



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114948963 B

(45) 授权公告日 2025.05.27

(21) 申请号 202210512050.2

J·M·香农 J·P·沃茨

(22) 申请日 2016.10.20

(74) 专利代理机构 广州嘉权专利商标事务所有

(65) 同一申请的已公布的文献号

限公司 44205

申请公布号 CN 114948963 A

专利代理师 黄琳娟

(43) 申请公布日 2022.08.30

(51) Int.Cl.

(30) 优先权数据

A61K 31/506 (2006.01)

1518676.0 2015.10.21 GB

A61K 31/5377 (2006.01)

1611351.6 2016.06.30 GB

A61K 45/06 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61P 35/00 (2006.01)

201680061146.4 2016.10.20

A61P 35/02 (2006.01)

(73) 专利权人 大冢制药株式会社

C07D 401/14 (2006.01)

地址 日本东京

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 209/46 (2006.01)

C07F 5/02 (2006.01)

(72) 发明人 V·贝尔迪尼 I·M·巴克

(56) 对比文件

J·E·H·戴

CN 102083800 A, 2011.06.01

C·M·格里菲思-琼斯

WO 2015108861 A1, 2015.07.23

T·D·海曼 S·霍华德

审查员 张伟

C·W·默里 D·诺顿 M·奥赖利

A·J·伍尔福德 M·L·库克

D·库赞 S·T·奥尼恩斯

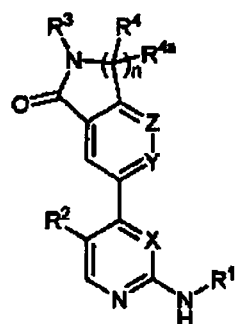
权利要求书9页 说明书717页

(54) 发明名称

蛋白激酶抑制剂苯并内酰胺化合物

(57) 摘要

本发明提供一种式 (0) 化合物:

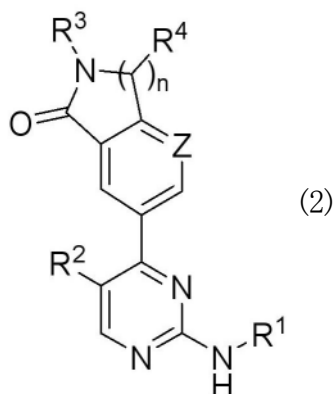


(0)

或其药学上可接受

的盐、N-氧化物或其互变异构体。所述化合物是 ERK1/2 激酶的抑制剂, 将用于治疗 ERK1/2-介导的疾病。因此, 所述化合物用于治疗, 尤其是用于治疗癌症。

1. 具有式(2)的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体在制备治疗黑色素瘤的药物中的用途:



其中:

n 是1或2;

Z 选自C- R^2 和N;

R^2 选自氢;卤素;甲氧基;和 C_{1-3} 烷基,所述 C_{1-3} 烷基任选被羟基或甲氧基取代; R^1 选自:

- $(Alk^1)_t - Cyc^1$;其中 t 是0或1; Alk^1 是 C_{1-4} 直链或支链亚烷基,任选被1个或2个羟基取代;和

- C_{1-6} 非环状烃基,其未被取代或被1、2或3个取代基 R^5 取代, R^5 选自羟基、氧、氟和氰基;其中所述烃基的1或2个碳原子但并非所有碳原子可以被O或N取代;

Cyc^1 是环状基团,选自(a) 含0、1、2或3个选自O、N、S和S(O)₂的杂原子环成员的3元至9元非芳族单环和双环碳环及杂环基团;(b) 含1、2或3个杂原子环成员的5元至6元单环杂芳基,其中1个杂原子环成员是N,其它杂原子环成员如果存在的话选自O、N和S;和(c) 3元至7元单环碳环基团;其中环状基团(a)、(b)和(c)中的每一个是未取代或被1、2或3个取代基 R^6 取代的基团, R^6 选自羟基、氧、氟、氨基、NH(Hyd¹)、N(Hyd¹)₂、O-Hyd¹、-C(=O)-Hyd¹、-C(=O)-O-Hyd¹和Hyd¹;其中Hyd¹是 C_{1-4} 非芳烃基团,任选被一个或多个选自氟、羟基和甲氧基的取代基取代; R^2 选自氢、卤素;和 C_{1-3} 烃基,所述 C_{1-3} 烃基任选被一个或多个氟原子取代;

R^3 是氢或 L^1-R^7 基团;

R^4 选自氢;甲氧基;和 C_{1-3} 烷基,所述 C_{1-3} 烷基任选被羟基、氨基、单-或二 C_{1-2} 烷氨基、环氨基或甲氧基取代;其中环氨基是饱和4-7元杂环基团,包含环成员氮和任选自O、N和S的第二杂原子环成员,其中所述环氨基通过其环成员氮与 C_{1-3} 烷基连接,以及其中所述环氨基任选被1个或2个甲基取代;条件是不超过1个 R^4 不是氢或甲基;

L^1 选自一键、 Alk^2 、 Alk^2-O 和 $Alk^2-C(=O)$,其中 Alk^2 是 C_{1-4} 直链或支链亚烷基,任选被一个或多个选自羟基、甲氧基、氨基、甲氨基、二甲基氨基和氟的取代基取代;

R^7 选自:

·氢;

·CO₂H;

·NR⁸R⁹;

·具有3个至12个环成员的碳环或杂环基团,其中0、1、2或3个环成员是选自O、N、S和S的氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R^{10} 取代;及

·非环状 C_{1-8} 烃基,任选被1个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、氧、卤素、氰基、羧基、氨基、单-或二- C_{1-4} 烷氨基和具有3个至12个环成员的碳环和杂环基团,其中0、1、2或3个环成员是选自O、N、S和S氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;其中非环状 C_{1-8} 烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以任选被O、S、SO、 SO_2 或 NR^{11} 取代;

R^8 选自氢和 C_{1-4} 烃基,所述 C_{1-4} 烃基任选被1-2个取代基取代,所述取代基选自羟基、氨基、单- C_{1-4} 烷氨基、二- C_{1-4} 烷氨基和包含1-2个选自O和N的杂原子环成员的4-7元饱和杂环,其中单- C_{1-4} 烷氨基、二- C_{1-4} 烷氨基和4-7元饱和杂环任选被1-2个羟基或 C_{1-3} 烷基取代基取代;

R^9 选自:

·氢;

·具有3至12个环成员的碳环或杂环基团,其中0、1、2或3个环成员是选自O、N、S和S的氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;和

·非环状 C_{1-8} 烃基,任选被1个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、氧、卤素、氰基、羧基、氨基、单-或二- C_{1-4} 烷氨基;和具有3至12个环成员的碳环和杂环基团,其中0、1、2或3个环成员是选自O、N、S和S的氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;其中非环状 C_{1-8} 烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以任选被O、S、SO、 SO_2 或 NR^{11} 取代;

或 NR^8R^9 形成具有4个至12个环成员的杂环基团;其中,除 NR^8R^9 的氮原子之外,该杂环基团任选另外包含1或2个选自O、N、S和S的氧化形式的杂原子环成员;以及其中该杂环基团任选被一个或多个取代基 R^{10} 取代;

R^{10} 选自:

·卤素;羟基;氧;氰基;

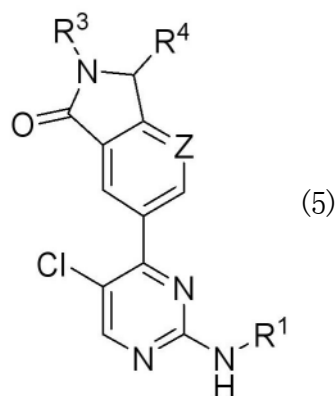
· OR^{12} ,其中 R^{12} 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基,每一个任选被卤素取代;

·非环状 C_{1-8} 烃基,任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、氧、卤素、氰基、羧基、氨基、单-或二- C_{1-4} 烷氨基,和具有3个至7个环成员的碳环和杂环基团,其中0、1、2、3或4个环成员是选自N、O和S的杂原子环成员,其中所述碳环和杂环基团任选被一个或多个取代基 R^{13} 取代, R^{13} 选自羟基、卤素、氰基、氨基、 $-NH(Hyd^1)$ 、 $-N(Hyd^1)_2$ 和 $-(O)_v-Hyd^1$,其中v是0或1;其中非环状 C_{1-8} 烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以任选被O、S、SO、 SO_2 或 NR^{11} 取代;及

·具有3个至7个环成员的碳环和杂环基团,其中0、1、2、3或4个环成员是选自N、O和S的杂原子环成员,其中所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R^{13} 取代;及

R^{11} 选自氢和 C_{1-4} 烃基。

2. 根据权利要求1所述的化合物的用途,其中所述化合物是具有式(5)的化合物:



或其药学上可接受的盐或互变异构体。

3. 根据权利要求1所述的化合物的用途,其中所述化合物是(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺或其药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求1所述的化合物的用途,其中所述化合物是(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺。

5. 一种药物组合物,其为单位剂量形式,包含1% (w/w) 至95% 的活性成分和99% (w/w) 至5% (w/w) 的药学上可接受的赋形剂或赋形剂组合,其中所述活性成分包含选自以下的化合物:

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺;

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基]丙酰胺;

(R)-2-(6-(5-氯-2-((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基)丙酰胺;

(R)-2-(6-(5-氯-2-((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(6-(二甲氨基)吡啶-2-基)-2-羟乙基)丙酰胺;

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺;和

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]丙酰胺;

及其药学上可接受的盐或互变异构体。

6. 根据权利要求5所述的药物组合物,其中所述单位剂量形式包含20% (w/w) 至90%的活性成分和80% (w/w) 至10% (w/w) 的药学上可接受的赋形剂或赋形剂组合。

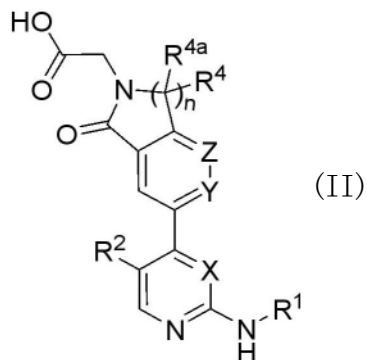
7. 根据权利要求5或6所述的药物组合物,其中所述活性成分是(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺或其药学上可接受的盐。

8. 根据权利要求5所述的药物组合物,其中所述单位剂量形式包含20% (w/w) 至90%的活性成分和80% (w/w) 至10% (w/w) 的药学上可接受的赋形剂或赋形剂组合。

9. 根据权利要求8所述的药物组合物, 其中所述活性成分是 (2R) -2- (6- {5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺。

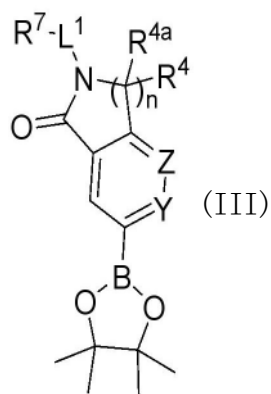
10. 制备根据权利要求1定义的式(2)化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体的方法, 所述方法包括:

(a) (i) 将式(II)化合物:

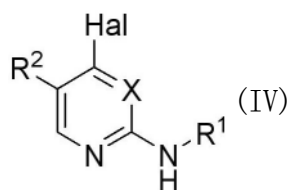


在酰胺形成条件下, 与式 HNR^8R^9 化合物反应; 或

(ii) 将式(III)化合物:

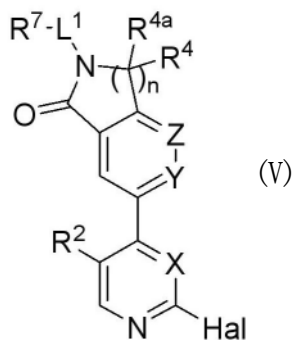


在钯催化剂存在下, 与式(IV)化合物反应:



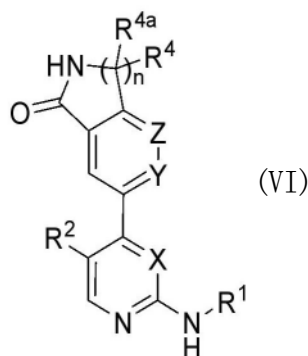
其中Hal是合适的离去基团, 或

(iii) 使式(V)化合物, 其中Hal是合适的离去基团:



与式 R^1NH_2 化合物反应；或

(iv) 使式(VI)化合物,其中 R^{4a} 是氢,X 是 N,Y 是 CH:



与式 R^7L^1-J 化合物反应,其中J是合适的离去基团;与/或

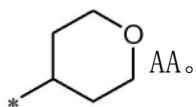
(b) 将式(2)化合物的保护衍生物去保护;与/或

(c) 将式(2)化合物或其保护衍生物互变为式(2)的其它化合物或其保护衍生物;及

(d) 任选形成式(2)化合物的药学上可接受的盐;

其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 L^1 、n和Z如权利要求1中所定义,并且其中 R^{4a} 是氢,X 是 N,Y 是 CH。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中R1是AA基团:



12. 根据权利要求10所述的方法,其中 R^2 是氯。

13. 根据权利要求10所述的方法,其中Z是C- R^z ,其中 R^z 是氢。

14. 根据权利要求10所述的方法,其中 R^4 是氢。

15. 根据权利要求10所述的方法,其中 R^3 是 L^1-R^7 ,其中 L^1 是 Alk^2 或 $Alk^2-C(=O)$ 。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中 Alk^2 是 $CH(CH_3)$ 。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中 R^7 是非环状 C_1-8 烷基,任选被1个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、氧、卤素、氰基、羧基、氨基、单-或二- C_1-4 烷基氨基和具有3至12个环成员的碳环和杂环基团,其中所述碳环和杂环基团的0、1、2或3个环成员是选自O、N、S和S的氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;其中非环状 C_1-8 烷基的1个或2个但并非全部碳原子可以任选被O、S、SO、SO₂或NR¹¹取代。

18. 根据权利要求10所述的方法,其中方法(a) (i) 包括使式(II)化合物与式 HNR^8R^9 化合物在酰胺偶联剂存在下反应,所述酰胺偶联剂选自HATU、TBTU、HBTU和1-丙烷磷酸酐。

19. 根据权利要求10所述的方法, 其中方法 (a) (ii) 包括在钯催化剂和碱的存在下, 在溶剂中, 使式 (III) 化合物与式 (IV) 化合物反应。

20. 根据权利要求10所述的方法, 其中:

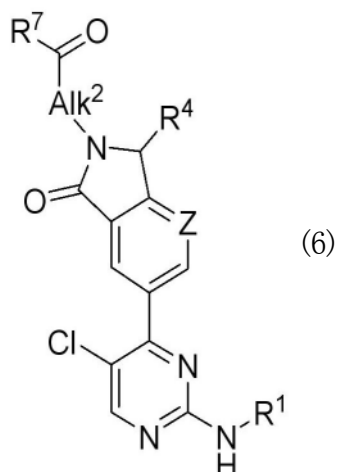
- 在式 (IV) 中, Hal 是卤化物; 和
- 在式 (V) 中, Hal 是卤化物。

21. 根据权利要求20所述的方法, 其中:

- 在式 (IV) 中, Hal 是氯; 和
- 在式 (V) 中, Hal 是氯。

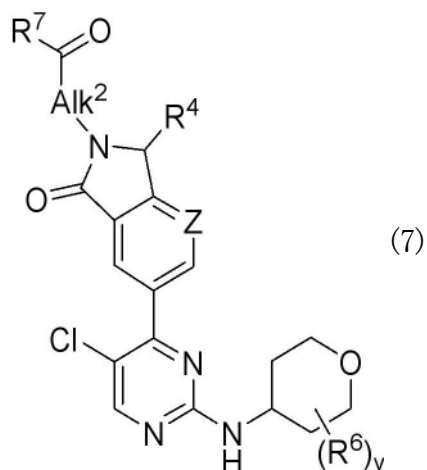
22. 根据权利要求10所述的方法, 用于制备选自以下的化合物:

(a) 式 (6) 化合物:



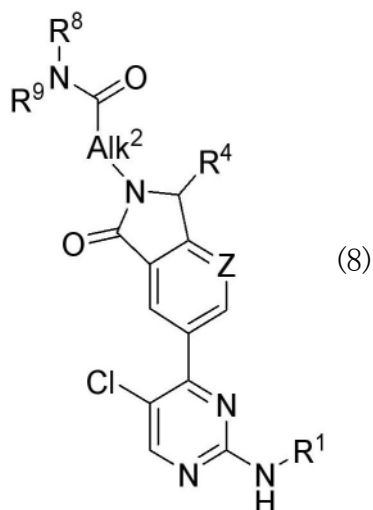
或其药学上可接受的盐或其互变异构体;

(b) 式 (7) 化合物:



或其药学上可接受的盐或其互变异构体, 其中v是0、1、2或3; 和

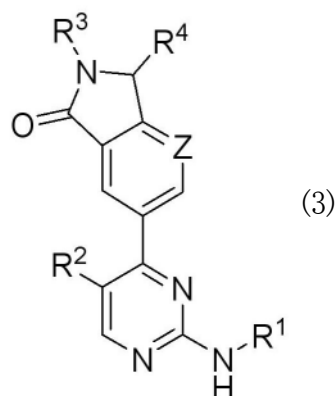
(c) 式 (8) 化合物:



或其药学上可接受的盐或其互变异构体。

23. 根据权利要求22所述的方法, 其中所述方法包括方法 (a) (ii), 其包括在钯催化剂和碱的存在下, 在溶剂中, 使式 (III) 化合物与式 (IV) 化合物反应。

24. 根据权利要求10所述的方法, 其用于制备化合物, 其中n为1, 所述化合物具有式 (3):



或其药学上可接受的盐或其互变异构体。

25. 根据权利要求10所述的方法, 用于制备选自以下的化合物:

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺;

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基]丙酰胺;

(R)-2-(6-(5-氯-2-((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基)丙酰胺;

(R)-2-(6-(5-氯-2-((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(6-(二甲氨基)吡啶-2-基)-2-羟乙基)丙酰胺;

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺; 和

(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]丙酰胺;

及其药学上可接受的盐。

26. 根据权利要求25所述的方法, 用于制备 (2R) -2- (6- {5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基} -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基) -N-[(1S) -1- (3-氟-5-甲氧苯基) -2-羟乙基]丙酰胺或其药学上可接受的盐。

27. 根据权利要求25所述的方法, 用于制备 (2R) -2- (6- {5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基} -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基) -N-[(1S) -2-羟基-1- (2-甲氧基吡啶-4-基) 乙基]丙酰胺或其药学上可接受的盐。

28. 根据权利要求25所述的方法, 用于制备 (R) -2- (6- (5-氯-2-((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) -N-((S) -1- (3-氟-5-甲氧苯基) -2-羟乙基) 丙酰胺或其药学上可接受的盐。

29. 根据权利要求25所述的方法, 用于制备 (R) -2- (6- (5-氯-2-((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) -N-((S) -1- (6- (二甲氨基) 吡啶-2-基) -2-羟乙基) 丙酰胺或其药学上可接受的盐。

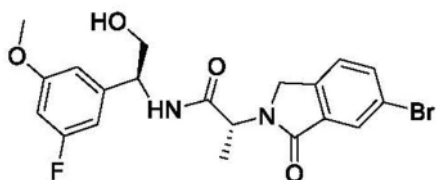
30. 根据权利要求25所述的方法, 用于制备 (2R) -2- (6- {5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基} -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基) -N-[(1S) -2-羟基-1- [6- (4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-2-基] 乙基]丙酰胺或其药学上可接受的盐。

31. 根据权利要求25所述的方法, 用于制备 (2R) -2- (6- {5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基} -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基) -N-[(1R) -1- [3-氟-5- (4-甲基哌嗪-1-基) 苯基] 乙基]丙酰胺或其药学上可接受的盐。

32. 根据权利要求25所述的方法, 用于制备 (2R) -2- (6- {5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基} -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基) -N-[(1S) -1- (3-氟-5-甲氧苯基) -2-羟乙基]丙酰胺。

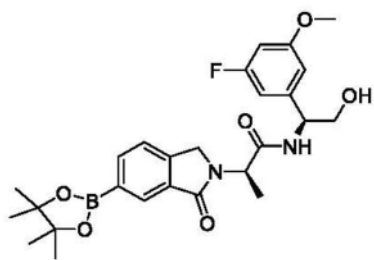
33. 一种化合物, 选自:

(i)



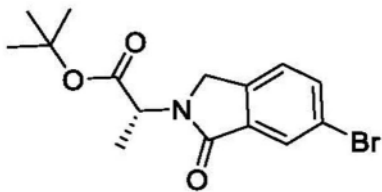
(R) -2- (6-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基) -N-((S) -1- (3-氟-5-甲氧苯基) -2-羟乙基) 丙酰胺; 或

(ii)



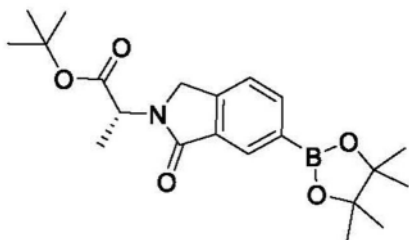
(R) -N-((S) -1- (3-氟-5-甲氧苯基) -2-羟乙基) -2- (1-氧代-6- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 异吲哚啉-2-基) 丙酰胺;

(iii)



(2R)-2-(6-溴-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)丙酸叔丁酯;

(iv)



2-[2-(叔丁氧基)乙基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮。

蛋白激酶抑制剂苯并内酰胺化合物

[0001] 分案申请

[0002] 本申请为申请号2016800611464、申请日2016年10月20日、题为“蛋白激酶抑制剂苯并内酰胺化合物”的分案申请。

技术领域

[0003] 本发明涉及新型苯并内酰胺化合物,涉及包含所述化合物的药物组合物及所述化合物在 治疗癌症等疾病中的用途。

背景技术

[0004] MAPK信号传导和ERK1/2的作用

[0005] 细胞外信号调节激酶 (ERK1/2) 是广泛表达的蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶,包含丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路的关键组分。MAPK通路是进化保守的细胞信号通路,调节各种细胞过程,包括细胞周期进程、细胞迁移、细胞生存、分化、代谢、增殖和转录。ERK/MAPK 信号通路对细胞表面受体酪氨酸激酶 (RTK) 的细胞外刺激做出响应。激活RTK时, Ras GTP 酶 (K-RAS、N-RAS和H-RAS) 从未活化GDP-结合状态转化为活化的GTP-结合状态。活化的RAS磷酸化,从而激活RAF (A-RAF、B-RAF和C-RAF),它们转而又磷酸化,激活双特异性 激酶 MEK (MEK1/2)。然后,活化的MEK磷酸化,并激活ERK1/2。激活后,ERK1/2激活多种核基质和细胞质基质。目前有>200种已知的ERK1/2基质,包括转录因子、激酶、磷酸酶 和细胞骨架蛋白 (Roskoski, Pharmacol. Res. 2012; 66: 105-143)。

[0006] 人们已经鉴定了多种ERK同工酶 (ERK1、ERK2、ERK3/4、ERK5、ERK7),但研究最广泛的两种同工酶是ERK1和ERK2:参见R. Roberts, J. Exp. Pharm., The extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway: a potential therapeutic target in hypertension, 2012; 4, 77-83, and Cargnello et al., Microbiol. & Mol. Biol. Rev., Activation and Function of the MAPKs and Their Substrates, the MAPK-Activated Protein Kinases 2011, 50-83。

[0007] 癌症中ERK1/2信号传导的上调

[0008] 由于MAPK通路上游组分中发生活化突变,ERK1/2的活性在癌症中通常上调。大约30% 的人类癌症包含活化RAS突变 (Roberts and Der, Oncogene. 2007; 26: 3291-3310)。K-RAS是最常见的突变亚型,在22%的肿瘤中突变。KRAS突变在胰腺癌 (70-90%)、非小细胞癌 (10-20%) 和结肠直肠癌 (25-35%) 中尤其普遍 (Neuzillet et al., 2014. Pharmacol. Ther. 141; 160-171)。分别在8%和3%的癌症中出现N-RAS突变和H-RAS突变 (Prior et al., Cancer Res. 2012; 72 (10))。值得指出的是,据报道,15-20%的黑色素瘤病例存在活化N-RAS突变。此外,所有肿瘤中有8%出现活化B-RAF突变,这种突变在黑色素瘤 (50-60%)、乳头状甲状腺癌 (40-60%)、结肠直肠癌 (5-10%) 和非小细胞肺癌 (3-5%) 中尤其普遍存在 (Neuzillet et al., 2014. Pharmacol. Ther. 141; 160-171)。除出现活化RAS突变和RAF突变外,MAPK信号通路还通过上游RTKs的过表达或突变激活而在癌症中

上调,所述上游RTK如EGFR(Lynch et al.,N Engl J Med.2004;350:2129-2139)、HER2(Stephens et al.,Nature.2004;431:525-526)和FGFR(Ahmed et al.,Biochim.Biophys.Acta Mol.Cell.Res.2012;1823:850-860)。

[0009] 异常的ERK1/2信号传导促进癌症进程的机理有多种。激活时,ERK1/2磷酸化,并激活参与促进细胞增殖和分化的范围广泛的转录因子,如c-Fos(Murphy et al.,Nat.Cell Biol.2002;4(8):556-64)和ELK-1(Gille et al.,EMBO J.1995;14(5):951-62)。此外,众所周知的是,ERK1/2信号传导通过多种机理促进细胞周期进程,包括诱导D型细胞周期蛋白和抑制周期蛋白依赖性激酶抑制剂p27^{KIP1}(Kawada et al.,Oncogene.1997;15:629-637,Lavoie et al.,J.Biol.Chem. 1996;271:20608-20616)。此外,ERK1/2信号传导可以通过调节一系列凋亡蛋白而促进细胞生存。此类机理的实例包括ERK1/2-依赖性抑制促凋亡BCL-2家族蛋白质BIM1和BAD(She et al.,J.Biol Chem.2002;277:24039-24048.Ley et al.,J.Biol.Chem.2003;278:18811-18816)及ERK1/2-依赖性稳定抗凋亡蛋白质,如MCL-1(Domina et al.,Oncogene.2004;23:5301-5315)。

[0010] ERK1/2在MAPK抑制剂抗性中的作用

[0011] 广泛的临床前研究表明,抑制MAPK通路会抑制包含B-Raf或Ras突变的癌细胞系的生长(Friday&Adjei,Clin.Cancer Res.2008;14:342-346)。RAF抑制剂威罗菲尼(vemurafenib)和达拉菲尼(dabrafenib),以及MEK抑制剂曲美替尼(trametinib)都在临床上被批准用于治疗BRAF-突变黑色素瘤。这些制剂在大多数患者中引发深远的抗肿瘤响应,尽管由于获得性耐药性的发生,响应持续时间短(Chapman et al.,N.Engl.J.Med.2011;364:2507-2516.Hauschild et al.,Lancet.2012;380:358-365.Solit and Rosen,N Engl J Med.2011;364(8):772-774.Flaherty et al.,N.Engl.J.Med.2012;367:1694-1703)。人们鉴定了多种获得性B-RAF抑制剂抗性的机理。这些机理包括替代MEK激活剂如C-RAF或COT1的上调或激活(Villanueva et al.,Cancer Cell.2010;18:683-95.Johannessen et al.,Nature.2010;468:968-72)、RTK或NRAS信号传导上调(Nazarian et al.,Nature.2010;468:973-7)及发生MEK活化突变(Wagle et al.,J Clin Oncol.2011;29:3085-96)。MEK抑制剂抗性机理包括出现MEK突变,减少药物结合或增强固有(intrinsic)MEK活性(Emery et al.,Proc Natl.Acad.Sci.2009;106:20411-20416.Wang et al.,Cancer Res.2011;71:5535-5545),BRAF或KRAS扩增(Little et al.,Biochem Soc.Trans.2012;40(1):73-8)。RAF或MEK抑制剂抗性机理的常见特征是重新激活ERK1/2信号传导,在抑制剂存在下驱动细胞增殖和存活。根据这一观察结果,已经表明,直接ERK1/2抑制可能是克服获得性RAF或MEK抑制剂抗性的有效治疗方法。临床前证据表明,抑制ERK1/2克服了获得性RAF或MEK抑制剂抗性(Hatzivassiliou et al.,Mol Cancer Ther.2012;11(5):1143-54.Morris et al.,Cancer Discov.2013;3(7):742-50)。

[0012] 其它疾病

[0013] 除肿瘤之外,据报道,在其它疾病中也出现异常的ERK1/2信号传导,所述其它疾病包括心血管疾病(Muslin,Clin.Sci.2008;115:203-218)、阿尔茨海默氏病(Giovannini et al.,Neuroscience.2008;153:618-633)、多囊性肾病(Omori et al.,J Am Soc Nephrol.2006;17:1604-1614)、哮喘(Duan et al.,J Immunol.2004;172:7053-7059)和

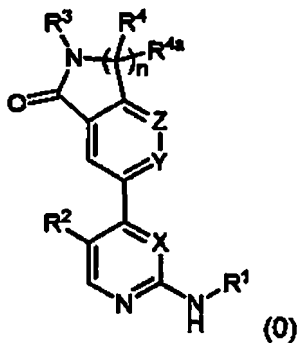
气肿(Mercer et al., J.Biol. Chem.2004;279:17690-17696)。

发明内容

[0014] 本发明提供用于治疗,尤其是治疗癌症的化合物。所述化合物是ERK1/2激酶的抑制剂,用于治疗ERK1/2-介导的状况(condition)。

[0015] 因此,本发明的第一方面(实施例0.1)提供一种式(0)化合物:

[0016]



[0017] 或其药学上可接受的盐、N-氧化物或其互变异构体;其中:

[0018] n是1或2;

[0019] X是CH或N;

[0020] Y选自CH和C-F;

[0021] Z选自C-R²和N;

[0022] R²选自氢;卤素;甲氧基;和C₁₋₃烷基,所述C₁₋₃烷基任选被羟基或甲氧基取代;

[0023] R¹选自:

[0024] -- (Alk¹)_t-Cyc¹;其中t是0或1;和Alk¹是C₁₋₄直链或支链亚烷基(alkylene),任选(optionally)被1个或2个羟基取代;和

[0025] -未取代或被1、2或3个取代基R⁵取代的C₁₋₆非环状烃基(acyclic hydrocarbon group), R⁵选自羟基、氧、氟和氰基;其中烃基的1或2个碳原子但并非所有碳原子可以被O或N取代;

[0026] Cyc¹是环状基团,选自(a)含0、1、2或3个选自O、N、S、S(O)和S(O)₂的杂原子环成员的3元至9元非芳族单环(non-aromatic monocyclic)和双环碳环及杂环基团;(b)含1、2或3个杂原子环成员的5元至6元单环杂芳基,其中1个杂原子环成员是N,其它杂原子环成员(如果存在的话)选自O、N和S;和(c)3元至7元单环碳环基团;其中环状基团(a)、(b)和(c)中的每一个是未取代或被1、2或3个取代基R⁶取代的基团,其中R⁶选自羟基、氧、氟、氨基、NH(Hyd¹)、N(Hyd¹)₂、O-Hyd¹、-C(=O)-Hyd¹、-C(=O)-O-Hyd¹和Hyd¹;其中Hyd¹是C₁₋₄非芳烃基团,任选被一个或多个选自氟、羟基和甲氧基的取代基取代;

[0027] R²选自氢、卤素;和任选被一个或多个氟原子取代的C₁₋₃烷基;

[0028] R³是氢或L¹-R⁷基团;

[0029] R⁴选自氢;甲氧基;和任选被羟基、氨基、单-或二-C₁₋₂烷基氨基(mono-or di-C₁₋₂alkylamino)、环氨基或甲氧基取代的C₁₋₃烷基;其中环氨基是饱和4-7元杂环基团,包含环成员氮和任选选自O、N和S的第二杂原子环成员,其中所述环氨基通过其环成员氮与C₁₋₂烷基连接,以及其中所述环氨基任选被一个或两个甲基取代;条件是不超过一个R⁴不是氢或甲基;

[0030] R^{4a} 选自氢和 C_{1-3} 烷基;

[0031] L^1 选自一键(bond)、 Alk^2 、 Alk^2-O 和 $Alk^2-C(=O)$,其中 Alk^2 是 C_{1-4} 直链或支链亚烷基,任选被一个或多个选自羟基、甲氧基、氨基、甲氨基、二甲基氨基和氟的取代基取代;

[0032] R^7 选自:

[0033] • 氢;

[0034] • CO_2H ;

[0035] • NR^8R^9 ;

[0036] • 具有3至12个环成员的碳环或杂环基团,其中0、1、2或3个环成员是选自O、N和S及S的氧化形式的杂原子环成员,碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;和

[0037] • 非环状 C_{1-8} 烃基,任选被1个或多个(one or more)取代基取代,所述取代基选自羟基、氧、卤素、氰基、羧基、氨基、单-或二- C_{1-4} 烷基氨基;和具有3至12个环成员的碳环和杂环基团的,其中0、1、2或3个环成员是选自O、N和S及S的氧化形式的杂原子环成员,碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;其中非环状 C_{1-8} 烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以任选被O、S、SO、SO₂或 NR^{11} 取代;

[0038] R^8 选自氢和 C_{1-4} 烃基,所述 C_{1-4} 烃基任选被1-2个取代基取代,所述取代基选自羟基、氨基、单- C_{1-4} 烷基氨基、二- C_{1-4} 烷基氨基,以及包含1-2个选自O和N的杂原子环成员的4-7元饱和杂环,其中单- C_{1-4} 烷基氨基、二- C_{1-4} 烷基氨基和4-7元饱和杂环中的每一个任选被1-2个羟基或 C_{1-3} 烷基取代基取代;

[0039] R^9 选自:

[0040] • 氢;

[0041] • 具有3至12个环成员的碳环或杂环基团,其中0、1、2或3个环成员是选自O、N、S和S的氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;和

[0042] • 非环状 C_{1-8} 烃基,任选被1个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、氧、卤素、氰基、羧基、氨基、单-或二- C_{1-4} 烷基氨基;和具有3至12个环成员的碳环和杂环基团,其中0、1、2或3个环成员是选自O、N和S及S的氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;其中非环状 C_{1-8} 烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以任选被O、S、SO、SO₂或 NR^{11} 取代;

[0043] 或 NR^8R^9 形成具有4至12个环成员的杂环基团;其中,除 NR^8R^9 的氮原子之外,该杂环基团任选另外包含1或2个选自O、N、S和S的氧化形式的杂原子环成员;以及其中该杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;

[0044] R^{10} 选自:

[0045] • 卤素;羟基;氧;氰基;

[0046] • OR^{12} ,其中 R^{12} 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基,每个任选被卤素取代;

[0047] • 非环状 C_{1-8} 烃基,任选被1个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、氧、卤素、氰基、羧基、氨基、单-或二- C_{1-4} 烷基氨基;和具有3个至7个环成员的碳环和杂环基团,其中0、1、2、3或4个环成员是选自N、O和S的杂原子环成员,其中碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{13} 取代, R^{13} 选自羟基、卤素、氰基、氨基、 $-NH(Hyd^1)$ 、 $-N(Hyd^1)_2$ 和 $-(O)_v-Hyd^1$,其中v是0或1;其中非环状 C_{1-8} 烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以任选被O、S、SO、SO₂或 NR^{11} 取代;及

[0048] • 具有3个至7个环成员的碳环和杂环基团,其中0、1、2、3或4个环成员是选自N、O和S的杂原子环成员,其中碳环和杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{13} 取代;及

[0049] R^{11} 选自氢和 C_{1-4} 烷基;

[0050] 条件是,所述化合物不是6-苄基-3-{2-[(2-甲基嘧啶-4-基)氨基]吡啶-4-基}-7,8-二氢-1,6-萘啶(naphthyridin)-5(6H)-酮和3-{2-[(2-甲基嘧啶-4-基)氨基]吡啶-4-基}-7,8-二氢-1,6-萘啶-5(6H)-酮、它们的盐和互变异构体。

[0051] 本发明特定的方面和实施例在下述实施例0.2至1.179中给出。

[0052] 0.2根据实施例0.1所述的化合物,其中Cyc¹是一环状基团,选自(a)含0、1、2或3个选自O、N、S和S(O)₂的杂原子环成员的3元至9元非芳族单环和双环碳环及杂环基团;(b)含1、2或3个杂原子环成员的5元至6元单环杂芳基,其中1个杂原子环成员是N,其它杂原子环成员(如果存在的话)选自O、N和S;和(c)3元至7元单环碳环基团;其中环状基团(a)、(b)和(c)中的每一个是未取代或被1、2或3个取代基 R^6 取代的基团, R^6 选自羟基、氧、氟、氨基、NH(Hyd¹)、N(Hyd¹)₂、O-Hyd¹、-C(=O)-Hyd¹、-C(=O)-O-Hyd¹和Hyd¹;其中Hyd¹是 C_{1-4} 非芳烃基团,任选被一个或多个选自氟、羟基和甲氧基的取代基取代。

[0053] 0.3根据实施例0.1或0.2所述的化合物,其中 R^{4a} 是甲基。

[0054] 0.4根据实施例0.1或0.2所述的化合物,其中 R^{4a} 是氢。

[0055] 0.5根据实施例0.1至0.4中任一实施例所述的化合物,其中 R^{10} 选自:

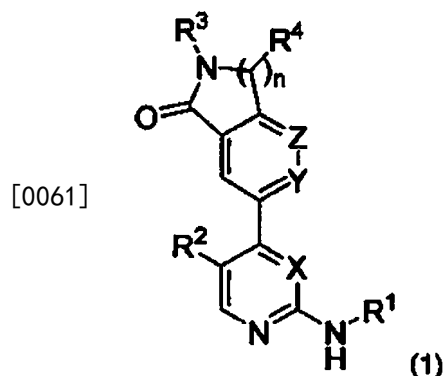
[0056] • 卤素;羟基;氧;氰基;

[0057] • OR^{12} ,其中 R^{12} 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基,每个任选被卤素取代;

[0058] • 非环状 C_{1-8} 烃基,任选被1个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、氧、卤素、氰基、羧基、氨基、单-或二- C_{1-4} 烷基氨基;和具有3至7个环成员的碳环和杂环基团,其中0、1、2、3或4个环成员是选自N、O和S的杂原子环成员,其中所述碳环和杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{13} 取代, R^{13} 选自羟基、卤素、氰基和-(O)_v-Hyd¹,其中v是0或1;其中非环状 C_{1-8} 烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以任选被O、S、SO、SO₂或NR¹¹取代;及

[0059] • 具有3个至7个环成员的碳环和杂环基团,其中0、1、2、3或4个环成员是选自N、O和S的杂原子环成员,其中所述碳环和杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{13} 取代。

[0060] 1.0式(1)的化合物:



[0062] 或其药学上可接受的盐或其互变异构体;其中:

[0063] n是1或2;

[0064] X是CH或N;

[0065] Y选自CH和C-F;

[0066] Z选自C-R^z和N;

[0067] R^z选自氢;卤素;甲氧基;和C₁₋₃烷基,所述C₁₋₃烷基任选被羟基或甲氧基取代;R¹选自:

[0068] -- (Alk¹)_t-Cyc¹;其中t是0或1;Alk¹是C₁₋₄直链或支链亚烷基,任选被1个或2个羟基取代;和

[0069] -C₁₋₆非环状烃基,其未被取代或被1、2或3个取代基R⁵取代,R⁵选自羟基、氧、氟和氰基;其中所述烃基的1或2个碳原子但并非所有碳原子可以被0或N取代;

[0070] Cyc¹是环状基团,选自 (a) 含0、1、2或3个选自O、N、S和S(O)₂的杂原子环成员的3元至9元非芳族单环和双环碳环及杂环基团;(b) 含1、2或3个杂原子环成员的5元至6元单环杂芳基,其中1个杂原子环成员是N,其它杂原子环成员(如果存在的话)选自O、N和S;和(c) 3元至7元单环碳环基团;其中环状基团(a)、(b)和(c)中的每一个是未取代或被1、2或3个取代基R⁶取代的基团,R⁶选自羟基、氧、氟、氨基、NH(Hyd¹)、N(Hyd¹)₂、O-Hyd¹、-C(=O)-Hyd¹、-C(=O)-O-Hyd¹和Hyd¹;其中Hyd¹是C₁₋₄非芳烃基团,任选被一个或多个选自氟、羟基和甲氧基的取代基取代;R²选自氢、卤素;和C₁₋₃烃基,所述C₁₋₃烃基任选被一个

[0071] 或多个氟原子取代;

[0072] R³是氢或L¹-R⁷基团;

[0073] R⁴选自氢;甲氧基;和C₁₋₃烷基,所述C₁₋₃烷基任选被羟基、氨基、单-或二-C₁₋₂烷氨基、环氨基或甲氧基取代;其中环氨基是饱和4-7元杂环基团,包含环成员氮和任选选自O、N和S的第二杂原子环成员,其中所述环氨基通过其环成员氮与C₁₋₂烷基连接,以及其中所述环氨基任选被1个或2个甲基取代;条件是不超过1个R⁴不是氢或甲基;

[0074] L¹选自一键、Alk²、Alk²-O和Alk²-C(=O),其中Alk²是C₁₋₄直链或支链亚烷基,任选被一个或多个选自羟基、甲氧基、氨基、甲氨基、二甲基氨基和氟的取代基取代;

[0075] R⁷选自:

[0076] • 氢;

[0077] • CO₂H;

[0078] • NR⁸R⁹;

[0079] • 具有3个至12个环成员的碳环或杂环基团,其中0、1、2或3个环成员是选自O、N、S和S的氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基R¹⁰取代;及

[0080] • 非环状C₁₋₈烃基,任选被1个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、氧、卤素、氰基、羧基、氨基、单-或二-C₁₋₄烷氨基和具有3个至12个环成员的碳环和杂环基团,其中0、1、2或3个环成员是选自O、N、S和S氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基R¹⁰取代;其中非环状C₁₋₈烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以任选被O、S、SO、SO₂或NR¹¹取代;

[0081] R⁸选自氢和C₁₋₄烃基,所述C₁₋₄烃基任选被1-2个取代基取代,所述取代基选自羟基、氨基、单-C₁₋₄烷氨基、二-C₁₋₄烷氨基和包含1-2个选自O和N的杂原子环成员的4-7元饱和杂环,其中单-C₁₋₄烷氨基、二-C₁₋₄烷氨基和4-7元饱和杂环任选被1-2个羟基或C₁₋₃烷基取代基取代;

[0082] R⁹选自:

[0083] • 氢;

[0084] • 具有3至12个环成员的碳环或杂环基团,其中0、1、2或3个环成员是选自O、N、S和S的氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;和

[0085] • 非环状 C_{1-8} 烃基,任选被1个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、氧、卤素、氰基、羧基、氨基、单-或二- C_{1-4} 烷基氨基;和具有3至12个环成员的碳环和杂环基团,其中0、1、2或3个环成员是选自O、N、S和S的氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;其中非环状 C_{1-8} 烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以任选被O、S、SO、SO₂或NR¹¹取代;

[0086] 或NR⁸R⁹形成具有4个至12个环成员的杂环基团;其中,除NR⁸R⁹的氮原子之外,该杂环基团任选另外包含1或2个选自O、N、S和S的氧化形式的杂原子环成员;以及其中该杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;

[0087] R^{10} 选自:

[0088] • 卤素;羟基;氧;氰基;

[0089] • OR¹²,其中 R^{12} 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基,每一个任选被卤素取代;

[0090] • 非环状 C_{1-8} 烃基,任选被1个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、氧、卤素、氰基、羧基、氨基、单-或二- C_{1-4} 烷基氨基,和具有3个至7个环成员的碳环和杂环基团,其中0、1、2、3或4个环成员是选自N、O和S的杂原子环成员,其中所述碳环和杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{13} 取代, R^{13} 选自羟基、卤素、氰基和-(O)_v-Hyd¹,其中v是0或1;其中非环状 C_{1-8} 烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以任选被O、S、SO、SO₂或NR¹¹取代;及

[0091] • 具有3个至7个环成员的碳环和杂环基团,其中0、1、2、3或4个环成员是选自N、O和S的杂原子环成员,其中所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{13} 取代;及

[0092] R^{11} 选自氢和 C_{1-4} 烃基;

[0093] 条件是,所述化合物不是6-苄基-3-{2-[(2-甲基嘧啶-4-基)氨基]吡啶-4-基}-7,8-二氢-1,6-萘啶-5(6H)-酮(-one)和3-{2-[(2-甲基嘧啶-4-基)氨基]吡啶-4-基}-7,8-二氢-1,6-萘啶-5(6H)-酮、它们的盐和互变异构体。

[0094] 1.01根据实施例0.1至1.0中任一实施例所述的化合物,其中 R^1 选自:

[0095] --(Alk¹)_t-Cyc¹;其中t是0或1;和Alk¹是 C_{1-4} 直链或支链亚烷基,任选被1个或2个羟基取代;和

[0096] - C_{1-6} 非环状烃基,其未取代或被1、2或3个选自羟基、氧和氟的取代基 R^5 取代,以及其中所述烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以被O或N取代;1.02根据实施例0.1至1.01中任一项所述的化合物,其中 R^6 选自羟基、氧、氟、O-Hyd¹、-C(=O)-Hyd¹、-C(=O)-O-Hyd¹和Hyd¹;其中Hyd¹是 C_{1-4} 非芳香烃基团,任选被1个或多个选自氟、羟基和甲氧基的取代基取代。

[0097] 1.03根据实施例0.1至1.02中任一实施例所述的化合物,其中 R^8 选自氢和任选被羟基取代的 C_{1-4} 烃基。

[0098] 1.04根据实施例0.1至1.03中任一实施例所述的化合物,其中 R^{10} 选自:

[0099] • 卤素;羟基;氧;氰基;

[0100] • OR¹²,其中 R^{12} 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基,每一个任选被卤素取代;

[0101] • 非环状 C_{1-8} 烃基,任选被1个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、氧、卤

素、氰基、羧基、氨基、单-或二- C_{1-4} 烷基氨基,和具有3个至6个环成员的碳环和杂环基团,其中0、1或2个环成员是选自N、O和S的杂原子环成员,其中所述碳环和杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{13} 取代, R^{13} 选自羟基、卤素、氰基和 $-(O)_v-Hyd^1$,其中v是0或1;其中所述非环状 C_{1-8} 烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以任选被O、S、SO、SO₂或NR¹¹取代;及

[0102] • 具有3个至6个环成员的碳环和杂环基团,其中0、1、2或3个环成员是选自N、O和S的杂原子环成员,其中所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{13} 取代;及

[0103] R^{11} 选自氢和 C_{1-4} 烷基。

[0104] 1.05根据实施例1.04所述的化合物,其中 R^{10} 选自:

[0105] • 卤素;羟基;氧;氰基;

[0106] • OR¹²,其中 R^{12} 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基,每一个任选被卤素取代;

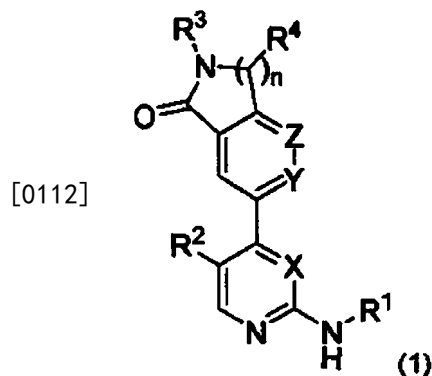
[0107] • 非环状 C_{1-8} 烃基,任选被1个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、氧、卤素、氰基、羧基、氨基、单-或二- C_{1-4} 烷基氨基和具有3个至6个环成员的碳环和杂环基团,其中0、1或2个环成员是选自N、O和S的杂原子环成员,其中所述碳环和杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{13} 取代, R^{13} 选自羟基、卤素、氰基和 $-(O)_v-Hyd^1$,其中v是0或1;其中非环状 C_{1-8} 烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以任选被O、S、SO、SO₂或NR¹¹取代;及

[0108] • 具有3个至6个环成员的碳环和杂环基团,其中0、1或2个环成员是选自N、O和S的杂原子环成员,其中所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{13} 取代;及

[0109] R^{11} 选自氢和 C_{1-4} 烷基。

[0110] 1.06根据实施例0.1至1.05中任一实施例所述的化合物,其中Z是C- R^z , R^z 选自氢、卤素、甲氧基和任选被羟基取代的 C_{1-3} 烷基。

[0111] 1.1式(1)的化合物:



[0113] 或其药学上可接受的盐或其互变异构体;其中:

[0114] n是1或2;

[0115] X是CH或N;

[0116] Y选自CH和C-F;

[0117] Z选自C- R^z 和N;

[0118] R^z 选自氢;卤素;;和 C_{1-3} 烷基,所述 C_{1-3} 烷基任选被羟基或甲氧基取代;

[0119] R^1 选自:

[0120] -- (Alk¹)_t-Cyc¹;其中t是0或1;以及Alk¹是 C_{1-4} 直链或支链亚烷基,任选被1个或2个羟基取代;和

[0121] - C_{1-6} 非环状烃基,其未被取代或被1、2或3个取代基 R^5 取代, R^5 选自羟基、氧和氟;

以及其中所述烃基的1或2个碳原子但并非所有碳原子可以被O或N取代;

[0122] Cyc¹是环状基团,选自(a)含0、1、2或3个选自O、N、S和S(O)₂的杂原子环成员的3元至9元非芳族单环和双环碳环及杂环基团;(b)含1、2或3个杂原子环成员的5元至6元单环杂芳基,其中1个杂原子环成员是N,其它杂原子环成员(如果存在的话)选自O、N和S;和(c)3元至7元单环碳环基团;其中环状基团(a)、(b)和(c)中的每一个是未被取代或被1、2或3个取代基R⁶取代的基团,R⁶选自羟基、氧、氟、O-Hyd¹、-C(=O)-Hyd¹、-C(=O)-O-Hyd¹和Hyd¹;其中Hyd¹是C₁₋₄非芳烃基团,任选被一个或多个选自氟、羟基和甲氧基的取代基取代;

[0123] R²选自氢;卤素;和C₁₋₃烃基,所述C₁₋₃烃基任选被一个或多个氟原子取代;

[0124] R³是氢或基团L¹-R⁷;

[0125] R⁴选自氢和C₁₋₂烷基,所述C₁₋₂烷基任选被羟基、氨基、单-或二-C₁₋₂烷氨基、环氨基或甲氧基取代;其中所述环氨基是饱和4-7元杂环基团,包含环成员氮和任选自O、N和S的第二杂原子环成员,其中所述环氨基通过其环成员氮与C₁₋₂烷基连接,以及其中所述环氨基任选被1个或2个甲基取代;条件是,不超过1个R⁴不是氢或甲基;

[0126] L¹选自一键、Alk²、Alk²-O和Alk²-C(=O),其中Alk²是C₁₋₄直链或支链亚烷基,任选被一个或多个选自羟基、甲氧基、氨基、甲氨基、二甲基氨基和氟的取代基取代;

[0127] R⁷选自:

[0128] • 氢;

[0129] • CO₂H;

[0130] • NR⁸R⁹;

[0131] • 具有3至12个环成员的碳环或杂环基团,其中0、1、2或3个环成员是选自O、N、S和S的氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基R¹⁰取代;和

[0132] • 非环状C₁₋₈烃基,任选被1个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、氧、卤素、氰基、羧基、氨基、单-或二-C₁₋₄烷氨基,和具有3至12个环成员的碳环和杂环基团,其中0、1、2或3个环成员是选自O、N、S和S的氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基R¹⁰取代;其中非环状C₁₋₈烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以任选被O、S、SO、SO₂或NR¹¹取代;

[0133] R⁸选自氢和任选被羟基取代的C₁₋₄烃基;

[0134] R⁹选自:

[0135] • 氢;

[0136] • 具有3至12个环成员的碳环或杂环基团,其中0、1、2或3个环成员是选自O、N、S和S的氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基R¹⁰取代;和

[0137] • 非环状C₁₋₈烃基,任选被1个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、氧、卤素、氰基、羧基、氨基、单-或二-C₁₋₄烷氨基,和具有3至12个环成员的碳环和杂环基团,其中0、1、2或3个环成员是选自O、N、S和S的氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基R¹⁰取代;其中所述非环状C₁₋₈烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以任选被O、S、SO、SO₂或NR¹¹取代;

[0138] 或者NR⁸R⁹形成具有4至12个环成员的杂环基团,其中,除NR⁸R⁹的氮原子之外,所述杂环基团任选另外包含1或2个选自O、N、S和S的氧化形式的杂原子环成员;以及其中所述杂环基团任选被1个或多个取代基R¹⁰取代;

[0139] R^{10} 选自:

[0140] • 卤素;羟基;氧;氰基;

[0141] • OR^{12} , 其中 R^{12} 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 每一个任选被卤素取代;

[0142] • 非环状 C_{1-8} 烃基, 任选被1个或多个取代基取代, 所述取代基选自羟基、氧、卤素、氰基、羧基、氨基、单-或二- C_{1-4} 烷氨基, 和具有3个至6个环成员的碳环和杂环基团, 其中0、1或2个环成员是选自N、O和S的杂原子环成员, 其中所述碳环和杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{13} 取代, R^{13} 选自羟基、卤素、氰基和 $-(O)_v-Hyd^1$, 其中v是0或1; 其中所述非环状 C_{1-8} 烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以任选被O、S、 SO 、 SO_2 或 NR^{11} 取代; 及

[0143] • 具有3个至6个环成员的碳环和杂环基团, 其中0、1或2个环成员是选自N、O和S的杂原子环成员, 其中所述碳环和杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{13} 取代; 及

[0144] R^{11} 选自氢和 C_{1-4} 烃基;

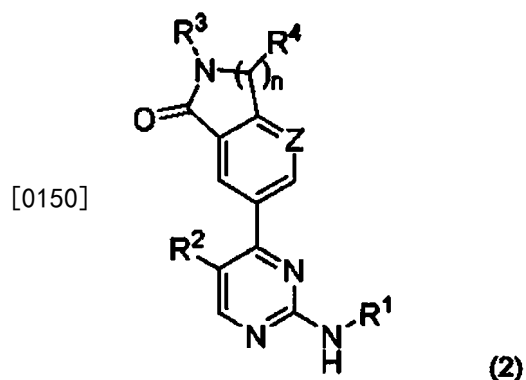
[0145] 条件是, 所述化合物不是6-苄基-3-{2-[(2-甲基嘧啶-4-基)氨基]吡啶-4-基}-7,8-二氢-1,6-萘啶-5(6H)-酮和3-{2-[(2-甲基嘧啶-4-基)氨基]吡啶-4-基}-7,8-二氢-1,6-萘啶-5(6H)-酮、它们的盐和互变异构体。

[0146] 1.2根据实施例0.1至1.1中任一实施例所述的化合物, 其中X是N。

[0147] 1.2A根据实施例0.1至1.1中任一实施例所述的化合物, 其中X是CH。

[0148] 1.3根据实施例0.1至1.2中任一实施例所述的化合物, 其中Y是CH。

[0149] 1.4根据实施例0.1至1.1中任一实施例所述的化合物, 所述化合物具有通式(2):



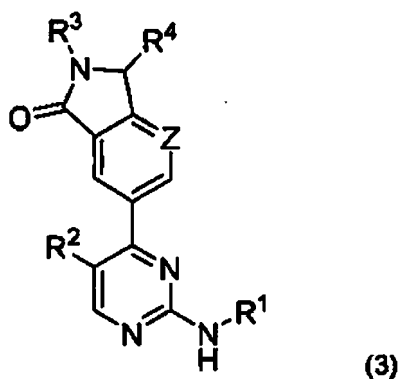
[0151] 或其药学上可接受的盐或互变异构体; 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、Z和n如实施例0.1至1.1中任一实施例所定义。

[0152] 1.5根据实施例0.1至1.4中任一实施例所述的化合物, 其中n是1。

[0153] 1.6根据实施例0.1至1.4中任一实施例所述的化合物, 其中n是2。

[0154] 1.7根据实施例0.1至1.1中任一实施例所述的化合物, 其具有通式(3):

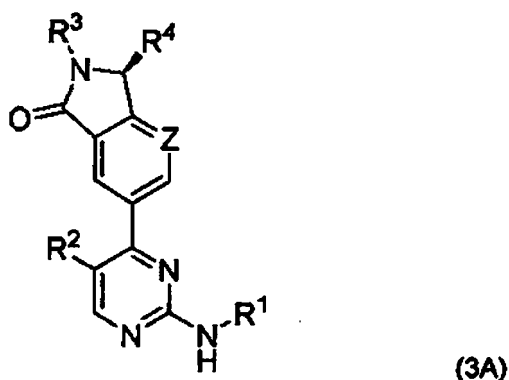
[0155]



[0156] 或其药学上可接受的盐或互变异构体；其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和Z如实施例0.1至1.1中任一实施例所定义。

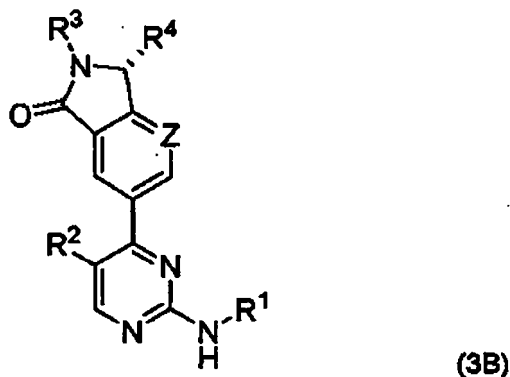
[0157] 1.7A根据实施例1.7所述的化合物，其中所述化合物具有结构(3A)：

[0158]



[0159] 1.7B根据实施例1.7所述的化合物，其中所述化合物具有结构(3B)：

[0160]



[0161] 1.8根据实施例0.1至1.7中任一实施例所述的化合物，其中 R^1 选自：

[0162] -- $(Alk^1)_t - Cyc^1$ ；其中t是0或1；和 Alk^1 是 C_{1-2} 直链或支链亚烷基，任选被1个或2个羟基取代；和

[0163] $-C_{1-6}$ 非环状烃基，其未被取代或被1、2或3个选自羟基、氧、氟的取代基 R^5 取代，以及其中所述烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以被0或N取代；

[0164] 1.9根据实施例0.1至1.7中任一实施例所述的化合物，其中 R^1 选自：

[0165] -- $(Alk^1)_r - Cyc^1$ ；其中t是0；和

[0166] $-C_{1-6}$ 非环状烃基，其未被取代或被1、2或3个选自羟基、氧、氟的取代基 R^5 取代，以及其中所述烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以被0或N取代。

[0167] 1.10根据实施例0.1至1.7中任一实施例所述的化合物，其中 R^1 选自：

- [0168] -- $(Alk^1)_t-Cyc^1$; 其中 t 是 0; 和
- [0169] - 未取代或被 1 或 2 个羟基取代基取代的 C_{1-6} 非环状烃基; 其中所述烃基的 1 个但并非全部碳原子可以被 0 取代。
- [0170] 1.11 根据实施例 0.1 至 1.7 中任一实施例所述的化合物, 其中 R^1 选自:
- [0171] -- $(Alk^1)_t-Cyc^1$; 其中 t 是 0; 和
- [0172] - 未取代或被 1 或 2 个羟基取代基取代的 C_{3-6} 非环状烃基; 其中所述烃基的 1 个但并非全部碳原子可以被 0 取代。
- [0173] 1.12 根据实施例 0.1 至 1.7 中任一实施例所述的化合物, 其中 R^1 选自:
- [0174] -- $(Alk^1)_t-Cyc^1$; 其中 t 是 0; 和
- [0175] - 未取代或被 1 或 2 个羟基取代基取代的 C_{3-5} 非环状烃基; 以及其中所述烃基的 1 个但并非全部碳原子可以被 0 取代。
- [0176] 1.13 根据实施例 0.1 至 1.7 中任一实施例所述的化合物, 其中 R^1 选自未取代或被 1、2 或 3 个选自羟基、氧、氟的取代基 R^5 取代的 C_{1-6} 非环状烃基; 其中所述烃基中的 1 或 2 个碳原子但并非全部碳原子可以被 0 或 N 取代。
- [0177] 1.14 根据实施例 1.13 所述的化合物, 其中 R^1 选自未取代或被 1、2 或 3 个选自羟基、氧、氟的取代基 R^5 取代的 C_{2-6} 非环状烃基; 其中所述烃基中的 1 或 2 个碳原子但并非全部碳原子可以被 0 或 N 取代。
- [0178] 1.15 根据实施例 1.14 所述的化合物, 其中 R^1 选自未取代或被 1、2 或 3 个选自羟基、氧、氟的取代基 R^5 取代的 C_{3-6} 非环状烃基; 其中所述烃基中的 1 或 2 个碳原子但并非全部碳原子可以被 0 或 N 取代。
- [0179] 1.16 根据实施例 1.15 所述的化合物, 其中 R^1 选自未取代或被 1、2 或 3 个选自羟基、氧、氟的取代基 R^5 取代的 C_{3-5} 非环状烃基; 其中所述烃基中的 1 或 2 个碳原子但并非全部碳原子可以被 0 或 N 取代。
- [0180] 1.17 根据实施例 1.16 所述的化合物, 其中 R^1 选自未取代或被 1、2 或 3 个选自羟基、氧、氟的取代基 R^5 取代的 C_{3-4} 非环状烃基; 其中所述烃基中的 1 或 2 个碳原子但并非全部碳原子可以被 0 或 N 取代。
- [0181] 1.17A 根据实施例 1.8、1.9、1.13、1.14、1.15、1.16 和 1.17 中任一实施例所述的化合物, 其中 R^1 中存在 0、1 或 2 个取代基 R^5 。
- [0182] 1.17B 根据实施例 1.8、1.9、1.13、1.14、1.15、1.16 和 1.17 中任一实施例所述的化合物, 其中 R^1 中存在 0 个取代基 R^5 。
- [0183] 1.17B 根据实施例 1.8、1.9、1.13、1.14、1.15、1.16 和 1.17 中任一实施例所述的化合物, 其中 R^1 中存在 1 个取代基 R^5 。
- [0184] 1.17C 根据实施例 1.8、1.9、1.13、1.14、1.15、1.16 和 1.17 中任一实施例所述的化合物, 其中 R^1 中存在 2 个取代基 R^5 。
- [0185] 1.18 根据实施例 0.1 至 1.17A 中任一实施例所述的化合物, 其中当 R^1 由未取代或取代的烃基组成, 或包括未取代或取代的烃基时, 所述烃基选自未取代或取代的烷基和烯基。
- [0186] 1.19 根据实施例 1.18 所述的化合物, 其中所述烃基选自未取代或取代的烷基。
- [0187] 1.20 根据实施例 1.13 至 1.19 中任一实施例所述的化合物, 其中所述非环状烃基未

被取代或被1或2个选自羟基、氧、氟的取代基 R^5 取代；其中所述烃基中的1或2个碳原子但并非全部碳原子可以被O或N取代。

[0188] 1.21根据实施例1.20所述的化合物，其中所述非环状烃基未被取代或被1或2个选自羟基、氧和氟的取代基 R^5 取代；其中所述烃基中的1个碳原子但并非全部碳原子可以被O取代。

[0189] 1.22根据实施例1.21所述的化合物，其中所述非环状烃基未被取代或被1或2个选自羟基的取代基 R^5 取代；其中所述烃基中的1个碳原子但并非全部碳原子可以被O取代。

[0190] 1.23根据实施例0.1至1.7中任一实施例所述的化合物，其中 R^1 选自 Cyc^1 、异丙基、叔丁基、1,3-二羟基-丙-2-基、2,3-二羟基-丙-1-基和2-甲氧乙基。

[0191] 1.24根据实施例0.1至1.7中任一实施例所述的化合物，其中 R^1 选自 $-(Alk^1)_tCyc^1$ ；其中 t 是0或1； Alk^1 是 C_{1-4} 直链或支链亚烷基，任选被1或2个羟基取代。

[0192] 1.25根据实施例1.24所述的化合物，其中 R^1 选自 $-(Alk^1)_tCyc^1$ ；其中 t 是0或1； Alk^1 是 CH_2 、 $CH(CH_3)$ 或 CH_2CH_2 基团。

[0193] 1.26根据实施例1.25所述的化合物，其中 t 是0，因此， R^1 是 Cyc^1 。

[0194] 1.26A根据实施例0.1至1.7中任一实施例所述的化合物，其中 t 是0，因此， R^1 是 Cyc^1 。

[0195] 1.27根据实施例0.1至1.12和1.23至1.26中任一实施例所述的化合物，其中 Cyc^1 是环状基团，选自：

[0196] (a-i) 3元至9元单环和双环非芳香碳环基团（例如，环烷基）；

[0197] (a-ii) 4元至9元非芳香（例如饱和）单环和双环杂环基团，包含1或2个选自O、N、S和 $S(O)_2$ 的杂原子环成员；

[0198] (b) 5元至6元单环杂芳基，包含1或2个杂原子环成员，其中1个杂原子环成员是N，其它杂原子环成员（如果存在的话）选自O、N和S；及

[0199] (c) 苯基；

[0200] 其中环状基团(a-i)、(a-ii)、(b)和(c)中的每一个是未取代基团或被1、2或3个取代基 R^6 取代， R^6 选自羟基、氧、氟、O-Hyd¹、-C(=O)-Hyd¹、-C(=O)-O-Hyd¹和Hyd¹；其中Hyd¹是 C_{1-4} 非芳烃基团，任选被1个或多个选自氟、羟基和甲氧基的取代基取代。

[0201] 1.27A根据实施例0.1至1.12和1.23至1.26中任一实施例所述的化合物，其中 Cyc^1 是环状基团，选自：

[0202] (a-i) 3元至9元单环和双环非芳香碳环基团（例如，环烷基）；

[0203] (a-ii) 4元至9元非芳香（例如饱和）单环和双环杂环基团，包含1或2个选自O、N、S和 $S(O)_2$ 的杂原子环成员；

[0204] (b) 5元至6元单环杂芳基，包含1、2或3个杂原子环成员，其中1个杂原子环成员是N，其它杂原子环成员（如果存在的话）选自O、N和S；及

[0205] (c) 苯基；

[0206] 其中环状基团(a-i)、(a-ii)、(b)和(c)中的每一个是未取代基团或被1、2或3个取代基 R^6 取代， R^6 选自羟基、氧、氟、N(Hyd¹)₂、O-Hyd¹、-C(=O)-Hyd¹、-C(=O)-O-Hyd¹和Hyd¹；其中Hyd¹是 C_{1-4} 非芳烃基团，任选被1个或多个选自氟、羟基和甲氧基的取代基取代。

[0207] 1.27B根据实施例0.1至1.12和1.23至1.26中任一实施例所述的化合物，其中 Cyc^1

是环状基团,选自:

[0208] (a-i) 3元至9元单环和双环非芳香碳环基团(例如,环烷基);

[0209] (a-ii) 4元至9元非芳香(例如饱和)单环和双环杂环基团,包含1或2个选自O、N、S和S(O)₂的杂原子环成员;

[0210] (b) 5元至6元单环杂芳基,包含1、2或3个杂原子环成员,其中1个杂原子环成员是N,其它杂原子环成员(如果存在的话)选自O、N和S;及

[0211] (c) 苯基;

[0212] 其中环状基团(a-i)、(a-ii)、(b)和(c)中的每一个是未取代基团或被1、2或3个取代基R⁶取代,R⁶选自羟基、氧、氟、N(Hyd¹)₂、O-Hyd¹、-C(=O)-Hyd¹、-C(=O)-O-Hyd¹和Hyd¹;其中Hyd¹是C₁₋₄非芳烃基团,任选被1个或多个选自氟、羟基和甲氧基的取代基取代。

[0213] 1.27C根据实施例0.1至1.12和1.23至1.26中任一实施例所述的化合物,其中Cyc¹是环状基团,选自:

[0214] (a-i) 3-、4-、5-或6-元单环非芳香碳环基团(例如,C₃₋₆环烷基);

[0215] (a-ii) 4-、5-、6-或7-元非芳香(例如饱和)单环和7-元双环杂环基团,包含1或2个选自O、N、S和S(O)₂的杂原子环成员;

[0216] (b) 5-元或6-元单环杂芳基,包含1、2或3个杂原子环成员,其中1个杂原子环成员是N,其它杂原子环成员(如果存在的话)选自O、N和S;及

[0217] (c) 苯基;

[0218] 其中环状基团(a-i)、(a-ii)、(b)和(c)中的每一个是未取代基团或被1、2或3个取代基R⁶取代,R⁶选自羟基、氧、氟、N(Hyd¹)₂、O-Hyd¹、-C(=O)-Hyd¹、-C(=O)-O-Hyd¹和Hyd¹;其中Hyd¹是C₁₋₄非芳烃基团,任选被1个或多个选自氟、羟基和甲氧基的取代基取代。

[0219] 1.27D根据实施例0.1至1.12和1.23至1.26中任一实施例所述的化合物,其中Cyc¹是环状基团,选自:

[0220] (a-i) 3-、4-、5-或6-元单环非芳香碳环基团(例如,C₃₋₆环烷基),其未被取代或被1、2或3个取代基R⁶取代,R⁶选自羟基、氧、氟、N(Hyd¹)₂(例如-NMe₂)、O-Hyd¹(例如甲氧基)、-C(=O)-Hyd¹(例如-C(=O)-甲基)、-C(=O)-O-Hyd¹(例如-C(=O)-O-^tBu)和Hyd¹(例如甲基、异丙基);其中Hyd¹是C₁₋₄非芳香烃基团,任选被1个或多个选自羟基的取代基取代;

[0221] (a-ii) 4-、5-、6-或7-元非芳香(例如饱和)单环和7-元双环杂环基团,包含1或2个选自O、N、S和S(O)₂的杂原子环成员,其未被取代或被1、2或3个取代基R⁶取代,R⁶选自氧、O-Hyd¹(例如甲氧基),和Hyd¹(例如甲基、乙基);其中Hyd¹是C₁₋₄非芳香烃基团;

[0222] (b) 5-元或6-元单环杂芳基,包含1、2或3个杂原子环成员,其中1个杂原子环成员是N,其它杂原子环成员(如果存在的话)选自O、N和S;及

[0223] (c) 未取代的苯基。

[0224] 1.28根据实施例1.27所述的化合物,其中Cyc¹是环状基团,选自:(a-i) 3元至7元单环非芳香碳环基团(例如,环烷基);

[0225] (a-ii) 4元至7元非芳香(例如饱和)单环杂环基团和7元至9元双环杂环基团,其中所述杂环基团包含1或2个选自O、N、S和S(O)₂的杂原子环成员;

[0226] (b) 5元至6元单环杂芳基,包含1或2个杂原子环成员,其中1个杂原子环成员是N,其它杂原子环成员(如果存在的话)选自O、N和S;及

[0227] (c) 苯基;

[0228] 其中环状基团(a-i)、(a-ii)、(b)和(c)中的每一个是未取代基团或被1、2或3个取代基 R^6 取代, R^6 选自羟基、氧、氟、O-Hyd¹、-C(=O)-Hyd¹、-C(=O)-O-Hyd¹和Hyd¹;其中Hyd¹是C₁₋₄非芳香烃基团,任选被1个或多个选自氟、羟基和甲氧基的取代基取代。

[0229] 1.28A根据实施例0.1至1.12和1.23至1.26中任一实施例所述的化合物,其中Cyc¹是环状基团,选自:

[0230] (a-ii) 4元至7元非芳香(例如饱和)单环杂环基团,其中所述杂环基团包含1或2个选自O、N、S和S(O)₂的杂原子环成员;及

[0231] (b) 5元至6元单环杂芳基,包含1、2或3个杂原子环成员,其中1个杂原子环成员是N,其它杂原子环成员(如果存在的话)选自O、N和S;

[0232] 其中每个环状基团(a-ii)和(b)是未取代基团或被1、2或3个取代基 R^6 取代, R^6 选自羟基、氧、氟、O-Hyd¹、-C(=O)-Hyd¹、-C(=O)-O-Hyd¹和Hyd¹;其中Hyd¹是C₁₋₄非芳香烃基团,任选被1个或多个选自氟、羟基和甲氧基的取代基取代。

[0233] 1.28B根据实施例1.28A所述的化合物,其中Cyc¹是环状基团,选自:

[0234] (a-ii) 4元至7元饱和单环杂环基团,其中所述杂环基团包含1个氧杂原子环成员;及 (b) 5元至6元单环杂芳基,包含1或2个氮杂原子环成员,和任选另一选自O、N和S的杂原子环成员;

[0235] 其中每个环状基团(a-ii)和(b)是未取代基团或被1、2或3个取代基 R^6 取代, R^6 选自羟基、氧、氟、O-Hyd¹、-C(=O)-Hyd¹、-C(=O)-O-Hyd¹和Hyd¹;其中Hyd¹是C₁₋₄非芳香烃基团,任选被1个或多个选自氟、羟基和甲氧基的取代基取代。

[0236] 1.28C根据实施例1.28B所述的化合物,其中Cyc¹是环状基团,选自:

[0237] (a-ii) 5元至6元饱和单环杂环基团,其中所述杂环基团包含1个氧杂原子环成员;

[0238] (b-i) 5元单环杂芳基,包含2个或3个氮杂原子环成员;及

[0239] (b-ii) 6元单环杂芳基,包含1个或2个氮杂原子环成员;

[0240] 其中每个环状基团(a-ii)、(b-i)和(b-ii)是未取代基团或被1、2或3个取代基 R^6 取代的基团, R^6 选自羟基、氧、氟、O-Hyd¹、-C(=O)-Hyd¹、-C(=O)-O-Hyd¹和Hyd¹;其中Hyd¹是C₁₋₄非芳香烃基团,任选被1个或多个选自氟、羟基和甲氧基的取代基取代。

[0241] 1.28D根据实施例1.28B所述的化合物,其中Cyc¹是环状基团,选自:

[0242] (a-ii) 4元至7元饱和单环杂环基团,其中所述杂环基团包含1个氧杂原子环成员;其中每个环状基团(a-ii)未被取代或被1、2或3个取代基 R^6 取代, R^6 选自羟基、氧、氟、O-Hyd¹、-C(=O)-Hyd¹、-C(=O)-O-Hyd¹和Hyd¹;其中Hyd¹是C₁₋₄非芳香烃基团,任选被1个或多个选自氟、羟基和甲氧基的取代基取代。

[0243] 1.28E根据实施例1.28D所述的化合物,其中Cyc¹是环状基团,选自:

[0244] (a-ii) 4元至7元饱和单环杂环基团,其中所述杂环基团包含1个氧杂原子环成员;其中每个环状基团(a-ii)和(b)未被取代或被1、2或3个取代基 R^6 取代, R^6 选自氧、氟和Hyd¹;其中Hyd¹是C₁₋₄非芳香烃基团,任选被1个或多个选自氟、羟基和甲氧基的取代基取代。

[0245] 1.28F根据实施例1.28B所述的化合物,其中Cyc¹是环状基团,选自:

[0246] (b) 5元至6元单环杂芳基,包含1或2个氮杂原子环成员,和任选另一选自O、N和S

的杂原子环成员；

[0247] 其中每个环状基团 (b) 是未取代基团或被1、2或3个取代基 R^6 取代的, R^6 选自氟、0-Hyd¹和Hyd¹;其中Hyd¹是C₁₋₄非芳香烃基团,任选被1个或多个选自氟、羟基和甲氧基的取代基取代。

[0248] 1.28G根据实施例1.28B所述的化合物,其中Cyc¹是环状基团,选自:

[0249] (b) 6元单环杂芳基,包含1个或2个氮杂原子环成员;

[0250] 其中每个环状基团 (b) 是未取代基团或被1、2或3个取代基 R^6 取代, R^6 选自羟基、氧、氟、0-Hyd¹、-C(=O)-Hyd¹、-C(=O)-O-Hyd¹和Hyd¹;其中Hyd¹是C₁₋₄非芳香烃基团,任选被1个或多个选自氟、羟基和甲氧基的取代基取代。

[0251] 1.28H根据实施例1.28G所述的化合物,其中Cyc¹是环状基团,选自:

[0252] (b) 6元单环杂芳基,包含1个或2个氮杂原子环成员;

[0253] 其中每个环状基团 (b) 是未取代基团或被1、2或3个取代基 R^6 取代, R^6 选自0-Hyd¹和Hyd¹;其中Hyd¹是C₁₋₄非芳香烃基团,任选被1个或多个选自氟、羟基和甲氧基的取代基取代。

[0254] 1.29根据实施例1.28所述的化合物,其中Cyc¹是环状基团,选自:

[0255] (a-i) 3元至7元单环非芳香碳环基团(例如环烷基),其未取代或如实施例1.27所定义被取代。

[0256] 1.30根据实施例1.29所述的化合物,其中Cyc¹是环状基团,选自:

[0257] (a-i) 4元至6元单环非芳香碳环基团(例如环烷基),其未取代或如实施例1.27所定义被取代。

[0258] 1.31根据实施例1.30所述的化合物,其中所述4元至6元单环非芳香碳环基团是未取代或如实施例1.27所定义被取代的4元至6元环烷基。

[0259] 1.32根据实施例1.30所述的化合物,其中所述4元至6元环烷基选自未取代或如实施例1.27所定义被取代的环丁基和环己基。

[0260] 1.32A根据实施例0.1至1.12和1.23至1.32中任一实施例所述的化合物,其中R¹中有0、1或2个取代基 R^6 。

[0261] 1.32B根据实施例0.1至1.12和1.23至1.32中任一实施例所述的化合物,其中R¹中有0个取代基 R^6 。

[0262] 1.32C根据实施例0.1至1.12和1.23至1.32中任一实施例所述的化合物,其中R¹中有1个取代基 R^6 。

[0263] 1.32D根据实施例0.1至1.12和1.23至1.32中任一实施例所述的化合物,其中R¹中有2个取代基 R^6 。

[0264] 1.33根据实施例1.28至1.32中任一实施例所述的化合物,其中所述碳环基团是未取代基团或被1或2个选自羟基、氧、氟、0-Hyd¹和Hyd¹的取代基 R^6 取代的碳环基团。

[0265] 1.34根据实施例1.33所述的化合物,其中所述碳环基团是未取代基团或被1或2个选自羟基、甲氧基和甲基的取代基 R^6 取代的碳环基团;例如,其中所述碳环基团是未取代基团或被1个选自羟基和甲氧基的取代基 R^6 取代。

[0266] 1.35根据实施例1.27所述的化合物,其中Cyc¹是环状基团,选自:

[0267] (a-ii) 4元至7元非芳香(例如饱和)单环杂环基团和7元至9元双环杂环基团,其中

所述杂环基团包含1或2个选自O、N、S和S(O)₂的杂原子环成员,以及所述杂环基团未被取代或如实施例1.27定义被取代。

[0268] 1.36根据实施例1.35所述的化合物,其中Cyc¹是环状基团,选自:

[0269] (a-ii) 4元至7元非芳香(例如饱和)单环杂环基团,其中所述杂环基团包含1或2个选自O、N、S和S(O)₂的杂原子环成员,以及所述杂环基团未被取代或如实施例1.27或实施例1.28定义被取代。

[0270] 1.36A根据实施例1.36所述的化合物,其中Cyc¹是环状基团,选自:

[0271] (a-ii) 4元至7元饱和单环杂环基团,其中所述杂环基团包含1个或2个选自O和N的杂原子环成员,其未被取代或如实施例1.27或实施例1.28定义被取代。

[0272] 1.36B根据实施例1.36所述的化合物,其中Cyc¹是环状基团,选自:

[0273] (a-ii) 4元至7元饱和单环杂环基团,其中所述杂环基团包含1个选自O和N的杂原子环成员,所述杂环基团未被取代或如实施例1.27或实施例1.28定义被取代。

[0274] 1.36C一种如实施例1.36所述的化合物,其中Cyc¹是选自氧杂环丁烷基(oxetane)、四氢呋喃基、氧杂环己基(oxan)、氧杂螺环[3.3]庚烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基和哌啶基的环状基团。

[0275] 1.37根据实施例1.36所述的化合物,其中Cyc¹是环状基团,选自:

[0276] (a-ii) 4元至6元非芳香(例如饱和)单环杂环基团,其中所述杂环基团包含1或2个选自O、N、S和S(O)₂的杂原子环成员,所述杂环基团未被取代或如实施例1.27定义被取代。

[0277] 1.38根据实施例1.37所述的化合物,其中Cyc¹是环状基团,选自:

[0278] (a-ii) 4元至6元饱和非芳香单环杂环基团,其中所述杂环基团包含1或2个选自O、N和S的杂原子环成员,所述杂环基团未被取代或如实施例1.27定义被取代。

[0279] 1.39根据实施例1.38所述的化合物,其中Cyc¹是环状基团,选自:

[0280] (a-ii) 4元至6元饱和非芳香单环杂环基团,其中所述杂环基团包含1个选自O和N的杂原子环成员,所述杂环基团未被取代或如实施例1.27定义被取代。

[0281] 1.40根据实施例1.39所述的化合物,其中Cyc¹是环状基团,选自氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、氧杂环己基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基和哌啶基,其中这些基团是未取代或如实施例1.27定义被取代的基团。

[0282] 1.41根据实施例1.40所述的化合物,其中Cyc¹是环状基团,选自氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、氧杂环己基、氮杂环丁烷基和哌啶基,这些基团中的每一个是未取代或如实施例1.27定义被取代的基团。

[0283] 1.42根据实施例1.40所述的化合物,其中Cyc¹是未取代或如实施例1.27定义被取代的氧杂环己基。

[0284] 1.43根据实施例1.36至1.42中任一实施例所述的化合物,其中所述杂环基团未被取代或被1个或2个选自羟基、氧、氟、O-Hyd¹、-C(=O)-Hyd¹和Hyd¹的取代基R⁶取代;其中Hyd¹是C₁₋₄非芳香烃基团(如烷基、烯基、炔基、环烷基或环烷基烷基),任选被1个或多个选自氟、羟基和甲氧基的取代基取代。

[0285] 1.44根据实施例1.43所述的化合物,其中所述杂环基团未被取代或被1个或2个选自羟基、氟、O-Hyd¹、-C(=O)-Hyd¹、-C(=O)-O-Hyd¹和Hyd¹的取代基R⁶取代;其中Hyd¹是饱和和C₁₋₄烃基(如烷基、环烷基或环烷基烷基)。

[0286] 1.45根据实施例1.44所述的化合物,其中所述杂环基团未被取代或被1个或2个选自 $-C(=O)-Hyd^1$ 、 $-C(=O)-O-Hyd^1$ 和 Hyd^1 的取代基 R^6 取代;其中 Hyd^1 是饱和 C_{1-4} 烷基(如烷基、环烷基或环烷基烷基)。

[0287] 1.46根据实施例1.45所述的化合物,其中所述杂环基团是未被取代基团或被1或2个选自 C_{1-4} 烷基(如甲基)、 C_{1-4} 烷酰基(如乙酰基)和 C_{1-4} 烷氧羰基(如叔丁氧基羰基)的取代基 R^6 取代的基团。

[0288] 1.47根据实施例1.46所述的化合物,其中所述杂环基团未被取代或被1或2个 C_{1-4} 烷基(如甲基)取代基 R^6 或选自 C_{1-4} 烷酰基(如乙酰基)和 C_{1-4} 烷氧羰基(如叔丁氧基羰基)的单取代基取代。

[0289] 1.48根据实施例1.47所述的化合物,其中所述杂环基团是未取代基团或被1或2个甲基取代基 R^6 取代的基团。

[0290] 1.49根据实施例1.47所述的化合物,其中所述杂环基团是未取代基团。

[0291] 1.50根据实施例1.27所述的化合物,其中 Cyc^1 是环状基团,选自:

[0292] (a-ii) 7元至9元双环杂环基团,其中所述杂环基团包含1或2个选自O、N、S和 $S(O)_2$ 的杂原子环成员,所述杂环基团是未取代或如实施例1.27定义被取代的基团。

[0293] 1.51根据实施例1.50所述的化合物,其中 Cyc^1 是环状基团,选自:

[0294] (a-ii) 7元至9元双环杂环基团,其中所述杂环基团包含1个选自O和N的杂原子环成员,所述杂环基团是未取代或如实施例1.27定义被取代的基团。

[0295] 1.52根据实施例1.51所述的化合物,其中 Cyc^1 是环状基团,选自:

[0296] (a-ii) 7元至9元双环杂环基团,其中所述杂环基团是包含1个选自O和N的杂原子环成员的桥接双环或螺-双环基团,所述杂环基团是未取代或如实施例1.27定义被取代的基团。

[0297] 1.53根据实施例1.52所述的化合物,其中 Cyc^1 是包含1个选自O和N的杂原子环成员的7元至9元桥接双环杂环基团,所述杂环基团是未取代或如实施例1.27定义被取代的基团。

[0298] 1.54根据实施例1.53所述的化合物,其中所述杂环基团是氧杂双环[3.2.1]辛烷基团。

[0299] 1.55根据实施例1.52所述的化合物,其中 Cyc^1 是包含1个选自O和N的杂原子环成员的7元至9元螺双环杂环基团,所述杂环基团是未取代或如实施例1.27定义被取代的基团。

[0300] 1.56根据实施例1.55所述的化合物,其中所述杂环基团是氧杂螺环[3.3]庚烷基团。

[0301] 1.57根据实施例1.27所述的化合物,其中 Cyc^1 是环状基团,选自:

[0302] (b) 5元至6元单环杂芳基,包含1或2个杂原子环成员,其中1个杂原子环成员是N,其它杂原子环成员(如果存在的话)选自O、N和S;及

[0303] (c) 苯基;

[0304] 其中所述杂芳基和苯基是未取代基团或如实施例1.27定义被取代的基团。

[0305] 1.58根据实施例1.57所述的化合物,其中 Cyc^1 是环状基团,选自:

[0306] (b) 5元至6元单环杂芳基,包含1或2个杂原子环成员,其中1个杂原子环成员是N,

其它杂原子环成员(如果存在的话)选自O、N和S;其中所述杂芳基是未取代基团或如实施例1.27定义被取代的基团。

[0307] 1.59根据实施例1.58所述的化合物,其中所述5元至6元单环杂芳基选自未取代吡唑和吡啶或如实施例1.27定义被取代的吡唑和吡啶。

[0308] 1.60根据实施例1.57至1.59中任一实施例所述的化合物,其中所述杂芳基是未取代基团或被1个或2个选自羟基、 O-Hyd^1 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{Hyd}^1$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O-Hyd}^1$ 和 Hyd^1 的取代基 R^6 取代的基团;其中 Hyd^1 是 C_{1-4} 非芳香烃基团(如烷基、烯基、炔基、环烷基或环烷基烷基),任选被1个或多个选自氟、羟基和甲氧基的取代基取代。

[0309] 1.61根据实施例1.60所述的化合物,其中所述杂芳基是未取代基团或被1个或2个选自羟基、 O-Hyd^1 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{Hyd}^1$ 和 Hyd^1 的取代基 R^6 取代的基团;其中 Hyd^1 是饱和 C_{1-4} 烃基(如烷基、环烷基或环烷基烷基),任选被1个或多个选自羟基和甲氧基的取代基取代。

[0310] 1.62根据实施例1.61所述的化合物,其中所述杂芳基是未取代基团或被1个或2个选自 O-Hyd^1 和 Hyd^1 的取代基 R^6 取代的基团;其中 Hyd^1 是饱和 C_{1-4} 烃基(如烷基、环烷基或环烷基烷基)。

[0311] 1.63根据实施例1.61所述的化合物,其中所述杂芳基是未取代基团或被1个或2个选自 Hyd^1 的取代基 R^6 取代的基团;其中 Hyd^1 是饱和 C_{1-4} 烃基(如烷基、环烷基或环烷基烷基)。

[0312] 1.64根据实施例1.61所述的化合物,其中所述杂芳基是未取代基团或被1个或2个 C_{1-4} 烷基(如甲基)取代基 R^6 取代的基团。

[0313] 1.65根据实施例1.27所述的化合物,其中 Cyc^1 是环状基团,选自:

[0314] (c) 苯基;

[0315] 其中所述苯基是未取代基团或如实施例1.27定义被取代的基团。

[0316] 1.66根据实施例1.65所述的化合物,其中所述苯基是未取代基团。

[0317] 1.67根据实施例0.1至1.13、1.23至1.32、1.35至1.41、1.50至1.59和1.65中任一实施例所述的化合物,其中存在0、1或2个取代基 R^6 ,取代基 R^6 选自羟基、氧、氟、 O-Hyd^1 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{Hyd}^1$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O-Hyd}^1$ 和 Hyd^1 ;其中 Hyd^1 是 C_{1-4} 非芳香烃基团(如烷基、烯基、炔基、环烷基或环烷基烷基),任选被1个或多个选自氟、羟基和甲氧基的取代基取代。

[0318] 1.67A根据实施例0.1至1.13、1.23至1.32、1.35至1.41、1.50至1.59和1.65中任一实施例所述的化合物,其中存在0、1或2个取代基 R^6 ,取代基 R^6 选自羟基、氧、氟、氨基、 $\text{NH}(\text{Hyd}^1)$ 、 $\text{N}(\text{Hyd}^1)_2$ 、 O-Hyd^1 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{Hyd}^1$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O-Hyd}^1$ 和 Hyd^1 ;其中 Hyd^1 是 C_{1-4} 非芳香烃基团,任选被1个或多个选自氟、羟基和甲氧基的取代基取代。

[0319] 1.67B根据实施例0.1至1.13、1.23至1.32、1.35至1.41、1.50至1.59和1.65中任一实施例所述的化合物,其中存在0、1或2个取代基 R^6 ,取代基 R^6 选自羟基、氧、氟、 $\text{N}(\text{Hyd}^1)_2$ (例如-NMe₂)、 O-Hyd^1 (例如甲氧基)、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{Hyd}^1$ (例如 $-\text{C}(=\text{O})$ -甲基)、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O-Hyd}^1$ (例如 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O-tBu}$)和 Hyd^1 (例如甲基、乙基、异丙基);其中 Hyd^1 是 C_{1-4} 非芳香烃基团,任选被1个或多个选自氟、羟基和甲氧基的取代基取代。

[0320] 1.68根据实施例1.67所述的化合物,其中存在0、1或2个取代基 R^6 ,取代基 R^6 选自羟基、氟、 O-Hyd^1 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{Hyd}^1$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O-Hyd}^1$ 和 Hyd^1 ;其中 Hyd^1 是 C_{1-4} 非芳香烃基团(如烷基、烯基、炔基、环烷基或环烷基烷基),任选被1个或多个选自氟、羟基和甲氧基的取代

基取代。

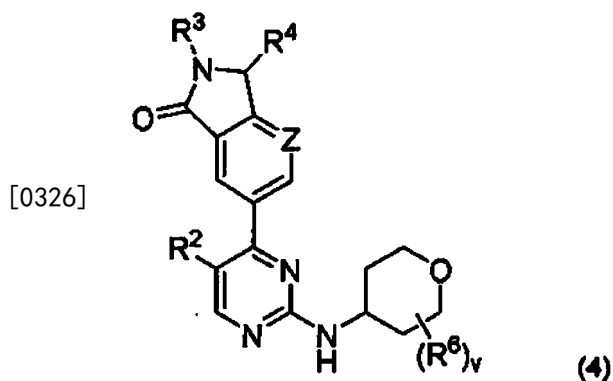
[0321] 1.69根据实施例1.68所述的化合物,其中存在0、1或2个取代基 R^6 ,取代基 R^6 选自羟基、 $O\text{-Hyd}^1$ 、 $-C(=O)\text{-Hyd}^1$ 、 $-C(=O)\text{-O-Hyd}^1$ 和 Hyd^1 ;其中 Hyd^1 是 C_{1-4} 非芳香烃基团(如烷基、烯基、炔基、环烷基或环烷基烷基),任选被1个或多个选自羟基和甲氧基的取代基取代。

[0322] 1.70根据实施例1.69所述的化合物,其中存在0、1或2个取代基 R^6 ,取代基 R^6 选自羟基、 $O\text{-Hyd}^1$ 、 $-C(=O)\text{-Hyd}^1$ 、 $-C(=O)\text{-O-Hyd}^1$ 和 Hyd^1 ;其中 Hyd^1 是饱和 C_{1-4} 烃基(如烷基、环烷基或环烷基烷基),任选被1个或多个选自羟基和甲氧基的取代基取代。

[0323] 1.71根据实施例1.70所述的化合物,其中存在0、1或2个取代基 R^6 ,取代基 R^6 选自羟基、 $O\text{-Hyd}^1$ 、 $-C(=O)\text{-Hyd}^1$ 、 $-C(=O)\text{-O-Hyd}^1$ 和 Hyd^1 ;其中 Hyd^1 是饱和 C_{1-4} 烃基(如饱和 C_{1-3} 烃基,如烷基或环丙基)。

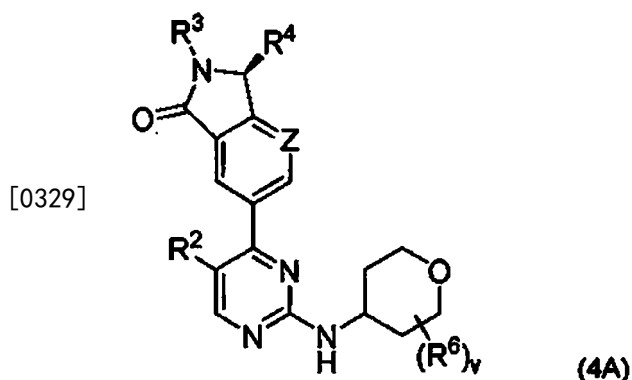
[0324] 1.72根据实施例1.71所述的化合物,其中存在0、1或2个取代基 R^6 ,取代基 R^6 选自羟基、甲基、甲氧基、乙酰基和叔丁氧基羰基。

[0325] 1.73根据实施例1.7、1.42至1.49和1.67至1.72中任一实施例所述的化合物,其具有通式(4):



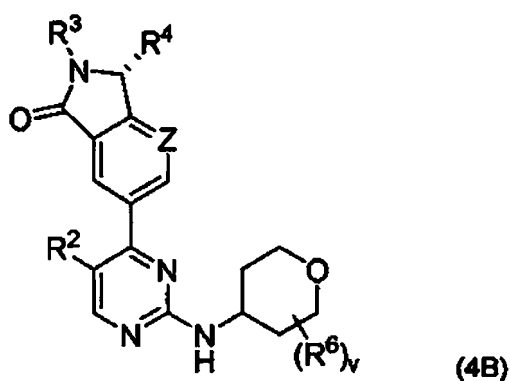
[0327] 或其药学上可接受的盐或其互变异构体;其中: R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 Z 如实施例1.0、1.7、1.42至1.49和1.67至1.72中任一实施例所定义, v 是0、1、2或3。

[0328] 1.73A根据实施例1.73所述的化合物,具有结构(4A):



[0330] 1.73B根据实施例1.73所述的化合物,具有结构(4B):

[0331]



[0332] 1.74根据实施例1.73至1.73B中任一实施例所述的化合物,其中v是0、1或2。

[0333] 1.75根据实施例1.73至1.73B中任一实施例所述的化合物,其中v是0或1。

[0334] 1.76根据实施例1.73至1.73B中任一实施例所述的化合物,其中v是0。

[0335] 1.77根据实施例1.73至1.73B中任一实施例所述的化合物,其中v是1。

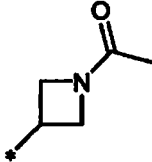
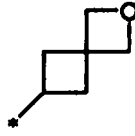
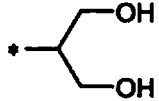
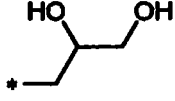
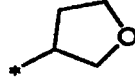
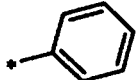
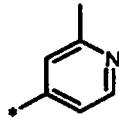
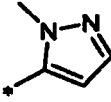
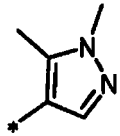
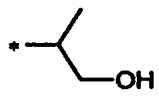
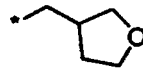
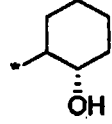
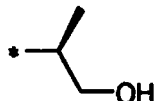
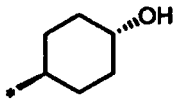
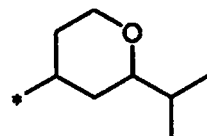
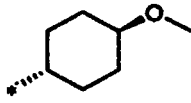
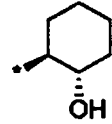
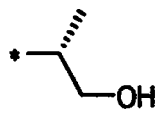
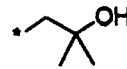
[0336] 1.78根据实施例1.73至1.73B中任一实施例所述的化合物,其中v是2。

[0337] 1.79根据实施例1.73至1.73B中任一实施例所述的化合物,其中v是3。

[0338] 1.80根据实施例0.1至1.79中任一实施例所述的化合物,其中R¹选自下表1的AA至ACY基团,其中*标记的是N原子的连接点。[0339] 1.80A根据实施例0.1至1.79中任一实施例所述的化合物,其中R¹选自下表1的AA至ABI基团,其中*标记的是N原子的连接点。

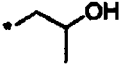
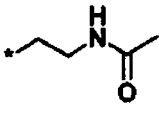
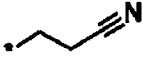
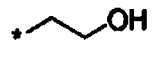
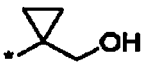
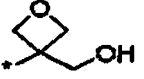
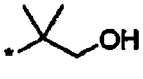
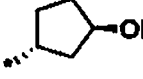
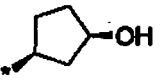
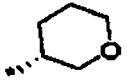
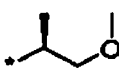
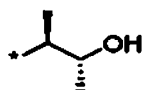
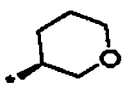
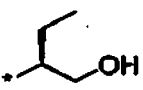
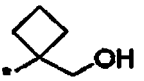
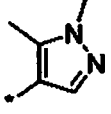
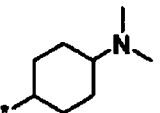
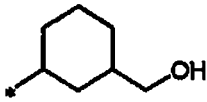
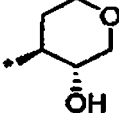
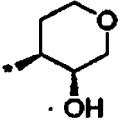
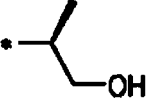
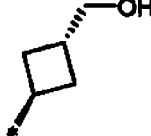
[0340] 表1

[0341]

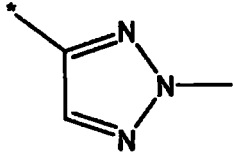
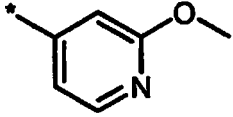
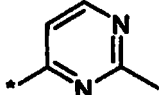
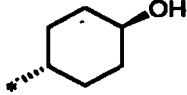
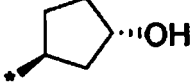
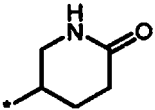
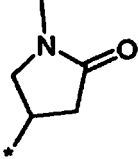
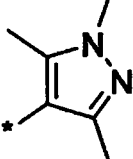
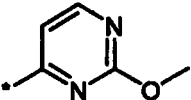
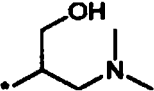
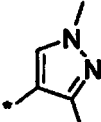
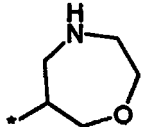
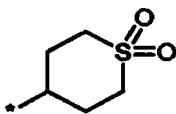
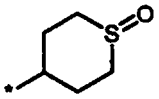
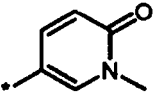
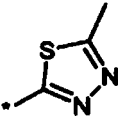
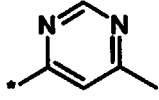
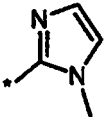
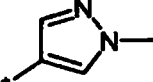
 AM	 AN	 AO
 AP	 AQ	 AR
 AS	 AT	 AU
 AV	 AW	 AX
 AY	 AZ	 AAA
 AAB	 AAC	 AAD
 AAE	 AAF	 AAG
 AAH	 AAI	 AAJ

[0342]

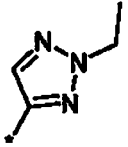
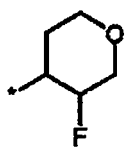
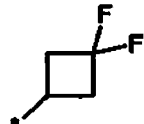
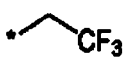
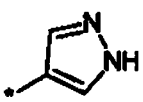
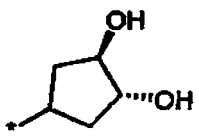
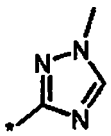
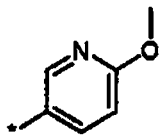
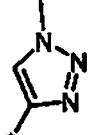
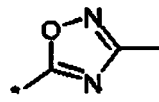
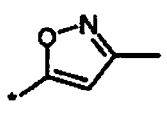
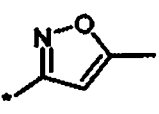
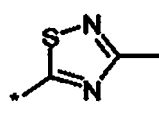
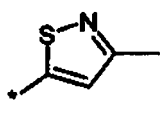
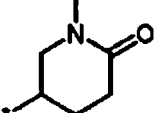
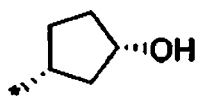
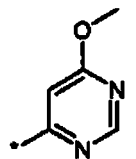
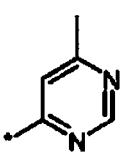
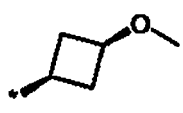
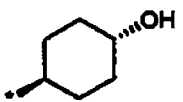
[0343]

 AAK	 AAL	 AAM
 AAN	 AAO	 AAP
 AAQ	 AAR	 AAS
 AAT	 AAU	 AAV
 AAW	 AAX	 AAY
 AAZ	 ABA	 ABB
 ABC	 ABD	 ABE
 ABF	 ABG	 ABH

[0344]

 ABI	 ABJ	 ABK
 ABL	 ABM	 ABN
 ABO	 ABP	 ABQ
 ABR	 ABS	 ABT
 ABU	 ABV	 ABW
 ABX	 ABY	 ABZ
 ACA	 ACB	 ACC

[0345]

		
ACD	ACE	ACF
		
ACG	ACH	ACI
		
ACJ	ACK	ACL
		
ACM	ACN	ACO
		
ACP	ACQ	ACR
		
ACS	ACT	ACU
		
ACV	ACW	ACX
		
ACY		

[0346]

[0347] 1.81根据实施例1.80A所述的化合物,其中R¹选自表1中的AA、AE、AF、AG和AY 基团。

[0348] 1.81A根据实施例1.80A所述的化合物,其中R¹选自表1中的AA、AE、AF、AG、AY、AAC、AAF和ABI基团。

[0349] 1.81B根据实施例1.80所述的化合物,其中R¹选自表1中的AA、ABJ和ABK基团。

[0350] 1.82根据实施例1.81所述的化合物,其中R¹是表1中的AA基团。

[0351] 1.82A根据实施例1.81A所述的化合物,其中R¹是表1中的ABI基团。

[0352] 1.82B根据实施例1.81B所述的化合物,其中R¹是表1中的ABJ基团。

[0353] 1.82C根据实施例1.81B所述的化合物,其中R¹是表1中的ABK基团。

[0354] 1.83根据实施例0.1至1.82中任一实施例所述的化合物,其中R²选自氢、氟、氯和C₁₋₃烷基,所述C₁₋₃烷基任选被一个或多个氟原子取代。

[0355] 1.83A根据实施例0.1至1.82中任一实施例所述的化合物,其中R²选自氢、氟、氯、溴和C₁₋₃烷基,所述C₁₋₃烷基任选被一个或多个氟原子取代。

[0356] 1.84根据实施例1.83所述的化合物,其中R²选自氢、氟、氯、C₁₋₃烷基、C2-3烯基、环丙基和三氟甲基。

[0357] 1.84A根据实施例1.83所述的化合物,其中R²选自氢、氟、氯、溴、C₁₋₃烷基、C2-3烯基、环丙基和三氟甲基。

[0358] 1.85根据实施例1.84所述的化合物,其中R²选自氢、氟、氯、甲基、乙基、异丙基、乙烯基、异丙烯基、环丙基和三氟甲基。

[0359] 1.85A根据实施例1.84A所述的化合物,其中R²选自氢、氟、氯、溴、甲基、乙基、异丙基、乙烯基、异丙烯基、环丙基和三氟甲基。

[0360] 1.86根据实施例1.84所述的化合物,其中R²选自氟、氯、乙基、异丙基、乙烯基、异丙烯基、环丙基和三氟甲基。

[0361] 1.86A根据实施例1.84A所述的化合物,其中R²选自氟、氯、溴、乙基、异丙基、乙烯基、异丙烯基、环丙基和三氟甲基。

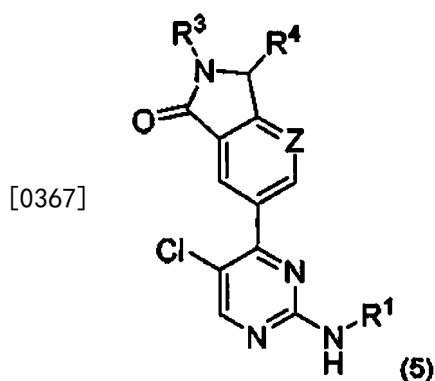
[0362] 1.87根据实施例1.84所述的化合物,其中R²选自氯、异丙基、乙烯基、异丙烯基和环丙基。

[0363] 1.87A根据实施例1.84A所述的化合物,其中R²选自氯、溴、异丙基、乙烯基、异丙烯基和环丙基。

[0364] 1.88根据实施例1.84所述的化合物,其中R²是氯。

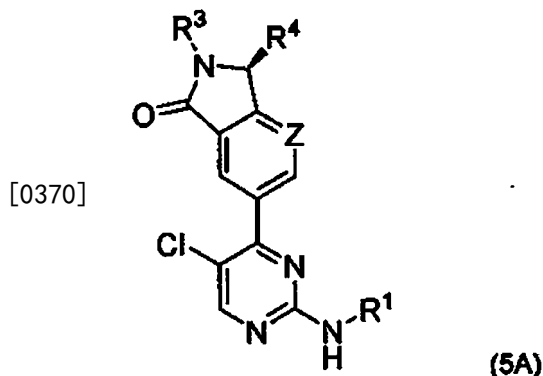
[0365] 1.88A根据实施例1.84A所述的化合物,其中R²是溴。

[0366] 1.89根据实施例1.88所述的化合物,具有通式(5):

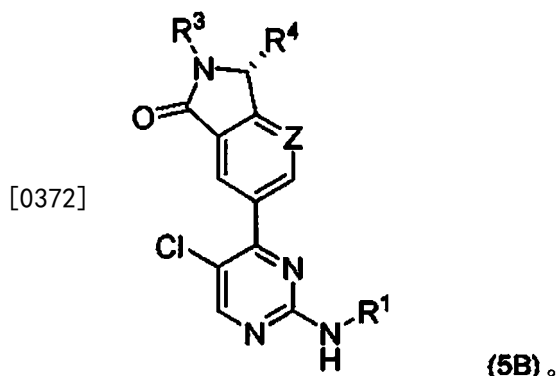


[0368] 或其药学上可接受的盐或其互变异构体。

[0369] 1.89A根据实施例1.89所述的化合物,具有结构(5A):



[0371] 1.89B根据实施例1.89所述的化合物,具有下述结构(5B):



[0373] 1.90根据实施例0.1至1.89B中任一实施例所述的化合物,其中Z是CR^Z。

[0374] 1.91根据实施例1.90所述的化合物,其中R^Z选自氢、氟、氯、甲基、羟甲基和甲氧基甲基。

[0375] 1.92根据实施例1.91所述的化合物,其中R^Z选自氢和氟。

[0376] 1.93根据实施例1.92所述的化合物,其中R^Z是氢。

[0377] 1.94根据实施例0.1至1.89中任一实施例所述的化合物,其中Z是N。

[0378] 1.95根据实施例0.1至1.94中任一实施例所述的化合物,其中R⁴选自氢和C₁₋₂烷基,所述C₁₋₂烷基任选被羟基、氨基、甲氨基、二甲氨基、环氨基或甲氧基取代;其中所述环氨基选自氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、N-甲基-哌嗪、吗啉和硫代吗啉。

[0379] 1.96根据实施例1.95所述的化合物,其中R⁴选自氢、甲基、-CH₂OH、-CH₂NH₂、-(CH₂)₂OH、-(CH₂)₂OCH₃和-(CH₂)₂NH₂。

[0380] 1.97根据实施例1.95所述的化合物,其中R⁴选自氢、甲基、-CH₂OH和-(CH₂)₂OH。

[0381] 1.98根据实施例1.97所述的化合物,其中R⁴是氢。

[0382] 1.99根据实施例1.97所述的化合物,其中R⁴是甲基。

[0383] 1.100根据实施例1.97所述的化合物,其中R⁴是-CH₂OH。

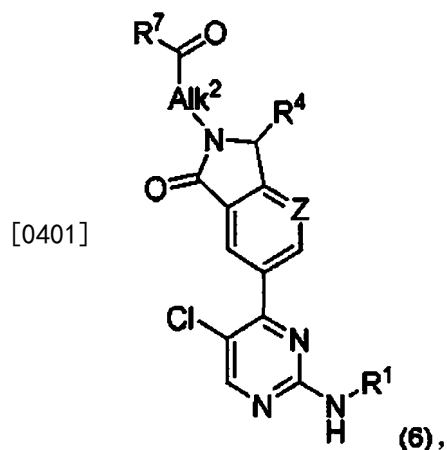
[0384] 1.101根据实施例0.1至1.100中任一实施例所述的化合物,其中R³是氢。

[0385] 1.102根据实施例0.1至1.100中任一实施例所述的化合物,其中R³是基团L¹-R⁷;L¹选自一键、Alk²、Alk²-O和Alk²-C(=O),其中Alk²是C₁₋₄直链或支链亚烷基,任选被一个或多个羟基或氟取代基取代。

[0386] 1.103根据实施例1.102所述的化合物,其中L¹是一键。

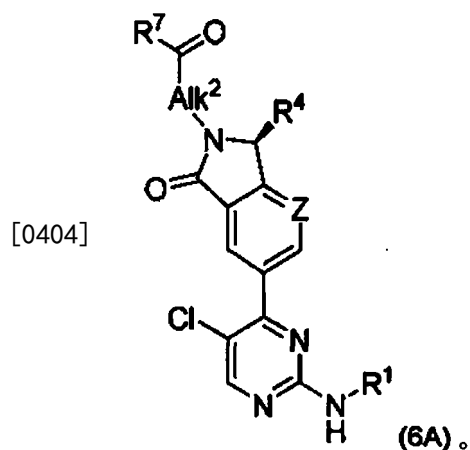
[0387] 1.104根据实施例1.102所述的化合物,其中L¹是Alk²基团。

- [0388] 1.105根据实施例1.102所述的化合物,其中 L^1 是 Alk^2-O 基团。
- [0389] 1.106根据实施例1.102所述的化合物,其中 L^1 是 $Alk^2-C(=O)$ 。
- [0390] 1.106A根据实施例0.1至1.102和1.104至1.106中任一实施例所述的化合物,其中 Alk^2 选自 C_{1-4} 直链或支链亚烷基,任选被1个或多个羟基取代基取代。
- [0391] 1.107根据实施例0.1至1.102和1.104至1.106中任一实施例所述的化合物,其中 Alk^2 选自 C_{1-4} 直链或支链亚烷基。
- [0392] 1.107A根据实施例1.106A所述的化合物,其中 Alk^2 选自 C_{1-3} 直链或支链亚烷基,任选被1个或多个羟基取代基取代。
- [0393] 1.108根据实施例1.107所述的化合物,其中 Alk^2 选自 C_{1-3} 直链或支链亚烷基。
- [0394] 1.108A根据实施例1.107A所述的化合物,其中 Alk^2 选自 CH_2 、 $CH(CH_3)$ 、 $CH(CH_2OH)$ 和 $CH(CH_2CH_3)$ 。
- [0395] 1.109根据实施例1.108所述的化合物,其中 Alk^2 选自 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $CH(CH_3)$ 和 $C(CH_3)_2$ 。
- [0396] 1.109A根据实施例1.109所述的化合物,其中 Alk^2 选自 CH_2 和 $CH(CH_3)$ 。
- [0397] 1.110根据实施例1.109所述的化合物,其中 Alk^2 是 CH_2 。
- [0398] 1.110A根据实施例1.109所述的化合物,其中 Alk^2 是 $CH(CH_3)$ 。
- [0399] 1.110B根据实施例1.108A所述的化合物,其中 Alk^2 是 $CH(CH_2OH)$ 。
- [0400] 1.111根据实施例1.106至1.110中任一实施例所述的化合物,具有下述通式(6)：

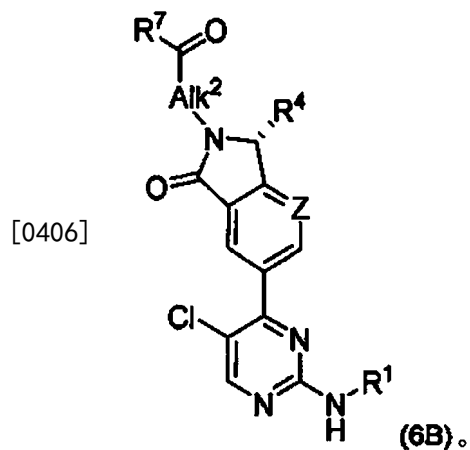


[0402] 或其药学上可接受的盐或其互变异构体。

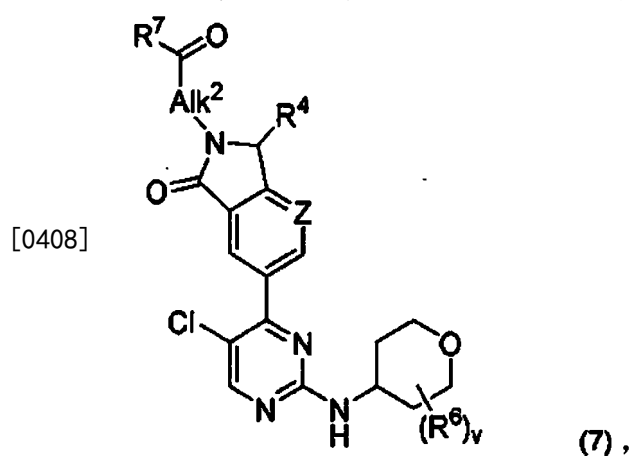
[0403] 1.111A根据实施例1.111所述的化合物,具有下述结构(6A)：



[0405] 1.111B根据实施例1.111所述的化合物,具有下述结构(6B):

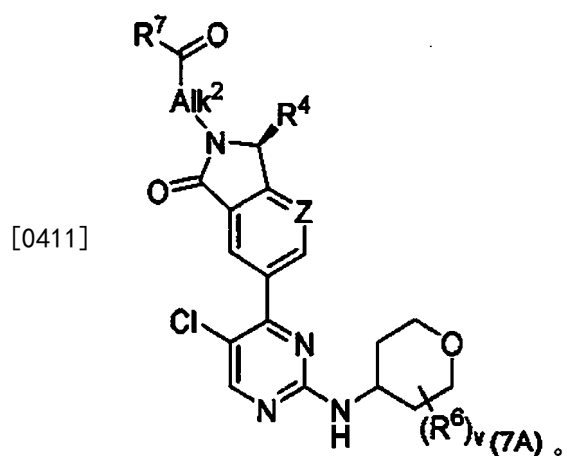


[0407] 1.112根据实施例1.111所述的化合物,具有下述通式(7):



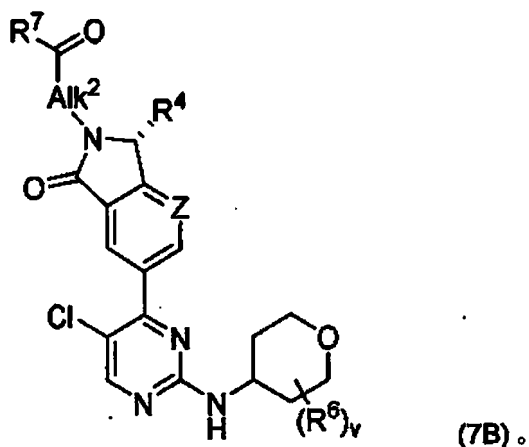
[0409] 或其药学上可接受的盐或其互变异构体。

[0410] 1.112A根据实施例1.112所述的化合物,具有下述结构式(7A):



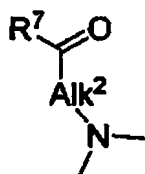
[0412] 1.112B根据实施例1.112所述的化合物,具有下述结构式(7B):

[0413]



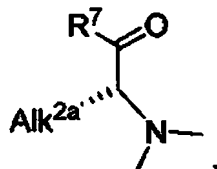
[0414] 1.112C根据实施例1.111至1.112B中任一实施例所述的化合物,其中以下部分(moiety):

[0415]



[0416] 具有结构:

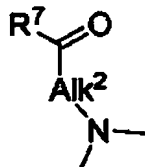
[0417]



[0418] 其中Alk^{2a}是Alk²的残基。

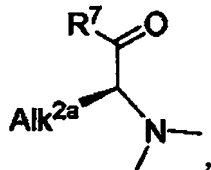
[0419] 1.112D根据实施例1.111至1.112B中任一实施例所述的化合物,其中以下部分:

[0420]



[0421] 具有结构:

[0422]



[0423] 其中Alk^{2a}是Alk²的残基。

[0424] 1.112E根据实施例1.112C或1.112D所述的化合物,其中Alk^{2a}选自氢和C₁₋₃烷基,所述C₁₋₃烷基任选被羟基取代。

[0425] 1.112F根据实施例1.112E所述的化合物,其中Alk^{2a}选自氢和甲基。

[0426] 1.112G根据实施例1.112F所述的化合物,其中Alk^{2a}是氢。

[0427] 1.112H根据实施例1.112E所述的化合物,其中Alk^{2a}是甲基。

[0428] 1.113根据实施例0.1至1.100和1.102至1.112H中任一实施例所述的化合物,其中R⁷选自:

- [0429] • NR^8R^9 ;
- [0430] • 具有3至12个环成员的碳环或杂环基团,其中0、1、2或3个环成员是选自O、N、S和S的氧化形式的杂原子环成员,其中所述碳环或杂环基团通过其碳环成员与 L^1 连接,以及其中所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;和
- [0431] • 非环状 C_{1-8} 烃基,任选被1个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、氧、卤素、氰基、羧基、氨基、单-或二- C_{1-4} 烷基氨基,和具有3至12个环成员的碳环和杂环基团,其中所述碳环或杂环基团的0、1、2或3个环成员是选自O、N、S、S的氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;其中非环状 C_{1-8} 烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以任选被O、S、SO、 SO_2 或 NR^{11} 取代。
- [0432] 1.114根据实施例1.113所述的化合物,其中 R^7 是具有3至12个环成员的碳环或杂环基团,其中0、1、2或3个环成员是选自O、N、S和S的氧化形式的杂原子环成员,其中所述碳环或杂环基团通过其碳环成员与 L^1 连接,以及其中所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代。
- [0433] 1.115根据实施例1.114所述的化合物,其中 R^7 是具有3至7个环成员的单环碳环或杂环基团,其中0、1、2或3个环成员是选自O、N、S和S的氧化形式的杂原子环成员,其中所述碳环或杂环基团通过其碳环成员与 L^1 连接,以及其中所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代。
- [0434] 1.116根据实施例1.115所述的化合物,其中 R^7 是单环碳环或杂环基团,选自:
- [0435] • C_{3-6} 环烷基;
- [0436] • 苯基;
- [0437] • 4元至7元非芳香杂环基团,包含1、2或3个选自O、N、S和S的氧化形式的杂原子环成员;及
- [0438] • 5-6元杂芳基,包含1、2或3个选自O、N和S的杂原子环成员;
- [0439] 所述单环碳环和杂环基团中的每一个任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代。
- [0440] 1.117根据实施例1.116所述的化合物,其中 R^7 是单环碳环或杂环基团,选自:
- [0441] • C_{3-6} 环烷基;
- [0442] • 苯基;
- [0443] • 4元至7元非芳香杂环基团,包含1、2或3个选自O、N、S和S的氧化形式的杂原子环成员;及
- [0444] • 5-6元杂芳基,包含1、2或3个选自O、N和S的杂原子环成员;
- [0445] 所述单环碳环和杂环基团中的每一个任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代。
- [0446] 1.118根据实施例1.117所述的化合物,其中 R^7 是单环碳环或杂环基团,选自:
- [0447] • C_{3-6} 环烷基;
- [0448] • 4-6元非芳香杂环基团,包含1、2或3个选自O、N、S和S的氧化形式的杂原子环成员;及
- [0449] • 5元杂芳基,包含1、2或3个选自O、N和S的杂原子环成员;
- [0450] 所述单环碳环和杂环基团中的每一个任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代。
- [0451] 1.119根据实施例1.118所述的化合物,其中 R^7 是单环碳环或杂环基团,选自:
- [0452] • C_{3-5} 环烷基;

[0453] • 4-6元非芳香杂环基团,包含1、2或3个选自O、N、S和S的氧化形式的杂原子环成员;及

[0454] • 5元杂芳基,包含1、2或3个选自O和N的杂原子环成员;

[0455] 所述单环碳环和杂环基团中的每一个任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代。

[0456] 1.120根据实施例1.119所述的化合物,其中 R^7 是单环碳环或杂环基团,选自环丙基、环戊烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃、吡咯烷、吡咯烷酮、哌啶酮、异恶唑、恶二唑和三唑;所述单环碳环和杂环基团中的每一个任选被一个或多个取代基 R^{10} 取代。

[0457] 1.121根据实施例1.113所述的化合物,其中 R^7 是非环状 C_{1-8} 烃基,任选被1个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、氧、卤素、氰基、羧基、氨基、单-或二- C_{1-4} 烷基氨基和具有3至12个环成员的碳环和杂环基团,其中所述碳环和杂环基团的0、1、2或3个环成员是选自O、N、S和S的氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;其中非环状 C_{1-8} 烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以任选被O、S、SO、 SO_2 或 NR^{11} 取代。

[0458] 1.122根据实施例1.121所述的化合物,其中 R^7 是非环状 C_{1-4} 烃基,任选被1个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、氧、卤素、氨基、单-或二- C_{1-4} 烷基氨基,和具有3至7个环成员的碳环和杂环基团,其中所述碳环和杂环基团的0、1、2或3个环成员是选自O、N、S和S的氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;其中非环状 C_{1-4} 烃基的1个但并非全部碳原子可以任选被O、S、SO、 SO_2 或 NR^{11} 取代。

[0459] 1.123根据实施例1.122所述的化合物,其中 R^7 是非环状 C_{1-4} 烃基,任选被1个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、氧、氟、氨基、单-或二- C_{1-4} 烷基氨基和具有3至7个环成员的碳环和杂环基团,其中所述碳环和杂环基团的0、1、2或3个环成员是选自O、N、S和S的氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;其中非环状 C_{1-4} 烃基的1个但并非全部碳原子可以任选被O或 NR^{11} 取代。

[0460] 1.124根据实施例1.123所述的化合物,其中 R^7 是非环状 C_{1-4} 烃基,任选被1个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、氨基、单-或二- C_{1-4} 烷基氨基,和具有3至6个环成员的碳环和杂环基团,其中所述碳环和杂环基团的0、1、2或3个环成员是选自O和N的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;其中非环状 C_{1-4} 烃基的1个但并非全部碳原子可以任选被O或 NR^{11} 取代。

[0461] 1.125根据实施例1.123所述的化合物,其中 R^7 是非环状 C_{1-4} 烃基;其中非环状 C_{1-4} 烃基的1个但并非全部碳原子可以任选被O取代。

[0462] 1.126根据实施例1.113所述的化合物,其中 R^7 是 NR^8R^9 基团。

[0463] 1.127根据实施例1.126所述的化合物,其中 R^8 选自氢、 C_{1-4} 烷基、环丁基、环丙基甲基和羟基- C_{2-4} -烷基。

[0464] 1.128根据实施例1.127所述的化合物,其中 R^8 选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、羟乙基和羟丙基。

[0465] 1.129根据实施例1.128所述的化合物,其中 R^8 选自氢、甲基、乙基和羟乙基。

[0466] 1.130根据实施例1.129所述的化合物,其中 R^8 选自氢和甲基。

[0467] 1.131根据实施例1.130所述的化合物,其中 R^8 是氢。

[0468] 1.132根据实施例1.130所述的化合物,其中 R^8 是甲基。

[0469] 1.133根据实施例1.126至1.131中任一实施例所述的化合物,其中R⁹选自:

[0470] • 氢;

[0471] • 具有3至10个环成员的碳环或杂环基团,其中0、1或2个环成员是选自O、N、S和S的氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基R¹⁰取代;和

[0472] • 非环状C₁₋₈烃基,任选被1个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、氧、卤素、羧基、氨基、单-或二-C₁₋₄烷基和具有3至10个环成员的碳环和杂环基团,其中所述碳环和杂环基团的0、1或2个环成员是选自O、N、S、S的氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基R¹⁰取代;其中非环状C₁₋₈烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以任选被O、S、SO₂或NR¹¹取代。

[0473] 1.133A根据实施例1.133所述的化合物,其中R⁹是非环状C₁₋₈烃基,任选被1个或多个选自羟基和具有3至10个环成员的碳环和杂环基团的取代基取代,其中所述碳环和杂环基团的0、1或2个环成员是选自O、N、S和S的氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基R¹⁰取代;其中非环状C₁₋₈烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以任选被O、S、SO₂或NR¹¹取代。

[0474] 1.133B根据实施例1.133A所述的化合物,其中R⁹是非环状C₁₋₈烃基,任选被1个或多个选自羟基和具有3至10个环成员的碳环和杂环基团的取代基取代,其中所述碳环和杂环基团的0、1或2个环成员是选自O、N、S和S的氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基R¹⁰取代。

[0475] 1.133C根据实施例1.133B所述的化合物,其中R⁹是非环状C₁₋₃烃基,任选被1个或多个选自羟基和具有3至10个环成员的碳环和杂环基团的取代基取代,其中所述碳环和杂环基团的0、1或2个环成员是选自O、N、S和S的氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基R¹⁰取代。

[0476] 1.134根据实施例1.131或实施例1.132所述的化合物,其中R⁹选自:

[0477] • 氢;

[0478] • 具有3至10个环成员的碳环或杂环基团,其中0、1或2个环成员是选自O和N的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基R¹⁰取代;和

[0479] • 非环状C₁₋₈烃基,任选被1个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、氧、卤素、羧基、氨基、单-或二-C₁₋₄烷基和具有3至10个环成员的碳环和杂环基团,其中所述碳环和杂环基团的0或1个环成员是选自O和N的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基R¹⁰取代;其中非环状C₁₋₈烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以任选被O、S、SO₂或NR¹¹取代。

[0480] 1.135根据实施例1.134所述的化合物,其中R⁹选自:

[0481] • 氢;

[0482] • 具有3至10个环成员的碳环基团,所述碳环基团任选被一个或多个取代基R¹⁰取代;和

[0483] • 具有4至10个环成员的杂环基团,其中1或2个环成员是选自O和N的杂原子环成员,所述杂环基团任选被1个或多个取代基R¹⁰取代;和

[0484] • 非环状C₁₋₈烃基,任选被1个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、氧、卤素、羧基、氨基、单-或二-C₁₋₄烷基;和具有3至10个环成员的碳环和杂环基团,其中所述

碳环和杂环基团的0或1个环成员是选自O和N的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;其中所述非环状 C_{1-8} 烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以任选被O、S、 SO_2 或 NR^{11} 取代。

[0485] 1.136根据实施例1.135所述的化合物,其中 R^9 选自:

[0486] • 氢;

[0487] • 具有3至10个环成员的碳环基团,所述碳环基团任选被一个或多个取代基 R^{10} 取代;

[0488] • 具有4至10个环成员的杂环基团,其中1或2个环成员是选自O和N的杂原子环成员,所述杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;和

[0489] • 非环状 C_{1-8} 烃基,任选被1个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、氧、卤素、羧基、氨基、单-或二- C_{1-4} 烷基氨基;和具有3至10个环成员的碳环和杂环基团,其中所述碳环和杂环基团的0或1个环成员是选自O和N的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;其中所述非环状 C_{1-8} 烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以任选被O、S、 SO_2 或 NR^{11} 取代。

[0490] 1.137根据实施例1.136所述的化合物,其中 R^9 选自:

[0491] • 氢;

[0492] • 具有3至6个环成员的单环碳环基团,所述单环碳环基团任选被一个或多个取代基 R^{10} 取代;

[0493] • 具有7至10个环成员的双环碳环基团,所述双环碳环基团任选被一个或多个取代基 R^{10} 取代;

[0494] • 具有4至7个环成员的单环杂环基团,其中1个环成员是选自O和N的杂原子环成员,所述杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;和

[0495] • 非环状 C_{1-8} 烃基,任选被1个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、氧、卤素、氨基、单-或二- C_{1-4} 烷基氨基;和具有3至10个环成员的碳环和杂环基团,其中所述碳环和杂环基团的0或1个环成员是选自O和N的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;其中所述非环状 C_{1-8} 烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以任选被O、S、 SO_2 或 NR^{11} 取代。

[0496] 1.138根据实施例1.137所述的化合物,其中 R^9 选自:

[0497] • 氢;

[0498] • 具有3至6个环成员的单环非芳香碳环基团,所述单环非芳香碳环基团任选被一个或多个取代基 R^{10} 取代;

[0499] • 具有7至10个环成员的双环碳环基团,所述双环碳环基团是非芳族的或包含不超过1个芳环,所述双环碳环基团任选被一个或多个取代基 R^{10} 取代;

[0500] • 具有4至7个环成员的单环杂环基团,其中1个环成员是选自O和N的杂原子环成员,所述杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;和

[0501] • 非环状 C_{1-8} 烃基,任选被1个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、氧、卤素、氨基、单-或二- C_{1-4} 烷基氨基;和具有3至10个环成员的碳环和杂环基团,其中所述碳环和杂环基团的0或1个环成员是选自O和N的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;其中所述非环状 C_{1-8} 烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以任选被O、

S、SO₂或NR¹¹取代。

[0502] 1.138A根据实施例1.138所述的化合物,其中R⁹是非环状C₁₋₈烃基,任选被1个或多个选自羟基和具有3至10个环成员的碳环和杂环基团的取代基取代,其中所述碳环和杂环基团的0或1个环成员是选自O和N的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基R¹⁰取代;其中所述非环状C₁₋₈烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以任选被O、S、SO₂或NR¹¹取代。

[0503] 1.138B根据实施例1.138A所述的化合物,其中R⁹是非环状C₁₋₈烃基,任选被1个或多个选自羟基和具有3至10个环成员的碳环和杂环基团的取代基取代,其中所述碳环和杂环基团的0或1个环成员是选自O和N的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基R¹⁰取代。

[0504] 1.138C根据实施例1.138B所述的化合物,其中R⁹是非环状C₁₋₃烃基,任选被1个或多个选自羟基和具有3至10个环成员的碳环和杂环基团的取代基取代,其中所述碳环和杂环基团的0或1个环成员是选自O和N的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基R¹⁰取代。

[0505] 1.139根据实施例1.138所述的化合物,其中R⁹选自:

[0506] • 氢;

[0507] • 具有3至6个环成员的单环饱和碳环基团,所述单环饱和碳环基团任选被一个或多个取代基R¹⁰取代;

[0508] • 具有9或10个环成员的双环碳环基团,所述双环碳环基团包含芳环和非芳环,所述双环碳环基团任选被一个或多个取代基R¹⁰取代;

[0509] • 具有4至6个环成员的单环杂环基团,其中1个环成员是选自O的杂原子环成员,所述杂环基团任选被1个或多个取代基R¹⁰取代;和

[0510] • 非环状饱和C₁₋₈烃基,任选被1个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、卤素、氨基、单-或二-C₁₋₄烷基氨基、苯基和具有4至6个环成员的单环杂环基团,其中所述单环杂环基团的1个环成员是选自O和N的杂原子环成员,所述苯基或杂环基团任选被1个或多个取代基R¹⁰取代;其中所述非环状C₁₋₈烃基的1个但并非全部碳原子可以任选被O、S、SO₂或NR¹¹取代。

[0511] 1.139A根据实施例1.139所述的化合物,其中R⁹是非环状饱和C₁₋₈烃基,任选被1个或多个选自羟基、苯基和具有4至6个环成员的单环杂环基团的取代基取代,其中所述单环杂环基团的1个环成员是选自O和N的杂原子环成员,所述苯基或杂环基团任选被1个或多个取代基R¹⁰取代;其中所述非环状C₁₋₈烃基的1个但并非全部碳原子可以任选被O、S、SO₂或NR¹¹取代。

[0512] 1.139B根据实施例1.139A所述的化合物,其中R⁹是非环状饱和C₁₋₃烃基,任选被1个或多个选自羟基、苯基和具有4至6个环成员的单环杂环基团的取代基取代,其中所述单环杂环基团的1个环成员是选自O和N的杂原子环成员,所述苯基或杂环基团任选被1个或多个取代基R¹⁰取代。

[0513] 1.139C根据实施例1.139B所述的化合物,其中R⁹是非环状饱和C₁₋₃烃基,任选被1个或多个选自羟基、苯基和吡啶基的取代基取代,所述苯基或吡啶基任选被1个或多个取代基R¹⁰取代。

[0514] 1.139D根据实施例1.139C所述的化合物,其中 R^9 是非环状饱和 C_{1-3} 烷基,任选被1个或多个选自羟基和苯基的取代基取代,所述苯基任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代。

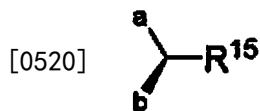
[0515] 1.139E根据实施例1.139C所述的化合物,其中 R^9 是非环状饱和 C_{1-3} 烷基,任选被1个或多个选自羟基和苯基的取代基取代,所述苯基任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代,其中 R^{10} 选自:氟、氯、羟基、氧、氰基,和 OR^{12} ,其中 R^{12} 是甲基、乙基、丙基、异丙基或环丙基,每个基团任选被氟取代。

[0516] 1.139F根据实施例1.139C所述的化合物,其中 R^9 是非环状饱和 C_{1-3} 烷基,任选被1个或多个选自羟基和苯基的取代基取代,所述苯基任选被1个或2个取代基 R^{10} 取代,其中 R^{10} 选自:氟和 OR^{12} ,其中 R^{12} 是甲基、乙基、丙基、异丙基或环丙基,每个基团任选被氟取代。

[0517] 1.139G根据实施例1.139C所述的化合物,其中 R^9 是非环状饱和 C_{1-3} 烷基,任选被1个或多个选自羟基和苯基的取代基取代,所述苯基任选被1个或2个取代基 R^{10} 取代,其中 R^{10} 选自:氟和 OR^{12} ,其中 R^{12} 是甲基、乙基、丙基、异丙基或环丙基,每个基团都是未取代基团。

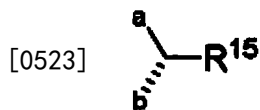
[0518] 1.139H根据实施例1.139C所述的化合物,其中 R^9 是非环状饱和 C_{1-3} 烷基,任选被1个或多个选自羟基和苯基的取代基取代,所述苯基任选被1个或2个取代基 R^{10} 取代,其中 R^{10} 选自:氟和 OR^{12} ,其中 R^{12} 是未取代甲基。

[0519] 1.139J根据实施例1.133至1.139H中任一实施例所述的化合物,其中 R^9 是被碳环或杂环基团和任选羟基取代的非环状饱和烷基,其中所述非环状饱和烷基具有下述结构:



[0521] 其中 R^{15} 是 C_{1-3} 烷基或羟基- C_{1-3} 烷基,“a”表示的是碳环或杂环基团的连接点,“b”表示的是 NR^8R^9 的氮原子的连接点。

[0522] 1.139K根据实施例1.133至1.139H中任一实施例所述的化合物,其中 R^9 是被碳环或杂环基团和任选羟基取代的非环状饱和烷基,其中所述非环状饱和烷基具有下述结构:



[0524] 其中 R^{15} 是 C_{1-3} 烷基或羟基- C_{1-3} 烷基,“a”表示的是碳环或杂环基团的连接点,“b”表示的是 NR^8R^9 的氮原子的连接点。

[0525] 1.140根据实施例1.139所述的化合物,其中 R^9 选自:

[0526] • 氢;

[0527] • 环丙基、环丁基、环戊基和环己基,每个基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;

[0528] • 二氢化茚(indane)和四氢化萘,它们中的每一个任选被一个或多个取代基 R^{10} 取代;

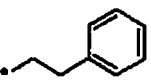
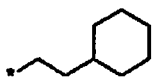
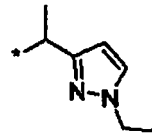
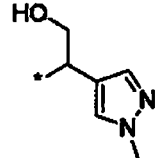
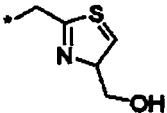
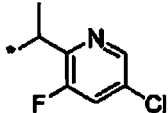
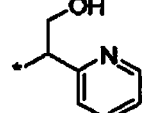
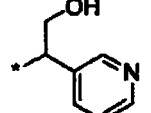
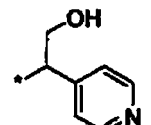
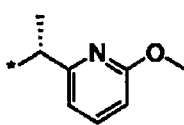
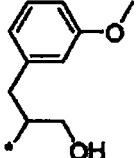
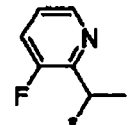
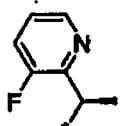
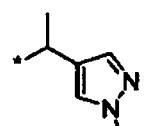
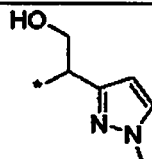
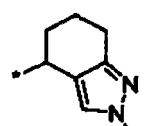
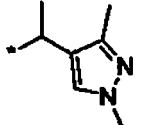
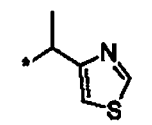
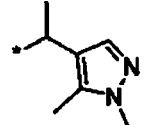
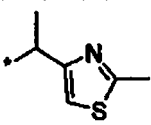
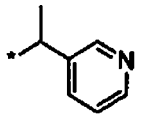
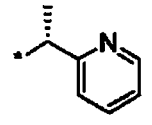
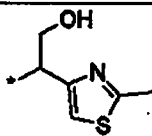
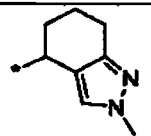
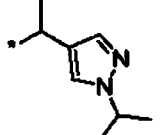
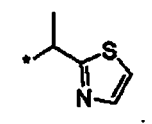
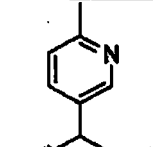
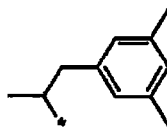
[0529] • 氧杂环丁基和氧杂环己基(oxanyl),任选被一个或多个取代基 R^{10} 取代;以及

[0530] • 非环状饱和 C_{1-6} 烷基,任选被一个或多个选自羟基、卤素、氨基、单-或二- C_{1-4} 烷基氨基、苯基和氧杂环丁基的取代基取代,所述苯基或氧杂环丁基任选被一个或多个取代基 R^{10} 取代。

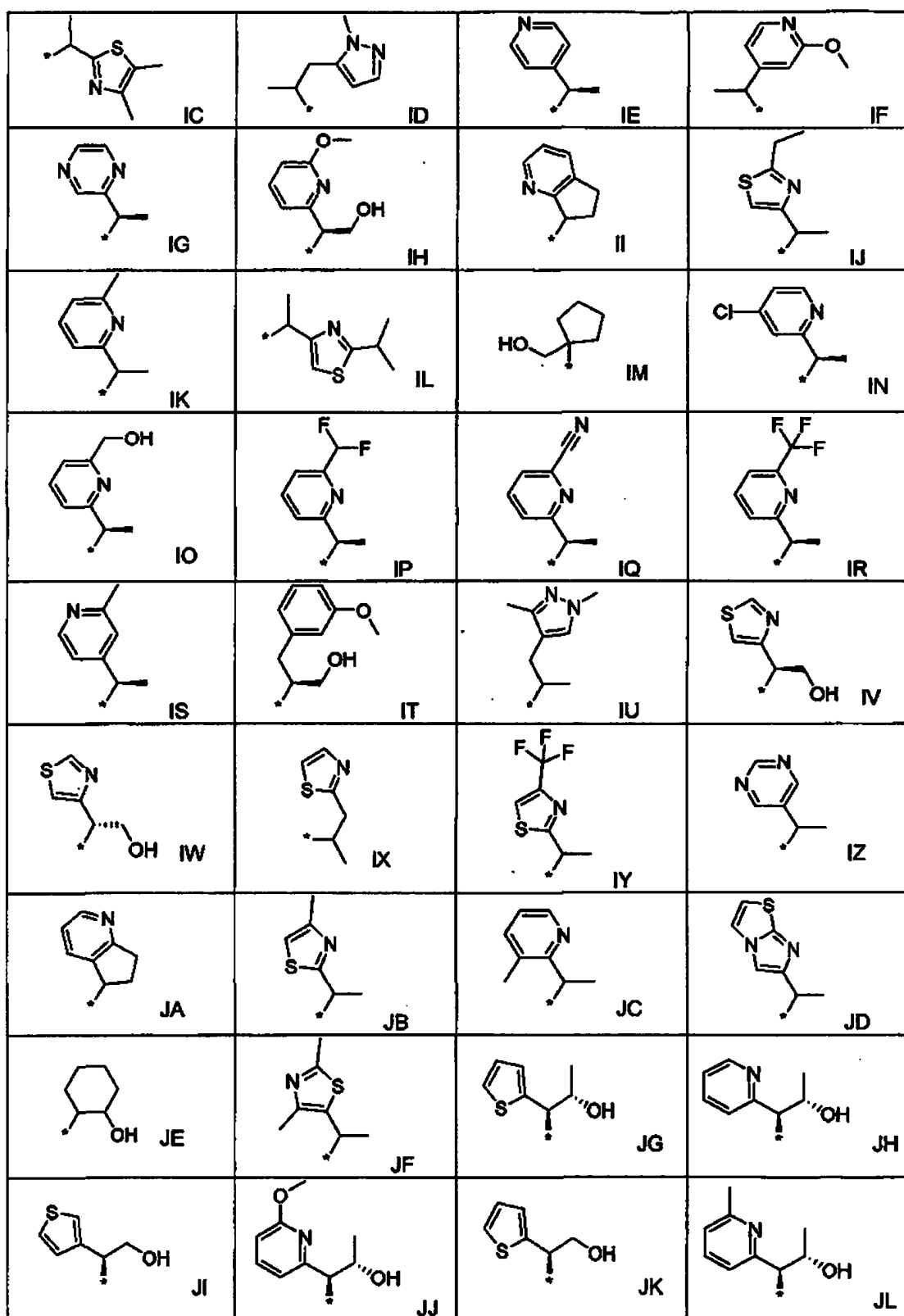
[0531] 1.140A根据实施例0.1至1.132中任一实施例所述的化合物,其中 R^9 选自下表3中

的HA 至SX基团,其中*标记的是N原子的连接点。

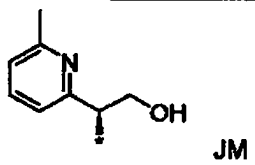
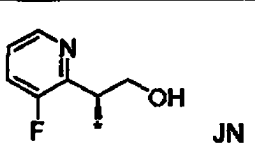
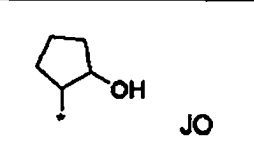
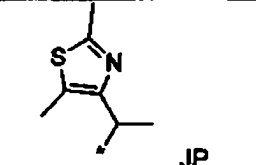
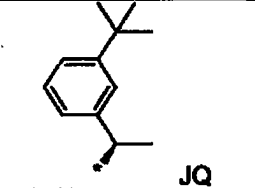
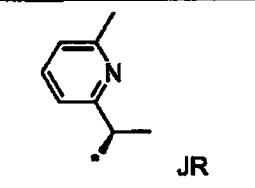
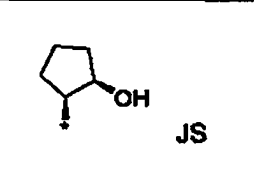
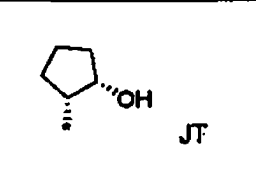
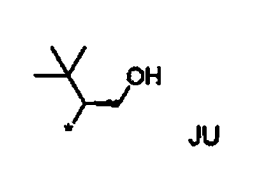
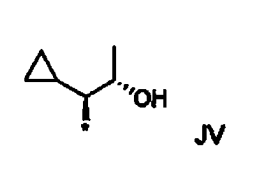
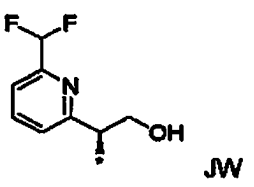
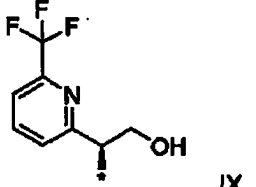
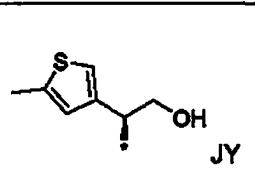
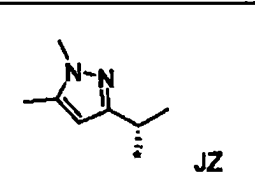
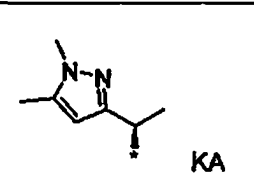
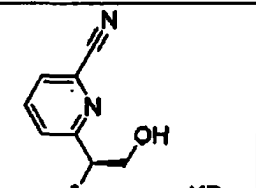
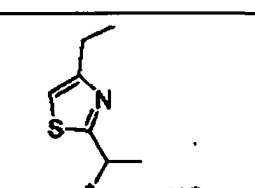
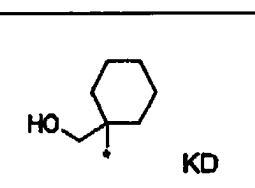
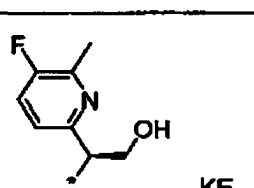
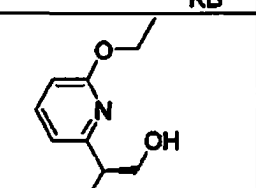
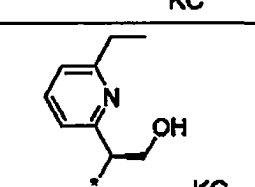
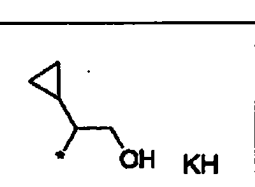
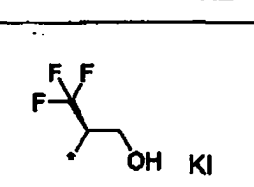
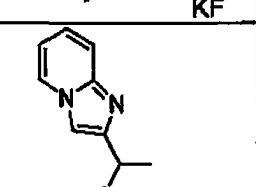
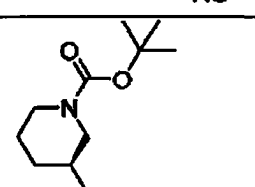
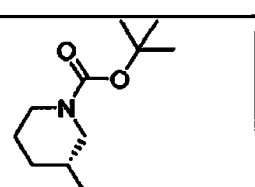
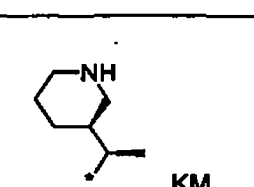
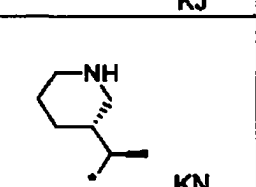
[0532]

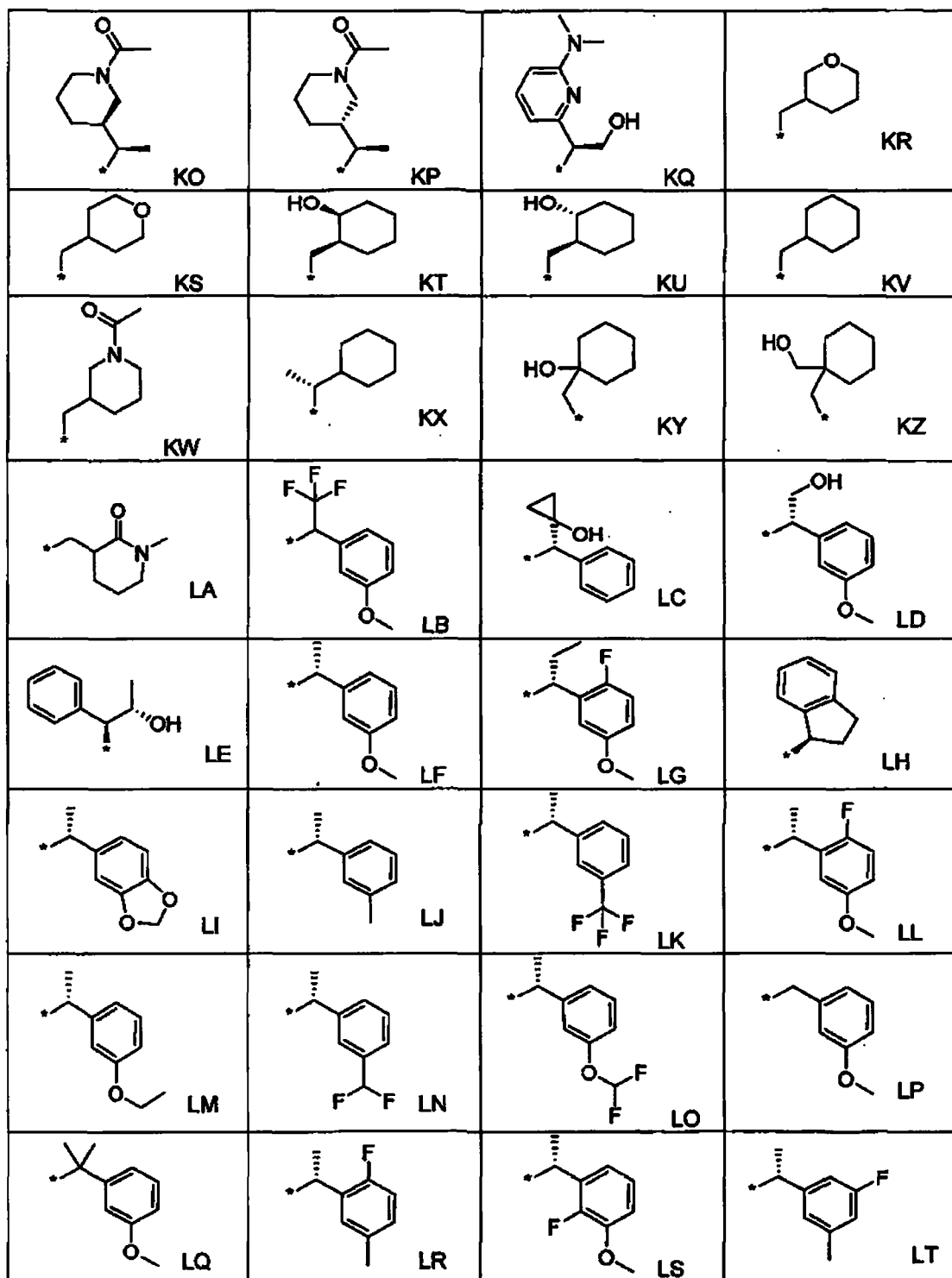
 HA	 HB	 HC	 HD
 HE	 HF	 HG	 HH
 HI	 HJ	 HK	 HL
 HM	 HN	 HO	 HP
 HQ	 HR	 HS	 HT
 HU	 HV	 HW	 HX
 HY	 HZ	 IA	 IB

[0533]



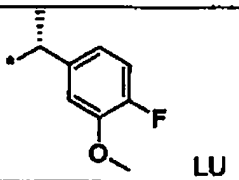
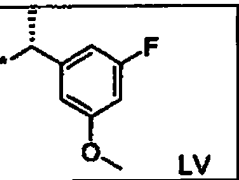
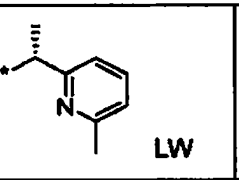
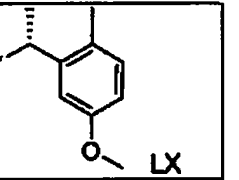
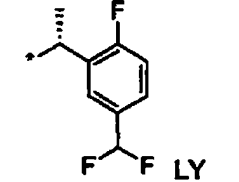
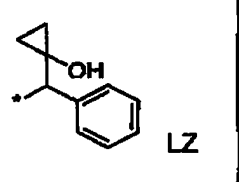
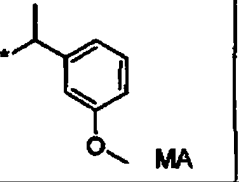
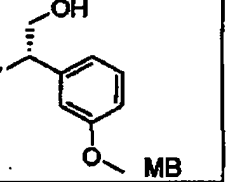
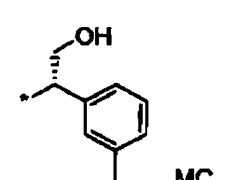
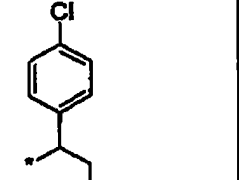
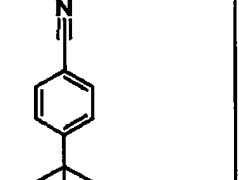
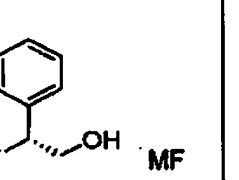
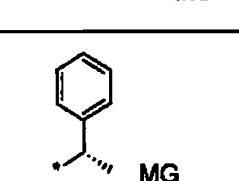
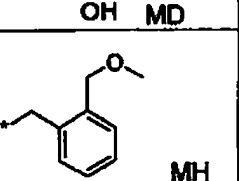
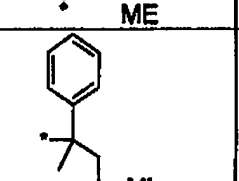
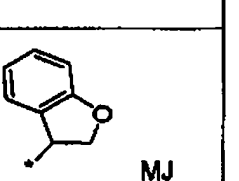
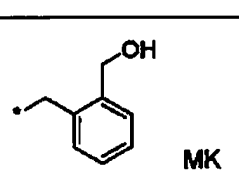
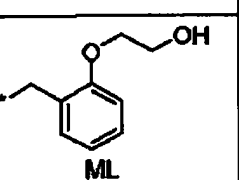
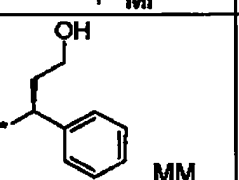
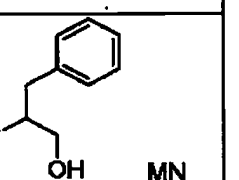
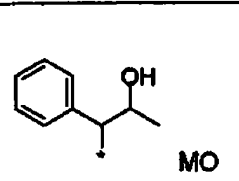
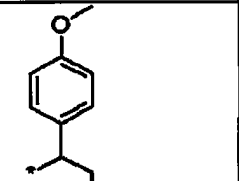
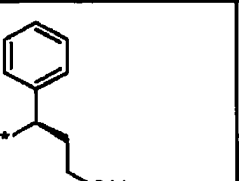
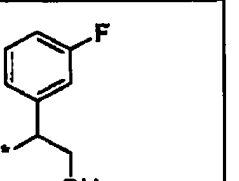
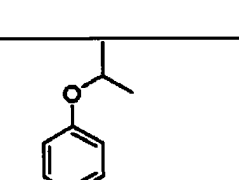
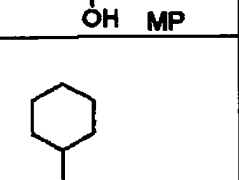
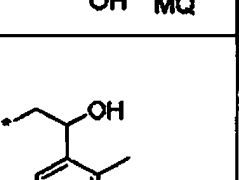
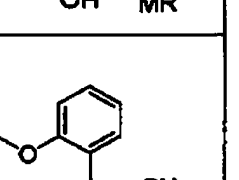
[0534]

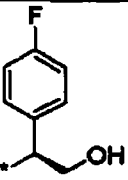
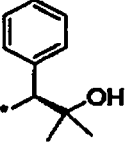
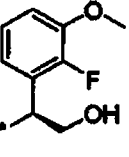
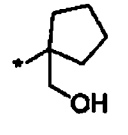
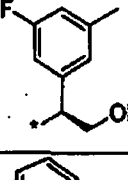
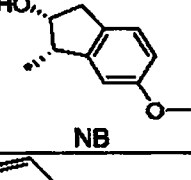
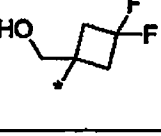
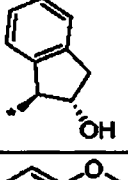
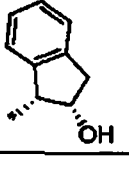
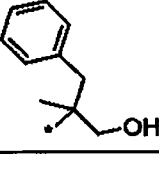
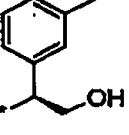
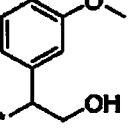
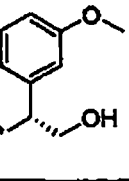
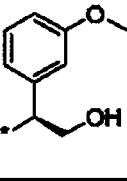
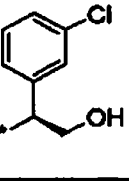
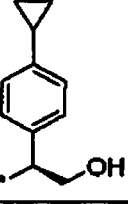
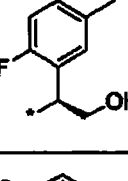
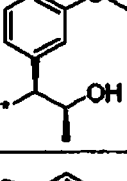
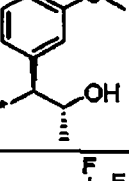
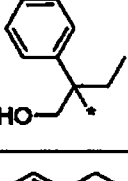
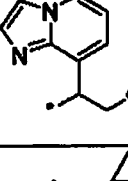
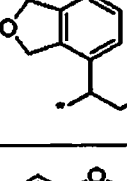
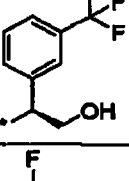
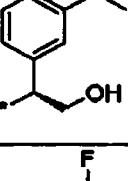
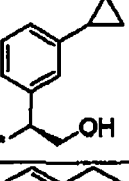
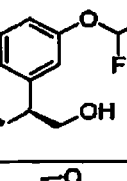
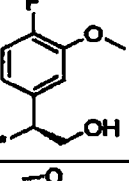
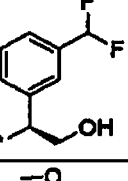
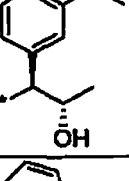
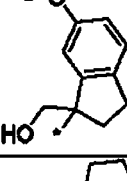
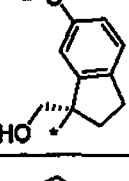
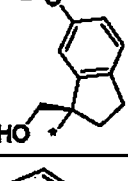
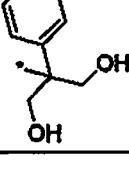
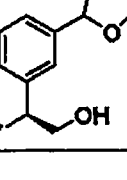
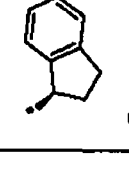
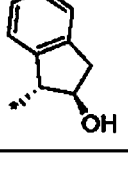
 JM	 JN	 JO	 JP
 JQ	 JR	 JS	 JT
 JU	 JV	 JW	 JX
 JY	 JZ	 KA	 KB
 KC	 KD	 KE	 KF
 KG	 KH	 KI	 KJ
 KK	 KL	 KM	 KN



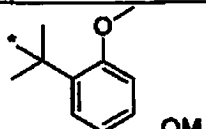
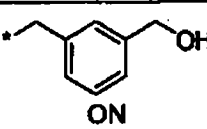
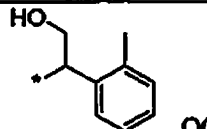
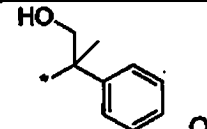
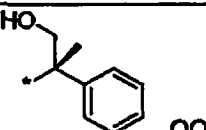
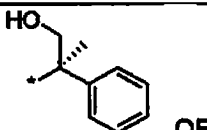
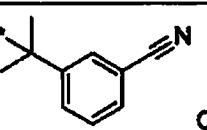
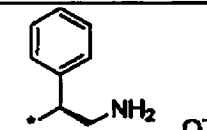
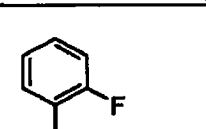
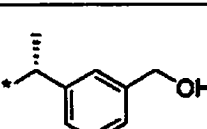
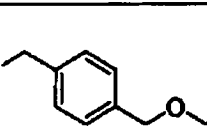
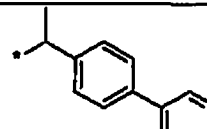
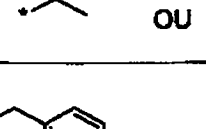
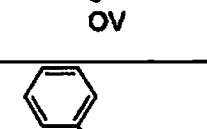
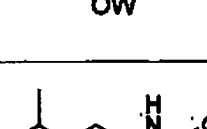
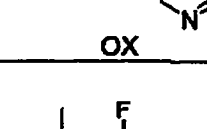
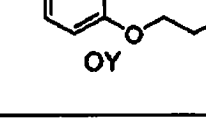
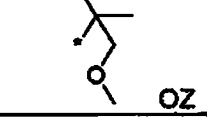
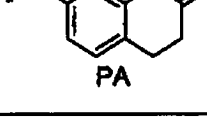
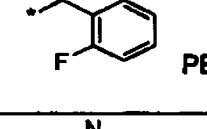
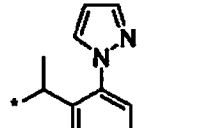
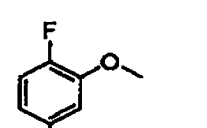
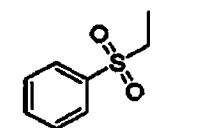
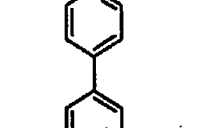
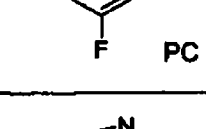
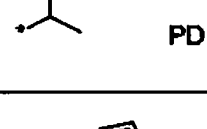
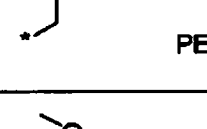
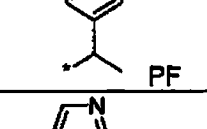
[0535]

[0536]

 LU	 LV	 LW	 LX
 LY	 LZ	 MA	 MB
 MC	 MD	 ME	 MF
 MG	 MH	 MI	 MJ
 MK	 ML	 MM	 MN
 MO	 MP	 MQ	 MR
 MS	 MT	 MU	 MV

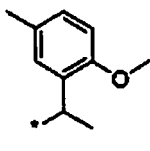
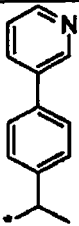
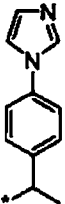
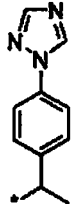
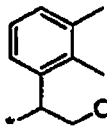
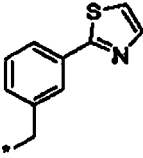
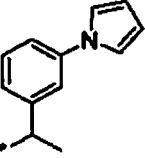
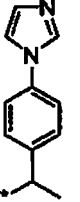
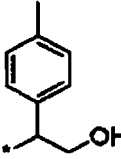
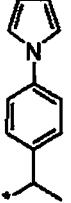
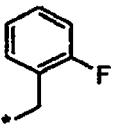
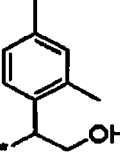
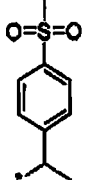
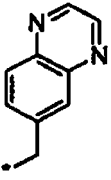
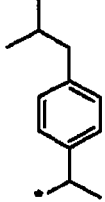
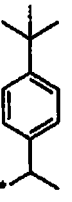
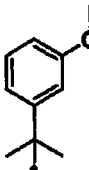
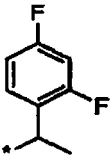
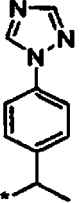
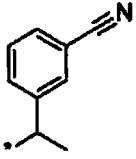
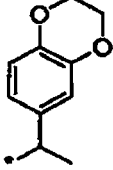
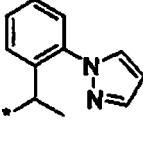
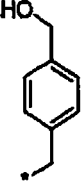
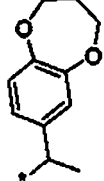
 MW	 MX	 MY	 MZ
 NA	 NB	 NC	 ND
 NE	 NF	 NG	 NH
 NO	 NP	 NQ	 NR
 NS	 NT	 NU	 NV
 NW	 NX	 NY	 NZ
 OA	 OB	 OC	 OD
 OE	 OF	 OG	 OH
 OI	 OJ	 OK	 OL

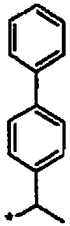
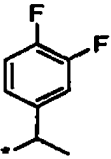
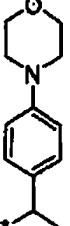
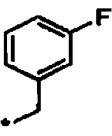
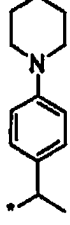
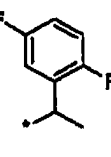
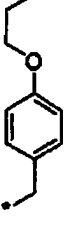
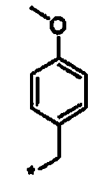
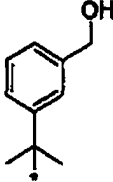
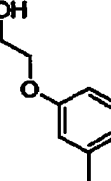
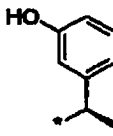
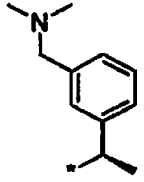
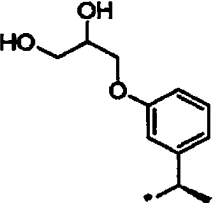
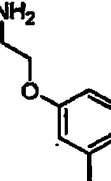
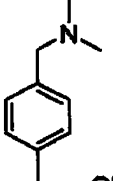
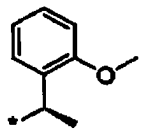
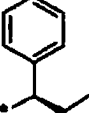
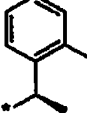
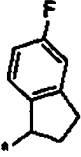
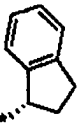
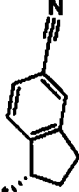
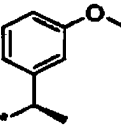
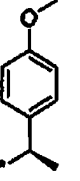
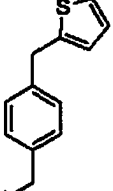
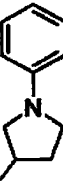
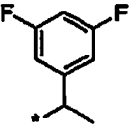
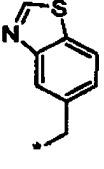
[0537]

 OM	 ON	 OO	 OP
 OQ	 OR	 OS	 OT
 OU	 OV	 OW	 OX
 OY	 OZ	 PA	 PB
 PC	 PD	 PE	 PF
 PG	 PH	 PI	 PJ
 PK	 PL	 PM	 PN

[0538]

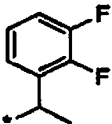
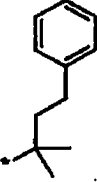
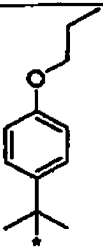
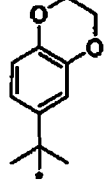
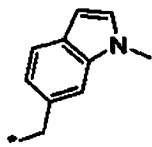
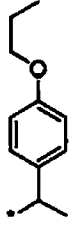
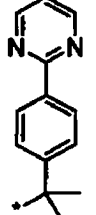
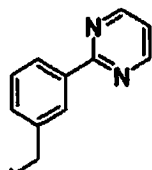
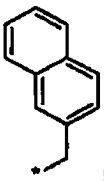
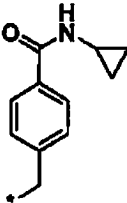
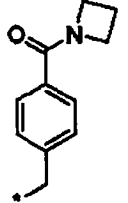
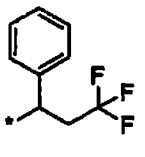
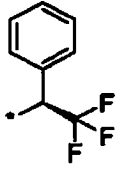
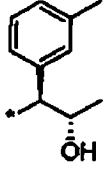
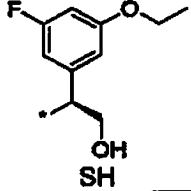
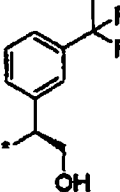
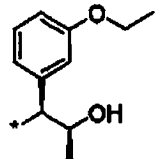
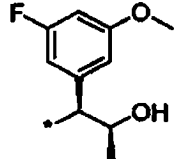
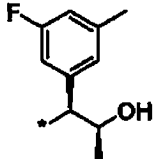
[0539]

 PO	 PP	 PQ	 PR
 PS	 PT	 PU	 PV
 PW	 PX	 PY	 PZ
 QA	 QB	 QC	 QD
 QE	 QF	 QG	 QH
 QI	 QJ	 QK	 QL

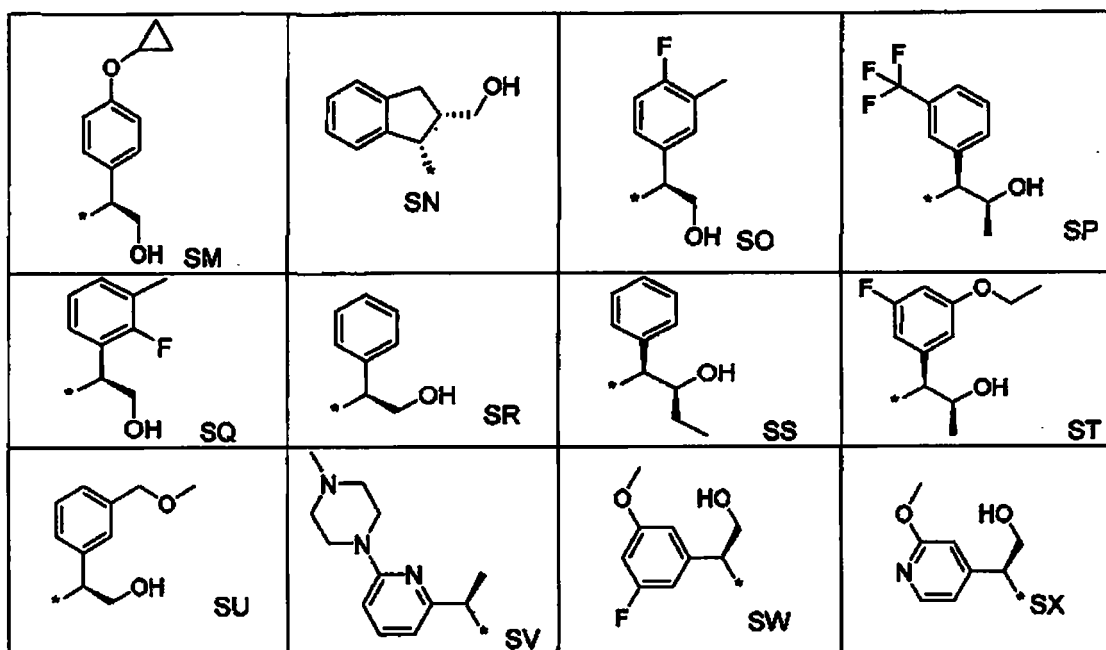
 QM	 QN	 QO	 QP
 QQ	 QR	 QS	 QT
 QU	 QV	 QW	 QX
 QY	 QZ	 RA	 RB
 RC	 RD	 RE	 RF
 RG	 RH	 RI	 RJ
 RK	 RL	 RM	 RN

[0540]

[0541]

 RO	 RP	 RQ	 RR
 RS	 RT	 RU	 RV
 RW	 RX	 RY	 RZ
 SA	 SB	 SC	 SD
 SE	 SF	 SG	 SH
 SI	 SJ	 SK	 SL

[0542]



[0543] 1.140B根据实施例1.140A所述的化合物,其中 R^9 选自:表3中的基团IH、KQ、NG 和NP,其中*标记的是N原子的连接点。

[0544] 1.140C根据实施例1.140A所述的化合物,其中 R^9 选自:表3中的基团SV、SW和SX,其中*标记的是N原子的连接点。

[0545] 1.140D根据实施例1.140B所述的化合物,其中 R^9 是表3中的基团NG,其中*标记的是N原子的连接点。

[0546] 1.140E根据实施例1.140B所述的化合物,其中 R^9 是表3中的基团SW,其中*标记的是N原子的连接点。

[0547] 1.141根据实施例1.126所述的化合物,其中 NR^8R^9 形成具有4至12个环成员的杂环基团;其中,除 NR^8R^9 的氮原子之外,所述杂环基团任选另外包含1或2个选自O、N、S和S 的氧化形式的杂原子环成员;其中所述杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代。

[0548] 1.142根据实施例1.141所述的化合物,其中 NR^8R^9 形成具有4至11个环成员的杂环基团;其中,除 NR^8R^9 的氮原子之外,所述杂环基团任选另外包含1或2个选自O和N的杂原子环成员;其中所述杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代。

[0549] 1.143根据实施例1.142所述的化合物,其中 NR^8R^9 形成杂环基团,所述杂环基团选自:

[0550] • 具有4个至7个环成员的单环杂环基团,其中除 NR^8R^9 的氮原子之外,所述杂环基团任选另外包含1或2个选自O和N的杂原子环成员;其中所述杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;

[0551] • 具有7个至10个环成员的非芳香双环杂环基团,其中除 NR^8R^9 的氮原子之外,所述杂环基团任选另外包含1或2个选自O和N的杂原子环成员;其中所述杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;和

[0552] • 具有7个至11个环成员的双环杂环基团,所述双环杂环基团的一个环是芳环,另一个环是非芳环;其中,除 NR^8R^9 的氮原子之外,所述杂环基团任选另外包含1或2个选自O和N的杂原子环成员;其中所述杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代。

[0553] 1.144根据实施例1.143所述的化合物,其中 NR^8R^9 形成杂环基团,所述杂环基团选自:

[0554] • 具有4个至7个环成员的单环杂环基团,其中,除 NR^8R^9 的氮原子之外,所述杂环基团任选另外包含1或2个选自O和N的杂原子环成员;其中所述杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;

[0555] 1.145根据实施例1.143或实施例1.144所述的化合物,其中所述单环杂环基团是非芳香基团。

[0556] 1.146根据实施例1.145所述的化合物,其中所述单环杂环基团选自氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚烷、吗啉和哌嗪,所述杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代。

[0557] 1.147根据实施例1.143所述的化合物,其中 NR^8R^9 形成杂环基团,所述杂环基团选自:

[0558] • 具有7个至10个环成员的非芳香双环杂环基团,其中,除 NR^8R^9 的氮原子之外,所述杂环基团任选另外包含1或2个选自O和N的杂原子环成员;其中所述杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代。

[0559] 1.148根据实施例1.147所述的化合物,其中 NR^8R^9 形成杂环基团,所述杂环基团选自:

[0560] • 具有7个至10个环成员的非芳族稠合双环、螺双环和桥接双环杂环基团,其中,除 NR^8R^9 的氮原子之外,所述杂环基团任选另外包含1个选自O和N的杂原子环成员;以及其中所述杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代。

[0561] 1.149根据实施例1.148所述的化合物,其中 NR^8R^9 形成杂环基团,所述杂环基团选自:

[0562] • 具有7个至10个环成员的非芳族稠合双环、螺双环和桥接双环杂环基团,其中,除 NR^8R^9 的氮原子之外,所述杂环基团任选不包含另外的杂原子环成员;以及其中所述杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代。

[0563] 1.150根据实施例1.149所述的化合物,其中 NR^8R^9 形成非芳族杂环基团,所述杂环基团选自5.5稠合双环杂环、5.6稠合双环杂环、螺环丙基哌啶、氮杂双环-庚烷和氮杂双环辛烷,以及其中所述杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代。

[0564] 1.151根据实施例1.141所述的化合物,其中 NR^8R^9 构成杂环基团,所述杂环基团选自:

[0565] • 具有7个至11个环成员的稠合双环杂环基团,所述稠合双环杂环基团的一个环是芳环,另一个环是非芳环;其中,除 NR^8R^9 的氮原子之外,所述杂环基团任选另外包含1或2个选自O和N的杂原子环成员;以及其中所述杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代。

[0566] 1.151A根据实施例1.141所述的化合物,其中 NR^8R^9 构成杂环基团,所述杂环基团选自:

[0567] • 具有7个至12个环成员的稠合双环杂环基团,所述稠合双环杂环基团的一个环是芳环,另一个环是非芳环;其中,除 NR^8R^9 的氮原子之外,所述杂环基团任选另外包含1或2个选自O和N的杂原子环成员;以及其中所述杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代。

[0568] 1.152根据实施例1.151或实施例1.151A所述的化合物,其中所述稠合双环杂环的芳环是5元或6元环,包含0、1或2个选自N和O的杂原子环成员。

[0569] 1.153根据实施例1.152所述的化合物,其中所述稠合双环杂环的芳环是5元或6元环,包含0、1或2个环成员氮,例如,其中所述芳环选自苯环、吡咯环、吡啶环和嘧啶环。

[0570] 1.154根据实施例1.151至1.153中任一实施例所述的化合物,其中所述非芳环选自5、6和7-元环和桥接双环,条件是,杂环基团的环成员总数不超过11。

[0571] 1.154根据实施例1.151至1.153中任一实施例所述的化合物,其中所述非芳环选自5、6和7-元环,条件是,杂环基团的环成员总数不超过11。

[0572] 1.155根据实施例1.151至1.154中任一实施例所述的化合物,其中 NR^8R^9 的氮原子位于非芳环上。

[0573] 1.156根据实施例1.151至1.154中任一实施例所述的化合物,其中所述非芳环选自包含单个氮杂原子环成员的5、6和7-元环及包含1个杂原子环成员氮和1个杂原子环成员氧的6-和7-元环。

[0574] 1.157根据实施例1.151所述的化合物,其中 NR^8R^9 构成杂环基团,所述杂环基团选自四氢异喹啉、四氢喹啉、二氢吲哚、二氢异吲哚、四氢苯并氮杂卓、嘧啶并哌啶、苯并吗啉和苯并高吗啉,以及其中所述杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代。

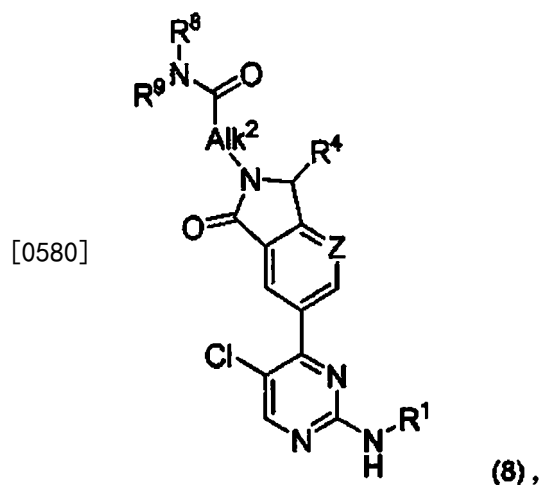
[0575] 1.157A根据实施例1.141所述的化合物,其中 NR^8R^9 构成杂环基团,所述杂环基团选自四氢异喹啉、四氢喹啉、四氢萘啶、二氢吲哚、二氢异吲哚、四氢苯并氮杂卓、嘧啶并哌啶、苯并吗啉、苯并高吗啉、氮杂三环十二碳三烯基和四氢-氧代嘧啶并氮杂卓,其中所述杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代。

[0576] 1.158根据实施例1.157所述的化合物,其中 NR^8R^9 构成杂环基团,所述杂环基团选自四氢异喹啉和四氢苯并氮杂卓,以及其中所述杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代。

[0577] 1.159根据实施例1.158所述的化合物,其中 NR^8R^9 构成四氢异喹啉基团,该基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代。

[0578] 1.160根据实施例1.158所述的化合物,其中 NR^8R^9 构成四氢苯并氮杂卓基团,该基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代。

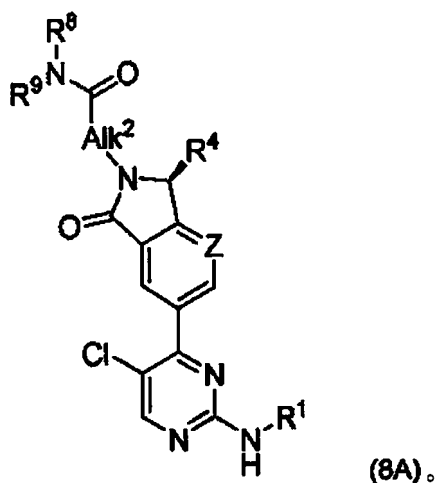
[0579] 1.161根据实施例1.126至1.160中任一实施例所述的化合物,具有下述通式(8) :



[0581] 或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中 R^1 、 R^4 、 R^8 、 R^9 、 Alk^2 和Z如前述任一实施例所定义。

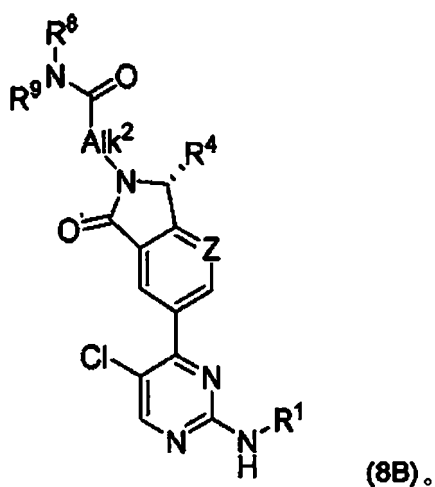
[0582] 1.161A根据实施例1.161所述的化合物,其中所述化合物具有结构(8A) :

[0583]



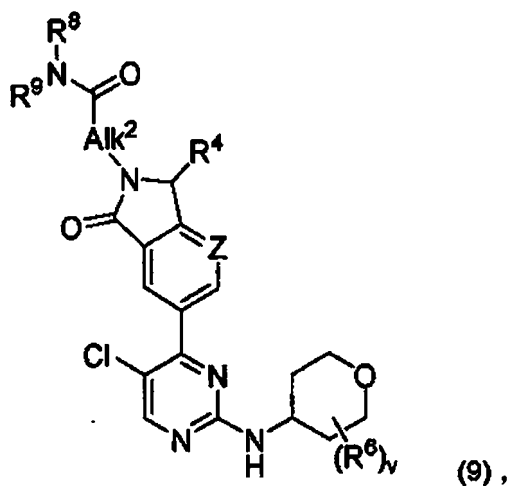
[0584] 1.161B根据实施例1.161所述的化合物,其中所述化合物具有结构(8B):

[0585]



[0586] 1.162根据实施例1.126至1.160中任一实施例所述的化合物,具有下述通式(9):

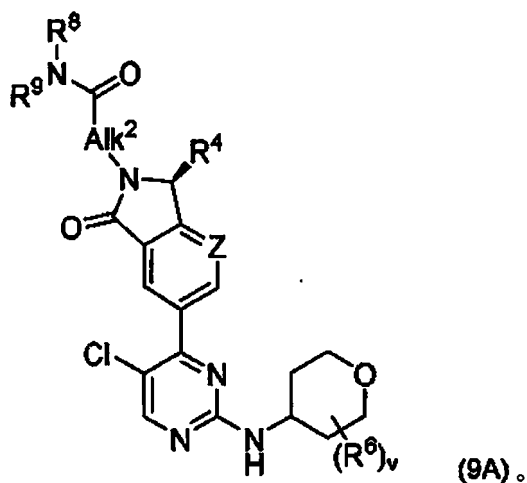
[0587]



[0588] 或其药学上可接受的盐或互变异构体;其中R⁴、R⁶、R⁸、R⁹、Alk²、Z和v如前述任一 实施例所定义。

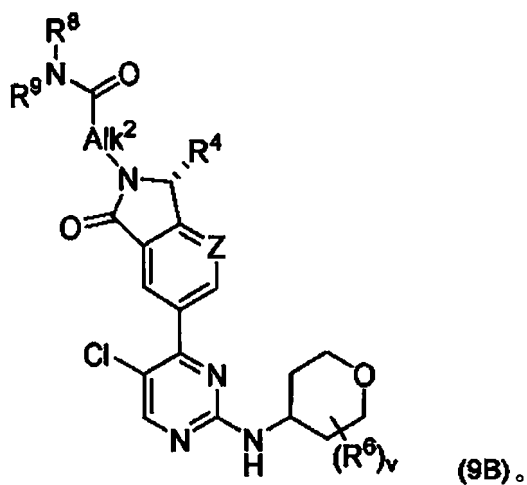
[0589] 1.162A根据实施例1.162所述的化合物,其中所述化合物具有结构(9A):

[0590]



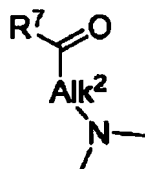
[0591] 1.162B根据实施例1.162所述的化合物,其中所述化合物具有结构(9B):

[0592]



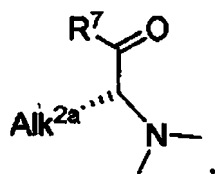
[0593] 1.162C根据实施例1.161至1.162B中任一实施例所述的化合物,其中以下部分:

[0594]



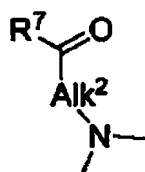
[0595] 具有以下结构:

[0596]

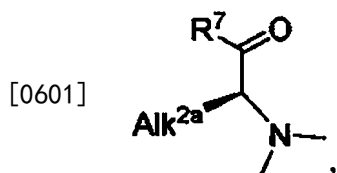
[0597] 其中Alk^{2a}是Alk²的残基。

[0598] 1.162D根据实施例1.161至1.162B中任一实施例所述的化合物,其中以下部分:

[0599]



[0600] 具有以下结构:



[0602] 其中 Alk^{2a} 是 Alk^2 的残基。

[0603] 1.163根据实施例0.1至1.100和1.102至1.162D中任一实施例所述的化合物,其中 R^{10} 选自:

[0604] • 卤素;羟基;氧;氰基;

[0605] • OR^{12} , 其中 R^{12} 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 它们中的每一个任选被卤素取代;

[0606] • 非环状 C_{1-8} 烃基, 任选被1个或多个取代基取代, 所述取代基选自羟基、氧、卤素、氰基、羧基、氨基、单-或二- C_{1-4} 烷氨基和具有3个至6个环成员的碳环和杂环基团, 其中所述碳环和杂环基团的0、1或2个环成员是选自N、O和S的杂原子环成员, 其中所述碳环和杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{13} 取代, R^{13} 选自羟基、卤素、氰基和 $-(\text{O})_v\text{-Hyd}^1$, 其中v是0或1; 其中所述非环状 C_{1-8} 烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以任选被O、S、SO、 SO_2 或 NR^{11} 取代; 及

[0607] • 具有3个至6个环成员的碳环和杂环基团, 其中所述碳环和杂环基团的0、1或2个环成员是选自N、O和S的杂原子环成员, 其中所述碳环和杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{13} 取代; 及

[0608] R^{11} 选自氢和 C_{1-4} 烃基。

[0609] 1.164根据实施例1.163所述的化合物, 其中 R^{10} 选自:

[0610] • 卤素;羟基;氧;氰基;

[0611] • OR^{12} , 其中 R^{12} 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 它们中的每一个任选被卤素取代;

[0612] • 非环状 C_{1-8} 烃基(如烷基、烯基或炔基), 任选被1个或多个选自羟基、氧、卤素、氰基、羧基、氨基、单-或二- C_{1-4} 烷氨基的取代基取代, 其中所述非环状 C_{1-8} 烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以任选被O、S、SO、 SO_2 或 NR^{11} 取代; 及

[0613] • 具有5个或6个环成员的芳基和杂芳基, 其中0、1或2个环成员是选自N、O和S的杂原子环成员, 其中所述芳基和杂芳基任选被1个或多个选自羟基、卤素、氰基和 $-(\text{O})_v\text{-Hyd}^1$ (其中v是0或1)的取代基取代; 及

[0614] R^{11} 选自氢和 C_{1-4} 烃基(例如, 烷基、烯基、炔基、环烷基、烷基环烷基或环烷基)。

[0615] 1.165根据实施例1.164所述的化合物, 其中 R^{10} 选自:

[0616] • 氟、氯、羟基、氧、氰基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基;

[0617] • 非环状 C_{1-6} 烃基(如烷基、烯基或炔基), 任选被1个或多个选自羟基、氧、氟、氯、氨基、单-或二- C_{1-2} 烷氨基的取代基取代, 其中所述非环状 C_{1-6} 烃基的1个但并非全部碳原子可以任选被O、 SO_2 或 NR^{11} 取代; 及

[0618] • 具有5个或6个环成员的芳基和杂芳基, 其中0、1或2个环成员是选自N、O和S的杂原子环成员, 其中所述芳基和杂芳基任选被1个或多个选自羟基、氟、氯和 $-(\text{O})_v\text{-Hyd}^1$ (其中v是0或1)的取代基取代; 及

[0619] R^{11} 选自氢和 C_{1-2} 烷基。

[0620] 1.166根据实施例1.165所述的化合物, 其中 R^{10} 选自:

- [0621] • 氟、氯、羟基、氧、氰基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基；
- [0622] • C_{1-4} 烷基 (如烷基、烯基、炔基、环丙基、甲基环丙基或环丙基甲基), 任选被1 个或多个选自羟基、氧、氟、氨基、单-或二- C_{1-2} 烷基氨基的取代基取代, 其中所述 C_{1-4} 烷基 的1个但并非全部碳原子可以任选被0取代；
- [0623] • 苯基, 任选被一个或多个选自羟基、氟、氯和- (O)_v-Hyd¹ (其中v是0或1) 的取代基取代；
- [0624] • 具有5个或6个环成员的杂芳基, 其中1或2个环成员是选自N、O和S的杂原子环成员, 其中所述杂芳基任选被1个或多个选自羟基、氟、氯和- (O)_v-Hyd¹ (其中v是0或1) 的取代基取代。
- [0625] 1.167根据实施例1.166所述的化合物, 其中R¹⁰选自：
- [0626] • 氟、氯、羟基、氧、氰基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基；
- [0627] • 饱和 C_{1-4} 烷基 (如 C_{1-4} 烷基、环丙基、环丁基、环丙基甲基或甲基环丙基), 任选 被1个或多个选自羟基和氟的取代基取代, 其中所述 C_{1-4} 烷基的1个但并非全部碳原子可以 任选被0取代；
- [0628] • 苯基, 任选被一个或多个选自羟基、氟、氯和- (O)_v-Hyd¹ (其中v是0或1) 的取代基取代；
- [0629] • 具有5个或6个环成员的杂芳基, 其中1或2个环成员是选自N、O和S的杂原子环成员, 其中所述杂芳基任选被1个或多个选自羟基、氟、氯和- (O)_v-Hyd¹ (其中v是0或1) 的取代基取代。
- [0630] 1.168根据实施例1.167所述的化合物, 其中R¹⁰选自：
- [0631] • 氟、氯、羟基、氧、氰基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基；
- [0632] • 饱和 C_{1-4} 烷基 (如 C_{1-4} 烷基、环丙基、环丁基、环丙基甲基或甲基环丙基), 任选 被1个或多个选自羟基和氟的取代基取代, 其中 C_{1-4} 烷基的1个但并非全部碳原子可以任选 被0取代；
- [0633] • 苯基, 任选被一个或多个选自羟基、氟、氯和- (O)_v-Hyd¹ (其中v是0或1) 的取代基取代；
- [0634] • 具有5个环成员的杂芳基, 其中1或2个环成员是选自N、O和S的杂原子环成 员, 其中所述杂芳基任选被1个或多个选自- (O)_v-Hyd¹ (其中v是0) 的取代基取代。
- [0635] 1.169根据实施例1.168所述的化合物, 其中R¹⁰选自氧、氟、氯、氰基、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、羟甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、苯基和噻唑基。
- [0636] 1.169A根据实施例1.163所述的化合物, 其中R¹⁰选自：氟、甲基、甲氧基和二甲氨基。
- [0637] 1.169B根据实施例0.1至1.100和1.102至1.169中任一实施例所述的化合物, 其中R⁷中存在0、1、2、3或4个取代基R¹⁰。
- [0638] 1.169C根据实施例0.1至1.100和1.102至1.169中任一实施例所述的化合物, 其中R⁷中存在0、1、2或3个取代基R¹⁰。
- [0639] 1.169D根据实施例0.1至1.100和1.102至1.169中任一实施例所述的化合物, 其中R⁷中存在0、1或2个取代基R¹⁰。
- [0640] 1.169E根据实施例0.1至1.100和1.102至1.169中任一实施例所述的化合物, 其中

[0660] L^1 选自一键、 Alk^2 和 $Alk^2-C(=O)$,其中 Alk^2 是 C_{1-4} 直链或支链亚烷基,任选被一个或多个选自羟基、甲氧基、氨基、甲氨基、(二甲基)氨基和氟的取代基取代;

[0661] R^7 选自:

[0662] • 氢;

[0663] • CO_2H ;

[0664] • NR^8R^9 ;

[0665] • 具有5至12个环成员的杂环基团,其中1、2或3个环成员是选自O和N的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;和

[0666] • 非环状 C_{1-8} 烃基,任选被1个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、氧、单-或二- C_{1-4} 烷氨基和具有3至10个环成员的碳环和杂环基团,其中所述碳环和杂环基团的0、1、2或3个环成员是选自O和N的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;其中所述非环状 C_{1-8} 烃基的1个但并非全部碳原子可以任选被O或 NR^{11} 取代(例如,以构成 C_{1-4} 烷氧基,如甲氧基或叔丁氧基;或烷氧基烷基,如甲氧基甲基;或 CH_2O 基团;或 $O-CH(CH_3)_2$ 基团);

[0667] R^8 选自氢、甲基、乙基、羟乙基、氨乙基和(二甲氨基)乙基;

[0668] R^9 选自:

[0669] • 氢;

[0670] • 具有3至10个环成员的碳环或杂环基团,其中所述碳环或杂环基团的0、1或2个环成员是选自O、N和S的氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;和

[0671] • 非环状 C_{1-6} 烃基,任选被1个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、氟、单-或二- C_{1-4} 烷氨基和具有3至11个环成员的碳环和杂环基团,其中所述碳环和杂环基团的0、1、2或3个环成员是选自O、N和S的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;其中所述非环状 C_{1-6} 烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以任选被O取代(例如,以在非环状烃基和连接的碳环取代基之间形成O-醚连接;或形成烷氧基取代基,如非环状烃基上的甲氧基);

[0672] 或 NR^8R^9 形成具有5个至12个环成员的杂环基团;其中,除 NR^8R^9 的氮原子之外,所述杂环基团任选另外包含1或2个选自O和N的杂原子环成员;以及其中所述杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{10} 取代;

[0673] R^{10} 选自:

[0674] • 氟、氯、羟基、氧、氰基;

[0675] • OR^{12} ,其中 R^{12} 是甲基、乙基、丙基、异丙基或环丙基,每个基团任选被氟取代;

[0676] • 非环状 C_{1-8} 烃基,任选被1个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、氧、氟、氨基、二甲氨基和具有3个至7个环成员的碳环和杂环基团,其中所述碳环和杂环基团的0、1、2、3或4个环成员是选自N、O和S的杂原子环成员,其中所述碳环和杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{13} 取代, R^{13} 选自羟基、卤素、 $-N(Hyd^1)_2$ 和 $-(O)_v-Hyd^1$,其中v是0或1;其中所述非环状 C_{1-8} 烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以任选被O(例如,形成烷氧基烷基,如甲氧基甲基或乙氧基甲基;羟基烷氧基,如羟基乙氧基;或 $C(=O)O-C_{1-4}$ 烷基例如)、 SO_2 (例如,形成 C_{1-3} 烷基磺酰基,如乙基磺酰基),或 NR^{11} (如形成烷氨基,如甲氨基、乙氨基、二甲氨基或甲

基(乙基)氨基;或烷氨基烷基,如甲氨基甲基或二甲氨基甲基;或氨基烷氧基,如氨基乙氧基或二甲氨基乙氧基;或羟基烷氨基,如羟乙基(甲基)氨基;或酰胺基,如C(=O)NH)取代;和

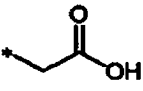
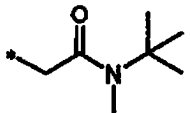
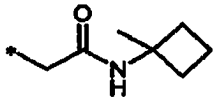
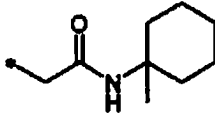
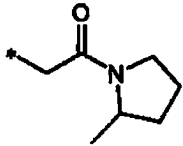
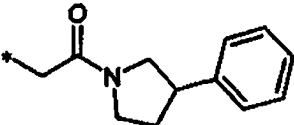
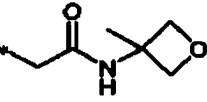
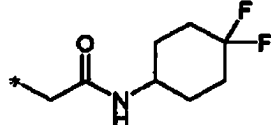
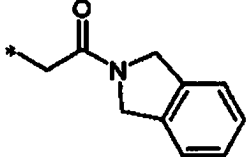
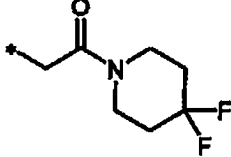
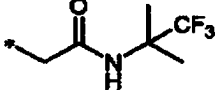
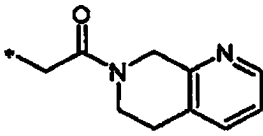
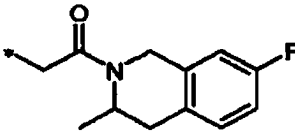
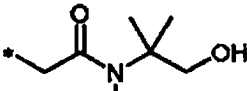
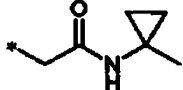
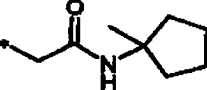
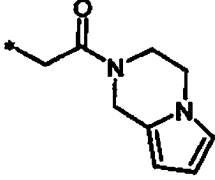
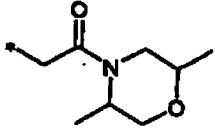
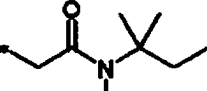
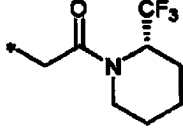
[0677] • 具有3个至7个环成员的碳环和杂环基团,其中0、1、2、3或4个环成员是选自N、O和S的杂原子环成员,其中所述碳环和杂环基团任选被1个或多个取代基 R^{13} 取代;及

[0678] R^{11} 选自氢和 C_{1-4} 烷基;

[0679] 条件是,所述化合物不是6-苄基-3-{2-[(2-甲基嘧啶-4-基)氨基]吡啶-4-基}-7,8-二氢-1,6-萘啶-5(6H)-酮和3-{2-[(2-甲基嘧啶-4-基)氨基]吡啶-4-基}-7,8-二氢-1,6-萘啶-5(6H)-酮、它们的盐和互变异构体。

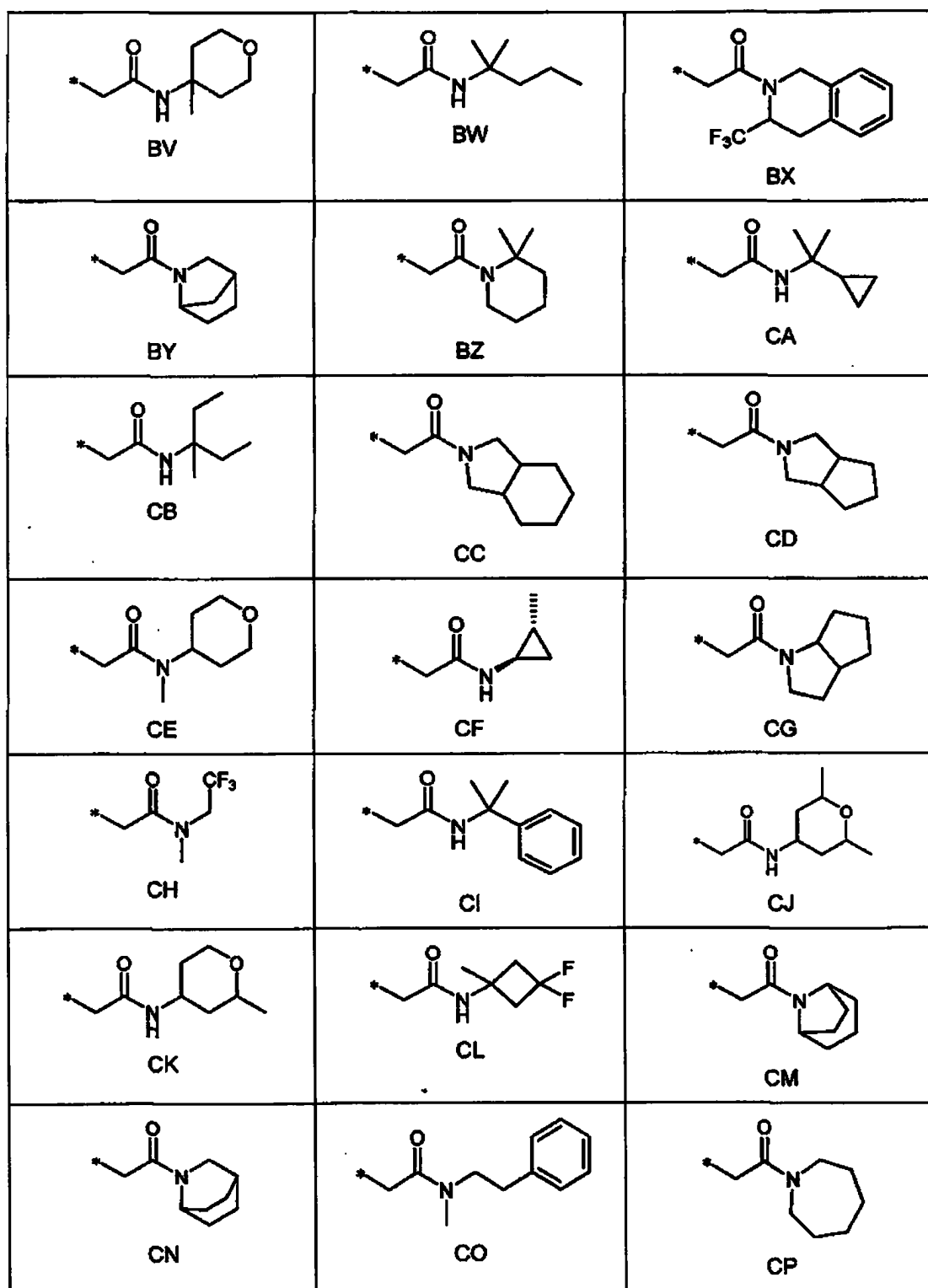
[0680] 1.170根据实施例0.1至1.100或实施例1.169J中任一实施例所述的化合物,其中 R^3 选自下表2的BA至GBB基团,其中*标记的是N原子的连接点。

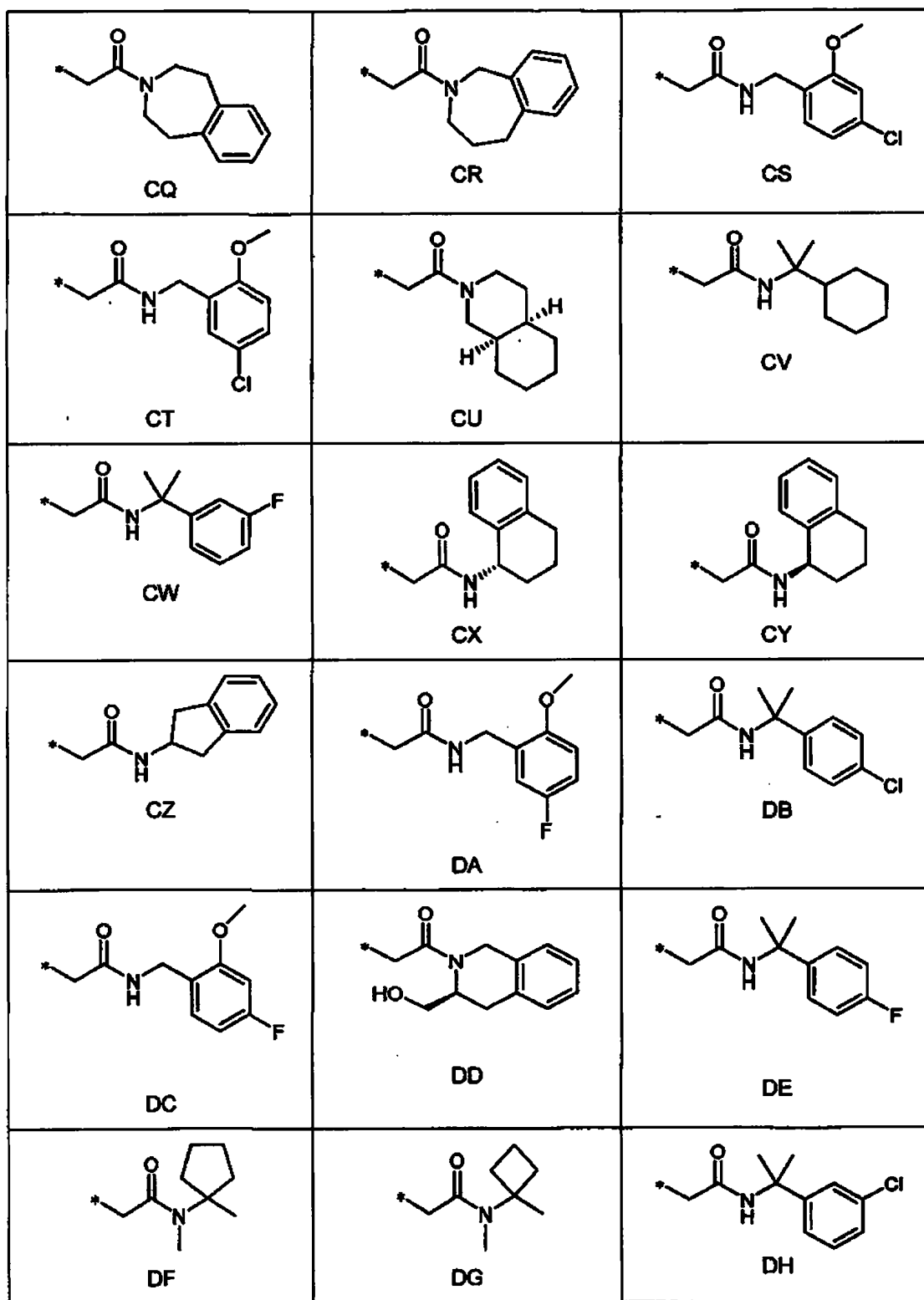
[0681] 表2

 BA	 BB	 BC
 BD	 BE	 BF
 BG	 BH	 BI
 BJ	 BK	 BL
 BM	 BN	 BO
 BP	 BQ	 BR
 BS	 BT	 BU

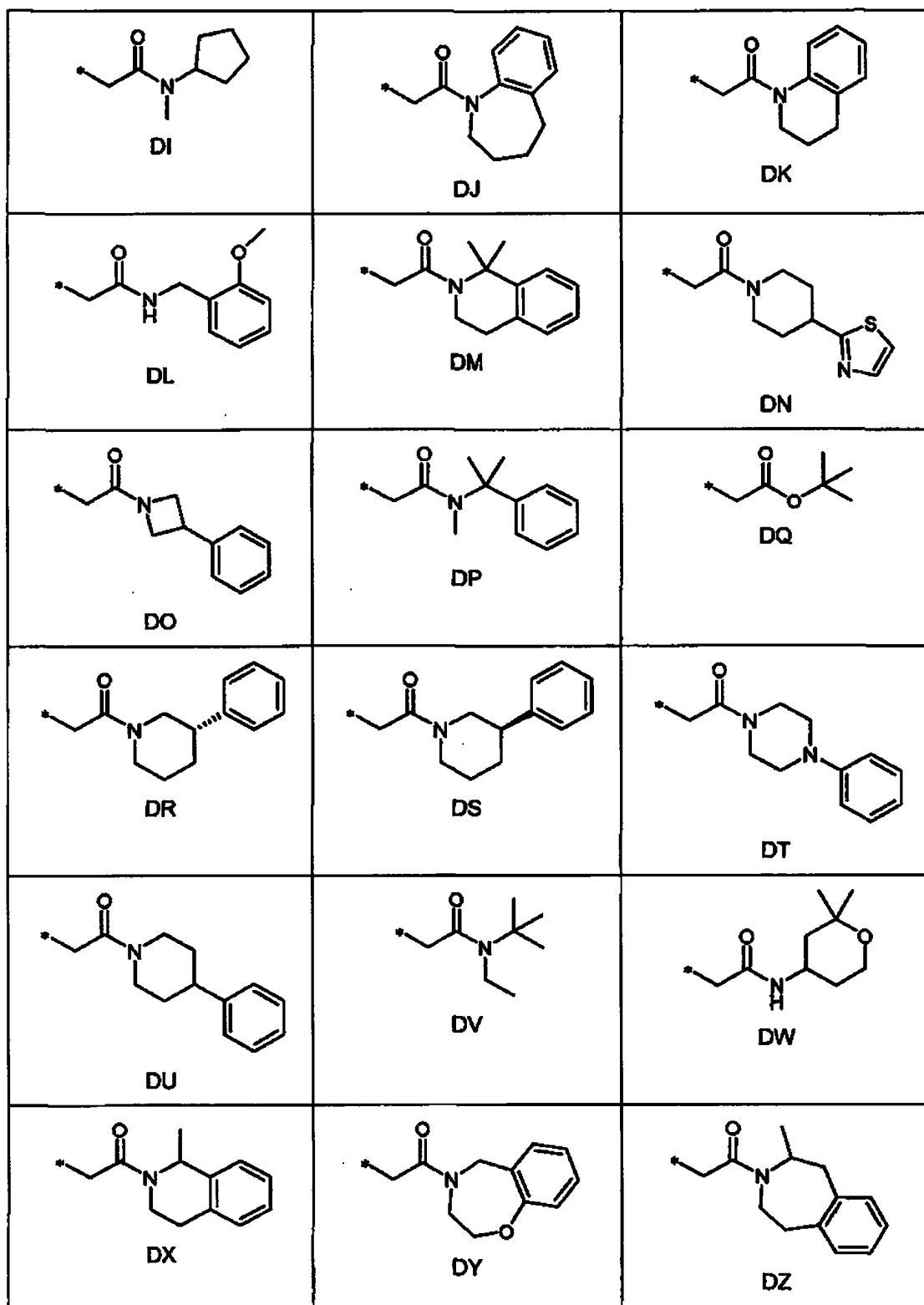
[0682]

[0683]



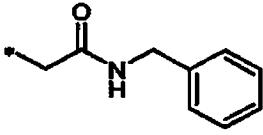
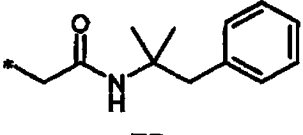
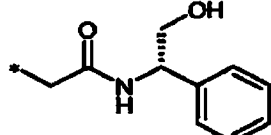
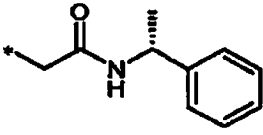
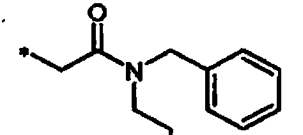
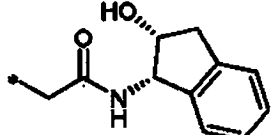
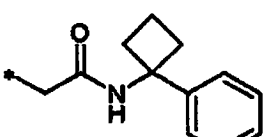
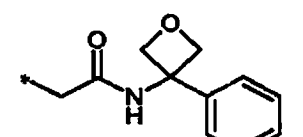
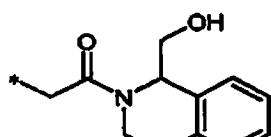
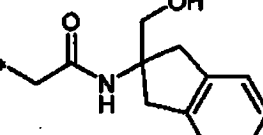
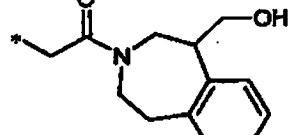
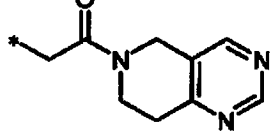
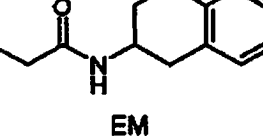
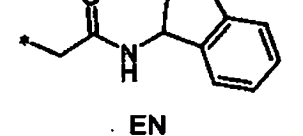
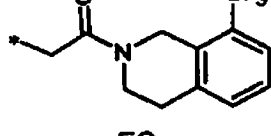
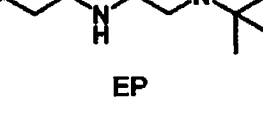
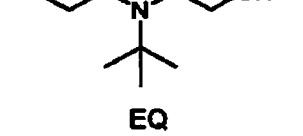
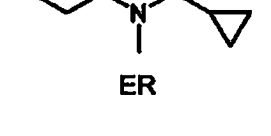
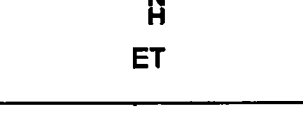


[0684]

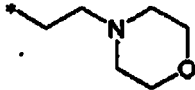
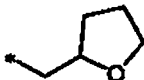
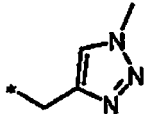
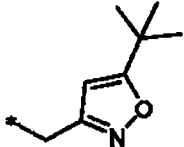
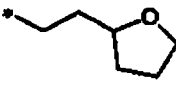
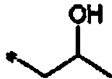
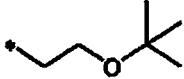
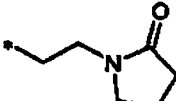
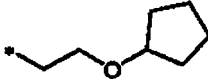
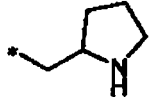
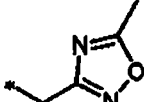
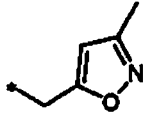
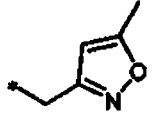
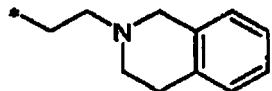
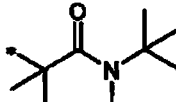
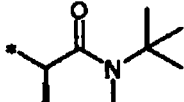
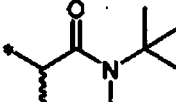
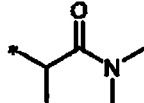
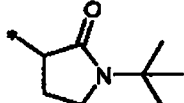
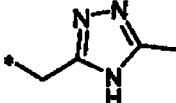


