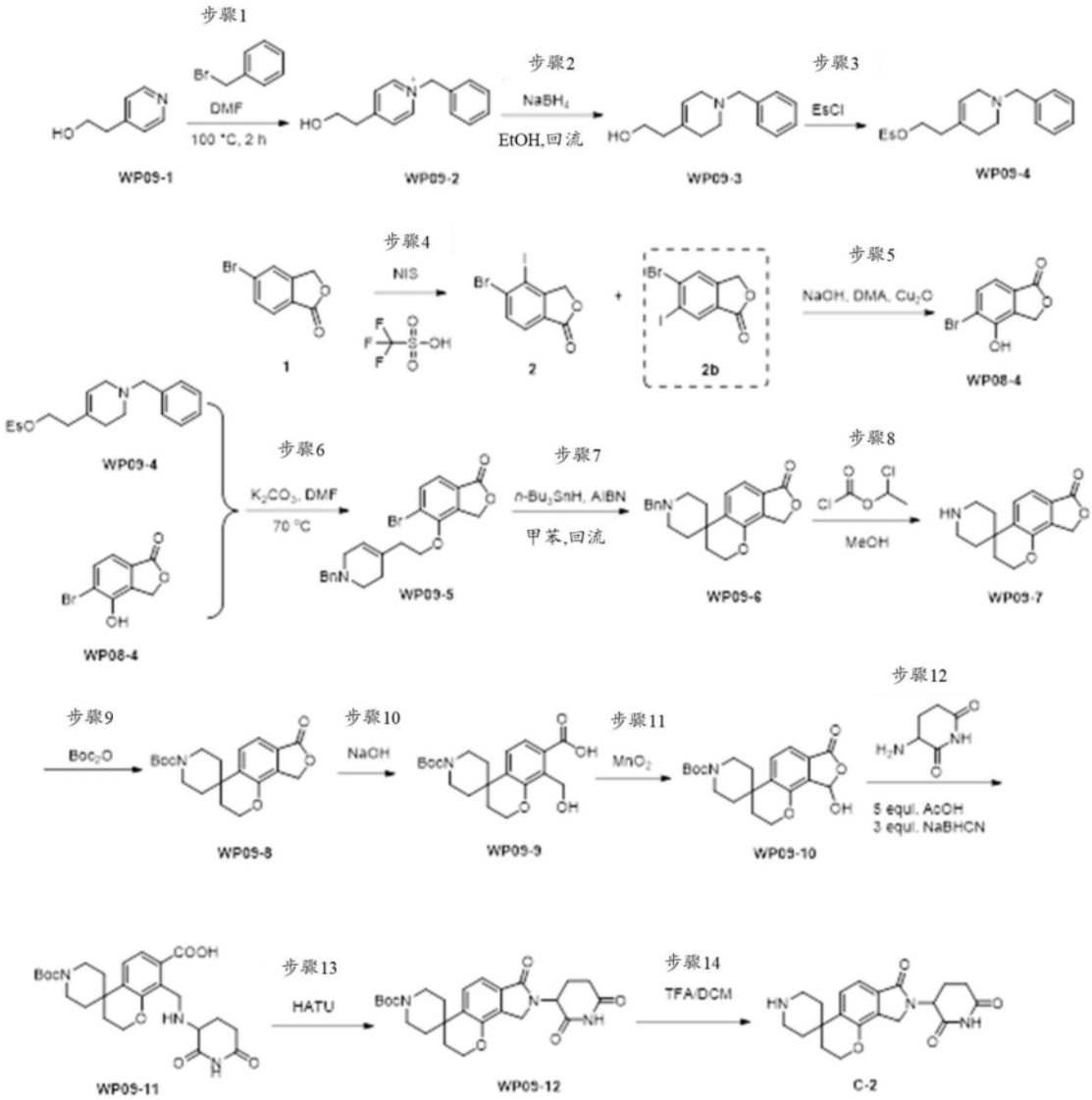
[0517] 步骤13:

[0518] 在室温下用TFA的DCM溶液处理化合物WP08-12,以去保护N-Boc基团,以提供cereblon配体C-1。

[0519] LC/MS(ESI)m/z:355.1。

[0520] 3-(7'-氧代-2',3',7',9'-四氢-8'H-螺[哌啶-4,4'-吡咯并[2,3-e]异吲哚]-8'-基)哌啶-2,6-二酮(C-2):

[0521]



[0522] 步骤1-2：

[0523] 向2-(吡啶-4-基)乙-1-醇(WP09-1,10g,91.6mmol,1.0当量)的DMF(40mL)溶液中,添加BnBr(15.3g,108mmol,1.1当量)。将混合物加热至100℃并搅拌3小时。TLC显示无起始物质残留且形成新点。将残留物溶解于EtOH(150mL)中,之后在0℃下分次添加4.0g硼氢化钠(119.1mmol,1.3当量)。混合物在0℃下继续搅拌1小时,之后回流2小时。在减压下蒸发溶剂,之后添加水,并用EA萃取混合物。用Na_2SO_4干燥合并的有机相并蒸发。通过快速色谱(DCM:MeOH＝100:0-30:1)纯化残留物,得到10g的产物WP09-3(黏性油状物,2步骤,产率56％)。

[0524] LC-MS:218$[M+H]^+$。

[0525] 步骤3：

[0526] 在0℃下,向化合物WP09-3(10g,1当量)的DCM(200.0mL)溶液中添加DMAP(0.1当量)和TEA(2当量)。之后缓慢添加EsCl(1.5当量),并将混合物在室温下搅拌1小时。将反应分配于EtOAc与水之间。用无水Na_2SO_4干燥合并的有机层,过滤,并真空浓缩。通过快速色谱纯化粗残留物,得到呈黄色固体的化合物WP09-4(10g,产率70％)。

[0527] LC-MS:310$[M+H]^+$。

[0528] 步骤4：

[0529] 在0℃下，向5-溴-3H-异苯并呋喃-1-酮(1)(10g，1当量)的三氟甲磺酸(100g，10V)溶液中分批添加NIS(12.5g，1.2当量)。将该混合物回温至室温并搅拌过夜。TLC显示无起始物质残留且形成两个新的点。将反应混合物倒入冰水中，沉淀出黄色固体。将混合物过滤并用冰冷水洗涤滤饼。干燥滤饼并得到呈黄色的固体(10g，产率62％)，为产物2(TLC的顶部点)和产物2b(TLC的底部点，其在下一步骤中未进一步反应)的混合物。

[0530] 步骤5：

[0531] 向化合物2(10g，1当量)、氢氧化钠(5.75g，5当量)在水(100mL，1.5M)和N，N-二甲基乙酰胺(60mL)的混合物中，添加氧化铜(0.85g，0.2当量)。将反应混合物加热至80℃并搅拌12小时。TLC显示化合物2(TLC的顶部点)完全消耗。将反应混合物倒入水(100mL)中，并用固体K_2CO_3处理直至pH 8-9，并用EA萃取。使用1N盐酸溶液中和并用乙酸乙酯萃取水层，用盐水洗涤，之后用硫酸钠干燥并蒸发。通过硅胶柱色谱纯化粗产物，得到呈黄色固体的化合物WP08-4(4.2g，39％产率)。

[0532] LC-MS:229/231$[M+H]^+$。步骤6：

[0533] 向化合物WP08-4(10g，1.0当量)的100mL DMF溶液中添加化合物WP09-4(16.2g，1.2当量)及K_2CO_3(1.6当量)。将反应混合物加热至70℃并搅拌过夜。将反应混合物倒入冰水中并用乙酸乙酯萃取，用盐水洗涤，之后用硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂，并通过硅胶柱色谱使用0-100％ EtOAc/己烷纯化粗产物。获得呈黄色泡沫的所需产物WP09-5(11g，产率60％)。

[0534] LC-MS:428/430$[M+H]^+$。

[0535] 步骤7：

[0536] 向WP09-5(5g，1.0当量)的甲苯(50mL)溶液中添加n-Bu_3SnH(13.6g，4.0当量)和AIBN(0.4g，0.1当量)。将混合物加热至回流并搅拌过夜。TLC(PE:EA＝1:1)显示无残留的起始物质且形成新的点。将反应混合物倒入饱和KF水溶液(100mL)中，并搅拌过夜。之后，用乙酸乙酯萃取反应混合物，用盐水洗涤，并用硫酸钠干燥。通过硅胶柱色谱(DCM:MeOH＝50:1)纯化残留物，得到呈白色固体的化合物WP09-6(2g，50％产率)。

[0537] LC-MS:350$[M+H]^+$。

[0538] 步骤8-9：

[0539] 在0℃下，向WP09-6(3.0g，1.0当量)的DCE(100mL)溶液中添加α-氯甲酸氯乙酯(ACE-Cl，1.2当量)，然后将混合物回流15小时。形成中间体ACE-哌啶，通常通过真空蒸发反应混合物，然后在MeOH中加热残留物，直接去ACE化为WP09-7。将残留物溶解于THF(100mL)中，之后添加三甲胺(3.0当量)及Boc_20(1.3当量)。持续在室温下搅拌混合物3小时。在减压下蒸发溶剂，之后添加水，并用EA萃取混合物。用Na_2SO_4干燥合并的有机相并蒸发。通过快速色谱纯化残留物，得到WP09-8(1.5g，2步骤，产率50％)。

[0540] LC-MS:360$[M+H]^+$.^1H NMR(600MHz，氯仿-d)δ7.47(d，J＝7.6Hz，1H)，7.08(d，J＝7.6Hz，1H)，5.24(s，2H)，4.16(t，J＝6.7Hz，2H)，3.88(m，2H)，3.51(m，2H)，2.52(t，J＝6.8Hz，2H)，2.13(m，2H)，1.61(m，2H)，1.46(s，9H)。

[0541] 步骤10：

[0542] 向化合物WP09-8(2g，1当量)的四氢呋喃(10mL)和水(10mL)溶液中添加氢氧化钠

(1.2g,5当量)。将混合物在20℃下搅拌16小时。TLC(乙酸乙酯:己烷＝1:1)显示反应已完成。使用盐酸水溶液(1M)将混合物调节至pH＝5-6,并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层并用硫酸钠干燥。粗产物未进一步纯化,并作为粗产物用于下一步骤。

[0543] 步骤11:

[0544] 向化合物WP09-9(2g,粗产物,1当量)的二氯甲烷(30mL)溶液中添加二氧化锰(20当量)。将混合物在20℃下搅拌约1小时。TLC显示反应已完成。用二氯甲烷稀释混合物并用硅藻土垫过滤。将滤液于真空下浓缩。通过硅胶柱色谱(DCM:MeOH＝10:1)纯化粗产物。获得呈黄色固体的所需化合物WP09-10(1.2g,2步骤,60％)。

[0545] LC-MS:376$[M+H]^+$。

[0546] 步骤12:

[0547] 向化合物WP09-10(532mg,1.0当量)的甲醇(5mL)和二氯甲烷(5mL)的混合物中添加3-氨基哌啶-2,6-二酮(698mg,3当量,HCl盐)、AcONa(698mg,6.0当量)和AcOH(0.85mL,10.0当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时,之后添加氰基硼氢化钠(268mg,3.0当量)并将混合物进一步搅拌30分钟。LCMS显示反应已完成。接下来,用水淬灭反应混合物,并减压浓缩,得到残留物,通过制备型HPLC(20％至50％ ACN,中性)纯化残留物。在冻干后,得到固体的所需产物WP09-11(415mg,产率60％)。

[0548] 步骤13:

[0549] 向化合物WP09-11(415mg 1.0当量)的DMF(5mL)溶液中添加HATU(421mg,1.3当量)和DIPEA(0.47mL,3.0当量),并在室温下搅拌反应30分钟。UPLC-MS指示形成新主峰,其具有所需的MS,之后用水淬灭反应并用乙酸乙酯萃取混合物,用盐水洗涤,并用硫酸钠干燥。获得呈褐色固体的所需化合物WP09-12(300mg,75％产率)。

[0550] LC-MS:470$[M+H]^+$。

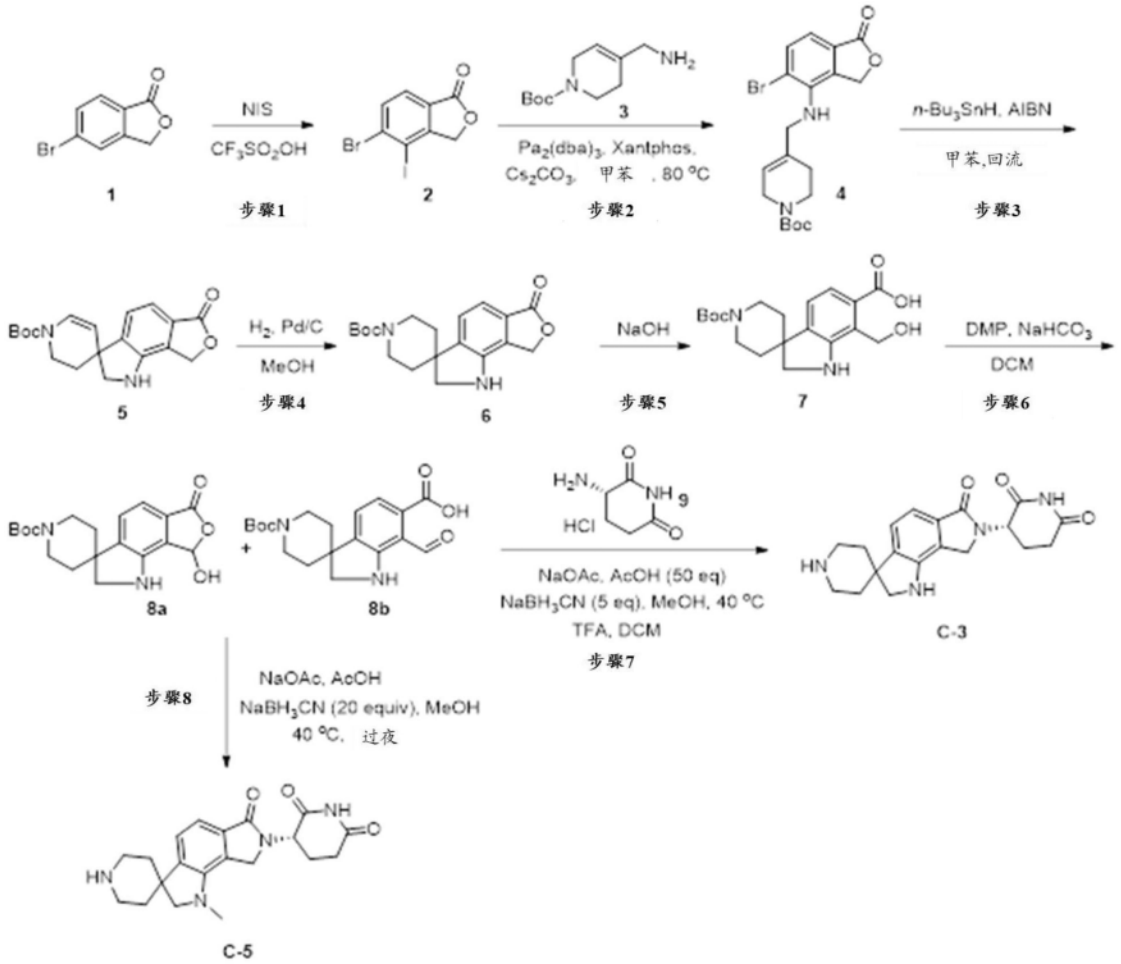
[0551] 步骤14:

[0552] 在室温下用TFA的DCM溶液处理化合物WP09-12,以去保护N-Boc基团,以提供cereblon配体C-2。

[0553] LC/MS(ESI)m/z:369.2。

[0554] (S)-3-(6'-氧代-1',2',6',8'-四氢-7'H-螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,4-g]吲哚]-7'-基)哌啶-2,6-二酮(C-3);和

[0555] (S)-3-(1'-甲基-6'-氧代-1',2',6',8'-四氢-7'H-螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,4-g]吲哚]-7'-基)哌啶-2,6-二酮(C-5)

[0556] 

[0557] 步骤1:

[0558] 在0℃下,向5-溴-3H-异苯并呋喃-1-酮(1)(10g,1当量)的三氟甲磺酸(100g,10V)溶液中分批添加NIS(12.5g,1.2当量)。将混合物回温至室温并搅拌过夜。TLC显示无起始物质残留且形成两个新的点。将反应混合物倒入冰水中,沉淀出黄色固体。将混合物过滤并用冰冷水洗涤滤饼。干燥滤饼并得到呈黄色的固体(10g,产率62%),为产物2(TLC的顶部点)和产物2b(TLC的底部点,其在下一步骤中未进一步反应)的混合物。

[0559] 步骤2:

[0560] 根据所报导的程序(Bioorg.Med.Chem.Lett.2016,26,228-234)制备化合物3。向含有化合物2(500mg,1.0当量)、化合物3(377mg,1.2当量)、$Pd_2(dba)_3$(136mg,0.1当量)、Xantphos(257mg,0.3当量)及Cs_2CO_3(1447mg,3.0当量)的烧瓶中添加甲苯(15mL)。将反应抽真空并回填N_2三次。将反应在80℃下搅拌6小时,之后允许其冷却至室温并过滤。蒸发滤液,通过硅胶色谱(0-25%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化残留物,以得到316mg(产率=51%)的呈淡黄色粉末的产物4。

[0561] LC-MS:323.14[M+H]+.1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.61(d,J=8.0Hz,1H),7.17(d,J=7.9Hz,1H),5.64-5.53(m,1H),5.36(s,2H),3.93-3.79(m,4H),3.53(t,J=5.7Hz,2H),2.17-2.05(m,2H),1.46(s,9H)。

[0562] 步骤3和步骤4:

[0563] 向化合物4(300mg,1.0当量)和AIBN(35mg,0.3当量)的甲苯(10mL)溶液中添加

Bu_3SnH(954μL,5.0当量)。将反应在110℃下、在密封管中搅拌24小时。之后冷藏至室温,用饱和KF水溶液(20mL)淬灭反应,保持混合物搅拌过夜。用乙酸乙酯萃取(3次)所得混合物。用盐水洗涤合并的有机层(3次),经Na_2SO_4干燥、过滤,且在减压下浓缩,得到粗混合物。通过硅胶色谱(0-30%乙酸乙酯/己烷)纯化混合物,以得到呈淡黄色油状物的粗产物5(90mg)。

[0564] LC-MS:343.37$[M+H]^+$。

[0565] 向化合物5(90mg)的MeOH(5mL)溶液中添加Pd/C(90mg)。将反应抽真空并回填H_2,在室温下、H_2气氛下搅拌6小时。之后通过硅藻土过滤并减压浓缩滤液,得到粗产物,其通过硅胶色谱(0-50%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,以得到呈白色固体的化合物6(50mg,步骤3及4的产率为20%)。

[0566] LC-MS:345.22$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.37(d,J=7.6Hz,1H),7.19(d,J=7.6Hz,1H),5.20(s,2H),4.19-4.04(m,2H),3.67(s,2H),3.00-2.77(m,2H),1.91-1.68(m,4H),1.48(s,9H).^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ171.42,154.87,143.02,142.81,128.22,126.10,123.66,117.49,79.98,67.97,56.18,44.96,40.85,35.64,28.54。

[0567] 步骤5:

[0568] 向化合物6(48mg,1.0当量)的THF/MeOH/H_2O(2mL/2mL/1mL)溶液中添加NaOH(111mg,20当量)。将反应在室温下搅拌过夜,之后浓缩以移除大部分THF/MeOH。用1mL水稀释残留物,之后用2N HCl水溶液中和至PH 4-6,之后用EA(5mL,6次)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,过滤,用Na_2SO_4干燥,且在减压下浓缩,以得到50mg的呈淡黄色油状物的粗产物7,其直接用于下一步骤中。

[0569] LC-MS:363.28$[M+H]^+$。

[0570] 步骤6:

[0571] 向化合物7(40mg,1.0当量)的DCM(5mL)溶液中添加$NaHCO_3$(28mg,3.0当量),之后分次添加DMP(47mg,1.0当量)。10分钟之后,用DCM稀释反应混合物并用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到40mg的呈黄色油状物的粗产物8,其在下一步骤中直接使用。

[0572] LC-MS:361.27$[M+H]^+$。

[0573] 步骤7:

[0574] 向9(73mg,4.0当量)和NaOAc(28mg,4当量)的MeOH(4mL)溶液中,添加8(40mg,1.0当量)和AcOH(317μL,50当量)。15分钟之后,添加$NaBH_3CN$(34.5mg,5.0当量),并将所得混合物在40℃下搅拌3小时。浓缩反应混合物以移除一些MeOH,并通过制备型HPLC纯化混合物,得到经Boc保护的C-3,其经TFA进一步处理并经浓缩以移除TFA。获得10mg的呈白色固体的最终化合物C-3。

[0575] LC-MS:423.16$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.28-7.17(m,2H),5.14(dd,J=13.3,5.2Hz,1H),4.39-4.23(m,2H),3.67(s,2H),3.51-3.39(m,2H),3.25-3.12(m,2H),2.98-2.84(m,1H),2.84-2.72(m,1H),2.56-2.39(m,1H),2.23-1.96(m,5H)。

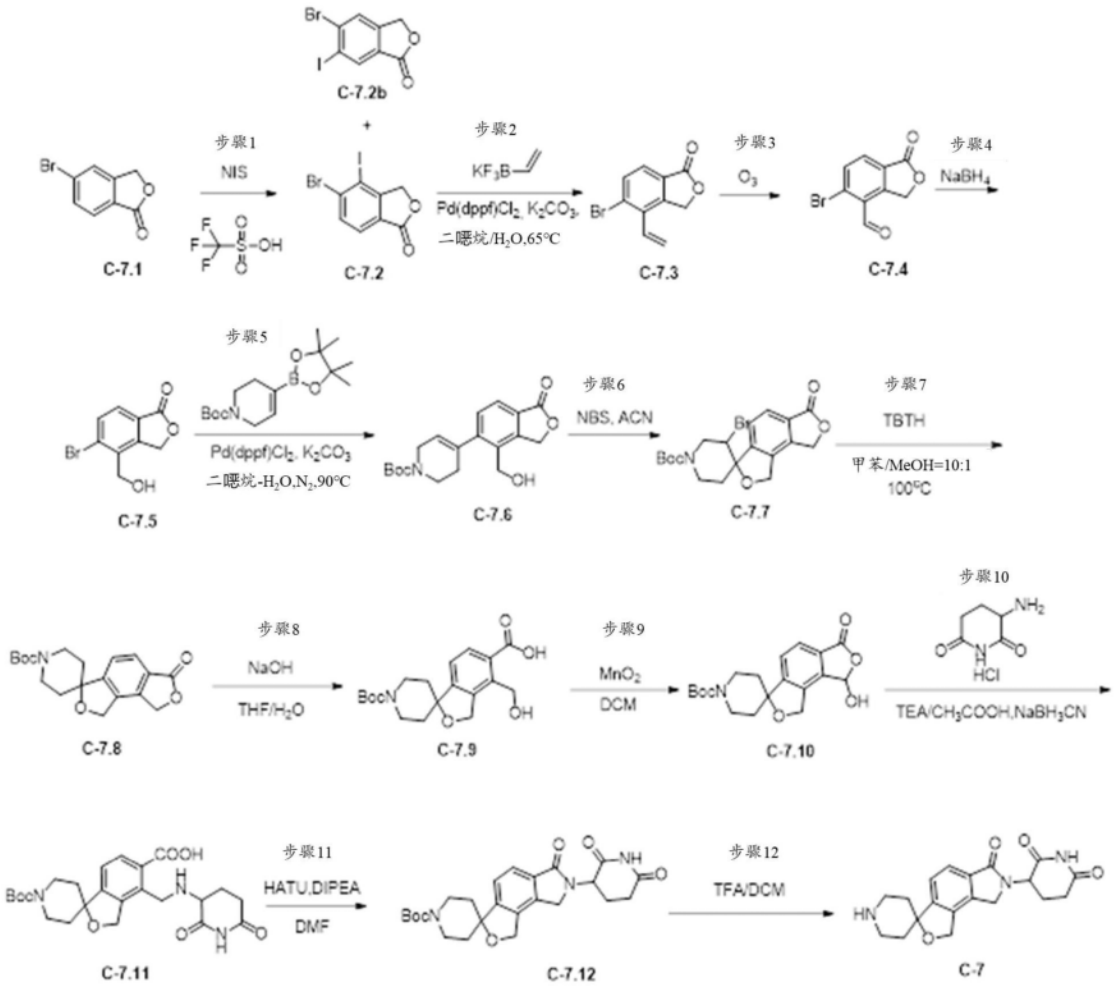
[0576] 步骤8:

[0577] 向9(18mg,4.0当量)和NaOAc(6.9mg,4当量)的MeOH(3mL)溶液中添加8(40mg,1.0当量)和AcOH(0.5mL)。15分钟之后,分次添加$NaBH_3CN$(34.5mg,20当量),并将所得混合物在40℃下搅拌过夜。浓缩反应混合物以移除一些MeOH,并通过制备型HPLC纯化混合物,得到经Boc保护的C-5,其经TFA进一步处理并经浓缩以移除TFA。获得4.7mg的呈灰色固体的最终化

合物C-5。

[0578] LC-MS:469.26[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.21(s,2H),5.14(dd,J=13.3,5.2Hz,1H),4.72-4.55(m,2H),3.51-3.39(m,4H),3.24-3.13(m,2H),2.99(s,3H),2.96-2.83(m,1H),2.83-2.74(m,1H),2.60-2.46(m,1H),2.22-2.03(m,3H),2.03-1.94(m,2H)。3-(6-氧代-6,8-二氢螺[呋喃并[3,4-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7(1H)-基)哌啶-2,6-二酮(C7)

[0579]



[0580] 步骤1:

[0581] 在0℃下,向5-溴-3H-异苯并呋喃-1-酮(C-7.1)(10g,1当量)的三氟甲磺酸(80mL,20当量)溶液中,分次添加NIS(12.5g,1.2当量)。将混合物回温至室温并搅拌过夜。TLC显示无起始物质残留且形成两个新的点。将反应混合物倒入冰水中,沉淀出黄色固体。将混合物过滤并用冰冷水洗涤滤饼。将滤饼溶解于DCM中,并经硫酸钠干燥。过滤混合物并浓缩滤液,得到黄色固体。通过快速色谱纯化粗产物。获得呈褐色固体的较低极性产物(TLC的顶部点)C-7.2(8g,产率50%)。

[0582] 步骤2:

[0583] 将化合物C-7.2(8g,1当量)、Pd(dppf)Cl_2(0.2当量)、K_2CO_3(3当量)及二噁烷-H_2O(100mL/20mL)充填入小瓶中。用氮气冲洗混合物,并加入乙烯基三氟硼酸钾(2.0当量)。将反应加热至65℃持续16小时。TLC显示反应已完成。用乙酸乙酯稀释混合物并用水洗涤。用盐水洗涤有机层并经硫酸钠干燥。通过硅胶柱色谱使用0-50%EtOAc/己烷纯化粗产物,得到呈黄色泡沫的化合物C-7.3(3.2g,产率57%)。

[0584] LC-MS:239/241[M+H]$^+$;^{1}H NMR(600MHz,氯仿-d)δ7.70(d,J=8.1Hz,1H),7.58(d,J=8.1Hz,1H),6.92(dd,J=18.0,11.6Hz,1H),5.62(d,J=11.6Hz,1H),5.42(d,J=18.0Hz,1H),5.33(s,2H)。

[0585] 步骤3:

[0586] 将化合物C-7.3(5g)的CH_2Cl_2(100mL)溶液冷却至-78℃,之后用O_3在此溶液中起泡。再持续通入O_3 30分钟,直至转变为淡蓝色,然后用空气于溶液中起泡10分钟,以移除过量O3。在滴加入Me_2S(2mL)后,使溶液保持搅拌,并回温至室温。用水稀释混合物并用DCM萃取。用盐水洗涤有机层并经$MgSO_4$干燥。通过色谱快速纯化残留物,得到化合物C-7.4(4g)。

[0587] 步骤4:

[0588] 在0℃下,向化合物C-7.4(4g,1.0当量)的MeOH(40mL,10V)溶液中添加$NaBH_4$(1.9g,3当量)。TLC指示化合物4完全消耗,且LCMS指示存在所需产物。在20℃下通过添加H_2O淬灭反应混合物,之后减压浓缩以移除MeOH。之后用EtOAc萃取混合物。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4燥、过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/1至乙酸乙酯)残留物,得到化合物C-7.5(3g,产率75%)。

[0589] 步骤5:

[0590] 将化合物C-7.5(4g,1.0当量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼环戊烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(7.7g,1.5当量)、碳酸钾(6.9g,3.0当量)、和Pd(dppf)Cl2(2.4g,0.2当量)注入配备有搅拌子的圆底烧瓶。将烧瓶抽真空并回填氮气(x3)。添加二噁烷-H_2O(100mL/20mL)的混合物,并在90℃下保持搅拌10小时。用EtOAc稀释经冷却的反应混合物,并用Celite™过滤,以移除不溶性物质。用水、饱和氯化钠水溶液清洗滤液,之后用硫酸镁干燥、过滤并浓缩滤液。通过快速硅胶色谱纯化粗产物,用MeOH的DCM溶液进行梯度洗脱。合并纯级分并浓缩,得到化合物C-7.6(5g,89%)。

[0591] 步骤6:

[0592] 向化合物C-7.6(6g,1当量)在MeCN(60mL)中的混合物中,分次添加NBS(3.7,1.2当量)。将混合物在20℃下搅拌16小时。将混合物真空浓缩,通过快速硅胶色谱纯化粗产物,用MeOH的DCM溶液进行梯度洗脱,得到呈白色固体的化合物C-7.7(6.6g,90%产率)。

[0593] ^{1}H NMR(600MHz,氯仿-d)δ7.87(d,J=7.9Hz,1H),7.66(d,J=7.9Hz,1H),5.25(s,2H),5.16(d,J=13.0Hz,1H),5.05(d,J=13.0Hz,1H),4.25(m,2H),4.08-3.81(m,2H),3.33(m,1H),2.68-2.56(m,1H),1.65(d,J=13.9Hz,1H),1.50(s,9H)。

[0594] 步骤7:

[0595] 向化合物C-7.7(500mg,1.0当量)的甲苯(10mL)和MeOH(1mL)溶液中,添加n-Bu_3SnH(5.0当量)和AIBN(0.1当量)。将混合物加热至回流并搅拌过夜。在冷却后,向上述混合物中添加额外的n-Bu_3SnH(5.0当量),并于100℃下保持搅拌额外12小时。TLC显示无起始物质残留,将反应混合物倒入饱和KF水溶液(100mL)中,并搅拌1小时。之后,将反应混合物过滤并用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,并经硫酸钠干燥。通过硅胶柱色谱(PE:EA=4:1)纯化粗产物,得到呈白色固体的化合物C-7.8(60%产率)。LC-MS:346[M+H]$^+$;^{1}HNMR(600MHz,DMSO-d_6)δ7.78(d,J=7.8Hz,1H),7.57(d,J=7.8Hz,1H),5.39(s,2H),5.09(s,2H),3.98(brs,2H),3.07(brs,2H),1.88(td,J=13.1,4.9Hz,2H),1.64(dd,J=13.8,2.4Hz,2H),1.43(s,9H)。

[0596] 步骤8：

[0597] 向化合物C-7.8(1.25g,1当量)的四氢呋喃(10mL)和水(10mL)溶液中添加氢氧化钠(720mg,5当量)。将混合物在20℃下搅拌16小时。TLC(乙酸乙酯:已烷＝1:1)显示反应已完成。使用盐酸水溶液(1M)将混合物调节至pH＝5-6,并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层并经硫酸钠干燥。粗产物9并未进一步纯化,并以粗产物使用于下一步骤中。

[0598] 步骤9：

[0599] 向化合物C-7.9(1g,粗产物,1当量)的二氯甲烷(50mL)溶液中添加二氧化锰(20当量)。将混合物在20℃下搅拌约1小时。TLC显示反应已完成。用二氯甲烷及MeOH稀释混合物,之后通过硅藻土垫过滤。真空浓缩滤液,粗产物C-7.10(0.6g,粗产物)在下一步骤中直接使用。

[0600] 步骤10：

[0601] 向化合物C-7.10(300mg,粗产物,1.0当量)在甲醇(5mL)和二氯甲烷(5mL)中的混合物中,添加3-氨基哌啶-2,6-二酮(162mg,1.5当量,HCl盐)、AcONa(204mg,3.0当量)及AcOH(150μL,3.0当量)。将混合物在20℃下搅拌1小时,之后添加氰基硼氢化钠(104mg,2.0当量),并将混合物进一步搅拌30分钟。LCMS显示反应已完成。然后,减压浓缩反应混合物,得到残留物,其通过制备型HPLC纯化(20％至50％ ACN,中性)。在冻干之后获得120mg的呈白色固体的所需产物C-7.11。

[0602] 步骤11：

[0603] 在0℃下向化合物C-7.11(180mg 1.0当量)的DMF(3mL)溶液中添加HATU(216mg,1.5当量)和DIPEA(0.2mL,3.0当量),并在室温下搅拌反应30分钟。UPLC-MS指示形成新主峰,其具有所需的MS,之后用水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取混合物,用盐水洗涤,并用硫酸钠干燥。获得呈褐色固体的目标化合物C-7.12(100mg,60％产率)。

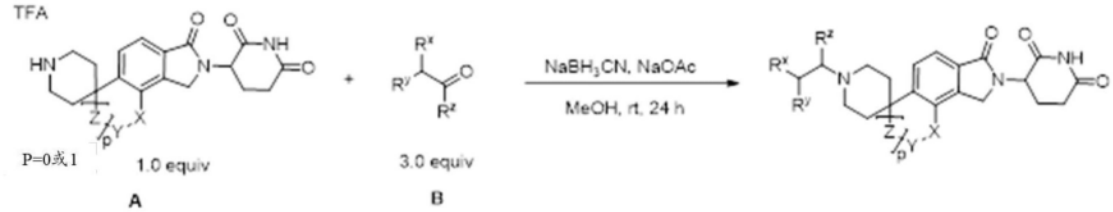
[0604] LC-MS:456$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.01(s,1H),7.66(d,J＝7.7Hz,1H),7.47(d,J＝7.7Hz,1H),5.16-5.11(m,1H),5.08(m,2H),4.44(d,J＝17.4Hz,1H),4.29(d,J＝17.4Hz,1H),3.98(m,2H),3.04(m,3H),2.60(d,J＝17.0Hz,1H),2.42-2.31(m,1H),2.04-1.93(m,1H),1.92-1.80(m,2H),1.64(m,2H),1.43(s,9H)。

[0605] 步骤12：

[0606] 在室温下用TFA的DCM溶液处理化合物C-7.12,以去保护N-Boc基团,以提供cereblon配体C-7。

[0607] LC/MS(ESI)m/z:355.1。

[0608] 用于制备IKZF2降解剂3-362的合成程序

[0609] 

[0610] 向A(0.02mmol)的MeOH(4mL)溶液中添加NaOAc(0.06mmol),然后添加B(0.06mmol)。在室温下搅拌30分钟之后,添加5当量的$NaBH_3CN$(0.10mmol)。12小时之后,添加额外5当量的$NaBH_3CN$(0.1mmol)。使所得反应混合物保持搅拌另外12小时。之后减压移除

溶剂,通过制备型HPLC纯化所得残留物,得到标题化合物3-362。

[0611] II.化合物的表征

[0612] 化合物的表征数据显示于表E2中。

[0613] 表E1.表征数据

[0614]

编号	LC-MS: $[M+H]^+$	^{1}H-NMR
A1	356.15	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.23 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.01 – 2.77 (m, 4H), 2.38 (dd, J = 13.1, 5.0 Hz, 1H), 2.29 – 2.17 (m, 1H), 1.92 (t, J = 12.5 Hz,

[0615]

编号	LC-MS: [M + H]$^+$	^{1}H-NMR
		2H), 1.83 – 1.72 (m, 2H).
A2	370.17	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 5.22 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 3H), 4.11 (brs, 1H), 3.06 – 2.78 (m, 4H), 2.37 (qd, *J* = 13.1, 5.0 Hz, 1H), 2.22 (dtd, *J* = 13.1, 5.3, 2.7 Hz, 1H), 2.17 – 2.04 (m, 3H), 1.60-1.50 (s, 4H).
A3	496.16	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.73 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (t, *J* = 55.9 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.45 (d, *J* = 12.3 Hz, 3H), 3.59 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.41 – 3.36 (m, 1H), 3.22 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 2.92 (ddd, *J* = 18.5, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.52 (qd, *J* = 13.3, 4.8 Hz, 1H), 2.34 – 2.01 (m, 5H).
A4	498.15	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.64 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.52 – 7.25 (m, 4H), 5.15 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.47 (dd, *J* = 17.3, 12.2 Hz, 3H), 3.62 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.31 – 3.09 (m, 2H), 2.92 (ddd, *J* = 18.4, 13.4, 5.4 Hz, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.52 (qd, *J* = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.38 – 2.01 (m, 5H).
A5	482.21	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.62 – 7.28 (m, 5H), 5.15 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.50 – 4.32 (m, 3H), 3.59 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.41 – 3.36 (m, 1H), 3.31 – 3.09 (m, 2H), 2.92 (ddd, *J* = 17.6, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 17.5, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.52 (qd, *J* = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.34 – 2.04 (m, 5H).
A6	510.21	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.76 (dd, *J* = 8.7, 5.9 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (td,

[0616]

编号	LC-MS: [M + H]$^+$	^{1}H-NMR
		J = 8.3, 2.6 Hz, 2H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.53 – 4.38 (m, 2H), 3.65 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.41 – 3.36 (m, 2H), 2.92 (ddd, J = 17.6, 13.4, 5.4 Hz, 1H), 2.80 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.5 Hz, 1H), 2.52 (qd, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.30 (t, J = 14.1 Hz, 2H), 2.23 – 2.04 (m, 3H).
A7	452.25	
A8	446.20	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.55 (t, J = 2.4 Hz, 5H), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.45 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.59 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 2.92 (ddd, J = 17.6, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.80 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.52 (qd, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.31 – 2.14 (m, 3H), 2.10 (d, J = 15.0 Hz, 2H).
A9	510.21	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.72 (s, 4H), 7.56 – 7.46 (m, 1H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 55.9 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.62 – 4.25 (m, 6H), 3.48 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.42 – 3.34 (m, 2H), 2.91 (ddd, J = 17.6, 13.4, 5.3 Hz, 1H), 2.79 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.60 – 2.32 (m, 3H), 2.30 – 2.10 (m, 3H), 2.05 – 1.79 (m, 2H).
A10	512.17	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.71 – 7.32 (m, 5H), 5.14 (dt, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.54 – 4.43 (m, 2H), 4.39 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.35 – 4.27 (m, 2H), 3.54 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.48 – 3.35 (m, 3H), 2.92 (ddd, J = 18.5, 13.4, 5.3 Hz, 1H), 2.79 (ddd, J = 17.5, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.60 – 2.33 (m, 3H), 2.33 – 2.11 (m, 3H), 2.00 (d, J = 15.0 Hz, 2H).

