(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115052627 A
(43)申请公布日 2022.09.13

(21)申请号 202080095725.7
(22)申请日 2020.12.17
(30)优先权数据
62/949,298 2019.12.17 US
63/040,906 2020.06.18 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.08.05
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/065628 2020.12.17
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/127190 EN 2021.06.24
(71)申请人 凯麦拉医疗公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 M·M·魏斯
(74)专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限责任公司 11287
专利代理师 张世俊
(51)Int.Cl.
A61K 39/395(2006.01)
A61K 47/64(2006.01)
A61K 47/68(2006.01)

权利要求书11页 说明书301页

(54)发明名称

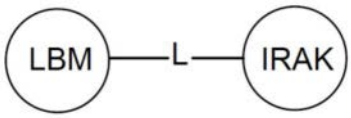
IRAK降解剂和其用途

(57)摘要

本发明提供化合物、其组合物和其使用方法。

CN 115052627 A

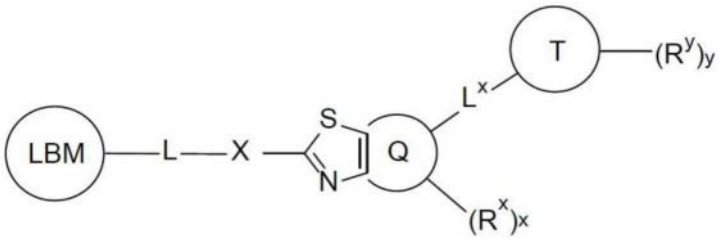
1.一种式I化合物，



I

或其医药学上可接受的盐，其中：

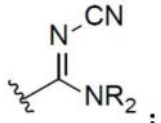
IRAK是能够结合于IRAK4的IRAK结合部分，所述式I化合物是式I-a化合物：



I-a

或其医药学上可接受的盐，其中：

各R^x独立地是氢、氘、R^z、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、$-CFR_2$、$-CF_2R$、$-CF_3$、$-CR_2(OR)$、$-CR_2(NR_2)$、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、$-C(S)NR_2$、$-C(O)N(R)OR$、$-OC(O)R$、$-OC(O)NR_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-N^+(O^-)R_2$、$-OP(O)R_2$、$-OP(O)(OR)_2$、$-OP(O)(OR)NR_2$、$-OP(O)(NR_2)_2$、$-P(O)R_2$、$-SiR_3$、$-Si(OR)R_2$或



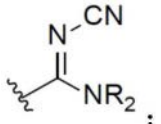
或；

两个R^x基团任选地共同形成具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的5-6元部分不饱和或芳基稠合环；

各R独立地是氢或选自以下的任选地被取代的基团：C_{1-6}脂族、苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和杂环以及具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元杂芳基环，或：

相同碳或氮上的两个R基团任选地与其插入原子一起形成除了碳或氮以外，具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和、部分不饱和或杂芳基环；

各R^y独立地是氢、氘、R^z、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、$-CF_2R$、$-CF_3$、$-CR_2(OR)$、$-CR_2(NR_2)$、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、$-C(S)NR_2$、$-C(O)N(R)OR$、$-OC(O)R$、$-OC(O)NR_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-OP(O)R_2$、$-OP(O)(OR)_2$、$-OP(O)(OR)NR_2$、$-OP(O)(NR_2)_2$、$-SiR_3$、$-SF_5$或



；

各R^z独立地是选自以下的任选地被取代的基团：C_{1-6}脂族、苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环以及具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元杂芳基环；

环Q选自具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的苯并或稠合5-6元杂芳基环；

环T选自苯基、4-11元饱和或部分不饱和单环、双环、桥接双环或螺环碳环或具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的杂环，或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10元单环或双环杂芳基环，其中环T还任选地被1-2个侧氧基取代；

L^x是共价键或C_{1-3}二价直链或分支链饱和或不饱和烃链，其中所述链的1-2个亚甲基单元独立地且任选地被-Cy^x-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(S)-、-CR_2-、-CRF-、-CF_2-、-NR-、-N=CR-、-CR=CR-或-$S(O)_2$-置换，其中-CR_2-、-CRF-、-NR-、-N=CR-或-CR=CR-的R可以与R^x或R^y组合以形成具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和碳环或杂环；

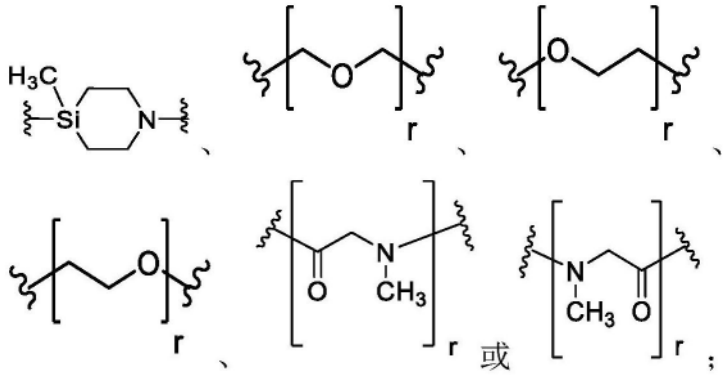
-Cy^x-选自具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-5元饱和或部分不饱和碳环或杂环，或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5元杂芳基环的任选地被取代的环，其中-Cy^x-任选地被1-2个侧氧基取代；

X是共价键或任选地被取代的二价环，其选自亚苯基、具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-11元饱和或部分不饱和单环、双环、桥接双环或螺环亚碳环基或亚杂环基，或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元亚杂芳基；

x是0、1、2、3或4；

y是0、1、2、3或4；

L是共价键或二价饱和或不饱和、直链或分支链C_{1-50}烃链，其中L的0-6个亚甲基单元独立地被以下各者置换：-C(D)(H)-、-$C(D)_2$-、-Cy-、-O-、-N(R)-、-Si(R)$_2$-、-Si(OH)(R)-、-$Si(OH)_2$-、-P(O)(OR)-、-P(O)(R)-、-P(O)(NR_2)-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-N(R)S(O)$_2$-、-$S(O)_2$N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-OC(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、



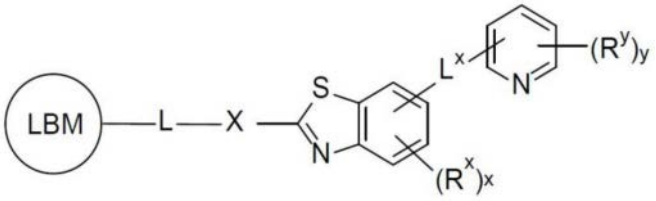
或；

各-Cy-独立地是选自以下的任选地被取代的二价环：亚苯基、8-10元双环亚芳基、4-7元饱和或部分不饱和亚碳环基、4-7元饱和或部分不饱和螺亚碳环基、8-10元双环饱和或部分不饱和亚碳环基、具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和亚杂环基；具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和螺亚杂环基；具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环饱和或部分不饱和亚杂环基；具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元亚杂芳基；或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环亚杂芳基；

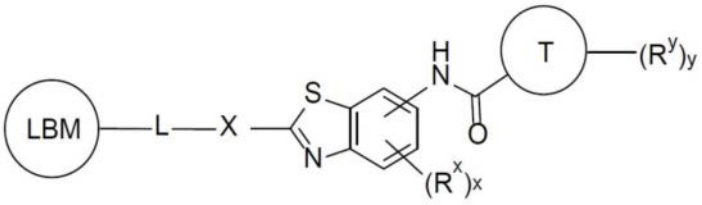
r是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10；并且

LBM是基于IMiD的小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分。

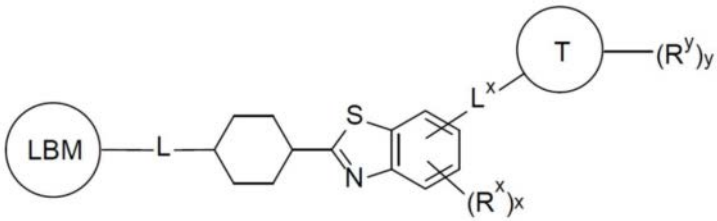
2.根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物是选自下式中的任一种：



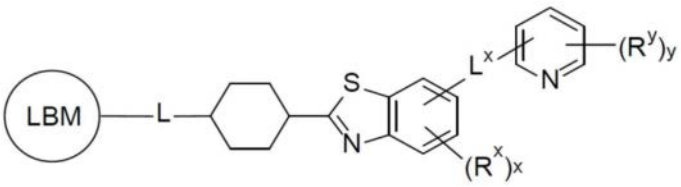
I-a-1



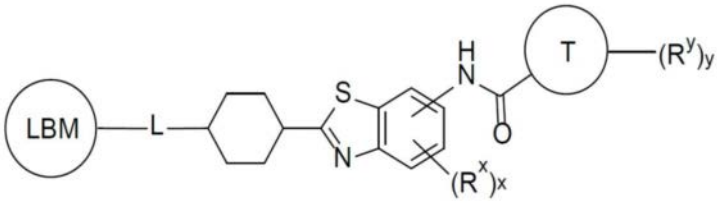
I-a-2



I-a-3



I-a-4

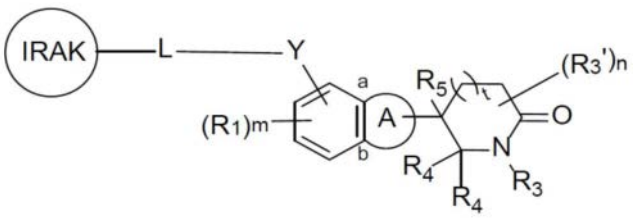


I-a-5

或其医药学上可接受的盐。

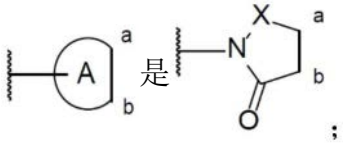
3.根据权利要求4所述的化合物,其中所述基于IMiD的小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分是选自下式中的任一种:

(i)



I-oo-1

或其医药学上可接受的盐,其中:



Y是键；

X是C(O)或CH_2；

各R_1独立地是氢、卤素、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基；

R_3是氢；

两个R_4与其所连接的碳原子一起形成C(O)；

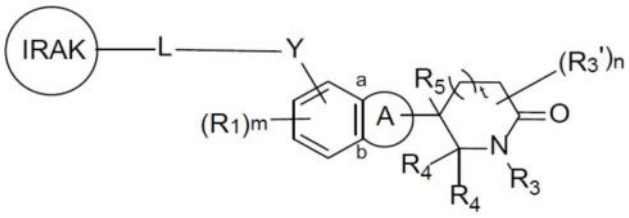
R_5是氢或C_1-C_3烷基；

t是1；

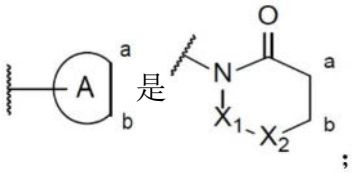
m是0、1、2、3或4；并且

n是0；

(ii)



I-oo-1



Y是键；

X_1-X_2是C(H)＝N、C(C_1-C_4烷基)＝N或C(C_1-C_4卤代烷基)；

各R_1独立地是氢、卤素、-NH_2、-OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基；

R_3是氢；

两个R_4与其所连接的碳原子一起形成C(O)；

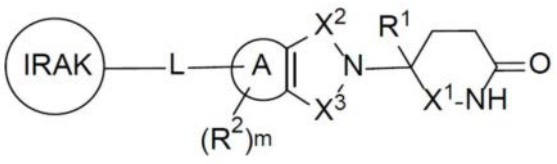
R_5是氢或C_1-C_3烷基；

t是1；

m是0、1、2或3；并且

n是0；或

(iii)



I-ccc-1

或其医药学上可接受的盐,其中:

X^1是-C(O)-;

X^2是-C(O)-;

X^3是-CH_2-或-C(O)-;

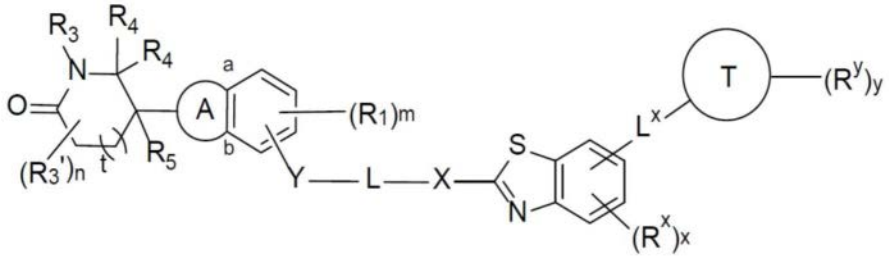
R^1是氢或C_{1-4}脂族;

R^2中的每一个独立地是氢、卤素、C_{1-4}脂族或-OC_{1-4}脂族;

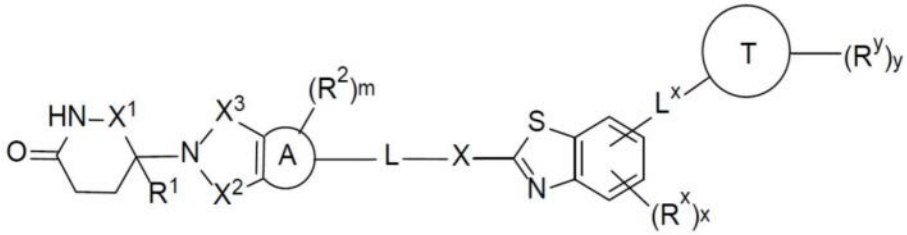
环A是苯并;并且

m是0、1、2、3或4。

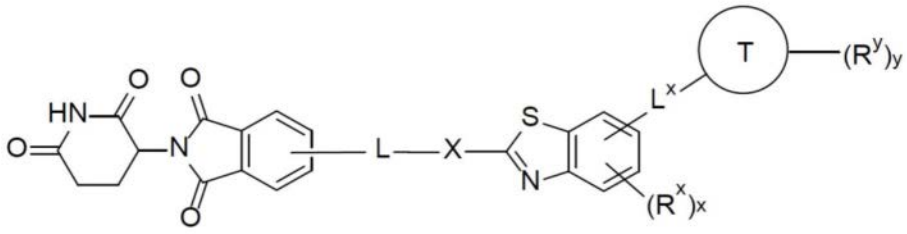
4.根据权利要求3所述的化合物,其中所述化合物是选自下式中的任一种:



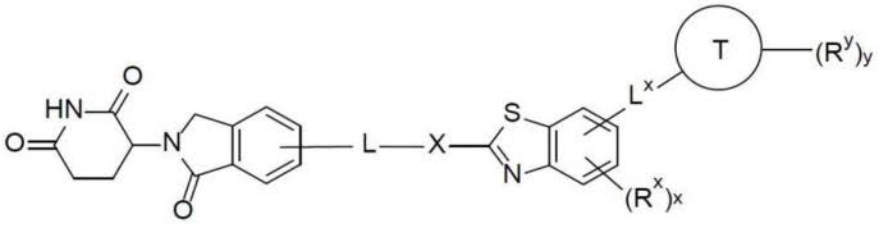
I-a-6



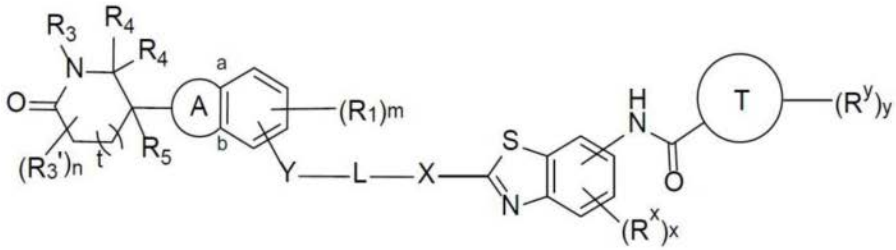
I-a-7



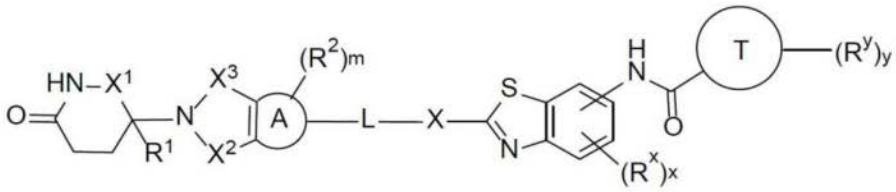
I-a-8



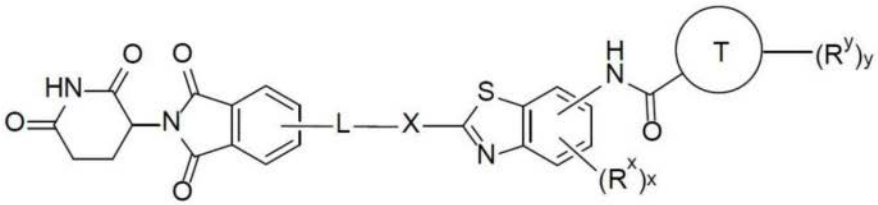
I-a-9



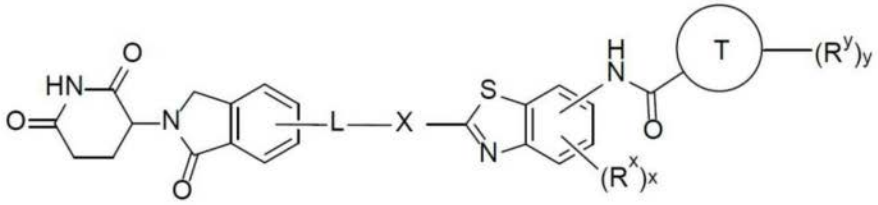
I-a-10



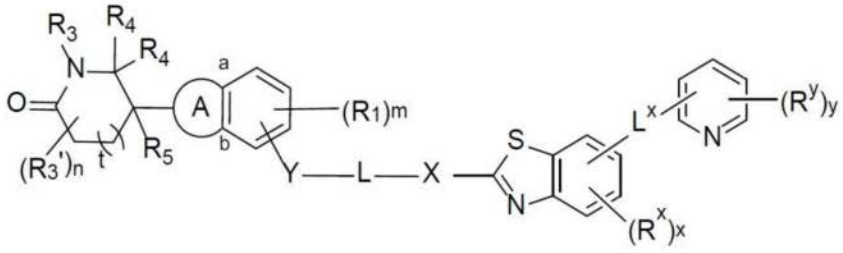
I-a-11



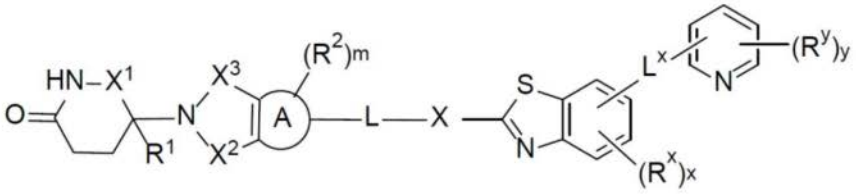
I-a-12



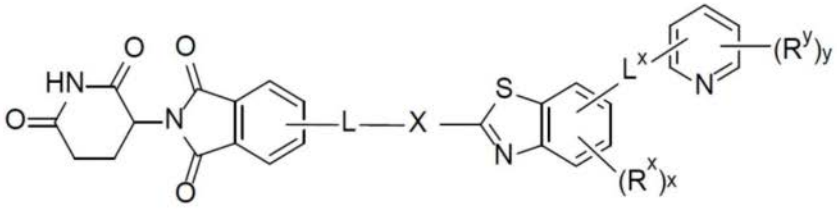
I-a-13



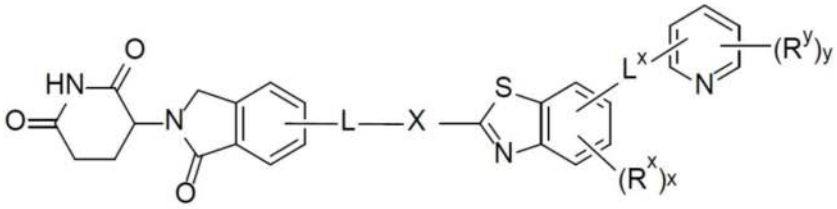
I-a-14



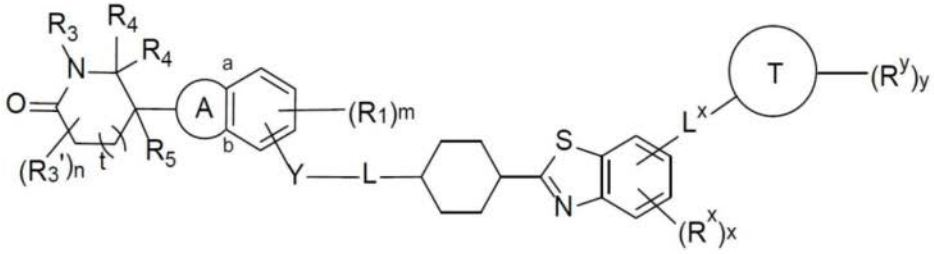
I-a-15



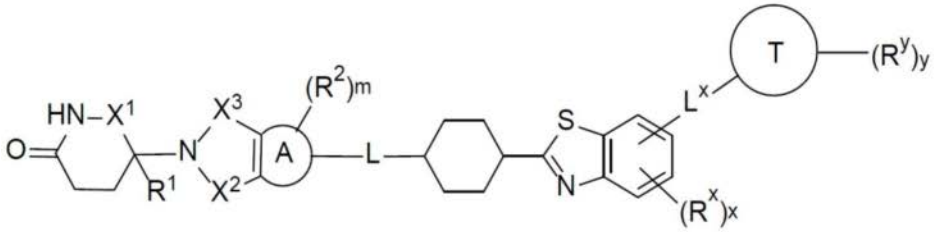
I-a-16



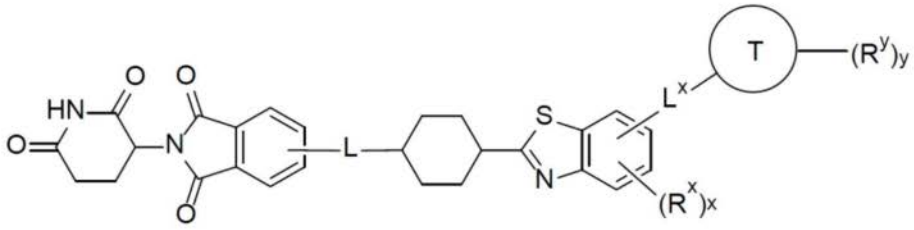
I-a-17



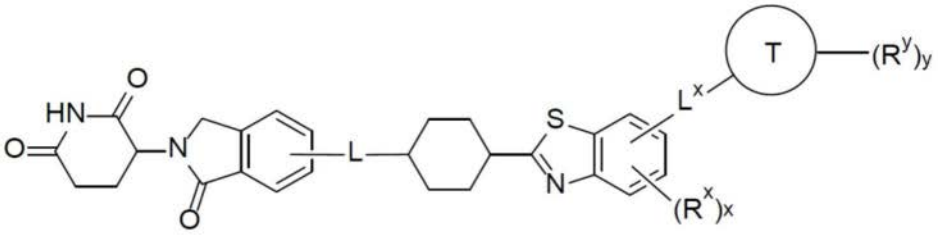
I-a-18



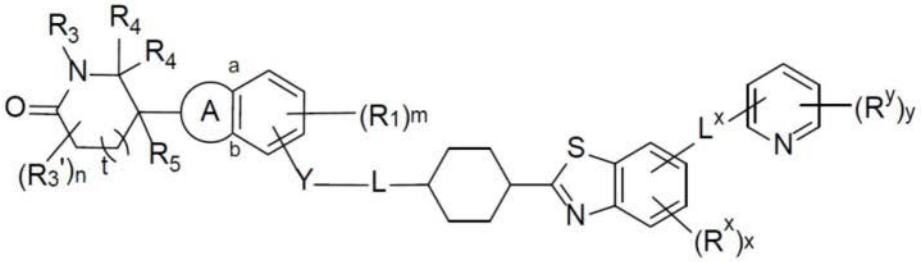
I-a-19



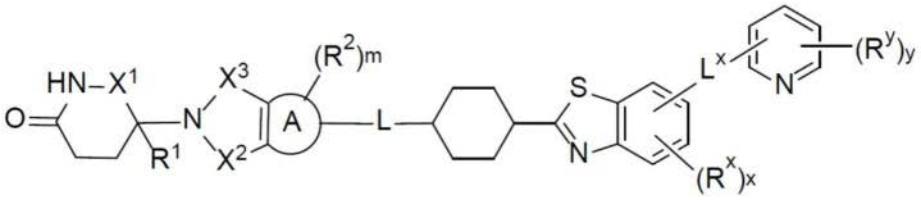
I-a-20



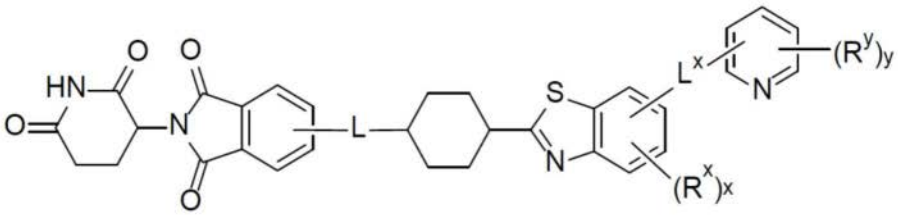
I-a-21



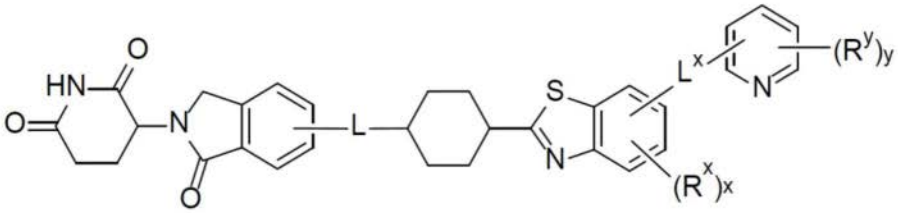
I-a-22



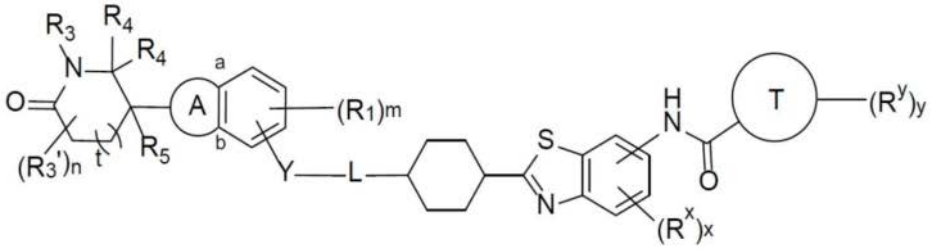
I-a-23



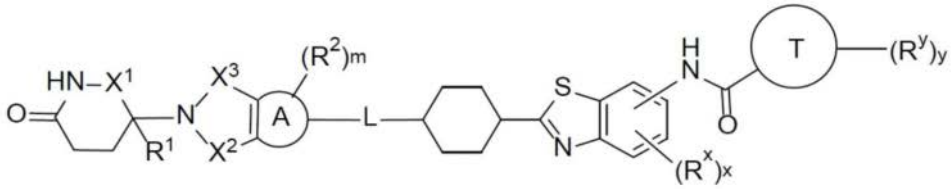
I-a-24



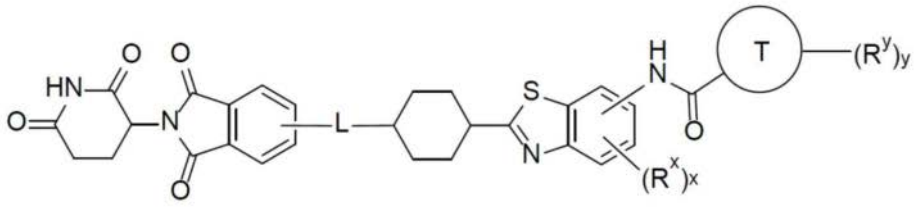
I-a-25



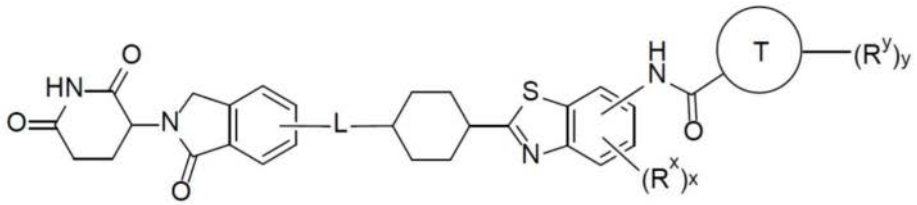
I-a-26



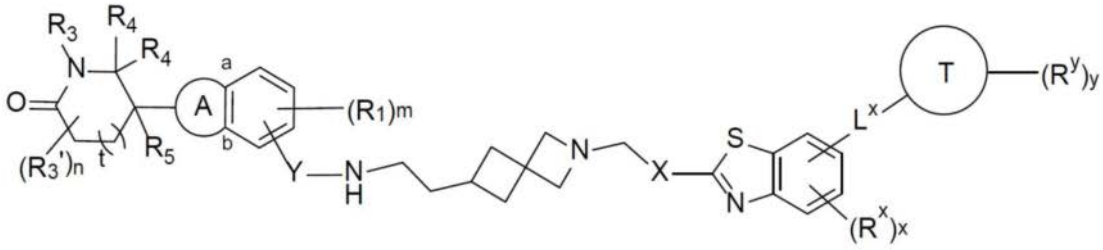
I-a-27



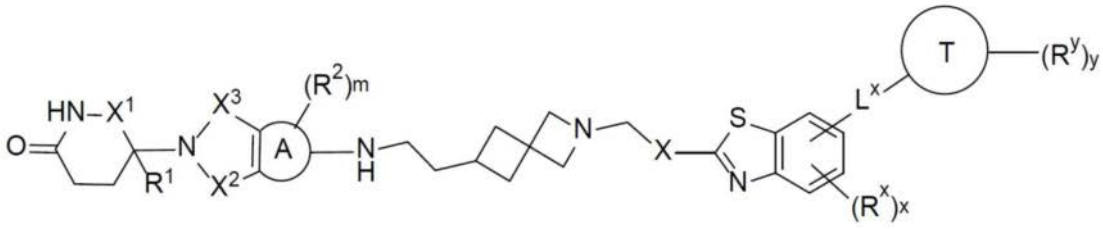
I-a-28



I-a-29



I-a-30



I-a-31

或其医药学上可接受的盐。

5.根据权利要求1至4中任一权利要求所述的化合物,其中L是共价键或二价饱和或不

饱和、直链或分支链C_{1-20}烃链，其中L的0-6个亚甲基单元独立地被-Cy-、-O-、-N(R)-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-OC(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-置换。

6.根据权利要求1至5中任一权利要求所述的化合物，其中所述化合物选自表1中描绘的化合物中的任一种，或其医药学上可接受的盐。

7.一种医药组合物，其包含根据权利要求1至6中任一权利要求所述的化合物和医药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂。

8.根据权利要求7所述的医药组合物，其进一步包含额外治疗剂。

9.一种降解患者或生物样品中的IRAK4蛋白激酶的方法，其包含向所述患者给予或使所述生物样品接触根据权利要求1至6中任一权利要求所述的化合物或其医药组合物。

10.一种治疗患者的IRAK4介导的病症、疾病或病况的方法，其包含向所述患者给予根据权利要求1至6中任一权利要求所述的化合物或其医药组合物。

11.根据权利要求10所述的方法，其进一步包含给予额外治疗剂。

12.根据权利要求10所述的方法，其中所述IRAK4介导的病症、疾病或病况是选自以下的癌症或增生性病症：良性或恶性肿瘤、实体肿瘤；脑癌、肾癌、肝癌、肾上腺癌、膀胱癌、乳腺癌、胃癌、胃肿瘤、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、阴道癌、子宫颈癌、睾丸癌、泌尿生殖道癌、食道癌、喉癌、皮肤癌、骨癌或甲状腺癌、肉瘤、神经胶母细胞瘤、神经母细胞瘤、多发性骨髓瘤、胃肠癌、结肠癌、结肠直肠腺瘤；颈部和头部的肿瘤；表皮过度增生；牛皮癣；前列腺增生；瘤形成；上皮特征的瘤形成；腺瘤；腺癌；角化棘皮瘤；表皮样癌；大细胞癌；非小细胞肺癌；淋巴瘤；霍奇金氏和非霍奇金氏淋巴瘤；乳腺癌；滤泡癌；未分化性癌；乳头状癌；精原细胞瘤；黑素瘤；IL-1驱动病症；MyD88驱动病症；闷燃性或惰性多发性骨髓瘤以及血液恶性肿瘤，其选自白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、ABC DLBCL、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性淋巴球性淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病、急性淋巴球性白血病、B细胞前淋巴球性白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(WM)、脾边缘区淋巴瘤、多发性骨髓瘤、浆细胞瘤和血管内大B细胞淋巴瘤。

13.根据权利要求12所述的方法，其中所述MyD88驱动病症选自ABC DLBCL、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、霍奇金氏淋巴瘤、原发性皮肤T细胞淋巴瘤和慢性淋巴球性白血病。

14.一种根据权利要求1至6中任一权利要求所述的化合物或其医药组合物的用途，其用于制造用于治疗有需要的患者的IRAK4介导的病症、疾病或病况的药剂。

15.根据权利要求14所述的用途，其进一步包含额外治疗剂。

16.根据权利要求14所述的用途，其中所述IRAK4介导的病症、疾病或病况是选自以下的癌症或增生性病症：良性或恶性肿瘤、实体肿瘤；脑癌、肾癌、肝癌、肾上腺癌、膀胱癌、乳腺癌、胃癌、胃肿瘤、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、阴道癌、子宫颈癌、睾丸癌、泌尿生殖道癌、食道癌、喉癌、皮肤癌、骨癌或甲状腺癌、肉瘤、神经胶母细胞瘤、神经母细胞瘤、多发性骨髓瘤、胃肠癌、结肠癌、结肠直肠腺瘤；颈部和头部的肿瘤；表皮过度增生；牛皮癣；前列腺增生；瘤形成；上皮特征的瘤形成；腺瘤；腺癌；角化棘皮瘤；表皮样癌；大细胞癌；非小细胞肺癌；淋巴瘤；霍奇金氏和非霍奇金氏淋巴瘤；乳腺癌；滤泡癌；未分化性癌；乳头状癌；精原细胞瘤；黑素瘤；IL-1驱动病症；MyD88驱动病症；闷燃性或惰性多发性骨髓瘤以及血液恶性肿瘤，其选自白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、ABC DLBCL、慢性淋

巴球性白血病(CLL)、慢性淋巴球性淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病、急性淋巴球性白血病、B细胞前淋巴球性白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(WM)、脾边缘区淋巴瘤、多发性骨髓瘤、浆细胞瘤或血管内大B细胞淋巴瘤。

17.根据权利要求16所述的用途,其中所述MyD88驱动病症选自ABC DLBCL、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、霍奇金氏淋巴瘤、原发性皮肤T细胞淋巴瘤和慢性淋巴球性白血病。

IRAK降解剂和其用途

[0001] 相关申请案的交叉参考

[0002] 本申请案要求2019年12月17日提交的美国临时申请案第62/949,298号和2020年6月18日提交的美国临时申请案第63/040,906号的权益,其各自的内容在此以引用的方式并入。

技术领域

[0003] 本发明涉及适用于经由泛素化和/或降解调节一或多种介白素-1受体相关激酶(“IRAK”)的化合物,以及用根据本发明的化合物经由泛素化和/或降解调节一或多种介白素-1受体相关激酶(“IRAK”)的方法。本发明还提供包含本发明化合物的医药学上可接受的组合物以及使用所述组合物治疗各种病症的方法。

背景技术

[0004] 泛素-蛋白酶体途径(UPP)是调节关键调节蛋白和降解错误折叠或异常蛋白的重要途径。UPP是多个细胞过程的中心,且如果缺乏或不平衡,那么其引起多种疾病的发病机制。将泛素共价连接到具体蛋白质受质是经由E3泛素连接酶的作用达成。

[0005] 存在超过600种促进不同蛋白质的活体内泛素化的E3泛素连接酶,其可以分成四个家族:HECT-域E3s、U-盒E3s、单体RING E3s和多-次单元E3s。通常参见李(Li)等人(PLOS One,2008,3,1487)标题为“人类E3泛素连接酶的基因组广泛和功能注释鉴别MULAN,一种调节细胞器官的动力学和信号传导的线粒体E3(Genome-wide and functional annotation of human E3 ubiquitin ligases identifies MULAN,a mitochondrial E3 that regulates the organelle’s dynamics and signaling.)”;本德森(Berndsen)等人(国家分子结构生物学(Nat.Struct.Mol.Biol.),2014,21,301-307)标题为“泛素E3连接酶机制新观点(New insights into ubiquitin E3 ligase mechanism)”;德赛(Deshaies)等人(生物化学年鉴(Ann.Rev.Biochem.),2009,78,399-434)标题为“环域E3泛素连接酶(RING domain E3 ubiquitin ligases.)”;斯普拉特(Spratt)等人(生物化学(Biochem.)2014,458,421-437)标题为“RBR E3泛素连接酶:新结构、新领悟、新问题(RBR E3 ubiquitin ligases:new structures,new insights,new questions.)”;和王(Wang)等人(癌症自然评论(Nat.Rev.Cancer.),2014,14,233-347)标题为“F盒蛋白质在癌症中的作用(Roles of F-box proteins in cancer.)”。

[0006] UPP在多种基础细胞过程,包括调节细胞周期、调节细胞表面受体和离子通道和抗原呈递中具有重要意义的短寿命和调节蛋白的降解中起关键作用。所述途径已牵涉到若干形式的恶性肿瘤、若干遗传病(包括囊肿性纤维化、安裘曼氏综合征(Angelman’s syndrome)和利德尔综合征(Liddle syndrome))的发病机制、免疫监视/病毒发病机制和肌肉萎缩的病理学。许多疾病与异常UPP相关且不利地影响细胞周期和分裂、细胞对应激和细胞外调节剂的反应、神经元网络的形态发生、细胞表面受体的调节、离子通道、分泌途径、DNA修复和细胞器的生物发生。

[0007] 所述过程的偏差最近已牵涉到若干疾病(遗传性和获得性)的发病机制。这些疾病主要属于两组:(a)由功能丧失与某些蛋白的所得稳定化产生的疾病,和(b)由功能获得,即蛋白标靶的异常或加速降解产生的疾病。

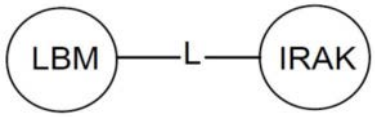
[0008] UPP用于诱导选择性蛋白降解,包括使用融合蛋白对目标蛋白和合成小分子探针进行人工泛素化,以诱导蛋白酶体依赖性降解。由结合目标蛋白的配位体和E3泛素连接酶配位体构成的双官能化合物经由将所选蛋白募集至E3泛素连接酶和后续泛素化而诱导所选蛋白的蛋白酶体介导的降解。这些类药物分子使得有可能暂时控制蛋白表达。这类化合物能够在添加至细胞或向动物或人类给予时诱导所关注蛋白的不活化,且可以适用作生物化学试剂且产生通过去除致病或致癌蛋白而治疗疾病的新范式(克鲁斯(Crews C),化学和生物学(Chemistry&Biology),2010,17(6):551-555;舍恩克洛斯(Schnnekloth JS Jr.),生物化学(Chembiochem),2005,6(1):40-46)。

[0009] 在所属领域中持续需要有效治疗疾病,尤其增生和癌症,诸如多发性骨髓瘤。然而,非特异性作用,以及不能一起靶向和调节某些类别的蛋白质,诸如转录因子仍为开发有效抗癌剂的障碍。因此,利用E3连接酶介导的蛋白质降解至标靶癌症相关的蛋白质(诸如介白素-1受体相关的激酶(“IRAK”)的小分子治疗剂拥有作为治疗剂的前景。因此,仍需要寻找适用作治疗剂的IRAK降解剂的化合物。

发明内容

[0010] 本申请案涉及新型双官能化合物,其用以将IRAK激酶募集至E3泛素连接酶以进行降解,以及其制备方法和用途。具体来说,本发明提供双官能化合物,其适用作IRAK激酶的靶向泛素化的调节剂,所述IRAK激酶随后由如本文所描述的双官能化合物降解和/或以其它方式抑制。本文所提供的化合物的优势是大范围的药理学活性为可能的,与IRAK激酶的降解/抑制一致。另外,具体实施方式提供使用有效量的如本文中所描述的化合物来治疗或减轻疾病病况,诸如癌症(例如,多发性骨髓瘤)的方法。

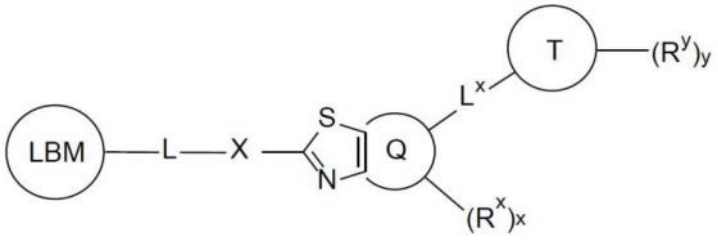
[0011] 本申请案还涉及经由使用双官能分子(包括将降解诱导部分连接到配位体的双官能分子)的靶向降解IRAK激酶,所述配位体结合具有以下通式I的IRAK激酶:

[0012] 

I

[0013] 或其医药学上可接受的盐,其中各变量如本文所定义和描述。

[0014] 现已发现,本发明化合物和其医药学上可接受的组合物对靶向泛素化的调节有效。这类化合物具有式I-a:

[0015] 

I-a

[0016] 或其医药学上可接受的盐,其中各变量如本文所定义和描述。

[0017] 本发明还涉及不仅降解IRAK,且还降解IMiD受质,诸如Ikaros、Aiolos或Ikaros和Aiolos的双官能化合物。

[0018] 本发明化合物和其医药学上可接受的组合物适用于治疗与涉及IRAK激酶的信号传导途径的调节相关的多种疾病、病症或病况。所述疾病、病症或病况包括本文所描述的疾病、病症或病况。

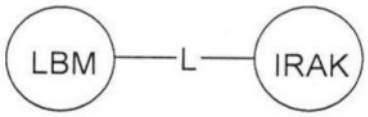
[0019] 本发明提供的化合物还适用于研究生物学和病理学现象中的IRAK酶;研究身体组织中出现的细胞内信号转导途径;和比较性评估新型IRAK抑制剂或IRAK降解剂或其它激酶调节剂、信号传导途径和活体外或活体内细胞因子水平。

具体实施方式

[0020] 1.本发明的某些实施例的整体描述:

[0021] 本发明化合物和其组合物适用作一或多种IRAK蛋白激酶的降解剂和/或抑制剂。在一些实施例中,所提供的化合物降解和/或抑制IRAK-1/2/3/4。在一些实施例中,所提供的化合物降解IRAK4和IMiD受质,诸如Ikaros、Aiolos或Ikaros和Aiolos。

[0022] 在某些实施例中,本发明提供式I化合物:

[0023] 

I

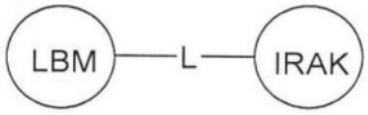
[0024] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[0025] IRAK是能够结合于IRAK1、IRAK2、IRAK3和IRAK4中的一或多种的IRAK结合部分;

[0026] L是将IRAK连接到LBM的二价部分;并且

[0027] LBM是小脑蛋白(cereblon)E3泛素连接酶结合部分。

[0028] 在某些实施例中,本发明提供式I化合物:

[0029] 

I

[0030] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[0031] IRAK是能够结合于IRAK4的IRAK结合部分;

[0032] L是将IRAK连接到LBM的二价部分;并且

[0033] LBM是基于IMiD的小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分。

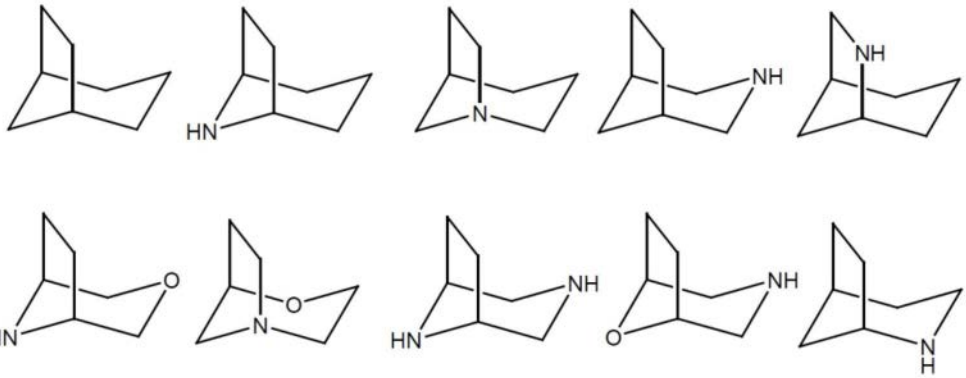
[0034] 2.化合物和定义:

[0035] 本发明化合物包括在本文中通常所描述,且通过本文所公开的类别、子类和物种进一步说明的化合物。如本文所使用,除非另有指示,否则以下定义应适用。出于本发明的目的,化学元素是根据元素周期表(Periodic Table of the Elements),CAS版,化学和物理手册(Handbook of Chemistry and Physics),第75版来鉴别。另外,有机化学的一般原理描述于“有机化学(Organic Chemistry)”,托马斯索雷尔(Thomas Sorrell),大学科学书

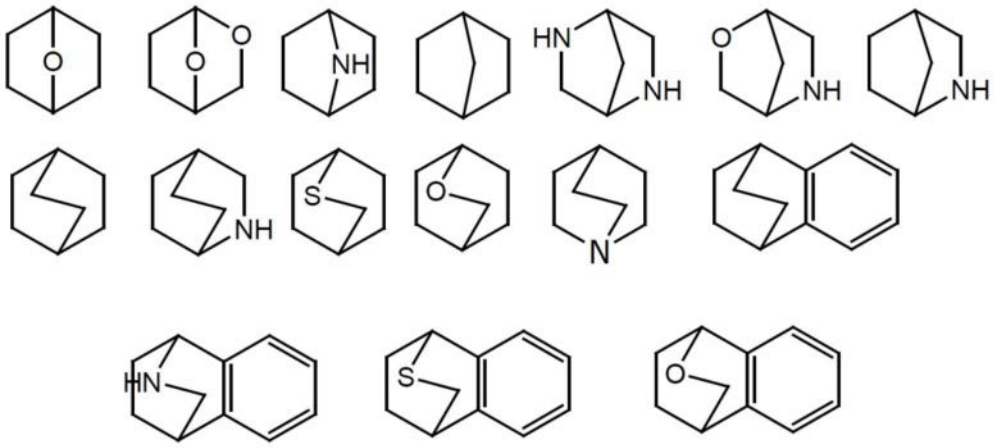
籍(University Science Books),索萨利托(Sausalito):1999;和“马氏高级有机化学(March's Advanced Organic Chemistry)”,第5版,编者:史密斯(Smith,M.B.)和马驰(March,J.),约翰威利及其子公司(John Wiley&Sons),纽约(New York):2001,其全部内容以引用的方式并入本文中。

[0036] 如本文所使用,术语“脂族”或“脂族基”意指完全饱和或含有一或多个不饱和单元的直链(即未分支)或分支链的被取代或未被取代的烃链,或完全饱和或含有一或多个不饱和单元,但不为芳族的单环烃或双环烃(在本文中也称作“碳环”、“环脂族”或“环烷基”),其具有单个连至分子其余部分的连接点。除非另外规定,否则脂族基含有1-6个脂族碳原子。在一些实施例中,脂族基含有1-5个脂族碳原子。在其它实施例中,脂族基含有1-4个脂族碳原子。在另外其它实施例中,脂族基含有1-3个脂族碳原子,且在又其它实施例中,脂族基含有1-2个脂族碳原子。在一些实施例中,“环脂族”(或“碳环”或“环烷基”)是指完全饱和或含有一或多个不饱和单元,但不为芳族的单环C_3-C_6烃,其具有单个连至分子其余部分的连接点。适合的脂族基包括但不限于直链或分支链、被取代或未被取代的烷基、烯基、炔基和其混合体,诸如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0037] 如本文所使用,术语“桥接双环”是指具有至少一个桥键的任何双环系统,即碳环或杂环,饱和或部分不饱和。如IUPAC所定义,“桥键”是多个原子或一个原子的非分支链或连接两个桥头的价键,其中“桥头”是键结到三个或三个以上骨架原子(除氢以外)的环系统的任何骨架原子。在一些实施例中,桥接双环基团具有7-12个环成员和0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子。这类桥接双环基团是所属领域中众所周知的,且包括在下文中阐述的那些基团,其中各基团在任何可取代碳或氮原子处与分子的其余部分连接。除非另外规定,否则桥接双环基团任选地被一或多个如关于脂族基所阐述的取代基取代。另外或或者,桥接双环基团的任何可取代氮任选地被取代。例示性桥接双环包括:



[0038]



[0039] 术语“低碳数烷基”是指C_{1-4}直链或分支链烷基。例示性低碳数烷基是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和叔丁基。

[0040] 术语“低碳卤代烷基”是指被一或多个卤素原子取代的C_{1-4}直链或分支链烷基。

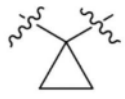
[0041] 术语“杂原子”意指氧、硫、氮、磷或硅中的一或多个(包括:氮、硫、磷或硅的任何氧化形式;任何碱性氮的季铵化形式;或杂环的可取代氮,例如N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或NR^+(如在N被取代的吡咯烷基中))。

[0042] 如本文所使用,术语“不饱和”意指一个部分具有一或多个不饱和单元。

[0043] 如本文所使用,术语“二价C_{1-8}(或C_{1-6})饱和或不饱和、直链或分支链烃链”是指如本文所定义为直链或分支链的二价亚烷基、亚烯基和亚炔基链。

[0044] 术语“亚烷基”是指二价烷基。“亚烷基链”是聚亚甲基,即-$(CH_2)_n$-,其中n是正整数,优选是1至6、1至4、1至3、1至2或2至3。被取代的亚烷基链是其中一或多个亚甲基氢原子被取代基置换的聚亚甲基。适合的取代基包括下文关于被取代的脂族基所描述的那些取代基。

[0045] 术语“亚烯基”是指二价烯基。被取代的亚烯基链是含有至少一个双键的聚亚甲基基团,其中一或多个氢原子被取代基置换。适合的取代基包括下文关于被取代的脂族基所描述的那些取代基。

[0046] 如本文所使用,术语“环亚丙基”是指以下结构的二价环丙基:。

[0047] 术语“卤素”意指F、Cl、Br或I。

[0048] 单独使用或作为较大部分的一部分,如在“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”

中使用的术语“芳基”是指具有总共5至14个环成员的单环或双环系统，其中系统中的至少一个环是芳族且其中系统中的各环含有3至7个环成员。术语“芳基”可以与术语“芳环”互换使用。在本发明的某些实施例中，“芳基”是指包括(但不限于)苯基、联苯基、萘基、蒽基等的芳环系统，其可带有一或多个取代基。如本文所使用，在术语“芳基”范围内还包括芳环融合至一或多个非芳环中的基团，诸如二氢茚基、邻苯二甲酰亚胺基、萘酰亚胺基、啡啶基或四氢萘基等。

[0049] 单独或作为较大部分的一部分使用的术语“杂芳基”和“杂芳-”(例如“杂芳烷基”或“杂芳烷氧基”)是指具有5至10个环原子，优选5、6或9个环原子；具有6、10或14个在环状阵列中共用的π电子；并且除了碳原子以外具有1至5个杂原子的基团。术语“杂原子”是指氮、氧或硫，且包括氮或硫的任何氧化形式；和碱性氮的任何季铵化形式。杂芳基包括(但不限于)噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吲哚嗪基、嘌呤基、萘啶基和蝶啶基。如本文所使用，术语“杂芳基”和“杂芳-”还包括其中杂芳环与一或多个芳基、环脂族或杂环基环稠合的基团，其中连接基团或点在杂芳基环上。非限制性实例包括吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹噁啉基、4H-喹嗪基、咔唑基、吖啶基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基和吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。杂芳基可以是单环或双环。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳基环”、“杂芳基基团”或“杂芳族基”互换使用，所述术语中的任一个包括任选地被取代的环。术语“杂芳烷基”是指被杂芳基取代的烷基，其中烷基和杂芳基部分独立地任选地被取代。

[0050] 如本文所使用，术语“杂环”、“杂环基”、“杂环基团”和“杂环”可以互换使用并且是指稳定的5元至7元单环或7-10元双环杂环部分，其是饱和或部分不饱和的，且除了碳原子以外具有一或多个，优选一至四个如上文所定义的杂原子。当关于杂环的环原子使用时，术语“氮”包括被取代的氮。举例来说，在具有0-3个选自氧、硫或氮的杂原子的饱和或部分不饱和环中，氮可以是N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或$^{+}$NR(如在N取代的吡咯烷基中)。

[0051] 杂环可以在任何杂原子或碳原子处连接到其侧基，从而产生稳定结构，且任何环原子可以任选地被取代。所述饱和或部分不饱和杂环基团的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基吡咯烷基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、噁唑啶基、哌嗪基、二氧杂环己烷基、二氧戊环基、二氮呼基、噁氮呼基、噻环氮己三烯基、吗啉基和奎宁环基。术语“杂环”、“杂环基”、“杂环基环”、“杂环基团”、“杂环部分”和“杂环基团”在本文中可以互换使用，且还包括其中杂环基环与一或多个芳基、杂芳基或环脂族环稠合的基团，诸如二氢吲哚基、3H-吲哚基、苯并二氢吡喃基、啡啶基或四氢喹啉基。杂环基可以是单环、双环、桥接双环或螺环。杂环基可以含有一或多个=O(“侧氧基”)或=S(“硫基-侧氧基”)基团。术语“杂环基烷基”是指被杂环基取代的烷基，其中烷基和杂环基部分独立地任选地被取代。

[0052] 如本文所使用，术语“部分不饱和”是指包括至少一个双键或三键的环部分。术语“部分不饱和”意图涵盖具有多个不饱和位点的环，但并不意图包括如本文所定义的芳基或杂芳基部分。

[0053] 如本文所描述，本发明化合物可以含有“任选地被取代”的部分。一般来说，术语“被取代”意指指定部分中的一或多个氢被适合的取代基置换。除非另外指示，否则“任选地被取代”的基团可以在所述基团的每个可取代位置处具有适合的取代基，且当任何给定结构中的多个位置可以被多个选自指定基团的取代基取代时，在每一位置处的取代基可以相同或不同。本发明所设想的取代基的组合优选是引起稳定或化学上可行的化合物形成的那些取代基组合。如本文所使用，术语“稳定”是指化合物在经受允许其产生、检测和(在某些实施例中)其回收、纯化和用于本文所公开的一或多种目的的条件时不发生本质上改变。

[0054] “任选地被取代”基团的可取代碳原子上的适合的单价取代基独立地是卤素；-$(CH_2)_{0-4}R^o$；-$(CH_2)_{0-4}OR^o$；-O$(CH_2)_{0-4}R^o$，-O-$(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$；-$(CH_2)_{0-4}CH(OR^o)_2$；-$(CH_2)_{0-4}SR^o$；-$(CH_2)_{0-4}Ph$，其可被R^o取代；-$(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$，其可被$R^o$取代；-CH=CHPh，其可被$R^o$取代；-$(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-吡啶基，其可被$R^o$取代；-$NO_2$；-CN；-$N_3$；-$(CH_2)_{0-4}N(R^o)_2$；-$(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)R^o$；-$N(R^o)C(S)R^o$；-$(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)NR^o_2$；-$N(R^o)C(S)NR^o_2$；-$(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)OR^o$；-$N(R^o)N(R^o)C(O)R^o$；-$N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o_2$；-$N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)R^o$；-C(S)$R^o$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)SR^o$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^o_3$；-$(CH_2)_{0-4}OC(O)R^o$；-OC(O)$(CH_2)_{0-4}SR$-；-$(CH_2)_{0-4}SC(O)R^o$；-$(CH_2)_{0-4}C(O)NR^o_2$；-C(S)$NR^o_2$；-C(S)$SR^o$；-SC(S)$SR^o$，-$(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^o_2$；-C(O)$N(OR^o)R^o$；-C(O)C(O)$R^o$；-C(O)$CH_2C(O)R^o$；-$C(NOR^o)R^o$；-$(CH_2)_{0-4}SSR^o$；-$(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^o$；-$(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^o$；-$(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^o$；-$S(O)_2NR^o_2$；-$(CH_2)_{0-4}S(O)R^o$；-$N(R^o)S(O)_2NR^o_2$；-$N(R^o)S(O)_2R^o$；-$N(OR^o)R^o$；-$C(NH)NR^o_2$；-$P(O)_2R^o$；-$P(O)R^o_2$；-$OP(O)R^o_2$；-$OP(O)(OR^o)_2$；$SiR^o_3$；-($C_{1-4}$直链或分支链亚烷基)O-$N(R^o)_2$；或-($C_{1-4}$直链或分支链亚烷基)C(O)O-$N(R^o)_2$，其中各$R^o$可如下所定义地被取代且独立地是氢、$C_{1-6}$脂族、-$CH_2Ph$、-O$(CH_2)_{0-1}Ph$、-$CH_2$-(5-6元杂芳基环)或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环，或不管以上定义，两个单独出现的R^o与其插入原子结合在一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环，其可如下所定义地被取代。

[0055] R^o上适合的单价取代基(或通过两次独立出现的R^o与其插入原子一起形成的环)独立地是卤素、-$(CH_2)_{0-2}R^\bullet$、-(卤代$R^\bullet$)、-$(CH_2)_{0-2}OH$、-$(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$、-$(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$；-O(卤代$R^\bullet$)、-CN、-$N_3$、-$(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$、-$(CH_2)_{0-2}C(O)OH$、-$(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$、-$(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$、-$(CH_2)_{0-2}SH$、-$(CH_2)_{0-2}NH_2$、-$(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$、-$(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$、-$NO_2$、-$SiR^\bullet_3$、-$OSiR^\bullet_3$、-C(O)$SR^\bullet$、-($C_{1-4}$直链或分支链亚烷基)C(O)$OR^\bullet$或-$SSR^\bullet$，其中各$R^\bullet$是未被取代的或在前面有“卤代”的情况下仅被一或多个卤素取代，且独立地选自C_{1-4}脂族、-CH_2Ph、-O$(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。R^o的饱和碳原子的适合的二价取代基包括=O和=S。

[0056] “任选地被取代”的基团的饱和碳原子上的适合的二价取代基包括以下：=O、=S、=NNR^*_2、=NNHC(O)R^*、=NNHC(O)OR^*、=NNHS(O)$_2R^*$、=NR^*、=NOR^*、-O($C(R^*_2)$)$_{2-3}$O-或-S($C(R^*_2)$)$_{2-3}$S-，其中R^*的每次独立出现是选自氢、C_{1-6}脂族(其可如下文所定义被取代)、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。与“任选地被取代”的基团的邻位可取代的碳结合的适合的二价取代基包括：-O(CR^*_2)$_{2-3}$O-，其中R^*的每次独立出现是选自氢、C_{1-6}脂族(其可如下文所定义被取代)、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0057] R^*的脂族基上适合的取代基包括卤素、-$R^\bullet$、-(卤代$R^\bullet$)、-OH、-$OR^\bullet$、-O(卤代$R^\bullet$)、-CN、-C(O)OH、-C(O)$OR^\bullet$、-NH_2、-$NHR^\bullet$、-$NR^\bullet_2$或-NO_2，其中各$R^\bullet$是未被取代的或在前面有“卤代”的情况下仅被一或多个卤素取代，且独立地是C_{1-4}脂族、-CH_2Ph、-O$(CH_2)_{0-1}$Ph或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0058] “任选地被取代”的基团的可取代氮上的适合的取代基包括

$-R^\dagger$、$-NR^\dagger_2$、$-C(O)R^\dagger$、

$-C(O)OR^\dagger$、$-C(O)C(O)R^\dagger$、$-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$、$-S(O)_2R^\dagger$、$-S(O)_2NR^\dagger_2$、$-C(S)NR^\dagger_2$、$-C(NH)NR^\dagger_2$或$-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$；其中各$R^\dagger$独立地是氢、$C_{1-6}$脂族(其可如下文所定义被取代)、未被取代的-OPh或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环，或不管以上定义，两个单独出现的$R^\dagger$与其插入原子结合在一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环。