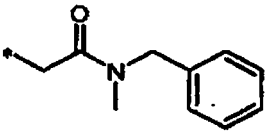
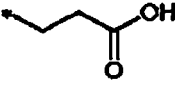
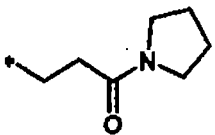
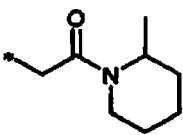
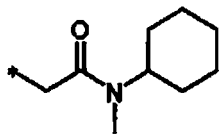
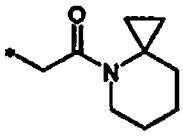
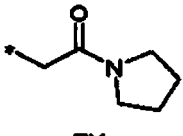
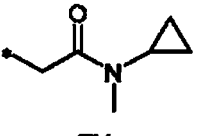
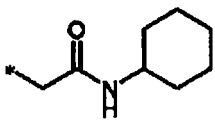
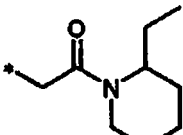
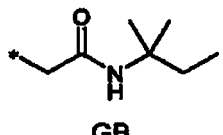
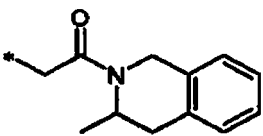
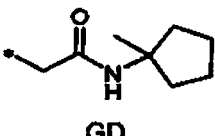
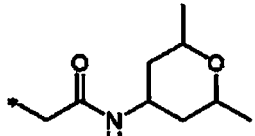
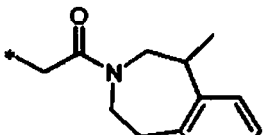
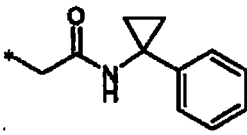
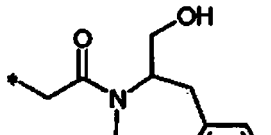
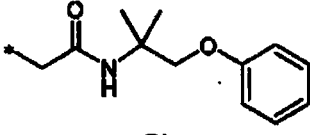
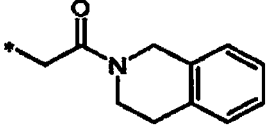
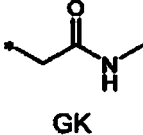
[0685]

[0686]

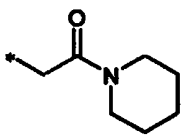
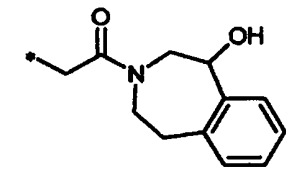
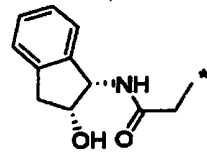
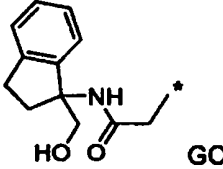
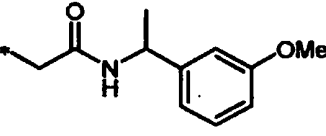
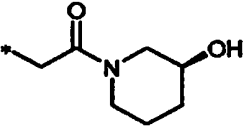
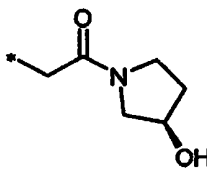
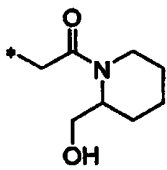
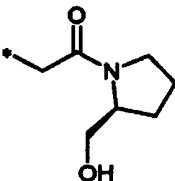
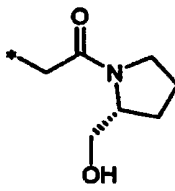
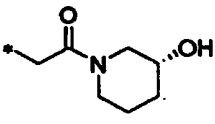
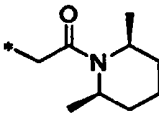
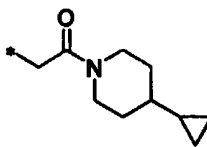
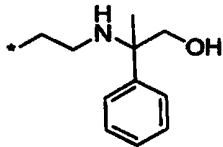
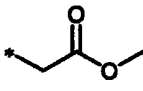
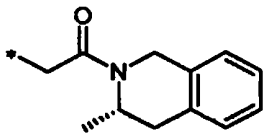
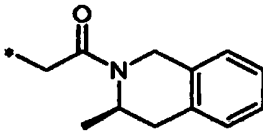
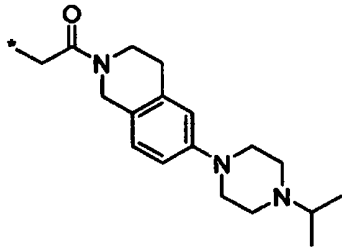
 EA	 EB	 EC
 ED	 EE	 EF
 EG	 EH	 EI
 EJ	 EK	 EL
 EM	 EN	 EO
 EP	 EQ	 ER
 ES	 ET	 EU

[0687]

 EV	 EW	 EX
 EY	 EZ	 FA
 FB	 FC	 FD
 FE	 FF	 FG
 FH	 FI	 FJ
 FK	 FL	 FM
 FN	 FO	 FP

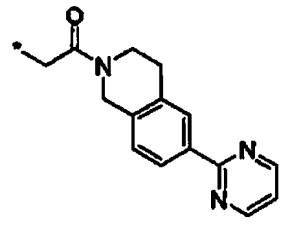
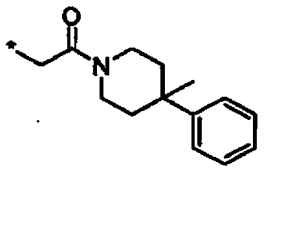
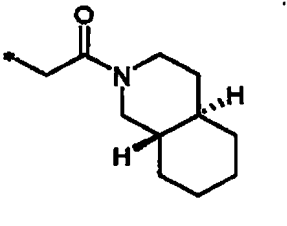
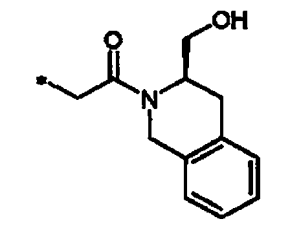
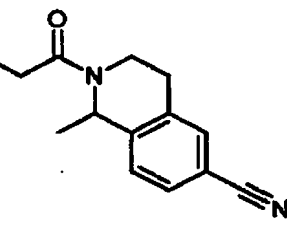
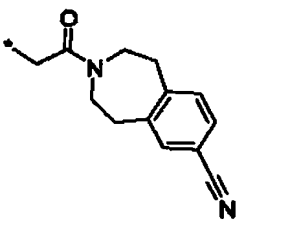
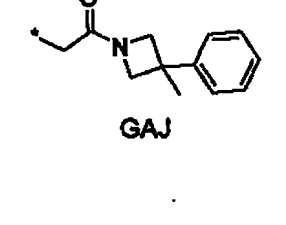
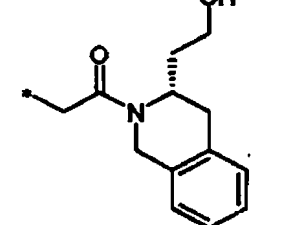
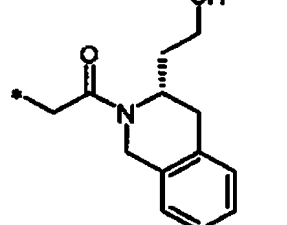
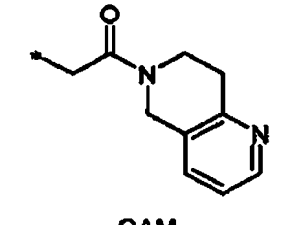
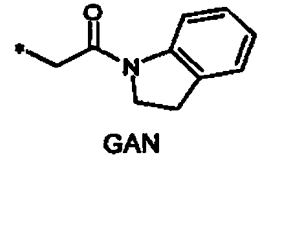
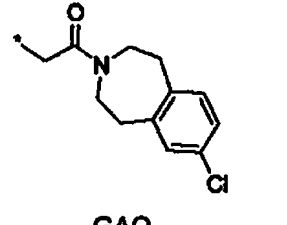
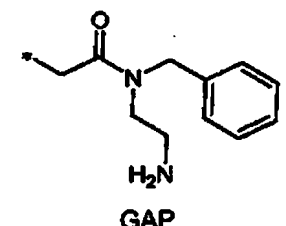
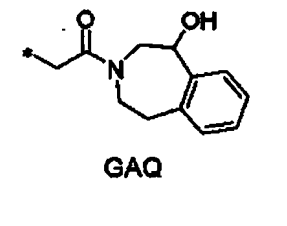
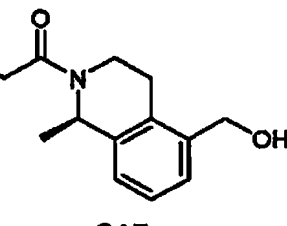
 FQ	 FR	 FS
 FT	 FU	 FV
 FW	 FX	 FY
 FZ	 GA	 GB
 GC	 GD	 GE
 GF	 GG	 GH
 GI	 GJ	 GK

[0688]

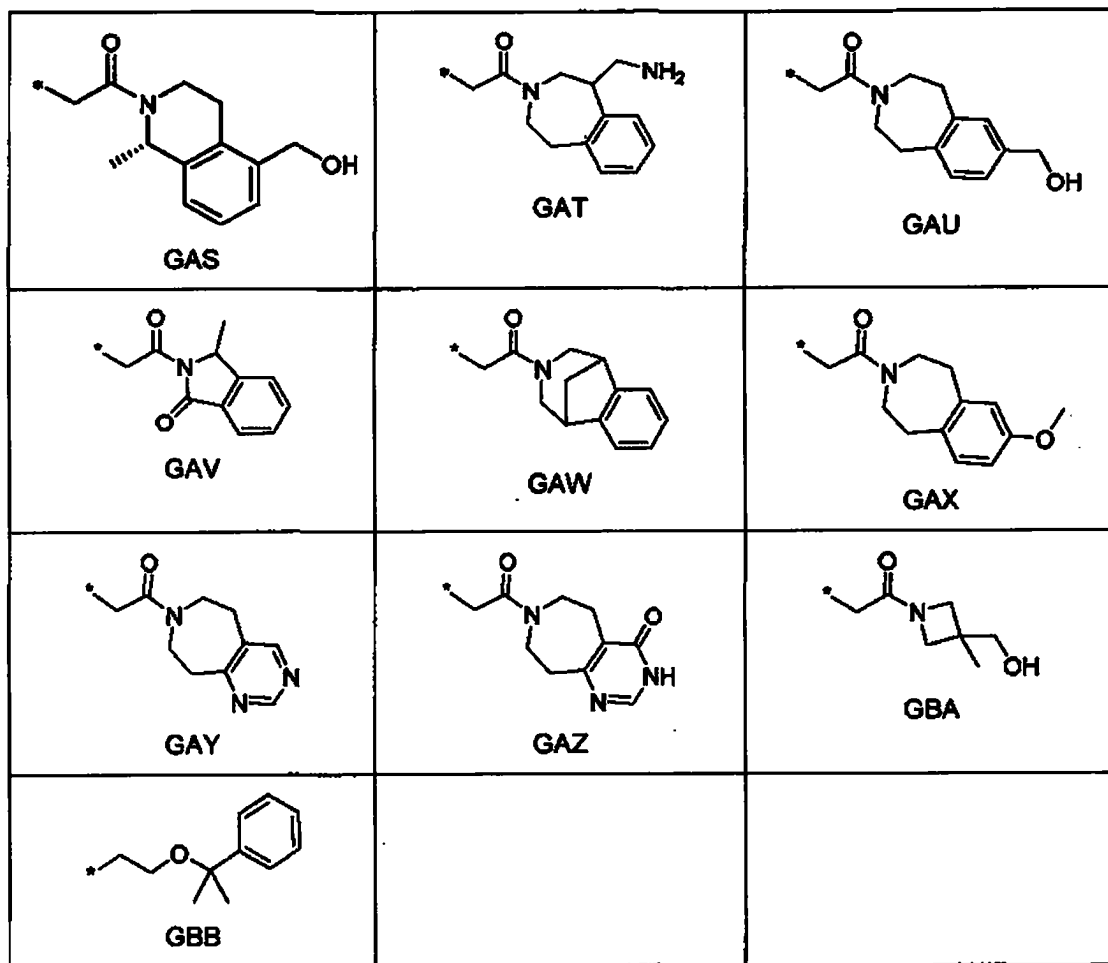
 GL	 GM	 GN
 GO	 GP	 GQ
 GR	 GS	 GT
 GU	 GV	 GW
 GX	 GY	 GZ
 GAA	 GAB	 GAC

[0689]

[0690]

 GAD	 GAE	 GAF
 GAG	 GAH	 GAI
 GAJ	 GAK	 GAL
 GAM	 GAN	 GAO
 GAP	 GAQ	 GAR

[0691]



[0692] 1.170A根据实施例0.1至1.100中任一实施例所述的化合物,其中R³选自下面表2A的基团GBC至GRJ。

[0693]

基团	基团R ³ 所在实例:
GBC	701
GBD	702
GBE	703
GBG	705
GBH	706
GBJ	707
GBI	708
GBK	709
GBM	711

GBN	712
GBO	713
GBP	714
GBQ	715
GBR	716
GBS	717
GBT	718
GBU	719
GBV	720
GBW	721
GBX	722
GBY	723
GBZ	724

GCA	725
GCB	726
GCC	727
GCD	728
GCF	730
GCG	731
GCH	732
GCJ	733
GCI	734
GCK	735
GCM	737
GCN	738
GCP	740

[0694]

GCQ	741
GCR	742
GCS	743
GCT	744
GCU	745
GCV	746
GCW	747
GCX	748
GCY	749
GCZ	750
GDA	751
GDB	752
GDC	753
GDD	754
GDE	755
GDF	756
GDG	757
GDH	758
GDJ	759
GDK	761
GDL	762
GDM	763
GDN	764
GDO	765
GDP	766
GDQ	767
GDR	768
GDS	769
GDT	770
GDU	771
GDW	773
GDY	774
GDZ	776
GEA	777
GEB	778
GEC	779
GED	780
GEE	781
GEF	782
GEG	783
GEH	784
GEJ	785
GEI	786

GEK	787
GEL	788
GEM	789
GEN	790
GEO	791
GEP	792
GEQ	793
GER	794
GES	795
GET	796
GEU	797
GEV	798
GEW	799
GEX	800
GEY	801
GEZ	802
GFA	803
GFB	804
GFC	805
GFD	806
GFF	808
GFG	809
GFH	810
GFJ	811
GFI	812
GFK	813
GFL	814
GFM	815
GFN	816
GFO	817
GFP	818
GFQ	819
GFR	820
GFS	821
GFT	822
GFU	823
GFV	824
GFW	825
GFX	826
GFY	827
GFZ	828
GGA	829
GGB	830
GGC	831

GGD	832
GGE	833
GGF	834
GGG	835
GGH	836
GGJ	837
GGI	838
GGK	839
GGL	840
GGM	841
GGN	842
GGO	843
GGP	844
GGR	846
GGs	847
GGT	848
GGU	849
GGV	850
GGW	851
GGX	852
GGY	853
GGZ	854
GHA	855
GHB	856
GHC	857
GHD	858
GHE	859
GHF	860
GHG	861
GHH	862
GHJ	863
GHI	864
GHK	865
GHL	866
GHM	867
GHN	868
GHO	869
GHP	870
GHQ	871
GHR	872
GHS	873
GHT	874
GHU	875
GHV	876

[0695]

GHW	877
GHX	878
GHY	879
GHZ	880
GIA	881
GIB	882
GIC	883
GID	884
GIE	885
GIF	886
GIG	887
GIH	888
GIJ	889
GII	890
GIK	891
GIL	892
GIM	893
GIN	894
GIO	895
GIP	896
GIQ	897
GIR	898
GIS	899
GIT	900
GIU	901
GIV	902
GIW	903
GIX	904
GIY	905
GIZ	906
GJA	907
GJB	908
GJC	909
GJD	910
GJE	911
GJF	912
GJG	913
GJH	914
GJJ	915
GJI	916
GJK	917
GJL	918
GJM	919
GJN	920

GJO	921
GJP	922
GJR	924
GJS	925
GJT	926
GJU	927
GJV	928
GJW	929
GJX	930
GJY	931
GJZ	932
GKA	933
GKB	934
GKC	935
GKD	936
GKE	937
GKF	938
GKG	939
GKH	940
GKJ	941
GKI	942
GKK	943
GKL	944
GKM	945
GKN	946
GKO	947
GKP	948
GKQ	949
GKR	950
GKS	951
GKT	952
GKU	953
GKV	954
GKW	955
GKX	956
GKY	957
GKZ	958
GLA	959
GLB	960
GLC	961
GLD	962
GLE	963
GLF	964
GLG	965

GLH	966
GLJ	967
GLI	968
GLK	969
GLL	970
GLM	971
GLN	972
GLO	973
GLP	974
GLQ	975
GLR	976
GLS	977
GLT	978
GLU	979
GLV	980
GLW	981
GLX	982
GLY	983
GLZ	984
GMA	985
GMB	986
GMC	987
GMD	988
GME	989
GMF	990
GMG	991
GMH	992
GMJ	993
GMI	994
GMK	995
GML	996
GMM	997
GMN	998
GMO	999
GMP	1000
GMQ	1001
GMR	1002
GMS	1003
GMT	1004
GMU	1005
GMV	1006
GMW	1007
GMX	1008
GMY	1009

[0696]

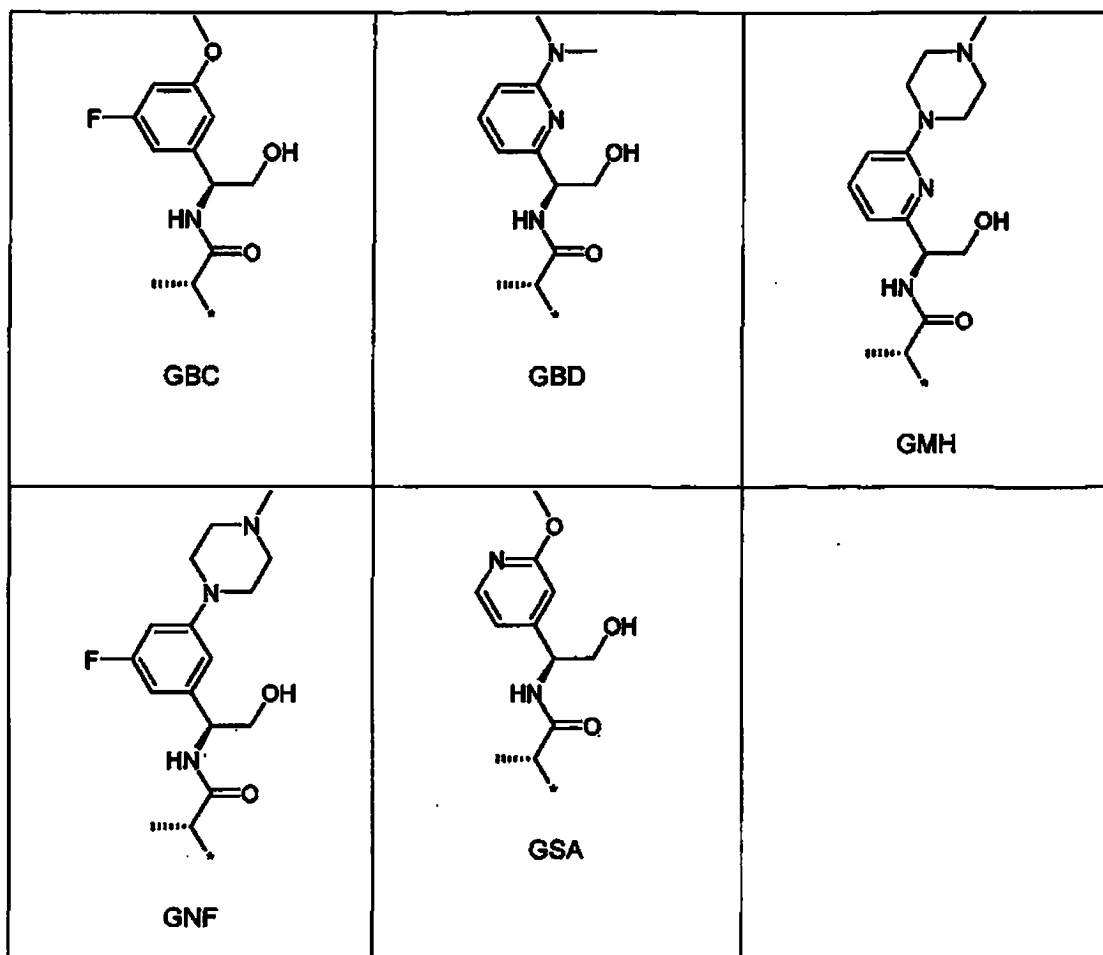
GMZ	1010
GNA	1011
GNB	1012
GNC	1013
GND	1014
GNE	1015
GNF	1016
GNG	1017
GNH	1018
GNJ	1019
GNI	1020
GNK	1021
GNL	1022
GNM	1023
GNN	1024
GNO	1025
GNP	1026
GNQ	1027
GNR	1028
GNS	1029
GNT	1030
GNU	1031
GNV	1032
GNW	1033
GNX	1034
GNY	1035
GNZ	1036
GOA	1037
GOB	1038
GOC	1039
GOD	1040
GOE	1041
GOF	1042
GOG	1043
GOH	1044
GOJ	1045
GOI	1046
GOK	1047

GOL	1048
GOM	1049
GON	1050
GOO	1051
GOP	1052
GOQ	1053
GOR	1054
GOS	1055
GOT	1056
GOU	1057
GOV	1058
GOW	1059
GOX	1060
GOY	1061
GOZ	1062
GPA	1063
GPB	1064
GPC	1065
GPD	1066
GPE	1067
GPF	1068
GPG	1069
GPH	1070
GPJ	1071
GPI	1072
GPK	1073
GPL	1074
GPM	1075
GPN	1076
GPO	1077
GPP	1078
GPQ	1079
GPR	1080
GPS	1081
GPT	1082
GPU	1083
GPV	1084
GPW	1085

GPX	1086
GPY	1087
GPZ	1088
GQA	1089
GQB	1090
GQC	1091
GQD	1092
GQE	1093
GQF	1094
GQG	1095
GQH	1096
GQJ	1097
GQI	1098
GQK	1099
GQL	1100
GQM	1101
GQN	1102
GQO	1103
GQP	1104
GQQ	1105
GQR	1106
GQS	1107
GQT	1108
GQU	1109
GQV	1110
GQW	1111
GQX	1112
GQY	1113
GQZ	1114
GRA	1115
GRB	1116
GRC	1117
GRD	1118
GRE	1119
GRF	1120
GRG	1121
GRH	1122
GRJ	1123

[0697] 1.170B根据实施例0.1至1.100或实施例1.169J中任一实施例所述的化合物,其中R³选自下表的基团GBC、GBD、GMH、GNF和GSA。

[0698]



[0699] 1.171根据实施例1.170所述的化合物,其中R³选自表2中的基团BA至GP。

[0700] 1.172根据实施例1.171所述的化合物,其中R³选自表2中的基团C0、DD、DZ、EC、EF、ES、GM、GN、G0和GP。

[0701] 1.172A根据实施例0.1至1.172中任一实施例定义的化合物,条件是当n是2,X是CH时,则Z是C-R²。

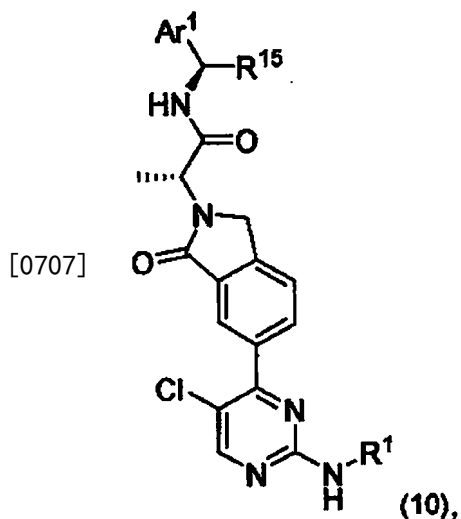
[0702] 1.172B根据实施例0.1至1.172中任一实施例定义的化合物,条件是当n是2时,则X是N。

[0703] 1.17C根据实施例0.1至1.172中任一实施例定义的化合物,条件是当n是2时,Cyc¹不是2-甲基-嘧啶-4-基。

[0704] 1.172D根据实施例0.1至1.172中任一实施例定义的化合物,条件是当n是2时,Cyc¹不是甲基-嘧啶基。

[0705] 1.172E根据实施例0.1至1.172中任一实施例定义的化合物,条件是当Z是N时,则X是N。

[0706] 1.172F根据实施例1.0所述的化合物,具有下述结构式(10):



[0708] 或其药学上可接受的盐或其互变异构体;其中,

[0709] R^1 是:

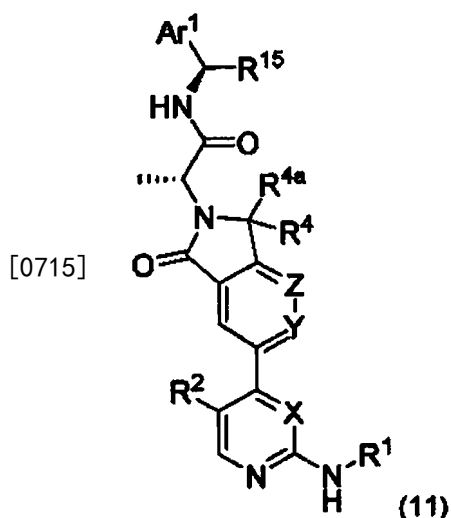
[0710] -四氢吡喃,或

[0711] -6-元杂环,选自吡啶和嘧啶,任选被甲基或甲氧基取代;

[0712] R^{15} 是 C_{1-3} 烷基或羟基- C_{1-3} 烷基;和

[0713] Ar^1 是苯环或吡啶环,任选被1个或2个选自氟、甲氧基、二甲氨基和4-甲基哌嗪的取代基取代。

[0714] 1.172G式(11)的化合物:



[0716] 或其盐或其互变异构体;其中:

[0717] R^1 是

[0718] -四氢吡喃,或

[0719] -6-元杂环,选自吡啶和嘧啶,任选被甲基或甲氧基取代;

[0720] R^{15} 是 C_{1-3} 烷基或羟基- C_{1-3} 烷基;

[0721] Ar^1 是苯环或吡啶环,任选被1个或2个选自氟、甲氧基、二甲氨基和4-甲基哌嗪的取代基取代;

[0722] R^2 、X、Y、Z、 R^4 和 R^{4a} 如实施例0.1、0.3、0.4、1.01、1.02、1.06、1.2至1.3、1.8至1.72、1.80至1.88A和1.90至1.100中任一实施例所定义。

[0723] 1.172H根据实施例1.172F或1.172G所述的化合物,其中R¹选自四氢吡喃、2-甲氧基吡啶-4-基和2-甲基嘧啶-4-基。

[0724] 1.172J根据实施例1.172F、1.172G和1.172H中任一实施例所述的化合物,其中R¹⁵是羟甲基或甲基。

[0725] 1.173根据实施例1.1所述的化合物,选自本文实例1至196中任一实例的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0726] 1.174根据实施例1.173所述的化合物,选自此处实例2、3、4、7、11、16、19、21、22、25、27、34、35、38、40、42、48、55、59、67、72、74、76、79、80、82、84、85、86、87、93、94、95、96、101、103、137、141、151、152、188、192、193、194、195和196中任一实例所述的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0727] 1.175根据实施例1.174所述的化合物,选自实例40、55、79和82中任一实例的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0728] 1.175A根据实施例1.0或实施例1.1所述的化合物,选自此处实例1至699中任一实例所述的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0729] 1.175B根据实施例0.1所述的化合物,选自此处实例2、3、4、7、11、16、19、21、22、25、27、34、35、38、40、42、48、55、59、67、72、74、76、79、80、82、84、85、86、87、93、94、95、96、101、103、137、141、151、152、188、192、193、194、195、196、197、201、207、209、210、214、219、221、230、232、234、235、239、240、241、242、244、260、261、262、263、264、265、266、271、280、282、283、284、287、289、290、291、292、294、303、316、317、318、319、321、322、323、324、325、326、327、328、333、334、335、336、337、341、342、344、345、346、347、348、349、351、352、354、355、356、357、358、359、360、365、367、369、370、371、372、381、383、384、385、386、389、390、391、392、393、395、396、397、398、399、400、401、402、406、415、421、422、423、425、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、442、443、444、445、448、450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、465、466、467、469、471、475、476、477、478、480、481、482、488、495、498、499、500、504、508、509、510、511、512、514、517、522、525、526、529、538、539、540、542、543、544、545、548、549、554、555、558、560、562、563、565、567、571、574、575、583、584、585、586、587、588、591、592、593、596、597、598、600、601、602、603、604、606、607、608、609、611、612、613、614、615、616、621、622、623、624、625、627、627、628、629、630、631、633、634、635、638、639、640、641、642、643、644、645、647、648、649、650、651、652、653、654、655、656、657、658、659、660、661、663、664、665、666、669、670、671、672、673、674、675、676、677、678、681、682、683、684、685、686、687、688、689、690、692、693、694、696、697、698和699的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0730] 1.175C根据实施例1.175B所述的化合物,选自实例303、616、683和675中任一实例所述的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0731] 1.175D根据实施例1.175B所述的化合物,选自实例685、697、698和699中任一实例所述的化合物,或其药学上可接受的盐。

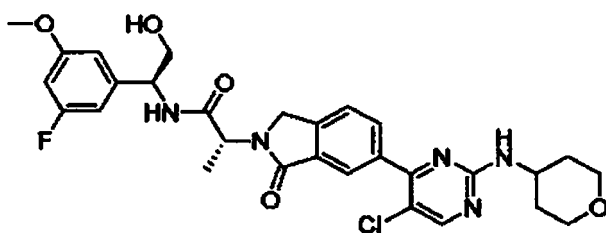
[0732] 1.175E根据实施例1.0所述的化合物,选自本文实例1至1134的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0733] 1.175F根据实施例1.0所述的化合物,选自实例2、3、4、7、11、16、19、21、22、25、

26、27、34、35、38、40、42、48、55、56、57、59、67、72、74、76、78、79、80、82、84、85、86、87、93、94、95、96、101、103、137、141、150、151、152、192、193、194、195、196、197、201、207、209、210、214、219、221、230、232、234、235、239、240、241、242、244、260、261、262、263、264、266、271、280、282、283、284、287、289、290、291、294、303、316、317、318、319、321、322、323、324、325、326、327、328、333、335、336、337、341、342、344、347、348、349、351、352、354、355、356、357、358、359、360、365、367、369、370、371、372、381、383、384、372、386、390、391、392、393、395、396、397、398、399、400、402、406、415、421、422、423、425、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、442、443、444、445、448、450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、465、466、469、471、475、476、477、478、480、481、482、488、495、498、499、500、504、509、510、511、512、514、517、522、525、526、529、538、540、542、543、545、548、549、554、555、558、560、563、565、567、571、574、575、583、588、591、593、596、597、598、600、601、602、603、604、606、608、609、612、613、614、615、616、621、623、624、625、626、627、628、629、630、631、633、634、635、639、640、641、642、643、644、650、651、652、653、654、656、657、658、660、661、663、665、666、669、671、672、673、674、675、676、677、678、681、683、684、685、686、687、688、689、692、693、694、696、697、698、699、703、705、707、708、711、712、713、715、716、717、719、720、721、722、727、728、730、732、735、737、738、740、742、743、746、747、753、754、756、757、759、763、765、767、768、769、774、776、777、779、780、781、782、783、784、785、786、787、788、789、798、799、800、801、802、803、804、805、806、808、809、810、811、812、814、815、816、817、818、819、820、822、823、824、825、826、827、828、830、831、834、835、836、837、838、840、841、843、844、846、847、848、849、850、851、852、853、855、856、857、858、859、864、865、867、868、869、870、871、872、873、875、876、877、878、880、881、882、883、886、887、888、890、891、892、894、895、896、897、986、900、902、903、907、908、909、910、911、912、913、914、915、918、919、920、921、922、924、925、926、927、928、929、930、931、932、934、935、936、940、941、942、943、944、945、947、949、950、951、952、953、954、956、957、958、959、960、961、962、963、964、965、966、968、970、971、972、973、974、975、976、977、979、980、981、982、983、984、985、986、987、988、989、990、992、995、996、997、999、1000、1001、1002、1003、1004、1005、1007、1008、1010、1011、1014、1015、1016、1017、1018、1019、1020、1021、1022、1023、1024、1025、1026、1027、1029、1030、1031、1033、1034、1035、1036、1038、1039、1040、1041、1042、1043、1044、1045、1046、1047、1048、1049、1050、1051、1052、1053、1054、1056、1057、1058、1060、1061、1062、1063、1064、1065、1066、1067、1068、1069、1070、1071、1072、1073、1074、1075、1076、1077、1078、1079、1080、1081、1083、1085、1086、1087、1088、1089、1092、1093、1094、1095、1096、1097、1098、1099、1100、1101、1102、1103、598、1105、1106、1107、1108、1109、1110、1111、1112、1113、1114、1115、1116、1117、1118、1119、1120、1121、1122、1123、1124、1125、1126、1127、1128、1129、1130、1131、1132、1133和1134 的化合物,或其药学上可接受的盐。1.175G根据实施例0.1所述的化合物,选自实例685、698、701、702、992和1016的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0734] 1.175H根据实施例1.175G所述的化合物,所述化合物是(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己(oxan)-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺:

[0735]

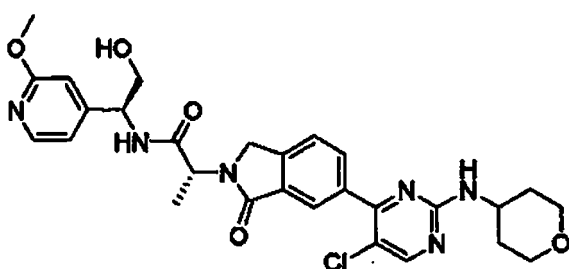


[0736] 或其药学上可接受的盐或其互变异构体。

[0737] 1.175J根据实施例1.175H所述的化合物,所述化合物是(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺。

[0738] 1.175K根据实施例1.175G所述的化合物,所述化合物是(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基]丙酰胺:

[0739]

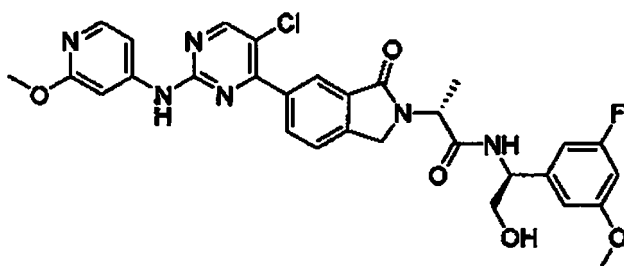


[0740] 或其药学上可接受的盐或其互变异构体。

[0741] 1.175L根据实施例1.175K所述的化合物,所述化合物是(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基]丙酰胺。

[0742] 1.175M根据实施例1.175G所述的化合物,所述化合物是(R)-2-(6-(5-氯-2-((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基)丙酰胺:

[0743]

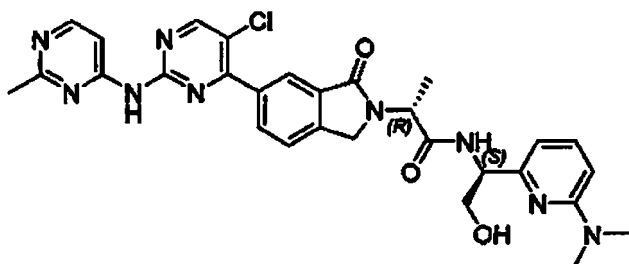


[0744] 或其药学上可接受的盐或其互变异构体。

[0745] 1.175N根据实施例1.175M所述的化合物,所述化合物是(R)-2-(6-(5-氯-2-((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基)丙酰胺。

[0746] 1.175P根据实施例1.175G所述的化合物,所述化合物是(R)-2-(6-(5-氯-2-((2-甲基嘧啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(6-(二甲氨基)吡啶-2-基)-2-羟乙基)丙酰胺:

[0747]

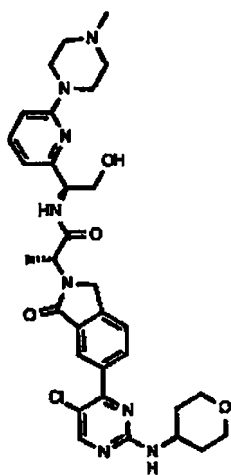


[0748] 或其药学上可接受的盐或其互变异构体。

[0749] 1.175Q根据实施例1.175P所述的化合物,所述化合物是(R)-2-(6-(5-氯-2-((2-甲基嘧啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(6-(二甲氨基)吡啶-2-基)-2-羟乙基)丙酰胺。

[0750] 1.175R根据实施例1.175G所述的化合物,所述化合物是(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺:

[0751]

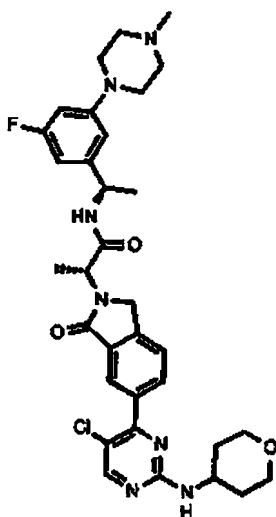


[0752] 或其药学上可接受的盐或其互变异构体。

[0753] 1.175S根据实施例1.175R所述的化合物,所述化合物是(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺。

[0754] 1.175T根据实施例1.175G所述的化合物,所述化合物是(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]丙酰胺:

[0755]



[0756] 或其药学上可接受的盐或其互变异构体。

[0757] 1.175U根据实施例1.175T所述的化合物,所述化合物是(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]丙酰胺。

[0758] 1.176根据实施例0.1至1.175U任一实施例所述的化合物,所述化合物是盐的形式。

[0759] 1.177根据实施例1.176所述的化合物,其中所述盐是酸加成盐。

[0760] 1.178根据实施例1.176或实施例1.177所述的化合物,其中所述盐是药学上可接受的盐。

[0761] 1.179根据实施例0.1至1.175U中任一实施例所述的化合物,所述化合物是游离碱的形式。

[0762] 定义

[0763] 除非上下文另外指明,本文件中所有部分(包括本发明的用途、方法和其它方面)提到的式(1)包括此处定义的式(0)和所有其它子式(例如式(2)、(3)、(3A)、(3B)、(4)、(4A)、(4B)、(5)、(5A)、(5B)、(6)、(6A)、(6B)、(7)、(7A)、(7B)、(8)、(8A)、(8B)、(9)、(9A)、(9B)、(10)和(11))、子组、优选、实施例和实例。

[0764] ERK1/2指的是细胞外信号调节激酶(ERK)的ERK1和ERK2同工酶中的任一种酶或两种酶。

[0765] “效力”是以产生给定强度效果所需量表示的药物活性指标。效力高的药物在低浓度下引发较大响应。效力与亲和力和功效成比例。亲和力是药物与酶结合的能力。功效是靶标占有与引发分子、细胞、组织或系统水平响应的能力之间的关系。

[0766] 词语“抑制剂”指的是酶抑制剂,是阻断或阻碍ERK1/2介导的生物反应的配体或药物类型。抑制剂通过与酶上的活性位点或与别构位点(allosteric site)结合而调节其效果,或者,它们可以在通常不参与酶活性生物调节的独特结合位点相互作用。抑制可以是直接或间接引起的,可以通过任何机制介导和以任何生理水平介导。因此,配体或药物引起的抑制在不同情况下可能以功能上不同的方式表现出来。根据抑制剂-酶复合物的寿命,抑制活性可能是可逆的或不可逆的,而抑制剂-酶复合物的寿命取决于抑制剂-酶的结合性质。

[0767] 在治疗状况(condition)即状态、失调(disorder)或疾病的背景中,此处使用的词语“治疗”通常涉及处理和治疗,不管针对的是人类或动物(例如,兽医应用),其中达到某些期望的治疗效果,例如,抑制状况的进程,包括减慢发展速度、停止(halt)发展速度、缓解状况、减轻或缓解与所治疗疾病有关的或所治疗疾病引发的至少一种症状及治愈状况。例如,治疗可以减轻失调的一种或几种症状或完全根治失调。

[0768] 在治疗状况即状态、失调或疾病的背景中,此处使用的词语“预防”(即使用化合物作为预防措施)通常涉及预防或防止,不管是针对人类或动物(例如兽医应用),其中达到某些期望的预防效果,例如,预防疾病的发生或防止疾病的发生。预防包括在一段不确定的时间内全面和总体阻断失调的所有症状、仅仅减慢疾病的一种或几种症状出现,或降低疾病的发生可能性,并不包括缓解状况、减轻或缓解与所治疗疾病有关的或所治疗疾病引发的至少一种症状及治愈状况。

[0769] 预防或治疗疾病状态或状况(如癌症)包括在它们的范围内减轻或减少例如癌症的发生率。

[0770] 此处使用的词语“介导”,如与此处所描述的ERK1/2一起使用时(以及用于,例如,各种生理过程、疾病、状态、状况、治疗、处理或介入),意在有限制地运作,从而使本词语应用的各种过程、疾病、状态、状况、治疗和介入是蛋白质在其中起生物作用的那些过程、疾病、状态、状况、治疗和介入。在该词语应用于疾病、状态或状况时,蛋白质起的生物作用可能是直接的或间接的,可能对于疾病、状态或状况(或其病原学或进程)表现出症状是必须的与/或足够的。因此,蛋白质功能(尤其是异常水平的功能,例如,过表达或欠表达)不一定是疾病、状态或状况的近端原因(proximal cause):相反,我们设想被介导的疾病、状态或状况包括那些多因子病因和复杂进程的疾病、状态或状况,其中仅仅部分涉及有问题的蛋白质。在该词语用于治疗、预防或介入时,蛋白质起的作用可能是直接的或间接的,可能对于治疗操作、预防或介入结果是必须的与/或足够的。因此,蛋白质介导的疾病状态或状况包括形成针对任何特定癌症药物或治疗的抗性。

[0771] 与单独的化合物/制剂分别施用时的治疗效果相比,本发明的组合可产生治疗上有效的效果。

[0772] 词语“有效的”包括有益的效果,如加添性(additivity)、协同作用、减少副作用、降低毒性、延长疾病进程时间、延长生存时间、一种试剂对另一种试剂敏感或重新敏感,或改善反应率(response rate)。有利的是,有效的效果可能允许降低每种或任一组分的患者施用剂量,从而降低化疗的毒性,同时实现与/或维持相同的治疗效果。在本发明中,“协同”效应指的是组合产生的治疗效果大于组合中的试剂单独施用时的治疗效果总和。在本发明中,“加添”效应指的是组合产生的治疗效果大于组合中任一试剂单独施用时的治疗效果。在实体瘤的情况下,本发明中使用的词语“反应率”指的是在给定时间点(例如12周)时肿瘤尺寸的减小程度。因此,例如,50%的反应率指的是肿瘤尺寸减小50%。此处的“临床反应”指的是反应率等于50%或大于50%。“部分反应”在此处定义为反应率小于50%,条件是反应率大于0%。

[0773] 此处使用的词语“组合”,例如,应用于两种或以上化合物与/或试剂时,指的是其中联合了两种或以上试剂的材料。在本发明中,词语“组合的”和“组合”的解释与此相应。

[0774] 组合中两种或以上化合物/试剂的联合(association)可能是物理的或非物理的。

物理联合组合化合物/试剂的实例包括：

[0775] • 在混合物(例如,在同一单位剂量(unit dose)中)中包括两种或以上化合物/试剂的组合物(例如,单一制剂(unitary formulation))；

[0776] • 包括其中两种或以上化合物/试剂是化学/物理化学连接(例如,交联、分子聚集或 与常用媒介部分(vehicle moiety)结合)的材料的组合物；

[0777] • 包括其中两种或以上化合物/试剂化学/物理化学共包装(例如,置于脂囊泡、颗粒(如微颗粒或纳米颗粒)或乳液液滴上或置于它们的内部)的材料的组合物；

[0778] • 药物试剂盒、药物包(pack)或患者包,其中两种或以上化合物/试剂共包装或共同呈现(例如,作为一系列单位剂量的一部分)；

[0779] 非物理联合组合化合物/试剂的实例包括：

[0780] • 包括两种或以上化合物/试剂中的至少一种化合物/试剂的材料(例如,非单一制剂) 及即时联合所述至少一种化合物以形成所述两种或以上化合物/试剂的物理组合的说明书；

[0781] • 包括两种或以上化合物/试剂中的至少一种化合物/试剂的材料(例如,非单一制剂) 以及用所述两种或以上化合物/试剂组合治疗的说明书；

[0782] • 包括两种或以上化合物/试剂中的至少一种化合物/试剂的材料以及向已经施用所述两种或以上化合物/试剂中的其它化合物/试剂的患者群施用的说明书；

[0783] • 材料,所述材料包括两种或以上化合物/试剂中的至少一种化合物/试剂,其量或形式是专门适于与所述两种或以上化合物/试剂中的其它化合物/试剂组合使用。

[0784] 此处使用的词语“组合治疗”指的是包括使用两种或以上化合物/试剂的组合(如上文定义)的治疗。因此,在本申请中,“组合治疗”、“组合”和使用“组合”的化合物/试剂可能指的是作为同一总治疗方案一部分而施用的化合物/试剂。因此,两种或以上化合物/试剂中的每种化合物/试剂的剂量可能不同:每种化合物/试剂可以同时施用或在不同的时间施用。因此,应该理解的是,组合中的化合物/试剂可以在同一药物配方(如一起)中施用或在不同的药物配方(即分开)中顺序施用(例如,前或后)或同时施用。在同一配方中同时施用是作为单一制剂施用,而在不同的药物配方中同时施用是作为非单一制剂施用。组合治疗中两种或以上化合物/试剂中的每种化合物/试剂的剂量相对于施用途径也可能不同。

[0785] 此处使用的词语“药物试剂盒”定义的是药物组合物的一系列的一个或多个单位剂量及计量手段(如测量装置)与/或给药手段(如吸入器或注射器),任选所有的东西都包含在同一外包装内。在包含两种或以上化合物/试剂的组合物药物试剂盒中,单种化合物/试剂可能是单一或非单一制剂。单位剂量可能包含在泡罩包装中。药物试剂盒可任选进一步包括使用说明书。

[0786] 此处使用的词语“药物包”定义的是药物组合物的一系列的一个或多个单位剂量,任选包含在同一外包装内。在包含两种或以上化合物/试剂的组合物药物包中,单种化合物/试剂可能是单一或非单一制剂。单位剂量可能包含在泡罩包装中。药物包可能任选进一步包括使用说明书。

[0787] 此处使用的词语“任选被.....取代”指的是可以被此处定义的取代基取代或不取代。

[0788] 此处使用的词语前缀“C_{x-y}” (其中x和y是整数) 指的是给定基团中的碳原子数量。因此, C₁₋₆烷基包含1至6个碳原子, C₃₋₆环烷基包含3至6个碳原子, C₁₋₄烷氧基包含1至4个碳原子等。

[0789] 此处使用的词语“卤”或“卤素”指的是氟、氯、溴或碘。

[0790] 此处使用的词语“氧(代)”指的是基团=O。

[0791] 除非上下文特别表明, 词语“氨基”指的是基团-NH₂。

[0792] 在上文式(0)化合物的定义中及下文中, 除非另外说明, 词语“烃”(如“烃基”中的烃)是一个上位词语, 包括脂肪族、脂环族和芳香族基团, 具有全碳骨架且由碳原子和氢原子组成。化合物中的每个氢(如在烃基、烷基中或提到氢处)包括氢的所有同位素, 特别是¹H和²H(氘)。

[0793] 正如此处定义, 在某些情况下, 构成碳骨架的一个或多个碳原子可被规定的原子或原子基团取代。例如, 在此处定义的本发明的一些实施例中, 在非环状烃基(例如, C₁₋₈烃基或C₁₋₆烃基)中, 烃基的1个或2个但并非全部碳原子可以被O或N取代, 或被原子或基团O、S、SO、SO₂或NR¹¹取代。烃基中的1个或2个碳原子被以上定义的替代原子或基团取代的基团实例包括醚(例如, 烷氧基或烷氧基-烷基)和硫醚(C被O或S取代)、砜和亚砜(C被SO或SO₂取代)、胺(C被N或NR¹¹取代)、酯(C=C部分中的一个C被O取代, 另一个C被O取代)、硫酸酯(C=C部分中的一个C被O取代, 另一个C被S取代)、酰胺(C=C部分中的一个C被O取代, 另一个C被NR¹¹取代)和腈(C=C部分中的一个C被N取代)基团。但是, 在一个实施例中, 没有碳原子被O或N取代, 或被原子或基团O、S、SO、SO₂或NR¹¹取代。

[0794] 例如, 当R¹任选被非环状烃基取代时, 其中烃基中的1个但并非全部碳原子可以被O取代, 这样的基团R¹的实例包括烷氧基烷基, 如甲氧乙基或甲氧丙基。在实施例0.1至1.179中的每个实施例的一个子组化合物中, 非环状烃基R¹中不存在碳原子被其它原子或基团进行此类取代。

[0795] 当R⁷选自任选取代的非环状C₁₋₈烃基, 其中非环状烃基的一个但并非全部碳原子任选被O取代时, 此类取代的实例是那些构成C₁₋₄烷氧基的实例, 例如甲氧基或叔丁氧基; 或构成烷氧基烷基, 如甲氧甲基; 或构成基团CH₂O; 或构成基团O-CH(CH₃)₂。在实施例0.1至1.179中的每个实施例的子组化合物中, 在非环状烃基R⁷中, 不存在碳原子被其它原子或基团进行此类取代。

[0796] 当R⁹是任选取代的非环状烃基, 其中非环状C₁₋₆烃基的一个或两个但并非全部碳原子任选被O取代时, 此类取代的实例包括那些在非环状烃基和连接的碳环取代基之间构成O-醚连接的实例; 或提供烷氧基取代基的那些实例, 如非环状烃基上的甲氧基。在实施例0.1至1.179中的每个实施例的子组化合物中, 在非环状烃基R⁹中, 不存在碳原子被其它原子或基团进行此类取代。

[0797] 当R¹⁰是任选取代的非环状烃基, 其中非环状C₁₋₈烃基的一个或两个但并非全部碳原子可被O、SO₂或NR¹¹取代时, 此类取代的实例是构成烷氧基烷基(如甲氧甲基或乙氧甲基)、羟基烷氧基(如羟基乙氧基)、C(=O)O-C₁₋₄烷基、C₁₋₃烷基磺酰基(如乙基磺酰基)、烷氨基(如甲氨基、乙氨基、二甲基氨基或甲基(乙基)氨基)、烷氨基烷基(如甲氨基甲基或二甲氨基甲基)、氨基烷氧基(如氨基乙氧基或二甲氨基乙氧基)、羟基烷氨基(如羟乙基(甲基)氨基)和酰胺基(如C(=O)NH)的那些。在实施例0.1至1.179中的每个实施例的子组化

合物中,在非环状烃基 R^{10} 中,不存在碳原子被其它原子或基团进行此类取代。

[0798] 烃基的实例包括烷基、环烷基、环烯基、碳环芳基、烯基、炔基、环烷基烷基、环烯基烷基和碳环芳烷基、芳烯基和芳炔基。此类基团可以是未取代基团,或者,当指出时,是被一个或多个此处定义的取代基取代的基团。除非另外说明,以下给出的实例和优选例适用于式(0)化合物各取代基定义提到的每个烃基取代基或含烃基取代基。

[0799] 非芳香烃基团的具体实例是饱和基团,如烷基、环烷基、烷基环烷基和环烷基烷基。

[0800] 通常举例来说,除非另外说明,烃基可以具有多达8个碳原子。在具有1至8个碳原子的烃基的子集内,具体实例有 C_{1-6} 烃基,如 C_{1-4} 烃基(例如, C_{1-3} 烃基或 C_{1-2} 烃基),具体实例有选自 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 和 C_8 烃基的任何单值或组合值。

[0801] 词语“烷基”包括直链和支链烷基。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基和正-己基及其异构体。在具有1至8个碳原子的烷基的子集内,具体实例有 C_{1-6} 烷基,如 C_{1-4} 烷基(C_{1-3} 烷基或 C_{1-2} 烷基)。

[0802] 本文中使用的词语“环烷基”指的是饱和单环烃环。环烷基的实例有衍生自环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷和环辛烷的那些。在环烷基的子集中,环烷基具有3至8个碳原子,具体实例有 C_{3-6} 环烷基。

[0803] 作为基团或基团的一部分,词语“烯基”指的是包含一个或多个碳碳双键的线性或支链烃基。烯基的实例包括但不限于乙烯基(乙烯)、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、异丙烯基、丁烯基、丁-1,4-二烯基、戊烯基和己烯基。在烯基的子集内,烯基将具有2至8个碳原子,具体实例有 C_{2-6} 烯基,如 C_{2-4} 烯基。

[0804] 词语“环烯基”指的是具有碳碳双键的单环烃环。

[0805] 环烯基的实例包括但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯基和环己烯基。在环烯基的子集中,环烯基具有3至8个碳原子,具体实例有 C_{3-6} 环烯基。

[0806] 作为基团或基团的一部分,词语“炔基”指的是包含碳碳三键的线性或支链烃基。炔基的实例包括但不限于乙炔基和2-丙炔基(炔丙基)。在炔基的子集内,炔基具有2至8个碳原子,具体实例有 C_{2-6} 炔基,如 C_{2-4} 炔基。

[0807] 此处使用的词语“亚烷基”(例如, C_{1-4} 直链或支链亚烷基)指的是烷二基,即二价饱和和非环状直链或支链烃基。直链亚烷基的实例包括亚甲基(CH_2)、亚乙基(CH_2CH_2)和亚丙基($CH_2CH_2CH_2$)。支链亚烷基的实例包括 $CH(CH_3)$ 、 $CH_2CH(CH_3)CH_2$ 和 $CH_2(CH_3)CH_2CH_2$ 。

[0808] 若指出的话,亚烷基可以被一个或多个取代基取代。

[0809] 碳环芳基的实例包括取代和未取代苯基。

[0810] 环烷基烷基、环烯基烷基、碳环芳烷基、芳烯基和芳炔基的实例包括苄基、苄基、苄乙烯基、苄乙炔基、环己基甲基、环戊基甲基、环丁基甲基、环丙基甲基和环戊烯基甲基。

[0811] 当存在时,和若指出时,烃基可以任选被一个或多个取代基取代。

[0812] 作为基团或基团的一部分,词语“ C_{1-4} 烷氧基”或“ C_{1-6} 烷氧基”指的是-O- C_{1-4} 烷基或-O- C_{1-6} 烷基,其中 C_{1-4} 烷基或 C_{1-6} 烷基的定义如此处所述。此类基团的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。

[0813] 作为基团或基团的一部分,词语“羟基 C_{1-4} 烷基”或“羟基 C_{1-6} 烷基”指的是此处定义

的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-6} 烷基,其中一个或多个于一个氢原子被羟基取代。因此,词语“羟基 C_{1-4} 烷基”或“羟基 C_{1-6} 烷基”包括单羟基 C_{1-4} 烷基、单羟基 C_{1-6} 烷基,还包括多羟基 C_{1-4} 烷基和多羟基 C_{1-6} 烷基。其中可能一个、两个、三个或更多个氢原子被羟基取代,因此,羟基 C_{1-4} 烷基或羟基 C_{1-6} 烷基可能具有一个、两个、三个或更多个羟基基团。此类基团的实例包括羟甲基、羟乙基、羟丙基等。

[0814] 作为基团或基团的一部分,词语“卤代 C_{1-4} 烷基”或“卤代 C_{1-6} 烷基”指的是此处定义的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-6} 烷基,其中一个或多个于一个氢原子被卤素取代。因此,“卤代 C_{1-4} 烷基”或“卤代 C_{1-6} 烷基”包括单卤代 C_{1-4} 烷基、单卤代 C_{1-6} 烷基,还包括多卤代 C_{1-4} 烷基和多卤代 C_{1-6} 烷基。其中可能一个、两个、三个或更多个氢原子被卤素取代,因此,卤代 C_{1-4} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基可能具有一个、两个、三个或更多个卤素。此类基团的实例包括氟乙基、氟甲基、三氟甲基或三氟乙基等。

[0815] 作为基团或基团的一部分,词语“卤代 C_{1-4} 烷氧基”指的是此处定义的 $-O-C_{1-4}$ 烷基,其中一个或多个于一个氢原子被卤素取代。因此,词语“卤代 C_{1-4} 烷氧基”包括单卤代 C_{1-4} 烷氧基,还包括多卤代 C_{1-4} 烷氧基。其中可能一个、两个、三个或更多个氢原子被卤素取代,因此,卤代 C_{1-4} 烷氧基可能具有一个、两个、三个或更多个卤素。此类基团的实例包括氟乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基等。

[0816] 此处使用的词语苯基 C_{1-6} 烷基指的是被一个苯基取代的此处定义的 C_{1-6} 烷基。

[0817] 此处使用的词语氰基 C_{1-6} 烷基指的是被一个氰基取代的此处定义的 C_{1-6} 烷基。

[0818] 除非上下文另外说明,本文使用时提到的“碳环”和“杂环”基团应包括芳族和非芳族环体系。因此,例如,词语“碳环和杂环基团”在其范围内包括芳族、非芳族的不饱和、部分饱和和完全饱和的碳环和杂环体系。

[0819] 总之,除非上下文另外说明,此类基团可能是单环或双环(包括稠合和桥接双环基团),可能包括,例如,3至12个环成员,更通常是包括5至10个环成员。4至7个环成员指的是环中包括4、5、6或7个原子,4至6个环成员指的是环中包括4、5或6个原子。单环基团的实例有包括3、4、5、6、7和8个环成员的基团,更通常是包括3至7个环成员,特别是包括5、6或7个环成员,更特别是包括5个或6个环成员的基团。双环基团的实例是包括8、9、10、11和12个环成员的那些,更通常是包括9或10个环成员的那些。杂环基团可以是具有5至12个环成员,更通常是具有5至10个环成员的杂芳基基团。在本发明中谈到杂环或碳环基团时,除非上下文另外说明,杂环或碳环可以任选被取代,即可以是未取代基团或被此处定义的一个或多个(例如,1、2、3或4个,特别是1个或2个)取代基取代。

[0820] 例如,杂环基团可以是五元或六元单环,或由稠合五元和六元环,或两个稠合六元环,或两个稠合五元环,或稠合六元和七元环,或稠合五元和七元环形成的双环结构。每个环可能包括不超过5个特别是选自氮、硫和氧的杂原子。通常,杂环将包含不超过4个杂原子,更特别是不超过3个杂原子,更通常是不超过2个杂原子,例如,一个杂原子。在一个实施例中,杂环将包含一个或两个选自N、O、S及N或S的氧化形式的杂原子。在一个实施例中,杂环包含至少一个环氮原子。杂环的环中的氮原子可以呈碱性,如咪唑或吡啶的情况,或基本上非碱性,如吡咯或吡咯的情况。一般说来,杂环基团中存在的碱性氮原子的数量,包括环中的任何氨基取代基,将小于5。

[0821] 杂环基团可以通过碳原子或杂原子(例如,氮)连接。同样,杂环基团可以在碳原子

或杂原子(例如,氮)上被取代。

[0822] 此处使用的词语“杂芳基”指的是具有芳香性的杂环基团。词语“杂芳基”包括多环(例如,双环)环体系,其中一个或多个环是非芳香性的,条件是至少一个环是芳香性的。在此类多环体系中,所述基团可以通过芳环,或通过非芳环连接。

[0823] 杂芳基的实例有包含五至十二个环成员,以及更通常包含五至十个环成员的单环和双环基团。

[0824] 五元杂芳基的实例包括但不限于吡咯、呋喃、噻吩(噻吩基)、咪唑、呋咱、恶唑、恶二唑、恶三唑、异恶唑、噻唑、噻二唑、异噻唑、吡唑、三唑和四唑基团。

[0825] 六元杂芳基的实例包括但不限于吡啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶和三嗪。

[0826] 双环杂芳基可能是,例如,选自下述基团:

[0827] a) 与含1、2或3个环杂原子的5-、6-或7-元环稠合的苯环;

[0828] b) 与含0、1、2或3个环杂原子的5-、6-或7-元环稠合的吡啶环;

[0829] c) 与含0、1或2个环杂原子的5-、6-或7-元环稠合的嘧啶环;

[0830] d) 与含0、1、2或3个环杂原子的5-、6-或7-元环稠合的吡咯环;

[0831] e) 与含0、1或2个环杂原子的5-或6-元环稠合的吡唑环;

[0832] f) 与含0、1或2个环杂原子的5-或6-元环稠合的咪唑环;

[0833] g) 与含0、1或2个环杂原子的5-或6-元环稠合的恶唑环;

[0834] h) 与含0、1或2个环杂原子的5-或6-元环稠合的异恶唑环;

[0835] i) 与含0、1或2个环杂原子的5-或6-元环稠合的噻唑环;

[0836] j) 与含0、1或2个环杂原子的5-或6-元环稠合的异噻唑环;

[0837] k) 与含0、1、2或3个环杂原子的5-或6-元环稠合的噻吩环;

[0838] l) 与含0、1、2或3个环杂原子的5-或6-元环稠合的呋喃环;

[0839] m) 与含1、2或3个环杂原子的5-或6-元环稠合的环己基环;

[0840] 及

[0841] n) 与含1、2或3个环杂原子的5-或6-元环稠合的环戊基环。

[0842] 包含与另一个五元环稠合的五元环的双环杂芳基的具体实例包括但不限于咪唑并噻唑(例如,咪唑并[2,1-b]噻唑)和咪唑并咪唑(例如,咪唑并[1,2-a]咪唑)。

[0843] 包含稠合到五元环上的六元环的双环杂芳基的具体实例包括但不限于苯并呋喃、苯并噻吩、苯并咪唑、苯并恶唑、异苯并恶唑、苯并异恶唑、苯并噻唑、苯并异噻唑、异苯并呋喃、吲哚、异吲哚、吲嗪、吲哚啉、异吲哚啉、嘌呤(例如腺嘌呤、鸟嘌呤)、吡唑、吡唑并嘧啶(例如,吡唑并[1,5-a]嘧啶)、三唑并嘧啶(例如[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶)、三唑并吡嗪、四氢三唑并吡嗪、苯并二氧杂环戊烯、咪唑并吡啶和吡唑并吡啶(例如吡唑并[1,5-a]吡啶)基团。

[0844] 含两个稠合六元环的双环杂芳基的具体实例包括但不限于喹啉、异喹啉、色满(chroman)、二氢苯并噻喃、异色满、苯并吡喃(chromene)、异苯并吡喃、苯并二恶烷、喹啉、苯并恶嗪、吡啶并吡啶、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、酞嗪、茶啉和蝶啶基团。

[0845] 含稠合到七元环上的五元环的双环杂芳基的具体实例包括吡咯并苯并二氮杂卓、二氢-吡咯并苯并二氮杂卓和四氢-吡咯并苯并二氮杂卓。

[0846] 含稠合到七元环上的六元环的双环杂芳基的具体实例包括二氢苯并氮杂卓、二

氢-和四氢-苯并二氮杂卓、二氢苯并氧氮杂卓。

[0847] 含芳环和非芳环的多环杂芳基的实例包括四氢异喹啉、四氢喹啉、二氢苯并噻吩、二氢-苯并呋喃、2,3-二氢-苯并[1,4]二恶英、苯并[1,3]二氧杂环戊烯、4,5,6,7-四氢苯并呋喃、四氢-三唑并吡嗪(例如,5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪)、色满、二氢苯并噻喃、异色满、苯并吡喃、异苯并吡喃、苯并二恶烷、苯并恶嗪、苯并二氮杂卓、吲哚啉、异吲哚啉、5,6-二氢-1,7-萘啶(例如5,6-二氢-1,7-萘啶-7(8H)-基)、3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪(例如3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)、4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂卓(例如4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂卓-3(2H)-基)、4,5-二氢-1H-苯并[c]氮杂卓(例如4,5-二氢-1H-苯并[c]氮杂卓-2(3H)-基)、2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓(例如2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)、1,2,4,5-四氢-3H-苯并[d]氮杂卓-3-基(例如1,2,4,5-四氢-3H-苯并[d]氮杂卓-3-基)、2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂卓(例如2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂卓-4(5H)-基)和7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶(例如7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)基团。

[0848] 含氮杂芳环必须包含至少一个环氮原子。含氮杂芳环可以是N-连接的或C-连接的。此外,每个环可能包含不超过大约4个其它通常选自氮、硫和氧的杂原子。通常,所述杂芳环将包含不超过3个杂原子,例如,1、2或3个杂原子,更通常是不超过2个氮原子,例如,一个氮原子。杂芳环中的氮原子可以呈碱性,如咪唑或吡啶的情况,或基本上非碱性,如吲哚或吡咯的情况。一般说来,杂芳基基团中存在的碱性氮原子的数量,包括环中的任何氨基取代基,将小于5。

[0849] 含氮杂芳基的实例包括但不限于单环基团,如吡啶基、吡咯基、咪唑基、恶唑基、恶二唑基、噻二唑基、恶三唑基、异恶唑基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基、吡唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、三唑基(例如,1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基)、四唑基,及双环基团,如喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并恶唑基、苯并异恶唑基、苯并噻唑基和苯并异噻唑基、吲哚基、3H-吲哚基、异吲哚基、吲哚嗪基、异吲哚啉基、嘌呤基(例如,腺嘌呤[6-氨基嘌呤]、鸟嘌呤[2-氨基-6-羟基嘌呤])、吲唑基、喹嗪基、苯并恶嗪基、苯并二氮杂卓基、吡啶并吡啶基、喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、萘啶基和蝶啶基。

[0850] 含芳环和非芳环的含氮多环杂芳基的实例包括四氢异喹啉基、四氢喹啉基、异吲哚啉基和吲哚啉基。

[0851] 含氧杂芳环必须包含至少一个环氧原子。含氧杂芳环通常是C-连接的。此外,每个环可能包含不超过大约4个其它通常选自氮、硫和氧的杂原子。通常,杂芳环将包含不超过3个杂原子,例如,1、2或3个杂原子,更通常是包含不超过2个额外的氮和1个氧。

[0852] 含氧杂芳基的实例包括但不限于单环基团,如呋喃、恶唑、异恶唑、1,2,3-恶二唑或吡喃(例如,2H-吡喃或4H-吡喃)。

[0853] 在环状基团或环的定义中,谈到环状基团包含某一数量的杂原子环成员,例如,在短语“包含0、1或2个氮环成员的5或6元环”中,应指的是除规定的某一数量的杂原子环成员之外,其它环成员都是碳原子。

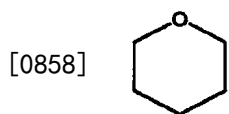
[0854] 除非上下文另外指明,词语“非芳香基团”包括无芳香性的不饱和环体系、部分饱和和完全饱和的杂环体系。词语“不饱和”和“部分饱和”指的是环的环结构拥有共享多于一价键的原子,即所述环包含至少一个多重键,例如,C=C键、C≡C或N=C键。词语“饱和”

或“完全饱和”指的是其中环原子之间没有多重键的环。饱和杂环基团包括哌啶、吗啉、硫代吗啉。部分饱和的杂环基团包括吡唑啉,例如,2-吡唑啉和3-吡唑啉。

[0855] 非芳香杂环基团的实例有具有3至12个环成员,更通常具有5至10个环成员的基团。此类基团可以是单环或双环基团,例如,通常具有1至5个杂原子环成员(更通常具有1、2、3或4个杂原子环成员),所述杂原子环成员通常选自氮、氧和硫。例如,所述杂环基团可以包含环状醚部分(例如,如四氢呋喃和二恶烷的情况)、环状硫醚部分(例如,如四氢噻吩和二噻烷中的情况)、环胺部分(如吡咯烷中的情况)、环酰胺部分(如吡咯烷酮、哌啶酮或己内酰胺中的情况)、环状硫代酰胺、环状硫酯、环脲(如咪唑啉-2-酮中的情况)、环酯部分(如丁内酯的情况)、环砜(例如,如环丁砜和环丁烯砜)、环亚砜、环磺酰胺(如1,1-二氧化代异噻唑烷、1,1-二氧化代[1,2]噻嗪烷或1,1-二氧化代[1,2]硫氮杂环庚烷([1,2]thiazepane 1,1-dioxide)及它们的组合(例如,吗啉、硫代吗啉和硫代吗啉-S,S-二氧化物)。

[0856] 单环非芳香杂环基团的具体实例包括氮杂环丁烷、吡咯烷(例如,1-吡咯烷基、2-吡咯烷基和3-吡咯烷基)、哌啶(例如,1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基和4-哌啶基)、哌啶酮、氮杂环庚烷(azepane)、哌嗪、二氮杂环庚烷、吗啉、高吗啉、吡喃(2H-吡喃或4H-吡喃)、咪唑啉、咪唑啉酮、恶唑啉、噻唑啉、6H-1,2,5-噻二嗪、吡唑啉(如2-吡唑啉和3-吡唑啉)、吡唑烷、二氢噻吩、二氢吡喃、二氢呋喃、二氢噻唑、四氢呋喃、四氢噻吩、二恶烷、氧杂环己烷(如4-氧杂环己基)。此外,还包括吡咯烷酮基、哌嗪酮基和N-烷基哌嗪,如N-甲基哌嗪基。总之,典型的非芳香杂环基包括饱和基团,如哌啶基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、吗啉基、哌嗪基和N-烷基哌嗪基,如N-甲基哌嗪基。

[0857] 词语“氧杂环己烷(oxan)”和“氧杂环己基”指的是下述基团:



[0859] 亦称为“四氢吡喃”或“四氢吡喃基”。

[0860] 杂环基团可以是多环稠环体系、螺环体系或桥环体系,如双环烷烃、三环烷烃的氧杂和氮杂类似物(例如,氧杂-金刚烷和氮杂-金刚烷)。有关稠环和桥环体系之间区别的解释,参见 Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992。

[0861] 双环非芳环体系的具体实例包括氮杂-双环[2.2.1]庚烷(例如,氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)、氮杂-双环[2.2.2]辛烷(例如,1-氮杂-双环[2.2.2]辛烷-3-基或2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-基)、氮杂-双环[3.2.1]辛烷(例如,8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)、六氢-1H-异吲哚基(例如,六氢-1H-异吲哚-2(3H)-基)、六氢环戊[b]吡咯-1(2H)-基(例如,六氢环戊[b]吡咯-1(2H)-基)、八氢异喹啉基(例如,顺-八氢-异喹啉-2(1H)-基)、4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基(例如,4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)和2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基环体系。

[0862] 在含氮非芳香杂环中,所述环必须包含至少一个环氮原子。含氮杂环可以是N-连接的或C-连接的。杂环基团可以包含,例如,环胺部分(例如,如吡咯烷基中的情况)、环酰胺(如吡咯烷酮基、哌啶酮基或己内酰胺基)、环磺酰胺(如1,1-二氧化代异噻唑烷基、1,1-二氧化代[1,2]噻嗪烷基或1,1-二氧化代[1,2]硫氮杂环庚烷基)和它们的组合。

[0863] 含氮非芳香杂环基的具体实例包括吡丙啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基(例如,

哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基和哌啶-4-基)、吡咯烷基(例如吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基和吡咯烷-3-基)、吡咯烷酮基、二氢噻唑基、咪唑基、咪唑啉酮基、恶唑啉基、噻唑啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、吡唑啉-2-基、吡唑啉-3-基、吡唑烷基、哌嗪基和N-烷基哌嗪,如N-甲基哌嗪基。

[0864] 在含氧非芳香杂环中,所述环必须包含至少一个环氧原子。含氧杂环通常是C-连接的。杂环基团可以包含,例如,环醚部分(例如,如氧杂环己烷中的情况)、环脌(例如,如咪唑啉-2-酮中的情况)、环酯部分(例如,如丁内酯中的情况)及它们的组合。

[0865] 含氧非芳香杂环基团的具体实例包括二氧杂环戊基、氧杂环己基、二氢呋喃基、二氧杂环己基或吗啉基。

[0866] 碳环基团可以是脂环基团(例如,此处定义的环境基或环烯基)或芳基基团,具有5至12个环成员,更通常具有5至10个环成员。此处使用的词语“芳基”指的是具有至少一个芳环的碳环芳香基团,包括苯基、萘基、茛满基、茛基和四氢萘基。词语“芳基”包括多环(例如,双环)环体系,其中一个或多个环是非芳香性的,条件是至少一个环是芳香性的。在此类多环体系中,基团可以通过芳环,或通过非芳环连接。

[0867] 式(1)的化合物可能包含通过一个或多个键与分子的其它部分连接的饱和环状基团。当环状基团通过两个或以上的键与分子的其它部分连接时,这些键(或这些键中的两个键)可以与环上同一原子(通常是碳原子)或环上不同原子连接。当与环上同一原子连接时,得到一个原子(通常是季碳原子)与两个基团连接的环状基团。换句话说,当式(1)化合物包括环状基团时,该基团可能通过一键与分子其它部分连接,或环状基团和分子其它部分共有一原子,例如,螺环化合物。

[0868] 杂环或碳环基团可以是未取代基团或在提到的地方被一个或多个取代基取代的基团。例如,杂环或碳环基团可以是未取代基团或是被1、2、3或4个取代基取代的基团。当杂环或碳环基团是单环或双环基团时,通常,它们是未取代基团,或是拥有此处定义的1、2或3个取代基的基团。当环状基团是饱和基团时,可能有2个取代基与同一碳原子相连(其中取代基相同时,称为偕二取代(geminal disubstitution)或孪二取代("gem" disubstitution))。

[0869] 允许采用取代基组合,只要这种组合能够得到稳定或化学上可行的化合物(即当在40°C或更低温度下保持至少一周时,这种化合物基本上不会变化)。

[0870] 通常选择构成本发明化合物的各个官能团和取代基,从而使本发明化合物的分子量不超过1000。更通常的情况是,所述化合物的分子量将小于750,例如,小于700,或小于650,或小于600,或小于550。更优选分子量小于525,例如,分子量是500或更低。

[0871] 盐、溶剂化物、互变异构体(tautomer)、同分异构体(isomer)、N-氧化物、酯、前体药物和同位素

[0872] 式(0)化合物及其子组化合物还包括其离子形式、盐、溶剂化物、异构体(包括几何异构体和立体化学异构体)、互变异构体、N-氧化物、酯、前体药物、同位素和保护形式,例如,如下文所讨论;特别是其盐、互变异构体或异构体或N-氧化物或溶剂化物;更特别是其盐或互变异构体或N-氧化物或溶剂化物,甚至更特别是其盐或互变异构体或溶剂化物。

[0873] 盐

[0874] 式(0)的许多化合物可以以盐的形式存在,例如,酸加成盐,或在某些情况下,以有

机和无机碱盐的形式存在,如羧酸盐、磺酸盐和磷酸盐。所有这些盐都属于本发明的范围,提到式(0)化合物时包括化合物的盐形式。

[0875] 本发明的盐可以采用传统化学方法,如Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl(Editor), Camille G. Wermuth(Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002中描述的方法,从包含碱性或酸性部分的母化合物合成。通常,这些盐可以通过在水中或有机溶剂中或在两者的混合物中,将这些化合物的游离酸或碱与合适的碱或酸反应而制备;通常,采用非水介质,如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。

[0876] 酸加成盐(单盐或二盐)可以采用范围广泛的各种酸(无机酸和有机酸)形成。酸加成盐的实例包括以下酸形成的单盐或二盐:乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、藻朊酸、抗坏血酸(例如,L-抗坏血酸)、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰胺基苯甲酸、丁酸、(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)-樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羟基乙烷磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖酸、龙胆酸、葡萄糖酸、D-葡萄糖酸、葡萄糖醛酸(例如D-葡萄糖醛酸)、谷氨酸(例如L-谷氨酸)、 α -氧代戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢卤酸(例如氢溴酸、盐酸、氢碘酸)、羟乙磺酸、乳酸(例如(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸)、乳糖酸、马来酸、苹果酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、甲烷磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟碱酸、硝酸、油酸、乳酸、草酸、棕榈酸、帕莫酸、磷酸、丙酸、丙酮酸、L-焦谷氨酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、鞣酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、对-甲苯磺酸、十一碳烯酸和戊酸,以及酰化氨基酸和阳离子交换树脂。

[0877] 一组具体的盐由以下酸形成的盐组成:乙酸、盐酸、氢碘酸、磷酸、硝酸、硫酸、柠檬酸、乳酸、琥珀酸、马来酸、苹果酸、羟乙磺酸、富马酸、苯磺酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸(甲磺酸)、乙烷磺酸、萘磺酸、戊酸、乙酸、丙酸、丁酸、丙二酸、葡萄糖醛酸和乳糖酸。一种具体的盐是盐酸盐。

[0878] 如果化合物是阴离子型,或具有可能是阴离子型的官能团(例如, $-\text{COOH}$ 可能是 $-\text{COO}^-$),则盐可以通过有机或无机碱,产生合适的阳离子来形成。合适的无机阳离子实例包括但不限于碱金属离子,如 Li^+ 、 Na^+ 和 K^+ ,碱土金属阳离子,如 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} ,及其它阳离子,如 Al^{3+} 或 Zn^{2+} 。合适的有机阳离子的实例包括但不限于铵离子(即 NH_4^+)和取代铵离子(例如 NH_3R^+ 、 $\text{NH}_2\text{R}_2^{2+}$ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+)。某些合适的取代铵离子的实例来源于:甲胺、乙胺、二乙胺、丙胺、二环己胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苄胺、苯基苄胺、胆碱、甲葡胺和氨丁三醇以及氨基酸,如赖氨酸和精氨酸。常见季铵离子的实例是 $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ 。

[0879] 当式(0)化合物包含胺官能团时,这些化合物可能形成季铵盐,例如,采用本领域技术人员熟悉的方法,与烷基化试剂反应形成季铵盐。此类季铵化合物属于式(0)的范围。

[0880] 根据形成盐的酸的pKa,本发明的化合物可能以单盐或二盐的形式存在。

[0881] 本发明化合物的盐形式通常是药学上可接受的盐,药学上可接受的盐的实例在Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19中进行了探讨。但是,也可以将非药学上可接受的盐作为中间体形式制备,然后,将其转化为药学上可接受的盐。这类非药学上可接受的盐的形式,可用于例如本发明化合物的提纯或分离,也是本发明的一部分。

[0882] 在本发明的一个实施例中,提供一种包括溶液(例如水溶液)的药物组合物,所述溶液包 括盐形式的此处所述式(0)化合物及其子组和实例,浓度大于10mg/ml,通常大于15mg/ml,特别是大于20mg/ml。

[0883] N-氧化物

[0884] 含胺官能团的式(0)化合物还可能形成N-氧化物。此处提到的含胺官能团的式(0)化合物还 包括N-氧化物。

[0885] 若化合物包含几个胺官能团,一个或多于一个氮原子可氧化形成N-氧化物。N-氧化物的 具体实例有叔胺的N-氧化物或含氮杂环的氮原子的N-氧化物。

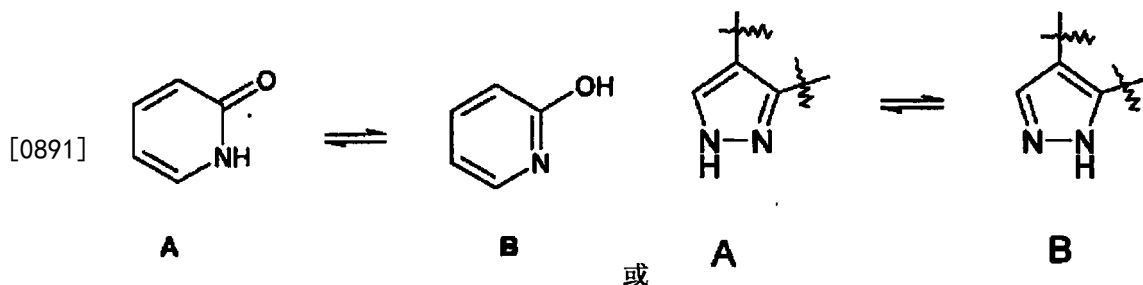
[0886] N-氧化物可通过采用氧化剂,如过氧化氢或过酸(例如过氧羧酸)处理相应的胺制备,参 见,例如Advanced Organic Chemistry,by Jerry March,4th Edition,Wiley Interscience,pages.更 具体地说,N-氧化物可以采用L.W.Deady(Syn.Comm.1977,7,509-514)的方法制备,在该方 法中,将胺化合物与间-氯过氧苯甲酸(MCPBA)反应,例如,在惰性溶剂,如二氯甲烷中反应。

[0887] 在本发明的一个实施例中,所述化合物是N-氧化物,例如,来自杂芳基上的氮原 子,例 如,吡啶N-氧化物。

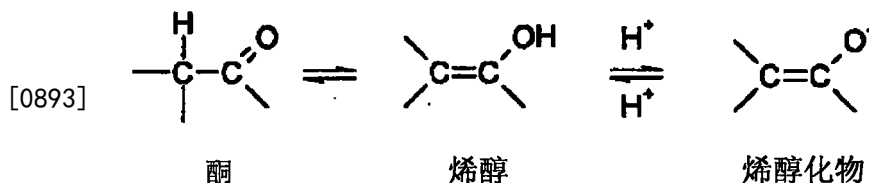
[0888] 几何异构体和互变异构体

[0889] 式(0)化合物可能以多种不同几何异构体和互变异构体的形式存在,提到式(0)化 合物时包 括所有这些形式。为了消除疑问,当化合物可能以几种几何异构体或互变异构体 中的其中一 种形式存在,以及仅特别地描述或说明了一种形式时,不管怎样,式(0)、(1)和 它们的子式也 包括所有其它形式。

[0890] 例如,某些杂芳环可以以两种互变异构体的形式存在,如下文所示的A和B。为了简 明 起见,一式(formula)可仅阐明一种形式,但该式应视为包括两种互变异构体形式。



[0892] 互变异构形式的其它实例包括,例如,酮-(keto-)、烯醇-(enol-)和烯醇化物 (enolate-)形式, 例如,下面的互变异构体对:酮/烯醇(下文所示)、亚胺/烯胺、酰胺/亚胺 醇、脒/烯二胺 (enediamines)、亚硝基/肟、硫酮/烯硫醇和硝基/异硝基。

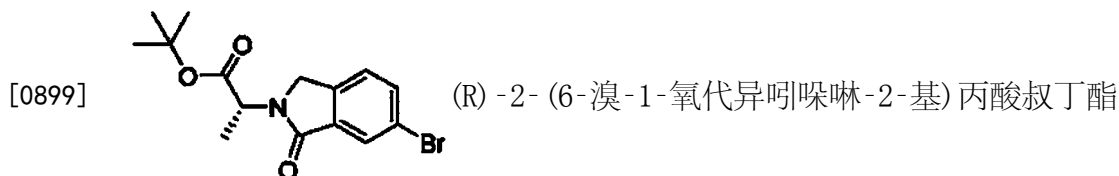
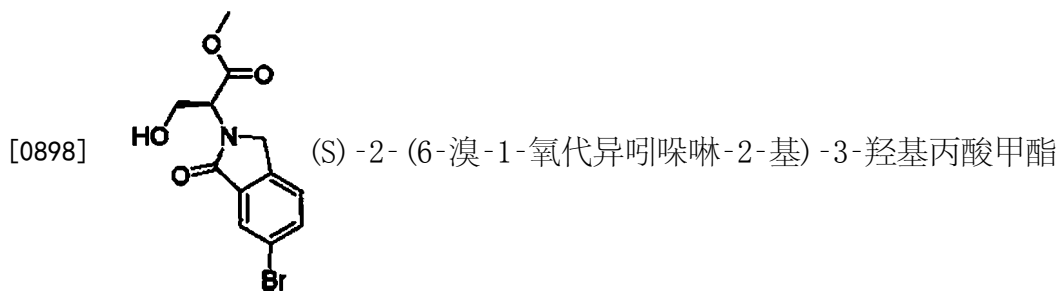


[0894] 立体异构体

[0895] 除非特别提出或指出,化合物的化学名称代表所有可能的立体化学异构体形式。

[0896] 若一种结构并不限于具体的异构体形式,而是包括化合物的任何异构体形式及各 种异构 体形式的混合物时,立构中心的构型并未进行规定,并以直线表示。

[0897] 采取用“散列线”或“楔形线”表明立体化学的惯例,用于规定具体的立体化学形式,例如,如以下两种合成中间体所示。



[0900] 当式(0)、(1)及其子式化合物包含一个或多个手性中心,并且可以以两种或以上的光学异构体的形式存在时,除非上下文另外说明,否则提到式(0)、(1)及其子式化合物时包括其所有光学异构体形式(例如,对映异构体、差向异构体和非对映异构体),可以是独立的光学异构体,或两种或以上光学异构体的混合物(例如,外消旋和偏向消旋(scalemic)混合物)。

[0901] 光学异构体可以通过其旋光性来表征和鉴定(即作为+和-异构体,或d和l异构体)或它们可以采用Cahn,Ingold and Prelog制定的“R和S”命名法,根据其绝对立体化学进行表征,参见Advanced Organic Chemistry by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, 第109-114页,及参见Cahn, Ingold & Prelog, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1966, 5, 385-415。光学异构体可以采用包括手性色谱法(手性载体色谱)在内的多种方法分离,这些方法是本领域技术人员熟悉的。

[0902] 作为手性色谱法的替代方法,光学异构体可以通过手性酸,如(+)-酒石酸、(-)-焦谷氨酸、(-)-二-甲苯甲酰-L-酒石酸、(+)-扁桃酸、(-)-苹果酸和(-)-樟脑磺酸形成非对映异构体盐,通过优先结晶分离出非对映异构体,然后使盐离解,得到游离碱的单独对映异构体。同样,酸性化合物的光学异构体可以通过采用手性胺,如番木鳖碱、辛可尼丁、奎宁等形成非对映异构体盐而分离。

[0903] 此外,对映异构体的分离可以通过以下方法实现:将对映体纯的手性助剂共价连接到化合物上,然后,采用传统方法,如色谱法开展非对映异构体分离。然后,使前面提到的共价连接断裂,得到合适的对映体纯产品。例如,含游离羟基的手性化合物的光学异构体可以这样分离:形成莫舍酸(Mosher's acid)酯,然后,采用色谱法分离得到的非对映异构体,然后使酯裂解,重新得到游离羟基。

[0904] 若式(0)、(1)及其子式的化合物存在两种或多种光学异构体形式,一对对映异构体中的一个异构体可能比另一个异构体更好,例如,在生物活性方面更好。因此,在某些情况下,可能要求只使用一对对映异构体中的其中一个异构体,或仅使用多个非对映异构体中的其中一个异构体作为治疗剂。因此,本发明提供组合物,所述组合物包含具有一个或多个手性中心的式(0)、(1)及其子式的化合物,其中至少55%(例如至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%)的式(0)、(1)及其子式化合物是以单一光学异构体(例如,

对映异构体或非对映异构体)的形式存在。在一个普通实施例中,99%或以上(例如,基本上全部)的式(0)、(1)及其子式的化合物是以单一光学异构体(例如对映异构体或非对映异构体)的形式存在。

[0905] 包含双键的化合物可以在所述双键处具有E型(异侧(entgegen))或Z型(同侧(zusammen))立体化学。二价环或(部分)饱和自由基上的取代基可能具有顺式(cis-)或反式(trans-)构型。此处词语顺(cis)和反(trans)的意思符合Chemical Abstracts nomenclature(化学文摘命名法)(J.Org. Chem.1970,35(9),2849-2867),指的是环部分上取代基的位置。

[0906] 特别感兴趣的是式(0)、(1)及其子式的立体化学纯的那些化合物。当式(0)、(1)及其子式化合物,例如,规定为R时,这意味着该化合物基本上不含S异构体。当式(0)、(1)及其子式化合物,例如,规定为E时,这意味着该化合物基本上不含Z异构体。词语cis、trans、R、S、E和Z都是本领域技术人员熟悉的。

[0907] 同位素变化

[0908] 本发明包括本发明化合物,即式(0)、(1)及其子式化合物的所有药学上可接受的同位素标记化合物,其中一个或多个原子被具有相同原子数,但原子质量或质量数与自然中通常发现的原子质量或质量数不同的原子取代。

[0909] 适合包括在本发明化合物中的同位素实例包括氢的同位素,如 ^2H (D)和 ^3H (T),碳的同位素,如 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ,氯的同位素,如 ^{36}Cl ,氟的同位素,如 ^{18}F ,碘的同位素,如 ^{123}I 、 ^{125}I 和 ^{131}I ,氮的同位素,如 ^{13}N 和 ^{15}N ,氧的同位素,如 ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ,磷的同位素,如 ^{32}P ,硫的同位素,如 ^{35}S 。

[0910] 式(0)、(1)及其子式的某些同位素标记化合物,例如,那些包含放射性同位素的化合物,用于药物与/或底物组织分布研究。式(0)、(1)及其子式的化合物还具有很有价值的诊断性能,它们可用于检测或鉴定标记化合物和其它分子、肽、蛋白质、酶或受体之间复合物的形成。该检测或鉴定方法可以采用以标记试剂,如放射性同位素、酶、荧光物质、发光物质(例如,鲁米诺、鲁米诺衍生物、荧光素、水母发光蛋白质(aequorin)和荧光素酶)等标记的化合物。放射性同位素氚,即 ^3H (T)和碳-14,即 ^{14}C ,由于其容易引入和容易检测,用于这种目的时尤其有用。

[0911] 以更重的同位素,如氘,即 ^2H (D)进行取代,因代谢更稳定,而可具有某些治疗优势,例如,延长体内半衰期或降低剂量要求,因此,在某些情况下可能是优选的。特别是,应用中提供到氢时都应视为包括 ^1H 和 ^2H ,不管氢是否是明确定义,或氢只是满足相关原子(特别是碳原子)价数而隐含地存在。

[0912] 采用正电子发射同位素,如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N 进行取代,可用于正电子发射断层成像(PET)研究,用于检测目标占有率。

[0913] 式(0)、(1)及其子式的同位素标记化合物通常可以采用本领域技术人员熟悉的传统方法制备,或采用与所附的实例和制备中描述的那些类似的方法,采用合适的同位素标记试剂代替之前采用的非标记试剂来制备。

[0914] 酯

[0915] 式(0)、(1)及其子式还包括带羧酸基团或羟基的式(0)、(1)及其子式化合物的酯如羧酸酯、酰氧基酯和磷酸酯。酯的实例有包含 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 基团的化合物,其中R是酯取代

基,例如, C_{1-7} 烷基、 C_{3-12} 杂环基团或 C_{5-12} 芳基,特别是 C_{1-6} 烷基。酯基的具体实例包括但不限于 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 和 $-C(=O)OPh$ 。酰氧基(反酯)的实例以 $-OC(=O)R$ 表示,其中R是酰氧基取代基,例如, C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 杂环基团或 C_{5-12} 芳基,特别是 C_{1-6} 烷基。酰氧基的具体实例包括但不限于 $-OC(=O)CH_3$ (乙酰氧基)、 $-OC(=O)CH_2CH_3$ 、 $-OC(=O)C(CH_3)_3$ 、 $-OC(=O)Ph$ 和 $-OC(=O)CH_2Ph$ 。磷酸酯的实例有磷酸衍生的那些酯。

[0916] 在本发明的一个实施例中,式(0)、(1)及其子式在其范围内包括含羧酸基团或羟基的式(0)、(1)及其子式的化合物的酯。在本发明的另一个实施例中,式(0)、(1)及其子式在其范围内不包括含羧酸基团或羟基的式(0)、(1)及其子式的化合物的酯。

[0917] 溶剂化物和结晶形式

[0918] 式(0)、(1)及其子式还包括所述化合物的任何多晶型形式和溶剂化物,如水合物、醇化物等。

[0919] 本发明的化合物可以例如,与水(即形成水合物)或常用有机溶剂形成溶剂化物。在本发明中,词语“溶剂化物”指的是本发明的化合物与一个或多个溶剂分子的物理结合。这种物理结合涉及不同程度的离子和共价结合(包括氢键结合)。在某些情况下,溶剂化物能够分离,例如,当一个或多个溶剂分子被引入到结晶固体的晶格中时。词语“溶剂化物”包括溶液相和可分离的溶剂化物。合适的溶剂化物的非限制性实例包括本发明化合物与水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸或乙醇胺等结合的化合物。本发明的化合物可以在溶液中发挥其生物效应。

[0920] 溶剂化物是药物化学中熟悉的。它们对物质制备方法(例如,与纯度有关)、物质储存(例如,其稳定性)及物质的处置简单性都非常重要,通常构成化学合成的分离或提纯阶段的一部分。本领域的技术人员可以采用长期使用的标准技术,确定是否已经通过制备给定化合物的分离条件或提纯条件,形成水合物或其它溶剂化物。此类技术的实例包括热重分析(TGA)、差示扫描量热法(DSC)、X-射线晶体学(例如,单晶体X-射线晶体学或X-射线粉末衍射法)及固态NMR(SS-NMR,亦称为魔角旋转NMR或MAS-NMR)。与NMR、IR、HPLC和MS一样,这些技术是熟练的化学家的标准分析工具包的一部分。

[0921] 或者,熟悉本领域的技术人员可以利用结晶条件,纳入特定的溶剂化物所需量的溶剂,形成溶剂化物。然后,可以采用上面描述的标准方法,确定是否已经形成溶剂化物。

[0922] 此外,本发明的化合物可以具有一种或多种多晶型或无定形结晶形式,这些形式包括在本发明的范围内。

[0923] 复合物

[0924] 式(0)、(1)及其子式还在其范围内包括这些化合物的复合物(例如,包括与环糊精等化合物的复合物或包合物,或与金属的络合物)。复合物、包合物和金属络合物可以采用本领域技术人员熟悉的方法形成。

[0925] 前体药物

[0926] 式(0)、(1)及其子式还包括式(0)、(1)及其子式化合物的任何前体药物。“前体药物”指的是,例如,在体内转化为式(0)、(1)及其子式生物活性化合物的任何化合物。

[0927] 例如,有些前体药物是活性化合物的酯(例如,生理上可接受的代谢不稳定酯)。在代谢期间,酯基($-C(=O)OR$)断开,得到活性药物。这种酯可以通过,例如,母体化合物中的任何羧酸基团($-C(=O)OH$)的酯化形成,合适的时候,先对母体化合物中存在的任何其它

反应性基团进行保护,然后,如果需要的话,进行去保护。

[0928] 这种代谢不稳定的酯的实例包括式 $-C(=O)OR$ 的那些酯,其中R是:

[0929] C_{1-7} 烷基(例如, -Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-sBu、-iBu、-tBu);

[0930] C_{1-7} 氨烷基(例如,氨乙基;2-(N,N-二乙氨基)乙基;2-(4-吗啉)乙基);和

[0931] 酰氧基- C_{1-7} 烷基(例如,酰氧基甲基、酰氧基乙基、新戊酰氧基甲基、乙酰氧基甲基、1-乙酰氧基乙基、1-(1-甲氧基-1-甲基)乙基-碳酰氧基乙基、1-(苯酰氧基)乙基、异丙氧基-碳酰氧基甲基、1-异丙氧基-碳酰氧基乙基、环己基-碳酰氧基甲基、1-环己基-碳酰氧基乙基、环己氧基-碳酰氧基甲基、1-环己氧基-碳酰氧基乙基、(4-氧杂环己氧基)碳酰氧基甲基、1-(4-氧杂环己氧基)碳酰氧基乙基、(4-氧杂环己基)碳酰氧基甲基和1-(4-氧杂环己基)碳酰氧基乙基。

[0932] 此外,一些前体药物通过酶活化得到活性化合物,或得到一化合物,该化合物经进一步化学反应,得到活性化合物(例如,抗原导向酶前体药物疗法(ADEPT)、基因导向酶前体药物疗法(GDEPT)和配体导向酶前体药物疗法(LIDEPT)等中的情况)。例如,前体药物可以是糖衍生物或其它糖苷结合物,或可以是氨基酸酯衍生物。在一个实施例中,式(0)、(1)及其子式在其范围内不包括式(0)、(1)及其子式化合物的前体药物。

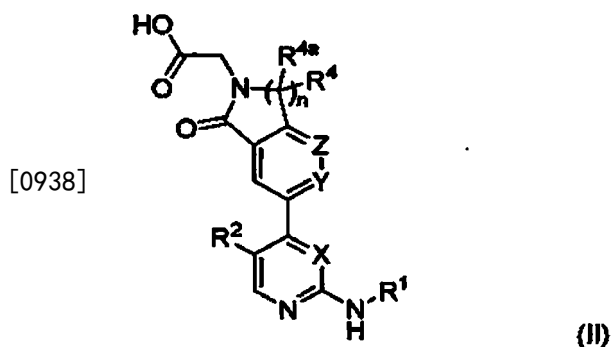
[0933] 式(0)、(1)及其子式化合物的制备方法

[0934] 除非上下文另外指明,正如在本申请的其它部分一样,本部分提到的式(1)还包括此处定义的式(0)和所有其它子组(例如式(2)、(3)、(3A)、(3B)、(4)、(4A)、(4B)、(5)、(5A)、(5B)、(6)、(6A)、(6B)、(7)、(7A)、(7B)、(8)、(8A)、(8B)、(9)、(9A)、(9B)、(10)和(11))、子集和实例。

[0935] 式(0)、(1)及其子式的化合物可以采用本领域技术人员熟悉的合成方法制备。

[0936] 根据本发明的另一个方面(实施例2.1),提供一种制备此处定义的式(0)、(1)及其子式化合物的方法,所述方法包括:

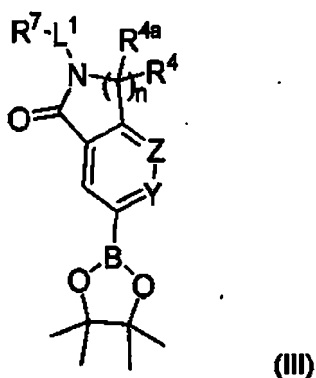
[0937] (a) (i) 将式(II)化合物:



[0939] 与式HNR⁸R⁹化合物反应;或

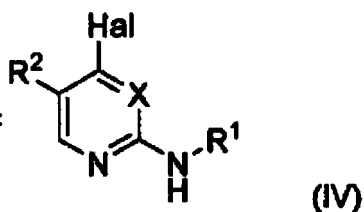
[0940] (ii) 将式(III)化合物:

[0941]



(III)

[0942] 在钯催化剂存在下,与式(IV)化合物反应:

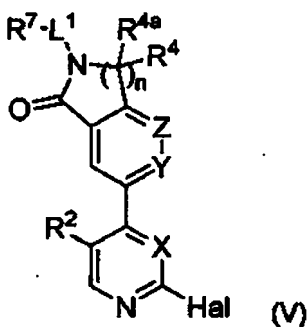


(IV)

[0943] 其中Hal是合适的离去基团,如卤化物;或

[0944] (iii) 使式(V)化合物:

[0945]

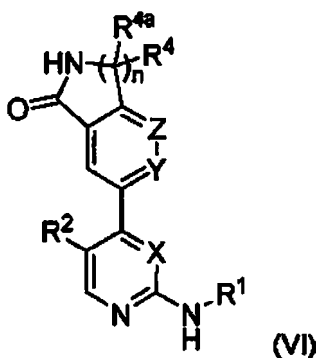


(V)

[0946] (其中Hal是合适的离去基团,如卤化物)与式R¹NH₂化合物反应;或

[0947] (iv) 使式(VI)化合物:

[0948]



(VI)

[0949] 与式R⁷L¹-J化合物反应,其中J是合适的离去基团;与/或

[0950] (b) 将式(0)、(1)及其子式化合物的保护衍生物去保护;与/或

[0951] (c) 将式(0)、(1)及其子式化合物或其保护衍生物互变为其它式(0)、(1)及其子式的另一化合物或其保护衍生物;及

[0952] (d) 任选形成式(0)、(1)及其子式化合物的药学上可接受的盐;

[0953] 其中R¹、R²、R⁴、R^{4a}、R⁷、L¹、X、Y和Z如实施例0.1至1.179任一实施例所定义。

[0954] 方法(a) (i) 通常包括在合适的酰胺偶联剂(如HATU、TBTU或HBTU或1-丙烷磷酸酐)和合适的碱(如三乙胺或DIPEA)存在下,在合适的溶剂如二恶烷、DMF或DCM或它们的混合

物中搅拌式(II)化合物与式 HNR^8R^9 化合物。这种方法可以在室温或高温例如60℃条件下进行。这种反应的一个实例在实例1中说明。

[0955] 方法(a)(ii)通常包括在合适的催化剂如四(三苯基膦)钯和合适的碱如碳酸钾的存在下,在合适的含水溶剂混合物如二恶烷/水中,在惰性氛围中搅拌式(III)化合物与式(IV)化合物。这种方法可以在室温或高温例如80℃或100℃条件下进行。这种反应的一个实例在实例124中说明。

[0956] 方法(a)(iii)通常包括在合适的溶剂如二恶烷、EtOH或它们的混合物中搅拌式(V)化合物与式 R^1NH_2 化合物。这种方法可以在室温或高温例如60℃或90℃条件下进行。这种反应的一个实例在实例102中说明。

[0957] 方法(a)(iii)或者包括在合适的催化剂(如双(二亚苄基丙酮)钯)、合适的配体(如XPhos)和合适的碱(如碳酸钾)的存在下,在合适的溶剂如乙腈中,在惰性氛围中搅拌式(V)化合物与式 R^1NH_2 化合物。这种方法可以在室温或高温例如90℃或150℃条件下进行。这种反应的一个实例在实例189中说明。

[0958] 方法(b)通常包括任何合适的去保护反应,反应条件取决于保护基团的性质。当保护基团是tBoc或2,4-二甲氧基苄基时,这种去保护反应将通常包括在合适的溶剂中使用合适的酸。例如,合适的酸可能包括三氟乙酸或盐酸,合适的溶剂可能包括二氯甲烷、乙酸乙酯、二恶烷、甲醇或水,或它们的混合物。这种反应的实例在实例113中说明。

[0959] 应该理解的是,当保护基团是tBoc时,采用上面描述的合适的酸去保护可能得到可以直接分离的式(0)、(1)及其子式化合物的药学上可接受的盐。或者,式(0)、(1)及其子式化合物可以采用本领域技术人员熟悉的方法分离为游离碱,然后,任选按照方法(d)将其转化为药学上可接受的盐。

[0960] 方法(c)通常包括本领域技术人员熟悉的互变方法。例如,在式(0)、(1)及其子式化合物中,第一取代基可采用本领域技术人员熟悉的方法转化为第二替代取代基。本领域技术人员熟悉将前体化合物转化为式(0)、(1)及其子式化合物的范围广泛的熟知的官能团互变方法,正如,例如Advanced Organic Chemistry by Jerry March&Michael B Smith, 7th edition, John Wiley&Sons, 2013所述。

[0961] 方法(d)可通过将游离碱形式的式(0)、(1)及其子式化合物溶于合适的溶剂中,采用化学计量或过量的药学上可接受的有机或无机酸对其进行处理,然后采用本领域技术人员熟悉的方法如溶剂蒸发或结晶,分离得到的盐。

[0962] 如果合适的话,在上文方法(a)、(b)和(c)中描述的反应之后或之前,可以按合适的顺序开展一个或多个本领域技术人员熟悉的反应,从而实现必要的取代,得到式(0)、(1)及其子式化合物的其它化合物。有文献给出反应条件的此类反应的非限制性实例包括:

[0963] 反应官能团的保护,

[0964] 反应官能团的去保护,

[0965] 卤化,

[0966] 脱卤,

[0967] 脱烷基化,

[0968] 胺、苯胺、醇和苯酚的烷基化,

[0969] 羟基的光延反应(Mitsunobu reaction),

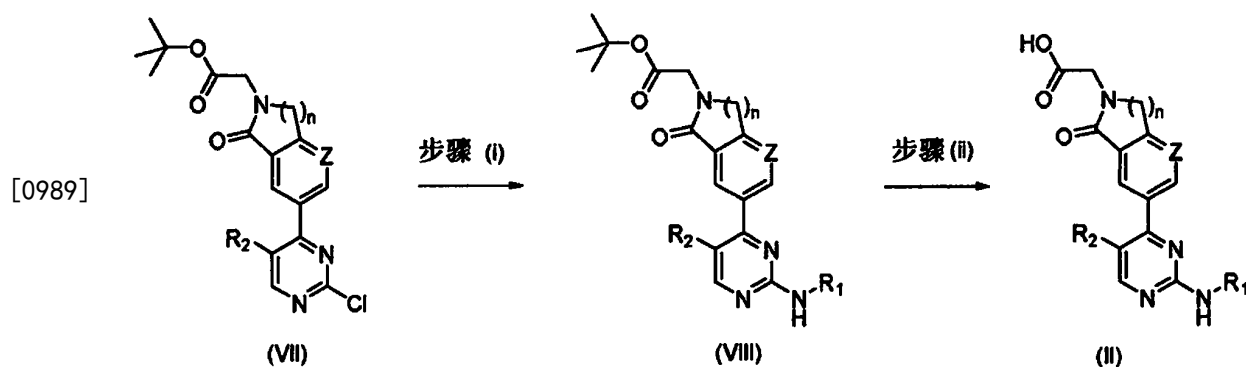
- [0970] 合适基团的环加成反应，
 [0971] 硝基、酯、氰基、醛的还原，
 [0972] 过渡金属催化-偶联反应，
 [0973] 酰化，
 [0974] 磺酰化/引入磺酰基，
 [0975] 皂化/酯基水解
 [0976] 酯基的酰胺化或酯交换，
 [0977] 羧基的酯化或酰胺化，
 [0978] 卤素交换，
 [0979] 用胺、硫醇或醇进行亲核取代，
 [0980] 还原胺化，
 [0981] 羰基和羟胺基的肟形成，
 [0982] S-氧化，
 [0983] N-氧化，及
 [0984] 盐化。

[0985] 方法(a)的中间体

[0986] 式(II)化合物，其中n、R¹、R²和Z如前文定义，R³是-CH₂CONR⁸R⁹，R⁴和R^{4a}是H，Y是CH，X是N，可按照下述方案1制备：

[0987] 方案1的步骤(i)通常包括在合适的溶剂如二恶烷、EtOH或它们的混合物中搅拌式(VII)化合物与式R¹NH₂化合物。这种方法可以在室温或高温例如60℃或90℃条件下进行。这种反应的一个实例在制备4中说明。

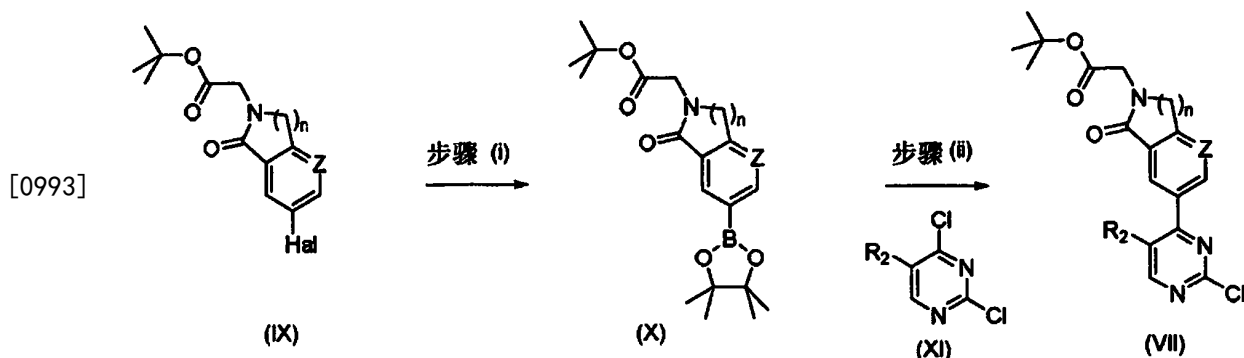
[0988] 方案1



[0990] 方案1的步骤(ii)通常包括在合适的溶剂如二氯甲烷、乙酸乙酯、二恶烷、甲醇或水，或它们的混合物中搅拌式(VIII)化合物与合适的酸如三氟乙酸或盐酸。这种反应的实例在本文制备5中说明。

[0991] 式(VII)化合物，其中n、R²、R³和Z如式(0)、(1)及其子式中所定义，R⁴和R^{4a}是H，X是N，Y是CH，可按照下述方案2制备：

[0992] 方案2



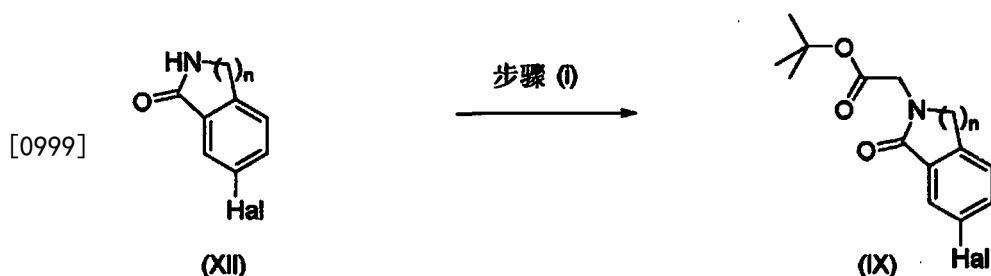
[0994] 在方案2中, Hal是合适的卤素离去基团, 如Cl、Br或I。

[0995] 方案2的步骤(i)通常包括在合适的催化剂如 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 络合物和合适的碱如乙酸钾存在下, 在合适的溶剂(如二恶烷中)和惰性氛围下搅拌式(IX)化合物与双(频哪醇合)二硼。这种方法可以在室温或高温例如80℃至100℃条件下进行。这种反应的一个实例在本文制备2中说明。

[0996] 方案2的步骤(ii)通常包括在合适的催化剂如四(三苯基膦)钯和合适的碱如碳酸钾的存在下, 在合适的含水溶剂混合物如二恶烷/水中, 在惰性氛围中搅拌式(X)化合物与式(XI)化合物。这种方法可以在室温或高温例如80℃至100℃条件下进行。这种反应的一个实例在本文制备3中说明。

[0997] 式(IX)化合物, 其中 $n=1$ 或2, Y和Z是CH, 可按照下述方案3制备:

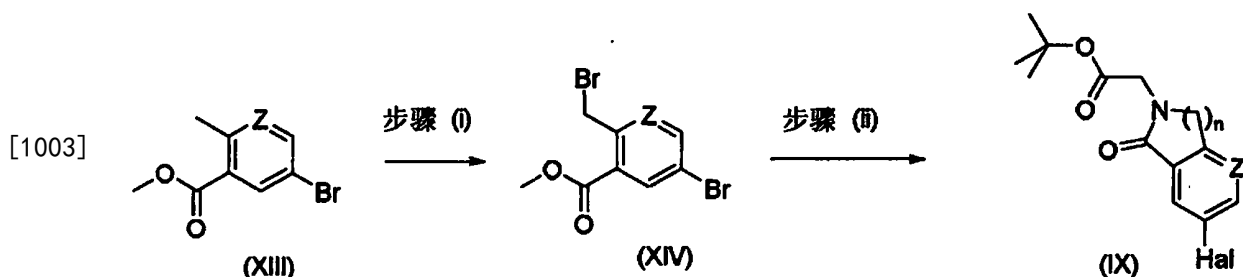
[0998] 方案3



[1000] 方案3的步骤(i)通常包括在合适的碱如氢氧化钠存在下, 在合适的溶剂如DMF中, 搅拌商业购买的式(XII)化合物与合适的烷基化试剂如2-溴乙酸叔丁酯。这种方法可以在室温或低温例如4℃条件下进行。这种反应的一个实例在本文制备1中说明。

[1001] 式(IX)化合物, 其中 $n=1$, Y=CH, Z如上文通式(0)、(1)及其子式所定义, 可按照下述方案4制备:

[1002] 方案4



[1004] 方案4的步骤(i)通常包括在合适的溶剂如二氯乙烷中, 采用合适的自由基引发剂如过氧化苯甲酰或偶氮异丁腈, 搅拌式(XIII)化合物与合适的溴化剂如N-溴代琥珀酰亚

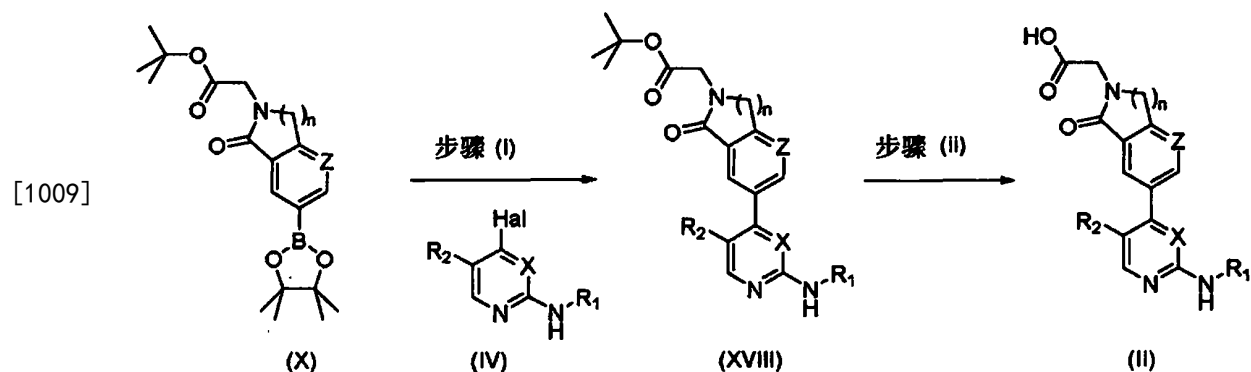
胺。这种方法可以在室温或高温例如80℃条件下进行。这种反应的一个实例在本文制备6中说明。

[1005] 方案4的步骤(ii)通常包括在合适的碱如三甲胺或二异丙基乙胺存在下,在合适的溶剂如 甲苯或乙腈中,搅拌式(XIV)化合物与甘氨酸叔丁酯。这种方法可以在室温或高温例如120℃ 条件下进行。这种反应的一个实例在本文制备7中说明。

[1006] 溴化和环闭合形成内酰胺(上式(IX)所示)还可用于制备更高级的中间体化合物,例如,其 中式(IX)中的“Hal”基团被2-卤素-嘧啶基取代的中间体。这些中间体制备的一连串反应的实例 在下文的制备225至227、401和402中提供。

[1007] 或者,式(II)化合物,其中n、R¹、R²、X和Z的定义如上文所述,Y是CH,可按照下述方案5制备:

[1008] 方案5

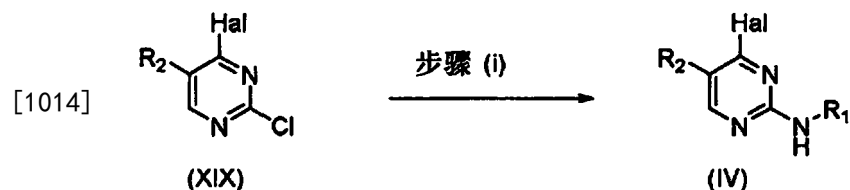


[1010] 方案5的步骤(i)通常包括在合适的催化剂如四(三苯基膦)钯或XPhos Pd G3和合适的碱如 碳酸钾的存在下,在合适的含水溶剂混合物如二恶烷/水中,在惰性氛围中搅拌式(X)化合物 与式(XVI)化合物。这种方法可以在室温或高温例如80℃至100℃条件下进行。步骤(i)和(ii) 的一个实例方法在本文制备19中说明。

[1011] 方案5的步骤(ii)通常包括在合适的溶剂如二氯甲烷、乙酸乙酯、二恶烷、甲醇或水,或 它们的混合物中搅拌式(XVIII)化合物与合适的酸如三氟乙酸或盐酸。这种反应的实例在本文 制备20中说明。

[1012] 式(IV)化合物,其中X是N,可按照下述方案6制备:

[1013] 方案6



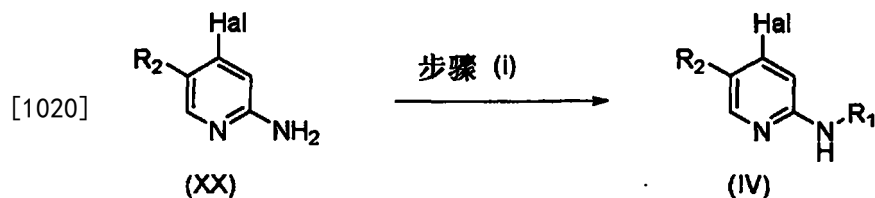
[1015] 方案6的步骤(i)通常包括在合适的溶剂如二恶烷、THF、EtOH或它们的混合物中搅拌式 (XIX)化合物与式R¹NH₂化合物。这种方法可以在室温或高温例如60℃至90℃条件下进行。这种反应的一个实例在本文制备17中说明。

[1016] 在上述方案6所示的反应变化形式中,其中“Hal”被OH取代(即化合物是4-嘧啶酮)和氯 原子被甲硫基(methylsulfonyl)取代的式(XIX)化合物可以与胺R¹NH₂在高温(例如大约130℃) 条件下反应。然后,嘧啶环上的羟基可以通过与氯化试剂如POCl₃反应而被氯取代。这一连 串的反应在下文制备112和113中说明。

[1017] 作为上文方案6所示反应的另一种变化形式,钯催化的胺化反应可用于(例如,在布赫瓦尔德-哈特维希(Buchwald Hartwig)反应条件下)将氯-中间体(XIX)转化为胺(IV)。

[1018] 其中X是CH的式(IV)化合物可按照下述方案7制备:

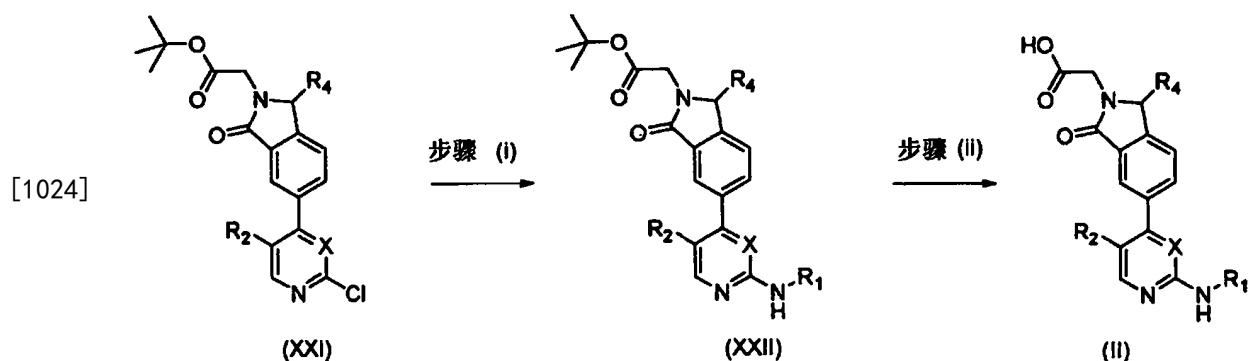
[1019] 方案7



[1021] 方案7的步骤(i)通常包括在合适的还原剂如三乙酰氧硼氢化钠存在下,在合适的溶剂如二氯乙烷中,搅拌式(XX)化合物与合适的酮 $R^1=O$ 。这种方法可以在室温(ambient temperature)或低温或高温例如0°C至60°C条件下进行。这种反应的一个实例在本文制备135中说明。

[1022] 式(II)化合物,其中 R^1 、 R^2 和X如前文定义,Y和Z是CH, $n=1$, R^4 是烷基和 R^{4a} 是H,可按照下述方案8制备:

[1023] 方案8

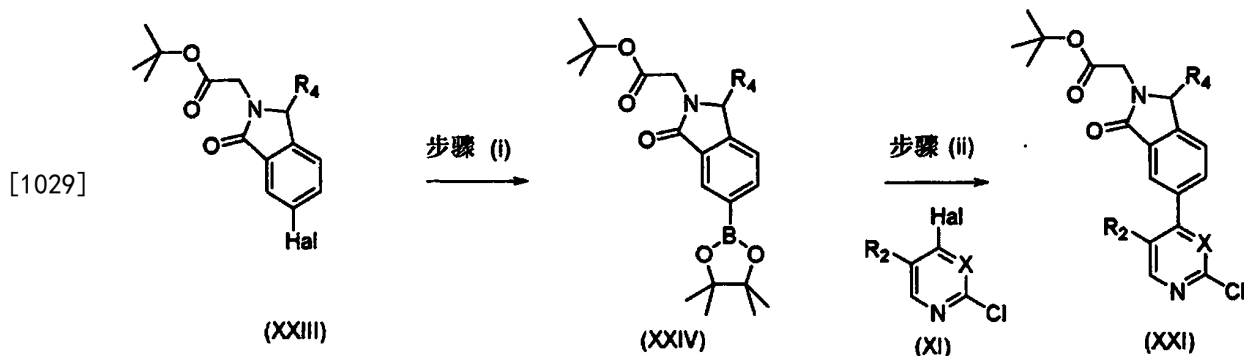


[1025] 方案8的步骤(i)通常包括在合适的溶剂如二恶烷、EtOH或它们的混合物中,搅拌式(XXI)化合物与式 R^1NH_2 化合物。这种方法可以在室温或高温(elevated temperature)例如60°C或90°C条件下进行。这种反应的一个实例在本文制备33中说明。

[1026] 方案1的步骤(ii)通常包括在合适的溶剂如二氯甲烷、乙酸乙酯、二恶烷、甲醇或水,或它们的混合物中搅拌式(XXII)化合物与合适的酸如三氟乙酸或盐酸。这种反应的实例在本文制备5中说明。

[1027] 式(XXI)化合物,其中 R^2 和X如式(0)、(1)及其子式中所定义,Y和Z是CH, $n=1$, R^4 是烷基和 R^{4a} 是H,可按照下述方案9制备:

[1028] 方案9



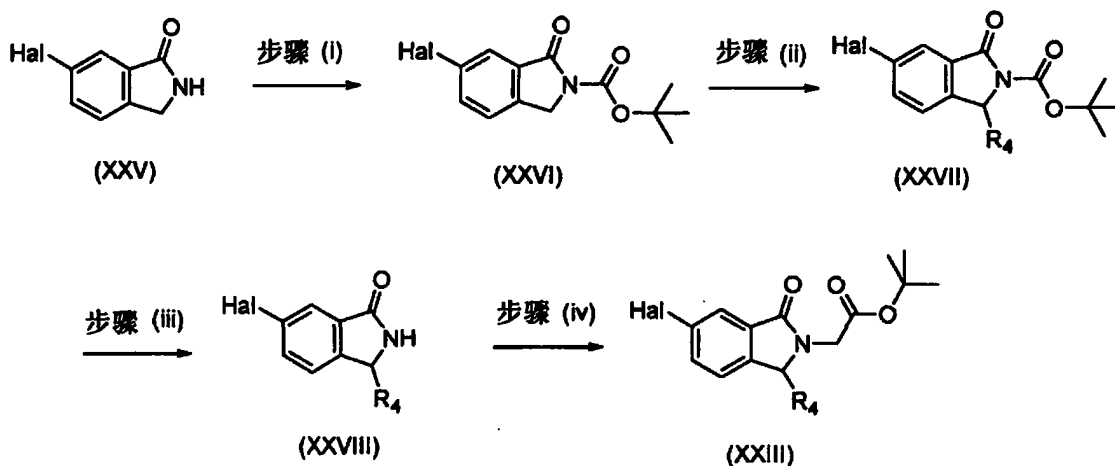
[1030] 在方案9中, Hal是合适的卤素离去基团, 如Cl、Br或I。

[1031] 方案9的步骤(i)通常包括在合适的催化剂如PdCl₂(dppf)络合物和合适的碱如乙酸钾存在下, 在合适的溶剂如二恶烷中, 在惰性氛围中搅拌式(XXIII)化合物与双(频哪醇合)二硼。这种方法可以在室温或高温例如80℃或100℃条件下进行。

[1032] 方案9的步骤(ii)通常包括在合适的催化剂如四(三苯基膦)钯和合适的碱如碳酸钾的存在下, 在合适的含水溶剂混合物如二恶烷/水中, 在惰性氛围中搅拌式(XXIV)化合物与式(XI)化合物。这种方法可以在室温或高温例如80℃或100℃条件下进行。步骤(i)和(ii)的一个实例方法在本文制备32中说明。

[1033] 式(XXIII)化合物, 其中n=1, Y和Z是CH, R⁴是烷基, R^{4a}是H, 可以按照下述方案10制备:

[1034] 方案10



[1036] 在方案10中, Hal是合适的卤素离去基团, 如Cl、Br或I。

[1037] 方案10的步骤(i)通常包括在合适的碱如三甲胺和亲核催化剂如DMAP存在下, 在合适的溶剂如二氯甲烷中, 搅拌式(XXV)化合物与二碳酸二叔丁酯。这种方法可以在室温或高温例如60℃条件下进行。步骤(i)的一个实例方法在本文制备21中说明。

[1038] 方案10的步骤(ii)通常包括在合适的溶剂如THF中, 搅拌式(XXVI)化合物与合适的碱如六甲基二硅基胺基锂一段合适的时间, 例如, 1小时, 然后, 采用合适的烷基化试剂, 如卤代烷、甲磺酸或三氟甲磺酸处理。这种方法可以在室温或低温, 例如-78℃至0℃条件下进行。步骤(ii)的一个实例方法在本文制备29中说明。

[1039] 方案10的步骤(iii)通常包括在合适的溶剂如二氯甲烷或二恶烷中, 搅拌式(XXVII)化合物与合适的酸, 例如三氟乙酸或盐酸。这种方法通常在室温, 但也可以在低温

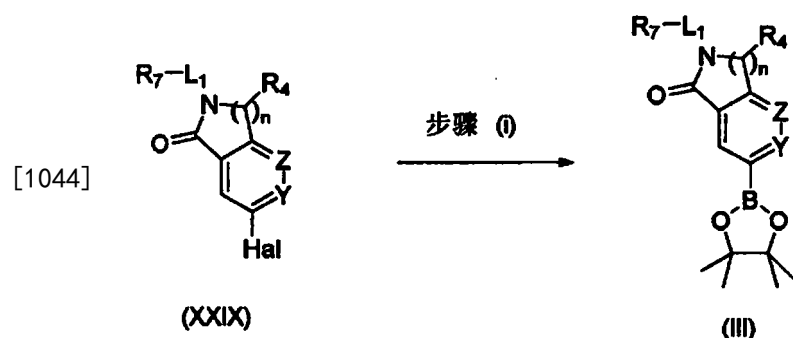
或高温条件下进行。步骤(ii)的实例方法在本文制备30中说明。

[1040] 方案10的步骤(iv)通常包括在合适的碱如氢化钠存在下,在合适的溶剂如二甲基甲酰胺或NMP中,搅拌式(XXVIII)化合物与合适的烷基化试剂,如2-溴乙酸叔丁酯。这种方法通常在室温,但也可以在低温或高温条件下进行。步骤(ii)的实例方法在本文制备1中说明。

[1041] 式(XXIII)化合物,其中 $n=1$,Y和Z是CH, R^4 是烷基和 R^{4a} 是H,还可以通过上述方案4的反应顺序变化而制备,但其中方案4的化合物(XIV)中的溴甲基以基团 $Alk-CH(Br)-$ 取代。这种变化的实例在下文的制备347和348中说明。

[1042] 式(III)的化合物可以按照下述图式11制备:

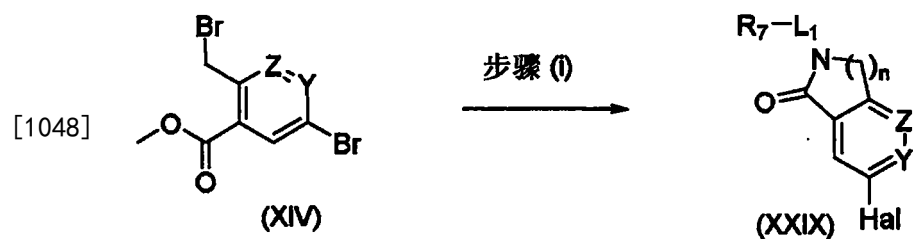
[1043] 方案11



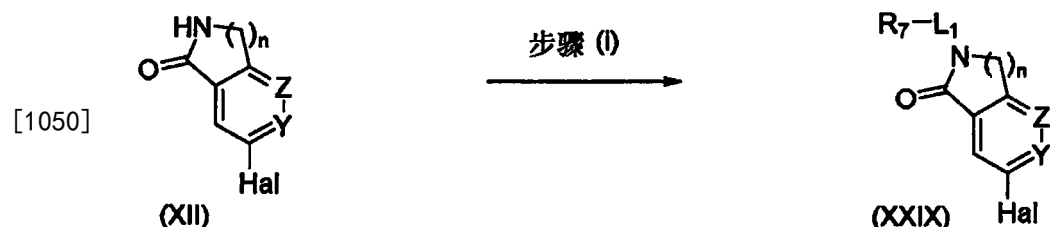
[1045] 方案11的步骤(i)通常包括在合适的催化剂如 $PdCl_2(dppf)$ 络合物或XPhos Pd G3和合适的碱如乙酸钾存在下,在合适的溶剂中如二恶烷中,在惰性氛围中搅拌式(XXIII)化合物与双(频哪醇合)二硼。这种方法可以在室温或高温,例如80℃或100℃条件下进行。步骤(ii)的一个实例方法在本文制备86中说明。

[1046] 式(XXIX)的化合物可以按照下述方案12或方案13制备,其中 R^7L 如式(0)、(1)及其子式中所定义:

[1047] 方案12



[1049] 方案13



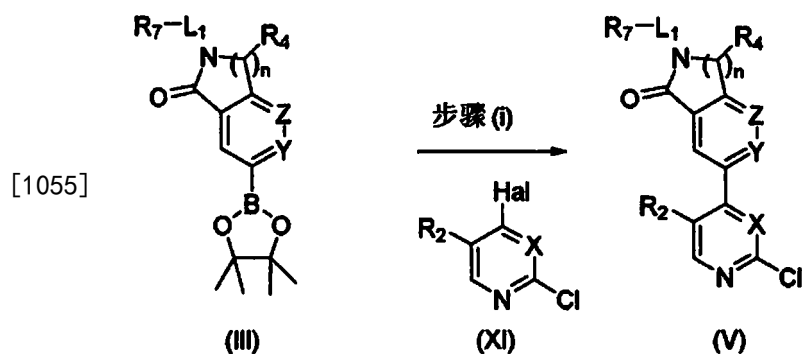
[1051] 方案12的步骤(i)通常包括在合适的碱如三乙胺存在下,在合适的溶剂如THF、甲醇或甲苯中,搅拌式(XIV)化合物与合适的胺。这种方法可以在室温或高温例如70℃或100℃条件下进行。这种反应的一个实例在制备78中说明。

[1052] 方案13的步骤(i)通常包括在合适的碱如氢化钠存在下,在合适的溶剂如DMF中,

搅拌 商业购买的式 (XII) 化合物与合适的烷基化试剂。这种方法可以在室温或低温例如4℃条件下 进行。这种反应的一个实例在制备43中说明。

[1053] 式 (V) 的化合物可以按照下述方案14制备:

[1054] 方案14



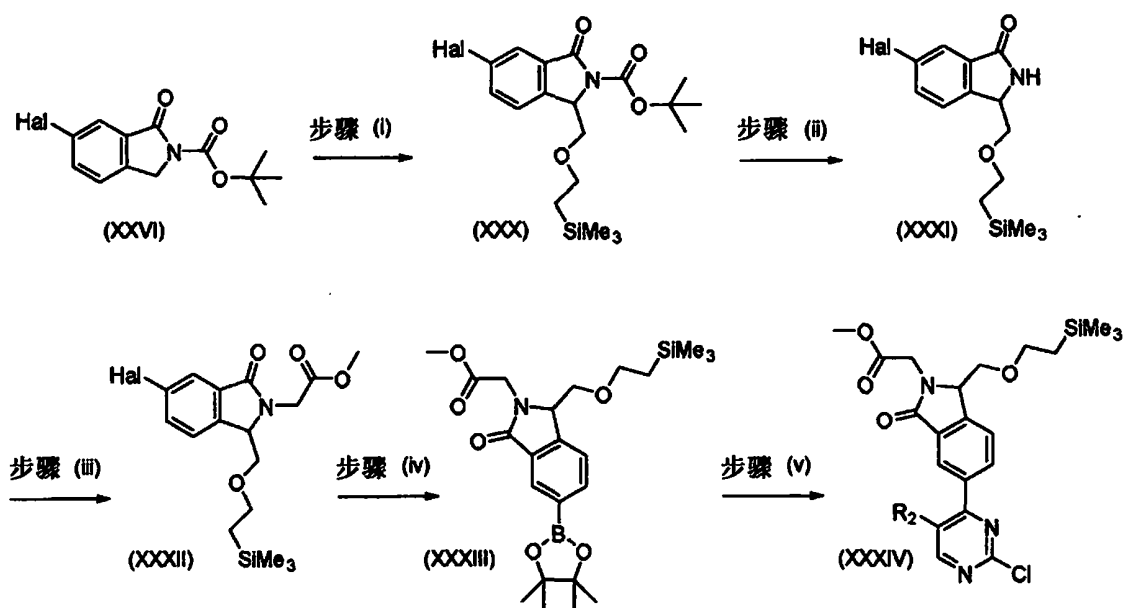
[1056] 在方案14中, Hal是合适的卤素离去基团, 如Cl、Br或I。

[1057] 方案14的步骤(i) 通常包括在合适的催化剂如四(三苯基膦) 钯和合适的碱如碳酸钾的存在 下, 在合适的含水溶剂混合物如二恶烷/水中, 在惰性氛围中搅拌式 (III) 化合物与式 (XI) 化合物。这种方法可以在室温或高温, 例如80℃或100℃条件下进行。步骤(ii) 的一个实例方法在 制备90中说明。

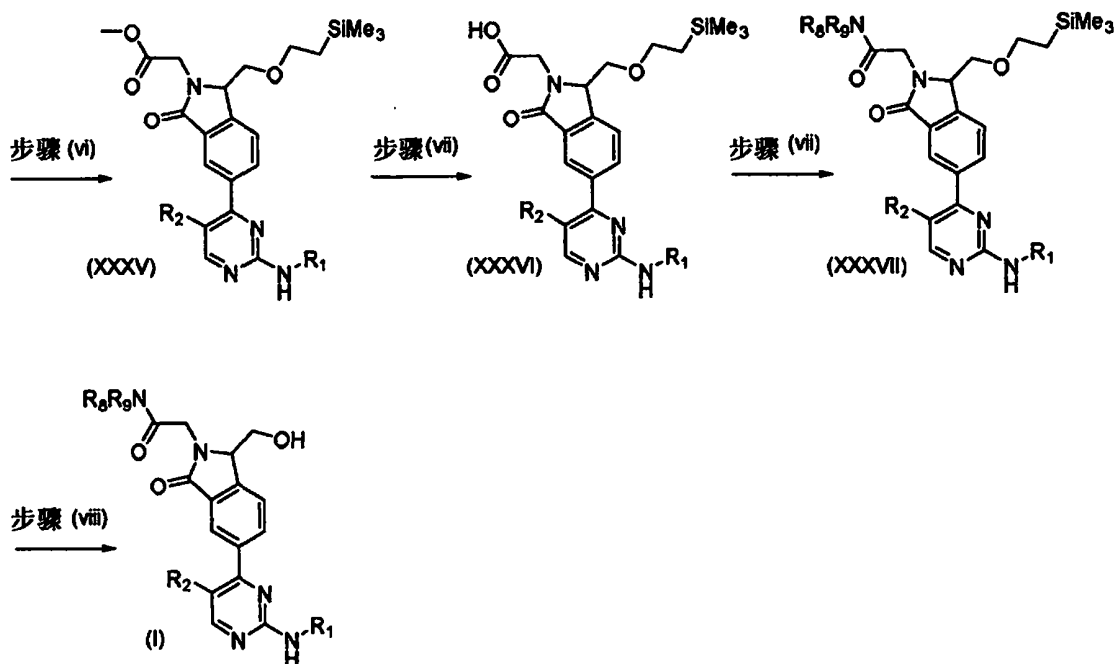
[1058] 方法 (b) 的中间体

[1059] 式 (0)、(1) 及其子式的化合物, 其中 $n=1$, Y和Z是CH, R^4 是羟烷基, R^{4a} 是H, 可以按照下述方案15制备:

[1060] 方案15



[1061]



[1062] 在方案15中, Hal是合适的卤素离去基团, 如Cl、Br或I。

[1063] 方案15的步骤(i)通常包括在合适的溶剂如THF中, 搅拌式(XXVI)化合物与合适的碱如六甲基二硅基胺基锂一段合适的时间, 例如, 1小时, 然后, 采用合适的烷基化试剂如2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯处理。这种方法可以在室温或低温, 例如-78℃至0℃或在不同的时间组合不同的温度条件下进行。步骤(i)的实例方法在制备22中说明。

[1064] 方案15的步骤(ii)通常包括在合适的溶剂如二氯甲烷或二恶烷中, 搅拌式(XXX)化合物与合适的酸, 例如三氟乙酸或盐酸。这种方法通常在室温, 但也可以在低温或高温条件下进行。步骤(ii)的实例方法在制备23中说明。

[1065] 方案15的步骤(iii)通常包括在合适的碱如氢化钠存在下, 在合适的溶剂如THF、二甲基甲酰胺或NMP中, 搅拌式(XXXI)化合物与合适的烷基化试剂, 如2-溴乙酸甲酯。这种

方法 通常在0℃进行,但也可以在低温或高温条件下进行。步骤(iii)的实例方法在制备24中说明。

[1066] 方案15的步骤(iv)通常包括在合适的催化剂如PdCl₂(dppf)络合物或XPhos Pd G3和合适的碱如乙酸钾存在下,在合适的溶剂中,如二恶烷中,在惰性氛围中搅拌式(XXXII)化合物与双(频哪醇合)二硼。这种方法可以在室温或高温,例如80℃或100℃条件下进行。步骤(ii)的一个实例方法在制备25中说明。

[1067] 方案15的步骤(v)通常包括在合适的催化剂如四(三苯基膦)钯和合适的碱如碳酸钾的存在下,在合适的含水溶剂混合物如二恶烷/水中,在惰性氛围中搅拌式(XXXIII)化合物与式(XI)化合物。这种方法可以在室温或高温,例如80℃或100℃条件下进行。步骤(ii)的一个实例方法在制备26中说明。

[1068] 方案15的步骤(vi)通常包括在合适的溶剂如二恶烷、EtOH或它们的混合物中搅拌式(XXXIV)化合物与式R¹NH₂化合物。这种方法可以在室温或高温,例如60℃或90℃条件下进行。这种反应的一个实例在制备27中说明。

[1069] 方案15的步骤(vii)通常包括在合适的含水溶剂混合物如THF-水中,搅拌式(XXXV)化合物与合适的碱,如氢氧化锂。这种方法可以在室温或高温,例如60℃或90℃条件下进行。这种反应的一个实例在制备28中说明。

[1070] 方案15的步骤(viii)通常包括在合适的酰胺偶联剂(如HATU或HBTU或1-丙烷磷酸酐)和合适的碱(如三乙胺或DIPEA)存在下,在合适的溶剂如二恶烷、DMF或DCM或它们的混合物中搅拌式(XXXVI)化合物与式HNR⁸R⁹化合物。这种方法可以在室温或高温,例如60℃条件下进行。这种反应的一个实例在实例1中说明。

[1071] 方案15的步骤(ix)通常包括在合适的溶剂如二氯甲烷中,搅拌式(XXX)化合物与合适的酸,例如三氟乙酸。这种方法通常在室温,但也可以在低温或高温条件下进行。步骤(ix)的实例方法在制备98中说明。

[1072] 方案15特别说明了其中R⁴是羟甲基的化合物的制备方法,但其它羟烷基化合物可以在步骤(i)中采用合适的烷基化试剂制备。

[1073] R⁴是羟乙基的化合物也可以采用下文实例601至604中描述的方法制备。

[1074] 式(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XIX)和(XV)的化合物可以商业购买,是文献中熟悉的,或可以采用与文献中描述的方法类似的方法制备或采用类似于下面实例实验方法中描述的方法制备。其它化合物可以采用本领域熟悉的方法通过官能团互变制备。

[1075] 应该理解的是,某些化合物,例如,式(0)、(1)及其子式化合物,可以以不同的非对映异构体与/或对映异构体的形式存在,它们的制备方法可以采用对映体纯的合成前体。

[1076] 或者,可以采用外消旋前体,这些方法中得到的非对映异构体混合物可以采用本领域技术人员熟悉的方法分离,例如,采用非手性或手性制备色谱法或采用非对映异构体衍生物拆分:例如,采用对映异构体纯的酸如L-酒石酸形成盐,对该盐进行结晶;或对映异构体分离,通过在化合物上共价连接一对映异构体纯的手性助剂,形成非对映异构体的衍生物,然后,采用传统方法如手性色谱法分离。然后,将前述共价连接断开,得到合适的对映异构体纯产品。

[1077] 在另一个实施例中,本发明提供一种新型中间体。在一个实施例中,本发明提供一选自式(II)、(III)、(IV)、(V)和(VI)化合物的新型中间体。

[1078] 保护基团

[1079] 在上面描述的许多反应中,可能需要保护一个或多个基团,防止在分子不期望的位置发生反应。保护基团的实例,及官能团的保护和去保护方法,可参见Protective Groups in Organic Synthesis (T.Green and P.Wuts;3rd Edition;John Wiley and Sons,1999)。特别是,化合物可以以保护形式合成,然后去除保护基团,得到式(1)化合物。

[1080] 可以对羟基进行保护,例如,作为醚(-OR)或酯(-OC(=O)R),例如,作为:叔丁醚;氧杂环己(THP)醚;苄基、二苯甲基(二苯基甲基)或三苯甲基(三苯基甲基)醚;三甲基硅烷基或叔丁基二甲基硅烷基醚;或乙酰酯(-OC(=O)CH₃)。

[1081] 可以对醛基或酮基进行保护,例如,分别作为乙缩醛(R-CH(OR)₂)或缩酮(R₂C(OR)₂)保护,其中羰基(>C=O)采用,例如,伯醇处理。在酸的存在下,采用大量过量的水水解,很容易重新得到醛基或酮基。

[1082] 可以对胺基进行保护,例如,作为酰胺(-NRCO-R)或氨基甲酸酯(-NRCO-OR),例如,作为:甲基酰胺(-NHCO-CH₃);氨基甲酸苄酯(-NHCO-OCH₂C₆H₅,-NH-Cbz或NH-Z);作为氨基甲酸叔丁酯(-NHCO-OC(CH₃)₃,-NH-Boc);2-联苯-2-丙基氨基甲酸酯(-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅,-NH-Bpoc),作为9-苄基甲基氨基甲酸酯(-NH-Fmoc),作为6-硝基苄基氨基甲酸酯(-NH-Nvoc),作为2-三甲基硅烷基乙基氨基甲酸酯(-NH-Teoc),作为2,2,2-三氯乙基氨基甲酸酯(-NH-Troc),作为烯丙基氨基甲酸酯(-NH-Alloc),或作为2-(苄基磺酰基)乙基氨基甲酸酯(-NH-Psec)。

[1083] 例如,在上述方案1中,R₁NH-CHR₂-C(=O)NH₂部分包含两个氨基基团,第一个氨基基团R₁NH-可以通过前面定义的保护基团进行保护,这种保护基团的一个具体实例是叔丁氧基羰基(Boc),而第二个氨基基团引入酰胺NH₂进行保护。若并不需要之后对氨基基团进行修饰,则保护基团可以在反应顺序中一直存在,得到式(0)、(1)及其子式化合物的N-保护形式,然后,可以采用标准方法(例如,若为Boc基团时,采用酸处理)去保护,得到式(0)、(1)及其子式化合物。

[1084] 胺(如环胺和杂环N-H基团)的其它保护基团包括甲苯磺酰基(tosyl)和甲烷磺酰基(mesyl)、苄基(如对-甲氧基苄基(PMB))和氧杂环己基(THP)。

[1085] 羧酸基团可以作为酯保护,例如,作为:C₁₋₇烷基酯(例如,甲酯、叔丁酯);C₁₋₇卤代烷基酯(例如,C₁₋₇三卤代烷基酯);三C₁₋₇烷基硅烷基-C₁₋₇烷基酯;或C₅₋₂₀芳基-C₁₋₇烷基酯(例如,苄酯、硝基苄酯、对-甲氧基苄酯)。硫醇基团可以作为,例如,硫醚(-SR)进行保护,例如,作为:苄基硫醚、乙酰氨基甲基醚(-S-CH₂NHC(=O)CH₃)。

[1086] 本发明化合物的分离、提纯和分析

[1087] 本发明的化合物可以按照本领域技术人员熟悉的标准方法进行分离和提纯,这些方法的实例包括色谱法,如柱色谱法(例如,快速色谱法)和HPLC。

[1088] 制备LC-MS

[1089] 特别有用的一种化合物提纯方法是采用质谱检测从色谱柱流出来的提纯化合物的制备液相色谱法。

[1090] 制备LC-MS是提纯有机小分子如此处所述化合物的标准有效方法。可以改变液相色谱(LC)和质谱(MS)方法,更好地分离粗材料,改进MS对样品的检测。制备梯度LC法的优化包括改变色谱柱、挥发性洗脱剂和改性剂及梯度。优化制备LC-MS的方法是本领域技术

人员熟悉的,可以采用这些方法来提纯化合物。这些方法在Rosentreter U,Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC-MS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159-64和Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322-9中进行了描述。通过制备LC-MS提纯化合物的此类系统的实例在本申请的实例部分进行说明。

[1091] 非手性制备色谱

[1092] 化合物的HPLC提纯可以采用Snyder L.R., Dolan J.W., High-Performance Gradient Elution, The Practical Application of the Linear-Solvent-Strength Model, Wiley, Hoboken, 2007描述的方法及其类似方法进行。

[1093] 手性制备色谱

[1094] 采用Chiral Stationary Phases(手性固定相)(CSP)的制备分离是用于拆分对映异构体混合物的自然方法。同样,它可以用于分离非对映异构体和非手性分子。优化CSP制备手性分离的方法是本领域技术人员熟悉的,可以采用这些方法来提纯化合物。这些方法在Beesley T.E., Scott R.P.W.; Chiral Chromatography; Wiley, Chichester, 1998进行了描述。

[1095] 重结晶

[1096] 式(0)、(1)及其子式化合物及其盐的重结晶方法可以采用本领域技术人员熟悉的方法进行-参见,例如(P.Heinrich Stahl(Editor), Camille G.Wermuth(Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Chapter 8, Publisher Wiley-VCH)。有机反应得到的产品直接从反应混合物中分离出来时很少是纯产品。如果化合物(或其盐)是固体,可以将其在合适的溶剂中重结晶进行提纯与/或结晶。好的重结晶溶剂应能够在高温溶解适量需提纯的物质,但在低温仅溶解少量该物质。它应能够在低温容易溶解杂质或根本不溶解杂质。最后,溶剂应很容易从提纯产品中脱除。这通常意味着溶剂的沸点相对较低,熟悉本领域的技术人员了解特定物质的重结晶溶剂,或如果无法得到这方面信息的话,可以对几种溶剂进行试验。为了获得良好的提纯材料收率,使用最少量的热溶剂来溶解所有不纯材料。实际上,溶剂用量超过必要用量的3-5%,从而使溶液不饱和。如果不纯化合物包含在溶剂中不溶的杂质,则可以通过过滤脱除,然后让溶液结晶。此外,如果不纯化合物包含痕量非化合物自带的有颜色的材料,可能需要向热溶液中加入少量脱色剂(如活性炭)脱除该材料,过滤,然后进行结晶。通常,结晶在溶液冷却时自发进行。如果不结晶的话,可将溶液冷却到室温以下或加入纯材料的单晶(晶种)诱导结晶。还可以开展重结晶与/或使用反溶剂或共溶剂优化收率。在这种情况下,将化合物在高温条件下溶于合适的溶剂中,过滤,然后加入所需化合物在其中溶解度低的额外溶剂来帮助结晶。然后,通常采用真空过滤分离出晶体,对晶体进行洗涤,然后干燥,例如,在烘箱中或通过失水(desiccation)进行干燥。

[1097] 其它提纯方法

[1098] 提纯方法的其它实例包括升华,升华包括真空加热步骤(例如,采用冷指),和熔体结晶(Crystallization Technology Handbook 2nd Edition, edited by A.Mersmann,

2001)。

[1099] 分析

[1100] 可以对本发明的化合物进行分析,它们的结构采用标准方法测定,例如,光谱法,如液相色谱-质谱法(LC-MS)和核磁共振光谱法(NMR)。可以采用的LC-MS系统在本申请的实例部分给出。

[1101] 生物学性质

[1102] 本发明的化合物设想用于医药和治疗。

[1103] 本发明的化合物及其子组和实例是ERK1/2的抑制剂,将用于预防或治疗ERK1/2在其中起作用的此处所述的疾病状态或状况,例如,下面讨论的疾病和状况及上文“背景技术”中描述的疾病和状况。此外,本发明的化合物及其子组将用于预防或治疗ERK1/2介导的疾病或状况,例如,因MAPK通路上游组分(如RAS、K-RAS、NRAS和RAF)激活突变而需要ERK1/2活性或上调ERK1/2活性的疾病或状况,如癌症。

[1104] 防止或预防或治疗疾病状态或状况(如癌症)包括在其范围内降低或减少疾病或状况的发生率。因此,例如,设想本发明的化合物将用于减少或降低癌症发生率。

[1105] 因此,在本发明的其它实施例(实施例3.1至3.7)中提供:

[1106] 3.1实施例0.1至1.179中任一实施例定义化合物,用于药物。

[1107] 3.2实施例0.1至1.179中任一实施例定义化合物,用于预防或治疗ERK1/2介导疾病或状况。

[1108] 3.3实施例0.1至1.179中任一实施例定义化合物用于制备预防或治疗ERK1/2介导的疾病或状况的药物的用途。

[1109] 3.4一种预防或治疗主体(例如,需要预防或治疗的哺乳动物主体,如人类)中ERK1/2介导的疾病或状况的方法,所述方法包括向主体施用治疗有效剂量的实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物。

[1110] 3.5实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物,用于减少或降低ERK1/2介导的疾病或状况的发生率。

[1111] 3.6实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物用于制备减少或降低ERK1/2介导疾病或状况的发生率的药物的用途。

[1112] 3.7一种减少或降低主体(例如,有需要的哺乳动物主体,如人类)中ERK1/2介导疾病或状况发生率的方法,所述方法包括向主体施用治疗有效剂量的实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物。

[1113] 更具体地说,式(0)、(1)及其子式和子组化合物是ERK1/2的抑制剂。例如,本发明的化合物对ERK1或ERK2,特别是ERK1/2具有抑制效力。

[1114] 本发明具体的化合物是那些 IC_{50} 值小于0.1 μ M的化合物。

[1115] 式(0)、(1)及其子式的ERK抑制剂化合物能够与ERK1/2结合,对ERK1/2具有效力。在一个实施例中,式(0)、(1)及其子式的抑制剂化合物对ERK1/2的选择性超过其它激酶家族成员,相对其它激酶家族成员,它们优先与ERK1与/或ERK2结合与/或抑制ERK1与/或ERK2。

[1116] ERK1/2在控制细胞信号传导方面的功能还与许多疾病有关,包括与细胞聚积有关的疾病(如癌症、自身免疫性紊乱、炎症和再狭窄)、过度凋亡导致细胞损失的疾病(如中

风、心力衰竭、神经退行性病变(如阿尔茨海默症、帕金森氏症、亨廷顿氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症)、艾滋病、局部缺血(中风、心肌梗塞)和骨质疏松症或治疗自身免疫性疾病,如多发性硬化(MS)。

[1117] 实施例3.2至3.7中任一实施例提到的ERK1/2介导的疾病或状况可以是前面提到的任一 种或多种疾病和紊乱。

[1118] 因此,还设想本发明实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物可用于治疗其它疾病,如炎症、肝炎、溃疡性结肠炎、胃炎、自身免疫性疾病、炎症、再狭窄、中风、心力衰竭、神经退行性状况(如阿尔茨海默症、帕金森氏症、亨廷顿氏病、肌强直性营养不良和肌萎缩性 脊髓侧索硬化症)、艾滋病、局部缺血(如外伤性脑损伤、脊椎损伤、脑缺血、脑缺血/再灌注(I/R)损伤、急性和慢性CNS损伤局部缺血、中风或心肌梗塞)、肌肉骨骼系统退行性疾病(如 骨质疏松症)、自身免疫性疾病,如多发性硬化(MS)和I型糖尿病,及眼睛疾病,如程序性细 胞死亡失控导致的视网膜退化。

[1119] 由于本发明化合物对ERK1/2的亲合力,它们将用于提供控制细胞信号传导的方法。因此,预期这些化合物在治疗或预防增生性疾病如癌症方面可能证明有用。

[1120] 因此,在其它实施例(实施例3.8至3.13)中,本发明提供:

[1121] 3.8实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物,用于预防或治疗增生性疾病如癌症。

[1122] 3.9实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物用于制备预防或治疗增生性疾病(如癌症)的药物的用途。

[1123] 3.10一种预防或治疗主体(例如,有需要的哺乳动物主体,如人类)增生性疾病(如癌症)的方法,所述方法包括向主体施用治疗有效剂量的实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化 合物。

[1124] 3.11实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物,用于减少或降低增生性疾病(如癌症)的发生率。

[1125] 3.12实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物用于制备减少或降低增生性疾病(如癌症)发生率的药物的用途。

[1126] 3.13一种减少或降低主体(例如,有需要的哺乳动物主体,如人类)增生性疾病(如癌症)发生率的方法,所述方法包括向主体施用治疗有效剂量的实施例0.1至1.179中任一实施例定 义的化合物。

[1127] 上述实施例3.8至3.13可以治疗(或抑制)的癌症(及其良性对应体(benign counterpart))的实例包括但不限于上皮来源肿瘤(各种类型的腺瘤和癌,包括腺癌、鳞癌、移行细胞癌和其 它癌),如膀胱癌和尿道癌、乳癌、胃肠道癌(包括食道癌、胃(胃)的癌、小肠癌、结肠癌、直肠癌和肛门癌)、肝癌(肝细胞癌)、胆囊癌和胆道系统癌、胰腺外分泌癌、肾癌、肺癌(例如,腺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、细支气管肺泡癌和间皮瘤)、头和颈癌(例如,舌癌、口 腔癌、喉癌、咽癌、鼻咽癌、扁桃体癌、唾液腺癌、鼻腔癌和鼻窦癌)、卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌、阴道癌、外阴癌、阴茎癌、宫颈癌、子宫肌层癌、子宫内膜癌、甲状腺癌(例如,甲 状腺滤泡癌)、肾上腺癌、前列腺癌、皮肤癌和附件癌(例如,黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状 细胞癌、角化棘皮瘤、发育不良痣);血液学恶性肿瘤(即白血病、淋巴瘤)和癌前血液病和交 界性恶性疾病,包括淋巴系统血液学恶性肿瘤和相关疾病(例如,急性淋巴细

胞白血病[ALL]、慢性淋巴细胞白血病[CLL]、B-细胞淋巴瘤(如弥漫性大B细胞淋巴瘤[DLBCL])、滤泡性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、T--细胞淋巴瘤和白血病、自然杀伤[NK]细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、毛细胞白血病、未定性单克隆丙种球蛋白病(monoelonal gammopathy of uncertain significance)、浆细胞瘤、多发性骨髓瘤和移植后淋巴增生性疾病),及髓系血液学恶性肿瘤和相关疾病(例如急性髓细胞白血病[AML]、慢性髓细胞性白血病[CML]、慢性粒单核 细胞白血病[CMML]、嗜酸性粒细胞增多综合症、骨髓增生性疾病(如真性红细胞增多症、原发性血小板增多症和原发性骨髓纤维化)、骨髓增生性综合征、骨髓增生异常综合征和早幼粒细胞性白血病);间质源肿瘤,例如,软组织肉瘤、骨或软骨肉瘤(如骨肉瘤、纤维肉瘤、软骨肉瘤、横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、血管肉瘤、卡波济氏肉瘤、尤因氏肉瘤、滑膜肉瘤、上皮样肉瘤)、胃肠间质瘤、良性和恶性组织细胞瘤,及隆突性皮肤纤维肉瘤;神经 嵴细胞衍生肿瘤,包括黑素细胞肿瘤(例如恶性黑素瘤或葡萄膜黑色素瘤)、周围神经和颅神经肿瘤、周围成神经细胞肿瘤(例如成神经细胞瘤)、CNS胚胎性瘤、副神经节瘤;中枢神经系统或周围神经系统肿瘤(例如星形细胞瘤、神经胶质瘤和成胶质细胞瘤、脑膜瘤、室管膜瘤、松果体瘤和神经鞘瘤);内分泌肿瘤(例如垂体瘤、肾上腺瘤、胰岛细胞瘤、甲状旁腺瘤、类癌瘤和甲状腺髓样癌);眼部和附件肿瘤(例如成视网膜细胞瘤);生殖细胞和滋养细胞肿瘤(例如畸胎瘤、精原细胞瘤、无性细胞瘤、葡萄胎和绒毛膜癌);及儿科和胚胎肿瘤(例如,成神经管细胞瘤、成神经细胞瘤、肾母细胞瘤和原始神经外胚层肿瘤);或各种综合症、先天性疾病或使患者容易恶变的其它疾病(例如,着色性干皮病)。^[上述实施例3.8至3.13]可以治疗(或抑制)的其它癌症实例(及其良性对应体)包括但不限于睾丸肿瘤和脑肿瘤(例如神经瘤)。

[1128] 因此,本发明的药物组合物、用途或方法用于治疗包括异常细胞生长(即失控与/或快速细胞生长)的疾病或状况,在一个实施例中,所述包括异常细胞生长的疾病或状况是癌症。

[1129] 在一个实施例中,血液学恶性肿瘤是白血病。在另一个实施例中,血液学恶性肿瘤是淋巴瘤。在一个实施例中,本发明的化合物用于预防或治疗白血病,例如,急性或慢性白血病,特别是急性髓细胞白血病(AML)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)或慢性髓细胞性白血病(CML)。在一个实施例中,本发明的化合物用于预防或治疗淋巴瘤,例如,急性或慢性淋巴瘤,特别是伯基特淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、或弥漫性大B细胞淋巴瘤。在一个实施例中,本发明的化合物用于预防或治疗急性髓细胞白血病(AML)或急性淋巴细胞白血病(ALL)。在一个实施例中,癌症是AML。在另一个实施例中,癌症是CLL。

[1130] 许多疾病的特征在于持续且不受调节的血管生成。慢性增生性疾病通常伴随深层血管生成(profound angiogenesis),有助于或维持炎症与/或增生状态,或通过血管侵入性增生而导致组织破坏。人们发现,肿瘤生长和转移是血管生成依赖性的。因此,本发明的化合物可用于预防和破坏肿瘤血管生成的引发。特别是,本发明的化合物可用于治疗转移和转移癌。

[1131] 转移或转移性疾病是疾病从一个器官或部位扩散到另一个非邻近器官或部位。本发明化合物可以治疗的癌症包括原发性肿瘤(即起源部位的癌细胞)、局部浸润肿瘤(渗透和渗入局部区域中周围正常组织的癌细胞)和转移(或继发性)肿瘤,即由通过血流(血源

性扩散)或通过淋巴或体腔(种植性转移)循环到身体其它部位和组织的恶性肿瘤细胞形成的肿瘤。

[1132] 上文实施例3.8至3.13中的具体的癌症包括肝细胞癌、黑色素瘤、食管癌、肾癌、结肠癌、结直肠癌、肺癌(例如间皮瘤或肺腺癌)、乳腺癌、膀胱癌、胃肠癌、卵巢癌和前列腺癌。

[1133] 上文实施例3.8至3.13中的另一子组癌症包括肾癌、黑色素瘤、结肠癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌和前列腺癌。

[1134] 另一子组癌症包括胰腺癌。

[1135] 上文实施例3.8至3.13中的另一子组癌症包括白血病,如急性和慢性白血病、急性髓细胞白血病(AML)和慢性淋巴细胞白血病(CLL)。

[1136] 上文实施例3.8至3.13中的另一子组癌症包括间皮瘤,包括恶性腹膜间皮瘤或恶性胸膜间皮瘤。

[1137] 某些癌症对特定药物的治疗具有抗性。这是由于肿瘤类型(大多数常见的上皮性恶性肿瘤具有固有化疗抗药性)导致的,或随着疾病进展或治疗导致自发出现抗性。在这方面,间皮瘤包括对拓扑异构酶毒物、烷基化试剂、抗微管蛋白、叶酸拮抗物、铂化合物和放射治疗具有抗性的间皮瘤,特别是耐顺铂的间皮瘤。同样,多发性骨髓瘤包括对硼替佐米敏感的多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤,慢性髓细胞性白血病包括对伊马替尼敏感的慢性髓细胞性白血病和难治性慢性髓细胞性白血病。在此方面,前列腺癌包括对于抗雄激素治疗具有抗性的前列腺癌,特别是对阿比特龙或恩杂鲁胺或切除睾丸具有抗性的前列腺癌。黑色素瘤包括对BRAF与/或MEK抑制剂治疗具有抗性的黑色素瘤。

[1138] 这些癌症可以是对抑制ERK1或ERK2或特别是对抑制ERK1/2敏感的癌症。

[1139] 进一步设想本发明的化合物,特别是那些具有ERK1/2抑制效力的化合物将在治疗或预防与Ras、BRAF与/或MEK信号传导升高有关的或以此为特征的癌症类型方面特别有用。

[1140] Ras、BRAF或MEK信号传导水平升高在许多癌症中都存在,并与不良预后有关。此外,存在激活Ras、BRAF或MEK突变的癌症可能也对ERK1/2抑制剂敏感。Ras、BRAF或MEK信号传导水平升高及Ras、BRAF或MEK突变可以采用这里列出的方法鉴定。具体的癌症是否对ERK1/2抑制敏感可以通过标题为“诊断方法”的部分提出的方法确定。

[1141] 上文实施例3.8至3.13中的另一子组癌症包括NRas黑色素瘤和NRas AML。

[1142] 上文实施例3.8至3.13中的另一子组癌症包括KRas肺癌、KRas胰腺癌和KRas结直肠癌(CRC)。

[1143] 另一子组癌症包括BRAF结直肠癌(CRC)、BRAF肺癌和BRAF黑色素瘤。

[1144] 在其它实施例(实施例3.14至3.19)中,本发明提供:

[1145] 3.14实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物,用于预防或治疗存在突变体Ras、突变体BRAF或突变体MEK的疾病或状况。

[1146] 3.15实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物用于制备预防或治疗存在突变体Ras、突变体BRAF或突变体MEK的疾病或状况的药物的用途。

[1147] 3.16一种预防或治疗主体(例如,有需要的哺乳动物主体,如人类)存在突变体Ras、突变体BRAF或突变体MEK的疾病或状况的方法,所述方法包括向主体施用治疗有效剂

量 的实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物。

[1148] 3.17实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物,用于减少或降低存在突变体Ras、突变体BRAF或突变体MEK的疾病或状况的发生率。

[1149] 3.18实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物用于制备减少或降低存在突变体Ras、突变体BRAF或突变体MEK的疾病或状况发生率的药物的用途。

[1150] 3.19一种减少或降低主体(例如,有需要的哺乳动物主体,如人类)存在突变体Ras、突变体BRAF或突变体MEK的疾病或状况发生率的方法,所述方法包括向主体施用治疗有效剂量的实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物。

[1151] 3.19A实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物,用于治疗选自NRas黑色素瘤和NRas AML的癌症(或降低这些癌症发生率)。

[1152] 3.19B实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物,用于治疗选自KRas肺癌、KRas 胰腺癌和Kras结直肠癌(CRC)的癌症(或降低这些癌症发生率)。

[1153] 3.19C实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物,用于治疗选自BRAF结直肠癌(CRC)、BRAF肺癌和BRAF黑色素瘤的癌症(或降低这些癌症发生率)。

[1154] 3.19D实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物,用于治疗癌症BRAF黑色素瘤(或降低这种癌症发生率)。

[1155] 3.19E实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物用于制备预防或治疗实施例3.19A至3.19D中任一实施例定义癌症的药物的用途。

[1156] 3.19F一种治疗主体(例如,哺乳动物主体,如人类)中实施例3.19A至3.19D中任一实施例定义的癌症(或降低这些癌症发生率)的方法,所述方法包括向主体施用治疗有效剂量的实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物。

[1157] 在其它实施例(实施例3.20至3.25)中,本发明提供:

[1158] 3.20实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物,用于治疗此处所描述的疾病或状况,特别是癌症。

[1159] 3.21实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物用于制备治疗此处所描述的疾病或状况特别是癌症的药物的用途。

[1160] 3.22一种预防或治疗主体(例如,有需要的哺乳动物主体,如人类)中此处所描述的疾病或状况特别是癌症的方法,所述方法包括向主体施用治疗有效剂量的实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物。

[1161] 3.33实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物,用于减少或降低此处所描述的疾病或状况特别是癌症的发生率。

[1162] 3.34实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物用于制备减少或降低此处所描述疾病或状况特别是癌症的发生率的药物的用途。

[1163] 3.35一种减少或降低主体(例如,有需要的哺乳动物主体,如人类)中此处所描述疾病或状况特别是癌症的发生率的方法,所述方法包括向主体施用治疗有效剂量的实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物。

[1164] 实施例0.1至1.179中任一实施例定义的式(0)、(1)及其子式化合物还可通过使细胞对化疗敏感,用于治疗肿瘤生长、发病、对化疗和放射治疗的抗性,以及作为抗转移剂。

[1165] 所有类型的治疗性抗癌干预都必然会提高施加到靶肿瘤细胞上的应激。为了减轻

这种应 激的有害效应,ERK1/2直接参与抵抗癌症药物和治疗方案的影响。因此,ERK1/2抑制剂代表了一类具有以下潜力的化学疗法:(i)使恶性肿瘤细胞对抗癌药物与/或治疗敏感;(ii)减少 或降低对抗癌药物与/或治疗产生抗性的发生率;(iii)逆转对抗癌药物与/或治疗的抗性;(iv) 强化抗癌药物与/或治疗的活性;(v)延迟或防止产生对抗癌药物与/或治疗的抗性。

[1166] 由于本发明化合物对ERK1/2的抑制性,它们将用于控制细胞信号传导。因此,还设想 本发明化合物可用于治疗其它疾病,如炎症性疾病,如肝炎、溃疡性结肠炎和胃炎;神经退 行性病变状况,如阿尔茨海默症、帕金森氏症、亨廷顿氏病、肌强直性营养不良和肌萎缩性 脊髓侧索硬化症);艾滋病、局部缺血(如再狭窄、外伤性脑损伤、脊椎损伤、脑缺血、脑缺血/再灌注(I/R)损伤、急性和慢性CNS损伤局部缺血、中风或心肌梗塞)、肌肉骨骼系统退行 性疾病(如骨质疏松症);自身免疫性疾病,如多发性硬化(MS)和I型糖尿病,及眼睛疾病,如 视网膜退化。

[1167] 本发明化合物作为ERK1/2抑制剂的亲和力可采用此处实例中提出的生物分析和 生物物 理分析法测定,给定化合物的抑制水平以IC₅₀值定义。本发明的特定化合物是IC₅₀ 值小于 1 μ M,更优选小于0.1 μ M的化合物。

[1168] 在本发明的其它实施例(实施例3.36)中,实施例3.2至3.35中任一实施例定义的 疾病或 状况是ERK1/2介导的疾病或状况,实施例0.1至1.179中任一实施例的化合物是 ERK1/2的 抑制剂,其在至少一种分析方法(例如,酶活性测定法)中测定的抑制ERK1或ERK2 的IC₅₀值小于10 μ M。ERK1/2介导的疾病或状况可以是,例如,以Ras、BRAF或MEK突变为特 征的癌症。

[1169] 诊断方法

[1170] 在施用式(0)、(1)及其子式化合物之前,需要对主体(例如,患者)进行筛选,确定 患者所 患或可能患有的疾病或状况是否对采用抑制ERK1/2的化合物进行治疗敏感。词语 “患者”包 括人类患者和动物患者(veterinary patient)。

[1171] 例如,对采集的患者生物标本进行分析,确定患者所患或可能患有的疾病或状况 例如癌 症的特征是否在于基因异常或蛋白质表达异常,导致ERK1/2信号传导水平上调,或 对正常 ERK1/2功能通路敏感,或上调ERK1/2激活的生化通路下游。

[1172] 导致ERK1/2通路激活或对其敏感的这种异常的实例包括激活Ras亚型突变(例如, KRAS)或BRAF突变,正如背景部分所述。

[1173] 在细胞系和原发性肿瘤包括但不限于黑色素瘤、结直肠癌、非小细胞肺癌及胰腺 癌、前 列腺癌、甲状腺癌、尿道癌和上呼吸道癌中已经检测到Ras突变(Cancer Res.2012; 72: 2457-2467)。

[1174] 词语上调包括高表达或过表达,包括基因扩增(即多基因拷贝)、细胞遗传异常和 转录效 应引起的表达增加,或ERK1/2激活引起的信号传导增加。因此,患者可能需要接受 诊断测 试,以检测ERK1/2上调的特征性标记。词语诊断包括筛选。至于标记,我们纳入了基 因标 记,包括,例如,测定DNA组成,从而鉴定Ras(例如KRAS)或BRAF突变的存在。词语标 记 还包括ERK1/2上调特点的标记,包括前述蛋白质的蛋白质水平、蛋白质状态和mRNA水平。基 因扩增包括大于7个拷贝,以及2至7个拷贝增长。

[1175] 检测KRAS和BRAF突变的诊断分析在Castro et al.Br.J.Cancer.2012 Jul 10;

107(2):345-51.doi:10.1038/bjc.2012.259.Epub 2012 Jun 19,"A comparison of three methods for detecting KRAS mutations in formalin-fixed colorectal cancer specimens.";和Gonzalez et al., Br J Dermatol.2013, Apr;168(4):700-7.doi:10.1111/bjd.12248,"BRAF mutation testing algorithm for vemurafenib treatment in melanoma:recommendations from an expert panel"及其引用的文献中进行了描述。

[1176] BRAF突变的多种诊断试验已经得到FDA批准,这些试验的详细情况可在FDA的网站上找到。这些诊断试验的实例有cobas 4800 BRAF V600突变试验、罗氏威罗非尼产品的伴随试验和THxID BRAF试验-Tafinlar(达拉菲尼)和Mekinist(曲美替尼)产品的伴随试验。

[1177] 诊断试验和筛选通常针对生物标本进行(即身体组织或体液),这些生物标本选自肿瘤活检标本、血样(脱落肿瘤细胞分离和富集)、脑脊髓液、血浆、血清、唾液、粪便活组织检查、痰、染色体分析、胸膜液、腹膜液、口腔粘膜涂片、皮肤活检或尿液。

[1178] 细胞遗传异常、基因扩增、蛋白质突变和上调的鉴定和分析方法是本领域技术人员熟悉的。大多数基因变异的临床试验包括但不限于标准方法,如等位基因特异性聚合酶链反应(PCR)、逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)、传统桑格(Sanger)DNA序列分析或新一代测序方法、桑格双脱氧测序法、焦磷酸测序法、多重连接依赖性探针扩增法(MLPA)或ARMS PCR。基因拷贝数和结构基因变异的临床试验包括但不限于标准方法,如RNA测序法(RNAseq)、Nanostring杂交接近RNA nCounter检测,或原位杂交,如荧光原位杂交(FISH)。更新的新一代测序(NGS)技术,如大规模平行测序技术允许开展全外显子组测序或全基因组测序。

[1179] 在RT-PCR筛选中,肿瘤的mRNA水平通过建立mRNA的cDNA拷贝,然后,采用PCR扩增cDNA进行评价。PCR扩增的方法、引物的选择和扩增条件是本领域技术人员熟悉的。核酸操作和PCR采用标准方法开展,正如例如Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc. 或 Innis, M.A. et al., eds. (1990) *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, Academic Press, San Diego所述。涉及核酸的反应和操作方法还在Sambrook et al., (2001), 3rd Ed, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press中进行了描述。或者,可以采用商业购买的RT-PCR试剂盒(例如, Roche Molecular Biochemicals),或采用美国专利4,666,828、4,683,202、4,801,531、5,192,659、5,272,057、5,882,864和6,218,529中提出的方法,这些专利通过引用而并入本申请中。评价 mRNA表达的原位杂交法实例有荧光原位杂交法(FISH)(参见Angerer(1987) *Meth. Enzymol.*, 152:649)。

[1180] 通常,原位杂交包括下述主要步骤:(1)固定需要分析的组织;(2)对样品开展预杂交处理,提高靶核酸的可接近性,降低非特异性结合;(3)核酸混合物与生物结构或组织中的核酸杂交;(4)杂交后洗涤,脱除杂交中未结合的核酸片段;和(5)检测杂交的核酸片段。这种应用中的探针通常采用,例如,放射性同位素或荧光报告子进行标记。特定的探针足够长,例如,长度是大约50、100或200核苷酸至大约1000或更多核苷酸,从而在严格的条件下与靶核酸特异性杂交。开展FISH的标准方法在Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc 和 *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview* by John M.S. Bartlett in *Molecular*

Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed.; ISBN:1-59259-760-2; March 2004, pps.077-088; Series: Methods in Molecular Medicine中进行了描述。

[1181] 在DePrimo et al. (2003), BMC Cancer, 3:3中对基因表达谱分析方法进行了描述。简单地 说, 该方案如下: 采用(dT) 24寡聚物, 从总RNA, 例如, 从多聚腺苷酸化mRNA引发第一 链cDNA合成, 然后采用随机六聚体引物开展第二链cDNA合成, 从而合成双链cDNA。双链cDNA作为采用生物素化核糖核苷酸开展体外cRNA转录的模板。按照Affymetrix (Santa Clara, CA, USA) 描述的方案, 对cRNA开展化学碎片化, 然后, 在人类基因组微阵列上杂交 过夜或与人类基因组微阵列上的基因特异性寡核苷酸探针杂交过夜。或者, 可以采用单核苷酸多态性 (SNP) 阵列-一种DNA微阵列, 检测群体内的多态性。

[1182] 或者, mRNA表达的蛋白质产物可以通过肿瘤标本的免疫组织化学或免疫荧光、微孔板 固相免疫分析、蛋白质印迹法、毛细管电泳、2-维SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳法、ELISA法、流式细胞术和本领域技术人员熟悉的其它特异性蛋白质检测方法进行检测。检测方法将包括 使用位点特异性抗体。本领域技术人员将认识到, 人们熟悉的所有检测ERK1/2上调、检测 ERK1/2变体或突变体, 或检测11q22扩增的的方法都可以适用于本发明。

[1183] 蛋白质(如ERK1/2)的异常水平可以采用标准蛋白质检测法测定, 例如, 此处描述的那些 检测方法。通过采用, 例如Chemicon International提供的检测方法, 测定蛋白质的水平, 还可以检测组织标本例如肿瘤组织中蛋白质的高水平或过表达情况。目标蛋白质将从标本裂解 物中免疫沉淀出来, 然后对其水平进行测定。检测方法还包括使用标记。

[1184] ERK过表达可以通过肿瘤活组织检查测定。评价基因拷贝变化的方法包括细胞遗传学实 验室常用的方法, 如MLPA(多重连接依赖性探针扩增法)-一种检测异常拷贝数的多重PCR 方法, 或其它可以检测基因扩增、获得和删除的PCR方法。

[1185] 若合适的话, 还可以采用Ex-功能检测, 例如, 测定癌症患者体内的循环白血病细胞, 从而评价抑制剂的响应情况。

[1186] 因此, 所有这些方法也可以用于鉴定尤其适合采用本发明化合物治疗的肿瘤。

[1187] 因此, 在其它实施例(实施例4.1至4.9)中, 本发明提供:

[1188] 4.1实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物, 用于已经筛选和已经确定为患有对 抑制ERK1/2的化合物(即ERK1/2抑制剂)治疗敏感的疾病或状况或存在患上这些疾病或状况 风险的患者治疗或预防疾病状态或状况(或用于减少或降低这些疾病状态或状况的发生率)。

[1189] 4.2实施例0.1至1.179任一实施例定义的化合物用于制备治疗或预防患者疾病状态或状 况(或用于减少或降低这些疾病状态或状况发生率)的药物的用途, 所述患者已经筛选和已经确定患有对抑制ERK1/2的化合物(即ERK1/2抑制剂)治疗敏感的疾病或状况或存在患上这 些疾病或状况的风险,。

[1190] 4.3治疗或预防患者的疾病状态或状况(或用于减少或降低这些疾病状态或状况发生率) 的方法, 所述患者已经筛选和已经确定患有对抑制ERK1/2的化合物(即ERK1/2抑制剂)治疗 敏感的疾病或状况或存在患上这些疾病或状况的风险, 所述方法包括向主体施用治疗有效量 的实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物。

[1191] 本发明的另一个方面包括本发明化合物, 用于预防或治疗患者癌症, 所述患者选自具有 ERK1/2信号传导通路(如Ras、BRAF或MEK)过表达或激活突变的亚群。因此, 在其它

实施 例中,本发明提供:

[1192] 4.4实施例0.1至1.179中任一实施例定义化合物,用于治疗或预防患者癌症(或减少或降低癌症发生率),所述患者选自具有ERK1/2信号传导通路(如Raas(如KRAS)、BRAF或MEK)过表达或激活突变的亚群。

[1193] 4.5实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物用于制备治疗或预防患者癌症(或减少或降低癌症发生率)的药物的用途,所述患者选自具有ERK1/2信号传导通路(如Ras(如 KRAS)、BRAF或MEK)过表达或激活突变的亚群。

[1194] 4.6一种治疗或预防患者癌症(或减少或降低癌症发生率)的方法,所述患者选自具有 ERK1/2信号传导通路Ras(例如KRAS)、BRAF或MEK过表达或激活突变的亚群。

[1195] 4.7一种诊断和治疗ERK1/2介导的疾病状态或状况的方法,所述方法包括(i) 筛选患者,确定患者所患或可能患有的疾病或状况是否对采用对ERK1/2具有亲和力的化合物进行的治疗敏感;及(ii)若表明患者疾病或状况是敏感的,然后向患者施用实施例0.1至1.179中任一 实施例定义的化合物。

[1196] 4.8实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物,用于实施例4.7所述的方法。

[1197] 4.9实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于 实施例4.7所述的方法。

[1198] 药物制剂

[1199] 虽然活性化合物可以单独施用,但是,它们通常是以药物组合物(例如,制剂)的形式呈现。

[1200] 因此,在其它实施例(实施例5.1)中,本发明提供一种药物组合物,其包括实施例0.1至 1.179中任一实施例定义的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂及任选本文所描述的其它治疗剂或预防剂。

[1201] 本发明进一步提供制备实施例5.1药物组合物的方法,包括组合(例如混合)至少一种所述 化合物、至少一种所述药学上可接受的赋形剂和任选此处所描述的其它治疗剂或预防剂。

[1202] 所述药学上可接受的赋形剂可以选自,例如,载体(例如,固体、液体或半固体载体)、佐剂、稀释剂、填料或填充剂、成粒剂、包衣剂、释放控制剂、粘结剂、崩解剂、润滑剂、防腐剂、抗氧剂、缓冲剂、悬浮剂、增稠剂、调味剂、甜味剂、遮味剂、稳定剂或药物组合 物中常规使用的任何其它赋形剂。各类药物组合物的赋形剂实例在下文更详细地进行说明。

[1203] 此处使用的词语“药学上可以接受的”指的是那些在合理的医学判断范围之内,适合用于与主体(例如,人类主体)组织接触、没有过量毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症且具有合理的益处/风险比的化合物、材料、组合物与/或剂型。每种赋形剂在与制剂其它成分的相容性方面也必须是“可以接受的”。

[1204] 包括式(0)、(1)及其子式化合物的药物组合物可以采用人们熟知的方法配制,参见,例如, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA。

[1205] 药物组合物可以是适合口服、肠胃外给药、局部给药、鼻内给药、支气管内给药、舌下 给药、眼内给药、耳内给药、直肠给药、阴道内给药或透皮给药的任何形式。若所述组合物 采用肠胃外给药,它们可以配制用于静脉内、肌肉内、腹膜内、皮下给药或通过注射、输

液或其它递送手段直接递送到靶器官或组织内。递送可通过推注、短期输液或长期输液进行,可以通过被动递送或采用合适的输液泵或注射推进器实施。

[1206] 适合胃肠给药的药物制剂包括含水和不含水无菌注射液,所述注射液可能包含抗氧剂、缓冲液、抑菌剂、助溶剂、表面活性剂、有机溶剂混合物、环糊精络合剂、乳化剂(用于形成和稳定乳液制剂)、用于形成脂质体的脂质体成分、用于形成聚合物凝胶的胶凝聚合物、冷冻干燥保护剂和各种试剂的组合,特别是用于稳定可溶形式活性成分及赋予制剂与指定受体血液等渗性。胃肠外给药的药物制剂还可以采用含水和不含水无菌悬浮液的形式,其可包括悬浮剂和增稠剂(R.G.Strickly, Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21(2) 2004, p 201-230)。

[1207] 这些制剂可以是单位剂量或多剂量容器提供,例如,密封安瓿瓶、小瓶和预装注射器,可以储存在冷冻干燥(冻干)条件下,在使用前,仅需加入无菌液体载体,例如,水,即可注射使用。在一个实施例中,制剂以装在瓶内的活性药物成分(即冻干或其它细分干燥形式)提供,之后可采用合适的稀释剂重建。

[1208] 药物制剂可以通过将式(0)、(1)及其子式或子组化合物冻干来制备。冻干指的是冷冻干燥组合物的方法。因此,冷冻干燥和冻干在这里是同义词。

[1209] 可以采用无菌粉末、颗粒和片剂制备即时注射液和悬浮液。

[1210] 本发明的肠胃外注射药物组合物还可以包括药学上可接受的无菌水溶液或非水溶液、分散体、悬浮液或乳液以及无菌粉末,在使用前,重建为无菌注射液或分散体。合适的水载体和非水载体、稀释剂、溶剂或溶媒的实例包括水、醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)、羧甲基纤维素及它们合适的混合物、植物油(如橄榄油、葵花籽油、红花油或玉米油)及可注射的有机酯,如油酸乙酯。可以采用,例如,包衣(或增稠)材料,如卵磷脂,在分散体时保持要求的粒径,及使用表面活性剂,来保持合适的流动性。

[1211] 本发明的组合物还可以包括防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂等佐剂。通过加入各种抗菌剂和抗真菌剂,如对羟苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等,可以确保预防微生物的作用。还可以包括调节渗透压的试剂,如糖、氯化钠等。通过加入延迟吸收的试剂,如单硬脂酸铝和明胶,可以延长可注射药物形式的吸收。

[1212] 在本发明的一个实施例(实施例5.2)中,所述药物组合物是适合静脉注射给药例如注射或输液的形式。采用静脉注射给药时,溶液可以直接给药,或可以在给药前注射到输液袋内(包含药学上可接受的赋形剂,如0.9%盐水或5%葡萄糖)。

[1213] 在另一个实施例(实施例5.3)中,所述药物组合物是适合皮下(s.c.)给药的形式。

[1214] 适合口服给药的药物剂型包括片剂(包衣或非包衣)、胶囊(硬壳胶囊或软壳胶囊)、囊片、丸剂、锭剂、糖浆、溶液、粉末、颗粒、酏剂和悬浮液、舌下片、圆片或贴剂,如口腔贴剂。

[1215] 因此,片剂组合物可以包含活性化合物与惰性稀释剂或载体如糖或糖醇,例如乳糖、蔗糖、山梨糖或甘露糖醇;与/或非糖稀释剂(如碳酸钠、磷酸钙、碳酸钙),或纤维素或其衍生物(如微晶纤维素(MCC)、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素)及淀粉(如玉米淀粉)的单位剂量。片剂还可以包含标准成分,如粘结剂和成粒剂,如聚乙烯吡咯烷酮、崩解剂(如可膨胀交联聚合物,如交联羧甲基纤维素)、润滑剂(如硬脂酸盐)、防腐剂(如对羟苯甲酸酯)、抗氧剂(如BHT)、缓冲剂(如磷酸盐或柠檬酸盐缓冲液),及泡腾剂,如

柠檬酸盐/碳酸氢盐混合物。这些赋形剂是人们熟悉的,并不需要在此进行详细讨论。

[1216] 片剂可设计用于接触胃液时释放药物(即速释片剂)或在较长一段时间内以受控方式释放药物(控释片剂)或在胃肠道的特定区域内释放药物。

[1217] 胶囊制剂可以是硬明胶或软明胶,可以包含固体、半固体或液体形式的活性成分。明胶胶囊可以采用动物明胶形成或采用合成的或植物来源的相当产品形成。

[1218] 固体剂型(例如,片剂、胶囊等)可以有包衣或没有包衣。包衣可以作为保护膜(例如,聚合物、蜡或涂料)或作为药物释放控制手段或作为美观或鉴别目的。包衣(例如 EudragitTM类聚合物)可以设计为在胃肠道内期望位置释放活性成分。因此,可以选择包衣,从而在胃肠道内某一pH条件下降解,从而在胃或回肠、十二指肠、结肠或空肠内选择性释放出化合物。

[1219] 替代包衣,或除包衣以外,药物可以呈现在含控释剂(例如,适于以受控方式在胃肠道内释放出化合物的缓释剂)的固体基质中。或者,药物呈现在聚合物包衣中,例如,聚甲基丙烯酸酯聚合物包衣,其可适于在胃肠道内不同酸性或碱性条件下选择性释放化合物。或者,基质材料或阻释包衣可以采用易侵蚀聚合物的形式(例如,马来酸酐聚合物),当该剂量形式通过胃肠道时,其基本上被连续侵蚀。在另一个替代方法中,包衣可设计为在肠道内微生物作用下分解。作为另一个替代例,活性化合物可以配制到对化合物的释放提供渗透控制的递送系统中。渗透释放和其它延迟释放或持续释放制剂(例如,基于离子交换树脂的制剂)可以采用本领域技术人员熟悉的方法配制。

[1220] 式(0)、(1)及其子式的化合物可以采用载体配制,以纳米颗粒的形式施用。纳米颗粒增大了表面积,帮助化合物吸收,提供直接渗透到细胞内的可能性。纳米颗粒递送系统在“Nanoparticle Technology for Drug Delivery”,edited by Ram B Gupta and Uday B.Kompella,Informa Healthcare,ISBN 9781574448573,published 13th March 2006中进行了说明。用于递送药物的纳米颗粒还在J.Control.Release,2003,91(1-2),167-172和Sinha et al.,Mol.Cancer Ther.August 1,(2006)5,1909中进行了说明。

[1221] 根据本发明的实施例5.4,所述药物组合物特别包括大约1%(w/w)至大约95%活性成分及99%(w/w)至5%(w/w)药学上可接受的赋形剂或赋形剂组合。特别是,所述组合物包括大约20%(w/w)至大约90%(w/w)活性成分及80%(w/w)至10%药学上可接受的赋形剂或赋形剂组合。所述药物组合物包括大约1%至大约95%,特别是大约20%至大约90%活性成分。本发明的药物组合物可以是,例如,单位剂量形式,如安瓿瓶、小瓶、栓剂、糖衣丸、片剂或胶囊,或预装注射器的形式。

[1222] 所述药学上可接受的赋形剂可以根据期望的制剂物理形式选择,并且可以选自,例如,稀释剂(如固体稀释剂,如填料或填充剂;液体稀释剂,如溶剂或助溶剂)、崩解剂、缓冲剂、润滑剂、助流剂、控释(例如阻释或延迟聚合物或蜡)剂、粘结剂、成粒剂、颜料、增塑剂、抗氧剂、防腐剂、调味剂、遮味剂、渗透压调节剂和包衣剂。

[1223] 本领域技术人员拥有选择用于制剂的合适量的成分的专业技术。例如,片剂和胶囊通常包含0-20%崩解剂、0-5%润滑剂、0-5%助流剂与/或0-99%(w/w)填料/或填充剂(取决于药物剂量)。它们可能还包含0-10%(w/w)聚合物粘结剂、0-5%(w/w)抗氧剂、0-5%(w/w)颜料。此外,缓释片剂还包含0-99%(w/w)聚合物(取决于剂量)。片剂或胶囊的薄膜包衣通常包含0-10%(w/w)控释(例如,延迟)聚合物、0-3%(w/w)颜料与/或0-2%(w/w)增

塑剂。

[1224] 肠胃外制剂通常包含0-20% (w/w) 缓冲液、0-50% (w/w) 助溶剂,与/或0-99% (w/w) 注射用水(WFI) (取决于剂量和是否冻干)。肌肉制剂可能还包含0-99% (w/w) 的油。

[1225] 口服药物组合物可以这样制备:将活性成分与固体载体组合,若需要的话,将所得混合物制成颗粒,如果需要的话或必要的话,加入合适的赋形剂之后,将混合物加工为片剂、糖衣片心或胶囊。还可能将其包含在聚合物或蜡状基质内,让活性成分以计量量扩散或释放。

[1226] 本发明的化合物还可以配制为固体分散体。固体分散体是两种或多种固体均匀的极细分散相。固体溶液(分子分散体系)-固体分散体的一种类型,是药物技术熟悉的(参见(Chiou and Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300 (1971))), 可用于增加溶解速度和提高水溶性差药物的生物利用率。

[1227] 本发明还提供包含上述固体溶液的固体剂型。固体剂型包括片剂、胶囊和可咀嚼片剂,或分散体或泡腾片。已知的赋形剂可与固体溶液混合,得到期望的剂型。例如,胶囊可以包含与(a)崩解剂和润滑剂,或(b)崩解剂、润滑剂和表面活性剂混合的固体溶液。此外,胶囊可以包含填充剂,如乳糖或微晶纤维素。片剂可以包含与至少一种崩解剂、润滑剂、表面活性剂、填充剂和助流剂混合的固体溶液。可咀嚼片剂可以包含与填充剂、润滑剂,及如果需要的话,额外的增甜剂(如人造增甜剂)和合适的调味剂混合的固体溶液。固体溶液还可以通过将药物溶液和合适的聚合物喷到惰性载体如糖珠(“糖球”)表面上而形成。然后,这些糖珠可以装到胶囊内或压成片剂。

[1228] 药物制剂可以以单包装(通常是泡罩包装)中包含整个疗程的“患者包”提供给患者。与药剂师将患者的药品从整体供应中进行分装的传统处方相比,患者包的优点在于,患者总是能够获取患者包内包含的药品说明书,而这些在患者处方中通常没有。已经证明,药品说明书的纳入改善了患者的医嘱遵循性。

[1229] 局部使用和鼻内给药的组合物包括软膏、霜、喷雾、贴剂、凝胶、液滴和插件(例如,眼内插件)。这种组合物可以采用已知的方法配制。

[1230] 直肠或阴道内施用制剂的实例包括阴道栓和栓剂,可以,例如,采用包含活性化合物的成形可模塑或蜡状材料制备。活性化合物的溶液也可用于直肠给药。

[1231] 吸入施用组合物可采用可吸入粉末组合物或液体或粉末喷雾的形式,可以采用粉末吸入器械或气溶胶分配器械以标准形式施用。这些器械是人们熟悉的。对吸入施用来说,粉末制剂通常包括活性化合物与惰性固体粉末稀释剂,如乳糖。

[1232] 式(0)、(1)及其子式化合物通常以单位剂量形式提供,因此,通常包含提供期望生物活性水平的足量化合物。例如,制剂可能包含1纳克至2克活性成分,例如,1纳克至2毫克活性成分。在此范围内,化合物的具体子范围是0.1毫克至2克活性成分(更通常是10毫克至1克,例如50毫克至500毫克),或1微克至20毫克(例如,1微克至10毫克,例如0.1毫克至2毫克活性成分)。

[1233] 对于口服组合物,单位剂量形式可以包含1毫克至2克,更通常10毫克至1克,例如,50毫克至1克,例如,100毫克至1克活性化合物。

[1234] 活性化合物将以足够实现期望治疗效果的量施用给需要的患者(例如,人类或动物患者)。

[1235] 治疗方法

[1236] 此处定义的式 (0)、(1) 及其子式和子组化合物可用于预防或治疗ERK1/2介导的一系列疾病状态或状况。这些疾病状态和状况的实例如上文所述。

[1237] 这些化合物通常向需要的主体,例如,人类或动物患者,特别是人类患者施用。

[1238] 这些化合物通常以治疗上或预防上有用且通常无毒的量施用。但是,在某些情况下(例如,在疾病危及生命的情况下),施用式 (0)、(1) 及其子式的化合物的好处可能超过任何毒性效应 或副作用的缺点,在这种情况下,可能考虑采用会带来一定程度毒性的化合物施用量。

[1239] 可能长期施用这些化合物以维持有益的治疗效果,或仅短时间施用这些化合物。或者,它们可以连续施用,或以间歇给药方式施用(例如,脉冲方式)。

[1240] 式 (0)、(1) 及其子式化合物的典型每日剂量可以是100皮克至100毫克/公斤体重,更通常是5纳克至25毫克/公斤体重,更通常是10纳克至15毫克/公斤(例如,10纳克至10毫克,更通常是1微克/公斤至20毫克/公斤,例如,1微克至10毫克/公斤)每公斤体重,不过,需要时可以施用更高或更低剂量。式 (0)、(1) 及其子式的化合物可以每日施用或重复施用,例如,每2天、或3天、或4天、或5天、或6天、或7天、或10天、或14天、或21天、或28 天施用。

[1241] 本发明的化合物可以以一定范围的剂量口服,例如,1至1500mg、2至800mg,或5 至500mg,例如2至200mg或10至1000mg,具体的剂量实例包括10、20、50和80mg。为了达到要求的治疗效果,所述化合物可以每天施用一次或每天施用多于一次。所述化合物 可以连续施用(即在治疗方案期间每天施用,不间断)。或者,所述化合物可以间歇施用(即在 整个治疗方案期间,连续服用一段给定的时间,如一周,然后停止施用一段时间,如一周, 然后,连续施用另一段时间,如一周,等等)。涉及间歇施用的治疗方案实例包括其中按照给 药一周、停止给药一周;或给药两周,停止给药一周;或给药三周,停止给药一周;或给药两周,停止给药两周;或给药四周,停止给药两周;或给药一周,停止给药三周的周期施用 的方案-可以采用一个或多个周期,例如,2、3、4、5、6、7、8、9或10个或更多个周期。这种间断治疗还可以以天数而非一整周为基础。例如,治疗可以包括每日施用,持续1至6 天,不给药1至6天,在整个治疗方案期间重复此模式。其中不施用本发明化合物的天数(或 周数)并不一定要等于其中施用本发明化合物的天数(或周数)。

[1242] 在一个具体的给药时间表中,患者将每天输液施用式 (0)、(1) 及其子式化合物一个小时,持续不超过10天,特别是一周不超过5天,按照要求的间隔重复此治疗,例如,两至四周,特别是每三周。

[1243] 本发明的化合物还可以通过推注或连续输液施用。本发明的化合物可以在治疗周期内每天至每周一次,或每两周一次,或每三周一次,或每四周一次施用。如果在治疗周期内每天 施用,这种每日剂量可以在治疗周期的周数上不连续:例如,给药一周(或多天),停止给药 一周(或多天),在治疗周期内重复该模式。

[1244] 在一个给药时间表中,患者可以输液施用式 (0)、(1) 及其子式的化合物,输液时间为每天 1小时,持续5天,每三周重复此治疗。

[1245] 在另一个具体给药时间表中,患者输液30分钟至1小时,然后改变输液维持时间,例如, 1至5小时,例如,3小时。

[1246] 在另一个具体给药时间表中,患者连续输液(infusion)12小时至5天,特别是连续输液 24小时至72小时。

[1247] 但是,最终施用的化合物的量及所用组合物的类型将与所治疗疾病或生理状况的性质相称,并且将由医生酌情决定。

[1248] 已发现,ERK1/2抑制剂可作为单独试剂使用或与其它抗癌剂组合。例如,将抑制ERK 信号传导的拮抗剂与另一试剂组合,所述另一试剂通过信号转导级联中的不同点发挥作用或 通过不同机制作用,调节细胞增长,从而治疗癌症发展的两种特点。组合试验可以,例如,如Chou TC,Talalay P.Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors.Adv Enzyme Regulat 1984;22:27-55中所述开展。

[1249] 此处定义的化合物可以作为唯一的治疗剂施用或可以与一种或多种其它化合物(或疗法)一起在组合治疗中施用,用于治疗特定的疾病状态,例如,肿瘤疾病,如前文定义的癌症。为了治疗上面的状况,本发明的化合物可以有利地与一种或多种其它药剂组合使用,更具体地说,可以与其它抗癌剂或佐剂(治疗中的支持试剂)一起用于癌症治疗。可以与式(0)、(1)及其子式化合物一起施用(不管是同时或不同的时间间隔)的其它治疗剂或治疗的实例包括但不限于:

- [1250] • 拓扑异构酶I抑制剂
- [1251] • 抗代谢物
- [1252] • 微管蛋白靶向剂
- [1253] • DNA结合剂和拓扑异构酶II抑制剂
- [1254] • 烷基化剂
- [1255] • 单克隆抗体
- [1256] • 抗激素
- [1257] • 信号转导抑制剂
- [1258] • 泛素-蛋白酶体通路抑制剂
- [1259] • 免疫疗法
- [1260] • 细胞死亡调节剂
- [1261] • DNA甲基转移酶抑制剂
- [1262] • 细胞因子和类维生素A
- [1263] • 染色质靶向治疗
- [1264] • 放射治疗,及
- [1265] • 其它治疗剂或预防剂

[1266] 抗癌剂或佐剂(或其盐)的具体实例包括但不限于选自下面(i) - (xlviii)组,及任选(xlix)组与/ 或(I)组的任一种或多种试剂:

[1267] (i) 铂化合物,例如,顺铂(任选与氨磷汀组合)、卡铂或奥沙利铂;(ii) 紫杉烷化合物,例如,紫杉醇、紫杉醇蛋白质结合微粒(AbraxaneTM)、多烯紫杉醇(docetaxel)、卡巴他赛或 拉洛他赛;

[1268] (iii) 拓扑异构酶I抑制剂,例如,喜树碱化合物,例如,喜树碱、伊立替康(CPT11)、SN-38 或拓扑替康;

[1269] (iv) 拓扑异构酶II抑制剂,例如,抗肿瘤表鬼臼毒素或鬼臼毒素衍生物,例如,依托泊苷或替尼泊苷;

[1270] (v) 长春花生物碱,例如长春碱、长春新碱、脂质体长春新碱(Onco-TCS)、长春瑞滨、长春地辛、长春氟宁或长春维素(vinvesir);

[1271] (vi) 核苷衍生物,例如,5-氟尿嘧啶(5-FU,任选与甲酰四氢叶酸组合)、吉西他滨、卡培他滨、替加氟、UFT、S1、克拉屈滨、阿糖胞苷(Ara-C、胞嘧啶阿拉伯糖苷)、氟达拉滨、氯法拉滨或奈拉滨;

[1272] (vii) 抗代谢物,例如,氯法拉滨、氨基蝶呤或氨甲蝶呤、阿扎胞苷、阿糖胞苷、氟尿苷、喷司他丁、硫鸟嘌呤、硫嘌呤、6-巯基嘌呤或羟基脲(羟基尿素)或曲氟尿苷(任选与替吡嘧啶(tipiracil)组合);

[1273] (viii) 烷基化剂,如氮芥(nitrogen mustard)或亚硝基脲,例如,环磷酰胺、苯丁酸氮芥、卡莫司汀(BCNU)、苯达莫司汀、噻替派、马法兰、苏消安、罗氮芥(CCNU)、六甲蜜胺、白消安、达卡巴嗪、雌莫司汀、福莫司汀、异环磷酰胺(任选与巯乙磺酸钠组合)、哌泊溴烷、丙卡巴肼、链佐星、替莫唑胺、尿嘧啶、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、甲基环己基氯乙基亚硝基脲或尼莫司汀(ACNU);

[1274] (ix) 蒽环霉素、蒽二酮和相关药物,例如,柔红霉素、阿霉素(任选与右丙亚胺组合)、阿霉素的脂质体制剂(例如CaelyxTM、MyocetTM、DoxilTM)、伊达比星、米托蒽醌、表柔比星、安吡啶或戊柔比星;

[1275] (x) 埃博霉素,例如伊沙匹隆、帕土匹龙、BMS-310705、KOS-862和ZK-EPO、埃博霉素A、埃博霉素B、去氧埃博霉素B(亦称为埃博霉素D或KOS-862)、氮杂埃博霉素B(亦称为BMS-247550)、aulimalide、isolaulimalide或luetherobin;

[1276] (xi) DNA甲基转移酶抑制剂,例如,替莫唑胺、氮胞苷、地西他滨或瓜德希他滨(SGI-110);

[1277] (xii) 叶酸拮抗物,例如,氨甲蝶呤、培美曲塞二钠或雷替曲塞;

[1278] (xiii) 细胞毒素抗生素,例如抗霉素D(antinomycin D)、博来霉素、丝裂霉素C、更生霉素、洋红霉素、道诺霉素、左旋咪唑、普卡霉素或光辉霉素;

[1279] (xiv) 微管蛋白结合剂,例如,康勒他丁(combrestatin)、秋水仙碱或诺考达唑;

[1280] (xv) 信号转导抑制剂,如激酶抑制剂,例如受体酪氨酸激酶抑制剂(例如EGFR(表皮生长因子受体)抑制剂、VEGFR(血管内皮生长因子受体)抑制剂、PDGFR(血小板衍生生长因子受体)抑制剂、Ax1抑制剂、MTKI(多靶点激酶抑制剂)、Raf抑制剂、ROCK抑制剂、mTOR抑制剂、MEK抑制剂或PI3K抑制剂),例如,甲磺酸伊马替尼、埃罗替尼、吉非替尼、达沙替尼、拉帕替尼、多韦替尼、阿西替尼、尼罗替尼、凡德他尼、瓦他拉尼、帕唑帕尼、索拉非尼、舒尼替尼、替西罗莫司、依维莫司(RAD 001)、威罗菲尼(PLX4032或RG7204)、达拉菲尼、因科拉菲尼(encorafenib)、司美替尼(AZD6244)、曲美替尼(GSK121120212)、dactolisib(BEZ235)、buparlisib(BKM-120;NVP-BKM-120)、BYL719、库潘尼西(BAY-80-6946)、ZSTK-474、CUDC-907、apitolisib(GDC-0980;RG-7422)、pictilisib(pictrelisib,GDC-0941、RG-7321)、GDC-0032、GDC-0068、GSK-2636771、艾代拉里斯(以前的CAL-101、GS 1101、GS-1101)、MLN1117(INK1117)、MLN0128(INK128)、IPI-145(INK1197)、LY-3023414、ipatasertib、afuresertib、MK-2206、MK-8156、LY-3023414、LY294002、SF1126或PI-103、

sonolisib(PX-866)或AT13148。

[1281] (xvi) 极光激酶抑制剂,例如AT9283、barasertib(AZD1152)、TAK-901、MK0457(VX680)、cenisertib(R-763)、达鲁舍替(PHA-739358)、alisertib(MLN-8237)或MP-470;

[1282] (xvii) CDK抑制剂,例如AT7519、roscovitine、seliciclib、alvocidib(flavopiridol)、dinaciclib(SCH-727965)、7-羟基-星形孢菌素(UCN-01)、JNJ-7706621、BMS-387032(a.k.a. SNS-032)、PHA533533、ZK-304709或AZD-5438,和包括CDK4抑制剂,如帕布昔利布(PD332991)和瑞柏司可里布(ribociclib)(LEE-011);

[1283] (xviii) PKA/B抑制剂和PKB(akt)通路抑制剂,例如AT13148、AZ-5363、Semaphore、SF1126和MTOR抑制剂,如雷帕霉素类似物,AP23841和AP23573,钙调蛋白抑制剂(叉头易位抑制剂)、API-2/TCN(曲西立滨)、RX-0201、enzastaurin HCl(LY317615)、NL-71-101、SR-13668、PX-316或KRX-0401(哌立福辛/NSC 639966);

[1284] (xix) Hsp90抑制剂,例如onalespib(AT13387)、除莠霉素、格尔德霉素(GA)、17-烯丙氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(17-AAG),例如NSC-330507、Kos-953和CNF-1010、17-二甲氨基乙氨基-17-去甲氧基格尔德霉素盐酸盐(17-DMAG),例如NSC-707545和Kos-1022、NVP-AUY922(VER-52296)、NVP-BEP800、CNF-2024(BIIB-021,一种口服嘌呤)、ganetespib(STA-9090)、SNX-5422(SC-102112)或IPI-504或TAS-116;

[1285] (xx) 单克隆抗体(与放射性同位素、毒素或其它试剂未结合或结合)、抗体衍生物和相关试剂,如抗-CD、抗-VEGFR、抗-HER2或抗-EGFR抗体,例如,利妥昔单抗(CD20)、奥法木单抗(CD20)、替伊莫单抗(ibrutinomab tiuxetan)(CD20)、GA101(CD20)、托西莫单抗(CD20)、依帕珠单抗(CD22)、林妥珠单抗(CD33)、吉妥单抗奥佐米星(CD33)、阿仑单抗(CD52)、加利昔单抗(CD80)、曲妥珠单抗(HER2抗体)、帕妥珠单抗(HER2)、曲妥珠单抗-DM1(HER2)、厄妥索单抗(HER2和CD3)、西妥昔单抗(EGFR)、帕尼单抗(EGFR)、耐昔妥珠单抗(EGFR)、尼妥珠单抗(EGFR)、贝伐单抗(VEGF)、卡妥索单抗(EpCAM和CD3)、阿巴伏单抗(CA125)、法勒珠单抗(叶酸受体)、埃罗妥珠单抗(CS1)、地诺单抗(RANK配体)、芬妥木单抗(IGF1R)、CP751,871(IGF1R)、马帕木单抗(TRAIL受体)、metMAB(met)、米妥莫单抗(GD3神经节苷脂)、他那莫单抗(naptumomab estafenatox)(5T4)或司妥昔单抗(IL6)或免疫调节剂,如CTLA-4阻断抗体与/或抗PD-1和PD-L1与/或PD-L2抗体,例如,易普利单抗(CTLA4)、MK-3475(帕姆单抗,以前的兰利珠单抗,抗PD-1)、纳武单抗(抗-PD-1)、BMS-936559(抗PD-L1)、MPDL320A、AMP-514或MEDI4736(抗PD-L1)或曲美木单抗(以前称替西木单抗、CP-675,206,抗CTLA-4);

[1286] (xxi) 雌激素受体拮抗剂或选择性雌激素受体调节剂(SERM)或雌激素合成抑制剂,例如,它莫西芬、氟维司群、托瑞米芬、屈洛昔芬、法洛德或雷洛昔芬;

[1287] (xxii) 芳香化酶抑制剂和相关药物,如依西美坦、阿那曲唑、来曲唑、睾内脂氨鲁米特、米托坦或伏氯唑;

[1288] (xxiii) 抗雄激素(即雄激素受体拮抗剂)和相关试剂,例如比卡鲁胺、尼鲁米特、氟他米特、环丙孕酮或酮康唑;

[1289] (xxiv) 激素及其类似物,例如,甲羟基孕酮、二乙基己烯雌酚(又名己烯雌酚)或奥曲肽;

[1290] (xxv) 类固醇,例如,屈他雄酮丙酸酯、醋酸甲地孕酮、诺龙(癸酸盐、苯丙酸盐)、氟

甲 睾酮或棉子酚；

[1291] (xxvi) 甾体细胞色素P450 17 α -羟化酶-17,20-裂解酶抑制剂(CYP17),例如阿比特龙；

[1292] (xxvii) 促性腺激素释放激素激动剂或拮抗剂(GnRA),例如阿巴瑞克、醋酸戈舍瑞林、醋酸组氨瑞林、醋酸亮丙瑞林、曲普瑞林、布舍瑞林或德舍瑞林；

[1293] (xxviii) 糖皮质激素,例如,强的松、强的松龙、地塞米松；

[1294] (xxix) 分化剂,如类维生素A、维甲酸类、维生素D或视黄酸和视黄酸代谢阻断剂(RAMBA),例如,爱优痛(accutane)、阿利维A酸、蓓萨罗丁或维甲酸；

[1295] (xxx) 法尼基转移酶抑制剂,例如,替吡法尼；

[1296] (xxxi) 染色质靶向治疗,例如组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂,例如,丁酸钠、辛二酰苯胺异羟肟酸(suberoylanilide hydroxamide acid)(SAHA)、缩肽(FR 901228)、达西司特(NVP-LAQ824)、R306465/JNJ-16241199、JNJ-26481585、曲古抑菌素A、伏立诺他、chlamydocin、A-173、JNJ-MGCD-0103、PXD-101或apicidin；

[1297] (xxxii) 靶向泛素-蛋白酶体通路的药物,包括蛋白酶体抑制剂,例如,硼替佐米、卡非佐米、CEP-18770、MLN-9708或ONX-0912；NEDD8抑制剂；HDM2拮抗剂和去泛素化酶(DUB)；

[1298] (xxxiii) 光动力药物,例如,卟吩姆钠或替莫卟吩；

[1299] (xxxiv) 海洋生物来源抗癌剂,如曲贝替定；

[1300] (xxxv) 放射免疫疗法用放射标记药物,例如, β 粒子发射同位素(例如,碘-131、钷-90)或 α 粒子发射同位素(例如,铋-213或锕-225),例如替伊莫单抗、r碘托西莫单抗或 α 镭；

[1301] (xxxvi) 端粒酶抑制剂,例如,端粒抑素(telomestatin)；

[1302] (xxxvii) 基质金属蛋白酶抑制剂,例如,巴马司他、马马司他、普马司他(prinostat)或美他司他；

[1303] (xxxviii) 重组干扰素(如干扰素- γ 和干扰素 α)和白介素(如白介素2),例如,阿地白介素、地尼白介素-毒素连接物(denileukin diffitox)、干扰素 α 2a、干扰素 α 2b或聚乙二醇干扰素 α 2b；

[1304] (xxxix) 选择性免疫反应调节剂,例如,萨力多胺或来那度胺；

[1305] (xl) 治疗疫苗,如sipuleucel-T(普罗文奇(Provenge))或OncoVex；

[1306] (xli) 细胞因子活化剂包括溶链菌、罗莫肽、西佐喃、维如利金或胸腺素；

[1307] (xlii) 三氧化二砷；

[1308] (xliii) G-蛋白偶联受体(GPCR)抑制剂,例如,阿曲生坦；

[1309] (xliv) 酶,如L-天冬酰胺酶、培门冬酶、拉布立酶或培加酶；

[1310] (xlv) DNA修复抑制剂,如PARP抑制剂,例如,奥拉帕尼、维拉帕尼(velaparib)、伊尼帕尼(iniparib)、INO-1001、AG-014699或ONO-2231；

[1311] (xlvi) 死亡受体激动剂(例如TNF-相关细胞凋亡诱导配体(TRAIL)受体),如马帕木单抗(以前称为HGS-ETR1)、可那木单抗(以前称为AMG 655)、PRO95780、来沙木单抗、杜拉乐明、CS-1008、阿坡单抗(apomab)或重组TRAIL配体,如重组人TRAIL/Apo2配体；(xlvii) 免疫疗法,如免疫检查点抑制剂、癌症疫苗和CAR-T细胞疗法；

[1312] (xlviii) 细胞死亡(凋亡)调节剂,包括Bcl-2(B细胞淋巴瘤2)拮抗剂,如维奈托克

(ABT-199 或GDC-0199)、ABT-737、ABT-263、TW-37、sabutoclax、奥巴克拉及MIM1和IAP拮抗剂, 包括LCL-161 (Novartis)、Debio-1143 (Debiopharma/Ascenta)、AZD5582、Birinapant/TL-32711 (TetraLogic)、CUDC-427/GDC-0917/RG-7459 (Genentech)、JP1201 (Joyant)、T-3256336 (Takeda)、GDC-0152 (Genentech)、HGS-1029/AEG-40826 (HGS/Aegera) 或ASTX-660;

[1313] (xlix) 预防剂(辅助剂);即减轻或缓解化疗剂相关副作用的试剂,例如,

[1314] -止吐剂;

[1315] -预防或减少化疗相关嗜中性白细胞减少症的持续时间和防止血小板、红细胞或白细胞 水平降低引起的并发症的试剂,例如白介素-11(例如,奥普瑞白介素)、促红细胞生成素(EPO) 及其类似物(如阿法达贝泊汀)、集落刺激因子类似物,如粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)(如沙格司亭),和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)及其类似物(如非格司亭、聚乙二醇 非格司亭);

[1316] -抑制骨吸收的试剂,如狄诺塞麦或双膦酸盐,如唑来膦酸盐、唑来膦酸、帕米膦酸二 钠和伊班膦酸盐;

[1317] -抑制炎症反应的试剂,如地塞米松、强的松和强的松龙;

[1318] -用于降低肢端肥大症或其它罕见激素产生肿瘤患者生长激素和IGF-I(和其它激素)血 液水平的试剂,如激素生长抑制素的合成形式,如醋酸奥曲肽;

[1319] -降低叶酸水平的药物解毒剂,如甲酰四氢叶酸(leucovorin)或亚叶酸;

