(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116249554 A
(43)申请公布日 2023.06.09

(21)申请号 202180065971.2

(22)申请日 2021.09.29

(30)优先权数据
63/085384 2020.09.30 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.03.27

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2021/076752 2021.09.29

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/069520 EN 2022.04.07

(71)申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司
地址 瑞典南泰利耶

(72)发明人 U·布杰森 M·W·D·佩里
C·格雷布纳 I·N·迈克尔德斯
T·G·C·海豪 J·G·凯特尔
G·W·柯利 R·I·斯托勒
S·K·巴加尔 C·法伦

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 郭慧 梅黎

(51)Int.Cl.
A61K 47/54(2006.01)

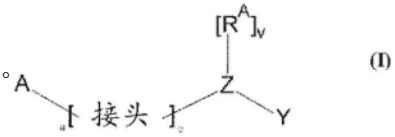
权利要求书7页 说明书146页
序列表9页

(54)发明名称

化合物以及它们在治疗癌症中的用途

(57)摘要

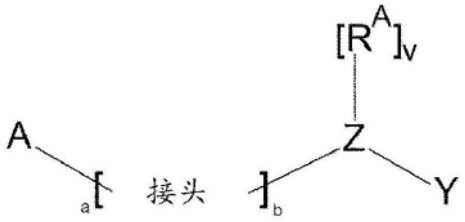
本说明书总体上涉及具有式(I)的化合物：及其药学上可接受的盐，其中A、Z、Y、RA、接头和v具有本文定义的任何含义。本说明书还涉及此类化合物及其药学上可接受的盐在治疗人体或动物体的方法中，例如在预防或治疗癌症中的用途。本说明书还涉及参与制备此类化合物的方法和中间体化合物，并且涉及含有此类化合物的药物组合物。



(I)

CN 116249554 A

1.一种具有式(I)的化合物：



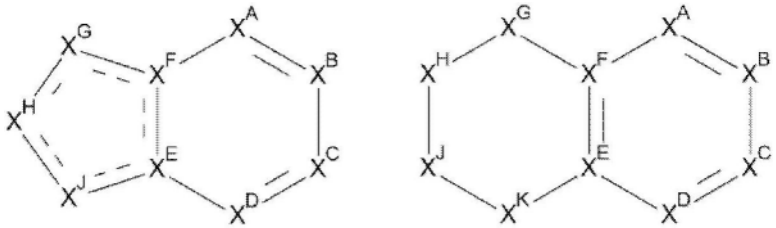
(I)

或其药学上可接受的盐，

其中：

A是蛋白结合单元；

Z是Z^A或Z^B：



Z^A Z^B

其中：

------代表共价单键或共价双键；

X^A、X^B、X^c和X^D中的1个是CY；

X^A、X^B、X^c、X^D、X^E和X^F中的0、1或2个是N，其中X^E和X^F不同时是N，否则是C；

并且当Z是Z^A时：

X^G、X^H和X^J中的2个独立地选自C和N；以及

X^G、X^H和X^J中的1个是C、N、S或O；

其中X^G、X^H和X^J中的至少一个是N、S或O；以及

其中X^G、X^H和X^J中的任何一个C任选地被氧代取代，或者当X^G和X^J两者都是C时，它们都可以任选地被氧代取代；以及

并且当Z是Z^B时

X^G、X^H、X^J和X^K中的1个是N，否则是C；或可替代地

X^G和X^K都是N并且X^H和X^J都是C；

接头是包含C和H原子以及至少一个杂原子的饱和或者部分或完全不饱和的框架，其中所述框架具有附接端点‘a’和‘b’(并且在该接头的“b”端有两个Z附接点的情况下，“b”可以包括两个附接点“b1”和“b2”)并且‘a’和‘b’之间的最小长度为6至26个原子；其中所述框架可以包括一个或多个直链和/或支链的链和/或环并且任选地在任何一个或多个可用的C原子上被一个或多个F取代；其中所述接头附接：

一次至Z：在Z的任何可用的C或N原子上；或

两次至Z：在X^H、X^G和X^J(和X^K，当存在时)的任意两个相邻的可用C原子和/或N原子上使得通过在Z的两个相邻原子处该接头的附接形成5至7元环；

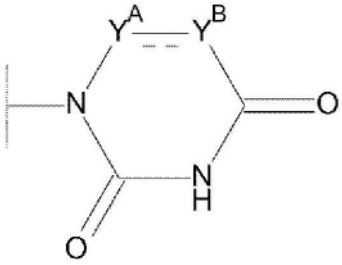
每个R^A是Z的任何可用的C或N原子上的取代基-在每种情况下独立地选自任选地被一个或多个R^{A2}取代的R^{A1};其中当R^A是Z的可用的C原子上的取代基时,R^A进一步选自R^{A2};

每个R^{A1}独立地是C_{1-4}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}烷氧基C_{1-3}烷基、羧基C_{1-3}烷基、C_{5-7}碳环基或4-6元杂环基;

每个R^{A2}独立地选自F、Cl、Br、CN、NH_2、C_{1-3}烷基、O(C_{1-3}烷基)、NH(C_{1-3}烷基)和N(C_{1-3}烷基)$_2$;其中所述C_{1-3}烷基任选地被一个或多个F取代;

v是0、1、2或3;

Y是:



其中:

Y^A和Y^B一起表示CH-CH或C=C,其中Y^A和Y^B各自独立地被H、F、CN或Me取代。

2.如权利要求1所述的具有式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐,其中该接头的框架是饱和的或部分不饱和的框架。

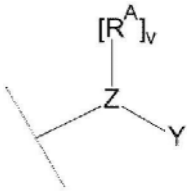
3.如权利要求1或权利要求2所述的具有式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐,其中该接头的框架包含C和H原子以及至少两个选自N和O的杂原子。

4.如权利要求1至3中任一项所述的具有式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐,其中该接头的框架包括2到10个杂原子。

5.如权利要求1至4中任一项所述的具有式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐,其中该接头框架中C和杂原子的总数是8至30。

6.如权利要求1至5中任一项所述的具有式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Y和接头不是附接在Z的相邻位置。

7.一种含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物:

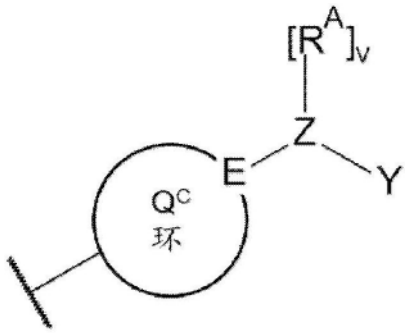


(Ia)

或其药学上可接受的盐,

其中Z、Y、R^A和v的值如权利要求1中所定义。

8.如权利要求7所述的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述PROTAC化合物含有具有式(Ib)的单元:



(Ib)

其中：

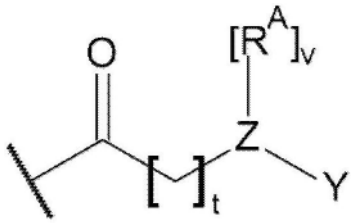
Q^C环是4-11元饱和杂环基团；

E连接到Z的可用C或可用N原子，其中

当E连接到Z的可用C原子时，E是C或N，并且

当E连接到Z的可用N原子时，E是C。

9.如权利要求7所述的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物，或其药学上可接受的盐，其中所述PROTAC化合物含有具有式(Ic)的单元：



(Ic)

其中t是1或2。

10.如任一前述权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中X^A、X^B、X^C、X^D、X^E和X^F中的0或1个是N，否则是C。

11.如任一前述权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中当Z是Z^A时；X^G、X^H和X^J共同地分别选自(N,C,C)、(O,N,C)、(N,C,S)、(N,N,N)、(S,C,C)、(N,N,C)、(N,C,N)、(O,C,C)、(O,C,N)、(C,N,C)和(N,N,C)。

12.如任一前述权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中当Z是Z^A时：(X^G-X^H-X^J)基团一起选自(N-C＝C)、(N-C-C)、(N＝C-C)、(O-N＝C)、(N＝C-S)、(N-N＝N)、(S-C＝C)、(N-N＝C)、(N-C＝N)、(O-C＝＝C)、(O-C＝N)、(O-C-N)、(C-N-C)和(N-N-C)。

13.如任一前述权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中Z选自吲哚、苯并异噁唑、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶、苯并噻唑、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶、吲哚啉、苯并三唑、吲唑、苯并噻吩、2H-吲唑、苯并咪唑、苯并呋喃、苯并噁唑、3H-1,3-苯并噁唑-2-酮、吡唑并[1,5-a]吡啶、异吲哚啉-1-酮、咪唑并[1,2-a]吡啶、异吲哚啉、异噁唑[4,5-b]吡啶、呋喃[3,2-b]吡啶、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、1,2,3,4-四氢喹啉和1,2,3,4-四氢异喹啉。

14.如任一前述权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中Z、Y、R^A和v共同由如说明书中所示的式1至54中的任何一个或多个表示。

15.如任一前述权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^A是Z的任何可用C

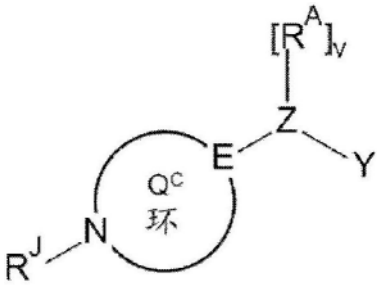
或N原子上的取代基-在每种情况下独立地选自C_{1-3}烷基、N(C_{1-3}烷基)$_2$和C_{1-3}烷氧基C_{1-3}烷基并且当所述R^A是Z的可用C上的取代基时R^A进一步选自F、Cl、CN和C_{1-3}烷氧基。

16.如任一前述权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y选自6-氟-2,4-二氧代六氢嘧啶-1-基、6-氟-2,4-二氧代-嘧啶-1-基、2,4-二氧代嘧啶-1-基、6-甲基-2,4-二氧代-嘧啶-1-基和2,6-二氧代六氢嘧啶-1-基。

17.如任一前述权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y是2,6-二氧代六氢嘧啶-1-基。

18.如任一前述权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Z、Y、R^A和v共同由如说明书中所示的式1至107中的任何一个或多个表示。

19.一种具有式(II)的化合物:



(II)

或其盐,其中:

R^J是H或N-保护基团;

Q^C环是4-11元饱和杂环基团;

E连接到Z的可用C或可用N原子,其中

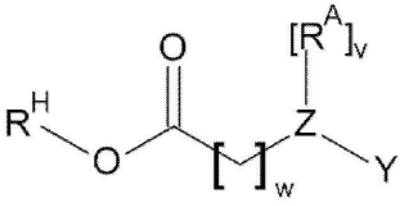
当E连接到Z的可用C原子时,E是C或N,并且

当E连接到Z的可用N原子时,E是C;

并且Z、Y、R^A和v的值如任一前述权利要求中所定义。

20.如权利要求19所述的具有式(II)的化合物,或其盐,其中该N-保护基团是叔-丁氧基羰基。

21.一种具有式(III)的化合物:



(III)

或其盐,其中:

w是1或2;

R^H是H或C_{1-8}烃基;

并且Z、Y、R^A和v的值如任一前述权利要求中所定义并且其中该具有式(III)的化合物不同于3-[6-(2,4-二氧代六氢嘧啶-1-基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3-基]-丙酸。

22.一种药物组合物,其包含如权利要求1-6或10-18中任一项所述的具有式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

23.一种药物组合物,其包含如权利要求7至18中任一项所述的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物,或其药学上可接受的盐,以及药学上的可接受的赋形剂。

24.一种药物组合物,其包含如权利要求1-6或10-18中任一项所述的具有式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐,用于治疗癌症。

25.一种药物组合物,其包含如权利要求7至18中任一项所述的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物,或其药学上可接受的盐,用于治疗癌症。

26.一种药物组合物,其包含如权利要求1-6或10-18中任一项所述的具有式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐,用于治疗实体瘤。

27.一种药物组合物,其包含如权利要求7至18中任一项所述的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物,或其药学上可接受的盐,用于治疗实体瘤。

28.一种药物组合物,其包含如权利要求1-6或10-18中任一项所述的具有式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐,用于治疗BRD4-敏感的肿瘤类型。

29.如权利要求1-6或10-18中任一项所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用作药物。

30.如权利要求7至18中任一项所述的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐,用作药物。

31.如权利要求1-6或10-18中任一项所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于在疗法中使用。

32.如权利要求7至18中任一项所述的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐,用于在疗法中使用。

33.如权利要求1-6或10-18中任一项所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于在通过疗法治疗人体或动物体的方法中使用。

34.如权利要求7至18中任一项所述的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐,用于在通过疗法治疗人体或动物体的方法中使用。

35.如权利要求1-6或10-18中任一项所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于在温血动物例如人中产生抗增殖作用。

36.如权利要求7至18中任一项所述的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐,用于在温血动物例如人中产生抗增殖作用。

37.如权利要求1-6或10-18中任一项所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于在温血动物例如人中产生蛋白降解作用。

38.如权利要求7至18中任一项所述的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐,用于在温血动物例如人中产生蛋白降解作用。

39.如权利要求1-6或10-18中任一项所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于产生抗增殖作用的药物中的用途(例如,在温血动物例如人中)。

40.如权利要求7至18中任一项所述的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在温血动物例如人中产生抗增殖作用的

药物中的用途。

41.如权利要求7至18中任一项所述的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在温血动物例如人中产生蛋白降解作用的药物中的用途。

42.一种在需要抗增殖作用的温血动物例如人中产生这种作用的方法,该方法包括给所述动物施用有效量的如权利要求1-6或10-18中任一项所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

43.一种在需要抗增殖作用的温血动物例如人中产生这种作用的方法,该方法包括给所述动物施用有效量的如权利要求7至18中任一项所述的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐。

44.一种在需要蛋白降解作用的温血动物例如人中产生这种作用的方法,该方法包括给所述动物施用有效量的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐。

45.如权利要求1-6或10-18中任一项所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用作抑制和/或治疗实体瘤疾病的抗侵袭剂。

46.如权利要求7至18中任一项所述的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐,用作抑制和/或治疗实体瘤疾病的抗侵袭剂。

47.如权利要求1-6或10-18中任一项所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用作抑制和/或治疗实体瘤疾病的抗侵袭剂的药物中的用途。

48.如权利要求7至18中任一项所述的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐在制备用作抑制和/或治疗实体瘤疾病的抗侵袭剂的药物中的用途。

49.一种通过抑制和/或治疗实体瘤疾病在需要抗侵袭作用的温血动物例如人中产生这种作用的方法,该方法包括给所述动物施用有效量的如权利要求1-6或10-18中任一项所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

50.一种通过抑制和/或治疗实体瘤疾病在需要抗侵袭作用的温血动物例如人中产生这种作用的方法,该方法包括给所述动物施用有效量的如权利要求7至18中任一项所述的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐。

51.如权利要求1-6或10-18中任一项所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于预防或治疗癌症。

52.如权利要求7至18中任一项所述的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐,用于预防或治疗癌症。

53.如权利要求1-6或10-18中任一项所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗癌症的药物中的用途。

54.如权利要求7至18中任一项所述的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗癌症的药物中的用途。

55.一种用于预防或治疗需要这种治疗的温血动物例如人的癌症的方法,该方法包括给所述动物施用有效量的如权利要求1-6或10-18中任一项所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

56.一种用于预防或治疗需要这种治疗的温血动物例如人的癌症的方法，该方法包括给所述动物施用有效量的如权利要求7至18中任一项所述的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐。

57.如权利要求1-6或10-18中任一项所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，用于预防或治疗一种或多种实体瘤。

58.如权利要求7至18中任一项所述的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐，用于预防或治疗一种或多种实体瘤。

59.如权利要求1-6或10-18中任一项所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗一种或多种实体瘤的药物中的用途。

60.如权利要求7至18中任一项所述的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗一种或多种实体瘤的药物中的用途。

61.一种用于预防或治疗需要这种治疗的温血动物例如人的一种或多种实体瘤的方法，该方法包括给所述动物施用有效量的如权利要求1-6或10-18中任一项所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

62.一种用于预防或治疗需要这种治疗的温血动物例如人的一种或多种实体瘤的方法，该方法包括给所述动物施用有效量的如权利要求7至18中任一项所述的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐。

63.如权利要求1-6或10-18中任一项所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，用于预防或治疗对BRD4的抑制和/或降解敏感的肿瘤类型。

64.如权利要求1-6或10-18中任一项所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗对BRD4的抑制和/或降解敏感的那些肿瘤类型的药物中的用途。

65.一种用于预防或治疗需要这种治疗的温血动物例如人的对BRD4的抑制和/或降解敏感的那些肿瘤类型的方法，该方法包括给所述动物施用有效量的如权利要求1-6或10-18中任一项所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

66.如权利要求1-6或10-18中任一项所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，用于提供对BRD4的抑制和/或降解作用。

67.如权利要求1-6或10-18中任一项所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于提供对BRD4的抑制和/或降解作用的药物中的用途。

68.一种在需要对BRD4的抑制和/降解作用的温血动物例如人中提供这种作用的方法，该方法包括给所述动物施用有效量的如权利要求1-6或10-18中任一项所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

69.如权利要求1-6或10-18中任一项所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，用于提供对BRD4的选择性抑制和/降解作用。

70.如权利要求1-6或10-18中任一项所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于提供对BRD4的选择性抑制和/或降解作用的药物中的用途。

71.一种在需要对BRD4的选择性抑制和/降解作用的温血动物例如人中提供这种作用的方法，该方法包括施用有效量的如权利要求1-6或10-18中任一项所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

化合物以及它们在治疗癌症中的用途

技术领域

[0001] 本说明书涉及某些E3泛素连接酶结合单元,这些单元可以掺入蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)化合物中,其中此类PROTAC化合物又可用于治疗人的某些病症/疾病,例如癌症。本说明书还涉及包含此类有益的E3泛素连接酶结合配体的PROTAC化合物,并且涉及可用于制备此类PROTAC的中间体化合物。

背景技术

[0002] 传统的小分子药物可逆地(或有时不可逆地)与靶蛋白结合,作为调节给定生物活性的一种手段。相比之下,PROTAC与其靶蛋白结合,但随后导致靶蛋白的降解。实现这种效果后,PROTAC理论上能够与另一种靶蛋白重复这一过程。相应地,与“传统小分子”抑制剂不同,PROTAC驱动的降解机制在理论上可以以亚化学计量的方式运行——这意味着更适度的PROTAC化合物暴露仍然可以达到所需的体内功效水平。在实践中,这可能意味着PROTAC的降解力(DC_{50}和D_{max})可以比仅通过其结合亲和力反映出更好的效果。

[0003] 在简单的层面上,PROTAC分子通常被描述为具有三个部分-(1)能够结合待降解的靶蛋白的部分,(2)能够结合E3泛素连接酶的第二部分,以及最后,将(1)和(2)连接在一起的接头(linker)。

[0004] 在使用中,PROTAC同时结合靶蛋白和E3泛素连接酶,形成三元络合物。E3连接酶然后将E2缀合酶募集到三元络合物,该三元络合物将靶蛋白泛素化。这具有标记靶蛋白以供细胞的蛋白酶体机制降解的作用。然后PROTAC可以与靶蛋白解离,并以催化方式启动该过程的另一个循环。同时,泛素化的靶蛋白被细胞的蛋白酶体机制识别和降解。

[0005] 这种PROTAC介导的方法作为治疗某些疾病的方法可能很有价值,在这些疾病中,对特定身体蛋白的靶向降解可能是有益的,例如在癌症的治疗中。

[0006] 近几十年来,科学家们已经了解哪些蛋白质可能是有希望抑制(或降解)的靶标,作为有效治疗癌症的策略。反过来,这种理解促使科学家开发出此类靶标蛋白的有效“传统小分子”结合剂。近年来,人们认识到可以将这种“传统小分子”结合剂/抑制剂掺入PROTAC分子中,将PROTAC的接头连接到结合剂/抑制剂部分的一部分,其中它不干扰从根本上负责其有效抑制的结合。

[0007] 将“传统小分子抑制剂”结合到PROTAC中,通过上文已经描述的总体PROTAC的特殊作用机制,可以导致抑制和平行降解事件。除了使用“传统小分子抑制剂”作为PROTAC分子的一部分来影响靶标的降解外,还可以将非功能性“小分子结合剂”掺入PROTAC分子中以影响其结合的靶标的降解。

[0008] 无论在PROTAC接头单元的一端使用哪个靶蛋白结合单元(1),PROTAC分子另一端必须始终存在的基本元件是E3泛素连接酶结合单元(2),以便指导标记靶蛋白以进行降解。

[0009] 科学努力已经提供了许多有效的E3泛素连接酶结合单元(2),这些单元已被掺入到PROTAC分子中。但是,与“传统小分子”结合剂和PROTAC一样,始终存在体内“脱靶”活性的问题,在开发安全有效的药物治疗时,避免这种情况很重要。换句话说,一个给定的结合单

元可能对预期的靶标非常有效，但如果它无意中对人体中其他非预期的生物靶标有效，它可能会导致不可接受的毒性、副作用等。

[0010] 因此，开发同样具有适当选择性的强效药物用途分子是一项持续的挑战，即避免体内非预期生物靶标的抑制/结合/降解。目前的研究人员已经注意到，一些已知的E3泛素连接酶结合单元(2)也可以(无意中)充当SALL4和/或Ikaros(IKZF1)等的有效降解剂。据信，除其他外，SALL4和Ikaros(IKZF1)的降解可能会对人产生严重的不良影响，例如发育毒性或骨髓毒性。

[0011] WO 2018144649披露了某些PROTAC化合物结构，并且WO2019140387披露了据说是人小脑蛋白(cereblon)结合剂/配体的化合物。

[0012] 因此，需要开发适合掺入PROTAC的E3连接酶结合单元(2)，它不仅是E3连接酶的有效结合剂，而且具有改进的选择性特征。

[0013] 目前的研究人员还注意到，一些已知的E3泛素结合单元(2)也表现出不利的化学和代谢稳定性水平。

[0014] 因此，作为开发当前和未来用于医学用途(例如癌症)的PROTAC药物治疗的一部分，仍然需要开发E3连接酶结合单元(2)，这些单元具有有益/改进的特性组合，使其更适合作为人类使用的治疗性PROTAC药物的一部分使用，无论哪个靶蛋白结合单元(1)附接在分子的另一端。

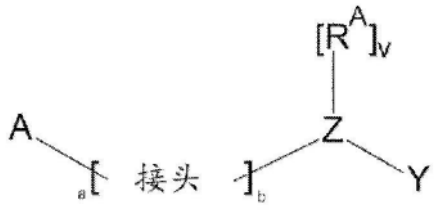
[0015] 在药物发现和开发过程中，目的特性可能涉及选择性特征、吸收/生物利用度、分布、代谢、消除、毒性和副作用特征、稳定性、可制造性等。

发明内容

[0016] 本说明书的化合物至少提供了更有效的E3泛素连接酶结合单元，特别是人小脑蛋白结合单元，适合掺入PROTAC化合物中，以及因此包含它们的PROTAC化合物。本说明书的PROTAC化合物和E3泛素连接酶结合剂还具有出人意料的有益特性组合，例如涉及稳定性(在人微粒体中和在pH 7.4下的水解)和选择性(例如针对SALL4和/或IKZF1-这预计有助于提供更好的体内使用安全性特征)。

[0017] 本说明书涉及上述E3泛素连接酶结合单元和掺入此类E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物(及其药学上可接受的盐)。本说明书还涉及含有此类PROTAC(及其药学上可接受的盐)的药物组合物及其在人体或动物体中的治疗方法中的用途，例如在治疗或预防癌症中的用途。本说明书还涉及参与制备所述PROTAC的方法和中间体化合物(及其盐)。

[0018] 在本说明书的第一方面，提供了一种具有式(I)的化合物：

[0019] 

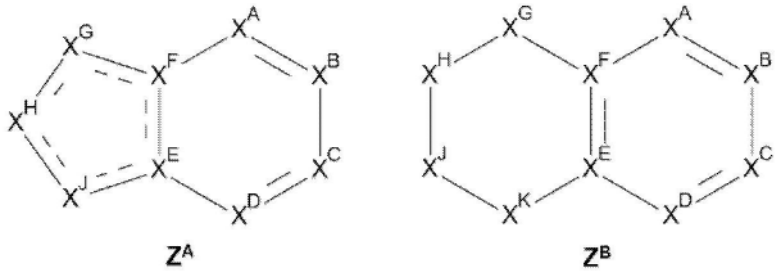
(I)

[0020] 或其药学上可接受的盐，

[0021] 其中：

[0022] A是靶蛋白结合单元；

[0023] Z是Z^A或Z^B：

[0024] 

[0025] 其中：

[0026] ------ 代表共价单键或共价双键；

[0027] X^A、X^B、X^C和X^D中的1个是CY；

[0028] X^A、X^B、X^C、X^D、X^E和X^F中的0、1或2个是N，其中X^E和X^F不同时是N，否则是C；

[0029] 并且当Z是Z^A时：

[0030] X^G、X^H和X^J中的2个独立地选自C和N；以及

[0031] X^G、X^H和X^J中的1个是C、N、S或O；

[0032] 其中X^G、X^H和X^J中的至少一个是N、S或O；以及

[0033] 其中X^G、X^H和X^J中的任何一个C任选地被氧代取代，或者当X^G和X^J两者都是C时，它们都可以任选地被氧代取代；

[0034] 并且当Z是Z^B时

[0035] X^G、X^H、X^J和X^K中的1个是N，否则是C；或可替代地

[0036] X^G和X^K都是N并且X^H和X^J都是C；

[0037] 接头是包含C和H原子以及至少一个杂原子的饱和或者部分或完全不饱和的框架，其中所述框架具有附接端点‘a’和‘b’(并且在该接头的“b”端有两个Z附接点的情况下，“b”可以包括两个附接点“b1”和“b2”)并且‘a’和‘b’之间的最小长度为6至26个原子；其中所述框架可以包括一个或多个直链和/或支链的链和/或环并且任选地在任何一个或多个可用的C原子上被一个或多个F取代；其中所述接头附接：

[0038] 一次至Z：在Z的任何可用的C或N原子上；或

[0039] 两次至Z：在X^H、X^G和X^J(和X^K，当存在时)的任意两个相邻的可用C原子和/或N原子上使得通过在Z的两个相邻原子处该接头的附接形成5至7元环；

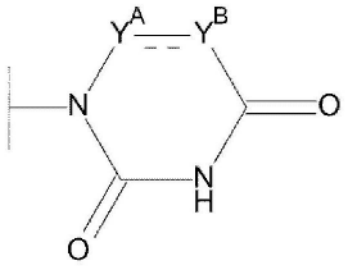
[0040] 每个R^A是Z的任何可用的C或N原子上的取代基-在每种情况下独立地选自任选地被一个或多个R^{A2}取代的R^{A1}；其中当R^A是Z的可用的C原子上的取代基时，R^A进一步选自R^{A2}；

[0041] 每个R^{A1}独立地是C_{1-4}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}烷氧基C_{1-3}烷基、羧基C_{1-3}烷基、C_{5-7}碳环基或4-6元杂环基；

[0042] 每个R^{A2}独立地选自F、Cl、Br、CN、NH_2、C_{1-3}烷基、O(C_{1-3}烷基)、NH(C_{1-3}烷基)和N(C_{1-3}烷基)$_2$；其中所述C_{1-3}烷基任选地被一个或多个F取代；

[0043] v是0、1、2或3；

[0044] Y是：

[0045] 

[0046] 其中：

[0047] Y^A和Y^B一起表示CH-CH或C＝C，其中Y^A和Y^B各自独立地被H、F、CN或Me取代。

[0048] 本说明书还部分地描述了包含具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，以及至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

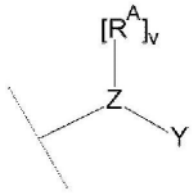
[0049] 本说明书还部分地描述了具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，用于在疗法中使用。

[0050] 本说明书还部分地描述了具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，用于在治疗癌症中使用。

[0051] 本说明书还部分地描述了用于治疗需要这种治疗的温血动物的癌症的方法，该方法包括向该温血动物施用治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0052] 如下文实验部分所示，目前研究人员已经制备了大量有效且选择性的E3泛素连接酶结合剂。他们还了解了这些选择性E3泛素连接酶结合剂可以在哪里以不干扰其有效的E3泛素连接酶结合的方式连接到PROTAC分子的接头。因此，本研究人员理解，当将E3泛素连接酶结合剂掺入PROTAC分子时，所述PROTAC的接头不应附接在具有式(I)的化合物的Y基团处，但可以适当地附接在具有式(I)的化合物中的杂环Z基团上的一定范围的位置处。

[0053] 在本说明书的另一个方面，提供了含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物：

[0054] 

(Ia)

[0055] 或其药学上可接受的盐，其中Z、Y、R^A和v可以分别取这里为这些整数中的每一个定义的任何值。

[0056] 在本说明书的另一方面，提供了如本文所述的具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元，其用于在PROTAC化合物中使用。

[0057] 因此，提供了如本文所述的具有式(Ia)的单元，其用于在PROTAC化合物(或其药学上可接受的盐)中使用。

[0058] 因此，如本文所述，提供了具有式(Ia)的单元，其用于掺入PROTAC化合物(或其药学上可接受的盐)中。

[0059] 因此，如本文所述，提供了具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元，其包含在PROTAC化合物(或其药学上可接受的盐)中。

具体实施方式

[0060] 本披露内容的许多实施例在整个说明书中详细描述，并且对于本领域有技术的读者而言将是明显的。

[0061] 当本文所述的具有式(I)的化合物或PROTAC化合物含有碱性官能团(例如胺)时，所述化合物的药学上可接受的盐可以例如是酸加成盐。可以使用无机酸或有机酸形成酸加成盐。当所述化合物含有酸性官能团(例如羧酸)时，所述化合物的药学上可接受的盐可以例如是碱加成盐。可以使用无机碱或有机碱形成酸加成盐。“药学上可接受的盐”用于指明该盐适用于人体或动物体。药学上可接受的盐的实例列表可以发现于：Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection and Use[药用盐手册:特性、选择和用途],P.H.Stahl和C.G.Wermuth编辑，魏因海姆/苏黎世:Wiley-VCH/VHCA出版社[Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA],2002。具有式(I)的化合物、或PROTAC化合物的药学上可接受的盐包括此类在将所述化合物施用于人体或动物体后可能在所述人体或动物体内形成的盐。

[0062] 如本文所用，术语“烷基”包括具有指定碳原子数的直链、支链和环状烷基及其组合。因此，C_{1-3}烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基和环丙基；并且C_{1-9}烷基将包括(4-异丙基环己基)甲基。相同的原则适用于术语“烷氧基”。类似地，如本文所用，术语“烷氧基”包括具有指定碳原子数的直链、支链和环状烷氧基。因此，C_{1-3}烷氧基[也可写作“O(C_{1-3}烷基)”]包括甲氧基、乙氧基、n-丙氧基、异丙氧基和环丙氧基。在提及两个烷基的基团中，例如N(C_{1-3}烷基)$_2$，每个烷基可以相同或不同。因此，N(C_{1-3}烷基)$_2$包括例如(甲基)(环丙基)胺。

[0063] 在本说明书中，可以使用本领域技术人员熟悉的化学缩写，包括例如“Me”＝甲基、“Et”＝乙基、“Pr”＝丙基、“Bu”＝丁基和“Ph”＝苯基。

[0064] 在本说明书中，基团例如“A-B-C”，其中B定义为“直接键”等同于“A-C”-即其中A和C通过共价单键彼此直接连接。

[0065] 在使用术语“任选地”时，意指随后的特征可以发生或可以不发生。因此，使用术语“任选地”包括特征存在的情况、以及还有特征不存在的情况。例如，“任选地被一个或多个F取代的甲基”包括-CH_3、-CH_2F、-CHF_2和-CF_3。

[0066] 术语“取代的”是指指定原子或基团上的一个或多个氢被一个或多个指示的取代基取代，前提是带有一个或多个这种取代基的任何一个或多个原子保持其允许的化合价，其中技术人员理解碳、氮和氧的标准化合价分别为4、3和2。因此，“在任何一个或多个可用的C原子上被取代”应理解为是指一个或多个取代基的位置(和/或可能的数量)受到限制，这根据是否有任何剩余的氢原子在可以被所述一个或多个取代基替代的指定原子或基团上。

[0067] 包括在Z^A中的虚线键，“------”，表示键在每种情况下可能是共价单键或共价双键的可能性-根据X^E、X^F、X^G、X^H和X^J中的每个位置处存在的原子(或原子团)。技术人员理解碳、氮和氧的标准化合价如上所述，因此他们能够理解每个虚线键是否应解释为本说明书中的任何给定Z^A基团中的单键或双键。

[0068] 术语“相邻的”或“相邻位置”——例如参考Z的X^G、X^H和X^J是指分子链/环系统中下一个最接近的位置。相应地，在Z的上下文中：X^G和X^H彼此相邻，X^H和X^J也彼此相邻，但X^G不与X^J相邻。

[0069] 术语“饱和的”是指指定框架或基团的原子仅通过共价单键连接。相应地，术语“不

饱和的”是指指定框架或基团包含共价双键和/或共价三键。在允许/存在氮和氧杂原子的情况下，可以存在于部分或完全不饱和基团或框架内的不饱和分子片段的实例是C＝C、C＝N、C＝O、N＝N、C≡C或C≡N，并且在也允许/存在硫杂原子的情况下也可以包括S＝O。

[0070] 应理解，“杂原子”可表示氧、氮或硫原子，除非在给定上下文中进一步明确受到限制。

[0071] 术语“‘a’和‘b’之间的[...]个原子的最小长度”指的是‘a’和‘b’之间的链中最短的原子链。因此，如果链由-$CH_2CH_2CH_2$-组成，链中的原子数为3(氢原子被视为不在链中)。可替代地，如果链由1,3-亚苯基组成，其中绕苯基环的较短路线包含3个C原子，而绕苯基环的长路线包含5个C原子，则此类链的最小长度将计为3个原子。

[0072] 应当理解，附接点‘a’和‘b’各自代表与相关相邻基团/原子的共价单键。

[0073] 应当理解，在本说明书中，“环”可以包括单环、稠合环、螺环和桥环。

[0074] 参考如本文所述的接头，应当理解，支化(如果存在)可以存在于链上(甚至是1个原子长度的链)或环上。技术人员通常会以这种方式解释，但为了避免疑义，应当理解，为形成环而固有地发生的“支化”在本文定义的接头的上下文中不被认为是“支化”。在本说明书的实例中，支化可以涉及一个或多个“＝O”分支。应当理解，所述分支可以出现在接头框架的相同或不同的原子上。例如，可以在硫杂原子上有两个“＝O”分支以在接头框架内形成SO_2基团。还应理解，“支链”(和本文提供的支链定义)是指从‘a’和‘b’(或相关情况下的“b1”和“b2”)之间的原子主链分支出来的支链，导致分子结构中的“死端”。

[0075] 在本说明书中，应当理解，给定基团与一些其他基团的附接点可以由与所述键基本上成直角的键相交的线表示，例如如上文结构Y的左手侧所示。特别是，当“浮动”附接点被指示为Z基团时(无论Z基团被描述为“Z”还是明确显示为双环化学图)，该键可以连接到所述Z基团的任何可用碳或氮原子(除非另有说明)，并且无论所述“浮动键”是否在Z的X^A/X^B/X^C/X^D/X^E/X^F环上或Z的X^E/X^F/X^G/X^H/X^J/(X^K)环上绘制，这都适用。此外，在“浮动”键涉及Z和PROTAC化合物的接头之间的连接的特定情况下(例如，在具有式(I)的化合物中)，所述浮动键本身，或与另一个指定的附接点组合，通过连接点‘b1’和‘b2’以本文所述的方式提供接头和Z之间的双重链接。

[0076] 在本说明书中，当“X^A、X^B、X^C、X^D、X^E和X^F中的0、1或2个是N，其中X^E和X^F不同时是N，否则是C”时-为了满足碳原子的标准化合价(4)，某些C原子应理解为在必要时隐含地具有氢原子。技术人员将理解，当取代基或接头附接于所述碳时，这样的H原子不能存在于在X^E或X^F处的C上或者在X^A、X^B、X^C或X^D处的C上。

[0077] 在本说明书中，饱和杂环基是指含有碳原子和至少一个杂原子的原子环(包括桥环、螺环、稠合环和单环)，其中该一个或多个杂原子各自独立地选自N、O和S，并且其中环中的每个原子通过共价单键与其相邻原子连接。通常，饱和杂环基将具有至少两个碳原子，将存在于所述基团中的每个杂原子隔开以确保用于药物环境的合适水平的化学稳定性。当提及“含氮饱和杂环基”时，这需要存在至少一个氮杂原子，但不限制一个或多个非氮杂原子(即S、O)另外存在的可能性。当提及具有指定数量的环原子的环状基团(例如杂环基)时，这包括构成环的原子(包括桥接环的桥中涉及的原子，以及稠合环或螺环的所有原子)但不包括任何氢原子或附接至环原子上的其他取代基原子。因此，例如，作为1,4-哌嗪-1,4-二基的环基具有6个环原子(4C和2N)。

[0078] 在本说明书中，“杂环基”是含有至少一个碳原子和至少一个杂原子(选自N、S和O，除非另有说明或上下文另有指示)的环状基团。这种杂环基可以是完全饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的。“4-6元杂环基”是指杂环基内碳原子和杂原子的总数在4到6之间。

[0079] 在本说明书中，亚烷基(例如C_{1-3}亚烷基)是具有两个连接点，由特定数量的碳原子、氢原子和共价单键构成的直链或支链基团。C_1亚烷基为-CH_2-，C_2亚烷基为-CH_2CH_2-或-CH(Me)-。因此，“环亚烷基”是在其结构中包括饱和碳原子环(包括单环、螺环、稠合环和桥环)的亚烷基基团，并且可以完全由所述环构成，或者可以包括支化环，使得“C_6环亚烷基”可以表示2,2-二甲基环丁-1,3-二基。

[0080] 术语“疗法”旨在具有其正常的含义：处理疾病，以便完全或部分缓解其症状的一种、一些或全部，或以便针对潜在病理进行纠正或补偿。术语“疗法(therapy)”还包括“预防(prophylaxis或prophylactic)”，除非有相反的具体指示。术语“治疗(therapeutic)”和“在治疗上(therapeutically)”应以相应的方式被解释。

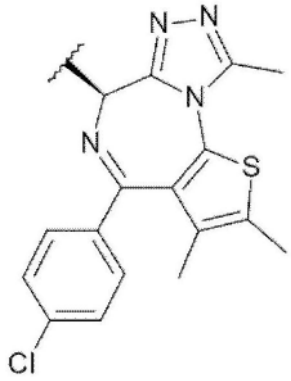
[0081] 术语“预防”旨在具有其正常的含义并且包括防止疾病发展的初级预防和继发性预防，其中该疾病已经发展并且患者被暂时或永久保护对抗疾病的加重或恶化或者对抗与疾病相关的新症状的发展。

[0082] 术语“治疗”(treatment)与“疗法”(therapy)同义地使用。类似地，术语“治疗”(treat)可视为“施加疗法”(applying therapy)，其中“疗法”(therapy)如文中所定义。

[0083] 可变基团的一些值如下。一个、两个或更多这样的值可以与本文的任何其他定义、权利要求、方面或实施例(除非上下文不允许)以任何组合使用以提供说明书的另外的实施例/权利要求。

[0084] 在一个实施例中，A是BRD4结合单元。

[0085] 在一个实施例中，A是具有下式的蛋白质结合单元：

[0086] 

[0087] 在一个实施例中，Z是Z^A。

[0088] 在一个实施例中，Z是Z^B。

[0089] 在一个实施例中，X^A、X^B或X^C是CY。

[0090] 在一个实施例中，X^B、X^C或X^D是CY。

[0091] 在一个实施例中，X^A或X^D是CY。

[0092] 在一个实施例中，X^B或X^C是CY。

[0093] 在一个实施例中，X^A或X^B是CY。

[0094] 在一个实施例中，X^C或X^D是CY。

[0095] 在一个实施例中，X^A是CY。

[0096] 在一个实施例中，X^B是CY。

[0097] 在一个实施例中，X^C是CY。

[0098] 在一个实施例中，X^D是CY。

[0099] 在一个实施例中，Y和接头不附接在Z的相邻位置(例如Z^A或Z^B)。

[0100] 在一个实施例中，X^A、X^B、X^C、X^D、X^E和X^F中的0个或1个是N，否则是C。

[0101] 在一个实施例中，X^A、X^B、X^C、X^D、X^E和X^F中的1个是N，否则是C。

[0102] 在一个实施例中，X^A、X^B、X^C、X^D、X^E和X^F均是C。

[0103] 在一个实施例中，X^A、X^D、X^E和X^F中的0或1个是N并且X^A、X^B、X^C、X^D、X^E和X^F否则是C

[0104] 在一个实施例中，X^A和X^D中的0个或1个是N并且X^A、X^B、X^C、X^D、X^E和X^F否则是C。

[0105] 在一个实施例中，X^D是C或N并且X^A、X^B、X^C、X^E和X^F全部是C。

[0106] 在一个实施例中，X^E和X^F中的0个或1个是N并且X^A、X^B、X^C、X^D、X^E和X^F否则是C。

[0107] 在一个实施例中，当Z是Z^A、X^G是选自N、S、O、CH_2和C(O)。

[0108] 在一个实施例中，当Z是Z^A、X^G、X^H和X^J中的至少一个是N。

[0109] 在一个实施例中，当Z是Z^A时；X^G、X^H和X^J共同地分别选自(N,C,C)、(O,N,C)、(N,C,S)、(N,N,N)、(S,C,C)、(N,N,C)、(N,C,N)、(O,C,C)、(O,C,N)、(C,N,C)和(N,N,C)。

[0110] 在一个实施例中，当Z是Z^B，X^G、X^H、X^J和X^K中的1个是N并且否则是C。

[0111] 在一个实施例中，当Z是Z^A时；X^G是N、X^H是C并且X^J是C。

[0112] 在一个实施例中，当Z是Z^A时；X^G是O、X^H是N并且X^J是C。

[0113] 在一个实施例中，当Z是Z^A时；X^G是N、X^H是C并且X^J是S。

[0114] 在一个实施例中，当Z是Z^A时；X^G是N、X^H是N并且X^J是N。

[0115] 在一个实施例中，当Z是Z^A时；X^G是S、X^H是C并且X^J是C。

[0116] 在一个实施例中，当Z是Z^A时；X^G是N、X^H是N并且X^J是C。

[0117] 在一个实施例中，当Z是Z^A时；X^G是N、X^H是C并且X^J是N。

[0118] 在一个实施例中，当Z是Z^A时；X^G是O、X^H是C并且X^J是C。

[0119] 在一个实施例中，当Z是Z^A时；X^G是O、X^H是C并且X^J是N。

[0120] 在一个实施例中，当Z是Z^A时；X^G是C、X^H是N并且X^J是C。

[0121] 在一个实施例中，当Z是Z^A时；X^G是N、X^H是N并且X^J是C。

[0122] 在一个实施例中，当Z是Z^B、X^G是N并且X^H、X^J和X^K全部是C。

[0123] 在一个实施例中，当Z是Z^B、X^H是N并且X^G、X^J和X^K全部是C。

[0124] 在一个实施例中，当Z是Z^B、X^J是N并且X^G、X^H和X^K全部是C。

[0125] 在一个实施例中，当Z是Z^B、X^K是N并且X^G、X^H和X^J全部是C。

[0126] 在一个实施例中，当Z是Z^A时；(X^G-X^H-X^J)基团一起选自(N-C=C)、(N-C-C)、(N=C-C)、(O-N=C)、(N=C-S)、(N-N=N)、(S-C=C)、(N-N=C)、(N-C=N)、(O-C=C)、(O-C=N)、(O-C-N)、(C-N-C)和(N-N-C)。

[0127] 在一个实施例中，当Z是Z^A时；X^G、X^H和X^J共同地是N-C=C。

[0128] 在一个实施例中，当Z是Z^A时；X^G、X^H和X^J共同地是N-C-C。

[0129] 在一个实施例中，当Z是Z^A时；X^G、X^H和X^J共同地是N=C-C。

[0130] 在一个实施例中，当Z是Z^A时；X^G、X^H和X^J共同地是O-N=C。

[0131] 在一个实施例中，当Z是Z^A时；X^G、X^H和X^J共同地是N=C-S。

[0132] 在一个实施例中，当Z是Z^A时；X^G、X^H和X^J共同地是N-N＝N。

[0133] 在一个实施例中，当Z是Z^A时；X^G、X^H和X^J共同地是S-C＝C。

[0134] 在一个实施例中，当Z是Z^A时；X^G、X^H和X^J共同地是N-N＝C。

[0135] 在一个实施例中，当Z是Z^A时；X^G、X^H和X^J共同地是N-C＝N。

[0136] 在一个实施例中，当Z是Z^A时；X^G、X^H和X^J共同地是O-C＝C。

[0137] 在一个实施例中，当Z是Z^A时；X^G、X^H和X^J共同地是O-C＝N。

[0138] 在一个实施例中，当Z是Z^A时；X^G、X^H和X^J共同地是O-C-N。

[0139] 在一个实施例中，当Z是Z^A时；X^G、X^H和X^J共同地是C-N-C。

[0140] 在一个实施例中，当Z是Z^A时；X^G、X^H和X^J共同地是N-N-C。

[0141] 在一个实施例中，Z选自吲哚、苯并异噁唑、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶、苯并噻唑、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶、吲哚啉、苯并三唑、吲唑、苯并噻吩、2H-吲唑、苯并咪唑、苯并呋喃、苯并噁唑、3H-1,3-苯并噁唑-2-酮、吡唑并[1,5-a]吡啶、异吲哚啉-1-酮、咪唑并[1,2-a]吡啶、异吲哚啉、异噁唑[4,5-b]吡啶、呋喃[3,2-b]吡啶、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、1,2,3,4-四氢喹啉和1,2,3,4-四氢异喹啉。

[0142] 在一个实施例中，Z^A选自吲哚、苯并异噁唑、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶、苯并噻唑、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶、吲哚啉、苯并三唑、吲唑、苯并噻吩、2H-吲唑、苯并咪唑、苯并呋喃、苯并噁唑、3H-1,3-苯并噁唑-2-酮、吡唑并[1,5-a]吡啶、异吲哚啉-1-酮、咪唑并[1,2-a]吡啶、异吲哚啉、异噁唑[4,5-b]吡啶、呋喃[3,2-b]吡啶、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶。

[0143] 本领域技术人员认识到，虽然为了清楚和简单起见，上文和下文提到的Z和Z^A的值被表示为中性杂环名称，但它们实际上是基团。因此，它们将具有与Y基团的附接(如本文所定义)，与一个或多个R^A基团的潜在附接，并且在式(I)和式(Ia)的情况下例如-也会有一个或两个至接头的附接。

[0144] 在一个实施例中，Z^A是吲哚。

[0145] 在一个实施例中，Z^A是苯并异噁唑。

[0146] 在一个实施例中，Z^A是1H-吡咯并[2,3-c]吡啶。

[0147] 在一个实施例中，Z^A是苯并噻唑。

[0148] 在一个实施例中，Z^A是1H-吡咯并[3,2-b]吡啶。

[0149] 在一个实施例中，Z^A是吲哚啉。

[0150] 在一个实施例中，Z^A是苯并三唑。

[0151] 在一个实施例中，Z^A是吲唑。

[0152] 在一个实施例中，Z^A是苯并噻吩。

[0153] 在一个实施例中，Z^A是2H-吲唑。

[0154] 在一个实施例中，Z^A是苯并咪唑。

[0155] 在一个实施例中，Z^A是苯并呋喃。

[0156] 在一个实施例中，Z^A是苯并噁唑。

[0157] 在一个实施例中，Z^A是3H-1,3-苯并噁唑-2-酮。

[0158] 在一个实施例中，Z^A是吡唑并[1,5-a]吡啶。

[0159] 在一个实施例中，Z^A是异吲哚啉-1-酮。

[0160] 在一个实施例中，Z^A是咪唑并[1,2-a]吡啶。

[0161] 在一个实施例中，Z^A是异吲哚啉。

[0162] 在一个实施例中，Z^A是异噁唑并[4,5-b]吡啶。

[0163] 在一个实施例中，Z^A是呋喃并[3,2-b]吡啶。

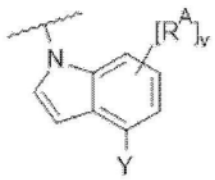
[0164] 在一个实施例中，Z^A是1H-吡咯并[2,3-b]吡啶。

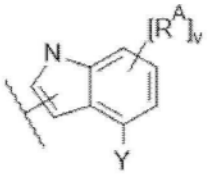
[0165] 在一个实施例中，Z^B选自1,2,3,4-四氢喹啉和1,2,3,4-四氢异喹啉。

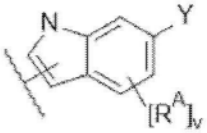
[0166] 在一个实施例中，Z^B是1,2,3,4-四氢喹啉。

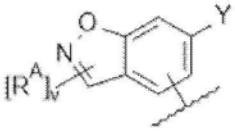
[0167] 在一个实施例中，Z^B是1,2,3,4-四氢异喹啉。

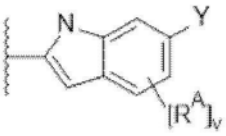
[0168] 在一个实施例中，具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元[或具有式(I)的化合物中的Z、Y、R^A和v共同]选自下式1至54中的任意一个或多个：

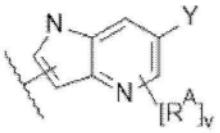

1

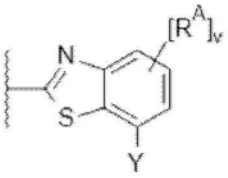

2

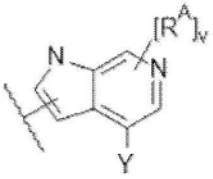

3

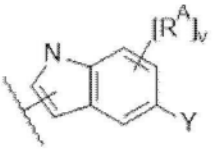

4

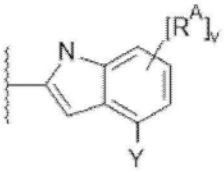

5

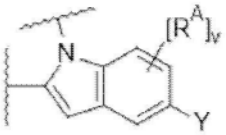

6

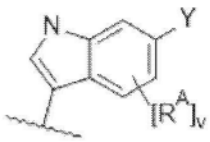

7


8

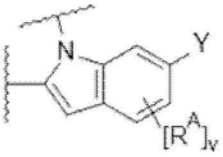

9

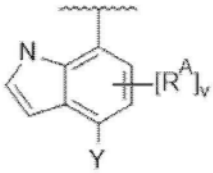

10

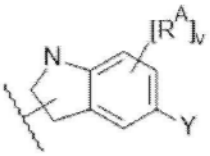

11

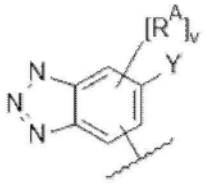

12

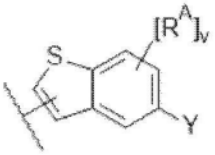
[0169]

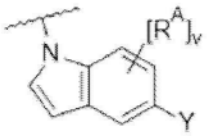

13

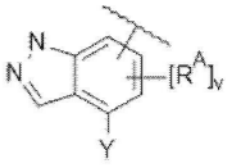

14

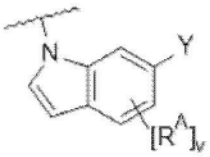

15

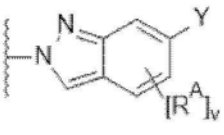

16

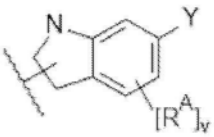

17

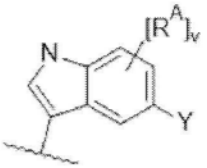

18

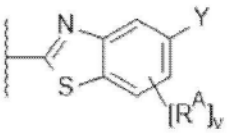

19

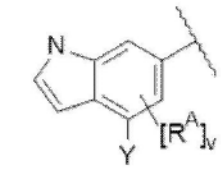

20


21

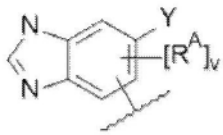

22


23

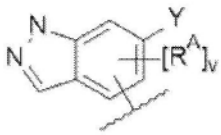

24



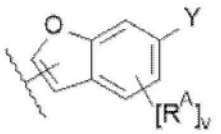
25



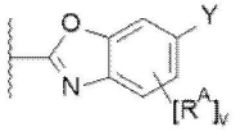
26



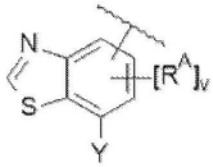
27



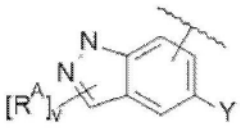
28



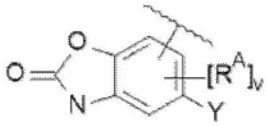
29



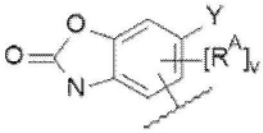
30



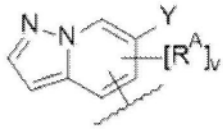
31



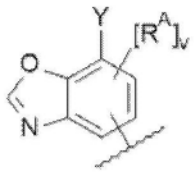
32



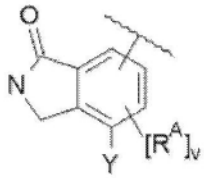
33



34

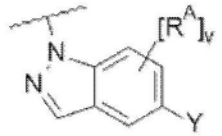


35

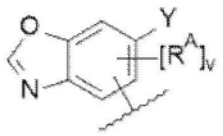


36

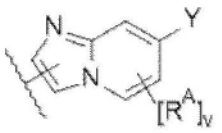
[0170]



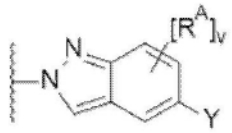
37



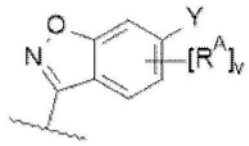
38



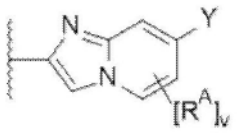
39



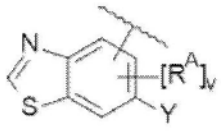
40



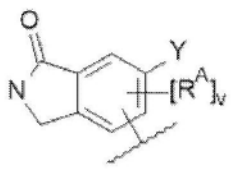
41



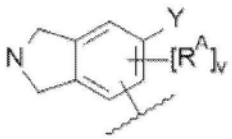
42



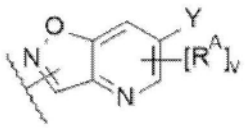
43



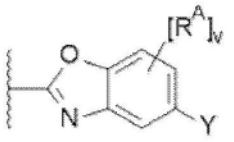
44



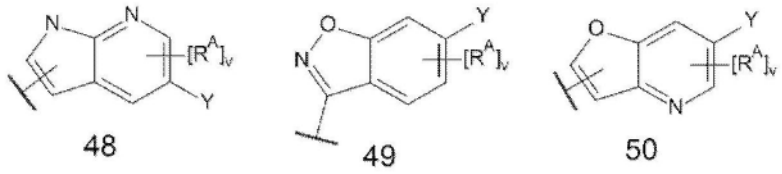
45



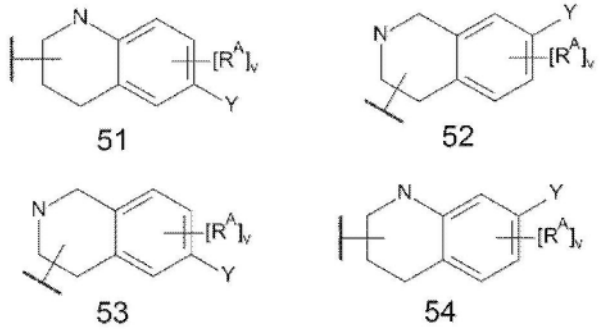
46



47



[0171]



[0172] [其中在上述式1-54中的每一个上不涉及$[R^A]_v$的浮动键可以在双环杂环Z的任何可用C或可用N上附接一次,或者在双环杂环Z的任何两个相邻的和可用C和/或N原子上附接两次]。

[0173] 在一个实施例中,v是0、1或2。

[0174] 在一个实施例中,v是0或1。

[0175] 在一个实施例中,v是0。

[0176] 在一个实施例中,v是1。

[0177] 在一个实施例中,v是2。

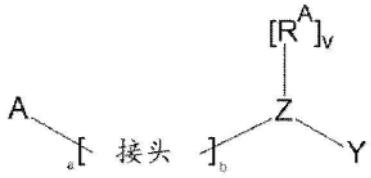
[0178] 在一个实施例中,v是3。

[0179] 在一个实施例中,v是1或2。

[0180] 在一个实施例中,R^A是Z的任何可用的C或N原子上的取代基-在每种情况下独立地选自任选地被一个或多个F取代的C_{1-3}烷基、C_{1-3}烯基、C_{1-3}炔基、C_{1-3}烷氧基C_{1-3}烷基和羧基C_{1-3}烷基;并且当所述R^A为Z的可用C上的取代基时R^A进一步选自F、Cl、Br、CN、NH_2、C_{1-3}烷氧基、NH(C_{1-3}烷基)和N(C_{1-3}烷基)$_2$。

[0181] 因此,在本说明书的一个实施例中,提供了具有式(I)的化合物:

[0182]



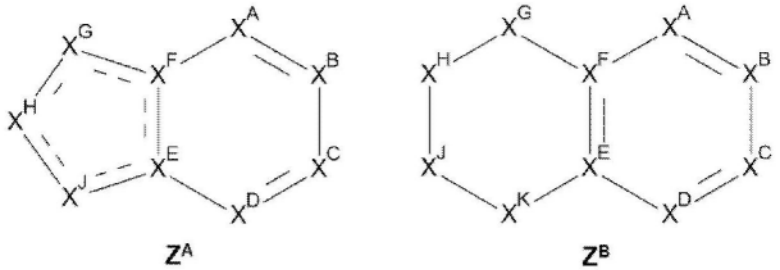
(I)

[0183] 或其药学上可接受的盐,

[0184] 其中:

[0185] A是靶蛋白结合单元;

[0186] Z是Z^A或Z^B:

[0187] 

Z^A Z^B

[0188] 其中：

[0189] ------ 代表共价单键或共价双键；

[0190] X^A、X^B、X^c和X^D中的1个是CY；

[0191] X^A、X^B、X^c、X^D、X^E和X^F中的0、1或2个是N，其中X^E和X^F不同时是N，否则是C；

[0192] 并且当Z是Z^A时：

[0193] X^G、X^H和X^J中的2个独立地选自C和N；以及

[0194] X^G、X^H和X^J中的1个是C、N、S或O；

[0195] 其中X^G、X^H和X^J中的至少一个是N、S或O；以及

[0196] 其中X^G、X^H和X^J中的任何一个C任选地被氧代取代，或者当X^G和X^J两者都是C时，它们都可以任选地被氧代取代；

[0197] 并且当Z是Z^B时

[0198] X^G、X^H、X^J和X^K中的1个是N，否则是C；或可替代地

[0199] X^G和X^K都是N并且X^H和X^J都是C；

[0200] 接头是包含C和H原子以及至少一个杂原子的饱和或者部分或完全不饱和的框架，其中所述框架具有附接端点‘a’和‘b’(并且在该接头的“b”端有两个Z附接点的情况下，“b”可以包括两个附接点“b1”和“b2”)并且‘a’和‘b’之间的最小长度为6至26个原子；其中所述框架可以包括一个或多个直链和/或支链的链和/或环并且任选地在任何一个或多个可用的C原子上被一个或多个F取代；其中所述接头附接：

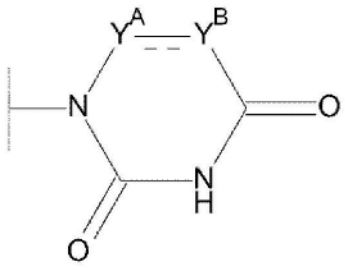
[0201] 一次至Z：在Z的任何可用的C或N原子上；或

[0202] 两次至Z：在X^H、X^G和X^J(和X^K，当存在时)的任意两个相邻的可用C原子和/或N原子上使得通过在Z的两个相邻原子处该接头的附接形成5至7元环；

[0203] 每个R^A是Z的任何可用的C或N原子上的取代基-在每种情况下独立地选自任选地被一个或多个F取代的C_{1-3}烷基、C_{1-3}烯基、C_{1-3}炔基、C_{1-3}烷氧基C_{1-3}烷基和羧基C_{1-3}烷基；并且当所述R^A为Z的可用C上的取代基时R^A进一步选自F、Cl、Br、CN、NH_2、C_{1-3}烷氧基、NH(C_{1-3}烷基)和N(C_{1-3}烷基)$_2$；

[0204] v是0、1、2或3；

[0205] Y是：

[0206] 

[0207] 其中：

[0208] Y^A和Y^B一起表示CH-CH或C＝C，其中YA和YB各自独立地被H、F、CN或Me取代。

[0209] 在一个实施例中，每个R^A是Z的任何可用C或N原子上的取代基-在每种情况下独立地选自C_{1-3}烷基、$N(C_{1-3}烷基)_2$和C_{1-3}烷氧基C_{1-3}烷基并且当所述R^A是Z的可用C上的取代基时R^A进一步选自F、Cl、CN和C_{1-3}烷氧基。

[0210] 在一个实施例中，每个R^A是Z的任何可用C或N原子上的取代基-在每种情况下独立地选自C_{1-3}烷基和C_{1-3}烷氧基C_{1-3}烷基并且当所述R^A是Z的可用C上的取代基时R^A进一步选自F、Cl和C_{1-3}烷氧基。

[0211] 在一个实施例中，每个R^A是Z的任何可用C或N原子上的取代基-在每种情况下独立地选自甲基、二甲基氨基和甲氧基甲基并且当所述R^A是Z的可用C上的取代基时，R^A进一步选自F、Cl、CN和甲氧基。

[0212] 在一个实施例中，每个R^A是Z的任何可用C或N原子上的取代基-在每种情况下独立地选自甲基和甲氧基甲基并且当所述R^A是Z的可用C上的取代基时，R^A进一步选自F、Cl和甲氧基。

[0213] 在一个实施例中，每个R^A是Z的任何可用C或N原子上的取代基-在每种情况下独立地选自C_{1-3}烷基(例如Me)。

[0214] 在一个实施例中，v是0或1，并且当v是1时，R^A是CN。

[0215] 在一个实施例中，v是0或1，并且当v是1时，R^A是$N(C_{1-3}烷基)_2$[例如：二甲基氨基]。

[0216] 在一个实施例中，v是0或1，并且当v是1时，R^A是氯。

[0217] 在一个实施例中，v是0或1，并且当v是1时，R^A是C_{1-4}烷基[例如：甲基]。

[0218] 在一个实施例中，v是0或1，并且当v是1时，R^A是C_{1-3}烷氧基[例如：甲氧基]。

[0219] 在一个实施例中，v是0或1，并且当v是1时，R^A是氟。

[0220] 在一个实施例中，v是0或1，并且当v是1时，R^A是C_{1-3}烷氧基C_{1-3}烷基[例如：甲氧基甲基]。

[0221] 在一个实施例中，v是0、1或2，并且当v是1或2时，该/一个R^A是氟。

[0222] 在一个实施例中，v是0、1或2，并且当v是1或2时，该/一个R^A是C_{1-4}烷基(例如：甲基]。

[0223] 在一个实施例中，Y^A和Y^B一起表示CH-CH，其中Y^A和Y^B各自独立地被H、F、CN或Me取代。

[0224] 在一个实施例中，Y^A和Y^B一起表示C＝C，其中Y^A和Y^B各自独立地被H、F、CN或Me取代。

[0225] 在一个实施例中，Y^A和Y^B均被H取代。

[0226] 在一个实施例中，Y^A被H取代并且Y^B被H、F或Me取代。

[0227] 在一个实施例中，Y选自6-氟-2,4-二氧代六氢嘧啶-1-基、6-氟-2,4-二氧代-嘧啶-1-基、2,4-二氧代嘧啶-1-基、6-甲基-2,4-二氧代-嘧啶-1-基和2,6-二氧代六氢嘧啶-1-基。

[0228] 在一个实施例中，Y是6-氟-2,4-二氧代六氢嘧啶-1-基。

[0229] 在一个实施例中，Y是6-氟-2,4-二氧代-嘧啶-1-基。

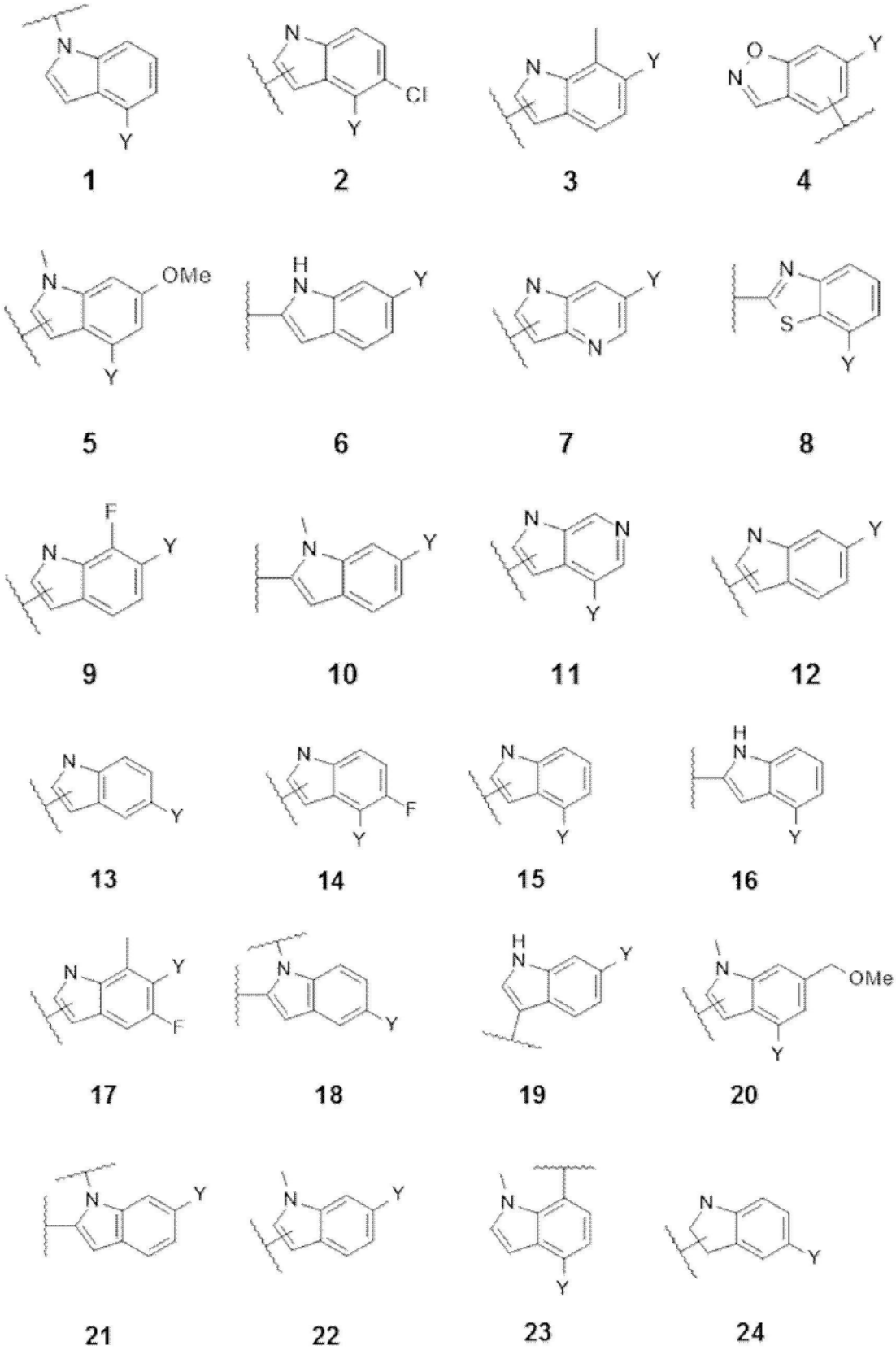
[0230] 在一个实施例中，Y是2,4-二氧代嘧啶-1-基。

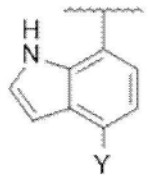
[0231] 在一个实施例中，Y是6-甲基-2,4-二氧代-嘧啶-1-基。

[0232] 在一个实施例中，Y是2,6-二氧代六氢嘧啶-1-基。

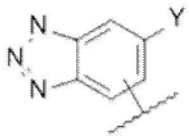
[0233] 在一个实施例中，每个具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元[或具有式(I)的化合物中的Z、Y、R^A和v共同]选自下式1至107中的任意一个或多个：