[0617]

编号	LC-MS: [M + H]$^+$	^{1}H-NMR
A11	488.25	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.60 – 7.25 (m, 6H), 5.13 (dd, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.64 – 4.15 (m, 6H), 3.47 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.43 – 3.34 (m, 2H), 2.91 (ddd, *J* = 18.4, 13.4, 5.3 Hz, 1H), 2.85 – 2.63 (m, 3H), 2.62 – 2.46 (m, 1H), 2.39 (t, *J* = 13.3 Hz, 2H), 2.30 – 2.11 (m, 3H), 1.97 (d, *J* = 14.9 Hz, 2H), 1.37 – 1.14 (m, 3H).
A12	474.23	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.56 – 7.26 (m, 6H), 5.13 (dd, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.52 – 4.25 (m, 6H), 3.45 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.91 (ddd, *J* = 18.5, 13.4, 5.3 Hz, 1H), 2.79 (ddd, *J* = 17.7, 4.8, 2.4 Hz, 1H), 2.53 (td, *J* = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.40 (m, 5H), 2.29 – 2.10 (m, 3H), 1.97 (d, *J* = 14.7 Hz, 2H).
A13	460.22	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.68 – 7.45 (m, 6H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.52 – 4.23 (m, 5H), 3.56 – 3.42 (m, 2H), 3.33 (dq, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 3H), 2.91 (ddd, *J* = 17.5, 13.4, 5.3 Hz, 1H), 2.79 (ddd, *J* = 17.7, 4.7,A 2.5 Hz, 1H), 2.60 – 2.47 (m, 1H), 2.47 – 2.31 (m, 2H), 2.30 – 2.11 (m, 3H), 2.04 – 1.87 (m, 2H).
A14	466.26	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.54 (dd, *J* = 7.9, 5.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 – 4.28 (m, 3H), 3.58 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.29 – 3.19 (m, 2H), 3.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.92 (ddd, *J* = 18.6, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 17.5, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.60 – 2.38 (m, 3H), 2.29 – 2.11 (m, 3H), 1.88 (ddt, *J* = 45.6, 31.1, 14.9 Hz, 8H), 1.49 – 1.20 (m, 4H), 1.20 – 0.99 (m, 2H).
A15	460.22	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.44 (dd, *J* = 7.8, 3.4 Hz, 3H), 7.35 (dd, *J* = 11.3, 7.8

[0618]

编号	LC-MS: [M + H]$^+$	^{1}H-NMR
		Hz, 3H), 5.15 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.54 – 4.38 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.58 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.27 – 3.11 (m, 2H), 2.92 (ddd, *J* = 18.5, 13.4, 5.4 Hz, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.57 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.07 (d, *J* = 9.1 Hz, 5H).
A16	474.23	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.55 – 7.27 (m, 6H), 5.15 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.45 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.58 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 3.26 – 3.11 (m, 2H), 2.92 (ddd, *J* = 18.5, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 2.80 – 2.65 (m, 2H), 2.52 (qd, *J* = 13.3, 4.9 Hz, 1H), 2.30 – 2.01 (m, 5H), 1.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).
A17	488.23	
A18	438.25	
A19	480.28	
A20	454.25	
A21	500.17	
A22	486.21	
A23	504.22	
A24	464.26	
A25	522.10	
A26	478.21	
A27	496.18	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.51 – 4.35 (m, 2H), 3.69 – 3.59 (m, 2H), 3.44 – 3.33 (m, 2H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.82 – 2.72

[0619]

编号	LC-MS: [M + H]$^+$	^{1}H-NMR
		(m, 1H), 2.57 – 2.42 (m, 1H), 2.30 – 2.12 (m, 3H), 2.11 – 2.02 (m, 2H).
A28	482.16	
A29	464.22	
A30	510.15	
A31	474.23	
A32	480.17	
A33	505.11	
A34	496.14	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.08 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.00 – 7.92 (m, 2H), 7.68 – 7.58 (m, 3H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.50 – 4.36 (m, 2H), 3.68 – 3.57 (m, 2H), 3.29 – 3.18 (m, 2H), 2.98 – 2.83 (m, 1H), 2.82 – 2.72 (m, 1H), 2.49 (qd, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.33 – 2.12 (m, 3H), 2.12 – 2.02 (m, 2H).
A35	514.10	
A36	514.11	
A37	530.07	
A38	497.14	
A39	497.15	
A40	497.15	
A41	497.17	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.12 – 9.02 (m, 1H), 8.48 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 8.03 – 7.90 (m, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 2H), 7.49 – 7.28 (m, 2H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.51 – 4.36 (m, 2H), 3.73 – 3.60 (m, 2H), 3.44 – 3.33 (m, 2H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 1H), 2.57 – 2.43 (m, 1H), 2.38 – 2.24 (m, 2H), 2.21 – 2.12 (m, 1H), 2.12 – 2.02

[0620]

编号	LC-MS: [M + H]$^+$	^{1}H-NMR
		(m, 2H).
A42	497.14	
A43	497.09	
A44	497.08	
A45	497.16	
A46	497.16	
A47	498.16	
A48	498.16	
A49	486.18	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.40 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.79 – 4.67 (m, 4H), 4.52 – 4.34 (m, 2H), 3.71 – 3.58 (m, 2H), 3.39 – 3.32 (m, 2H), 2.97 – 2.83 (m, 1H), 2.83 – 2.73 (m, 1H), 2.58 – 2.43 (m, 1H), 2.30 – 2.13 (m, 3H), 2.13 – 2.04 (m, 2H).
A50	514.09	
A51	500.08	
A52	486.14	
A53	500.09	
A54	502.98	
A56	486.09	
A57	500.05	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.81 (s,1 H), 7.46 - 7.17 (m, 3H), 5.19 – 5.03 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.40 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.44 (brs, 2H), 3.21 (brs, 2H), 2.92 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.28 – 1.85 (m, 5H)
A58	486.10	
A59	485.10	

[0621]

编号	LC-MS: $[M+H]^+$	^{1}H-NMR
A60	487.06	
A62	503.02	
A64	497.10	
A65	497.08	
A66	486.09	
A67	500.10	
A68	500.11	
A69	500.08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.50 – 4.35 (m, 3H), 4.29 – 4.16 (m, 4H), 3.23 – 3.10 (m, 2H), 2.99 – 2.84 (m, 1H), 2.64 – 2.54 (m, 1H), 2.47 – 2.38 (m, 1H), 2.20 – 2.05 (m, 2H), 2.03 – 1.91 (m, 3H).
A70	486.15	
A71	486.14	
A72	500.10	
A73	486.12	
A74	499.12	
A75	500.12	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.34 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.72 (s, 3H), 4.51 – 4.35 (m, 2H), 4.30 (s, 3H), 3.73 – 3.63 (m, 2H), 3.37 – 3.33 (m, 1H), 3.30 – 3.26 (m, 1H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.83 – 2.73 (m, 1H), 2.57 – 2.43 (m, 1H), 2.32 – 2.12 (m, 3H), 2.12 – 2.02 (m, 2H).
A76	486.13	

[0622]

编号	LC-MS: [M + H]$^+$	^{1}H-NMR
A77	486.09	
A78	486.11	
A79	486.29	
A80	486.14	
A81	529.23	
A82	529.06	
A83	513.13	
A84	512.12	
A85	529.09	
A86	538.11	
A87	485.11	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.43 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 3H), 6.79 – 6.74 (m, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.75 – 4.67 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.53 – 4.35 (m, 2H), 3.69 – 3.57 (m, 2H), 3.30 – 3.23 (m, 2H), 2.96 – 2.83 (m, 1H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.56 – 2.42 (m, 1H), 2.28 – 2.11 (m, 3H), 2.10 – 2.00 (m, 2H).
A88	502.16	
A89	528.14	
A90	512.08	
A91	525.92	
A92	490.10	
A93	478.21	
A94	496.19	
A95	503.08	
A96	515.15	
A97	531.09	
A98	476.09	
A99	490.07	
A100	538.07	

[0623]

编号	LC-MS: $[M+H]^+$	^{1}H-NMR
A101	539.07	
A102	522.10	
A103	523.09	
A104	512.08	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.04 (s, 2H), 7.85 – 7.73 (m, 2H), 7.53 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 – 7.36 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.77 – 4.67 (m, 2H), 4.53 – 4.32 (m, 4H), 3.68 – 3.50 (m, 2H), 3.28 – 3.15 (m, 2H), 2.97 – 2.83 (m, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 1H), 2.57 – 2.42 (m, 1H), 2.32 – 2.00 (m, 5H).
A105	526.12	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.02 (s, 1H), 7.88 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.77 – 7.67 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.75 – 4.66 (m, 2H), 4.51 – 4.33 (m, 4H), 3.61 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.28 – 3.15 (m, 2H), 2.97 – 2.83 (m, 1H), 2.82 – 2.72 (m, 1H), 2.56 – 2.43 (m, 1H), 2.35 – 2.02 (m, 5H).
A106	529.04	
A107	512.09	
A108	512.07	
A109	498.07	
A110	503.05	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.48 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.35 – 7.25 (m, 1H), 7.21 – 7.09 (m, 1H), 6.60 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.50 – 4.35 (m, 2H), 3.71 – 3.60 (m, 2H), 3.30 – 3.19 (m, 2H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.83 – 2.73 (m, 1H), 2.57 – 2.42 (m, 1H), 2.28 – 2.05 (m, 5H).
A111	513.09	

[0624]

编号	LC-MS: $[M+H]^+$	^{1}H-NMR
A112	490.20	
A113	488.17	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.50 – 7.39 (m, 4H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 5.31 – 5.06 (m, 5H), 4.72 (s, 2H), 4.55 – 4.37 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.67 – 3.55 (m, 2H), 3.26 – 3.18 (m, 2H), 2.93 – 2.86 (m, 1H), 2.82 – 2.74 (m, 1H), 2.57 – 2.43 (m, 1H), 2.32 – 2.04 (m, 5H).
A114	553.16	
A115	486.18	
A116	486.22	
A117	504.06	
A118	504.07	
A119	486.11	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.51 – 4.35 (m, 2H), 3.69 – 3.55 (m, 2H), 3.30 – 3.27 (m, 2H), 2.99 – 2.84 (m, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 1H), 2.58 – 2.43 (m, 1H), 2.29 – 2.04 (m, 5H).
A120	486.09	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.2, 1.0 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.53 – 4.36 (m, 4H), 3.65 – 3.49 (m, 2H), 3.26 – 3.15 (m, 2H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.58 – 2.43 (m, 1H), 2.28 – 2.13 (m, 3H), 2.13 – 2.03 (m, 2H).
A121	499.13	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.75 – 4.67 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.53

[0625]

编号	LC-MS: [M + H]$^+$	^{1}H-NMR
		– 4.36 (m, 3H), 3.66 – 3.57 (m, 2H), 3.30 – 3.21 (m, 2H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.56 – 2.43 (m, 4H), 2.28 – 2.12 (m, 3H), 2.11 – 2.01 (m, 2H).
A122	501.04	
A123	529.11	
A124	513.10	
A125	513.10	
A126	526.11	
A127	563.92	
A128	520.02	
A129	485.10	
A130	499.12	
A131	501.02	
A132	523.12	
A133	523.11	
A134	526.08	
A135	553.16	
A136	504.03	
A137	503.07	
A138	515.11	
A139	526.06	
A140	518.02	
A141	519.04	
A142	520.02	
A143	500.12	
A144	526.10	
A145	540.09	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.10 – 8.06 (m, 1H), 7.89 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz,

[0626]

编号	LC-MS: [M + H]$^+$	^{1}H-NMR
		1H), 4.71 (s, 2H), 4.51 – 4.34 (m, 4H), 4.23 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.67 – 3.55 (m, 2H), 3.27 – 3.15 (m, 2H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.35 – 2.20 (m, 2H), 2.20 – 2.11 (m, 1H), 2.11 – 2.01 (m, 2H), 1.50 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).
A146	554.13	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.11 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.78 – 7.69 (m, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.62 – 4.54 (m, 1H), 4.51 – 4.36 (m, 4H), 3.67 – 3.56 (m, 2H), 3.27 – 3.16 (m, 2H), 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 1H), 2.57 – 2.43 (m, 1H), 2.30 – 2.05 (m, 5H), 1.54 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).
A147	596.10	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.18 – 8.12 (m, 1H), 7.92 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.78 – 7.70 (m, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.51 – 4.34 (m, 5H), 4.14 – 4.03 (m, 2H), 3.68 – 3.54 (m, 4H), 3.28 – 3.15 (m, 2H), 2.98 – 2.83 (m, 1H), 2.82 – 2.72 (m, 1H), 2.57 – 2.43 (m, 1H), 2.30 – 2.02 (m, 9H).
A148	526.11	
A149	512.09	
A150	514.08	
A151	528.09	
A152	501.10	
A153	517.10	
A154	576.07	
A155	526.11	
A156	512.12	

[0627]

编号	LC-MS: [M + H]$^+$	^{1}H-NMR
A157	553.07	
A158	529.04	
A159	539.05	
A160	512.10	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.98 (s, 1H), 7.96 – 7.91 (m, 1H), 7.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.51 – 4.35 (m, 4H), 3.68 – 3.51 (m, 2H), 3.29 – 3.16 (m, 2H), 2.96 – 2.83 (m, 1H), 2.82 – 2.72 (m, 1H), 2.58 – 2.43 (m, 1H), 2.32 – 2.12 (m, 3H), 2.12 – 2.03 (m, 2H).
A161	568.09	
A162	512.11	
A163	486.05	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.36 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.53 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.59 – 4.34 (m, 4H), 3.70 – 3.50 (m, 2H), 3.29 – 3.16 (m, 2H), 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 1H), 2.57 – 2.42 (m, 1H), 2.29 – 2.04 (m, 5H).
A164	528.06	
A165	503.04	
A166	597.05	
A167	556.07	
A168	553.07	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.19 – 8.09 (m, 1H), 7.76 – 7.69 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 – 6.94 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.13 (dd, J =

[0628]

编号	LC-MS: [M + H]$^+$	^{1}H-NMR
		13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.55 – 4.34 (m, 4H), 3.63 – 3.50 (m, 2H), 3.19 (t, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 1H), 2.58 – 2.42 (m, 1H), 2.30 – 2.13 (m, 3H), 2.12 – 2.02 (m, 2H).
A169	500.08	
A170	526.17	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.35 – 7.23 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.37 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.98 – 2.76 (m, 3H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.48 – 2.35 (m, 1H), 2.13 – 2.00 (m, 2H), 2.00 – 1.86 (m, 3H), 1.76 – 1.60 (m, 2H).
A171	501.12	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.96 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.58 – 4.35 (m, 6H), 3.64 – 3.50 (m, 2H), 3.29 – 3.16 (m, 2H), 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.83 – 2.73 (m, 1H), 2.57 – 2.43 (m, 1H), 2.30 – 2.12 (m, 3H), 2.12 – 2.02 (m, 2H).
A172	485.14	
A173	500.94	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.45 – 7.36 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.14 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.51 – 4.33 (m, 4H), 3.66 – 3.53 (m, 4H), 3.23 – 3.12 (m, 2H), 2.98 – 2.84 (m, 1H), 2.83 – 2.73 (m, 1H), 2.57 – 2.43 (m, 1H), 2.32 – 2.03 (m, 5H).
A174	552.10	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.12 (t, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.76 – 7.69 (m, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H),

[0629]

编号	LC-MS: [M + H]$^+$	^{1}H-NMR
		7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.75 – 4.68 (m, 2H), 4.52 – 4.33 (m, 4H), 3.71 (tt, *J* = 7.3, 3.9 Hz, 1H), 3.65 – 3.56 (m, 2H), 3.26 – 3.16 (m, 2H), 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.84 – 2.72 (m, 1H), 2.58 – 2.42 (m, 1H), 2.31 – 2.05 (m, 5H).
A175	517.05	
A176	503.06	
A177	595.11	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.11 (s, 1H), 8.01 – 7.90 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.12 – 6.98 (m, 2H), 5.14 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.55 – 4.31 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.69 – 3.56 (m, 2H), 3.27 – 3.12 (m, 2H), 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 1H), 2.58 – 2.42 (m, 1H), 2.33 – 2.03 (m, 5H).
A178	598.99	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.99 – 7.91 (m, 2H), 7.68 – 7.60 (m, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 3H), 7.42 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 5.14 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.77 – 4.66 (m, 2H), 4.51 – 4.35 (m, 4H), 3.68 – 3.57 (m, 2H), 3.29 – 3.16 (m, 2H), 2.98 – 2.84 (m, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 1H), 2.59 – 2.42 (m, 1H), 2.33 – 2.04 (m, 5H).
A179	579.09	
A180	486.13	
A181	528.13	
A182	452.03	
A183	452.03	
A184	502.05	
A185	502.03	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.08 (d, *J*

[0630]

编号	LC-MS: [M + H]$^+$	^{1}H-NMR
		= 8.1 Hz, 1H), 8.05 – 7.99 (m, 2H), 7.62 – 7.53 (m, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.77 – 4.63 (m, 4H), 4.54 – 4.34 (m, 2H), 3.71 – 3.58 (m, 2H), 3.28 – 3.17 (m, 2H), 2.98 – 2.83 (m, 1H), 2.82 – 2.71 (m, 1H), 2.56 – 2.41 (m, 1H), 2.28 – 2.05 (m, 5H).
A186	502.04	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*$_4$) δ 8.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.80 – 4.68 (m, 4H), 4.53 – 4.34 (m, 2H), 3.68 – 3.57 (m, 2H), 3.39 – 3.32 (m, 2H), 2.97 – 2.83 (m, 1H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.58 – 2.41 (m, 1H), 2.30 – 2.12 (m, 3H), 2.11 – 2.01 (m, 2H).
A187	502.05	
A188	502.06	
A189	502.04	
A190	531.97	
A191	488.26	
A192	464.20	
A193	526.51	
A194	514.22	
A195	471.19	
A196	485.20	
A197	512.40	
A198	486.24	
A199	504.24	
A200	504.26	
A201	517.24	

[0631]

编号	LC-MS: [M + H]$^+$	^{1}H-NMR
A202	491.22	
A203	488.28	
A204	486.24	
A205	486.24	
A206	448.20	
A207	486.24	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.51 – 7.23 (m, 5H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.60 – 4.27 (m, 4H), 3.62 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.92 (ddd, J = 17.6, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.80 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.59 – 2.44 (m, 1H), 2.38 – 2.04 (m, 7H).
A208	500.26	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.28 – 7.19 (m, 2H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.80 – 4.70 (m, 2H), 4.54 – 4.34 (m, 4H), 3.65 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.28 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.01 – 2.73 (m, 6H), 2.60 – 2.43 (m, 1H), 2.28 (t, J = 14.4 Hz, 2H), 2.19 (ddq, J = 10.5, 5.3, 2.7 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 1.94 (p, J = 6.4 Hz, 2H), 1.90 – 1.77 (m, 2H).
A209	526.26	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.95 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.46 – 7.26 (m, 7H), 5.40 (s, 2H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.57 – 4.37 (m, 3H), 4.31 (s, 2H), 3.62 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.10 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.80 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.52 (qd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 2.26 – 2.06 (m, 5H).
A210	553.21	
A211	476.20	
A212	476.20	

[0632]

编号	LC-MS: [M + H]$^+$	^{1}H-NMR
A213	460.25	
A214	480.20	
A215	476.20	
A216	480.20	
A217	500.26	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.12 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.76 – 4.65 (m, 2H), 4.52 – 4.37 (m, 3H), 4.13 (s, 3H), 3.61 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 13.1 Hz, 2H), 2.92 (ddd, J = 18.5, 13.4, 5.4 Hz, 1H), 2.79 (ddd, J = 17.8, 4.8, 2.5 Hz, 1H), 2.51 (qd, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.30 – 2.13 (m, 2H), 2.08 (d, J = 14.9 Hz, 2H).
A218	502.24	
A219	471.20	
A220	518.20	
A221	512.24	
A222	512.20	
A223	504.20	
A224	488.26	
A225	490.23	
A226	500.20	
A227	486.24	
A228	450.51	
A229	464.22	
A230	476.22	
A231	490.24	
A232	518.19	
A233	534.24	
A234	524.20	

[0633]

编号	LC-MS: [M + H]$^+$	^{1}H-NMR
A235	524.20	
A236	524.20	
A237	544.20	
A238	544.22	
A239	544.20	
A240	560.20	
A241	560.20	
A242	560.20	
A243	546.10	
A244	476.22	
A245	490.20	
A246	512.24	
A247	491.22	
A248	481.16	
A249	481.16	
A250	481.16	
A251	512.21	
A252	491.22	
A253	513.22	
A254	513.22	
A255	520.25	
A256	526.24	
A257	484.17	
A258	356.03	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.21 – 5.13 (m, 3H), 4.56 – 4.39 (m, 2H), 3.48 – 3.36 (m, 4H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.83 – 2.75 (m, 1H), 2.59 – 2.44 (m, 1H), 2.34 – 2.15 (m, 3H), 2.02 – 1.94 (m, 2H).
A259	526.16	
A260	512.17	

[0634]

编号	LC-MS: [M + H]$^+$	^{1}H-NMR
A261	600.83	
A262	595.05	
A263	579.09	
A264	485.14	
A265	568.11	
A266	486.14	
A267	526.14	
A268	552.12	
A269	582.15	
A270	582.26	
A271	582.17	
A272	612.17	
A273	582.16	
A274	582.17	
A275	472.21	
A276	586.16	
A277	598.18	
A278	557.04	
A279	582.14	
A280	556.10	
A281	562.08	
A282	580.07	
A283	540.15	
A284	540.16	
A285	542.10	
A286	570.41	
A287	544.28	
A288	536.34	
A289	562.34	
A290	512.11	

[0635]

编号	LC-MS: [M + H]$^+$	^{1}H-NMR
A291	529.39	
A292	584.45	
A293	558.36	
A294	556.40	
A295	514.33	
A296	527.36	
A297	596.45	
A298	514.32	
A299	514.31	
A300	503.35	
A301	503.32	
A302	529.36	
A303	515.29	
A304	516.32	
A305	557.34	
A306	369.32	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.21 (s, 2H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.72 – 4.55 (m, 2H), 3.51 – 3.39 (m, 4H), 3.24 – 3.13 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.96 – 2.83 (m, 1H), 2.83 – 2.74 (m, 1H), 2.60 – 2.46 (m, 1H), 2.22 – 2.03 (m, 3H), 2.03 – 1.94 (m, 2H).
A307	355.27	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.28 – 7.17 (m, 2H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.39 – 4.23 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.51 – 3.39 (m, 2H), 3.25 – 3.12 (m, 2H), 2.98 – 2.84 (m, 1H), 2.84 – 2.72 (m, 1H), 2.56 – 2.39 (m, 1H), 2.23 – 1.96 (m, 5H).
A308	539.20	
A309	525.19	
A310	530.16	
A311	530.11	

[0636]

编号	LC-MS: $[M+H]^+$	^{1}H-NMR
A312	530.14	
A313	546.20	
A314	546.23	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.51 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 – 7.75 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 4.53 – 4.33 (m, 4H), 3.69 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.27 – 3.11 (m, 2H), 3.01 – 2.74 (m, 2H), 2.52 (qd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 2.39 – 2.05 (m, 5H).
A315	546.18	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.96 – 7.79 (m, 2H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 7.50 – 7.33 (m, 2H), 6.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.59 – 4.35 (m, 4H), 3.75 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.27 – 3.20 (m, 2H), 2.98 – 2.73 (m, 2H), 2.61 – 2.43 (m, 1H), 2.40 – 2.05 (m, 5H).
A316	530.24	
A317	446.12	
A318	460.24	
A319	506.09	
A320	520.28	
A321	546.12	
A322	530.22	
A323	530.14	
A324	501.23	
A325	501.18	
A326	516.09	
A327	530.20	
A328	586.18	
A329	582.28	

[0637]

编号	LC-MS: [M + H]$^+$	^{1}H-NMR
A330	474.20	
A331	546.12	
A332	486.10	
A333	486.13	
A334		
A335	500.24	
A336	576.12	
A337	594.10	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.97 – 7.78 (m, 3H), 7.54 – 7.45 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 – 7.13 (m, 2H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.62 – 4.32 (m, 4H), 3.62 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.24 – 3.06 (m, 2H), 3.00 – 2.75 (m, 2H), 2.57 – 2.46 (m, 1H), 2.36 – 1.99 (m, 5H).
A338	553.12	
A339	553.14	
A340	585.98	
A341	544.12	
A342	544.20	
A343	544.22	
A344	530.24	
A345	530.20	
A346	554.22	
A347	566.14	
A348	566.18	
A349	610.18	
A350	610.11	
A351	534.12	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.46 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (ddt, J = 8.4, 6.7, 2.5 Hz, 2H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 6.7, 4.5 Hz, 2H), 4.70-4.60

[0638]

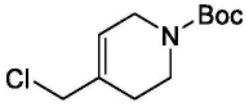
编号	LC-MS: [M + H]$^+$	^{1}H-NMR
		(m, 2H), 4.55 – 4.37 (m, 3H), 3.63 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 3.24 – 3.06 (m, 2H), 3.15 (d, *J* = 25.8 Hz, 2H), 3.00 – 2.77 (m, 4H), 2.59 – 2.40 (m, 3H), 2.35 – 1.94 (m, 7H).
A352	610.01	
A353	612.52	
A354	594.18	
A355	594.21	
A356	534.26	
A357	628.10	
A358	534.08	
A359	537.12	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.66 (s, 1H), 8.10 – 8.01 (m, 2H), 7.98 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.53 – 4.31 (m, 4H), 3.67 (t, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.17 (t, *J* = 12.9 Hz, 2H), 2.99 – 2.73 (m, 2H), 2.51 (qd, *J* = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 2.40 – 1.88 (m, 5H).
A360	580.18	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.64 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.57 – 4.34 (m, 4H), 3.70 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 3.27 – 3.12 (m, 2H), 3.01 – 2.74 (m, 2H), 2.52 (qd, *J* = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 2.38 – 2.07 (m, 5H).
A361	522.16	
A362	504.20	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.7, 5.3 Hz, 2H), 7.03 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.15 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.58 – 4.34 (m, 2H), 3.75

[0639]

编号	LC-MS: [M + H]$^+$	^{1}H-NMR
		(d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.31 – 3.08 (m, 4H), 2.98 – 2.86 (m, 1H), 2.80 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 13.1, 4.8 Hz, 1H), 2.30 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 2.19 (dtd, J = 12.9, 5.3, 2.4 Hz, 1H), 2.15 – 2.00 (m, 3H), 1.47 (dt, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.20 (ddt, J = 29.8, 9.0, 5.4 Hz, 2H).

[0640] 对于化合物B-1至B-58

[0641] 中间体B1:4-(氯甲基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯

[0642] 

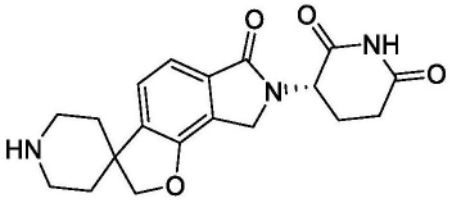
[0643] 步骤A:3-羟基-4-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0644] 将SeO_2(61.8g,558mmol,0.55当量)的DCM(3000mL)悬浮液冷却至-10℃,之后逐滴添加2-过氧化氢基-2-甲基-丙烷的水溶液(274g,291mL,2.10当量,70%纯度),并将所得混合物在-10℃下搅拌30分钟。进一步将反应混合物冷却至-30℃,之后逐滴添加化合物5-1(200g,1.01mol,1当量)的DCM(1000mL)溶液,并将所得混合物在-30℃下继续搅拌1小时。将反应混合物加热至20℃,并进一步搅拌18小时,之后将混合物冷却至0℃,并加入冰片与水(1.0L)。在0℃下,搅拌所得混合物30分钟。将有机相分离,并用DCM(500mL)萃取水相,之后于0℃向合并的有机相分次添加10%w/v $NaHSO_3$溶液(1000mL),于此期间,温度保持低于10℃,并在添加后再搅拌混合物5分钟。分离出有机相,并用DCM(500mL)萃取水相。用盐水(1000mL)洗涤合并的有机相,经无水Na_2SO_4干燥、过滤,并真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=100/1至1/1)粗产物。获得呈白色固体的3-羟基-4-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(370g),典型产率为34.2%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=5.22(br d,J=3.9Hz,1H),4.98(s,1H),4.79(s,1H),3.93-3.76(m,2H),3.71(td,J=4.3,12.6Hz,1H),2.92-2.77(m,1H),2.76-2.53(m,1H),2.30(td,J=3.5,13.4Hz,1H),2.10-1.95(m,1H),1.40(s,9H)。

[0645] 步骤B:4-(氯甲基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯

[0646] 在15℃下,向3-羟基-4-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(100g,469mmol,1.00当量)的甲苯(2000mL)溶液中,添加2,6-二甲基吡啶(55.2g,60.0mL,516mmol,1.10当量)。将混合物冷却至0℃,之后在N_2气氛下将$SOCl_2$(66.9g,40.8mL,563mmol,1.20当量)逐滴添加至混合物中,在此期间将温度维持低于10℃。将混合物在110℃下搅拌3小时,之后冷却至20℃。添加盐水(2x600mL)并将所得混合物在20℃下搅拌30分钟。将有机相分离,在15℃下分次添加饱和$NaHCO_3$溶液(600mL)。将有机相分离,用盐水(1000mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥、过滤并真空浓缩。获得呈红色油状物的4-(氯甲基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(200g),典型产率为49.0%。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=5.72(br s,1H),3.98(s,2H),3.88(br s,2H),3.49(br t,J=5.6Hz,2H),2.17(br s,2H),1.43(s,9H)。

[0647] 中间体B2:(S)-3-(6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[0648] 

[0649] 步骤A:4-溴-2-甲酰基-3-羟基苯甲酸甲酯

[0650] 在20℃下,向4-溴-3-羟基苯甲酸甲酯(200g,865mmol,1.00当量)的TFA(2.0L)溶液中,添加HMTA(485g,3.46mol,4.00当量),之后在125℃下搅拌所得混合物12小时。将混合物冷却至20℃,用2N HCl溶液(5V)淬灭反应,观察到黄色沉淀物。将混合物搅拌10分钟,之后添加额外的H_2O(5V),并将反应混合物再搅拌1小时。将混合物过滤,将滤饼溶解于DCM(2.0L)中,经硅藻土过滤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。获得呈灰色固体的4-溴-2-甲酰基-3-羟基苯甲酸甲酯(144g),典型产率为64.2%。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.06(br s,1H),10.38(s,1H),8.00(d,J=8.2Hz,1H),7.30(d,J=8.2Hz,1H),3.87(s,3H)。

[0651] 步骤B:5-氨基-4-(5-溴-4-羟基-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸(S)-叔丁酯

[0652] 于20℃下,向4-溴-2-甲酰基-3-羟基苯甲酸甲酯(17.3g,72.4mmol,1.05当量,HCl盐)的MeOH(300mL)悬浮液中,添加DIPEA(9.37g,72.4mmol,12.6mL,1.05当量)、化合物2(17.8g,69.0mmol,1.00当量)和AcOH(6.22g,103mmol,5.92mL,1.50当量),并搅拌1.5小时,之后在20℃下分次加入$NaBH_3CN$(8.67g,138mmol,2.00当量),并将所得混合物在20℃下搅拌3小时。在20℃下通过H_2O(200mL)淬灭混合物,并在减压下浓缩。然后用EtOAc(3x150mL)萃取溶剂残留物,并用盐水(2x200mL)洗涤合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥、过滤并真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1至100%乙酸乙酯)粗产物。获得呈黄色固体的5-氨基-4-(5-溴-4-羟基-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸(S)-叔丁酯(23.0g),且典型产率为78.4%。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ=10.44(s,1H),7.67-7.55(m,2H),7.20(s,1H),7.11(d,J=7.9Hz,1H),4.76-4.67(m,1H),4.58(d,J=17.9Hz,1H),4.39(d,J=17.9Hz,1H),2.23-2.07(m,3H),2.03-1.91(m,1H),1.32(s,9H)。

[0653] 步骤C:4-(((2-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-5-溴-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸(S)-叔丁酯

[0654] 在20℃下,向4-(氯甲基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(150g,363mmol,1.00当量)的MeCN(2000mL)溶液中,添加K_2CO_3(150.49g,1.09mmol,3.00当量)、NaI(5.44g,0.36mmol,0.10当量)及5-氨基-4-(5-溴-4-羟基-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸(S)-叔丁酯(136g,472mmol,1.30当量,80%纯度)。将反应混合物在60℃下搅拌12小时,之后再次冷却至20℃。将所得混合物过滤,并用DCM(2x500mL)洗涤滤饼。将滤液真空浓缩,通过硅胶柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=100/1至1/1)粗产物。获得呈红色固体的4-(((2-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-5-溴-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸(S)-叔丁酯(337g),典型产率为72.4%。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=7.67(d,J=8.0Hz,1H),7.44(d,J=8.0Hz,1H),6.33(br s,1H),5.86(br s,1H),5.48(br s,1H),4.90(dd,J=6.3,8.6Hz,1H),4.66-4.59(m,1H),4.53(s,1H),4.50(br s,2H),3.98(br s,2H),3.60(br t,J=5.5Hz,2H),2.43-2.10(m,7H),1.49(s,9H),1.41(s,9H)。

[0655] 步骤D:7-[(1S)-4-叔丁氧基-1-氨基甲酰基-4-氧代-丁基]-6-氧代-螺[2,8-二氢

呋喃[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

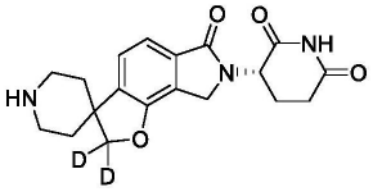
[0656] 在20℃下,向4-(((2-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-5-溴-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸(S)-叔丁酯(125g,205mmol,1.00当量)的甲苯(1500mL)溶液中,添加AIBN(5.06g,0.03mmol,0.15当量)和Bu_3SnH(270mL,1.02mmol,4.98当量)。将反应混合物在110℃下搅拌12小时,之后冷却至20℃。添加饱和KF溶液(1000mL),所得混合物在20℃下再搅拌2小时。将混合物过滤并用EtOAc(2x500mL)洗涤滤饼。分离有机相,并用乙酸乙酯(3x500mL)萃取水相。用盐水(500mL)洗涤合并的有机相,经无水Na_2SO_4干燥、过滤并真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=100/1至1/1)粗产物。获得呈白色固体的7-[(1S)-4-叔丁氧基-1-氨基甲酰基-4-氧代-丁基]-6-氧代-螺[2,8-二氢呋喃[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(160g),典型产率为56.6%。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=7.40(d,J=7.6Hz,1H),7.20(d,J=7.6Hz,1H),6.41(br s,1H),5.61(br s,1H),4.92-4.85(m,1H),4.55-4.49(m,2H),4.12(q,J=7.1Hz,3H),2.88(br t,J=12.0Hz,2H),2.40-2.09(m,5H),1.94-1.82(m,2H),1.77-1.68(m,2H),1.50-1.47(m,9H),1.42-1.40(m,9H)。

[0657] 步骤E:(3S)-3-(6-氧代螺[2,8-二氢呋喃[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮苯磺酸酯

[0658] 将无水苯磺酸(19.6g,124mmol,2.00当量)的MeCN(400mL)溶液加热至100℃,之后将7-[(1S)-4-叔丁氧基-1-氨基甲酰基-4-氧代-丁基]-6-氧代-螺[2,8-二氢呋喃[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(47.0g,62.1mmol,1.00当量,70%纯度)的MeCN(100mL)溶液滴加至混合物中。将混合物在100℃下搅拌12小时,之后冷却至20℃。将混合物过滤,将滤饼在减压下干燥。获得呈白色固体的标题化合物(37.0g),且典型产率为92.8%。^1H NMR(400MHz,D_2O-d_2)δ=7.75(br d,J=7.4Hz,2H),7.55-7.36(m,5H),5.11(br dd,J=5.2,13.4Hz,1H),4.64(s,2H),4.53-4.35(m,2H),3.49(br d,J=13.2Hz,2H),3.20-3.06(m,2H),2.99-2.78(m,2H),2.48(dq,J=5.3,13.1Hz,1H),2.25-2.08(m,3H),2.05-1.93(m,5H)。

[0659] 步骤F:(3S)-3-(6-氧代螺[2,8-二氢呋喃[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮氢氯酸

[0660] 将(3S)-3-(6-氧代螺[2,8-二氢呋喃[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮苯磺酸酯(37g)的HCl/二噁烷(4M,370mL)溶液在20℃下搅拌12小时,之后将混合物过滤,并用MeCN(2x200mL)洗涤滤饼。将滤饼在减压下干燥。获得呈红色固体的标题化合物(24.0g),典型产率为80.7%。^1H NMR(400MHz,D_2O-d_2)δ=7.48-7.36(m,2H),5.12(dd,J=5.3,13.3Hz,1H),4.69-4.61(m,2H),4.53-4.37(m,2H),3.51(br dd,J=3.4,13.3Hz,2H),3.22-3.06(m,2H),2.98-2.80(m,2H),2.56-2.43(m,1H),2.29-2.08(m,3H),2.05-1.90(m,2H)。中间体B3:(S)-3-(6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基-2,2-d2)哌啶-2,6-二酮

[0661] 

[0662] 步骤A:4-甲基3,6-二氢吡啶-1,4(2H)-二羧酸1-叔丁酯

[0663] 向4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(10.0g,30.2mmol,1.0当量)的MeOH(150.0mL)溶液中,添加DIPEA(39.0g,52.6mL,302mmol,10.0当量)和Pd(dppf)Cl_2(2.21g,3.02mmol,0.1当量)。在CO(1atm)、70℃下搅拌所得混合物1小时。在冷却至室温之后,将混合物过滤并减压浓缩滤液。用H_2O(30.0mL)稀释残留物并用EA(60mL×3)萃取。用盐水(50mL×3)洗涤有机层,经无水Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱纯化(乙酸乙酯的石油醚溶液,自0%至19%)残留物,得到呈黄色油状物的4-甲基3,6-二氢吡啶-1,4(2H)-二羧酸1-叔丁酯(5.80g,产率79%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{19}NO_4$的分子量计算值,241.29;m/z实验值,186.7$[M-55]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.86(s,1H),4.00(d,J=2.4Hz,2H),3.68(s,3H),3.42(t,J=5.6Hz,2H),2.28-2.25(m,2H),1.41(s,9H)。