[0059] $R^\dagger$的脂族基上适合的取代基独立地是卤素、-$R^\bullet$、-(卤代$R^\bullet$)、-OH、-$OR^\bullet$、-O(卤代$R^\bullet$)、-CN、-C(O)OH、-C(O)$OR^\bullet$、-NH_2、-$NHR^\bullet$、-$NR^\bullet_2$或-NO_2，其中各$R^\bullet$是未被取代的或在前面有“卤代”的情况下仅被一或多个卤素取代，且独立地是C_{1-4}脂族、-CH_2Ph、-O$(CH_2)_{0-1}$Ph或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0060] 如本文所使用，术语“所提供化合物”是指本文所阐述的任何属、亚属和/或物种。

[0061] 如本文所使用，术语“医药学上可接受的盐”是指在合理医学判断范围内适用于与人类和低等动物的组织接触而无不当毒性、刺激、过敏反应等且与合理益处/风险比相称的盐。医药学上可接受的盐是所属领域中众所周知的。举例来说，伯格(S.M.Berge)等人在医药科学杂志(J.Pharmaceutical Sciences)，1977,66,1-19中详细描述了医药学上可接受的盐，所述文献以引用的方式并入本文中。本发明化合物的医药学上可接受的盐包括来源于适合的无机和有机酸和碱的那些盐。医药学上可接受的无毒性酸加成盐的实例是氨基与无机酸(诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和过氯酸)或与有机酸(诸如乙酸、草酸、顺丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸或丙二酸)形成的盐，或通过使用所属领域中所用的其它方法(诸如离子交换)形成的盐。其它医药学上可接受的盐包括己二酸盐、褐藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟碱酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、丁二酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。

[0062] 来源于适当碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$盐。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。在适当时，其它医药学上可接受的盐包括无毒铵、季铵和使用诸如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根和芳基磺酸根的相对离子形成的胺阳离子。

[0063] 除非另外说明，否则本文中所描绘的结构还意图包括所述结构的所有异构(例如对映异构、非对映异构和几何异构(或构象异构))形式；举例来说，对各不对称中心的R和S

构型、Z和E双键异构体、以及Z和E构象异构体。因此，本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构、非对映异构和几何异构(或构象异构)混合物是在本发明的范围内。除非另外说明，否则本发明化合物的所有互变异构象式均在本发明的范围内。另外，除非另外说明，否则本文所描绘的结构还意图包括仅在存在一或多个被同位素富集的原子的方面不同的化合物。举例来说，包括氢由氘或氚置换或碳由^{13}C-或^{14}C-富集的碳置换、具有本发明结构的化合物处于本发明的范围内。这类化合物适用作例如分析工具，用作生物分析中的探针，或用作根据本发明的治疗剂

[0064] 如本文所使用，术语“抑制剂”定义为以可测量的亲和力结合于和/或抑制IRAK激酶的化合物。在某些实施例中，抑制剂的IC_{50}和/或结合常数小于约50μM、小于约1μM、小于约500nM、小于约100nM、小于约10nM或小于约1nM。

[0065] 如本文所使用，术语“降解剂”定义为结合于和/或抑制IRAK激酶与E3连接酶的两种的异双官能或单价化合物，其具有可测量的亲和力，导致IRAK激酶的泛素化和后续降解。在某些实施例中，降解剂的DC_{50}为小于约50μM、小于约1μM、小于约500nM、小于约100nM、小于约10nM或小于约1nM。如本文所使用，术语“单价”是指无附加的E3连接酶结合部分的降解剂化合物。

[0066] 本发明化合物可系栓到可检测部分。应了解，所述化合物适用作显影剂。所属领域的一般技术人员将认识到可检测部分可以经由适合的取代基连接到所提供的化合物。如本文所使用，术语“适合的取代基”是指能够共价连接到可检测部分的部分。这类部分已为所属领域的一般技术人员众所周知且包括含有例如羧酸根部分、氨基部分、硫醇部分或羟基部分(仅举数例)的基团。应了解，这类部分可以直接或经由系栓基团(诸如二价饱和或不饱和烃链)连接到所提供的化合物。在一些实施例中，这类部分可以经由点击化学连接。在一些实施例中，这类部分可以经由叠氮化合物与炔烃任选地在铜催化剂存在下的1,3-环加成连接。使用点击化学的方法在所属领域中已知且包括罗斯托柴夫(Rostovtsev)等人，应用化学国际版(Angew.Chem.Int.Ed.)2002,41,2596-99和孙(Sun)等人，生物结合化学(Bioconjugate Chem.),2006,17,52-57描述的那些方法。

[0067] 如本文所使用，术语“可检测部分”与术语“标记”可以互换使用且涉及任何能够被检测到的部分(例如一级标记和二级标记)。一级标记，诸如放射性同位素(例如氚、^{32}P、^{33}P、^{35}S或^{14}C)、质量标记和荧光标记是可以在不进一步修饰的情况下检测到的信号产生报告基团。可检测部分还包括发光和磷光基团。

[0068] 如本文所用的术语“二级标记”是指需要存在第二中间物以产生可检测信号的部分(诸如生物素和各种蛋白抗原)。就生物素来说，二级中间物可以包括抗生蛋白链菌素-酶共轭物。就抗原标记来说，二级中间物可以包括抗体-酶共轭物。一些荧光基团充当二级标记，因为其以非辐射荧光共振能量转移(FRET)方法将能量转移到另一基团，且第二基团产生检测信号。

[0069] 如本文所使用的术语“荧光标记”、“荧光染料”和“荧光团”是指以限定激发波长吸收光能且以不同波长发射光能的部分。荧光标记的实例包括(但不限于)：Alexa Fluor染料(Alexa Fluor 350、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 532、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 660和Alexa Fluor 680)、AMCA、AMCA-S、BODIPY染料(BODIPY FL、BODIPY R6G、BODIPY TMR、BODIPY TR、BODIPY 530/550、

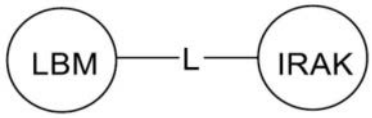
BODIPY 558/568、BODIPY 564/570、BODIPY 576/589、BODIPY 581/591、BODIPY 630/650、BODIPY 650/665)、羧基若丹明6G、羧基-X-若丹明(rhodamine)(ROX)、Cascade Blue、Cascade Yellow、香豆素343、花青染料(Cy3、Cy5、Cy3.5、Cy5.5)、丹磺酰基、达珀西(Dapoxyl)、二烷基氨基香豆素、4',5'-二氯-2',7'-二甲氧基-荧光素、DM-NERF、伊红(Eosin)、赤藓红(Erythrosin)、荧光素、FAM、羟基香豆素、IRDye(IRD40、IRD 700、IRD 800)、JOE、Lissamine若丹明B、玛丽娜蓝(Marina Blue)、甲氧基香豆素、萘荧光素、俄勒冈绿(Oregon Green)488、俄勒冈绿500、俄勒冈绿514、太平洋蓝、PyMPO、芘、若丹明B、若丹明6G、若丹明绿、若丹明红、Rhodol Green、2',4',5',7'-四-溴砜-荧光素、四甲基-若丹明(TMR)、羧基四甲基若丹明(TAMRA)、德克萨斯红(Texas Red)、德克萨斯红-X。

[0070] 如本文所使用的术语"质量标签"是指任何能够使用质谱(MS)检测技术借助于其质量被特别检测到的部分。质量标签的实例包括电泳释放标签,诸如N-[3-[4'-[(对甲氧基四氟苯甲基)氧基]苯基]-3-甲基甘油基]异哌啶甲酸、4'-[2,3,5,6-四氟-4-(五氟苯氧基)]甲基苯乙酮和其衍生物。这些质量标签的合成和效用描述于美国专利4,650,750、4,709,016、5,360,8191、5,516,931、5,602,273、5,604,104、5,610,020和5,650,270中。质量标签的其它实例包括(但不限于)具有不同长度和碱基组成的核苷酸、双脱氧核苷酸、寡核苷酸;具有不同长度和单体组成的寡肽、寡糖和其它合成聚合物。具有适当质量范围(100-2000道尔顿)的多种多样的有机分子(中性和带电的(生物分子或合成化合物))也可以用作质量标签。

[0071] 如本文所使用的术语"可测量亲和力"和"可测量地抑制"意指在包含本发明化合物或其组合物和IRAK蛋白激酶的样品与包含IRAK蛋白激酶、在不存在所述化合物或其组合物的情况下的等效样品之间的IRAK蛋白激酶活性的可测量改变。

[0072] 3.例示性实施例的描述:

[0073] 如上文所描述,在某些实施例中,本发明提供式I化合物:

[0074] 

I

[0075] 或其医药学上可接受的盐,其中:

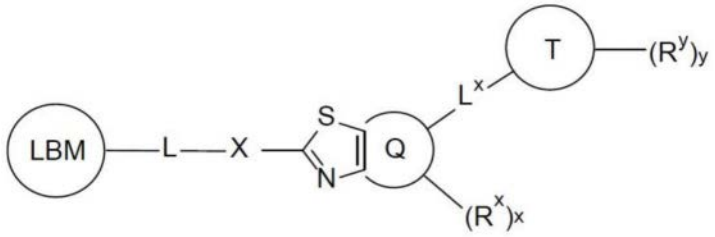
[0076] IRAK是IRAK4结合部分;

[0077] L是将IRAK连接到LBM的二价部分;并且

[0078] LBM是小脑蛋白(cereblon)E3泛素连接酶结合部分。

[0079] IRAK结合部分(IRAK)

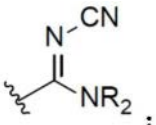
[0080] 在某些实施例中,本发明提供式I化合物,其中IRAK是IRAK4结合部分,从而形成式I-a化合物:

[0081] 

I-a

[0082] 或其医药学上可接受的盐，其中DIM和L如本文所定义和描述，且其中：

[0083] 各R^x独立地是氢、氘、R^z、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、$-CFR_2$、$-CF_2R$、$-CF_3$、$-CR_2(OR)$、$-CR_2(NR_2)$、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、$-C(S)NR_2$、$-C(O)N(R)OR$、$-OC(O)R$、$-OC(O)NR_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-N^+(O^-)R_2$、$-OP(O)R_2$、$-OP(O)(OR)_2$、$-OP(O)(OR)NR_2$、$-OP(O)(NR_2)_2$、$-P(O)R_2$、$-SiR_3$、$-Si(OR)R_2$或



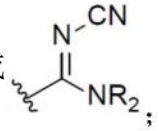
或；

[0084] 两个R^x基团任选地共同形成具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的5-7元部分不饱和或芳基稠合环；

[0085] 各R独立地是氢或选自以下的任选地被取代的基团：C_{1-6}脂族、苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和杂环和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元杂芳基环，或：

[0086] 相同碳或氮上的两个R基团任选地与其插入原子一起形成除了碳或氮以外，具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和、部分不饱和或杂芳基环；

[0087] 各R^y独立地是氢、氘、R^z、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、$-CF_2R$、$-CF_3$、$-CR_2(OR)$、$-CR_2(NR_2)$、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、$-C(S)NR_2$、$-C(O)N(R)OR$、$-OC(O)R$、$-OC(O)NR_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-OP(O)R_2$、$-OP(O)(OR)_2$、$-OP(O)(OR)NR_2$、$-OP(O)(NR_2)_2$、$-SiR_3$、$-SF_5$或



；

[0088] 各R^z独立地是选自以下的任选地被取代的基团：C_{1-6}脂族、苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元杂芳基环；

[0089] 环Q是选自具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的苯并或稠合5-6元杂芳基环；

[0090] 环T是选自苯基、具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-11元饱和或部分不饱和单环、双环、桥接双环或螺环碳环或杂环，或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10元单环或双环杂芳基环，其中环T还任选地被1-2个侧氧基取代；

[0091] L^x是共价键或C_{1-3}二价直链或分支链饱和或不饱和烃链，其中所述链的1-2个亚甲基单元独立地且任选地被$-Cy^x-$、-O-、-S-、-C(O)-、-C(S)-、$-CR_2-$、-CRF-、$-CF_2-$、-NR-、-N=CR-、-CR=CR-或$-S(O)_2-$置换，其中$-CR_2-$、-CRF-、-NR-、-N=CR-或-CR=CR-的R可以与R^x或

R^y组合以形成具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和碳环或杂环；

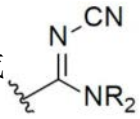
[0092] $-Cy^x-$是选自具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-5元饱和或部分不饱和碳环或杂环，或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5元杂芳基环的任选地被取代的环，其中$-Cy^x-$任选地被1-2个侧氧基取代；

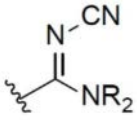
[0093] X是共价键或任选地被取代的二价环，其选自亚苯基、具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-11元饱和或部分不饱和单环、双环、桥接双环或螺环亚碳环基或亚杂环基，或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元亚杂芳基；

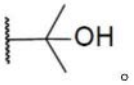
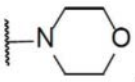
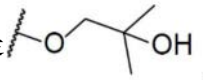
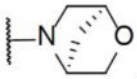
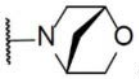
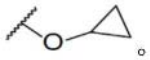
[0094] 各x是0、1、2、3或4；并且

[0095] 各y是0、1、2、3或4；

[0096] 其中式I-a化合物不是表1A中的化合物I-1或I-2。

[0097] 如上文通常所定义，各R^x独立地是氢、氘、R^z、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)R$、$-CFR_2$、$-CF_2R$、$-CF_3$、$-CR_2(OR)$、$-CR_2(NR_2)$、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、$-C(O)NR_2$、$-C(O)N(R)OR$、$-OC(O)R$、$-OC(O)NR_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-N^+(O^-)R_2$、$-OP(O)R_2$、$-OP(O)(OR)_2$、$-OP(O)(OR)NR_2$、$-OP(O)(NR_2)_2$、$-P(O)R_2$、$-SiR_3$、$-Si(OR)R_2$或或两个R^x基团任选地共同形成具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的5-7元部分不饱和或芳基稠合环。

[0098] 在一些实施例中，各R^x独立地是氢。在一些实施例中，R^x是氘。在一些实施例中，各R^x独立地是R^z。在一些实施例中，各R^x独立地是卤素。在一些实施例中，各R^x独立地是-CN。在一些实施例中，各R^x独立地是$-NO_2$。在一些实施例中，各R^x独立地是-OR。在一些实施例中，各R^x独立地是-SR。在一些实施例中，各R^x独立地是$-NR_2$。在一些实施例中，各R^x独立地是$-S(O)_2R$。在一些实施例中，各R^x独立地是$-S(O)_2NR_2$。在一些实施例中，各R^x独立地是$-S(O)R$。在一些实施例中，各R^x独立地是$-CFR_2$。在一些实施例中，各R^x独立地是$-CF_2R$。在一些实施例中，各R^x独立地是$-CF_3$。在一些实施例中，各R^x独立地是$-CR_2(OR)$。在一些实施例中，各R^x独立地是$-CR_2(NR_2)$。在一些实施例中，各R^x独立地是-C(O)R。在一些实施例中，各R^x独立地是-C(O)OR。在一些实施例中，各R^x独立地是$-C(O)NR_2$。在一些实施例中，各R^x独立地是$-N^+(O^-)R_2$。在一些实施例中，各R^x独立地是$-OP(O)R_2$。在一些实施例中，各R^x独立地是$-OP(O)(OR)_2$。在一些实施例中，各R^x独立地是$-OP(O)(OR)NR_2$。在一些实施例中，各R^x独立地是$-OP(O)(NR_2)_2$。在一些实施例中，各R^x独立地是$-P(O)R_2$。在一些实施例中，各R^x独立地是$-SiR_3$。在一些实施例中，各R^x独立地是$-Si(OR)R_2$。在一些实施例中，各R^x独立地是$-SF_5$。在一些实施例中，各R^x独立地是。在一些实施例中，两个R^x基团任选地共同形成具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的5-6元部分不饱和或芳基稠合环。在一些实施例中，两个R^x基团任选地共同形成具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的3-5元饱和或部分不饱和碳环或杂环螺稠合环。

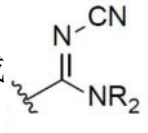
[0099] 在一些实施例中，R^x是。在一些实施例中，R^x是$-CF_2H$。在一些实施例中，R^x是-OMe。在一些实施例中，R^x是-Me。在一些实施例中，R^x是$-OCF_2H$。在一些实施例中，R^x是$-OCF_3$。在一些实施例中，R^x是。在一些实施例中，R^x是。在一些实施例中，R^x是。在一些实施例中，R^x是。在一些实施例中，R^x是。

[0100] 在一些实施例中，各R^x选自以下表1中所描绘的那些。

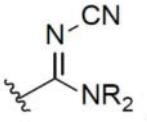
[0101] 如上文通常所定义，各R独立地是氢或选自以下的任选地被取代的基团：C_{1-6}脂族、苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环，和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元杂芳基环，或在相同碳或氮上的两个R基团任选地与其插入原子一起形成除了碳或氮以外，具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和、部分不饱和或杂芳基环。

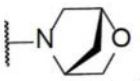
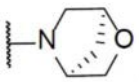
[0102] 在一些实施例中，各R独立地是氢。在一些实施例中，各R是选自C_{1-6}脂族的任选地被取代的基团。在一些实施例中，各R是任选地被取代的苯基。在一些实施例中，各R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地被取代的4-7元饱和或部分不饱和杂环。在一些实施例中，各R是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地被取代的5-6元杂芳基环。在一些实施例中，相同氮上的两个R基团任选地与其插入原子一起形成除氮以外，具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地被取代的4-7元饱和、部分不饱和或杂芳基环。

[0103] 在一些实施例中，各R选自以下表1中所描绘的那些。

[0104] 如上文通常所定义，各R^y独立地是氢、氘、R^z、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)R$、$-CFR_2$、$-CF_2R$、$-CF_3$、$-CR_2(OR)$、$-CR_2(NR_2)$、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、$-C(O)NR_2$、$-C(O)N(R)OR$、$-OC(O)R$、$-OC(O)NR_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-N^+(O^-)R_2$、$-OP(O)R_2$、$-OP(O)(OR)_2$、$-OP(O)(OR)NR_2$、$-OP(O)(NR_2)_2$、$-P(O)R_2$、$-SiR_3$、$-Si(OR)R_2$、SF_5或或两个R^y基团任选地共同形成具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的5-6元部分不饱和或芳基稠合环。

[0105] 在一些实施例中，各R^y独立地是氢。在一些实施例中，R^y是氘。在一些实施例中，各R^y独立地是R^z。在一些实施例中，各R^y独立地是卤素。在一些实施例中，各R^y独立地是-CN。在一些实施例中，各R^y独立地是$-NO_2$。在一些实施例中，各R^y独立地是-OR。在一些实施例中，各R^y独立地是-SR。在一些实施例中，各R^y独立地是$-NR_2$。在一些实施例中，各R^y独立地是$-S(O)_2R$。在一些实施例中，各R^y独立地是$-S(O)_2NR_2$。在一些实施例中，各R^y独立地是-S(O)R。在一些实施例中，各R^y独立地是$-CFR_2$。在一些实施例中，各R^y独立地是$-CF_2R$。在一些实施例中，各R^y独立地是$-CF_3$。在一些实施例中，各R^y独立地是$-CR_2(OR)$。在一些实施例中，各R^y独立地是$-CR_2(NR_2)$。在一些实施例中，各R^y独立地是-C(O)R。在一些实施例中，各R^y独立地是-C(O)OR。在一些实施例中，各R^y独立地是$-C(O)NR_2$。在一些实施例中，各R^y独立地是$-N^+(O^-)R_2$。在

一些实施例中，各R^y独立地是-OP(O)R_2。在一些实施例中，各R^y独立地是-OP(O)(OR)$_2$。在一些实施例中，各R^y独立地是-OP(O)(OR)NR_2。在一些实施例中，各R^y独立地是-OP(O)$(NR_2)_2$。在一些实施例中，各R^y独立地是-P(O)R_2。在一些实施例中，各R^y独立地是-SiR_3。在一些实施例中，各R^y独立地是-Si(OR)R_2。在一些实施例中，各R^y独立地是SF_5。在一些实施例中，各R^y独立地是。在一些实施例中，两个R^y基团任选地共同形成具有0-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的5-7元部分不饱和或芳基稠合环。

[0106] 在一些实施例中，R^y是-CF_2Me。在一些实施例中，R^y是-$CFMe_2$。在一些实施例中，R^y是-Me。在一些实施例中，R^y是-OCF_3。在一些实施例中，R^y是氟基。在一些实施例中，R^y是。在一些实施例中，R^y是。

[0107] 在一些实施例中，各R^y选自以下表1中所描绘的那些。

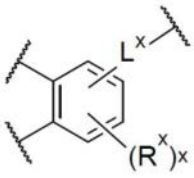
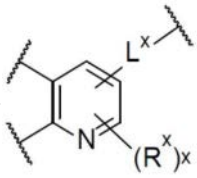
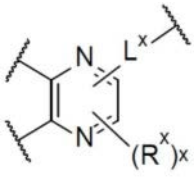
[0108] 如上文通常所定义，各R^z独立地是选自C_{1-6}脂族、苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元杂芳基环的任选地被取代的基团。

[0109] 在一些实施例中，各R^z独立地是选自C_{1-6}脂族的任选地被取代的基团。在一些实施例中，各R^z独立地是任选地被取代的苯基。在一些实施例中，各R^z独立地是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地被取代的4-7元饱和或部分不饱和杂环。在一些实施例中，各R^z独立地是具有1-4个选自氮、氧和硫的杂原子的任选地被取代的5-6元杂芳基环。

[0110] 在一些实施例中，各R^z选自以下表1中所描绘的那些。

[0111] 如上文通常所定义，环Q是选自具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的苯并或稠合5-6元杂芳基环。

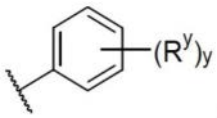
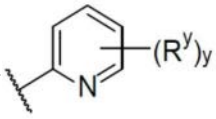
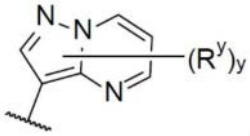
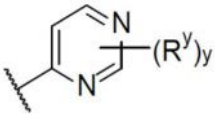
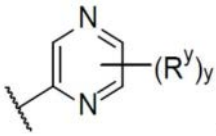
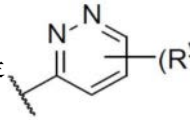
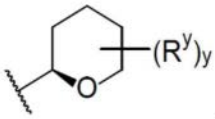
[0112] 在一些实施例中，环Q是苯并。在一些实施例中，环Q是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的稠合5-6元杂芳基环。

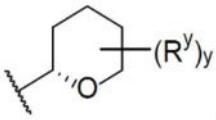
[0113] 在一些实施例中，环Q是。在一些实施例中，环Q是。在一些实施例中，环Q是。

[0114] 在一些实施例中，各环Q选自以下表1中所描绘的那些。

[0115] 如上文通常所定义，环T是选自苯基、具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-11元饱和或部分不饱和单环、双环、桥接双环或螺环碳环或杂环，或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10元单环或双环杂芳基环，其中环T还任选地被1-2个侧氧基取代；

[0116] 在一些实施例中，环T来自苯基。在一些实施例中，环T是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-11元饱和或部分不饱和单环、双环、桥接双环或螺环碳环或杂环。在一些实施例中，环T是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10元单环或双环杂芳基环。在一些实施例中，环T还任选地被1-2个侧氧基取代。

[0117] 在一些实施例中，环T是。在一些实施例中，环T是。在一些实施例中，环T是。在一些实施例中，环T是。在一些实施例中，环T是。在一些实施例中，环T是。在一些实施例中，环T是苯基。在一些实施例中，环T是。在一些实施例中，环T是

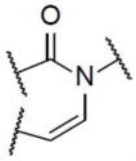
。

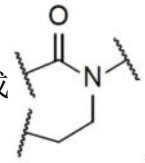
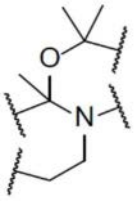
[0118] 在一些实施例中，环T选自以下表1中所描绘的那些。

[0119] 如上文通常所定义，L^x是共价键或C_{1-3}二价直链或分支链饱和或不饱和烃链，其中链的1-2个亚甲基单元独立地且任选地被-Cy^x-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(S)-、-CR_2-、-CRF-、-CF_2-、-NR-、-N=CR-、-CR=CR-、或-$S(O)_2$-置换，其中-CR_2-、-CRF-、-NR-、-N=CR-或-CR=CR-的R可以与R^x或R^y组合以形成具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和碳环或杂环。

[0120] 在一些实施例中，L^x是共价键。在一些实施例中，L^x是C_{1-3}二价直链或分支链饱和或不饱和烃链，其中链的1-2个亚甲基单元独立地且任选地被-Cy^x-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(S)-、-CR_2-、-CRF-、-CF_2-、-NR-、-N=CR-、-CR=CR-或-$S(O)_2$-置换。在一些实施例中，-CR_2-、-CRF-、-NR-、-N=CR-或-CR=CR-的R可以与R^x或R^y组合以形成具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和碳环或杂环。

[0121] 在一些实施例中，L^x是-C(O)N(H)-。在一些实施例中，L^x是-CH_2C(O)N(H)-。

[0122] 在一些实施例中，L^x与R^y组合以形成。在一些实施例中，L^x与R^y组合以形

成。在一些实施例中，L^x与R^y和R^x组合以形成。

[0123] 在一些实施例中，环L^x选自以下表1中所描绘的那些。

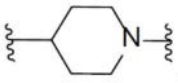
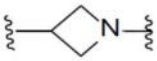
[0124] 如上文通常所定义，-Cy^x-是选自具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-5元饱和或部分不饱和碳环或杂环，或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5元杂芳基环的任选地被取代的环，其中-Cy^x-任选地被1-2个侧氧基取代。

[0125] 在一些实施例中，-Cy^x-是选自具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-5元饱和或部分不饱和碳环或杂环的任选地被取代的环。在一些实施例中，-Cy^x-是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5元杂芳基环。在一些实施例中，-Cy^x-任选地被1-2个侧氧基取代。

[0126] 在一些实施例中，环-Cy^x-选自以下表1中所描绘的那些。

[0127] 如上文所描述，X是共价键或任选地被取代的二价环，其选自亚苯基、具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-11元饱和或部分不饱和单环、双环、桥接双环或螺环亚碳环基或亚杂环基，或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元亚杂芳基。

[0128] 在一些实施例中，X是共价键。在一些实施例中，X是任选地被取代的亚苯基。在一些实施例中，X是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地被取代的4-11元饱和或部分不饱和单环、双环、桥接双环或螺环亚碳环基或亚杂环基。在一些实施例中，X是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地被取代的5-6元亚杂芳基。

[0129] 在一些实施例中，X是。在一些实施例中，X是。在一些实施例中，X是。

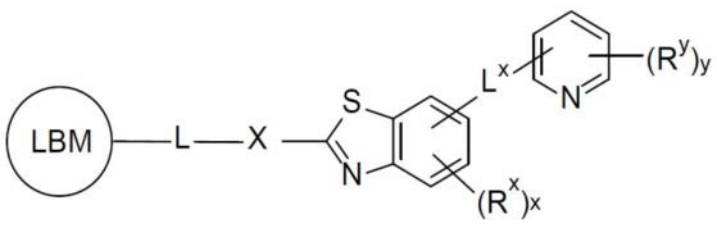
[0130] 在一些实施例中，X选自以下表1中所描绘的那些。

[0131] 如上文通常所定义，各x和y独立地是0、1、2、3或4。

[0132] 在一些实施例中，各x和y独立地是0。在一些实施例中，各x和y独立地是1。在一些实施例中，各x和y独立地是2。在一些实施例中，各x和y独立地是3。在一些实施例中，各x和y独立地是4。

[0133] 在一些实施例中，各x和y选自以下表1中所描绘的那些。

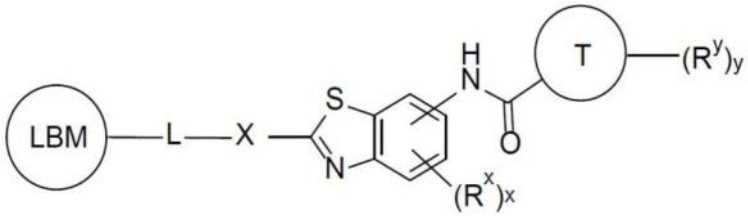
[0134] 在一些实施例中，本发明提供式I-a化合物，其中环Q是苯并且环T是如所示的吡啶基，以得到式I-a-1化合物：

[0135] 

I-a-1

[0136] 或其医药学上可接受的盐，其中LBM、L、X、R^x、R^y、x和y中的每一个都如上文所定义且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

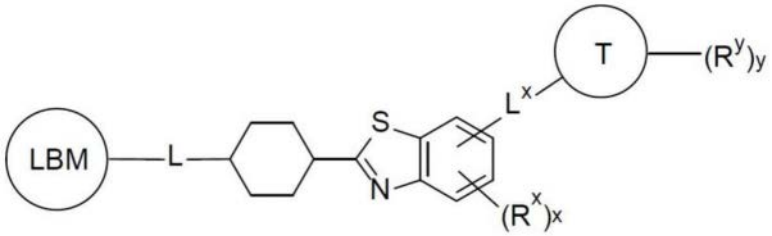
[0137] 在一些实施例中，本发明提供式I-a化合物，其中环Q是苯并且L^x是如所示的酰胺，以得到式I-a-2化合物：

[0138] 

I-a-2

[0139] 或其医药学上可接受的盐，其中LBM、L、X、R^x、R^y、环T、x和y中的每一个都如上文所定义且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

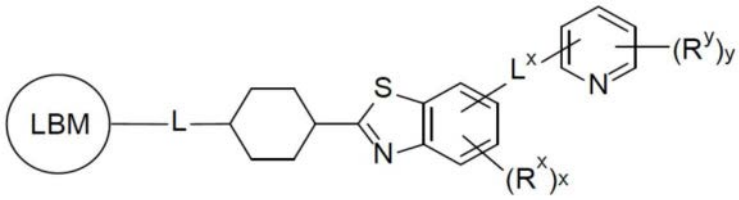
[0140] 在一些实施例中，本发明提供式I-a化合物，其中环Q是苯并且X是如所示的环己基，以得到式I-a-3化合物：

[0141] 

I-a-3

[0142] 或其医药学上可接受的盐，其中LBM、L、R^x、R^y、环T、x和y中的每一个都如上文所定义且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

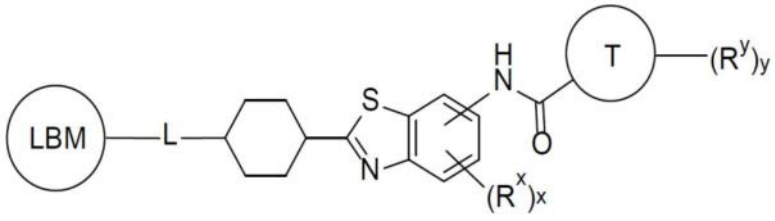
[0143] 在一些实施例中，本发明提供式I-a化合物，其中环Q是苯并，X是环己基，且环T是如所示的吡啶基，以得到式I-a-4化合物：

[0144] 

I-a-4

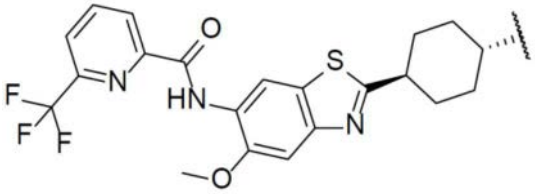
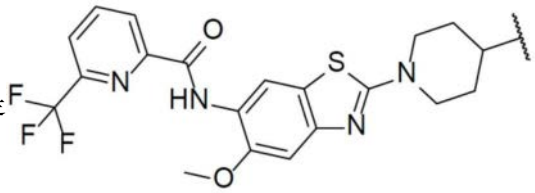
[0145] 或其医药学上可接受的盐，其中LBM、L、R^x、R^y、x和y中的每一个都如上文所定义且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

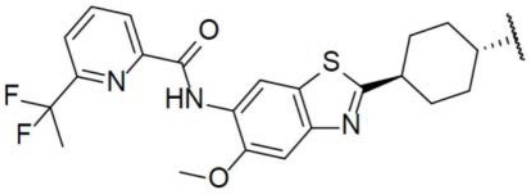
[0146] 在一些实施例中，本发明提供式I-a化合物，其中环Q是苯并，X为环己基，且L^x是如所示的酰胺，以得到式I-a-5化合物：

[0147] 

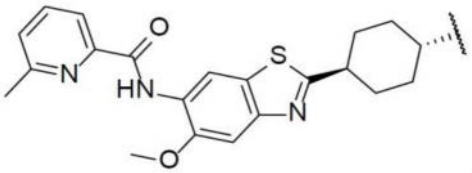
I-a-5

[0148] 或其医药学上可接受的盐，其中LBM、L、R^x、R^y、环T、x和y中的每一个都如上文所定义且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

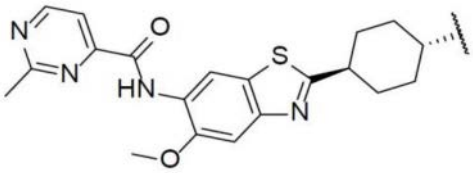
[0149] 在一些实施例中，IRAK是在一些实施例中，IRAK是在一些实施例中，IRAK是



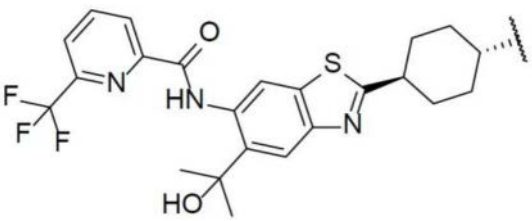
在一些实施例中，IRAK是

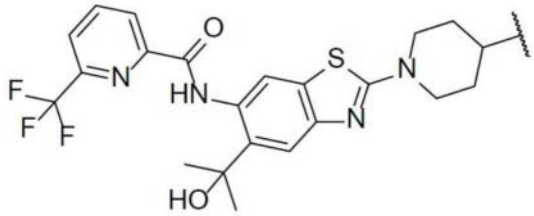


在一些实施例中，IRAK是



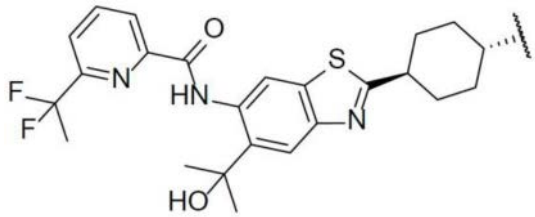
在一些实施例中，IRAK是





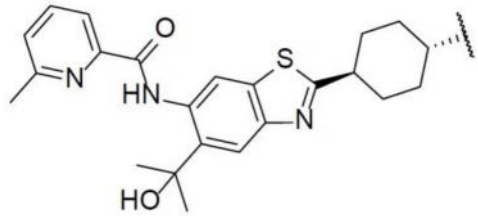
在一些实施例中,IRAK是

。



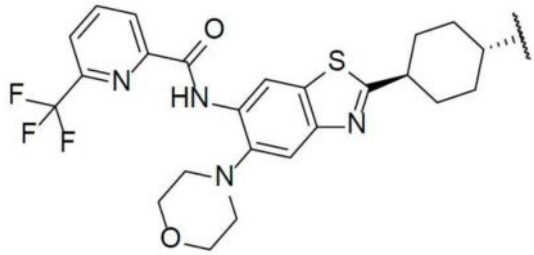
在一些实施例中,IRAK是

。



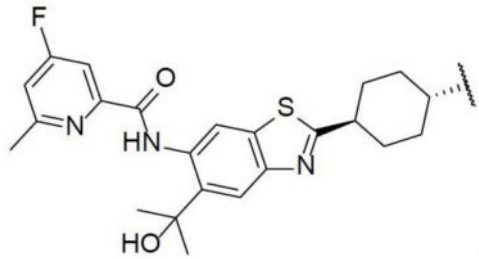
在一些实施例中,IRAK是

。



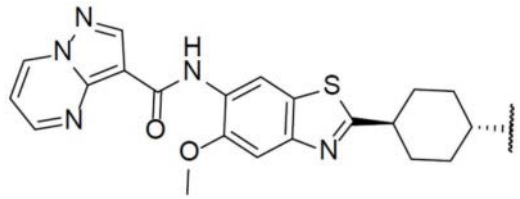
在一些实施例中,IRAK是

。



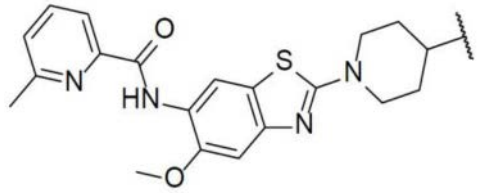
在一些实施例中,IRAK是

。



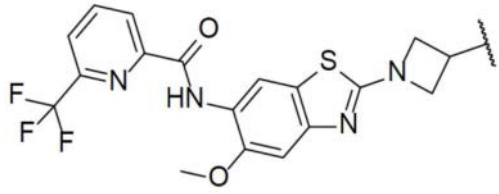
在一些实施例中,IRAK是

。



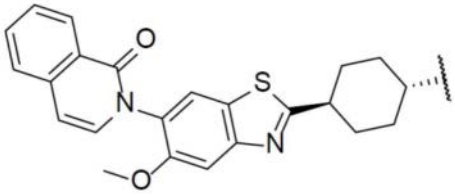
在一些实施例中,IRAK是

。



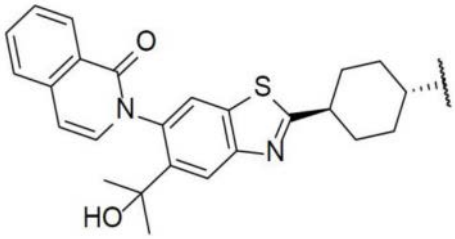
在一些实施例中，IRAK是

。



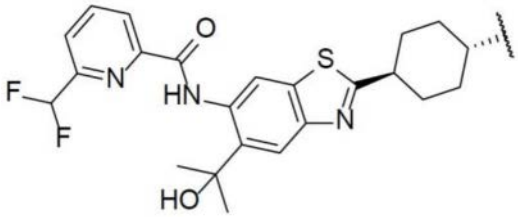
在一些实施例中，IRAK是

。



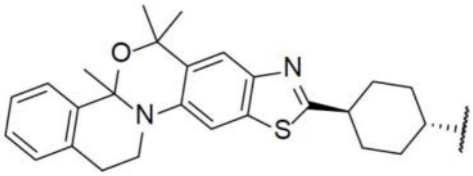
在一些实施例中，IRAK是

。



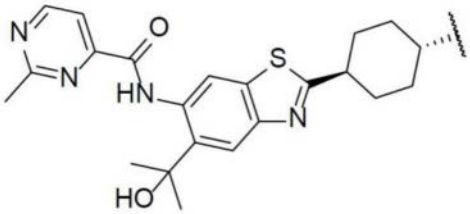
在一些实施例中，IRAK是

。



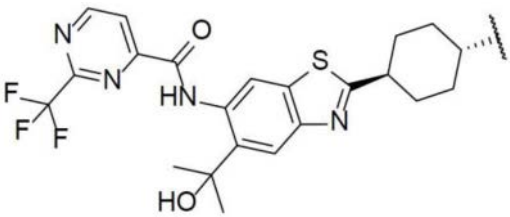
在一些实施例中，IRAK是

。



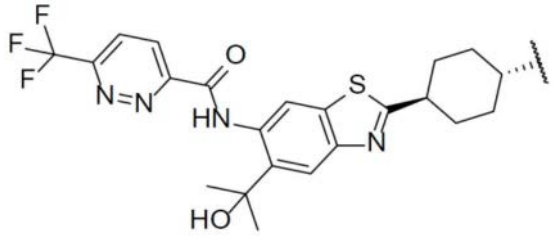
在一些实施例中，IRAK是

。



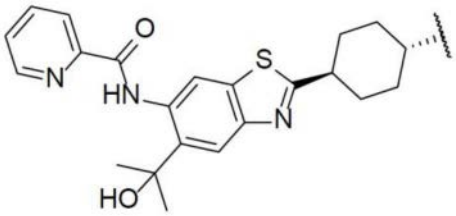
在一些实施例中，IRAK是

。



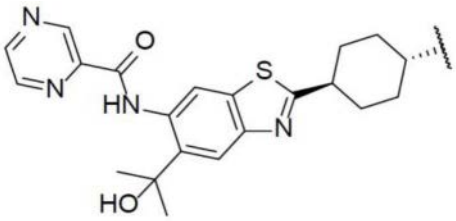
在一些实施例中,IRAK是

。



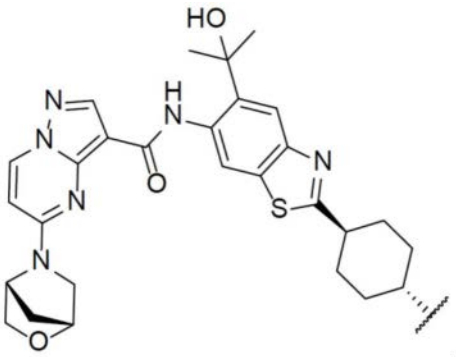
在一些实施例中,IRAK是

。



在一些实施例中,IRAK是

。



。

[0150] 在一些实施例中,IRAK选自以下表1中所描绘的那些。

[0151] 连接酶结合部分(LBM)

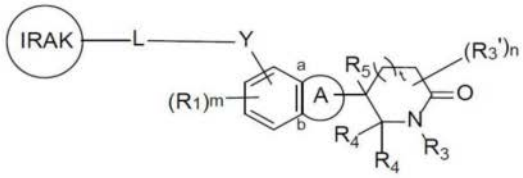
[0152] 在一些实施例中,LBM是已为所属领域的一般技术人员众所周知的E3连接酶配位体,包括以下各者中所描述的那些:托雷(M.Toure),克鲁斯(C.M.Crews),应用化学国际版2016,55,1966;上原(T.Uehara)等人,自然化学生物学(Nature Chemical Biology)2017,13,675;WO 2017/176708、US 2017/0281784、WO 2017/161119、WO 2017/176957、WO 2017/176958、WO 2015/160845、US 2015/0291562、WO 2016/197032、WO 2016/105518、US 2018/0009779、WO 2017/007612、2018/0134684、WO 2013/106643、US 2014/0356322、WO 2002/020740、US 2002/0068063、WO 2012/078559、US 2014/0302523、WO 2012/003281、US 2013/0190340、US 2016/0022642、WO 2014/063061、US 2015/0274738、WO 2016/118666、US 2016/0214972、WO 2016/149668、US 2016/0272639、WO 2016/169989、US 2018/0118733、WO 2016/197114、US 2018/0147202、WO 2017/011371、US 2017/0008904、WO 2017/011590、US 2017/0037004、WO 2017/079267、US 2017/0121321、WO 2017/117473、WO 2017/117474、WO 2013/106646、WO 2014/108452、WO 2017/197036、US 2019/0076540、WO 2017/197046、US 2019/0076542、WO 2017/197051、US 2019/0076539、WO 2017/197055、US 2019/0076541和

WO 2017/197056,其全部内容各自以引用的方式并入本文中。

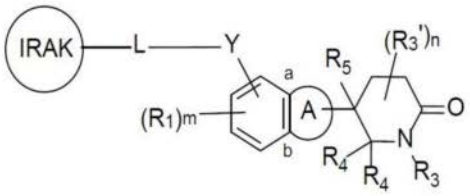
[0153] 在某些实施例中,LBM是小脑蛋白(CRBN)E3泛素连接酶结合部分。在一些实施例中,LBM是基于IMiD的小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分。

[0154] 在一些实施例中,基于IMiD小脑蛋白E3连接酶结合部分(包括本文所公开和描述的那些),包括沙立度胺(thalidomide)、来那度胺(lenalidomide)、泊利度胺(pomalidomide)、阿多米德(avadomide)(CC-122)、伊柏米特(iberdomide)(CC-220)、CC-92480、CC-885、CC-9009等,且那些基于IMiD小脑蛋白配位体发现于WO 2002059106、US 7,629,360、US 5,874,448、WO 2009145899、WO 2009042177、WO 1999047512、WO 2008039489、WO 2008115516、WO 2009139880、US 20110196150、WO 2008027542、WO 199854170、WO 199946258和WO 2014018866,其内容各自以引用的方式并入本文中。本文所描述和公开的基于IMiD的IRAK降解剂特异性降解(a)IRAK蛋白质和(b)(i)伊卡洛斯(ikaros)(IKZF1)(Ensembl基因ID:ENG00000185811)、(ii)艾俄洛斯(aiolos)(IKZF3)(Ensembl基因ID:ENSG00000161405)或(iii)伊卡洛斯和艾俄洛斯。

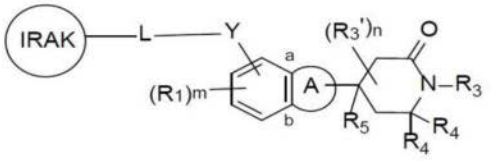
[0155] 在一些实施例中,本发明提供式I化合物,其中LBM是基于IMiD的小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分,由此分别形成式I-oo-1、I-oo-2、I-oo-3、I-oo-4、I-oo-5、I-oo-6、I-oo-7、I-oo-8、I-oo-9或I-oo-10的化合物。



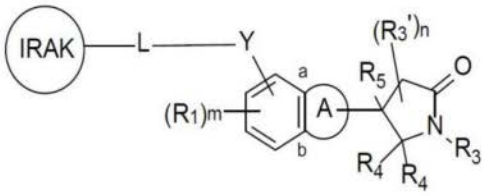
I-oo-1



I-oo-2

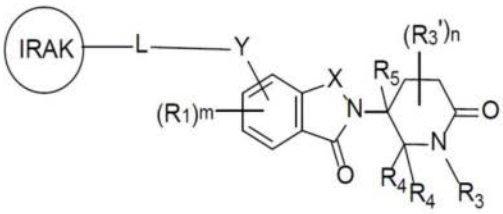


I-oo-3

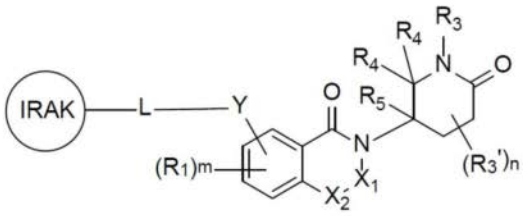


I-oo-4

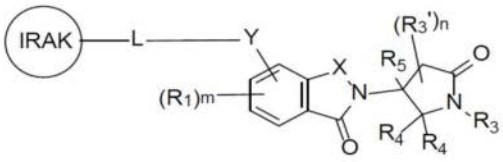
[0156]



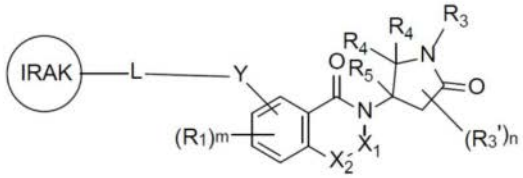
I-oo-5



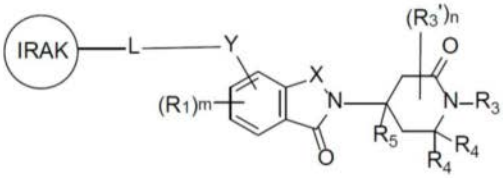
I-oo-6



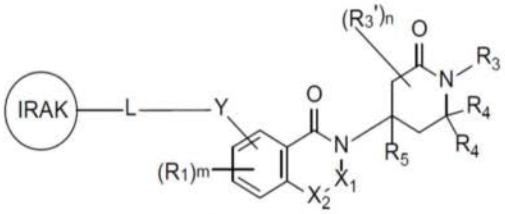
I-oo-7



I-oo-8



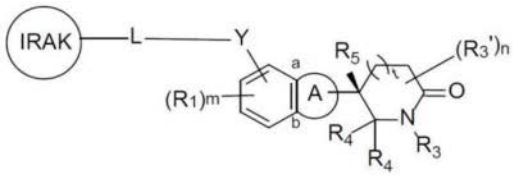
I-oo-9



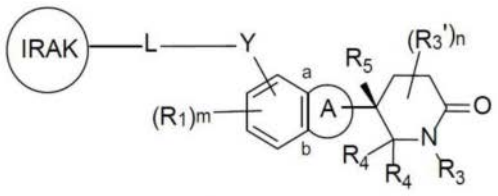
I-oo-10

[0157] 或分别为式I-oo'-1、I-oo'-2、I-oo'-3、I-oo'-4、I-oo'-5、I-oo'-6、I-oo'-7、I-oo'-8、I-oo'-9或I-oo'-10的化合物：

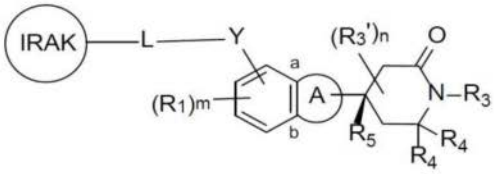
[0158]



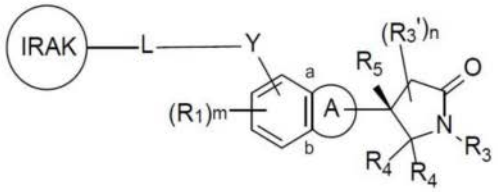
I-oo′-1



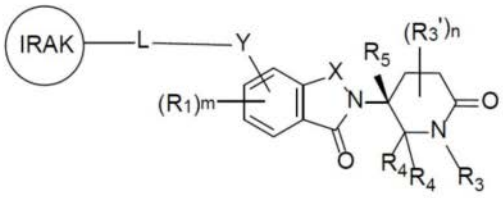
I-oo′-2



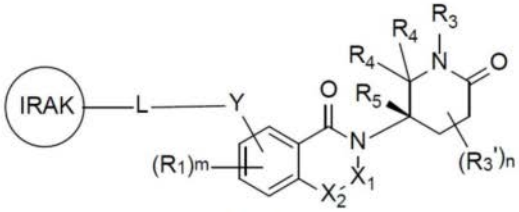
I-oo′-3



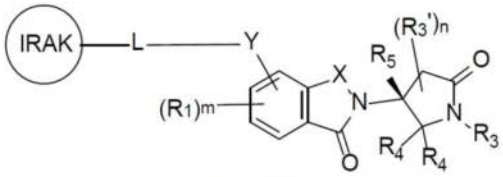
I-oo′-4



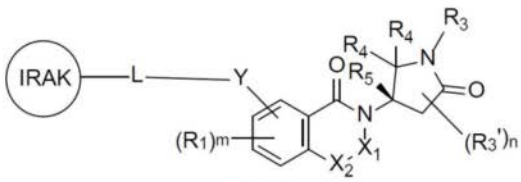
I-oo′-5



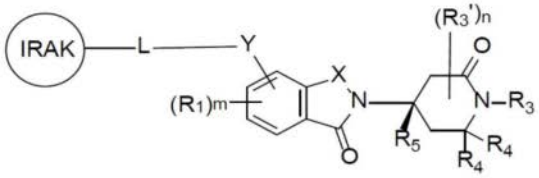
I-oo′-6



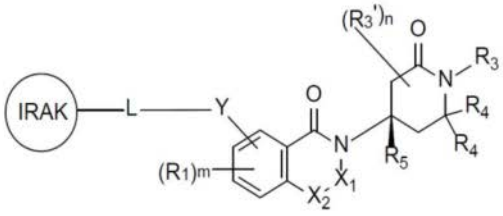
I-oo′-7



I-oo′-8



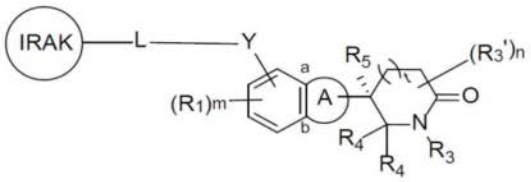
I-oo′-9



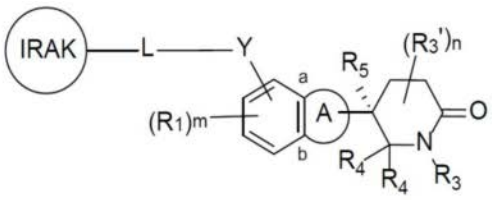
I-oo′-10

[0159] 或分别为式I-oo”-1、I-oo”-2、I-oo”-3、I-oo”-4、I-oo”-5、I-oo”-6、I-oo”-7、I-oo”-8、I-oo”-9或I-oo”-10的化合物：

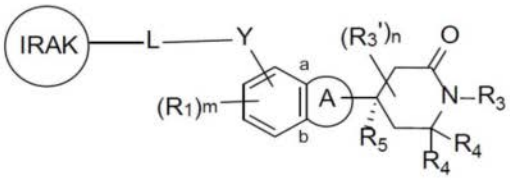
[0160]



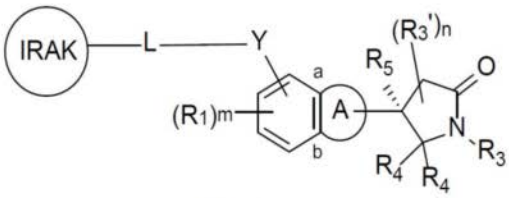
I-oo''-1



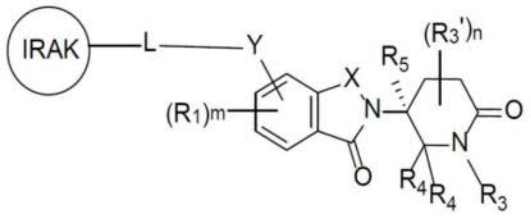
I-oo''-2



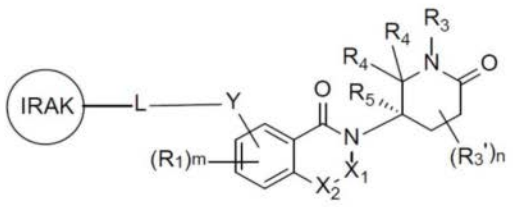
I-oo''-3



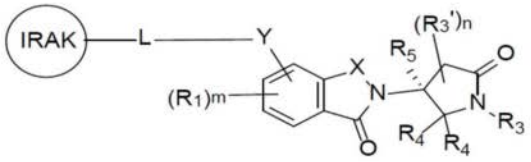
I-oo''-4



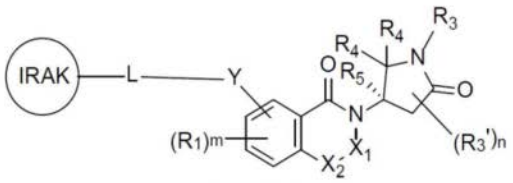
I-oo''-5



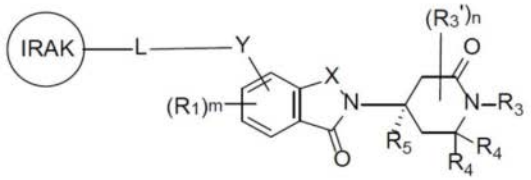
I-oo''-6



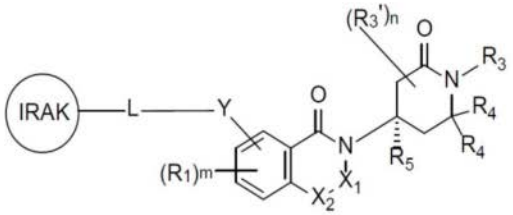
I-oo''-7



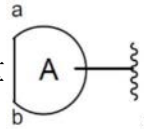
I-oo''-8



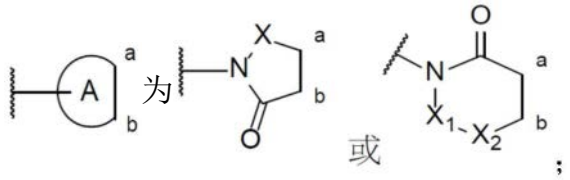
I-oo''-9



I-oo''-10

[0161] 或其医药学上可接受的盐,其中L和IRAK如上文所定义和本文实施例中所描述,且其中各变量,X、X_1、X_2、Y、R_1、R_3、R_3'、R_4、R_5、t、m和n如WO 2017/007612和US 2018/0134684中所定义和描述,其全部内容各自以引用的方式并入本文中。

[0162] 因此,在一些实施例中,本发明提供式I-oo-1、I-oo-2、I-oo-3、I-oo-4、I-oo-5、I-oo-6、I-oo-7、I-oo-8、I-oo-9、I-oo-10、I-oo'-1、I-oo'-2、I-oo'-3、I-oo'-4、I-oo'-5、I-oo'-6、I-oo'-7、I-oo'-8、I-oo'-9、I-oo'-10、I-oo"-1、I-oo"-2、I-oo"-3、I-oo"-4、I-oo"-5、I-oo"-6、I-oo"-7、I-oo"-8、I-oo"-9或I-oo"-10的化合物或其医药学上可接受的盐,其中L和IRAK如上文所定义和本文实施例中所描述,且其中:

[0163] 

[0164] Y是键，Y_1、O、NH、NR_2、C(O)O、OC(O)、C(O)NR_2'、NR_2'C(O)、Y_1-O、Y_1-NH、Y_1-NR_2、Y_1-C(O)、Y_1-C(O)O、Y_1-OC(O)、Y_1-C(O)NR_2'或Y_1-NR_2'C(O)，其中Y_1是C_1-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基或C_2-C_6亚炔基；

[0165] X是C(O)或$C(R_3)_2$；

[0166] X_1-X_2是$C(R_3)$=N或$C(R_3)_2$-$C(R_3)_2$；

[0167] 各R_1独立地是卤素、硝基、NH_2、OH、C(O)OH、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基；

[0168] R_2是C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_8环烷基、3元至8元杂环烷基、C(O)-C_1-C_6烷基、C(O)-C_2-C_6烯基、C(O)-C_3-C_8环烷基或C(O)-3元至8元杂环烷基，且R_2任选地被一或多种卤素、$N(R_a)_2$、NHC(O)R_a、NHC(O)OR_a、OR_b、C_3-C_8环烷基、3元至8元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基或5元至10元杂芳基，其中C_3-C_8环烷基、3元至8元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基或5元至10元杂芳基中的每一者任选地进一步被一或多种卤素、NH_2、CN、硝基、OH、C(O)OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基；

[0169] R_2'是C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_8环烷基或3元至8元杂环烷基和R_2'，当不为H时，任选地被一或多种卤素、$N(R_a)_2$、NHC(O)R_a、NHC(O)OR_a、OR_b、C_3-C_8环烷基、3元至8元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基或5元至10元杂芳基，其中C_3-C_8环烷基、3元至8元杂环烷基、C_6-C_{10}芳基或5元至10元杂芳基中的每一者任选地进一步被一或多种卤素、NH_2、CN、硝基、OH、C(O)OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基；

[0170] 各R_3独立地是任选地被C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基取代的H或C_1-C_3烷基；

[0171] 各R_3'独立地是C_1-C_3烷基；

[0172] 各R_4独立地是H或C_1-C_3烷基；或两个R_4与其所连接的碳原子一起形成C(O)、C_3-C_6碳环或包含1或2个选自N和O的杂原子的4元、5元或6元杂环；

[0173] R_5是H、C_1-C_3烷基、F或Cl；

[0174] 各R_a独立地是H或C_1-C_6烷基；

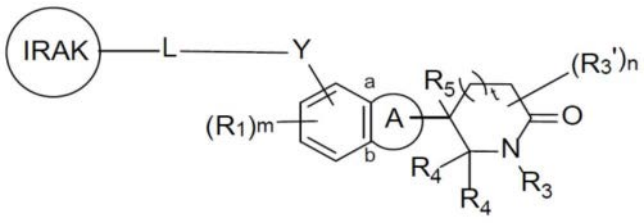
[0175] R_b是H或甲苯磺酰基；

[0176] t是0或1；

[0177] m是0、1、2或3；并且

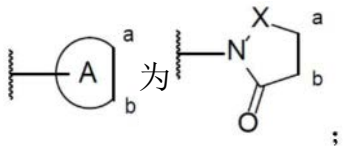
[0178] n是0、1或2。

[0179] 在某些方面中，本发明提供式I化合物，其中LBM是基于IMID的小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分，由此形成式I-oo-1化合物：

[0180] 

I-oo-1

[0181] 或其医药学上可接受的盐，其中L和IRAK如上文所定义和本文实施例中所描述，且其中：

[0182] 