[0234]

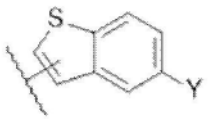




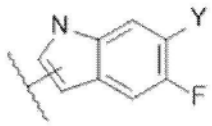
25



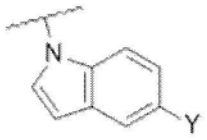
26



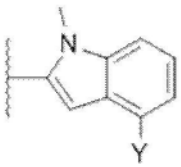
27



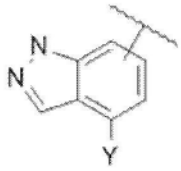
28



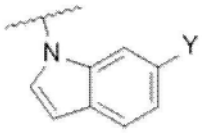
29



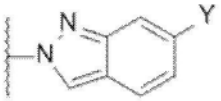
30



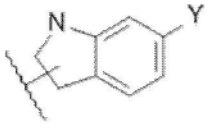
31



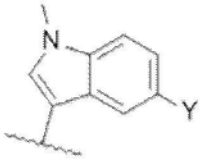
32



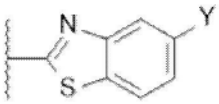
33



34

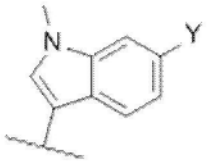


35

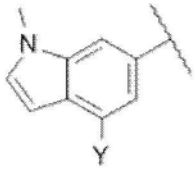


36

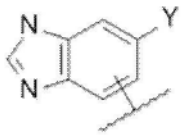
[0235]



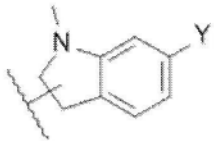
37



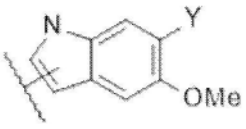
38



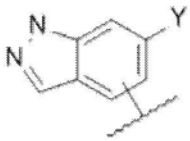
39



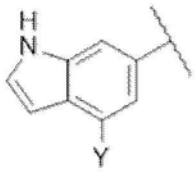
40



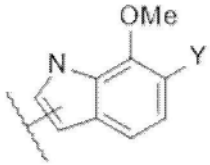
41



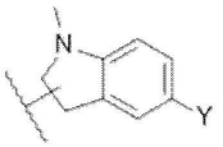
42



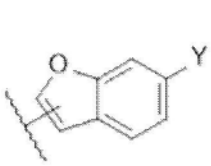
43



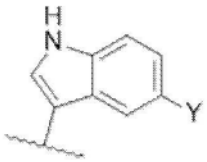
44



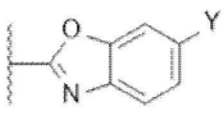
45



46

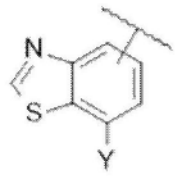


47

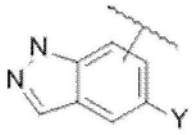


48

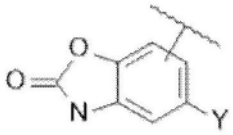
[0236]



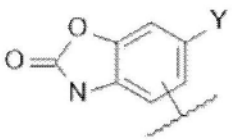
49



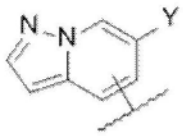
50



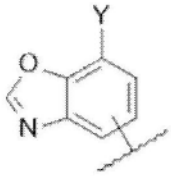
51



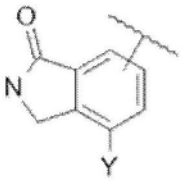
52



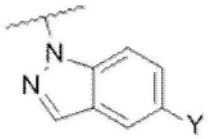
53



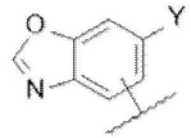
54



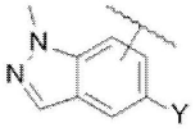
55



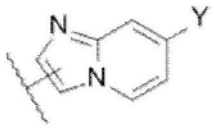
56



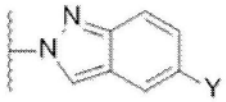
57



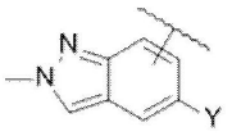
58



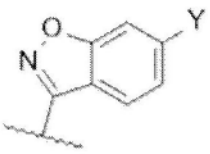
59



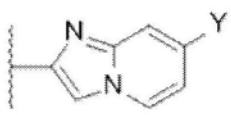
60



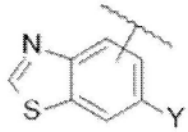
61



62

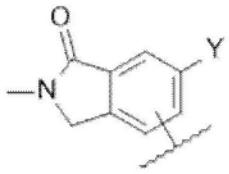


63

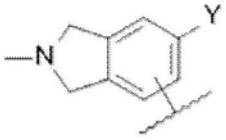


64

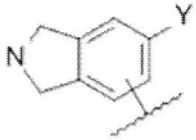
[0237]



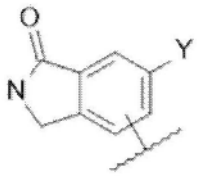
65



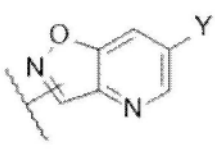
66



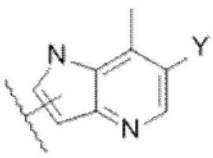
67



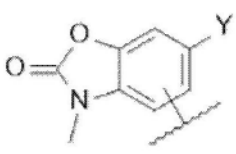
68



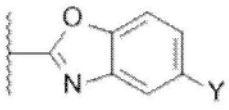
69



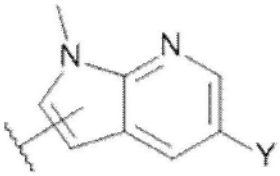
70



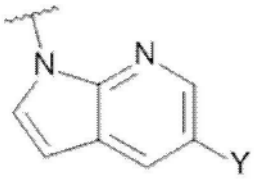
71



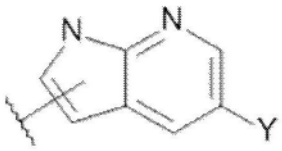
72



73

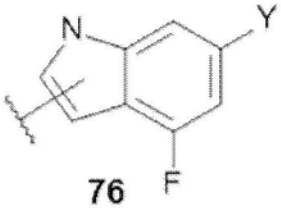


74

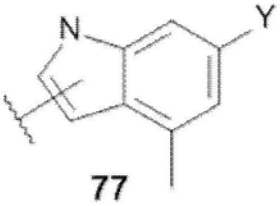


75

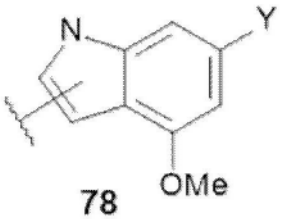
[0238]



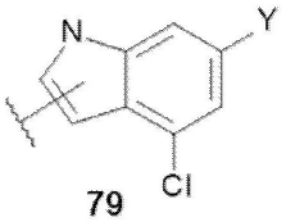
76



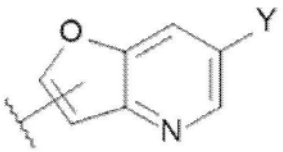
77



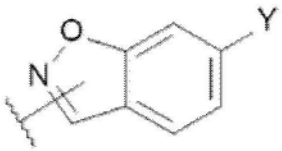
78



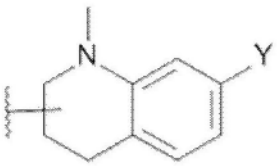
79



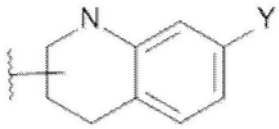
80



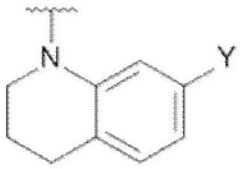
81



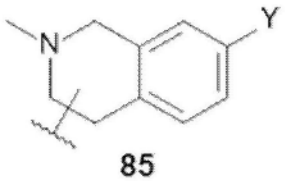
82



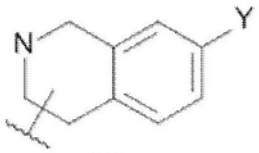
83



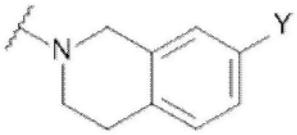
84



85

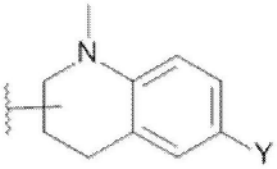


86

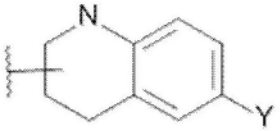


87

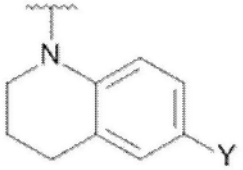
[0239]



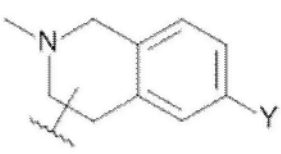
88



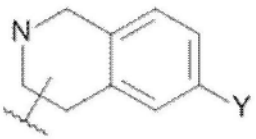
89



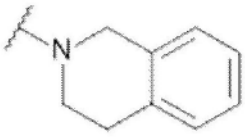
90



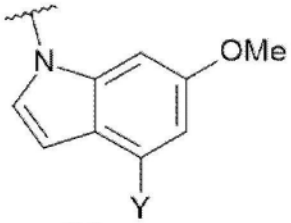
91



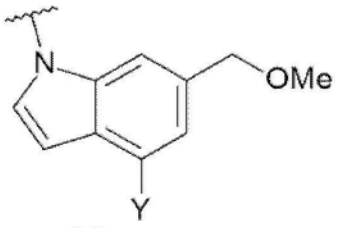
92



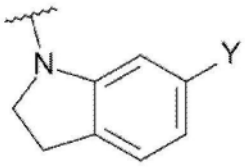
93



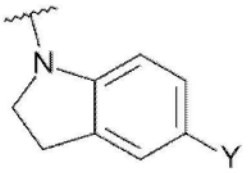
94



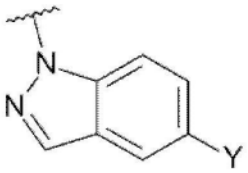
95



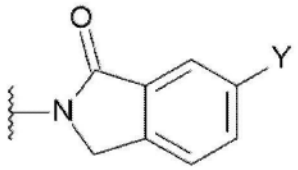
96



97

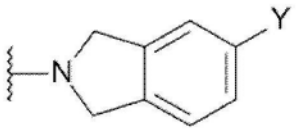


98

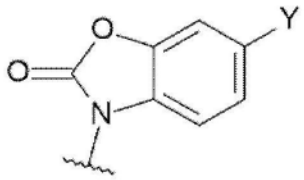


99

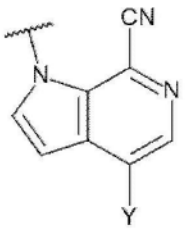
[0240]



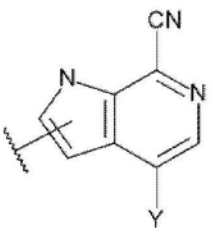
100



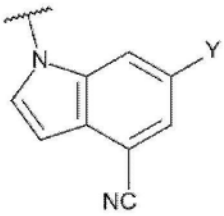
101



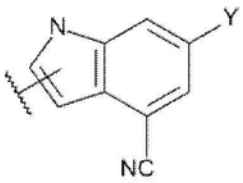
102



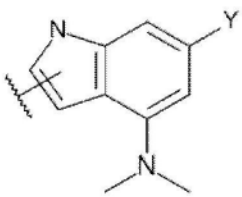
103



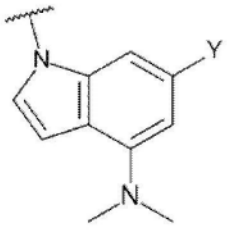
104



105



106



107

[0241] [其中在上述式1至107中的每一个上的浮动键可以代表在双环杂环Z的任何可用C或可用N上的单附接点,或者可以代表通过双环杂环Z的任何两个相邻且可用C和/或N原子的双重附接]。

[0242] 在一个实施例中,接头仅与Z附接一次。

[0243] 在一个实施例中,该接头的框架是饱和或部分不饱和的框架。

[0244] 在一个实施例中,该接头的框架包含C和H原子以及至少两个杂原子。

[0245] 在一个实施例中,该接头的框架包含C和H原子以及至少一个N杂原子。

[0246] 在一个实施例中,该接头的框架包含C和H原子以及至少两个选自N和O的杂原子。

[0247] 在一个实施例中,该接头的框架包含C和H原子以及至少四个杂原子。

[0248] 在一个实施例中,该接头的框架包含C和H原子以及至少四个选自N和O的杂原子。

[0249] 在一个实施例中,该接头的框架包含C和H原子以及至少两个N杂原子和至少两个O杂原子。

[0250] 在一个实施例中,该接头的框架包括1到10个杂原子。

[0251] 在一个实施例中,该接头的框架包括2到10个杂原子。

[0252] 在一个实施例中,该接头的框架包括4到10个杂原子。

[0253] 在一个实施例中,包含在接头的框架中的杂原子仅选自N和O。

[0254] 在一个实施例中,该接头的“a”和“b”之间的最小长度为8至26个原子。

[0255] 在一个实施例中,接头框架中C和杂原子的总数是8至30。

[0256] 在一个实施例中,接头框架中C和杂原子的总数是10至28。

[0257] 在一个实施例中,接头是包含C和H原子以及至少一个杂原子的饱和或者部分或完全不饱和的框架,其中所述框架具有附接端点‘a’和‘b’(并且在该接头的“b”端有两个Z附接点的情况下,“b”可以包括两个附接点“b1”和“b2”)并且‘a’和‘b’之间的最小长度为6至26个原子;其中所述框架可以由以下组成:一个或多个直链和/或支链的链和/或环并且任选地在任何一个或多个可用的C原子上被一个或多个F取代;其中所述接头附接:

[0258] 一次至Z:在Z的任何可用的C或N原子上;或

[0259] 两次至Z:在X^H、X^G和X^J(和X^K,当存在时)的任意两个相邻的可用C原子和/或N原子上使得通过在Z的两个相邻原子处该接头的附接形成5至7元环;

[0260] 在一个实施例中,该接头的框架可以包括一个或多个任选地在任何一个或多个可用的C原子上被一个或多个F取代的直链和/或支链的链和/或环(或由其组成)(其中分支的总数是0至5)。

[0261] 在一个实施例中,该接头的框架可以包括一个或多个任选地在任何一个或多个可用的C原子上被一个或多个F取代的直链和/或支链的链和/或环(或由其组成)(其中分支的总数是0至3)。

[0262] 在一个实施例中,该接头的框架可以包括一个或多个任选地在任何一个或多个可用的C原子上被一个或多个F取代的直链和/或支链的链和/或环(或由其组成)(其中分支的总数是0至2)。

[0263] 在一个实施例中,分支的总数是2。

[0264] 在一个实施例中,分支总数是2并且每个分支由=O组成。

[0265] 在一个实施例中,接头的框架中的任何/每个分支具有1至5个C和/或杂原子。

[0266] 在一个实施例中,接头的框架中的任何/每个分支具有1至3个C和/或杂原子。

[0267] 在一个实施例中,接头的框架中的任何/每个分支具有1个C和/或杂原子。

[0268] 在一个实施例中,该接头的框架的一个或多个分支(如果存在)中的C和/或杂原子的总数是1至5。

[0269] 在一个实施例中,接头的框架的一个或多个分支(如果存在)中的C和/或杂原子的总数是1至3。

[0270] 在一个实施例中,接头的框架的分支(如果存在)中的C和/或杂原子总数是1。

[0271] 在一个实施例中，存在于接头的一个或多个分支中的任何/每个杂原子是O原子。

[0272] 在一个实施例中，接头的框架任选地在任何可用的C原子上被1或2个F取代。

[0273] 在一个实施例中，接头的框架任选地在任何可用的C原子上被1个F取代。

[0274] 在一个实施例中，该接头的框架未被任何F取代。

[0275] 在一个实施例中，接头是包含C和H原子以及至少一个杂原子的饱和的框架，其中所述框架具有附接端点‘a’和‘b’；以及

[0276] “a”和“b”之间的最小长度为8至24个原子；

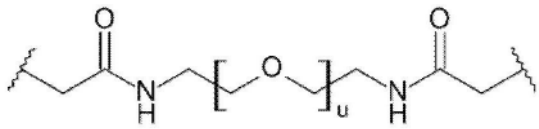
[0277] 其中接头框架中C和杂原子的总数是10至26；

[0278] 其中所述框架包含一个或多个直链和/或支链和/或环(其中分支总数为0至2)；

[0279] 其中接头框架中的任何分支具有1个C和/或杂原子；

[0280] 其中所述接头附接到Z一次：在Z的任何可用的C或N原子上。

[0281] 在一个实施例中，接头选自：

[0282] 

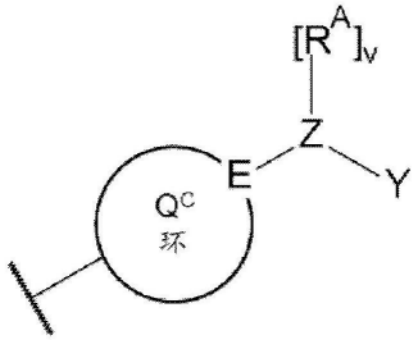
[0283] 其中u是0至6。

[0284] 在一个实施例中，u是0。

[0285] 在一个实施例中，u是2。

[0286] 在一个实施例中，u是6。

[0287] 在本说明书的一个方面，提供了一种包含具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐，其中所述PROTAC化合物包含具有式(Ib)的单元：

[0288] 

(Ib)

[0289] 其中：

[0290] Q^C环是4-11元饱和杂环基团；

[0291] E连接到Z的可用C或可用N原子，其中

[0292] 当E连接到Z的可用C原子时，E是C或N，并且

[0293] 当E连接到Z的可用N原子时，E是C；

[0294] 并且其中Z、Y、R^A和v可以分别取这里为这些整数中的每一个描述的任何值。

[0295] 在一个实施例中E是N并且连接到Z的可用C。

[0296] 在一个实施例中，E是C并且连接到Z的可用C或N。

[0297] 在一个实施例中，E是C并且连接到Z的可用N。

[0298] 在一个实施例中,E是C并且连接到Z的可用C。

[0299] 在一个实施例中,Q^C环是6元饱和杂环基团。

[0300] 在一个实施例中,Q^C环是哌嗪或哌啶。

[0301] 在一个实施例中,Q^C环是1,4-哌嗪-1,4-二基或哌啶-1,4-二基。

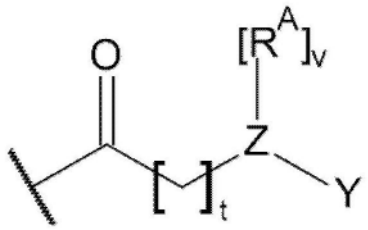
[0302] 在一个实施例中,Q^C环是哌嗪。

[0303] 在一个实施例中,E是N并且连接到Z的可用C并且Q^C环是哌嗪。

[0304] 在一个实施例中,Q^C环是哌啶。

[0305] 在一个实施例中,E是C并且Q^C环是哌啶。

[0306] 在本说明书的一个方面,提供了一种包含具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐,其中所述PROTAC化合物包含具有式(Ic)的单元:

[0307] 

(Ic)

[0308] 其中:

[0309] t是1或2,并且Z、Y、R^A和v可以分别取这里为这些整数中的每一个描述的任何值。

[0310] 在一个实施例中,t是1。

[0311] 在一个实施例中,t是2。

[0312] 在另外的实施例中,提供了一种或多种化合物或其药学上可接受的盐,其中所述一种或多种化合物选自下文所列“实例”中的一种或多种。应当理解,实例涉及标题化合物名称,并且不受制备方法的任何方式限制,也不受给定化合物是否以盐形式而不是中性分子形式分离的限制。

[0313] 具有式(I)的化合物和含有具有式(Ia)的结合单元的PROTAC化合物可以具有一个或多个手性中心,并且将认识到的是此类化合物可以在存在或不存在所述化合物的一种或多种其他可能的对映异构体和/或非对映异构体的情况下制备、分离和/或提供,或者此类异构体可以以任何相对比例提供。富含对映体的/对映体纯的和/或富含非对映体的/非对映体纯的化合物的制备可以通过本领域熟知的有机化学标准技术进行,例如通过从富含对映体的或对映体纯的起始材料合成,和/或在合成过程中通过使用适当的富含对映体的或对映体纯的催化剂,和/或通过拆分外消旋的或部分富含的立体异构体混合物(例如通过手性色谱法)进行。

[0314] 用于在药学背景下使用,可能优选的是在不存在大量其他立体异构体形式的情况下提供此类化合物(或其药学上可接受的盐)。

[0315] 相应地,在一个实施例中,提供了一种组合物,其包含具有式(I)的化合物[或含有具有式(Ia)的单元的PROTAC化合物]、或其药学上可接受的盐,任选地和具有式(I)的化合物[或含有具有式(Ia)的单元的PROTAC化合物]的一种或多种其他立体异构体形式、或其药学上可接受的盐,其中该具有式(I)的化合物[或含有具有式(Ia)的单元的PROTAC化合物]、

或其药学上可接受的盐以非对映异构体过量(%de)≥90%存在于该组合物中。

[0316] 在另一个实施例中,上述组合物中的%de是≥95%。

[0317] 在另一个实施例中,上述组合物中的%de是≥98%。

[0318] 在另一个实施例中,上述组合物中的%de是≥99%。

[0319] 在另一个实施例中,提供了一种组合物,其包含具有式(I)的化合物[或含有具有式(Ia)的单元的PROTAC化合物]、或其药学上可接受的盐,任选地和具有式(I)的化合物[或含有具有式(Ia)的单元的PROTAC化合物]的一种或多种其他立体异构体形式、或其药学上可接受的盐,其中该具有式(I)的化合物[或含有具有式(Ia)的单元的PROTAC化合物]、或其药学上可接受的盐以对映异构体过量(%ee)≥90%存在于该组合物中。

[0320] 在另一个实施例中,上述组合物中的%ee是≥95%。

[0321] 在另一个实施例中,上述组合物中的%ee是≥98%。

[0322] 在另一个实施例中,上述组合物中的%ee是≥99%。

[0323] 在另一个实施例中,提供了一种组合物,其包含具有式(I)的化合物[或含有具有式(Ia)的单元的PROTAC化合物]、或其药学上可接受的盐,任选地和具有式(I)的化合物[或含有具有式(Ia)的单元的PROTAC化合物]的一种或多种其他立体异构体形式、或其药学上可接受的盐,其中该具有式(I)的化合物[或含有具有式(Ia)的单元的PROTAC化合物]、或其药学上可接受的盐以对映异构体过量(%ee)≥90%和非对映异构体过量(%de)≥90%存在于该组合物中。

[0324] 在上述组合物的另外的实施例中,%ee和%de可以采用如以下列出的值的任何组合:

[0325] • %ee是≤5%且%de是≥80%。

[0326] • %ee是≤5%且%de是≥90%。

[0327] • %ee是≤5%且%de是≥95%。

[0328] • %ee是≤5%且%de是≥98%。

[0329] • %ee是≤95%且%de是≥95%。

[0330] • %ee是≤98%且%de是≥98%。

[0331] • %ee是≤99%且%de是≥99%。

[0332] 在另一个实施例中,提供了一种药物组合物,其包含具有式(I)的化合物[或含有具有式(Ia)的单元的PROTAC化合物]、或其药学上可接受的盐,与药学上可接受的赋形剂的组合。

[0333] 在一个实施例中,提供了一种药物组合物,其包含具有式(I)的化合物[或含有具有式(Ia)的单元的PROTAC化合物]、或其药学上可接受的盐,与药学上可接受的赋形剂的组合,任选地进一步包含具有式(I)的化合物[或含有具有式(Ia)的单元的PROTAC化合物]的一种或多种其他立体异构体形式、或其药学上可接受的盐,其中该具有式(I)的化合物[或含有具有式(Ia)的单元的PROTAC化合物]、或其药学上可接受的盐以对映异构体过量(%ee)≥90%存在于该组合物中。

[0334] 在另一个实施例中,上述组合物中的%ee是≥95%。

[0335] 在另一个实施例中,上述组合物中的%ee是≥98%。

[0336] 在另一个实施例中,上述组合物中的%ee是≥99%。

[0337] 在一个实施例中，提供了一种药物组合物，其包含具有式(I)的化合物[或含有具有式(Ia)的单元的PROTAC化合物]、或其药学上可接受的盐，与药学上可接受的赋形剂的组合，任选地进一步包含具有式(I)的化合物[或含有具有式(Ia)的单元的PROTAC化合物]的一种或多种其他立体异构体形式、或其药学上可接受的盐，其中该具有式(I)的化合物[或含有具有式(Ia)的单元的PROTAC化合物]、或其药学上可接受的盐以非对映异构体过量(%de)≥90％存在于该组合物中。

[0338] 在另一个实施例中，上述组合物中的％de是≥95％。

[0339] 在另一个实施例中，上述组合物中的％de是≥98％。

[0340] 在另一个实施例中，上述组合物中的％de是≥99％。

[0341] 在一个实施例中，提供了一种药物组合物，其包含具有式(I)的化合物[或含有具有式(Ia)的单元的PROTAC化合物]、或其药学上可接受的盐，与药学上可接受的赋形剂的组合，任选地进一步包含具有式(I)的化合物[或含有具有式(Ia)的单元的PROTAC化合物]的一种或多种其他立体异构体形式、或其药学上可接受的盐，其中该具有式(I)的化合物[或含有具有式(Ia)的单元的PROTAC化合物]、或其药学上可接受的盐以对映异构体过量(％ee)≥90％和非对映异构体过量(％de)≥90％存在于该组合物中。

[0342] 在上述药物组合物的另外的实施例中，％ee和％de可以采用如以下列出的值的任何组合：

[0343] • ％ee是≥95％且％de是≥95％。

[0344] • ％ee是≥98％且％de是≥98％。

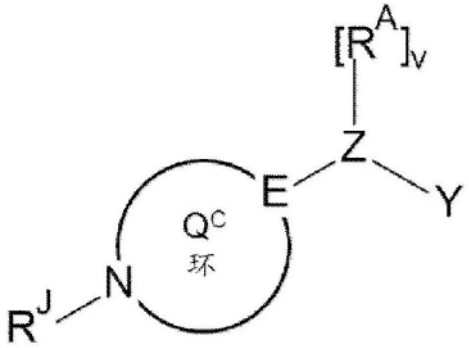
[0345] • ％ee是≥99％且％de是≥99％。

[0346] 具有式(I)的化合物[或含有具有式(Ia)的单元的PROTAC化合物]及其药学上可接受的盐可以按无定形形式、结晶形式、或半结晶形式制备、使用或提供并且任何给定的具有式(I)的化合物[或含有具有式(Ia)的单元的PROTAC化合物]或其药学上可接受的盐可能能够成为多于一种晶体/多晶形形式，包括水合的(例如半水合物、一水合物、二水合物、三水合物或其他化学计量水合物)和/或溶剂化形式。应当理解的是，本说明书涵盖了任何以及所有具有式(I)的化合物[或含有具有式(Ia)的单元的PROTAC化合物]及其药学上可接受的盐的此类固体形式。

[0347] 在另外的实施例中，提供了具有式(I)的化合物[或含有具有式(Ia)的单元的PROTAC化合物]，该化合物可通过在下文‘实例’部分所描述的方法获得。

[0348] 中间体化合物

[0349] 含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物可以由某些中间化合物制备，其中一些在下文的实验部分中进行了说明。例如，此类PROTAC化合物可以使用具有式(II)的化合物通过烷基化、还原胺化或酰胺偶联反应来制备：

[0350] 

(II)

[0351] 或其盐,其中:

[0352] R^J是H;

[0353] Q^C环是4-11元饱和杂环基团;

[0354] E连接到Z的可用C或可用N原子,其中

[0355] 当E连接到Z的可用C原子时,E是C或N,并且

[0356] 当E连接到Z的可用N原子时,E是C;

[0357] 并且其中Z、Y、R^A和v可以分别取这里为这些整数中的每一个描述的任何值。

[0358] 此类具有式(II)的化合物可以使用本领域技术人员熟知的典型酰胺偶联条件与羧酸偶联。例如,PyBOP或HATU可与非亲核有机碱(如DIPEA)一起在溶剂(如DMF)中于室温下使用。

[0359] 此类具有式(II)的化合物可以替代地经历还原胺化条件以形成本说明书的PROTAC。

[0360] 此类具有式(II)的化合物可以使用R-Hal(例如R-Cl)或使用非卤素离去基团(例如甲磺酸盐)进行烷基化。这种烷基化偶联可以使用本领域技术人员熟知的条件,在合适的溶剂如DMA中使用非亲核碱来进行。

[0361] 所述具有式(II)的化合物(其中R^J是H),进而可通过具有式(II)的化合物(其中R^J是氮保护基团,例如叔丁氧羰基(BOC)保护基团)脱保护制备。这种脱保护可以使用本领域技术人员熟知的酸性条件进行,例如使用下文实验部分中针对这种脱保护举例说明的条件。

[0362] 因此,在本说明书的一方面,提供了如上所示的具有式(II)的化合物或其盐,其中:

[0363] R^J是H或N-保护基团;

[0364] Q^C环是4-11元饱和杂环基团;

[0365] E连接到Z的可用C或可用N原子,其中

[0366] 当E连接到Z的可用C原子时,E是C或N,并且

[0367] 当E连接到Z的可用N原子时,E是C;

[0368] 并且其中Z、Y、R^A和v可以分别取这里为这些整数中的每一个描述的任何值。

[0369] 在一个实施例中,R^J是H或叔丁氧基羰基。

[0370] 在一个实施例中,R^J是H。

[0371] 在一个实施例中，R^J是叔丁氧基羰基。

[0372] 在一个实施例中E是N并且连接到Z的可用C。

[0373] 在一个实施例中，E是C并且连接到Z的可用C或N。

[0374] 在一个实施例中，E是C并且连接到Z的可用N。

[0375] 在一个实施例中，E是C并且连接到Z的可用C。

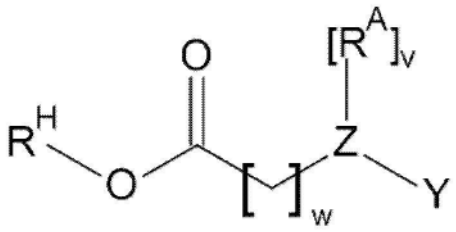
[0376] 在一个实施例中，Q^C环是6元饱和杂环基团。

[0377] 在一个实施例中，Q^C环是哌嗪或哌啶。

[0378] 在一个实施例中，E是N并且连接到Z的可用C并且Q^C环是哌嗪。

[0379] 在一个实施例中，E是C并且连接到Z的可用C或N，并且Q^C环是哌啶。

[0380] 可替代地，例如，此类PROTAC化合物可以通过与以下进行酰胺偶联反应来制备：具有式(III)的化合物：

[0381] 

(III)

[0382] 或其盐，其中w是1或2，R^H是H；并且其中Z、Y、R^A和v可以分别取这里为这些整数中的每一个描述的任何值。此类具有式(III)的化合物可以使用本领域技术人员熟知的典型酰胺偶联条件与伯胺或仲胺化合物偶联。例如，PyBOP或HATU可与非亲核有机碱(如DIPEA)一起在溶剂(如DMF)中于室温下使用。具有式(III)的化合物(其中R^H为H)进而可通过具有式(III)的酯化合物(其中R^H是C_{1-8}烃基，例如C_{1-6}烷基)的水解来制备。这种水解可以使用金属氢氧化物盐(例如LiOH)在极性溶剂中使用下文实验部分中所示的条件或本领域技术人员熟知的条件进行。

[0383] 因此，在本说明书的一方面，提供了如上所示的具有式(III)的化合物或其盐，其中：

[0384] w是1或2；

[0385] R^H是H或C_{1-8}烃基；并且其中

[0386] Z、Y、R^A和v可以分别取这里为这些整数中的每一个描述的任何值。

[0387] 在一个实施例中，w是1。

[0388] 在一个实施例中，w是2。

[0389] 在一个实施例中，R^H是H。

[0390] 在一个实施例中，R^H是C_{1-8}烃基。

[0391] 在一个实施例中，R^H是H或C_{1-6}烷基。

[0392] 在一个实施例中，R^H是C_{1-6}烷基。

[0393] 在一个实施例中，R^H是H或C_{1-3}烷基。

[0394] 在一个实施例中，R^H是C_{1-3}烷基。

[0395] 在一个实施例中，R^H是H或甲基。

[0396] 在一个实施例中，R^H是甲基。

[0397] 在一个实施例中，具有式(III)的化合物不同于3-[6-(2,4-二氧代六氢嘧啶-1-基)-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3-基]丙酸。

[0398] 除了上述方法外，具有式(I)、(II)和(III)的化合物可以根据下文实验部分中展示的一般程序和化学转化并使用熟练的化学家已知的标准程序和知识来制备。

[0399] 在本说明书的另一个实施例中，提供了一种或多种化合物或其盐，其中所述一种或多种化合物选自下文实验部分中所列“中间体”中的一种或多种。

[0400] 应当理解，下文所列中间体的化合物涉及实验部分所列的标题化学名称，并且不受制备方法的任何方式限制，也不受给定中间体化合物是否以盐形式而不是中性分子形式分离的限制。

[0401] 根据本说明书的另一方面，提供了一种药物组合物，该药物组合物包含如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的赋形剂。

[0402] 根据本说明书的另一方面，提供了一种药物组合物，该药物组合物包含如本文所定义的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的赋形剂。

[0403] 根据本说明书的另一方面，提供了一种药物组合物，该药物组合物包含如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，用于治疗癌症。

[0404] 根据本说明书的另一方面，提供了一种药物组合物，该药物组合物包含如本文所定义的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐，用于治疗癌症。

[0405] 根据本说明书的另一方面，提供了一种药物组合物，该药物组合物包含如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，用于治疗实体瘤。

[0406] 根据本说明书的另一方面，提供了一种药物组合物，该药物组合物包含如本文所定义的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐，用于治疗实体瘤。

[0407] 根据本说明书的另一方面，提供了一种药物组合物，该药物组合物包含如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，用于治疗BRD4敏感的肿瘤类型。

[0408] 这些组合物可以是呈适用于口服使用(例如，作为片剂、锭剂、硬胶囊或软胶囊、含水或油性悬浮液、乳液、可分散粉末或颗粒、糖浆剂或酏剂)或适用于胃肠外施用(例如，作为用于静脉内、皮下或肌内给药的无菌含水或含油溶液)的形式。组合物可以使用本领域熟知的常规药物赋形剂通过常规程序获得。因此，旨在口服使用的组合物可含有例如一种或多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐剂。

[0409] 有关配制品的另外的信息，请读者参考Comprehensive Medicinal Chemistry[综合医药化学](Corwin Hansch;编辑委员会主席)(Pergamon Press[培格曼出版社]1990)的第5卷中的第25.2章。

[0410] 与一种或多种赋形剂组合以产生单一剂型的活性成分的量将必然变化，这取决于待治疗的主体和特定施用途径。

[0411] 为实现治疗或预防目的的本说明书的化合物的剂量大小自然将根据疾病病况的性质和严重程度、动物或患者的年龄和性别以及施用途径，根据熟知的医学原则而变化。

[0412] 根据本说明书的另一方面，提供了如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，用作药物。

[0413] 根据本说明书的另一方面，提供了如本文所定义的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐，用作药物。

[0414] 根据本说明书的另一方面，提供了如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，用于在疗法中使用。

[0415] 根据本说明书的另一方面，提供了如本文所定义的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐，用于在疗法中使用。

[0416] 根据本说明书的另一方面，提供如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，用于在通过疗法治疗人体或动物体的方法中使用。

[0417] 根据本说明书的另一方面，提供了如本文所定义的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐，用于在通过疗法治疗人体或动物体的方法中使用。

[0418] 根据本说明书的另一方面，提供了如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，用于产生抗增殖作用(例如，在温血动物例如人中)。

[0419] 根据本说明书的另一方面，提供了如本文所定义的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐，用于产生抗增殖作用(例如，在温血动物例如人中)。

[0420] 根据本说明书的另一方面，提供了如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，用于在温血动物例如人中产生蛋白降解作用。

[0421] 根据本说明书的另一方面，提供了如本文所定义的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐，用于在温血动物例如人中产生蛋白降解作用。

[0422] 根据本说明书的另一方面，提供了如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于产生抗增殖作用的药物中的用途(例如，在温血动物例如人中)。

[0423] 根据本说明书的另一方面，提供了如本文所述的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐在制备用于产生抗增殖作用的药物中的用途(例如，在温血动物例如人中)。

[0424] 根据本说明书的另一方面，提供了如本文所述的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐在制备用于产生蛋白降解作用的药物中的用途(例如，在温血动物例如人中)。

[0425] 根据本说明书的另一方面，提供了一种在需要抗增殖作用的温血动物例如人中产生这种作用的方法，该方法包括给所述动物施用有效量的如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0426] 根据本说明书的另一方面，提供了一种在需要抗增殖作用的温血动物例如人中产生这种作用的方法，该方法包括给所述动物施用有效量的如本文所述的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐。

[0427] 根据本说明书的另一方面，提供了一种在需要蛋白降解作用的温血动物例如人中产生这种作用的方法，该方法包括给所述动物施用有效量的含有具有式(Ia)的E3泛素连接

酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐。

[0428] 根据本说明书的另一方面,提供了如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用作抑制和/或治疗实体瘤疾病的抗侵袭剂(例如:在温血动物例如人中)。

[0429] 根据本说明书的另一方面,提供了如本文所定义的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐,用作抑制和/或治疗实体瘤疾病的抗侵袭剂(例如:在温血动物例如人中)。

[0430] 根据本说明书的另一方面,提供了如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用作抑制和/或治疗实体瘤疾病的抗侵袭剂的药物中的用途(例如:在温血动物例如人中)。

[0431] 根据本说明书的另一方面,提供了如本文所定义的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐在制备用作抑制和/或治疗实体瘤疾病的抗侵袭剂的药物中的用途(例如:在温血动物例如人中)。

[0432] 根据本说明书的另一方面,提供了一种在需要通过抑制和/或治疗实体瘤疾病来产生抗侵袭作用的温血动物例如人中产生这种作用的方法,该方法包括给所述动物施用有效量的如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0433] 根据本说明书的另一方面,提供了一种在需要通过抑制和/或治疗实体瘤疾病来产生抗侵袭作用的温血动物例如人中产生这种作用的方法,该方法包括给所述动物施用有效量的如本文所定义含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐。

[0434] 根据本说明书的另一方面,提供了如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于预防或治疗癌症(例如,在温血动物例如人中)。

[0435] 根据本说明书的另一方面,提供了如本文所定义的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐,用于预防或治疗癌症(例如,在温血动物例如人中)。

[0436] 根据本说明书的另一方面,提供了如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗癌症的药物中的用途(例如:在温血动物例如人中)。

[0437] 根据本说明书的另一方面,提供了如本文所述的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗癌症的药物中的用途(例如:在温血动物例如人中)。

[0438] 根据本说明书的另一方面,提供了一种预防或治疗需要这种治疗的温血动物(如人)的癌症的方法,该方法包括向所述动物施用有效量的如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0439] 根据本说明书的另一方面,提供了一种预防或治疗需要这种治疗的温血动物(如人)的癌症的方法,该方法包括给所述动物施用有效量的如本文所述的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐。

[0440] 根据本说明书的另一方面,提供了如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于预防或治疗一种或多种实体瘤(例如,在温血动物例如人中)。

[0441] 根据本说明书的另一方面,提供了如本文所定义的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐,用于预防或治疗一种或多种实体瘤

(例如,在温血动物例如人中)。

[0442] 根据本说明书的另一方面,提供了如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗一种或多种实体瘤的药物中的用途(例如,在温血动物例如人中)。

[0443] 根据本说明书的另一方面,提供了如本文所述的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗一种或多种实体瘤的药物中的用途(例如,在温血动物例如人中)。

[0444] 根据本说明书的另一方面,提供了一种预防或治疗需要这种治疗的温血动物(如人)的一种或多种实体瘤的方法,该方法包括向所述动物施用有效量的如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0445] 根据本说明书的另一方面,提供了一种预防或治疗需要这种治疗的温血动物(如人)的一种或多种实体瘤的方法,该方法包括给所述动物施用有效量的如本文所述的含有具有式(Ia)的E3泛素连接酶结合单元的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐。

[0446] 根据本说明书的另一方面,提供了如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于预防或治疗对BRD4的抑制和/或降解敏感的肿瘤类型。

[0447] 根据本说明书的另一方面,提供了如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗对BRD4的抑制和/或降解敏感的那些肿瘤类型的药物中的用途。

[0448] 根据本说明书的另一方面,提供了一种预防或治疗需要这种治疗的温血动物(如人)的对BRD4的抑制和/或降解敏感的那些肿瘤类型的方法,该方法包括向所述动物施用有效量的如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0449] 根据本说明书的另一方面,提供了如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于提供对BRD4的抑制和/或降解作用。

[0450] 根据本说明书的另一方面,提供了如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于提供对BRD4的抑制和/或降解作用的药物中的用途。

[0451] 根据本说明书的另一方面,提供了一种在需要对BRD4的抑制和/或降解作用的温血动物例如人中提供这种作用的方法,该方法包括给所述动物施用有效量的如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0452] 根据本说明书的另一方面,提供了如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于提供对BRD4的选择性抑制和/降解作用。

[0453] 根据本说明书的另一方面,提供了如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于提供对BRD4的选择性抑制和/或降解作用的药物中的用途。

[0454] 根据本说明书的另一方面,提供了一种在需要对BRD4的选择性抑制和/或降解作用的温血动物例如人中提供这种作用的方法,该方法包括施用有效量的如本文所述的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0455] 本文所定义的抗癌治疗可以作为单独疗法施用,或除本说明书的化合物外,还可以涉及常规外科手术或放射疗法或化学疗法。

[0456] 可以在典型地根据常见处方方案进行的护理疗法标准之上添加如上所述的组合疗法。

[0457] 虽然具有式(I)的化合物主要具有作为用于温血动物(包括人)的治疗剂的价值，但它们也有用在需要抑制和/或降解BRD4的任何时候。因此，它们有用于作为用于在开发新生物测试以及寻找新药理学药剂中使用的药理学标准。

[0458] 化学合成和生物测定程序：

[0459] 通用缩写：使用以下缩写：Ac＝乙酰基；AcOH＝乙酸；Ac_2O＝乙酸酐；Boc＝叔-丁氧基羰基；C-18FC＝C-18快速色谱；CDI＝羰基二咪唑；dba＝二亚苄基丙酮；DBU＝1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯；DCE＝1,2-二氯乙烷；DCM＝二氯甲烷；DIAD＝偶氮二甲酸二异丙酯；DIEA＝M,M-二异丙基乙基胺；DMAP＝4-(二甲基氨基)吡啶；DMF＝N,N-二甲基甲酰胺；DMSO＝二甲基亚砜；EDC＝1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺；Ephos＝二环己基(3-异丙氧基-2′,4′,6′-三异丙基-[1,1′-联苯基]-2-基)磷烷；“Ephos Pd G4”＝二环己基-[2-丙-2-基氧基-6-[2,4,6-三(丙-2-基)苯基]苯基]磷鎓；甲磺酸；甲基-(2-苯基苯基)氮烷化物；钯(2+)(CAS编号：2132978-44-8)；ES＝电喷雾(在质谱法的背景下)；EtOAc＝乙酸乙酯；FA＝甲酸；FSC＝快速硅胶色谱；h＝小时；HOBt＝羟基苯并三唑；HPLC＝高效液相色谱；m/z＝与质谱分析相关的质荷比；NCS＝N-氯代琥珀酰亚胺；NMP＝N-甲基-2-吡咯烷酮；NMR＝核磁共振；石油醚＝级分60-90℃的蒸馏石油；Ph＝苯基；PMB＝p-甲氧基苄基；PPA＝多聚磷酸；PyBOP＝六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基鏻；罗谢尔盐＝单钾单钠L(+)-酒石酸盐四水合物；室温(r.t.)＝室温(约18-25℃)；selectfluor＝1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸酯)；SEM＝2-(三甲基乙基甲硅烷基)乙氧基甲基；THF＝四氢呋喃；TFA＝三氟乙酸；TMEDA＝四甲基乙二胺；xantphos＝4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨。

[0460] NMR：质子NMR(^{1}H NMR)在300或400MHz下在15-30℃的温度范围内在氘代DMSO中进行，除非另有说明。除非另有说明，^{19}F NMR在氘代DMSO中进行。在明显的地方，盐的^{1}H NMR(盐酸盐、甲酸盐、2,2,2-三氟乙酸盐)和/或^{19}F NMR(2,2,2-三氟乙酸盐)峰被包括在表征中。在某些情况下，可交换质子要么太宽要么在光谱中不明显，因此未在表征中报告。使用标准NMR缩写：s＝单峰，d＝二重峰，t＝三重峰，q＝四重峰，dd＝双二重峰，dt双三重峰，m＝多重峰，br＝宽峰。

[0461] 制备型HPLC使用以下柱和洗脱剂之一进行，除非另有说明：

[0462] 柱A：Waters XBridge Shield RP18OBD柱，30*150mm，5μm

[0463] 柱B：Waters XBridge Prep OBD C18柱，30*150mm，5μm

[0464] 柱C：Waters XBridge Shield RP18OBD柱，19*250mm，10μm

[0465] 柱D：Waters XSelect CSH Prep C18OBD柱，19*250mm，5μm

[0466] 柱E：Waters Sunfire prep C18柱，30*150mm，5μm

[0467] 柱F：Waters SunFire C18OBD Prep柱，100Å，19*250mm，5μm

[0468] 柱G：Waters Xselect CSH OBD柱，30*150mm，5μm

[0469] 柱H：Waters Sunfire prep C18OBD柱，19*250mm，10μm

[0470] 柱J：Waters XBridge prep OBD C18柱，19*250mm，5μm

[0471] 柱K：Waters Atlantis prep T3OBD柱19*250mm，10μm

[0472] 柱L：Waters XSelect CSH Fluoro Phenyl 30*150mm，5μm

[0473] 柱X：Waters XSelect CSH F-Phenyl OBD柱，19*250mm，5μm

[0474] 柱Y:Waters XBridge BEH C18OBD prep柱,19*250mm,5μm

[0475] 柱Z:Waters XBridge Phenyl OBD prep柱,19*250mm,5μm。

[0476] 洗脱剂A:水(含0.05%TFA)和MeCN的极性递减混合物

[0477] 洗脱剂B:水(含10mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$)和MeCN的极性递减混合物

[0478] 洗脱剂C:水(含0.05%TFA)和MeOH的极性递减混合物

[0479] 洗脱剂D:水(含10mmol/L NH_4HCO_3)和MeCN的极性递减混合物

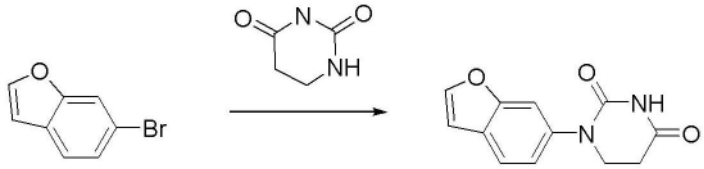
[0480] 洗脱剂E:水(含0.1%FA)和MeCN的极性递减混合物

[0481] 洗脱剂F:水(含0.05%NH_4OH)和MeCN的极性递减混合物洗脱剂G:水(含10mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$)和(MeOH-MeCN 1:2)的极性递减混合物

[0482] 溶剂去除:溶液的浓缩(以部分或完全去除溶剂)通常在室温或室温以上在减压下进行。

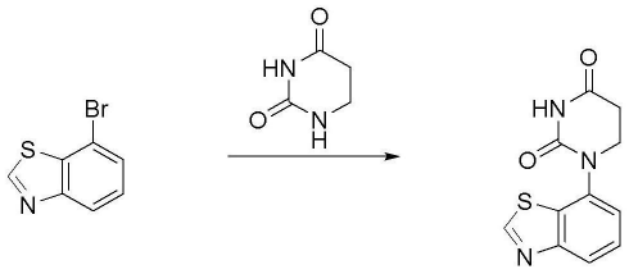
[0483] 色谱方法:包含所期望产物的干净外观级分通常被鉴定并合并在一起,然后在减压下浓缩。

[0484] 实例1:1-(苯并呋喃-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0485] 

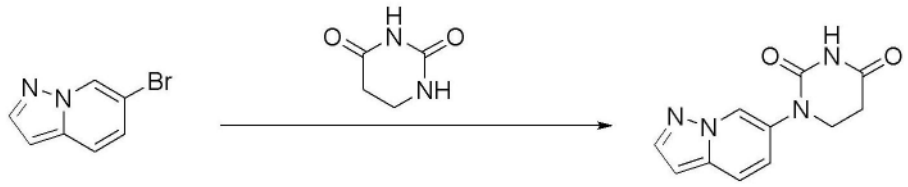
[0486] 在室温在N_2下将Cs_2CO_3(471mg,1.45mmol)添加到6-溴苯并呋喃(95.0mg,0.482mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(165mg,1.45mmol)、Ephos(12.9mg,0.0241mmol)和Ephos Pd G4(22.1mg,0.0241mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌20小时。将粗产物直接通过C-18FC(梯度:水中的25-60%MeCN)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(53.1mg,48%)。^1H NMR:δ2.74(2H,t),3.84(2H,t),6.98(1H,dd),7.25(1H,dd),7.63(2H,m),8.03(1H,d),10.40(1H,s).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=231.0。

[0487] 实例2:1-(苯并[d]噻唑-7-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0488] 

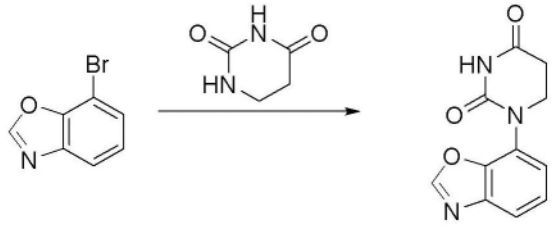
[0489] 在室温在N_2下将7-溴苯并[d]噻唑(100mg,0.467mmol)添加到二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(213mg,1.87mmol)、Ephos Pd G4(42.9mg,0.0467mmol)和Ephos(25.0mg,0.0467mmol)与Cs_2CO_3(457mg,1.40mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC(梯度:水中的0-20%MeCN)纯化得到的物质,将其通过制备型HPLC(柱A,洗脱剂A,梯度:4-14%)进一步纯化得到呈白色固体的标题化合物(29.0mg,25%)。^1H NMR:(CD_3OD)δ2.91(2H,t),3.98(2H,t),7.51-7.57(1H,m),7.67(1H,t),8.09(1H,dd),9.29(1H,s).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=248.0。

[0490] 实例3:1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0491] 

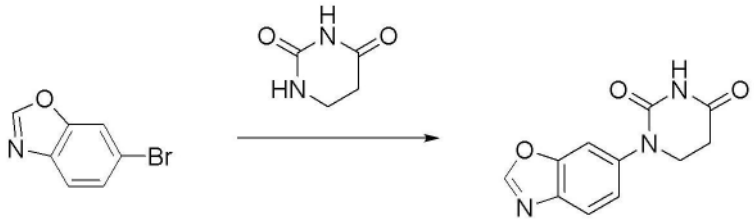
[0492] 将Cs_2CO_3(496mg,1.52mmol)、6-溴吡唑并[1,5-a]吡啶(100mg,0.508mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(174mg,1.52mmol)、Ephos(13.6mg,0.0254mmol)和Ephos Pd G4(将23.3mg,0.025mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的脱气混合物在N_2下于120℃搅拌20小时。过滤所得混合物并用1,4-二噁烷洗涤固体。将滤液的溶剂在减压下除去。将残余物通过C-18FC(梯度:在水中的0-30%MeCN)纯化,然后通过制备型HPLC(柱B,洗脱剂B,梯度:2%-25%)进一步纯化,得到呈白色固体的标题化合物(12.4mg,11%)。^{1}H NMR:δ2.75(t,2H),3.82(t,2H),6.64(dd,1H),7.26(dd,1H),7.70(dd,1H),8.02(d,1H),8.80(dt,1H),10.49(s,1H).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=231.0。

[0493] 实例4:1-(苯并[d]噁唑-7-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0494] 

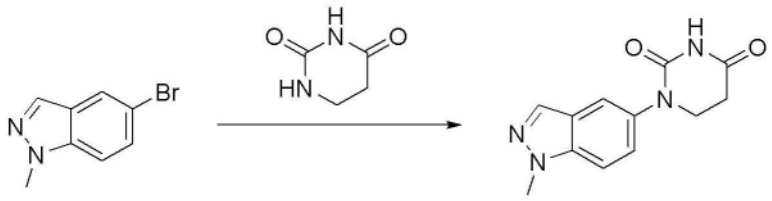
[0495] 在室温在N_2下将Ephos Pd G4(46.4mg,0.0505mmol)添加到Ephos(27.0mg,0.0505mmol)、Cs_2CO_3(494mg,1.52mmol)、7-溴苯并[d]噁唑(100mg,0.505mmol)和二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(230mg,2.02mmol)在1,4-二噁烷(12mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度在DCM中0-4%MeOH)纯化,得到呈浅黄色固体的标题化合物(40.0mg,34%)。^{1}H NMR:δ10.60(s,1H),8.79(s,1H),7.78-7.63(m,1H),7.44(d,2H),3.91(t,2H),2.79(t,2H).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=232.1。

[0496] 实例5:1-(苯并[d]噁唑-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0497] 

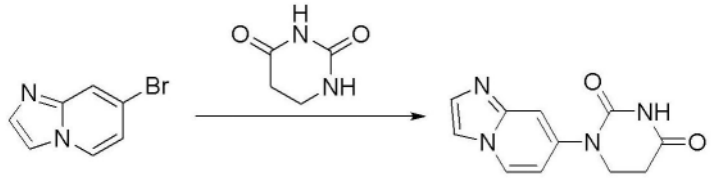
[0498] 在室温在N_2下将Cs_2CO_3(494mg,1.52mmol)添加到Ephos Pd G4(46.4mg,0.0505mmol)、Ephos(27.0mg,0.0505mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(173mg,1.52mmol)和6-溴苯并-[d]噁唑(100mg,0.505mmol)在1,4-二噁烷(8mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌17小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度为在石油醚中的0-70%EtOAc)纯化得到物质,将其通过FSC(梯度为在DCM中的0-10%MeOH)进一步纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(26.0mg,22%)。^{1}H NMR:δ2.75(2H,t),3.85(2H,t),7.39(1H,dd),7.76-7.85(2H,m),8.77(1H,s),10.45(1H,s).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=232.1。

[0499] 实例6:1-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0500] 

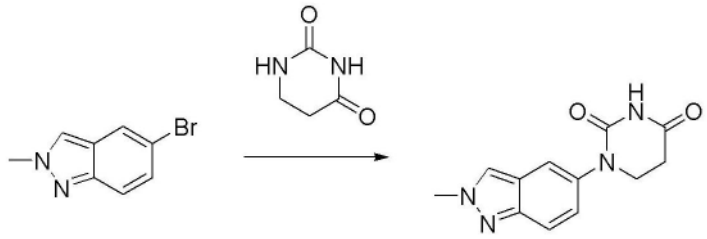
[0501] 将Cs_2CO_3(509mg,1.56mmol)、5-溴-1-甲基-1H-吲唑(110mg,0.52mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(178mg,1.56mmol)、Ephos(13.9mg,0.026mmol)和Ephos Pd G4(23.9mg,0.026mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的脱气混合物在100℃搅拌14小时。将所得混合物过滤,用THF洗涤并减压除去滤液的溶剂。通过C-18FC(梯度:在水中的0-100%MeCN)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(75.0mg,59%)。^{1}H NMR:8.05(d,1H),7.71-7.60(m,2H),7.37(dd,1H),4.05(s,3H),3.80(t,2H),2.73(t,2H).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=245.2。

[0502] 实例7:1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0503] 

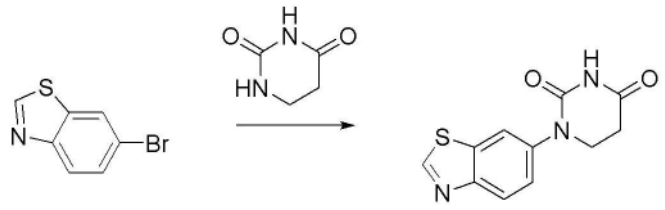
[0504] 将Ephos(13.6mg,0.0254mmol)、Ephos Pd G4(23.3mg,0.0254mmol)、Cs_2CO_3(496mg,1.52mmol)、7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶(100mg,0.51mmol)和二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(174mg,1.52mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的脱气混合物在120℃搅拌15小时。将所得混合物过滤,用1,4-二噁烷洗涤并减压除去滤液的溶剂。将残余物通过C-18FC(梯度:在水中的0-45%MeCN)纯化,然后通过制备型HPLC(柱B,洗脱剂B,梯度:2-25%)进一步纯化,得到呈白色固体的标题化合物(27.2mg,23%)。^{1}H NMR:δ8.50(dd,1H),7.91(t,1H),7.55(d,1H),7.48-7.43(m,1H),6.99(dd,1H),6.05(s,1H),3.88(t,2H),2.73(t,2H).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=231.2。

[0505] 实例8:1-(2-甲基-2H-吲唑-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0506] 

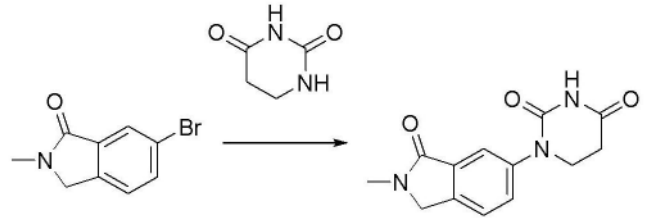
[0507] 在室温在N_2下将Ephos Pd G4(43.5mg,0.0474mmol)添加到5-溴-2-甲基-2H-吲唑(100mg,0.474mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(81.0mg,0.710mmol)、Ephos(25.3mg,0.0473mmol)和Cs_2CO_3(463mg,1.42mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在120℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的5-60%MeOH(含0.1%FA)得到呈白色固体的标题化合物(16.0mg,14%)。^{1}H NMR:δ10.32(s,1H),8.34(s,1H),7.63-7.55(m,2H),7.20(dd,1H),4.17(s,3H),3.80(t,2H),2.73(t,2H).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=245.2。

[0508] 实例9:1-(苯并[d]噻唑-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0509] 

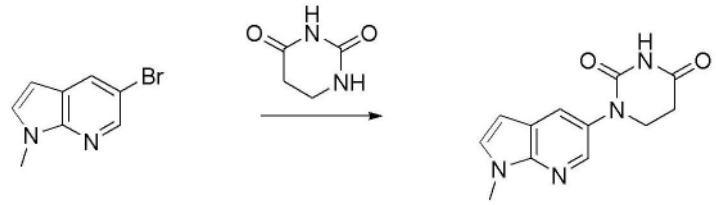
[0510] 在室温在N_2下将Cs_2CO_3(470mg,1.44mmol)添加到6-溴苯并[d]噻唑(103mg,0.48mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(165mg,1.44mmol)、Ephos(12.9mg,0.0241mmol)和Ephos Pd G4(22.1mg,0.0241mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌20小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC(梯度:在水中的10-30%MeCN)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(50.0mg,42%)。^{1}H NMR:2.76(2H,t),3.88(2H,t),7.54(1H,dd),8.12(2H,m),9.40(1H,s),10.47(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=248.0。

[0511] 实例10:1-(2-甲基-3-氧代异吲哚啉-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0512] 

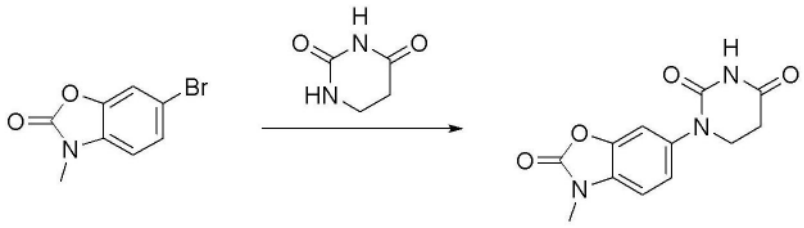
[0513] 在室温在N_2下将Cs_2CO_3(216mg,0.663mmol)添加到二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(76.0mg,0.666mmol)、6-溴-2-甲基异吲哚啉-1-酮(50.0mg,0.221mmol)、Ephos(11.8mg,0.0221mmol)和Ephos Pd G4(20.3mg,0.0221mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的脱气混合物中。将所得悬浮液在100℃搅拌16h。过滤固体并用DMF洗涤。将滤液在减压下浓缩。通过C-18FC(梯度:在水中的0-80%MeCN)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(31.0mg,54%)。^{1}H NMR:δ10.43(s,1H),7.65-7.49(m,3H),4.46(s,2H),3.85(t,2H),3.09(s,3H),2.74(t,2H).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=260.2。

[0514] 实例11:1-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0515] 

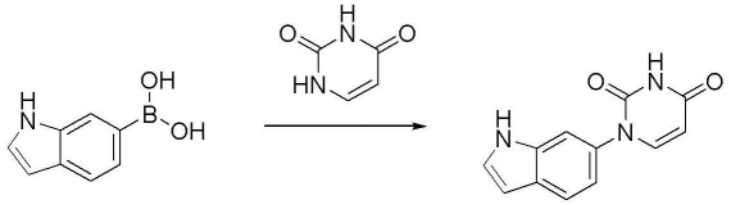
[0516] 在室温在N_2下将Cs_2CO_3(232mg,0.712mmol)添加到二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(81mg,0.710mmol)、5-溴-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(50.0mg,0.237mmol)、Ephos(12.7mg,0.0237mmol)和Ephos Pd G4(21.8mg,0.0237mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的脱气混合物中。将所得溶液在100℃搅拌16h。过滤固体并用DMF洗涤。将滤液浓缩并通过C-18FC(梯度:水中的0-80%MeCN)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(30.0mg,52%)。^{1}H NMR:δ10.39(s,1H),8.23(d,1H),7.92(d,1H),7.57(d,1H),6.48(d,1H),3.82(d,5H),2.76(t,2H).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=245.1。

[0517] 实例12:1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0518] 

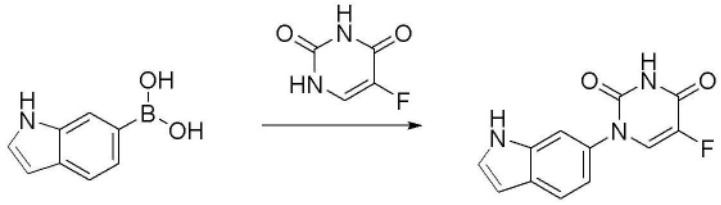
[0519] 在室温在N_2下将Cs_2CO_3(286mg,0.878mmol)添加到6-溴-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(100mg,0.44mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(50.0mg,0.439mmol)、Ephos(11.7mg,0.0219mmol)和Ephos Pd G4(20.1mg,0.0219mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的脱气混合物中。将所得溶液在100℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC(梯度:在水中的0-100%MeCN)纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(60.0mg,52%)。^{1}H NMR:δ2.72(t,2H),3.36(s,3H),3.76(t,2H),7.20(dd,1H),7.27(d,1H),7.39(d,1H),10.35(s,1H).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=262.2。

[0520] 实例13:1-(1H-吲哚-6-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0521] 

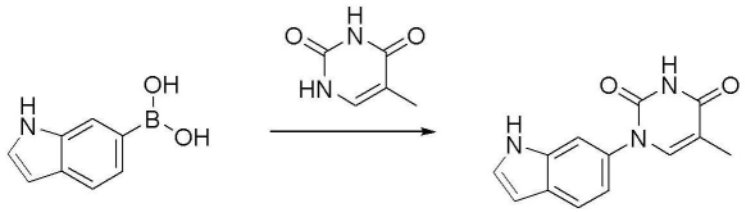
[0522] 在室温在空气中将(1H-吲哚-6-基)硼酸(100mg,0.621mmol)和嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(80.0mg,0.714mmol)添加到二乙酰氧基铜(113mg,0.622mmol)和TMEDA(72.2mg,0.621mmol)在MeOH(4mL)和水(1.00ml)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌24小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的5-60%MeCN(含0.05%TFA)得到呈黄色固体的标题化合物(5.00mg,4%)。^{1}H NMR:δ5.64(1H,dd),6.50(1H,s),6.98(1H,dd),7.43(1H,s),7.47(1H,t),7.61(1H,d),7.72(1H,d),11.34(1H,s),11.37(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=228.2。

[0523] 实例14:5-氟-1-(1H-吲哚-6-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0524] 

[0525] 在室温在O_2下将(1H-吲哚-6-基)硼酸(200mg,1.24mmol)和5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(162mg,1.24mmol)添加到二乙酰氧基铜(226mg,1.24mmol)和吡啶(201μL,2.48mmol)在DMF(8mL)中的混合物中。将所得混合物在60℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的5-60%MeCN(含0.1%FA)得到呈黄色固体的标题化合物(70.0mg,23%)。^{1}H NMR:δ6.46-6.54(1H,m),7.00(1H,dd),7.43-7.50(2H,m),7.60(1H,d),8.20(1H,d),11.36(1H,s),11.90(1H,br s)。^{19}F NMR(282MHz)δ-170.46.m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=246.2。

[0526] 实例15:1-(1H-吲哚-6-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0527] 

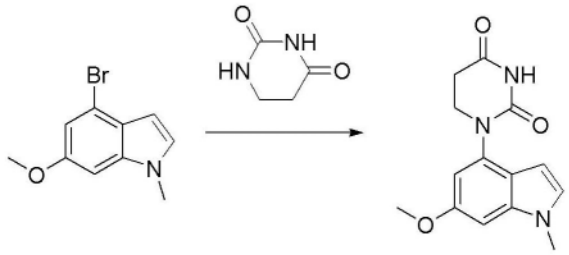
[0528] 在室温在O_2下将吡啶(201μL,2.48mmol)添加到二乙酰氧基铜(226mg,1.24mmol)、5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(157mg,1.24mmol)和(1H-吲哚-6-基)硼酸(200mg,1.24mmol)在DMF(10mL)中的混合物中。将所得混合物在60℃搅拌17小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-30%MeCN(含0.1%FA)得到呈棕色固体的标题化合物(0.139g,45%)。^{1}H NMR:δ1.82(3H,d),6.50(1H,t),6.97(1H,dd),7.42(1H,s),7.46(1H,t),7.58-7.65(2H,m),11.21-11.52(2H,m).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=242.2。

[0529] 中间体16a:4-溴-6-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚

[0530] 

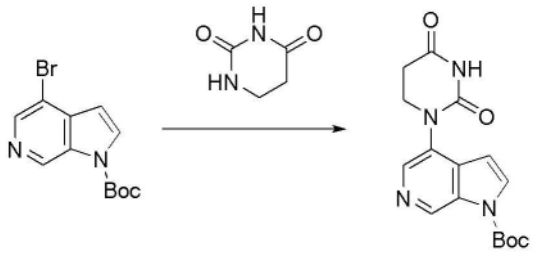
[0531] 在0℃在N_2下将NaH(在矿物油中的60%分散体,80.0mg,1.99mmol)添加到4-溴-6-甲氧基-1H-吲哚(300mg,1.33mmol)在THF(10mL)中的溶液中。在添加MeI(83.0μL,1.33mmol)之前将所得混合物在室温搅拌20分钟。将所得混合物在室温搅拌1小时。将反应用饱和NH_4Cl(20mL)淬灭,并且用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到黄色固体。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-20%EtOAc)纯化得到呈黄色固体的标题化合物(0.210g,66%)。^{1}H NMR:δ3.76(3H,s),3.82(3H,s),6.28(1H,dd),6.93(1H,d),7.04(1H,dd),7.30(1H,d).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=240.0。

[0532] 实例16:1-(6-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0533] 