[0664] 步骤B:4-(羟甲基-d2)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

[0665] 在0℃下,向4-甲基3,6-二氢吡啶-1,4(2H)-二羧酸1-叔丁酯(2.10g,8.70mmol,1.0当量)的无水THF(50.0mL)溶液中,分次添加$LiAlD_4$(402mg,9.57mmol,1.1当量)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时。将$Na_2SO_4.10H_2O$(5g)缓慢添加至以上溶液中、过滤并减压浓缩滤液。通过快速柱色谱纯化(乙酸乙酯的石油醚溶液,0%至70%)残留物,得到呈黄色油状物的4-(羟甲基-d2)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(700mg,产率37%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{17}D_2NO_3$的分子量计算值,215.29;m/z实验值,无MS信号.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ5.56(s,1H),4.71(s,1H),3.80(s,2H),3.39(t,J=5.6Hz,2H),2.02-1.92(m,2H),1.39(s,9H)。

[0666] 步骤C:4-(溴甲基-d2)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

[0667] 在N_2下,向4-(羟甲基-d2)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(1.90g,8.83mmol,1.0当量)和三苯基膦(3.47g,13.2mmol,1.5当量)的DCM(50.00mL)溶液中,分次添加CBr_4(4.39g,13.2mmol,1.5当量)。将反应混合物在0℃下搅拌5小时。在蒸发之后,通过快速柱色谱纯化(乙酸乙酯的石油醚溶液,0%至19%)残留物,得到呈黄色油状物的4-(溴甲基-d2)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(1.60g,产率65%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{16}D_2BrNO_2$的分子量计算值,278.19;m/z实验值,224.0$[M-55]^+$。

[0668] 步骤D:4-(((5-溴-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-4-基)氧基)甲基-d2)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

[0669] 将4-(溴甲基-d2)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(2.00g,7.19mmol,1.0当量)、5-溴-4-羟基异苯并呋喃-1(3H)-酮(1.65g,7.19mmol,1.0当量)、和K_2CO_3(1.99g,14.4mmol,2.0当量)在DMF(30.0mL)中的混合物于50℃搅拌2小时。在冷却至室温之后,将混合物溶解于EA(100mL)中,用盐水(100mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤,减压浓缩。通过快速柱色谱纯化(乙酸乙酯的石油醚溶液,0%至40%)残留物,得到呈黄色油状物的4-(((5-溴-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-4-基)氧基)甲基-d2)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(2.30g,产率75%)。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{20}D_2BrNO_5$的分子量计算值,426.30;m/z实验值,

450.1[M+Na]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.89(d,J＝8.0Hz,1H),7.51(d,J＝8.0Hz,1H),5.95(s,1H),5.72(s,2H),3.93(s,2H),3.53(t,J＝5.6Hz,2H),2.28(d,J＝1.8Hz,2H),1.47(s,9H)。

[0670] 步骤E:叔丁基6-氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸酯-2,2-d_2

[0671] 向4-(((5-溴-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-4-基)氧基)甲基-d2)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(2.20g,5.16mmol,1.0当量)和AIBN(254mg,1.55mmol,0.3当量)的甲苯(30.0mL)溶液中,添加三丁基氢化锡(9.01g,8.38mL,31.0mmol,6.0当量)。将反应混合物在密封管中、120℃下搅拌16小时。冷却至室温之后,通过KF水溶液(30mL)淬灭混合物,并搅拌混合物2小时。在过滤之后,用EA(50mL×3)萃取滤液。用盐水(30mL×3)洗涤有机相,经无水Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱(乙酸乙酯的石油醚溶液,0%至33%)纯化残留物,得到呈白色固体的叔丁基6-氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸酯-2,2-d_2(1.50g,产率83%)。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{21}D_2NO_5$的分子量计算值,347.41;m/z实验值,292.2[M-55]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.52(d,J＝7.6Hz,1H),7.38(d,J＝7.6Hz,1H),5.36(s,2H),3.95(d,J＝12.2Hz,2H),2.91-2.87(s,2H),1.85-1.77(m,2H),1.71-1.67(m,2H),1.42(s,9H)。

[0672] 步骤F:1'-(叔丁氧基羰基)-7-(羟甲基)-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-6-羧酸-2,2-d_2酸

[0673] 向叔丁基6-氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸酯-2,2-d_2(600mg,1.73mmol,1.0当量)的THF(12.0mL)、MeOH(12.0mL)和H_2O(4.00mL)溶液中,添加NaOH(138mg,3.45mmol,2.0当量)。在40℃下搅拌反应混合物1小时。在冷却至室温之后,用EA(40mL)稀释反应混合物,用HCl水溶液(3N)调节至pH＝4-5,并用EA(50mL×4)萃取。用盐水(50mL×2)洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥、过滤,并浓缩,得到呈无色油状物的1'-(叔丁氧基羰基)-7-(羟甲基)-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-6-羧酸-2,2-d_2酸(600mg,产率95%)。粗产物未经纯化直接用于下一步骤中。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{23}D_2NO_6$的分子量计算值,365.42;m/z实验值,364.3[M-H]$^-$。

[0674] 步骤G:叔丁基8-羟基-6-氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸酯-2,2-d_2

[0675] 在25℃下,向1'-(叔丁氧基羰基)-7-(羟甲基)-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-6-羧酸-2,2-d_2酸(1.50g,4.10mmol,1.0当量)的DCM(20.0mL)溶液中,添加活性二氧化锰(7.14g,82.1mmol,20.0当量)。将反应混合物在25℃下搅拌4小时。经短硅胶柱过滤之后,收集滤液并在减压下浓缩,得到呈无色油状物的叔丁基8-羟基-6-氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸酯-2,2-d_2(760mg,产率52%)。粗产物未经纯化即直接用于下一步骤。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{21}D_2NO_6$的分子量计算值,363.41;m/z实验值,364.3[M+H]$^+$.^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.09(s,1H),7.55(d,J＝7.6Hz,1H),7.33(d,J＝7.6Hz,1H),6.65(s,1H),3.95(d,J＝12.2Hz,2H),2.89(s,2H),1.83-1.78(m,2H),1.70-1.67(m,2H),1.43(s,9H)。

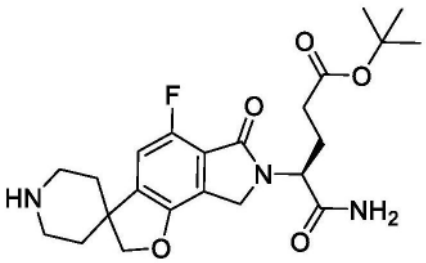
[0676] 步骤H:叔丁基(S)-7-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸酯-2,2-d_2

[0677] 向叔丁基8-羟基-6-氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸酯-2,2-d_2(350mg,963μmol,1.0当量)和(S)-4,5-二氨基-5-氧代戊酸叔丁酯氯化氢(460mg,1.93mmol,2.0当量)的DMF(10.0mL)溶液中,添加醋酸(578mg,554μL,9.63mmol,10.0当量)。在40℃下搅拌反应混合物2小时,之后添加三乙酰基氧基硼氢化钠(4.08g,19.3mmol,20.0当量)。将混合物在40℃下搅拌16小时。在冷却至室温后,将混合物溶解于EA(40mL)中,用盐水(30mL×3)洗涤,用无水硫酸钠干燥、过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱在硅胶上纯化(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至90%)残留物,获得呈白色固体的叔丁基(S)-7-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸酯-2,2-d_2(300mg,产率58%)。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{37}D_2N_3O_7$的分子量计算值,531.65;m/z实验值,532.2$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.60(s,1H),7.45(d,J=7.6Hz,1H),7.30(d,J=7.6Hz,1H),7.23(s,1H),4.77-4.73(m,1H),4.56(d,J=17.2Hz,1H),4.45(d,J=17.2Hz,1H),4.00(d,J=12.8Hz,2H),2.96(s,2H),2.23-2.20(m,3H),2.09-2.02(m,1H),1.97-1.84(m,2H),1.82-1.74(m,2H),1.49(s,9H),1.38(s,9H)。

[0678] 步骤I:(S)-3-(6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基-2,2-d2)哌啶-2,6-二酮苯磺酸酯

[0679] 向叔丁基(S)-7-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸酯-2,2-d_2(350mg,660μmol,1.0当量)的MeCN(10.0mL)溶液中,添加无水苯磺酸(313mg,1.98mmol,3.0当量),并将反应混合物在90℃下搅拌7小时。在冷却至室温之后,将混合物在减压下浓缩,并将残留物用乙腈(10mL)浆化,得到呈黄色固体的(S)-3-(6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基-2,2-d2)哌啶-2,6-二酮苯磺酸酯(300mg,产率88%)。粗产物未经进一步纯化直接用于下一步骤中。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{25}D_2N_3O_7S$的分子量计算值,515.58;m/z实验值,358.3$[M+H]^+$。

[0680] 中间体B4:(S)-5-氨基-4-(5-氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0681] 

[0682] 步骤A:4-溴-2-氟-5-羟基苯甲酸

[0683] 在室温下,向2-氟-5-羟基苯甲酸(10.0g,1.0当量)的MeCN(100mL)溶液中,添加TsOH(10.1g,1.0当量)。将混合物搅拌10分钟,然后逐滴加入NBS(11.4g,1.1当量)的MeCN(50mL)溶液中,历时20分钟。将反应混合物在室温下搅拌过夜并浓缩,得到标题化合物(15.0g)的粗产物,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0684] 步骤B:4-溴-2-氟-5-羟基苯甲酸甲酯

[0685] 在室温下,向4-溴-2-氟-5-羟基苯甲酸(粗产物,15.0g,1.0当量)的MeOH(100mL)

溶液中,添加2,2-二甲氧基丙烷(18.3g,3.0当量)。将反应混合物在60℃下搅拌过夜。之后冷却至室温并浓缩。通过快速柱色谱纯化(PE/EA)残留物,得到标题化合物(600mg)。

[0686] 步骤C:4-溴-6-氟-2-甲酰基-3-羟基苯甲酸甲酯

[0687] 在20℃下,向4-溴-2-氟-5-羟基苯甲酸甲酯(249mg,1mmol,1当量)的TFA(5mL)溶液中,添加HMTA(560mg,4mmol,4当量)。将混合物在125℃下搅拌12小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=5/1)指示起始材料完全消耗,且出现所需产物。用2N HCl(5V)淬灭混合物,形成黄色固体。将混合物搅拌10分钟,然后添加额外水(5V)并搅拌1小时。将混合物过滤。将滤饼溶解在DCM中,在硅藻土上过滤、干燥,之后在真空中移除大部分溶剂。获得呈灰色固体的标题化合物(110mg,0.4mmol,40%产率)。

[0688] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ12.28(s,1H),10.08(s,1H),7.65(d,J=8.7Hz,1H),4.01(s,3H).LC-MS(m/z):$[M-H]^+$=274.99。

[0689] 步骤D:(S)-5-氨基-4-(5-溴-7-氟-4-羟基-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0690] 在20℃下,添加(S)-4,5-二氨基-5-氧代戊酸叔丁酯(212mg,1.05mmol,1.05当量,HCl)至MeOH(5mL)中。之后在相同温度下,将DIEA(1.05mmol,1.05当量)、4-溴-6-氟-2-甲酰基-3-羟基苯甲酸甲酯(277mg,1mmol,1当量)和AcOH(1.5mmol,1.5当量)添加至混合物中。在1.5小时之后,将$NaBH_3CN$(2mmol,2当量)分次添加至混合物中,并在20℃下搅拌混合物3小时。在反应完成后,通过在20℃下添加H_2O淬灭反应混合物,之后减压浓缩以移除MeOH。之后用EtOAc萃取混合物。用盐水(200mLx2)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下浓缩,以得到残留物。通过柱色谱纯化(SiO2,石油醚/乙酸乙酯=1/1至乙酸乙酯)残留物。获得呈黄色固体的标题化合物(293mg,0.68mmol,65%产率)。

[0691] 步骤E:(S)-4-(((2-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-5-溴-6-氟-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸苯甲酯

[0692] 在20℃下,添加(S)-5-氨基-4-(5-溴-7-氟-4-羟基-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(202mg,0.47mmol,1当量)、4-(氯甲基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸苯甲酯(280mg,0.49mmol,1.05当量)和K_2CO_3(194mg,1.41mmol,3当量)至DMF(5mL)中。之后将混合物在60℃下搅拌12小时。反应完成后,减压浓缩混合物,得到残留物,其之后加入水(20mL)。用DCM(20mL×3)萃取产物。经Na_2SO_4干燥有机层并在减压下浓缩,以得到残留物。通过硅胶柱色谱纯化残留物,得到呈黄色固体的标题化合物(194mg,60%产率)。

[0693] 步骤F:(S)-7-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-5-氟-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苯甲酯

[0694] 在20℃下,将(S)-4-(((2-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-5-溴-6-氟-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸苯甲酯(330mg,0.5mmol,1当量)、Bu_3SnH(614mg,2mmol)和AIBN(8.2mg,0.05mmol,0.1当量)加入甲苯(5mL)中,然后在110℃下搅拌混合物12小时。在反应完成后,通过添加饱和氟化钾溶液淬灭混合物,并搅拌1小时。用EA萃取产物。经Na_2SO_4干燥有机层并在减压下浓缩,以得到残留物。通过硅胶柱色谱纯化残留物,得到呈黄色固体的标题化合物(84mg,29%产率)。

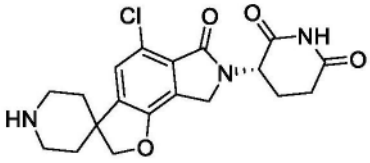
[0695] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.38-7.31(m,5H),6.84(d,J=8.4Hz,1H),6.40(s,1H),5.35(s,1H),5.16(s,2H),4.85(dd,J=8.9,6.1Hz,1H),4.52(s,2H),4.48(d,J=17.2Hz,

1H),4.36(d,J＝17.2Hz,1H),4.20(brs,2H),4.12(q,J＝7.1Hz,1H),2.94(m,2H),2.37-2.16(m,6H),1.76(m,2H),1.42(s,9H)。

[0696] 步骤G:(S)-5-氨基-4-(5-氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0697] 向配备有磁性搅拌子的100mL烧瓶中添加(S)-7-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-5-氟-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(200mg)、MeOH(10mL),之后添加10％ Pd/C(20mg)。用氢气冲洗烧瓶之后,连接氢气球且搅拌反应混合物2小时。通过TLC监测(DCM:MeOH＝10:1)起始物质完全消耗时,通过硅藻土过滤反应混合物并用额外MeOH洗涤。移除溶剂,将呈白色固体的残留标题化合物(120mg)直接用于下一步骤中。

[0698] 中间体B5:(S)-3-(5-氯-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[0699] 

[0700] 步骤A:(S)-7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0701] 向(S)-3-(6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,0.28mmol,1.0当量)和TEA(85mg,0.84mmol,3当量)的无水DCM(10mL)混合物中,缓慢添加二-叔丁基二碳酸酯(123mg,0.56mmol,2.0当量)。将混合物在N_2气氛下,在室温下搅拌5小时。用水(10mL)淬灭反应混合物,并用EtOAc(15mL×3)进行萃取。用盐水(20mL×3)洗涤有机层,经无水Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱在硅胶上纯化(乙酸乙酯的石油醚溶液,自0％至50％)残留物,以得到呈淡黄色固体的(S)-7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(120mg,产率94％)。LC-MS(ESI):C24H29N3O6的分子量计算值:455;m/z实验值,456.2$[M+H]^+$.^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.97(s,1H),7.42(d,J＝7.6Hz,1H),7.27(d,J＝7.6Hz,1H),5.11-5.06(m,1H),4.65-4.50(m,2H),4.39(d,J＝17.2Hz,1H),4.22(d,J＝17.2Hz,1H),3.94(d,J＝11.2Hz,2H),3.07-2.76(m,3H),2.62-2.56(m,1H),2.42-2.33(m,1H),2.05-1.91(m,1H),1.88-1.76(m,2H),1.70(d,J＝10.6Hz,2H),1.43(s,9H)步骤B:(S)-5-氯-7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

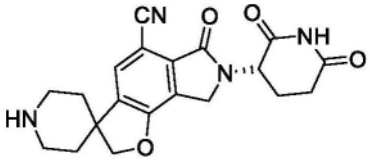
[0702] 向(S)-7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(60mg,132μmol,1.0当量)的无水ACN(5.0mL)溶液中,添加NCS(18mg,132μmol,1.0当量),将混合物在N_2气氛下于室温搅拌6小时。用水(10mL)淬灭反应混合物,并用EtOAc(15mL×3)进行萃取。用盐水(20mL×3)洗涤有机层,经无水Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱在硅胶上纯化(乙酸乙酯的石油醚溶液,自0％至50％)残留物,以得到呈淡黄色固体的(S)-4-氯-7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(60.0mg,产率

93%)。LC-MS(ESI):$C_{24}H_{28}ClN_3O_6$的分子量计算值489;m/z实验值,490.2[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.10(s,1H),7.62(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.80-4.67(m,1H),4.47(d,J=17.4Hz,1H),4.30(d,J=17.4Hz,1H),4.15-4.05(m,2H),3.10-2.91(m,3H),2.65-2.611(m,1H),2.53-2.45(m,1H),2.11-2.06(m,1H),2.03-1.94(m,2H),1.86-1.75(m,2H),1.56(s,9H)。

[0703] 步骤C:(S)-3-(5-氯-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[0704] 向(S)-7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(50mg,110μmol,1.0当量)的EA(5.0mL)溶液中,添加HCl-二噁烷(4N)(0.25mL,1.00mmol,10.0当量),将混合物在室温下搅拌3小时。在减压下浓缩反应混合物,得到呈淡黄色固体的(S)-3-(4-氯-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮氯化氢(40.0mg,产率93%)。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{20}ClN_3O_4$的分子量计算值389;m/z实验值,390.2[M+H]$^+$。

[0705] 中间体B6:(S)-7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-5-甲腈

[0706] 

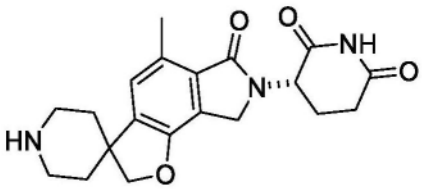
[0707] 步骤A:7-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-5-氰基-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸(S)-叔丁酯

[0708] 在25℃下,向(S)-7-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-5-溴-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(200mg,329μmol,1.0当量)的DMF(10.0mL)溶液中,加入氰化亚铜(88.3mg,986μmol,3.0当量)。将反应混合物在140℃下搅拌5小时。在冷却至室温之后,用水(20mL)淬灭反应混合物,并用DCM(30mL×3)萃取。用盐水(30mL×4)洗涤有机层,经无水Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱在硅胶上纯化(PE/EA=1/1)残留物,得到呈黄色固体的7-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-5-氰基-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸(S)-叔丁酯(160mg,产率88%)。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{38}N_4O_7$的分子量计算值:554.27;m/z实验值,555.3[M+H]$^+$。

[0709] 步骤B:(S)-7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-5-甲腈

[0710] 在0℃下,向7-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-5-氰基-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸(S)-叔丁酯(160mg,288μmol,1.0当量)的MeCN(5.0mL)溶液中,加入无水苯磺酸(151.4mg,288μmol,3.0当量)。将反应混合物在80℃下搅拌3小时。在减压下浓缩反应混合物,得到呈黄色固体的粗产物(S)-7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-5-甲腈(20.0mg,产率18%)。粗产物未经进一步纯化直接用于下一步骤中。LC-MS(ESI):$C_{20}H_{20}N_4O_4$的分子量计算值:380.15;m/z实验值,381.2[M+H]$^+$。

[0711] 中间体B7:(S)-3-(5-甲基-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[0712] 

[0713] 步骤A:(S)-7-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-5-溴-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

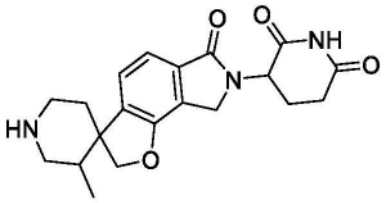
[0714] 在25℃下,向(S)-7-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(200mg,378μmol,1.0当量)的MeCN(5.0mL)溶液中,添加NBS(67.2mg,378μmol,1.0当量)。在室温下搅拌反应混合物3小时。用水(10mL)淬灭反应混合物,并用EA(10mL×3)萃取。用盐水(10mL)洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱在硅胶上纯化(PE/EA=2/1)残留物,得到呈白色固体的(S)-7-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-5-溴-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(180mg,产率78%)。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{38}BrN_3O_7$的分子量计算值:607.2;m/z实验值,608.2$[M+H]^+$。

[0715] 步骤B:(S)-7-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-5-甲基-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0716] 在25℃下,向(S)-7-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-5-溴-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(200mg,329μmol,1.0当量)、碳酸钾(136mg,986μmol,3.0当量)和Pd(dppf)Cl_2(48.1mg,65.7μmol,0.2当量)的1,4-二噁烷(5.0mL)和水(0.5mL)溶液中,添加2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼烷(82.5mg,657μmol,2.0当量)。将反应混合物在N_2、80℃下搅拌2小时。冷却至室温之后,过滤反应混合物并用水(10mL)稀释滤液,并用EtOAc(10mL×3)萃取。用盐水(10mL)洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下浓缩。通过制备型TLC纯化(PE/EA=1/1)残留物,得到呈黄色固体的(S)-7-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-5-甲基-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(141mg,产率79%)。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{41}N_3O_7$的分子量计算值:543.3;m/z实验值,544.3$[M+H]^+$。步骤C:(S)-3-(5-甲基-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[0717] 在25℃下,向(S)-7-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-5-甲基-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(141mg,259μmol,1.0当量)的MeCN(5.0mL)溶液中,添加苯磺酸(123mg,778μmol,3.0当量)。将反应混合物在80℃下搅拌2小时。在减压下浓缩反应混合物,得到呈黄色油状物的(S)-3-(5-甲基-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮苯磺酸(360mg,产率79%,30%纯度)。粗产物未经进一步纯化直接用于下一步骤中。LC-MS(ESI):$C_{20}H_{23}N_3O_4$的分子量计算值:369.2;m/z实验值,370.2$[M+H]^+$。

[0718] 中间体B8:3-(3'-甲基-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[0719] 

[0720] 步骤A:4-甲基-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-羧酸叔丁酯

[0721] 在0℃下,向三甲基(氧代)碘化亚砜(8.25g,37.5mmol,4.0当量)的DMSO(10.0mL)溶液中,添加NaH(60%悬浮于油中)(1.5g,37.5mmol,4.0当量),并将混合物在N_2、室温下搅拌1小时。之后将3-甲基-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.00g,9.38mmol,1.0当量)添加至以上混合物中,并将所得混合物在N_2、室温下搅拌16小时。用冰水(50mL)淬灭反应混合物,并用EA(100mL×3)萃取。用盐水(100mL×4)洗涤有机层,经无水Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱在硅胶上纯化(乙酸乙酯的石油醚溶液,从20%至50%)残留物,得到呈淡黄色固体的4-甲基-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-羧酸叔丁酯(400mg,产率19%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{21}NO_3$的分子量计算值,227.30;m/z实验值,172.1[M-55]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.48-3.40(m,3H),3.14(s,1H),2.75(d,J=4.6Hz,1H),2.55(dd,J=12.0,8.6Hz,1H),1.73(s,1H),1.52(s,2H),1.41(s,9H),0.75(d,J=6.8Hz,3H)。

[0722] 步骤B:4-(羟甲基)-3-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

[0723] 向4-甲基-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-羧酸叔丁酯(1.00g,4.40mmol,1.0当量)的甲苯(10.0mL)溶液中,添加异丙醇铝(2.70g,2.60mL,13.2mmol,3.0当量)。将混合物在N_2、110℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温后,用水性HCl溶液(3N)调节至pH=4-5,并用EA(50mL×3)萃取。用盐水(20mL×3)洗涤有机层,经无水Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱在硅胶上纯化(乙酸乙酯的石油醚溶液,20%至50%)残留物,得到呈淡黄色油状物的4-(羟甲基)-3-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(850mg,产率85%)。LC-MS:常规条件下无MS信号。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{21}NO_3$的分子量计算值,227.30;m/z实验值,无MS信号。

[0724] 步骤C:4-(((5-溴-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-3-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

[0725] 向5-溴-4-羟基异苯并呋喃-1(3H)-酮(420mg,1.83mmol,1.0当量)的THF(20.0mL)溶液中,添加三苯基膦(721mg,2.75mmol,1.5当量)和4-(羟甲基)-3-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(417mg,1.83mmol,1.0当量)。将混合物在N_2、0℃下搅拌20分钟,之后逐滴加入DIAD((556mg,535μL,2.75mmol,1.5当量)至上述混合物中。将所得混合物在室温下搅拌过夜。在蒸发之后,通过快速柱色谱在硅胶上纯化(乙酸乙酯的石油醚溶液,自0%至20%)粗产物,得到黄色油状的4-(((5-溴-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-3-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(180mg,产物22%)。LC-MS(ESI):$C_{20}H_{24}BrNO_5$的分子量计算值,438.32;m/z实验值,342.0[M-55]$^+$。

[0726] 步骤D:3'-甲基-6-氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0727] 向4-(((5-溴-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-3-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(180mg,411μmol,1.0当量)和AIBN(13.5mg,82.1μmol,,0.2当量)

的甲苯(20.0mL)溶液中,添加三丁基氢化锡(478mg,444μL,1.64mmol,4.0当量)。将反应在N_2、110℃下搅拌16小时。在冷却至室温之后,通过饱和KF水溶液(30mL)淬灭混合物,并搅拌1小时。用EA(30mL×3)萃取反应混合物。将有机相合并,用盐水(30mL×2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱在硅胶上纯化(乙酸乙酯的石油醚溶液,自0%至30%)混合物,得到呈白色固体的3'-甲基-6-氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(120mg,产率81%)。LC-MS(ESI):$C_{20}H_{25}NO_5$的分子量计算值,359.42;m/z实验值,304.0$[M-55]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.47(d,J=7.6Hz,1H),7.40(d,J=7.6Hz,1H),5.36(d,J=2.4Hz,2H),4.79(d,J=9.8Hz,1H),4.48(d,J=9.8Hz,1H),3.99-3.77(m,2H),3.04-2.66(m,2H),2.01(d,J=10.8Hz,3H),1.97-1.87(m,2H),1.77(d,J=13.2Hz,1H),1.43(s,9H)。

[0728] 步骤E:3'-甲基-6-氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0729] 向3'-甲基-6-氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(110mg,306μmol,1.0当量)的THF(9.00mL)、MeOH(9.00mL)和H_2O(3.00mL)溶液中,添加NaOH(24mg,612μmol,2.0当量)。反应混合物在40℃下搅拌1小时。冷却至室温之后,用EA(20mL)稀释反应混合物,用HCl水溶液(3N)调节至pH=4-5,并用EA(40mL×4)萃取。用盐水(20mL×2)洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,得到呈无色油状的3'-甲基-6-氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(110mg,产率90%)。该粗产物未经纯化即直接用于下一步骤。LC-MS(ESI):$C_{20}H_{27}NO_6$的分子量计算值,377.44;m/z实验值,376.4$[M-H]^-$。步骤F:1'-(叔丁氧基羰基)-7-甲酰基-3'-甲基-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-6-羧酸

[0730] 将1'-(叔丁氧基羰基)-7-(羟甲基)-3'-甲基-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-6-羧酸(110mg,291μmol,1.0当量)和活性二氧化锰(507mg,5.83mmol,20.0当量)在DCM(20.0mL)中的混合物在室温下搅拌16小时。经短柱过滤后,收集滤液并在减压下浓缩,得到呈无色油状物的1'-(叔丁氧基羰基)-7-甲酰基-3'-甲基-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-6-羧酸(100mg,产率91%)。粗产物未经纯化直接用于下一步骤中。LC-MS(ESI):$C_{20}H_{25}NO_6$的分子量计算值,375.42;m/z实验值,376.1$[M+H]^+$。

[0731] 步骤G:7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3'-甲基-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

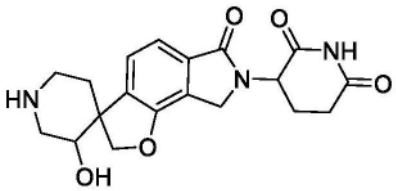
[0732] 向1'-(叔丁氧基羰基)-7-甲酰基-3'-甲基-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-6-羧酸(110mg,293μmol,1.0当量)及3-氨基哌啶-2,6-二酮氯化氢(96.5mg,586μmol,2.0当量)的DMF(10.0mL)溶液中,添加乙酸(0.52g,0.50mL,8.7mmol,30.0当量),并将反应混合物在40℃下搅拌2小时。之后将三乙酰氧基硼氢化钠(186mg,879μmol,3.0当量)添加至上述混合物中,并在40℃下搅拌混合物16小时。在冷却至室温之后,将混合物溶解于EA(40mL)中,用盐水(30mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤并在减压下浓缩。通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化残留物,得到呈灰色固体的7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3'-甲基-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(80.0mg,产率58%)。LC-MS(ESI):$C_{25}H_{31}N_3O_6$的分子量计算值,469.54;m/z实验值,470.2$[M+H]^+$。

[0733] 步骤H:3-(3'-甲基-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌

啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[0734] 向7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3'-甲基-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(70.0mg,149μmol,1.0当量)的DCM(3mL)溶液中,在室温下逐滴加入HCl-二噁烷(4N)(8.0mL,32mmol,10.4当量)。在室温下搅拌反应混合物2小时。在减压下浓缩反应混合物,得到呈灰色固体的3-(3'-甲基-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(30.0mg,产率54%)。粗产物未进一步纯化而直接用于下一步骤LC-MS(ESI):$C_{20}H_{23}N_3O_4$的分子量计算值,369.42;m/z实验值,370.1[M+H]$^+$。

[0735] 中间体B9:3-(3'-羟基-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[0736] 

[0737] 步骤A:1'-(叔丁氧基羰基)-3'-羟基-7-(羟甲基)-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-6-羧酸

[0738] 向3'-羟基-6-氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(400mg,1.11mmol,1.0当量)在THF(9.00mL)、MeOH(9.00mL)和H_2O(3.00mL)的混合物中,添加NaOH(89mg,2.21mmol,2.0当量),并将反应混合物在40℃下搅拌1小时。在冷却至室温之后,用EA(20mL)稀释反应混合物,用HCl水溶液(3N)调节至pH=4-5,并用EA(40mLx4)萃取。用盐水(20mLx2)洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩,得到呈无色油状物的1'-(叔丁氧基羰基)-3'-羟基-7-(羟甲基)-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-6-羧酸(400mg,产率95%)。粗产物未经纯化直接用于下一步骤中。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{25}NO_7$,379.41的分子量计算值;m/z实验值,378.3[M-H]$^-$。

[0739] 步骤B:1'-(叔丁氧基羰基)-7-甲酰基-3'-羟基-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-6-羧酸

[0740] 将1'-(叔丁氧基羰基)-3'-羟基-7-(羟甲基)-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-6-羧酸(420mg,1.11mmol,1.0当量)和活性二氧化锰(1.92g,22.1mmol,20.0当量)在DCM(40.0mL)中的混合物在室温下搅拌16小时。通过短柱过滤后,收集滤液并减压浓缩,得到呈无色油状物的1'-(叔丁氧基羰基)-7-甲酰基-3'-羟基-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-6-羧酸(260mg,产率62%)。粗产物未经纯化直接用于下一步骤中。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{21}F_2NO_6$的分子量计算值,377.39;m/z实验值,378.1[M+H]$^+$。

[0741] 步骤C:7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3'-羟基-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

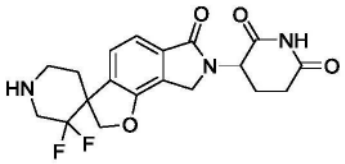
[0742] 向1'-(叔丁氧基羰基)-7-甲酰基-3'-羟基-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-6-羧酸(260mg,689μmol,1.0当量)和3-氨基哌啶-2,6-二酮氯化氢(227mg,1.38mmol,2.0当量)的DMF(10.0mL)溶液中,添加醋酸(1.0mL),并将反应混合物在40℃下搅拌2小时。将三乙酰氧基硼氢化钠(438mg,2.07mmol,3.0当量)添加到上述混合物中,并将所得混合物在40℃下搅

拌16小时。在冷却至室温之后,将混合物溶解于EA(40mL)中,用盐水(30mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱在硅胶上纯化(MeOH的DCM溶液,10%)残留物,得到呈灰色固体的7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3'-羟基-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(260mg,产率80%)。LC-MS(ESI):$C_{24}H_{29}N_3O_7$的分子量计算值,471.51;m/z实验值,472.2$[M+H]^+$。

[0743] 步骤D:3-(3'-羟基-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[0744] 向7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3'-羟基-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(260mg,551μmol,1.0当量)的DCM(5.0mL)溶液中,添加TFA(1.7mL,22.1mmol,40.0当量),并将反应混合物在室温下搅拌6小时。在减压下小心地浓缩混合物,得到呈黄色油状物的3-(3'-羟基-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮三氟醋酸酯(100mg,产率48%)。粗产物未经进一步纯化直接用于下一步骤中。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{21}N_3O_5$的分子量计算值,371.39;m/z实验值,372.2$[M+H]^+$。

[0745] 中间体B10.3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[0746] 

[0747] 步骤A:4-(((5-溴-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

[0748] 向5-溴-4-羟基异苯并呋喃-1(3H)-酮(5.0g,21.80mmol,1.0当量)的THF(150mL)溶液中,添加4-(羟甲基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(5.59g,26.2mmol,1.2当量)及三苯基膦(8.59g,32.7mmol,7.31mL,1.5当量)。将混合物在N_2、0℃下搅拌20分钟。之后将DIAD(6.62g,32.7mmol,6.37mL,1.5当量)逐滴添加至上述混合物中,并将混合物在室温下搅拌过夜。在蒸发之后,通过快速柱色谱在硅胶上纯化(乙酸乙酯的石油醚溶液,自0%至20%)粗产物,得到呈黄色固体的4-(((5-溴-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(9.0g,产率97%)。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{22}BrNO_5$的分子量计算值,424.29;m/z实验值,369.9$[M+H-56]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.83(d,J=8.0Hz,1H),7.45(d,J=8.0Hz,1H),5.89(s,1H),5.66(s,2H),4.66(s,2H),3.88(s,2H),3.48(dd,J=14.6,9.0Hz,2H),2.22(s,2H),1.41(s,9H)。

[0749] 步骤B:6-氧代-2',3',6,8-四氢-1'H,2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0750] 向4-(((5-溴-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(5.00g,7.90mmol,1.0当量)的DMF(30.0mL)溶液中,添加甲酸钠(591mg,8.69mmol,1.1当量)、二醋酸钯(177mg,790μmol,0.1当量)、醋酸钠(1.62g,19.7mmol,2.5当量)和TEA(1.44g,8.69mmol,1.33mL,1.1当量)。将混合物在N_2、70℃下搅拌16小时。在冷却至室温之后,过滤混合物并用EA(100mL)洗涤滤饼。用盐水(60mLx3)洗涤滤液,经无水硫酸

钠干燥、过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱在硅胶上纯化(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至30%)残留物,得到呈无色油状物的6-氧代-2',3',6,8-四氢-1'H,2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯(1.70g,产率62.7%)。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{21}NO_5$的分子量计算值,343.38;m/z实验值,344.1$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.41(d,J=7.6Hz,1H),7.34(d,J=7.6Hz,1H),7.03-6.98(m,1H),5.38(s,2H),4.88-4.82(m,1H),4.60(d,J=9.2Hz,1H),4.39(d,J=9.2Hz,1H),3.81-3.75(m,1H),3.47-3.41(m,1H),2.02-1.98(m,1H),1.84-1.78(m,1H),1.47(s,9H)。

[0751] 步骤C:3'-羟基-6-氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0752] 在N_2、-78℃下,向6-氧代-2',3',6,8-四氢-1'H,2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯(4.70g,13.7mmol,1.0当量)的THF(60.0mL)溶液中,添加BH_3-THF(1N)(34.2mL,34.2mmol,2.5当量)。使反应缓慢加热至0℃,并在0℃下搅拌5小时。向上述混合物中添加水(5mL),之后添加过硼酸钠(5.60g,68.4mmol,5.0当量)。将所得混合物搅拌过夜。用DCM(100mL)稀释混合物,用盐水(50mLx2)洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。用快速柱色谱在硅胶上纯化(乙酸乙酯的石油醚溶液,自0%至40%)残留物,得到呈白色粉末的3'-羟基-6-氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(2.70g,产率54%)。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{23}NO_6$的分子量计算值,361.39;m/z实验值,306.1$[M+H-56]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.51(d,J=7.6Hz,1H),7.37(d,J=7.6Hz,1H),5.35(d,J=2.6Hz,2H),5.31(d,J=4.6Hz,1H),4.83(d,J=9.0Hz,1H),4.53(d,J=9.0Hz,1H),4.01(s,1H),3.87(s,1H),3.76-3.73(m,1H),2.83-2.56(m,2H),1.88-1.74(m,2H),1.43(s,9H)。

[0753] 步骤D:3',6-二氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0754] 向3'-羟基-6-氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(1.80g,4.98mmol,1.0当量)的DCM(30.0mL)溶液中,添加Dess-Martin过碘烷(5.28g,12.5mmol,2.5当量)。在室温下搅拌混合物4小时。用DCM(60mL)稀释反应,用硫代硫酸钠水溶液(30mLx2)洗涤并用盐水(40mLx2)洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层、过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱在硅胶上纯化(乙酸乙酯的石油醚溶液,自0%至40%)残留物,得呈无色油状物的3',6-二氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(1.3g,产率72.6%)。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{21}NO_6$的分子量计算值,359.38;m/z实验值,360.1$[M+H]^+$。

[0755] 步骤E:3',6-二氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0756] 在25℃下,向3',6-二氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(1.20g,3.34mmol,1.0当量)、三乙基氟化铵(3.23g,3.27mL,20.0mmol,6.0当量)和N,N-二乙基-S,S-二氟-硫亚胺四氟硼酸盐(3.44g,15.0mmol,4.5当量)的DCM(50.0mL)溶液中,添加TEA(845mg,1.16mL,8.35mmol,2.5当量),并将混合物在25℃下搅拌1小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液(30mL)淬灭反应混合物,并用DCM(30mL×3)萃取。用盐水(30mL)洗涤分离的有机相,经无水Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱在

硅胶上纯化(乙酸乙酯的石油醚溶液,自0%至30%)残留物,得到呈黄色油状物的3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酯叔丁酯(260mg,产率20%)。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{21}F_2NO_5$的分子量计算值,381.38;m/z实验值,382.1[M+H]$^+$。

[0757] 步骤F:1'-(叔丁氧基羰基)-3',3'-二氟-7-(羟甲基)-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-6-羧酸