[0183] Y是键；

[0184] X是C(O)或CH_2；

[0185] 各R_1独立地是氢、卤素、C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基；

[0186] R_3是氢；

[0187] 两个R_4与其所连接的碳原子一起形成C(O)；

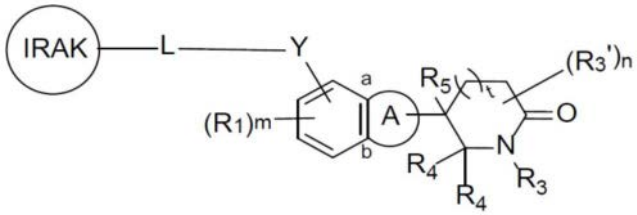
[0188] R_5是氢或C_1-C_3烷基；

[0189] t是1；

[0190] m是0、1、2、3或4；并且

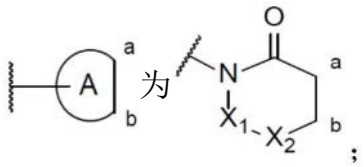
[0191] n是0。

[0192] 在某些方面中，本发明提供式I化合物，其中LBM是基于IMID的小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分，由此形成式I-oo-1化合物：

[0193] 

I-oo-1

[0194] 或其医药学上可接受的盐，其中L和IRAK如上文所定义和本文实施例中所描述，且其中：

[0195] 

[0196] Y是键；

[0197] X_1-X_2是C(H)－N、C(C_1-C_4烷基)－N或C(C_1-C_4卤代烷基)；

[0198] 各R_1独立地是氢、卤素、-NH_2、-OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基或C_1-C_6卤代烷氧基；

[0199] R_3是氢；

[0200] 两个R_4与其所连接的碳原子一起形成C(O)；

[0201] R_5是氢或C_1-C_3烷基；

[0202] t是1；

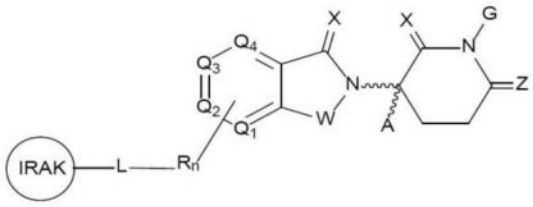
[0203] m是0、1、2或3；并且

[0204] n是0。

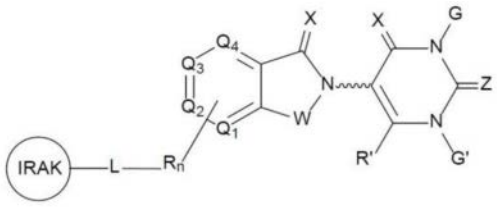
[0205] 在一些实施例中，本发明提供式I化合物，其中LBM是基于IMID的小脑蛋白E3泛素

连接酶结合部分，由此分别形成式I-pp-1、I-pp-2、I-pp-3、I-pp-4、I-pp-5或I-pp-6的化合物：

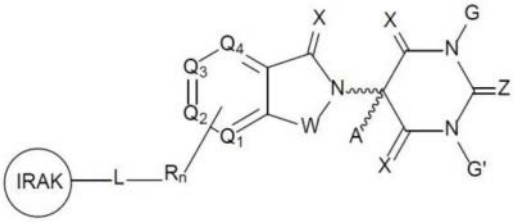
[0206]



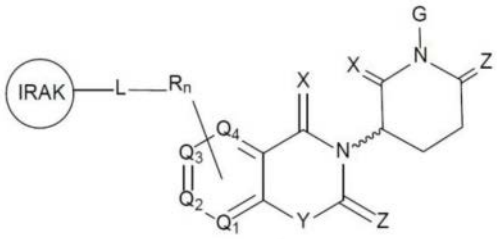
I-pp-1



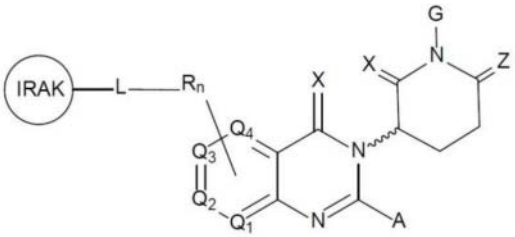
I-pp-2



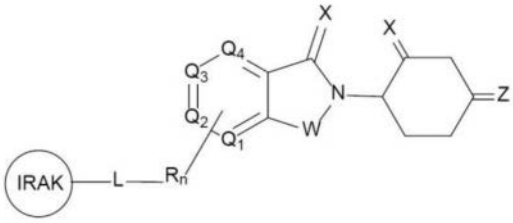
I-pp-3



I-pp-4



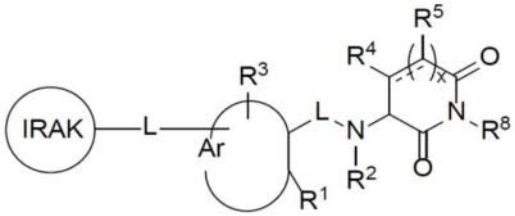
I-pp-5



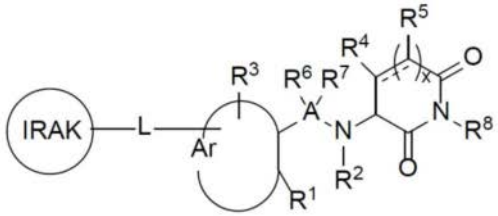
I-pp-6

[0207] 或其医药学上可接受的盐，其中L和IRAK如上文所定义和本文实施例中所描述，且其中变量A、G、G'、Q_1、Q_2、Q_3、Q_4、R、R'、W、X、Y、Z、〰和n中的每一个如WO 2016/197114和US 2018/0147202中所定义和描述，其全部内容各自以引用的方式并入本文中。

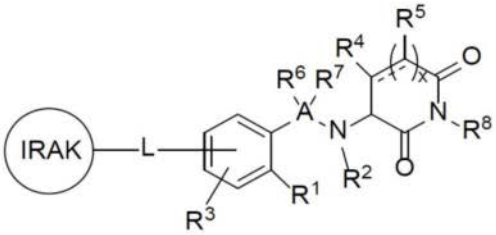
[0208] 在某些实施例中，本发明提供式I化合物，其中LBM是基于IMID的E3泛素连接酶(小脑蛋白)结合部分，由此形成式I-tt-1、I-tt-2、I-tt-3、I-tt-4、I-tt-5、I-tt-6、I-tt-7或I-tt-8的化合物：



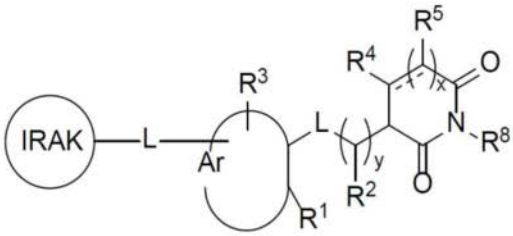
I-tt-1



I-tt-2

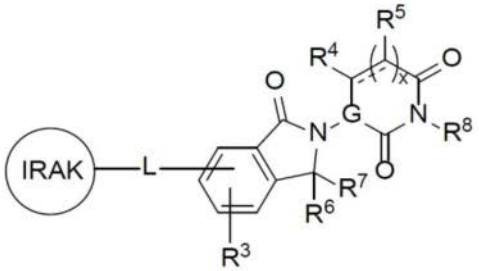


I-tt-3

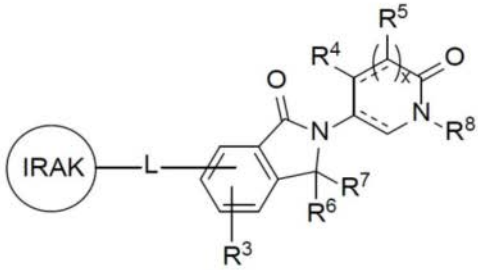


I-tt-4

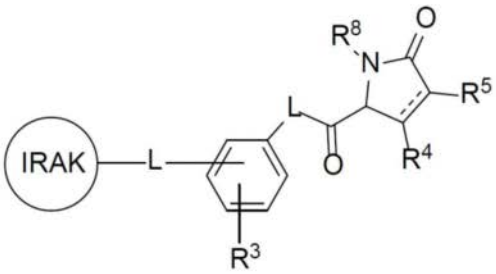
[0209]



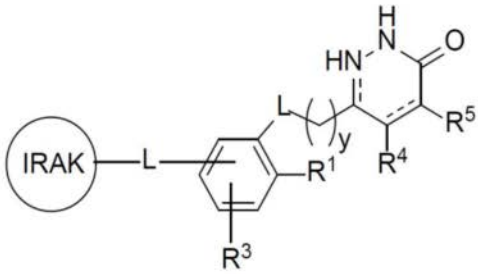
I-tt-5



I-tt-6



I-tt-7

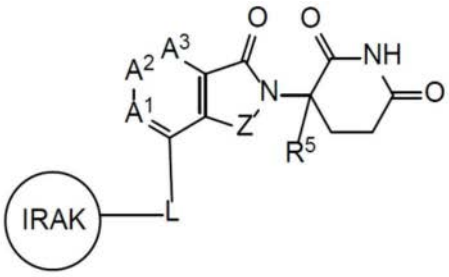


I-tt-8

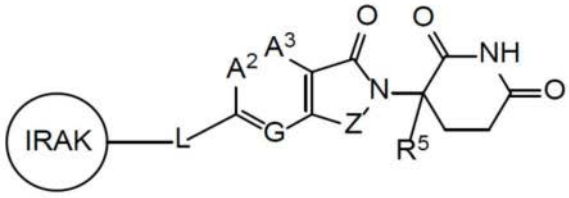
[0210] 或其医药学上可接受的盐，其中L和IRAK如上文所定义和本文实施例中所描述，且其中变量Ar、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、A、L、x、y和 --- 中的每一个如WO 2017/161119中所描述和定义，其全部内容各自以引用的方式并入本文中。

[0211] 在某些实施例中，本发明提供式I化合物，其中LBM是基于IMID的CRBN E3泛素连接酶结合部分，由此分别形成式I-zz-1、I-zz-2、I-zz-3、I-zz-4或I-zz-5的化合物：

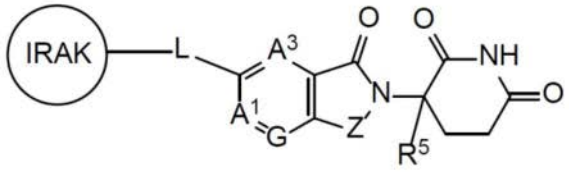
[0212]



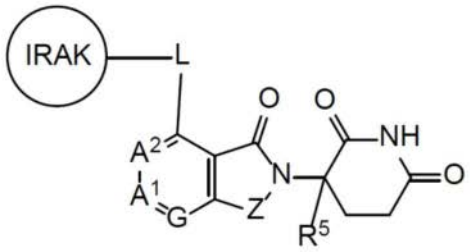
I-zz-1



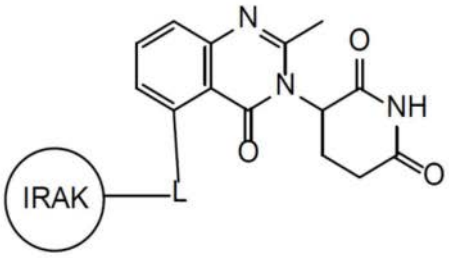
I-zz-2



I-zz-3



I-zz-4

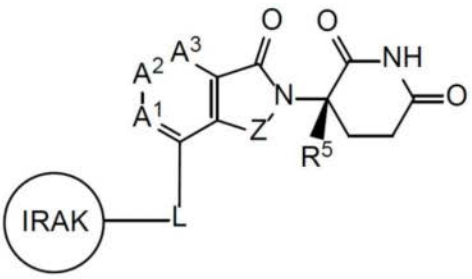


I-zz-5

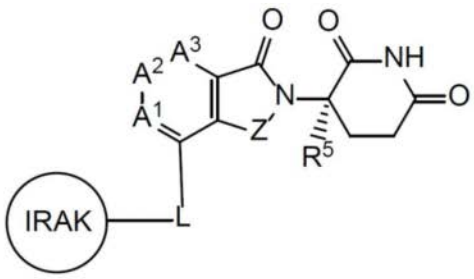
[0213] 或其医药学上可接受的盐,其中L和IRAK如上文所定义和本文实施例中所描述,且其中变量A^1、A^2、A^3、R^5、G和Z中的每一个如WO 2017/176958中所定义和描述。

[0214] 在某些实施例中,本发明提供式I化合物,其中LBM是基于IMID的CRBN E3泛素连接酶结合部分,由此分别形成式I-zz'-1、I-zz"-1、I-zz'-2、I-zz'-2、I-zz'-3、I-zz"-3、I-zz'-4、I-zz"-4、I-zz'-5或I-zz"-5的化合物:

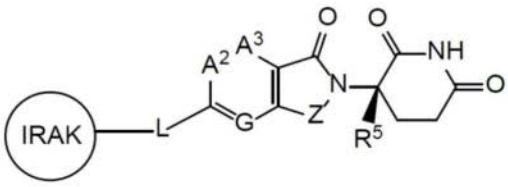
[0215]



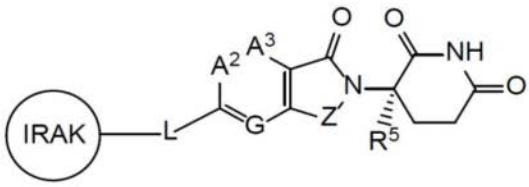
I-zz′-1



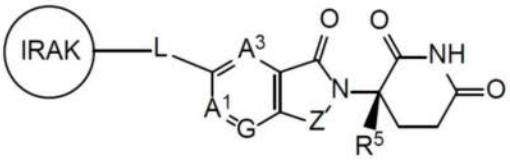
I-zz″-1



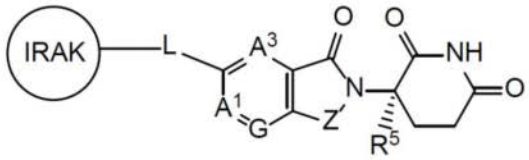
I-zz′-2



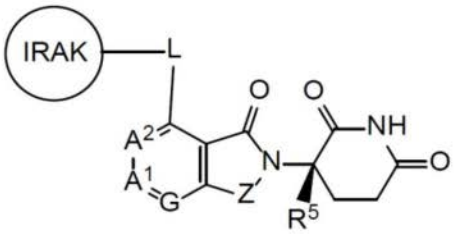
I-zz″-2



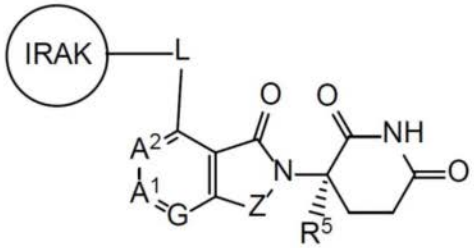
I-zz′-3



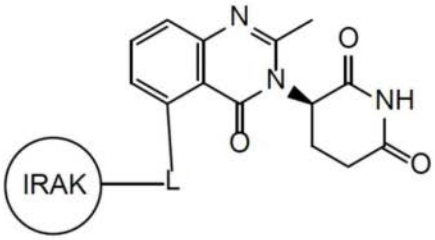
I-zz″-3



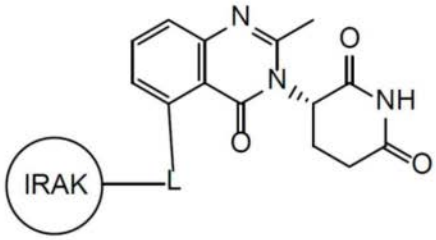
I-zz′-4



I-zz″-4



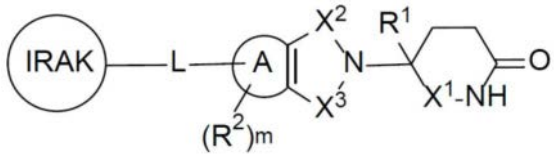
I-zz′-5



I-zz″-5

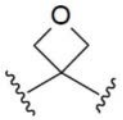
[0216] 或其医药学上可接受的盐,其中L和IRAK如上文所定义和本文实施例中所描述,且其中变量A^1、A^2、A^3、R^5、G和Z中的每一个如WO 2017/176958中所定义和描述,其全部内容以引用的方式并入本文中。

[0217] 在某些实施例中,本发明提供式I化合物,其中LBM是基于IMiD的小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分,由此形成式I-ccc-1化合物:

[0218] 

I-ccc-1

[0219] 或其医药学上可接受的盐，其中L和IRAK如上文所定义和本文实施例中所描述，且其中：

[0220] X^1、X^2和X^3各自独立地是选自共价键、$-CH_2-$、-C(O)-、-C(S)-和  的二价部分；

[0221] R^1是氢、氘、卤素、-CN、-OR、-SR、-S(O)R、$-S(O)_2R$、$-NR_2$或任选地被取代的C_{1-4}脂族；

[0222] R^2中的每一个独立地是氢、R^6、卤素、-CN、$-NO_2$、-OR或-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$；

[0223] 各R^6独立地是选自以下的任选地被取代的基团：C_{1-6}脂族、苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元杂芳基环；

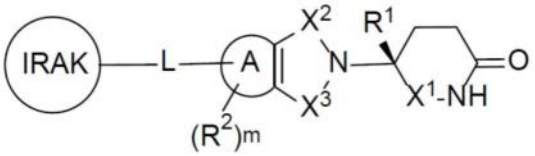
[0224] 各R独立地是氢或选自以下的任选地被取代的基团：C_{1-6}脂族、苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元杂芳基环，或：

[0225] 相同氮上的两个R基团任选地与其插入原子一起形成除了碳或氮以外，具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和、部分不饱和或杂芳基环；

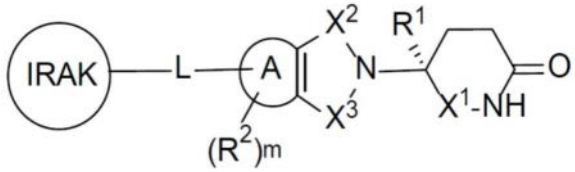
[0226] 环A是选自以下的稠合环：含有0-2个氮原子的6元芳基、5至7元部分饱和碳环基、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至7元部分饱和杂环基、或具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元杂芳基；并且

[0227] m是0、1、2、3或4。

[0228] 在某些实施例中，本发明提供式I-ccc-1化合物，其中LBM是基于IMID的小脑蛋白E3泛素连接酶(小脑蛋白)结合部分，由此形成式I-ccc'-1或I-ccc"-1的化合物：



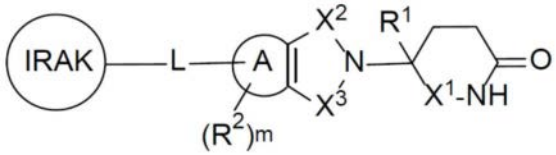
I-ccc'-1

[0229] 

I-ccc''-1

[0230] 或其医药学上可接受的盐，其中IRAK、L、环A、X^1、X^2、X^3、R^1、R^2和m如上文所描述。

[0231] 在某些方面中，本发明提供式I化合物，其中LBM是基于IMID的小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分，由此形成式I-ccc-1化合物：

[0232] 

I-ccc-1

[0233] 或其医药学上可接受的盐，其中L和IRAK如上文所定义和本文实施例中所描述，且其中：

[0234] X^1是-C(O)-；

[0235] X^2是-C(O)-；

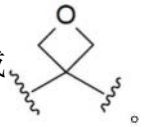
[0236] X^3是-CH_2-或-C(O)-；

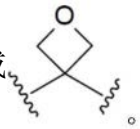
[0237] R^1是氢或C_{1-4}脂族；

[0238] R^2中的每一个独立地是氢、卤素、C_{1-4}脂族或-OC_{1-4}脂族；

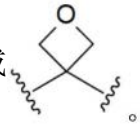
[0239] 环A是苯并；并且

[0240] m是0、1、2、3或4。

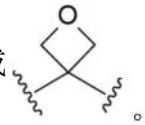
[0241] 如上文所定义和本文所描述，X^1、X^2和X^3中的每一个独立地是选自以下的二价部分：共价键、-CH_2-、-C(O)-、-C(S)-或。

[0242] 在一些实施例中，X^1是共价键、-CH_2-、-C(O)-、-C(S)-或。

[0243] 在一些实施例中，X^1选自以下表1中所描绘的那些。

[0244] 在一些实施例中，X^2是共价键、-CH_2-、-C(O)-、-C(S)-或。

[0245] 在一些实施例中，X^2选自以下表1中所描绘的那些。

[0246] 在一些实施例中，X^3是共价键、-CH_2-、-C(O)-、-C(S)-或。

[0247] 在一些实施例中，X^3选自以下表1中所描绘的那些。

[0248] 如上文所定义和本文所描述，R^1是氢、氘、卤素、-CN、-OR、-SR、-S(O)R、-$S(O)_2$R、-NR_2或任选地被取代的C_{1-4}脂族。

[0249] 在一些实施例中，R^1是氢、氘、卤素、-CN、-OR、-SR、-S(O)R、-$S(O)_2$R、-NR_2或任选地被取代的C_{1-4}脂族。

[0250] 在一些实施例中，R^1选自以下表1中所描绘的那些。

[0251] 如上文所定义和本文中所描述，R^2中的每一个独立地是氢、R^6、卤素、-CN、-NO_2、-

OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2或-N(R)S(O)$_2$R。

[0252] 在一些实施例中，R^2是氢、R^6、卤素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2或-N(R)S(O)$_2$R。

[0253] 在一些实施例中，R^2选自以下表1中所描绘的那些。

[0254] 如上文所定义和本文所描述，各R^6独立地是选自以下的任选地被取代的基团：C_{1-6}脂族、苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环，和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元杂芳基环。

[0255] 在一些实施例中，R^6是任选地被取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施例中，R^6是任选地被取代的苯基。在一些实施例中，R^6是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地被取代的4-7元饱和或部分不饱和杂环。在一些实施例中，R^6是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地被取代的5-6元杂芳基环。

[0256] 在一些实施例中，R^6选自以下表1中所描绘的那些。

[0257] 如上文所定义和本文所描述，环A是选自以下的稠合环：含有0-2个氮原子的6元芳基、5至7元部分饱和碳环基、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至7元部分饱和杂环基、或具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元杂芳基。

[0258] 在一些实施例中，环A是含有0-2个氮原子的稠合6元芳基。在一些实施例中，环A是稠合5至7元部分饱和碳环基。在一些实施例中，环A是具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的稠合5至7元部分饱和杂环基。在一些实施例中，环A是具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的稠合5元杂芳基。

[0259] 在一些实施例中，环A是稠合苯基或苯并。

[0260] 在一些实施例中，环A选自以下表1中所描绘的那些。

[0261] 如上文所定义和本文所描述，m是0、1、2、3或4。

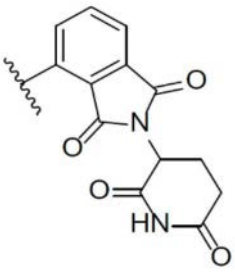
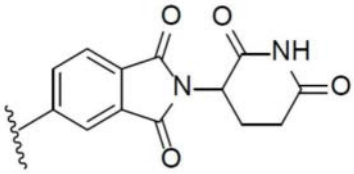
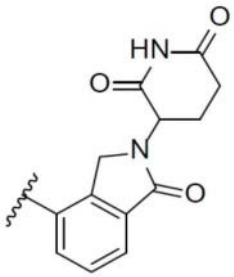
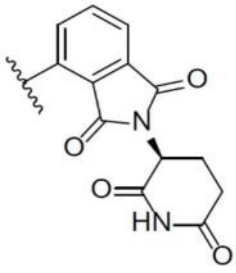
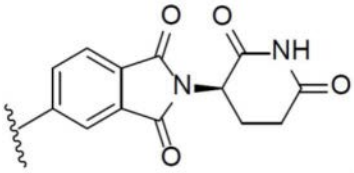
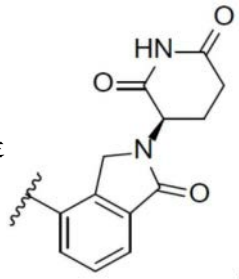
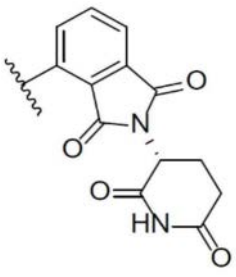
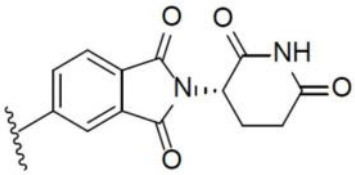
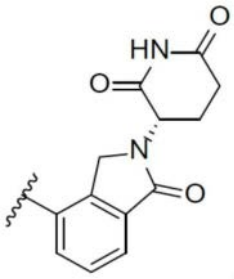
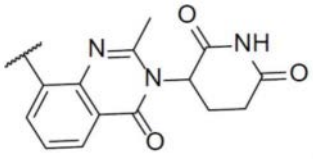
[0262] 在一些实施例中，m是0。在一些实施例中，m是1。在一些实施例中，m是2。在一些实施例中，m是3。在一些实施例中，m是4。

[0263] 在一些实施例中，m选自以下表1中所描绘的那些。

[0264] 如上文所定义和本文所描述，各R独立地是氢或选自以下的任选地被取代的基团：C_{1-6}脂族、苯基、具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环，和具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元杂芳基环，或：相同氮上的两个R基团任选地与其插入原子一起形成除氮以外，具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和、部分不饱和或杂芳基环。

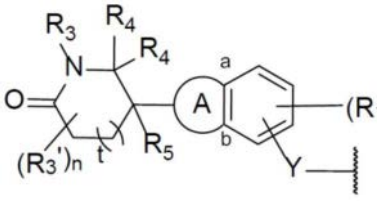
[0265] 在一些实施例中，R是氢。在一些实施例中，R是苯基。在一些实施例中，R是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环。在一些实施例中，R是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元杂芳基环。在一些实施例中，相同氮上的两个R基团任选地与其插入原子一起形成除氮以外，具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和、部分不饱和或杂芳基环。

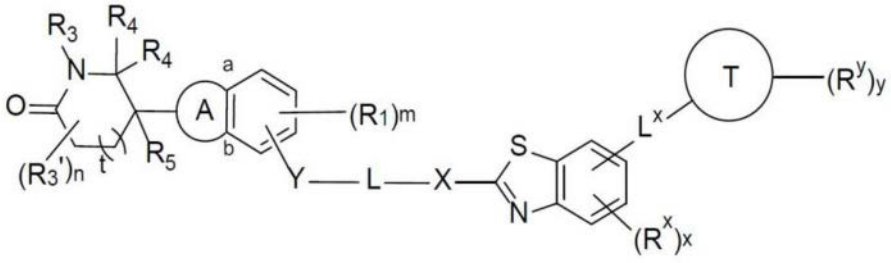
[0266] 在一些实施例中，R选自以下表1中所描绘的那些。

[0267] 在一些实施例中,LBM是。在一些实施例中,LBM是。在一些实施例中,LBM是。在一些实施例中,LBM是。在一些实施例中,LBM是。在一些实施例中,LBM是。在一些实施例中,LBM是。在一些实施例中,LBM是。在一些实施例中,LBM是。在一些实施例中,LBM是。

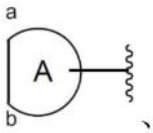
[0268] 在一些实施例中,LBM是选自以下表1中的那些。

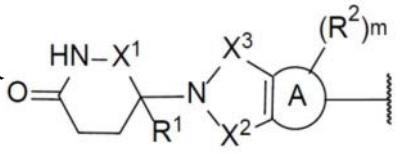
[0269] 在一些实施例中,本发明提供式I-a化合物,其中环Q是苯并且LBM是基于IMID的

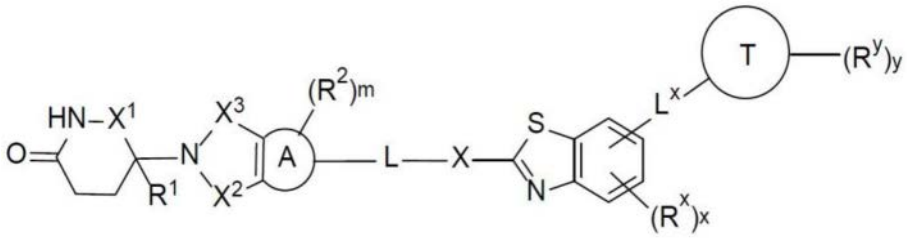
CRBN E3泛素连接酶结合部分由此提供式I-a-6化合物：

[0270] 

I-a-6

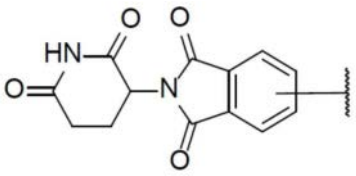
[0271] 或其医药学上可接受的盐，其中变量Y、R_1、R_3、R_3'、R_4、R_5、t、m、n、环T、L、L^x、X、R^x、R^y、x和y中的每一个都如上文所定义且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

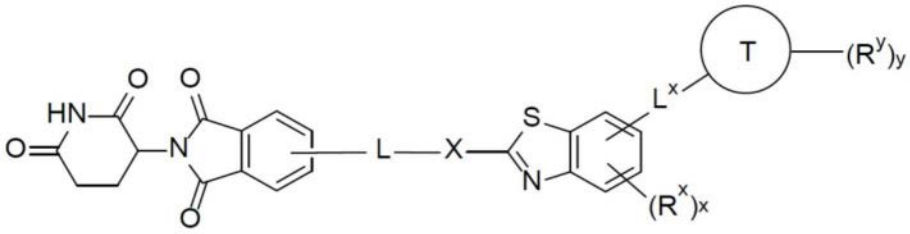
[0272] 在一些实施例中，本发明提供式I-a化合物，其中环Q是苯并且LBM是基于IMID的CRBN E3泛素连接酶结合部分由此提供式I-a-7化合物：

[0273] 

I-a-7

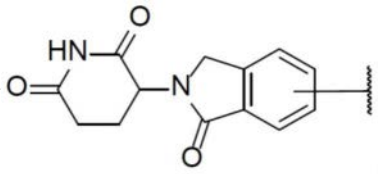
[0274] 或其医药学上可接受的盐，其中变量X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、环A、m、环T、L、L^x、X、R^x、R^y、x和y中的每一个都如上文所定义且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

[0275] 在一些实施例中，本发明提供式I-a化合物，其中环Q是苯并且LBM是CRBN E3泛素连接酶结合部分由此提供式I-a-8化合物：

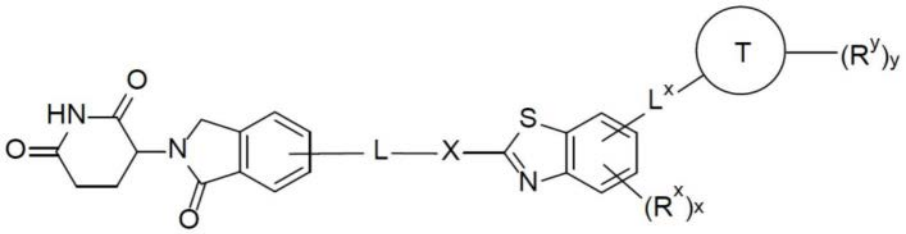
[0276] 

I-a-8

[0277] 或其医药学上可接受的盐，其中环T、L、L^x、X、R^x、R^y、x和y中的每一个都如上文所定义且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

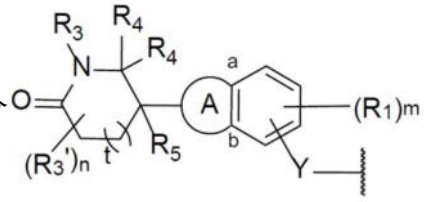
[0278] 在一些实施例中，本发明提供式I-a化合物，其中环Q是苯并且LBM是CRBN E3泛素连接酶结合部分  由此提供式I-a-9化合物：

，

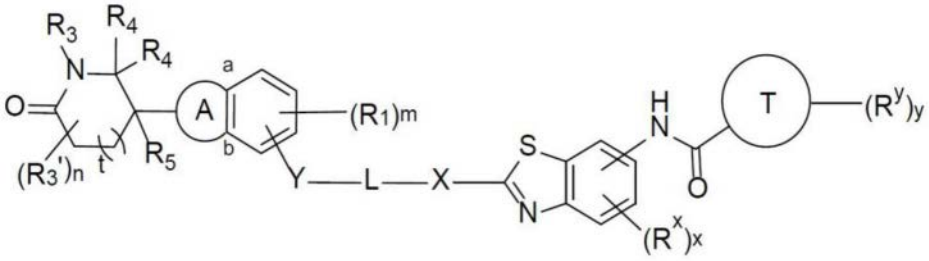
[0279] 

I-a-9

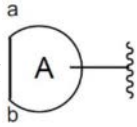
[0280] 或其医药学上可接受的盐，其中环T、L、L^x、X、R^x、R^y、x和y中的每一个都如上文所定义且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

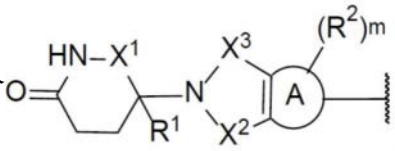
[0281] 在一些实施例中，本发明提供式I-a化合物，其中LBM是基于IMID的CRBN E3泛素连接酶结合部分  由此提供式I-a-10化合物：

，

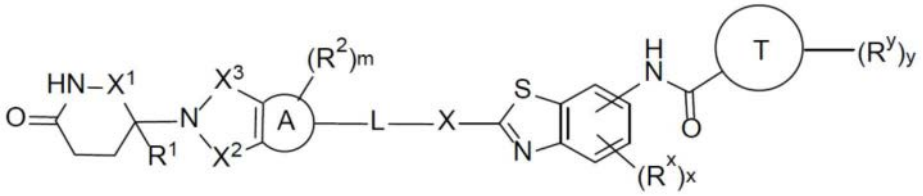
[0282] 

I-a-10

[0283] 或其医药学上可接受的盐，其中变量  Y、R_1、R_3、R_3'、R_4、R_5、t、m、n、环T、L、X、R^x、R^y、x和y中的每一个都如上文所定义且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

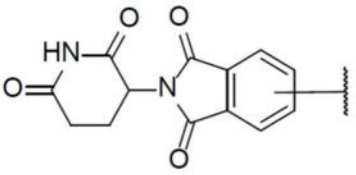
[0284] 在一些实施例中，本发明提供式I-a-2化合物，其中LBM是基于IMID的CRBN E3泛素连接酶结合部分由此提供式I-a-11化合物：

，

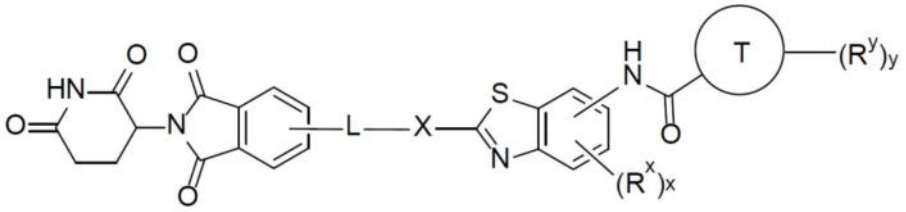
[0285] 

I-a-11

[0286] 或其医药学上可接受的盐，其中变量X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、环A、m、环T、L、X、R^x、R^y、x和y中的每一个都如上文所定义且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

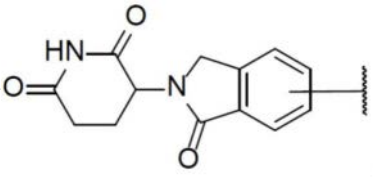
[0287] 在一些实施例中，本发明提供式I-a-2化合物，其中LBM是CRBN E3泛素连接酶结合部分由此提供式I-a-12化合物：

，

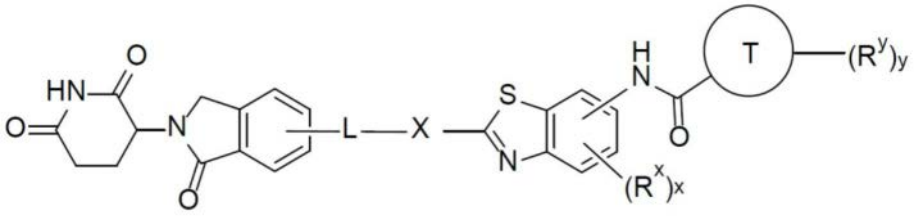
[0288] 

I-a-12

[0289] 或其医药学上可接受的盐，其中环T、L、X、R^x、R^y、x和y中的每一个都如上文所定义且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

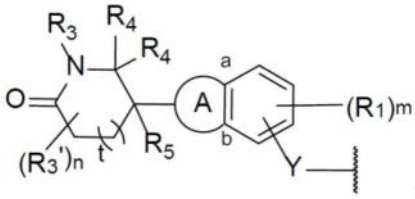
[0290] 在一些实施例中，本发明提供式I-a-2化合物，其中LBM是CRBN E3泛素连接酶结合部分由此提供式I-a-13化合物：

，

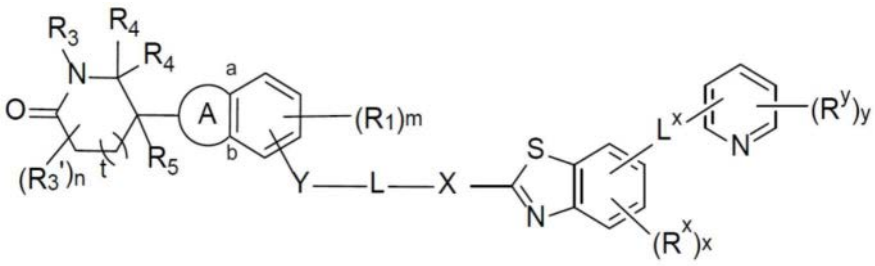
[0291] 

I-a-13

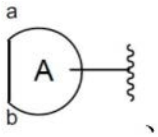
[0292] 或其医药学上可接受的盐，其中环T、L、X、R^x、R^y、x和y中的每一个都如上文所定义且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

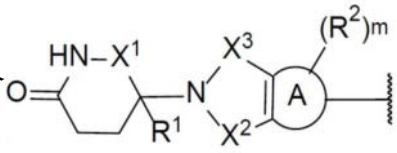
[0293] 在一些实施例中，本发明提供式I-a-1化合物，其中LBM是基于IMID的CRBN E3泛素连接酶结合部分由此提供式I-a-14化合物：

，

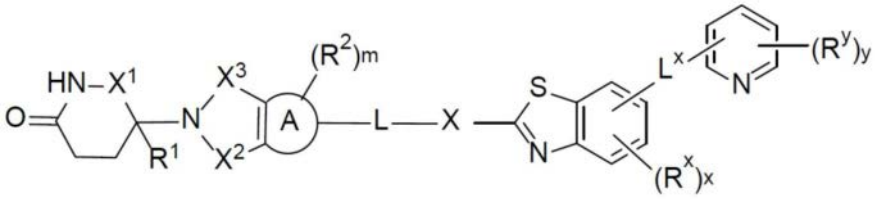
[0294] 

I-a-14

[0295] 或其医药学上可接受的盐，其中变量、Y、R_1、R_3、R_3'、R_4、R_5、t、m、n、L、L^x、X、R^x、R^y、x和y中的每一个都如上文所定义且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

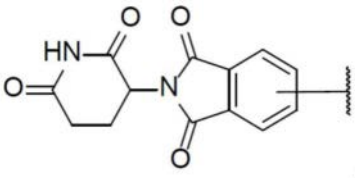
[0296] 在一些实施例中，本发明提供式I-a-1化合物，其中LBM是基于IMID的CRBN E3泛素连接酶结合部分由此提供式I-a-15化合物：

，

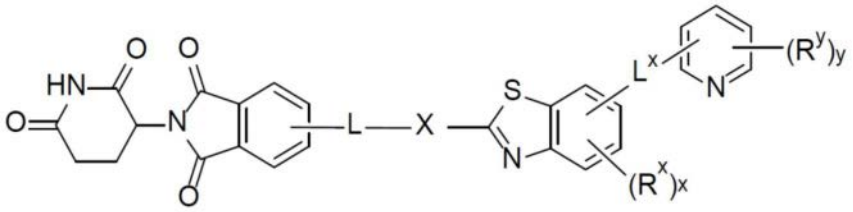
[0297] 

I-a-15

[0298] 或其医药学上可接受的盐，其中变量X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、环A、m、L、L^x、X、R^x、R^y、x和y中的每一个都如上文所定义且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

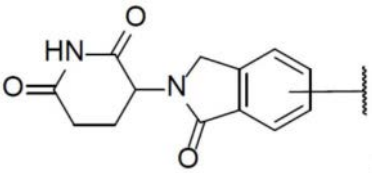
[0299] 在一些实施例中，本发明提供式I-a-1化合物，其中LBM是CRBN E3泛素连接酶结合部分由此提供式I-a-16化合物：

，

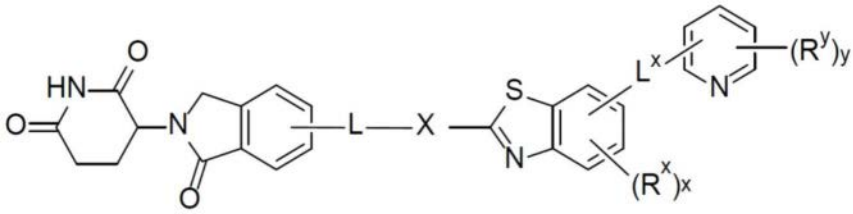
[0300] 

I-a-16

[0301] 或其医药学上可接受的盐，其中L、L^x、X、R^x、R^y、x和y中的每一个都如上文所定义且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

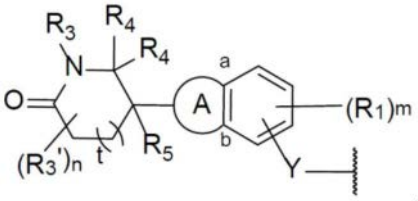
[0302] 在一些实施例中，本发明提供式I-a-1化合物，其中LBM是CRBN E3泛素连接酶结合部分  由此提供式I-a-17化合物：

，

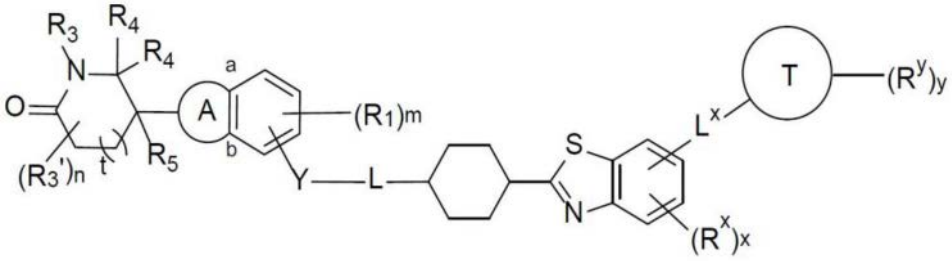
[0303] 

I-a-17

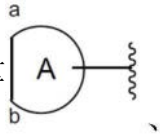
[0304] 或其医药学上可接受的盐，其中L、L^x、X、R^x、R^y、x和y中的每一个都如上文所定义且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

[0305] 在一些实施例中，本发明提供式I-a-3化合物，其中LBM是基于IMID的CRBN E3泛素连接酶结合部分  由此提供式I-a-18化合物：

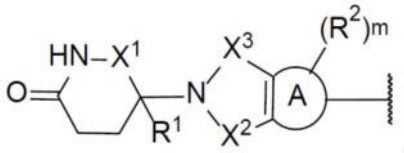
，

[0306] 

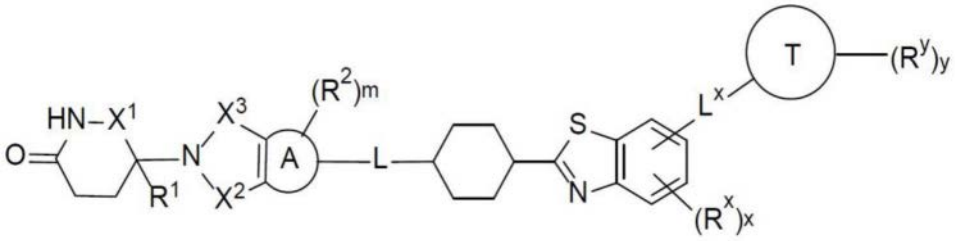
I-a-18

[0307] 或其医药学上可接受的盐，其中变量  Y、R_1、R_3、R_3'、R_4、R_5、t、m、n、环T、L、L^x、R^x、R^y、x和y中的每一个都如上文所定义且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

[0308] 在一些实施例中，本发明提供式I-a-3化合物，其中LBM是基于IMID的CRBN E3泛素

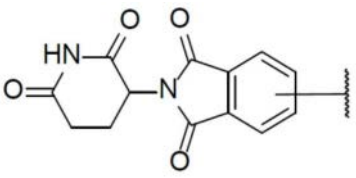
连接酶结合部分由此提供式I-a-19化合物：

，

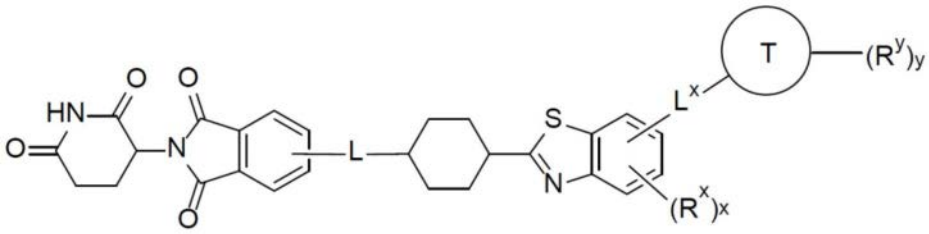
[0309] 

I-a-19

[0310] 或其医药学上可接受的盐，其中变量X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、环A、m、环T、L、L^x、R^x、R^y、x和y中的每一个都如上文所定义且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

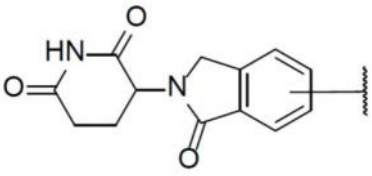
[0311] 在一些实施例中，本发明提供式I-a-3化合物，其中LBM是CRBN E3泛素连接酶结合部分由此提供式I-a-20化合物：

，

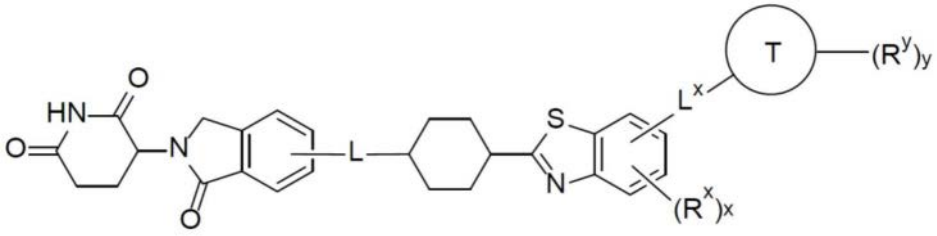
[0312] 

I-a-20

[0313] 或其医药学上可接受的盐，其中环T、L、L^x、R^x、R^y、x和y中的每一个都如上文所定义且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

[0314] 在一些实施例中，本发明提供式I-a-3化合物，其中LBM是CRBN E3泛素连接酶结合部分由此提供式I-a-21化合物：

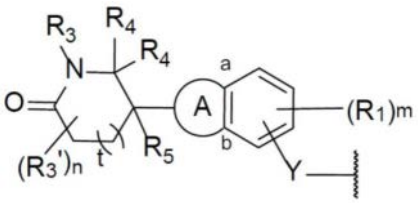
，

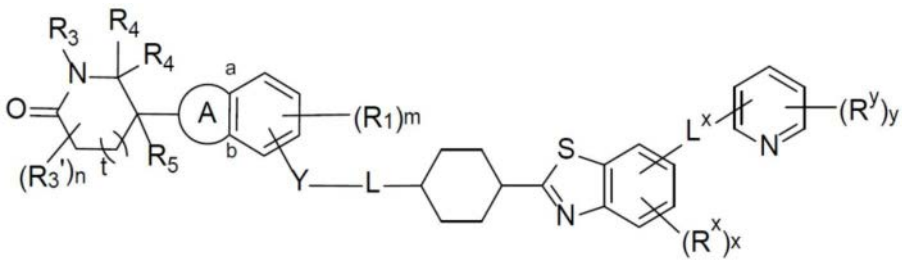
[0315] 

I-a-21

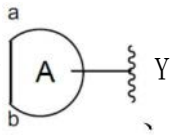
[0316] 或其医药学上可接受的盐，其中环T、L、L^x、R^x、R^y、x和y中的每一个都如上文所定义

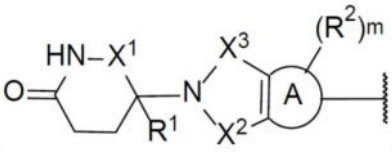
且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

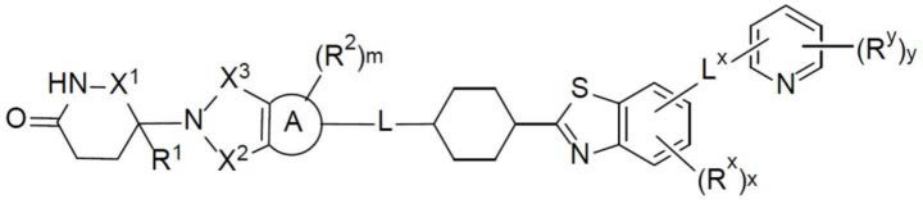
[0317] 在一些实施例中，本发明提供式I-a-4化合物，其中LBM是基于IMID的CRBN E3泛素连接酶结合部分由此提供式I-a-22化合物：

[0318] 

I-a-22

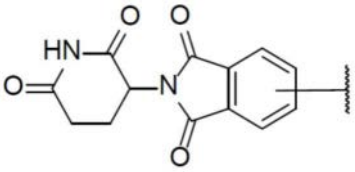
[0319] 或其医药学上可接受的盐，其中变量Y、R_1、R_3、R_3'、R_4、R_5、t、m、n、L、L^x、R^x、R^y、x和y中的每一个都如上文所定义且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

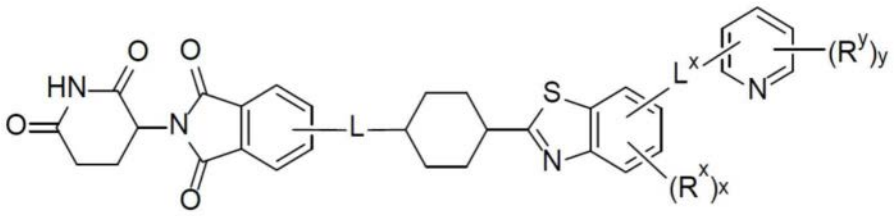
[0320] 在一些实施例中，本发明提供式I-a-4化合物，其中LBM是基于IMID的CRBN E3泛素连接酶结合部分由此提供式I-a-23化合物：

[0321] 

I-a-23

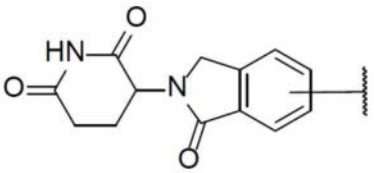
[0322] 或其医药学上可接受的盐，其中变量X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、环A、m、L、L^x、R^x、R^y、x和y中的每一个都如上文所定义且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

[0323] 在一些实施例中，本发明提供式I-a-4化合物，其中LBM是CRBN E3泛素连接酶结合部分由此提供式I-a-24化合物：

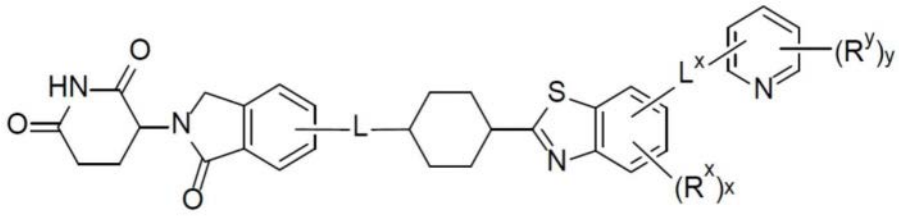
[0324] 

I-a-24

[0325] 或其医药学上可接受的盐，其中L、L^x、R^x、R^y、x和y中的每一个都如上文所定义且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

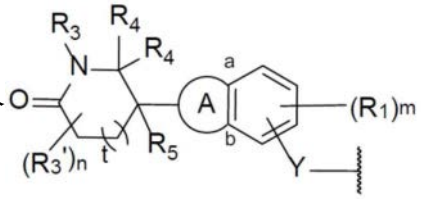
[0326] 在一些实施例中，本发明提供式I-a-4化合物，其中LBM是CRBN E3泛素连接酶结合部分  由此提供式I-a-25化合物：

，

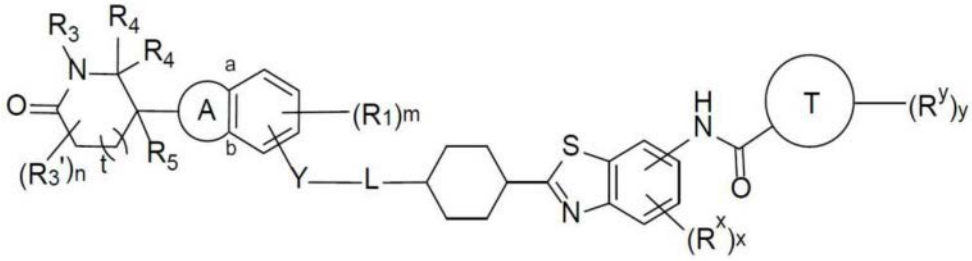
[0327] 

I-a-25

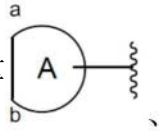
[0328] 或其医药学上可接受的盐，其中L、L^x、R^x、R^y、x和y中的每一个都如上文所定义且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

[0329] 在一些实施例中，本发明提供式I-a-5化合物，其中LBM是基于IMID的CRBN E3泛素连接酶结合部分  由此提供式I-a-26化合物：

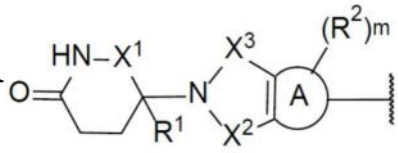
，

[0330] 

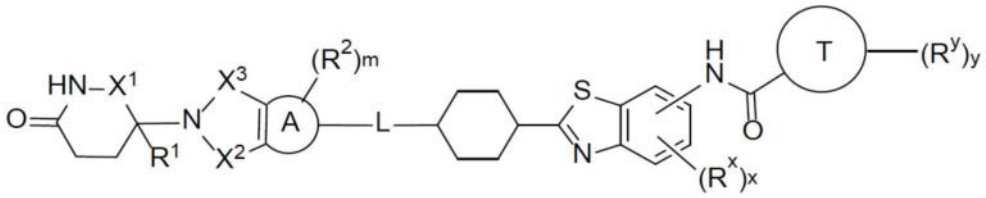
I-a-26

[0331] 或其医药学上可接受的盐，其中变量  Y、R_1、R_3、R_3'、R_4、R_5、t、m、n、环T、L、R^x、R^y、x和y中的每一个都如上文所定义且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

[0332] 在一些实施例中，本发明提供式I-a-5化合物，其中LBM是基于IMID的CRBN E3泛素

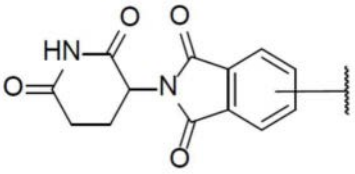
连接酶结合部分由此提供式I-a-27化合物：

，

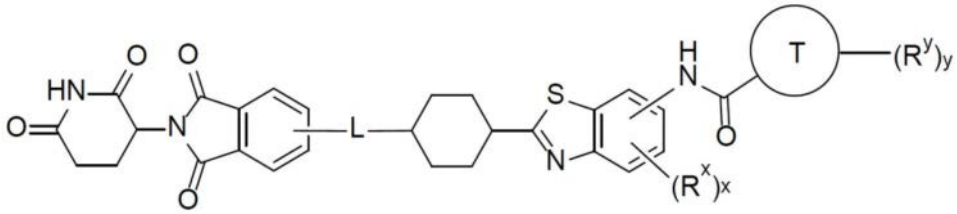
[0333] 

I-a-27

[0334] 或其医药学上可接受的盐，其中变量X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、环A、m、环T、L、R^x、R^y、x和y中的每一个都如上文所定义且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

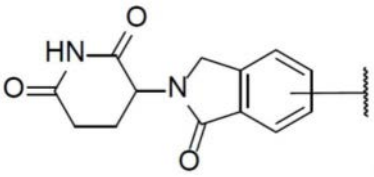
[0335] 在一些实施例中，本发明提供式I-a-5化合物，其中LBM是CRBN E3泛素连接酶结合部分由此提供式I-a-28化合物：

，

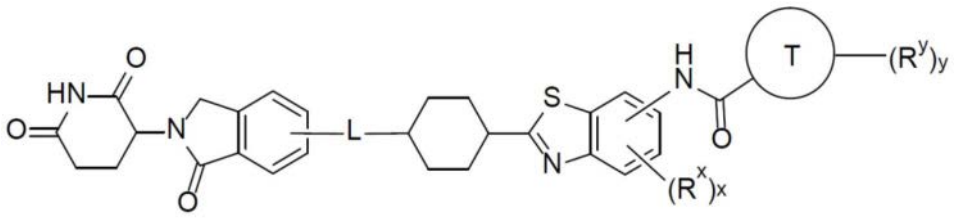
[0336] 

I-a-28

[0337] 或其医药学上可接受的盐，其中环T、L、R^x、R^y、x和y中的每一个都如上文所定义且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

[0338] 在一些实施例中，本发明提供式I-a-5化合物，其中LBM是CRBN E3泛素连接酶结合部分由此提供式I-a-29化合物：

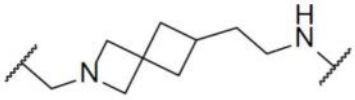
，

[0339] 

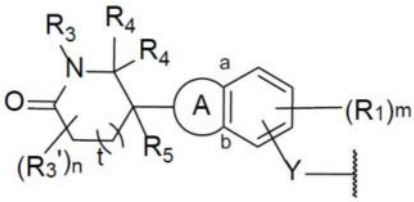
I-a-29

[0340] 或其医药学上可接受的盐，其中环T、L、R^x、R^y、x和y中的每一个都如上文所定义且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

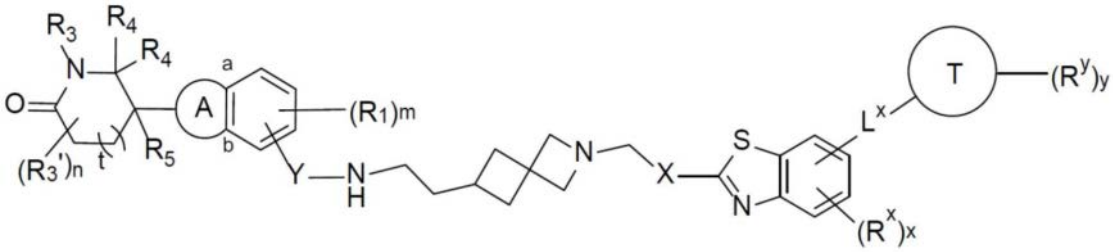
[0341] 在一些实施例中，本发明提供式I-a化合物，其中环Q是苯并，L是


且LBM是基于IMID的CRBN E3泛素连接酶结合部分

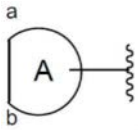
，


由此提供式I-a-30化合物：

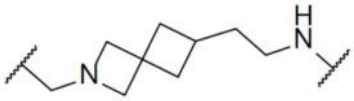
，

[0342] 

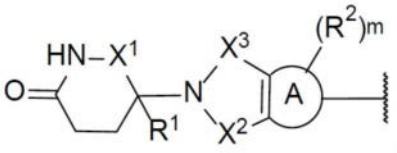
I-a-30

[0343] 或其医药学上可接受的盐，其中变量、Y、R_1、R_3、R_3'、R_4、R_5、t、m、n、环T、L^x、X、R^x、R^y、x和y中的每一个都如上文所定义且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