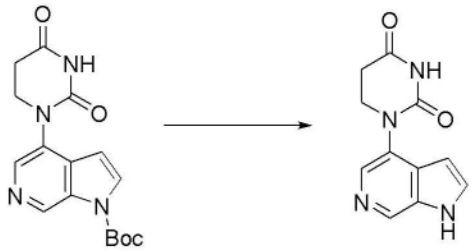
[0534] 在室温在N_2下将Ephos(33.4mg,0.0625mmol)和Ephos Pd G4(57.4mg,0.0625mmol)添加到Cs_2CO_3(814mg,2.50mmol)、4-溴-6-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚(300mg,1.25mmol)和二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(428mg,3.75mmol)在DMF(20mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC(梯度:水中的5-40%MeCN)纯化得到的物质,将其通过制备型HPLC(柱C,洗脱剂C,梯度:24-49%)进一步纯化得到呈白色固体的标题化合物(118mg,35%)。^{1}H NMR:δ2.75(2H,t),3.76-3.79(5H,m),3.82(3H,s),6.29(1H,d),6.65(1H,d),6.95(1H,s),7.18(1H,d),10.31(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=274.2。

[0535] 中间体17a:叔-丁基4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸酯

[0536] 

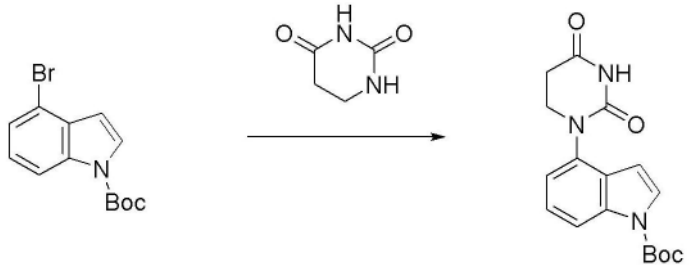
[0537] 在室温在N_2下将Ephos Pd G4(309mg,0.336mmol)添加到Ephos(180mg,0.337mmol)、Cs_2CO_3(2.19g,6.72mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.536g,13.46mmol)和叔-丁基4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸酯(1.00g,3.37mmol)在1,4-二噁烷(40mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC(梯度:在水中的5-80%MeCN)纯化,得到呈浅黄色固体的标题化合物(150mg,13%)。m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=331.2。

[0538] 实例17:1-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0539] 

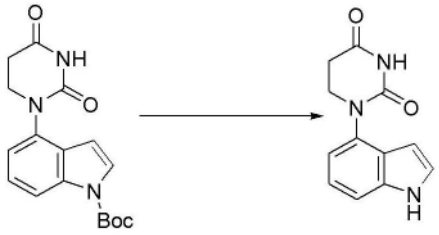
[0540] 将叔-丁基4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸酯(150mg,0.454mmol)溶解在2,2,2-三氟乙醇(10mL)中并密封到微波管中。将该反应在微波反应器中加热至120℃持续1小时并然后冷却至室温。在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC(柱B,洗脱剂D,梯度:3-24%)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(80.0mg,77%)。^{1}H NMR:δ2.79(2H,t),3.84(2H,t),6.50(1H,d),7.63(1H,t),8.05(1H,s),8.68(1H,s),10.42(1H,s),11.75(1H,s).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=231.3。

[0541] 中间体18a:叔-丁基4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0542] 

[0543] 在室温在N_2下将Cs_2CO_3(1.65g,5.06mmol)添加到Ephos Pd G4(155mg,0.169mmol)、Ephos(90.0mg,0.168mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(578mg,5.06mmol)和叔-丁基4-溴-1H-吲哚-1-甲酸酯(500mg,1.69mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌17小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC(梯度:在水中的0-50%MeCN(含0.1%浓HCl))纯化,得到呈浅黄色固体的标题化合物(100mg,18%)。^{1}H NMR:δ1.64(9H,s),2.79(2H,t),3.80(2H,t),6.69(1H,d),7.20(1H,d),7.36(1H,t),7.69(1H,d),8.02(1H,d),10.42(1H,s).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=330.1。

[0544] 实例18:1-(1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0545] 

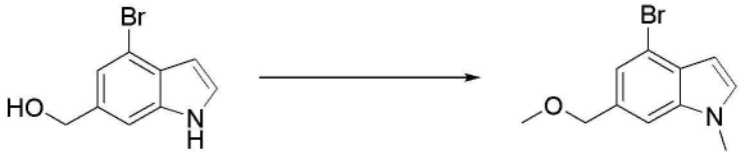
[0546] 在室温在空气中将叔-丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(126μL,0.549mmol)添加到叔-丁基4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯(90.0mg,0.273mmol)在DCM(1mL)中的溶液中。将所得溶液在室温搅拌16小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-30%MeCN(含0.1%浓HCl))提供物质,将其通过制备型HPLC(柱D,洗脱剂E,梯度:20-30%)进一步纯化,得到呈浅黄色固体的标题化合物(15.0mg,24%)。^{1}HNMR:δ2.76(2H,t),3.78(2H,t),6.39(1H,ddd),6.93(1H,dd),7.09(1H,t),7.31-7.39(2H,m),10.32(1H,s),11.24(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=230.0。

[0547] 中间体19a:(4-溴-1H-吲哚-6-基)甲醇

[0548] 

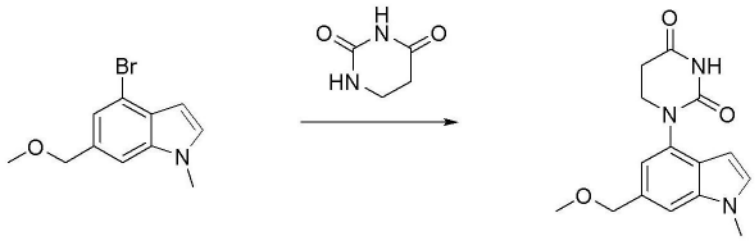
[0549] 在0℃在N_2下将$LiAlH_4$在THF中的溶液(2.5M,6.30ml,15.7mmol)滴加到甲基4-溴-1H-吲哚-6-甲酸酯(1.00g,3.94mmol)在THF(20mL)中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌2小时。用水(0.5mL)然后15%NaOH(1.5mL)和水(0.5mL)逐滴淬灭反应混合物。然后将混合物通过硅藻土过滤并浓缩至干,得到呈黄色固体的标题化合物(600mg,67%)。^{1}H NMR:δ4.56(2H,s),5.20(1H,br s),6.33-6.37(1H,m),7.18(1H,d),7.36(1H,t),7.42(1H,t),11.40(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=226.0

[0550] 中间体19b:4-溴-6-(甲氧基甲基)-1-甲基-1H-吲哚

[0551] 

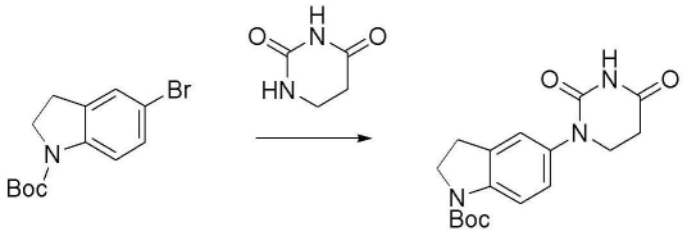
[0552] 在0℃在N_2下将NaH(在矿物油中的60%分散体,389mg,9.73mmol)添加到(4-溴-1H-吲哚-6-基)甲醇(550mg,2.43mmol)在DMF(20mL)中的溶液中。在添加MeI(456μL,7.30mmol)之前将所得混合物在室温搅拌0.5小时。将所得混合物在室温搅拌3小时。将反应用饱和NH_4Cl(50mL)淬灭,并且用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到黄色液体。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-30%EtOAc)纯化得到呈黄色油状物的标题化合物(410mg,66%)。^{1}H NMR:δ3.30(3H,s),3.81(3H,s),4.51(2H,s),6.37(1H,dd),7.22(1H,d),7.41-7.49(2H,m).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=256.1。

[0553] 实例19:1-(6-(甲氧基甲基)-1-甲基-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0554] 

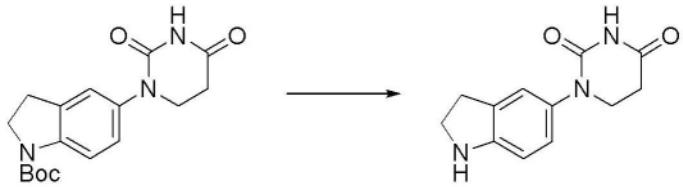
[0555] 在室温在N_2下将Ephos(42.1mg,0.0787mmol)和Ephos Pd G4(72.3mg,0.0787mmol)添加到Cs_2CO_3(1.03g,3.16mmol)、4-溴-6-(甲氧基甲基)-1-甲基-1H-吲哚(400mg,1.57mmol)和二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(539mg,4.72mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将混合物冷却至室温并添加二氧化硅。在减压下除去溶剂。将粗产物干式装载并通过C-18FC纯化(梯度:在水中的5-40%MeCN(含0.1%浓HCl))得到呈白色固体的标题化合物(0.305g,67%)。^{1}H NMR:δ2.76(2H,t),3.32(3H,s)3.74-3.82(5H,m),4.51(2H,s),6.36(1H,d),6.95(1H,s),7.30-7.37(2H,m),10.31(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=288.1。

[0556] 中间体20a:叔-丁基5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)吲哚啉-1-甲酸酯

[0557] 

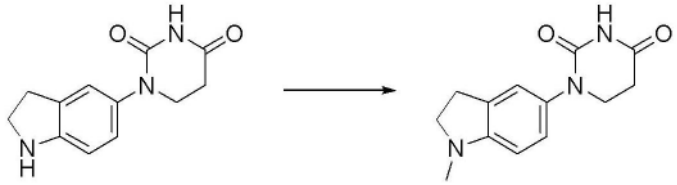
[0558] 在室温在N_2下将Ephos(44.8mg,0.0838mmol)和Ephos Pd G4(77.0mg,0.0838mmol)添加到Cs_2CO_3(1.09g,3.35mmol)、叔-丁基-5-溴吲哚啉-1-甲酸酯(500mg,1.68mmol)和二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(574mg,5.03mmol)在1,4-二噁烷(30mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将混合物冷却至室温并添加二氧化硅。在减压下除去溶剂。将粗产物干式装载并通过FSC(梯度:在石油醚中的0-98%EtOAc)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(140mg,25%)。^{1}H NMR:δ1.49(9H,s),2.68(2H,t),3.04(2H,t),3.69(2H,t),3.90(2H,t),7.06(1H,dd),7.14(1H,d),7.61-7.77(1H,m),10.30(1H,s).m/z(ES$^+$),[M-tBu+2H]$^+$=276.1。

[0559] 实例20:1-(吲哚啉-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0560] 

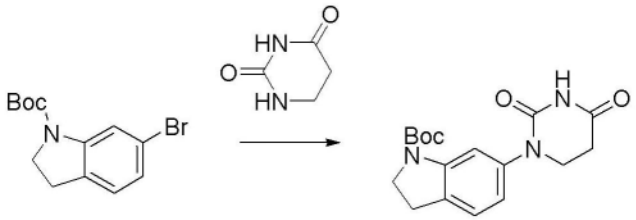
[0561] 将TFA(1mL)添加到叔-丁基5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)吲哚啉-1-甲酸酯(140mg,0.422mmol)在DCM(4mL)中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌2小时。将该溶剂然后在减压下除去。将反应混合物用DCM稀释,并将溶剂在减压下去除。通过C-18FC(梯度:在水中的0-20%MeCN)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(56.0mg,57%)。^{1}H NMR:δ2.70(2H,t),3.10(2H,t),3.64(2H,dt),3.73(2H,t),7.12(2H,q),7.26(1H,d),10.33(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=232.2。

[0562] 实例21:1-(1-甲基吲哚啉-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0563] 

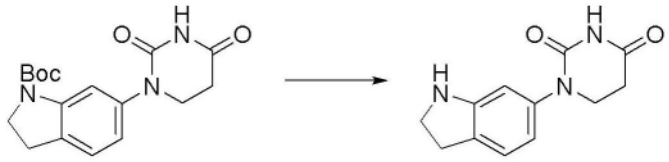
[0564] 在室温将NaOAc(142mg,1.73mmol)添加到1-(吲哚啉-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(100mg,0.43mmol)和多聚甲醛(104mg,3.46mmol)在DCM(10mL)中的混合物中。在添加三乙酰氧基硼氢化钠(229mg,1.08mmol)之前将所得混合物在室温搅拌1小时。将所得混合物在室温搅拌3小时。将反应混合物倒入水(20mL)中并且用DCM(3x 20mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到棕色固体。通过制备型HPLC(柱E,洗脱剂E,梯度:9-19%)纯化,得到呈棕色固体的标题化合物(22.0mg,21%)。^{1}H NMR:δ2.67(2H,t),2.70(3H,s),2.86(2H,t),3.26(2H,t),3.65(2H,t),6.49(1H,d),6.93(1H,dd),6.98(1H,s),10.23(1H,s).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=246.1。

[0565] 中间体22a:叔-丁基6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)吲哚啉-1-甲酸酯

[0566] 

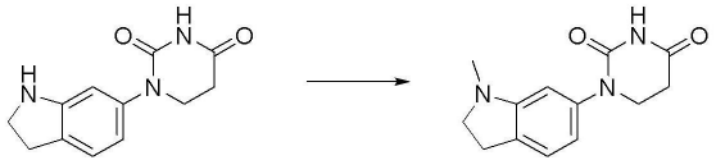
[0567] 在室温在N_2下将Ephos(90.0mg,0.168mmol)和Ephos Pd G4(154mg,0.168mmol)添加到Cs_2CO_3(2.19g,6.72mmol)、叔-丁基-6-溴吲哚啉-1-甲酸酯(1.00g,3.35mmol)和二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.148g,10.06mmol)在1,4-二噁烷(40mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将混合物冷却至室温并添加二氧化硅。在减压下除去溶剂。将粗产物干式装载并通过FSC(梯度:在石油醚中的0-99%EtOAc)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(420mg,38%)。^{1}H NMR:δ1.50(9H,s),2.70(2H,t),3.05(2H,t),3.74(2H,t),3.94(2H,t),6.87(1H,dd),7.19(1H,d),7.63(1H,s),10.33(1H,s).m/z(ES$^+$),$[M-tBu+2H]^+$=276.2。

[0568] 实例22:1-(吲哚啉-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0569] 

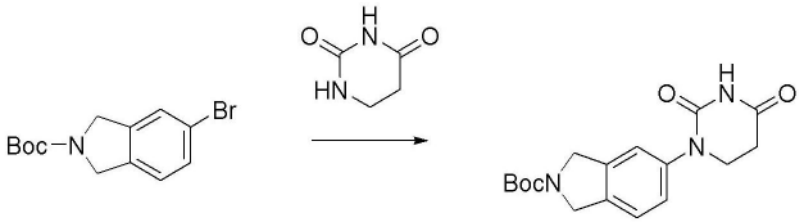
[0570] 将TFA(2mL)添加到叔-丁基6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)吲哚啉-1-甲酸酯(470mg,1.42mmol)在DCM(8mL)中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌3小时。将该溶剂然后在减压下除去。将反应混合物用DCM稀释,并将溶剂在减压下去除。通过C-18FC(梯度:在水中的0-20%MeCN)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(0.233g,71%)。^{1}H NMR:δ2.70(2H,t),3.06(2H,t),3.63(2H,t),3.75(2H,t),6.96(1H,d),7.01(1H,d),7.28(1H,d),10.34(1H,s).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=232.1。

[0571] 实例23:1-(1-甲基吲哚啉-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0572] 

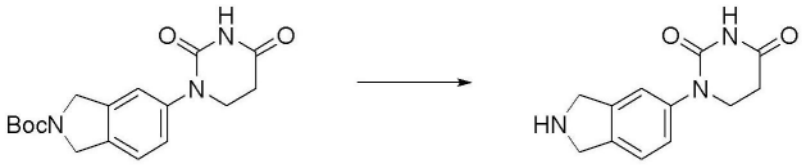
[0573] 在室温将NaOAc(142mg,1.73mmol)添加到1-(吲哚啉-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(100mg,0.432mmol)和多聚甲醛(104mg,3.46mmol)在DCM(5mL)中的混合物中。在添加三乙酰氧基硼氢化钠(229mg,1.08mmol)之前将所得混合物在室温搅拌1小时。将所得混合物在室温搅拌3小时。将反应混合物倒入水(20mL)中并且用DCM(3x20mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到黄色固体。通过制备型HPLC(柱B,洗脱剂D,梯度:20-40%)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(15.1mg,14%)。^{1}HNMR:δ2.47(3H,s),2.69(2H,t),3.69-3.82(6H,m),7.12(1H,dd),7.15-7.27(2H,m),10.33(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=246.0。

[0574] 中间体24a:叔-丁基5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)异吲哚啉-2-甲酸酯

[0575] 

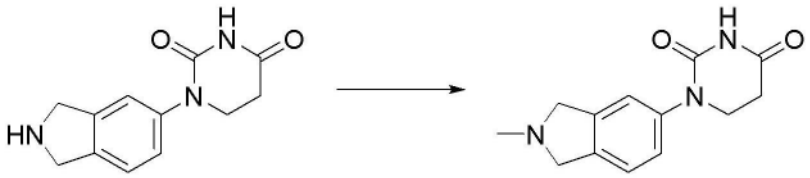
[0576] 在室温在N_2下将Ephos(0.179g,0.335mmol)和Ephos Pd G4(0.308g,0.335mmol)添加到Cs_2CO_3(2.19g,6.72mmol)、叔-丁基5-溴异吲哚啉-2-甲酸酯(1.00g,3.35mmol)和二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.15g,10.1mmol)在1,4-二噁烷(30mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将混合物冷却至室温并添加二氧化硅。在减压下除去溶剂。将粗产物干式装载并通过FSC(梯度:在石油醚中的0-98%EtOAc)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(0.250g,23%)。^{1}H NMR:δ1.47(9H,s),2.71(2H,t),3.77(2H,t),4.59(4H,br s),7.19-7.39(3H,m),10.38(1H,s).m/z(ES$^+$),[M-tBu+2H]$^+$=276.2。

[0577] 实例24:1-(异吲哚啉-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0578] 

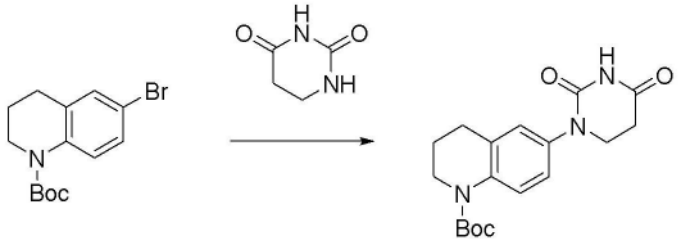
[0579] 将TFA(2mL)添加到叔-丁基5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)异吲哚啉-2-甲酸酯(280mg,0.845mmol)在DCM(8mL)中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌3小时。将该溶剂然后在减压下除去。将反应混合物用DCM稀释,并将溶剂在减压下去除。通过C-18FC(梯度:在水中的0-10%MeCN)纯化得到呈白色固体的三氟乙酸盐形式的标题化合物(61.0mg,21%)。^{1}H NMR:δ2.72(2H,t),3.78(2H,t),4.52(4H,d),7.32(1H,d),7.36-7.45(2H,m),9.56(2H,s),10.40(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=232.2。

[0580] 实例25:1-(2-甲基异吲哚啉-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0581] 

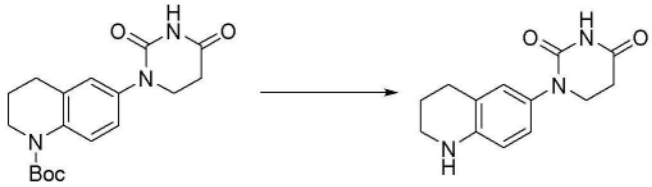
[0582] 将NaOAc(95.0mg,1.16mmol)添加到1-(异吲哚啉-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮2,2,2-三氟乙酸盐(100mg,0.290mmol)、多聚甲醛(69.6mg,2.32mmol)在DCM(10mL)中的混合物中。在添加三乙酰氧基硼氢化钠(153mg,0.722mmol)之前将所得混合物在室温搅拌1小时。将所得混合物在室温搅拌3小时。将反应混合物倒入水(20mL)中并且用DCM(3×20mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到棕色固体。通过制备型HPLC(柱B,洗脱剂B,梯度:5-30%)纯化,得到呈白色粉末的标题化合物(19.5mg,27%)。^{1}H NMR:δ2.67(2H,t),2.68(3H,s),2.85(2H,t),3.27(2H,t),3.70(2H,t),6.45(1H,d),6.50(1H,dd),7.01(1H,d),10.26(1H,s).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=246.0。

[0583] 中间体26a:叔-丁基6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲酸酯

[0584] 

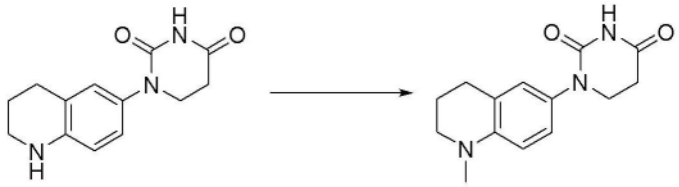
[0585] 在室温在N_2下将Cs_2CO_3(1.94g,5.95mmol)添加到叔-丁基6-溴-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲酸酯(620mg,1.99mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(680mg,5.96mmol)、Ephos(53.1mg,0.0993mmol)和Ephos Pd G4(91.0mg,0.0991mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌20小时。滤出固体并用1,4-二噁烷(20mL)洗涤。将滤液浓缩至干。通过C-18FC(梯度:在水中的30-70%MeCN)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(650mg,95%)。^{1}H NMR:(CD_3OD)δ1.54(9H,s),1.91-1.97(2H,m),2.79-2.84(m,4H),3.70-3.74(m,2H),3.85(2H,t),7.09-7.16(2H,m),7.65(1H,d).m/z(ES$^+$),$[M-tBu+2H]^+$=290.1。

[0586] 实例26:1-(1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0587] 

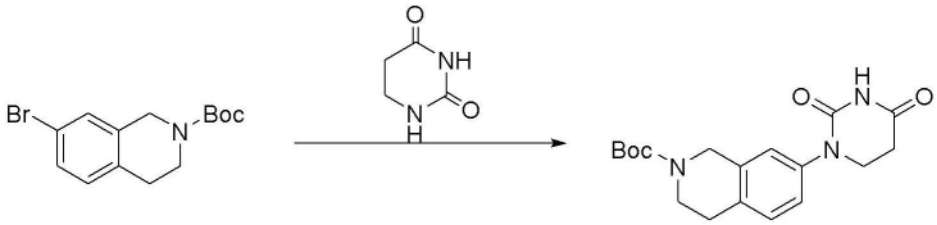
[0588] 将叔-丁基6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲酸酯(600mg,1.74mmol)添加到HCl在1,4-二噁烷(4M,35.0mL,140mmol)中的溶液中,得到白色悬浮液。将所得混合物在室温搅拌3小时。通过过滤收集沉淀物,用EtOAc洗涤并在真空下干燥,得到呈白色固体状的盐酸盐形式的标题化合物(390mg,80%)。^{1}H NMR:δ1.94(2H,p),2.69(2H,t),2.78(2H,t),3.25-3.35(2H,m),3.72(2H,t),4.06(2H,s),7.02-7.09(1H,m),7.13-7.20(2H,m).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=246.1。

[0589] 实例27:1-(1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0590] 

[0591] 将多聚甲醛(29.4mg,0.979mmol)添加到1-(1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐(80.0mg,0.284mmol)在MeOH(6mL)中的混合物中,得到白色悬浮液。在添加$NaBH_3CN$(61.5mg,0.979mmol)之前将所得混合物在室温搅拌0.5小时。将所得混合物在室温下搅拌16小时,然后直接通过C-18FC(梯度:在水中的10-50%MeCN)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(70.0mg,95%)。^1H NMR:δ1.88(2H,m),2.66(4H,dt),2.82(3H,s),3.15-3.18(2H,m),3.64(2H,t),6.54(1H,d),6.83(1H,d),6.91(1H,dd),10.20(1H,s).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=260.0。

[0592] 中间体28a:叔-丁基7-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸酯

[0593] 

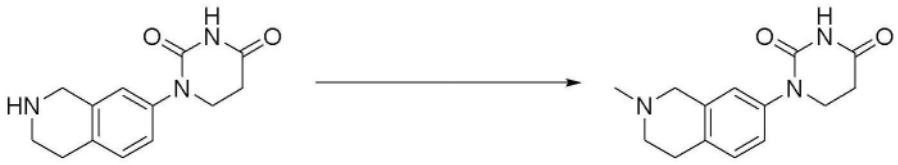
[0594] 在N_2下将Cs_2CO_3(1.88g,5.77mmol)添加到叔-丁基7-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸酯(600mg,1.92mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(658mg,5.77mmol)、Ephos(51.4mg,0.0961mmol)和Ephos Pd G4(88.3mg,0.0961mmol)在1,4-二噁烷(30mL)中的混合物中。将所得混合物在100℃搅拌18小时。将所得混合物过滤并用1,4-二噁烷洗涤。将滤液浓缩并通过C-18FC(梯度:在水中的0-70%MeCN)纯化,得到呈淡黄色固体的标题化合物(580mg,87%)。^{1}HNMR:δ1.41(s,9H),2.74(t,2H),2.67(t,2H),3.53(t,2H),3.73(t,2H),4.47(s,2H),7.10-7.17(m,3H),10.34(s,1H).m/z(ES^+),[M+Na]=368.2。

[0595] 实例28:1-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0596] 

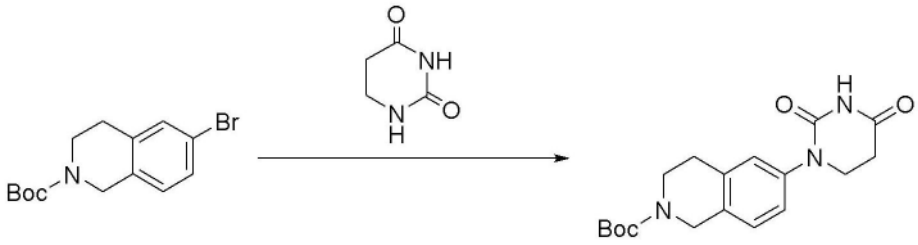
[0597] 将叔-丁基7-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸酯(560mg,1.62mmol)添加到HCl在1,4-二噁烷中的溶液(4M,40.0mL,160mmol)中。将所得混合物在室温搅拌2小时。将所得反应混合物过滤,用1,4-二噁烷(3mL)和DCM(3mL)洗涤沉淀物,得到呈淡黄色固体的盐酸盐形式的标题化合物(400mg,88%)。^1H NMR:δ2.71(t,2H),3.00(t,2H),3.30-3.34(m,2H),3.76(t,2H),4.24(s,2H),7.17-7。28(m,3H),9.50-9.70(2H,m),10.40(s,1H).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=246.1。

[0598] 实例29:1-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0599] 

[0600] 将多聚甲醛(32.0mg,1.07mmol)添加到1-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐(60.0mg,0.213mmol)在MeOH(5mL)中的混合物中。在添加$NaBH_3CN$(40.1mg,0.638mmol)之前将所得悬浮液在室温搅拌4小时。将所得混合物在室温搅拌过夜,然后直接通过制备型HPLC(柱B,洗脱剂B,梯度:10-25%)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(37.7mg,68%)。^1H NMR:δ2.33(s,3H),2.58(t,2H),2.68(t,2H),2.79(t,2H),3.45(s,2H),3.73(t,2H),6.99(d,1H),7.03-7.14(m,2H)10.32(s,1H).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=260.1。

[0601] 中间体30a:叔-丁基6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸酯

[0602] 

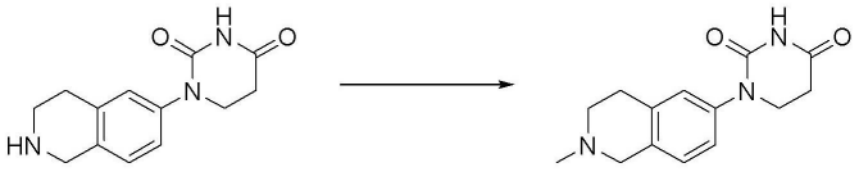
[0603] 在室温在N_2下将Cs_2CO_3(1.88g,5.77mmol)添加到叔-丁基6-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸酯(600mg,1.92mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(658mg,5.77mmol)、Ephos(51.4mg,0.0961mmol)和Ephos Pd G4(88.3mg,0.0961mmol)在1,4-二噁烷(30mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌18小时。过滤所得混合物,用1,4一二噁烷洗涤并浓缩滤液。通过C-18FC(梯度:在水中的0-70%MeCN)纯化,得到呈浅黄色固体的标题化合物(423mg,64%)。^1H NMR:δ10.34(s,1H),7.26-7.02(m,3H),4.47(s,2H),3.73(t,2H),3.53(t,2H),2.75(t,2H),2.67(t,2H),1.41(s,9H).m/z(ES$^+$),[M+Na]=368.1。

[0604] 实例30:1-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0605] 

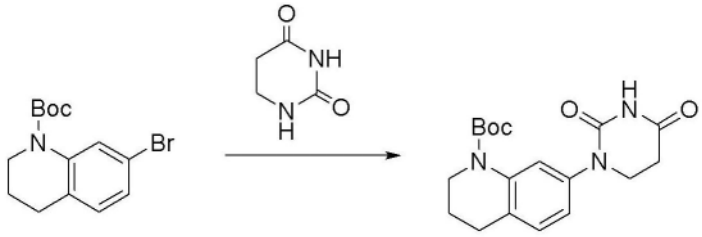
[0606] 将叔-丁基6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸酯(400mg,1.16mmol)添加到HCl在1,4-二噁烷中的溶液(4M,40.0mL,160mmol)中。将所得混合物在室温搅拌2小时。将所得反应混合物过滤,用1,4-二噁烷(2×2.5mL)洗涤沉淀物,得到呈黄色固体的盐酸盐形式的标题化合物(0.287g,88%)。^1H NMR:δ2.71(t,2H),3.01(t,2H),3.30-3.42(m,2H),3.77(t,2H),4.24(s,2H),7.17-7。29(m,3H),9.45-9.70(m,2H),10.39(s,1H).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=246.2。

[0607] 实例31:1-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0608] 

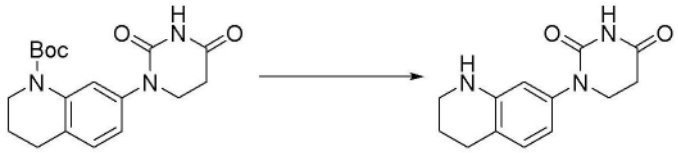
[0609] 将多聚甲醛(32.0mg,1.06mmol)添加到1-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐(60.0mg,0.213mmol)在MeOH(5mL)中的混合物中。在添加$NaBH_3CN$(40.1mg,0.638mmol)之前将所得混合物在室温搅拌2小时。将所得混合物在室温搅拌过夜,然后直接通过制备型HPLC(柱A,洗脱剂F,梯度:12-22%)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(39.6mg,72%)。^1H NMR:δ10.33(s,1H),7.17-7.04(m,2H),7.00(d,1H),3.74(t,2H),3.46(s,2H),2.80(t,2H),2.69(t,2H),2.59(t,2H),2.34(s,3H).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=260.0。

[0610] 中间体32a:叔-丁基7-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲酸酯

[0611] 

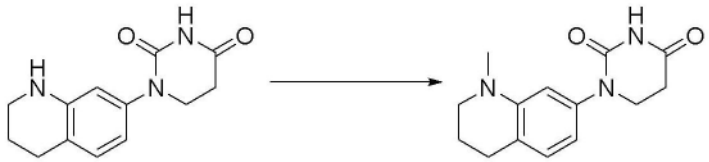
[0612] 在室温在N_2下将Cs_2CO_3(1.88mg,5.77mmol)添加到叔-丁基7-溴-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲酸酯(600mg,1.92mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(658mg,5.77mmol)、Ephos(51.4mg,0.0961mmol)和Ephos Pd G4(88.3mg,0.0961mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌20小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC(梯度:在水中的30-70%MeCN)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(520mg,78%)。^1H NMR:(CD_3OD)δ1.54(s,9H),1.90-1.97(m,2H),2.76-2.85(m,4H),3.69-3.76(m,2H),3.86(t,2H),7.01(dd,1H),7.16(d,1H),7.64(d,1H).m/z(ES^+),$[M-tBu+2H]^+$=290.1。

[0613] 实例32:1-(1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0614] 

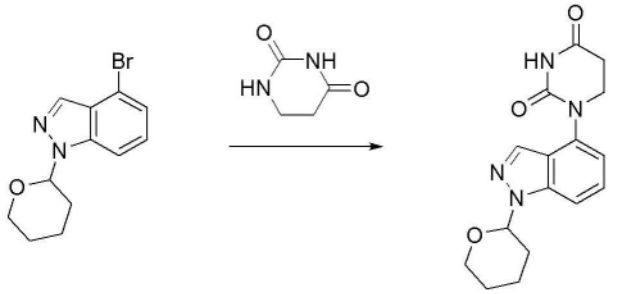
[0615] 将叔-丁基7-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲酸酯(500mg,1.45mmol)添加到HCl在1,4-二噁烷(4M,30mL,120.00mmol)中的溶液中,得到无色溶液。将所得混合物在室温搅拌16小时。将该溶剂然后在减压下除去。将残余物再悬浮于EtOAc中。通过过滤收集沉淀物,用EtOAc洗涤并在真空下干燥,得到呈黄色固体状的盐酸盐形式的标题化合物(300mg,74%)。^1H NMR:δ1.91-2.01(2H,m),2.70-2.80(4H,m),3.18-3.34(2H,m),3.74(2H,t),7.03-7.07(2H,m),7.20(1H,d),10.39(1H,s).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=246.1。

[0616] 实例33:1-(1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0617] 

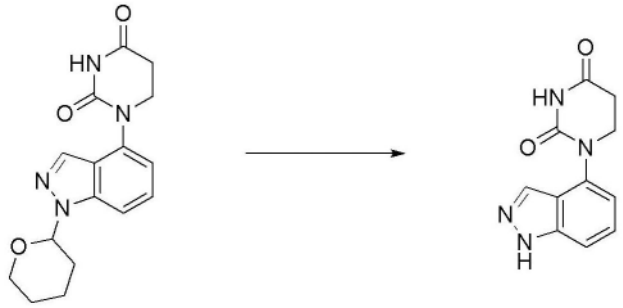
[0618] 将甲醛(25.6mg,0.853mmol)添加到1-(1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐(80.0mg,0.284mmol)在MeOH(4mL)中的混合物中,得到白色悬浮液。在添加$NaBH_3CN$(53.5mg,0.851mmol)之前将所得混合物在室温搅拌0.5小时。将所得混合物在室温下搅拌16小时,然后直接通过C-18FC(梯度:在水中的25-50%MeCN)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(60.0mg,81%)。^1H NMR:δ1.88(2H,m),2.67(4H,t),2.80(3H,s),3.18(2H,m),3.69(2H,t),6.43(1H,dd),6.49(1H,d),6.87(1H,d),10.24(1H,s).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=260.2。

[0619] 中间体34a:1-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0620] 

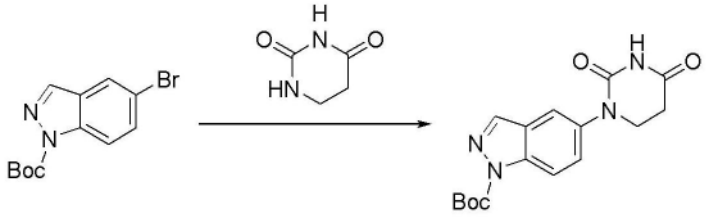
[0621] 在室温在N_2下将Ephos(19.0mg,0.0355mmol)和Ephos Pd G4(32.7mg,0.0356mmol)添加到Cs_2CO_3(464mg,1.42mmol)、4-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(200mg,0.711mmol)和二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(244mg,2.14mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。将粗产物通过FSC(梯度:在DCM中的0-7%MeOH)纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(180mg,81%)。m/z(ES^+),$[M+H]^+$=315.2。

[0622] 实例34:1-(1H-吲唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0623] 

[0624] 将1,4-二噁烷中的HCl(4M,1.27mL,5.08mmol)添加到1-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(160mg,0.509mmol)在DCM(10mL)中的溶液中。将所得溶液在室温搅拌4小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的5-23%MeCN(含0.1%FA))得到呈白色固体的标题化合物(52.0mg,44%)。^1H NMR:δ2.79(2H,t),3.88(2H,t),7.02(1H,d),7.36(1H,t),7.46(1H,d),8.02(1H,s),10.43(1H,s).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=231.0。

[0625] 中间体35a:叔-丁基5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲唑-1-甲酸酯

[0626] 

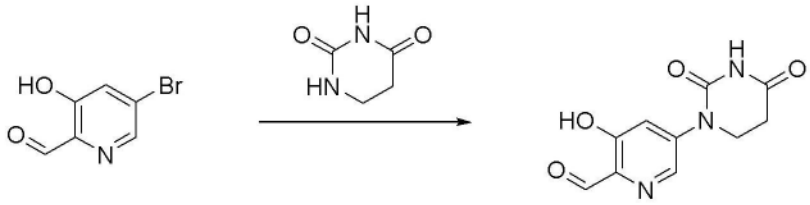
[0627] 在室温在N_2下将Ephos(18.0mg,0.0337mmol)和Ephos Pd G4(30.9mg,0.0336mmol)添加到Cs_2CO_3(658mg,2.02mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(230mg,2.02mmol)和叔-丁基5-溴-1H-吲唑-1-甲酸酯(200mg,0.673mmol)在1,4-二噁烷(12mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌15h。将所得反应混合物过滤,用THF洗涤并减压除去滤液的溶剂。通过C-18FC(梯度:在水中的0-100%MeCN)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(60.0mg,27%)。^{1}H NMR:δ10.42(s,1H),8.43(d,1H),8.07(d,1H),7.83(d,1H),7.65-7.50(m,1H),3.83(dt,2H),2.76(t,2H),1.66(s,9H).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=331.2。

[0628] 实例35:1-(1H-吲唑-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0629] 

[0630] 将叔丁基5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲唑-1-甲酸酯(18mg,0.054mmol)在水(10mL)中的悬浮液在100℃搅拌6小时。减压除去水。通过制备型HPLC(柱C,洗脱剂D,梯度:5-20%)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(2.1mg,17%)。^{1}H NMR:δ8.08(s,1H),7.68(d,1H),7.54(d,1H),7.32(dd,1H),3.80(t,2H),2.73(t,2H).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=231.0。

[0631] 中间体36a:5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3-羟基吡啶甲醛

[0632] 

[0633] 在室温在N_2下将Ephos Pd G4(59.1mg,0.0643mmol)添加到5-溴-3-羟基吡啶甲醛(260mg,1.29mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(441mg,3.86mmol)、Ephos(34.4mg,0.0643mmol)和Cs_2CO_3(839mg,2.58mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-10%MeCN(含0.1%FA)得到呈黄色固体的标题化合物(0.100g,33%)。^{1}H NMR:δ2.74(2H,t),3.93(2H,t),7.43(1H,d),8.37(1H,d),10.04(1H,s),10.65(1H,s),10.92(1H,s).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=236.2。

[0634] 中间体36b:(E)-5-(2.4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3-羟基吡啶甲醛肟

[0635] 

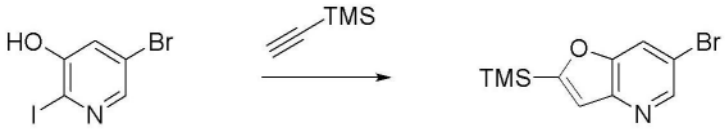
[0636] 在室温在空气中将NaOAc(94.0mg,1.15mmol)添加到5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3-羟基吡啶甲醛(90.0mg,0.383mmol)和羟胺盐酸盐(53.2mg,0.766mmol)在MeOH(15mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌1小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度在DCM中0-8%MeOH)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(70.0mg,73%)。^{1}H NMIR:δ2.72(2H,t),3.86(2H,t),7.35(1H,d),8.19(1H,d),8.30(1H,s),10.41(1H,s),10.53(1H,s),11.83(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=251.2。

[0637] 实例36:1-(异噁唑[4,5-b]吡啶-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0638] 

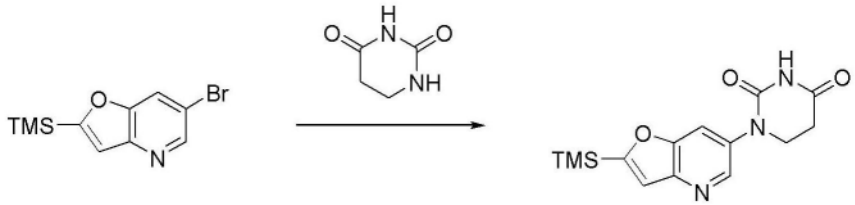
[0639] 在室温在N_2下将DIAD(69.9μL,0.360mmol)添加到(E)-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3-羟基吡啶甲醛肟(60mg,0.240mmol)、PPh_3(94mg,0.358mmol)在THF(3mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌16小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的5-30%MeCN(含0.05%TFA))得到呈白色固体的标题化合物(40mg,72%)。^{1}H NMR:δ2.73(2H,t),3.89(2H,t),7.45(1H,d),8.23(1H,d),10.64(1H,s),11.76(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=233.2。

[0640] 中间体37a:6-溴-2-(三甲基甲硅烷基)呋喃并[3,2-b]吡啶

[0641] 

[0642] 在室温在N_2下将乙炔基三甲基硅烷(246mg,2.50mmol)添加到碘化铜(I)(31.8mg,0.167mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(117mg,0.167mmol)和5-溴-2-碘吡啶-3-醇(500mg,1.67mmol)在三乙胺(10mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌17小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-10%EtOAc)纯化得到呈棕色固体的标题化合物(340mg,75%)。^{1}H NMR:δ0.36(9H,s),7.41(1H,d),8.44(1H,dd),8.61(1H,d).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=272.1。

[0643] 中间体37b:1-(2-(三甲基甲硅烷基)呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0644] 

[0645] 在室温在N_2下将Ephos(59.4mg,0.111mmol)和Ephos Pd G4(102mg,0.111mmOl)添

加到Cs_2CO_3(724mg,2.22mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(380mg,3.33mmol)和6-溴-2-(三甲基甲硅烷基)呋喃并[3,2-b]吡啶(300mg,1.11mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌17小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-50%MeCN(含0.1%FA)得到呈淡黄色固体的标题化合物(120mg,36%)。^{1}H NMR:δ0.35(9H,s),2.75(2H,t),3.85(2H,t),7.36(1H,d),7.99-8.06(1H,m),8.51(1H,d),10.51(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=304.2。

[0646] 实例37:1-(呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0647] 

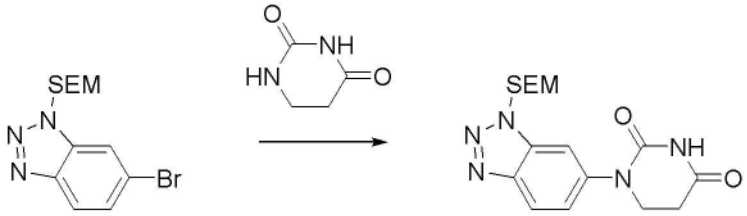
[0648] 在室温在空气中将四-n-丁基氟化铵在THF中的溶液(1M,330μL,0.330mmol)添加到1-(2-(三甲基甲硅烷基)呋喃并[3,2-b]吡啶-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(100mg,0.330mmol)在THF(10mL)中的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌持续20分钟。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-40%MeCN(含有0.1%NH_4HCO_3))得到呈淡黄色固体的标题化合物(23.0mg,30%)。^{1}H NMR:δ2.75(2H,t),3.86(2H,t),7.14(1H,dd),8.07(1H,dd),8.32(1H,d),8.53(1H,d),10.51(1H,br s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=232.2。

[0649] 中间体38a:6-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑

[0650] 

[0651] 在室温在N_2下将NaH(在矿物油中的60%分散体,99.0mg,2.47mmol)添加到在DMF(6mL)中的6-溴-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(245mg,1.24mmol)。在添加(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷(268mg,1.61mmol)之前将所得混合物在室温搅拌0.5小时。将所得溶液在室温搅拌16小时。将反应用NH_4Cl(1mL)淬灭,然后直接通过C-18FC(梯度:在水中的50-90%MeCN)纯化,得到呈棕色油状物的标题化合物(265mg,65%),其无需进一步纯化即可用于下一步骤(该物质含有标题化合物和第2未鉴定的区域异构体,比例为1:1)。m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=328.0。

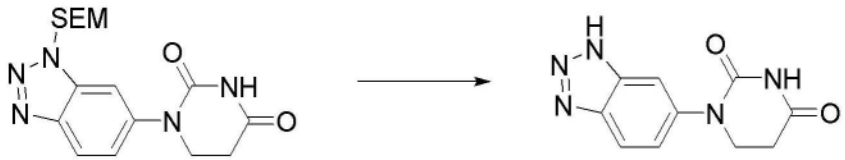
[0652] 中间体38b:1-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)二氢-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0653] 

[0654] 在室温在N_2下将Cs_2CO_3(595mg,1.83mmol)添加到6-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)-甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(该物质含有所述化合物和第2未鉴定的区域异构体,比例为1:1)(200mg,0.609mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(209mg,1.83mmol)Ephos

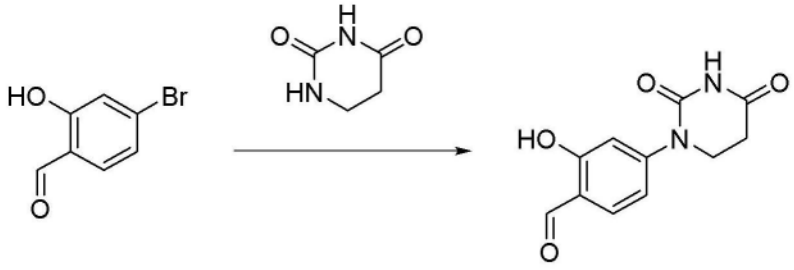
(16.3mg,0.0305mmol)和Ephos Pd G4(28.0mg,0.0305mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌20小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC(梯度:在水中的30-60%MeCN)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(200mg,91%)(该物质含有标题化合物和第2未鉴定的区域异构体,比例为1:1),其无需进一步纯化即可用于下一步。m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=362.2。

[0655] 实例38:1-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0656] 

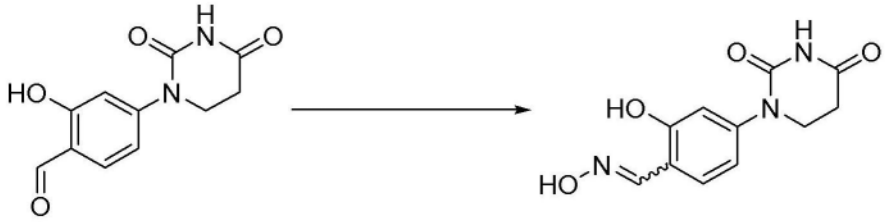
[0657] 1-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(该物质包含所述化合物和第2未鉴定的区域异构体,比例为1:1)(70mg,0.194mmol)加入到HCl在EtOAc中的溶液(4M,5.00mL,20.0mmol)中得到白色悬浮液。将所得混合物在室温搅拌2小时。将该溶剂然后在减压下除去。将粗产物通过制备型HPLC(柱A,洗脱剂F,梯度:0-2%)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(35.0mg,78%)。^{1}H NMR:δ 2.75(2H,t),3.87(2H,t),7.41(1H,dd),7.81(1H,d),7.90(1H,d),10.44(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=232.2。

[0658] 中间体39a:4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-羟基苯甲醛

[0659] 

[0660] 将Cs_2CO_3(584mg,1.79mmol)、4-溴-2-羟基苯甲醛(120mg,0.597mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(204mg,1.79mmol)、Ephos(16.0mg,0.0299mmol)和Ephos Pd G4(27.4mg,0.0298mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的脱气混合物在100℃在N_2下搅拌15小时。将反应混合物直接通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-100%MeCN(含0.1%FA)),得到呈黄色固体的标题化合物(50.0mg,36%)。^{1}H NMR:δ10.85(s,1H),10.52(s,1H),10.19(s,1H),7.66(d,1H),7.09-6.88(m,2H),3.86(t,2H),2.72(t,2H).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=235.1。

[0661] 中间体39b:4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-羟基苯甲醛肟

[0662] 

[0663] 将羟胺-O-磺酸(77.0mg,0.681mmol)添加到4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-羟基苯甲醛(80.0mg,0.342mmol)在MeOH(10mL)中的搅拌悬浮液中。将所得混合物在室温搅拌0.5小时,然后将$NaHCO_3$(57.4mg,0.683mmol)添加到混合物中。然后添加水(1mL)并将

所得混合物搅拌0.5小时，然后添加0.5mL HCl(1M)。在减压下除去溶剂并将残余物溶解在MeOH(10mL)中并将混合物过滤。将滤液浓缩并通过C-18FC纯化(梯度：在水中的0-100％MeCN(含0.1％TFA))，得到呈黄色固体的标题化合物，为不可分离的异构体混合物(E:Z＝4:1,65.0mg,76％)，其无需进一步纯化即可用于下一步。m/z(ES$^+$)，[M+H]$^+$＝250.0。

[0664] 实例39：1-(苯并[d]异噁唑-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0665] 

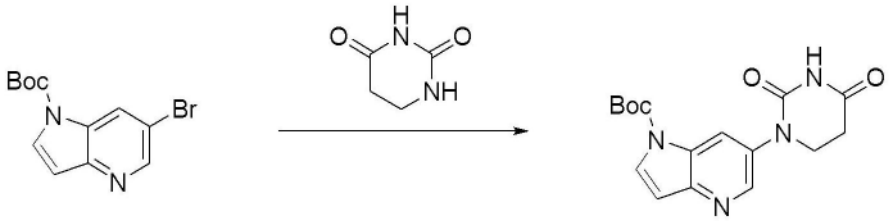
[0666] 在室温将DIAD(88.0μL,0.453mmol)滴加到PPh_3(95.0mg,0.362mmol)和4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-羟基苯甲醛肟的不可分离的异构体混合物(E:Z＝4:1,45.0mg,0.181mmol)在DCM(10mL)中的搅拌悬浮液中。将所得混合物在室温搅拌2小时，然后在50℃搅拌4小时。在减压下除去溶剂。通过C-18FC(梯度：水中的0-100％MeCN)纯化得到的物质，将其通过制备型HPLC(柱A，洗脱剂F，梯度：3-10％)进一步纯化得到呈白色固体的标题化合物(10.0mg,24％)。^{1}H NMR：δ7.33(d,1H)，6.65(d,1H)，6.50(dd,1H)，6.01(s,1H)，3.72(t,2H)，2.66(t,2H).m/z(ES$^-$)，[M-H]$^-$＝230.0

[0667] 中间体40a：叔-丁基6-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸酯

[0668] 

[0669] 在室温在N_2下将二-叔-丁基二碳酸酯(884μL 3.81mmol)添加到6-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(500mg,2.54mmol)、三乙胺(707μL,5.08mmol)和DMAP(31.0mg,0.254mmol)在DCM(20mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌2小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度：在石油醚中的0-30％EtOAc)纯化得到呈白色固体的标题化合物(0.700g,93％)。^{1}H NMR：($CDCl_3$)δ1.68(9H,s)，6.75(1H,d)，7.79(1H,d)，8.57(2H,d).m/z(ES$^+$)，[M+H]$^+$＝297.1。

[0670] 中间体40b：叔-丁基6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸酯

[0671] 

[0672] 在室温在N_2下将Ephos(45.0mg,0.0841mmol)和Ephos Pd G4(77.0mg,0.0838mmol)添加到Cs_2CO_3(548mg,1.68mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(288mg,2.52mmol)和叔-丁基6-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸酯(250mg,0.84mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度：在水中的5-50％MeCN(含0.1％FA))得到呈白色固体的标题化合物(150mg,54％)。^{1}H NMR：δ1.64(9H,s)，2.77(2H,t)，3.90(2H,t)，6.84(1H,d)，7.99(1H,d)，

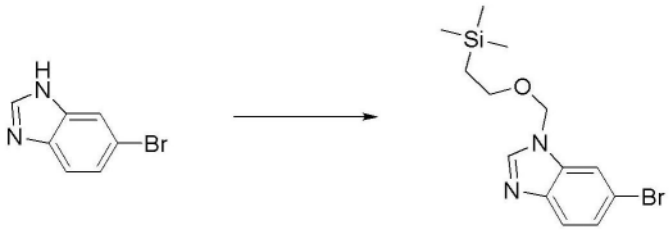
8.31(1H,d),8.50(1H,d),10.48(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=331.1。

[0673] 实例40:1-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0674] 

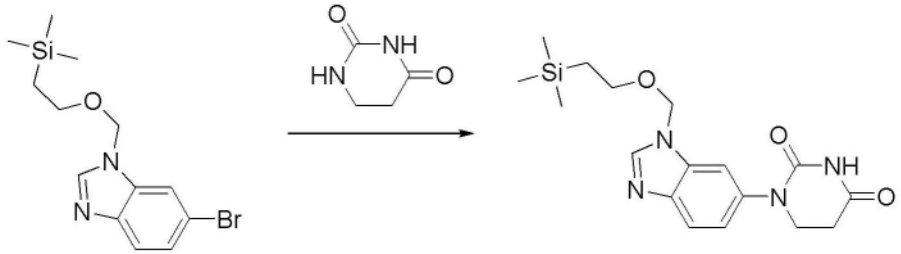
[0675] 将叔-丁基6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸酯(150mg,0.454mmol)溶解在2,2,2-三氟乙醇(10mL)中并密封到微波管中。将该反应在微波反应器中加热至120℃持续1小时并然后冷却至室温。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-10%MeCN(含0.1%FA)),得到呈白色固体的标题化合物(78.0mg,75%)。^{1}H NMR:δ2.76(2H,t),3.84(2H,t),6.54-6.60(1H,m),7.68(1H,t),7.72-7.77(1H,m),8.30(1H,d),10.40(1H,s),11.40(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=231.0。

[0676] 中间体41a:6-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑

[0677] 

[0678] 在0℃在N_2下将NaH(在矿物油中的60%分散体,0.264g,6.60mmol)添加到6-溴-1H-苯并[d]咪唑(1.00g,5.08mmol)在DMF(15mL)中的溶液中。在添加(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷(1.10g,6.60mmol)之前将所得悬浮液在室温搅拌15分钟,然后将混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物用水(10mL)淬灭,并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到棕色残余物。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-10%EtOAc)纯化得到呈黄色液体的标题化合物(1.40g,84%)(该物质含有标题化合物和区域异构体:5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑,比例是94:6),其无需进一步纯化即可用于下一步。m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=329.0。

[0679] 中间体41b:1-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0680] 

[0681] 在N_2下将Cs_2CO_3(398mg,1.22mmol)添加到6-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑(该物质含有所述化合物和区域异构体:5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑,比例是94:6)(200mg,0.611mmol)、Ephos Pd G4(31.6mg,0.0344mmol)、Ephos(16.4mg,0.0307mmol)和二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(139mg,1.22mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物中。将所得溶液在100℃搅拌16h。过滤反应,浓

缩滤液。通过C-18FC(梯度:在水中的0-80%MeCN)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(100mg,45%)(这种物质也被难以分辨数量的其区域异构体污染),其无需进一步纯化即可用于下一步。m/z(ES+),[M+H]+=361.2。

[0682] 实例41:1-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0683] 

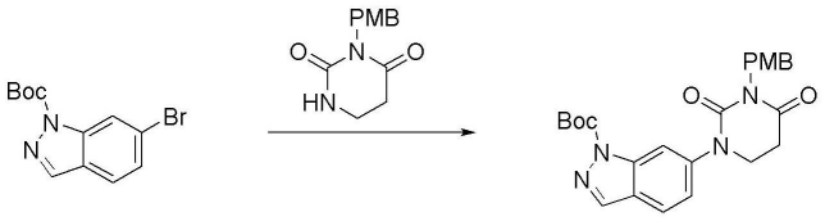
[0684] 将1-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(这种物质也被难以分辨数量的其区域异构体污染)(50.0mg,0.139mmol)添加到HCl在1,4-二噁烷中的溶液(4M,4.00mL,16.0mmol)中并在50℃搅拌16小时。减压除去溶剂,将粗产物通过制备型HPLC(柱B,洗脱剂B,梯度:2-50%)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(11.0mg,34%)。1H NMR:δ8.25(s,1H),7.55(m,2H),7.16(d,1H),3.81(t,2H),2.74(t,2H).m/z(ES+),[M+H]+=231.2。

[0685] 中间体42a:3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0686] 

[0687] 在室温在空气中将Cs_2CO_3(5.71g,17.5mmol)添加到1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(915mg,5.84mmol)和二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.00g,8.76mmol)在DMF(30mL)中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌20小时。将反应混合物倒入水(100mL)中,用EtOAc(100mL)萃取,并且将有机层用盐水(3×100ml)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到淡黄色固体。将粗固体用EtOAc研磨得到固体,过滤收集固体并真空干燥得到呈白色固体的标题化合物(1.20g,88%)。1H NMR:δ2.62(2H,t),3.15-3.27(2H,m),3.71(3H,s),4.71(2H,s),6.79-6.89(2H,m),7.12-7.22(2H,m),7.79(1H,s).m/z(ES+),[M+H]+=235.1。

[0688] 中间体42b:叔-丁基6-(3-(4-甲氧基苄基)-2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲唑-1-甲酸酯

[0689] 

[0690] 在室温在N_2下将$Pd_2(dba)_3$(231mg,0.252mmol)添加到xantphos(292mg,0.505mmol)、Cs_2CO_3(1.10g,3.38mmol)、叔丁基6-溴-1H-吲唑-1-甲酸酯(500mg,1.68mmol)和3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(464mg,1.68mmol)在1,4-二噁烷(30mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-70%MeCN(含有0.1%NH_4HCO_3))得到呈白色固体的标题化合物(200mg,26%)。1H NMR:δ1.64(9H,d),2.94(2H,t),3.72(3H,s),3.92(2H,t),4.83(2H,s),

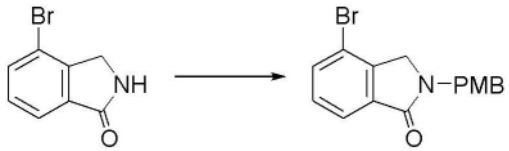
6.81-6.93(2H,m),7.15-7.29(2H,m),7.38(1H,dd),7.88(1H,d),8.04-8.10(1H,m),8.41(1H,s).m/z(ES$^+$),[M-Boc+2H]$^+$=351.1。

[0691] 实例42:1-(1H-吲唑-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0692] 

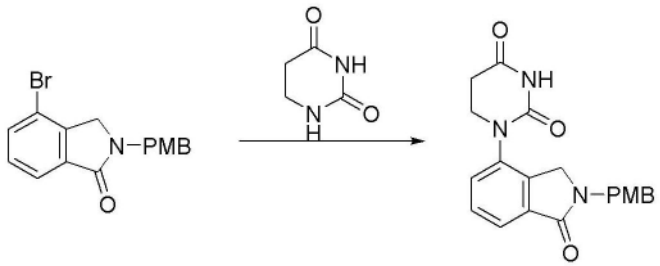
[0693] 在室温在空气中将硝酸铈铵(2.56g,4.67mmol)添加到在MeCN(10mL)和水(10mL)中的叔-丁基6-(3-(4-甲氧基苄基)-2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲唑-1-甲酸酯(700mg,1.55mmol)。将所得溶液在室温搅拌4小时。在减压下除去溶剂。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-40%MeCN(含0.1%浓HCl))提供物质,将其通过制备型HPLC(柱F,洗脱剂A,梯度:15-18%)进一步纯化,得到呈白色固体的标题化合物(40.0mg,11%)。^{1}H NMR:δ2.75(2H,t),3.86(2H,t),7.10(1H,dd),7.44-7.50(1H,m),7.75(1H,d),8.07(1H,s),10.38(1H,s),13.09(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=231.1。

[0694] 中间体43a:4-溴-2-(4-甲氧基苄基)异吲哚啉-1-酮

[0695] 

[0696] 在0℃在N_2下将NaH(在矿物油中的60%分散体,28.5mg,1.19mmol)添加到4-溴异吲哚啉-1-酮(229mg,1.08mmol)在DMF(10mL)中的溶液中。在0℃添加1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(169mg,1.08mmol)之前将混合物在室温搅拌3小时。在添加MeOH(1mL)之前将所得混合物在室温搅拌过夜。然后将混合物直接通过C-18FC(梯度:在水中的0-80%MeCN)纯化,得到呈浅黄色胶状物的标题化合物(300mg,84%)。^{1}H NMR:δ7.81(dd,1H),7.75(dd,1H),7.49(t,1H),7.30-7.21(m,2H),6.96-6.88(m,2H),4.68(s,2H),4.26(s,2H),3.74(s,3H).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=334.1。

[0697] 中间体43b:1-(2-(4-甲氧基苄基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0698] 

[0699] 第1实验:在N_2下将Cs_2CO_3(294mg,0.902mmol)添加到4-溴-2-(4-甲氧基苄基)异吲哚啉-1-酮(100mg,0.301mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(103mg,0.903mmol)、Ephos(16.1mg,0.0301mmol)和Ephos Pd G4(27.7mg,0.0302mmol)在1,4-二噁烷(8mL)中的脱气混合物中。将所得悬浮液在100℃搅拌16h。减压除去溶剂得到粗产物。

[0700] 第2实验:在N_2下将Cs_2CO_3(441mg,1.35mmol)添加到4-溴-2-(4-甲氧基-苄基)异吲哚啉-1-酮(150mg,0.452mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(155mg,1.36mmol)、Ephos

(24.2mg,0.0453mmol)和Ephos Pd G4(41.5mg,0.0452mmol)在1,4-二噁烷(8mL)中的脱气混合物中。将所得悬浮液在100℃搅拌16h。将反应与第1实验的粗产物合并,并在减压下除去溶剂。通过C-18FC(梯度:在水中的0-60%MeCN)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(50mg,平均产率18%)。^{1}H NMR:($CDCl_3$)δ7.89(dd,1H),7.58(t,1H),7.44(s,1H),7.38(dd,1H),7.27(d,2H),6.92-6.86(m,2H),4.76(s,2H),4.25(s,2H),3.88(t,2H),3.82(s,3H),2.84(t,2H).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=366.1。

[0701] 实例43:1-(1-氧代异吲哚啉-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0702] 

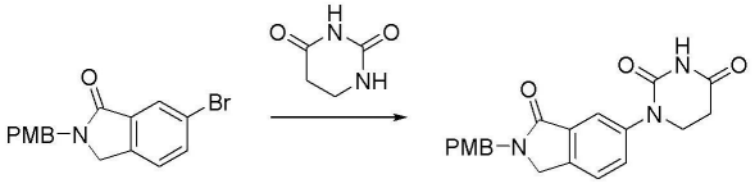
[0703] 将1-(2-(4-甲氧基苄基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(80.0mg,0.219mmol)在TFA(10mL)中的溶液在90℃搅拌5小时。在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC(柱X,洗脱剂E,梯度:5-30%)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(34.7mg,65%)。^{1}H NMR:δ10.48(s,1H),8.59(s,1H),7.61(t,1H),7.59-7.52(m,2H),4.31(s,2H),3.82(t,2H),2.74(t,2H).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=246.1。

[0704] 中间体44a:6-溴-2-(4-甲氧基苄基)异吲哚啉-1-酮

[0705] 

[0706] 在0℃在N_2下将NaH(在矿物油中的60%分散体,153mg,3.82mmol)添加到6-溴异吲哚啉-1-酮(540mg,2.55mmol)在DMF(15mL)中的溶液中。在0℃添加1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(512mg,3.27mmol)之前将所得溶液在室温搅拌3小时。将所得混合物在室温搅拌过夜。然后将EtOAc(40mL)和水(30mL)加入到所得混合物中。将有机层干燥(Na_2SO_4)并且浓缩以给出粗产物。通过C-18FC(梯度:在水中的0-100%MeCN)纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(320mg,38%)。^{1}H NMR:δ7.84(d,1H),7.77(dd,1H),7.53(d,1H),7.26-7.18(m,2H),6.95-6.83(m,2H),4.65(s,2H),4.31(s,2H),3.73(s,3H).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=332/334。

[0707] 中间体44b:1-(2-(4-甲氧基苄基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0708] 

[0709] 在N_2下将Cs_2CO_3(353mg,1.08mmol)添加到二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(124mg,1.08mmol)、6-溴-2-(4-甲氧基苄基)异吲哚啉-1-酮(120mg,0.361mmol)、Ephos(19.3mg,0.0361mmol)和Ephos Pd G4(33.2mg,0.0361mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的脱气混合物中。将所得溶液在100℃搅拌16小时,然后直接通过C-18FC(梯度:在水中的0-100%MeCN)纯

化，得到呈白色固体的标题化合物(100mg，76％)。^{1}H NMR：δ10.44(s，1H)，7.67(d，1H)，7.59-7.50(m，2H)，7.22(d，2H)，6.95-6.88(m，2H)，4.67(s，2H)，4.33(s，2H)，3.85(t，2H)，3.73(s，3H)，2.74(t，2H).m/z(ES$^+$)，[M+H]$^+$＝366.2。

[0710] 实例44：1-(3-氧代异吲哚啉-5-基)二氢嘧啶-2，4(1H，3H)-二酮

[0711] 

[0712] 第1实验：将1-(2-(4-甲氧基苄基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)二氢嘧啶-2，4(1H，3H)-二酮(20.0mg，0.0547mmol)在TFA(1mL)中的溶液在90℃搅拌5小时，然后冷却至室温。

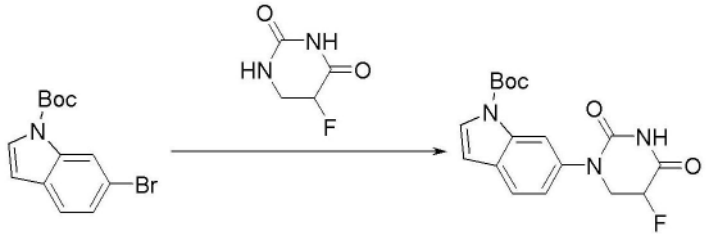
[0713] 第2实验：将1-(2-(4-甲氧基苄基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)二氢嘧啶-2，4(1H，3H)-二酮(100mg，0.274mmol)在TFA(2mL)中的溶液在80℃搅拌16小时。将反应溶液与第1实验溶液合并，并且将混合物直接通过制备型HPLC(柱B，洗脱剂B，梯度：2-10％)纯化，得到呈白色固体的标题化合物(60.8mg，平均产率75％)。1H NMR：δ8.60(s，1H)，7.64-7.51(m，3H)，4.37(s，2H)，3.84(t，2H)，2.74(t，2H).m/z(ES$^+$)，[M+H]$^+$＝246.1。

[0714] 中间体45a：5-氟二氢嘧啶-2，4(1H，3H)-二酮

[0715] 

[0716] 将Pd/C(活性炭上10％，245mg，0.230mmol)添加到5-氟嘧啶-2，4(1H，3H)-二酮(300mg，2.31mmol)在MeOH(40mL)中的溶液中。将所得混合物在H_2(1atm)和室温搅拌36小时。将反应混合物在硅藻土垫上过滤。将滤液的溶剂在减压下除去，得到呈白色固体的标题化合物(250mg，82％)。^{1}H NMR：δ10.43(s，1H)，7.69(s，1H)，5.15(ddd，1H)，3.56(ddd，1H)，3.40(td，1H)。

[0717] 中间体45b：叔-丁基6-(5-氟-2，4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0718] 

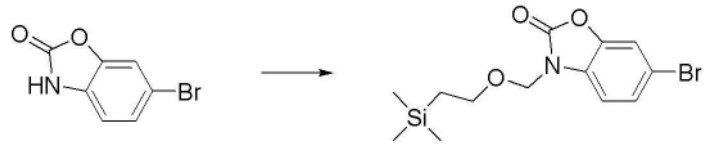
[0719] 在室温在N_2下将Ephos(8.1mg，0.015mmol)和Ephos Pd G4(13.9mg，0.0151mmol)添加到Cs_2CO_3(296mg，0.908mmol)、5-氟二氢嘧啶-2，4(1H，3H)-二酮(120mg，0.908mmol)和叔-丁基6-溴-1H-吲哚-1-甲酸酯(90.0mg，0.304mmol)在1，4-二噁烷(10mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌14h。过滤反应混合物，减压除去溶剂得到残余物。通过C-18FC(梯度：在水中的0-100％MeCN)纯化，得到呈白色固体的标题化合物(50mg，48％)。^{1}H NMR：δ10.90(s，1H)，8.06(d，1H)，7.72(d，1H)，7.65(d，1H)，7.22(dd，1H)，6.74(d，1H)，5.43(ddd，1H)，4.31-4.02(m，2H)，1.63(s，9H).m/z(ES$^+$)，[M-tBu+2H]$^+$＝292.2。