[1320] -用于疼痛的试剂,例如,鸦片剂,如吗啡、二乙酰吗啡和芬太奴;

[1321] -非甾体抗炎药(NSAID),如COX-2抑制剂,例如塞来昔布、依托考昔和罗美昔布;

[1322] -粘膜炎试剂,如帕利夫明;

[1323] -治疗副作用(包括食欲不振、恶病质、浮肿或血栓栓塞发作)的试剂,如醋酸甲地孕酮;及

[1324] (I)根治、治标或预防目的(或辅助或新辅助疗法目的)的放射治疗。

[1325] 本发明组合中的每种化合物可以按照独立的不同剂量安排施用和通过不同的途径施用。因此,在两种或以上试剂中,每种试剂的剂量可能不同:每种试剂可以同时施用或在不同的 时间施用。熟悉本领域的技术人员通过自己的一般普通知识能够了解使用的剂量方案和组合治疗。例如,本发明的化合物可与一种或多种其它试剂组合使用,这些其它试剂按照其现有 组合方案施用。下面提供了标准组合方案的实例。

[1326] 每个疗程紫杉烷化合物的施用剂量比较有利地是每平方米身体表面积50-400 mg (mg/m^2),例如,75-250 mg/m^2 ,特别是紫杉醇的施用剂量是大约175-250 mg/m^2 ,多烯紫 杉醇的施用剂量是大约75至150 mg/m^2 。

[1327] 每个疗程喜树碱的施用剂量有利地是每平方米身体表面积0.1-400 mg/m^2 ,例如, 1-300 mg/m^2 ,特别是伊立替康的施用剂量是大约100-350 mg/m^2 ,托泊替康的施用剂量是 大 约1至2 mg/m^2 。

[1328] 每个疗程抗肿瘤鬼臼毒素衍生物的施用剂量有利地是每平方米身体表面积30-300 mg (mg/m^2),例如,50-250 mg/m^2 ,特别是依托泊苷的施用剂量是大约35-100 mg/m^2 ,替尼泊苷的施用剂量是大约50至250 mg/m^2 。

[1329] 每个疗程抗肿瘤长春花生物碱的施用剂量有利地是每平方米身体表面积2-30 mg

(mg/m^2),特别是长春碱的施用剂量是大约 $3\text{-}12\text{mg}/\text{m}^2$,长春新碱的施用剂量是大约 $1\text{至 } 2\text{mg}/\text{m}^2$,长春瑞滨的施用剂量是大约 $10\text{至}30\text{mg}/\text{m}^2$ 。

[1330] 每个疗程抗肿瘤核苷衍生物的施用剂量有利地是每平方米身体表面积 $200\text{-}2500\text{ mg}(\text{mg}/\text{m}^2)$,例如, $700\text{-}1500\text{mg}/\text{m}^2$,特别是5-FU的施用剂量是大约 $200\text{-}500\text{mg}/\text{m}^2$,吉西他滨的施用剂量是大约 $800\text{至}1200\text{mg}/\text{m}^2$,卡培他滨的施用剂量是大约 $1000\text{-}2500\text{mg}/\text{m}^2$ 。

[1331] 每个疗程烷基化剂如氮芥或亚硝基脲的施用剂量有利地是每平方米身体表面积 $100\text{-}500\text{ mg}(\text{mg}/\text{m}^2)$,例如, $120\text{-}200\text{mg}/\text{m}^2$,特别是环磷酰胺的施用剂量是大约 $100\text{-}500\text{mg}/\text{m}^2$,苯丁酸氮芥的施用剂量是大约 $0.1\text{至}0.2\text{mg}/\text{kg}$,卡莫司汀的施用剂量是大约 $150\text{-}200\text{mg}/\text{m}^2$,罗氮芥的施用剂量是大约 $100\text{-}150\text{mg}/\text{m}^2$ 。

[1332] 每个疗程抗肿瘤蒽环霉素(anthracycline)衍生物的施用剂量有利地是每平方米身体表面积 $10\text{-}75\text{mg}(\text{mg}/\text{m}^2)$,例如, $15\text{-}60\text{mg}/\text{m}^2$,特别是阿霉素的施用剂量是大约 $40\text{-}75\text{mg}/\text{m}^2$,柔红霉素的施用剂量是大约 $25\text{至}45\text{mg}/\text{m}^2$,伊达比星的施用剂量是大约 $10\text{-}15\text{mg}/\text{m}^2$ 。

[1333] 抗雌激素制剂的施用剂量有利地是大约每天 $1\text{至}100\text{mg}$,取决于具体的试剂和治疗的疾病。它莫西芬的口服剂量有利地是大约 $5\text{至}50\text{mg}$,特别是 $10\text{至}20\text{mg}$,一天两次,继续治疗足够长的时间,以实现和维持治疗效果。它莫西芬的口服剂量有利地是大约 60mg ,一天一次,继续治疗足够长的时间,从而实现和维持治疗效果。阿那曲唑的口服施用剂量有利地是大约 1mg ,一天一次。屈洛昔芬的口服施用剂量有利地是大约 $20\text{-}100\text{mg}$,一天一次。雷洛昔芬的口服施用剂量有利地是大约 60mg ,一天一次。依西美坦的口服施用剂量有利地是大约 25mg ,一天一次。

[1334] 抗体的施用剂量有利地是每平方米身体表面积大约 $1\text{-}5\text{mg}(\text{mg}/\text{m}^2)$,或者,如果不同的话,采用本领域熟知的剂量。每个疗程曲妥珠单抗的施用剂量有利地是每平方米身体表面积大约 $1\text{-}5\text{mg}(\text{mg}/\text{m}^2)$,特别是 $2\text{-}4\text{mg}/\text{m}^2$ 。

[1335] 若式(0)、(1)及其子式的化合物在组合治疗中与其它一种、二种、三种、四种或更多种治疗剂(特别是一种或二种,更特别是一种)组合施用,则所述化合物可以与它们同时施用或按顺序施用。在后一种情况时,两种或更多种化合物将在一段时间内施用,施用的量和施用方式足够确保实现有益的或协同的效应。当顺序施用时,它们可以按非常近的间隔(例如, $5\text{-}10$ 分钟)或按较长的间隔(例如,分隔 $1\text{、}2\text{、}3\text{、}4$ 或更多个小时,若需要时,或甚至间隔更长时间)施用,精确的剂量方案与治疗剂的性质相匹配。这些剂量每个疗程可以,例如,施用一次、二次或更多次,可以例如,每 $7\text{天、}14\text{天、}21\text{天}$ 或 28天 重复施用。

[1336] 应该理解的是,组合中每种成分的具体施用方法和顺序及各自的剂量和方案将取决于具体施用的其它药剂和本发明的化合物、它们的施用途径、治疗的具体肿瘤及治疗的具体宿主。熟悉本领域的技术人员采用传统的方法和考虑此处提供的信息,可很容易地确定最佳施用方法和顺序及施用剂量和方案。

[1337] 当作为组合使用时,本发明化合物与一种或多种其它抗癌剂的重量比可以由本领域的技术人员确定。施用的重量比、准确的剂量和频次将取决于本发明的具体化合物和使用的其它抗癌剂、治疗的具体疾病、疾病的严重程度、特定患者的年龄、体重、性别、饮食、施用时间和一般身体状况、施用方式以及个体服用的其它药物,这些都是本领域技术人员熟悉的。此外,显然,根据所治疗主体的反应与/或根据开出本发明化合物处方的医生的评估,可以降低或加大有效的每日量。本发明式(0)、(1)及其子式化合物与另一抗癌剂的具

体重量比可以是 1/10-10/1,更特别是1/5-5/1,甚至更特别是1/3-3/1。

[1338] 本发明的化合物还可以与非化疗治疗如放射治疗、光动力治疗、基因治疗、外科手术和 饮食控制一起施用。

[1339] 本发明化合物还具有使肿瘤细胞对放射治疗和化疗敏感的治疗应用。因此,本发明的化合物可以作为“放射增敏剂”与/或“化疗增敏剂”使用或可与另一“放射增敏剂”与/或“化疗增敏剂”一起使用。在一个实施例中,本发明的化合物用作化疗增敏剂。

[1340] 词语“放射增敏剂”定义为以治疗有效量向患者施用的分子,以增加细胞对电离辐射的敏感性与/或促进电离辐射可治疗疾病的治疗。

[1341] 词语“化疗增敏剂”定义为以治疗有效量向患者施用的分子,以增加细胞对化疗的敏感性与/或促进化疗可治疗疾病的治疗。

[1342] 许多癌症治疗方案目前采用放射增敏剂与x-射线放射结合。x-射线活化放射增敏剂的实例包括但不限于下述实例:甲硝哒唑、米索硝唑、去甲基米索硝唑、哌莫硝唑、依他硝唑、尼莫拉唑、丝裂霉素C、RSU 1069、SR 4233、E09、RB 6145、烟酰胺、5-溴脱氧尿苷(BUdR)、5-碘脱氧尿苷(1UdR)、溴脱氧胞苷、氟脱氧尿苷(FudR)、羟基脲、顺铂及治疗上有效的类似物及其衍生物。

[1343] 癌症的光动力治疗(PDT)采用可见光作为增敏剂的放射激活剂。光动力放射增敏剂的实例包括但不限于下述实例:血卟啉衍生物、光卟啉(Photofrin)、苯并卟啉衍生物、初卟啉锡、褐 伯拜-a(pheoborbide-a)、菌叶绿素-a、萘酞菁、酞菁、酞菁锌和它们的治疗有效的类似物及衍生物。

[1344] 放射增敏剂可以与治疗有效量的一种或多种其它化合物一起施用,这些化合物包括但不限于:促进放射增敏剂纳入到靶细胞内的化合物;控制治疗剂、营养物质与/或氧向靶细胞的流动的化合物;在施加或不施加其它放射时作用于肿瘤的化疗剂;或其它治疗癌症或其它疾病的治疗有效化合物。

[1345] 化疗增敏剂可以与治疗有效量的一种或多种其它化合物一起施用,这些化合物包括但不限于:促进化疗增敏剂纳入到靶细胞内的化合物;控制治疗剂、营养物质与/或氧向靶细胞的流动的化合物;作用于肿瘤的化疗剂或其它治疗癌症或其它疾病的治疗有效化合物。人们发现,钙拮抗剂,例如,维拉帕米可与抗肿瘤试剂一起使用,在对接受的化疗剂具有抗性的肿瘤细胞中建立化疗敏感性,以及加强这些化合物在药物敏感恶性肿瘤中的效力。

[1346] 为了与另一化疗剂在组合治疗中一起使用,可以将式(0)、(1)及其子式的化合物及一种、二种、三种、四种或更多种其它治疗剂例如一起配制到一剂型中,使该剂型包含两种、三种、四种或更多种治疗剂,即配制为包含所有成分的单元药物组合物。或者,各治疗剂可以分开配制,并以试剂盒的形式放在一起,任选包括其使用说明书。

[1347] 从前文所述应该理解的是,在其它实施例(实施例6.1)中,本发明提供实施例0.1至1.179 中任一实施例定义的化合物和另一治疗剂例如上文定义的另一治疗剂的组合。

[1348] 在另一个实施例(实施例6.2)中,本发明提供一种包含实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物、药学上可接受的载体和上文定义的一种或多种治疗剂的药物组合物。

[1349] 在其它实施例(实施例6.3至6.8)中,本发明提供:

[1350] 6.3实施例6.1定义的组合或实施例6.2定义的药物组合物,用于治疗此处所描述的疾病或状况,特别是癌症(或用于减少或降低所述疾病或状况特别是癌症的发生率)。

[1351] 6.4实施例6.1定义的组合用于制备治疗此处所描述疾病或状况特别是癌症的药物的用途(用于制备减少或降低此处所描述疾病或状况特别是癌症的发生率的药物的用途)。

[1352] 6.5一种预防或治疗主体(例如,有需要的哺乳动物主体,如人类)此处所描述疾病或状况特别是癌症(减少或降低此处所描述疾病或状况特别是癌症的发生率)的方法,所述方法包括向主体施用治疗有效量的实施例6.1定义的组合或实施例6.2定义的药物组合物。

[1353] 6.6实施例6.1定义的组合或实施例6.2定义的药物组合物,用于抑制(例如,主体)肿瘤细胞生长的用途。

[1354] 6.7实施例6.1定义的组合用于制备抑制患者肿瘤细胞生长的药物的用途。

[1355] 6.8一种抑制(例如,患者)肿瘤细胞生长的方法,所述方法包括采用实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物或实施例6.1定义的组合或实施例6.2定义的药物组合物接触肿瘤细胞。

[1356] 在实施例6.3至6.8的每个实施例中,在治疗癌症患者时,实施例0.1至1.179的化合物及一种或多种其它治疗剂(其中至少一种是抗癌剂),可以同时、分开或按顺序施用。

[1357] 在另一个实施例中(实施例6.9),本发明提供一种预防或治疗癌症(或减少或降低癌症发生率)的方法,所述方法包括向患者施用放射治疗或化疗及实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物。

[1358] 在另一个实施例(实施例6.10)中,本发明提供实施例0.1至1.179中任一实施例定义的化合物,与放射治疗或化疗联合使用用于预防或治疗癌症(或减少或降低癌症发生率)。

[1359] 实例

[1360] 现在,将对本发明进行说明,但是,本发明并不限于下述实例中描述的具体实施例。化合物采用自动命名包如AutoNom(MDL)或ChemAxon Structure to Name命名,或按照化学供应商提供的名称命名。在这些实例中,采用下述缩略语。

[1361] 按照与下面一般方法类似与/或相似的方法,制备下述化合物。

[1362] 下述合成方法仅提供用于阐明这些方法;对于给定制备或步骤来说,采用的前体不必来源于按照所述步骤合成的单批次产品。

[1363] 当化合物被描述为两种非对映异构体/差向异构体的混合物时,立体中心的构象不进行规定,并且以直线表示。

[1364] 正如本领域技术人员所了解的那样,采用所示方案合成的化合物可能以溶剂化物如水合物的形式存在,与/或包含残余溶剂或少量杂质。以盐形式分离的化合物,可能是整数化学计量的,即单盐或二盐,或是中间化学计量的。

[1365] 下面的一些化合物以盐的形式分离,例如,取决于提纯方法中使用的酸。一些化合物以游离碱的形式分离。

[1366] 缩略语

[1367] BINAP:2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘;CDI:1,1'-羰基二咪唑;DCE:1,2-二氯乙

烷;DCM:二氯甲烷;DIPEA:二异丙基乙胺;DMSO:二甲亚砜;DMF:N,N-二甲基甲酰胺;DMAP:(二甲氨基)吡啶;EtOAc:乙酸乙酯;h:小时;HATU:N,N,N',N'-四甲基-0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯;HBTU:3-[双(二甲氨基)甲基脲]-3H-苯并三唑-1-氧化六氟磷酸酯(3-[bis(dimethylamino)methylumyl]-3H-benzotriazol-1-oxide hexafluorophosphate);HCl:盐酸;HPLC:高压液相色谱;LC-MS:液相色谱-质谱;LiHMDS:双(三甲基硅基)氨基锂;mins.:分钟;MeCN:乙腈;MS:质谱;NBS:N-溴代琥珀酰亚胺;NMR:核磁共振谱;PdCl₂(dppf)₂:(1,1'-双(二苯基膦)-二茂铁)二氯化钯(II);Pd₂(dba)₃:三(二亚苄基丙酮)钯(0);Petrol:沸点40-60℃的石油醚馏分;PyBOP:六氟磷酸(苯并三唑-1-基-氧)三(二甲氨基)磷;RT:室温;Sat.:饱和;SCX:固相阳离子交换树脂;SPhos:2-二环己基磷-2',6'-二甲氧基联苯;S-Phos Pd G3:(2-二环己基磷-2',6'-二甲氧基联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II);TBDMSCl:叔丁基二甲基硅烷基氯;TBTU:0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯;TFA:三氟乙酸;THF:四氢呋喃;XPhos:2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯;XantPhos:4,5-双(联苯磷)-9,9-二甲基氧杂蒽。

[1368] 合成方法

[1369] 所有起始材料和溶剂均为商业购买或按照文献制备。除非特别声明,所有反应都搅拌。有机溶液例行采用无水硫酸镁干燥。加氢在帕而氢化器上进行,该氢化器是一种Thales H-cube流动反应器,在声明的条件下或氢气球条件下进行加氢。微波反应在CEM Discover和 Smithcreator微波反应器中进行,采用可变功率微波照射加热到恒定温度。采用自动快速色谱系统,如CombiFlash Companion或CombiFlash RF系统,并采用预填充硅胶(230400目,40-63 μm)滤芯常规开展正相柱色谱分析。SCX从Supelco公司购买,并在使用前用1M盐酸处理。除非特别声明,需提纯的反应混合物首先用MeOH稀释,并加几滴AcOH使其呈酸性。将此溶液直接加载到SCX上,并用MeOH洗涤。然后,采用MeOH中的1%NH₃冲洗,洗脱所需材料。

[1370] 当化合物被描述为两种非对映异构体/差向异构体的混合物时,并不对立体中心的构象进行规定,并且以直线表示。

[1371] NMR数据

[1372] 采用Bruker Avarnce III波谱仪在400MHz处获得¹H NMR谱图。采用氯仿-d₃、二甲基亚砜-d₆或四甲基硅烷内标的中心峰作为参考。对于NMR数据,当分配的质子数小于分子的理论质子数时,则假设明显丢失的信号被溶剂峰与/或水峰遮盖。此外,若采用质子NMR溶剂来获得图谱,会发生NH与/或OH质子与溶剂的交换,因此,这些信号通常无法观察到。

[1373] 分析和制备LC-MS系统

[1374] 分析LC-MS系统和方法说明

[1375] 在下述实例中,化合物采用下述系统和操作条件,通过质谱进行表征。若存在具有不同同位素的原子,并且引用单一质量,则化合物的引用质量是单一同位素质量(即³⁵Cl;⁷⁹Br等)。

[1376] Waters Platform LC-MS系统:

[1377] HPLC系统: Waters 2795

[1378] 质谱检测器: Micromass Platform LC

[1379] PDA检测器: Waters 2996 PDA

- [1380] • Platform MS条件:
毛细管电压: 3.6 kV (ES 负离子 3.40 kV)
锥孔电压: 30 V
源温: 120 °C
- [1381] 扫描范围: 125-800 amu
离子化模式: 电喷雾正离子或
电喷雾负离子或
电喷雾正离子&负离子
- [1382] Waters Fractionlynx LC-MS系统:
- [1383] HPLC系统: 2767自动进样器-2525二元梯度泵
- [1384] 质谱检测器: Waters ZQ
- [1385] PDA检测器: Waters 2996 PDA
- [1386] • Fractionlynx MS条件:
毛细管电压: 3.5 kV (ES 负离子 3.25 kV)
锥孔电压: 40 V (ES 负离子 25 V)
源温: 120 °C
- [1387] 扫描范围: 125-800 amu
离子化模式: 电喷雾正离子或
电喷雾负离子或
电喷雾正离子&负离子
- [1388] 安捷伦1200SL-6140 LC-MS系统-RAPID:
- [1389] HPLC系统: 安捷伦1200系列SL
- [1390] 质谱检测器: 安捷伦6120或6140单四级杆
- [1391] 第二检测器: 安捷伦1200 MWD SL
- [1392] • 安捷伦MS条件:
毛细管电压: 4000V, ES 正离子(3500V, ES 负离子)
碎裂器/增益: 100
增益: 1
干燥气流速: 7.0 L/min
- [1393] 气体温度: 345 °C
雾化器压力: 35 psig
扫描范围: 125-800 amu
离子化模式: 电喷雾正离子-负离子切换

[1394] • 柱子:

[1395] 可以使用一系列可商购的非手性和手性柱子,从而,结合更改移动相、有机改性剂和pH,可以在广泛的选择性方面有最大的覆盖。所有柱子都按照生产商的推荐操作条件使用。例如, Waters的柱子(包括但不限于Xselect CSH C18, 2.5 μ m, 4.6x30mm; Xbridge BEH C18, 2.5 μ m, 4.6x30)。

[1396] 制备LC-MS系统和方法说明

[1397] 制备LC-MS(preparative LC-MS)是一种提纯有机小分子如此处所描述化合物的标准有效方法。可以改变液相色谱(LC)和质谱(MS)方法,更好地分离粗材料,改善质谱对样品的检测。制备梯度LC方法的优化将涉及改变柱子、挥发性洗脱剂和改性剂及梯度。优化制备LC-MS方法的方法是本领域技术人员熟悉的,可以采用这些方法来提纯化合物。这些方法在 Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC-MS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159-64 和 Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C, Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322-9 中进行了描述。

[1398] 下文描述了几种采用制备LC-MS提纯化合物的系统,但是,本领域的技术人员将认识到可以使用所描述系统的替代系统和方法。根据这里提供的信息,或采用替代的色谱系统,本领域的技术人员可以采用制备LC-MS提纯此处所描述的化合物。

[1399] Waters Fractionlynx系统:

[1400] • 硬件:

[1401] 2767双环路自动进样器/馏分收集器

[1402] 2525制备泵

[1403] 用于柱选择的CF0(柱流体组织器)

[1404] 作为补充泵的RMA(Waters试剂管理器)

[1405] Waters ZQ质谱仪

[1406] Waters 2996光电二极管阵列检测器

[1407] Waters ZQ质谱仪

[1408] • Waters MS运行条件:

毛细管电压: 3.5 kV (ES 负离子 3.2 kV)

锥孔电压: 25 V

源温: 120°C

[1409] 扫描范围: 125-800 amu

离子化模式: 电喷雾正离子或
电喷雾负离子

[1410] 安捷伦1100 LC-MS制备系统:

[1411] • 硬件:

[1412] 自动进样器: 1100系列“prepALS”

[1413] 泵:制备流动梯度用1100系列“PrepPump”和制备流中泵送改性剂用1100系列“QuatPump”

[1414] 紫外检测器:1100系列“MWD”多波长检测器

[1415] MS检测器:1100系列“LC-MSD VL”

[1416] 馏分收集器:2x“Prep-FC”

[1417] 补充泵:“Waters RMA”

[1418] 安捷伦主动分流器

[1419] • 安捷伦MS运行条件:

毛细管电压: 4000 V (ES 负离子 3500 V)

碎裂器/增益: 150/1

干燥气流速: 12.0 L/min

气体温度: 350 °C

[1420]

雾化器压力: 50 psig

扫描范围: 125-800 amu

离子化模式: 电喷雾正离子或

电喷雾负离子

[1421] • 柱子:

[1422] 可以使用一系列可商购的非手性和手性柱子,从而,通过更改移动相、有机改性剂和pH,可以在广泛的选择性方面有最大的覆盖。所有柱子都按照生产商的推荐操作条件使用。若可以提供的話,采用典型5微米粒径柱子。例如,可选择Waters的柱子(包括但不限于XBridge™ Prep OBD™ C18和Phenyl;Xselect CSH C18,5μm,19x50mm;Xbridge BEH C18,5 μm, 19x50mm; Atlantis®Prep T3 OBD™和Sunfire™ Prep OBD C18 5μm 19x 100mm)、Phenomenex的柱子(包括但不限于Synergy MAX-RP和LUX™ Cellulose-2)、Astec的柱子(Chirobiotic™柱,包括但不限于V、V2和T2)和Diacel®的柱子(包括但不限于Chiralpak®AD-H)。

[1423] • 洗脱剂:

[1424] 为了优化色谱柱的分离性能,移动相洗脱剂根据色谱柱生产商推荐的固定相限制一起进行选择。典型的洗脱剂包括但不限于0.1%甲酸MeCN溶液-0.1%甲酸水溶液梯度或MeCN-10mM碳酸氢铵水溶液梯度。

[1425] • 方法:

[1426] 非手性制备色谱

[1427] 在指出的地方,按照Snyder L.R.,Dolan J.W.,High-Performance Gradient Elution The Practical Application of the Linear-Solvent-Strength Model,Wiley, Hoboken,2007描述的建议建立的方法,已采用HPLC提纯所描述的化合物实例。

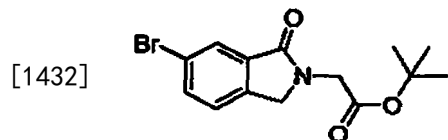
[1428] 手性制备色谱

[1429] 采用手性固定相(CSP)的制备分离是拆分对映异构体混合物的自然方法。同样,它可以应用于分离非对映异构体和非手性分子。优化CSP上制备手性分离的方法是本领域技

术人员熟悉的,可以采用这些方法来提纯化合物。这些方法在Beesley T.E., Scott R.P.W.; Chiral Chromatography; Wiley, Chichester, 1998中进行了描述。

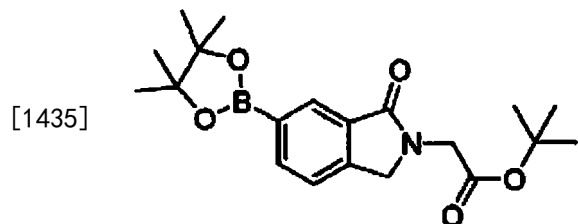
[1430] 中间体的合成

[1431] 制备1 (preparation 1): 2-(6-溴-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸叔丁酯



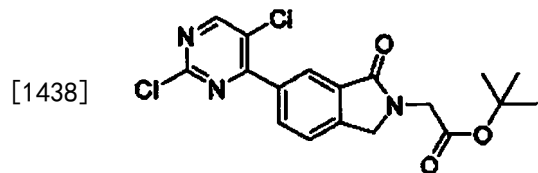
[1433] 将6-溴-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(20g, 94mmol)和2-溴乙酸叔丁酯(16.94ml, 113mmol)的DMF(320ml)悬浮液在冰浴中冷却。分批小心加入氢化钠(4.53g, 113mmol), 让反应缓慢升到室温3小时。加入饱和NH₄Cl溶液(650ml)使反应淬灭, 粗产品采用DCM(2x650mL)萃取。将汇合的有机萃取物用水(4x650mL)和盐水(2x650mL)洗涤。将混合物通过相分离柱, 将有机相真空浓缩, 得到呈深橙色半固体状的粗产品(40.1g)。将30g粗产品用色谱(SiO₂, 2x220 g柱, 0-50% EtOAc异己烷溶液)提纯, 得到呈黄色固体状的标题化合物(19.5g, 77%)。LC-MS: [M-tBu+H]⁺=270/272。

[1434] 制备2: 2-[1-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]乙酸叔丁酯



[1436] 将与二氯甲烷络合的PdCl₂(dppf)(1.459g, 1.751mmol)加入到2-(6-溴-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸叔丁酯(19.23g, 58.4mmol)、双(频哪醇合)二硼(17.79g, 70.0mmol)和乙酸钾(11.57g, 117mmol)的1,4-二恶烷(200mL)脱气溶液(鼓氮气通过溶液)中。将该混合物再用氮气脱气10分钟, 然后, 在氮气下加热到90℃过夜。将反应冷却到室温, 并使其在EtOAc(600mL)和水(600mL)之间分配。水层用EtOAc(600mL)萃取, 汇合的有机萃取物用盐水(1L)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤, 并真空浓缩, 得到粗产品(27.3g), 用异己烷磨碎该粗产品。将得到的沉淀过滤, 并干燥, 得到呈棕色固体状的标题化合物(17.1g, 75%)。LC-MS: [M-tBu+H]⁺=318。

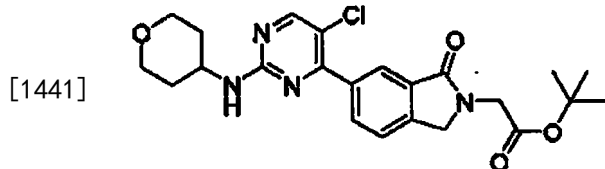
[1437] 制备3: 2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]乙酸叔丁酯



[1439] 将2-[1-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]乙酸叔丁酯(17.1g, 44.0mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(7.4mL, 66.2mmol)和碳酸钾(12.28g, 88mmol)的1,4-二恶烷:水(160mL, 3:1)溶液中的混合物采用氮气鼓泡脱气5分

钟。加入四(三苯基膦) 钯(0) (2.57g, 2.199mmol), 并用氮气继续脱气10分钟。然后, 将反应在氮气条件下加热到 90℃过夜。将反应冷却到室温, 用水稀释(500mL), 粗产品用EtOAc (3x500mL) 萃取。将汇 合的有机萃取物用盐水(1L) 洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤, 并真空浓缩, 得到粗产品, 粗产品 用色谱(SiO₂, 2x220g柱, 0-100%EtOAc的异己烷溶液) 提纯, 得到呈黄色固体状的标题化 合物(12.04g, 62%)。LC-MS: [M-tBu+H]⁺=338。

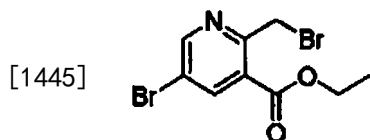
[1440] 制备4:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基) 乙酸叔丁酯



[1442] 将氧杂环己-4-胺(5mL, 48.3mmol) 加入到2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]乙酸叔丁酯(12g, 27.1mmol) 和DIPEA(11.95mL, 67.7mmol) 的1,4-二恶烷溶液(100mL) 混合物中。然后, 反应在70℃加热72小时。将反应冷却到室温, 并加入水(450mL)。采用EtOAc(2x450mL) 萃取粗产品, 汇合的有机萃取物用盐水(600mL) 洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤并真空浓缩, 得到粗产品(15.6g)。用色谱(SiO₂, 220g柱, 0-100%EtOAc的异己烷溶液) 提纯, 得到呈无色固体状的未反应起始材料(1.8g, 16%) 和呈无色固体状的标题化合物(8.86g, 70.6%)。LC-MS: [M-tBu+H]⁺=403。

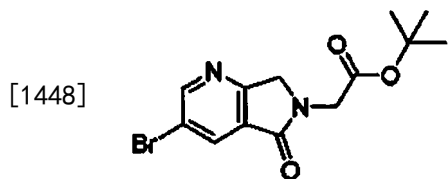
[1443] 按照上述相同的程序回收起始材料, 另外还可得到标题化合物(1.52g, 76%)。LC-MS: [M+H]⁺=459。

[1444] 制备5:5-溴-2-(溴甲基)吡啶-3-羧酸乙酯



[1446] 将5-溴-2-甲基吡啶-3-羧酸乙酯(5.0g, 20.48mmol) 和NBS(5.1g, 28.7mmol) 的四氯化碳(50mL, 518mmol) 溶液混合物加热到100℃(外部温度)。加入过氧化苯甲酰(0.143g, 0.443 mmol), 并将混合物在90℃加热7小时。将该混合物冷却到室温, 并搅拌过夜。让反应混合物在DCM(100mL) 和水(100mL) 之间分配。将不同的层进行分离, 有机萃取物用水(2x50mL) 和盐水(2x50mL) 洗涤, 然后, 通过相分离柱过滤。然后, 在减压条件下浓缩有机组分, 得到呈黄色油状的粗产品(6.7g), 将该粗产品干-加载到硅胶上。粗产品用色谱(SiO₂, 0-100%(10%EtOAc-异己烷溶液)-异己烷溶液) 提纯, 得到呈浅黄色油状的标题化合物(3.8g, 50%)。LC-MS: [M+H]⁺=322/324/326

[1447] 制备6:2-{3-溴-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基}乙酸叔丁酯

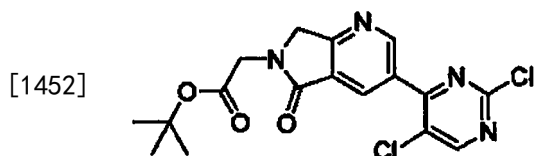


[1449] 将2-氨基乙酸叔丁酯盐酸盐(2.578g, 15.38mmol) 加入到5-溴-2-(溴甲基)吡啶-3-羧酸乙酯(3.8g, 10.24mmol) 和DIPEA(5.4mL, 30.9mmol) 的乙腈(60.0mL, 1149mmol) 溶液

中,并将 所得溶液加热到75℃过夜。总共16.5h小时后,将反应混合物冷却到室温,并在减压条件下浓缩。残余物在EtOAc (100mL)和NH₄Cl饱和溶液(50mL)之间分配。将各层进行分离,有机部分用NH₄Cl(50mL)、水(50mL)和盐水(2x50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,减压条件下浓缩,得到呈橙色固体状的粗产品(3.4g)。将固体干-加载到硅胶上,产品用色谱(SiO₂, 40g 柱, 0-100% EtOAc-异己烷溶液)提纯,得到呈无色固体状的标题化合物(1.28g, 37.8%)。LC-MS: [M+H]⁺=327/329。

[1450] 注:THF也可作为反应溶剂。

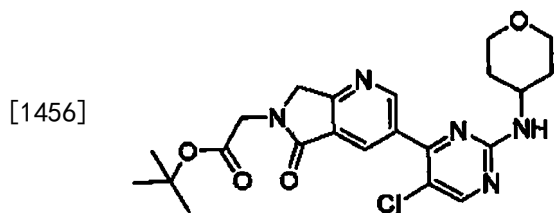
[1451] 制备7:2-[3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]乙酸叔丁酯



[1453] 将乙酸钾(0.764g, 7.78mmol)和双(频哪醇合)二硼(1.48g, 5.83mmol)加入到2-{3-溴-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基}乙酸叔丁酯(1.28g, 3.87mmol)的1,4-二恶烷(40.0mL, 468mmol)搅拌溶液中。将该混合物加热到40℃,并用氮气脱气10分钟。加入PdCl₂(dppf)₂(0.114g, 0.156mmol),将混合物再脱气10分钟,然后加热到90℃。3.5小时后,将混合物冷却到室温,并让其在DCM(70mL)和水(70mL)之间分配。将不同的层进行分离,有机部分用水(50mL)和盐水(3x50mL)洗涤,然后,通过相分离柱过滤。将有机滤液在减压条件下浓缩,得到呈黑色固体状的粗产品。这种硼酸酯中间体不进一步提纯在下一步骤中直接使用。

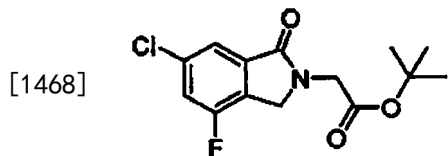
[1454] LC-MS: [M+H]⁺=293(注:未观察到硼酸酯的质量-可能是产品在LC-MS条件下水解为硼酸)。将粗2-[5-氧代-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]乙酸叔丁酯(1.448g, 3.87mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(0.670mL, 5.84mmol)和碳酸钾(1.07g, 7.74mmol)的1,4-二恶烷(30.0mL, 351mmol)和水(10.0mL, 555mmol)溶液的混合物在40℃用氮气脱气。10分钟后,加入Pd(Ph₃P)₄(0.150g, 0.130mmol)。将该混合物再脱气10分钟,然后加热到90℃。2小时后,将反应混合物冷却到室温,然后让其在EtOAc(75mL)和水(75mL)之间分配。将各层分离,并用EtOAc(75mL)萃取粗产品。将汇合的有机萃取物用盐水(3x50mL)洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤,并在减压条件下浓缩,得到呈黑色油状的粗产品(3.17g)。将粗产品干-加载到硅胶上,用色谱(SiO₂, 40g 柱, 0-100% (1% MeOH的DCM溶液) DCM溶液)提纯。产品进一步用用色谱(SiO₂, 24g 柱, 0-100% EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到呈橙色胶状的标题化合物(0.729g, 44%)。LC-MS: [M+H]⁺=395。

[1455] 制备8:2-(3-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)乙酸叔丁酯



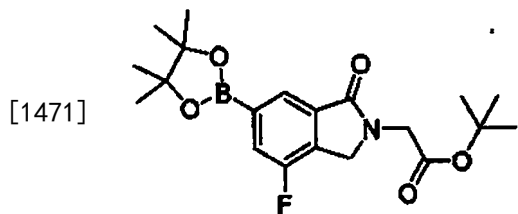
加入到5-氯-3-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(2.18g, 10.8mmol)的氯仿(100mL)溶液中。将混合物加热到60℃, 并搅拌18小时。将反应冷却到室温, 加入己烷(100mL)。过滤脱除得到的沉淀, 将滤液真空浓缩。采用色谱(SiO_2 , 0-30%DCM的异己烷溶液)提纯, 得到呈无色油状的标题化合物(2.34g, 70%收率, 90%纯度)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) 7.80 (1H, t), 7.31 (1H, dd), 4.97 (2H, d), 3.99 (3H, s)。

[1467] 制备12:2-(6-氯-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸叔丁酯



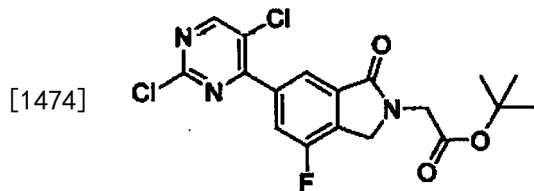
[1469] 将二异丙基乙胺(1.86mL, 10.7mmol)和2-(溴甲基)-5-氯-3-氟苯甲酸甲酯(1g, 3.55mmol)加入到甘氨酸叔丁酯盐酸盐(0.893g, 5.33mmol)的乙腈(20mL)悬浮液中。将所得溶液加热到75℃, 并搅拌18小时。将反应混合物真空浓缩, 残余物用乙酸乙酯(15mL)和1M盐酸(25mL)溶解。开展相分离, 水相用乙酸乙酯(2x20mL)萃取。将汇合的有机相用盐水(50mL)洗涤, 干燥(MgSO_4), 并浓缩。采用色谱(SiO_2 , 0-40%乙酸乙酯的异己烷溶液)提纯, 得到呈无色固体状的标题化合物(823mg, 77%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+=322$ 。

[1470] 制备13:2-[4-氟-1-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]乙酸叔丁酯



[1472] 向反应管中加入2-(6-氯-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸叔丁酯(335mg, 1.12 mmol)、双(频哪醇合)二硼(341mg, 1.34mmol)、乙酸钾(329mg, 3.35mmol)和XPhos G3(19mg, 0.02mmol)。将反应管抽真空, 并回充氮气(3x)。加入1,4-二恶烷(2.2mL), 将混合物加热到110℃ 1h。反应用乙酸乙酯(10mL)稀释, 并通过硅藻土垫, 用乙酸乙酯(50mL)洗脱, 将滤液真空浓缩。采用色谱(SiO_2 , 0-50%乙酸乙酯的异己烷溶液)提纯, 得到呈无色固体状的标题化合物(467mg, 定量收率, 95%纯度)。LC-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+=414$ 。

[1473] 制备14:2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]乙酸叔丁酯

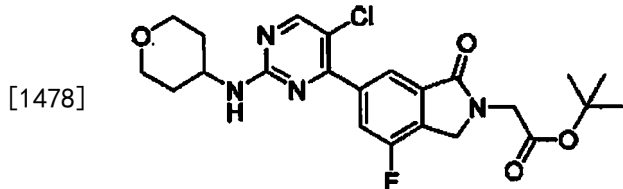


[1475] 将溶于1,4-二恶烷(1.2mL)和2M碳酸钾水溶液(0.51mL, 1.0mmol)混合物中的2-[4-氟-1-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]乙酸叔丁酯(200 mg, 0.51mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(0.086mL, 0.77mmol)混合物采用氮气脱气5分钟。

[1476] 加入四(三苯基膦)钯(0)(30mg, 0.03mmol), 并用氮气持续脱气10分钟。将混合物

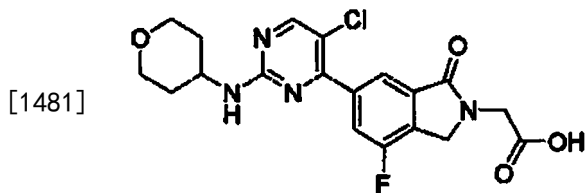
加热到 90℃,保持2.5h。混合物用水(20mL)稀释,并用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将汇合的有机相用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并真空浓缩。采用色谱(SiO₂,0-40%乙酸乙酯的异己烷溶液)提纯,得到呈无色固体状的标题化合物(139mg,61%收率,93%纯度)。LC-MS: [M+Na]⁺=434。

[1477] 制备15:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸叔丁酯



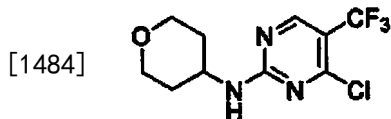
[1479] 将2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]乙酸叔丁酯(139mg,0.34mmol)、氧杂环己-4-胺(0.070mL,0.67mmol)和二异丙基乙胺(0.15mL,0.85mmol)的1,4-二恶烷(2mL)溶液加热到85℃,并搅拌18小时。反应用乙酸乙酯(10mL)和水(10mL)稀释。开展相分离,水相用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。将汇合的有机相用1M盐酸(30mL)、盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并真空浓缩。采用色谱(SiO₂,0-70%乙酸乙酯的异己烷溶液)提纯,得到呈无色固体状的标题化合物(102mg,62%)。LC-MS: [M+H]⁺=477。

[1480] 制备16:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸



[1482] 将三氟乙酸(0.8mL,10.4mmol)加入到2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸叔丁酯(102mg,0.21mmol)的DCM(2mL)溶液中。在室温搅拌反应混合物2.5小时。将反应混合物真空浓缩,并与甲苯(3x5mL)和乙腈(10mL)共沸,得到呈无色固体状的标题化合物(93mg,定量收率)。LC-MS: [M+H]⁺=421。

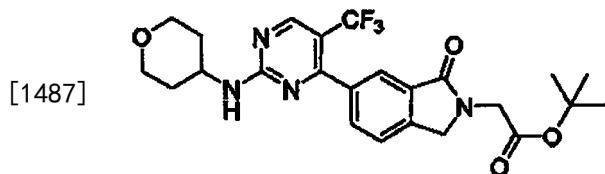
[1483] 制备17:4-氯-N-(氧杂环己-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺



[1485] 将氧杂环己-4-胺(2.1mL,20.3mmol)和二异丙基乙胺(4.25mL,23.9mmol)的THF(130mL)溶液加入到0℃的2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶(2.7mL,19.7mmol)的THF(130mL)搅拌溶液中。将反应混合物升温到室温,并搅拌18小时。将反应混合物真空浓缩。采用色谱(SiO₂,0-50%乙酸乙酯的异己烷溶液)提纯,得到标题化合物(1.66g,29%)及其呈无色固体状的位置异构体2-氯-N-(氧杂环己-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺(1.23g,22%)。1H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 8.63-8.53(2H,m),4.05-3.90(1H,m),3.90-3.82(2H,m),3.43-3.33(2H,m),1.84-1.74(2H,m),1.59-1.45(2H,m)。LC-MS: [M+H]⁺=284。

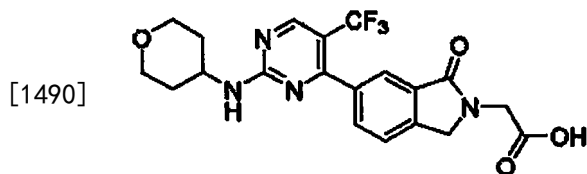
[1486] 制备18:2-(6-{2-[(氧杂环己-4-基)氨基]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基}-1-氧代-2,

3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸叔丁酯



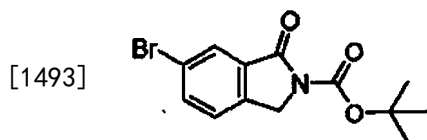
[1488] 将溶于1,4-二恶烷(1.5mL)和水(0.5mL)混合物中的2-[1-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]乙酸叔丁酯(202mg, 0.53mmol)、4-氯-N-(氧杂环己-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(224mg, 0.80mmol)和碳酸钾(147mg, 1.06mmol)的混合物采用氮气脱气5分钟。加入XPhos Pd G3(14mg, 0.016mmol), 持续脱气10分钟。然后将反应加热到90℃, 保持2小时。将反应冷却到室温, 并用水(20mL)稀释。用乙酸乙酯(3x20 mL)萃取混合物。将汇合的有机相用盐水(50mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 并真空浓缩。采用色谱(SiO₂, 0-100%乙酸乙酯的异己烷溶液)提纯, 得到呈无色油状的标题化合物(142mg, 35%)。LC-MS: [M+H]⁺=493。

[1489] 制备19:2-(6-{2-[(氧杂环己-4-基)氨基]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸



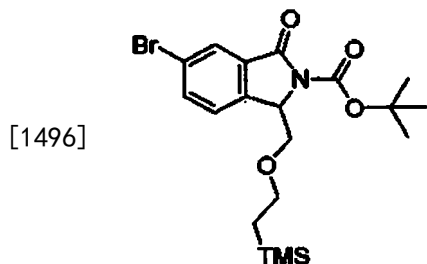
[1491] 将三氟乙酸(1mL, 13.0mmol)加入到2-(6-{2-[(氧杂环己-4-基)氨基]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸叔丁酯(135mg, 0.26mmol)的DCM(4mL)溶液中。在室温搅拌反应混合物18小时。将反应混合物真空浓缩, 用甲苯(3x10mL)共沸, 用二乙醚研磨, 过滤并干燥, 得到呈无色固体状的标题化合物(76mg, 53%)。LC-MS: [M+H]⁺=437。

[1492] 制备20:6-溴-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-羧酸叔丁酯



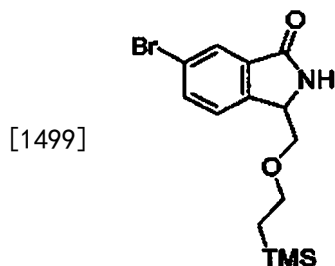
[1494] 将二碳酸二叔丁酯(2.47g, 11.3mmol)加入到6-溴-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(2.00g, 9.43 mmol)、DMAP(0.058g, 0.47mmol)和三乙胺(1.58mL, 11.3mmol)的DCM(50mL)悬浮液中, 并在室温搅拌该混合物18小时。将所得溶液用水(50mL)稀释。开展相分离, 水相用DCM(2x50 mL)萃取。将汇合的有机相用盐水(100mL)洗涤, 并干燥(MgSO₄)和吸附到硅胶上。采用色谱(SiO₂, 50-100%乙酸乙酯的异己烷溶液)提纯, 得到呈无色固体状的标题化合物(2.44g, 81%)。LC-MS: [M+Na]⁺=334。

[1495] 制备21:5-溴-3-氧代-1-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-羧酸叔丁酯



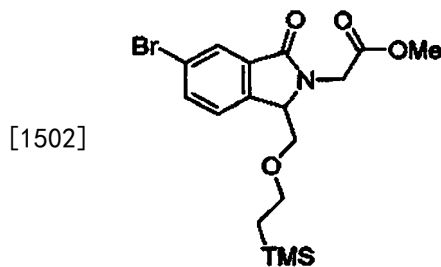
[1497] 将LiHMDS(1M,溶于THF,7.69mL,7.69mmol)加入到-78℃的6-溴-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-羧酸叔丁酯(2.00g,6.41mmol)的THF(50mL)溶液中。将混合物搅拌1小时,然后加热到-50℃,保持10分钟,冷却到-78℃。逐滴加入2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯(2.27 mL,12.8mmol),将混合物加热到0℃,保持2小时。采用饱和氯化铵水溶液(5mL)淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯萃取(3x30mL)。将汇合的有机相用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并真空浓缩。采用色谱(SiO₂,0-15%乙酸乙酯的异己烷溶液)提纯,得到呈黄色油状的标题化合物(950mg,33%)。LC-MS: [M+H]⁺=464。

[1498] 制备22:6-溴-3-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



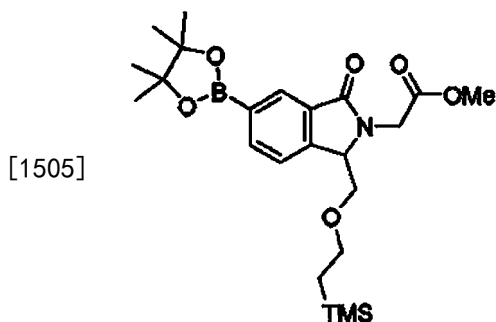
[1500] 将HCl(4M,溶于1,4-二恶烷,8mL,32mmol)溶液逐滴加入到0℃的5-溴-3-氧代-1-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-羧酸叔丁酯(950mg,2.15mmol)中。将溶液在室温搅拌15分钟,然后加入到饱和碳酸氢钠水溶液中(5mL)。用乙酸乙酯(2x15 mL)萃取混合物。将汇合的有机相用饱和盐水(10mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并真空浓缩,得到呈黄色油状的标题化合物(707mg,93%)。LC-MS: [M+H]⁺=342。

[1501] 制备23:2-(5-溴-3-氧代-1-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸甲酯



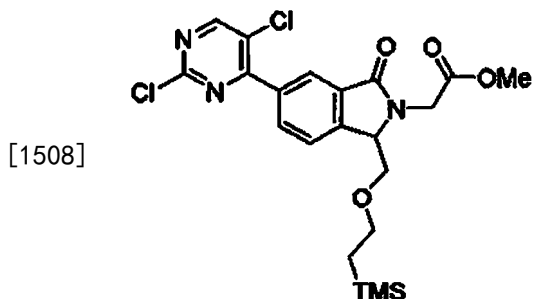
[1503] 将氢化钠(60%矿物油分散体,99mg,2.5mmol)加入到0℃的6-溴-3-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(707mg,2.07mmol)的THF(17mL)溶液中。将混合物搅拌15分钟,然后加入2-溴乙酸甲酯(0.27mL,2.48mmol)。将混合物加热到室温,并搅拌4小时。用饱和氯化铵水溶液(5mL)淬灭反应,并用乙酸乙酯(2x40mL)萃取。将汇合的有机相用盐水(10mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并真空浓缩。采用色谱(SiO₂,0-30%乙酸乙酯的异己烷溶液)提纯,得到呈黄色油状的标题化合物(590mg,69%)。LC-MS: [M+Na]⁺=436。

[1504] 制备24:2-[3-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸甲酯



[1506] 向反应管中加入2-(5-溴-3-氧代-1-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸叔丁酯(600mg,1.45mmol)、双(频哪醇合)二硼(441mg,1.74mmol)、乙酸钾(426mg,4.34mmol)和XPhos G3(25mg,0.029mmol)。将反应管抽真空,并回充氮气(3x)。加入1,4-二恶烷(2.9mL),将混合物加热到90℃,保持1h。将反应冷却到室温,用乙酸乙酯(10mL)稀释,然后通过硅藻土垫,并用乙酸乙酯(30mL)洗脱。滤液浓缩后,采用色谱(SiO_2 ,0-40%乙酸乙酯的异己烷溶液)提纯,得到呈无色油状的标题化合物(635mg,91%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+=484$ 。

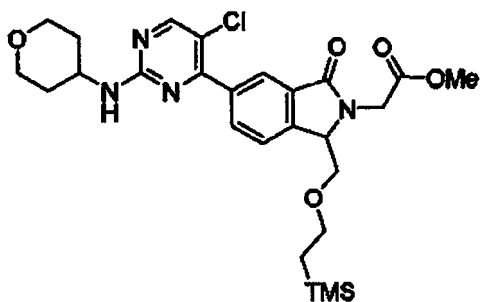
[1507] 制备25:2-[5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-3-氧代-1-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸甲酯



[1509] 将溶于1,4-二恶烷(3.5mL)和2M碳酸钾水溶液(1.39mL,2.77mmol)混合物中的2-[3-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸甲酯(640mg,1.39mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(0.233mL,2.08mmol)的混合物采用氮气脱气5分钟。加入四(三苯基膦)钯(0)(80mg,0.069mmol),并持续脱气10分钟。将混合物加热到90℃,保持2.5h。混合物用水(20mL)稀释,并用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将汇合的有机相用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO_4),并真空浓缩。采用色谱(SiO_2 ,0-40%乙酸乙酯的异己烷溶液)提纯,得到呈黄色油状的标题化合物(370mg,54%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+=504$ 。

[1510] 制备26:2-(5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-3-氧代-1-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸甲酯

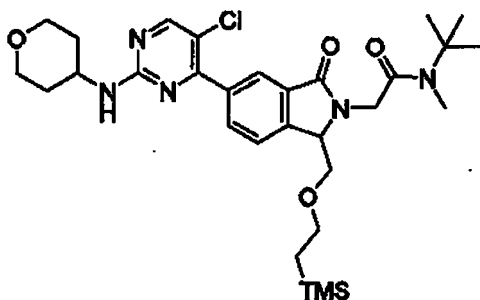
[1511]



[1512] 将2-[5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-3-氧代-1-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]乙酸甲酯(200mg, 0.415mmol)、氧杂环己-4-胺(0.086mL, 0.83mmol)和二异丙基乙胺(0.18mL, 1.04mmol)的1,4-二恶烷(3mL)溶液加热到85℃,并搅拌18小时。将反应用乙酸乙酯(10mL)和水(10mL)稀释。开展相分离,水相用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。将汇合的有机相用1M盐酸(30mL)、盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并真空浓缩。采用色谱(SiO₂, 0-70% 乙酸乙酯的异己烷溶液)提纯,得到呈无色固体状的标题化合物(150mg, 66%)。LC-MS: [M+H]⁺=547。

[1513] 制备27:N-叔丁基-2-(5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-3-氧代-1-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-甲基乙酰胺

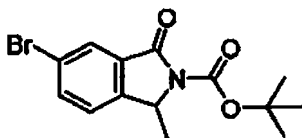
[1514]



[1515] 将氢氧化锂溶液(1M水溶液, 0.091mL, 0.091mmol)加入到2-(5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-3-氧代-1-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸甲酯(50mg, 0.091mmol)的THF(1.4mL)和水(0.4mL)的搅拌溶液中。将所得混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物用乙酸乙酯(10mL)和水(5mL)稀释。开展相分离,水相用1M盐酸酸化到pH~3。得到的无色沉淀通过过滤收集,用水洗涤(5mL),并真空干燥。将残余物悬浮在DCM(1.8mL)和DMF(0.2mL)中。加入HATU(42mg, 0.11mmol)和二异丙基乙胺(0.048mL, 0.27mmol)。将混合物搅拌5分钟,然后加入N-叔丁基-甲胺(0.012mL, 0.10mmol)。将混合物在室温搅拌2小时,然后用乙酸乙酯(10mL)和水(5mL)稀释。开展相分离,水相用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。将汇合的有机相用1M盐酸(50mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)、盐水(3x50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并真空浓缩,得到呈米白色固体状的标题化合物(50mg, 82% 收率, 90% 纯度)。LC-MS: [M+H]⁺=602。

[1516] 制备28:5-溴-1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-羧酸叔丁酯

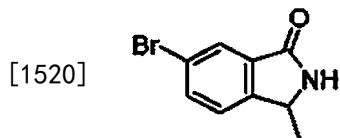
[1517]



[1518] 将LiHMDS(1M, 溶于THF, 3.52mL, 3.52mmol)加入到-78℃的6-溴-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-羧酸叔丁酯(制备20)(1.00g, 3.20mmol)的THF(15mL)溶液中。将混合物

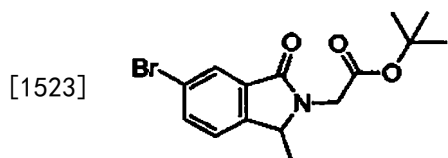
搅拌1 小时,然后加入碘甲烷(0.22mL,3.5mmol)。将该混合物加热到室温,并搅拌45分钟。将饱和氯化铵水溶液(20mL)和乙酸乙酯(20mL)加入到反应混合物中。开展相分离,水相用乙酸乙酯(20mL)萃取。将汇合的有机相用盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO_4),并吸附到硅胶上。采用色谱(SiO_2 ,0-20%乙酸乙酯的异己烷溶液)提纯,得到呈无色固体状的标题化合物(332mg, 31%)。LC-MS: $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+=270$ 。

[1519] 制备29:6-溴-3-甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



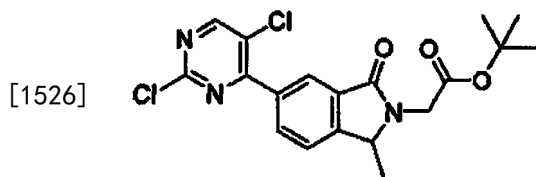
[1521] 将三氟乙酸(0.50mL,6.5mmol)加入到5-溴-1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-羧酸叔丁酯(330mg,0.991mmol)和DCM(5mL)的混合物中,将混合物搅拌1小时。将混合物真空浓缩,并用甲苯(2x5mL)共沸。残余物用乙酸乙酯(10mL)溶解,并加入饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL)。开展相分离,水相用乙酸乙酯(10mL)萃取。将汇合的有机相用盐水(20mL)洗涤,干燥(MgSO_4),并真空浓缩,得到呈无色固体状的标题化合物(174mg,75%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=226$ 。

[1522] 制备30:2-(5-溴-1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸叔丁酯



[1524] 按照制备1的方法,采用6-溴-3-甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(170mg,0.752mmol)和2-溴乙酸叔丁酯(0.13mL,0.90mmol)制备。得到呈无色固体状的标题化合物(218mg,80%)。LC-MS: $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+=284$ 。

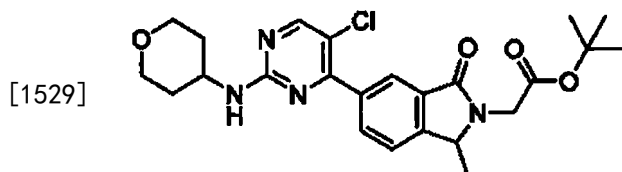
[1525] 制备31:2-[5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]乙酸叔丁酯



[1527] 将2-(5-溴-1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸叔丁酯(215mg,0.632mmol)、乙酸钾(186mg,1.90mmol)在1,4-二恶烷(4mL)中的混合物用氮气脱气10分钟,然后加入双(频哪醇合)二硼(193mg,0.758mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (23mg,0.032mmol)。将反应在氮气下加热到100℃,保持4小时。反应应用乙酸乙酯(20mL)和水(20mL)稀释。开展相分离,水相用乙酸乙酯(2x20mL)萃取。将汇合的有机相用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO_4),并浓缩。残余物用1,4-二恶烷(1mL)溶解,并加入到2,4,5-三氯嘧啶(85mg,0.47mmol)和碳酸钾(86mg,0.62mmol)在1,4-二恶烷(3mL)和水(1mL)混合物的脱气混合物中。加入四(三苯基膦)钯(0)(18mg,0.016 mmol),将混合物在氮气下加热到100℃,保持18小时。将该混合物冷却到室温,并用乙酸乙酯(20mL)和水(20mL)稀释。开展相分离,水相用乙酸乙酯(2x20mL)萃取。将汇合的有机相用盐水(25mL)洗涤,干燥(MgSO_4),并吸附到硅胶上。采用色

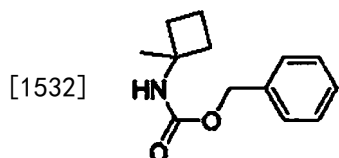
谱(SiO_2 , 0-40%乙酸乙酯的异己烷溶液)提纯,得到呈无色固体状的标题化合物(34mg, 26%)。LC-MS: $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+=352$ 。

[1528] 制备32: 2-(5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸叔丁酯



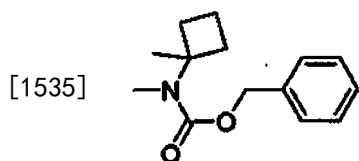
[1530] 将2-[5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]乙酸叔丁酯(32mg, 0.078mmol)、氧杂环己-4-胺(0.012mL, 0.12mmol)和二异丙基乙胺(0.041mL, 0.24mmol)在乙醇(0.75mL)中的混合物加热到80℃,保持3天。将反应用乙酸乙酯(10mL)和水(10mL)稀释。开展相分离,水相用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。将汇合的有机相干燥(MgSO_4),并吸附到硅胶上。采用色谱(SiO_2 , 0-3%甲醇的DCM溶液)提纯,得到呈无色固体状的标题化合物(22mg, 50%收率, 85%纯度)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=473$ 。

[1531] 制备33: (1-甲基环丁基)氨基甲酸苄酯



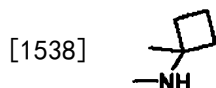
[1533] 将DIPEA(474 μl , 2.71mmol)加入到0℃的1-甲基环丁胺盐酸盐(150mg, 1.233mmol)的THF(20mL)溶液中,将混合物在0℃搅拌10分钟。逐滴加入氯甲酸苄基酯(194 μl , 1.357mmol),将反应混合物加热到室温,并搅拌2小时。将反应混合物真空浓缩,残余物用EtOAc(50mL)稀释,并相继用1M HCl(50mL)、饱和 NaHCO_3 水溶液(50mL)、盐水(50mL)洗涤,并通过疏水相分离器干燥。将有机萃取物真空浓缩,得到呈浅黄色油状的(1-甲基环丁基)氨基甲酸苄酯(288mg, 72% (68%纯度))。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) 7.47-7.30(m, 5H), 5.07(s, 2H), 4.88(br. s, 1H), 2.34-2.30(m, 2H), 2.00-1.93(m, 2H), 1.79-1.76(m, 2H), 1.44(s, 3H); (32%wt氯甲酸苄基酯)。

[1534] 制备34: 甲基(1-甲基环丁基)氨基甲酸苄酯



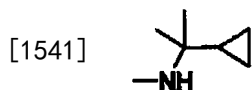
[1536] 将氢化钠(60%, 溶于矿物油, 79mg, 1.97mmol)分批加入到0℃的(1-甲基环丁基)氨基甲酸苄酯(288mg, 1.313mmol)的DMF(2mL)溶液中,并逐滴加入甲基碘(99 μl , 1.576mmol)。将反应混合物在室温搅拌2小时,然后,用EtOAc(5mL)稀释,用水(4x10mL)、盐水(10mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)、过滤并真空浓缩。粗产品采用色谱(SiO_2 , 4g柱, 0-25%乙酸乙酯的异己烷溶液)提纯,得到呈澄清无色油状的甲基(1-甲基环丁基)氨基甲酸苄酯(154mg, 50%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) 7.36-7.30(m, 5H), 5.09(s, 2H), 2.73(s, 3H), 2.25-2.22(m, 2H), 1.93-1.91(m, 2H), 1.67-1.64(m, 2H), 1.34(s, 3H)。

[1537] 制备35: N,1-二甲基-1-环丁胺



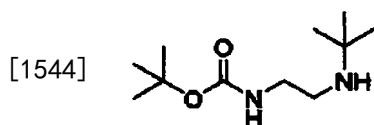
[1539] 将甲基(1-甲基环丁基)氨基甲酸苄酯(154mg, 0.660mmol)的EtOAc (6mL) 溶液在 H-cube (10%Pd-C, 全H₂模式, 室温, 1mL/min) 中加氢1小时。反应混合物不经进一步处理 在下一步骤中使用。

[1540] 制备36: 2-环丙基-N-甲基-2-丙胺



[1542] 按照制备33-35描述的类似/相似方法, 采用2-环丙基-2-丙胺制备。

[1543] 制备37: (2-(叔丁基氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯



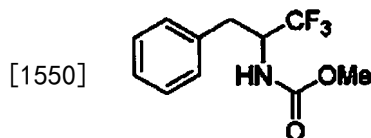
[1545] 将4Å分子筛珠(~2g)的DMF (6mL) 搅拌悬浮液用一水合氢氧化铯(1148mg, 6.84mmol)处理, 并搅拌10分钟。将该悬浮液用叔丁胺(718μl, 6.84mmol)处理, 并搅拌30分钟。加入(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯(1800mg, 8.03mmol), 并将混合物搅拌过夜, 然后过滤。将滤液蒸发, 残余物用乙醚(20mL)溶解, 并相继用盐水(20mL)、水(20mL)洗涤, 然后干燥(Na₂SO₄), 并蒸发, 得到呈浅黄色油状的(2-(叔丁基氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(680mg, 1.572mmol, 23.0%)。LC-MS: [M+H]⁺=217。

[1546] 制备38: N-(2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧)乙基)-2-甲基-2-丙胺



[1548] 将TBDMSCl (577mg, 3.83mmol) 加入到2-(叔丁基氨基)乙醇(305mg, 2.55mmol)和咪唑(521mg, 7.65mmol)的DMF (6mL) 搅拌溶液中, 并将反应混合物在室温搅拌过夜。另外加入一部分咪唑(521mg, 7.65mmol), 然后加入TBDMSCl (577mg, 3.83mmol), 并在室温持续搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc (30mL) 稀释, 并用水(3x30mL)和盐水(30mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤, 并真空浓缩, 得到呈油状的粗N-(2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧)乙基)-2-甲基-2-丙胺(104mg, 17%)。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 3.58 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 1.16 (br.s, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 6H)。

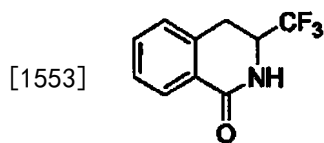
[1549] 制备39: (1,1,1-三氟-3-苯基丙-2-基)氨基甲酸甲酯



[1551] 将氯甲酸甲酯(0.343mL, 4.44mmol)逐滴加入到0℃的1,1,1-三氟-3-苯基丙-2-胺(840mg, 4.44mmol)和吡啶(1.44mL, 17.8mmol)的氯仿(80mL)溶液中。将该溶液加热到室温, 并搅拌 18小时。向混合物中缓慢加入冰水(30mL), 并搅拌溶液15分钟。开展相分离, 水相用氯仿(2x30mL)萃取。将汇合的有机相用3M盐酸(2x50mL)、盐水(30mL)洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 并真空浓缩。从异己烷中重结晶, 得到呈无色针状的标题化合物(906mg, 3.59mmol, 81%)。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.94 (1H, d), 7.34-7.28 (4H, m), 7.27-7.19

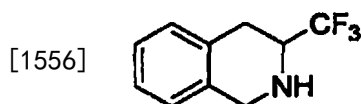
(1H,m), 4.47-4.31 (1H, m), 3.46 (3H,s), 3.04 (1H,dd), 2.77 (1H,dd)。

[1552] 制备40:3-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮



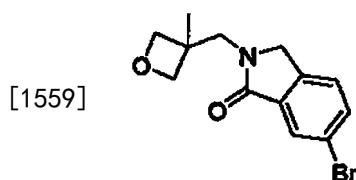
[1554] 将(1,1,1-三氟-3-苯基丙-2-基)氨基甲酸甲酯(550mg, 2.23mmol)的多磷酸(14.2g, 145 mmol)溶液加热到140℃,保持1小时。将混合物倒到冰水(40mL)上,并用氯仿萃取(3x25mL)。将汇合的有机相用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),并真空浓缩。从异己烷中重结晶,得到呈无色针状的标题化合物(232mg, 48%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=216$ 。

[1555] 制备41:3-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉



[1557] 将3-(三氟甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(200mg, 0.93mmol)的THF(15mL)溶液逐滴加入到硼烷THF络合物(1M,溶于THF, 6.5mL, 6.5mmol)的THF(15mL)溶液中。将反应加热到70℃,保持2小时,然后冷却到室温。加入甲醇(5mL),将混合物真空浓缩。将残余物溶于甲醇(20mL)和6M盐酸(20mL)中,并加热到65℃,保持2小时,然后,室温搅拌18小时。将溶液用10%氢氧化钠溶液碱化到pH 10。将混合物用DCM(3x20mL)萃取,汇合的有机相用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并真空浓缩。将残余物溶于甲醇(2mL)中,并加载到SCX(2 g)柱上。将该柱用甲醇洗涤,然后,用0.7M氨的甲醇溶液洗脱产品。将混合物真空浓缩,得到呈棕褐色固体状的标题化合物(125mg, 67%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=202$ 。

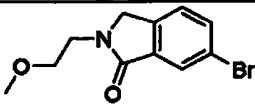
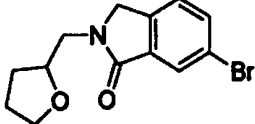
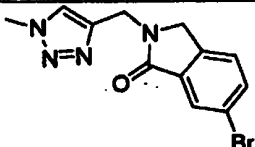
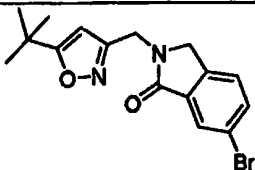
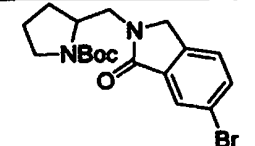
[1558] 制备42:6-溴-2-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



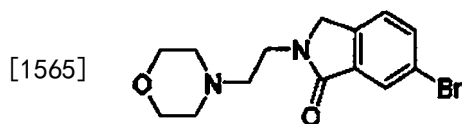
[1560] 将6-溴-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(300mg, 1.42mmol)的DMF(4mL)搅拌悬浮液在冰浴中冷却,并用氢化钠(60%矿物油分散体, 68mg, 1.70mmol)处理,搅拌,冷却15分钟。用3-(溴甲基)-3-甲基氧杂环丁烷(280mg, 1.70mmol)处理混合物,并在室温搅拌18小时。加入盐水(20 mL),粗产品用乙酸乙酯(2x20mL)萃取。将汇合的萃取物用盐水(20mL)洗涤,干燥(MgSO_4),并蒸发。将残余物用色谱(SiO_2 , 20-100%乙酸乙酯的异己烷溶液)提纯,得到呈黄色固体状的标题化合物(342mg, 81%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=296/298$ 。

[1561] 制备43-47

[1562] 按照制备42描述的类似/相似方法制备:

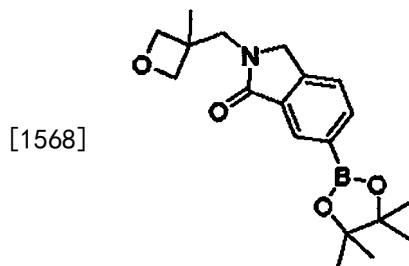
制备	结构	名称	MS: [M+H] ⁺
43		6-溴-2-(2-甲氧基乙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	270/ 272
44		6-溴-2-[(氧杂环戊-2-基)甲基]2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	296/ 298
[1563] 45		6-溴-2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	307/ 309
46		6-溴-2-[(5-叔丁基-1,2-恶唑-3-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	349/ 351
47		2-(6-溴-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯	295/ 297 [M-BOC+H] ⁺

[1564] 制备48:6-溴-2-[(2-吗啉-4-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[1566] 将氢化钠(60%矿物油分散体,34mg,1.40mmol)加入到6-溴-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(250 mg,1.18mmol)的DMF(5mL)悬浮液中,在氢气释放停止后,将混合物搅拌5分钟。向所得棕色溶液中加入4-(2-溴乙基)吗啉(0.18mL,1.3mmol),并将混合物在室温下搅拌18个小时。用乙酸乙酯稀释混合物,并转移到分液漏斗内。加入水,粗产品用乙酸乙酯萃取。将汇合的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),并真空浓缩。残余物用二乙醚和异己烷的混合物研磨,将所得沉淀过滤,并用异己烷洗涤,抽吸下干燥,得到呈浅黄色固体状的标题化合物(196 mg,50%)。LC-MS:[M+H]⁺=325/327。

[1567] 制备49:2-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

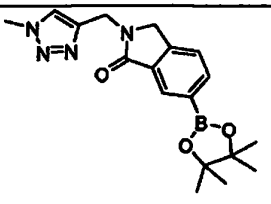
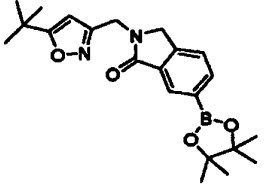
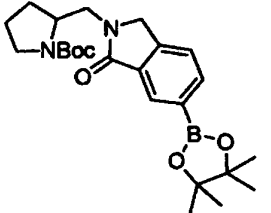


[1569] 将6-溴-2-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(338mg,

1.14mmol)、乙酸钾(336mg,3.42mmol)和双(频哪醇合)二硼(348mg,1.37mmol)在1,4-二恶烷(5mL)中的混合物用40℃氮气脱气10分钟。混合物用PdCl₂(dppf)₂(42mg,0.057mmol)处理,再脱气10分钟,并在90℃搅拌2小时。让混合物冷却,并用乙酸乙酯(20mL)稀释,用盐水(20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并蒸发。残余物用乙醚(10mL)和异己烷(10mL)混合物研磨,所得沉淀通过过滤收集,并用异己烷(20mL)洗涤,干燥,得到呈巧克力棕色粉末状的标题化合物(326 mg,82%)。产品未经提纯用于下一步。LC-MS: [M+H]⁺=344。

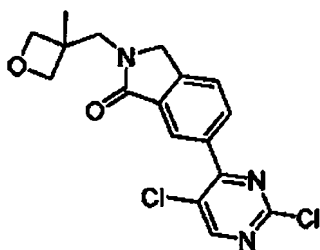
[1570] 制备50-52

[1571] 按照上文制备49描述的类似/相似方法制备:

制备	结构	名称	MS: [M+H] ⁺
50		2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	355
51		2-[(5-叔丁基-1,2-恶唑-3-基)甲基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	397
52		2-[[1-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]甲基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯	343 [M-Boc+H] ⁺

[1573] 制备53:6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

[1574]



[1575] 将2-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(326mg,0.95mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(261mg,1.43mmol)、2M碳酸钾水溶液(0.95mL,1.9mmol)和1,4-二恶烷(10mL)的混合物进行搅拌,并用40℃氮气脱气10分钟,用Pd(PPh₃)₄(55mg,0.048mmol)处理,再次脱气10分钟。将混合物在90℃搅拌5小时,让其冷却,并用水(20mL)稀释。将混合物用乙酸乙酯(3x20mL)萃取,汇合的有机相用盐水(20mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并真空浓缩。采用色谱(SiO₂,10-100%乙

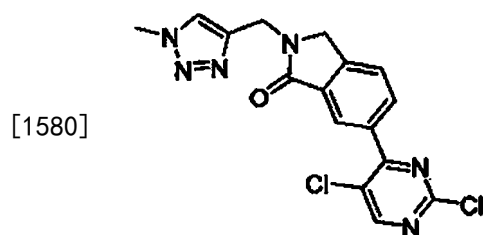
酸乙酯的异己烷溶液)提纯,得到呈橙色固体状的标题化合物(252mg,73%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 364$ 。

[1576] 制备54-55

[1577] 按照上文制备53描述的类似/相似方法制备:

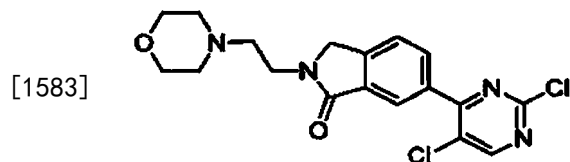
制备	结构	名称	MS: $[M+H]^+$
54		2-[(5-叔丁基-1,2-恶唑-3-基)甲基]-6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	417
55		2-[[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]甲基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯	363 $[M-Boc+H]^+$

[1579] 制备56:6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[1581] 将2,4,5-三氯嘧啶(179mg,0.98mmol)、2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(231mg,0.65mmol)和S-Phos Pd G3(3mg,0.004mmol)在1,4-二恶烷(8mL)中的混合物用1M碳酸钠水溶液(2mL,2mmol)处理,用氮气脱气10分钟,并在50℃搅拌1.5小时。让所得混合物冷却,并在乙酸乙酯(20mL)和盐水(20mL)之间分配。开展相分离,水相用乙酸乙酯(15mL)萃取。将汇合的有机相干燥(Na_2SO_4)和浓缩。采用色谱(SiO_2 ,0-5%甲醇的DCM溶液)提纯,得到呈黄色固体状的标题化合物(223mg,82%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 375$ 。

[1582] 制备57:6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-[(2-(吗啉-4-基)乙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

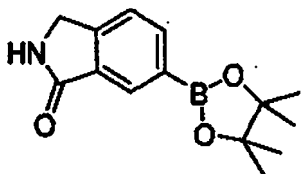


[1584] 先将双(频哪醇合)二硼(178mg,0.70mmol),然后将 $PdCl_2(dppf)_2$ (24mg,0.029mmol)加入到6-溴-2-[(2-(吗啉-4-基)乙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(190mg,0.58mmol)和乙酸钾(172mg,1.75mmol)的1,4-二恶烷(4mL)脱气(氮气鼓泡)混合物中,将混合物在100℃搅拌1.5小时。让混合物冷却到室温,并用乙酸乙酯和水稀释。开展相分离,水相用乙酸乙酯萃取。将汇合的有机相用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),并真空浓缩,得到粗2-

温搅拌18 小时。将混合物用二氯甲烷(30mL)稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)洗涤,然后用盐水(50 mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),并真空浓缩。采用色谱(SiO_2 , 0-5% 7M 甲醇氨的二氯甲烷溶液)提纯,得到呈浅黄色油状的N-(2,4-二甲氧基苄基)氧杂环己-4-胺(2.68g, 67%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 252$ 。

[1594] 制备63:6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

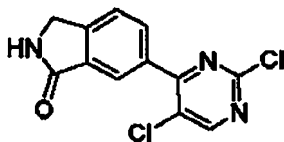
[1595]



[1596] 将6-溴-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(780mg, 3.68mmol)、双(频哪醇合)二硼(1.089g, 4.28 mmol)和乙酸钾(1.26g, 12.87mmol)的无水1,4-二恶烷(12mL)搅拌混合物用氮气脱气5分钟。然后,加入1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(150mg, 0.18mmol),将反应在氮气下在100℃加热16小时。冷却到室温后,将混合物用水稀释,并用EtOAc(x3)萃取。将汇合的有机层用盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并真空浓缩,得到标题化合物(1.1g, 115%),该粗产品未经提纯而使用。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 260$ 。

[1597] 制备64:6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

[1598]

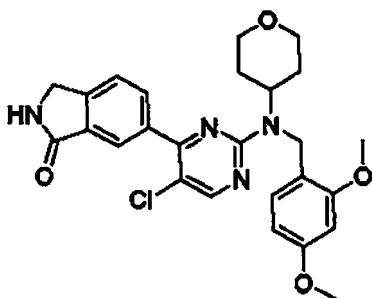


[1599] 将2,4,5-三氯嘧啶(5.25g, 28.6mmol)、6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(5.25g, 20.3mmol)和S-Phos Pd G3(79mg, 0.10mmol)的1,4-二恶烷(250 mL)混合物用1M碳酸钠水溶液(60.8mL, 60.8mmol)处理,用氮气脱气10分钟,并在50℃ 搅拌1小时。将混合物冷却到室温,并搅拌18小时。将混合物在乙酸乙酯(250mL)和水(250mL)之间分配,过滤得到的悬浮液。将固体悬浮在乙酸乙酯中,并搅拌混合物3天。将沉淀过滤,用乙酸乙酯洗涤,并干燥,得到呈棕色固体状的标题化合物(7.11g, 125%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 280$ 。

[1600] 注:从双相滤液不会得到进一步的产品。收率100%以上,这可能是由于存在无机盐与/或水,而产品的1H NMR分析确实表明存在有机物污染。

[1601] 制备65:6-(5-氯-2-[(2,4-二甲氧苄基)甲基](氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

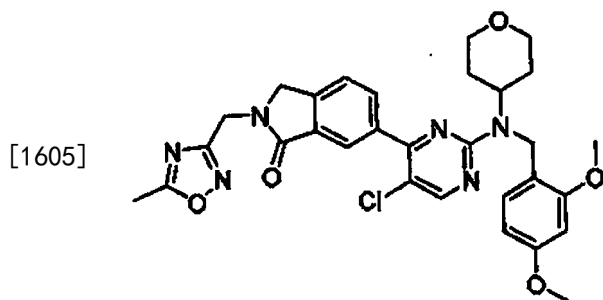
[1602]



[1603] 将6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(1.00g, 3.57mmol)、N-

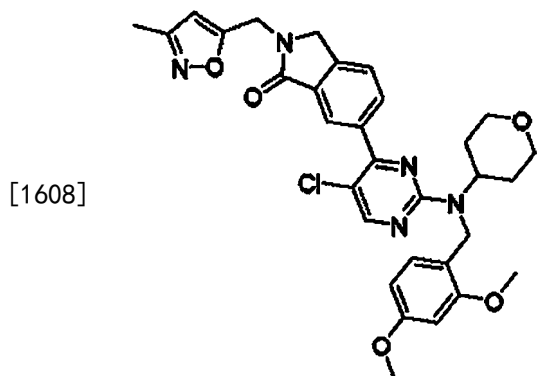
[(2,4-二甲氧苯基)甲基]氧杂环己-4-胺(0.987g,3.93mmol)和二异丙基乙胺(1.25mL,7.16mmol)的环丁砜(10 mL)搅拌悬浮液加热到100℃,保持18小时。让混合物冷却,并使其在水(75mL)和乙酸乙酯(75mL)之间分配。开展相分离,水相用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。向汇合的有机相中加入盐水(50mL),并过滤混合物。将滤液各相进行分离,有机萃取物用水洗涤(6x50mL)、干燥(Na_2SO_4),并浓缩。采用色谱(SiO_2 ,20-100%乙酸乙酯的异己烷溶液)提纯,得到呈黄色泡沫状的标题化合物(504mg,28%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=495$ 。

[1604] 制备66:6-(5-氯-2-{[(2,4-二甲氧苯基)甲基](氧杂环己-4-基)氨基}嘧啶-4-基)-2-[(5-甲基-1,2,4-恶二唑-3-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[1606] 将6-(5-氯-2-{[(2,4-二甲氧苯基)甲基](氧杂环己-4-基)氨基}嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(50mg,0.10mmol)的THF(0.5mL)溶液冷却到-78℃,并用双(三甲基硅烷基)氨基锂(1 M,溶于THF,0.15mL,0.15mmol)处理。将该溶液搅拌30分钟,然后用3-(氯甲基)-5-甲基-1,2,4-恶二唑(20mg,0.15mmol)处理,让混合物加热到室温,并搅拌18小时。加入另一部分双(三甲基硅烷基)氨基锂(1M,溶于THF,0.15mL,0.15mmol),搅拌反应10分钟,然后加入3-(氯甲基)-5-甲基-1,2,4-恶二唑(10mg,0.075mmol),搅拌混合物4小时。用碘化四丁铵(3mg,0.008 mmol)处理混合物,并搅拌3天。加入盐水(5mL),并用乙酸乙酯(3x5mL)萃取混合物。将汇合的有机相用盐水(5mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),并浓缩。采用色谱(SiO_2 ,10-100%乙酸乙酯的异己烷溶液)提纯,得到呈黄色玻璃状的标题化合物(11mg,0.015mmol,15%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=591$ 。

[1607] 制备67:6-(5-氯-2-{[(2,4-二甲氧苯基)甲基](氧杂环己-4-基)氨基}嘧啶-4-基)-2-[(3-甲基-1,2-恶唑-5-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

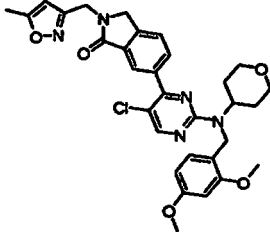
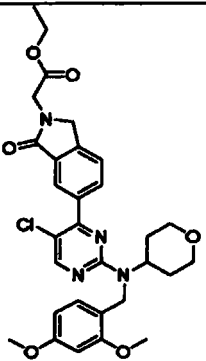


[1609] 将6-(5-氯-2-{[(2,4-二甲氧苯基)甲基](氧杂环己-4-基)氨基}嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(100mg,0.20mmol)的THF(2mL)搅拌悬浮液冷却到-78℃,并用双(三甲基硅烷基)氨基锂(1M,溶于THF,0.3mL,0.3mmol)处理。将所得悬浮液搅拌15分钟,然后加入5-(溴甲基)-3-甲基异恶唑(53mg,0.30mmol)。将所得悬浮液升到室温,搅拌所得橙

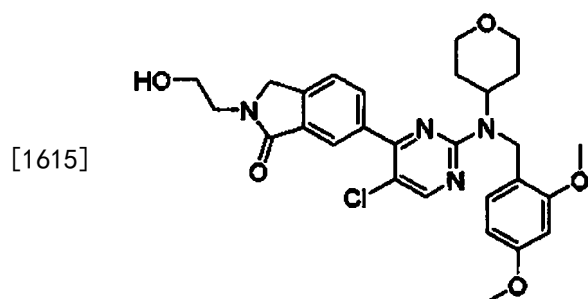
色溶液18小时。采用更多的5-(溴甲基)-3-甲基异恶唑(53mg, 0.30mmol)处理混合物,并搅拌5小时。加入双(三甲基硅烷基)氨基锂(1M,溶于THF, 0.15mL, 0.15mmol),搅拌混合物15分钟,然后加入5-(溴甲基)-3-甲基异恶唑(53mg, 0.30mmol),搅拌混合物3天。加入盐水(5mL),并用乙酸乙酯(3x5 mL)萃取混合物。将汇合的有机相用盐水(5mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),并浓缩。采用色谱(SiO_2 , 10-100%乙酸乙酯的异己烷溶液)提纯,得到呈黄色泡沫状的标题化合物(79mg, 67%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=590$ 。

[1610] 制备68-69

[1611] 按照上文制备67描述的类似/相似方法制备:

制备	结构	名称	MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$
[1612] 68		6-(5-氯-2-[(2,4-二甲氧苯基)甲基](氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-[(5-甲基-1,2-恶唑-3-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-酮	590
[1613] 69		2-[6-(5-氯-2-[(2,4-二甲氧苯基)甲基](氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基]乙酸乙酯	581

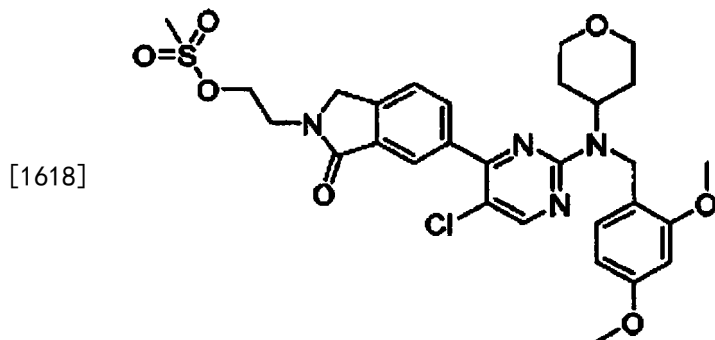
[1614] 制备70: 6-(5-氯-2-[(2,4-二甲氧苯基)甲基](氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-酮



[1616] 将2-[6-(5-氯-2-[(2,4-二甲氧苯基)甲基](氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基]乙酸乙酯(0.285g, 0.49mmol)溶于无水MeOH(2.5mL)中,将混合物冷却到0℃。加入硼氢化锂(2M,溶于THF, 1.3mL, 2.6mmol)。将反应搅拌10分钟,然后加热到室温。将反应混合物用甲醇(2mL)稀释,并搅拌2小时。加入氯化铵(30mL)饱和溶液,并用乙酸乙酯(3x30mL)萃取混合物。将汇合的有机相用盐水(3x20mL)洗涤,干燥(MgSO_4),并浓缩,得到呈米色固体状的标题化合物(0.228g, 88%)。产品未经进一步提纯

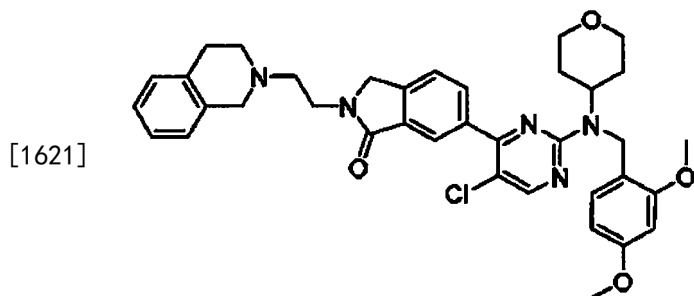
用于下一步骤。LC-MS: $[M+H]^+ = 539$ 。

[1617] 制备71: 2-[6-(5-氯-2-[(2,4-二甲氧苯基)甲基](氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]甲磺酸乙酯



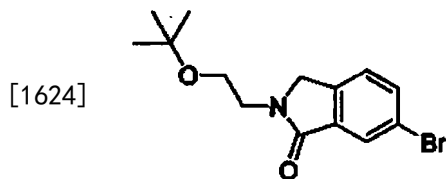
[1619] 先将三乙胺 (0.11mL, 0.79mmol), 然后将甲磺酰氯 (0.045mL, 0.58mmol) 加入到6-(5-氯-2-[(2,4-二甲氧苯基)甲基](氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮 (0.228g, 0.39mmol) 的DCM (4.0mL) 溶液中, 将混合物在室温搅拌1.5小时。使反应混合物在DCM (30mL) 和饱和氯化铵溶液 (30mL) 之间分配。开展相分离, 有机相用饱和氯化铵溶液 (20mL)、水 (2x20mL) 和盐水 (2x20mL) 洗涤。有机相通过相分离柱过滤, 然后浓缩, 得到呈无色泡沫状的标题化合物 (0.220g, 88%)。产品未经进一步提纯用于下一步骤。LC-MS: $[M+H]^+ = 617$ 。

[1620] 制备72: 6-(5-氯-2-[(2,4-二甲氧苯基)甲基](氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-[2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[1622] 将三乙胺 (0.017mL, 0.12mmol) 和1,2,3,4-四氢异喹啉 (0.013mL, 0.10mmol) 加入到盛放在微波瓶内的2-[6-(5-氯-2-[(2,4-二甲氧苯基)甲基](氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]甲磺酸乙酯 (51mg, 0.080mmol) 的乙腈 (1.0mL) 溶液中。将反应混合物在微波 (CEM, 100°C, 最大功率=200W, 最大压力=200psi) 中加热30分钟。将反应混合物真空浓缩。采用色谱 (SiO_2 , 0-5% 甲醇的DCM溶液) 提纯, 得到呈黄色胶状的标题化合物 (54mg, 103%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 654$ 。

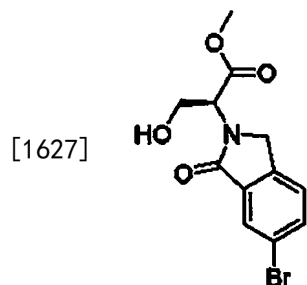
[1623] 制备73: 6-溴-2-[2-(叔丁氧基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[1625] 将5-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (300mg, 0.97mmol)、2-(叔丁氧基)乙胺 (171mg, 1.46mmol) 和DIPEA (0.51mL, 2.2mmol) 在MeCN (5mL) 中的混合物在75°C搅拌3天。让混合物

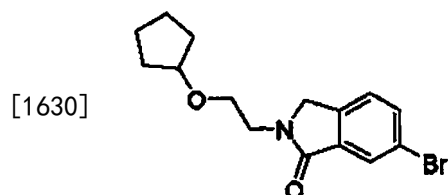
冷却到 室温,并用乙酸乙酯稀释,然后转移到分液漏斗内。加入1N HCl,粗产品用乙酸乙酯萃取。将汇合的有机萃取物用NaHCO₃、盐水洗涤,干燥(MgSO₄),并真空浓缩,得到呈粘稠棕褐色 油状的标题化合物(297mg,98%)。产品未经进一步提纯用于下一步骤。LC-MS: [M+H]⁺ = 312/314。

[1626] 制备74: (2S) -2- (6-溴-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基) -3-羟基丙酸甲酯



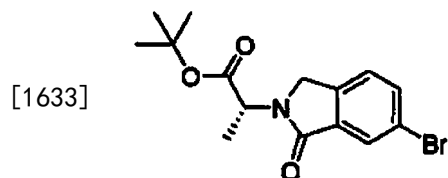
[1628] 按照制备73描述的类似/相似方法制备。LC-MS: [M+H]⁺ = 314/316。

[1629] 制备75: 6-溴-2- [2- (环戊氧基) 乙基] -2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



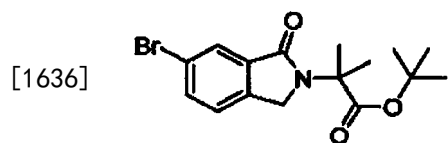
[1631] 按照制备73描述的类似/相似方法制备。在此情况中,采用色谱(SiO₂, 0-100%乙酸乙酯 的异己烷溶液)提纯,得到标题化合物。LC-MS: [M+H]⁺ = m/z 324/326。

[1632] 制备76: (2R) -2- (6-溴-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基) 丙酸叔丁酯



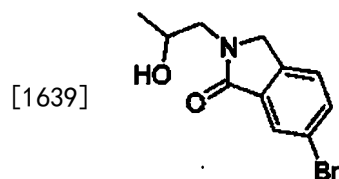
[1634] 按照制备73描述的类似/相似方法制备。在此情况中,反应在THF中在75℃进行。LC-MS: [M+Na]⁺ = 362/364。

[1635] 制备77: 2- (6-溴-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基) -2-甲基丙酸叔丁酯



[1637] 按照制备73描述的类似/相似方法制备。在此情况中,反应在THF中在75℃进行,产品 采用色谱(SiO₂, 10-50%乙酸乙酯的异己烷溶液)提纯。LC-MS: [M-tBu+H]⁺ = 298/300。

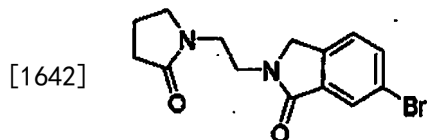
[1638] 制备78: 6-溴-2- (2-羟丙基) -2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[1640] 将三乙胺(0.68mL, 4.90mmol)和1-氨基丙-2-醇(0.30mL, 3.57mmol)加入到5-溴-

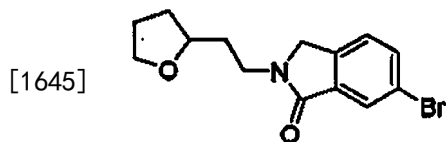
2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(1.00g, 3.25mmol)的THF(33mL)溶液中。将反应加热到70℃,并搅拌18小时。冷却到室温后,将反应混合物真空浓缩,并吸附到硅胶上。采用色谱(SiO_2 , 0-2.5%MeOH的乙酸乙酯溶液)提纯,得到呈米色固体状的标题化合物(704mg, 79%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 270/272$ 。

[1641] 制备79: 6-溴-2-[2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



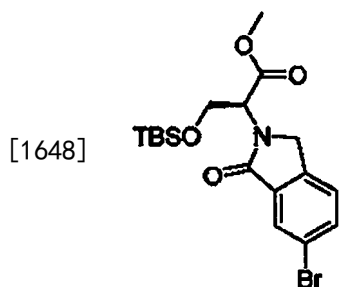
[1643] 先将三乙胺(0.30mL, 2.2mmol),然后将1-(2-氨基乙基)吡咯烷-2-酮草酸酯(212mg, 0.97 mmol)加入到5-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(272mg, 0.88mmol)的MeOH(10mL)溶液中。将混合物在50℃搅拌18小时。将反应混合物冷却到室温,并真空浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯(10 mL)中,并用水(10mL)洗涤,干燥(MgSO_4),真空浓缩,得到无色粉末。用二乙醚研磨,得到呈无色固体状的标题化合物(100mg, 33%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 7.92 (1H, d), 7.63 (1H, dd), 7.32 (1H, d), 4.45 (2H, s), 3.80 (2H, t), 3.60 (2H, t), 3.52 (2H, t), 2.23 (2H, t), 1.98 (2H, m)。

[1644] 制备80: 6-溴-2-[2-(氧杂环戊-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[1646] 先将三乙胺(0.28mL, 2.0mmol),然后将2-(氧杂环戊-2-基)乙-1-胺(171mg, 1.48mmol)加入到5-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(500mg, 1.35mmol)的THF(15mL)溶液中。将混合物加热到70℃,保持18小时。将混合物真空浓缩,残余物用二乙醚研磨(20mL)。将所得沉淀过滤,得到浅棕褐色粉末。将粉末溶于DCM(4mL)中,用水(10mL)洗涤,有机相通过疏水相分离器分离,真空浓缩,得到呈浅棕褐色固体状的标题化合物(253mg, 60%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 310/312$ 。

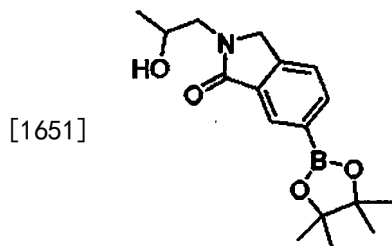
[1647] 制备81: (2S)-2-(6-溴-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-3-[(叔丁基二甲基硅基)氧]丙酸甲酯



[1649] 将TBDMS-Cl(297mg, 1.97mmol)加入到(2S)-2-(6-溴-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-3-羟基丙酸甲酯(412mg, 1.31mmol)和咪唑(268mg, 3.93mmol)的DMF(3mL)溶液中,将混合物搅拌18小时。混合物用乙酸乙酯稀释,并转移到分液漏斗中。加入水,粗产品用乙酸乙酯萃取。将汇合的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(MgSO_4)和吸附到硅胶上。采用色谱(SiO_2 , 0-20%乙酸乙酯的异己烷溶液)提纯,得到呈无色油状的标题化合物(432mg,

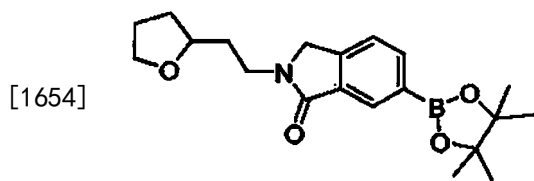
77%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 428/430$ 。

[1650] 制备82: 2-(2-羟丙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



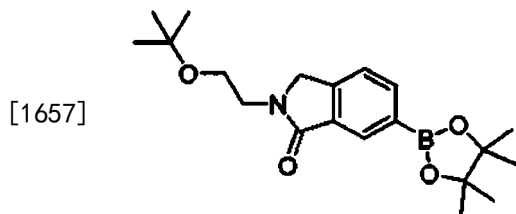
[1652] 40℃时,将6-溴-2-(2-羟丙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(200mg,0.740mmol)、乙酸钾(218 mg,2.22mmol)和双(频哪醇合)二硼(226mg,0.888mmol)在二恶烷(5mL)中的搅拌混合物用氮气鼓泡脱气10分钟。混合物用 $PdCl_2(dppf)_2$ (27mg,0.037mmol)处理,再脱气10分钟,并在90℃搅拌2小时。让混合物冷却,并用乙酸乙酯(20mL)稀释,用盐水(20mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),并浓缩。残余物用乙醚(10mL)和异己烷(10mL)的混合物研磨,得到固体。固体通过过滤收集,并用异己烷(20mL)洗涤,得到呈巧克力棕色粉末状的标题化合物(192mg,80%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 318$ 。

[1653] 制备83: 2-[2-(氧杂环戊-2-基)乙基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[1655] 将 $PdCl_2(dppf)_2$ (18mg,0.024mmol)加入到6-溴-2-[2-(氧杂环戊-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(250mg,0.806mmol)、双(频哪醇合)二硼(246mg,0.967mmol)和乙酸钾(160mg,1.61mmol)的1,4-二恶烷(3mL)脱气(氮气鼓泡)溶液中。将混合物另外脱气10分钟,然后加热到90℃,保持3小时。将反应冷却到室温,并让其在乙酸乙酯(10mL)和水(10mL)之间分配。水相用乙酸乙酯(10mL)萃取。将汇合的有机相用盐水(10mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),并真空浓缩。采用色谱(SiO_2 ,0-100%乙酸乙酯的异己烷溶液)提纯,得到标题化合物(173mg,51%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 358$ 。

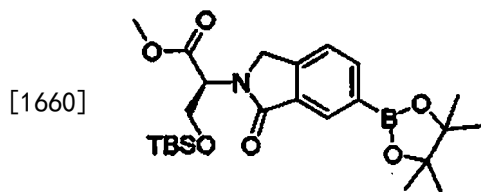
[1656] 制备84: 2-[2-(叔丁氧基)乙基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[1658] 将XPhos Pd G3(16mg,0.019mmol)加入到6-溴-2-[2-(叔丁氧基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(304mg,0.974mmol)、双(频哪醇合)二硼(297mg,1.17mmol)和乙酸钾(287mg,2.92 mmol)的1,4-二恶烷(5mL)脱气(氮气鼓泡)混合物中,在90℃搅拌混合物1.5小时。将混合物冷却到室温,并用 $NaHCO_3$ 、水和乙酸乙酯稀释,然后转移到分液漏斗中。粗

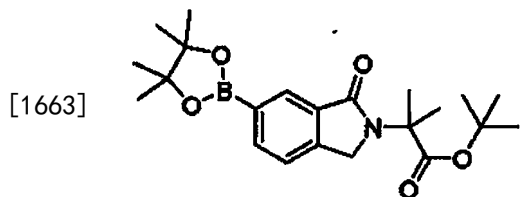
产品用乙酸乙酯萃取,汇合的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(MgSO_4),并真空浓缩。粗产品未经进一步提纯和表征用于下一步骤。假设采用定量收率。

[1659] 制备85: (2S)-3-[(叔丁基二甲基硅基)氧]-2-[1-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]丙酸甲酯



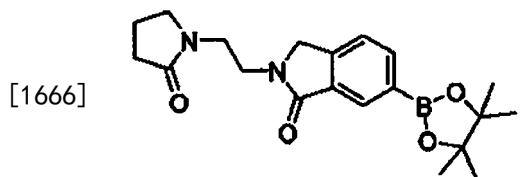
[1661] 按照制备84描述的方法制备。

[1662] 制备86: 2-甲基-2-[1-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]丙酸叔丁酯



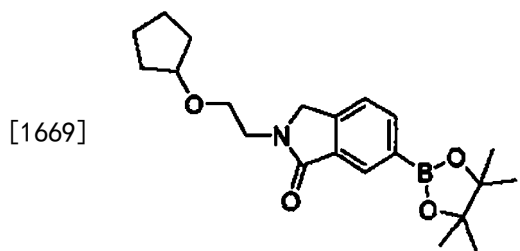
[1664] 将X-Phos Pd G3 (13mg, 0.015mmol) 加入到2-(6-溴-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-2-甲基丙酸叔丁酯 (273mg, 0.771mmol)、双(频哪醇合)二硼 (235mg, 0.925mmol) 和乙酸钾 (229 mg, 2.31mmol) 的1,4-二恶烷 (5mL) 脱气(氮气鼓泡) 溶液中。将混合物另外脱气10分钟,然后 加热到90℃,保持2小时。将反应冷却到室温,并用乙酸乙酯稀释。将混合物通过硅藻土 过滤,并真空浓缩,得到呈黄色胶状的标题化合物 (401mg, 93%, 72%纯度)。产品未经进一步 提纯用于下一步骤。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.91 (1H, m), 7.88 (1H, dd), 7.62 (1H, d), 4.64 (2H, s), 1.54 (6H, s), 1.32 (9H, s), 1.16 (12H, s)。

[1665] 制备87: 2-[2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



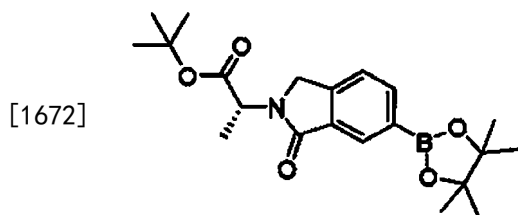
[1667] 按照制备86描述的方法制备。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 8.27 (1H, d), 7.94 (1H, dd), 7.44 (1H, d), 4.49 (2H, s), 3.81 (2H, t), 3.60 (2H, t), 3.51 (2H, t), 2.22 (2H, t), 1.96 (2H, tt), 1.35 (12H, s)。(产品被40wt%频哪醇和18wt%1,4-二恶烷污染)。

[1668] 制备88: 2-[2-(环戊氧基)乙基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



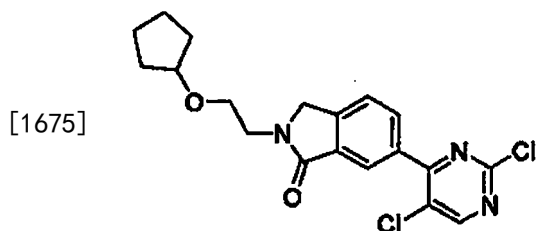
[1670] 按照制备86描述的方法制备。产品采用色谱(SiO_2 , 0-100%乙酸乙酯的异己烷溶液)提纯。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 372$ 。

[1671] 制备89: (2R)-2-[1-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]丙酸叔丁酯



[1673] 按照制备86描述的方法制备。粗产品采用色谱(SiO_2 , 0-50%乙酸乙酯的异己烷溶液)提纯, 得到呈米色固体状的标题化合物(1.653g, 99%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 410$ 。

[1674] 制备90: 2-[2-(环戊氧基)乙基]-6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

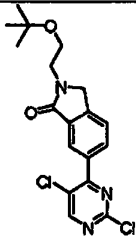
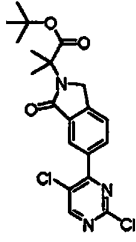
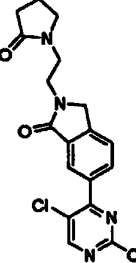
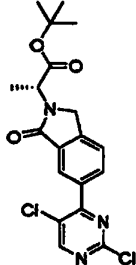


[1676] 将2-[2-(环戊氧基)乙基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(144mg, 0.349mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(0.060mL, 0.52mmol)和碳酸钾(103mg, 0.745 mmol)在1,4-二恶烷(3mL)和水(1mL)中的混合物加热到40℃, 并脱气(氮气鼓泡)10分钟。加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15mg, 0.013mmol), 将混合物再脱气10分钟, 然后加热到90℃, 保持1.75 小时。让混合物冷却到室温, 并让其在乙酸乙酯(30mL)和水(30mL)之间分配。开展相分离, 水相用乙酸乙酯(30mL)萃取。将汇合的有机相用盐水(30mL)洗涤, 干燥(MgSO_4), 并浓缩到 硅胶上。采用色谱(SiO_2 , 0-100%乙酸乙酯的异己烷溶液)提纯, 得到呈黄色胶状的标题化合物 (102mg, 64%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 392$ 。

[1677] 制备91-94

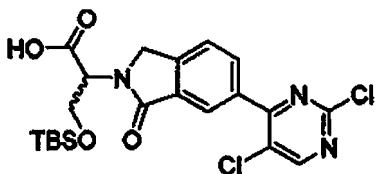
[1678] 按照制备90描述的类似/相似方法制备:

[1679]

制备	结构	名称	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
91		2-[2-(叔丁氧基)乙基]-6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	-	380
92		2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-2-甲基丙酸叔丁酯	(DMSO-d ₆): 9.04 (1H, s), 8.09 (1H, d), 8.05 (1H, dd), 7.81 (1H, d), 4.73 (2H, s), 1.56 (6H, s), 1.36 (9H, s).	-
93		6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-[2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	-	391
94		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]丙酸叔丁酯	-	430

[1680] 制备95:3-[(叔丁基二甲基硅基) 氧]-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]丙酸

[1681]



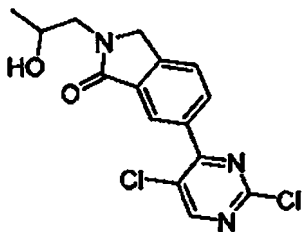
[1682] 将Pd(PPh₃)₄ (57mg, 0.049mmol) 加入到(S)-甲基(2S)-3-[(叔丁基二甲基硅基) 氧]-2-[1-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]丙酸酯(470g, 0.989 mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(272mg, 1.48mmol)和碳酸钾(273mg, 1.98mmol)在1,4-二恶烷(9mL)和水(3mL)混合物中的脱气(氮气鼓泡)混合物中。将混合物在90℃搅拌2.5小时。让混合物冷却到室温,并用乙酸乙酯稀释,然后,转移到分液漏斗内。加入1M HCl,粗产品用乙酸乙酯萃取。将汇合的有机相用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),并吸附到硅胶上。采用色谱(SiO₂, 0-50% 乙酸乙酯的异己烷溶液,然后0-10%甲醇的DCM溶液)提纯,得到呈无色半固体状的(S)-甲基3-[(叔丁基二甲基硅基) 氧]-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-

4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]丙酸酯 (68mg, 10%) (LC-MS: $[M+H]^+ = 496$) 和呈浅黄色固体状的 (S)-3-[(叔丁基二甲基硅基) 氧]-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]丙酸 (87mg, 14%)。LC-MS: $[M-CO_2+H]^+ = 437$ 。

[1683] 注: 如最终产品的手性HPLC分析所示, 产品在反应期间可能差向异构化。

[1684] 制备96: 6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-(2-羟丙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

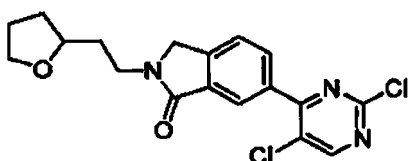
[1685]



[1686] 将2,4,5-三氯嘧啶 (166mg, 0.903mmol)、2-(2-羟丙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮 (191mg, 0.602mmol) 和 S-Phos Pd G3 (2mg, 3 μ mol) 在 1,4-二恶烷 (8mL) 中的混合物用 1M 碳酸钠水溶液 (1.8mL, 1.8mmol) 处理, 用氮气鼓泡脱气 10 分钟, 并在 50 $^{\circ}$ C 搅拌 2 小时。让混合物在乙酸乙酯 (20mL) 和盐水 (20mL) 之间分配。开展相分离, 干燥有机相 (Na_2SO_4) 并浓缩。采用色谱 (SiO_2 , 20-100% 乙酸乙酯的异己烷溶液) 提纯, 得到呈黄色固体状的标题化合物 (118mg, 56%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 338$ 。

[1687] 制备97: 6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-[2-(氧杂环戊-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

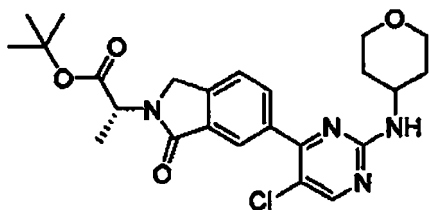
[1688]



[1689] 按照制备96描述的类似/相似方法制备。LC-MS: $[M+H]^+ = 378$ 。

[1690] 制备98: (2R)-2-[6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]丙酸叔丁酯

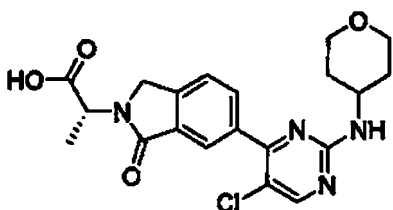
[1691]



[1692] 按照制备8描述的相似方法制备。反应在 EtOH 中在 80 $^{\circ}$ C 反应 3 天。LC-MS: $[M+H]^+ = 473$ 。

[1693] 制备99: (2R)-2-[6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]丙酸

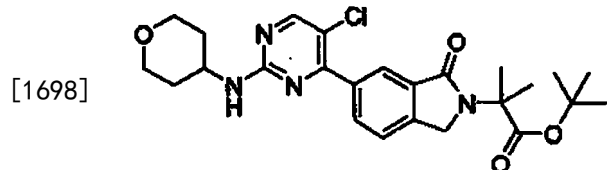
[1694]



[1695] 按照制备9描述的类似方法制备。LC-MS: $[M+H]^+ = 417$ 。

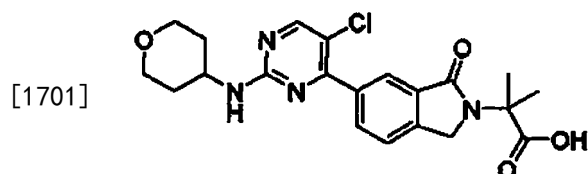
[1696] 注:如最终产品的手性HPLC分析所示,产品在反应期间可能部分差向异构化。

[1697] 制备100:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-2-甲基丙酸叔丁酯



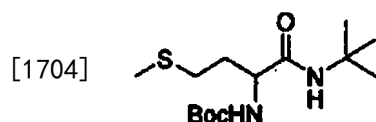
[1699] 按照制备8描述的类似方法制备。反应在1,4-二恶烷中在60℃反应过夜。加入另外的氧杂环己-4-胺(2equ.)和DIPEA(2.5equ.),将混合物在60℃加热过夜。LC-MS: $[M+H]^+ = 487$ 。

[1700] 制备101:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-2-甲基丙酸



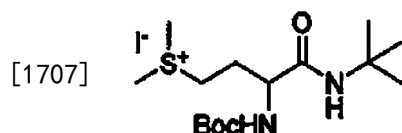
[1702] 按照制备9描述的类似/相似方法制备本产品。LC-MS: $[M+H]^+ = 431$ 。

[1703] 制备102:(1-(叔丁氨基)-4-(甲硫基)-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯



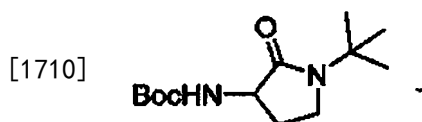
[1705] 将叔丁胺(1.11mL,10.5mmol)和二异丙基乙胺(7.92mL,45.4mmol)加入到外消旋-(叔丁氧基羰基)甲硫氨酸(2.60g,10.4mmol)、EDC(2.10g,11.0mmol)和HOBt(2.08g,13.6mmol)的DCM(100mL)混合物中。反应在室温搅拌24小时。将反应用水稀释(100mL)。开展相分离,水相用DCM(2x50mL)萃取。将汇合的有机萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液(200mL)、1M 盐酸(200mL)洗涤、干燥($MgSO_4$),并浓缩,得到呈无色固体状的标题化合物(2.79g,83%)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) 7.31(1H,s),6.78(1H,d),3.92(1H,q),2.45-2.35(2H,m),2.03(3H,s),1.85-1.67(2H,m),1.38(9H,s),1.25(9H,s)。

[1706] 制备103:(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(叔丁氨基)-4-氧代丁基)二甲基碘化铊



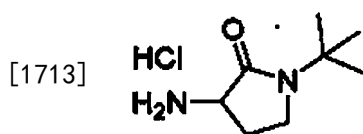
[1708] 将碘甲烷(1.03mL,16.4mmol)加入到(1-(叔丁氨基)-4-(甲硫基)-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.00g,3.28mmol)的DCM(3mL)溶液中。将反应在黑暗中室温搅拌4小时,然后用DCM(10mL)稀释。反应在室温搅拌3天。所得固体通过过滤分离,用二乙醚(2x20mL)洗涤,得到呈无色固体状的标题化合物(1.05g,2.24mmol,68%收率)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) 7.48(1H,s),6.95(1H,d),4.04-3.95(1H,m),3.24(2H,t),2.92-2.85(6H,m),2.07-1.87(2H,m),1.40(9H,s),1.27(9H,s)。

[1709] 制备104:(1-(叔丁基)-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯



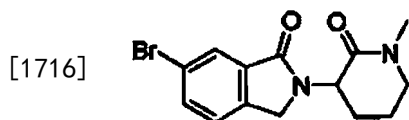
[1711] 将氢化钠(60%分散体,分散于矿物油中,113mg,2.82mmol)加入到0℃的(3-((叔丁氧基 羰基)氨基)-4-(叔丁氨基)-4-氧代丁基)二甲基碘化铈(1.05g,2.35mmol)的DMF(15mL)溶液中。在0℃搅拌反应15分钟,然后加热到室温,并搅拌1小时。反应用水(2mL)淬灭,然后用饱和氯化铵水溶液(50mL)稀释,并用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将汇合的有机相用水(50mL)、盐水(2x50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并真空浓缩,得到呈黄色油状、静置固化的标题化合物(633mg,2.10mmol,89%收率,85%纯度)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 7.01(1H,d), 4.05-3.96(2H,m), 3.40-3.32(1H,m), 3.24(1H,td), 2.18-2.08(1H,m), 1.72-1.59(1H,m), 1.39(9H,s), 1.31(9H,s)。

[1712] 制备105:3-氨基-1-(叔丁基)吡咯烷-2-酮盐酸盐



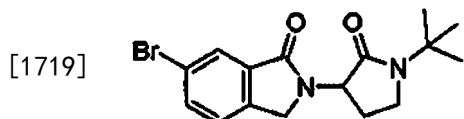
[1714] 将HCl溶液(4M,溶于1,4-二恶烷溶液,2.6mL,10.5mmol)加入到(1-(叔丁基)-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(633mg,2.1mmol)的1,4-二恶烷(2.5mL)溶液中。将反应室温搅拌18小时。真空脱除溶剂,得到呈米色固体状的标题化合物(400mg,94%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 8.44(3H,br.s), 3.91-3.82(1H,m), 3.60-3.41(2H,m), 3.37(1H,td), 2.34-2.24(1H,m), 1.91-1.77(1H,m), 1.35(9H,s)。

[1715] 制备106:6-溴-2-(1-甲基-2-氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



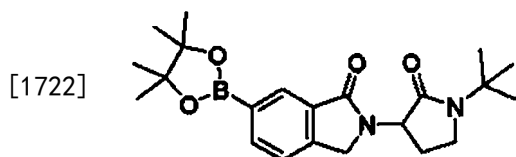
[1717] 将5-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(500mg,1.62mmol)、3-氨基-1-甲基哌啶-2-酮(208mg,1.62mmol)、三乙胺(0.27mL,2.0mmol)的THF(10mL)溶液加热到70℃,保持18小时。将反应真空浓缩,并用乙酸乙酯(10mL)和水(10mL)稀释。开展相分离,水相用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。将汇合的有机相用1M盐酸(20mL)、盐水(20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并真空浓缩。采用色谱(SiO₂,0-10%甲醇的DCM溶液)提纯,得到呈无色固体状的标题化合物(208mg,39%)。LC-MS: [M+H]⁺=323。

[1718] 制备107:6-溴-2-(1-叔丁基-2-氧代吡咯烷-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



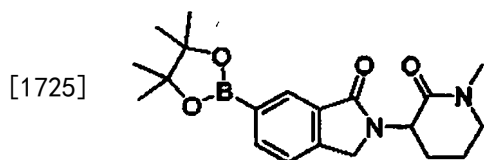
[1720] 按照制备106,从3-氨基-1-(叔丁基)吡咯烷-2-酮盐酸盐(473mg,2.46mmol)和三乙胺(0.75mL,5.4mmol)制备。得到呈棕褐色固体状的标题化合物(533mg,60%)。LC-MS: [M+H]⁺=351。

[1721] 制备108:2-(1-叔丁基-2-氧代吡咯烷-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



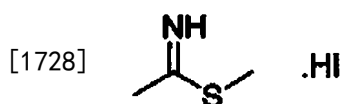
[1723] 将6-溴-2-(1-叔丁基-2-氧代吡咯烷-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(533mg, 1.52mmol)、双(频哪醇合)二硼(462mg, 1.82mmol)和乙酸钾(298mg, 3.03mmol)在1,4-二恶烷(12mL)中的混合物采用氮气脱气10分钟,然后加入PdCl₂(dppf)(33mg, 0.046mmol)。再继续脱气10分钟,然后将反应加热到90℃,保持18小时。反应用乙酸乙酯(20mL)和水(20mL)稀释。开展相分离,水相用乙酸乙酯(2x20mL)萃取。将汇合的有机相用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并真空浓缩。采用色谱(SiO₂, 0-100%乙酸乙酯的异己烷溶液)提纯,得到呈棕褐色固体状的标题化合物(308mg, 50%)。LC-MS: [M+H]⁺=399。

[1724] 制备109:2-(1-甲基-2-氧代哌啶-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



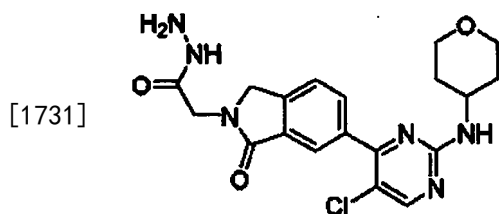
[1726] 将6-溴-2-(1-甲基-2-氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(208mg, 0.64mmol)、双(频哪醇合)二硼(196mg, 0.77mmol)和乙酸钾(126mg, 1.29mmol)在1,4-二恶烷(5mL)中的混合物采用氮气脱气10分钟,然后加入PdCl₂(dppf)(14mg, 0.019mmol)。再继续脱气10分钟,然后将反应加热到90℃,保持18小时。反应用乙酸乙酯(20mL)和水(20mL)稀释。开展相分离,水相用乙酸乙酯(2x20mL)萃取。将汇合的有机相用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并浓缩,得到呈棕色油状的标题化合物(288mg, 81%, 67%纯度)。LC-MS: [M+H]⁺=371。

[1727] 制备110:硫代乙酰亚胺甲酯氢碘酸盐



[1729] 将碘甲烷(0.83mL, 13.3mmol)加入到硫代乙酰胺(1.00g, 13.0mmol)的丙酮(45mL)搅拌溶液中。将溶液加热到60℃,保持18小时。冷却到室温后,固体开始从溶液中沉淀出来。反应体积被减到原体积的大约三分之一,固体通过过滤收集,用丙酮洗涤,得到呈无色固体状的标题化合物(790mg, 27%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 11.6(2H, br.s), 2.67(3H, s), 2.58(3H, s)。

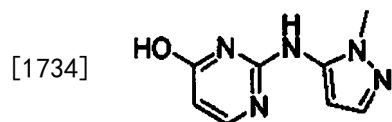
[1730] 制备111:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酰肼



[1732] 将CDI(44mg, 0.27mmol)加入到2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-

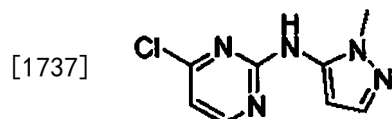
基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(100mg,0.246mmol)的DCM(2mL)悬浮液中。将反应在室温搅拌15分钟,然后加入1M胍的THF溶液(0.37mL,0.37mmol),将反应混合物搅拌18小时。加入饱和NaHCO₃水溶液(15mL),用DCM(2x15mL)萃取粗产品。将汇合的有机相通过相分离柱,然后,真空浓缩,得到呈无色固体状的标题化合物(67mg,64%)。产品未经进一步提纯用于下一步骤。LC-MS: [M+H]⁺=417。

[1733] 制备112:2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-醇



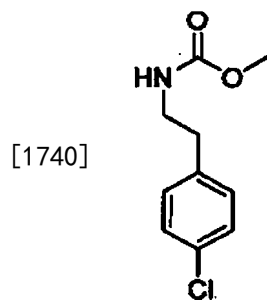
[1735] 将2-(甲基硫基)嘧啶-4-醇(522mg,3.67mmol)、1-甲基-1H-吡唑-5-基胺(428mg,4.41mmol)和特戊酸(3.9mL)的搅拌混合物在氮气下在130℃(热处理)加热16小时。让反应混合物缓慢冷却,在大约70℃时,加入汽油(~4mL)。让混合物冷却到室温,然后,将沉淀过滤,并用汽油洗涤,得到呈无色固体状的粗产品2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-醇(650mg,93%,70%纯度),该粗产品按原样使用。MS: [M+H]⁺=192。

[1736] 制备113:4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺



[1738] 将2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-醇(320mg,2.25mmol,70%纯度)和POCl₃(2.5 mL,27.01mmol)的搅拌混合物在氮气下在70℃加热1小时。冷却至室温后,采用真空浓缩脱除过量POCl₃。残余物用等份的CH₂Cl₂和NaHCO₃(饱和水溶液)稀释,并搅拌,直到气体释放停止。然后,开展相分离,水相再次用CH₂Cl₂萃取。将汇合的有机相用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并真空浓缩,得到标题化合物(254mg,54%,70%纯度),该化合物作为粗产品使用。MS: [M+H]⁺=210。

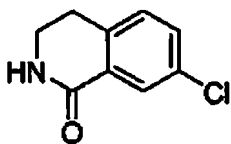
[1739] 制备114:N-[2-(4-氯苯基)乙基]氨基甲酸甲酯



[1741] 在氮气下,用氯甲酸甲酯(6.4mL,78.27mmol)缓慢处理4℃的2-(4-氯苯基)乙-1-胺(11.30 g,71.16mmol)和DIPEA(13.64mL,78.27mmol)的无水THF(158mL)搅拌溶液。将该溶液缓慢升温到室温,共2小时后,用NH₄Cl(饱和水溶液)淬灭反应。将混合物用EtOAc(x3)萃取,汇合的有机层用盐水洗涤,MgSO₄干燥,过滤,并真空浓缩,得到呈黄色固体状的N-[2-(4-氯苯基)乙基]氨基甲酸甲酯(15.4g,101%),该产品原样使用。MS: [M+H]⁺=214。

[1742] 制备115:7-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-酮

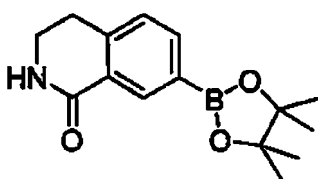
[1743]



[1744] 下述反应开展二个平行实验。将N-[2-(4-氯苯基)乙基]氨基甲酸甲酯(7.5g, 35.10mmol)置于冰浴中,在氮气保护的搅拌条件下,缓慢用三氟甲磺酸(120mL)处理。15分钟后,撤走冰浴,再过30分钟后,将反应加热到70℃(热处理)24小时。冷却到室温后,将两个反应混合物都倒到冰上汇合,融化后,将混合物用水进一步稀释。将混合物用IPA:CHCl₃(1:3,x3)萃取,汇合的有机层用盐水洗涤,并采用MgSO₄干燥。滤液真空浓缩。残余物用二乙醚研磨,过滤沉淀,得到呈无色固体状的7-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-酮(8.5g,67%)。MS: [M+H]⁺=182。将滤液真空浓缩,另外得到2g粗产品。

[1745] 制备116:7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-酮

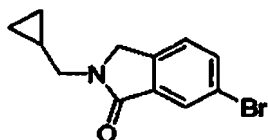
[1746]



[1747] 将7-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-酮(500mg,2.75mmol)、双(频哪醇合)二硼(839mg,3.30 mmol)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(135mg,0.28mmol)和AcOK(811mg,8.26mmol)的无水1,4-二恶烷(18mL)搅拌混合物用氮气脱气10分钟。然后,加入三(二亚苄基-丙酮)二钯(0)(63mg,0.07mmol),再继续脱气10分钟。将混合物在氮气下在80℃共加热18小时。冷却到室温后,将混合物用水稀释,并用EtOAc(x3)萃取。将汇合的有机层用盐水洗涤,并采用MgSO₄干燥,过滤,真空浓缩,得到粗产品7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-酮(0.8g,107%),该产品原样使用。MS: [M+H]⁺=274。

[1748] 制备117:6-溴-2-(环丙基甲基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

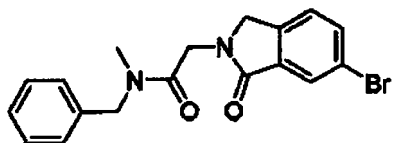
[1749]



[1750] 将6-溴-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(350mg,1.65mmol)和环丙基甲基溴(0.198uL, 1.98 mmol)的DMF(6mL)搅拌溶液在氮气下在冰浴中冷却。然后,分批加入NaH(99mg,2.48 mmol)。将反应搅拌1小时,然后用NH₄Cl(饱和水溶液)淬灭。将混合物用IPA:CHCl₃(1:3,x3)萃取。将汇合的有机层用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并真空浓缩,得到呈棕色油状的标题化合物(~30%纯度),该化合物以粗产品使用。MS: [M+H]⁺=266/268。

[1751] 制备118:N-苄基-2-(6-溴-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-甲基乙酰胺

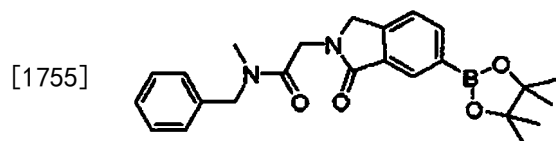
[1752]



[1753] 采用与上文制备117类似的方法,采用N-苄基-2-氯-N-甲基乙酰胺制备。MS: [M+H]⁺

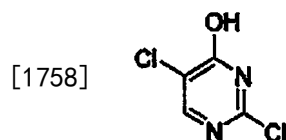
= 373/375。

[1754] 制备119:N-苄基-N-甲基-2-[1-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]乙酰胺



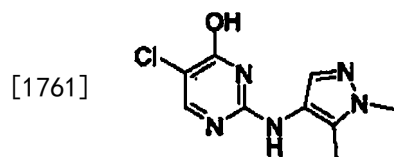
[1756] 采用与制备116类似的方法,采用N-苄基-2-(6-溴-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-甲基乙酰胺制备。MS: $[M+H]^+ = 337$ 。

[1757] 制备120:2,5-二氯嘧啶-4-醇



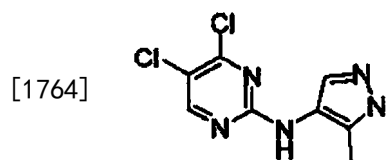
[1759] 将2,4,5-三氯嘧啶(1.1mL,9.72mmol)的1,4-二恶烷(10mL)搅拌溶液用水(2mL)、然后用NaOH(11.7mL,1M)处理。将反应在反应瓶中在50℃加热24小时,然后,让反应冷却,并用EtOAc稀释。舍弃有机层(包含初始材料)。用柠檬酸(5%水溶液)将水相的pH调节到~6,产品用IPA:CHCl₃(1:3x3)重新萃取。将这些汇合的有机层用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并真空浓缩,得到标题化合物(410mg,26%),该化合物以粗产品使用。MS: $[M+H]^+ = 165$ 。

[1760] 制备121:5-氯-2-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-醇



[1762] 将2,5-二氯嘧啶-4-醇(410mg,2.46mmol)、1,5-二甲基-1H-吡唑-4-胺(602mg,5.41mmol)和对甲苯磺酸一水合物(702mg,3.69mmol)在1,4-二恶烷(5mL)中的搅拌溶液在反应瓶中在105℃加热24小时。然后,在室温搅拌反应2天,用水稀释,用CHCl₃:IPA(3:1,x3)萃取产品。将汇合的有机层用盐水洗涤,MgSO₄干燥,过滤,真空浓缩,得到呈黄色固体状的粗产品5-氯-2-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-醇(280mg,48%,80%纯度)。MS: $[M+H]^+ = 240$ 。

[1763] 制备122:4,5-二氯-N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺

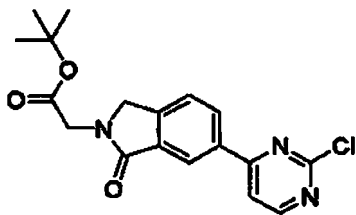


[1765] 在氮气下,向5-氯-2-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-醇(280mg,1.17mmol)中加入POCl₃(0.7mL,7.01mmol)。在90℃搅拌混合物1小时。让反应混合物冷却到室温,小心加入NaHCO₃(饱和水溶液)。将混合物用EtOAc(x3)萃取,汇合的有机层用盐水洗涤,MgSO₄干燥,过滤,并真空浓缩,得到呈黄色固体状的标题化合物(210mg,70%),该化合物就这样使用。MS: $[M+H]^+ = 258$ 。

[1766] 制备123:2-[6-{2-氯嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]乙酸叔丁

酯

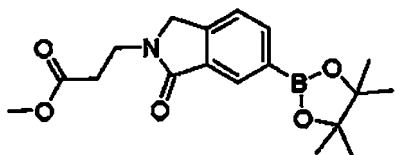
[1767]



[1768] 按照制备3类似的方法,采用2,4-二氯嘧啶制备。

[1769] 制备124:3-(6-溴-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)丙酸甲酯

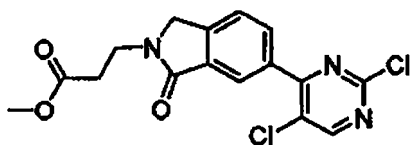
[1770]



[1771] 在氮气下,向6-溴-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(550mg,2.59mmol)、18-冠醚-6(69mg,0.26 mmol)和3-溴丙酸甲酯(350 μ L,3.11mmol)在DMF(9mL)中的搅拌溶液中加入 Cs_2CO_3 (2.113 g,6.48mmol)。将反应缓慢加热到70 $^\circ\text{C}$ (热处理),并在此温度保持18小时。冷却后,用 NH_4Cl (饱和水溶液)淬灭反应。将混合物用EtOAc(x3)萃取,汇合的有机层用盐水洗涤, MgSO_4 干燥,过滤,并真空浓缩,得到呈黄色油状的3-(6-溴-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)丙酸甲酯。LC-MS与原样所取的复合混合物一致。向残余物中加入双(频哪醇合)二硼(0.746g,2.91 mmol)、AcOK(0.491mg,5.00mmol)和无水1,4-二恶烷(8mL)。反应用氮气脱气5分钟。然后,加入1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钼(II)二氯甲烷复合物(61mg,0.08mmol),将反应在氮气条件下在90 $^\circ\text{C}$ 加热16小时。让反应冷却到室温,然后,用水稀释。将混合物用EtOAc(x3)萃取,汇合的有机层用盐水洗涤, MgSO_4 干燥,过滤,并真空浓缩,得到标题化合物(1.5g,168%),该产品未经进一步纯而使用。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=346$ 。

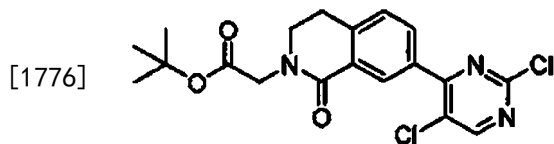
[1772] 制备125:3-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]丙酸甲酯

[1773]



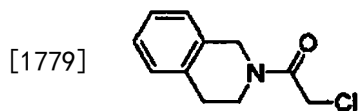
[1774] 将3-[1-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]丙酸甲酯(1.5g,2.17mmol,~50%纯度)、2,4,5-三氯嘧啶(370 μ L,3.26mmol)、 K_2CO_3 (600mg,4.35mmol)和1,4-二恶烷:水(3:1,11mL)的搅拌混合物用氮气脱气5分钟。然后,加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (120mg,0.11mmol),在氮气下,将反应在100 $^\circ\text{C}$ 加热共3小时。将混合物冷却到室温,用水稀释,并用EtOAc(x3)萃取。将汇合的有机层用盐水洗涤, MgSO_4 干燥,过滤,并真空浓缩,残余物用biotage(0-100EtOAc/汽油),然后采用0-10%MeOH提纯,得到呈红色油状的标题化合物(620mg,78%)MS: $[\text{M}-\text{H}]^+=364$ 。

[1775] 制备126:2-[7-{2,5-二氯嘧啶-4-基}-1-氧代-1,2,3,4-四氢-异喹啉-2-基]乙酸叔丁酯



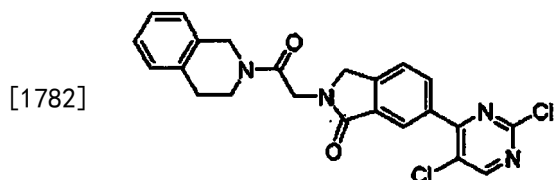
[1777] 采用分别类似制备3和制备1的方法,采用7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-1-酮(制备116)制备。LC-MS: $[M+H]^+ = 408$ 。

[1778] 制备127:2-氯-1-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙-1-酮



[1780] 在氮气下,将1,2,3,4-四氢异喹啉(2.6g,19.48mmol)和DIPEA(3.7mmol,21.25mmol)在无 水 CH_2Cl_2 (89mL)中的搅拌溶液在冰水浴中冷却。非常慢地加入氯乙酰氯(1.4mL,17.71 mmol),然后,仍然在冰水浴中搅拌反应30分钟。反应用 NH_4Cl (饱和水溶液)淬灭,产品用 EtOAc (x3) 萃取。将汇合的有机层用水和盐水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并真空浓缩,得到标题化合物(4.6g,124%),该产品就这样使用。MS: $[M+H]^+ = 210$ 。

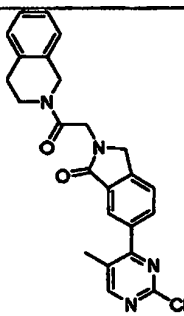
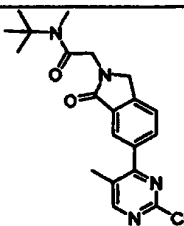
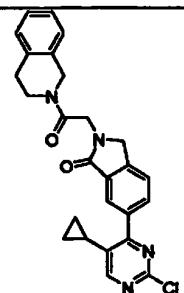
[1781] 制备128:6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



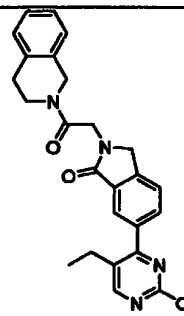
[1783] 在氮气下,将6-溴-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(3.4g,14.16mmol)和2-氯-1-(1,2,3,4-四氢异 喹啉-2-基)乙-1-酮(3.6g,17.00mmol)在DMF(47mL)中的搅拌溶液在冰浴中冷却,然后分批加入NaH(0.70g,17.00mmol)。将反应在一个小时内加热到室温,然后,用 NH_4Cl (饱和水溶液)淬灭。用柠檬酸(5%水溶液)将pH调节到pH7,产品用IPA:CHCl₃(1:3x3)萃取。将汇合的 有机层用盐水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并真空浓缩,得到呈棕色固体状的6-溴-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮,其以粗产品使用。MS: $[M+H]^+ = 385$ 。向残余物中加入双(频哪醇合)二硼(4.236g,16.51mmol)、AcOK(2.787mg,28.40mmol)和无水1,4-二恶烷(71mL)。反应用氮气脱气10分钟。然后,加入1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(348mg,0.43mmol),将反应在氮气下在90℃加热1.5小时。让 反应冷却到室温,然后,用水稀释。将产品用EtOAc (x3) 萃取,将汇合的有机层用盐水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并真空浓缩,得到粗产品2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(采用LC-MS UV测定的纯度是90%),该产品就这样使用。MS: $[M+H]^+ = 433$ 。将该材料、2,4,5-三氯嘧啶(2.442 mL mg,21.30mmol)、 K_2CO_3 (3.925mg,28.40mmol)和1,4-二恶烷/水(3:1,57mL)的搅拌混合物采用氮气脱气10分钟。然后,加入Pd(PPh₃)₄(810mg,0.70mmol),在氮气下,将反应在90℃ 加热共16小时。让反应冷却到室温,然后,用水稀释。将产品用EtOAc (x3) 萃取,汇合的有机层用水和盐水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并真空浓缩。残余物用biotage(0-100%汽油 /EtOAc)提纯,得到呈无色固体状的标题化合物(4.81g,3步后75%)。MS: $[M+H]^+ = 453$ 。

[1784] 制备129-132

[1785] 根据制备128类似的方法,采用相应的5-取代的2,4-二氯嘧啶制备:

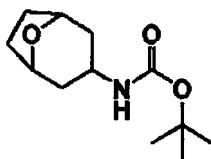
制备	结构	名称	MS: [M+H] ⁺
129		6-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	433
130		N-叔丁基-2-[6-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-甲基乙酰胺	387
131		6-(2-氯-5-环丙基嘧啶-4-基)-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	459

[1786]

132		6-(2-氯-5-乙基嘧啶-4-基)-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	447

[1787] 制备133:N-{8-氧杂二环[3.2.1]辛烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯

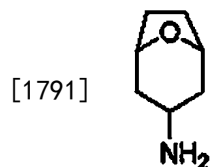
[1788]



[1789] 将8-氧杂二环[3.2.1]辛烷-3-羧酸(250mg,1.60mmol)在叔丁醇(2mL)中的搅拌混

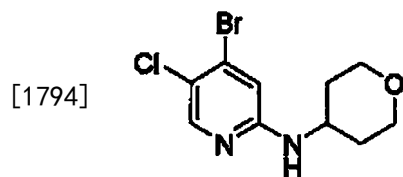
合物用 DIPEA (341 μ L, 1.96) 处理, 然后用叠氮磷酸二苯酯 (392 μ L, 1.77mmol) 处理。将混合物加热回流5小时, 然后在室温搅拌16小时。将溶剂真空蒸发。残余物用EtOAc吸收 (take up), 所得溶液用水、盐水洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并真空浓缩。残余物用biotage (0-100% EtOAc/ 汽油) 提纯, 得到呈无色固体状的标题化合物 (200mg, 55%)。¹H NMR (400MHz, Me-d₃-OD): 4.39 (2H, s), 3.89-3.74 (1H, m), 1.99-1.90 (2H, m), 1.90-1.83 (2H, m), 1.83-1.74 (2H, m), 1.59-1.49 (2H, m), 1.45 (9H, s)。

[1790] 制备134:8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-胺盐酸盐



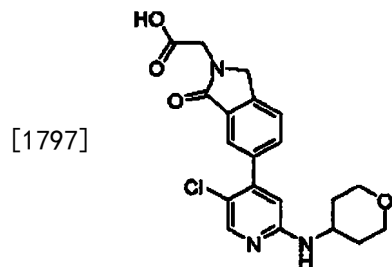
[1792] 将N-{8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯 (190mg, 0.84mmol) 在用HCl (3mL) 饱和的EtOAc溶液在室温搅拌1小时, 并真空蒸发。残余物用MeOH处理, 真空浓缩至干燥, 得到呈无色固体状的标题化合物 (122mg, 114%, 包含20%起始材料)。¹H NMR (400MHz, Me-d₃-OD): 4.52-4.46 (2H, m), 3.59-3.51 (1H, m), 2.08-1.98 (2H, m), 1.94-1.88 (2H, m), 1.85-1.79 (2H, m), 1.76-1.67 (2H, m)。

[1793] 制备135:4-溴-5-氯-N-(氧杂环己-4-基)吡啶-2-胺



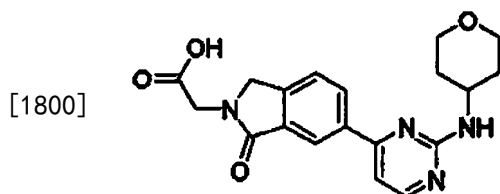
[1795] 将2-氨基-4-溴-5-氯吡啶 (500mg, 2.34mmol) 和四氢-4H-吡喃-4-酮 (654 μ L, 7.01mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (6mL) 中的搅拌混合物用三乙酰氧基硼氢化钠 (1.277g, 5.84mmol) 处理。5天后, 混合物用NaOH (1M, 5mL) 处理。30分钟后, 混合物采用水稀释, 并采用CH₂Cl₂ (x3) 萃取。将汇合的有机层用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并真空浓缩。残余物用biotage (0-50% EtOAc) 提纯, 得到呈黄色固体状的4-溴-5-氯-N-(氧杂环己-4-基)吡啶-2-胺。MS: [M+H]⁺ = 291/293/295。

[1796] 制备136:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]吡啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸



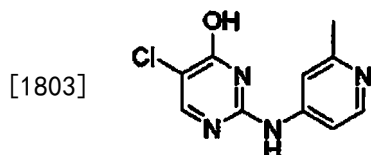
[1798] 将2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]吡啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸叔丁酯 (实例185, 165mg, 0.36mmol) 在THF/MeOH/水 (5:1:1, 4mL) 中的搅拌溶液用NaOH (0.5 mL, 1M) 处理。18小时后, 加入水, 用柠檬酸 (5% 水溶液) 将pH调节到pH 4-5。采用EtOAc (x3) 萃取混合物。将汇合的有机层用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到呈无色固体状的标题化合物 (131mg, 91%)。MS: [M+H]⁺ = 402。

[1799] 制备137:2-(6-{2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸



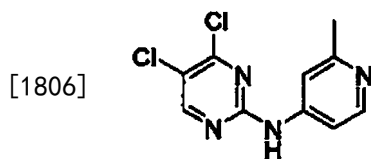
[1801] 采用实例1类似的方法从实例133制备。MS: $[M+H]^+ = 369$ 。

[1802] 制备138:5-氯-2-[(2-甲基吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-醇



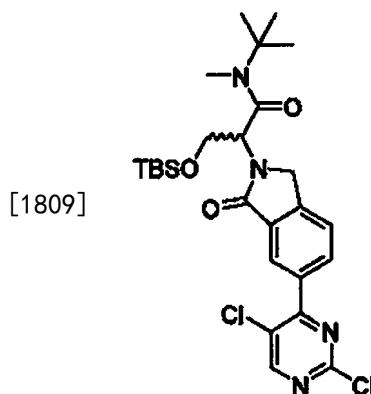
[1804] 将4-氨基-2-甲基吡啶 (594mg, 5.5mmol)、2,5-二氯嘧啶-4-醇 (413mg, 2.5mmol) 和对甲苯 磺酸 (713mg, 3.8mmol) 在二恶烷 (5mL) 中的溶液在100℃加热60小时。将溶液倒入水 (15mL) 中,用饱和NaHCO₃水溶液碱化到~pH 8,并用IPA和CHCl₃的1:3v/v混合物 (3x20mL) 萃取。将汇合的有机相干燥 (MgSO₄),并真空蒸发。残余物未经进一步提纯而使用。MS: $[M+H]^+ = 237$ 。

[1805] 制备139:4,5-二氯-N-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺



[1807] 将5-氯-2-[(2-甲基吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-醇 (2.5mmol, 假设) 的磷酸氯 (1.5mL, 15mmol) 溶液在90℃加热1小时。冷却后,将溶液倒入饱和NaHCO₃ (10mL) 中,并用 EtOAc (3x10mL) 萃取。将汇合的有机相干燥 (MgSO₄),并真空蒸发。残余物未经进一步提纯而使用。MS: $[M+H]^+ = 255$ 。

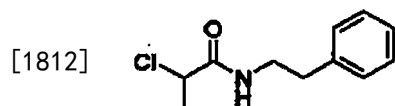
[1808] 制备140:N-叔丁基-3-[(叔丁基二甲基硅基)氧]-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-甲基丙酰胺



[1810] 本产品按照实例2中描述的类似/相似方法制备。在本情况中,在40分钟后,另外加入 0.4当量的 (eq.) 试剂 (N,2-二甲基丙-2-胺,DIPEA,HATU),将混合物另外搅拌45分钟。LC-MS: $[M+H]^+ = 551$ 。注:如最终产品的手性HPLC分析所示,产品在反应期间可能部分差向

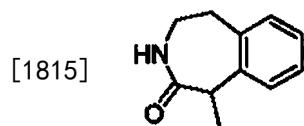
异构化。

[1811] 制备141:2-氯-N-苯乙基丙酰胺



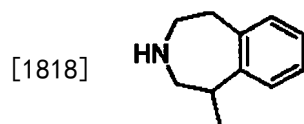
[1813] 先将DIPEA (1.9mL, 10.88mmol), 然后将2-氯丙酰氯 (0.950mL, 9.79mmol) 加入到室温的2-苯乙胺 (1.1mL, 8.73mmol) 的DCM (50mL, 777mmol) 搅拌溶液中, 将所得浅黄色溶液搅拌3小时。反应混合物用DCM (50mL) 稀释, 用NH₄Cl饱和水溶液 (50mL)、水 (50mL)、NaHCO₃饱和水溶液 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。有机部分通过相分离柱过滤, 然后, 在减压条件下浓缩, 真空干燥过夜, 得到浅棕色固体。将该材料干-加载到硅胶上, 并用色谱 (SiO₂, 40g柱, 0-100% EtOAc的异己烷溶液) 提纯, 得到呈米白色固体状的标题化合物 (1.82g, 96%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 212。

[1814] 制备142:1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-2-酮



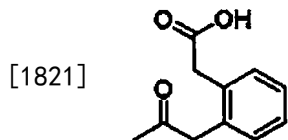
[1816] 将2-氯-N-苯乙基丙酰胺 (1.82g, 8.43mmol) 和氯化铝 (5g, 37.5mmol) 的混合物加热到 150℃。在氮气下, 将90℃时开始形成的所得深色油在150℃加热4小时。让反应混合物冷却到室温, 然后, 按顺序加入MeOH (10mL)、10% HCl水溶液 (10mL), 然后加入EtOAc (20 mL) 将反应小心淬灭。使混合物在水 (50mL) 和EtOAc (50mL) 之间分配, 对各层进行分离。水层用EtOAc (2x50mL) 萃取, 将汇合的有机萃取物干燥 (MgSO₄)、过滤和减压浓缩, 得到呈橙色固体状的粗产品 (1.3g)。将粗产品干-加载到硅胶上, 并用色谱 (SiO₂, 40g柱, 0-100% (10% MeOH, 溶于DCM溶液)-DCM溶液) 提纯, 得到呈浅黄色固体状的标题化合物 (0.639g, 39%)。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.37 (t (br), 1H), 7.12-7.22 (m, 4H), 4.28 (q, 1H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.14-3.29 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 1H), 1.35 (d, 3H)。

[1817] 制备143:1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓



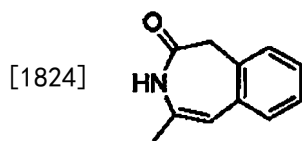
[1819] 在烘箱干燥的圆底烧瓶内, 将1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-2-酮 (0.102g, 0.524 mmol) 悬浮在THF (5.0mL, 61.0mmol) 中, 将混合物冷却到0℃。加入硼烷四氢呋喃复合物 (1 M溶液, 溶于THF) (1.60mL, 1.600mmol), 将所得黄色溶液在0℃搅拌5分钟, 然后在氮气条件下回流4小时。另外加入硼烷四氢呋喃 (1M溶液, 溶于THF) (1.60mL, 1.60mmol), 将混合物在氮气条件下回流1小时。让混合物冷却到室温, 然后用冰浴冷却。逐滴加入MeOH (5mL) 将反应淬灭, 将反应混合物减压浓缩, 与MeOH (3x10mL) 共蒸发, 得到呈浅黄色膜状的粗产品。将粗产品溶于MeOH (+几滴AcOH) 中, 并吸附到SCX上, 用MeOH洗涤, 然后用 1% NH₃的MeOH溶液洗脱。将溶剂减压蒸发, 得到呈黄色油状的标题化合物 (0.056g, 0.278 mmol, 53.0%, 80%纯度)。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 7.09-7.11 (m, 2H), 7.04-7.06 (m, 2H), 3.32 (s (br, 与H₂O重叠), 1H), 2.96-3.04 (ddt, 1H), 2.71-2.90 (m, 5H), 2.61 (dd, 1H), 1.24 (d, 3H)。

[1820] 制备144:2-(2-(2-氧代丙基)苯基)乙酸



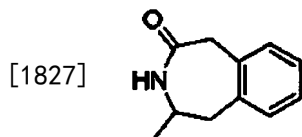
[1822] 将2,2'-(1,2-亚苯基)二乙酸(2g,10.09mmol)的THF(140mL)溶液冷却到0℃。逐滴加入 1.6M甲基锂的二乙醚溶液(14mL,22.40mmol),将混合物在0℃搅拌6小时。另外加入 1.6M 甲基锂的二乙醚溶液(14mL,22.40mmol)溶液,将反应混合物升到室温过夜。将混合物冷却到 0℃,并用1M HCl(120mL)淬灭。水层用EtOAc(2x120mL)萃取,将汇合的有机萃取物干燥(MgSO₄)、过滤和真空浓缩,得到粗产品(2.13g)。粗产品用色谱(SiO₂,120g柱,0-100% EtOAc(0.5% HCOOH)的异己烷溶液)提纯,得到呈橙色油状的2-(2-(2-氧代丙基)苯基)乙酸(887 mg,4.38mmol,43.4%)。LC-MS: [M+H]⁺=193; [M-H]⁻=191。

[1823] 制备145:4-甲基-2,3-二氢-1H-3-苯并氮杂卓-2-酮



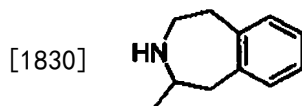
[1825] 将2-(2-(2-氧代丙基)苯基)乙酸(400mg,1.977mmol)和乙酸铵(305mg,3.95mmol)在甲苯(11mL)中的混合物在微波(CEM,120℃,150W)中加热3小时。将反应混合物真空浓缩,将同一规模开展的分离实验得到的粗产品汇合。粗产品采用硅胶色谱(40g柱,0-100% EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到呈棕色固体状的4-甲基-1H-苯并[d]氮杂卓-2(3H)-酮(370mg,2.136 mmol,49.3%)。LC-MS: [M+H]⁺=174。

[1826] 制备146:4-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-2-酮



[1828] 将4-甲基-2,3-二氢-1H-3-苯并氮杂卓-2-酮(264mg,1.448mmol)溶于MeOH(15mL)中,将反应混合物在H-Cube(10%Pd/C,30x4mm,全氢,25℃,1mL/min)中加氢,直到LC-MS分析监测反应结束。将反应混合物真空浓缩,并将100mg规模开展的分离实验得到的粗产品汇合。粗产品采用色谱(SiO₂,24g柱,0-100%EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到呈无色固体状的4-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂卓-2(3H)-酮(186mg,1.051mmol,51.9%)。LC-MS: [M+H]⁺=176。

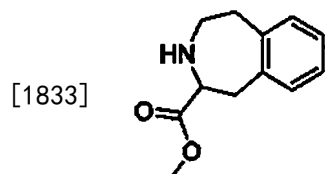
[1829] 制备147:2-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓



[1831] 在保护下,将1M硼烷的THF溶液(2.1mL,2.100mmol)加入到4-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-2-酮(183mg,1.034mmol)的THF(40mL)搅拌溶液中,在室温搅拌混合物过夜。另外加入1M硼烷的THF(2.1mL,2.100mmol)溶液,并在室温继续搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩,得到无色半固体(230mg),将该固体溶于最少量的MeOH中,并加载到SCX上。将柱子用MeOH(3倍柱体积)洗脱,化合物用1%NH₃的MeOH溶液(3倍柱体积)洗脱。将溶剂

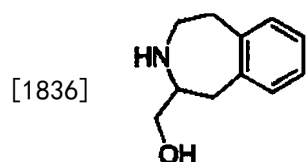
真空蒸发,得到呈油状的2-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓(113mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.04-7.07 (m, 4H), 3.07 (ddd, 1H), 2.87 (ddd, 1H), 2.58-2.80 (m, 4H), 2.47-2.54 (m, 2H(与DMSO重叠)), 1.06 (d, 3H)。

[1832] 制备148:2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-2-羧酸甲酯



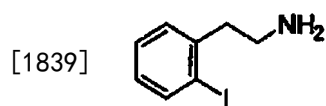
[1834] 将亚硫酸氯(0.160mL, 2.196mmol)逐滴加入到2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓-2-羧酸盐 酸盐(250mg, 1.098mmol)的甲醇(10mL)溶液中,将混合物在65℃加热18小时。让混合物冷却至室温,并真空浓缩。将粗产品溶于甲醇(2mL)中,并加载到SCX(3g)柱上。将该柱用 MeOH洗涤,然后,用溶于MeOH的0.7M氨洗脱产品。将所得混合物真空浓缩,得到呈棕色油状的2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓-2-羧酸甲酯(218mg, 1.009mmol, 92%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 7.05-7.17 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.43 (dd, 1H), 3.18 (s (br), 1H), 3.12 (ddd, 1H), 3.05-3.08 (m, 2H), 2.89 (ddd, 1H), 2.78 (ddd, 1H), 2.61 (ddd, 1H)。

[1835] 制备149:(2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-2-基)甲醇



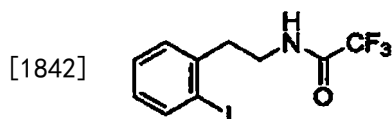
[1837] 将硼氢化锂(2M,溶于THF)(1.062mL, 2.124mmol)加入到2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-2-羧酸甲酯(218mg, 1.062mmol)的THF(2mL, 24.41mmol)溶液中,将混合物在室温搅拌过夜。反应应用1M HCl(5mL)淬灭,将粗混合物加载到柱SCX(5g)上。该柱用MeOH洗涤。将混合物真空浓缩,残余物溶于2M NaOH(5mL)中,并用EtOAc(3x5mL)萃取。将汇合的有机相用盐水(10mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并真空浓缩,得到呈无色油状的标题化合物(100mg, 0.406mmol, 38.2%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 7.04-7.14 (m, 4H), 4.72 (s (br), 1H), 3.22-3.39 (m, 2H), 3.18 (ddd, 1H), 2.91 (ddd, 1H), 2.61-2.84 (m, 3H), 2.43-2.50 (m, 3H-与DMSO-d₆重叠)。LC-MS: [M+H]⁺=178。

[1838] 制备150:2-(2-碘苯基)乙胺



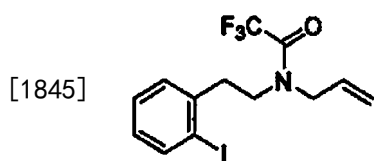
[1840] 将硼烷四氢呋喃复合物溶液(1M,溶于THF)(24.69mL, 24.69mmol)加入到2-(2-碘苯基)乙腈(1.702mL, 8.23mmol)的THF(23.6mL)的搅拌溶液中。将反应混合物在氮气下加热回流2 小时,让其冷却到室温。然后,将混合物冷却到0℃,加入6M HCl(4mL)。然后,将混合物用2M NaOH碱化,并用DCM(3 x 20mL)萃取。有机层用水和盐水洗涤,干燥(MgSO₄),并真空浓缩,得到标题化合物(2g, 7.69mmol, 93%),该产品未经进一步提纯而在下一步骤中使用。LC-MS: [M+H]⁺=248。

[1841] 制备151:2,2,2-三氟-N-(2-碘苯乙基)乙酰胺



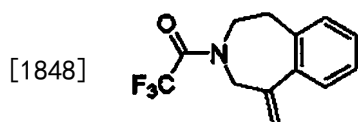
[1843] 将三氟乙酸酐(2.325mL, 16.46mmol)的DCM(5mL)溶液逐滴加入到2-(2-碘苯基)乙胺(2.033g, 8.23mmol)和三乙胺(3.44mL, 24.69mmol)的DCM(10mL)冰冷溶液中。在室温搅拌反应混合物过夜。然后,将混合物用EtOAc(500mL)稀释,按顺序采用10% HCl水溶液(100 mL)、水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并真空蒸发,得到油。采用色谱(SiO₂, 40 柱, 0-20% EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到呈黄色油状的标题化合物(2.5g, 6.92mmol, 84%)。LC-MS: [M+H]⁺=344。

[1844] 制备152: 2,2,2-三氟-N-[2-(2-碘苯)乙基]-N-(丙-2-烯-1-基)乙酰胺



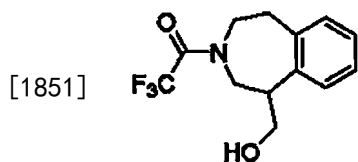
[1846] 将2,2,2-三氟-N-(2-碘苯乙基)乙酰胺(2.45g, 7.14mmol)加入到KOH(1.202g, 21.42mmol)和四丁基硫酸氢铵(0.242g, 0.714mmol)的甲苯(73.8mL)搅拌悬浮液中,将溶液在室温搅拌10分钟。所得混合物用烯丙基溴(0.618mL, 7.14mmol)处理,然后立即用Pd(PPh₃)₄(0.660g, 0.571 mmol)处理,将黄色悬浮液在氮气下在60℃加热20分钟。将混合物冷却到0℃,在搅拌的同时逐滴加入水(5mL)处理。将各层分离,水层用DCM(50mL)萃取。将汇合的有机萃取物干燥(MgSO₄)、过滤和真空浓缩。将残余物用色谱(SiO₂, 80g柱, 0-10% EtOAc的己烷溶液)提纯,得到呈黄色油状的标题化合物(1.9g, 4.71mmol, 66.0%)。LC-MS: [M+H]⁺=384。

[1847] 制备153: 2,2,2-三氟-1-(1-亚甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-3-基)乙-1-酮



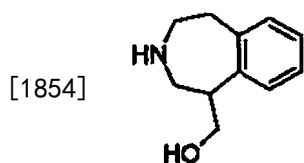
[1849] 将2,2,2-三氟-N-[2-(2-碘苯)乙基]-N-(丙-2-烯-1-基)乙酰胺(1.9g, 4.96mmol)、乙酸钪(II)(0.111g, 0.496mmol)、三苯基膦(0.260g, 0.992mmol)、乙酸钾(1.460g, 14.88mmol)、四丁基溴化铵(1.758g, 5.45mmol)在DMF(96mL, 1240mmol)中的搅拌悬浮液用氮气脱气10分钟。将所得混合物在氮气下在80℃搅拌5小时,让其冷却到室温。将混合物冷却到0℃,并用水(75mL)和Et₂O(75mL)稀释。将各层分离,水层用Et₂O(50mL x 2)萃取。将汇合的有机萃取物干燥(MgSO₄),并蒸发,得到一棕色油。将残余物用色谱(SiO₂, 80g柱, 0-10% EtOAc的己烷溶液)提纯,得到呈无色油状的标题化合物(850mg, 3.30mmol, 66.5%)。LC-MS: [M+H]⁺≤ 256。

[1850] 制备154: 2,2,2-三氟-1-[1-(羟甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-3-基]乙-1-酮



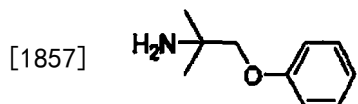
[1852] 将2,2,2-三氟-1-(1-亚甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-3-基)乙-1-酮(260mg, 1.019 mmol)的THF (3mL, 36.6mmol)溶液用硼烷四氢呋喃复合物(1M, 溶于THF) (1.121mL, 1.121 mmol)处理,并在室温搅拌1小时。按顺序加入水(1.5mL)、饱和NaHCO₃水溶液(1.5mL)和 30% H₂O₂ (0.6mL),搅拌反应1小时。将反应混合物用EtOAc (20mL)稀释,将各层进行分离。然后,用盐水(10mL)洗涤有机萃取物,干燥(MgSO₄),并浓缩,得到一棕色油。将残余物用 色谱(SiO₂, 12g柱, 040% EtOAc的己烷溶液)提纯,得到呈无色油状的标题化合物(70mg, 0.243mmol, 23.9%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 274。

[1853] 制备155: (2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-1-基) 甲醇



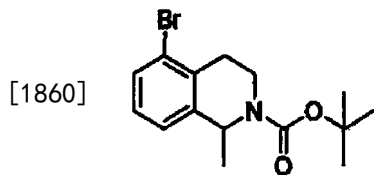
[1855] 将2,2,2-三氟-1-[1-(羟甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-3-基]乙-1-酮(65mg, 0.238 mmol)的MeOH(1mL, 24.72mmol)溶液用2N NaOH(0.238mL, 0.476mmol)处理,将混合物在 室温搅拌过夜。加入乙酸(0.041mL, 0.714mmol),将混合物用MeOH(4mL)稀释,然后加载 到SCX (2g)柱上。将该柱用MeOH洗涤,产品用溶于MeOH的0.7M氨洗脱。真空蒸发溶剂,得到呈粘稠无色油状的标题化合物(35mg, 0.188mmol, 79%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 178。

[1856] 制备156: 2-甲基-1-苯氧基丙-2-胺



[1858] 在氮气下,将溴化甲基镁(3M, 溶于Et₂O) (1314μl, 3.94mmol)加入到2-苯氧基乙腈(138 μl, 1.127mmol)的THF (5mL)溶液中。所得混合物在氮气下回流1小时,逐滴加入钛(IV)酸四 异丙酯(330μl, 1.127mmol)。在氮气下,在50℃加热过夜,加入盐水(10mL)。将混合物用 DCM(2 x 20mL)萃取,汇合的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并真空蒸发,得到呈棕色油状的标题化合物(136mg, 69%)。1H NMR (400MHz, CDCl₃): 7.26-7.31 (m, 2H), 6.89-6.97 (m, 3H), 3.70 (s, 2H), 1.25 (s, 6H) (2个可交换质子未观察到)。

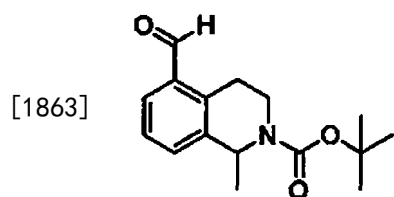
[1859] 制备157: 5-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羧酸叔丁酯



[1861] 将二碳酸二叔丁酯(1.324g, 6.07mmol)的THF (5mL)溶液加入到5-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氢 异喹啉(1.143g, 5.05mmol)的THF (15mL)溶液中,将混合物在室温搅拌3天。将反应混合物 吸附到硅胶上,粗产品用色谱(SiO₂, 40g柱, 0-10% EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到呈无色 油状的标题化合物(1.549g, 93%),该化合物静置固化为无色固体。1H NMR (400MHz, CDCl₃): 7.42 (dd, 1H), 7.02-7.10 (m, 2H), 5.19 (m (br), 1H), 4.18 (m (br), 1H),

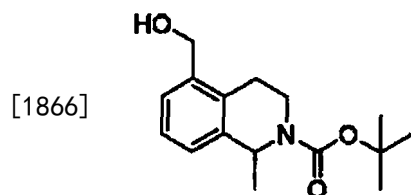
3.15(m(br), 1H), 2.70-2.94 (m, 2H), 1.49(s, 9H), 1.44(d, 3H)。LC-MS: $[M - tBu + H]^+ = 270$ 。

[1862] 制备158: 5-甲酰-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羧酸叔丁酯



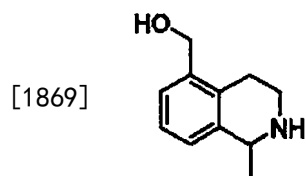
[1864] 在氮气下,将叔丁基锂(1.7M,溶于戊烷)(6.03mL,10.25mmol)在10分钟中逐滴加入到 -78℃的5-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羧酸叔丁酯(1.535g,4.66mmol)的THF(26mL)搅拌溶液中,将所得深橙色/红色溶液在-78℃搅拌30分钟。逐滴加入吗啉-4-甲醛(0.700mL,6.99 mmol),让所得浅黄色溶液缓慢升到室温,并搅拌1.5小时。反应用饱和 NH_4Cl 水溶液(50mL)小心淬灭,并用EtOAc(2 x 50mL)萃取。将汇合的有机萃取物用盐水(1 x 100mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤,并真空浓缩,得到一浅黄色油(1.377g)(1399-40-4a)。粗产品用色谱(SiO_2 , 24g柱,0-50%EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到呈浅黄色油状的标题化合物(793mg,2.71 mmol,58.1%)。LC-MS: $[M + Na]^+ = 298$ 。

[1865] 制备159: 5-(羟甲基)-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羧酸叔丁酯



[1867] 在氮气下,将硼氢化钠(120mg,3.18mmol)加入到5-甲酰-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羧酸叔丁酯(777mg,2.65mmol)的1:1 THF/MeOH(19mL)搅拌冰冷却溶液中。将反应升到室温,并搅拌1小时。将反应用冰冷却,并用饱和 NH_4Cl 水溶液(75mL)淬灭,用DCM(3 x 75mL)萃取。将汇合的有机萃取物用盐水(1 x 100mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤,并真空浓缩,得到呈无色胶状的标题化合物(756mg,2.59mmol,98%)。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): 7.18-7.26 (m, 2H), 7.09(dd, 1H), 5.06-5.32(m(br), 1H), 4.70(d, 1H), 4.66(d, 1H), 3.98-4.31(m, (br), 1H), 3.07-3.33(m(br), 1H), 2.77-2.91(m, 2H), 1.49(s, 9H), 1.45(d, 3H)。(1个可交换质子未观察到)。

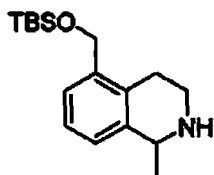
[1868] 制备160: (1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基) 甲醇



[1870] 在0℃将HCl(4M,溶于二恶烷)(12.6mL,50.4mmol)逐滴加入到5-(羟甲基)-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羧酸叔丁酯(700mg,2.52mmol)中,将所得溶液室温搅拌3小时。将混合物真空浓缩,残余物溶于MeOH(15mL)中加载到SCX(10g)柱上。将该柱用MeOH(2x15mL)洗涤,产品用0.7M氨的甲醇溶液洗脱。真空蒸发溶剂,得到呈无色固体状的标题化合物(366 mg,81%)。LC-MS: $[M + H]^+ = 178$ 。

[1871] 制备161: 5-{[(叔丁基二甲基硅基)氧]甲基}-1-甲基-1,2,3,4-四氢-异喹啉

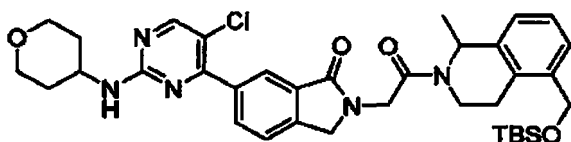
[1872]



[1873] 在氮气下,在0℃,向(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)甲醇(366mg, 2.065mmol)的DMF(6.4mL)搅拌溶液中加入咪唑(422mg,6.19mmol)和叔丁基氯二甲基硅烷(467mg,3.10 mmol)。将反应缓慢升到室温,并搅拌3天。用水(20mL)淬灭反应,并用EtOAc(20mL)萃取。将有机萃取物汇合,并用盐水(3 x 20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,并真空浓缩,得到呈无色油状的标题化合物和5-[[叔丁基二甲基硅基]氧]甲基-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-甲醛的3:2混合物。产品未经进一步提纯用于下一步骤。LC-MS: [M+H]⁺=292。

[1874] 制备162:2-[2-(5-[[叔丁基二甲基硅基]氧]甲基)-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氧代乙基]-6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

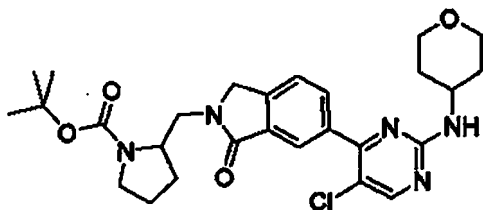
[1875]



[1876] 将HATU(644mg,1.694mmol)加入到2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(650mg,1.614mmol)、5-[[叔丁基二甲基硅基]氧]甲基-1-甲基-1,2,3,4-四氢-异喹啉(659mg,1.356mmol)和三乙胺(337μl, 2.420mmol)在DCM(10mL)的混合物中,将混合物搅拌3小时。将反应混合物真空浓缩,然后用EtOAc(30mL)稀释,用1M HCl(30mL)、饱和NaHCO₃水溶液(30mL)、水(30mL)、盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并真空浓缩,得到黄色油。将残余物用色谱(SiO₂,12g柱,0-6%MeOH的DCM溶液)提纯,得到呈无色固体状的标题化合物(390mg,0.490mmol,30.4%)。LC-MS: [M+H]⁺=676。

[1877] 制备163:2-[(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)甲基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

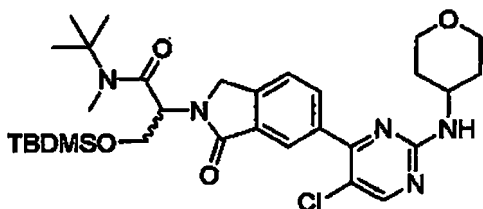
[1878]



[1879] 按照制备4描述的类似方法,采用2-[[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]甲基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(制备55)制备。

[1880] 制备164:(2S)-N-叔丁基-3-[[叔丁基二甲基硅烷基]氧]-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-甲基丙酰胺

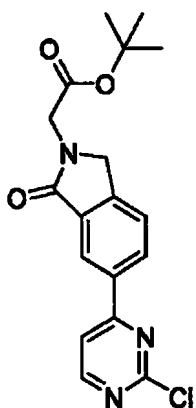
[1881]



[1882] 按照制备4描述的类似方法,采用N-叔丁基-3-[(叔丁基二甲基硅基)氧]-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-甲基丙酰胺(制备140)制备。

[1883] 制备165:2-[6-(2-氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]乙酸叔丁酯

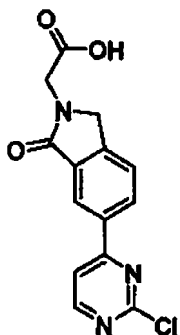
[1884]



[1885] 按照制备3类似的方法采用2,4-二氯嘧啶制备。MS: $[M - tBu + H]^+ = 304$ 。

[1886] 制备166:2-[6-(2-氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]乙酸

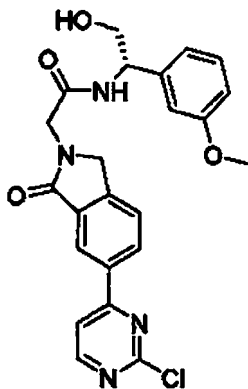
[1887]



[1888] 按照制备9描述的方法,采用TFA处理制备165。MS: $[M + H]^+ = 304$ 。

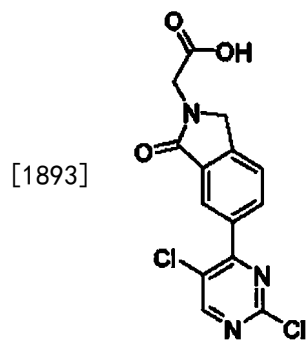
[1889] 制备167:2-[6-(2-氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺

[1890]



[1891] 采用实例2类似的方法从制备166制备。MS: $[M+H]^+ = 453$ 。

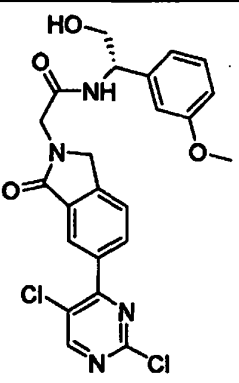
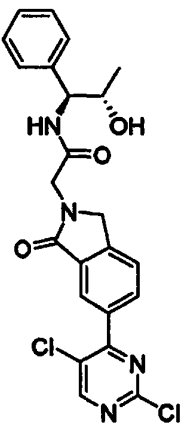
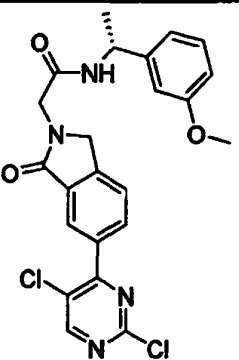
[1892] 制备168: 2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]乙酸



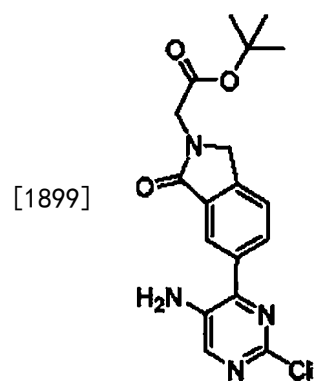
[1894] 按照制备9描述的方法,采用TFA处理制备3。MS: $[M+H]^+ = 338$ 。

[1895] 制备169-171

[1896] 按照实例2类似的方法,从制备168及相应的胺制备下述化合物。

制备	结构	名称	MS: [M+H] ⁺
169		2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	487
[1897] 170		2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-苯丙基]]乙酰胺	471
171		2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	471

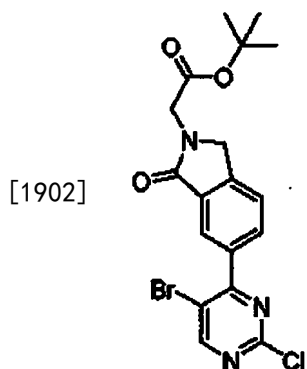
[1898] 制备172: 2-[6-(5-氨基-2-氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]乙酸叔丁酯



[1900] 将2-[1-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-

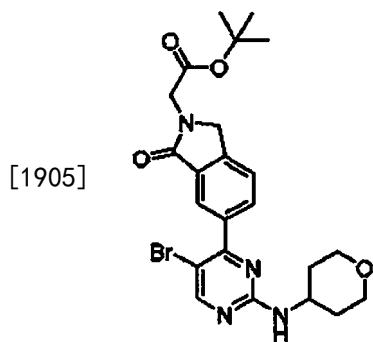
异吲哚-2-基]乙酸叔丁酯(制备2)按照制备3类似的方法与5-氨基-2,4-二氯嘧啶(1.97g, 12mmol)偶联,得到标题化合物(2g, 5.3mmol)。MS: $[M+H]^+ = 375$ 。

[1901] 制备173: 2-[6-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]乙酸叔丁酯



[1903] 将2-[6-(5-氨基-2-氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]乙酸叔丁酯(374mg, 1 mmol)的MeCN(5mL)溶液冷却到0℃。加入亚硝酸叔丁酯(0.23mL, 2mmol), 然后加入溴化亚铜(I)(144mg, 1mmol)。将反应搅拌过夜, 同时升温到室温, 然后加入水(10mL)。将各层分离, 水性部分用DCM(2x10mL)萃取。将汇合的有机部分用硫酸镁干燥, 并过滤和浓缩。残余物用色谱(SiO₂, 25g柱, 20-100% EtOAc的汽油溶液)提纯, 得到标题化合物(175mg, 40%)。MS: $[M+H-tBu]^+ = 384$ 。

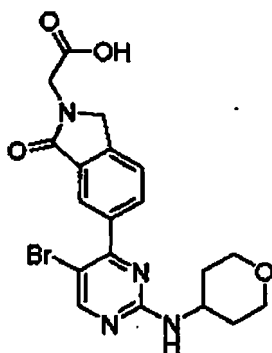
[1904] 制备174: 2-(6-{5-溴-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸叔丁酯



[1906] 将2-[6-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]乙酸叔丁酯(175mg, 0.4 mmol)用氧杂环己-4-胺按照制备4类似的方法处理, 得到标题化合物(100mg, 50%)。MS: $[M+H]^+ = 503$ 。

[1907] 制备175: 2-(6-{5-溴-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸

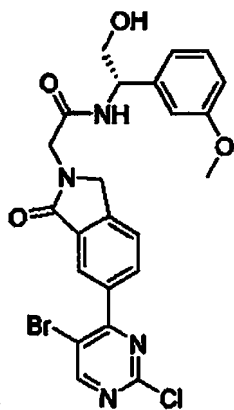
[1908]



[1909] 将2-(6-{5-溴-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸叔丁酯(100mg, 0.2mmol)按照制备9的方法用TFA处理, 得到标题化合物(90mg, 定量)。MS: $[M+H]^+ = 447$ 。

[1910] 制备176: 2-[6-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺

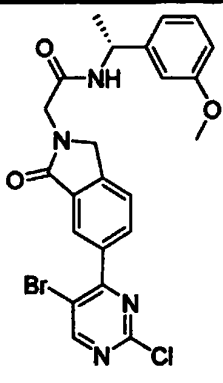
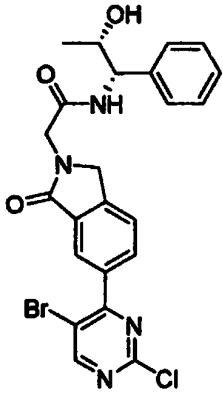
[1911]



[1912] 按照实例2类似的方法采用(2S)-2-氨基-2-(3-甲氧苯基)乙-1-醇和2-[6-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]乙酸制备。MS: $[M+H]^+ = 384$ 。

[1913] 制备177和178。

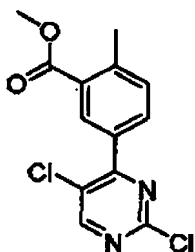
[1914] 按照制备176类似的方法, 采用相应的胺制备。

制备	结构	名称	MS: [M+H] ⁺
177		2-[6-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	515
178		2-[6-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-苯丙基]乙酰胺	515

[1915]

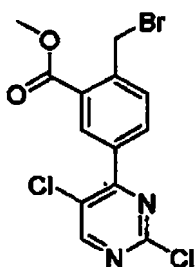
[1916] 制备179: 5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-甲基苯甲酸甲酯

[1917]

[1918] 按照制备7类似的方法采用5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯制备。MS: [M+H]⁺=297。

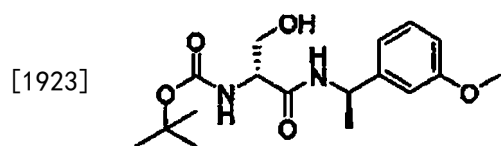
[1919] 制备180: 2-(溴甲基)-5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯

[1920]



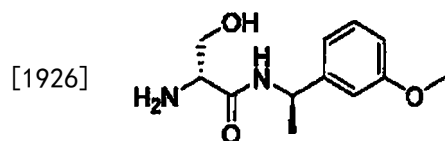
[1921] 将NBS (156mg, 0.88mmol) 和AIBN (3mg, 1%反应物重量) 加入到5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-甲基苯甲酸甲酯 (260mg, 0.88mmol) 的1,2-二氯乙烷 (3mL) 溶液中。将溶液加热到80℃, 保持2小时。加入水 (5mL) 将反应淬灭, 让其冷却。将各层分离, 水性部分用DCM (2x10mL) 进一步萃取。将汇合的有机部分用硫酸镁干燥, 并过滤和浓缩。残余物虽然被起始材料 (10%) 和2-(二溴甲基)-5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯污染, 但可以未经进一步提纯而使用。MS: [M+H]⁺=375。

[1922] 制备181: N-[(1R)-2-羟基-1-[[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]氨基甲酰]乙基]氨基甲酸叔丁酯



[1924] 将N-Boc-D-丝氨酸(103mg, 0.5mmol)、(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙-1-胺(0.1mL, 0.5mmol)、HATU(210mg, 0.55mmol)和三乙胺(0.3mL, 1.5mmol)的DCM(10mL)溶液在室温搅拌过夜。加入饱和碳酸氢钠水溶液(10mL), 对各层进行分离。水性部分进一步用DCM(2x10mL)萃取, 将汇合的有机部分用硫酸镁干燥, 并过滤和浓缩。残余物用色谱(SiO₂, 25g柱, 0-100% EtOAc的汽油溶液)提纯, 得到标题化合物(164mg, 97%)。MS: [M+H]⁺=339。

[1925] 制备182: (2R)-2-氨基-3-羟基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙酰胺



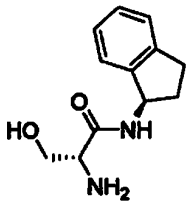
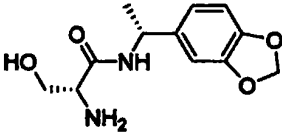
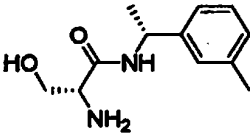
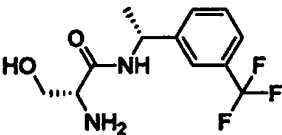
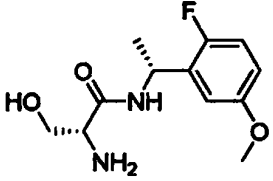
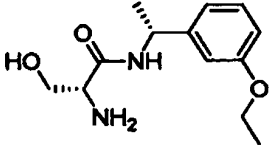
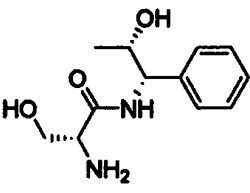
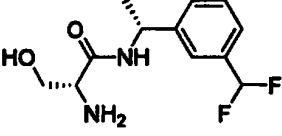
[1927] 将TFA(0.5mL)加入到N-[(1R)-2-羟基-1-[[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]氨基甲酰]乙基]氨基甲酸叔丁酯(164mg, 0.49mmol)的DCM(2mL)溶液中。将所得溶液在室温搅拌2小时, 然后真空浓缩。向残余物中加入甲苯(5mL), 并再次浓缩。重复此步骤。化合物不经提纯而使用。MS: [M+H]⁺=239。

[1928] 制备183-206

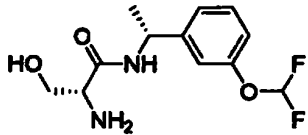
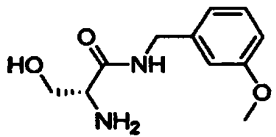
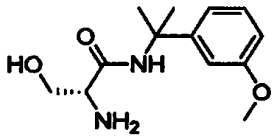
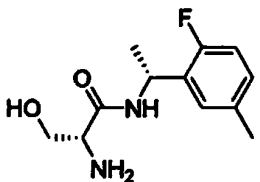
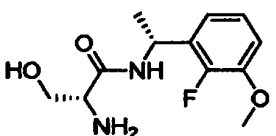
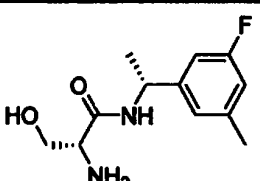
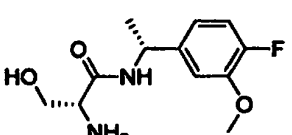
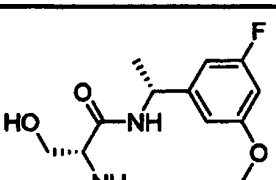
[1929] 按照制备181和182的类似顺序方法制备下述化合物。

制备	结构	名称	MS: [M+H] ⁺
183		(2R)-2-氨基-3-羟基-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙酰胺	255
184		(2R)-2-氨基-N-[(1R)-1-(2-氟-5-甲氧苯基)丙基]-3-羟基丙酰胺	271

[1930]

185		(2R)-2-氨基-N-[(1R)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-3-羟基丙酰胺	221
186		(2R)-2-氨基-N-[(1R)-1-(2H-1,3-苯并二氧杂环戊-5-基)乙基]-3-羟基丙酰胺	253
187		(2R)-2-氨基-3-羟基-N-[(1R)-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	233
188		(2R)-2-氨基-3-羟基-N-[(1R)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]丙酰胺	277
189		(2R)-2-氨基-N-[(1R)-1-(2-氟-5-甲氧基苯基)乙基]-3-羟基丙酰胺	257
190		(2R)-2-氨基-N-[(1R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-3-羟基丙酰胺	253
191		(2R)-2-氨基-3-羟基-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-苯丙基]丙酰胺	239
192		(2R)-2-氨基-N-[(1R)-1-[3-(二氟甲基)苯基]乙基]-3-羟基丙酰胺	259

[1931]

193		(2R)-2-氨基 -N-[(1R)-1-[3-(二氟甲氧基)苯基]乙基]-3-羟基丙酰胺	275
194		(2R)-2-氨基-3-羟基-N-[(3-甲氧苯基)甲基]丙酰胺	225
195		(2R)-2-氨基-3-羟基 -N-[2-(3-甲氧苯基)丙-2-基]丙酰胺	253
196		(2R)-2-氨基-N-[(1R)-1-(2-氟-5-甲基苯基)乙基]-3-羟基丙酰胺	241
197		(2R)-2-氨基 -N-[(1R)-1-(2-氟-3-甲氧苯基)乙基]-3-羟基丙酰胺	257
198		(2R)-2-氨基-N-[(1R)-1-(3-氟-5-甲基苯基)乙基]-3-羟基丙酰胺	241
199		(2R)-2-氨基-N-[(1R)-1-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]-3-羟基丙酰胺	257
200		(2R)-2-氨基-N-[(1R)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)乙基]-3-羟基丙酰胺	257

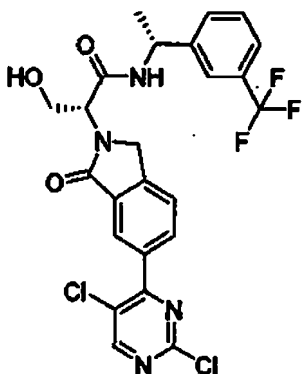
[1932]

[1933]

201		(2R)-2-氨基-3-羟基 -N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶 -2-基)乙基]丙酰胺	224
202		(2R)-2-氨基-3-羟基 -N-[(1R)-1-(6-甲氧基吡 啶-2-基)乙基]丙酰胺	240
203		(2R)-2-氨基-3-羟基 -N-[(1R)-1-(5-甲氧基-2- 甲基苯基)乙基]丙酰胺	253
204		(2R)-2-氨基 -N-[(1R)-1-[5-(二氟甲基) -2-氟苯基]乙基]-3-羟基丙 酰胺	277
205		(2R)-2-氨基-3-羟基-N-[(1- 羟基环丙基)(苯基)甲基]丙酰 胺	251
206		(2R)-2-氨基-N-[(1S)-2-羟 基-1-(3-甲氧基苯基)乙基]丁 酰胺	253

[1934] 制备207: (2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-3-羟基-N-[(1R)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]丙酰胺

[1935]



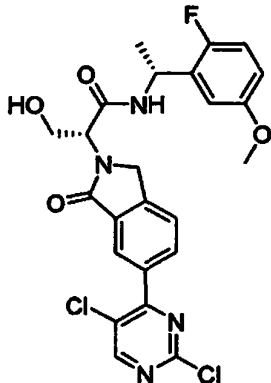
[1936] 将2-(溴甲基)-5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(制备180,281mg,0.75mmol)、(2R)-2-氨基-3-羟基-N-[(1R)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]丙酰胺(制备189,207mg,0.75mmol)和DIPEA (0.26mL,1.5mmol)在MeCN(5mL)中的溶液加热到80℃过夜。将混合物浓

缩,残余物用水(10 mL)和EtOAc(10mL)吸收。将各层分离,水性部分用EtOAc(10mL)进一步萃取。将汇合的有机部分用硫酸镁干燥,并过滤和浓缩。残余物用色谱(SiO_2 , 25g柱, 0-100%EtOAc的汽油 溶液)提纯,得到标题化合物(110mg, 27%)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 539$ 。

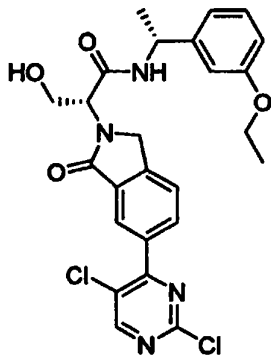
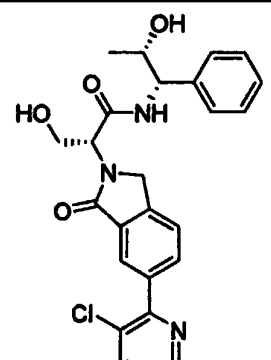
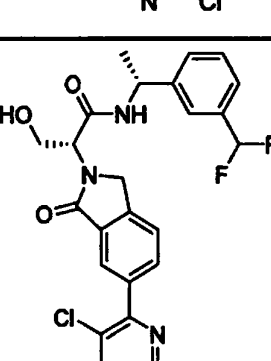
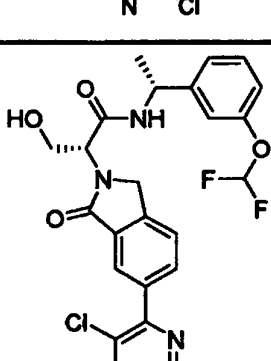
[1937] 制备208-224

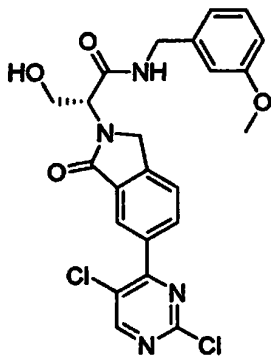
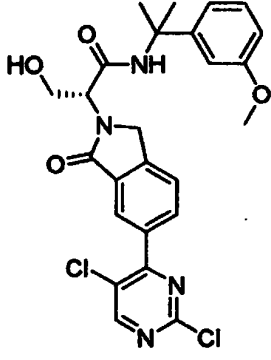
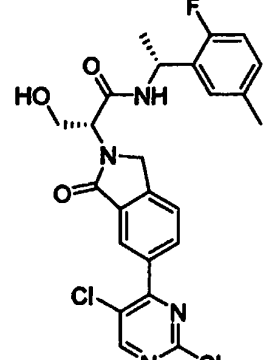
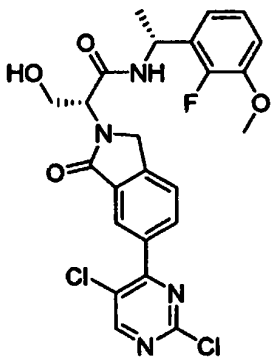
[1938] 按照制备207类似的方法制备下述化合物。

[1939]

制备	结构	名称	MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$
208		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(2-氟-5-甲氧苯基)乙基]-3-羟基丙酰胺	519

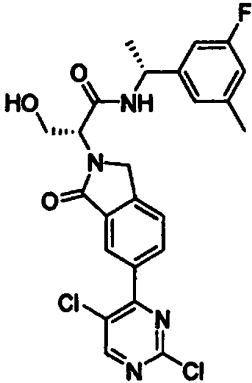
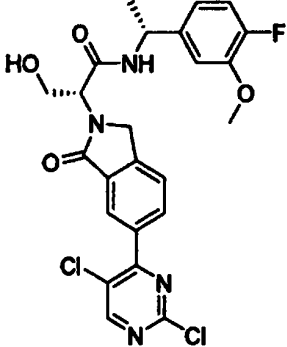
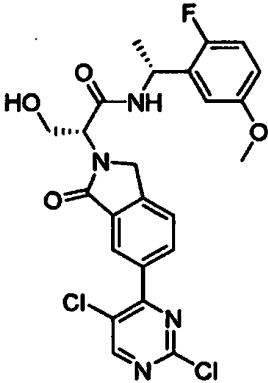
[1940]

209		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-乙氧苯基)乙基]-3-羟基丙酰胺	515
210		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-3-羟基-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-苯丙基]丙酰胺	501
211		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-[3-(二氟甲基)苯基]乙基]-3-羟基丙酰胺	521
212		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-[3-(二氟甲氧基)苯基]乙基]-3-羟基丙酰胺	537

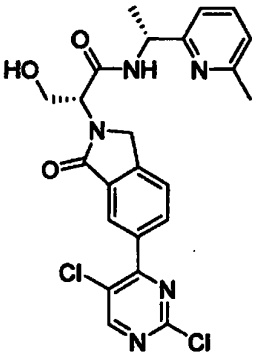
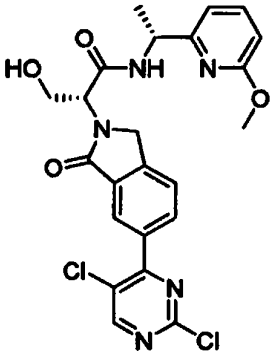
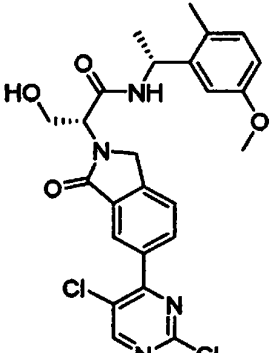
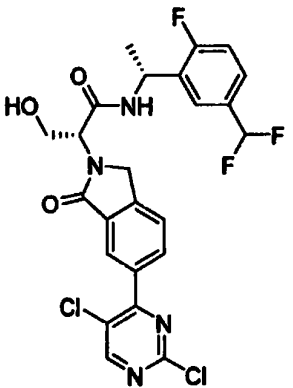
213		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-3-羟基-N-[(3-甲氧苯基)甲基]丙酰胺	487
214		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-3-羟基-N-[2-(3-甲氧苯基)丙-2-基]丙酰胺	515
215		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(2-氟-5-甲基苯基)乙基]-3-羟基丙酰胺	503
216		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(2-氟-3-甲氧苯基)乙基]-3-羟基丙酰胺	519

[1941]

[1942]

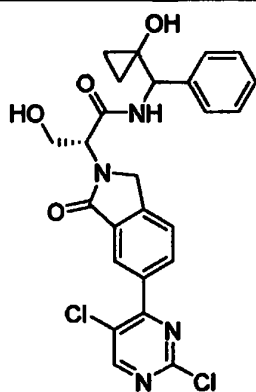
217		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-氟-5-甲基苯基)乙基]-3-羟基丙酰胺	503
218		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]-3-羟基丙酰胺	519
219		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(2-氟-5-甲氧苯基)乙基]-3-羟基丙酰胺	519

[1943]

220		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-3-羟基-N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙酰胺	486
221		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-3-羟基-N-[(1R)-1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基]丙酰胺	502
222		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-3-羟基-N-[(1R)-1-(5-甲氧基-2-甲基苯基)乙基]丙酰胺	515
223		(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-3-羟基-N-[(1R)-1-[5-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]丙酰胺	539

[1944]

224

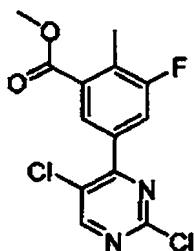


2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异
 吲哚-2-基]-3-羟基-N-[(1-
 羟基环丙基)(苯基)甲基]丙
 酰胺

513

[1945] 制备225:5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-3-氟-2-甲基苯甲酸甲酯

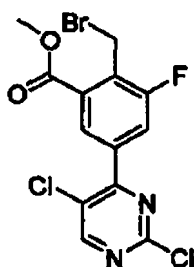
[1946]



[1947] 将5-氯-3-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(412mg,2.04mmol)、双(频哪醇合)二硼(621mg,2.45 mmol)、KOAc(599mg,6.12mmol)和XPhos环钯化合物G3(34mg,0.041mmol)的二恶烷(4mL)溶液在微波中加热到100℃,保持1小时。将所得混合物倒进2,4,5-三氯嘧啶(0.3mL,2.79mmol)的二恶烷溶液(5mL)和1M碳酸钠水溶液(4mL,4mmol)的溶液中。反应通过鼓氮气脱气,然后加热到90℃过夜。让反应冷却,用水(10mL)稀释,并用EtOAc(3x10mL)萃取。将汇合的有机部分干燥,并过滤和浓缩。残余物用色谱(SiO₂,25g柱,0-40%EtOAc的汽油溶液)提纯,得到标题化合物(400mg,62%)。MS:[M+H]⁺=315。

[1948] 制备226:2-(溴甲基)-3-氟-5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯

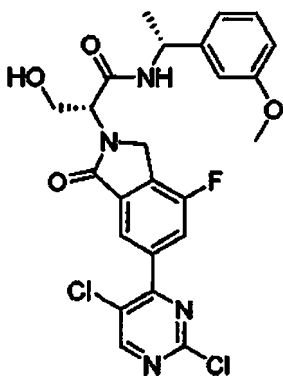
[1949]



[1950] 按照与制备180类似的方法将制备225溴化。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):8.73(1H,s),8.39(1H,s),7.88(1H,dd),5.06(2H,d),4.02(3H,s)。

[1951] 制备227:(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-3-羟基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙酰胺

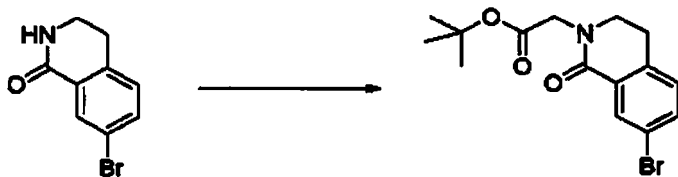
[1952]



[1953] 按照制备207描述的方法,采用制备182产品对制备226产品进行处理。MS: $[M+H]^+ = 519$ 。

[1954] 制备228: 2-(7-溴-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙酸叔丁酯

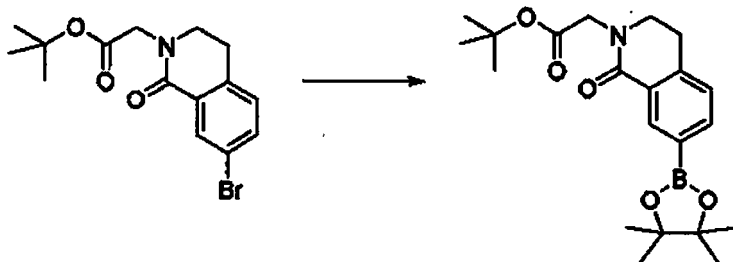
[1955]



[1956] 向冷却到0℃(冰浴)的7-溴-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮(0.500g, 2.22mmol)的DMF(7.40 mL)溶液中分批加入氢化钠(60%,溶于矿物油,0.098g, 2.44mmol)。反应在0℃搅拌30分钟。加入溴乙酸叔丁酯(0.361mL, 2.44mmol),搅拌反应1小时。加入水,水相用乙酸乙酯(3x)萃取。将汇合的有机组分用饱和盐水溶液(3x)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,并真空浓缩。粗产品用硅胶柱色谱(梯度洗脱,40-60℃0-50%,乙酸乙酯/汽油)提纯,得到标题化合物(694 mg),MS: $[M+H]^+ = 284$ (-tBu)。

[1957] 制备229: 2-[1-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]乙酸叔丁酯

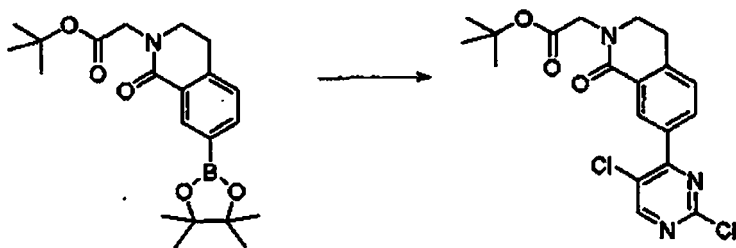
[1958]



[1959] 将2-(7-溴-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙酸叔丁酯(0.694g, 2.05mmol)、双频哪醇合二硼(0.676g, 2.66mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(0.075g, 0.10mmol)和乙酸钾(0.502g, 5.12mmol)溶于二恶烷(5.12mL)中,并用氮气脱气(5分钟)。将反应加热到90℃,保持18小时。然后,加入水和乙酸乙酯。将混合物通过相分离器过滤,分离出有机层。将有机层用硫酸钠干燥,并过滤和真空浓缩,得到呈棕色固体状的标题化合物(777mg),该化合物以粗混合物的形式直接使用。

[1960] 制备230: 2-[7-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]乙酸叔丁酯

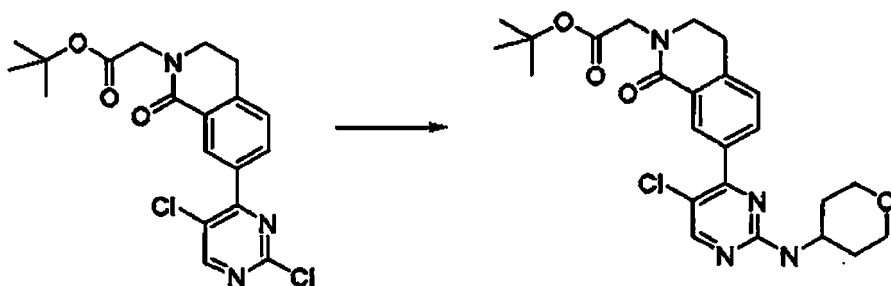
[1961]



[1962] 向2-[1-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]乙酸叔丁酯(0.777g, 2.01mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(0.555g, 3.03mmol)和四(三苯基膦)钯(0)的二恶烷(5.58mL)和水(2.79mL)的溶液中加入碳酸钾(0.555g, 4.02mmol)。将反应加热到100℃,保持1小时。将有机层分离出来,并用饱和盐水溶液洗涤。让其通过分离器,并真空浓缩。粗产品用硅胶柱色谱(梯度洗脱,40-60℃0-100%,乙酸乙酯/汽油)提纯,得到标题化合物(0.701g),MS: $[M+H]^+ = 352$ (-tBu)。

[1963] 制备231:2-(7-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙酸叔丁酯

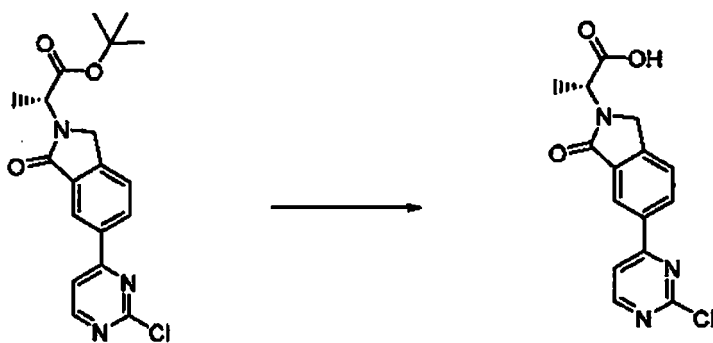
[1964]



[1965] 向2-[7-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]乙酸叔丁酯(0.701g, 1.72mmol)和4-氨基氧杂环己烷(0.973g, 8.61mmol)的DMF(8.61mL)溶液中加入二异丙基乙胺(0.900mL, 5.17mmol)。将反应加热到70℃,保持18小时。将反应真空浓缩,残余物采用反相biotage MeCN/水,0-40%梯度洗脱提纯,得到标题化合物(0.497g),MS: $[M+H]^+ = 473$ 。

[1966] 制备232: (2R)-2-[6-(2-氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]丙酸

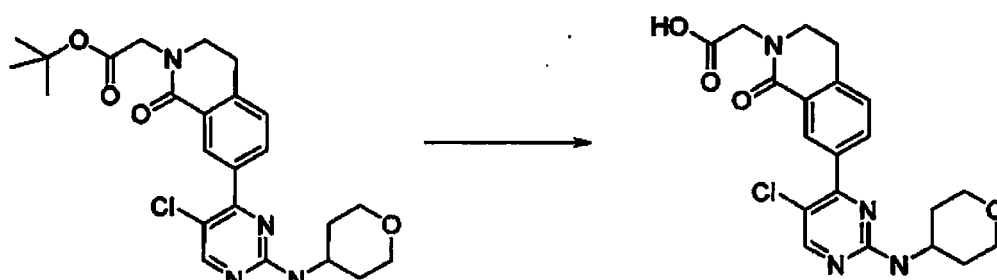
[1967]



[1968] 将(2R)-2-[6-(2-氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]丙酸叔丁酯(1.10g, 2.95 mmol)溶于DCM(19.7mL)和TFA(9.83mL)中,并在室温搅拌4小时。将反应真空浓缩,并采用二乙醚沉淀。所得固体用二乙醚研磨,并真空干燥。得到标题化合物(0.922g),MS: $[M+H]^+ = 318$ 。

[1969] 制备233:2-(7-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙酸

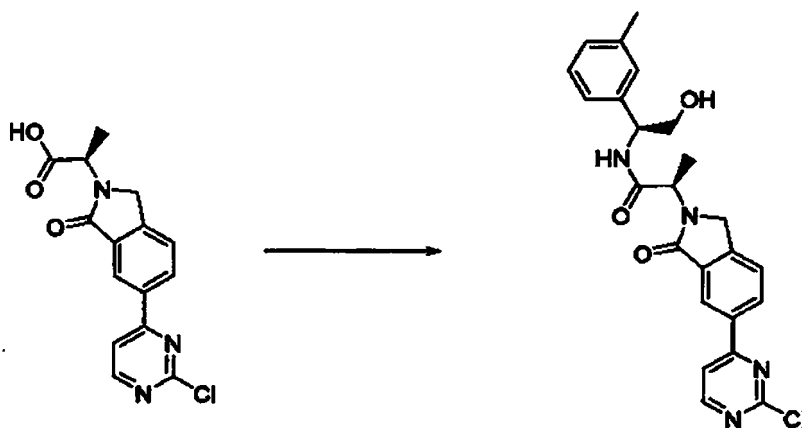
[1970]



[1971] 除采用2-(7-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙酸叔丁酯之外,按照上述方法制备,得到标题化合物(0.305g)。MS: $[M+H]^+ = 417$ 。

[1972] 制备234: (2R)-2-[6-(2-氯嘧啶-4-基)-1-氧杂-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺

[1973]

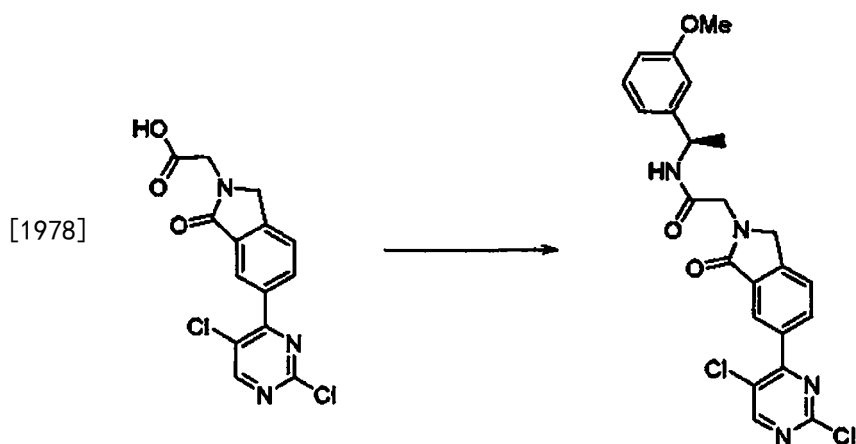


[1974] 向(2R)-2-[6-(2-氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]丙酸(0.499g, 1.57mmol)、(2S)-2-氨基-2-(3-甲基苯基)乙-1-醇盐酸盐(0.353g, 1.89mmol)和TBTU(0.758g, 2.36mmol)的DMF(7.87mL)溶液中加入二异丙基乙胺(1.10mL, 6.30mmol)。在室温搅拌反应1小时。加入水,水相用乙酸乙酯(3x)萃取。将汇合的有机相进行洗涤,并真空浓缩。粗产品用硅胶柱色谱(梯度洗脱, 40-60°C 0-100%, 乙酸乙酯/汽油)提纯,得到标题化合物(0.279g), MS: $[M-H]^- = 449$ 。

[1975] 制备235: (2R)-2-[6-(2-氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙酰胺

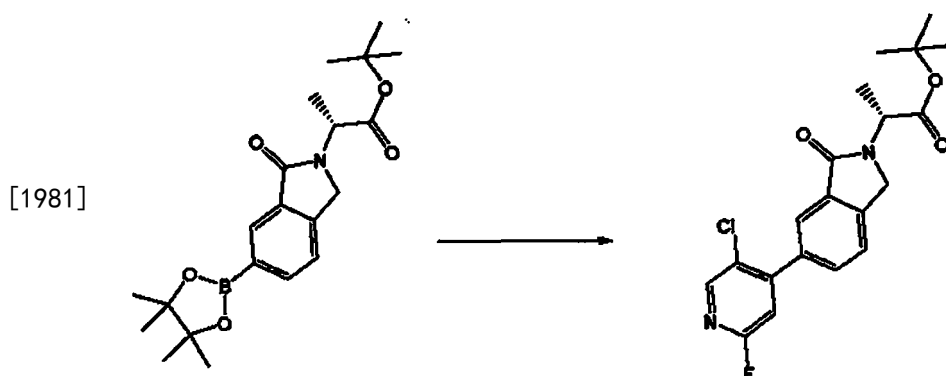
[1976] 除采用(2S)-2-氨基-2-(3-甲氧苯基)乙-1-醇盐酸盐之外,按照上述方法制备,后处理中(workup),加入水,通过真空过滤收集形成的沉淀,并用水和汽油洗涤。在真空烘箱中于40°C干燥2小时,得到标题化合物(0.338g)。MS: $[M-H]^- = 465$ 。

[1977] 制备236: 2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺



[1979] 向2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]乙酸(1.00g, 2.97mmol)、(R)-(+)-1-(3-甲氧苯基)乙烷(0.672g, 4.45mmol)和HATU(1.693g, 4.45mmol)的DMF(14.84 mL)溶液中加入二异丙基乙胺(2.07mL, 11.87mmol)。在室温搅拌反应2小时。加入水,水相用乙酸乙酯(3x)萃取。将汇合的有机相真空浓缩。粗产品用硅胶柱色谱(梯度洗脱, 40-60℃ 0-100%, 乙酸乙酯/汽油)提纯,得到813mg化合物, ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 9.03(1H, s), 8.57(1H, d), 8.13(1H, d), 8.05(1H, dd), 7.82(1H, d), 7.28-7.20(1H, m), 6.94-6.85(2H, m), 6.85-6.77(1H, m), 4.99-4.89(1H, m), 4.63(2H, s), 4.27(2H, s), 3.76(3H, s), 1.38(3H, d)。

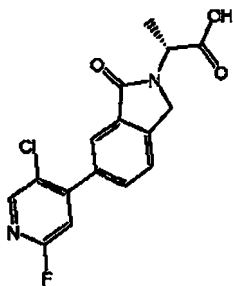
[1980] 制备237: (2R)-2-[6-(5-氯-2-氟吡啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]丙酸叔丁酯



[1982] 将(2R)-2-[1-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]丙酸叔丁酯(中间体89, 1.13g, 2.92mmol)、2-氟, 4-碘, 5-氯吡啶(1.50g, 5.84mmol, 2eq.)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (337mg, 0.1eq.)、碳酸钠水溶液(2.92mL, 2M, 5.84mmol)和二恶烷(20mL)的混合物在氮气下在90℃加热过夜。将混合物在EtOAc和水之间分配。水层用另外的EtOAc萃取。将汇合的有机层用水(x2)和盐水洗涤,然后干燥(MgSO_4)、过滤和浓缩,得到一棕色固体。采用硅胶柱,以20-100%EtOAc的汽油溶液洗脱提纯,得到呈白色固体状的标题化合物(403 mg)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=391$ 。

[1983] 制备238: (2R)-2-[6-(5-氯-2-氟吡啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]丙酸

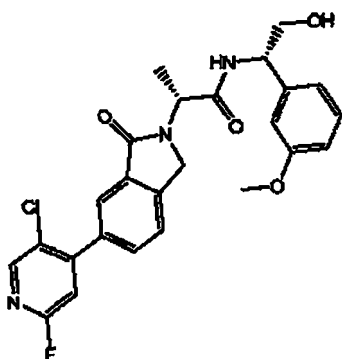
[1984]



[1985] 向(2R)-2-[6-(5-氯-2-氟吡啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]丙酸叔丁酯(403mg, 1.03mmol)的DCM(8mL)溶液中加入4M HCl的二恶烷溶液(2.58mL, 10.3mmol, 10eq.),在室温搅拌反应20小时。将反应混合物浓缩干燥,得到标题化合物(291mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 335$ 。

[1986] 制备239: (2R)-2-[6-(5-氯-2-氟吡啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙酰胺

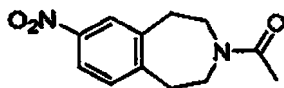
[1987]



[1988] 向(2R)-2-[6-(5-氯-2-氟吡啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]丙酸(145mg, 0.43 mmol)的DCM(2mL)溶液中加入三乙胺(242mL, 1.73mmol, 4eq.)、(2S)-2-氨基-2-(3-甲氧苯基)乙-1-醇盐酸盐(97mg, 0.48mmol, 1.1eq.)和TBTU(153mg, 0.48mmol, 1.1eq.),并搅拌反应66 小时。使反应混合物在DCM和水之间分配。水相用另外的DCM萃取,然后,将汇合的有机相用水(x2)、碳酸氢钠(x2)和盐水洗涤,然后进行干燥($MgSO_4$)、过滤和浓缩。通过硅胶柱提纯,先用50-100%EtOAc的汽油溶液,然后用0-10%MeOH的EtOAc溶液洗脱,得到标题化合物(108mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 484$ 。

[1989] 制备240: 1-(7-硝基-1,2,4,5-四氢-3H-苯并[d]氮杂卓-3-基)乙-1-酮

[1990]