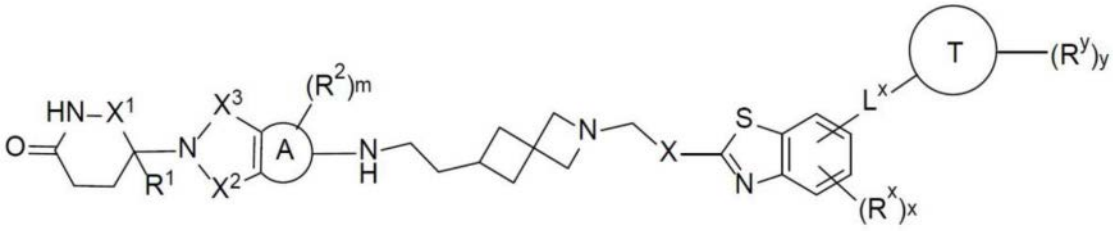
[0344] 在一些实施例中，本发明提供式I-a化合物，其中环Q是苯并，L是


且LBM是基于IMID的CRBN E3泛素连接酶结合部分

，


由此提供式I-a-31化合物：

，

[0345] 

I-a-31

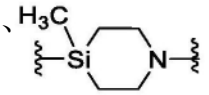
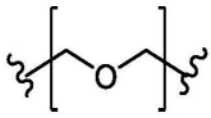
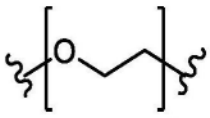
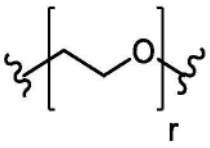
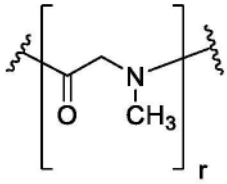
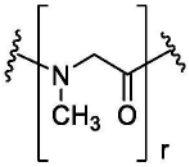
[0346] 或其医药学上可接受的盐，其中变量X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、环A、m、环T、L^x、X、R^x、R^y、x和y中的每一个都如上文所定义且单独和以组合形式描述于本文实施例中。

[0347] 连接子(L)

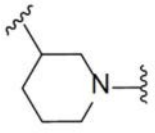
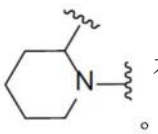
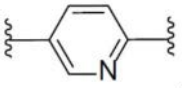
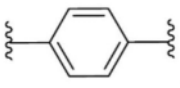
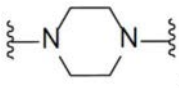
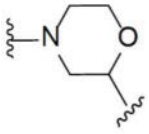
[0348] 如上文所定义和本文所描述，L是将IRAK连接到LBM的二价部分。

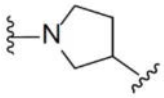
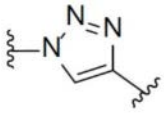
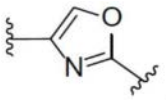
[0349] 在一些实施例中，L是将IRAK连接到LBM的二价部分。

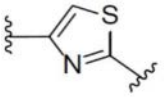
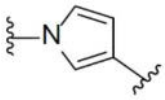
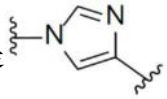
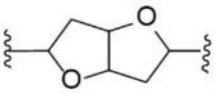
[0350] 在一些实施例中，L是共价键或二价、饱和或不饱和、直链或分支链C_{1-50}烃链，其中L的0-6个亚甲基单元独立地被-C(D)(H)-、-C(D)$_2$-、-CRF-、-CF_2-、-Cy-、-O-、-N(R)-、-Si

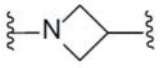
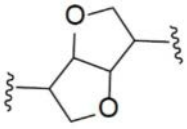
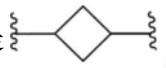
(R)$_2$-、-Si(OH)(R)-、-Si(OH)$_2$-、-P(O)(OR)-、-P(O)(R)-、-P(O)(NR_2)-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-OC(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、、、、、、置换，其中：各-Cy-独立地是选自以下的任选地被取代的二价环：亚苯基、8-10元双环亚芳基、4-7元饱和或部分不饱和亚碳环基、4-12元饱和或部分不饱和螺亚碳环基、8-10元双环饱和或部分不饱和亚碳环基、具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和亚杂环基、具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-12元饱和或部分不饱和螺亚杂环基、具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环饱和或部分不饱和亚杂环基、具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元亚杂芳基，或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环亚杂芳基，且其中r是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

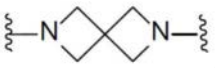
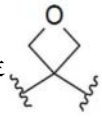
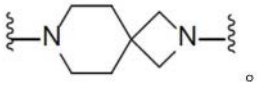
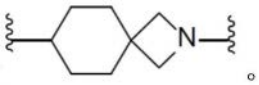
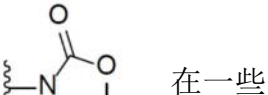
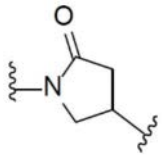
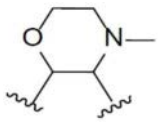
[0351] 在一些实施例中，各-Cy-独立地是任选地被取代的二价亚苯基。在一些实施例中，各-Cy-独立地是任选地被取代的8-10元双环亚芳基。在一些实施例中，各-Cy-独立地是任选地被取代的4-7元饱和或部分不饱和亚碳环基。在一些实施例中，各-Cy-独立地是任选地被取代的4-12元饱和或部分不饱和螺亚碳环基。在一些实施例中，各-Cy-独立地是任选地被取代的8-10元双环饱和或部分不饱和亚碳环基。在一些实施例中，各-Cy-独立地是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地被取代的4-7元饱和或部分不饱和亚杂环基。在一些实施例中，各-Cy-独立地是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地被取代的4-12元饱和或部分不饱和螺亚杂环基。在一些实施例中，各-Cy-独立地是具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地被取代的8-10元双环饱和或部分不饱和亚杂环基。在一些实施例中，各-Cy-独立地是具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地被取代的5-6元亚杂芳基。在一些实施例中，各-Cy-独立地是具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的8-10元双环亚杂芳基。

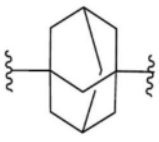
[0352] 在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是

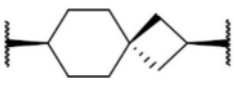
。在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是。

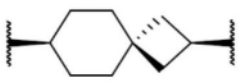
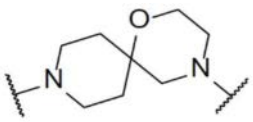
在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是

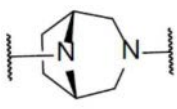
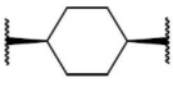
。在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是。

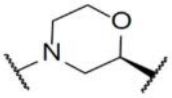
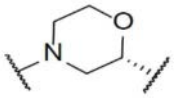
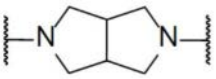
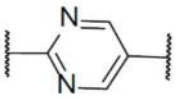
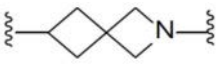
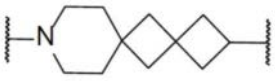
在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是

。

[0353] 在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是

。在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是

。在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是

。在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是。在一些实施例中，-Cy-是。

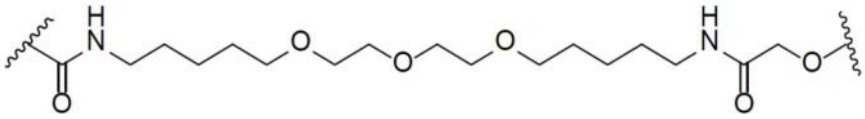
[0354] 在一些实施例中，-Cy-选自以下表1中所描绘的那些。

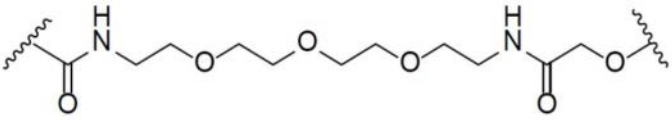
[0355] 在一些实施例中，L选自以下表1中所描绘的那些。

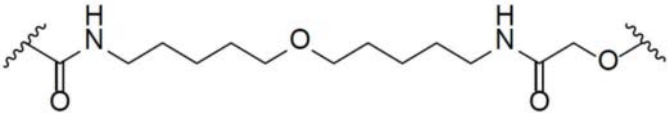
[0356] 在一些实施例中，r是0。在一些实施例中，r是1。在一些实施例中，r是2。在一些实施例中，r是3。在一些实施例中，r是4。在一些实施例中，r是5。在一些实施例中，r是6。在一些实施例中，r是7。在一些实施例中，r是8。在一些实施例中，r是9。在一些实施例中，r是10。

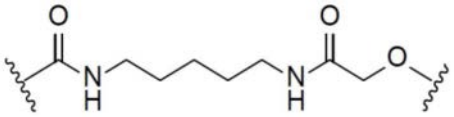
[0357] 在一些实施例中，r选自以下表1中所描绘的那些。

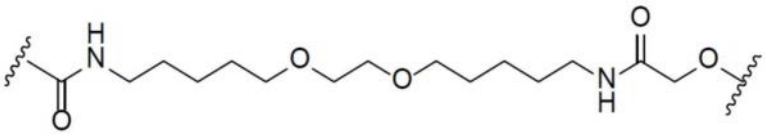
[0358] 在一些实施例中，L是

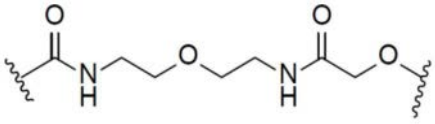
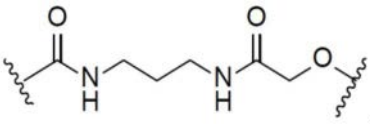
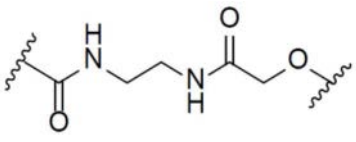
。在一些实施例中，L是

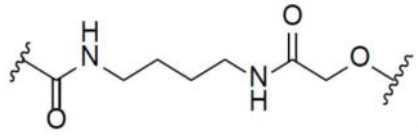
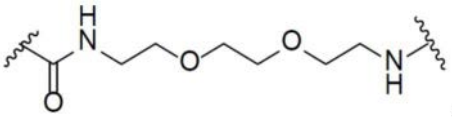
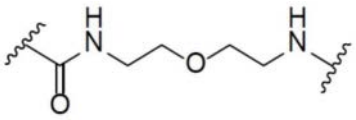
。在一些实施例中，L是

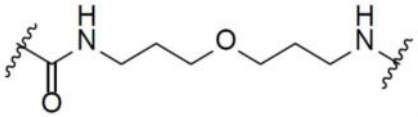
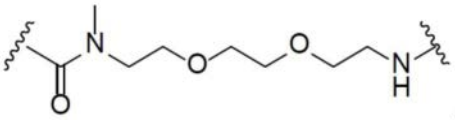
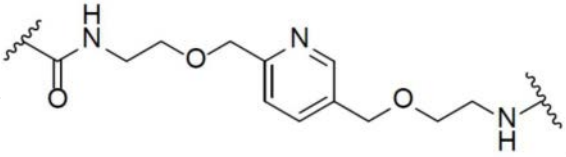
。在一些实施例中，L是

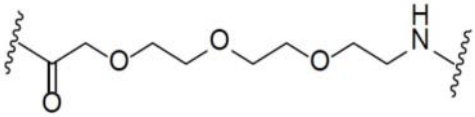
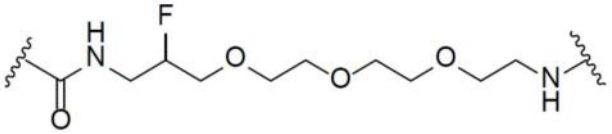
。在一些实施例中，L是

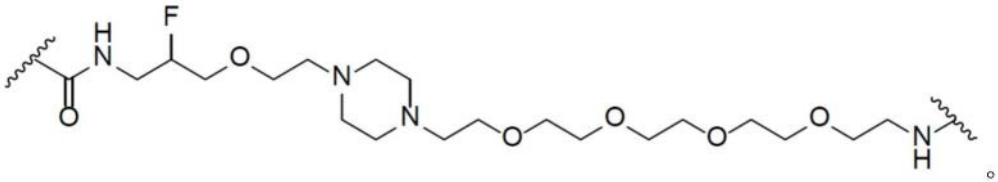
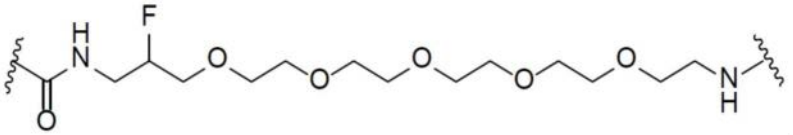
。在一些实施例中，L是

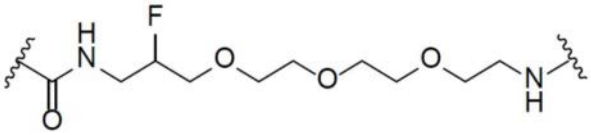
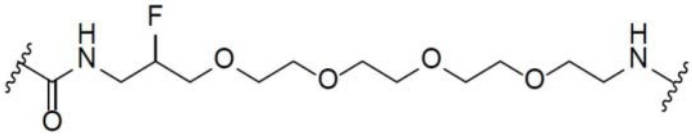
。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是

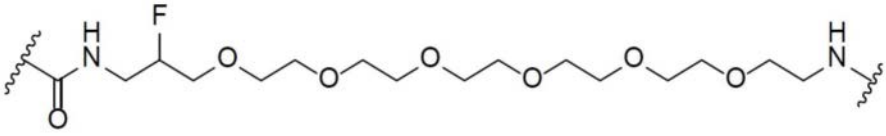

在一些实施例中，L是在一些实施例中，L是在一些实施例中，L是

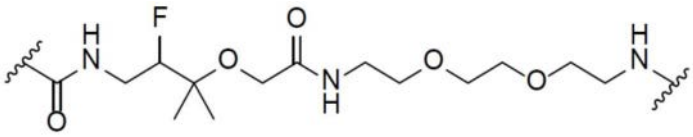
在一些实施例中，L是在一些实施例中，L是在一些实施例中，L是

在一些实施例中，L是在一些实施例中，L是

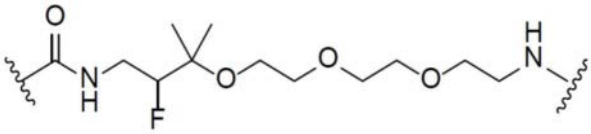
在一些实施例中，L是在一些实施例中，L是

在一些实施例中，L是在一些实施例中，L是

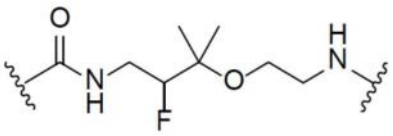
在一些实施例中，L是



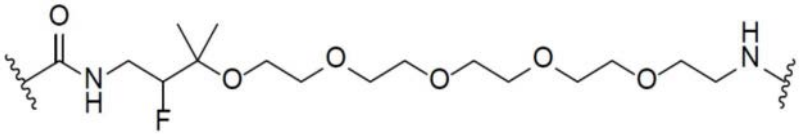
在一些实施例中,L是



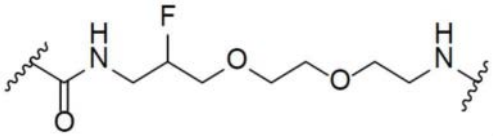
在一些实施例中,L是



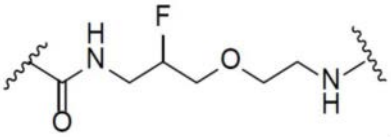
在一些实施例中,L是



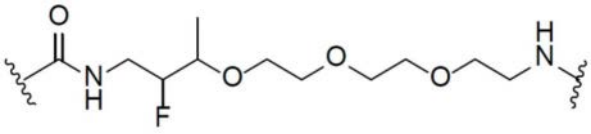
在一些实施例中,L是



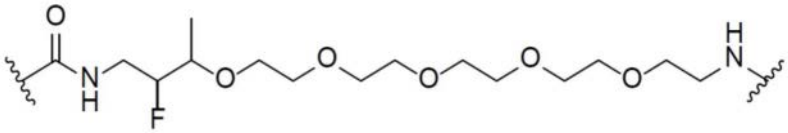
在一些实施例中,L是



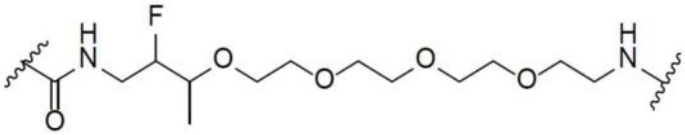
在一些实施例中,L是



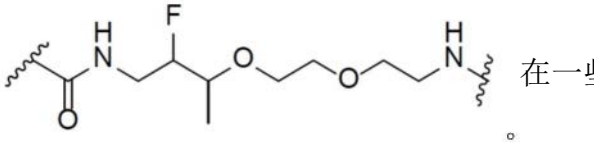
在一些实施例中,L是



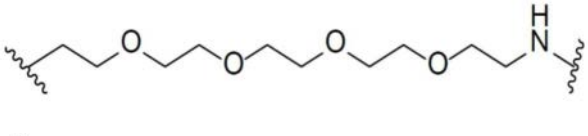
在一些实施例中,L是



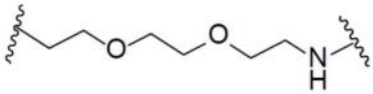
在一些实施例中,L是



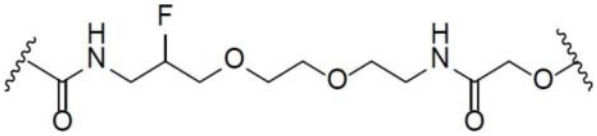
在一些实施例中,L是



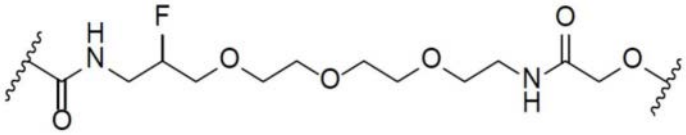
在一些实施例中,L是



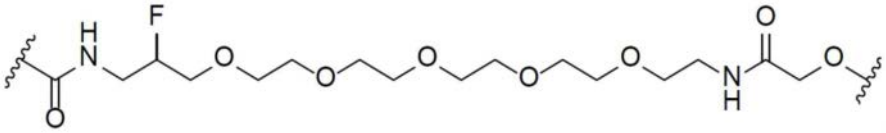
在一些实施例中,L是



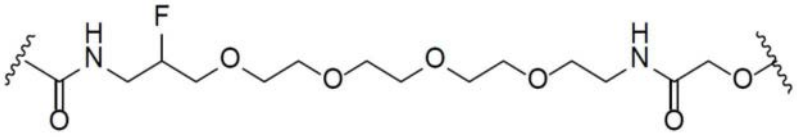
在一些实施例中,L是



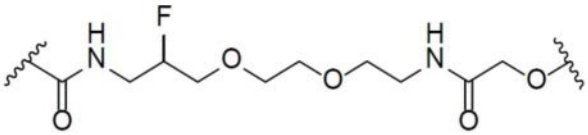
在一些实施例中,L是



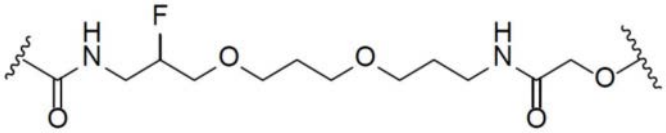
在一些实施例中,L是



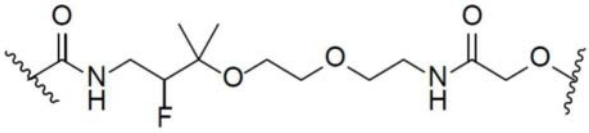
在一些实施例中,L是



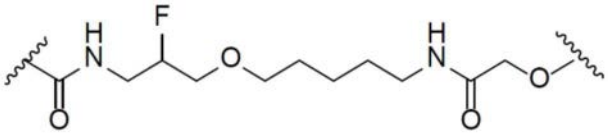
在一些实施例中,L是



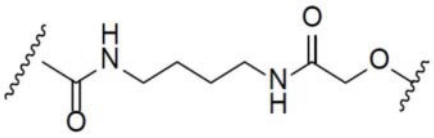
在一些实施例中,L是



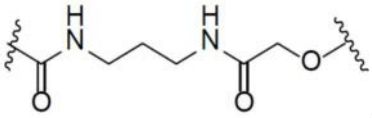
在一些实施例中,L是



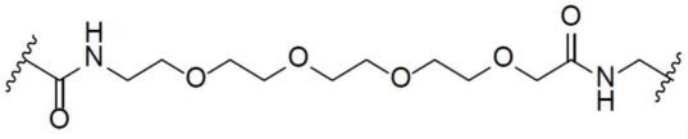
在一些实施例中,L是



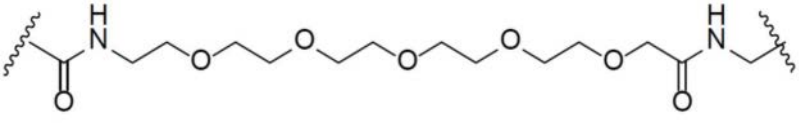
在一些实施例中,L是



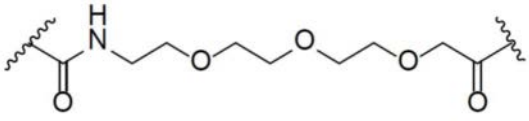
在一些实施例中,L是



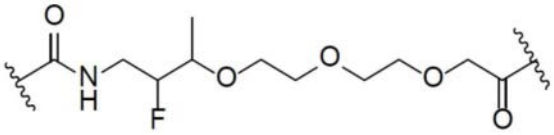
在一些实施例中,L是



在一些实施例中,L是

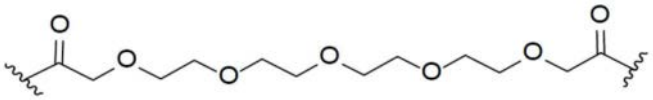


在一些实施例中,L是



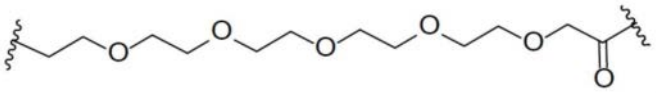
在一些实施例中,L是

。



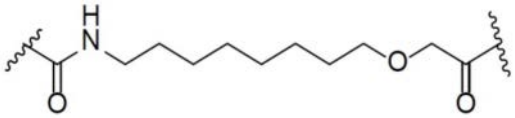
在一些实施例中,L是

。



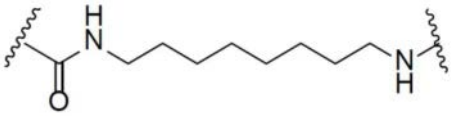
在一些实施例中,L是

。



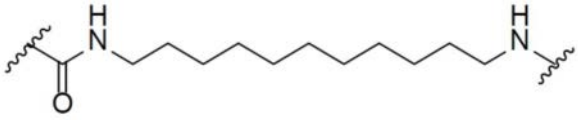
在一些实施例中,L是

。



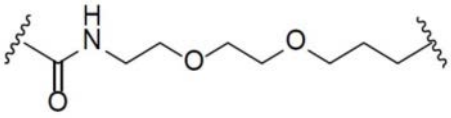
在一些实施例中,L是

。



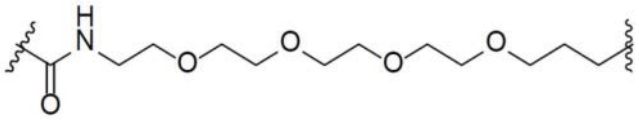
在一些实施例中,L是

。



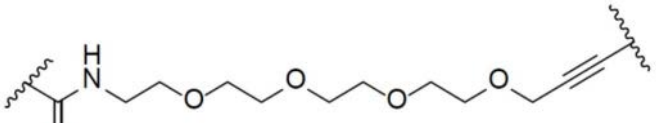
在一些实施例中,L是

。



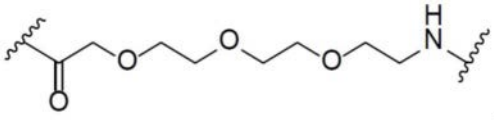
在一些实施例中,L是

。



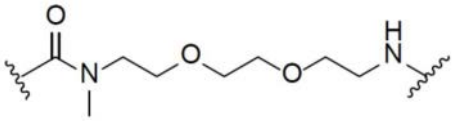
在一些实施例中,L是

。



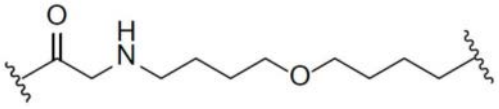
在一些实施例中,L是

。



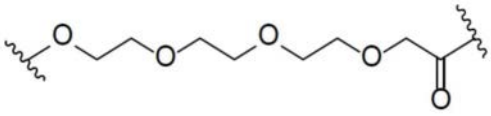
在一些实施例中,L是

。



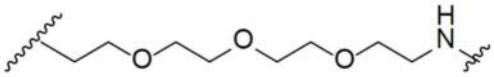
在一些实施例中,L是

。

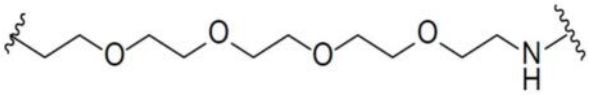


在一些实施例中,L是

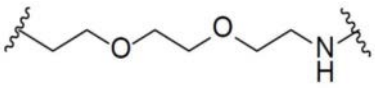
。

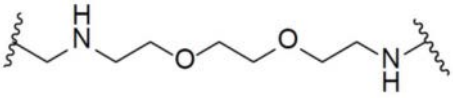


在一些实施例中,L是



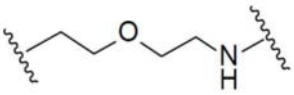
在一些实施例中,L是

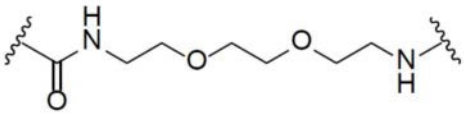


在一些实施例中,L是在一些实施例中,L是在一些实施例中,L是

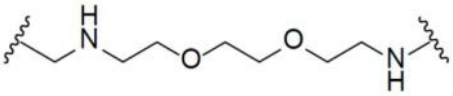


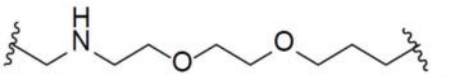
在一些实施例中,L是

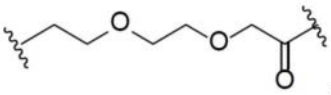
在一些实施例中,L是在一些实施例中,L是

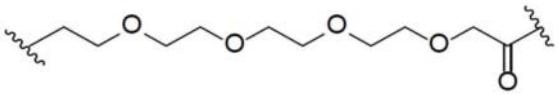


在一些实施例中,L是

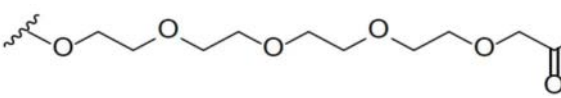


在一些实施例中,L是

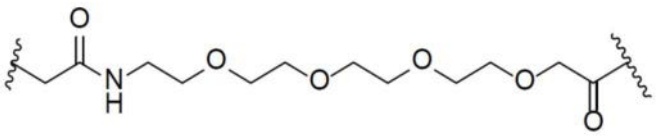
在一些实施例中,L是在一些实施例中,L是



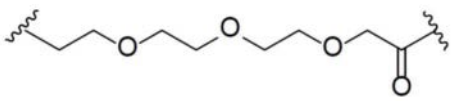
在一些实施例中,L是



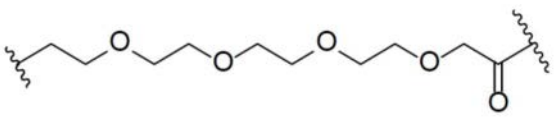
在一些实施例中,L是



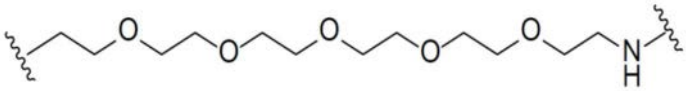
在一些实施例中,L是



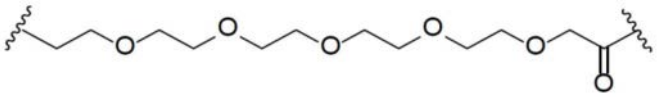
在一些实施例中,L是



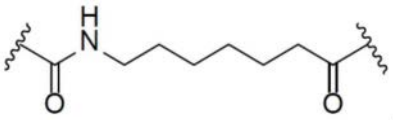
在一些实施例中,L是

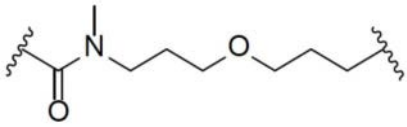
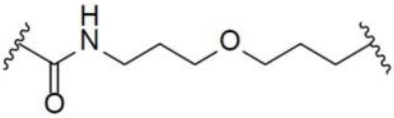


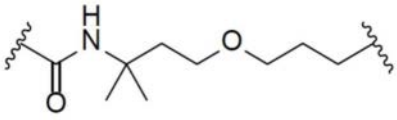
在一些实施例中,L是

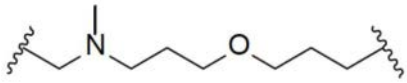
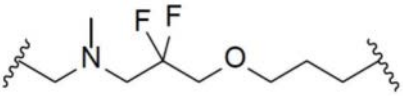


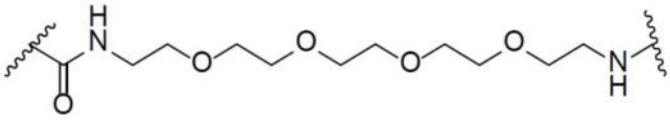
在一些实施例中,L是



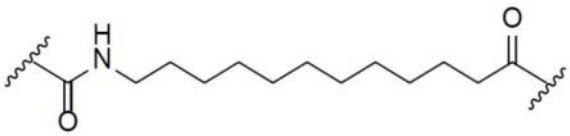
在一些实施例中,L是在一些实施例中,L是在一些实施例中,L是



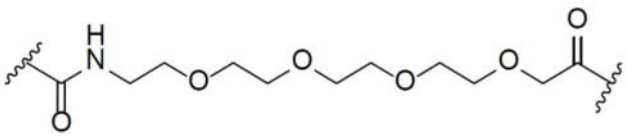
在一些实施例中,L是在一些实施例中,L是在一些实施例中,L是



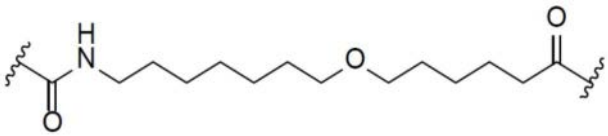
在一些实施例中,L是



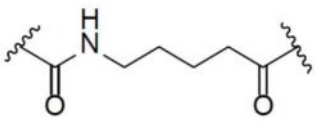
在一些实施例中,L是

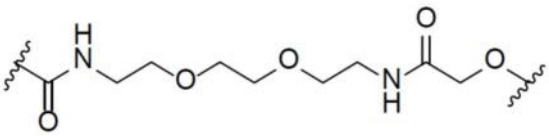
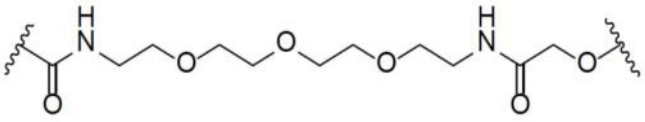


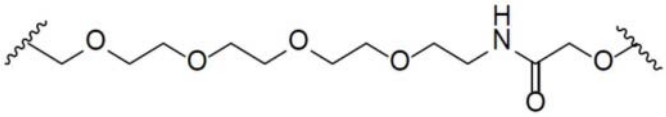
在一些实施例中,L是

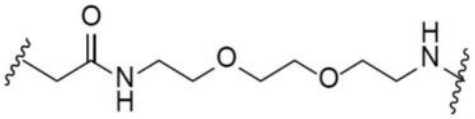


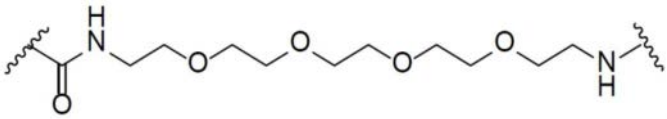
在一些实施例中,L是

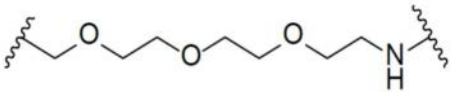


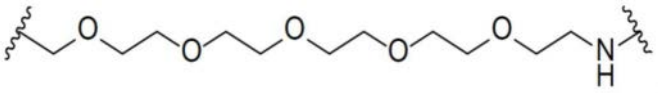
在一些实施例中,L是在一些实施例中,L是在一些实施例中,L是

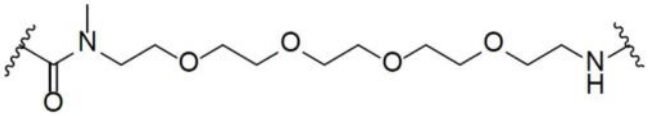

在一些实施例中,L是

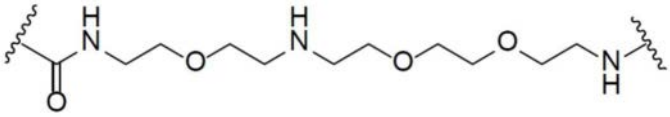

在一些实施例中,L是

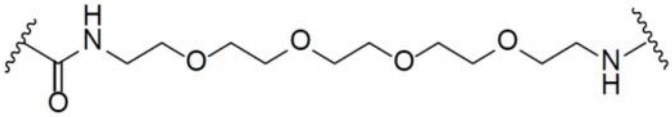

在一些实施例中,L是

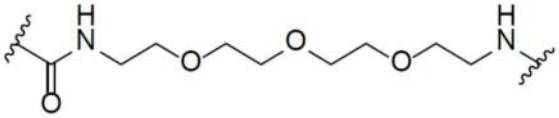

在一些实施例中,L是

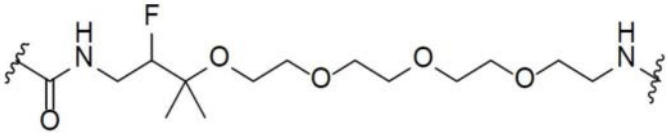

在一些实施例中,L是

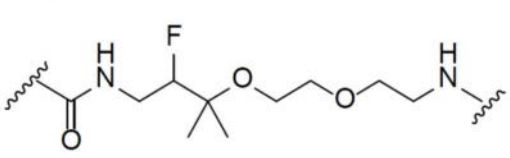

在一些实施例中,L是

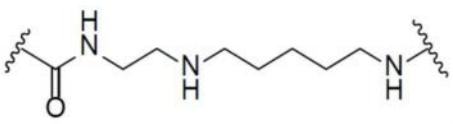

在一些实施例中,L是

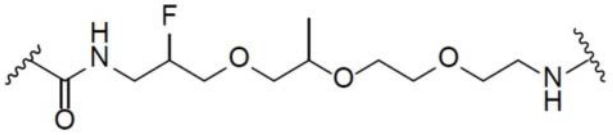

在一些实施例中,L是


在一些实施例中,L是


在一些实施例中,L是

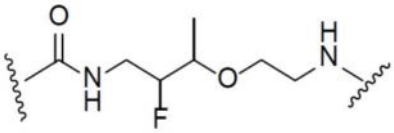

在一些实施例中,L是


在一些实施例中,L是



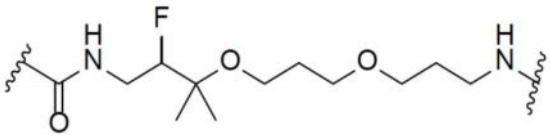
在一些实施例中,L是

。



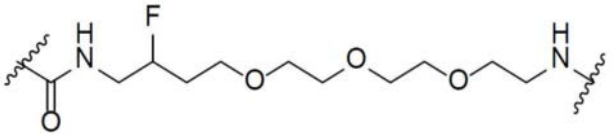
在一些实施例中,L是

。



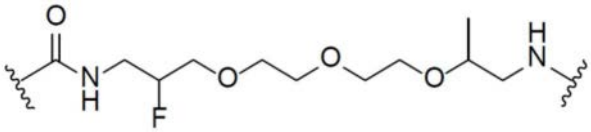
在一些实施例中,L是

。



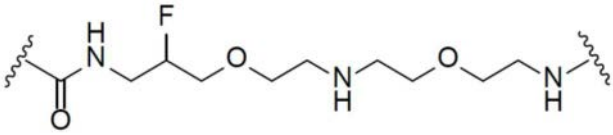
在一些实施例中,L是

。



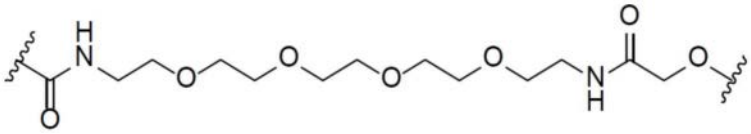
在一些实施例中,L是

。



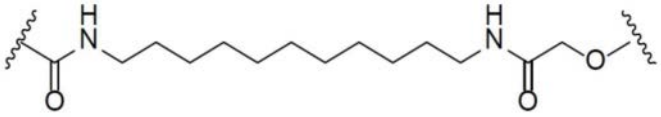
在一些实施例中,L是

。



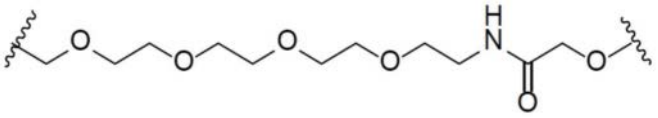
在一些实施例中,L是

。



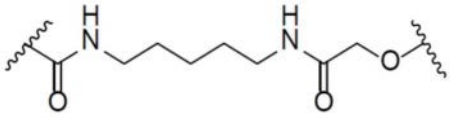
在一些实施例中,L是

。



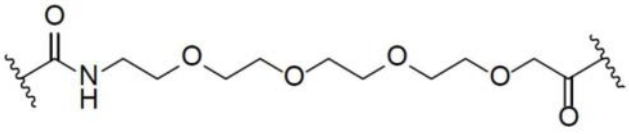
在一些实施例中,L是

。



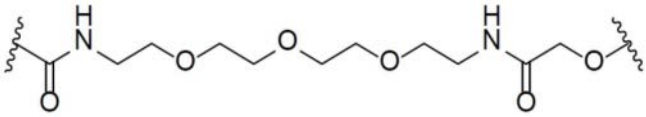
在一些实施例中,L是

。



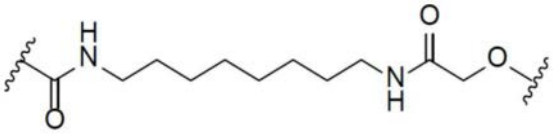
在一些实施例中,L是

。



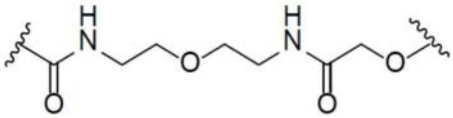
在一些实施例中,L是

。



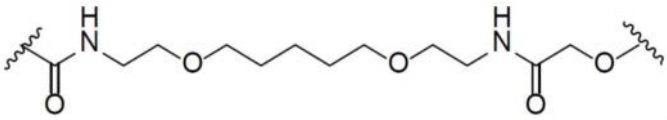
在一些实施例中,L是

。



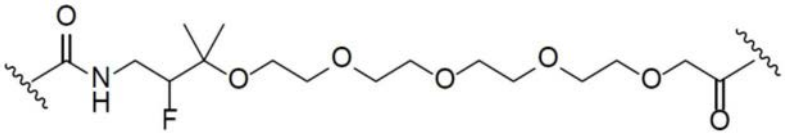
在一些实施例中,L是

。



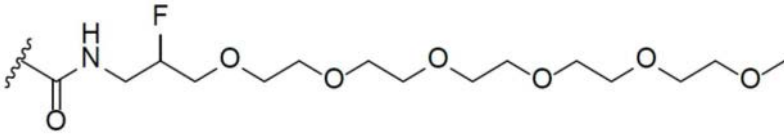
在一些实施例中,L是

。



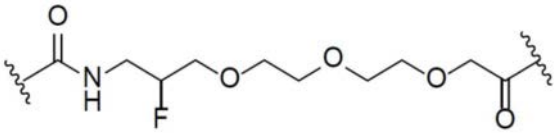
在一些实施例中,L是

。



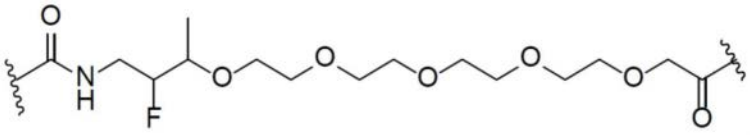
在一些实施例中,L是

。



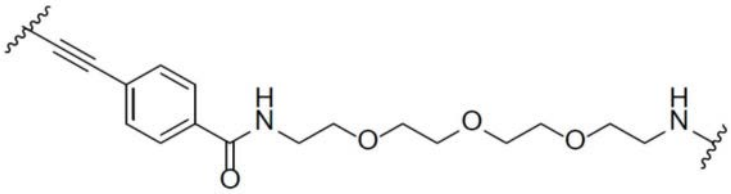
在一些实施例中,L是

。



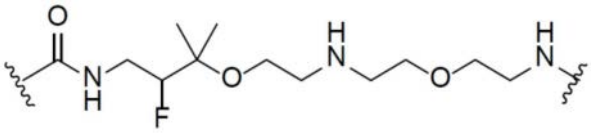
在一些实施例中,L是

。



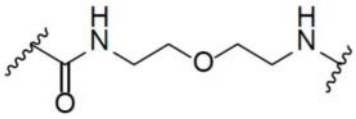
在一些实施例中,L是

。



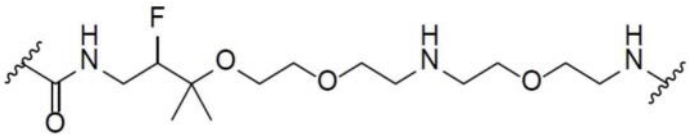
在一些实施例中,L是

。



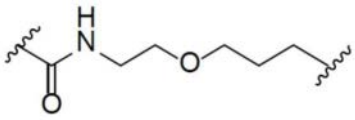
在一些实施例中,L是

。

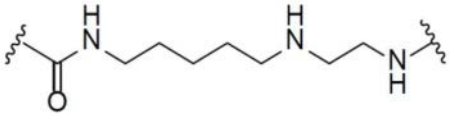


在一些实施例中,L是

。

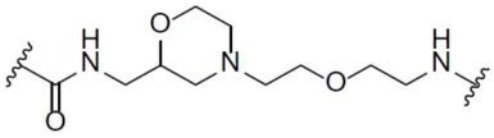


在一些实施例中,L是



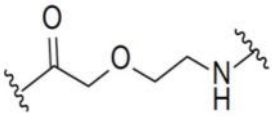
在一些实施例中,L是

。

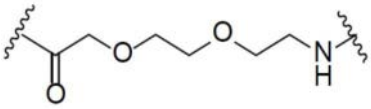


在一些实施例中,L是

。

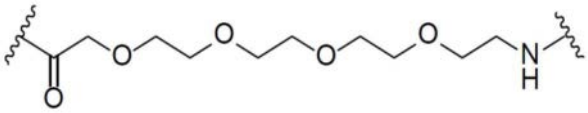


在一些实施例中,L是



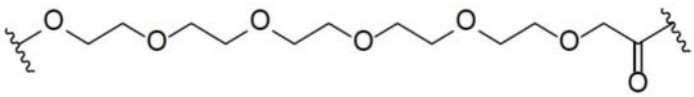
在一些实施例中,L是

。



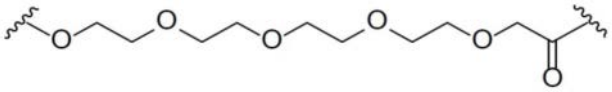
在一些实施例中,L是

。



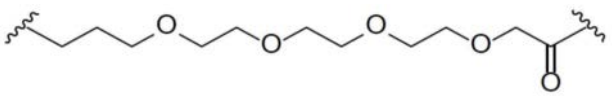
在一些实施例中,L是

。



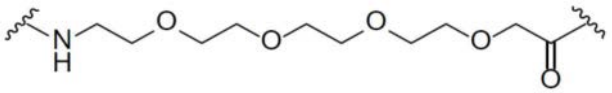
在一些实施例中,L是

。



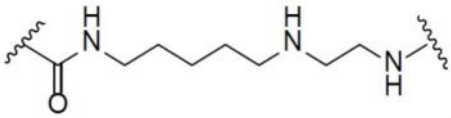
在一些实施例中,L是

。

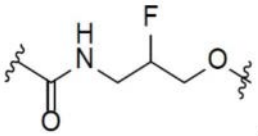


在一些实施例中,L是

。

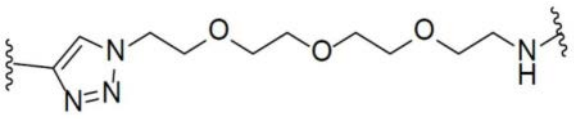


在一些实施例中,L是



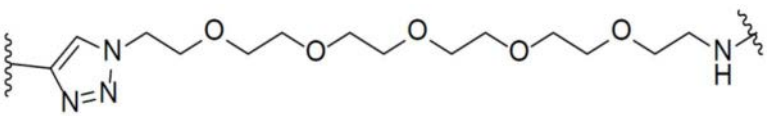
在一些实施例中,L是

。



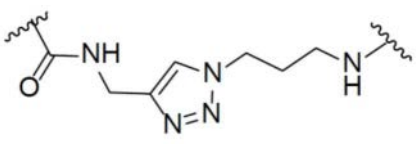
在一些实施例中,L是

。

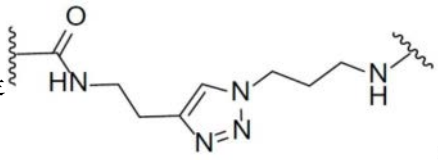


在一些实施例中,L是

。

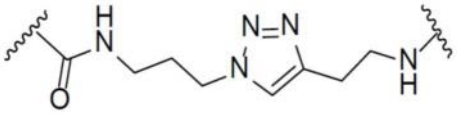


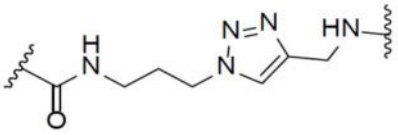
在一些实施例中,L是

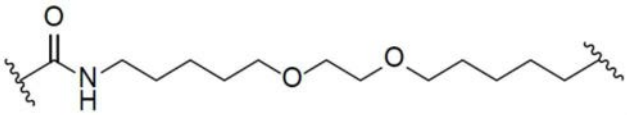


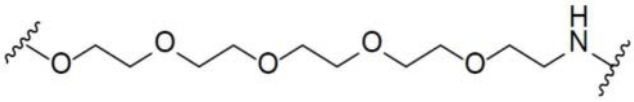
在一

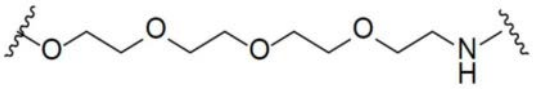
。

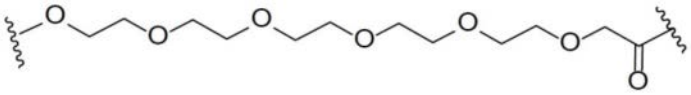
些实施例中,L是 在一些实施例中,L是

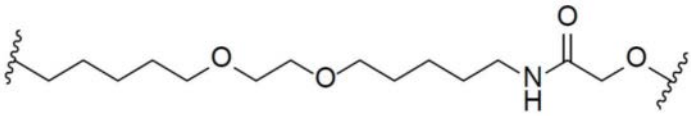
 在一些实施例中,L是

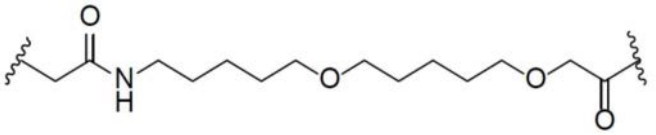
 在一些实施例中,L是

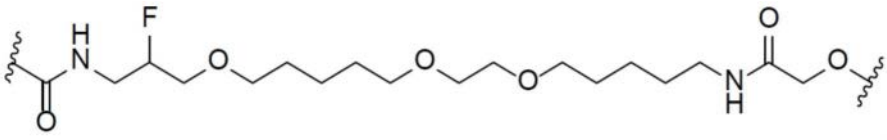
 在一些实施例中,L是

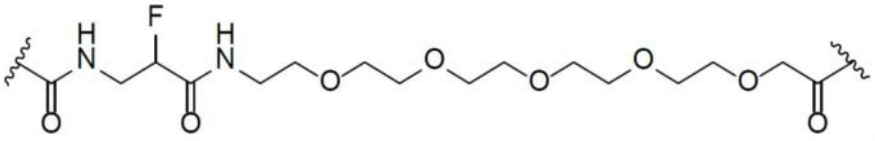
 在一些实施例中,L是

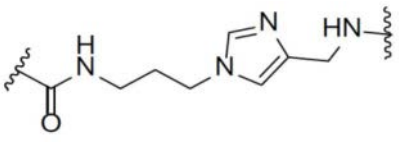
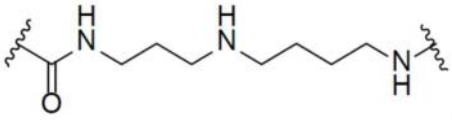
 在一些实施例中,L是

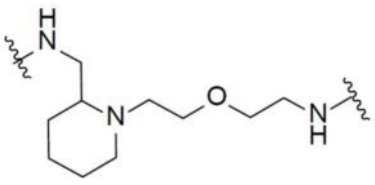
 在一些实施例中,L是

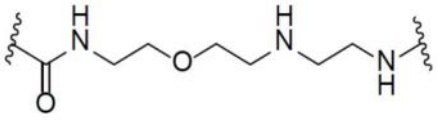
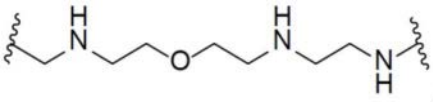
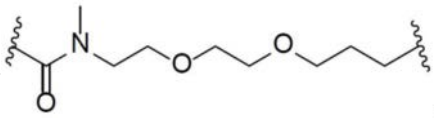
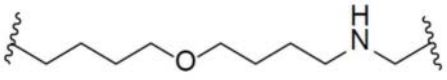
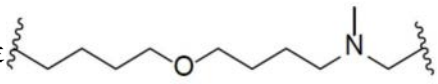
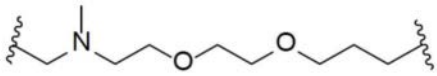
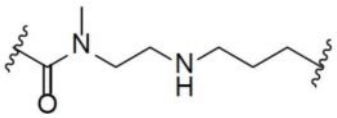
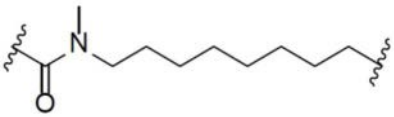
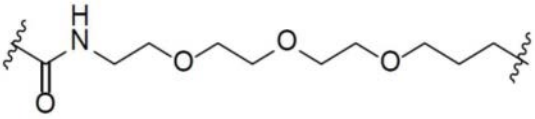
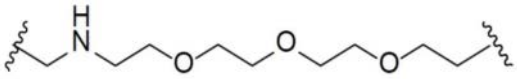
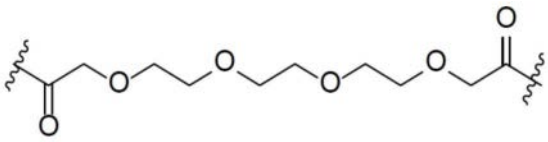
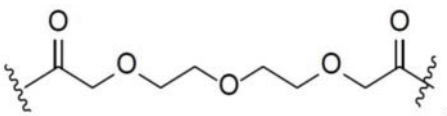
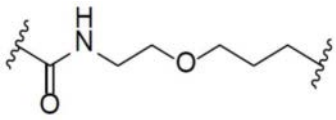
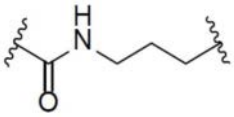
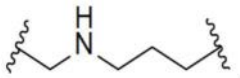
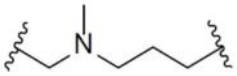
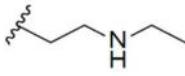
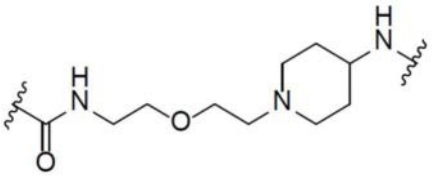
 在一些实施例中,L是

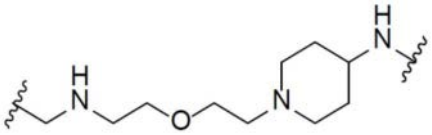
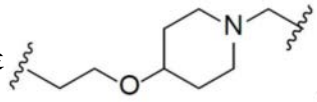
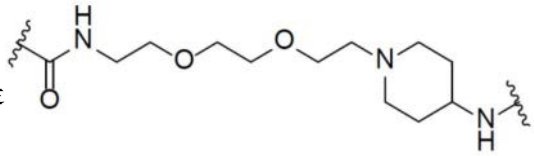
 在一些实施例中,L是

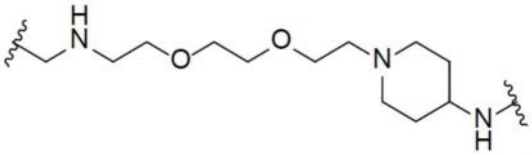
 在一些实施例中,L是

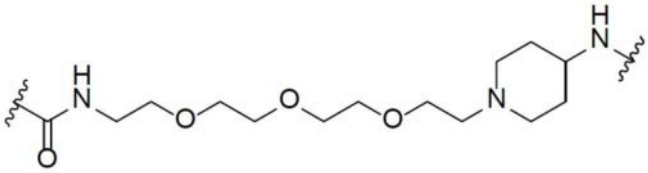
 在一些实施例中,L是 在一

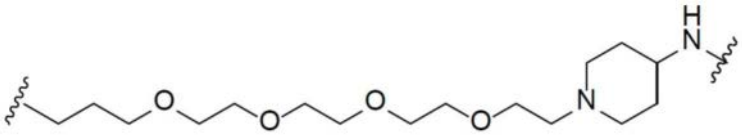
些实施例中,L是 在一些实施例中,L是

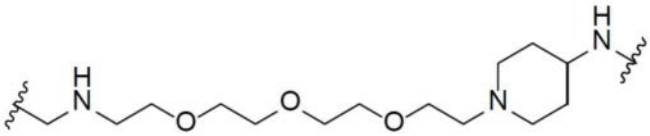
 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是

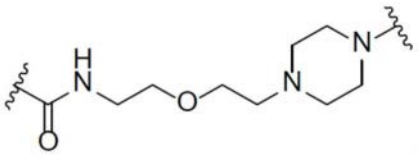
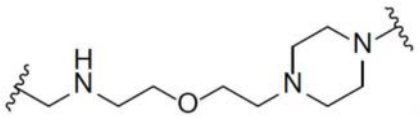

在一些实施例中,L是在一些实施例中,L是在一些实施例中,L是

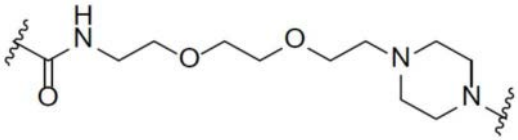
在一些实施例中,L是

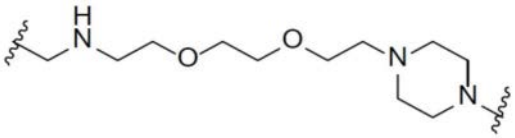
在一些实施例中,L是

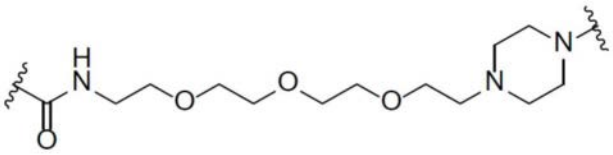
在一些实施例中,L是

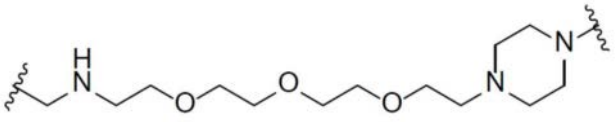
在一些实施例中,L是

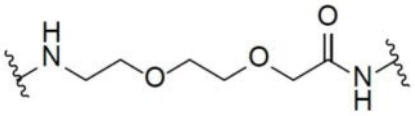
在一些实施例中,L是在一些实施例中,L是

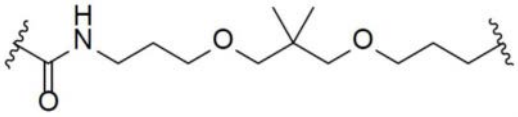
在一些实施例中,L是

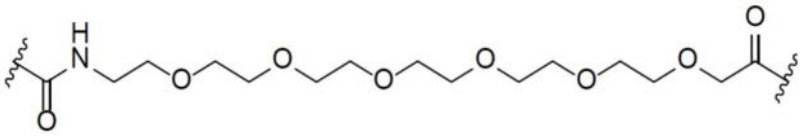
在一些实施例中,L是

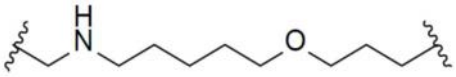
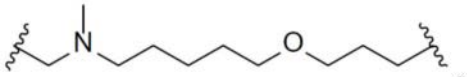
在一些实施例中,L是

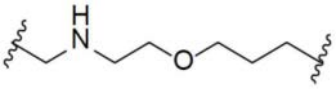

在一些实施例中,L是

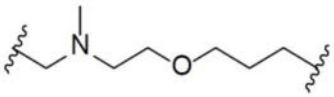
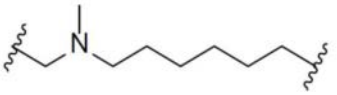

在一些实施例中,L是

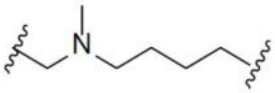
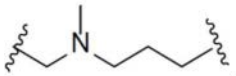

在一些实施例中,L是

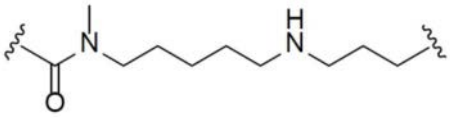
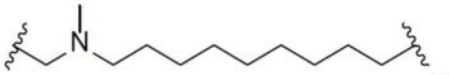

在一些实施例中,L是

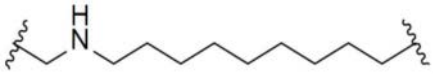

在一些实施例中,L是

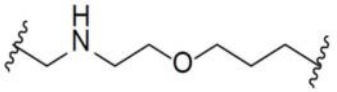
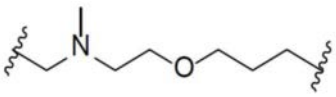
在一些实施例中,L是
在一些实施例中,L是

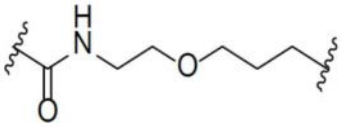
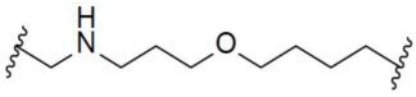

在一些实施例中,L是
在一些实施例中,

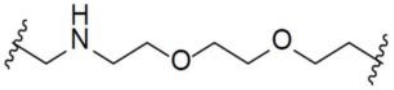
L是
在一些实施例中,L是
在一些实施例中,L是

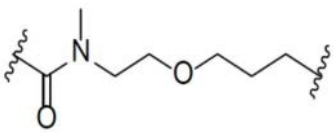
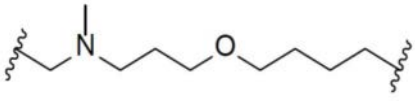