[0720] 实例45：5-氟-1-(1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2，4(1H，3H)-二酮

[0721] 

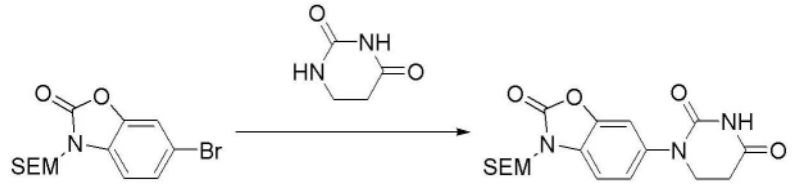
[0722] 将叔-丁基6-(5-氟-2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯(25mg,0.072mmol)在水(20mL)中的悬浮液在100℃搅拌5h。减压除去水,得到残余物。通过制备型HPLC(柱B,洗脱剂B,梯度:19-28%)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(11mg,62%)。^{1}H NMR:δ11.18(s,1H),10.43(s,1H),7.54(d,1H),7.39(d,1H),7.34(s,1H),6.94(dd,1H),6.44(s,1H),5.41(dt,1H),3.96-4.26(m,2H).^{19}FNMR(376MHz)δ-198.07.m/z(ES^{+}),[M+H]$^{+}$=248.0。

[0723] 中间体46a:6-溴-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[0724] 

[0725] 在0℃在N_2下将NaH(在矿物油中的60%分散体,90.0mg,2.25mmol)添加到6-溴苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(400mg,1.87mmol)在DMF(10mL)中的溶液中。在添加(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷(374mg,2.24mmol)之前,将所得溶液在0℃搅拌15分钟。将混合物在室温搅拌16小时。将反应混合物用饱和NH_4Cl(10mL)淬灭并用EtOAc(2×25mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到棕色残余物。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-30%EtOAc)纯化得到呈无色胶状物的标题化合物(0.520g,81%)。^{1}H NMR:($CDCl_3$)δ7.41(d,1H),7.37(dd,1H),7.06(d,1H),5.28(s,2H),3.70-3.60(m,2H),0.98-0.92(m,2H),0.00(s,9H)。

[0726] 中间体46b:1-(2-氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0727] 

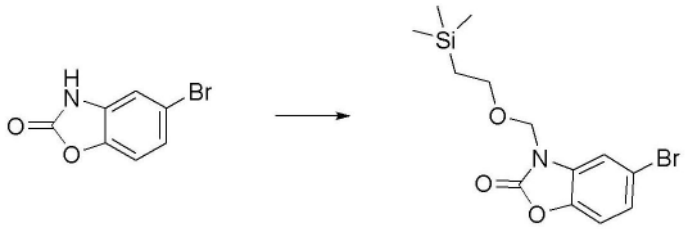
[0728] 在室温在N_2下将Cs_2CO_3(284mg,0.872mmol)添加到6-溴-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)-甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(100mg,0.290mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(66.3mg,0.581mmol)、Ephos Pd G4(15.0mg,0.0163mmol)和Ephos(7.8mg,0.015mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的脱气混合物中。将所得悬浮液在100℃搅拌16h。然后过滤反应并浓缩滤液。通过C-18FC(梯度:在水中的0-80%MeCN)纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(60.0mg,55%)。^{1}H NMR:δ10.38(s,1H),7.41(d,1H),7.32(d,1H),7.19(dd,1H),5.24(s,2H),3.75(t,2H),3.65-3.54(m,2H),2.70(t,2H),0.92-0.81(m,2H),-0.06(s,9H).m/z(ES^{+}),[M+H]$^{+}$=378.2。

[0729] 实例46:1-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0730] 

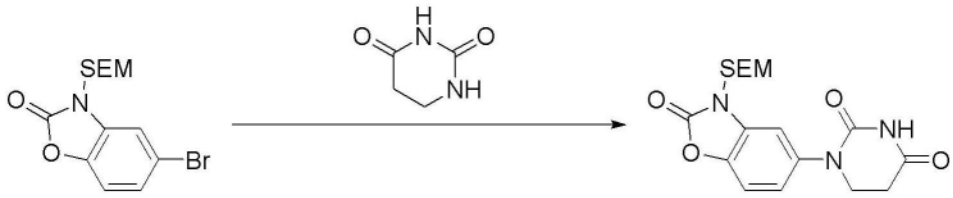
[0731] 在室温在N_2下将1-(2-氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(60.0mg,0.159mmol)添加到DCM(2mL)和TFA(2mL)的溶液中。将所得溶液在室温搅拌16小时。除去溶剂并将残余物溶解在DMF(2mL)中。然后添加K_2CO_3(220mg,1.59mmol)并将混合物在60℃搅拌2小时。过滤反应,浓缩滤液。通过C-18FC(梯度:在水中的0-80%MeCN)纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(15.0mg,38%)。^{1}H NMR:δ11.67(s,1H),10.35(s,1H),7.31(d,1H),7.08(d,2H),3.73(t,2H),2.69(t,2H).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=248.1。

[0732] 中间体47a:5-溴-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[0733] 

[0734] 在0℃在N_2下将NaH(在矿物油中的60%分散体,70.6mg,1.77mmol)添加到5-溴苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(315mg,1.47mmol)在DMF(10mL)中的溶液中。在室温添加(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷(294mg,1.77mmol)之前,将所得溶液在室温搅拌15分钟。将混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物用饱和NH_4Cl(25mL)淬灭并用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到黄色固体。通过C-18FC(梯度:在水中的30-80%MeCN)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(380mg,75%)。^{1}H NMR:δ0.05(9H,s),0.88(2H,m),3.61(2H,m),5.26(2H,s),7.36(2H,d),7.61(1H,d)。

[0735] 中间体47b:1-(2-氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0736] 

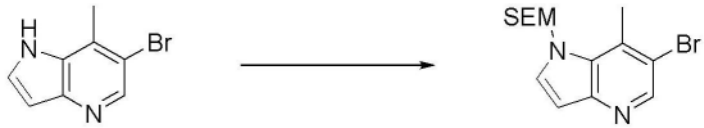
[0737] 将Cs_2C_3(710mg,2.18mmol)添加到5-溴-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)-甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(250mg,0.726mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(249mg,2.18mmol)、Ephos(19.4mg,0.0363mmol)和Ephos Pd G4(33.3mg,0.0363mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的脱气混合物中。将所得悬浮液在100℃搅拌过夜。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC(梯度:在水中的50-80%MeCN)纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(180mg,66%)。^{1}H NMR:δ-0.06(9H,s),0.87(2H,dd),2.71(2H,t),3.60(2H,dd),3.75(2H,t),5.22(2H,s),7.11(1H,dd),7.36(2H,m),10.38(1H,s).m/z(ES$^-$),[M-H]$^-$=376。

[0738] 实例47:1-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0739] 

[0740] 将1-(2-氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(80.0mg,0.212mmol)添加到HCl在1,4-二噁烷(4M,10.0mL,40.0mmol)中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌16小时。减压除去溶剂并将残余物溶解在DMF(5mL)中。然后添加K_2CO_3(80mg,0.58mmol)并将混合物在50℃搅拌3小时。过滤反应混合物并浓缩滤液。通过制备型HPLC(柱E,洗脱剂E,梯度:5-28%)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(40.0mg,76%)。^{1}H NMR:δ2.71(2H,t),3.76(2H,t),7.02(1H,dd),7.09(1H,d),7.30(1H,d),10.36(1H,s).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=248.1。

[0741] 中间体48a:6-溴-7-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

[0742] 

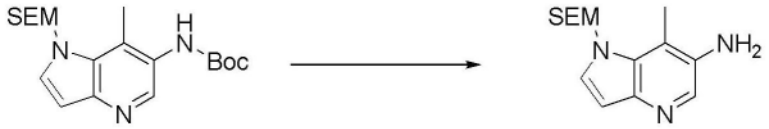
[0743] 在0℃在N_2下将NaH(在矿物油中的60%分散体,284mg,7.11mmol)添加到在DMF(10mL)中的6-溴-7-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(500mg,2.37mmol)。在添加(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷(462μL,2.61mmol)之前将混合物搅拌20分钟。将所得混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物用水(50mL)淬灭,并用EtOAc(4×50mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩,得到呈黄色油状物的标题化合物(800mg,99%)。^{1}H NMR:δ-0.11(9H,s),0.81(2H,t),2.78(3H,s),3.45(2H,t),5.63(2H,s),6.56(1H,d),7.79(1H,d),8.43(1H,d).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=343.0。

[0744] 中间体48b:叔-丁基(7-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)氨基甲酸酯

[0745] 

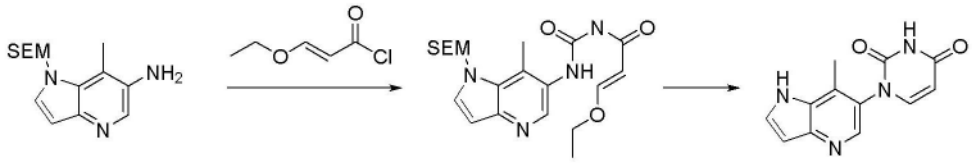
[0746] 在室温在N_2下将Ephos Pd G4(80.0mg,0.0871mmol)添加到6-溴-7-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)-乙氧基)甲基)-1H吡咯并[3,2-b]吡啶(598mg,1.75mmol)、叔-丁基氨基甲酸酯(410mg,3.50mmol)、Ephos(46.8mg,0.0875mmol)和Cs_2CO_3(1.14g,3.50mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度在DCM中0-5%MeOH)纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(260mg,39%)。^{1}H NMR:δ-0.08(9H,s),0.82(2H,t),1.45(9H,s),2.52(3H,s),3.45(2H,t),5.60(2H,s),6.50(1H,d),7.70(1H,d),8.11(1H,s),8.77(1H,s).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=378.2。

[0747] 中间体48c:7-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-胺

[0748] 

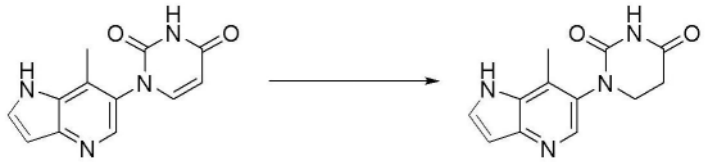
[0749] 将叔-丁基(7-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)氨基甲酸酯(400mg,1.06mmol)溶解在2,2,2-三氟乙醇(10mL)中并密封到微波管中。将该反应在微波反应器中加热至140℃持续3小时并然后冷却至室温。减压除去溶剂,得到呈黄色油状物的标题化合物(260mg,88%)。^{1}H NMR:δ0.02(9H,s),0.92(2H,t),2.49(3H,s),3.47(2H,brs),3.55(2H,t),5.61(2H,s),6.42(1H,d),7.46(1H,d),7.99(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=278.2。

[0750] 实例48:1-(7-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0751] 

[0752] 在室温在N_2下将(E)-3-乙氧基丙烯酰氯(364mg,2.71mmol)添加到甲苯(5mL)中的氰酸银(675mg,4.50mmol)中。将所得混合物在120℃搅拌1h。在0℃在空气中将上清液添加到7-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-胺(250mg,0.901mmol)在DMF(5mL)中的溶液之前,将反应冷却至0℃。将所得混合物在0℃搅拌1小时。将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,并依次用水(3×50mL)和饱和盐水(50mL)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到呈黄色油状物的(E)-3-乙氧基-N-((7-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)氨基甲酰基)-丙烯酰胺,其无需任何进一步纯化直接用于下一步。m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=419.2。然后将物质溶解在DCM(8mL)中,然后在室温在空气中添加TFA(4mL,51.92mmol)。将所得混合物在室温搅拌2天。将该溶剂然后在减压下除去。将反应混合物用7M氨的MeOH溶液(5mL)稀释并在室温下搅拌0.5小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的5-10%MeCN(含0.05%TFA))得到呈白色固体的标题化合物(70.0mg,两步产率32%)。^{1}H NMR:δ2.51(3H,s),5.79(1H,dd),6.81(1H,dd),7.70(1H,d),8.14(1H,d),8.64(1H,d),11.63(1H,s),12.62(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=243.2。

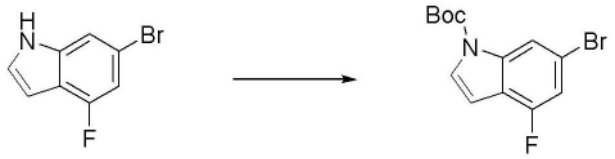
[0753] 实例49:1-(7-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0754] 

[0755] 将1-(7-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(50.0mg,0.206mmol)和Pd/C(活性炭上10%,110mg,0.103mmol)在MeOH(30mL)中的混合物在H_2气氛(1atm)在室温搅拌8小时。通过硅藻土垫过滤反应混合物。然后减压除去滤液的溶剂。通过制备型HPLC(柱G,洗脱剂A,梯度:3-13%)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(25.0mg,50%)。^{1}H NMR:δ2.60(3H,s),2.71-2.94(2H,m),3.64-3.72(1H,m),3.81-3.91(1H,m),6.75-6.86(1H,m),8.16(1H,t),8.68(1H,s),10.59(1H,s),12.71(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$

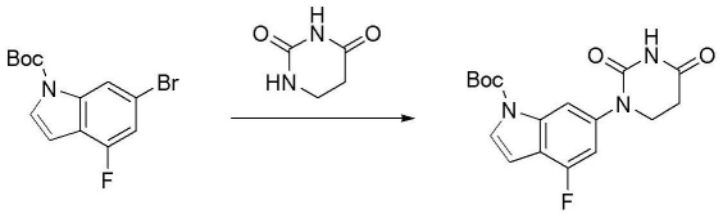
=245.1

[0756] 中间体50a:叔-丁基6-溴-4-氟-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0757] 

[0758] 在室温在空气中将DMAP(0.080g,0.655mmol)添加到DIEA(2.29mL,13.1mmol)、二叔丁基二碳酸酯(2.28mL,9.82mmol)和6-溴-4-氟的溶液中-1H-吲哚(1.40g,6.54mmol)在DCM(20mL)中的溶液中。将所得溶液在室温搅拌2小时。在减压下除去溶剂。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-5%EtOAc)纯化得到呈白色固体的标题化合物(2.00g,97%)。^{1}H NMR:($CDCl_3$)δ1.67(9H,s),6.62(1H,dd),7.09(1H,dd),7.52(1H,d),8.17(1H,s)。

[0759] 中间体50b:叔-丁基6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0760] 

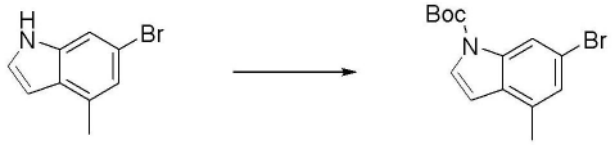
[0761] 在室温在N_2下将Ephos(34.0mg,0.0636mmol)和Ephos Pd G4(58.5mg,0.0637mmol)添加到Cs_2CO_3(415mg,1.27mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(218mg,1.91mmol)和叔-丁基6-溴-4-氟-1H-吲哚-1-甲酸酯(200mg,0.64mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌17小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度在DCM中0-8%MeOH)纯化,得到呈浅黄色固体的标题化合物(210mg,95%)。^{1}H NMR:($CDCl_3$)δ1.68(9H,s),2.88(2H,t),3.95(2H,t),6.68(1H,d),6.91-7.01(1H,m),7.59(1H,d),8.00(1H,s).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=348.2。

[0762] 实例50:1-(4-氟-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0763] 

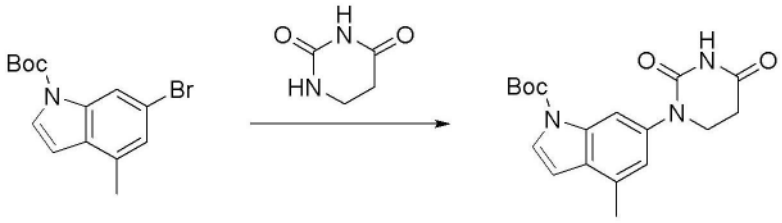
[0764] 在室温在空气中将叔-丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(205mg,0.776mmol)添加到叔-丁基6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-1H-吲哚-1-甲酸酯(180mg,0.518mmol)在MeCN(10mL)中的溶液中。将所得溶液在室温搅拌1小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-30%MeCN(含0.1%FA))提供物质,将其通过制备型HPLC(柱H,洗脱剂E,梯度:25-37%)进一步纯化,得到呈浅黄色固体的标题化合物(32.0mg,25%)。^{1}HNMR:δ2.73(2H,t),3.81(2H,t),6.45-6.53(1H,m),6.83(1H,dd),7.21(1H,t),7.39-7.47(1H,m),10.36(1H,s),11.49(1H,s).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=248.2。

[0765] 中间体51a:叔-丁基6-溴-4-甲基-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0766] 

[0767] 将DMAP(17.5mg,0.143mmol)添加到DIEA(499μL,2.86mmol)、二叔丁基二碳酸酯(497μL,2.14mmol)和6-溴-4-甲基-1H-吲哚(300mg,1.43mmol)在DCM(20mL)中的溶液中。将所得溶液在室温搅拌2小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-4%EtOAc)纯化得到呈棕色油状物的标题化合物(440mg,99%)。^{1}H NMR:δ1.60(9H,s),2.46(3H,s),6.72-6.79(1H,m),7.20-7.27(1H,m),7.65(1H,d),8.00-8.05(1H,m)。

[0768] 中间体51b:叔-丁基6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0769] 

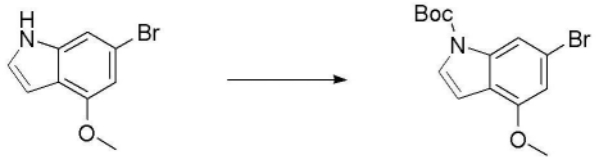
[0770] 在室温在N_2下将Ephos(69.0mg,0.129mmol)和Ephos Pd G4(118mg,0.128mmol)添加到Cs_2CO_3(840mg,2.58mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(441mg,3.87mmol)和叔-丁基6-溴-4-甲基-1H-吲哚-1-甲酸酯(400mg,1.29mmol)在1,4-二噁烷(16mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌17小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度在DCM中0-9%MeOH)纯化,得到呈棕色固体的标题化合物(240mg,54%)。^{1}H NMR:δ1.60(9H,s),2.46(3H,s),2.71(2H,t),3.79(2H,t),6.71-6.78(1H,m),6.99-7.06(1H,m),7.66(1H,d),7.82-7.88(1H,m),10.33(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=366.1。

[0771] 实例51:1-(4-甲基-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0772] 

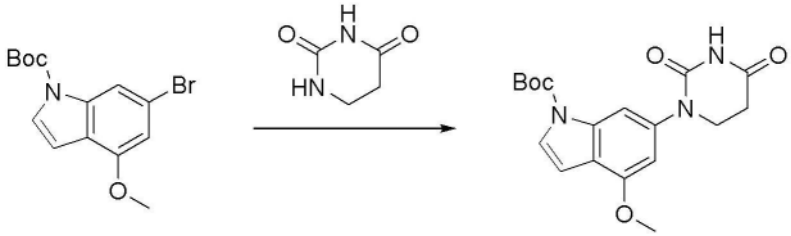
[0773] 将叔-丁基6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基-1H-吲哚-1-甲酸酯(260mg,0.757mmol)溶解在2,2,2-三氟乙醇(3mL)中并密封到微波管中。将该反应在微波反应器中加热至120℃持续1小时并然后冷却至室温。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-23%MeCN(含0.1%FA)得到呈棕色固体的标题化合物(176mg,96%)。^{1}H NMR:δ2.46(3H,s),2.71(2H,t),3.76(2H,t),6.41-6.47(1H,m),6.72-6.78(1H,m),7.15(1H,s),7.34(1H,t),10.26(1H,s),11.12(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=244.3。

[0774] 中间体52a:叔-丁基6-溴-4-甲氧基-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0775] 

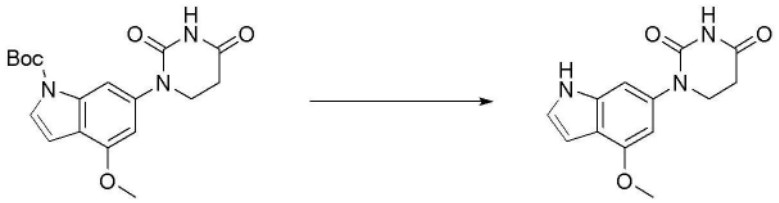
[0776] 将DMAP(16.2mg,0.133mmol)添加到DIEA(464μL,2.65mmol)、二叔丁基二碳酸酯(462μL,1.99mmol)和6-溴-4-甲氧基-1H-吲哚(300mg,1.33mmol)在DCM(20mL)中的溶液中。将所得溶液在室温搅拌2小时。在减压下除去溶剂。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-7%EtOAc)纯化得到呈棕色固体的标题化合物(0.430g,99%)。^{1}H NMR:δ1.60(9H,s),3.89(3H,s),6.62-6.69(1H,m),6.95(1H,d),7.55(1H,d),7.79-7.86(1H,m)。

[0777] 中间体52b:叔-丁基6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0778] 

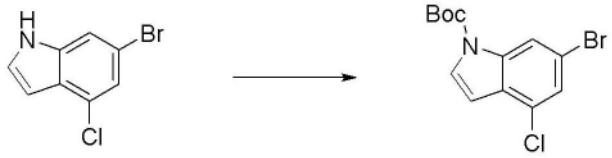
[0779] 在室温在N_2下将Ephos(65.6mg,0.123mmol)和Ephos Pd G4(113mg,0.123mmol)添加到Cs_2CO_3(799mg,2.45mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(420mg,3.68mmol)和叔-丁基6-溴-4-甲氧基-1H-吲哚-1-甲酸酯(400mg,1.23mmol)在1,4-二噁烷(16mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌17小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度在DCM中0-7%MeOH)纯化,得到呈棕色固体的标题化合物(260mg,59%)。^{1}H NMR:δ1.60(9H,s),2.72(2H,t),3.81(2H,t),3.87(3H,s),6.62-6.72(1H,m),6.79(1H,d),7.56(1H,d),7.60-7.67(1H,m),10.35(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=360.1。

[0780] 实例52:1-(4-甲氧基-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0781] 

[0782] 将叔-丁基6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基-1H-吲哚-1-甲酸酯(250mg,0.696mmol)溶解在2,2,2-三氟乙醇(3mL)中并密封到微波管中。将该反应在微波反应器中加热至120℃持续1小时并然后冷却至室温。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-25%MeCN(含0.1%FA)得到呈棕色固体的标题化合物(155mg,86%)。^{1}H NMR:δ2.72(2H,t),3.78(2H,t),3.85(3H,s),6.38-6.44(1H,m),6.48(1H,d),6.94(1H,s),7.25(1H,t),10.27(1H,s),11.15(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=260.2。

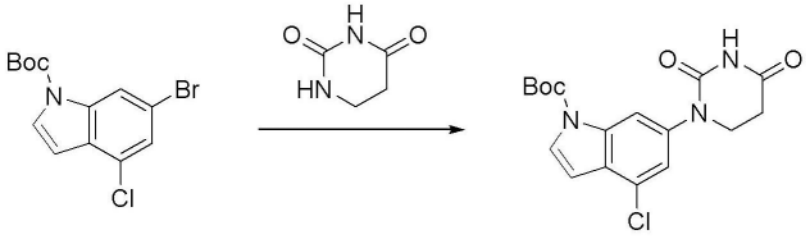
[0783] 中间体53a:叔-丁基6-溴-4-氯-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0784] 

[0785] 将DMAP(21.2mg,0.174mmol)添加到DIEA(606μL,3.47mmol)、二叔丁基二碳酸酯(604μL,2.60mmol)和6-溴-4-氯-1H-吲哚(400mg,1.74mmol)在DCM(10mL)中的溶液中。将所得溶液在室温搅拌2小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-5%

EtOAc)纯化得到呈白色固体的标题化合物(458mg,80%)。^{1}H NMR:δ1.64(9H,s),6.75(1H,dt),7.59(1H,t),7.81(1H,d),8.14-8.23(1H,m).m/z(ES$^+$),[M+Na]$^+$=352.3。

[0786] 中间体53b:叔-丁基4-氯-6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0787] 

[0788] 在室温在N_2下将Ephos(72.5mg,0.136mmol)和Ephos Pd G4(124mg,0.135mmol)添加到Cs_2CO_3(883mg,2.71mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(464mg,4.07mmol)和叔-丁基6-溴-4-氯-1H-吲哚-1-甲酸酯(448mg,1.36mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌17小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-50%MeCN(含0.1%FA)得到呈棕色固体的标题化合物(190mg,39%)。^{1}H NMR:δ1.61(9H,s),2.72(2H,t),3.84(2H,t),6.73(1H,dd),7.38(1H,d),7.79(1H,d),8.01(1H,dd),10.42(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=364.0。

[0789] 实例53:1-(4-氯-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0790] 

[0791] 将叔-丁基4-氯-6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯(180mg,0.495mmol)添加到2,2,2-三氟乙醇(3mL)中并密封到微波管中。将该反应在微波反应器中加热至120℃持续2小时并然后冷却至室温。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-50%MeCN(含0.1%FA))得到呈白色固体的标题化合物(81.0mg,62%)。^{1}H NMR:δ2.73(2H,t),3.80(2H,t),6.46(1H,ddd),7.10(1H,d),7.30-7.37(1H,m),7.50(1H,t),10.35(1H,s),11.53(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=264.2。

[0792] 中间体54a:叔-丁基6-溴-7-氟-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0793] 

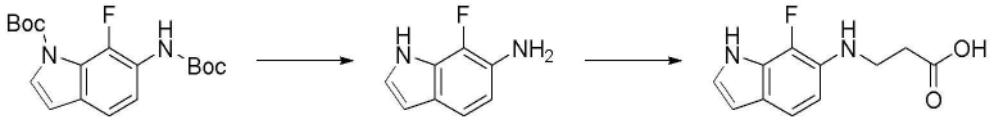
[0794] 在室温在N_2下将DMAP(0.114g,0.933mmol)添加到DIEA(2.45mL,14.0mmol)、二叔丁基二碳酸酯(2.17mL,9.34mmol)和6-溴-7-氟-1H-吲哚(1.00g,4.67mmol)在DCM(30mL)中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌1小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-10%EtOAc)纯化得到呈淡黄色油状物的标题化合物(1.50g,102%),其静置固化。^{1}H NMR:($CDCl_3$)δ1.66(9H,s),6.55(1H,dd),7.20(1H,d),7.37(1H,dd),7.62(1H,d).m/z(ES$^+$),[M-Boc+2H]$^+$=214.0。

[0795] 中间体54b:叔-丁基6-((叔-丁氧基羰基)氨基)-7-氟-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0796] 

[0797] 在室温在N_2下将Ephos Pd G4(0.175g,0.191mmol)添加到叔-丁基6-溴-7-氟-1H-吲哚-1-甲酸酯(1.00g,3.18mmol)、叔-丁基氨基甲酸酯(0.746g,6.37mmol)、Ephos(0.170g,0.318mmol)和Cs_2CO_3(2.07g,6.35mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-5%EtOAc)纯化得到呈无色胶状物的标题化合物(1.00g,90%)。^{1}H NMR:($CDCl_3$)δ1.54(9H,s),1.65(9H,s),6.51(1H,dd),6.72(1H,s),7.22-7.31(1H,m),7.54(1H,d),7.93(1H,br s).m/z(ES^+),$[M+Na]^+$=373。

[0798] 中间体54c:3-((7-氟-1H-吲哚-6-基)氨基)丙酸

[0799] 

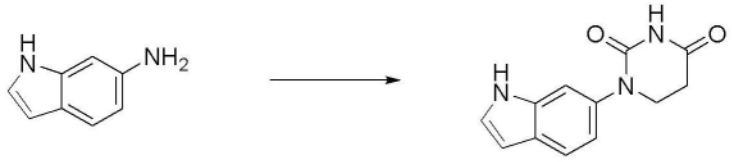
[0800] 在室温将TFA(8.00mL,104mmol)添加到叔-丁基6-((叔-丁氧基羰基)氨基)-7-氟-1H-吲哚-1-甲酸酯(900mg,2.57mmol)在DCM(20mL)中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌1小时。将该溶剂然后在减压下除去。在室温向残余物中加入甲苯(20mL)并向混合物中加入丙烯酸(229mg,3.18mmol)。将所得混合物在110℃搅拌2小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-15%MeCN(含0.5%TFA))得到呈黄色泡沫状的三氟乙酸盐形式的标题化合物(0.310g,36%)。^{1}H NMR:δ2.58(2H,t),3.42(2H,t),6.41(1H,td),6.75(1H,t),7.19-7.32(2H,m),10.27(1H,br s),11.30(1H,s).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=223.1。

[0801] 实例54:1-(7-氟-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0802] 

[0803] 在室温将脲(232mg,3.87mmol)添加到在AcOH(6mL)中的3-((7-氟-1H-吲哚-6-基)氨基)丙酸(260mg,0.773mmol)的三氟乙酸盐中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-25%MeCN(含0.05%TFA)得到呈棕色固体的标题化合物(75mg,39%)。^{1}H NMR:δ2.75(2H,t),3.75(2H,t),6.53(1H,td),6.98(1H,dd),7.37(1H,d),7.46(1H,t),10.43(1H,s),11.71(1H,s).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=248.2。

[0804] 实例55:1-(1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0805] 

[0806] 在室温下,将丙烯酸(131mg,1.82mmol)滴加到1H-吲哚-6-胺(200mg,1.51mmol)在甲苯(2mL)中的混合物中。将所得溶液在80℃搅拌12小时。将该溶剂然后在减压下除去。在室温在空气中将残余物溶解在AcOH(2mL)中并向溶液中加入脲(176mg,2.94mmol)。将所得

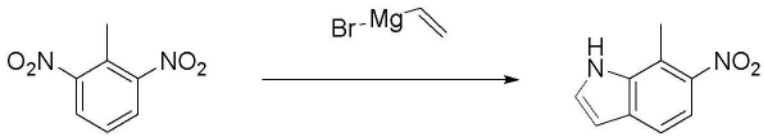
溶液在120℃搅拌12小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过制备型TLC(DCM:MeOH＝10:1)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(56.0mg,16%)。^{1}H NMR:δ11.16(s,1H),10.29(s,1H),7.52(d,1H),7.40-7.30(m,2H),6.94(dd,1H),6.45-6.39(m,1H),3.80(t,2H),2.73(t,2H).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$＝230.2。

[0807] 实例56:1-(1H-吲哚-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0808] 

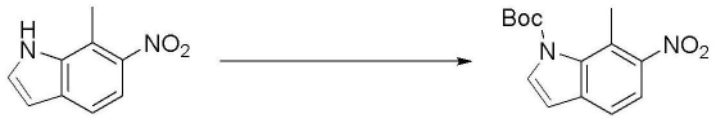
[0809] 在室温在N_2下将丙烯酸(465mg,6.46mmol)添加到叔-丁基5-氨基-1H-吲哚-1-甲酸酯(500mg,2.15mmol)在甲苯(5mL)中的溶液中。将所得溶液在110℃搅拌12小时。在室温在空气中减压除去溶剂并向粗混合物中加入AcOH(5mL)和脲(388mg,6.46mmol)。将所得溶液在120℃搅拌12小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-30%MeCN(含0.1%FA))提供淡黄色固体物质,将其通过制备型HPLC(柱E,洗脱剂E,梯度:20-28%)进一步纯化,得到呈白色固体的标题化合物(160mg,32%)。^{1}H NMR:δ2.72(2H,t),3.76(2H,t),6.43(1H,d),7.02(1H,dd),7.34-7.42(2H,m),7.45(1H,d),10.23(1H,s),11.14(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$＝230.0。

[0810] 中间体57a:7-甲基-6-硝基-1H-吲哚

[0811] 

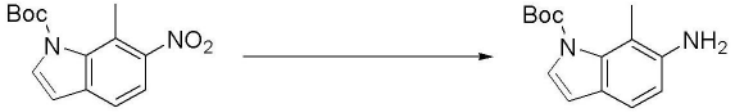
[0812] 在-78℃在N_2下将乙烯基溴化镁(1M的THF溶液,31.3mL,31.3mmol)经5分钟滴加至2-甲基-1,3-二硝基苯(1.90g,10.4mmol)在THF(50mL)中的溶液中。将所得混合物在-78℃搅拌4h。将反应混合物用饱和NH_4Cl(20mL)淬灭,用EtOAc(100mL)稀释并依次用水(50mL)和饱和盐水(100mL)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4)并减压浓缩得到粗产物。通过FSC纯化(梯度:在石油醚中的0-25%EtOAc)得到呈棕色固体的标题化合物(290mg,16%)。^{1}H NMR:δ2.74(3H,s),6.61(1H,dd),7.53(1H,d),7.64-7.75(2H,m),11.86(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$＝177.3。

[0813] 中间体57b:叔-丁基7-甲基-6-硝基-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0814] 

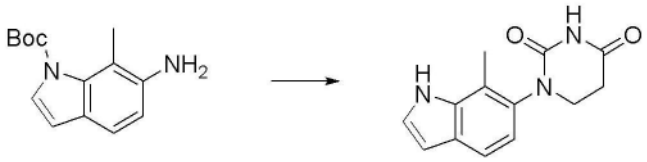
[0815] 在室温在空气中将DMAP(19.4mg,0.159mmol)添加到7-甲基-6-硝基-1H-吲哚(280mg,1.59mmol)、二叔丁基二碳酸酯(443μL,1.91mmol)和三乙胺(443μL,3.18mmol)在DCM(30mL)中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌2小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-8%EtOAc)纯化得到呈黄色固体的标题化合物(326mg,74%)。^{1}H NMR:δ1.62(9H,s),2.51(3H,s),6.85(1H,d),7.67(1H,d),7.84(1H,d),7.95(1H,d).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$＝277.1。

[0816] 中间体57c:叔-丁基6-氨基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0817] 

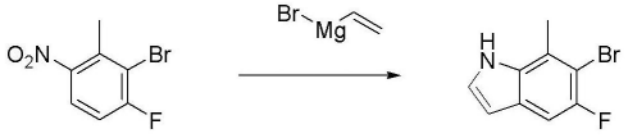
[0818] 在室温将锌(297mg,4.54mmol)添加到叔-丁基7-甲基-6-硝基-1H-吲哚-1-甲酸酯(251mg,0.908mmol)在EtOH(12mL)和饱和NH_4Cl(3mL)中的混合物中。将所得溶液在室温搅拌2小时。通过硅藻土垫过滤反应混合物并在减压下除去溶剂。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-20%EtOAc)纯化得到呈淡黄色油状物的标题化合物(66.7mg,30%)。^{1}H NMR:δ1.57(9H,s),2.13(3H,s),4.86(2H,s),6.44(1H,d),6.67(1H,d),7.11(1H,d),7.28(1H,d).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=247.2。

[0819] 实例57:1-(7-甲基-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0820] 

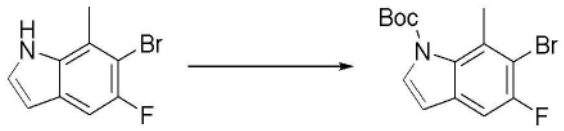
[0821] 将丙烯酸(70.2mg,0.974mmol)添加到叔-丁基6-氨基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸酯(40.0mg,0.162mmol)在甲苯(2mL)中的溶液中。将所得混合物在100℃搅拌10h。将该溶剂然后在减压下除去。将残余物溶解在AcOH(2mL)中,添加脲(9.8mg,0.16mmol)并将所得溶液在120℃搅拌3h。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC(梯度:在水中的0-30%MeCN)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(3.00mg,8%)。^{1}H NMR:δ2.33(3H,s),2.68-2.86(2H,m),3.55(1H,m),3.77(1H,m),6.44(1H,m),6.89(1H,d),7.39(2H,m),10.28(1H,s),11.17(1H,s).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=244.3。

[0822] 中间体58a:6-溴-5-氟-7-甲基-1H-吲哚

[0823] 

[0824] 在-78℃在N_2下将乙烯基溴化镁(在THF中的1M溶液,19.2mL,19.2mmol)加入到2-溴-1-氟-3-甲基-4-硝基苯(1.50g,6.41mmol)在THF(30mL)中的溶液中。将所得混合物在-78℃搅拌2小时。将反应用饱和NH_4Cl(200mL)淬灭,并且用EtOAc(3×200mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并在减压下浓缩以得到棕色残余物。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-19%EtOAc)纯化得到呈黄色固体的标题化合物(0.500g,34%)。^{1}H NMR:($CDCl_3$)δ2.60(3H,s),6.54(1H,dd),7.24-7.29(1H,m),8.10(1H,s).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=228.0。

[0825] 中间体58b:叔-丁基6-溴-5-氟-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0826] 

[0827] 在室温在空气中将二叔丁基二碳酸酯(611μL,2.63mmol)添加到6-溴-5-氟-7-甲基-1H-吲哚(500mg,2.19mmol)、三乙胺(917μL,6.58mmol)和DMAP(26.8mg,0.219mmol)在DCM(20mL)中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌2小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过

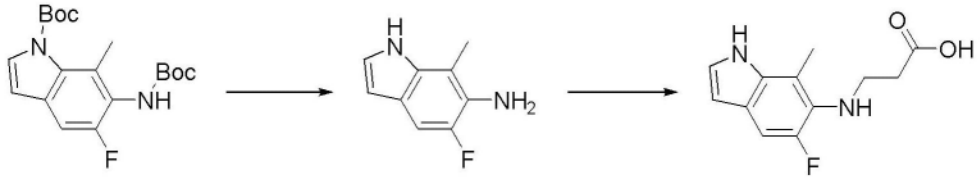
FSC(梯度:在石油醚中的0-5%EtOAc)纯化得到呈黄色油状物的标题化合物(540mg,75%)。^{1}H NMR:($CDCl_3$)δ1.63(9H,s),2.63(3H,s),6.48(1H,d),7.14(1H,d),7.54(1H,d)。

[0828] 中间体58c:叔-丁基6-((叔-丁氧基羰基)氨基)-5-氟-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0829] 

[0830] 在室温在N_2下将Cs_2CO_3(1.49g,4.57mmol)添加到Ephos Pd G4(70.0mg,0.0762mmol)、Ephos(40.8mg,0.0763mmol)、叔-丁基氨基甲酸酯(357mg,3.05mmol)和叔-丁基6-溴-5-氟-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸酯(500mg,1.52mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌17小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-100%EtOAc)纯化得到呈白色固体的标题化合物(280mg,50%)。^{1}H NMR:($CDCl_3$)δ1.50(9H,s),1.63(9H,s),2.47(3H,s),6.01(1H,br s),6.46(1H,d),7.11(1H,d),7.53(1H,d).m/z(ES^+),$[M+Na]^+$=387.2。

[0831] 中间体58d:3-((5-氟-7-甲基-1H-吲哚-6-基)氨基)丙酸

[0832] 

[0833] 将叔-丁基6-((叔-丁氧基羰基)氨基)-5-氟-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸酯(280mg,0.768mmol)溶解在2,2,2-三氟乙醇(8mL)中,并将密封到微波管中。将该反应在微波反应器中加热至150℃持续1小时并然后冷却至室温。除去溶剂并向残余物中加入甲苯(5mL),然后加入丙烯酸(84.0mg,1.17mmol)。将所得混合物在110℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的5-30%MeCN(含有0.05%FA))得到不纯形式的呈黄色固体的标题化合物(100mg),其无需进一步纯化即可用于下一步。m/z(ES^+),$[M+H]^+$=237.3。

[0834] 实例58:1-(5-氟-7-甲基-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0835] 

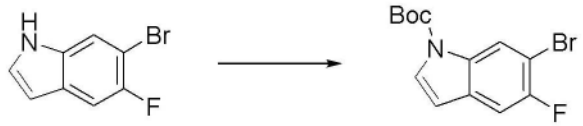
[0836] 在室温在空气中将脲(127mg,2.11mmol)添加到不纯的3-((5-氟-7-甲基-1H-吲哚-6-基)氨基)-丙酸(100mg)在AcOH(3mL)中的溶液中。将所得混合物在100℃搅拌4h。将粗品直接通过C-18FC纯化(梯度:在水中的5-30%MeCN(含0.05%TFA))并通过制备型HPLC(柱X,洗脱剂A,梯度:35-45%)进一步纯化,得到呈白色固体的标题化合物(15.0mg,经过3步7%)。^{1}H NMR:δ2.38(3H,s),2.56-2.72(1H,m),2.78-2.95(1H,m),3.48-3.61(1H,m),3.61-3.75(1H,m),6.45(1H,dd),7.25(1H,d),7.46(1H,t),10.42(1H,s),11.29(1H,s)。^{19}F NMR(282MHz)δ-133.32.m/z(ES^+),$[M+H]^+$=262.2。

[0837] 实例59:1-(1-甲基-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0838] 

[0839] 在室温在N_2下将丙烯酸(444mg,6.16mmol)添加到1-甲基-1H-吲哚-6-胺(300mg,2.05mmol)在甲苯(5mL)中的溶液中。将所得溶液在110℃搅拌12小时。将该溶剂然后在减压下除去。在室温在空气中将残余物溶解在AcOH(5mL)中并向溶液中加入脲(370mg,6.16mmol)。将所得溶液在120℃搅拌12小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-30%MeCN(含0.1%FA))得到黄色物质,将其通过制备型HPLC(柱E,洗脱剂E,梯度:42-60%)进一步纯化,得到呈白色固体的标题化合物(90.0mg,18%)。^{1}H NMR:δ2.74(2H,t),3.78(3H,s),3.81(2H,t),6.43(1H,d),6.99(1H,dd),7.36(1H,d),7.41(1H,t),7.53(1H,d),10.31(1H,s).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=244.1。

[0840] 中间体60a:叔-丁基6-溴-5-氟-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0841] 

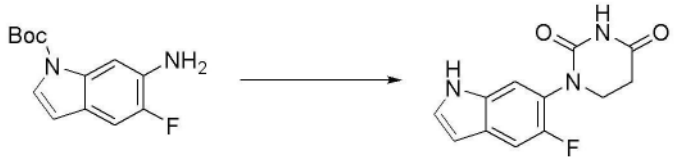
[0842] 在室温在N_2下将DMAP(228mg,1.87mmol)添加到DIEA(4.90mL,28.1mmol)、二叔丁基二碳酸酯(4.34mL,18.7mmol)和6-溴-5-氟的溶液中-1H-吲哚(2.00g,9.34mmol)在DCM(10mL)中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌2小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-30%EtOAc)纯化得到呈白色固体的标题化合物(2.30g,78%)。^{1}H NMR:δ1.62(9H,s),6.71(1H,dd),7.62(1H,d),7.75(1H,d),8.27(1H,d)。

[0843] 中间体60b:叔-丁基6-氨基-5-氟-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0844] 

[0845] 在室温在N_2下将碘化铜(I)(133mg,0.698mmol)添加到叔-丁基6-溴-5-氟-1H-吲哚-1-甲酸酯(1.10g,3.50mmol)、水性NH_4OH(28%,2.44mL,17.5mmol)和K_3PO_4(2.23g,10.5mmol))、L-脯氨酸(81.0mg,0.704mmol)在DMF(15mL)中的混合物中。将所得混合物在90℃搅拌16h。将反应混合物用水(100mL)淬灭,用EtOAc(2×100mL)萃取,并且将合并的有机萃取物用饱和盐水(3×50mL)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),并浓缩。纯化FSC(梯度为在石油醚中的0-20%EtOAc)得到不纯的呈浅黄色固体的标题化合物(600mg,68%[10%纯度基于^{1}H NMR])。这是与6-溴-5-氟-1H-吲哚的不可分离的混合物,比例为1:10(即约10%纯),其无需进一步纯化即可用于下一步。^{1}H NMR:(仅期望的化合物,$CDCl_3$)δ1.67(9H,s),6.42(1H,d),7.16(1H,d),7.25(2H,s),7.42(1H,d),7.69(1H,d).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=251.1。

[0846] 实例60:1-(5-氟-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0847] 

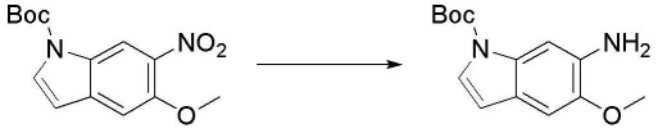
[0848] 在室温将丙烯酸(84mg,1.17mmol)添加到叔-丁基6-氨基-5-氟-1H-吲哚-1-甲酸酯(10%纯度基于^{1}H NMR,580mg,0.232mmol,)在甲苯(10mL)中的溶液中。将所得混合物在110℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。在室温在空气中将残余物溶解在AcOH(10mL)中并向溶液中加入脲(69.6mg,1.16mmol)。将所得混合物在120℃搅拌4h。将该溶剂然后在减压下除去。通过制备型HPLC(柱J,洗脱剂A,梯度:15-18%)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(28.0mg,49%)。^{1}H NMR:δ2.74(2H,t),3.73(2H,t),6.41-6.49(1H,m),7.39(1H,d),7.42(1H,d),7.46(1H,t),10.40(1H,s),11.29(1H,s)。^{19}F NMR(282MHz)δ-133.61.m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=248.2。

[0849] 中间体61a:叔-丁基5-甲氧基-6-硝基-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0850] 

[0851] 在室温在空气中将DMAP(140mg,1.15mmol)添加到在DCM(20mL)中的DIEA(3.00mL,17.2mmol)、二叔丁基二碳酸酯(2.66mL,11.46mmol)和5-甲氧基-6-硝基-1H-吲哚(1.10g,5.72mmol)中。将所得溶液在室温搅拌2小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-20%EtOAc)纯化得到呈淡黄色固体的标题化合物(1.50g,90%)。^{1}H NMR:($CDCl_3$)δ1.69(9H,s),3.99(3H,s),6.57(1H,dd),7.17(1H,s),7.78(1H,d),8.69(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=293.1。

[0852] 中间体61b:叔-丁基6-氨基-5-甲氧基-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0853] 

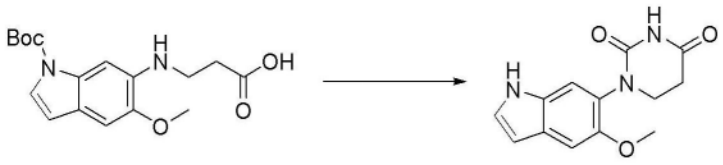
[0854] 在0℃在N_2下将三氯硅烷(1.78g,13.1mmol)添加到叔-丁基5-甲氧基-6-硝基-1H-吲哚-1-甲酸酯(1.10g,3.76mmol)和DIEA(3.29mL,18.8mmol)在MeCN(15mL)中的混合物中。将所得溶液在室温搅拌16小时。滴加20mL $NaHCO_3$饱和溶液,将双相混合物搅拌0.5小时。将反应混合物倒入水(100mL)中并且用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩,得到呈黑色固体的标题化合物(800mg,81%)。^{1}H NMR:($CDCl_3$)δ1.67(9H,s),3.91(3H,s),6.43(1H,dd),6.94(1H,s),7.37(1H,d),7.61(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=263.1。

[0855] 中间体61c:3-((1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲氧基-1H-吲哚-6-基)氨基)丙酸

[0856] 

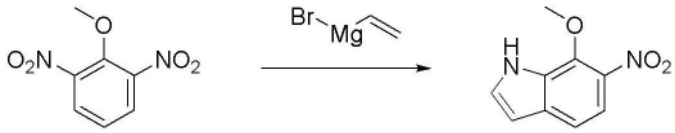
[0857] 在室温在N_2下将丙烯酸(412mg,5.72mmol)添加到叔-丁基6-氨基-5-甲氧基-1H-吲哚-1-甲酸酯(500mg,1.91mmol)在甲苯(5mL)中的溶液中。将所得混合物在110℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC纯化(梯度:在DCM中的0-10%MeOH)得到不纯形式的呈黄色油状物的标题化合物(610mg),其无需进一步纯化即用于下一步。m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=335.2

[0858] 实例61:1-(5-甲氧基-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0859] 

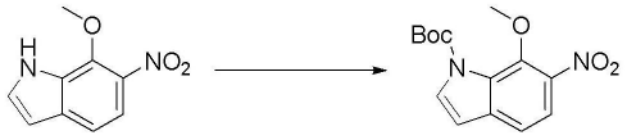
[0860] 在室温在空气中将脲(329mg,5.47mmol)添加到不纯的3-((1-(叔-丁氧基羰基)-5-甲氧基-1H-吲哚-6-基)氨基)丙酸(610mg)在AcOH(10mL)中的溶液中。将所得混合物在110℃搅拌3h。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在MeCN中的0-50%水(含0.05%浓HCl))得到呈白色固体的标题化合物(65.0mg,两步产率13%)。^{1}H NMR:δ2.70(2H,t),3.32(2H,t),3.79(3H,s),6.38(1H,d),7.16(1H,s),7.27(1H,d),7.34(1H,t),10.22(1H,s),11.01(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=260.1。

[0861] 中间体62a:7-甲氧基-6-硝基-1H-吲哚

[0862] 

[0863] 在-78℃在N_2下将乙烯基溴化镁(在THF中1M,115mL,115mmol)添加至2-甲氧基-1,3-二硝基苯(7.60g,38.4mmol)在THF(150mL)中的溶液中。将所得混合物在-78℃搅拌2小时。将反应混合物用饱和NH_4Cl(200mL)淬灭并用EtOAc(3×200mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到棕色残余物。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-19%EtOAc)纯化得到呈黄色固体的标题化合物(3.00g,41%)。^{1}H NMR:($CDCl_3$)δ4.12(3H,s),6.66(1H,dd),7.41(1H,dd),7.48(1H,dd),7.79(1H,d),8.83(1H,br s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=193.1。

[0864] 中间体62b:叔-丁基7-甲氧基-6-硝基-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0865] 

[0866] 在室温将二叔丁基二碳酸酯(7.25mL,31.2mmol)添加到7-甲氧基-6-硝基-1H-吲哚(3.00g,15.6mmol)、DIEA(8.18mL,46.8mmol)和DMAP(191mg,1.56mmol)在DCM(100mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌1小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-9%EtOAc)纯化得到呈淡黄色结晶固体的标题化合物(3.78g,83%)。^{1}H NMR:($CDCl_3$)δ1.68(9H,s),3.95(3H,s),6.62(1H,d),7.35(1H,d),7.70(1H,d),7.75(1H,d).m/z(ES$^+$),[M-tBu+2H]$^+$=237.0。

[0867] 中间体62c:叔-丁基6-氨基-7-甲氧基-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0868] 

[0869] 将叔-丁基7-甲氧基-6-硝基-1H-吲哚-1-甲酸酯(3.60g,12.3mmol)和Pd/C(在活性炭上10%,2.62g,2.46mmol)在MeOH(100mL)和DCM(10mL)中在H_2(1atm)下在室温搅拌1小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-17%EtOAc)纯化得到呈淡黄色油状物的标题化合物(650mg,20%)。^{1}H NMR:

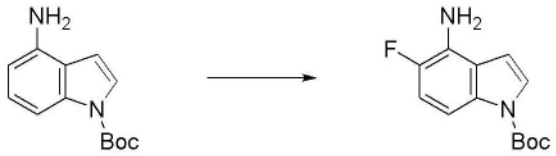
($CDCl_3$)δ1.66(9H,s),3.77(3H,s),6.45(1H,d),6.77(1H,d),7.12(1H,d),7.38(1H,d).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=263.1。

[0870] 实例62:1-(7-甲氧基-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0871] 

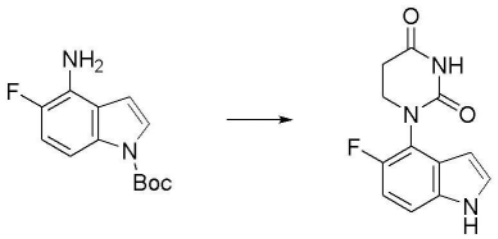
[0872] 在室温在N_2下将丙烯酸(495mg,6.86mmol)添加到在甲苯(15mL)中的叔-丁基6-氨基-7-甲氧基-1H-吲哚-1-甲酸酯(600mg,2.29mmol)中。将所得混合物在110℃搅拌16h。在减压下除去溶剂。将残余物溶解在AcOH(15mL)中并将脲(412mg,6.86mmol)添加到混合物中。将所得混合物在110℃搅拌3h。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-20%MeCN(含0.1%FA))得到呈白色固体的标题化合物(240mg,41%)。^1H NMR:δ2.73(2H,t),3.67(2H,t),3.90(3H,s),6.47(1H,dd),6.87(1H,d),7.28(1H,d),7.37(1H,t),10.32(1H,s),11.34(1H,s).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=260.0。

[0873] 中间体63a:叔-丁基4-氨基-5-氟-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0874] 

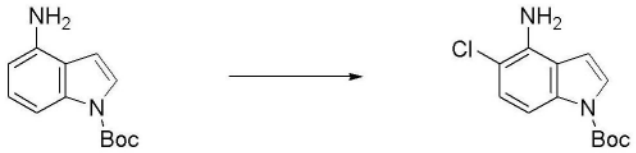
[0875] 在室温将Selectfluor(839mg,2.37mmol)添加到叔-丁基4-氨基-1H-吲哚-1-甲酸酯(550mg,2.37mmol)在MeCN中的溶液中(40mL)。将所得溶液在室温搅拌3小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-20%EtOAc)纯化得到呈棕色油状物的标题化合物(78.0mg,13%)。^1H NMR:δ1.61(9H,s),5.49(2H,s),6.91(1H,d),6.96(1H,dd),7.20(1H,d),7.50(1H,d).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=251.1。

[0876] 实例63:1-(5-氟-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0877] 

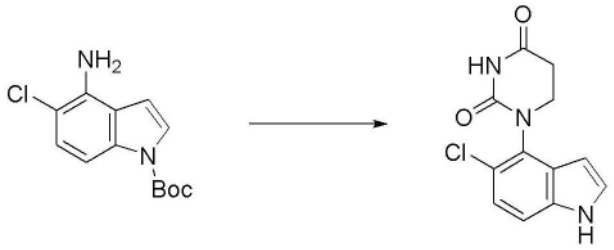
[0878] 将丙烯酸(51.8mg,0.719mmol)添加到叔-丁基4-氨基-5-氟-1H-吲哚-1-甲酸酯(45.0mg,0.180mmol)在甲苯(5mL)中的溶液中。将所得混合物在120℃搅拌16h。在减压下除去溶剂。将残余物溶解在AcOH(5mL)中,添加脲(10.8mg,0.180mmol)并将所得溶液在120℃搅拌5h。将该溶剂然后在减压下除去。通过制备型HPLC(柱B,洗脱剂B,梯度:10-30%)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(3.6mg,8%)。^1H NMR:δ2.61-2.73(1H,m),2.89-2.95(1H,m),3.69-3.74(1H,m),3.79-3.86(1H,m),6.49(1H,d),7.02-7.09(1H,m),7.34-7.42(1H,m),7.46(1H,d),10.48(1H,s),11.36(1H,s)。^{19}F NMR(376MHz)δ-133.89.m/z(ES^+),$[M+H]^+$=248.0。

[0879] 中间体64a:叔-丁基4-氨基-5-氯-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0880] 

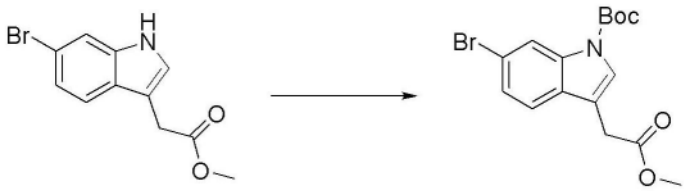
[0881] 在0℃在空气中将NCS(172mg,1.29mmol)添加到叔-丁基4-氨基-1H-吲哚-1-甲酸酯(300mg,1.29mmol)在DCM中的溶液中(10mL)。将所得混合物在0℃搅拌2小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-30%EtOAc)纯化得到呈黄色油状物的标题化合物(50.0mg,15%)。^{1}H NMR:δ1.60(9H,s),5.71(2H,s),6.95(1H,d),7.11(1H,d),7.27(1H,d),7.50(1H,d).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=267.2。

[0882] 实例64:1-(5-氯-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0883] 

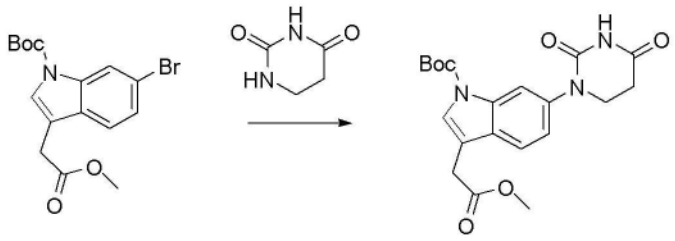
[0884] 在室温在空气下将丙烯酸(97.0mg,1.35mmol)添加到叔-丁基4-氨基-5-氯-1H-吲哚-1-甲酸酯(90.0mg,0.337mmol)在甲苯(6mL)中的溶液中。将所得混合物在120℃搅拌50h。将该溶剂然后在减压下除去。将残余物溶解在AcOH(5mL)中,添加脲(35.5mg,0.591mmol)并将所得混合物在120℃搅拌4h。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC(梯度:在水中的5-50%MeCN(含0.1%FA))纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(16.0mg,18%)。^{1}H NMR:δ2.64-2.80(1H,m),2.80-2.96(1H,m),3.57-3.80(2H,m),6.45-6.53(1H,m),7.19(1H,d),7.37-7.50(2H,m),10.45(1H,s),11.46(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=264.1。

[0885] 中间体65a:叔-丁基6-溴-3-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0886] 

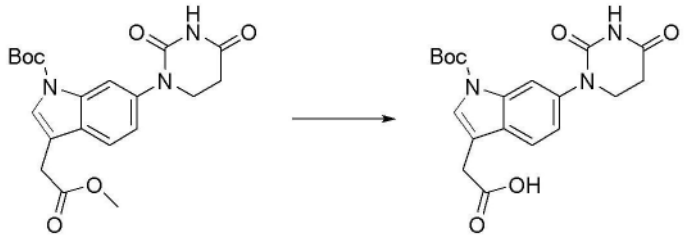
[0887] 在室温在空气中将DMAP(91.0mg,0.745mmol)添加到二叔丁基二碳酸酯(2.60mL,11.2mmol)、DIEA(3.91mL,22.4mmol)和甲基2-(6-溴-1H-吲哚-3-基)乙酸酯(2.00g,7.46mmol)在DCM(20mL)中的溶液中。将所得溶液在室温搅拌2小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-20%EtOAc)纯化得到呈白色固体的标题化合物(2.70g,98%)。^{1}H NMR:δ1.63(9H,s),3.63(3H,s),3.83(2H,d),7.44(1H,dd),7.54(1H,d),7.66(1H,s),8.22(1H,d)。

[0888] 中间体65b:叔-丁基6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0889] 

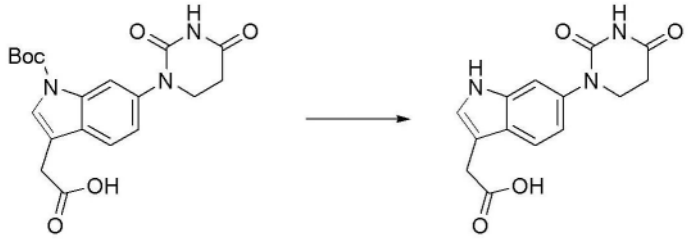
[0890] 在室温将Ephos Pd G4(337mg,0.367mmol)添加到Ephos(196mg,0.366mmol)、Cs_2CO_3(7.17g,22.0mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.51g,22.0mmol)和叔-丁基6-溴-3-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-1H-吲哚-1-甲酸酯(2.70g,7.33mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌17小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-80%EtOAc)纯化得到呈淡黄色固体的标题化合物(2.80g,95%)。^{1}H NMR:δ1.63(9H,s),2.75(2H,t),3.64(3H,s),3.80-3.88(4H,m),7.24(1H,dd),7.56(1H,d),7.66(1H,s),8.04(1H,d),10.38(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=402.1。

[0891] 中间体65c:2-(1-(叔-丁氧基羰基)-6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-3-基)-乙酸

[0892] 

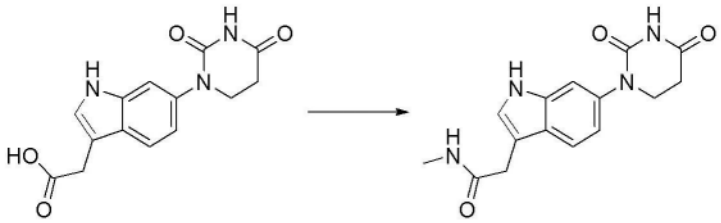
[0893] 在室温在空气中将三甲基锡醇(6.08g,33.6mmol)添加到叔-丁基6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-1H-吲哚-1-甲酸酯(2.70g,6.73mmol)在DCE(50mL)中的溶液中。将所得溶液在80℃搅拌17h。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度在DCM中0-20%MeOH)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(2.20g,84%)。^{1}H NMR:δ1.63(9H,s),2.75(2H,t),3.71(2H,s),3.84(2H,t),7.23(1H,dd),7.56(1H,d),7.63(1H,s),8.03(1H,d),10.38(1H,s),12.43(1H,s).m/z(ES$^+$),[M-tBu+2H]$^+$=332.1。

[0894] 实例65:2-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-3-基)乙酸

[0895] 

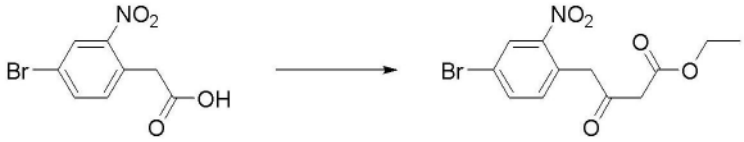
[0896] 在室温在空气中将TFA(20.0ml,260mmol)添加到2-(1-(叔-丁氧基羰基)-6-(2,4-二氧四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-3-基)乙酸(2.16g,5.58mmol)在DCM(60mL)中的溶液中。将所得溶液在室温下搅拌2小时,然后在60℃搅拌7天。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-20%MeCN(含0.1%浓HCl)得到呈淡黄色固体的标题化合物(1.00g,62%)。^{1}H NMR:δ2.72(2H,t),3.64(2H,s),3.78(2H,t),6.94(1H,dd),7.28(2H,dd),7.47(1H,d),10.28(1H,s),10.98(1H,d),12.16(1H,br s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=288.1。

[0897] 实例66:2-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-3-基)-N-甲基乙酰胺

[0898] 

[0899] 在室温在空气中将PyBOP(136mg,0.261mmol)添加到DIEA(61.0μL,0.35mmol)、甲胺(在THF中4M,218μL,0.872mmol)和2-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-3-基)乙酸(50.0mg,0.174mmol)在DMF(2mL)中的溶液中。将所得溶液在室温搅拌2小时。将粗品通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-40%MeCN(含0.1%FA)),得到呈淡黄色固体的标题化合物(22.0mg,42%)。^{1}H NMR:δ2.57(3H,d),2.73(2H,t),3.48(2H,s),3.78(2H,t),6.93(1H,dd),7.22(1H,d),7.28(1H,d),7.52(1H,d),7.77(1H,d),10.28(1H,s),10.96(1H,d).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=301.1。

[0900] 中间体67a:乙基4-(4-溴-2-硝基苯基)-3-氧代丁酸酯

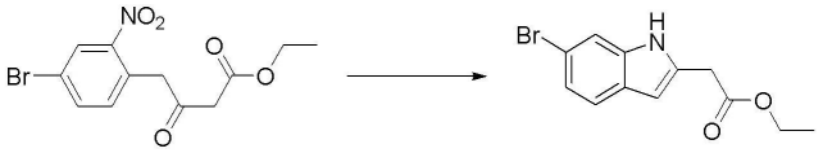
[0901] 

[0902] 步骤1:在室温在N_2下将CDI(2.06g,12.7mmol)添加到2-(4-溴-2-硝基苯基)乙酸(3.00g,11.5mmol)在THF(30mL)中的溶液中。将所得溶液在室温搅拌4小时。

[0903] 步骤2(并行执行):在室温在N_2下将乙醇镁(2.64g,23.1mmol)添加到3-乙氧基-3-氧代丙酸(6.10g,46.2mmol)在THF(30mL)中的溶液中。将所得溶液在室温搅拌1小时。将该溶剂然后在减压下除去。

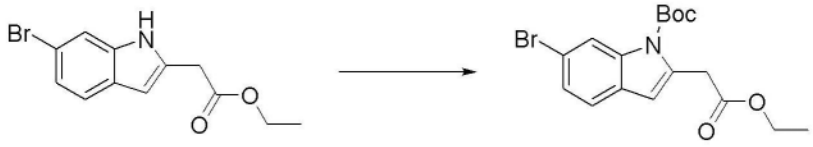
[0904] 步骤3:将来自步骤1的溶液添加到步骤2的粗混合物中。将所得溶液在室温搅拌18小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-32%EtOAc)纯化得到呈白色固体的标题化合物(2.40g,63%)。^{1}H NMR:δ1.19(3H,t),3.73(2H,s),4.10(2H,q),4.31(2H,s),7.43(1H,d),7.93-7.96(1H,m),8.26(1H,d).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=332.0。

[0905] 中间体67b:乙基2-(6-溴-1H-吲哚-2-基)乙酸酯

[0906] 

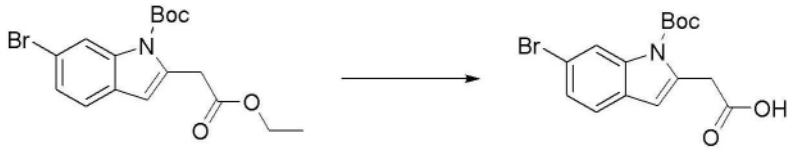
[0907] 在室温下将在2N HCl中的15%三氯化钛溶液(72mL)添加到乙基4-(4-溴-2-硝基苯基)-3-氧代丁酸酯(2.40g,7.27mmol)、乙酸铵(在水中15M,13.0mL,195mmol)在丙酮(24mL)中的搅拌溶液中。将所得溶液在室温搅拌2小时。将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释并依次用水(2×30mL)、饱和盐水(2×25mL)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4)并浓缩,得到呈棕色固体的标题化合物(1.65g,80%)。^{1}H NMR:δ1.19(3H,t),3.82(2H,s),4.10(2H,q),6.29(1H,s),7.06(1H,dd),7.39(1H,d),7.49(1H,d),11.18(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=284.0。

[0908] 中间体67c:叔-丁基6-溴-2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0909] 

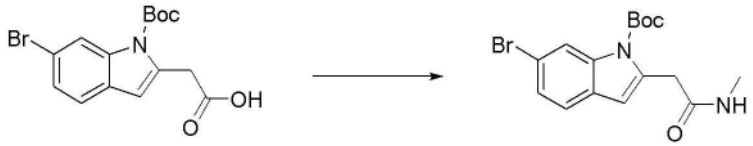
[0910] 在室温在空气中将DMAP(143mg,1.17mmol)添加到乙基2-(6-溴-1H-吲哚-2-基)乙酸酯(1.65g,5.85mmol)、二-叔丁基二碳酸酯(2.72mL,11.7mmol)和DIEA(2.04mL,11.7mmol)在DCM(20mL)中的溶液中。将所得溶液在室温搅拌2小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-15%EtOAc)纯化得到呈白色固体的标题化合物(1.70g,76%)。^{1}H NMR:δ1.18-1.24(3H,m),1.59(9H,s),4.03-4.16(4H,m),6.66(1H,s),7.39-7.41(1H,m),7.53(1H,d),8.23(1H,d).m/z(ES$^+$),[M-tBu+2H]$^+$=327.9。

[0911] 中间体67d:2-(6-溴-1-(叔丁氧基羰基)-1H-吲哚-2-基)乙酸

[0912] 