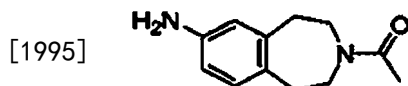
[1991] 将硫酸(35.0mL, 35.0mmol)逐滴加入到2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓(3.0g, 20.4mmol)的1,4-二恶烷(35mL)搅拌溶液中,真空脱除溶剂,得到粘稠膏状产品。加入少量异丙醇(大约 5mL)诱导固化,然后加入EtOAc(50mL),将所得混合物在室温搅拌1小时。过滤收集固体,滤饼用EtOAc(25mL)和异己烷(50mL)洗涤,得到呈米白色固体状的2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓硫酸酯(4.0g, 16.1mmol, 79%)。产品不经进一步提纯用于下一步骤。

[1992] 将少量0℃的2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓硫酸酯(4.0g, 16.3mmol)加入到硝酸(70%w/w, 10.0mL, 157.0mmol)和硫酸(95%w/w, 10.0mL, 178.0mmol)的搅拌混合物中,所得混合物在 0℃搅拌2小时。将冷的反应混合物倒到冰中,让其升到室温。加入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液对混合物进行碱化,并采用EtOAc(3 x 300mL)萃取。将有机萃取物汇合,然

后采用 Na_2SO_4 干燥,并过滤和真空浓缩,得到呈棕色固体状的7-硝基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓(3.5g, 112%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=504$ 。该产品未经进一步提纯用于下一步骤。

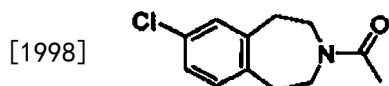
[1993] 将粗7-硝基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓(3.5g)溶于DCM(40mL)中,加入DIPEA(3.13 mL, 17.94mmol),然后逐滴加入乙酸酐(1.69mL, 17.94mmol)。在室温搅拌混合物3小时,并用DCM(50mL)稀释,然后用饱和 NaHCO_3 水溶液(50mL)洗涤,干燥(MgSO_4),过滤,并真空浓缩,得到棕色固体(5g)。将粗产品用色谱(SiO_2 , 40g柱, 0-5%MeOH的DCM溶液)提纯,得到呈棕褐色固体状的标题化合物(2.40g, 7.68mmol, 47%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=235$ 。

[1994] 制备241:1-(7-氨基-1,2,4,5-四氢-3H-苯并[d]氮杂卓-3-基)乙-1-酮



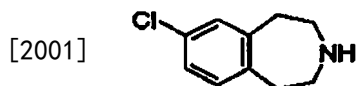
[1996] 将1-(7-硝基-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂卓-3(2H)-基)乙酮(2.40g, 7.68mmol)和Pd-C(150 mg, 0.141mmol)在EtOH(18mL)中的混合物在2Bar条件下加氢16小时。将所得不均匀混合物过滤、用EtOH(2 x 40mL)洗涤,然后浓缩,得到一红色固体。将粗产品溶于MeOH中,并加载到SCX(10g)柱上。将该柱用MeOH洗涤,然后,用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产品。将所得混合物真空浓缩,得到一红色固体。将红色固体从热EtOH(~10mL)中重结晶,将得到的固体过滤、用EtOH洗涤,并真空干燥,得到呈黄色固体状的标题化合物(650mg)。将滤饼用EtOH(50mL)进一步洗涤,然后浓缩,第二次得到呈棕色固体状的标题化合物(440mg)。将滤饼用EtOH(50mL)进一步洗涤,然后浓缩,第三次得到呈棕色固体状的标题化合物(200 mg)。将这三部分汇合,得到呈棕色固体状的标题化合物(1.29g, 78%)。LC-MS(差的生色团): $[\text{M}+\text{H}]^+=205$ 。

[1997] 制备242:1-(7-氯-1,2,4,5-四氢-3H-苯并[d]氮杂卓-3-基)乙-1-酮



[1999] 将1-(7-氨基-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂卓-3(2H)-基)乙酮(800mg, 3.92mmol)的MeCN(19.6 mL)溶液逐滴加入到氯化铜(II)(632mg, 4.70mmol)和亚硝酸丁酯(0.687mL, 5.88mmol)在MeCN(19.6mL)中的混合物中。将所得混合物室温搅拌16小时。加入水(50mL),将粗产品用EtOAc(3 x 50mL)萃取。将汇合的有机萃取物干燥(MgSO_4)、过滤和真空浓缩,得到一种棕色固体。将粗产品用色谱(SiO_2 , 24g柱, 50-100%EtOAc/异己烷溶液)提纯,得到呈无色油状的标题化合物(260mg, 1.10mmol, 28%),该化合物静置固化,得到一种棕褐色固体。LC-MS(差的生色团): $[\text{M}+\text{H}]^+=224$ 。

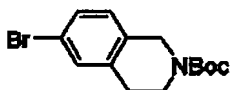
[2000] 制备243:7-氯-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓



[2002] 将1-(7-氯-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂卓-3(2H)-基)乙酮(40mg, 0.18mmol)和6M HCl(2.0 mL, 12.00mmol)的混合物回流加热,搅拌18小时。反应采用2M NaOH(水溶液)碱化,并用EtOAc(3x15mL)萃取。将有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤和真空浓缩,得到呈黄色油状的标题化合物。产品(80%NMR纯度)未经进一步提纯用于下一步骤。LC-MS(差的生色团): $[\text{M}+\text{H}]^+=182$ 。

[2003] 制备244:6-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯

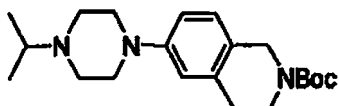
[2004]



[2005] 将丁基二碳酸二叔丁酯 (1.11mL, 4.76mmol) 的DCM (4mL) 溶液逐滴加入到6-溴-1, 2,3,4- 四氢异喹啉 (0.990g, 4.67mmol) 的DCM (6mL) 悬浮液中,将所得混合物室温搅拌3小时。真 空脱除溶剂,得到呈橙色油状的6-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H) -羧酸叔丁酯 (1.564g, 4.66mmol, 100%)。产品未经进一步提纯用于下一步骤中。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.39 (1H, d), 7.36 (1H, dd), 7.14 (1H, d), 4.45 (2H, s), 3.53 (2H, dd), 2.77 (2H, dd), 1.43 (9H, s)。

[2006] 制备245:6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H) -羧酸叔丁酯

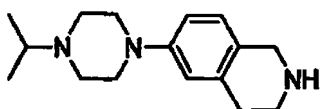
[2007]



[2008] 在微波管中加入RuPhos-Pd G3 (25mg, 0.030mmol) 和叔丁醇钠 (92mg, 0.953mmol)。将微 波管抽真空,并回充氮气 (x3)。加入6-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H) -羧酸叔丁酯 (200mg, 0.596 mmol) 的THF (1.2mL) 溶液,然后加入1-异丙基哌嗪 (111μL, 0.774mmol),将混 合物在氮气 下在65℃搅拌过夜。将反应冷却到室温,用EtOAc (10mL) 稀释,通过硅藻土过 滤,并用 EtOAc (50mL) 洗脱。将滤液浓缩,粗产品用色谱 (SiO₂, 12g柱, 0-10% (0.7M氨/ MeOH) 的DCM 溶液) 提纯,得到呈黄色油状的标题化合物 (125mg, 49%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 6.98 (1H, d), 6.77 (1H, dd), 6.69 (1H, d), 4.38 (2H, s), 3.50 (2H, dd), 3.10-3.03 (4H, m), 2.71 (2H, dd), 2.68 -2.62 (1H, m), 2.59-2.52 (4H, m), 1.43 (9H, s), 1.00 (6H, d)。

[2009] 制备246:6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉

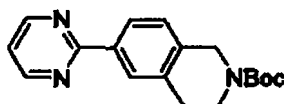
[2010]



[2011] 将6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H) -羧酸叔丁酯 (125mg, 0.29mmol) 和TFA (0.34mL, 4.38mmol) 在DCM (1mL) 中的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合 物溶于MeOH 中,并加载到SCX (2g) 柱上。将该柱用MeOH洗涤,然后,用0.7M氨的甲醇溶液洗 脱产品。将所得混合物真空浓缩,得到呈黄色油状的6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四 氢异喹啉 (80mg, 0.29mmol, 100%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 6.83 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.07-3.00 (m, 4H), 2.90 (dd, 2H), 2.71-2.58 (m, 3H), 2.59-2.51 (m, 4H), 1.00 (d, 6H)。

[2012] 制备247:6-(嘧啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H) -羧酸叔丁酯

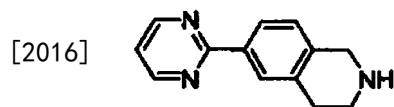
[2013]



[2014] 在微波管内加入6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢异 喹啉-2(1H) -羧 酸叔丁酯 (0.300g, 0.835mmol)、2-氯嘧啶 (0.080g, 0.696mmol) 和Sphos-Pd G3 (11mg, 0.014 mmol)。将微波管抽真空,并回充氮气 (x3)。加入1,4-二恶烷 (7mL),然后加 入2M氢氧化锂(水 溶液) (1.39mL, 2.78mmol)。将微波管抽真空,并回充氮气 (x2),在80℃搅 拌过夜。将冷却的 反应混合物用EtOAc (15mL) 和水 (15mL) 稀释。开展相分离,水相用EtOAc (2x15mL) 萃取。将汇合的有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄),并浓缩。粗产品用 色谱 (SiO₂, 12g 柱, 0-50% EtOAc的异己烷溶液) 提纯,得到呈无色油状的标题化合物

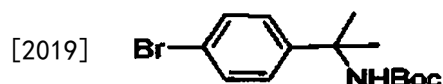
(106mg, 46%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.89 (2H, d), 8.24-8.17 (2H, m), 7.44 (1H, t), 7.33 (1H, d), 4.58 (2H, s), 3.60 (2H, dd), 2.89 (2H, dd), 1.45 (9H, s)。

[2015] 制备248: 6-(嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉



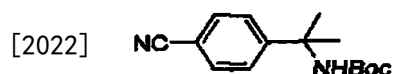
[2017] 采用制备246类似的方法制备。产品纯度90%，未经进一步提纯而用于下一步骤。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.87 (2H, d), 8.19-8.09 (2H, m), 7.41 (1H, t), 7.16 (1H, d), 4.08 (1H, s), 3.92 (2H, s), 2.99 (2H, dd), 2.79 (2H, dd)。

[2018] 制备249: (2-(4-溴苯基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯



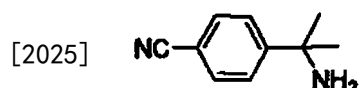
[2020] 将Boc-酸酐(278μl, 1.197mmol)和三乙胺(306μl, 2.195mmol)加入到0℃的2-(4-溴苯基)丙-2-胺·HCl(250mg, 0.998mmol)的DCM(10mL)溶液中。让反应混合物升到室温,并搅拌过夜。将反应混合物用1M HCl(水溶液)(5mL)、盐水(5mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩,得到呈无色油状的标题化合物(332mg, 101%),该化合物静置固化。¹H NMR(氯仿-d) δ: 7.47-7.38(m, 2H), 7.31-7.22(m, 2H), 4.91(s, 1H), 1.59(s, 6H), 1.52(d, 9H)。

[2021] 制备250: (2-(4-氰苯基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯



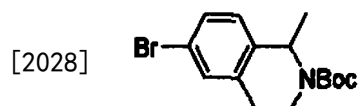
[2023] 将氰化锌(99mg, 0.845mmol)和Pd(PPh₃)₄(122mg, 0.106mmol)加入到(2-(4-溴苯基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(332mg, 1.057mmol)的DMF(1mL)溶液中。将反应混合物在100℃加热过夜。将混合物冷却到室温,并使其在水(2mL)和Et₂O(3mL)之间分配。粗产品用Et₂O(2x3mL)萃取,将汇合的有机萃取物干燥(MgSO₄),并真空浓缩,得到一种油。采用色谱(SiO₂, 0-50% EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到标题化合物。LC-MS: [M+Na]⁺=283。

[2024] 制备251: 4-(2-氨基丙-2-基)苯腈



[2026] 将(2-(4-氰苯基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.384mmol)在甲酸(1mL)中室温搅拌3小时。将反应混合物逐滴加入到碳酸钠(3.0g, 28.3mmol)在水(10mL)中的搅拌溶液中。水相用乙酸乙酯(3x10mL)萃取,将汇合的有机相用盐水(10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)和真空浓缩干燥,得到呈无色油状的标题化合物(57mg, 91%)。产品未经进一步提纯用于下一步骤。¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.68-7.62(m, 4H), 1.56-1.50(m, 6H)。

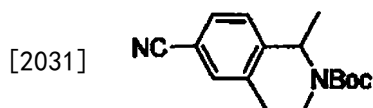
[2027] 制备252: 6-溴-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯



[2029] 将Boc-酸酐(0.360mL, 1.550mmol)加入到6-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉(292mg, 1.291mmol)的DCM(5mL)溶液中,将混合物室温搅拌过夜。将反应混合物浓缩,粗产品用色谱(12g柱, 0-20% EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到呈无色油状的标题化合物

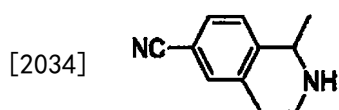
(307mg, 67%)。LC-MS: $[M-tBu]^+ = 270$ 。

[2030] 制备253:6-氰基-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯



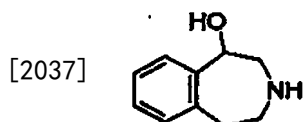
[2032] 将6-溴-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(85mg, 0.261mmol)和氰化锌(32mg, 0.274mmol)的DMA(2mL)溶液采用氮气脱气10分钟,分4次加入Pd(PPh₃)₄(30mg, 0.026 mmol)。然后将反应混合物在氮气下加热到100℃(块温度(block temp)),保持2小时,让其冷却到室温。将混合物通过硅藻土过滤,采用EtOAc(50mL)洗脱。滤液用饱和NaHCO₃(水溶液)(2x10mL)、水(2x10mL)和盐水(2x10mL)洗涤。然后,将有机层干燥(Na₂SO₄),并过滤和浓缩。将粗产品用色谱(SiO₂, 12g柱, 0-20%EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到无色固体状的标题化合物(56mg, 78%)。LC-MS: $[M-tBu]^+ = 217$ 。

[2033] 制备254:1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-腈



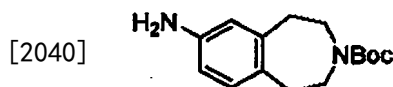
[2035] 将6-氰基-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(56mg, 0.206mmol)溶于DCM(2.6 mL)中,在0℃加入TFA(317μl, 4.11mmol)。让反应升到室温,并搅拌1.5小时。将反应混合物溶于MeOH中,并加载到SCX(2g)柱上。将该柱用MeOH洗涤,然后,用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产品。将所得混合物真空浓缩,得到呈无色油状的标题化合物(32mg, 86%)。产品未经进一步提纯用于下一步骤。LC-MS: $[M+H]^+ = 173$ (差的生色团)。

[2036] 制备255:2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓-1-醇



[2038] 将2,2,2-三氟-1-(1-亚甲基-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂卓-3(2H)-基)乙酮(制备153)(200mg, 0.784mmol)的MeOH(9.5mL):DCM(10mL)溶液冷却到-78℃,然后用臭氧处理,直到溶液变蓝(大约15分钟)。采用氮气鼓泡,直到蓝色消失,然后,加入NaBH₄(89mg, 2.351mmol),将所得溶液搅拌3小时,同时加热到20℃。将反应混合物浓缩,得到呈油状的2,2,2-三氟-1-(1-羟基-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂卓-3(2H)-基)乙酮(100mg, 49%收率),该产品不进行进一步表征和提纯,用于下一步骤中。将粗产品溶于MeOH(3.3mL)中,并用2M NaOH(水溶液)(0.784mL, 1.567mmol)处理,室温搅拌4小时。加入乙酸(0.135mL, 2.351mmol),将混合物用MeOH(4mL)稀释,然后加载到SCX(2g)柱上。将该柱用MeOH洗涤,产品用0.7M氨的MeOH溶液洗脱。将所得混合物真空浓缩,得到呈无色固体状的2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓-1-醇(38mg, 27%收率)。LC-MS: $[M+H]^+ = 164$ 。

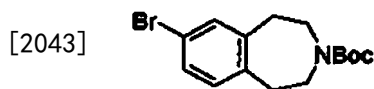
[2039] 制备256:7-氨基-1,2,4,5-四氢-3H-苯并[d]氮杂卓-3-羧酸叔丁酯



[2041] 将7-硝基-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂卓-3(2H)-羧酸叔丁酯(1.94g, 6.64mmol)和Pd-C(0.127g, 0.119mmol)在EtOH(18mL):THF(4mL)中的混合物在2Bar加氢16小时。将所得

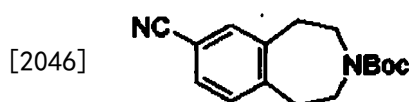
混合物通过硅藻土过滤,用EtOH (2x10mL) 洗涤,然后浓缩,得到呈黄色油状的标题化合物 (1.74g, 90%)。LC-MS $[M-tBu+H]^+=207$

[2042] 制备257:7-溴-1,2,4,5-四氢-3H-苯并[d]氮杂卓-3-羧酸叔丁酯



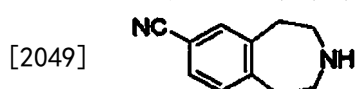
[2044] 将7-氨基-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂卓-3(2H)-羧酸叔丁酯 (1.742g, 6.64mmol) 的MeCN (33mL) 溶液逐滴加入到60℃的溴化铜(II) (1.780g, 7.97mmol) 和亚硝酸丁酯 (1.164mL, 9.96 mmol) 的MeCN (33mL) 混合物中。接着将反应混合物在80℃加热2小时,然后,在室温搅拌过夜。加入水 (50mL),然后用EtOAc (3 x 50mL) 萃取粗产品。将汇合的有机萃取物干燥 (Na_2SO_4) 和过滤。将滤液真空浓缩干燥,得到呈棕色油状的粗产品,该产品通过色谱 (SiO_2 , 24 g柱, 0-20% EtOAc的异己烷溶液) 提纯,得到呈无色油状的标题化合物 (450mg, 19%)。LC-MS $[M-tBu+H]^+=270$ (对于 ^{79}Br)。

[2045] 制备258:7-氰基-1,2,4,5-四氢-3H-苯并[d]氮杂卓-3-羧酸叔丁酯



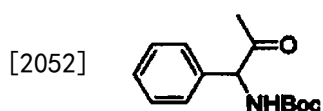
[2047] 将7-溴-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂卓-3(2H)-羧酸叔丁酯 (440mg, 1.349mmol) 和氰化锌 (166 mg, 1.416mmol) 在DMA (10mL) 中的溶液用氮气脱气10分钟,然后,加入Pd (PPh_3)₄ (156mg, 0.135mmol),然后将反应混合物在氮气下加热到100℃,保持2小时。让反应混合物冷却到室温,然后采用EtOAc (50mL) 洗脱,通过硅藻土过滤。滤液用饱和 $NaHCO_3$ (水溶液) (2x10 mL)、水 (2x10mL) 和盐水 (2x10mL) 洗涤。然后,将有机层干燥 (Na_2SO_4),并过滤和浓缩。将粗产品用色谱 (SiO_2 , 12g柱, 0-20% EtOAc的异己烷溶液) 提纯,得到呈无色油状的标题化合物 (240mg, 65%),该化合物静置固化,得到一种无色固体。LC-MS: $[M-tBu+H]^+=217$ 。

[2048] 制备259:2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓-7-腈



[2050] 将7-氰基-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂卓-3(2H)-羧酸叔丁酯 (50mg, 0.184mmol) 溶于DCM (2.4mL) 中,在0℃加入TFA (283μL, 3.67mmol)。让反应升到室温,并搅拌1.5小时。将粗反应混合物溶于MeOH中,并加载到SCX (2g) 柱上。将该柱用MeOH洗涤,用0.7M氨的 MeOH溶液洗脱产品。将所得溶液真空浓缩,得到呈无色油状的标题化合物 (27mg, 81%)。LC-MS: $[M+H]^+=173$ 。

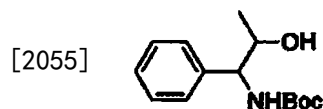
[2051] 制备260: (2-氧代-1-苯丙基) 氨基甲酸叔丁酯



[2053] 将三乙胺 (580μL, 4.16mmol) 加入到1-氨基-1-苯丙-2-酮盐酸盐 (350mg, 1.885mmol) 和 Boc-酸酐 (462mg, 2.074mmol) 的THF (14mL) 溶液中,将反应混合物在室温搅拌过夜。使反应混合物在饱和 $NaHCO_3$ (水溶液) (50mL) 和EtOAc (50mL) 之间分配。水层采用EtOAc (50mL) 萃取,汇合的有机萃取物用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤,干燥 ($MgSO_4$)、过滤并真空浓缩,得到粗产品 (470mg)。采用色谱 (SiO_2 , 40g柱, 0-100% EtOAc的异己烷溶液) 提

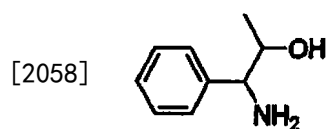
纯,得到呈 无色油状的标题化合物(183mg,38%),该化合物静置固化。¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 7.60(1H, d), 7.42-7.23(5H,m), 5.25(1H,d), 2.03(3H,s), 1.38(9H,s)。

[2054] 制备261: (2-羟基-1-苯丙基)氨基甲酸叔丁酯



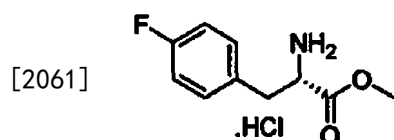
[2056] 将硼氢化钠(31.9mg,0.825mmol)加入到0℃的(2-氧代-1-苯丙基)氨基甲酸叔丁酯(210 mg,0.825mmol)的MeOH(3mL)溶液中,将反应混合物在室温搅拌1小时。反应用水(20mL)淬灭,并用EtOAc(3 x 20mL)萃取。将汇合的有机萃取物干燥(MgSO₄)、过滤和真空浓缩,得到呈白色固体状的粗产品(200mg)。将粗产品用色谱(SiO₂,40g柱,0-10% THF的DCM溶液)提纯,得到呈白色固体状的标题化合物(172mg,80%)。根据¹H NMR测定结果,该产品是84:16的顺式-和反式-异构体混合物,未经进一步提纯而用于下一步骤。LC-MS: [M-tBu+H]⁺=196。

[2057] 制备262: 1-氨基-1-苯丙-2-醇



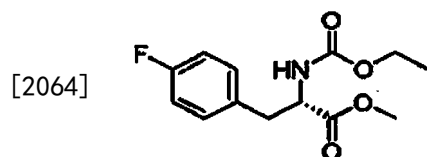
[2059] 将TFA(1.3mL,16.70mmol)加入到(2-羟基-1-苯丙基)氨基甲酸叔丁酯(0.170g,0.338 mmol)的DCM(5mL)搅拌溶液中,将反应混合物室温搅拌2小时。将粗反应混合物加载到填充SCX的柱上。将柱子用MeOH(3倍柱体积)洗涤,产品用1%NH₃的MeOH溶液(3倍柱体积)洗脱。将所得溶液真空浓缩,得到呈油状的标题化合物(104mg,95%)。根据¹H NMR测定结果,该产品是10:1的顺式-和反式-异构体混合物,未经进一步提纯而用于下一步骤。LC-MS: [M+H]⁺=152。

[2060] 制备263: (S)-2-氨基-3-(4-氟苯基)丙酸甲酯盐酸盐



[2062] 搅拌甲醇(10mL),并在冰浴中冷却,逐滴加入乙酰氯(1.8mL,25.3mmol)处理。搅拌溶液10分钟,用(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-氟苯基)丙酸(730mg,2.58mmol)处理,并在室温搅拌过夜。将溶液蒸发,得到呈黄色固体状的标题化合物(610mg,99%)。LC-MS: [M+H]⁺=198。

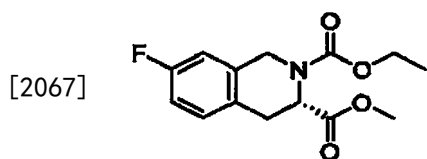
[2063] 制备264: (S)-2-((乙氧羰基)氨基)-3-(4-氟苯基)丙酸甲酯



[2065] 将(S)-甲基2-氨基-3-(4-氟苯基)丙酸酯.HCl(610mg,2.61mmol)的DCM(10mL)溶液与吡啶(439 μ l,5.43mmol)的搅拌悬浮液在冰浴中冷却,逐滴加入氯甲酸乙酯(266 μ l,2.77mmol)的DCM(1mL)溶液处理。将所得溶液升到室温,搅拌得到的黄色悬浮液30分钟。让该悬浮液在水(20mL)和乙酸乙酯(20mL)之间分配,将各层进行分离。水层用乙酸乙酯(2 x

20mL) 萃取, 汇合的有机萃取物用水 (20mL) 洗涤、干燥 (MgSO_4), 蒸发, 得到黄色油状产品 (683mg), 该产品采用色谱 (SiO_2 , 12g柱, 0-25% EtOAc 的异己烷溶液) 提纯, 得到呈无色油状的标题化合物 (648mg, 91%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=270$ 。

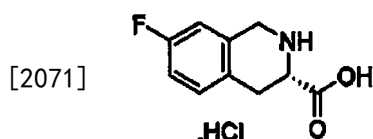
[2066] 制备265: 3-甲基 (S) -7-氟-3,4-二氢异喹啉-2,3(1H)-二羧酸-2-乙酯



[2068] 将 (S) -2-((乙氧羰基)氨基)-3-(4-氟苯基)丙酸甲酯 (646mg, 2.399mmol) 和多聚甲醛 (76mg, 2.52mmol) 在乙酸 (3mL) 中的搅拌悬浮液逐滴加入浓硫酸 (1mL) 处理, 并搅拌过夜, 得到澄清溶液。使混合物在水 (20mL) 和乙酸乙酯 (20mL) 之间分配。将各层分离, 水层用乙酸乙酯 (2 x 20mL) 萃取。汇合的有机萃取物用饱和 NaHCO_3 (水溶液) (2 x 20mL) 洗涤, 然后用盐水 (20mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 和蒸发。残余物采用色谱 (SiO_2 , 12g柱, 0-25% EtOAc 的异己烷溶液) 提纯, 得到呈无色油状的标题化合物 (492mg, 72%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=282$ 。

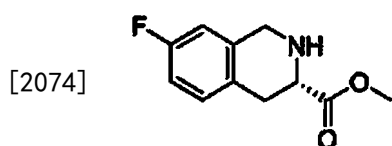
[2069] (注: 本产品还采用 ^1H NMR 分析, 结果表明其是四氢异喹啉各种构象的混合物)。

[2070] 制备266: (S) -7-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸盐



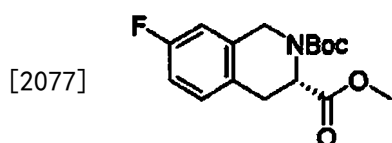
[2072] 将 (S) -2-乙基-3-甲基-7-氟-3,4-二氢异喹啉-2,3(1H)-二羧酸酯 (487mg, 1.731mmol) 和 5N 盐酸 (8mL) 的混合物进行搅拌, 并加热回流 24 小时, 然后, 室温搅拌 2 天, 得到悬浮在黄色溶液中的白色固体。将混合物另外回流 6 小时, 得到澄清溶液, 然后得到白色沉淀。让混合物冷却, 过滤。将固体用水 (5mL) 洗涤, 干燥, 得到呈淡膏状固体的标题化合物 (204mg, 50%)。将滤液真空浓缩, 另外得到纯度 90% 的产品 (170mg, 38%)。将这两部分产品汇合, 未经进一步提纯用于下一步骤。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=196$ 。

[2073] 制备267: (S) -7-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸甲酯



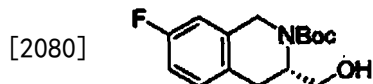
[2075] 搅拌甲醇 (10mL), 并在冰浴中冷却, 逐滴加入乙酰氯 (1mL, 14.06mmol) 处理。将混合物搅拌 10 分钟, 用 (S) -7-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸.HCl (374mg, 1.615mmol) 处理, 并搅拌过夜, 得到透明溶液。将该溶液蒸发, 使残余物在乙醚 (10mL) 和饱和 NaHCO_3 (水溶液) (10mL) 之间分配。将各层分离, 水层用乙醚 (2x10mL) 萃取。将汇合的有机萃取物用盐水 (10mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 并蒸发, 得到呈棕色油状的标题化合物 (313mg, 88%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=210$ 。

[2076] 制备268: 3-甲基 (S) -7-氟-3,4-二氢异喹啉-2,3(1H)-二羧酸-2-(叔丁酯)



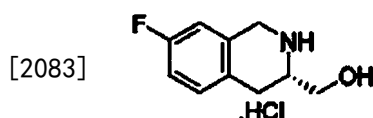
[2078] 将(S)-7-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸甲酯(300mg, 1.434mmol)和三乙胺(0.440mL, 3.15 mmol)的THF(5mL)搅拌溶液用Boc-酸酐(0.366mL, 1.577mmol)处理,并室温搅拌3天。将溶液蒸发,残余物用乙醚(20mL)吸收,用1M硫酸氢钾水溶液(10mL)洗涤,然后用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)、盐水(10mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄)和蒸发。将残余物用色谱(SiO₂, 12 g柱, 0-25% EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到呈无色油状的标题化合物(426mg, 94%)。LC-MS: [M-CO₂tBu+H]⁺=210。

[2079] 制备269: (S)-7-氟-3-(羟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯



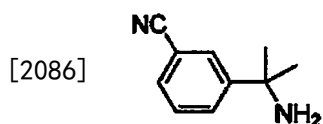
[2081] 向(S)-2-叔丁基3-甲基7-氟-3,4-二氢异喹啉-2,3(1H)-二羧酸酯(148mg, 0.478mmol)的THF(3mL)搅拌溶液中逐滴加入2M硼氢化锂的THF(0.48mL, 0.960mmol)溶液处理,将混合物室温搅拌过夜。将混合物通过小心加入水(10mL)淬灭,并用乙醚萃取(3x10mL)。将汇合的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并蒸发。将残余物用色谱(SiO₂, 4g柱, 0-50% EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到呈无色油状的标题化合物(116mg, 83%)。LC-MS [M-CO₂tBu+H]⁺=182。

[2082] 制备270: (S)-(7-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲醇盐酸盐



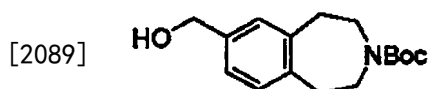
[2084] 将(S)-7-氟-3-(羟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(108mg, 0.384mmol)的乙醚(2 mL)搅拌溶液用2M氯化氢的乙醚(2mL, 4.00mmol)溶液处理,将混合物搅拌1小时。另外加入2M氯化氢的乙醚(2mL, 4.00mmol)溶液,将混合物室温搅拌4小时。将所得白色悬浮液真空浓缩,得到呈白色固体状的标题化合物(127mg, 76%)。LC-MS: [M+H]⁺=182。

[2085] 制备271: 3-(2-氨基丙-2-基)苯腈



[2087] 按照制备249、250和251类似的方法,采用2-(3-溴苯基)丙-2-胺制备。¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.78 (1H, dd), 7.70 (1H, ddd), 7.43 (1H, ddd), 7.36 (1H, dd), 1.61 (2H, s (br)), 1.42 (6H, s)。

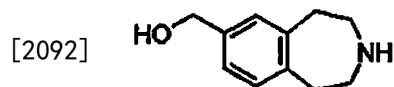
[2088] 制备272: 7-(羟甲基)-1,2,4,5-四氢-3H-苯并[d]氮杂卓-3-羧酸叔丁酯



[2090] 在氮气下,在-70至-65℃,在15分钟内在7-溴-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂卓-3(2H)-羧酸叔丁酯(350mg, 1.073mmol)的THF(10mL)搅拌溶液中逐滴加入叔丁基锂(1.7M, 溶于戊烷, 1.39 mL, 2.360mmol)处理,并在-70℃搅拌30分钟,得到深红色溶液。逐滴加入吗啉-4-甲醛溶液(236μL, 2.360mmol)处理,并在室温搅拌1小时。所得黄色溶液小心加入饱和NH₄Cl(水溶液)(50mL)淬灭,并用EtOAc(3x15mL)萃取。将汇合的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤、干燥(MgSO₄)和蒸发,得到呈无色油状的7-甲酰-1,2,4,5-四氢-3H-苯并[d]

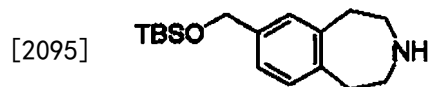
氮杂卓-3-羧酸叔丁酯,该产品未经进一步提纯在下一步骤中使用。将 NaBH_4 (57mg, 1.500mmol) 加入到 0°C 的7-甲酰-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂卓-3(2H)-羧酸叔丁酯 (138mg, 0.500mmol) 的2M NaOH(500 μl , 1.000mmol) 和MeOH(2mL) 的溶液中。让反应混合物升到室温,并搅拌过夜。将反应混合物浓缩,然后用EtOAc(10mL) 和水(10mL) 稀释。将各层进行分离,水层进一步用EtOAc(2 x 15 mL) 萃取。将粗产品用色谱(SiO_2 , 12g柱, 0-50%EtOAc的异己烷溶液) 提纯,得到呈无色油状的标题化合物(53mg, 36%)。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.07(3H, q), 5.09(1H, t), 4.43(2H, d), 3.47-3.41(4H, m), 2.85-2.78(4H, m), 1.42(9H, s)。LC-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+=300$ (非常弱的生色团)。

[2091] 制备273: (2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓-7-基) 甲醇



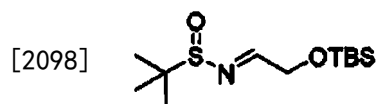
[2093] 将7-(羟甲基)-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂卓-3(2H)-羧酸叔丁酯(53mg, 0.191mmol) 溶于DCM(2.5mL) 中,在冰浴中冷却,逐滴加入TFA(294 μl , 3.82mmol)。将反应升到室温,搅拌1.5小时。将粗反应混合物溶于MeOH中,并加载到SCX(2g) 柱上。将该柱用MeOH洗涤,然后,用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产品。将所得混合物真空浓缩,得到呈无色油状的标题化合物(45mg, 133%)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ : 7.19-7.07(3H, m), 4.65(2H, s), 3.05-2.95(9H, m)。(可交换质子未观察到)。

[2094] 制备274: 7-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧)甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓



[2096] 将咪唑(52mg, 0.762mmol) 和叔丁基氯二甲基硅烷(42mg, 0.279mmol) 加入到 0°C 的(2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓-7-基) 甲醇(45mg, 0.254mmol) 的DCM(2mL) 溶液中。将反应混合物室温搅拌过夜,然后用乙酸乙酯(5mL) 和水(5mL) 稀释。对各层进行分离,有机层用盐水(5mL) 洗涤,干燥(MgSO_4), 真空浓缩,得到呈浅黄色油状的标题化合物(49mg, 66%)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ : 7.12-7.02(3H, m), 4.69(2H, s), 3.02-2.90(9H, m), 0.94(9H, s), 0.10(6H, s)。

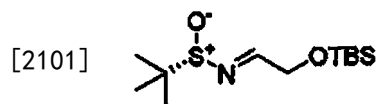
[2097] 制备275: (E)-N-(2-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



[2099] 先将2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(200mg, 1.650mmol), 然后将硫酸铜(II) (527mg, 3.30mmol) 加入到2-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧)乙醛(0.346mL, 1.815mmol) 的DCM(5mL) 溶液中,将混合物在氮气下室温搅拌过夜。将反应混合物过滤,并用DCM洗涤。将滤液蒸发,粗产品用色谱(SiO_2 , 12g柱, 0-40%EtOAc的异己烷溶液) 提纯,得到呈无色油状的标题化合物(325mg, 70%),该化合物静置固化。 ^1H NMR(CDCl_3) δ : 8.06(1H, t), 4.54(2H, d), 1.21(9H, s), 0.92(9H, s), 0.10(6H, s)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=278$ 。

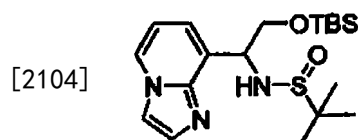
[2100] 制备276: (S,E)-N-(2-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺

酰胺



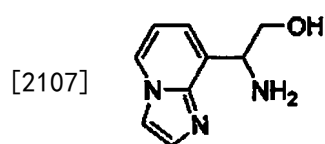
[2102] 按照制备275类似的方法制备。¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.05 (1H, t), 4.54 (2H, d), 1.20 (9H, s), 0.91 (9H, s), 0.09 (6H, s)。

[2103] 制备277: N-(2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



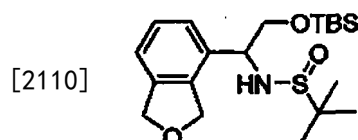
[2105] 将n-BuLi (2.5M, 溶于己烷, 0.216mL, 0.541mmol) 逐滴加入到-78℃的8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶 (97mg, 0.491mmol) 在干燥THF (2mL) 的溶液中, 将混合物搅拌1小时, 然后加入(E)-N-(2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (150mg, 0.541mmol) 的 THF (0.5mL) 溶液。将反应混合物在-78℃搅拌1小时, 然后升至室温, 并搅拌1小时。反应 用饱和NH₄Cl (水溶液) (30mL) 淬灭, 并静置过夜。混合物用乙酸乙酯 (3 x 30mL) 萃取, 汇合 的有机萃取物用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 真空浓缩, 得到一种黄色油。将残余物用色谱 (SiO₂, 12g柱, 0-6% MeOH的DCM溶液) 提纯, 得到呈无色固体状的标题化合物 (82mg, 38%)。LCMS: [M+H]⁺=396。

[2106] 制备278: 2-氨基-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙-1-醇 (142% 17)



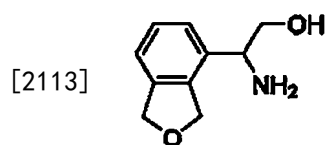
[2108] 将HCl (4M溶液, 溶于二恶烷, 0.19mL, 0.748mmol) 加入到0℃的N-(2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (82mg, 0.187mmol) 的 MeOH (1mL) 搅拌溶液中, 将反应室温搅拌30分钟。将反应混合物真空浓缩, 得到标题化合物 (45mg, 102%)。产品未经进一步提纯用于下一步骤。LCMS: [M+H]⁺=178。

[2109] 制备278: N-(2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧)-1-(1,3-二氢异苯并呋喃-4-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



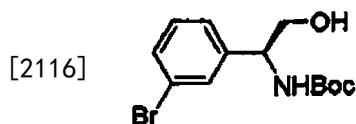
[2111] 按照制备277类似的方法制备。LCMS: [M+H]⁺=398。

[2112] 制备280: 2-氨基-2-(1,3-二氢异苯并呋喃-4-基)乙-1-醇



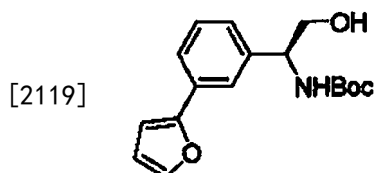
[2114] 按照制备278类似的方法制备。LCMS: [M+H]⁺=180。

[2115] 制备281: (S)-(1-(3-溴苯基)-2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯



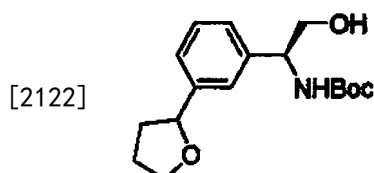
[2117] 将DIPEA (0.207mL, 1.188mmol) 和Boc-酸酐 (0.138mL, 0.594mmol) 加入到 (S)-2-氨基-2-(3-溴苯基)乙醇·HCl (150mg, 0.594mmol) 的DCM (2mL) 悬浮液中, 将反应室温搅拌过夜。将溶液用水 (10mL) 洗涤, 水层用DCM (30mL) 萃取。将汇合的有机萃取物干燥 (MgSO_4) 和真空浓缩。将粗产品吸附到硅胶上, 用色谱 (SiO_2 , 12g柱, 0-70% EtOAc的异己烷溶液) 提纯, 得到呈米白色固体状的标题化合物 (164mg, 86%)。LCMS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 338$ 。

[2118] 制备282: (S)-(1-(3-(呋喃-2-基)苯基)-2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯



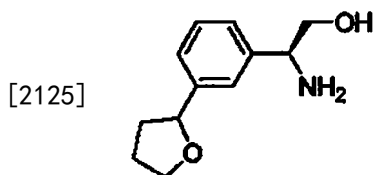
[2120] 将 (S)-(1-(3-溴苯基)-2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯 (50mg, 0.158mmol) 和呋喃-2-基硼酸 (35 mg, 0.316mmol) 的1,4-二恶烷 (1mL) 溶液和碳酸钠 (2M水溶液) (0.237mL, 0.474mmol) 的混合物用氮气脱气10分钟。加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (18.27mg, 0.016mmol), 将混合物再脱气5分钟。将混合物加热到90℃, 保持6小时, 然后将混合物冷却到室温, 并用水 (20mL) 和EtOAc (20mL) 稀释。开展相分离, 水相用EtOAc (2x15mL) 萃取。将汇合的有机萃取物用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 并浓缩。将粗产品用色谱 (SiO_2 , 12g柱, 0-40% EtOAc的异己烷溶液) 提纯, 得到呈黄色油状的标题化合物 (38mg, 78%), 该化合物静置固化, 得到一种黄色固体。LCMS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 326$ 。

[2121] 制备283: ((1S)-2-羟基-1-(3-(四氢呋喃-2-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯



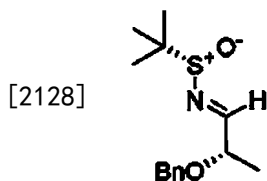
[2123] 将 (S)-(1-(3-(呋喃-2-基)苯基)-2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯 (18mg, 0.059mmol) 和负载在碳上的Pd (3R38H) (1.5mg, 0.423 μmol) 或负载在氧化铝上的Pd (5R325) (1.5mg, 0.705 μmol) 在乙醇 (2mL, 34.3mmol) 中的混合物分别在室温和1bar条件下加氢过夜。然后, 将反应混合物通过硅藻土过滤, 并浓缩, 得到一种米白色固体。将残余物重新溶于乙醇 (2mL) 中, 加入负载在碳上的Pd (3R38H) (3mg, 2.82 μmol) 或负载在氧化铝上的Pd (5R325) (1.5mg, 0.705 μmol), 将混合物分别在室温和1.5bar条件下加氢过夜。将悬浮液通过硅藻土过滤, 滤饼用EtOH (10mL) 洗涤。将滤液浓缩, 得到呈无色油状的标题化合物。负载在碳上的钯 (3R38H) (16mg, 83%, 95%纯度 (NMR)): 负载在氧化铝上的Pd (5R325): (19mg, 94%, 90%纯度 (NMR))。 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.34-7.29 (1H, m), 7.26-7.23 (2H, m), 7.18 (1H, d), 5.22 (1H, s), 4.87 (1H, td), 4.77 (1H, s), 4.14-4.04 (1H, m), 3.99-3.88 (1H, m), 3.83 (2H, d), 2.39-2.26 (1H, m), 2.09-1.93 (2H, m), 1.85-1.71 (1H, m), 1.43 (9H, s)。(可交换OH未观察到)。

[2124] 制备284: (2S)-2-氨基-2-(3-(四氢呋喃-2-基)苯基)乙-1-醇



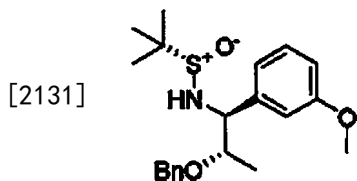
[2126] 将((1S)-2-羟基-1-(3-(四氢呋喃-2-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(19mg, 0.062mmol)溶于DCM(1mL)中,在室温条件下加入TFA(0.080mL,1.041mmol),将混合物搅拌3小时。将粗反应混合物溶于MeOH,并加载到SCX(1.5g)柱上。将该柱用MeOH洗涤,用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产品。将所得混合物真空浓缩,得到呈无色油状的标题化合物(12mg, 87%)。LCMS: [M+H]⁺=208。

[2127] 制备285: (S)-N-((S,E)-2-(苄氧基)亚丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



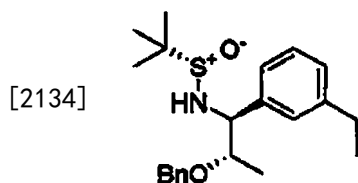
[2129] 将(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.332g,10.99mmol)加入到(S)-2-(苄氧基)丙醛(1.823g, 9.99mmol)和钛(IV)酸四异丙酯(7.32mL,24.98mmol)的THF(20mL)溶液中,将混合物室温搅拌过夜。将混合物倒进盐水(50mL)中,通过硅藻土过滤,用EtOAc(200mL)洗脱。滤液用盐水(100mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并浓缩。将粗产品用色谱(SiO₂,24g柱,0-50% EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到呈无色油状的标题化合物(1.36g,48%)。¹H NMR(CDCl₃) δ: 8.07(1H,d), 7.38-7.32(4H,m), 7.32-7.28(1H,m), 4.65(1H,d), 4.48(1H,d), 4.39-4.28(1H,m), 1.41(3H,d), 1.23(9H,s)(注:得到的产品是各立体异构体的10:1混合物)。

[2130] 制备286: (S)-N-((1S,2S)-2-(苄氧基)-1-(3-甲氧苯基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



[2132] 将1-溴-3-甲氧基苯(1.421mL,11.22mmol)加入到镁(0.300g,12.34mmol)的二乙醚(6mL)溶液中,将混合物加热回流1小时。加入1,2-二溴乙烷(2滴),将混合物回流1小时,然后冷却到室温。单独将(S,E)-N-((S)-2-(苄氧基)亚丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.5g,1.870mmol)的THF(9.4mL)溶液冷却到-78℃。逐滴加入3mL上面得到的格氏(Grignard)试剂,并搅拌2小时。进一步逐滴加入1mL格氏溶液,将混合物搅拌1小时。加入饱和NH₄Cl(水溶液)(5mL)将反应淬灭,让其升到室温过夜。加入盐水(15mL),然后用EtOAc(3 x 20mL)萃取混合物。将汇合的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并浓缩。将粗产品用色谱(SiO₂, 24g柱,0-50%EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到呈无色油状的标题化合物(230mg,30%)。¹H NMR(CDCl₃) δ: 7.43-7.30(5H,m), 7.28-7.23(1H,m), 6.95-6.88(1H,m), 6.88-6.83(2H, m), 4.72(1H,d), 4.51(1H,s(br)), 4.44(1H,d), 4.28(1H,dd), 3.81(3H,s), 3.72-3.61(1H,m), 1.16 (9H,s), 1.08(3H,d)(注:还得到包含1.1:1非对映异构体混合物的混合部分(200mg))。

[2133] 制备287: (S)-N-((1S,2S)-2-(苄氧基)-1-(3-乙基苯基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

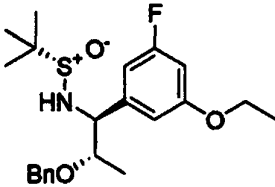


[2135] 将1-溴-3-乙苯(2.076g, 11.22mmol)加入到镁(277mg, 11.41mmol)的Et₂O(3.7mL)溶液中。将混合物加热回流1小时, 然后加入1,2-二溴乙烷(2滴), 将混合物再次回流。引发后, 将混合物加热1小时, 然后冷却到室温。单独将(S,E)-N-((S)-2-(苄氧基)亚丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(556mg, 1.87mmol)的甲苯(9.4mL)溶液冷却到-78℃。逐滴加入2.5mL上面得到的格氏试剂, 并搅拌混合物2小时。加入饱和NH₄Cl(水溶液)(5mL)将反应淬灭, 让其升到室温。加入盐水(25mL), 用EtOAc(3 x 20mL)萃取混合物。将汇合的有机相用盐水(50mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 并浓缩。将粗产品用色谱(SiO₂, 24g柱, 0-50% EtOAc的异己烷溶液)提纯, 得到呈无色油状的标题化合物(482mg, 64.2%)。¹H NMR(CDCl₃) δ: 7.37-7.21 (7H, m), 7.16-7.07 (3H, m), 4.70 (1H, d), 4.50 (1H, s), 4.42 (1H, d), 4.26 (1H, dd), 3.71-3.59 (1H, m), 2.63 (2H, q), 1.22 (2H, t), 1.13 (9H, s), 1.05 (3H, d)。

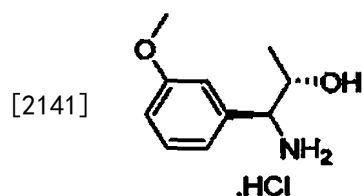
[2136] 制备288-290

[2137] 按照与制备287类似的方法, 采用(S)-N-((S,E)-2-(苄氧基)亚丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(制备285)和相应的芳基溴制备:

制备	结构	名称	¹ H NMR (400 MHz)
288		(S)-N-((1S,2S)-2-(苄氧基)-1-(间-甲基苯基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.42 – 7.29 (5H, m), 7.34 – 7.16 (1H, m), 7.19 – 7.06 (3H, m), 4.65 (1H, d), 4.63 (1H, s (br)), 4.49 (1H, d), 4.14 (1H, dd), 3.76 – 3.64 (1H, m), 2.29 (3H, s), 1.04 (9H, s), 0.96 (3H, d)
289		(S)-N-((1S,2S)-2-(苄氧基)-1-(3-乙氧苯基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.43 – 7.28 (5H, m), 7.33 – 7.17 (1H, m), 6.92 – 6.79 (3H, m), 4.67 (1H, d), 4.64 (1H, d),

			4.49 (1H, d), 4.16 (1H, dd), 4.06 – 3.92 (2H, m), 3.77 – 3.65 (1H, m), 1.32 (3H, t), 1.05 (9H, s), 0.97 (3H, d).
[2139]	290	 (S)-N-((1S,2S)-2-(苄氧基)-1-(3-乙氧基-5-氟苯基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.43 – 7.26 (5H, m), 6.79 – 6.66 (3H, m), 4.78 (1H, d), 4.61 (1H, d), 4.48 (1H, d), 4.21 (1H, dd), 4.08 – 3.90 (2H, m), 3.79 – 3.61 (1H, m), 1.30 (3H, t), 1.05 (9H, s), 0.99 (3H, d).

[2140] 制备291: (1S,2S)-1-氨基-1-(3-甲氧苯基)丙-2-醇盐酸盐

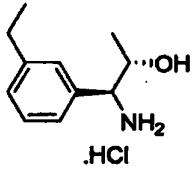
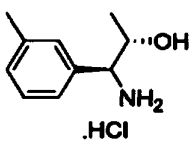
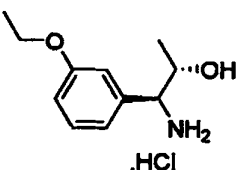


[2142] 将HCl (4M,溶于1,4-二恶烷) (0.8mL,3.20mmol) 加入到 (S)-N-((1S,2S)-2-(苄氧基)-1-(3-甲氧苯基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (230mg,0.612mmol) 的甲醇 (6mL,148mmol) 溶液中,将混合物室温搅拌1个小时。真空脱除溶剂,残余物用二乙醚 (5mL) 搅拌。通过过滤收集得到的白色固体,得到 (1S,2S)-2-(苄氧基)-1-(3-甲氧苯基)丙-1-胺盐酸盐。将粗固体溶于甲醇 (6 mL,148mmol) 中,加入Pd/C (10%,39型) (50mg,0.470mmol),然后加入HCl (4M,溶于1,4-二恶烷) (0.8mL,3.20mmol)。将混合物在氢气 (5bar) 氛围中搅拌2小时,然后,用硅藻土过滤,甲醇洗脱。将滤液浓缩,并采用二乙醚研磨。通过过滤收集得到的固体,得到呈棕褐色固体状的标题化合物 (94mg,67% 收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.33 (3H, s (br)), 7.34 (1H, dd), 7.16-7.07 (1H, m), 7.05 (1H, d), 6.96 (1H, ddd), 5.64 (1H, s), 3.93-3.88 (2H, m), 3.77 (3H, s), 0.94 (3H, d)。

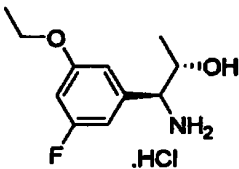
[2143] 制备292-295

[2144] 按照制备291类似的方法,采用相应的受保护的亚磺酰胺 (制备287-290) 制备:

[2145]

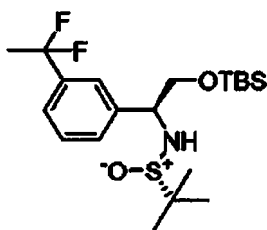
制备	结构	名称	¹ H NMR (400 MHz)
292		(1S, 2S)-1-氨基-1-(3-乙基苯基)丙-2-醇盐酸盐	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.33 (3H, s (br)), 7.38 – 7.27 (3H, m), 7.27 – 7.21 (1H, m), 5.64 (1H, d), 3.91 (2H, d), 2.62 (2H, q), 1.20 (3H, t), 0.92 (3H, d).
293		(1S, 2S)-1-氨基-1-(间-甲苯基)丙-2-醇盐酸盐	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.37 (3H, s (br)), 7.36 – 7.26 (3H, m), 7.24 – 7.17 (1H, m), 5.65 (1H, d), 4.00 – 3.83 (2H, m), 2.32 (3H, s), 0.92 (3H, d).
294		(1S, 2S)-1-氨基-1-(3-乙氧苯基)丙-2-醇盐酸盐	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.43 (3H, s (br)), 7.31 (1H, dd), 7.19 – 7.13 (1H, m), 7.04 (1H, d), 6.93 (1H, dd), 5.66 (1H, d), 4.04 (2H, q), 4.00 – 3.83 (2H, m), 1.33 (3H, t), 0.92 (3H, d).

[2146]

295		(1S, 2S)-1-氨基-1-(3-乙氧基-5-氟苯基)丙-2-醇盐酸盐	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.48 (3H, s (br)), 7.46 – 7.27 (5H, m), 7.05 – 6.95 (2H, m), 6.87 (1H, ddd), 4.64 (1H, d), 4.53 (1H, d), 4.25 – 4.15 (1H, m), 4.05 (2H, q), 3.97 – 3.84 (1H, m), 1.33 (3H, t), 1.01 (3H, d).

[2147] 制备296: (S)-N-((S)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧)-1-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)乙基)-2-甲基 丙烷-2-亚磺酰胺

[2148]

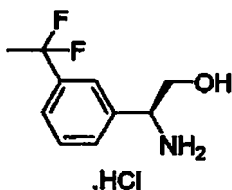


[2149] 将nBuLi (2.5M,溶于己烷) (1.600mL,4.00mmol) 加入到-78℃的1-溴-3-(1,1-二氟乙基) 苯(884mg,4.00mmol)的Et₂O (1.6mL,15.39mmol) 溶液中。将反应搅拌1小时,然后逐滴加入 到-78℃的(S,E)-N-(2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(555mg,2 mmol)的Et₂O (10mL,96mmol) 溶液。将反应搅拌1小时,然后,加入NH₄Cl (5mL) 将反应淬灭,让其升到室温。开展相分离,水相用EtOAc (3x20mL) 萃取。将汇合的有机萃取物用盐水 (20mL) 洗涤,干燥(MgSO₄),并浓缩。将粗产品用色谱(SiO₂,40g柱,0-50%EtOAc的异己烷 溶液) 提纯,得到呈无色油状的标题化合物(414mg,45.9%)。1H NMR (氯仿-d) δ: 7.49(s,1H), 7.47-7.34(m,3H), 4.57(ddd,1H), 4.29(d,1H), 3.80(dd,1H), 3.61(dd,1H), 1.90(td,3H), 1.23(s, 9H), 0.90(s,9H), 0.07(s,3H), 0.04(s,3H)。

[2150] (注:还分离出呈无色油状的(S)-N-((R)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧)-1-(3-(1,1-二氟乙基) 苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的其它非对映异构体(153mg, 16.95%)。

[2151] 制备297: (S)-2-氨基-2-(3-(1,1-二氟乙基) 苯基) 乙-1-醇盐酸盐

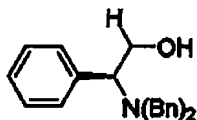
[2152]



[2153] 将HCl (4M,溶于1,4-二恶烷) (0.987mL,3.95mmol) 加入到(S)-N-((S)-2-((叔丁基二甲基 硅烷基)氧)-1-(3-(1,1-二氟乙基) 苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.414g, 0.987mmol)的甲 醇(4.93mL,0.987mmol) 溶液中,将混合物在室温搅拌过夜。脱除溶剂,残余物采用二乙醚(5 mL) 研磨。所得固体通过过滤分离,并用二乙醚(10mL) 洗涤,得到呈白色固体状的标题化合 物(181mg,76%)。1H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.50(s,3H), 7.75(s,1H), 7.66-7.51(m,3H), 5.58(t, 1H), 4.38(dd,1H), 3.80-3.65(m,2H), 1.99(t,3H)。

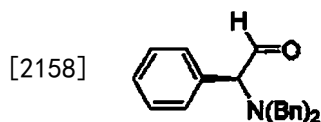
[2154] 制备298: (S)-2-(二苄氨基)-2-苯基乙-1-醇

[2155]



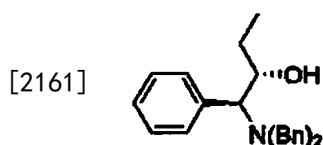
[2156] 将(S)-2-氨基-2-苯基乙醇(500mg,3.64mmol)的MeCN (25mL,479mmol) 溶液用苄基氯 (1.270mL,10.93mmol) 和碳酸钾(1763mg,12.76mmol) 处理,搅拌悬浮液,并在90℃加热4 天。将悬浮液冷却,过滤,并用DCM (50mL) 洗涤固体。将滤液浓缩干燥,残余物用色谱(SiO₂, 12g柱,15%EtOAc的异己烷溶液) 提纯,得到呈粘稠油状的标题化合物。LCMS: [M+H]⁺=318。

[2157] 制备299: (S)-2-(二苄氨基)-2-苯乙醛



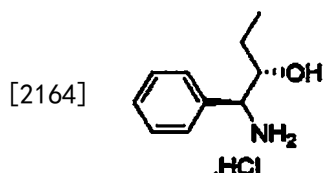
[2159] 将三氧化硫吡啶复合物 (0.983g, 6.17mmol) 加入到0℃的 (S) -2- (二苄基氨基) -2- 苯基乙醇 (0.49g, 1.544mmol) 和三乙胺 (1.721mL, 12.35mmol) 的DCM (10mL, 155mmol) 和DMSO (5 mL, 70.5mmol) 溶液中。将反应升到室温, 并搅拌2小时, 然后用水 (10mL) 稀释, 并用EtOAc (3x10mL) 萃取。将汇合的有机萃取物用盐水 (3x30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 并浓缩, 得到标题化合物 (462mg, 81%), 该化合物未经进一步提纯用于下一步骤。¹H NMR (CDCl₃) δ: 9.73 (d, 1H), 7.48-7.21 (m, 15H), 4.40-4.35 (m, 1H), 3.93-3.84 (m, 2H), 3.52-3.47 (m, 2H)。

[2160] 制备300: (1S, 2S) -1- (二苄基氨基) -1- 苯基丁-2-醇



[2162] 将二乙基锌 (1M, 溶于己烷) (2.930mL, 2.93mmol) 逐滴加入到0℃的 (S) -2- (二苄基氨基) -2- 苯乙醛 (462mg, 1.465mmol) 的甲苯 (5.86mL, 1.465mmol) 溶液中。将反应在0℃搅拌2小时, 让其升到室温过夜。反应采用NH₄Cl (20mL) 淬灭, 开展相分离。水相用二乙醚 (3x20mL) 萃取。将汇合的有机相用盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 并浓缩。将粗产品用色谱 (SiO₂, 24g 柱, 0-20% EtOAc 的异己烷溶液) 提纯, 得到呈无色油状的标题化合物 (174mg, 0.478mmol, 33% 收率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.51-7.28 (m, 10H), 7.30-7.14 (m, 5H), 4.48 (s, 1H), 4.20-4.07 (m, 1H), 3.96 (d, 2H), 3.49 (d, 1H), 3.02 (d, 2H), 1.30-1.22 (m, 1H), 1.13-0.98 (m, 1H), 0.86 (t, 3H)。

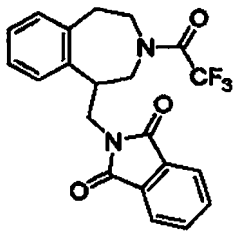
[2163] 制备301: (1S, 2S) -1-氨基-1-苯基丁-2-醇盐酸盐



[2165] 将 (1S, 2S) -1- (二苄基氨基) -1- 苯基丁-2-醇 (174mg, 0.504mmol) 和负载在碳上的钯 (39L型, 10%) (20mg, 9.40μmol) 在MeOH (5mL, 124mmol) 中的混合物在氢气氛围 (5bar) 中搅拌3小时。过滤脱除催化剂, 换上新的催化剂, 在氢气氛围 (5bar) 中搅拌反应3小时。加入部分HCl (4 M, 溶于1, 4-二恶烷) (0.252mL, 1.007mmol), 在氢气氛围 (5bar) 中搅拌反应1小时。过滤脱除催化剂, 真空脱除溶剂。将残余物溶解在MeOH (12mL) 中。将反应混合物在连续流 H-Cube (10% Pd/C, 30x4mm, 20bar, 60℃, 1mL/min) 中加氢2小时。加入HCl (2M, 溶于二乙醚) (0.504mL, 1.007mmol), 真空脱除溶剂, 得到一种黄色油。重复蒸发二乙醚, 得到呈黄色泡沫状的标题化合物 (70mg, 0.330mmol, 66% 收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.43 (s, 3H), 7.62-7.49 (m, 2H), 7.48-7.34 (m, 3H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.76-3.66 (m, 1H), 1.22-1.06 (m, 2H), 0.80 (t, 3H)。

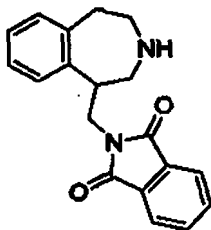
[2166] 制备302: 2- ((2, 3, 4, 5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓-1-基) 甲基) 异吲哚啉-1, 3-二酮

[2167]



[2168] 将DIAD(74.0 μ l, 0.381mmol)逐滴加入到2,2,2-三氟-1-(1-(羟甲基)-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂卓-3(2H)-基)乙酮(制备154)(80mg, 0.293mmol)、邻苯二甲酰亚胺(56.0mg, 0.381mmol)和三苯基膦(100mg, 0.381mmol)的THF(2.9mL)搅拌溶液中,将得到的橙色溶液在室温搅拌5小时。将混合物用EtOAc(10mL)和水(10mL)稀释。开展相分离,水层用EtOAc(10mL)萃取。将汇合的有机萃取物干燥(MgSO₄)、过滤和真空浓缩,得到一种油。将粗产品用色谱(SiO₂, 12g柱, 0-100%EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到呈白色固体状的标题化合物(90mg, 46%)。LC-MS: [M+H]⁺=403。制备303:2-((2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮

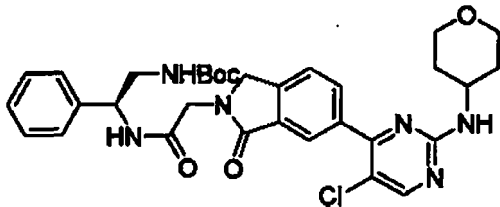
[2169]



[2170] 将2-((3-(2,2,2-三氟乙酰)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(90 mg, 0.224mmol)溶于甲醇(941 μ l)中,并采用2M NaOH(224 μ l, 0.447mmol)处理,然后在室温搅拌4小时。加入乙酸(38.4 μ l, 0.671mmol),用MeOH(4mL)稀释反应,然后,加载到填充SCX(2g)的柱上。该柱用MeOH洗涤,产品用0.7M氨的MeOH溶液洗脱。将所得混合物真空浓缩,得到呈无色固体状的2-((2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓-1-基)甲基)氨基甲酰)苯甲酸(56mg, 0.173mmol, 77%收率),将该产品溶于4M HCl二恶烷溶液(1678 μ l, 6.71mmol),回流2小时。将反应混合物冷却到室温,并加载到填充SCX(2g)的柱上。将该柱用MeOH洗涤,用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产品。将所得混合物真空浓缩,得到呈无色固体状的标题化合物(30mg, 42%)。LC-MS: [M+H]⁺=307。

[2171] 制备304: (S)-2-(2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酰胺基)-2-苯乙基)氨基甲酸叔丁酯

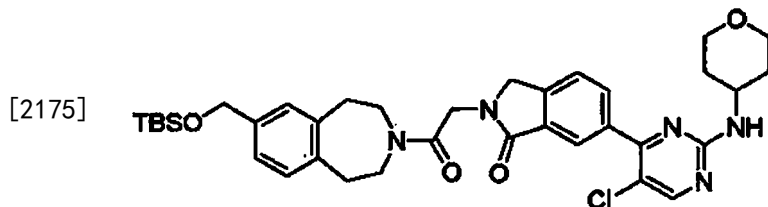
[2172]



[2173] 先将DIPEA(0.036mL, 0.209mmol),然后将HATU(0.079g, 0.209mmol)加入到2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(0.08g, 0.199 mmol)和(S)-叔丁基(2-氨基-2-苯乙基)氨基甲酸酯(0.049g, 0.209mmol)的DMF(1mL)混合物中,将混合物搅拌40分钟。将混合物采用EtOAc稀释,转移到分液漏斗内。加入1N HCl,产品采用EtOAc萃取。将汇合的有机萃取物用NaHCO₃、水、盐水洗涤,干燥

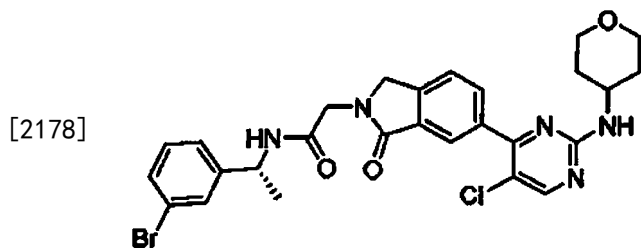
(MgSO₄), 并真空浓缩, 得到呈无色玻璃状的标题化合物 (0.112g, 91%)。该产品未经进一步提纯和表征用于下一步骤。

[2174] 制备305: 2-(2-(7-(((叔丁基二甲基硅基)氧)甲基)-1,2,4,5-四氢-3H-苯并[d]氮杂卓-3-基)-2-氧代乙基)-6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)异吲哚啉-1-酮



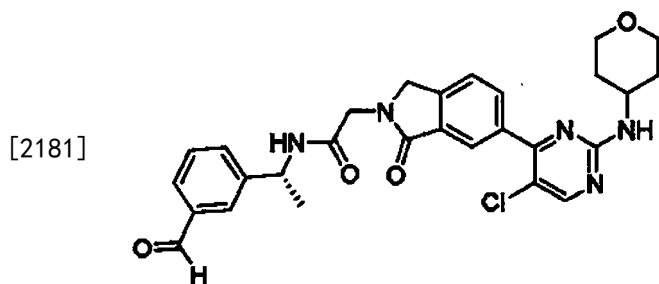
[2176] 将三乙胺 (69.2μl, 0.496mmol) 加入到2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸 (50mg, 0.124mmol)、7-(((叔丁基二甲基硅基)氧)甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓 (45mg, 0.154mmol) 和HATU (51.9mg, 0.137mmol) 的DMF (0.5mL) 混合物中。反应在室温搅拌1小时, 加入水 (15mL)。将所得沉淀过滤, 并用水 (15mL) 洗涤。采用色谱 (SiO₂, 50-100% 乙酸乙酯的异己烷溶液) 提纯, 得到呈无色泡沫状的标题化合物 (46mg, 54%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 676。

[2177] 制备306: (R)-N-(1-(3-溴苯基)乙基)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酰胺



[2179] 按照实例405类似的方法制备。LC-MS: [M+H]⁺ = 584。

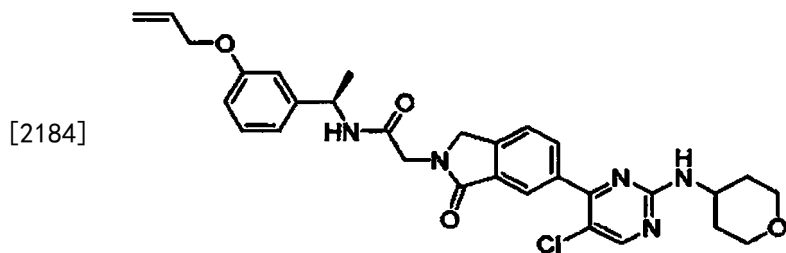
[2180] 制备307: (R)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-(1-(3-甲酰苯基)乙基)乙酰胺



[2182] 在微波瓶内加入 (R)-N-(1-(3-溴苯基)乙基)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酰胺 (58.5mg, 0.1mmol)、3-氧代苯并[d]异噻唑-2(3H)-甲醛1,1-二氧化物 (31.7mg, 0.150mmol)、碳酸钠 (10.60mg, 0.100mmol)、Pd(OAc)₂ (0.674mg, 3.00μmol) 和1,4-双(二苯基膦)丁烷 (1.919mg, 4.50μmol)。盖好瓶子, 将微波瓶抽真空, 并回充入氮气 (3x)。加入三乙基硅烷 (31.9μl, 0.200mmol) 的脱气 (氮气喷射10分钟) DMF (0.8mL) 溶液, 将混合物室温搅拌10分钟。将混合物加热到80℃, 搅拌过夜, 然后冷却到室温。将混合物用EtOAc (20mL) 稀释, 并用盐水 (20mL) 洗涤。将有机萃取物干燥

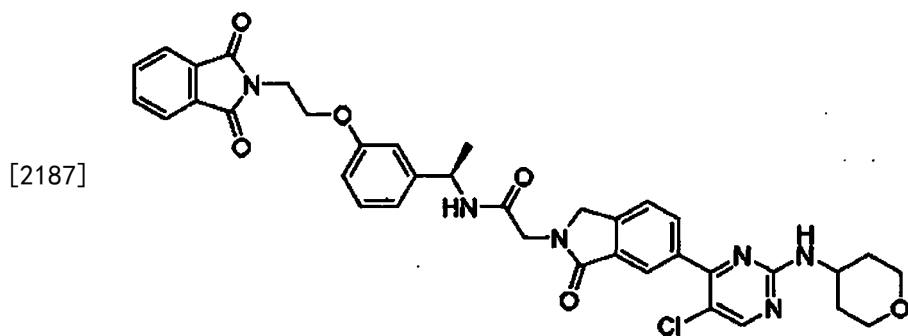
(MgSO₄)、过滤和真空浓缩。将粗产品用色谱(SiO₂, 12g柱, 0-100%EtOAc的异己烷溶液)提纯, 得到呈白色固体状的标题化合物(10mg, 18%)。LC-MS: [M+H]⁺=534。

[2183] 制备308: (R)-N-(1-(3-(烯丙氧基)苯基)乙基)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酰胺



[2185] 将(R)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-(1-(3-羟苯基)乙基)乙酰胺(100mg, 0.192mmol)、碳酸钾(132mg, 0.958mmol)和烯丙基溴(49.7μl, 0.575 mmol)的DMF(1mL)溶液在室温搅拌过夜。加入水(2mL)和EtOAc(2mL), 将各层进行分离。有机层用盐水(2mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 并真空浓缩。采用色谱(SiO₂, 0-100%EtOAc的异己烷溶液)提纯, 得到呈无色玻璃状的标题化合物(51mg, 45%)。LCMS: [M+H]⁺=562。

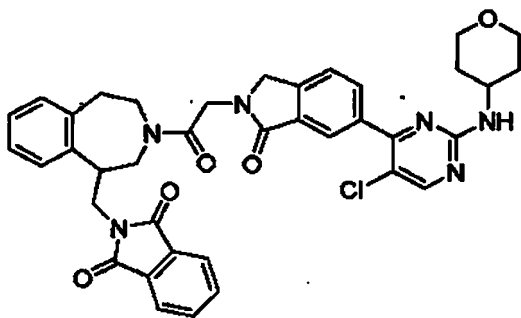
[2186] 制备309: (R)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-(1-(3-(2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)乙氧基)苯基)乙基)乙酰胺



[2188] 向(R)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-(1-(3-羟苯基)乙基)乙酰胺(100mg, 0.177mmol)、邻苯二甲酰亚胺(33.8mg, 0.230mmol)和三苯基膦(60.2 mg, 0.230mmol)的THF(2mL)溶液中逐滴加入DIAD(44.7μl, 0.230mmol), 将混合物在室温搅拌过夜。加入水(4mL)和EtOAc(4mL), 将各层进行分离。有机层用盐水(4mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 并真空浓缩。采用色谱(SiO₂, 1-10% (1%NH₃的MeOH溶液)的DCM溶液)提纯, 得到呈无色玻璃状的标题化合物(50mg, 40%)。LCMS: [M+H]⁺=695。

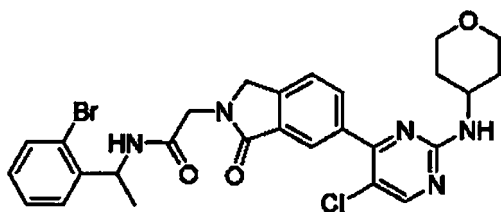
[2189] 制备310: 2-((3-(2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮

[2190]

[2191] 按照实例548类似的方法制备。LC-MS: $[M+H]^+ = 691$ 。

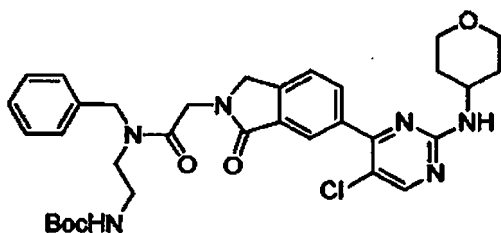
[2192] 制备311: N-(1-(2-溴苯基)乙基)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酰胺

[2193]

[2194] 按照实例553类似的方法制备 ($H_2O/1M\ HCl$)。LC-MS: $[M+H]^+ = 584$ 。

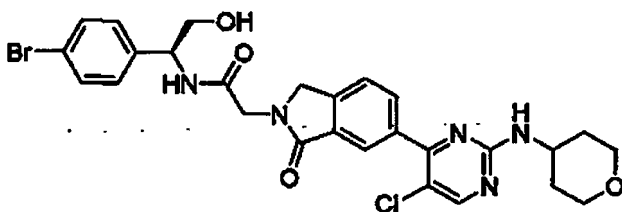
[2195] 制备312: (2-(N-苄基-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酰胺基乙基)氨基甲酸叔丁酯

[2196]

[2197] 按照实例548类似的方法制备。LC-MS: $[M+Na]^+ = 657$ 。

[2198] 制备313: (S)-N-(1-(4-溴苯基)-2-羟乙基)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酰胺

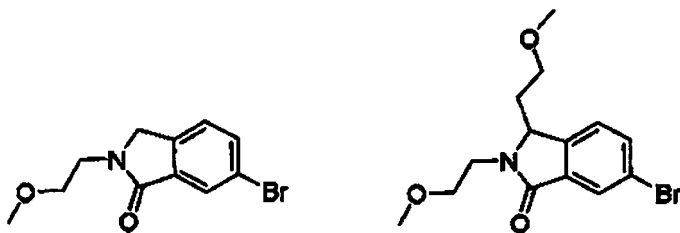
[2199]



[2200] 将HATU(614mg, 1.614mmol)加入到2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(500mg, 1.241mmol)、(S)-2-氨基-2-(4-溴苯基)乙醇盐酸盐(407mg, 1.614mmol)和三乙胺(0.865mL, 6.21mmol)的DMF(8mL, 103mmol)溶液中,将混合物在室温搅拌2小时。反应用水(20mL)稀释,将所得白色沉淀过滤,并静置干燥。采用色谱(SiO_2 , 0-10% MeOH的DCM溶液)提纯,得到呈无色固体状的标题化合物(560mg, 68%)。LCMS: $[M+H]^+ = 600$ 。

[2201] 制备314: 6-溴-2-(2-甲氧乙基)异吲哚啉-1-酮和6-溴-2,3-双(2-甲氧乙基)异吲哚啉-1-酮的混合物

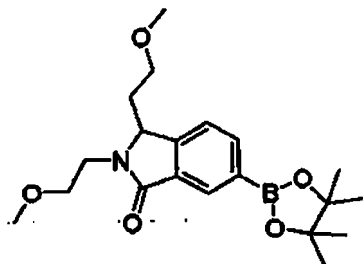
[2202]



[2203] 在氮气下,将氢化钠(60%wt,溶于矿物油)(0.113g,2.83mmol)加入到0℃的6-溴异吲哚啉-1-酮(0.5g,2.358mmol)和1-溴-2-甲氧乙烷(0.277mL,2.83mmol)的DMF(12mL)搅拌溶液中。将所得橙色溶液缓慢升到室温,并搅拌3天。用水(15mL)淬灭反应,并用EtOAc(3x15mL)萃取。将有机萃取物汇合,并用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤和真空浓缩,得到一种黄色油。粗产品用色谱(SiO₂,24g GRACE柱,0-100%EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到呈黄色油状的6-溴-2-(2-甲氧乙基)异吲哚啉-1-酮(549mg,62.9%)和6-溴-2,3-双(2-甲氧乙基)异吲哚啉-1-酮的混合物(LCMS和NMR分析表明两者之比大约为3:1)。采用色谱(SiO₂,24 g GRACE柱,0-10%MeOH的DCM溶液)进一步提纯,产品比例并未改善,这些产品未经进一步提纯而在下一步骤中使用。LCMS: [M+H]⁺=270和328。

[2204] 制备315:6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2,3-双(2-甲氧乙基)异吲哚啉-1-酮

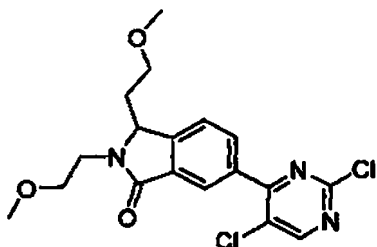
[2205]



[2206] 按照制备63类似的方法制备。LCMS: [M+H]⁺=396。

[2207] 制备316:6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2,3-双(2-甲氧乙基)异吲哚啉-1-酮

[2208]

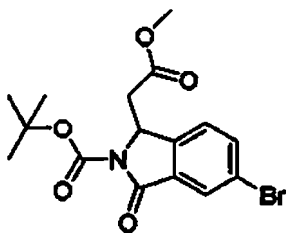


[2209] 除第二步采用SPhos-Pd G3代替Pd(PPh₃)₄之外,采用制备57类似的方法制备。在第二步,3小时后加入1%mol催化剂,在50℃进一步搅拌混合物3天。产品采用色谱(80g柱,0-100%EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到呈浅黄色胶状的6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-(2-甲氧乙基)异吲哚啉-1-酮(225mg,0.632mmol,32.0%收率)和呈橙色/棕色胶状的标题化合物(120mg,15.4%)。产品未经进一步提纯用于下一步骤。LMCS: [M+H]⁺=396。

[2210] 注:获得的产品的纯度是70%,被6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-(2-甲氧乙基)异吲哚啉-1-酮污染。

[2211] 制备317:5-溴-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-3-氧代异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯

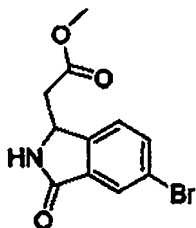
[2212]



[2213] 按照制备28类似的方法,采用6-溴-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-羧酸叔丁酯(制备20)和2-溴乙酸甲酯制备。LCMS: $[M-Boc]^+ = 286$ 。

[2214] 制备318:2-(5-溴-3-氧代异吲哚啉-1-基)乙酸甲酯

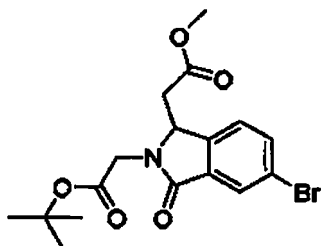
[2215]



[2216] 将0℃的HCl(4M,溶于二恶烷)(8.69mL,34.7mmol)逐滴加入到5-溴-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-3-氧代异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(890mg,2.316mmol)中,将所得溶液在室温搅拌1小时。将反应浓缩,并与MeCN(2 x 25mL)共沸,得到呈黄色固体状的标题化合物(610mg,2.126 mmol,92%收率)。LCMS: $[M-tBu]^+ = 284$ 。

[2217] 制备319:2-(5-溴-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-3-氧代异吲哚啉-2-基)乙酸叔丁酯

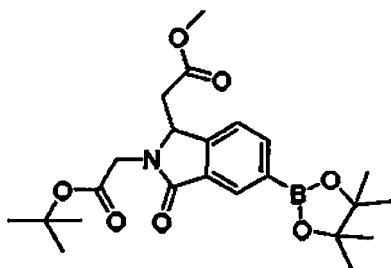
[2218]



[2219] 按照制备1(H20)类似的方法,采用2-(5-溴-3-氧代异吲哚啉-1-基)乙酸甲酯制备。LCMS: $[M+Na]^+ = 420$ 。

[2220] 制备320:2-(1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-3-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)乙酸叔丁酯

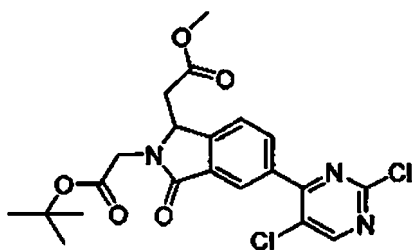
[2221]



[2222] 按照制备84类似的方法,采用2-(5-溴-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-3-异吲哚啉-2-基)乙酸叔丁酯制备。LCMS: $[M-tBu]^+ = 446$ 。

[2223] 制备321:2-(5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-3-氧代异吲哚啉-2-基)乙酸叔丁酯

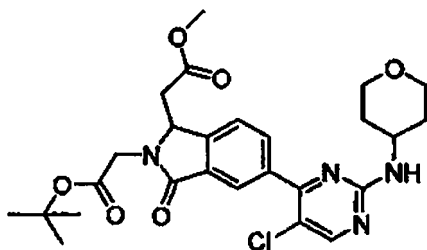
[2224]



[2225] 按照制备53类似的方法,采用2-(5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-3-氧代异吲哚啉-2-基)乙酸叔丁酯制备。LCMS: $[M-tBu]^+=410$ 。

[2226] 制备322:2-(5-(5-氯-2-((氧杂环己-4基)氨基)嘧啶-4-基)-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-3-氧代异吲哚啉-2-基)乙酸叔丁酯

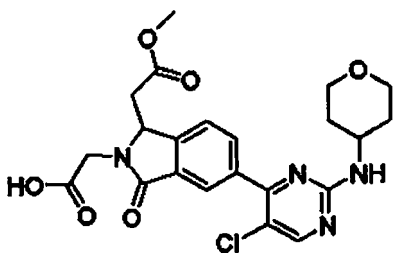
[2227]



[2228] 将2-(5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-3-氧代异吲哚啉-2-基)乙酸叔丁酯 (630mg, 1.081mmol)、氧杂环己-4-胺 (134 μ l, 1.297mmol) 和DIPEA (378 μ l, 2.162mmol) 的乙醇 (5404 μ l, 1.081mmol) 溶液加热到85℃, 并搅拌过夜。反应用EtOAc (10mL) 和水 (10mL) 稀释。开展相分离, 水相用EtOAc (2x10mL) 萃取。将汇合的有机萃取物用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤和真空浓缩, 得到一种黄色油。将粗产品用色谱(SiO₂, 40g柱, 0-100% EtOAc的异己烷溶液) 提纯, 得到呈无色固体状的标题化合物 (350mg, 61.0%)。LCMS: $[M+H]^+=531$ 。

[2229] 制备323:2-(5-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-3-氧代异吲哚啉-2-基)乙酸

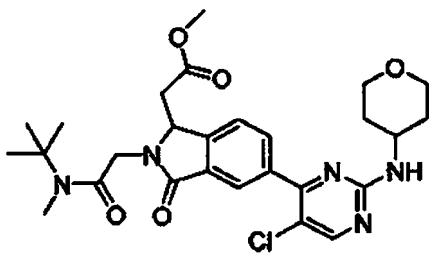
[2230]



[2231] 将2-(5-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-3-氧代异吲哚啉-2-基)乙酸叔丁酯 (350mg, 0.593mmol) 的DCM (6mL, 93mmol) 溶液与TFA (2.194mL, 28.5 mmol) 的溶液在室温搅拌3小时, 然后真空浓缩。将残余物与甲苯 (3x5mL) 和乙腈 (5mL) 共沸, 得到呈白色固体状的标题化合物 (315mg, 98%)。LCMS: $[M+H]^+=475$ 。

[2232] 制备324:2-(2-(2-(叔丁基(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-5-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-氧代异吲哚啉-1-基)乙酸甲酯

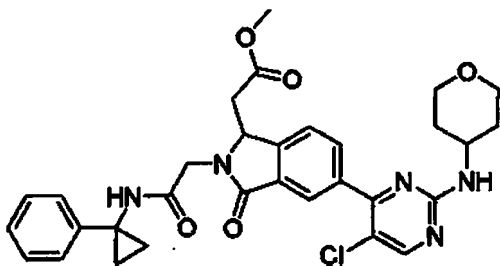
[2233]



[2234] 按照实例407类似的方法,采用2-(5-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-3-氧代异吲哚啉-2-基)乙酸制备。LCMS: [M+H]⁺=544。

[2235] 制备325:2-(5-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-氧代-2-(2-氧代-2-((1-苯基环丙基)氨基)乙基)异吲哚啉-1-基)乙酸甲酯

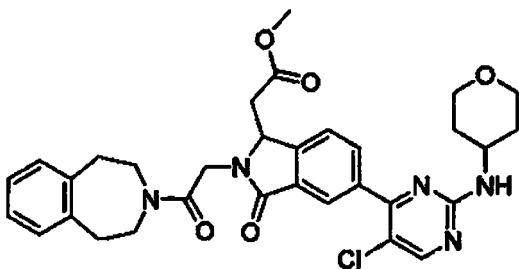
[2236]



[2237] 按照实例547类似的方法制备。LCMS: $[M+H]^+=590$ 。

[2238] 制备326:2-(5-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-氧代-2-(2-氧代-2-(1,2,4,5-四氢-3H-苯并[d]氮杂卓-3-基)乙基)异吲哚啉-1-基)乙酸甲酯

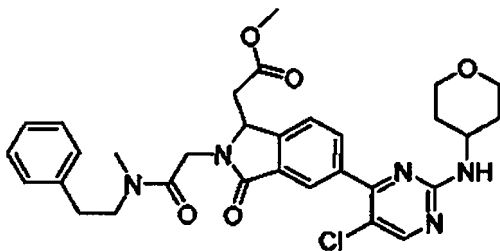
[2239]



[2240] 按照实例547类似的方法制备。LCMS: $[M+H]^+=604$ 。

[2241] 制备327:2-(5-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-(甲基(苯乙基)氨基)-2-氧代乙基)-3-氧代异吲哚啉-1-基)乙酸甲酯

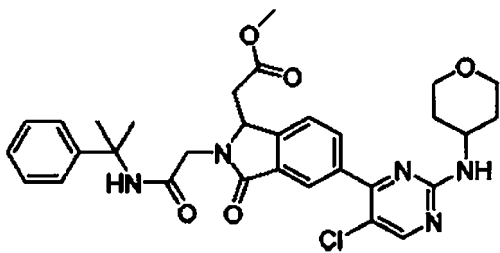
[2242]



[2243] 按照实例552类似的方法制备。LCMS: $[M+H]^+=592$ 。

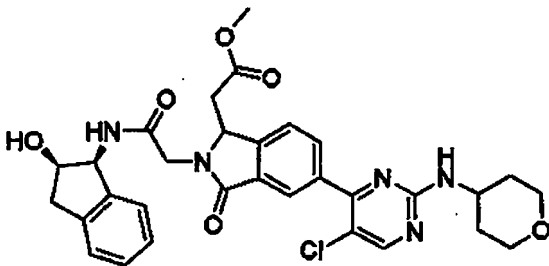
[2244] 制备328:2-(5-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-氧代-2-(2-氧代-2-((2-苯基丙-2-基)氨基)乙基)异吲哚啉-1-基)乙酸甲酯

[2245]

[2246] 按照实例552类似的方法制备。LCMS: $[M+H]^+ = 592$ 。

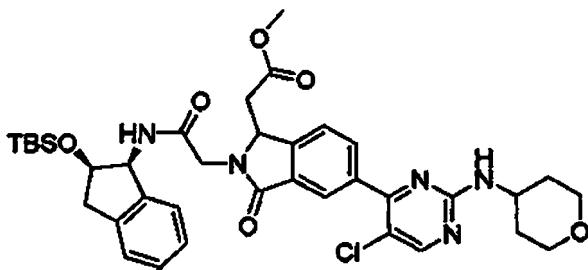
[2247] 制备329: 2-(5-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-(((1S,2R)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-2-氧代乙基)-3-氧代异吲哚啉-1-基)乙酸甲酯

[2248]

[2249] 在氮气下,将HATU(0.576g,1.516mmol)加入到2-(5-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-3-氧代异吲哚啉-2-基)乙酸(0.5g,1.011mmol)、(1S,2R)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-醇(0.166g,1.112mmol)和三乙胺(0.423mL,3.03mmol)的DMF(10mL)冰冻 溶液中,将混合物搅拌16小时。反应混合物用水(50mL)稀释,将得到的沉淀过滤,用水(3x10 mL)洗涤,并干燥($MgSO_4$),得到呈浅粉色固体状的标题化合物。LCMS: $[M+H]^+ = 606$ 。

[2250] 制备330: 2-(2-(2-(((1S,2R)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-2-氧代乙基)-5-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-氧代异吲哚啉-1-基)乙酸甲酯

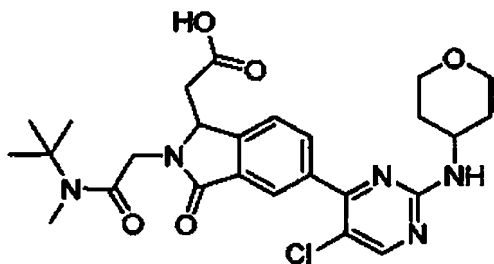
[2251]

[2252] 将TBSCl(0.222g,1.473mmol)的DCM(3mL)溶液加入到2-(5-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-(((1S,2R)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-2-氧代乙基)-3-氧代异吲哚啉-1-基)乙酸甲酯(0.465g,0.737mmol)、DMAP(9.00mg,0.074mmol)和三乙胺(0.205mL,1.473 mmol)的DCM(4.4mL)搅拌溶液中,将所得混合物在室温搅拌过夜。加入另一部分DMAP(9.00mg,0.074mmol)、三乙胺(0.205mL,1.473mmol)和TBSCl(0.555g,3.68mmol)的DCM(1 mL)溶液,持续搅拌过夜。加入TBSCl(1.110g,7.37mmol)的DCM(1mL)溶液,将反应搅拌 过夜。将混合物用DCM(20mL)稀释,并用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤。将有机萃取物汇合,干燥($MgSO_4$),过滤和真空浓缩。将粗产品用色谱(SiO_2 ,40g柱,0-5%MeOH的DCM溶液)提纯,得到呈浅黄色固体状的标题化合物(257mg,46.5%)。LCMS: $[M+H]^+ = 720$ 。

[2253] 制备331: 2-(2-(2-(叔丁基(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-5-(5-氯-2-((氧杂环己-

4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-氧代异吲哚啉-1-基)乙酸

[2254]



[2255] 将1M LiOH(0.202mL,0.202mmol)加入到2-(2-(2-(叔丁基(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-5-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-氧代异吲哚啉-1-基)乙酸甲酯(100mg,0.184mmol)的 THF(2.4mL,29.3mmol)/水(0.8mL,44.4mmol)的搅拌溶液中,将所得混合物在室温搅拌过夜。反应混合物用EtOAc(10mL)和水(5mL)稀释,采用1M HCl将水相酸化到pH~3。水相采用 EtOAc(2x10mL)进一步萃取。将汇合的有机萃取物干燥(MgSO₄)、过滤和真空浓缩,得到呈无色固体状的标题化合物(81mg,79%)。LCMS: [M+H]⁺=530。

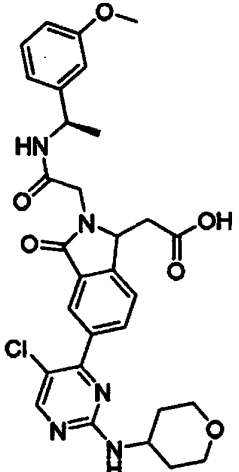
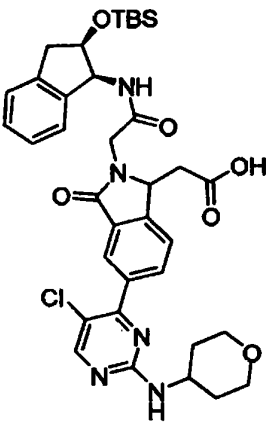
[2256] 按照制备331类似的方法,采用合适的羧酸酯制备。制备336中使用的前体酯可以采用 上文制备321至330中类似的方法制备。

[2257]

制备	结构	名称	MS: [M+H] ⁺
332		2-(5-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-氧代-2-(2-氧代-2-((1-苯基环丙基)氨基)乙基)异吲哚啉-1-基)乙酸	576

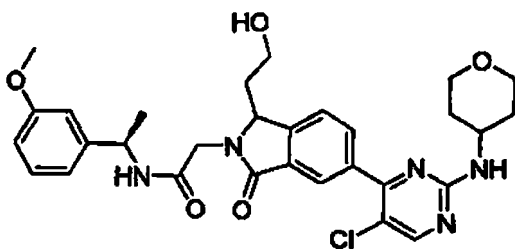
333		2-(5-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-氧代-2-(2-氧代-2-(1,2,4,5-四氢-3H-苯并[d]氮杂卓-3-基)乙基)异吡唑啉-1-基)乙酸	590
334		2-(5-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-(甲基(苄乙基)氨基)-2-氧代乙基)-3-氧代异吡唑啉-1-基)乙酸	578
335		2-(5-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-氧代-2-(2-氧代-2-((2-苯基丙-2-基)氨基)乙基)异吡唑啉-1-基)乙酸(1399-87)	578

[2259]

336		2-(5-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-(((R)-1-(3-甲氧苯基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)-3-氧代异吲哚啉-1-基)乙酸	594
337		2-(2-(2-(((1S,2R)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基)-2-氧代乙基)-5-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-氧代异吲哚啉-1-基)乙酸	706

[2260] 制备338: 2-(5-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-(2-羟乙基)-3-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((R)-1-(3-甲氧苯基)乙基)乙酰胺

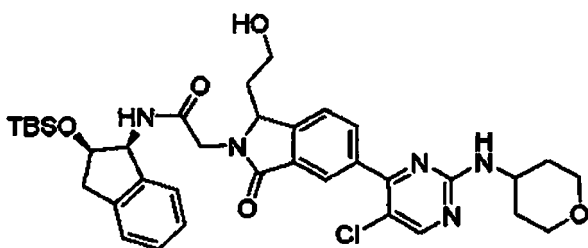
[2261]



[2262] 按照实例601类似的方法制备。LC-MS: [M+H]⁺=580。该化合物还出现在下面的实例 700中。

[2263] 制备339: N-((1S,2R)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-(5-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-(2-羟乙基)-3-氧代异吲哚啉-2-基)乙酰胺

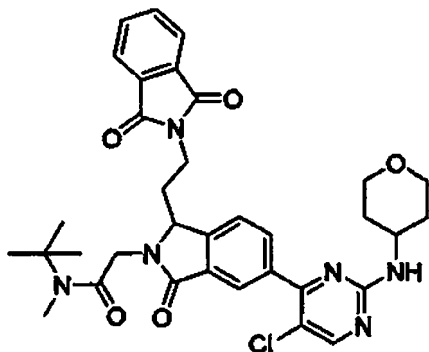
[2264]



[2265] 按照实例601类似的方法制备。LC-MS: $[M+H]^+ = 692$ 。

[2266] 制备340: N-(叔丁基)-2-(5-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-(2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)乙基)-3-氧代异吲哚啉-2-基)-N-甲基乙酰胺

[2267]



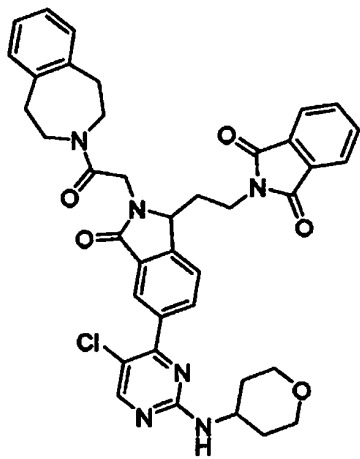
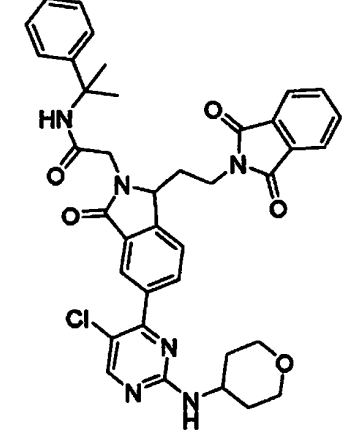
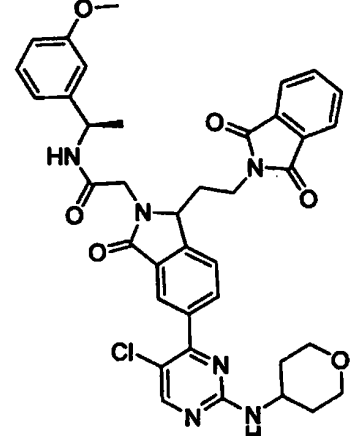
[2268] 将DIAD (24.49 μ l, 0.126mmol) 逐滴加入到N-(叔丁基)-2-(5-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-(2-羟乙基)-3-氧代异吲哚啉-2-基)-N-甲基乙酰胺 (实例XX) (50mg, 0.097 mmol)、邻苯二甲酰亚胺 (18.53mg, 0.126mmol) 和三苯基膦 (33.0mg, 0.126mmol) 的THF (953 μ l) 搅拌溶液中。将所得橙色溶液在室温搅拌5小时, 然后采用EtOAc (10mL) 稀释。加入水 (10mL), 开展相分离。水层用EtOAc (10mL) 萃取, 将汇合的有机萃取物干燥 ($MgSO_4$)、过滤 和真空减缩 (reduced), 得到一种油。将粗产品用色谱 (12g柱, 0-100% EtOAc的异己烷溶液) 提纯, 得到呈白色固体状的标题化合物 (48mg, 76%)。

[2269] 制备341-345

[2270] 按照制备340类似的方法, 采用合适的醇制备。

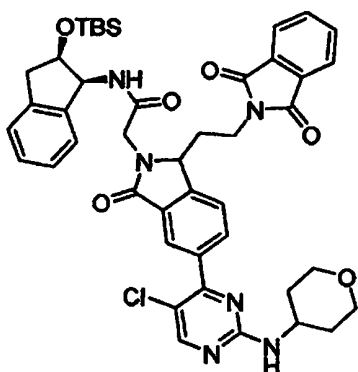
[2271]

制备	结构	名称	MS: $[M+H]^+$

341		2-(2-(5-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基) 嘧啶-4-基)-3-氧代 -2-(2-氧代 -2-(1, 2, 4, 5-四氢 -3H-苯并[d]氮杂卓-3- 基)乙基)异吲哚啉-1- 基)乙基)异吲哚啉 -1, 3-二酮	705
[2272] 342		2-(5-(5-氯-2-((氧杂 环己-4-基)氨基)嘧啶 -4-基)-1-(2-(1, 3-二 氧代异吲哚啉-2-基)乙 基)-3-氧代异吲哚啉 -2-基)-N-(2-苯基丙 -2-基)乙酰胺 (1427-19)	693
343		2-(5-(5-氯-2-((氧杂 环己-4-基)氨基)嘧啶 -4-基)-1-(2-(1, 3-二 氧代异吲哚啉-2-基)乙 基)-3-氧代异吲哚啉 -2-基)-N-(R)-1-(3- 甲氧苯基)乙基)乙酰胺	709

[2273]

344

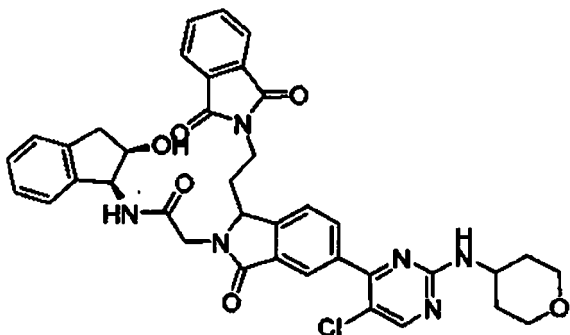


N-((1S, 2R)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-(5-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-(2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)乙基)-3-氧代异吲哚啉-2-基)乙酰胺

821

[2274] 制备345: 2-(5-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-(2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)乙基)-3-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((1S, 2R)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)乙酰胺

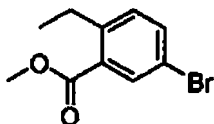
[2275]



[2276] 将HCl (4.0M, 溶于二恶烷) (74.0 μ l, 0.296mmol) 加入到N-((1S, 2R)-2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-(5-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-(2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)乙基)-3-氧代异吲哚啉-2-基)乙酰胺 (81mg, 0.059mmol) 的二恶烷 (1mL) 搅拌溶液 中, 将混合物室温搅拌3小时。将混合物真空浓缩, 并采用色谱 (SiO₂, 12g柱, 0-10% MeOH 的DCM溶液) 提纯, 得到呈白色固体状的标题化合物 (25mg, 57.4%)。LCMS: [M+H]⁺ = 707。

[2277] 制备346: 5-溴-2-乙基苯甲酸甲酯

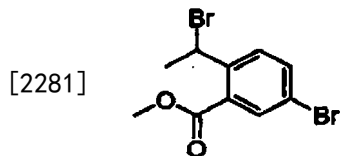
[2278]



[2279] 将5-溴-2-碘苯甲酸甲酯 (5.0g, 14.67mmol) 和PdCl₂(dppf)₂ (0.107g, 0.147mmol) 的THF (30mL) 混合物抽真空, 回充入氮气 (x 3), 然后在氮气氛围下保持。将混合物用冰冷却, 在15 分钟内小心加入二乙基锌 (1.0M, 溶于己烷) (8.07mL, 8.07mmol)。撤除冷却浴, 将混合物加热到65 $^{\circ}$ C, 搅拌3.5小时。冷却到室温后, 将反应混合物倒到冰冷的1M HCl (50mL) 中。水相采用EtOAc (3 x 50mL) 萃取, 汇合的有机萃取物用饱和盐水 (100mL) 洗涤、干燥 (MgSO₄)、过滤并真空浓缩, 得到一种深棕色油 (4.1g)。将粗产品溶于EtOAc (5mL) 中, 加入异己烷 (100 mL)。将混合物室温静置1小时, 所得沉淀通过硅藻土垫过滤, 用5% EtOAc/异己

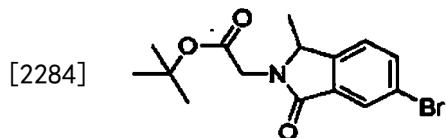
烷洗涤(200 mL)。将滤液真空浓缩,得到呈浅橙色油(3.89g)状的5-溴-2-乙基苯甲酸甲酯(3.89g,54.6%)。产品未经进一步提纯用于下一步骤。¹H NMR(氯仿-d) δ :7.94(1H,d), 7.53(1H,dd), 7.15(1H, dd), 3.89(3H,s), 2.93(2H,q), 1.21(3H,t)。(注:如NMR所示,本产品作为与初始材料和脱碘初始材料~1:1:0.5的混合物获得。

[2280] 制备347:5-溴-2-(1-溴甲基)苯甲酸甲酯



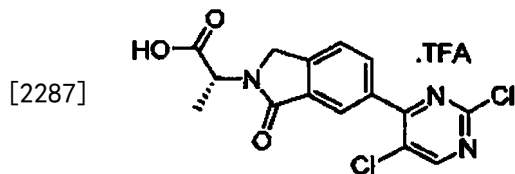
[2282] 将过氧化苯甲酰(75wt%,其它是水)(0.129g,0.400mmol)和NBS(1.709g, 9.60mmol)加入到5-溴-2-乙基苯甲酸甲酯(3.89g,8.00mmol)的CHCl₃(80mL,8.00mmol)搅拌溶液中,将混合物加热回流,并搅拌18小时。冷却到室温后,加入另一部分过氧化苯甲酰(75wt%,其它是水)(0.026g,0.080mmol)和NBS(0.427g,2.400mmol),将混合物加热回流,并搅拌2小时。冷却到室温后,将混合物用水(100mL)洗涤,水相用DCM(100mL)萃取。将有机萃取物汇合,并用水(100mL)、10wt%Na₂SO₃(100mL)和盐水(100mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄),过滤和真空浓缩,得到一种黄色油(4.5g)。将粗产品用色谱(SiO₂,120g柱,0-50% DCM的异己烷溶液)提纯,得到呈白色固体状的标题化合物(1.442g,55.4%)。¹H NMR(氯仿-d) δ :7.98(1H,d), 7.69(1H,d), 7.65(1H,dd), 6.24(1H,q), 3.93(3H,s), 2.01(3H,d)。

[2283] 制备348:2-(5-溴-1-甲基-3-氧代异吲哚啉-2-基)乙酸叔丁酯



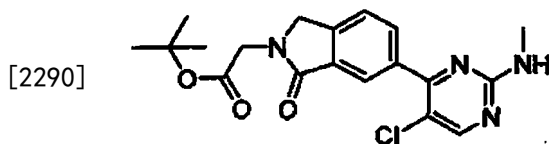
[2285] 将DIPEA(1.627mL,9.32mmol)加入到5-溴-2-(1-溴乙基)苯甲酸甲酯(1.0g, 3.11mmol)和2-氨基乙酸叔丁酯盐酸盐(0.781g,4.66mmol)的MeCN(31.1mL,3.11mmol)搅拌悬浮液中,将混合物加热到75℃,在氮气下搅拌16小时。将混合物冷却到室温,真空脱除溶剂。残余物用EtOAc(100mL)吸收,并用1M HCl(50mL)洗涤。水相采用EtOAc(2 x 50mL)萃取,汇合的有机萃取物用盐水(100mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩,得到一种浅黄色油(954 mg)。将粗产品用色谱(SiO₂,40g柱,0-50%EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到呈浅黄色油状的标题化合物(627mg,55.2%)。LCMS: [M+Na]⁺=362。

[2286] 制备349:(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸三氟乙酸盐



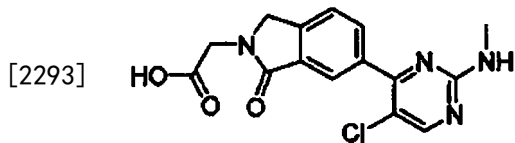
[2288] 按照制备9和19描述的类似方法,采用(2R)-2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]丙酸叔丁酯(制备94)制备。LCMS: [M+H]⁺=352。

[2289] 制备350:2-(6-(5-氯-2-(甲氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酸叔丁酯



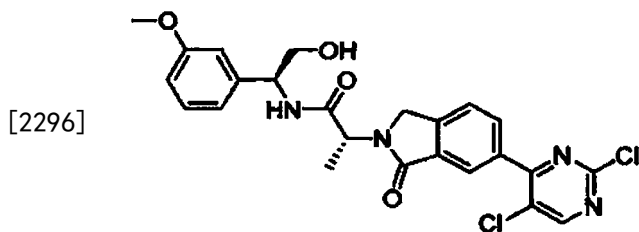
[2291] 将DIPEA(486μl, 2.78mmol)加入到2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙 酸叔丁酯(280mg, 0.696mmol)和盐酸甲胺(94mg, 1.392mmol)的二恶烷(1.8mL)和乙醇(1.8 mL)的搅拌溶液中。将混合物在密封管中加热到80℃,并搅拌16小时。冷却后,将反应用 EtOAc(20mL)和水(20mL)稀释。开展相分离,水相用EtOAc(2x20mL)萃取。将汇合的有机萃取物用盐水(60mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并浓缩。将粗产品用色谱(SiO₂, 24g柱, 0-100% EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到呈无色固体状的标题化合物(230mg, 0.586mmol, 84%收率)。LC-MS: [M+H]⁺=389。

[2292] 制备351:2-(6-(5-氯-2-(甲氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酸



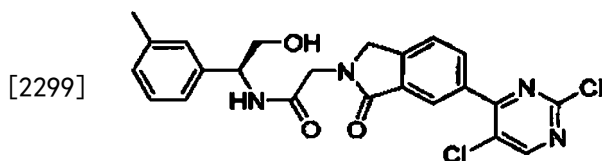
[2294] 将TFA(879 μ l, 11.41mmol)加入到2-(6-(5-氯-2-(甲氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酸叔丁酯(224mg, 0.570mmol)的DCM(6mL)搅拌溶液中,将混合物在室温搅拌2小时。加入另一部分TFA(439 μ l, 5.70mmol),将混合物在室温再搅拌1.5小时。真空脱除溶剂,残余物用甲苯(3x3mL)和MeCN(3x3mL)共沸,得到呈浅黄色固体状的标题化合物(224mg, 112%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 333$ (注:产品可能是TFA盐)。

[2295] 制备352: ((R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基)丙酰胺



[2297] 将DIPEA(0.982mL, 5.62mmol)和HATU(1051mg, 2.76mmol)加入到(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸(660mg, 1.874mmol)和(S)-2-氨基-2-(3-甲氧苯基)乙醇盐酸盐(420mg, 2.061mmol)的乙腈(5mL, 1.874mmol)搅拌溶液中。将所得溶液在室温搅拌1小时,然后真空浓缩。将残余物溶于少量DCM中,并用色谱(SiO₂, 12g column, 100%EtOAc)提纯,得到呈奶油色固体(cream coloured solid)状的标题化合物(728mg, 71.3%)。LCMS: [M+H]⁺=501。

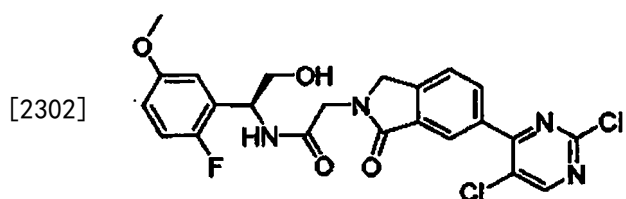
[2298] 制备353: (S)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-(2-羟基-1-(间-甲苯基)乙基)乙酰胺



[2300] 将2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酸叔丁酯(1.5g,

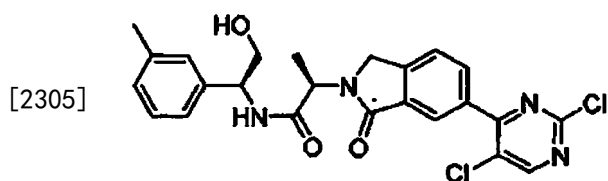
3.80mmol)的1:1 DCM:TFA(15mL)溶液在氮气下搅拌2小时。将混合物真空浓缩,残余物先与甲苯,然后与 Et₂O共沸,得到呈白色固体状的2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酸(1.287g, 3.81mmol, 100%收率)。该产品未经进一步提纯和表征用于下一步骤。将HATU(0.295g, 0.776 mmol)加入到2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酸(0.25g, 0.739mmol)、(S)-2-氨基-2-(间-甲基苯基)乙醇盐酸盐(0.146g, 0.776mmol)和DIPEA(0.387mL, 2.218mmol)的DMF (2.5mL)混合物中,将混合物搅拌45分钟。将混合物采用EtOAc稀释,并转移到分液漏斗内。加入1N HCl,产品采用EtOAc萃取。将有机萃取物中形成的沉淀过滤,并在抽吸下干燥,得到呈白色固体状的标题化合物(0.18g, 51.7%)。滤液用NaHCO₃、水、盐水洗涤,干燥(MgSO₄)、真空浓缩,得到第二批标题化合物(0.17g, 0.48.8%)。该产品未经进一步提纯和表征用于下一步骤。

[2301] 制备354: ((S)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-(1-(2-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基)乙酰胺



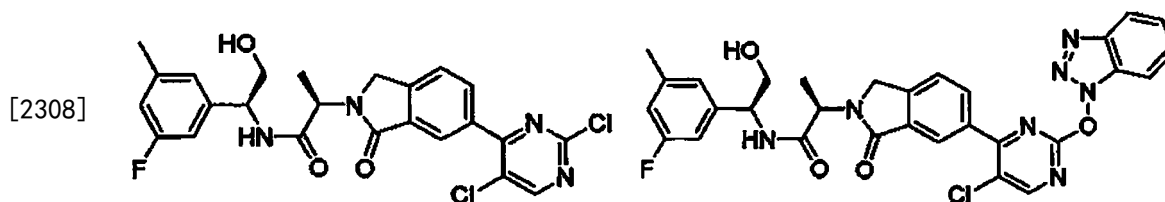
[2303] 按照实例353类似的方法制备。

[2304] 制备355: (R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羟基-1-(间-甲基苯基)乙基)丙酰胺



[2306] 按照实例353类似的方法制备。

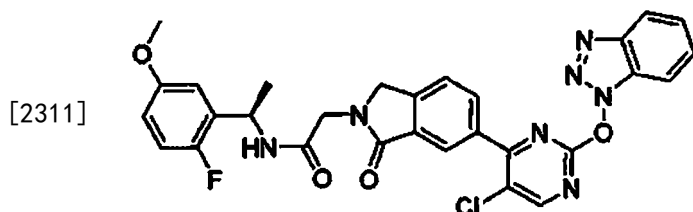
[2307] 制备356: (R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羟乙基)丙酰胺和(R)-2-(6-(2-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)氧)-5-氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羟乙基)丙酰胺(3:2)的混合物



[2309] 将TBTU(0.096g, 0.298mmol)加入到(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸(0.1g, 0.284mmol)、(S)-2-氨基-2-(3-氟-5-甲基苯基)乙醇盐酸盐(0.061g, 0.298mmol)和 DIPEA(0.149mL, 0.852mmol)的DMF(1mL)混合物中,将混合物搅拌2小时。将混合物采用 EtOAc稀释,并转移到分液漏斗内。加入1N HCl,产品采用EtOAc萃取。将汇合的有机萃取物用水、NaHCO₃、盐水洗涤,干燥(MgSO₄),并真空浓缩,得到粗产品。该产品未经进一步提纯和表征用于下一步骤,(注:各组分之比是通过反应混合物的LCMS分析

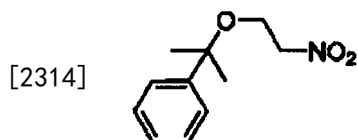
评估的,分析表明形成3:2的混合物)。

[2310] 制备357: (R)-2-(6-(2-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)氧)-5-氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-(1-(2-氟-5-甲氧苯基)乙基)乙酰胺



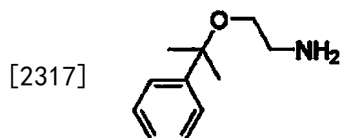
[2312] 将2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酸(0.1g,0.296mmol)、(R)-1-(2-氟-5-甲氧苯基)乙胺、HCl(0.067g,0.325mmol)、TBTU(0.114g,0.355mmol)和DIPEA(0.207mL,1.183mmol)在DMF(1mL)中的混合物在室温搅拌20小时。将混合物用EtOAc(20mL)稀释,溶液按顺序采用1M HCl(15mL)、NaHCO₃(15mL)、水(10mL)和盐水(10mL)洗涤。使有机溶液通过疏水玻璃料(frit),真空浓缩,得到呈浅棕色固体的标题化合物(147mg,77%)。LC-MS: [M+H]⁺=588。该产品未经进一步提纯用于下一步骤。(注:本产品包含~7%的(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-(1-(2-氟-5-甲氧苯基)乙基)乙酰胺(LCMS))。

[2313] 制备358: (2-(2-硝基乙氧基)丙-2-基)苯



[2315] 先将2-硝基乙醇(1.0mL,13.95mmol),然后将TFA(0.100mL,1.298mmol)加入到2-苯基丙-2-醇(1.0g,7.34mmol)的DCM(5.0mL,78mmol)搅拌溶液中。将所得溶液在室温搅拌过夜,然后真空浓缩。残余物与MeOH(3 x 20mL)共沸,得到呈浅黄色油状的粗产品(2.16g),该产品采用色谱(12g柱,0-50%EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到呈无色油状的标题化合物(764mg,35.8%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.44-7.32(m,4H),7.30-7.21(m,1H),4.54-4.38(m,2H),3.78-3.55(m,2H),1.56(s,6H)。

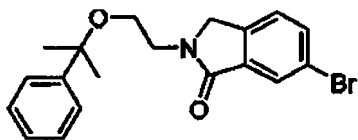
[2316] 制备359: 2-((2-苯基丙-2-基)氧)乙-1-胺



[2318] 将氯化铵(0.214g,4.00mmol)的水(3.5mL,194mmol)溶液加入到(2-(2-硝基乙氧基)丙-2-基)苯(0.764g,2.63mmol)和铁(1.47g,26.3mmol)的乙醇(17.0mL,291mmol)悬浮液中,将所得混合物加热到80℃,保持135分钟。将混合物冷却到室温,并通过硅藻土过滤(用EtOH洗涤)。将滤液减压浓缩。使残余物在EtOAc(20mL)和水(20mL)之间分配。将各层分离,水层用EtOAc(20mL)萃取。加入饱和NaHCO₃水溶液,将水层pH值调节到8,然后用EtOAc(3 x 30mL)萃取。将汇合的有机萃取物干燥(MgSO₄)、过滤和减压浓缩,得到呈浅黄色油状的标题化合物(158mg,98%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.44-7.39(m,2H),7.34(ddd,J=7.8,6.8,1.2Hz,2H),7.26-7.22(m,1H),3.25(t,J=5.3Hz,2H),3.07(s(br),2H),2.90(t,J=5.3Hz,2H),1.56(s,6H)。

[2319] 制备360:6-溴-2-(2-((2-苯基丙-2-基)氧)乙基)异吲哚啉-1-酮

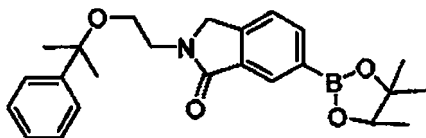
[2320]



[2321] 按照制备73类似的方法,采用5-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯和2-((2-苯基丙-2-基)氧)乙-1-胺制备。在此情况中,产品采用色谱(SiO_2 ,12g柱,0-50%EtOAc的异己烷溶液)提纯。LC-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+=396$ 。

[2322] 制备361:2-(2-((2-苯基丙-2-基)氧)乙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-1-酮

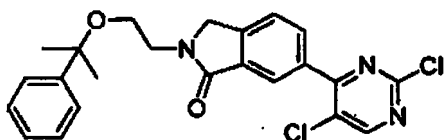
[2323]



[2324] 按照制备84类似的方法,采用6-溴-2-(2-((2-苯基丙-2-基)氧)乙基)异吲哚啉-1-酮制备。LCMS: $[\text{M}+\text{Na}]^+=444$ 。

[2325] 制备362:6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-(2-((2-苯基丙-2-基)氧)乙基)异吲哚啉-1-酮

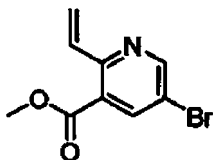
[2326]



[2327] 按照制备90类似的方法,采用2-(2-((2-苯基丙-2-基)氧)乙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-1-酮制备。LC-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+=464$ 。

[2328] 制备363:5-溴-2-甲酰基烟酸甲酯

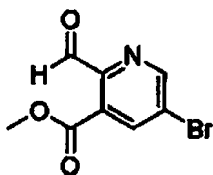
[2329]



[2330] 将三乙胺(6.12mL,43.9mmol)加入到5-溴-2-氯烟酸甲酯(10.0g,39.9mmol)和乙烯三氟硼酸钾(5.88g,43.9mmol)的乙醇(200mL,39.9mmol)搅拌悬浮液中。将系统抽真空,并回充入氮气(x3)。加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (0.584g,0.798mmol),将系统抽真空,并回充入氮气(x3)。将混合物加热到80℃,并在氮气下搅拌2.5小时。冷却到室温后,将混合物通过硅藻土过滤。将滤液浓缩,并在EtOAc(200mL)和水(200mL)之间分配。将有机相干燥(MgSO_4)、过滤和真空浓缩。将粗产品用色谱(220g柱,0-20%EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到呈浅绿色固体状的标题化合物(4.993g,20.42mmol,51.1%收率)。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=242$ 。

[2331] 制备364:5-溴-2-甲酰基烟酸甲酯

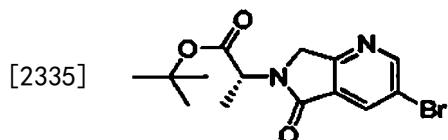
[2332]



[2333] 将臭氧/氧的混合物鼓泡通过冷却到-78℃的5-溴-2-乙烯烟酸甲酯(1.0g,

4.13mmol)的 DCM(41.3mL,4.13mmol)搅拌溶液中。5分钟后,溶液变蓝。将氧气鼓泡通过反应混合物,直到溶液变回黄色,然后置于氮气氛围下。加入二甲基硫醚(0.917mL,12.39mmol),将混合物缓慢升到室温过夜。将混合物用DCM(50mL)稀释,并用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤。将有机萃取物干燥(MgSO_4)、过滤和真空浓缩,得到呈粘稠棕色胶状的5-溴-2-甲酰基烟酸甲酯(718mg,64.1%)。 ^1H NMR(氯仿-d) δ :10.27(s,1H),8.92(d,1H),8.23(d,1H),3.98(s,3H)。

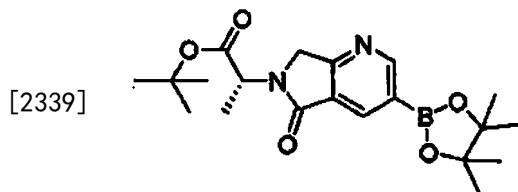
[2334] 制备365:(R)-2-(3-溴-5-氧代-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)丙酸叔丁酯



[2336] 方法A:按照制备6描述的方法制备。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=341$ 。

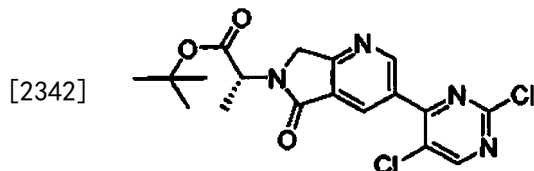
[2337] 方法B:将DIPEA(0.382mL,2.189mmol)加入到(R)-叔丁基2-氨基丙酸盐盐酸盐(0.398g,2.189mmol)的DCM(5mL)搅拌溶液中。将混合物在室温搅拌10分钟,然后加入到5-溴-2-甲酰基烟酸甲酯(539mg,1.988mmol)的DCM(15mL)搅拌溶液中。将混合物在室温搅拌2小时,然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(633mg,2.99mmol),将混合物在室温搅拌24小时。将混合物用DCM(30mL)稀释,并用 NaHCO_3 (50mL)洗涤。水相采用DCM(2 x 50mL)萃取,汇合的有机萃取物用盐水(75mL)洗涤、干燥(MgSO_4)、过滤并真空浓缩,得到一种棕色固体(700mg)。将粗产品吸附到硅胶上,并用色谱(24g柱,0-100%EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到呈浅黄色固体状的标题化合物(277mg,0.804mmol,40.4%收率)。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=341$ 。

[2338] 制备366:(R)-2-(5-氧代-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)丙酸叔丁酯



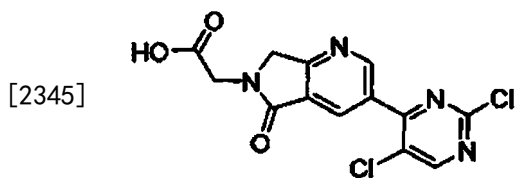
[2340] 按照制备86描述的方法制备。粗产品采用色谱(SiO_2 ,0-50%乙酸乙酯的异己烷溶液)提纯,得到呈米白色固体状的标题化合物(1.653g,99%)。LC-MS: $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{10}]^+=307$ 。

[2341] 制备367:(R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)丙酸叔丁酯



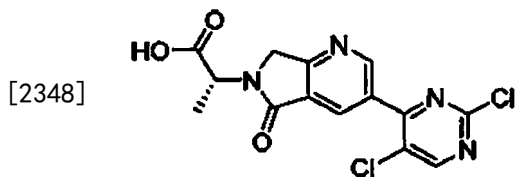
[2343] 按照制备53类似的方法制备。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=409$ 。

[2344] 制备368:2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)乙酸



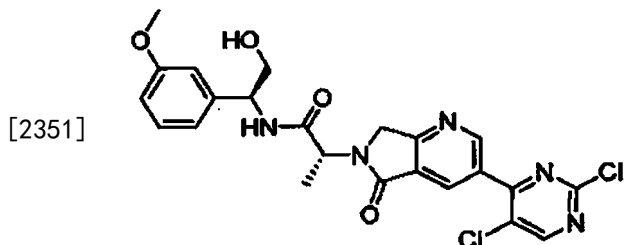
[2346] 将TFA(4.0mL, 51.9mmol)加入到粗2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙酸叔丁酯(0.989g, 2.002mmol)的DCM(20.0mL, 311mmol)溶液中。将所得溶液在室温搅拌过夜,然后真空浓缩。将残余物与甲苯(3 x 30mL)共沸,然后在真空烘箱中干燥过夜。LCMS: [M+H]⁺=339。

[2347] 制备369: (R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)丙酸



[2349] 将®-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙酸叔丁酯(制备367, 0.38g, 0.928mmol)的1:1 DCM:TFA(5mL)溶液搅拌3小时。将混合物真空浓缩,残余物与甲苯共沸。残余物采用Et₂O研磨,所得悬浮液真空浓缩,得到呈黄色固体状的标题化合物(0.418g, 0.929mmol, 100%收率)。该产品未经进一步提纯和表征用于下一步骤。假设(assume)定量收率。

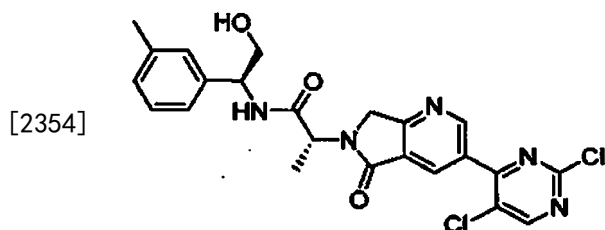
[2350] 制备370: (R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-((S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基)丙酰胺



[2352] 将(R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙酸叔丁酯(0.35g, 0.855mmol)的1:1 DCM:TFA(5mL)溶液搅拌2.5小时。将混合物真空浓缩,残余物与甲苯共沸。残余物采用~5:1异己烷:Et₂O混合物研磨,将所得沉淀过滤,采用异己烷洗涤,并在抽吸下干燥,得到呈白色固体状的(R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙酸(0.206g, 53.5%)。将滤液真空浓缩,残余物悬浮在Et₂O中。将悬浮液真空浓缩至干,得到呈白色固体状的(R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙酸(0.044g, 0.125mmol, 14.57%收率)。该产品未经进一步提纯和表征用于下一步骤。将HATU(0.133g, 0.350mmol)加入到(R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙酸(0.15g, 0.333mmol)、(S)-2-氨基-2-(3-甲氧苯基)乙醇盐酸盐(0.071g, 0.350mmol)和DIPEA(0.180mL, 1.033mmol)的DMF(1.5mL)混合物中,将混合物搅拌45分钟。将混合物采用EtOAc稀释,并转移到分液漏斗内。加入饱和NH₄Cl水溶液,产品采用EtOAc萃取。将汇合的有机萃取物用NaHCO₃、水、盐水洗涤,干燥(MgSO₄)、真空浓缩,得到粗(R)-2-(3-(2,5-二氯

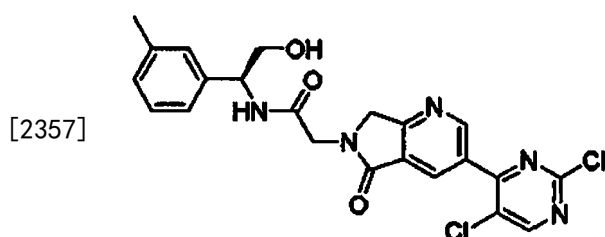
嘧啶-4-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)-N-((S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基)丙酰胺(0.160g,96%)。该产品未经进一步提纯和表征用于下一步骤。

[2353] 制备371: (R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-((S)-2-羟基-1-(间-甲苯基)乙基)丙酰胺



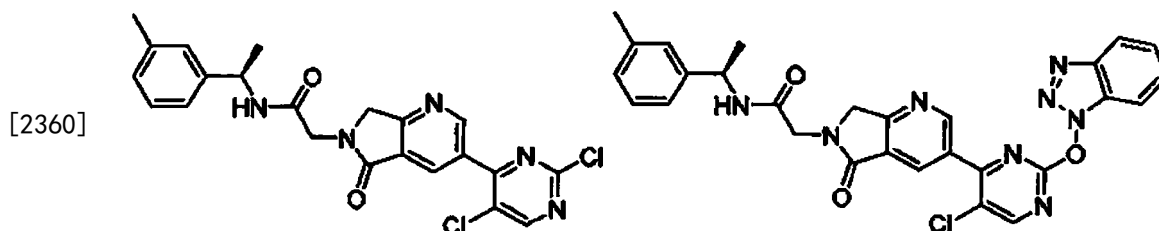
[2355] 按照制备370类似的方法制备。

[2356] 制备372: (S)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-(2-羟基-1-(间-甲苯基)乙基)乙酰胺



[2358] 在氮气下,将HATU(83mg,0.219mmol)加入到冰冷的2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙酸(62mg,0.146mmol)、(S)-2-氨基-2-(间-甲苯基)乙醇盐酸盐(30.2mg,0.161mmol)和三乙胺(61.2μl,0.439mmol)的DMF(1.4mL)溶液中。将混合物在室温搅拌2小时,然后采用EtOAc(30mL)稀释。有机相用水(30mL)、盐水(3 x 30mL)洗涤,干燥(MgSO₄)、过滤、真空浓缩,得到黄色/棕色固体(80mg,94%)。粗产品未经进一步提纯用于下一步骤。LCMS: [M+H]⁺=472。

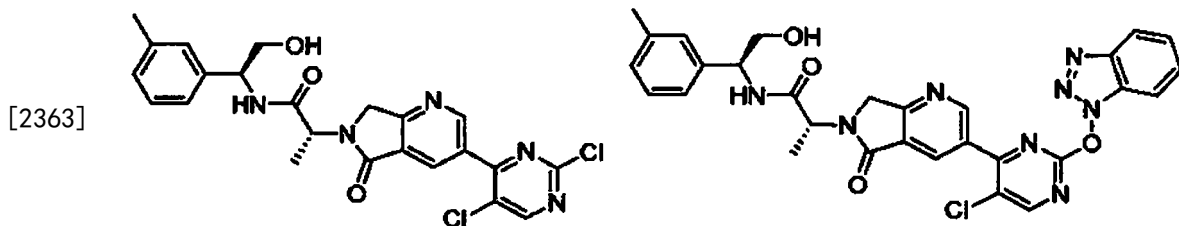
[2359] 制备373: (R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-(1-(间-甲苯基)乙基)乙酰胺和(R)-2-(3-(2-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)氧)-5-氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)-N-(1-(间-甲苯基)乙基)乙酰胺的混合物



[2361] 将TBTU(54.6mg,0.233mmol)加入到2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)乙酸、TFA(120mg,0.212mmol)、(R)-1-(间-甲苯基)乙胺盐酸盐(54.6mg,0.318 mmol)和DIPEA(148μl,0.847mmol)的二恶烷(2mL)搅拌溶液中。将所得混合物室温搅拌4小时,然后在DCM(50mL)和1N HCl(50mL)之间分配。收集有机相,用NaHCO₃(50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),浓缩,得到呈胶状的标题混合物(~1:1)。产品未经进一步提纯用于下一步骤。LCMS: [M+H]⁺=456和555。

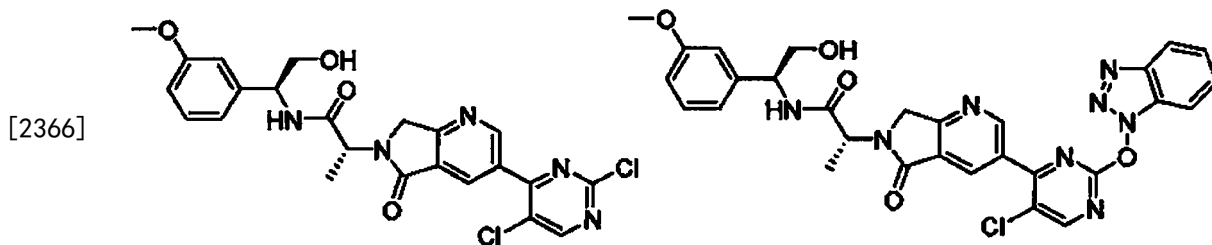
[2362] 制备374: (R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6

(7H)-基)-N-((S)-2-羟基-1-(间-甲苯基)乙基)丙酰胺和(R)-2-(3-(2-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)氧)-5-氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)-N-((S)-2-羟基-1-(间-甲苯基)乙基)丙酰胺(3:2)的混合物



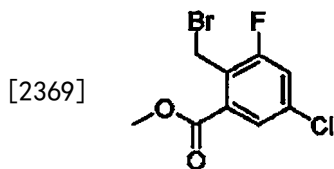
[2364] 将TBTU(0.096g,0.299mmol)加入到((R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙酸(0.128g,0.284mmol)、(S)-2-氨基-2-(间-甲苯基)乙醇盐酸盐(0.056g,0.299mmol)和DIPEA(0.154mL,0.881mmol)的DMF(1mL)混合物中,将混合物搅拌3.5小时。将混合物采用EtOAc稀释,并转移到分液漏斗内。加入NH₄Cl,产品采用EtOAc萃取。将汇合的有机萃取物用NaHCO₃、水、盐水洗涤,干燥(MgSO₄),并真空浓缩,得到呈橙色固体状的粗(R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)-N-((S)-2-羟基-1-(间-甲苯基)乙基)丙酰胺化合物和(R)-2-(3-(2-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)氧)-5-氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)-N-((S)-2-羟基-1-(间-甲苯基)乙基)丙酰胺(3:2)的混合物(0.149g,0.284mmol,100%收率)。该产品未经进一步提纯和表征用于下一步骤。假设定量收率。

[2365] 制备375:(R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)-N-((S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基)丙酰胺和(R)-2-(3-(2-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)氧)-5-氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)-N-((S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基)丙酰胺(1:1)的混合物



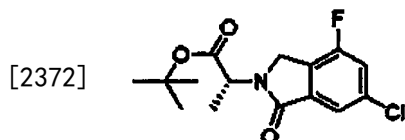
[2367] 按照制备374类似的方法制备。

[2368] 制备376:2-(溴甲基)-5-氯-3-氟苯甲酸甲酯



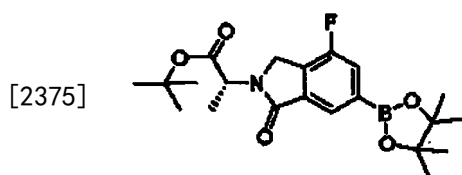
[2370] 将NBS(5.30g,29.8mmol)和过氧化苯甲酰(0.401g,1.241mmol)加入到5-氯-3-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(5.03g,24.83mmol)的氯仿(200mL,2480mmol)溶液中,将混合物加热回流,并搅拌过夜。将反应冷却到室温,加入己烷(300mL)。过滤脱除得到的沉淀,将滤液真空浓缩。将粗产品用色谱(SiO₂,120g柱,0-30%DCM的异己烷溶液)提纯,得到呈无色油状的标题化合物(5.908g,%)。产品未经进一步提纯用于下一步骤。¹H NMR(CDCl₃) δ:7.78(dd,1H),7.29(dd,1H),4.94(d,2H),3.96(s,3H)。

[2371] 制备377: (R)-2-(6-氯-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸叔丁酯



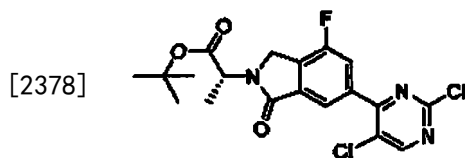
[2373] 将2-(溴甲基)-5-氯-3-氟苯甲酸甲酯(1.54g, 5.20mmol)、(R)-2-氨基丙酸叔丁酯盐酸盐(1.43 g, 7.87mmol)和DIPEA(3.0mL, 17.18mmol)在MeCN(30.0mL, 574mmol)中的混合物加热到75℃过夜,然后冷却到室温,搅拌2天。将反应混合物减压浓缩,残余物在EtOAc(30mL)和1M HCl(30mL)之间分配。将各层分离,水性部分用EtOAc(30mL)萃取。将汇合的有机萃取物用盐水(3 x 50mL)洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤,并在减压条件下浓缩,得到呈浅米色固体状的粗产品(1.52g)。产品未经进一步提纯用于下一步骤。LCMS: [M-tBu+H]⁺=258。

[2374] 制备378: (R)-2-(4-氟-1-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)丙酸叔丁酯



[2376] 将(R)-2-(6-氯-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸叔丁酯(1.52g, 4.84mmol)、双(频哪醇合)二硼(1.47g, 5.79mmol)和乙酸钾(1.44g, 14.67mmol)在1,4-二恶烷(10.0mL, 117mmol)中的混合物在40℃脱气(鼓氮气)10分钟。加入XPhos Pd G3(0.054g, 0.064mmol),将混合物再脱气10分钟,然后加热到100℃,保持65分钟。将混合物冷却到室温,并通过硅藻土过滤,用EtOAc(3 x 50mL)洗涤。将滤液在减压条件下浓缩,得到呈灰色胶状的粗产品(4.4g)。通过色谱(SiO₂, 24g柱, 0-50%EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到呈米白色固体状的标题化合物(1.98g, 91%)。LCMS: [M-tBu+H]⁺=350。

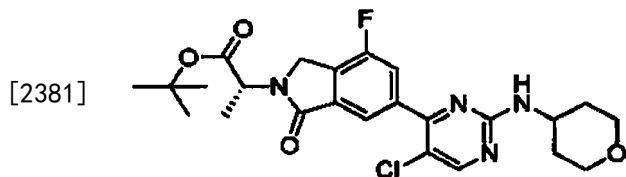
[2377] 制备379: (R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸叔丁酯



[2379] 将(R)-2-(4-氟-1-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)丙酸叔丁酯(1.98g, 4.40mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(0.800mL, 6.98mmol)和碳酸钾(1.23g, 8.90mmol)在1,4-二恶烷(12.0mL, 140mmol)和水(4.0mL, 222mmol)中的混合物在40℃(氮气鼓泡)脱气10分钟。加入Pd(Ph₃P)₄(0.250g, 0.216mmol),将混合物再脱气10分钟,然后加热到90℃,保持3.5小时。将混合物冷却到室温,然后使其在EtOAc(30mL)和水(30mL)之间分配。将各层分离,水性部分用EtOAc(30mL)萃取。将汇合的有机萃取物用盐水(3 x 30mL)洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤,并在减压条件下浓缩,得到呈橙色油状的粗产品。通过色谱(SiO₂, 24g柱, 0-50%EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到呈米白色固体状的标题化合物(1.15g, 60.1%)。LCMS: [M-tBu+H]⁺=370。

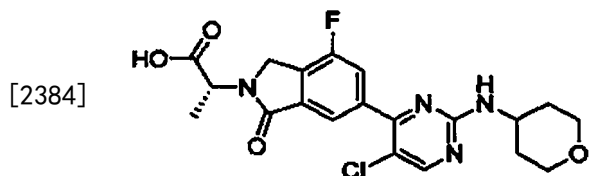
[2380] 制备380: (R)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-氟-1-氧代

异吡啶啉-2-基) 丙酸叔丁酯



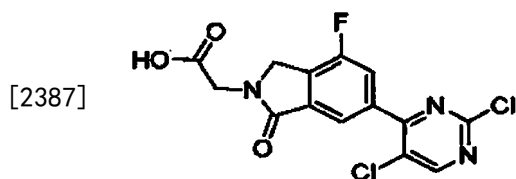
[2382] 将DIPEA (0.370mL, 2.118mmol) 和氧杂环己-4-胺 (0.120mL, 1.159mmol) 加入到 (R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-氧代异吡啶啉-2-基) 丙酸叔丁酯 (0.298g, 0.685mmol) 的 1,4-二恶烷 (5.0mL, 58.5mmol) 混合物中, 将所得混合物在 90℃ 搅拌 21 小时。进一步加入氧杂环己-4-胺 (0.120mL, 1.159mmol) 和 DIPEA (0.370mL, 2.118mmol), 将混合物在 90℃ 再搅拌 5 小时, 然后冷却到室温, 并使其在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将各层分离, 水相用 EtOAc (50mL) 萃取。将汇合的有机萃取物用盐水 (3 x 30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤和减压浓缩, 得到粗产品, 该粗产品在真空烘箱中干燥 3 天, 得到呈黄色胶状的标题化合物 (0.303g, 89%)。产品未经进一步提纯用于下一步骤。LCMS: [M+H]⁺ = 491。

[2383] 制备 381: (R)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-氟-1-氧代异吡啶啉-2-基) 丙酸



[2385] 将 TFA (1.0mL, 12.98mmol) 加入到 (R)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-氟-1-氧代异吡啶啉-2-基) 丙酸叔丁酯 (0.303g, 0.611mmol) 的 DCM (5.0mL, 78mmol) 搅拌溶液中, 将混合物搅拌 22.5 小时, 然后真空浓缩。将残余物与甲苯 (3 x 30mL) 共沸, 得到粗产品, 粗产品在真空烘箱中干燥过夜, 得到一种黄色胶 (347mg)。将粗产品采用乙醚 (10mL) 研磨, 所得悬浮液进行倾析, 得到一种固体, 将该固体在真空烘箱中干燥过夜。将醚滤液与固体汇合, 减压浓缩, 然后与 MeCN (3x10mL) 共沸, 并在真空烘箱中干燥, 得到呈黄色固体状的标题化合物 (279g, 95%)。LCMS: [M+H]⁺ = 435。

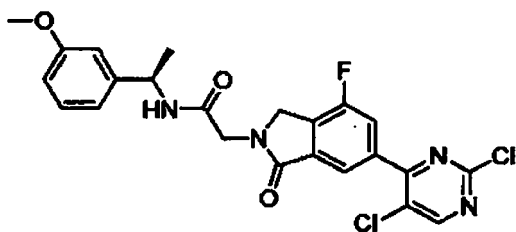
[2386] 制备 382: 2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-氧代异吡啶啉-2-基) 乙酸



[2388] 将 2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-氧代异吡啶啉-2-基) 乙酸叔丁酯 (390mg, 0.918mmol) 的二氯甲烷 (2mL) 搅拌溶液用 TFA (2mL) 处理, 并在室温搅拌 2 小时。将混合物蒸发, 残余物用甲苯 (3x10mL) 吸收, 并蒸发, 得到呈奶油泡沫状 (cream foam) 的 2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-氧代异吡啶啉-2-基) 乙酸 (356mg, 0.910mmol, 99% 收率)。LCMS: [M+H]⁺ = 356。

[2389] 制备 383: (R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-氧代异吡啶啉-2-基)-N-(1-(3-甲氧苯基)乙基) 乙酰胺

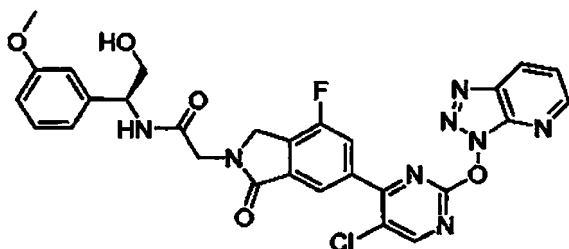
[2390]



[2391] 将2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-氧-异吲哚啉-2-基)乙酸(100mg, 0.281mmol)、(R)-1-(3-甲氧苯基)乙胺(48mg, 0.317mmol)和三乙胺(0.117mL, 0.842mmol)的DMF(1mL)搅拌溶液在冰浴中冷却,并用T3P(50%溶于乙酸乙酯的溶液, 0.25mL, 0.424mmol)处理,在室温搅拌3小时。将溶液用水(5mL)稀释,并用乙酸乙酯(3x 5mL)萃取。将汇合的有机萃取物先用1M KHSO₄(5mL)、然后用NaHCO₃(5mL)、盐水(2x 5mL)洗涤,然后干燥(Na₂SO₄),并蒸发,得到呈膏状固体的标题化合物(131mg, 89%)。LCMS: [M+H]⁺=489。

[2392] 制备384: (S)-2-(6-(2-((3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)氧)-5-氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-(2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基)乙酰胺

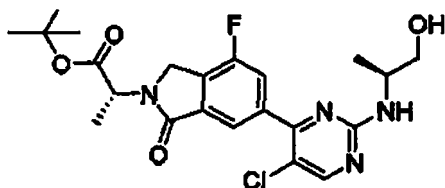
[2393]



[2394] 将2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酸(100mg, 0.281mmol)、(S)-2-氨基-2-(3-甲氧苯基)乙醇·HCl(69mg, 0.339mmol)和DIPEA(0.196mL, 1.123mmol)的DMF(2 mL)搅拌溶液用HATU(117mg, 0.309mmol)处理,并在室温搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯(10mL)稀释,并相继用1M KHSO₄(10mL)、NaHCO₃(10mL)、盐水(2x 10mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄),并蒸发。将残余物悬浮在乙酸乙酯和二氯甲烷的混合物(~5mL)中,并吸附到硅胶上,通过色谱(SiO₂, 12g柱, 50-100% EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到标题化合物(62mg, 35.4%)。LCMS: [M+H]⁺=605。

[2395] 制备385: (R)-2-(6-(5-氯-2-((S)-1-羟丙-2-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸叔丁酯

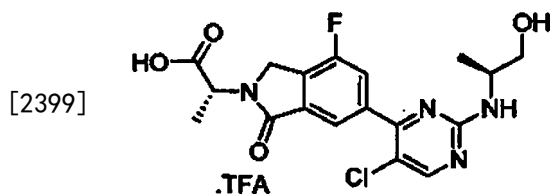
[2396]



[2397] 将(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸叔丁酯(100mg, 0.235 mmol)、(S)-2-氨基丙-1-醇(27mg, 0.359mmol)和Hunig碱(102μl, 0.586mmol)的二恶烷(2mL)搅拌溶液在70℃(浴)中搅拌过夜。LC/MS表明,该混合物主要包含所需产品及14%起始材料。将溶液冷却,用乙酸乙酯(10mL)稀释,并先用1M硫酸氢钾水溶液(5mL)、然后用饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)、盐水(5mL)洗涤,干燥(MgSO₄)和蒸发。残余物采用12g graceresolv硅胶柱、50-100%梯度的乙酸乙酯的异己烷溶液为洗脱剂提纯,得到(R)-2-(6-(5-氯-2-((S)-1-羟丙-2-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-

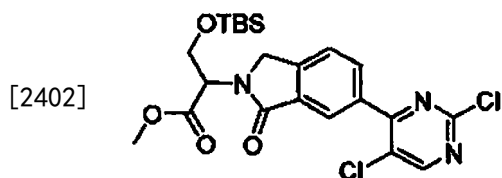
2-基)丙酸叔丁酯(67mg,0.138mmol,59.0%收率)。LCMS: $[M+H]^+=465$ 。

[2398] 制备386: (R)-2-(6-(5-氯-2-((S)-1-羟丙-2-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸三氟乙酸酯



[2400] 将(R)-2-(6-(5-氯-2-((S)-1-羟丙-2-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸叔丁酯(65mg,0.140mmol)的二氯甲烷(4mL)搅拌溶液用TFA(4mL)处理,并在室温搅拌2小时。残余物采用甲苯(3x 5mL)吸收,蒸发,得到呈黄色玻璃状的(R)-2-(6-(5-氯-2-((S)-1-羟丙-2-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸(91mg,0.140mmol,100%收率)。LCMS: $[M+H]^+=409$ 。

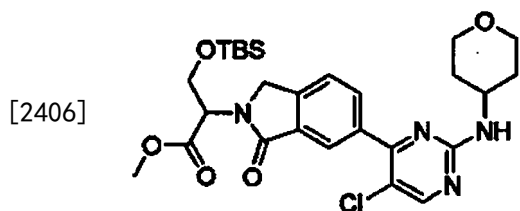
[2401] 制备387:3-((叔丁基二甲基硅基)氧)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸甲酯



[2403] 可按照制备95的方法获得标题化合物。

[2404] 或者,可以采用下述方法:将3-((叔丁基二甲基硅基)氧)-2-(1-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)丙酸甲酯(1.448g,3.05mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(0.511mL,4.57mmol)的二恶烷(8mL)溶液和碳酸钠(2M水溶液)(3.1mL,6.20mmol)的搅拌混合物用氮气脱气10分钟,并用Pd(PPh₃)₄(0.176g,0.152mmol)处理,在氮气下在80℃搅拌3.5小时。让混合物冷却,用盐水(25mL)稀释,并用乙酸乙酯(3x 25mL)萃取。将汇合的萃取物用盐水(25mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)和蒸发。残余物用色谱(SiO₂,40g柱,0-50%EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到呈奶油泡沫状的标题化合物(862mg,51.3%)。LC-MS: $[M+H]^+=496$ 。

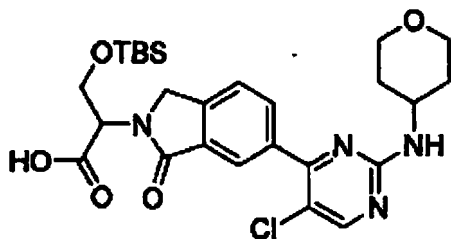
[2405] 制备388:3-((叔丁基二甲基硅基)氧)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸甲酯



[2407] 使用与实例102类似的方法制备。LC-MS: $[M+H]^+=561$ 。

[2408] 制备389:3-((叔丁基二甲基硅基)氧)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸

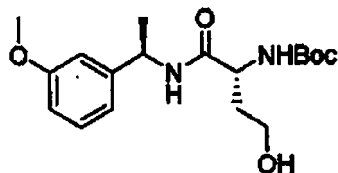
[2409]



[2410] 将1M LiOH(249 μ l, 0.249mmol)加入到3-((叔丁基二甲基硅基)氧)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸甲酯(70mg, 0.125mmol)的3:1 THF(1.8 mL):水(0.6mL)的溶液中,将反应混合物在室温搅拌4小时。加入EtOAc(5mL),对各层进行分离。水层用1M HCl(0.5mL)酸化,并用EtOAc萃取。将汇合的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),真空浓缩,得到呈黄色胶状的粗标题化合物(52mg, 50.3%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=547$ 。

[2411] 制备390: ((R)-4-羟基-1-(((R)-1-(3-甲氧苯基)乙基)氨基)-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯

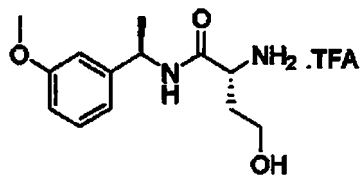
[2412]



[2413] 将三乙胺(0.260mL, 1.865mmol)、(R)-1-(3-甲氧苯基)乙胺(0.150mL, 1.015mmol),然后是PyBOP(0.520g, 0.999mmol)加入到(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-羟基丁酸(0.200g, 0.912 mmol)的DMF(2.0mL, 25.8mmol)搅拌溶液中,将混合物搅拌过夜,然后在DCM(20mL)和水(20mL)之间分配。将各层分离,水性部分用DCM(20mL)萃取。将汇合的有机萃取物用盐水(3 x 20mL)洗涤,通过相分离柱过滤,并减压浓缩。将残余物在真空烘箱中干燥过夜。将粗产品用色谱(SiO_2 , 12g柱, 0-100% EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到呈浅黄色胶状的标题化合物(0.116g, 0.296mmol, 32.5%收率)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 8.15(1H, d), 7.21 (1H, t), 6.85(2H, d), 6.83-6.73(2H, m), 4.87(1H, t), 4.50(1H, t), 4.06-3.99(1H, m), 3.74(3H, s), 3.45-3.35(2H, m), 1.80-1.53(2H, m), 1.39-1.33(12H, m)。

[2414] 制备391: (R)-2-氨基-4-羟基-N-((R)-1-(3-甲氧苯基)乙基)丁酰胺三氟乙酸酯

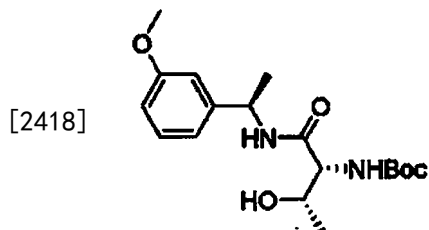
[2415]



[2416] 将TFA(0.200mL, 2.60mmol)加入到((R)-4-羟基-1-(((R)-1-(3-甲氧苯基)乙基)氨基)-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.110g, 0.281mmol)的DCM(1.0mL, 15.54mmol)悬浮液中,将所得混合物在室温搅拌4.5小时。将反应混合物减压浓缩,并与甲苯(3 x 20mL)共沸,然后在真空烘箱中干燥5天,得到呈白色固体状的标题化合物(0.083g, 94%)。产品未经进一步提纯用于下一步。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.95(s(br), 1H), 8.08(s(br), 3H), 7.25(dd, 1H), 6.92-6.85(m, 2H), 6.85-6.75(m, 1H), 4.98-4.86(m, 1H), 3.96-3.76(m, 2H), 3.75(s, 3H), 1.96-1.65(m, 2H), 1.37(d, 3H) (注:未观察到CH质子,它与DMSO或水峰重叠)。

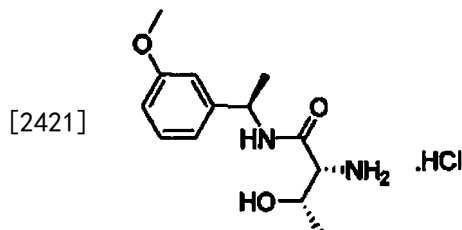
[2417] 制备392: ((2R,3S)-3-羟基-1-(((R)-1-(3-甲氧苯基)乙基)氨基)-1-氧代丁-2-

基)氨基甲酸叔丁酯



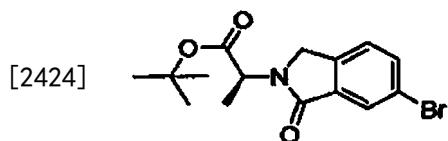
[2419] 将(2R,3S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基丁酸(500mg,2.281mmol)和(R)-1-(3-甲氧苯基)乙胺(371 μ l,2.509mmol)的DMF(3mL)溶液在室温搅拌,加入三乙胺(636 μ l,4.56mmol)和PyBop(1306mg,2.509mmol),将所得混合物在室温搅拌过夜。使反应在DCM(10mL)和水(10mL)之间分配。有机层用DCM(2 x 10mL)萃取。将汇合的有机层用盐水(2x10mL)洗涤,通过疏水相分离器过滤,并真空浓缩。采用色谱(SiO_2 ,0-10%甲醇的DCM溶液)提纯,得到呈无色胶状的标题化合物(504mg,87%)。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ :8.15(d,1H),7.20(dd,1H),6.91-6.84(m,2H),6.78(dd,1H),6.32(d,1H),4.97-4.85(m,1H),4.74(d,1H),3.92-3.87(m,2H),3.73(s,3H),1.40(s,9H),1.35(d,3H),1.01(d,3H)。

[2420] 制备393:(2R,3S)-2-氨基-3-羟基-N-((R)-1-(3-甲氧苯基)乙基)丁酰胺盐酸盐



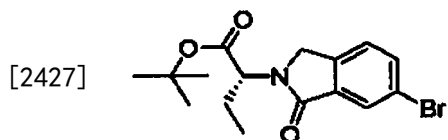
[2422] 将HCl(1mL,4.00mmol)加入到((2R,3S)-3-羟基-1-(((R)-1-(3-甲氧苯基)乙基)氨基)-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(504mg,1.187mmol)的DCM(5mL)溶液中,将所得混合物在室温搅拌3小时。将反应减压浓缩,并与甲苯(10mL)共沸,得到标题化合物(394mg,99%)。产品未经进一步提纯用于下一步。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ :9.06(d,J=8.1Hz,1H),8.17(s,3H),7.24(dd,1H),6.98-6.84(m,2H),6.81(ddd,1H),5.57(d,1H),5.02-4.86(m,1H),3.94-3.78(m,1H),3.74(s,3H),3.63-3.55(m,1H),1.39(d,3H),1.05(d,3H)。

[2423] 制备394:(S)-2-(6-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸叔丁酯



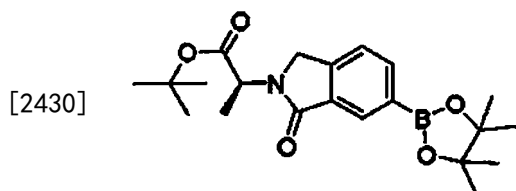
[2425] 按照制备73类似的方法制备。LCMS:[M-tBu] $^+$ =284。

[2426] 制备395:(R)-2-(6-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)丁酸叔丁酯



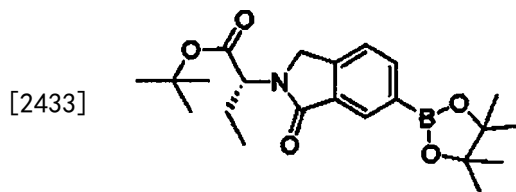
[2428] 按照制备73类似的方法制备。LCMS:[M-tBu] $^+$ =298。

[2429] 制备396:(S)-2-(1-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)丙酸叔丁酯



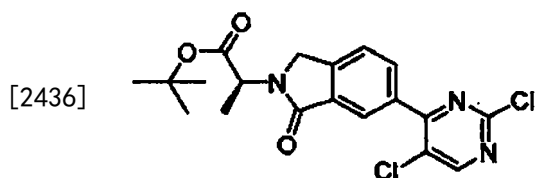
[2431] 按照制备89类似的方法制备。LCMS: $[M-tBu]^+ = 332$ 。

[2432] 制备397: (R)-2-(1-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)丁酸叔丁酯



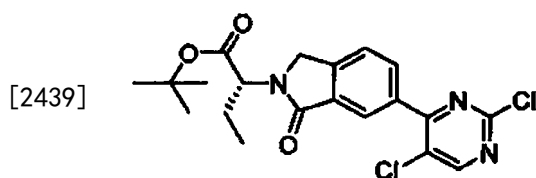
[2434] 按照制备88类似的方法制备。 ^1H NMR (氯仿- d) δ : 8.37-8.31 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 4.91 (dd, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 2.18-2.02 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.35 (s, 12H), 0.94 (t, 3H)。

[2435] 制备398: (S)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸叔丁酯



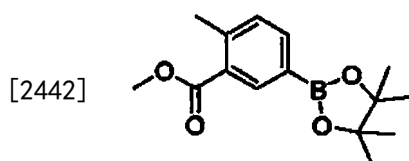
[2437] 按照制备90类似的方法制备。LCMS: $[M-tBu]^+ = 352$ 。

[2438] 制备399: (R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丁酸叔丁酯



[2440] 将(R)-2-(1-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)丁酸叔丁酯 (576mg, 1.435mmol)、2,4,5-三氯嘧啶 (241 μ l, 2.153mmol) 和碳酸钠 (2.0M水溶液) (1.43mL, 2.87mmol) 在二恶烷 (13mL) 和 H_2O (3mL) 中的搅拌溶液采用氮气脱气10分钟。加入 $Pd(PPh_3)_4$ (83mg, 0.072mmol), 系统用氮气再脱气5分钟。将反应加热到90 $^{\circ}C$, 并搅拌过夜。冷却到室温后, 使反应在水 (30mL) 和乙酸乙酯 (40mL) 之间分配。开展相分离, 水相用EtOAc (2x20mL) 萃取。汇合的有机萃取物用盐水 (40mL) 洗涤, 干燥 ($MgSO_4$) 和浓缩, 得到粗产品。采用色谱 (SiO_2 , 0-100% EtOAc的异己烷溶液) 提纯, 得到呈无色胶状的标题化合物 (331mg, 54.6%)。LCMS: $[M-tBu]^+ = 366$ 。

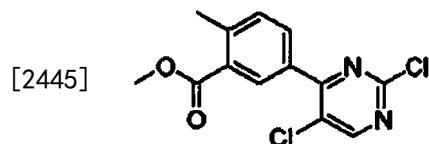
[2441] 制备400: 2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯



[2443] 将5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯 (5.0g, 21.83mmol)、双(频哪醇合)二硼 (6.7g,

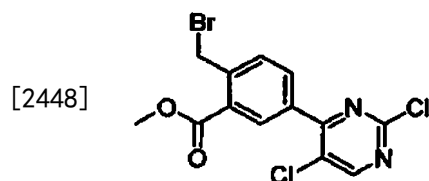
26.4mmol)和乙酸钾(4.3g,43.8mmol)的1,4-二恶烷(50.0mL,585mmol)混合物在40℃脱气(鼓氮气)10分钟。加入PdCl₂(dppf)₂(0.800g,1.093mmol),将混合物再脱气10分钟,然后加热到90℃。3.5小时后,将反应混合物冷却到室温,通过硅藻土过滤,用EtOAc洗涤。将滤液减压浓缩,得到一种深色固体。粗产品采用色谱(SiO₂,120g柱,0-100%(20%EtOAc的异己烷溶液)的异己烷溶液)提纯,得到两部分的标题化合物(2.44g,39.7%) and (0.821g,12.26%)。这两部分在下一步中汇合。LCMS: [M+H]⁺=277。

[2444] 制备401:5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-甲基苯甲酸甲酯



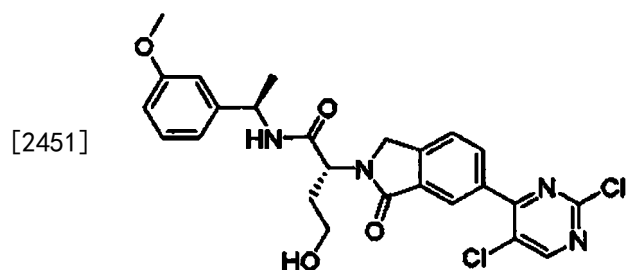
[2446] 将2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(3.26g,10.63mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(1.6mL,13.96mmol)和碳酸钾(2.94g,21.27mmol)在1,4-二恶烷(30.0mL,351mmol)和水(10.0mL,555mmol)中的混合物在40℃(鼓氮气)脱气10分钟。加入Pd(Ph₃P)₄(0.266g,0.230mmol),将混合物再脱气10分钟,然后加热到90℃。5小时后,将反应混合物冷却到室温,并让其在EtOAc(100mL)和水(100mL)之间分配。将各层分离,水性部分用EtOAc(100mL)萃取。将汇合的有机萃取物用盐水(3 x 100mL)洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤,并在减压条件下浓缩,得到呈浅黄色固体状的粗产品(4.27g)。粗产品采用色谱(SiO₂,12g柱,10-100%DCM的异己烷溶液)提纯,得到标题化合物(2.27g,70.5%)。LCMS: [M+H]⁺=297。

[2447] 制备402:2-(溴甲基)-5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯



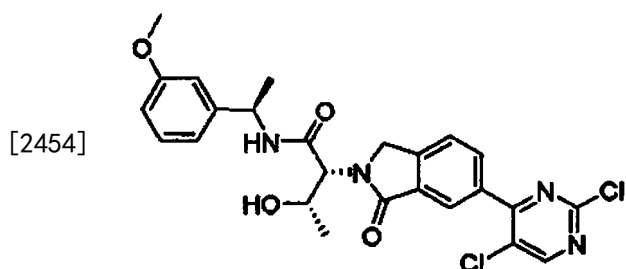
[2449] 将NBS(0.493g,2.77mmol)、然后是过氧化苯甲酰(0.038g,0.118mmol)加入到5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(0.698g,2.302mmol)的氯仿(15.0mL,186mmol)搅拌溶液中,将所得混合物加热回流过夜。24小时后,将反应混合物冷却到室温,加入异己烷(20mL)。将混合物过滤,滤液减压浓缩,得到粗产品,粗产品在真空烘箱中干燥3天,得到呈黄色固体状的标题化合物(0.924g,85%)。产品未经进一步提纯用于下一步。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9.05(s,1H), 8.32(d,1H), 8.07(dd,1H), 7.82(d,1H), 5.10(s,2H), 3.92(s,3H)。

[2450] 制备403: (R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-4-羟基-N-((R)-1-(3-甲氧苯基)乙基)丁酰胺(1432-65)



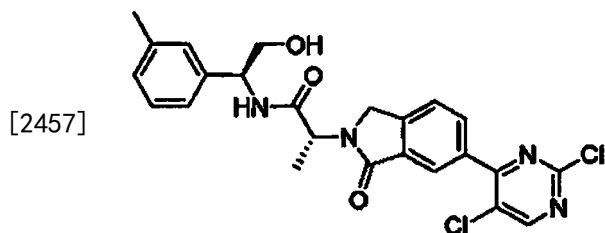
[2452] 将粗2-(溴甲基)-5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(0.075g,0.160mmol)、粗(R)-2-氨基-4-羟基-N-((R)-1-(3-甲氧苯基)乙基)丁酰胺(0.080g,0.254mmol)和DIPEA(0.110mL,0.630mmol)的MeCN(5.0mL,96mmol)混合物加热到80℃过夜。17小时后,将反应混合物冷却到室温,并在减压条件下浓缩。使残余物在EtOAc(30mL)和NH₄Cl(30mL)之间分配。将各层进行分离,有机部分用NH₄Cl(20mL)、水(20mL)、NaHCO₃(2 x 20mL)和盐水(3 x 20mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄),过滤和减压浓缩,得到呈浅黄色胶状的粗产品(74mg)。粗产品采用色谱(SiO₂, 4g柱,0-100%EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到呈白色玻璃固体状的标题化合物(0.023g, 27.1%)。LCMS: [M+H]⁺=515。

[2453] 制备404: (2R,3S)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-羟基-N-((R)-1-(3-甲氧苯基)乙基)丁酰胺



[2455] 将DIPEA(0.553mL,3.17mmol)加入到粗2-(溴甲基)-5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(298mg,0.791mmol)和(2R,3S)-2-氨基-3-羟基-N-((R)-1-(3-甲氧苯基)乙基)丁酰胺(374mg, 1.187mmol)的MeCN(8mL,153mmol)混合物中。将所得混合物加热到80℃(外部温度),保持6小时,然后在室温过夜。将反应混合物真空浓缩。采用色谱(SiO₂,0-100%EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到标题化合物(2R,3S)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-羟基-N-((R)-1-(3-甲氧苯基)乙基)丁酰胺(326mg,0.576mmol, 72.7%收率)。LCMS: [M+H]⁺=515。

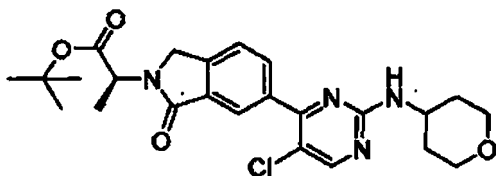
[2456] 制备405: (R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羟基-1-(间-甲苯基)乙基)丙酰胺



[2458] 将HATU(404mg,1.063mmol)加入到(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸(260mg,0.709mmol)、(S)-2-氨基-2-(间-甲苯基)乙醇盐酸盐(146mg, 0.780mmol)和DIPEA(309μL,1.772mmol)的乙腈(2mL)搅拌混合物中,将混合物搅拌0.5小时。将混合物用DCM(100mL)稀释,溶液用1M HCl(2 x 50mL)洗涤。将有机相收集、干燥(MgSO₄)、过滤和浓缩,得到呈泡沫状的标题化合物(400mg,93%)。产品未经进一步提纯用于下一步。LCMS: [M+H]⁺=485。

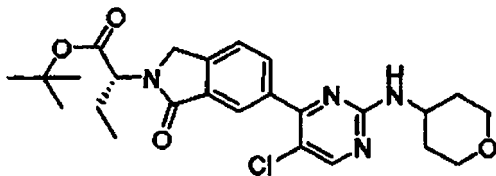
[2459] 制备406: (S)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸叔丁酯

[2460]

[2461] 按照制备111类似的方法制备。LCMS: $[M+H]^+ = 473$ 。

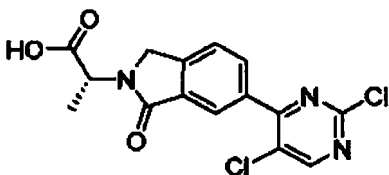
[2462] 制备407: (R)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丁酸叔丁酯

[2463]

[2464] 按照制备2类似的方法制备。LCMS: $[M+H]^+ = 487$ 。

[2465] 制备408: (R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸

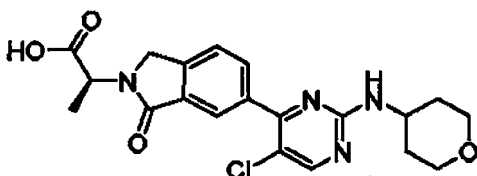
[2466]



[2467] 将TFA (1mL, 12.98mmol) 加入到 (R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸叔丁酯 (304mg, 0.745mmol) 的DCM (4mL) 搅拌溶液中, 将反应混合物在40℃搅拌1小时。将溶液真空浓缩, 残余物与甲苯 (3x10mL) 共沸, 采用二乙醚 (10mL) 研磨, 过滤, 并干燥, 得到呈白色固体状的标题化合物 (260mg, 0.709mmol, 95% 收率)。产品未经进一步提纯用于下一步。LCMS: $[M+H]^+ = 352$ 。

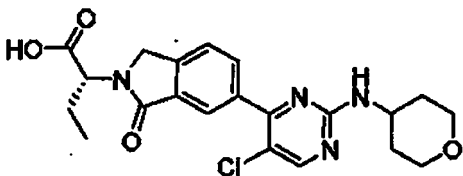
[2468] 制备409: (S)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸

[2469]

[2470] 按照制备408类似的方法制备。LCMS: $[M+H]^+ = 417$ 。

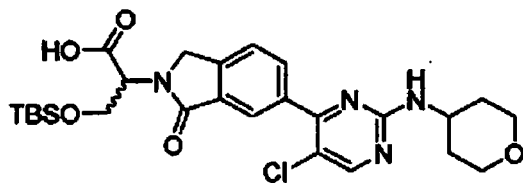
[2471] 制备410: (R)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丁酸

[2472]

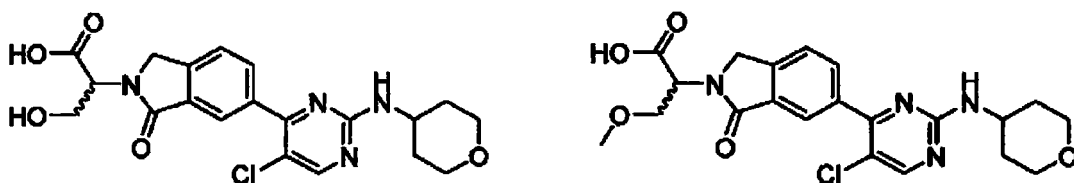
[2473] 按照制备408类似的方法制备。LCMS: $[M+H]^+ = 431$ 。

[2474] 制备411: 3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸以及2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-羟基丙酸和2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)

嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-甲氧基丙酸的混合物

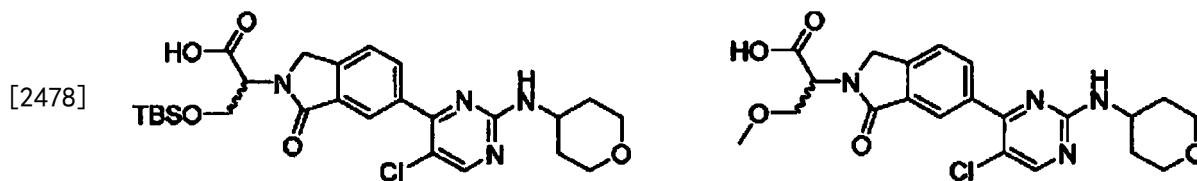


[2475]



[2476] 将3-((叔丁基二甲基硅基)氧)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸甲酯(0.580g, 1.034mmol)的THF(3mL)搅拌溶液用氢氧化锂(0.05g, 2.088mmol)的水(1mL)溶液处理,然后用甲醇(1mL)处理,得到一种均匀的溶液,将该溶液在室温搅拌过夜。将混合物用盐水(10min)稀释,并用乙醚(10mL)萃取。将汇合的有机萃取物干燥,真空浓缩,得到呈橙色固体状的3-((叔丁基二甲基硅基)氧)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸(116mg, 14.36%, LCMS: $[M+H]^+=547$)。水层采用1M KHSO_4 酸化,并用乙酸乙酯(3x 10mL)萃取。将汇合的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)和蒸发。将残余物溶于TFA(4mL)中,搅拌2分钟,并蒸发。将残余物悬浮在甲苯(3x 10mL)中,蒸发,然后溶于THF(3mL)中,并用氢氧化锂(0.1g, 4.18mmol)的水(1mL)溶液处理,然后用甲醇(1mL)处理,得到均匀溶液,将该溶液搅拌过夜。将混合物用盐水(10min)稀释,用乙醚(10mL)洗涤,用1M KHSO_4 酸化,并用乙酸乙酯(3x 10mL)萃取。将汇合的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)和蒸发,得到呈橙色泡沫状的2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-羟基丙酸和2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-甲氧基丙酸的混合物(555mg, LCMS: $[M+H]^+=433$ 和447)。

[2477] 制备412:3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸及2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-甲氧基丙酸的混合物

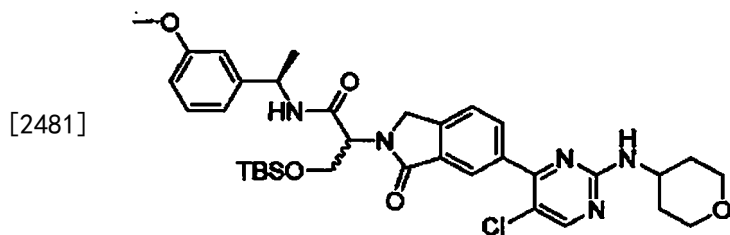


[2478]

[2479] 将2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-羟基丙酸和2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-甲氧基丙酸(548mg)的混合物和咪唑(259mg, 3.80mmol)在DMF(2mL)中的搅拌溶液用TBDMS-Cl(286mg, 1.898 mmol)处理,并搅拌过夜。将溶液用盐水(20mL)淬灭,用1M KHSO_4 酸化,并用乙酸乙酯(20 mL和2x 10mL)萃取。将汇合的萃取物用盐水(2x 20mL)洗涤,干燥(MgSO_4)和蒸发,得到呈黄色油状的标题化合物(629mg)。LCMS: $[M+H]^+=447$ 和547。

[2480] 制备413:3-((叔丁基二甲基硅基)氧)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧

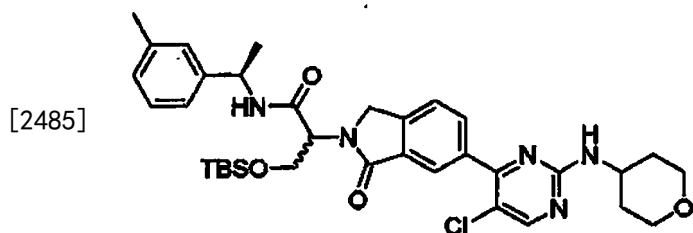
啉-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((R)-1-(3-甲氧苯基)乙基)丙酰胺(1419-38)



[2482] 将3-((叔丁基二甲基硅基)氧)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸(629mg,1.150mmol)(与2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-甲氧基丙酸(629mg)的混合物)、(R)-1-(3-甲氧苯基)乙胺(209mg,1.382mmol)和DIPEA(0.8mL,4.58mmol)在DMF(4mL)中的搅拌溶液用HATU(481mg,1.265mmol)处理,并搅拌3小时。将混合物用乙酸乙酯(40mL)稀释,相继用1N KHSO₄(20mL)、NaHCO₃(20mL)、盐水(2x 10mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄)和蒸发。残余物用色谱(SiO₂,25g柱,10-100% EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到呈奶油泡沫状的标题化合物(261mg,31.7%)。LCMS: [M+H]⁺=680。

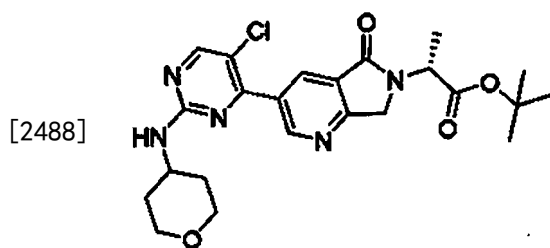
[2483] 注:此反应还分离出2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-甲氧基-N-((R)-1-(3-甲氧苯基)乙基)丙酰胺,其采用反相制备HPLC进一步提纯,使用 Waters Xbridge BEH C18 OBD,130Å,5μm,19mm X 50mm柱,洗脱剂为梯度20-50%乙腈的10mM碳酸氢铵水溶液,流速28mL/min。

[2484] 制备414:3-((叔丁基二甲基硅基)氧)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((R)-1-(间-甲苯基)乙基)丙酰胺



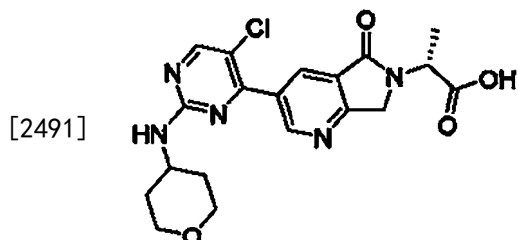
[2486] 将三乙胺(39.7μl,0.285mmol)加入到3-((叔丁基二甲基硅基)氧)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸(52mg,0.095mmol)、(R)-1-苯乙胺(13.82 mg,0.114mmol)和HATU(39.8mg,0.105mmol)的DMF(0.5mL)混合物中,并将混合物搅拌1小时。加入水(5mL),将所得沉淀过滤,并用水洗涤(5mL)。采用色谱(SiO₂,20-100%乙酸乙酯的异己烷溶液)提纯,得到呈无色粉末状的标题化合物(24mg,38.4%)。LCMS: [M+H]⁺=650。

[2487] 制备415:(R)-2-(3-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-5-氧代-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)丙酸叔丁酯



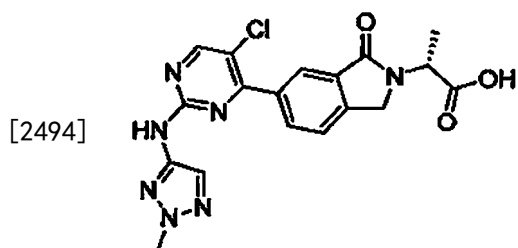
[2489] 将氧杂环己-4-胺(0.540mL, 5.22mmol)和DIPEA(1.140mL, 6.53mmol)加入到 (R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙酸叔丁酯(制备367, 1.526g, 2.61mmol)的1,4-二恶烷(13.05mL, 2.61mmol)溶液中,将所得混合物在90℃搅拌24 小时,然后冷却到室温。将混合物真空浓缩,残余物溶于EtOAc(100mL)中。将有机溶液按 顺序用NH₄Cl(50mL)、NaHCO₃(50mL)和盐水洗涤,然后干燥(MgSO₄),过滤,并吸附到硅胶上。将粗产品用色谱(SiO₂, 40g柱, 0-100%EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到呈橙色油状的标题化合物(910mg, 66.2%)。LCMS: [M+H]⁺=474。

[2490] 制备416: (R)-2-(3-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-5-氧代-5,7-二氢-6H-吡咯并 [3,4-b]吡啶-6-基)丙酸



[2492] 将(R)-2-(3-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙酸叔丁酯(制备415, 910mg, 1.920mmol)的二氯甲烷(9mL)搅拌溶液用TFA(8mL)处理, 将混合物在室温搅拌2小时。将溶液真空浓缩,与甲苯(3 x 20mL)共蒸发脱除残余TFA。将 残余物采用二乙醚(20mL)研磨,固体通过过滤收集,用二乙醚(10mL)洗涤,真空干燥,得到 呈黄色固体状的标题化合物(588mg, 68.9%)。将滤液真空浓缩,然后从二乙醚(3mL)中蒸发, 得到呈黄色固体状的第二批标题化合物(209mg, 24.75%)。LCMS: [M+H]⁺=418。

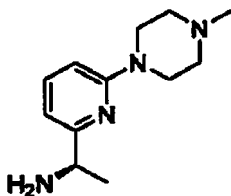
[2493] 制备417: (R)-2-(6-(5-氯-2-((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸



[2495] 将(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸(制备349) (2g, 4.77mmol)和2- 甲基-2H-1,2,3-三唑-4-胺氢溴酸盐(0.939g, 5.25mmol)在干燥DMF(25mL)中的溶液用碳酸铯 (3.26g, 10.02mmol)处理,将悬浮液超声处理15分钟,形成细分散悬浮液。让一股氮气流通过混合物,将悬浮液脱气3分钟。加入t-BuBrettPhos Allyl (Pd-175) (0.186g, 0.239mmol),将 悬浮液在70℃搅拌1小时。向冷却的反应混合物中加入二乙醚(70mL),过滤收集所得固体。舍弃滤液,将固体溶于水(100mL)中。将溶液用1M HCl处理,直到pH 1,混合物采用2-甲 基THF(2 x 150mL)萃取。将有机萃取物干燥(MgSO₄)、过滤和吸附到硅胶上。将粗产品用色 谱(SiO₂, 40g柱, 40-80%2-甲基THF的异己烷溶液)提纯,得到呈黄色固体状的标题化合物(1.6 g, 72.1%)。LCMS: [M+H]⁺=414。

[2496] 制备418: (1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙-1-胺

[2497]

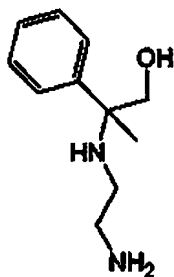


[2498] 将(1R)-1-(6-氟吡啶-2-基)乙-1-胺盐酸盐(1.0g, 5.6mmol)的N-甲基-哌嗪(6.0mL, 54mmol)溶液在100℃加热16小时。将反应混合物冷却,加入1MNa₂CO₃(30mL),产品用CHCl₃/2-丙醇(9:1, 2x30mL)萃取。将汇合的有机相干燥、过滤和浓缩至干,得到呈棕色油状的标题化合物(1.23g, 99%)。MS: [M+H]⁺=221。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 7.46 (1H, dd), 6.71-6.56 (2H, m), 3.79 (1H, q), 3.46 (4H, t), 2.39 (4H, t), 2.21 (3H, s), 1.79 (2H, s), 1.24 (3H, d)。

[2499] 制备419:6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-{2-[(1-羟基-2-苯基丙-2-基)氨基]乙基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

[2500] A.2-[(2-氨基乙基)氨基]-2-苯基丙-1-醇

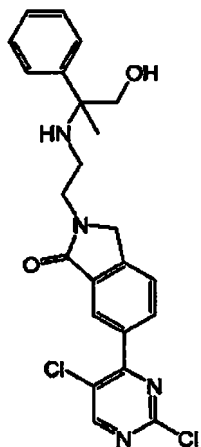
[2501]



[2502] 在室温氮气下,向2-氨基-2-苯基丙-1-醇(100mg, 0.66mmol)的CHCl₃(2.2mL)溶液中加入n-(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(134mg, 0.76mmol),然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(217mg, 0.99mmol)。将混合物搅拌16小时。反应用NaHCO₃(饱和水溶液)淬灭,产品用CHCl₃(x3)萃取。将汇合的有机层用水、盐水洗涤,并采用MgSO₄干燥。将产品过滤,蒸发至干。产品采用biotage提纯(0-100%EtOAc的汽油溶液)。向残余物中加入HCl的EtOAc(饱和)溶液。将混合物重新洗涤搅拌2小时,蒸发至干,再次从MeOH中得到浅棕色泡沫(81mg, 42%)。¹H NMR (Me-d₃-OD): 7.66 (2H, d), 7.59-7.44 (3H, m), 4.17 (1H, d), 3.88 (1H, d), 3.31 (2H, d), 3.20-3.02 (2H, m), 1.84 (3H, s)。LC-MS: [M+H]⁺=195。

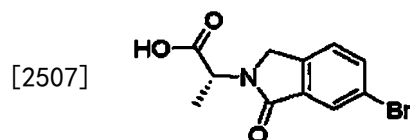
[2503] B.6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-{2-[(1-羟基-2-苯基丙-2-基)氨基]乙基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

[2504]



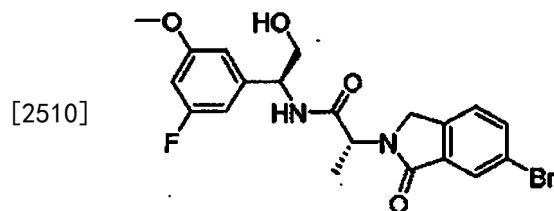
[2505] 将2-(溴甲基)-5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(制备180)(52mg,0.14mmol)、2-[(2-氨基乙基)氨基]-2-苯基丙-1-醇(38mg,0.17mmol)和DIPEA(53 μ L,0.31mmol)的THF(0.5mL)溶液在室温搅拌24小时。将样品浓缩,采用制备HPLC提纯,得到呈无色油状(10mg,16%)的产品。 ^1H NMR (Me-d₃-OD): 8.86 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.16 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.41-7.37 (2H, m), 7.23-7.17 (3H, m), 4.63 (1H, d), 4.58-4.50 (1H, m), 3.83-3.72 (2H, m), 3.68-3.59 (2H, m), 2.89-2.79 (1H, m), 2.72-2.62 (1H, m), 1.52 (3H, s)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=457$ 。

[2506] 制备420: (R)-2-(6-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸



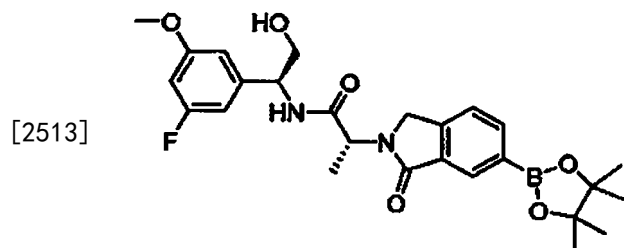
[2508] 将(R)-2-(6-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸叔丁酯(61.7mmol)的DCM(100mL)搅拌溶液用TFA(75mL,973mmol)处理,并在室温搅拌2小时。将混合物浓缩,残余物用甲苯(3x100mL)蒸发,然后采用二乙醚研磨,过滤,并在50℃真空干燥过夜,得到呈米白色固体状的标题化合物(16.22g,92%)。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=284$ 。

[2509] 制备421: (R)-2-(6-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基)丙酰胺



[2511] 将(S)-2-氨基-2-(3-氟-5-甲氧苯基)乙醇盐酸盐(1.716g,7.74mmol)、(R)-2-(6-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸(2g,7.04mmol)和三乙胺(3.92mL,28.2mmol)的DMF(10mL)搅拌溶液用TBTU(2.373g,7.39mmol)处理,并室温搅拌1.5小时。加入饱和NH₄Cl(100mL)水溶液,将所得沉淀过滤,用水洗涤,然后在40℃真空烘箱中干燥过夜,得到一种浅棕色固体(2.94g)。将粗产品用色谱(SiO₂,0-10%(1%NH₃-MeOH)的DCM溶液)提纯,得到呈奶油色泡沫状的标题化合物(2.6g,80%)。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=451$ 。

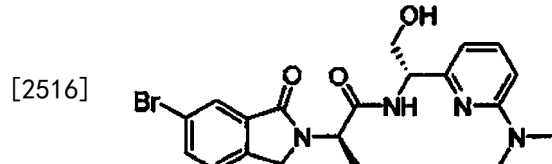
[2512] 制备422: (R)-N-((S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基)-2-(1-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)丙酰胺



[2514] 将(R)-2-(6-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基)丙酰胺(2.6g,5.76mmol)、双(频哪醇合)二硼(2.195g,8.64mmol)、乙酸钾(1.696g,17.28mmol)和XPhos G3(0.244g,0.288mmol)的混合物抽真空,并回充氮气(x3)。加入1,4-二恶烷(11.52mL,5.76mmol),将系统抽真空,并回充入氮气(x3)。将混合物加热到90℃,

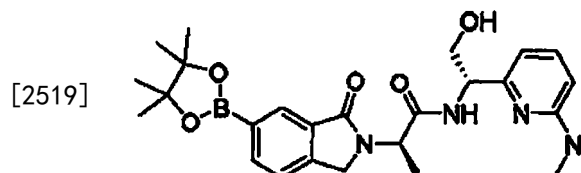
并搅拌1.5小时。让反应混合物冷却,用EtOAc (50mL) 稀释,然后通过硅藻土过滤,用EtOAc (100mL) 洗涤。将混合物浓缩,得到呈深棕色胶状的粗产品。将粗产品用色谱(SiO_2 , 0-10% MeOH的DCM溶液) 提纯,得到呈白色固体状的标题化合物(1.52g, 47.5%)。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 499$ 。

[2515] 制备423: (R)-2-(6-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(6-(二甲氨基)吡啶-2-基)-2-羟乙基)丙酰胺



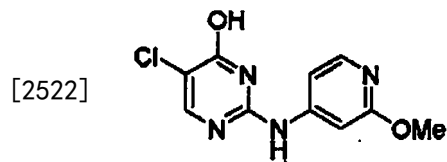
[2517] 将TBTU(0.831g, 2.59mmol) 加入到(S)-2-氨基-2-(6-(二甲氨基)吡啶-2-基)乙醇(0.491g, 2.71mmol)、(R)-2-(6-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸(0.7g, 2.464mmol)和三乙胺(1.374mL, 9.86 mmol)的DMF(12.32mL, 2.464mmol)混合物中,并将混合物在室温搅拌过夜。加入水(100 mL),将所得沉淀过滤,用水洗涤,减压干燥,然后在真空烘箱中干燥过夜。粗产品采用 Et_2O 研磨,过滤,干燥,得到呈浅棕色固体状的标题化合物(844mg, 75%)。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 447$ 。

[2518] 制备424: (R)-N-((S)-1-(6-(二甲氨基)吡啶-2-基)-2-羟乙基)-2-(1-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)丙酰胺



[2520] 将(R)-2-(6-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(6-(二甲氨基)吡啶-2-基)-2-羟乙基)丙酰胺(0.800g, 1.788mmol)、双(频哪醇合)二硼(0.681g, 2.68mmol)、乙酸钾(0.527g, 5.37mmol)和XPhos G3(0.076g, 0.089mmol)的混合物抽真空,并回充氮气(x 3)。加入1,4-二恶烷(3.58mL, 1.788mmol),将系统抽真空,并回充入氮气(x3)。将混合物加热到90℃,搅拌1.5小时,然后在室温静置过夜。将反应混合物用EtOAc (50mL) 稀释,采用EtOAc (100mL) 洗涤通过硅藻土过滤。将滤液浓缩,得到一种深棕色胶。粗产品用二异丙醚(50mL) 研磨,超声处理,并搅拌,得到一种浅棕色固体,过滤收集该固体,并在40℃真空烘箱中干燥,得到标题化合物(763mg, 82%)。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 495$ 。

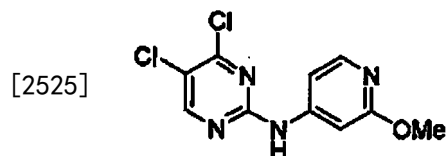
[2521] 制备425: 5-氯-2-((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-醇



[2523] 将 CS_2CO_3 (1.775g, 5.45mmol) 加入到2,5-二氯嘧啶-4-醇(0.428g, 2.59mmol)和2-甲氧基吡啶-4-胺(0.354g, 2.85mmol)的DMF(8mL, 103mmol)溶液中。将混合物脱气(3×, 采用氮气),然后加入[Pd(allyl)tBuBrettPhos]OTf (Pd-175)(0.071g, 0.091mmol)。将反应进一步脱气,然后在氮气下放置,并加热到90℃,保持3小时。将混合物冷却到室温,加入 Et_2O (30mL)。将得到的黄棕色固体过滤收集,并用 Et_2O (15mL) 洗涤。将滤液真空浓缩,然后

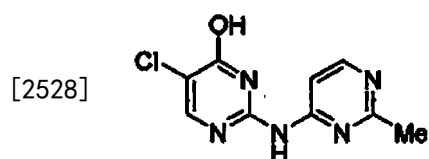
与固体汇合,并悬浮在DCM(20mL)中。加入4M HCl的二恶烷(4.5mL)溶液,同时搅拌,然后,搅拌混合物,之后真空过滤收集浅棕色固体。将该固体用DCM(15mL)洗涤,然后风干,得到粗标题化合物(2.48g)。该产品含有铯盐混合物,未经进一步提纯而在下一步骤中使用。LCMS: $[M+H]^+ = 253$ 。

[2524] 制备426:4,5-二氯-N-(2-甲氧基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺



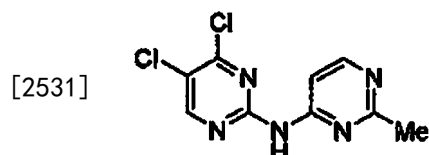
[2526] 将 $POCl_3$ (0.966mL, 10.36mmol)加入到5-氯-2-((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-醇(654 mg, 2.59mmol)的甲苯(10mL, 94mmol)搅拌悬浮液中,将混合物加热到90℃,保持2.5小时。另外加入0.75mL $POCl_3$,然后在90℃持续搅拌4小时。将混合物冷却到室温,然后加入另外0.5mL的 $POCl_3$,并在90℃继续加热3小时。再加入一部分 $POCl_3$ (0.5mL),并在90℃继续加热3小时。将混合物真空浓缩,残余物与甲苯共沸(3x5mL),然后悬浮在水(45mL)中,并用2M NaOH(水溶液)碱化到pH=14。过滤收集黄色固体,然后用水(20mL)洗涤,风干过夜,然后放在干燥器中,得到标题化合物(277mg, 33%)。产品未经进一步提纯用于下一步骤。LCMS: $[M+H]^+ = 271$ 。

[2527] 制备427:5-氯-2-((2-甲基嘧啶-4-基)氨基)嘧啶-4-醇



[2529] 将 CS_2CO_3 (27.0g, 83mmol)加入到2,5-二氯嘧啶-4-醇(6.5g, 39.4mmol)和2-甲基嘧啶-4-胺(4.51g, 41.4mmol)的DMF(100mL, 1291mmol)溶液中。将混合物脱气(3x, 采用氮气),然后加入[Pd(allyl)tBuBrettPhos]OTf(Pd-175)(0.646g, 0.827mmol)。将反应进一步脱气,然后,在氮气中放置,加热到95℃,保持3小时,然后,在室温放置过夜。加入 Et_2O (300mL),过滤收集得到的浅黄色固体,并用 Et_2O (150mL)洗涤。将固体悬浮在DCM(100mL)中,分批加入4M HCl的二恶烷(60mL)溶液(pH=1)。过滤收集浅黄色固体,用DCM(50mL)洗涤,然后真空干燥,得到标题化合物(38.66g)。该产品含有铯盐混合物,未经进一步提纯在下一步骤中使用。LCMS: $[M+H]^+ = 238$ 。

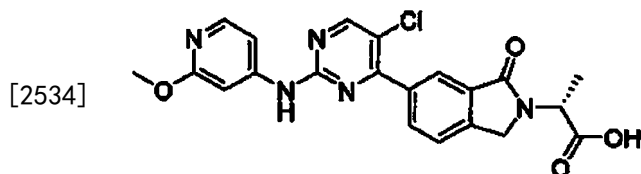
[2530] 制备428:4,5-二氯-N-(2-甲基嘧啶-4-基)嘧啶-2-胺



[2532] 将 $POCl_3$ (14.69mL, 158mmol)加入到5-氯-2-((2-甲基嘧啶-4-基)氨基)嘧啶-4-醇(9.36g, 39.4mmol)的甲苯(150mL, 1408mmol)搅拌悬浮液中。将反应加热到90℃,保持130分钟,然后真空脱除溶剂。将残余物与甲苯(3 x 75mL)共沸,然后悬浮在水(300mL)中。将搅拌悬浮液采用2M NaOH(水溶液, 100mL)碱化到pH=14,然后用水(100mL)稀释。将所得浅黄色固体真空过滤收集,然后用水(先100mL再50mL)洗涤。采用MeCN(100mL)和甲苯(75mL)

将固体转移到烧瓶中,然后真空浓缩。然后,将黄色固体与甲苯(2 x 75mL)共沸,得到标题化合物(7.7g,73%)。LCMS: $[M+H]^+ = 256$ 。

[2533] 制备429: (R)-2-(6-(5-氯-2-((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸

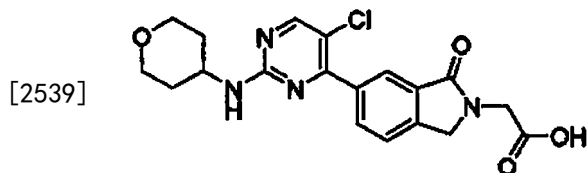


[2535] 在250mL圆底烧瓶内加入(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸(4.85g, 13.50mmol)、2-甲氧基吡啶-4-胺(2.51g, 20.25mmol)、碳酸铯(9.24g, 28.4mmol)和Xantphos(0.391g, 0.675mmol)。将系统抽真空,并回充入氮气(x3),加入DMF(90mL, 13.50mmol)。将混合物再次抽真空,并回充氮气(x 3),然后加热到75℃,搅拌15分钟,然后一次加入乙酸钯(II)(0.152g, 0.675mmol)。将混合物在75℃搅拌110分钟,然后用冰浴冷却,倒到Et₂O(400 mL)上。过滤收集所得沉淀,并用另外的Et₂O(2 x 100mL)洗涤,然后干燥,得到呈浅棕色固体状的粗材料。将粗产品溶于含5% AcOH的MeOH溶液的DCM中,吸附到硅胶上,并采用色谱(SiO₂, 3-10% (5% (AcOH溶于10% MeOH/DCM)的DCM溶液)提纯,得到呈奶油色固体状的产品。将固体用Et₂O研磨,过滤,并用另外的Et₂O(3 x 50mL)洗涤。然后,收集固体,并与甲苯(3 x 40mL)共沸。进一步用Et₂O研磨,得到呈白色固体状的标题化合物(4.744g, 79%)。LCMS: $[M+H]^+ = 440$ 。

[2536] 实例

[2537] 式(1)化合物

[2538] 实例1: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸

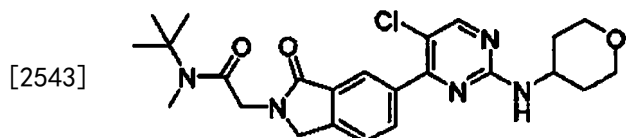


[2540] 方法A: 将TFA(75mL, 954mmol)加入到2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸叔丁酯(制备4)(8.9g, 19.39mmol)的DCM(150mL)搅拌溶液中,将反应在室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩,残余物与甲苯(3 x 150mL)共沸,然后用二乙醚研磨。将得到的沉淀过滤,并干燥,得到呈无色固体状的标题化合物(7.49g, 18.41mmol, 95%)。¹H NMR(400MHz, Me-d₃-OD): 8.35(1H, s), 8.23(1H, d), 8.06(1H, dd), 7.71(1H, dd), 4.70(2H, s), 4.32(2H, s), 4.11-4.02(1H, m), 4.02-3.95(2H, m), 3.55(2H, td), 2.05-1.98(2H, m), 1.70-1.57(2H, m)。LC-MS: $[M+H]^+ = 403$ 。

[2541] 方法B: 将2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸叔丁酯(制备4)(1.2g)采用在HCl(5mL)中饱和的EtOAc吸收,并用塞子密封,在室温搅拌2小时。通过酯交换作用,存在乙酯,以及要求的产品。将反应真空蒸发,并用THF/MeOH/水(5:1:1, 2mL)吸收,加入NaOH(1M, 0.5mL)。将混合物在室温搅拌24小时,用水稀释,采用柠檬酸(5%水溶液)将pH调节到~pH 4-5。将混合物用CHCl₃:IPA(3:1,

x3) 萃取, 汇合的有机层用盐水洗涤, MgSO_4 干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到产品, 粗产品用于进一步反应。通过制备 HPLC 提纯一部分产品 ($\sim 60\text{mg}$), 得到呈无色固体状的标题化合物 (16mg , 25%)。 ^1H NMR (400MHz , $\text{Me-d}_3\text{-OD}$): 8.35 (1H , s), 8.23 (1H , d), 8.06 (1H , dd), 7.71 (1H , dd), 4.70 (2H , s), 4.32 (2H , s), $4.11\text{--}4.02$ (1H , m), $4.02\text{--}3.95$ (2H , m), 3.55 (2H , dt), $2.05\text{--}1.98$ (2H , m), $1.70\text{--}1.57$ (2H , m)。

[2542] 实例2: N-叔丁基-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-甲基丙酰胺



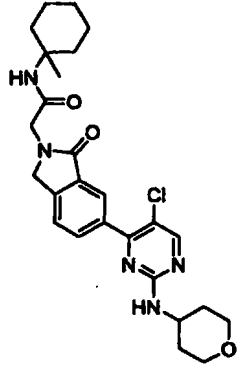
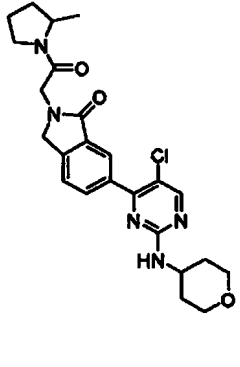
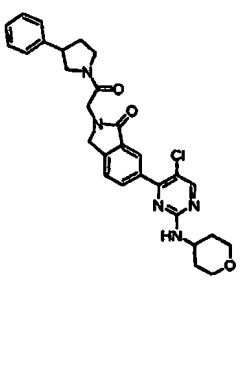
[2544] 将三乙胺 (0.071mL , 0.51mmol) 加入到 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸 (实例1, 70mg , 0.17mmol)、N-叔丁基-甲胺 (0.021mL , 0.17mmol) 和 HATU (71mg , 0.19mmol) 的 DCM (2mL) 和 DMF (0.3mL) 溶液中。将混合物在室温搅拌 18h 。反应用水 (10mL) 稀释, 并用乙酸乙酯萃取 ($3 \times 10\text{mL}$)。将汇合的有机相用盐水 ($3 \times 20\text{mL}$) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 并浓缩。采用色谱 (SiO_2 , $0\text{--}5\%$ 甲醇的 EtOAc 溶液) 提纯, 得到呈无色固体状的标题化合物 (46mg , 56%)。 ^1H NMR (400MHz , DMSO-d_6) 8.45 (1H , s), $8.03\text{--}8.02$ (1H , m), 7.97 (1H , dd), 7.74 (1H , d), 7.62 (1H , br. s), 4.53 (2H , s), 4.39 (2H , s), $3.96\text{--}3.85$ (3H , m), $3.40\text{--}3.34$ (2H , m), 2.92 (3H , s), 1.84 (2H , br. d), $1.57\text{--}1.47$ (2H , m), 1.35 (9H , s)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 472$ 。

[2545] 实例3-88

[2546] 按照实例2类似的方法, 采用 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸 (实例1) 和相应的胺制备:

将	结构	名称	^1H NMR (400MHz)	MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$
[2547] 3		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(1-甲基环丁基)乙酰胺	(DMSO- d_6) 8.45 (1H , s), 8.19 (1H , s), $8.03\text{--}8.02$ (1H , m), 7.98 (1H , dd), 7.75 (1H , d), 7.63 (1H , br. s), 4.59 (2H , s), 4.14 (2H , s), $3.98\text{--}3.84$ (3H , m), $3.41\text{--}3.35$ (2H , m), $2.31\text{--}2.23$ (2H , m), $1.92\text{--}1.72$ (6H , m), $1.58\text{--}1.48$ (2H , m), 1.38 (3H , s).	470

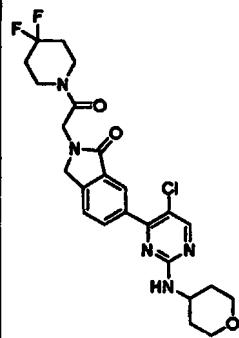
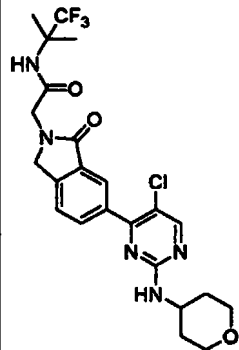
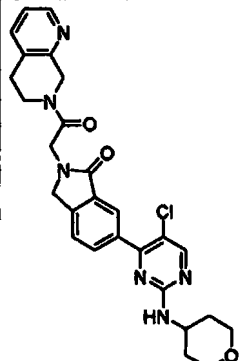
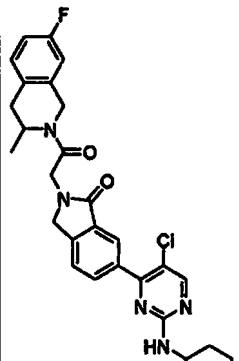
[2548]

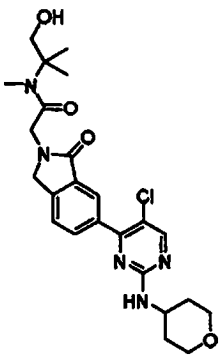
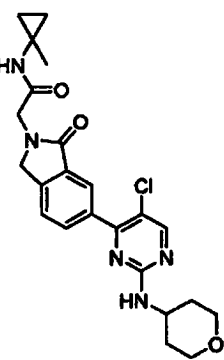
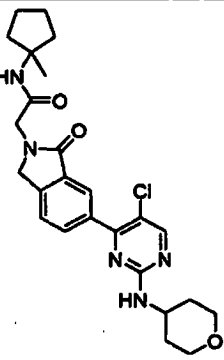
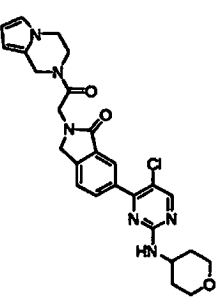
4		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(1-甲基环己基)乙酰胺	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.02-8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.50 (1H, s), 4.58 (2H, s), 4.18 (2H, s), 3.97-3.85 (3H, m), 3.41-3.34 (2H, m), 2.03-2.00 (2H, m), 1.86-1.83 (2H, m), 1.57-1.37 (7H, m), 1.31-1.20 (6H, m).	498
5		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-(2-甲基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6, VT T=373 K) 8.40 (1H, s), 8.10-8.07 (1H, m), 8.01 (1H, dd), 7.74-7.70 (1H, m), 7.13 (1H, d), 4.63 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.12 (1H, s), 4.05-3.94 (1H, m), 3.89 (2H, dt), 3.58-3.37 (4H, m), 1.99 (2H, s), 1.91 (3H, d), 1.68-1.50 (3H, m), 1.21 (3H, s).	470
6		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-氧代-2-(3-苯基吡咯烷-1-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6) 8.46 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.37-7.32 (4H, m), 7.29-7.25 (1H, m), 4.61 (2H, d), 4.46 (2H, dd), 3.77-4.04 (4H, m), 3.64 (1H, m), 3.49 (1H, m), 3.38 (3H, m), 3.24 (1H, m), 2.21-2.40 (1H, m), 1.92-2.13 (1H, m), 1.84-1.87 (2H, m), 1.53 (2H, ddd).	532

[2549]

7		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁-3-基)乙酰胺	(DMSO-d6) 8.60 (s, 1H), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.60 (1H, br. s), 4.61-4.59 (4H, m), 4.29 (2H, d), 4.19 (2H, s), 3.94-3.85 (3H, m), 3.40-3.37 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.57-1.47 (5H, m).	472
8		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-(4,4-二氟环己基)乙酰胺	(DMSO-d6) 8.44 (1H, s), 8.12 (1H, d), 8.02 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.60 (1H, br. s), 4.58 (2H, s), 4.19 (2H, s), 3.92-3.80 (4H, m), 3.17 (1H, d), 1.99-1.79 (9H, m), 1.57-1.47 (4H, m).	520
9		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-(2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-2-氧代乙基]-2,3-二氢-1H-异咪唑-1-酮	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.06-8.04 (1H, br. m), 7.99 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.40-7.37 (2H, m), 7.35-7.32 (2H, m), 4.97 (2H, s), 4.70 (2H, s), 4.62 (2H, s), 4.54 (2H, s), 3.97-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.58-1.48 (2H, m).	504

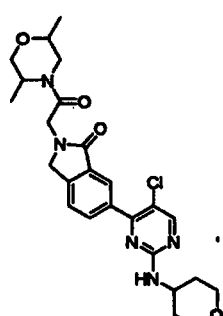
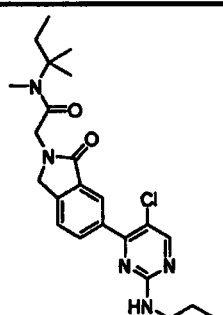
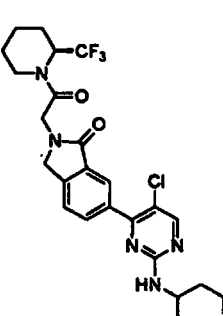
[2550]

10		6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-2-[2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-氧代乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.57 (2H, s), 4.55 (2H, s), 3.95-3.86 (3H, m), 3.63-3.58 (4H, m), 3.38-3.35 (2H, m), 2.16-1.84 (6H, m), 1.58-1.48 (2H, m).	506
11		2-(6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)乙酰胺	(DMSO-d6) 8.44 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.02 (1H, t), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, s), 4.58 (2H, s), 4.24 (2H, s), 3.98-3.81 (3H, m), 3.42-3.33 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.57-1.47 (8H, m).	512
12		6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-2-[2-氧代-2-(5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6) 8.48-8.37 (2H, m), 8.06-8.02 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.64 (2H, d), 7.30-7.20 (1H, m), 4.79 (1H, s), 4.68-4.55 (5H, m), 3.98-3.79 (4H, m), 3.76 (1H, t), 3.39 (2H, d), 2.97 (1H, t), 2.83 (1H, t), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd).	519
13		6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-2-[2-(7-氟-3-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氧代乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6, 353 K) 8.41 (1H, s), 8.09-8.06 (1H, m), 8.00 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 7.28-7.20 (2H, m), 7.08 (1H, dd), 7.02 (1H, td), 4.91 (1H, d), 4.75-4.27 (6H, m), 3.96 (1H, ddt), 3.88 (2H, dt), 3.41 (2H, td), 2.69 (1H, d), 1.89 (2H, dd), 1.66-1.51 (2H, m), 1.10 (3H, d).	550

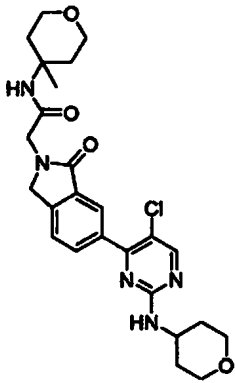
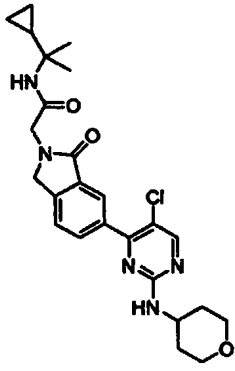
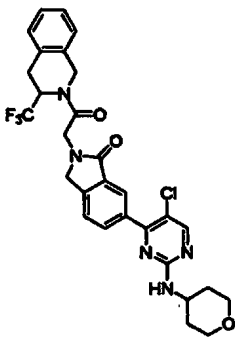
14		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-N-甲基乙酰胺	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.77 (1H, t), 4.54 (2H, s), 4.40 (2H, s), 3.94-3.86 (3H, m), 3.56 (2H, d), 3.40-3.35 (2H, m), 2.96 (3H, s), 1.86-1.83 (2H, m), 1.57-1.47 (2H, m), 1.29 (6H, s).	488
15		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(1-甲基环丙基)乙酰胺	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.02-8.01 (1H, br. m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.56 (2H, s), 4.09 (2H, s), 3.98-3.82 (3H, m), 3.37-3.40 (2H, m), 1.88-1.80 (2H, m), 1.57-1.47 (2H, m), 1.27 (3H, s), 0.64-0.61 (2H, m), 0.54-0.51 (2H, m).	456
16		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(1-甲基环戊基)乙酰胺	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.02-8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.85 (1H, s), 7.74 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.58 (2H, s), 4.14 (2H, s), 3.97-3.85 (3H, m), 3.37 (2H, t), 2.00-1.92 (2H, m), 1.87-1.81 (2H, br. m), 1.70-1.46 (8H, m), 1.32 (3H, s).	484
17		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-(2-氧代-2-{1H, 2H, 3H, 4H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基}乙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6) 8.46 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 6.72 (1H, m), 6.03 (1H, dt), 5.87 (1H, m), 4.80 (1H, s), 4.58-4.62 (5H, m), 4.10 (1H, m), 3.82-3.99 (6H, m), 3.34-3.41 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.53 (2H, ddd).	507

[2551]

[2552]