在一些实施例中,L是

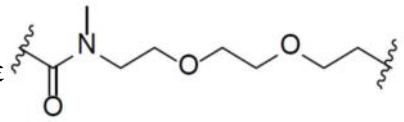
在一些实施例中,L是
在一些实施例中,L是


在一些实施例中,L是
在一些实施例

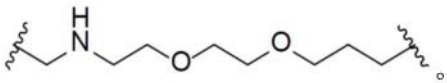
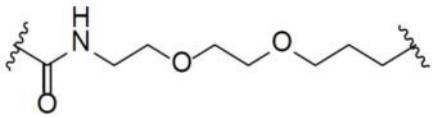
中,L是
在一些实施例中,L是
在

一些实施例中,L是
在一些实施例中,L是

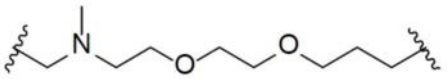

在一些实施例中,L是
在一些实施

例中,L是 在一些实施例中,L是

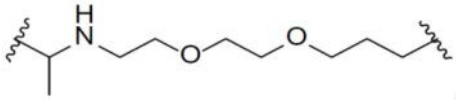
。

 在一些实施例中,L是 在

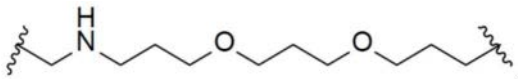
。

一些实施例中,L是 在一些实施例中,L是

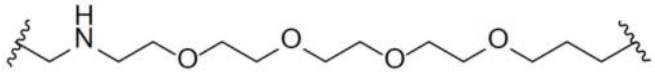
。

 在一些实施例中,L是

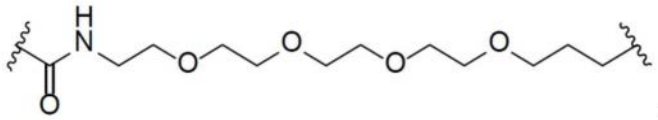
。

 在一些实施例中,L是

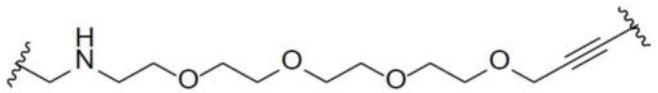
。

 在一些实施例中,L是

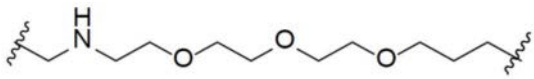
。

 在一些实施例中,L是

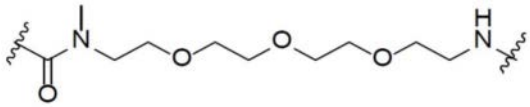
。

 在一些实施例中,L是

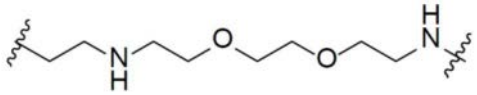
。

 在一些实施例中,L是

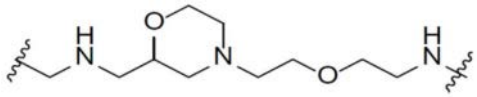
。

 在一些实施例中,L是

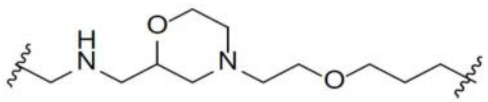
。

 在一些实施例中,L是

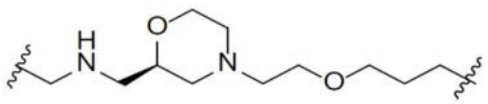
。

 在一些实施例中,L是

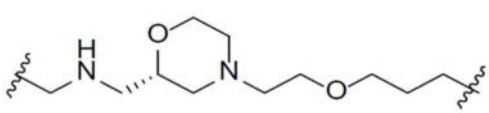
。

 在一些实施例中,L是

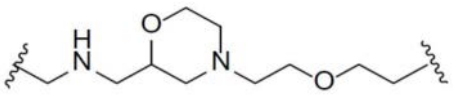
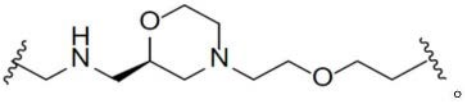
。

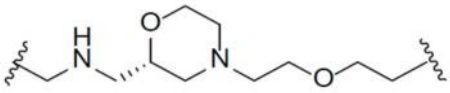
 在一些实施例中,L是

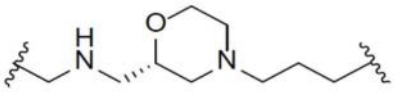
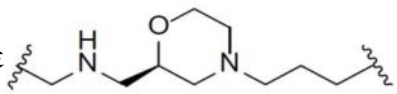
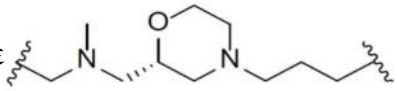
。

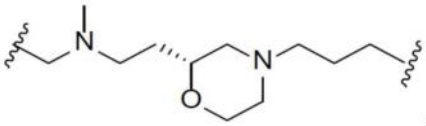
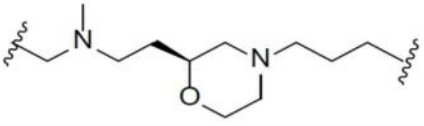
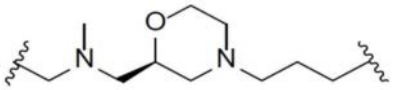
 在一些实施例中,L是

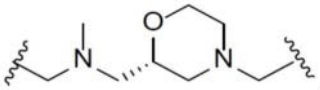
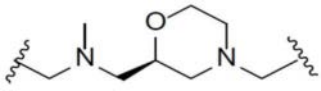
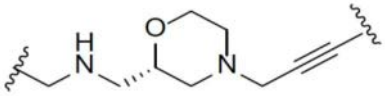
。

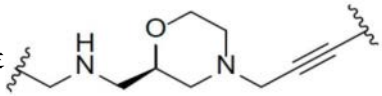
。在一些实施例中，L是。

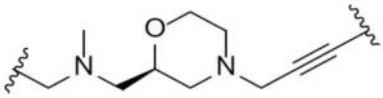
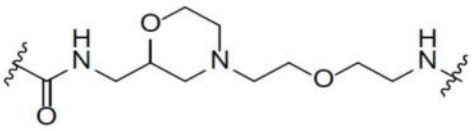
在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是

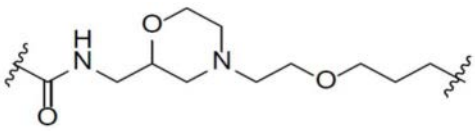
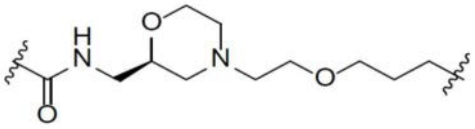
。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。

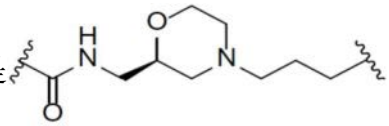
在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。

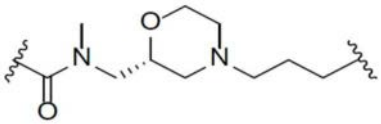
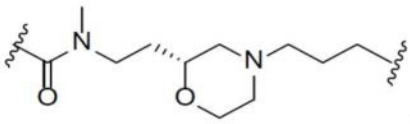
在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。

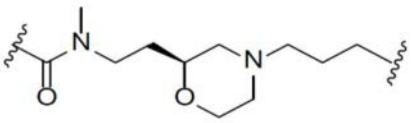
在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。

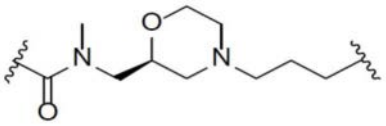
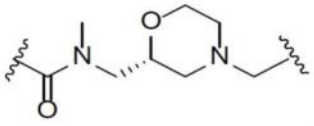
在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是

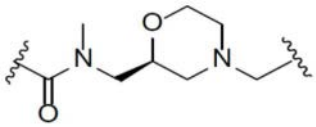
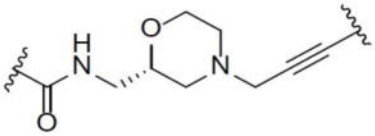
。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。

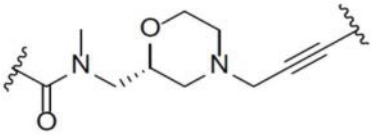
一些实施例中,L是 在一些实施例中,L是

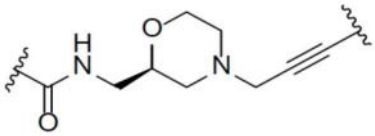
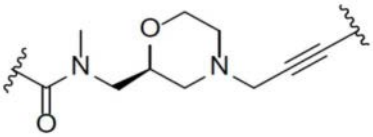
 在一些实施例中,L是 在一些

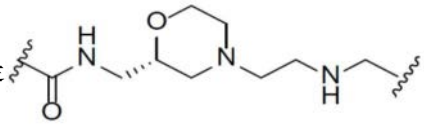
实施例中,L是 在一些实施例中,L是

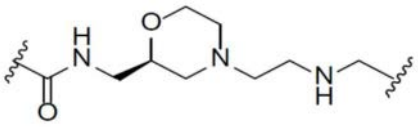
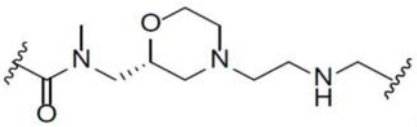
 在一些实施例中,L是 在一些实施例

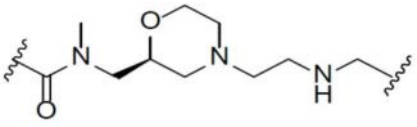
中,L是 在一些实施例中,L是 在一些

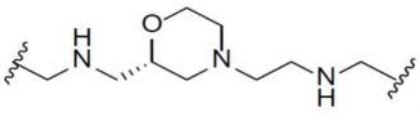
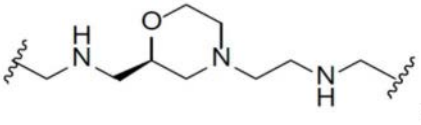
实施例中,L是 在一些实施例中,L是

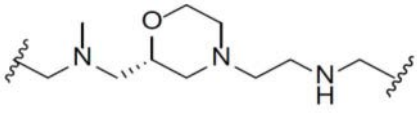
 在一些实施例中,L是 在一些实施

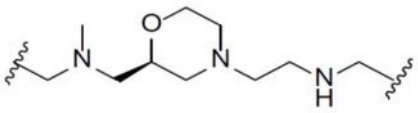
例中,L是 在一些实施例中,L是

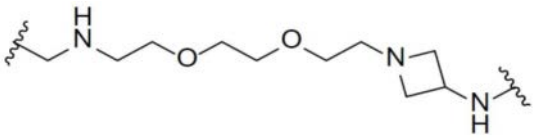
 在一些实施例中,L是 在一

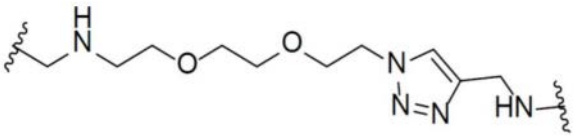
些实施例中,L是 在一些实施例中,L是

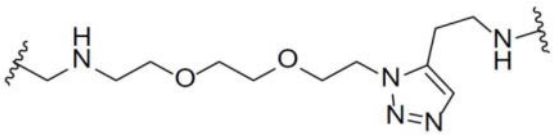
 在一些实施例中,L是 在一

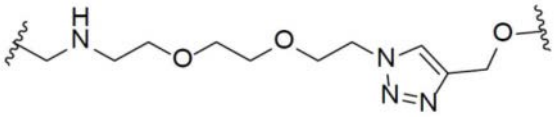
些实施例中,L是 在一些实施例中,L是

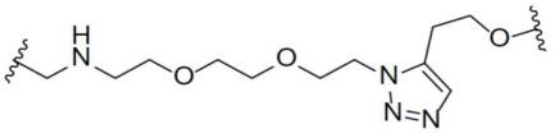

在一些实施例中,L是

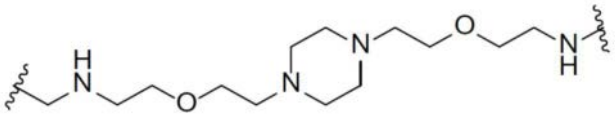

在一些实施例中,L是

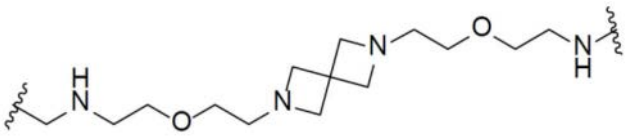

在一些实施例中,L是

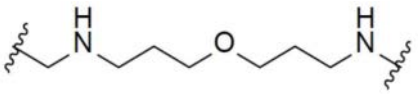
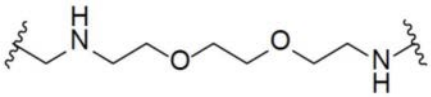

在一些实施例中,L是

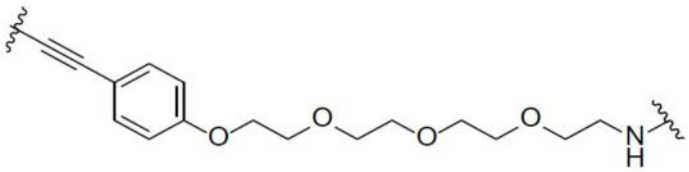

在一些实施例中,L是

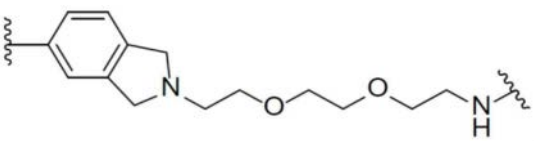

在一些实施例中,L是

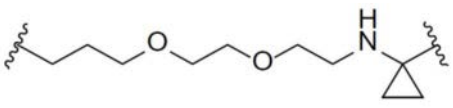

在一些实施例中,L是

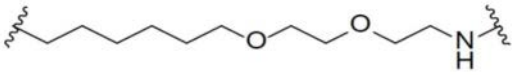

在一些实施例中,L是


在一些实施例中,L是在一些实施例中,L是


在一些实施例中,L是

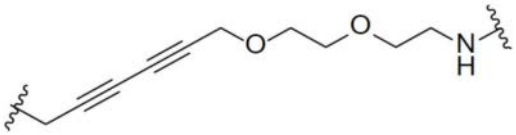

在一些实施例中,L是


在一些实施例中,L是



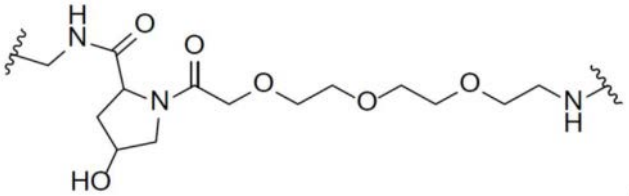
在一些实施例中,L是

。



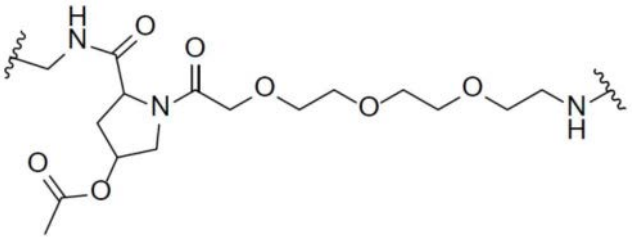
在一些实施例中,L是

。



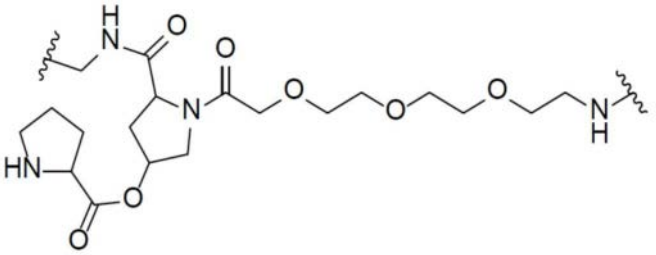
在一些实施例中,L是

。



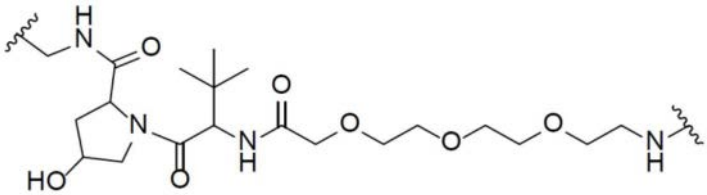
在一些实施例中,L是

。



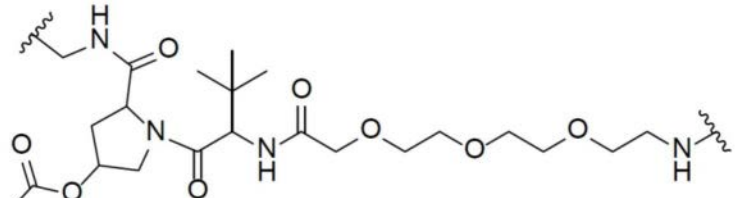
在一些实施例中,L是

。



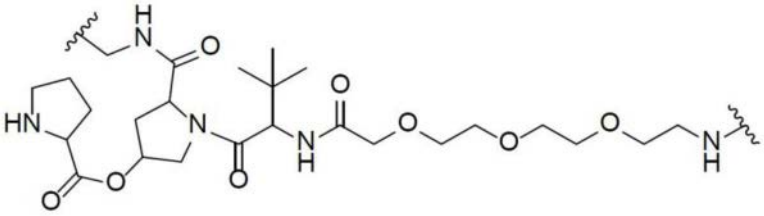
在一些实施例中,L是

。



在一些实施例中,L是

。

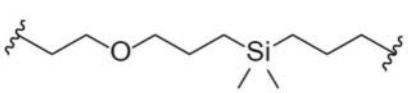


在一些实施例中,L是

。

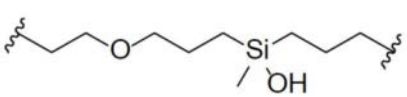
在一些实施例中,L是

。



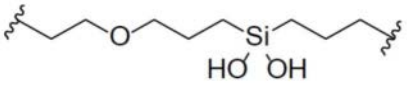
在一些实施例中,L是

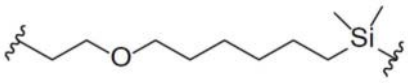
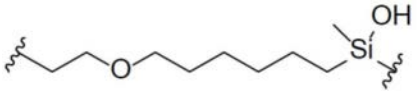
。

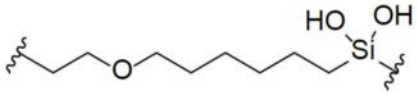
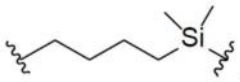


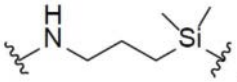
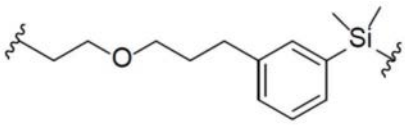
在一些

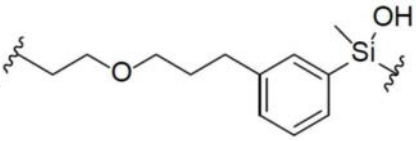
。

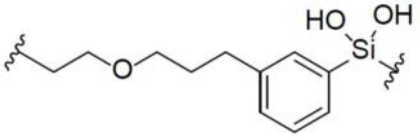
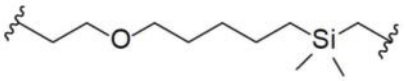
实施例中,L是 在一些实施例中,L是

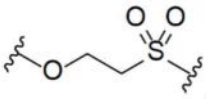
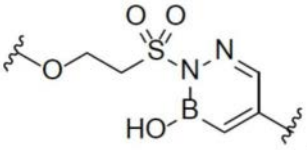
 在一些实施例中,L是 在一

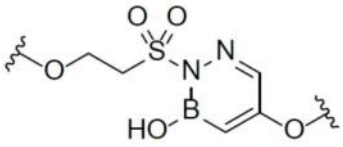
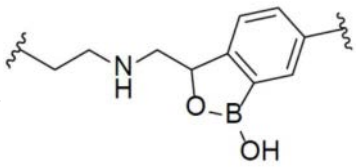
些实施例中,L是 在一些实施例中,L是 在

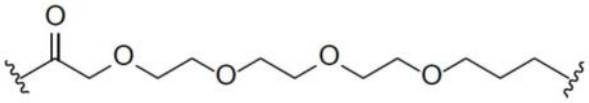
一些实施例中,L是 在一些实施例中,L是

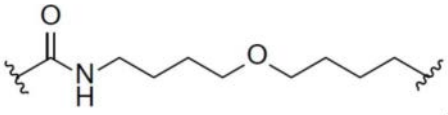
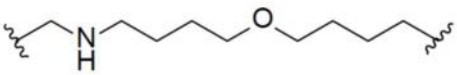
在一些实施例中,L是 在一些实施例中,L是

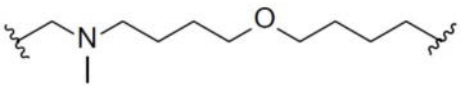
 在一些实施例中,L是 在一

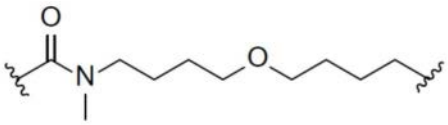
些实施例中,L是 在一些实施例中,L是 在一些实施

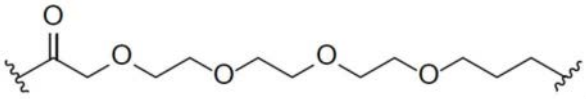
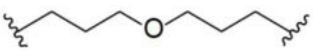
例中,L是 在一些实施例中,L是 在一

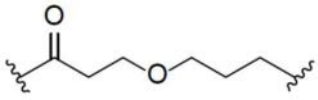
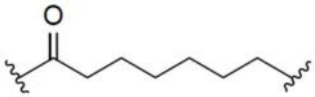
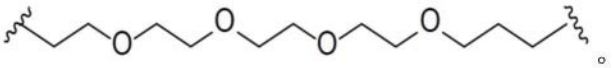
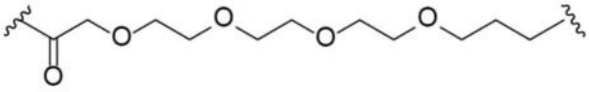
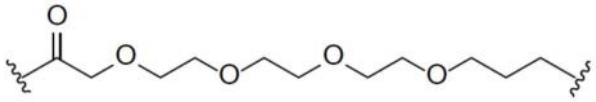
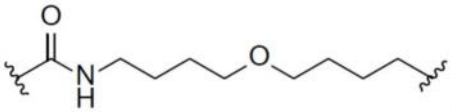
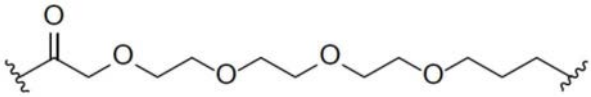
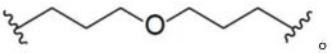
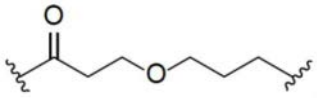
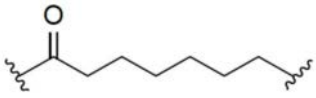
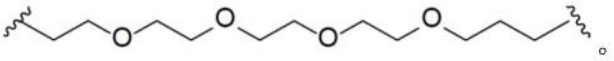
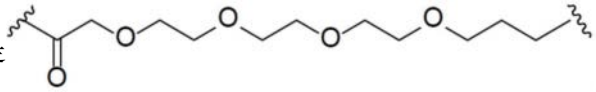
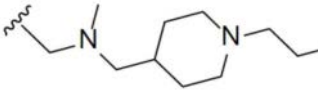
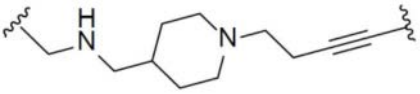
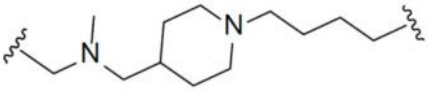
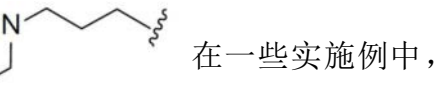
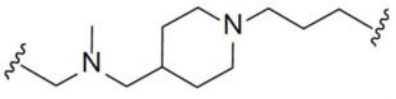
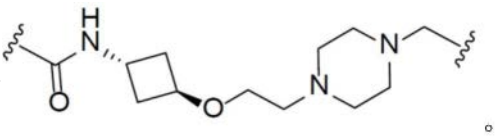
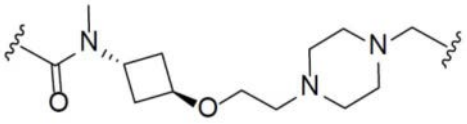
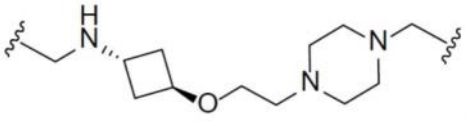
些实施例中,L是 在一些实施例中,L是

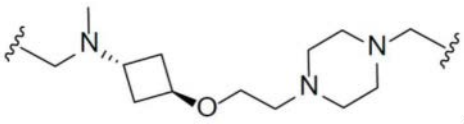
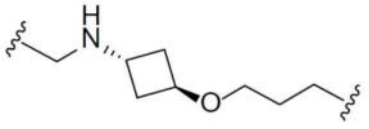
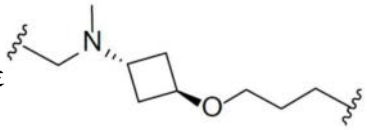
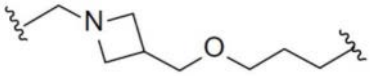
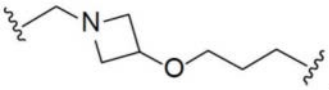
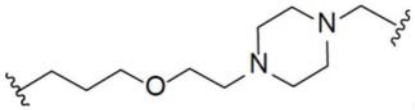
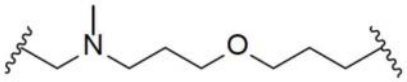
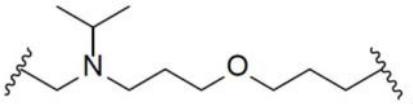
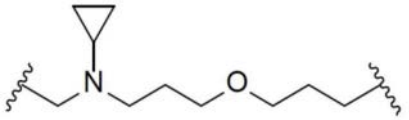
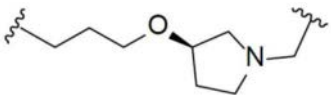
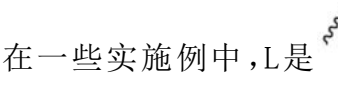
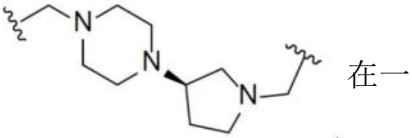
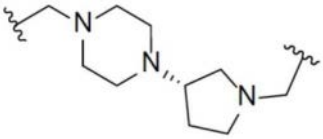
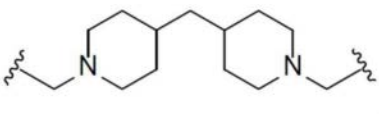
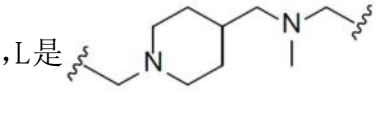
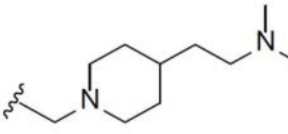
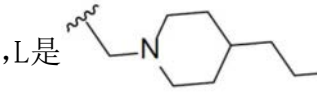
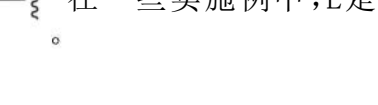
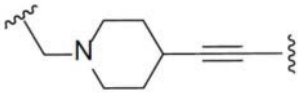
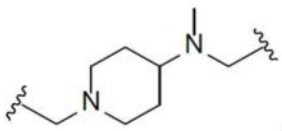
 在一些实施例中,L是

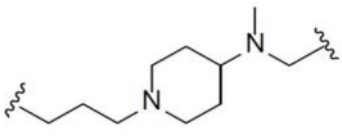
在一些实施例中,L是 在一些实施例中,L是

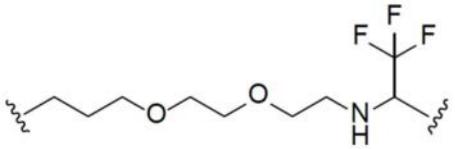
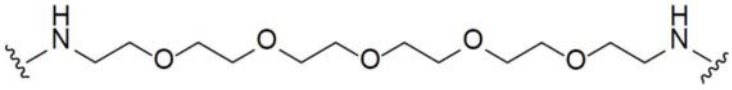
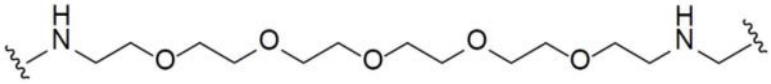
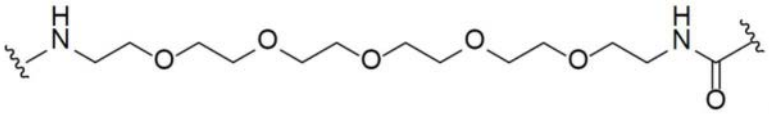
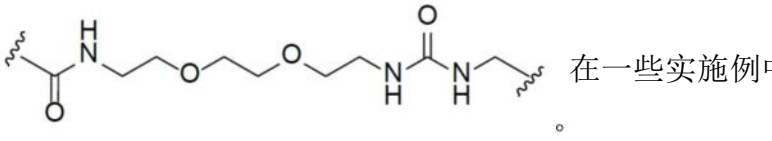
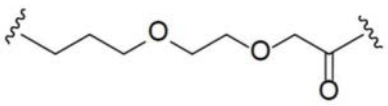
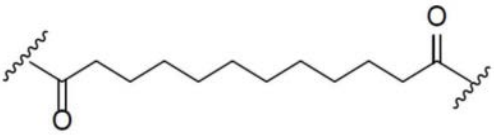
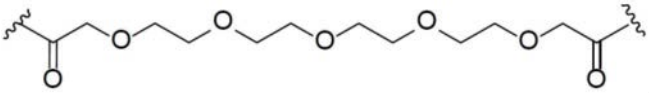
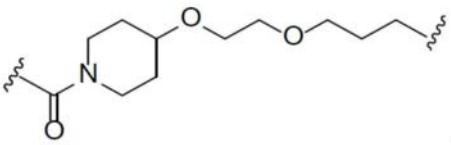
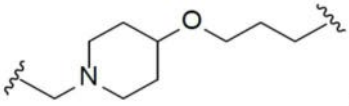
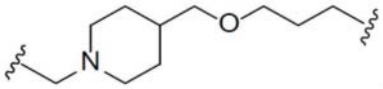
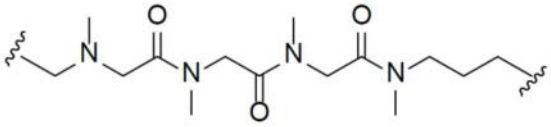
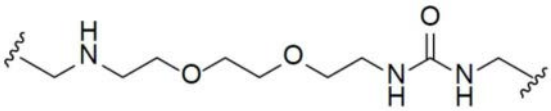
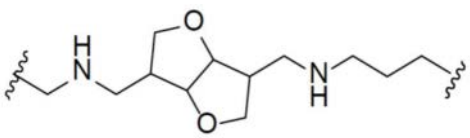
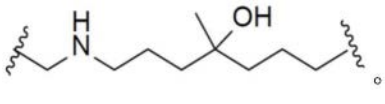
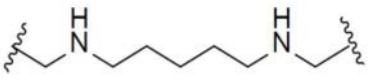
 在一些实施例中,L是

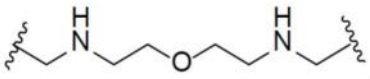
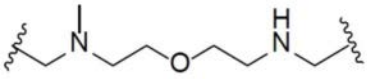
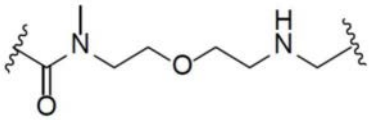
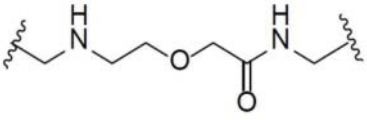
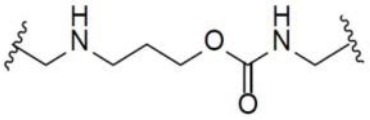
 在一些实施例中,L是

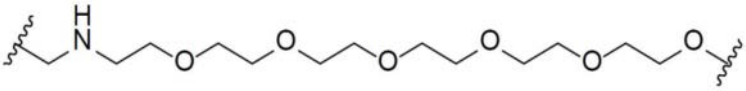
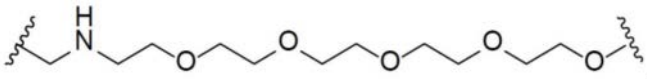
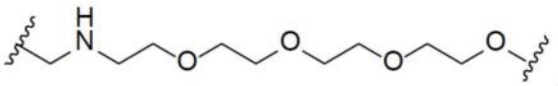
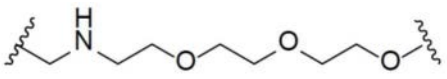
在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。

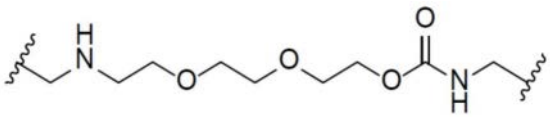
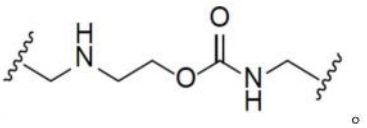
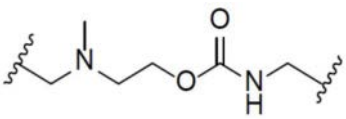
。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。

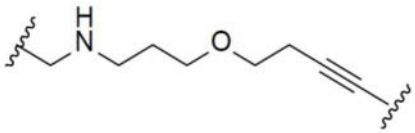
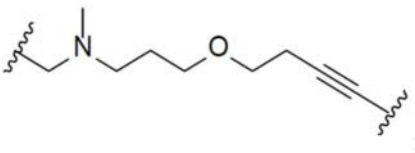
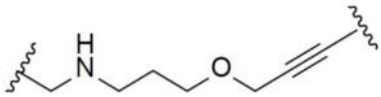


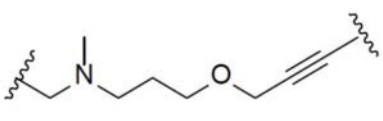
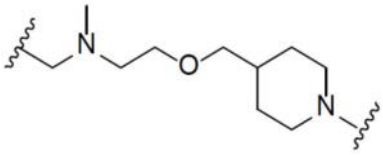
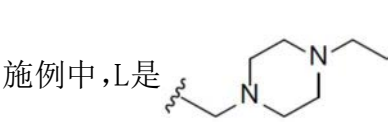
在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是

。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是

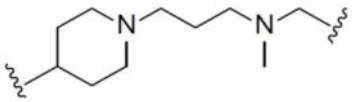
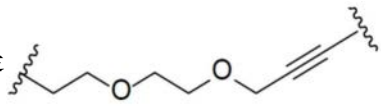
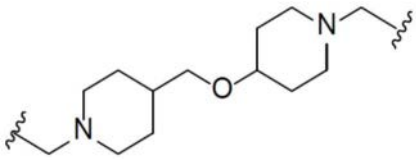
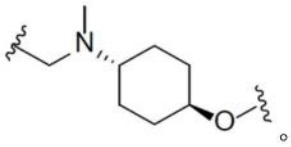
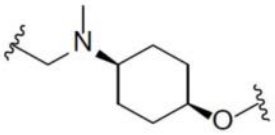
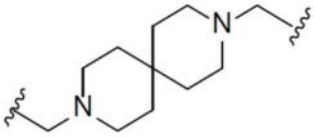
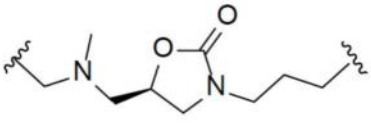
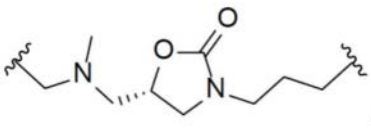
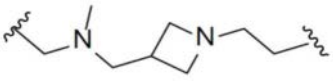
。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是

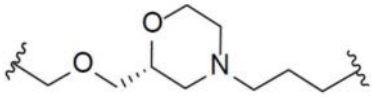
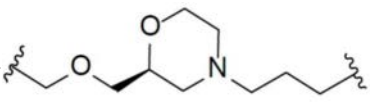
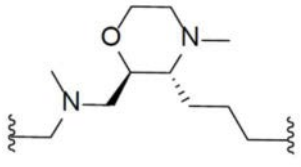
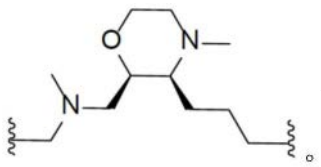
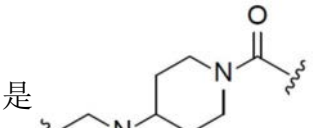
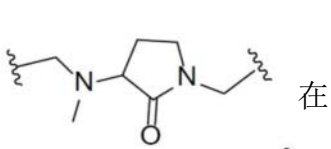
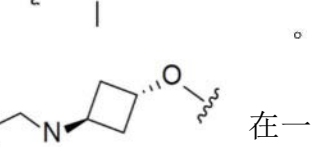
。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是

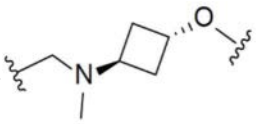
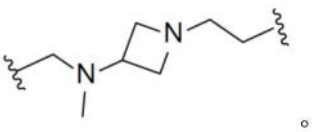
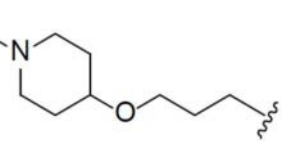
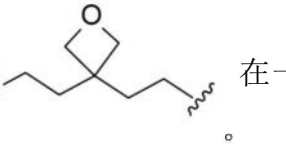
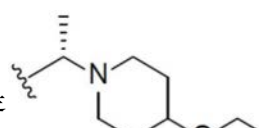
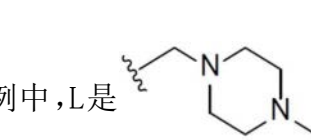
。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是

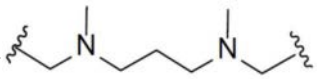
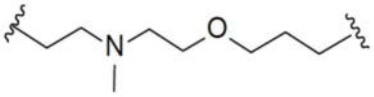
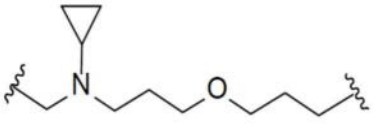
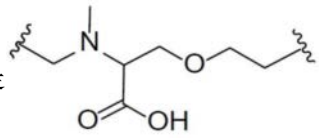
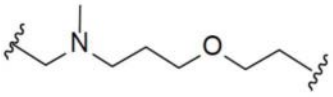
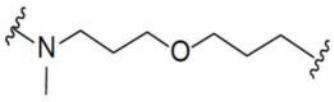
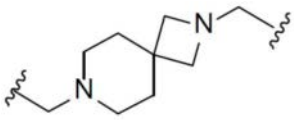
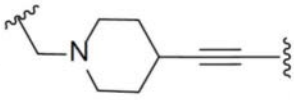
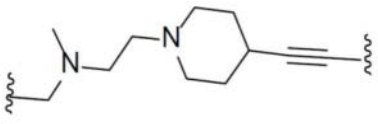
。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是

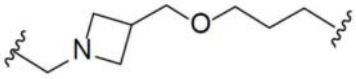
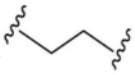
。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是

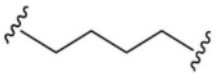
。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是

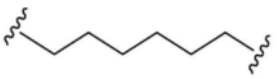
。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是

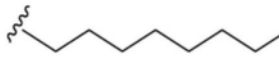
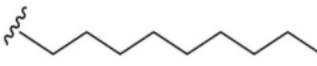
。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。

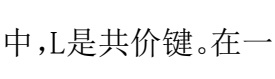
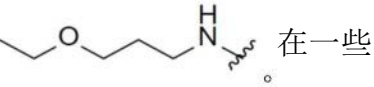
中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是

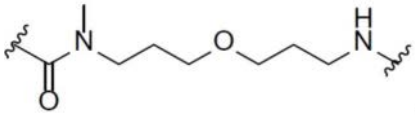
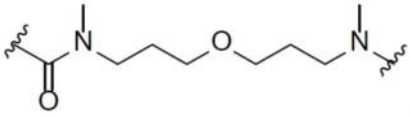
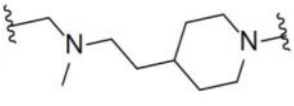
。在一些实施例中,L是共价键。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是

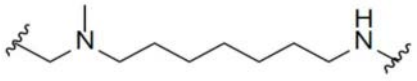
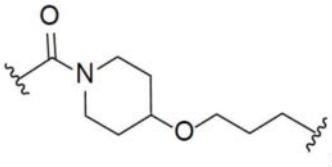
。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是

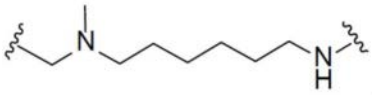
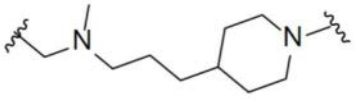
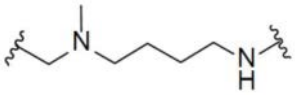
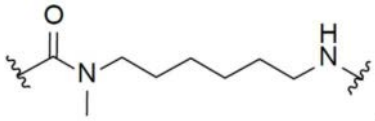
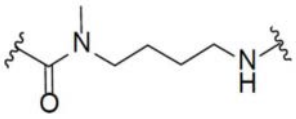
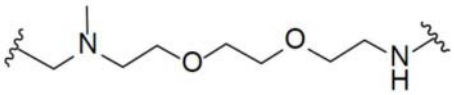
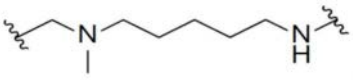
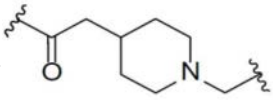
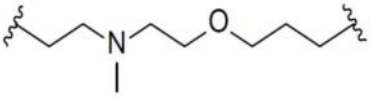
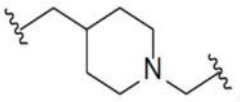
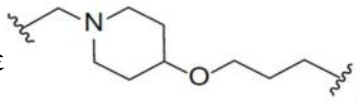
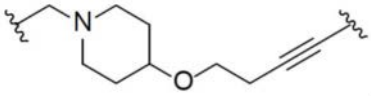
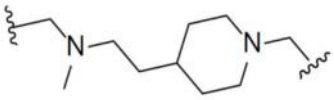
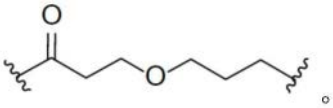
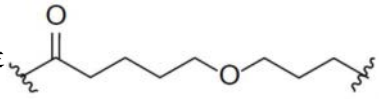
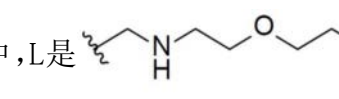
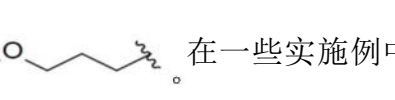
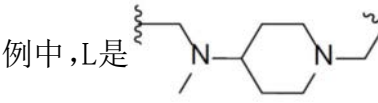
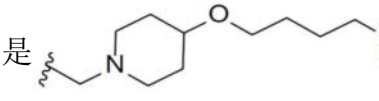
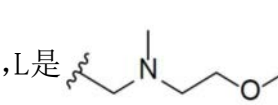
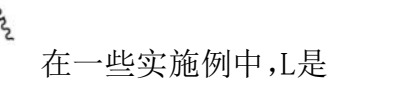
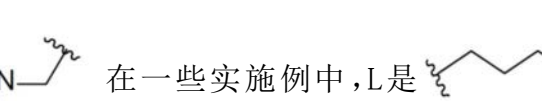
。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是

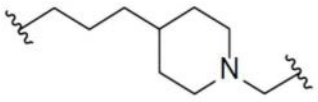
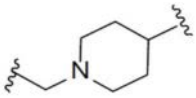
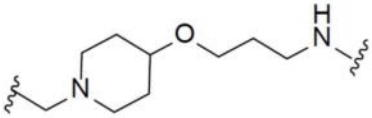
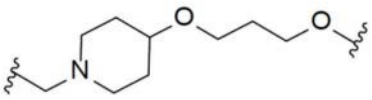
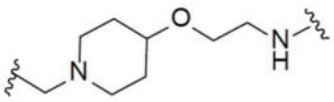
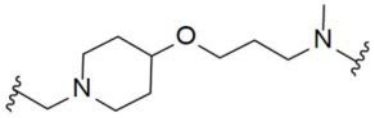
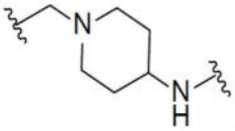
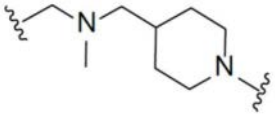
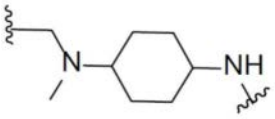
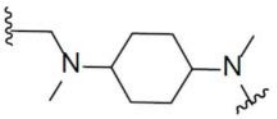
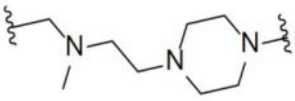
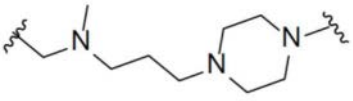
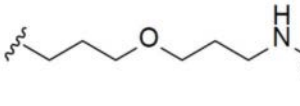
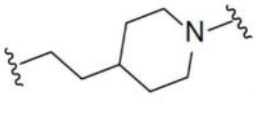
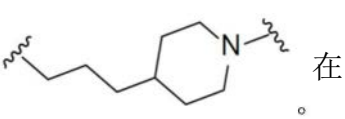
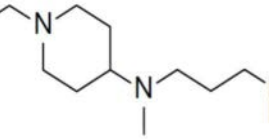
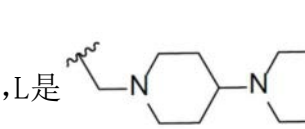
。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是

。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是共价键。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是

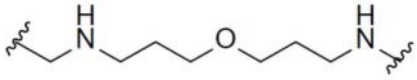
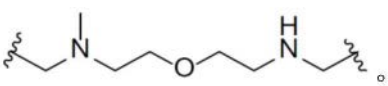
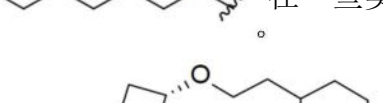
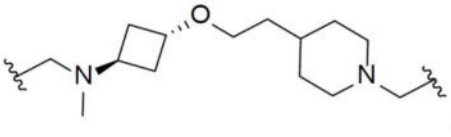
。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是

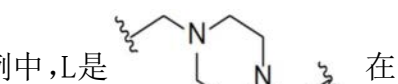
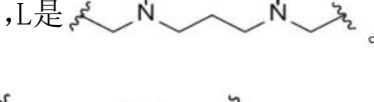
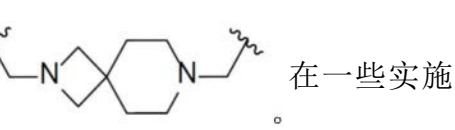
。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是

例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是

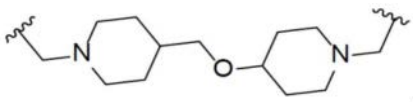
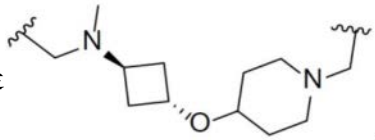
。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。

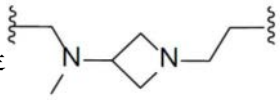
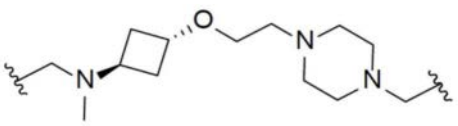
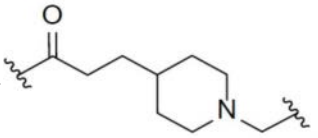
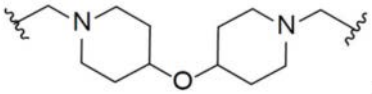
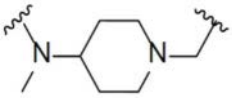
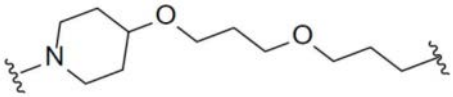
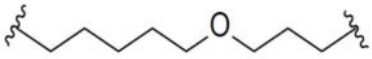
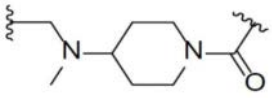
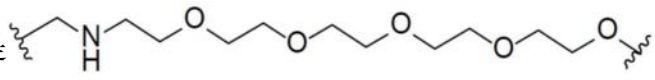
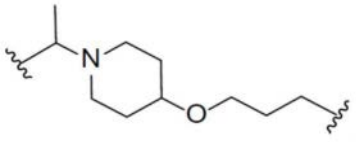
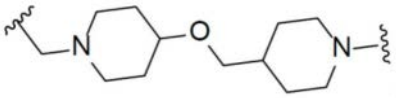
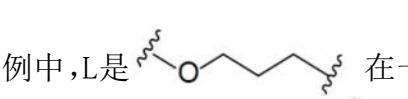
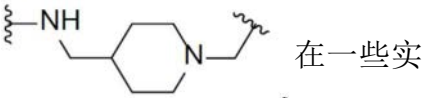
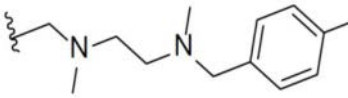
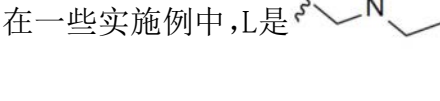
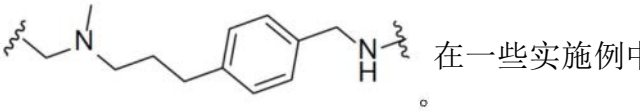
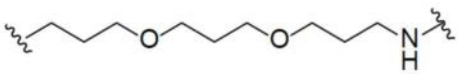
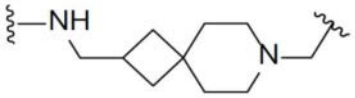
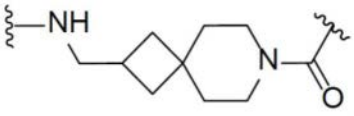
在一些实施例中，L是

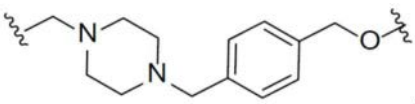
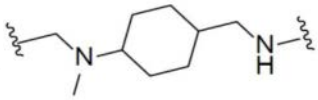
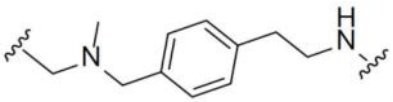
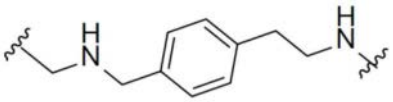
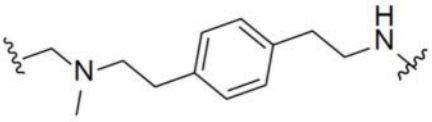
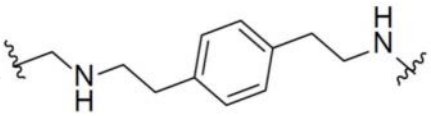
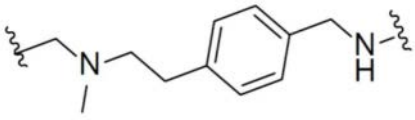
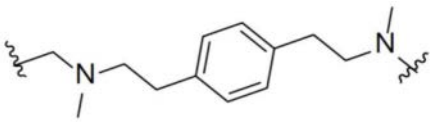
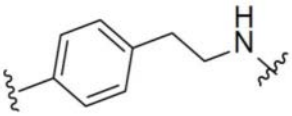
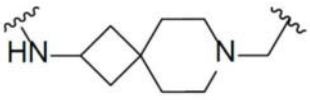
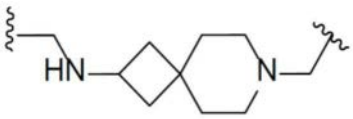
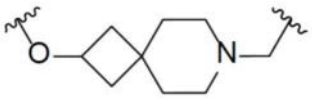
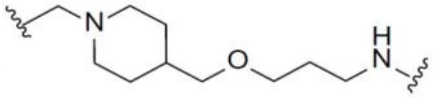
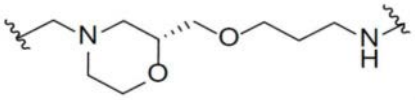
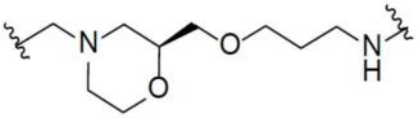
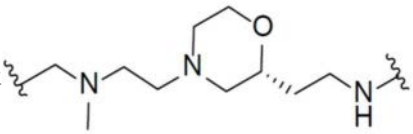
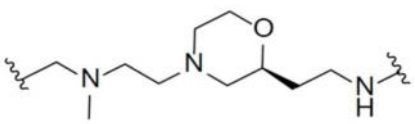
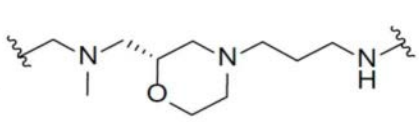
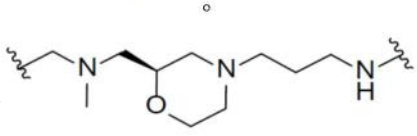
。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是

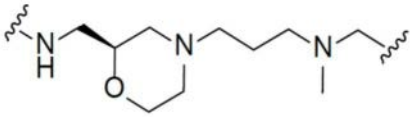
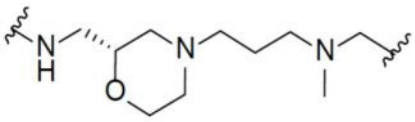
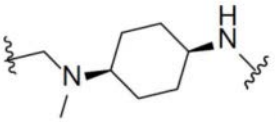
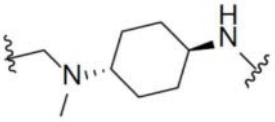
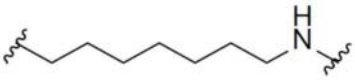
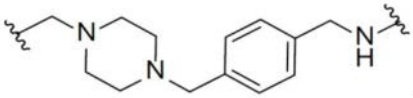
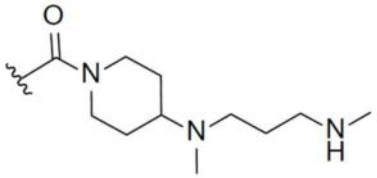
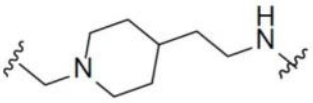
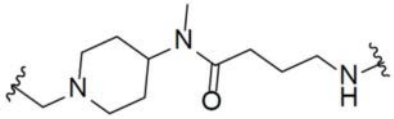
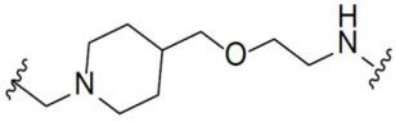
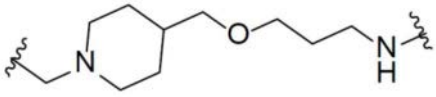
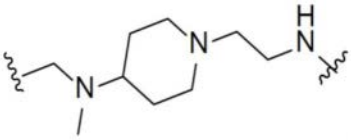
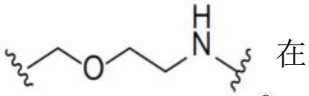
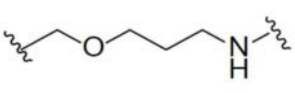
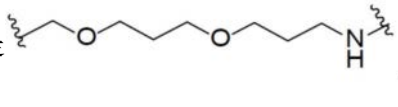
。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是

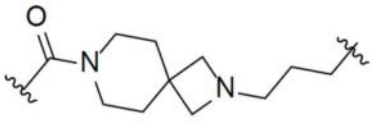
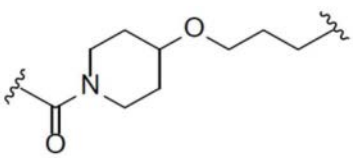
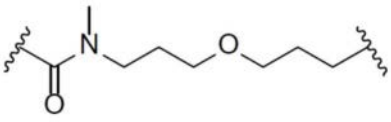
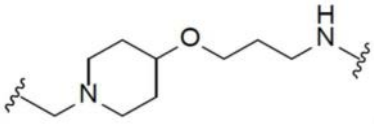
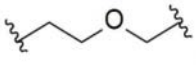
。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是

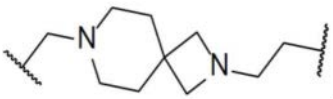
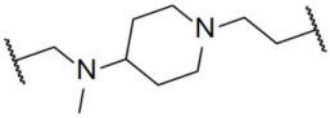
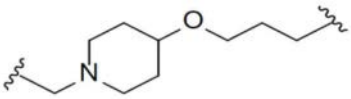
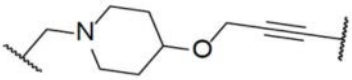
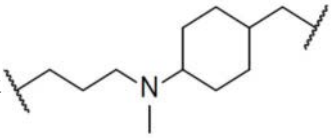
例中,L是。在一些实施例中,L是。

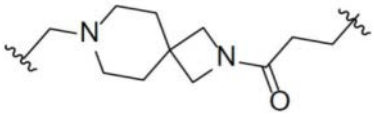
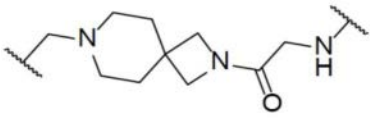
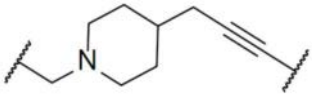
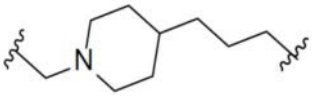
在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。

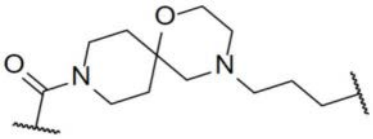
。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。

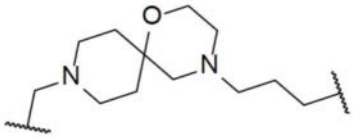
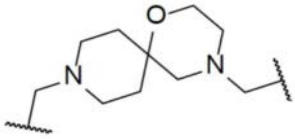
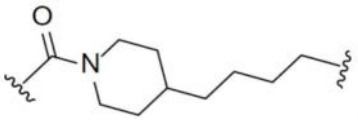
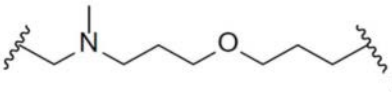
。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。

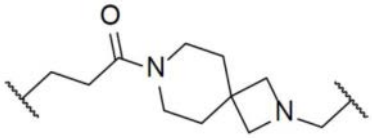
[0359] 在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例

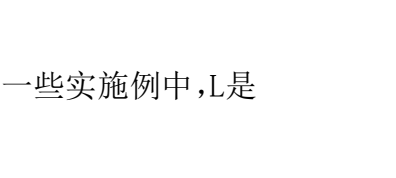
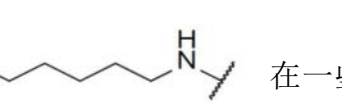
中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是

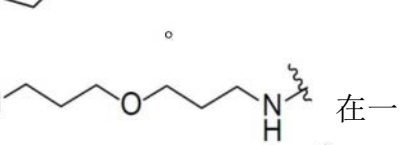
 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是

 在一些实施例中，L是

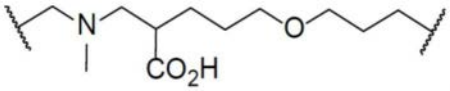
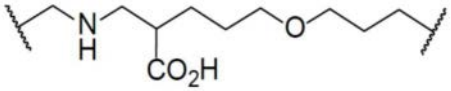
 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是

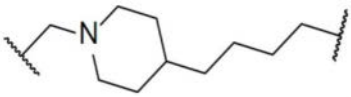
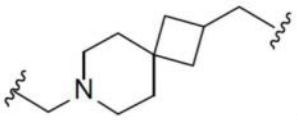
 在一些实施例中，L是