[0758] 向3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(280mg,734μmol,1.0当量)的THF(9.00mL)、MeOH(9.00mL)和H_2O(3.00mL)溶液中,添加NaOH(44mg,1.10mmol,1.5当量)。将混合物在40℃下搅拌1小时。冷却至室温后,用EA(20mL)稀释反应混合物,用HCl溶液(3N)调节至pH=4-5,并用EA(40mL×4)萃取。用盐水(20mL×2)洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩为呈无色油状物的1'-(叔丁氧基羰基)-3',3'-二氟-7-(羟甲基)-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-6-羧酸(290mg,产率99%)。粗产物未经纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{23}F_2NO_6$的分子量计算值,399.39;m/z实验值,398.3[M-H]$^-$。

[0759] 步骤G:1'-(叔丁氧基羰基)-3',3'-二氟-7-甲酰基-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-6-羧酸

[0760] 将1'-(叔丁氧基羰基)-3',3'-二氟-7-(羟甲基)-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-6-羧酸(260mg,651μmol,1.0当量)和活性二氧化锰(1.13g,13.0mmol,20.0当量)的DCM(20.0mL)溶液在室温下搅拌16小时。通过短柱过滤后,收集滤液并在减压下浓缩,得到呈无色油状物的1'-(叔丁氧基羰基)-3',3'-二氟-7-甲酰基-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-6-羧酸(250mg,产率96.6%)。粗产物未经纯化直接用于下一步骤中。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{21}F_2NO_6$的分子量计算值,397.37;m/z实验值,398.1[M+H]$^+$。

[0761] 步骤H:7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3',3'-二氟-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

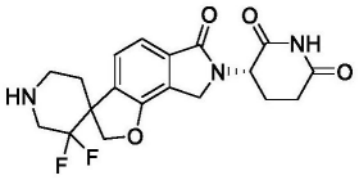
[0762] 向1'-(叔丁氧基羰基)-3',3'-二氟-7-甲酰基-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-6-羧酸(260mg,654μmol,1.0当量)和3-氨基哌啶-2,6-二酮氯化氢(215mg,1.31mmol,2.0当量)的DMF(10.0mL)溶液中,添加醋酸(0.52g,0.50mL,8.7mmol,13.0当量),并将反应在40℃下搅拌2小时。将三乙酰氧基硼氢化钠(416mg,1.96mmol,3.0当量)添加至上述混合物中,并将所得混合物在40℃下搅拌16小时。冷却至室温后,用EA(60mL)溶解混合物,用盐水(30mL×4)洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤,并在减压下浓缩。用快速柱色谱在硅胶上纯化(乙酸乙酯的石油醚溶液,0%至90%)残留物,得到呈灰色固体的7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3',3'-二氟-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(220mg,产率68.4%)。LC-MS(ESI):$C_{24}H_{27}F_2N_3O_6$的分子量计算值,491.49;m/z实验值,492.2[M+H]$^+$。

[0763] 步骤I:得到3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[0764] 向7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3',3'-二氟-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(200mg,407μmol,1.0当量)的DCM(5.00mL)溶液中,添加三氟醋酸(2.99g,2.00mL,26.3mmol,64.5当量),并将反应在25℃下搅拌1小时。

将混合物浓缩并干燥,得到呈灰色固体的3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮三氟醋酸酯(150mg,产率94%)。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{19}F_2N_3O_4$的分子量计算值,391.37;m/z实验值,392.1[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.99(d,J=4.4Hz,1H),9.67(s,1H),7.48-7.37(m,2H),5.16-4.96(m,2H),4.74-4.63(m,1H),4.44(t,J=17.0Hz,1H),4.27(t,J=16.6Hz,1H),3.93-3.71(m,2H),3.03(t,J=12.0Hz,1H),2.97-2.83(m,1H),2.60(d,J=17.2Hz,1H),2.46-2.40(m,2H),2.26-2.23(m,1H),2.08(d,J=5.0Hz,1H),2.00-1.98(m,1H)。

[0765] 中间体B11:(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[0766] 

[0767] 步骤A:4-(((5-溴-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

[0768] 向5-溴-4-羟基异苯并呋喃-1(3H)-酮(10.0g,43.60mmol,1.0当量)的THF(300mL)溶液中,添加4-(羟甲基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(11.18g,52.4mmol,1.2当量)和三苯基膦(17.18g,65.4mmol,14.62mL,1.5当量)。将混合物在N_2、0℃下搅拌20分钟。之后将DIAD(13.24g,65.4mmol,12.74mL,1.5当量)逐滴添加至上述混合物中,并将混合物在室温下搅拌过夜。在蒸发之后,通过快速柱色谱在硅胶上纯化(乙酸乙酯的石油醚溶液,自0%至20%)粗产物,提供呈黄色固体的4-(((5-溴-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(18.0g,产率97%)。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{22}BrNO_5$的分子量计算值,424.29;m/z实验值,369.9[M+H-56]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.83(d,J=8.0Hz,1H),7.45(d,J=8.0Hz,1H),5.89(s,1H),5.66(s,2H),4.66(s,2H),3.88(s,2H),3.48(dd,J=14.6,9.0Hz,2H),2.22(s,2H),1.41(s,9H)。

[0769] 步骤B:6-氧代-2',3',6,8-四氢-1'H,2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0770] 向4-(((5-溴-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(15.00g,23.70mmol,1.0当量)的DMF(90.0mL)溶液中,添加甲酸钠(1.77g,26.07mmol,1.1当量)、二醋酸钯(531mg,2.37mmol,0.1当量)、醋酸钠(4.86g,59.1mmol,2.5当量)和TEA(4.32g,26.07mmol,3.99mL,1.1当量)。将混合物在N_2、70℃下搅拌16小时。在冷却至室温之后,过滤混合物,并用EA(300mL)洗涤滤饼。用盐水(60mL×3)洗涤滤液,经无水硫酸钠干燥、过滤并在减压下浓缩。用快速柱色谱在硅胶上纯化(乙酸乙酯的石油醚溶液,从0%至30%)残留物,得到呈无色油状物的6-氧代-2',3',6,8-四氢-1'H,2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯(5.10g,产率62.7%)。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{21}NO_5$的分子量计算值,343.38;m/z实验值,344.1[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.41(d,J=7.6Hz,1H),7.34(d,J=7.6Hz,1H),7.03-6.98(m,1H),5.38(s,2H),4.88-4.82(m,1H),4.60(d,J=9.2Hz,1H),4.39(d,J=9.2Hz,1H),3.81-3.75(m,1H),3.47-3.41(m,1H),2.02-1.98(m,1H),1.84-1.78(m,1H),1.47(s,9H)。

[0771] 步骤C:3'-羟基-6-氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0772] 在N_2、-78℃下,向6-氧代-2',3',6,8-四氢-1'H,2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯(5.10g,14.87mmol,1.0当量)的THF(60.0mL)溶液中,添加BH_3-THF(1N)(37.1mL,37.1mmol,2.5当量)。将反应缓慢加热至0℃,并在0℃下搅拌5小时。将水(10mL)添加至上述混合物中,然后添加过硼酸钠(6.07g,74.2mmol,5.0当量)。将所得混合物搅拌过夜。用DCM(100mL)稀释混合物,用盐水(50mLx2)洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。用快速柱色谱在硅胶上纯化(乙酸乙酯的石油醚溶液,自0%至40%)残留物,得到呈白色粉末的3'-羟基-6-氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(2.93g,产率54%)。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{23}NO_6$的分子量计算值,361.39;m/z实验值,306.1[M+H-56]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.51(d,J=7.6Hz,1H),7.37(d,J=7.6Hz,1H),5.35(d,J=2.6Hz,2H),5.31(d,J=4.6Hz,1H),4.83(d,J=9.0Hz,1H),4.53(d,J=9.0Hz,1H),4.01(s,1H),3.87(s,1H),3.76-3.73(m,1H),2.83-2.56(m,2H),1.88-1.74(m,2H),1.43(s,9H)。

[0773] 步骤D:3',6-二氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0774] 向3'-羟基-6-氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(2.90g,8.10mmol,1.0当量)的DCM(60.0mL)溶液中,添加Dess-Martin过碘烷(8.60g,20.35mmol,2.5当量)。在室温下搅拌混合物4小时。用硫代硫酸钠水溶液(60mL)淬灭反应混合物,并用DCM(90mL×3)萃取。用饱和$NaHCO_3$水溶液(60mL×2)、盐水(40mL×2)洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下浓缩滤液,得到呈无色油状物的3',6-二氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(2.12g,产率72.6%)。粗产物未经进一步纯化直接用于下一步骤中。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{21}NO_6$的分子量计算值,359.38;m/z实验值,360.1[M+H]$^+$。

[0775] 步骤E:3',6-二氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0776] 在0℃下,向3',6-二氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(2.0g,5.57mmol,1.0当量)、三乙基氟化铵(5.38g,5.44mL,33.4mmol,6.0当量)和N,N-二乙基-S,S-二氟-硫亚胺四氟硼酸盐(XtalFluor-E)(5.73g,25.0mmol,4.5当量)的DCM(100.0mL)溶液中,加入TEA(1.41g,1.94mL,13.9mmol,2.5当量),并将混合物在25℃下搅拌1小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液(60mL)淬灭反应混合物,并用DCM(100mL×3)萃取。用盐水(100mL×3)洗涤分离的有机相,经无水Na_2SO_4干燥、过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶色谱在硅胶上纯化(乙酸乙酯的石油醚溶液,0%至30%)残留物,得到呈黄色油状物的3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(1.0g,产率47%)。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{21}F_2NO_5$的分子量计算值,381.38;m/z实验值,382.1[M+H]$^+$。

[0777] 步骤F:1'-(叔丁氧基羰基)-3',3'-二氟-7-(羟甲基)-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-6-羧酸

[0778] 向3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌

啶]-1'-羧酸叔丁酯(280mg,734μmol,1.0当量)的THF(9.00mL)、MeOH(9.00mL)和H_2O(3.00mL)溶液中,添加NaOH(44mg,1.10mmol,1.5当量)。将混合物在40℃下搅拌1小时。冷却至室温后,用EA(20mL)稀释反应混合物,用HCl溶液(3N)调节至pH=4-5,并用EA(40mL×4)萃取。用盐水(20mL×2)洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩为呈无色油状物的1'-(叔丁氧基羰基)-3',3'-二氟-7-(羟甲基)-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-6-羧酸(290mg,产率99%)。粗产物未经纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{23}F_2NO_6$的分子量计算值,399.39;m/z实验值,398.3[M-H]$^-$。

[0779] 步骤G:2,2-二氟-8-羟基-6-氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

[0780] 将1'-(叔丁氧基羰基)-3',3'-二氟-7-(羟甲基)-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-6-羧酸(1.6g,4.01mmol,1.0当量)和活性二氧化锰(6.97g,80.1mmol,20.0当量)的DCM(30.0mL)溶液在室温下搅拌16小时。提供短柱过滤后,收集滤液并在减压下浓缩,得到呈无色油状物的2,2-二氟-8-羟基-6-氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(1.5g,产率96.6%)。粗产物未经纯化直接用于下一步骤中。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{21}F_2NO_6$的分子量计算值,397.37;m/z实验值,398.1[M+H]$^+$。

[0781] 步骤H:7-((S)-1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-3',3'-二氟-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯

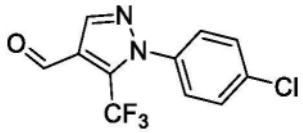
[0782] 向3',3'-二氟-8-羟基-6-氧代-6,8-二氢-2H-螺[苯并[2,1-b:3,4-c']二呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(1.60g,4.03mmol,1.0当量)和(S)-4,5-二氨基-5-氧代戊酸叔丁酯氯化氢(1.92g,8.05mmol,2.0当量)的DMF(30.0mL)溶液中,加入醋酸(2.42g,2.32mL,40.3mmol,10.0当量),并将反应混合物在40℃下搅拌2小时。将三乙酰氧基硼氢化钠(2.56g,1.79mL,12.1mmol,3.0当量)添加至上述混合物中,并将所得混合物在40℃下搅拌16小时。在冷却至室温之后,将混合物用EA(100mL)稀释,用盐水(100mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤并在减压下浓缩。用快速柱色谱在硅胶上纯化(乙酸乙酯的石油醚溶液,0%至90%)残留物,得到呈白色固体的7-((S)-1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-3',3'-二氟-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(1.80g,产率79%)。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{37}F_2N_3O_7$的分子量计算值,565.61;m/z实验值,566.4[M+H]$^+$。

[0783] 步骤I:(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮苯磺酸酯

[0784] 向7-((S)-1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-3',3'-二氟-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(1.80g,3.18mmol,1.0当量)的MeCN(30.0mL)溶液中,加入无水苯磺酸(1.51g,9.55mmol,3.0当量),并将反应混合物在N_2、90℃下搅拌7小时。在冷却至室温之后,将混合物浓缩,用乙腈(30mL)浆化残留物,得到呈白色固体的(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮苯磺酸酯(1.20g,产率68%)。LC-MS(ESI):$C_{19}H_{19}F_2N_3O_4$的分子量计算值,391.37;m/z实验值,392.1[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.99(d,J=4.6Hz,1H),9.48(s,2H),7.64-7.59(m,2H),7.46(d,J=7.6Hz,1H),7.39(d,J=7.7Hz,1H),7.35-7.29(m,3H),5.17-4.99(m,2H),4.74-4.66(m,1H),4.43(t,J

＝17.2Hz,1H),4.27(t,J＝17.2Hz,1H),3.98-3.72(m,2H),3.40(d,J＝13.0Hz,1H),3.06-2.88(m,2H),2.60-2.58(m,1H),2.46-2.38(m,2H),2.27-2.22(m,1H),2.01-1.98(m,1H)。

[0785] 中间体B12:1-(4-氯苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0786] 

[0787] 步骤A:(Z)-2-(乙氧基亚甲基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯

[0788] 将4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯(1.00g,5.43mmol,1.0当量)和醋酸酐(1.66g,1.54mL,16.3mmol,3.0当量)在原甲酸三乙酯(8.00mL)中的混合物在130℃下搅拌4小时。在减压下浓缩反应混合物,得到呈黄色油状物的(Z)-2-(乙氧基亚甲基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯(1.20g,产率92%)。粗产物未经进一步纯化直接用于下一步骤中。LC-MS:常规条件下未显示离子信号。LC-MS:常规条件下未显示离子信号.LC-MS(ESI):$C_9H_{11}F_3O_4$的分子量计算值,240.06;m/z实验值,241.1$[M+H]^+$。

[0789] 步骤B:1-(4-氯苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯

[0790] 在室温下,向(Z)-2-(乙氧基亚甲基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯(1.20g,5.00mmol,1.0当量)的EtOH(30.0mL)溶液中,加入三乙胺(607mg,836μL,6.00mmol,1.2当量)和(4-氯苯基)肼氯化氢(1.07g,6.00mmol,1.2当量)。将混合物加热至100℃持续5小时。在蒸发之后,用乙酸乙酯(50mL)稀释残留物,用盐水(30mL×3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下浓缩。粗产物通过快速柱色谱在硅胶上纯化(PE/EA＝50/1),得到呈黄色固体的1-(4-氯苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(723mg,产率45%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_8D_2F_2N_2O$的分子量计算值,318.04;m/z实验值,319.1$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 8.32(s,1H),7.69-7.66(m,2H),7.63-7.60(m,2H),4.32(q,J＝7.2Hz,2H),1.31(t,J＝7.2Hz,3H)。

[0791] 步骤C:(1-(4-氯苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲醇

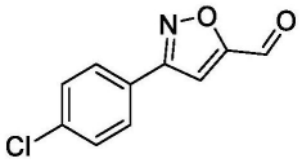
[0792] 在0℃下,向1-(4-氯苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(350mg,1.10mmol,1.0当量)的THF(10.0mL)溶液中,添加氢化铝锂(83.4mg,2.20mmol,20当量)。在0℃下搅拌反应混合物20分钟。通过$Na_2SO_4.10H_20$小心地淬灭反应混合物并搅拌30分钟。过滤后,用水(10mL)稀释滤液冰用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤合并的有机萃取物,经无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下浓缩滤液,得到黄色油状物的(1-(4-氯苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲醇(300mg,产率98%)。粗产物未经进一步纯化直接用于下一步骤中。LC-MS(ESI):$C_{11}H_8ClF_3N_2O$的分子量计算值,276.03;m/z实验值,277.1$[M+H]^+$。

[0793] 步骤D:1-(4-氯苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0794] 在室温下,向1-(4-氯苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲醇(300mg,1.08mmol,1.0当量)的DMSO(10.0mL)溶液中,添加IBX(759mg,2.71mmol,2.5当量)。在25℃下搅拌反应混合物30分钟。用水(20mL)稀释反应混合物并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。用饱和$Na_2S_2O_3$溶液(30mL)、饱和$NaHCO_3$溶液(30mL)和盐水(30mL)洗涤合并的有机萃取物,经无水硫酸钠干燥、过滤并在减压下浓缩。提供快速柱色谱在硅胶上纯化(PE/EA＝20/1)粗产物,提供呈黄色固体的1-(4-氯苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醛(227mg,产率76%)。

LC-MS(ESI):$C_{11}H_6ClF_3N_2O$的分子量计算值,274.01;m/z实验值,275.1[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.07(s,1H),8.44(s,1H),7.70(d,J=8.8Hz,2H),7.64(d,J=8.8Hz,2H)。

[0795] 中间体B13:3-(4-氯苯基)异噁唑-5-甲醛

[0796] 

[0797] 步骤A:(Z)-4-氯苯甲醛肟

[0798] 将4-氯苯甲醛(6.00g,42.7mmol,1.0当量)、羟基氯化铵(2.97g,42.7mmol,1.0当量)和Cs_2CO_3(2.26g,21.3mmol,0.5当量)在MeOH(36.0mL)和H_2O(18.00mL)中的混合物在30℃下搅拌3小时。用水(30mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(100mL×3)萃取。用无水Na_2SO_4干燥有机层、过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱在硅胶上纯化(乙酸乙酯的石油醚溶液,自0至20%)残留物,得到呈白色固体的(Z)-4-氯苯甲醛肟(5g,产率75%)。LC-MS(ESI):分子量计算值:C_7H_6ClNO 155.01;m/z实验值,156.0[M+H]$^+$。

[0799] 步骤B:(E)-4-氯-N-羟基苯甲酰氯

[0800] 向(Z)-4-氯苯甲醛肟(1.00g,6.43mmol,1当量)的DMF(20mL)溶液中,添加NCS(171.6mg,1.286mmol,0.2当量)。之后分次小量添加NCS(686.4mg,5.144mmol,0.8当量),所得混合物在30℃下搅拌24小时。水(100mL)淬灭反应混合物,并用EtOAc(50mL×3)萃取。用盐水(50mL×4)洗涤有机层,经无水Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱在硅胶上纯化(乙酸乙酯的石油醚溶液,0至20%)残留物,得到呈白色固体的(E)-4-氯-N-羟基苯甲酰氯(0.8g,产率66%)。LC-MS(ESI):分子量计算值:$C_7H_5Cl_2NO$ 188.97;m/z实验值,190.0[M+H]$^+$。

[0801] 步骤C:(3-(4-氯苯基)异噁唑-5-基)甲醇

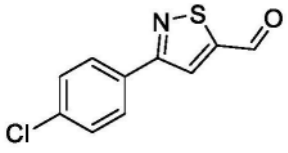
[0802] 向(E)-4-氯-N-羟基苯甲酰氯(0.6g,3.2mmol,1.0当量)和丙炔醇(0.19g,3.5mmol,1.1当量)的t-BuOH(5.0mL)和H_2O(5.0mL)溶液中,添加抗坏血酸钠(63.0mg,0.32mmol,0.1当量)和硫酸铜(II)五水合物(24mg,95.0μmol,0.03当量)。混合物搅拌30分钟。之后将$KOCO_3$(961mg,9.6mmol,3.0当量)添加至上述混合物中,并将所得混合物在30℃下搅拌1.5小时。用水(30mL)淬灭反应混合物,并用EtOAc(30mL×3)萃取。用盐水(30mL)洗涤有机层,经无水Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱在硅胶上纯化(乙酸乙酯/石油醚,自0至35%)残留物,得到呈白色固体的(3-(4-氯苯基)异噁唑-5-基)甲醇(0.38g,产率57%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_8ClNO_2$的分子量计算值:209.02;m/z实验值,210.0[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.88(d,J=8.6Hz,1H),7.58(d,J=8.6Hz,1H),6.96(s,1H),5.73(t,J=6.0Hz,1H),4.61(d,J=6.0Hz,2H)。

[0803] 步骤D:3-(4-氯苯基)异噁唑-5-甲醛

[0804] 向(3-(4-氯苯基)异噁唑-5-基)甲醇(120mg,572μmol,1.0当量)的DCM(5.0mL)溶液中,添加Dess-Martin过碘烷(267mg,630μmol,1.1当量)。将混合物在室温下搅拌2小时。用EA(60mL)稀释反应,用饱和NaS_2O_3水溶液(30mL)、饱和$NaHCO_3$水溶液(30mL)和盐水(30mL)

洗涤,经无水Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下浓缩。通过制备型TLC(EA/PE=1/10)纯化残留物,得到呈黄色固体的3-(4-氯苯基)异噁唑-5-甲醛(100mg,产率84%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_6ClNO_2$的分子量计算值:207.01;m/z实验值,未发现MS信号。

[0805] 中间体B14:3-(4-氯苯基)异噻唑-5-甲醛

[0806] 

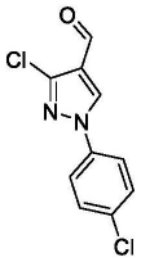
[0807] 步骤A:3-(4-氯苯基)异噻唑

[0808] 将3-溴异噻唑(100mg,610μmol,1.0当量)、(4-氯苯基)硼酸(143mg,915μmol,1.5当量)、四(三苯基膦)钯(0)(70.5mg,61.0μmol,0.1当量)和碳酸钾(169mg,1.2mmol,2.0当量)的1,4-二噁烷(6.0mL)和H2O(1.0mL)溶液在N_2、80℃下搅拌4小时。冷却至室温之后,将混合物用DCM(50mL)稀释并过滤。在减压下浓缩滤液,并通过制备型TLC(EA/PE=1/10)纯化残留物,得到呈黄色油状物的3-(4-氯苯基)异噻唑(82.0mg,产率68%)。LC-MS(ESI):C_9H_6ClNS的分子量计算值,195.0;m/z实验值,196.1$(M+H)^+$.^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.18(d,J=0.6Hz,1H),8.07(d,J=8.4Hz,2H),7.98(d,J=0.6Hz,1H),7.56(d,J=8.4Hz,2H)。

[0809] 步骤B:3-(4-氯苯基)异噻唑-5-甲醛

[0810] 在N_2、-78℃下,向3-(4-氯苯基)异噻唑(50.0mg,256μmol,1.0当量)在无水THF(5.0mL)中的混合物中,加入正丁基锂(2.5M于正己烷中)(0.16mL,384μmol,1.5当量),混合物在该温度下搅拌30分钟。之后将无水DMF(93.4mg,1.3mmol,5.0当量)添加到上述混合物中,并将所得混合物在N_2、-78℃下搅拌30分钟。通过添加饱和NH_4Cl水溶液(20mL)来淬灭混合物、搅拌15分钟,并用EA(20mLx4)萃取。用盐水(20mL)洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥、过滤并在减压下浓缩。通过制备型TLC(EA/PE=1/10)纯化残留物,得到呈黄色固体的3-(4-氯苯基)异噻唑-5-甲醛(28.0mg,产率49%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_6ClNOS$的分子量计算值,223.0;m/z实验值,224.1$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.19(s,1H),8.72(s,1H),8.11(d,J=8.8Hz,2H),7.62(d,J=8.8Hz,2H)。

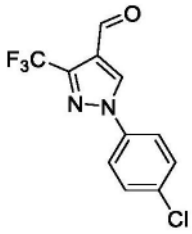
[0811] 中间体B15:3-氯-1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0812] 

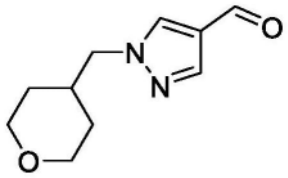
[0813] 在0℃下,将$POCl_3$(5.51g,3.35mL,36.0mmol,7.0当量)逐滴添加至DMF(10.0mL)中,将反应混合物在0℃下搅拌5分钟。将1-(4-氯苯基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮(1.00g,5.14mmol,1.0当量)添加至上述混合物中,将所得反应混合物加热至105℃并搅拌16小时。在冷却至室温之后,将混合物倒入碎冰中并沉淀出褐色固体。通过过滤收集固体,用水(30mL)洗涤。将固体滤饼溶解于DCM(150mL)中,用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥、过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱在硅胶上纯化(DCM/MeOH=10/1)残留物,得到呈黄色固体的

3-氯-1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-4-甲醛(40.0mg,产率3%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_8N_2O$的分子量计算值:172.19;m/z无质谱信号.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.87(s,1H),9.33(s,1H),7.92(d,J=8.8Hz,2H),7.64(d,J=8.8Hz,2H)。

[0814] 中间体B16:1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醛

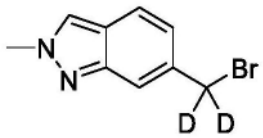
[0815] 

[0816] 将3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醛(50.0mg,305μmol,1.0当量)、二醋酸铜(111mg,609μmol,2.0当量)、(4-氯苯基)硼酸(71.5mg,457μmol,1.5当量)、2,2'-联吡啶(95.2mg,609μmol,2.0当量)和碳酸钠(161mg,1.5mmol,5.0当量)的DCE(6.0mL)溶液在O_2、70℃下搅拌5小时。在冷却至室温之后,将混合物过滤并用水(20m)淬灭反应,并用DCM(20mL×3)萃取。用盐水(20mL)洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥、过滤并在减压下浓缩。通过制备型TLC(EA/PE=3/1)纯化粗产物,得到呈白色固体的1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醛(34.0mg,产率41%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_6ClF_3N_2O$的分子量计算值,274.0;m/z无信号.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.98(s,1H),9.51(s,1H),7.98(d,J=8.8Hz,2H),7.68(d,J=8.8Hz,2H)。中间体B17:1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0817] 

[0818] 向1H-吡唑-4-甲醛(1.95g,20.3mmol,1.0当量)和Cs_2CO_3(13.2g,40.5mmol,2.0当量)的DMF(5.00mL)溶液中,加入4-(溴甲基)四氢-2H-吡喃(5.44g,30.4mmol,1.5当量)。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。在冷却至室温之后,用EA(100mL)稀释混合物,用盐水(50mL×4)洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤并在减压下浓缩。用快速柱色谱在硅胶上纯化(PE/EA=1/1)残留物,得到呈黄色固体的1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲醛(2g,产率50%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_{14}N_2O_2$的分子量计算值:194.11;m/z实验值,195.1$[M+H]^+$。

[0819] 中间体B18:6-(溴甲基-d_2)-2-甲基-2H-吲唑

[0820] 

[0821] 步骤A:(2-甲基-2H-吲唑-6-基)甲-d_2-醇

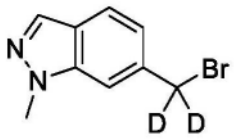
[0822] 在0℃下,向2-甲基-2H-吲唑-6-羧酸甲酯(400mg,2.10mmol,1.0当量)的THF(8.00mL)溶液中,分次加入$LiAlD_4$(88.3mg,2.10mmol,1.0当量),并将反应混合物在0℃下搅拌0.5小时。用EtOAc(30mL)稀释反应混合物,小心地用硫酸钠十水合物淬灭反应,且搅拌0.5小时。过滤后,将滤液减压浓缩,得到呈黄色油状物的(2-甲基-2H-吲唑-6-基)甲-d_2-醇(340mg,产率98%)。LC-MS(ESI):$C_9H_8D_2N_2O$的分子量计算值,164.20;m/z实验值,165.1[M+

H]$^+$。

[0823] 步骤B:6-(溴甲基-d_2)-2-甲基-2H-吲唑

[0824] 向(2-甲基-2H-吲唑-6-基)甲-d_2-醇(340mg,2.07mmol,1.0当量)的DCM(5.0mL)溶液中,添加三苯基膦(815mg,3.11mmol,1.5当量),并将混合物在50℃、大气下搅拌5分钟。之后将CBr_4(1.03g,3.11mmol,1.5当量)的DCM(5.0mL)溶液添加至上述混合物中,并将反应混合物在50℃下搅拌2小时。在蒸发之后,通过快速柱色谱在硅胶上纯化(PE/EA=2/1)残留物,得到呈黄色固体的6-(溴甲基-d_2)-2-甲基-2H-吲唑(100mg,产率21%)。LC-MS(ESI):$C_9H_7D_2BrN_2$的分子量计算值,226.01;m/z实验值,227.0[M+H]$^+$。

[0825] 中间体B19:6-(溴甲基-d_2)-1-甲基-1H-吲唑

[0826] 

[0827] 步骤A:1-甲基-1H-吲唑-6-羧酸甲酯和2-甲基-2H-吲唑-6-羧酸甲酯

[0828] 向1H-吲唑-6-羧酸甲酯(2.00g,11.4mmol,1.0当量)和碘甲烷(4.83g,34.1mmol,3.0当量)的DMF(20mL)溶液中,添加碳酸铯(7.40g,22.7mmol,2.0当量),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。过滤之后,用EtOAc(100mL)稀释滤液并用盐水(30mL×5)洗涤。用无水Na2SO4干燥有机层、过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱在硅胶上纯化(PE/EA=1/1)残留物,获得呈黄色固体的1-甲基-1H-吲唑-6-羧酸甲酯((1.35g,产率62%),以及呈黄色油状物的2-甲基-2H-吲唑-6-羧酸甲酯(800mg,产率37%)。

[0829] 1-甲基-1H-吲唑-6-羧酸甲酯:LC-MS(ESI):$C_{10}H_{10}N_2O_2$的分子量计算值,190.20;m/z实验值,191.1[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.30(s,3H),8.17(s,1H),7.92-7.84(m,1H),7.70(dd,J=8.4,1.2Hz,1H),4.14(s,3H),3.91(s,3H)。

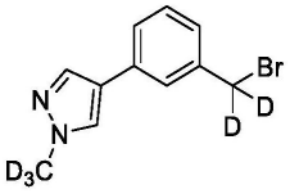
[0830] 2-甲基-2H-吲唑-6-羧酸甲酯:LC-MS(ESI):$C_{10}H_{10}N_2O_2$的分子量计算值,190.20;m/z实验值,191.1[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.46(s,1H),8.28(s,1H),7.81(d,J=8.8Hz,1H),7.56(dd,J=8.8,1.2Hz,1H),4.23(s,3H),3.88(s,3H)。

[0831] 步骤B:(1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲-d_2-醇

[0832] 在0℃下,向1-甲基-1H-吲唑-6-羧酸甲酯(700mg,3.68mmol,1.0当量)的THF(20mL)溶液中,分次加入$LiAlD_4$(155mg,3.68mmol,1.0当量),并将反应混合物在0℃下搅拌0.5小时。用EtOAc(50mL)稀释反应,用硫酸钠十水合物淬灭反应,并搅拌0.5小时。在过滤之后,在减压下浓缩滤液,得到呈黄色固体的(1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲-d_2-醇(600mg,产率99%)。LC-MS(ESI):$C_9H_8D_2N_2O$的分子量计算值,164.20;m/z实验值,165.1[M+H]$^+$。

[0833] 步骤C:6-(溴甲基-d_2)-1-甲基-1H-吲唑

[0834] 向(1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲-d_2-醇(500mg,3.05mmol,1.0当量)的DCM(5.0mL)溶液中,添加三苯基膦(1.20g,4.57mmol,1.5当量),并将混合溶液在50℃、大气下搅拌5分钟。之后将CBr_4(1.51g,4.57mmol,1.5当量)的DCM(5.0mL)溶液逐滴添加至上述混合物中,并将所得反应混合物在50℃下搅拌2小时。在蒸发之后,通过快速柱色谱在硅胶上纯化(PE/EA=2/1)残留物,获得呈黄色固体的6-(溴甲基-d_2)-1-甲基-1H-吲唑(300mg,产率43%)。LC-MS(ESI):$C_9H_7D_2BrN_2$的分子量计算值,226.01;m/z实验值,227.0[M+H]$^+$。中间体B20:4-(3-(溴甲基-d_2)苯基)-1-(甲基-d_3)-1H-吡唑

[0835] 

[0836] 步骤A:4-溴-1-(甲基-d_3)-1H-吡唑

[0837] 向4-溴-1H-吡唑(1.00g,6.80mmol,1.0当量)的DMF(5.00mL)溶液中,添加Cs_2CO_3(4.43g,13.6mmol,2.0当量)和碘甲烷-d_3(635μL,10.2mmol,1.5当量)。在室温下搅拌反应混合物16小时。在过滤之后,用EA(30mL)稀释混合物,用盐水(20mL×4)洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩,得到呈黄色油状物的4-溴-1-(甲基-d_3)-1H-吡唑(1.10g,产率98%)。LC-MS(ESI):$C_4H_2D_3BrN_2$的分子量计算值,162.99;m/z实验值,164.1$[M+H]^+$。

[0838] 步骤B:3-(1-(甲基-d_3)-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯

[0839] 向4-溴-1-(甲基-d_3)-1H-吡唑(500mg,3.05mmol,1.0当量)、(3-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(658mg,3.66mmol,1.2当量)和碳酸钾(1.26g,9.15mmol,3.0当量)的1,4-二噁烷(10.0mL)和水(0.10mL)溶液中,添加Pd(dppf)Cl_2(249mg,305μmol,0.1当量)。将反应混合物在N_2、100℃下搅拌2小时。在冷却至室温之后,将反应混合物过滤并将滤液减压浓缩。通过快速柱色谱在硅胶上纯化(EA/PE=1/1)残留物,得到呈黄色油状物的3-(1-(甲基-d_3)-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯(400mg,产率60%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_9D_3N_2O_2$的分子量计算值,219.11;m/z的实验值,220.2$[M+H]^+$。

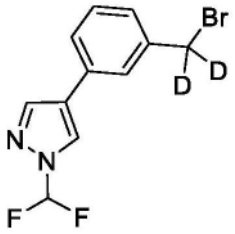
[0840] 步骤C:(3-(1-(甲基-d_3)-1H-吡唑-4-基)苯基)甲-d_2-醇

[0841] 在0℃下,向3-(1-(甲基-d_3)-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯(400mg,1.82mmol,1.0当量)的THF(10.0mL)溶液中,添加$LiAlD_4$(153mg,3.65mmol,2.0当量)。将反应混合物在0℃下搅拌40分钟。小心地用硫酸钠十水合物(500mg)淬灭混合物并过滤。在减压下浓缩滤液,得到呈白色固体的(3-(1-(甲基-d_3)-1H-吡唑-4-基)苯基)甲-d_2-醇(300mg,产率85%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_7D_5N_2O$的分子量计算值,193.12;m/z实验值,194.2$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.69(s,1H),7.54(s,1H),7.41(s,1H),7.34-7.25(m,2H),7.14(d,J=7.4Hz,1H)。

[0842] 步骤D:4-(3-(溴甲基-d_2)苯基)-1-(甲基-d3)-1H-吡唑

[0843] 在N_2下,向(3-(1-(甲基-d_3)-1H-吡唑-4-基)苯基)甲-d_2-醇(300mg,1.55mmol,1.0当量)和三苯基膦(611mg,2.33mmol,1.5当量)的DCM(5.00mL)溶液中,添加CBr_4(772mg,2.33mmol,1.5当量)。将反应混合物在50℃下搅拌2小时。在蒸发之后,通过快速柱色谱在硅胶上纯化(EA/PE=1/1)残留物,得到呈白色固体的4-(3-(溴甲基-d_2)苯基)-1-(甲基-d_3)-1H-吡唑(350mg,产率88%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_6D_5BrN_2$的分子量计算值,255.04;m/z实验值,256.2$[M+H]^+$.^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.15(s,1H),7.87(s,1H),7.65(s,1H),7.51(d,J=7.6Hz,1H),7.35(t,J=7.6Hz,1H),7.26(d,J=7.6Hz,1H)。

[0844] 中间体B21:4-(3-(溴甲基-d_2)苯基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑

[0845] 

[0846] 步骤A:3-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯

[0847] 向4-溴-1-(二氟甲基)-1H-吡唑(500mg,2.54mmol,1.0当量)、(3-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(548mg,3.05mmol,1.2当量)和碳酸铯(2.48g,7.61mmol,3.0当量)的1,4-二噁烷(20.0mL)和水(5.00mL)溶液中,加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)(186mg,254μmol,1.0当量)。在氮气、90℃下搅拌反应混合物2小时。在冷却至室温之后,将混合物过滤并减压浓缩滤液。通过快速柱色谱在硅胶上纯化(PE/EA=20/1)粗产物,得到呈黄色油状物的3-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯(580mg,产率90%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{10}F_2N_2O_2$的分子量计算值,252.07;m/z实验值,253.1[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.87(s,1H),8.37(s,1H),8.24(t,J=1.6Hz,1H),8.02-7.97(m,1H),7.89-7.87(m,1H),7.86(t,J=67.6Hz,1H),7.58(t,J=7.8Hz,1H),3.89(s,3H)。

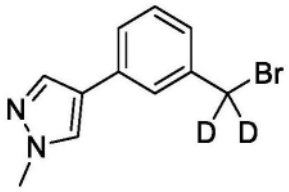
[0848] 步骤B:(3-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)甲-d_2-醇

[0849] 在0℃下,向3-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯(200mg,793μmol,1.0当量)的无水THF(10.0mL)溶液中,添加$LiAlD_4$(66.6mg,1.59mmol,2.0当量)。在0℃下搅拌反应混合物20分钟。用Na_2SO_4.$10H_2O$小心地淬灭反应混合物并搅拌30分钟。过滤后,用水稀释滤液且用乙酸乙酯(25mL×3)萃取。用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤合并的有机萃取物,经无水硫酸钠干燥、过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱在硅胶上纯化(PE/EA=4/1)粗产物,提供呈黄色油状物的(3-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)甲-d_2-醇(158mg,产率88%)。LC-MS(ESI):C11H8D2F2N2O的分子量计算值,226.09;m/z实验值,227.1[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.72(s,1H),8.29(s,1H),7.93(t,J=67.6Hz,1H),7.69-7.55(m,2H),7.41(d,J=7.6Hz,1H),7.32-7.23(m,1H),5.22(s,1H)。

[0850] 步骤C:4-(3-(溴甲基-d_2)苯基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑

[0851] 向(3-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)甲-d_2-醇(145mg,641μmol,1.0当量)的DCM(10.0mL)溶液中,添加三苯基膦(252mg,961μmol,1.5当量)和四溴化碳(319mg,961μmol,1.5当量)。将反应混合物在50℃下搅拌1小时。在冷却至室温之后,用DCM(20mL)稀释反应混合物,用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)、水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下浓缩。通过制备型TLC纯化(PE/EA=10/1)残留物,得到呈白色固体的4-(3-(溴甲基-d_2)苯基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑(172mg,产率93%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_7D_2BrF_2N_2$的分子量计算值,288.00;m/z实验值,289.0[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.75(s,1H),8.29(s,1H),7.85(t,J=59.2Hz,1H),7.83(d,J=7.6Hz,1H),7.67-7.63(m,1H),7.43-7.35(m,2H)。