18		6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-2-[2-(2,5-二甲基吗啉-4-基)-2-氧代乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d ₆ , 373 K) 8.41 (1H, s), 8.08 (1H, d), 8.01 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.27 (1H, d), 4.60 (2H, d), 4.49 (1H, d), 4.43 (1H, d), 4.18 (0.68H, m), 3.86-3.99 (5H, m), 3.61-3.69 (2H, m), 3.35-3.48 (4H, m), 1.89 (2H, m), 1.59 (2H, m), 1.15-1.28 (8H, m) (由于存在旋转异构体和立体异构体, 还有其它氢)。	500
19		2-(6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-甲基-N-(2-甲基丁烷-2-基)乙酰胺	(DMSO-d ₆) 8.46 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.97 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.54 (2H, s), 4.43 (2H, s), 3.93 (1H, m), 3.87 (2H, m), 3.37-3.41 (2H, m), 2.93 (3H, s), 1.80-1.86 (4H, m), 1.53 (2H, ddd), 1.31 (6H, s), 0.76 (3H, t).	486
20		6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-2-[2-氧代-2-[(2S)-2-(三氟甲基)哌啶-1-基]乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d ₆) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 5.20-5.08 (0.75H, m, 主要旋转异构体), 4.98-4.84 (0.25H, m, 次要旋转异构体), 4.77-4.32 (4H, m), 3.98-3.82 (4H, m), 3.42-3.34 (2H, m), 3.16 (0.75H, t, 主要旋转异构体), 2.66 (0.25H, t, 次要旋转异构体), 2.04-1.43 (10H, m).	538

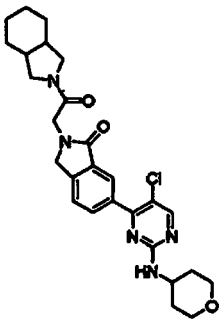
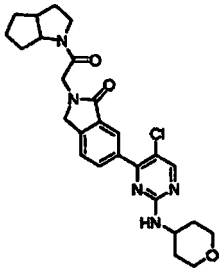
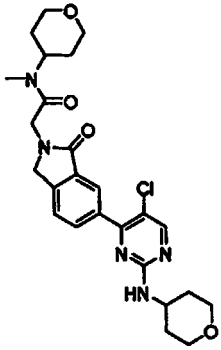
[2553]

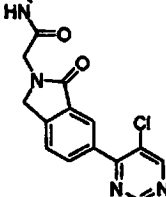
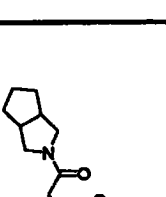
21		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异喹啉-2-基)-N-(4-甲基氧杂环己-4-基)乙酰胺	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, br. s), 7.98 (1H, dd), 7.75 (2H, m), 7.63 (1H, br. s), 4.60 (2H, s), 4.22 (2H, s), 3.83-3.98 (3H, m), 3.51-3.62 (4H, m), 3.35-3.41 (2H, m), 2.01-2.04 (2H, m), 1.81-1.88 (2H, m), 1.45-1.58 (4H, m), 1.31 (3H, s).	500
22		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异喹啉-2-基)-N-(2-环丙基丙-2-基)乙酰胺	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, dd), 7.67 (1H, s), 7.61 (1H, br. s), 4.59 (2H, s), 4.17 (2H, s), 3.99-3.79 (3H, m), 3.44-3.34 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.64-1.45 (2H, m), 1.30-1.22 (1H, m), 1.18 (6H, s), 0.33 (4H, ddt).	484
23		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-{2-氧代-2-[3-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]乙基}-2,3-二氢-1H-异喹啉-1-酮	(DMSO-d6) 8.46 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.00 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.34-7.19 (4H, m), 5.51-5.41 (0.6H, m), 5.49-5.32 (0.4H, m), 5.11-4.99 (1H, m), 4.84-4.52 (4.6H, m), 4.20 (0.4H, d), 4.00-3.81 (3H, m), 3.48-3.35 (2H, m), 3.30-3.05 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd).	586

24		2-(2-{2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}-2-氧代乙基)-6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.59-4.19 (5H, m), 3.97-3.83 (3H, m), 3.48-3.43 (0.5H, br. m), 3.40-3.35 (2H, m), 3.23-3.17 (1H, m), 3.01-2.98 (0.5H, m), 2.63-2.54 (1H, m), 1.86-1.83 (2H, m), 1.73-1.34 (8H, m).	482
25		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-(2,2-二甲基咪啶-1-基)-2-氧代乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6) 8.46 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.53 (2H, s), 4.39 (2H, s), 3.90-3.97 (1H, m), 3.87 (2H, m), 3.34-3.41 (4H, m), 1.85 (2H, m), 1.48-1.67 (8H, m), 1.39 (6H, s).	498
26		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(2-甲基戊-2-基)乙酰胺	(DMSO-d6) 8.44 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.63 (1H, br. s), 4.58 (2H, s), 4.14 (2H, s), 3.89-3.97 (1H, m), 3.86 (2H, m), 3.35-3.40 (2H, m), 1.81-1.87 (2H, m), 1.47-1.61 (4H, m), 1.19-1.29 (2H, m), 1.22 (6H, s), 0.86 (3H, t).	486
27		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(3-甲基戊-3-基)乙酰胺	(DMSO-d6) 8.44 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 7.44 (1H, s), 4.58 (2H, s), 4.17 (2H, s), 3.89-3.97 (1H, m), 3.86 (2H, m), 3.34-3.40 (2H, m), 1.80-1.87 (2H, m), 1.75 (1H, qt), 1.72 (1H, qt), 1.46-1.57 (4H, m), 1.13 (3H, s), 0.78 (6H, t).	486

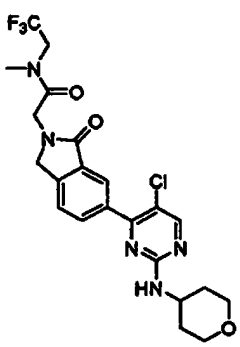
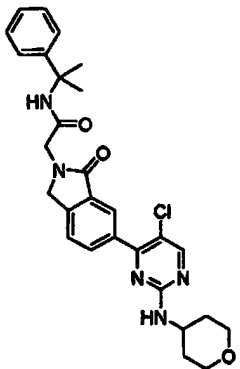
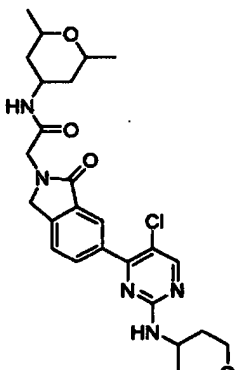
[2554]

[2555]

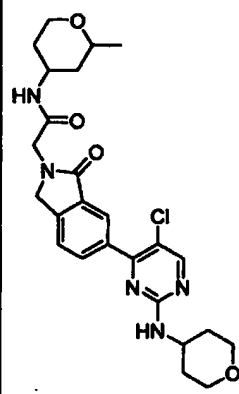
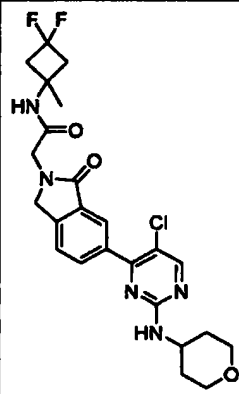
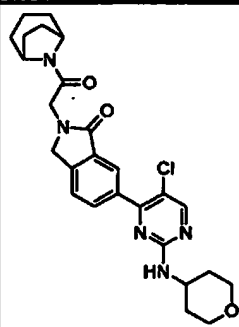
28		6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-2-[2-(八氢-1H-异吲哚-2-基)-2-氧代乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6) 8.45 (1H, br. s), 8.03 (1H, br. s), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.58 (2H, s), 4.42 (1H, d), 4.35 (1H, d), 3.93 (1H, m), 3.87 (2H, m), 3.54 (1H, dd), 3.31-3.42 (4H, m), 3.22 (1H, dd), 2.30 (1H, m), 2.15 (1H, m), 1.85 (2H, m), 1.28-1.63 (10H, m).	510
29		6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-2-(2-{八氢环戊并[b]吡咯-1-基}-2-氧代乙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6) 8.46 (1H, br. s), 8.03 (1H, br. s), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.59 (2H, m), 4.32-4.52 (4H, m), 4.16 (0.75H, ddd), 3.93 (1H, m), 3.87 (2H, m), 3.62 (1.25H, m), 3.49 (0.75H, m), 3.31-3.40 (2H, m), 3.25 (0.75H, m), 2.80 (0.5H, m), 2.62 (0.75H, m), 2.12 (0.5H, m), 2.10 (0.75H, m), 1.36-1.90 (12H, m). (由于存在旋转异构体, 有部分积分)。	496
30		2-(6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-甲基-N-(氧杂环己-4-基)乙酰胺	(DMSO-d6, VT T=350 K) 8.42 (1H, s), 8.07 (1H, d), 8.01 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.28 (1H, br. d), 4.59 (2H, s), 4.49 (2H, br. s), 3.86-4.00 (5H, m), 3.38-3.44 (5H, m), 3.05 (3H, br. s), 1.89 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.50-1.64 (4H, m).	500

31		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R,2R)-2-甲基环丙基]乙酰胺	(DMSO-d ₆ , VT T=350 K) 8.45 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.02 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.58 (2H, s), 4.13 (2H, s), 3.93 (1H, m), 3.87 (2H, m), 3.39 (2H, m), 2.35 (1H, m), 1.85 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.00 (3H, d), 0.77-0.84 (1H, m), 0.58-0.63 (1H, m), 0.40-0.44 (1H, m).	456
32		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-(2-{八氢环戊并[c]吡咯-2-基}-2-氧代乙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d ₆) 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.57 (2H, s), 4.36 (2H, s), 3.93-3.85 (3H, m), 3.72 (1H, dd), 3.55 (1H, dd), 3.41-3.34 (2H, m), 3.29 (1H, dd), 3.12 (1H, dd), 2.76-2.69 (1H, m), 2.63-2.56 (1H, m), 1.86-1.69 (5H, m), 1.60-1.37 (5H, m).	496
33		2-(2-{2-氮杂双环[2.2.2]辛-2-基}-2-氧代乙基)-6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d ₆) 8.45 (1H, s), 8.03-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.58 (2H, d), 4.39 (2H, d), 3.94-3.85 (3H, m), 3.55 (1H, d), 3.41-3.35 (2H, m), 3.27 (1H, d), 1.94-1.83 (4H, m), 1.72-1.47 (10H, m).	496

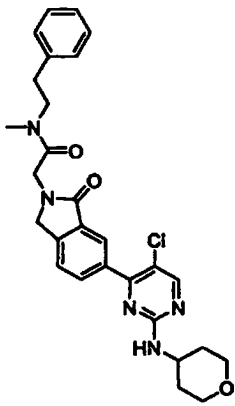
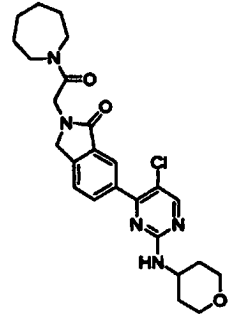
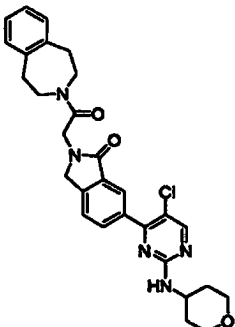
[2557]

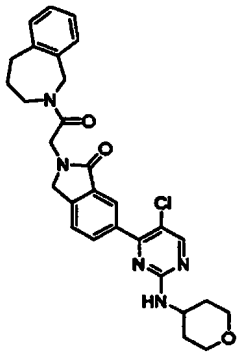
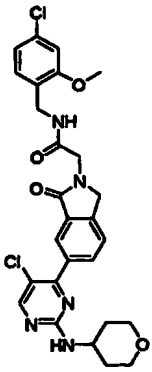
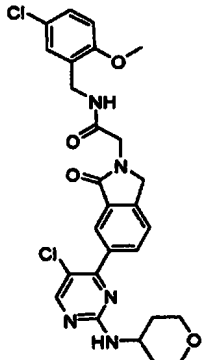
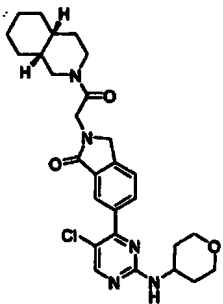
34		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.04-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, dd), 7.61 (1H, br. s), 4.59 (2H, s), 4.55 (2H, s), 4.43 (0.6H, q), 4.19 (1.4H, q), 3.96-3.85 (3H, m), 3.41-3.31 (2H, m), 3.19 (2H, s), 2.95 (1H, s), 1.86-1.83 (2H, m), 1.57-1.48 (2H, m).	499
35		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(2-苯基丙-2-基)乙酰胺	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.96 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.38-7.33 (2H, m), 7.29 (2H, dd), 7.22-7.08 (1H, m), 4.56 (2H, s), 4.26 (2H, s), 3.91-3.83 (3H, m), 3.44-3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.58 (6H, s), 1.56-1.45 (2H, m).	520
36		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(2,6-二甲基氧杂环己-4-基)乙酰胺	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.26 (0.5H, d), 8.06 (0.5H, d), 8.02 (1H, br. s), 7.99-7.95 (1H, m), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.59 (2H, d), 4.20 (2H, d), 4.05-4.01 (0.5H, m), 3.94-3.90 (0.5H, m), 3.88-3.81 (3H, m), 3.78-3.71 (1H, m), 3.46-3.37 (3H, m), 1.84 (2H, d), 1.74 (1H, dd), 1.60-1.47 (3H, m), 1.34-1.26 (1H, m), 1.08 (3H, d), 1.04 (3H, d), 1.01-0.95 (1H, m).	514

[2558]

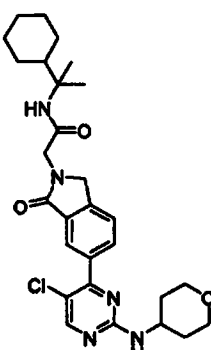
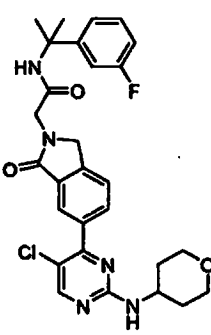
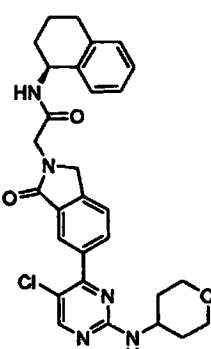
37		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(2-甲基氧杂环己-4-基)乙酰胺	(DMSO-d6) 8.44 (1H, s), 8.27 (0.8H, d), 8.10 (0.2H, d), 8.02 (1H, s), 7.97 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.60 (1.6H, s), 4.58 (0.4H, s), 4.26 (1.6H, s), 4.17 (0.4H, s), 4.03-4.02 (1H, m), 3.94-3.85 (3H, m), 3.74-3.64 (3H, m), 3.40-3.37 (2H, m), 1.86-1.82 (2H, m), 1.69-1.47 (5H, m), 1.44-1.36 (1H, m), 1.06 (3H, d).	500
38		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(3,3-二氟-1-甲基环丁基)乙酰胺	(DMSO-d6) 8.49 (2H, d), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.59 (2H, s), 4.18 (2H, s), 3.98-3.83 (3H, m), 3.37 (2H, t), 2.95-2.84 (2H, m), 2.69-2.54 (2H, m), 1.88-1.80 (2H, m), 1.60-1.46 (2H, m), 1.43 (3H, s).	506
39		2-(2-{8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基}-2-氧代乙基)-6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.61 (2H, s), 4.32-4.47 (4H, m), 3.85-3.97 (3H, m), 3.36-3.41 (2H, m), 1.97-2.04 (1H, m), 1.42-1.86 (13H, m).	496

[2559]

40		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-甲基-N-(2-苯乙基)乙酰胺	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, m), 7.74 (1H, m), 7.61 (1H, br. s), 7.19-7.37 (5H, m), 4.51 (1H, s), 4.43 (1H, s), 4.37 (1H, s), 4.20 (1H, s), 3.85-3.98 (3H, m), 3.60 (1H, br. t), 3.51 (1H, br. t), 3.35-3.40 (2H, m), 3.01 (1.5H, s), 2.91 (1H, br. t), 2.88 (1.5H, s), 2.77 (1H, br. t), 1.85 (2H, m), 1.53 (2H, m).	520
41		2-[2-(氮杂环庚烷-1-基)-2-氧代乙基]-6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6) 8.46 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.59 (2H, s), 4.47 (2H, s), 3.99-3.86 (3H, m), 3.52 (2H, t), 3.46-3.34 (4H, m), 1.85 (2H, br. d), 1.78-1.73 (2H, m), 1.66-1.45 (8H, m).	484
42		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-氧代-2-(2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-3-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.23-7.08 (4H, m), 4.56 (4H, d), 3.98-3.82 (3H, m), 3.70-3.54 (4H, m), 3.37 (2H, t), 3.00-2.95 (2H, m), 2.88-2.83 (2H, m), 1.88-1.81 (2H, m), 1.57-1.47 (2H, m).	532

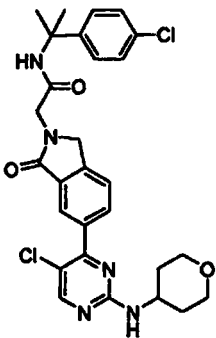
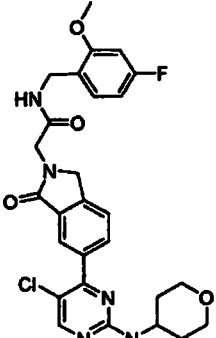
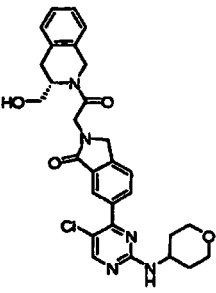
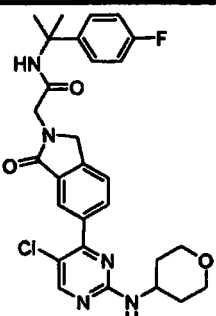
43		6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-2-[2-氧代-2-(2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂卓-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6) 8.44 (1H, s), 8.06-7.88 (2H, m), 7.70 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 7.45-7.41 (0.5H, m), 7.26-7.06 (3.5H, m), 4.69 (1H, s), 4.50-4.44 (5H, m), 3.97-3.74 (5H, m), 3.36 (2H, t), 3.02-2.96 (2H, br. m), 1.89-1.75 (3H, m), 1.72-1.62 (1H, m), 1.56-1.47 (2H, m).	532
44		2-(6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(4-氯-2-甲氧苯基)甲基]乙酰胺	(DMSO-d6) 8.49 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.22 (d, 2H), 3.90 - 3.84 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 1.86 - 1.82 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H).	556
45		2-(6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(5-氯-2-甲氧苯基)甲基]乙酰胺	(DMSO-d6) 8.52 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.24 (d, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.40 - 3.35 (m, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H).	556
46		2-[2-[(4aR, 8aR)-十氢异喹啉-2-基]-2-氧代乙基]-6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6, VT T=350K) 8.41 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.44 (br. s, 2H), 3.92-4.02 (m, 1H), 3.85-3.92 (m, 2H), 3.64-3.83 (m, 1H), 3.38-3.45 (m, 2H), 3.00-3.31	524

[2560]

			(m, 1H), 1.85-1.93 (m, 3H), 1.26-1.80 (m, 15H).	
47		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(2-环己基丙-2-基)乙酰胺	(DMSO-d ₆) 8.45 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.55 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.90-3.98 (m, 1H), 3.83-3.91 (m, 2H), 3.34-3.42 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 3H), 1.59-1.78 (m, 6H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.20 (s, 6H), 1.05-1.20 (m, 2H), 0.91-0.99 (m, 2H).	526
48		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[2-(3-氟苯基)丙-2-基]乙酰胺	(DMSO-d ₆) 8.45 (s, 2H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.33 (ddd, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.82-3.97 (m, 3H), 3.35-3.42 (m, 2H), 1.83-1.88 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.47-1.57 (m, 2H).	538
49		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]乙酰胺	(DMSO-d ₆) 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (br. s, 1H), 7.14-7.22 (m, 3H), 7.08-7.13 (m, 1H), 4.99-5.05 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.83-3.98 (m, 3H), 3.35-3.41 (m, 2H), 2.67-2.81 (m, 2H), 1.81-1.94 (m, 4H), 1.67-1.78 (m, 2H), 1.47-1.58 (m, 2H).	532

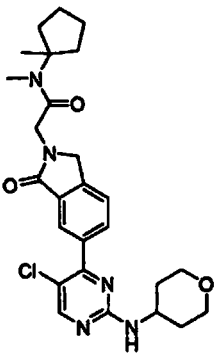
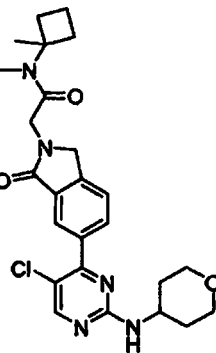
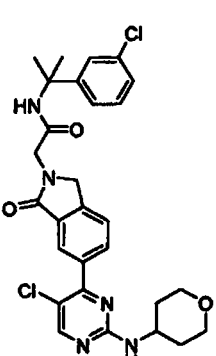
[2562]

50		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基 }-1-氧代-2,3-二 氢-1H-异吲哚-2- 基)-N-[(1R)-1,2,3 ,4-四氢萘-1-基] 乙酰胺	(DMSO-d6) 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (br. s, 1H), 7.14-7.22 (m, 3H), 7.08- 7.13 (m, 1H), 4.99-5.05 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.83-3.98 (m, 3H), 3.35-3.41 (m, 2H), 2.67-2.81 (m, 2H), 1.81-1.94 (m, 4H), 1.67-1.78 (m, 2H), 1.47-1.58 (m, 2H).	532
51		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基 }-1-氧代-2,3-二 氢-1H-异吲哚-2- 基)-N-(2,3-二氢 -1H-茚-2-基)乙 酰胺	(DMSO-d6) 8.47 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.23 - 7.22 (m, 2H), 7.16 - 7.14 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.52 - 4.47 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 3H), 3.40 - 3.37 (m, 2H), 3.18 (dd, 2H), 2.80 (dd, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H).	518
52		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基 }-1-氧代-2,3-二 氢-1H-异吲哚-2- 基)-N-[(5-氟-2- 甲氧苯基)甲基]乙 酰胺	(DMSO-d6) 8.53 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.08 - 6.96 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.25 (d, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H).	540

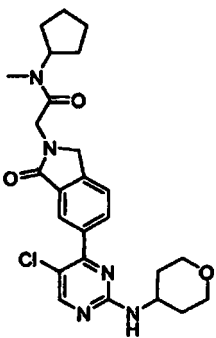
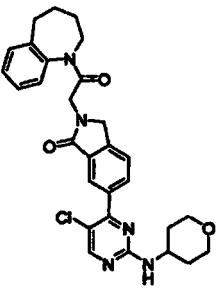
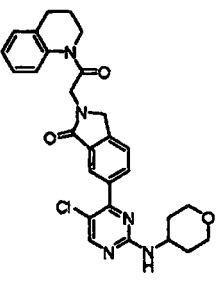
53		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[2-(4-氯苯基)丙-2-基]乙酰胺	(DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 4H), 4.55 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 3H), 3.40 - 3.35 (m, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.56 - 1.51 (m, 8H).	554
54		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(4-氯-2-甲氧基)甲基]乙酰胺	(DMSO-d6) 8.48 - 8.45 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.75 (td, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.22 (d, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.40 - 3.37 (m, 2H), 1.86 - 1.84 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 2H).	540
55		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-{2-[(3S)-3-(羟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]-2-氧代乙基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6, VT T=353K) 8.41 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.19 (s, 4H), 5.00 - 4.75 (br. s, 3H), 4.62 - 4.60 (m, 4H), 4.52 - 4.17 (br. s, 2H), 4.00 - 3.86 (m, 3H), 3.44 - 3.38 (m, 4H), 2.95 - 2.85 (br. s, 1H), 1.92 - 1.87 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 2H).	548
56		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[2-(4-氯苯基)丙-2-基]乙酰胺	DMSO-d6) 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.60 (br. s, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.11 - 7.07 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 3H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 1.85 - 1.82 (m,	538

[2563]

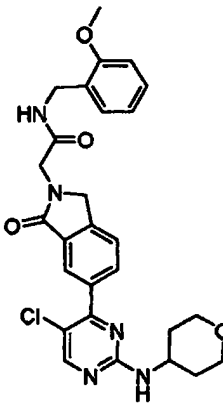
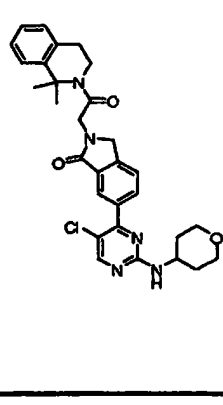
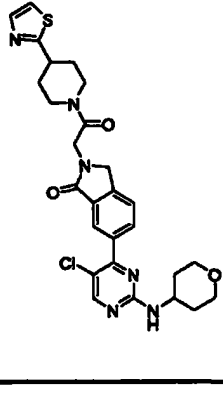
[2564]

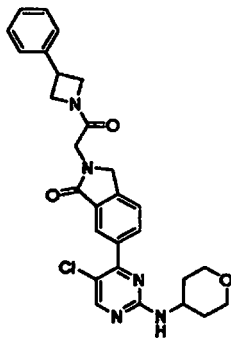
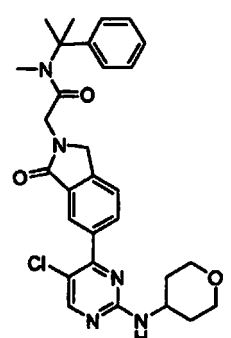
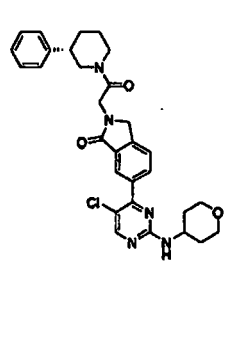
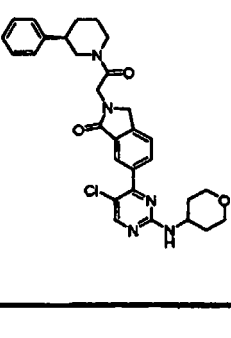
			2H), 1.57 (s, 6H), 1.56 - 1.47 (m, 2H).	
57		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-甲基-N-(1-甲基环戊基)乙酰胺	DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.96 - 1.93 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 4H), 1.62 - 1.50 (m, 6H), 1.19 (s, 3H).	498
58		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-甲基-N-(1-甲基环丁基)乙酰胺	(DMSO-d6, VT T=353K) 8.40 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.99 - 3.86 (m, 3H), 3.44 - 3.38 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.27 (br. s, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 4H), 1.75 - 1.62 (m, 2H), 1.59 - 1.53 (m, 2H), 1.38 (br. s, 3H).	484
59		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[2-(3-氯苯基)丙-2-基]乙酰胺	(DMSO-d6) 8.48 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.36 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.23-7.27 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.82-3.97 (m, 3H), 3.35-3.41 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.47-1.57 (m, 2H).	554

[2565]

60		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-环戊基-N-甲基乙酰胺	(DMSO-d6, VT T=350K) 8.41 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.39-4.60 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.93-4.02 (m, 1H), 3.86-3.91 (m, 2H), 3.42 (ddd, 2H), 2.85 (s (br), 3H), 1.86-1.93 (m, 2H), 1.66-1.85 (m, 4H), 1.53-1.65 (m, 6H) .	484
61		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-氧代-2-(2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂卓-1-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6) 8.44 (s, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 4.66 - 4.47 (m, 3H), 4.32 (d, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 3H), 3.76 (d, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 2.84 - 2.79 (m, 2H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.85 - 1.71 (m, 4H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.34 - 1.31 (m, 1H).	532
62		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (br. s, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 4.61 (s, 4H), 3.93 - 3.85 (m, 3H), 3.75 (dd, 2H), 3.37 (dd, 2H), 2.75 (dd, 2H), 1.96 - 1.91 (m, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H).	518

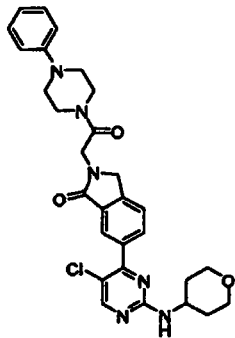
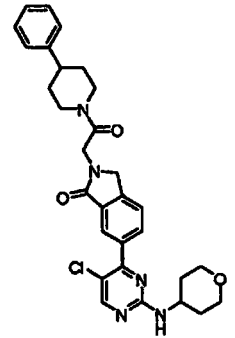
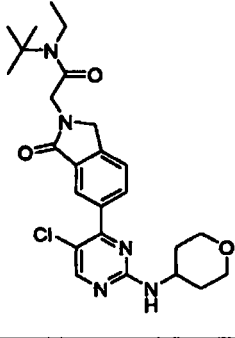
[2566]

63		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(2-甲氧苯基)甲基]乙酰胺	(DMSO-d6) 8.47-8.44 (m, 2H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 6.99-6.90 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.27-4.26 (m, 4H), 3.96-3.83 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.37 (t, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.57-1.57 (m, 2H).	522
64		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-(1,1-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氧代乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.05-8.04 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 4.57-4.56 (m, 4H), 3.98-3.83 (m, 3H), 3.60-3.58 (m, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.86-2.83 (m, 2H), 1.86-1.83 (br m, 2H), 1.74 (s, 6H), 1.57-1.48 (m, 2H).	546
65		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-氧代-2-[4-(1,3-噻唑-2-基)哌啶-1-基]乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 4.57-4.47 (m, 4H), 4.38 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.96-3.82 (m, 3H), 3.42-3.22 (m, 4H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 3H), 1.60-1.47 (m, 3H).	553

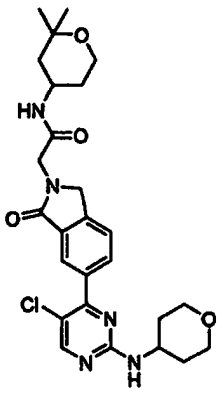
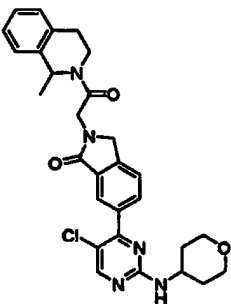
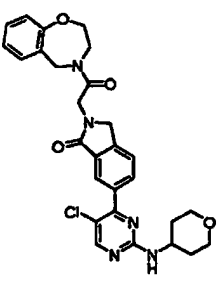
66		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-氧代-2-(3-苯基氮杂环丁-1-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6) 8.45 (br. s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.37-7.43 (m, 4H), 7.27-7.31 (m, 1H), 4.63-4.67 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.26-4.36 (m, 4H), 3.84-3.98 (m, 5H), 3.36-3.42 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.53 (m, 2H).	518
67		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-甲基-N-(2-苯基丙-2-基)乙酰胺	(DMSO-d6) 8.43 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.60 (br. s, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 4H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 4.40 (s, 4H), 3.92 - 3.84 (m, 3H), 3.40 - 3.36 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.85 - 1.81 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.56 - 1.46 (m, 2H).	534
68		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-{2-氧代-2-[(3S)-3-苯基哌啶-1-基]乙基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.03 - 8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 5H), 4.60 - 4.35 (m, 5H), 3.99 - 3.85 (m, 4H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.27 - 3.10 (m, 1H), 2.74 - 2.60 (m, 2H), 1.95 - 1.73 (m, 5H), 1.57 - 1.47 (m, 3H).	546
69		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-{2-氧代-2-[(3R)-3-苯基哌啶-1-基]乙基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.03 - 8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 5H), 4.60 - 4.35 (m, 5H), 3.99 - 3.85 (m, 4H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.27 - 3.10 (m, 1H), 2.74 - 2.60 (m, 2H),	546

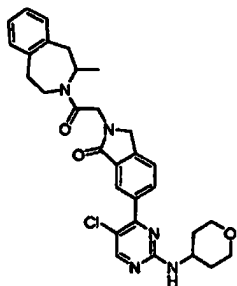
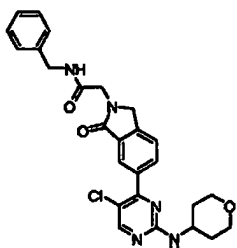
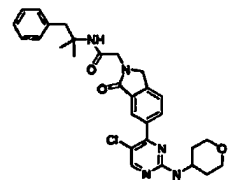
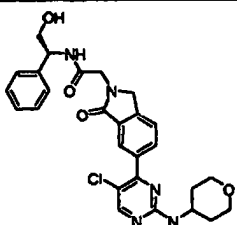
[2567]

[2568]

			1.95 - 1.73 (m, 5H), 1.57 - 1.47 (m, 3H).	
70		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-氧代-2-(4-苯基哌嗪-1-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.59 (1H, br. s), 7.24 (2H, dd), 6.98 (2H, d), 6.82 (1H, dd), 4.58 (2H, s), 4.54 (2H, s), 3.95 - 3.91 (1H, m), 3.88 - 3.85 (2H, m), 3.69 - 3.67 (2H, m), 3.63 - 3.61 (2H, m), 3.40 - 3.35 (2H, m), 3.23 - 3.21 (2H, m), 3.15 - 3.13 (2H, m), 1.87 - 1.83 (2H, m), 1.58 - 1.49 (2H, m).	547
71		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-氧代-2-(4-苯基哌嗪-1-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 7.33 - 7.18 (5H, m), 4.59 (2H, s), 4.53 - 4.47 (3H, m), 4.05 (1H, d), 3.95 - 3.85 (3H, m), 3.41 - 3.35 (2H, m), 3.19 (1H, t), 2.83 - 2.66 (2H, m), 1.86 - 1.79 (4H, m), 1.68 - 1.64 (1H, m), 1.58 - 1.48 (3H, m).	546
72		N-叔丁基-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-乙基乙酰胺	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.58 (2H, s), 4.44 (2H, s), 3.96 - 3.86 (3H, m), 3.46 - 3.35 (4H, m), 1.87 - 1.84 (2H, m), 1.58 - 1.54 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.23 (3H, t).	486

[2569]

73		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(2,2-二甲基氧杂环己-4-基)乙酰胺	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.05 - 8.03 (2H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.59 (2H, s), 4.17 (2H, s), 3.98 - 3.86 (4H, m), 3.66 - 3.54 (2H, m), 3.41 - 3.35 (2H, m), 1.87 - 1.84 (2H, m), 1.71 - 1.66 (2H, m), 1.58 - 1.48 (2H, m), 1.36 - 1.20 (2H, m), 1.16 (3H, s), 1.14 (3H, s).	514
74		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氧代乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.04 - 8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 7.27-7.14 (4H, m), 5.43 (0.75H, q), 5.24 (0.25H, q), 4.72-4.47 (4H, m), 4.42-4.37 (0.5H, m), 3.97-3.83 (4H, m), 3.59-3.52 (0.5H, m), 3.37 (2H, t), 3.14-2.75 (2H, m), 1.86-1.83 (2H, br. m), 1.57-1.47 (3H, m), 1.38 (2H, d). (观察到旋转异构体的混合物)。	532
75		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-氧代-2-(2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂卓-4-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6) 8.44 (1H, s), 8.02 - 7.93 (2H, m), 7.71 (1H, dd), 7.61 (1H, br. s), 7.47-7.45 (0.5H, m), 7.29-7.17 (1.5H, m), 7.11-6.97 (2H, m), 4.73 (1H, s), 4.60 (1H, s), 4.53-4.50 (4H, m), 4.21-4.19 (1H, m), 4.11-4.09 (1H, m), 3.97-3.80 (5H, m), 3.36 (2H, t), 1.89-1.79 (2H, m), 1.57-1.47 (2H, m).	534

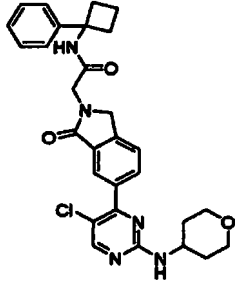
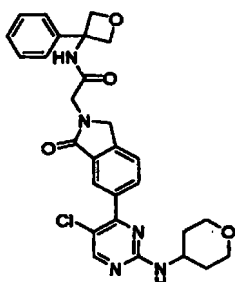
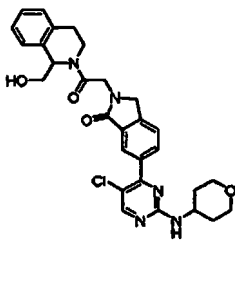
76		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-(2-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-3-基)-2-氧代乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6) 8.44 (s, 1H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.15-6.99 (m, 4H), 4.81-4.71 (m, 0.5H), 4.57-4.25 (m, 5H), 3.97-3.85 (m, 3.5H), 3.45-3.34 (m, 2.5H), 3.06-2.82 (m, 4.5H), 1.88-1.81 (m, 2H), 2.57-1.47 (m, 2H), 1.10 (d, 1.3H), 0.98 (d, 1.7H). (观察到旋转异构体的混合物)。	546
77		N-苄基-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酰胺	(DMSO-d6) 8.63 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.35-7.22 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 4.31 (d, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.98-3.85 (m, 3H), 3.37 (t, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H).	492
78		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(2-甲基-1-苯基丙-2-基)乙酰胺	(DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.05-8.04 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.14-7.12 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.41-3.35 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.23 (s, 6H).	534
79		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-苯乙基]乙酰胺	(DMSO-d6) 8.56 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.35-7.30 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 1H), 4.93-4.85 (m,	522

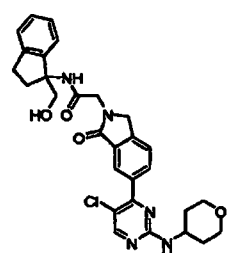
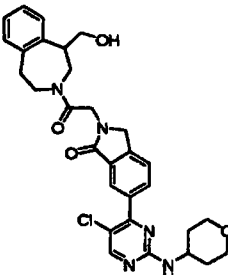
[2570]

[2571]

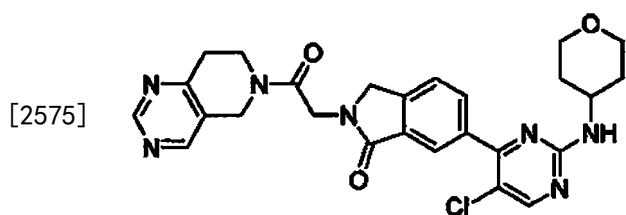
			2H), 4.59 (s, 2H), 4.29 (dd, 2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H).	
80		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异喹啉-2-基)-N-[(1R)-1-苯乙基]乙酰胺	(DMSO-d6) 8.60 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.31-7.37 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 4.97 (dq, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.28 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.82-3.98 (m, 3H), 3.33-3.42 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 1.46-1.59 (m, 2H), 1.39 (d, 3H).	506
81		N-苄基-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异喹啉-2-基)-N-(2-羟乙基)乙酰胺	(DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.44-7.24 (m, 5H), 5.03 (t, 0.8H), 4.74-4.48 (m, 6.2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.62-3.47 (m, 2H), 3.42-3.30 (m, 4H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.52 (qd, 2H).	536
82		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异喹啉-2-基)-N-[(1S, 2R)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]乙酰胺	(DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.05-8.04 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.25-7.18 (m, 4H), 5.22 (dd, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.46-4.38 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.06 (dd, 1H), 2.81 (dd, 1H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.59-1.45 (m, 2H).	534

[2572]

83		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(1-苯基环丁基)乙酰胺	(DMSO-d6) 8.79 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.46 - 7.37 (2H, m), 7.32 (2H, dd), 7.26 - 7.13 (1H, m), 4.56 (2H, s), 4.22 (2H, s), 3.90 (3H, dd), 3.39 (2H, d), 2.48 - 2.40 (4H, m), 2.09 - 1.94 (1H, m), 1.90 - 1.76 (3H, m), 1.53 (2H, m).	532
84		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(3-苯基氧杂环丁-3-基)乙酰胺	(DMSO-d6) 9.21 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.05-8.04 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 4.90 (d, 2H), 4.69 (d, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.96-3.84 (m, 3H), 3.39-3.34 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H).	534
85		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-{2-[1-(羟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]-2-氧代乙基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6) 8.44 (s, 1H), 8.04-8.03 (m, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.62 (s, br, 1H), 7.29-7.15 (m, 4H), 5.44 (t, 0.6H), 5.35 (t, 0.4 H), 5.14-5.11 (m, 0.6H), 4.90-4.87 (m, 0.4H), 4.75-4.44 (m, 4.5H), 3.97-3.61 (m, 6H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.17-2.84 (m, 1.5H), 2.79-2.76 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, br, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H) (观察到旋转异构体的混合物)。	548

86		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(羟甲基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]乙酰胺	(DMSO-d₆) 8.44 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01-8.00 (m, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 3H), 5.01 (t (br), 1H), 4.60-4.50 (m, 2H), 4.27-4.19 (m, 2H), 3.97-3.84 (m, 3H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.39-2.24 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H).	548
87		6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-2-{2-[1-(羟甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-3-基]-2-氧代乙基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d₆) 8.45 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.98 (1H, ddd), 7.73 (1H, dd), 7.63 (1H, s), 7.22 - 7.02 (4H, m), 5.11 (0.6H, dd), 4.77 (0.6H, d), 4.62 - 4.34 (3.8H, m), 4.00 - 3.34 (11H, m), 3.25 - 3.10 (1H, m), 3.02 (1H, t), 2.92 - 2.74 (1H, m), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd) (观察到3:2的旋转异构体混合物)。	562

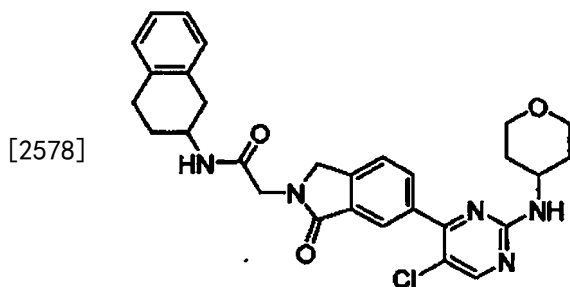
[2574] 实例88:6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-{2-氧代-2-{5H,6H,7H,8H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基}乙基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[2576] 将HATU (0.079g, 0.21mmol) 加入到2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基)乙酸(实例1) (0.08g, 0.20mmol)、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶 (0.028g, 0.21mmol) 和DIPEA (0.036mL, 0.21mmol) 的混合物在DMF (1mL) 中的溶液, 将混合物搅拌1小时。加入5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶 (8.05mg, 0.060mmol), 然后加入HATU (0.023g, 0.060mmol), 将混合物再搅拌2.75小时。加入另一部分5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶 (0.081g, 0.60mmol)、HATU (0.079g, 0.21mmol) 和DIPEA (0.139mL, 0.79mmol), 将混合物再搅拌1.5小时, 然后采用EtOAc稀释, 并转移到分液漏斗内。加入1N HCl, 粗产品采用 EtOAc萃取。将汇合的有机萃取物用饱和NaHCO₃水溶液、盐水洗涤, 然后干燥(MgSO₄)。加入2N NaOH, 将酸性水层碱化到pH 8-9, 粗产品采用EtOAc萃取。

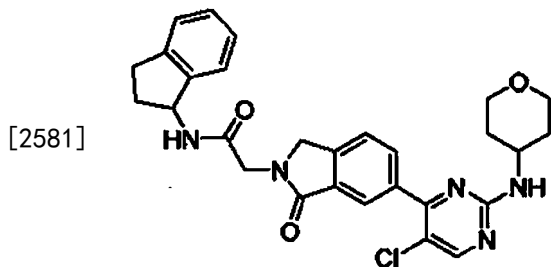
将汇合的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(MgSO_4)和吸附到硅胶上。粗产品采用色谱(SiO_2 , 0-10% MeOH的DCM溶液)提纯,得到一种无色固体。将产品溶于MeOH,并加载到填充SCX的柱上。将该柱用MeOH洗涤,并采用1% NH_3 的MeOH溶液洗脱化合物,得到一种无色固体。将固体溶于DCM(和几滴MeOH)中,使溶液通过脱脂棉(cotton wool)过滤。将滤液真空浓缩,得到呈无色固体状的标题化合物(0.022g, 20%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, VT $T=350\text{K}$) 8.96 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.08 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.28 (d (br), 1H), 4.78 (s (br), 2H), 4.61 (m, 4H), 3.92-4.03 (m, 1H), 3.86-3.92 (m, 4H), 3.38-3.86 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 1.85-1.93 (m, 2H), 1.53-1.64 (m, 2H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=520$ 。

[2577] 实例89: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酰胺



[2579] 将HATU(0.079g, 0.21mmol)加入到2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1)(0.08g, 0.20mmol)、1,2,3,4-四氢萘-2-胺(0.031g, 0.21 mmol)和DIPEA(0.036mL, 0.21mmol)的DMF(1mL)混合物中,将混合物搅拌30分钟。将所得粘稠悬浮液采用1N HCl稀释,将沉淀过滤,并先后用水、 NaHCO_3 、水洗涤,并抽吸下干燥。将所得固体在 40°C 真空烘箱中干燥过夜,得到呈无色固体状的标题化合物(0.096g, 90%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.45 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.05-7.12 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.84-4.05 (m, 4H), 3.34-3.42 (m, 2H), 2.98 (dd, 1H), 2.78-2.90 (m, 2H), 2.67 (dd, 1H), 1.92-2.00 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 1H), 1.47-1.59 (m, 2H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=532$ 。

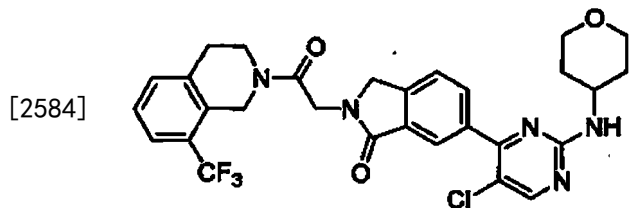
[2580] 实例90: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)乙酰胺



[2582] 以二异丙基乙胺为碱,DMF为溶剂,按照实例2的方法制备。在此情况中,将色谱提纯后的产品溶于EtOAc,并进一步先后用1N HCl、水、饱和 NaHCO_3 水溶液、盐水洗涤,然后干燥(MgSO_4)、过滤和真空浓缩。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.18-7.27 (m, 4H), 5.34 (dd, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.83-3.98 (m, 3H), 3.36-3.42 (m, 2H), 2.94 (ddd, 1H), 2.77-2.85 (m,

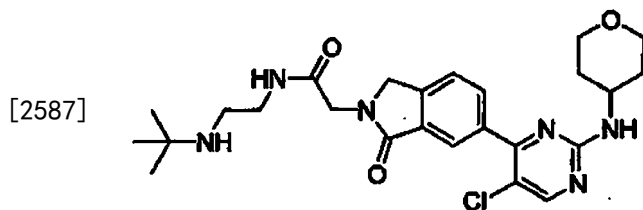
1H), 2.36-2.44(m, 1H), 1.79-1.89(m, 3H), 1.48-1.58(m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+ = 518$ 。

[2583] 实例91: (6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-{2-氧代-2-[8-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]乙基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



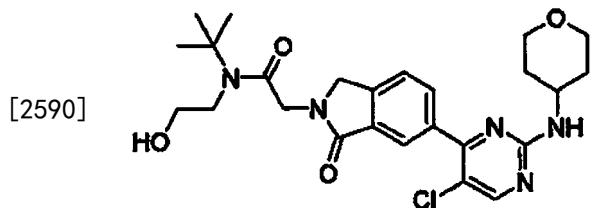
[2585] 以二异丙基乙胺为碱, DMF为溶剂, 按照实例2的方法制备。在此情况中, 将色谱提纯后的产品溶于EtOAc, 并进一步先后用1N HCl、水、饱和NaHCO₃水溶液、盐水洗涤, 然后干燥(MgSO₄)、过滤和真空浓缩。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, VT T=350K) 8.41(s, 1H), 8.07(d, 1H), 8.01(dd, 1H), 7.73(dd, 1H), 7.61(d, 1H), 7.54(d, 1H), 7.44(m, 1H), 7.28(d, 1H), 4.86(s, 2H), 4.61(s, 2H), 4.58(s, 2H), 3.92-4.02(m, 1H), 3.88(m, 2H), 3.82(m, 2H), 3.43(dd, 1H), 3.40(dd, 1H), 1.85-1.92(m, 2H), 1.53-1.64(m, 2H) (2个质子与水峰重叠)。LC-MS: $[M+H]^+ = 586$ 。

[2586] 实例92: N-[2-(叔丁氨基)乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酰胺



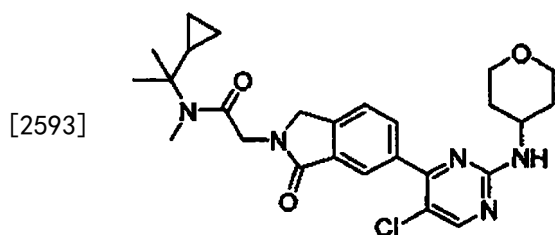
[2588] 将N-{2-[N-叔丁基-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酰胺基]乙基}氨基甲酸叔丁酯(制备60, 63mg, 0.105mmol)的甲酸(1mL)混合物搅拌3小时。将此溶液逐滴加入到碳酸钠(3g, 28.3mmol)在水(20mL)中的搅拌水溶液中, 并用乙酸乙酯萃取(先20mL, 然后2x10mL)。将汇合的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤, 干燥(Na₂SO₄)、过滤和蒸发。将残余物用色谱(SiO₂, 4g柱, 0-5% 7M甲醇氨的二氯甲烷溶液)提纯, 得到呈无色泡沫状的标题化合物(30mg, 56%), 而非预期的N-叔丁基-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(2-氨基)乙酰胺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.44(s, 1H), 8.05(t, 1H), 8.05-8.00(m, 1H), 7.98(dd, 1H), 7.74(d, 1H), 7.60(s, 1H), 4.59(s, 2H), 4.18(s, 2H), 3.97-3.81(m, 3H), 3.41-3.32(m, 2H), 3.11(m, 2H), 2.55-2.51(m, 2H), 1.84(d, 2H), 1.62-1.32(m, 3H), 1.00(s, 9H)。LC-MS: $[M+H]^+ = 501$ 。

[2589] 实例93: N-叔丁基-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(2-羟乙基)乙酰胺



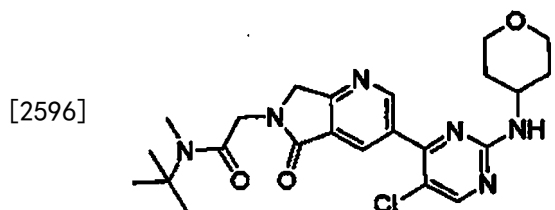
[2591] 将1M TBAF的THF(70.1 μ l,0.070mmol)溶液加入到0℃的N-叔丁基-N-{2-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧]乙基}-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酰胺(制备61,36mg,0.058mmol)的无水THF(1mL)溶液中。将反应混合物升到室温,并搅拌1小时。使反应混合物在EtOAc(15mL)和水(15mL)之间分配,有机层用盐水(15 mL)洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤和真空浓缩,得到粗产品(46mg)。粗产品采用色谱(SiO₂,0-10% MeOH的EtOAc溶液)提纯,得到无色玻璃,将其采用二乙醚研磨,并干燥,得到呈无色固体状的标题化合物(13mg,44%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 8.45(s,1H), 8.02-8.01(br m, 1H), 7.97(dd,1H), 7.74(d,1H), 7.62(br s,1H), 5.00(t,1H), 4.53(d,4H), 3.99-3.84(m,3H), 3.61-3.56(m,2H), 3.47-3.34(m,4H), 1.86-1.83(brm,2H), 1.57-1.47(m,2H), 1.37(s,9H)。LC-MS: [M+H]⁺=502。

[2592] 实例94:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(2-环丙基丙-2-基)-N-甲基乙酰胺



[2594] 按照实例2制备。在色谱(SiO₂)提纯后,产品进一步采用制备HPLC(Varian,碱(0.1%碳酸氢铵),碱性,Waters X-Bridge Prep-C18,5 μ m,19x50mm柱,20-50%MeCN的水溶液)提纯。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) 8.30(s,1H), 8.28(d,1H), 7.96(dd,1H), 7.53(d,1H), 5.16(d,1H), 4.62(s,2H), 4.42(s,2H), 4.06-3.96(m,3H), 3.56-3.51(m,2H), 3.09(s,3H), 2.07-2.02(m,2H), 1.60-1.50(m,2H), 1.31(s,6H), 1.27-1.23(m,1H), 0.53-0.48(m,2H), 0.41-0.37(m,2H)。LC-MS: [M+H]⁺=498。

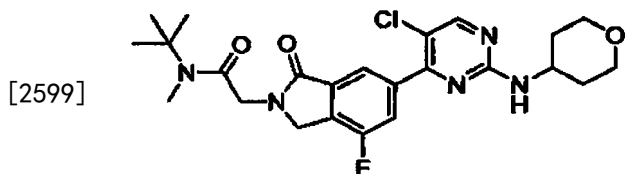
[2595] 实例95:N-叔丁基-2-(3-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-甲基乙酰胺



[2597] 先将N,2-二甲基丙-2-胺(0.015mL,0.13mmol)、DIPEA(0.035mL,0.2mmol),然后将HATU(52mg,0.14mmol)加入到2-(3-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)乙酸(制备9)(41mg,0.088mmol)的DMF(2mL)的搅拌溶液中,将所得溶液在室温搅拌1.5小时。使反应混合物在乙酸乙酯(30mL)和NH₄Cl(20mL)饱和溶液之间分配。将各层分离,有机相用NH₄Cl(20mL)、水(2x 20mL)、饱和NaHCO₃(2 x 20mL)和盐水(2x 20mL)洗涤。将有机相干燥(MgSO₄)和真空浓缩。采用色谱(SiO₂,0-10% 甲醇的DCM溶液)提纯,得到呈无色固体状的标题化合物(17mg,39%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 9.10(1H,s), 8.50(1H,s), 8.42(1H,d), 7.72(1H,s), 4.58(2H,s), 4.44(2H,s), 4.02-3.82(3H,m), 3.38(2H,t), 2.93(3H,s), 1.86(2H,br.d), 1.53(2H,m), 1.36(9H,s)。LC-MS:

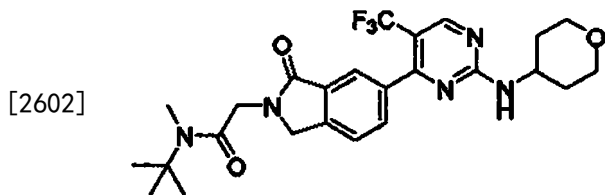
$[M+H]^+ = 473$ 。

[2598] 实例96:N-叔丁基-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-甲基乙酰胺



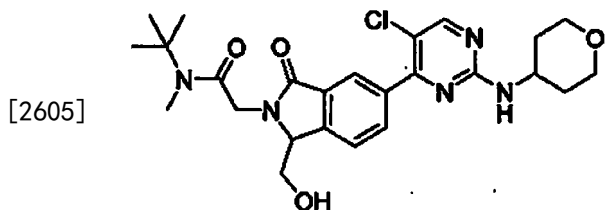
[2600] 将二异丙基乙胺(0.1mL,0.64mmol)加入到2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(制备16)(90mg,0.21mmol)和HATU(98mg,0.26mmol)在DCM(1.8mL)和DMF(0.2mL)混合物中的悬浮液中。将反应搅拌5分钟,然后加入N-叔丁基-甲胺(0.028mL,0.24mmol)。将混合物在室温搅拌18小时。用乙酸乙酯(10mL)和水(15mL)稀释混合物。开展相分离,水相用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。将汇合的有机相用盐酸(1M,50mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)、盐水(3x50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并真空浓缩。采用色谱(SiO₂,0-5%甲醇的DCM溶液)提纯,得到呈无色固体状的标题化合物(72mg,67%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 8.47(1H,s),7.91(1H,d),7.82(1H,dd),7.67(1H,s),4.60(2H,s),4.40(2H,s),3.98-3.89(1H,m),3.86(2H,d),3.43-3.34(2H,m),2.92(3H,s),1.84(2H,d),1.60-1.46(2H,m),1.35(9H,s)。LC-MS: $[M+H]^+ = 490$ 。

[2601] 实例97:N-叔丁基-N-甲基-2-(6-{2-[(氧杂环己-4-基)氨基]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酰胺



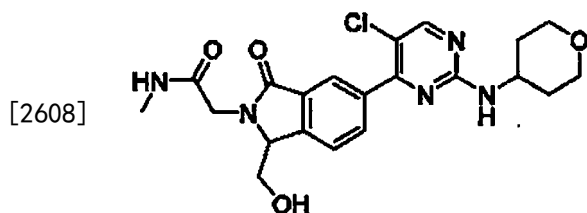
[2603] 将2-(6-{2-[(氧杂环己-4-基)氨基]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(制备19)(73mg,0.17mmol)在DCM(2.7mL)和DMF(0.3mL)中的搅拌溶液用三乙胺(70μL,0.50mmol)、N-叔丁基-甲胺(21μL,0.17mmol)和HATU(70mg,0.18mmol)处理。2小时后,将混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,并用1M盐酸(30mL)、碳酸氢钠饱和水溶液(30mL)、水(30mL)、盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄)和真空浓缩。采用色谱(SiO₂,0-10%甲醇的乙酸乙酯溶液)提纯,得到一玻璃,将其用二乙醚研磨,并干燥,得到呈无色固体状的标题化合物(46mg,54%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 8.72-8.67(1H,m),8.23(1H,dd),7.76-7.72(3H,m),4.53(2H,s),4.39(2H,s),4.11-3.81(3H,m),3.43-3.31(2H,m),2.92(3H,s),1.89-1.80(2H,br.m),1.62-1.49(2H,m),1.35(9H,s)。LC-MS: $[M+H]^+ = 506$ 。

[2604] 实例98:N-叔丁基-2-(5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-(羟甲基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-甲基乙酰胺



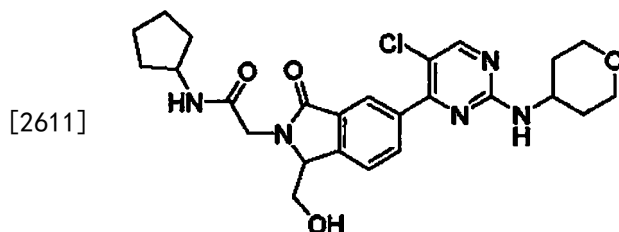
[2606] 将三氟乙酸 (0.12mL, 1.5mmol) 加入到0℃的N-叔丁基-2-(5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-3-氧代-1-[[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-甲基乙酰胺(制备27, 50mg, 0.075mmol, 90%纯度)的DCM(0.9mL)溶液中。将反应升到室温, 并搅拌1.5小时。将混合物加入到冰冷的饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)中, 并用DCM(2x15mL)萃取。将汇合的有机相汇合、干燥(MgSO₄)和真空浓缩。通过制备HPLC(酸法, 20-50%MeCN)得到呈无色固体状的标题化合物(13mg, 34%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.45 (1H, s), 8.03-7.95 (2H, m), 7.80 (1H, d), 7.60 (1H, d), 5.00 (1H, t), 4.69 (1H, t), 4.57 (1H, d), 4.28 (1H, d), 4.00-3.81 (5H, m), 3.43-3.34 (2H, m), 2.95 (3H, s), 1.85 (2H, d), 1.60-1.47 (2H, m), 1.36 (9H, s)。LC-MS: [M+H]⁺=502。

[2607] 实例99: 2-(5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-(羟甲基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-甲基乙酰胺



[2609] 标题化合物是作为实例98的无色固状体副产品获得(6mg, 18%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.45 (1H, s), 8.14 (1H, d), 8.02-7.96 (2H, m), 7.79 (1H, d), 7.60 (1H, d), 5.14 (1H, dd), 4.75 (1H, t), 4.34 (1H, d), 4.07 (1H, d), 3.91 (5H, m), 3.38 (2H, t), 2.63 (3H, d), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, m)。LC-MS: [M+H]⁺=446。

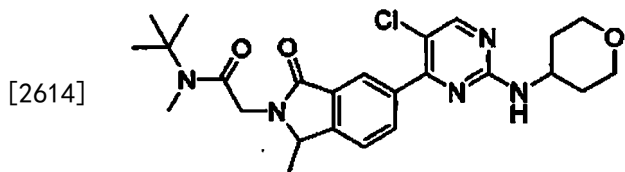
[2610] 实例100: 2-(5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-(羟甲基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-环戊基乙酰胺



[2612] 将氢氧化锂溶液(1M水溶液, 0.24mL, 0.24mmol)加入到2-(5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-3-氧代-1-[[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸甲酯(制备26, 130mg, 0.24mmol)在THF(3.5mL)和水(1mL)的搅拌溶液中。将所得混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物用乙酸乙酯(10mL)和水(5mL)稀释。开展相分离, 水相用1M盐酸酸化到pH~3。得到的无色沉淀通过过滤收集, 用水洗涤(5mL), 并真空干燥。将残余物悬浮在DCM(4mL)中。加入HATU(108mg, 0.285mmol)和二异丙基乙胺(0.048mL, 0.27 mmol)。将混合物搅拌5分钟, 然后加入环戊胺(0.026mL, 0.26mmol)。将混合物在室温搅拌2小时, 然后用乙酸乙酯(10mL)和水(10mL)稀释。开展相分离, 水相用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。将汇合的有机相用1M盐酸(20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)、盐水(3x10mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 并真空浓缩。将残余物溶于DCM(3mL)中, 加入三氟乙酸(0.37mL, 4.8 mmol)。将混合物在室温搅拌18小时。真空脱除溶剂, 将残余物溶于甲醇(0.9mL)中。加入碳酸钾(99mg, 0.71mmol), 将混合物在室温搅拌3小时。将反应混合物真空

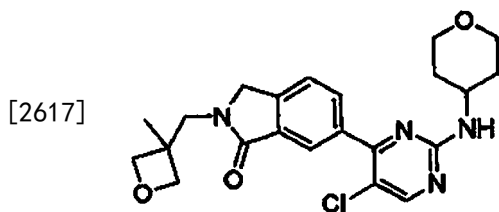
浓缩,并重新溶于水(10mL)和10%甲醇的DCM(10mL)溶液中。开展相分离,水相用10%甲醇的DCM溶液(2x10mL)萃取。将汇合的有机相干燥(MgSO_4)和真空浓缩。所得固体从热乙醇(~5mL)中重结晶。将所得固体过滤,用乙醇(2mL)冲洗,得到呈无色固体状的标题化合物(60mg,50%)。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$,400MHz) 8.45(1H,s),8.20(1H,d),8.05-7.91(2H,m),7.79(1H,d),7.59(1H,d),4.75(1H,t),4.32(1H,d),4.08(1H,d),3.98-3.82(5H,m),3.55-3.30(3H,m),1.91-1.75(5H,m),1.72-1.60(2H,m),1.60-1.34(6H,m)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=500$ 。

[2613] 实例101:N-叔丁基-2-(5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-甲基乙酰胺



[2615] 将三氟乙酸(0.05mL,0.6mmol)加入到2-(5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸叔丁酯(制备32,20mg,0.042mmol)的DCM(0.5 mL)溶液中。将混合物室温搅拌5小时。真空脱除溶剂,残余物与甲苯(3x5mL)共沸,然后与二乙醚(5mL)共沸。将残余物溶解在DMF(0.5mL)中。加入N-叔丁基甲胺(0.005mL,0.04mmol),然后加入二异丙基乙胺(0.015mL,0.084mmol)和HATU(16mg,0.042mmol),将混合物在室温搅拌45分钟。将反应用乙酸乙酯(5mL)和1M盐酸(5mL)稀释。开展相分离,水相用乙酸乙酯(2x5mL)萃取。将汇合的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)、盐水(5mL)洗涤,干燥(MgSO_4),并吸附到硅胶上。采用色谱(SiO_2 ,0-3%甲醇的DCM溶液)提纯,得到呈无色固体状的标题化合物(15mg,75%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.45(1H,s),8.01(1H,br.s),7.99(1H,dd),7.77(1H,d),7.60(1H,br.d),4.70(1H,qt),4.57(1H,d),4.11(1H,d),3.93(1H,m),3.86(2H,m),3.37(2H,m),2.94(3H,s),1.84(2H,m),1.52(2H,m),1.44(3H,d),1.34(9H,s)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=486$ 。

[2616] 实例102:6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[2618] 将6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(制备53,249mg,0.684mmol)和二异丙基乙胺(0.36mL,2.1mmol)的1,4-二恶烷(10mL)搅拌溶液用氧杂环己-4-胺(0.21mL,2.1mmol)处理,并在80℃搅拌18小时。将混合物冷却,用盐水(20mL)稀释,并用乙酸乙酯(2x20mL)萃取。将汇合的有机相用盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),并真空浓缩。采用色谱(SiO_2 ,50-100%乙酸乙酯的异己烷溶液)提纯,得到呈奶油粉末状的标题化合物(106mg,36%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) :8.44(1H,s),8.02(1H,dd),7.97(1H,dd),7.72(1H,d),7.60(1H,s),4.60-4.52(4H,m),4.30(2H,d),3.99-3.81(3H,m),3.79(2H,s),3.43-3.33(2H,m),1.84(2H,d),1.59-1.45(2H,

m), 1.24 (3H, s)。LC-MS: $[M+H]^+ = 429$ 。

[2619] 实例103-107

[2620] 按照实例102类似/相似的方法制备。

[2621]

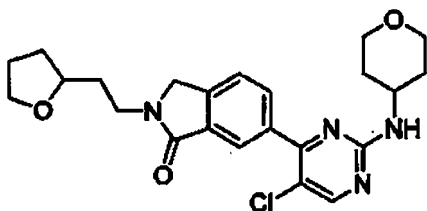
将 重	结构	名称	^1H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
103		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-(2-甲氧乙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(CDCl ₃): 8.30 (2H, m), 7.97 (1H, dd), 7.54 (1H, d), 5.15 (1H, br. d), 4.60 (2H, s), 4.05 (1H, m), 3.99 (2H, dt), 3.83 (2H, t), 3.66 (2H, t), 3.55 (2H, dt), 3.37 (3H, s), 2.05 (2H, m), 1.56 (2H, m).	403
104		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-(吗啉-4-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d ₆) 8.45 (1H, br. s), 8.01 (1H, s), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.64 (2H, s), 3.86-3.96 (3H, m), 3.68 (2H, m), 3.56 (4H, m), 3.39 (2H, m), 2.57 (2H, m).	458

[2622]

			m), 2.44 (4H, m), 1.85 (2H, m), 1.53 (2H, ddd).	
105		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[(氧杂环戊-2-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6): 8.45 (1H, br. s), 8.02 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.68 (1H, d), 4.61 (1H, d), 4.08 (1H, m), 3.84-3.96 (3H, m), 3.80 (1H, dd), 3.66 (2H, m), 3.55 (1H, dd), 3.39 (2H, m), 1.93-2.01 (1H, m), 1.84 (4H, m), 1.48-1.62 (3H, m).	429
106		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	DMSO-d6): 8.44 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.96 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.60 (1H, s), 4.80 (2H, s), 4.55 (2H, s), 4.01 (3H, s), 3.97 - 3.80 (3H, m), 3.41 - 3.33 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 - 1.46 (2H, m).	440
107		2-[(5-叔丁基-1,2-恶唑-3-基)甲基]-6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	DMSO-d6): 8.44 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.60 (1H, d), 6.22 (1H, s), 4.79 (2H, s), 4.59 (2H, s), 3.97 - 3.83 (3H, m), 3.41 - 3.33 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd), 1.27 (9H, s).	482

[2623] 实例108:6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-(氧杂环戊-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

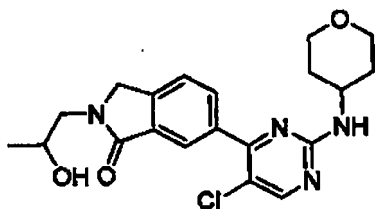
[2624]



[2625] 按照实例102的方法制备。在此情形中,反应在1,4-二恶烷中,在60℃进行18小时。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 8.32(1H,s),8.27(1H,d),7.96(1H,dd),7.54(1H,dd),5.15(1H,d),4.49(2H,s),4.07-3.96(3H,m),3.90-3.85(2H,m),3.77-3.70(3H,m),3.54(2H,td),2.07-2.02(3H,m),1.95-1.87(4H,m),1.61-1.49(3H,m)。LC-MS:[M+H]⁺=443。

[2626] 实例109:6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-(2-羟丙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

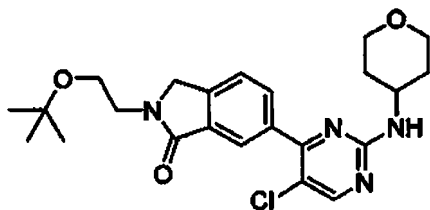
[2627]



[2628] 按照实例102的方法制备。反应在1,4-二恶烷中,在80℃进行18小时。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.44 (1H, s), 8.00 (1H, dd), 7.95 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.60 (1H, s), 4.88 (1H, d), 4.65 (2H, d), 4.00-3.77 (4H, m), 3.55-3.33 (4H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd), 1.08 (3H, d)。LC-MS: [M+H]⁺=403。

[2629] 实例110: 2-[2-(叔丁氧基)乙基]-6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

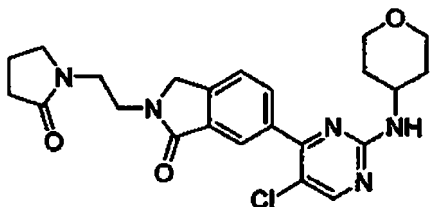
[2630]



[2631] 按照实例102的方法制备。反应在1:1EtOH:二恶烷中,在80℃进行18小时。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.45 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.64 (2H, s), 3.83-3.97 (3H, m), 3.65 (2H, t), 3.56 (2H, t), 3.35-3.40 (2H, m), 1.81-1.89 (2H, m), 1.47-1.58 (2H, m), 1.13 (9H, s)。LC-MS: [M+H]⁺=445。

[2632] 实例111: 6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

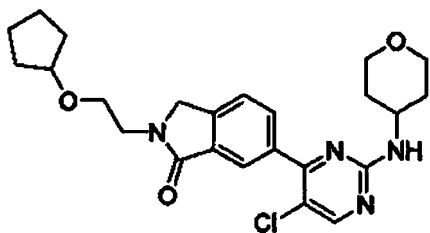
[2633]



[2634] 按照实例102的方法制备。反应在1,4-二恶烷中,在60℃进行2天。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 8.31 (1H, s), 8.24 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.54 (1H, d), 5.16 (1H, d), 4.56 (2H, s), 4.07-3.96 (3H, m), 3.85-3.82 (2H, m), 3.64-3.61 (2H, m), 3.57-3.51 (4H, m), 2.25-2.21 (2H, m), 2.07-1.96 (4H, m), 1.61-1.54 (2H, m)。LC-MS: [M+H]⁺=456。

[2635] 实例112: 6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-(环戊氧基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

[2636]

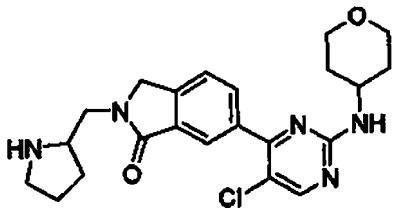


[2637] 按照实例102的方法制备。反应在1:1EtOH:二恶烷中,在80℃进行18小时。18小时后,进一步加入氧杂环己-4-胺(1.5equ.)和DIPEA(2.55equ.),将所得混合物再搅拌24小

时。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 8.45 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.96 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.67-7.52 (1H, m), 4.61 (2H, s), 3.98-3.81 (4H, m), 3.68 (2H, t), 3.58 (2H, t), 3.42-3.34 (2H, m), 1.85 (2H, br. d), 1.71-1.39 (10H, m)。LC-MS: [M+H]⁺=457。

[2638] 实例113: 6- {5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[(吡咯烷-2-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

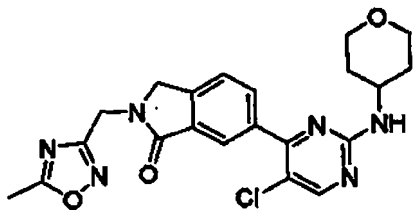
[2639]



[2640] 将2-[(6- {5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)甲基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(制备163, 35mg, 0.066mmol)的二氯甲烷(1mL)搅拌溶液用TFA(1mL)处理,并搅拌30分钟。将溶液浓缩,残余物在乙酸乙酯(5mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)之间分配。开展相分离,水相用乙酸乙酯(2x 5mL)萃取。将汇合的有机相用盐水(5mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并浓缩。采用色谱(SiO₂, 0-10% 7M甲醇氨的二氯甲烷溶液)提纯,得到呈无色泡沫状的标题化合物(21mg, 73%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 8.44 (1H, s), 8.00 (1H, d), 7.95 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.60 (1H, s), 4.77-4.52 (2H, m), 3.97-3.81 (3H, m), 3.56 (1H, dd), 3.45-3.35 (4H, m), 2.87-2.69 (2H, m), 1.90-1.31 (9H, m)。LC-MS: [M+H]⁺=428。

[2641] 实例114: 6- {5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[(5-甲基-1,2,4-恶二唑-3-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

[2642]



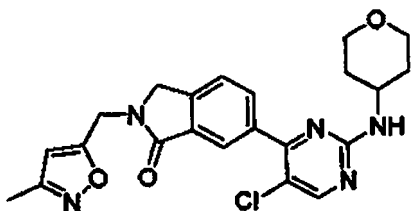
[2643] 将6- {5-氯-2-[(2,4-二甲氧苯基)甲基](氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[(5-甲基-1,2,4-恶二唑-3-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(11mg, 0.019mmol)的二氯甲烷(1mL)搅拌溶液用TFA(1mL)处理,并搅拌30分钟。将混合物真空浓缩,并溶于乙酸乙酯(5mL)中,用饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)、盐水(5mL)洗涤,并通过相分离柱过滤,然后浓缩。采用色谱(SiO₂, 0-5% 甲醇的二氯甲烷溶液)提纯,得到呈黄色粉末状的标题化合物(5.7mg, 68%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.63 (1H, s), 4.89 (2H, s), 4.63 (2H, s), 3.98-3.82 (3H, m), 3.43-3.28 (2H, m), 2.57 (3H, s), 1.88-1.80 (2H, m), 1.59-1.45 (2H, m)。LC-MS: [M+H]⁺=441。

[2644] 实例115-117

[2645] 按照上文实例114描述的类似/相似方法制备。

[2646] 实例115: 6- {5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[(3-甲基-1,2-恶唑-5-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

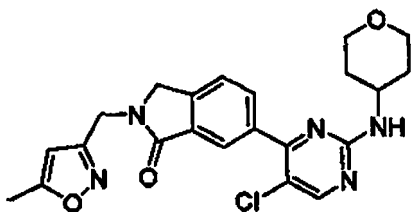
[2647]



[2648] 在此情况中,产品采用反相制备HPLC提纯,使用Waters XSelect CSH C18 OBD, **130Å**, 5 μm , 19mm X 50mm柱,洗脱剂为梯度25-45%的乙腈-水(两者均含0.1%甲酸)溶液,流速为28mL/min,然后蒸发干净的馏分,并先后与MeCN和二乙醚共沸。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.44 (1H, s), 8.05 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, s), 6.35 (1H, s), 4.89 (2H, s), 4.59 (2H, s), 3.96-3.80 (3H, m), 3.43-3.28 (2H, m), 2.20 (3H, s), 1.89-1.79 (2H, m), 1.60-1.44 (2H, m)。LC-MS: [M+H]⁺=440。

[2649] 实例116: 6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[(5-甲基-1,2-恶唑-3-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

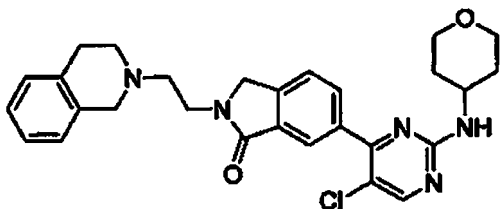
[2650]



[2651] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.44 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 6.21 (1H, d), 4.78 (2H, s), 4.56 (2H, s), 3.98-3.82 (3H, m), 3.41-3.34 (2H, m), 2.37 (3H, d), 1.84 (2H, d), 1.60-1.43 (2H, m)。LC-MS: [M+H]⁺=440。

[2652] 实例117: 6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

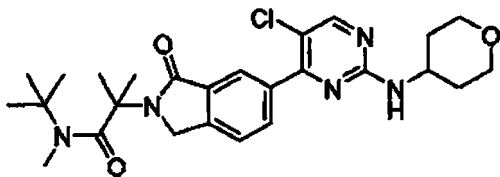
[2653]



[2654] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.44 (1H, s), 8.00 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.13-7.00 (4H, m), 4.65 (2H, s), 3.98-3.82 (3H, m), 3.78 (2H, t), 3.66 (2H, s), 3.41-3.34 (2H, m), 2.83-2.71 (6H, m), 1.88-1.78 (2H, m), 1.59-1.43 (2H, m)。LC-MS: [M+H]⁺=504。

[2655] 实例118: N-叔丁基-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N,2-二甲基丙酰胺

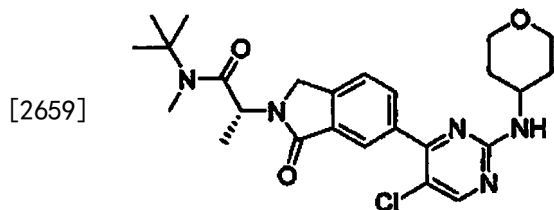
[2656]



[2657] 本产品采用实例2描述的类似/相似方法制备。在此情况中,1小时后,加入另外的N,2-二甲基丙-2-胺(1.2equ.),将反应搅拌过夜。加入额外的N,2-二甲基丙-2-胺

(1.2equ.)和HATU (1.1equ.),将混合物搅拌4小时。最后加入1.2当量的N,2-二甲基丙-2-胺(1.2equ.),将反应 搅拌过夜。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):8.44(s,1H),7.98(s,1H),7.97(d,1H),7.74(d,1H),7.59(d,1H),4.71(s,2H),3.91-3.85(m,3H),3.40-3.37(m,2H),2.66(s,3H),1.85-1.82(m,2H),1.53-1.47(m,8H),1.34(s,9H)。LC-MS:[M+H]⁺=500。

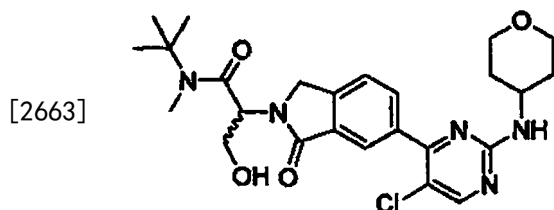
[2658] 实例119:(2R)-N-叔丁基-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-甲基丙酰胺



[2660] 按照实例2描述的类似/相似方法制备本产品。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):8.44(1H,s),8.04-8.00(1H,m),7.97(1H,dd),7.76(1H,d),7.61(1H,br.s),5.26(1H,q),4.60(1H,d),4.52(1H,d),3.98-3.79(3H,m),3.43-3.30(2H,m),2.91(3H,s),1.89-1.78(2H,m),1.60-1.45(2H,m),1.36-1.32(12H,m)。LC-MS:[M+H]⁺=486。

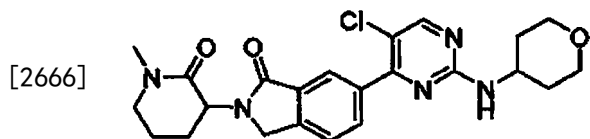
[2661] 注:如最终产品的手性HPLC分析所示,产品在反应期间可能部分差向异构化。

[2662] 实例120:N-叔丁基-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-3-羟基-N-甲基丙酰胺



[2664] 将TBAF(1M,溶于THF,0.055mL,0.055mmol)加入到(2S)-N-叔丁基-3-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧]-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-甲基丙酰胺(制备164,28mg,0.045mmol)的THF(0.5mL)溶液中,将混合物搅拌1小时。加入饱和NaHCO₃水溶液和水将反应淬灭,将混合物用乙酸乙酯稀释,然后转移到分液漏斗中。粗产品用乙酸乙酯萃取,汇合的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并吸附到硅胶上。采用色谱(SiO₂,0-10%甲醇的DCM溶液)提纯,得到呈无色固体状的标题化合物(13 mg,55%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):8.46(1H,s),8.03(1H,d),7.98(1H,dd),7.78(1H,d),7.63(1H,br.s),5.24(1H,dd),7.93(1H,t),4.61(2H,s),3.71-3.97(5H,m),3.36-3.41(2H,m),2.97(3H,s),1.85(2H,m),1.53(2H,m),1.35(9H,s)。LC-MS:[M+H]⁺=502。

[2665] 实例121:6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-(1-甲基-2-氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

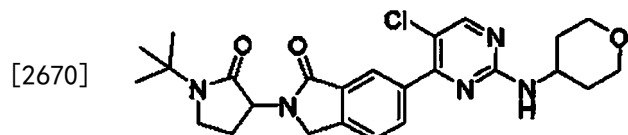


[2667] 将2,4,5-三氯嘧啶(0.13mL,1.17mmol)、2-(1-甲基-2-氧代哌啶-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(制备109)

(288mg, 0.78mmol) 和碳酸钾 (215mg, 1.56mmol) 在 1,4-二恶烷 (2mL) 和水 (0.6mL) 中的混合物采用氮气脱气 10 分钟。

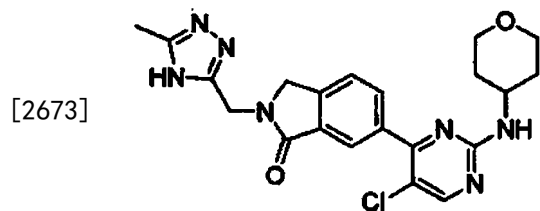
[2668] 加入四(三苯基膦)钯 (0) (45mg, 0.039mmol), 将反应加热到 100℃, 保持 1 小时。将该混合物冷却到室温, 并用乙酸乙酯 (20mL) 和水 (20mL) 稀释。开展相分离, 水相用乙酸乙酯 (2x20mL) 萃取。将汇合的有机相用盐水 (25mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 并真空浓缩。将残余物溶于 1,4-二恶烷 (5mL) 和氧杂环己-4-胺 (0.14mL, 1.4mmol) 中, 加入二异丙基乙胺 (0.30mL, 1.70 mmol)。将混合物加热到 90℃, 保持 18h。反应用水 (10mL) 和乙酸乙酯 (10mL) 稀释。水相用乙酸乙酯 (2x10mL) 萃取。将汇合的有机相用 1M 盐酸 (25mL) 洗涤。将酸性水相采用 2M 氢氧化钠溶液碱化到 pH 8, 并用乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取。将汇合的有机相用盐水 (25mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 并真空浓缩。采用色谱 (SiO₂, 0-10% 甲醇的 DCM 溶液) 提纯, 得到呈浅黄色泡沫状的标题化合物 (80mg, 25%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.45 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.63 (1H, s), 4.75 (1H, dd), 4.54 (1H, d), 4.32 (1H, d), 3.98-3.78 (3H, m), 3.41-3.33 (4H, m), 2.85 (3H, s), 2.18-2.04 (1H, m), 2.04-1.93 (3H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd)。LC-MS: [M+H]⁺=456。

[2669] 实例 122: 2-(1-叔丁基-2-氧代吡咯烷-3-基)-6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[2671] 按照实例 121 的方法, 采用 2-(1-叔丁基-2-氧代吡咯烷-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮 (制备 108) (150mg, 0.38mmol) 制备。得到呈浅黄色泡沫状的标题化合物 (96mg, 50%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.64 (1H, s), 4.94 (1H, dd), 4.62 (1H, d), 4.31 (1H, d), 3.99-3.81 (3H, m), 3.59-3.51 (1H, m), 3.49-3.34 (3H, m), 2.30-2.20 (1H, m), 2.15-2.00 (1H, m), 1.84 (2H, d), 1.54 (2H, dt), 1.37 (9H, s)。LC-MS: [M+H]⁺=484。

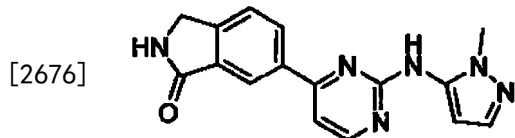
[2672] 实例 123: 6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[2674] 将三乙胺 (0.065mL, 0.47mmol)、乙酸铵 (120mg, 1.55mmol) 和硅胶 (120mg) 加入到 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酰肼 (制备 111) (66mg, 0.16mmol) 和硫代乙酰胺甲酯碘酸盐 (36mg, 0.16mmol) 的 DMF (2mL) 溶液中。将反应在 120℃ 加热 2.5 小时。将反应冷却到室温, 用乙酸乙酯 (20mL) 稀释, 并通过硅藻土过滤。将滤液用水 (20mL)、盐水 (2x20mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO₄) 和真空浓缩。采用色谱 (SiO₂, 0-10% 甲醇的乙酸乙酯溶液) 提纯, 得到无色玻璃, 将其用二乙醚研磨, 并干燥, 得到呈无色固体状的标题化合物 (36mg, 52%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 13.50 (1H,

s), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.74 (2H, s), 4.59 (2H, s), 3.97-3.85 (3H, m), 3.37 (2H, t), 2.29 (3H, s), 1.84 (2H, br. d), 1.57-1.47 (2H, m)。LC-MS: $[M+H]^+ = 440$ 。

[2675] 实例124:6- {2- [(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

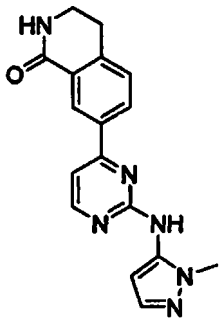
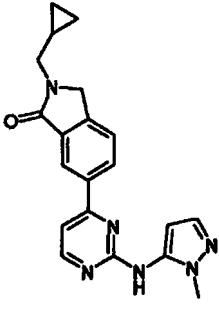
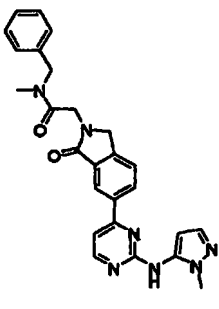
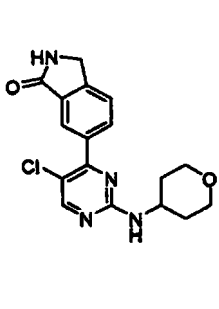


[2677] 将4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(制备113) (250mg, 1.19mmol, 70%纯度)、6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(制备63) (773mg, 2.39 mmol)、 K_2CO_3 (330mg, 2.39mmol) 和1,4-二恶烷:水 (3:1, 4mL) 的搅拌混合物用氮气脱气5 分钟。然后,加入Pd(PPh_3)₄ (68mg, 0.06mmol), 在氮气下,将反应在90℃加热共24小时。冷却到室温后,将混合物用水稀释,并用EtOAc (x3) 萃取。将汇合的有机层用盐水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤并真空浓缩。将残余物用制备HPLC提纯,得到6- {2- [(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮 (46mg, 12%)。¹H NMR (400MHz, Me- d_3 -OD): 8.54 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.40 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 7.48-7.45 (2H, m), 6.39 (1H, d), 4.56 (2H, s), 3.80 (3H, s)。MS: $[M+H]^+ = 307$ 。

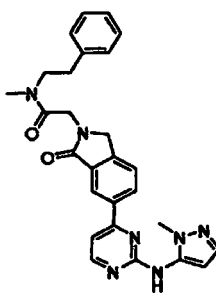
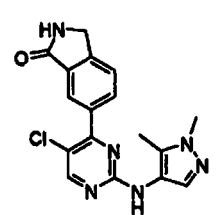
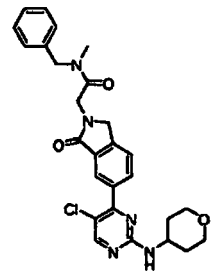
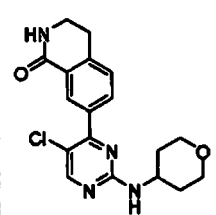
[2678] 实例125-135

[2679] 按照实例124类似的方法,采用相应的硼酸酯和取代4-氯嘧啶制备。

[2680]	将 重	结构	名称	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺

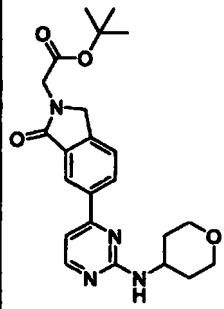
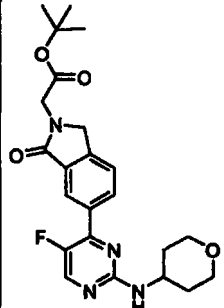
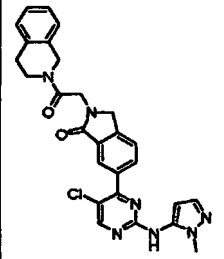
125		7-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-酮	(Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.71 (1H, d), 8.48 (1H, d), 8.26 (1H, dd), 7.48-7.45 (2H, m), 7.42 (1H, d), 6.38 (1H, d), 3.79 (3H, s), 3.56 (2H, t), 3.09 (2H, t).	321
126		2-(环丙基甲基)-6-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-2,3-二氢-1H-异咪唑-1-酮	(Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.52-8.50 (2H, m), 8.38 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 7.48 (1H, d), 7.46 (1H, d), 6.39 (1H, d), 4.72 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.54 (2H, d), 1.20-1.11 (1H, m), 0.68-0.60 (2H, m), 0.44-0.37 (2H, m).	361
127		N-苄基-N-甲基-2-(6-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)乙酰胺	(Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.55 (0.6H, d), 8.51 (1.4H, dd), 8.42-8.37 (1H, m), 7.73 (1H, t), 7.52-7.26 (8H, m), 6.39 (1H, d), 4.73 (0.7H, s), 4.70 (1.3H, s), 4.67-4.63 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.09 (2H, s), 2.98 (1H, s).	468
128		6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-2,3-二氢-1H-异喹啉-1-酮	(Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 4.57 (2H, s), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.93 (2H, m), 3.59-3.51 (2H, m), 2.02 (2H, dd), 1.69-1.57 (2H, m).	345

[2681]

129		N-甲基-2-(6-(2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-(2-苯乙基)乙酰胺	(Me-d ₃ -OD): 8.55-8.48 (2H, m), 8.42-8.35 (1H, m), 7.70 (1H, dd), 7.49-7.43 (2H, m), 7.41-7.36 (1H, m), 7.34-7.19 (4H, m), 6.39 (1H, dd), 4.58 (1H, s), 4.52 (1H, s), 4.35 (1H, s), 4.14 (1H, s), 3.80 (1.7H, s), 3.79 (1.3H, s), 3.71 (1H, t), 3.64 (1H, t), 3.07-2.99 (4H, m), 2.89 (1H, t).	482
130		6-{5-氯-2-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2,3-二氢-1H-异咪唑-1-酮	(DMSO-d ₆): 9.05 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.50 (1H, s), 4.47 (2H, s), 3.71 (3H, s), 2.18 (3H, s).	355
131		N-苄基-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-甲基乙酰胺	(Me-d ₃ -OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.13-8.03 (1H, m), 7.76-7.60 (1H, m), 7.44-7.27 (5H, m), 4.72 (2H, d), 4.68-4.63 (4H, m), 4.12-4.02 (1H, m), 3.98 (2H, dt), 3.54 (2H, dt), 3.09 (2H, s), 2.98 (1H, s), 2.01 (2H, d), 1.70-1.56 (2H, m).	504
132		7-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-酮	(DMSO-d ₆): 8.42 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.01 (1H, s), 7.86 (1H, dd), 7.59-7.51 (1H, m), 7.45 (1H, d), 3.99-3.83 (3H, m), 3.45-3.37 (4H, m), 2.99 (2H, t), 1.89-1.80 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m).	359

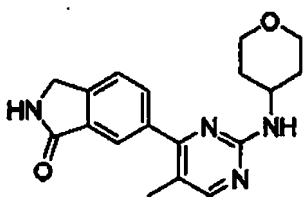
[2682]

[2683]

133		2-(6-{2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸叔丁酯	(CDCl ₃): 8.48 (1H, s), 8.37 (1H, d), 8.29 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.06 (1H, d), 4.60 (2H, s), 4.34 (2H, s), 4.24-4.12 (1H, m), 4.07-3.98 (2H, m), 3.66-3.55 (2H, m), 2.11 (2H, d), 1.69-1.55 (2H, m), 1.50 (9H, s).	425
134		2-(6-{5-氟-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸叔丁酯	(Me-d ₃ -OD): 8.49 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.31 (1H, d), 7.73 (1H, d), 4.71-4.62 (2H, m), 4.36 (2H, s), 4.16-4.04 (1H, m), 4.04-3.95 (2H, m), 3.59 (2H, t), 2.04 (2H, d), 1.71-1.57 (2H, m), 1.51 (9H, s).	443
135		6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(Me-d ₃ -OD): 8.52 (1H, d), 8.28 (1H, s), 8.13-8.06 (1H, m), 7.42 (1H, d), 7.25-7.13 (5H, m), 6.38-6.33 (1H, m), 4.75-4.64 (6H, m), 3.83 (2H, q), 3.80-3.73 (3H, m), 3.02 (1H, t), 2.90 (1H, t).	514

[2684] 实例136:6-{5-甲基-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮甲酸盐

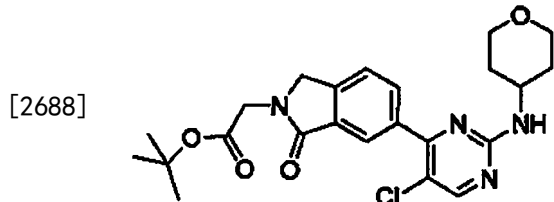
[2685]



[2686] 将2,4-二氯-5-甲基嘧啶 (157mg, 0.96mmol)、6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(制备63) (250mg, 0.96mmol)、K₂CO₃ (266mg, 1.93mmol) 和1,4-二恶烷:水 (3:1, 3mL) 的搅拌混合物用氮气脱气5分钟。然后,加入Pd(PPh₃)₄ (55mg, 0.05 mmol), 在氮气下,将反应在80℃加热共16小时。让反应冷却到室温,然后,用水稀释。将混合物用EtOAc (x3) 萃取,汇合的有机层过滤,真空蒸发,得到呈无色固体状的6-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮。MS: [M+H]⁺=260/262。将此材料 (50mg, 0.19mmol) 和DIPEA (117μL, 0.67mmol) 的无水1,4-二恶烷 (1.9mL) 溶液用4-氨基氧杂环己烷 (41μL, 0.39mmol) 处理,并密封在反应瓶内。将反应在90℃搅拌16小时,然后冷却。混合物用水 稀释,并采用EtOAc (x3) 萃取。将汇合的有机层用盐水洗涤,用MgSO₄干

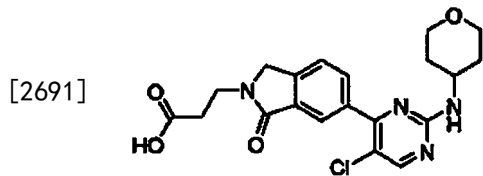
干燥,过滤并真空浓缩。残余物用制备HPLC提纯,得到呈无色固体状的标题化合物(7mg, 11%)。¹H NMR(400 MHz, Me-d₃-OD): 8.23(1H, s), 8.15(1H, s), 8.02(1H, d), 7.88(1H, dd), 7.72(1H, dd), 4.56(2H, s), 4.12-4.02(1H, m), 4.00(1H, t), 3.97(1H, t), 3.55(2H, dt), 2.21(3H, s), 2.06-1.98(2H, m), 1.69-1.55(2H, m)。MS: [M+H]⁺=325。

[2687] 实例137: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸叔丁酯



[2689] 在氮气下,将2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]乙酸叔丁酯(制备3)(1.87g, 6.58mmol, -60%纯度)和DIPEA(2.865mL, 16.44mmol)的无水1,4-二恶烷(21.9mL)搅拌溶液用4-氨基氧杂环己烷(0.998mL, 9.86mmol)处理。将反应加热到90℃,保持16小时。将反应冷却,用水稀释,并用EtOAc(x3)萃取。将汇合的有机层用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将~100mg残余物采用制备HPLC提纯,得到呈无色固体状的标题化合物(63mg)。¹H NMR(400MHz, Me-d₃-OD): 8.36(1H, s), 8.24(1H, d), 8.09(1H, dd), 7.73(1H, dd), 4.68(2H, s), 4.37(2H, s), 4.12-4.02(1H, m), 4.02-3.94(2H, m), 3.60-3.51(2H, m), 2.05-1.97(2H, m), 1.69-1.58(2H, m), 1.51(9H, s)。MS: [M+H]⁺=459。

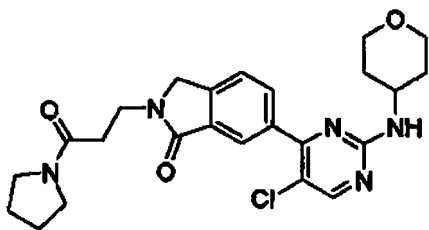
[2690] 实例138: 3-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)丙酸



[2692] 将3-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]丙酸甲酯(制备125, 550mg, 1.50mmol)和DIPEA(785μL, 4.51mmol)的无水1,4-二恶烷(7.5mL)搅拌溶液用4-氨基氧杂环己烷(277μL, 1.95mmol)处理。将反应在氮气下加热到90℃,保持16小时。将反应冷却,然后加入NaOH(3mL, 1M)。在室温搅拌混合物24小时。用柠檬酸(5%水溶液)将pH调节到~pH 5,然后产品用CHCl₃:IPA(3:1, x2)萃取。将汇合的有机层用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并真空浓缩,残余物采用制备HPLC提纯,得到呈无色固体状的标题化合物(104mg, 17%)。¹H NMR(400MHz, Me-d₃-OD): 8.35(1H, s), 8.20(1H, d), 8.05(1H, dd), 7.70(1H, dd), 4.68(2H, s), 4.11-4.02(1H, m), 4.02-3.92(4H, m), 3.59-3.51(2H, m), 2.71(2H, t), 2.06-1.97(2H, m), 1.69-1.57(2H, m)。MS: [M+H]⁺=417。

[2693] 实例139: 6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[3-氧代-3-(吡咯烷-1-基)丙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

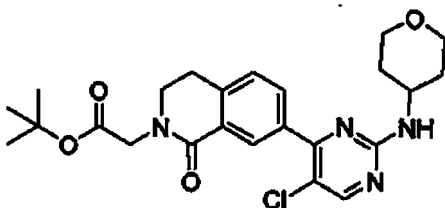
[2694]



[2695] 在氮气下,将3-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)丙酸(制备138)(99mg,0.24mmol)的无水1,4-二恶烷::DMF(3:1,3mL)搅拌溶液用 DIPEA(62μL,0.36mmol)、HBTU(138mg,0.36mmol),然后用吡咯烷(25μL,0.36mmol)处理。将反应在室温搅拌16小时,并加入NaHCO₃(饱和水溶液)淬灭。将产品用EtOAc(x3)萃取,汇合的有机层用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并真空浓缩。残余物用制备HPLC提纯,得到呈无色固体状的标题化合物(69mg,61%)。¹H NMR(400MHz,Me-d₃-OD):8.35(1H,s),8.20(1H,d),8.05(1H,dd),7.70(1H,dd),4.69(2H,s),4.10-4.03(1H,m),4.02-3.94(4H,m),3.58-3.51(4H,m),3.43(2H,t),2.81(2H,t),2.05-1.94(4H,m),1.93-1.85(2H,m),1.70-1.57(2H,m)。MS:[M+H]⁺=470。

[2696] 实例140:2-(7-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙酸叔丁酯

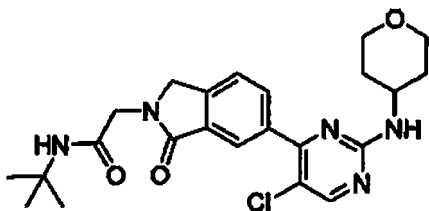
[2697]



[2698] 按照实例137类似的方法制备。将少部分粗产品(~40mg)采用制备HPLC提纯,得到呈黄色固体状的标题化合物(7mg)。¹H NMR(400MHz,Me-d₃-OD):8.43(1H,d),8.33(1H,s),7.97(1H,dd),7.45(1H,d),4.28(2H,s),4.09-4.04(1H,m),3.99(2H,dd),3.75(2H,t),3.59-3.51(2H,m),3.17(2H,t),2.01(2H,s),1.69-1.56(2H,m),1.51(9H,s)。MS:[M+H]⁺=473。

[2699] 实例141:N-叔丁基-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酰胺

[2700]



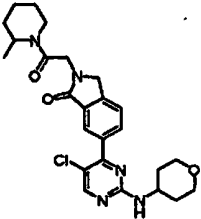
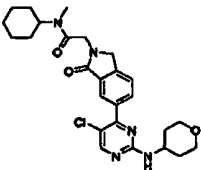
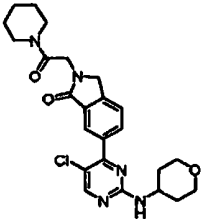
[2701] 在氮气下,将2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1,60mg,0.10mmol,70%纯度)的无水1,4-二恶烷/DMF(3:1,1.5mL)搅拌溶液用DIPEA(36μL,0.21mmol)、HBTU(81mg,0.21mmol)处理,然后用叔丁胺(17μL,0.16mmol)处理。将反应在室温搅拌4天,并加入水淬灭。将产品用EtOAc(x3)萃取,汇合的有机层用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并真空浓缩。通过制备HPLC提纯,得到呈无色固体状的标题化合物(32mg,70%)。¹H NMR(400MHz,Me-d₃-OD):8.36(1H,s),8.24(1H,d),8.08(1H,dd),7.71(1H,dd),4.66(2H,s),4.28(2H,s),4.11-4.02(1H,m),4.02-3.95

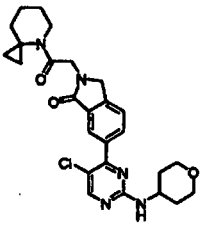
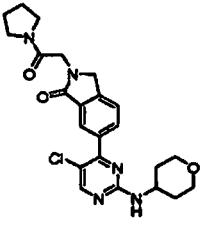
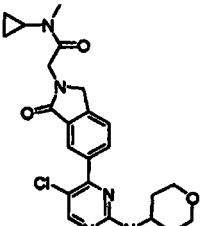
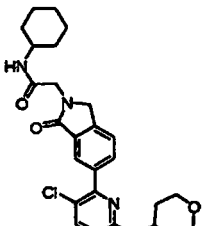
(2H, m), 3.59-3.51 (2H, m), 2.05-1.97 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m), 1.38 (9H, s)。MS: $[M+H]^+$ = 458。

[2702] 实例142-158

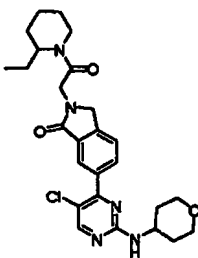
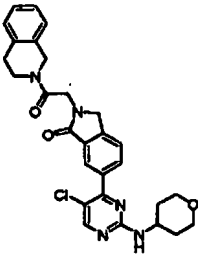
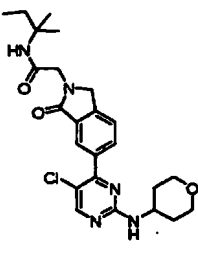
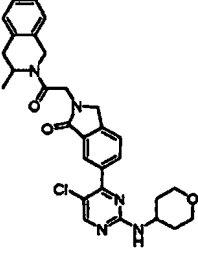
[2703] 按照实例141类似的方法制备。

[2704]

实例	结构	名称	^1H NMR数据 (400 Mhz)	MS: $[M+H]^+$
142		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-(2-甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(Me- d_3 -OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.62 (4H, s), 4.44-4.26 (1H, m), 4.11-4.03 (1H, m), 4.03-3.94 (2H, m), 3.86-3.70 (1H, m), 3.55 (2H, dt), 2.05-1.98 (2H, m), 1.86-1.57 (7H, m), 1.40 (2H, d), 1.24 (2H, d).	484
143		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-环己基-N-甲基乙酰胺	(Me- d_3 -OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.67 (2H, s), 4.62 (1H, s), 4.56 (1H, s), 4.39-4.28 (0.5H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.81-3.70 (0.5H, m), 3.59-3.51 (2H, m), 3.01 (2H, s), 2.88 (1H, s), 2.05-1.98 (2H, m), 1.94-1.77 (3H, m), 1.76-1.33 (8H, m), 1.27-1.15 (1H, m).	498
144		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-氧代-2-(2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO- d_6): 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62-7.55 (1H, m), 4.57 (2H, s), 4.46 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.87 (2H, d), 3.50-3.42 (4H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.82 (2H, m), 1.65-1.51 (6H, m), 1.51-1.43 (2H, m).	470

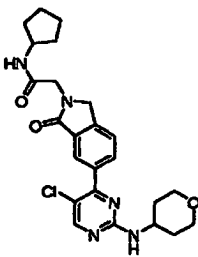
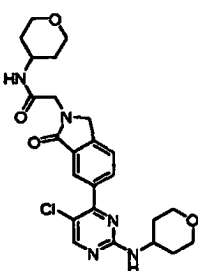
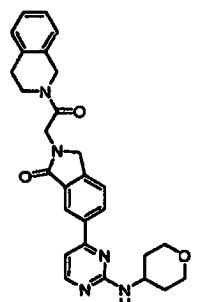
145		2-(2-{4-氮杂螺[2.5]辛-4-基}-2-氧代乙基)-6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(Me-d ₃ -OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 4.76-4.62 (4H, m), 4.12-3.95 (4H, m), 3.68-3.59 (1H, m), 3.59-3.51 (2H, m), 2.02 (2H, d), 1.95-1.49 (8H, m), 1.27-0.70 (4H, m).	496
146		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-氧代-2-(吡咯烷-1-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(Me-d ₃ -OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.70 (2H, s), 4.51 (2H, s), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.96 (2H, m), 3.62 (2H, t), 3.55 (2H, dt), 3.49 (2H, t), 2.11-1.98 (4H, m), 1.98-1.90 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m).	456
147		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-环丙基-N-甲基乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.59 (1H, br s), 4.62-4.58 (4H, m), 3.99-3.91 (1H, m), 3.91-3.84 (2H, m), 3.43-3.38 (2H, m), 2.90-2.81 (4H, m), 1.90-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 0.95-0.83 (4H, m).	456
148		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-环己基乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.45 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 8.01-7.96 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.63-7.54 (1H, m), 4.59 (2H, s), 4.17 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.61-3.52 (1H, m), 1.85 (2H, d), 1.79-1.65 (4H, m), 1.61-1.47 (3H, m), 1.31-1.10 (5H, m).	484

[2705]

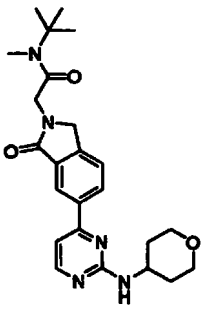
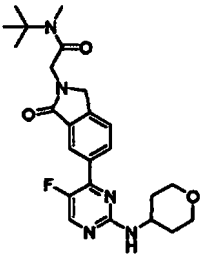
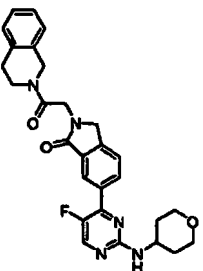
149		6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-2-[2-(2-乙基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO- d_6): 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.59 (1H, br s), 4.64-4.38 (4.5H, m), 4.27 (0.5H, d), 3.99-3.83 (3.5H, m), 3.72 (0.5H, d), 3.43-3.35 (2.5H, m), 3.14-3.02 (0.5H, m), 1.90-1.22 (12H, m), 0.97-0.85 (1.5H, m), 0.78 (1.5H, t).	498
150		6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(Me- d_3 -OD): 8.36 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.11-8.06 (1H, m), 7.74-7.69 (1H, m), 7.25-7.19 (4H, m), 4.73 (1.5H, s), 4.72-4.66 (4.5H, m), 4.11-4.03 (1H, m), 4.03-3.95 (2H, m), 3.89-3.81 (2H, m), 3.55 (2H, dt), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.05-1.98 (2H, m), 1.70-1.58 (2H, m).	518
151		2-(6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(2-甲基丁-2-基)乙酰胺	(Me- d_3 -OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 4.67 (2H, s), 4.30 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.55 (2H, dt), 2.05-1.98 (2H, m), 1.77 (2H, q), 1.70-1.57 (2H, m), 1.33 (6H, s), 0.91 (3H, t).	472
152	 甲酸盐	6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-2-[2-(3-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氧代乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(Me- d_3 -OD): 8.36 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.09 (1H, d), 7.72 (1H, dd), 7.30-7.16 (4H, m), 5.04 (0.5H, d), 4.97-4.90 (0.5H, m), 4.76-4.59 (5H, m), 4.63-4.58 (0.5H, m), 4.35 (0.5H, d), 4.12-4.02 (1H, m),	532

[2706]

[2707]

			4.02-3.94 (2H, m), 3.59-3.51 (2H, m), 3.30-3.23 (0.5H, m), 3.17-3.07 (0.5H, m), 2.83-2.68 (1H, m), 2.02 (2H, d), 1.69-1.58 (2H, m), 1.27 (1.5H, d), 1.12 (1.5H, d).	
153		2-(6-{5-氯-2-[(1-氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-环戊基乙酰胺	(Me-d ₃ -OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.68 (2H, s), 4.32 (2H, s), 4.21-4.13 (1H, m), 4.10-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.55 (2H, dt), 2.05-1.92 (4H, m), 1.80-1.69 (2H, m), 1.69-1.57 (4H, m), 1.57-1.48 (2H, m).	470
154		2-(6-{5-氯-2-[(1-氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(氧杂环己-4-基)乙酰胺	(Me-d ₃ -OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.68 (2H, s), 4.35 (2H, s), 4.10-4.02 (1H, m), 4.02-3.91 (5H, m), 3.59-3.45 (4H, m), 2.05-1.98 (2H, m), 1.91-1.83 (2H, m), 1.69-1.53 (4H, m).	486
155		6-{2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(CDCl ₃): 8.49 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.29 (1H, d), 7.56 (1H, t), 7.26-7.20 (2H, m), 7.20-7.12 (2H, m), 7.06 (1H, d), 5.19 (1H, d), 4.76 (2H, s), 4.66 (2H, d), 4.59 (2H, d), 4.26-4.14 (1H, m), 4.08-3.99 (2H, m), 3.90-3.80 (2H, m), 3.67-3.56 (2H, m), 2.99-2.87 (2H, m), 2.12 (2H, d), 1.79 (2H, s), 1.71-1.56 (2H, m).	484

[2708]

156		N-叔丁基-N-甲基-2-(6-(2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酰胺	(CDCl ₃): 8.48 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.29 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.07 (1H, d), 5.13 (1H, d), 4.65 (2H, s), 4.44 (2H, s), 4.28-4.13 (1H, m), 4.11-3.98 (2H, m), 3.69-3.56 (2H, m), 3.01 (3H, s), 2.22-2.04 (2H, m), 1.66-1.60 (2H, m), 1.45 (9H, s).	438
157		N-叔丁基-2-(6-(5-氟-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-甲基乙酰胺	(Me-d ₃ -OD): 8.51 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.31 (1H, d), 7.73 (1H, d), 4.65 (2H, s), 4.52 (2H, s), 4.17-4.05 (1H, m), 4.05-3.93 (2H, m), 3.66-3.54 (2H, m), 3.06 (3H, s), 2.05 (2H, d), 1.74-1.54 (2H, m), 1.46 (9H, s).	456
158		6-(5-氟-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(CDCl ₃): 8.58 (1H, s), 8.30-8.25 (2H, m), 7.63-7.54 (1H, m), 7.25-7.15 (4H, m), 4.76 (2H, s), 4.67 (2H, d), 4.59 (2H, d), 4.12-3.99 (3H, m), 3.89-3.81 (2H, m), 3.64-3.56 (2H, m), 2.98-2.89 (2H, m), 2.10 (2H, d), 1.66-1.60 (2H, m).	502

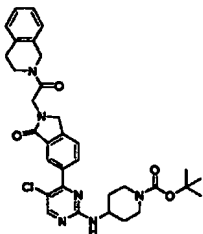
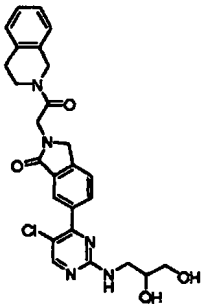
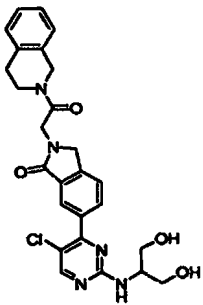
[2709] 实例159-179

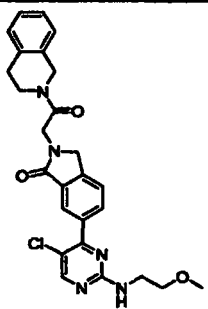
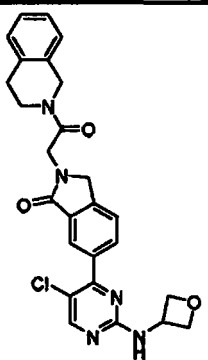
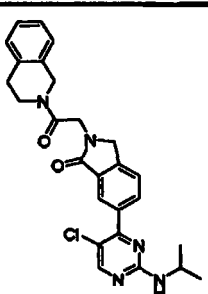
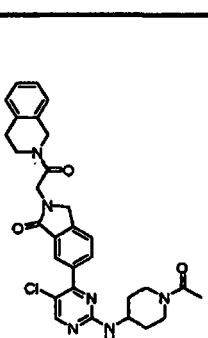
[2710] 这些实例按照下述方法合成。

[2711] 普通S_NAR置换。

[2712] 将6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(制备128,130mg,0.29mmol)、胺(0.57mmol)和DIPEA(0.100μL,0.57mmol)在无水1,4-二恶烷(2.0mL)中的混合物在90℃的反应瓶中搅拌16小时。让混合物冷却到室温,然后,用水稀释。将产品用EtOAc(x3)萃取,汇合的有机层用水和盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并真空浓缩。残余物采用制备HPLC提纯,得到产品。

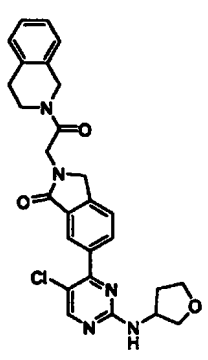
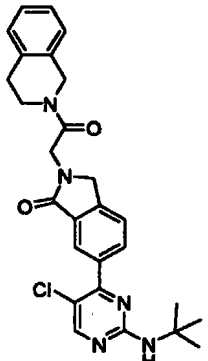
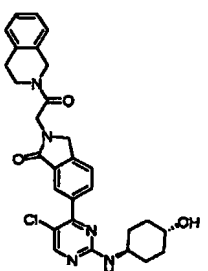
[2713]

实例	结构	名称	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
159		4-[(5-氯-4-(3-氧代-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异噻啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基) 嘧啶-2-基) 氨基] 哌啶-1-羧酸叔丁酯	(Me-d ₃ -OD): 8.36 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.08 (1H, d), 7.74-7.69 (1H, m), 7.24-7.17 (4H, m), 4.75-4.62 (6H, m), 4.09-3.99 (3H, m), 3.89-3.79 (2H, m), 3.06-2.89 (4H, m), 2.05 (1H, d), 2.01 (1H, s), 1.50-1.46 (11H, m).	615
160		6-{5-氯-2-[(2,3-二羟丙基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异噻啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(Me-d ₃ -OD): 8.38 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.13-8.07 (1H, m), 7.75-7.69 (1H, m), 7.24-7.19 (4H, m), 4.76-4.65 (6H, m), 3.89-3.81 (3H, m), 3.66-3.54 (3H, m), 3.47 (1H, dd), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t).	508
161		6-{5-氯-2-[(1,3-二羟丙-2-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异噻啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(Me-d ₃ -OD): 8.38 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.13-8.08 (1H, m), 7.75-7.69 (1H, m), 7.24-7.19 (4H, m), 4.74-4.66 (6H, m), 4.21-4.14 (1H, m), 3.85 (2H, q), 3.78-3.74 (4H, m), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t).	508

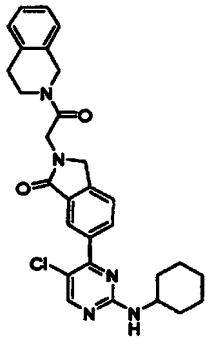
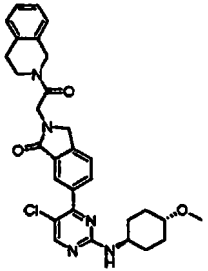
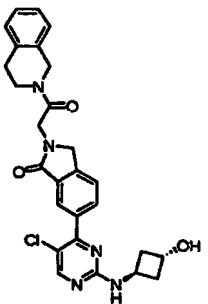
162		6-{5-氯-2-[(2-甲氧乙基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(Me-d ₃ -OD): 8.36 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.12-8.07 (1H, m), 7.72 (1H, dd), 7.24-7.19 (4H, m), 4.75-4.66 (6H, m), 3.88-3.82 (2H, m), 3.63-3.58 (4H, m), 3.40 (3H, s), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t).	492
163		6-{5-氯-2-[(氧杂环丁-3-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(Me-d ₃ -OD): 8.39 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.12-8.07 (1H, m), 7.72 (1H, dd), 7.21 (4H, d), 5.13-5.06 (1H, m), 4.96 (2H, t), 4.77-4.63 (8H, m), 3.88-3.81 (2H, m), 3.04 (1H, t), 2.92 (1H, t).	490
164		6-{5-氯-2-[(丙-2-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(Me-d ₃ -OD): 8.34 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.09 (1H, d), 7.71 (1H, dd), 7.25-7.15 (4H, m), 4.75-4.63 (6H, m), 4.21-4.11 (1H, m), 3.89-3.80 (2H, m), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 1.26 (6H, d).	476
165		6-{2-[(1-乙酰哌啶-4-基)氨基]-5-氯嘧啶-4-基}-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(Me-d ₃ -OD): 8.37 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.12-8.07 (1H, m), 7.72 (1H, dd), 7.24-7.17 (4H, m), 4.75-4.66 (6H, m), 4.48-4.40 (1H, m), 4.15-4.07 (1H, m), 3.94 (1H, d), 3.88-3.81 (2H, m), 3.30-3.26 (1H, m), 3.03 (1H, t), 2.97-2.86 (2H, m), 2.18-2.06 (5H, m), 1.53 (2H, d).	559

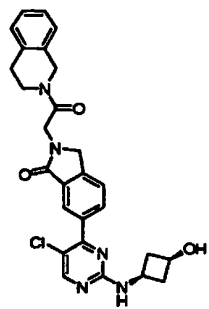
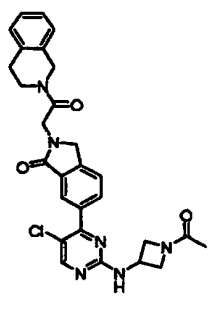
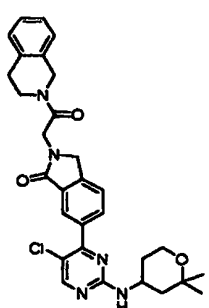
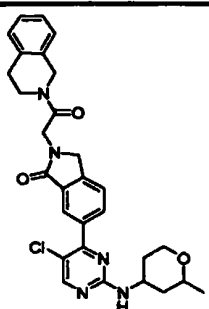
[2714]

[2715]

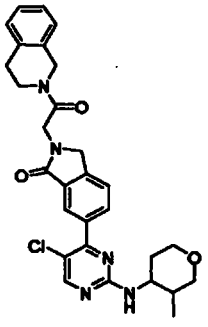
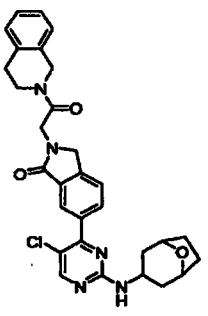
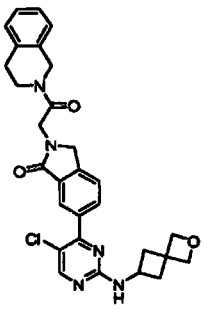
166		6-{5-氯-2-[(氧杂环戊-3-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异喹啉-1-酮	(Me-d ₃ -OD): 8.38 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.13-8.08 (1H, m), 7.75-7.69 (1H, m), 7.24-7.18 (4H, m), 4.74-4.66 (6H, m), 4.59-4.52 (1H, m), 4.04-3.96 (2H, m), 3.89-3.82 (3H, m), 3.74 (1H, dd), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.37-2.27 (1H, m), 2.04-1.95 (1H, m).	504
167		6-[2-(叔丁氨基)-5-氯嘧啶-4-基]-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异喹啉-1-酮	(Me-d ₃ -OD): 8.34 (1H, s), 8.30-8.23 (1H, m), 8.12-8.05 (1H, m), 7.75-7.68 (1H, m), 7.25-7.16 (4H, m), 4.77-4.63 (6H, m), 3.88-3.80 (2H, m), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 1.48 (9H, s).	490
168		6-(5-氯-2-[(反-4-羟基环己基)氨基]嘧啶-4-基)-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异喹啉-1-酮	(DMSO-d ₆): 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.21 (4H, d), 4.76 (1H, s), 4.63 (1H, s), 4.59 (4H, s), 4.50 (1H, s), 3.77 (1H, t), 3.73-3.61 (2H, m), 3.44-3.35 (1H, m), 2.94 (1H, t), 2.82 (1H, t), 1.88 (4H, dd), 1.37-1.18 (4H, m).	532

[2716]

169		6-[5-氯-2-(环己基氨基)咪唑-4-基]-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异噻啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(Me-d ₃ -OD): 8.33 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.10-8.05 (1H, m), 7.74-7.68 (1H, m), 7.24-7.17 (4H, m), 4.75-4.62 (6H, m), 3.88-3.79 (3H, m), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.07-2.00 (2H, m), 1.85-1.76 (2H, m), 1.73-1.62 (1H, m), 1.46-1.28 (5H, m).	516
170		6-(5-氯-2-[[反-4-甲氧基环己基]氨基]咪唑-4-基)-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异噻啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d ₆): 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.53-7.42 (1H, m), 7.21 (4H, d), 4.76 (1H, s), 4.63 (1H, s), 4.59 (4H, s), 3.77 (1H, t), 3.74-3.64 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.17-3.05 (1H, m), 2.94 (1H, t), 2.82 (1H, t), 2.06-1.91 (4H, m), 1.39-1.28 (2H, m), 1.26-1.15 (2H, m).	546
171		6-(5-氯-2-[[反-3-羟基环丁基]氨基]咪唑-4-基)-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异噻啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d ₆): 8.44 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.03-7.97 (1H, m), 7.89-7.84 (1H, m), 7.75 (1H, d), 7.25-7.18 (5H, m), 4.97 (1H, d), 4.64-4.57 (6H, m), 4.37-4.28 (2H, m), 3.77 (1H, t), 3.70 (1H, t), 2.94 (1H, t), 2.82 (1H, t), 2.28-2.21 (2H, m), 2.19-2.12 (2H, m).	504

172		6-((5-氯-2-([顺-3-羟基环丁基]氨基)嘧啶-4-基)-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO- d_6): 8.42 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.02-7.96 (1H, m), 7.84-7.77 (1H, m), 7.75 (1H, d), 7.21 (4H, d), 4.77 (1H, s), 4.60 (6H, d), 3.88-3.75 (3H, m), 3.70 (1H, t), 2.94 (1H, t), 2.85-2.78 (1H, m), 2.63-2.54 (1H, m), 1.89-1.79 (2H, m).	[M-H] 离子 502
173		6-([2-((1-乙酰氮杂环丁-3-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基]-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO- d_6): 8.51 (1H, s), 8.23 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.25-7.19 (4H, m), 4.77 (0.8H, s), 4.63 (1.2H, s), 4.62-4.54 (5H, m), 4.40 (1H, t), 4.12 (1H, t), 4.03 (1H, dd), 3.87-3.80 (1H, m), 3.77 (1H, t), 3.70 (1H, t), 2.94 (1H, t), 2.82 (1H, t), 1.76 (3H, s).	531
174		6-([5-氯-2-((2,2-二甲基氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基]-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(Me- d_3 -OD): 8.36 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.13-8.07 (1H, m), 7.75-7.68 (1H, m), 7.24-7.17 (4H, m), 4.75-4.66 (6H, m), 4.30-4.20 (1H, m), 3.88-3.77 (4H, m), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.04-1.95 (2H, m), 1.56-1.46 (1H, m), 1.46-1.33 (1H, m), 1.32 (3H, s), 1.26 (3H, s).	546
175		6-([5-氯-2-((2-甲基氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基]-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(Me- d_3 -OD): 8.38 (0.7H, s), 8.35 (0.3H, s), 8.26 (0.7H, s), 8.24 (0.3H, s), 8.12-8.06 (1H, m), 7.71 (1H, dd), 7.24-7.16 (4H, m), 4.76-4.62 (6H, m), 4.32-4.25 (0.7H, m), 4.11-3.97 (0.7H, m), 3.94-3.78 (4.3H, m).	532

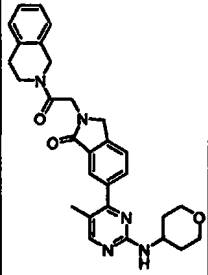
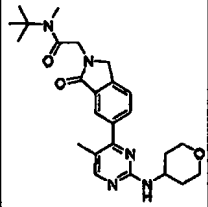
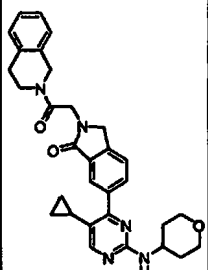
[2717]

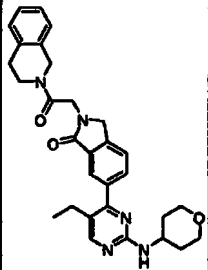
			3.61-3.49 (0.7H, m), 3.03 (1H, t), 2.91 (1H, t), 2.10-1.98 (0.8H, m), 1.96-1.79 (2.2H, m), 1.67-1.58 (0.7H, m), 1.52 (0.3H, dd), 1.21 (0.9H, d), 1.18 (2.1H, d).	
176		6-[5-氯-2-[(3-甲基氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异喹啉-1-酮	(Me-d ₃ -OD): 8.37 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.12-8.05 (1H, m), 7.72 (1H, dd), 7.25-7.16 (4H, m), 4.76-4.63 (6H, m), 4.32-4.24 (0.5H, m), 4.03-3.75 (4.5H, m), 3.73-3.57 (1.5H, m), 3.57-3.48 (0.5H, m), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.26-2.17 (0.5H, m), 2.04-1.98 (0.5H, m), 1.96-1.85 (0.5H, m), 1.85-1.70 (1H, m), 1.66-1.55 (0.5H, m), 1.02 (1.5H, d), 0.92 (1.5H, d).	532
177		6-[5-氯-2-[(8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基]嘧啶-4-基]-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异喹啉-1-酮	(Me-d ₃ -OD): 8.35 (1H, br s), 8.28-8.24 (1H, m), 8.12-8.07 (1H, m), 7.75-7.69 (1H, m), 7.21 (4H, d), 4.74-4.67 (6H, m), 4.45 (2H, s), 4.41-4.32 (1H, m), 3.88-3.82 (2H, m), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.03-1.90 (6H, m), 1.73-1.63 (2H, m).	[M-H] 542
178		6-[5-氯-2-[(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)氨基]嘧啶-4-基]-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异喹啉-1-酮	(Me-d ₃ -OD): 8.34 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.11-8.06 (1H, m), 7.74-7.68 (1H, m), 7.24-7.17 (4H, m), 4.78 (2H, s), 4.73 (1H, s), 4.72-4.61 (7H, m), 4.30-4.20 (1H, m), 3.85 (2H, q), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.78-2.70 (2H, m), 2.28-2.20 (2H, m).	530

[2719] 实例179-182

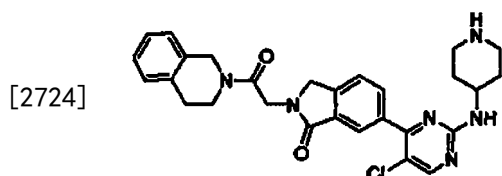
[2720] 按照实例159-179类似的方法,采用相应的2-氯嘧啶(制备129-132)和胺制备。

[2721]

将室	结构	名称	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
179		6-[5-甲基-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(CDCl ₃): 8.22 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.85-7.72 (1H, m), 7.56 (1H, t), 7.25-7.15 (4H, m), 4.76 (2H, s), 4.66 (2H, d), 4.59 (2H, d), 4.21-4.06 (1H, m), 4.04-3.97 (2H, m), 3.89-3.82 (2H, m), 3.62-3.53 (2H, m), 2.98-2.90 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.12-2.05 (2H, m), 1.64-1.59 (2H, m).	498
180		N-叔丁基-N-甲基-2-(6-[5-甲基-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酰胺	(CDCl ₃): 8.16 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.75 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 4.64 (2H, s), 4.44 (2H, s), 4.09 (1H, d), 4.04-3.76 (2H, m), 3.62-3.37 (2H, m), 3.05-2.90 (3H, m), 2.20 (3H, s), 2.13-2.01 (2H, m), 1.71-1.56 (2H, m), 1.44 (9H, s).	452
181		6-[5-环丙基-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(CDCl ₃): 8.27 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.70-7.65 (1H, m), 7.59-7.54 (1H, m), 7.25-7.13 (4H, m), 4.76 (2H, s), 4.72-4.63 (2H, m), 4.60 (2H, d), 4.16-4.06 (1H, m), 4.05-3.96 (2H, m), 3.90-3.75 (2H, m), 3.62-3.52 (2H, m), 3.00-2.89 (2H, m), 2.11-2.03 (2H, m), 1.90-1.79 (1H, m),	360

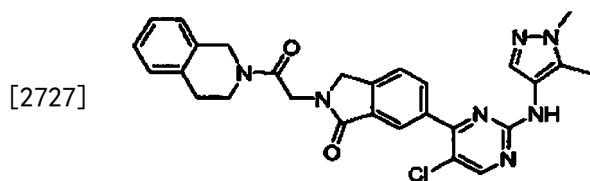
			1.68-1.55 (2H, m), 0.93-0.81 (2H, m), 0.56-0.49 (2H, m).	
[2722]	182	 6-[5-乙基-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(CDCl₃): 8.27 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.73-7.68 (1H, m), 7.58-7.53 (1H, m), 7.26-7.14 (4H, m), 4.76 (2H, s), 4.66 (2H, d), 4.59 (2H, d), 4.22-4.04 (1H, m), 4.04-3.97 (2H, m), 3.89-3.81 (2H, m), 3.61-3.52 (2H, m), 2.98-2.89 (2H, m), 2.57 (2H, q), 2.12-2.04 (2H, m), 1.61-1.52 (2H, m), 1.09 (3H, t).	512

[2723] 实例183:6-[5-氯-2-[(哌啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮盐酸盐



[2725] 按照上面的一般方法,采用下述额外的去保护步骤制备。将4-[(5-氯-4-{3-氧代-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}嘧啶-2-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(~80mg,0.13mmol)、HCl饱和EtOAc(2mL)和MeOH(2mL)的混合物在室温搅拌2小时,然后真空浓缩至干。然后加入EtOAc,将新沉淀通过过滤分离,然后重新溶于MeOH中。将溶液在真空条件下重新蒸发,得到HCl盐形式、极浅黄色固体状的标题化合物(74mg,102%)。MS: [M+H]⁺=517。

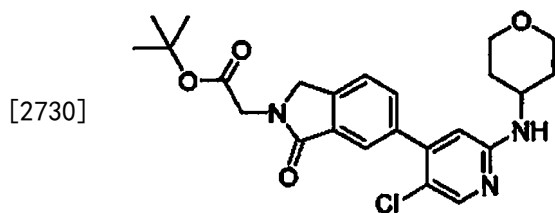
[2726] 实例184:6-[5-氯-2-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[2728] 将4,5-二氯-N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(制备122,233mg,0.27mmol,70%纯度)、2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(制备128,112mg,0.18mmol)和K₂CO₃(50mg,0.36mmol)在1,4-二恶烷:水(3:1,2mL)的搅拌混合物用氮气脱气10分钟。然后,加入Pd(PPh₃)₄(10mg,0.01mmol),在氮气下,将反应在90℃加热共16小时。让反应冷却到室温,然后,用水稀释。将产品用EtOAc(x3)萃取,汇合的有机层用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并真空浓缩。残余物用制备HPLC提纯,得到呈浅黄色固体状的标题化合物(45mg,47%)。¹H NMR(400MHz, Me-d₃-OD): 8.40 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.09 (1H, d),

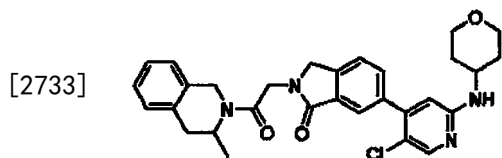
7.74-7.66 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.25-7.19 (4H, m), 4.77-4.63 (6H, m), 3.84 (2H, q), 3.79 (3H, s), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.25 (3H, s)。MS: $[M+H]^+ = 528$ 。

[2729] 实例185: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸叔丁酯



[2731] 将4-溴-5-氯-N-(氧杂环己-4-基)嘧啶-2-胺(制备135, 310mg, 1.06mmol)、2-[1-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]乙酸叔丁酯(制备2, 397mg, 1.06mmol)和 K_2CO_3 (294mg, 2.13mmol)在1,4-二恶烷/水(3:1, 4mL)中的搅拌混合物采用氮气脱气10分钟。然后,加入 $Pd(PPh_3)_4$ (61mg, 0.05mmol),在氮气下,将反应在90℃加热共16小时。冷却到室温后,将混合物用水稀释,并用EtOAc (x3)萃取。将汇合的有机层用盐水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,并过滤和真空浓缩。将大约40mg残余物采用制备HPLC提纯,得到呈无色固体状的标题化合物(10mg)。 ^1H NMR (400MHz, $Me-d_3$ -OD): 8.05 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.73 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 6.57 (1H, s), 4.66 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.02-3.93 (3H, m), 3.61-3.53 (2H, m), 2.05-1.97 (2H, m), 1.62-1.53 (2H, m), 1.51 (9H, s)。MS: $[M+H]^+ = 458$ 。

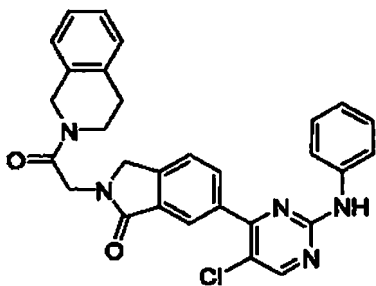
[2732] 实例186: 6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]吡啶-4-基}-2-[2-(3-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氧代乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[2734] 在氮气下,将2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]吡啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(制备136, 130mg, 0.32mmol)的无水1,4-二恶烷(3.2mL)搅拌溶液先用DIPEA (113 μ L, 0.65mmol)、HBTU (250mg, 0.65mmol),然后用3-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉(71mg, 0.49 mmol)处理。16小时后,采用水稀释混合物,并采用EtOAc (x3)萃取。将汇合的有机层用盐水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤并真空浓缩。残余物用制备HPLC提纯,得到呈无色固体状的标题化合物(57mg, 34%)。 ^1H NMR (400MHz, $Me-d_3$ -OD): 8.05 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.74-7.67 (2H, m), 7.23 (4H, d), 6.57 (1H, s), 5.04 (1H, d), 4.73-4.64 (5H, m), 4.64-4.60 (1H, m), 4.38-4.31 (1H, m), 3.99 (3H, d), 3.60-3.54 (4H, m), 3.17-3.08 (1H, m), 2.82-2.69 (1H, m), 2.01 (2H, d), 1.62-1.50 (2H, m), 1.27 (2H, d), 1.12 (2H, d)。MS: $[M+H]^+ = 531$ 。

[2735] 实例187: 6-[5-氯-2-(苯氨基)嘧啶-4-基]-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

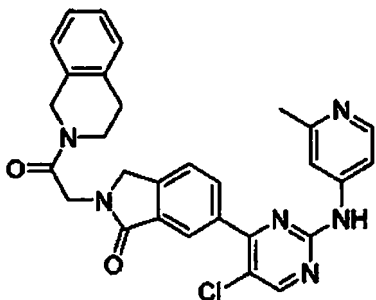
[2736]



[2737] 将碳酸钾 (69mg, 0.5mmol) 加入到苯胺 (0.035mL, 0.38mmol) 和 6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮 (制备128, 113mg, 0.25mmol) 的 MeCN (2mL) 溶液中。向所得混合物中鼓氮气5分钟, 然后加入 XPhos (9mg, 0.013mmol) 和双(二亚苄基丙酮) 钯 (7mg, 0.013mmol)。将所得混合物在微波辐射下加热到 150℃, 保持30分钟。使混合物在水 (10mL) 和 EtOAc (3x10mL) 之间分配。将汇合的有机相干燥 (MgSO₄) 和真空蒸发, 残余物用制备 HPLC 提纯 (酸法), 得到标题化合物 (9mg, 7%)。¹H NMR (400MHz, Me-d₃-OD): 8.51 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.16 (1H, dd), 7.71 (1H, s), 7.45 (1H, dd), 7.37-7.25 (3H, m), 7.24-7.19 (4H, m), 7.01 (1H, t), 5.50 (2H, s), 4.69 (4H, d), 3.84 (2H, q), 3.03 (1H, t), 2.91 (1H, t)。MS: [M+H]⁺=510。

[2738] 实例188: 6-{5-氯-2-[(2-甲基吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

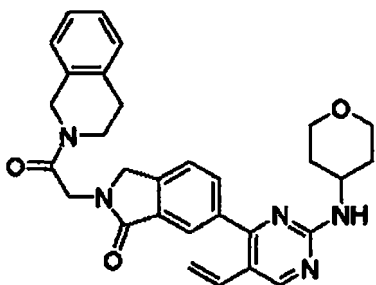
[2739]



[2740] 按照实例124描述的类似方法, 采用 4,5-二氯-N-(2-甲基吡啶-4-基)嘧啶-2-胺 (制备139) 和 2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮 (制备128) 制备。¹H NMR (400MHz, Me-d₃-OD): 8.75 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.22 (1H, d), 7.99-7.88 (2H, m), 7.78 (1H, dd), 7.27-7.14 (4H, m), 4.77-4.63 (6H, m), 3.89-3.80 (2H, m), 3.04 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.69-2.54 (3H, m)。MS: [M+H]⁺=525。

[2741] 实例189: 6-{2-[(氧杂环己-4-基)氨基]-5-(丙-1-烯-2-基)嘧啶-4-基}-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

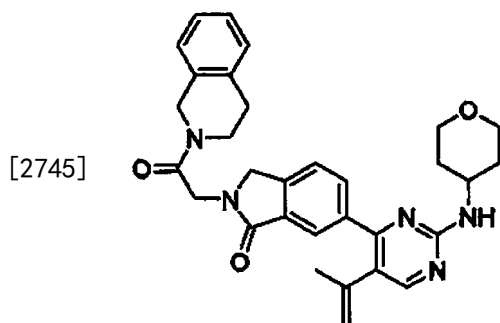
[2742]



[2743] 将 6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢

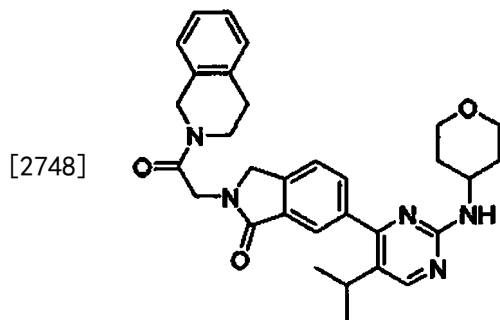
异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(实例150,52mg,0.1mmol)、乙烯三氟硼酸钾(16mg,0.12mmol)和氟化铯(30mg,0.2mmol)在DME(1mL)和水(1mL)中的溶液通氮气脱气5分钟。加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(8mg,0.01mmol),将所得混合物采用微波辐射在140℃加热20分钟。使混合物在水(10mL)和EtOAc(3x10mL)之间分配。将汇合的有机相干燥(MgSO_4)、真空蒸发,并采用制备HPLC提纯(碱法)。将所得固体采用MeOH和Et₂O研磨,得到标题化合物(2mg,4%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):8.55(1H,s),8.13(1H,s),7.86-7.78(1H,m),7.55(1H,t),7.25-7.15(4H,m),6.58(1H,dd),5.61(1H,d),5.17(1H,d),4.76(2H,s),4.66(2H,d),4.58(2H,d),4.22-4.09(1H,m),4.01(2H,d),3.89-3.80(2H,m),3.64-3.44(2H,m),3.01-2.87(2H,m),2.09(2H,d),1.67-1.52(2H,m)。MS:[M+H]⁺=510。

[2744] 实例190:6-{2-[(氧杂环己-4-基)氨基]-5-(丙-1-烯-2-基)嘧啶-4-基}-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[2746] 按照实例190类似的方法,采用异丙烯基三氟硼酸钾制备。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):8.37-8.04(2H,m),7.52(2H,s),7.34-6.99(4H,m),6.22-5.90(1H,m),5.12(1H,d),4.95-4.49(6H,m),4.15(1H,s),4.01(2H,s),3.84(2H,s),3.58(2H,s),2.94(2H,d),2.07(2H,s),1.86-1.48(5H,m)。MS:[M+H]⁺=524。

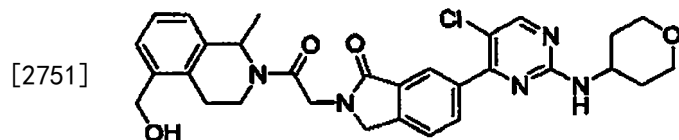
[2747] 实例191:6-{2-[(氧杂环己-4-基)氨基]-5-(丙-2-基)嘧啶-4-基}-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[2749] 将6-{2-[(氧杂环己-4-基)氨基]-5-(丙-1-烯-2-基)嘧啶-4-基}-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(实例190,30mg,0.057mmol)的MeOH(3mL)溶液用碳上的钯(10wt.%) (5mg,0.005mmol)处理,并在氢气氛围中摇动96小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,用MeOH洗涤,并浓缩。将残余物重新溶于MeOH中,并倒到SCX离子交换柱上。将该柱用MeOH洗涤,然后,用2M的氨在甲醇中的溶液洗脱产品。真空脱除溶剂,得到标题化合物(1.5mg,5%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):8.37(1H,s),7.98-7.93(1H,m),7.70-7.61(1H,m),7.55(1H,t),7.25-7.14(4H,m),4.76(2H,s),

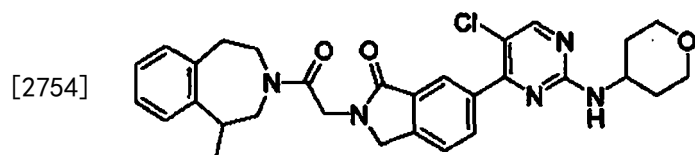
4.66 (2H,d), 4.58 (2H,d), 4.20-4.04 (1H,m), 4.04-3.94 (2H,m), 3.91-3.77 (2H,m), 3.63-3.50 (2H,m), 3.10-2.87 (3H,m), 2.14-2.02 (2H,m), 1.65-1.49 (2H,m), 1.32-1.16 (6H,m)。MS: $[M+H]^+ = 526$ 。

[2750] 实例192: 6- {5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2- {2-[5-(羟甲基)-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]-2-氧代乙基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



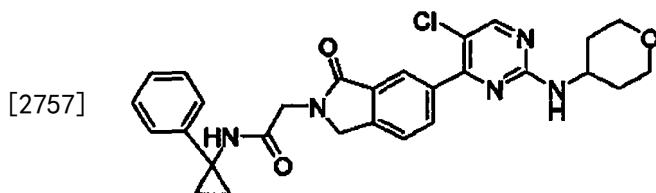
[2752] 将TBAF (1M,溶于THF) (0.588mL, 0.588mmol) 加入到2-[2-(5-[(叔丁基二甲基硅基)氧]甲基)-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]-2-氧代乙基]-6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮 (390mg, 0.490mmol) 的THF (5mL, 61.0mmol) 溶液中, 将混合物 搅拌1小时。加入饱和NaHCO₃水溶液和水 (15mL) 将反应淬灭, 将混合物用EtOAc (30mL) 稀释。将各层进行分离, 水相进一步用EtOAc (2x 20mL) 萃取。将汇合的有机萃取物用盐水 (15mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 并真空浓缩。将残余物用色谱 (SiO₂, 12g 柱, 0-8% MeOH的DCM 溶液) 提纯, 得到呈无色固体状的标题化合物 (170mg, 0.299mmol, 61.1%)。¹H NMR (400MHz, 297K, DMSO-d₆) δ 8.45 (s (br), 1H), 8.04 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.12-7.31 (m, 3H), 5.44 (q, 0.7H), 5.23 (q, 0.3H), 5.07-5.13 (m, 1H), 4.41-4.71 (m, 6H), 3.82-4.06 (m, 4H), 3.47-3.57 (m, 0.7H), 3.33-3.42 (m, 2H), 3.03-3.13 (m, 0.3H), 2.73-2.96 (m, 1.4H), 2.60-2.71 (m, 0.6H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.47-1.61 (m, 2.9H), 1.40 (d, 2.1H)。LC-MS: $[M+H]^+ = 562$ 。

[2753] 实例193: 6- {5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-(1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-3-基)-2-氧代乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



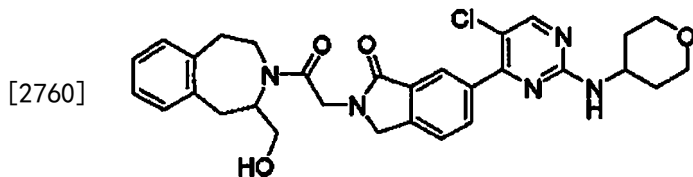
[2755] 以二异丙基乙胺为碱, DMF为溶剂, 按照实例2的方法制备。在此情况中, 产品采用制备HPLC (碱法) 进一步提纯 (0.007g, 11.6% 收率)。¹H NMR (400MHz, 297K, DMSO-d₆) δ 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.22-7.06 (4H, m), 4.64-4.52 (1H, m), 4.51-4.37 (3H, m), 3.99-3.74 (5H, m), 3.66 (1H, t), 3.53-3.37 (3.5H, m), 3.21-3.10 (1.5H, m), 3.08-2.79 (1H, m), 1.85 (d, 2H), 1.53 (2H, qd), 1.32 (1.3H, d), 1.20 (1.7H, d)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, T=373K) δ 8.40 (1H, s), 8.08 (1H, d), 8.00 (1H, dd), 7.71-7.66 (1H, m), 7.21-7.04 (5H, m), 4.55-4.37 (4H, m), 4.04-3.93 (1H, m), 3.89 (2H, dt), 3.85-3.79 (1H, m), 3.68 (2H, br. s), 3.59-3.37 (4H, m), 3.29-3.20 (1H, m), 3.14-3.07 (1H, m), 1.92-1.87 (2H, m), 1.65-1.55 (2H, m), 1.30 (3H, br. d)。LC-MS: $[M+H]^+ = 546$ 。

[2756] 实例194: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(1-苯基环丙基)乙酰胺



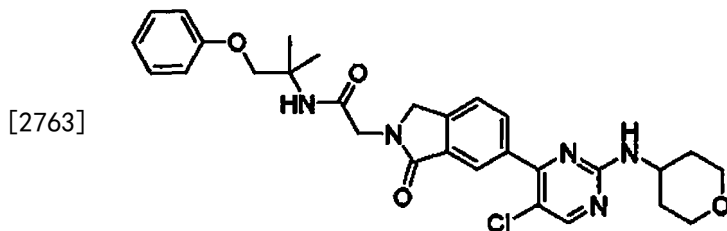
[2758] 在氮气下,将1-苯基环丙胺(30.6mg,0.218mmol)的DMF(1.0mL)溶液加入到冰冷的2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基)乙酸(Example1)(80mg,0.199mmol)、1-丙烷磷酸酐(T3P,50%wt,溶于EtOAc溶液)(176μl,0.298mmol)和三乙胺(83μl,0.596mmol)的DMF(3.0mL)搅拌溶液中。将反应升到室温,并搅拌20小时。将反应混合物用1M HCl(水溶液)(10mL)稀释,并用EtOAc(20mL)萃取。将汇合的有机萃取物用饱和NaHCO₃溶液(1x 20mL)、盐水(2x 20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤和真空浓缩,得到呈浅黄色固体状的标题化合物(78mg,0.148mmol,74.3%)。1H NMR(DMSO-d₆,400 MHz)δ8.87(1H,s),8.44(1H,s),8.03(1H,dd),7.97(1H,dd),7.80-7.70(1H,m),7.67-7.56(1H,br m),7.33-7.23(2H,m),7.21-7.10(3H,m),4.60(2H,s),4.24(2H,s),3.98-3.79(3H,m),3.43-3.33(2H,m),1.91-1.79(2H,m),1.52(2H,qd),1.17(4H,s)。LC-MS:[M+H]⁺=518。

[2759] 实例195:6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-{2-[2-(羟甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-3-基]-2-氧代乙基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[2761] 按照实例2的方法制备。采用色谱(SiO₂)提纯后,将产品用制备HPLC(Gilson,酸性(0.1% 甲酸),酸性,Waters X-Select Prep-C18,5μm,19x50mm柱,20-50%MeCN的水溶液)进一步提纯,得到呈无色固体状的标题化合物(7mg,9%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ8.45(1H, s),8.01(1H,dt),7.97(1H,ddd),7.70(1H,dd),7.63(1H,br.s),7.16-7.04(3.4H,m),7.02-6.95(0.6H,m),4.99(0.6H,t),4.73(0.4H,t),4.66-4.30(4.6H,m),4.25-4.11(1.4H,m),3.98-3.82(4H,m),3.56-3.36(3H,m),3.08-2.83(5H,m),1.85(2H,d),1.53(2H,qd)(观察到旋转异构体的混合物)。LC-MS:[M+H]⁺=562。

[2762] 实例196:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(2-甲基-1-苯氧基丙-2-基)乙酰胺

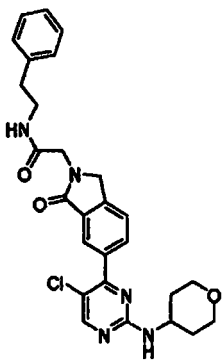
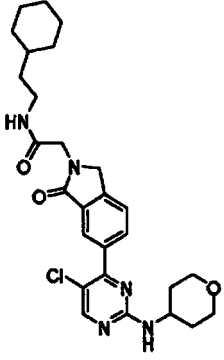


[2764] 将2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1)(70mg,0.170mmol)、2-甲基-1-苯氧基丙-2-胺(29.6mg,0.170mmol)和三乙胺(71.2μL,0.511mmol)的DMF(1mL)搅拌混合物在冰浴中冷却。加入1-丙烷磷酸酐(T3P,50%wt,溶于EtOAc)(150μL,0.252mmol),撤走冰浴,将反应混合物升到

室温2小时。加入水(5mL)，将得到的无色沉淀过滤，并采用制备HPLC(碱法)提纯，得到呈无色粉末状的标题化合物(25 mg, 0.045mmol, 26.2% 收率)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ8.35-8.29(2H, m), 8.01(1H, dd), 7.51(1H, dd), 7.20-7.14(2H, m), 6.88(1H, tt), 6.75-6.70(2H, m), 6.23(1H, s), 5.18(1H, d), 4.50(2H, s), 4.19(2H, s), 4.13-3.95(5H, m), 3.54(2H, td), 2.09-2.01(2H, m), 1.57(2H, dtd), 1.45(6H, s)。LC-MS: [M+H]⁺=550。

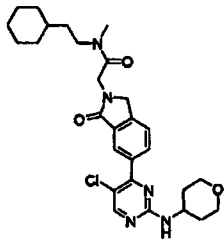
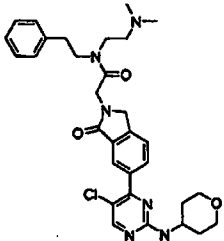
[2765] 实例197至295如下合成。

[2766] 在氮气下，向HATU或TBTU(1.5当量)和2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1)(1.0当量)中加入DCM(0.05-0.10M)，然后加入 DIPEA(1.2至3.5当量)。10分钟后，加入胺偶联配体(partner)。在室温搅拌混合物2-16小时。将反应通过用柠檬酸(5%水溶液)稀释进行淬灭，并采用EtOAc(x3)萃取。将汇合的有机层用盐水洗涤，并采用MgSO₄干燥。将产品过滤，并蒸发至干。将产品采用硅胶色谱或反相 制备HPLC提纯。

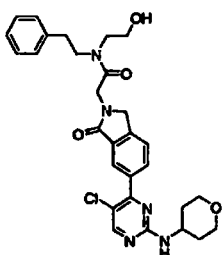
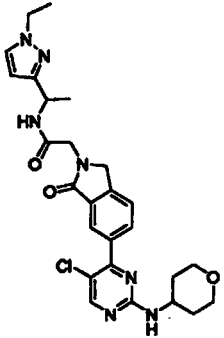
实例	结构	名称	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
197		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(2-苯乙基)乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.38-8.35 (1H, m), 8.25-8.23 (1H, m), 8.08 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.30-7.17 (5H, m), 4.57 (2H, s), 4.30 (2H, s), 4.10-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.59-3.51 (2H, m), 3.51-3.47 (2H, m), 2.84 (2H, t), 2.06-1.98 (2H, m), 1.69-1.59 (2H, m).	506
198		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(2-环己基乙基)乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 4.67 (2H, s), 4.33 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.55 (2H, td), 3.27 (2H, t), 2.05-1.98 (2H, m), 1.82-1.56 (7H, m), 1.44 (2H, q), 1.40-1.13 (4H, m), 1.02-0.89 (2H, m).	512

[2767]

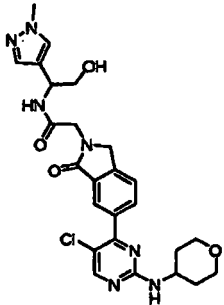
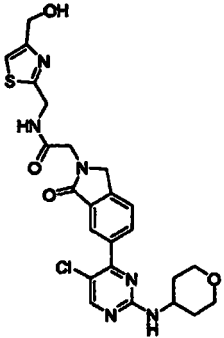
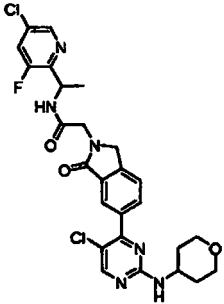
[2768]

199		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(2-环己基乙基)-N-甲基乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 4.67 (2H, d), 4.57 (2H, d), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.55 (2H, dt), 3.50-3.41 (2H, m), 3.13 (2H, s), 2.97 (1H, s), 2.05-1.98 (2H, m), 1.88-1.53 (8H, m), 1.48 (1H, q), 1.41-1.17 (4H, m), 1.12-0.91 (2H, m).	526
200		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[2-(二甲氨基)乙基]-N-(2-苯乙基)乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.12-8.04 (1H, m), 7.70 (1H, dd), 7.42-7.17 (5H, m), 4.65 (1H, s), 4.60 (1H, s), 4.43 (1H, s), 4.25 (1H, s), 4.12-4.03 (1H, m), 4.03-3.93 (2H, m), 3.70 (1H, t), 3.65-3.49 (4H, m), 3.46-3.39 (1H, m), 3.03 (1H, t), 2.91 (1H, t), 2.55 (2H, q), 2.33 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.06-1.97 (2H, m), 1.70-1.58 (2H, m).	577

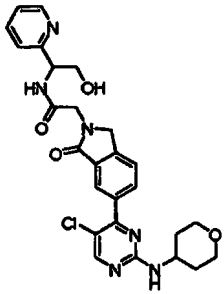
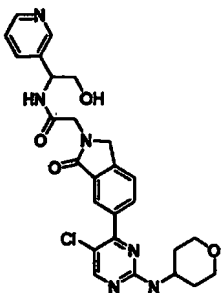
[2769]

201		2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(2-羟乙基)-N-(2-苯乙基)乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, d), 8.23 (1H, dd), 8.11-8.04 (1H, m), 7.70 (1H, dd), 7.41-7.16 (5H, m), 4.67 (1H, s), 4.62 (1H, s), 4.42 (1H, s), 4.24 (1H, s), 4.11-4.03 (1H, m), 3.99 (2H, d), 3.81-3.70 (3H, m), 3.67-3.61 (1H, m), 3.59-3.45 (4H, m), 3.03 (1H, t), 2.91 (1H, t), 2.05-1.98 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m).	550
202		2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)乙基]乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.54 (1H, d), 6.24 (1H, d), 5.15 (1H, q), 4.69 (2H, s), 4.39 (2H, s), 4.14 (2H, q), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.55 (2H, dt), 2.06-1.98 (2H, m), 1.70-1.56 (2H, m), 1.51 (3H, d), 1.43 (3H, t).	524

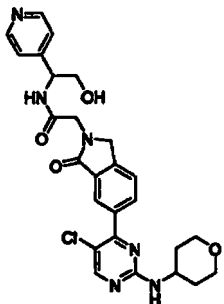
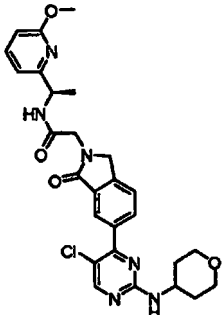
[2770]

203		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[2-羟基-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.59 (1H, s), 7.48 (1H, s), 5.06 (1H, t), 4.69 (2H, s), 4.40 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.92 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.78 (2H, dq), 3.54 (2H, dt), 2.06-1.96 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m).	526
204		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[[4-(羟甲基)-1,3-噻唑-2-基]甲基]乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.34 (1H, t), 4.71 (4H, s), 4.67 (2H, d), 4.44 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.93 (2H, m), 3.54 (2H, dt), 2.04-1.96 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m).	529
205		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(5-氯-3-氟吡唑-2-基)乙基]乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.40 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.75 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 5.40 (1H, dq), 4.65 (2H, s), 4.42 (1H, d), 4.39 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.01-3.95 (2H, m), 3.54 (2H, dt), 2.04-1.98 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m), 1.50 (3H, d).	559

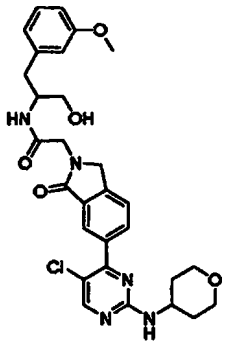
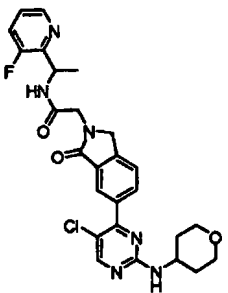
[2771]

206		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[2-羟基-1-(吡啶-2-基)乙基]乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.53 (1H, dq), 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.82 (1H, dt), 7.71 (1H, dd), 7.49 (1H, d), 7.32 (1H, ddd), 5.14 (1H, t), 4.69 (2H, s), 4.48 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.95-3.84 (2H, m), 3.54 (2H, dt), 2.04-1.98 (2H, m), 1.71-1.56 (2H, m).	523
207		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[2-羟基-1-(吡啶-3-基)乙基]乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.59 (1H, d), 8.47 (1H, dd), 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.91-7.86 (1H, m), 7.71 (1H, dd), 7.45 (1H, ddd), 5.09 (1H, t), 4.68 (2H, s), 4.47 (1H, d), 4.43 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.85 (2H, dd), 3.55 (2H, dt), 2.04-1.98 (2H, m), 1.70-1.58 (2H, m).	523

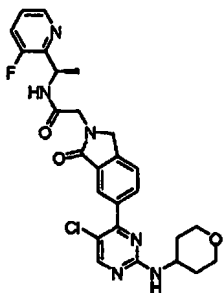
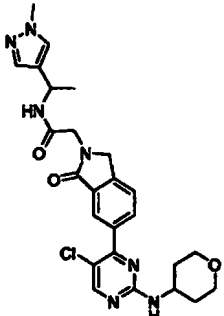
[2772]

208		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[2-羟基-1-(吡啶-4-基)乙基]乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.53-8.49 (2H, m), 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.47 (2H, d), 5.06 (1H, t), 4.69 (2H, s), 4.48 (2H, d), 4.10-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.86 (1H, dd), 3.82 (1H, dd), 3.54 (2H, dt), 2.04-1.98 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m).	523
209		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基]乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.61 (1H, dd), 6.93 (1H, d), 6.64 (1H, d), 5.05 (1H, q), 4.68 (2H, s), 4.43 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.54 (2H, dt), 2.04-1.98 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m), 1.51 (3H, d).	537

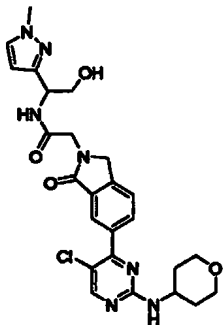
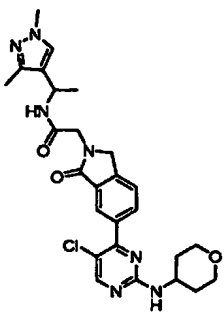
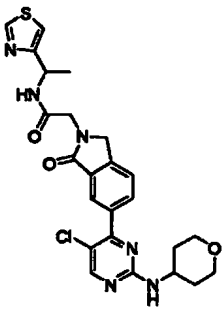
[2773]

210		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-羟基-3-(3-甲氧苯基)丙-2-基]乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.67 (1H, dd), 7.19-7.13 (1H, m), 6.84-6.80 (2H, m), 6.78-6.73 (1H, m), 4.43 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.26-4.17 (1H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.64-3.51 (4H, m), 2.94 (1H, dd), 2.73 (1H, dd), 2.05-1.98 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m).	566
211		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(3-氟吡啶-2-基)乙基]乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.37 (1H, dt), 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.58 (1H, ddd), 7.37 (1H, quintet), 5.48-5.41 (1H, m), 4.66 (2H, s), 4.44 (1H, d), 4.41 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.04-1.98 (2H, m), 1.70-1.56 (2H, m), 1.51 (3H, d).	525

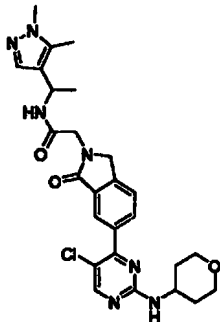
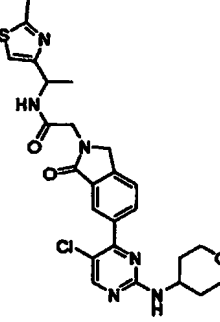
[2774]

212		2-(6-{5-氟-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-氟吡啶-2-基)乙基]乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.37 (1H, dt), 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.07 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.58 (1H, ddd), 7.41-7.34 (1H, m), 5.44 (1H, q), 4.66 (2H, s), 4.44 (1H, d), 4.41 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.05-1.98 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m), 1.51 (3H, d).	525
213		2-(6-{5-氟-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 7.56 (1H, s), 7.45 (1H, s), 5.08 (1H, q), 4.68 (2H, s), 4.35 (2H, s), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.93 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.55 (2H, td), 2.05-1.97 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m), 1.50 (3H, d).	510

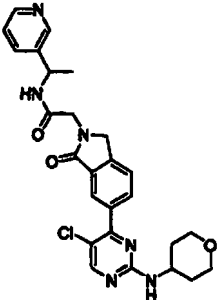
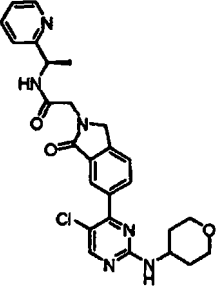
[2775]

214		2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[2-羟基-1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙基]乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.10-8.06 (1H, m), 7.72 (1H, d), 7.51 (1H, d), 6.28 (1H, d), 5.17-5.13 (1H, m), 4.70 (2H, s), 4.44 (2H, s), 4.10-4.02 (1H, m), 3.99 (2H, d), 3.91-3.84 (4H, m), 3.83-3.78 (1H, m), 3.58-3.51 (2H, m), 2.06-1.98 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m).	526
215		2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.48 (1H, s), 5.09-4.99 (1H, m), 4.68 (2H, s), 4.33 (2H, s), 4.13-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.55 (2H, td), 2.21 (3H, s), 2.06-1.97 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m), 1.48 (3H, d).	524
216		2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(1,3-噻唑-4-基)乙基]乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.97 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 7.47 (1H, dd), 5.29 (1H, q), 4.69 (2H, s), 4.41 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.06-1.97 (2H, m), 1.70-1.60 (2H, m), 1.58 (3H, d).	513

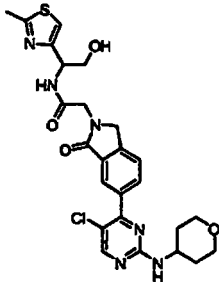
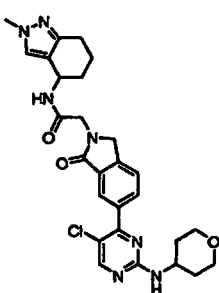
[2776]

217		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.45 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br s), 7.31 (1H, s), 4.92-4.83 (1H, m), 4.58 (2H, s), 4.17 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.38 (2H, t), 2.18 (3H, s), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.36 (3H, d).	524
218		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)乙基]乙酰胺	(Me-d ₃ -OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 7.21 (1H, d), 5.17 (1H, q), 4.69 (2H, s), 4.40 (2H, s), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.61-3.48 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.05-1.97 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m), 1.54 (3H, d).	527

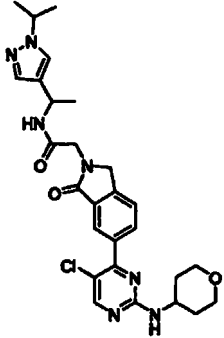
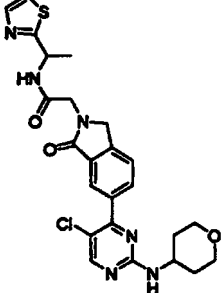
[2777]

219		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异喹啉-2-基)-N-[1-(吡啶-3-基)乙基]乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.57 (1H, d), 8.44 (1H, dd), 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.89-7.84 (1H, m), 7.70 (1H, dd), 7.44 (1H, ddd), 5.13 (1H, q), 4.67 (2H, s), 4.42 (1H, d), 4.38 (1H, d), 4.10-4.02 (1H, m), 4.01-3.94 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.04-1.97 (2H, m), 1.68-1.58 (2H, m), 1.55 (3H, d).	507
220		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异喹啉-2-基)-N-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙基]乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.50 (1H, ddd), 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.82 (1H, dt), 7.71 (1H, dd), 7.46 (1H, d), 7.30 (1H, ddd), 5.12 (1H, q), 4.68 (2H, s), 4.44 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.04-1.98 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m), 1.53 (3H, d).	507

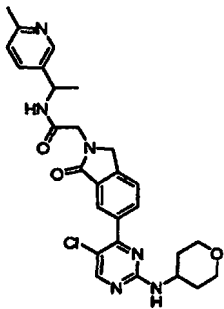
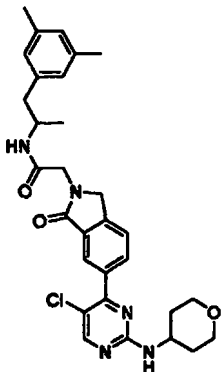
[2778]

221		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]噻啉-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[2-羟基-1-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)乙基]乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 7.28 (1H, d), 5.18 (1H, t), 4.70 (2H, s), 4.45 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.96 (2H, m), 3.93 (1H, dd), 3.86 (1H, dd), 3.54 (2H, td), 2.69 (3H, s), 2.04-1.97 (2H, m), 1.70-1.56 (2H, m).	543
222		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]噻啉-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡啶-4-基)乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.47 (1H, s), 5.01 (1H, dd), 4.70 (2H, s), 4.37 (1H, d), 4.33 (1H, d), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.55 (2H, td), 2.67-2.59 (2H, m), 2.05-1.97 (4H, m), 1.89-1.70 (2H, m), 1.70-1.56 (2H, m).	536

[2779]

223		2-(6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]乙基]乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 7.64 (1H, s), 7.47 (1H, s), 5.09 (1H, q), 4.68 (2H, s), 4.56-4.43 (1H, m), 4.35 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.04-1.98 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m), 1.50 (3H, d), 1.48 (6H, d).	538
224		2-(6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(1,3-噻唑-2-基)乙基]乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H; dd), 7.74 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.52 (1H, d), 5.40 (1H, q), 4.70 (2H, s), 4.45 (1H, d), 4.43 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.55 (2H, td), 2.05-1.98 (2H, m), 1.69-1.58 (5H, m).	513

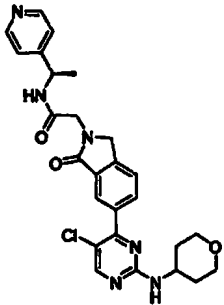
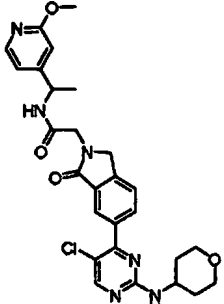
[2780]

225		2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(6-甲基吡啶-3-基)乙基]乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.41 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.74 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.29 (1H, d), 5.09 (1H, q), 4.66 (2H, s), 4.41 (1H, d), 4.36 (1H, d), 4.11-4.03 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.52 (3H, s), 2.04-1.97 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m), 1.53 (3H, d).	521
226		2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(3,5-二甲基苯基)丙-2-基]乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.68 (1H, dd), 6.83 (3H, br s), 4.45 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.23-4.14 (1H, m), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.55 (2H, td), 2.73 (1H, dd), 2.70 (1H, dd), 2.26 (6H, s), 2.04-1.97 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m), 1.18 (3H, d).	548

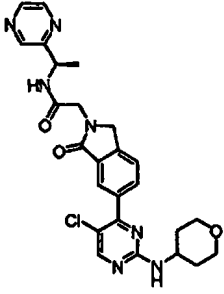
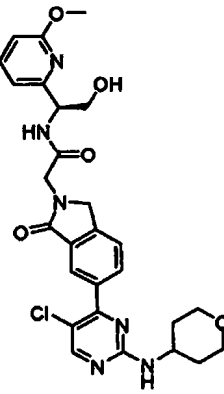
[2781]

227		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(4,5-二甲基-1,3-噻唑-2-基)乙基]乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 5.25 (1H, q), 4.69 (2H, s), 4.43 (1H, d), 4.41 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.34 (3H, s), 2.29 (2H, s), 2.28 (1H, s), 2.05-1.98 (2H, m), 1.70-1.61 (2H, m), 1.59 (3H, d).	541
228		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)丙-2-基]乙酰胺	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.11 (1H, d), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.29 (1H, d), 6.05 (1H, d), 4.53 (2H, s), 4.17 (1H, d), 4.15 (1H, d), 4.09-3.99 (1H, m), 3.99-3.91 (1H, m), 3.91-3.83 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.38 (2H, t), 2.81 (1H, dd), 2.73 (1H, dd), 1.90-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.12 (3H, d).	524

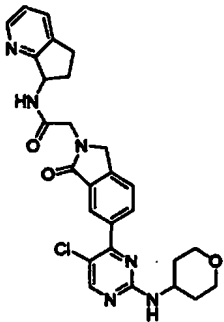
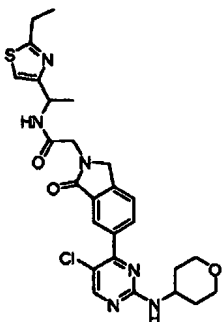
[2782]

229		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(吡啶-4-基)乙基]乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.68 (1H, d), 8.53-8.50 (2H, m), 8.44 (1H, s), 8.05-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.35-7.32 (2H, m), 4.98-4.90 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.29 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.90-1.80 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.39 (3H, d).	507
230		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基]乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.63 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.10 (1H, dd), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 6.94 (1H, dd), 6.75-6.73 (1H, m), 4.94-4.85 (1H, m), 4.59 (2H, s), 4.28 (2H, s), 3.98-3.91 (1H, m), 3.91-3.85 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.38 (2H, t), 1.90-1.79 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.37 (3H, d).	537

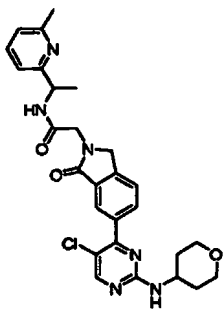
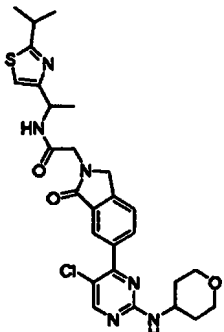
[2783]

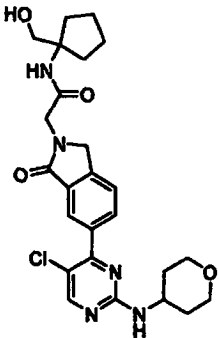
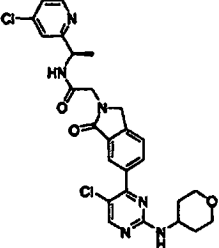
231		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(吡嗪-2-基)乙基]乙酰胺	(DMSO-d6): 8.74 (1H, d), 8.67 (1H, d), 8.61 (1H, dd), 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.11-5.02 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.29 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.48 (2H, m), 1.45 (3H, d).	508
232		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基]乙酰胺	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.42 (1H, d), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.66 (1H, dd), 7.58 (1H, br d), 6.96 (1H, d), 6.68 (1H, d), 4.90-4.83 (2H, m), 4.62 (2H, s), 4.34 (2H, s), 3.98-3.85 (3H, m), 3.84 (3H, s), 3.81-3.74 (1H, m), 3.74-3.64 (1H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m).	553

[2784]

233		2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(5H, 6H, 7H-环戊并[b]吡啶-7-基)乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.52 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.42-8.39 (1H, m), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.69-7.65 (1H, m), 7.62-7.55 (1H, m), 7.22 (1H, ddd), 5.28 (1H, q), 4.65 (2H, s), 4.27 (2H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.43-3.33 (2H, m), 2.99-2.90 (1H, m), 2.89-2.79 (1H, m), 1.91-1.78 (4H, m), 1.59-1.48 (2H, m).	519
234		2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(2-乙基-1,3-噻唑-4-基)乙基]乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.55 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.25 (1H, d), 5.10-5.00 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.27 (1H, d), 4.25 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.97 (2H, q), 1.89-1.81 (2H, m), 1.61-1.47 (2H, m), 1.42 (3H, d), 1.30 (3H, t).	541

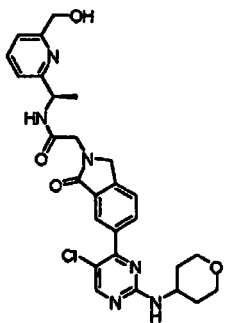
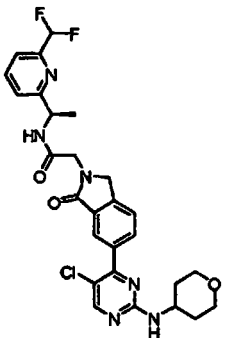
[2785]

235		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异喹啉-2-基)-N-[1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.57 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.65 (1H, t), 7.58 (1H, br d), 7.16 (1H, d), 7.12 (1H, d), 4.99-4.90 (1H, m), 4.62 (1H, d), 4.60 (1H, d), 4.28 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.45 (3H, s), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.40 (3H, d).	521
236		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异喹啉-2-基)-N-{1-[2-(丙-2-基)-1,3-噻唑-4-基]乙基}乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.54 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.26 (1H, d), 5.10-5.00 (1H, m), 4.62 (2H, s), 4.28 (1H, d), 4.25 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 3.29-3.21 (1H, m), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.42 (3H, d), 1.33 (6H, d).	555

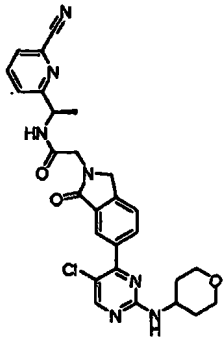
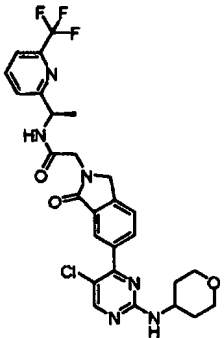
237		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[1-(羟甲基)环戊基]乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 4.68 (2H, s), 4.34 (2H, s), 4.10-4.02 (1H, m), 4.02-3.92 (2H, m), 3.55 (2H, td), 2.03-1.90 (4H, m), 1.84-1.73 (5H, m), 1.72-1.57 (5H, m).	500
238		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1R)-1-(4-氯吡啶-2-基)乙基]乙酰胺	(DMSO-d6): 8.66 (1H, d), 8.51 (1H, dd), 8.44 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.50 (1H, d), 7.42 (1H, dd), 5.04-4.95 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.30 (2H, s), 3.99-3.91 (1H, m), 3.91-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.46 (2H, m), 1.42 (3H, d).	541

[2786]

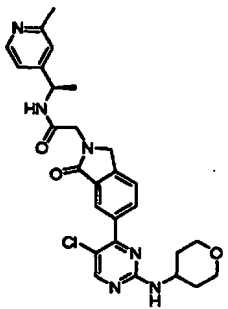
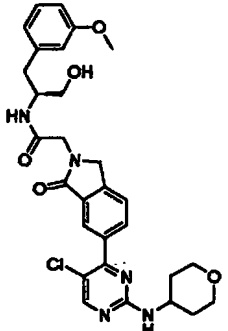
[2787]

239		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(羟甲基)吡啶-2-基]乙基]乙酰胺	(DMSO-d6): 8.59 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.05-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.80-7.72 (2H, m), 7.58 (1H, br d), 7.34 (1H, d), 7.23 (1H, d), 5.35 (1H, t), 5.02-4.92 (1H, m), 4.61 (2H, d), 4.55 (2H, d), 4.29 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.40 (3H, d).	537
240		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]乙基]乙酰胺	(DMSO-d6): 8.70 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 8.02-7.96 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.57 (3H, dd), 6.92 (1H, t), 5.08-4.98 (1H, m), 4.62 (1H, d), 4.59 (1H, d), 4.30 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.81 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.44 (3H, d).	557

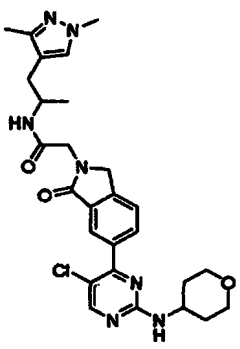
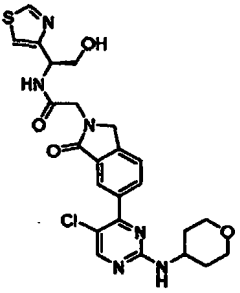
[2788]

241		2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(6-氟吡啶-2-基)乙基]乙酰胺	(DMSO-d6): 8.75 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.08-8.02 (2H, m), 7.98 (1H, dd), 7.93 (1H, dd), 7.76-7.71 (2H, m), 7.58 (1H, br d), 5.07-4.99 (1H, m), 4.61 (1H, d), 4.59 (1H, d), 4.29 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.43 (3H, d).	532
242		2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基]乙酰胺	(DMSO-d6): 8.75 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.08 (1H, t), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.78 (1H, d), 7.72 (2H, t), 7.58 (1H, br d), 5.09-5.00 (1H, m), 4.61 (1H, d), 4.58 (1H, d), 4.30 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.90-1.80 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.45 (3H, d).	575

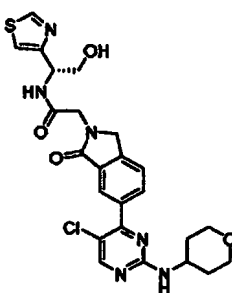
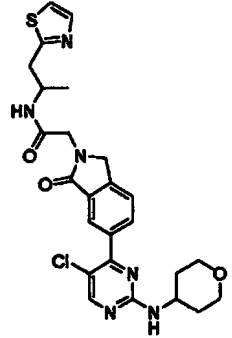
[2789]

243		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(2-甲基吡啶-4-基)乙基]乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.64 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.05-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.19 (1H, s), 7.15-7.11 (1H, m), 4.95-4.85 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.28 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.47 (2H, m), 1.38 (3H, d).	521
244		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(2S)-1-羟基-3-(3-甲氧苯基)丙-2-基]乙酰胺	(Me-d ₃ -OD): 8.36 (1H, s), 8.24-8.22 (1H, m), 8.08 (1H, dd), 7.68 (1H, dd), 7.19-7.14 (1H, m), 6.84-6.80 (2H, m), 6.78-6.73 (1H, m), 4.43 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.25-4.18 (1H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.61-3.50 (4H, m), 2.98-2.90 (1H, m), 2.79-2.68 (1H, m), 2.05-1.98 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m).	566

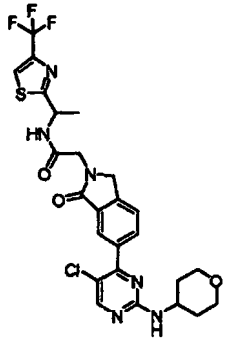
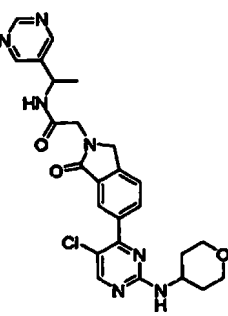
[2790]

245		2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)丙-2-基]乙酰胺	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 8.01-7.96 (2H, m), 7.75 (1H, d), 7.59 (1H, br d), 7.14 (1H, s), 4.55 (2H, s), 4.17 (1H, d), 4.15 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.78 (3H, m), 3.68 (3H, s), 3.38 (2H, t), 2.49-2.37 (2H, m), 2.16 (3H, s), 1.85 (2H, d), 1.61-1.47 (2H, m), 1.03 (3H, d).	538
246		2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(1,3-噻唑-4-基)乙基]乙酰胺	(DMSO-d6): 9.07 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.50 (1H, dd), 5.15-5.08 (1H, m), 4.89 (1H, t), 4.61 (2H, s), 4.32 (1H, d), 4.30 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.81-3.74 (1H, m), 3.72-3.65 (1H, m), 3.38 (2H, t), 1.90-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m).	529

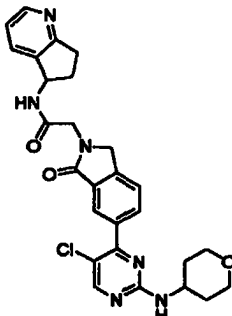
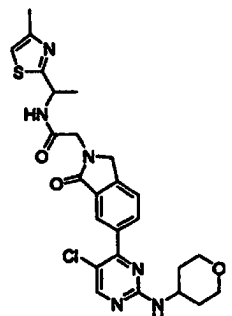
[2791]

247		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-2-羟基-1-(1,3-噻唑-2-基)乙基]乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.86 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.77-7.73 (2H, m), 7.64 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.23-5.17 (1H, m), 5.11 (1H, t), 4.62 (2H, s), 4.35 (1H, d), 4.32 (1H, d), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.80 (3H, m), 3.80-3.72 (1H, m), 3.38 (2H, t), 1.90-1.80 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m).	529
248		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(1,3-噻唑-2-基)丙-2-基]乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.45 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.63-7.54 (2H, m), 4.55 (1H, d), 4.53 (1H, d), 4.23-4.10 (3H, m), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.42-3.35 (2H, m), 3.16 (1H, dd), 3.13 (1H, dd), 1.90-1.81 (2H, m), 1.61-1.47 (2H, m), 1.13 (3H, d).	527

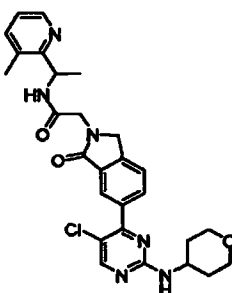
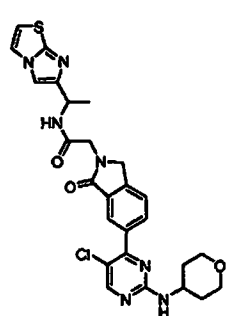
[2792]

249		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-{1-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]乙基}乙酰胺	(DMSO-d6): 9.04 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.43-8.41 (1H, m), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.30-5.22 (1H, m), 4.63 (1H, d), 4.61 (1H, d), 4.31 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.38 (2H, dd), 1.90-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (5H, m).	581
250		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(嘧啶-5-基)乙基]乙酰胺	(DMSO-d6): 9.09 (1H, s), 8.78 (2H, s), 8.70 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.05-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.06-4.98 (1H, m), 4.59 (2H, s), 4.28 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.90-1.80 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.46 (3H, d).	508

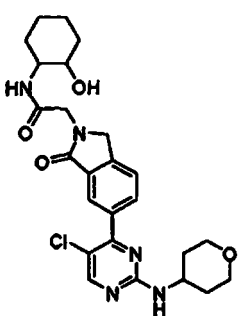
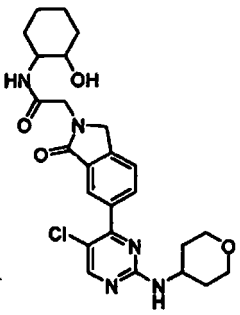
[2793]

251		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-{5H,6H,7H-环戊并[b]吡啶-5-基}乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.58 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.40-8.37 (1H, m), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.62-7.55 (2H, m), 7.20 (1H, dd), 5.36 (1H, q), 4.64 (2H, s), 4.27 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 3.02-2.85 (2H, m), 2.48-2.41 (2H, m), 1.88-1.82 (2H, m), 1.61-1.47 (2H, m).	519
252		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)乙基]乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.89 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.16-7.14 (1H, m), 5.24-5.15 (1H, m), 4.63 (1H, d), 4.61 (1H, d), 4.28 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.87 (2H, d), 3.38 (2H, t), 2.34 (3H, d), 1.89-1.82 (2H, m), 1.59-1.48 (5H, m)	527

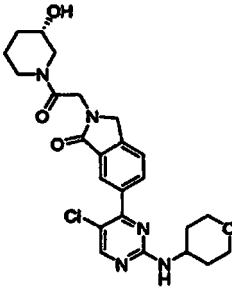
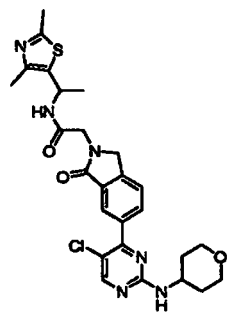
[2794]

253		2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[1-(3-甲基吡啶-2-基)乙基]乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.40 (1H, d), 8.02 (1H, s), 7.99-7.96 (1H, m), 7.73 (1H, d), 7.61-7.54 (2H, m), 7.21 (1H, dd), 5.28-5.20 (1H, m), 4.58 (2H, s), 4.24 (2H, d), 3.97-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.34 (3H, s), 1.90-1.81 (2H, m), 1.59-1.47 (2H, m), 1.37 (3H, d).	521
254		2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-(1-{咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基}乙基)乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.47 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.87 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.61-7.56 (2H, m), 7.21 (1H, d), 5.05-4.96 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.24 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.85 (2H, d), 1.59-1.48 (2H, m), 1.43 (3H, d).	552

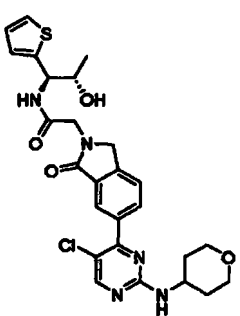
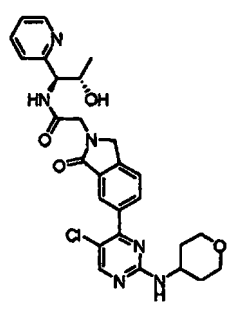
[2795]

255	 反式外消旋	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(2-羟基环己基)乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.89 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.62-7.55 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.55 (1H, d), 4.23 (1H, d), 4.18 (1H, d), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.49-3.34 (3H, m), 3.28-3.24 (1H, m), 1.89-1.82 (3H, m), 1.82-1.76 (1H, m), 1.66-1.49 (4H, m), 1.27 (1H, t), 1.21-1.15 (3H, m).	500
256	 顺式外消旋	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(2-羟基环己基)乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.45 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.76 (2H, dd), 7.58 (1H, br d), 4.61-4.58 (3H, m), 4.25 (1H, d), 4.23 (1H, d), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.77-3.72 (1H, m), 3.72-3.64 (1H, m), 3.38 (2H, td), 1.89-1.82 (2H, m), 1.73-1.64 (1H, m), 1.64-1.48 (5H, m), 1.48-1.36 (2H, m), 1.28 (2H, d).	500

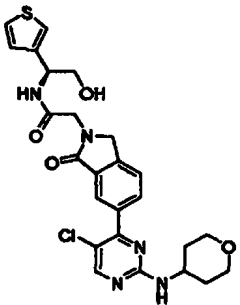
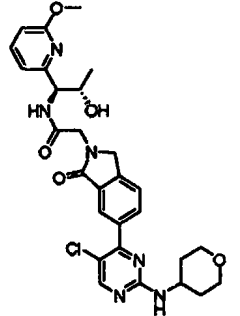
[2796]

257		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-{2-[(3S)-3-羟基哌啶-1-基]-2-氧代乙基}-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-酮	(DMSO-d ₆): 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br s), 4.90 (1H, dd), 4.56 (2H, s), 4.49-4.45 (2H, m), 4.04 (0.5H, d), 4.00-3.91 (1H, m), 3.87 (2H, d), 3.70-3.61 (1H, m), 3.60-3.53 (0.5H, m), 3.52-3.30 (4H, m), 3.22 (0.5H, dd), 3.15-3.06 (0.5H, m), 1.90-1.65 (4H, m), 1.61-1.28 (4H, m).	486
258		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基)-N-[1-(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)乙基]乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.62 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.20-5.12 (1H, m), 4.57 (2H, s), 4.20 (1H, d), 4.18 (1H, d), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.55 (3H, s), 2.26 (3H, s), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.41 (3H, d).	541

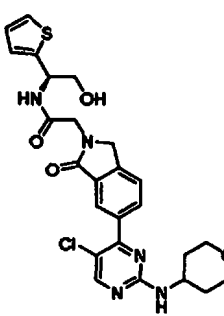
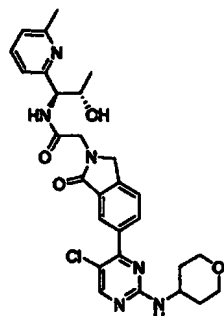
[2797]

259		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R,2S)-2-羟基-1-(噻吩-2-基)丙基]乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.32 (1H, dd), 7.11-7.08 (1H, m), 7.00 (1H, dd), 5.20 (1H, d), 4.67 (2H, s), 4.44 (1H, d), 4.40 (1H, d), 4.18-3.93 (5H, m), 3.55 (2H, td), 2.01 (2H, d), 1.69-1.57 (2H, m), 1.19 (3H, d).	542
260		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-(吡啶-2-基)丙基]乙酰胺	(DMSO-d6): 8.54-8.51 (1H, m), 8.46-8.42 (2H, m), 8.03 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.79-7.72 (2H, m), 7.63-7.54 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.27 (1H, ddd), 4.84 (1H, dd), 4.81 (1H, d), 4.60 (2H, s), 4.39 (1H, d), 4.37 (1H, d), 4.16-4.08 (1H, m), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.84 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.82 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.05 (3H, d).	537

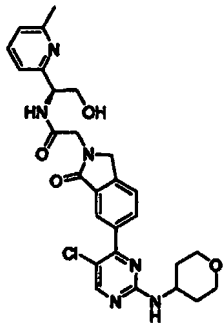
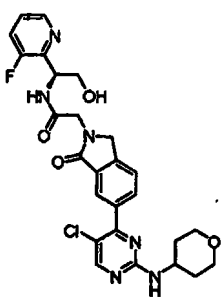
[2798]

261		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(噻吩-3-基)乙基]乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.40 (1H, dd), 7.35-7.32 (1H, m), 7.13 (1H, dd), 5.18 (1H, dd), 4.69 (2H, s), 4.44 (1H, d), 4.43 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.93 (2H, m), 3.86 (1H, dd), 3.79 (1H, dd), 3.54 (2H, td), 2.05-1.98 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m)	528
262		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-(6-甲氧基吡啶-2-基)丙基]乙酰胺	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.66 (1H, dd), 7.58 (1H, br d), 6.97 (1H, d), 6.67 (1H, d), 4.77-4.73 (2H, m), 4.61 (2H, s), 4.40 (1H, d), 4.38 (1H, d), 4.22-4.14 (1H, m), 3.98-3.91 (1H, m), 3.91-3.84 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.08 (3H, d).	567

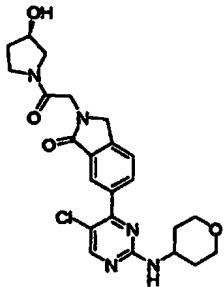
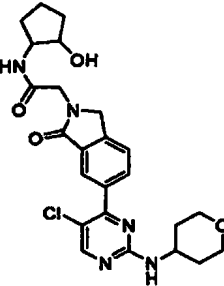
[2799]

263		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-2-羟基-1-(噻吩-2-基)乙基]乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.32 (1H, dd), 7.08 (1H, dt), 6.99 (1H, dd), 5.36-5.31 (1H, m), 4.68 (2H, s), 4.44 (1H, d), 4.41 (1H, d), 4.09-4.02 (1H, m), 4.02-3.93 (2H, m), 3.89 (1H, dd), 3.84 (1H, dd), 3.54 (2H, td), 2.04-1.98 (3H, m), 1.69-1.57 (2H, m).	528
264		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-(6-甲基吡啶-2-基)丙基]乙酰胺	(DMSO-d6): 8.44 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.04-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.64 (1H, t), 7.58 (1H, br d), 7.18 (1H, d), 7.12 (1H, d), 4.81-4.75 (2H, m), 4.61 (2H, s), 4.38 (2H, s), 4.16-4.08 (1H, m), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.44 (3H, s), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.05 (3H, d).	551

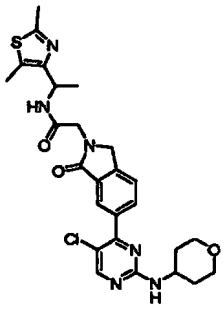
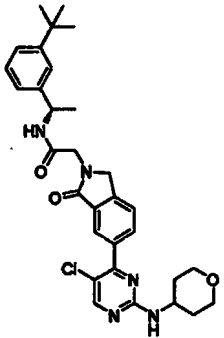
[2800]

265		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.48 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.64 (1H, t), 7.58 (1H, br d), 7.16 (1H, d), 7.12 (1H, d), 4.94-4.88 (1H, m), 4.86 (1H, t), 4.61 (2H, s), 4.33 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.78-3.70 (1H, m), 3.70-3.63 (1H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m).	537
266		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟吡啶-2-基)-2-羟乙基]乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.56 (1H, d), 8.46-8.43 (2H, m), 8.03-8.01 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.68 (1H, ddd), 7.58 (1H, br d), 7.44-7.39 (1H, m), 5.32 (1H, q), 4.95 (1H, br s), 4.58 (2H, s), 4.30 (1H, d), 4.26 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.69 (2H, d), 3.42-3.37 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.60-1.47 (2H, m).	541

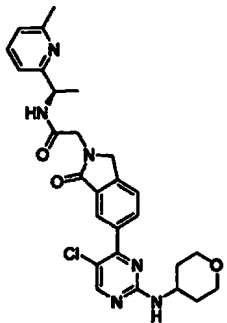
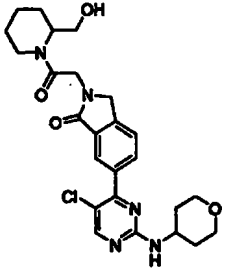
[2801]

267		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-{2-[(3R)-3-羟基吡啶-1-基]-2-氧代乙基}-2,3-二氢-1H-异吡啶-1-酮	(DMSO-d ₆): 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.59 (1H, br d), 5.07 (0.5H, d), 4.96 (0.5H, d), 4.59 (2H, s), 4.48-4.32 (2.5H, m), 4.31-4.26 (0.5H, m), 4.00-3.91 (1H, m), 3.91-3.81 (2H, m), 3.67-3.53 (1.5H, m), 3.50-3.31 (4.5H, m), 2.06-1.70 (4H, m), 1.60-1.48 (2H, m).	472
268	 反式外消旋	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基)-N-(2-羟基环戊基)乙酰胺	(Me-d ₃ -OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.69 (2H, s), 4.36 (2H, s), 4.11-3.94 (5H, m), 3.55 (2H, dt), 2.18-2.08 (1H, m), 2.05-1.92 (3H, m), 1.86-1.70 (2H, m), 1.70-1.47 (4H, m).	486

[2802]

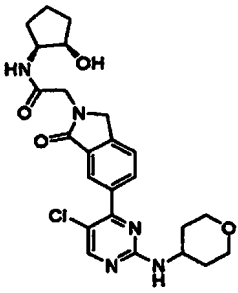
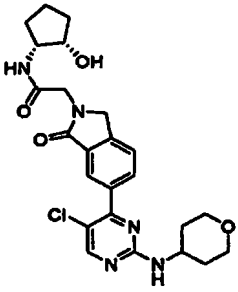
269		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(2,5-二甲基-1,3-噻唑-4-基)乙基]乙酰胺	(DMSO-d₆): 8.53 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.03-8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.09-4.99 (1H, m), 4.58 (2H, s), 4.20 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.57 (3H, s), 2.34 (3H, s), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.46 (2H, m), 1.39 (3H, d).	541
270		N-[(1R)-1-(3-叔丁苯基)乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酰胺	(Me-d₃-OD): 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.41-7.39 (1H, m), 7.30 (1H, dt), 7.29-7.24 (1H, m), 7.19-7.15 (1H, m), 5.07 (1H, q), 4.66 (2H, s), 4.40 (1H, d), 4.38 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.06-1.97 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m), 1.50 (3H, d), 1.33 (9H, s).	562

[2803]

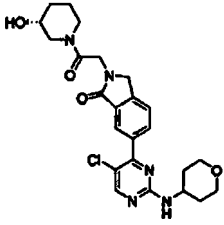
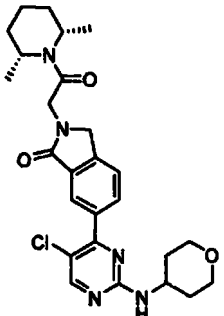
271		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]乙酰胺	(DMSO-d6): 8.57 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.65 (1H, t), 7.58 (1H, br d), 7.16 (1H, d), 7.12 (1H, d), 4.99-4.89 (1H, m), 4.62 (1H, d), 4.60 (1H, d), 4.28 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.45 (3H, s), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.40 (3H, d).	521
272		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基} 2-{2-[2-(羟甲基)哌啶-1-基]-2-氧代乙基}-2,3-二氢-1H-异咪唑-1-酮	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.01-4.93 (1H, m), 4.71-4.23 (5H, m), 4.07-3.98 (1H, m), 3.98-3.91 (1H, m), 3.87 (2H, d), 3.75 (1H, d), 3.59-3.43 (1H, m), 3.38 (2H, t), 3.10 (0.5H, s), 2.71-2.60 (0.5H, m), 1.92-1.21 (10H, m).	500

273		6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-{2-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}-2,3-二氢-1H-异𪔁唑-1-酮	(DMSO-d₆): 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.01-7.96 (1H, m), 7.75 (1H, dd), 7.59 (1H, br d), 5.06 (0.3H, t), 4.72 (0.7H, t), 4.59 (2H, s), 4.53 (0.7H, s), 4.38 (1.3H, s), 4.13-4.09 (0.3H, m), 4.00-3.90 (1.7H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.56-3.31 (6H, m), 2.01-1.74 (6H, m), 1.61-1.47 (2H, m).	486
274		6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-{2-[(2R)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}-2,3-二氢-1H-异𪔁唑-1-酮	(DMSO-d₆): 8.45 (1H, s), 8.05-8.02 (1H, m), 8.01-7.96 (1H, m), 7.75 (1H, dd), 7.58 (1H, br d), 5.06 (0.3H, t), 4.72 (0.7H, t), 4.59 (2H, s), 4.54 (0.7H, s), 4.38 (1.3H, s), 4.14-4.05 (0.3H, m), 4.00-3.90 (1.7H, m), 3.90-3.81 (2H, m), 3.56-3.32 (6H, m), 2.03-1.78 (6H, m), 1.60-1.48 (2H, m).	486

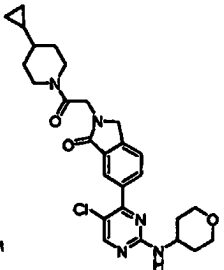
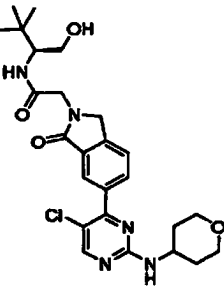
[2805]

275		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S, 2R)-2-羟基环戊基]乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.45 (1H, s), 8.04-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.80 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br m), 4.67 (1H, d), 4.60 (2H, s), 4.26 (1H, d), 4.23 (1H, d), 3.98-3.91 (2H, m), 3.91-3.83 (3H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.66 (5H, m), 1.61-1.42 (5H, m).	486
276		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R, 2S)-2-羟基环戊基]乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.80 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 4.67 (1H, d), 4.60 (2H, s), 4.26 (1H, d), 4.23 (1H, d), 3.98-3.92 (2H, m), 3.91-3.83 (3H, m), 3.38 (2H, t), 1.85 (2H, d), 1.81-1.65 (3H, m), 1.62-1.41 (5H, m).	486

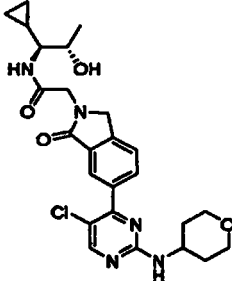
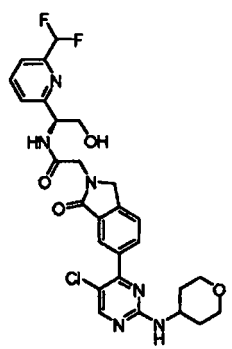
[2806]

277		6-({5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-{2-[(3R)-3-羟基哌啶-1-基]-2-氧代乙基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d ₆): 8.45 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 4.89 (1H, br s), 4.56 (2H, s), 4.49-4.44 (2H, m), 4.07-4.01 (0.5H, m), 3.98-3.91 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.65 (1H, t), 3.56 (0.5H, dd), 3.42-3.34 (4H, m), 3.25-3.19 (0.5H, m), 3.15-3.07 (0.5H, m), 1.90-1.66 (4H, m), 1.61-1.28 (4H, m).	486
278		6-({5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-{2-[(2R,6S)-2,6-二甲基哌啶-1-基]-2-氧代乙基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d ₆): 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.59 (1H, br d), 4.69-4.44 (4H, m), 4.44-4.10 (2H, m), 4.00-3.90 (1H, m), 3.90-3.81 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.92-1.72 (3H, m), 1.72-1.37 (7H, m), 1.37-1.02 (6H, m).	498

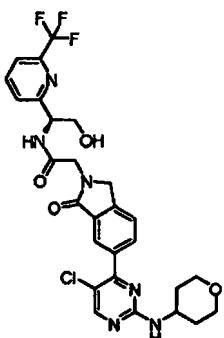
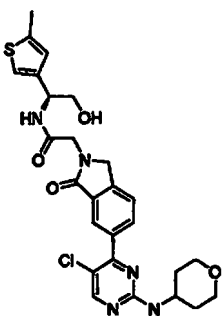
[2807]

279		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-(4-环丙基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 4.57 (2H, s), 4.49 (1H, d), 4.45 (1H, d), 4.31 (1H, d), 3.99-3.82 (4H, m), 3.42-3.35 (2H, m), 3.01 (1H, t), 2.62-2.53 (1H, m), 1.89-1.82 (2H, m), 1.80-1.68 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.37-1.23 (1H, m), 1.23-1.08 (1H, m), 0.86-0.75 (1H, m), 0.64-0.54 (1H, m), 0.41-0.35 (2H, m), 0.14-0.09 (2H, m).	510
280		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(2S)-1-羟基-3,3-二甲基丁-2-基]乙酰胺	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.77-7.71 (2H, m), 7.59 (1H, br d), 4.60 (2H, s), 4.43 (1H, t), 4.29 (1H, d), 4.26 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.69-3.55 (2H, m), 3.42-3.36 (2H, m), 1.90-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 0.88 (9H, s).	502

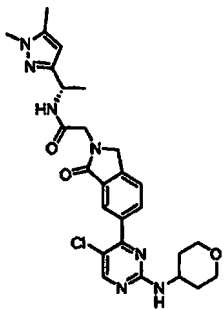
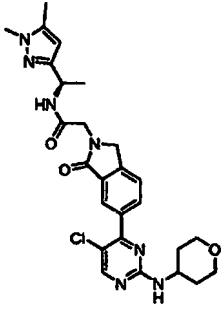
[2808]

281		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]吡啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-1-环丙基-2-羟丙基]乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.83 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 4.63 (1H, d), 4.59 (2H, s), 4.27 (1H, d), 4.24 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.79-3.71 (1H, m), 3.38 (2H, t), 3.09 (1H, td), 1.85 (2H, d), 1.60-1.47 (2H, m), 1.06 (3H, d), 1.04-0.94 (1H, m), 0.48-0.40 (1H, m), 0.40-0.32 (1H, m), 0.25-0.20 (2H, m).	500
282		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]吡啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-2-羟乙基]乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.63 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.01-7.96 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.61-7.54 (3H, m), 6.92 (1H, t), 5.02-4.97 (1H, m), 4.95 (1H, t), 4.61 (2H, d), 4.35 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.82-3.68 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.90-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m).	573

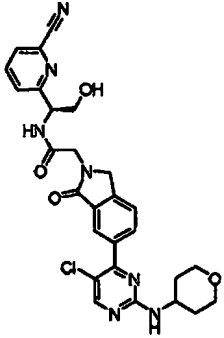
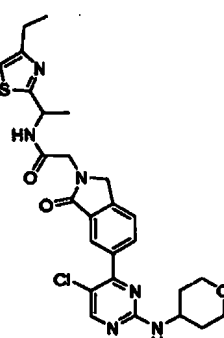
[2809]

283		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基]乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.67 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.08 (1H, t), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.79 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.03-4.95 (2H, m), 4.61 (1H, d), 4.59 (1H, d), 4.35 (2H, s), 3.93 (1H, d), 3.90-3.82 (2H, m), 3.82-3.70 (2H, m), 3.43-3.34 (2H, m), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m).	591
284		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(5-甲基噻吩-3-基)乙基]乙酰胺	(Me-d ₃ -OD): 8.36 (1H, s), 8.26-8.23 (1H, m), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 7.05-7.03 (1H, m), 6.81-6.78 (1H, m), 5.07 (1H, dd), 4.69 (2H, s), 4.43 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.93 (2H, m), 3.83 (1H, dd), 3.75 (1H, dd), 3.55 (2H, td), 2.46 (3H, d), 2.05-1.97 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m).	542

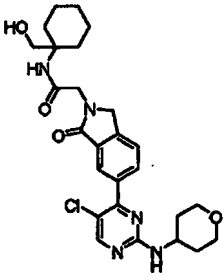
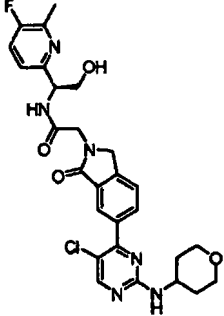
[2810]

285		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙基]乙酰胺	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.93 (1H, s), 4.95-4.87 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.21 (2H, s), 3.98-3.91 (1H, m), 3.87 (2H, d), 3.66 (3H, s), 3.38 (2H, t), 2.21 (3H, s), 1.85 (2H, d), 1.60-1.47 (2H, m), 1.34 (3H, d).	524
286		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙基]乙酰胺	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.93 (1H, s), 4.96-4.87 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.21 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.38 (2H, t), 2.21 (3H, s), 1.90-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.34 (3H, d).	524

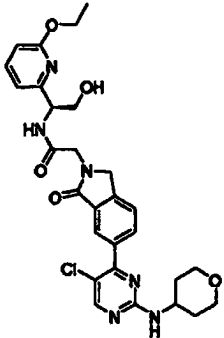
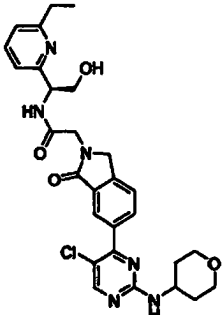
[2811]

287		2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(6-氟吡啶-2-基)-2-羟乙基]乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.69 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.07-8.01 (2H, m), 7.98 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.76-7.69 (2H, m), 7.58 (1H, br d), 5.02-4.95 (2H, m), 4.61 (1H, d), 4.59 (1H, d), 4.34 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.77-3.71 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m).	548
288		2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(4-乙基-1,3-噻唑-2-基)乙基]乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.89 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62-7.55 (1H, m), 7.15 (1H, s), 5.24-5.16 (1H, m), 4.63 (1H, d), 4.61 (1H, d), 4.28 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.73-2.68 (2H, m), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.47 (5H, m), 1.21 (3H, t).	541

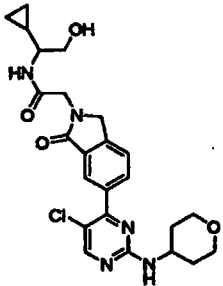
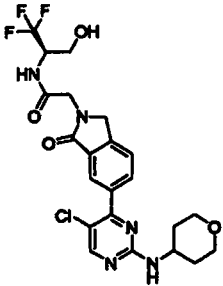
[2812]

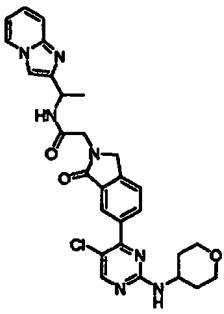
289		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(羟甲基)环己基]乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.45 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.63-7.53 (1H, m), 7.35 (1H, s), 4.62 (1H, t), 4.59 (2H, s), 4.23 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.45 (2H, d), 3.38 (2H, t), 2.05-1.98 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.60-1.40 (7H, m), 1.35-1.14 (3H, m).	514
290		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-2-羟乙基]乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.51 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62-7.55 (2H, m), 7.26 (1H, dd), 4.91 (1H, q), 4.86 (1H, t), 4.61 (2H, s), 4.32 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.76-3.62 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.43 (3H, d), 1.85 (2H, d), 1.60-1.47 (2H, m).	555

[2813]

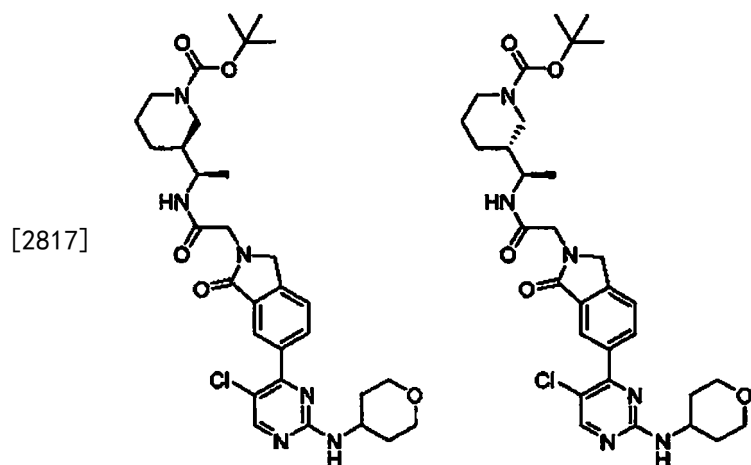
291		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(6-乙氧基吡啶-2-基)-2-羟乙基]乙酰胺	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.09 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.65-7.60 (1H, m), 6.96 (1H, dd), 6.65 (1H, d), 5.05 (1H, t), 4.71 (2H, s), 4.47 (2H, s), 4.34-4.20 (2H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.96 (2H, m), 3.93 (1H, dd), 3.87 (1H, dd), 3.55 (2H, td), 2.05-1.98 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m), 1.31 (3H, t).	567
292		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(6-乙基吡啶-2-基)-2-羟乙基]乙酰胺 TFA	(Me-d3-OD): 8.47-8.39 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.24-8.21 (1H, m), 8.08 (1H, dd), 7.90-7.85 (1H, m), 7.83-7.78 (1H, m), 7.71 (1H, d), 5.19 (1H, t), 4.70 (1H, d), 4.67 (1H, d), 4.50 (1H, d), 4.45 (1H, d), 4.10-4.02 (1H, m), 4.01-3.93 (4H, m), 3.54 (2H, td), 3.12-3.05 (2H, m), 2.04-1.96 (2H, m), 1.70-1.56 (2H, m), 1.41 (3H, t).	551

[2814]

293		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(1-环丙基-2-羟乙基)乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.94 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 4.65 (1H, t), 4.59 (2H, s), 4.23 (1H, d), 4.21 (1H, d), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.84 (2H, m), 3.52-3.42 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 0.96-0.86 (1H, m), 0.47-0.39 (1H, m), 0.39-0.31 (1H, m), 0.29-0.16 (2H, m).	486
294		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基]乙酰胺	(DMSO-d ₆): 8.71 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-8.04 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.59 (1H, br d), 5.20 (1H, t), 4.60 (2H, s), 4.59-4.51 (1H, m), 4.37 (1H, d), 4.31 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.74-3.66 (1H, m), 3.66-3.58 (1H, m), 3.38 (2H, td), 1.90-1.81 (2H, m), 1.61-1.47 (2H, m).	514

[2815]	295 	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(1-{咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}乙基)乙酰胺	(DMSO-d₆): 8.56 (1H, d), 8.53-8.49 (1H, m), 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.79 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.50 (1H, dd), 7.24-7.19 (1H, m), 6.86 (1H, td), 5.17-5.09 (1H, m), 4.63 (2H, s), 4.27 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.51 (2H, m), 1.49 (3H, d).	546

[2816] 实例296和297: 3-{1-[2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酰胺基]乙基}哌啶-1-羧酸叔丁酯