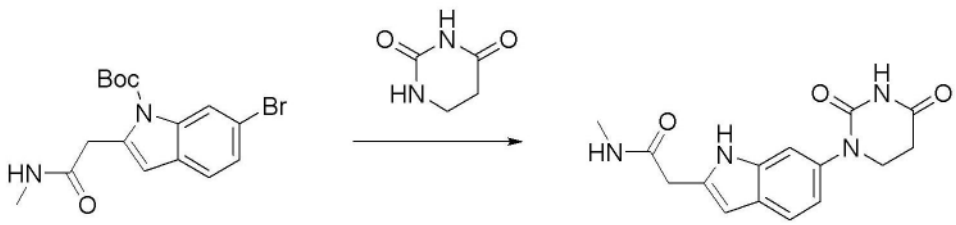
[0913] 在室温将LiOH(160mg,6.67mmol)与水(10mL)的混合物添加到叔-丁基6-溴-2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-1H-吲哚-1-甲酸酯(1.70g,4.45mmol)在THF(20mL)中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌16小时。使用2M HCl中和反应混合物。然后将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,并依次用水(2×50mL)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),并浓缩。通过C-18FC(梯度:在水中的0-33%MeOH)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(1.10g,70%)。^{1}H NMR:δ1.57(9H,s),3.55(2H,s),6.27(1H,s),7.26-7.28(1H,m),7.38(1H,d),8.16(1H,d).m/z(ES$^+$),[M-tBu+2H]$^+$=299.9。

[0914] 中间体67e:叔-丁基6-溴-2-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0915] 

[0916] 在室温将PyBOP(1.10g,2.11mmol)添加到2-(6-溴-1-(叔-丁氧基羰基)-1H-吲哚-2-基)乙酸(500mg,1.41mmol)、DIEA(370μL,2.12mmol)和甲胺(在THF中的2M溶液,1.41mL,2.82mmol)在DCM(20mL)中的混合物中。将所得溶液在室温搅拌16小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC(梯度:在水中的0-60%MeOH)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(500mg,96%)。^{1}H NMR:δ1.55(9H,s),2.54-2.61(3H,m),3.83(2H,s),6.55(1H,s),7.33-7.36(1H,m),7.48(1H,d),7.78(1H,d),8.21(1H,d).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=369.0。

[0917] 实例67:2-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-2-基)-N-甲基乙酰胺

[0918] 

[0919] 在室温在N_2下将Ephos(29.1mg,0.0544mmol)和Ephos Pd G4(50.0mg,

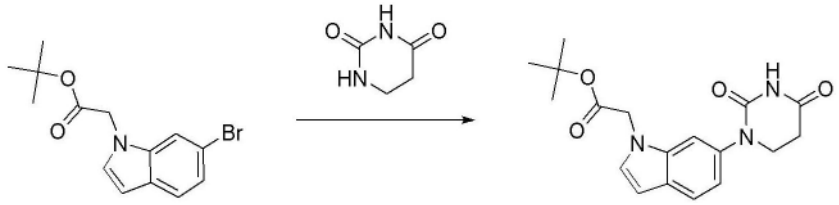
0.0544mmol)添加到Cs_2CO_3(710mg,2.18mmol)、叔-丁基6-溴-2-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-1H-吲哚-1-甲酸酯(400mg,1.09mmol)和二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(373mg,3.27mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC(梯度:水中的0-22%MeCN)纯化得到的物质,将其通过制备型HPLC(C柱,洗脱剂C,梯度:15-35%)进一步纯化得到呈粉色固体的标题化合物(13.7mg,4%)。^{1}H NMR:δ2.52-2.64(3H,m),2.72-2.74(2H,m),3.57(2H,s),3.77-3.79(2H,m),6.21(1H,d),6.87-6.91(1H,m),7.25(1H,s),7.41(1H,d),7.93(1H,s),10.27(1H,s),11.03(1H,s).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=301.2

[0920] 中间体68a:叔-丁基2-(6-溴-1H-吲哚-1-基)乙酸酯

[0921] 

[0922] 在室温下在N_2下将K_2CO_3(2.82g,20.4mmol)添加到6-溴-1H-吲哚(2.00g,10.2mmol)和叔-丁基2-溴乙酸酯(3.98g,20.4mmol)在MeCN(20mL)中的溶液中。将所得混合物在80℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-20%EtOAc)纯化得到呈黄色固体的标题化合物(3.00g,95%)。^{1}H NMR:δ1.40(9H,s),5.01(2H,s),6.46-6.47(1H,m),7.14-7.16(1H,m),7.33(1H,d),7.49(1H,d),7.61-7.68(1H,m).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=310.0。

[0923] 中间体68b:叔-丁基2-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)乙酸酯

[0924] 

[0925] 在室温在N_2下将Ephos(172mg,0.322mmol)和Ephos Pd G4(296mg,0.322mmol)添加到Cs_2CO_3(4.20g,12.9mmol)、叔-丁基2-(6-溴-1H-吲哚-1-基)乙酸酯(2.00g,6.45mmol)和二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.21g,19.4mmol)在1,4-二噁烷(60mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度在DCM中0-9%MeOH)纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(1.50g,68%)。^{1}H NMR:δ1.42(9H,s),2.73(2H,t),3.79(2H,t),4.98(2H,s),6.46(1H,d),7.01(1H,dd),7.32-7.39(2H,m),7.53(1H,d),10.32(1H,s).m/z(ES$^+$),$[M+Na]^+$=366.1。

[0926] 中间体68c:2-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)乙酸

[0927] 

[0928] 在室温将叔-丁基2-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)乙酸酯(1.50g,4.37mmol)添加到甲酸(20mL)中。将所得溶液在室温搅拌1小时。在减压下除去溶

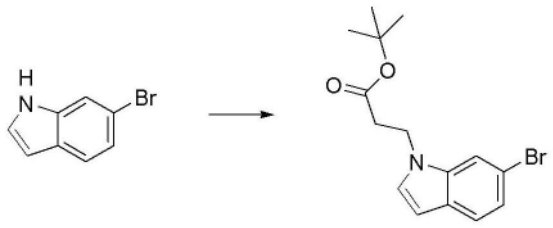
剂。通过C-18FC(梯度:在水中的0-26%MeOH)纯化,得到呈粉色固体的标题化合物(750mg,60%)。^{1}H NMR:δ2.72(2H,t),3.78(2H,t),4.99(2H,s),6.45(1H,d),7.00(1H,dd),7.36(1H,d),7.39(1H,s),7.52(1H,d),10.30(1H,s),12.87(1H,br s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=288.1。

[0929] 实例68:2-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)-N-甲基乙酰胺

[0930] 

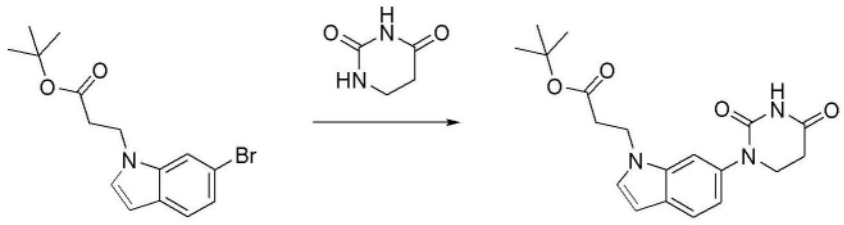
[0931] 在室温将PyBOP(353mg,0.678mmol)添加到2-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(130mg,0.453mmol)、DIEA(119μL,0.681mmol)和甲胺(在THF中的2M溶液,1.13mL,2.26mmol)在DCM(3mL)中的溶液中。将所得溶液在室温搅拌3小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC(梯度:在水中的0-18%MeCN)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(62.9mg,46%)。^{1}H NMR:δ2.62(3H,d),2.73(2H,t),3.79(2H,t),4.78(2H,s),6.46(1H,dd),7.00(1H,dd),7.31-7.39(2H,m),7.53(1H,d),8.04(1H,q),10.32(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=301.3。

[0932] 中间体69a:叔-丁基3-(6-溴-1H-吲哚-1-基)丙酸酯

[0933] 

[0934] 在室温在N_2下将DBU(1.15mL,7.63mmol)添加到6-溴-1H-吲哚(3.00g,15.3mmol)和叔-丁基丙烯酸酯(2.94g,22.9mmol)在MeCN(30mL)中的溶液中。将所得混合物在60℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-25%EtOAc)纯化得到呈黄色固体的标题化合物(4.20g,85%)。^{1}H NMR:δ1.28(9H,s),2.70(2H,t),4.37(2H,t),6.43(1H,dd),7.12(1H,dd),7.36(1H,d),7.47(1H,d),7.75(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=326.0。

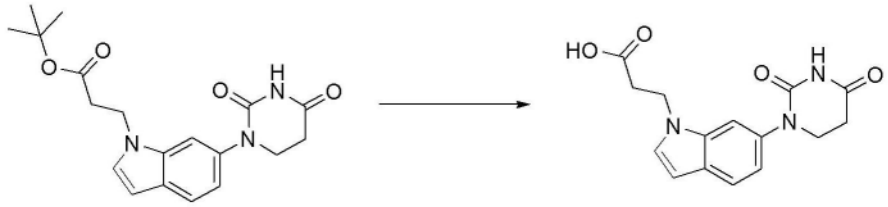
[0935] 中间体69b:叔-丁基3-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)丙酸酯

[0936] 

[0937] 在室温在N_2下将Ephos(165mg,0.309mmol)和Ephos Pd G4(283mg,0.308mmol)添加到Cs_2CO_3(4.02g,12.3mmol)、叔-丁基3-(6-溴-1H-吲哚-1-基)丙酸酯(2.00g,6.17mmol)和二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.41g,12.4mmol)在1,4-二噁烷(60mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度在DCM中0-9%

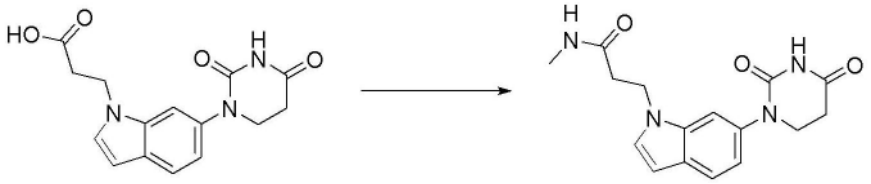
MeOH)纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(1.20g,54%)。^{1}H NMR:δ1.32(9H,s),2.72(4H,t),3.79(2H,t),4.34(2H,t),6.41(1H,d),6.96(1H,dd),7.35(1H,d),7.45(1H,s),7.49(1H,d),10.29(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+Na]$^+$=380.1。

[0938] 中间体69c:3-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)丙酸

[0939] 

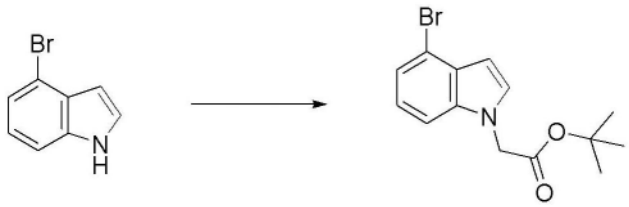
[0940] 在室温下在空气中将叔-丁基3-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)丙酸酯(1.20g,3.36mmol)添加到甲酸(10mL)中。将所得溶液在室温搅拌2小时。在减压下除去溶剂。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-15%MeCN(含0.5%浓HCl))得到呈白色固体的标题化合物(620mg,61%)。^{1}H NMR:δ2.64-2.79(4H,m),3.80-3.82(2H,m),4.36-4.38(2H,m),6.40(1H,d),6.97-6.98(1H,m),7.37(1H,d),7.43-7.54(2H,m),10.29(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=302.1。

[0941] 实例69:3-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)-N-甲基丙酰胺

[0942] 

[0943] 在室温将PyBOP(337mg,0.648mmol)添加到3-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)丙酸(130mg,0.431mmol)、DIEA(113μL,0.647mmol)和甲胺(在THF中的2M溶液,1.08mL,2.16mmol)在DCM(3mL)中的溶液中。将所得溶液在室温搅拌3小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC(梯度:在水中的0-18%MeCN)纯化,得到呈粉色固体的标题化合物(50.2mg,37%)。^{1}H NMR:δ2.50-2.60(5H,m),2.74(2H,t),3.80(2H,t),4.36(2H,t),6.41(1H,d),6.97(1H,dd),7.32(1H,d),7.45(1H,s),7.50(1H,d),7.85(1H,q),10.32(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=315.2。

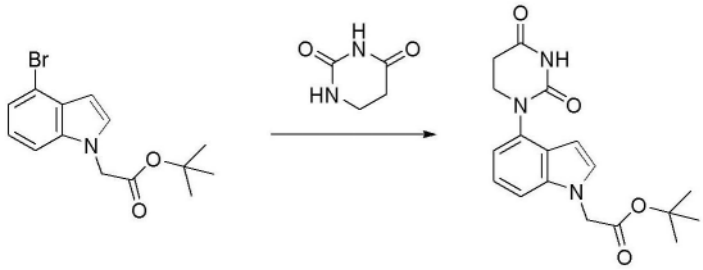
[0944] 中间体70a:叔-丁基2-(4-溴-1H-吲哚-1-基)乙酸酯

[0945] 

[0946] 在室温下在空气中将K_2CO_3(4.23g,30.6mmol)添加到4-溴-1H-吲哚(2.00g,10.2mmol)和叔-丁基2-溴乙酸酯(2.98g,15.3mmol)在DMF(20mL)中的溶液中。将所得混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物倒入水(50mL)中,用EtOAc(3×50mL)萃取,然后将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到淡黄色油状物。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-20%EtOAc)纯化得到呈无色油状物的标题化合物(2.80g,88%)。^{1}H NMR:δ1.42(9H,s),5.06(2H,s),6.43(1H,dd),7.08(1H,t),7.27(1H,dd),7.42(1H,dt),7.47(1H,d).m/z(ES

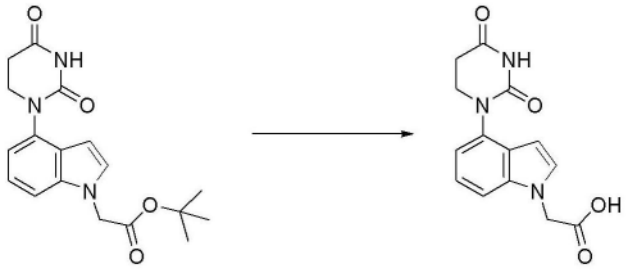
+),[M+H]+=310.1。

[0947] 中间体70b:叔-丁基2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)乙酸酯

[0948] 

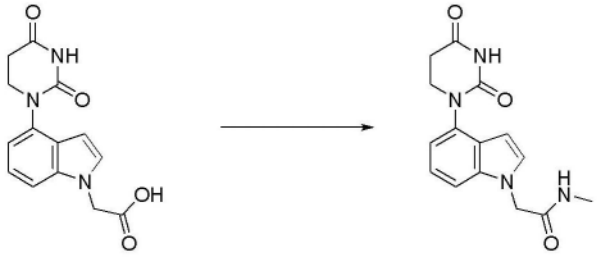
[0949] 在室温在N_2下将Ephos(86.0mg,0.161mmol)添加到Ephos Pd G4(148mg,0.161mmol)、Cs_2CO_3(3.15g,9.67mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.10g,9.64mmol)和叔-丁基2-(4-溴-1H-吲哚-1-基)乙酸酯(1.00g,3.22mmol)在1,4-二噁烷(50mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在90℃搅拌17小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-60%MeCN(含0.1%浓HCl)得到呈淡黄色固体的标题化合物(400mg,36%)。^{1}H NMR:δ1.42(9H,s),2.77(2H,t),3.78(2H,t),5.02(2H,s),6.42(1H,dd),6.98(1H,dd),7.10-7.22(1H,m),7.30(1H,dt),7.35(1H,d),10.35(1H,s).m/z(ES+),[M-tBu+2H]+=288.1。

[0950] 中间体70c:2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)乙酸

[0951] 

[0952] 在室温在空气中将TFA(5.00mL,64.9mmol)添加到叔-丁基2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)乙酸酯(350mg,1.02mmol)在DCM(5mL)中的溶液中。将所得溶液在室温搅拌6小时。在减压下除去溶剂。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-30%MeCN(含0.1%浓HCl)得到呈淡黄色固体的标题化合物(170mg,58%)。^{1}H NMR:δ2.77(2H,t),3.79(2H,t),5.04(2H,s),6.42(1H,dd),6.98(1H,dd),7.14(1H,t),7.31-7.38(2H,m),10.34(1H,s),12.97(1H,s).m/z(ES1),[M+H]+=288.2。

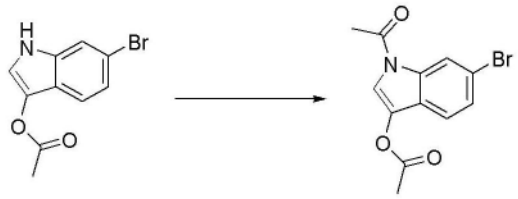
[0953] 实例70:2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)-N-甲基乙酰胺

[0954] 

[0955] 在室温在空气中将DIEA(73.0μL,0.418mmol)添加到PyBOP(145mg,0.279mmol)、甲胺(在THF中的4M溶液,70.0μL,0.280mmol)和2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-

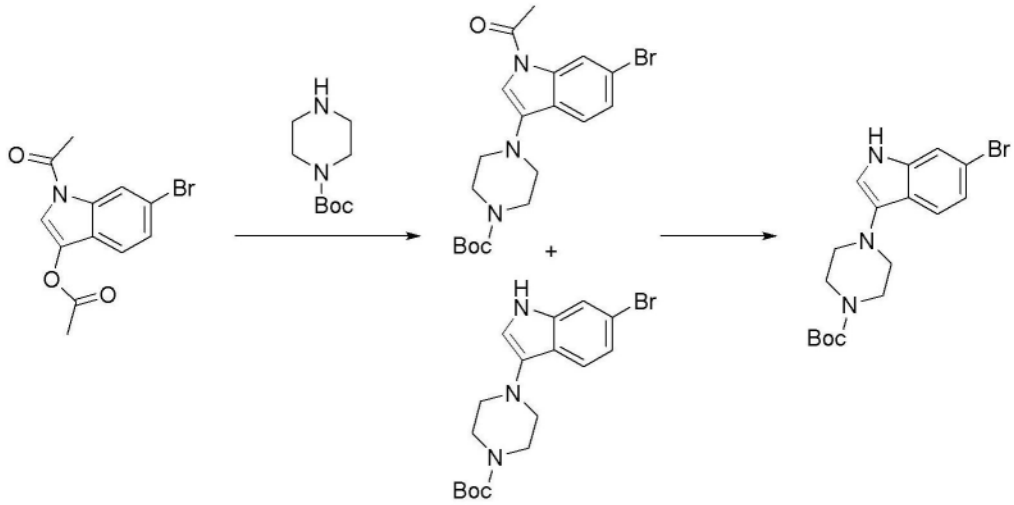
吲哚-1-基)乙酸(40.0mg,0.139mmol)在DMF(1mL)中的混合物中。将所得溶液在室温下搅拌2h,然后直接通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-20%MeCN(含0.1%浓HCl)得到呈淡黄色固体的标题化合物(35.0mg,84%)。^{1}H NMR:δ2.62(3H,d),2.77(2H,t),3.78(2H,t),4.81(2H,s),6.41(1H,dd),6.97(1H,dd),7.14(1H,t),7.28-7.37(2H,m),8.12(1H,d),10.34(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=301.2

[0956] 中间体71a:1-乙酰基-6-溴-1H-吲哚-3-基乙酸酯

[0957] 

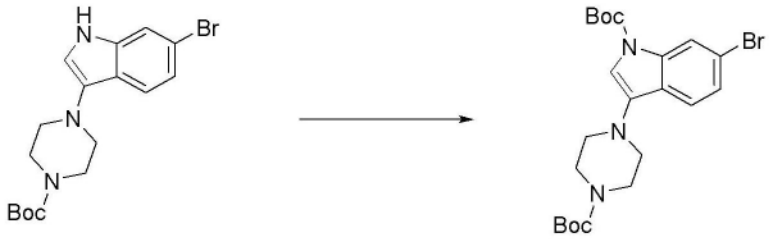
[0958] 在室温将DMAP(385mg,3.15mmol)添加到6-溴-1H-吲哚-3-基乙酸酯(4.00g,15.7mmol)、Ac_2O(14.9mL,158mmol)和三乙胺(4.39mL,31.5mmol)在THF(60mL)中的混合物中。将所得混合物在80℃搅拌2h。在减压下除去溶剂。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-20%EtOAc)纯化得到呈紫色固体的标题化合物(2.34g,50%)。^{1}H NMR:δ2.36(3H,s),2.60(3H,s),7.48(2H,t),7.92(1H,s),8.48-8.55(1H,m).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=296.0。

[0959] 中间体71b:叔-丁基4-(6-溴-1H-吲哚-3-基)哌嗪-1-甲酸酯

[0960] 

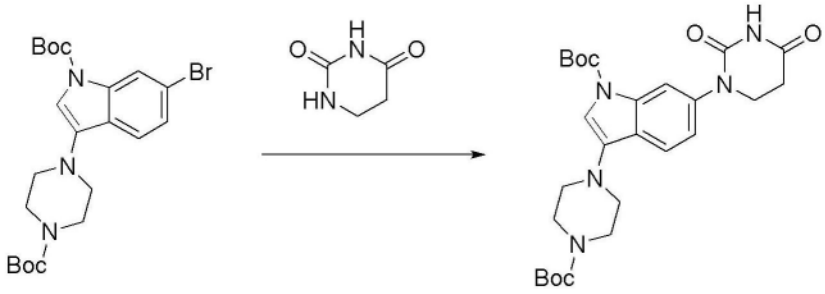
[0961] 在室温下将4-甲基苯磺酸(256mg,1.49mmol)添加到1-乙酰基-6-溴-1H-吲哚-3-基乙酸酯(2.20g,7.43mmol)和叔-丁基哌嗪-1-甲酸酯(6.92g,37.2mmol)在甲苯(50mL)中的混合物中。将所得混合物在120℃搅拌24h。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC纯化(梯度:在石油醚中的0-30%EtOAc)得到叔-丁基4-(1-乙酰基-6-溴-1H-吲哚-3-基)哌嗪-1-甲酸酯和叔丁基4-(6-溴-1H-吲哚-3-基)哌嗪-1-甲酸酯的呈紫色固体的2:3混合物(1.09g),其无需任何进一步纯化直接用于下一步。m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=422.1&380.1。然后将产物混合物溶解在MeOH(40mL)中并在室温下向该溶液中加入三乙胺(1.80mL,12.9mmol)。将所得混合物在60℃搅拌2小时。减压除去溶剂,得到呈紫色固体的标题化合物(1.00g,两步产率35%)。^{1}H NMR:δ1.43(9H,s),2.89(4H,t),3.51(4H,t),6.92(1H,d),7.07(1H,dd),7.48(2H,dd),10.74(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=380.1。

[0962] 中间体71c:叔-丁基6-溴-3-(4-(叔-丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0963] 

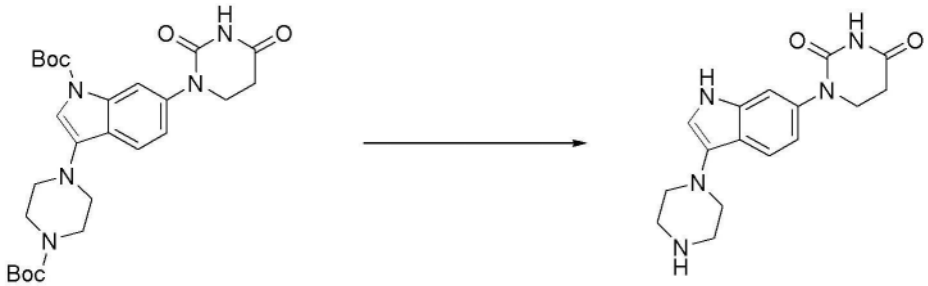
[0964] 在室温将二叔丁基二碳酸酯(1.22mL,5.25mmol)添加到叔-丁基4-(6-溴-1H-吲哚-3-基)哌嗪-1-甲酸酯(1.00g,2.63mmol)、三乙胺(1.10mL,7.89mmol)和DMAP(32.0mg,0.262mmol)在DCM(30mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌1小时。在减压下除去溶剂。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-15%EtOAc)纯化得到呈淡黄色固体的标题化合物(1.20g,95%)。^{1}H NMR:δ1.42(9H,s),1.61(9H,s),2.95(4H,t),3.51(4H,t),7.07(1H,s),7.40(1H,dd),7.62(1H,d),8.24(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=482.2。

[0965] 中间体71d:叔-丁基3-(4-(叔-丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0966] 

[0967] 在室温在氩气下将Ephos Pd G4(115mg,0.125mmol)添加到叔-丁基6-溴-3-(4-(叔-丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯(1.20g,2.50mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.14g,9.99mmol)、Cs_2CO_3(1.63g,5.00mmol)和Ephos(67.0mg,0.125mmol)在1,4-二噁烷(30mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。在减压下除去溶剂。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-70%EtOAc)纯化得到呈灰白色固体的标题化合物(1.00g,78%)。^{1}H NMR:δ1.43(9H,s),1.61(9H,s),2.73(2H,t),2.94-3.01(4H,m),3.49-3.55(4H,m),3.83(2H,t),7.07(1H,s),7.21(1H,dd),7.64(1H,d),8.05(1H,s),10.37(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=514.3。

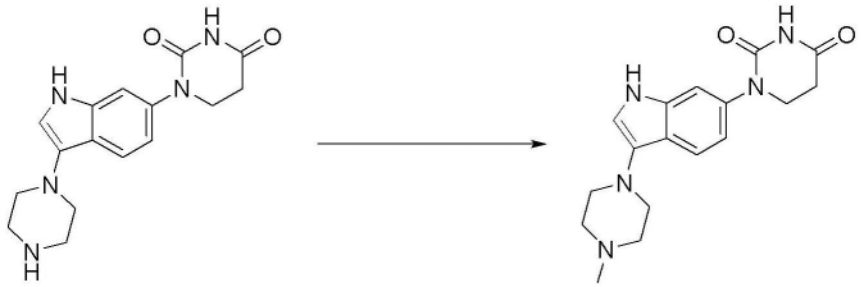
[0968] 实例71:1-(3-(哌嗪-1-基)-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0969] 

[0970] 在室温将叔-丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(1.47g,5.56mmol)加入叔-丁基3-(4-(叔-丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯(950mg,1.85mmol)在DCM(30mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌16小时。添加第二部分的叔-丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(1.47g,5.56mmol)并将反应再搅拌5h。在

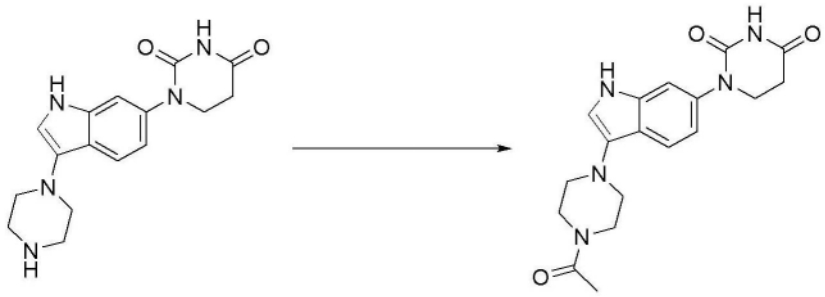
减压下除去溶剂。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-20%MeCN(10mmol NH_4HCO_3))得到呈淡黄色固体的标题化合物(490mg,85%)。^{1}H NMR:δ2.72(2H,t),2.90-3.01(8H,m),3.78(2H,t),6.85-6.92(2H,m),7.22(1H,d),7.49(1H,d),10.28(1H,s),10.60(1H,d).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=314.1。

[0971] 实例72:1-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0972] 

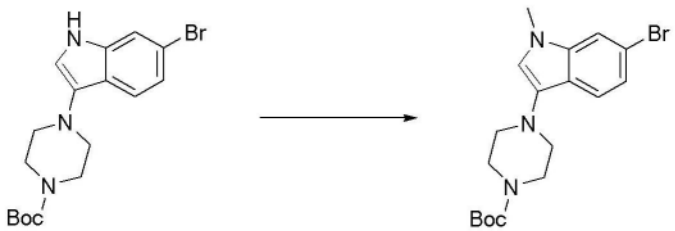
[0973] 在室温将三乙酰氧基硼氢化钠(81.0mg,0.382mmol)添加到1-(3-(哌嗪-1-基)-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(60.0mg,0.191mmol)、甲醛(16.0μL,0.581mmol)和AcOH(22.0μL,0.384mmol)在DCM(10mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌16小时。在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC(柱Y,洗脱剂B,梯度:15-20%)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(18.0mg,29%)。^{1}H NMR:δ2.22(3H,s),2.70(2H,t),2.91-2.97(4H,m),3.28-3.30(4H,m),3.76(2H,t),6.86(2H,dd),7.20(1H,d),7.45(1H,d),10.26(1H,s),10.57(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=328.1。

[0974] 实例73:1-(3-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0975] 

[0976] 在室温将Ac_2O(30.0μH,0.318mmol)添加到1-(3-(哌嗪-1-基)-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(50.0mg,0.160mmol)和DIEA(84.0μL,0.481mmol)在DCM(10mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌1小时。在减压下除去溶剂。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-25%MeCN(10mmol NH_4HCO_3))得到呈白色固体的标题化合物(30.0mg,53%)。^{1}H NMR:δ2.04(3H,s),2.72(2H,t),2.93(4H,dt),3.58-3.69(4H,m),3.78(2H,t),6.86-6.95(2H,m),7.24(1H,d),7.52(1H,d),10.28(1H,s),10.64(1H,d).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=356.3。

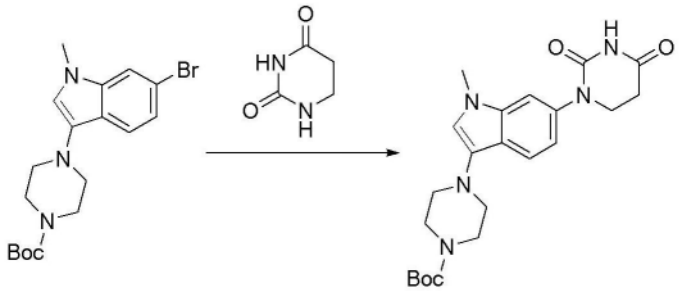
[0977] 中间体74a:叔-丁基4-(6-溴-1-甲基-1H-吲哚-3-基)哌嗪-1-甲酸酯

[0978] 

[0979] 在0℃在N_2下将NaH(在矿物油中的60%分散体,205mg,5.13mmol)添加到叔-丁基

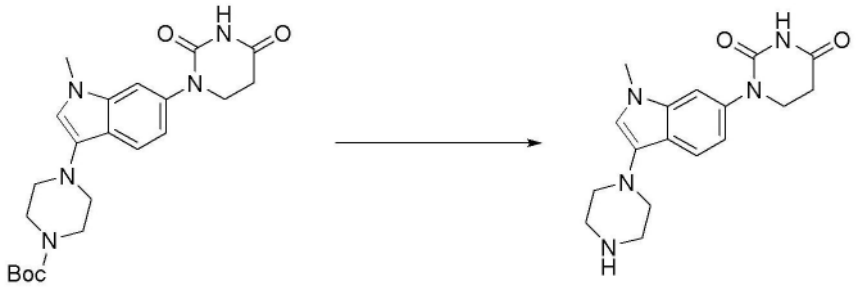
4-(6-溴-1H-吲哚-3-基)哌嗪-1-甲酸酯(1.30g,3.42mmol)在DMF(20mL)中的溶液中。将所得混合物在0℃搅拌0.5h,然后添加MeI(0.485g,3.42mmol)。将所得混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用饱和NH_4Cl(50mL)淬灭并用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机溶液用饱和盐水(3×100mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到深色胶状物。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-30%EtOAc)纯化得到呈紫色胶状物的标题化合物(1.02g,76%)。^{1}H NMR:δ1.41(9H,s),2.86(4H,t),3.49(4H,t),3.66(3H,s),6.88(1H,s),7.07(1H,dd),7.47(1H,d),7.61(1H,d).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=396.1。

[0980] 中间体74b:叔-丁基4-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲哚-3-基)哌嗪-1-甲酸酯

[0981] 

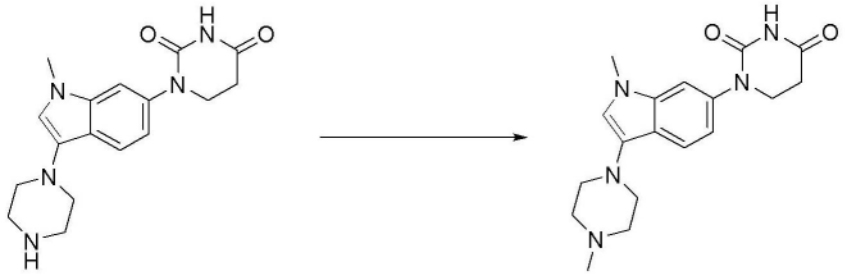
[0982] 在室温在N_2下将Cs_2CO_3(1.653g,5.06mmol)添加到叔-丁基4-(6-溴-1-甲基-1H-吲哚-3-基)哌嗪-1-甲酸酯(1.00g,2.54mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.16g,10.2mmol)、Ephos(68.0mg,0.127mmol)和Ephos Pd G4(116mg,0.126mmol)在1,4-二噁烷(30mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。在减压下除去溶剂。通过FSC(梯度在DCM中0-4%MeOH)纯化,得到呈棕色固体的标题化合物(1.00g,92%)。^{1}H NMR:δ1.41(9H,s),2.71(2H,t),2.83-2.93(4H,m),3.46-3.55(4H,m),3.66(3H,s),3.78(2H,t),6.81-6.98(2H,m),7.31(1H,d),7.50(1H,d),10.27(1H,s).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=428.2。

[0983] 实例74:1-(1-甲基-3-(哌嗪-1-基)-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0984] 

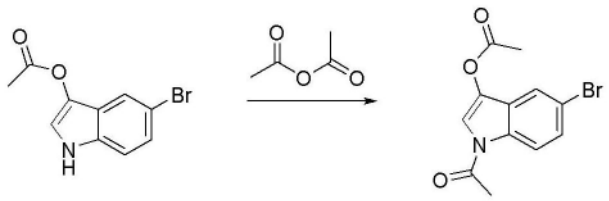
[0985] 在0℃将叔-丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(835mg,3.16mmol)添加到叔-丁基4-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲哚-3-基)哌嗪-1-甲酸酯(900mg,2.11mmol)在MeCN(20mL)中的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌1小时。在减压下除去溶剂。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-25%MeCN(10mmol NH_4HCO_3))得到呈浅棕色固体的标题化合物(570mg,83%)。^{1}H NMR:δ2.74(2H,t),2.84-2.96(8H,m),3.68(3H,s),3.80(2H,t),6.85(1H,s),6.92(1H,dd),7.32(1H,d),7.50(1H,d),10.29(1H,s).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=328.2。

[0986] 实例75:1-(1-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0987] 

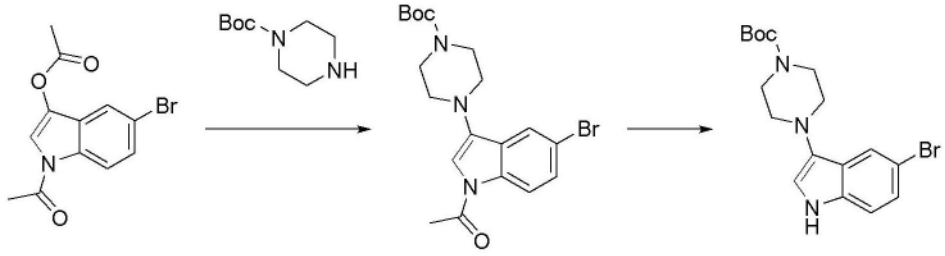
[0988] 在室温将三乙酰氧基硼氢化钠(181mg,0.854mmol)添加到1-(1-甲基-3-(哌嗪-1-基)-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(70.0mg,0.214mmol)、多聚甲醛(19.3mg,0.643mmol)和AcOH(36.7μL,0.641mmol)在DCM(5mL)的混合物中。将所得混合物在室温搅拌4小时。在减压下除去溶剂。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-25%MeCN(10mmol NH_4HCO_3))得到物质,将其通过制备型HPLC(柱A,洗脱剂F,梯度:13-25%)进一步纯化)得到呈白色固体的标题化合物(20.0mg,27%)。^{1}H NMR:δ2.25(3H,s),2.48-2.58(4H,m),2.73(2H,t),2.96(4H,br s),3.68(3H,s),3.80(2H,t),6.86(1H,s),6.92(1H,dd),7.33(1H,d),7.50(1H,d),10.31(1H,s).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=342.1。

[0989] 中间体76a:1-乙酰基-5-溴-1H-吲哚-3-基乙酸酯

[0990] 

[0991] 在室温在空气中将DMAP(481mg,3.94mmol)添加到5-溴-1H-吲哚-3-基乙酸酯(5.00g,19.7mmol)、三乙胺(27.4mL,197mmol)和Ac_2O(18.6mL,197mmol)在THF(50mL)中的溶液中。将所得溶液在80℃搅拌2h。在减压下除去溶剂。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-30%EtOAc)纯化得到呈白色固体的标题化合物(5.20g,89%)。^{1}H NMR:δ2.36(3H,s),2.60(3H,s),7.51(1H,dd),7.75(1H,dd),7.93(1H,s),8.27(1H,dd).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=295.9。

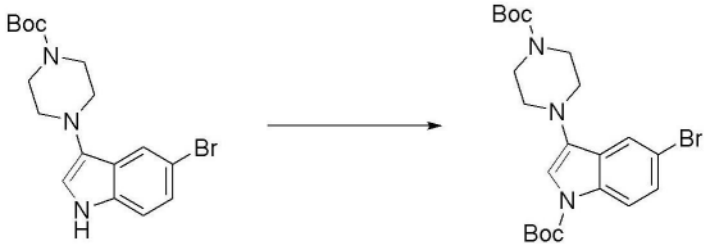
[0992] 中间体76b:叔-丁基4-(5-溴-1H-吲哚-3-基)哌嗪-1-甲酸酯

[0993] 

[0994] 在室温下将4-甲基苯磺酸(593mg,3.44mmol)添加到1-乙酰基-5-溴-1H-吲哚-3-基乙酸酯(5.10g,17.2mmol)和叔-丁基哌嗪-1-甲酸酯(16.0g,85.9mmol)在甲苯(60mL)中的混合物中。将所得混合物在120℃搅拌16h。在减压下除去溶剂。通过FSC纯化(梯度:在石油醚中的0-50%EtOAc)得到叔-丁基4-(1-乙酰基-5-溴-1H-吲哚-3-基)哌嗪-1-甲酸酯和叔丁基4-(5-溴-1H-吲哚-3-基)哌嗪-1-甲酸酯的呈黑色固体的4:6混合物(4.30g),其无需任何进一步纯化直接用于下一步。将混合物溶解在MeOH(40mL)中并在室温下将三乙胺(7.10ml,50.9mmol)添加到溶液中。将所得混合物在60℃搅拌2小时。在减压下除去溶剂。通

过FSC(梯度:在石油醚中的0-100%EtOAc)纯化得到呈紫色固体的标题化合物(3.50g,两步产率53%)。^{1}H NMR:δ1.42(9H,s),2.84-2.91(4H,m),3.47-3.54(4H,m),6.96(1H,d),7.16(1H,dd),7.28(1H,d),7.67(1H,d),10.80(1H,d).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=380.1。

[0995] 中间体76c:叔-丁基5-溴-3-(4-(叔-丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯

[0996] 

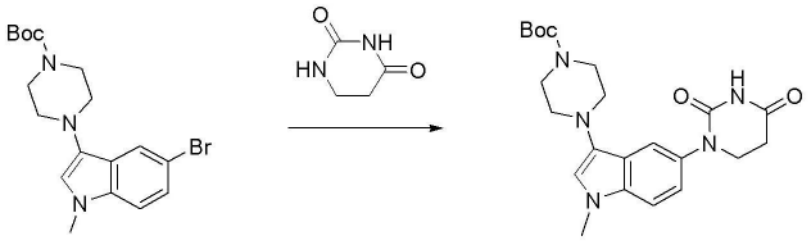
[0997] 在室温在氩气下将三乙胺(3.85mL,27.6mmol)添加到叔-丁基4-(5-溴-1H-吲哚-3-基)哌嗪-1-甲酸酯(3.50g,9.20mmol)、二-叔丁基二碳酸酯(3.21mL,13.8mmol)和DMAP(0.112g,0.92mmol)在DCM(30mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌16小时。在减压下除去溶剂。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-50%EtOAc)纯化得到呈黄色固体的标题化合物(3.50g,79%)。^{1}H NMR:δ1.43(9H,s),1.61(9H,s),2.90-3.00(4H,m),3.48-3.57(4H,m),7.12(1H,s),7.49(1H,dd),7.83(1H,d),8.01(1H,d).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=482.1。

[0998] 中间体76d:叔-丁基4-(5-溴-1-甲基-1H-吲哚-3-基)哌嗪-1-甲酸酯

[0999] 

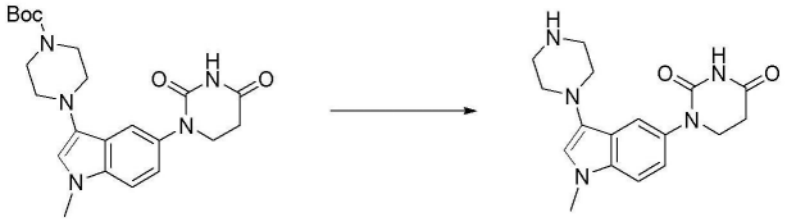
[1000] 将叔-丁基5-溴-3-(4-(叔-丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯(900mg,1.87mmol)溶解在2,2,2-三氟乙醇(8mL)中并密封到微波管中。在微波反应器中将反应加热至120℃保持1小时。将反应冷却至室温。减压除去溶剂得到呈黑色固体的标题化合物(800mg),其无需进一步纯化即用于下一步。m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=380.1。然后将固体溶解在DMF(3mL)中并在N_2下冷却至0℃,然后添加NaH(矿物油中的60%分散体,126mg,3.16mmol)。然后在添加MeI(132μL,2.10mmol)前将所得混合物在室温下搅拌0.5小时。将所得混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物用饱和NH_4Cl(10mL)淬灭并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并蒸发,得到呈紫色固体的标题化合物(800mg,两步产率为108%[基于LCMS85%纯度])。^{1}H NMR:δ1.43(9H,s),2.86-2.91(4H,m),3.48-3.55(4H,m),3.70(3H,s),6.96(1H,s),7.24(1H,dd),7.37(1H,d),7.69(1H,d).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=396.1。

[1001] 中间体76e:叔-丁基4-(5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲哚-3-基)哌嗪-1-甲酸酯

[1002] 

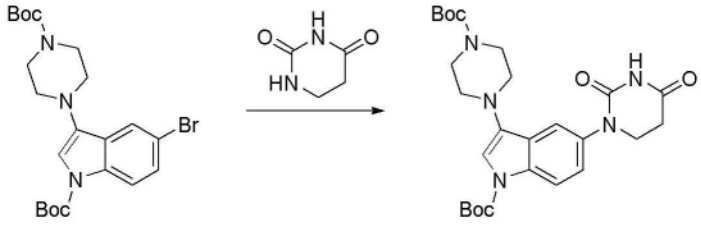
[1003] 在室温在N_2下将Ephos(24.4mg,0.0456mmol)和Ephos Pd G4(41.9mg,0.0456mmol)添加到Cs_2CO_3(595mg,1.83mmol)、叔丁基4-(5-溴-1-甲基-1H-吲哚-3-基)哌嗪-1-甲酸酯(360mg,0.913mmol-假设纯,然而随后在上一步中基于LCMS确定是85%纯度)和二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(313mg,2.74mmol)在DMF中(20mL)的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC(梯度是在水中的5-50%MeCN(含0.1%FA))纯化得到呈白色固体的甲酸盐形式的标题化合物(90.0mg,21%)。^{1}H NMR:δ1.43(9H,s),2.73(2H,t),2.85-2.93(4H,m),3.55-3.65(4H,m),3.70(3H,s),3.77(2H,t),6.93(1H,s),7.08(1H,dd),7.37(1H,d),7.47(1H,d),8.33(1H,s),10.26(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=428.2。

[1004] 实例76:1-(1-甲基-3-(哌嗪-1-基)-1H-吲哚-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1005] 

[1006] 将HCl在1,4-二噁烷中的溶液(4M,845μL,3.38mmol)添加到叔-丁基4-(5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲哚-3-基)哌嗪-1-甲酸酯甲酸盐(80mg,0.169mmol)在DCM(10mL)中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌2小时。在减压下除去溶剂。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的5-15%MeCN(含0.05%浓HCl))得到呈橙色固体的盐酸盐形式的标题化合物(40.0mg,65%)。^{1}H NMR:δ2.71(2H,t),3.12-3.18(4H,m),3.24-3.30(4H,m),3.70(3H,s),3.74(2H,t),7.03(1H,s),7.08(1H,dd),7.37(1H,d),7.49(1H,d),9.00(2H,br s),10.25(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=328.2。

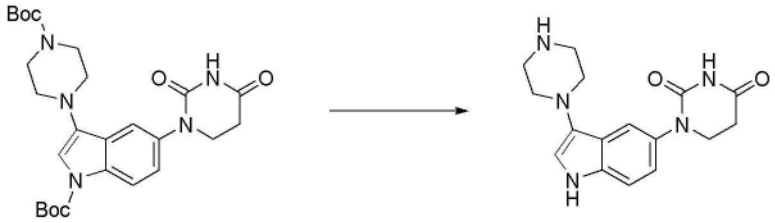
[1007] 中间体77a:叔-丁基3-(4-(叔-丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯

[1008] 

[1009] 在室温在N_2下将Ephos(83.0mg,0.155mmol)和Ephos Pd G4(143mg,0.156mmol)添加到Cs_2CO_3(3.05g,9.37mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.07g,9.38mmol)和叔-丁基5-溴-3-(4-(叔-丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯(1.50g,3.12mmol)在1,4-二噁烷(40mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。

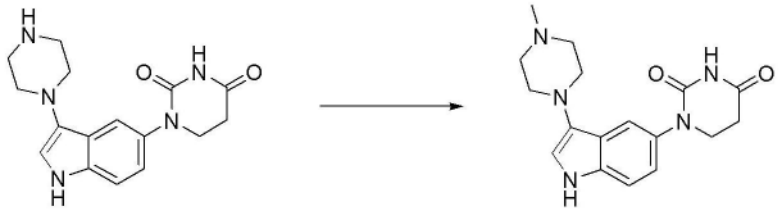
通过FSC(梯度:在石油醚中的0-80%EtOAc)纯化得到呈白色固体的标题化合物(1.00g,62%)。^{1}H NMR:δ1.42(9H,s),1.62(9H,s),2.74(2H,t),2.94-2.98(4H,m),3.50-3.54(4H,m),3.81(2H,t),7.10(1H,s),7.29(1H,dd),7.59(1H,d),8.04(1H,d),10.36(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=514.3。

[1010] 实例77:1-(3-(哌嗪-1-基)-1H-吲哚-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1011] 

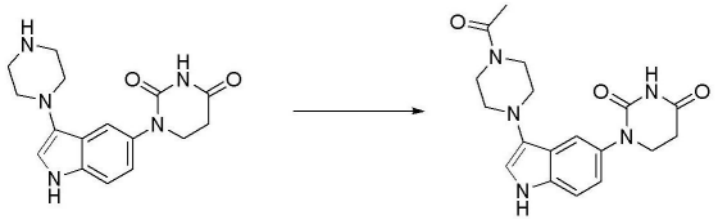
[1012] 将叔-丁基3-(4-(叔-丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯(1.00g,1.95mmol)溶解在2,2,2-三氟乙醇(20mL)中并密封到微波管中。在微波反应器中将反应加热至150℃保持6小时。将反应冷却至室温并且减压除去溶剂。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的3-40%MeCN(含有0.1%NH_4HCO_3))得到呈白色固体的标题化合物(420mg,69%)。^{1}H NMR:δ2.72(2H,t),2.84-2.95(8H,m),3.75(2H,t),6.87(1H,d),6.98(1H,dd),7.28(1H,d),7.41(1H,d),10.23(1H,s),10.58(1H,d).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=314.2。

[1013] 实例78:1-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吲哚-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1014] 

[1015] 在室温将三乙酰氧基硼氢化钠(169mg,0.797mmol)添加到1-(3-(哌嗪-1-基)-1H-吲哚-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(50.0mg,0.160mmol)、多聚甲醛(9.6mg,0.32mmol)在DCM(3mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌16小时。将反应混合物倒入水(10mL)中,用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到棕色固体。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的5-20%MeCN(含0.1%FA))得到物质,将其通过制备型HPLC(柱C,洗脱剂B,梯度:3-10%)进一步纯化,得到呈白色固体的标题化合物(10.3mg,20%)。^{1}H NMR:δ2.24(3H,s),2.72(2H,t),2.88-3.03(4H,m),3.27-3.32(4H,m),3.75(2H,t),6.88(1H,d),6.99(1H,dd),7.28(1H,d),7.41(1H,d),10.55-10.65(1H,m).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=328.2。

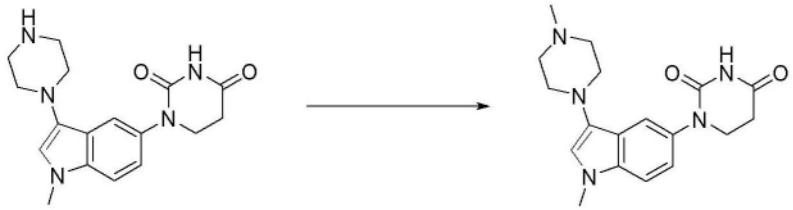
[1016] 实例79:1-(3-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-1H-吲哚-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1017] 

[1018] 在室温在空气中将Ac_2O(19.6mg,0.192mmol)添加到1-(3-(哌嗪-1-基)-1H-吲哚-

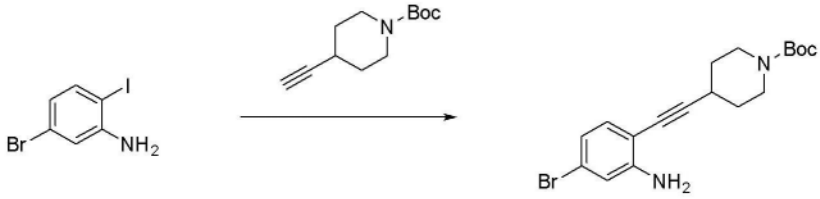
5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(60.0mg,0.191mmol)和三乙胺(80.0μL,0.574mmol)在DCM(3mL)中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌1小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的5-20%MeCN(含0.1%FA))得到呈白色粉末的标题化合物(52.0mg,76%)。^{1}H NMR:δ2.04(3H,s),2.73(2H,t),2.88(2H,t),2.95(2H,t),3.57-3.67(4H,m),3.76(2H,t),6.93(1H,d),7.00(1H,dd),7.29(1H,d),7.46(1H,d),10.25(1H,s),10.66(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=356.2。

[1019] 实例80:1-(1-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吲哚-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1020] 

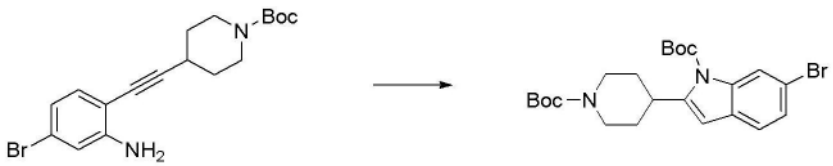
[1021] 将NaOAc(33.8mg,0.412mmol)添加到1-(1-甲基-3-(哌嗪-1-基)-1H-吲哚-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐(50mg,0.137mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(87.0mg,0.410mmol)和多聚甲醛(12.4mg,0.413mmol)在DCM(8mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌1小时。将该溶剂然后在减压下除去。将粗品通过C-18FC纯化(梯度:在水中的5-30%MeCN(含0.1%FA))得到物质,将其通过制备型HPLC(柱J,洗脱剂B,梯度:9-17%)进一步纯化,得到呈白色固体的标题化合物(12.0mg,26%)。^{1}H NMR:δ2.26(3H,s),2.25-2.50(4H,m),2.72(2H,t),2.92-2.96(4H,m),3.69(3H,s),3.76(2H,t),6.88(1H,s),7.06(1H,dd),7.35(1H,d),7.43(1H,d),10.22(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=342.2。

[1022] 中间体81a:叔-丁基4-((2-氨基-4-溴苯基)乙炔基)哌啶-1-甲酸酯

[1023] 

[1024] 在室温下在N_2下将Pd(PPh$_3$)$_4$(1.94g,1.68mmol)添加到5-溴-2-碘苯胺(5.00g,16.8mmol)、叔-丁基4-乙炔基哌啶-1-甲酸酯(3.51g,16.8mmol)和碘化铜(I)(384mg,2.01mmol)的三乙胺(200mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌16小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-22%EtOAc)纯化得到呈棕色胶状物的标题化合物(5.80g,91%)。^{1}H NMR:δ1.40(9H,s),1.44-1.64(2H,m),1.75-1.90(2H,m),2.80-2.92(1H,m),3.02-3.13(2H,m),3.67(2H,dt),5.52(2H,s),6.61(1H,dd),6.88(1H,d),7.02(1H,d).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=379.2。

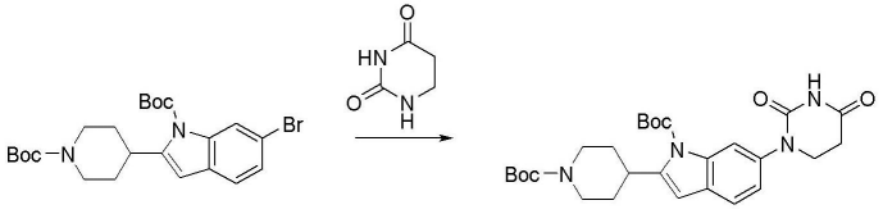
[1025] 中间体81h:叔-丁基6-溴-2-(1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯

[1026] 

[1027] 在室温在N_2下将二氯双(乙腈)钯(II)(780mg,3.01mmol)添加到叔-丁基4-((2-氨

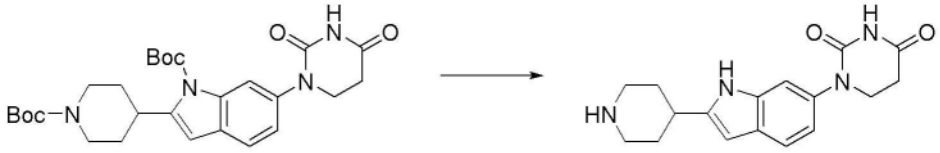
基-4-溴苯基)乙炔基)哌啶-1-甲酸酯(5.70g,15.0mmol)在DMF(80mL)中的溶液中。将所得混合物在80℃搅拌16h。将混合物冷却至室温,然后添加DIEA(7.87mL,45.1mmol)、DMAP(184mg,1.51mmol)和二叔丁基二碳酸酯(5.23mL,22.53mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-12%EtOAc)纯化得到呈淡黄色泡沫的标题化合物(5.50g,76%)。^{1}H NMR:($CDCl_3$)δ1.48(9H,s),1.49-1.64(2H,m),1.70(9H,s),2.00-2.10(2H,m),2.77-2.93(2H,m),3.43-3.57(1H,m),4.18-4.30(2H,m),6.34(1H,d),7.31(1H,d),7.31(1H,s),8.27(1H,s).m/z(ES^+),$[M-tBu+2H]^+$=423.1。

[1028] 中间体81c:叔-丁基2-(1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯

[1029] 

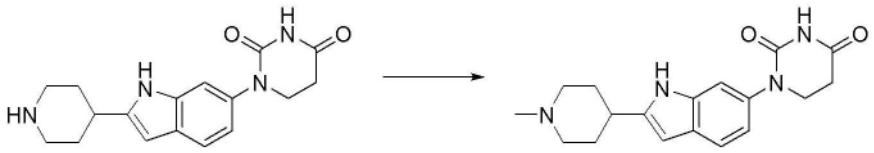
[1030] 在室温在N_2下将Ephos Pd G4(96.0mg,0.105mmol)添加到叔-丁基6-溴-2-(1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯(1.00g,2.09mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(714mg,6.26mmol)、Ephos(56.0mg,0.105mmol)和Cs_2CO_3(1.36克,4.17mmol)在1,4-二噁烷(40mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-60%EtOAc)纯化得到呈白色固体的标题化合物(960mg,90%)。^{1}H NMR:δ1.30-1.51(11H,m),1.63(9H,s),1.99(2H,d),2.71(2H,t),2.79-2.85(2H,m),3.43(1H,t),3.79(2H,t),3.95-4.16(2H,m),6.54(1H,s),7.15(1H,dd),7.47(1H,d),7.98(1H,d),10.33(1H,s).m/z(ES^+),$[M+Na]^+$=535.3。

[1031] 实例81:1-(2-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1032] 

[1033] 在室温将叔-丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(1.96g,7.41mmol)加入叔-丁基2-(1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯(950mg,1.85mmol)在DCM(20mL)中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌16小时。添加另一份叔-丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(1.96g,7.41mmol)并再搅拌5小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-40%MeCN(10mmol NH_4HCO_3))得到呈白色固体的标题化合物(330mg,57%)。^{1}H NMR:δ1.54(2H,qd),1.85-1.95(2H,m),2.53-2.66(2H,m),2.66-2.83(3H,m),2.97-3.07(2H,m),3.15(1H,s),3.75(2H,t),6.10(1H,s),6.85(1H,dd),7.18(1H,d),7.37(1H,d),10.26(1H,s),10.98(1H,s).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=313.2。

[1034] 实例82:1-(2-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1035] 

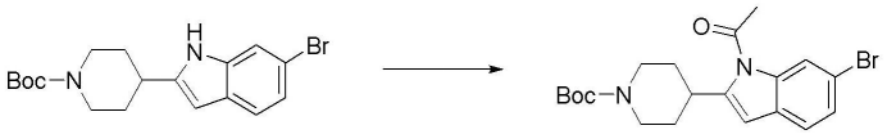
[1036] 在室温将甲基4-甲基苯磺酸酯(59.6mg,0.320mmo))添加到1-(2-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(100mg,0.320mmol)和DIEA(56.0μL,0.321mmol)在DMF(3mL)中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌3小时。将粗产物直接通过制备型HPLC(柱A,洗脱剂F,梯度:17-35%)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(35.0mg,34%)。^{1}H NMR:δ1.68(2H,qd),1.89-2.04(4H,m),2.18(3H,s),2.56-2.75(3H,m),2.84(2H,d),3.74(2H,t),6.12(1H,s),6.85(1H,dd),7.18(1H,s),7.37(1H,d),10.25(1H,s),10.97(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=327.2。

[1037] 中间体83a:叔-丁基4-(6-溴-1H-吲哚-2-基)哌啶-1-甲酸酯

[1038] 

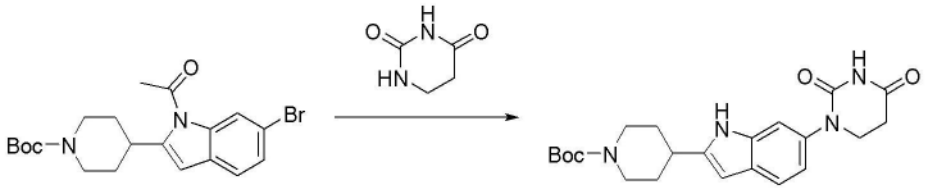
[1039] 将叔-丁基6-溴-2-(1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯(500mg,1.04mmol)溶解在2,2,2-三氟乙醇(15mL)中并密封到微波管中。将该反应在微波反应器中加热至150℃持续1小时并然后冷却至室温。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-30%EtOAc)纯化得到呈淡黄色固体的标题化合物(380mg,96%)。^{1}H NMR:δ1.40(9H,s),1.51(2H,qd),1.88-2.00(2H,m),2.73-2.96(3H,m),3.97-4.07(2H,m),6.17(1H,d),7.03(1H,dd),7.36(1H,d),7.41(1H,s),11.12(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=381.1。

[1040] 中间体83b:叔-丁基4-(1-乙酰基-6-溴-1H-吲哚-2-基)哌啶-1-甲酸酯

[1041] 

[1042] 在室温将Ac_2O(179μL,1.90mmol)添加到叔-丁基4-(6-溴-1H-吲哚-2-基)哌啶-1-甲酸酯(360mg,0.949mmol)、三乙胺(397μL,2.85mmol)和DMAP(11.6mg,0.0949mmol)在DCE(10mL)中的混合物中。将所得溶液在80℃搅拌16h。添加第二份Ac_2O(4mL)和三乙胺(4ml),并将反应加热至80℃保持4天。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-25%EtOAc)纯化得到呈黄色固体的标题化合物(350mg,88%)。^{1}H NMR:δ1.31-1.51(11H,m),1.92-2.04(2H,m),2.68-2.94(5H,m),3.32-3.49(1H,m),3.97-4.09(2H,m),6.61(1H,s),7.36(1H,dd),7.47(1H,d),8.00(1H,d).m/z(ES$^+$),[M+Na]$^+$=445.1。

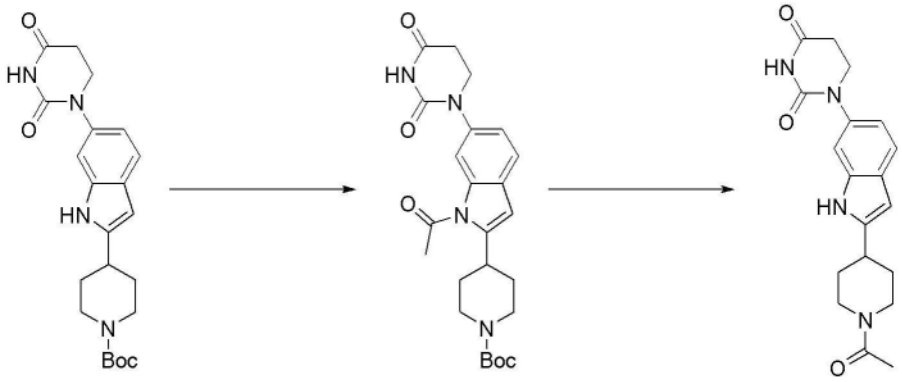
[1043] 中间体83c:叔-丁基4-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-2-基)哌啶-1-甲酸酯

[1044] 

[1045] 在室温在N2下将Ephos Pd G4(41.9mg,0.0456mmol)添加到叔-丁基4-(1-乙酰基-6-溴-1H-吲哚-2-基)哌啶-1-甲酸酯(320mg,0.759mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(260mg,2.28mmol)、Ephos(24.4mg,0.0456mmol)和Cs_2CO_3(742mg,2.28mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-40%MeCN(10mmol NH_4HCO_3))得到呈白色固体的标题化合

物(210mg,67%)。^{1}H NMR:δ1.42(9H,s),1.47-1.63(2H,m),1.91-2.02(2H,m),2.72(2H,t),2.79-2.99(3H,m),3.77(2H,t),3.99-4.12(2H,m),6.16(1H,d),6.88(1H,dd),7.21(1H,d),7.40(1H,d),10.27(1H,s),11.03(1H,s).m/z(ES$^+$),[M-tBu+2H]$^+$=357.1。

[1046] 实例83:1-(2-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1047] 

[1048] 在室温将Ac_2O(1.00mL,10.6mmol)添加到叔-丁基4-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-2-基)哌啶-1-甲酸酯(200mg,0.485mmol)和DIEA(2.00mL,11.5mmol)在DCE(10mL)中的溶液中。将所得混合物在80℃搅拌3天。将该溶剂然后在减压下除去。将粗产物通过FSC纯化(梯度:在石油醚中的0-60%EtOAc)。将含有所期望化合物的级分浓缩至干,得到叔-丁基4-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-2-基)哌啶-1-甲酸酯和叔丁基4-(1-乙酰基-6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-2-基)哌啶-1-甲酸酯(150mg,分别地1:1.7比例)的呈浅黄色固体的不可分离混合物。粗混合物无需任何进一步纯化即可用于下一步骤。^{1}H NMR:(所期望化合物的峰):δ1.42(9H,s),1.42-1.48(1H,m),1.56(1H,dd),1.93-2.04(2H,m),2.45(3H,s),2.83-2.97(3H,m),3.39-3.52(2H,m),3.84(2H,t),4.04-4.12(2H,m),6.19(1H,d),6.93(1H,dd),7.27(1H,d),7.43(1H,d),11.08(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+Na]$^+$=477.2。然后将不可分离的混合物溶解在2,2,2-三氟乙醇(5mL)中并密封到微波管中。将该反应在微波反应器中加热至150℃持续6小时并然后冷却至室温。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-30%MeCN(含0.05%TFA))得到物质,将其通过制备型HPLC(柱E,洗脱剂E,梯度:20-30%)进一步纯化,得到呈白色固体的标题化合物(15.0mg,经两步9%)(乙酰基从吲哚迁移到哌啶的过程发生在Boc脱保护步骤中)。^{1}H NMR:δ1.44-1.58(1H,m),1.58-1.70(1H,m),2.00(2H,t),2.04(3H,s),2.62-2.70(1H,m),2.72(2H,t),2.98(1H,t),3.18(1H,t),3.77(2H,t),3.92(1H,d),4.47(1H,d),6.16(1H,d),6.88(1H,dd),7.21(1H,d),7.41(1H,d),10.27(1H,s),11.04(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=355.3。

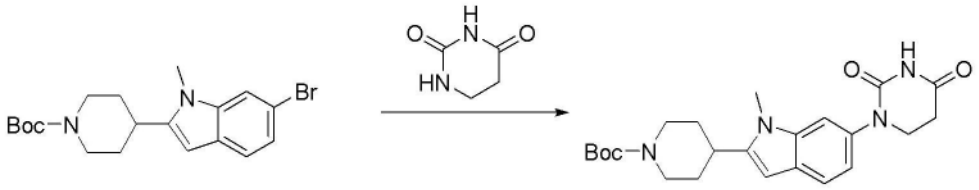
[1049] 中间体84a:叔丁基4-(6-溴-1-甲基-1H-吲哚-2-基)哌啶-1-甲酸酯

[1050] 

[1051] 在0℃在N_2下将NaH(在矿物油中的60%分散体,79mg,1.98mmol)添加到叔-丁基4-(6-溴-1H-吲哚-2-基)哌啶-1-甲酸酯(500mg,1.32mmol)在THF(10mL)中的溶液中。在添加MeI(99.0μL,1.58mmol)之前将所得混合物在室温搅拌0.5小时。将所得混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物用冰水(20mL)淬灭,并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机萃取物干

燥(Na_2SO_4)并浓缩得到淡黄色胶状物。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-60%EtOAc)纯化得到呈淡黄色固体的标题化合物(360mg,69%)。^1H NMR:δ1.40-1.54(11H,m),1.93(2H,d),2.87-3.04(3H,m),3.71(3H,s),4.02-4.13(2H,m),6.26(1H,s),7.10(1H,dd),7.40(1H,d),7.66(1H,d).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=393.2。

[1052] 中间体84b:叔-丁基4-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲哚-2-基)哌啶-1-甲酸酯

[1053] 

[1054] 在室温在N_2下将Cs_2CO_3(497mg,1.53mmol)添加到叔-丁基4-(6-溴-1-甲基-1H-吲哚-2-基)哌啶-1-甲酸酯(200mg,0.508mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(232mg,2.03mmol)、Ephos Pd G4(46.7mg,0.0508mmol)和Ephos(27.2mg,0.0509mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的脱气混合物中。将所得溶液在100℃搅拌17h。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-50%MeCN(含0.1%FA)得到呈淡黄色固体的标题化合物(120mg,55%)。^1H NMR:($CDCl_3$)δ1.51(9H,s),1.58-1.78(2H,m),1.94-2.08(2H,m),2.83-2.97(5H,m),3.73(3H,s),3.93(2H,t),4.29(2H,d),6.28(1H,s),6.98(1H,dd),7.28(1H,s),7.54(1H,s),7.58(1H,d).m/z(ES^+),$[M-tBu+2H]^+$=371.2。

[1055] 实例84:1-(1-甲基-2-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1056] 

[1057] 在室温在空气中将叔-丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(124μL,0.539mmol)添加到在MeCN(10mL)中的叔-丁基4-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲哚-2-基)哌啶-1-甲酸酯(115mg,0.270mmol)中。将所得溶液在室温搅拌2小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-20%MeCN(含0.1%FA))得到呈浅黄色固体的甲酸盐形式的标题化合物(40mg,37%)。^1H NMR:δ1.71-1.85(2H,m),2.12(2H,t),2.74(2H,t),3.04-3.21(3H,m),3.41(2H,d),3.71(3H,s),3.79(2H,t),6.26(1H,s),6.96(1H,dd),7.39(1H,d),7.47(1H,d),8.43(1H,br s),10.29(1H,s).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=327.3。