[0852] 中间体B22:4-(3-(溴甲基-d_2)苯基)-1-甲基-1H-吡唑

[0853] 

[0854] 步骤A:3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯

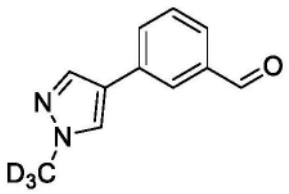
[0855] 向4-溴-1-甲基-1H-吡唑(6.00g,37.3mmol,1.0当量)、(3-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(8.05g,44.7mmol,1.2当量)和碳酸钾(15.5g,112mmol,3.0当量)的1,4-二噁烷(80.0mL)和水(8.00mL)溶液中,添加Pd(dppf)Cl_2(1.52g,1.86mmol,0.05当量)。将反应混合物在N_2、100℃下搅拌3小时。在冷却至室温之后,将反应混合物过滤并将滤液减压浓缩。通过快速柱色谱在硅胶上纯化(乙酸乙酯的石油醚溶液,50%v/v)残留物,得到呈黄色油状物的3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯(6.50g,产率80%)。LC-MS(ESI):$C_{12}H_{12}N_2O_2$的分子量计算值,216.09;m/z实验值,217.1$[M+H]^+$。

[0856] 步骤B:(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)甲-d_2-醇

[0857] 在0℃下,向3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯(7.50g,34.7mmol,1.0当量)的无水THF(50.0mL)溶液中,分次添加$LiAlD_4$(2.18g,52.0mmol,1.5当量)。将反应混合物在0℃下搅拌40分钟。之后小心地将硫酸钠十水合物(5g)添加至上述混合物中并过滤。在减压下浓缩滤液,得到呈白色固体的(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)甲-d_2-醇(5.30g,产率80%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{10}D_2N_2O$的分子量计算值,190.11;m/z实验值,191.1$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.70(s,1H),7.55(s,1H),7.41(s,1H),7.34-7.26(m,2H),7.15(d,J=7.4Hz,1H),3.87(s,3H)。

[0858] 步骤C:4-(3-(溴甲基-d_2)苯基)-1-甲基-1H-吡唑

[0859] 在室温下,向(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)甲-d_2-醇(500mg,2.63mmol,1.0当量)的DCM(10.0mL)溶液中,添加三苯基膦(1.03g,3.94mmol,1.5当量)。之后在N_2下,将过溴甲烷(1.31g,3.94mmol,1.5当量)的DCM(3mL)溶液添加至上述混合物中,并将所得混合物在N_2、50℃下搅拌2小时。在蒸发之后,通过快速柱色谱在硅胶上纯化(乙酸乙酯/石油醚,17%v/v)残留物,得到呈白色固体的4-(3-(溴甲基-d_2)苯基)-1-甲基-1H-吡唑(490mg,产率74%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_9D_2BrN_2$的分子量计算值,252.02;m/z实验值,253.2$[M+H]^+$。中间体B23:3-(1-(甲基-d_3)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛

[0860] 

[0861] 步骤A:4-溴-1-(甲基-d_3)-1H-吡唑

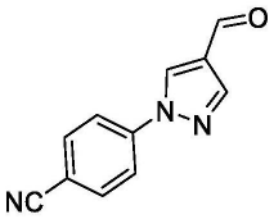
[0862] 向4-溴-1H-吡唑(3.00g,20.4mmol,1.0当量)的DMF(60.0mL)溶液中,加入碳酸铯(13.3g,40.8mmol,2.0当量),并将反应混合物在室温下搅拌1小时。之后将CD_3I(5.92g,2.54mL,40.8mmol,2.0当量)滴加到上述混合物中,并将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用EA(200mL)稀释并过滤。将滤液用盐水(100mLx5)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的4-溴-1-(甲基-d_3)-1H-吡唑(2.40g,产率

72%)。LC-MS(ESI):$C_4H_2D_3BrN_2$的分子量计算值,162.98;m/z实验值,164.0$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.85(s,1H),7.44(s,1H)。

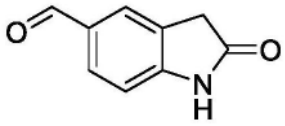
[0863] 步骤B:3-(1-(甲基-d_3)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛

[0864] 向(3-甲酰基苯基)硼酸(2.00g,13.3mmol,1.0当量)、4-溴-1-(甲基-d_3)-1H-吡唑(2.84g,17.3mmol,1.3当量)和碳酸铯(13.0g,40.0mmol,3.0当量)的1,4-二噁烷(70.0mL)和水(20.0mL)溶液中,添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)(976mg,1.33mmol,0.1当量)。在氮气、90℃下搅拌反应混合物1小时。在冷却至室温后,将混合物过滤并减压浓缩滤液。通过快速柱色谱在硅胶上纯化(PE/EA=2/1)粗产物,得到呈黄色油状物的3-(1-(甲基-d_3)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(1.85g,产率73%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_7D_3N_2O$的分子量计算值,189.10;m/z实验值,190.1$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.03(s,1H),8.27(s,1H),8.09(s,1H),7.97(s,1H),7.93-7.88(m,1H),7.73(d,J=7.6Hz,1H),7.59(t,J=7.6Hz,1H)。

[0865] 中间体B24:4-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)苯甲腈

[0866] 

[0867] 在0℃下,向1H-吡唑-4-甲醛(5.0g,52.0mmol,1.0当量)的DMF(50mL)溶液中,添加NaH(60%悬浮在油中)(1.5g,62.4mmol,1.2当量)。将反应混合物在0℃下搅拌0.5小时。将4-氟苯甲腈(6.9g,57.2mmol,1.1当量)添加至上述混合物中,并将反应混合物在25℃下搅拌16小时。用H_2O(100mL)淬灭混合物,并用EtOAc(50mL×3)萃取。用盐水(100mL×4)洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥、过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱在硅胶上纯化(PE/EA=2/1)残留物,以得到呈白色固体的4-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)苯甲腈(3.0g,产率29%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_7N_3O$的分子量计算值,197.06;m/z实验值,无质谱信号$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.94(s,1H),9.41(s,1H),8.37(s,1H),8.15(d,J=8.8Hz,2H),8.05(d,J=8.8Hz,2H)。中间体B25:2-氧代吲哚啉-5-甲醛

[0868] 

[0869] 步骤A:5-乙烯基吲哚啉-2-酮

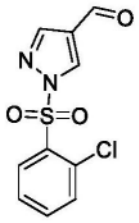
[0870] 向5-溴吲哚啉-2-酮(1.0g,4.72mmol,1.0当量)和乙烯基三氟硼酸钾(948mg,7.07mmol,1.5当量)在1,4-二噁烷(20.0mL)和H_2O(2.00mL)的混合物中,添加$Pd(PPh_3)_4$(545mg,472mmol,0.1当量)和Na_2CO_3(1.50g,14.1mmol,3.0当量)。将反应混合物在N_2、100℃下搅拌4小时。在冷却至室温之后,将混合物过滤,并用EtOAc(30mL×3)萃取滤液。用盐水(50mL)洗涤合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱在硅胶上纯化(PE/EtOAc=1/1)残留物,得到呈棕色固体的5-乙烯基吲哚啉-2-酮(500mg,产率66%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_9NO$的分子量计算值,159.07;m/z实验值,160.1$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.42(s,1H),7.36(s,1H),7.24(d,J=8.0Hz,1H),6.77(d,J=8.0Hz,

1H),6.66(dd,J＝17.6,10.8Hz,1H),5.66(d,J＝17.6Hz,1H),5.09(d,J＝10.8Hz,1H),3.47(s,2H)。

[0871] 步骤B:2-氧代吲哚啉-5-甲醛

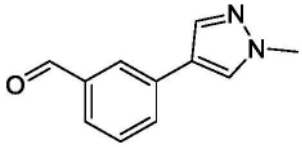
[0872] 在-78℃下,将臭氧在5-乙烯基吲哚啉-2-酮(200mg,1.26mmol,1.0当量)的DCM(10.0mL)溶液中起泡1小时。完成后,用氮自反应混合物冲洗出过量的臭氧。之后将二甲基硫(5mL)添加至上述混合物中,并搅拌反应混合物30分钟。在蒸发之后,通过快速柱色谱在硅胶上纯化(PE/EA＝1/1)残留物,得到呈淡黄色固体的2-氧代吲哚啉-5-甲醛(180mg,产率89%)。LC-MS(ESI):$C_9H_7NO_2$的分子量计算值,161.05;m/z实验值,162.2$[M+H]^+$。

[0873] 中间体B26:1-((2-氯苯基)磺酰基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0874] 

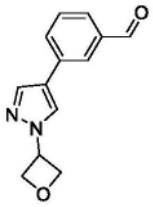
[0875] 向1H-吡唑-4-甲醛(500mg,5.20mmol,1.0当量)和三乙胺(796μL,5.72mmol,1.1当量)的DCM(5.00mL)溶液中,分次添加2-氯苯磺酰氯(1.10g,5.20mmol,1.0当量)。在室温下搅拌反应混合物2小时。在过滤之后,在减压下浓缩混合物,提供快速柱色谱在硅胶上纯化(EA/PE＝1/10)残留物,得到呈黄色固体的1-((2-氯苯基)磺酰基)-1H-吡唑-4-甲醛(780mg,产率55%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_7ClN_2O_3S$的分子量计算值,269.99;m/z实验值,271.2$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.94(s,1H),9.42(s,1H),8.36-8.28(m,2H),7.91-7.82(m,1H),7.81-7.68(m,2H)。

[0876] 中间体B27:3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲醛

[0877] 

[0878] 向3-溴苯甲醛(5.00g,27.0mmol,1.0当量)、(1-甲基-1H-吡唑-4-基)硼酸(4.08g,32.4mmol,1.2当量)和碳酸铯(26.4g,81.1mmol,3.0当量)的1,4-二噁烷(100mL)和水(30.0mL)溶液中,添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)(1.98g,2.70mmol,0.1当量)。将反应混合物在氮气、95℃下搅拌2小时。在冷却至室温后,将混合物过滤并减压浓缩滤液。通过快速柱色谱在硅胶上纯化(PE/EA＝1/1)粗产物,得到呈黄色油状物的3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(4.00g,产率79%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{10}N_2O$的分子量计算值,186.08;m/z实验值,187.$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.03(s,1H),8.27(s,1H),8.08(s,1H),7.97(s,1H),7.91(d,J＝7.6Hz,1H),7.73(d,J＝7.6Hz,1H),7.59(t,J＝7.6Hz,1H),3.89(s,3H)。

[0879] 中间体B28:3-(1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛

[0880] 

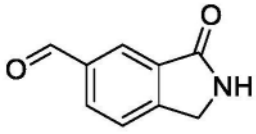
[0881] 步骤A:4-溴-1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑

[0882] 将4-溴-1H-吡唑(500mg,3.40mmol,1.0当量)、3-碘氧杂环丁烷(626mg,3.40mmol,1.0当量)和碳酸铯(1.11g,3.40mmol,1.0当量)在DMF(5.00mL)中的混合物于100℃下搅拌18小时。在冷却至室温之后,用水(30mL)淬灭反应混合物,并用DCM(40mL×3)萃取。用盐水(30mL×4)洗涤有机层,经无水Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的4-溴-1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑(620mg,产率89%)。LC-MS(ESI):$C_6H_7BrN_2O$的分子量计算值:203.04;m/z实验值,无质谱信号.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.95(s,1H),7.69(s,1H),5.59-5.51(m,1H),4.91-4.82(m,4H)。

[0883] 步骤B:3-(1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛

[0884] 将4-溴-1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑(620mg,3.05mmol,1.0当量)、(3-甲酰基苯基)硼酸(916mg,6.11mmol,2.0当量)、Cs_2CO_3(1.99g,6.11mmol,2.0当量)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)(223mg,305μmol,0.1当量)的1,4-二噁烷(10.0mL)和H_2O(1.00mL)溶液在N_2气氛、95℃下搅拌18小时。在冷却至室温之后,用水(10mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(30mL×3)萃取。用盐水(20mL)洗涤有机层,经无水Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱在硅胶上纯化(甲醇的二氯甲烷溶液,自0至5%)残留物,得到呈黄色固体的3-(1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(500mg,产率68%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{12}N_2O_2$的分子量计算值:228.25;m/z实验值,229.1$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.04(s,1H),8.53(s,1H),8.15(s,2H),7.96(d,J=7.8Hz,1H),7.76(d,J=7.8Hz,1H),7.61(t,J=7.8Hz,1H),5.65-5.57(m,1H),4.98-4.91(m,4H)。

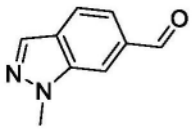
[0885] 中间体B29:3-氧代异吲哚啉-5-甲醛

[0886] 

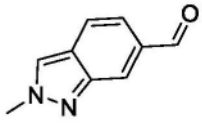
[0887] 根据Journal of Pharmaceutical Science&Technology(2010),2(12),380-390所述流程制备该中间体,为白色固体。分析数据与文献中的报导一致。

[0888] 中间体B30a:1-甲基-1H-吲唑-6-甲醛

[0889] 中间体B30b:2-甲基-2H-吲唑-6-甲醛

[0890] 

INT B30a



INT B30b

[0891] 向1H-吲唑-6-甲醛(1.00g,6.84mmol,1.0当量)和K_2CO_3(1.89g,13.7mmol,2.0当量)的DMF(10.0mL)溶液中,添加MeI(1.46g,10.3mmol,1.5当量),并将混合物在30℃下搅拌2小时。用H_2O(30mL)稀释反应混合物,用盐水洗涤并用EA(30ml×3)萃取。用盐水(30mL×4)

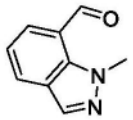
洗涤有机相,经无水Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱在硅胶上纯化(乙酸乙酯的石油醚溶液,自0%至v/v)残留物,得到呈黄色固体的1-甲基-1H-吲唑-6-甲醛(600mg,产率54%),以及2-甲基-2H-吲唑-6-甲醛(360mg,产率32%)。

[0892] INT B30a,1-甲基-1H-吲唑-6-甲醛:LC-MS(ESI)$C_9H_8N_2O$的分子量计算值:,160.06;m/z实验值,161.1$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.14(s,1H),8.33(s,1H),8.21(s,1H),7.93(d,J=8.4Hz,1H),7.63(d,J=8.4Hz,1H),4.16(s,3H)。

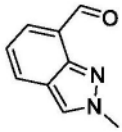
[0893] INT B30b:2-甲基-2H-吲唑-6-甲醛:LC-MS(ESI)$C_9H_8N_2O$的分子量计算值:,160.06;m/z实验值,161.1$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.05(s,1H),8.49(s,1H),8.32(s,1H),7.85(d,J=8.6Hz,1H),7.47(d,J=8.6Hz,1H),4.25(s,3H)。

[0894] 中间体B31a:1-甲基-1H-吲唑-7-甲醛

[0895] 中间体B31b:2-甲基-2H-吲唑-7-甲醛

[0896] 

INT B31a



INT B31b

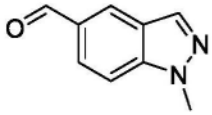
[0897] 向1H-吲唑-7-甲醛(300mg,2.05mmol,1.0当量)的DMF(6.00mL)溶液中,添加碳酸钾(851mg,6.16mmol,3.0当量)和碘甲烷(583mg,4.11mmol,2.0当量)。将反应在N_2气氛、室温下搅拌2小时。在过滤之后,用H_2O(15mL)稀释滤液并用EA(15mL×3)萃取。用盐水(15mL×4)洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥、过滤并在减压下浓缩。通过Prep-HPLC纯化残留物,使用YMC-Actus Triart C18(5μm,20x250mm),流动相为5-95% ACN的水溶液(0.1% TFA),历时20分钟,之后在100% ACN下保持2分钟,流速为25mL/min,得到呈黄色固体的2-甲基-2H-吲唑-7-甲醛(60mg,产率11%),以及呈白色固体的1-甲基-1H-吲唑-7-甲醛(110mg,产率20.1%)。

[0898] INT B31a,2-甲基-2H-吲唑-7-甲醛:LC-MS(ESI):$C_9H_8N_2O$的分子量计算值:160.18;m/z实验值,161.1$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.46(s,1H),8.59(s,1H),8.12(d,J=8.2Hz,1H),7.87(d,J=7.0Hz,1H),7.25(t,J=7.6Hz,1H),4.25(s,3H)。

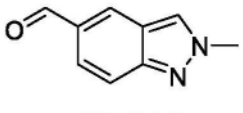
[0899] INT B31b:1-甲基-1H-吲唑-7-甲醛:LC-MS(ESI):$C_9H_8N_2O$的分子量计算值:160.18;m/z实验值,161.1$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.30(s,1H),8.25(s,1H),8.15(dd,J=8.0,1.0Hz,1H),8.04(dd,J=7.2,1.0Hz,1H),7.43-7.25(m,1H),4.36(s,3H)。

[0900] 中间体B32a:1-甲基-1H-吲唑-5-甲醛

[0901] 中间体B32b:2-甲基-2H-吲唑-5-甲醛

[0902] 

INT B32a



INT B32b

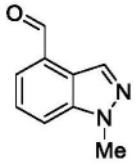
[0903] 在0℃下,向1-甲基-1H-吲唑-5-甲醛(1.0g,6.8mmol,1.0当量)的DMF(20.0mL)溶液中,添加碳酸钾(2.8g,20.5mmol,3.0当量)。将反应混合物在0℃下搅拌10分钟。之后在0℃下将碘甲烷(1.9g,13.7mmol,2.0当量)滴加至上述混合物中。将混合物在25℃下搅拌50分钟。用EA(150mL)稀释反应混合物并过滤。用盐水(60mLx5)洗涤滤液,经无水Na_2SO_4干燥、

过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱在硅胶上纯化(EA/PE＝1/5至1/2)残留物,得到呈黄色固体的1-甲基-1H-吲唑-5-甲醛(0.8g,产率72％),以及呈白色固体的2-甲基-2H-吲唑-5-甲醛(0.3g,28％)。

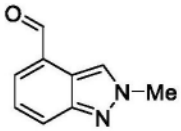
[0904] INT B32a,1-甲基-1H-吲唑-5-甲醛:LC-MS(ESI):$C_9H_8N_2O$的分子量计算值,160.08;m/z实验值,161.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.03(s,1H),8.42(s,1H),8.32(s,1H),7.87(dd,J＝8.8,1.2Hz,1H),7.78(d,J＝8.8Hz,1H),4.10(s,3H)。

[0905] INT B32b,2-甲基-2H-吲唑-5-甲醛:LC-MS(ESI):$C_9H_8N_2O$的分子量计算值,160.08;m/z实验值,161.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.01(s,1H),8.73(s,1H),8.48(s,1H),7.74-7.69(m,2H),4.26(s,3H)。

[0906] 中间体B33a:1-甲基-1H-吲唑-4-甲醛中间体B33b:2-甲基-2H-吲唑-4-甲醛

[0907] 

B33a



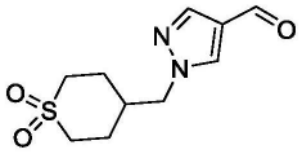
B33b

[0908] 向1-甲基-1H-吲唑-4-甲醛(200mg,1.36mmol,1.0当量)在DMF(5.00mL)中的搅拌混合物中,添加K_2CO_3(188mg,1.36mmol,2.0当量)和MeI(193mg,85.0μL,1.36mmol,1.0当量)。将所得混合物在25℃下搅拌2小时。用H_2O(50mL)稀释反应混合物并用EtOAc(30mL×3)萃取。用盐水(50mL×3)洗涤合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱在硅胶上纯化(PE/EtOAc＝1/1)残留物,得到呈白色固体的2-甲基-2H-吲唑-4-甲醛(80.0mg,产率36％),和呈白色固体的1-甲基-1H-吲唑-4-甲醛(110mg,产率50％)。

[0909] INT 33a:1-甲基-1H-吲唑-4-甲醛:LC-MS(ESI):$C_9H_8N_2O$的分子量计算值,160.06;m/z实验值,161.1$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.26(s,1H),8.52(s,1H),8.12(d,J＝8.4Hz,1H),7.91(d,J＝7.0Hz,1H),7.70(dd,J＝8.4,7.0Hz,1H),4.18(s,3H)。

[0910] INT 33b:2-甲基-2H-吲唑-4-甲醛:LC-MS(ESI):$C_9H_8N_2O$的分子量计算值,160.06;m/z实验值,161.1$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.11(s,1H),8.80(s,1H),8.03(d,J＝8.6Hz,1H),7.84(t,J＝7.0Hz,1H),7.50(dd,J＝8.6,7.0Hz,1H),4.27(s,3H)。

[0911] 中间体B34:1-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0912] 

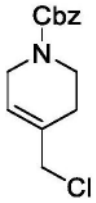
[0913] 步骤A:(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲基甲磺酸酯

[0914] 在N_2、0℃下,向4-(羟甲基)四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物(200mg,1.22mmol,1.0当量)和TEA(185mg,255μL,1.83mmol,1.5当量)的DCM(5.00mL)溶液中,逐滴添加MsCl(181mg,123μL,1.58mmol,1.3当量),并在0℃下搅拌混合物2小时。将混合物倒入水(6mL)中并用DCM(20mL×3)萃取。用盐水(20mL×4)洗涤有机层,经无水$MgSO_4$干燥,并过滤。在减压下浓缩滤液,得到呈白色固体的粗产物(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲基甲磺酸酯(150mg,产率52％)。粗产物未经进一步纯化直接用于下一步骤中。LC-MS(ESI):$C_7H_{14}O_5S_2$的分子量计算值,242.02;m/z实验值,无质谱。

[0915] 步骤B:1-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0916] 向(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲基甲磺酸酯(150mg,619μmol,1.0当量)和Cs_2CO_3(504mg,1.55mmol,2.5当量)的DMF(5.0mL)溶液中,添加1H-吡唑-4-甲醛(71.4mg,743μmol,1.2当量)。将混合物在25℃下搅拌16小时。过滤后,用水(15mL)稀释滤液并用EtOAc(10mL×3)萃取。用盐水(15mL×4)洗涤有机层,经无水$MgSO_4$干燥、过滤并在减压下浓缩。通过制备型TLC纯化(DCM/MeOH=10/1)残留物,得到呈黄色固体的1-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲醛(50.0mg,产率30%)。LC-MS(ESI):$C_{10}H_{14}N_2O_3S$的分子量计算值,242.07;m/z实验值,243.0$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.80(s,1H),8.46(s,1H),8.03(s,1H),4.17(d,J=7.2Hz,2H),3.12-3.07(m,4H),1.85-1.82(m,2H),1.70-1.60(m,3H)。

[0917] 中间体B35:4-(氯甲基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸苯甲酯

[0918] 

[0919] 步骤A:4-亚甲基哌啶-1-羧酸苯甲酯

[0920] 将4-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(25g,126.9mmol)的溶液,在室温下于TFA/CH_2Cl_2(v/v=1:5)中搅拌2小时,并在真空中浓缩。将对应的胺(12.3g,126.8mmol,1.0当量)溶解于THF中,并添加K_2CO_3(52.6g,380.4mmol,3.0当量)、氯甲酸苯甲酯(19.6mL,139.5mmol,1.10当量)。使反应混合物在23℃下搅拌过夜。向所得悬浮液加入$NaHCO_3$饱和水溶液,用CH_2Cl_2萃取水相。用Na_2SO_4干燥合并的有机层、过滤并真空浓缩。通过柱色谱在硅胶上纯化粗产物,得到标题化合物(19.0g,76.9mmol,80%产率)。

[0921] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.40-7.27(m,5H),5.15(s,2H),4.76(s,2H),3.51(m,4H),2.20(m,4H)。

[0922] 步骤B:2-羟基-4-亚甲基哌啶-1-羧酸苯甲酯

[0923] 将二氧化硒(7.9g,71.4mmol,0.55当量)悬浮在DCM(750mL)中,之后于0℃下,添加叔丁基-氢过氧化物(24.6g,272.8mmol,2.10当量)并搅拌混合物30分钟。向该混合物中添加4-亚甲基哌啶-1-羧酸苯甲酯(30.0g,129.9mmol,1当量)的DCM(100mL)溶液,混合物在0℃下搅拌1小时,并在20℃下再搅拌18小时。将冰片和10%w/v亚硫酸氢钠(450mL)添加至该溶液中。用DCM(150mL×3)萃取水层,并用盐水(200mL×2)洗涤合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥、过滤并真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯的石油醚溶液)粗产物。获得所需的呈淡黄色固体的2-羟基-4-亚甲基哌啶-1-羧酸苯甲酯(19.0g,76.9mmol,50%产率)。

[0924] ^1H NMR(400MHz,CDCl3):δ7.44-7.29(m,5H),5.15(s,2H),5.04(s,1H),4.89(d,J=1.9Hz,1H),4.11(s,1H),3.78(m,1H),3.58(s,1H),3.45-3.31(m,2H),2.56-2.06(m,2H)。

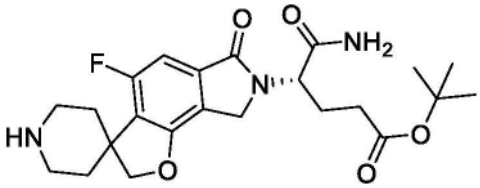
[0925] 步骤C:4-(氯甲基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸苯甲酯

[0926] 将2-羟基-4-亚甲基哌啶-1-羧酸苯甲酯(19g,76.9mmol,1当量)和K_2CO_3(11.7g,84.6mmol,1.10当量)的甲苯(225mL)溶液脱气并用Ar冲洗。在0℃下,分次加入$SOCl_2$(10.1g,84.6mmol,1.10当量),之后将反应增加至40℃并再搅拌40分钟。将反应混合物冷却

至0℃,并用预冷(0℃)的1N HCl(150mL×2)、HCl(0.1N,150mL×2)、H_2O(150mL×2)、盐水(150mL×2)洗涤,并用Na_2SO_4干燥、过滤并在真空中浓缩。得到呈黄色油状物的4-(氯甲基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸苯甲酯(16g,60.4mmol,70%产率)。

[0927] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.39-7.27(m,5H),5.77(d,J=23.1Hz,1H),5.15(s,2H),4.01(m,4H),3.62(m,2H),2.23(m,2H)。

[0928] 中间体B36:(S)-5-氨基-4-(4-氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0929] 

[0930] 步骤A:4-溴-3-氟-5-甲氧基苯甲酸

[0931] 在室温下,将CH_3ONa(30%的MeOH溶液,1.6g,2.0当量)添加至4-溴-3,5-二氟苯甲酸(1.0g,1.0当量)的DMF(30mL)溶液中。将反应混合物在60℃下搅拌过夜。冷却至室温后,添加冰水(150mL),之后用2N HCl处理直至pH=3-4。反应用EtOAc萃取三次,用盐水洗涤并用无水硫酸钠干燥。进行浓缩,得到呈固体的标题化合物(1.0g),其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0932] 步骤B:4-溴-3-氟-5-羟基苯甲酸

[0933] 将4-溴-3-氟-5-甲氧基苯甲酸(1.0g,1.0当量)的无水DCM(40mL)溶液冷却至-78℃,之后滴加入BBr_3(5.4g,5.0当量),历时10分钟,并在-78℃下搅拌1小时。在室温下搅拌反应混合物过夜。在冷却至-78℃之后,于30分钟内逐滴添加饱和氯化铵溶液。进行浓缩,得到标题化合物(0.9g),其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0934] 步骤C:4-溴-3-氟-5-羟基苯甲酸甲酯

[0935] 将浓H_2SO_4(0.6g,1.5当量)在室温下添加至4-溴-3-氟-5-羟基苯甲酸(0.9g,1.0当量)的MeOH(30mL)溶液中。在70℃下搅拌反应混合物过夜。冷却至室温后,添加冰水(100mL)。用EtOAc萃取反应三次,用盐水洗涤并用无水硫酸钠干燥。进行浓缩,得到呈固体的标题化合物4(1.0g),其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0936] 步骤D:4-溴-5-氟-2-甲酰基-3-羟基苯甲酸甲酯

[0937] 在20℃下,向4-溴-3-氟-5-羟基苯甲酸甲酯(249mg,1mmol,1当量)的TFA(5mL)溶液中添加HMTA(560mg,4mmol,4当量)。将混合物在125℃下搅拌12小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=5/1)指示起始材料完全消耗,且出现所需产物。用2N HCl(5V)淬灭混合物,形成黄色固体。将混合物搅拌10分钟,之后添加额外水(5V)并搅拌1小时。将混合物过滤。将滤饼溶解在DCM中,在硅藻土上过滤、干燥,之后在真空中移除大部分溶剂。获得呈灰色固体状的标题化合物(138mg,0.5mmol,50%产率),其由^1H NMR指示。

[0938] ^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ13.30(s,1H),10.61(s,1H),7.31(d,J=8.5Hz,1H),3.97(s,3H).LC-MS(m/z):$[M-H]^+$=274.99。

[0939] 步骤E:(S)-5-氨基-4-(5-溴-6-氟-4-羟基-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0940] 在20℃下,添加(S)-4,5-二氨基-5-氧代戊酸酯(212mg,1.05mmol,1.05当量,HCl)

至MeOH(5mL)中,之后在相同温度下将DIEA(1.05mmol,1.05当量)、4-溴-5-氟-2-甲酰基-3-羟基苯甲酸甲酯(277mg,1mmol,1当量)和AcOH(1.5mmol,1.5当量)添加至该混合物中。在1.5小时之后,将$NaBH_3CN$(2mmol,2当量)分次添加至混合物中,并在20℃下搅拌该混合物3小时。在反应完成后,通过在20℃下添加H_2O淬灭反应混合物,之后减压浓缩以移除MeOH。之后用EtOAc萃取混合物,用盐水(200mL×2)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥、过滤并减压浓缩,得到残留物。通过柱色谱纯化(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/1至乙酸乙酯)残留物。得到呈黄色固体的标题化合物(202mg,0.47mmol,47%产率)。LC-MS(m/z):$[M+H]^+$=453.28。步骤F:合成(S)-4-(((2-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-5-溴-6-氟-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸苯甲酯

[0941] 在20℃下,将(S)-5-氨基-4-(5-溴-6-氟-4-羟基-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(202mg,0.47mmol,1当量)、4-(氯甲基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸苯甲酯(化合物A,280mg,0.49mmol,1.05当量)和K_2CO_3(194mg,1.41mmol,3当量)添加到DMF(5mL)中。之后在60℃下搅拌混合物12小时。反应完成后,减压浓缩混合物,得到残留物,之后加入水(20mL)。用DCM(20mL×3)萃取产物。用Na_2SO_4干燥有机层并在减压下浓缩,以得到残留物。通过柱色谱在硅胶上纯化残留物,得到呈黄色固体的标题化合物(204mg,66%产率)。LC-MS(m/z):$[M+H]^+$=682.40。

[0942] 步骤G:(S)-7-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-4-氟-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苯甲酯

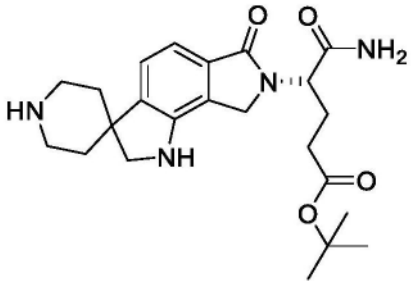
[0943] 将(S)-7-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-4-氟-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(660mg,1mmol,1当量)、Bu_3SnH(1228mg,4mmol)和AIBN(16.4mg,0.1mmol,0.1当量),在20℃下加至甲苯(5mL)中,之后将混合物在110℃下搅拌12小时。在反应完成后,通过添加饱和氟化钾溶液淬灭混合物,并搅拌1小时。用EA萃取产物。用Na_2SO_4干燥有机层并在减压下浓缩,以得到残留物。通过柱色谱在硅胶上纯化残留物,得到呈黄色固体的标题化合物(400mg,69%产率)。

[0944] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.38-7.30(m,5H),7.04(d,J=8.4Hz,1H),6.50(s,1H),5.62(s,1H),5.16(s,2H),4.87(dd,J=8.9,6.1Hz,1H),4.56(s,2H),4.47(d,J=17.2Hz,1H),4.35(s,1H),4.25(s,2H),2.84(s,2H),2.37-2.16(m,6H),1.75(m,2H),1.40(s,9H)。

[0945] 步骤H:(S)-5-氨基-4-(4-氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0946] 向配备有磁性搅拌子的100mL烧瓶中添加(S)-7-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-4-氟-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苯甲酯(200mg)、MeOH(10mL),之后添加10% Pd/C(20mg)。之后用氢气冲洗烧瓶,连接具有氢气的气球并搅拌反应混合物2小时。通过TLC监测(DCM:MeOH=10:1)起始物质完全消耗时,通过硅藻土过滤反应混合物并用额外MeOH洗涤。移除溶剂,并将呈白色固体的残留物(S)-5-氨基-4-(4-氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(120mg)直接用于下一步骤中。

[0947] 中间体B37:(S)-5-氨基-5-氧代-4-(6'-氧代-1',2',6',8'-四氢-7'H-螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,4-g]吲哚-7'-基)戊酸叔丁酯

[0948] 

[0949] 步骤A:4-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸

[0950] 将发烟硝酸(20mL)滴加到0℃的4-溴-2-甲基苯甲酸(20.0g,93.4mmol)的浓硫酸(80mL)溶液中。将反应混合物在55℃下搅拌过夜,并倒至冰上(约400mL),并用EtOAc(3×100mL)萃取。用盐水(2×50mL)洗涤萃取物,经$NaSO_4$干燥、过滤并浓缩,得到化合物2(25.0g,粗产物)。该物质未经进一步纯化即使用。

[0951] 步骤B:4-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯

[0952] 将浓硫酸(16.4g、167mmol)逐滴添加至0℃的4-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸(25.0g,粗产物)的MeOH(150mL)溶液中。将反应混合物在90℃下搅拌过夜,真空除去溶剂,添加EtOAc(100mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(200mL)。用EtOAc(50mL×3)萃取产物,用盐水洗涤合并的有机萃取物,用$NaSO_4$干燥、过滤,并于真空浓缩,得到标题化合物(12.0g,粗产物)。残留物未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0953] 步骤C:4-溴-2-(溴甲基)-3-硝基苯甲酸甲酯

[0954] 在室温下向3(12.0g,44.0mmol)的DCE(200mL)溶液中,加入NBS(10.5g,58.8mmol)和AIBN(0.722g,4.40mmol)。将混合物在90℃、N_2下搅拌6小时。在室温下,将混合物倒入饱和$Na_2S_2O_3$水溶液中,并用EtOAc萃取。分离出有机层,用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并真空浓缩。通过柱色谱纯化残留物,得到呈白色固体的标题化合物(2.90g)。

[0955] ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.08(d,J=8.5Hz,1H),8.02(d,J=8.5Hz,1H),4.82(s,2H),3.92(s,3H)。

[0956] 步骤D:5-氨基-4-(5-溴-4-硝基-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0957] 向4-溴-2-(溴甲基)-3-硝基苯甲酸甲酯(2.90g,8.22mmol)的ACN(50mL)溶液中,添加(S)-4,5-二氨基-5-氧代戊酸叔丁酯(2.94g,12.3mmol)和DIEA(3.18g,24.7mmol)。在90℃下搅拌所得混合物过夜,在真空下移除溶剂,添加EtOAc(30mL)和H_2O(50mL)。用EtOAc(30mL×3)萃取产物,用盐水洗涤合并的有机萃取物,经$NaSO_4$干燥、过滤并浓缩。通过柱色谱纯化残留物,得到标题化合物(2.48g)。

[0958] 步骤E:5-氨基-4-(4-氨基-5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[0959] 向5-氨基-4-(5-溴-4-硝基-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(2.48g,5.62mmol)的EtOH/H_2O(40mL/4mL)溶液中,添加Fe(1.57g,28.1mmol)和NH_4Cl(0.894g,16.9mmol)。将所得混合物在70℃下搅拌过夜,之后通过置于Buchner漏斗上的玻璃纤维滤纸过滤,以移除铁。用EtOH润洗固体并浓缩滤液,并分配于EtOAc与H_2O之间(50mL/50mL)。分离水层并用EtOAc(2×50mL)洗涤。用盐水(50mL)洗涤合并的有机萃取物,经$NaSO_4$干燥、过滤并浓缩。通过柱色谱纯化残留物,得到标题化合物(1.74g)。

[0960] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO)δ7.55(s,1H),7.48(d,J=7.9Hz,1H),7.18(s,1H),6.83(d,J=7.9Hz,1H),5.66(s,2H),4.71(dd,J=10.6,3.8Hz,1H),4.47(d,J=17.8Hz,1H),4.26

(d,J＝17.8Hz,1H),2.21-2.11(m,2H),1.33(s,9H)。

[0961] 步骤F:4-(((2-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-5-溴-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸苯甲酯

[0962] 向5-氨基-4-(4-氨基-5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(0.840g,2.04mmol)的CH_3CN(20mL)溶液中,添加4-(氯甲基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸苯甲酯(0.812g,3.07mmol)、DIEA(0.789g,6.12mmol)和KI(0.510g,3.07mmol)。在70℃下搅拌所得混合物过夜,在真空下移除溶剂,添加EtOAc(10mL)和H_2O(50mL)。用EtOAc(20mL×3)萃取产物,用盐水洗涤合并的有机萃取物,经$NaSO_4$干燥、过滤并浓缩。通过柱色谱纯化残留物,得到标题化合物(910mg)。

[0963] 步骤G:7'-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-6'-氧代-1',6',7',8'-四氢-2'H-螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,4-g]吲哚]-1-羧酸苯甲酯

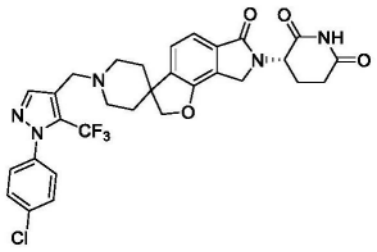
[0964] 在20℃下,将4-(((2-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-5-溴-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸苯甲酯(1.30g,2.03mmol)、Bu_3SnH(2.36g,8.12mmol)和AIBN(333mg,2.03mmol)加至甲苯(40mL)中,之后将混合物在110℃下搅拌12小时。在反应完成后,通过添加饱和氟化钾溶液淬灭混合物,并搅拌1小时。用EA萃取产物。用Na_2SO_4干燥有机层并在减压下浓缩。通过柱色谱在硅胶上纯化残留物,得到标题化合物(500mg)。