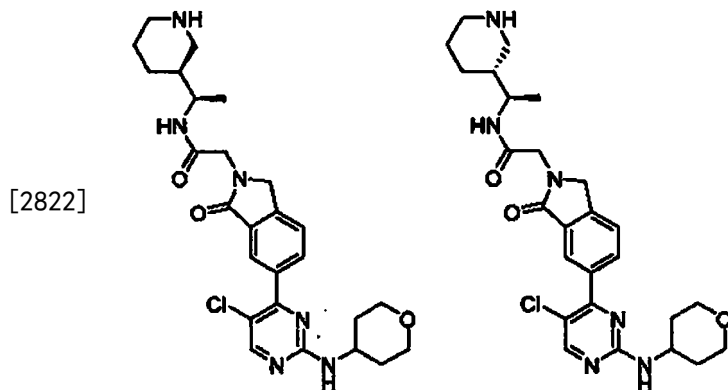


[2818] 在氮气下,向HATU (1.2当量)和2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1) (1.0当量)中加入DCM(0.1M)、DIPEA (1.2当量),然后加入3-(1-氨乙基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.5当量)。在室温搅拌混合物4小时。将反应用水稀释进行淬灭,并采用EtOAc (x3) 萃取。将汇合的有机层用盐水洗涤,并用MgSO₄干燥。将产品过滤,蒸发至干。通过制备HPLC将非对映异构体(实例296和297)分离。

[2819] 第一个非对映异构体(实例296): ¹H NMR (400MHz, Me-d₃-OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.68 (2H, s), 4.35 (2H, s), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (3H, m), 3.92-3.77 (2H, m), 3.54 (2H, dt), 2.92-2.82 (1H, m), 2.82-2.58 (1H, m), 2.01 (2H, d), 1.94-1.85 (1H, m), 1.76-1.69 (1H, m), 1.69-1.58 (2H, m), 1.57-1.49 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.44-1.37 (1H, m), 1.31 (1H, d), 1.21 (3H, d)。LC-MS: [M+H]⁺=613。

[2820] 第二个非对映异构体(实例297): ^1H NMR (400MHz, $\text{Me-d}_3\text{-OD}$): 8.36 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 4.70 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.11-4.03 (2H, m), 4.02-3.93 (3H, m), 3.86-3.77 (1H, m), 3.55 (2H, dt), 2.83-2.71 (1H, m), 2.56 (1H, s), 2.01 (2H, d), 1.96-1.86 (1H, m), 1.76-1.69 (1H, m), 1.69-1.58 (2H, m), 1.48 (10H, s), 1.33-1.21 (2H, m), 1.19 (3H, d)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=613$ 。

[2821] 实例298和299: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(哌啶-3-基)乙基]乙酰胺HCl

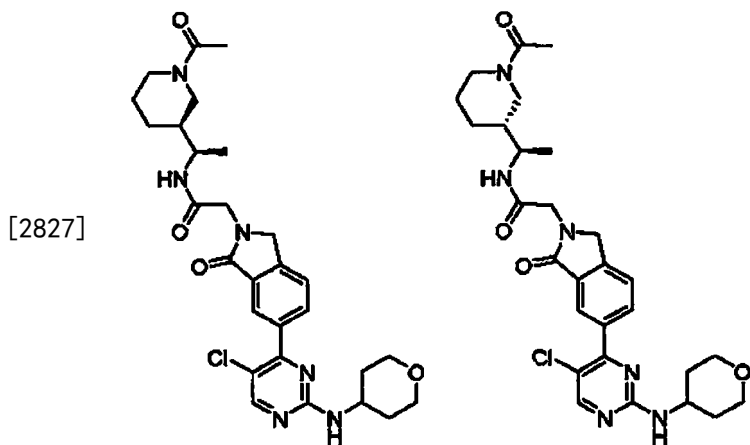


[2823] 向3-{1-[2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酰胺基)乙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(实例296或297)的每个非对映异构体中加入在EtOAc中饱和的HCl,将反应搅拌2小时。将混合物真空蒸发,再次,在加入MeOH (x2)后,得到呈无色固体状的实例298或299(HCl盐)。

[2824] 第一个非对映异构体(实例298): ^1H NMR (400MHz, $\text{Me-d}_3\text{-OD}$): 8.44 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.20 (0.5H, d), 8.12 (1H, dd), 7.76 (1H, dd), 4.74 (1H, d), 4.70 (1H, d), 4.42 (1H, d), 4.30 (1H, d), 4.15-4.04 (1H, m), 4.04-3.96 (3H, m), 3.55 (2H, td), 3.40-3.34 (2H, m), 2.92 (1H, td), 2.78 (1H, t), 2.05-1.88 (5H, m), 1.78-1.61 (3H, m), 1.44-1.33 (1H, m), 1.23 (3H, d)。

[2825] 第二个非对映异构体(实例299): ^1H NMR (400MHz, $\text{Me-d}_3\text{-OD}$): 8.36 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.21 (0.5, m), 8.08 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 4.74 (1H, d), 4.69 (1H, d), 4.40 (1H, d), 4.29 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.93-3.83 (1H, m), 3.54 (2H, td), 3.41 (1H, d), 2.99-2.86 (1H, m), 2.76 (1H, t), 2.04-1.93 (4H, m), 1.88-1.58 (4H, m), 1.44-1.33 (1H, m), 1.24 (3H, d)。

[2826] 实例300和301: N-[1-(1-乙酰基哌啶-3-基)乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酰胺

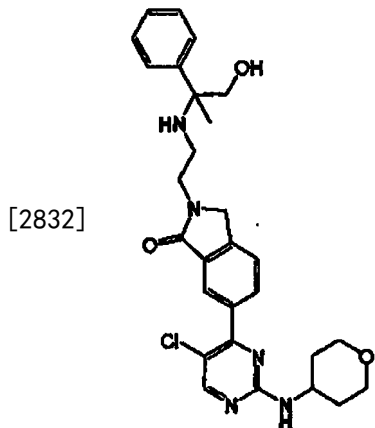


[2828] 在氮气下,向HATU (1.2当量) 和2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基)-N-[1-(哌啶-3-基)乙基]乙酰胺HCl (实例298或299) (1.0当量) 中加入 DCM (0.1M)、DIPEA (1.2当量), 然后加入乙酸 (1.2当量)。在室温搅拌混合物4小时。将反应通过用柠檬酸 (5%水溶液) 稀释进行淬灭, 并采用EtOAc (x3) 萃取。将汇合的有机层用盐水洗涤, 并采用MgSO₄干燥。将产品过滤和蒸发至干, 得到非对映异构体实例300或301。

[2829] 第一个非对映异构体(实例300): ^1H NMR (400MHz, Me- d_3 -OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.11-8.05 (1H, m), 7.72 (1H, d), 4.69 (2H, d), 4.49-4.32 (3H, m), 4.10-4.02 (1H, m), 4.02-3.84 (3H, m), 3.83-3.68 (1H, m), 3.58-3.47 (2H, m), 3.18-3.10 (0.5H, m), 2.91 (0.5H, dd), 2.73-2.54 (1H, m), 2.05-1.93 (3H, m), 1.86-1.75 (1H, m), 1.69-1.58 (2H, m), 1.55-1.32 (6H, m), 1.23 (1.5H, d), 1.21 (1.5H, d)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=555$ 。

[2830] 第二个非对映异构体(实例301): ^1H NMR (400MHz, $\text{Me-d}_3\text{-OD}$): 8.36 (1H, s), 8.25-8.22 (1H, m), 8.08 (1H, dt), 7.76-7.71 (1H, m), 4.73-4.69 (2H, m), 4.52-4.32 (3H, m), 4.10-4.02 (1H, m), 4.02-3.96 (2H, m), 3.93-3.75 (2H, m), 3.55 (2H, td), 3.14-3.05 (0.5H, m), 2.89 (0.5H, dd), 2.73-2.63 (0.5H, m), 2.49 (0.5H, dd), 2.02 (2H, d), 1.97-1.92 (1H, m), 1.86-1.73 (1H, m), 1.69-1.55 (3H, m), 1.52-1.34 (5H, m), 1.21 (2H, d), 1.19 (1H, d)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=555$ 。

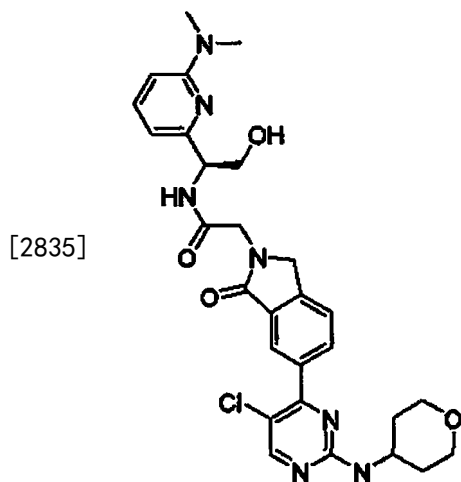
[2831] 实例302:6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-[(1-羟基-2-苯基丙-2-基)氨基]乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[2833] 向6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-{2-[(1-羟基-2-苯基丙-2-基)氨基]乙基}-2,3-二

氢-1H-异吲哚-1-酮(制备419) (10mg, 0.02mmol) 的EtOH溶液中加入4-氨基氧杂环己烷(7 μ L, 0.07mmol) 和DIPEA(11 μ L, 0.07mmol)。将混合物在反应瓶中在90℃搅拌24小时。将混合物真空蒸发, 采用制备HPLC直接提纯, 得到呈无色固体状的产品(2mg, 18%)。¹H NMR (400MHz, Me-d₃-OD): 8.37(1H, s), 8.23(1H, d), 8.07(1H, dd), 7.69(1H, d), 7.40-7.33(2H, m), 7.19-7.14(3H, m), 4.65-4.47(2H, m), 4.12-4.03(1H, m), 4.03-3.95(2H, m), 3.80-3.65(2H, m), 3.63-3.51(4H, m), 2.83-2.75(1H, m), 2.66-2.57(1H, m), 2.05-1.98(2H, m), 1.70-1.58(2H, m), 1.49(3H, s)。LC-MS: [M+H]⁺=522。

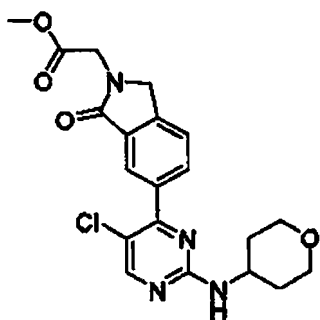
[2834] 实例303: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]-2-羟乙基]乙酰胺



[2836] 将(2S)-2-氨基-2-(6-溴吡啶-2-基)乙醇HCl(100mg, 0.40mmol) 采用二甲胺(3.0mL, 2M, 溶于THF)吸收。将混合物通过微波在60℃加热1小时, 然后, 在120℃加热共18小时。将反应通过用K₂CO₃(饱和水溶液)稀释进行淬灭, 并采用EtOAc(x3)萃取。将汇合的有机层用盐水洗涤, 并用MgSO₄干燥。将产品过滤和真空蒸发, 并在下一步反应中就这样使用。LC-MS: [M+H]⁺=182。在氮气下, 向TBTU(99mg, 0.30mmol) 和2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1)(80mg, 0.20mmol) 中加入DCM(4.0mL), 然后加入DIPEA(52 μ L, 0.30mmol)。10分钟后, 加入胺。在室温搅拌混合物4小时。将反应通过用柠檬酸(5%水溶液)稀释进行淬灭, 并采用EtOAc(x3)萃取。将汇合的有机层用盐水洗涤, 并采用MgSO₄干燥。将产品过滤, 真空蒸发。将产品采用制备HPLC提纯, 并通过genevac干燥, 得到呈无色固体状的2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]-2-羟乙基]乙酰胺(实例303)(53 mg, 47%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 8.45(1H, s), 8.28(1H, d), 8.05-8.03(1H, m), 7.98(1H, dd), 7.75(1H, d), 7.63-7.53(1H, m), 7.45(1H, dd), 6.55(1H, d), 6.50(1H, d), 4.82-4.76(2H, m), 4.62(2H, s), 4.34(1H, d), 4.31(1H, d), 3.99-3.90(1H, m), 3.90-3.82(2H, m), 3.77-3.70(1H, m), 3.68-3.61(1H, m), 3.38(2H, t), 2.98(6H, s), 1.89-1.81(2H, m), 1.60-1.48(2H, m)。LC-MS: [M+H]⁺=566。

[2837] 实例304: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸甲酯

[2838]



[2839] 按照制备4类似的方法制备标题化合物。

[2840] ^1H NMR (400MHz, Me- d_3 -OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.10 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 4.69 (2H, s), 4.49 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.59-3.51 (2H, m), 2.06-1.98 (2H, m), 1.70-1.58 (2H, m)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 417$ 。

[2841] 实例305-316

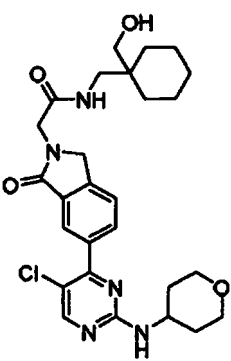
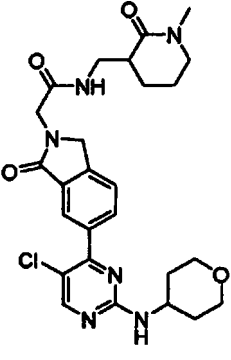
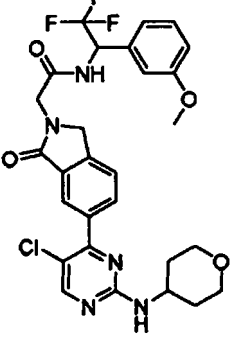
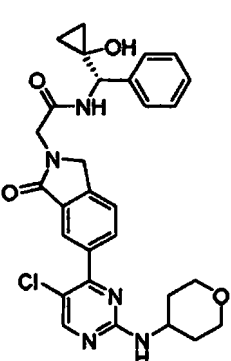
[2842] 按照实例2类似的方法,采用2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1)和相应的胺制备:

[2843]

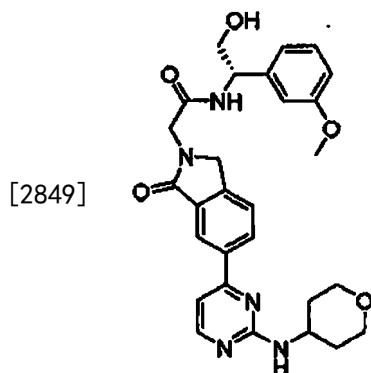
实例	结构	名称	^1H NMR (400 MHz)	MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$
305		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(氧杂环己-3-基)甲基]乙酰胺	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.34 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 6.64 (1H, s), 5.31 (1H, d), 4.63 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.14-4.04 (1H, m), 4.04-3.89 (2H, m), 3.89-3.71 (2H, m), 3.63-3.46 (2H, m), 3.45-3.30 (1H, m), 3.25-3.07 (3H, m), 2.12-1.97 (2H, m), 1.83-1.76 (2H, m), 1.70-1.36 (4H, m), 1.34-1.17 (1H, m).	500
306		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(氧杂环己-4-基)甲基]乙酰胺	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.35 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 6.49 (1H, s), 5.18 (1H, d), 4.64 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.17-4.06 (1H, m), 4.06-3.92 (4H, m), 3.61-3.48 (3H, m), 3.42-3.30 (2H, m), 3.23-3.11 (2H, m), 2.12-2.04 (2H, m), 1.83-1.70 (1H, m), 1.59-1.54 (2H, m), 1.38-1.20 (3H, m).	500

[2844]

307		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[[(1S, 2S)-2-羟基环己基]甲基]乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.39-8.32 (1H, m), 8.30 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.58 (1H, d), 6.82 (1H, s), 5.33-5.17 (1H, m), 4.72-4.52 (2H, m), 4.39-4.18 (2H, m), 4.18-3.88 (3H, m), 3.88-3.71 (1H, m), 3.64-3.47 (3H, m), 3.04-2.88 (1H, m), 2.07 (2H, d), 1.88-1.67 (5H, m), 1.65-1.53 (4H, m), 1.48-1.38 (3H, m).	514
308		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[[(1S, 2R)-2-羟基环己基]甲基]乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.34 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.59 (1H, d), 7.06 (1H, s), 5.26 (1H, d), 4.64 (2H, s), 4.30 (2H, d), 4.14-3.95 (3H, m), 3.87-3.75 (1H, m), 3.61-3.46 (2H, m), 3.24-3.15 (1H, m), 2.97-2.86 (1H, m), 2.06 (2H, d), 1.91 (1H, d), 1.73-1.52 (6H, m), 1.46-1.33 (1H, m), 1.33-1.11 (3H, m), 1.11-0.96 (1H, m).	514
309		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(环己基甲基)乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.35 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 6.32 (1H, s), 5.18 (1H, d), 4.63 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.17-3.96 (3H, m), 3.62-3.49 (2H, m), 3.12 (2H, t), 2.07 (2H, d), 1.70 (5H, d), 1.53-1.38 (2H, m), 1.33-1.13 (4H, m), 0.98-0.86 (2H, m).	498

313		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[[1-(羟甲基)环己基]甲基]乙酰胺	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.05 (1H, dd), 7.61 (1H, d), 6.79 (1H, d), 5.17 (1H, d), 4.64 (2H, s), 4.31 (2H, s), 4.17-4.05 (1H, m), 4.05-3.91 (2H, m), 3.66-3.46 (2H, m), 3.31 (2H, d), 3.25 (3H, t), 2.07 (2H, d), 1.45 (6H, s), 1.39-1.32 (2H, m), 1.32-1.22 (3H, m).	528
[2846] 314		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1-甲基-2-氧代哌啶-3-基)甲基]乙酰胺	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.35 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 6.06 (1H, d), 5.16 (1H, d), 4.64 (2H, s), 4.37-4.19 (2H, m), 4.16-4.05 (1H, m), 4.05-3.96 (2H, m), 3.92-3.80 (1H, m), 3.62-3.53 (2H, m), 3.51 (3H, d), 2.08 (2H, d), 1.75-1.60 (6H, m), 1.38-1.11 (4H, m), 0.99-0.91 (3H, m).	528
315		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[2,2,2-三氟-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	1H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.33 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.05 (1H, dd), 7.67 (1H, d), 7.34 (1H, t), 7.09 (2H, d), 7.04-6.94 (1H, m), 5.73 (1H, q), 4.65 (2H, s), 4.57-4.42 (2H, m), 4.08-3.90 (3H, m), 3.83 (3H, s), 3.60-3.46 (2H, m), 2.02-1.96 (2H, m), 1.70-1.54 (2H, m).	591
[2847] 316		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(S)-(1-羟基环丙基)(苯基)甲基]乙酰胺	1H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.30 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.44 (2H, d), 7.39-7.29 (2H, m), 7.25 (1H, t), 4.80 (1H, s), 4.61 (2H, s), 4.54-4.36 (2H, m), 4.06-3.88 (3H, m), 3.50 (2H, t), 1.97 (2H, d), 1.80-1.51 (2H, m), 0.85-0.64 (4H, m).	549

[2848] 实例317:N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]-2-(6-{2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酰胺

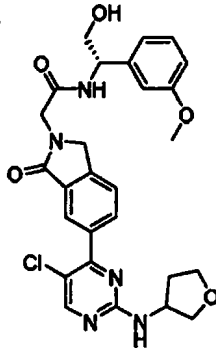
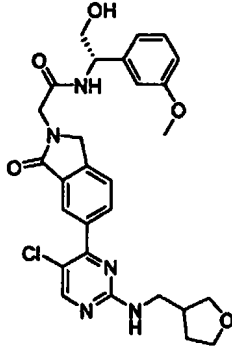


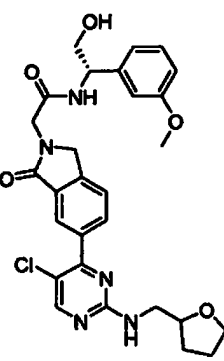
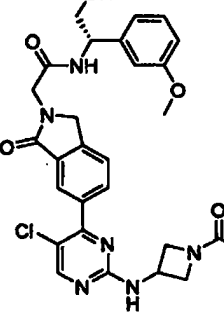
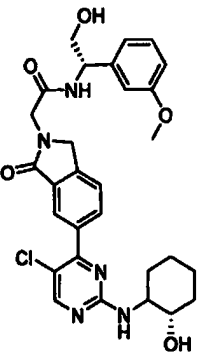
[2850] 按照制备4类似的方法,以EtOH为溶剂,采用2-[6-(2-氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺(制备167)制备。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 8.47 (1H, s), 8.39 (1H, d), 8.29 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.25 (1H, t), 7.12 (1H, d), 7.05 (1H, d), 6.89 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.82 (1H, dd), 5.20 (1H, d), 5.08 (1H, q), 4.77-4.53 (2H, m), 4.44-4.28 (2H, m), 4.27-4.11 (1H, m), 4.09-3.98 (2H, m), 3.94-3.82 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.68-3.54 (2H, m), 2.12 (2H, d), 1.70-1.64 (2H, m)。MS: [M+H]⁺ = 518。

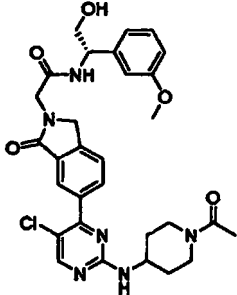
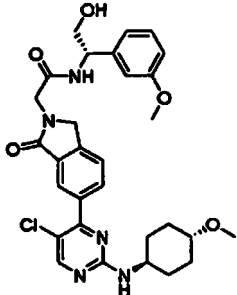
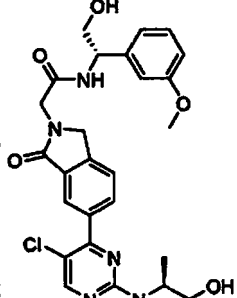
[2851] 实例318-325

[2852] 按照制备4类似的方法,以EtOH为溶剂,采用2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺(制备169)制备。

[2853]

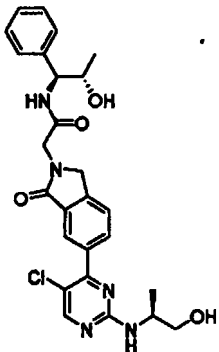
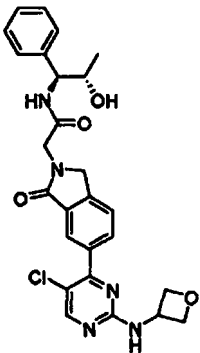
将 室	结构	名称	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
318		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环戊-3-基)氨基]嘧啶-4-基}-1- 氧代-2,3-二氢 -1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基 -1-(3-甲氧苯基) 乙基]乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.25 (1H, t), 7.20 (1H, d), 6.89 (1H, d), 6.85 (1H, s), 6.81 (1H, dd), 5.49 (1H, d), 5.07 (1H, q), 4.76-4.57 (3H, m), 4.43-4.24 (2H, m), 4.05-3.97 (2H, m), 3.92-3.85 (3H, m), 3.83-3.73 (5H, m), 2.44-2.29 (1H, m), 1.98-1.87 (1H, m).	538
319		2-[6-(5-氯-2-[(氧杂环戊-3-基)甲 基]氨基]嘧啶-4- 基)-1-氧代-2,3- 二氢-1H-异吲哚 -2-基]-N-[(1S)-2-羟基 -1-(3-甲氧苯基) 乙基]乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.38-8.33 (1H, m), 8.32 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.24 (1H, t), 7.18 (1H, d), 6.89 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.81 (1H, dd), 5.42 (1H, s), 5.08 (1H, q), 4.75-4.49 (2H, m), 4.49-4.23 (2H, m), 3.98-3.80 (5H, m), 3.80-3.71 (4H, m), 3.71-3.60 (1H, m), 3.53-3.46 (3H, m), 2.16-2.05 (1H, m), 1.76-1.67 (1H, m).	552

320		2-[6-(5-氯-2-[[[(氧杂环戊-2-基)氨基]噻啉-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	1H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.34 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.27-7.15 (2H, m), 6.89 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.81 (1H, dd), 5.61 (1H, d), 5.08 (1H, q), 4.76-4.55 (2H, m), 4.45-4.28 (2H, m), 4.22-4.04 (1H, m), 3.98-3.82 (3H, m), 3.80 (1H, d), 3.77 (3H, s), 3.74-3.65 (1H, m), 3.55-3.43 (2H, m), 1.97 (3H, s), 1.73-1.66 (1H, m).	552
[2854] 321		2-(6-{2-[(1-乙酰氮杂环丁-3-基)氨基]-5-氯噻啉-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	1H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.39 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.06 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.25 (1H, d), 6.89 (1H, d), 6.86 (1H, s), 6.82 (1H, dd), 5.15-4.97 (1H, m), 4.81-4.55 (3H, m), 4.53-4.23 (4H, m), 4.10-3.96 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.81-3.71 (3H, m), 2.86-2.57 (1H, m), 1.89 (3H, s).	565
322		2-[6-(5-氯-2-[[[(1S, 2S)-2-羟基环己基]氨基]噻啉-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	1H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.29 (1H, d), 8.20 (1H, s), 7.97 (1H, d), 7.62-7.41 (2H, m), 7.21 (1H, t), 6.96-6.83 (2H, m), 6.78 (1H, dd), 5.13-5.00 (1H, m), 4.86 (1H, s), 4.77-4.50 (2H, m), 4.50-4.22 (2H, m), 4.22-3.99 (1H, m), 3.95 (1H, d), 3.91-3.77 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.73-3.59 (2H, m), 3.28-2.95 (2H, m), 2.13-2.02 (2H, m), 1.75-1.58 (2H, m).	566

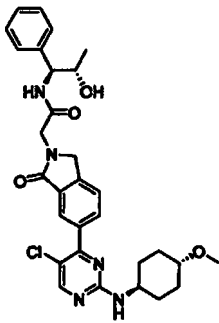
323		2-[6-(2-[(1-乙酰哌啶-4-基)氨基]-5-氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.35 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.25 (1H, t), 6.89 (1H, d), 6.85 (1H, s), 6.81 (1H, dd), 5.08 (1H, q), 4.75-4.56 (2H, m), 4.54-4.27 (3H, m), 3.95-3.81 (3H, m), 3.77 (3H, s), 3.34-3.10 (1H, m), 3.10-2.68 (3H, m), 2.21-2.01 (5H, m), 1.55-1.22 (2H, m).	593
324		2-[6-(5-氯-2-[[反-4-甲氧基环己基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.31 (1H, s), 8.24 (1H, s), 7.97 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.20 (1H, t), 6.95-6.83 (2H, m), 6.76 (1H, dd), 5.28 (1H, s), 5.07 (1H, s), 4.74-4.50 (2H, m), 4.50-4.20 (2H, m), 3.99-3.76 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.28-3.09 (1H, m), 2.13 (5H, dd), 1.47-1.26 (4H, m).	580
325		2-[6-(5-氯-2-[(2S)-1-羟基丙-2-基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.29 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.62 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.21 (1H, t), 6.92-6.82 (2H, m), 6.78 (1H, dd), 5.59 (1H, s), 5.11-5.02 (1H, m), 4.75-4.49 (2H, m), 4.48-4.22 (2H, m), 4.23-4.10 (1H, m), 3.92-3.79 (2H, m), 3.77-3.61 (7H, m), 1.27 (3H, d).	526

[2856] 实例326-328

[2857] 按照制备4类似的方法,以EtOH为溶剂,采用2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-苯基丙基]乙酰胺(制备170)制备。

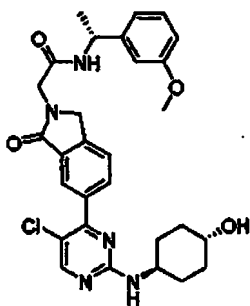
将 图	结构	名称	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
326		2-[6-(5-氯-2-[(2S)-1-羟基丙-2-基]氨基)嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-苯基丙基]乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.30 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.60-7.40 (2H, m), 7.30-7.28 (4H, m), 7.27-7.18 (1H, m), 5.55 (1H, d), 4.88 (1H, dd), 4.77-4.49 (2H, m), 4.49-4.24 (2H, m), 4.24-4.12 (1H, m), 4.12-4.01 (1H, m), 3.80-3.61 (2H, m), 3.31-3.18 (1H, m), 1.28 (3H, d), 1.18 (3H, d).	510
327		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环丁-3-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-苯丙基]乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.38 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.07 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.43-7.31 (4H, m), 7.31-7.21 (1H, m), 5.13-5.03 (1H, m), 4.95 (2H, t), 4.73-4.57 (4H, m), 4.57-4.29 (2H, m), 4.09-3.99 (1H, m), 3.39-3.34 (1H, m), 1.46-1.19 (1H, m), 1.13 (3H, d).	508

[2858]

328		2-[6-(5-氯-2-{[反-4-甲氧基环己基]氨基}嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-苯丙基]乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.34 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.10-8.03 (1H, m), 7.70 (1H, d), 7.43-7.30 (4H, m), 4.66 (2H, s), 4.52-4.36 (2H, m), 4.09-4.00 (1H, m), 3.81 (1H, d), 3.37 (3H, s), 3.32-3.19 (3H, m), 2.18-2.03 (4H, m), 1.46-1.27 (4H, m), 1.12 (3H, d).	564

[2859] 实例329: 2-[6-(5-氯-2-{[反-4-羟基环己基]氨基}嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺

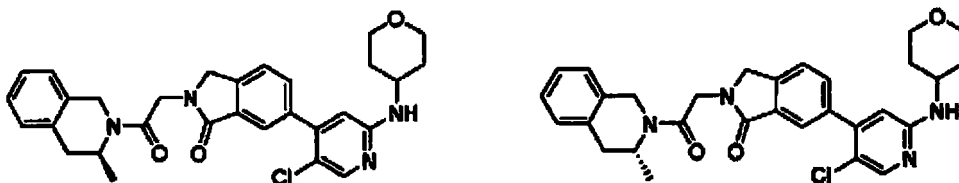
[2860]



[2861] 按照制备4类似的方法,以EtOH为溶剂,采用2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺(制备171)制备。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 8.33 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.20 (1H, t), 7.03-6.85 (2H, m), 6.82 (1H, s), 6.76 (1H, dd), 5.39 (1H, d), 5.14-5.02 (1H, m), 4.72-4.52 (2H, m), 4.30 (2H, s), 3.94 (2H, d), 3.75 (3H, s), 1.85-1.72 (8H, m), 1.47 (3H, d)。MS: [M+H]⁺ = 564。

[2862] 实例330和331: 6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-{2-[(3S)-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]-2-氧代乙基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮和6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-{2-[(3R)-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]-2-氧代乙基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

[2863]



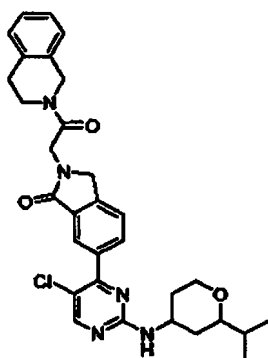
[2864] 采用手性制备HPLC将实例186 (106mg, 0.20mmol) 分离, 得到呈无色固体状的两种对映异构体。

[2865] 实例330 (3mg) ¹H NMR (400MHz, Me-d₃-OD): 8.76 (1H, s), 8.64-8.57 (1H, m), 8.28 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.27-7.20 (4H, m), 5.15-4.98 (1H, m), 4.74-4.64 (6H, m), 4.41-4.28 (1H, m), 4.14-3.92 (2H, m), 3.73-3.63 (2H, m), 3.20-3.05 (1H, m), 2.84-2.69 (1H, m), 2.05 (3H, d), 1.87-1.71 (2H, m), 1.12 (3H, d)。MS: [M+H]⁺ = 531。

[2866] 实例331 (3mg) ¹H NMR (400MHz, Me-d₃-OD): 8.76 (1H, s), 8.67-8.52 (1H, m), 8.32-8.27 (1H, m), 7.69 (1H, d), 7.27-7.20 (4H, m), 5.10-4.97 (1H, m), 4.73-4.66 (6H, m), 4.41-4.27 (1H, m), 4.05 (2H, d), 3.68 (2H, dd), 3.19-3.04 (1H, m), 2.81-2.70 (1H, m), 2.09-1.99 (3H, m), 1.84-1.73 (2H, m), 1.12 (3H, d)。MS: [M+H]⁺ = 531。

[2867] 实例332: 6-(5-氯-2-{[2-(丙-2-基)氧杂环己-4-基]氨基}嘧啶-4-基)-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

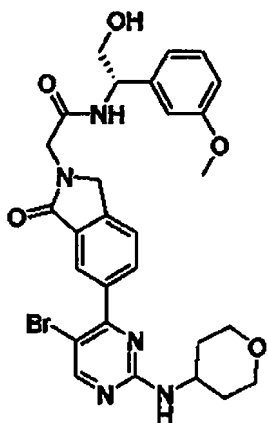
[2868]



[2869] 采用外消旋2-异-丙基氧杂环己-4-胺作为非对映异构体1:1的混合物,按照类似实例 159-179的方法制备。¹H NMR (400MHz, Me-d₃-OD) : 8.41-8.30 (1H, m), 8.30-8.15 (1H, m), 8.09 (1H, t), 7.75-7.64 (1H, m), 7.29-7.11 (4H, m), 5.50 (2H, s), 4.71 (2H, d), 4.68 (2H, s), 4.36-4.26 (1H, m), 3.94-3.72 (4H, m), 3.47-3.38 (1H, m), 3.08-2.97 (1H, m), 2.97-2.85 (1H, m), 2.04 (2H, s), 1.96-1.61 (4H, m), 1.07-0.83 (6H, m)。MS: [M+H]⁺=560。

[2870] 实例333: 2-(6-{5-溴-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺

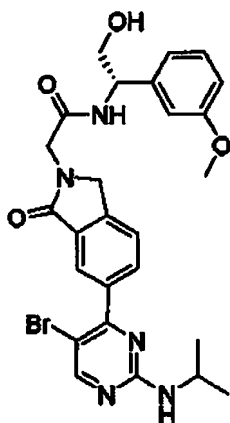
[2871]



[2872] 按照制备2类似的方法,采用2-(6-{5-溴-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(制备175)和相应的胺制备。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 8.44 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.93 (1H, d), 7.58-7.40 (2H, m), 7.21 (1H, t), 6.95-6.83 (2H, m), 6.83-6.72 (1H, m), 5.35 (1H, d), 5.08 (1H, q), 4.77-4.52 (2H, m), 4.52-4.20 (2H, m), 4.20-3.93 (3H, m), 3.93-3.79 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.54 (2H, t), 2.05 (2H, d), 1.67-1.48 (2H, m)。MS: [M+H]⁺=596。

[2873] 实例334: 2-(6-{5-溴-2-[(丙-2-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺

[2874]

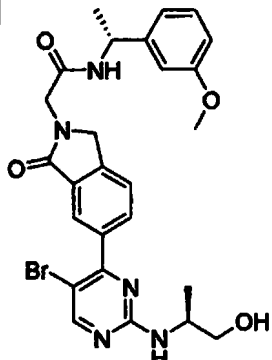
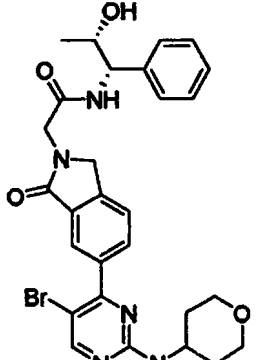


[2875] 按照制备4类似的方法,采用2-[6-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺(制备176)和异丙胺制备。
 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 8.45 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.04-7.92 (1H, m), 7.58 (1H, d), 7.26-7.24 (1H, m), 7.07-6.94 (1H, m), 6.88 (1H, d), 6.86-6.77 (2H, m), 5.13-5.01 (2H, m), 4.73-4.55 (2H, m), 4.35 (2H, d), 4.23-4.12 (1H, m), 3.94-3.84 (2H, m), 3.78 (3H, s), 1.28 (6H, d)。
 MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 554$ 。

[2876] 实例335和336

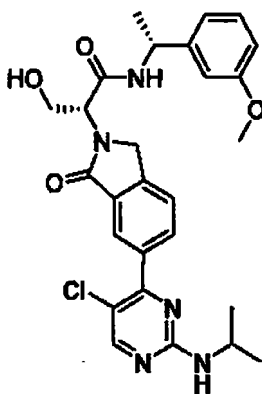
[2877] 按照实例334类似的方法,采用制备177和178制备。

[2878]

实例	结构	名称	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
335		2-[6-(5-溴-2-[(2S)-1-羟基丙-2-基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.41 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.95 (1H, dd), 7.53 (1H, d), 7.20 (1H, t), 6.91 (1H, d), 6.87 (1H, d), 6.83 (1H, s), 6.76 (1H, dd), 5.51 (1H, d), 5.14-5.03 (1H, m), 4.68-4.51 (2H, m), 4.29 (2H, s), 4.24-4.10 (1H, m), 3.81-3.62 (5H, m), 1.47 (3H, d), 1.29 (3H, d).	554
336		2-(6-{5-溴-2-[(1S,2S)-2-羟基-1-苯丙基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-苯丙基]乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.43 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.93 (1H, dd), 7.51 (2H, dd), 7.29 (3H, s), 7.27-7.19 (1H, m), 5.41-5.29 (1H, m), 4.91-4.81 (1H, m), 4.71-4.54 (2H, m), 4.45-4.26 (2H, m), 4.10-4.02 (2H, m), 3.53 (2H, t), 3.42-3.35 (1H, m), 1.76 (2H, dd), 1.63-1.52 (2H, m), 1.42-1.34 (1H, m), 1.18 (4H, d).	580

[2879] 实例337: (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(丙-2-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-3-羟基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙酰胺

[2880]



[2881] 将2-(溴甲基)-5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(制备180,100mg,0.27mmol)、(2R)-2-氨基-3-羟基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙酰胺(制备182,95mg,0.4mmol)和

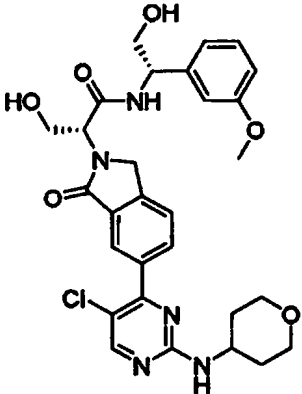
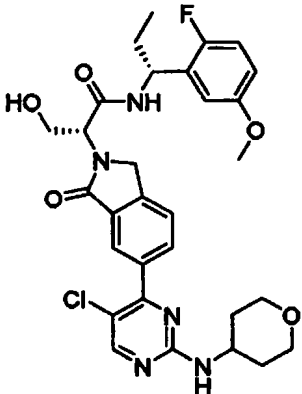
DIPEA (0.09mL, 0.5mmol) 的 MeCN (3mL) 搅拌溶液加热到 90℃, 保持 3 小时。加入异丙胺 (0.1mL, 1.17mmol), 并持续加热过夜。将反应浓缩, 并在水 (10mL) 和 EtOAc (10mL) 之间分配。水性部分进一步用 EtOAc (2x10mL) 萃取, 汇合的有机部分用硫酸镁干燥, 并过滤和浓缩。残余物用反相柱色谱 (20-60% MeCN 的水溶液) 提纯, 得到标题化合物 (52mg, 37%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 8.38-8.25 (2H, m), 8.05 (1H, d), 7.61-7.52 (1H, m), 7.26 (1H, d), 7.20 (1H, d), 6.91 (1H, d), 6.87 (1H, d), 6.81 (1H, dd), 5.12 (1H, d), 5.09-5.00 (1H, m), 4.92 (1H, t), 4.85-4.72 (2H, m), 4.27-4.12 (2H, m), 4.06 (1H, d), 3.80 (4H, d), 1.44 (3H, d), 1.28 (6H, d)。MS: [M+H]⁺=524。

[2882] 实例 338-343

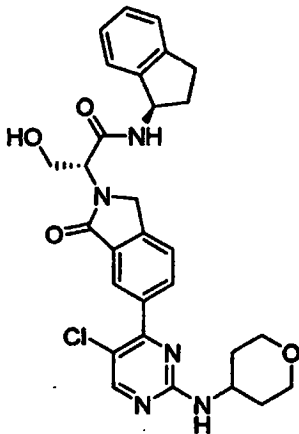
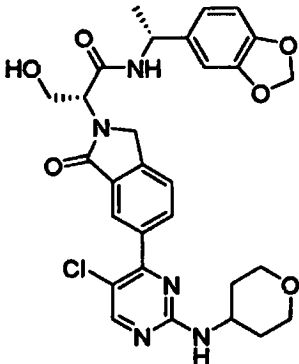
[2883] 按照实例 337 类似的方法, 采用 2-(溴甲基)-5-(2,5-二氯嘧啶-4-基) 苯甲酸甲酯 (制备 180), 利用合适的胺 (制备 183-187) 和氧杂环己-4-胺制备以下化合物。

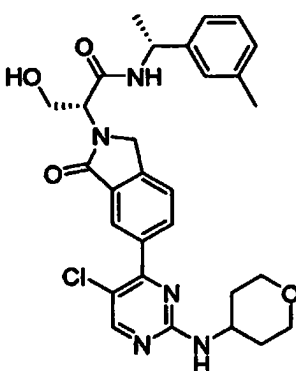
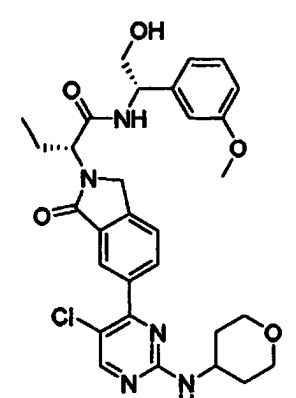
[2884]	将	结构	名称	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺

[2885]

338		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-3-羟基-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙酰胺	¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.35 (1H, s), 8.31-8.21 (1H, m), 8.12-8.02 (1H, m), 7.75-7.66 (1H, m), 7.26 (1H, t), 7.00-6.88 (2H, m), 6.88-6.81 (1H, m), 5.11 (1H, dd), 5.00 (1H, dd), 4.89 (1H, d), 4.78-4.72 (1H, m), 4.18-4.02 (3H, m), 3.98 (2H, d), 3.89-3.79 (3H, m), 3.79-3.70 (2H, m), 3.54 (2H, dd), 2.02 (2H, d), 1.71-1.55 (2H, m).	582
339		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-3-羟基-N-[(1R)-1-(2-氟-5-甲氧苯基)丙基]丙酰胺	¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.49-8.28 (1H, m), 8.28-8.14 (1H, m), 8.07 (1H, d), 7.71 (1H, d), 7.00 (1H, t), 6.96-6.88 (1H, m), 6.86-6.76 (1H, m), 5.09 (1H, t), 5.06-5.01 (1H, m), 4.18-3.90 (7H, m), 3.79 (3H, s), 3.54 (2H, t), 3.43 (1H, t), 2.09-1.94 (2H, m), 1.86-1.79 (2H, m), 1.75-1.54 (2H, m), 1.53-1.39 (1H, m), 1.01-0.81 (3H, m).	598

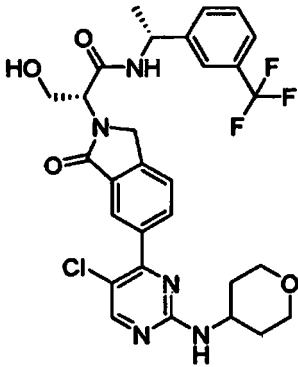
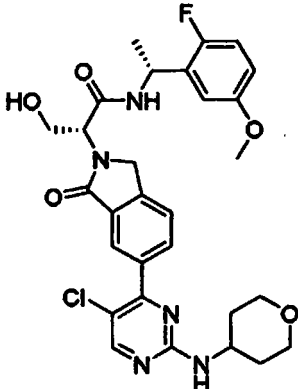
[2886]

340		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1R)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]-3-羟基丙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.35-8.29 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.02-7.94 (1H, m), 7.59-7.51 (1H, m), 7.28-7.22 (1H, m), 7.22-7.14 (3H, m), 5.50-5.30 (2H, m), 5.07-4.99 (1H, m), 4.77 (2H, s), 4.30-4.16 (1H, m), 4.16-4.04 (2H, m), 4.00 (2H, d), 3.54 (2H, t), 3.07-2.89 (1H, m), 2.89-2.75 (1H, m), 2.63-2.46 (1H, m), 2.09-2.01 (2H, m), 1.83-1.72 (1H, m), 1.69-1.50 (2H, m).	548
341		(2R)-N-[(1R)-1-(2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(1R)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-3-羟基丙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.35 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.06 (1H, d), 7.65 (1H, d), 6.95 (1H, d), 6.79 (3H, d), 5.96 (2H, s), 5.07-4.93 (1H, m), 4.89 (1H, d), 4.88-4.66 (2H, m), 4.27 (1H, dd), 4.21-4.10 (1H, m), 4.10-3.94 (3H, m), 3.62-3.48 (2H, m), 1.69 (2H, d), 1.42 (3H, d), 0.96-0.79 (2H, m).	580

342		(2R)-2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-3-羟基-N-[(1R)-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	1H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.38-8.33 (1H, m), 8.30 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.59 (1H, d), 7.27-7.20 (1H, m), 7.17-7.06 (4H, m), 5.24 (1H, d), 5.10-4.99 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.87-4.66 (2H, m), 4.23 (1H, dd), 4.14-3.95 (4H, m), 3.62-3.51 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.13-2.04 (2H, m), 1.63-1.54 (2H, m), 1.44 (3H, d).	550
[2887]	343 	(2R)-2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丁酰胺	1H NMR (400 MHz, Me₂d₃-OD): 8.35 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.31-7.21 (1H, m), 6.98-6.88 (2H, m), 6.84 (1H, dd), 5.14-5.10 (1H, m), 4.97 (1H, t), 4.86 (1H, d), 4.70 (1H, d), 4.12-4.01 (1H, m), 4.01-3.90 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.79-3.66 (2H, m), 3.60-3.52 (2H, m), 2.01 (2H, d), 1.70-1.52 (4H, m), 1.14 (3H, t).	566

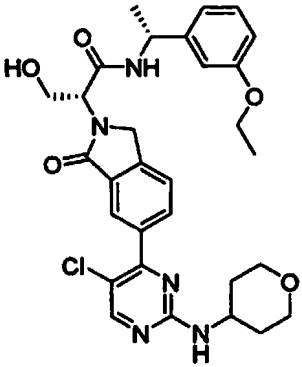
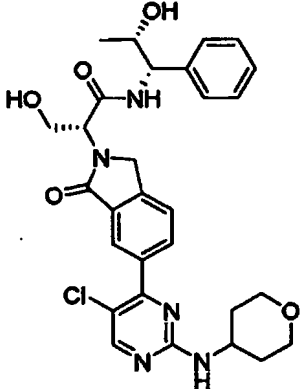
[2888] 实例344-367

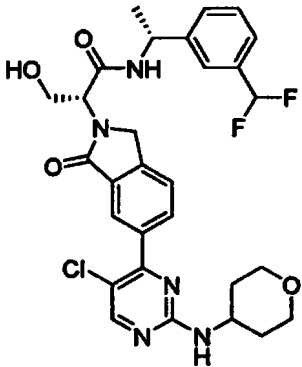
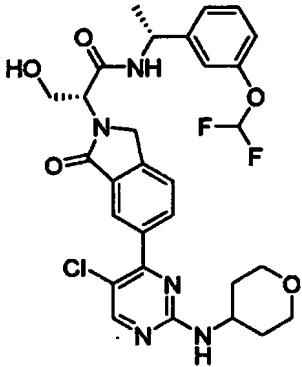
[2889] 按照制备4类似的方法,以EtOH为溶剂,采用合适的二氯嘧啶(制备207-224,227)和相应的胺制备以下化合物。

将图	结构	名称	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
344		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-3-羟基-N-[(1R)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]丙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.31 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.96 (1H, d), 7.89 (1H, d), 7.59 (1H, s), 7.56-7.46 (3H, m), 7.42 (1H, t), 5.46 (1H, d), 5.17-5.03 (2H, m), 4.87-4.64 (2H, m), 4.64-4.64 (1H, m), 4.09-3.94 (5H, m), 3.53 (2H, t), 2.04 (2H, d), 1.57 (2H, dd), 1.48 (3H, d).	604
345		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(2-氟-5-甲氧苯基)乙基]-3-羟基丙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.59 (1H, d), 7.21 (1H, d), 6.98 (1H, t), 6.82 (1H, dd), 6.79-6.72 (1H, m), 5.26-5.16 (2H, m), 4.90 (1H, t), 4.87-4.67 (2H, m), 4.26 (1H, dd), 4.12-3.95 (5H, m), 3.79 (3H, s), 3.62-3.51 (2H, m), 2.08 (2H, d), 1.65-1.58 (2H, m), 1.46 (3H, d).	584

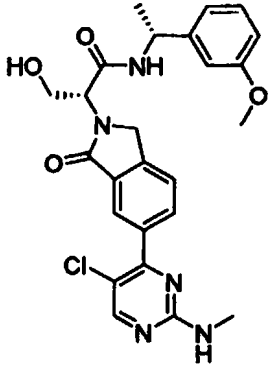
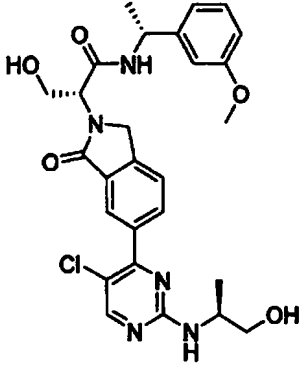
[2890]

[2891]

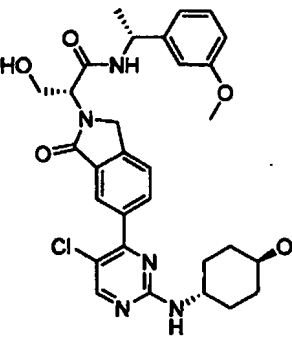
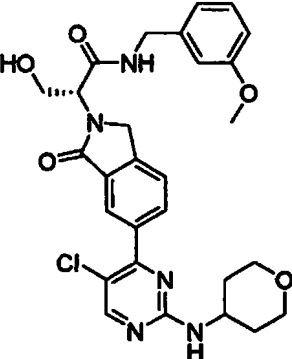
346		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-乙氧苯基)乙基]-3-羟基丙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.34 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.56 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.23 (1H, t), 6.89 (1H, d), 6.86 (1H, d), 6.78 (1H, dd), 5.37-5.22 (1H, m), 5.09-5.00 (1H, m), 5.00-4.92 (1H, m), 4.83-4.70 (2H, m), 4.19 (1H, dd), 4.16-3.97 (7H, m), 3.56 (2H, t), 2.09-2.04 (2H, m), 1.66-1.52 (2H, m), 1.44 (3H, d), 1.40 (3H, t).	580
347		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-3-羟基-N-[(1S, 2S)-2-羟基-1-苯基丙基]丙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.32 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.50 (1H, d), 7.36-7.30 (3H, m), 7.27-7.20 (1H, m), 5.45 (1H, s), 5.21-5.11 (1H, m), 4.92-4.66 (3H, m), 4.17-3.92 (7H, m), 3.54 (2H, t), 2.04 (2H, d), 1.66-1.47 (2H, m), 1.45-1.22 (1H, m), 1.10 (3H, d).	566

348		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-(二氟甲基)苯基]乙基]-3-羟基丙酰胺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.34 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.00 (1H, dd), 7.55 (2H, d), 7.49-7.38 (4H, m), 6.63 (1H, t), 5.32 (1H, d), 5.15-5.04 (1H, m), 5.00 (1H, t), 4.76 (2H, s), 4.17 (1H, dd), 4.13-3.94 (5H, m), 3.60-3.50 (2H, m), 2.06 (2H, d), 1.66-1.51 (2H, m), 1.48 (3H, d).	586
[2892] 349		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-(二氟甲氧基)苯基]乙基]-3-羟基丙酰胺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.35 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.33 (1H, t), 7.18 (1H, d), 7.09 (1H, s), 7.02 (1H, d), 6.53 (1H, t), 5.26 (1H, d), 5.11-5.01 (1H, m), 4.95 (1H, t), 4.84-4.69 (2H, m), 4.22 (1H, dd), 4.11-3.98 (4H, m), 3.61-3.51 (2H, m), 2.14-2.03 (2H, m), 1.63-1.57 (2H, m), 1.46 (3H, d).	602

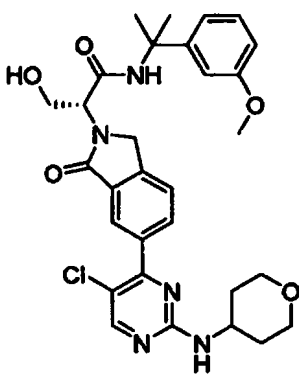
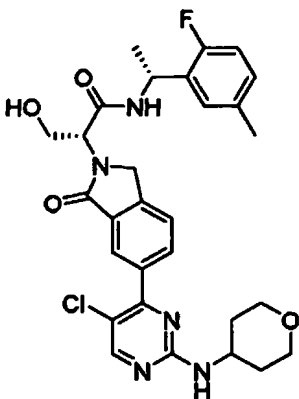
[2893]

350		(2R)-2-({6-[5-氯-2-(4-甲氧基)嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基}-3-羟基-N-[(1R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]丙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.35 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.26 (1H, t), 6.92 (1H, d), 6.88 (1H, d), 6.80 (1H, dd), 5.31 (1H, s), 5.10-4.99 (1H, m), 4.96 (1H, t), 4.83-4.69 (2H, m), 4.21 (1H, dd), 4.05 (1H, dd), 3.80 (3H, s), 3.05 (3H, d), 1.45 (3H, d).	496
351		(2R)-2-({6-[5-氯-2-[(2S)-1-羟丙-2-基]氨基}嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基}-3-羟基-N-[(1R)-1-(3-甲氧基苯基)乙基]丙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.31 (1H, s), 8.28-8.20 (1H, m), 8.00 (1H, dd), 7.50 (1H, d), 7.27-7.19 (1H, m), 7.08 (1H, t), 6.76 (1H, d), 6.73-6.64 (2H, m), 5.46 (1H, d), 5.11-5.01 (1H, m), 5.01-4.92 (1H, m), 4.79-4.68 (1H, m), 4.51 (1H, d), 4.28-4.14 (2H, m), 4.06 (1H, dd), 3.82-3.75 (1H, m), 3.68 (1H, dd), 3.62 (3H, s), 1.48 (3H, d), 1.30 (4H, d).	540

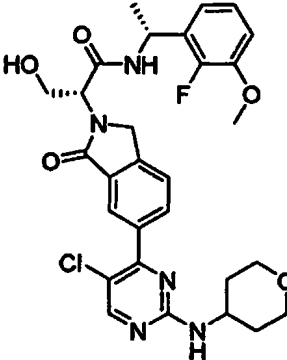
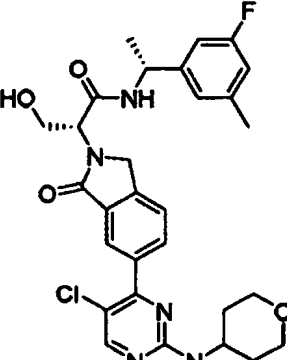
[2894]

352		(2R)-2-[6-(5-氯-2-[[反-4-甲氧基环己基]氨基]噻啉-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-3-羟基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.33 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.01 (1H, t), 7.52 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.13-7.03 (1H, m), 6.74 (1H, d), 6.72-6.66 (2H, m), 5.17 (1H, d), 5.10-5.00 (1H, m), 4.97 (1H, t), 4.78-4.71 (1H, m), 4.51 (1H, d), 4.24 (1H, dd), 4.06 (1H, dd), 3.91-3.82 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.36 (2H, s), 3.26-3.17 (1H, m), 3.17-3.08 (1H, m), 2.76-2.66 (1H, m), 2.19 (2H, d), 2.14-2.03 (4H, m), 1.89 (2H, d), 1.49 (3H, d).	594
353		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]噻啉-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-3-羟基-N-[(3-甲氧苯基)甲基]丙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.43 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.24-7.17 (1H, m), 6.84-6.80 (2H, m), 6.78 (1H, dd), 4.90 (1H, dd), 4.77 (1H, d), 4.70 (1H, d), 4.27 (2H, s), 3.98-3.91 (3H, m), 3.87 (2H, d), 3.72 (3H, s), 3.43-3.32 (3H, m), 1.85 (2H, d), 1.61-1.47 (2H, m).	552

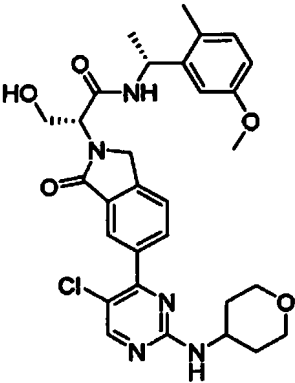
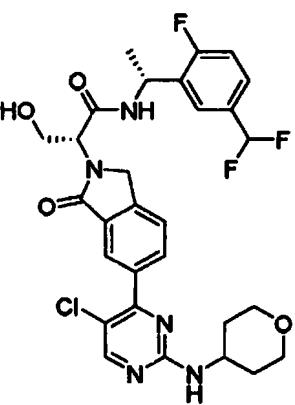
[2895]

354		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-3-羟基-N-[2-(3-甲氧苯基)丙-2-基]丙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.35 (2H, d), 8.05 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.17 (1H, s), 7.13 (1H, d), 6.86 (1H, d), 6.82 (1H, s), 6.73 (1H, dd), 5.24 (1H, d), 4.97-4.87 (1H, m), 4.78 (1H, d), 4.63 (1H, d), 4.21 (1H, dd), 4.03 (3H, d), 3.90-3.74 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.57 (2H, t), 2.13-1.96 (2H, m), 1.70 (6H, s), 1.62-1.54 (2H, m).	580
355		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(2-氟-5-甲基苯基)乙基]-3-羟基丙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.35 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.08 (1H, d), 7.06-7.00 (1H, m), 6.93 (1H, dd), 5.29-5.14 (2H, m), 4.91 (1H, t), 4.86-4.67 (2H, m), 4.24 (1H, dd), 4.14-3.98 (4H, m), 3.63-3.51 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.07 (2H, d), 1.61-1.54 (2H, m), 1.45 (3H, d).	568

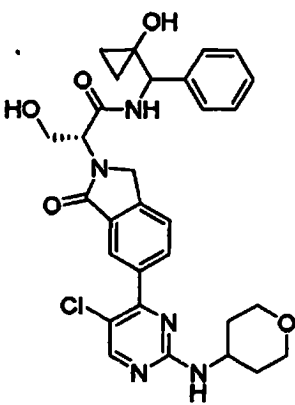
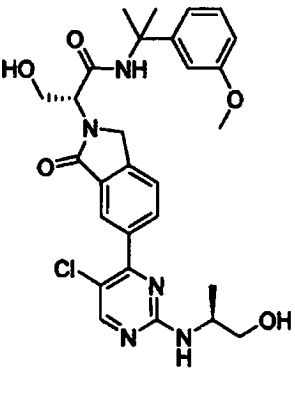
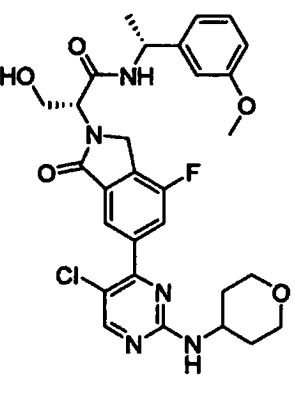
[2896]

356		(2R)-2-(6-((5-氯-2-((1R)-1-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙基)-3-羟基丙基)氨基)-4-氯-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-((1R)-1-(2-氟-3-甲氧基苯基)乙基)-3-羟基丙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.34 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.58 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.11-6.99 (1H, m), 6.93-6.81 (2H, m), 5.33-5.20 (2H, m), 4.96 (1H, t), 4.84-4.70 (2H, m), 4.20 (1H, dd), 4.15-3.94 (4H, m), 3.88 (3H, s), 3.64-3.48 (2H, m), 2.07 (2H, d), 1.67-1.50 (2H, m), 1.46 (3H, d).	584
357		(2R)-2-(6-((5-氯-2-((1R)-1-(3-氟-5-甲基苯基)乙基)-3-羟基丙基)氨基)-4-氯-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-((1R)-1-(3-氟-5-甲基苯基)乙基)-3-羟基丙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.05 (1H, dd), 7.61 (1H, d), 7.14 (1H, d), 6.90 (1H, s), 6.81 (2H, t), 5.20 (1H, d), 5.08-4.95 (1H, m), 4.90 (1H, t), 4.88-4.61 (2H, m), 4.35-4.21 (1H, m), 4.11-3.98 (4H, m), 3.69 (1H, s), 3.63-3.50 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.11-2.06 (2H, m), 1.60-1.53 (2H, m), 1.42 (3H, d).	568

[2899]

362		(2R)-2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-3-羟基-N-[(1R)-1-(5-甲氧基-2-甲基苯基)乙基]丙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.33 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.10-7.99 (1H, m), 7.66 (1H, dd), 7.03 (1H, dd), 6.90 (1H, dd), 6.76-6.59 (1H, m), 5.23-5.11 (1H, m), 5.11-5.01 (1H, m), 4.87 (1H, d), 4.81 (5H, s), 4.76-4.63 (1H, m), 4.15-3.84 (5H, m), 3.53 (2H, t), 2.29 (3H, d), 2.00 (2H, d), 1.71-1.54 (2H, m), 1.41 (3H, dd).	580
363		(2R)-2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-3-羟基-N-[(1R)-1-[5-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]丙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.34 (1H, d), 8.24 (1H, d), 8.12-8.00 (1H, m), 7.68 (1H, dd), 7.60-7.42 (1H, m), 7.42-7.26 (1H, m), 7.26-7.18 (1H, m), 6.74 (1H, dt), 5.35-5.23 (1H, m), 5.14-5.01 (1H, m), 4.87 (1H, d), 4.77-4.69 (1H, m), 4.23-4.01 (3H, m), 3.97 (2H, d), 3.64-3.48 (2H, m), 2.01 (2H, d), 1.70-1.55 (2H, m), 1.51 (3H, dd).	604

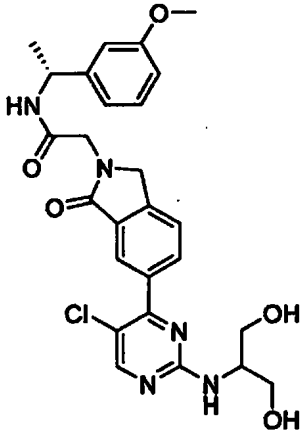
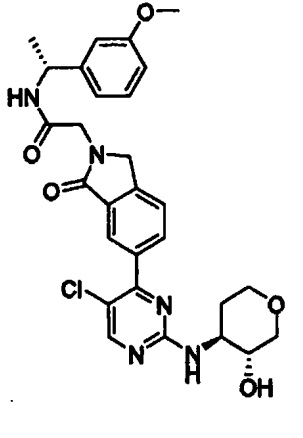
[2900]

364		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-3-羟基-N-[(1-羟基环丙基)(苯基)甲基]乙酰胺	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.19-8.03 (1H, m), 7.71 (1H, dd), 7.45 (1H, d), 7.36 (2H, t), 7.32-7.16 (2H, m), 5.20-5.06 (1H, m), 4.88 (1H, d), 4.79 (1H, s), 4.16-4.03 (4H, m), 3.99 (2H, d), 3.80-3.68 (1H, m), 3.56 (2H, d), 2.01 (2H, s), 1.67-1.60 (2H, m), 0.89 (4H, s).	578
365		(2R)-2-[6-(5-氯-2-[(2S)-1-羟丙-2-基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-3-羟基-N-[2-(3-甲氧苯基)丙-2-基]丙酰胺	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.32 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.14 (1H, t), 6.93 (1H, d), 6.89 (1H, t), 6.70 (1H, dd), 5.06 (1H, dd), 4.78-4.58 (2H, m), 4.23-4.11 (1H, m), 4.11-3.90 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.67-3.52 (2H, m), 1.68 (3H, s), 1.61 (3H, s), 1.26 (3H, d).	554
367		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-3-羟基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙酰胺	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8.37 (1H, s), 8.17 (1H, d), 7.77 (1H, dd), 6.91 (2H, d), 6.88-6.79 (2H, m), 5.19 (1H, d), 5.11-5.00 (1H, m), 4.90-4.73 (3H, m), 4.33-4.22 (1H, m), 4.11-3.98 (4H, m), 3.83 (3H, s),	584
			3.60-3.54 (2H, m), 2.07 (2H, d), 1.65-1.58 (2H, m), 1.46 (3H, d).	

[2901]

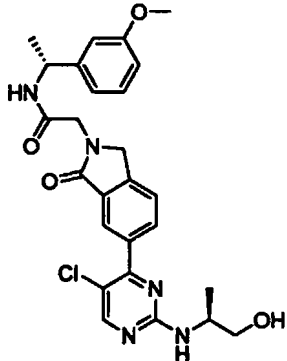
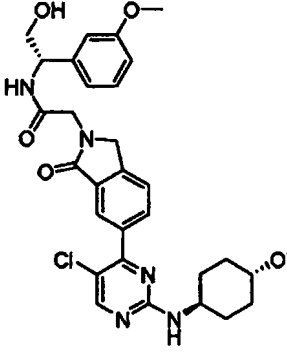
[2902] 实例368-400

[2903] 使用制备231描述类似方法,从合适的卤取代嘧啶开始,制备下表中的化合物。

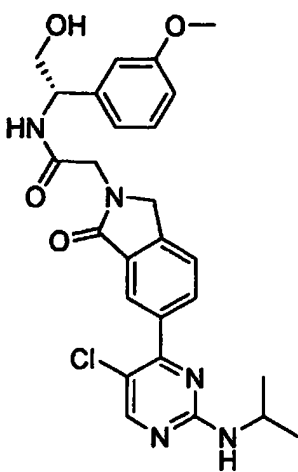
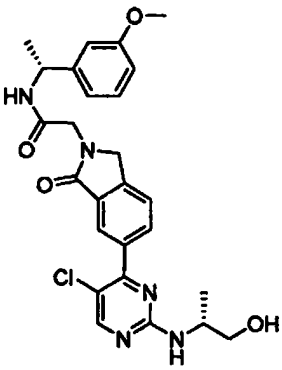
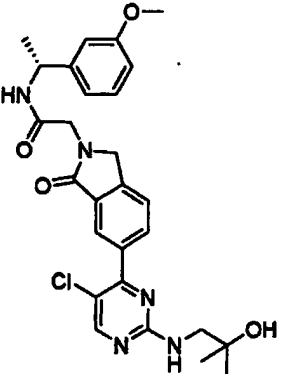
将 室	结构	名称	LCMS [M+H] ⁺	NMR
368		2-(6-(5-氯-2-[(1,3-二羟基丙-2-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	526	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.37 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.09 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.25 (1H, t), 7.01-6.88 (2H, m), 6.88-6.78 (1H, m), 5.11-4.96 (1H, m), 4.66 (2H, s), 4.49-4.32 (2H, m), 4.24-4.12 (1H, m), 3.86-3.79 (3H, m), 3.79-3.71 (4H, m), 1.50 (3H, d).
369		2-[6-(5-氯-2-[(3R,4S)-3-羟基氧杂环己-4-基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	552	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.08 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.25 (1H, t), 6.94 (2H, d), 6.82 (1H, dd), 5.14-4.97 (1H, m), 4.66 (2H, s), 4.57-4.31 (2H, m), 4.02-3.87 (3H, m), 3.81 (3H, s), 3.73-3.56 (1H, m), 3.56-3.42 (1H, m), 3.29-3.03 (1H, m), 2.25-2.09

[2904]

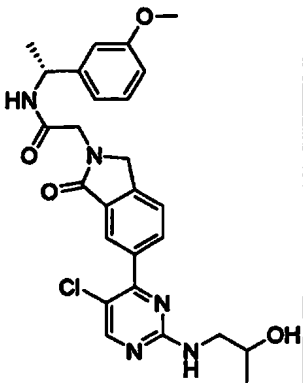
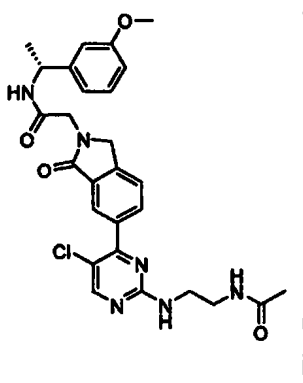
[2905]

				(1H, m), 1.78-1.56 (1H, m), 1.48 (3H, d).
370		2-[6-(5-氯-2-[[(2S)-1-羟基丙-2-基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	510	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.55 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.06-7.95 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.24 (2H, t), 6.93-6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.98-4.89 (1H, m), 4.69-4.54 (3H, m), 4.25 (2H, s), 4.03-3.93 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.53-3.44 (1H, m), 3.39-3.31 (1H, m), 1.37 (3H, d), 1.14 (3H, d).
371		2-[6-(5-氯-2-[[反-4-羟基环己基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	564	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.50 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.06-7.93 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.42 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.78 (1H, m), 4.92-4.82 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.50 (1H, s), 4.36-4.23 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.71-3.52 (3H, m), 3.45-3.34 (1H, m), 1.97-1.66 (4H, m), 1.38-1.11 (4H, m).

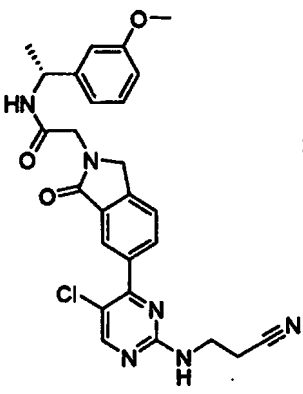
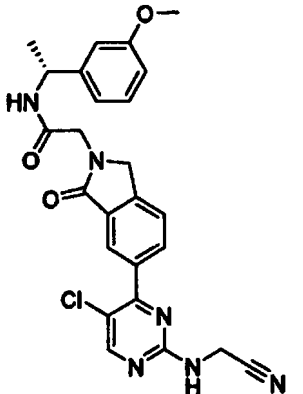
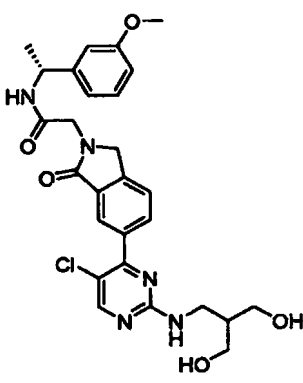
[2906]

372		2-(6-{5-氯-2-[(丙-2-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	508	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.51 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.07-7.94 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.23 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.78 (1H, m), 4.92-4.82 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.40-4.23 (2H, m), 4.10-3.98 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.63-3.51 (2H, m), 1.18 (6H, d).
373		2-[6-(5-氯-2-[(2R)-1-羟基丙-2-基]氨基)嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	510	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.55 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.06-7.95 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.24 (2H, t), 6.90 (2H, d), 6.84-6.77 (1H, m), 4.98-4.89 (1H, m), 4.65 (1H, t), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.03-3.93 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.53-3.45 (1H, m), 3.39-3.33 (1H, m), 1.37 (3H, d), 1.14 (3H, d).
374		2-(6-{5-氯-2-[(2-羟基-2-甲基丙基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	524	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.55 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.28-7.16 (2H, m), 6.94-6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.50 (1H, s), 4.25 (2H, s), 3.76 (3H, s).

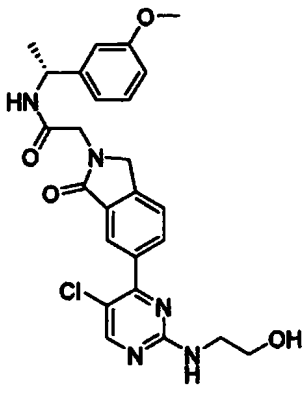
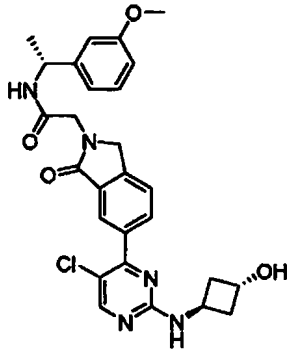
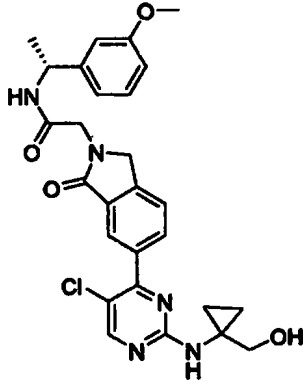
[2907]

				s), 3.33 (2H, d), 1.38 (3H, d), 1.13 (6H, s).
375		2-(6-{5-氯-2-[(2-羟丙基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	510	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.55 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.67 (1H, d), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.87-3.79 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.28-3.21 (2H, m), 1.38 (3H, d), 1.08 (3H, d).
376		2-(6-{5-氯-2-[(2-乙酰胺基乙基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	537	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.56 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.02 (2H, d), 7.91 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.54 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.84-6.77 (1H, m), 4.98-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.26 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.42-3.32 (2H, m), 3.28-3.20 (2H, m), 1.79 (3H, s), 1.38 (3H, d).

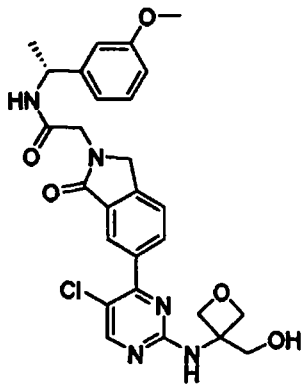
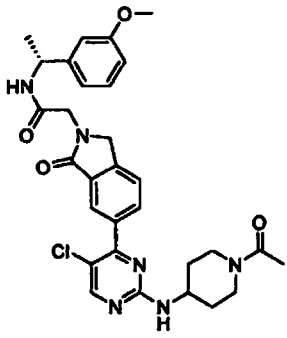
[2908]

377		2-(6-{5-氯-2-[(2-氰基乙基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	505	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.55 (1H, d), 8.50 (1H, s), 8.09-7.94 (2H, m), 7.88 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.28-7.21 (1H, m), 6.93-6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.56 (2H, q), 2.80 (2H, t), 1.38 (3H, d).
378		2-(6-{5-氯-2-[(1-氰甲基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	489	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.62 (1H, s), 8.56 (1H, d), 8.21-7.94 (3H, m), 7.80-7.72 (1H, m), 7.28-7.21 (1H, m), 6.93-6.85 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.98-4.90 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.35 (2H, d), 4.26 (2H, s), 3.79-3.72 (3H, m), 1.38 (3H, d).
379		2-[6-(5-氯-2-[[3-羟基-2-(羟甲基)丙基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	526	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.08-7.93 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.36-7.20 (2H, m), 6.94-6.85 (2H, m), 6.85-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.73 (1H, d), 4.60 (2H, s), 4.52 (1H, t), 4.26 (2H, s), 4.13-4.00 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.72-3.63 (1H, m),

[2909]

				3.49-3.33 (3H, m), 3.26 (1H, dd), 1.38 (3H, d).
380		2-[6-(5-氯-2-[(2-羟乙基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	496	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.55 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.28-7.21 (1H, m), 6.90 (2H, d), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.69-4.55 (3H, m), 4.25 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.54 (2H, q), 3.38 (2H, q), 1.38 (3H, d).
381		2-[6-(5-氯-2-[[反-3-羟基环丁基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	522	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.56 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.98 (1H, d), 7.86 (1H, s), 7.74 (1H, d), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.76 (1H, m), 5.00-4.88 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.39-4.19 (4H, m), 3.76 (3H, s), 2.36-2.07 (4H, m), 1.38 (3H, d).
382		2-[6-(5-氯-2-[[1-(羟甲基)环丙基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	522	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.56 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.39 (1H, s), 7.28-7.20 (1H, m), 6.94-6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 5.35 (1H, s), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H,

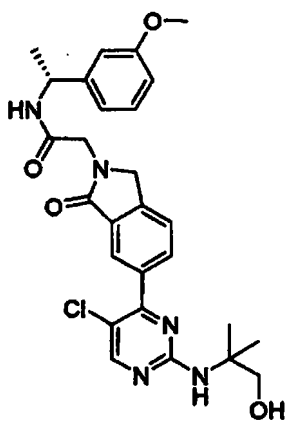
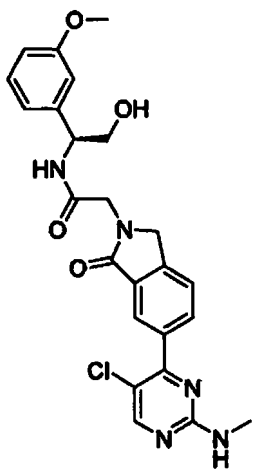
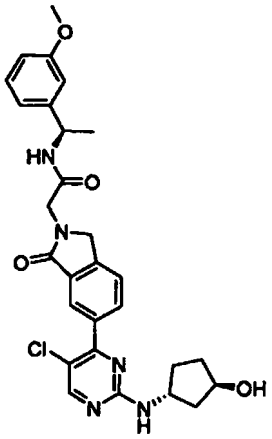
[2910]

				s), 3.76 (3H, s), 3.50 (2H, d), 1.38 (3H, d), 0.55 (4H, s).
383		2-[6-(5-氯-2-[[3-(羟甲基)氨基]嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	538	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04 (2H, d), 7.96 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.28-7.20 (1H, m), 6.93-6.85 (2H, m), 6.84-6.76 (1H, m), 5.06 (1H, t), 4.99-4.89 (1H, m), 4.66-4.57 (4H, m), 4.53 (2H, d), 4.25 (2H, s), 3.79-3.73 (5H, m), 1.38 (3H, d).
384		2-(6-{2-[(1-乙酰哌啶-4-基)氨基]-5-氯嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	577	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.56 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-7.94 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.28-7.21 (1H, m), 6.93-6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.98-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.25 (3H, s), 4.02-3.91 (1H, m), 3.85-3.70 (4H, m), 3.20-3.09 (1H, m), 2.80-2.66 (1H, m), 2.00 (3H, s), 1.98-1.78 (2H, m), 1.52-1.26 (5H, m).

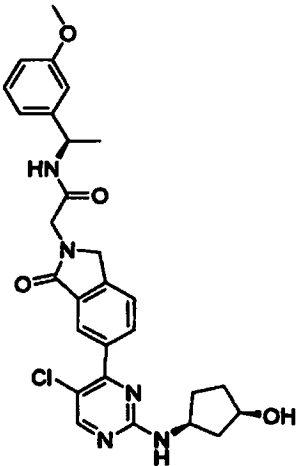
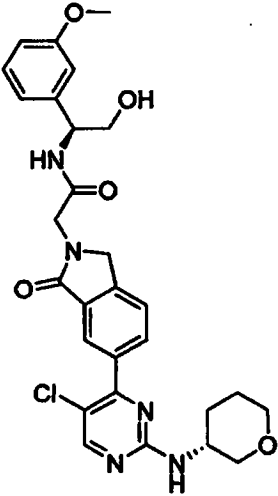
[2911]

385		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环丁-3-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	524	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.53-8.46 (2H, m), 8.31 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.78 (1H, m), 4.97-4.82 (3H, m), 4.77 (2H, t), 4.60 (2H, s), 4.55 (2H, t), 4.38-4.22 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.63-3.53 (2H, m).
386		2-(6-[5-氯-2-[(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)氨基]嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	564	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.50 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.97 (1H, d), 7.82 (1H, s), 7.74 (1H, d), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.78 (1H, m), 4.91-4.80 (2H, m), 4.60 (4H, d), 4.50 (2H, s), 4.37-4.23 (2H, m), 4.20-4.07 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.67-3.51 (2H, m), 2.64-2.55 (2H, m), 2.18 (2H, d).
387		2-(6-{5-氯-2-[(丙-2-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	492	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.55 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.24 (1H, t), 6.93-6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.10-3.98 (1H,

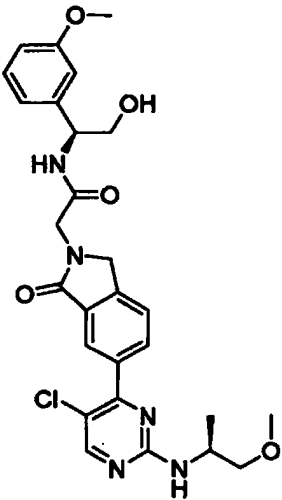
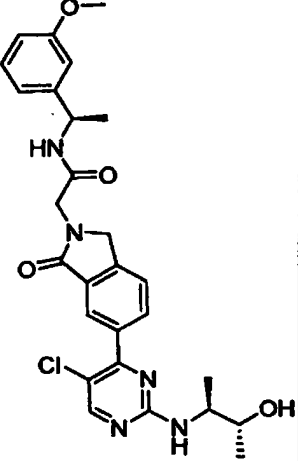
[2912]

				m), 3.76 (3H, s), 1.38 (3H, d), 1.18 (6H, d).
388		2-[6-(5-氯-2-[(1-羟基-2-甲基丙-2-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	524	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.55 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.28-7.21 (1H, m), 6.94-6.86 (2H, m), 6.86-6.76 (2H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.82 (1H, t), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.53 (2H, d), 1.38 (3H, d), 1.33 (6H, s).
389		2-[6-[5-氯-2-(甲氨基)嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	482	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.50 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (2H, d), 7.74 (1H, d), 7.47 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.78 (1H, m), 4.91-4.82 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.37-4.22 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.63-3.53 (2H, m), 2.84 (3H, d).
390		2-[6-(5-氯-2-[(1R,3R)-3-羟基环戊基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	536	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.55 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.07-7.94 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.28-7.21 (1H, m), 6.93-6.87 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.46 (1H, d), 4.37 (1H, dd), 4.26 (2H, s), 4.24-4.16 (1H,

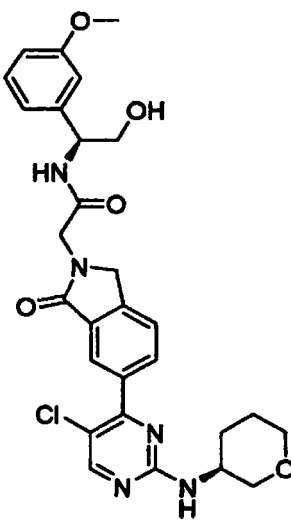
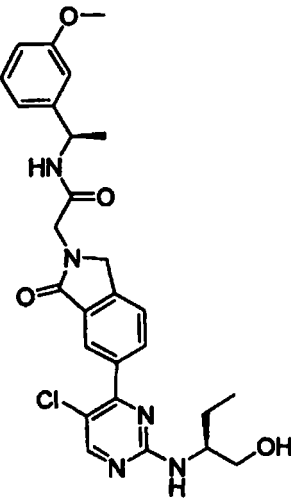
[2913]

				m), 3.76 (3H, s), 2.15-2.02 (1H, m), 1.98-1.83 (2H, m), 1.75-1.62 (1H, m), 1.54-1.41 (2H, m), 1.38 (3H, d).
391		2-[6-(5-氯-2-[[[(1S, 3R)-3-羟基环戊基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	536	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.55 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.06-7.94 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.28-7.21 (1H, m), 6.93-6.87 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, d), 4.25 (2H, s), 4.20-4.08 (2H, m), 3.76 (3H, s), 2.25-2.14 (1H, m), 1.98-1.85 (1H, m), 1.79-1.55 (3H, m), 1.55-1.43 (1H, m), 1.38 (3H, d).
392		2-[6-(5-氯-2-[[[(3R)-氧杂环己-3-基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	552	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.50 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.06-7.94 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.48 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.93-6.86 (2H, m), 6.85-6.78 (1H, m), 4.92-4.82 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.39-4.21 (2H, m), 3.87 (2H, d), 3.79-3.69 (4H, m), 3.63-3.52 (2H, m), 3.12 (1H, t), 1.97 (1H, s), 1.70 (1H, s), 1.56 (2H, t).

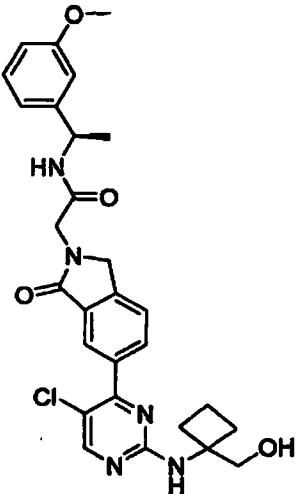
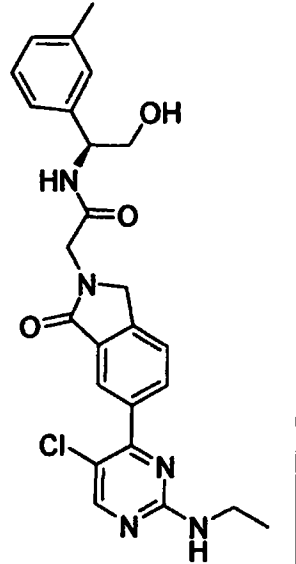
[2914]

393		2-[6-(5-氯-2-[[(2S)-1-甲氧基丙-2-基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异喹啉-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	540	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.50 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.07-7.96 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.78 (1H, m), 4.91-4.82 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.36-4.30 (1H, m), 4.30-4.23 (1H, m), 4.21-4.11 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.63-3.52 (2H, m), 3.43 (1H, dd), 3.26 (3H, s), 1.15 (3H, d).
394		2-[6-(5-氯-2-[[(2S, 3R)-3-羟基丁-2-基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异喹啉-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	524	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.55 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.06-7.95 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.28-7.13 (2H, m), 6.93-6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.90-3.80 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.73-3.63 (1H, m), 1.38 (3H, d), 1.10 (6H, dd).

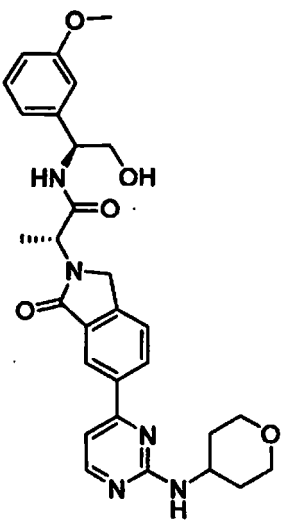
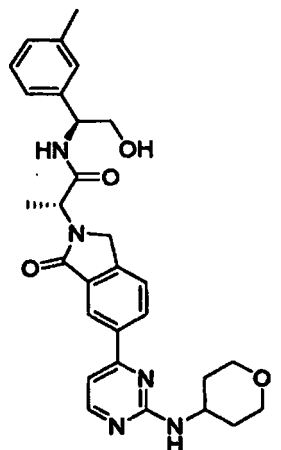
[2915]

395		2-[6-(5-氯-2-[[(3S)-氧杂环己-3-基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异喹啉-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	552	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.50 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.78 (1H, m), 4.91-4.82 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.36-4.23 (2H, m), 3.93-3.80 (2H, m), 3.79-3.70 (4H, m), 3.63-3.53 (2H, m), 3.12 (1H, t), 1.97 (1H, s), 1.70 (1H, s), 1.57 (2H, t).
396		2-[6-(5-氯-2-[[(2S)-1-羟基丁-2-基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异喹啉-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	524	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.55 (1H, d), 8.41 (1H, s), 8.07-7.96 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.28-7.13 (2H, m), 6.90 (2H, d), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.91-3.80 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.53-3.44 (1H, m), 3.44-3.34 (1H, m), 1.77-1.61 (1H, m), 1.54-1.40 (1H, m), 1.38 (3H, d), 0.94-0.87 (3H, m).

[2916]

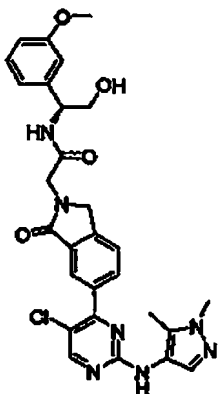
397		2-[6-(5-氯-2-[[1-(羟甲基)环丁基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	536	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.55 (1H, d), 8.46-8.40 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.04-7.96 (1H, m), 7.74 (1H, d), 7.45 (1H, s), 7.28-7.21 (1H, m), 6.93-6.87 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.98-4.90 (1H, m), 4.72 (1H, t), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.66 (2H, d), 2.31-2.19 (2H, m), 2.19-2.07 (2H, m), 1.89-1.68 (2H, m), 1.38 (3H, d).
398		2-[6-[5-氯-2-(乙氨基)嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	480	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.49 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.01-7.92 (1H, m), 7.74 (1H, d), 7.54 (1H, s), 7.21 (1H, t), 7.16-7.09 (2H, m), 7.06 (1H, d), 4.90-4.80 (2H, m), 4.59 (2H, s), 4.38-4.22 (2H, m), 3.57 (2H, t), 3.37-3.32 (1H, m), 2.30 (3H, s), 1.15 (3H, t).

[2917]

399		(2R)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]-2-(6-{2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)丙酰胺	532	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.52 (1H, d), 8.47-8.30 (3H, m), 7.74 (1H, d), 7.30-7.18 (3H, m), 6.89 (2H, d), 6.84-6.77 (1H, m), 5.02 (1H, q), 4.88-4.71 (3H, m), 4.60 (1H, d), 4.10-3.97 (1H, m), 3.90 (2H, d), 3.75 (3H, s), 3.61-3.50 (2H, m), 3.43 (2H, t), 1.89 (2H, d), 1.63-1.49 (2H, m), 1.45 (3H, d).
400		(2R)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]-2-(6-{2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)丙酰胺	516	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.50 (1H, d), 8.47-8.30 (3H, m), 7.74 (1H, d), 7.29-7.17 (3H, m), 7.14-7.02 (3H, m), 5.01 (1H, q), 4.86-4.71 (3H, m), 4.59 (1H, d), 4.10-3.98 (1H, m), 3.90 (2H, d), 3.59-3.50 (2H, m), 3.43 (2H, t), 2.29 (3H, s), 1.90 (2H, d), 1.63-1.49 (2H, m), 1.43 (3H, d).

[2918] 实例401: 2-(6-{5-氯-2-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺

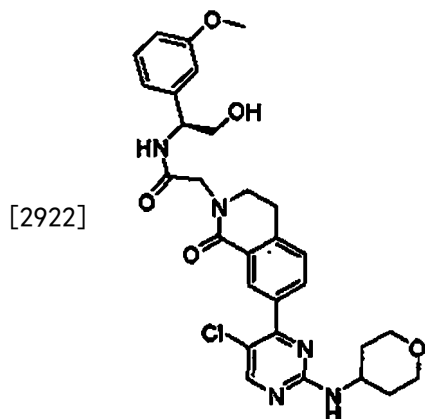
[2919]



[2920] 将2-[6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺(制备169, 0.05g, 0.10mmol)、1,5-二甲基-1H-吡唑-4-胺(0.011g, 0.10mmol)和 4M HCL的二恶烷溶液(3μL, 0.01mmol)在N-甲基吡咯烷酮

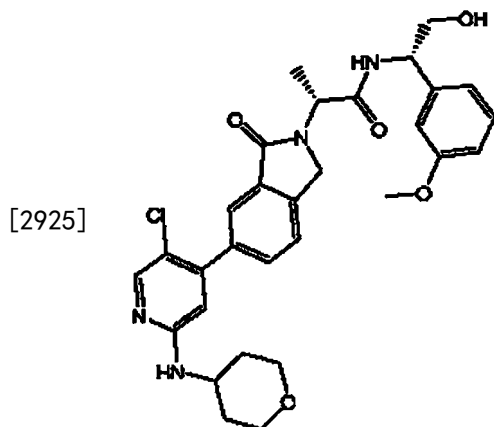
(0.23mL)中的搅拌溶液在 100℃加热18小时。反应混合物直接采用反相biotage (梯度洗脱, 0-40%, MeCN/水) 提纯, 得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 9.08-9.03 (1H, m), 8.50 (2H, d), 8.08-7.97 (2H, m), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.93-6.87 (2H, m), 6.84-6.79 (1H, m), 4.91-4.83 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.36-4.24 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.62-3.54 (2H, m), 2.18 (3H, s)。MS: [M+H]⁺=562。

[2921] 实例402: 2-(7-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺



[2923] 向2-(7-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙酸 (制备233, 0.200g, 0.48mmol)、(2S)-2-氨基-2-(3-甲基苯基)乙-1-醇盐酸盐 (0.088g, 0.53mmol) 和HATU (0.274g, 0.53mmol) 的DCM (7.87mL) 溶液中加入二异丙基乙胺 (1.10mL, 6.30 mmol)。在室温搅拌反应1小时。加入水, 水相用乙酸乙酯 (3x) 萃取。将汇合的有机相真空浓缩。粗产品采用反相biotage (梯度洗脱, 0-40%, MeCN/水) 提纯, 得到标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.42 (1H, s), 8.37 (1H, d), 8.27 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.57 (1H, s), 7.44 (1H, d), 7.23 (1H, t), 6.93-6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.89-4.80 (2H, m), 4.31-4.18 (2H, m), 3.98-3.81 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.68-3.55 (4H, m), 3.38 (2H, t), 3.12-3.00 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59-1.45 (2H, m)。MS: [M+H]⁺=566。

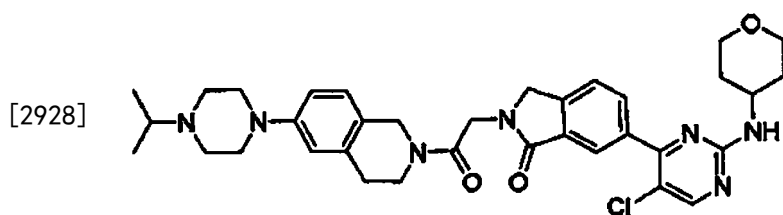
[2924] 实例403: (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙酰胺



[2926] 将(2R)-2-[6-(5-氯-2-氟吡啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙酰胺 (制备239, 54mg, 0.11mmol) 的NMP (0.1mL) 溶液、N,N-二异丙基乙胺 (58μL, 0.33mmol, 3当量) 和4-氨基氧杂环己烷 (58μL, 0.56mmol, 5当量)

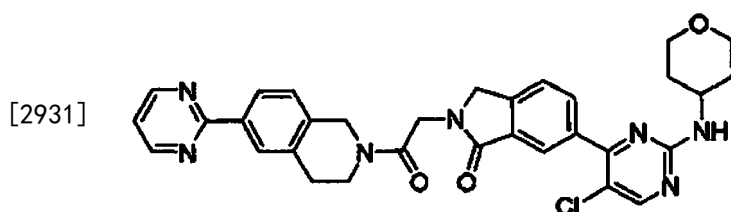
量)的溶液采用微波在 140℃加热2小时。部分反应-在140℃再加热2小时。使混合物在 EtOAc和水之间分配。水层用另外的EtOAc萃取,然后,将汇合的有机相用水(x2)和盐水洗涤,干燥(MgSO₄)、过滤和浓缩。采用硅胶柱、10g SNAP-0-10%MeOH的EtOAc溶液提纯。产品进一步采用反相 C18柱(30g SNAP)、45-70%MeCN的水溶液洗脱而进一步提纯,得到白色固体的标题化合物(20mg)。LC-MS: [M+H]⁺=565。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 8.51(1H, d), 8.09(1H, s), 7.75-7.63(3H, m), 7.27-7.20(1H, m), 6.91-6.84(2H, m), 6.84-6.75(2H, m), 6.57-6.52(1H, m), 5.01(1H, q), 4.88-4.79(2H, m), 4.75(1H, d), 4.59(1H, d), 3.98-3.83(3H, m), 3.75(3H, s), 3.60-3.51(2H, m), 3.42(2H, dd), 1.89(2H, d), 1.48-1.41(5H, m)。

[2927] 实例404: 6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-(2-氧代-2-[6-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]乙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



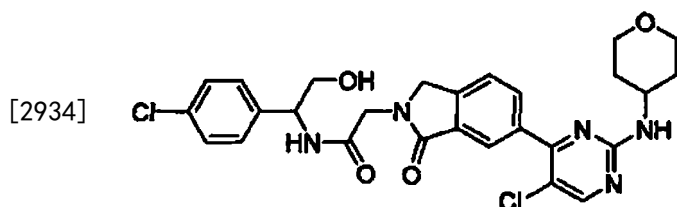
[2929] 按照实例2类似的方法制备。将产品溶于MeOH中,采用SCX(3g)进一步提纯。将该柱用MeOH洗涤,用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产品。将所得混合物真空浓缩,得到呈白色固体状的标题化合物(69mg, 0.105mmol, 44%收率)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.45(1H, s), 8.06-8.02(1H, m), 7.99(1H, dd), 7.75(1H, d), 7.62(1H, s(br)), 7.09-7.01(1H, m), 6.85-6.73(2H, m), 4.67-4.49(6H, m), 3.99-3.83(3H, m), 3.72(1H, t), 3.65(1H, t), 3.42-3.35(2H, m), 3.09(4H, br.s), 2.87(1H, t), 2.75(1H, t), 2.58(4H, br.s), 1.90-1.82(2H, m), 1.61-1.47(2H, m), 1.02(6H, d)(一个质子被溶剂峰掩盖)。LC-MS: [M+H]⁺=644。

[2930] 实例405: 6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-{2-氧代-2-[6-(嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]乙基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



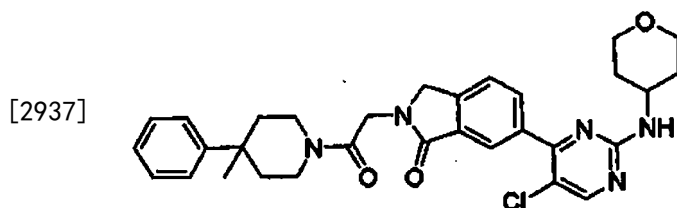
[2932] 按照实例2类似的方法制备。将产品溶于MeOH,采用SCX(3g)进一步提纯。将该柱用MeOH洗涤,用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产品。将所得混合物真空浓缩,得到呈白色固体状的标题化合物(63mg, 46%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.91(2H, d), 8.46(1H, s), 8.30-8.21(2H, m), 8.06-8.03(1H, m), 7.99(1H, dd), 7.76(1H, d), 7.62(1H, br.s), 7.48-7.43(1H, m), 7.38(1H, dd), 4.86(1H, s), 4.71(1H, s), 4.65-4.59(4H, m), 3.99-3.80(4H, m), 3.75(1H, t), 3.43-3.35(2H, m), 3.06(1H, t), 2.93(1H, t), 1.90-1.82(2H, m), 1.60-1.47(2H, m)。LC-MS: [M+H]⁺=596。

[2933] 实例406: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(4-氯苯基)-2-羟乙基]乙酰胺



[2935] 按照实例2类似的方法制备。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.61 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br)), 1H, 7.45-7.29 (m, 4H), 4.97 (t, 1H), 4.87 (dt, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.99-3.79 (m, 3H), 3.57 (dd, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 1.93-1.77 (m, 2H), 1.60-1.43 (m, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺=556。

[2936] 实例407: 6- {5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-(4-甲基-4-苯基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



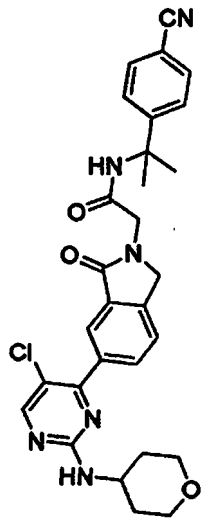
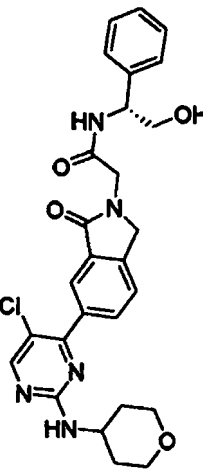
[2938] 将三乙胺 (83μl, 0.596mmol) 加入到2-(6- {5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸 (实例1, 80mg, 0.199mmol)、4-甲基-4-苯基哌啶 (34.8mg, 0.199mmol) 和HATU (83mg, 0.218mmol) 的DCM:DMF (3mL (10:1)) 溶液中。将反应在室温搅拌1小时。混合物采用DCM (5mL) 稀释, 然后用1M HCl (5mL)、饱和NaHCO₃水溶液 (5mL)、盐水 (5mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 然后真空浓缩。粗产品用色谱 (SiO₂, 4g柱, 50-100% EtOAc 的异己烷溶液) 提纯, 得到呈无色玻璃状的标题化合物 (75mg, 66%)。用二乙醚研磨, 干燥, 得到呈无色粉末状的标题化合物 (75mg, 66%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.61 (bs, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.48 (d, 2H), 3.93-3.85 (m, 3H), 3.60-3.51 (m, 2H), 3.45-3.34 (m, 4H), 2.12-2.08 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.69-1.65 (m, 1H), 1.57-1.47 (m, 2H), 1.25 (s, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺=560。

[2939] 实例408-436

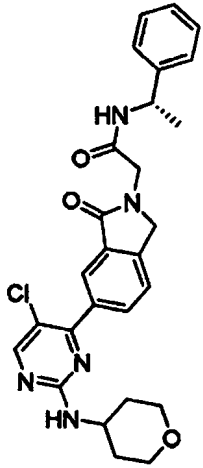
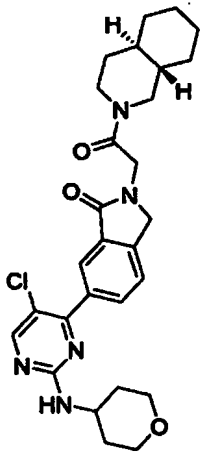
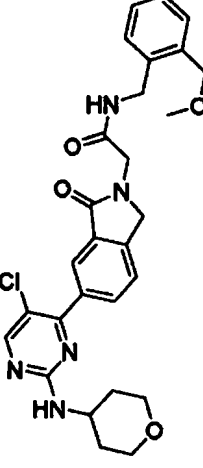
[2940] 按照实例407类似的方法, 采用2-(6- {5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸 (实例1) 和相应的胺制备:

[2941]	将	结构	名称	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺

[2942]

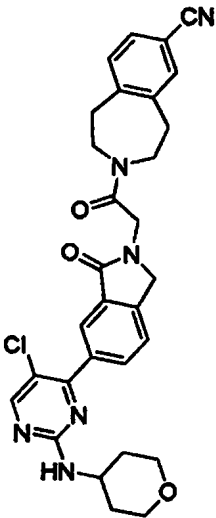
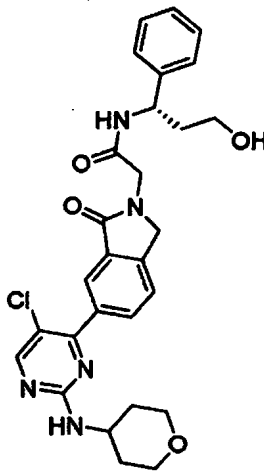
408		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[2-(4-氰苯基)-丙-2-基]乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.55 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.59 (s (br), 1H), 7.54 (d, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 1.86 - 1.82 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.54 - 1.47 (m, 2H)	545
409		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-2-羟基-1-苯乙基]乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.56 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03-8.02 (br m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.60 (s (br), 1H), 7.35-7.30 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 1H), 4.97-4.85 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.29 (dd, 2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 2H), 1.87-1.83 (br m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H)	522

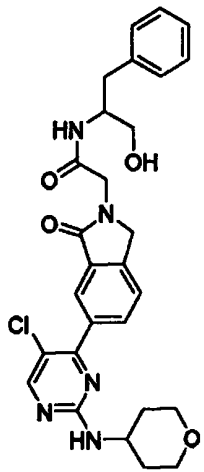
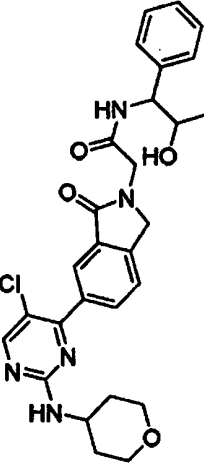
[2943]

410		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-苯乙基]乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.60 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br)), 1H), 7.31-7.37 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 4.97 (dq, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.28 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.82-3.98 (m, 3H), 3.33-3.43 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 1.46-1.59 (m, 2H), 1.39 (d, 3H)	506
411		(反式) 2-{2-[(4aS,8aR)-10-氢异喹啉-2-基]-2-氧代乙基}-6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.45 (s, 1H), 8.02-8.01 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 4.55-4.38 (m, 5H), 4.25-4.22, 3.78-3.74, 3.07-3.01, 2.71-2.65 and 2.57-2.51 (m, 2H), 3.97-3.74 (m, 4H), 3.40-3.34 (m, 2H), 1.86-1.83 (br m, 2H), 1.70-1.47 (m, 8H), 1.31-0.88 (m, 6H)	524
412		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[[2-(甲氧基甲基)苯基]甲基]乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.51 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.34-7.23 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.37 (t, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.86-1.83 (br m, 2H), 1.52 (qd, 2H)	536

416		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基)乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.81 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 6.92 (dt, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.57-5.51 (m, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27-4.23 (m, 3H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.37 (t, 2H), 1.88-1.81 (br m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H).	520
417		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[[2-(羟甲基)苯基]甲基]乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.52 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02-8.01 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 3H), 5.14 (t, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.55 (d, 2H), 4.34 (d, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.98-3.85 (m, 3H), 3.37 (t, 2H), 1.86-1.82 (br m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H)	522
418		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[[2-(2-羟基乙氧基)苯基]甲基]乙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.44 (2H, d), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.80 - 7.70 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.31 - 7.14 (2H, m), 6.97 (1H, dd), 6.91 (1H, app td), 4.88 (1H, t), 4.62 (2H, s), 4.31 (2H, d), 4.27 (2H, s), 4.01 (2H, dd), 3.98 - 3.80 (3H, m), 3.77 - 3.69 (2H, m), 3.42 - 3.35 (2H, m),	552

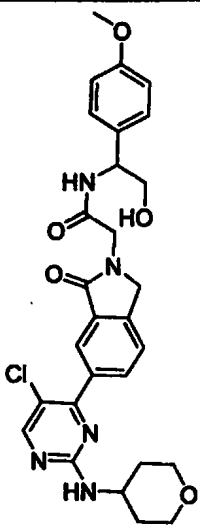
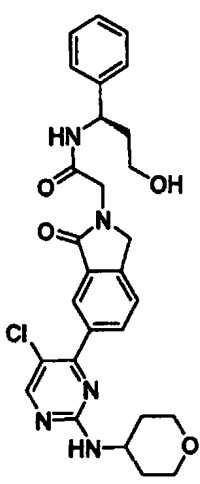
[2946]

			1.89 - 1.78 (2H, m), 1.59 - 1.46 (2H, m).	
419		3-[2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-7-腈	1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.06 - 8.02 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.80 - 7.55 (4H, m), 7.41 (1H, dd), 4.56 (4H, d), 3.87 (3H, s), 3.73 - 3.56 (4H, m), 3.38 (2H, t), 3.14 - 3.00 (2H, m), 3.01 - 2.86 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd).	557
420		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-3-羟基-1-苯丙基]乙酰胺	1H NMR (DMSO-d₆) δ 8.57 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.37 - 7.27 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.52 (t, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.82-3.98 (m, 3H), 3.46 - 3.35 (m, 4H), 1.76-1.95 (m, 4H), 1.53 (qd, 2H).	536

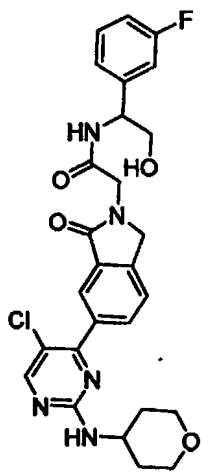
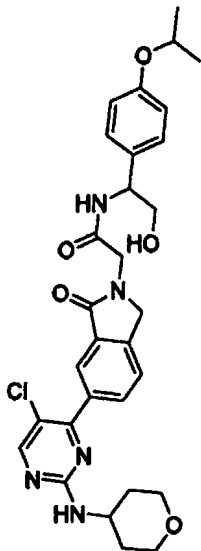
421		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(1-羟基-3-苯基丙-2-基)乙酰胺	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.45 (s, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.98 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.33 - 7.16 (m, 5H), 4.84 (t, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.17 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.83-4.01 (m, 4H), 3.43 - 3.35 (m, 4H), 2.86 (dd, 1H), 2.65 (dd, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.53 (qd, 2H).	536
422		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(2-羟基-1-苯丙基)-乙酰胺	1H NMR (DMSO-d6) δ : 8.51 (dd, 1H), 8.50 (dd, 0.22H), 8.44 (s (br), 1.22H), 8.01 (d, 1.22H), 7.96 (dd, 1.22H), 7.73 (d, 1.22H), 7.62 (s, 1.22H), 7.36 - 7.26 (m, 4.88H), 7.26 - 7.19 (m, 1.22H), 4.82 (d, 0.22H), 4.74 (d, 2H), 4.70 - 4.73 (m, 1.22H), 4.57 (s (br), 2.44H), 4.37 (d, 0.22H), 4.32 (d, 1H), 4.28 (d, 0.22H), 4.25 (d, 1H), 3.98 - 3.79 (m, 4.88H), 3.42 - 3.33 (m, 2.44H), 1.88 - 1.79 (m, 2.44H), 1.58 - 1.46 (m, 2.44H), 1.02 (d, 3H), 0.99 (d, 0.66H). (82:18 顺式和反式异构体的混合物).	536

[2947]

[2948]

423		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨 基]嘧啶-4-基}-1- 氧代-2,3-二氢-1H- 异吲哚-2-基)-N-[2-羟基 -1-(4-甲氧苯基)乙 基]乙酰胺	1H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.49 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.24 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 4.88 (t, 1H), 4.83 (dt, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.31 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 3.98 – 3.81 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.54 (dd, 2H), 3.45 – 3.35 (m, 2H), 1.92 – 1.77 (m, 2H), 1.61 – 1.45 (m, 2H).	552
424		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨 基]嘧啶-4-基}-1- 氧代-2,3-二氢 -1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-3-羟基 -1-苯丙基]乙酰胺	1H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.57 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.37 – 7.28 (m, 4H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 4.96 (td, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.53 (s (br), 1H), 4.28 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.99 – 3.79 (m, 3H), 3.47 – 3.36 (m, 4H), 1.96 – 1.74 (m, 4H), 1.60 – 1.44 (m, 2H)	536

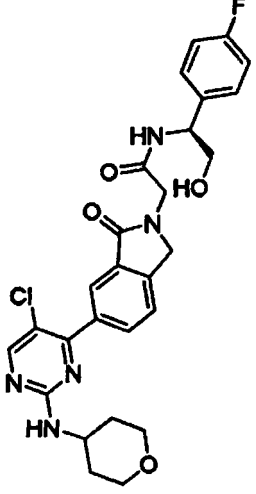
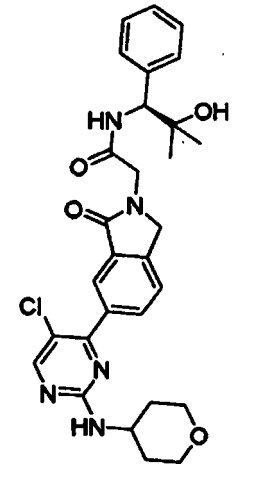
[2949]

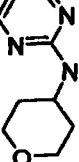
425		2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(3-氟苯基)-2-羟乙基]乙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.59 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.42 – 7.32 (m, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 7.13 – 7.03 (m, 1H), 4.99 (t, 1H), 4.91 (td, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.34 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.00 – 3.80 (m, 3H), 3.64 – 3.53 (m, 2H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 1.91 – 1.79 (m, 2H), 1.60 – 1.44 (m, 2H)	540
426		2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[2-羟基-1-[4-(丙-2-基氧)苯基]乙基]乙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.48 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.21 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.86 (t, 1H), 4.82 (dt, 1H), 4.62 – 4.52 (m, 3H), 4.31 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.00 – 3.81 (m, 3H), 3.55 (dd, 2H), 3.44 – 3.34 (m, 2H), 1.91 – 1.78 (m, 2H), 1.60 – 1.46 (m, 2H), 1.25 (d, 6H)	580

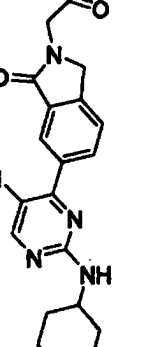
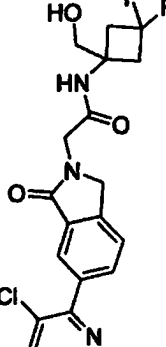
[2950]

427		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1S)-1-环己基-2-羟乙基]乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.44 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 4.59 (s, 3H), 4.27-4.18 (m, 2H), 3.98-3.81 (m, 3H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 4H), 1.86-1.83 (br m, 2H), 1.75-1.42 (m, 7H), 1.26-0.84 (m, 6H)	528
428		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[2-羟基-2-(2-甲基苯基)乙基]乙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.46 (s, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.45 (d, 1H), 7.23-7.08 (m, 3H), 5.38 (d, 1H), 4.86 (dt, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.26 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.01-3.82 (m, 3H), 3.43-3.29 (m, 3H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.61-1.45 (m, 2H).	536
429		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[2-羟基-1-(2-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.50-8.43 (2H, m), 8.06-8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.29 (1H, dd), 7.26-7.21 (1H, m), 6.97 (1H, dd), 6.95-6.90 (1H, m), 5.29-5.22 (1H, m), 4.88 (1H, t), 4.59 (2H, s), 4.34 (1H, d), 4.27 (1H, d), 3.98-3.83 (3H, m), 3.79	552

[2951]

			(3H, s), 3.59 - 3.52 (1H, m), 3.47 - 3.36 (3H, m), 1.89 - 1.81 (2H, m), 1.59 - 1.47 (2H, m).	
430		2-(6-{5-氯-2-[(1-氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)-2-羟乙基]乙酰胺	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.57 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 4.95 (t, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.97 - 3.82 (m, 3H), 3.57 (dd, 2H), 3.44 - 3.33 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 2H).	540
431		2-(6-{5-氯-2-[(1-氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-2-甲基-1-苯丙基]乙酰胺	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.48 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.38 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.97 - 3.81 (m, 3H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.01 (s, 3H).	550

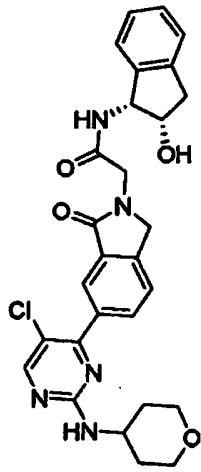
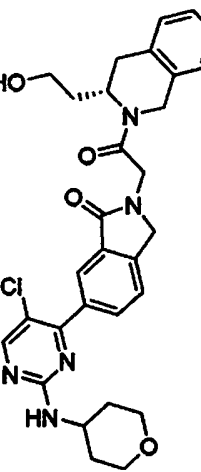
432		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-氟-3-甲氧苯基)-2-羟乙基]乙酰胺	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.63 (d, 1H), 8.45 (s (br), 1H), 8.02 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.16 - 7.02 (m, 2H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 5.21 - 5.12 (m, 1H), 5.04 (t, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.98 - 3.83 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.62 - 1.45 (m, 2H).	570
434		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羟乙基]乙酰胺	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.55 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 2H), 4.96 (t, 1H), 4.85 (td, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.33 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.99 - 3.81 (m, 3H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.60 - 1.44 (m, 2H).	554

435 	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2R)-2-羟基-6-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]乙酰胺	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.46 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.63 (s (br, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.82 - 6.73 (m, 2H), 5.19 (dd, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.46 - 4.36 (m, 3H), 4.00 - 3.82 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 2.98 (dd, 1H), 2.74 (d, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.60 - 1.45 (m, 2H).	564
436 	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2R)-2-羟基-6-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]乙酰胺	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.52 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s (br, 1H), 5.17 (t, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.99 - 3.81 (m, 3H), 3.51 (d, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.84 - 2.63 (m, 4H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 2H).	522

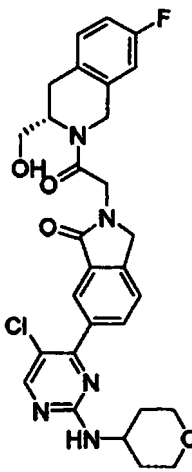
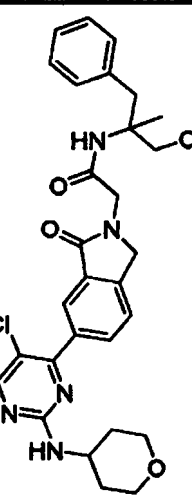
[2954] 实例437-443

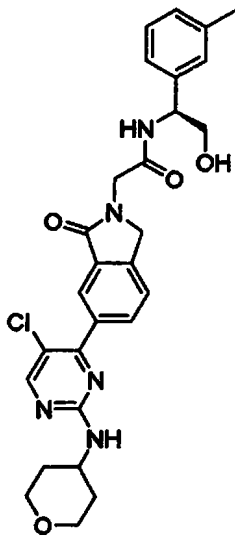
[2955] 按照实例407类似的方法,采用2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1)和相应的胺制备。在这些情况中,产品采用制备HPLC(按规定的酸法或碱法)进一步提纯:

实例	结构/制备条件	名称	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
437	 (碱法)	6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-2-[2-(3-甲基-3-苯基氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.30 (d, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.72 - 4.60 (m, 2H), 4.52 (d, 1H), 4.36 - 4.22 (m, 4H), 4.08 - 3.96 (m, 4H), 3.57 - 3.50 (m, 2H), 2.06 - 2.02 (m, 2H), 1.83 (bs, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.61 - 1.51 (m, 2H)	532
438	 (酸法)	2-(6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]乙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.50 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.06 - 8.01 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.23 - 7.16 (3H, m), 7.16 - 7.08 (1H, m), 5.33 (1H, d), 5.07 (1H, t), 4.65 (2H, d), 4.37 - 4.19 (3H, m), 3.99 - 3.80 (3H, m), 3.42 - 3.33 (2H, m), 3.11 (1H, dd), 2.77 - 2.63 (1H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd).	534

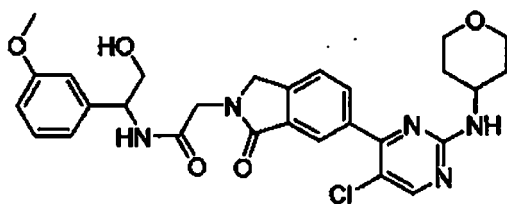
439	 (碱法)	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]乙酰胺	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.04 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.62 (1H, bs), 7.26 - 7.17 (4H, m), 5.22 (1H, dd), 5.09 (1H, d), 4.66 (2H, s), 4.44 (1H, dd), 4.38 (2H, s), 3.95 - 3.85 (3H, m), 3.42 - 3.34 (2H, m), 3.06 (1H, dd), 2.81 (1H, dd), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd).	534
[2957] 440	 (酸法)	6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-{2-[(3S)-3-(2-羟乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]-2-氧代乙基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	1H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, t), 7.98 (1H, dd), 7.77 - 7.72 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.25 - 7.16 (4H, m), 5.06 (0.7H, d, 主要旋转异构体), 4.90 - 4.81 (0.7H, m, 次要旋转异构体), 4.74 - 4.72 (0.5H, m, 次要旋转异构体), 4.68 - 4.44 (5H, m), 4.37 - 4.33 (0.5H, m, 次要旋转异构体), 4.09 (0.7H, d, 主要旋转异构体), 3.99 - 3.80 (3H, m), 3.55 - 3.47 (0.7H, m, 主要旋转异构体), 3.44 - 3.34 (3H, m), 3.19 (0.7H, dd, 主要旋转异构体), 2.94 (0.5H, dd, 次要旋转异构体), 2.81 - 2.64 (1.3H, m), 1.84 (2H, d), 1.70 - 1.36 (4H, m).	562

[2958]

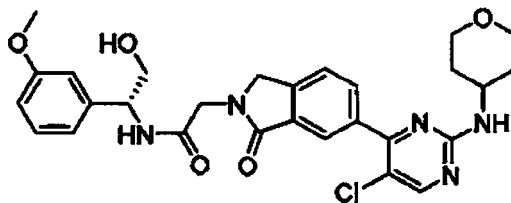
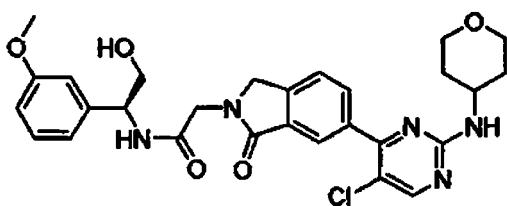
441	 (酸法)	6-(5-氟-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-2-[2-[(3S)-7-氟-3-(羟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]-2-氧代乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.04 - 8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.23 (1H, ddd), 7.11 (1H, ddd), 7.03 (1H, qd), 5.11 (1H, t), 4.99 (1H, d), 4.88 - 4.78 (1H, m), 4.70 - 4.48 (5H, m), 4.39 - 4.32 (1H, m), 4.16 (1H, d), 3.97 - 3.83 (3H, m), 3.41 - 3.34 (2H, m), 3.20 - 3.01 (1H, m), 2.93 - 2.78 (1H, m), 1.84 (2H, d), 1.60 - 1.44 (2H, m).	566
442	 (酸法)	N-(2-苄基-1-羟基丙-2-基)-2-(6-(5-氟-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酰胺	¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, 90°C) δ 8.41 (1H, s), 8.09 (1H, d), 8.01 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 7.29 - 7.14 (6H, m), 7.09 (1H, s), 4.61 - 4.57 (3H, m), 4.17 (2H, s), 4.03 - 3.86 (3H, m), 3.57 - 3.34 (4H, m), 3.11 (1H, d), 2.89 (1H, d), 1.96 - 1.82 (2H, m), 1.69 - 1.50 (2H, m), 1.18 (3H, s).	550

[2959]		2-(6-{5-氯-2-[(1-氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙酰胺	¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.54 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.20 (1H, t), 7.15 - 7.07 (2H, m), 7.05 (1H, d), 4.93 (1H, s), 4.83 (1H, q), 4.58 (2H, s), 4.35 - 4.22 (2H, m), 3.97 - 3.81 (3H, m), 3.56 (2H, d), 2.29 (3H, s), 1.89 - 1.79 (2H, m), 1.59 - 1.46 (2H, m). (2个质子信号与水峰重叠)。	536

[2960] 实例444、445和456: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺、2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺和 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺



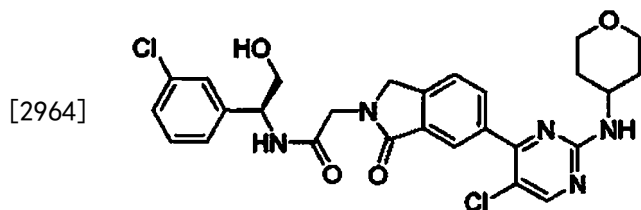
[2961]



[2962] 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺采用实例407类似的方法制备。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.28-7.18 (m, 1H), 6.95-6.85 (m, 2H), 6.84-6.78 (m, 1H), 4.92 (t, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.33 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 3.99-3.81 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.64-3.51 (m, 2H), 3.43-3.33 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.60-1.43 (m, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺=552。采用制备HPLC, 采用Lux C4 (21.2mm x 250mm, 5μm) 柱, 以流速21ml/min, 用0.1% NH₃的甲醇溶液为洗脱剂分离对映异构体, 得到呈白色 固体状的2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺和2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲

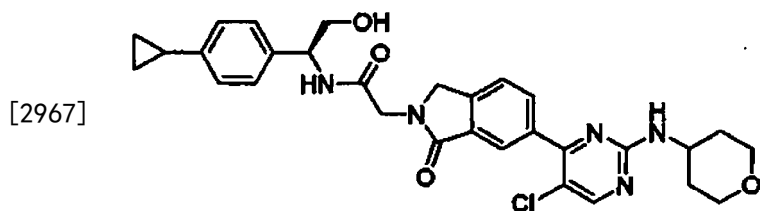
啉-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺。

[2963] 实例447:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氯苯基)-2-羟乙基]乙酰胺



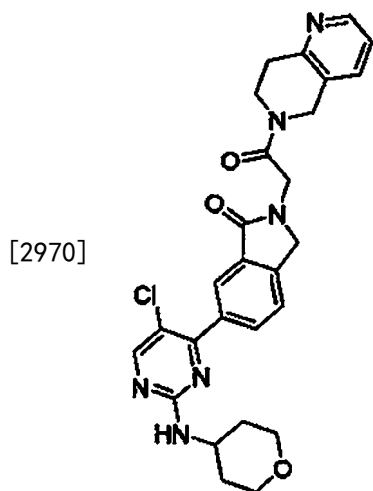
[2965] 按照实例407的相似方法或与其类似的方法制备标题化合物。

[2966] 实例448:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(4-环丙基苯基)-2-羟乙基]乙酰胺



[2968] 按照实例407类似的方法制备。在此情况中,产品采用制备HPLC (Varian,酸法(0.1%甲酸),酸法,Waters X-Select Prep-C18,5 μ m,19x50mm柱,20-50%MeCN的水溶液)进一步提纯,然后采用HCl、NaHCO₃和盐水洗涤。¹H NMR (DMSO-d₆,400MHz) δ 8.51 (1H,d), 8.44 (1H,s), 8.02 (1H,d), 7.97 (1H,dd), 7.73 (1H,d), 7.61 (1H,s), 7.21-7.15 (2H,m), 7.06-6.98 (2H,m), 4.86-4.78 (1H,m), 4.58 (2H,s), 4.33-4.20 (2H,m), 3.98-3.81 (3H,m), 3.54 (2H,d), 3.42-3.36 (2H,m), 1.93-1.78 (3H,m), 1.60-1.45 (2H,m), 0.94-0.88 (2H,m), 0.66-0.60 (2H,m)。(注:OH未观察到)。LCMS: [M+H]⁺=562。

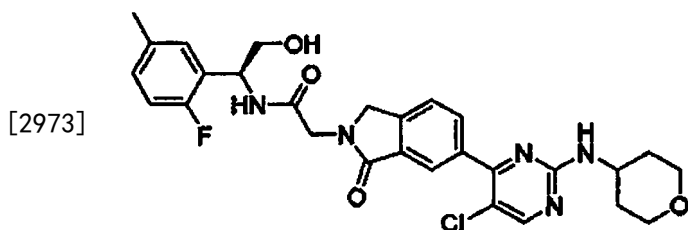
[2969] 实例449:6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-氧代-2-(5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[2971] 按照实例95类似的方法,采用2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1)和相应的胺制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆,VT T=350K) δ :8.38-8.43 (m,2H), 8.08 (d,1H), 8.01 (dd,1H), 7.73 (dd,1H), 7.57-7.67 (m(br),2H), 7.28 (d(br),1H), 7.23 (dd,1H), 4.74 (s(br),1H), 4.61 (s,2H), 4.60 (s,

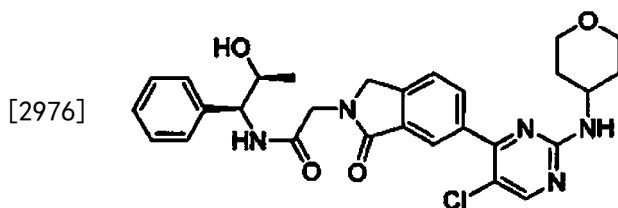
2H), 3.82-4.03 (m, 5H), 3.41 (ddd, 2H), 3.01 (m (br), 2H), 1.85-1.94 (m, 2H), 1.53-1.65 (m, 2H)。MS: $[M+H]^+ = 519$ 。

[2972] 实例450: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-氟-5-甲基苯基)-2-羟乙基]乙酰胺



[2974] 采用实例95类似的方法制备。在此情况中,在提纯后,将产品溶于EtOAc (20mL) 中,并用1M HCl (10mL) 洗涤。将各层进行分离,有机萃取物用水 (2x10mL)、NaHCO₃ (10mL) 和盐水 (3x10mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤和减压浓缩。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.60 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 7.24-7.18 (1H, m), 7.13-6.99 (2H, m), 5.14 (1H, q), 5.04 (1H, t), 4.59 (2H, s), 4.30 (2H, d), 3.97-3.84 (3H, m), 3.61-3.51 (2H, m), 3.40-3.33 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.85 (2H, br. d), 1.53 (2H, qd)。LCMS: $[M+H]^+ = 554$ 。

[2975] 实例451: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-苯丙基]乙酰胺

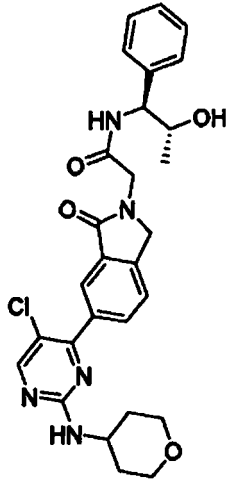
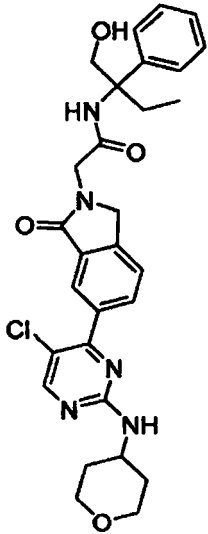


[2977] 将HATU (104mg, 0.273mmol) 加入到2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸 (100mg, 0.248mmol)、(1S,2S)-1-氨基-1-苯基丙-2-醇盐酸盐 (51.2mg, 0.273mmol) 和三乙胺 (0.138mL, 0.993mmol) 的DMF (1.5mL, 19.37mmol) 混合物中。在室温搅拌反应2小时。将反应用水 (20mL) 稀释,然后用EtOAc (3x10mL) 萃取。将汇合的有机萃取物用1M HCl (2x20mL)、盐水 (3x20mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄),并浓缩。粗产品采用色谱 (SiO₂, 12g柱, 0-10% MeOH的DCM溶液) 提纯,得到呈白色固体状的标题化合物2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代异吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-苯丙基]乙酰胺 (73mg, 54.3%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.50 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.04-8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.38-7.28 (4H, m), 7.26-7.20 (1H, m), 4.82 (1H, d), 4.72 (1H, dd), 4.58 (2H, s), 4.37 (1H, d), 4.29 (1H, d), 4.00-3.82 (4H, m), 3.41-3.35 (2H, m), 1.90-1.81 (2H, m), 1.59-1.46 (2H, m), 1.00 (3H, d)。LC-MS: $[M+H]^+ = 536$ 。

[2978] 实例452-462

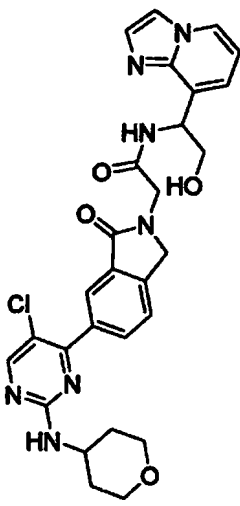
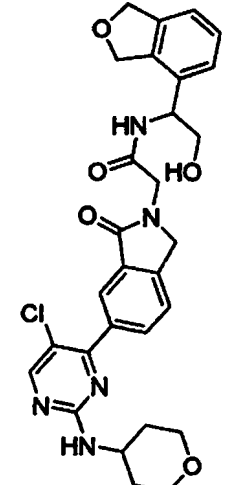
[2979] 按照实例451类似的方法,采用2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸 (实例1) 和相应的胺制备:

[2980]

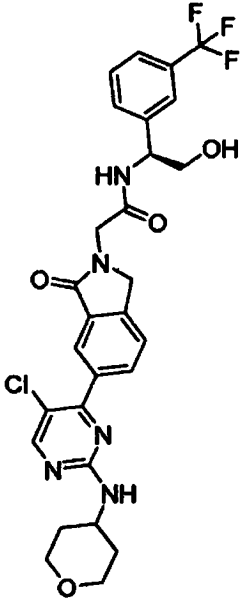
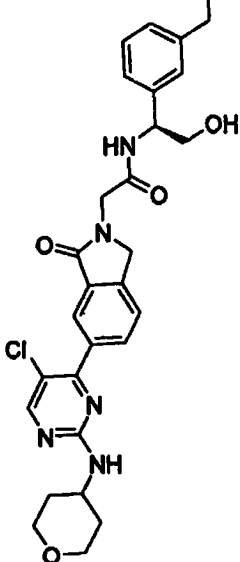
实例	结构	名称	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
452		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S, 2R)-2-羟基-1-苯丙基]乙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.51 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.03 - 8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.35 - 7.28 (4H, m), 7.26 - 7.20 (1H, m), 4.76 - 4.70 (2H, m), 4.57 (2H, s), 4.32 (1H, d), 4.26 (1H, d), 4.01 - 3.82 (4H, m), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.89 - 1.81 (2H, m), 1.60 - 1.46 (2H, m), 1.03 (3H, d).	536
453		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(1-羟基-2-苯基丁-2-基)乙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.04 - 7.94 (3H, m), 7.73 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 7.32 - 7.25 (4H, m), 7.21 - 7.14 (1H, m), 4.85 (1H, t), 4.60 (1H, d), 4.54 (1H, d), 4.34 (2H, s), 3.99 - 3.82 (4H, m), 3.74 (1H, dd), 3.42 - 3.36 (2H, m), 2.04 - 1.91 (2H, m), 1.89 - 1.82 (2H, m), 1.59 - 1.45 (2H, m), 0.73 (3H, t)	550

[2981]

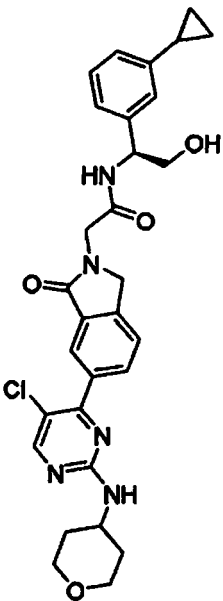
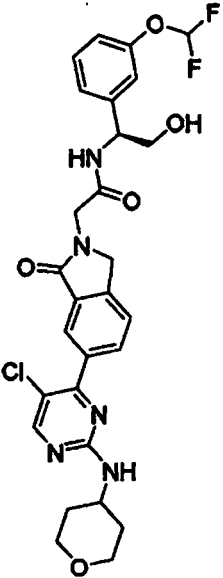
[2982]

454		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(2-羟基-1-{咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基}乙基)乙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.87 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.79 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.63 (1H, s (br)), 7.63 (d, 1H), 7.43 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 5.36 (1H, q), 5.20 (1H, t), 4.59 (2H, s), 4.38 (1H, d), 4.30 (1H, d), 3.85 (5H, td), 3.42 - 3.37 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.53 (2H, qd).	562
455		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(1,3-二氢-2-苯并呋喃-4-基)-2-羟乙基]乙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.60 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.32 - 7.22 (2H, m), 7.19 (1H, d), 5.08 (2H, d), 4.94-5.01 (3H, m), 4.75 (1H, q), 4.58 (2H, s), 4.36 - 4.19 (2H, m), 3.90 (3H, dd), 3.67 - 3.49 (2H, m), 3.39 (1H, d), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd)	564

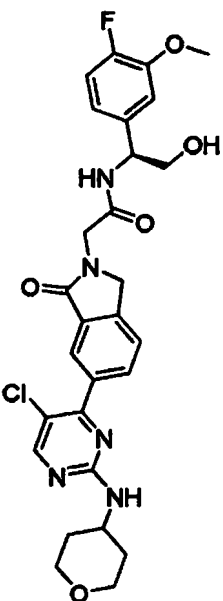
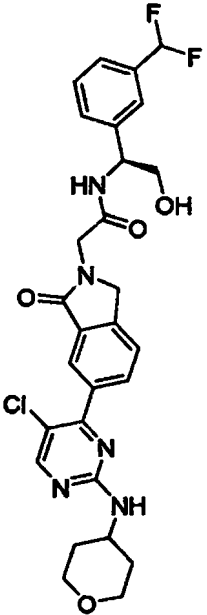
[2983]

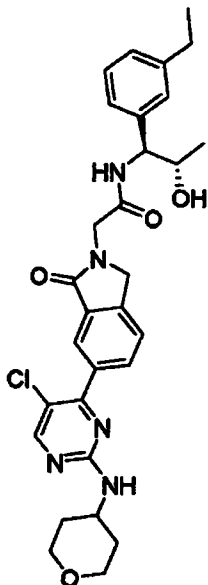
456		2-(6-((5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]乙酰胺	1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.70 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.80 - 7.68 (2H, m), 7.68 - 7.54 (4H, m), 5.03 (1H, t), 5.01 - 4.94 (1H, m), 4.59 (2H, s), 4.44 - 4.23 (2H, m), 3.89 (3H, dd), 3.62 (2H, t), 3.33-3.43 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.52 (2H, qd).	590
457		2-(6-((5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-乙基苯基)-2-羟基乙基]乙酰胺	1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.54 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.24 (1H, t), 7.19 - 7.06 (3H, m), 4.92 (1H, t), 4.86 (1H, q), 4.59 (2H, s), 4.29 (2H, d), 3.89 (3H, dd), 3.61 - 3.53 (2H, m), 3.33-3.43 (2H, m), 2.59 (2H, q), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd), 1.18 (3H, t).	550

[2984]

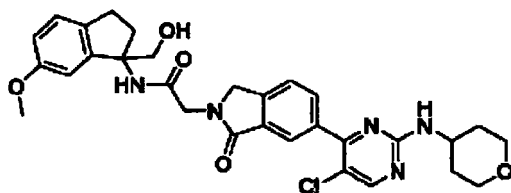
458		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-环丙基苯基)-2-羟乙基]乙酰胺	¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.52 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.19 (1H, t), 7.11 - 7.01 (2H, m), 6.93 (1H, dt), 4.91 (1H, t), 4.83 (1H, q), 4.59 (2H, s), 4.29 (2H, dd), 3.90 (3H, dd), 3.55 (2H, t), 3.33-3.43 (2H, m), 1.94 - 1.79 (3H, m), 1.53 (2H, qd), 0.99 - 0.88 (2H, m), 0.73 - 0.58 (2H, m)	562
459		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-羟乙基]乙酰胺	¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.61 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.43 - 7.35 (1H, m), 7.25 - 7.18 (2H, m), 7.14 (1H, t), 7.08 - 7.02 (1H, m), 4.99 (1H), 4.89 (1H, q), 4.58 (2H, s), 4.38 - 4.22 (2H, m), 3.89 (3H, dd), 3.58 (2H, t), 3.42 - 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, dddd).	588

[2985]

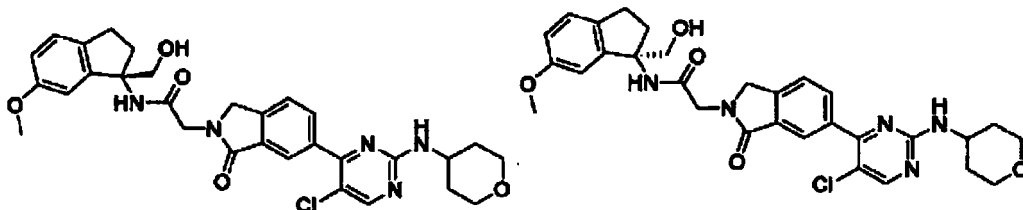
460		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(4-氟-3-甲氧苯基)-2-羟乙基]乙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.54 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.20 - 7.09 (2H, m), 6.87 (1H, ddd), 4.92 (1H, t), 4.86 (1H, q), 4.59 (2H, s), 4.29 (2H, s), 3.99-3.78 (6H, m), 3.62 - 3.52 (2H, m), 3.43 - 3.32 (2H, m), 1.90-1.78 (2H, m), 1.52 (2H, dddd).	570
461		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-(二氟甲基)苯基]-2-羟乙基]乙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.66 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.56 - 7.42 (4H, m), 7.03 (1H, t), 5.03 - 4.96 (1H, m), 4.96 - 4.89 (1H, m), 4.58 (2H, s), 4.33 (1H, d), 4.27 (1H, d), 4.00 - 3.78 (3H, m), 3.60 (2H, dd), 3.45 - 3.34 (2H, m), 1.88 - 1.78 (2H, m), 1.61 - 1.43 (2H, m).	572

[2986]		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1- 氧代-2,3-二氢 -1H-异吡啶-2-基)-N-[(1S,2S)-1-(3-乙基苯基)-2-羟 丙基]-乙酰胺	¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.50 - 8.44 (2H, m), 8.06 - 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 7.25 - 7.20 (1H, m), 7.18 - 7.12 (2H, m), 7.09 - 7.04 (1H, m), 4.80 (1H, d), 4.70 (1H, dd), 4.58 (2H, s), 4.36 (1H, d), 4.30 (1H, d), 4.00 - 3.81 (4H, m), 3.42 - 3.36 (2H, m), 2.59 (2H, q), 1.91 - 1.81 (2H, m), 1.58 - 1.46 (2H, m), 1.18 (3H, t), 1.00 (3H, d).	564

[2987] 实例463、464和465: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基)-N-[1-(羟甲基)-6-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]乙酰胺、2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基)-N-[(1R)-1-(羟甲基)-6-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]乙酰胺和2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基)-N-[(1S)-1-(羟甲基)-6-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]乙酰胺

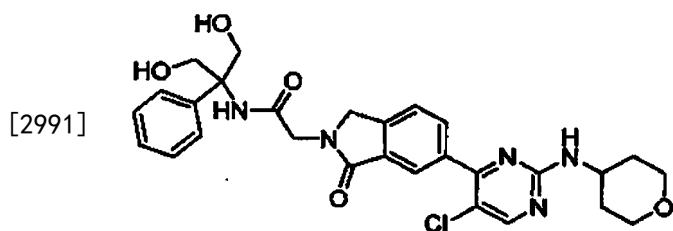


[2988]



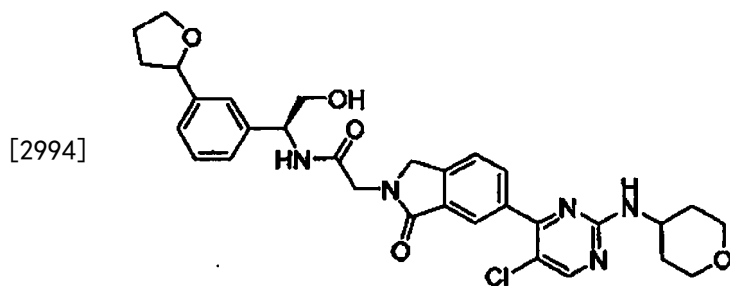
[2989] 按照实例451类似的方法制备。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.09 (1H, d), 6.88 (1H, d), 6.77 (1H, dd), 5.02 (1H, t), 4.57 (2H, s), 4.33-4.15 (2H, m), 3.90 (3H, dd), 3.72 (3H, s), 3.64 (1H, dd), 3.56 (1H, dd), 3.33-3.42 (2H, m), 2.83 (1H, ddd), 2.73 (1H, dt), 2.43-2.23 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd)。LCMS: [M+H]⁺ = 578。对映异构体采用手性制备HPLC (Gilson, IA柱, 等度洗脱, 20% EtOH 及 80% 4:1 (异己烷+0.2% 二乙胺): DCM) 分离。

[2990] 实例466: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基)-N-(1,3-二羟基-2-苯基丙-2-基)乙酰胺



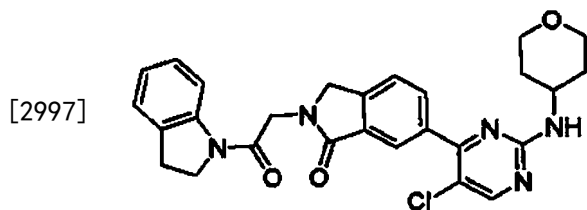
[2992] 按照实例451类似的方法制备。在此情况中,产品进一步采用制备HPLC(Waters,碱法 (0.1%碳酸氢铵),碱法,Waters X-Bridge Prep-C18,5 μ m,19x50mm柱,20-40%MeCN水溶液)提纯。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ 8.45(1H,s),8.06-8.01(2H,m),7.97(1H,dd),7.74(1H,d),7.62(1H,br.s),7.37-7.32(2H,m),7.31-7.25(2H,m),7.22-7.15(1H,m),4.88(2H,t),4.59(2H,s),4.36(2H,s),3.99-3.80(7H,m),3.42-3.35(2H,m),1.90-1.80(2H,m),1.59-1.46(2H,m)。LCMS:[M+H]⁺=552。

[2993] 实例467:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-[3-(氧杂环戊-2-基)苯基]乙基]乙酰胺



[2995] 按照实例451类似的方法制备。提纯后,将产品溶于EtOAc,并用1N HCl进一步洗涤。将水层用EtOAc萃取,汇合的有机萃取物用NaHCO₃、盐水洗涤,干燥(MgSO₄),真空浓缩,采用Et₂O研磨,并蒸发,得到呈白色固体状的标题化合物(0.007g,0.011mmol)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ :8.58(d,1H),8.45(s,1H),8.03(d,1H),7.98(dd,1H),7.74(d,1H),7.63(s(br),1H),7.32-7.24(m,2H),7.24-7.15(m,2H),4.93(t,1H),4.87(td,1H),4.81-4.74(m,1H),4.59(s,2H),4.32(d,1H),4.26(d,1H),4.04-3.76(m,5H),3.62-3.53(m,2H),3.42-3.35(m,2H),2.34-2.23(m,1H),1.98-1.89(m,2H),1.88-1.80(m,2H),1.70-1.59(m,1H),1.58-1.46(m,2H)。LCMS:[M+H]⁺=592。

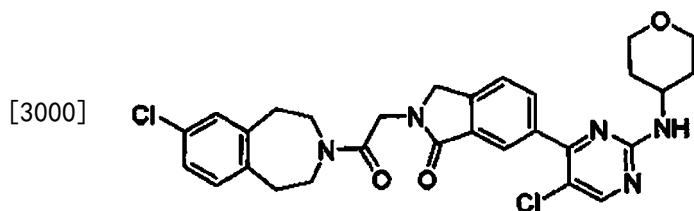
[2996] 实例468:6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-(2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)-2-氧代乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[2998] 在室温条件下,将DIPEA(0.090mL,0.515mmol)、吲哚啉(0.040mL,0.356mmol),然后是HATU(0.142g,0.373mmol)加入到2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1,0.100g,0.246mmol)的DMF(2.0mL,25.8mmol)搅拌溶液中。2.5小时后,使反应混合物在EtOAc(30mL)和NH₄Cl(30mL)之间分配。将各层分离,水相用EtOAc(30mL)萃取。将汇合的有机部分用水(20mL)、NaHCO₃(20mL)

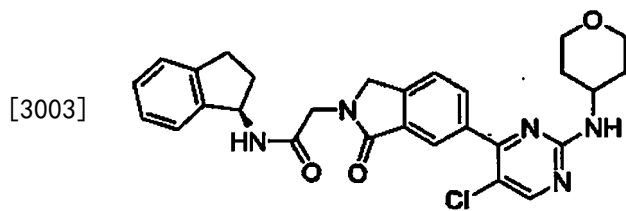
和盐水 (2x20 mL) 洗涤, 然后真空浓缩。水层包含白色固体, 通过过滤分离白色固体, 然后用水 (10mL), 接着用乙醚 (2x10mL) 洗涤。将该固体采用乙醚 (3mL) 研磨, 开展超声处理, 然后将溶液倾析 (重复3次)。然后, 将该固体悬浮在 MeOH: 水 (5mL, 1:1) 中, 超声处理, 然后加热, 得到白色溶液。让溶液冷却过夜, 所得固体通过倒出溶剂进行分离。将固体在 50℃ 干燥器中干燥 5 小时, 得到标题化合物 (0.049g, 37.2%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (1H, s), 8.07 (1H, d), 8.01 (2H, dd), 7.79 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.29 (1H, d), 7.16 (1H, t), 7.03 (1H, t), 4.62 (4H, d), 4.23 (2H, t), 3.98-3.85 (3H, m), 3.39 (2H, t), 3.23 (2H, t), 1.86 (2H, d), 1.54 (2H, qd)。LC-MS: [M+H]⁺=504。

[2999] 实例469: 2-[2-(7-氯-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-3-基)-2-氧代乙基]-6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[3001] 将三乙胺 (67.5μl, 0.484mmol) 加入到 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸 (实例1, 65mg, 0.161mmol)、7-氯-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓 (29.3mg, 0.161mmol) 和 HATU (67.5mg, 0.177mmol) 的 DCM (3mL) 搅拌溶液中, 将混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用 EtOAc (30mL) 稀释, 用 1M HCl (30mL)、饱和 NaHCO₃ 水溶液 (30mL)、水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤和真空浓缩, 得到粗产品。将粗产品用色谱 (SiO₂, 40g 柱, 0-10% MeOH 的 EtOAc 溶液) 提纯, 得到呈白色固体状的标题化合物 (50mg, 0.087mmol, 54.2%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.29 (1H, dd), 7.25-7.14 (2H, m), 4.56 (4H, t), 4.00-3.82 (3H, m), 3.72-3.55 (4H, m), 3.45-3.34 (2H, m), 2.99 (2H, t), 2.87 (2H, q), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd)。LC-MS: [M+H]⁺=566。

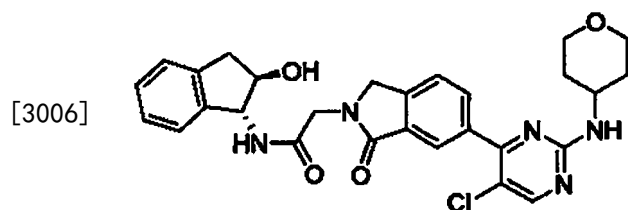
[3002] 实例470: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]乙酰胺



[3004] 将 DIPEA (0.073mL, 0.417mmol), 然后将 HATU (0.079g, 0.209mmol) 加入到 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸 (实例1, 0.08g, 0.199mmol) 和 (R)-2,3-二氢-1H-茚-1-胺盐酸盐 (0.035g, 0.209mmol) 的 DMF (1mL) 混合物中, 将混合物搅拌 30 分钟。加入 1N HCl, 混合物采用水稀释。将所得沉淀过滤, 用水、NaHCO₃、水洗涤, 并在抽吸下干燥。然后, 将固体溶于 DCM 中, 加入盐水。通过相分离柱将各层分离, 将有机层干燥 (MgSO₄), 并真空浓缩, 采用 Et₂O 研磨和蒸发后, 得到呈白色固体状的标题化合物 (0.065g, 62.6%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.55 (d, 1H), 8.45 (s (br), 1H), 8.04 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.23 (m, 4H), 5.34 (dd, 1H), 4.64

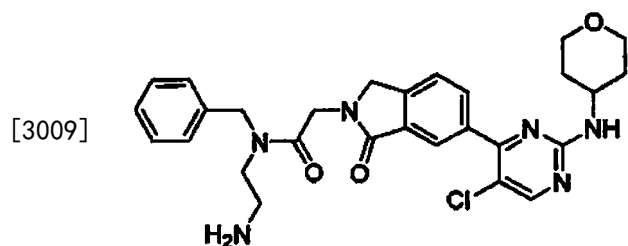
(s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.05-3.79 (m, 3H), 3.39 (d, 2H), 2.94 (ddd, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.40 (dtd, 1H), 1.83 (m, 3H), 1.53 (qd, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺=518。

[3005] 实例471: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R,2R)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]乙酰胺



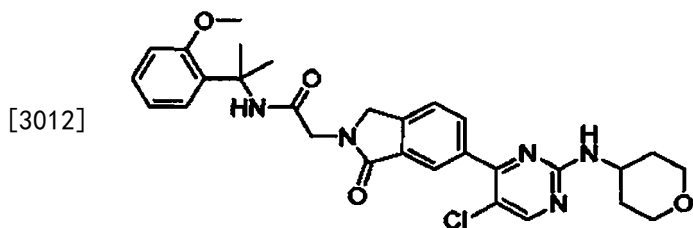
[3007] 先将HATU(83mg, 0.218mmol), 然后将三乙胺(83μl, 0.596mmol)加入到2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1, 80mg, 0.199mmol)和(1R,2R)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茛-2-醇(29.6mg, 0.199mmol)的DMF(3mL)溶液中。加入HCl(1M, 2mL), 然后加入水(10mL)。将所得白色沉淀过滤, 用NaHCO₃(10mL)洗涤, 并在40℃真空干燥。将残余物用MeOH-Et₂O混合物研磨, 得到呈浅褐色粉末状的标题化合物(63mg, 58.2%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ8.33(1H, s), 8.28(1H, d), 8.02(1H, dd), 7.59(1H, d), 7.25-7.15(3H, m), 7.08(1H, d), 5.18(1H, d), 5.11(1H, t), 4.67(2H, s), 4.46-4.36(4H, m), 4.11-3.94(3H, m), 3.58-3.50(2H, m), 3.28(1H, dd), 2.92(1H, dd), 2.05(2H, d), 1.56(2H, qd)(一个可交换质子未被观察到)。LC-MS: [M+H]⁺=534。

[3008] 实例472: N-(2-氨基乙基)-N-苄基-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酰胺



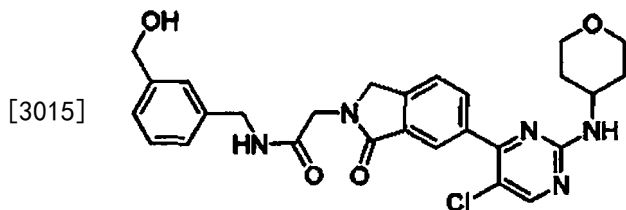
[3010] 在氮气保护下, 将TFA(455μl, 5.90mmol)加入到(2-(N-苄基-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代异吲哚-2-基)乙酰胺基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(制备312, 75mg, 0.118mmol)的DCM(1.2mL, 0.1M)搅拌溶液中。在室温搅拌反应30分钟。将混合物真空浓缩, 残余物与甲苯(4x3mL)和MeCN(2x3mL)共沸, 得到呈浅黄色固体状的粗产品(60mg)。将粗产品溶于MeOH中, 并加载到SCX(600mg)柱上。将该柱用MeOH洗涤, 然后, 用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产品。将所得混合物真空浓缩, 得到呈白色固体状的标题化合物(51mg, 77%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz@60℃) δ8.42(1H, s), 8.05(1H, s), 8.03-7.95(1H, m), 7.73(1H, t), 7.42-7.24(6H, m), 4.79-4.44(6H, m), 4.03-3.80(3H, m), 3.49-3.27(4H, m), 2.81-2.66(2H, m), 1.93-1.83(2H, m), 1.64-1.49(2H, m)(NH₂缺失-可能与水峰重叠)。LC-MS: [M+H]⁺=535。

[3011] 实例473: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[2-(2-甲氧苯基)丙-2-基]乙酰胺



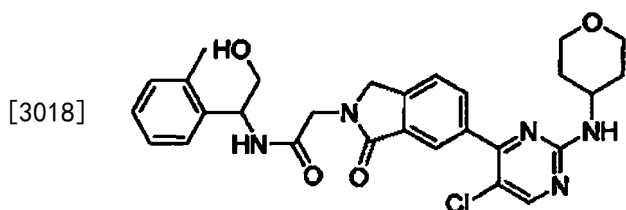
[3013] 先将HATU(83mg,0.218mmol),然后将三乙胺(83 μ l,0.596mmol)加入到2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1,80mg,0.199mmol)和2-(2-甲氧苯基)丙-2-胺(32.8mg,0.199mmol)的DMF(1mL)溶液中。在室温搅拌反应混合物1小时。加入水(10mL),将所得白色沉淀过滤。将固体进行研磨(MeOH/Et₂O),得到呈无色粉末状的标题化合物(76mg,66.8%)。¹H NMR(DMSO,400MHz) δ 8.44(1H,s),8.16(1H,s),8.01(1H,dd),7.95(1H,dd),7.72(1H,d),7.62(1H,bs),7.24-7.15(2H,m),6.97(1H,dd),6.85(1H,td),4.54(2H,s),4.22(2H,s),3.99-3.82(3H,m),3.80(3H,s),3.41-3.35(2H,m),1.84(2H,d),1.64(6H,s),1.52(2H,qd)。LC-MS: [M+H]⁺=550。

[3014] 实例474:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-{[3-(羟甲基)苯基]甲基}乙酰胺



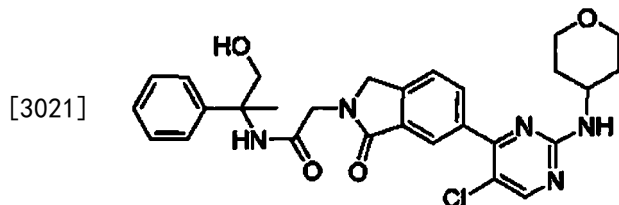
[3016] 采用实例94类似的方法制备。¹H NMR(CDCl₃,400MHz) δ 8.33(1H,s),8.22(1H,s),7.99(1H,dd),7.59-7.54(1H,m),7.25-7.12(4H,m),6.85(1H,bs),5.30(1H,bs),4.63(2H,s),4.58(2H,s),4.42(2H,d),4.30(2H,s),4.11-3.93(3H,m),3.53(2H,td),2.09-1.99(2H,m),1.62-1.49(2H,m)。(1个可交换质子未被观察到)。LC-MS: [M+H]⁺=522。

[3017] 实例475:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[2-羟基-1-(2-甲基苯基)乙基]乙酰胺



[3019] 先将HATU(83mg,0.218mmol),然后将三乙胺(83 μ l,0.596mmol)加入到2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1,80mg,0.199mmol)和2-氨基-2-(邻-甲苯基)乙醇(30.0mg,0.199mmol)的DMF(1mL)溶液中。在室温搅拌反应混合物1小时。加入水(10mL),将所得白色沉淀过滤。粗产品采用色谱(SiO₂,0-5% MeOH的EtOAc溶液)提纯,得到呈无色粉末状的标题化合物(12mg,11.05%)。¹H NMR(CDCl₃,400MHz) δ 8.33(1H,s),8.31-8.28(1H,m),8.00(1H,dd),7.58-7.53(1H,m),7.24-7.10(4H,m),7.06(1H,d),5.35-5.27(2H,m),4.62(2H,dd),4.32(2H,dd),4.11-3.95(3H,m),3.87-3.76(2H,m),3.58-3.48(2H,m),2.39(3H,s),2.05(2H,d),1.62-1.50(2H,m)。(1个可交换质子在水峰内)。LC-MS: [M+H]⁺=536。

[3020] 实例476、477和478:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(1-羟基-2-苯基丙-2-基)乙酰胺、2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(2R)-1-羟基-2-苯基丙-2-基]乙酰胺、2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(2S)-1-羟基-2-苯基丙-2-基]乙酰胺



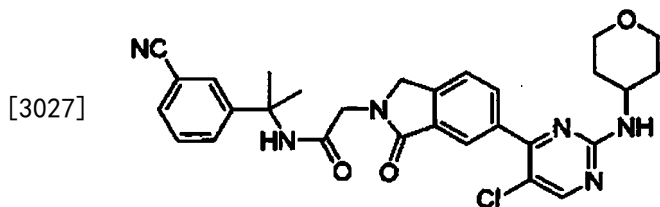
[3022] 先将HATU(83mg,0.218mmol),然后将三乙胺(83 μ l,0.596mmol)加入到2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(80mg,0.199mmol)和2-氨基-2-苯基丙-1-醇(30.0mg,0.199mmol)的DMF(1mL)溶液中。在室温搅拌反应混合物1小时。加入水(10mL),将所得白色沉淀过滤,并采用色谱(SiO_2 ,0-5%MeOH的乙酸乙酯溶液),然后采用制备HPLC(酸法)提纯,得到呈无色粉末状的标题化合物(22mg,20.46%)。 ^1H NMR(DMSO,400MHz) δ 8.44(1H,s),8.16(1H,s),8.01(1H,d),7.96(1H,dd),7.72(1H,d),7.61(1H,bs),7.35-7.25(4H,m),7.21-7.15(1H,m),5.07(1H,s),4.56(2H,s),4.30(2H,s),3.99-3.81(3H,m),3.67(1H,d),3.54-3.46(1H,m),3.42-3.35(2H,m),1.84(2H,dd),1.60(3H,s),1.58-1.46(2H,m)。LC-MS:[M+H] $^+$ =536。对映异构体采用手性制备HPLC(Daicel IA 2cm x 25cm 5 μ m,60%(异己烷+0.2%TFA):40%EtOH,运行时间60分钟)分离,得到2种馏分:

[3023] 馏分1采用快速色谱(SiO_2 ,0-5%MeOH的DCM溶液)进一步提纯,得到2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(2R)-1-羟基-2-苯基丙-2-基]乙酰胺。 ^1H NMR(DMSO- d_6 ,400MHz) δ 8.45(1H,s),8.14(1H,s),8.02(1H,dd),7.96(1H,dd),7.73(1H,d),7.62(1H,br.s),7.36-7.25(4H,m),7.22-7.14(1H,m),5.03(1H,t),4.57(2H,s),4.31(2H,s),3.99-3.85(3H,m),3.67(1H,dd),3.50(1H,dd),3.41-3.34(2H,m),1.84(2H,br.d),1.60(3H,s),1.58-1.48(2H,m) ppm。LC-MS:[M+H] $^+$ =536。

[3024] 馏分1采用快速色谱(SiO_2 ,20%(1% NH_3 的MeOH溶液)的DCM溶液)进一步提纯,然后,采用快速色谱(SiO_2 ,0-10%MeOH的DCM溶液)进一步提纯,得到清楚的峰2(19mg)。

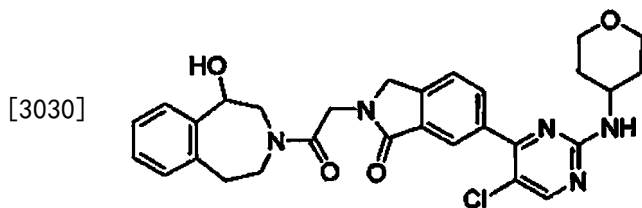
[3025] 峰2:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(2S)-1-羟基-2-苯基丙-2-基]乙酰胺。 ^1H NMR(DMSO- d_6 ,400MHz) δ 8.45(1H,s),8.14(1H,s),8.02(1H,dd),7.96(1H,dd),7.73(1H,d),7.62(1H,br.s),7.36-7.25(4H,m),7.22-7.14(1H,m),5.03(1H,t),4.57(2H,s),4.31(2H,s),3.99-3.85(3H,m),3.67(1H,dd),3.50(1H,dd),3.41-3.34(2H,m),1.84(2H,br.d),1.60(3H,s),1.58-1.48(2H,m) ppm。LC-MS:[M+H] $^+$ =536。

[3026] 实例479:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[2-(3-氰苯基)丙-2-基]乙酰胺



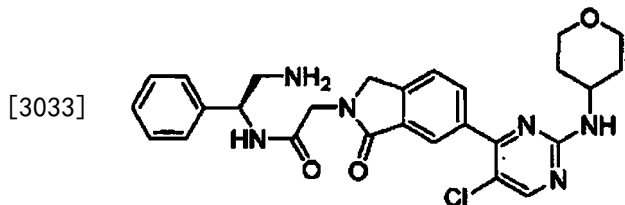
[3028] 按照实例476类似的方法制备。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ8.37-8.30 (2H, m), 8.03 (1H, dd), 7.62-7.54 (3H, m), 7.49 (1H, dt), 7.39-7.33 (1H, m), 6.88 (1H, bs), 5.20 (1H, d), 4.61 (2H, s), 4.23 (2H, s), 4.12-3.94 (3H, m), 3.54 (2H, td), 2.12-2.00 (2H, m), 1.65 (6H, s), 1.59-1.52 (2H, m)。LC-MS: [M+H]⁺=545。

[3029] 实例480: 6- {5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-(1-羟基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-3-基)-2-氧代乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[3031] 将三乙胺 (67.5μl, 0.484mmol) 加入到2-(6- {5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸 (实例1, 65mg, 0.161mmol)、2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓-1-醇 (26.3mg, 0.161mmol) 和HATU (67.5mg, 0.177mmol) 的DCM (3mL) 搅拌溶液中。将混合物在室温搅拌过夜。反应混合物采用EtOAc (30mL) 稀释, 用1M HCl (30mL)、饱和 NaHCO₃ (30mL)、水 (30mL) 和盐水 (30mL) 稀释, 并干燥 (MgSO₄)。将水层中形成的沉淀过滤收集, 并用水 (5mL x 2) 洗涤, 然后溶于20% MeOH:DCM (50mL) 中。将所得溶液干燥 (MgSO₄) 和真空浓缩, 得到呈无色固体状的标题化合物 (38mg, 42.5%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ8.46 (1H, s), 8.06-8.01 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.48-7.33 (1H, m), 7.27-7.10 (3H, m), 5.78-5.71 (1H, m), 4.78 (1H, d), 4.68 (1H, s), 4.63 (1H, d), 4.59-4.46 (3H, m), 3.99-3.75 (5H, m), 3.61 (1H, d), 3.40 (2H, d), 3.11 (1H, dd), 2.73 (1H, dd), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd)。LC-MS: [M+H]⁺=548 (注: NMR表明存在几种不同的旋转异构体)。

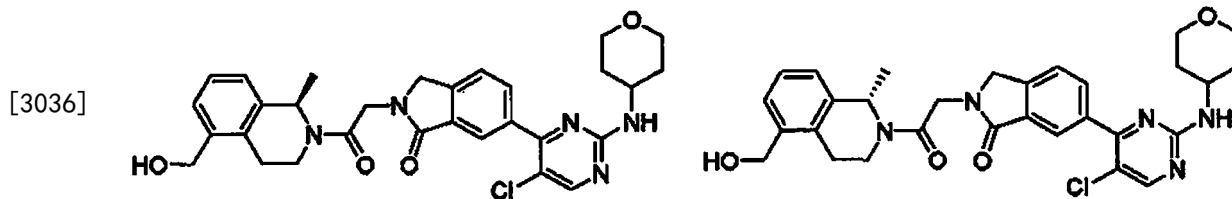
[3032] 实例481: N-[(1S)-2-氨基-1-苯乙基]-2-(6- {5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酰胺



[3034] 将TFA (0.3mL, 0.177mmol) 加入到(S)-(2-(2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酰胺基)-2-苯乙基)氨基甲酸叔丁酯 (制备304, 0.11g, 0.177mmol) 的DCM (1mL) 混合物中, 将混合物搅拌1小时。将混合物真空浓缩, 并加入NaHCO₃和DCM。通过相分离柱将各层分离, 将有机层真空浓缩。将残余物溶于MeOH, 并加载到填充SCX的柱上。将该柱用MeOH洗涤, 产品用1% NH₃的MeOH溶液洗脱。将混合物真空浓

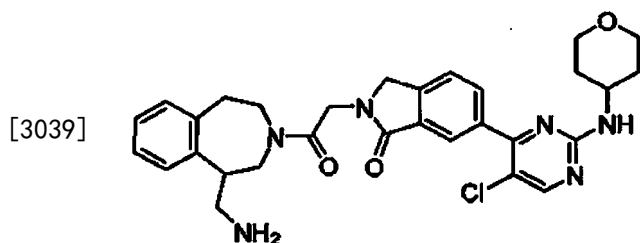
缩,残余物溶于DCM中,并通过脱脂棉过滤。将混合物真空浓缩,残余物用Et₂O研磨,然后真空浓缩,得到呈白色固体状的标题化合物(0.072g,76%)。¹H NMR(DMSO-d₆,VT T=350K) δ: 8.41(s,1H),8.32(s(br,1H),8.07(d,1H),8.00(dd,1H),7.72(dd,1H),7.34(d,4H),7.31-7.20(m,2H),4.88(m,1H),4.61(s,2H),4.35(d,2H),4.28(d,1H),4.02-3.83(m,3H),3.41(td,3H),2.95-2.87(m,2H),1.89(m,2H),1.58(m,2H)。LC-MS: [M+H]⁺=521。

[3035] 实例482和483:6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-{2-[(1R)-5-(羟甲基)-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]-2-氧代乙基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮和6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-{2-[(1S)-5-(羟甲基)-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]-2-氧代乙基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[3037] 采用制备手性HPLC(Gilson,Chiralpak IA,2cm x 25cm,40%EtOH在3:1己烷(+0.2% TFA):DCM中的溶液)将6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-{2-[(5-(羟甲基)-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-氧代乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(实例192,170mg)的对映异构体分离,得到呈无色固体状的6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-(5-(羟甲基)-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-氧代乙基)异吲哚-1-酮(异构体1,20mg,7.3%)(室温24分钟)和6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-(5-(羟甲基)-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-氧代乙基)异吲哚-1-酮(异构体2,20mg,7.3%)。将溶液浓缩后,得到的产品是含大约10% 它们的三氟乙酸酯((2-(2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酰基)-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)甲基2,2,2-三氟乙酸酯)的混合物。将每个对映异构体的无色固体溶于甲醇(1.5mL,37.1mmol)中,加入K₂CO₃(16.94mg,0.123mmol),将混合物室温搅拌2小时。将反应混合物浓缩,然后用DCM(30mL)稀释,然后用水(10mL)洗涤。将有机层干燥(MgSO₄)、过滤和真空浓缩,得到呈无色固体状的标题化合物(17mg,6.1%)。LC-MS: [M+H]⁺=562。

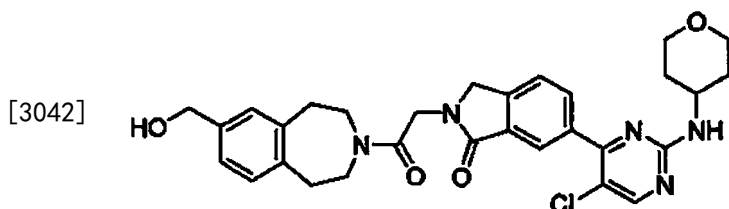
[3038] 实例484:2-{2-[1-(氨基)-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-3-基]-2-氧代乙基}-6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[3040] 将2-((3-(2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(制备310,20mg,0.029mmol)的乙醇(1mL)搅拌溶液用水合肼(5.68μl,0.116mmol)处理,将所得白色悬浮液回流加热3小时。将反应混合物真空浓缩,残余物采用色谱(SiO₂,12g柱,0-

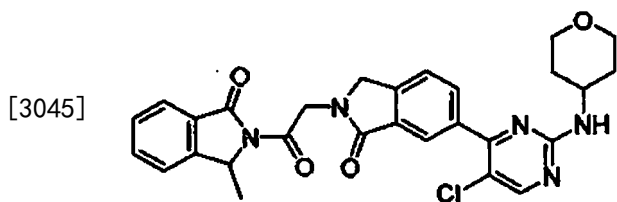
10% MeOH的DCM溶液)提纯,得到呈无色固体状的标题化合物(8mg, 0.014mmol, 48.8%收率)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ8.39-8.33 (1H, m), 8.26-8.19 (1H, m), 8.14-8.04 (1H, m), 7.73-7.66 (1H, m), 7.29- 7.04 (4H, m), 4.72-4.45 (4H, m), 4.25-4.16 (1H, m), 4.10-3.85 (4H, m), 3.55 (2H, td), 3.23- 3.12 (1H, m), 3.11-2.77 (3H, m), 2.07-1.97 (2H, m), 1.73-1.55 (2H, m) (可交换NH和NH₂未观察到, 4个质子信号与MeOD和/或水峰重叠)。LC-MS: [M+H]⁺ = 561。

[3041] 实例485: 6- {5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-{2-[7-(羟甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-3-基]-2-氧代乙基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[3043] 将1M TBAF的THF溶液(81μl, 0.081mmol)加入到2-(2-(7-(((叔丁基二甲基硅基)氧)甲基)-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂卓-3(2H)-基)-2-氧代乙基)-6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)异吲哚啉-1-酮(制备305, 46mg, 0.067mmol)的THF(1mL)搅拌溶液中,将混合物在室温搅拌过夜。让反应混合物在EtOAc (30mL)和水(15mL)之间分配。有机层用盐水(15mL)洗涤,干燥(MgSO₄)、过滤和真空浓缩,得到粗产品(70mg)。采用色谱(SiO₂, 24g柱, 0-10% MeOH 的EtOAc溶液)提纯,得到玻璃状产品,将该产品用二乙醚研磨,并干燥,得到呈白色固体状的标题化合物(10mg, 25.9%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.45 (s, 1H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.15-7.03 (m, 3H), 5.11 (t, 1H), 4.55 (s, 4H), 4.44 (d, 2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.67-3.55 (m, 4H), 3.37 (t, 2H), 2.97-2.93 (m, 2H), 2.87-2.81 (m, 2H), 1.86-1.83 (br m, 2H), 1.52 (qd, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 562。

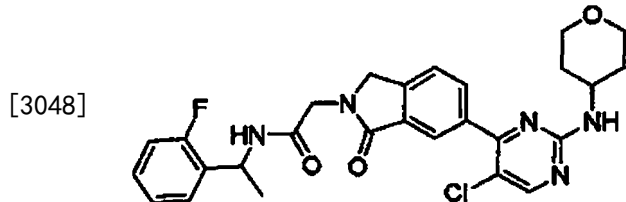
[3044] 实例486: 6- {5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-(1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-2-氧代乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[3046] 在微波瓶内加入N-(1-(2-溴苯基)乙基)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酰胺(制备311, 102mg, 0.167mmol)、3-氧代苯并[d]异噻唑-2(3H)-甲醛1,1-二氧化物(52.9mg, 0.251mmol)、碳酸钠(17.70mg, 0.167mmol)、Pd(OAc)₂(1.125mg, 5.01μmol)和1,4-双(二苯基膦)丁烷(3.20mg, 7.52μmol)。盖好瓶子,将微波瓶抽真空,并回充入氮气(3x)。将三乙基硅烷(34.7μl, 0.217mmol)加入到脱气(鼓氮气10分钟)DMF(0.8mL)溶液中,将混合物室温搅拌10分钟。将混合物加热到80℃,并在氮气保护下搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc(10mL)稀释,并用盐水(10mL)洗涤。水相用EtOAc(1 x 10mL)萃取,将汇合的有机萃取物干燥(MgSO₄),过滤和真空浓缩,得到一种黄色胶(120mg)。将粗产品用色谱(SiO₂, 12g柱, 0-100% EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到呈无色玻

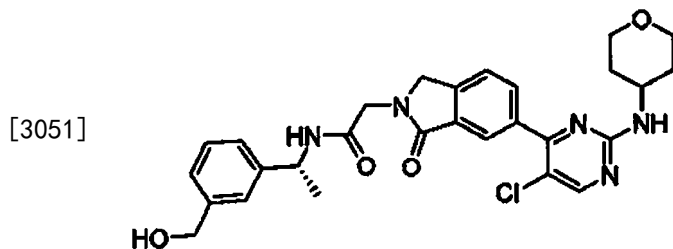
璃状的标题化合物(16mg, 17.83%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.45 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.60 (s (br), 1H), 5.24 (q, 1H), 5.06 (d, 1H), 5.01 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.00-3.81 (m, 3H), 3.43-3.33 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.57 (d, 3H), 1.55-1.47 (m, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺=532。

[3047] 实例487: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(2-氟苯基)乙基]乙酰胺



[3049] 将1-(2-氟苯基)乙胺(5.5mg, 0.040mmol)、2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1, 15mg, 0.037mmol)和 Hunig碱(0.020mL, 0.112mmol)在DMF(0.2mL)中的溶液采用HATU(14.5mg, 0.038mmol)的DMF(0.2mL)溶液处理,并摇动直到均匀。让混合物静置1小时,然后用甲醇(40μL)稀释,过滤,并采用反相制备HPLC提纯,该色谱的条件是Waters XSelect CSH C18 OBD, 130Å, 5μm, 19mm X 50 mm柱,以梯度5-95%乙腈(含0.1%甲酸)的水(含0.1%甲酸)溶液作为洗脱剂,流速为28 mL/min。将洗脱剂蒸发,得到一种无色玻璃状产品(17.3mg)。将产品采用反相制备HPLC进一步提纯,色谱条件是Waters XBridge BEH C18 OBD, 130Å, 5μm, 19mm X 50mm柱,洗脱剂为梯度5-95%乙腈在10mM碳酸氢铵水溶液中的溶液,流速28mL/min。将干净的馏分汇合,并蒸发,得到呈白色固体状的标题化合物(11.3mg, 55.0%)。¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ: 8.70 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.47-7.38 (1H, m), 7.34-7.25 (1H, m), 7.24-7.08 (2H, m), 5.17 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.26 (2H, s), 3.98-3.81 (3H, m), 3.47-3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.62-1.44 (2H, m), 1.38 (3H, d)。LC-MS: [M+H]⁺=524。

[3050] 实例488: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-(羟甲基)苯基]乙基]乙酰胺

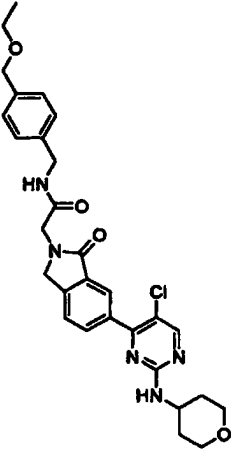
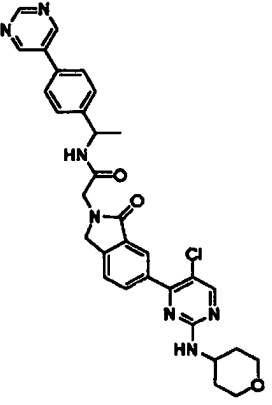


[3052] 在氮气保护下,将硼氢化钠(0.808mg, 0.021mmol)加入到(R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代异吲哚-2-基)-N-(1-(3-甲酰苯基)乙基)乙酰胺(制备307, 10mg, 0.018mmol)在1:1 THF/MeOH(1mL)中的冰冷搅拌溶液中。将该混合物升到室温,并搅拌过夜。加入另一部分硼氢化钠(0.808mg, 0.021mmol),继续在室温搅拌1小时。采用NH₄Cl(水溶液)(10mL)将反应淬灭,并用DCM(3x10mL)萃取。将有机萃取物汇合,并用盐水(1 x 30mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄),过滤,并真空浓缩。将粗产品用色谱(SiO₂, 4g柱, 0-5% MeOH的 DCM溶液)提纯,得到呈白色固体状的标题化合物(7mg, 71.9%)。¹H NMR

(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.61 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.32-7.24 (2H, m), 7.21-7.15 (2H, m), 5.19 (1H, t), 4.94 (1H, dq), 4.58 (2H, s), 4.49 (2H, d), 4.24 (2H, d), 3.98-3.81 (3H, m), 3.42-3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.58-1.46 (2H, m), 1.37 (3H, d)。LC-MS: [M+H]⁺=536。

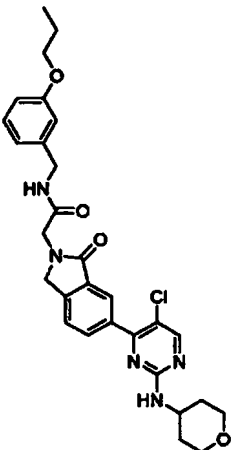
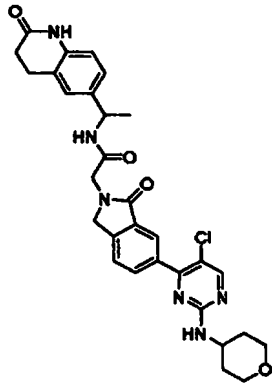
[3053] 实例489-537:

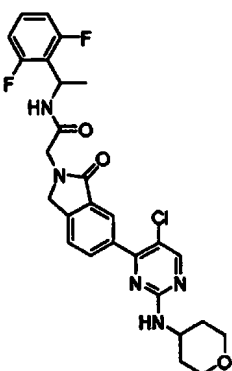
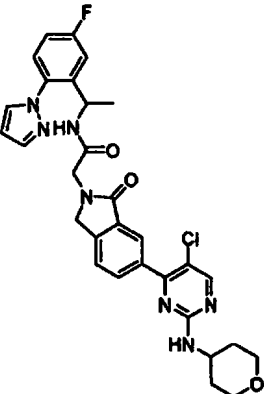
[3054] 将普通胺(generic amine) (0.039mmol)、2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1, 15mg, 0.037mmol)和DIPEA (0.026mL, 0.149 mmol)的DMF (0.2mL)溶液采用HATU (15.5mg, 0.041mmol)的DMF (0.2mL)溶液处理,并摇动直到均匀。将混合物静置过夜,并采用反相制备HPLC提纯,色谱条件是Waters XBridge BEH C18 OBD, **130Å**, 5 μ m, 19mm X 50mm柱,洗脱剂为梯度20-50% (条件A), 35-65% (条件B)或50-80% (条件C)的乙腈在10mM碳酸氢铵水溶液中的溶液,流速为28mL/min。将干净馏分在genevac中蒸发。固体残余物直接提交,或者残余物按照下表规定处理。

实例	结构	类别	名称	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
489		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[[4-(乙氧基甲基)苯基]甲基]乙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.64 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.27 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.29 (d, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.98 – 3.81 (m, 3H), 3.45 (q, 2H), 3.41 – 3.34 (m, 2H), 1.89 – 1.78 (m, 2H), 1.58 – 1.44 (m, 2H), 1.13 (t, 3H).	550
490		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-{1-[4-(嘧啶-5-基)苯基]乙基}乙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.18 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.69 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 5.01 (qd, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.01 – 3.77 (m, 3H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.57 – 1.45 (m, 2H), 1.42 (d, 3H)	584

[3055]

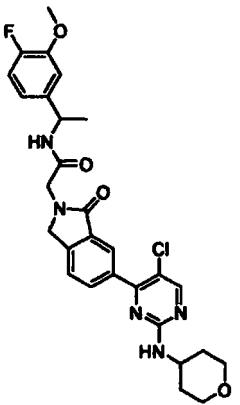
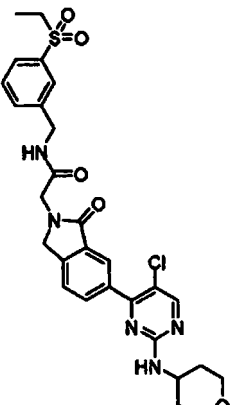
[3056]

491		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(3-丙基苯基)甲基]乙酰胺	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.61 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.86 – 6.76 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 4.27(d, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.93 – 3.80 (m, 3H), 3.38 (d, 2H), 1.90 – 1.77 (m, 2H), 1.78 – 1.64 (m, 2H), 1.60 – 1.45 (m, 2H), 0.97 (t, 3H)	550
492		A	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)乙基]乙酰胺	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.03 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.93 – 4.82 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.99 – 3.81 (m, 3H), 3.45 – 3.35 (m, 2H), 2.89 – 2.80 (m, 2H), 2.43 (dd, 2H), 1.91 – 1.78 (m, 2H), 1.60 – 1.45 (m, 2H), 1.35 (d, 3H)	575

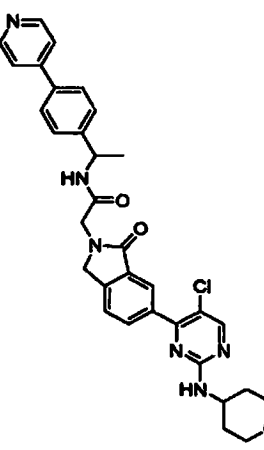
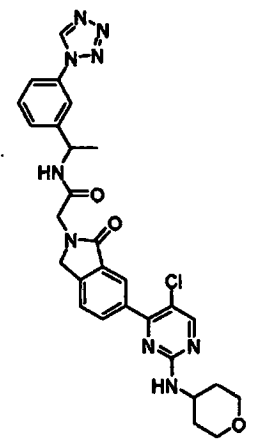
493		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(2,6-二氟苯基)乙基]乙酰胺	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.73 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.38 – 7.28 (m, 1H), 7.10 – 7.00 (m, 2H), 5.23 (qd, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.25 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.00 – 3.76 (m, 3H), 3.46 – 3.34 (m, 2H), 1.90 – 1.77 (m, 2H), 1.57 – 1.48 (m, 2H), 1.47 (d, 3H)	542
494		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-{1-[5-氯-2-(1H-吡唑-1-基)苯基]乙基}乙酰胺	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.68 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 6.48 (dd, 1H), 4.88 (qd, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.00 – 3.77 (m, 3H), 3.48 – 3.34 (m, 2H), 1.95 – 1.75 (m, 2H), 1.63 – 1.40 (m, 2H), 1.25 (d, 3H)	590

[3057]

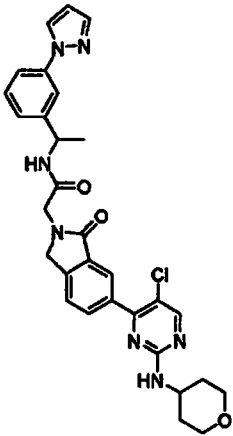
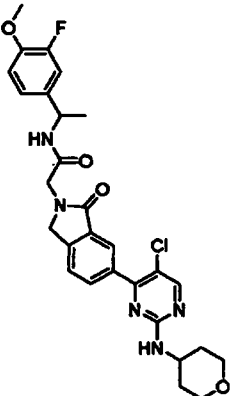
[3058]

495		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	1H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.59 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.88 (ddd, 1H), 4.94 (qd, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.96 – 3.85 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 1.91 – 1.76 (m, 2H), 1.59 – 1.44 (m, 2H), 1.37 (d, 3H)	554
496		A	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[[3-(乙烷磺酰基)苯基]甲基]乙酰胺	1H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.77 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.82 – 7.70 (m, 3H), 7.68 – 7.55 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 4.42 (d, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.86 (d, 3H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 3.29 (q, 2H), 1.92 – 1.77 (m, 2H), 1.61 – 1.46 (m, 2H), 1.10 (t, 3H)	584

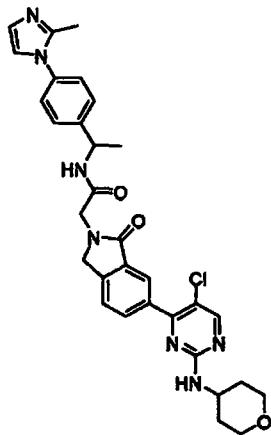
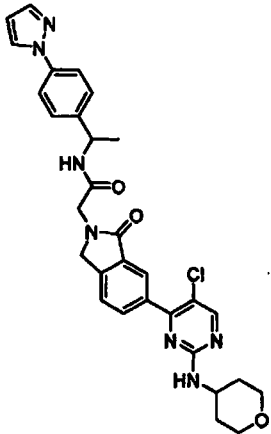
[3059]

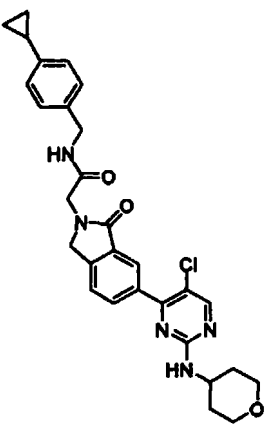
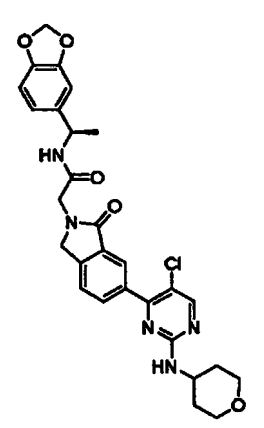
497		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-{1-[4-((吡啶-4-基)苯基)乙基]乙基}乙酰胺	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.68 (d, 1H), 8.65 – 8.59 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.71 – 7.67 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 5.01 (qd, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.01 – 3.79 (m, 3H), 3.42 – 3.34 (m, 2H), 1.92 – 1.76 (m, 2H), 1.58 – 1.45 (m, 2H), 1.42 (d, 3H)	583
498		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-{1-[3-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]乙基}乙酰胺	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.12 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 1H), 7.78 (ddd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (dd, 2H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 5.06 (qd, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.00 – 3.79 (m, 3H), 3.37 (d, 2H), 1.90 – 1.77 (m, 2H), 1.58 – 1.47 (m, 2H), 1.45 (d, 3H)	574

[3060]

499		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-{1-[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]乙基}乙酰胺	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.70 (d, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.84 – 7.78 (m, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.70 (ddd, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 6.55 (dd, 1H), 5.02 (qd, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.98 – 3.78 (m, 3H), 3.42 – 3.34 (m, 2H), 1.91 – 1.78 (m, 2H), 1.59 – 1.46 (m, 2H), 1.43 (d, 3H)	572
500		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(3-氯-4-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.55 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.19 – 7.04 (m, 3H), 4.90 (qd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.98 – 3.83 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.43 – 3.33 (m, 2H), 1.92 – 1.77 (m, 2H), 1.61 – 1.44 (m, 2H), 1.35 (d, 3H)	554

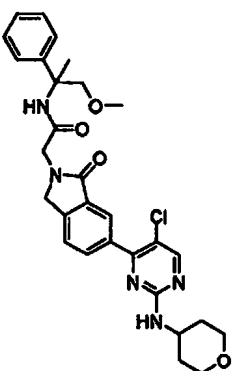
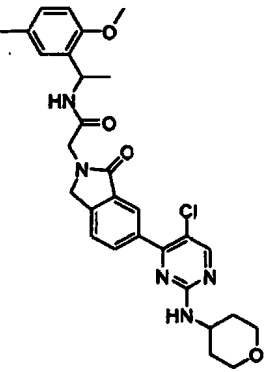
[3061]

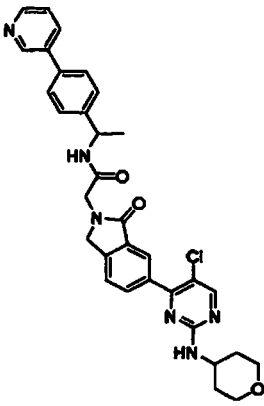
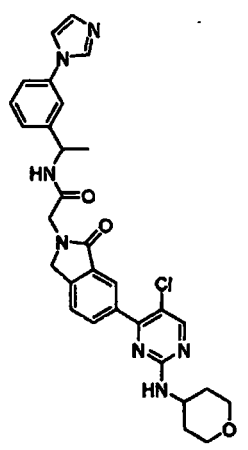
501		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-{1-[4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙基}乙酰胺	1H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.69 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.48 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.03 (qd, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.97 – 3.78 (m, 3H), 3.42 – 3.36 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.90 – 1.77 (m, 2H), 1.59 – 1.46 (m, 2H), 1.42 (d, 3H)	586
502		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-{1-[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]乙基}乙酰胺	1H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.65 (d, 1H), 8.47 (dd, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.75 – 7.70 (m, 2H), 7.61 (s (br), 1H), 7.44 (d, 2H), 6.53 (dd, 1H), 5.00 (qd, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.29 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 3.98 – 3.78 (m, 3H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 1.90 – 1.75 (m, 2H), 1.59 – 1.44 (m, 2H), 1.41 (d, 3H)	572

503		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(4-环丙基苯基)甲基]乙酰胺	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.58 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.14 (d, 2H), 7.04 – 6.98 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.29 – 4.16 (m, 4H), 3.98 – 3.81 (m, 3H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 1.94 – 1.77 (m, 3H), 1.61 – 1.44 (m, 2H), 0.95 – 0.85 (m, 2H), 0.68 – 0.57 (m, 2H)	532
504		B	N-[(1R)-1-(2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酰胺	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.52 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 6.91 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.88 (qd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.25 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.99 – 3.79 (m, 3H), 3.45 – 3.35 (m, 2H), 1.91 – 1.77 (m, 2H), 1.59 – 1.44 (m, 2H), 1.34 (d, 3H)	550

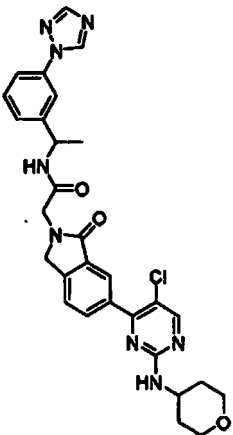
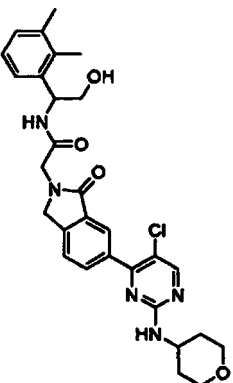
[3062]

[3063]

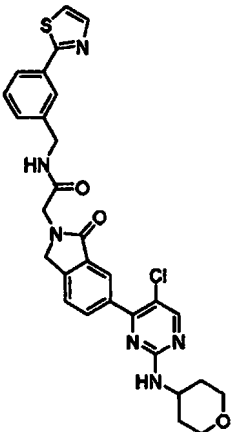
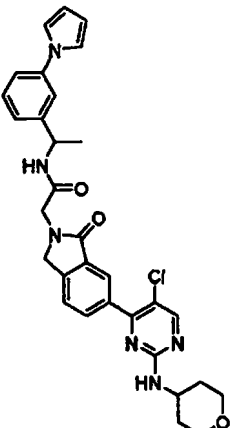
505		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(1-甲氧基-2-苯基丙-2-基)乙酰胺	1H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.43 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.37 – 7.24 (m, 4H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.95 – 3.82 (m, 3H), 3.60 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.42 – 3.36 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.88 – 1.79 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.59 – 1.44 (m, 2H)	550
506		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(2-甲氧基-5-甲基苯基)乙基]乙酰胺	1H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.48 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.10 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.19 (qd, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.98 – 3.79 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.92 – 1.77 (m, 2H), 1.61 – 1.44 (m, 2H), 1.28 (d, 3H)	550

507		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-{1-[4-(吡啶-3-基)苯基]乙基}乙酰胺	1H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.89 (dd, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.07 (ddd, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.62 (s (br), 1H), 7.52 – 7.43 (m, 3H), 5.02 (qd, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.98 – 3.81 (m, 3H), 3.42 – 3.37 (m, 2H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.60 – 1.47 (m, 2H), 1.43 (d, 3H)	583
508		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-{1-[3-(1H-咪唑-1-基)苯基]乙基}乙酰胺	1H NMR (DMSO) δ: 8.67 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.61 – 7.59 (m, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 5.03 (qd, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.31 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.01 – 3.81 (m, 3H), 3.33-3.45 (m, 2H), 1.91 – 1.78 (m, 2H), 1.60 – 1.47 (m, 2H), 1.43 (d, 3H)	572

[3064]

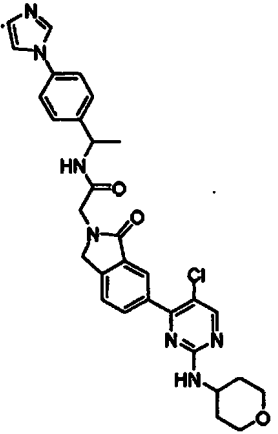
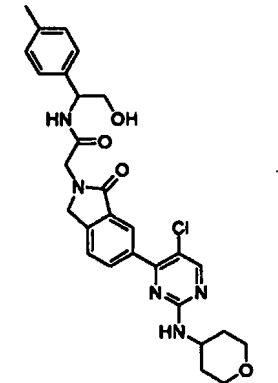
509		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-[3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基]乙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 9.32 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.83 (td, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.62 (s (br), 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 5.05 (qd, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.96 – 3.82 (m, 3H), 3.38 (d, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 2H), 1.60 – 1.45 (m, 2H), 1.44 (d, 3H)	573
510		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(2,3-二甲基苯基)-2-羟乙基]乙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 8.59 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 7.11 – 6.99 (m, 2H), 5.23 – 5.10 (m, 1H), 4.94 (t, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.31 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.98 – 3.80 (m, 3H), 3.56 – 3.44 (m, 2H), 3.42 – 3.36 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.91 – 1.77 (m, 2H), 1.60 – 1.43 (m, 2H)	550

[3065]

511		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-{[3-(1,3-噻唑-2-基)苯基]甲基}乙酰胺	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.75 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.89 – 7.86 (m, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.39 (d, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.98 – 3.78 (m, 3H), 3.43 – 3.34 (m, 2H), 1.90 – 1.77 (m, 2H), 1.60 – 1.44 (m, 2H)	575
512		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-{1-[3-(1H-吡咯-1-基)苯基]乙基}乙酰胺	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.65 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.38 – 7.36 (m, 2H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 6.27 (dd, 2H), 5.02 (qd, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.99 – 3.74 (m, 3H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 1.94 – 1.73 (m, 2H), 1.60 – 1.44 (m, 2H), 1.42 (d, 3H)	571

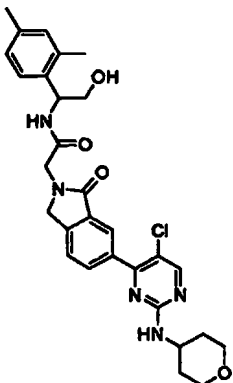
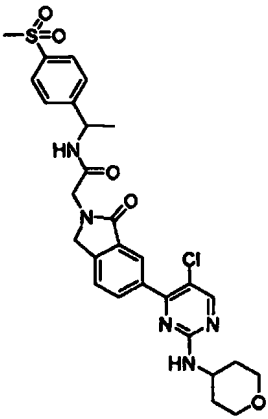
[3066]

[3067]

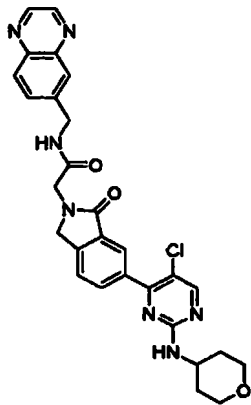
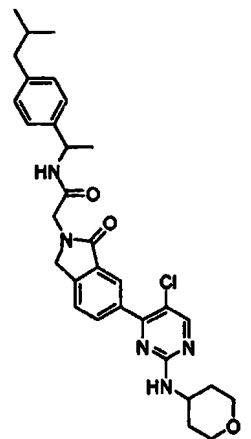
513		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]乙基]乙酰胺	1H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.66 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.67 – 7.57 (m, 3H), 7.46 (d, 2H), 7.10 (dd, 1H), 5.00 (qd, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.00 – 3.79 (m, 3H), 3.42 – 3.35 (m, 2H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.60 – 1.45 (m, 2H), 1.41 (d, 3H).	572
514		A	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[2-羟基-1-(4-甲基苯基)乙基]乙酰胺	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.51 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.20 (2H, d), 7.12 (2H, d), 4.89 (1H, t), 4.83 (1H, q), 4.58 (2H, s), 4.29 (2H, dd), 3.99 – 3.80 (3H, m), 3.54 (2H, t), 3.38 (2H, d), 2.27 (3H, s), 1.84 (2H, d), 1.59 – 1.43 (2H, m)	536

515		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-[4-(1H-吡咯-1-基)苯基]乙基]乙酰胺	571	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.63 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.55 – 7.49 (2H, m), 7.42 – 7.36 (2H, m), 7.33 (2H, t), 6.25 (2H, t), 4.98 (1H, p), 4.59 (2H, s), 4.26 (2H, dd), 3.99 – 3.79 (3H, m), 3.42 – 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 – 1.45 (2H, m), 1.40 (3H, d)
516		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(2-氟苯基)甲基]乙酰胺	510	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.65 (1H, t), 8.44 (1H, s), 8.04 – 8.01 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.39 – 7.28 (2H, m), 7.22 – 7.13 (2H, m), 4.61 (2H, s), 4.34 (2H, d), 4.27 (2H, s), 3.99 – 3.79 (3H, m), 3.43 – 3.36 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.60 – 1.45 (2H, m)

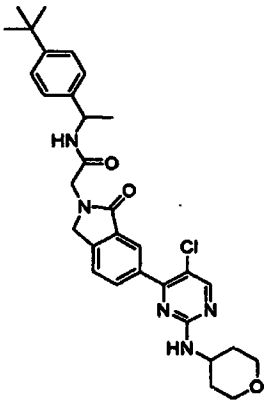
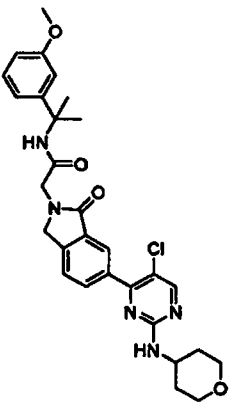
[3069]

517		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(2,4-二甲基苯基)-2-羟乙基]乙酰胺	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04 – 7.99 (1H, m), 7.96 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.19 (1H, d), 6.97 (1H, d), 6.94 (1H, s), 5.03 (1H, q), 4.92 (1H, t), 4.56 (2H, s), 4.26 (2H, q), 3.97 – 3.78 (3H, m), 3.48 (2H, t), 3.42 – 3.34 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.22 (3H, s), 1.84 (2H, d), 1.59 – 1.43 (2H, m)	550
518		A	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(4-甲烷磺酰基苯基)乙基]乙酰胺	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.75 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04 – 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.92 – 7.86 (2H, m), 7.73 (1H, d), 7.66 – 7.55 (3H, m), 5.02 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.27 (2H, s), 3.99 – 3.78 (3H, m), 3.44 – 3.35 (2H, m), 3.20 (3H, s), 1.84 (2H, d), 1.60 – 1.44 (2H, m), 1.40 (3H, d)	584

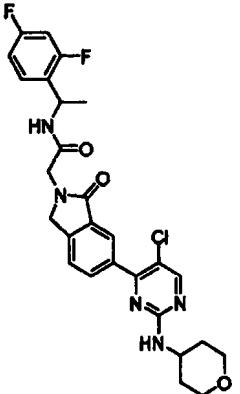
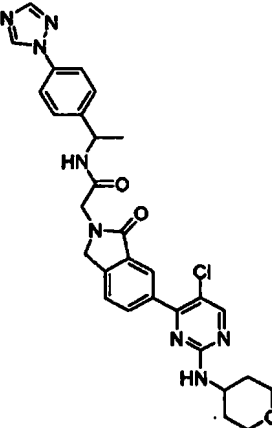
[3070]

519		A	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(噻喔啉-6-基)甲基]乙酰胺	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.96 – 8.89 (2H, m), 8.86 (1H, t), 8.44 (1H, s), 8.10 – 8.02 (2H, m), 8.00 – 7.94 (2H, m), 7.82 – 7.72 (2H, m), 7.62 (1H, s), 4.64 (2H, s), 4.58 (2H, d), 4.33 (2H, s), 3.99 – 3.80 (3H, m), 3.41 – 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 – 1.43 (2H, m)	544
520		C	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-{1-[4-(2-甲基丙基)苯基]乙基}乙酰胺	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.56 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.23 (2H, d), 7.11 (2H, d), 4.94 (1H, p), 4.59 (2H, s), 4.29 – 4.17 (2H, m), 3.99 – 3.79 (3H, m), 3.43 – 3.35 (2H, m), 2.41 (2H, d), 1.91 – 1.72 (3H, m), 1.59 – 1.43 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.85 (6H, dd)	562

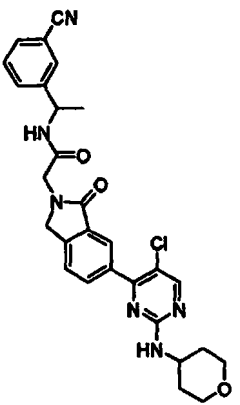
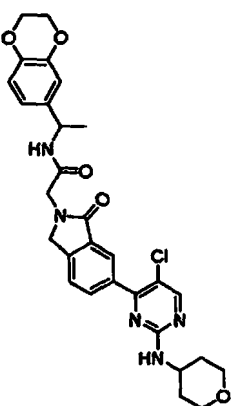
[3071]

521		B	N-[1-(叔丁基)乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基)乙酰胺	¹ H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.56 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.34 (2H, d), 7.24 (2H, d), 4.92 (1H, p), 4.59 (2H, s), 4.23 (2H, s), 3.98 – 3.80 (3H, m), 3.42 – 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 – 1.44 (2H, m), 1.36 (3H, d), 1.26 (9H, s)	562
522		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基)-N-[2-(3-甲氧苯基)丙-2-基]乙酰胺	¹ H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.44 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.00 (1H, dd), 7.95 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.20 (1H, t), 6.92 (1H, ddd), 6.87 (1H, t), 6.74 (1H, ddd), 4.56 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.98 – 3.80 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.42 – 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.58 – 1.45 (8H, m)	550

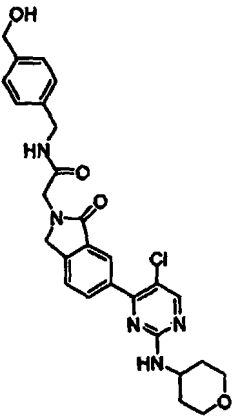
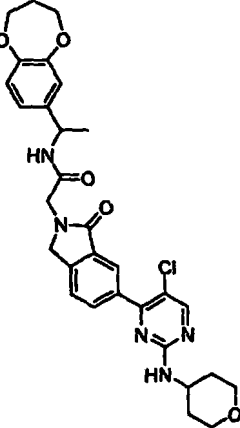
[3072]

523		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(2,4-二氟苯基)乙基]乙酰胺	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.70 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04 – 7.99 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.49 – 7.40 (1H, m), 7.24 – 7.16 (1H, m), 7.14 – 7.05 (1H, m), 5.13 (1H, p), 4.57 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.99 – 3.80 (3H, m), 3.44 – 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.63 – 1.44 (2H, m), 1.37 (3H, d)	542
524		A	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-{1-[4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]乙基}乙酰胺	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9.26 (1H, s), 8.68 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.05 – 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.85 – 7.78 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.54 – 7.48 (2H, m), 5.01 (1H, p), 4.59 (2H, s), 4.27 (2H, s), 3.99 – 3.80 (3H, m), 3.43 – 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.58 – 1.44 (2H, m), 1.41 (3H, d)	573

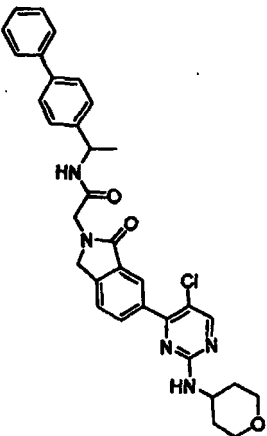
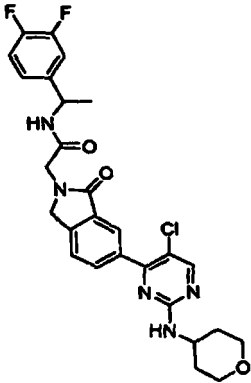
[3073]

525		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基] 嘧啶-4-基}-1- 氧代-2,3-二氢 -1H-异咪唑-2-基)-N-[1-(3-氟苯基) 乙基]乙酰胺	¹ H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.68 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04 – 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.79 (1H, d), 7.76 – 7.65 (3H, m), 7.62 (1H, s), 7.55 (1H, t), 4.99 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.27 (2H, s), 4.00 – 3.79 (3H, m), 3.43 – 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 – 1.43 (2H, m), 1.39 (3H, d)	531
526		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基] 嘧啶-4-基}-1- 氧代-2,3-二氢 -1H-异咪唑-2-基)-N-[1-(2,3-二氢 -1,4-苯并二氧杂 环己-6-基)乙基] 乙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.56 – 8.40 (2H, m), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 6.86 – 6.73 (3H, m), 4.84 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.29 – 4.14 (6H, m), 4.00 – 3.79 (3H, m), 3.43 – 3.33 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.61 – 1.44 (2H, m), 1.32 (3H, d)	564

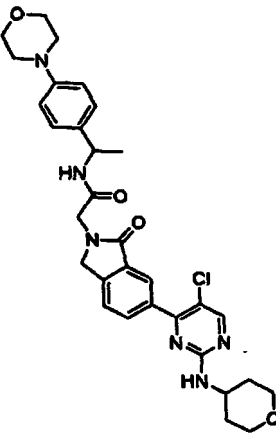
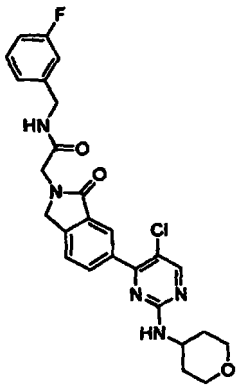
[3074]

528		A	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-{[4-(羟甲基)苯基]甲基}乙酰胺	¹ H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.62 (1H, t), 8.44 (1H, s), 8.04 – 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.29 – 7.18 (4H, m), 5.15 (1H, t), 4.61 (2H, s), 4.46 (2H, d), 4.33 – 4.22 (4H, m), 3.89 (3H, dd), 3.40 – 3.36 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.60 – 1.42 (2H, m)	522
529		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(3,4-二氢-2H-1,5-苯并二氧杂环庚-7-基)乙基]乙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.53 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 6.97 – 6.84 (3H, m), 4.87 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.23 (2H, s), 4.16 – 4.03 (4H, m), 4.00 – 3.80 (3H, m), 3.38 (2H, d), 2.16 – 2.04 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd), 1.33 (3H, d)	578

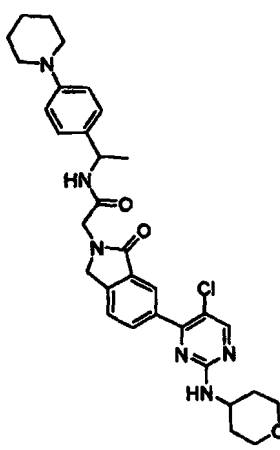
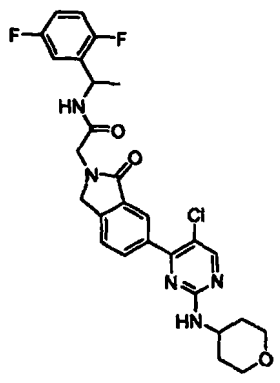
[3075]

530		B	N-(1-([1,1'-联苯]-4-基)乙基)-2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酰胺	¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.66 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.69 – 7.56 (5H, m), 7.52 – 7.39 (4H, m), 7.39 – 7.31 (1H, m), 5.00 (1H, p), 4.60 (2H, s), 4.27 (2H, d), 4.00 – 3.78 (3H, m), 3.43 – 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd), 1.42 (3H, d)	582
531		B	2-(6-(5-氯-2-[(3,4-二氟苯基)乙基]乙酰胺)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(3,4-二氟苯基)乙基]乙酰胺	¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.62 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.44 – 7.34 (2H, m), 7.15-7.21 (1H, m), 4.95 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.02 – 3.79 (3H, m), 3.44 – 3.33 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd), 1.36 (3H, d)	542

[3076]

532		A	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-[4-((吗啉-4-基)苯基)乙基]乙酰胺	¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.49 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.79 – 7.69 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.25 – 7.13 (2H, m), 6.96 – 6.85 (2H, m), 4.88 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.22 (2H, d), 4.00 – 3.80 (3H, m), 3.80 – 3.67 (4H, m), 3.48 – 3.34 (2H, m), 3.14 – 2.98 (4H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 – 1.45 (2H, m), 1.34 (3H, d)	591
533		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(3-氟苯基)甲基]乙酰胺	¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.68 (1H, t), 8.44 (1H, s), 8.06 – 8.01 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.41 – 7.33 (1H, m), 7.14 – 7.03 (3H, m), 4.61 (2H, s), 4.32 (2H, d), 4.28 (2H, s), 3.98 – 3.78 (3H, m), 3.43 – 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.58 – 1.45 (2H, m)	510

[3077]

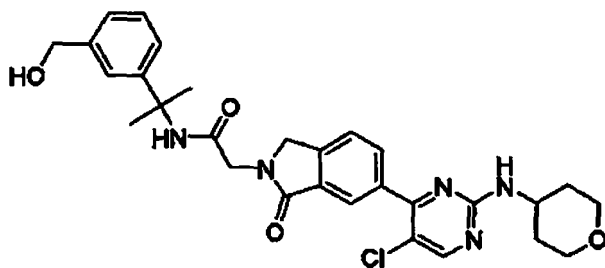
534		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-[4-((哌啶-1-基)苯基)乙基]乙基]乙酰胺	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.50 – 8.42 (2H, m), 8.03 – 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.15 (2H, d), 6.87 (2H, d), 4.87 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.29 – 4.15 (2H, m), 3.99 – 3.79 (3H, m), 3.43 – 3.34 (4H, m), 3.14 – 3.01 (3H, m), 1.84 (2H, d), 1.65 – 1.43 (7H, m), 1.34 (3H, d)	589
535		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(2,5-二氟苯基)乙基]乙酰胺	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.69 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.05 – 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.28 – 7.18 (2H, m), 7.18 – 7.07 (1H, m), 5.14 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.27 (2H, s), 4.00 – 3.77 (3H, m), 3.43 – 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.62 – 1.42 (2H, m), 1.37 (3H, d)	542

[3078]

536		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(4-丙氧苯基)甲基]乙酰胺	¹ H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.57 (1H, t), 8.44 (1H, s), 8.05 – 8.00 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.20 – 7.14 (2H, m), 6.90 – 6.83 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.27 – 4.18 (4H, m), 3.99 – 3.80 (5H, m), 3.38 (2H, d), 1.84 (2H, d), 1.77 – 1.63 (2H, m), 1.60 – 1.45 (2H, m), 0.96 (3H, t)	550
537		B	2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(3-甲氧苯基)甲基]乙酰胺	¹ H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.63 (1H, t), 8.45 (1H, s), 8.05 – 8.00 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.87 – 6.77 (3H, m), 4.61 (2H, s), 4.32 – 4.22 (4H, m), 3.97 – 3.81 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.44 – 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd)	522

[3079] 实例538:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-{2-[3-(羟甲基)苯基]丙-2-基}乙酰胺

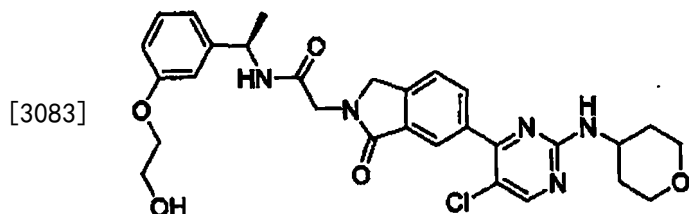
[3080]



[3081] 将三乙胺(208μl,1.489mmol)加入到2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1,150mg,0.372mmol)、(3-(2-氨基丙-2-基)苯基)甲醇·HCl(83mg,0.410mmol)和HATU(156mg,0.410mmol)的DMF(5mL)混合物中,将混合物 搅拌1小时。加入水(15mL),将所得沉淀过滤,并用水(15mL)洗涤。通过制备

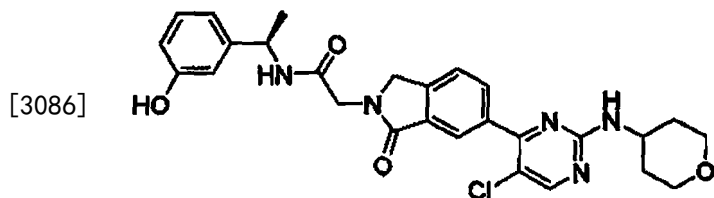
HPLC(酸法)提纯,得到呈无色粉末状的标题化合物(60mg,29.0%)。¹H NMR(DMSO,400MHz) δ 8.44(1H,s),8.40(1H,s),8.00(1H,d),7.95(1H,dd),7.71(1H,d),7.62(1H,s),7.31(1H,d),7.26-7.18(2H,m),7.12(1H,dt),5.16(1H,s),4.55(2H,s),4.48(2H,s),4.25(2H,s),3.97-3.80(3H,m),3.39-3.35(2H,m),1.87-1.79(2H,m),1.57(6H,s),1.56-1.45(2H,m)。LC-MS:[M+H]⁺=550。

[3082] 实例539:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-(2-羟乙氧基)苯基]乙基]乙酰胺



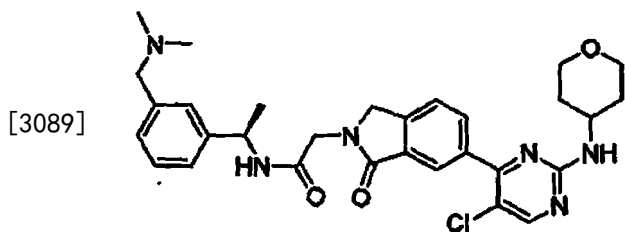
[3084] 将三乙胺(277 μ l,1.986mmol)加入到2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1,200mg,0.496mmol)、(R)-2-(3-(1-氨基乙基)苯氧基)乙醇·HCl(99mg,0.455mmol)和HATU(208mg,0.546mmol)的DMF(2mL)混合物中,将混合物搅拌1小时。加入水(15mL),将所得沉淀过滤,并用水(15mL)洗涤。采用色谱(SiO₂,0-5%MeOH的异己烷溶液)提纯,得到呈无色粉末状的标题化合物(98mg,33.5%)。¹H NMR(DMSO,400MHz) δ 8.58(1H,d),8.44(1H,s),8.02(1H,s),7.97(1H,dd),7.73(1H,d),7.62(1H,bs),7.22(1H,dd),6.91-6.86(2H,m),6.80(1H,ddd),4.97-4.89(1H,m),4.86(1H,t),4.59(2H,s),4.25(2H,d),3.97(2H,t),3.94-3.81(3H,m),3.71(2H,q),3.38(2H,m),1.84(2H,m),1.52(2H,m),1.36(3H,d)。LC-MS:[M+H]⁺=566。

[3085] 实例540:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-羟苯基)乙基]乙酰胺



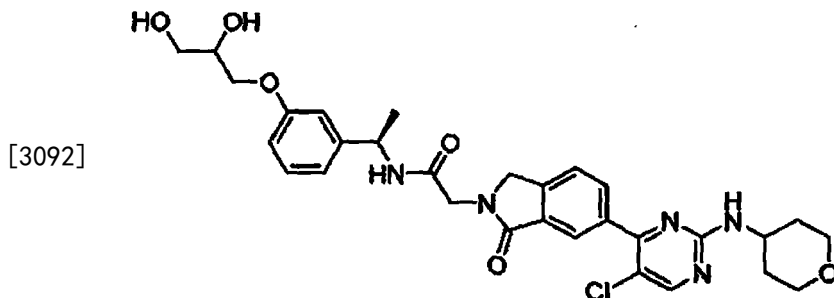
[3087] 将三乙胺(277 μ l,1.986mmol)加入到2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1,200mg,0.496mmol)、(R)-3-(1-氨基乙基)苯酚(79mg,0.546mmol)和HATU(208mg,0.546mmol)的DMF(2mL)混合物中,将混合物搅拌1小时。加入水(15mL),将所得沉淀过滤,用水(15mL)洗涤,干燥,得到呈无色粉末状的标题化合物(211mg,80%)。¹H NMR(DMSO,400MHz) δ 9.37(1H,s),8.57(1H,d),8.44(1H,s),8.02(1H,s),7.97(1H,dd),7.73(1H,d),7.62(1H,bs),7.10(1H,dd),6.76-6.70(2H,m),6.62(1H,ddd),4.90-4.81(1H,m),4.58(2H,s),4.23(2H,d),3.99-3.78(3H,m),3.42-3.35(2H,m),1.84(2H,m),1.52(2H,m),1.34(3H,d)。LC-MS:[M+H]⁺=522。

[3088] 实例541:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{3-[(二甲氨基)甲基]苯基}乙基]乙酰胺



[3090] 在微波管中加入(R)-N-(1-(3-溴苯基)乙基)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酰胺(制备306,50mg,0.081mmol)、((二甲氨基)甲基)三氟硼酸钾(20.10mg,0.122mmol)、Pd(OAc)₂(0.912mg,4.06μmol)、XPhos和CS₂CO₃(79mg,0.244 mmol)。将微波管抽真空,并回充入氮气(3x)。加入1,4-二恶烷(0.8mL,9.35mmol)和水(0.2mL,11.10mmol),将反应加热到100℃,保持1.5小时。将混合物用水(10mL)稀释,并用EtOAc(3x10mL)萃取。将汇合的有机萃取物用NaHCO₃(10mL)、盐水(10mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并浓缩。将粗产品用色谱(SiO₂,12g柱,0-10%(0.7M氨/MeOH)的DCM溶液)提纯,得到呈浅黄色固体状的标题化合物(16mg,33.2%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ 8.62(1H,d),8.45(1H,s),8.03(1H,d),7.98(1H,dd),7.74(1H,d),7.63(1H,br.s),7.31-7.24(2H,m),7.24-7.19(1H,m),7.17-7.13(1H,m),5.02-4.91(1H,m),4.64-4.53(2H,m),4.25(2H,s),4.04-3.81(3H,m),3.41-3.36(3H,m),2.14(6H,s),1.89-1.80(2H,m),1.58-1.47(3H,m),1.38(3H,d)。LCMS:[M+H]⁺=563。

[3091] 实例542:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-(2,3-二羟基丙氧基)苯基]乙基]乙酰胺



[3093] 将二水合钪酸钾(0.656mg,1.779μmol)的水(50μL)溶液加入到(R)-N-(1-(3-(烯丙氧基)苯基)乙基)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酰胺(制备308,50mg,0.089mmol)和NMO(15.63mg,0.133mmol)的tBuOH/H₂O(2:1,1mL)溶液中。在室温搅拌反应混合物2天。加入亚硫酸钠水溶液(3mL),水层采用EtOAc(2x3mL)萃取。将汇合的有机层干燥(MgSO₄)和真空浓缩。采用色谱(SiO₂,0-10%甲醇的DCM溶液)提纯,得到呈无色粉末状的标题化合物(31mg,0.051mmol,57.9%收率)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ 8.59(1H,d),8.44(1H,s),8.02(1H,dd),7.97(1H,dd),7.73(1H,d),7.62(1H,s),7.22(1H,t),6.92-6.86(2H,m),6.79(1H,dd),4.98-4.87(2H,m),4.68(1H,td),4.59(2H,s),4.25(2H,m),3.99(1H,ddd),3.94-3.82(2H,m),3.79(1H,m),3.45(2H,t),3.40-3.36(2H,m),2.54(2H,s),1.88-1.80(2H,m),1.52(2H,m),1.36(3H,d)。LCMS:[M+H]⁺=596。

[3094] 实例543:N-[(1R)-1-[3-(2-氨基乙氧基)苯基]乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酰胺

[3095]

NCNCCOc1ccc(cc1)[C@H](C)NC(=O)CN2C(=O)c3ccc(cc3N2C(=O)c4ccc(cc4N5C=NC(=C5)N6CCOCCO6)Cl)C7=CC=CC=C7

[3096] 在氮气下,将水合肼(60%水溶液,106μl,1.295mmol)加入到(R)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-(1-(3-(2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)乙氧基)苯基)乙基)乙酰胺(制备309,90mg,0.129mmol)的THF(2.5mL)搅拌溶液中,将混合物加热到65℃,搅拌2小时。将混合物冷却到室温。将所得悬浮液通过疏水性相分离器过滤,用EtOAc(1mL)洗涤,将滤液真空浓缩。采用Et₂O(3mL)研磨,得到呈浅褐色粉末状的标题化合物(31mg,41.1%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ8.58(1H,d),8.44(1H,s),8.02(1H,d),7.97(1H,dd),7.73(1H,d),7.62(1H,s),7.22(1H,dd),6.92-6.84(2H,m),6.79(1H,d),4.92(1H,dq),4.59(2H,s),4.25(2H,s),3.98-3.82(4H,m),3.43-3.35(3H,m),2.87(2H,t),1.89-1.78(2H,m),1.60-1.44(2H,m),1.36(3H,d)。(2个质子信号与水峰重叠)。LCMS:[M+H]⁺=565。

[3097] 实例544: (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-羟乙基]丙酰胺

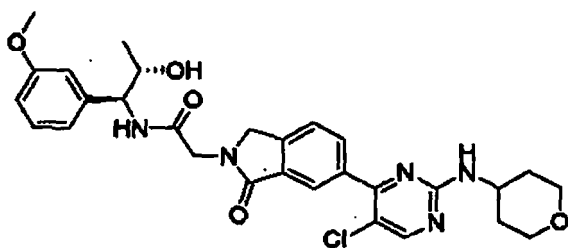
[3098]

The chemical structure is a complex molecule. It features a 4-(difluoromethoxy)phenyl group attached to a chiral center. This chiral center is also bonded to a hydroxymethyl group and a succinimide ring. The succinimide ring is further substituted with a 4-chloro-2-((4S,6S)-4,6-dihydro-2H-pyran-2-ylamino)quinazoline moiety. The quinazoline ring has a chlorine atom at the 4-position and a ((4S,6S)-4,6-dihydro-2H-pyran-2-ylamino) group at the 2-position.