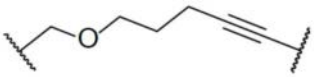
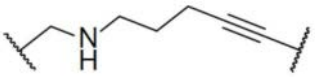
 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是

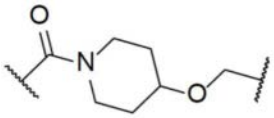
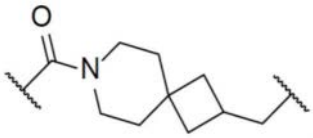
 在一些实施例中，L是

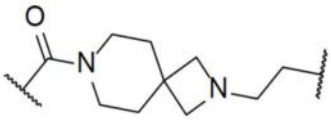
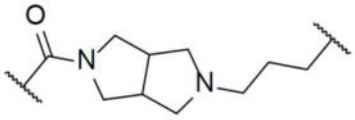
 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是 在一些实施例中，L是

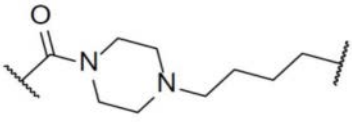
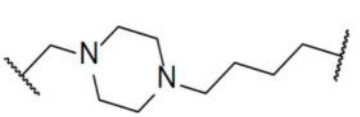

在一些实施例中，L是。

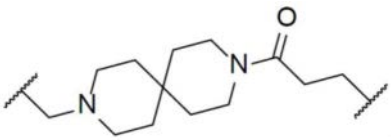
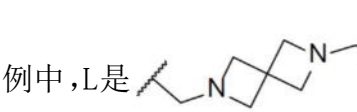
在一些实施例中，L是在一些实施例中，L是。

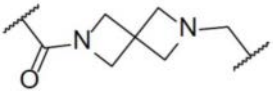
在一些实施例中，L是在一些实施例中，L是。

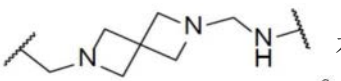
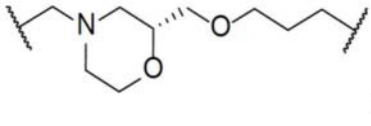
在一些实施例中，L是在一些实施例中，L是。

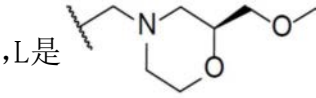
在一些实施例中，L是在一些实施例中，L是。

在一些实施例中，L是在一些实施例中，L是。

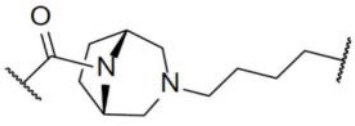
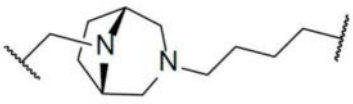
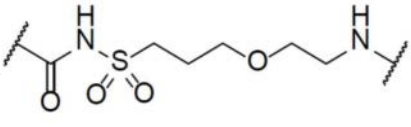
在一些实施例中，L是在一些实施例中，L是。

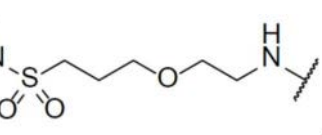
在一些实施例中，L是在一些实施例中，L是。

在一些实施例中，L是在一些实施例中，L是。

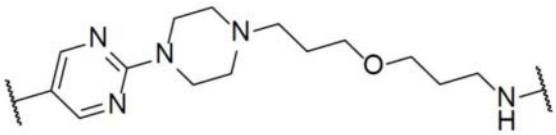
在一些实施例中，L是在一些实施例中，L是。

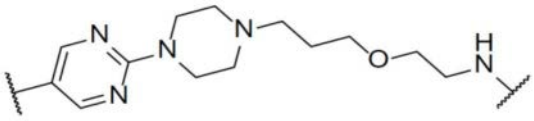
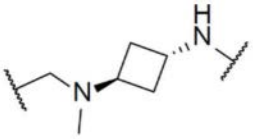
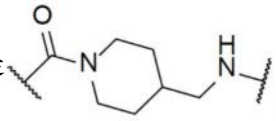
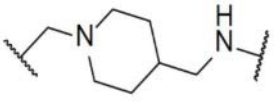
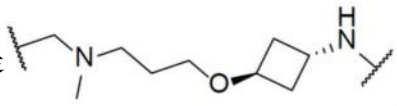
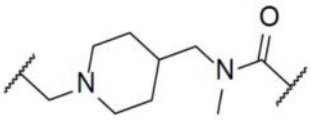
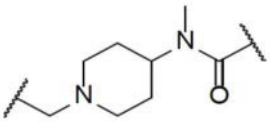
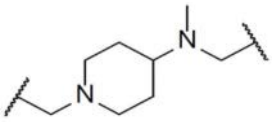
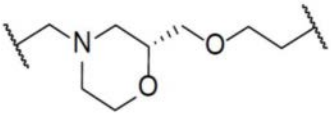
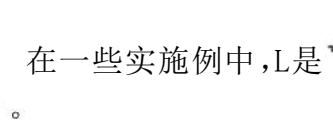
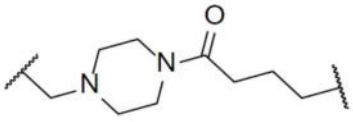
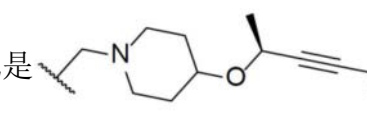
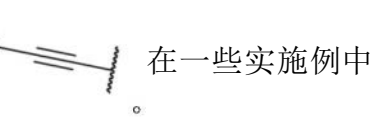
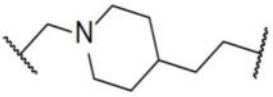
在一些实施例中，L是在一些实施例中，L是

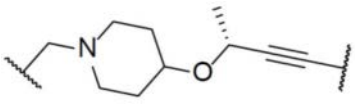
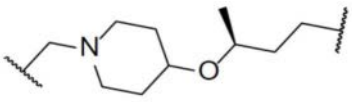
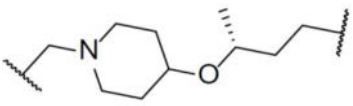
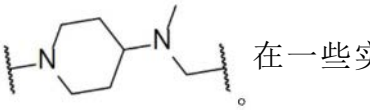
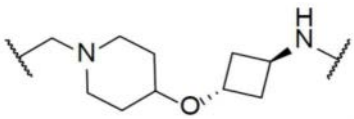
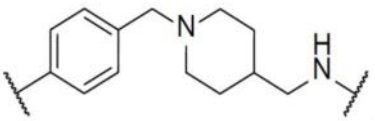
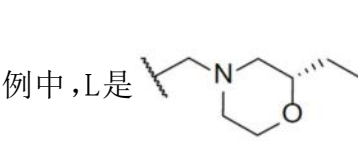
在一些实施例中，L是在一些实施例中，L是。

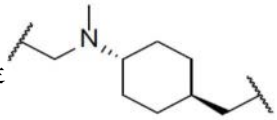
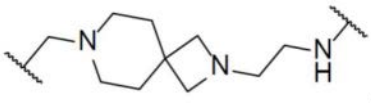
在一些实施例中，L是在一些实施例中，L是

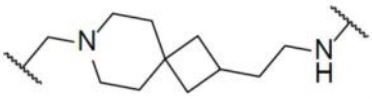
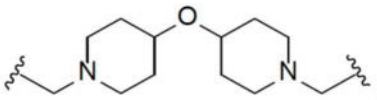
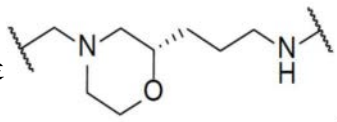
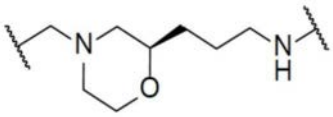
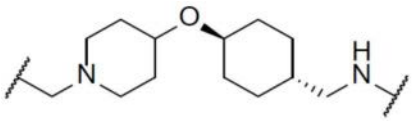
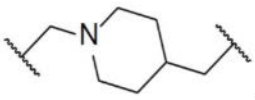
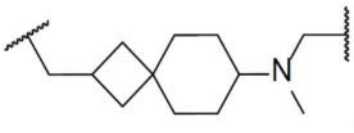
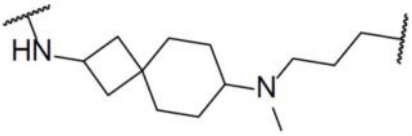
。

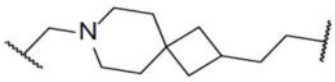
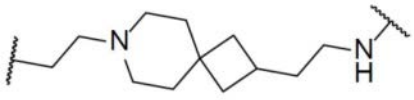
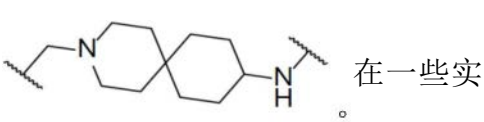

在一些实施例中,L是

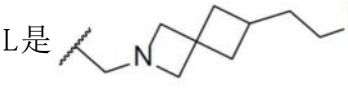
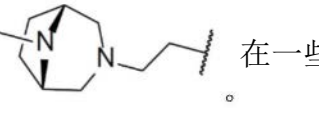
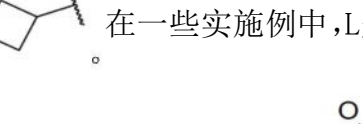

。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是

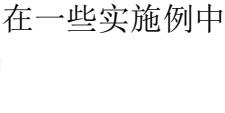
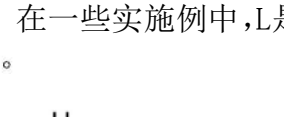
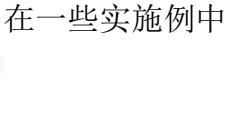

。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。

一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。

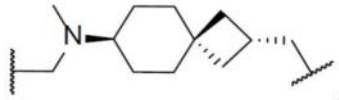
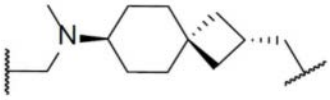
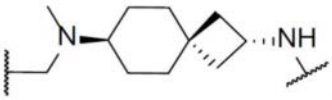
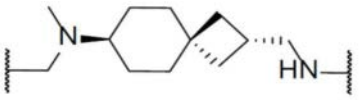
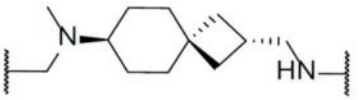
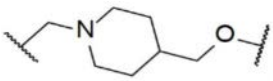
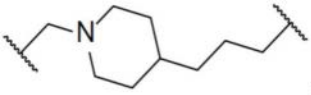
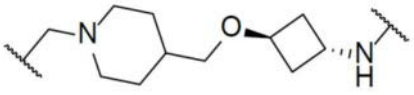
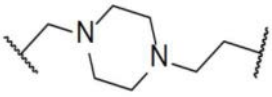
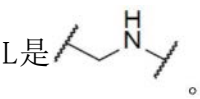
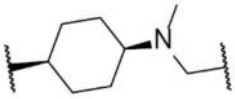
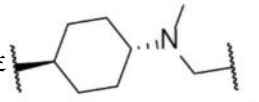
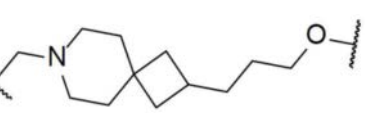
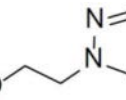
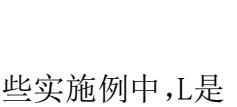
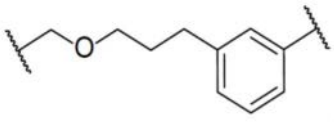
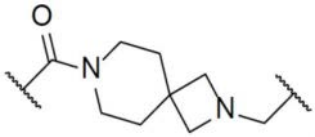
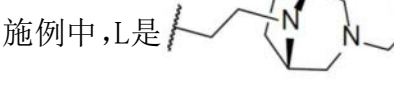
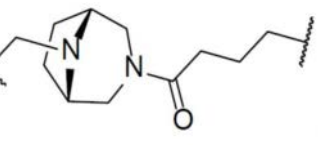
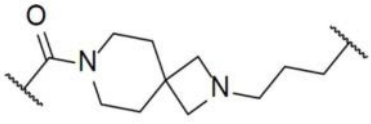
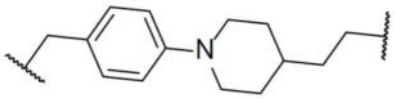
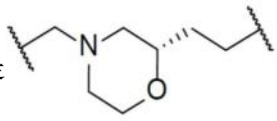
在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是

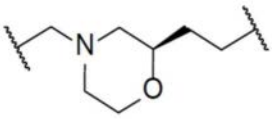
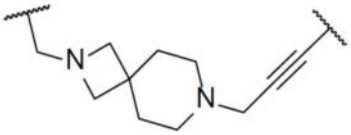
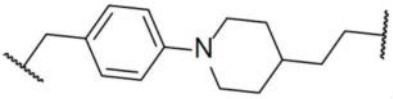
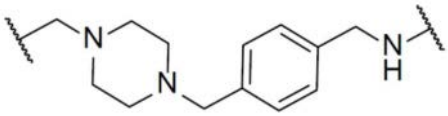
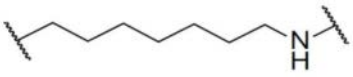
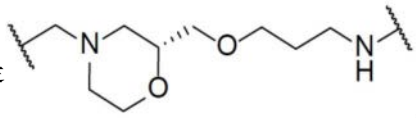
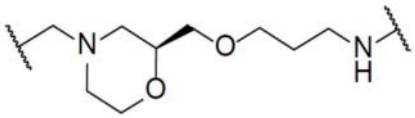
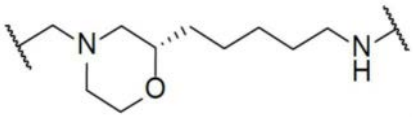
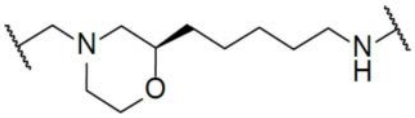
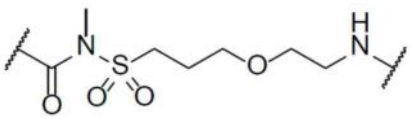
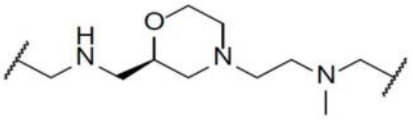
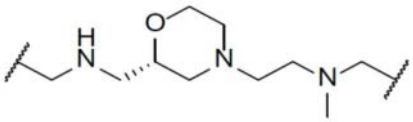
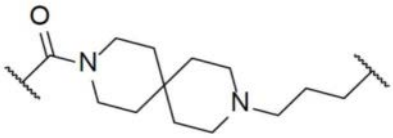
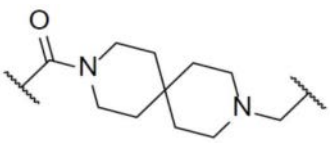
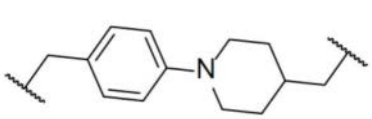
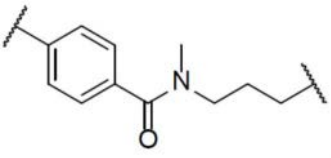
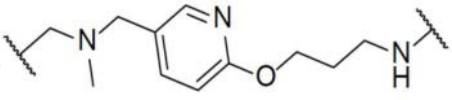
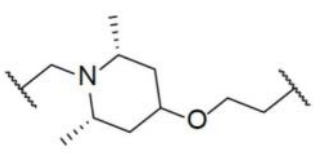
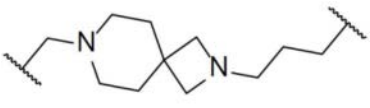
。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是

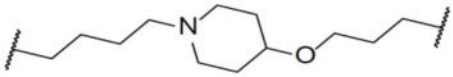
。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是

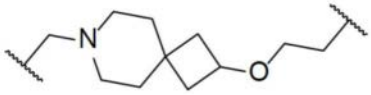
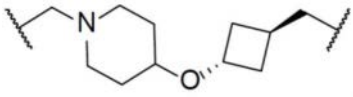
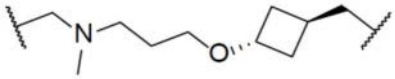
。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是

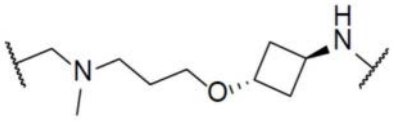
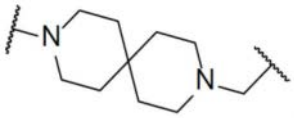
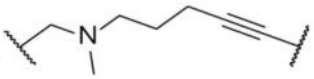
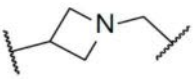
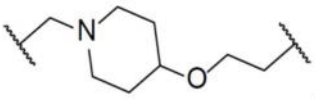
。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是。在一些实施例中,L是

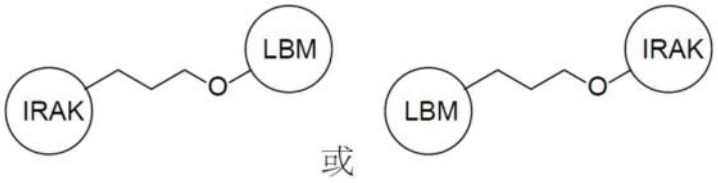
。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，

L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是。在一些实施例中，L是

中,L是 在一些实施例中,L是

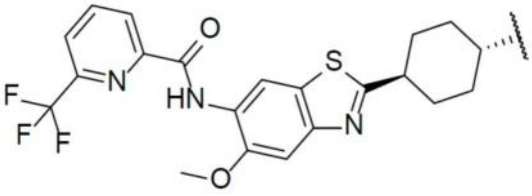
 在一些实施例中,L是 在一些实施例中,L是 在一些实施例中,L是

 在一些实施例中,L是 在一些实施例中,L是 在一些实施例中,L是 在一些实施例中,L是 在一些实施例中,L是 在一些实施例中,L是



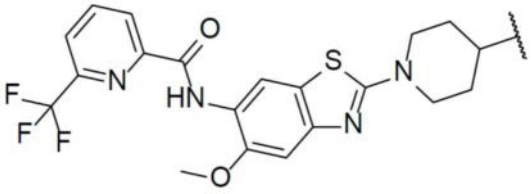
。

[0362] 在一些实施例中，所提供的化合物或其医药学上可接受的盐，是选自其中IRAK是



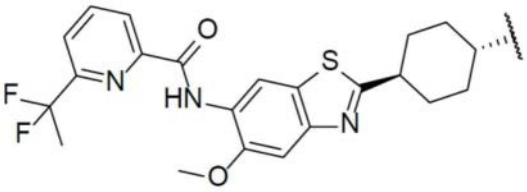
的那些，LBM是选自以下表A中的那些中的任一个，且L是选自以下表B中的那些中的任一个。

[0363] 在一些实施例中，所提供的化合物或其医药学上可接受的盐，是选自其中IRAK是



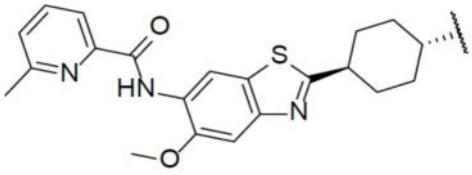
的那些，LBM是选自以下表A中的那些中的任一个，且L是选自以下表B中的那些中的任一个。

[0364] 在一些实施例中，所提供的化合物或其医药学上可接受的盐，是选自其中IRAK是



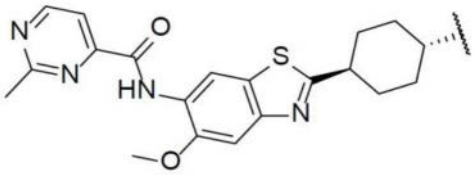
的那些，LBM是选自以下表A中的那些中的任一个，且L是选自以下表B中的那些中的任一个。

[0365] 在一些实施例中，所提供的化合物或其医药学上可接受的盐，是选自其中IRAK是



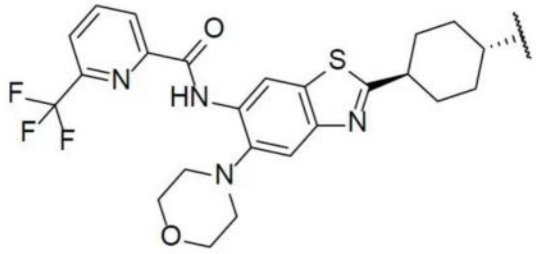
的那些，LBM是选自以下表A中的那些中的任一个，且L是选自以下表B中的那些中的任一个。

[0366] 在一些实施例中，所提供的化合物或其医药学上可接受的盐，是选自其中IRAK是



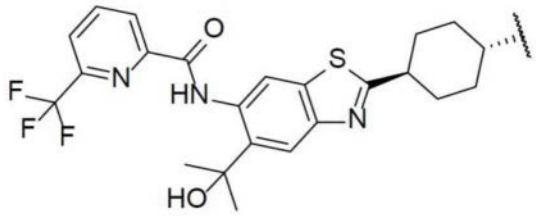
的那些，LBM是选自以下表A中的那些中的任一个，且L是选自以下表B中的那些中的任一个。

[0367] 在一些实施例中，所提供的化合物或其医药学上可接受的盐，是选自其中IRAK是



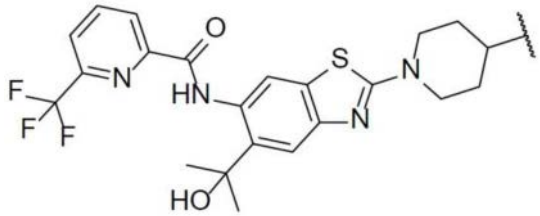
的那些,LBM是选自以下表A中的那些中的任一个,且L是选自以下表B中的那些中的任一个。

[0368] 在一些实施例中,所提供的化合物或其医药学上可接受的盐,是选自其中IRAK是



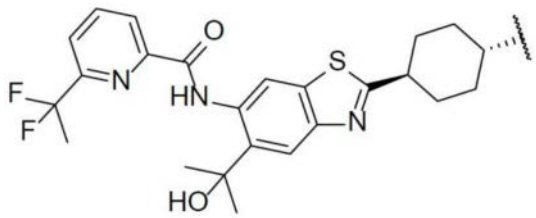
的那些,LBM是选自以下表A中的那些中的任一个,且L是选自以下表B中的那些中的任一个。

[0369] 在一些实施例中,所提供的化合物或其医药学上可接受的盐,是选自其中IRAK是



的那些,LBM是选自以下表A中的那些中的任一个,且L是选自以下表B中的那些中的任一个。

[0370] 在一些实施例中,所提供的化合物或其医药学上可接受的盐,是选自其中IRAK是



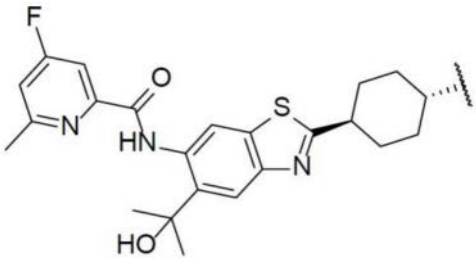
的那些,LBM是选自以下表A中的那些中的任一个,且L是选自以下表B中的那些中的任一个。

[0371] 在一些实施例中,所提供的化合物或其医药学上可接受的盐,是选自其中IRAK是



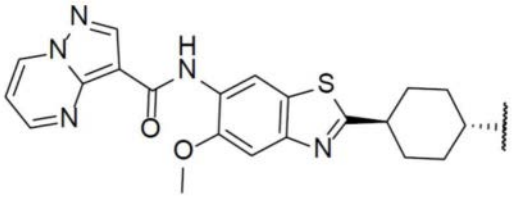
的那些,LBM是选自以下表A中的那些中的任一个,且L是选自以下表B中的那些中的任一个。

[0372] 在一些实施例中,所提供的化合物或其医药学上可接受的盐,是选自其中IRAK是



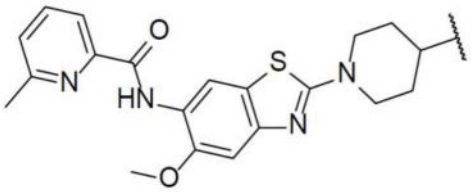
的那些,LBM是选自以下表A中的那些中的任一个,且L是选自以下表B中的那些中的任一个。

[0373] 在一些实施例中,所提供的化合物或其医药学上可接受的盐,是选自其中IRAK是



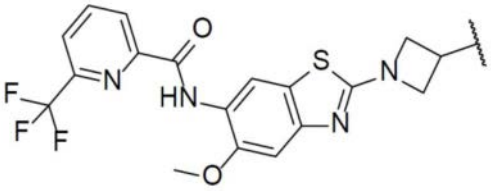
的那些,LBM是选自以下表A中的那些中的任一个,且L是选自以下表B中的那些中的任一个。

[0374] 在一些实施例中,所提供的化合物或其医药学上可接受的盐,是选自其中IRAK是



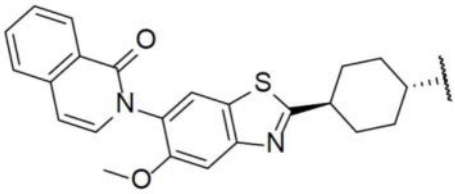
的那些,LBM是选自以下表A中的那些中的任一个,且L是选自以下表B中的那些中的任一个。

[0375] 在一些实施例中,所提供的化合物或其医药学上可接受的盐,是选自其中IRAK是



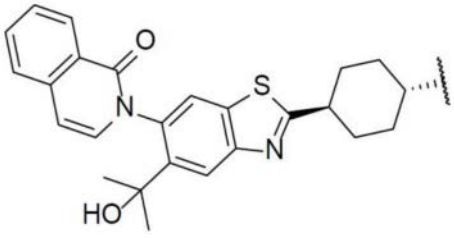
的那些,LBM是选自以下表A中的那些中的任一个,且L是选自以下表B中的那些中的任一个。

[0376] 在一些实施例中,所提供的化合物或其医药学上可接受的盐,是选自其中IRAK是



的那些,LBM是选自以下表A中的那些中的任一个,且L是选自以下表B中的那些中的任一个。

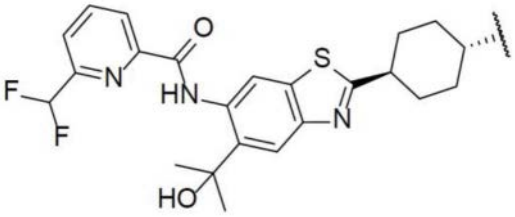
[0377] 在一些实施例中,所提供的化合物或其医药学上可接受的盐,是选自其中IRAK是



的那些,LBM是选自以下表A中的那些中的任一个,且L是

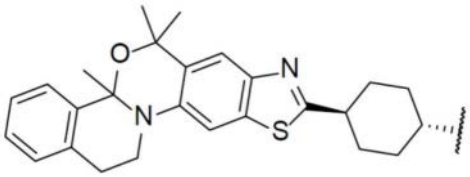
选自以下表B中的那些中的任一个。

[0378] 在一些实施例中，所提供的化合物或其医药学上可接受的盐，是选自其中IRAK是



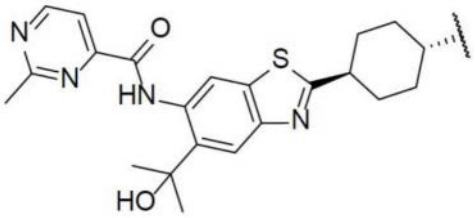
的那些，LBM是选自以下表A中的那些中的任一个，且L是选自以下表B中的那些中的任一个。

[0379] 在一些实施例中，所提供的化合物或其医药学上可接受的盐，是选自其中IRAK是



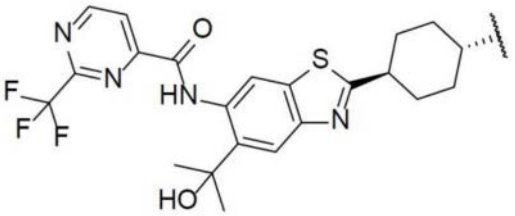
的那些，LBM是选自以下表A中的那些中的任一个，且L是选自以下表B中的那些中的任一个。

[0380] 在一些实施例中，所提供的化合物或其医药学上可接受的盐，是选自其中IRAK是



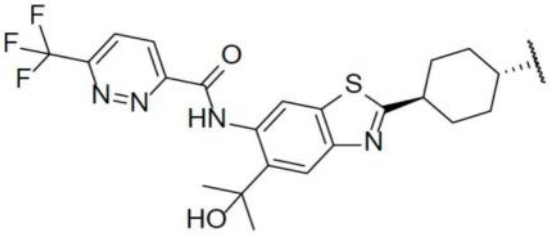
的那些，LBM是选自以下表A中的那些中的任一个，且L是选自以下表B中的那些中的任一个。

[0381] 在一些实施例中，所提供的化合物或其医药学上可接受的盐，是选自其中IRAK是



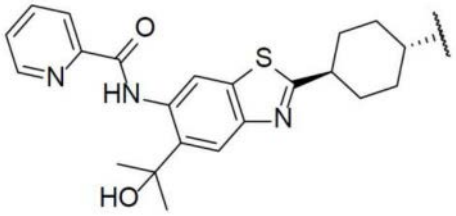
的那些，LBM是选自以下表A中的那些中的任一个，且L是选自以下表B中的那些中的任一个。

[0382] 在一些实施例中，所提供的化合物或其医药学上可接受的盐，是选自其中IRAK是



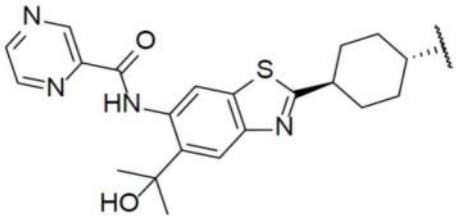
的那些，LBM是选自以下表A中的那些中的任一个，且L是选自以下表B中的那些中的任一个。

[0383] 在一些实施例中，所提供的化合物或其医药学上可接受的盐，是选自其中IRAK是



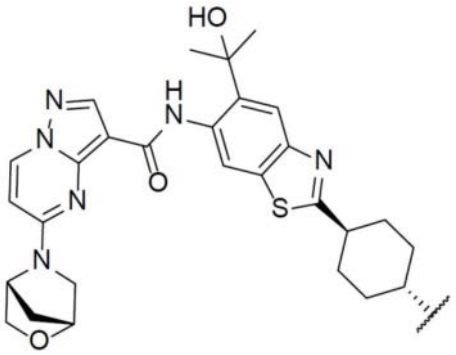
的那些，LBM是选自以下表A中的那些中的任一个，且L是选自以下表B中的那些中的任一个。

[0384] 在一些实施例中，所提供的化合物或其医药学上可接受的盐，是选自其中IRAK是



的那些，LBM是选自以下表A中的那些中的任一个，且L是选自以下表B中的那些中的任一个。

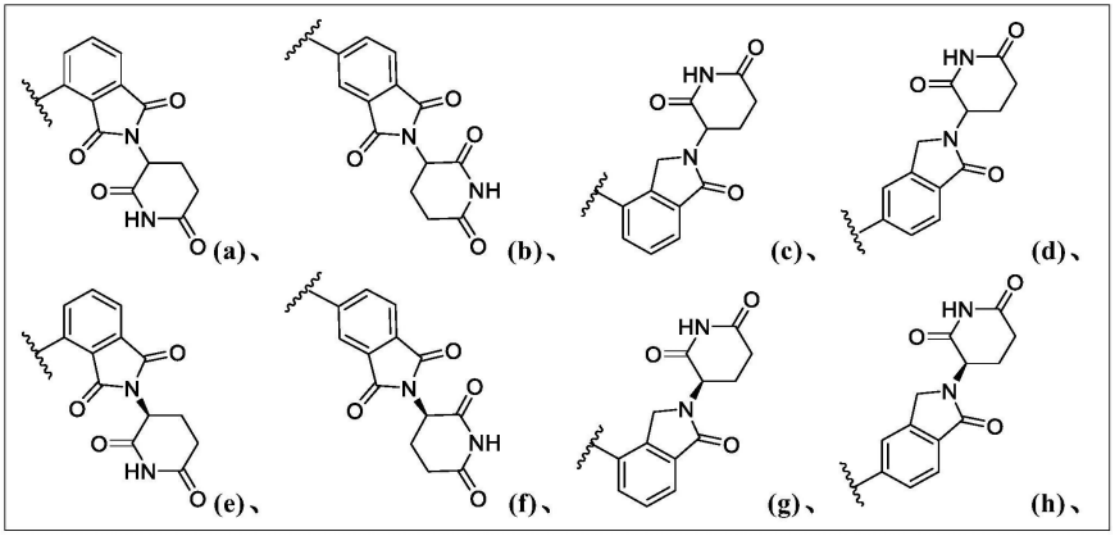
[0385] 在一些实施例中，所提供的化合物或其医药学上可接受的盐，是选自其中IRAK是

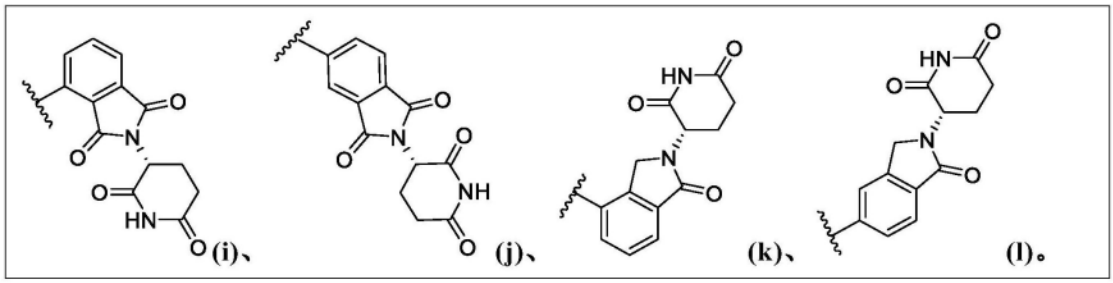


的那些，LBM是选自以下表A中的那些中的任一个，且L是选自以下表B中的那些中的任一个。

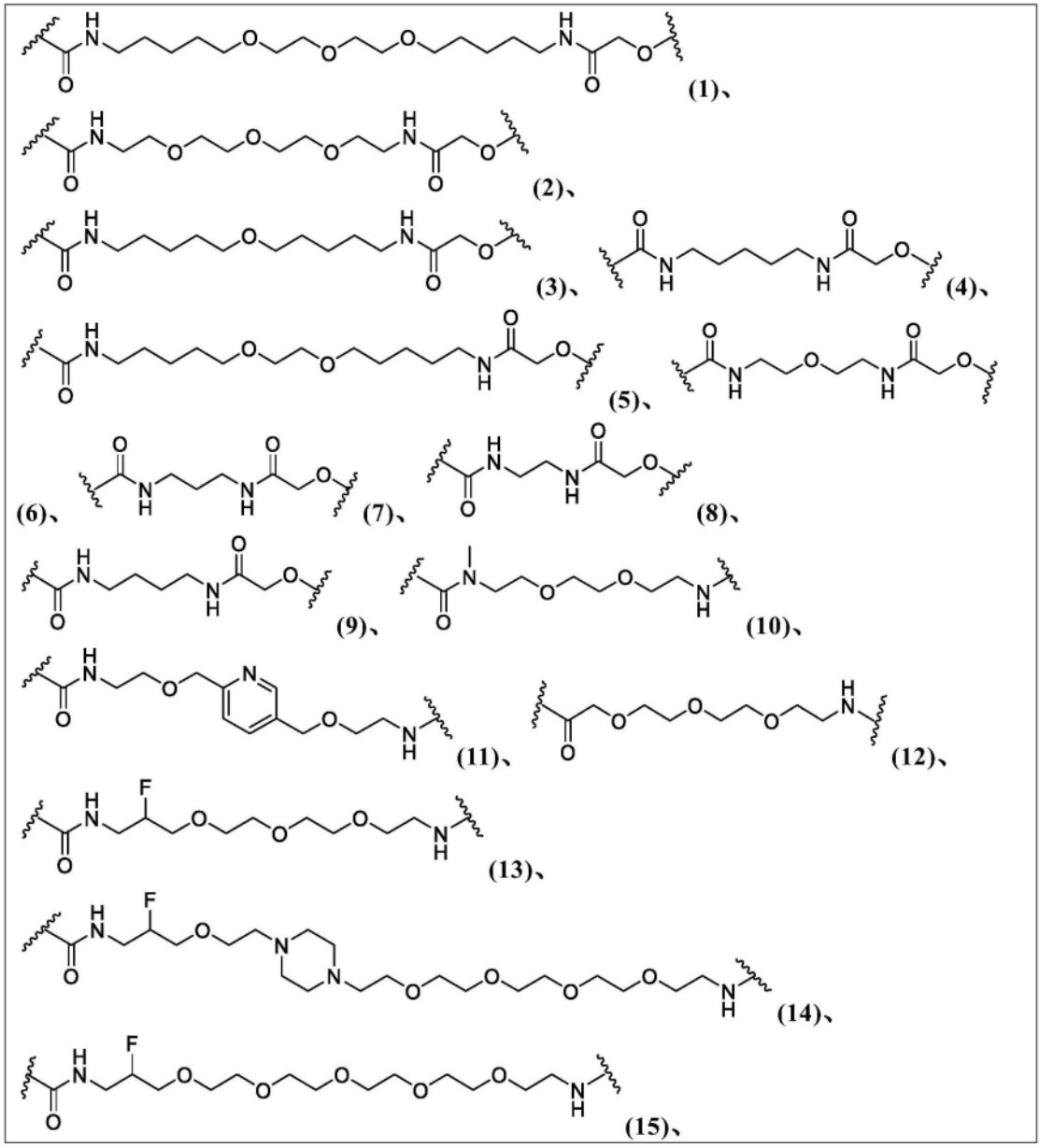
[0386] 表A.例示的E3连接酶(LBM)

[0387]

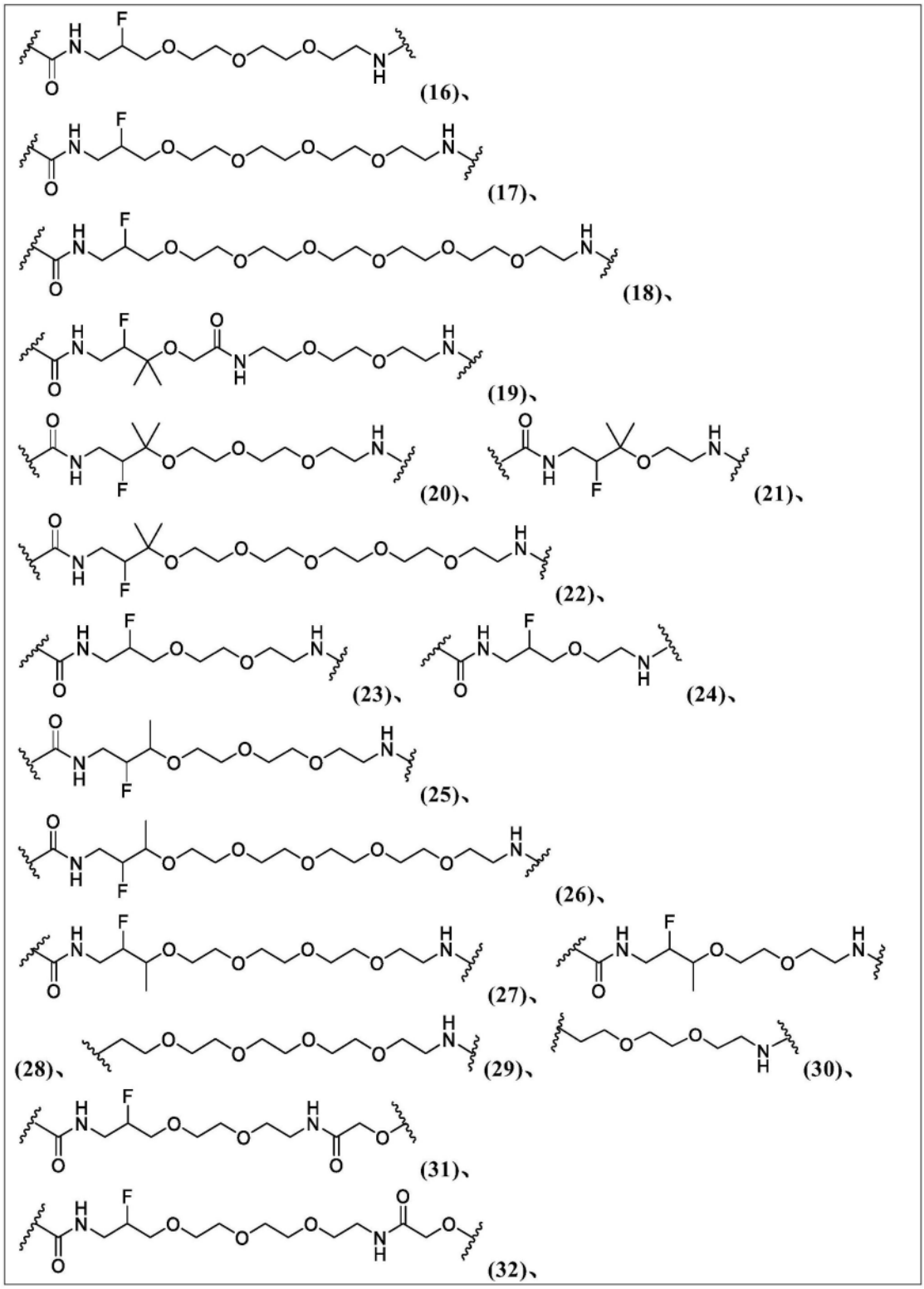


[0388] 

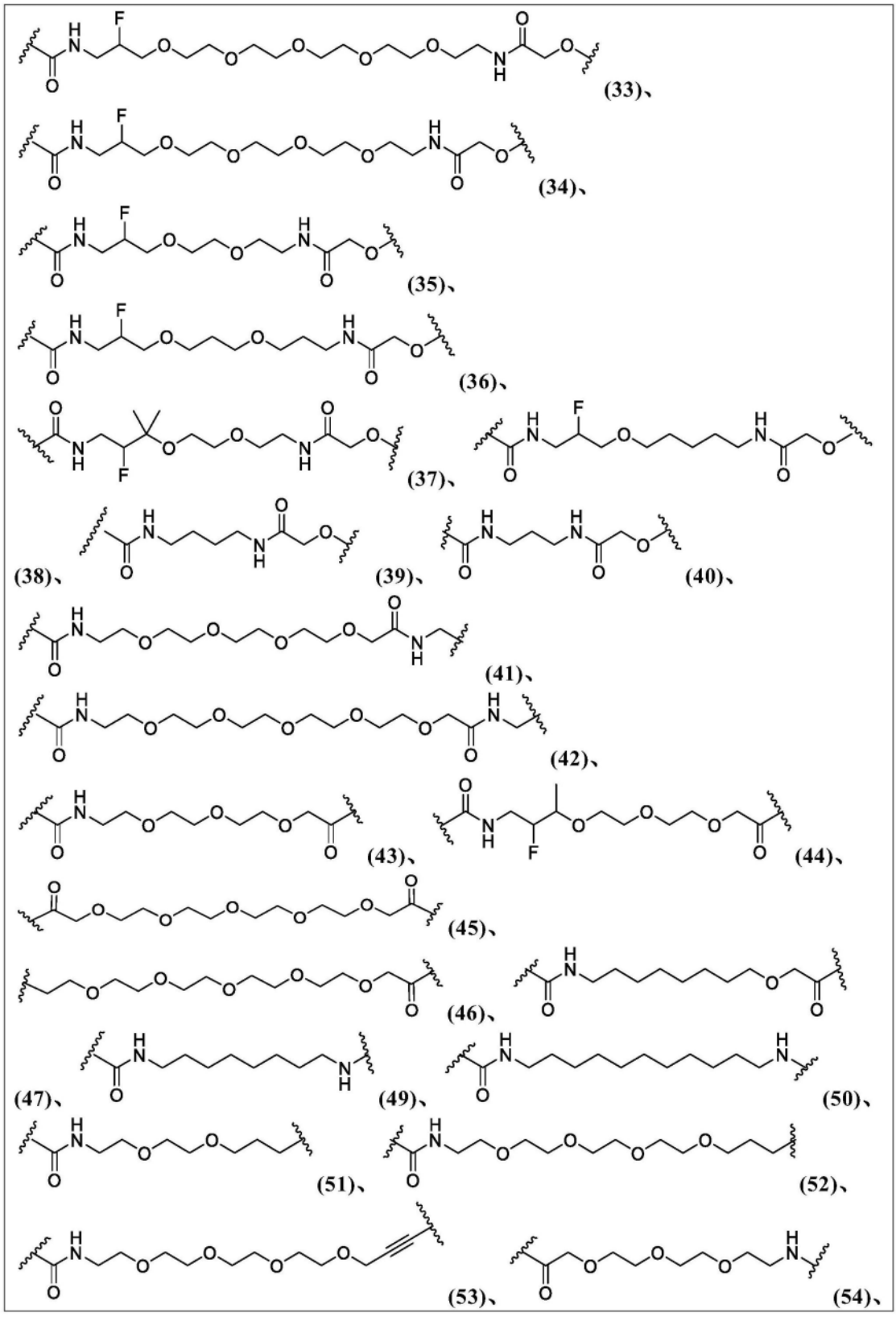
[0389] 表B.例示的连接子(L)

[0390] 

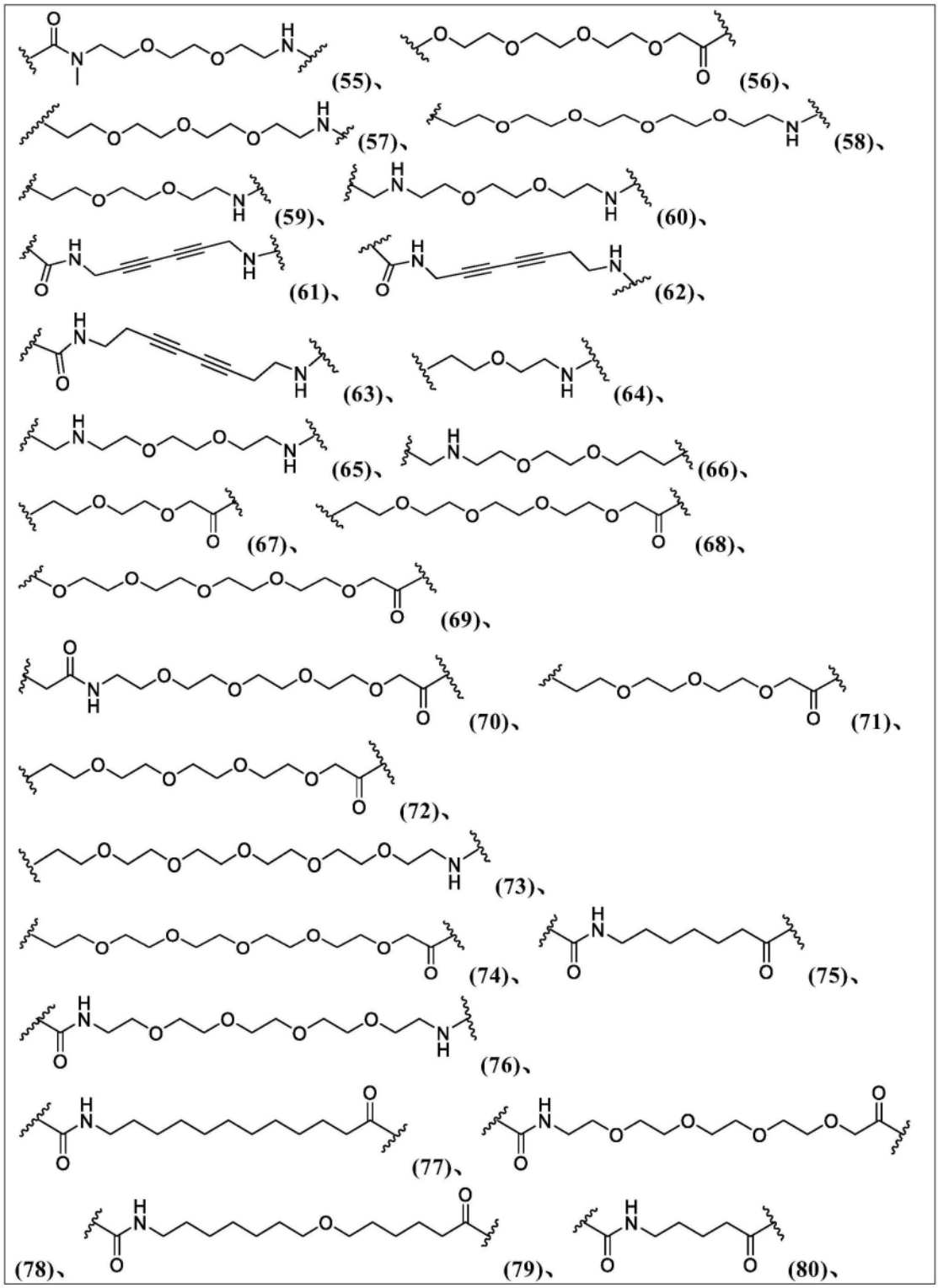
[0391]



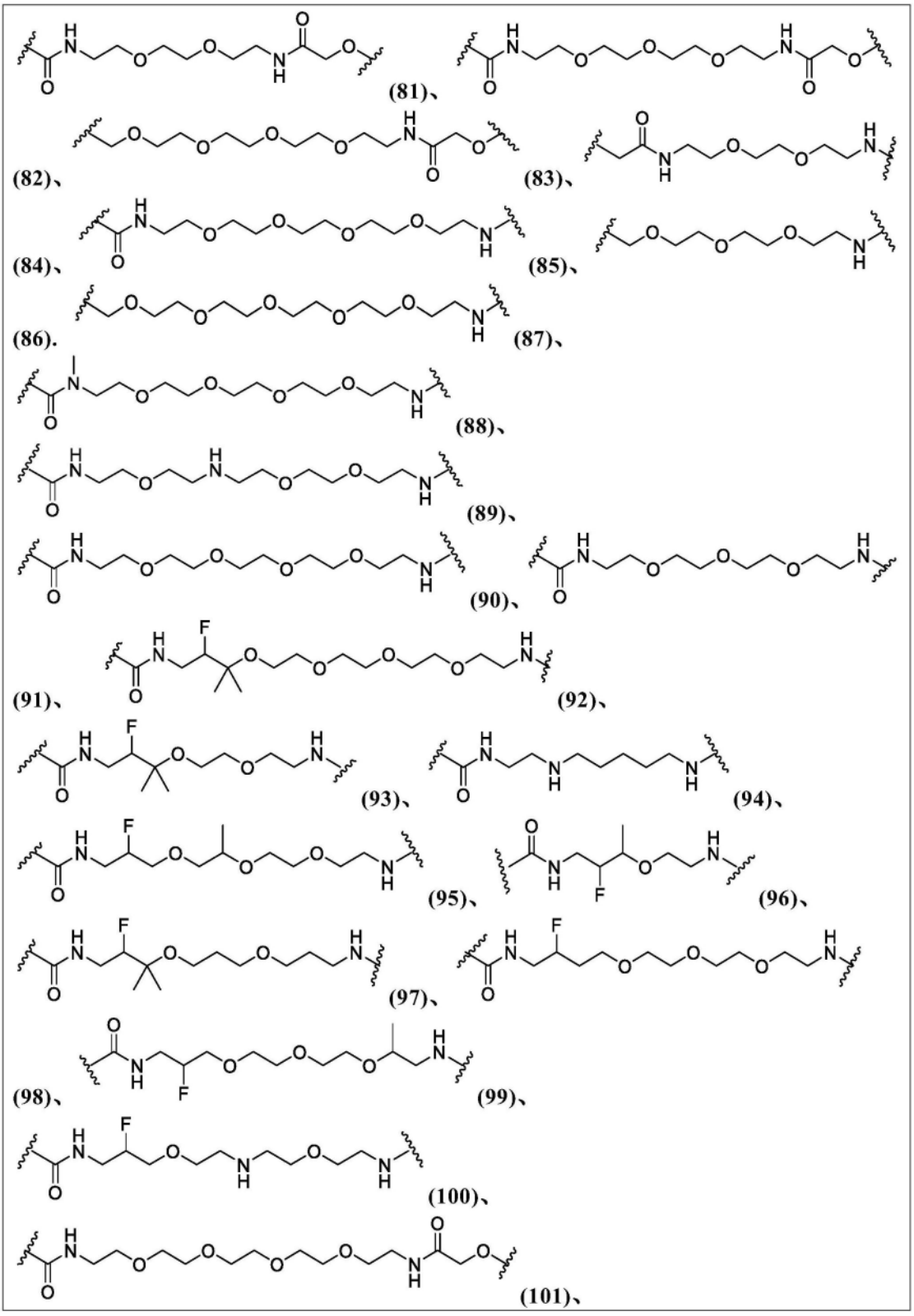
[0392]



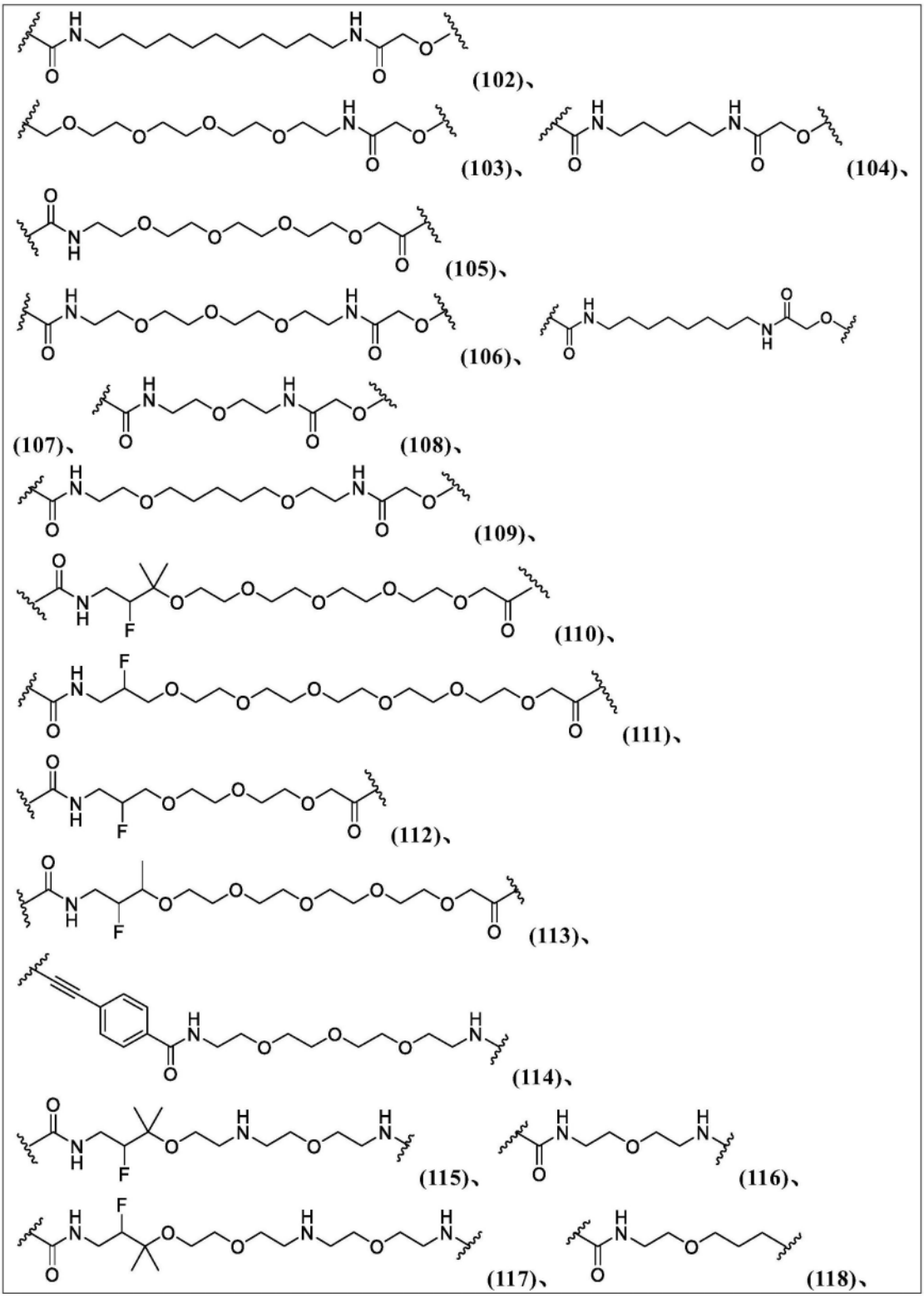
[0393]


(55)、
(56)、
(57)、
(58)、
(59)、
(60)、
(61)、
(62)、
(63)、
(64)、
(65)、
(66)、
(67)、
(68)、
(69)、
(70)、
(71)、
(72)、
(73)、
(74)、
(75)、
(76)、
(77)、
(78)、
(79)、
(80)、

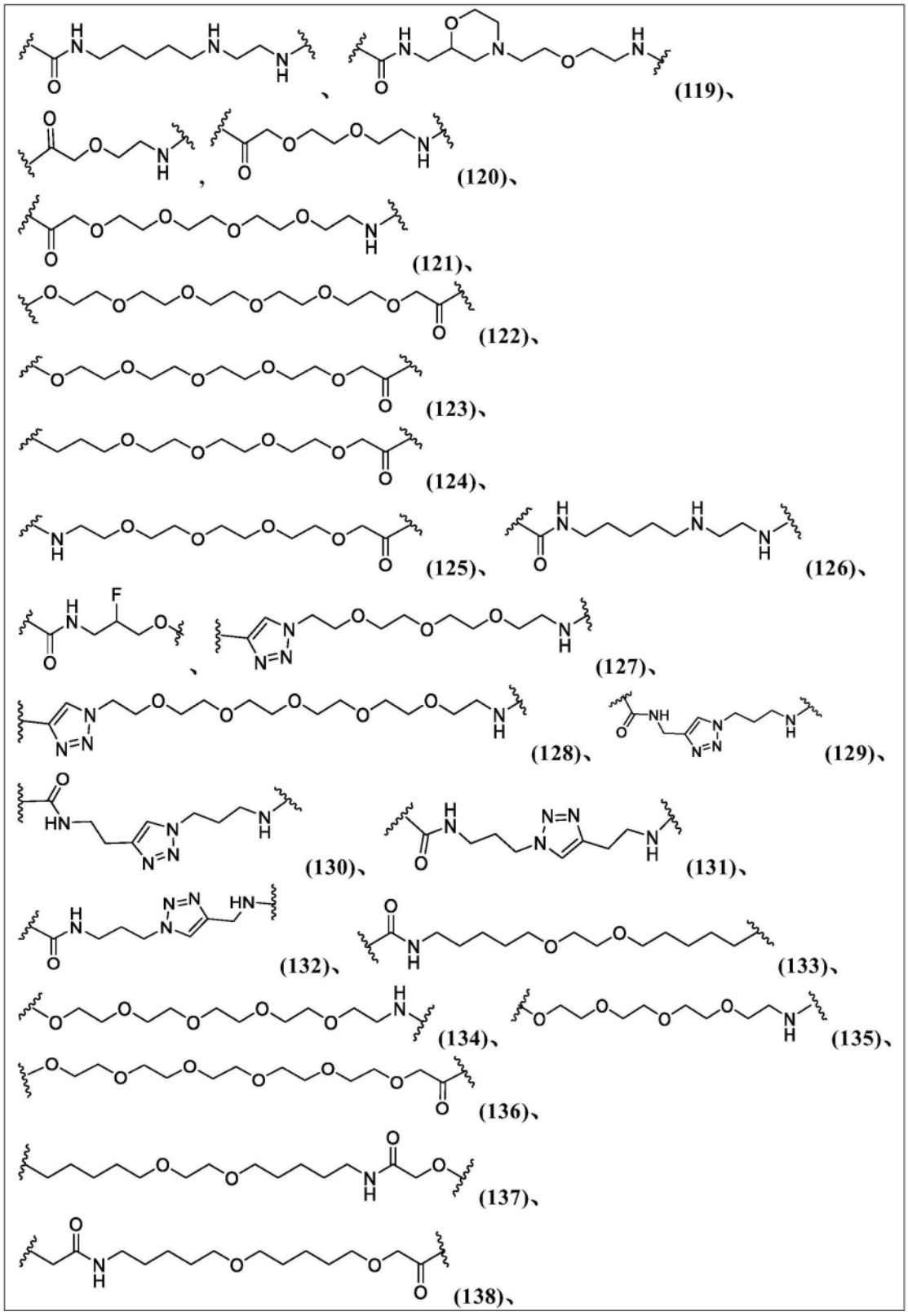
[0394]