[1058] 中间体85a:6-溴-1-甲基-2-(哌啶-4-基)-1H-吲哚

[1059] 

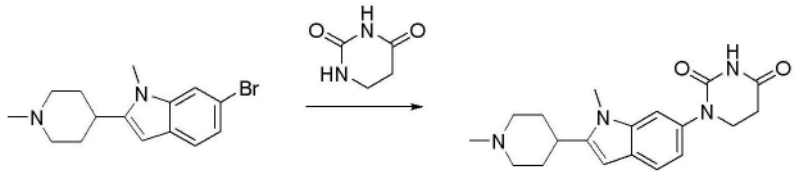
[1060] 将叔-丁基4-(6-溴-1-甲基-1H-吲哚-2-基)哌啶-1-甲酸酯(200mg,0.508mmol)溶解在2,2,2-三氟乙醇(10ml)中并密封到微波管中。将该反应在微波反应器中加热至150℃持续12小时并然后冷却至室温。减压除去溶剂,得到呈浅黄色固体的标题化合物(130mg,87%)。^1H NMR:($CDCl_3$)δ2.25(4H,s),3.06(3H,d),3.70(5H,s),6.35(1H,s),7.21(1H,dd),7.38-7.49(2H,m).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=295.2。

[1061] 中间体85b:6-溴-1-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吲哚

[1062] 

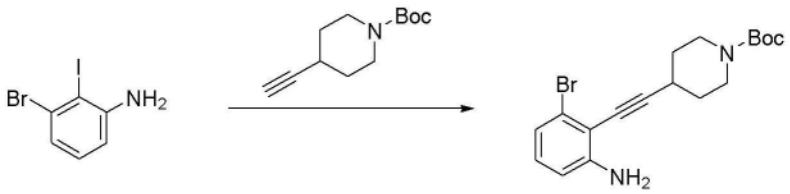
[1063] 在室温在空气中将AcOH(19.5μL,0.341mmol)添加到NaOAc(56.0mg,0.683mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(723mg,3.41mmol)、甲醛(20.5mg,0.683mmol)和6-溴-1-甲基-2-(哌啶-4-基)-1H-吲哚(100mg,0.341mmol)在DCM(10mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌3小时。在减压下除去溶剂。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-100%MeOH(含0.1%FA))得到呈淡黄色胶状物的甲酸盐形式的标题化合物(90.0mg,75%)。^{1}H NMR:($CDCl_3$)δ2.11(4H,dt),2.63(3H,s),2.80-2.90(1H,m),3.41(2H,d),3.68(3H,s),3.70-3.76(2H,m),6.31(1H,s),7.20(1H,dd),7.40-7.47(2H,m),8.51(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=307.1。

[1064] 实例85:1-(1-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1065] 

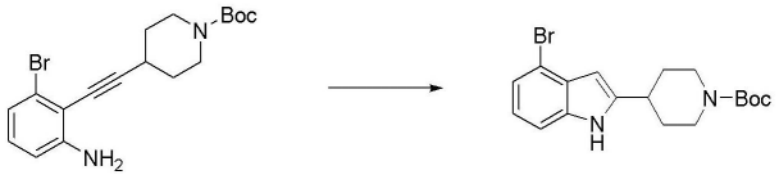
[1066] 在室温下在N_2下将Ephos(7.6mg,0.014mmol)和Ephos Pd G4(13.0mg,0.0142mmol)添加到Cs_2CO_3(138mg,0.42mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(48.4mg,0.42mmol)和6-溴-1-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吲哚甲酸酯(50.0mg,0.142mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌17小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-30%MeCN(含0.1%FA))得到物质,将其通过制备型HPLC(柱K,洗脱剂E,梯度:10-23%)进一步纯化,得到呈浅黄色固体的甲酸盐形式的标题化合物(8.0mg,14%)。^{1}H NMR:δ1.62-1.78(2H,m),1.95(2H,d),2.20-2.34(5H,m),2.73(2H,t),2.76-2.86(1H,m),2.99(2H,d),3.68(3H,s),3.78(2H,t),6.22(1H,s),6.93(1H,dd),7.36(1H,d),7.43(1H,d),8.27(1H,s),10.30(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=341.1。

[1067] 中间体86a:叔-丁基4-((2-氨基-6-溴苯基)乙炔基)哌啶-1-甲酸酯

[1068] 

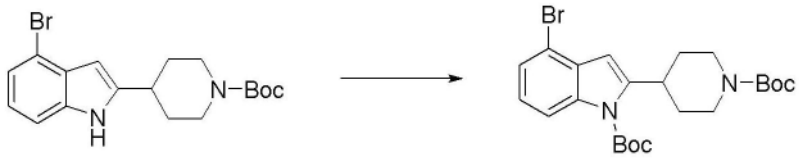
[1069] 在室温下在N2下将$Pd(Ph_3P)_4$(3.10g,2.68mmol)添加到3-溴-2-碘苯胺(8.00g,26.9mmol)、叔-丁基4-乙炔基哌啶-1-甲酸酯(5.62g,26.9mmol)和碘化铜(I)(614mg,3.22mmol)的三乙胺(250mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌16小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-22%EtOAc)纯化得到呈棕色胶状物的标题化合物(10.0g,98%)。^{1}H NMR:($CDCl_3$)δ1.47(9H,s),1.68-1.80(2H,m),1.82-1.97(2H,m),2.91-3.01(1H,m),3.30-3.45(2H,m),3.66-3.80(2H,m),4.28(2H,br s),6.58-6.67(1H,m),6.86-6.97(2H,m).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=379.0。

[1070] 中间体86b:叔-丁基4-(4-溴-1H-吲哚-2-基)哌啶-1-甲酸酯

[1071] 

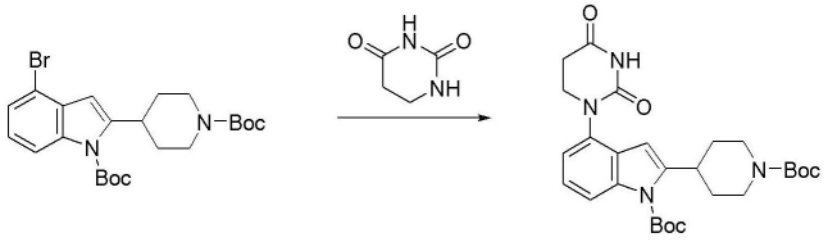
[1072] 在室温在N_2下将二氯双(乙腈)钯(II)(684mg,2.64mmol)添加到叔-丁基4-((2-氨基-6-溴苯基)乙炔基)哌啶-1-甲酸酯(5.00g,13.2mmol)在DMF(80mL)中的溶液中。将所得混合物在80℃搅拌16h。将反应混合物用水(200mL)淬灭,并用EtOAc(3×200mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到深色油状物。通过FSC纯化(梯度:在石油醚中的0-50%EtOAc)得到呈黄色固体的标题化合物(4.20g,84%)。m/z(ES^+),$[M-tBu+2H]^+$=325.0。

[1073] 中间体86c:叔-丁基4-溴-2-(1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯

[1074] 

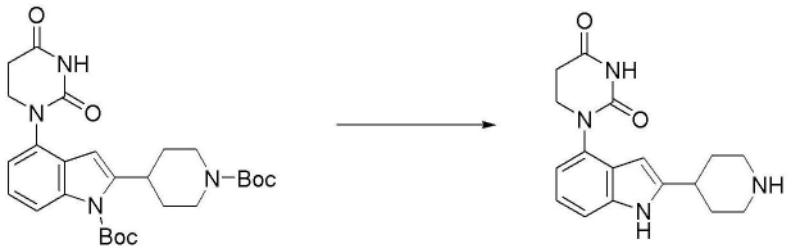
[1075] 在室温在空气中将二叔丁基二碳酸酯(1.81g,8.29mmol)添加至在DCM(50mL)中的叔-丁基4-(4-溴-1H-吲哚-2-基)哌啶-1-甲酸酯(2.10g,5.54mmol)、三乙胺(1.12g,11.1mmol)和DMAP(68.0mg,0.557mmol)中。将所得混合物在室温搅拌1小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-25%EtOAc)纯化得到呈白色固体的标题化合物(1.45g,55%)。^1H NMR:($CDCl_3$)δ1.48(9H,s),1.58-1.65(2H,m),1.70(9H,s),2.05-2.12(2H,m),2.86(2H,t),3.53(1H,t),4.25(2H,d),6.46(1H,s),7.09(1H,t),7.35(1H,d),8.01(1H,d).m/z(ES^+),$[M-tBu+2H]^+$=425.1。

[1076] 中间体86d:叔-丁基2-(1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)-4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯

[1077] 

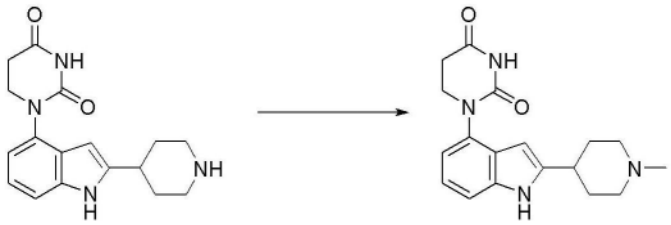
[1078] 在室温在N_2下将Ephos(156mg,0.292mmol)和Ephos Pd G4(268mg,0.292mmol)添加到叔-丁基4-溴-2-(1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯(1.40g,2.92mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.00g,8.76mmol)和Cs_2C_3(1.90g,5.83mmol)在1,4-二噁烷(80mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-80%EtOAc)纯化得到呈白色固体的标题化合物(490mg,33%)。^1H NMR:($CDCl_3$)δ1.47(9H,s),1.53-1.65(2H,m),1.69(9H,s),2.04-2.11(2H,m),2.78-2.95(4H,m),3.55(1H,t),3.88(2H,t),4.25(2H,d),6.24(1H,t),7.09(1H,dd),7.27-7.31(1H,m),7.52(1H,br s),8.06(1H,dt).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=513.4。

[1079] 实例86:1-(2-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1080] 

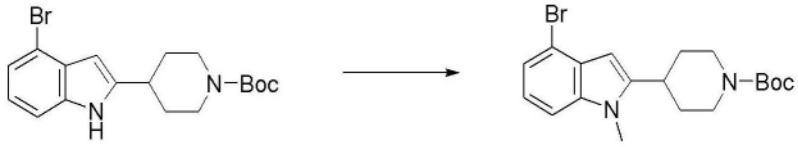
[1081] 将叔-丁基2-(1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)-4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯(470mg,0.917mmol)溶解在2,2,2-三氟乙醇(10mL)中并密封到微波管中。将该反应在微波反应器中加热至150℃持续12小时并然后冷却至室温。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的5-40%MeCN(10mmol NH_4HCO_3))得到呈白色固体的标题化合物(210mg,73%)。^{1}H NMR:δ1.44-1.65(2H,m),1.90-1.94(2H,m),2.55-2.67(1H,m),2.70(2H,t),2.78-2.94(1H,m),3.00-3.31(3H,m),3.75(2H,t),3.90-4.28(1H,m),6.10(1H,s),6.86(1H,dd),7.01(1H,t),7.23(1H,d),10.27(1H,s),11.08(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=313.1。

[1082] 实例87:1-(2-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1083] 

[1084] 在室温在空气中将三乙酰氧基硼氢化钠(142mg,0.670mmol)添加到1-(2-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(70.0mg,0.224mmol)、多聚甲醛(33.6mg,1.12mmol)在MeOH(0.5mL)和DCM(5mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌2小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的5-35%MeCN(10mmol NH_4HCO_3))得到呈白色固体的标题化合物(50mg,68%)。^{1}H NMR:δ1.60-1.82(2H,m),1.88-2.04(4H,m),2.19(3H,s),2.59-2.70(1H,m),2.75(2H,t),2.85(2H,d),3.75(2H,t),6.11(1H,s),6.86(1H,d),7.01(1H,t),7.23(1H,d),10.27(1H,s),11.07(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=327.1。

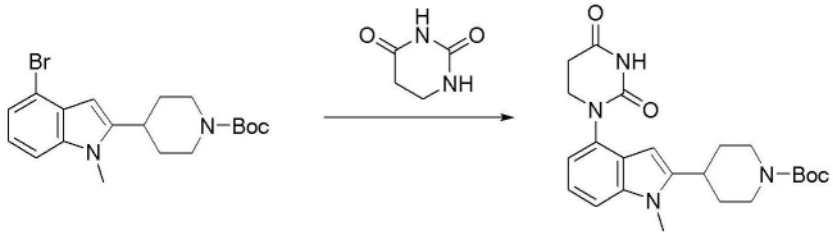
[1085] 中间体88a:叔-丁基4-(4-溴-1-甲基-1H-吲哚-2-基)哌啶-1-甲酸酯

[1086] 

[1087] 在0℃在N_2下将NaH(在矿物油中的60%分散体,316mg,7.91mmol)添加到叔-丁基4-(4-溴-1H-吲哚-2-基)哌啶-1-甲酸酯(2.00g,5.27mmol)在DMF(50mL)中的溶液中。在室温下添加MeI(328μL,5.27mmol)之前将混合物在室温下搅拌10分钟。将所得混合物在室温搅拌2小时。然后将反应混合物用水(100mL)淬灭,并用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到黄色油状物。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的5-80%MeCN(含0.05%TFA)得到呈黄色固体的标题化合物(800mg,39%)。^{1}H NMR:($CDCl_3$)δ1.49(9H,s),1.62-1.78(2H,m),1.99(2H,d),2.80-2.96(3H,m),3.71(3H,s),4.27(2H,br d),

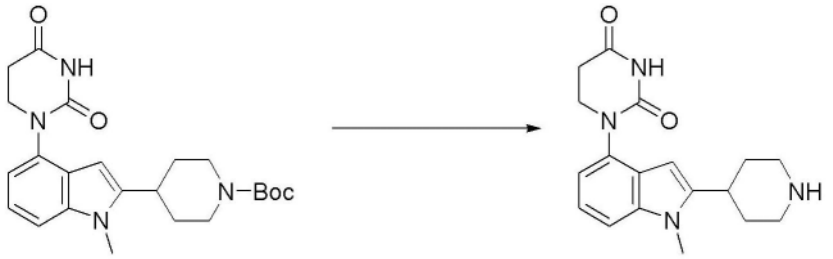
6.30(1H,s),7.03(1H,t),7.21-7.26(2H,m).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=395.0。

[1088] 中间体88b:叔-丁基4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲哚-2-基)哌啶-1-甲酸酯

[1089] 

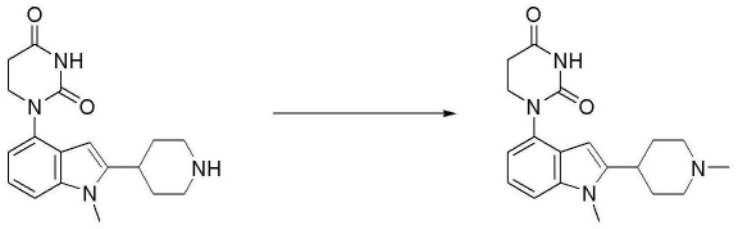
[1090] 在室温在N_2下将Ephos(109mg,0.204mmol)和Ephos Pd G4(187mg,0.204mmol)添加到叔-丁基4-(4-溴-1-甲基-1H-吲哚-2-基)哌啶-1-甲酸酯(800mg,2.03mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(696mg,6.10mmol)和Cs_2CO_3(1.33g,4.08mmol)在DMF(50mL)中的混合物中。将所得混合物在100℃搅拌72h。然后将反应混合物用水(100mL)淬灭,用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到黄色油状物。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-100%EtOAc)纯化得到呈黄色固体的标题化合物(80.0mg,9%)。^{1}H NMR:δ1.42(9H,s),1.44-1.60(2H,m),1.87-1.96(2H,m),2.77(2H,t),2.82-3.09(3H,m),3.68-3.79(5H,m),4.05-4.16(2H,m),6.25(1H,s),6.91(1H,d),7.09(1H,t),7.36(1H,d),10.28(1H,s).m/z(ES$^+$),[M-tBu+2H]$^+$=371.1。

[1091] 实例88:1-(1-甲基-2-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1092] 

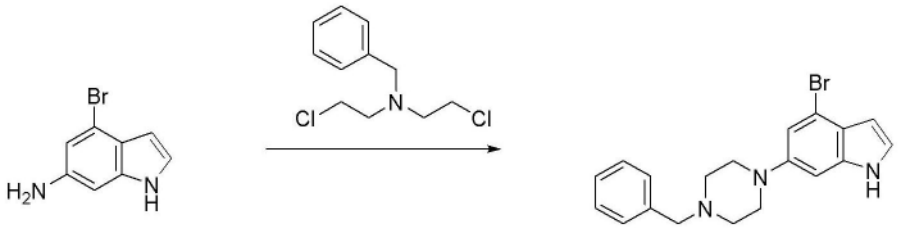
[1093] 将叔-丁基4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲哚-2-基)哌啶-1-甲酸酯(180mg,0.422mmol)溶解在2,2,2-三氟乙醇(8mL)中并密封到微波管中。将该反应在微波反应器中加热至150℃持续7小时并然后冷却至室温。在减压下除去溶剂。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的5-20%MeCN(含0.05%TFA))得到呈白色固体的三氟乙酸盐形式的标题化合物(150mg,81%)。^{1}H NMR:δ1.67-1.94(2H,m),2.09-2.13(2H,m),2.77(2H,t),2.99-3.28(3H,m),3.38-3.42(2H,m),3.67-3.82(5H,m),6.20(1H,s),6.94(1H,d),7.13(1H,t),7.38(1H,d),8.38(1H,s),8.57-8.87(1H,m),10.31(1H,s)。^{19}F NMR(282MHzδ-73.92.m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=327.1。

[1094] 实例89:1-(1-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1095] 

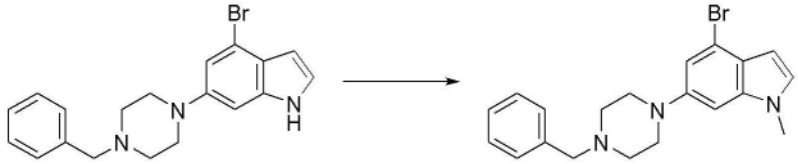
[1096] 在室温在空气中将三乙酰氧基硼氢化钠(130mg,0.613mmol)添加到1-(1-甲基-2-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮2,2,2-三氟乙酸酯(90.0mg,0.204mmol)、多聚甲醛(30.7mg,1.02mmol)和NaOAc(50.3mg,0.613mmol)在MeOH(1mL)和DCM(4mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌16小时。将该溶剂然后在减压下除去。将粗品通过C-18FC纯化(梯度:在水中的5-40%MeCN(10mmol NH_4HCO_3)),然后通过制备型HPLC(柱D,洗脱剂A,梯度:8-30%)进一步纯化,得到呈白色固体的三氟乙酸盐形式的标题化合物(58mg,63%)。^{1}H NMR:(CD_3OD)δ1.76-2.06(2H,m),2.23-2.27(2H,m),2.81-3.01(5H,m),3.08-3.23(3H,m),3.52-3.56(2H,m),3.77(3H,s),3.89(2H,t),6.23(1H,s),7.02(1H,d),7.21(1H,t),7.38(1H,d)。^{19}F NMR(376MHz)δ-74.04.m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=341.1。

[1097] 中间体90a:6-(4-苄基哌嗪-1-基)-4-溴-1H-吲哚

[1098] 

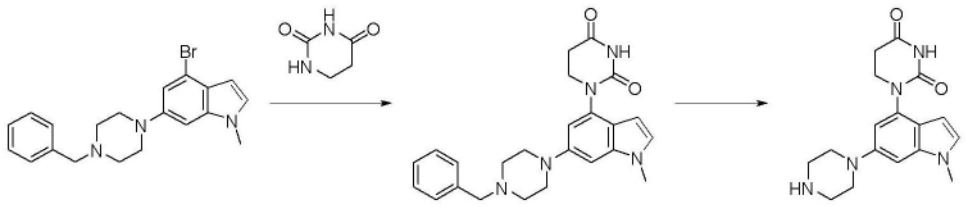
[1099] 在室温在空气中将DIEA(12.4ml,71.0mmol)添加到N-苄基-2-氯-N-(2-氯乙基)乙-1-胺(5.50g,23.7mmol)和4-溴-1H-吲哚-6-胺(5.00g,23.7mmol)在DMF(20mL)中的溶液中。将所得溶液在100℃搅拌2h。将反应混合物倒入水(50mL)中,将所得固体过滤并干燥,得到呈红色固体的标题化合物(4.50g,51%)。^{1}H NMR:δ3.12-3.19(4H,m),3.34-3.41(2H,m),3.72(2H,d),4.36-4.41(2H,m),6.26(1H,s),6.89(1H,s),7.03(1H,s),7.29(1H,d),7.45-7.51(3H,m),7.62-7.68(2H,m),11.23(1H,s).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=370.1。

[1100] 中间体90b:6-(4-苄基哌嗪-1-基)-4-溴-1-甲基-1H-吲哚

[1101] 

[1102] 在0℃在N_2下将NaH(在矿物油中60%分散体,342mg,8.55mmol)添加到6-(4-苄基哌嗪-1-基)-4-溴-1H-吲哚(2.11g,5.70mmol)在DMF(30mL)中的溶液中。在添加MeI(321μl,5.13mmol)之前将所得混合物在室温搅拌0.5小时。将所得混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物倒入水(50mL)中并且用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到棕色固体。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-50%EtOAc)纯化得到呈白色固体的标题化合物(2.00g,91%)。^{1}H NMR:δ2.52-2.59(4H,m),3.11-3.20(4H,m),3.55(2H,s),3.72(3H,s),6.22(1H,dd),6.90(1H,d),7.00(1H,d),7.23(1H,d),7.32-7.37(5H,m).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=384.1。

[1103] 实例90:1-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1104] 

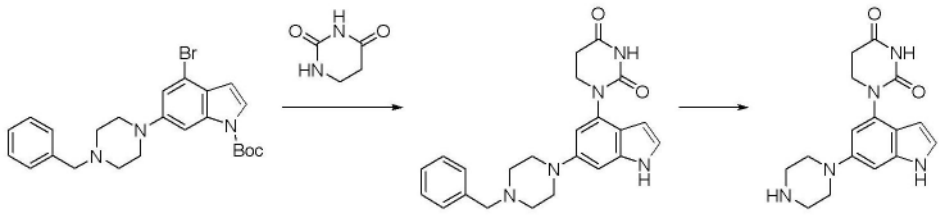
[1105] 在室温在N_2下将Ephos(139mg,0.260mmol)和Ephos Pd G4(239mg,0.260mmol)添加到Cs_2CO_3(3.39g,10.4mmol)、6-(4-苄基哌嗪-1-基)-4-溴-1-甲基-1H-吲哚(2.00g,5.20mmol)和二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.78g,15.6mmol)在1,4-二噁烷(40mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的5-50%MeCN(含0.05%浓HCl))得到呈黑色固体的1-(6-(4-苄基哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(500mg),其无需进一步纯化即可用于下一步。m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=418.2。然后将上述固体溶解在DMF(20mL)中并向溶液中加入Pd/C(在活性炭上10%,127mg,0.119mmol)。将反应在室温下在H2(1atm)下搅拌2小时。然后通过硅藻土垫过滤反应混合物。将该溶剂然后在减压下除去。通过制备型HPLC(柱D,洗脱剂E,梯度:5-13%)纯化,得到呈白色固体的甲酸盐形式的标题化合物(380mg,两步产率20%)。^{1}H NMR:δ2.74(2H,t),2.91-2.98(4H,m),3.06-3.13(4H,m),3.73(3H,s),3.75(2H,t),6.23(1H,d),6.76(1H,d),6.83(1H,d),7.14(1H,d),8.24(1H,s),10.28(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=328.3。

[1106] 中间体91a:叔-丁基6-(4-苄基哌嗪-1-基)-4-溴-1H-吲哚-1-甲酸酯

[1107] 

[1108] 在室温将三乙胺(2.26mL,16.2mmol)添加到DMAP(66.0mg,0.540mmol)、6-(4-苄基-哌嗪-1-基)-4-溴-1H-吲哚(2.00g,5.40mmol)和二叔丁基二碳酸酯(2.36g,10.8mmol)在DCM(20mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌2小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-50%EtOAc)纯化得到呈紫色固体的标题化合物(1.70g,67%)。^{1}H NMR:δ1.61(9H,s),2.51-2.62(4H,m),3.14-3.23(4H,m),3.53(2H,s),6.46-6.52(1H,m),7.18(1H,d),7.23-7.30(1H,m),7.31-7.37(4H,m),7.51-7.60(2H,m).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=472.1。

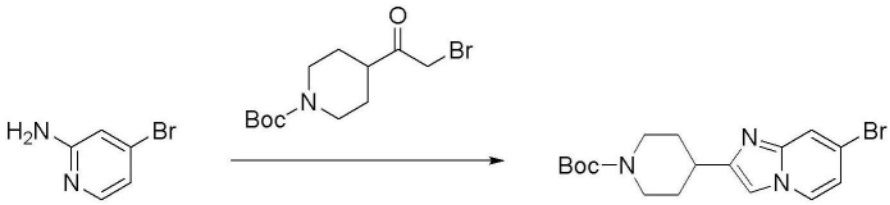
[1109] 实例91:1-(6-(哌嗪-1-基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1110] 

[1111] 在室温在N_2下将Ephos(97.0mg,0.181mmol)和Ephos Pd G4(166mg,0.181mmol)添加到在DMF(40mL)中的Cs_2CO_3(2.36g,7.24mmol)、叔-丁基6-(4-苄基哌嗪-1-基)-4-溴-1H-吲哚-1-甲酸酯(1.70g,3.61mmol)和二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.24g,10.9mmol)中。将

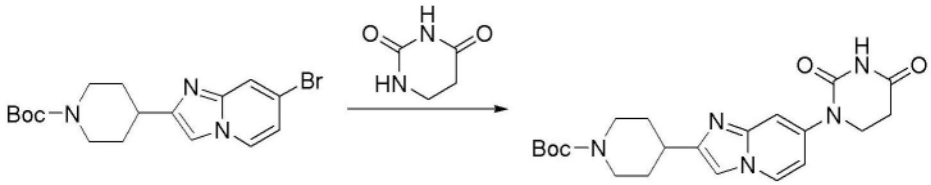
所得混合物在100℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC(梯度:在水中的5-30%MeCN)纯化得到呈深色固体的1-(6-(4-苄基哌嗪-1-基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(300mg),其无需进一步纯化即可用于下一步。m/z(ES+),[M+H]+=404.2。然后将固体溶解在DMF(15mL)中并向溶液中加入Pd/C(在活性炭上10%,79mg,0.074mmol)。将反应在室温下在H_2(1atm)下搅拌2小时。然后将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用DMF(10mL)洗涤。将滤液浓缩至干。通过C-18FC纯化(梯度:5-30%MeCN在水中的(10mmol NH_4HCO_3))得到物质,将其通过制备型HPLC(柱D,洗脱剂A,梯度:5-15%)进一步纯化,得到呈白色固体的三氟乙酸盐形式的标题化合物(120mg,两步8%)。^{1}H NMR:δ2.75(2H,t),3.21-3.31(8H,m),3.77(2H,t),6.28(1H,s),6.78(1H,s),6.86(1H,s),7.22(1H,d),8.69(2H,br s),10.30(1H,s),10.99(1H,s).m/z(ES+),[M+H]+=314.2。

[1112] 中间体92a:叔-丁基4-(7-溴咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸酯

[1113] 

[1114] 在室温下将碳酸氢钠(2.91g,34.7mmol)添加到4-溴吡啶-2-胺(2.00g,11.6mmol)和叔-丁基4-(2-溴乙酰基)哌啶-1-甲酸酯(3.54g,11.6mmol)在乙醇(50mL)中的溶液中。将所得混合物在80℃搅拌过夜。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-70%EtOAc)纯化得到呈白色固体的标题化合物(3.60g,82%)。^{1}H NMR:($CDCl_3$)δ1.49(9H,s),1.59-1.74(2H,m),2.04-2.13(2H,m),2.83-3.03(3H,m),4.21-4.28(2H,m),6.86(1H,dd),7.32(1H,s),7.71-7.76(1H,m),7.94(1H,dd).m/z(ES+),[M+H]+=380.1。

[1115] 中间体92b:叔-丁基4-(7-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸酯

[1116] 

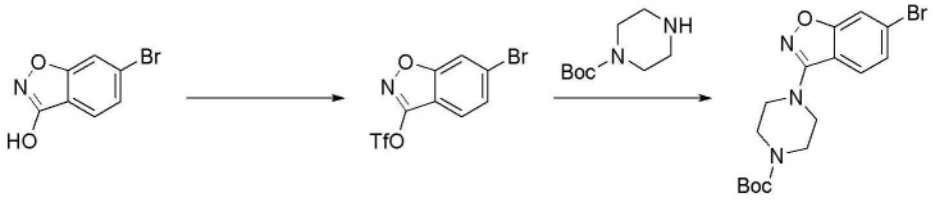
[1117] 在室温在N_2下将Cs_2CO_3(1.29g,3.96mmol)添加到Ephos(70.3mg,0.131mmol)、Ephos Pd G4(121mg,0.132mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(450mg,3.94mmol)和叔-丁基4-(7-溴咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸酯(500mg,1.31mmol)在1,4-二噁烷(30mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌过夜。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-40%MeCN(含0.1%浓HCl)得到呈淡黄色固体的标题化合物(320mg,59%)。m/z(ES+),[M-tBu+2H]+=358.2。

[1118] 实例92:1-(2-(哌啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1119] 

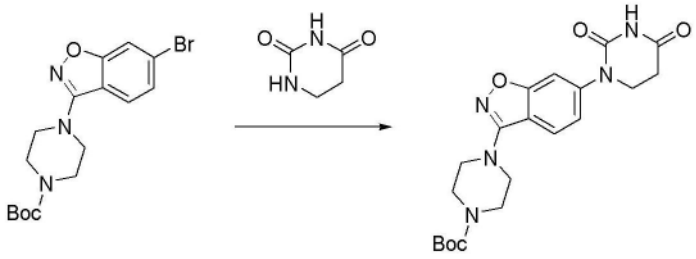
[1120] 在室温在空气中将HCl在1,4-二噁烷中溶液(4M,5.00mL,20.0mmol)添加到叔-丁基4-(7-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸酯(270mg,0.653mmol)在DCM(5mL)中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌2小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-2%MeCN(含0.1%浓HCl))得到呈淡黄色固体的盐酸盐形式的标题化合物(120mg,53%)。^{1}H NMR:δ1.74-1.90(2H,m),2.06-2.15(2H,m),2.74(2H,t),2.90-3.02(3H,m),3.24-3.33(2H,m),3.86(2H,t),6.95(1H,dd),7.38(1H,d),7.71(1H,s),8.34(2H,s),8.43(1H,d),10.50(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=314.0。

[1121] 中间体93a:叔-丁基4-(6-溴苯并[d]异噁唑-3-基)哌嗪-1-甲酸酯

[1122] 

[1123] 在0℃在空气中将三氟甲磺酸酐(8.21mL,48.8mmol)添加到6-溴苯并[d]-异噁唑-3-醇(9.50g,44.4mmol)和吡啶(10.8mL,134mmol)在DCM(200mL)中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌4小时。然后将反应混合物用水(250mL)淬灭并用DCM(3×150mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩,得到呈黄色油状物的6-溴苯并[d]异噁唑-3-基三氟甲磺酸酯(15.0g),其无需进一步纯化即可用于下一步。然后室温在空气中将黄色油状物溶解在MeCN(300mL)中并向溶液中依次加入叔-丁基哌嗪-1-甲酸酯(8.88g,47.7mmol)和DIEA(15.1mL,86.5mmol)。将所得混合物在80℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。FSC纯化(梯度:在石油醚中的0-70%EtOAc)得到呈黄色固体的标题化合物(4.50g,两步27%)。^{1}H NMR:δ1.43(9H,s),3.44-3.48(4H,m),3.49-3.56(4H,m),7.49(1H,dd),7.96(1H,s),7.98(1H,d).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=382.0。

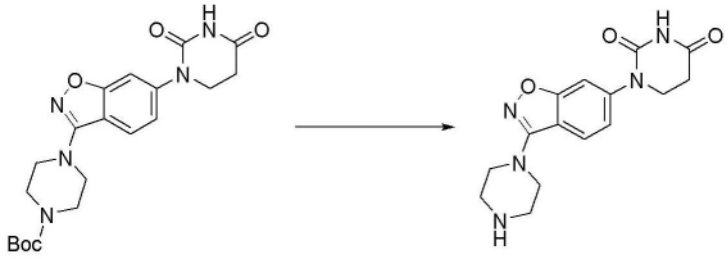
[1124] 中间体93b:叔-丁基4-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯并[d]异噁唑-3-基)-哌嗪-1-甲酸酯

[1125] 

[1126] 在室温在N_2下将Ephos Pd G4(541mg,0.589mmol)添加到叔-丁基4-(6-溴苯并[d]异噁唑-3-基)哌嗪-1-甲酸酯(4.50g,11.8mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(4.03g,35.3mmol)、Ephos(315mg,0.589mmol)和Cs_2CO_3(7.67g,23.5mmol)在1,4-二噁烷(200mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-100%EtOAc)纯化得到呈黄色固体的标题化合物(4.50g,92%)。^{1}H

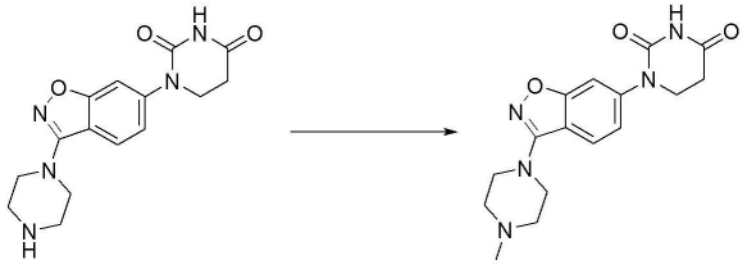
NMR:δ1.43(9H,s),2.74(2H,t),3.41-3.59(8H,m),3.89(2H,t),7.32(1H,dd),7.56(1H,d),7.97(1H,d),10.50(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=416.1。

[1127] 实例93:1-(3-(哌嗪-1-基)苯并[d]异噁唑-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1128] 

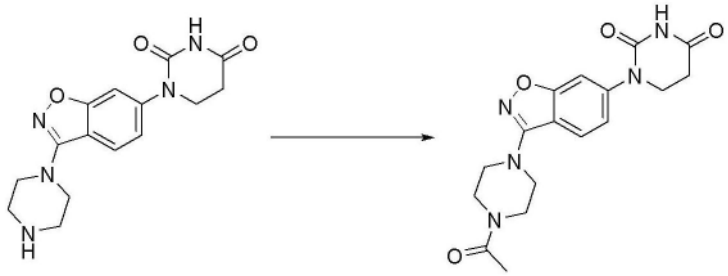
[1129] 在室温下将4-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯并[d]异噁唑-3-基)哌嗪-1-甲酸酯(1.40g,3.37mmol)添加到1,4-二噁烷(100mL)和在1,4-二噁烷中的HCl(4M,100mL)的溶液中。将所得溶液在室温搅拌2小时。将该溶剂然后在减压下除去。纯化C-18FC(梯度:在水中的5-40%MeCN)得到呈白色固体的盐酸盐形式的标题化合物(1.00g,84%)。^{1}H NMR:δ2.73(2H,t),3.29(4H,t),3.68(4H,t),3.86(2H,t),7.33(1H,dd),7.57(1H,d),7.96(1H,d).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=316.2。

[1130] 实例94:1-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯并[d]异噁唑-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1131] 

[1132] 在室温下将三乙酰氧基硼氢化钠(271mg,1.28mmol)添加到1-(3-(哌嗪-1-基)苯并[d]-异噁唑-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐(150mg,0.426mmol)、多聚甲醛(25.6mg,0.853mmol)和NaOAc(105mg,1.28mmol)在DCM(10mL)中的混合物中。将所得溶液在室温搅拌16小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC(梯度:在水中的0-40%MeCN)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(40.0mg,28%)。^{1}H NMR:δ2.24(3H,s),2.48(4H,m),2.74(2H,t),3.42-3.54(4H,m),3.88(2H,t),7.30(1H,dd),7.55(1H,d),7.96(1H,d).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=330.2。

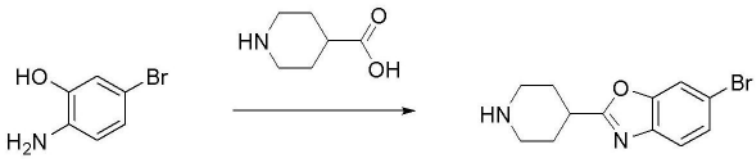
[1133] 实例95:1-(3-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯并[d]异噁唑-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1134] 

[1135] 在室温将Ac_2O(52.3μL,0.554mmol)添加到1-(3-(哌嗪-1-基)苯并[d]异噁唑-6-

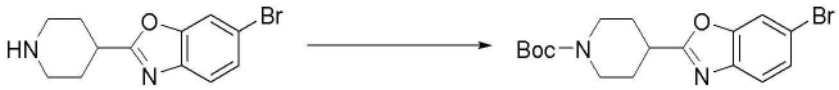
基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐(150mg,0.426mmol)和三乙胺(238μL,1.71mmol)的DCM(10mL))中的溶液中。将所得溶液在室温搅拌16小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC(梯度:在水中的0-40%MeCN)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(108mg,71%)。^{1}H NMR:δ2.05(3H,s),2.73(2H,t),3.39-3.52(4H,m),3.57-3.68(4H,m),3.87(2H,t),7.31(1H,dd),7.56(1H,d),7.97(1H,d),10.48(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=358.2。

[1136] 中间体96a:6-溴-2-(哌啶-4-基)苯并[d]噁唑

[1137] 

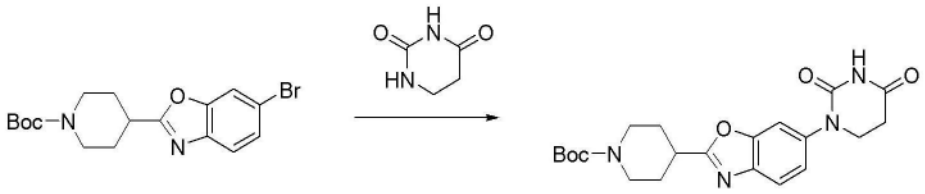
[1138] 将哌啶-4-甲酸(687mg,5.32mmol)添加到2-氨基-5-溴苯酚(1.00g,5.32mmol)在PPA(40mL)中的溶液中。将所得混合物在190℃搅拌5h。使用NaOH溶液(10%水溶液)将反应混合物调节至pH=8。然后将混合物倒入水(500mL)中并用EtOAc(6×500mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到深色固体(800mg),其无需进一步纯化直接用于下一步骤。m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=281.0。

[1139] 中间体96b:叔-丁基4-(6-溴苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-甲酸酯

[1140] 

[1141] 在室温下将上述反应的粗产物(中间体96a)溶解在DCM(20mL)中,并向混合物中依次加入二叔丁基二碳酸酯(991μL,4.27mmol)和DIEA(1.49mL,8.53mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-25%EtOAc)纯化得到呈棕色固体的标题化合物(380mg,两步19%)。^{1}H NMR:δ1.42(9H,s),1.60-1.74(2H,m),2.04-2.13(2H,m),2.99(2H,br s),3.19-3.31(1H,m),3.91-3.99(2H,m),7.53(1H,dd),7.68(1H,d),8.03(1H,d).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=381.2。

[1142] 中间体96c:叔-丁基4-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-甲酸酯

[1143] 

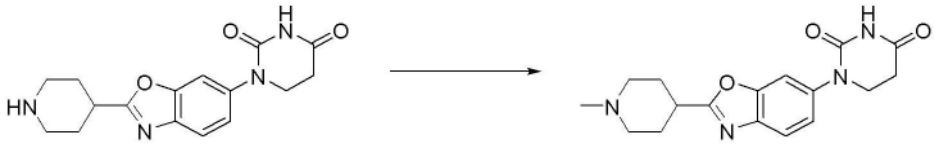
[1144] 在室温在N_2下将Ephos(49.1mg,0.0918mmol)和Ephos Pd G4(84.0mg,0.0914mmol)添加到Cs_2CO_3(598mg,1.84mmol)、叔-丁基4-(6-溴苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-甲酸酯(350mg,0.92mmol)和二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(314mg,2.75mmol)在DMF(15mL)中的混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度在DCM中0-8%MeOH)纯化,得到呈棕色固体的标题化合物(220mg,58%)。^{1}H NMR:δ1.42(9H,s),1.60-1.77(2H,m),2.09(2H,dd),2.94-3.08(3H,m),3.21-3.31(2H,m),3.83(2H,t),3.92-3.99(2H,m),7.32(1H,dd),7.70(2H,dd),10.42(1H,s).m/z(ES$^+$),[M-tBu+2H]$^+$=359.2。

[1145] 实例96:1-(2-(哌啶-4-基)苯并[d]噁唑-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1146] 

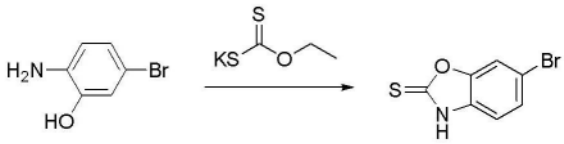
[1147] 将叔-丁基4-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯并[d]噁唑-2-基)哌啶-1-甲酸酯(230mg,0.555mmol)溶解在2,2,2-三氟乙醇(6mL)中并密封到微波管中。在微波反应器中将反应加热至140℃保持10小时。然后将反应冷却至室温并且减压除去溶剂。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-20%MeCN(含0.1%FA))得到呈白色固体的甲酸盐形式的标题化合物(51.9mg,26%)。^{1}H NMR:δ1.75-1.86(2H,m),2.07-2.16(2H,m),2.74(2H,t),2.87-2.96(2H,m),3.15-3.21(3H,m),3.82(2H,t),7.31(1H,d),7.66-7.73(2H,m),8.31(1H,s),10.40(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=315.0。

[1148] 实例97:1-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噁唑-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1149] 

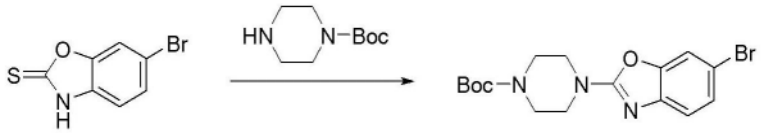
[1150] 将NaOAc(34.1mg,0.416mmol)添加到1-(2-(哌啶-4-基)苯并[d]噁唑-6-基)二氢-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮甲酸盐(50.0mg,0.139mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(88.0mg,0.415mmol)和多聚甲醛(12.5mg,0.416mmol)在DCM(15mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌1小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-15%MeCN(含0.1%FA))得到呈白色固体的二甲酸盐形式的标题化合物(19.8mg,34%)。^{1}H NMR:δ1.80-1.91(2H,m),2.07-2.16(4H,m),2.22(3H,s),2.74(2H,t),2.82(2H,d),2.97-3.01(1H,m),3.82(2H,t),7.31(1H,d),7.65-7.72(2H,m),8.17(2H,s),10.40(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=329.2。

[1151] 中间体98a:6-溴苯并[d]噁唑-2(3H)-硫酮

[1152] 

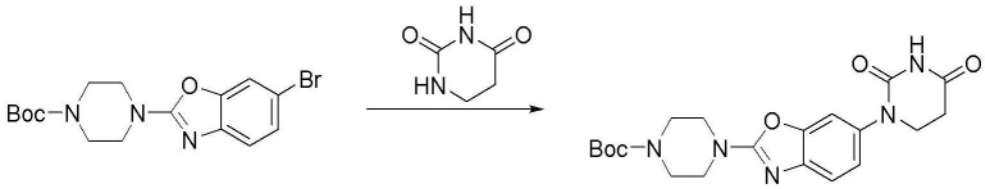
[1153] 在室温在N_2下将O-二硫代甲酸乙酯钾(4.26g,26.6mmol)添加到2-氨基-5-溴苯酚(5.00g,26.6mmol)在EtOH(60mL)中的溶液中。将所得混合物在80℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。将反应混合物用EtOAc(300mL)稀释并依次用2M HCl(50mL)、水(100mL)和饱和盐水(100mL)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4)并浓缩,得到呈棕色固的标题化合物(4.60g,75%)体,其无需进一步纯化即可用于下一步。^{1}H NMR:δ7.17(1H,d),7.45(1H,dd),7.83(1H,d),13.70(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=230.2。

[1154] 中间体98b:叔-丁基4-(6-溴苯并[d]噁唑-2-基)哌嗪-1-甲酸酯

[1155] 

[1156] 以下反应中的两个平行进行：将6-溴苯并[d]噁唑-2(3H)-硫酮(1.00g，4.35mmol)、叔丁基哌嗪-1-甲酸酯(1.62g，8.70mmol)和DIEA(2.28mL，13.1mmol)在n-丁醇(12mL)中的混合物密封到微波管中。将该反应在微波反应器中加热至150℃持续1小时并然后冷却至室温。将该溶剂然后在减压下除去。将两个平行反应的合并粗产物通过FSC(梯度：在石油醚中的0-23％EtOAc)纯化，得到呈灰白色固体的标题化合物(2.70g，两次反应平均81％)。^{1}H NMR：δ1.41(9H，s)，3.41-3.51(4H，m)，3.52-3.62(4H，m)，7.23(1H，d)，7.31(1H，dd)，7.68(1H，d).m/z(ES$^+$)，[M+H]$^+$＝382.1。

[1157] 中间体98c：叔-丁基4-(6-(2，4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯并[d]噁唑-2-基)哌嗪-1-甲酸酯

[1158] 

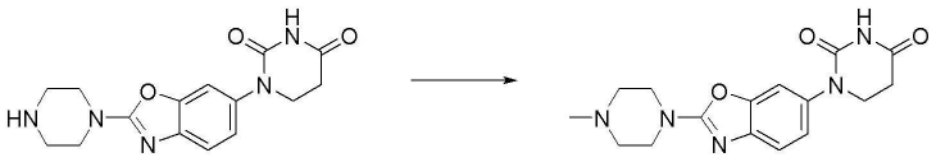
[1159] 在室温在N_2下将Ephos Pd G4(231mg，0.251mmol)添加到叔-丁基4-(6-溴苯并[d]噁唑-2-基)哌嗪-1-甲酸酯(1.60g，4.19mmol)、二氢嘧啶-2，4(1H，3H)-二酮(1.43g，12.5mmol)、Cs_2CO_3(4.09g，12.6mmol)和Ephos(134mg，0.251mmol)在1，4-二噁烷(80mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC纯化(梯度：在石油醚中的0-100％EtOAc，然后保持在100％0.5小时)得到呈白色固体的标题化合物(1.50g，86％)。^{1}H NMR：δ1.43(9H，s)，2.71(2H，t)，3.47(4H，dd)，3.59(4H，dd)，3.76(2H，t)，7.12(1H，dd)，7.28(1H，d)，7.44(1H，d)，10.35(1H，s).m/z(ES$^+$)，[M+H]$^+$＝416.2。

[1160] 实例98：1-(2-(哌嗪-1-基)苯并[d]噁唑-6-基)二氢嘧啶-2，4(1H，3H)-二酮

[1161] 

[1162] 以下反应中的两个平行进行：将叔-丁基4-(6-(2，4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯并[d]噁唑-2-基)哌嗪-1-甲酸酯(700mg，1.68mmol)和2，2，2-三氟乙醇(15mL)的混合物密封到微波管中。将该反应在微波反应器中加热至150℃持续8小时并然后冷却至室温。将该溶剂然后在减压下除去。将两个平行反应的合并粗产物通过C-18FC纯化(梯度：在水中的0-35％MeCN(10mmol NH_4HCO_3))，得到呈白色固体的标题化合物(900mg，两次反应平均85％)。^{1}H NMR：δ2.71(2H，t)，2.75-2.82(4H，m)，3.48-3.55(4H，m)，3.76(2H，t)，7.10(1H，dd)，7.25(1H，d)，7.41(1H，d)，10.35(1H，s).m/z(ES$^+$)，[M+H]$^+$＝316.3。

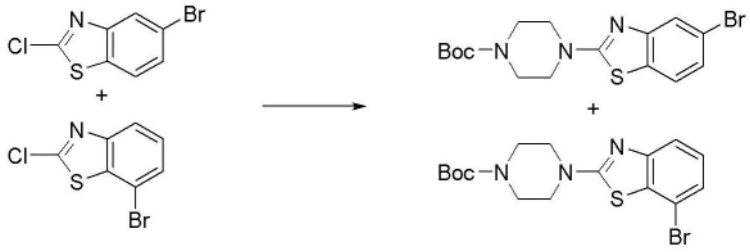
[1163] 实例99：1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯并[d]噁唑-6-基)二氢嘧啶-2，4(1H，3H)-二酮

[1164] 

[1165] 在室温将三乙酰氧基硼氢化钠(101mg，0.477mmol)添加到1-(2-(哌嗪-1-基)苯并

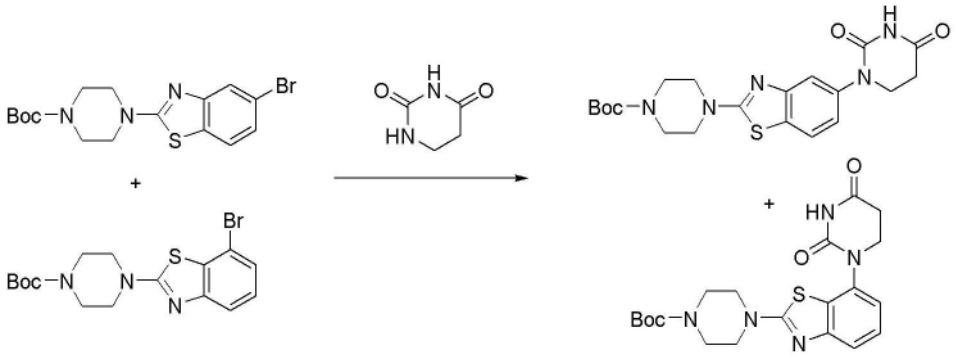
[d]-噁唑-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(50.0mg,0.159mmol)、多聚甲醛(14.3mg,0.476mmol)和AcOH(27.3μL,0.477mmol)在DCM(5mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌16小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-5%MeCN(含0.1%TFA))提供残余物,将其通过制备型HPLC(柱B,洗脱剂G,梯度:10-35%)进一步纯化,得到呈白色固体的标题化合物(16.0mg,31%)。1H NMR:δ2.23(3H,s),2.40-2.50(4H,m),2.71(2H,t),3.60(4H,t),3.76(2H,t),7.11(1H,dd),7.26(1H,d),7.42(1H,d),10.34(1H,s).m/z(ES+),[M+H]+=330.2。

[1166] 中间体100a和100b:叔-丁基4-(5-溴苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-甲酸酯&叔-丁基4-(7-溴苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-甲酸酯

[1167] 

[1168] 在室温下在空气中将K_2CO_3(3.34g,24.2mmol)添加到5-溴-2-氯苯并[d]噻唑和7-溴-2-氯苯并[d]噻唑(3.00g,12.1mmol,商业试剂-最初推测是纯的,后来发现是异构体的混合物)和叔-丁基哌嗪-1-甲酸酯(2.25g,12.1mmol)在DMF(30mL)中的异构体1.6:1混合物中。将所得溶液在80℃搅拌4h。然后将反应混合物倒入水(150mL)中,用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到淡黄色液体。通过FSC纯化(梯度:在石油醚中的0-50%EtOAc)得到呈淡黄色固体的标题化合物,为不可分离的异构体混合物(1.6:1,4.50g,94%)。主要异构体(中间体100a)的^{1}H NMR峰:δ1.41(9H,s),3.42-3.51(4H,m),3.51-3.62(4H,m),7.21(1H,dd),7.60(1H,d),7.73(1H,d).m/z(ES+),[M+H]+=400.1。

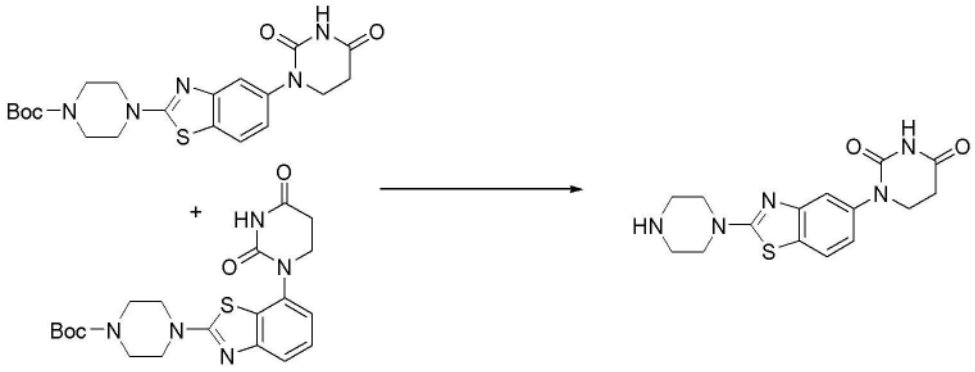
[1169] 中间体100c和100d:叔-丁基4-(5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-甲酸酯&叔丁基4-(7-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-甲酸酯

[1170] 

[1171] 第1实验:在室温在N_2下将Ephos Pd G4(115mg,0.125mmol)添加到叔-丁基4-(5-溴苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-甲酸酯和叔丁基4-(7-溴苯并-[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-甲酸酯(1.00g,2.51mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(859mg,7.53mmol)、Ephos(67.0mg,0.125mmol)和Cs_2CO_3(1.636g,5.02mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的异构体1.6:1混合物的脱气混合物中。将所得溶液在120℃搅拌12小时。然后浓缩反应混合物得到粗产物。

[1172] 第2实验:重复第1实验,合并两个反应的粗产物。通过C-18FC(梯度:在水中的20-70%MeCN)纯化,得到呈白色固体的作为异构体混合物(3:1,1.100g,两个实验平均51%)的标题化合物。^{1}H NMR:-主要异构体(中间体100c)的峰:δ1.41(9H,s),2.70(2H,t),3.42-3.51(4H,m),3.51-3.58(4H,m),3.78(2H,t),7.04(1H,dd),7.41(1H,d),7.75(1H,d),10.33(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=432.3。

[1173] 实例100:1-(2-(哌嗪-1-基)苯并[d]噻唑-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1174] 

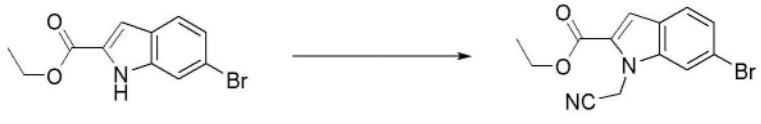
[1175] 在室温将叔-丁基4-(5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-甲酸酯&叔丁基4-(7-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-甲酸酯(100mg,0.232mmol)的异构体混合物(3:1)添加至HCl在1,4-二噁烷中的溶液(4M,2mL,8.00mmol)中。将所得混合物在室温搅拌1小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过制备型SFC(柱:DAICEL DCpak P4VP,20*250mm,5μm;流动相A:$scCO_2$,流动相B:MeOH(8mmol NH_3.MeOH)-HPLC;流速:50mL/min;梯度:20%B;254nm;r.t.1:3.72;r.t.2:4.48;注射量:2mL;运行次数:10)得到呈白色固体的标题化合物(33.2mg,43%)。^{1}H NMR:δ10.33(s,1H),7.74(d,1H),7.40(d,1H),7.03(dd,1H),3.80(t,2H),3.48(t,4H),2.81(t,4H),2.72(t,2H).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=332.2。

[1176] 实例101:1-(2-(哌嗪-1-基)苯并[d]噻唑-7-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1177] 

[1178] 在室温将叔-丁基4-(7-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯并[d]噻唑-2-基)哌嗪-1-甲酸酯(所述化合物分别通过中间体100c和100d的3:1异构体混合物的制备型TLC分离)(30.0mg,0.070mmol)添加到HCl在1,4-二噁烷中的溶液(4M,1mL,4.00mmvl)中。将所得混合物在室温搅拌1小时。通过过滤收集沉淀物并用Et_2O洗涤,得到呈白色固体的二盐酸盐形式的标题化合物(23.7mg,84%)。^{1}H NMR:δ2.74(2H,t),3.18-3.30(4H,m),3.75-3.88(6H,m),7.14(1H,dd),7.38(1H,t),7.46(1H,dd),9.32(2H,br s),10.53(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=332.1。

[1179] 中间体102a:乙基6-溴-1-(氰基甲基)-1H-吲哚-2-甲酸酯

[1180] 

[1181] 在室温将KOtBu(1.63g,14.5mmol)添加到在DMF(20mL)中的乙基6-溴-1H-吲哚-2-甲酸酯(2.60g,9.70mmol)中在添加2-氯乙腈(879mg,11.6mmol)之前将所得混合物搅拌1h。将所得混合物在室温搅拌3小时。然后用水稀释反应混合物。通过过滤收集沉淀物,用水洗涤并真空干燥,得到呈灰色固体的标题化合物(2.00g,67%),其无需进一步纯化即用于下一步。^{1}H NMR:δ1.36(3H,t),4.37(2H,q),5.76(2H,s),7.38(1H,dd),7.43(1H,d),7.72(1H,d),8.09-8.20(1H,m)。

[1182] 中间体102b:7-溴-1,2,3,4-四氢吡嗪并[1,2-a]吲哚

[1183] 

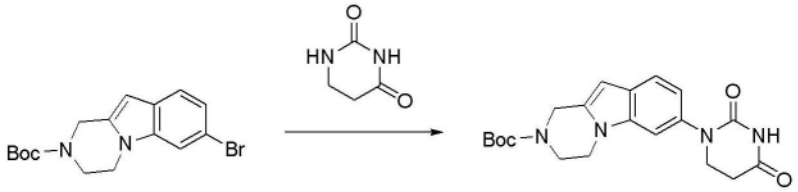
[1184] 在室温下在N_2下将$LiAlH_4$在THF中的溶液(1M,18.0mL,18.0mmol)滴加到乙基6-溴-1-(氰甲基)-1H-吲哚-2-甲酸酯(1.80g,5.86mmol)在THF(30mL)中的溶液中。将所得混合物在60℃搅拌2小时。然后将反应混合物用罗谢尔盐(200mL)的饱和溶液淬灭,并用EtOAc(3x100mL)萃取。将有机层干燥(Na_2SO_4)并蒸发。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的5-30%MeCN(含有0.1%NH_4HCO_3))得到呈黄色固体的标题化合物(500mg,34%)。^{1}H NMR:δ3.18(2H,t),3.96(2H,t),4.04(2H,s),6.17(1H,s),7.12(1H,dd),7.41(1H,d),7.60(1H,d).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=250.9。

[1185] 中间体102c:叔丁基7-溴-3,4-二氢吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-甲酸酯

[1186] 

[1187] 在室温将二叔丁基二碳酸酯(416μL,1.79mmol)添加至7-溴-1,2,3,4-四氢-吡嗪并[1,2-a]吲哚(300mg,1.19mmol)在THF(2mL)和饱和Na_2CO_3(2mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌16小时。然后将反应混合物用EtOAc稀释,并依次用水和饱和盐水洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),并浓缩。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-5%EtOAc)纯化得到呈黄色固体的标题化合物(304mg,72%)。^{1}H NM1R:δ1.42(9H,s),3.82(2H,t),4.08(2H,dd),4.71(2H,s),6.31(1H,s),7.13(1H,dd),7.43(1H,d),7.64(1H,d).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=351.1。

[1188] 中间体102d:叔-丁基7-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-a]-吲哚-2(1H)-甲酸酯

[1189] 

[1190] 在室温在N2下将Ephos Pd G4(68.0mg,0.0740mmol)添加到叔-丁基7-溴-3,4-二氢-吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-甲酸酯(260mg,0.740mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(253mg,2.22mmol)、Ephos(39.5mg,0.0739mmol)和Cs_2CO_3(482mg,1.48mmol)在1,4-二噁烷(7mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在120℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-70%EtOAc)纯化得到呈黄色固体的标题化合物(130mg,46%)。^{1}H NMR:δ10.30(s,1H),7.47(d,1H),7.36(d,1H),6.99(dd,1H),6.31(d,1H),4.74

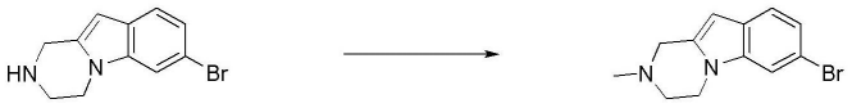
(s,2H),4.06(q,2H),3.85(t,2H),3.79(t,2H),2.73(t,2H),1.44(s,9H).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=385.2。

[1191] 实例102:1-(1,2,3,4-四氢吡嗪并[1,2-a]吲哚-7-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1192] 

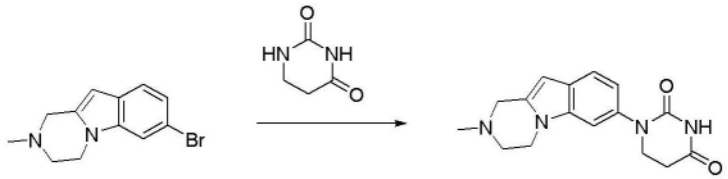
[1193] 在室温下将叔-丁基7-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-甲酸酯(30.0mg,0.0780mmol)添加到甲酸(1.00mL,26.1mmol)中。将所得溶液在室温搅拌1小时。将该溶剂然后在减压下除去。将残余物用DMF(0.4mL)稀释,然后用Et_2O(30mL)研磨,得到固体,将固体通过过滤收集,真空干燥,得到呈黄色固体的甲酸盐形式的标题化合物(7.6mg,29%)。^{1}H NMR:δ2.73(2H,t),3.22(2H,d),3.80(2H,t),3.96(2H,t),4.08(2H,d),6.16(1H,s),6.97(1H,dd),7.33(1H,d),7.44(1H,d),8.16(1H,br s),10.29(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=285.2。

[1194] 中间体103a:7-溴-2-甲基-1,2,3,4-四氢吡嗪并[1,2-a]吲哚

[1195] 

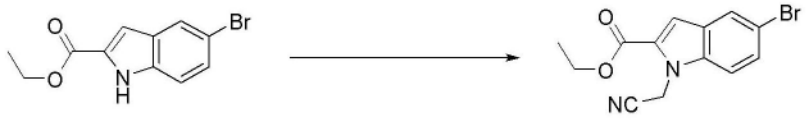
[1196] 在室温下将多聚甲醛(67.0mg,2.23mmol)添加到7-溴-1,2,3,4-四氢吡嗪并[1,2-a]-吲哚(140mg,0.557mmol)在DCM(5mL)中的混合物中。在添加三乙酰氧基硼氢化钠(295mg,1.39mmol)之前将反应搅拌16h。将所得混合物在室温搅拌2小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-40%MeOH(含有0.1%NH_4HCO_3))得到呈黄色固体的标题化合物(20.0mg,14%)。m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=267.0。

[1197] 实例103:1-(2-甲基-1,2,3,4-四氢吡嗪并[1,2-a]吲哚-7-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1198] 

[1199] 在室温在N_2下将Ephos Pd G4(13.9mg,0.0151mmol)添加到7-溴-2-甲基-1,2,3,4-四氢-吡嗪并[1,2-a]吲哚(20.0mg,0.0754mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(17.2mg,0.151mmol)、Ephos(8.1mg,0.0151mmol)和Cs_2CO_3(73.7mg,0.226mmol)在1,4-二噁烷(1mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在120℃搅拌16h。将反应混合物用DCM稀释,并依次用5%AcOH、水和饱和盐水洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),并浓缩。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的5-40%MeCN(含有0.1%NH_4HCO_3))得到呈黄色固体的标题化合物(4.4mg,20%)。^{1}H NMR:δ2.40(3H,s),2.73(2H,t),2.86(2H,t),3.69(2H,s),3.79(2H,t),4.03(2H,t),6.18(1H,s),6.97(1H,dd),7.32(1H,s),7.44(1H,d),10.27(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=299.1。

[1200] 中间体104a:乙基5-溴-1-(氰基甲基)-1H-吲哚-2-甲酸酯

[1201] 

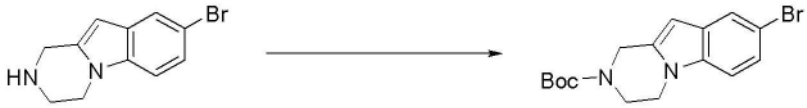
[1202] 在室温下在N_2下将t-丁醇钾(6.28g,56.0mmol)添加到乙基5-溴-1H-吲哚-2-甲酸酯(10.0g,37.3mmol)在DMF(50mL)中的溶液中。将所得溶液在室温下搅拌0.5小时,然后添加2-氯乙腈(3.38g,44.8mmol)。将所得溶液在室温下搅拌10小时。然后将反应混合物倒入水(150mL)中,用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机溶液干燥(Na_2S_4)并浓缩,得到呈淡黄色固体的标题化合物(8.00g,70%),其无需进一步纯化即可用于下一步。^{1}H NMR:δ1.34(3H,t),4.36(2H,q),5.75(2H,s),7.36(1H,d),7.57(1H,dd),7.77(1H,d),7.97(1H,d).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=307.1。

[1203] 中间体104b:8-溴-1,2,3,4-四氢吡嗪并[1,2-a]吲哚

[1204] 

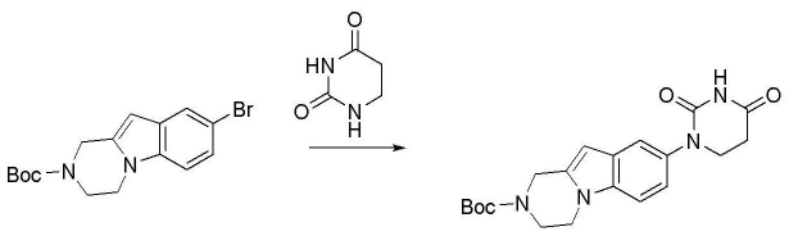
[1205] 在室温下在N_2下将$LiAlH_4$在THF中的溶液(1M,78.0mL,78.0mmol)滴加到乙基5-溴-1-(氰甲基)-1H-吲哚-2-甲酸酯(8.00g,26.0mmol)在THF(40mL)中的溶液中。将所得溶液在60℃搅拌2h。将反应混合物倒入罗谢尔盐饱和水溶液(25mL)中,并用EtOAc(3×30ml)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到黄色胶状物。通过C-18FC(梯度:在水中的30-100%MeCN)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(2.00g,31%)。^{1}H NMR:δ3.14(2H,t),3.92(2H,t),4.01(2H,d),6.11(1H,d),7.14(1H,dd),7.31(1H,d),7.61(1H,d).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=253.1。

[1206] 中间体104c:叔丁基8-溴-3,4-三氢吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-甲酸酯

[1207] 

[1208] 在室温将二叔丁基二碳酸酯(2.77mL,11.9mmol)添加至8-溴-1,2,3,4-四氢吡嗪并-[1,2-a]吲哚(2.00g,7.96mmol)和Na_2CO_3(4.22g,39.8mmol)在THF(5mL)和水(5mL)中的混合物中。将所得溶液在室温搅拌4小时。然后浓缩反应混合物。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-80%EtOAc)纯化得到呈黄色固体的标题化合物(1.30g,46%)。^{1}H NMR:δ1.42(9H,s),3.83(2H,t),4.07(2H,dd),4.73(2H,s),6.26-6.31(1H,m),7.20(1H,dd),7.36(1H,d),7.66(1H,d).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=353.1。

[1209] 中间体104d:叔-丁基8-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-a]-吲哚-2(1H)-甲酸酯

[1210] 

[1211] 在室温在N_2下将Ephos Pd G4(78.0mg,0.0849mmol)添加到叔-丁基8-溴-3,4-二

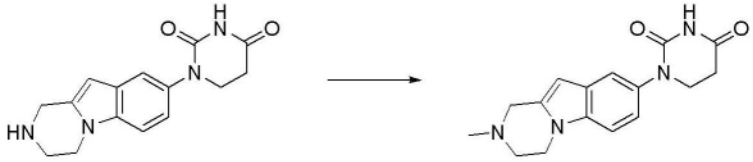
氢-吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-甲酸酯(600mg,1.71mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(585mg,5.12mmol)、Ephos(45.7mg,0.0855mmol)和Cs_2CO_3(1.11g,3.41mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在120℃搅拌16h。然后浓缩反应混合物。通过C-18FC(梯度:在水中的0-50%MeCN)纯化,得到呈浅黄色固体的标题化合物(300mg,46%)。^{1}H NMR:δ1.42(9H,s),2.70(2H,t),3.74(2H,t),3.83(2H,t),4.08(2H,t),4.73(2H,s),6.29(1H,s),7.04(1H,dd),7.37(1H,d),7.40(1H,d),10.24(1H,s).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=385.3。