[3099] 将DIPEA(111μl, 0.637mmol)和HATU(121mg, 0.318mmol)加入到(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)丙酸(制备99, 90mg, 0.216mmol)和(S)-2-氨基-2-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙醇盐酸盐(51.7mg, 0.216mmol)的乙腈(8.86mg, 0.216mmol)搅拌溶液中, 将混合物搅拌1小时。将溶液浓缩, 残余物溶于少量DCM中, 然后采用色谱(SiO₂, 12g柱, 100%EtOAc)提纯。收集纯馏分, 并浓缩, 得到一种无色固体(75mg)。将该固体溶于甲醇(2mL)中, 并将溶液加载到填充SCX的柱子上。将该柱用甲醇洗涤, 用1%氨的甲醇溶液洗脱产品。将所得溶液浓缩, 得到一种玻璃状产品, 将该产品在乙醚(4mL)中搅拌过夜, 得到标题化合物(50mg, 38.5%), 通过过滤收集该化合物。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ8.63(1H, d), 8.45(1H, s), 8.04(1H, s), 7.98(1H, d), 7.75(1H, d), 7.63(1H, s), 7.46-6.96(5H, m), 5.06-4.9(2H, m), 4.85(1H, q), 4.76(1H, d), 4.61(1H, d), 3.99-3.8(3H, d), 3.62-3.50(2H, m), 3.44-3.28(2H, m), 1.85(2H, m), 1.6-1.46(2H, m), 1.45(3H, d)。LCMS: [M+H]⁺=602。

[3100] 实例545:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)丙基]乙酰胺

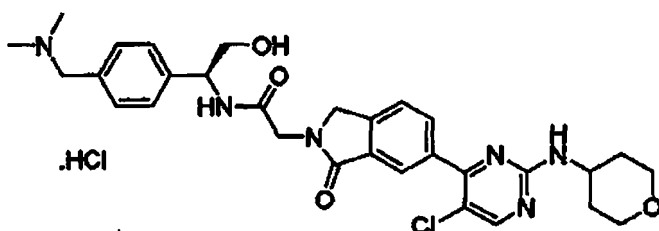
[3101]



[3102] 将三乙胺 (0.111mL, 0.794mmol) 加入到 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸 (制备1, 80mg, 0.199mmol) 和 (1S, 2S)-1-氨基-1-(3-甲氧苯基)丙-2-醇盐酸盐 (47.6mg, 0.218mmol) 的 DCM (1mL, 15.54mmol) 悬浮液中。15 分钟后, 加入 HATU (83mg, 0.218mmol), 将混合物在室温搅拌 2 小时。将反应用 EtOAc (10mL) 和水 (10 mL) 稀释。开展相分离, 水相用 EtOAc (2x10mL) 萃取。将汇合的有机萃取物用 1M HCl (20 mL)、盐水 (2x20mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 并浓缩。粗产品采用色谱 (SiO₂, 12g 柱, 0-10% MeOH/DCM) 提纯。将产品溶于 MeOH, 并加载到填充 SCX (2g) 的柱上。将该柱用 MeOH 洗涤, 然后, 用 0.7M 氨的甲醇溶液洗脱产品。将所得混合物真空浓缩, 得到一种无色玻璃状产品 (50mg)。将产品用色谱 (SiO₂, 12g 柱, 0-10% MeOH/DCM) 进一步提纯, 得到呈白色固体状的标题化合物 (50mg, 43.6%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.52-8.41 (2H, m), 8.03-8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 7.25-7.19 (1H, m), 6.94-6.88 (2H, m), 6.83-6.78 (1H, m), 4.81 (1H, d), 4.70 (1H, dd), 4.58 (2H, s), 4.36 (1H, d), 4.29 (1H, d), 3.98-3.82 (4H, m), 3.75 (3H, s), 3.40-3.36 (2H, m), 1.90-1.79 (2H, m), 1.58-1.46 (2H, m), 1.00 (3H, d)。LCMS: [M+H]⁺=566。

[3103] 实例 546: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-{4-[(二甲氨基)甲基]苯基}-2-羟乙基]乙酰胺盐酸盐

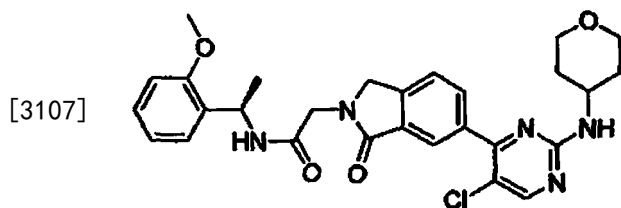
[3104]



[3105] 将 (S)-N-(1-(4-溴苯基)-2-羟乙基)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)乙酰胺 (制备 313, 130mg, 0.216mmol)、((二甲氨基)甲基)三氟硼酸钾 (54mg, 0.327 mmol)、XPhos Pd G3 (11mg, 0.023mmol)、碳酸铯 (211mg, 0.649mmol) 和乙酸钡 (II) (3mg, 0.013mmol) 的混合物密封在抽真空和充氮气 (3X) 处理的微波瓶内, 并用 1,4-二恶烷 (0.8mL) 和水 (0.2mL) 处理, 在 100°C (浴) 搅拌 4 小时。让混合物冷却, 用水 (5mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (3x 5mL) 萃取。将汇合的萃取物用盐水 (5mL) 洗涤、干燥 (Na₂SO₄) 和蒸发, 得到一种胶 (55 mg)。将水层汇合, 并用 2-甲基-THF (3x 10mL) 萃取, 将汇合的萃取物干燥 (Na₂SO₄), 与乙酸乙酯萃取物汇合, 蒸发, 得到一种白色固体 (115mg)。将这种固体采用反相制备 HPLC 提纯, 色谱条件是 Waters XBridge BEH C18 OBD, 130Å, 5μm, 19mm X 50mm 柱, 洗脱剂为梯度 15-35% 乙腈在 10mM 碳酸氢铵水溶液中的溶液, 流速为 28mL/min。汇集干净馏分, 并浓缩, 脱除大部分乙腈。将残余物冷冻干燥, 然后采用甲醇 (1mL) 和乙酸 (0.1mL) 的混合物吸收, 并加载到填充 SCX 的柱子上。让溶液浸泡 1 小时, 然后用甲醇 (6mL) 洗涤。将树脂用 3M 甲醇氨溶液 (6mL) 洗脱, 蒸发洗脱液, 得到一种玻璃状产品。

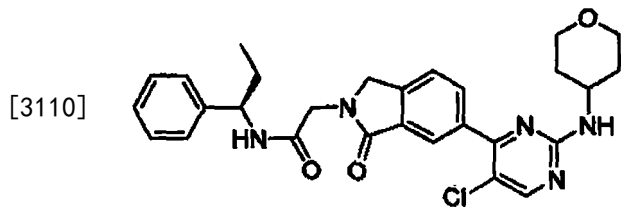
将该玻璃状产品采用乙醚(3mL) 研磨,得到一种固体,该固体通过过滤收集,并用乙醚(1mL)洗涤,干燥,得到一种奶油粉末(27mg)。将产品采用反相制备HPLC进一步提纯,色谱条件是Waters XSelect CSH C18 OBD,130Å,5μm,19mm X 50mm柱,洗脱剂为梯度5-20%乙腈(含0.1%甲酸)的水(含0.1% 甲酸)溶液,流速为28mL/min。汇集干净馏分并对其进行蒸发。残余物采用甲醇(5mL)吸收,用一滴浓盐酸处理,蒸发(3X),残余物用水(5mL)吸收,冻干,得到一种呈黄色固体状的标题化合物(19mg,13.84%)。¹H NMR (DMSO-d₆,400MHz) δ 10.70 (1H,s),8.71 (1H,d),8.44 (1H,s),8.04-8.00 (1H,m),7.97 (1H,dd),7.74 (1H,d),7.64 (1H,s),7.52 (2H,d),7.41 (2H,d),4.97-4.85 (1H,m),4.59 (2H,s),4.37-4.26 (2H,m),4.23 (2H,d),3.97-3.86 (3H,m),3.59 (2H,d),3.36 (2H,t),2.67 (6H,d),1.89-1.77 (2H,m),1.59-1.43 (2H,m)。LCMS: [M+H]⁺=579。

[3106] 实例547:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(2-甲氧苯基)乙基]乙酰胺



[3108] 将T3P(50wt%,溶于EtOAc溶液)(0.177mL,0.298mmol)加入到2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1,80mg,0.199mmol)、(R)-1-(2-甲氧苯基)乙胺(33.0mg,0.218mmol)和三乙胺(0.083mL,0.596mmol)的DMF(2mL,25.8mmol)溶液中。将反应在室温搅拌2小时。反应用1M HCl(3mL)和水(10mL)稀释。将所得沉淀通过过滤分离,并用水(10mL)洗涤。将固体溶于DCM(3mL)中,用盐水(5mL)洗涤,通过相分离柱,然后真空浓缩,得到呈白色固体状的标题化合物。¹H NMR (DMSO-d₆,400 MHz) δ 8.52 (1H,d),8.45 (1H,s),8.03 (1H,dd),7.97 (1H,dd),7.74 (1H,d),7.61 (1H,br.s),7.30 (1H,dd),7.22 (1H,ddd),7.00-6.91 (2H,m),5.24 (1H,dq),4.59 (2H,s),4.26 (2H,s),3.99-3.83 (3H,m),3.80 (3H,s),3.44-3.35 (2H,m),1.85 (2H,br.d),1.53 (2H,qd),1.30 (3H,d)。LC-MS: [M+H]⁺=536。

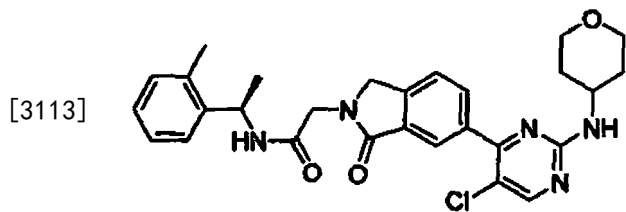
[3109] 实例548:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-苯丙基]乙酰胺



[3111] 按照实例547类似的方法制备。¹H NMR (DMSO-d₆,400MHz) δ 8.54 (1H,d),8.45 (1H,s),8.05-8.01 (1H,m),7.98 (1H,dd),7.74 (1H,d),7.61 (1H,br.s),7.37-7.29 (4H,m),7.27-7.20 (1H,m),4.73 (1H,q),4.59 (2H,s),4.30 (1H,d),4.24 (1H,d),3.99-3.81 (3H,m),3.42-3.34 (2H,m),1.89-1.81 (2H,m),1.72 (2H,qd),1.53 (2H,qd),0.86 (3H,t)。LC-MS: [M+H]⁺=520。

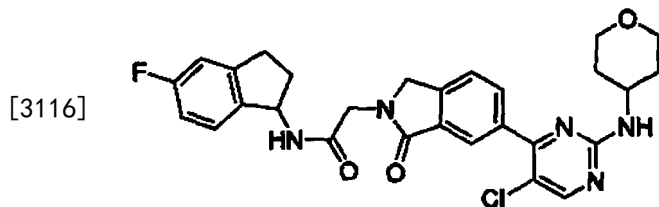
[3112] 实例549:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-

1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(2-甲基苯基)乙基]乙酰胺



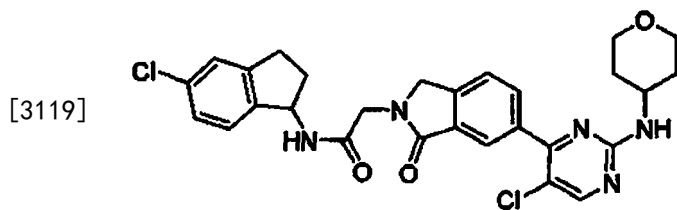
[3114] 按照实例547类似的方法制备。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ8.61 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.96 (1H, dd), 7.81-7.67 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.23-7.16 (1H, m), 7.14-7.11 (2H, m), 5.10 (1H, dq), 4.59 (1H, d), 4.54 (1H, d), 4.24 (1H, d), 4.19 (1H, d), 4.00-3.79 (3H, m), 3.44-3.35 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.94-1.75 (2H, m), 1.59-1.45 (2H, m), 1.34 (3H, d)。LC-MS: [M+H]⁺=520。

[3115] 实例550: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(5-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)乙酰胺



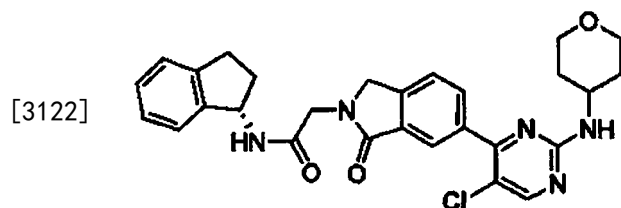
[3117] 在氮气下,将5-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-胺盐酸盐(43.1mg, 0.218mmol)加入到冰冷的2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1, 80mg, 0.199mmol)、T3P(50%wt, 溶于EtOAc)(176μl, 0.298mmol)和三乙胺(111μl, 0.794mmol)的DMF(3.0mL)搅拌溶液中。让反应升到室温,并搅拌20小时。将反应混合物用1M HCl(10 mL)稀释,将所得沉淀过滤,用水(10mL)、NaHCO₃(10mL)和水(10mL)洗涤。将收集的固体重新溶于DCM(20mL)中,并用盐水(20mL)洗涤。将有机萃取物汇合,然后干燥(MgSO₄)、过滤和真空浓缩,得到呈米白色固体状的标题化合物(77mg, 71.6%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ8.53 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.83-7.70 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.23 (1H, ddd), 7.08 (1H, dd), 7.05-6.97 (1H, m), 5.28 (1H, dd), 4.63 (2H, s), 4.26 (2H, s), 4.01-3.78 (3H, m), 3.43-3.32 (2H, m), 2.94 (1H, ddd), 2.81 (1H, dt), 2.41 (1H, dtd), 1.95-1.77 (3H, m), 1.62-1.45 (2H, m)。LC-MS: [M+H]⁺=536。

[3118] 实例551: N-(5-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酰胺



[3120] 按照实例547类似的方法制备。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, dd), 7.61 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.28-7.20 (2H, m), 5.29 (1H, q), 4.63 (2H, s), 4.26 (2H, s), 3.89 (3H, dd), 3.44-3.32 (2H, m), 2.93 (1H, ddd), 2.81 (1H, dt), 2.40 (1H, dtd), 1.86 (3H, m), 1.52 (2H, m)。LC-MS: [M+H]⁺=552。

[3121] 实例552: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]乙酰胺



[3123] 将2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷酸2,4,6-三氧化物(50%wt,溶于EtOAc)(150 μ L, 0.252mmol)加入到2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1,70mg,0.170mmol)、(S)-2,3-二氢-1H-茛-1-胺(24.95mg,0.187mmol)和三乙胺(71.2 μ L,0.511mmol)的DMF(1mL)搅拌混合物中,将反应混合物在室温搅拌3小时。加入水(10mL),将所得沉淀过滤,干燥,得到呈无色粉末状的标题化合物(S)-2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚-2-基)-N-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)乙酰胺(75mg, 0.140mmol, 82%收率)。¹H NMR(DMSO, 400MHz) δ 8.54(1H,d), 8.44(1H,s), 8.03(1H,d), 7.98(1H,dd), 7.75(1H,d), 7.62(1H,bs), 7.28-7.16(4H,m), 5.33(1H,q), 4.63(2H,s), 4.26(2H,s), 3.97-3.81(3H,m), 2.93(1H,ddd), 2.81(1H,dt), 2.44-2.33(1H,m), 1.84(3H,qd), 1.60-1.41(3H,m), 1.15-1.08(0.5H,m), 0.93-0.91(0.5H,m)。LC-MS: [M+H]⁺=518。

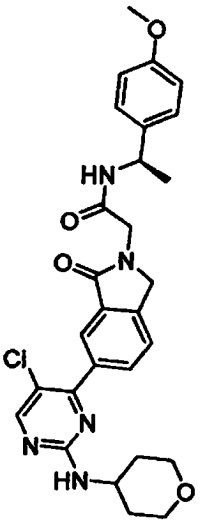
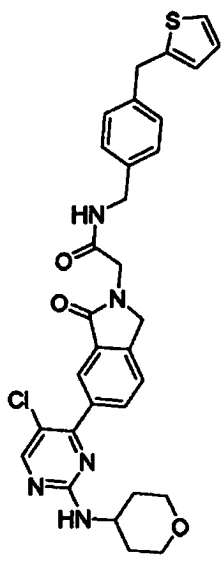
[3124] 实例553-562:

[3125] 按照实例552类似的方法,采用2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1)和相应的胺制备。

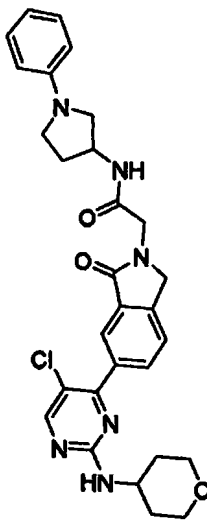
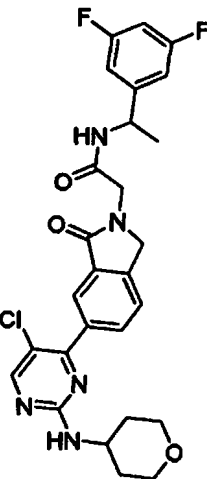
[3126]

实例	结构	名称	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
553		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基) 氨基]嘧啶-4-基 }-1-氧代-2,3-二 氢-1H-异咪唑-2- 基)-N-(5-氰基 -2,3-二氢-1H-茚 -1-基)乙酰胺	¹ H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.63 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.06 - 8.01 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.78 - 7.64 (3H, m), 7.61 (1H, bs), 7.39 (1H, d), 5.38 (1H, q), 4.63 (2H, s), 4.28 (2H, s), 3.98 - 3.81 (3H, m), 3.39 - 3.35 (2H, m), 2.98 (1H, ddd), 2.86 (1H, dt), 2.47 - 2.38 (1H, m), 1.92 - 1.79 (3H, m), 1.52 (2H, qd).	543
554		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基) 氨基]嘧啶-4-基 }-1-氧代-2,3-二 氢-1H-异咪唑-2- 基)-N-[(1R)-1-(3- 甲氧苯基)乙基] 乙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.59 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 4.94 (dq, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.87 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.34- 3.44 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.37 (d, 3H).	536

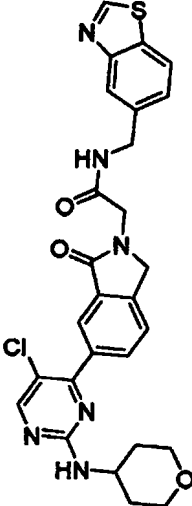
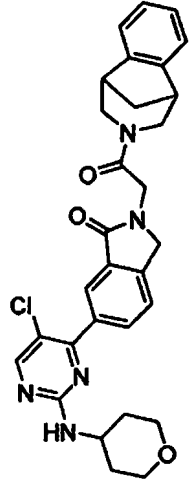
[3127]

555		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(4-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.53 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 4.92 (dq, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.26 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.82-3.98 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.34-3.42 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.36 (d, 3H).	536
556		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-({4-[(噻吩-2-基)甲基]苯基}甲基)乙酰胺	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.62 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.22 (s, 4H), 6.94 (dd, 1H), 6.92-6.85 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.28 (d, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.12 (d, 2H), 4.00-3.80 (m, 3H), 3.44-3.37 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.62-1.45 (m, 2H).	588

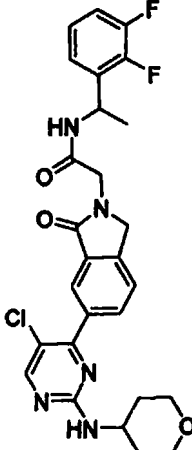
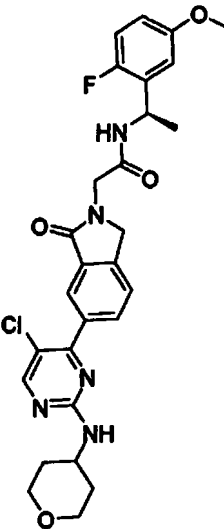
[3128]

557		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(1-苯基吡咯烷-3-基)乙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.49 (d, 1H), 8.45 (s (br), 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.17 (dd, 2H), 6.66 - 6.58 (m, 1H), 6.58 - 6.49 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.49 - 4.37 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.99 - 3.81 (m, 3H), 3.49 (dd, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.10 (dd, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.63 - 1.46 (m, 2H).	547
558		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(3,5-二氟苯基)乙基]乙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.65 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.13-7.03 (m, 3H), 4.97 (dq, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.01 - 3.80 (m, 3H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.53 (m 2H), 1.38 (d, 3H).	542

[3129]

559		N-[(1,3-苯并噻唑-5-基)甲基]-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异𪔐唑-2-基)乙酰胺	1H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.37 (s, 1H), 8.75 (t, 1H), 8.45 (s (br), 1H), 8.09 - 8.01 (m, 3H), 7.98 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.47 (dd, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.47 (d, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.98 - 3.81 (m, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 2H).	549
560		2-(2-{10-氮杂三环[6.3.1.02,7]十二-2,4,6-三烯-10-基}-2-氧代乙基)-6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2,3-二氢-1H-异𪔐唑-1-酮	1H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.44 (s, 1H), 8.00 - 7.97 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.22 (d, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 4.28 - 3.98 (m, 5H), 3.97 - 3.81 (m, 3H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 2H), 3.03 (dd, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 1.94 (d, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.59 - 1.45 (m, 2H)	544

[3130]

561		2-(6-({5-氯-2-[(1-氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(2,3-二氟苯基)乙基]乙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.77 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.38 - 7.16 (m, 3H), 5.18 (qd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.95 - 3.83 (m, 3H), 3.39 (m, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 1.40 (d, 3H).	542
562		2-(6-({5-氯-2-[(1-氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(2-氟-5-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.68 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.86 - 6.79 (m, 1H), 5.22 - 5.08 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.27 (d, 1H), 3.99 - 3.81 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 2H), 1.37 (d, 3H).	554

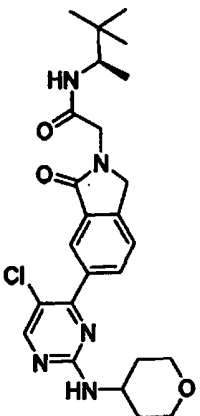
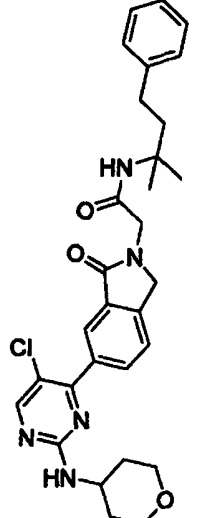
[3131] 实例563-564:

[3132] 按照实例547类似的方法,采用2-(6-({5-氯-2-[(1-氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1)和相应的胺制备。在这些情况下,产品采用制备HPLC(酸法)进一步提纯。

[3133]

将	结构	名称	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺

[3134]

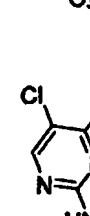
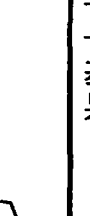
563		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(2R)-3,3-二甲基丁-2-基]乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.44 (s, 1H), 8.02-8.01 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 4.59 (s, 2H), 4.26-4.17 (m, 2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.37 (t, 2H), 1.86-1.83 (br m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H), 1.00 (d, 3H), 0.85 (s, 9H).	486
564		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(2-甲基-4-苯基丁-2-基)乙酰胺	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.36 - 8.32 (2H, m), 8.03 (1H, dd), 7.60 (1H, dd), 7.25 (2H, dt), 7.20 - 7.13 (3H, m), 6.04 (1H, s), 5.18 (1H, d), 4.63 (2H, s), 4.17 (2H, s), 4.14 - 3.97 (3H, m), 3.61 - 3.52 (2H, m), 2.60 - 2.53 (2H, m), 2.12 - 2.00 (4H, m), 1.39 (6H, s). (2个质子与水峰重叠)	548

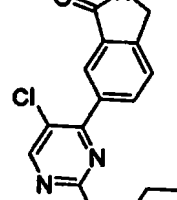
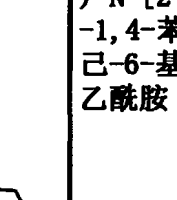
[3135] 实例565-568:

[3136] 按照实例547类似的方法,采用2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1)和相应的胺制备。在这些情况下,产品采用色谱(SiO₂, MeOH在DCM中的梯度)进一步提纯。

[3137]

将	结构	名称	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺

565		6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-2-[2-(7-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-3-基)-2-氧代乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.46 (s, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.08 (t, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.69 (ddd, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 4H), 3.85-3.98 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.67 - 3.52 (m, 4H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.90-2.95 (m, 2H), 2.76-2.84 (m, 2H), 1.81-1.88 (m, 2H), 1.53 (m, 2H).	562
566		2-(6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[2-(4-丙氧苯基)丙-2-基]乙酰胺	¹ H NMR (DMSO) δ: 8.45 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.25 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.82-3.98 (m, 5H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.57-1.47 (m, 2H), 0.97 (t, 3H).	578

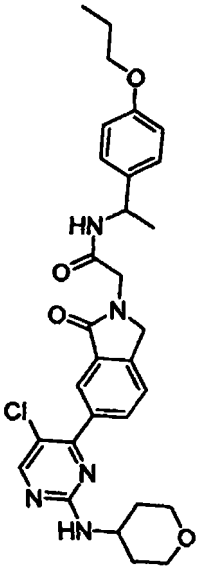
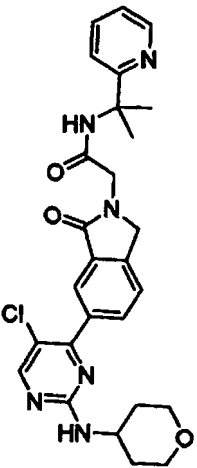
567		2-(6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己-6-基)丙-2-基]乙酰胺	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.45 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 6.83 - 6.70 (m, 3H), 4.56 (s, 2H), 4.26 - 4.17 (m, 6H), 3.98 - 3.82 (m, 3H), 3.45 - 3.34 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.56 - 1.48 (m, 2H).	578
568		2-(6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲基]乙酰胺	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.64 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.42 (d, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.01 - 3.82 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 1.94 - 1.78 (m, 2H), 1.63 - 1.43 (m, 2H).	545

[3140] 实例|569-572:

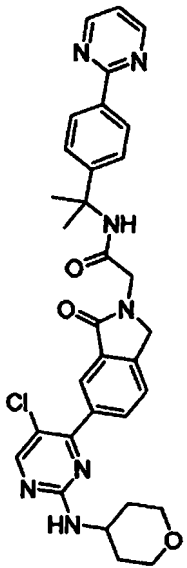
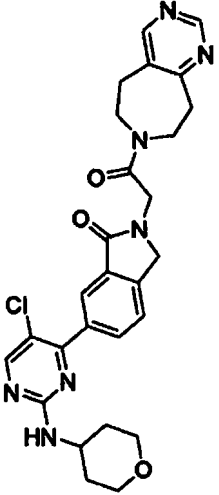
[3141] 按照实例194类似的方法,采用2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1)和相应的胺制备。在这些情况下,产品采用色谱(SiO₂, MeOH在DCM中的梯度)进一步提纯。

实例	结构	名称	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺

[3143]

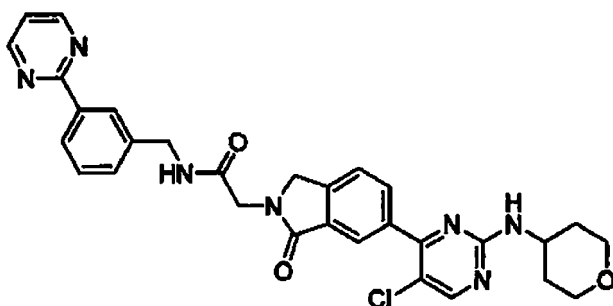
569		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(4-丙氧苯基)乙基]乙酰胺	1H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.53 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.23 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 4.96 – 4.85 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.25 (d, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.90 (t, 2H), 4.00 – 3.80 (m, 3H), 3.44 – 3.36 (m, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 2H), 1.72 (qt, 2H), 1.60 – 1.46 (m, 2H), 1.36 (d, 3H), 0.97 (t, 3H).	564
570		(2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[2-(吡啶-2-基)丙-2-基]乙酰胺	1H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.55 – 8.39 (m, 3H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 2H), 7.62 (s (br), 1H), 7.46 – 7.38 (m, 1H), 7.20 (ddd, 1H), 4.57 (d, 2H), 4.28 (d, 2H), 4.02 – 3.79 (m, 3H), 3.45 – 3.36 (m, 2H), 1.91 – 1.79 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.57 – 1.46 (m, 2H).	521

[3144]

571		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-{2-[4-(嘧啶-2-基)苯基]丙-2-基}乙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.88 (2H, d), 8.50 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.35 - 8.25 (2H, m), 8.01 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.75 - 7.68 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.54 - 7.47 (2H, m), 7.41 (1H, t), 4.55 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.00 - 3.77 (3H, m), 3.43 - 3.34 (2H, m), 1.90 - 1.77 (2H, m), 1.62 (6H, s), 1.58 - 1.43 (2H, m).	598
572		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-(2-氧代-2-{5H,6H,7H,8H,9H-嘧啶并[4,5-d]氮杂卓-7-基}乙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.93 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 4.64 - 4.52 (m, 4H), 4.01 - 3.82 (m, 3H), 3.81 - 3.62 (m, 4H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 3.10 - 2.98 (m, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 2H), 1.60 - 1.45 (m, 2H).	534

[3145] 实例573: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-{[3-(嘧啶-2-基)苯基]甲基}乙酰胺

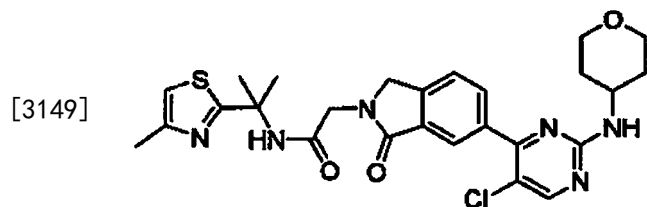
[3146]



[3147] 将2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸 (实例1, 80mg, 0.195mmol)、(3-(嘧啶-2-基)苯基)甲胺 (32.6mg, 0.176mmol) 和三乙胺 (73.6μL, 0.528mmol) 的DMF (1mL) 搅拌混合物在冰浴中冷却。加入T3P (50%wt, 溶于EtOAc) (175 μL, 0.294mmol), 撤除冰浴, 让反应混合物升到室温, 并搅拌2小时。加入水 (5mL), 将所得白色沉淀过滤, 并用水 (5mL) 洗涤。采用MeOH和Et₂O研磨, 得到呈无色粉末状的标题化合物 (79mg, 77%)。¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ 8.92 (1H, s), 8.91 (1H, s),

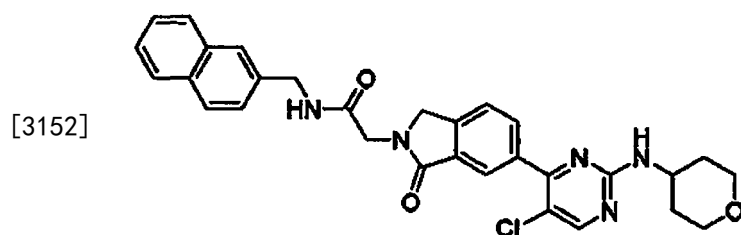
8.76 (1H, t), 8.44 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.28 (1H, dt), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, bs), 7.53 - 7.42 (3H, m), 4.63 (2H, s), 4.41 (2H, d), 4.28 (2H, s), 3.88-3.84 (3H, m), 3.39-3.35 (2H, m), 1.89-1.79 (2H, m), 1.62-1.45 (2H, m)。LC-MS: [M+H]⁺=570。

[3148] 实例574: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)丙-2-基]乙酰胺



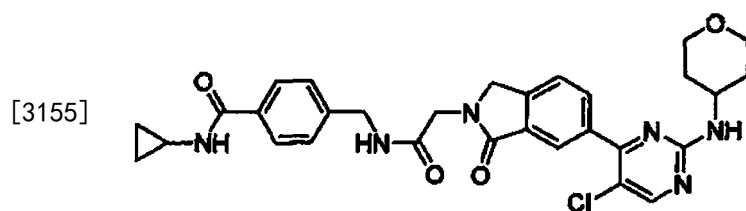
[3150] 按照实例573类似的方法制备。¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ 8.71 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.08 (1H, s), 4.56 (2H, s), 4.24 (2H, s), 3.98-3.81 (3H, m), 3.38 (2H, m), 2.29 (3H, d), 1.90-1.80 (2H, m), 1.64 (6H, s), 1.58-1.44 (2H, m)。LC-MS: [M+H]⁺=541。

[3151] 实例575: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(萘-2-基)甲基乙酰胺



[3153] 按照实例573类似的方法制备。¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ 8.75 (1H, t), 8.44 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.88 (3H, td), 7.79-7.73 (2H, m), 7.62 (1H, bs), 7.54-7.46 (2H, m), 7.44 (1H, dd), 4.64 (2H, s), 4.48 (2H, d), 4.30 (2H, s), 3.89-3.87 (3H, m), 3.39-3.35 (2H, m), 1.86-1.82 (2H, m), 1.57-1.47 (2H, m)。LC-MS: [M+H]⁺=542。

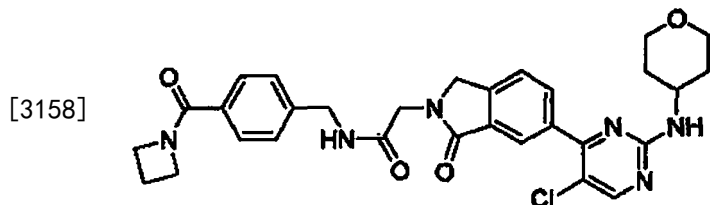
[3154] 实例576: 4-{[2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酰胺基]甲基}-N-环丙基苯甲酰胺



[3156] 将T3P (50%, 溶于EtOAc) (0.177mL, 0.298mmol) 加入到2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1, 0.08g, 0.199mmol)、4-(氨甲基)-N-环丙基苯甲酰胺盐酸盐(0.045g, 0.199mmol)和三乙胺(0.111mL, 0.794mmol)的DMF (1 mL)混合物中, 将混合物搅拌3小时。加入另外的4-(氨甲基)-N-环丙基苯甲酰胺盐酸盐(0.019g, 0.099mmol)、三乙胺(0.028mL, 0.199mmol)和T3P (50%, 溶于EtOAc) (0.059mL, 0.099 mmol), 并将混合物搅拌过夜。加入水, 将所得沉淀过滤, 用水洗涤, 并抽吸下干燥。将所得固体溶于DCM:MeOH中, 并将混合物真空浓缩。残余物采用EtOAc研磨, 将所得沉淀过滤, 并用EtOAc和Et₂O洗涤。将产品在40℃真空烘箱中干燥。

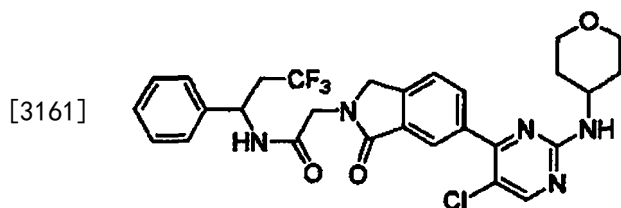
过夜,得到呈白色固体状的标题化合物(0.072g,61.8%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ:8.70 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.63 (s (br), 1H), 7.34 (d, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.99-3.82 (m, 3H), 3.35-3.45 (m, 2H), 2.87-2.80 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 2H), 0.72-0.67 (m, 2H), 0.58-0.54 (m, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺=575。

[3157] 实例577:N-{[4-(氮杂环丁烷-1-羰基)苯基]甲基}-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酰胺



[3159] 将T3P (50%, 溶于EtOAc) (0.177mL, 0.298mmol) 加入到2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1, 0.08g, 0.199mmol)、(4-(氨甲基)苯基)(氮杂环丁烷-1-基)甲酮(0.038g, 0.199mmol)和三乙胺(0.111mL, 0.794mmol)的DMF(1mL)混合物中, 将混合物搅拌4.5小时。加入(4-(氨甲基)苯基)(氮杂环丁烷-1-基)甲酮(0.038g, 0.199mmol)、三乙胺(0.083mL, 0.596mmol)和T3P (50%, 溶于EtOAc) (0.118mL, 0.199mmol), 将混合物搅拌过夜。加入水, 然后加入DCM, 通过相分离柱将各层分离。将有机萃取物干燥(MgSO₄), 过滤, 并吸附到硅胶上。将粗产品用色谱(SiO₂, 12g柱, 0-5%MeOH的DCM溶液)提纯, 采用Et₂O研磨, 并蒸发后, 得到呈白色固体状的标题化合物(0.015g, 12.87%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.71 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.59 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.33-4.23 (m, 4H), 4.04 (t, 2H), 3.98-3.83 (m, 3H), 3.42-3.34 (m, 2H), 2.25 (五重峰, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.60-1.47 (m, 2H)。LCMS: [M+H]⁺=575。

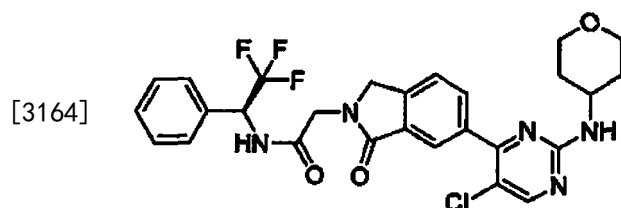
[3160] 实例578:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(3,3,3-三氟-1-苯丙基)乙酰胺



[1362] 将2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸 (实例1, 75mg, 0.182mmol)、3,3,3-三氟-1-苯基丙-1-胺 (34.5mg, 0.182mmol) 和三乙胺 (76μL, 0.547mmol) 的DMF (1mL) 搅拌混合物在冰浴中冷却。加入T3P (50%, 溶于EtOAc, 163μL, 0.274mmol), 撤除冰浴, 让反应混合物升到室温, 并搅拌过夜。加入水, 混合物采用EtOAc (20mL) 萃取。将汇合的有机萃取物用水 (15mL) 和盐水 (15mL) 洗涤、干燥 (MgSO₄)、过滤和真空浓缩, 得到粗产品。通过色谱 (SiO₂, 24g柱, 0-10% MeOH的EtOAc溶液) 提纯, 得到呈白色固体状的标题化合物 (48mg, 44.9%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.43-7.33 (m, 4H), 7.33-7.25 (m, 1H), 5.27-5.21 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.28-4.20 (m, 2H),

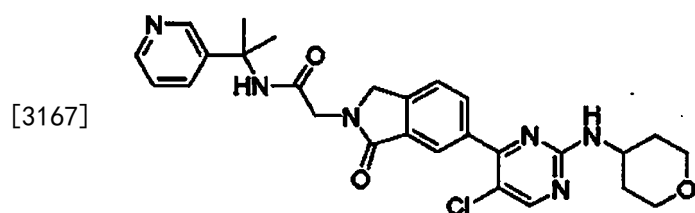
3.98-3.80 (m, 3H), 3.36 (t, 2H), 2.91-2.71 (m, 2H), 1.85-1.82 (m (br), 2H), 1.52 (qd, 2H)。
LCMS: [M+H]⁺=574。

[3163] 实例579: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-苯乙基]乙酰胺



[3165] 将2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸 (实例1, 75mg, 0.182mmol)、(S)-2,2,2-三氟-1-苯基乙胺 (26.1μl, 0.182mmol) 和三乙胺 (76μl, 0.547mmol) 的DMF (1mL) 搅拌混合物在冰浴中冷却。加入T3P (163μl, 0.274mmol), 撤除冰浴, 让反应混合物升到室温过夜。加入水, 过滤收集所得沉淀, 并用水洗涤沉淀。将固体用二乙醚/异己烷 (1:1) 研磨, 过滤, 并干燥, 得到呈白色固体状的标题化合物 (70mg, 67.8%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.48 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.70-7.53 (m, 3H), 7.51-7.38 (m, 3H), 5.81 (p, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.46-4.32 (m, 2H), 3.98-3.80 (m, 3H), 3.37 (t, 2H), 1.85-1.82 (m (br), 2H), 1.57-1.47 (m, 2H)。LCMS: [M+H]⁺=560。

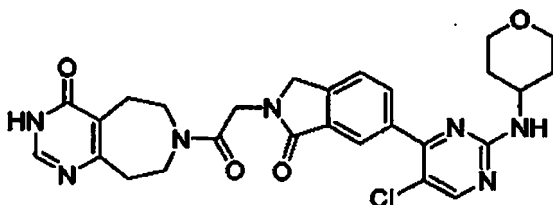
[3166] 实例580: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[2-(嘧啶-3-基)丙-2-基]乙酰胺



[3168] 先将三乙胺 (0.090mL, 0.646mmol), 然后将T3P (50wt%, 溶于EtOAc) (0.200mL, 0.336 mmol) 加入到2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸 (实例1, 0.085g, 0.209mmol) 和2-(吡啶-3-基)丙-2-胺 (0.043g, 0.316mmol) 的DMF (2.5mL, 32.3mmol) 搅拌溶液中。将所得浅黄色溶液在室温搅拌75分钟, 然后用水 (5mL) 稀释。使混合物在饱和NH₄Cl水溶液 (10mL) 和EtOAc (20mL) 之间分配。将各层分离, 水层用EtOAc (20 mL) 萃取。将汇合的有机萃取物用水 (10mL)、饱和NaHCO₃水溶液 (10mL) 和盐水 (3x10mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO₄), 过滤和减压浓缩, 得到一种白色固体 (63mg)。将该固体溶于EtOAc (20mL) 中, 用盐水 (5 x 20mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 减压浓缩, 然后在50℃干燥器中干燥过夜, 得到呈白色固体状的标题化合物 (0.053g, 46.8%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.60-8.55 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.72 (dq, 2H), 7.61 (s (br), 1H), 7.31 (ddd, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.95-3.83 (m, 3H), 3.39-3.33 (m, 2H), 1.84 (d (br), 2H), 1.59 (s, 6H), 1.51 (qd, 2H)。LCMS: [M+H]⁺=521。

[3169] 实例581: 6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-{2-氧代-2-{4-氧代-3H,4H,5H,6H,7H,8H,9H-嘧啶并[4,5-d]氮杂卓-7-基}乙基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

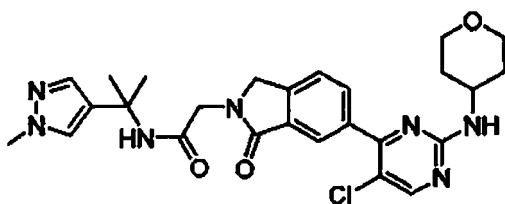
[3170]



[3171] 按照实例580中类似的方法制备。在此情况中,产品采用色谱(SiO_2 , 24g柱, 0-10% MeOH 的DCM溶液)提纯。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 12.42(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.03(d, 1H), 8.00-7.95(m, 2H), 7.74(d, 1H), 7.62(s, 1H), 4.58(s, 2H), 4.53(d, 2H), 3.93-3.81(m, 3H), 3.77-3.56(m, 4H), 3.38-3.35(m, 2H), 3.02-2.72(m, 4H), 1.84(d, 2H), 1.52(qd, 2H)。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=550$ 。

[3172] 实例582: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙-2-基]乙酰胺

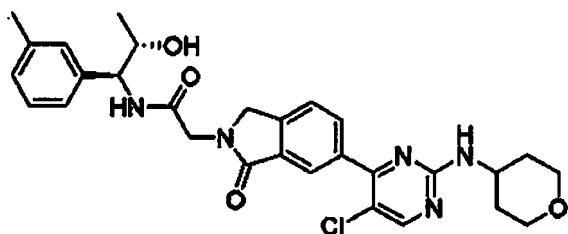
[3173]



[3174] 按照实例580中类似的方法制备。在此情况中,产品采用色谱(SiO_2 , 4g柱, 0-5% MeOH 的DCM溶液)进一步提纯。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.45(s, 1H), 8.08(s, 1H), 8.02(dd, 1H), 7.97(dd, 1H), 7.74(d, 1H), 7.62(s, 1H), 7.56(d, 1H), 7.33(d, 1H), 4.57(s, 2H), 4.17(s, 2H), 3.82-3.98(m, 3H), 3.77(s, 3H), 3.42-3.33(m, 2H), 1.90-1.80(m, 2H), 1.57(s, 6H), 1.57-1.47(m, 2H)。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=524$ 。

[3175] 实例583: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)丙基]乙酰胺

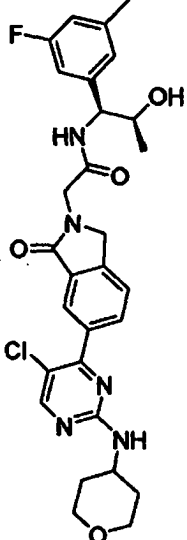
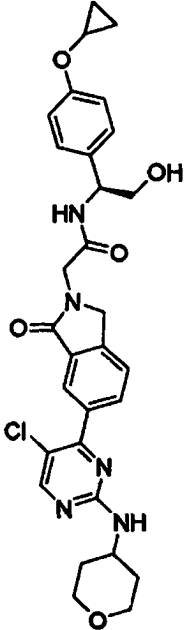
[3176]



[3177] 将TBTU(96mg, 0.298mmol)加入到冰冷的2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1, 80mg, 0.199mmol)、(1S, 2S)-1-氨基-1-(间甲 苯基)丙-2-醇盐酸盐(44.1mg, 0.218mmol)和三乙胺(111 μl , 0.794mmol)的DMF(2mL)搅拌溶液中。将混合物在室温搅拌1小时,然后采用EtOAc(30mL)稀释。将有机相用水(30mL)、1 M HCl(水溶液)(30mL)和盐水(3 x 30mL)洗涤,干燥(MgSO_4),过滤并真空浓缩,得到一种白色半固体(150mg)。将粗产品用色谱(SiO_2 , 24g柱, 0-10% MeOH的DCM溶液)提纯,得到呈白色固体状的标题化合物(95mg, 86%)。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 8.54-8.35(m, 2H), 8.02(d, 1H), 7.96(dd, 1H), 7.73(d, 1H), 7.62(s, 1H), 7.19(t, 1H), 7.15-7.08(m, 2H), 7.03(d, 1H), 4.80(d, 1H), 4.67(dd, 1H), 4.57(s, 2H), 4.35(d, 1H), 4.28(d, 1H), 4.01-3.77(m, 4H), 3.42-3.31(m, 2H), 2.29(s, 3H), 1.93-1.77(m, 2H), 1.62-1.44(m, 2H), 0.98(d, 3H)。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=550$ 。

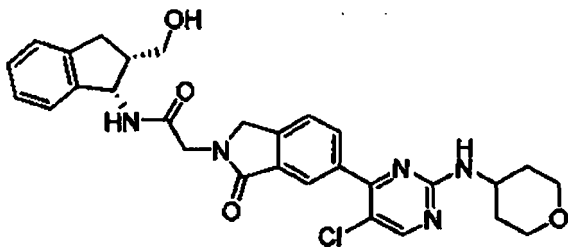
586		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-1-(3-乙氧苯基)-2-羟丙基]乙酰胺	1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.54 - 8.37 (2H, m), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.20 (1H, dd), 6.94 - 6.84 (2H, m), 6.77 (1H, ddd), 4.80 (1H, d), 4.68 (1H, dd), 4.57 (2H, s), 4.35 (1H, d), 4.28 (1H, d), 4.00 (2H, q), 3.96 - 3.78 (4H, m), 3.45 - 3.35 (2H, m), 1.92 - 1.76 (2H, m), 1.61 - 1.44 (2H, m), 1.32 (3H, t), 0.98 (3H, d).	580
587		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟丙基]乙酰胺	1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.54 - 8.36 (m, 2H), 8.02 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.83 - 6.72 (m, 2H), 6.68 (dt, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.72 (dd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.37 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 3.98 - 3.81 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.43 - 3.32 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.59 - 1.44 (m, 2H), 1.02 (d, 3H).	584

[3182]

588		2-(6-{5-氯-2-[(1S,2S)-1-(3-氯-5-甲基苯基)-2-羟丙基]乙酰胺}吡啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-1-(3-氯-5-甲基苯基)-2-羟丙基]乙酰胺	1H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.54 - 8.38 (2H, m), 8.03 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s (br)), 7.05 - 6.94 (2H, m), 6.93 - 6.85 (1H, m), 4.86 (1H, d), 4.72 (1H, dd), 4.59 (2H, s), 4.37 (1H, d), 4.31 (1H, d), 4.04 - 3.80 (4H, m), 3.47 - 3.34 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.89 - 1.80 (2H, m), 1.62 - 1.45 (2H, m), 1.02 (3H, d).	568
589		2-(6-{5-氯-2-[(1S,2S)-1-(3-氯-5-甲基苯基)-2-羟丙基]乙酰胺}吡啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(4-环丙氧苯基)-2-羟乙基]乙酰胺	1H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.50 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s (br)), 7.31 - 7.14 (2H, m), 7.06 - 6.91 (2H, m), 4.88 (1H, s), 4.82 (1H, ddd), 4.58 (2H, s), 4.30 (1H, d), 4.24 (1H, d), 3.97 - 3.82 (3H, m), 3.83 - 3.75 (1H, m), 3.54 (2H, d), 3.46 - 3.35 (2H, m), 1.89 - 1.77 (2H, m), 1.60 - 1.43 (2H, m), 0.83 - 0.72 (2H, m), 0.67 - 0.58 (2H, m).	578

[3183] 实例590:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[2-(羟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]乙酰胺(相对顺式立体化学)

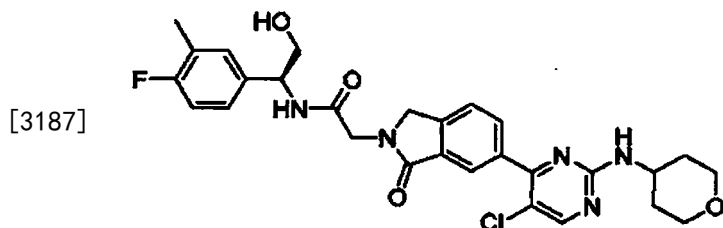
[3184]



[3185] 将TBTU(0.067g,0.209mmol)加入到2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1,0.08g,0.199mmol)、(反式-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-基)甲醇(0.034g,0.209mmol)和DIPEA(0.036mL,0.209mmol)的DMF(1mL)混合物中,将混合物搅拌1小时。将混合物用EtOAc稀释,并转移到分液漏斗内。加入1N HCl水溶液,将产品采用EtOAc萃取。将汇合的有机萃取物用水、饱和NaHCO₃水溶液、盐

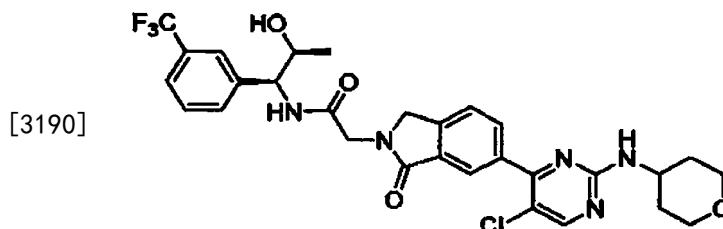
水洗涤,干燥 (MgSO_4),过滤,并吸附到硅胶上。将粗产品用色谱 (SiO_2 , 12g柱, 0-6% MeOH的 DCM溶液) 提纯,采用 Et_2O 研磨,并蒸发后,得到呈白色固体状的标题化合物 (0.07g, 62.4%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.46 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.30-7.16 (m, 4H), 5.38 (t, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.46 (dd, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.98-3.81 (m, 3H), 3.58-3.49 (m, 1H), 3.44-3.35 (m, 2H), 3.29 (ddd, 1H), 2.88 (ddd, 2H), 2.70-2.59 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 2H)。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 548$ 。

[3186] 实例591: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(4-氟-3-甲基苯基)-2-羟乙基]乙酰胺



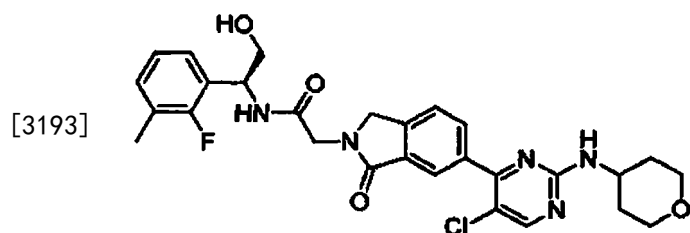
[3188] 按照实例590类似的方法制备。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.17 (ddd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 4.94 (t, 1H), 4.84 (td, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.31 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.00-3.80 (m, 3H), 3.56 (dd, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 2.23 (d, 3H), 1.89-1.79 (m, 2H), 1.60-1.46 (m, 2H)。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 554$ 。

[3189] 实例592: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-[3-(三氟甲基)苯基]丙基]乙酰胺



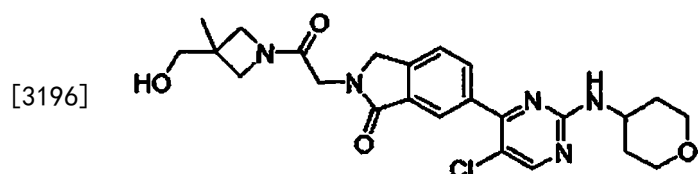
[3191] 将2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸 (实例1, 70mg, 0.170mmol)、(1S,2S)-1-氨基-1-(3-(三氟甲基)苯基)丙-2-醇、HCl (48mg, 0.188mmol) 和三乙胺 (95 μL , 0.681mmol) 的DMF (1mL) 搅拌溶液采用TBTU (66mg, 0.206mmol) 处理,并在室温搅拌过夜。将混合物用EtOAc (20mL) 稀释,并先后用1M KHSO_4 水溶液 (10 mL)、饱和 NaHCO_3 水溶液 (10mL)、盐水 (2x10mL) 洗涤,然后干燥 (MgSO_4),过滤和蒸发。将残余物采用色谱 (SiO_2 , 12g柱, 0-6% EtOH的EtOAc溶液) 提纯,得到玻璃状半固体产品,将该产品采用反相制备HPLC提纯,色谱条件是Waters XBridge BEH C18 OBD, 130 $\text{\AA}$, 5 μm , 19mm X 50mm柱,洗脱剂为梯度20-50%乙腈在10mM碳酸氢铵水溶液中的溶液,流速为28mL/min。汇集干净馏分,并浓缩,脱除大部分乙腈。将残余物冻干,得到呈白色粉末状的标题化合物 (41mg, 39.5%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 8.62 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.04-8.00 (m, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.69-7.50 (m, 4H), 5.01-4.82 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.44-4.25 (m, 2H), 3.99-3.78 (m, 4H), 3.42-3.36 (m, 2H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.61-1.43 (m, 2H), 1.04 (d, 3H)。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 604$ 。

[3192] 实例593:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-氟-3-甲基苯基)-2-羟乙基]乙酰胺



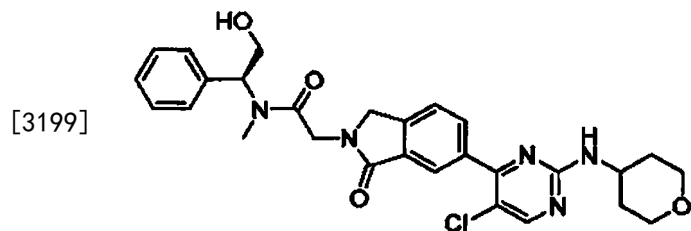
[3194] 按照实例590类似的方法制备。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.68 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.67 (s (br), 1H), 7.32-7.19 (m, 2H), 7.13 (dd, 1H), 5.23 (td, 1H), 5.09 (t, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.38 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.06-3.87 (m, 3H), 3.69-3.56 (m, 2H), 3.48-3.41 (m, 2H), 2.28 (d, 3H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.68-1.50 (m, 2H)。LCMS: [M+H]⁺=554。

[3195] 实例594:6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-{2-[3-(羟甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-基]-2-氧代乙基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[3197] 将DIPEA (0.073mL, 0.417mmol) 加入到2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸 (实例1, 0.08g, 0.199mmol)、(3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲醇盐酸盐 (0.029g, 0.209mmol) 和TBTU (0.032g, 0.099mmol) 的DMF (1mL) 混合物中, 将混合物在室温搅拌45分钟。加入TBTU (0.067g, 0.209 mmol)、DIPEA (0.017mL, 0.099mmol) 和(3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲醇盐酸盐 (0.014g, 0.099mmol), 将混合物搅拌1.75小时。混合物用EtOAc (体积) 稀释, 并转移到分液漏斗内。加入1N HCl水溶液, 将产品采用EtOAc萃取。酸性水层通过加入2N NaOH 水溶液中和, 并采用DCM萃取。将汇合的有机萃取物干燥 (MgSO₄), 吸附到硅胶上, 并用色谱 (SiO₂, 12g柱, 0-100% MeOH的DCM溶液) 提纯, 采用Et₂O研磨, 并蒸发后, 得到呈白色固体状的标题化合物 (0.034g, 34.5%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 5.00 (s (br), 1H), 4.57 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.02 (d, 1H), 3.99-3.81 (m, 3H), 3.79 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.43-3.31 (m, 4H), 1.85 (d, 2H), 1.61-1.45 (m, 2H), 1.21 (s, 3H)。LCMS: [M+H]⁺=486。

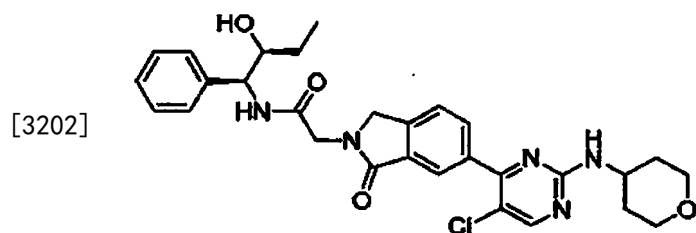
[3198] 实例595:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-苯乙基]-N-甲基乙酰胺



[3200] 将TBTU (67.0mg, 0.209mmol) 加入到2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-

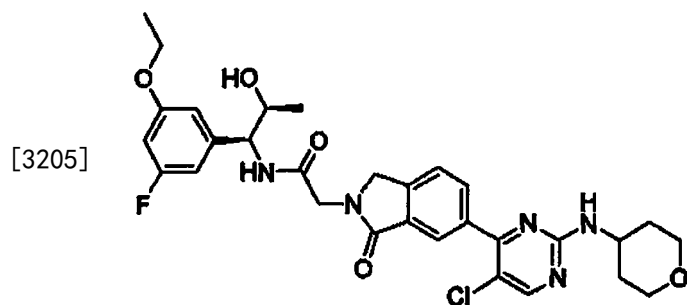
4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1,80mg,0.199mmol)、(S)-2-(甲氨基)-2-苯基乙醇、HCl(41.0mg,0.218mmol)和DIPEA(72.8 μ l,0.417mmol)的DMF(2mL)混合物中,将反应在室温搅拌过夜。加入KHSO₄(1M,10mL)水溶液,粗产品采用EtOAc(15mL)萃取。将有机萃取物依次用饱和NaHCO₃水溶液(10mL)和盐水(10mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤和真空浓缩。先采用色谱(SiO₂,0-100%EtOAc的异己烷溶液),然后采用制备HPLC(酸法)提纯,得到呈白色粉末状的标题化合物(20mg,18.6%)。¹H NMR(DMSO,400MHz) δ 8.46(s,1H), 8.06-7.96(m,2H), 7.76(dd,1H), 7.63(s(br),1H), 7.44-7.26(m,5H), 5.61(t,0.6H), 5.24(s(br),0.4H), 5.12(t,0.4H), 4.97(s(br),0.6H), 4.69-4.52(m,4H), 3.99-3.83(m,5H), 3.41(m,2H), 2.89(s,1.8H), 2.65(s,1.2H), 1.85(m,2H), 1.61-1.46(m,2H)。LCMS: [M+H]⁺=536。

[3201] 实例596:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-苯丁基]乙酰胺



[3203] 按照实例583类似的方法制备。在此情况中,产品进一步采用制备HPLC(Waters,碱法(0.1%碳酸氢铵),碱法,Waters X-Bridge Prep-C18,5 μ m,19x50mm柱,35-65%MeCN水溶液)提纯。将馏分汇合,真空脱除有机物。水相采用EtOAc(3x 50mL)萃取,汇合的有机相用盐水(100mL)洗涤,干燥(MgSO₄)、过滤并浓缩,得到呈白色固体状的标题化合物(78mg,44.5%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ 8.55-8.49(2H,m), 8.10-8.05(1H,m), 8.03(1H, dd), 7.79(1H,d), 7.68(1H,br.s), 7.43-7.34(4H,m), 7.32-7.25(1H,m), 4.88(1H,dd), 4.85(1H,d), 4.63(2H,s), 4.43(1H,d), 4.35(1H,d), 4.04-3.87(3H,m), 3.70-3.57(1H,m), 3.47-3.41(2H,m), 1.97-1.76(2H,m), 1.65-1.52(2H,m), 1.47-1.28(2H,m), 0.93(3H,t)。LCMS: [M+H]⁺=550。

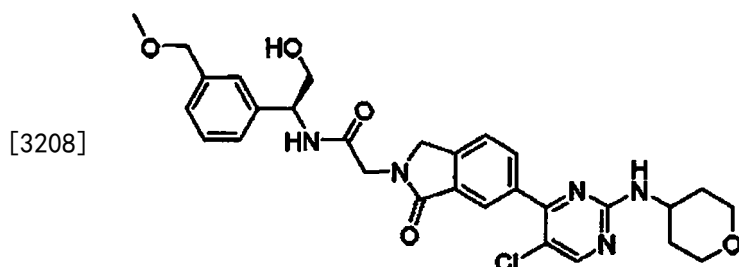
[3204] 实例597:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-[(1S,2S)-1-(3-乙氧基-5-氟苯基)-2-羟丙基]乙酰胺



[3206] 将2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(实例1,70mg,0.170mmol)、(1S,2S)-1-氨基-1-(3-乙氧基-5-氟苯基)丙-2-醇盐酸盐(47mg,0.188 mmol)和三乙胺(95 μ L,0.681mmol)的DMF(1mL)搅拌溶液采用TBTU(66mg,0.206mmol)处理,并在室温搅拌过夜。将混合物用EtOAc(20mL)稀释,并依次用1M

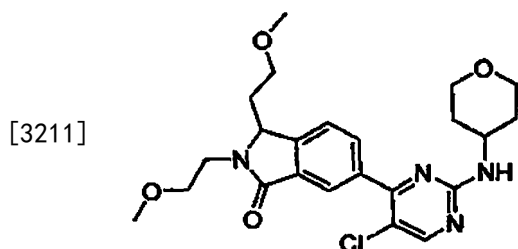
KHSO₄水溶液(10 mL)、饱和NaHCO₃水溶液(10mL)、盐水(2x10mL)、水(4x10mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄),过滤和蒸发。残余物采用12g graceresolv硅胶柱提纯,洗脱剂是0-5%EtOH/EtOAc梯度溶液,得到一种玻璃状产品,该产品采用乙醚(2mL)研磨,得到一种固体。该固体通过过滤收集,用乙醚(2x1mL)洗涤,在50℃真空干燥过夜,得到白色粉末(61mg)。LCMS表明这种材料 包含5.7%的二聚酯产品,因此,将该产品采用反相制备HPLC进一步提纯,色谱条件是Waters XSelect CSH C18 OBD,130 Å,5µm,19mm X 50mm柱,洗脱剂为梯度20-50%乙腈(含 0.1%甲酸)的水(含0.1%甲酸)溶液,流速为28mL/min。汇集干净馏分,并浓缩,脱除大部分 乙腈。将残余物冻干,得到呈奶油固体状的标题化合物(34mg,33.0%)。¹H NMR (DMSO,400 MHz) δ8.51-8.40 (m,2H),8.04-8.00 (m,1H),8.00-7.93 (m,1H),7.73 (d,1H),7.62 (s,1H),6.79-6.70 (m,2H),6.70-6.61 (m,1H),4.88 (s,1H),4.76-4.65 (m,1H),4.58 (s,2H),4.42-4.27 (m,2H),4.01 (q,2H),3.97-3.76 (m,4H),3.44-3.37 (m,2H),1.84 (d,2H),1.59-1.43 (m,2H),1.31 (t,3H),1.01 (d,3H)。LCMS: [M+H]⁺=598。

[3207] 实例598:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-[3-(甲氧基甲基)苯基]乙基]乙酰胺



[3209] 按照实例583类似的方法制备。在此情况中,产品进一步采用制备HPLC(Waters,酸法(0.1%甲酸),酸法,Waters X-Select Prep-C18,5µm,19x50mm柱,20-50%MeCN水溶液)提纯。¹H NMR (DMSO-d₆,400MHz) δ8.61 (d,1H),8.44 (s,1H),8.06-7.99 (m,1H),7.97 (dd,1H),7.73 (d,1H),7.64 (s,1H),7.33-7.22 (m,3H),7.20-7.16 (m,1H),5.04-4.93 (m,1H),4.87 (ddd,1H),4.58 (s,2H),4.39 (s,2H),4.31 (d,1H),4.26 (d,1H),4.00-3.79 (m,3H),3.64-3.51 (m,2H),3.44-3.35 (m,2H),3.29 (s,3H),1.92-1.77 (m,2H),1.60-1.44 (m,2H)。LCMS: [M+H]⁺=566。

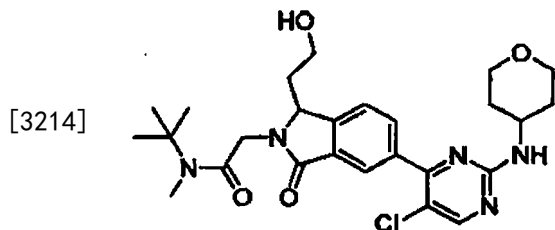
[3210] 实例599:6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2,3-双(2-甲氧乙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[3212] 按照制备48类似的方法,采用6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(实例128)制备。采用制备HPLC(Waters,酸法(0.1%甲酸),酸法,Waters X-Select Prep-C18,5µm,19x50mm柱,20-50%MeCN水溶液)将产品与6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-(2-甲氧乙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(实例103)分离。得到的产品为白色固体(36mg,25.8%)。¹H NMR (400MHz,CDC1₃) δ8.38-8.23 (m,

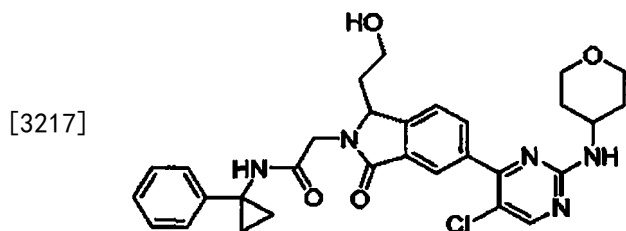
2H), 7.98 (dd, 1H), 7.55 (dt, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.93 (dd, 1H), 4.21 (dt, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.99 (dt, 2H), 3.70-3.59 (m, 2H), 3.54 (td, 2H), 3.39 (ddd, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.27-3.15 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.37 (dtd, 1H), 2.26-2.14 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.56 (dtd, 2H)。LCMS: $[M+H]^+ = 461$ 。

[3213] 实例600: N-叔丁基-2-(5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-(2-羟乙基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-甲基乙酰胺



[3215] 先将氯甲酸乙酯(15.9 μ l, 0.166mmol), 然后将氯甲酸异丁酯(19.6 μ l, 0.151mmol) 加入到2-(2-(2-(叔丁基(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-5-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-3-氧代异吲哚啉-1-基)乙酸(制备331, 80mg, 0.151mmol)和N-甲基吗啉(17.4 μ l, 0.158mmol)的THF (5mL)搅拌溶液中。1小时后, 将反应混合物过滤, 固体采用额外的THF (10mL)洗涤。将汇合的滤液和洗涤液在冰浴中冷却到0 $^{\circ}$ C, 然后加入MeOH (5mL), 接着加入NaBH₄ (6.00mg, 0.158mmol)。将所得混合物在0 $^{\circ}$ C搅拌2小时。将反应混合物浓缩, 用EtOAc (50mL)稀释, 并转移到分液漏斗内。将混合物用NH₄Cl (20mL)、盐水 (20mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 并浓缩, 得到一种无色油。将粗产品用色谱(SiO₂, 24g柱, 0-10% MeOH的DCM溶液)提纯, 得到呈无色固体状的标题化合物(56mg, 71.2%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.06-7.94 (2H, m), 7.78 (1H, d), 7.60 (1H, s), 4.81 (1H, t), 4.68-4.54 (2H, m), 4.10 (1H, d), 4.00-3.81 (3H, m), 3.39 (3H, dd), 2.95 (3H, s), 2.20 (1H, ddd), 1.99 (1H, dq), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd), 1.35 (9H, s)。LC-MS: $[M+H]^+ = 516$ 。

[3216] 实例601: 2-(5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-(2-羟乙基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(1-苯基环丙基)乙酰胺



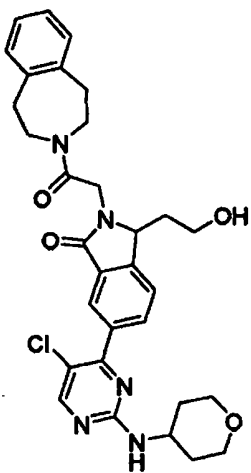
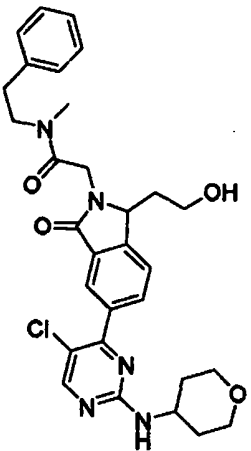
[3218] 在氮气下, 将氯甲酸异丁酯(0.108mL, 0.825mmol)加入到2-(5-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-3-氧代-2-(2-氧代-2-[(1-苯基环丙基)氨基]乙基)异吲哚啉-1-基)乙酸(制备332, 480mg, 0.750mmol)和4-甲基吗啉(0.091mL, 0.825mmol)的THF (25mL)搅拌溶液中。将反应在室温搅拌2.5小时。将反应混合物过滤, 固体用THF (30mL)洗涤。向滤液中加入MeOH (25 mL), 溶液用冰冷却, 加入硼氢化钠(31.2mg, 0.825mmol)。让反应缓慢升到室温, 并搅拌过夜。加入另一部分硼氢化钠(31.2mg, 0.825mmol), 将混合物再搅拌1小时。将反应混合物浓缩, 并用EtOAc (100mL)稀释。将有机相用NH₄Cl (100mL)、盐水 (100mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 并浓缩, 得到一种黄色固体(470mg)。将粗产品用色谱(40g柱, 0-5% MeOH的EtOAc溶液)提纯, 得到呈米白色固体状的标题化合物(224mg, 51.0%)。¹H

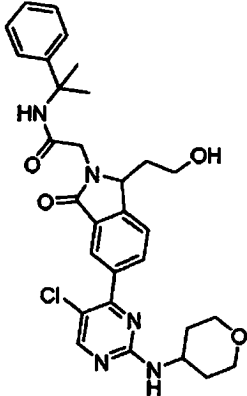
NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.88 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.99 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.31-7.22 (2H, m), 7.21-7.11 (3H, m), 4.86 (1H, dd), 4.67 (1H, t), 4.43 (1H, d), 3.99 (1H, d), 3.96-3.79 (3H, m), 3.46-3.33 (4H, m), 2.29-2.14 (1H, m), 2.06-1.94 (1H, m), 1.92-1.78 (2H, m), 1.59-1.45 (2H, m), 1.26-1.12 (4H, m)。LC-MS: [M+H]⁺=562。

[3219] 实例602-604:

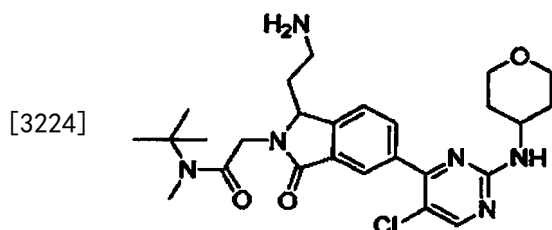
[3220] 按照实例601类似的方法,采用合适的羧酸制备。

[3221]

料号	结构	名称	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
602		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-3-(2-羟乙基)-2-[2-氧代-2-(2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-3-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.06 - 7.96 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.60 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.25 - 7.10 (4H, m), 4.88 - 4.76 (2H, m), 4.62 (1H, t, J=4.8, 4.8 Hz), 4.23 (1H, d, J=16.8 Hz), 4.00 - 3.80 (3H, m), 3.75 - 3.54 (4H, m), 3.44 - 3.34 (3H, m), 3.09 - 2.90 (2H, m), 2.84 (2H, q, J=4.2, 4.0, 4.0 Hz), 2.19 (1H, ddd, J=14.0, 11.2, 6.7 Hz), 2.09 - 1.95 (1H, m), 1.85 (2H, d, J=12.6 Hz), 1.61 - 1.45 (2H, m).	576
603		2-(5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-(2-羟乙基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-甲基-N-(2-苯乙基)乙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz, 373 K) δ 8.40 (1H, s), 8.07 (1H, d), 8.02 (1H, dd), 7.79 - 7.71 (1H, m), 7.36 - 7.19 (5H, m), 7.11 (1H, d), 4.87 - 4.82 (1H, m), 4.67 (1H, d), 4.25 - 4.19 (1H, m), 4.12 - 3.93 (2H, m), 3.93 - 3.86 (2H, m), 3.67 - 3.56 (2H, m), 3.48 - 3.39 (4H, m), 2.24 - 2.11 (1H, m), 2.04 - 1.86 (4H, m), 1.66 - 1.54 (2H, m) (4个质子被溶剂峰掩盖)。	564

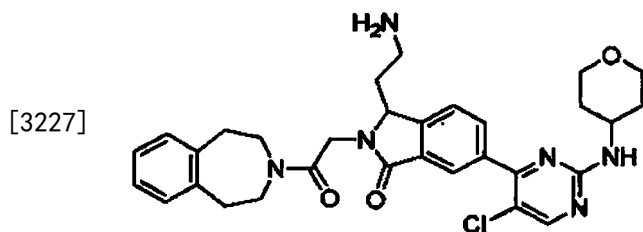
[3222]		2-(5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-(2-羟乙基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(2-苯基丙-2-基)乙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.44 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.37 (2H, dd), 7.29 (2H, dd), 7.22 - 7.12 (1H, m), 4.78 (1H, dd), 4.64 (1H, t), 4.50 (1H, d), 3.98 (1H, d), 3.90 (3H, dd), 3.46 - 3.34 (4H, m), 2.22 (1H, ddd), 1.99 (1H, dq), 1.85 (2H, d), 1.58 (6H, d), 1.57 - 1.47 (2H, m).	564

[3223] 实例605:2-[1-(2-氨基乙基)-5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-叔丁基-N-甲基乙酰胺



[3225] 将N-(叔丁基)-2-(5-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-(2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)乙基)-3-氧代异吲哚啉-2-基)-N-甲基乙酰胺(制备340,20mg,0.031mmol)的乙醇(1mL)搅拌溶液用水合肼(6.08μl,0.124mmol)处理,将所得白色悬浮液回流1小时。将反应混合物冷却到室温,并用DCM(0.5mL)稀释。将所得均匀溶液回流5小时,并将得到的白色悬浮液冷却到室温,然后用DCM(0.5mL)进一步稀释。加入另外的水合肼(6.08μl,0.124mmol),将得到的均匀溶液回流过夜。将反应混合物真空浓缩,残余物用色谱(SiO₂,12g柱,0-10% MeOH的DCM溶液)提纯,得到呈无色固体状的标题化合物(8mg,49.6%)。¹H NMR (DMSO-d₆,400MHz) δ8.41 (1H,s),8.06 (1H,dd),8.02 (1H,dd),7.75 (1H,dt),7.22 (1H,d),4.88 (1H,t),4.67 (1H,d),4.06 (1H,d),4.02-3.93 (1H,m),3.89 (2H,dt),3.42 (2H,td),2.98 (3H,s),2.44-2.38 (1H,m),2.20-2.08 (1H,m),2.04-1.94 (1H,m),1.90 (2H,d),1.59 (2H,qd),1.39 (9H,s)。(3个质子与水峰重叠)。LC-MS:[M+H]⁺=515。

[3226] 实例606:3-(2-氨基乙基)-6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[2-氧代-2-(2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-3-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



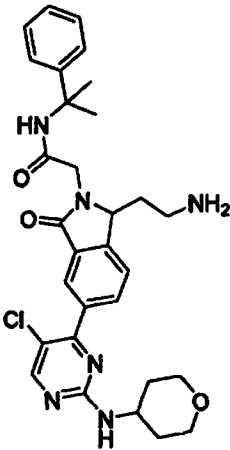
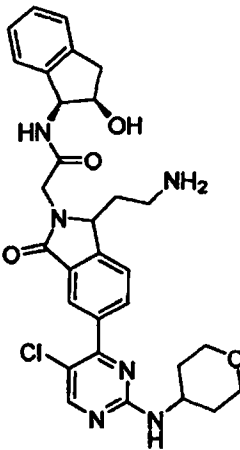
[3228] 在氮气下,将水合肼(60.1μl,0.741mmol)加入到2-(2-(5-(5-氯-2-[(氧杂环己-

4-基)氨基) 嘧啶-4-基)-2-(2-(4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂卓-3(2H)-基)-2-氧代乙基)-3-氧代异吲哚啉-1-基)乙 基)异吲哚啉-1,3-二酮(制备341,55mg,0.074mmol)的THF (1.5mL)搅拌溶液中,将混合物加热到65℃,并搅拌过夜。将溶剂真空脱除,粗产品吸附到硅胶上,并用色谱(SiO₂,12g柱, 0-10% (0.7M氨/MeOH)的DCM溶液)提纯,得到呈白色固体状的标题化合物(40mg,92%)。¹H NMR (DMSO-d₆,400MHz) δ8.45 (1H,s), 8.05-7.97 (2H,m), 7.76 (1H,d), 7.61 (1H,d), 7.24-7.10 (4H,m), 4.91-4.73 (2H,m), 4.19 (1H,d), 3.91 (3H, dddd), 3.75-3.51 (4H,m), 3.43- 3.35 (2H,m), 3.07-2.90 (2H,m), 2.89-2.77 (2H,m), 2.46 (1H,s), 2.27 (1H,s), 2.16-2.05 (1H,m), 2.04-1.91 (1H,m), 1.91-1.78 (2H,m), 1.60-1.45 (2H,m)。LC-MS: [M+H]⁺=575。

[3229] 实例607-608:

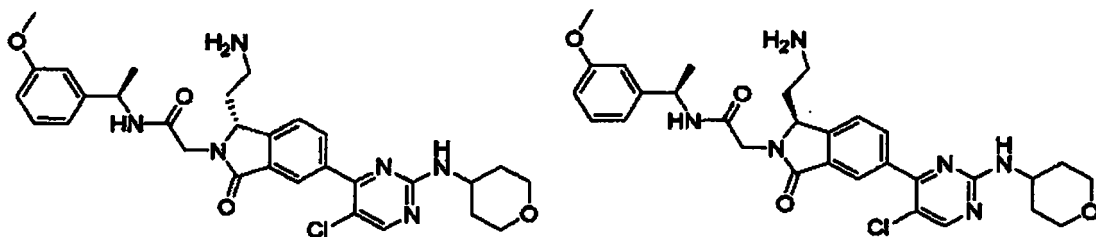
[3230] 按照实例606类似的方法,采用合适的羧酸制备。

实例	结构	名称	¹ H NMR (400 MHz)	MS:
				[M+H] ⁺
[3231]				

607		2-[1-(2-氨基乙基)-5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-(2-苯基丙-2-基)乙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.43 (2H, d), 8.00 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, brs), 7.43 – 7.34 (2H, m), 7.33 – 7.24 (2H, m), 7.22 – 7.12 (1H, m), 4.84 – 4.72 (1H, m), 4.51 (1H, d), 4.02 – 3.80 (5H, m), 3.43 – 3.38 (1H, m), 2.47 – 2.42 (2H, m), 2.36 – 2.25 (2H, m), 2.17 – 2.08 (1H, m), 2.02 – 1.90 (1H, m), 1.90 – 1.78 (2H, m), 1.58 (6H, s), 1.56 – 1.46 (2H, m)	563
608		2-[1-(2-氨基乙基)-5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S, 2R)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]乙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.46 (1H, s), 8.37 – 8.25 (1H, m), 8.12 – 7.94 (2H, m), 7.88 – 7.73 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.33 – 7.13 (4H, m), 5.29 – 5.14 (1H, m), 5.03 – 4.91 (1H, m), 4.60 (1H, d), 4.53 – 4.35 (1H, m), 4.23 – 4.03 (1H, m), 4.01 – 3.79 (3H, m), 3.45 – 3.38 (3H, m), 3.07 (1H, dd), 2.92 – 2.76 (1H, m), 2.42 – 2.15 (2H, m), 2.14 – 1.99 (1H, m), 1.94 – 1.79 (2H, m), 1.62 – 1.43 (2H, m). 3个质子未观察到, 可能OH和NH ₂ 在水或DMSO峰下。	577

[3233] 实例609和610: 2-[(1S)-1-(2-氨基乙基)-5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺和 2-[(1R)-1-(2-氨基乙基)-5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺

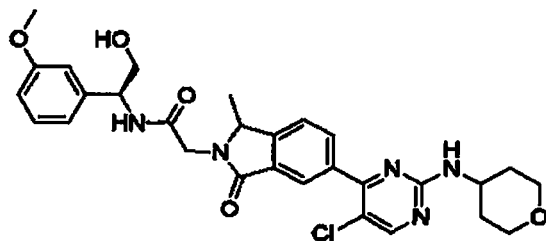
[3234]



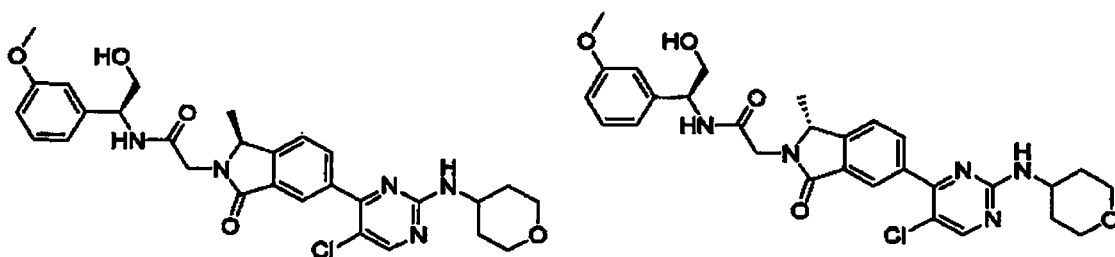
[3235] 按照实例606类似的方法制备外消旋混合物。

[3236] 非对映异构体采用手性制备HPLC (Gilson, Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 20x250mm 72:10:18异己烷+0.2% TFA/EtOH/DCM) 分离, 将每组馏分 (峰A和峰B) 分别汇合, 并用NaHCO₃ (~40mL) 中和。真空脱除大多数有机溶剂, 残余物用水 (100mL) 稀释, 并采用乙酸乙酯 (3x 50mL) 萃取。将汇合的萃取物用盐水 (100mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并真空浓缩。然后, 每个非对映异构体采用色谱 (4g柱, 0-10% (0.7M氨/MeOH) 的DCM溶液) 进一步提纯, 得到 呈白色固体状的2-[(1S)-1-(2-氨基乙基)-5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺 (17mg, 4.34%) (A) 和2-[(1R)-1-(2-氨基乙基)-5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺 (20mg, 5.10%) (B)。
(A): ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.60 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.06-7.92 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, s (br)), 7.24 (1H, t), 6.98-6.85 (2H, m), 6.80 (1H, ddd), 5.01-4.86 (1H, m), 4.82 (1H, dd), 4.48 (1H, d), 4.02-3.80 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.43-3.33 (2H, m), 2.46-2.35 (1H, m), 2.27 (1H, s), 2.17-2.02 (1H, m), 1.94 (1H, dt), 1.89-1.77 (2H, m), 1.63-1.43 (2H, m), 1.36 (3H, d) (NH₂信号未观察到, 推测与水峰或 DMSO峰重叠)。LCMS: [M+H]⁺=579。
(B): ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.60 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.09-7.92 (2H, m), 7.75 (1H, d), 7.60 (1H, s (br)), 7.23 (1H, t), 6.97-6.84 (2H, m), 6.79 (1H, ddd), 5.00-4.81 (2H, m), 4.46 (1H, d), 4.03-3.80 (4H, m), 3.74 (3H, s), 3.48-3.34 (2H, m), 2.47-2.37 (1H, m), 2.36-2.21 (1H, m), 2.19-2.05 (1H, m), 2.03-1.89 (1H, m), 1.90-1.74 (2H, m), 1.61-1.43 (2H, m), 1.37 (3H, d) (NH₂信号未观察到, 推测与水峰或DMSO峰重叠)。LCMS: [M+H]⁺=579。

[3237] 实例611、612和613: 2-(5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺



[3238]

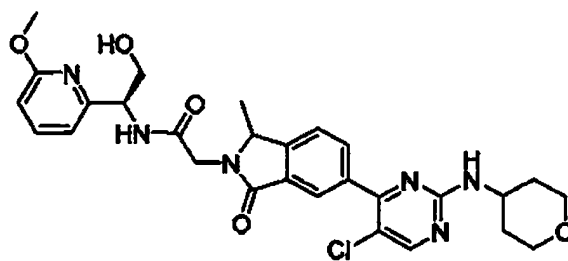


[3239] 按照实例590类似的方法制备。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.53 (d, 0.5H), 8.51 (d, 0.5H), 8.45 (s, 1H), 8.05-7.95 (m, 2H), 7.82-7.72 (m, 1H), 7.62 (s (br), 0.5H), 7.61 (s (br), 0.5H), 7.24 (m, 1H), 6.92-6.83 (m, 2H), 6.84-6.77 (m, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.88-4.80 (m, 1H), 4.78 (q, 0.5H), 4.73 (q, 0.5H), 4.49 (d, 0.5H), 4.46 (d, 0.5H), 4.04 (d, 0.5H), 4.03 (d, 0.5H), 3.97-3.82 (m, 3H), 3.76 (s, 1.5H), 3.75 (s, 1.5H), 3.63-3.52 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.5-1.47 (m, 2H), 1.46 (d, 1.5H), 1.44 (d, 1.5H)。LCMS: [M+H]⁺ = 566。这些非对映异构体采用制备HPLC (Acquity, 碱法, Waters X-Bridge Prep-C18, 5μm, 19x50mm柱, 25% MeCN在 10mM NH₄HCO₃中的溶液) 分离。将包含每种立体异构体的馏分分别汇集, 并真空浓缩。将残余物溶于DCM中, 加入水。通过相分离柱将各层分离, 将有机层干燥 (MgSO₄) 和真空浓缩, 得到:

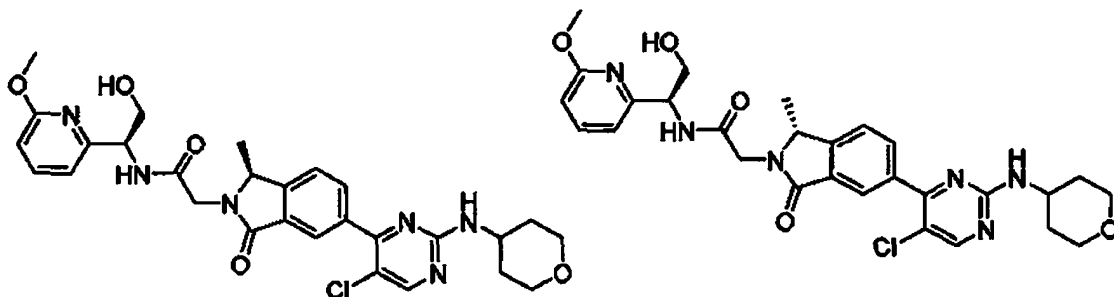
[3240] 呈白色固体状的2-((S)-5-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-甲基-3-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基)乙酰胺 (0.0073g, 0.013mmol, 6.72%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.51 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.94-6.86 (m, 2H), 6.80 (ddd, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.87-4.81 (m, 1H), 4.78 (q, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.98-3.81 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.61-3.53 (m, 2H), 3.41-3.35 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 2H), 1.45 (d, 3H)。LCMS: [M+H]⁺ = 566。

[3241] 和呈白色固体状的2-((R)-5-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-甲基-3-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基)乙酰胺 (0.0082g, 0.014mmol, 7.55%收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.94-6.87 (m, 2H), 6.86-6.78 (m, 1H), 4.92 (t, 1H), 4.90-4.79 (m, 1H), 4.72 (q, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.97-3.83 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.44-3.35 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.60-1.47 (m, 2H), 1.44 (d, 3H)。LCMS: [M+H]⁺ = 566。

[3242] 实例614、615和616: 2-(5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基]乙酰胺



[3243]



[3244] 按照实例590类似的方法制备。 ^1H NMR (DMSO- d_7) δ : 8.47-8.35 (m, 2H), 8.04-7.95 (m, 2H), 7.77 (d, 0.5H), 7.76 (d, 0.5H), 7.66 (dd, 0.5H), 7.65 (dd, 0.5H), 7.61 (s (br), 0.5H), 7.60 (s (br), 0.5H), 6.95 (d, 0.5H), 6.94 (d, 0.5H), 6.68 (d, 0.5H), 6.67 (d, 0.5H), 4.91-4.70 (m, 3H), 4.52 (d, 0.5H), 4.49 (d, 0.5H), 4.13-4.05 (m, 1H), 3.97-3.83 (m, 3H), 3.82 (s, 1.5H), 3.81 (s, 1.5H), 3.78-3.62 (m, 2H), 3.42-3.33 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.58-1.42 (m, 5H)。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=567$ 。

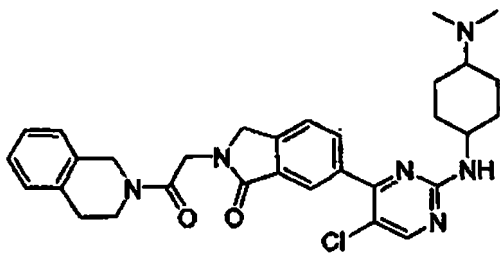
[3245] 这些非对映异构体采用制备HPLC(Acquity, 碱法, Waters X-Bridge Prep-C18, $5\mu\text{m}$, 19x50mm柱, 25% MeCN在10mM NH_4HCO_3 中的溶液)分离。将包含每种立体异构体的馏分 分别汇集, 并真空浓缩。将残余物溶于DCM中, 加入水。通过相分离柱将各层分离, 将有机层干燥 (MgSO_4) 和真空浓缩, 得到:

[3246] 2-(5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基]乙酰胺 (0.0089g, 0.016mmol, 7.79%收率)。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.03-7.97 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 6.95 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.91-4.77 (m, 3H), 4.50 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.98-3.84 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.47 (d, 3H)。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=567$ 。

[3247] 和2-(5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基]乙酰胺 (0.0108g, 0.019mmol, 9.45%收率)。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.45 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.88-4.82 (m, 1H), 4.76 (q, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.98-3.84 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.79-3.62 (m, 2H), 3.42-3.34 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.60-1.47 (m, 2H), 1.45 (d, 3H)。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=567$ 。

[3248] 实例617: 6-(5-氯-2-{[4-(二甲氨基)环己基]氨基}嘧啶-4-基)-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

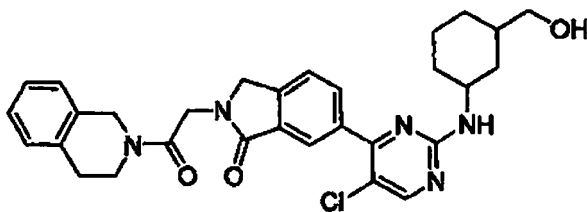
[3249]



[3250] 将6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(制备128,0.1g,0.221mmol)、N1,N1-二甲基环己烷-1,4-二胺(0.047g,0.331mmol)和DIPEA(0.077mL,0.441mmol)在1:1二恶烷:EtOH(1.5mL)中的混合物在80℃加热过夜。让该混合物冷却到室温,并真空浓缩。残余物采用EtOAc稀释,并转移到分液漏斗内。加入NaHCO₃,粗产品采用EtOAc萃取。将汇合的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)和吸附到硅胶上。将粗产品用色谱(SiO₂,12g柱,0-10%的1%NH₃:MeOH在DCM中的溶液)提纯,得到呈浅褐色固体状的标题化合物(0.048g,38.5%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,VT T=350K)δ:8.39(m,1H),8.08(m,1H),8.01(ddd,1H),7.73(d,1H),7.21(m,4H),7.13(m,1H),4.69(s(br),2H),4.61(s,2H),4.57(s,2H),3.95(m,0.7H),3.63-3.81(m,2.5H),2.91(m(br),2H),2.23(s,3H),2.22(s,3H),2.13-2.21(m,1H),2.00-2.07(m,1H),1.72-1.89(m,3.5H),1.48-1.66(m,2.5H),1.24-1.39(m,2H)。(注:VT仅部分分辨出旋转异构体,由于存在立体异构体,因此,使得分辨非常困难:有些信号可能被重复积分/或与H₂O/HDO信号重叠,导致氢数较高。LC-MS:[M+H]⁺=559.1。

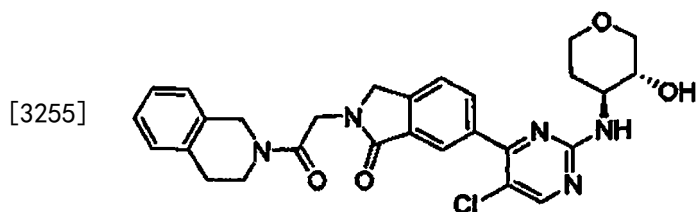
[3251] 实例618:6-(5-氯-2-{{3-(羟甲基)环己基}氨基}嘧啶-4-基)-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

[3252]



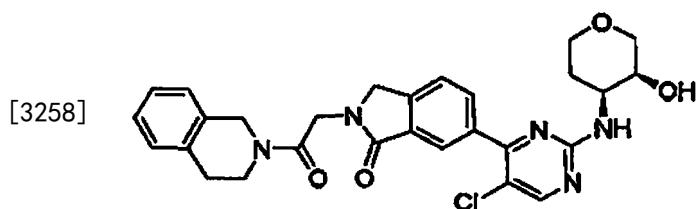
[3253] 将6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(制备128,0.2g,0.441mmol)、(3-氨基环己基)甲醇(0.086g,0.662mmol)和DIPEA(0.154 mL,0.882mmol)在1:1二恶烷:EtOH(2mL)中的混合物在80℃加热过夜。让该混合物冷却到室温,然后真空浓缩。残余物采用EtOAc稀释,并转移到分液漏斗内。加入水,粗产品采用EtOAc萃取。将汇合的有机萃取物用盐水洗涤,并干燥(MgSO₄)。将实验1360-53中得到的粗产品汇合,并将混合物吸附到硅胶上。将粗产品用色谱在Companion(24g Grace柱,DCM:MeOH梯度100%-95%)上提纯,得到呈浅褐色固体状的标题化合物(0.078g,25.1%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,VT T=350K)δ:8.39(s,1H),8.08(d,1H),8.01(dd,1H),7.73(dd,1H),7.20(m,4H),7.12(d(br),1H),4.69(m(br),2H),4.61(s,2H),4.57(s,2H),4.11(t,1H),3.69-3.82(m,3H),3.21-3.34(m,2H),3.06(s,6H),3.06(m(br),1H),2.91(m,(br),2H),1.93-2.08(m,2H),1.67-1.82(m,2H),1.45-1.56(m,1H),1.16-1.39(m,3H),0.93-1.04(dd,1H),0.86(ddd,1H)。(注:VT仅部分分辨出旋转异构体,由于存在立体异构体,因此,使得分辨困难,有些信号可能被重复积分/或与H₂O/HDO信号重叠,导致氢数较高。LC-MS:[M+H]⁺=546。

[3254] 实例619: (反式) 6- (5-氯-2- {[(3R,4S)-3-羟基氧杂环己-4-基]氨基} 嘧啶-4-基)-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



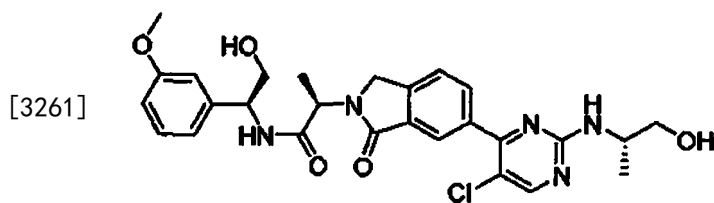
[3256] 将DIPEA (128 μ l, 0.731mmol) 加入到6- (2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮 (制备128,120mg, 0.244mmol) 和 (反式)-4-氨基氧杂环己-3-醇 (外消旋) (73.5mg, 0.609mmol) 的二恶烷/EtOH (1:1) (2.7mL, 0.1M) 搅拌悬浮液中。将反应加热到80℃, 并将所得棕色溶液搅拌过夜。加入另一部分 (反式)-4-氨基氧杂环己-3-醇 (外消旋) (14.26mg, 0.122mmol), 将反应重新加热到80℃, 保持4小时。冷却到室温后, 真空脱除溶剂。将粗的残余物在EtOAc (20mL) 和水 (20mL) 之间分配。将各层分离, 水相用 EtOAc (2x20mL) 萃取。将有机萃取物汇合, 并用1M HCl (1x 100mL)、盐水 (1x 100mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤和真空浓缩, 得到一种黄色/棕色胶。将粗产品用色谱 (SiO₂, 12g柱, 0-5% MeOH的DCM溶液) 提纯, 得到呈浅黄色固体状的标题化合物 (79mg, 58.9%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.43 (1H, s), 8.07-8.02 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.50 (1H, s (br)), 7.26-7.17 (4H, m), 4.93 (1H, d), 4.76 (1H, s), 4.62 (1H, s), 4.59 (4H, m), 3.79 (4H, dq), 3.69 (1H, t), 3.49 (1H, tt), 3.29 (1H, s (br)), 3.04 (1H, dd), 2.93 (1H, t), 2.81 (1H, t), 1.94 (1H, br d), 1.49 (1H, qd)。LC-MS: [M+H]⁺=534。

[3257] 实例620: (顺式) 6- (5-氯-2- {[(3S,4S)-3-羟基氧杂环己-4-基]氨基} 嘧啶-4-基)-2-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[3259] 按照实例619 (HCl) 类似的方法制备。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.46 (1H, s), 8.08-8.01 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.29-7.13 (4H, m), 7.00 (1H, s), 4.89 (1H, d), 4.76 (1H, s), 4.64-4.55 (5H, m), 3.99 (1H, dddd), 3.85-3.65 (5H, m), 3.51-3.35 (2H, m), 2.93 (1H, t), 2.81 (1H, t), 1.98-1.84 (1H, m), 1.67-1.55 (1H, m)。LC-MS: [M+H]⁺=534。

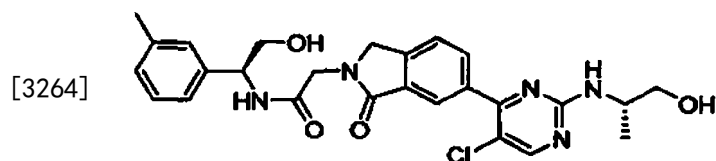
[3260] 实例621: (2R)-2-[6- (5-氯-2- {(2S)-1-羟丙-2-基}氨基) 嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙酰胺



[3262] 将(R)-2-[6- (2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基]-N-((S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基)丙酰胺 (制备352, 120mg, 0.215mmol)、DIPEA (94 μ l, 0.539mmol) 和 (S)-

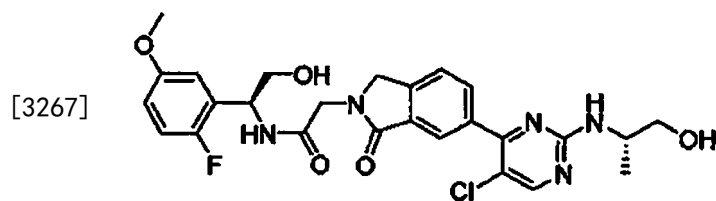
2-氨基丙-1-醇 (24.27 mg, 0.323mmol) 的1,4-二恶烷 (2mL) 混合物进行搅拌,并在70℃加热24小时,然后放在室温 4天。减压脱除溶剂,残余物采用色谱 (SiO₂, 4g柱, 100% EtOAc) 提纯。收集纯馏分,残余物用二乙醚研磨,得到一种固体,过滤收集该固体 (90mg)。将该固体溶于MeOH,并加载到 填充SCX的柱上。将该柱用MeOH洗涤,并采用1% NH₃/MeOH洗脱化合物。将所得溶液 真空浓缩,残余物再次用乙醚研磨。将得到的沉淀过滤,并干燥,得到呈无色固体状的标题 化合物 (69mg, 59.3%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.18 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.84 (1H, d), 7.7 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.15 (1H, d), 6.83 (2H, m), 6.72 (1H, d), 5.69 (1H, s), 5.06 (1H, m), 4.99 (1H, m), 4.72 (1H, d), 4.42 (1H, d), 4.09 (1H, m), 3.75-3.55 (7H, m), 1.44 (3H, d), 1.19 (3H, d)。LC-MS: [M+H]⁺ = 540。

[3263] 实例622: 2-[6-(5-氯-2-[(2S)-1-羟基丙-2-基]氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙酰胺



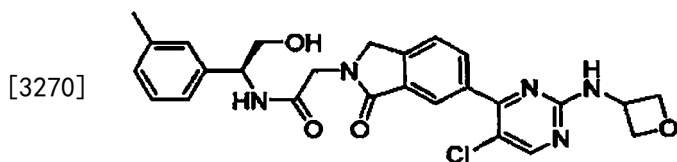
[3265] 在氮气下,将(S)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)-N-(2-羟基-1-(间甲苯基)乙基)乙酰胺(制备353, 0.18g, 0.382mmol)、DIPEA (0.133mL, 0.764mmol) 和(S)-2-氨基丙-1-醇 (0.041g, 0.542mmol) 在1:1 EtOH:二恶烷 (3mL) 中的混合物在80℃加热过夜。让混合物冷却到室温,并真空浓缩。使残余物在DCM和水之间分配,通过相分离柱将各层分离。将有机层干燥 (MgSO₄) 和吸附到硅胶上。将粗产品用色谱 (SiO₂, 12g柱, 0-7% MeOH的DCM溶液) 提纯,采用Et₂O研磨,并蒸发后,得到呈白色固体状的标题化合物 (0.016g, 8.05%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.53 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.16-7.02 (m, 3H), 4.91 (t, 1H), 4.84 (q, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.98 (p, 1H), 3.56 (t, 2H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.34-3.29 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.14 (d, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 510。

[3266] 实例623: 2-[6-(5-氯-2-[(2S)-1-羟基丙-2-基]氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基]-N-[(1S)-1-(2-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]乙酰胺



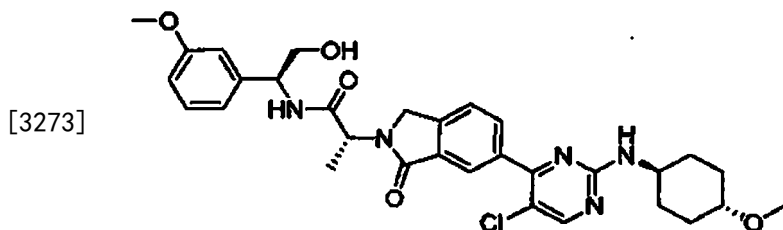
[3268] 按照实例617类似的方法制备。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.61 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.29 (s (br), 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.89-6.79 (m, 1H), 5.15 (td, 1H), 5.05 (t, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.62-3.44 (m, 3H), 3.34-3.28 (m, 1H), 1.14 (d, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 544。

[3269] 实例624: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环丁-3-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙酰胺



[3271] 在氮气下,将(S)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-(2-羟基-1-(间甲苯基)乙基)乙酰胺(制备353,0.17g,0.361mmol)、DIPEA(0.133mL,0.764mmol)、氧杂环丁-3-胺(0.038mL,0.382mmol)和DMF(0.2mL)在1:1EtOH:二恶烷(3mL)中的混合物在80℃加热过夜。加入氧杂环丁-3-胺(0.038mL,0.382mmol)和DIPEA(0.067mL,0.382mmol),将混合物在氮气下80℃搅拌过夜。将混合物采用EtOAc稀释,并转移到分液漏斗内。加入1N HCl,粗产品先采用EtOAc,然后采用DCM萃取。两种萃取物都用NaHCO₃、盐水洗涤,然后汇合,并真空浓缩。将残余物悬浮在DCM:MeOH中,并吸附到硅胶上。将粗产品用色谱(SiO₂,12g柱,0-5%MeOH的DCM溶液)提纯,得到一种白色固体。将该产品悬浮在DCM中,并转移到分液漏斗内。加入1N HCl,产品采用DCM萃取。汇合的有机萃取物先用NaHCO₃、然后用盐水洗涤。将所得细悬浮液加热,干燥(MgSO₄)和真空浓缩,得到呈白色固体状的标题化合物(0.026g,13.27%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ:8.53(d,1H),8.48(s,1H),8.34(s(br),1H),8.04(d,1H),7.98(dd,1H),7.74(d,1H),7.21(dd,1H),7.15-7.01(m,3H),4.97-4.88(m,2H),4.83(td,1H),4.76(dd,2H),4.59(s,2H),4.54(dd,2H),4.32(d,1H),4.26(d,1H),3.61-3.51(m,2H),2.29(s,3H)。LC-MS:[M+H]⁺=508。

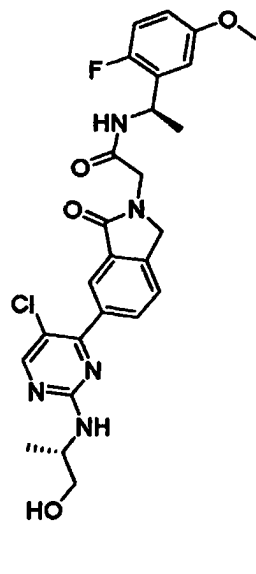
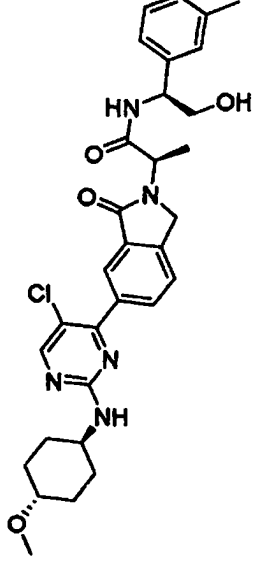
[3272] 实例625:(2R)-2-[6-(5-氯-2-[[反式-4-甲氧基环己基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙酰胺



[3274] 在氮气下,将((R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基)丙酰胺(制备352,0.1g,0.199mmol)、DIPEA(0.070mL,0.399mmol)和反式4-甲氧基环己胺(0.039g,0.299mmol)(0.024mL,0.232mmol)的1:1EtOH:二恶烷(1mL)混合物在80℃加热过夜。让混合物冷却到室温,并真空浓缩。将残余物溶于EtOAc中,并转移到分液漏斗内。加入1N HCl,粗产品采用EtOAc萃取。将汇合的有机萃取物用NaHCO₃、盐水洗涤,并干燥(MgSO₄)和吸附到硅胶上。将粗产品用色谱在Companion上(12g柱,0-5%MeOH的DCM溶液)提纯,采用Et₂O研磨,并蒸发后,得到呈白色固体状的标题化合物(0.06g,050.1%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ:8.56(d,1H),8.44(s(br),1H),8.07-8.01(m,1H),7.97(d,1H),7.75(d,1H),7.52(s(br),1H),7.28-7.19(m,1H),6.93-6.85(m,2H),6.83-6.76(m,1H),5.06-4.96(m,1H),4.89(t,1H),4.85-4.80(m,1H),4.77(d,1H),4.60(d,1H),3.75(s,3H),3.73-3.63(m,1H),3.57-3.52(m,2H),3.23(s,3H),3.16-3.06(m,1H),2.05-1.91(m,4H),1.45(d,3H),1.39-1.13(m,4H)。LCMS:[M+H]⁺=594。

[3275] 按照实例625类似的方法,采用合适的二氯嘧啶制备。

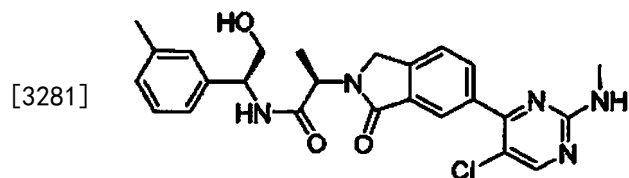
序号	结构	名称	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
626		(2R)-2-[6-(5-氯-2-[[(2S)-1-羟丙-2-基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.55 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.29 (s (br), 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.14 - 7.00 (m, 3H), 5.01 (td, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.84 - 4.67 (m, 3H), 4.60 (d, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 3.58 - 3.44 (m, 3H), 3.35 - 3.29 (m, 1H - 与水峰重叠), 2.30 (s, 3H), 1.43 (d, 3H), 1.14 (d, 3H).	524
627 a)		(2R)-2-[6-[5-氯-2-(甲氨基)嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.57 (d, 1H), 8.44 (s (br), 1H), 8.05 (s (br), 1H), 7.99 (s (br), 1H), 7.75 (d, 1H), 7.51 (s (br), 1H), 7.30 - 7.19 (m, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.84 - 6.76 (m, 1H), 5.01 (td, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.85 - 4.80 (m, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 2.84 (d, 3H), 1.45 (d, 3H).	496
628		2-[6-(5-氯-2-[[(2S)-1-羟基丙-2-基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(2-氟-5-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.67 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.29 (br. s, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.87 - 6.77 (m, 1H), 5.15 (p, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27	528

			(s, 2H), 3.99 (td, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.48 (dt, 1H), 3.34 - 3.30 (m, 1H), 1.36 (d, 3H), 1.14 (d, 3H).	
[3277]	629 b) 	(2R)-2-[6-(5-氯-2-[[反式-4-甲氧基环己基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.09 - 8.02 (1H, m), 7.74 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.21 (1H, t), 7.14 - 6.99 (3H, m), 5.00 (1H, q), 4.88 (1H, t), 4.84 - 4.72 (3H, m), 4.60 (1H, d), 3.77 - 3.60 (1H, m), 3.58 - 3.49 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.16 - 3.03 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.06 - 1.88 (4H, m), 1.43 (3H, d), 1.39 - 1.26 (2H, m), 1.26 - 1.13 (2H, m).	578

[3278] a) 此种情况下使用密封Biotage微波管

[3279] b) 此种情况下,反应在80℃二恶烷中进行

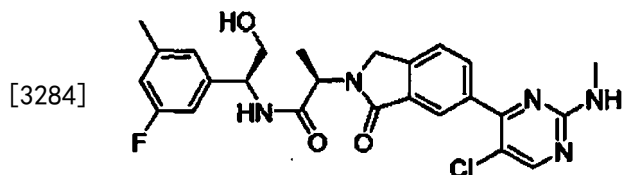
[3280] 实例630: (2R)-2-[6-[5-氯-2-(甲氨基)嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺



[3282] 将(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羟基-1-(间-甲苯基)乙基)丙酰胺(与(R)-2-(6-(2-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)氧)-5-氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羟基-1-(间-甲苯基)乙基)丙酰胺的2:1混合物)(制备355,0.147g,0.284mmol)、DIPEA(0.198mL,1.136mmol)和盐酸甲胺(38mg,0.568mmol)的1:1EtOH:二恶烷(1mL)混合物在密封Biotage微波瓶中在80℃加热3天。将混

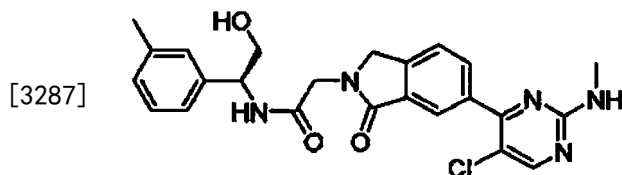
合物冷却到室温,然后真空浓缩。使残余物在DCM和水之间分配,通过相分离柱将各层分离。将有机层干燥(MgSO_4)和吸附到硅胶上。将粗产品用色谱(SiO_2 , 4g柱, 0-4% MeOH的DCM溶液)提纯,采用 Et_2O 研磨,并蒸发后,得到呈白色固体状的标题化合物(0.039g, 28.3%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.55 (d, 1H), 8.45 (s (br), 1H), 8.05 (s (br), 1H), 7.99 (s (br), 1H), 7.75 (d, 1H), 7.51 (s (br), 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.14-7.01 (m, 3H), 5.01 (td, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.83-4.76 (m, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.66-3.47 (m, 2H), 2.84 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=480$ 。

[3283] 实例631: 2-{6-[5-氯-2-(甲氨基)嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羟乙基]丙酰胺



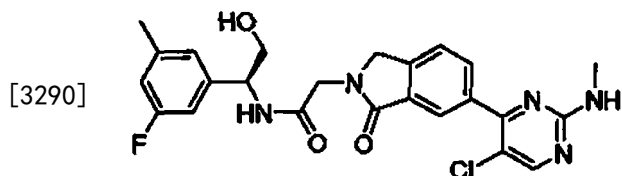
[3285] 按照实例630类似的方法制备。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.57 (d, 1H), 8.45 (s (br), 1H), 8.05 (s (br), 1H), 7.99 (s (br), 1H), 7.75 (d, 1H), 7.51 (s (br), 1H), 6.93 (dd, 3H), 5.00 (td, 1H), 4.94 (t, 1H), 4.86-4.79 (m, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.61-3.51 (m, 2H), 2.84 (d, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.44 (d, 3H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=498$ 。

[3286] 实例632: 2-{6-[5-氯-2-(甲氨基)嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙酰胺



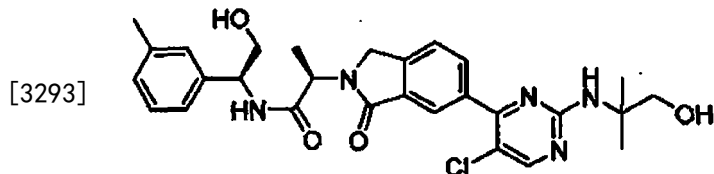
[3288] 将TBTU (96mg, 0.300mmol) 加入到冰冷的2-{6-[5-氯-2-(甲氨基)嘧啶-4-基]-1-氧代异吲哚-2-基}乙酸(制备351, 70mg, 0.200mmol)、(S)-2-氨基-2-(间-甲苯基)乙醇盐酸盐(41.3mg, 0.220mmol)和三乙胺(111 μl , 0.799mmol)的DMF (2mL) 搅拌溶液中。将混合物在室温搅拌 16小时,然后采用EtOAc (30mL) 稀释。有机相用水 (30mL)、 NH_4Cl (30mL) 和盐水 (3x 30mL) 洗涤,干燥(MgSO_4)、过滤、真空浓缩,得到一种白色固体(100mg)。将粗产品用色谱(SiO_2 , 12 g柱, 0-6% MeOH的DCM溶液)提纯,得到呈白色固体状的标题化合物(31mg, 32.1%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.52 (1H, d), 8.44 (1H, s (br)), 8.12-7.88 (2H, m), 7.73 (1H, d), 7.50 (1H, s (br)), 7.20 (1H, t), 7.16-7.08 (2H, m), 7.08-7.02 (1H, m), 4.90 (1H, dd), 4.83 (1H, ddd), 4.59 (2H, s), 4.31 (1H, d), 4.26 (1H, d), 3.62-3.50 (2H, m), 2.83 (3H, d), 2.29 (3H, s)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=466$ 。

[3289] 实例633: 2-{6-[5-氯-2-(甲氨基)嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羟乙基]乙酰胺



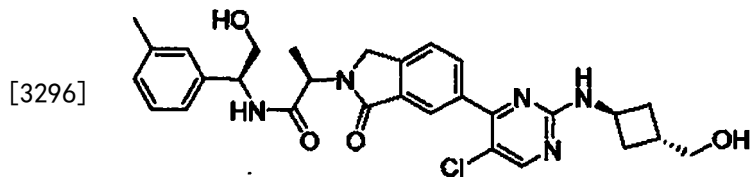
[3291] 按照实例632类似的方法制备。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.54 (1H, d), 8.44 (1H, s (br)), 8.11-7.91 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.50 (1H, s (br)), 7.05-6.81 (3H, m), 4.95 (1H, dd), 4.85 (1H, ddd), 4.59 (2H, s), 4.32 (1H, d), 4.27 (1H, d), 3.63-3.48 (2H, m), 2.83 (3H, d), 2.30 (3H, s)。LC-MS: [M+H]⁺=484。

[3292] 实例634: (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-羟基-2-甲基丙-2-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺



[3294] 在氮气下,将(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羟基-1-(间-甲 苯基)乙基)丙酰胺化合物与(R)-2-(6-(2-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)氧)-5-氯嘧啶-4-基)-1-氧 代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羟基-1-(间-甲苯基)乙基)丙酰胺(5:1)混合物(制备355,0.1g,0.206 mmol)、DIPEA(0.108mL,0.618mmol)和2-氨基-2-甲基丙-1-醇(0.037g,0.412mmol)的1:1 EtOH:二恶烷(2mL)混合物在80℃加热过夜。加入另一部分2-氨基-2-甲基丙-1-醇(0.037g, 0.412mmol)和DIPEA(0.144mL, 0.824mmol),并将混合物在80℃搅拌过夜。让混合物冷却 到室温,并真空浓缩。使残余物在EtOAc和NH₄Cl之间分配,对各层进行分离。粗产品用 EtOAc萃取,汇合的有机萃取物用水、NaHCO₃、盐水洗涤,干燥(MgSO₄),并吸附到硅胶上。将粗产品用色谱在Companion上(12g柱, DCM:MeOH梯度100%-95%)提纯,采用Et₂O研 磨,并蒸发后,得到呈无色固体状的标题化合物(0.036g,32.5%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.56 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.14-7.01 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 5.01 (q, 1H), 4.92-4.72 (m, 4H), 4.60 (d, 1H), 3.59-3.48 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.43 (d, 3H), 1.33 (s, 6H)。LC-MS: [M+H]⁺=538。

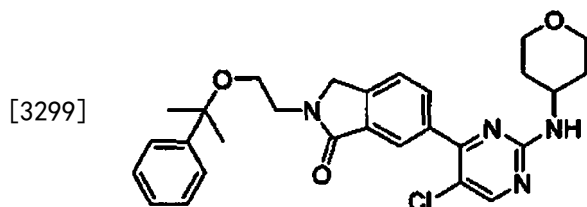
[3295] 实例635: (2R)-2-[6-(5-氯-2-{[反式-3-(羟甲基)环丁基]氨基}嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺



[3297] 在氮气下,将(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羟基-1-(间-甲 苯基)乙基)丙酰胺化合物与(R)-2-(6-(2-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)氧)-5-氯嘧啶-4-基)-1-氧 代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羟基-1-(间-甲苯基)乙基)丙酰胺(5:1)混合物(制备355,0.1g,0.206 mmol)、DIPEA(0.108mL,0.618mmol)和反式-3-(氨基环丁基)甲醇盐酸盐(0.057g,0.412mmol)的1:1EtOH:二恶烷(2mL)混合物在80℃加热过夜。让混合物冷却到室温,并真空浓缩。使残余物在EtOAc和NH₄Cl之间分配,对各层进行分离。粗产品用EtOAc萃取,汇合的有机萃 取物用水、NaHCO₃、盐水洗涤,干燥(MgSO₄),并吸附到硅胶上。将粗产品用色谱在 Companion(12g柱, DCM:MeOH梯度100%-95%)上提纯,采用Et₂O研磨和蒸发后,得到呈 无色固体状的标题化合物(0.061g,

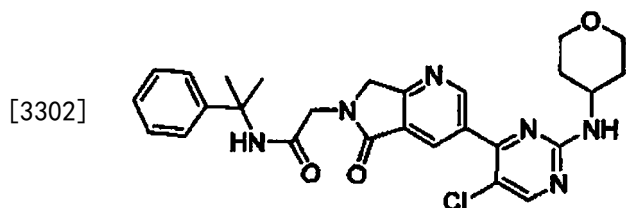
0.111mmol, 53.8% 收率)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.56 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.91 (s (br), 1H), 7.75 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.14-7.01 (m, 3H), 5.01 (q, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.85-4.70 (m, 2H), 4.64-4.54 (m, 2H), 4.35 (m (br), 1H), 3.58-3.49 (m, 2H), 3.50-3.39 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.29-2.18 (m, 1H), 2.17-2.00 (m, 4H), 1.43 (d, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺=550。

[3298] 实例636: 6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-{2-[(2-苯基丙-2-基)氧]乙基}2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮



[3300] 按照实例102的方法制备。反应在90℃在回流EtOH:二恶烷中进行过夜。加入另外的氧杂环己-4-胺(0.050mL, 0.483mmol)和DIPEA(0.100mL, 0.573mmol), 将混合物回流过夜。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 8.45 (1H, s), 8.02-7.93 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.65-7.57 (1H, m), 7.35-7.27 (2H, m), 7.22-7.16 (3H, m), 4.61 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.86 (2H, d), 3.66 (2H, t), 3.42-3.33 (4H, m), 1.85 (2H, d), 1.58-1.49 (2H, m), 1.45 (6H, s)。LC-MS: [M+H]⁺=507。

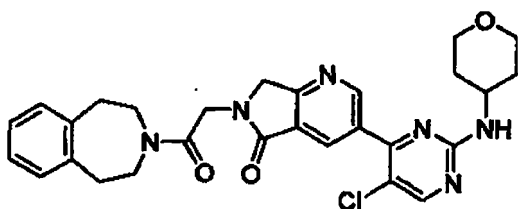
[3301] 实例637: 2-(3-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-(2-苯基丙-2-基)乙酰胺



[3303] 将三乙胺(0.075mL, 0.538mmol)、2-苯基丙-2-胺(0.030mL, 0.209mmol)和T3P(50wt%在EtOAc中的溶液)(0.160mL, 0.269mmol)加入到2-(3-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)乙酸(制备9, 0.080g, 0.178mmol)的DMF(2.0 mL, 25.8mmol)室温搅拌溶液中。4.5小时后, 加入另外的2-苯基丙-2-胺(15μL)、三乙胺(35 μL)和T3P(50wt%, 溶于EtOAc)(80μL)。共6小时45分钟后, 使反应混合物在DCM(20mL)和水(20mL)之间分配。将各层进行分离。向水性馏分中加入NaHCO₃(大约5mL), 然后采用DCM(2x20mL)萃取水性馏分。将汇合的有机萃取物通过相分离柱过滤, 然后减压浓缩。将残余物用柱色谱(SiO₂, 0-5%MeOH的DCM溶液)提纯, 得到粗产品。将粗产品溶于DCM(5 mL)中, 并用NH₄Cl(2x5mL)和盐水(2x5mL)洗涤。有机馏分通过相分离柱过滤, 并减压浓缩, 得到呈白色固体状的标题化合物(13mg, 13%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 9.10-9.02 (1H, m), 8.48 (1H, s), 8.42-8.36 (2H, m), 7.70 (1H, s (br)), 7.38-7.33 (2H, m), 7.29 (2H, dd), 7.22-7.11 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.29 (2H, s), 3.98-3.80 (3H, m), 3.38 (2H, t), 1.84 (2H, br. d), 1.58 (6H, s), 1.55-1.44 (2H, m)。LC-MS: [M+H]⁺=521。

[3304] 实例638: 3-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-6-[2-氧代-2-(2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-3-基)乙基]-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

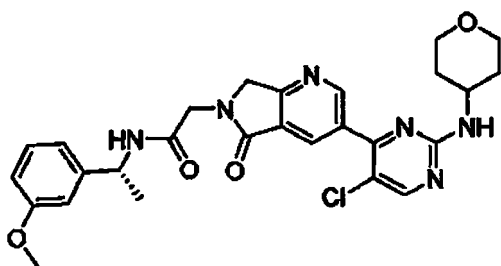
[3305]



[3306] 先将三乙胺 (0.080mL, 0.574mmol), 然后将T3P (50wt%, 溶于EtOAc) (0.180mL, 0.302 mmol) 加入到2-(3-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)乙酸(制备9, 0.081g, 0.181mmol)和2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓(0.041g, 0.279 mmol)的DMF (2.0mL, 25.8mmol) 搅拌溶液中, 将混合物搅拌1小时。加入水 (5mL), 将混合物在室温搅拌10分钟。将所得固体过滤, 并用水 (3x10mL) 洗涤。将固体溶于DCM (30mL) 中, 然后用NH₄Cl (10mL) 和盐水 (3x10mL) 洗涤。将有机馏分通过相分离柱过滤, 并减压浓缩。将残余物溶于EtOAc (20mL) 中, 并用盐水 (4x 20mL) 洗涤。将有机馏分干燥 (MgSO₄)、过滤 和减压浓缩, 得到呈米黄色 (beige) 固体状的标题化合物 (0.052g, 51.9%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ9.10 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.42 (1H, d), 7.72 (1H, br. s), 7.23-7.10 (4H, m), 4.60 (4H, d), 3.99-3.81 (3H, m), 3.70-3.55 (4H, m), 3.39 (2H, t), 3.02-2.93 (2H, m), 2.90-2.82 (2H, m), 1.85 (2H, br. d), 1.53 (2H, qd)。LC-MS: [M+H]⁺=533。

[3307] 实例639:2-(3-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺

[3308]

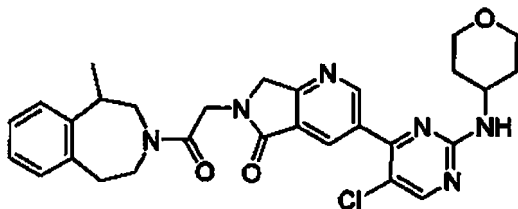


[3309] 按照实例638类似的方法制备。

[3310] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ9.09 (1H, s), 8.58 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.40 (1H, d), 7.70 (1H, s), 7.27-7.20 (1H, m), 6.92-6.85 (2H, m), 6.83-6.74 (1H, m), 4.94 (1H, p), 4.64 (2H, s), 4.28 (2H, s), 3.93 (1H, br. s), 3.86 (2H, br. d), 3.75 (3H, s), 3.39-3.32 (2H, m), 1.84 (2H, br. d), 1.52 (2H, qd), 1.37 (3H, d)。LC-MS: [M+H]⁺=537。

[3311] 实例640:3-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-6-[2-(1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-3-基)-2-氧代乙基]-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮

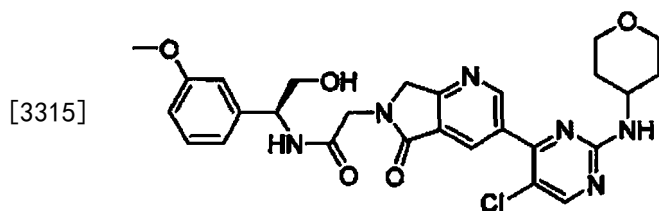
[3312]



[3313] 先将三乙胺 (0.080mL, 0.574mmol), 然后将T3P (50wt%, 溶于EtOAc) (0.180mL, 0.302 mmol) 加入到2-(3-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)乙酸(制备9, 0.085g, 0.189mmol)和1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓(0.056g, 0.278mmol)的DMF (2.0mL, 25.8mmol) 搅拌溶液中, 将混合物搅

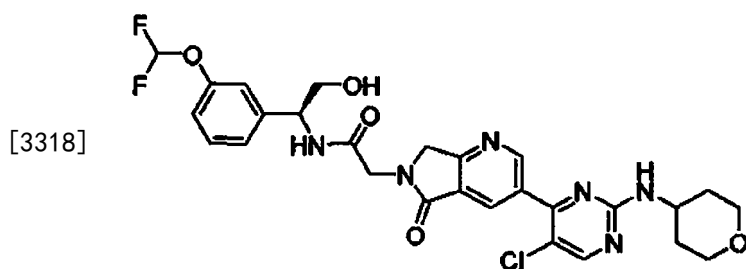
拌2小时。加入水(5mL),将混合物在室温搅拌5分钟,然后过滤,并用水(3x10mL)洗涤。滤液采用 NH_4Cl 酸化,并用 DCM(3x 50mL)萃取。将固体用DCM溶解,并与其它DCM萃取物汇合。将汇合的DCM部分用盐水(3x 50mL)洗涤,通过相分离柱过滤,然后减压浓缩。将残余物溶于EtOAc(30mL)中,用盐水(5x 20mL)洗涤,然后干燥(MgSO_4),过滤,并减压浓缩,得到一种黄色胶(78mg)。将产品采用色谱(SiO_2 ,12g柱,0-100%(3%MeOH的DCM溶液)的DCM溶液)提纯,然后采用反相制备HPLC(Waters XSelect CSH C18 OBD,130Å,5 μm ,19mm X 50mm柱,洗脱剂为梯度25-55%乙腈(含0.1%甲酸)的水(含0.1%甲酸)溶液,流速为28mL/min)进一步提纯。汇集干净馏分,并浓缩,脱除大部分乙腈。将残余物冻干,得到呈白色固体状的标题化合物(32.3mg,70.3%)。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$,400MHz,90 $^\circ\text{C}$) δ 9.12(1H,d),8.44(1H,s),8.40(1H,d),7.29(1H,d),7.19-7.08(4H,m),4.60-4.40(4H,m),4.03-3.48(8H,m),3.42(2H,td),3.24(2H,s(br)),1.93-1.86(2H,m),1.67-1.53(2H,m),1.29(3H,s(br))。LC-MS:[M+H] $^+$ =547。

[3314] 实例641:2-(3-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺



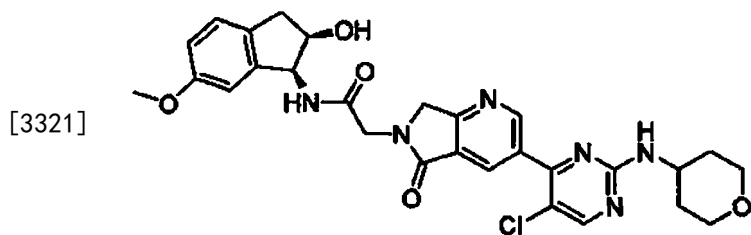
[3316] 按照实例95类似的方法制备。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$,400MHz) δ 9.09(1H,s),8.55(1H,d),8.49(1H,s),8.41(1H,d),7.71(1H,s(br)),7.23(1H,t),6.93-6.85(2H,m),6.81(1H,ddd),4.92(1H,t),4.86(1H,q),4.64(2H,s),4.39-4.23(2H,m),3.99-3.80(3H,m),3.74(3H,s),3.62-3.51(2H,m),3.39-3.34(2H,m),1.84(2H,d),1.52(2H,qd)。LC-MS:[M+H] $^+$ =553。

[3317] 实例642:2-(3-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-[3-(二氟甲氧)苯基]-2-羟乙基]乙酰胺



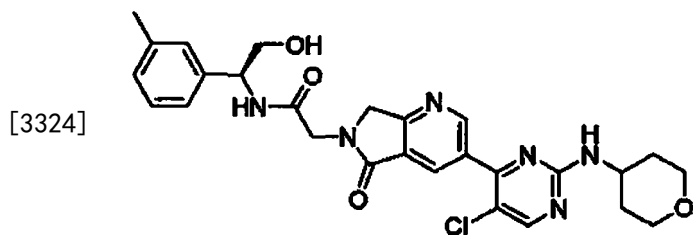
[3319] 按照实例95类似的方法制备。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$,400MHz) δ 9.09(1H,s),8.61(1H,d),8.49(1H,s),8.41(1H,d),7.71(1H,br.s),7.43-7.33(1H,m),7.26-7.16(2H,m),7.14(1H,d),7.08-7.01(1H,m),4.98(1H,t),4.90(1H,q),4.64(2H,s),4.40-4.22(2H,m),3.99-3.80(3H,m),3.64-3.53(2H,m),3.39-3.34(2H,m),1.84(2H,br d),1.52(2H,qd)。LCMS:[M+H] $^+$ =589。

[3320] 实例643:2-(3-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S,2R)-2-羟基-6-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]乙酰胺



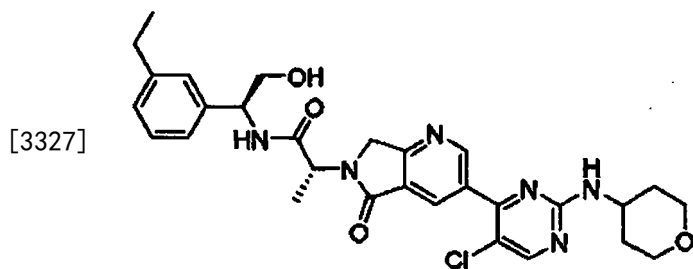
[3322] 按照实例407类似的方法制备。¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ9.11 (1H, d), 8.50 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.29 (1H, d), 7.72 (1H, s), 7.14 (1H, d), 6.81-6.75 (2H, m), 5.19 (1H, dd), 5.04 (1H, d), 4.72 (2H, s), 4.47-4.40 (3H, m), 3.99-3.83 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.43-3.35 (2H, m), 2.98 (1H, dd), 2.74 (1H, d), 1.90-1.80 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m)。LCMS: [M+H]⁺=603。

[3323] 实例644:2-(3-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙酰胺



[3325] 在氮气下,将HATU(77mg,0.202mmol)加入到冰冷的2-(3-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)乙酸(制备9,68mg,0.135mmol)、(S)-2-氨基-2-(间-甲苯基)乙醇盐酸盐(27.8mg,0.148mmol)和三乙胺(56.3 μ l,0.404mmol)的DMF(1.4mL)溶液中。将混合物在室温搅拌1.5小时,然后采用EtOAc(30mL)稀释。有机相用水(30mL)、盐水(3x 30mL)洗涤,干燥(MgSO₄)、过滤和真空浓缩,得到黄色残余物。将粗产品用色谱(SiO₂,24g柱,0-10%MeOH的DCM溶液)提纯,得到一种米黄色固体产品(58mg)。将该产品溶于MeOH/DCM中,并加载到填充SCX(0.5g)的柱上。将该柱用MeOH洗涤,然后,用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产品。将所得混合物真空浓缩,得到呈米黄色固体状的标题化合物(50mg,68.4%)(1458-13-5c)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ 9.09(1H,s), 8.54(1H,d), 8.49(1H,s), 8.41(1H,d), 7.71(1H,s(br)), 7.21(1H,t), 7.15-7.08(2H,m), 7.08-7.03(1H,m), 4.91(1H,t), 4.88-4.80(1H,m), 4.64(2H,s), 4.34(1H,d), 4.29(1H,d), 4.02-3.77(3H,m), 3.63-3.49(2H,m), 3.44-3.33(2H,m), 2.29(3H,s), 1.90-1.78(2H,m), 1.61-1.45(2H,m)。LCMS:[M+H]⁺=537。

[3326] 实例645: (2R)-2-(3-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H, 6H, 7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-(3-乙基苯基)-2-羟乙基]丙酰胺



[3328] 将TBTU(0.056g,0.176mmol)加入到(R)-2-(3-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙酸(制备416,0.07g,

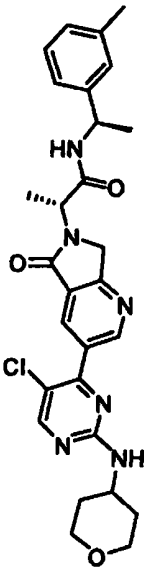
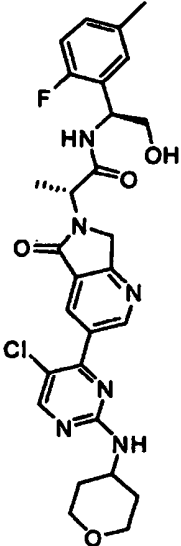
0.168mmol)、(S)-2-氨基-2-(3-乙基苯基)乙醇盐酸盐(0.035g,0.176mmol)和DIPEA(0.091ml,0.519mmol)的DMF(1mL)混合物中,将混合物搅拌45分钟。将混合物采用EtOAc稀释,并转移到分液漏斗内。加入NH₄Cl,产品采用EtOAc萃取。将汇合的有机萃取物用水、NaHCO₃、盐水洗涤,并干燥(MgSO₄)和吸附到硅胶上。将粗产品用色谱(SiO₂,12g柱,0-5% MeOH的DCM溶液)提纯,采用Et₂O研磨,并蒸发后,得到呈白色固体状的标题化合物(0.046g,0.078mmol,46.6%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ:9.09(s,1H),8.56(d,1H),8.49(s(br),1H),8.41(d,1H),7.71(s(br),1H),7.22(dd,1H),7.17-7.03(m,3H),5.04(td,1H),4.89(t,1H),4.86-4.79(m,1H),4.79(d,1H),4.67(d,1H),4.01-3.80(m,3H),3.61-3.47(m,2H),3.42-3.35(m,2H),2.59(q,2H),1.92-1.77(m,2H),1.64-1.49(m,2H),1.46(d,3H),1.18(t,3H)。LCMS: [M+H]⁺=565。

[3329] 实例646-649

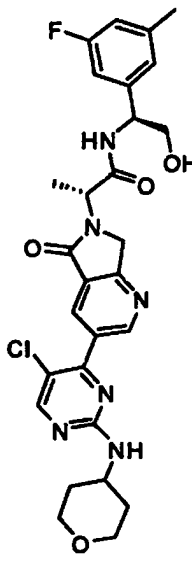
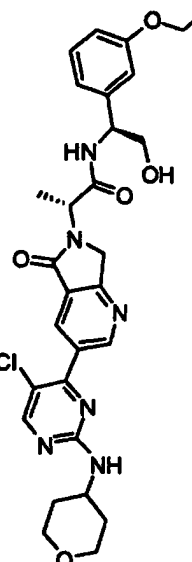
[3330] 按照实例645类似的方法制备。

[3331]	将 重	结构	名称	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺

[3332]

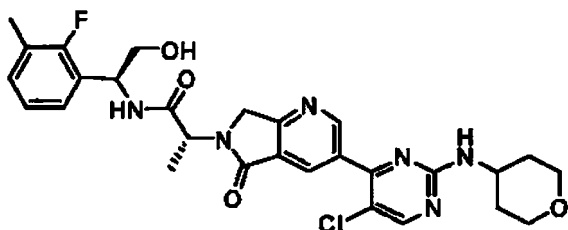
646		(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1R)-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.14 - 6.98 (m, 3H), 4.96 (q, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.78 - 4.67 (m, 2H), 4.04 - 3.75 (m, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.85 (d, 2H), 1.61 - 1.43 (d, 4H), 1.35 (d, 3H) (1个质子未观察到, 其可能与水或DMSO峰重叠)。	535
647		(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-(2-氟-5-甲基苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.14 - 6.98 (m, 2H), 5.17 - 4.97 (m, 3H), 4.73 (q, 2H), 4.03 - 3.79 (m, 3H), 3.62 - 3.44 (m, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.85 (d, 2H), 1.62 - 1.39 (m, 5H). LCMS: [M+H] ⁺ = 569.	569

[3333]

648		(2R)-2-(3-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.01 - 6.84 (m, 3H), 5.03 (q, 1H), 4.94 (t, 1H), 4.89 - 4.61 (m, 3H), 3.96 - 3.86 (m, 3H), 3.58 - 3.53 (m, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.85 (d, 2H), 1.63 - 1.39 (m, 5H).	569
649		(2R)-2-(3-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-(3-乙氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 2H), 6.82 - 6.76 (m, 1H), 5.04 (q, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.87 - 4.62 (m, 3H), 4.01 (q, 2H), 3.97 - 3.81 (m, 3H), 3.61 - 3.47 (m, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 1.85 (d, 2H), 1.62 - 1.43 (m, 5H), 1.33 (t, 3H).	581

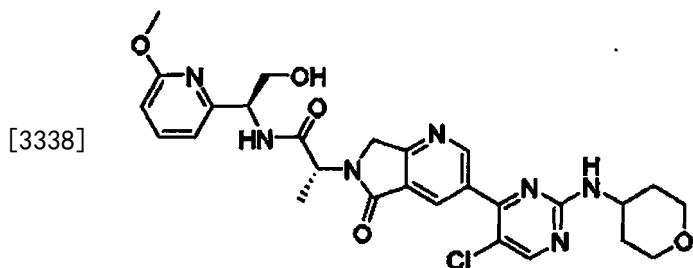
[3334] 实例650: (2R)-2-(3-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-(2-氟-3-甲基苯基)-2-羟乙基]丙酰胺

[3335]



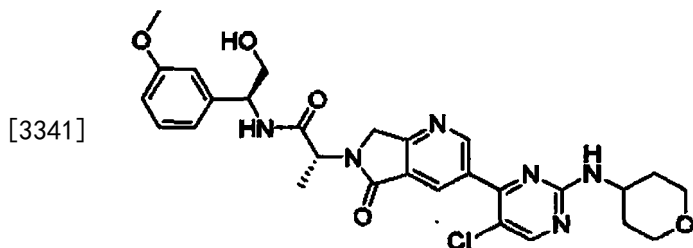
[3336] 按照实例645类似的方法制备。在这种情况下,产品采用制备制备HPLC(Varian,碱法(0.1%碳酸氢铵),碱法,Waters X-Bridge Prep-C18,5μm,19x50mm柱,20-50%MeCN水溶液)进一步提纯。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.09(s,1H),8.64(d,1H),8.49(s,1H),8.41(d,1H),7.71(br.s,1H),7.17(q,2H),7.06(t,1H),5.14(q,1H),5.09-4.96(m,2H),4.72(q,2H),3.95-3.85(m,3H),3.61-3.44(m,2H),3.40-3.34(m,2H),2.22(s,3H),1.84(d,2H),1.53(qd,2H),1.44(d,3H)。LCMS:[M+H]⁺=569。

[3337] 实例651: (2R)-2-(3-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基]丙酰胺



[3339] 将TBTU(67.6mg,0.211mmol)加入到(R)-2-(3-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)丙酸(制备416,80mg,0.191mmol)、(S)-2-氨基-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙醇盐酸盐(43.1mg,0.211mmol)和三乙胺(107 μ l,0.766mmol)的DMF(1mL)混合物中,将所得混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc(10mL)稀释,依次用KHSO₄(1M,10mL)、NaHCO₃(10mL)和盐水(10mL)洗涤,干燥(MgSO₄)和真空浓缩。采用色谱(SiO₂,0-100%EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到呈无色玻璃状的标题化合物(56mg,50.5%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ 9.06(1H,s),8.50-8.44(2H,m),8.38(1H,s),7.69(1H,s),7.63(1H,dd),6.88(1H,d),6.64(1H,d),5.07(1H,dt),4.86(1H,t),4.83-4.77(1H,m),4.74(1H,d),4.66(1H,d),3.95-3.80(3H,m),3.80(3H,s),3.74-3.67(1H,m),3.63-3.56(1H,m),3.39-3.32(2H,m),1.86-1.76(2H,m),1.55-1.43(5H,m)。LCMS: [M+H]⁺=568。

[3340] 实例652: (2R)-2-(3-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙酰胺

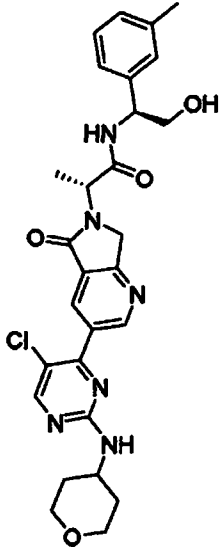
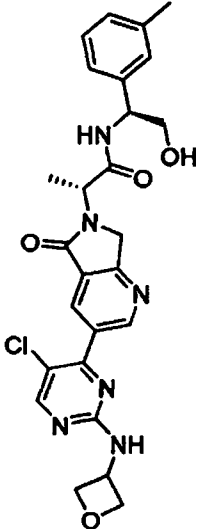


[3342] 在氮气下,将(R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)-N-((S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基)丙酰胺(0.08g,0.159mmol)、DIPEA(0.056mL,0.319mmol)和氧杂环己-4-胺(0.025mL,0.239mmol)在1:1EtOH:二恶烷(1mL)中的混合物在80℃加热过夜。让混合物冷却到室温,并用EtOAc稀释,然后转移到分液漏斗内。加入饱和NH₄Cl水溶液,粗产品采用EtOAc萃取。将汇合的有机萃取物用NaHCO₃、盐水洗涤,干燥(MgSO₄)和吸附到硅胶上。粗产品采用色谱(12g柱,0-6%MeOH的DCM溶液)提纯,然后采用色谱(12g柱,5-10%EtOAc的MeOH溶液)再次提纯,采用Et₂O研磨,并蒸发,得到呈浅黄色固体状的标题化合物(0.033g,35.8%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ : 9.10(s,1H),8.58(d,1H),8.50(s,1H),8.42(d,1H),7.72(s(br),1H),7.29-7.18(m,1H),6.92-6.84(m,2H),6.81(dd,1H),5.11-4.98(m,1H),4.92(t,1H),4.87-4.74(m,2H),4.68(d,1H),4.01-3.82(m,3H),3.75(s,3H),3.61-3.48(m,2H),3.44-3.36(m,2H),1.92-1.77(m,2H),1.60-1.50(m,2H),1.48(d,3H)。LCMS: [M+H]⁺=567。

[3343] 实例653-657

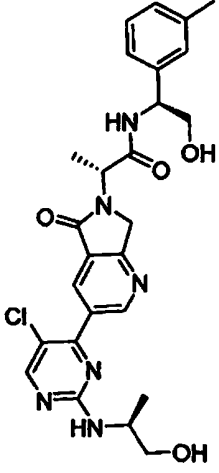
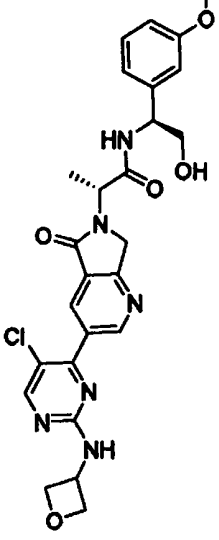
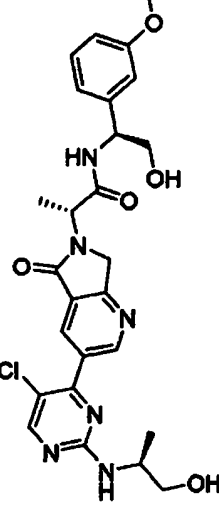
[3344] 按照实例652类似的方法制备。

[3345]

实例	结构	名称	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
653		((2R)-2-(3-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H, 6H, 7H-吡咯并[3, 4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.10 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.72 (s (br), 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.15 - 6.99 (m, 3H), 5.09 - 4.99 (m, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.86 - 4.73 (m, 2H), 4.67 (d, 1H), 4.01 - 3.82 (m, 3H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.61 - 1.48 (m, 2H), 1.46 (d, 3H).	551
654		(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(氧杂环丁-3-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H, 6H, 7H-吡咯并[3, 4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.11 (d, 1H), 8.59 - 8.50 (m, 2H), 8.43 (d, 1H), 8.43 (s (br), 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.15 - 7.01 (m, 3H), 5.04 (td, 1H), 4.98 - 4.86 (m, 2H), 4.86 - 4.73 (m, 4H), 4.68 (d, 1H), 4.56 (t, 2H), 3.60 - 3.48 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.46 (d, 3H).	523

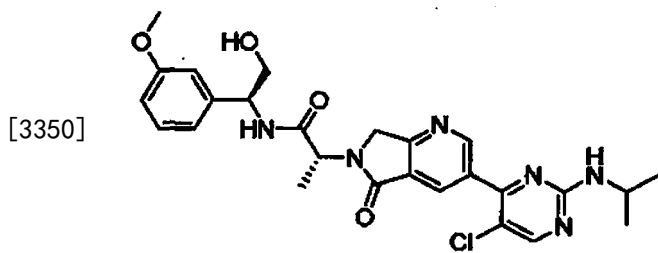
[3346]

[3347]

655		(2R)-2-[3-(5-氯-2-[[(2S)-1-羟丙-2-基]氨基]嘧啶-4-基)-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.11 (s (br), 1H), 8.55 (d, 1H), 8.48 (s (br), 1H), 8.42 (d, 1H), 7.39 (s (br), 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.15 - 7.01 (m, 3H), 5.04 (td, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.86 - 4.74 (m, 2H), 4.74 - 4.62 (m, 2H), 4.04 - 3.93 (m, 1H), 3.60 - 3.44 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.46 (d, 3H), 1.15 (d, 3H) (1个质子与水峰重叠)。	525
656		(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(氧杂环丁-3-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.11 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.43 (s (br), 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.81 (ddd, 1H), 5.04 (td, 1H), 4.98 - 4.88 (m, 2H), 4.88 - 4.73 (m, 4H), 4.69 (d, 1H), 4.56 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 1.48 (d, 3H).	539
657		(2R)-2-[3-(5-氯-2-[[(2S)-1-羟丙-2-基]氨基]嘧啶-4-基)-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙酰胺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.11 (s (br), 1H), 8.56 (d, 1H), 8.51 - 8.35 (m, 2H), 7.39 (s (br), 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 6.84 - 6.76 (m, 1H), 5.04 (td, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.87 - 4.61 (m, 4H), 4.05 - 3.91 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.61 - 3.42 (m, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.15 (d, 3H). 一个质子与水峰重叠。	541

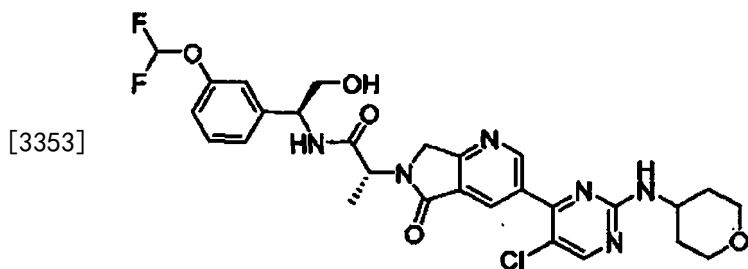
[3348]

[3349] 实例658: (2R)-2-(3-{5-氯-2-[(丙-2-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙酰胺



[3351] 将(R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)-N-((S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基)丙酰胺(制备370,0.08g,0.159mmol)、DIPEA(0.056mL,0.319mmol)和丙-2-胺(0.041mL,0.478mmol)在1:1EtOH:二恶烷(1mL)中的混合物在80℃在密封的Biotage微波瓶中加热过夜。让混合物冷却到室温,并用EtOAc稀释,然后转移到分液漏斗内。加入饱和NH₄Cl水溶液,粗产品采用EtOAc萃取。将汇合的有机萃取物用NaHCO₃、盐水洗涤,干燥(MgSO₄)和吸附到硅胶上。将粗产品用色谱(SiO₂,4g柱,0-4% MeOH的DCM溶液)提纯,采用Et₂O研磨,并蒸发后,得到呈浅黄色固体状的标题化合物(0.01g,11.84%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ:9.11(s(br),1H),8.56(d,1H),8.48(s(br),1H),8.42(d,1H),7.57(d,1H),7.24(dd,1H),6.93-6.84(m,2H),6.81(ddd,1H),5.11-4.98(m,1H),4.91(t,1H),4.87-4.73(m,2H),4.68(d,1H),4.09-3.97(m,1H),3.75(s,3H),3.59-3.49(m,2H),1.47(d,3H),1.18(d,6H)。LCMS: [M+H]⁺=525。

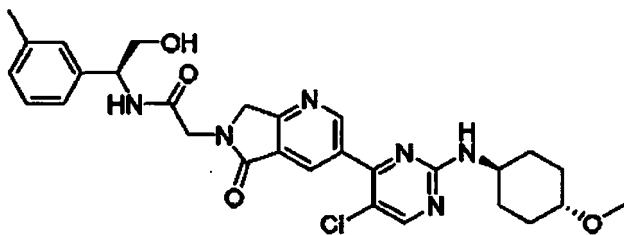
[3352] 实例659: (2R)-2-(3-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-羟乙基]丙酰胺



[3354] 先将DIPEA(0.060mL,0.344mmol),然后将氧杂环己-4-胺(0.020mL,0.193mmol)加入到(R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)-N-((S)-1-(3-二氟甲氧基)苯基)-2-羟乙基)丙酰胺(0.057g,0.093mmol)的1,4-二恶烷(1.0mL,11.69mmol)搅拌溶液中,将混合物加热到90℃,保持3.5小时。4小时后,加入另外的氧杂环己-4-胺(0.020mL,0.193mmol)、DIPEA(0.060mL,0.344mmol)和EtOH(1mL),将反应混合物再加热2小时,然后冷却到室温,并搅拌过夜。使混合物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将各层分离,水层用EtOAc(50mL)萃取。将汇合的有机萃取物用盐水(3x 50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。通过色谱(SiO₂,12g柱,0-100%(10% MeOH的DCM溶液)的DCM溶液)提纯,得到呈浅黄色固体状的标题化合物(16mg,27.9%)。¹H NMR (DMSO-d₆,400MHz) δ9.10(1H,d),8.61(1H,d),8.49(1H,s),8.41(1H,d),7.71(1H,br.s),7.44-7.32(1H,m),7.24-7.14(2H,m),7.11(1H,t),7.07-7.01(1H,m),5.03(1H,q),4.95(1H,t),4.86(1H,q),4.81-4.60(2H,m),3.96-3.85(3H,m),3.63-3.49(2H,m),3.43-3.33(2H,m),1.89-1.78(2H,m),1.54(2H,td),1.47(3H,d)。LCMS: [M+H]⁺=603。

[3355] 实例660: 2-[3-(5-氯-2-[[反式-4-甲氧基环己基]氨基]嘧啶-4-基)-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙酰胺

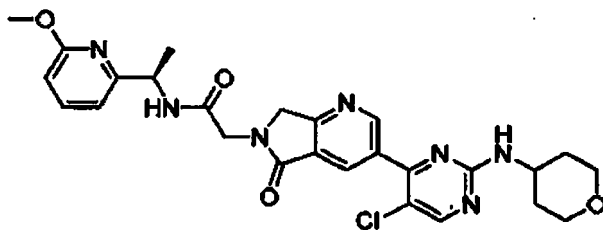
[3356]



[3357] 在氮气下,将DIPEA(59.9 μ l,0.343mmol)加入到(S)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)-N-(2-羟基-1-(间-甲基苯基)乙基)乙酰胺(80mg,0.137mmol)和(1r,4r)-4-甲氧基环己胺(26.6mg,0.206mmol)的二恶烷(1mL)搅拌溶液中。将混合物加热到 90℃,并搅拌16小时。让混合物冷却到室温,并采用EtOAc(20mL)和水(20mL)稀释。分离各相,水层用EtOAc(2x20mL)萃取。将汇合的有机萃取物用盐水(60mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并浓缩。将粗产品用色谱(SiO₂,24g柱,0-10%MeOH的DCM溶液)提纯,得到一种米黄色固体产品。将该产品溶于MeOH中,并加载到填充SCX(0.5g)的柱上。将该柱用MeOH洗涤,然后,用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产品。将所得混合物真空浓缩,得到呈米黄色固体状的标题化合物(52mg,66.4%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ 8.09(1H,s),8.54(1H,d),8.48(1H,s(br)),8.40(1H,d),7.62(1H,s(br)),7.21(1H,t),7.15-7.08(2H,m),7.07-7.03(1H,m),4.91(1H,t),4.88-4.80(1H,m),4.64(2H,s),4.34(1H,d),4.29(1H,d),3.77-3.62(1H,m),3.61-3.50(2H,m),3.22(3H,s),3.17-3.05(1H,m),2.29(3H,s),2.10-1.84(4H,m),1.41-1.24(2H,m),1.24-1.11(2H,m)。LCMS: [M+H]⁺=565。

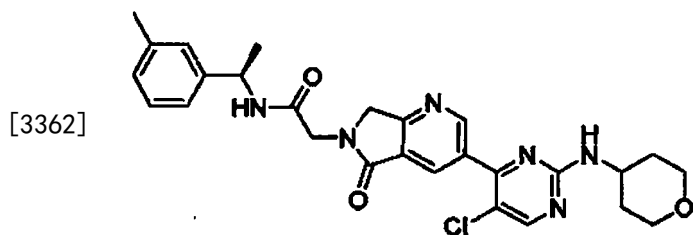
[3358] 实例661:2-(3-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1R)-1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基]乙酰胺

[3359]



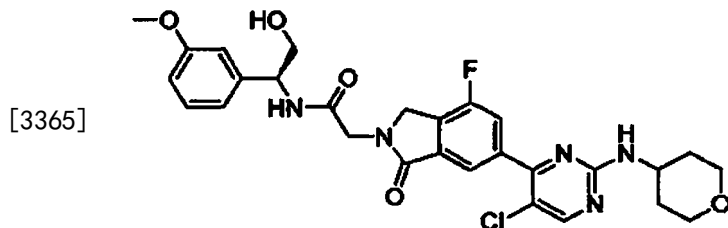
[3360] 在氮气下,将(R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)-N-(1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基)乙酰胺(0.115g,0.243mmol)、DIPEA(0.085mL,0.486mmol)和氧杂环己-4-胺(0.038mL,0.364mmol)在1:1EtOH:二恶烷(1.5mL)中的混合物在80℃加热过夜。让混合物冷却到室温,并用EtOAc稀释,然后转移到分液漏斗内。加入水,粗产品采用EtOAc萃取。将汇合的有机萃取物用NaHCO₃、盐水洗涤,干燥(MgSO₄)和吸附到硅胶上。将粗产品用色谱(SiO₂,12g柱,0-5%MeOH的DCM溶液)提纯,采用Et₂O研磨,并蒸发后,得到呈浅黄色固体状的标题化合物(0.085g,64.4%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ : 9.10(d,1H),8.57(d,1H),8.49(s,1H),8.42(d,1H),7.72(s(br),1H),7.67(dd,1H),6.95(d,1H),6.68(d,1H),4.92(dq,1H),4.70(d,1H),4.64(d,1H),4.34(s,2H),3.98-3.86(m,3H),3.86(s,3H),3.43-3.35(m,2H),1.91-1.78(m,2H),1.61-1.46(m,2H),1.42(d,3H)。LCMS: [M+H]⁺=538。

[3361] 实例5260:2-(3-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1R)-1-(3-甲基苯基)乙基]乙酰胺



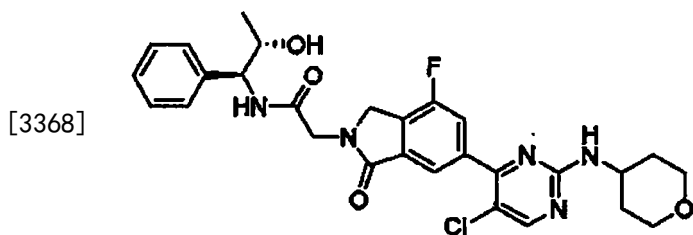
[3363] 将氧杂环己-4-胺(108mg, 1.063mmol)加入到粗(R)-2-(3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)-N-(1-(间-甲苯基)乙基)乙酰胺(97mg, 0.213mmol)(包含(R)-2-(3-(2-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)氧)-5-氯嘧啶-4-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)-N-(1-(间-甲苯基)乙基)乙酰胺杂质)的二恶烷(2mL)溶液中,将混合物在90℃加热过夜。将反应混合物冷却到室温,并使其在水(50mL)和1N HCl(50mL)之间分配,收集有机相。采用10%NaHCO₃水溶液(50mL)洗涤DCM溶液,并干燥(MgSO₄)。将萃取物浓缩,得到一种玻璃状产品,该产品采用色谱(SiO₂, 4g柱, 100% EtOAc)提纯。将纯馏分浓缩至干,采用二乙醚将残余物结晶,得到呈奶油色固体状的标题化合物(70mg, 63.2%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ9.10(1H, d), 8.58(1H, d), 8.50(1H, s), 8.41(1H, d), 7.72(1H, s), 7.26-6.90(4H, m), 5.02-4.85(1H, m), 4.64(2H, s), 4.28(2H, s), 3.98-3.80(3H, m), 3.41-3.36(2H, m), 2.30(3H, s), 1.90-1.79(2H, m), 1.62-1.42(2H, m), 1.37(3H, d)。LCMS: [M+H]⁺=521。

[3364] 实例663: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺



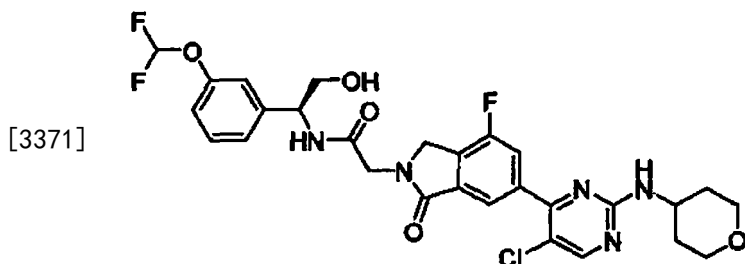
[3366] 将HATU(115mg, 0.303mmol)加入到2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(118mg, 0.275mmol)、(S)-2-氨基-2-(3-甲氧苯基)乙醇盐 酸盐(61.6mg, 0.303mmol)和三乙胺(0.153mL, 1.100mmol)在DMF(1.5mL, 19.37mmol)中的室温悬浮液中。将反应搅拌1小时,然后用水(10mL)和1M HCl(5mL)稀释。所得沉淀通过过滤分离,然后将其溶于EtOAc(10mL)中,干燥(MgSO₄)和浓缩,得到浅黄色固体,将该固体重新溶于EtOAc(15mL)中,并用1M HCl(2x15mL)、盐水(2x15mL)洗涤,干燥(MgSO₄)和浓缩,得到一种浅黄色固体。将粗产品溶于MeOH中,并加载到SCX(5g)柱上。将该柱用MeOH洗涤,然后,用0.7M氨的MeOH溶液洗脱产品。将所得混合物真空浓缩,得到呈白色粉末状的标题化合物(49mg, 30.0%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ8.55(1H, d), 8.48(1H, s), 7.96-7.89(1H, m), 7.83(1H, dd), 7.68(1H, br. s), 7.27-7.20(1H, m), 6.92-6.88(2H, m), 6.85-6.79(1H, m), 4.93(1H, t), 4.89-4.83(1H, m), 4.68(2H, s), 4.33(1H, d), 4.28(1H, d), 3.98-3.82(3H, m), 3.75(3H, s), 3.62-3.53(2H, m), 3.42-3.35(2H, m), 1.84(2H, d), 1.59-1.47(2H, m)。LCMS: [M+H]⁺=570。

[3367] 实例664: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-苯丙基]乙酰胺



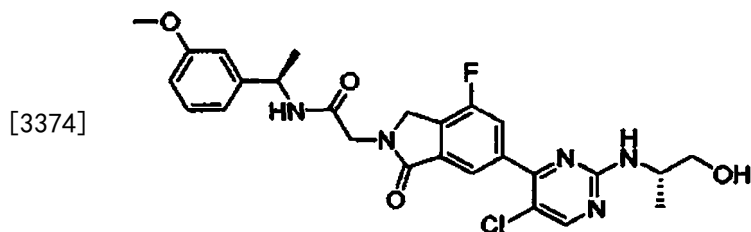
[3369] 将DIPEA (0.110mL, 0.631mmol) 和HATU (120mg, 0.315mmol) 加入到2- (6- {5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基) 乙酸(制备16, 90mg, 0.214 mmol) 和(1S, 2S)-1-氨基-1-苯基丙-2-醇盐酸盐 (40.1mg, 0.214mmol) 的乙腈 (2mL, 0.214mmol) 搅拌溶液中, 将所得溶液在室温搅拌48小时。将溶液浓缩, 残余物溶于少量DCM中, 然后采用色谱 (SiO₂, 12g柱, 100% EtOAc) 提纯, 得到一种无色固体 (75mg)。将该固体溶于甲醇 (2 mL) 中, 并将溶液加载到填充SCX的柱子上。将该柱用MeOH洗涤, 然后, 用1%氨的甲醇溶液洗脱产品。将所得溶液浓缩至干, 呈玻璃状的残余物采用Et₂O (2mL) 研磨。将所得沉淀过滤, 得到呈无色固体状的标题化合物 (53mg, 44.2%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.53 (1H, d), 8.48 (1H, s), 7.91 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.68 (1H, s), 7.36-7.21 (5H, m), 4.83 (1H, d), 4.72 (1H, dd), 4.66 (2H, s), 4.38 (1H, d), 4.30 (1H, d), 3.99-3.80 (3H, m), 3.42-3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.58-1.46 (2H, m), 1.00 (3H, d)。(一个可交换质子未被观察到, 可能与DMSO或水峰重叠)。LCMS: [M+H]⁺=554。

[3370] 实例665: 2- (6- {5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-羟乙基]乙酰胺



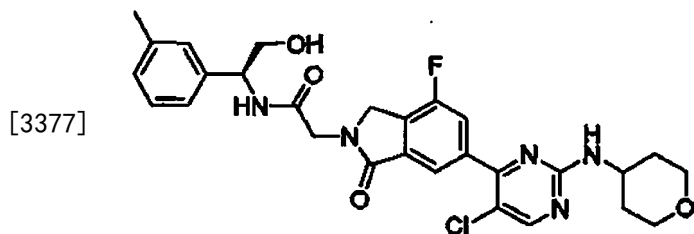
[3372] 将DIPEA (110μl, 0.631mmol) 和HATU (120mg, 0.315mmol) 加入到2- (6- {5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基) 乙酸(制备16, 90mg, 0.214 mmol) 和(S)-2-氨基-2- (3- (二氟甲氧基) 苯基) 乙醇盐酸盐 (51.3mg, 0.214mmol) 的乙腈 (8.78mg, 0.214mmol) 搅拌溶液中。将所得溶液在室温搅拌48小时。将溶液浓缩至干, 残余物溶于少量DCM中, 然后采用色谱 (SiO₂, 12g柱, 100% EtOAc) 提纯, 得到一种无色固体 (89mg)。将该固体溶于甲醇 (2mL) 中, 并将溶液加载到填充SCX的柱子上。将该柱用MeOH洗涤, 然后, 用1%氨的甲醇溶液洗脱产品。将所得溶液浓缩至干, 呈玻璃状的残余物采用Et₂O (2mL) 研磨。将所得沉淀过滤, 得到一种无色固体 (60mg)。将该固体溶于DCM (30mL) 中, 溶液采用1N HCl (20mL) 洗涤。将有机相干燥 (MgSO₄), 浓缩至干, 然后采用制备HPLC(酸法) 提纯, 得到呈无色固体状的标题化合物乙酰胺 (15mg, 11.57%)。¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ 8.62 (1H, d), 8.48 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.83 (1H, d), 7.68 (1H, s (br)), 7.45-6.97 (5H, m), 4.99 (1H, t), 4.96-4.80 (1H, m), 4.67 (2H, s), 4.42-4.20 (2H, m), 4.06-3.72 (3H, m), 3.41-3.47 (2H, m), 3.69-3.49 (2H, m), 1.93-1.72 (2H, m), 1.64-1.42 (2H, m)。LCMS: [M+H]⁺=606。

[3373] 实例666:2-[6-(5-氯-2-[(2S)-1-羟基丙-2-基]氨基]嘧啶-4-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺



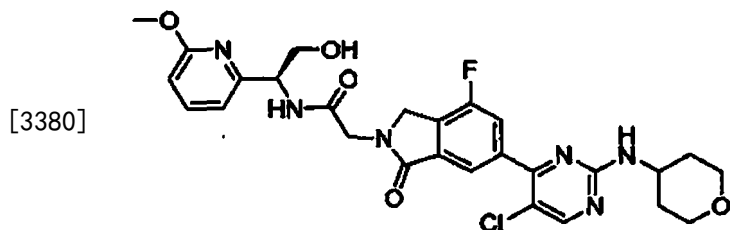
[3375] 按照实例102类似的方法制备。¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ8.58 (1H, d), 8.45 (1H, s), 7.92 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.34 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.92-6.86 (2H, m), 6.83-6.76 (1H, m), 4.93 (1H, p), 4.73-4.61 (3H, m), 4.25 (2H, s), 4.00-3.90 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.53-3.44 (1H, m), 3.32-3.26 (1H, m), 1.36 (3H, d), 1.13 (3H, d)。LCMS: [M+H]⁺=528。

[3376] 实例667:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙酰胺



[3378] 按照实例583类似的方法制备。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ8.54 (1H, d), 8.47 (1H, s), 7.91 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.67 (1H, s), 7.21 (1H, t), 7.17-7.08 (2H, m), 7.07-7.02 (1H, m), 4.92 (1H, t), 4.88-4.79 (1H, m), 4.66 (2H, s), 4.32 (1H, d), 4.26 (1H, d), 4.00-3.80 (3H, m), 3.66-3.49 (2H, m), 3.38 (2H, d), 2.29 (3H, s), 1.90-1.78 (2H, m), 1.58-1.46 (2H, m)。LCMS: [M+H]⁺=554。

[3379] 实例668:2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基]乙酰胺



[3381] 将TBTU (47.8mg, 0.149mmol) 加入到冰冷的2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酸(制备16,44mg, 0.099mmol)、(S)-2-氨基-2-(6-甲氧吡啶-2-基)乙醇盐酸盐(22.36mg, 0.109mmol)和三乙胺(55.4μl, 0.397mmol)的DMF(1 mL)搅拌溶液中。将混合物在室温搅拌16小时,然后采用EtOAc(30mL)稀释。将有机相用水(30mL)、NH₄Cl(30mL)、盐水(3x 30mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,并真空浓缩。将粗产品用色谱(SiO₂, 12g柱, 0-6% MeOH的DCM溶液)提纯,得到呈米白色固体状的标题化合物(39mg, 68.1%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ8.58-8.40 (2H, m), 7.91 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.75-7.59 (2H, m), 7.03-6.88 (1H, m), 6.68 (1H, d), 4.95-4.81 (2H, m), 4.69 (2H, s), 4.34 (2H, s), 4.00-3.85 (3H, m), 3.84 (3H, s), 3.81-3.73 (1H, m),

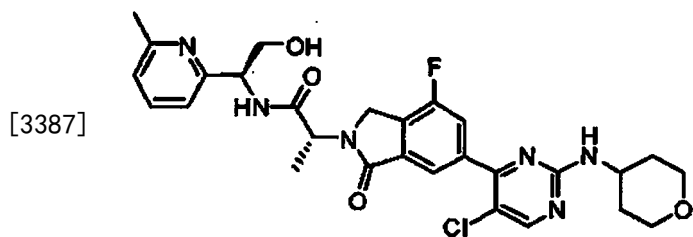
3.72-3.63 (1H, m), 3.42-3.36 (2H, m), 1.88-1.78 (2H, m), 1.60-1.45 (2H, m)。LCMS: $[M+H]^+$ = 571。

[3382] 实例669-670

[3383] 按照实例668类似的方法制备。

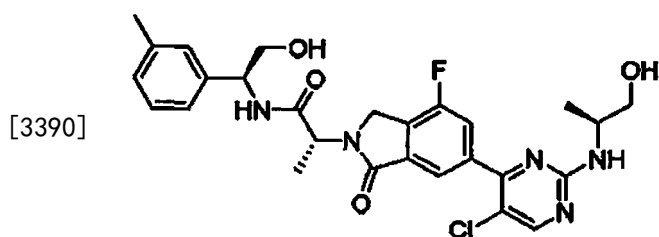
实例	结构	名称	^1H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
[3384] 669		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡唑-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙酰胺	^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.58 (1H, d), 8.48 (1H, s), 7.95 - 7.90 (1H, m), 7.82 (1H, dd), 7.68 (1H, br. s), 7.24 (1H, t), 6.91 - 6.84 (2H, m), 6.81 (1H, ddd), 4.99 (1H, q), 4.91 (1H, t), 4.87 - 4.67 (3H, m), 3.97 - 3.85 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.61 - 3.49 (2H, m), 3.41 - 3.36 (2H, m), 1.85 (2H, br. d), 1.54 (2H, tt), 1.46 (3H, d).	584
[3385] 670		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡唑-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.56 (1H, d), 8.48 (1H, s), 7.93 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.68 (1H, br. s), 7.21 (1H, t), 7.12 - 7.01 (3H, m), 4.99 (1H, q), 4.89 (1H, t), 4.86 - 4.67 (3H, m), 4.01 - 3.81 (3H, m), 3.59 - 3.49 (2H, m), 3.40 - 3.34 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.85 (2H, br. d), 1.53 (2H, qd), 1.45 (3H, d).	568

[3386] 实例671: (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡唑-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙酰胺



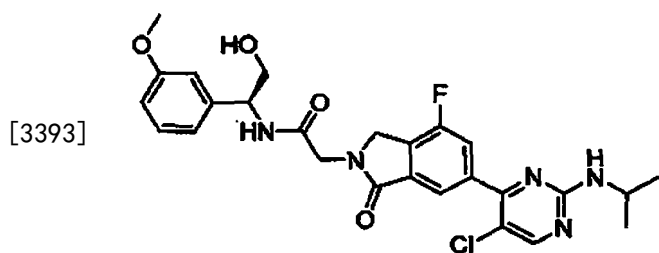
[3388] 按照实例668的类似方法制备。在此情况中,产品采用制备HPLC(Varian,酸法,15-35%,10分钟运行时间)进一步提纯。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ8.55(1H,d),8.48(1H,s),7.93(1H,s),7.83(1H,dd),7.72-7.63(2H,m),7.13(2H,dd),5.03(1H,q),4.93-4.69(4H,m),3.97-3.85(3H,m),3.74-3.68(1H,m),3.67-3.57(1H,m),3.41-3.34(2H,m),2.43(3H,s),1.85(2H,br.d),1.57-1.47(5H,m)。LCMS:[M+H]⁺=569。

[3389] 实例672: (2R)-2-[6-(5-氯-2-[(2S)-1-羟基丙-2-基]氨基)嘧啶-4-基]-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺



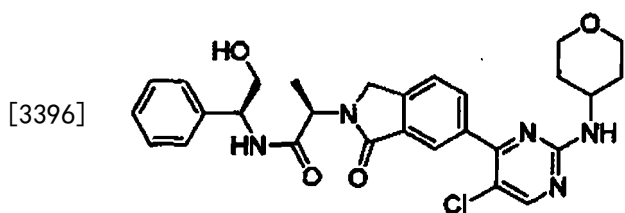
[3391] 将(S)-2-氨基-2-(间-甲苯基)乙醇HCl(32mg,0.171mmol)、(R)-2-(6-(5-氯-2-((S)-1-羟基丙-2-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸(91mg,0.140mmol)和三乙胺(78μl,0.561mmol)的DMF(2mL)搅拌溶液采用TBTU(50mg,0.156mmol)处理,并在室温搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯(10mL)稀释,并相继用1M KHSO₄(5mL)、NaHCO₃(5mL)、盐水(2x 5mL)和水(4x 5mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄),并蒸发。残余物在12g gracesolv硅胶柱上,采用0-5%乙醇的乙酸乙酯梯度溶液作为洗脱剂提纯,得到一种无色玻璃状产品,该产品采用反相 制备HPLC(Waters XSelect CSH C18 OBD,130Å,5μm,19mm X 50mm柱,洗脱剂为梯度-20-50%乙腈(含0.1%甲酸)的水(含0.1%甲酸)溶液,流速为28mL/min)进一步提纯。汇集干净馏分,并浓缩,脱除大部分乙腈。将残余物冻干,得到呈白色蓬松固体状的标题化合物(21 mg,27.4%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ8.56(1H,d),8.45(1H,s),7.97-7.88(1H,m),7.83(1H,d),7.34(1H,s),7.20(1H,t),7.13-7.00(3H,m),4.98(1H,q),4.89(1H,t),4.85-4.76(2H,m),4.74-4.67(2H,m),4.05-3.90(1H,m),3.59-3.41(3H,m),2.29(3H,s),1.44(3H,d),1.13(3H,d)。(一个质子未被观察到,与水峰重叠)。LCMS:[M+H]⁺=542。

[3392] 实例673: 2-(6-{5-氯-2-[(丙-2-基)氨基]嘧啶-4-基}-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺



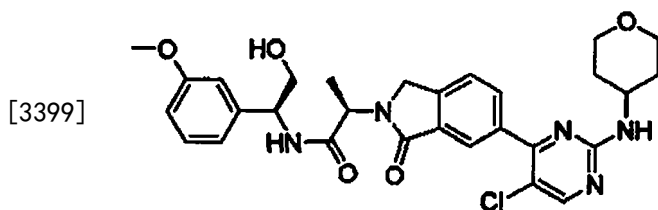
[3394] 将(S)-2-(6-(2-((3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)氧)-5-氯嘧啶-4-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-(2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基)乙酰胺(62mg, 0.102mmol)、异丙胺(0.018mL, 0.205 mmol)和DIPEA(0.054mL, 0.307mmol)的二恶烷(2mL)溶液密封在微波瓶内,并在85℃(浴)搅拌过夜。将该混合物与分离实验得到的反应混合物(37mg)汇合,用乙酸乙酯(20mL)稀释,并用水(10mL),然后用盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)和蒸发。将残余物用色谱(SiO_2 , 24g 柱, 0-5% EtOH的EtOAc溶液)提纯,得到呈白色粉末状的标题化合物(42mg, 44.5%)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.54(1H, d), 8.45(1H, s), 7.92(1H, s), 7.83(1H, d), 7.53(1H, d), 7.23(1H, t), 6.92-6.85(2H, m), 6.84-6.77(1H, m), 4.92(1H, t), 4.89-4.79(1H, m), 4.67(2H, s), 4.37-4.23(2H, m), 4.08-3.95(1H, m), 3.74(3H, s), 3.64-3.48(2H, m), 1.16(6H, d)。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=528$ 。

[3395] 实例674: (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚啉-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-苯乙基]丙酰胺



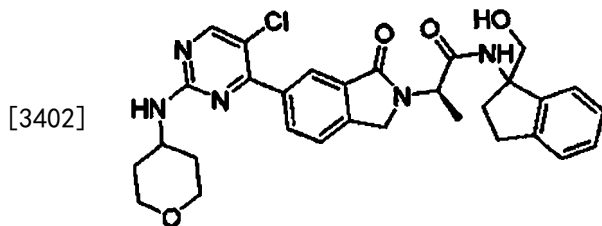
[3397] 按照实例406类似的方法制备。 ^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 8.59(d, 1H), 8.45(s, 1H), 8.04(d, 1H), 7.98(dd, 1H), 7.75(d, 1H), 7.62(s (br), 1H), 7.36-7.28(m, 4H), 7.28-7.20(m, 1H), 5.01(q, 1H), 4.90(t, 1H), 4.84(td, 1H), 4.76(d, 1H), 4.60(d, 1H), 4.01-3.81(m, 3H), 3.61-3.50(m, 2H), 3.45-3.36(m, 2H), 1.91-1.79(m, 2H), 1.62-1.47(m, 2H), 1.44(d, 3H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=536$ 。

[3398] 实例675: (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚啉-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙酰胺



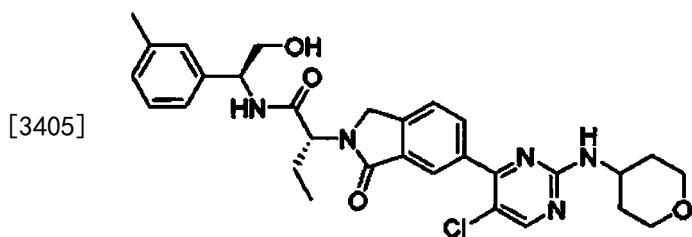
[3400] 按照实例451的类似方法制备。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.56(1H, d), 8.45(1H, s), 8.05-8.03(1H, m), 7.98(1H, dd), 7.75(1H, d), 7.63(1H, br. s), 7.27-7.20(1H, m), 6.90-6.86(2H, m), 6.85-6.76(1H, m), 5.01(1H, q), 4.89(1H, t), 4.84-4.80(1H, m), 4.77(1H, d), 4.60(1H, d), 3.99-3.83(3H, m), 3.75(3H, s), 3.57-3.52(2H, m), 3.42-3.35(2H, m), 1.88-1.80(2H, m), 1.59-1.48(2H, m), 1.45(3H, d)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=566$ 。

[3401] 实例676: (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚啉-2-基)-N-[1-(羟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]丙酰胺



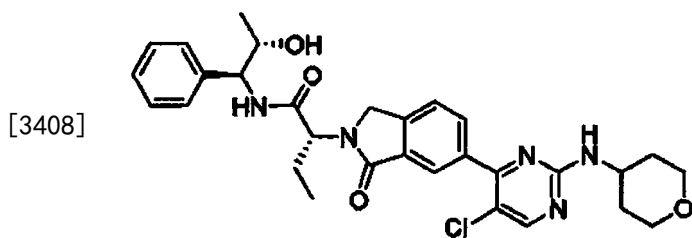
[3403] 按照实例95类似的方法制备。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.45 (s, 1H), 8.15-8.00 (m, 2H), 7.99-7.88 (m, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.26-7.05 (m, 4H), 5.05-4.91 (m, 2H), 4.70 (dd, 1H), 4.58 (dd, 1H), 3.96-3.83 (m, 3H), 3.61 (dt, 1H), 3.54-3.45 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 2H), 2.95-2.79 (m, 2H), 2.42-2.19 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.51-1.34 (m, 3H)。LCMS: [M+H]⁺=562。

[3404] 实例677 (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丁酰胺



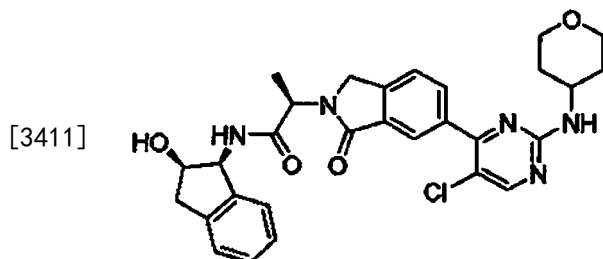
[3406] 按照实例406的类似方法制备。¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ 8.69 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.20 (1H, dd), 7.12-7.07 (2H, m), 7.04 (1H, d), 4.90-4.81 (3H, m), 4.78 (1H, dt), 4.54 (1H, d), 3.97-3.82 (3H, m), 3.52 (2H, dd), 3.41-3.35 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.96-1.88 (1H, m), 1.88-1.80 (2H, m), 1.78-1.68 (1H, m), 1.58-1.46 (2H, m), 0.80 (3H, t)。LCMS: [M+H]⁺=564。

[3407] 实例678 ((2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-苯丙基]丁酰胺



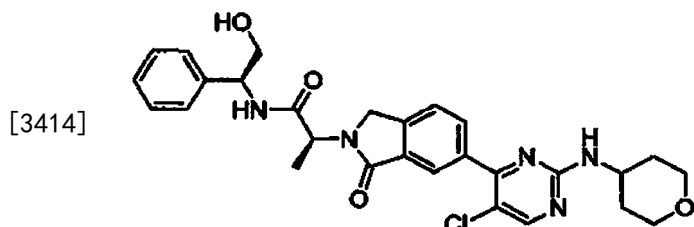
[3409] 按照实例406的类似方法制备。¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ 8.62 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.34-7.28 (4H, m), 7.24-7.19 (1H, m), 4.95 (1H, dd), 4.85 (1H, d), 4.75 (1H, d), 4.67 (1H, dd), 4.54 (1H, d), 3.97-3.80 (4H, m), 3.41-3.36 (2H, m), 1.95-1.81 (3H, m), 1.77-1.67 (1H, m), 1.58-1.47 (2H, m), 0.93 (3H, d), 0.80 (3H, t)。LCMS: [M+H]⁺=564。

[3410] 实例679: (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2R)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]丙酰胺



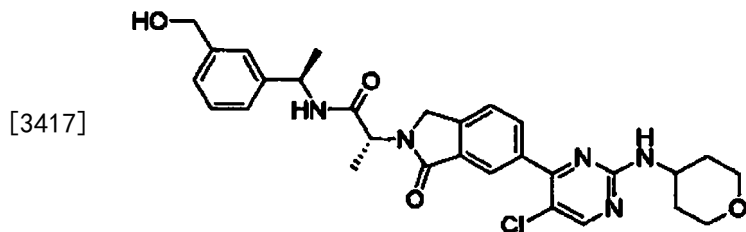
[3412] 按照实例95类似的方法制备。在此情况中,产品采用制备HPLC(酸法)进一步提纯。¹H NMR(DMSO-d₆) δ:8.42(s,1H),8.15(d,1H),8.03(d,1H),7.97(dd,1H),7.77(d,1H),7.55(s,1H),7.25-7.10(m,4H),5.19(dd,1H),5.11-4.99(m,1H),4.85(d,1H),4.67(d,1H),4.46-4.36(m,1H),3.95-3.77(m,3H),3.45-3.28(m,2H),3.03(dd,1H),2.79(d,1H),1.94-1.74(m,2H),1.56(d,4H),1.55-1.43(m,2H)。LC-MS: [M+H]⁺=548。

[3413] 实例680: (2S)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-苯乙基]丙酰胺



[3415] 将DIPEA(0.075mL,0.427mmol)和HATU(121mg,0.318mmol)加入到(S)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸(90mg,0.216mmol)和(S)-2-氨基-2-苯基乙醇(29.6mg,0.216mmol)的DCM(2mL,0.216mmol)搅拌溶液中。所得悬浮液采用MeCN(2mL)处理,并将所得溶液搅拌1小时,然后真空浓缩。将残余物溶于DCM中,并用色谱(SiO₂,12g柱,0-10%MeCN的EtOAc溶液)提纯,得到呈奶油色固体状的标题化合物(90mg,78%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ8.5(d,1H),8.44(s,1H),8.02(s,1H),7.97(d,1H),7.73(d,1H),7.61(s(br),1H),7.3-7.18(m,5H),4.98(q,1H),4.89(t,1H),4.83(q,1H),4.63(q,2H),4-3.8(m,3H),3.57(t,2H),3.4-3.3(m,2H),1.87-1.83(m,2H),1.56-1.5(m,5H)。LCMS: [M+H]⁺=534。

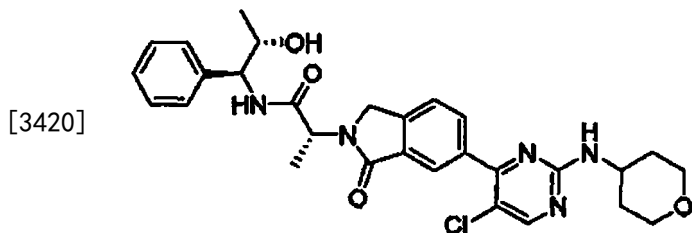
[3416] 实例681: (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-(羟甲基)苯基]乙基]丙酰胺



[3418] 将DIPEA(0.079mL,0.452mmol)和HATU(127mg,0.333mmol)加入到(R)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸的搅拌溶液中。加入TFA(120mg,0.226mmol)和(R)-(3-(1-氨基乙基)苯基)甲醇(68.4mg,0.452mmol)的乙腈(5mL,0.226mmol)溶液,并将所得溶液在环境温度搅拌1小时。将溶液浓缩,残余物溶于少量DCM中,然后采用色谱(SiO₂,4g柱,100%EtOAc)提纯。将纯馏分浓缩,得到一种无色固体

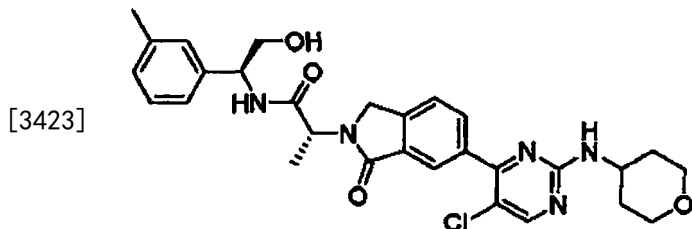
(107mg), 将该固体溶于MeOH中, 并加载到填充SCX的柱子上。采用甲醇洗涤SCX, 直到试纸测定不再呈酸性, 然后用1%氨的甲醇溶液洗脱产品。将所得溶液真空浓缩至干, 残余物采用二乙醚(1 mL)研磨, 得到呈无色固体状的标题化合物(60mg, 0.106mmol, 46.8%收率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.27 (m, 2H), 7.17 (d, 2H), 5.19 (t, 1H), 4.93 (m, 2H), 4.75 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.49 (d, 2H), 3.99-3.82 (m, 3H), 3.43-3.34 (m, 2H), 1.85 (d, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.45 (d, 3H), 1.36 (d, 3H)。LCMS: [M+H]⁺=550。

[3419] 实例682: (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-苯丙基]丙酰胺



[3421] 按照实例539类似的方法制备。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.49 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.00-7.95 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.37-7.19 (5H, m), 5.07 (1H, q), 4.78 (1H, d), 4.69 (1H, m), 4.61 (1H, d), 3.99-3.80 (4H, m), 3.35 (2H, m+水) 1.92-1.78 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.42 (3H, d), 0.96 (3H, d) (注: (可交换OH信号未观察到, 可能与水或DMSO峰重叠)。LCMS: [M+H]⁺=550。

[3422] 实例683: (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺



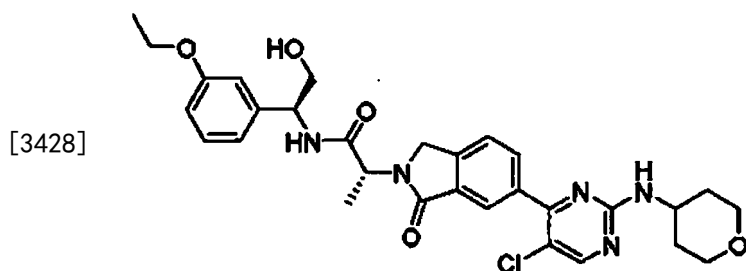
[3424] 方法A: 将(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羟基-1-(间-甲苯基)乙基)丙酰胺(200mg, 0.330mmol)、氧杂环己-4-胺(50.0mg, 0.494mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(144μl, 0.824mmol)在干燥二恶烷(3mL)中的混合物进行搅拌, 在85℃加热过夜。将反应混合物冷却到室温, 并使其在1M HCl(50mL)和二氯甲烷(100mL)之间分配。收集有机相, 并用NaHCO₃(25mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤和浓缩至干。残余油采用色谱(SiO₂, 4g柱, 100%EtOAc)提纯。将纯馏分汇合, 并浓缩, 得到一种泡沫状产品(95mg), 该产品用二乙醚(15mL)研磨, 得到呈奶油色固体状的标题化合物(75mg, 41.4%)。

[3425] 方法B: 将三乙胺(2.060mL, 14.78mmol)加入到(R)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸(1.54g, 3.69mmol)和(S)-2-氨基-2-(间-甲苯基)乙醇盐酸盐(0.763g, 4.06mmol)的DMF(15mL, 194mmol)悬浮液中。15分钟后, 加入TBTU(1.305g, 4.06 mmol), 将混合物在室温搅拌2小时。将反应用EtOAc(30mL)和水(100mL)稀释。将各相分离, 水相用EtOAc(2x30mL)萃取。将汇合的有机萃取物用NH₄Cl

(100mL)、NaHCO₃ (100mL)、盐水 (2x100mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄),并浓缩。将粗产品用色谱 (SiO₂,40g柱,0-7%MeOH 的DCM溶液) 提纯,得到一种无色胶状产品。将这种胶状产品采用二乙醚 (100mL) 研磨,得到呈白色固体状的标题化合物 (1.409g,68.0%)。

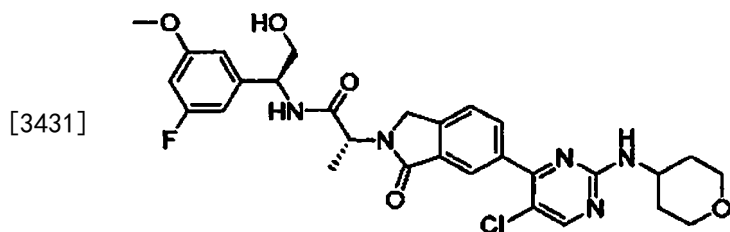
[3426] ¹H NMR (DMSO,400MHz) δ8.56 (1H,d),8.45 (1H,s),8.08-8.02 (1H,m),7.98 (1H,dd),7.75 (1H,d),7.63 (1H,s),7.21 (1H,t),7.13-6.96 (3H,m),5.01 (1H,q),4.93-4.84 (1H,m),4.83-4.72 (2H,m),4.60 (1H,d),4.01-3.80 (3H,m),3.59-3.50 (2H,m),3.43-3.36 (2H,m),2.30 (3H,s),1.90-1.79 (2H,m),1.60-1.46 (2H,m),1.43 (3H,d)。LCMS: [M+H]⁺=550。

[3427] 实例684: (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-乙氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺



[3429] 按照实例592类似的方法制备。¹H NMR (DMSO,400MHz) δ8.57 (1H,d),8.44 (1H,s),8.06-8.01 (1H,m),7.97 (1H,dd),7.74 (1H,d),7.61 (1H,s),7.25-7.16 (1H,m),6.89-6.82 (2H,m),6.81-6.74 (1H,m),5.05-4.85 (2H,m),4.85-4.71 (2H,m),4.59 (1H,d),4.07-3.80 (5H,m),3.60-3.48 (2H,m),3.43-3.36 (2H,m),1.91-1.77 (2H,m),1.60-1.37 (5H,m),1.32 (3H,t)。LCMS: [M+H]⁺=580。

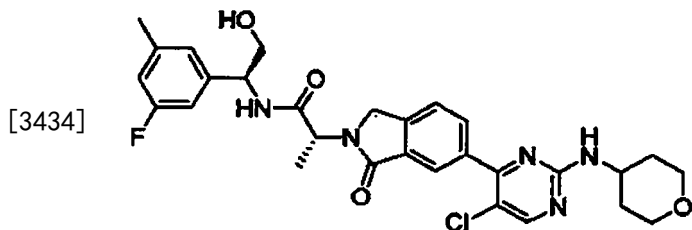
[3430] 实例685: (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺



[3432] 将(R)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸 (70mg,0.168mmol)、(S)-2-氨基-2-(3-氟-5甲氧苯基)乙醇HCl (41mg,0.185mmol) 和三乙胺 (0.094mL,0.672mmol) 的DMF (1mL) 搅拌溶液用TBTU (65mg,0.202mmol) 处理,并在室温搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯 (20mL) 稀释,并相继用1M KHSO₄ (10mL)、NaHCO₃ (10mL)、盐水 (2x 10mL) 和水 (4x 10mL) 洗涤,然后干燥 (MgSO₄),并蒸发。残余物用色谱 (SiO₂,12g柱,0-5% EtOOH的EtOAc溶液) 提纯,得到一种玻璃状产品,该产品用乙醚 (2mL) 研磨,得到一种固体。该固体通过过滤收集,并用乙醚 (2x1mL) 洗涤,在50℃真空干燥过夜,得到呈奶油色固体状的标题化合物 (64.3mg,64.3%)。¹H NMR (DMSO,400MHz) δ8.56 (1H,d),8.44 (1H,s),8.07-8.00 (1H,m),7.97 (1H,dd),7.74 (1H,d),7.61 (1H,s),6.76-6.64 (3H,m),4.99 (1H,q),4.91 (1H,t),4.86-4.70 (2H,m),4.60 (1H,d),4.00-3.80 (3H,m),3.76 (3H,s),3.60-3.47 (2H,m),3.40-3.33 (2H,m),1.84 (2H,d),1.59-1.39 (5H,m)。LCMS: [M+H]⁺

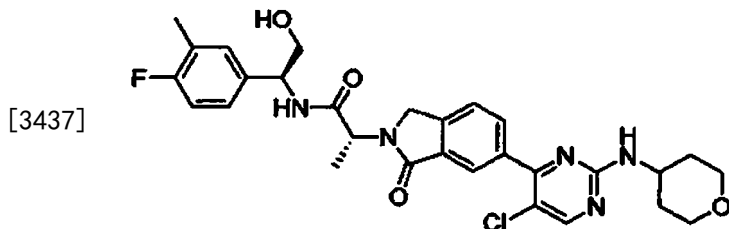
+ = 584。

[3433] 实例686: (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羟乙基]丙酰胺



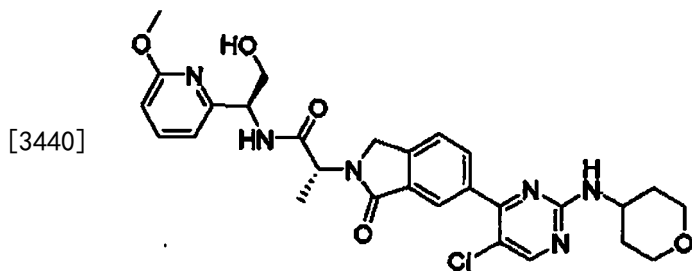
[3435] 按照实例685的类似方法制备。¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.06-8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, s), 6.99-6.84 (3H, m), 4.99 (1H, q), 4.91 (1H, t), 4.86-4.74 (1H, m), 4.72 (1H, s), 4.60 (1H, d), 4.00-3.79 (3H, m), 3.60-3.46 (2H, m), 3.41-3.34 (2H, m), 2.35-2.24 (3H, m), 1.84 (2H, d), 1.61-1.37 (5H, m)。LCMS: [M+H]⁺ = 568。

[3436] 实例687: (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(4-氟-3-甲基苯基)-2-羟乙基]丙酰胺



[3438] 按照实例590类似的方法制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.14 (td, 1H), 7.07 (dd, 1H), 4.98 (q, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.83-4.53 (m, 3H), 3.92-3.85 (m, 3H), 3.52 (t, 2H), 3.33-3.40 (m, 2H), 2.22 (d, 3H), 1.84 (d, 2H), 1.52 (qd, 2H), 1.42 (d, 3H)。LCMS: [M+H]⁺ = 568。

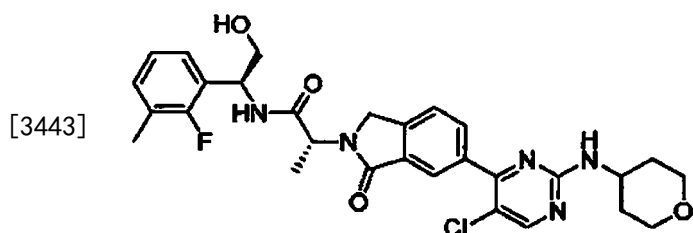
[3439] 实例688: (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(6-甲氧吡啶-2-基)乙基]丙酰胺



[3441] 将TBTU (0.057g, 0.176mmol) 加入到 (R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代异吲哚-2-基)丙酸 (0.07g, 0.168mmol)、(S)-2-氨基-2-(6-甲氧吡啶-2-基)乙醇盐酸盐 (0.036g, 0.176mmol) 和DIPEA (0.062mL, 0.353mmol) 的DMF (1mL) 混合物中, 将混合物搅拌 45分钟。加入DIPEA (0.032mL, 0.185mmol), 将混合物再搅拌45分钟。将混合物采用EtOAc 稀释, 并转移到分液漏斗内。加入NH₄Cl, 产品采用EtOAc萃取。将汇合的有机萃取物用水、NaHCO₃、盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 和吸附到硅胶上。将粗产品用色谱 (SiO₂,

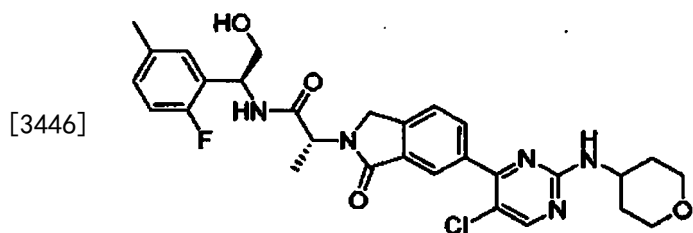
12g柱, 0-5% MeOH的DCM溶液) 提纯, 得到一种无色玻璃状产品 (64mg)。该产品采用色谱 (SiO₂, 12g柱, 0-2% MeOH的EtOAc溶液), 然后采用制备HPLC (Varian, 酸法 (0.1% 甲酸), 酸法, Waters X-Select Prep-C18, 5μm, 19x50mm柱, 20-50% MeCN水溶液) 再次提纯。汇合馏分, 并真空浓缩到少量体积产品。使残余物在EtOAc和NaHCO₃之间分配, 产品用EtOAc萃取。将汇合的有机萃取物用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 并真空浓缩, 采用Et₂O研磨, 并蒸发后, 得到呈白色固体状的标题化合物 (0.028g, 28.8%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.55-8.47 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.69 (s (br), 1H), 6.98 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.13 (td, 1H), 4.93 (t, 1H), 4.90-4.87 (m, 1H), 4.84 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.04-3.89 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.74-3.66 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.55 (d, 3H)。LCMS: [M+H]⁺=567。

[3442] 实例689: (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-氟-3-甲基苯基)-2-羟乙基]丙酰胺



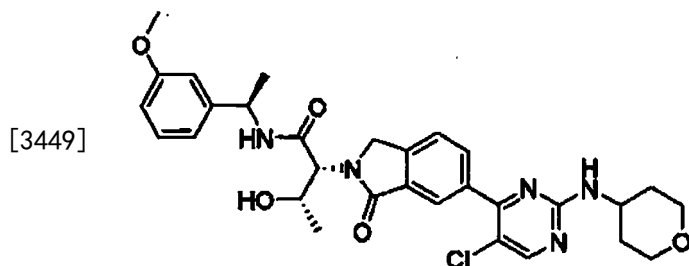
[3444] 采用实例685类似的方法制备。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.64 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.23-7.11 (2H, m), 7.06 (1H, t), 5.18-5.06 (1H, m), 5.06-4.94 (2H, m), 4.80-4.52 (2H, m), 3.98-3.80 (3H, m), 3.59-3.45 (2H, m), 3.43-3.33 (2H, m), 2.22 (3H, d), 1.84 (2H, d), 1.60-1.46 (2H, m), 1.41 (3H, d)。LCMS: [M+H]⁺=568。

[3445] 实例690: (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-氟-5-甲基苯基)-2-羟乙基]丙酰胺



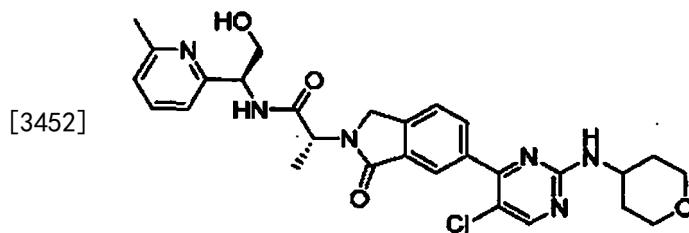
[3447] 采用实例590类似的方法制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (br. s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.13-6.98 (m, 2H), 5.09 (q, 1H), 5.05-4.99 (m, 2H), 4.81-4.54 (m, 2H), 4.01-3.80 (m, 3H), 3.54 (q, 2H), 3.39 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.85 (d, 2H), 1.61-1.47 (m, 2H), 1.43 (d, 3H)。LCMS: [M+H]⁺=568。

[3448] 实例691: (2R,3S)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-3-羟基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丁酰胺



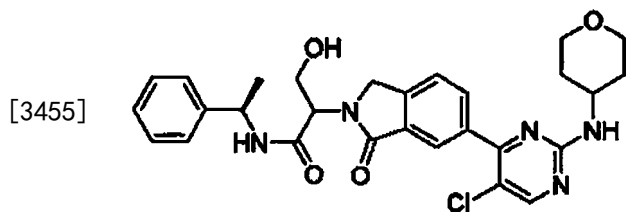
[3450] 将(2R,3S)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-羟基-N-((R)-1-(3-甲氧苯基)乙基)丁酰胺(150mg, 0.239mmol)、氧杂环己-4-胺(49.4 μ l, 0.477mmol)和DIPEA(108 μ l, 0.621mmol)的1,4-二恶烷(5mL)溶液在80℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc (10mL)稀释,先后用KHSO₄ (1M, 10mL)、NaHCO₃ (10mL)和盐水(10mL)洗涤,干燥(MgSO₄)和真空浓缩。采用色谱(SiO₂, 0-100%乙酸乙酯的异己烷溶液)提纯,得到呈无色玻璃状的标题化合物(58mg, 40.6%)。¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ 8.88 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.07-8.03 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.22 (1H, dd), 6.95-6.88 (2H, m), 6.78 (1H, ddd), 5.03 (1H, d), 4.96-4.84 (2H, m), 4.77-4.69 (2H, m), 4.14 (1H, q), 3.97-3.83 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.42-3.35 (2H, m), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.49 (2H, m), 1.34 (3H, d), 1.03 (3H, d)。LCMS: [M+H]⁺=580。