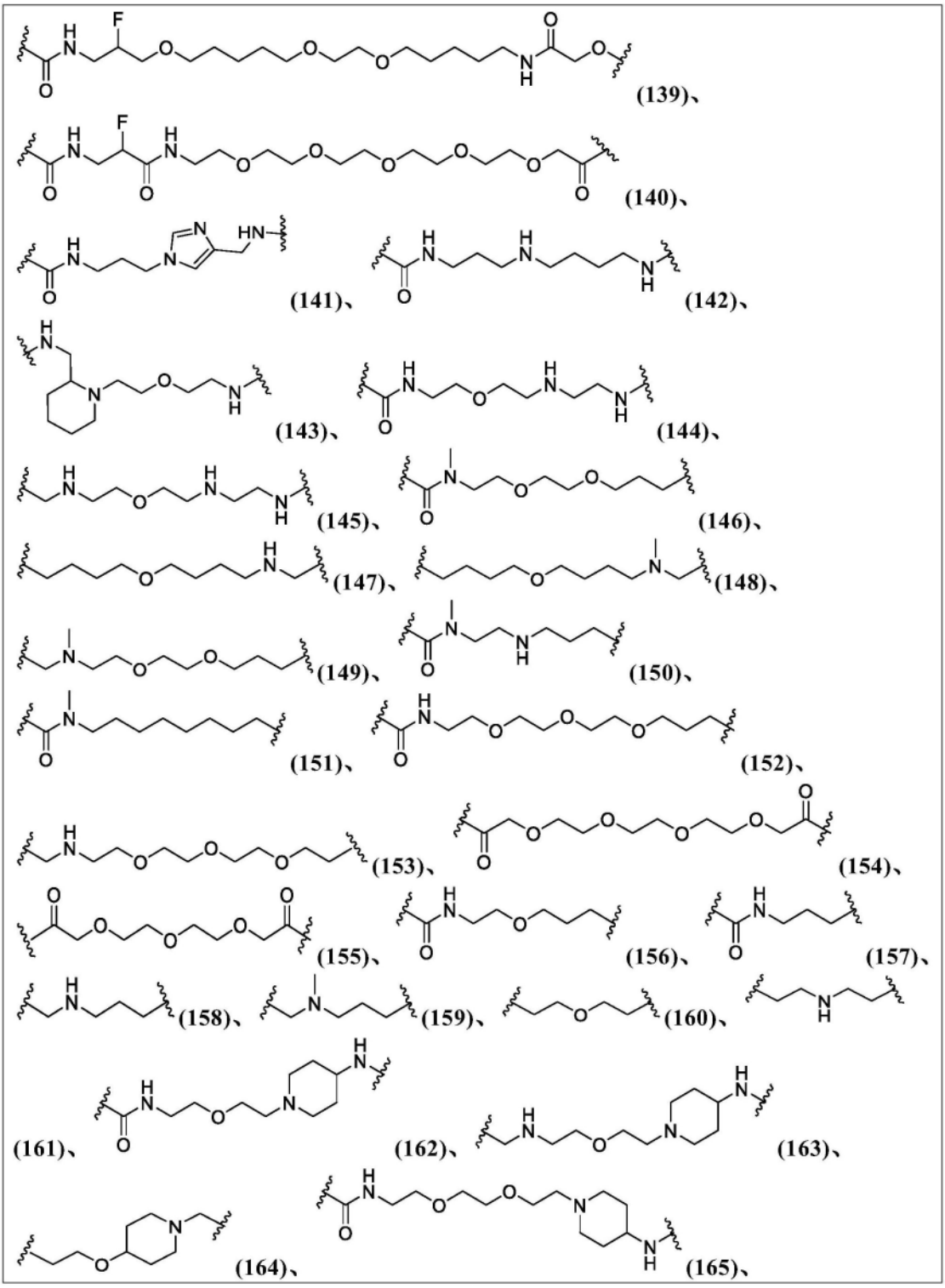
[0395]


(102)、
(103)、
(104)、
(105)、
(106)、
(107)、
(108)、
(109)、
(110)、
(111)、
(112)、
(113)、
(114)、
(115)、
(116)、
(117)、
(118)、

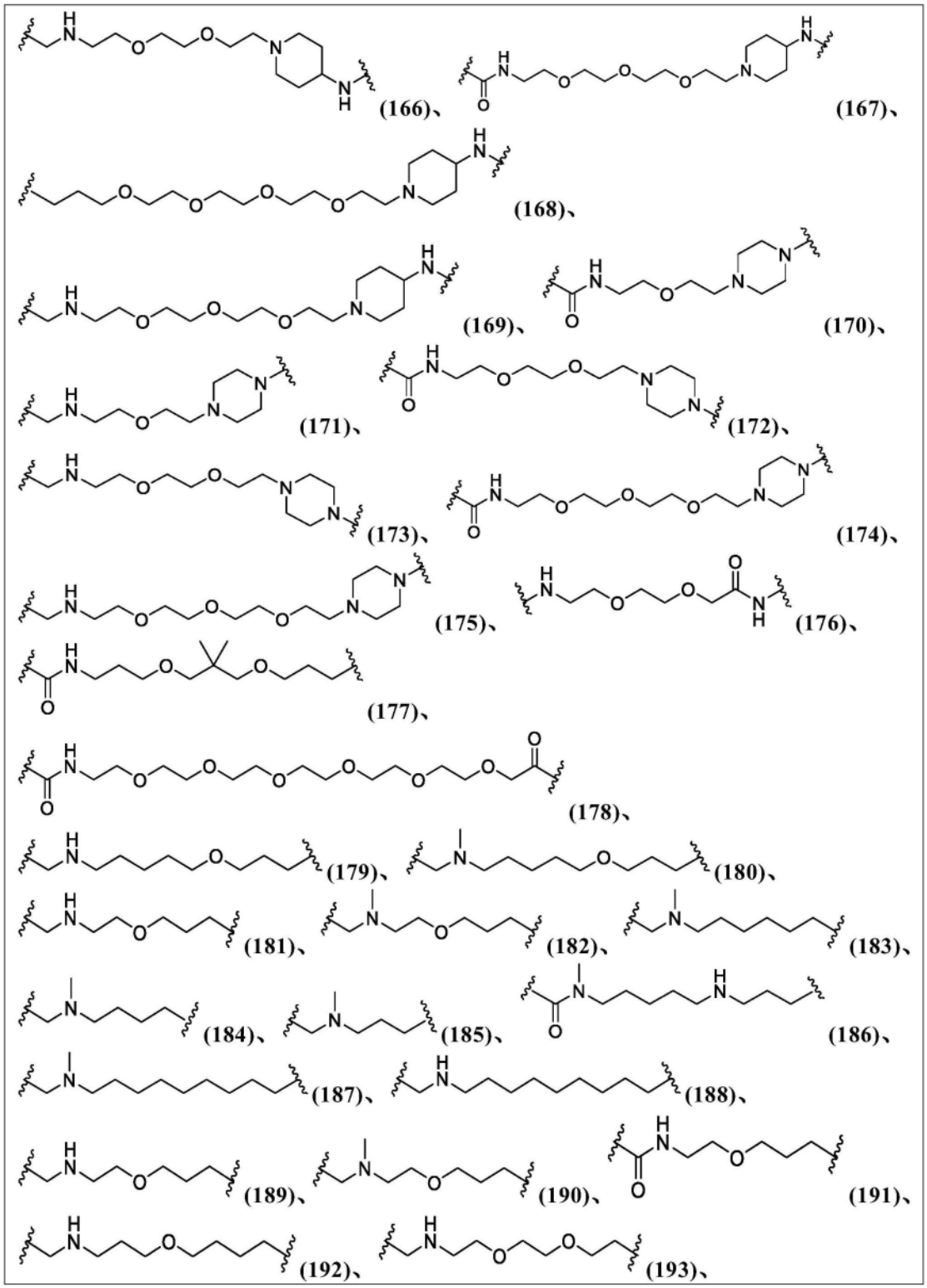
[0396]


(119)、
(120)、
(121)、
(122)、
(123)、
(124)、
(125)、
(126)、
(127)、
(128)、
(129)、
(130)、
(131)、
(132)、
(133)、
(134)、
(135)、
(136)、
(137)、
(138)、

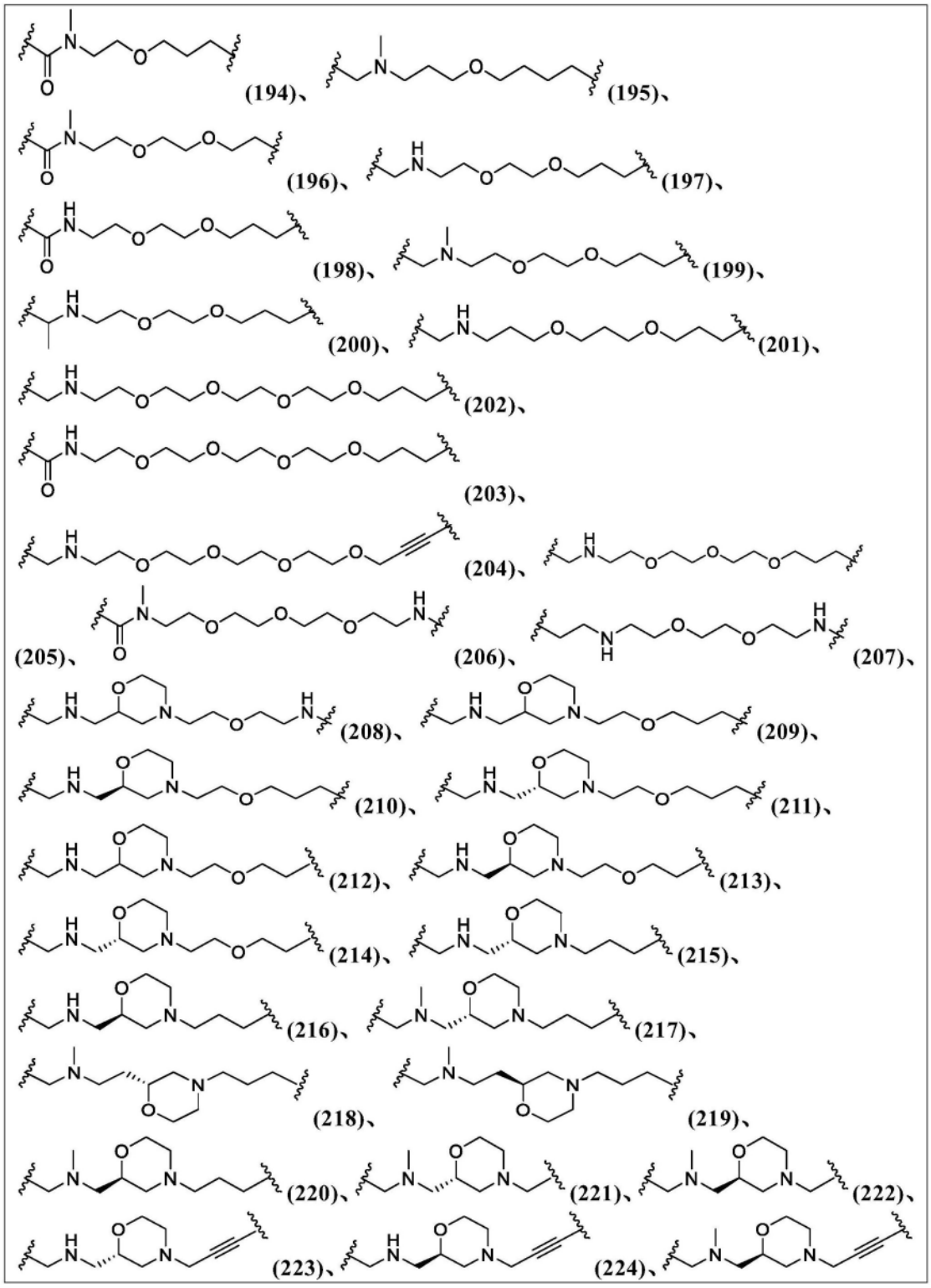
[0397]


(139)、
(140)、
(141)、
(142)、
(143)、
(144)、
(145)、
(146)、
(147)、
(148)、
(149)、
(150)、
(151)、
(152)、
(153)、
(154)、
(155)、
(156)、
(157)、
(158)、
(159)、
(160)、
(161)、
(162)、
(163)、
(164)、
(165)、

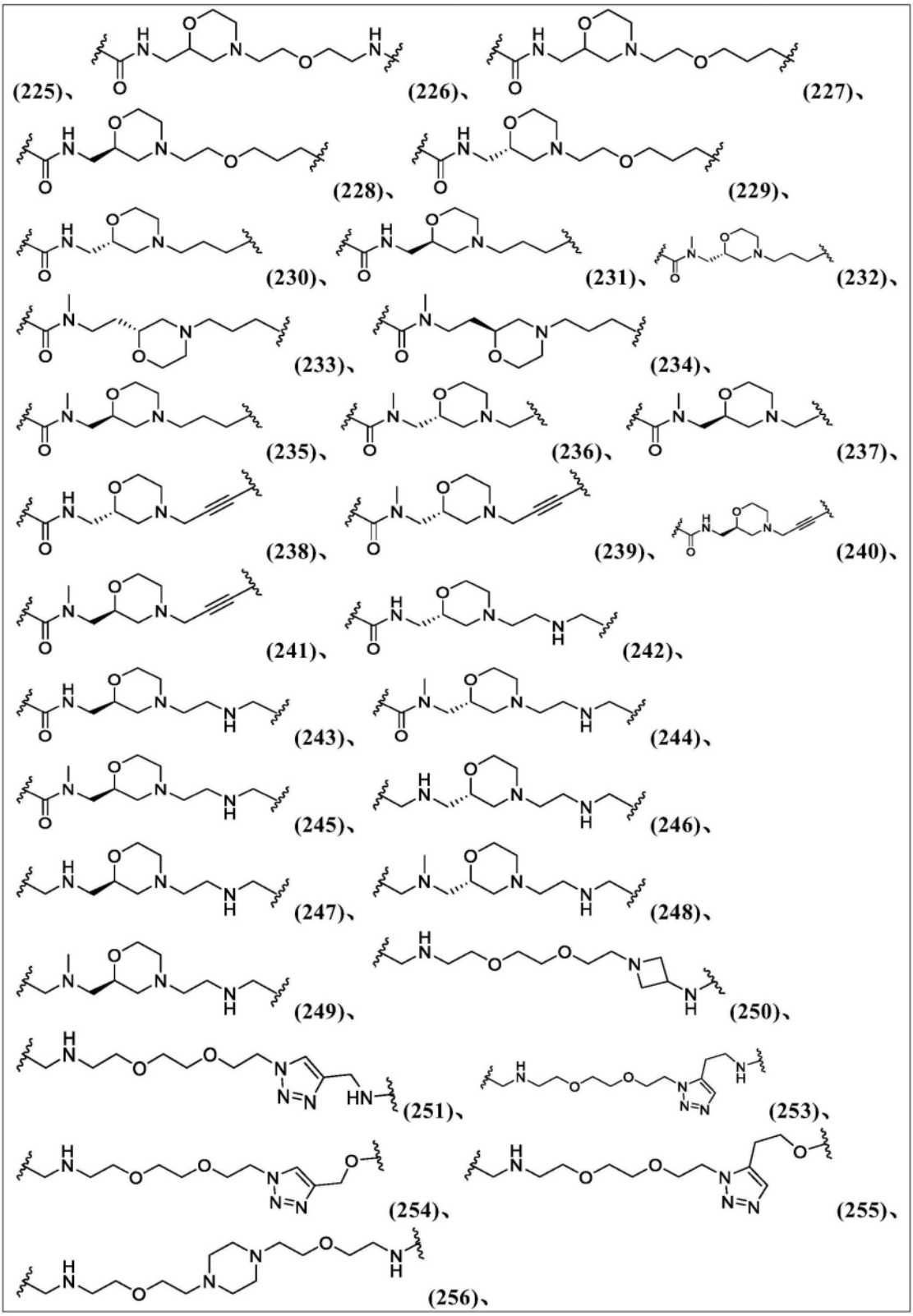
[0398]


(166)、
(167)、
(168)、
(169)、
(170)、
(171)、
(172)、
(173)、
(174)、
(175)、
(176)、
(177)、
(178)、
(179)、
(180)、
(181)、
(182)、
(183)、
(184)、
(185)、
(186)、
(187)、
(188)、
(189)、
(190)、
(191)、
(192)、
(193)、

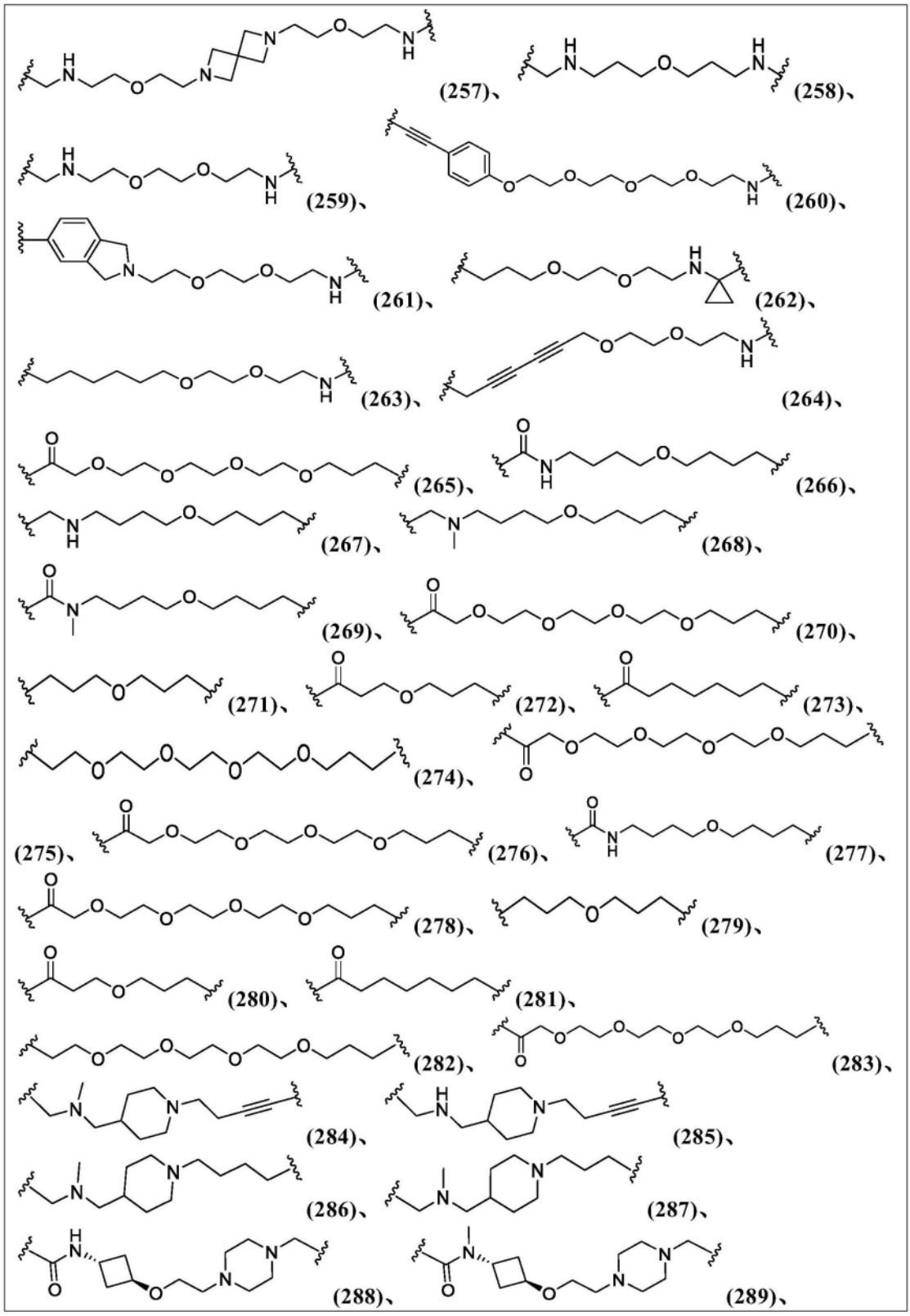
[0399]


(194)、
(195)、
(196)、
(197)、
(198)、
(199)、
(200)、
(201)、
(202)、
(203)、
(204)、
(205)、
(206)、
(207)、
(208)、
(209)、
(210)、
(211)、
(212)、
(213)、
(214)、
(215)、
(216)、
(217)、
(218)、
(219)、
(220)、
(221)、
(222)、
(223)、
(224)、

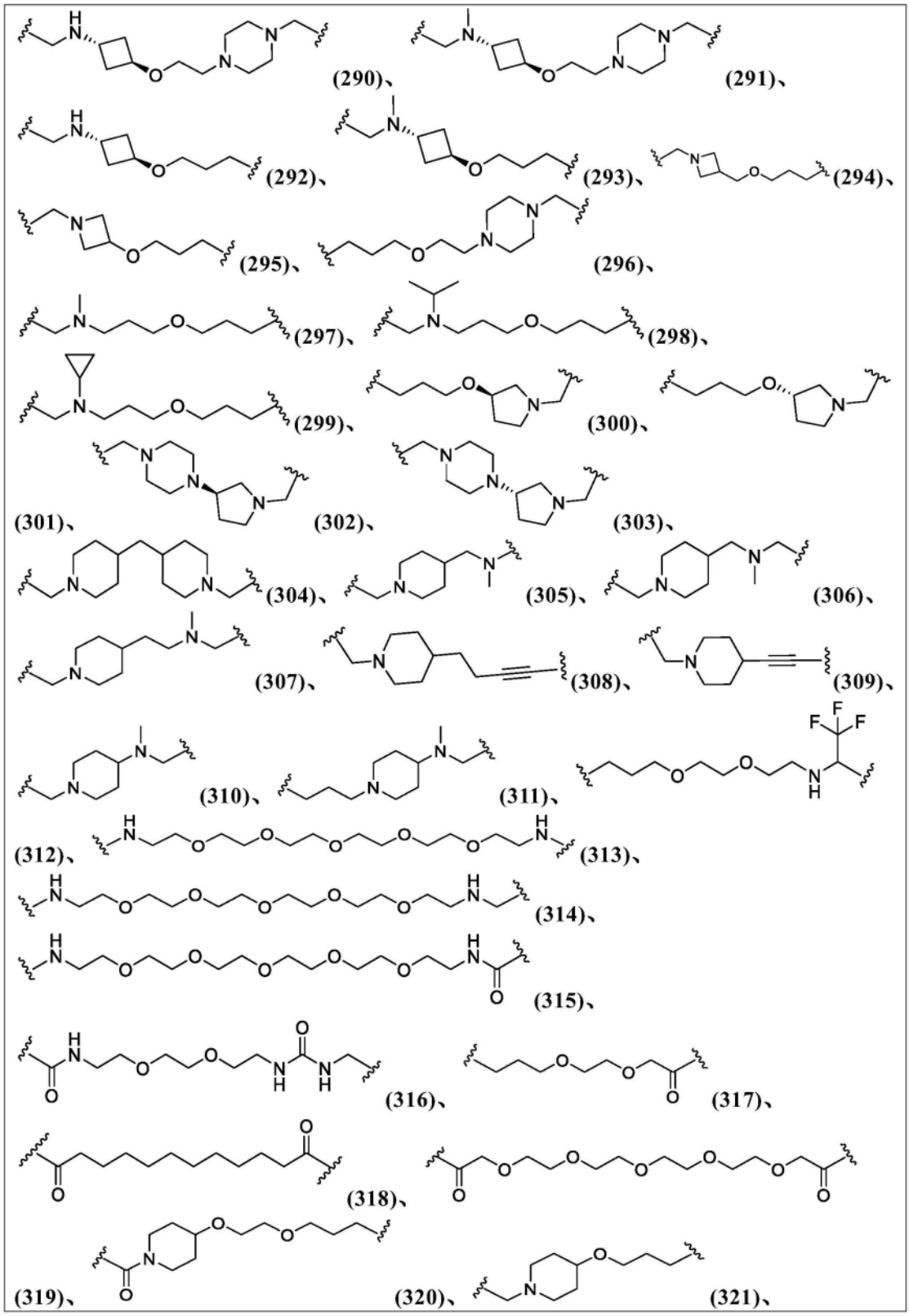
[0400]


(225)、
(226)、
(227)、
(228)、
(229)、
(230)、
(231)、
(232)、
(233)、
(234)、
(235)、
(236)、
(237)、
(238)、
(239)、
(240)、
(241)、
(242)、
(243)、
(244)、
(245)、
(246)、
(247)、
(248)、
(249)、
(250)、
(251)、
(253)、
(254)、
(255)、
(256)、

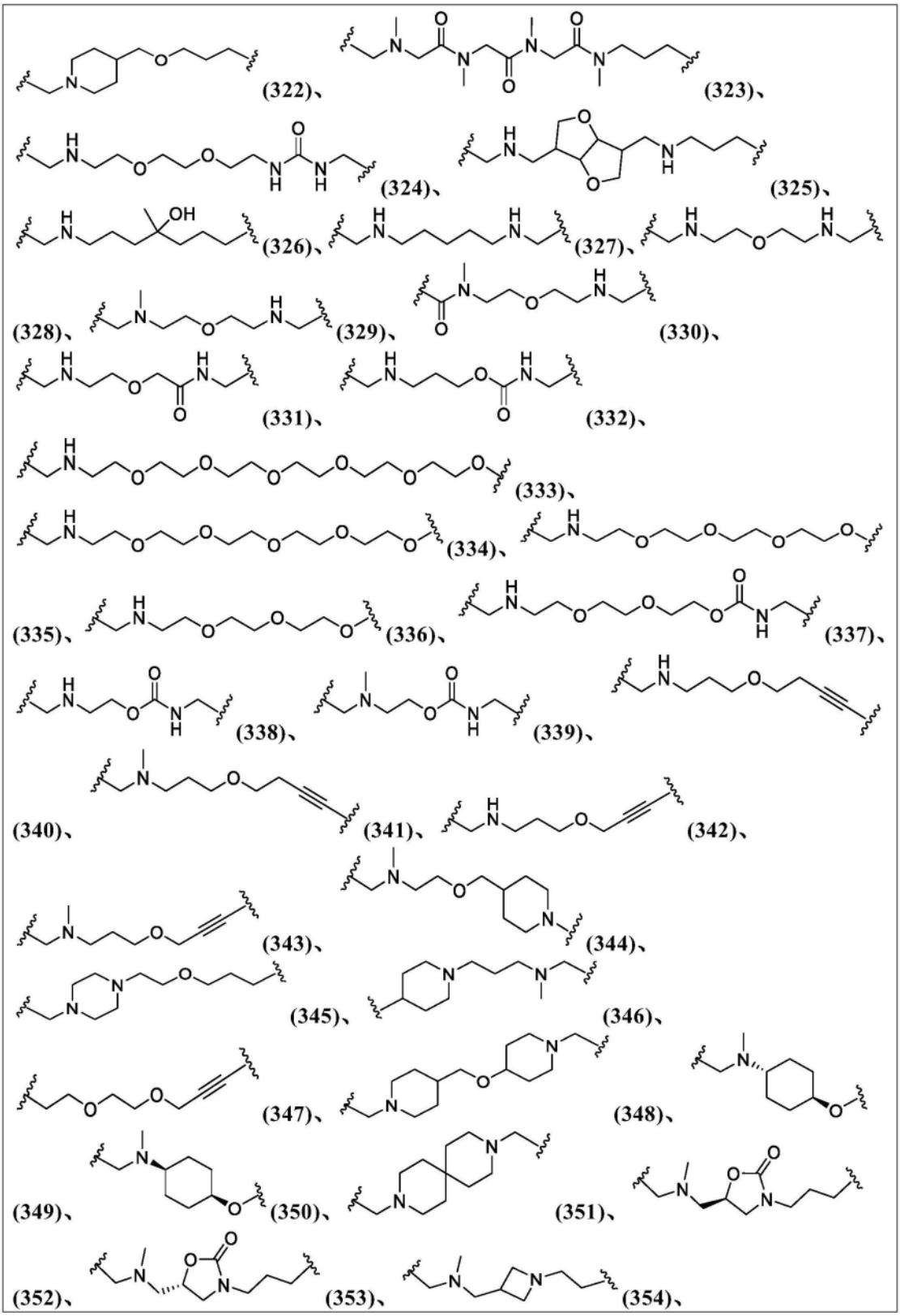
[0401]


(257)、
(258)、
(259)、
(260)、
(261)、
(262)、
(263)、
(264)、
(265)、
(266)、
(267)、
(268)、
(269)、
(270)、
(271)、
(272)、
(273)、
(274)、
(275)、
(276)、
(277)、
(278)、
(279)、
(280)、
(281)、
(282)、
(283)、
(284)、
(285)、
(286)、
(287)、
(288)、
(289)、

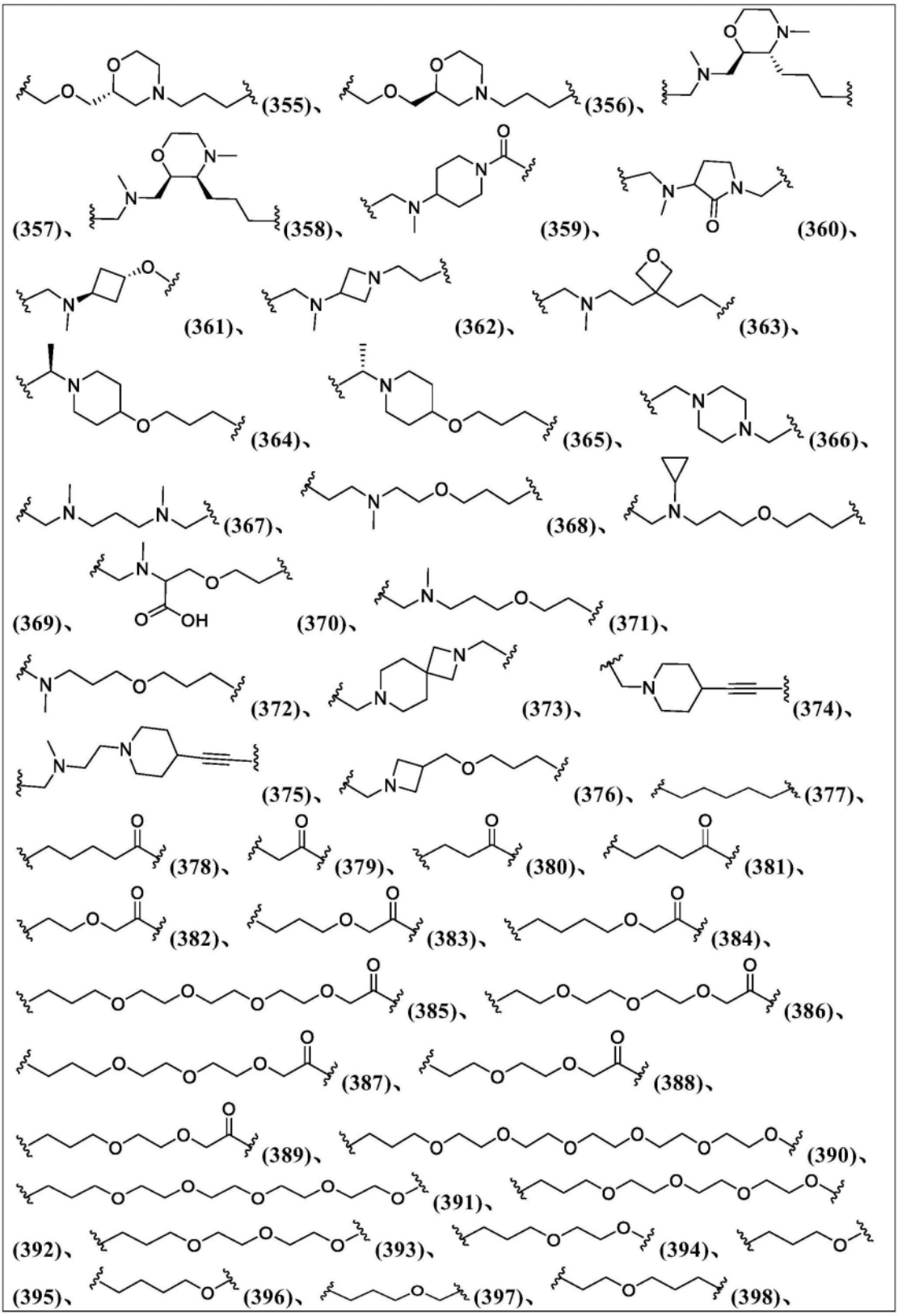
[0402]


(290)、
(291)、
(292)、
(293)、
(294)、
(295)、
(296)、
(297)、
(298)、
(299)、
(300)、
(301)、
(302)、
(303)、
(304)、
(305)、
(306)、
(307)、
(308)、
(309)、
(310)、
(311)、
(312)、
(313)、
(314)、
(315)、
(316)、
(317)、
(318)、
(319)、
(320)、
(321)、

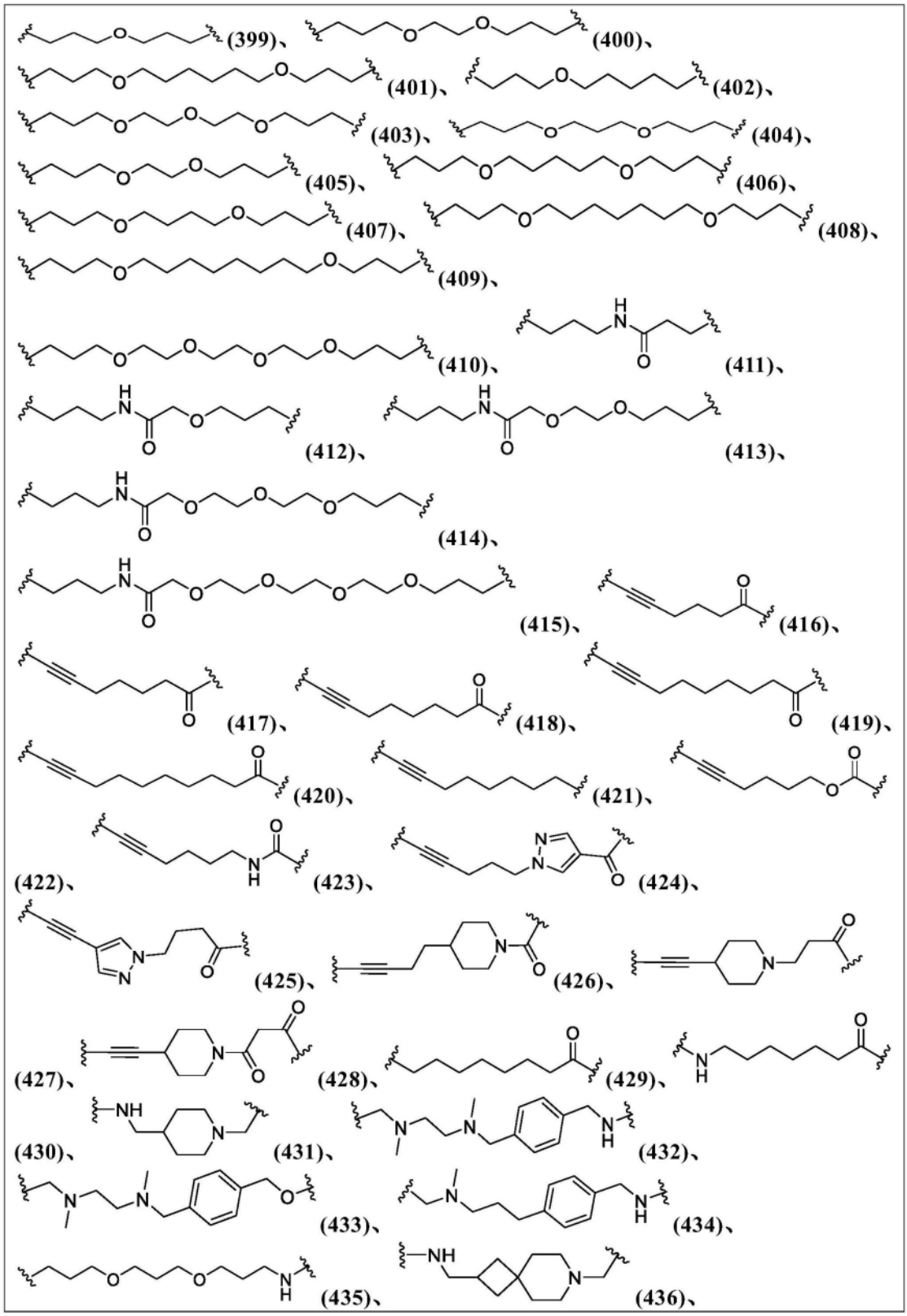
[0403]


(322)、
(323)、
(324)、
(325)、
(326)、
(327)、
(328)、
(329)、
(330)、
(331)、
(332)、
(333)、
(334)、
(335)、
(336)、
(337)、
(338)、
(339)、
(340)、
(341)、
(342)、
(343)、
(344)、
(345)、
(346)、
(347)、
(348)、
(349)、
(350)、
(351)、
(352)、
(353)、
(354)、

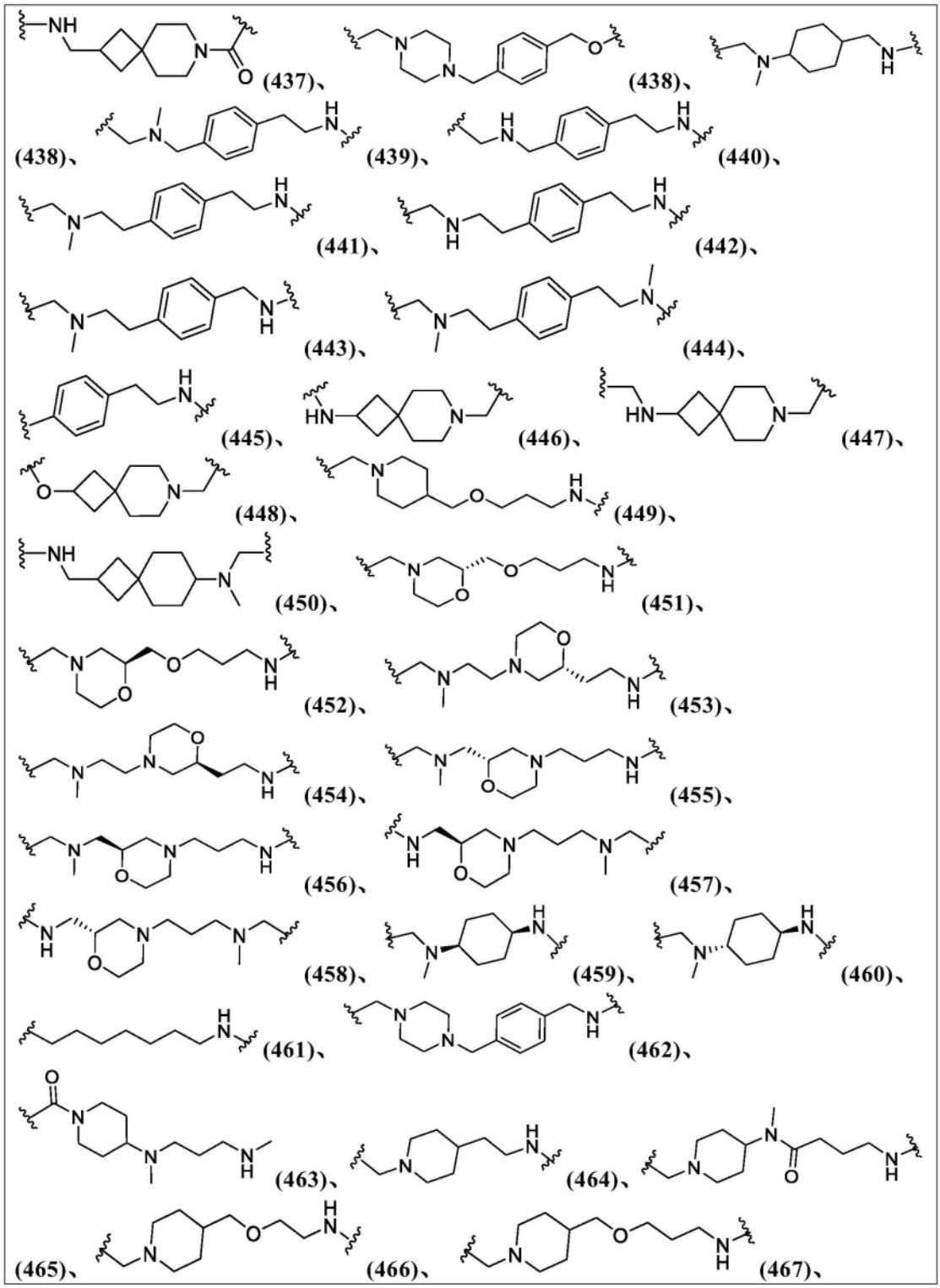
[0404]


(355)、
(356)、
(357)、
(358)、
(359)、
(360)、
(361)、
(362)、
(363)、
(364)、
(365)、
(366)、
(367)、
(368)、
(369)、
(370)、
(371)、
(372)、
(373)、
(374)、
(375)、
(376)、
(377)、
(378)、
(379)、
(380)、
(381)、
(382)、
(383)、
(384)、
(385)、
(386)、
(387)、
(388)、
(389)、
(390)、
(391)、
(392)、
(393)、
(394)、
(395)、
(396)、
(397)、
(398)、

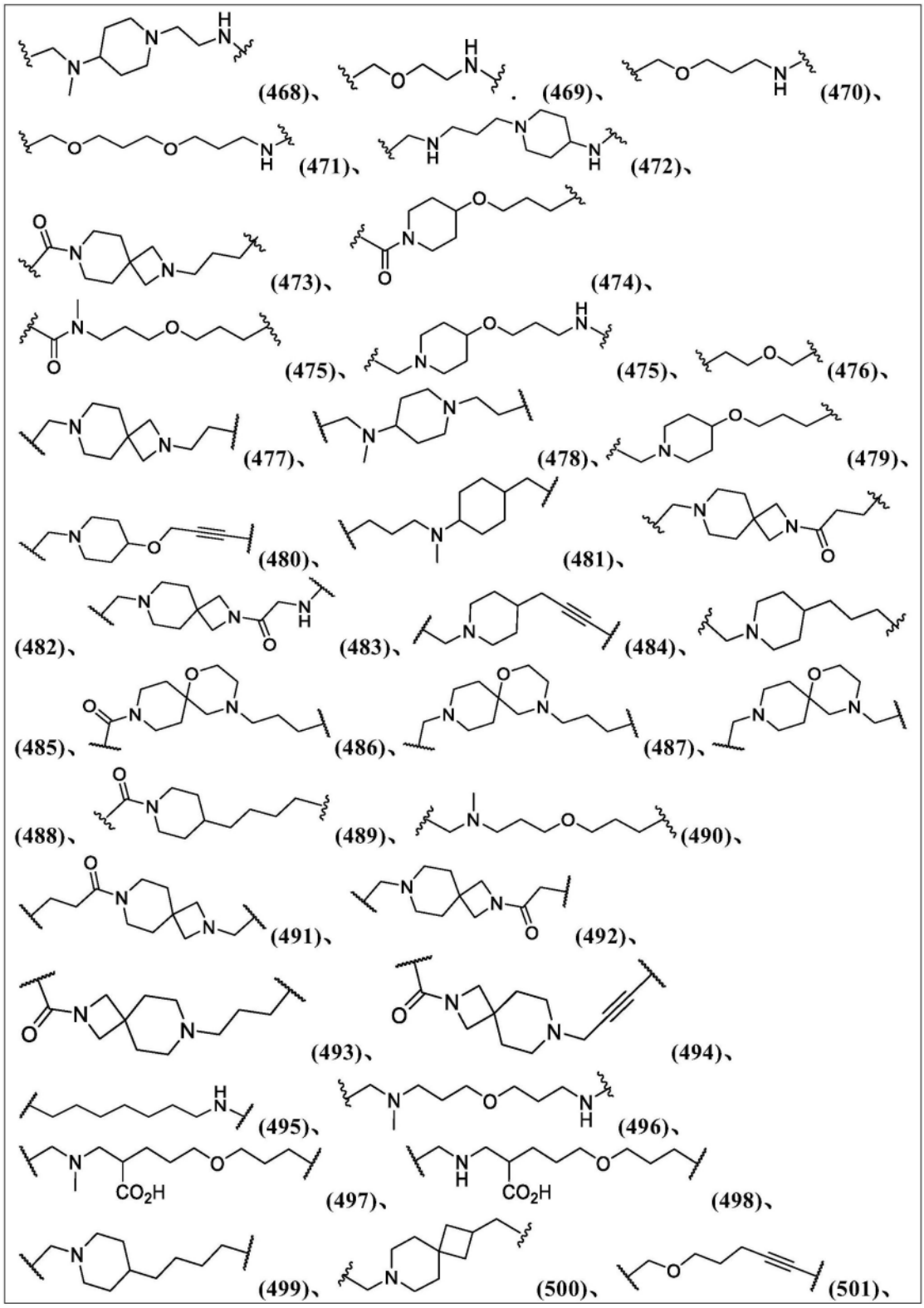
[0405]


(399)、
(400)、
(401)、
(402)、
(403)、
(404)、
(405)、
(406)、
(407)、
(408)、
(409)、
(410)、
(411)、
(412)、
(413)、
(414)、
(415)、
(416)、
(417)、
(418)、
(419)、
(420)、
(421)、
(422)、
(423)、
(424)、
(425)、
(426)、
(427)、
(428)、
(429)、
(430)、
(431)、
(432)、
(433)、
(434)、
(435)、
(436)、

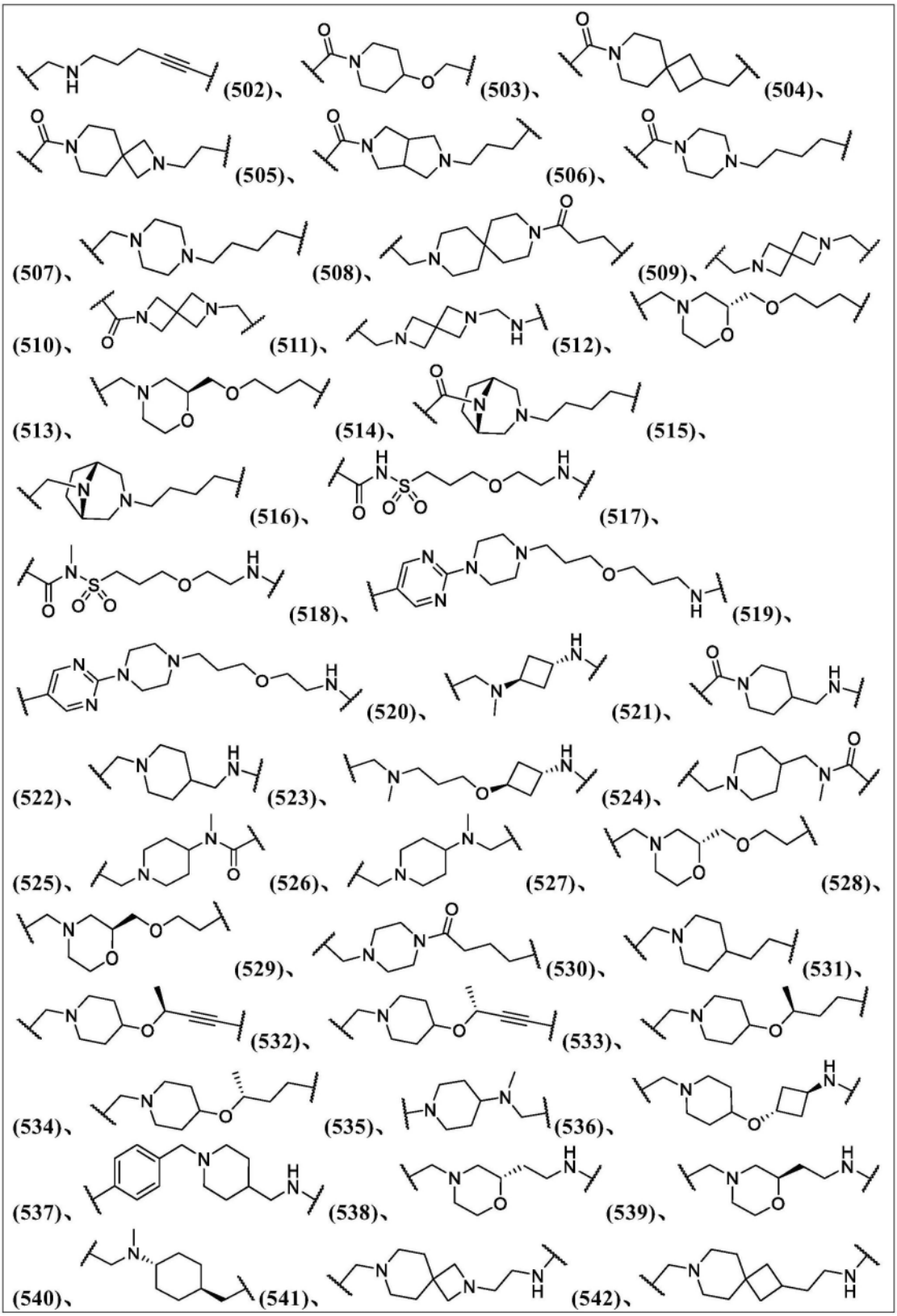
[0406]


(437)、
(438)、
(438)、
(439)、
(440)、
(441)、
(442)、
(443)、
(444)、
(445)、
(446)、
(447)、
(448)、
(449)、
(450)、
(451)、
(452)、
(453)、
(454)、
(455)、
(456)、
(457)、
(458)、
(459)、
(460)、
(461)、
(462)、
(463)、
(464)、
(465)、
(466)、
(467)、

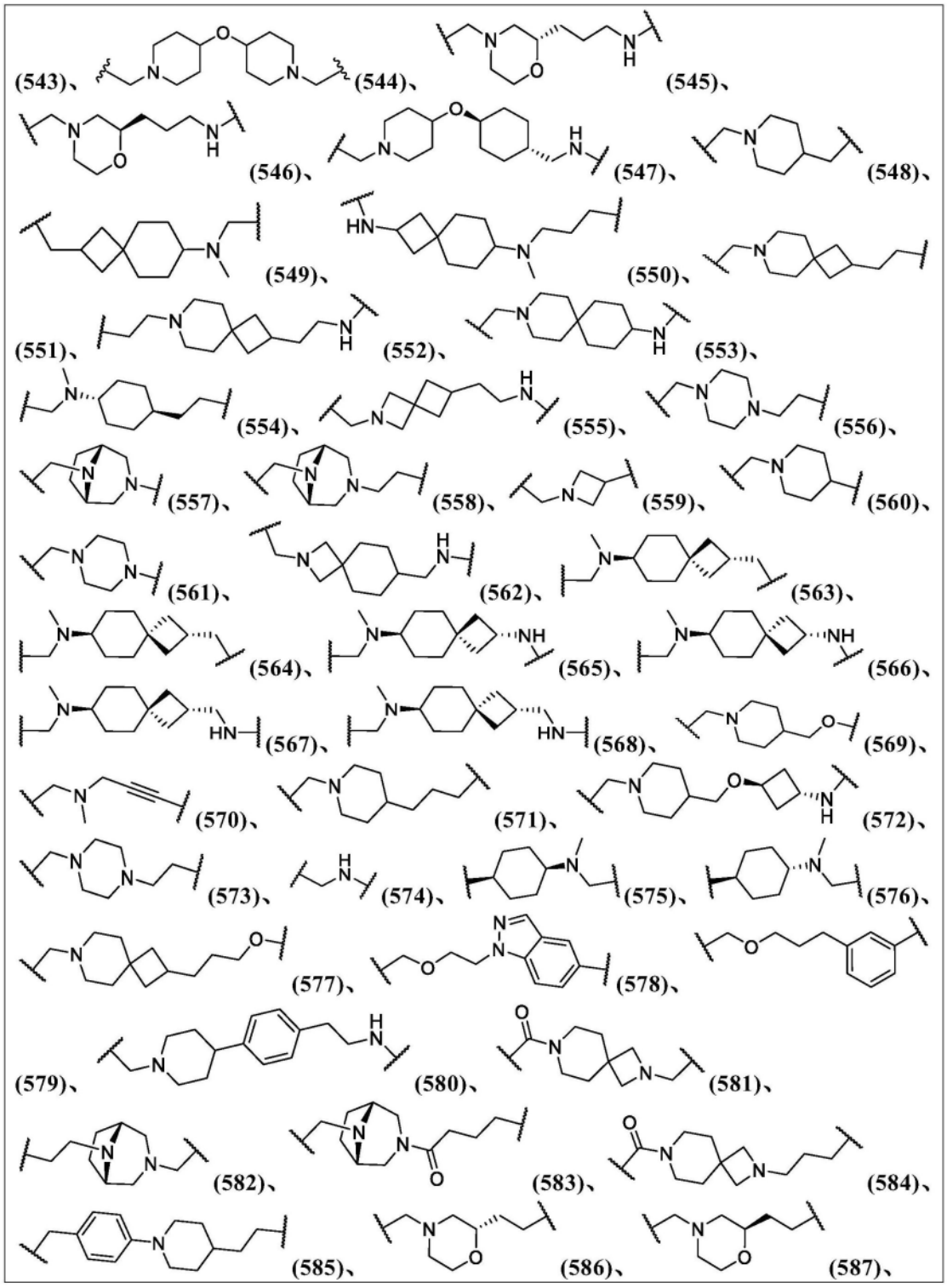
[0407]


(468)、
(469)、
(470)、
(471)、
(472)、
(473)、
(474)、
(475)、
(475)、
(476)、
(477)、
(478)、
(479)、
(480)、
(481)、
(482)、
(483)、
(484)、
(485)、
(486)、
(487)、
(488)、
(489)、
(490)、
(491)、
(492)、
(493)、
(494)、
(495)、
(496)、
(497)、
(498)、
(499)、
(500)、
(501)、
CO2H
CO2H

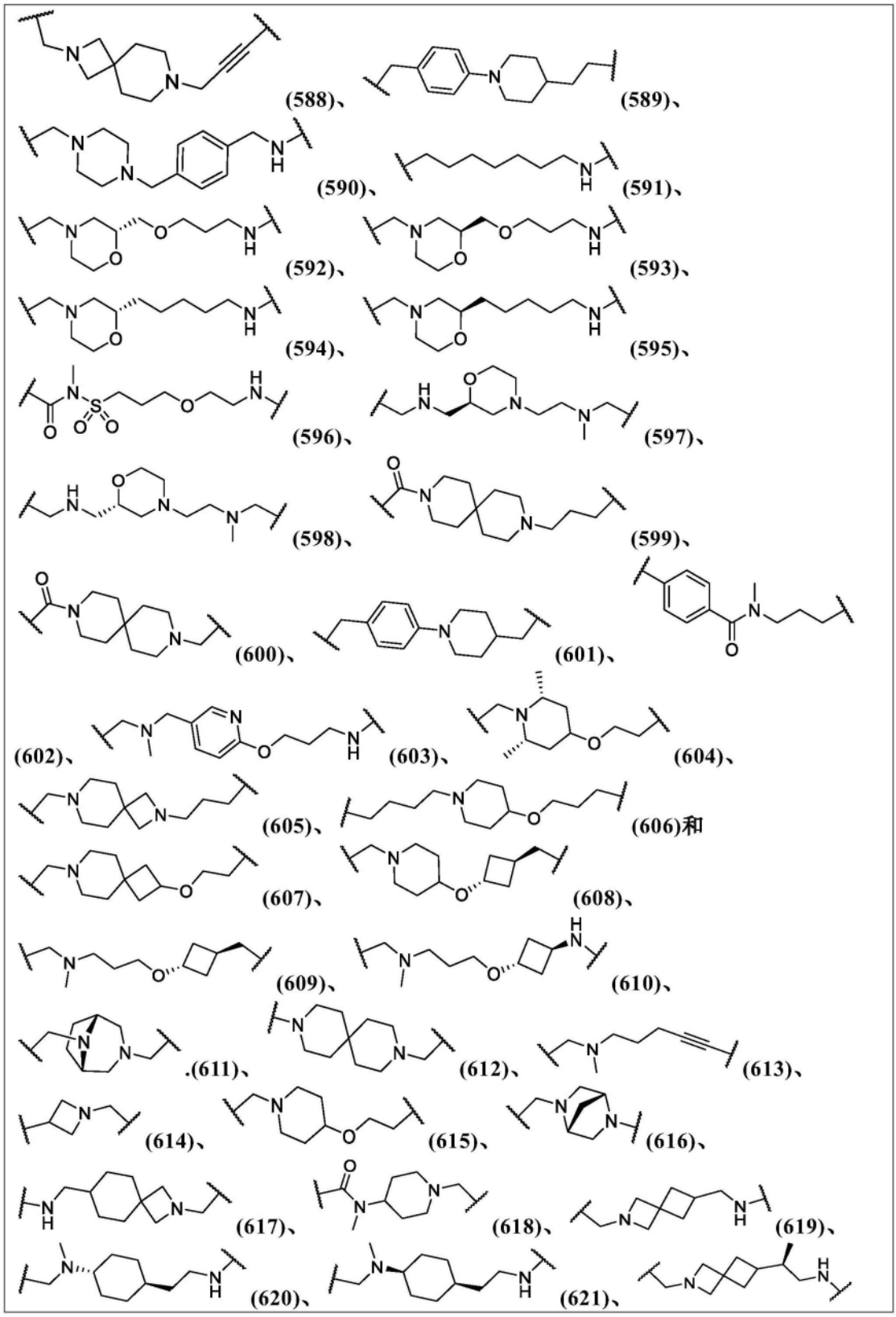
[0408]


(502)、
(503)、
(504)、
(505)、
(506)、
(507)、
(508)、
(509)、
(510)、
(511)、
(512)、
(513)、
(514)、
(515)、
(516)、
(517)、
(518)、
(519)、
(520)、
(521)、
(522)、
(523)、
(524)、
(525)、
(526)、
(527)、
(528)、
(529)、
(530)、
(531)、
(532)、
(533)、
(534)、
(535)、
(536)、
(537)、
(538)、
(539)、
(540)、
(541)、
(542)、

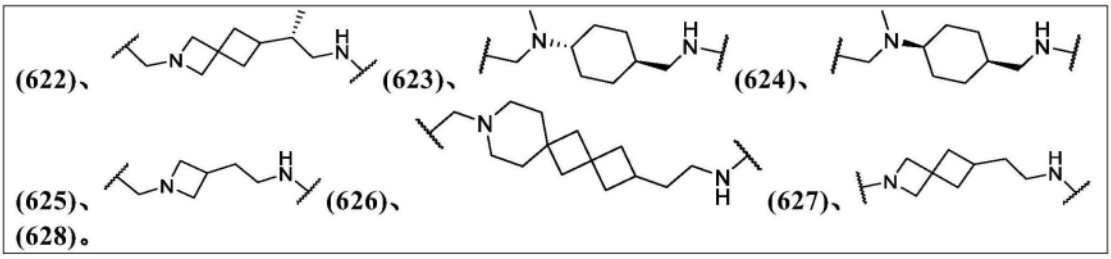
[0409]


(543)、
(544)、
(545)、
(546)、
(547)、
(548)、
(549)、
(550)、
(551)、
(552)、
(553)、
(554)、
(555)、
(556)、
(557)、
(558)、
(559)、
(560)、
(561)、
(562)、
(563)、
(564)、
(565)、
(566)、
(567)、
(568)、
(569)、
(570)、
(571)、
(572)、
(573)、
(574)、
(575)、
(576)、
(577)、
(578)、
(579)、
(580)、
(581)、
(582)、
(583)、
(584)、
(585)、
(586)、
(587)、

[0410]


(588)、
(589)、
(590)、
(591)、
(592)、
(593)、
(594)、
(595)、
(596)、
(597)、
(598)、
(599)、
(600)、
(601)、
(602)、
(603)、
(604)、
(605)、
(606)和
(607)、
(608)、
(609)、
(610)、
.(611)、
(612)、
(613)、
(614)、
(615)、
(616)、
(617)、
(618)、
(619)、
(620)、
(621)、