[1212] 实例104:1-(1,2,3,4-四氢吡嗪并[1,2-a]吲哚-8-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1213] 

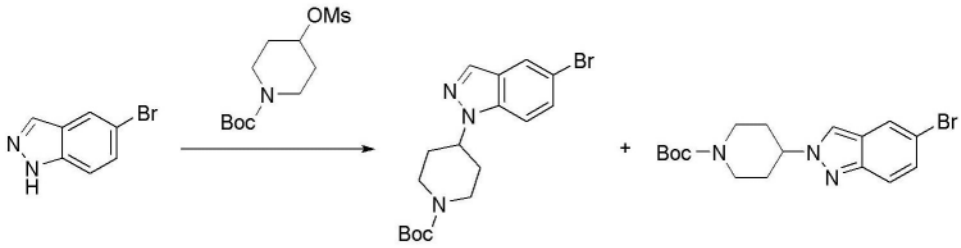
[1214] 在室温下将叔-丁基8-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3,4-二氢吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-甲酸酯(40.0mg,0.104mmol)添加到甲酸(1mL)中。将所得溶液在室温搅拌4小时。然后除去溶剂并将所得胶状物与Et_2O(30mL)一起研磨。通过过滤收集所得固体并在真空下干燥以产生呈黄色固体的甲酸盐形式的标题化合物(20.0mg,58%)。^{1}H NMR:δ2.70(2H,t),3.18(2H,t),3.74(2H,t),3.95(3H,t),4.04(2H,s),6.13(1H,d),6.99(1H,dd),7.33(1H,d),7.36(1H,d),8.17(1H,s),10.22(1H,s).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=285.2。

[1215] 实例105:1-(2-甲基-1,2,3,4-四氢吡嗪并[1,2-a]吲哚-8-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1216] 

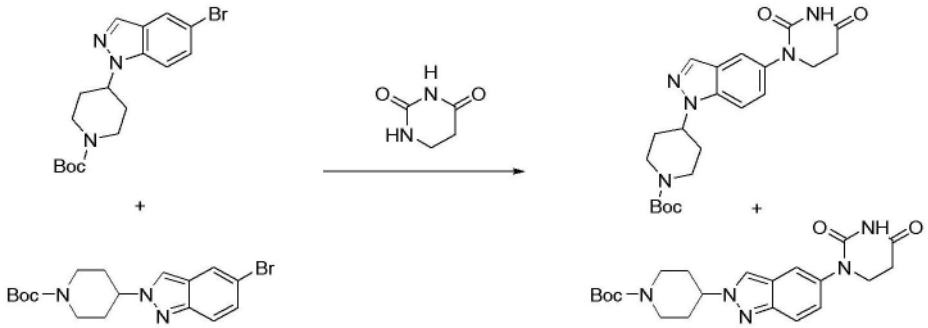
[1217] 在室温下在空气中将1-(1,2,3,4-四氢吡嗪并[1,2-a]吲哚-8-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(90.0mg,0.317mmol)添加到多聚甲醛(76.0mg,2.53mmol)在DCM(1mL)中的混合物中。在添加三乙酰氧基硼氢化钠(168mg,0.793mmol)之前将所得溶液在室温搅拌1小时。将所得溶液在室温下搅拌12h,然后直接通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化,得到粗品,将其通过制备型SFC进一步纯化(柱:Torus 2-PIC,01083900811201;流动相A:scCO2,流动相B:MeOH(8mmol NH_3.MeOH)-HPLC:25;流速:50mL/min;254nm;室温1:1.75)。将纯级分蒸发至干,得到呈黄色固体的标题化合物(4.0mg,4%)。^{1}H NMR:δ2.38(3H,s),2.70(2H,t),2.85(2H,dd),3.67(2H,s),3.74(2H,t),4.03(2H,dd),6.16(1H,s),7.00(1H,dd),7.33(1H,d),7.37(1H,d),10.23(1H,s).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=299.2。

[1218] 中间体106a和106b:叔-丁基4-(5-溴-1H-吲唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯&叔-丁基4-(5-溴-2H-吲唑-2-基)哌啶-1-甲酸酯

[1219] 

[1220] 将Cs_2CO_3(5.21g,16.0mmol)、5-溴-1H-吲唑(2.10g,10.7mmol)和叔-丁基4-(甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸酯(3.57g,12.8mmol)在NMP(25mL)中的混合物在100℃搅拌过夜。过滤所得混合物,并且将滤液直接通过C-18FC(梯度:在水中的0-100%MeCN)纯化,得到呈淡黄色固体的标题化合物,作为不可分离的区域异构体混合物(2:1,3.10g,76%合并产率)。混合物不经进一步纯化即用于下一步骤。m/z(ES+),$[M+H]^+$=382.3。

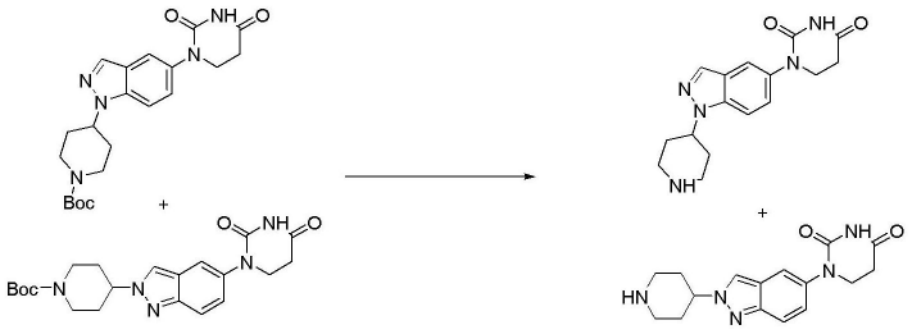
[1221] 中间体106c和107a:叔-丁基4-(5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯&叔丁基4-(5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2H-吲唑-2-基)哌啶-1-甲酸酯

[1222] 

[1223] 将Ephos(14.1mg,0.0264mmol)和Ephos Pd G4(24.1mg,0.0262mmol)添加到Cs_2CO_3(514mg,1.58mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(180mg,1.58mmol)和叔-丁基4-(5-溴-1H-吲唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯和叔丁基4-(5-溴-2H-吲唑-2-基)哌啶-1-甲酸酯的区域异构体混合物(2:1)(200mg,0.526mmol,合并摩尔浓度)在1,4-二噁烷(10mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃在N_2下搅拌15小时。然后将混合物过滤并用THF洗涤。然后浓缩滤液。通过C-18FC(梯度:在水中的0-100%MeCN)纯化,得到呈白色固体的标题化合物,为不可分离的区域异构体混合物(2:1,180mg,83%合并产率)。混合物不经进一步纯化即用于下一步骤。m/z(ES+),$[M+H]^+$=414.4。

[1224] 实例106:1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吲唑-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮和

[1225] 实例107:1-(2-(哌啶-4-基)-2H-吲唑-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1226] 

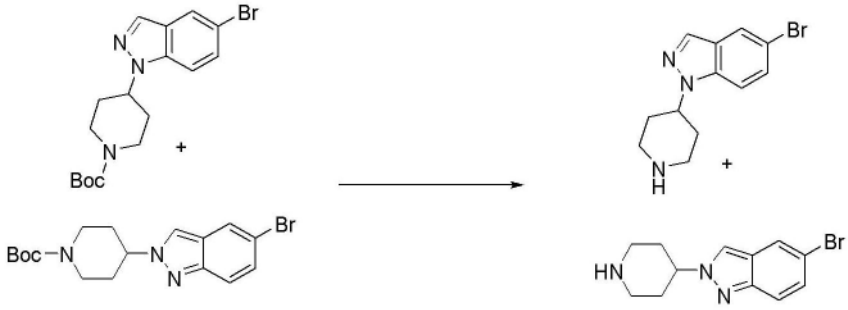
[1227] 在室温将TFA(10mL)添加到在DCM(10mL)中的叔-丁基4-(5-(2,4-二氧代四氢嘧

啶-1(2H)-基)-1H-吲唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯和叔丁基4-(5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2H-吲唑-2-基)哌啶-1-甲酸酯的区域异构体混合物(2:1)(180mg,0.435mmol,合并摩尔浓度)中。将所得溶液在室温搅拌1小时。然后减压除去溶剂。通过制备型HPLC(柱Z,洗脱剂B,梯度:9-15%)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(实例106:38.3mg,28%和实例107:13.9mg,10%)。

[1228] 实例106:^{1}H NMR:δ1.80-1.90(m,2H),1.91-2.10(m,2H),2.63-2.78(m,4H),3.08(d,2H)。3.80(t,2H),4.60-4.70(m,1H),7.34(dd,1H),7.67(s,1H),7.73(d,1H),8.06(s,1H),10.34(s,1H).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=314.3。

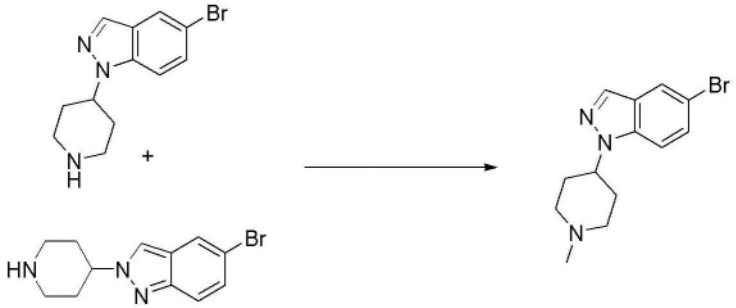
[1229] 实例107:^{1}H NMR:δ1.90-2.06(m,4H),2.65(t,2H),2.73(t,2H),3.09(d,2H),3.79(t,2H),4.48-4.58(m,1H),7.19(dd,1H),7.58-7.59(m,2H),8.41(s,1H),δ10.32(s,1H).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=314.2。

[1230] 中间体108a和108b:5-溴-1-(哌啶-4-基)-1H-吲唑&5-溴-2-(哌啶-4-基)-2H-吲唑

[1231] 

[1232] 将TFA(15mL)添加到叔-丁基4-(5-溴-1H-吲唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯和叔丁基4-(5-溴-2H-吲唑-2-基)哌啶-1-甲酸酯的区域异构体混合物(2:1)(900mg,2.37mmol,合并摩尔浓度)在DCM(15mL)中的溶液中。将所得溶液搅拌2h。然后在减压下除去溶剂,得到呈白色固体的三氟乙酸盐形式的标题化合物,为异构体混合物(2:1,600mg,64%合并产率)。混合物不经进一步纯化即用于下一步骤。m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=280.1。

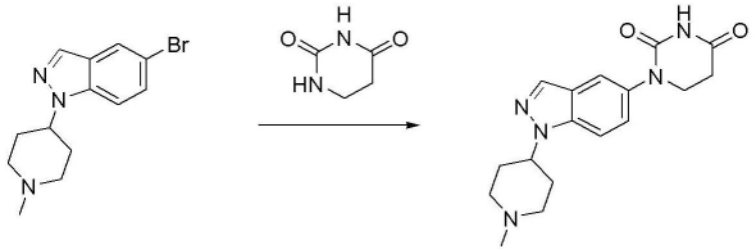
[1233] 中间体108c:5-溴-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吲唑

[1234] 

[1235] 在室温将多聚甲醛(171mg,5.71mmol)添加到在MeOH(20mL)中的5-溴-1-(哌啶-4-基)-1H-吲唑2,2,2-三氟乙酸盐和5-溴-2-(哌啶-4-基)-2H-吲唑2,2,2-三氟乙酸盐的异构体混合物(2:1)(750mg,1.90mmol,合并摩尔浓度)中。在添加$NaBH_3CN$(359mg,5.71mmol)之前将所得混合物在室温搅拌2小时。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$(150mL)水溶液淬灭并用EtOAc(2×150mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩。通过C-18FC(梯度:在水中的0-40%MeCN)纯化,得到呈白色固体的标题化合物

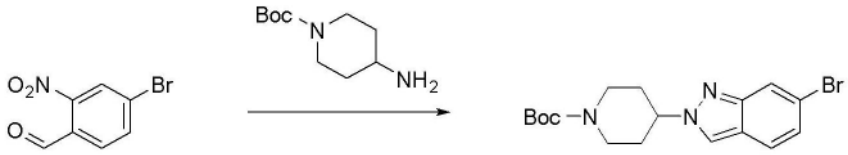
(300mg,54%)。^{1}H NMR:δ1.81-2.00(m,2H),2.04-2.17(m,4H),2.23(s,3H),2.82-2.98(m,2H),4.50-4.56(m,1H),7.48(dd,1H),7.73(d,1H),7.99(d,1H),8.06(s,1H).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=294.0。

[1236] 实例108:1-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吲唑-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1237] 

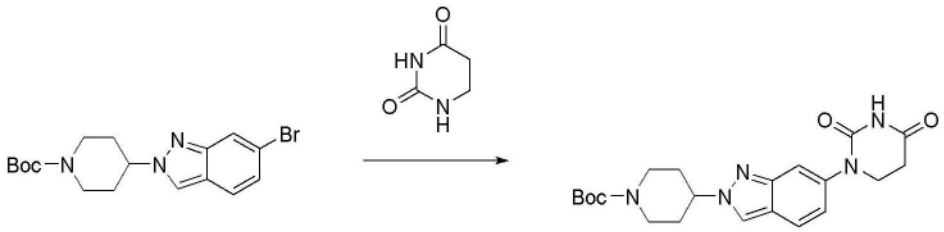
[1238] 在室温在N_2下将Ephos(9.1mg,0.017mmol)和Ephos Pd G4(15.6mg,0.0170mmol)添加到Cs_2CO_3(332mg,1.02mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(116mg,1.02mmol)和5-溴-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吲唑(100mg,0.340mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌15h。然后将混合物用THF稀释,过滤并用THF洗涤。浓缩滤液。通过C-18FC(梯度:水中的0-100%MeCN)纯化得到的物质,将其通过制备型HPLC(柱B,洗脱剂B,梯度:13-20%)进一步纯化得到呈白色固体的标题化合物(10.3mg,9%)。^{1}H NMR:δ10.40(br s,1H),8.07(s,1H),7.73(d,1H),7.67(s,1H),7.34(d,1H),4.54-4.63(m,1H),3.80(t,2H),2.90(d,2H),2.74(t,2H),2.24(s,3H),2.10-2.19(m,4H),1.82-1.93(br s,2H).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=328.1

[1239] 中间体109a:叔-丁基4-(6-溴-2H-吲唑-2-基)哌啶-1-甲酸酯

[1240] 

[1241] 在室温将4-溴-2-硝基苯甲醛(2.00g,8.70mmol)添加到叔-丁基4-氨基哌啶-1-甲酸酯(1.92g,9.59mmol)在iPrOH(24mL)中的溶液中。在添加三-n-丁基膦(6.44mL,26.1mmol)之前将所得混合物在80℃搅拌4h。将所得混合物在80℃搅拌过夜。然后减压除去溶剂。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-18%EtOAc)纯化得到呈白色固体的标题化合物(3.00g,91%)。^{1}H NMR:δ1.43(9H,s),1.84-2.03(2H,m),2.05-2.16(2H,m),2.84-3.07(2H,m),4.04-4.15(2H,m),4.71(1H,tt),7.14(1H,dd),7.69(1H,dd),7.87(1H,dt),8.51(1H,d).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=382.1。

[1242] 中间体109b:叔-丁基4-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2H-吲唑-2-基)哌啶-1-甲酸酯

[1243] 

[1244] 在室温在N_2下将Ephos Pd G4(60.4mg,0.0658mmol)添加到叔-丁基4-(6-溴-2H-

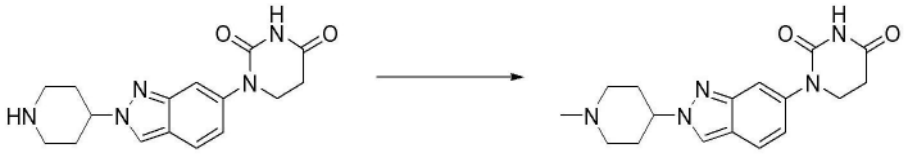
吲唑-2-基)哌啶-1-甲酸酯(500mg,1.31mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(450mg,3.94mmol)、Ephos(35.2mg,0.0658mmol)和Cs_2CO_3(857mg,2.63mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC纯化(梯度:在石油醚中的0-100%EtOAc,然后保持100%EtOAc 10分钟)得到呈白色固体的标题化合物(500mg,92%)。^{1}H NMR:δ1.41(9H,s),1.84-2.03(2H,m),2.03-2.16(2H,m),2.71(2H,t),2.86-3.05(2H,m),3.81(2H,t),3.96-4.20(2H,m),4.60-4.76(1H,m),7.01(1H,dd),7.48(1H,s),7.65(1H,dd),8.43(1H,d),10.35(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=414.2。

[1245] 实例109:1-(2-(哌啶-4-基)-2H-吲唑-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1246] 

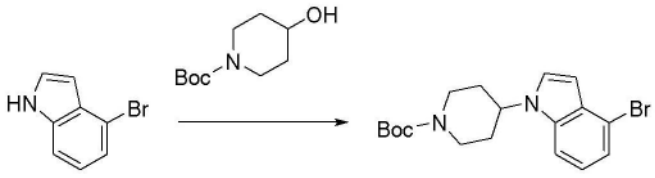
[1247] 在室温将HCl在1,4-二噁烷中的溶液(4M,10.0mL,40.0mmol)添加到叔-丁基4-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2H-吲唑-2-基)哌啶-1-甲酸酯(500mg,1.21mmol)在DCM(10mL)中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌2小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-30%MeCN(10mmol NH_4HCO_3))得到呈白色固体的盐酸盐形式的标题化合物(400mg,95%)。^{1}H NMR:δ1.87-2.12(4H,m),2.59-2.69(2H,m),2.74(2H,t),2.84-3.18(2H,m),3.83(2H,t),3.99-4.22(1H,m),4.51-4.79(1H,m),7.02(1H,dd),7.50(1H,d),7.67(1H,d),8.42(1H,s),10.37(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=314.2。

[1248] 实例110:1-(2-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吲唑-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1249] 

[1250] 在室温将三乙酰氧基硼氢化钠(127mg,0.599mmol)添加到1-(2-(哌啶-4-基)-2H-吲唑-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐(70.0mg,0.200mmol)、甲醛(11.0μL,0.399mmol)、AcOH(23.0μL,0.402mmol)和NaOAc(49.2mg,0.600mmol)在DCM(5mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌2小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-40%MeCN(10mmol NH_4HCO_3))得到呈白色固体的标题化合物(40.0mg,61%)。^{1}H NMR:δ2.03-2.19(6H,m),2.23(3H,s),2.74(2H,t),2.83-2.95(2H,m),3.83(2H,t),4.42-4.50(1H,m),7.02(1H,dd),7.51(1H,d),7.67(1H,d),8.43(1H,d),10.37(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=328.1。

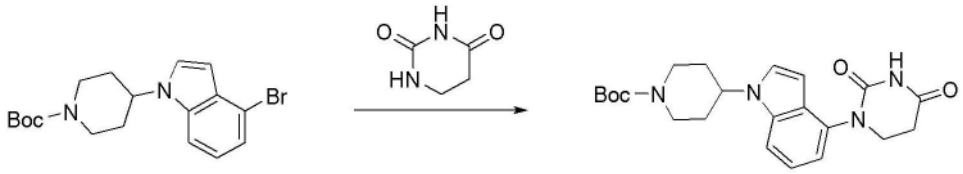
[1251] 中间体111a:叔-丁基4-(4-溴-1H-吲哚-1-基)哌啶-1-甲酸酯

[1252] 

[1253] 在N_2下在室温将(氰基亚甲基)三-n-丁基磷烷(92.0g,382.56mmol)添加到叔-丁基4-羟基哌啶-1-甲酸酯(77.0g,382.56mmol)和4-溴-1H-吲哚(50.0g,255.04mmol)在甲苯(500mL)中的搅拌溶液中。将所得混合物在100℃搅拌18小时。将该溶剂然后在减压下除去。

通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-70%MeCN(含有0.4%NH_4HCO_3))得到呈黄色固体的标题化合物(20.0g,21%)。^{1}H NMR:δ1.44(9H,s),1.76-2.00(4H,m),2.98(2H,m),4.13(2H,brd),4.60(1H,ddt),6.42(1H,d),7.08(1H,t),7.23-7.28(1H,m),7.58-7.74(2H,m).m/z:(ES$^+$)[M+H]$^+$=379.1。

[1254] 中间体111b:叔-丁基4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)哌啶-1-甲酸酯

[1255] 

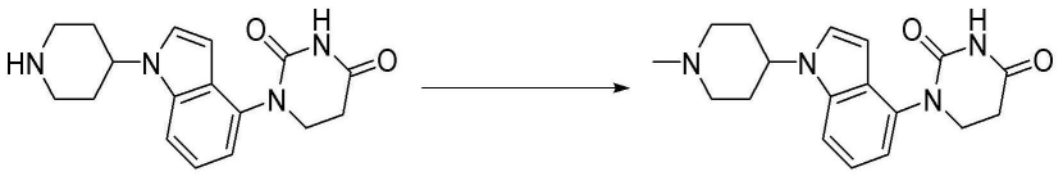
[1256] 在室温在N_2下将Ephos Pd G4(240mg,0.261mmol)和Ephos(140mg,0.262mmol)一次性添加到叔-丁基4-(4-溴-1H-吲哚-1-基)哌啶-1-甲酸酯(1.25g,2.64mmol)、二氢-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.20g,10.5mmol)和Cs_2CO_3(2.58g,7.92mmol)在1,4-二噁烷(40mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌17小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-60%EtOAc)纯化得到呈淡黄色固体的标题化合物(650mg,60%)。^{1}H NMR:δ1.44(9H,s),1.77-1.97(4H,m),2.76(2H,t),2.87-3.07(2H,m),3.77(2H,t),4.14(2H,d),4.53-4.65(1H,m),6.43(1H,d),6.97(1H,d),7.16(1H,t),7.50-7.59(2H,m),10.33(1H,s).m/z:(ES$^+$)[M+Na]$^+$=435.2。

[1257] 实例111:1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1258] 

[1259] 在室温下在空气中将叔-丁基4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)哌啶-1-甲酸酯(600mg,1.45mmol)添加到AcOH(20ml)中。将所得溶液在100℃搅拌2天。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC(梯度是在水中的0-30%MeCN(含0.1%FA))纯化得到呈淡黄色固体的甲酸盐形式的标题化合物(340mg,66%)。^{1}H NMR:δ2.01-2.15(4H,m),2.77(2H,t),2.94(2H,t),3.28(2H,d),3.79(2H,t),4.59-4.64(1H,m),6.45(1H,d),6.98(1H,d),7.17(1H,t),7.47(1H,d),7.56(1H,d),8.36(1H,s),10.34(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=313.2。

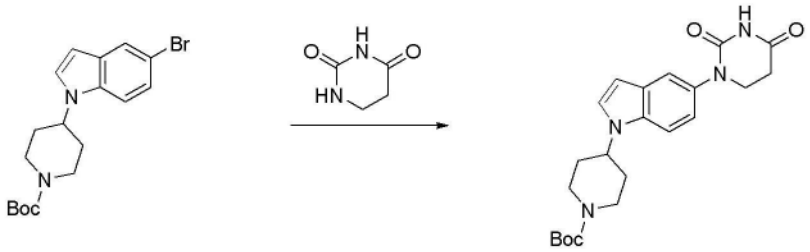
[1260] 实例112:1-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1261] 

[1262] 在室温将AcOH(16.0μL,0.279mmol)添加到NaOAc(45.8mg,0.558mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(177mg,0.835mmol)、甲醛(84.0mg,2.80mmol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮甲酸酯(100mg,0.279mmol)在DCM(10mL)和MeOH(1.0mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌3小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-30%MeCN(含0.1%FA))得到呈浅黄色固体的甲酸盐形式的标题化

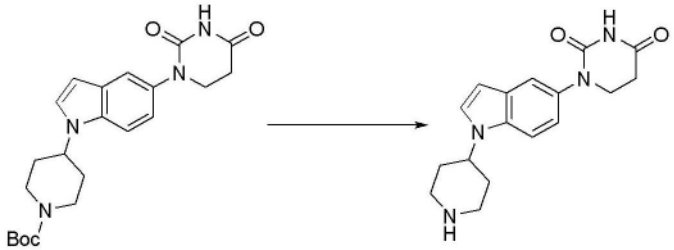
合物(76.0mg,72%)。^{1}H NMR:δ1.90-1.98(2H,m),1.99-2.12(2H,m),2.24-2.36(5H,m),2.76(2H,t),2.95-3.03(2H,m),3.78(2H,t),4.34-4.45(1H,m),6.42(1H,d),6.96(1H,d),7.15(1H,t),7.48-7.56(2H,m),8.20(s,1H),10.31(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=327.1。

[1263] 中间体113a:叔-丁基4-(5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)哌啶-1-甲酸酯

[1264] 

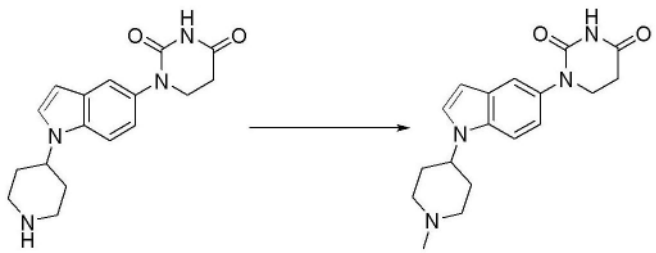
[1265] 在室温在N_2下将Ephos Pd G4(1.09g,1.19mmol)和Ephos(635mg,1.19mmol)一次性添加到叔-丁基4-(5-溴-1H-吲哚-1-基)哌啶-1-甲酸酯(按照WO 2006038006所述的方法合成,9.00g,23.7mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(10.83g,94.91mmol)和Cs_2CO_3(15.46g,47.46mmol)在1,4-二噁烷(450mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度在DCM中0-10%MeOH)纯化,得到呈浅黄色固体的标题化合物(8.20g,84%)。m/z:(ES$^+$)[M-tBu+2H]$^+$357.2。

[1266] 实例113:1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1267] 

[1268] 在室温下将叔-丁基4-(5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)哌啶-1-甲酸酯(2.10g,5.09mmol)添加到甲酸(50mL)中。将所得混合物在50℃搅拌1小时。将该溶剂然后在减压下除去。使用饱和$NaHCO_3$溶液碱化反应混合物。将沉淀物通过过滤收集,用水(20mL)洗涤并真空干燥,得到呈粉色固体的标题化合物(1.57g,99%)。^{1}H NMR:δ1.80-1.93(4H,m),2.69-2.87(3H,m),2.87-3.21(2H,m),3.77(2H,t),3.92-4.32(1H,m),4.32-4.71(1H,m),6.47(1H,d),7.08(1H,dd),7.47(1H,d),7.53(1H,br s),7.57(1H,d),10.28(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=313.1。

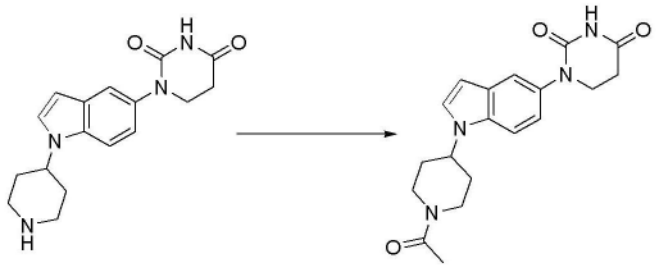
[1269] 实例114:1-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1270] 

[1271] 在室温将甲醛(33.6mg,1.12mmol)添加到1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)二氢-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(70.0mg,0.224mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(237mg,1.12mmol)

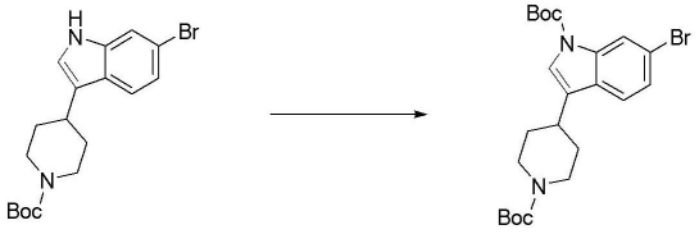
在DCM(10mL)和MeOH(4mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌3天。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-30%MeCN(含0.1%FA))得到物质,将其通过制备型HPLC(柱D,洗脱剂C,梯度:15-25%)进一步纯化,得到呈白色固体的三氟乙酸盐形式的标题化合物(40.0mg,42%)。^{1}H NMR:(CD_3OD)δ2.18-2.42(4H,m),2.86(2H,t),3.00(3H,s),3.36-3.43(2H,m),3.73(2H,d),3.90(2H,t),4.68-4.83(1H,m),6.59(1H,d),7.19(1H,dd),7.40(1H,d),7.51-7.65(2H,m).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=327.3。

[1272] 实例115:1-(1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1273] 

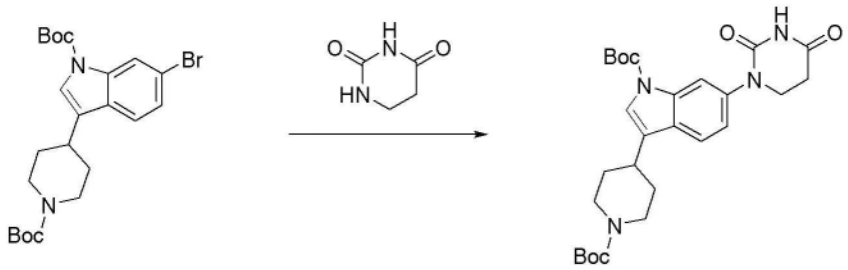
[1274] 在室温在空气中将Ac_2O(49.0mg,0.480mmol)添加到1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(75.0mg,0.240mmol)和三乙胺(100μL,0.717mmol)在DCM(4mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌3小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-60%MeCN(含0.05%TFA)得到呈淡粉色固体的标题化合物(53.0mg,62%)。^{1}H NMR:δ1.80(1H,qd),1.93-1.98(3H,m),2.07(3H,s),2.70-2.79(3H,m),3.29(1H,ddd),3.78(2H,t),3.98(1H,dd),4.54-4.72(2H,m),6.47(1H,d),7.10(1H,dd),7.47(1H,d),7.54(1H,d),7.60(1H,d),10.26(1H,s).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=355.2。

[1275] 中间体116a:叔-丁基6-溴-3-(1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯

[1276] 

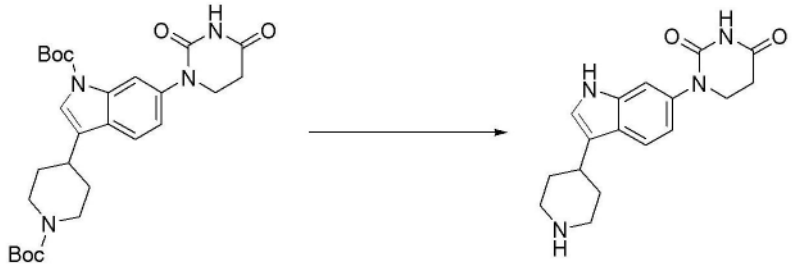
[1277] 在室温将叔-二丁基二碳酸酯(918μL,3.95mmol)添加到叔-丁基4-(6-溴-1H-吲哚-3-基)哌啶-1-甲酸酯(通过WO 2011128455中描述的方法制备,1.00g,2.64mmol)、DIEA(1.38ml,7.90mmol)和DMAP(32.0mg,0.262mmol)在DCM(30mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌16小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-15%EtOAc)纯化得到呈白色油状物的标题化合物(1.13g,89%),其静置固化。^{1}H NMR:($CDCl_3$)1.51(9H,s),1.59-1.69(2H,m),1.69(9H,s),1.97-2.09(2H,m),2.90(3H,t),4.27(2H,d),7.30(1H,s),7.37(1H,dd),7.42(1H,d),8.37(1H,s)m/z:(ES^+),$[M+Na]^+$501.0。

[1278] 中间体116b:叔-丁基3-(1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯

[1279] 

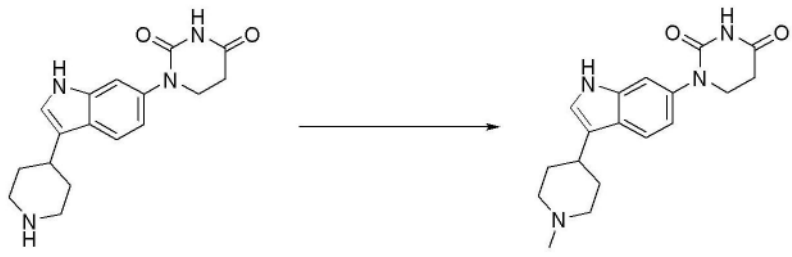
[1280] 在室温下在N_2下将Ephos Pd G4(105mg,0.114mmol)和Ephos(61.0mg,0.114mmol)一次性添加到叔-丁基6-溴-3-(1-叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯(1.10g,2.29mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.05g,9.20mmol)和Cs_2CO_3(1.50g,4.60mmol)在1,4-二噁烷(30mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。然后将反应冷却至室温并且减压除去溶剂。通过FSC(梯度在DCM中0-5%MeOH)纯化,得到呈浅黄色固体的标题化合物(1.03g,88%)。^{1}H NMR:1.20-1.37(1H,m),1.40(9H,s),1.42-1.56(2H,m),1.60(9H,s),1.86-1.97(2H,m),2.72(2H,t),2.84-3.01(2H,m),3.81(2H,t),4.02-4.14(2H,m),7.20(1H,dd),7.42(1H,d),7.65(1H,d),8.01(1H,d),10.34(1H,s).m/z:(ES$^+$),[M+Na]$^+$535.3。

[1281] 实例116:1-(3-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1282] 

[1283] 将叔-丁基3-(1-(叔-丁氧基羰基)哌啶-4-基)-6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯(1.00g,1.95mmol)加入到2,2,2-三氟乙醇(8mL)中。将所得混合物在微波反应器中于150℃加热10小时,然后冷却至室温。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的5-15%MeCN(含0.1%FA))得到呈白色固体的甲酸盐形式的标题化合物(480mg,69%)。^{1}H NMR:1.83(2H,q),2.03(2H,d),2.72(2H,t),2.90-3.05(3H,m),3.28(2H,d),3.78(2H,t),6.93(1H,dd),7.16(1H,d),7.28(1H,d),7.60(1H,d),8.37(1H,s),10.26(1H,s),10.94(1H,s).m/z:(ES$^+$),[M+H]$^+$313.1。

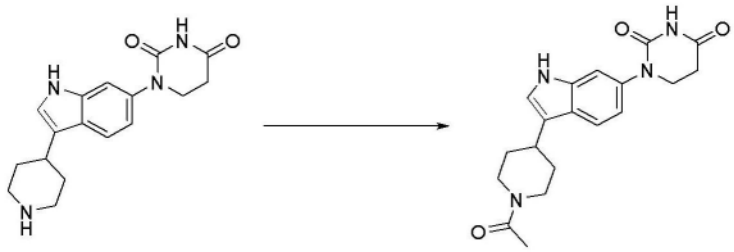
[1284] 实例117:1-(3-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1285] 

[1286] 将NaOAc(68.7mg,0.837mmol)添加到1-(3-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮甲酸盐(100mg,0.279mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(177mg,0.835mmol)和多聚甲醛(25.1mg,0.836mmol)在DCM(10mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌4小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-8%MeCN(含0.1%FA))

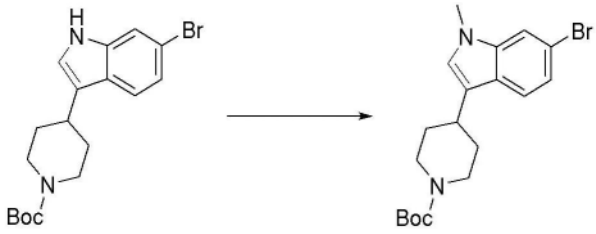
得到呈白色固体的甲酸盐形式的标题化合物(23.0mg,22%)。^{1}H NMR:δ1.75(2H,qd),1.95(2H,d),2.18-2.29(2H,m),2.32(3H,s),2.68-2.82(3H,m),2.97(2H,d),3.78(2H,t),6.91(1H,dd),7.13(1H,d),7.27(1H,d),7.54(1H,d),8.24(1H,s),10.25(1H,s),10.87(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=327.1。

[1287] 实例118:1-(3-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1288] 

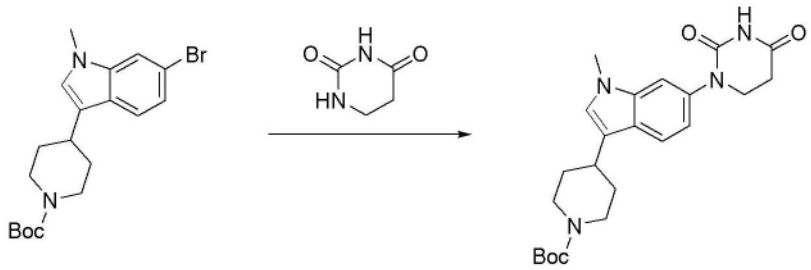
[1289] 将三乙胺(117μL,0.839mmol)添加到Ac_2O(23.7μL,0.251mmol)和1-(3-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮甲酸盐(100mg,0.279mmol)在DCM(5mL)中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌1小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的5-30%MeCN(含0.1%FA))得到呈白色固体的标题化合物(38.7mg,39%)。^{1}H NMR:δ1.42-1.53(1H,m),1.55-1.66(1H,m),1.97(2H,t),2.03(3H,s),2.62-2.76(3H,m),2.98-3.09(1H,m),3.20(1H,t),3.78(2H,t),3.91(1H,d),4.50(1H,d),6.92(1H,dd),7.14(1H,d),7.27(1H,d),7.56(1H,d),10.25(1H,s),10.88(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=355.1。

[1290] 中间体119a:叔-丁基4-(6-溴-1-甲基-1H-吲哚-3-基)哌啶-1-甲酸酯

[1291] 

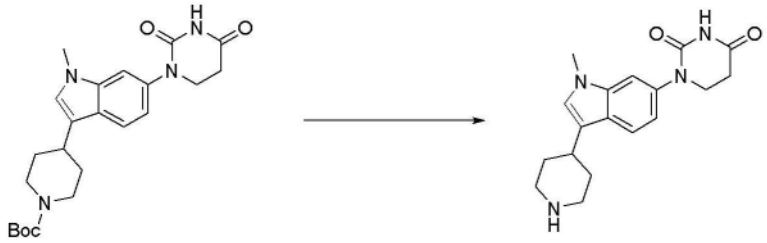
[1292] 在0℃在N_2下将NaH(在矿物油中的60%分散体,47.0mg,1.18mmol)添加到叔-丁基4-(6-溴-1H-吲哚-3-基)哌啶-1-甲酸酯(通过WO 2011128455中描述的方法制备,300mg,0.790mmol)在DMF(10mL)中的溶液中。将所得混合物在0℃搅拌0.5h。添加MeI(52.0μl,0.832mmol)并将混合物在室温下搅拌1小时。将反应用饱和NH_4Cl(10mL)淬灭,并且用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和盐水(3×2mL)洗涤。将有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩,得到呈浅黄色胶状物的标题化合物(305mg,98%),其无需进一步纯化即可用于下一步。^{1}H NMR:($CDCl_3$)δ1.51(9H,s),1.57-1.72(2H,m),1.97-2.05(2H,m),2.84-2.97(3H,m),3.73(3H,s),4.20-4.31(2H,m),6.80(1H,s),7.21(1H,dd),7.47(1H,d),7.49(1H,d).m/z(ES$^+$),[M-tBu+2H]$^+$=337.0。

[1293] 中间体119b:叔-丁基4-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲哚-3-基)哌啶-1-甲酸酯

[1294] 

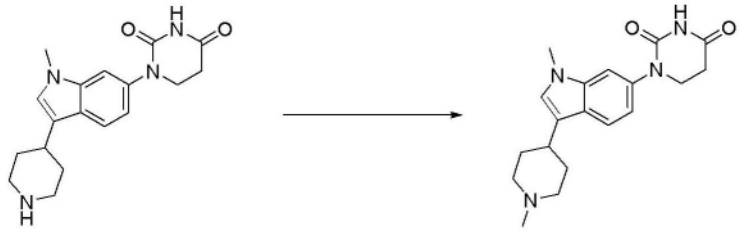
[1295] 在室温在N_2下将Ephos Pd G4(35.0mg,0.0381mmol)添加到叔-丁基4-(6-溴-1-甲基-1H-吲哚-3-基)哌啶-1-甲酸酯(300mg,0.763mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(348mg,3.05mmol)、Ephos(20.4mg,0.0381mmol)和Cs_2CO_3(497mg,1.53mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度在DCM中0-5%MeOH)纯化,得到呈浅黄色固体的标题化合物(300mg,92%)。^{1}H NMR:δ1.40(9H,s),1.31-1.57(2H,m),1.84-1.97(2H,m),2.66-2.77(2H,m),2.79-3.05(3H,m),3.69(3H,s),3.78(2H,t),4.03(2H,d),6.94(1H,dd),7.13(1H,s),7.33(1H,d),7.54(1H,d),10.28(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+Na]$^+$=449.3。

[1296] 中间体119c:1-(1-甲基-3-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1297] 

[1298] 在0℃在N_2下将叔-丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(347mg,1.31mmol)添加到叔-丁基4-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲哚-3-基)哌啶-1-甲酸酯(280mg,0.656mmol)在MeCN(10mL)中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌1小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-25%MeCN(10mmol NH_4HCO_3))得到呈白色固体的标题化合物(190mg,89%)。^{1}H NMR:δ1.40-1.64(2H,m),1.81-2.00(2H,m),2.59-2.71(1H,m),2.74(2H,t),2.78-2.98(2H,m),3.04(1H,br d),3.72(3H,s),3.80(2H,t),3.91-4.17(1H,m),6.96(1H,d),7.06-7.18(1H,m),7.35(1H,s),7.56(1H,d),10.30(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=327.3。

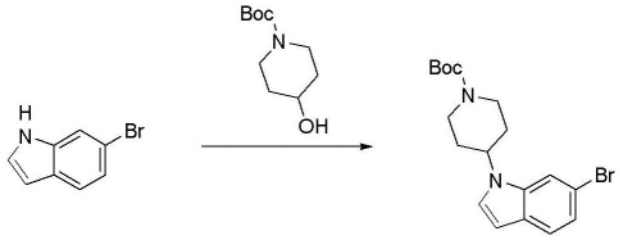
[1299] 实例119:1-(1-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1300] 

[1301] 在室温将三乙酰氧基硼氢化钠(156mg,0.736mmol)添加到1-(1-甲基-3-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(80.0mg,0.245mmol)和多聚甲醛(36.8mg,

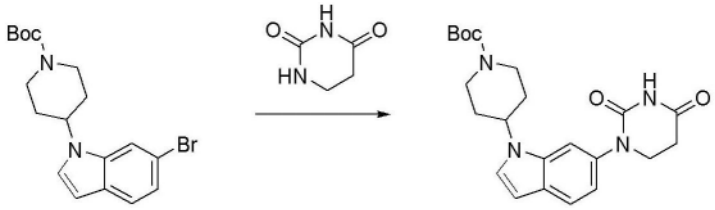
1.23mmol)在DCM(3mL)和MeOH(3mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌16小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-30%MeCN(10mmol NH_4HCO_3))得到呈白色固体的标题化合物(62.0mg,74%)。^{1}H NMR:δ1.68(2H,qd),1.86-1.95(2H,m),2.04(2H,td),2.21(3H,s),2.64-2.77(3H,m),2.86(2H,dt),3.71(3H,s),3.80(2H,t),6.95(1H,dd),7.12(1H,s),7.34(1H,d),7.54(1H,d),10.29(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=341.2。

[1302] 中间体120a:叔-丁基4-(6-溴-1H-吲哚-1-基)哌啶-1-甲酸酯

[1303] 

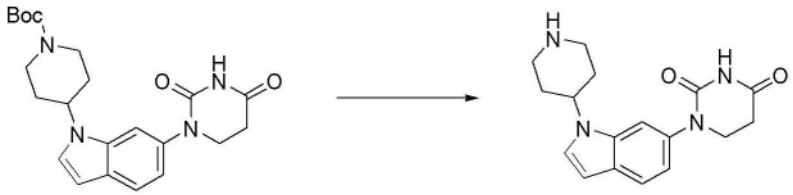
[1304] 在室温在N_2下将(氰基亚甲基)三-n-丁基磷烷(2.95g,12.2mmol)添加到叔-丁基4-羟基哌啶-1-甲酸酯(3.08g,15.3mmol)和6-溴-1H-吲哚(2.00g,10.2mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的搅拌溶液中。将所得混合物在100℃搅拌16h,然后减压浓缩。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-5%EtOAc)纯化得到呈黄色固体的标题化合物(1.30g,34%)。^{1}H NMR:1.41(9H,s),1.69-1.94(4H,m),2.95(2H,br s),4.09(2H,br d),4.53-4.67(1H,m),6.46(1H,d),7.12-7.14(1H,m),7.48(1H,d),7.54(1H,d),7.84-7.85(1H,m).m/z:(ES$^+$)[M+H]$^+$379.1。

[1305] 中间体120b:叔-丁基4-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)哌啶-1-甲酸酯

[1306] 

[1307] 在室温在N_2下将Ephos Pd G4(157mg,0.171mmol)和Ephos(92.0mg,0.172mmol)一次性添加到叔-丁基4-(6-溴-1H-吲哚-1-基)哌啶-1-甲酸酯(1.30g,3.43mmol)、二氢-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.17g,10.3mmol)和Cs_2CO_3(2.23g,6.84mmol)在1,4-二噁烷(40mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将反应冷却至室温并且浓缩。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-70%EtOAc)纯化得到呈白色固体的标题化合物(580mg,41%)。^{1}H NMR:1.44(9H,s),1.78-1.93(3H,m),2.74(2H,t),2.97(3H,br s),3.81(2H,t),4.07-4.18(2H,m),4.49-4.60(1H,m),6.47(1H,d),6.98-7.11(1H,m),7.49-7.59(3H,m),10.31(1H,s).m/z:(ES$^+$)[M+H]$^+$413.1。

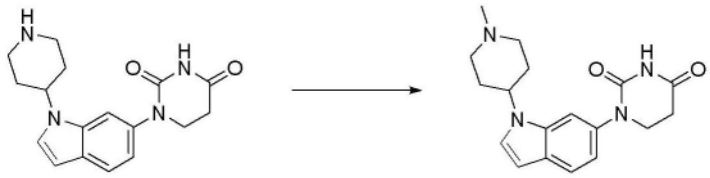
[1308] 实例120:1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1309] 

[1310] 在室温下将叔-丁基4-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)哌

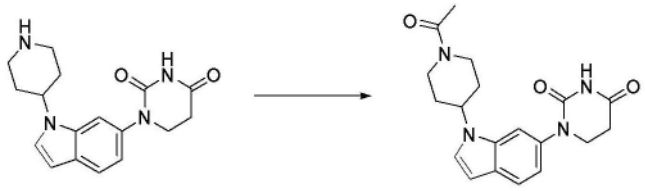
啶-1-甲酸酯(500mg,1.21mmol)添加到AcOH(10mL)中。将所得混合物在100℃搅拌16h。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-30%MeCN(含0.05%浓HCl))得到呈淡黄色固体的盐酸盐形式的标题化合物(380mg,90%)。^{1}H NMR:1.92-2.15(4H,m),2.74(2H,t),2.91(2H,td),3.26(2H,d),3.80(2H,t),4.54(1H,dt),6.48(1H,d),6.99(1H,dd),7.47(1H,d),7.53(2H,d),8.35(1H,s),10.33(1H,s).m/z:(ES$^+$)[M+H]$^+$313.1。

[1311] 实例121:1-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1312] 

[1313] 在室温在空气中将AcOH(12.3μL,0.215mmol)添加到1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-6-基)二氢-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐(75.0mg,0.215mmol)、甲醛(19.4mg,0.646mmol)在DCM(3mL)中的混合物中。在添加三乙酰氧基硼氢化钠(137mg,0.646mmol)之前将反应混合物搅拌0.5h。将所得混合物在室温搅拌1小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的5-50%MeCN(含0.05%浓HCl))得到物质,将其通过制备型HPLC(柱F,洗脱剂A,梯度:20-30%)进一步纯化,并通过制备型HPLC(柱A,洗脱剂F,梯度:16-30%)进一步纯化,得到呈白色固体的标题化合物(13.0mg,19%)。^{1}H NMR:δ1.86-1.92(2H,m),1.94-2.10(2H,m),2.15(2H,t),2.24(3H,s),2.73(2H,t),2.91(2H,d),3.80(2H,t),4.24-4.35(1H,m),6.46(1H,d),6.97(1H,dd),7.48-7.56(3H,m),10.30(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=327.1。

[1314] 实例122:1-(1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1315] 

[1316] 在室温在空气中将Ac_2O(41.0mg,0.402mmol)添加到1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐(70mg,0.201mmol)和三乙胺(84.0μL,0.603mmol)在DCM(3mL)中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌1小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的5-50%MeCN(含0.05%浓HCl))提供物质,将其通过制备型HPLC(柱F,洗脱剂A,梯度:30-35%)进一步纯化,得到呈白色固体的标题化合物(30.0mg,42%)。^{1}H NMR:δ1.70-1.85(1H,m),1.89-1.99(3H,m),2.06(3H,s),2.67-2.79(3H,m),3.21-3.33(1H,m),3.81(2H,t),3.93-4.01(1H,m),4.53-4.68(2H,m),6.47(1H,d),6.98(1H,dd),7.49-7.58(3H,m),10.31(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=355.3。

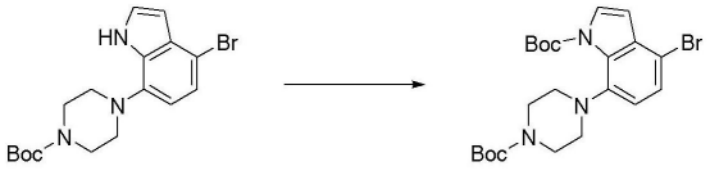
[1317] 中间体123a:叔-丁基4-(4-溴-1H-吲哚-7-基)哌嗪-1-甲酸酯

[1318] 

[1319] 在室温在空气中将1-叔-丁氧基-N,N,N′,N′-四甲基甲二胺(50.0mL,242mmol)加

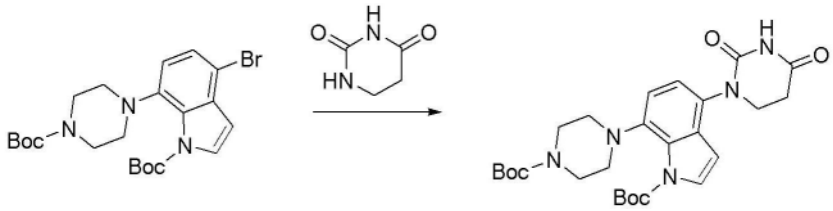
入在DMF(50mL)中的叔-丁基4-(4-溴-3-甲基-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸酯(通过WO 2016049524中描述的方法制备,7.00g,17.5mmol)中。将所得溶液在100℃搅拌17h。将反应混合物倒入水(150mL)中并用EtOAc(3×100mL)萃取,并且将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩。将铁(19.5g,349mmol)和饱和水性NH_4Cl(30mL,17.49mmol)加入到溶解在乙醇(150mL)中的所得残余物中,并将混合物在80℃搅拌16h。然后过滤反应混合物并减压除去有机物。将浓缩的混合物用水(50mL)稀释,并用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-30%EtOAc)纯化得到呈淡黄色固体的标题化合物(3.00g,45%)。^1H NMR:1.44(9H,s),2.92-2.99(4H,m),3.54-3.61(4H,m),6.39(1H,dd),6.61(1H,d),7.11(1H,d),7.41(1H,t),11.30(1H,s).m/z:(ES$^+$)[M+H]$^+$ 382.1。

[1320] 中间体123b:叔-丁基4-溴-7-(4-(叔-丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯

[1321] 

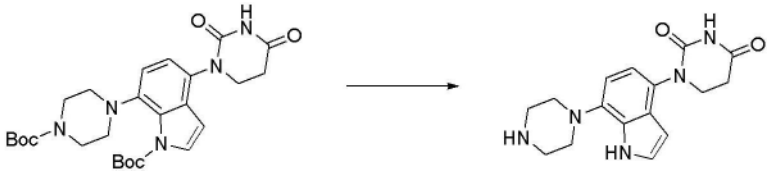
[1322] 在室温在空气中将DMAP(48.0mg,0.393mmol)添加到DIEA(1.38mL,7.90mmol)、二叔丁基二碳酸酯(1.37mL,5.90mmol)和叔-丁基4-(4-溴-1H-吲哚-7-基)哌嗪-1-甲酸酯(1.50g,3.94mmol)在DCM(20mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌2小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-20%EtOAc)纯化得到呈淡黄色固体的标题化合物(1.70g,90%)。^1H NMR:($CDCl_3$)1.51(9H,s),1.66(9H,s),2.97(4H,br s),3.64(4H,br s),6.64(1H,d),6.80(1H,d),7.34(1H,d),7.53(1H,d).m/z:(ES$^+$)[M-Boc+2H]$^+$=380.2。

[1323] 中间体123c:叔-丁基7-(4-(叔-丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-4-(2,4-二氧四氢-嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯

[1324] 

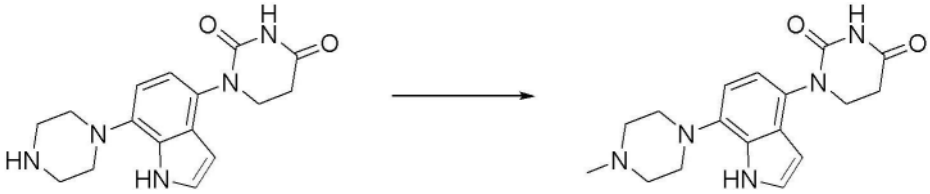
[1325] 在室温在N_2下将Ephos Pd G4(325mg,0.354mmol)和Ephos(189mg,0.353mmol)一次性添加到叔-丁基4-溴-7-(4-(叔-丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯(1.70g,3.54mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.21g,10.6mmol)和Cs_2CO_3(3.46g,10.6mmol)在DMF(100mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌17小时。然后将反应混合物倒入冰水(200mL)中,并用EtOAc(3×200mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到红色胶状物。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-100%EtOAc)纯化得到呈淡黄色固体的标题化合物(300mg,17%)。m/z:(ES$^+$)[M+H]$^+$514.3。

[1326] 实例123:1-(7-(哌嗪-1-基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1327] 

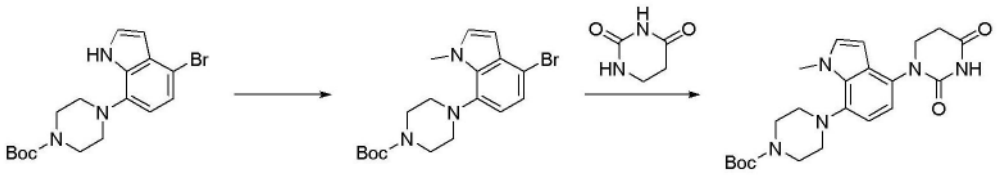
[1328] 在室温在空气中将叔-丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(288mg,1.09mmol)添加到叔-丁基7-(4-(叔-丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯(280mg,0.545mmol)在MeCN(100mL)中的搅拌溶液中。将所得混合物在室温搅拌1小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-20%MeCN(含0.1%浓HCl))得到呈淡黄色固体的盐酸盐形式的标题化合物(180mg,94%)。^{1}H NMR:2.76(2H,t),3.25(4H,t),3.34(4H,d),3.74(2H,t),6.41(1H,dd),6.71(1H,d),6.88(1H,d),7.36(1H,t),9.22(2H,s),10.29(1H,s),11.23(1H,s).m/z:(ES$^+$)[M+H]$^+$=314.2。

[1329] 实例124:1-(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1330] 

[1331] 在室温在空气中将AcOH(13.1μL,0.229mmol)添加到NaOAc(75.0mg,0.914mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(242mg,1.14mmol)、甲醛(20.6mg,0.686mmol)和1-(7-(哌嗪-1-基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐(80.0mg,0.229mmol)在DCM(10mL)和MeOH(1.0mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌17小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-20%MeCN(含0.1%FA))得到呈浅黄色固体的甲酸盐形式的标题化合物(45.0mg,53%)。^{1}H NMR:δ2.36(3H,s),2.70(4H,s),2.75(2H,t),3.08(4H,s),3.73(2H,t),6.37(1H,t),6.66(1H,d),6.84(1H,d),7.29(1H,t),8.17(1H,s),10.26(1H,s),10.98(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=328.2。

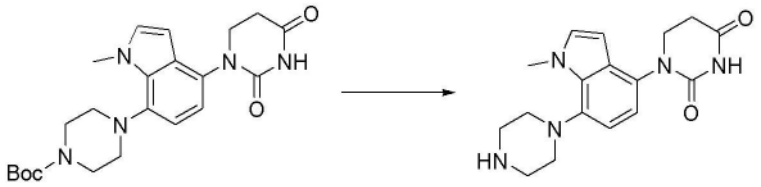
[1332] 中间体125a:叔-丁基4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲哚-7-基)哌嗪-1-甲酸酯



[1333] 在0℃在N_2下将NaH(在矿物油中的60%分散体,268mg,6.71mmol)添加到叔-丁基4-(4-溴-1H-吲哚-7-基)哌嗪-1-甲酸酯(1.70g,4.47mmol)在THF(20mL)中的溶液中并在室温下搅拌0.5小时。然后在0℃添加MeI(334μL,5.36mmol),并在室温下搅拌反应2小时。将反应混合物用饱和水性NH_4Cl(20mL)淬灭并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到淡黄色胶状物(1.70g),其无需进一步纯化即用于下一步骤。m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=396.2。然后将胶状物溶解在DMF(100mL)中并向溶液中加入Cs_2CO_3(4.21g,12.9mmol)和二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.48g,13.0mmol),然后将混合物脱气。在室温在N_2下以一次性添加Ephos Pd G4(396mg,0.431mmol)和Ephos(231mg,0.432mmol)。将所得混合物在100℃搅拌17小时。将反应冷却至室温,倒入冰水(200mL)中并用EtOAc(3×200mL)萃

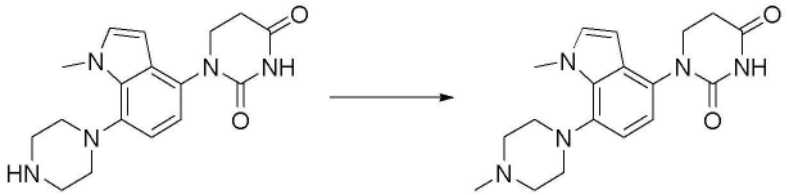
取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到红色油状物。FSC纯化(梯度:在石油醚中的0-100%EtOAc)得到呈淡黄色固体的标题化合物(300mg,两步16%)。^1H NMR:($CDCl_3$)δ 1.52(9H,s),2.84-2.95(4H,m),3.05-3.25(4H,m),3.91(2H,t),4.06-4.26(5H,m),6.33(1H,d),6.96(2H,d),7.03(1H,d),7.49(1H,s).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=428.1。

[1334] 实例125:1-(1-甲基-7-(哌嗪-1-基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1335] 

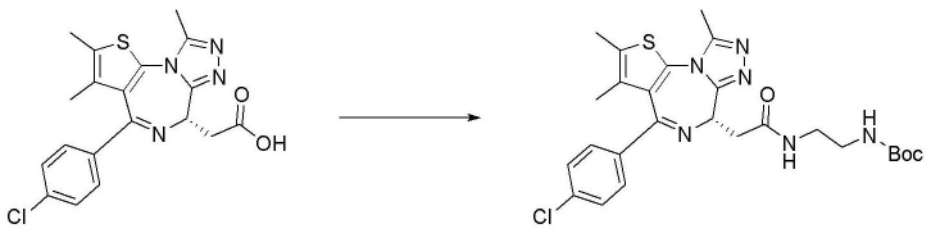
[1336] 在室温在空气中将叔-丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(346mg,1.31mmol)添加到叔-丁基4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-甲基-1H-吲哚-7-基)哌嗪-1-甲酸酯(280mg,0.655mmol)在MeCN(100mL)中的搅拌溶液中。将所得混合物在室温搅拌1小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-20%MeCN(含0.1%浓HCl))得到呈淡黄色固体的盐酸盐形式的标题化合物(200mg,84%)。^1H NMR:2.76(2H,t),3.05-3.16(2H,m),3.21-3.29(4H,m),3.33-3.41(2H,m)3.68-3.76(2H,m),4.10(3H,s),6.38(1H,d),6.91(2H,s),7.28(1H,d),9.08-9.12(1H,m),9.36(1H,br s),10.31(1H,s).m/z:(ES^+)$[M+H]^+$328.2。

[1337] 实例126:1-(1-甲基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1338] 

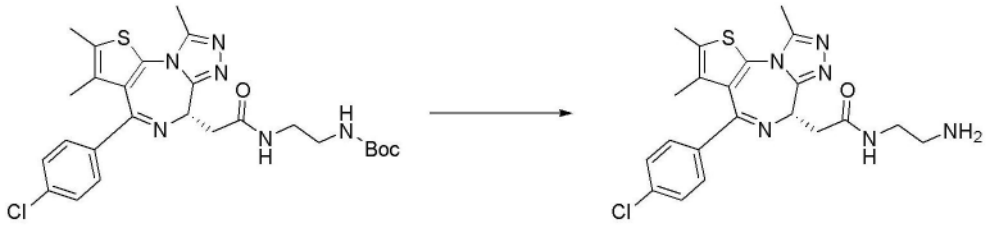
[1339] 在室温在空气中将AcOH(12.6μL,0.218mmol)添加到NaOAc(72.1mg,0.879mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(140mg,0.661mmol)、甲醛(19.8mg,0.659mmol)和1-(1-甲基-7-(哌嗪-1-基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐(80mg,0.220mmol)在DCM(1mL)和MeOH(0.1mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌17小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-20%MeCN(含0.1%FA))得到呈浅黄色固体的甲酸盐形式的标题化合物(45.0mg,53%)。^1H NMR:δ2.38(3H,s),2.58-2.63(2H,m),2.75(2H,t),2.87-2.98(4H,m),3.06-3.13(2H,m),3.71(2H,t),4.09(3H,s),6.35(1H,d),6.84-6.93(2H,m),7.23(1H,d),8.17(1H,s),10.28(1H,s).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=342.3。

[1340] 中间体127a:叔-丁基(S)-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并-[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰胺基)乙基)氨基甲酸酯

[1341] 

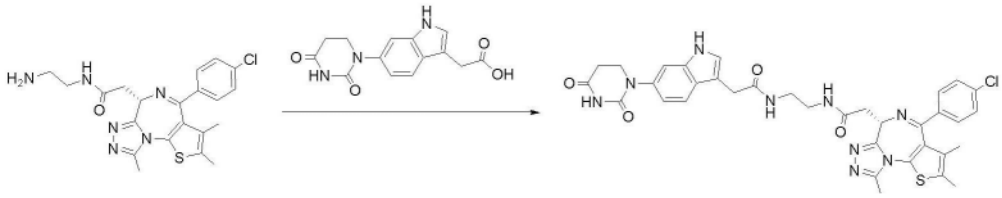
[1342] 将叔-丁基(2-氨基乙基)氨基甲酸酯(719mg,4.49mmol)添加到DIEA(1.31mL,7.50mmol)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(1.71g,4.50mmol)和(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酸(1.50g,3.74mmol)在MeCN(30mL)中的混合物中。将所得溶液在室温搅拌2小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC(梯度:在水中的0-30%MeCN(含0.1%TFA))纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(1.90g,93%)。^{1}H NMR:δ1.38(9H,s),1.60-1.66(3H,m),2.08(2H,s),2.42(3H,s),2.60(3H,s),2.98-3.27(4H,m),4.51(1H,t),6.80(1H,t),7.39-7.53(4H,m),8.23(1H,t).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=543.20。

[1343] 中间体127b:(S)-N-(2-氨基乙基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰胺

[1344] 

[1345] 将叔-丁基(S)-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰胺基)乙基)氨基甲酸酯(1.85g,3.41mmol)添加到TFA(15mL)和DCM(15mL)的溶液中。将所得溶液在室温搅拌2小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-50%MeOH(含0.1%浓HCl))得到呈黄色固体的盐酸盐形式的标题化合物(1.46g,89%)。^{1}H NMR:δ1.62(3H,s),2.41(3H,s),2.62(3H,s),2.83-2.95(2H,m),3.30(2H,d),3.38(2H,q),4.55(1H,t),7.43(2H,d),7.50(2H,d),8.12(3H,br s),8.53(1H,t).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=443.2。

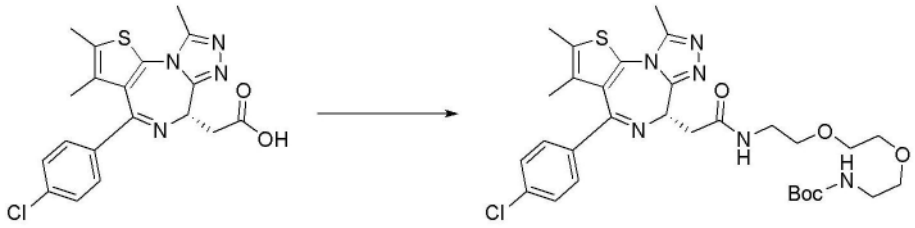
[1346] 实例127:(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]-二氮杂䓬-6-基)-N-(2-(2-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-3-基)乙酰胺基)乙基)-乙酰胺

[1347] 

[1348] 将2-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-3-基)乙酸(50.0mg,0.174mmol)添加到(S)-N-(2-氨基乙基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰胺盐酸盐(83.0mg,0.173mmol)、HOBt(32.0mg,0.209mmol)、EDC(40.0mg,0.209mmol)和DIEA(60.8μL,0.348mmol)在DMF(2mL)中的混合物中。将所得混合物在室温下搅拌16h,然后通过制备型HPLC(柱G,洗脱剂E,梯度:33-35%)直接纯化,得到呈棕色固体的标题化合物(52.0mg,42%)。^{1}H NMR:δ1.62(3H,s),2.41(3H,s),2.59(3H,s),2.71(2H,t),3.12-3.19(4H,m),3.22(2H,dd),3.50(2H,s),3.77(2H,t),4.51(1H,t),6.92(1H,dd),7.23(1H,d),7.27(1H,d),7.38-7.47(2H,m),

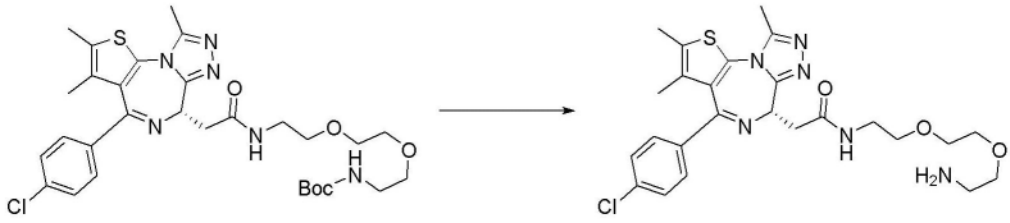
7.44-7.55(3H,m),7.90-7.96(1H,m),8.22-8.30(1H,m),10.27(1H,s),10.95(1H,d).m/z(ES+),M+=712.3。

[1349] 中间体128a:叔-丁基(S)-(2-(2-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f]-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸酯

[1350] 