[0965] ^1H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ7.40-7.35(m,4H),7.34-7.30(m,1H),7.16(d,J＝7.6Hz,1H),7.12(d,J＝7.6Hz,1H),5.15(s,2H),4.95(dd,J＝10.1,4.5Hz,1H),4.51(d,J＝17.2Hz,1H),4.35(d,J＝17.2Hz,1H),4.12(dq,J＝14.3,2.7Hz,2H),3.62-3.55(m,2H),3.02(brs,2H),2.31-2.17(m,4H),1.86-1.65(m,4H),1.38(s,9H)。

[0966] 步骤H:(S)-5-氨基-5-氧代-4-(6'-氧代-1',2',6',8'-四氢-7'H-螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,4-g]吲哚-7'-基)戊酸叔丁酯

[0967] 在配备有磁性搅拌子的100mL烧瓶中,添加7'-(1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧代戊烷-2-基)-6'-氧代-1',6',7',8'-四氢-2'H-螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,4-g]吲哚]-1-羧酸苯甲酯(65mg)、THF(5mL),之后添加10％Pd/C(10mg)。将烧瓶抽真空并灌入氢气三次,并将反应混合物在氢气(气球)下搅拌2小时。通过TLC监测起始物质完全消耗之后,通过硅藻土过滤反应混合物并用额外MeOH洗涤。移除溶剂并获得残留呈白色固体的(S)-5-氨基-5-氧代-4-(6'-氧代-1',2',6',8'-四氢-7'H-螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,4-g]吲哚-7'-基)戊酸叔丁酯(45mg),其直接用于下一步骤中。

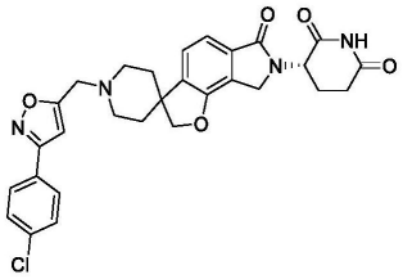
[0968] 化合物B1:(S)-3-(1'-((1-(4-氯苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[0969] 

[0970] 在室温下,向(S)-3-(6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-

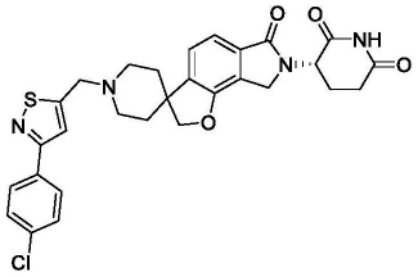
哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B2,50.0mg,128μmol,1.0当量)的MeOH(10.0mL)之溶液中,添加二异丙基乙胺(165mg,220μL,1.28mmol,10.0当量)。5-10分钟后,在室温下将1-(4-氯苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醛(中间体B12,52.6mg,191μmol,1.5当量)和醋酸(76.6mg,73.3μL,1.28mmol,10.0当量),添加到上述混合物中(pH约6)。将反应混合物在25℃下搅拌4小时。之后添加氰基硼氢化钠(16.0mg,255μmol,2.0当量),并将所得反应混合物在25℃下搅拌1小时。过滤后,在减压下浓缩滤液。提供制备型TLC纯化(DCM/MeOH=10/1)粗产物,得到呈白色固体的不纯产物。通过制备型HPLC进一步纯化该不纯产物,使用YMC-Actus Triart C18(5μm,250x21mm),流动相为5-95% ACN的水溶液(0.1%FA),历时10分钟,之后在100% ACN维持3分钟,流速为20mL/min,得到呈白色固体的(S)-3-(1'-((1-(4-氯苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(6.50mg,产率8%)。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{27}ClF_3N_5O_4$的分子量计算值,613.17;m/z实验值,614.2$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.97(s,1H),7.90(s,1H),7.65(d,J=7.8Hz,2H),7.55(d,J=7.8Hz,2H),7.40(d,J=7.8Hz,1H),7.28(d,J=7.8Hz,1H),5.11-5.07(m,1H),4.55(s,2H),4.39(d,J=17.0Hz,1H),4.22(d,J=17.0Hz,1H),3.59(s,2H),2.95-2.86(m,3H),2.61-2.57(m,1H),2.45-2.37(m,1H),2.16-2.08(m,2H),2.00-1.94(m,3H),1.75-1.72(m,2H)。

[0971] 化合物B2:(S)-3-(1'((3-(4-氯苯基)异噁唑-5-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[0972] 

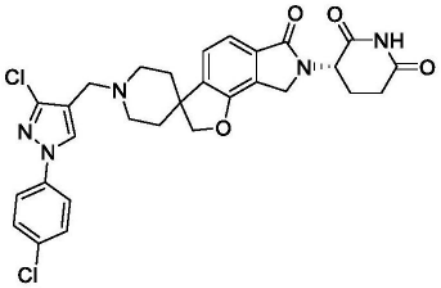
[0973] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过(S)-3-(6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B2)和3-(4-氯苯基)异噁唑-5-甲醛(中间体B13)之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{27}ClN_4O_5$的分子量计算值:,546.17;m/z实验值,547.3$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO)δ10.97(s,1H),7.92(d,J=8.4Hz,2H),7.58(d,J=8.4Hz,2H),7.40(d,J=7.2Hz,1H),7.28(d,J=7.4Hz,1H),7.04(s,1H),5.11-5.06(m,1H),4.53(s,2H),4.38(d,J=17.2Hz,1H),4.21(d,J=17.2Hz,1H),3.79(s,2H),2.92-2.88(m,3H),2.61-2.56(m,1H),2.44-2.38(m,1H),2.20(t,J=12.2Hz,2H),1.98(d,J=7.6Hz,3H),1.70(t,J=10.6Hz,2H)。

[0974] 化合物B3:(S)-3-(1'((3-(4-氯苯基)异噻唑-5-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[0975] 

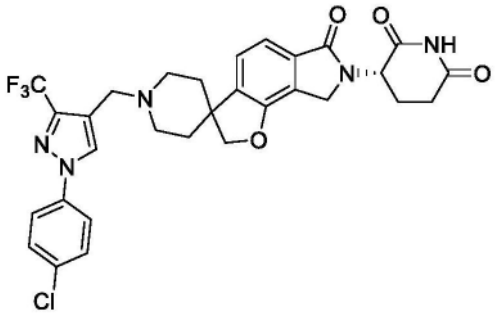
[0976] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过(S)-3-(6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B2)和3-(4-氯苯基)异噻唑-5-甲醛(中间体B14)之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{27}ClN_4O_4S$的分子量计算值,562.1;m/z实验值,563.2(M+H)$^+$.^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.97(s,1H),8.03(d,J=8.8Hz,2H),7.85(s,1H),7.55(d,J=8.8Hz,2H),7.45(d,J=7.6Hz,1H),7.28(d,J=7.6Hz,1H),5.11-5.06(m,1H),4.58-4.50(m,2H),4.38(d,J=17.2Hz,1H),4.22(d,J=17.2Hz,1H),3.96(s,2H),2.98-2.85(m,3H),2.61-2.56(m,1H),2.43-2.39(m,1H),2.22(t,J=11.6Hz,2H),1.96(t,J=12.4Hz,3H),1.73(t,J=11.4Hz,2H)。

[0977] 化合物B4:(S)-3-(1'-((3-氯-1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[0978] 

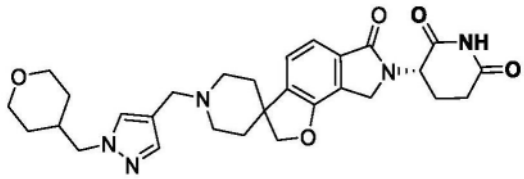
[0979] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过(S)-3-(6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B2)和3-氯-1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-4-甲醛(中间体B15)之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{27}Cl_2N_5O_4$的分子量计算值:579.1;m/z实验值,580.1[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.97(s,1H),8.61(s,1H),7.86(d,J=8.8Hz,2H),7.57(d,J=8.8Hz,2H),7.37(d,J=7.6Hz,1H),7.27(d,J=7.6Hz,1H),5.10-5.05(m,1H),4.60-4.45(m,2H),4.38(d,J=17.0Hz,1H),4.21(d,J=17.0Hz,1H),3.45(s,2H),2.90-2.87(m,3H),2.60-2.56(m,1H),2.46-2.36(m,1H),2.09(t,J=11.7Hz,2H),1.98-1.89(m,3H),1.70(t,J=11.0Hz,2H)。

[0980] 化合物B5:(S)-3-(1'-((1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[0981] 

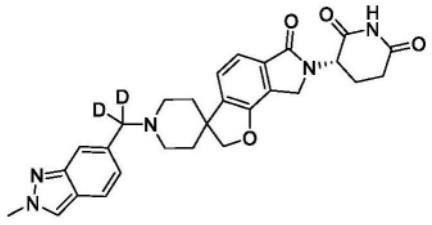
[0982] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过(S)-3-(6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B2)和1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醛(中间体B16)之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{27}ClF_3N_5O_4$的分子量计算值,613.2;m/z实验值,614.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.97(s,1H),8.70(s,1H),7.94(d,J=8.8Hz,2H),7.62(d,J=8.8Hz,2H),7.36(d,J=7.6Hz,1H),7.28(d,J=7.6Hz,1H),5.10-5.06(m,1H),4.54(s,2H),4.38(d,J=17.0Hz,1H),4.21(d,J=17.0Hz,1H),3.55(s,2H),2.98-2.83(m,3H),2.60-2.56(m,1H),2.44-2.35(m,1H),2.15-2.04(m,2H),2.01-1.86(m,3H),1.77-1.65(m,2H)。

[0983] 化合物B6:(S)-3-(6-氧代-1'-((1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[0984] 

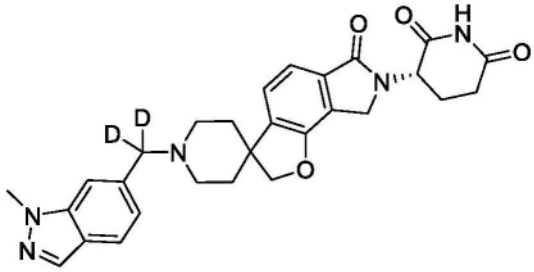
[0985] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过(S)-3-(6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B2)和1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲醛(中间体B17)之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{35}N_5O_5$的分子量计算值,533.0;m/z实验值,534.2$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.97(s,1H),8.16(s,1H),7.61(s,1H),7.40-7.34(m,2H),7.26(d,J=7.6Hz,1H),5.09-5.05(m,1H),4.49(s,2H),4.37(d,J=17.2Hz,1H),4.21(d,J=17.2Hz,1H),3.96(d,J=7.2Hz,2H),3.83-3.80(m,2H),3.41(s,2H),3.24(dd,J=11.6,9.6Hz,2H),2.94-2.81(m,3H),2.64-2.59(m,1H),2.46-2.34(m,1H),2.04-1.89(m,5H),1.68(t,J=10.8Hz,2H),1.36(d,J=10.8Hz,2H),1.27-1.14(m,3H)。

[0986] 化合物B7:(S)-3-(1'-((2-甲基-2H-吲唑-6-基)甲基-d2)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[0987] 

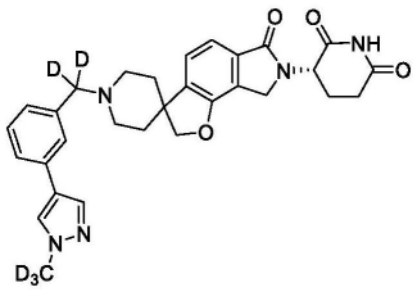
[0988] 在0℃下,向(S)-3-(6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B2,13.0mg,36.7μmol,1.0当量)的DMF(1.0mL)溶液中,添

加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(14.2mg,110μmol,3.0当量),并将混合物在0℃下搅拌15分钟。之后添加6-(溴甲基-d2)-2-甲基-2H-吲唑(中间体B18,10.0mg,44.0μmol,1.2当量)至上述混合物中,反应混合物在25℃下搅拌30分钟。在蒸发后,经制备型HPLC纯化残留物,使用YMC-Actus Triart C18(5μm,20x250mm),流动相为5-95% ACN的水溶液(0.1% HCOOH),历时20分钟,之后在100% ACN保持2分钟,流速为25mL/min,得到(S)-3-(1'-((2-甲基-2H-吲唑-6-基)甲基-d2)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮甲酸酯(8.0mg,产率43%),为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{27}D_2N_5O_4$的分子量计算值,501.58;m/z实验值,502.2$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.97(s,1H),8.27(s,1H),8.15(s,1H),7.64(dd,J=8.6,0.8Hz,1H),7.47(d,J=0.8Hz,1H),7.42(d,J=7.6Hz,1H),7.26(d,J=7.6Hz,1H),7.05(dd,J=8.6,1.2Hz,1H),5.10-5.05(m,1H),4.57-4.50(m,2H),4.37(d,J=17.2Hz,1H),4.21(d,J=17.2Hz,1H),4.14(s,3H),2.97-2.80(m,3H),2.60-2.56(m,1H),2.45-2.33(m,1H),2.14-2.00(m,2H),2.00-1.87(m,3H),1.68(t,J=11.2Hz,2H)。化合物B8:(S)-3-(1'-((1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲基-d2)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[0989] 

[0990] 标题化合物是根据化合物B-7中描述的程序制备的,通过(S)-3-(6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B2)和6-(溴甲基-d2)-1-甲基-1H-吲唑(中间体B19)之间的置换反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{27}D_2N_5O_4$的分子量计算值,501.58;m/z实验值,502.2$[M+H]^+$.^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.97(s,1H),8.14(s,1H),8.00(d,J=0.8Hz,1H),7.70(d,J=8.4Hz,1H),7.54(s,1H),7.42(d,J=7.6Hz,1H),7.27(d,J=7.6Hz,1H),7.16(dd,J=8.4,1.2Hz,1H),5.10-5.05(m,1H),4.58-4.49(m,2H),4.38(d,J=17.2Hz,1H),4.21(d,J=17.2Hz,1H),4.04(s,3H),2.98-2.81(m,3H),2.60-2.56(m,1H),2.45-2.32(m,1H),2.10(t,J=11.6Hz,2H),1.98-1.91(m,3H),1.69(t,J=11.0Hz,2H)。

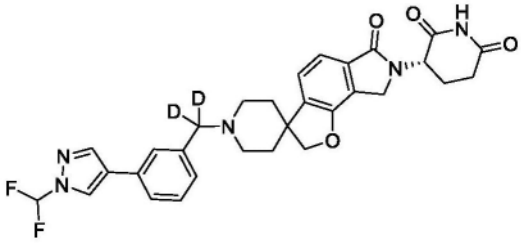
[0991] 化合物B9:(S)-3-(1'-((3-(1-(甲基-d3))-1H-吡唑-4-基)苯基)甲基-d2)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[0992] 

[0993] 标题化合物是根据化合物B-7中描述的程序制备的,通过(S)-3-(6-氧代-6,8-二

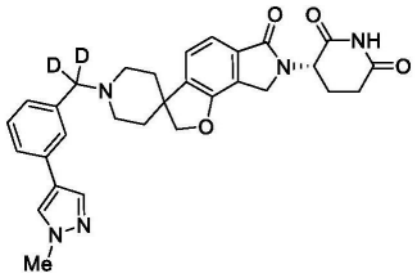
氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B2)和4-(3-(溴甲基-d2)苯基)-1-(甲基-d3)-1H-吡唑(中间体B20)之间的置换反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{26}D_5N_5O_4$的分子量计算值,530.27;m/z实验值,531.3$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.97(s,1H),8.15(s,1H),8.13(s,1H),7.85(s,1H),7.49(s,1H),7.43(dd,J=12.0,7.6Hz,2H),7.31(t,J=7.6Hz,1H),7.27(d,J=7.6Hz,1H),7.16(d,J=7.6Hz,1H),5.10-5.06(m,1H),4.53(s,2H),4.38(d,J=17.2Hz,1H),4.21(d,J=17.2Hz,1H),2.95-2.81(m,3H),2.61-2.56(m,1H),2.43-2.36(m,1H),2.06(t,J=11.6Hz,2H),2.01-1.87(m,3H),1.69(t,J=11.2Hz,2H)。

[0994] 化合物B10:(S)-3-(1'-((3-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)甲基-d2)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[0995] 

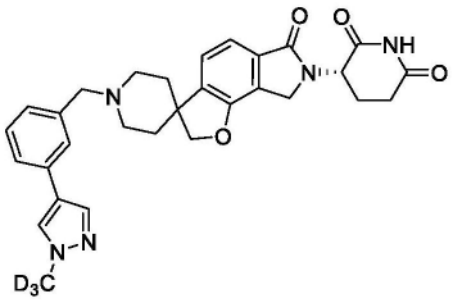
[0996] 标题化合物是根据化合物B-7中描述的程序制备的,通过(S)-3-(6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B2)和4-(3-(溴甲基-d2)苯基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑(中间体B21)之间的置换反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{27}D_2F_2N_5O_4$的分子量计算值,563.23;m/z实验值,564.2$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.97(s,1H),8.73(s,1H),8.28(s,2H),7.83(t,J=59.2Hz,1H),7.64(s,1H),7.59(d,J=7.8Hz,1H),7.39(dd,J=17.4,7.6Hz,2H),7.27(d,J=7.6Hz,2H),5.10-5.05(m,1H),4.56-4.50(m,2H),4.38(d,J=17.21Hz,1H),4.21(d,J=17.2Hz,1H),2.96-2.88(m,1H),2.85(d,J=10.4Hz,2H),2.62-2.55(m,1H),2.47-2.36(m,1H),2.07(t,J=11.8Hz,2H),2.01-1.89(m,3H),1.69(t,J=11.4Hz,2H)。

[0997] 化合物B11:(S)-3-(1'-((3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)甲基-d2)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[0998] 

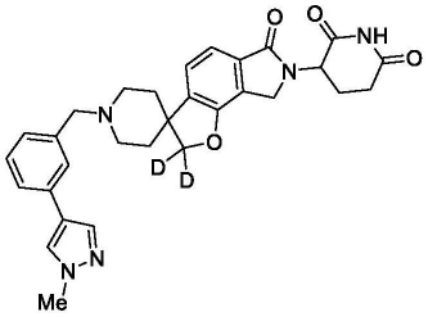
[0999] 标题化合物是根据化合物B-7中描述的程序制备的,通过(S)-3-(6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B2)和4-(3-(溴甲基-d2)苯基)-1-甲基-1H-吡唑(中间体B22)之间的置换反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{29}D_2N_5O_4$的分子量计算值,527.25;m/z实验值,528.2$[M+H]^+$.^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.96(s,1H),8.13(s,1H),7.85(s,1H),7.51(s,1H),7.46(d,J=7.8Hz,1H),7.41(d,J=7.8Hz,1H),7.33(s,1H),7.28(d,J=7.6Hz,1H),7.18(d,J=7.8Hz,1H),5.10-

5.06(m,1H),4.54(s,2H),4.38(d,J＝17.2Hz,1H),4.21(d,J＝17.2Hz,1H),3.87(s,3H),2.97-2.84(m,3H),2.61-2.56(m,1H),2.45-2.32(m,1H),2.14-2.11(m,2H),1.99-1.92(m,3H),1.71(t,J＝11.6Hz,2H)。化合物B12:(S)-3-(1'-(3-(1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1000] 

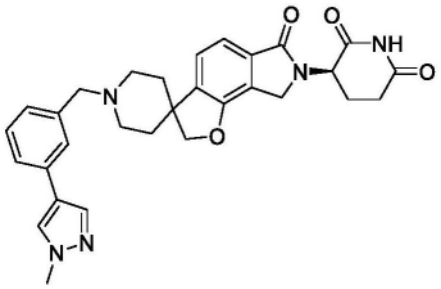
[1001] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过(S)-3-(6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B2)和3-(1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(中间体B23)之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{28}D_3N_5O_4$的分子量计算值,528.26;m/z实验值,529.3$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.96(s,1H),8.14(s,1H),8.13(s,1H),7.85(s,1H),7.50(s,1H),7.43(dd,J＝13.2,7.6Hz,2H),7.32(t,J＝7.6Hz,1H),7.27(d,J＝7.6Hz,1H),7.16(d,J＝7.6Hz,1H),5.10-5.05(m,1H),4.54(s,2H),4.38(d,J＝17.2Hz,1H),4.21(d,J＝17.2Hz,1H),3.53(s,2H),2.94-2.83(m,3H),2.60-2.56(m,1H),2.43-2.36(m,1H),2.08(t,J＝11.8Hz,2H),2.08-1.90(m,3H),1.69(t,J＝11.4Hz,2H)。

[1002] 化合物B13:3-(1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基-2,2-d2)哌啶-2,6-二酮

[1003] 

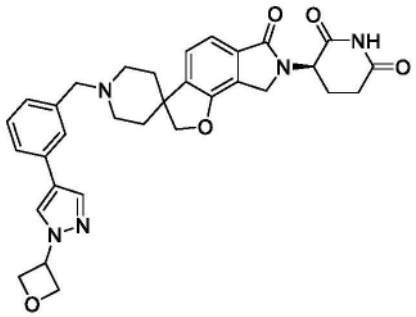
[1004] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过(S)-3-(6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基-2,2-d2))哌啶-2,6-二酮(中间体B3)和3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(中间体B27)之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{29}D_2N_5O_4$的分子量计算值,527.62;m/z实验值,528.4$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.97(s,1H),8.30(s,1H),8.13(s,1H),7.85(s,1H),7.50(s,1H),7.43(dd,J＝11.6,7.6Hz,2H),7.30(dd,J＝13.4,5.8Hz,1H),7.27(d,J＝7.6Hz,1H),7.16(d,J＝7.6Hz,1H),5.10-5.05(m,1H),4.38(d,J＝17.2Hz,1H),4.21(d,J＝17.2Hz,1H),3.87(s,3H),3.52(s,2H),2.98-2.79(m,3H),2.560-2.56(m,1H),2.44-2.32(m,1H),2.06(t,J＝12.0Hz,2H),2.00-1.87(m,3H),1.69(t,J＝10.8Hz,2H)。

[1005] 化合物B14:(R)-3-(1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1006] 

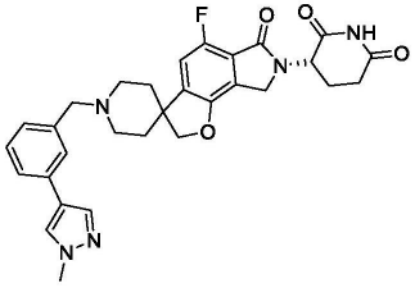
[1007] 在室温下,向(S)-3-(6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B2,320mg,817μmol,1.0当量)的DMF(20.0mL)溶液中,添加三乙胺(826mg,1.14mL,8.17mmol,10.0当量)。在5-10分钟后,在室温下将3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(中间体B27,304mg,1.63mmol,2.0当量)和醋酸(981mg,939μL,16.3mmol,20.0当量)添加至上述混合物中(pH约6)。将反应混合物在25℃下搅拌2小时,之后添加三乙酰氧基硼氢化钠(346mg,1.63mmol,2.0当量),并在25℃下搅拌所得反应混合物2小时。用饱和NH_4Cl水溶液(30mL)淬灭所得混合物,并用EtOAc(50mL×3)萃取。用盐水(50mL×4)洗涤合并的有机相,经无水Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱在硅胶上纯化(DCM/MeOH=50/1至15/1v/v)残留物,得到呈黄色固体的(S)-3-(1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(290mg,产率86%)(80%e.e.)。用MeOH(10mL)和MeCN(10mL)的混合溶剂浆化产物、过滤并减压浓缩滤液,得到(S)-3-(1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(A170)(130mg,95%e.e.)。滤饼(约100mg,R/S混合物)经SFC制备型HPLC分离,使用IMADZU PREP SOLUTION,使用ChiralPak IH(ChiralPak IH,250x21.2mm I.D.,5μm),流动相A为CO_2,流动相B为ETOH+0.1% NH_3H_2O 5-99%,历时5小时,流速为40mL/min,得到呈白色固体的(S)-3-(1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(30.0mg,产率20.0%,100%e.e)。以及呈白色固体的(R)-3-(1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(12.7mg,产率8.5%,96.5%e.e.)。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{31}N_5O_4$的分子量计算值,525.24;m/z实验值,526.3$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.96(s,1H),8.13(s,1H),7.85(s,1H),7.49(s,1H),7.46-7.40(m,2H),7.33-7.26(m,2H),7.16(d,J=7.6Hz,1H),5.10-5.06(m,1H),4.54(s,2H),4.38(d,J=17.2Hz,1H),4.21(d,J=17.2Hz,1H),3.87(s,3H),3.52(s,2H),2.90-2.82(m,3H),2.58(d,J=17.8Hz,1H),2.43-2.40(m,1H),2.06-2.02(m,2H),1.97-1.93(m,3H),1.71-1.66(m,2H)。

[1008] 化合物B15:(R)-3-(1'-(3-(1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1009] 

[1010] 在室温下,向(S)-3-(6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B2,850mg,2.17mmol,1.0当量)的MeOH(5.0mL)溶液中,添加DIPEA(336.2mg,2.6mmol,1.2当量),将混合物搅拌15分钟。添加(3-(1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(中间体B28,743mg,3.25mmol,1.5当量)和AcOH(260.4mg,4.34mmol,2.0当量)至上述混合物中,并将反应混合物在室温下搅拌3小时。之后将$NaBH_3CN$(341mg,5.42mmol,2.5当量)添加至上述混合物中,并在室温下搅拌反应混合物1小时。在蒸发之后,通过快速柱色谱在硅胶上纯化(DCM/MeOH=10/1v/v)残留物,以获得粗产物。粗产物通过制备型HPLC进一步纯化,使用YMC-Actus Triart 18C(5μm,20x250mm),流动相为5-99% ACN的水溶液(0.1% FA),历时10分钟,之后在100% AC保持2分钟,流速为25mL/min,得到(S)-3-(1'-(3-(1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(650mg,约90%e.e.,产率53%)。使用SFC制备型HPLC进一步分离外消旋产物,使用Waters Thar 80制备型SFC(ChiralPak IH,150×21.2mm I.D.,5μm),流动相A为CO_2,流动相B为0.1%7mol/L NH_3的EtOH溶液,历时4小时,流速40mL/min,得到呈白色固体的(S)-3-(1'-(3-(1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(350mg,产率54%),和60mg的外消旋混合物(S/R=1/1)。使用SFC制备型HPLC对外消旋产物(60mg)进行第二次SFC分离,使用Waters Thar 80制备型SFC(ChiralPak IH,150×21.2mm I.D.,5μm),流动相A为CO_2,动相B为0.1%7mol/L NH_3的EtOH溶液,历时4小时,流速40mL/min,得到呈白色固体之(R)-3-(1'-(3-(1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(9.6mg,产率16%)。LC-MS(ESI):$C_{32}H_{33}N_5O_5$的分子量计算值:567.65;m/z实验值,568.2$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.97(s,1H),8.38(s,1H),8.02(s,1H),7.54(s,1H),7.49(d,J=8.0Hz,1H),7.41(d,J=8.4Hz,1H),7.33(t,J=7.6Hz,1H),7.27(d,J=8.0Hz,1H),7.19(d,J=7.6Hz,1H),5.67-5.50(m,1H),5.11-5.07(m,1H),4.94(d,J=7.4Hz,4H),4.54(s,2H),4.38(d,J=17.2Hz,1H),4.21(d,J=17.2Hz,1H),3.52(s,2H),2.97-2.76(m,3H),2.59(d,J=16.6Hz,1H),2.44-2.39(m,1H),2.09-2.03(m,2H),1.98-1.90(m,3H),1.69(t,J=11.4Hz,2H)。

[1011] 化合物B16:(S)-3-(5-氟-1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1012] 

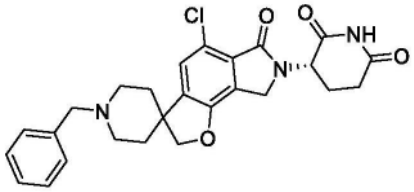
[1013] 步骤A:(S)-5-氨基-4-(5-氟-1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[1014] 向(S)-5-氨基-4-(5-氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(中间体B4,60mg,1.0当量)和3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(23mg,1.0当量)的DMAc(3mL)溶液中添加醋酸(0.01mL)。在环境温度下搅拌所得反应混合物15分钟。之后添加三乙酰氧基硼氢化钠(57mg,2当量)。将所得反应混合物在室温下搅拌12小时。之后用水(100mL)稀释反应混合物,并用DCM/MeOH=10:1(×3)萃取。将有机相合并,并经无水Na_2SO_4干燥。在减压下移除溶剂。通过快速色谱纯化所得粗产物,得到呈白色固体的标题产物(60mg)。LC-MS(m/z):$[M+H]^+$=618.40。

[1015] 步骤B:(S)-3-(5-氟-1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

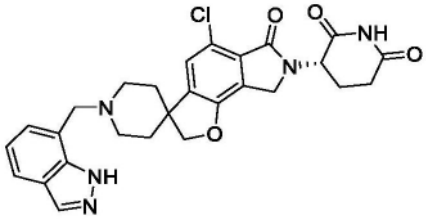
[1016] 向(S)-5-氨基-4-(5-氟-1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(40mg,1当量)的ACN(1mL)悬浮液中,添加苯磺酸(40mg,4当量)。将所得悬浮液在90℃下搅拌5小时。使反应混合物冷却至室温并添加TFA,之后通过制备型HPLC快速纯化,得到呈白色固体的最终产物(18mg)。LC-MS(m/z):$[M+H]^+$=544.40。

[1017] 化合物B17:(S)-3-(1'-苄基-5-氯-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1018] 

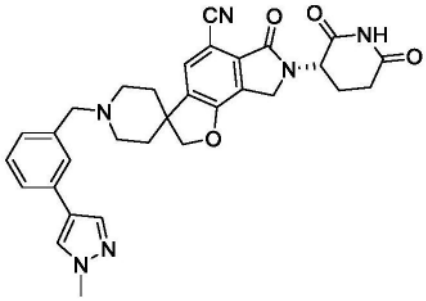
[1019] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过(S)-3-(5-氯-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B5)及苯甲醛之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{26}H_{26}ClN_3O_4$的分子量计算值,479.2;m/z实验值,480.0$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.98(s,1H),8.26(s,1H),7.64-7.08(m,6H),5.04(s,1H),4.56(s,2H),4.34(d,J=17.2Hz,1H),4.18(d,J=17.0Hz,1H),3.50(s,2H),2.90(s,1H),2.79(s,2H),2.60(s,1H),2.40-2.37(m,1H),2.07-1.88(m,5H),1.68(s,2H)。

[1020] 化合物B18:(S)-3-(1'-((1H-吲唑-7-基)甲基)-5-氯-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1021] 

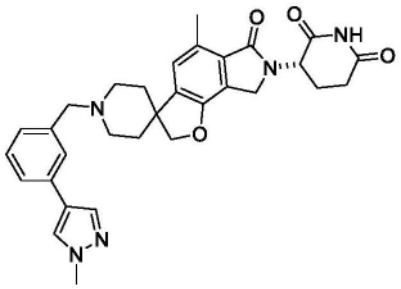
[1022] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过(S)-3-(5-氯-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B5)和1H-吲唑-7-甲醛之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{26}ClN_5O_4$的分子量计算值519;m/z实验值,520.2$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.88(s,1H),10.98(s,1H),8.13(s,1H),8.10(s,1H),7.67(s,1H),7.46(s,1H),7.25(s,1H),7.08(s,1H),5.08-5.03(m,1H),4.59(s,2H),4.35(d,J=17.4Hz,1H),4.18(d,J=17.4Hz,1H),3.82(s,2H),2.93-2.85(m,3H),2.62-2.56(m,1H),2.47-2.43(m,1H),2.18-1.91(m,5H),1.68(s,2H)。

[1023] 化合物B19:(S)-7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-5-甲腈

[1024] 

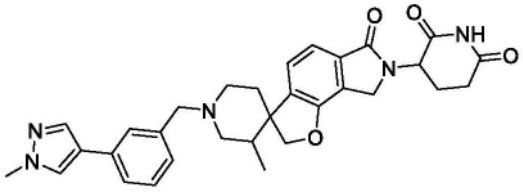
[1025] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过(S)-7-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-5-甲腈(中间体B6)和3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(中间体B27)之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{31}H_{33}N_5O_4$的分子量计算值:550.23;m/z实验值,551.2$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.28(s,1H),8.14(s,1H),7.99(s,1H),7.85(s,1H),7.50(s,1H),7.45(d,J=7.6Hz,1H),7.32(t,J=7.6Hz,1H),7.17(d,J=7.6Hz,1H),5.11-5.07(m,1H),4.68(s,2H),4.45(d,J=17.8Hz,1H),4.29(d,J=17.8Hz,1H),3.88(s,3H),3.53(s,2H),2.94-2.83(m,3H),2.62-2.57(m,1H),2.45-2.29(m,1H),2.09-1.96(m,5H),1.71(t,J=11.2Hz,2H)。

[1026] 化合物B20:(S)-3-(5-甲基-1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1027] 

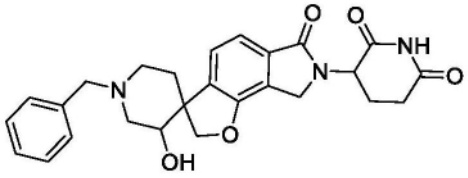
[1028] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过(S)-3-(5-甲基-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B7)及3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(中间体B27)之间的还原性胺化反应而制备,为棕色固体。LC-MS(ESI):分子量计算值:$C_{31}H_{33}N_5O_4$ 539.3;m/z实验值,540.3[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.96(s,1H),8.33(s,1H),8.14(s,1H),7.85(s,1H),7.50(s,1H),7.45(d,J=7.8Hz,1H),7.32(t,J=7.6Hz,1H),7.16(d,J=6.0Hz,2H),5.05-5.01(m,1H),4.49(s,2H),4.30(d,J=17.2Hz,1H),4.14(d,J=17.2Hz,1H),3.87(s,3H),3.52(s,2H),2.96-2.89(m,1H),2.86-2.82(m,2H),2.63-2.57(m,1H),2.55(s,3H),2.39-2.36(m,1H),2.09-2.22(m,2H),1.97-1.92(m,3H),1.67(t,J=10.4Hz,2H)。

[1029] 化合物B21:3-(3'-甲基-1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1030] 

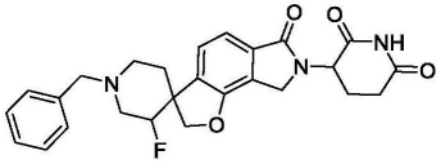
[1031] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过3-(3'-甲基-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B28)和3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(中间体B27)之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{31}H_{33}N_5O_4$分子量计算值,539.64;m/z实验值,540.4[M+H]$^+$.^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.97(s,1H),8.13(d,J=4.4Hz,1H),7.84(d,J=4.8Hz,1H),7.47(dd,J=22.8,8.3Hz,2H),7.39-7.26(m,3H),7.16(d,J=7.0Hz,1H),5.10-5.05(m,1H),4.69-4.66(m,1H),4.41-4.22(m,3H),3.87(s,3H),3.49(s,2H),2.95-2.74(m,3H),2.61-2.57(m,1H),2.43-2.39(m,1H),2.11-1.87(m,4H),1.78-1.74(m,2H),0.75-0.52(m,3H)。

[1032] 化合物B22:3-(1'-苄基-3'-羟基-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1033] 

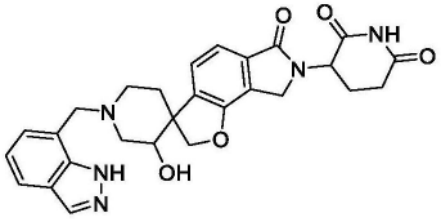
[1034] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过3-(3'-羟基-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B29)及苯甲醛之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{26}H_{27}N_3O_5$分子量计算值,461.52;m/z实验值,462.1[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.95(s,1H),7.38-7.23(m,7H),5.08-5.04(m,1H),4.95(s,1H),4.77-4.75(m,1H),4.45-4.31(m,2H),4.19(d,J=17.0Hz,1H),3.81(dd,J=10.4,4.4Hz,1H),3.56(d,J=13.2Hz,1H),3.44(d,J=13.2Hz,1H),2.95-2.71(m,3H),2.63-2.54(m,1H),2.43-2.39(m,1H),2.02-1.88(m,3H),1.77-1.72(m,2H)。

[1035] 化合物B23:3-(1'-苄基-3'-氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1036] 

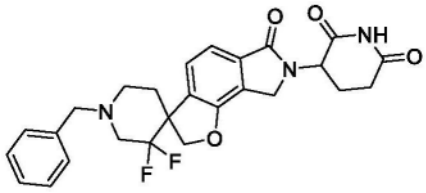
[1037] 向3-(1'-苄基-3'-羟基-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(实施例B-22,20.0mg,43.3μmol,1.0当量)的DCM(40.0mL)溶液中,添加DAST(140mg,115μL,867μmol,20.0当量),将反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(30mL×3)及盐水(30mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤并在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化残留物,使用YMC-Actus Triart C18(5μm,20x250mm),流动相为5-95%ACN的水溶液(0.1% HCOOH),历时20分钟,之后在100% ACN维持2分钟,流速为25mL/min,得到呈白色固体的3-(1'-苄基-3'-氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(10.0mg,产率50%)。LC-MS(ESI):$C_{26}H_{26}FN_3O_4$分子量计算值,463.51;m/z实验值,464.2$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.99(s,1H),7.61-7.41(m,7H),5.13-5.09(m,1H),5.02-4.53(m,4H),4.47-4.36(m,2H),4.30-4.24(m,2H),3.92(s,1H),3.30(s,2H),2.99-2.85(m,1H),2.62-2.58(m,2H),2.46-2.39(m,1H),2.23-2.19(m,1H),2.00-1.97(m,1H)。

[1038] 化合物B24:3-(1'-((1H-吲唑-7-基)甲基)-3'-羟基-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1039] 

[1040] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序,通过3-(3'-羟基-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B29)和1H-吲唑-7-甲醛之间的还原性胺化反应而制备的,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{27}N_5O_5$分子量计算值,501.54;m/z实验值,502.3$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.97(s,1H),10.98(s,1H),8.15-8.10(m,1H),7.70-7.60(m,4H),7.10-7.06(m,1H),5.11-4.17(m,6H),4.07-3.48(m,3H),2.95-2.57(m,4H),2.46-2.40(m,1H),2.24-2.18(m,1H),2.04-1.95(m,2H),1.74-1.57(m,2H)。

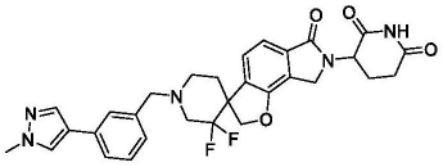
[1041] 化合物B25:3-(1'-苄基-3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1042] 

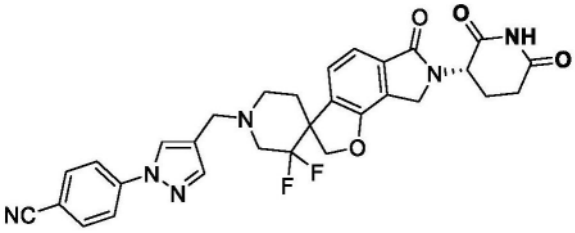
[1043] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序,通过3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B10)和苯甲醛之间的还原性胺化反应而制备的,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{26}H_{25}F_2N_3O_4$分子量计算