[3451] 实例692: (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙酰胺



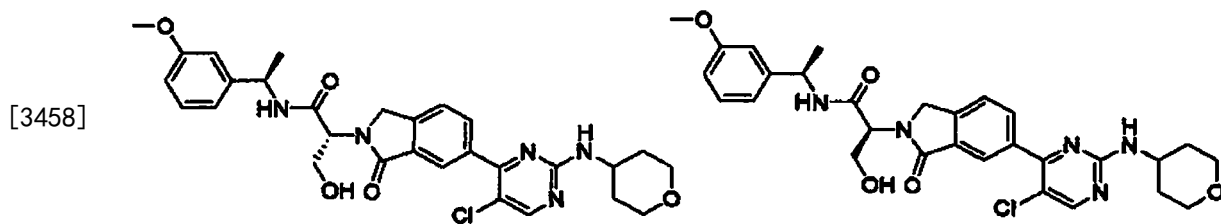
[3453] 将TBTU(0.065g, 0.202mmol)加入到(R)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸(0.08g, 0.192mmol)、((S)-2-氨基-2-(6-甲基吡啶-2-基)乙醇二盐酸盐(0.045g, 0.202mmol)和DIPEA(0.134mL, 0.768mmol)的DMF(1mL)混合物中,将混合物搅拌45分钟。将混合物采用EtOAc稀释,并转移到分液漏斗内。加入NH₄Cl,产品采用EtOAc萃取。将汇合的有机萃取物用水、NaHCO₃、盐水洗涤,干燥(MgSO₄)和吸附到硅胶上。粗产品采用色谱(SiO₂, 12g柱, DCM:MeOH梯度100%-95%)提纯,得到呈白色固体状的(R)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-2-羟基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基)丙酰胺(32mg)。该产品采用制备HPLC(Waters, 酸法(0.1%甲酸), 酸法, Waters X-Select Prep-C18, 5 μ m, 19x50mm柱, 10-40% MeCN水溶液)再次提纯。汇合馏分,并真空浓缩,残余物采用EtOAc和NaHCO₃稀释。产品用EtOAc萃取,汇合的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),真空浓缩,采用Et₂O研磨,并蒸发,得到呈白色固体状的标题化合物(0.032g, 30.0%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 8.52 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (s (br), 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.79-7.58 (m, 3H), 7.13 (dd, 2H), 5.05 (td, 1H), 4.91-4.80 (m, 2H), 4.77 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.00-3.82 (m, 3H), 3.77-3.58 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.48 (d, 3H)。LCMS: [M+H]⁺=551。

[3454] 实例693: 2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-3-羟基-N-[(1R)-1-苯乙基]丙酰胺



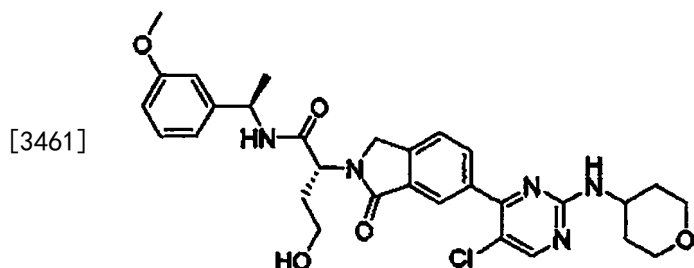
[3456] 按照实例120类似的方法制备。在这种情况下,产品采用制备HPLC(酸法)提纯。得到的产品是非对映异构体的3:2混合物。¹H NMR(CDCl₃,400MHz) δ: 8.33(1H,s), 8.28(1H,d), 8.00(1H,m), 7.58(0.6H,d), 7.51(0.4H,d), 7.36-7.28(2H,m), 7.16-7.09(2.6H,m), 7.04(0.4H,d), 5.23(1H,d), 5.05(1H,p), 4.93(0.4H,t), 4.90(0.6H,t), 4.84-4.66(1.6H,m), 4.42(0.4H,d), 4.29-4.18(1H,m), 4.11-3.95(4H,m), 3.77(1H,bs), 3.54(2H,td), 2.04(2H,m), 1.57(2H,m), 1.47(1H,d), 1.43(2H,d)。(可交换OH未观察到)。LC-MS: [M+H]⁺=536。

[3457] 实例694和695: (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-3-羟基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙酰胺和(2S)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-3-羟基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙酰胺



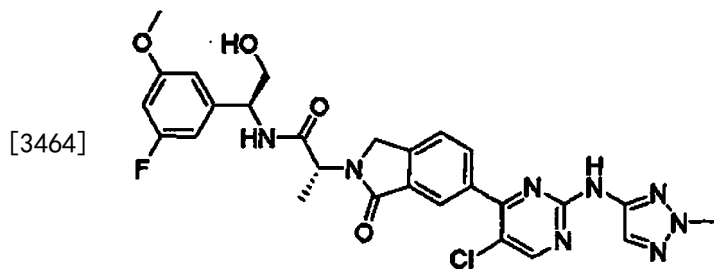
[3459] 将3-((叔丁基二甲基硅基)氧)-2-(6-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚-2-基)-N-((R)-1-(3-甲氧苯基)乙基)丙酰胺(制备413,260mg,0.382mmol)用TFA(2mL)吸收,让其静置2分钟并蒸发。残余物用NaHCO₃(10mL)碱化,并用乙酸乙酯(3x 10mL)萃取。将汇合的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)和蒸发,得到一种粘稠性黄色油。采用色谱(SiO₂,12g柱,50-100%EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到呈白色粉末状的(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-3-羟基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙酰胺(55mg,25.4%)(A)和(2S)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-3-羟基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙酰胺(19mg,8.78%)(B)。A:¹H NMR(DMSO-d₆) δ: 8.69(d,1H), 8.45(s,1H), 8.03(d,1H), 7.97(dd,1H), 7.76(d,1H), 7.62(s(br),1H), 7.23(dd,1H), 6.91-6.83(m,2H), 6.78(ddd,1H), 5.13(t,1H), 4.98-4.86(m,2H), 4.81(d,1H), 4.64(d,1H), 3.97-3.77(m,5H), 3.75(s,3H), 3.41-3.34(m,2H), 1.91-1.77(m,2H), 1.60-1.43(m,2H), 1.34(d,3H)。LCMS: [M+H]⁺=566。B:¹H NMR(DMSO-d₆) δ: 8.68(d,1H), 8.44(s,1H), 8.01(d,1H), 7.96(dd,1H), 7.74(d,1H), 7.61(s(br),1H), 7.18(dd,1H), 6.88-6.82(m,2H), 6.75(ddd,1H), 5.13(s(br),1H), 4.96-4.83(m,2H), 4.75(d,1H), 4.64(d,1H), 3.98-3.78(m,5H), 3.68(s,3H), 3.49-3.38(m,2H), 1.90-1.76(m,2H), 1.60-1.43(m,2H), 1.34(d,3H)。LCMS: [M+H]⁺=566。

[3460] 实例696: (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-羟基-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丁酰胺



[3462] 将(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-4-羟基-N-((R)-1-(3-甲氧苯基)乙基)丁酰胺(制备403, 0.023g, 0.043mmol)、氧杂环己-4-胺(0.010mL, 0.097mmol)和DIPEA(0.020 mL, 0.115mmol)的1,4-二恶烷(2.0mL, 23.38mmol)混合物加热到90℃过夜。16.5小时后,加入另外的氧杂环己-4-胺(0.010mL, 0.097mmol)和DIPEA(0.020mL, 0.115mmol),将混合物加热到90℃,保持41小时。将反应混合物冷却到室温,然后使其在EtOAc(30mL)和NH₄Cl(20 mL)之间分配。将各层进行分离,有机部分用NH₄Cl(20mL)、水(20mL)和盐水(3x 20mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄),过滤和减压浓缩,得到呈浅黄色固体状的粗产品(26mg)。将粗产品用色谱(SiO₂, 4g柱, 0-10%MeOH的DCM溶液)提纯,得到呈白色固体状的标题化合物丁酰胺(0.015g, 58.5%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.70(1H, d), 8.45(1H, s), 8.03(1H, t), 7.97(1H, dd), 7.75(1H, d), 7.62(1H, br. s), 7.24(1H, t), 6.91-6.87(2H, m), 6.80(1H, ddd), 4.99(1H, dd), 4.88(1H, p), 4.81(1H, d), 4.65-4.51(2H, m), 3.90(3H, dd), 3.96-3.85(3H, m), 3.44-3.34(4H, m), 2.06(1H, dq), 2.01-1.88(1H, m), 1.85(2H, br. d), 1.53(2H, qd), 1.34(3H, d)。LCMS: [M+H]⁺=580。

[3463] 实例697: (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺



[3465] 方法A:

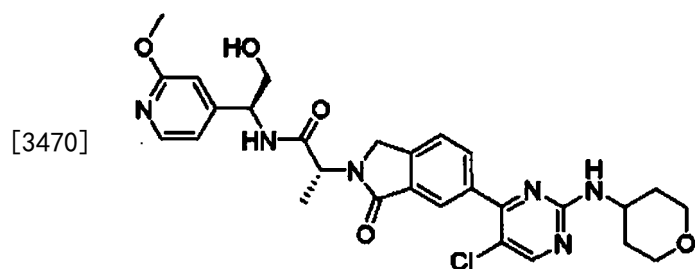
[3466] 将(R)-2-(6-(5-氯-2-((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸(制备417, 2.2g, 4.78mmol)、(S)-2-氨基-2-(3-氟-5-甲氧苯基)乙醇盐酸盐(1.167g, 5.26mmol)和DIPEA(2.76mL, 15.79mmol)在干燥DMF(5mL)中的搅拌溶液用TBTU(1.997g, 6.22mmol)处理。将溶液在室温搅拌30分钟,使所得黄色溶液在DCM((200mL)和水(200mL)之间分配。收集有机相,并先后用10%饱和NaHCO₃水溶液(100mL)、1M HCl(100mL)和水(2x 100mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并真空浓缩。残余物溶于DCM中,并用色谱(SiO₂, 80g柱, 0-100%EtOAc的庚烷溶液)提纯。然后,将产品采用二乙醚/庚烷研磨,将所得沉淀过滤,然后在56℃干燥器内干燥过夜。将固体溶于DCM、乙酸乙酯和乙腈的混合物中,将溶液浓缩至干。残余物采用二乙醚研磨,将所得沉淀过滤,在60℃真空干燥,得到呈

黄色固体状的标题化合物 (2.2g, 79%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.64 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.16-8.09 (m, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 6.78-6.66 (m, 3H), 5.02 (q, 1H), 4.93 (t, 1H), 4.88-4.74 (m, 2H), 4.64 (d, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.59-3.51 (m, 2H), 1.46 (d, 3H)。LCMS: [M+H]⁺=581。

[3467] 方法B:

[3468] 将 (R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸 (制备349) (185mg, 0.525 mmol)、2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-胺盐酸盐 (85mg, 0.630mmol) 和碳酸铯 (455mg, 1.397mmol) 的混合物悬浮在干燥DMF中, 悬浮液通过氮气流鼓泡5分钟脱气。加入 t-BuBrettPhos Allyl (Pd-175) (24.62mg, 0.032mmol), 将混合物在微波辐射下在70℃加热2小时。将混合物冷却到室温, 并用DIPEA (0.212mL, 1.211mmol) 和 (S)-2-氨基-2-(3-氟-5-甲氧苯基)乙醇盐酸盐 (163 mg, 0.734mmol) 处理。室温搅拌5分钟后, 加入TBTU (177mg, 0.551mmol), 将混合物再搅拌1.5小时。将悬浮液采用DCM (50mL) 稀释, 混合物用2M NaHCO₃ (20mL)、10%柠檬酸水溶液 (20mL) 和水 (20mL) 洗涤。将有机相收集, 干燥 (MgSO₄) 和真空浓缩。将粗产品用色谱 (SiO₂, 12g柱, 0-100% EtOAc 的异己烷溶液) 提纯, 得到呈奶油色固体状的标题化合物 (55mg, 25.8%)。

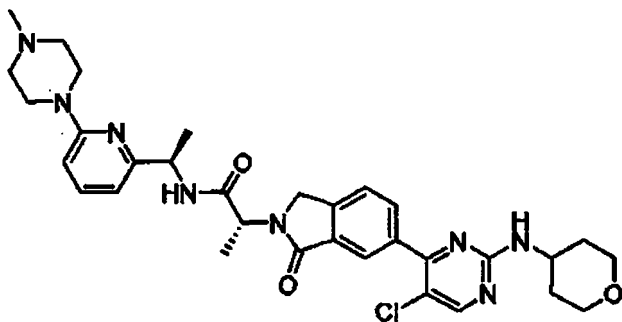
[3469] 实例698: (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]丙酰胺



[3471] 将TBTU (0.095g, 0.29mmol) 加入到 (2S)-2-氨基-2-(2-甲氧吡啶-4-基)乙醇HCl (0.047g, 0.23mmol)、(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)丙酸 (制备99, 0.080g, 0.19mmol) 和DIPEA (0.0101mL, 0.58mmol) 的DCM (1.9mL) 混合物中。将混合物搅拌2小时。将反应用水稀释进行淬灭, 并采用EtOAc (x3) 萃取。将汇合的有机层用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤并浓缩至干。残余物用biotage (EtOAc/0-15% MeOH) 提纯, 得到呈无色固体状的标题化合物。¹H NMR (400MHz, Me-d₃-OD): 8.67-8.51 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.12-8.03 (2H, m), 7.73 (1H, d), 6.96 (1H, dd), 6.80 (1H, s), 5.11 (1H, q), 4.98-4.91 (1H, m), 4.85 (1H, d), 4.71 (1H, d), 4.11-4.03 (1H, m), 4.02-3.96 (2H, m), 3.92 (3H, s), 3.84-3.72 (2H, m), 3.55 (2H, td), 2.02 (3H, d), 1.72-1.55 (5H, m)。[M+H]⁺=567。

[3472] 实例699: (2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺

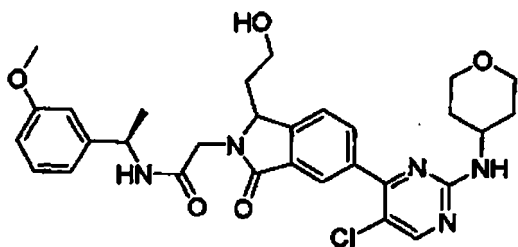
[3473]



[3474] 按照实例2类似的方法,采用 (1R) -1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙-1-胺 (制备418) 和 (2R) -2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)丙酸 (制备99) 制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.05 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.49 (1H, dd), 6.66 (1H, d), 6.59 (1H, d), 4.98 (1H, q), 4.84-4.70 (2H, m), 4.63 (1H, d), 3.99-3.83 (3H, m), 3.46 (4H, t), 2.39-2.33 (4H, m), 2.20 (3H, s), 1.85 (2H, d), 1.61-1.43 (5H, m), 1.34 (3H, d)。LCMS: [M+H]⁺ = 619。

[3475] 实例700: 2-(5-(5-氯-2-((氧杂环己-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-(2-羟乙基)-3-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((R)-1-(3-甲氧苯基)乙基)乙酰胺

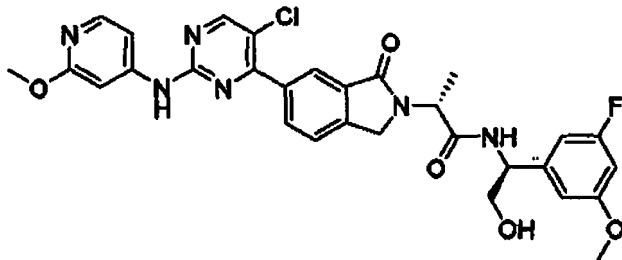
[3476]



[3477] 按照实例601类似的方法制备。LC-MS: [M+H]⁺ = 580 (亦参见制备338)。

[3478] 实例701: (R) -2-(6-(5-氯-2-((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基)丙酰胺

[3479]



[3480] 方法A:

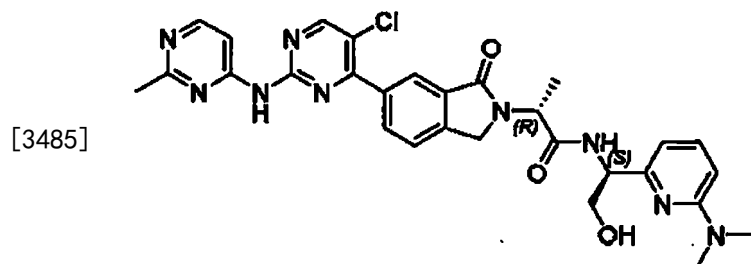
[3481] 将TBTU (3.19g, 9.95mmol) 加入到 (R) -2-(6-(5-氯-2-((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)丙酸 (3.4g, 7.65mmol)、(S) -2-氨基-2-(3-氟-5-甲氧苯基)乙醇盐酸盐 (2.035g, 9.18mmol) 和DIPEA (4.14mL, 23.72mmol) 的无水DMF (30mL) 室温溶液中,将混合物搅拌1小时。加入饱和NH₄Cl水溶液 (200mL), 搅拌混合物,直到形成奶油色沉淀。将所得悬浮液用水 (100mL) 稀释,并将沉淀过滤,用水洗涤,在真空烘箱中烘至半干,得到一种奶油色固体。将固体用EtOAc吸收,混合物用NaHCO₃ (200mL) 洗涤。开展相分离,水层用 EtOAc (2x100mL) 萃取。将汇合的有机萃取物用盐水 (3x 100mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄), 过滤, 并蒸发,得到浅黄色泡沫,将这种泡沫在50℃真空烘箱中干燥过夜。将固体

用Et₂O研磨,所得沉淀通过过滤收集,得到一种浅棕色固体,将该固体在45℃干燥器中干燥过夜,得到 4.5g浅棕色固体(93%)。按照同样的方法制备第二批产品(3g),将它们汇合,混合物采用EtOAc(600mL)吸收,用盐水(4x 200mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,并在45℃蒸发,得到一种固体(7.75g)。将该固体用Et₂O(200mL)研磨,所得沉淀进行过滤,并用过量Et₂O洗涤,减压干燥,得到一种湿润固体,将该固体在45℃的干燥器内干燥过夜。然后,将产品悬浮在MeCN(3 x 50mL)中,混合物进行真空浓缩。然后,将得到的固体在45℃干燥器中干燥,得到标题化合物(6.55g,82%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.40(br s,1H),8.79(s,1H),8.58(d,1H),8.13(dd,1H),8.05(dd,1H),7.97(d,1H),7.82(dd,1H),7.40-7.34(m,1H),7.26(dd,1H),6.78-6.65(m,3H),5.01(q,1H),4.93(t,1H),4.87-4.78(m,1H),4.79(d,1H),4.64(d,1H),3.80(s,3H),3.76(s,3H),3.59-3.52(m,2H),1.46(d,3H)。LCMS:[M+H]⁺=607。

[3482] 方法B:

[3483] 将Pd(PPh₃)₄(48.9mg,0.042mmol)加入到(R)-N-((S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基)-2-(1-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吡啶啉-2-基)丙酰胺(422mg,0.847 mmol)、4,5-二氯-N-(2-甲氧吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(270mg,0.847mmol)和2M Na₂CO₃(0.847mL,1.693mmol)的1,4-二恶烷(5mL,58.5mmol)脱气(采用氮气脱3次)悬浮液中。将反应进一步脱气,然后在氮气下在85℃搅拌1.5小时。让混合物冷却到室温,然后,用水(30mL)稀释。将粗产品用EtOAc(2 x 30mL)萃取,汇合的有机萃取物用1:1的水:盐水(40mL)、盐水(30mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,然后真空浓缩,得到一种棕色泡沫(505mg)。粗产品采用色谱(SiO₂,0-100%EtOAc的异己烷溶液)提纯,得到一种浅黄色固体(195mg)。将该产品用色谱(SiO₂,0-4%MeOH的DCM溶液)重新提纯,然后采用色谱(SiO₂,0-100%THF的DCM溶液)重新提纯,得到一种白色固体(39mg)。将混合馏分采用色谱(RP Flash C18,10-80%的(0.1%甲酸的MeCN溶液:0.1%甲酸水溶液)溶液)进一步提纯,得到一种浅棕色固体。将各批次汇合,采用色谱(SiO₂,0-50%(10%MeOH的DCM溶液)的DCM溶液)再次提纯,得到呈白色固体状的标题化合物(72mg,13.59%)。

[3484] 实例702:(R)-2-(6-(5-氯-2-((2-甲基嘧啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)-N-((S)-1-(6-(二甲氨基)吡啶-2-基)-2-羟乙基)丙酰胺



[3486] 方法A:

[3487] 在装有(R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)丙酸(4.4g,10.87mmol)、2-甲基嘧啶-4-胺(1.542g,14.13mmol)和碳酸铯(7.44g,22.83mmol)的500mL圆底烧瓶内加入DMF(109mL)。将系统抽真空,并回充入氮气(x3),加热到75℃,并搅拌10分钟。加入XantPhos Allyl(Pd-177)(0.414g,0.543mmol),将系统抽真空,并回充入氮气(x3),将混合物在75℃搅拌2.5小时。冷却到室温后,加入(S)-2-氨基-2-(6-(二甲氨基)吡

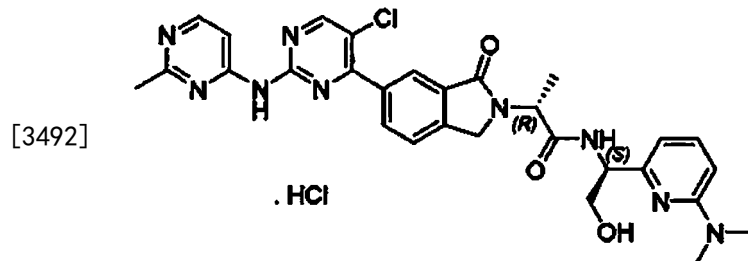
啉-2-基)乙醇(2.257g,11.96mmol)的DMF(27mL)溶液,然后加入N-甲基吗啉(5.38mL,48.9mmol)。将混合物用冰冷却,加入TBTU(5.76g,17.93mmol)。让混合物升到室温,并搅拌1小时。混合物用Et₂O(350mL)稀释,将所得沉淀真空过滤,并用Et₂O(4x 100mL)洗涤,得到一种深黄色固体(16.5g)。将固体悬浮在水(50mL)中,真空过滤,然后用水(4x 50mL)洗涤,干燥,得到较浅黄色固体(14.05 g)。将该固体部分地溶于10%MeOH/DCM(150mL)中,过滤所得悬浮液,并用10% MeOH/DCM(2x 100mL)洗涤。将滤液吸附到硅胶上,并用色谱(SiO₂,0-10% (0.7M NH₃/MeOH)的DCM溶液)提纯,得到呈浅黄色固体状的标题化合物(3.63g,56.2%收率)。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.77(br s,1H),8.83(s,1H),8.47(d,1H),8.38(d,1H),8.19-8.10(m,1H),8.12-8.00(m,2H),7.82(d,1H),7.51-7.39(m,1H),6.50(dd,2H),5.06(q,1H),4.95-4.58(m,4H),3.77-3.64(m,1H),3.64-3.54(m,1H),2.97(s,6H),2.51(s,3H),1.49(d,3H)。LCMS:[M+H]⁺=588。

[3488] 注:第一步中可以采用替代的催化剂体系(Xanphos/Pd(OAc)₂,Xantphos Pd G3)。

[3489] 方法B:

[3490] 在微波管内加入4,5-二氯-N-(2-甲基嘧啶-4-基)嘧啶-2-胺(124mg,0.485mmol)和(R)-N-((S)-1-(6-(二甲氨基)吡啶-2-基)-2-羟乙基)-2-(1-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-2-基)丙酰胺(200mg,0.405mmol)。加入1,4-二恶烷(2mL)和碳酸钠(2M水溶液)(0.405mL,0.809mmol),将混合物脱气5分钟,然后加入Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(16.52mg,0.020mmol)。在氮气下,将混合物加热到80℃,保持1.5小时,然后冷却到室温,并用水(10 mL)稀释。将沉淀通过过滤分离,并用水(30mL)洗涤。将固体溶于DCM/MeOH(9:1,100mL),通过相分离器,然后吸附到硅胶上。将粗产品用色谱(SiO₂,0-10% (0.7M氨/MeOH)的DCM溶液)提纯,得到呈米白色固体状的标题化合物(168mg,68.5%)。

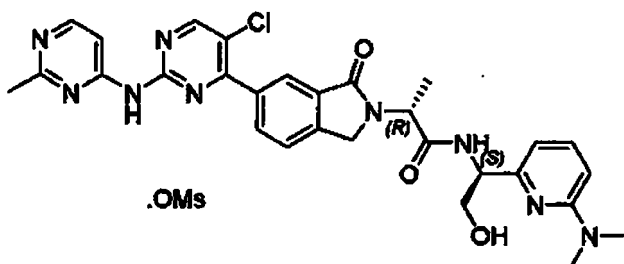
[3491] 实例702a:(R)-2-(6-(5-氯-2-((2-甲基嘧啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(6-(二甲氨基)吡啶-2-基)-2-羟乙基)丙酰胺盐酸盐



[3493] 向实例702制备产品(154mg)的THF(8mL)的搅拌溶液中加入HCl(2N,溶于Et₂O,127 μ L,1mol.eq.)。过滤收集所得沉淀,并依次用THF和EtOAc洗涤。得到呈白色固体状的标题化合物(55mg)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):11.72(1H,br s),8.95(1H,s),8.64(1H,d),8.48(1H,br s),8.24(1H,d),8.17(1H,s),8.10(1H,dd),7.84(1H,d),7.58(1H,br s),6.63(2H,m),5.06(1H,q),4.94-4.75(2H,m),4.68(1H,d),3.76-3.58(3H,m),3.05(6H,s),2.63(3H,s),1.51(3H,d)。LCMS:[M+H]⁺=588。

[3494] 实例702b:(R)-2-(6-(5-氯-2-((2-甲基嘧啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-N-((S)-1-(6-(二甲氨基)吡啶-2-基)-2-羟乙基)丙酰胺甲烷磺酸盐

[3495]



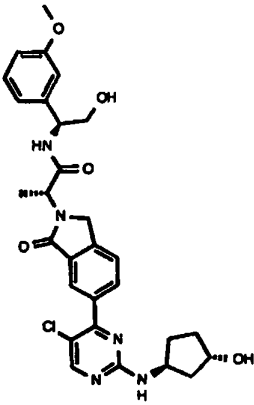
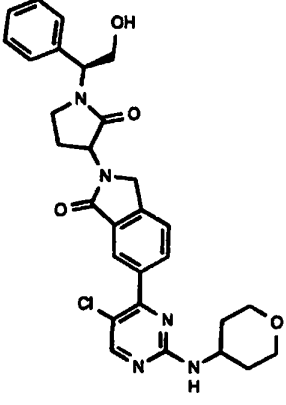
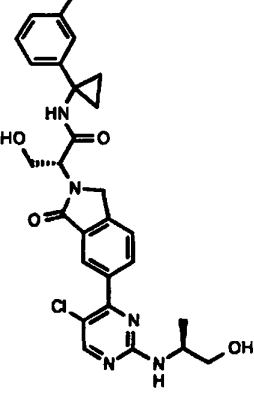
[3496] 向实例702制备产品(152mg)的THF(8mL)搅拌溶液中加入甲烷磺酸(24.8mg, 1mol. eq.)。过滤收集所得沉淀,并依次用THF和EtOAc洗涤。得到呈白色固体状的标题化合物(106 mg)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 12.06(1H, br s), 9.00(1H, s), 8.71(1H, d), 8.59(1H, br s), 8.31(1H, d), 8.18(1H, s), 8.11(1H, dd), 7.85(1H, d), 7.72(1H, br s), 6.83(1H, br s), 6.70(1H, d), 5.11-4.94(2H, m), 4.79(1H, d), 4.68(1H, d), 3.79-3.63(2H, m), 3.12(6H, s), 2.66(3H, s), 2.33(5H, s), 1.51(3H, d)。LCMS: [M+H]⁺ = 588。

[3497] 实例703-1123

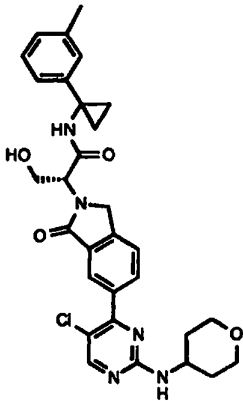
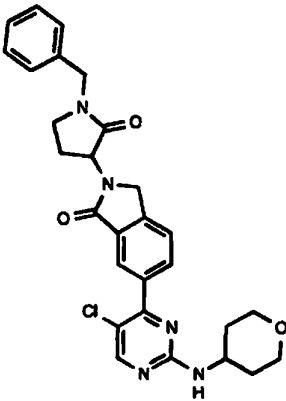
[3498] 采用此处实例1-702描述的类似方法制备下述实例。

[3499]

实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
703		(2R)-2-[3-(5-氯-2-[[反式-4-羟基环己基]氨基]嘧啶-4-基)-5-氧代-5H, 6H, 7H-吡咯并[3, 4-b]吡啶-6-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	565
	无实例704		

实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
705		(2R)-2-[6-{5-氯-2-[[1-(1S,3S)-3-羟基环戊基]氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[1-(3-甲氧苯基)乙基]丙酰胺	566
706		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-{1-[(1S)-2-羟基-1-苯乙基]-2-氧代吡咯烷-3-基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	548
707		(2R)-2-[6-(5-氯-2-[(2S)-1-羟丙-2-基]氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-3-羟基-N-[1-(3-甲基苯基)环丙基]丙酰胺	536

[3500]

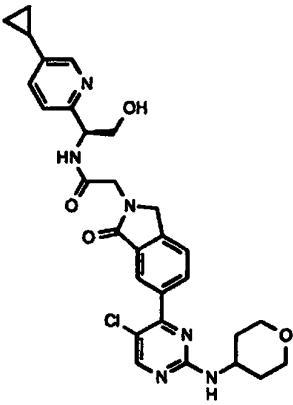
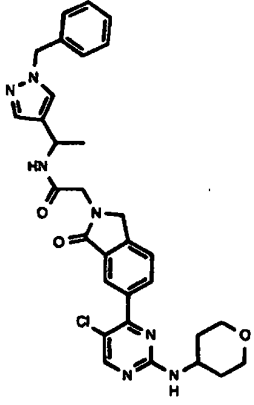
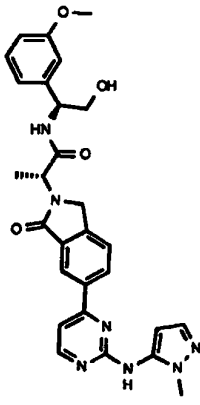
实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
708		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]咪唑-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-3-羟基-N-[1-(3-甲基苯基)环丙基]-丙酰胺	562
709		2-(1-苄基-2-氧代吡咯烷-3-基)-6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]咪唑-4-基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	518
710	没有实例710		

[3501]

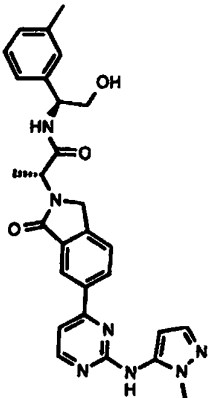
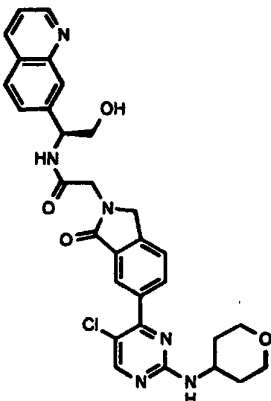
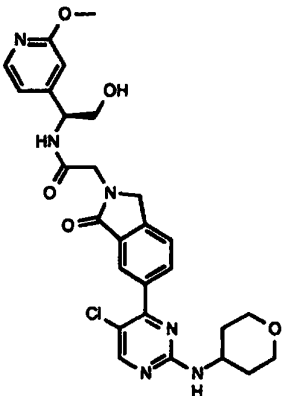
实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有规定
711		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-4-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙酰胺	566
712		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-4-(二甲氨基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丁酰胺	607
713		2-[6-(5-氯-2-[(2S)-1-羟基丙-2-基]氨基]嘧啶-4-基)-4-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙酰胺	540

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
714		N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]-2-(6-{5-甲基-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酰胺	530
715		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(6-环丙基吡啶-2-基)-2-羟乙基]乙酰胺	563
716		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(6-环丙基吡啶-3-基)-2-羟乙基]乙酰胺	561 [M-H] ⁻

[3503]

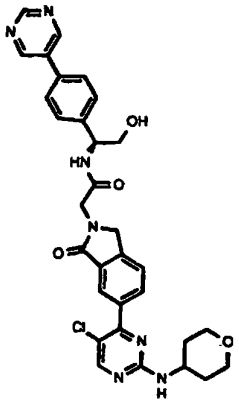
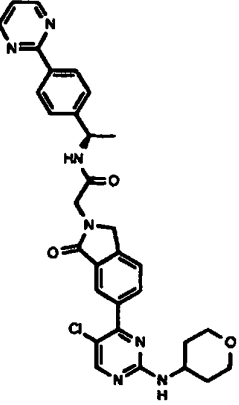
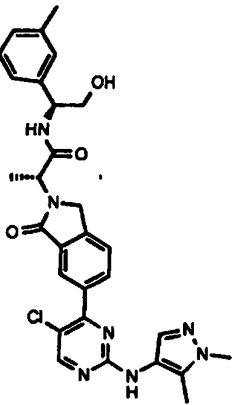
实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
717		2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(5-环丙基吡啶-2-基)-2-羟乙基]乙酰胺	563
718		N-[1-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)乙基]-2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酰胺	586
719		(2R)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基]-2-(6-(2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)丙酰胺	528

[3504]

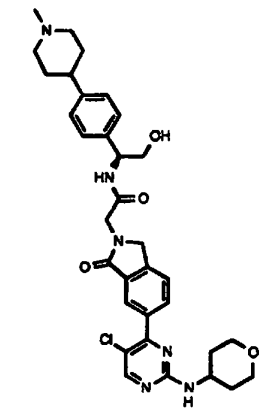
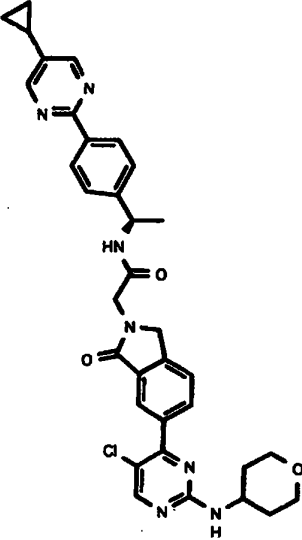
实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
720		(2R)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]-2-(6-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)丙酰胺	510 [M-H] ⁺
721		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(喹啉-7-基)乙基]乙酰胺	573
722		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]乙酰胺	553

[3505]

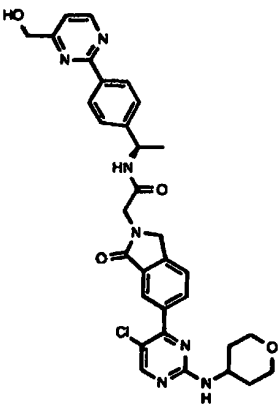
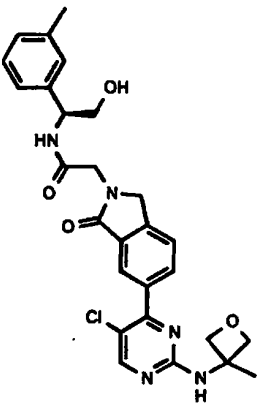
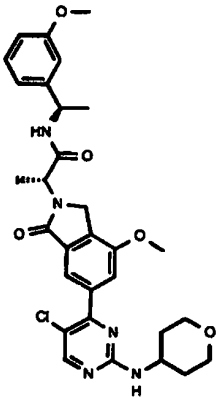
实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
723		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(1-苯基-1H-吡唑-4-基)乙基]乙酰胺	572
724		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-{1-[5-(三氟甲基)-1,2,4-恶二唑-3-基]乙基}乙酰胺	566
725		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(3,3-二氟-1-苯丙基)乙酰胺	556

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
726		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-[4-(嘧啶-5-基)苯基]乙基]乙酰胺	600
727		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[4-(嘧啶-2-基)苯基]乙基]乙酰胺	584
728		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	560

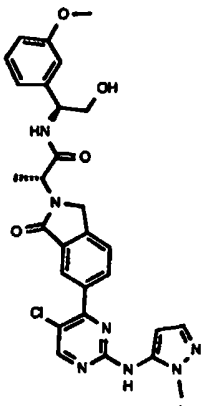
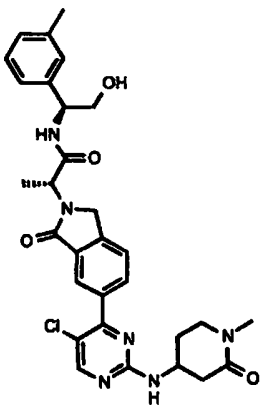
[3507]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
729	没有实例729		
730		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]乙基]乙酰胺	619
731		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[4-(5-环丙基嘧啶-2-基)苯基]乙基]乙酰胺	624

[3508]

实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
732		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{4-[4-(羟甲基)嘧啶-2-基]苯基}乙基]乙酰胺	614
733		2-(6-{5-氯-2-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙酰胺	521 [M-H] ⁻
734		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-4-甲氧基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙酰胺	580

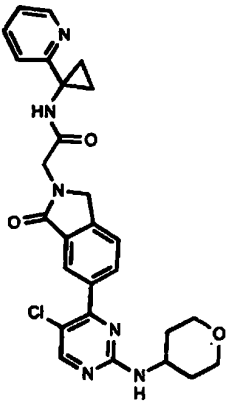
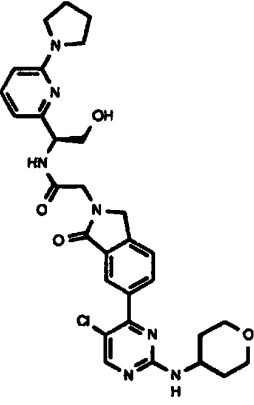
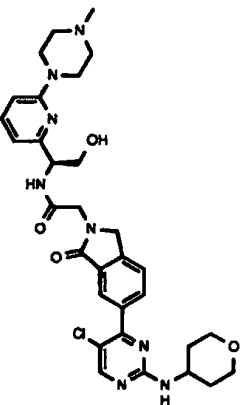
[3509]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
735		(2R)-2-(6-{5-氟-2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙酰胺	562
736	没有实例736		
737		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-2-氧代哌啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	577

[3510]

[3511]

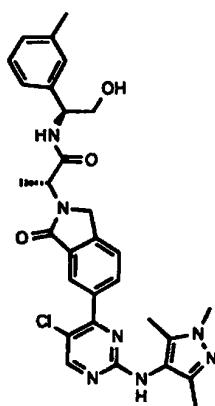
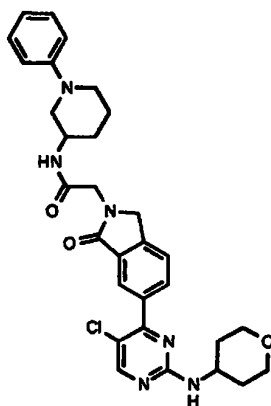
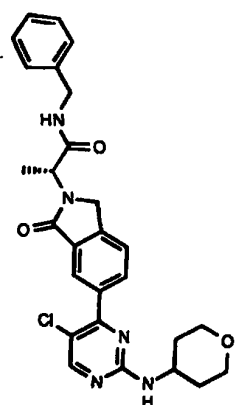
实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
738		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-6-氧代嘧啶-3-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	577
739	没有实例739		
740		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	546

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
741		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(吡啶-2-基)环丙基]乙酰胺	519
742		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-[6-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-基]乙基]乙酰胺	592
743		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-[6-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基]乙基]乙酰胺	621

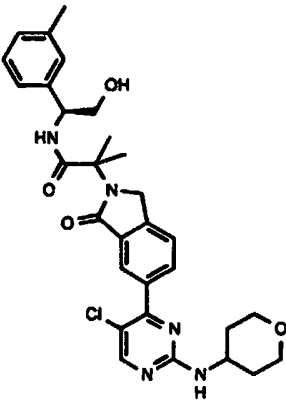
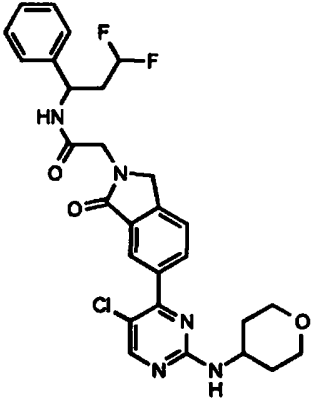
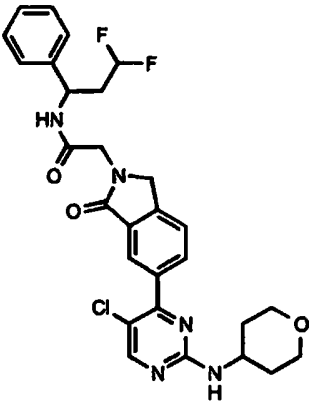
[3512]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
744		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-环戊基丙酰胺	484
745		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-(1-甲基环戊基)丙酰胺	498
746		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	563

[3513]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
747		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	574
748		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(1-苯基哌啶-3-基)乙酰胺	561
749		(2R)-N-苄基-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)丙酰胺	506

[3514]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
750		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]-2-甲基丙酰胺	564
751		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(3,3-二氟-1-苯丙基)乙酰胺 立体异构体1	556
752		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-(3,3-二氟-1-苯丙基)乙酰胺 立体异构体2	556

[3515]

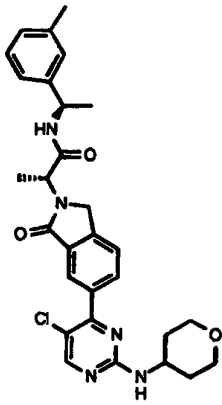
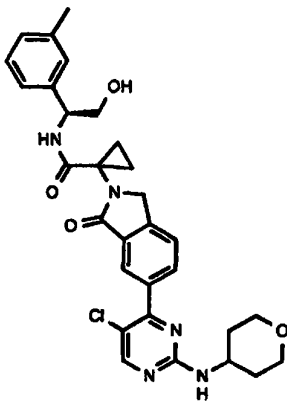
实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
753		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	547
754		2-(5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-[2-(二甲氨基)乙基]-3-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	607
755		(2R)-2-(6-[5-氯-2-(苯氨基)嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	542

[3516]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
756		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]-3-(1H-咪唑-4-基)丙酰胺	616
757		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)丙基]丙酰胺	580
758		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-{3-[(二甲氨基)甲基]苯基}-2-羟乙基]乙酰胺	579

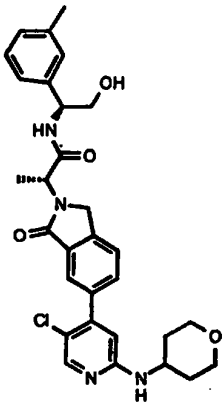
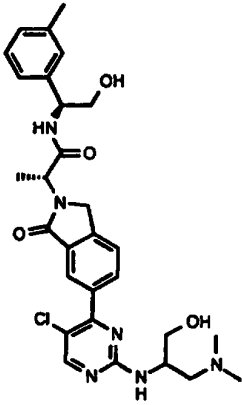
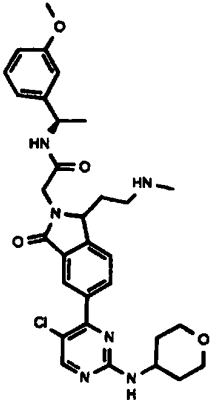
[3517]

[3518]

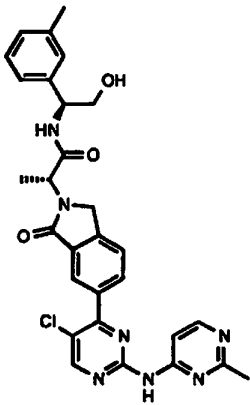
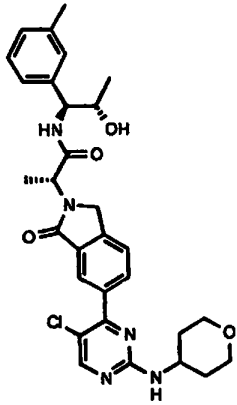
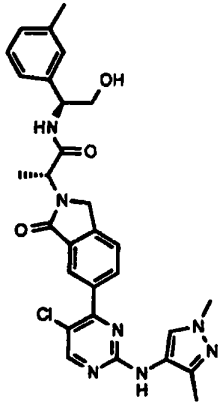
实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
759		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	534
760	没有实例760		
761		1-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]环丙烷-1-甲酰胺	562

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
762		1-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]环丙烷-1-甲酰胺	562
763		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]甲基]乙酰胺	550
764		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(6-甲氧吡啶-2-基)甲基]乙酰胺	537

[3519]

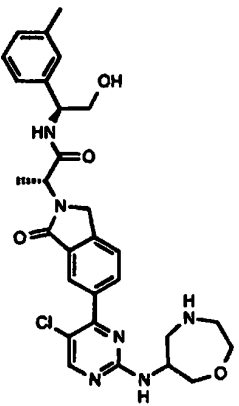
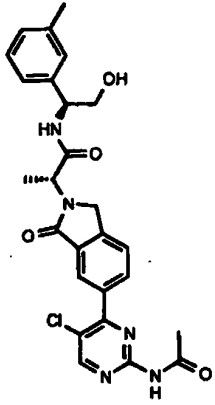
实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
765		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]吡啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	549
766		(2R)-2-[6-(5-氯-2-[[1-(二甲氨基)-3-羟基丙-2-基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	567
767		2-(5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-[2-(甲氨基)乙基]-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	593

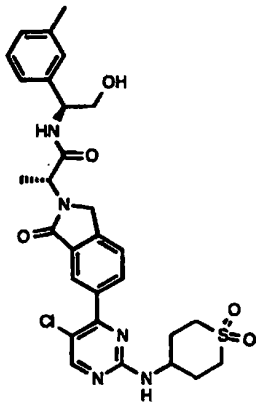
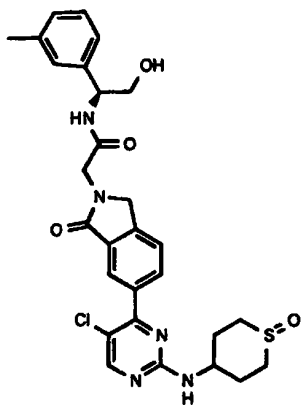
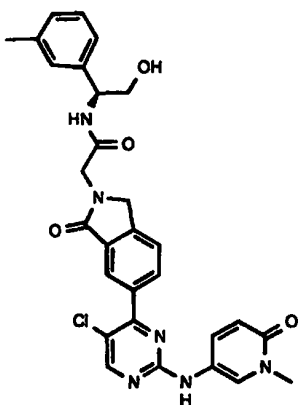
[3520]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
768		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	558
769		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)丙基]丙酰胺	564
770		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	560

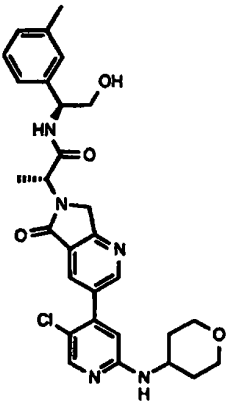
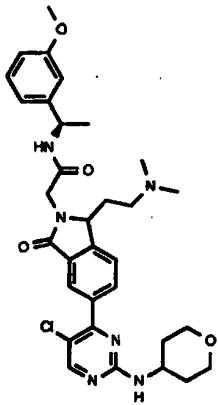
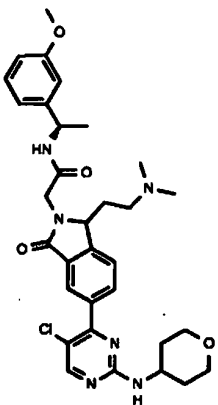
[3521]

[3522]

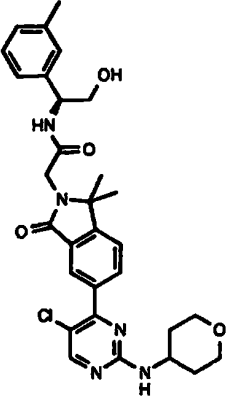
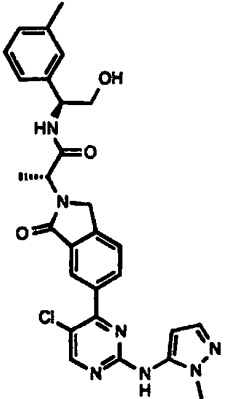
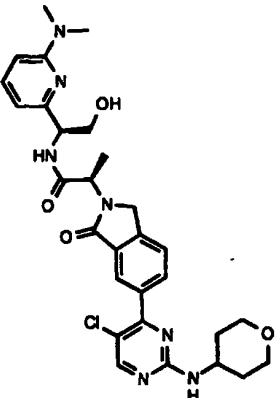
实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
771		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1,4-氧氮杂环庚-6-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	565
772	没有实例772		
773		(2R)-2-[6-(5-氯-2-乙酰胺基嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	508

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
774		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1,1-二氧代-1 λ 6-噻烷-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	598
775		2-(6-{5-氯-2-[(1-氧代-1 λ 4-噻烷-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙酰胺	568
776		2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙酰胺	559

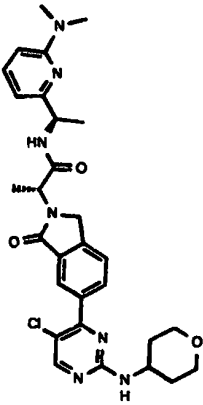
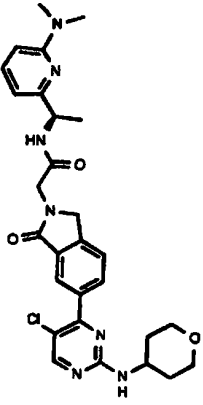
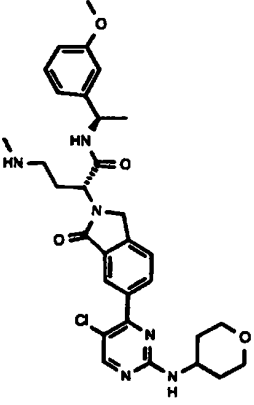
[3523]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
777		(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	550
778		2-(5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-[2-(二甲氨基)乙基]-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺 立体异构体1	607
779		2-(5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-[2-(二甲氨基)乙基]-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺 立体异构体2	607

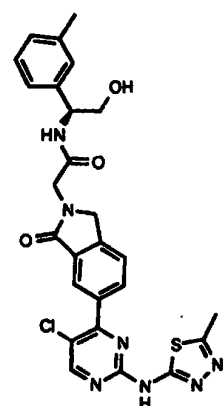
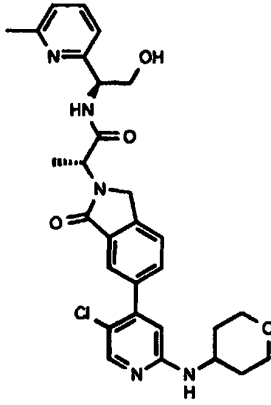
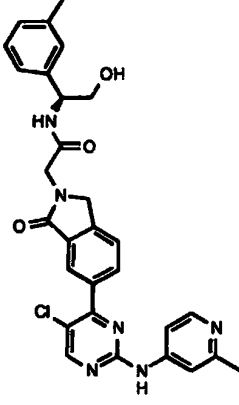
[3524]

实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
780		2-(5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1,1-二甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙酰胺	564
781		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	546
782		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]-2-羟乙基]丙酰胺	580

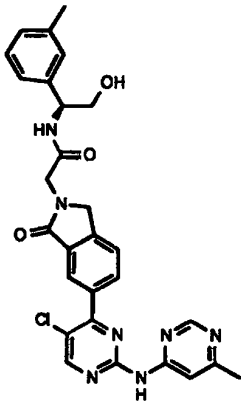
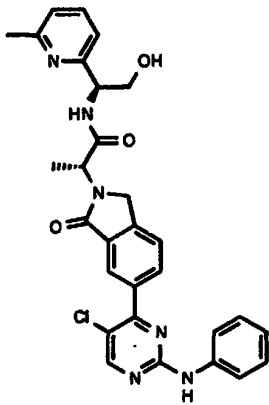
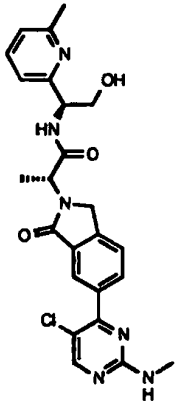
[3525]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
783		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	564
784		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]乙基]乙酰胺	550 [M-H] ⁺
785		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]-4-(甲氨基)丁酰胺	593

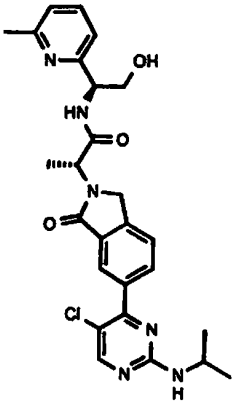
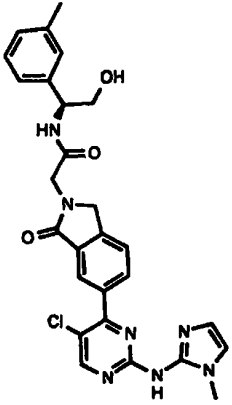
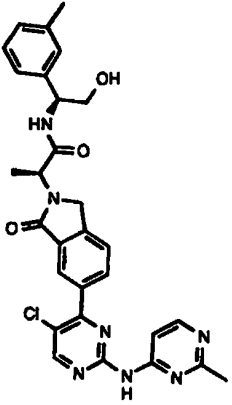
[3526]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
786		2-(6-{5-氯-2-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异喹啉-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙酰胺	550
787		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]吡啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异喹啉-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙酰胺	550
788		2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异喹啉-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙酰胺	543

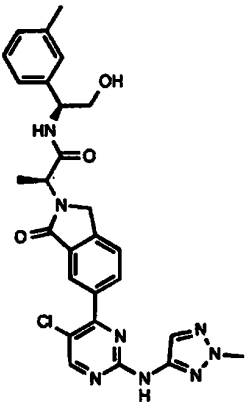
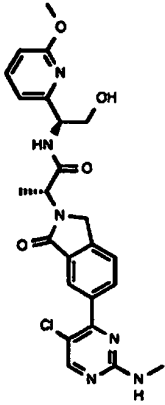
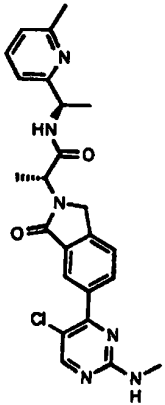
[3527]

实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有规定
789		2-(6-[5-氯-2-[(6-甲基嘧啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙酰胺	544
790		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(苯氨基)嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}-N-[(1S)-2-羟基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙酰胺	543
791		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲氨基)嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}-N-[(1S)-2-羟基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙酰胺	481

[3528]

实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
792		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(丙-2-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙酰胺	509
793		2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙酰胺	532
794		(2S)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基咪唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	558

[3529]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
795		(2S)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	547
796		(2R)-2-(6-[5-氯-2-(甲氨基)嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基]丙酰胺	497
797		(2R)-2-(6-[5-氯-2-(甲氨基)嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙酰胺	465

[3530]

实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
798		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(丙-2-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基]丙酰胺	525
799		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	564
800		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙酰胺	547

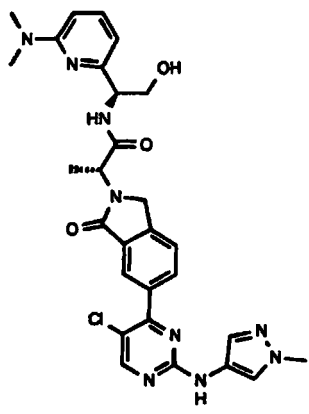
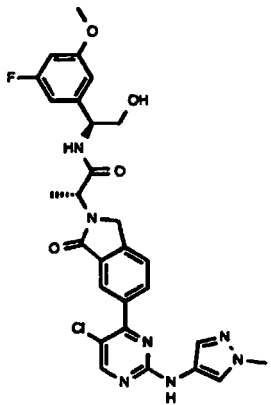
[3531]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
801		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]噻啉-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙酰胺	531
802		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]噻啉-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)-2-甲基丙基]乙酰胺	580
803		(2R)-2-(6-[5-氯-2-(甲氨基)噻啉-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]-2-羟乙基]丙酰胺	510

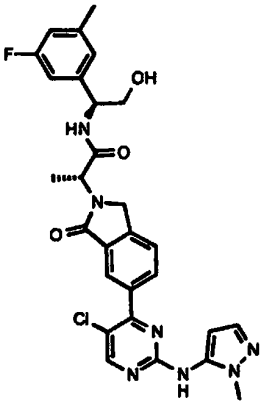
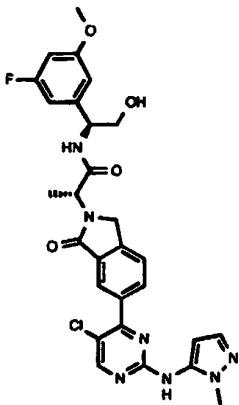
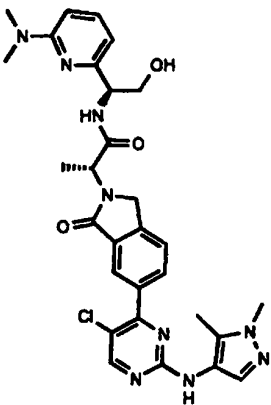
[3532]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
804		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]噻唑-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	561
805		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]噻唑-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	565
806		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]噻唑-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]丙酰胺	599

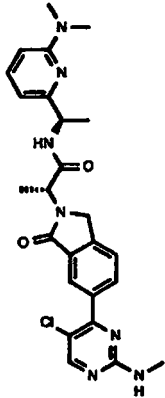
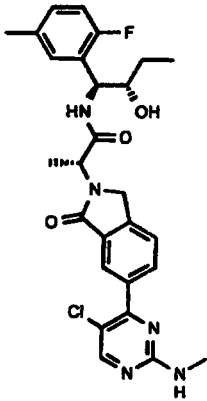
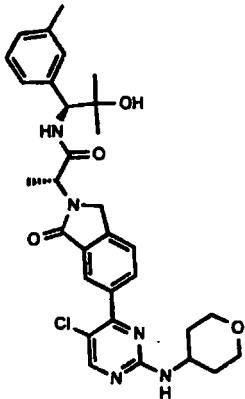
[3533]

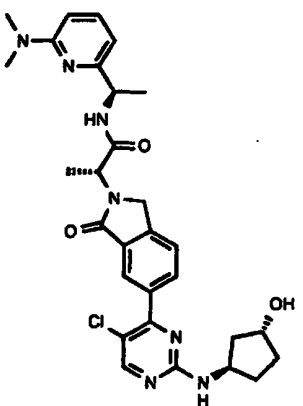
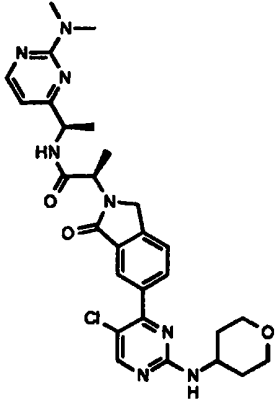
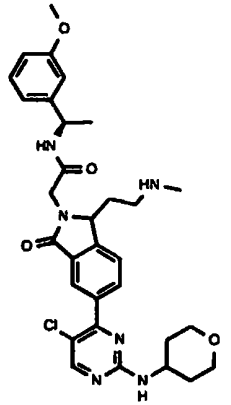
实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
807	没有实例807		
808		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]-2-羟乙基]丙酰胺	576
809		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	580

[3534]

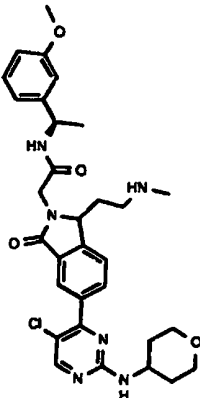
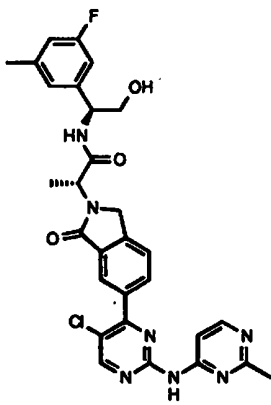
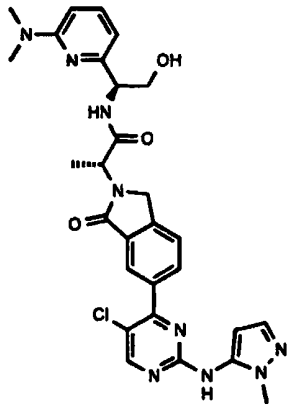
实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
810		(2R)-2-(6-(5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	584
811		(2R)-2-(6-(5-氯-2-[(1-甲氧基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	580
812		(2R)-2-(6-(5-氯-2-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]-2-羟乙基]丙酰胺	590

[3535]

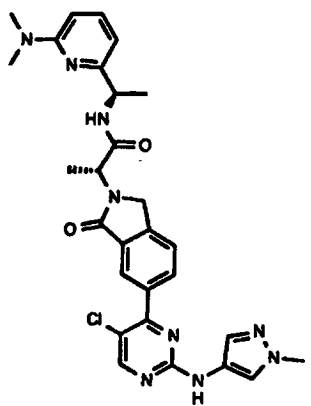
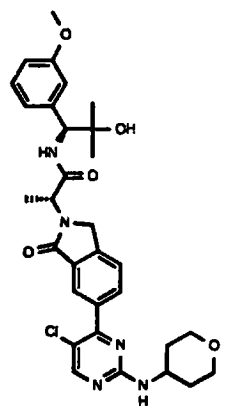
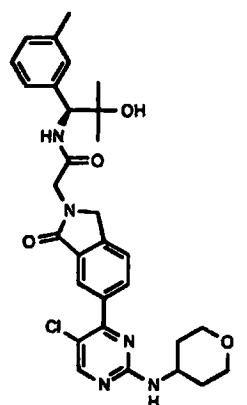
实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
816		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲氨基)咪唑-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基}-N-[(1R)-1-[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	494
[3537] 817		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲氨基)咪唑-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基}-N-[(1S,2S)-1-(2-氟-5-甲基苯基)-2-羟丁基]丙酰胺	526
818		(2R)-2-(6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]咪唑-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-2-甲基-1-(3-甲基苯基)丙基]丙酰胺	578

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
819		(2R)-2-[6-(5-氯-2-[[[(1R, 3R)-3-羟基环戊基]氨基]嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	564
820		(2R)-2-(6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(二甲氨基)嘧啶-4-基]乙基]丙酰胺	565
821		2-(5-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-1-[2-(甲氨基)乙基]-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺 立体异构体1	593

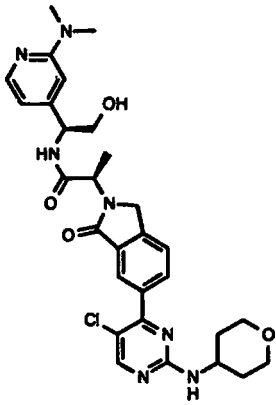
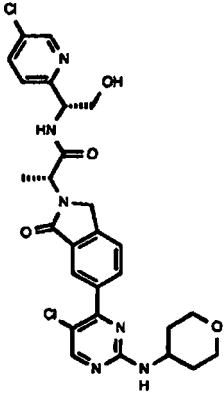
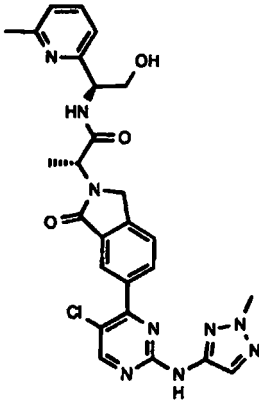
[3538]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
822		2-(5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-[2-(甲氨基)乙基]-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺 立体异构体2	593
823		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	576
824		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]-2-羟乙基]丙酰胺	576

[3539]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有规定
825		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	560
826		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)-2-甲基苯基]丙酰胺	594
827		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-2-甲基-1-(3-甲基苯基)丙基]乙酰胺	564

[3540]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
828		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]咪唑-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[2-(二甲氨基)吡啶-4-基]-2-羟乙基]丙酰胺	580
829		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]咪唑-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(5-氯咪唑-2-基)-2-羟乙基]丙酰胺	571
830		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]咪唑-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙酰胺	548

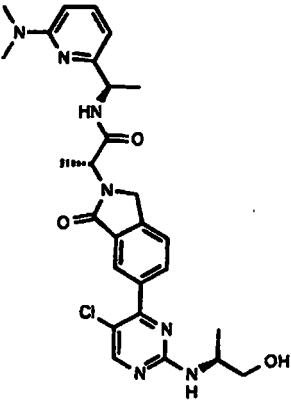
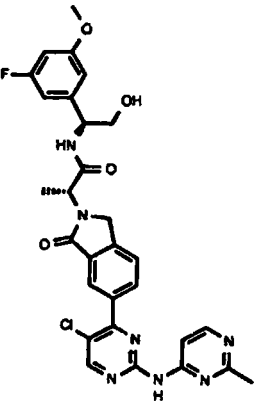
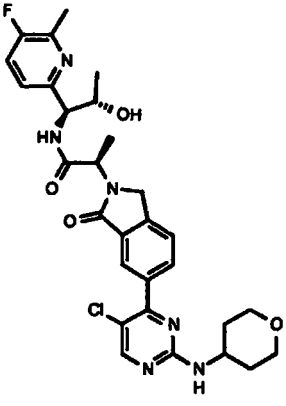
[3541]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
831		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	561
832		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙酰胺	532
833		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲氨基)嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}-N-[(1S)-2-羟基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]丙酰胺	534

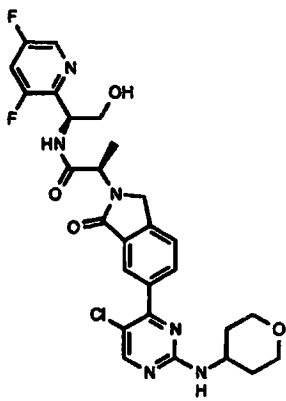
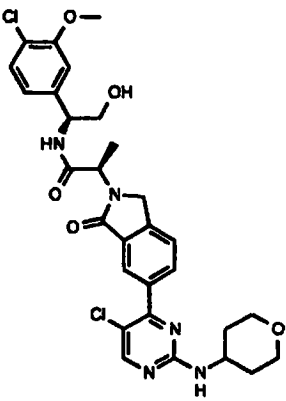
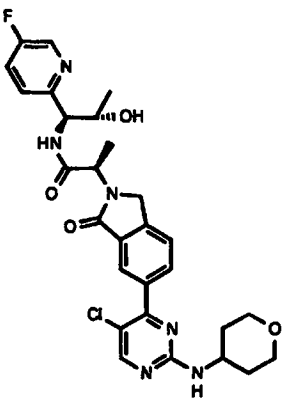
[3542]

实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
834		(2R)-2-({6-[5-氟-2-(甲氧基)嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	514
835		(2R)-2-({6-[5-氯-2-[(丙-2-基)氨基]嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}-N-[(1S)-1-[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]-2-羟乙基]丙酰胺	538
836		(2R)-2-({6-[5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}-N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙酰胺	531

[3543]

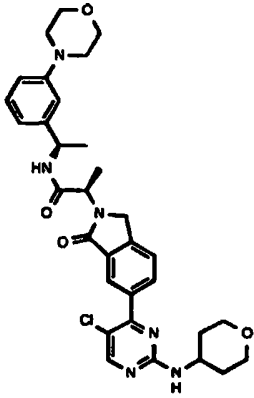
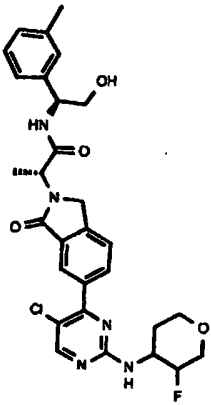
实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有规
837		(2R)-2-[6-(5-氯-2-[[(2S)-1-羟丙-2-基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	538
838		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	592
839		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-1-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-2-羟丙基]丙酰胺	583

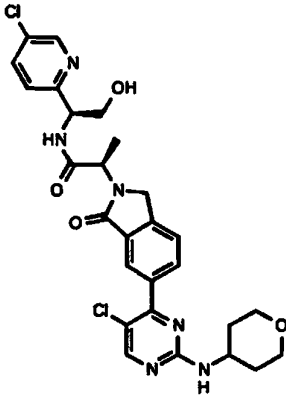
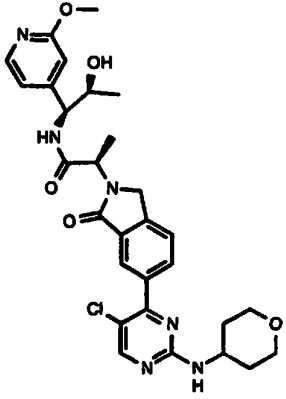
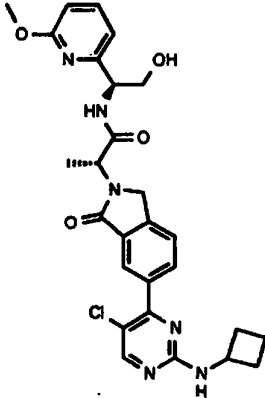
[3544]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非
840		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]噻啉-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2-羟乙基]丙酰胺	573
841		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]噻啉-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(4-氯-3-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	600
842		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]噻啉-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-1-(5-氟吡啶-2-基)-2-羟丙基]丙酰胺	567 [M-H]

[3545]

[3546]

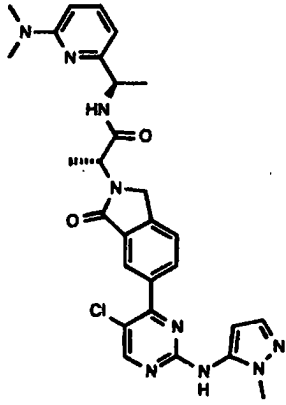
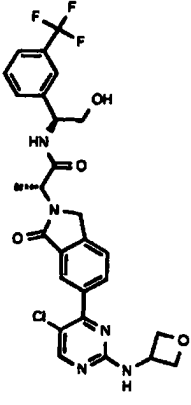
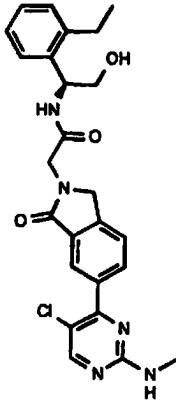
实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
843		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-(吗啉-4-基)苯基]乙基]丙酰胺	605
844		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-氟氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	568
845	没有实例845		

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
846		(2R)-2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(5-氯吡啶-2-基)-2-羟乙基]丙酰胺	569 [M-H]
847		(2R)-2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)丙基]丙酰胺	581
848		(2R)-2-(6-[5-氯-2-(环丁氨基)嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(6-甲氧吡啶-2-基)乙基]丙酰胺	537

[3547]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有规定
849		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3,3-二氟环丁基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(6-甲氧吡啶-2-基)乙基]丙酰胺	573
850		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	572
851		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	554

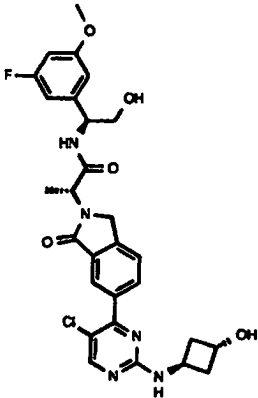
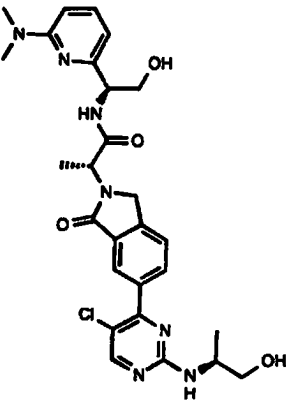
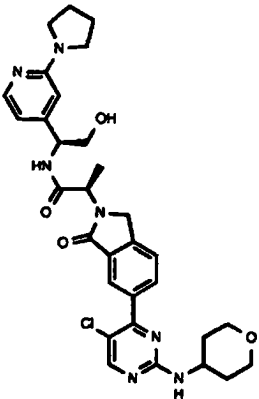
[3548]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
852		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1R)-1-[6-二甲氨基]吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	560
853		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环丁-3-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]丙酰胺	576
854		2-{6-[5-氯-2-(甲氨基)嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基}-N-[(1S)-1-(2-乙基苯基)-2-羟乙基]乙酰胺	480

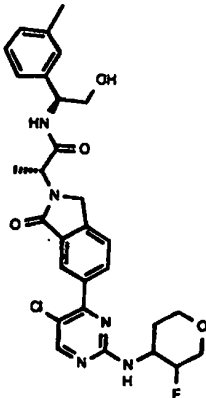
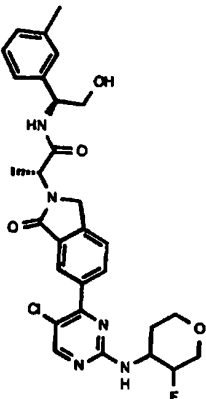
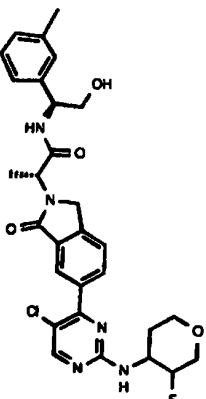
[3549]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
855		(2R)-2-(6-(5-氯-2-[(2-甲基吡啶-4-基)氨基]吡啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙酰胺	543
856		(2R)-2-(6-(5-氯-2-[(2-甲基吡啶-4-基)氨基]吡啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	572
857		(2R)-2-[6-(5-氯-2-[[反-3-羟基环丁基]氨基]吡啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	554

[3550]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
858		(2R)-2-[6-(5-氯-2-[[反式-3-羟基环丁基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	570
859		(2R)-2-[6-(5-氯-2-[[(2S)-1-羟丙-2-基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]-2-羟乙基]丙酰胺	554
860		(2R)-2-(6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-[2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基]乙基]丙酰胺	606

[3551]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
861		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-氟氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺 立体异构体1	568
862		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-氟氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺 立体异构体2	568
863		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-氟氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺 立体异构体3	568

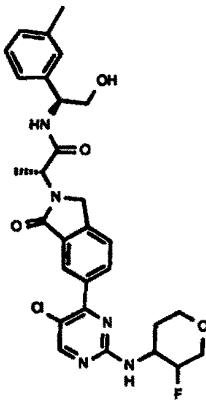
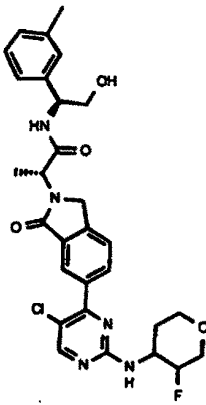
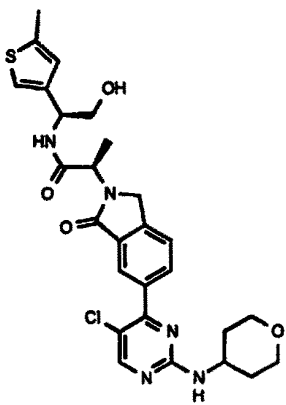
[3552]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
864		2-(6-[5-氯-2-(甲氨基)嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)丁基]乙酰胺	494
865		2-(6-[5-氯-2-(甲氧基)嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)丁基]乙酰胺	510
866		2-(6-[5-氯-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙酰胺	534

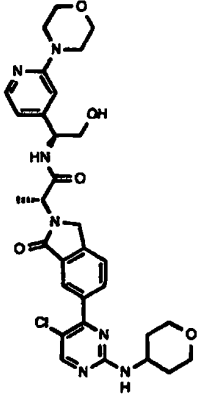
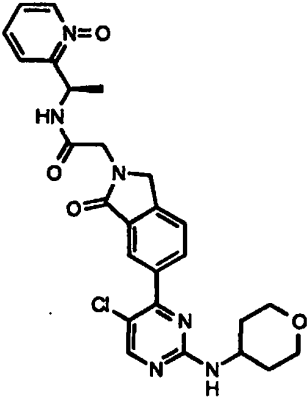
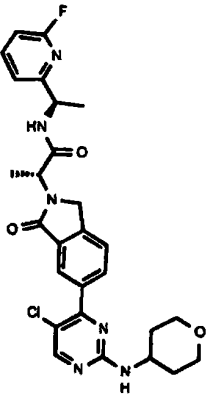
[3553]

实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
867		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙酰胺	547
868		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(吗啉-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺	551
869		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(哌啶-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	605

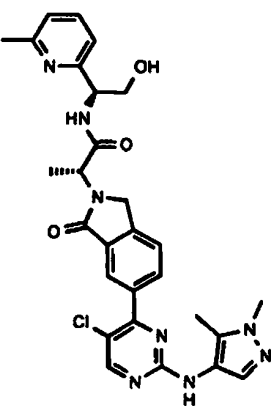
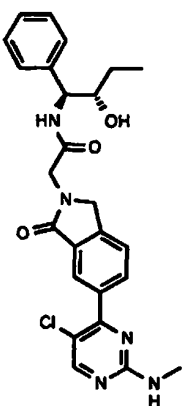
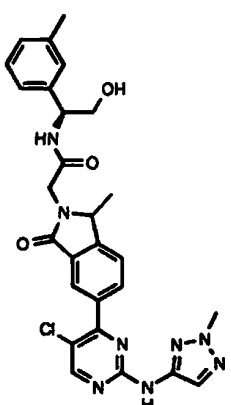
[3554]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
870		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-氟氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺 立体异构体1	566 [M-H] ⁻
871		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-氟氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]丙酰胺 立体异构体2	566 [M-H] ⁻
872		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(5-甲基噻吩-3-基)乙基]丙酰胺	554 [M-H] ⁻

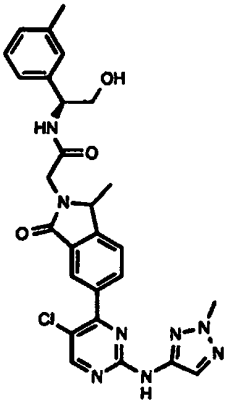
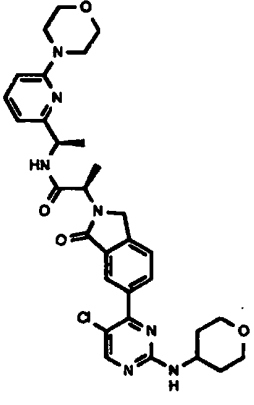
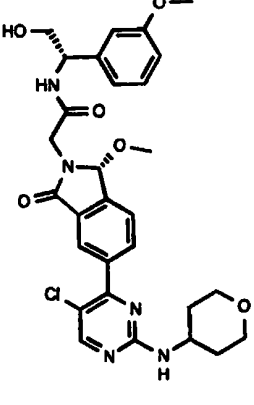
[3555]

名称	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
873		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-[2-(吗啉-4-基)吡啶-4-基]乙基]丙酰胺	622
874		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(1-氧代-1λ ⁵ -吡啶-2-基)乙基]乙酰胺	523
875		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(6-氟吡啶-2-基)乙基]丙酰胺	539

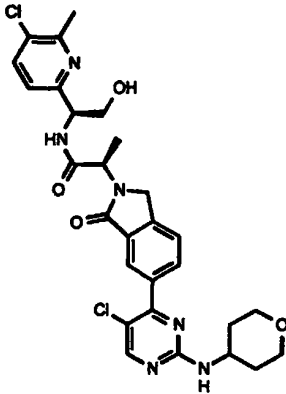
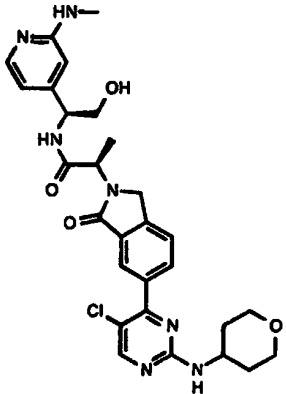
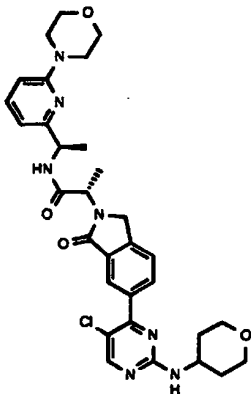
[3556]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
876		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]噻啉-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基]丙酰胺	561
877		2-(6-[5-氯-2-(甲氨基)噻啉-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-苯丁基]乙酰胺	480
878		2-(5-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]噻啉-4-基}-1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙酰胺 立体异构体1	547

[3557]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有规定
879		2-(5-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙酰胺 立体异构体2	547
880		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(吗啉-4-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	606
881		2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-甲氧基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲氧苯基)乙基]乙酰胺	580 [M-H] ⁻

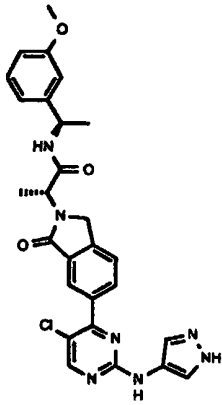
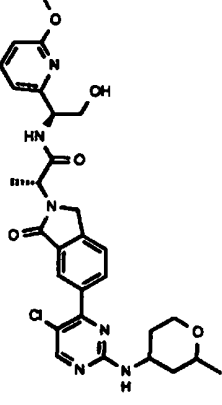
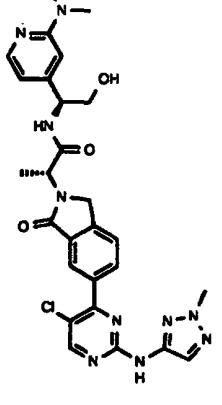
[3558]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
882		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(5-氯-6-甲基吡啶-2-基)-2-羟乙基]丙酰胺	585
883		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-[2-(甲基氨基)吡啶-4-基]乙基]丙酰胺	566
884		(2S)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(吗啉-4-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	606

[3559]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
885		(2S)-2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-[2-(甲氨基)吡啶-4-基]乙基]丙酰胺	566
886		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲氨基)嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-苯丁基]乙酰胺	494
887		(2R)-2-(6-(5-氯-2-[(1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	566

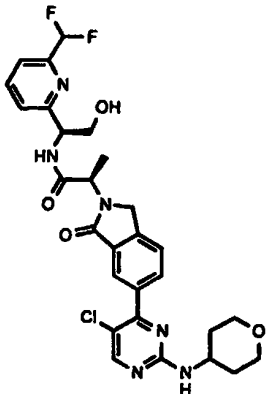
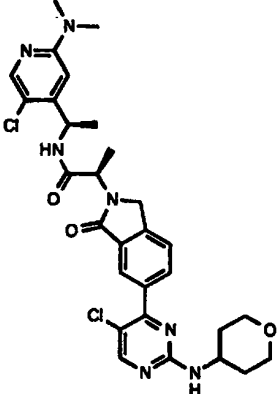
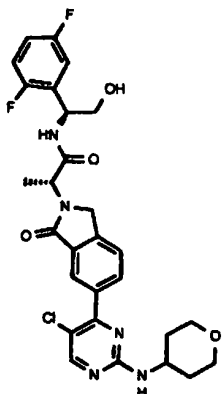
[3560]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
888		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1H-吡唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]丙酰胺	532
889		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基]丙酰胺	581
890		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1S)-1-[2-(二甲氨基)吡啶-4-基]-2-羟乙基]丙酰胺	577

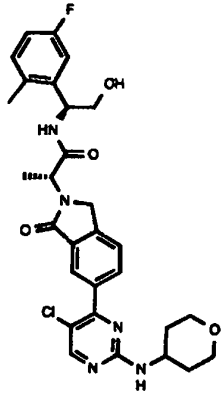
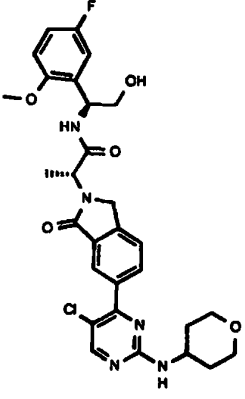
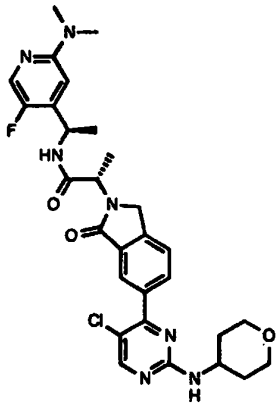
[3561]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
891		(2R)-2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]咪唑-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-[6-(甲基氨基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	566
892		(2R)-2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]咪唑-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	584
893		(2R)-2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]咪唑-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(羟甲基)吡啶-4-基]乙基]丙酰胺	551

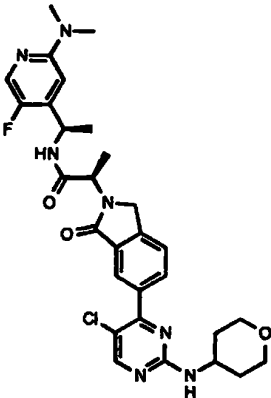
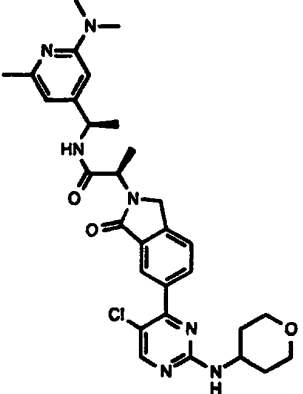
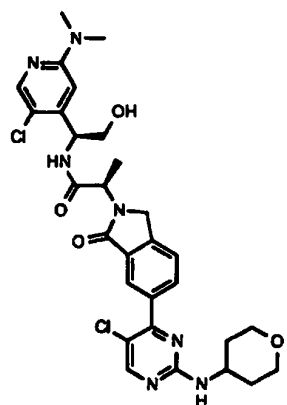
[3562]

实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
894		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-2-羟乙基]丙酰胺	587
895		(2R)-N-[(1R)-1-[5-氯-2-(二甲氨基)吡啶-4-基]乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)丙酰胺	598
896		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2,5-二氟苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	572

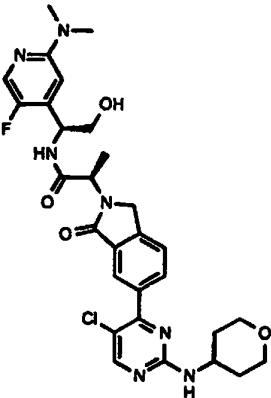
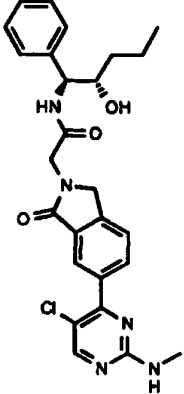
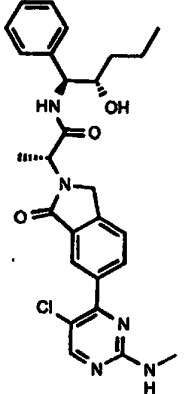
[3563]

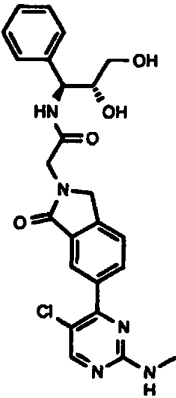
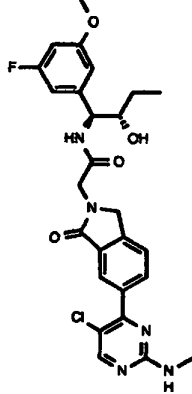
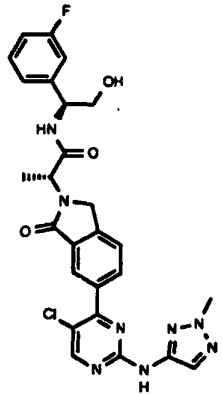
实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
897		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]吡啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(5-氟-2-甲基苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	568
898		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]吡啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(5-氟-2-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	584
899		(2S)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]吡啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(二甲氨基)-5-氟吡啶-4-基]乙基]丙酰胺	582

[3564]

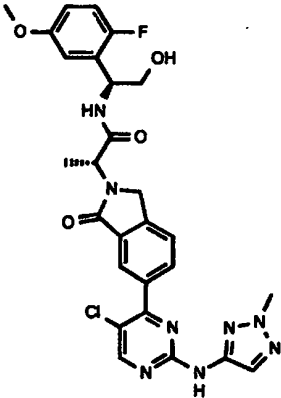
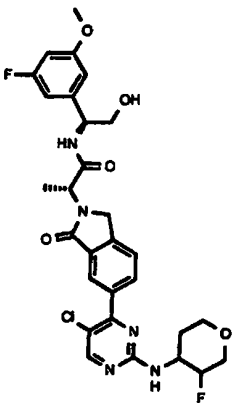
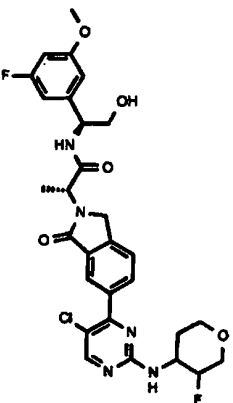
实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
900		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(二甲氨基)-5-氟吡啶-4-基]乙基]丙酰胺	582
901		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(二甲氨基)-6-甲基吡啶-4-基]乙基]丙酰胺	578
902		(2R)-N-[(1S)-1-[5-氯-2-(二甲氨基)吡啶-4-基]-2-羟乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)丙酰胺	614

[3565]

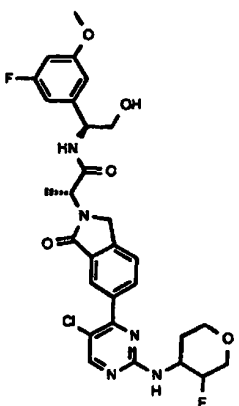
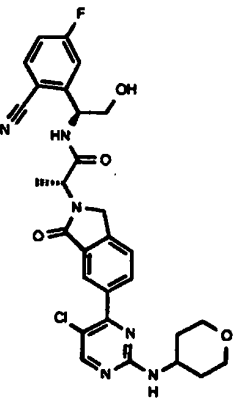
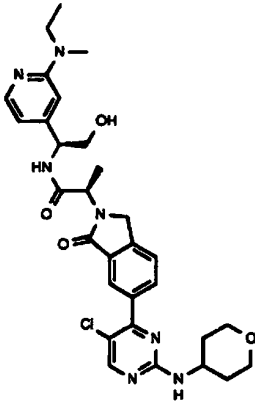
实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
903		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[2-(二甲氨基)-5-氟吡啶-4-基]-2-羟乙基]丙酰胺	598
[3566] 904		2-{6-[5-氯-2-(甲氨基)嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-苯戊基]乙酰胺	494
905		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲氨基)嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-苯戊基]丙酰胺	508

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
906		2-{6-[5-氯-2-(甲氨基)嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}-N-[(1S,2R)-2,3-二羟基-1-苯丙基]乙酰胺	482
907		2-{6-[5-氯-2-(甲氨基)嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}-N-[(1S,2S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟丁基]乙酰胺	528
908		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	551

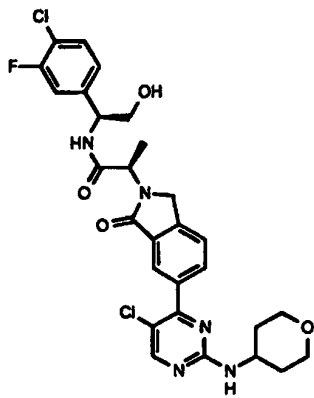
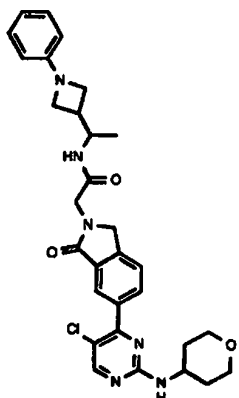
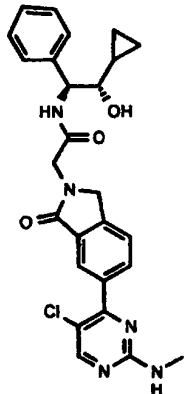
[3567]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
909		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	581
910		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-氟氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	600 [M-H]
911		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-氟氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺 立体异构体1	602 [M+H] ⁺

[3568]

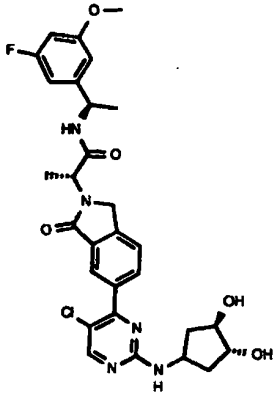
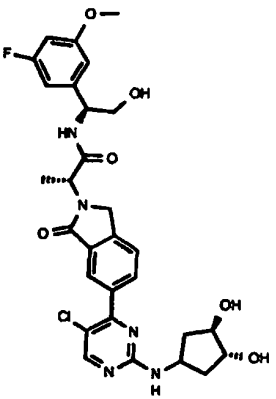
实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
912		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-氟氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺 立体异构体2	600 [M-H] ⁻
913		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-氟基-5-氟苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	577 [M-H] ⁻
914		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-{2-[乙基(甲基)氨基]吡啶-4-基}-2-羟乙基]丙酰胺	594

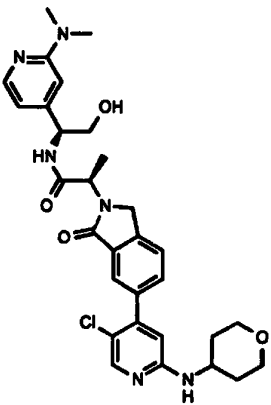
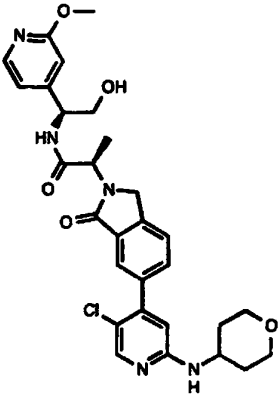
[3569]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有规定
915		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(4-氯-3-氟苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	588
916		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[1-(1-苯基氮杂环丁烷-3-基)乙基]乙酰胺	561
917		2-(6-[5-氯-2-(甲氨基)嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-环丙基-2-羟基-1-苯乙基]乙酰胺	492

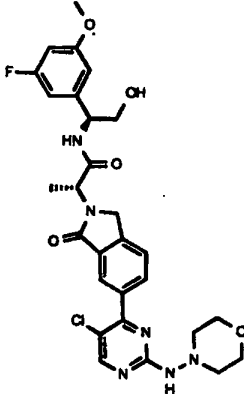
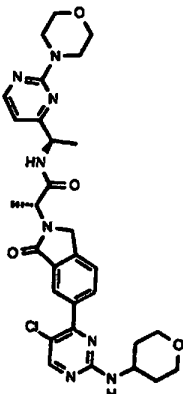
[3570]

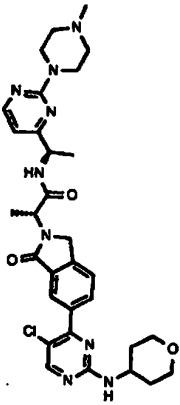
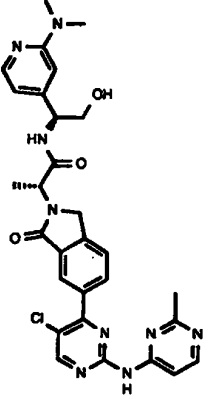
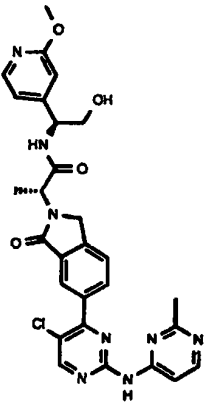
[3571]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
	没有实例918		
919		(2R)-2-[6-(5-氯 -2-[(3R,4R)-3,4-二羟基环戊 基]氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代 -2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-(3-氟-5-甲氧苯 基)乙基]丙酰胺	584
920		(2R)-2-[6-(5-氯 -2-[(3R,4R)-3,4-二羟基环戊 基]氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代 -2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯 基)-2-羟乙基]丙酰胺	598 [M-H]

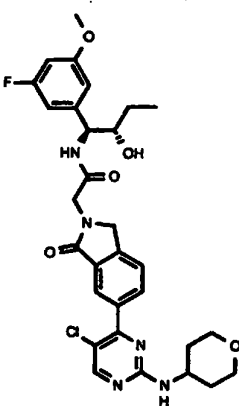
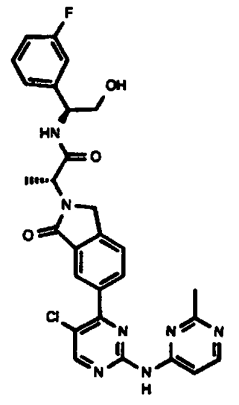
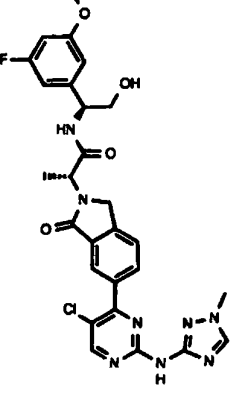
实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
921		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]吡啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[2-(二甲氨基)吡啶-4-基]-2-羟乙基]丙酰胺	579
922		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]吡啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基]丙酰胺	566
923	没有实例923		

[3572]

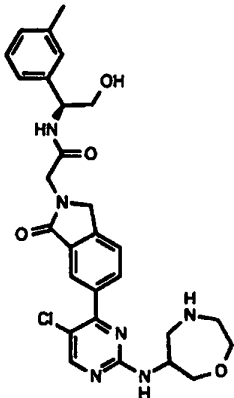
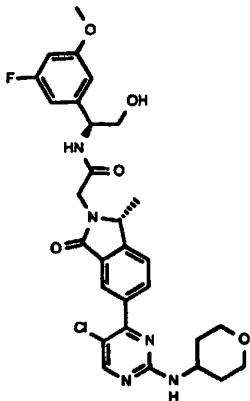
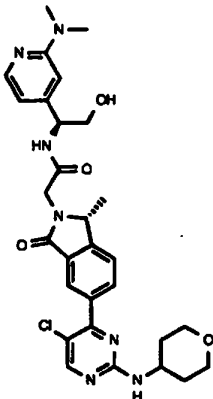
实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
924		(2R)-2-(6-(5-氯-2-[(吗啉-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	585
925		(2R)-2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(吗啉-4-基)嘧啶-4-基]乙基]丙酰胺	607
	没有实例926		

实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
927		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(4-甲基咪唑-1-基)嘧啶-4-基]乙基]丙酰胺	620
928		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[2-(二甲氨基)吡啶-4-基]-2-羟乙基]丙酰胺	588
929		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]丙酰胺	575

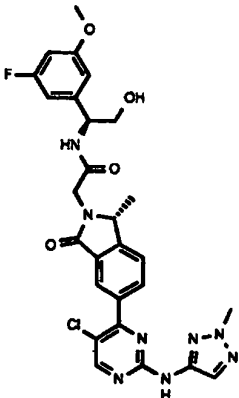
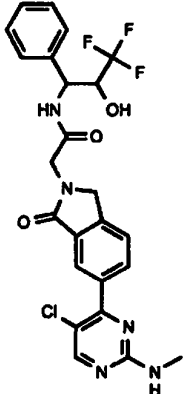
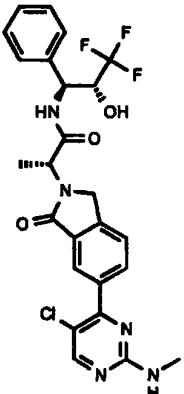
[3574]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
930		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟丁基]乙酰胺	598
931		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	562
932		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	581

[3575]

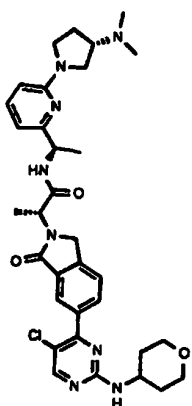
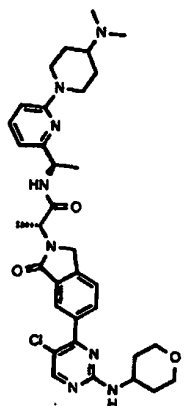
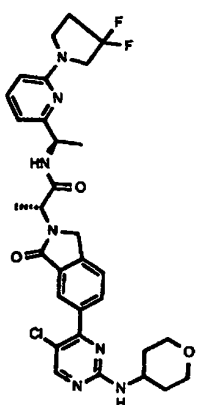
实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
933		2-(6-{5-氯-2-[(1,4-氧杂氮杂环庚-6-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(3-甲基苯基)乙基]乙酰胺	551
934		2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]乙酰胺	584
935		2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-[2-(二甲氨基)吡啶-4-基]-2-羟乙基]乙酰胺	580

[3576]

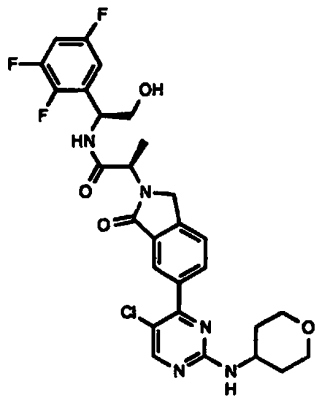
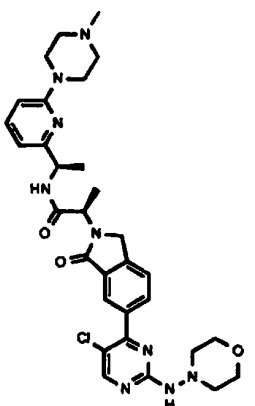
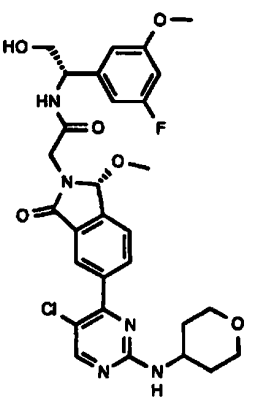
实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
936		2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]噻啉-4-基}-1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吡唑-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]乙酰胺	581
937		2-{6-[5-氯-2-(甲氨基)噻啉-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡唑-2-基}-N-(3,3,3-三氟-2-羟基-1-苯丙基)乙酰胺	520
938		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲氨基)噻啉-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡唑-2-基}-N-[(1S,2R)-3,3,3-三氟-2-羟基-1-苯丙基]丙酰胺	534

[3577]

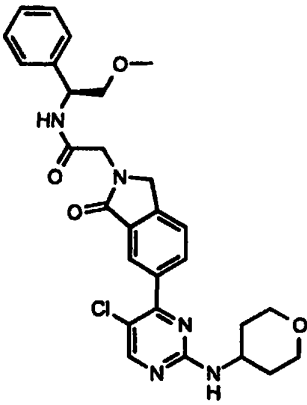
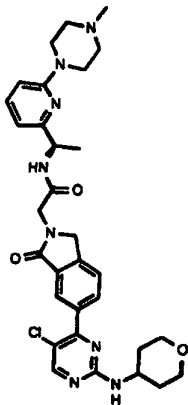
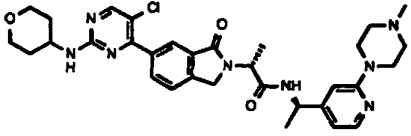
实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
939		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲氨基)嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}-N-[(1R,2S)-3,3,3-三氟-2-羟基-1-苯丙基]丙酰胺	534
940		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]丙酰胺	559
941		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	580

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
942		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]吡啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基]吡啶-2-基}乙基]丙酰胺	633
943		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]吡啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[4-(二甲氨基)哌啶-1-基]吡啶-2-基}乙基]丙酰胺	647
944		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]吡啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)吡啶-2-基}乙基]丙酰胺	626

[3579]

实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
945		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(2,3,5-三氟苯基)乙基]丙酰胺	590
946		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(吗啉-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	620
947		2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-甲氧基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氯-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]乙酰胺	598 [M-H] ⁺

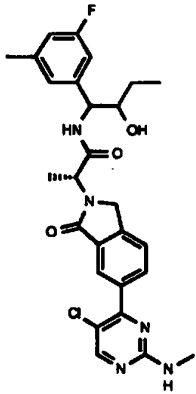
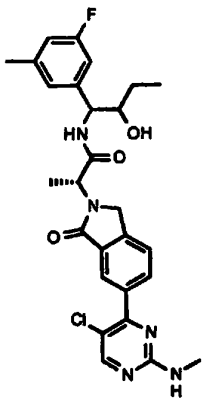
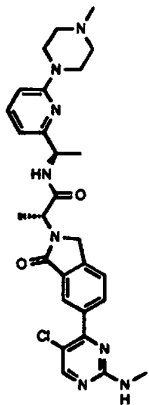
[3580]

实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
948		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-甲氧基-1-苯乙基]乙酰胺	536
949		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]乙酰胺	605
950		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]乙基]丙酰胺	617 [M-H] ⁺

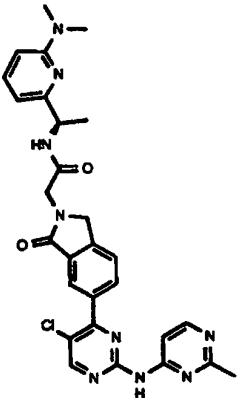
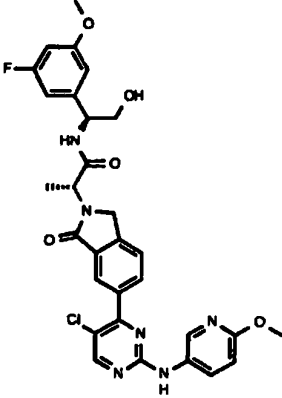
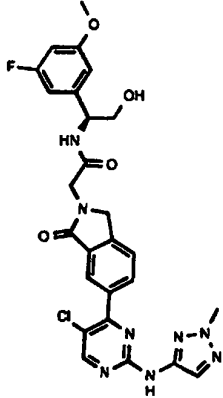
[3581]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
951		(2R)-2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲氨基)-3-氟吡啶-2-基]-2-羟乙基]丙酰胺	596 [M-H] ⁻
952		2-[6-[5-氯-2-(甲氨基)嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羟丁基]乙酰胺	512
953		2-[6-[5-氯-2-(甲氨基)嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羟丁基]乙酰胺	512

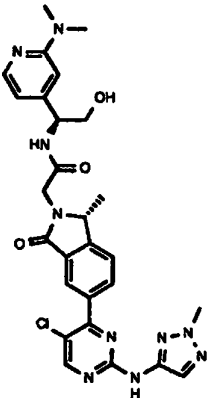
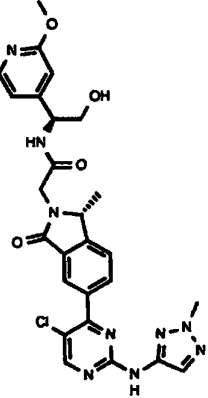
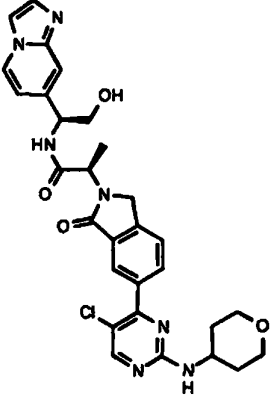
[3582]

实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
954		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲氨基)咪唑-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基}-N-[1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羟丁基]丙酰胺	526
955		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲氨基)咪唑-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基}-N-[1-(3-氟-5-甲基苯基)-2-羟丁基]丙酰胺	526
956		(2R)-2-{6-[5-氯-2-(甲氨基)咪唑-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基}-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	607

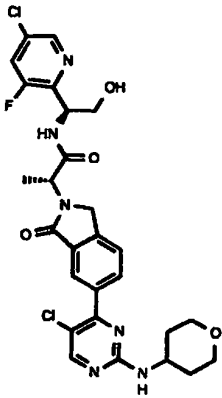
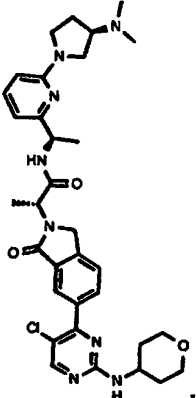
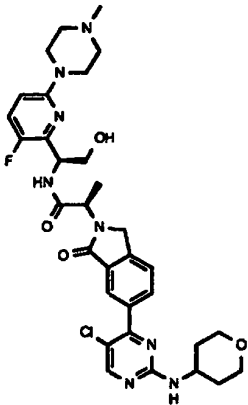
[3583]

实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
957		2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]乙基]乙酰胺	558
958		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(6-甲氧吡啶-3-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	607
959		2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]乙酰胺	567

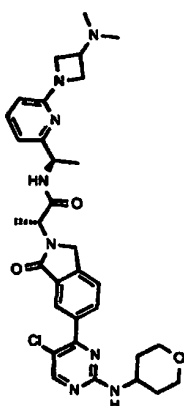
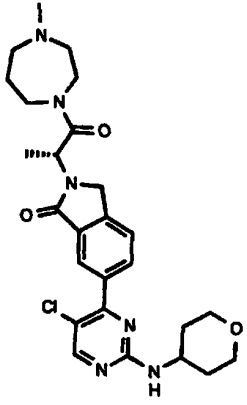
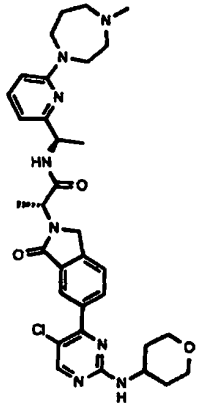
[3584]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
960		2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]吡啶-4-基}-1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-[2-(二甲氨基)吡啶-4-基]-2-羟乙基]乙酰胺	577
961		2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]吡啶-4-基}-1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]乙酰胺	564
962		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]吡啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(咪唑[1,2-a]吡啶-7-基)乙基]丙酰胺	574 [M-H]

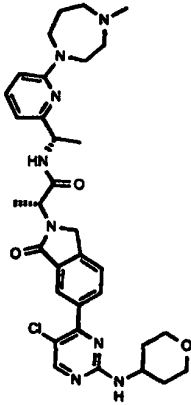
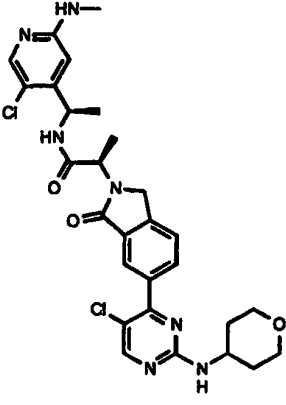
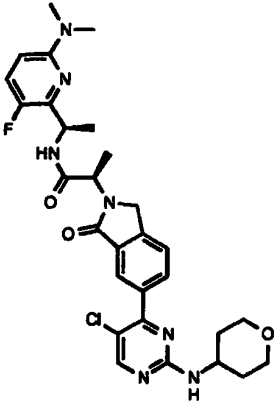
[3585]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有规定
963		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基)-N-[(1S)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-2-羟乙基]丙酰胺	587 [M-H] ⁺
964		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基]吡啶-2-基}乙基]丙酰胺	633
965		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基)-N-[(1S)-1-[3-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]-2-羟乙基]丙酰胺	651 [M-H] ⁺

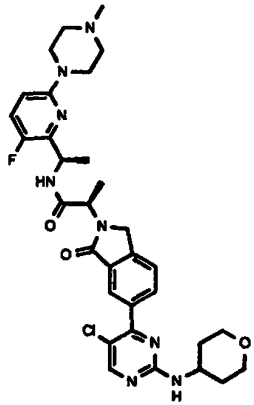
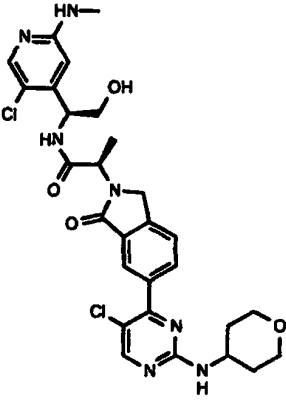
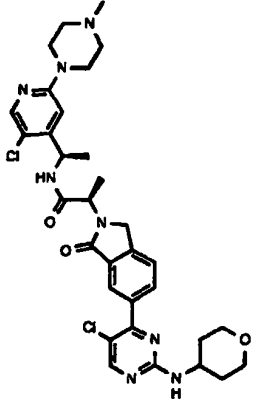
[3586]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
966		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(6-[3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶-2-基)乙基]丙酰胺	619
967		6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-2-[(2R)-1-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-1-氧代丙-2-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	513
968		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	633

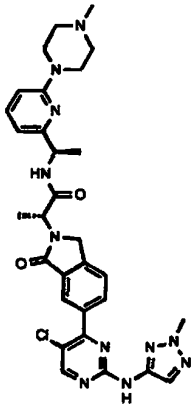
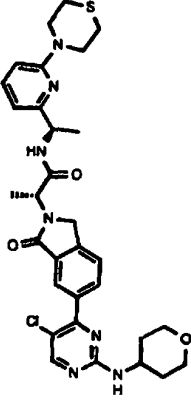
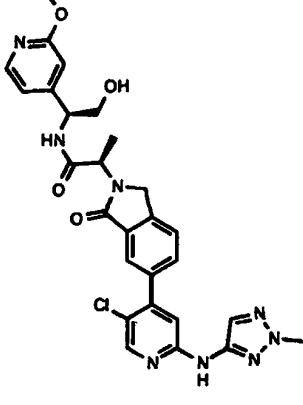
[3587]

实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
969		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(4-甲基-1,4-二氧杂环庚烷-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	633
970		(2R)-N-[(1R)-1-[5-氯-2-(甲氨基)吡啶-4-基]乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)丙酰胺	584
971		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(二甲氨基)-3-氟吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	582

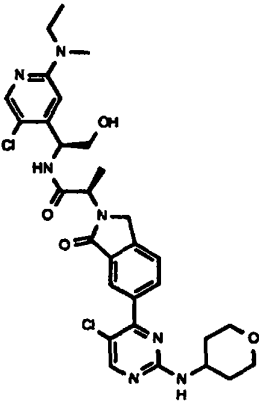
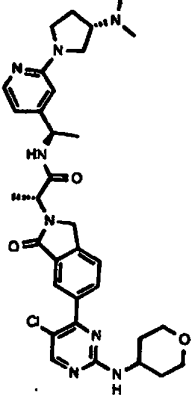
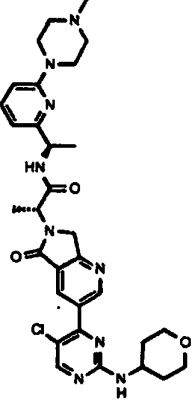
[3588]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
972		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	637
973		(2R)-N-[(1S)-1-[5-氯-2-(甲基氨基)吡啶-4-基]-2-羟乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)丙酰胺	598 [M-H] ⁻
974		(2R)-N-[(1R)-1-[5-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)丙酰胺	651 [M-H] ⁻

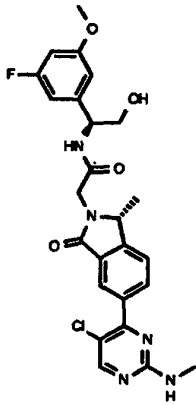
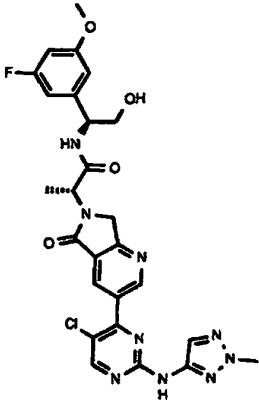
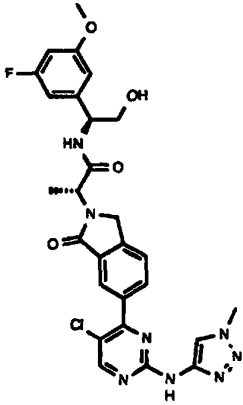
[3589]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
978		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺 立体异构体2	616
979		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(硫代吗啉-4-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	622
980		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基]丙酰胺	561 [M-H] ⁺

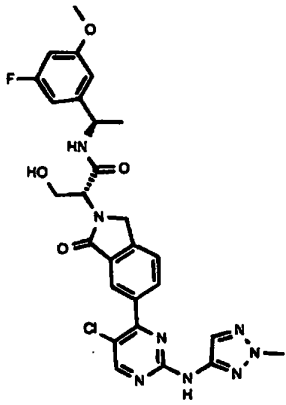
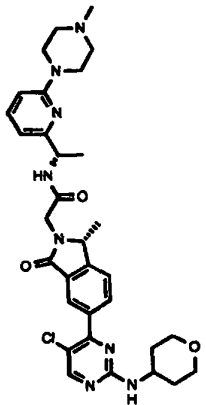
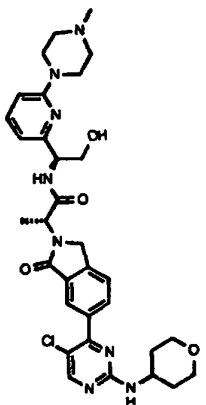
[3591]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
984		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-{5-氯-2-[乙基(甲基)氨基]吡啶-4-基}-2-羟乙基]丙酰胺	626 [M-H]
985		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{2-[(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基]吡啶-4-基}乙基]丙酰胺	633
986		(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	620

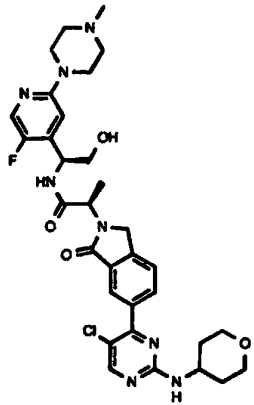
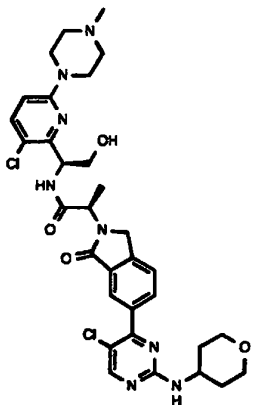
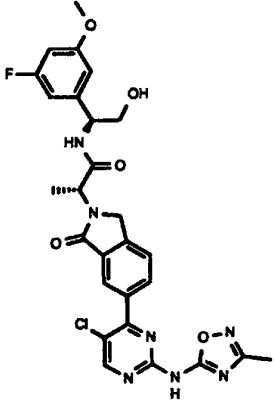
[3593]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
987		2-[(1R)-5-[5-氯-2-(甲氨基)嘧啶-4-基]-1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]乙酰胺	514
988		(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	582
989		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	581

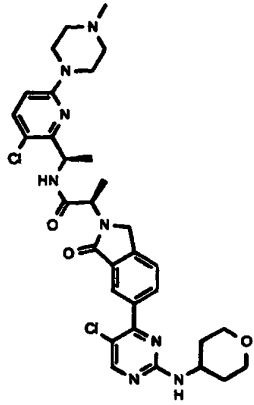
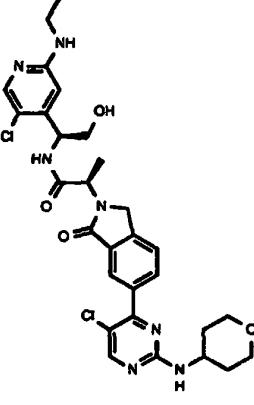
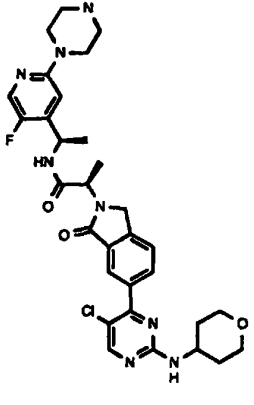
[3594]

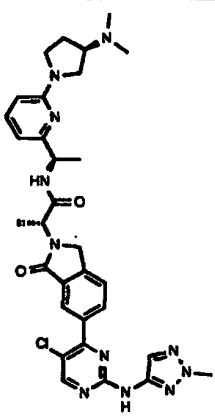
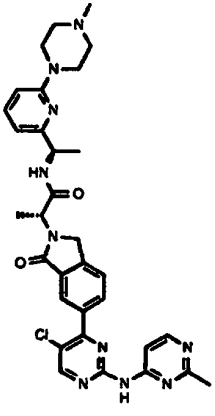
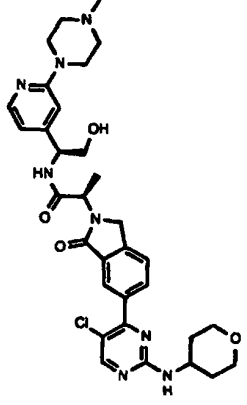
实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
990		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1R)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)乙基]-3-羟基丙酰胺	581
991		2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基]-N-[(1S)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]乙酰胺	619
992		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	635

[3595]

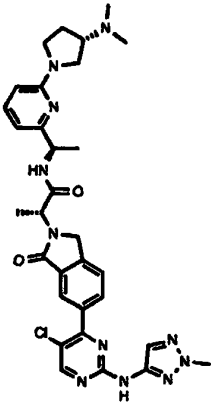
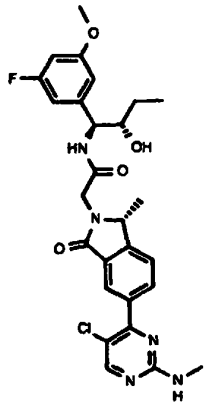
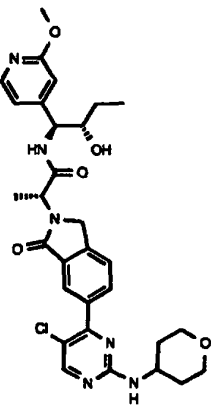
实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
996		(2R)-2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[5-氯-2-(4-甲基吡嗪-1-基)吡啶-4-基]-2-羟乙基]丙酰胺	653
997		(2R)-2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-氯-6-(4-甲基吡嗪-1-基)吡啶-2-基]-2-羟乙基]丙酰胺	669
998		(2R)-2-(6-(5-氯-2-[(3-甲基-1,2,4-恶二唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氯-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	582

[3597]

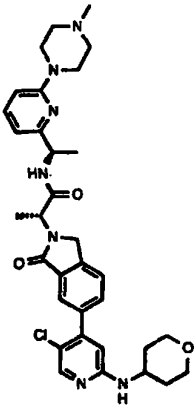
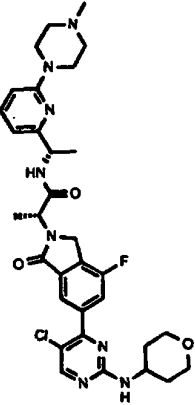
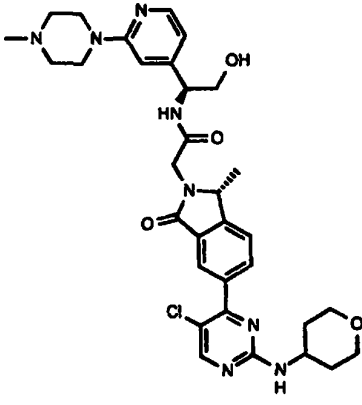
实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
999		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	653
[3598] 1000		(2R)-N-[(1S)-1-[5-氯-2-(乙氨基)吡啶-4-基]-2-羟乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)丙酰胺	612 [M-H] ⁻
1001		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[5-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]乙基]丙酰胺	637

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1002		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基]吡啶-2-基}乙基]丙酰胺	630
1003		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基}乙基]丙酰胺	627
1004		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]乙基]丙酰胺	635

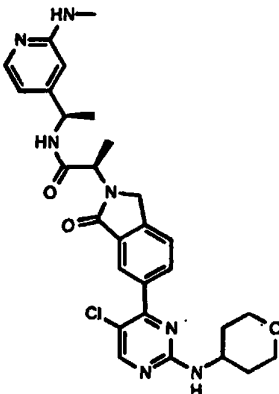
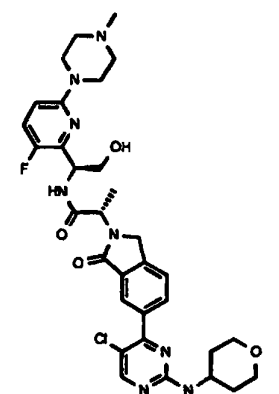
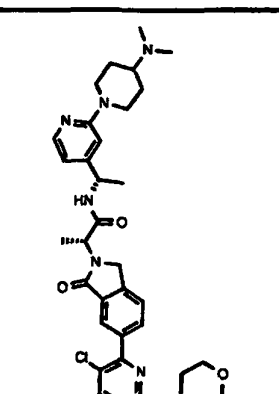
[3599]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1005		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基]吡啶-2-基}乙基]丙酰胺	630
1006		2-[(1R)-5-[5-氯-2-(甲氨基)嘧啶-4-基]-1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S,2S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟丁基]乙酰胺	542
1007		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S,2S)-2-羟基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)丁基]丙酰胺	595

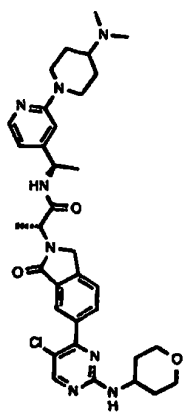
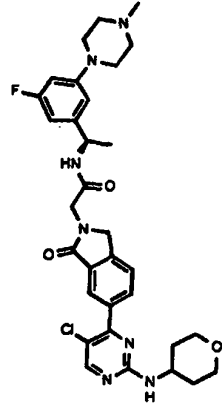
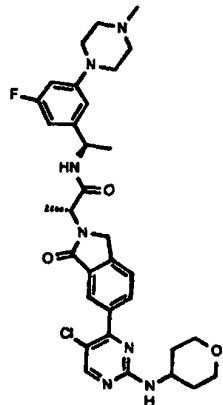
[3600]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1008		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	618
1009		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	637
1010		2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基]乙基]乙酰胺	635

[3601]

实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1011		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(甲氨基)吡啶-4-基]乙基]丙酰胺	550
1012		(2S)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]-2-羟乙基]丙酰胺	651 [M-H] ⁺
1013		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[2-[4-(二甲氨基)哌啶-1-基]吡啶-4-基]乙基]丙酰胺	647

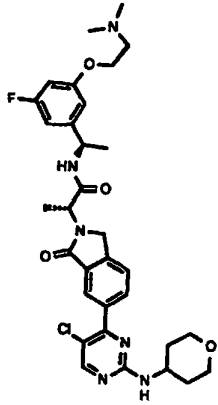
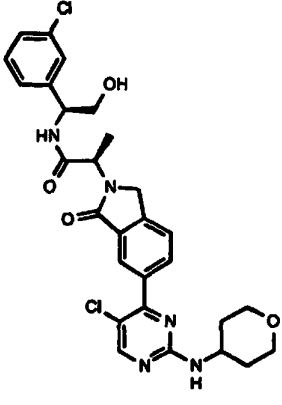
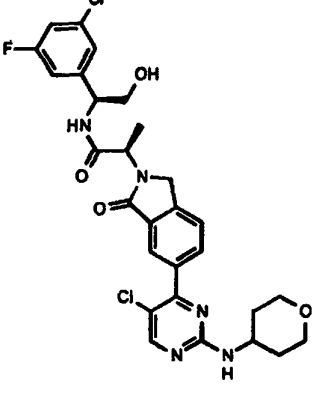
[3602]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1014		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{2-[4-(二甲氨基)哌啶-1-基]吡啶-4-基}乙基]丙酰胺	647
1015		2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]乙酰胺	622
1016		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]丙酰胺	634 [M-H] ⁺

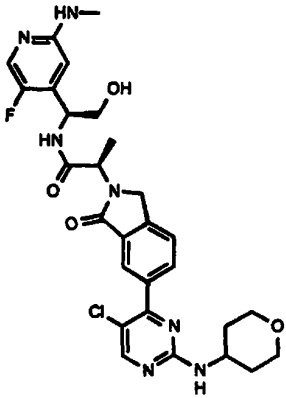
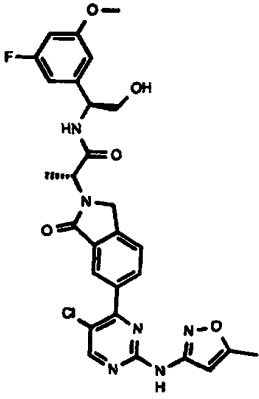
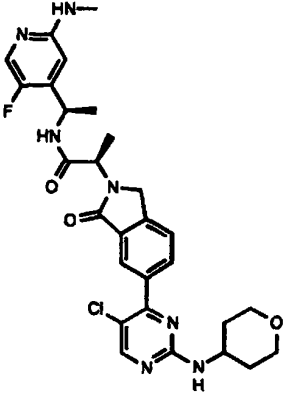
[3603]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1017		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-氯-6-(甲基氨基)吡啶-2-基]-2-羟乙基]丙酰胺	600
1018		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基咪唑-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	615
1019		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-甲基-1,2-恶唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	579 [M-H] ⁻

[3604]

实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1020		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{3-[2-(二甲氨基)乙氧基]-5-氟苯基}乙基]丙酰胺	625
1021		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氯苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	570
1022		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氯-5-氟苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	588

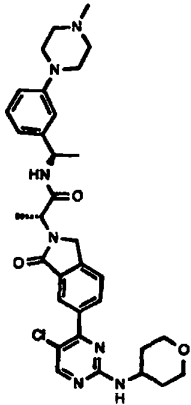
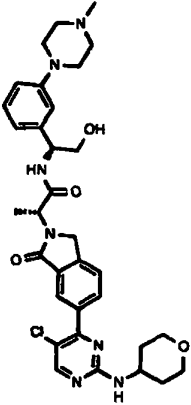
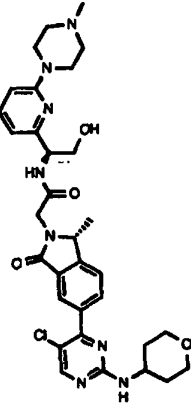
[3605]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1023		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[5-氟-2-(甲氨基)吡啶-4-基]-2-羟乙基]丙酰胺	582 [M-H] ⁻
1024		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(5-甲基-1,2-恶唑-3-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	579 [M-H] ⁻
1025		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[5-氟-2-(甲氨基)吡啶-4-基]乙基]丙酰胺	568

[3606]

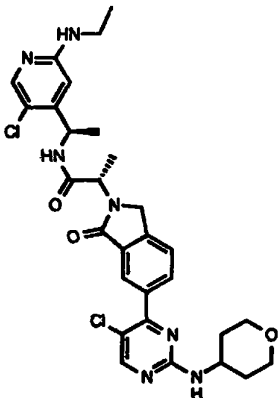
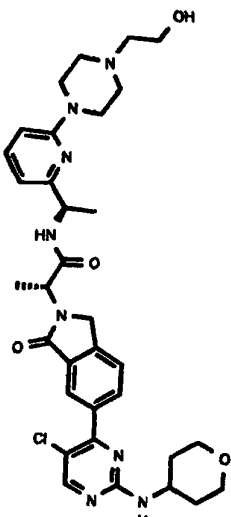
实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1026		(2R)-N-[(1R)-1-[5-氯-2-(乙氨基)吡啶-4-基]乙基]-2-(6-[5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)丙酰胺	598
1027		2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]乙酰胺	619
1028		(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	617

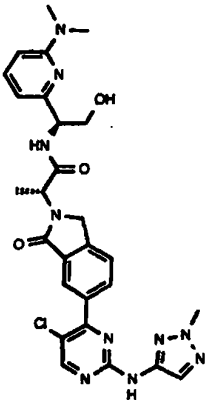
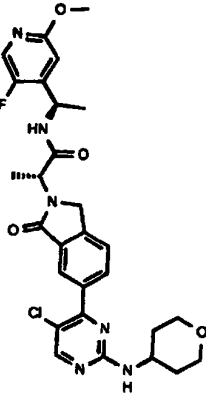
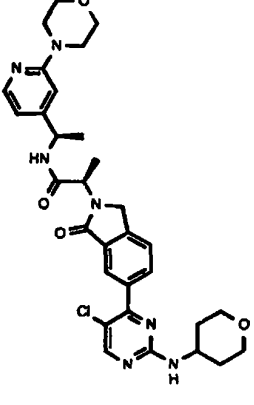
[3607]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1029		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]丙酰胺	618
1030		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]丙酰胺	634
1031		2-[(1R)-5-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]乙酰胺	635

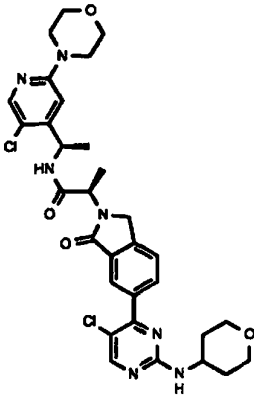
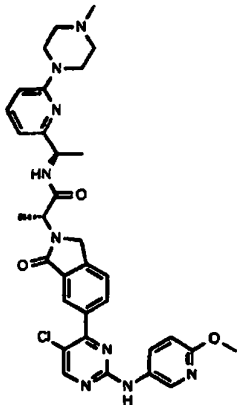
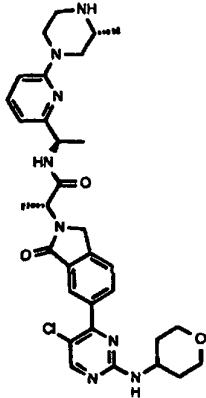
[3608]

[3609]

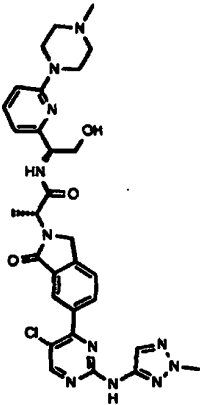
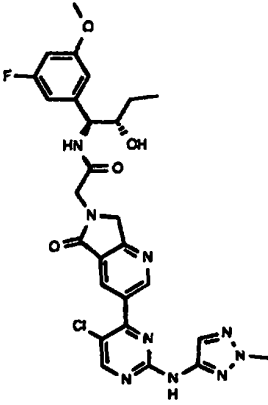
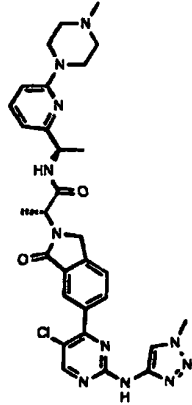
实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1032		(2S)-N-[(1R)-1-[5-氯-2-(乙氨基)吡啶-4-基]乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)丙酰胺	598
1033		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}乙基]丙酰胺	649

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1034		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]吡啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基]-2-羟乙基]丙酰胺	575 [M-H] ⁺
1035		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]吡啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)乙基]丙酰胺	569
1036		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]吡啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(吗啉-4-基)吡啶-4-基]乙基]丙酰胺	606

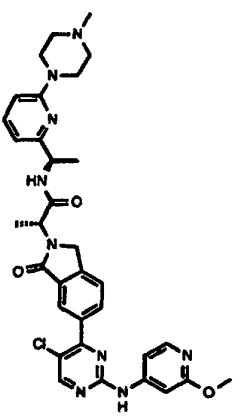
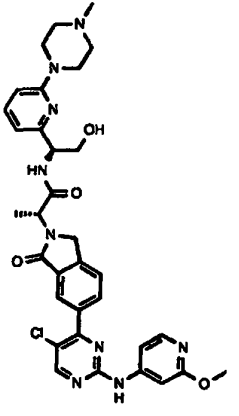
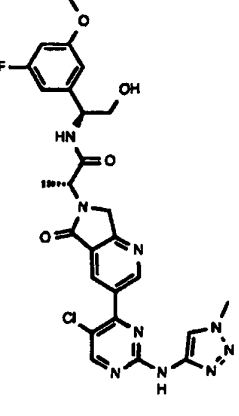
[3610]

实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1037		(2R)-N-[(1R)-1-[5-氯-2-(吗啉-4-基)吡啶-4-基]乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)丙酰胺	638 [M-H] ⁻
1038		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(6-甲氧吡啶-3-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	642
1039		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	619

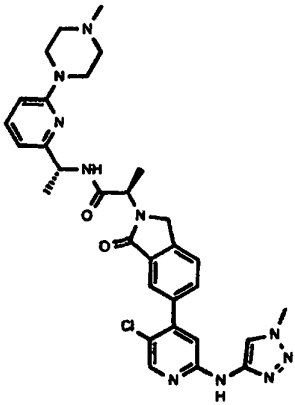
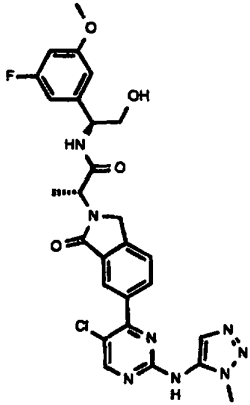
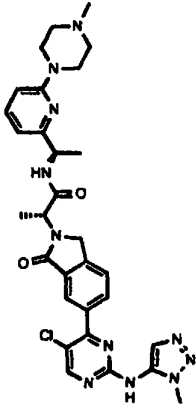
[3611]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1040		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	632
1041		2-(3-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S,2S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟丁基]丙酰胺	596
1042		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	616

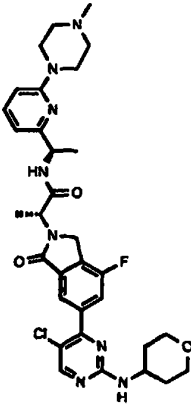
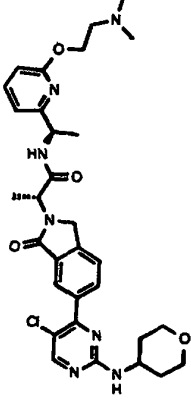
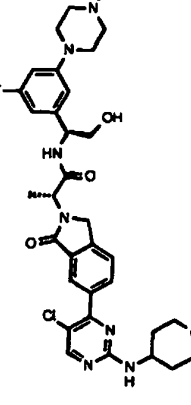
[3612]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1043		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲氧吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	642
1044		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲氧吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	658
1045		(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	582

[3613]

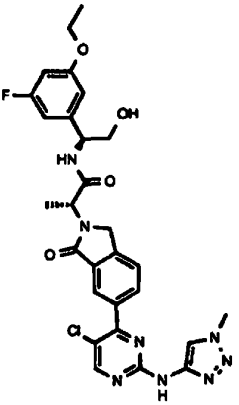
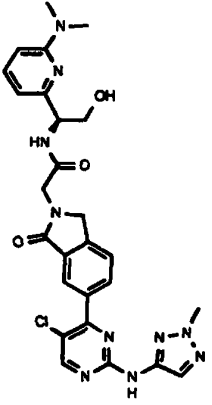
实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1046		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	613 [M-H] ⁺
1047		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	581
1048		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	616

[3614]

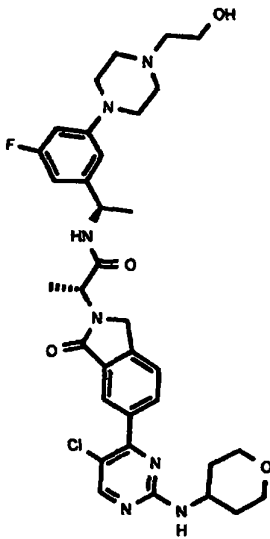
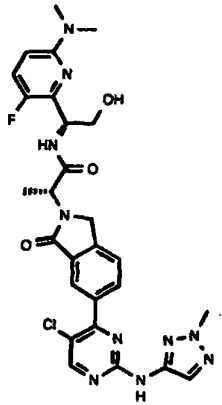
实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1052		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	637
1053		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[2-(二甲氨基)乙氧基]吡啶-2-基}乙基]丙酰胺	608
1054		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-2-羟乙基]丙酰胺	650

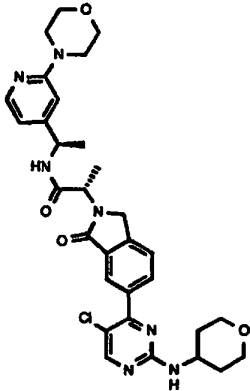
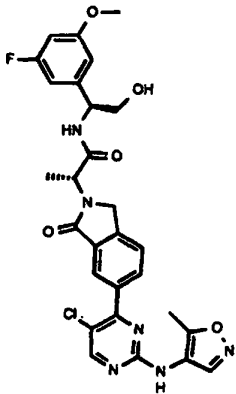
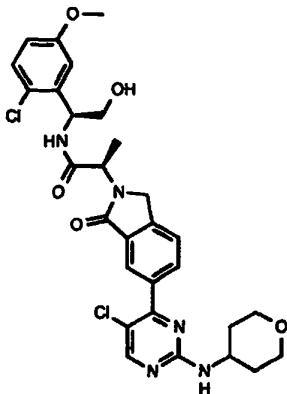
[3616]

[3617]

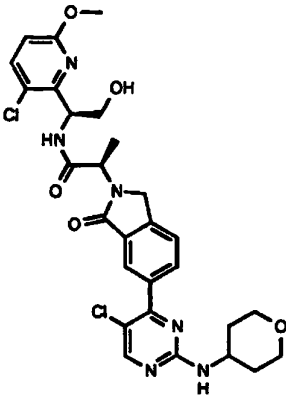
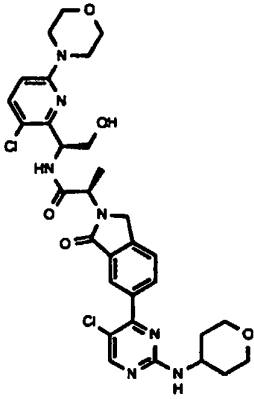
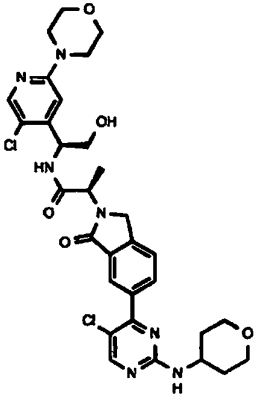
实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1055		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-乙氧基-5-氟苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	595
1056		2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]-2-羟乙基]乙酰胺	561 [M-H] ⁺

[3618]

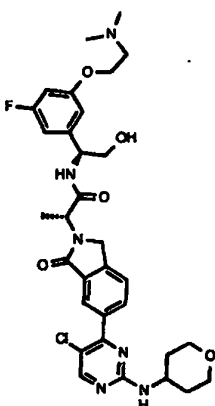
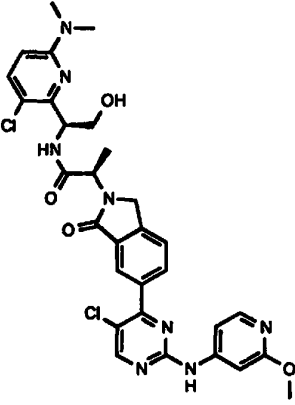
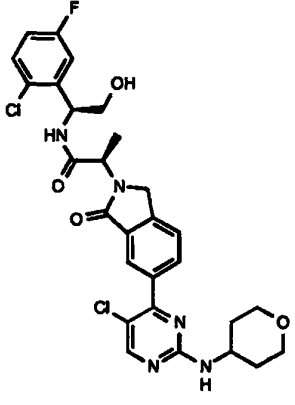
实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1057		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{3-氟-5-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]苯基}乙基]丙酰胺	664 [M-H] ⁺
1058		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲氨基)-3-氟吡啶-2-基]-2-羟乙基]丙酰胺	[M-H] ⁺ 593

实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1059		(2S)-2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(吗啉-4-基)吡啶-4-基]乙基]丙酰胺	606
1060		(2R)-2-(6-(5-氯-2-[(5-甲基-1,2-恶唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	581
1061		(2R)-2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-氯-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	M-H ion 598

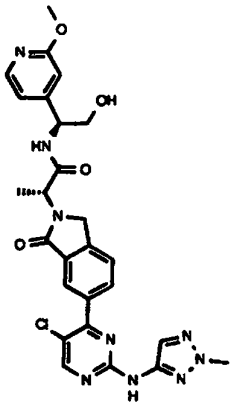
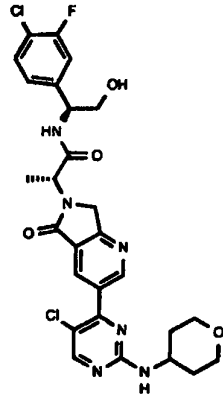
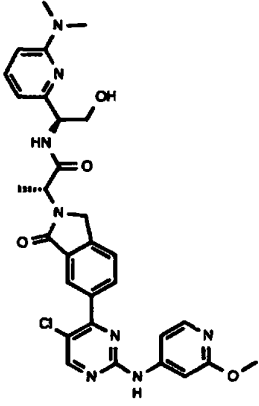
[3619]

实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1062		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氯-6-甲氧吡啶-2-基)-2-羟乙基]丙酰胺	M-H 离子 599
1063		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-氯-6-(吗啉-4-基)吡啶-2-基]-2-羟乙基]丙酰胺	M-H 离子 654
1064		(2R)-N-[(1S)-1-[5-氯-2-(吗啉-4-基)吡啶-4-基]-2-羟乙基]-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)丙酰胺	M-H 645

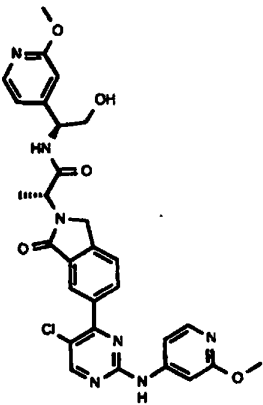
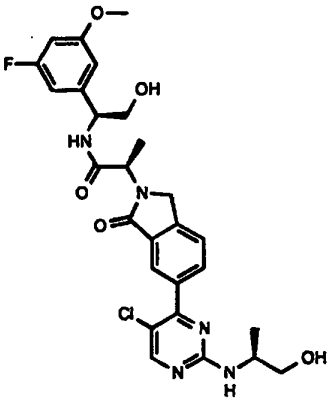
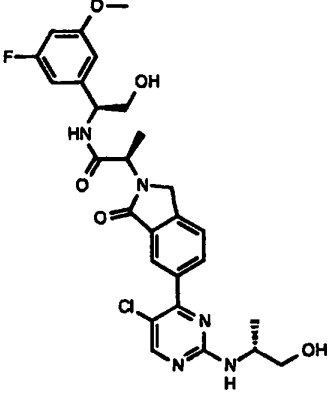
[3620]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1065		(2R)-2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]吡啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-[2-(二甲氨基)乙氧基]-5-氟苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	M-H 639
1066		(2R)-2-(6-(5-氯-2-[(2-甲氧吡啶-4-基)氨基]吡啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-氯-6-(二甲氨基)吡啶-2-基]-2-羟乙基]丙酰胺	M-H ion 635
1067		(2R)-2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]吡啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-氯-5-氟苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	588

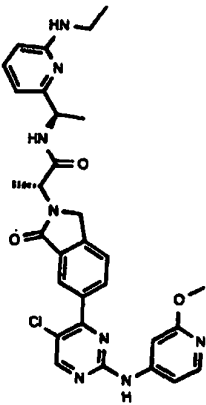
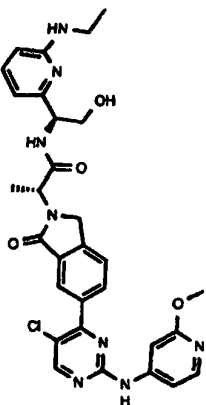
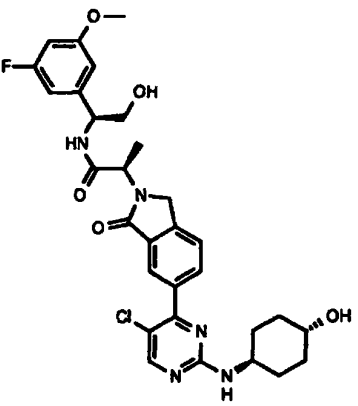
[3621]

实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1068		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基]丙酰胺	564
1069		(2R)-2-(3-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-(4-氯-3-氟苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	589
1070		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲氧基吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]-2-羟乙基]丙酰胺	603

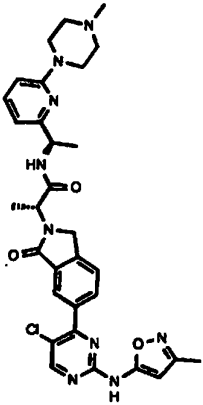
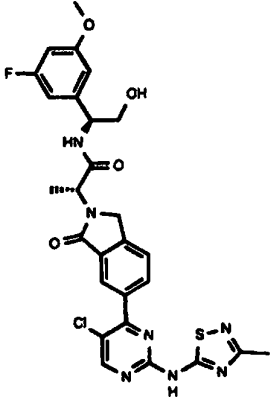
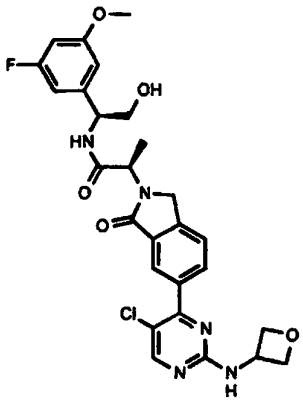
[3622]

实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1071		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲氧吡啶-4-基)氨基]乙基}氨基)吡啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]丙酰胺	590
1072		(2R)-2-[6-(5-氯-2-[(2S)-1-羟丙-2-基]氨基)吡啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	558
1073		(2R)-2-[6-(5-氯-2-[(2R)-1-羟丙-2-基]氨基)吡啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	M-H ion 556

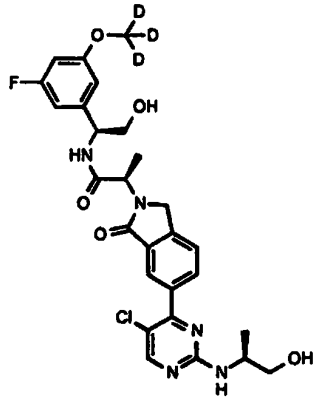
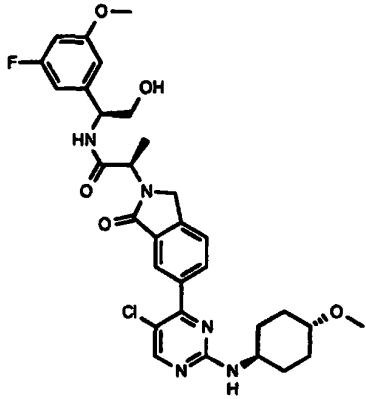
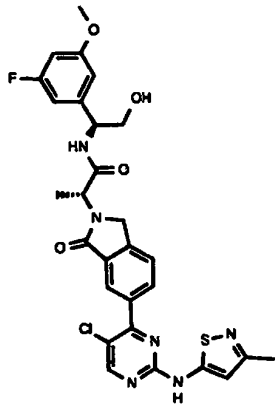
[3623]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有规定
1074		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲氧吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(乙氨基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	587
1075		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲氧吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(乙氨基)吡啶-2-基]-2-羟乙基]丙酰胺	603
1076		(2R)-2-[6-{5-氯-2-[[反式-4-羟基环己基]氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	M-H离子 596

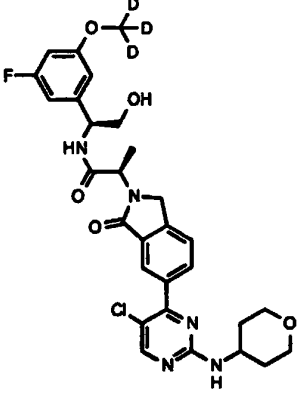
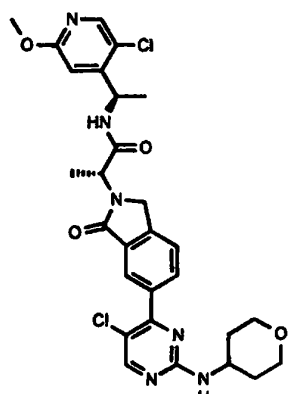
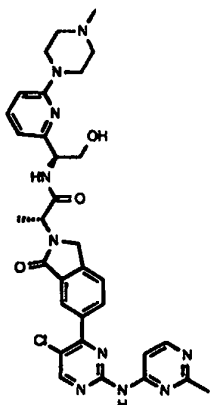
[3624]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1077		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-甲基-1,2-噻唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	616
1078		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-甲基-1,2,4-噻唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	M-H 596
1079		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环丁-3-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	556

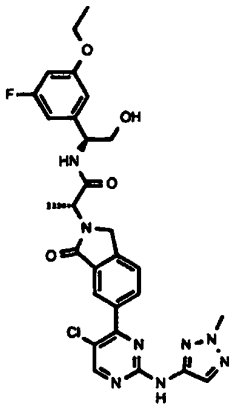
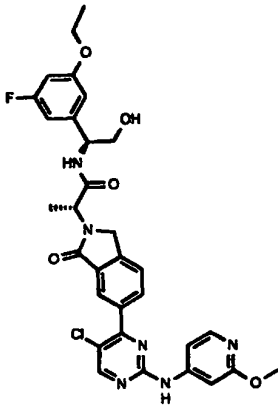
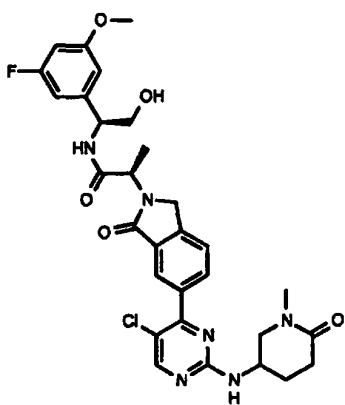
[3625]

实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有规定
1080		(2R)-2-[6-(5-氯-2-[(2S)-1-羟丙-2-基]氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-[3-氟-5-三甲氧基甲氧苯基]-2-羟乙基]丙酰胺	561
1081		(2R)-2-[6-(5-氯-2-[[反式-4-甲氧环己基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	M-H 610
1082		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(3-甲基-1,2-噻唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	597

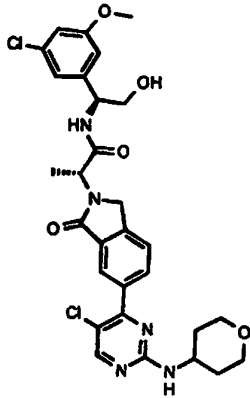
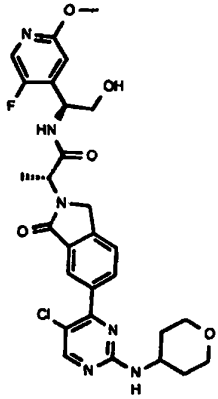
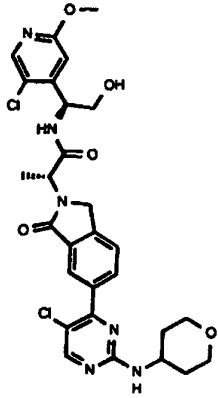
[3626]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1083		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-氟-5-三氟代甲氧基]-2-羟乙基]丙酰胺	M-H离子 585
1084		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-(5-氯-2-甲氧吡啶-4-基)乙基]丙酰胺	585
1085		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-[6-(4-甲基嘧啶-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	643

[3627]

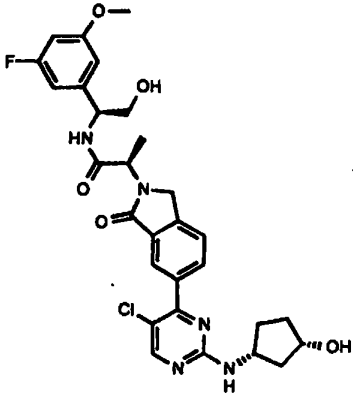
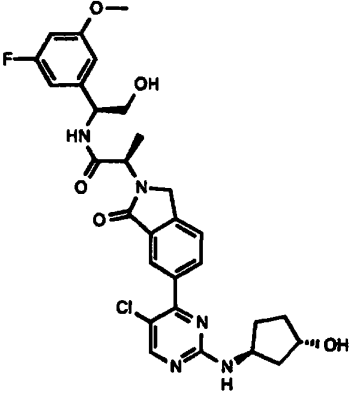
实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1086		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡唑-2-基)-N-[(1S)-1-(3-乙氧基-5-氟苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	595
1087		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲氧吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡唑-2-基)-N-[(1S)-1-(3-乙氧基-5-氟苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	621
1088		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(1-甲基-6-氧代吡啶-3-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡唑-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	609 [M-H] ⁻

[3628]

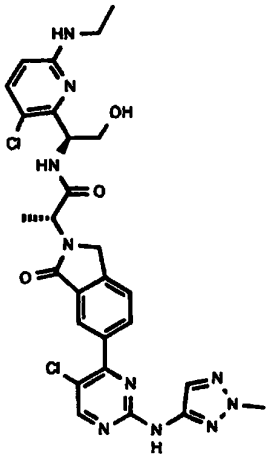
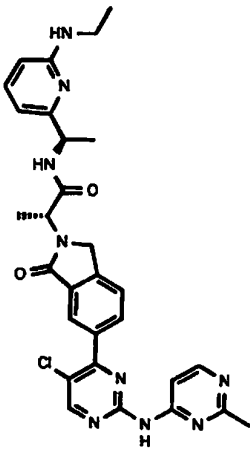
实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1089		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氯-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	598
1090		(2R)-2-(6-{5-氟-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(5-氟-2-甲氧吡啶-4-基)-2-羟乙基]丙酰胺	585
1091		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(5-氯-2-甲氧吡啶-4-基)-2-羟乙基]丙酰胺	M-H 599

[3629]

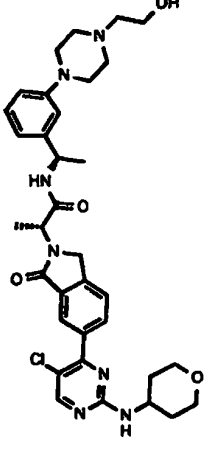
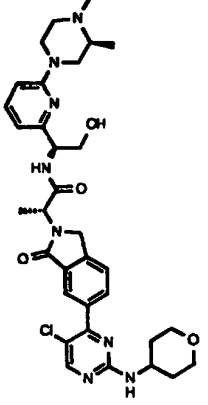
[3630]

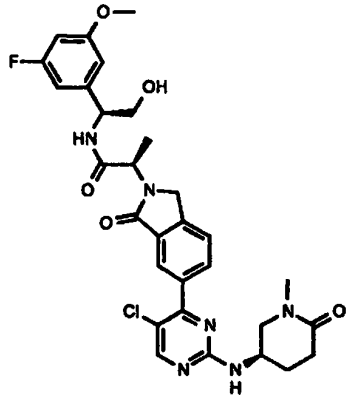
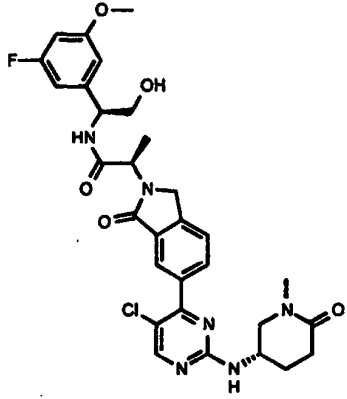
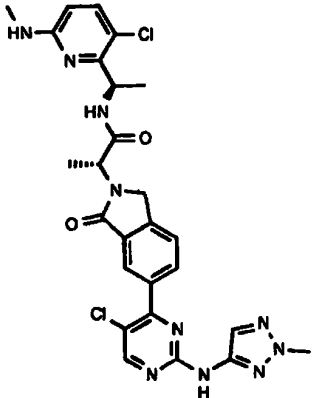
实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1092		(2R)-2-[6-(5-氯 -2-[[[(1R, 3S)-3-羟基环戊基] 氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2, 3- 二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯 基)-2-羟乙基]丙酰胺	M-H 离子 582
1093		(2R)-2-[6-(5-氯 -2-[[[(1S, 3S)-3-羟基环戊基] 氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2, 3- 二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯 基)-2-羟乙基]丙酰胺	582

[3631]

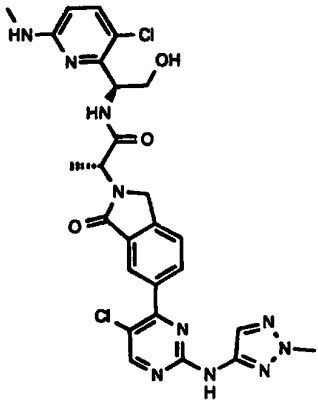
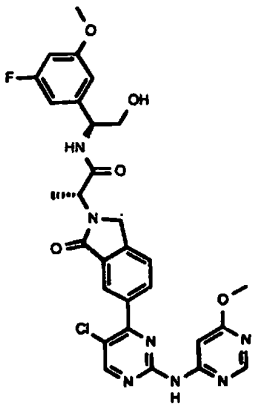
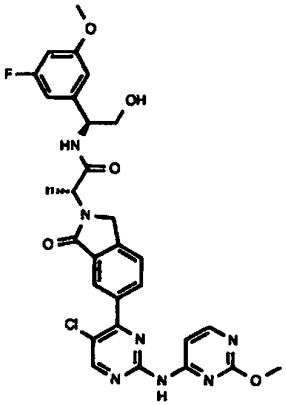
实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1094		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[3-氯-6-(乙氨基)吡啶-2-基]-2-羟乙基]丙酰胺	611
1095		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(乙氨基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	572

[3632]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1096		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{3-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]苯基}乙基]丙酰胺	648
1097		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-{6-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-基}-2-羟乙基]丙酰胺	M+H 649

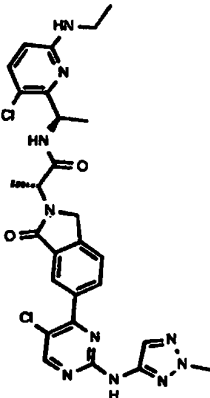
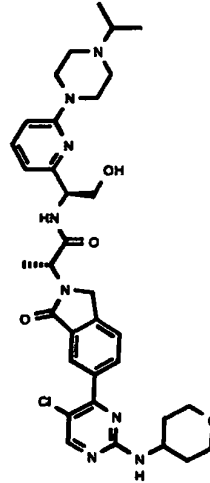
实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1098		(2R)-2-[6-(5-氯-2-[[(3R)-1-甲基-6-氧代哌啶-3-基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	M-H 609
1099		(2R)-2-[6-(5-氯-2-[[(3S)-1-甲基-6-氧代哌啶-3-基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	M-H 609
1100		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氯-6-(甲氨基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	581

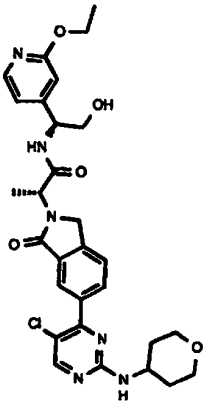
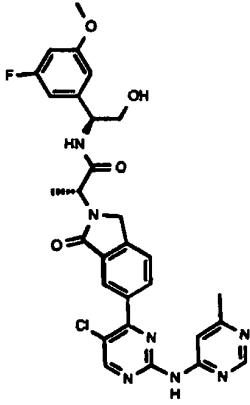
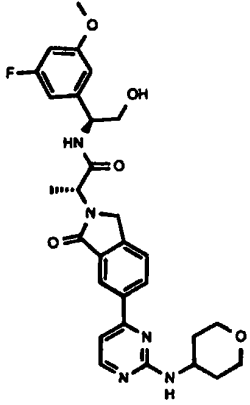
[3633]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1101		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]噻唑-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1S)-1-[3-氯-6-(甲基氨基)吡啶-2-基]-2-羟乙基]丙酰胺	597
1102		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(6-甲氧噻唑-4-基)氨基]噻唑-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	608
1103		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲氧噻唑-4-基)氨基]噻唑-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	608

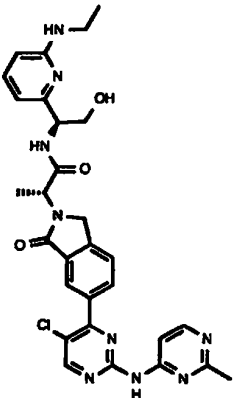
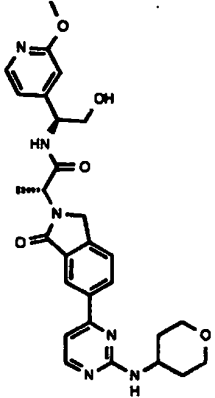
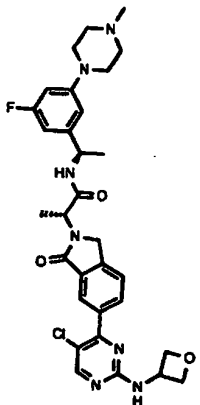
[3634]

[3636]

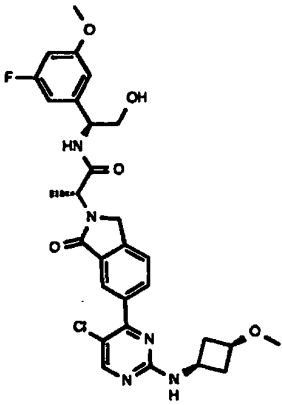
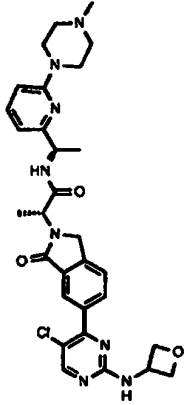
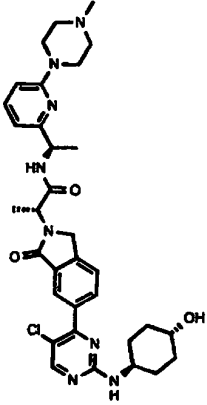
实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1107		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氯-6-(乙氨基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	595
1108		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-(6-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基)乙基]丙酰胺	M+H 663

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1109		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(2-乙氧吡啶-4-基)-2-羟乙基]丙酰胺	579
1110		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(6-甲基嘧啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	592
1111		(2R)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]-2-(6-{2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)丙酰胺	550

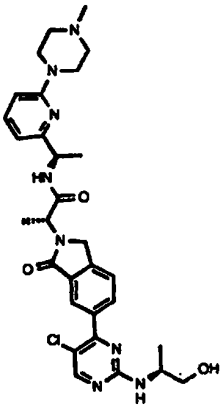
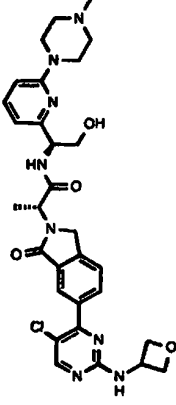
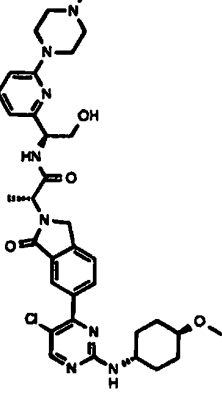
[3637]

实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1112		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(乙氨基)吡啶-2-基]-2-羟乙基]丙酰胺	588
1113		(2R)-N-[(1S)-2-羟基-1-(2-甲氧吡啶-4-基)乙基]-2-(6-{2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)丙酰胺	533
1114		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环丁-3-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氟-5-(4-甲基哌啶-1-基)苯基]乙基]丙酰胺	608

[3638]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有规定
1115		(2R)-2-[6-(5-氯-2-[[顺式-3-甲氧基环丁基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	[M+H] ⁺ 582
1116		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环丁-3-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	591
1117		(2R)-2-[6-(5-氯-2-[[反式-4-羟基环己基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	633

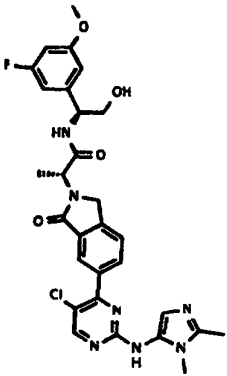
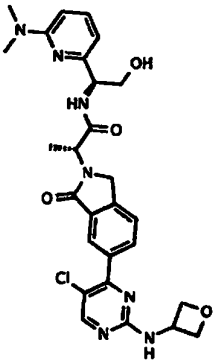
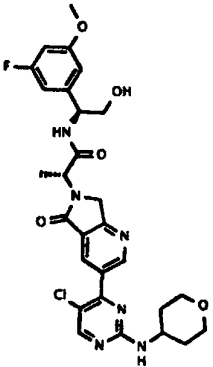
[3639]

实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1118		(2R)-2-[6-(5-氯-2-[(2S)-1-羟基丙-2-基]氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基]-N-[(1R)-1-[6-(4-甲基咪唑-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	593
1119		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环丁-3-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1S)-2-羟基-1-[6-(4-甲基咪唑-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	607
1120		(2R)-2-[6-(5-氯-2-[(反式-4-甲氧环己基]氨基)嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基]-N-[(1S)-2-羟基-1-[6-(4-甲基咪唑-1-基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	663

[3640]

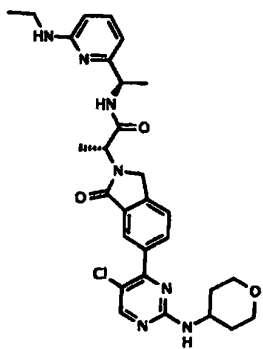
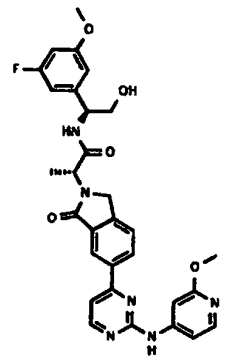
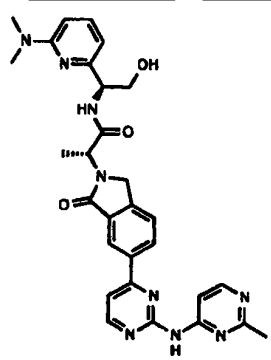
实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1121		(2R)-2-[6-(5-氯-2-[[反式-4-羟基环己基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-[3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]丙酰胺	650
1122		(2R)-2-[6-(5-氯-2-[(2S)-1-羟基丙-2-基]氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-N-[(1R)-1-[3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]丙酰胺	610
1123		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(2-甲基嘧啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[3-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]乙基]丙酰胺	644

[3641]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1124		(2R)-2-(6-{5-氟-2-[(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	594
1125		(2R)-2-(6-{5-氟-2-[(氧杂环丁-3-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪唑-2-基)-N-[(1S)-1-[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]-2-羟乙基]丙酰胺	552
1126		(2R)-2-(3-{5-氟-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-氧代-5H,6H,7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]丙酰胺	585

[3642]

[3643]

实例	结构	名称	MS 数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1127		(2R)-2-(6-{5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-[6-(乙氨基)吡啶-2-基]乙基]丙酰胺	564
1128		(2R)-N-[(1S)-1-(3-氟-5-甲氧苯基)-2-羟乙基]-2-(6-{2-[(2-甲氧吡啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)丙酰胺	573
1129		(2R)-N-[(1S)-1-[6-(二甲氨基)吡啶-2-基]-2-羟乙基]-2-(6-{2-[(2-甲基嘧啶-4-基)氨基]嘧啶-4-基}-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)丙酰胺	554

[3645]

实例	结构	名称	MS数据 [M+H] ⁺ 除非有 规定
1133		(2R)-2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[(甲氨基)甲基]吡啶-2-基}乙基]丙酰胺	564
1134		(2R)-2-(6-(5-氯-2-[(氧杂环己-4-基)氨基]嘧啶-4-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-N-[(1R)-1-{6-[(羟甲基)吡啶-2-基}乙基]丙酰胺	551

[3646] 生物活性

[3647] 实例A

[3648] ERK2体外抑制试验

[3649] 采用下面的方案,测定本发明化合物的抑制活性。

[3650] 采用时间分辨荧光格式,测量绿色荧光蛋白(ATF2-GFP)(Life Technologies)标记的截短型 活化转录因子2的磷酸化,从而测定ERK2酶(Life Technologies)的活性。在化合物的存在下,建立包含50mM Tris pH 7.5、10mM MgCl₂、1mM EGTA、0.01% Triton X-100、1mM DTT、2.5%DMSO、0.4μM ATF2-GFP、20μM ATP和0.25nM ERK2的试验反应,并在室温开展30 分钟。然后,采用TR-FRET稀释缓冲液(Life Technologies)、25mM EDTA和2nM Tb-Anti-pATF2 (Thr71)(Life Technologies)将反应停止。继续培养至少30分钟后,读取Pherastar测读器(Lanthascreen光学模块;激发340nm,发射520nm(通道A),495nm(通道B))的荧光读数。A和B的读数之比用于计算信号。采用S型剂量响应方程(Prism GraphPad software,La Jolla,CA,USA),计算IC₅₀值。

[3651] 在采用ERK2的试验中,实例125、127、162、181、183、289、299、310和939的化合物的IC₅₀值是在1μM-10μM范围,在浓度10μM试验中,抑制ERK2至少50%的活性,或在浓度10μM试验中,预期抑制ERK2至少50%的活性(以浓度3μM时的活性抑制水平为基础)。

[3652] 在针对ERK2的试验中,实例1、12、24、28、30、36、37、44、45、51、61、65、69、71、73、

89、92、106、109、111、113、114、118、119、121、124、126、129、133、135、138、139、140、143、156、158、159、160、161、166、167、169、170、171、172、173、174、178、180、182、184、185、187、189、191、198、199、204、215、222、223、243、251、255、258、279、285、296、297、301、302、305、306、307、308、309、314、331、363、378、382、404、411、414、483、486、492、494、496、501、503、513、515、520、521、528、530、532、534、536、541、546、551、553、556、572、576、577、581、594、617、618、620、680、706、709、719、724、737、749、750、752、762、766、793、794、821、874、893、917、937、938、967、978、991、993、994、1006、1013、1014、1059和1113的化合物的 IC_{50} 值是在0.1 μM 至1 μM 范围,在浓度1 μM 时抑制至少50%的活性或在浓度1 μM 时预期抑制至少50%的活性(以浓度0.1 μM 时的活性抑制水平为基础)。

[3653] 在针对ERK2的试验中,实例5,6,8,9,10,13,14,15,17,18,20,23,29,31,32,33,39,41,43,46,47,49,50,52,53,54,58,60,62,63,64,66,68,70,75,77,81,83,88,90,91,97,98,99,100,102,104,105,107,108,110,112,115,116,117,120,122,123,128,130,131,132,134,136,142,144,145,146,147,148,149,153,154,155,157,163,164,165,168,175,176,177,179,186,188,190,200,202,203,205,206,208,211,212,213,216,217,218,220,224,225,226,227,228,229,231,233,236,238,245,246,247,248,249,250,252,253,254,256,257,259,265,267,268,269,270,272,273,274,275,276,277,278,281,286,288,292,293,295,300,304,311,312,313,315,320,329,330,334,338,339,340,343,345,346,350,353,361,362,364,368,373,374,375,376,377,379,380,387,388,389,394,401,405,407,408,409,410,412,413,416,417,418,419,420,424,426,427,438,439,440,441,446,449,464,467,470,472,473,474,479,484,485,487,489,490,491,493,497,502,505,506,507,508,516,518,519,523,524,531,533,535,537,539,544,547,550,552,557,559,561,562,564,566,568,569,570,573,578,579,580,582,584,585,586,587,589,590,592,595,599,605,607,610,611,619,622,632,636,637,638,645,646,647,648,649,655,659,662,664,667,668,670,679,682,690,691,695,714,718,723,725,726,731,733,734,741,744,745,748,751,755,758,761,764,770,771,773,775,778,790,791,792,796,797,813,829,832,833,839,842,854,866,879,884,885,889,899,901,904,905,906,916,933,946,948,955,969,998,1009,1012,1028,1032,1055,1082,1084和1091的 IC_{50} 值是在0.01 μM 至0.1 μM 范围,在浓度0.1 μM 时抑制至少50%的活性或在浓度0.1 μM 时预期抑制至少50%的活性(以浓度0.0030 μM 或0.010 μM 时的活性抑制水平为基础)。

[3654] 在针对ERK2的试验中,实例2,3,4,7,11,16,19,21,22,25,26,27,34,35,38,40,42,48,55,56,57,59,67,72,74,76,78,79,80,82,84,85,86,87,93,94,95,96,101,103,137,141,150,151,152,192,193,194,195,196,197,201,207,209,210,214,219,221,230,232,234,235,237,239,240,241,242,244,260,261,262,263,264,266,271,280,282,283,284,287,289,290,291,294,303,316,317,318,319,321,322,323,324,325,326,327,328,333,335,336,337,341,342,344,347,348,349,351,352,354,355,356,357,358,359,360,365,367,369,370,371,372,381,383,384,372,386,390,391,392,393,395,396,397,398,399,400,402,403,406,415,421,422,423,425,428,429,430,431,432,433,434,435,436,437,442,443,444,445,448,450,451,452,453,454,455,456,457,458,459,460,461,462,463,465,466,469,471,475,476,477,478,480,481,482,488,495,498,499,500,504,509,

510,511,512,514,517,522,525,526,529,538,540, 542,543,545,548,549,554,555,558, 560,563,565,567,571,574,575,583,588,591,593,596, 597,598,600,601,602,603,604, 606,608,609,612,613,614,615,616,621,623,624,625,626, 627,628,629,630,631,633, 634,635,639,640,641,642,643,644,650,651,652,653,654,656, 657,658,660,661,663, 665,666,669,671,672,673,674,675,676,677,678,681,683,684,685, 686,687,688,689, 692,693,694,696,697,698,699,701,702,703,705,707,708,711,712,713, 715,716,717, 719,720,721,722,727,728,730,732,735,737,738,740,742,743,746,747,753, 754,756, 757,759,763,765,767,768,769,774,776,777,779,780,781,782,783,784,785,786, 787, 788,789,798,799,800,801,802,803,804,805,806,808,809,810,811,812,814,815,816, 817,818,819,820,822,823,824,825,826,827,828,830,831,834,835,836,837,838,840, 841, 843,844,846,847,848,849,850,851,852,853,855,856,857,858,859,864,865,867, 868,869, 870,871,872,873,875,876,877,878,880,881,882,883,886,887,888,890,891, 892,894,895, 896,897,986,900,902,903,907,908,909,910,911,912,913,914,915,918, 919,920,921,922, 924,925,926,927,928,929,930,931,932,934,935,936,940,941,942, 943,944,945,947,949, 950,951,952,953,954,956,957,958,959,960,961,962,963,964, 965,966,968,970,971,972, 973,974,975,976,977,979,980,981,982,983,984,985,986, 987,988,989,990,992,995,996, 997,999,1000,1001,1002,1003,1004,1005,1007,1008, 1010,1011,1014,1015,1016,1017, 1018,1019,1020,1021,1022,1023,1024,1025,1026, 1027,1029,1030,1031,1033,1034,1035, 1036,1038,1039,1040,1041,1042,1043,1044, 1045,1046,1047,1048,1049,1050,1051,1052, 1053,1054,1056,1057,1058,1060,1061, 1062,1063,1064,1065,1066,1067,1068,1069,1070, 1071,1072,1073,1074,1075,1076, 1077,1078,1079,1080,1081,1083,1085,1086,1087,1088, 1089,1092,1093,1094,1095, 1096,1097,1098,1099,1100,1101,1102,1103,598,1105,1106,1107,1108,1109,1110, 1111,1112,1113,1114,609,1116,1117,1118,1119,1120,1121,1122, 1123,1124,1125, 1126,1127,1128,1129,1130,1131,1132,1133,1134的 IC_{50} 值是在 $0.001\mu M$ 至 $0.01\mu M$ 范围, 在浓度 $0.01\mu M$ 时抑制至少50%的活性或在浓度 $0.01\mu M$ 时预期抑制至少 50%的活性(以浓度 $0.00050\mu M$ 、 $0.0010\mu M$ 或 $0.0030\mu M$ 时的活性抑制水平为基础)。

[3655] 实例B

[3656] 抗增殖活性

[3657] 本发明化合物的抗增殖活性通过测量化合物抑制人黑色素瘤细胞系A375生长(growth) 的能力来测定。

[3658] 细胞增殖通过测量刃天青(阿尔玛蓝)对线粒体活性做出响应而转化为试卤灵来测定(Nociari,M.M,Shalev,A.,Benias,P.,Russo,C.Journal of Immunological Methods 1998,213, 157-167)。在Dulbecco改良伊格尔培养基+10%FBS中培养A375细胞(American Type Culture Collection,Teddington,UK)。在采用化合物处理的前一天,在黑色96-孔平板的每个孔内的 $200\mu l$ 完全培养基中接种 2×10^3 个细胞。将这些细胞用化合物的0.1% (v/v)二甲亚砜(DMSO) 溶液培养4天,然后加入 $20\mu l$ 阿尔玛蓝。在 $37^\circ C$ 进一步培养6小时后,将平板放在Spectramax Gemini酶标仪(Molecular Devices;激发535nm,发射590nm)上读数。采用S型剂量响应方程(Prism GraphPad software,La Jolla,CA,USA)计

算 GI_{50} 值。

[3659] 在针对A375的试验中,实例5,6,7,8,9,10,15,18,20,25,29,41,42,46,49,50,51,53,58,60,62,68,78,81,88,97,98,100,102,108,110,112,115,116,120,122,124,128,130,134,137,144,145,146,147,149,154,155,157,158,163,165,168,170,174,176,177,179,184,,368,405,407,410,412,417,418,426,438,439,445,449,471,481,483,485,553,564,566,569,578,582,599,619,632,636,771,776,913,920,932和1055的 GI_{50} 值是在 $1\mu\text{M}$ 至 $10\mu\text{M}$ 范围,在浓度 $10\mu\text{M}$ 时至少抑制50%的生长,或在浓度 $10\mu\text{M}$ 时预期至少抑制50%的活性(以浓度 $1\mu\text{M}$ 时的活性抑制水平为基础)。

[3660] 在使用A375的试验中,实例2,3,4,11,13,16,17,19,21,22,23,26,27,31,33,34,35,38,39,40,43,47,48,54,55,56,57,59,63,64,66,67,70,72,74,75,76,82,83,84,85,87,90,91,93,94,95,96,101,103,107,117,141,148,150,151,152,153,164,175,186,190,193,194,195,196,197,201,221,237,287,294,317,318,319,320,322,323,328,337,369,371,381,383,386,389,398,401,406,413,415,416,419,421,423,424,426,427,428,429,430,437,440,441,442,447,453,455,469,470,473,476,477,479,480,487,488,495,497,498,500,511,538,540,547,548,549,550,552,555,558,559,560,561,563,565,567,568,570,571,573,574,575,580,600,601,602,603,605,606,607,630,637,638,639,640,643,654,655,656,657,666,693,703,712,716,717,719,720,727,731,737,738,746,747,756,774,785,786,787,790,798,800,801,813,816,830,834,836,839,840,846,848,849,855,867,875,876,883,886,889,901,918,919,921,926,927,928,929,940,946,949,950,956,960,961,962,968,975,977,981,983,985,986,987,996,1001,1002,1003,1004,1008,1011,1014,1015,1018,1020,1027,1038,1039,1042,1045,1046,1047,1048,1050,1051,1053,1065,1073,1077,1078,1113,1117,1118,1121,1123,1124,1132和1134的化合物的 GI_{50} 值是在 $0.1\mu\text{M}$ 至 $1\mu\text{M}$ 范围,或在浓度 $1\mu\text{M}$ 时至少抑制50%的增长,或在浓度 $1\mu\text{M}$ 时预期至少抑制50%的活性(以浓度 $0.30\mu\text{M}$ 时的活性抑制水平为基础)。

[3661] 在采用A375的试验中,实例52,77,79,80,86,192,209,232,240,261,264,265,271,282,283,291,292,316,324,325,326,327,334,335,336,342,347,348,349,351,354,355,356,357,359,360,367,370,372,385,390,392,393,395,399,400,402,403,422,425,431,432,444,448,451,452,459,460,467,475,478,482,499,504,508,510,517,525,539,554,562,579,591,593,598,609,611,612,613,614,616,621,622,623,624,625,626,627,628,629,631,633,634,635,641,642,644,645,648,650,653,658,659,663,664,665,668,669,670,671,672,673,674,681,682,687,688,689,692,696,697,698,699,701,702,705,708,711,713,715,721,722,728,734,735,740,743,753,754,755,759,763,765,767,768,770,777,780,781,783,784,788,789,799,802,803,804,805,806,809,810,811,817,818,819,820,822,823,824,825,826,827,828,831,835,837,838,841,843,847,850,851,852,853,856,857,858,860,861,864,865,868,869,870,871,872,873,877,878,882,887,888,890,894,895,896,897,898,900,902,903,907,908,912,914,915,922,924,925,931,935,936,941,942,943,944,945,952,953,954,957,958,959,963,964,965,966,970,971,972,973,974,976,979,980,982,984,988,989,990,992,995,999,1000,1005,1007,1016,1019,1023,1024,1025,1026,1029,1030,1031,1033,1034,1035,1036,1037,1040,1041,

1043,1044,1049,1052,1054,1056,1057,1058,1060,1064,1066,1067,1068,1069, 1071, 1072,1074,1075,1076,1079,1080,1081,1082,1084,1085,1086,1087,1088,1089,1090, 1092,1093,1094,1095,1096,1097,1098,1099,1100,1101,1102,1103,1104,1105,1106, 1107, 1108,1109,1110,1111,1112,1114,1115,1116,1119,1120,1122和1126的化合物的 GI_{50} 值是在 0.01 μ M至0.1 μ M范围或在浓度0.1 μ M时至少抑制50%的生长。

[3662] 在采用A375的试验中,实例262,284,303,333,345,346,434,443,446,450,456, 457,458, 461,462,463,465,544,545,583,584,585,586,587,588,592,596,597,598,609, 647,649,652, 667,675,683,684,685,686,690,694,742,757,769,782,808,812,815,859, 862,880,881,891, 892,909,910,911,923,930,934,947,951,997,1017,1021,1022,1061, 1062,1063,1070,1083, 1125,1127,1128,1129和1130的化合物的 GI_{50} 值是在0.001 μ M至 0.01 μ M范围,或在浓度 0.01 μ M时至少抑制50%的生长。

[3663] 实例A测试的化合物的单独的 IC_{50} 值如下表所示。

[3664]

实例	ERK2 IC_{50} (μ M)	实例	ERK2 IC_{50} (μ M)	实例	ERK2 IC_{50} (μ M)
1	0.21	2	0.0030	3	0.0039
4	0.0053	5	0.027	6	0.027
7	46% @ 0.0030	8	0.063	9	0.067
10	0.057	11	0.0019	12	0.27
13	0.014	14	0.016	15	0.023
16	0.0059	17	0.061	18	0.038
19	0.0068	20	0.035	21	0.0050
22	0.0028	23	0.025	24	0.11
25	0.0069	26	0.010	27	0.0039
28	0.29	29	0.014	30	0.19
31	0.044	32	0.10	33	0.031

[3665]

34	0.0063	35	0.0079	36	0.77
37	0.13	38	0.0035	39	0.038
40	0.0064	41	0.035	42	0.0058
43	0.014	44	0.13	45	0.11
46	0.094	47	0.027	48	0.0088
49	0.045	50	0.020	51	0.17
52	0.062	53	0.027	54	0.027
55	0.0048	56	0.010	57	0.010
58	0.020	59	0.0034	60	0.083
61	0.160	62	0.032	63	0.019
64	0.015	65	0.15	66	0.034
67	48% @ 0.0030	68	0.061	69	0.11
70	0.041	71	0.18	72	0.0068
73	0.50	74	0.0065	75	0.02
76	0.0040	77	0.021	78	0.0052
79	49% @ 0.0010	80	0.0043	81	0.012
82	0.0099	83	0.032	84	0.0097
85	0.0060	86	0.0028	87	0.0040
88	0.016	89	0.20	90	0.043
91	0.056	92	0.14	93	53% @ 0.0030
94	0.0072	95	0.0065	96	0.0028
97	0.04	98	0.012	99	0.057
100	0.020	101	0.0046	102	0.074
103	0.0039	104	0.012	105	0.038
106	0.12	107	0.051	108	0.023
109	0.12	110	0.016	111	0.34

[3666]

112	0.019	113	1.0	114	0.36
115	0.012	116	0.024	117	0.072
118	0.87	119	0.12	120	0.091
121	0.62	122	0.018	123	0.072
124	0.12	125	1.2	126	0.36
127	5.2	128	0.011	129	0.11
130	0.035	131	0.025	132	0.023
133	0.17	134	0.057	135	0.14
136	0.069	137	0.0087	138	0.16
139	0.16	140	0.12	141	0.009
142	0.033	143	0.17	144	0.023
145	0.032	146	0.034	147	0.09
148	0.029	149	0.032	150	0.010
151	0.0023	152	0.0044	153	0.011
154	0.014	155	0.098	156	0.11
157	0.030	158	0.13	159	40% @ 0.30
160	0.49	161	0.21	162	2.0
163	0.048	164	0.059	165	0.083
166	0.14	167	0.69	168	0.048
169	0.47	170	0.11	171	0.12
172	0.24	173	1.0	174	0.14
175	0.09	176	0.081	177	0.082
178	0.22	179	0.084	180	0.19
181	1.2	182	0.39	183	1.4
184	0.17	185	0.22	186	0.030
187	54% @ 1.0	188	41% @ 0.030	189	0.45

[3667]

190	0.036	191	0.32	192	0.0068
193	0.0051	194	0.0094	195	0.0051
196	0.0034	197	0.004	198	0.11

[3668]

199	0.3
200	0.053
201	0.01
202	0.041
203	0.014
204	0.21
205	0.012
206	0.014
207	0.0062
208	0.015
209	0.0033
210	0.01
211	0.019
212	0.013
213	0.095
214	0.01
215	0.33
216	0.022
217	0.042
218	0.014
219	0.01

220	0.021
221	0.0047
222	0.11
223	0.16
224	0.023
225	0.024
226	0.023
227	0.013
228	0.045
229	0.033
230	0.01
231	0.048
232	0.0018
233	0.033
234	0.01
235	0.0085
236	0.022
237	0.0069
238	0.015
239	0.0097
240	0.0061

241	0.0093
242	0.0086
243	0.65
244	0.0078
245	0.038
246	0.033
247	0.054
248	0.038
249	0.078
250	0.074
251	0.27
252	0.031
253	0.023
254	0.016
255	0.31
256	0.06
257	0.026
258	0.25
259	0.06
260	0.0065
261	54% @ 0.0010μM

[3669]

262	0.0021
263	0.0057
264	0.0025
265	57% @ 0.0030 μ M
266	0.008
267	0.058
268	0.1
269	0.028
270	0.036
271	0.0054
272	0.012
273	0.036
274	0.061
275	0.039
276	0.1
277	0.079
278	0.031
279	0.38
280	0.0048
281	0.044
282	0.0024
283	0.0026
284	39% @ 0.0010 μ M
285	0.2
286	0.032

287	0.004
288	0.016
289	0.0063
290	0.0085
291	0.0031
292	48% @ 0.0030 μ M
293	0.019
294	0.002
295	0.018
296	0.16
297	0.2
298	1.8
299	1.2
300	0.053
301	0.18
302	0.14
303	0.002
304	0.015
305	0.45
306	0.72
307	0.21
308	0.36
309	0.12
310	1.3
311	0.023

312	0.035
313	0.088
314	0.42
315	0.014
316	71% @ 0.0010 μ M
317	0.0037
318	0.0049
319	0.0059
320	0.011
321	0.0078
322	0.0026
323	0.0021
324	0.0019
325	48% @ 0.0010 μ M
326	40% @ 0.0010 μ M
327	40% @ 0.0010 μ M
328	0.0046
329	0.029
330	0.092
331	0.23
332	59% @ 3.0 μ M
333	51% @ 0.00050 μ M, 51% @ 0.0010 μ M
334	62% @ 0.0030 μ M
335	0.0029
336	0.0016

[3670]

337	0.0071
338	0.022
339	0.021
340	0.1
341	0.0038
342	0.0028
343	0.013
344	0.0098
345	57% @ 0.0030 μ M
346	45% @ 0.0030 μ M
347	0.0032
348	0.0031
349	0.0047
350	0.054
351	0.0035
352	0.0067
353	0.031
354	0.0052
355	0.0047
356	0.0044
357	0.0038
358	0.0056
359	0.0042
360	0.0039
361	0.035

362	0.016
363	0.22
364	0.08
365	0.0079
367	0.0043
368	0.011
369	0.0056
370	0.0026
371	45% @ 0.0010 μ M
372	44% @ 0.0010 μ M
373	0.015
374	0.035
375	0.025
376	0.053
377	0.05
378	0.14
379	0.027
380	0.011
381	0.0052
382	0.13
383	0.0017
384	0.0084
385	41% @ 0.0010 μ M
386	0.00363
387	0.018

388	0.011
389	55% @ 0.0030 μ M
390	0.0036
391	0.009
392	0.003
393	0.0042
394	0.034
395	0.0029
396	0.0089
397	0.0069
398	0.0034
399	0.0026
400	0.0024
401	51% @ 0.0030 μ M
402	0.0036
403	49% @ 0.0030 μ M
404	0.32
405	0.033
406	0.0085
407	0.027
408	0.1
409	0.032
410	0.059
411	0.35
412	0.026

[3671]

413	0.017	438	0.053	464	0.087
414	0.11	439	0.052	465	0.0032
415	0.007	440	0.042	466	0.007
416	0.03	441	0.016	467	52% @ 0.0030 μ M
417	0.024	442	0.0069	469	0.0054
418	0.022	443	0.0019	470	0.04
419	0.011	444	0.0023	471	0.01
420	0.062	445	48% @ 0.0010 μ M	472	0.036
421	0.0079	446	0.09	473	0.012
422	0.0042	448	0.0051	474	0.078
423	0.0053	449	0.055	475	0.0033
424	0.013	450	0.0016	476	0.0052
425	0.0029	451	0.0017	477	0.01
426	0.036	452	37% @ 0.0010 μ M	478	0.0024
427	0.027	453	0.0064	479	0.016
428	0.0055	454	0.009	480	0.0028
429	0.0045	455	0.0033	481	0.0082
430	0.0035	456	43% @ 0.0010 μ M	482	0.003
431	0.0037	457	54% @ 0.0010 μ M	483	0.19
432	42% @ 0.0010 μ M	458	55% @ 0.0010 μ M	484	0.082
433	0.0069	459	51% @ 0.0010 μ M	485	0.021
434	57% @ 0.0010 μ M	460	0.0025	486	0.15
435	0.0064	461	43% @ 0.0010 μ M	487	0.021
436	0.0076	462	0.0021	488	0.0047
437	0.01	463	0.002	489	0.066

[3672]

490	0.033	515	0.25	541	0.15
491	0.062	516	0.014	542	0.0025
492	0.15	517	0.0034	543	0.009
493	0.03	518	0.051	544	60% @ 0.0030 μ M
494	0.11	519	0.016	545	0.0017
495	0.0094	520	0.38	546	0.2
496	0.18	521	0.66	547	0.035
497	0.012	522	0.0054	548	0.005
498	0.0022	523	0.023	549	0.0084
499	0.0035	524	0.049	550	0.055
500	0.0073	525	0.0051	551	0.14
501	0.24	526	0.0069	552	0.031
502	0.052	528	0.15	553	0.12
503	0.17	529	0.0078	554	0.0021
504	0.0024	530	0.48	555	0.0066
505	0.027	531	0.029	556	0.11
506	0.06	532	0.23	557	0.1
507	0.028	533	0.046	558	0.0085
508	61% @ 0.0030 μ M	534	0.29	559	0.017
509	0.0029	535	0.014	560	0.0046
510	0.0028	536	0.14	561	0.018
511	0.0036	537	0.02	562	61% @ 0.0030 μ M
512	0.0082	538	0.01	563	0.01
513	0.2	539	53% @ 0.0030 μ M	564	0.016
514	0.0065	540	0.0028	565	0.0048

[3673]

566	0.03
567	0.005
568	0.031
569	0.045
570	0.021
571	0.006
572	0.32
573	0.015
574	0.008
575	0.0086
576	0.27
577	0.15
578	0.046
579	0.051
580	0.015
581	0.17
582	0.041
583	40% @ 0.0010μM, 55% @ 0.0030μM
584	48% @ 0.0030μM
585	65% @ 0.0030μM
586	57% @ 0.0030μM
587	35% @ 0.0010μM
588	0.002
589	0.011
590	0.035

591	0.0033
592	38% @ 0.0030μM
593	0.0029
594	0.39
595	0.097
596	0.0019
597	0.0029
598	43% @ 0.0010μM
599	0.015
600	0.0085
601	0.0089
602	0.0036
603	0.0043
604	0.008
605	0.011
606	0.0048
607	32% @ 0.0030μM
608	0.005
609	47% @ 0.0010μM, 50% @ 0.0030μM
610	0.057
611	62% @ 0.0030μM
612	0.0034
613	0.0025
614	0.004
615	0.0013

616	0.0023
617	0.38
618	0.13
619	0.087
620	0.52
621	0.0017
622	60% @ 0.0030μM
623	41% @ 0.0010μM
624	43% @ 0.0010μM
625	0.0027
626	41% @ 0.0010μM
627	0.0059
628	0.004
629	0.0037
630	0.0075
631	0.0067
632	0.013
633	0.006
634	0.0034
635	0.0021
636	0.021
637	0.021
638	42% @ 0.0030μM
639	0.0055
640	0.0038

[3674]

641	42% @ 0.0010μM
642	0.0017
643	0.0065
644	0.0021
645	55% @ 0.0030μM
646	0.016
647	47% @ 0.0030μM
648	45% @ 0.0030μM
649	50% @ 0.0030μM
650	0.0051
651	0.0061
652	0.0032
653	0.0026
654	0.0026
655	54% @ 0.0030μM
656	0.0024
657	0.0023
658	0.0044
659	46% @ 0.0030μM
660	0.0064
661	0.0099
662	0.015
663	0.0024
664	62% @ 0.0030μM
665	0.003

666	0.0094
667	0.029
668	0.035
669	0.0028
670	42% @ 0.0030μM
671	0.0046
672	42% @ 0.0010μM
673	0.0051
674	0.0025
675	0.0013
676	0.0083
677	0.0062
678	0.0092
679	0.015
680	44% @ 0.10μM
681	0.0034
682	60% @ 0.0030μM
683	0.003
684	0.003
685	0.0025
686	0.0027
687	0.0028
688	0.0026
689	0.0026
690	63% @ 0.0030μM

691	0.031
692	0.0032
693	0.0046
694	0.0025
695	0.03
696	0.0035
697	0.0020
698	0.0023
699	37% @ 0.0010 μM
701	44% @ 0.0030 μM
702	65% @ 0.0030 μM
703	0.0074
705	37% @ 0.0010 μM
706	0.77
707	0.01
708	61% @ 0.0030 μM
709	0.37
711	0.0024
712	0.009
713	55% @ 0.0030 μM
714	36% @ 0.010 μM
715	60% @ 0.0010 μM
716	0.003
717	0.0051
718	0.086

[3675]

719	0.005
720	0.0067
721	43% @ 0.0010 μ M
722	56% @ 0.0030 μ M
723	0.029
724	0.16
725	0.036
726	0.011
727	64% @ 0.010 μ M
728	0.0038
730	59% @ 0.030 μ M
731	45% @ 0.010 μ M
732	72% @ 0.030 μ M
733	0.015
734	0.012
735	0.0023
737	0.0064
738	45% @ 0.0030 μ M
740	0.0021
741	0.035
742	64% @ 0.0030 μ M
743	49% @ 0.0030 μ M
744	0.04
745	0.022
746	0.0067

747	0.0082
748	0.055
749	0.15
750	0.18
751	0.025
752	0.11
753	66% @ 0.0030 μ M
754	0.0076
755	0.021
756	0.0028
757	0.0028
758	0.051
759	0.0055
761	0.037
762	0.2
763	0.0029
764	0.013
765	0.0031
766	0.2
767	0.006
768	56% @ 0.0030 μ M
769	40% @ 0.0030 μ M
770	33% @ 0.0030 μ M
771	53% @ 0.030 μ M
773	0.03

774	0.0029
775	0.016
776	0.0026
777	0.0076
778	0.062
779	0.0062
780	0.0044
781	0.0026
782	0.0036
783	0.0038
784	0.002
785	0.0039
786	58% @ 0.0030 μ M
787	0.0054
788	54% @ 0.0010 μ M
789	42% @ 0.0010 μ M
790	0.012
791	0.062
792	0.017
793	0.5
794	0.18
796	0.031
797	0.098
798	0.0061
799	33% @ 0.0010 μ M

[3676]

800	0.0027
801	0.0054
802	0.002
803	0.0017
804	0.002
805	0.0018
806	0.0033
808	71% @ 0.0030 μ M
809	37% @ 0.0010 μ M
810	64% @ 0.0030 μ M
811	68% @ 0.0030 μ M
812	60% @ 0.0030 μ M
813	0.013
814	0.01
815	71% @ 0.0030 μ M
816	0.0043
817	52% @ 0.0030 μ M
818	0.0035
819	0.0019
820	0.0024
821	0.37
822	0.0032
823	0.0019
824	0.0026
825	0.0026

826	0.0035
827	60% @ 0.0030 μ M
828	0.0017
829	0.083
830	0.0086
831	0.0077
832	0.024
833	0.027
834	0.0073
835	0.0074
836	0.0097
837	64% @ 0.0030 μ M
838	0.0028
839	0.014
840	0.0099
841	0.0043
842	0.064
843	49% @ 0.0030 μ M
844	0.0026
846	0.0088
847	0.0046
848	0.0069
849	0.0091
850	43% @ 0.0010 μ M
851	40% @ 0.0010 μ M

852	57% @ 0.0030 μ M
853	39% @ 0.0010 μ M
854	0.052
855	0.0065
856	0.0028
857	47% @ 0.0010 μ M
858	71% @ 0.0030 μ M
859	35% @ 0.0010 μ M
864	0.0031
865	0.0024
866	54% @ 0.030 μ M
867	0.0069
868	0.0055
869	0.0025
870	54% @ 0.0030 μ M
871	0.0095
872	0.0016
873	64% @ 0.0030 μ M
874	0.26
875	0.0045
876	0.0067
877	0.004
878	0.0023
879	36% @ 0.010 μ M
880	0.0033

[3677]

881	56% @ 0.0030 μ M
882	0.0038
883	55% @ 0.0030 μ M
884	0.019
885	0.054
886	0.01
887	0.0018
888	63% @ 0.0030 μ M
889	0.011
890	0.0023
891	0.0018
892	67% @ 0.0030 μ M
893	0.21
894	0.002
895	0.005
896	42% @ 0.0010 μ M
897	47% @ 0.0010 μ M
898	55% @ 0.0030 μ M
899	0.07
900	0.0036
901	0.012
902	0.0033
903	56% @ 0.0030 μ M
904	0.024
905	0.1

906	0.047
907	0.002
908	0.0039
909	0.0018
910	0.0024
911	42% @ 0.0030 μ M
912	0.0058
913	0.0028
914	0.0033
915	0.0041
916	0.068
917	0.31
918	0.0023
919	0.0021
920	64% @ 0.0030 μ M
921	0.0027
922	57% @ 0.0030 μ M
924	0.0035
925	43% @ 0.0010 μ M
926	42% @ 0.0030 μ M
927	0.0037
928	40% @ 0.0030 μ M
929	0.0018
930	35% @ 0.0010 μ M
931	0.0025

932	0.009
933	0.054
934	0.0011
935	47% @ 0.0030 μ M
936	0.0017
937	0.15
938	0.3
939	40% @ 3.0 μ M
940	0.0073
941	0.0041
942	0.0021
943	0.0025
944	0.0057
945	0.0021
946	0.011
947	0.0013
948	0.057
949	0.0034
950	0.0055
951	65% @ 0.0030 μ M
952	0.0017
953	0.0015
954	0.0044
955	0.03
956	0.0061

[3678]

957	38% @ 0.0010 μ M
958	0.0052
959	44% @ 0.0010 μ M
960	0.0052
961	0.0039
962	0.0016
963	0.004
964	0.0021
965	0.0024
966	0.0047
967	0.57
968	0.003
969	0.071
970	0.0031
971	0.004
972	0.0029
973	40% @ 0.0010 μ M
974	0.0029
975	0.0051
976	0.0021
977	0.0023
978	62% @ 0.30 μ M
979	52% @ 0.0030 μ M
980	0.0051
981	0.0073

982	0.0034
983	0.0074
984	0.0026
985	0.0035
986	0.0056
987	0.0041
988	0.0014
989	48% @ 0.0010 μ M
990	0.003
991	0.19
992	0.0031
993	0.43
994	0.12
995	66% @ 0.0030 μ M
996	0.0015
997	0.0014
998	0.027
999	0.0023
1000	70% @ 0.0050 μ M
1001	0.0026
1002	0.0035
1003	0.0028
1004	0.0037
1005	0.0019
1006	54% @ 1.0 μ M

1007	0.0021
1008	0.0028
1009	0.07
1010	0.0055
1011	0.0028
1012	0.038
1013	0.2
1014	0.0071
1015	42% @ 0.0010 μ M
1016	0.0021
1017	38% @ 0.0010 μ M
1018	0.0056
1019	43% @ 0.0010 μ M
1020	0.0044
1021	60% @ 0.0030 μ M
1022	0.0027
1023	35% @ 0.0010 μ M
1024	0.0028
1025	0.0026
1026	0.0037
1027	0.0047
1028	0.014
1029	0.0035
1030	0.0034
1031	0.0023

[3679]

1032	0.07
1033	0.003
1034	35% @ 0.0010 μ M
1035	0.0039
1036	0.0035
1038	0.0027
1039	0.0026
1040	69% @ 0.0030 μ M
1041	38% @ 0.0010 μ M
1042	52% @ 0.0030 μ M
1043	65% @ 0.0030 μ M
1044	41% @ 0.0010 μ M
1045	0.0017
1046	0.0037
1047	44% @ 0.0010 μ M
1048	0.0015
1049	50% @ 0.0030 μ M
1050	42% @ 0.0010 μ M
1051	0.0026
1052	0.0044
1053	0.0083
1054	0.0018
1055	0.041
1056	54% @ 0.0010 μ M
1057	0.0022

1058	0.0017
1059	0.11
1060	51% @ 0.0030 μ M
1061	68% @ 0.0030 μ M
1062	0.0022
1063	0.0016
1064	0.0024
1065	63% @ 0.0030 μ M
1066	0.0031
1067	38% @ 0.0010 μ M
1068	0.0037
1069	0.004
1070	51% @ 0.0030 μ M
1071	65% @ 0.0030 μ M
1072	0.0012
1073	0.0021
1074	0.01
1075	0.0027
1076	0.0028
1077	0.004
1078	0.003
1079	48% @ 0.0010 μ M
1080	45% @ 0.0010 μ M
1081	0.0054
1082	0.017

1083	0.0023
1084	0.012
1085	0.003
1086	0.0023
1087	56% @ 0.010 μ M
1088	0.0094
1089	0.0029
1090	0.0044
1091	0.059
1092	32% @ 0.0010 μ M
1093	45% @ 0.0010 μ M
1094	38% @ 0.0010 μ M
1095	0.0016
1096	65% @ 0.0030 μ M
1097	0.0026
1098	71% @ 0.0030 μ M
1099	36% @ 0.0010 μ M
1100	70% @ 0.010 μ M
1101	35% @ 0.0010 μ M
1102	61% @ 0.0030 μ M
1103	67% @ 0.0030 μ M
1104	37% @ 0.0030 μ M
1105	0.0016
1106	0.0022
1107	0.0043

[3680]

1108	0.0032	1117	0.0028	1126	0.0028
1109	0.0031	1118	0.0029	1127	60% @ 0.0030 μM
1110	46% @ 0.0010 μM	1119	41% @ 0.0010 μM	1128	43% @ 0.0030 μM
1111	51% @ 0.0030 μM	1120	0.003	1129	0.0024
1112	0.0015	1121	45% @ 0.0030 μM	1130	51% @ 0.0010 μM
1113	0.0075	1122	0.0024	1131	0.0059
1114	0.0015	1123	0.0033	1132	0.0060
1115	0.0016	1124	0.0025	1133	0.071
1116	59% @ 0.0030 μM	1125	50% @ 0.0010 μM	1134	47% @ 0.0030 μM

[3681] 用于细胞增殖的联合方案

[3682] 式 (0) (化合物I) 与抗癌剂 (化合物II) 联合使用的效果可采用下述技术评价。按 2×10^3 - 4×10^3 个细胞/孔的浓度在96孔组织培养板上接种人癌细胞系 (如A375)。让细胞恢复16-24小时, 然后加入化合物或DMSO对照 (0.1-0.5% DMSO)。将这些细胞用化合物的0.1% - 0.5% (v/v) 二甲亚砜 (DMSO) 溶液培养72-96小时, 然后加入20μl阿尔玛蓝。在37℃进一步培养6小时后, 将平板放在Spectramax Gemini酶标仪 (Molecular Devices; 激发535nm, 发射590nm) 上读数。采用S型剂量响应方程 (Prism GraphPad software, La Jolla, CA, USA) 计算GI₅₀值。在不同剂量化合物I存在下, 测定化合物II的GI₅₀。当GI₅₀在次有效剂量 (sub-effective dose) 的化合物I存在下下降时, 确定它们具有协同效应。当响应化合物II和化合物I的效果与两种化合物单独使用的总和相当时, 确定它们具有加和性。拮抗效应定义为导致GI₅₀上升的效应, 即对两种化合物组合的响应低于两种化合物独立效应的总和。

[3683] 药物制剂

[3684] (i) 片剂

[3685] 包含此处定义的式 (0)、(1) 及其子式化合物的片剂组合物通过将合适量的化合物 (例如 50-250mg) 与合适的稀释剂、崩解剂、压缩剂与/或助流剂混合而制备。一种可能的片剂包含 50mg化合物、197mg乳糖 (BP) 稀释剂和3mg硬脂酸镁润滑剂, 按照已知的方式压制成片。这种压片任选使用薄膜包衣。

[3686] (ii) 胶囊剂

[3687] 胶囊剂通过将100-250mg (例如100mg) 此处定义的式 (0)、(1) 及其子式化合物与相当量的乳糖 (例如100mg) 混合, 并将所得混合物装到标准不透明硬明胶胶囊内而制备。根据要求, 可以包含适当量的合适的崩解剂与/助流剂。

[3688] (iii) 可注射制剂I

[3689] 注射给药用肠胃外组合物可以这样制备: 将此处定义的式 (0)、(1) 及其子式化合物 (例如, 盐形式) 溶于含10%丙二醇的水中, 得到浓度为1.5%重量的活性化合物。然后, 通过过滤将溶液灭菌, 装到安瓿瓶内并密封。溶液在灭菌前制备为等渗溶液。

[3690] (iv) 可注射制剂II

[3691] 注射用肠胃外组合物可以这样制备: 将此处定义的式 (0)、(1) 及其子式化合物 (例

如,盐形式)(2mg/ml)和甘露醇(50mg/ml)溶于水中,将溶液过滤灭菌,并装到可密封的1ml小瓶或安瓿瓶或预装注射器内。

[3692] (v) 可注射制剂III

[3693] 静脉注射或输液用制剂可以这样制备:将式(0)、(1)及其子式化合物(例如,盐形式)溶于水中,浓度为20mg/ml,然后,任选调节等渗性。然后,将小瓶密封好,并通过高压灭菌。或者,可以装到安瓿瓶内或小瓶内或预装注射器内,通过过滤灭菌,并密封好。

[3694] (vi) 可注射制剂IV

[3695] 静脉注射或输液用制剂可以这样制备:将式(0)、(1)及其子式化合物(例如,盐形式)溶于包含缓冲溶液(例如,0.2M pH 4.6的乙酸盐溶液)的水中,浓度为20mg/ml。然后,将小瓶密封好,并通过高压灭菌。或者,然后,将预装注射器密封好并通过高压灭菌或通过过滤灭菌并密封好。

[3696] (vii) 皮下或肌肉内注射制剂

[3697] 皮下(或肌肉内)给药组合物这样制备:将此处定义的式(0)、(1)及其子式化合物与药物级玉米油混合,使其浓度为5-50mg/ml(例如5mg/ml)。将组合物灭菌,并装到合适的容器内。

[3698] (viii) 冻干制剂

[3699] 将式(0)、(1)及其子式的配制化合物等份装到50ml小瓶内并冻干。在冻干期间,组合物采用(-45℃)一步冷冻方案冷冻。将温度升到-10℃进行退火,然后降低到-45℃进行冷冻,接着在+25℃一级干燥(primary drying)大约3400分钟,然后如果温度升到50℃,增加步骤开展二级干燥。一级和二级干燥期间的压力设定为80毫托。

[3700] (ix) 冻干制剂II

[3701] 将此处定义的式(0)、(1)及其子式的配制化合物或其盐等份装到50mL小瓶内并冻干。在冻干期间,组合物采用(-45℃)一步冷冻方案冷冻。将温度升到-10℃进行退火,然后降低到-45℃进行冷冻,接着在+25℃一级干燥大约3400分钟,然后如果温度升到50℃,增加步骤开展二级干燥。一级和二级干燥期间的压力设定为80毫托。

[3702] (x) 静脉注射用冻干制剂III

[3703] 缓冲水溶液这样制备:将式(0)、(1)及其子式化合物溶于缓冲液中。将缓冲溶液(过滤脱除颗粒物质)装到容器(如I类玻璃瓶)内,然后将瓶子部分密封好(例如,通过Fluorotec塞)。如果化合物和制剂足够稳定,通过121℃高压杀菌一段合适的时间对制剂进行灭菌。如果制剂采用高压灭菌时不稳定,可以采用合适的过滤器灭菌,并在无菌条件下装到无菌小瓶内。溶液采用合适的周期开展冷冻干燥。冷冻干燥周期完成后,向小瓶内回充氮气到常压,塞好塞子并固定好(例如,铝质钳口)。静脉注射时,冻干固体可以采用药学上可接受的稀释剂,如0.9%盐水或5%右旋糖(dextrose)重构。该溶液可以直接使用,或可以在给药前进一步稀释到输液袋内(包含药学上可接受的稀释剂,如0.9%盐水或5%右旋糖)使用。

[3704] (xii) 瓶中的粉末

[3705] 口服给药组合物这样制备:将式(0)、(1)及其子式化合物装入瓶(bottle)或小瓶(vial)内。然后,采用合适的稀释剂,例如,水、果汁或商业可购买的媒介,如OraSweet或Syrspend 重构该组合物。重构的溶液可以分配到计量杯中或口腔注射器中用于给药。