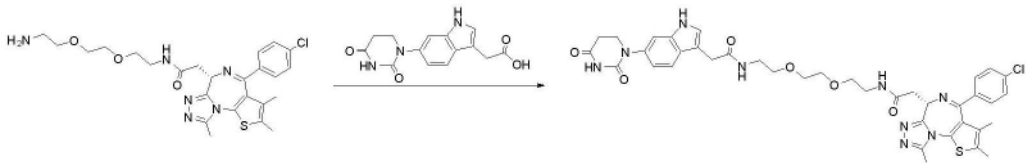
[1351] 将叔-丁基(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸酯(1.115g,4.490mmol)添加到DIEA(1.046mL,5.989mmol)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(1.366g,3.593mmol)和(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酸(1.200g,2.993mmol)在MeCN(30mL)中的混合物中。将所得溶液在室温搅拌2小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-30%MeCN(含0.1%TFA)得到呈黄色固体的标题化合物(1.800g,95%)。1H NMR:δ1.37(9H,s),1.63(3H,s),2.42(3H,s),2.60(3H,s),3.07(2H,q),3.25(2H,t),3.34-3.55(8H,m),3.55-3.71(2H,m),4.33-4.67(1H,m),6.77(1H,t),7.38-7.54(4H,m),8.28(1H,t).m/z(ES+),[M+H]+=631.3

[1352] 中间体128b:(S)-N-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰胺

[1353] 

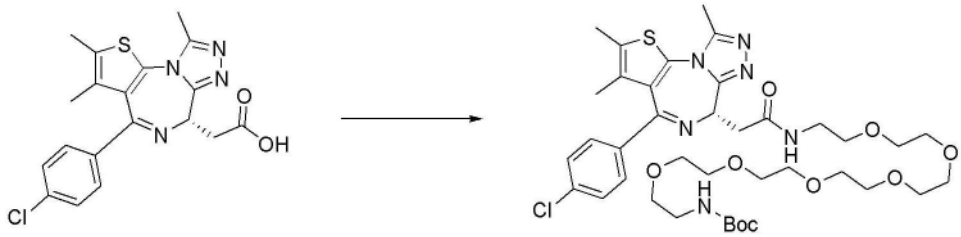
[1354] 将叔-丁基(S)-(2-(2-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]-二氮杂䓬-6-基)乙酰胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸酯(1.75g,2.77mmol)添加到TFA(15mL)和DCM(15mL)的溶液中。将所得溶液在室温搅拌2小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-50%MeOH(含0.1%浓HCl))得到呈黄色固体的盐酸盐形式的标题化合物(1.40g,89%)。1H NMR:δ1.62(3H,s),2.42(3H,s),2.64(3H,s),2.95(2H,q),3.22-3.34(4H,m),3.47(2H,t),3.58(4H,br s),3.63(2H,t),4.56(1H,t),7.38-7.55(4H,m),8.08(3H,br s),8.35(1H,t).m/z(ES+),[M+H]+=531.3。

[1355] 实例128:(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]-二氮杂䓬-6-基)-N-(2-(2-(2-(2-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-3-基)乙酰胺基)-乙氧基)乙氧基)乙基)乙酰胺

[1356] 

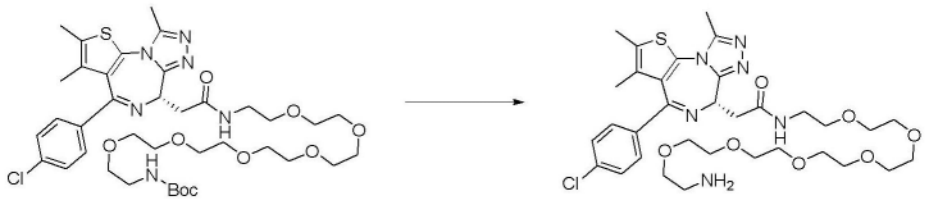
[1357] 将2-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-3-基)乙酸(30.0mg,0.104mmol)添加到(S)-N-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰胺盐酸盐(59.3mg,0.104mmol)、HOBt(19.2mg,0.125mmol)、EDC(24.0mg,0.125mmol)和DIEA(36.5μL,0.209mmol)在DMF(2mL)中的混合物中。将所得混合物在室温下搅拌16小时,然后直接通过制备型HPLC(柱G,洗脱剂E,28-42%)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(14.0mg,17%)。^{1}H NMR:δ1.61(3H,s),2.40(3H,s),2.59(3H,s),2.71(2H,t),3.16-3.34(6H,m),3.37-3.53(4H,m),3.51(6H,m),3.77(2H,t),4.51(1H,t),6.91(1H,dd),7.22(1H,d),7.27(1H,d),7.38-7.46(2H,m),7.46-7.55(3H,m),7.95(1H,t),8.29(1H,t),10.27(1H,s),10.94(1H,d).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=800.4。

[1358] 中间体129a:叔-丁基(S)-(1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并-[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2-氧代-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十三-23-基)氨基甲酸酯

[1359] 

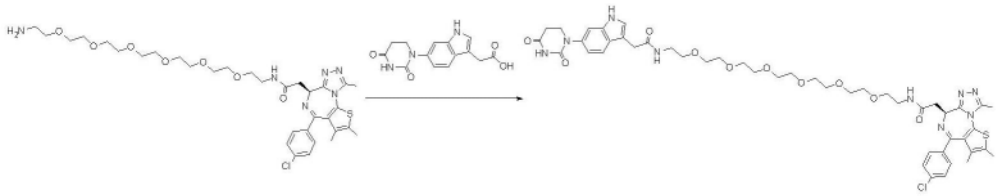
[1360] 将叔-丁基(20-氨基-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷基)氨基甲酸酯(1.38g,3.25mmol)添加到DIEA(0.871mL,4.99mmol)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(1.14g,3.00mmol)和(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酸(1.00g,2.49mmol)在MeCN(30mL)中的混合物中。将所得溶液在室温搅拌2小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-30%MeCN(含0.1%TFA)得到呈黄色固体的标题化合物(1.90g,94%)。^{1}H NMR:δ1.37(9H,s),1.63(3H,s),2.42(3H,s),2.60(3H,s),2.91(2H,br s),3.00-3.31(6H,m),3.37(2H,t),3.46-3.58(20H,m),4.51(1H,dd),6.75(1H,t),7.43(2H,d),7.50(2H,d),8.28(1H,t).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=807.4。

[1361] 中间体129b:(S)-N-(20-氨基-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰胺

[1362] 

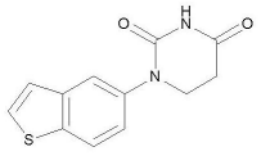
[1363] 将叔-丁基(S)-(1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2-氧代-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十三-23-基)氨基甲酸酯(1.80g,2.23mmol)添加到HCl在1,4-二噁烷(4M,30mL)中的溶液中。将所得溶液在室温搅拌2小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-50%MeOH(含0.1%浓HCl))得到呈黄色固体的盐酸盐形式的标题化合物(1.50g,90%)。^{1}H NMR:δ1.61(3H,s),2.40(3H,s),2.62(3H,s),2.95(2H,t),3.15-3.36(4H,m),3.40-3.64(24H,m),4.54(1H,t),7.42(2H,d),7.49(2H,d).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=707.3。

[1364] 实例129:(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]-二氮杂䓬-6-基)-N-(1-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-3-基)-2-氧代-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十三-23-基)乙酰胺

[1365] 

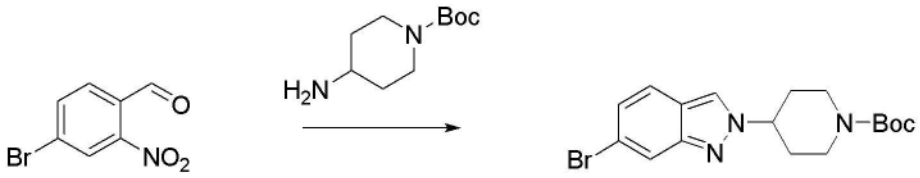
[1366] 将2-(6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-3-基)乙酸(30.0mg,0.104mmol)添加到(S)-N-(20-氨基-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰胺盐酸盐(78.0mg,0.105mmol)、HOBt(19.2mg,0.125mmol)、EDC(24.0mg,0.125mmol)和DIEA(36.5μL,0.209mmol)在DMF(2mL)中的混合物中。将所得混合物在室温下搅拌16小时,然后直接通过制备型HPLC(柱L,用水(含0.1%FA)和MeOH的极性递减混合物洗脱:梯度:55%-65%)纯化,得到呈棕褐色固体的标题化合物(40.0mg,39%)。^{1}H NMR:δ1.62(3H,s),2.40(3H,s),2.59(3H,s),2.72(2H,t),3.15-3.33(6H,m),3.39(2H,t),3.42-3.55(24H,m),3.77(2H,t),4.50(1H,t),6.92(1H,dd),7.21(1H,d),7.27(1H,d),7.39-7.45(2H,m),7.46-7.54(3H,m),7.94(1H,t),8.28(1H,t),10.27(1H,s),10.93(1H,d).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=976.5。

[1367] 实例130:1-(苯并[b]噻吩-5-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1368] 

[1369] 标题化合物是可商购的并且可以使用上文描述的类似交叉偶联化学来制备。

[1370] 中间体131a:叔-丁基4-(6-溴-2H-吲唑-2-基)哌啶-1-甲酸酯

[1371] 

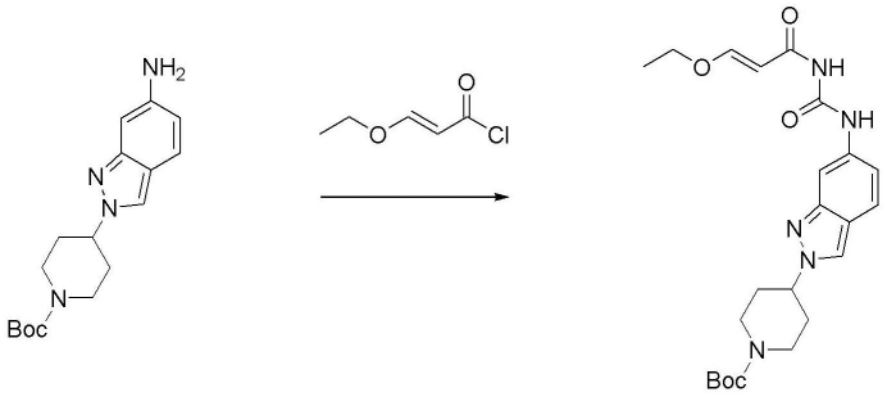
[1372] 在室温将4-溴-2-硝基苯甲醛(2.00g,8.70mmol)添加到叔-丁基4-氨基哌啶-1-甲酸酯(1.92g,9.59mmol)在iPrOH(24mL)中的溶液中。在添加三-n-丁基膦(6.44mL,26.1mmol)之前将所得混合物在80℃搅拌4h。然后将混合物在80℃搅拌过夜。减压除去溶剂。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-18%EtOAc)纯化得到呈白色固体的标题化合物(3.00g,91%)。^{1}H NMR:δ1.43(9H,s),1.84-2.03(2H,m),2.05-2.16(2H,m),2.84-3.07(2H,m),4.04-4.15(2H,m),4.71(1H,tt),7.14(1H,dd),7.69(1H,dd),7.87(1H,dt),8.51(1H,d).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=382.1。

[1373] 中间体131b:叔-丁基4-(6-氨基-2H-吲唑-2-基)哌啶-1-甲酸酯

[1374] 

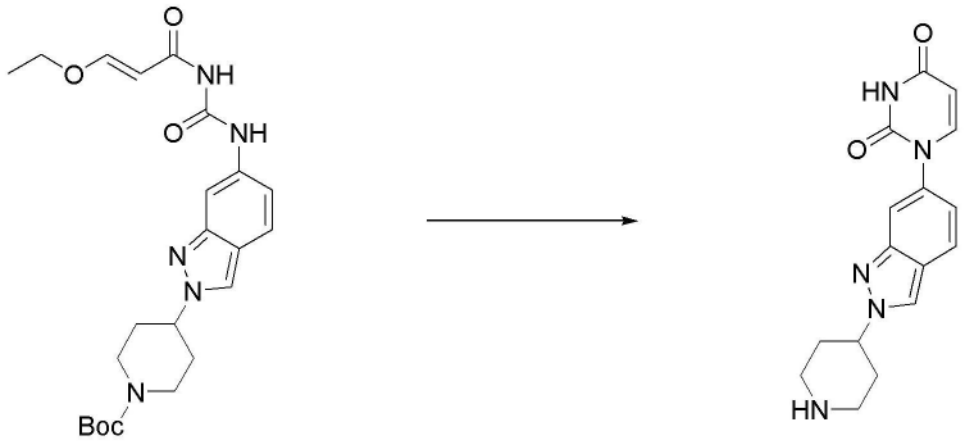
[1375] 在室温在N_2下将水性NH_4OH(28%,3.66mL,26.3mmol)添加到叔-丁基4-(6-溴-2H-吲唑-2-基)哌啶-1-甲酸酯(1.00g,2.63mmol)、碘化铜(I)(50.0mg,0.263mmol)、L-脯氨酸(30.0mg,0.261mmol)和K_2CO_3(727mg,5.26mmol)在DMSO(10mL)中的混合物中。将所得混合物在90℃搅拌3h。将粗品直接通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-30%MeCN(10mmol NH_4HCO_3))得到呈淡黄色固体的标题化合物(650mg,78%)。^{1}H NMR:δ1.41(9H,s),1.85(2H,qd),1.97-2.08(2H,m),2.90(2H,br s),4.05(2H,d),4.46(1H,tt),5.01(2H,s),6.41-6.54(2H,m),7.32(1H,dd),8.07(1H,d).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=317.2。

[1376] 中间体131c:叔-丁基(E)-4-(6-(3-(3-乙氧基丙烯酰基)脲基)-2H-吲唑-2-基)哌啶-1-甲酸酯

[1377] 

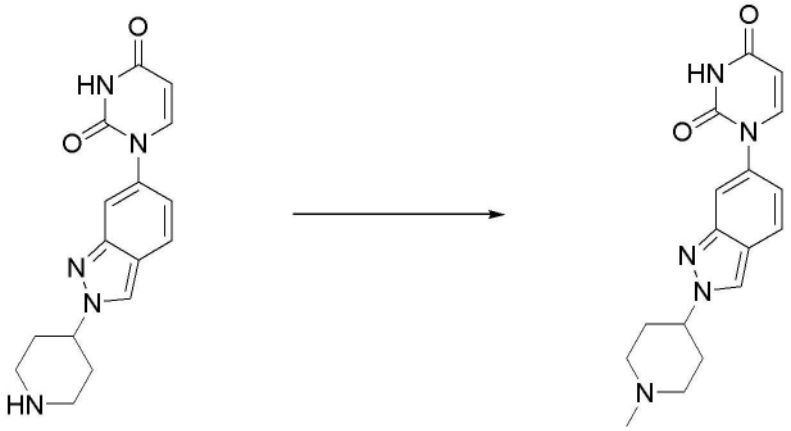
[1378] 在室温下在N_2下将(E)-3-乙氧基丙烯酰氯(510mg,3.79mmol)添加到氰酸银(947mg,6.32mmol)在甲苯(5mL)中的混合物中。将所得浆液在120℃搅拌1小时,然后冷却至0℃。然后在0℃将浆液添加到叔-丁基4-(6-氨基-2H-吲唑-2-基)哌啶-1-甲酸酯(400mg,1.26mmol)在DMF(5mL)中的溶液中。将所得混合物在0℃搅拌1h。将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,并依次用水(1×50mL)和饱和盐水(3×50mL)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到标题化合物(580mg,100%),其无需任何进一步纯化直接用于下一步骤。m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=458.2。

[1379] 实例131:1-(2-(哌啶-4-基)-2H-吲唑-6-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1380] 

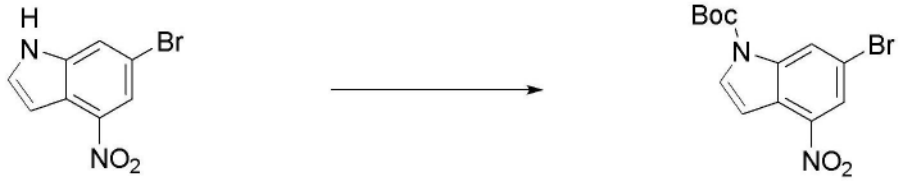
[1381] 在室温将苯磺酸(387mg,2.45mmol)添加到叔-丁基(E)-4-(6-(3-(3-乙氧基-丙烯酰基)脲基)-2H-吲唑-2-基)哌啶-1-甲酸酯(560mg,1.22mmol)在MeCN(1mL)中的溶液中。将所得混合物在80℃搅拌1小时。在减压下除去溶剂。通过C-18 FC纯化(梯度:在水中的0-30%MeCN(10mmol NH_4HCO_3))得到呈红色固体的标题化合物(260mg,68%)。^{1}H NMR:δ1.89-2.07(4H,m),2.65(2H,t),3.08(2H,d),4.50-4.63(1H,br s),5.65(1H,d),7.01(1H,dd),7.65(1H,t),7.74(2H,dd),8.49(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=312.2。

[1382] 实例132:1-(2-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吲唑-6-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1383] 

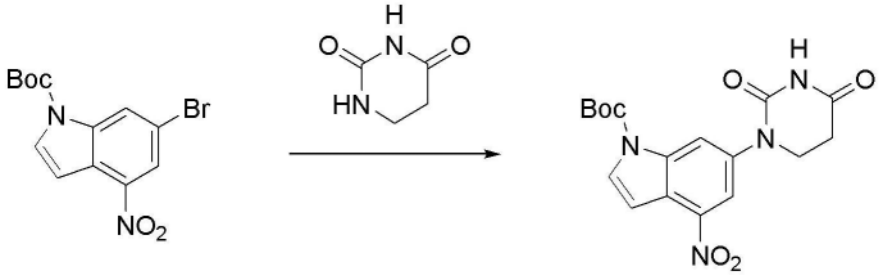
[1384] 在室温将三乙酰氧基硼氢化钠(102mg,0.481mmol)添加到1-(2-(哌啶-4-基)-2H-吲唑-6-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(50.0mg,0.161mmol)、多聚甲醛(14.5mg,0.483mmol)和AcOH(46.0μL,0.804mmol)在DCM(2mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌16小时。反应监测显示反应不完全,因此将另外的多聚甲醛(14.5mg,0.483mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(102mg,0.481mmol)添加到混合物中并在室温下再搅拌24小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过制备型HPLC(柱A,洗脱剂F,梯度:7-22%)纯化,得到呈粉色固体的标题化合物(29.0mg,56%)。^{1}H NMR:δ2.03-2.18(6H,m),2.23(3H,s),2.90(2H,q),4.49(1H,dt),5.67(1H,d),7.03(1H,dd),7.65-7.70(1H,m),7.76(2H,t),8.52(1H,d),11.41(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=326.0。

[1385] 中间体133a:叔-丁基6-溴-4-硝基-1H-吲哚-1-甲酸酯

[1386] 

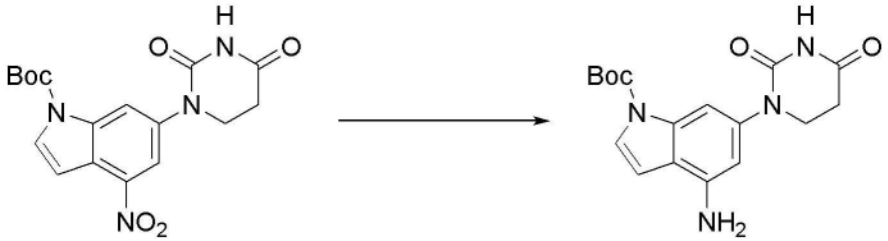
[1387] 在室温在空气中将DMAP(51.0mg,0.417mmol)添加到DIEA(1.45ml,8.30mmol)、二叔丁基二碳酸酯(1.45ml,6.25mmol)和6-溴-4-硝基-1H-吲哚(1.00g,4.15mmol)在DCM(20mL)中的混合物中。将所得溶液在室温搅拌2小时。在减压下除去溶剂。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-5%EtOAc)纯化得到呈黄色固体的标题化合物(1.20g,85%)。^{1}H NMR:δ1.63(9H,s),7.18(1H,dd),8.01(1H,d),8.26(1H,d),8.58(1H,dd)。

[1388] 中间体133b:叔-丁基6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-硝基-1H-吲哚-1-甲酸酯

[1389] 

[1390] 在室温在N_2下将Ephos(141mg,0.264mmol)和Ephos Pd G4(242mg,0.263mmol)添加到Cs_2CO_3(1.72g,5.28mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(903mg,7.91mmol)和叔-丁基6-溴-4-硝基-1H-吲哚-1-甲酸酯(900mg,2.64mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌17小时。然后将反应混合物倒入水(20mL)中,并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到黄色固体。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的40-70%MeCN(含0.1%FA)得到呈黄色固体的标题化合物(580mg,59%)。^{1}H NMR:δ1.65(9H,s),2.79(2H,t),3.95(2H,t),7.25(1H,dd),8.06(1H,d),8.25(1H,d),8.51-8.58(1H,m),10.54(1H,s).m/z(ES$^+$),$[M+H]^+$=375.2。

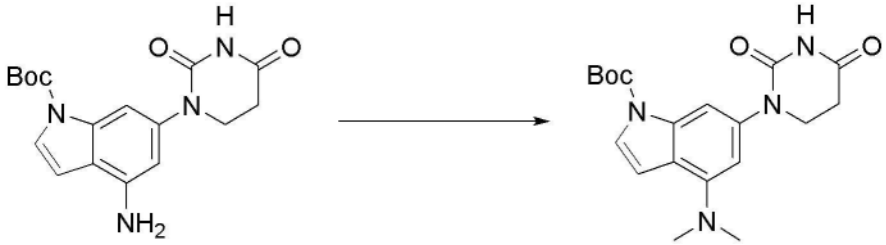
[1391] 中间体133c:叔-丁基4-氨基-6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯

[1392] 

[1393] 将AcOH(17.7μL,0.309mmol)添加到铁(1.73g,31.0mmol)和叔-丁基6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-硝基-1H-吲哚-1-甲酸酯(580mg,1.55mmol)在EtOH(20mL)中的混合物中。将所得混合物在60℃搅拌2小时,然后使用饱和$NaHCO_3$水溶液将pH值调节至8。然后将反应混合物过滤并倒入水(20mL)中并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到棕色固体。通过FSC(梯度:在石油醚中的60-100%EtOAc)纯化得到呈棕色固体的标题化合物(200mg,38%)。^{1}H NMR:δ1.65(9H,s),2.79(2H,t),3.31(2H,s),

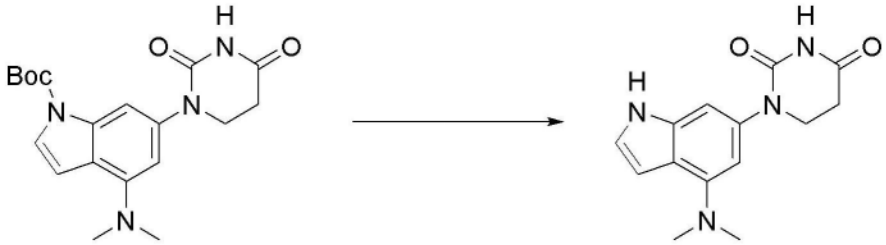
3.95(2H,t),7.25(1H,d),8.06(1H,d),8.25(1H,d),8.55(1H,d),10.54(1H,s).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=345.3。

[1394] 中间体133d:叔-丁基4-(二甲基氨基)-6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯

[1395] 

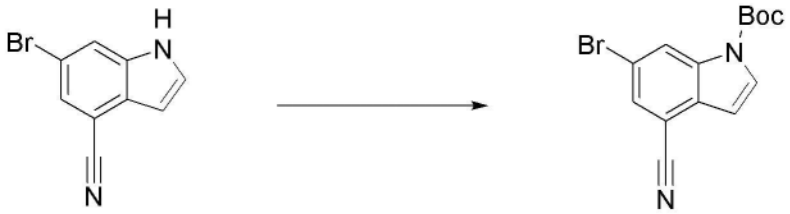
[1396] 在室温将三乙酰氧基硼氢化钠(369mg,1.74mmol)添加到叔-丁基4-氨基-6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯(200mg,0.581mmol)、多聚甲醛(52.3mg,1.74mmol)在DCM(10mL)中的混合物中。将所得混合物在室温搅拌16小时。将混合物倒入水(20mL)中并且用DCM(3×20mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到棕色固体。通过FSC(梯度:在石油醚中的10-30%EtOAc)纯化得到呈棕色固体的标题化合物(130mg,60%)。^1H NMR:δ1.62(9H,s),2.73(2H,t),2.93(6H,s),3.81(2H,t),6.60(1H,s),6.79(1H,d),7.53-7.65(2H,m),10.32(1H,s).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=373.2。

[1397] 实例133:1-(4-(二甲基氨基)-1H-吲哚-6-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮AZ14229497

[1398] 

[1399] 将叔-丁基4-(二甲基氨基)-6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯(120mg,0.322mmol)溶解在甲酸(10mL)中,并将所得混合物在室温下搅拌2小时。在减压下除去溶剂。通过制备型HPLC(柱J,洗脱剂D,梯度:17-22%)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(46.0mg,52%)。^1H NMR:(CD_3OD)δ2.84(2H,t),2.97(6H,s),3.90(2H,t),6.46(1H,d),6.57(1H,dd),6.99-7.01(1H,m),7.22(1H,d).m/z(ES^+),$[M+H]^+$=273.1。

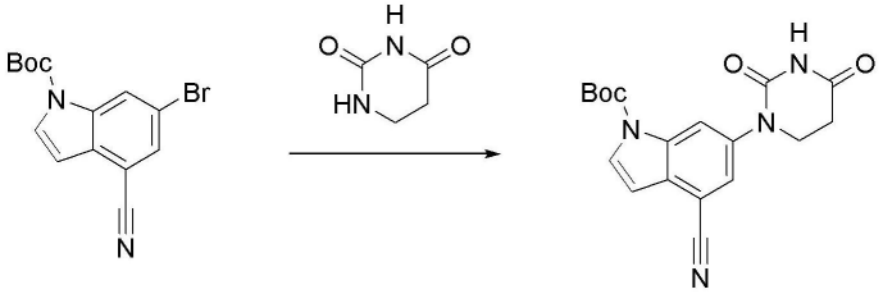
[1400] 中间体134a:叔-丁基6-溴-4-氰基-1H-吲哚-1-甲酸酯

[1401] 

[1402] 将DMAP(16.6mg,0.136mmol)添加到DIEA(474μL,2.71mmol)、二叔丁基二碳酸酯(473μL,2.04mmol)和6-溴-1H-吲哚-4-甲腈(300mg,1.36mmol)在DCM(20mL)中的混合物中。将所得溶液在室温搅拌2小时。在减压下除去溶剂。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-5%EtOAc)纯化得到呈白色固体的标题化合物(430mg,99%)。^1H NMR:δ1.62(9H,s),6.80-6.88

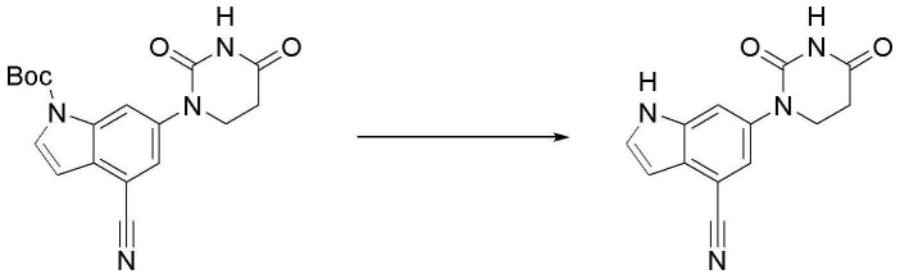
(1H,m),7.94(1H,d),8.03(1H,d),8.42-8.49(1H,m)。

[1403] 中间体134b:叔-丁基4-氰基-6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯

[1404] 

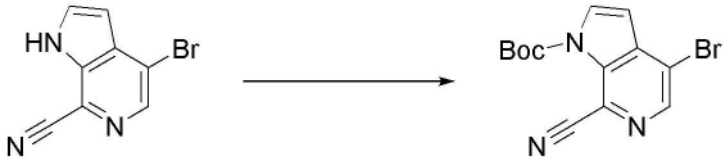
[1405] 在室温在N_2下将Ephos(66.6mg,0.125mmol)和Ephos Pd G4(114mg,0.124mmol)添加到Cs_2CO_3(812mg,2.49mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(426mg,3.73mmol)和叔-丁基6-溴-4-氰基-1H-吲哚-1-甲酸酯(400mg,1.25mmol)在1,4-二噁烷(16mL)中的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌17小时。将该溶剂然后在减压下除去。通过FSC(梯度在DCM中0-10%MeOH)纯化,得到呈棕色固体的标题化合物(180mg,41%)。^{1}H NMR:δ1.62(9H,s),2.74(2H,t),3.87(2H,t),6.80-6.88(1H,m),7.80(1H,d),7.94(1H,d),8.33-8.40(1H,m),10.49(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+Na]$^+$=377.1。

[1406] 实例134:6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-4-甲腈

[1407] 

[1408] 将叔-丁基4-氰基-6-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-甲酸酯(180mg,0.508mmol)添加到2,2,2-三氟乙醇(3mL)中。将所得混合物在微波反应器中于120℃加热1小时,然后冷却至室温。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-20%MeCN(含0.1%FA))得到呈白色固体的标题化合物(114mg,88%)。^{1}H NMR:δ2.75(2H,t),3.83(2H,t),6.57-6.62(1H,m),7.56(1H,d),7.69-7.75(2H,m),10.42(1H,s),11.81(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=255.2。

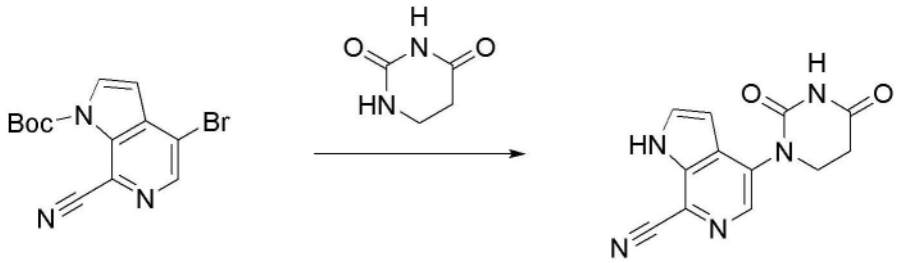
[1409] 中间体135a:叔-丁基4-溴-7-氰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸酯

[1410] 

[1411] 将二叔丁基二碳酸酯(544μL,2.34mmol)添加到4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲腈(通过WO 2014210255中描述的方法制备,400mg,1.80mmol)、DMAP(44.0mg,0.36mmol)和三乙胺(753μL,5.40mmol)在DCM(8mL)中的混合物中。将所得混合物在室温下搅拌14小时。在减压下除去溶剂。通过FSC(梯度:在石油醚中的0-20%EtOAc)纯化得到呈白色固体的

标题化合物(220mg,38%)。^{1}H NMR:δ1.66(9H,s),6.91(1H,d),8.18(1H,d),8.71(1H,s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=324.1。

[1412] 实例135:4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲腈

[1413] 

[1414] 在室温在N_2下将Ephos(29.9mg,0.0559mmol)和Ephos Pd G4(51.3mg,0.0558mmol)添加到Cs_2CO_3(546mg,1.68mmol)、二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(191mg,1.67mmol)和叔-丁基4-溴-7-氰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸酯(180mg,0.559mmol)在1,4-二噁烷(10mL)的脱气混合物中。将所得混合物在100℃搅拌24h。将该溶剂然后在减压下除去。通过C-18FC纯化(梯度:在水中的0-1%MeCN(含0.1%FA)得到物质,将其通过制备型HPLC(柱G,洗脱剂E)进一步纯化,得到呈浅黄色固体的标题化合物(35.0mg,25%)。^{1}H NMR:δ2.80(2H,m),3.94(2H,m),6.71(1H,m),7.83(1H,d),8.28(1H,d),10.59(1H,s),12.66(1H,br s).m/z(ES$^+$),[M+H]$^+$=256.0。

[1415] 生物学测定

[1416] 以下测定和生物学程序用于研究和测量本说明书化合物的作用。

[1417] 蛋白质制备-CBRN/DDB1复合物

[1418] CBRN:编码人DDB1的氨基酸残基1至442(Uniprot Q96SW2)的密码子优化DNA序列(用于昆虫细胞中的杆状病毒介导的表达)由美国金斯瑞公司(Genscript USA Inc)(美国新泽西州皮斯卡塔韦)合成并亚克隆到pFastBac™1中。合成的序列被设计为编码N-末端六组氨酸标签、凝血酶切割位点、AviTag™和烟草蚀刻病毒蛋白酶(TEV)切割位点,后跟CBRN序列。得到的蛋白质序列列于下方。

[1419] MHHHHHHLVPRGSGLNDIFEAQKIEWHEENLYFQGMAGEGDQQDAAHNMGNHLPLLPAESEEEDE
MEVEDQDSKEAKKPNIINFDTSLPTSHTYLGADMEEFHGRTLHDDDSCQVIPVLPQVMMILIPGQTLP
LQLFHPQEVSMVRNLIQKDRTFAVLAYSNVQEREAQFGTTAEIYAYREEQDFGIEIVKVKAIGRQRFK
VLELRTQSDGIQQAKVQILPECVLPSTMSAVQLESLNKCQIFPSKPVSREDQCSYKWWQKYQKRKFH
CANLTSWPRWLYSLYDAETLMDRIKKQLREWDENLKDDSLPSNPIDFSYRVAACLPIDDVLRIQLLKI
GSAIQRLRCELDIMNKCTSLCCKQCQETEITTKNEIFSLSLCGPMAAYVNPHGYVHETLTVYKACNLN
LIGRPSTEHSWFPGYAWTVAQCKICASHIGWKFTATKKDMSPQKFWGLTRSALLPTIPDTEDEISPDK
VILCL

[1420] DDB1:编码人DDB1的氨基酸残基1至395和706至1140(Uniprot Q16531)的密码子优化DNA序列(用于昆虫细胞中的杆状病毒介导的表达)由美国金斯瑞公司(美国新泽西州皮斯卡塔韦)合成并亚克隆到pFastBac™1中。合成的序列被设计为编码N-末端六组氨酸标签,烟草蚀刻病毒蛋白酶(TEV)切割位点,后跟DDB1序列。突变DDB1序列以用接头氨基酸残基替换内部结构域(氨基酸残基396至705),所得蛋白质序列如下所列。接头氨基酸残基加下划线并以斜体显示。

[1421] MHHHHHHVDEENLYFQGGGRMSYNYVVTAQKPTAVNGCVTGHFTSAEDLNLLIAKNTRLEIYVVT
AEGLRPVKEVGMYGKIAVMELFRPKGESKDLLFILTAKYNACILEYKQSGESIDIITRAHGNVQDRIGR
PSETGIIGIIDPECRMIGLRLYDGLFKVIPLDRDNKELKAFNIRLEELHVIDVKFLYGCQAPTICFVYQDP
QGRHVKTYEVSLREKEFNKGPWKQENVEAEASMVIAVPEPFGGAIIIGQESITYHNGDKYLAIAPPIIK
QSTIVCHNRVDPNGSRYLLGDMEGRLFMLLLEKEEQMDGTVTLKDLRVELLGETSIAECLTYLDNGV
VFVGSRLGDSQLVKLNVDSNEQGSYVVAMETFTNLGPIVDMCVVDLERQGQGQLVTCSGAFKEGSL
RIIRNGIGGNGNSGEIQKLHIRTVPLYESPRKICYQEVSQCFGVLSSRIEVQDTSGGTTALRPSASTQALS
SSVSSSKLFSSSTAPHETSFGEEVEVHNLLIIDQHTFEVLHAHQFLQNEYALSLVSCKLGKDPNTYFIVG
TAMVYPEEAEPKQGRIVVFQYSDGKLQTVAEKEVKGAVYSMVEFNGKLLASINSTVRLYEWTTEKE
LRTECNHYNNIMALYLKTKGDFILVGDLMRSVLLLAYKPMEGNFEEIARDFNPNWMSAVEILDDDNF

[1422] LGAENAFNLFVCQKDSAATTDEERQHLQEVGLFHLGEFVNVFCHGSLVMQNLGETSTPTQGSVLFGT
VNGMIGLVTSLSESWYNLLLDMQNRLNKVIKSVGKIEHSFWRSFHTERKTEPATGFIDGDLIESFLDIS
RPKMQEVVANLQYDDGSGMKREATADDLIKVVEELTRIH

[1423] CBRN和DDB1的杆状病毒生产:根据Bac-to-Bac杆状病毒表达系统手册(赛默飞世尔科技公司(ThermoFisher Scientific))生成CBRN和DDB1的重组杆粒和P2病毒。

[1424] 蛋白表达:为了产生重组CBRN/DDB1复合物,将2.5L的Sf9(草地贪夜蛾Sf21的克隆分离株)细胞以2.5×10^6个细胞/mL的细胞密度在Optimum Growth™烧瓶(汤姆森仪器公司(Thomson Instrument Company))中接种75mL CBRN P2病毒和25mL DDB1 P2病毒,并在27℃孵育48小时。通过以3000xg离心20分钟收获细胞,并重悬于5mL裂解缓冲液(50mM Tris-Cl、20mM咪唑、10%甘油、1mM TCEP、完全蛋白酶抑制剂片剂,不含EDTA(罗氏公司(Roche)))/1g细胞中,然后在-80℃冷冻。

[1425] 蛋白纯化:通过在室温下解冻细胞(重新悬浮在裂解缓冲液中)来启动蛋白纯化。解冻后,添加NaCl至终浓度为200mM,然后添加0.01μL/mL Benzonase™,并将裂解物在缓慢搅拌下孵育20分钟。冻融裂解后,将全细胞裂解物以48000g离心45分钟,所有后续纯化步骤均在冰上或冷藏室中完成。将上清液(细胞裂解物)与1mL/50mL裂解物Ni Sepharose™6Fast Flow(Cytiva)(用洗涤缓冲液(50mM Tris-Cl pH 8、20mM咪唑、500mM NaCl、10%甘油,1mM TCEP)预平衡)混合并在缓慢搅拌下孵育1小时。将混合物加载到70mL开放式重力流柱中,用10床体积的洗涤缓冲液洗涤,并用洗涤缓冲液中的300mM咪唑逐步洗脱。随后通过以1/10(BirA/CRBN)的摩尔比添加50mM Bicine pH 8.3、10mM $Mg(OAc)_2$、10mM ATP、50μM生物素和BirA酶对CRBN/DDB1进行生物素化,并在4℃在缓慢搅拌下孵育过夜。生物素化后,将CBRN/DDB1复合物在HiLoad™26/60Superdex™200柱(该柱在SEC缓冲液(50mM HEPES pH 7.5、200mM NaCl、5%甘油,1mM TCEP)中平衡)上通过尺寸排阻色谱纯化,然后在液氮中快速冷冻并在-80℃储存。

[1426] 人小脑蛋白HTRF结合测定

[1427] 为了确定测试化合物与人小脑蛋白(CRBN)-DNA损伤蛋白1(DDB1)复合物的结合亲和力,在室温下使用均相时间分辨荧光(HTRF)格式进行生化测定。使用从10mM最高浓度开始的3倍连续稀释方案,将溶解在DMSO中的化合物以40nL的体积输送到384孔测定板中。每条剂量响应曲线包括最终测定混合物中从100μM到3nM的10个化合物浓度。总体积为4μL的测定混合物由50mM Tris-HCl(pH 7.5)、100mM NaCl、0.01%Pluronic F127、1mM TCEP、500μM EDTA、0.2nM CRBN-DDB1、0.2nM铽穴状标记的链霉亲和素和2nM花青5标记的来那度胺(作为探针)组成。阳性对照(DMSO)和阴性对照(10μM泊马度胺,最终浓度)包含在同一个板

上,使用与化合物处理孔相同数量的DMSO。使用Certus Flex液体分配器将试剂分配到384孔测定微孔板中。在室温下孵育2小时后,在HTRF模式下在PHERAstar FSX读板器(BMG Labtech)上读取测定板。来自PHERAstar的原始数据直接导入Genedata Screener进行分析。所有三层都被导入:通道A(665nm)、通道B(620nm)和比率(通道10000×B/A)。将比率标准化为同一个板上的阳性和阴性对照以计算抑制百分比:I%=(I-NC)/(PC-NC),其中I是化合物处理的孔的读数,NC和PC分别是阴性对照孔和阳性对照孔的平均读数。IC_{50}值是通过将I%相比化合物浓度[I]拟合到$I\%=S_0+(S_{Inf}-S_0)/(1+((IC_{50}/[I])\hat{}n)$获得的,其中$S_0$是测试化合物在零浓度下的拟合活性水平,$S_{Inf}$是试验化合物在零无限浓度下的拟合活性水平,n是曲线的希尔系数。

[1428] 这些实例在HTRF测定中进行了测试,并观察到以下数据。下面报告的IC_{50}值是一个或多个实验的计算平均结果。对于阴性对照,泊马度胺,IC_{50}为101nm。

[1429] 示例的人小脑蛋白HTRF结合测定数据:

[1430]

实例编号	人小脑蛋白 HTRF 结合 IC_{50}（μM）	实例编号	人小脑蛋白 HTRF 结合 IC_{50}（μM）	实例编号	人小脑蛋白 HTRF 结合 IC_{50}（μM）
1	2.098	34	0.627	67	0.974
2	1.997	35	2.973	68	2.214
3	3.284	36	0.115	69	3.541
4	3.876	37	3.097	70	1.013
5	6.744	38	0.566	71	1.125
6	3.931	39	0.082	72	0.926
7	3.003	40	0.186	73	0.963
8	4.573	41	1.170	74	3.814
9	5.348	42	2.115	75	4.042
10	7.880	43	3.626	76	1.922
11	26.924	44	8.473	77	0.562
12	10.953	45	0.967	78	1.867
13	0.765	46	3.748	79	1.976
14	0.516	47	3.063	80	3.153
15	10.586	48	1.970	81	0.065
16	0.211	49	0.124	82	0.168
17	0.206	50	0.226	83	0.113
18	0.347	51	0.511	84	0.357
19	0.430	52	0.445	85	0.195
20	0.357	53	0.244	86	0.291
21	0.784	54	0.188	87	0.379
22	0.487	55	0.220	88	0.679
23	1.058	56	0.341	89	1.210
24	8.977	57	0.096	90	0.771
25	2.961	58	0.288	91	0.762
26	1.490	59	0.329	92	5.240
27	1.036	60	0.444	93	12.785
28	17.032	61	1.508	94	4.201
29	8.012	62	2.137	95	6.579
30	8.675	63	0.235	96	3.736
31	4.103	64	0.078	97	2.423
32	1.227	65	0.755	98	3.121
33	0.762	66	0.264	99	4.557

[1431]

实例编号	人小脑蛋白HTRF结合 IC_{50}（μM）	实例编号	人小脑蛋白HTRF结合 IC_{50}（μM）	实例编号	人小脑蛋白HTRF结合 IC_{50}（μM）
100	1.071	112	0.089	124	0.527
101	0.161	113	1.078	125	0.458
102	0.274	114	1.053	126	0.577
103	0.682	115	0.933	127	0.014
104	0.283	116	0.368	128	0.083
105	0.460	117	2.164	129	0.094
106	4.044	118	0.389	130	0.706
107	3.781	119	1.447	131	2.130
108	3.808	120	2.205	132	2.156
109	1.034	121	3.841	133	2.824
110	0.655	122	2.122	134	1.665
111	0.050	123	0.597	135	0.594

[1432] HiBiT降解测定：

[1433] PROTAC效力的测定是在表达标记为HiBiT标签的BRD4的HEK 293细胞中测定的。要生成这些细胞，HiBiT标签(氨基酸序列:VSGWRLFKKIS)通过CRISPR CAS9敲入插入到内源性BRD4的N末端。

[1434] 使用的DNA序列是：

[1435] 1.gRNA:TGGGATCACTAGCATGTCTGC，

[1436] 2.ssODN:TGGGATCACTAGCATGGTGAGCGGCTGGCGGCTGTTCAAGAAGATTAGCTCTGCAG

[1437] 为了测量敲入的成功，然后测试细胞的发光水平。最后从它们中生成了稳定的池。在典型实验中，将14×10^3个细胞接种到384孔板(白色平底，组织培养就绪，康宁781080)的孔中的40μL培养基(DMEM，10％FBS和2mM Gln)中。接种后，立即将稀释在DMSO溶液中的PROTAC化合物通过ECHO 555声学分配器以适当的浓度添加到孔中。DMSO用作非活性对照和标准化。在每个板中，包含一系列已知DC_{50}的化合物作为质量控制。将384孔板置于37℃和5％CO_2的培养箱中18小时。在孵育期结束时，将板从培养箱中取出，并将培养基用10μL PBS和10μL完整NanoGlo HiBiT溶液(Promega N3040，由9.7μL裂解缓冲液、0.1μL LgBiT蛋白和0.2μL纳米荧光素酶底物组成)替换。在室温下孵育15分钟后，在光度计中记录板的荧光素酶活性。在计算D_{max}时，使用dBET6(MCE® 目录号:HY-112588)进行标准化。

[1438] BRD4表面等离子体共振(SPR)测定：

[1439] 蛋白构建体：编码人BRD4的氨基酸残基42至169(Uniprot O60885)的大肠杆菌表达系统密码子优化DNA序列(用于昆虫细胞中的杆状病毒介导的表达)由美国金斯瑞公司(美国新泽西州皮斯卡塔韦)合成并亚克隆到经修饰的pET28a中。合成的序列被设计为编码N-末端六组氨酸标签，烟草蚀刻病毒蛋白酶(TEV)切割位点，后跟BRD4序列。得到的蛋白质序列列于下方：

[1440] MHHHHHHSSGVDLGTENLYFQSMNPPPPETSNPNKPKRQTNQLQYLLRVVLKTLWKHQFAWPFQQP VDAVKLNLPDYYKI IKTPMDMGTIKKRLENNYYWNAQECIQDFNTMFTNCYIYNKPGDDIVLMAEALEKLFLQKINELPTE E

[1441] 蛋白表达:将质粒转化到大肠杆菌BL21Gold(DE3)细胞(Agilent)中。6升细菌培养物在37℃的补充有100mg/l卡那霉素的TB(Terrific Broth)中生长至A_{600}约为0.6,并用0.2mM异丙基B-D-硫代吡喃半乳糖苷诱导过夜(Melford)。将收获的细胞冷冻并储存在-80℃直至纯化。

[1442] 蛋白纯化:在4℃通过解冻细胞并重新悬浮于裂解缓冲液(50mM HEPES pH 7.5、0.5M NaCl、5%甘油、30mM咪唑、1mg/ml溶菌酶、完全罗氏蛋白酶抑制剂-不含EDTA和0.01μL/mL Benzonase™)中启动蛋白纯化。解冻后,将裂解物缓慢搅拌孵育20分钟。然后通过使裂解物通过弗氏压碎器机来裂解样品。裂解后,将全细胞裂解物以48000g离心45分钟,所有后续纯化步骤均在冰上或冷藏室中完成。将8ml Ni NTA超流柱装入XK26中,并用裂解缓冲液清洗和平衡。以1ml/min的速度加载裂解物上清液,将流出液收集为一个池。加载后,用补充有40mM咪唑的裂解缓冲液将柱洗涤10CV,并收集2ml级分。执行最后的洗脱步骤,使用洗脱缓冲液(补充有500mM咪唑的裂解缓冲液)收集超过10CV的2ml级分。下一步,使用TEV蛋白酶以1mg比100mg蛋白质的比例切割his标签。同时进行蛋白质透析以去除过夜的高浓度咪唑。作为纯化的最后一步,将蛋白质加载到HiLoad™26/60SuperdexTM 200柱上,该柱在尺寸排阻缓冲液中预平衡,缓冲液包含50mM HEPES pH 7.5、200mM NaCl、5%甘油、1mM TCEP。在每个纯化步骤后运行SDS-PAGE以检查蛋白质的质量。最终质量控制包括分析尺寸排阻和完整的质谱以检查蛋白质大小。

[1443] 化学生物素化:为了使蛋白质适合SPR,决定对蛋白质进行化学生物素化。然后将蛋白质与2mM EZ-Link NHS-PEG4-生物素(75μl)在冰上孵育。为了减少蛋白质的化学过度标记,孵育时间设定为2小时。为了去除过量的NHS-PEG4-生物素,将反应混合物针对尺寸排阻缓冲液(50mM HEPES pH 7.5、200mM NaCl、5%甘油、1mM TCEP)透析过夜。将蛋白质等分并在液氮中快速冷冻并储存在-80℃。

[1444] 表面等离子共振:生物素化的BRD4蛋白用于表面等离子共振(SPR)实验。在运行每个实验之前,运行Desorb方法并将一系列S链霉亲和素Biacore芯片(#BR100531,Cytiva)对接到T200Biacore仪器(Cytiva)上并用由20mM Tris(pH 7.5)、150mM NaCl、50mM EDTA(乙二胺四乙酸)、1mM TCEP(三(2羧基乙基)膦)、0.05%(V/v)Tween-20(聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单月桂酸酯)和0.3%(V/v)DMSO(二甲亚砜)组成的缓冲液引发三次。所有固定和结合实验均平衡至25℃。BRD4蛋白以150至250RU的密度固定。未结合的链霉亲和素位点用50μM氨基PEG生物素(#21346,赛默飞世尔公司(ThermoFisher))封闭。在384孔聚丙烯微孔板(#781201,Greiner)中的测定缓冲液中制备化合物,并注意确保最终浓度为0.3%(V/v)DMSO。使用“高性能”循环类型在3nM至30mM的浓度下测试化合物以生成结合传感器,并在样品之间使用50%DMSO洗涤。所有数据被双重引用,溶剂(DMSO)被校正,并通过全局拟合到1:1结合模型或使用Biacore T200评估软件(Cytiva)拟合到稳态结合模型来确定亲和力。

[1445] PROTAC实例的BRD4降解和亲和力(SPR)数据:

[1446]

实例编号	DC50（μM）	D_{max}（%）	BRD4 亲和力 K_d（μM）
127	0.198	97.2	0.013
128	1.14	73.1	0.019
129	0.970	111	0.030

[1447] 内源性SALL4降解测定：

[1448] 使用SDS-PAGE测定，神经母细胞瘤细胞系Kelly用于监测内源性SALL4蛋白的降解。Kelly细胞在补充有10％胎牛血清的RPMI 1640培养基中生长。细胞每4天以1/10的比例分裂。少于10次传代的细胞被用于实验。

[1449] 对于实验，将细胞以每孔500,000个细胞接种在12孔板中，最终体积为1mL培养基。第二天，细胞以10μM的剂量加入不同的化合物。处理20小时后，细胞在RIPA缓冲液加蛋白酶混合物抑制剂(100μL/孔)中在冰上裂解20分钟。收集裂解物并以10000g离心5分钟。收集上清液并与含有样品还原剂(25μL)的样品缓冲液4X混合，然后在85℃煮沸5分钟。裂解物储存在-20℃。

[1450] 对于SDS-PAGE分析，将样品加载到预制凝胶(4-12％)上，在冰上以150V恒定运行，并使用来自快速转移iBlot2设备(赛默飞世尔公司)的P0程序转移到膜中。然后将膜在LI-COR封闭溶液(Intercept)中孵育30分钟，然后在4℃与一抗孵育过夜。然后将膜用TBS-tween 0.1％洗涤至少30分钟并与用于LI-COR检测的二抗一起孵育(以1/10000稀释1小时)。在PBS-Tween 0.1％中洗涤几次后，通过Li-COR Odyssey CLx成像系统分析膜以检测蛋白质水平。GAPDH用作上样对照。

[1451] 试剂清单

[1452]

试剂	来源	目录号
Kelly 细胞	西格玛-奥德里奇公司（Sigma-Aldrich）	92110411
含谷氨酰胺的 RPMI 1640	赛默飞世尔公司	11875093
RIPA 裂解和提取缓冲液	赛默飞世尔公司	89900
Halt™蛋白酶抑制剂混合物（100X）	赛默飞世尔公司	78430
NuPAGE™ LDS 样品缓冲液(4X)	赛默飞世尔公司	NP0007
NuPAGE™样品还原剂（10X）	赛默飞世尔公司	NP0004
NuPAGE™ 4-12% Bis-Tris 蛋白质凝胶，1.5 mm，15 孔	赛默飞世尔公司	NP0336BOX
iBlot™ 2 转移堆叠，硝酸纤维素，常规尺寸	赛默飞世尔公司	IB23001
Intercept™ 封闭缓冲液	LI-COR	927-60001
SALL4 抗体	蛋白科技公司（Proteintech）	24500-1-AP
GAPDH 抗体	蛋白科技公司（Proteintech）	60004-1-Ig
IRDye™ 800CW 驴抗兔 IgG 二抗	LI-COR	926-32213
IRDye™ 800CW 驴抗鼠 IgG 二抗	LI-COR	926-32212

[1453] SALL4降解数据实例：

[1454] 处理20小时后，10μM的沙利度胺诱导SALL4降解至未检测到的水平，而对于实例33、55和59的化合物，未观察到/有意义的SALL4降解。

[1455] 内源性Ikaros1(IKZF1)降解测定：

[1456] 使用SDS-PAGE测定，白血病细胞系NB4用于监测内源性IKZF1蛋白的降解。NB4细胞在补充有10％胎牛血清的RPMI 1640培养基中生长。细胞每3天以1/10的比例分裂。少于10次传代的细胞被用于实验。对于实验，将细胞以每孔1,000,000个细胞接种在12孔板中，最终体积为1mL培养基。第二天，细胞以1μM和10μM的剂量加入不同的化合物。处理20小时后，细胞在RIPA缓冲液加蛋白酶混合物抑制剂(100μL/孔)中在冰上裂解20分钟。收集裂解物并以10000g离心5分钟。收集上清液并与含有样品还原剂(25μL)的样品缓冲液4X混合，然后在85℃煮沸5分钟。裂解物储存在-20℃。对于SDS-PAGE分析，将样品加载到预制凝胶(4-12％)上，在冰上以150V恒定运行，并使用来自快速转移iBlot2设备(赛默飞世尔公司)的P0程序

转移到膜中。然后将膜在LI-COR封闭溶液(Intercept)中孵育30分钟,然后在4℃与一抗孵育过夜。然后将膜用TBS-tween 0.1%洗涤至少30分钟并与用于LI-COR检测的二抗一起孵育(以1/10000稀释1小时)。在PBS-Tween 0.1%中洗涤几次后,通过Li-COR Odyssey CLx成像系统分析膜以检测蛋白质水平。GAPDH用作上样对照。

[1457] 试剂清单

[1458]

试剂	来源	目录号
NB4 细胞	DSMZ	ACC-207
含谷氨酰胺的 RPMI 1640	赛默飞世尔公司	11875093
RIPA 裂解和提取缓冲液	赛默飞世尔公司	89900
Halt™蛋白酶抑制剂混合物(100X)	赛默飞世尔公司	78430
NuPAGE™ LDS 样品缓冲液 (4X)	赛默飞世尔公司	NP0007
NuPAGE™样品还原剂 (10X)	赛默飞世尔公司	NP0004
NuPAGE™ 4-12% Bis-Tris 蛋白质凝胶, 1.5 mm, 15 孔	赛默飞世尔公司	NP0336BOX
iBlot™ 2 转移堆叠, 硝酸纤维素, 常规尺寸	赛默飞世尔公司	IB23001

[1459]

Intercept™封闭缓冲液	LI-COR	927-60001
IKZF1 抗体	细胞信号传导公司 (Cell Signaling)	14859
GAPDH 抗体	蛋白科技公司 (Proteintech)	60004-1-Ig
IRDye™ 800CW 驴抗兔 IgG 二抗	LI-COR	926-32213
IRDye™ 800CW 驴抗鼠 IgG 二抗	LI-COR	926-32212

[1460] IKZF1降解数据实例:

[1461] 处理20小时后,1μM和10μM的来那度胺诱导IKZF1降解至未检测到的水平,而对于实例17、33、39、40和55的化合物,在1μM和10μM时,没有观察到/有意义的IKZF1降解。

序列表

<110> 阿斯利康公司（AstraZeneca AB）

<120> 化合物以及它们在治疗癌症中的用途

<130> 201074-WO-PCT

<150> 63/085,384
<151> 2020-09-30

<160> 6

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1
<211> 477
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CBRN

<400> 1

[0001]

```
Met His His His His His His Leu Val Pro Arg Gly Ser Gly Leu Asn
1               5                  10                  15

Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Glu Asn Leu Tyr
            20                  25                  30

Phe Gln Gly Met Ala Gly Glu Gly Asp Gln Gln Asp Ala Ala His Asn
        35                  40                  45

Met Gly Asn His Leu Pro Leu Leu Pro Ala Glu Ser Glu Glu Glu Asp
    50                  55                  60

Glu Met Glu Val Glu Asp Gln Asp Ser Lys Glu Ala Lys Lys Pro Asn
65                  70                  75                  80

Ile Ile Asn Phe Asp Thr Ser Leu Pro Thr Ser His Thr Tyr Leu Gly
                85                  90                  95

Ala Asp Met Glu Glu Phe His Gly Arg Thr Leu His Asp Asp Asp Ser
            100                 105                 110

Cys Gln Val Ile Pro Val Leu Pro Gln Val Met Met Ile Leu Ile Pro
        115                 120                 125
```

Gly Gln Thr Leu Pro Leu Gln Leu Phe His Pro Gln Glu Val Ser Met
130 135 140

Val Arg Asn Leu Ile Gln Lys Asp Arg Thr Phe Ala Val Leu Ala Tyr
145 150 155 160

Ser Asn Val Gln Glu Arg Glu Ala Gln Phe Gly Thr Thr Ala Glu Ile
165 170 175

Tyr Ala Tyr Arg Glu Glu Gln Asp Phe Gly Ile Glu Ile Val Lys Val
180 185 190

Lys Ala Ile Gly Arg Gln Arg Phe Lys Val Leu Glu Leu Arg Thr Gln
195 200 205

Ser Asp Gly Ile Gln Gln Ala Lys Val Gln Ile Leu Pro Glu Cys Val
210 215 220

Leu Pro Ser Thr Met Ser Ala Val Gln Leu Glu Ser Leu Asn Lys Cys
225 230 235 240

[0002]

Gln Ile Phe Pro Ser Lys Pro Val Ser Arg Glu Asp Gln Cys Ser Tyr
245 250 255

Lys Trp Trp Gln Lys Tyr Gln Lys Arg Lys Phe His Cys Ala Asn Leu
260 265 270

Thr Ser Trp Pro Arg Trp Leu Tyr Ser Leu Tyr Asp Ala Glu Thr Leu
275 280 285

Met Asp Arg Ile Lys Lys Gln Leu Arg Glu Trp Asp Glu Asn Leu Lys
290 295 300

Asp Asp Ser Leu Pro Ser Asn Pro Ile Asp Phe Ser Tyr Arg Val Ala
305 310 315 320

Ala Cys Leu Pro Ile Asp Asp Val Leu Arg Ile Gln Leu Leu Lys Ile
325 330 335

Gly Ser Ala Ile Gln Arg Leu Arg Cys Glu Leu Asp Ile Met Asn Lys
340 345 350

```
Cys Thr Ser Leu Cys Cys Lys Gln Cys Gln Glu Thr Glu Ile Thr Thr
        355                 360                 365

Lys Asn Glu Ile Phe Ser Leu Ser Leu Cys Gly Pro Met Ala Ala Tyr
    370                 375                 380

Val Asn Pro His Gly Tyr Val His Glu Thr Leu Thr Val Tyr Lys Ala
385                 390                 395                 400

Cys Asn Leu Asn Leu Ile Gly Arg Pro Ser Thr Glu His Ser Trp Phe
                405                 410                 415

Pro Gly Tyr Ala Trp Thr Val Ala Gln Cys Lys Ile Cys Ala Ser His
            420                 425                 430

Ile Gly Trp Lys Phe Thr Ala Thr Lys Lys Asp Met Ser Pro Gln Lys
        435                 440                 445

Phe Trp Gly Leu Thr Arg Ser Ala Leu Leu Pro Thr Ile Pro Asp Thr
    450                 455                 460
```

[0003]

```
Glu Asp Glu Ile Ser Pro Asp Lys Val Ile Leu Cys Leu
465                 470                 475
```

<210> 2
<211> 856
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> DDB1

<400> 2

```
Met His His His His His His Val Asp Glu Glu Asn Leu Tyr Phe Gln
1               5                   10                  15

Gly Gly Gly Arg Met Ser Tyr Asn Tyr Val Val Thr Ala Gln Lys Pro
            20                  25                  30

Thr Ala Val Asn Gly Cys Val Thr Gly His Phe Thr Ser Ala Glu Asp
        35                  40                  45

Leu Asn Leu Leu Ile Ala Lys Asn Thr Arg Leu Glu Ile Tyr Val Val
```

50 55 60

Thr Ala Glu Gly Leu Arg Pro Val Lys Glu Val Gly Met Tyr Gly Lys
65 70 75 80

Ile Ala Val Met Glu Leu Phe Arg Pro Lys Gly Glu Ser Lys Asp Leu
85 90 95

Leu Phe Ile Leu Thr Ala Lys Tyr Asn Ala Cys Ile Leu Glu Tyr Lys
100 105 110

Gln Ser Gly Glu Ser Ile Asp Ile Ile Thr Arg Ala His Gly Asn Val
115 120 125

Gln Asp Arg Ile Gly Arg Pro Ser Glu Thr Gly Ile Ile Gly Ile Ile
130 135 140

Asp Pro Glu Cys Arg Met Ile Gly Leu Arg Leu Tyr Asp Gly Leu Phe
145 150 155 160

[0004] Lys Val Ile Pro Leu Asp Arg Asp Asn Lys Glu Leu Lys Ala Phe Asn
165 170 175

Ile Arg Leu Glu Glu Leu His Val Ile Asp Val Lys Phe Leu Tyr Gly
180 185 190

Cys Gln Ala Pro Thr Ile Cys Phe Val Tyr Gln Asp Pro Gln Gly Arg
195 200 205

His Val Lys Thr Tyr Glu Val Ser Leu Arg Glu Lys Glu Phe Asn Lys
210 215 220

Gly Pro Trp Lys Gln Glu Asn Val Glu Ala Glu Ala Ser Met Val Ile
225 230 235 240

Ala Val Pro Glu Pro Phe Gly Gly Ala Ile Ile Ile Gly Gln Glu Ser
245 250 255

Ile Thr Tyr His Asn Gly Asp Lys Tyr Leu Ala Ile Ala Pro Pro Ile
260 265 270

Ile Lys Gln Ser Thr Ile Val Cys His Asn Arg Val Asp Pro Asn Gly

275 280 285

Ser Arg Tyr Leu Leu Gly Asp Met Glu Gly Arg Leu Phe Met Leu Leu
290 295 300

Leu Glu Lys Glu Glu Gln Met Asp Gly Thr Val Thr Leu Lys Asp Leu
305 310 315 320

Arg Val Glu Leu Leu Gly Glu Thr Ser Ile Ala Glu Cys Leu Thr Tyr
325 330 335

Leu Asp Asn Gly Val Val Phe Val Gly Ser Arg Leu Gly Asp Ser Gln
340 345 350

Leu Val Lys Leu Asn Val Asp Ser Asn Glu Gln Gly Ser Tyr Val Val
355 360 365

Ala Met Glu Thr Phe Thr Asn Leu Gly Pro Ile Val Asp Met Cys Val
370 375 380

[0005] Val Asp Leu Glu Arg Gln Gly Gln Gly Gln Leu Val Thr Cys Ser Gly
385 390 395 400

Ala Phe Lys Glu Gly Ser Leu Arg Ile Ile Arg Asn Gly Ile Gly Gly
405 410 415

Asn Gly Asn Ser Gly Glu Ile Gln Lys Leu His Ile Arg Thr Val Pro
420 425 430

Leu Tyr Glu Ser Pro Arg Lys Ile Cys Tyr Gln Glu Val Ser Gln Cys
435 440 445

Phe Gly Val Leu Ser Ser Arg Ile Glu Val Gln Asp Thr Ser Gly Gly
450 455 460

Thr Thr Ala Leu Arg Pro Ser Ala Ser Thr Gln Ala Leu Ser Ser Ser
465 470 475 480

Val Ser Ser Ser Lys Leu Phe Ser Ser Ser Thr Ala Pro His Glu Thr
485 490 495

Ser Phe Gly Glu Glu Val Glu Val His Asn Leu Leu Ile Ile Asp Gln

500 505 510

His Thr Phe Glu Val Leu His Ala His Gln Phe Leu Gln Asn Glu Tyr
515 520 525

Ala Leu Ser Leu Val Ser Cys Lys Leu Gly Lys Asp Pro Asn Thr Tyr
530 535 540

Phe Ile Val Gly Thr Ala Met Val Tyr Pro Glu Glu Ala Glu Pro Lys
545 550 555 560

Gln Gly Arg Ile Val Val Phe Gln Tyr Ser Asp Gly Lys Leu Gln Thr
565 570 575

Val Ala Glu Lys Glu Val Lys Gly Ala Val Tyr Ser Met Val Glu Phe
580 585 590

Asn Gly Lys Leu Leu Ala Ser Ile Asn Ser Thr Val Arg Leu Tyr Glu
595 600 605

[0006] Trp Thr Thr Glu Lys Glu Leu Arg Thr Glu Cys Asn His Tyr Asn Asn
610 615 620

Ile Met Ala Leu Tyr Leu Lys Thr Lys Gly Asp Phe Ile Leu Val Gly
625 630 635 640

Asp Leu Met Arg Ser Val Leu Leu Leu Ala Tyr Lys Pro Met Glu Gly
645 650 655

Asn Phe Glu Glu Ile Ala Arg Asp Phe Asn Pro Asn Trp Met Ser Ala
660 665 670

Val Glu Ile Leu Asp Asp Asp Asn Phe Leu Gly Ala Glu Asn Ala Phe
675 680 685

Asn Leu Phe Val Cys Gln Lys Asp Ser Ala Ala Thr Thr Asp Glu Glu
690 695 700

Arg Gln His Leu Gln Glu Val Gly Leu Phe His Leu Gly Glu Phe Val
705 710 715 720

Asn Val Phe Cys His Gly Ser Leu Val Met Gln Asn Leu Gly Glu Thr

725 730 735

Ser Thr Pro Thr Gln Gly Ser Val Leu Phe Gly Thr Val Asn Gly Met
740 745 750

Ile Gly Leu Val Thr Ser Leu Ser Glu Ser Trp Tyr Asn Leu Leu Leu
755 760 765

Asp Met Gln Asn Arg Leu Asn Lys Val Ile Lys Ser Val Gly Lys Ile
770 775 780

Glu His Ser Phe Trp Arg Ser Phe His Thr Glu Arg Lys Thr Glu Pro
785 790 795 800

Ala Thr Gly Phe Ile Asp Gly Asp Leu Ile Glu Ser Phe Leu Asp Ile
805 810 815

Ser Arg Pro Lys Met Gln Glu Val Val Ala Asn Leu Gln Tyr Asp Asp
820 825 830

[0007] Gly Ser Gly Met Lys Arg Glu Ala Thr Ala Asp Asp Leu Ile Lys Val
835 840 845

Val Glu Glu Leu Thr Arg Ile His
850 855

<210> 3
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HiBiT 标签

<400> 3

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser
1 5 10

<210> 4
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> gRNA

<400> 4
tgggatcact agcatgtctg c 21

<210> 5
<211> 56
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ssODN

<400> 5
tgggatcact agcatggtga gcggctggcg gctgttcaag aagattagct ctgcag 56

<210> 6
<211> 148
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BRD4

<400> 6

[0008]

```
Met His His His His His His Ser Ser Gly Val Asp Leu Gly Thr Glu
1               5                   10                  15

Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Met Asn Pro Pro Pro Pro Glu Thr Ser Asn
            20                  25                  30

Pro Asn Lys Pro Lys Arg Gln Thr Asn Gln Leu Gln Tyr Leu Leu Arg
        35                  40                  45

Val Val Leu Lys Thr Leu Trp Lys His Gln Phe Ala Trp Pro Phe Gln
    50                  55                  60

Gln Pro Val Asp Ala Val Lys Leu Asn Leu Pro Asp Tyr Tyr Lys Ile
65                  70                  75                  80

Ile Lys Thr Pro Met Asp Met Gly Thr Ile Lys Lys Arg Leu Glu Asn
                85                  90                  95

Asn Tyr Tyr Trp Asn Ala Gln Glu Cys Ile Gln Asp Phe Asn Thr Met
            100                 105                 110

Phe Thr Asn Cys Tyr Ile Tyr Asn Lys Pro Gly Asp Asp Ile Val Leu
```

115 120 125

[0009]

Met Ala Glu Ala Leu Glu Lys Leu Phe Leu Gln Lys Ile Asn Glu Leu
130 135 140

Pro Thr Glu Glu
145