值,481.50;m/z实验值,482.6[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.99(d,J=3.6Hz,1H),8.17(s,1H),7.50(d,J=7.4Hz,1H),7.41-7.23(m,6H),5.12-5.08(m,1H),4.87-4.85(m,1H),4.55(t,J=8.0Hz,1H),4.41(t,J=16.4Hz,1H),4.24(t,J=16.4Hz,1H),3.65(s,2H),3.09(s,1H),2.95-2.81(m,2H),2.69-2.54(m,2H),2.46-2.36(m,1H),2.28(t,J=11.2Hz,1H),2.14(t,J=11.6Hz,1H),2.04-1.88(m,2H)。

[1044] 化合物B26:3-(3',3'-二氟-1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

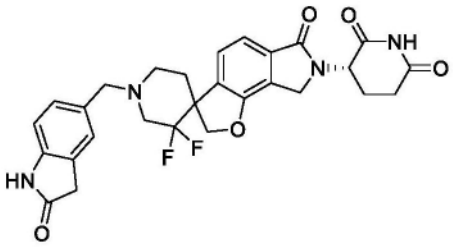
[1045] 

[1046] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序,通过3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B10)和3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(中间体B27)之间的还原性胺化反应而制备的,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{29}F_2N_5O_4$分子量计算值,561.59;m/z实验值,562.2[M+H]$^+$.^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.99(s,1H),8.14(s,1H),7.85(s,1H),7.52-7.47(m,3H),7.37-7.32(m,2H),7.18(d,J=7.6Hz,1H),5.11-5.08(m,1H),4.90-4.86(m,1H),4.60-4.52(m,1H),4.42(t,J=16.4Hz,1H),4.25(t,J=16.4Hz,1H),3.87(s,3H),3.72-3.61(m,2H),3.12(s,1H),2.96-2.82(m,2H),2.70-2.56(m,2H),2.47-2.37(m,1H),2.39-2.30(m,1H),2.16(t,J=11.6Hz,1H),2.04-1.88(m,2H)。化合物B27:4-(4-((7-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-3',3'-二氟-6-氧代-7,8-二氢-2H,6H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)苯甲腈

[1047] 

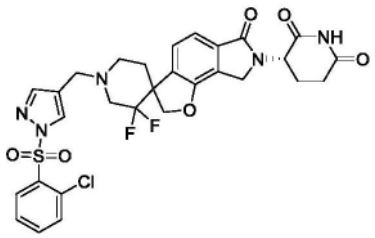
[1048] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B11)和4-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)苯甲腈(中间体B24)之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{26}F_2N_6O_4$分子量计算值,572.20;m/z实验值,573.3[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.97(s,1H),8.63(s,1H),8.07(d,J=8.8Hz,2H),7.98(d,J=8.8Hz,2H),7.81(s,1H),7.47(d,J=7.6Hz,1H),7.32(d,J=7.6Hz,1H),5.12-5.08(m,1H),4.85(d,J=9.4Hz,1H),4.54(d,J=9.6Hz,1H),4.43(d,J=17.2Hz,1H),4.22(d,J=17.2Hz,1H),3.64(s,2H),3.20-3.16(m,1H),2.97-2.83(m,2H),2.60-2.56(m,2H),2.43-2.40(m,1H),2.28(d,J=13.2Hz,1H),2.13(t,J=11.2Hz,1H),1.98-1.93(m,2H).^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-107.67(s),-108.31(s)。

[1049] 化合物B28:(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-1'-((2-氧代吲哚啉-5-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

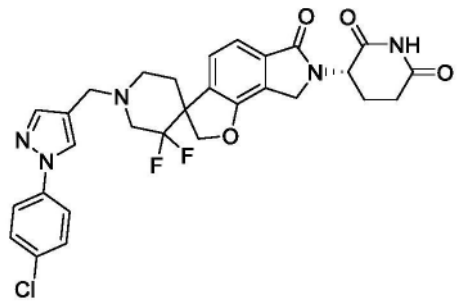
[1050] 

[1051] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B11)和2-氧代吲哚啉-5-甲醛(中间体B25)之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{26}F_2N_4O_5$分子量计算值,536.19;m/z实验值,537.4$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.99(s,1H),10.37(s,1H),8.49(s,1H),7.49(d,J=7.6Hz,1H),7.32(d,J=7.6Hz,1H),7.18(s,1H),7.12(d,J=8.0Hz,1H),6.79(d,J=8.0Hz,1H),5.11-5.07(m,1H),4.88-4.83(m,1H),4.56-4.54(m,1H),4.41(t,J=17.2Hz,1H),4.24(t,J=17.2Hz,1H),3.56(s,2H),3.48(s,2H),3.09(s,1H),2.91-2.83(m,2H),2.62-2.56(m,2H),2.50-2.48(m,1H),2.26-2.23(m,1H),2.10-2.06(m,1H),2.00-1.96(m,2H)。

[1052] 化合物B29:(3S)-3-(1'-((1-((2-氯苯基)磺酰基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

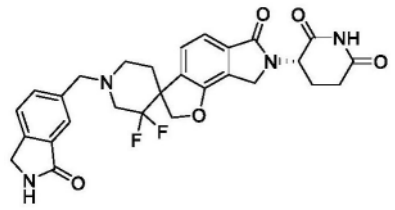
[1053] 

[1054] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备,通过(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B11)和1-((2-氯苯基)磺酰基)-1H-吡唑-4-甲醛(中间体B26)之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{26}ClN_5O_6S$分子量计算值,645.12;m/z实验值,646.3$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.99(d,J=4.0Hz,1H),8.55(s,1H),8.25-8.19(m,1H),7.90(s,1H),7.82(dd,J=12.2,4.8Hz,1H),7.75(d,J=7.2Hz,1H),7.70(t,J=7.6Hz,1H),7.48(d,J=7.4Hz,1H),7.32(d,J=7.6Hz,1H),5.14-5.04(m,1H),4.85-4.76(m,1H),4.53(s,1H),4.42(t,J=17.0Hz,1H),4.25(t,J=17.0Hz,1H),3.65(s,2H),3.13(s,2H),2.91-2.88(m,2H),2.60(d,J=15.4Hz,1H),2.44-2.40(m,1H),2.28-2.25(m,1H),2.13-2.11(m,1H),2.01-1.86(m,2H).^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-107.88(s),-108.52(s)。化合物B30:(3S)-3-(1'-((1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1055] 

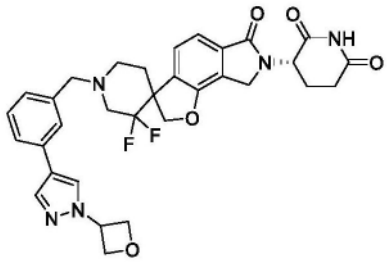
[1056] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B11)和1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-4-甲醛之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{26}ClF_2N_5O_4$分子量计算值,581.16;m/z实验值,582.4[M+H]$^+$.^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.98(s,1H),8.49(s,1H),7.89(d,J=8.8Hz,2H),7.73(s,1H),7.57(d,J=8.8Hz,2H),7.48-7.46(m,1H),7.33(d,J=7.8Hz,1H),5.13-5.08(m,1H),4.85(t,J=9.4Hz,1H),4.55(d,J=9.0Hz,1H),4.42(t,J=17.2Hz,1H),4.24(t,J=17.2Hz,1H),3.63(s,2H),3.18(s,1H),2.98-2.82(m,2H),2.70-2.54(m,2H),2.45-2.40(m,1H),2.34-2.29(m,1H),2.12(t,J=15.2Hz,1H),2.01-1.95(m,2H)。

[1057] 化合物B31:(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-1'-((3-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1058] 

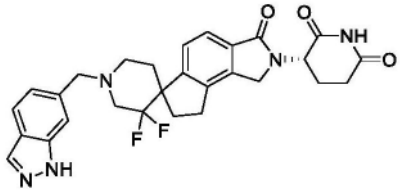
[1059] 标题化合物是根据化合物B1中描述的程序制备的,通过(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B11)和3-氧代异吲哚啉-5-甲醛(中间体B29)之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{26}F_2N_4O_5$分子量计算值:536.54;m/z实验值,537.4[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.98(d,J=3.8Hz,1H),8.56(s,1H),7.66(s,1H),7.57(s,2H),7.52(d,J=7.6Hz,1H),7.32(d,J=7.6Hz,1H),5.18-5.03(m,1H),4.89-4.85(m,1H),4.57-4.55(m,1H),4.43(t,J=16.8Hz,1H),4.37(s,2H),4.24(t,J=16.8Hz,1H),3.77(s,2H),3.13(s,1H),2.98-2.80(m,2H),2.66-2.57(m,2H),2.45-2.36(m,1H),2.35-2.26(m,1H),2.18(s,1H),1.99-1.90(m,2H).^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-108.01(s),-108.65(s)。

[1060] 化合物B32:(3S)-3-(3',3'-二氟-1'-(3-(1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1061] 

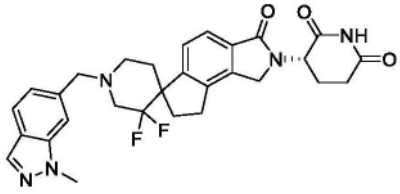
[1062] 标题化合物是根据化合物B1中描述的程序制备的,通过(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B11)和(3-(1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(中间体B28)之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{32}H_{31}F_2N_5O_5$分子量计算值:603.63;m/z实验值,604.3[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.37(s,1H),8.03(s,1H),7.53(dd,J=15.0,7.2Hz,3H),7.40-7.31(m,2H),7.20(d,J=7.6Hz,1H),5.64-5.56(m,1H),5.11-5.07(m,1H),4.98-4.90(m,4H),4.87(dd,J=10.0,5.4Hz,1H),4.56(t,J=8.2Hz,1H),4.41(t,J=16.6Hz,1H),4.24(t,J=16.6Hz,1H),3.67(s,2H),3.14(s,1H),2.88(d,J=12.4Hz,2H),2.65-2.57(m,2H),2.46-2.37(m,1H),2.36-2.25(m,1H),2.19-2.13(m,1H),2.00-1.93(m,2H).^{19}FNMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-107.93(s),-108.58(s)。

[1063] 化合物B33:(3S)-3-(1'-((1H-吲唑-6-基)甲基)-3',3'-二氟-3-氧代-1,3,7,8-四氢-2H-螺[环戊烷[e]异吲哚-6,4'-哌啶]-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1064] 

[1065] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B11)和1H-吲唑-6-甲醛之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI)$C_{28}H_{27}F_2N_5O_3$分子量计算值,519.21;m/z实验值,520.4[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.09(s,1H),10.97(s,1H),8.07(s,1H),7.76(d,J=8.6Hz,1H),7.57-7.47(m,2H),7.34(d,J=7.6Hz,1H),7.14(d,J=8.4Hz,1H),5.11-5.07(m,1H),4.89(d,J=9.8Hz,1H),4.60-4.59(m,1H),4.43(d,J=17.0Hz,1H),4.23(d,J=17.2Hz,1H),3.96(s,2H),3.06-2.84(m,3H),2.63-2.53(m,2H),2.43-2.36(m,2H),2.33(s,1H),2.00-1.97(m,2H)。

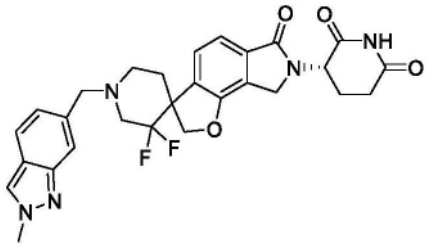
[1066] 化合物B34:(3S)-3-(3',3'-二氟-1'-((1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲基)-3-氧代-1,3,7,8-四氢-2H-螺[环戊烷[e]异吲哚-6,4'-哌啶]-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1067] 

[1068] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间

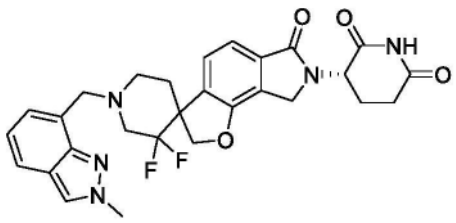
体B11)和1-甲基-1H-吲唑-6-甲醛(中间体B30a)之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI)$C_{28}H_{27}F_2N_5O_4$分子量计算值,535.20;m/z实验值,536.2$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.98(s,1H),8.02(s,1H),7.74(d,J=8.4Hz,1H),7.57(s,1H),7.51(d,J=7.8Hz,1H),7.33(d,J=7.8Hz,1H),7.17(d,J=8.4Hz,1H),5.14-5.04(m,1H),4.89(dd,J=10.0,5.2Hz,1H),4.58-4.56(m,1H),4.50-4.34(m,1H),4.34-4.18(m,1H),4.04(s,3H),3.84(s,2H),3.22-3.18(m,1H),2.95-2.90(m,2H),2.78-2.73(m,1H),2.62-2.56(m,1H),2.46-2.38(m,1H),2.33-2.18(m,2H),1.99-1.97(m,2H)。

[1069] 化合物B35:(3S)-3-(3',3'-二氟-1'-((2-甲基-2H-吲唑-6-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1070] 

[1071] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B11)及2-甲基-2H-吲唑-6-甲醛(中间体B30b)之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{27}F_2N_5O_4$分子量计算值:535.20;m/z实验值,536.2$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.97(s,1H),8.29(s,1H),7.67(d,J=8.4Hz,1H),7.51(d,J=10.4Hz,2H),7.32(d,J=7.6Hz,1H),7.05(d,J=8.4Hz,1H),5.11-5.07(m,1H),4.86(d,J=9.8Hz,1H),4.56(s,1H),4.41(t,J=16.8Hz,1H),4.24(t,J=16.8Hz,1H),4.15(s,3H),3.71(d,J=5.4Hz,2H),3.11(s,1H),2.90-2.86(m,2H),2.61-2.56(m,2H),2.44-2.37(m,1H),2.28(d,J=13.4Hz,1H),2.19(d,J=12.2Hz,1H),2.00-1.937(m,2H).^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-107.93(s),-108.58(s)。

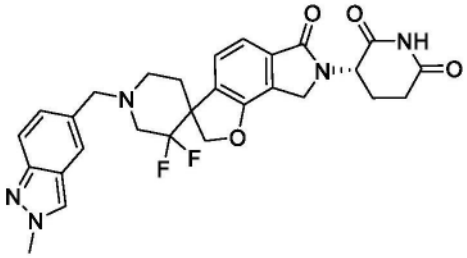
[1072] 化合物B36:(3S)-3-(3',3'-二氟-1'-((2-甲基-2H-吲唑-7-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1073] 

[1074] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B11)和2-甲基-2H-吲唑-7-甲醛(中间体B31b)之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{27}F_2N_5O_4$分子量计算值:535.55;m/z实验值,536.3$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.97(s,1H),8.34(s,1H),7.61(d,J=8.2Hz,1H),7.51(d,J=7.6Hz,1H),7.32(d,J=7.6Hz,1H),7.25(d,J=6.8Hz,1H),7.09-6.99(m,1H),5.16-5.03(m,1H),4.87(dd,J=9.8,5.6Hz,1H),4.56(d,J=8.0Hz,1H),4.41(t,J=16.8Hz,1H),4.26(t,J=16.8Hz,1H),4.18(s,3H),4.02(s,2H),3.23(s,1H),2.98-2.87(m,2H),2.77-2.58(m,2H),

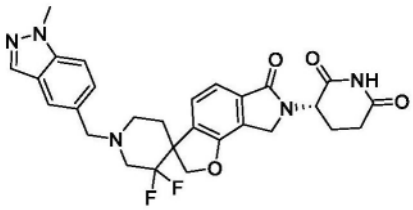
2.46-2.18(m,3H),2.01-1.89(m,2H).^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-107.95(s),-108.59(s)。

[1075] 化合物B37:(3S)-3-(3',3'-二氟-1'-((2-甲基-2H-吲唑-5-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1076] 

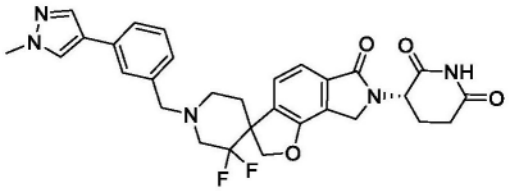
[1077] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B11)和2-甲基-2H-吲唑-5-甲醛(中间体B32b)之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{27}F_2N_5O_4$分子量计算值,535.20;m/z实验值,536.2$(M+H)^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.97(s,1H),8.29(s,1H),7.57(d,J=10.0Hz,2H),7.50(d,J=7.2Hz,1H),7.32(d,J=7.6Hz,1H),7.24(d,J=8.4Hz,1H),5.11-5.07(m,1H),4.87-4.84(m,1H),4.57-4.55(m,1H),4.41(t,J=16.6Hz,1H),4.24(t,J=16.6Hz,1H),4.15(s,3H),3.68(s,2H),3.16-3.07(m,1H),2.94-2.87(m,2H),2.71-2.55(m,2H),2.45-2.37(m,1H),2.33-2.26(m,1H),2.21-2.10(m,1H),2.04-1.91(m,2H)。

[1078] 化合物B38:(3S)-3-(3',3'-二氟-1'-((1-甲基-1H-吲唑-5-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1079] 

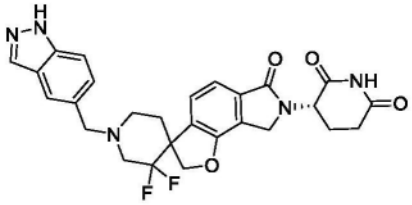
[1080] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B11)和1-甲基-1H-吲唑-5-甲醛(中间体B32a)之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{27}F_2N_5O_4$分子量计算值,535.20;m/z实验值,536.2$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.98(s,1H),8.02(s,1H),7.67(s,1H),7.61(s,1H),7.50(d,J=8.0Hz,1H),7.40(d,J=9.6Hz,1H),7.32(d,J=7.6Hz,1H),5.11-5.07(m,1H),4.87(d,J=9.8Hz,1H),4.55(s,1H),4.46-4.35(m,1H),4.28-4.19(m,1H),4.04(s,3H),3.75(s,2H),3.13-3.07(m,1H),2.90-2.85(m,2H),2.62-2.56(m,2H),2.42-2.35(m,1H),2.29-2.27(m,1H),2.18-2.15(m,1H),1.99-1.92(m,2H)。

[1081] 化合物B39:(3S)-3-(3',3'-二氟-1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1082] 

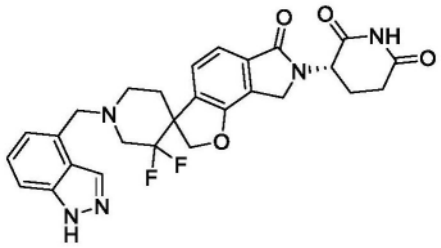
[1083] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B11)和3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(中间体B27)之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{29}F_2N_5O_4$分子量计算值,561.22;m/z实验值,562.2$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.98(d,J=4.0Hz,1H),8.13(s,1H),7.85(s,1H),7.49(dd,J=13.6,7.2Hz,3H),7.37-7.31(m,2H),7.17(d,J=7.6Hz,1H),5.12-5.08(m,1H),4.87(dd,J=9.8,5.8Hz,1H),4.57(d,J=8.4Hz,1H),4.41(t,J=16.8Hz,1H),4.24(t,J=16.8Hz,1H),3.87(s,3H),3.70-3.61(m,2H),3.13-3.10(m,1H),2.96-2.84(m,2H),2.68-2.56(m,2H),2.43-2.41(m,1H),2.34-2.26(m,1H),2.16(t,J=11.8Hz,1H),2.02-1.91(m,2H)。

[1084] 化合物B40:(3S)-3-(1'-((1H-吲唑-5-基)甲基)-3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1085] 

[1086] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备,通过(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B11)和1H-吲唑-5-甲醛之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{25}F_2N_5O_4$分子量计算值,521.19;m/z实验值,522.2$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.04(s,1H),10.97(s,1H),8.05(s,1H),7.68(s,1H),7.54-7.48(m,2H),7.35(d,J=8.6Hz,1H),7.32(d,J=7.6Hz,1H),5.11-5.07(m,1H),4.86(dd,J=9.8,5.6Hz,1H),4.56(d,J=8.8Hz,1H),4.41(t,J=16.8Hz,1H),4.24(t,J=16.8Hz,1H),3.77-3.67(m,2H),3.11(s,1H),2.88(d,J=11.6Hz,2H),2.65-2.54(m,2H),2.43-2.41(m,1H),2.27(d,J=11.4Hz,1H),2.15(t,J=11.4Hz,1H),1.98(d,J=11.8Hz,2H)。

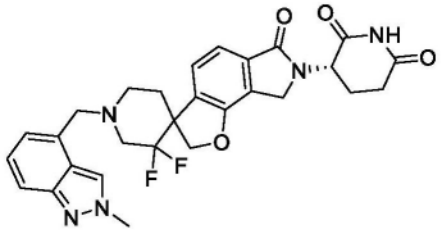
[1087] 化合物B41:(3S)-3-(1'-((1H-吲唑-4-基)甲基)-3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1088] 

[1089] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间

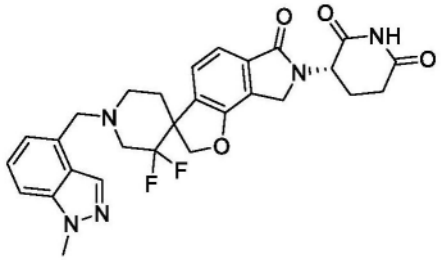
体B11)和1H-吲唑-4-甲醛之间的还原性胺化反应而制备,为黄色固体。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{25}F_2N_5O_4$分子量计算值,521.19;m/z实验值,522.4[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.07(s,1H),10.97(s,1H),8.28(s,1H),7.52(d,J=8.0Hz,1H),7.46(d,J=8.2Hz,1H),7.34-7.28(m,2H),7.06(d,J=7.0Hz,1H),5.14-5.05(m,1H),4.90-4.86(m,1H),4.57(d,J=8.2Hz,1H),4.41(t,J=16.4Hz,1H),4.24(t,J=16.4Hz,1H),3.96(s,2H),3.20-3.13(m,1H),2.90-2.86(m,2H),2.75-2.54(m,2H),2.46-2.35(m,1H),2.29-2.16(m,2H),2.01-1.95(m,2H)。

[1090] 化合物B42:(3S)-3-(3',3'-二氟-1'-((2-甲基-2H-吲唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1091] 

[1092] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B11)和2-甲基-1H-吲唑-4-甲醛(中间体B33b)之间的还原性胺化反应而制备,为黄色固体。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{27}F_2N_5O_4$分子量计算值,535.20;m/z实验值,536.4[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.45(s,1H),7.55-7.48(m,2H),7.33(d,J=7.8Hz,1H),7.19(dd,J=8.6,6.8Hz,1H),6.97(d,J=6.8Hz,1H),5.15-5.05(m,1H),4.88-4.85(m,1H),4.58-456(m,1H),4.47-4.36(m,1H),4.27-4.24(m,1H),4.20(s,3H),3.87(s,2H),3.18-3.15(m,1H),2.95-2.82(m,2H),2.70(t,J=10.2Hz,1H),2.62-2.56(m,1H),2.49-2.40(m,1H),2.31-2.15(m,2H),1.99-1.95(m,2H)。

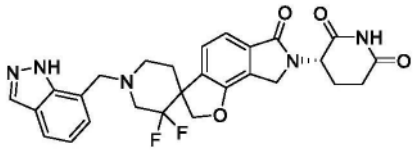
[1093] 化合物B43:(3S)-3-(3',3'-二氟-1'-((1-甲基-1H-吲唑-4-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1094] 

[1095] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B11)和1-甲基-1H-吲唑-4-甲醛(中间体B33a)之间的还原性胺化反应而制备,为黄色固体。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{27}F_2N_5O_4$分子量计算值,535.20;m/z实验值,536.5[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.98(d,J=3.8Hz,1H),8.27(s,1H),7.59(d,J=8.0Hz,1H),7.51(d,J=8.0Hz,1H),7.38(t,J=7.6Hz,1H),7.33(d,J=7.6Hz,1H),7.12(d,J=6.4Hz,1H),5.17-5.03(m,1H),4.93-4.85(m,1H),4.53-4.50(m,1H),4.46-4.36(m,1H),4.27-4.20(m,1H),4.06(s,3H),3.53-3.49(m,2H),3.36-3.15(m,2H),3.03-2.79(m,3H),2.62-2.56(m,1H),

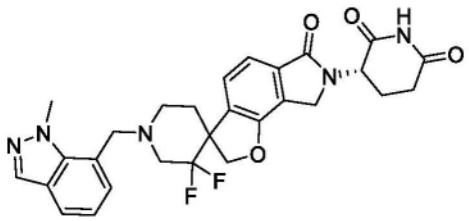
2.46-2.38(m,1H),2.32-2.29(m,1H),2.00-1.97(m,2H)。

[1096] 化合物B44.3-(5-(2-甲基-7-(吡咯烷-1-基甲基)噁唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1097] 

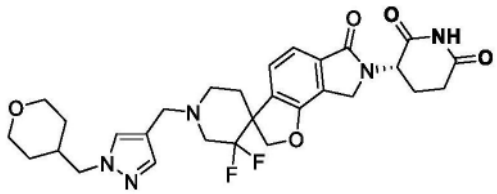
[1098] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B11)和1H-吲唑-7-甲醛之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{27}H_{25}F_2N_5O_4$分子量计算值,521.52;m/z实验值,522.2[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.02(s,1H),10.98(s,1H),8.11(s,1H),7.71(d,J=7.8Hz,1H),7.50(d,J=7.6Hz,1H),7.33-7.27(m,2H),7.15-7.05(m,1H),5.14-5.04(m,1H),4.88-4.85(m,1H),4.57-4.45(m,1H),4.41-4.36(m,1H),4.28-4.20(m,1H),4.00-3.87(m,2H),3.22-3.17(m,1H),3.01-2.84(m,2H),2.72-2.55(m,2H),2.46-2.17(m,3H),2.02-1.87(m,2H)。

[1099] 化合物B45:(3S)-3-(3',3'-二氟-1'-((1-甲基-1H-吲唑-7-基)甲基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1100] 

[1101] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B11)和1-甲基-1H-吲唑-7-甲醛(中间体B31a)之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{28}H_{27}F_2N_5O_4$分子量计算值,535.55;m/z实验值,536.2[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.98(s,1H),8.03(s,1H),7.72(d,J=7.4Hz,1H),7.49(d,J=7.8Hz,1H),7.30(d,J=7.8Hz,1H),7.21(d,J=6.8Hz,1H),7.08-7.04(m,1H),5.12-5.06(m,1H),4.95-4.91(m,1H),4.64-4.55(m,1H),4.46-4.36(m,4H),4.28-4.20(m,1H),4.10-4.05(m,1H),3.94-3.89(m,1H),3.19-3.14(m,1H),2.97-2.72(m,3H),2.62-2.55(m,1H),2.45-2.40(m,1H),2.25-2.14(m,2H),2.06-1.86(m,2H)。

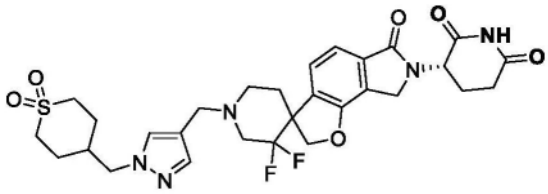
[1102] 化合物B46:(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-1'-((1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1103] 

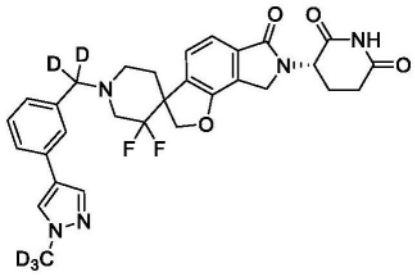
[1104] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过(3S)-3-(3',3'-二氟-6-

氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B11)和1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲醛(中间体B17)之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{33}F_2N_5O_5$分子量计算值:569.24;m/z实验值,570.4[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.98(s,1H),7.64(s,1H),7.46(d,J=7.6Hz,1H),7.37(s,1H),7.31(d,J=7.6Hz,1H),5.11-5.07(m,1H),4.86-4.78(m,1H),4.51(s,1H),4.41(t,J=17.0Hz,1H),4.23(t,J=17.0Hz,1H),3.97(d,J=7.21Hz,2H),3.82(d,J=7.6Hz,2H),3.52(s,2H),3.29-3.21(m,3H),3.11(s,1H),2.96-2.80(m,2H),2.61-2.56(m,1H),2.45-2.36(m,1H),2.31-2.18(m,1H),2.05-1.93(m,4H),1.35(d,J=11.2Hz,2H),1.28-1.15(m,2H).^{19}F NMR(376MHz,DMSO)δ-107.72(s),-108.36(s)。

[1105] 化合物B47:(3S)-3-(1'-((1-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1106] 

[1107] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B11)和1-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲醛(中间体B34)之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{29}H_{33}F_2N_5O_6S$分子量计算值,617.0;m/z实验值,618.2[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.99(d,J=4.4Hz,1H),7.82(s,1H),7.56(s,1H),7.46(d,J=7.6Hz,1H),7.37(d,J=7.6Hz,1H),5.14-5.07(m,1H),4.92(dd,J=9.8,5.2Hz,1H),4.63(s,1H),4.45(t,J=17.2Hz,1H),4.28(t,J=17.2Hz,1H),4.11(d,J=7.0Hz,4H),3.65(s,1H),3.26(s,2H),3.14(dd,J=19.0,6.8Hz,2H),3.03(d,J=12.6Hz,2H),2.90(d,J=11.8Hz,1H),2.71(s,1H),2.60(d,J=16.6Hz,1H),2.41(dd,J=15.6,8.4Hz,2H),2.18(s,2H),2.04-1.95(m,1H),1.84(d,J=12.4Hz,2H),1.70-1.64(m,2H)。化合物B48:(3S)-3-(3',3'-二氟-1'-((3-(1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)苯基)甲基-d2)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1108] 

[1109] 标题化合物是根据化合物B-7中描述的程序制备的,通过(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B11)和4-(3-(溴甲基-d2)苯基)-1-(甲基-d3)-1H-吡唑(中间体B20)之间的置换反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{24}D_5F_2N_5O_4$分子量计算值,566.25;m/z实验值,567.2[M+

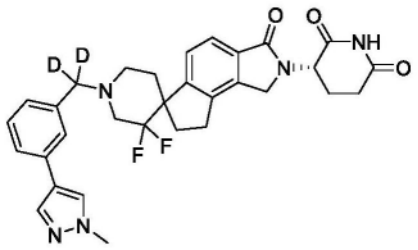
H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.98(s,1H),8.13(s,1H),7.85(s,1H),7.49(dd,J=13.6,7.2Hz,3H),7.38-7.30(m,2H),7.17(d,J=7.4Hz,1H),5.11-5.06(m,1H),4.87(d,J=10.2Hz,1H),4.55(d,J=9.2Hz,1H),4.39(d,J=17.4Hz,1H),4.26(d,J=17.4Hz,1H),3.17-3.09(m,1H),2.89-2.85(m,2H),2.62-2.56(m,2H),2.46-2.38(m,1H),2.28(d,J=12.8Hz,1H),2.23-2.12(m,1H),2.03-1.88(m,2H).^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-107.96(s),-108.60(s)。

[1110] 化合物B49:(3S)-3-(3',3'-二氟-1'-(3-(1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1111]

[1112] 标题化合物是根据化合物B-1中描述的程序制备的,通过(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B11)和3-(1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(中间体B23)之间的还原性胺化反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{26}D_3F_2N_5O_4$分子量计算值,564.24;m/z实验值,565.3[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.97(s,1H),8.13(s,1H),7.85(s,1H),7.49(dd,J=13.8,7.0Hz,3H),7.33(dd,J=7.6,3.2Hz,2H),7.17(d,J=7.4Hz,1H),5.11-5.07(m,1H),4.91-4.83(m,1H),4.57(t,J=8.4Hz,1H),4.41(t,J=16.8Hz,1H),4.24(t,J=16.8Hz,1H),3.66(s,2H),3.14-3.11(m,1H),2.89-2.86(m,2H),2.62-2.56(m,2H),2.44-2.38(m,1H),2.29(d,J=9.6Hz 1H),2.16(t,J=9.0Hz,1H),2.01-1.93(m,2H)。

[1113] 化合物B50:(3S)-3-(3',3'-二氟-1'-((3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)甲基-d2)-3-氧代-1,3,7,8-四氢-2H-螺[环戊烷[e]异吲哚-6,4'-哌啶]-2-基)哌啶-2,6-二酮

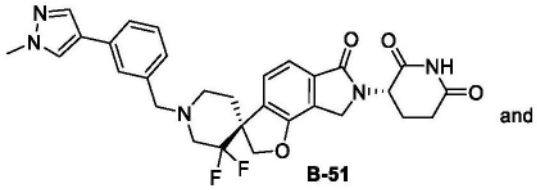
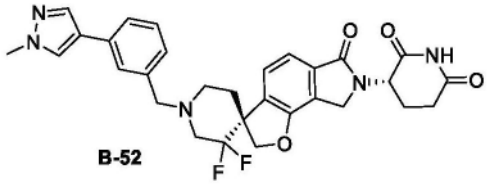
[1114] 

[1115] 标题化合物是根据化合物B-7中描述的程序制备的,通过(3S)-3-(3',3'-二氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(中间体B11)和4-(3-(溴甲基-d2)苯基)-1-甲基-1H-吡唑(中间体B22)之间的置换反应而制备,为白色固体。LC-MS(ESI):$C_{30}H_{27}D_2N_5O_4$分子量计算值,563.60;m/z实验值,564.6[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.98(s,1H),8.13(s,1H),7.85(s,1H),7.49(dd,J=13.6,6.8Hz,3H),7.37-7.30(m,2H),7.17(d,J=7.6Hz,1H),5.11-5.06(m,1H),4.88(d,J=9.8Hz,1H),4.55(d,J=8.8Hz,1H),4.47-4.34(m,1H),4.31-4.18(m,1H),3.87(s,3H),3.14-3.12(m,1H),2.89-2.85(m,2H),2.68-2.57(m,2H),2.43-2.25(m,2H),2.16(t,J=11.8Hz,1H),2.04-1.88(m,2H)。

[1116] 化合物B51:(S)-3-((S)-3',3'-二氟-1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧

代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(PVT-0006571-001)

[1117] 化合物B52:(S)-3-((R)-3',3'-二氟-1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1118]  and 

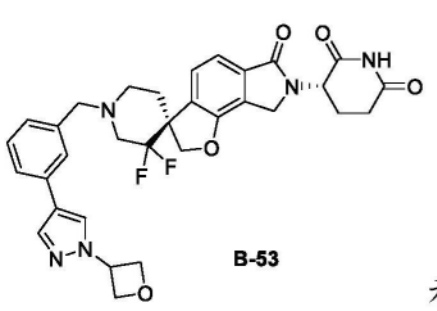
B-51 B-52

[1119] 将(3S)-3-(3',3'-二氟-1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,178μmol,1.0当量)经手性制备型HPLC纯化,使用ChiralPak IH(5μm,250x21.2mm),流动相A为CO_2,流动相B为ETOH(0.1% NH_3H_2O)5-99%,历时3小时,流速为40mL/min,得到呈白色固体的(S)-3-((S)-3',3'-二氟-1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(9.60mg,产率9%)(e.e.:42.20%),以及呈白色固体的(S)-3-((R)-3',3'-二氟-1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(10.0mg,产率10.0%)(e.e.:54.64%)。

[1120] (S)-3-((S)-3',3'-二氟-1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮:LC-MS(ESI):$C_{30}H_{29}F_2N_5O_4$分子量计算值,561.22;m/z实验值,562.2[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 10.99(s,1H),8.14(s,1H),7.85(s,1H),7.49(dd,J=13.8,7.2Hz,3H),7.37-7.31(m,2H),7.17(d,J=7.6Hz,1H),5.11-5.06(m,1H),4.87(dd,J=9.8,6.2Hz,1H),4.55(d,J=8.8Hz,1H),4.46-4.36(m,1H),4.29-4.19(m,1H),3.87(s,3H),3.70-3.62(m,2H),3.13(s,1H),2.96-2.84(m,2H),2.68-2.57(m,2H),2.45-2.40(m,1H),2.33-2.26(m,1H),2.16(t,J=11.8Hz,1H),2.01-1.91(m,2H)。

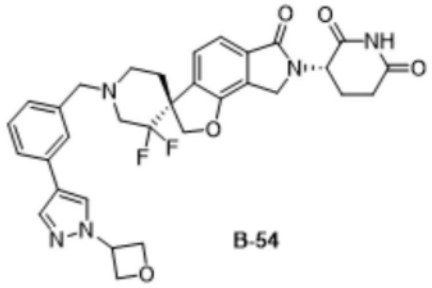
[1121] (S)-3-((R)-3',3'-二氟-1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮:LC-MS(ESI):$C_{30}H_{29}F_2N_5O_4$分子量计算值,561.22;m/z实验值,562.2[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 10.98(s,1H),8.14(s,1H),7.85(s,1H),7.49(dd,J=13.8,7.2Hz,3H),7.36-7.30(m,2H),7.17(d,J=7.8Hz,1H),5.13-5.08(m,1H),4.87(d,J=10.0Hz,1H),4.57(d,J=9.6Hz,1H),4.41(t,J=16.8Hz,1H),4.24(t,J=16.8Hz,1H),3.87(s,3H),3.66(s,2H),3.11(s,1H),2.90-2.86(m,2H),2.65-2.57(m,2H),2.43-2.38(m,1H),2.29(d,J=11.0Hz,1H),2.16(t,J=11.8Hz,1H),2.02-1.94(m,2H)。

[1122] 化合物B53:(S)-3-((S)-3',3'-二氟-1'-(3-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮化合物B54:(S)-3-((R)-3',3'-二氟-1'-(3-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1123] 

B-53

和



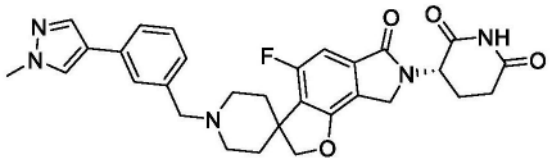
B-54

[1124] 使用SFC制备型HPLC对外消旋产物(3S)-3-(3',3'-二氟-1'-(3-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(PVT-0006340-001)(400mg)进行分离,使用Waters Thar 80制备型SFC(ChiralCel OJ,5μm,250x21.2mm I.D.,5μm),流动相A为CO_2,流动相B为0.1%7mol/L NH_3的MeOH溶液,历时3小时,流速40mL/min,得到呈白色固体的(S)-3-((S)-3',3'-二氟-1'-(3-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(33.5mg,产率8.37%),以及呈白色固体的(S)-3-((R)-3',3'-二氟-1'-(3-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(59.5mg,14.9%)。

[1125] (S)-3-((S)-3',3'-二氟-1'-(3-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)北苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(B-53):LC-MS(ESI):$C_{32}H_{31}F_2N_5O_5$分子量计算值,603.23;m/z实验值,604.3$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.99(s,1H),8.38(s,1H),8.14(s,1H),8.03(s,1H),7.58-7.48(m,3H),7.35(dd,J=20.2,7.6Hz,2H),7.21(d,J=7.6Hz,1H),5.64-5.55(m,1H),5.10-5.07(m,1H),4.98-4.91(m,4H),4.88(d,J=10.0Hz,1H),4.56(d,J=10.0Hz,1H),4.39(d,J=16.8Hz,1H),4.29-4.19(m,1H),3.68(s,2H),3.14(s,1H),2.89(d,J=12.4Hz,2H),2.62(t,J=20.6Hz,2H),2.43(d,J=12.0Hz,1H),2.29(d,J=11.9Hz,1H),2.13(d,J=42.3Hz,1H),1.97(s,2H)。

[1126] (S)-3-((R)-3',3'-二氟-1'-(3-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮(B-54):LC-MS(ESI):$C_{32}H_{31}F_2N_5O_5$分子量计算值,603.23;m/z实验值,604.3$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.97(s,1H),8.38(s,1H),8.13(s,1H),8.02(s,1H),7.53(dd,J=16.8,7.6Hz,3H),7.35(dd,J=17.8,8.0Hz,2H),7.20(d,J=7.0Hz,1H),5.65-5.54(m,1H),5.11-5.07(m,1H),4.98-4.90(m,4H),4.87(d,J=9.8Hz,1H),4.57(d,J=9.2Hz,1H),4.43(d,J=17.6Hz,1H),4.22(d,J=16.7Hz,1H),3.67(s,2H),3.12(s,1H),2.91(t,J=13.4Hz,2H),2.62(t,J=20.6Hz,2H),2.41(d,J=13.4Hz,1H),2.35-2.25(m,1H),2.18(d,J=11.8Hz,1H),1.98(dd,J=9.8,7.1Hz,2H)。

[1127] 实施例B55:(S)-3-(4-氟-1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1128] 

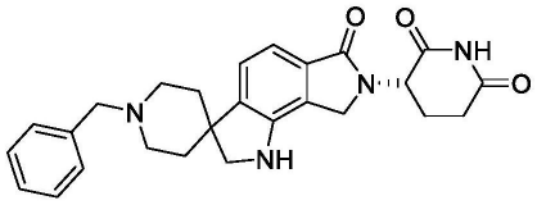
[1129] 步骤A:(S)-5-氨基-4-(4-氟-1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[1130] 向(S)-5-氨基-4-(4-氟-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(中间体36,60mg,1.0当量)和3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(23mg,1.0当量)的DMAc(3mL)溶液中添加醋酸(0.01mL)。将所得反应混合物在环境温度下搅拌15分钟。之后添加三乙酰氧基硼氢化钠(57mg,2当量)。将所得反应混合物在室温下搅拌12小时。之后用水(100mL)稀释反应混合物,并用DCM/MeOH=10:1(×3)萃取。将有机相合并并经无水Na_2SO_4干燥。在减压下移除溶剂。通过快速色谱纯化所得粗产物,得到呈白色固体的标题产物(60mg)。LC-MS(m/z):$[M+H]^+$=618.40。

[1131] 步骤B:(S)-3-(4-氟-1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)哌啶-2,6-二酮

[1132] 向(S)-5-氨基-4-(4-氟-1'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6-氧代-6,8-二氢-2H,7H-螺[呋喃并[2,3-e]异吲哚-3,4'-哌啶]-7-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(60mg,1当量)的ACN(1mL)悬浮液中,添加苯磺酸(61mg,4当量)。将所得悬浮液在90℃下搅拌5小时。使反应混合物冷却至室温并添加TFA,之后通过制备型HPLC快速纯化,得到呈白色固体的最终产物(27mg)。LC-MS(m/z):$[M+H]^+$=544.40。

[1133] 实施例B56:(S)-3-(1-苄基-6'-氧代-1',2',6',8'-四氢-7'H-螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,4-g]吲哚]-7'-基)哌啶-2,6-二酮

[1134] 

[1135] 步骤A:(S)-5-氨基-4-(1-苄基-6'-氧代-1',2',6',8'-四氢-7'H-螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,4-g]吲哚-7'-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

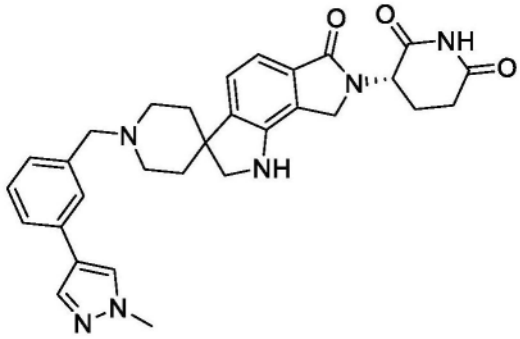
[1136] 向(S)-5-氨基-5-氧代-4-(6'-氧代-1',2',6',8'-四氢-7'H-螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,4-g]吲哚]-7'-基)戊酸叔丁酯(中间体37,15mg,1.0当量)与苯甲醛(4.50mg,1.2当量)的DMAc(3mL)溶液中,添加醋酸(0.01mL)。将所得反应混合物在环境温度下搅拌15分钟。之后添加三乙酰氧基硼氢化钠(15mg,2当量)。将所得反应混合物在室温下搅拌3小时。之后用水稀释反应混合物并用DCM/MeOH=10:1(3×)萃取。合并有机相并经无水Na_2SO_4干燥。在减压下移除溶剂。通过快速色谱纯化粗产物,以得到标题化合物(10mg)。

[1137] 步骤B:(S)-3-(1-苄基-6'-氧代-1',2',6',8'-四氢-7'H-螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,4-g]吲哚]-7'-基)哌啶-2,6-二酮

[1138] 向(S)-5-氨基-4-(1-苄基-6'-氧代-1',2',6',8'-四氢-7'H-螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,4-g]吲哚]-7'-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(10mg,1当量)的CH_3CN(1mL)悬浮液中,添加苯磺酸(12mg,4当量)。将所得悬浮液在90℃下搅拌5小时,使反应混合物冷却至室温,并添加

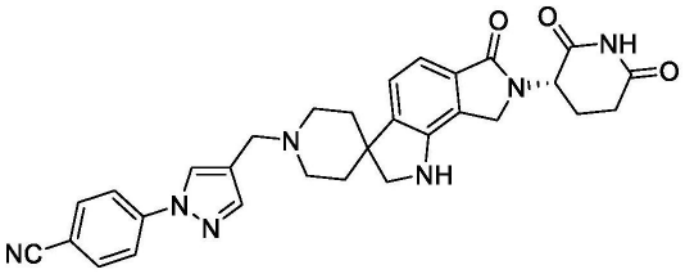
TFA(50mg)。之后通过制备型HPLC快速纯化混合物,得到呈白色固体的标题化合物。LC-MS(m/z):[M+H]$^+$=445.2。

[1139] 实施例B57:(S)-3-(1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-6'-氧代-1',2',6',8'-四氢-7'H-螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,4-g]吲哚]-7'-基)哌啶-2,6-二酮

[1140] 

[1141] 标题化合物是根据化合物B-56中描述的程序制备的,通过(S)-5-氨基-5-氧代-4-(6'-氧代-1',2',6',8'-四氢-7'H-螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,4-g]吲哚]-7'-基)戊酸叔丁酯(中间体B37)和3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(中间体B27)之间的还原性胺化反应,之后进行酸催化环化反应而制备,为白色固体。LC-MS(m/z):[M+H]+=525.3。

[1142] 实施例B58:(S)-4-(4-((7'-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6'-氧代-1',6',7',8'-四氢-2'H-螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,4-g]吲哚]-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)苯甲腈

[1143] 

[1144] 标题化合物是根据化合物B-56中描述的程序制备的,通过(S)-5-氨基-5-氧代-4-(6'-氧代-1',2',6',8'-四氢-7'H-螺[哌啶-4,3'-吡咯并[3,4-g]吲哚]-7'-基)戊酸叔丁酯(中间体B37)和4-(4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)苯甲腈(中间体B24)之间的还原性胺化反应,之后进行酸催化环化反应而制备,为白色固体。LC-MS(m/z):[M+H]$^+$=536.2。

[1145] III.生物学测定

[1146] 对于化合物A-1至A-362

[1147] Cereblon结合测定

[1148] 使用Cereblon Binding Kit(Cisbio,#64BDCRBNPEG),依照制造商的说明书测定与cereblon蛋白(CRBN)的结合。简而言之,在室温下将连续稀释的化合物与经GST标记的野生型人类CRBN蛋白、经XL665标记的沙利度胺(Thalidomide)、和经Europium Cryptate标记的GST抗体一起孵育约3小时。时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)测量是在配有MARS数据分析软件(BMG Labtech)的CALRIOstar读板仪上获得,采用以下设置:665/10nm和620/10nm发射光、60μs延迟和400μs积分。TR-FRET比为665/620nm强度比。将读数基于对照(0.5%)标准化,并使用GraphPad Prism 8软件,通过非线性回归(四参数sigmoid拟合,具有可变斜率)分析计算IC_{50}。

[1149] 免疫印迹

[1150] 在37℃、5% CO_2气氛下,将细胞维持于具有10% FBS的适当培养基中。所有细胞系都在解冻新鲜小瓶后的三个月内使用。

[1151] 将细胞裂解于1X Cell Lysis Buffer(Cell Signaling Technology,#9803)中、通过SDS-PAGE NuPAGE胶(Thermo Fisher Scientific)解析,并转移到PVDF膜(Millipore)上。使用Odyssey TBS Blocker Buffer(LI-COR)对该膜进行封闭。使用IRDye 680RD和800CW染料标记的二抗(LI-COR)。使用Odyssey CLx成像仪(LI-COR)扫描洗涤过的膜。使用Odyssey软件定量Western blot的信号强度。使用的一抗为:Helios(D8W4X)XP®Rabbit mAb(Cell Signaling Technology,#42427)和GAPDH鼠单克隆抗体(Santa Cruz Biotechnology,sc-47724)。

[1152] IKZF2 HiBiT测定

[1153] 使用Jurkat-IKZF2-HiBiT(Promega)细胞系,通过IKZF2 HiBiT测定来测量IKZF2蛋白的降解。简而言之,将细胞以10,000个细胞/孔的密度接种在384-孔平底板(Corning#07-201-4423595)中,每孔含有20μl培养基。将化合物连续稀释在培养基中,并将20μl经稀释化合物添加至该板的适当孔中。添加化合物后,将细胞在37℃、5%CO_2气氛下培养24小时。在处理结束时,将40μl的Nano-Glo HiBiT Lytic Detection Reagent(Promega)添加至每个孔中,之后将培养板在室温下培养10-20分钟。使用CARIOstar读板仪(BMG Labtech)来测量发光信号。将读数基于经DMSO处理的孔标准化,并使用GraphPad Prism 8软件通过非线性回归(四参数sigmoid拟合,具有可变斜率,最小二乘拟合且无约束)分析计算IC_{50}。结果显示于表E2中。

[1154] 表E2.结合活性与降解效力:

[1155]

编号	结合活性 IC_{50}	HiBit 测定降解分析	
		DC_{50}	D_{max}
来那度胺	C	D	D
A1	D	D	D
A2	C	D	D
A3	B	D	C
A4		D	C
A5	C	D	D
A6		D	D
A7		D	D
A8	C	C	C
A9		D	D
A10		D	D
A11	B	D	C

[1156]

编号	结合活性 IC_{50}	HiBit 测定降解分析	
		DC_{50}	D_{max}
A12	B	D	D
A13		D	D
A14		D	D
A15	C	C	C
A16		D	D
A17		D	C
A18		D	D
A19		D	D
A20		D	D
A21		D	B
A22		D	D
A23		D	D
A24		D	C
A25		D	C
A26		D	D
A27	C	A	A
A28		D	C
A29	D	D	C
A30		D	D
A31	C	C	B
A32		D	D
A33		D	C
A34		A	B
A35		A	A
A36		B	B
A37		D	C
A38		B	B
A39		A	B
A40		B	B
A41		B	B

[1157]

编号	结合活性 IC_{50}	HiBit 测定降解分析	
		DC_{50}	D_{max}
A42		D	D
A43		D	C
A44		D	D
A45		C	C
A46		C	C
A47		D	C
A48		D	D
A49	C	A	B
A50		A	B
A51		A	B
A52	B	A	B
A53		D	C
A54		B	C
A56	C	A	B
A57		B	B
A58		D	C
A59		B	A
A60		D	C
A62		C	C
A64		B	B
A65		D	C
A66		D	C
A67		B	B
A68		D	C
A69	C	A	B
A70		C	B
A71		D	C
A72		D	C
A73		D	C
A74		B	B

[1158]

编号	结合活性 IC_{50}	HiBit 测定降解分析	
		DC_{50}	D_{max}
A75		B	B
A76		D	D
A77		D	C
A78		C	C
A79		D	D
A80		D	D
A81		D	D
A82		D	D
A83		D	D
A84		D	C
A85		D	D
A86		D	C
A87	C	A	A
A88		D	D
A89		B	B
A90		D	D
A91		A	B
A92		B	C
A93		B	B
A94		C	C
A95		D	C
A96		B	B
A97		D	C
A98	C	B	B
A99		D	D
A100		D	D
A101		A	B
A102		C	C
A103		C	C
A104		A	A

[1159]

编号	结合活性 IC_{50}	HiBit 测定降解分析	
		DC_{50}	D_{max}
A105	C	A	B
A106		A	B
A107		A	B
A108		D	C
A109		A	B
A110		A	A
A111		B	B
A112		C	B
A113		A	B
A114		B	B
A115		B	B
A116	C	A	B
A117		C	C
A118		D	C
A119		A	B
A120		A	B
A121		A	B
A122	C	B	B
A123		D	C
A124	C	C	C
A125	C	A	B
A126	C	C	C
A127	C	A	C
A128	C	B	C
A129	B	A	B
A130	C	A	B
A131	C	B	B
A132	C	A	B
A133	C	A	B
A134	C	A	B

[1160]

编号	结合活性 IC_{50}	HiBit 测定降解分析	
		DC_{50}	D_{max}
A135		A	B
A136		A	C
A137		A	B
A138		D	C
A139		C	B
A140		D	C
A141		A	B
A142		B	B
A143		A	B
A144		C	C
A145	B	A	B
A146		A	B
A147		A	B
A148		A	B
A149		D	D
A150		B	B
A151		C	C
A152		B	B
A153		B	B
A154		C	B
A155		D	C
A156		D	D
A157		A	B
A158		D	D
A159		D	C
A160	B	A	B
A161	B	A	B
A162		B	B
A163		A	B
A164		B	B

[1161]

编号	结合活性 IC_{50}	HiBit 测定降解分析	
		DC_{50}	D_{max}
A165		B	B
A166		B	C
A167		B	C
A168		A	B
A169		A	B
A170	C	A	B
A171		B	B
A172		A	B
A173		B	B
A174		A	B
A175		D	D
A176		D	C
A177		A	A
A178		A	A
A179		A	A
A180		D	D
A181		C	C
A182		D	C
A183		C	C
A184		D	D
A185		A	B
A186		A	A
A187		C	B
A188		C	B
A189		B	B
A190		D	C
A191		D	D
A192		D	C
A193		D	D
A194		D	D

[1162]

编号	结合活性 IC_{50}	HiBit 测定降解分析	
		DC_{50}	D_{max}
A195		D	D
A196		B	B
A197		D	D
A198		C	B
A199		D	B
A200		D	D
A201		D	D
A202		D	D
A203		D	D
A204		D	C
A205		C	C
A206		D	D
A207		D	D
A208		A	B
A209		A	B
A210		D	D
A211		D	D
A212		D	C
A213		A	B
A214		C	C
A215		C	C
A216		B	B
A217		D	D
A218		A	B
A219		C	C
A220		D	D
A221		D	C
A222		D	C
A223		C	C
A224		C	C

[1163]

编号	结合活性 IC_{50}	HiBit 测定降解分析	
		DC_{50}	D_{max}
A225		D	C
A226		D	C
A227		D	C
A228		D	D
A229		D	C
A230		D	C
A231		C	B
A232		D	C
A233		C	B
A234		D	D
A235		D	D
A236		D	D
A237		B	B
A238		A	B
A239		A	B
A240		A	B
A241		A	B
A242		A	B
A243		B	B
A244		C	B
A245		C	C
A246		D	D
A247		D	D
A248		D	D
A249		D	D
A250		D	D
A251		D	D
A252		D	D
A253		D	D
A254		D	D

[1164]

编号	结合活性 IC_{50}	HiBit 测定降解分析	
		DC_{50}	D_{max}
A255		D	D
A256		D	D
A257		D	D
A258	D		
A259		D	C
A260		D	C
A261		D	D
A262		A	B
A263		A	B
A264		A	B
A265		A	B
A266		A	B
A267		A	B
A268		A	B
A269		B	B
A270		A	B
A271		D	D
A272		B	B
A273		B	B
A274		B	B
A275		D	C
A276		A	C
A277		A	A
A278		A	A
A279		A	B
A280		A	A
A281		A	A
A282		A	B
A283		B	B
A284		A	B

[1165]

编号	结合活性 IC_{50}	HiBit 测定降解分析	
		DC_{50}	D_{max}
A285		A	B
A286		B	B
A287		A	B
A288		A	B
A289		A	B
A290		A	B
A291		A	B
A292		A	B
A293		A	B
A294		A	B
A295		A	B
A296		A	B
A297		A	B
A298		B	B
A299		A	B
A300		A	B
A301		A	B
A302		A	B
A303		C	B
A304		D	C
A305		D	C
A306	D		
A307	D		
A308		D	D
A309		D	C
A310		D	D
A311		D	C
A312		D	C
A313		B	B
A314		A	B

[1166]

编号	结合活性 IC_{50}	HiBit 测定降解分析	
		DC_{50}	D_{max}
A315		B	C
A316		D	C
A317		C	C
A318		A	B
A319		D	D
A320		D	C
A321		D	D
A322		D	D
A323		D	D
A324		D	C
A325		D	D
A326		D	C
A327		B	B
A328		A	B
A329		B	B
A330		A	B
A331		D	D
A332		D	D
A333		D	C
A334		D	C
A335		D	D
A336		D	C
A337		B	B
A338		D	D
A339		D	C
A340		D	C
A341		D	D
A342		D	D
A343		D	C
A344		D	C

[1167]

编号	结合活性 IC_{50}	HiBit 测定降解分析	
		DC_{50}	D_{max}
A345		D	D
A346		A	B
A347		A	B
A348		A	B
A349		A	B
A350		A	B
A351		D	C
A352		C	D
A353		D	C
A354		D	C
A355		C	C
A356		D	C
A357		A	B
A358		D	C
A359		A	B
A360		A	B
A361		D	C
A362		D	C

[1168] IC_{50}:"A":<=0.01uM;"B":>0.01和<=0.1uM;"C":>0.1和<=1uM;和"D":>1uM

[1169] DC_{50}:"A":<=50nM;"B":>50和<=200nM;"C":>200和<=500nM;和"D">500nM.

[1170] Dmax:"A">=80%;"B">=60%和<80%;"C">=40%和<60%;和"D"<40%

[1171] 对于化合物B-1至B-58

[1172] 体外测定:与CRBN/DDB1结合的IC_{50}测量值

[1173] 使用HTRF测定技术(Perkin Elmer)测量结合效力。将化合物连续稀释于DMSO中,并将0.2μL体积转移至白色384-孔板中。反应以20μL的总体积进行,向化合物中添加2nM经His标记的CRBN+DDB-DLS7+CXU4(Wuxi,目录编号#RP210521GA),然后添加在测定缓冲液(50mM HEPES pH 7.5,1mM TCEP,0.01% Brij-35,50mM NaCl,及0.1% BSA)中的60nM萤光探针经Cy5-标记的沙利度胺(Tenova Pharma,目录编号#T52461)和0.4nM MAb抗-6HIS Tb穴状化合物Gold(Cisbio,目录编号#61HI2TLA)。在室温下培养一小时后,在Envision读板仪(Perkin Elemer)上读取HTRF信号。使用XLfit,采用四参数剂量反应曲线来分析数据,以测量IC_{50}。结果汇总于表E3中。

[1174] 表E3.CRBN结合活性

[1175]

实施例	CRBN 结合活性 IC_{50}
B1	C
B2	D
B3	A
B4	C
B5	B
B7	B
B8	B
B9	A
B10	B
B11	A
B12	B
B13	B
B14	D
B16	B
B17	C
B18	B
B19	D
B20	C

[1176]

实施例	CRBN 结合活性 IC_{50}
B21	B
B22	B
B23	C
B28	B
B29	A
B30	D
B31	B
B32	B
B33	B
B34	B
B35	A
B36	B
B37	A
B38	B
B39	B
B40	B
B41	B
B42	B
B43	D
B44	A
B45	B
B48	B
B49	B
B50	B
B51	A
B52	B

[1177] A:IC_{50}<100nM;B:100nM<IC_{50}<500nM;C:500nM<IC_{50}<1000nM;D:1000nM<IC_{50}<5000nM;E:5000nM<IC_{50}<10000nM

[1178] 体外测定:IKZF2 FACS测定

[1179] 在RPMI1640+10％ FBS+1％ P/S中培养Jurkat细胞(ATCC,目录编号#HB-8065)。以所需的化合物浓度(0.05至10μM)和作为载剂对照的DMSO处理细胞24小时。药物处理24小时后,细胞经清洗、固定(3.7％ PFA),并用通透缓冲液(0.3％ Triton X-100的1％ BSA溶液)进行通透化。随后,用在染色缓冲液中(1％ BSA的PBS溶液)的IKZF2一抗(1:100,Cell signaling)和经Alexa 488-标记的抗兔IgG二抗(1:200,Cell Signaling)对细胞进行染

色。在iQue流式细胞仪上对细胞进行成像,使用iQue软件量化IKZF2水平。使用XLfit,采用四参数剂量反应曲线对数据进行进一步分析,以测定DC_{50}和D_{max}。表E4中汇总了IKZF2的半最大降解浓度值(DC_{50})和最大降解百分比(D_{max},%)。

[1180] 表E4.基于FACS的IKZF2降解活性

[1181]

实施例	IKZF2 FACS 降解	
	DC_{50}	D_{max}
B14	B	B
B26	A	A
B27	B	C
B32	A	B
B46	A	B
B51	A	A
B53	A	B
B55	A	B

[1182] DC_{50},A:<10nM;B:>10nM.

[1183] D_{max},A:>60%;B:40-60%;C:<40%

[1184] 体外测定:IKZF2 HiBit测定

[1185] 经由CRISPR/Cas9-介导的HiBiT肽标签(Promega™)插入至IKZF2基因座的N-端(Neon™转染体系),将HiBiT蛋白标记体系应用于经修饰的HEK293T Flp-in-HiBiT细胞(多克隆)。测试和参考化合物从1mM开始,以3倍稀释,共11个剂量。使用ECHO550将25nL经稀释的化合物转移至测定板上(Corning3570),DMSO终浓度为0.1%。将细胞以3000/25mL/孔接种到化合物板中。之后将其在TC培养箱中培养6小时。计算执行所需实验所需的Nano-Glo® HiBiT裂解试剂的量。将Nano-Glo® HiBiT裂解试剂置于室温下。以1:100稀释LgBiT蛋白,将Nano-Glo® HiBiT裂解底物以1:50稀释到适当体积的室温Nano-Glo® HiBiT裂解缓冲液中。根据配置将15mL的检测试剂(或不含LgBiT)分配到相应的孔中。接着将板在室温下振荡10分钟。短暂离心后,在Envision上读取该板。在指定的时间点,使用Nano-Glo® HiBiT裂解检测系统(Promega™)检测经处理细胞中的HiBiT标记的生物发光:标签的丰度与发光水平是成比例的。在基于DMSO标准化之后,绘制剂量-反应曲线(GraphPad Prism),以测定每一化合物达到50% HiBiT-Helios降解时的浓度点。计算从最高到最低浓度点的降解程度(发光范围),以测定D_{max}。IKZF2降解活性的结果示于表E5中。

[1186] 表E5.基于HiBit的IKZF2降解活性

[1187]

实施例	IKZF2 HiBit 降解	
	DC_{50}	D_{max}
B1	B	C
B2	B	B
B3	C	B
B4	B	B
B5	B	B
B6	B	B
B7	B	B
B8	B	B
B9	B	B
B10	B	B
B11	B	A

[1188]

实施例	IKZF2 HiBit 降解	
	DC_{50}	D_{max}
B12	B	A
B13	B	B
B14	B	A
B15	B	A
B16	B	C
B17	E	E
B18	E	E
B19	D	C
B20	E	D
B21	B	D
B22	C	D
B23	E	E
B24	C	B
B25	B	B
B26	B	A
B27	B	B
B28	B	B
B29	A	A
B30	B	B
B31	B	B
B32	A	B
B33	B	B
B34	B	B
B35	B	B
B36	B	B
B37	B	B
B38	B	B
B39	A	B
B40	B	B
B41	B	B

[1189]

实施例	IKZF2 HiBit 降解	
	DC_{50}	D_{max}
B42	B	B
B43	B	B
B44	B	A
B45	B	A
B46	B	B
B47	C	B
B48	A	B
B49	A	A
B50	B	B
B51	A	B
B52	B	C
B53	A	A
B54	B	B
B55	A	A
B56	C	C
B57	C	B
B58	B	C

[1190] DC_{50},A:<1nM;B:1-10nM;C:10 -100nM;D:100-1000nM;E:>1000nM。

[1191] D_{max},A:>80%;B:60-80%;C:40-60%;D:20-40%;E:<20%。

[1192] 体外测定:IKZF1 HiBit测定

[1193] 经由CRISPR/Cas9-介导的HiBiT肽标签(Promega™)插入至IKZF2基因座的N-端(Neon™转染体系),将HiBiT蛋白标记体系应用于经修饰的细胞:经修饰的HEK293T Flp-in-HiBiT-IKZF1稳定细胞系(多克隆)。

[1194] 测试化合物从10mM开始和参考化合物(CC-92480从50mM开始和I-57从10mM开始)以3倍稀释,共11个剂量。使用ECHO550将25nL经稀释的化合物转移至测定板上(Corning3571),DMSO终浓度为0.1%。将细胞以3000/25mL/孔接种到化合物板中。将板在TC培养箱中培养6小时。计算执行所需实验所需的Nano-Glo® HiBiT裂解试剂的量。将Nano-Glo® HiBiT裂解试剂置于室温下。以1:100稀释LgBiT蛋白,将Nano-Glo® HiBiT裂解底物以1:50稀释到适当体积的室温Nano-Glo® HiBiT裂解缓冲液中。根据配置将15mL的检测试剂(或不含LgBiT)分配到相应的孔中。将板在室温下振荡10分钟。短暂离心后,在Envision上读取该板。在指定的时间点,使用Nano-Glo® HiBiT裂解检测系统(Promega™)检测经处理细胞中的HiBiT标记的生物发光:标签的丰度与发光水平是成比例的。在基于DMSO标准化之后,绘制剂量-反应曲线(GraphPad Prism),以测定每一化合物达到50% HiBiT-Ikaros降解时的浓度点。计算从最高到最低浓度点的降解程度(发光范围),以测定D_{max}。IKZF1降解活性的结果示于表E6中。

[1195] 表E6.基于HiBit的IKZF1降解活性

[1196]

实施例	IKZF1 HiBit 降解	
	DC_{50}	D_{max}
B1	D	B
B2	C	B
B3	E	C
B4	E	C
B5	E	C
B6	E	C
B7	E	C
B8	E	C
B9	E	C
B10	E	C
B11	E	C
B12	E	C
B13	E	C
B14	E	C

[1197]

实施例	IKZF1 HiBit 降解	
	DC_{50}	D_{max}
B15	E	C
B16	E	C
B17	E	C
B18	E	C
B19	E	C
B20	E	C
B21	E	C
B22	E	C
B23	E	C
B24	E	C
B25	B	B
B26	E	C
B27	E	C
B28	E	C
B29	B	A
B30	E	C
B31	E	C
B32	E	C
B33	E	C
B34	E	C
B35	E	C
B36	A	B
B37	E	C
B38	E	C
B39	E	C
B40	E	C
B41	C	B
B42	E	C
B43	E	C
B44	D	B

[1198]

实施例	IKZF1 HiBit 降解	
	DC_{50}	D_{max}
B45	C	B
B46	E	C
B47	E	C
B48	E	C
B49	E	C
B50	E	C
B51	E	C
B52	E	C
B53	E	C
B54	E	B
B-55	E	C
B-56	E	C
B-57	E	C
B-58	E	C

[1199] DC_{50},A:<1nM;B:1-10nM;C:10 -100nM;D:100-1000nM;E:>1,000nM。

[1200] D_{max},A:>40%;B:20-40%;C:<20%。

[1201] IKZF2降解与IL-2生成评估

[1202] IKZF2对于调节性T细胞(T_{reg}细胞)的免疫抑制活性很重要,这与白介素-2(IL-2)的抑制有关。IKZF2与T_{reg}细胞中的IL-2启动子结合,并抑制转录活化。IKZF2敲减(knockdown)会抑制FoxP3与IL-2启动子的结合,并在刺激后导致更高的IL-2表达。此外,IKZF2敲除(knockout)会导致小鼠出现不稳定的CD4 T_{reg}表型,其特征是产生效应细胞因子,且T_{reg}中的IKZF2敲除会抑制肿瘤生长。(Baine I.等人,J Immunol 190,1008-1016(2013);Nakagawa,H.等人Proc National Acad Sci 113,6248-6253(2016);Yates,K.,等人Proc National Acad Sci 115,201720447(2018)。

[1203] 为了测量本发明化合物对IKZF2的降解是否影响IL-2的产生,用载体对照(DMSO)或化合物处理Jurkat细胞(ATCC,目录编号#HB-8065)16至24小时。处理16至24小时后,以3:1比例的CD3/CD28刺激微珠刺激细胞24小时。在24小时后,收集上清液,并使用MSD V-PLEX Human IL-2Kit(目录编号#K151QQD,Mesoscale)测量IL-2浓度。本发明的化合物预期会增加IL-2的产生,并因此增加抗肿瘤免疫力。

[1204] 在原代人类T_{reg}细胞中的IKZF2降解

[1205] 为了测量本发明的化合物是否可诱导T_{reg}细胞中IKZF2的降解,用载剂对照(DMSO)或化合物处理从健康供体中取得的人类外周骨髓细胞(PBMC)(购自Milestone Biological Science and Technology公司)不同时间段(3至24小时)。在处理所需的时间后,收集细胞,并用在细胞染色缓冲液(Biolegend,目录编号#420201)中的抗-CD3-APC-Cy7(克隆SP34-2,BD)、抗-CD4-FITC(克隆L200,BD)、抗-CD45-BV510(克隆HI30,Biolegend)和抗-CD25-BV421

(克隆BC96,Biolegend)处理、用FOXP3固定/通透缓冲液(Life Technologies,目录编号#00-5523-00)洗涤并固定,之后用抗-IKZF2-APC(克隆22F6,BioLegend)、抗-Ikaros-PE-Cy7(克隆16B5C71,BioLegend)和抗-FOXP3-PE(克隆206D,Biolegend)进行细胞内染色。在Thermo Attune NxT流式细胞仪(Thermo Fisher Scientific)上取得样本。在T_{reg}(CD4+CD25+FOXP3+)细胞中测量IKZF2平均萤光强度(MFI)和IKZF1 MFI。本发明的化合物预期会降解T_{reg}细胞中的IKZF2,从而抑制T_{reg}细胞的作用。

[1206] IKZF2降解和T_{eff}细胞增殖

[1207] 为了测量本发明的化合物是否可经由T_{reg}细胞的抑制来增强效应T细胞(T_{eff})的增殖,在存在载剂对照(DMSO)或化合物的情况下,将来自匹配的人类供体的T_{reg}细胞和T_{eff}细胞进行共培养。从健康供体中取得的人类外周骨髓细胞(PBMC)(购自Milestone Biological Science and Technology公司)分离出T_{reg}细胞。使用人CD4 T细胞分离试剂盒(目录编号#130-096-533)和人CD25微珠(目录编号#130-092-983)(其购自Miltenyi Biotec(Cambridge,MA)),依据厂商的说明书,通过负向筛选富集CD4,然后通过正向筛选富集CD25。在存在化合物或DMSO的情况下扩增分离出的T_{reg}8-14天,使用T_{reg}扩增剂微珠(ThermoFisher,目录编号#11129D)或T细胞活化剂微珠(ThermoFisher,目录编号#11161D),分别以4:1或3:1的比例,在500U/mL rhIL-2存在的情况下进行。在存在T细胞活化剂微珠或可溶性抗CD3抗体(30ng/mL,OKT3,Thermofisher目录编号#16-0037-81)的情况下,将扩增的T_{reg}细胞分配于与来自匹配供体的羧基萤光素琥珀酰亚胺酯(CFSE)标记的CD3+T细胞以多种T_{reg}:CD3+T细胞比例进行共培养的共培养物中。培养3-5天后,通过使用流式细胞术分析CD8+T细胞中的CFSE染料稀释(抗CD8-PerCP/Cyanine5.5,克隆SK1,Biolegend),来评估CD8+T_{eff}细胞的增殖。使用Thermo Attune NxT流式细胞仪(Thermo Fisher Scientific)进行分析。在共培养过程中增殖的T_{eff}细胞被辨识为具有稀释的CFSE,且数据以最终培养物中的CFSE低、增殖细胞的比例绘制。本发明化合物预期可抑制T_{reg}细胞,从而提高T_{eff}细胞增殖。

[1208] 体内药理学和疗效研究

[1209] 食蟹猕猴

[1210] 为了测定本发明化合物的体内功效,使用单次口服剂量的载剂或化合物治疗非原始(naive)食蟹猕猴。随时间(例如,0小时-96小时之间的不同时间点)收集经处理的猴子的全血,并用在细胞染色缓冲液(Biolegend,目录编号#420201)中的抗-CD3-APC-Cy7(克隆SP34-2,BD)、抗-CD4-FITC(克隆L200,BD)、抗-CD45-BV786(克隆D058-1283,Biolegend)、和抗-CD25-APC(克隆BC96,Biolegend)染色,用FOXP3固定/通透缓冲液(Life Technologies,目录编号#00-5523-00)清洗与固定,之后用抗-IKZF2-PE(克隆22F6,BioLegend)和抗-FOXP3-BV421(克隆206D,Biolegend)进行细胞内染色。在Thermo Attune NxT流式细胞仪(Thermo Fisher Scientific)上取得样本。在T_{reg}(CD4+CD25+FOXP3+)细胞中测量IKZF2平均萤光强度(MFI)。预期本发明的化合物会抑制食蟹猕猴中的IKZF2+T_{reg}。

[1211] 小鼠

[1212] 为了测定本发明的化合物的体内功效,使用单次口服剂量的载剂或化合物治疗$CRBN^{I391V}$小鼠。使用CRBNII391V小鼠,因为在CRBN-免疫调节药物(IMiD)结合区中的单一氨基酸差异会使小鼠CRBN对IMiD的降解产生抗性。在小鼠CRBN中,将Ile 391改变为Val会恢

复IMiD-诱导的IKZF3降解。Fink,E.C.等人Blood 132,1535-1544(2018);Gemechu,Y.等人P Natl Acad Sci Usa 115,11802-11807(2018)。

[1213] 1.IKZF2在小鼠中的降解:在小鼠中测试各种剂量的载剂和化合物,并跨时间分析(例如,0小时至12小时之间的各种时间点),并使用western blot测定分析,以测量组织(例如,脾脏及胸腺)中剩余的IKZF2的百分比。在含有Halt™蛋白酶/磷酸酶抑制剂混合物(Thermo,目录编号#78440)的RIPA缓冲液(Cell Signaling,目录编号#9806)中裂解组织。通过BCA测定法(Pierce)评估蛋白质浓度后,将每个样本的等量蛋白质加载到4-12% Bis-Tris凝胶(Invitrogen)中、转移到硝化纤维素膜上,并用抗Helios(Cell Signaling,目录编号#4247)和b-肌动蛋白(Cell Signaling,目录编号#3700)的抗体进行免疫印迹法。该膜在与经IRDye800标记的山羊抗兔IgG和经IRDye680标记的山羊抗小鼠IgG(LI-COR)二抗一同培养后,在Odyssey检测系统(LI-COR Biosciences)上进行显影。本发明化合物预期会在$CRBN^{I391V}$小鼠中降解IKZF2。

[1214] 2.小鼠中的肿瘤生长抑制:为了发展出癌细胞系异种移植物,$CRBN^{I391V}$小鼠皮下植入MC38细胞(ATCC),以诱导肿瘤形成。将50% Matrigel中的MC38细胞(例如500万个)皮下注射至$CRBN^{I391V}$小鼠中,以诱导肿瘤形成。一旦肿瘤达到约80-400mm^3,用载剂对照(例如,5% DMSO、10%solutol、85%水)或化合物处理小鼠,并在肿瘤体积达到2000mm^3时或在研究结束时(以先发生者为准)处死小鼠。每周测量肿瘤大小及动物重量2-3次。肿瘤体积(mm^3)=(长度×宽度^2)/2。使用TGI(%)=(1-((T$_e$-T$_0$)/(C$_e$-C$_0$)))′100计算肿瘤生长抑制,其中T$_e$=测试组肿瘤体积终点,T$_0$=开始给药时测试组肿瘤体积,C$_e$=载剂对照肿瘤体积终点,C$_0$=开始给药时载剂对照肿瘤体积。本发明的化合物预期在$CRBN^{I391V}$小鼠中可抑制MC38肿瘤生长。

[1215] 参考文献的引用

[1216] 本文提及的所有文献和专利均通过引用整体并入本文,如同每一单独的文献或专利都被具体且独立地指明通过引用而并入本文。如存在冲突,以本申请(包括其中的任何定义)为准。

[1217] 等效物

[1218] 如本文和随附权利要求所用,除非上下文另外明确指示,单数形式“一(a)”、“一个(an)”和“该(the)”包括复数参考物。因此,例如,提及“试剂”包括复数个此类试剂,且提及“细胞”包括提及一种或多种细胞(或复数个细胞)及其本领域技术人员已知的等效物,以此类推。

[1219] 尽管已讨论本发明的特定实施方案,但上述说明书为示例性且不受限制。在阅读本说明书和以下的权利要求后,本发明的许多变化对本领域技术人员来说将变得显而易见。本发明的完整范围应参照权利要求及其等效物的完整范围、说明书以及此类变化来确定。