[0411]

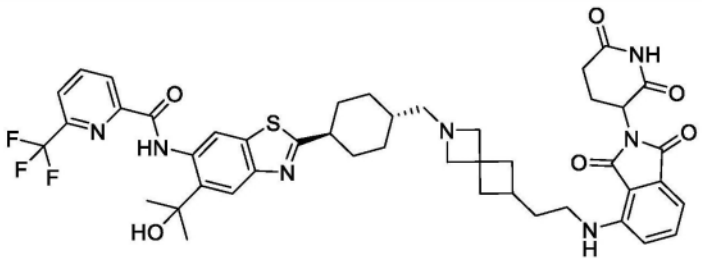
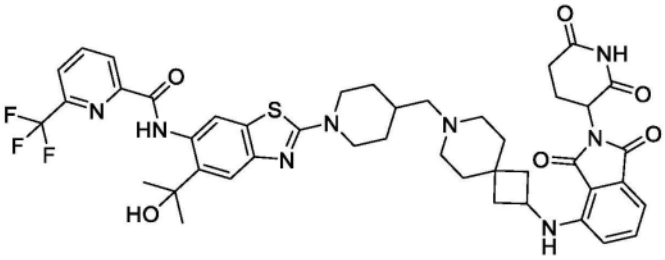
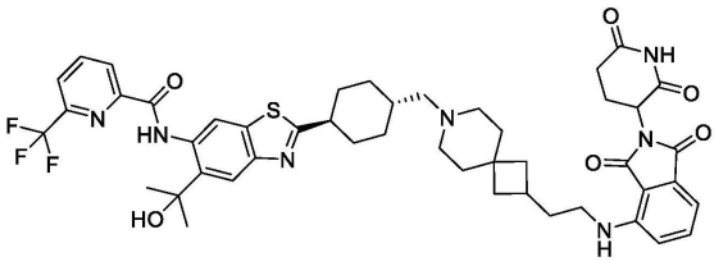
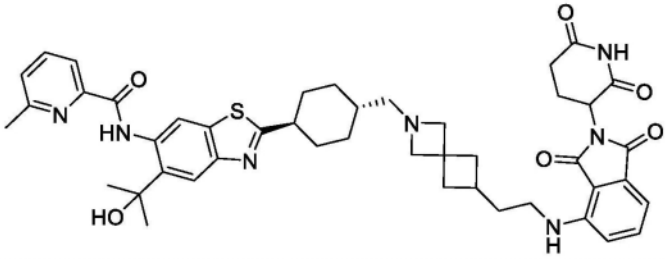


[0412] 在一些实施例中,本发明提供具有本文所描述和公开的IRAK结合部分、上表A中所阐述的LBM和上表B中所阐述的连接子的化合物或其医药学上可接受的盐。

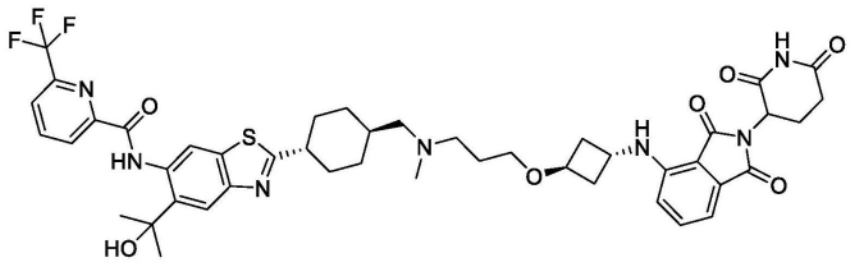
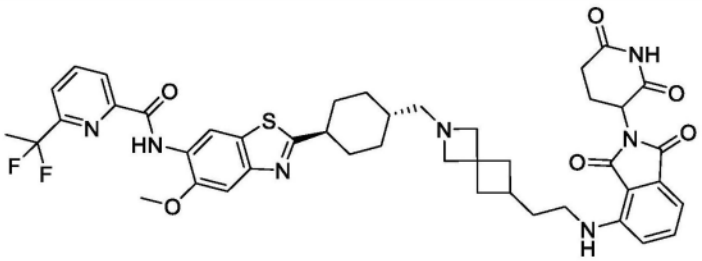
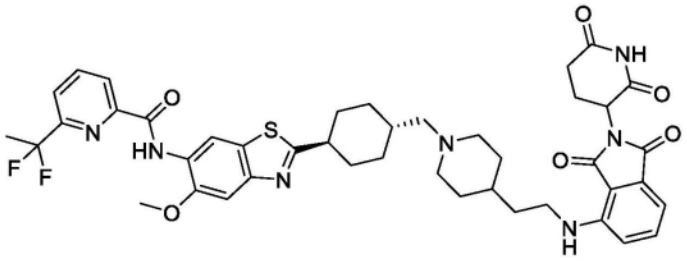
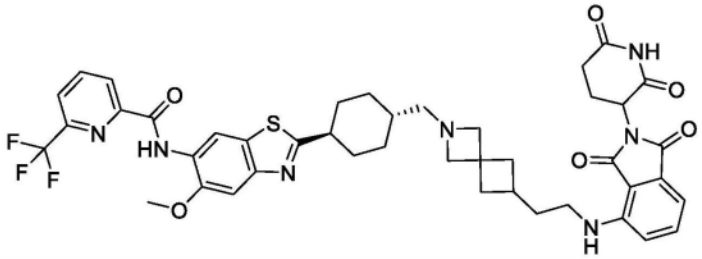
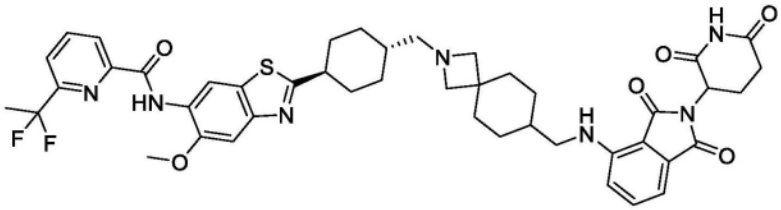
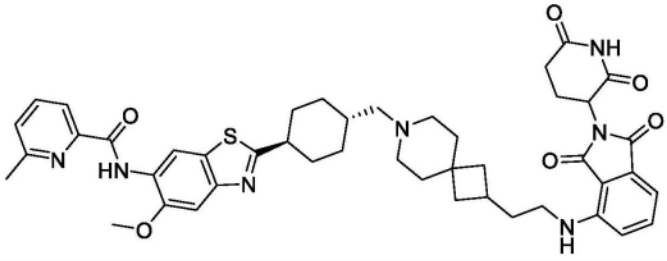
[0413] 本发明的例示性化合物阐述于以下表1中。

[0414] 表1.例示性化合物

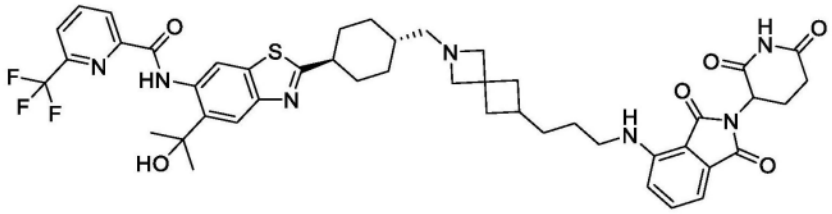
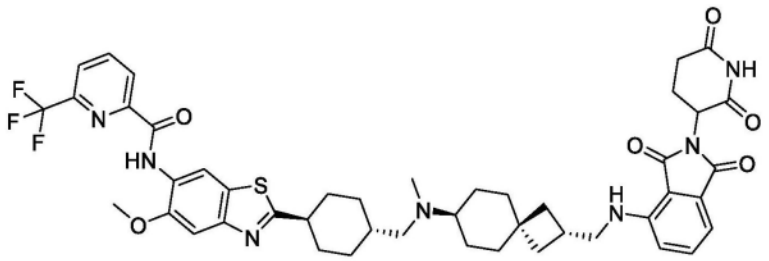
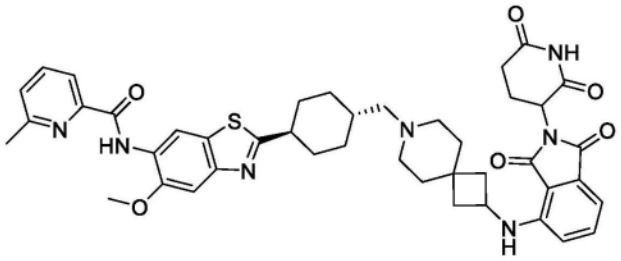
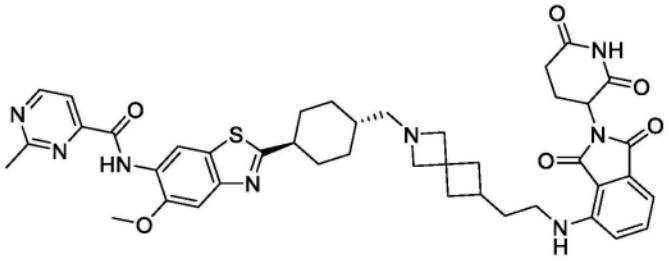
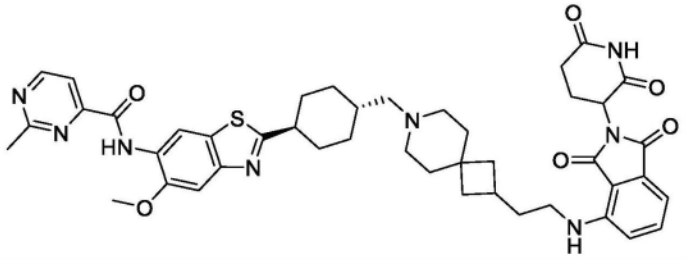
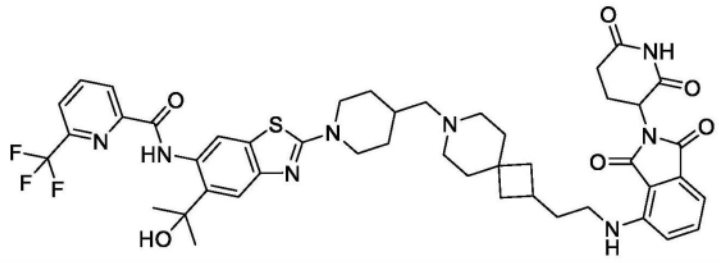
[0415]

I-#	结构
I-3	
I-4	
I-5	
I-6	

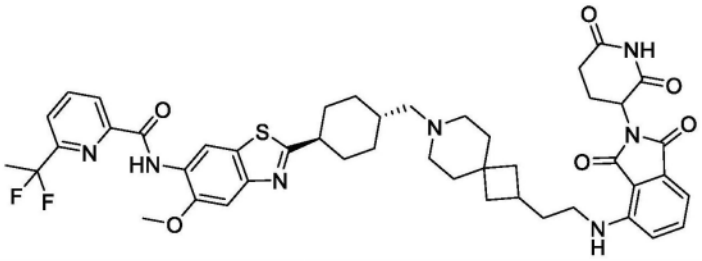
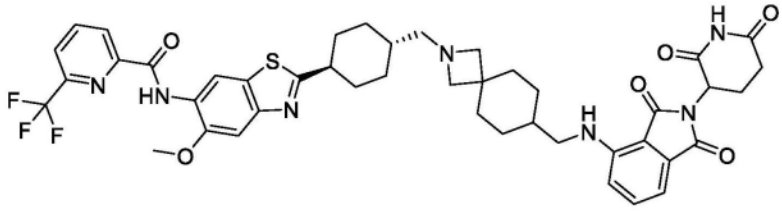
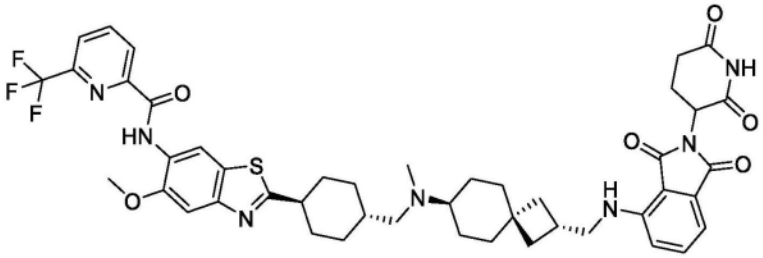
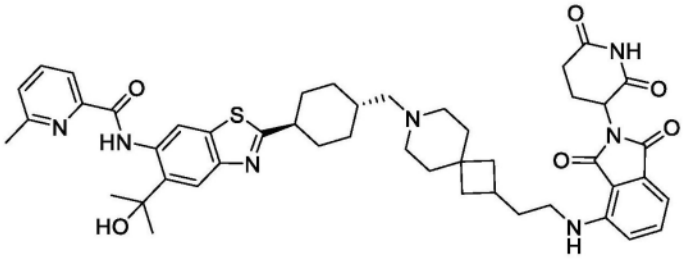
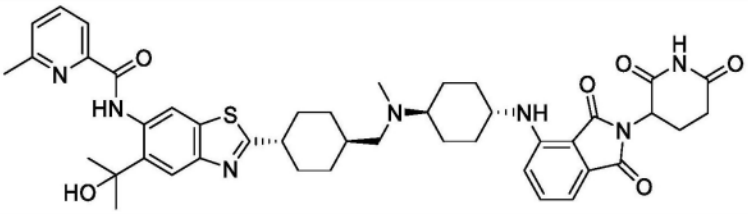
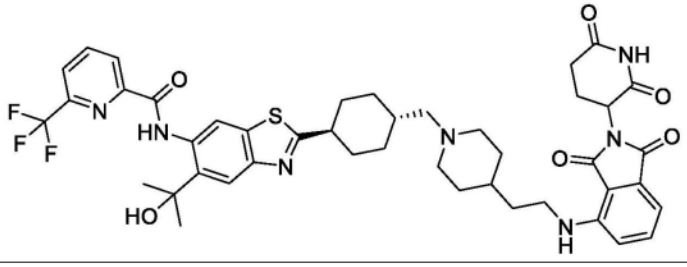
[0416]

I-7	
I-8	
I-9	
I-10	
I-11	
I-12	

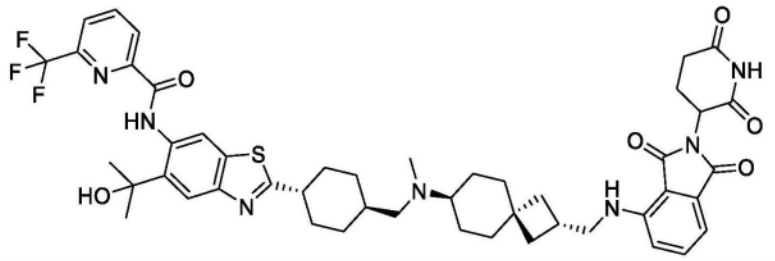
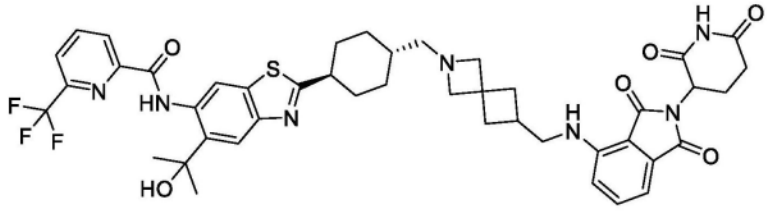
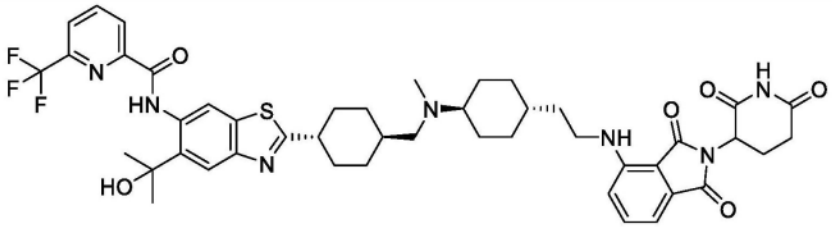
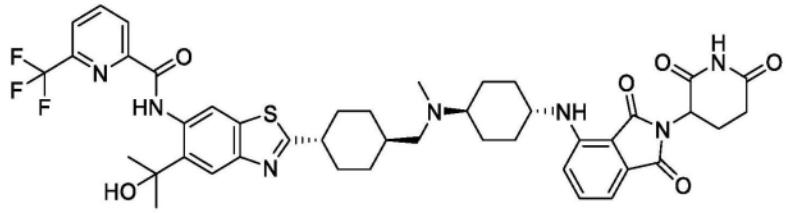
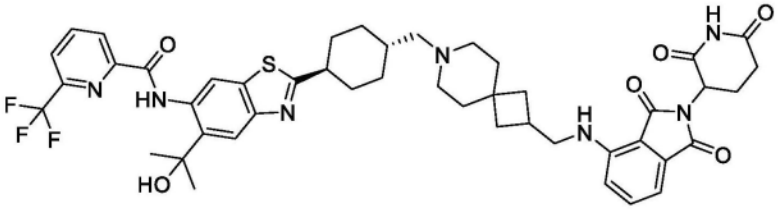
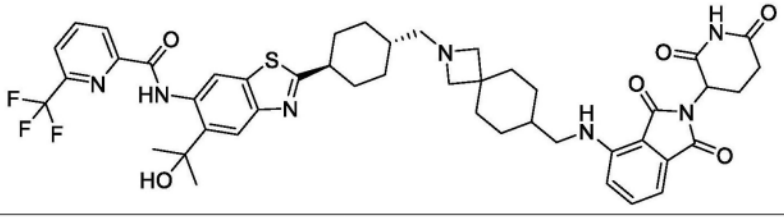
[0417]

I-13	
I-14	
I-15	
I-16	
I-17	
I-18	

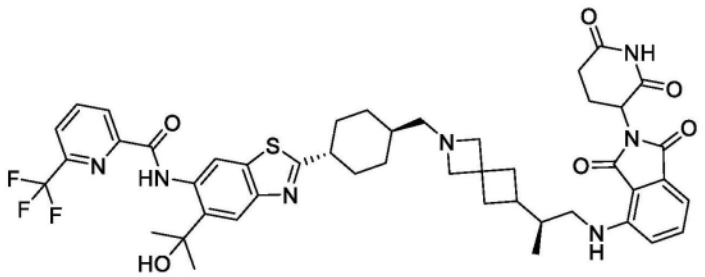
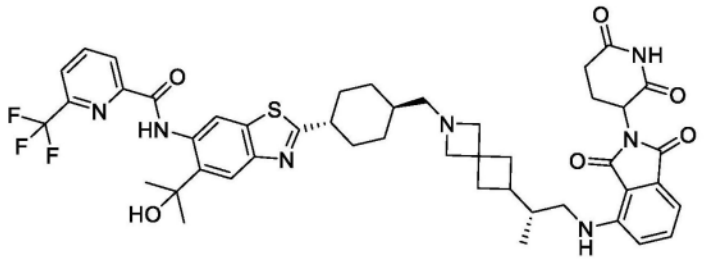
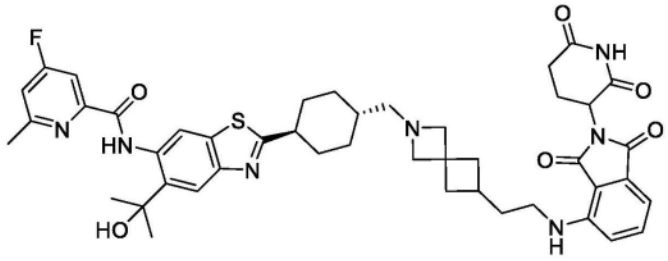
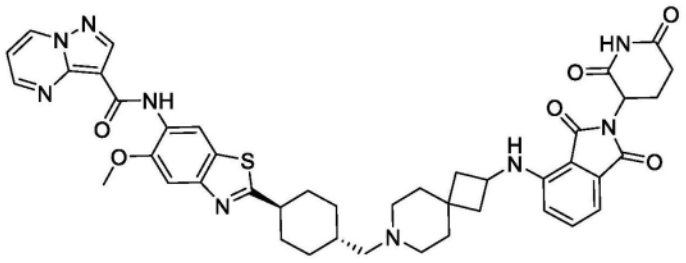
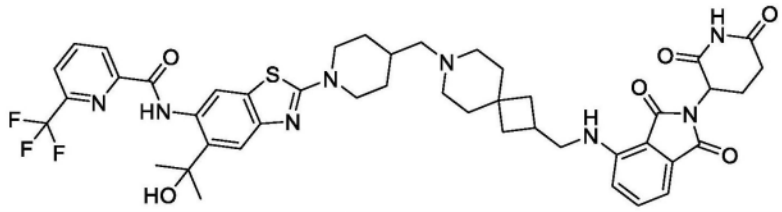
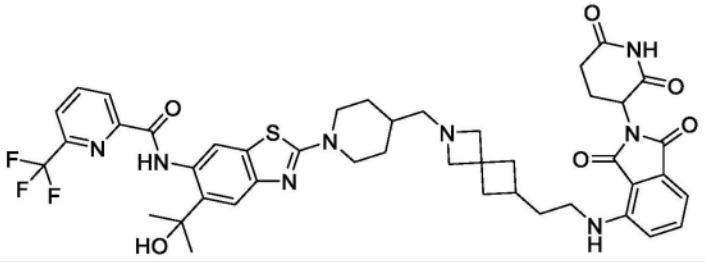
[0418]

I-19	
I-20	
I-21	
I-22	
I-23	
I-24	

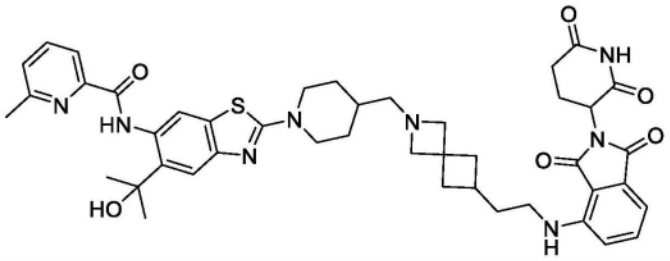
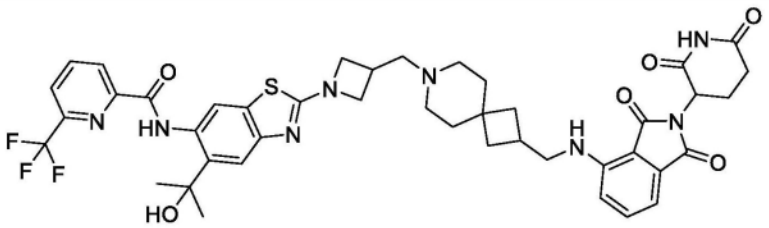
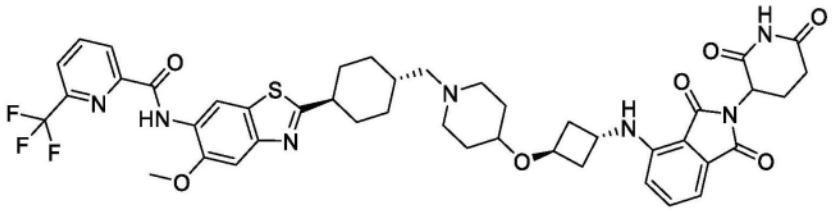
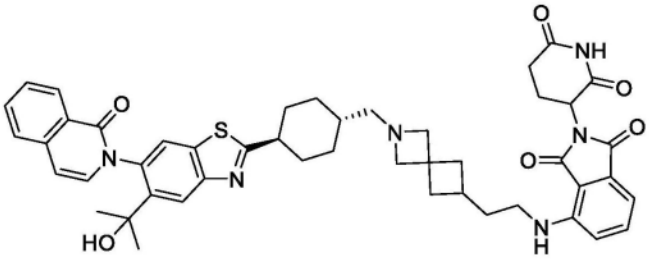
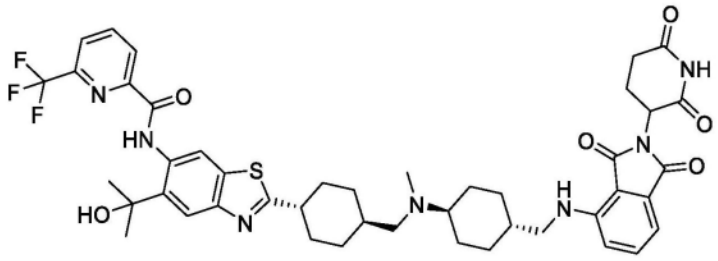
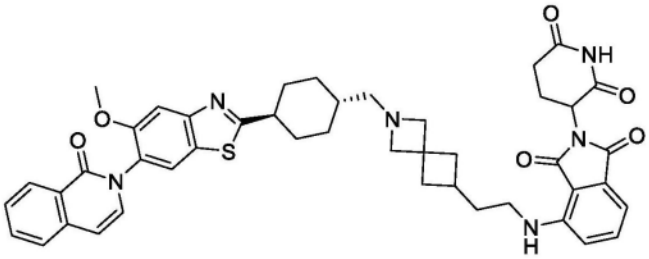
[0419]

I-25	
I-26	
I-27	
I-28	
I-29	
I-30	

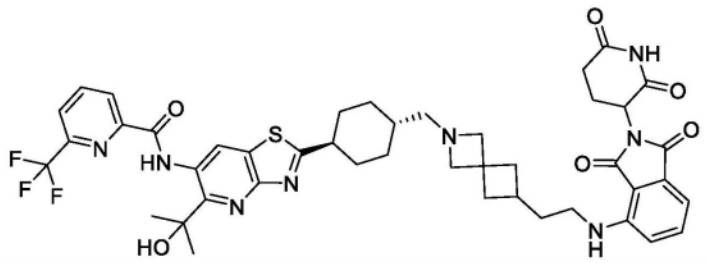
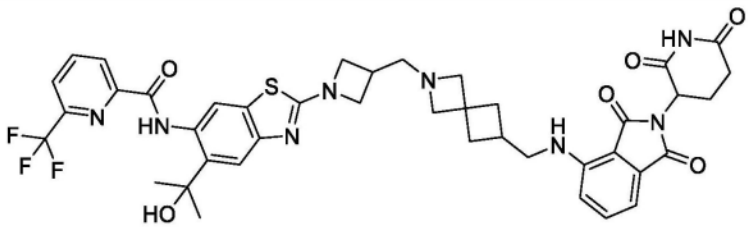
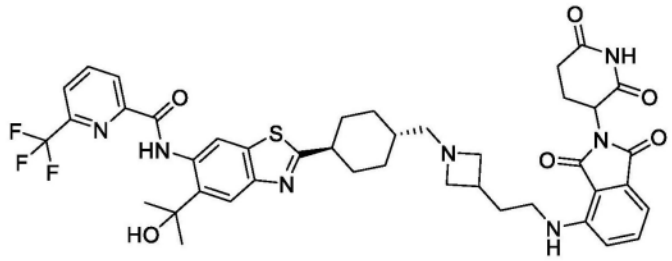
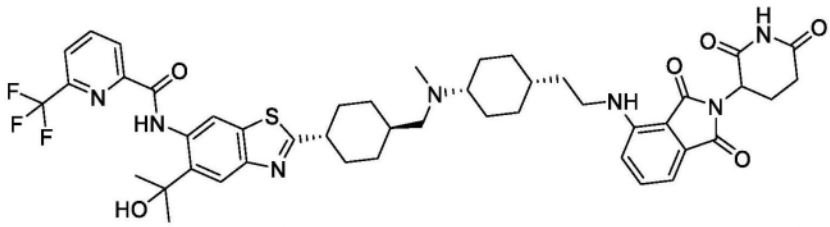
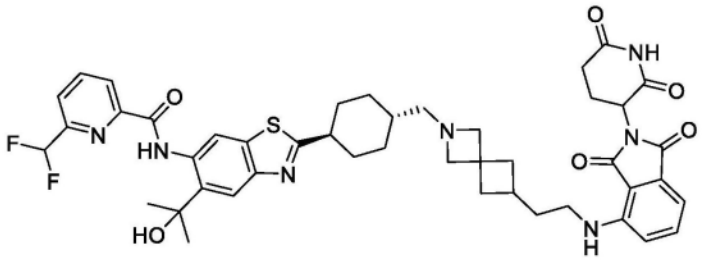
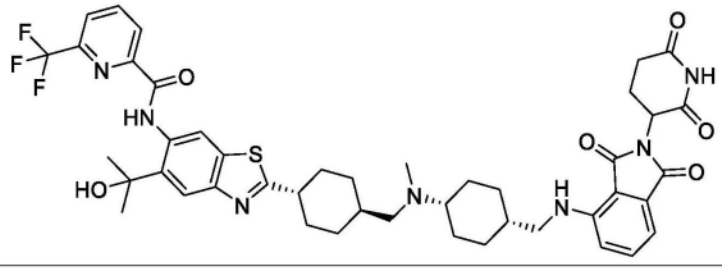
[0420]

I-31	
I-32	
I-33	
I-34	
I-35	
I-36	

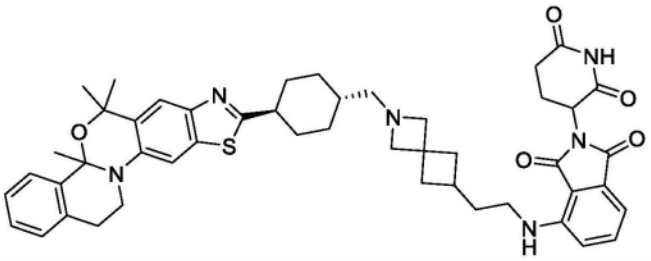
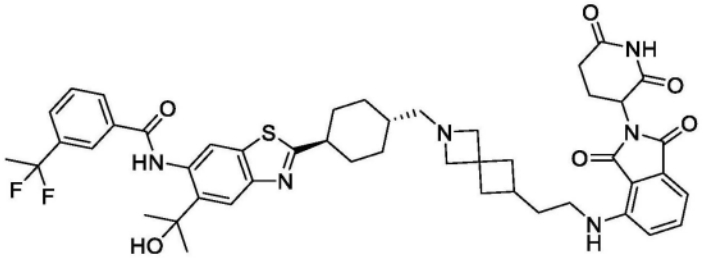
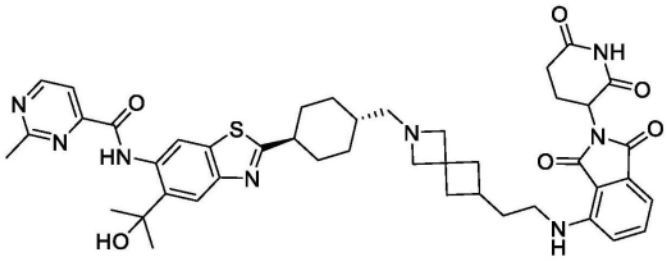
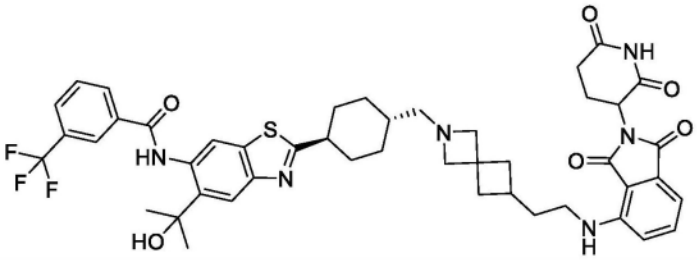
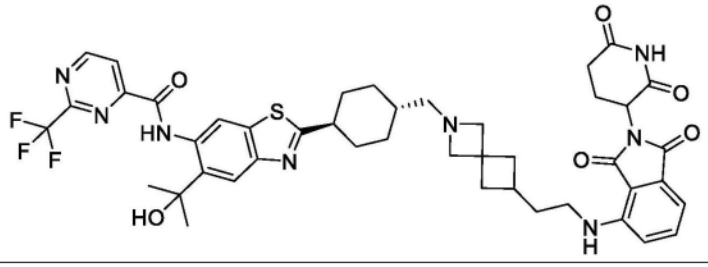
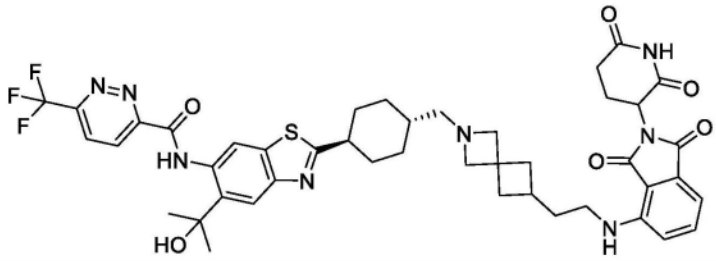
[0421]

I-37	
I-38	
I-39	
I-40	
I-41	
I-42	

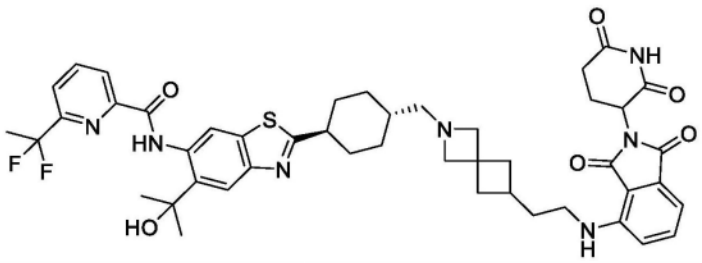
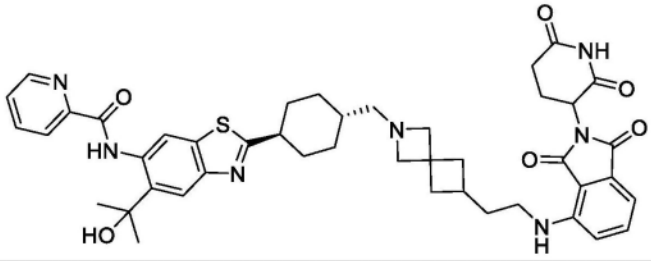
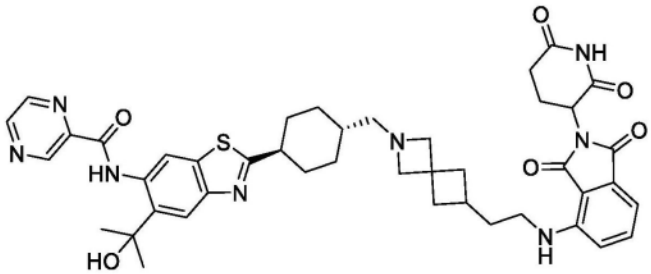
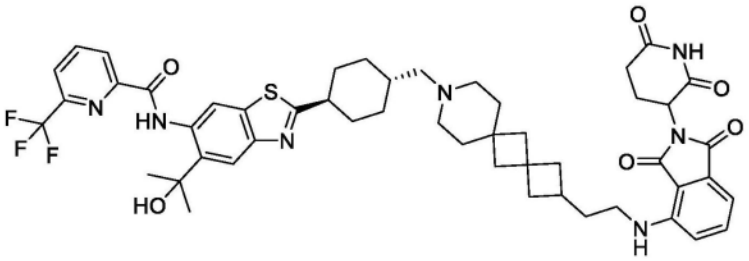
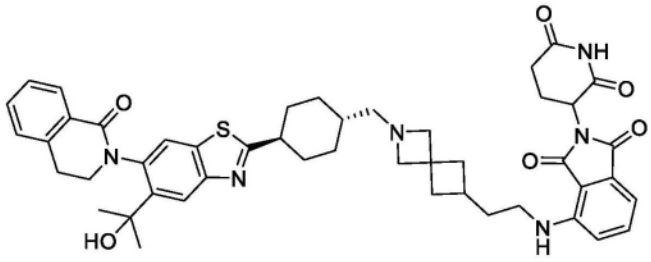
[0422]

I-43	
I-44	
I-45	
I-46	
I-47	
I-48	

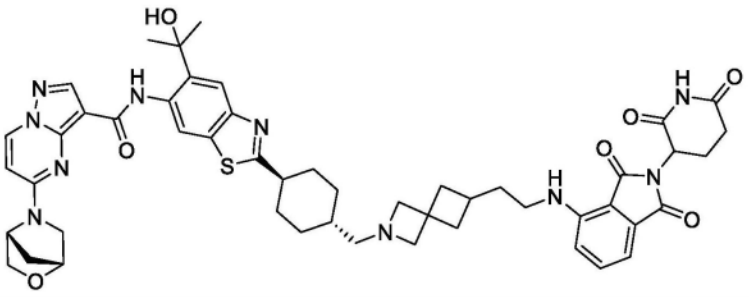
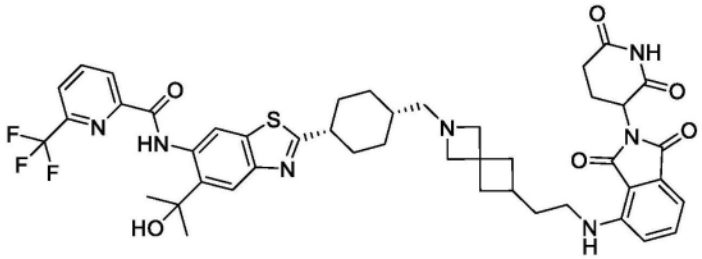
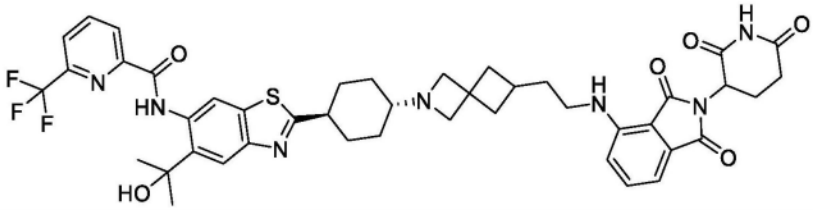
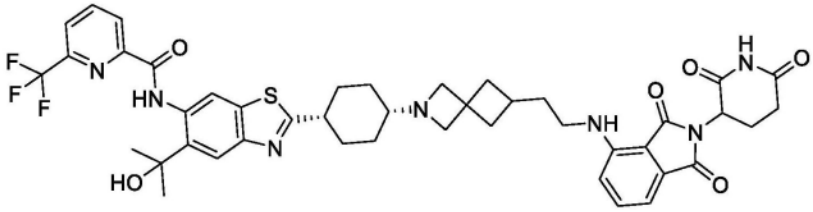
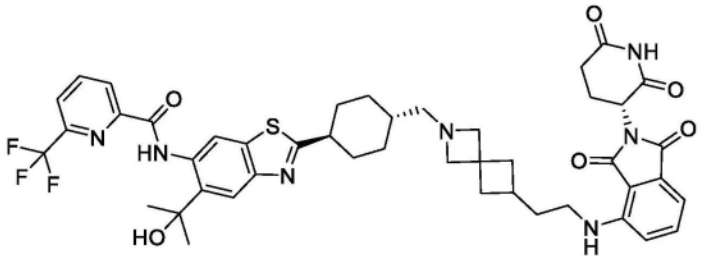
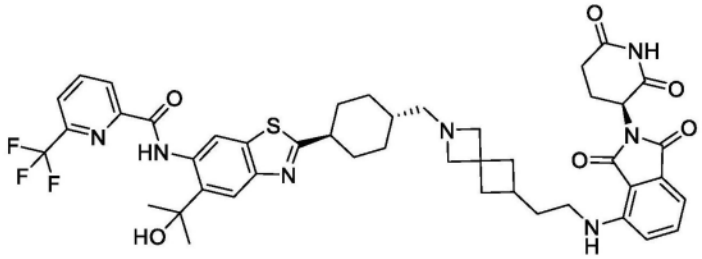
[0423]

I-49	
I-50	
I-51	
I-53	
I-54	
I-55	

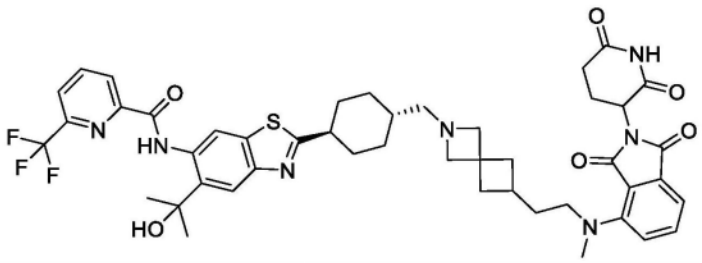
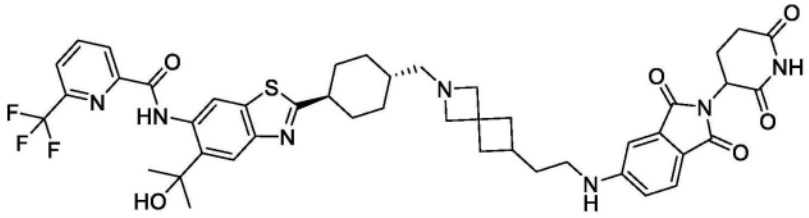
[0424]

I-56	
I-57	
I-58	
I-59	
I-60	

[0425]

I-61	
I-62	
I-63	
I-64	
I-65	
I-66	

[0426]

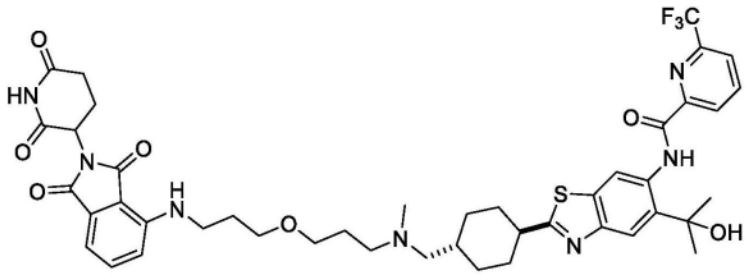
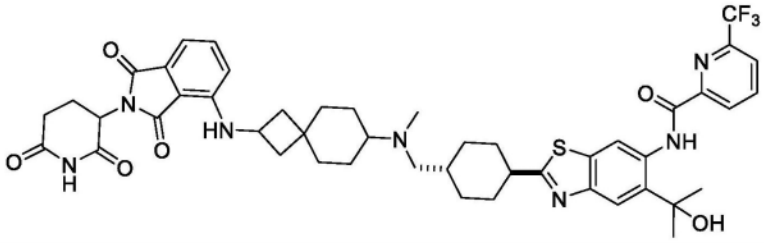
I-67	
I-68	

[0427] 在一些实施例中，本发明提供上表1中所描绘的化合物或其医药学上可接受的盐。

[0428] 在一些实施例中，本发明提供式I化合物，其中化合物并非下表1A中所描绘的化合物中的任一种。

[0429] 表1A.

[0430]

I-#	结构
I-1	
I-2	

[0431] 在一些实施例中，本发明不提供上表1A中所阐述的化合物或其医药学上可接受的盐。

[0432] 4.提供本发明化合物的一般方法

[0433] 本发明化合物通常可以通过所属领域的技术人员已知的用于类似化合物的合成和/或半合成方法和通过本文实例中详细描述的方法制备或分离。

[0434] 在下文方案中，当描绘具体保护基、离去基或转化条件时，所属领域的一般技术人员应了解，其它保护基、离去基和转化条件也适合且考虑包括。所述基团和转化详细描述于马氏高级有机化学：反应、机制和结构(March's Advanced Organic Chemistry: Reactions,Mechanisms,and Structure)，史密斯(M.B.Smith)和马驰(J.March)，第5版，约翰威利及其子公司，2001，综合有机转化(Comprehensive Organic Transformations)，拉洛克(R.C.Larock)，第2版，约翰威利及其子公司，1999，和有机合成中的保护基

(Protecting Groups in Organic Synthesis),格里(T.W.Greene)和沃茨(P.G.M.Wuts),第3版,约翰威利及其子公司,1999中,所述文献的全部内容各自在此以引用的方式并入本文中。

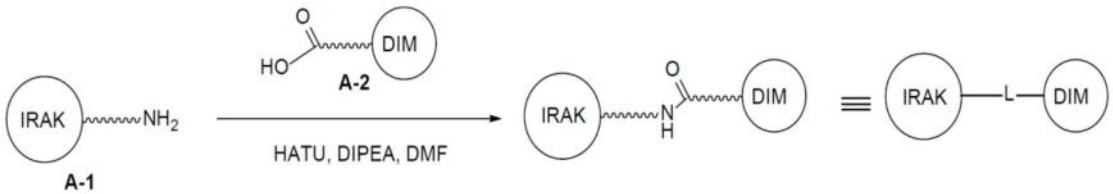
[0435] 如本文所使用,短语"氧保护基"包括例如羰基保护基、羟基保护基等。羟基保护基在所属领域中是众所周知的且包括详细描述于有机合成中的保护基,格里和沃茨,第3版,约翰威利及其子公司,1999中的那些保护基,所述文献的全部内容各自以引用的方式并入本文中。适合的羟基保护基的实例包括(但不限于)酯、烯丙基醚、醚、硅烷基醚、烷基醚、芳烷基醚和烷氧基烷基醚。这类酯的实例包括甲酸酯、乙酸酯、碳酸酯和磺酸酯。具体实例包括甲酸酯、苯甲酰甲酸酯、氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯、4,4-(亚乙基二硫基)戊酸酯、特戊酸酯(三甲基乙酰基)、巴豆酸酯、4-甲氧基-巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苄基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯、碳酸酯(诸如甲基酯、9-芴基甲基酯、乙基酯、2,2,2-三氯乙基酯、2-(三甲基硅烷基)乙基酯、2-(苯磺酰基)乙基酯、乙烯基酯、烯丙基酯和对硝苄基酯)。这类硅烷基醚的实例包括三甲基硅烷基、三乙基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基、三异丙基硅烷基和其它三烷基硅烷基醚。烷基醚包括甲基、苯甲基、对甲氧基苯甲基、3,4-二甲氧基苯甲基、三苯甲基、叔丁基、烯丙基和烯丙氧基羰基醚或衍生物。烷氧基烷基醚包括缩醛,诸如甲氧基甲基、甲硫基甲基、(2-甲氧基乙氧基)甲基、苯甲氧基甲基、β-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基和四氢吡喃基醚。芳烷基醚的实例包括苯甲基、对甲氧基苯甲基(MPM)、3,4-二甲氧基苯甲基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤基苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基和2-吡啶甲基和4-吡啶甲基。

[0436] 氨基保护基是所属领域中众所周知的,且包括有机合成中的保护基,格里和沃茨,第3版,约翰威利及其子公司,1999中详细描述的那些,所述文献的全部内容各自以引用的方式并入本文中。适合的氨基保护基包括(但不限于)芳烷基胺、氨基甲酸酯、环状酰亚胺、烯丙基胺、酰胺等。所述基团的实例包括叔丁氧基羰基(BOC)、乙氧基羰基、甲氧基羰基、三氯乙氧基羰基、烯丙氧基羰基(Alloc)、苯甲氧羰基(CBZ)、烯丙基、邻苯二甲酰亚胺、苯甲基(Bn)、芴基甲基羰基(Fmoc)、甲酰基、乙酰基、氯乙酰基、二氯乙酰基、三氯乙酰基、苯乙酰基、三氟乙酰基、苯甲酰基等。

[0437] 在以下方案中,当所提供的化合物形成具有反应性DIM部分(例如,胺、醇等)时,未展示但所属领域的一般技术人员通常了解和熟悉所述反应性DIM部分的反应性可以通过采用可随后原位或在单独的合成步骤期间去除的适合保护基来掩蔽。

[0438] 在某些实施例中,本发明化合物通常根据下文所阐述的方案1制备:

[0439] 方案1:本发明化合物的合成

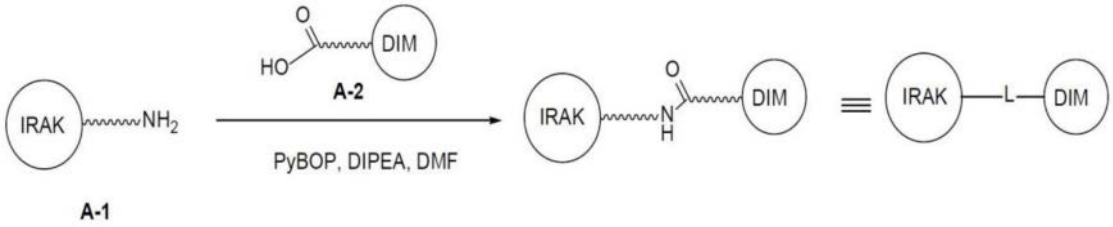
[0440] 

[0441] 如以上方案1中所描绘,在碱DIPEA存在下于DMF中使用偶合剂HATU将胺A-1偶合至酸A-2,以形成具有包含酰胺键的连接子的本发明化合物。波形键〰分别表示IRAK与A-1的末端氨基之间的连接子的部分或DIM与A-2的末端羧基之间的连接子的部分。另外,可使

用所属领域中已知的偶合剂形成酰胺键，诸如但不限于DCC、DIC、EDC、HBTU、HCTU、PyAOP、PyBrOP、BOP、BOP-Cl、DEPBT、T3P、TATU、TBTU、TNTU、TOTU、TPTU、TSTU或TDBTU。

[0442] 在某些实施例中，本发明化合物通常根据下文所阐述的方案2制备：

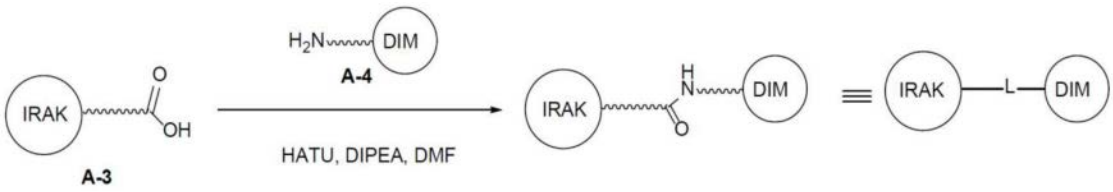
[0443] 方案2：本发明化合物的合成

[0444] 

[0445] 如以上方案2中所描绘，在碱DIPEA存在下于DMF中使用偶合剂PyBOP将胺A-1偶合至酸A-2，以形成具有包含酰胺键的连接子的本发明化合物。波形键〰分别表示IRAK与A-1的末端氨基之间的连接子的部分或DIM与A-2的末端羧基之间的连接子的部分。另外，可使用所属领域中已知的偶合剂形成酰胺键，诸如但不限于DCC、DIC、EDC、HBTU、HCTU、PyAOP、PyBrOP、BOP、BOP-Cl、DEPBT、T3P、TATU、TBTU、TNTU、TOTU、TPTU、TSTU或TDBTU。

[0446] 在某些实施例中，本发明化合物通常根据下文所阐述的方案3制备：

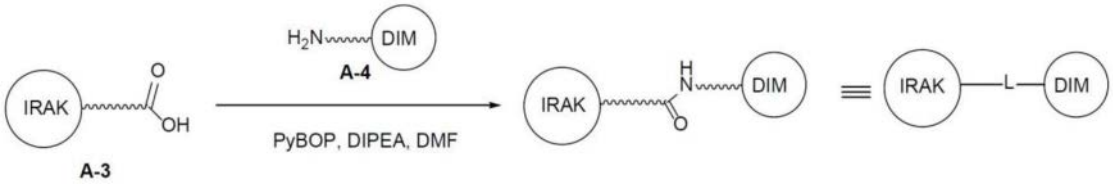
[0447] 方案3：本发明化合物的合成

[0448] 

[0449] 如以上方案3中所描绘，在碱DIPEA存在下于DMF中使用偶合剂HATU将酸A-3偶合至胺A-4，以形成具有包含酰胺键的连接子的本发明化合物。波形键〰分别表示IRAK与A-3的末端氨基之间的连接子的部分或DIM与A-4的末端羧基之间的连接子的部分。另外，可使用所属领域中已知的偶合剂形成酰胺键，诸如但不限于DCC、DIC、EDC、HBTU、HCTU、PyAOP、PyBrOP、BOP、BOP-Cl、DEPBT、T3P、TATU、TBTU、TNTU、TOTU、TPTU、TSTU或TDBTU。

[0450] 在某些实施例中，本发明化合物通常根据下文所阐述的方案4制备：

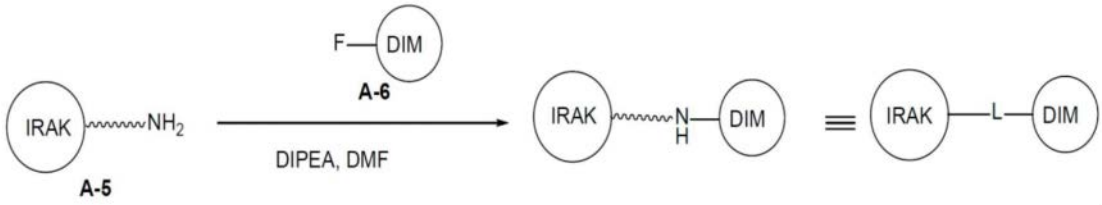
[0451] 方案4：本发明化合物的合成

[0452] 

[0453] 如以上方案4中所描绘，在碱DIPEA存在下于DMF中使用偶合剂PyBOP将酸A-3偶合至胺A-4，以形成具有包含酰胺键的连接子的本发明化合物。波形键〰分别表示IRAK与A-3的末端氨基之间的连接子的部分或DIM与A-4的末端羧基之间的连接子的部分。另外，可使用所属领域中已知的偶合剂形成酰胺键，诸如但不限于DCC、DIC、EDC、HBTU、HCTU、PyAOP、PyBrOP、BOP、BOP-Cl、DEPBT、T3P、TATU、TBTU、TNTU、TOTU、TPTU、TSTU或TDBTU。

[0454] 在某些实施例中，本发明化合物通常根据下文所阐述的方案5制备：

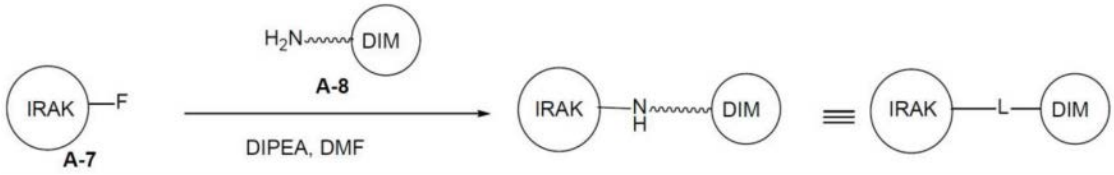
[0455] 方案5：本发明化合物的合成

[0456] 

[0457] 如以上方案5中所描绘，在碱DIPEA存在下于DMF中实现氟化物A-6经胺A-5的S_NAr置换，以形成具有包含仲胺的连接子的本发明化合物。波形键〰表示IRAK与A-5的末端氨基之间的连接子的部分。

[0458] 在某些实施例中，本发明化合物通常根据下文所阐述的方案6制备：

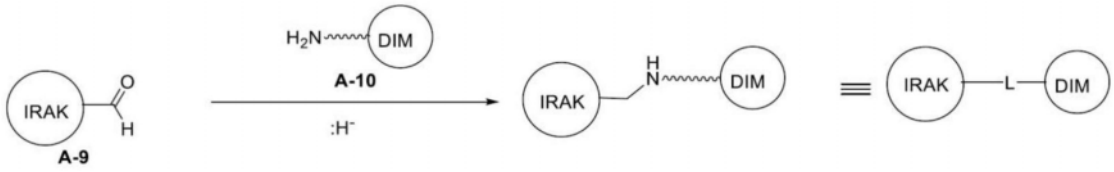
[0459] 方案6：本发明化合物的合成

[0460] 

[0461] 如以上方案6中所描绘，在碱DIPEA存在下于DMF中实现氟化物A-7被胺A-8的S_NAr置换，以形成具有包含仲胺的连接子的本发明化合物。波形键〰表示DIM与A-8的末端氨基之间的连接子的部分。

[0462] 在某些实施例中，本发明化合物通常根据下文所阐述的方案7制备：

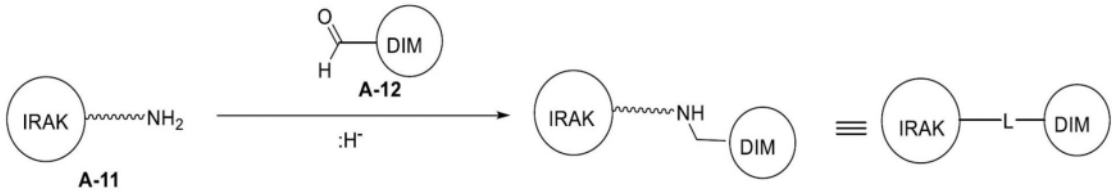
[0463] 方案7：本发明化合物的合成

[0464] 

[0465] 如上文方案7中所描绘，醛A-9通过胺A-10的还原烷基化是在温和氢化物源(例如氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠)存在下实现，以形成具有包含仲胺的连接子的所提供的化合物。波形键〰表示DIM与A-10的末端氨基之间的连接子的部分。

[0466] 在某些实施例中，本发明化合物通常根据下文所阐述的方案8制备：

[0467] 方案8：本发明化合物的合成

[0468] 

[0469] 如上文方案8中所描绘，醛A-12通过胺A-11的还原烷基化是在温和氢化物源(例如氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠)存在下实现，以形成具有包含仲胺的连接子的所提供的化合物。波形键〰表示IRAK与A-11的末端氨基之间的连接子的部分。

[0470] 所属领域的技术人员应了解，存在于本发明化合物中的各种官能团(诸如脂族基、醇、羧酸、酯、酰胺、醛、卤素和腈)可以通过包括(但不限于)还原、氧化、酯化、水解、部分氧化、部分还原、卤化、脱水、部分水合和水合的所属领域中众所周知的技术互相转化。参见例如“马氏高级有机化学”，第5版，编者：史密斯和马驰，约翰威利及其子公司，纽约：2001，所

述文献的全部内容以引用的方式并入本文中。所述相互转化可能需要前述技术中的一或多种，且用于合成本发明化合物的某些方法描述于下文范例中。

[0471] 5.用途、配制和给予

[0472] 医药学上可接受的组合物

[0473] 根据另一实施例，本发明提供一种组合物，其包含本发明的化合物或其医药学上可接受的衍生物和医药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂。本发明的组合物中的化合物的量使得可有效地在生物样品中或在患者中可测量地降解和/或抑制IRAK蛋白激酶或其突变体。在某些实施例中，本发明的组合物中的化合物的量使得可有效地在生物样品中或在患者中可测量地降解和/或抑制IRAK蛋白激酶或其突变体。在某些实施例中，本发明的组合物被配制成给予需要这类组合物的患者。在一些实施例中，配制本发明的组合物以用于向患者经口给予。

[0474] 如本文所使用，术语“患者”意指动物，优选哺乳动物且最优选人类。

[0475] 术语“医药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂”是指不破坏与其一起配制的化合物的药理学活性的无毒载剂、佐剂或媒剂。可以用于本发明的组合物中的医药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂包括(但不限于)离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(诸如人类血清白蛋白)、缓冲物质(诸如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(诸如鱼精蛋白硫酸盐、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐)、胶态二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯基吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0476] “医药学上可接受的衍生物”意指本发明的化合物的任何无毒盐、酯、酯的盐或其它衍生物，其在给予接受者后即刻能够直接或间接提供本发明的化合物或其抑制或降解活性代谢物或残余物。

[0477] 如本文所使用，术语“其抑制活性代谢物或残余物”意指其代谢物或残余物也是IRAK蛋白激酶或其突变体的抑制剂。

[0478] 如本文所使用，术语“其抑制活性代谢物或残余物”意指其代谢物或残余物也是IRAK蛋白激酶或其突变体的降解剂。

[0479] 本发明的组合物可口服、肠胃外、通过吸入喷雾、局部、经直肠、经鼻、经颊、经阴道或经由植入式贮器给予。如本文中所使用的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。优选地，组合物是口服、腹膜内或静脉内给予。本发明的组合物的无菌可注射形式可以是水性或油性悬浮液。这些悬浮液可以根据所属领域中已知的技术使用适合的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂也可以是于无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液，例如于1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的媒剂和溶剂中，可以采用的有水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等张氯化钠溶液。此外，无菌不挥发性油常规地用作溶剂或悬浮介质。

[0480] 为此，可采用任何温和不挥发性油，包括合成单甘油酯或二甘油酯。脂肪酸(诸如油酸和其甘油酯衍生物)适用于制备可注射剂，天然医药学上可接受的油(诸如橄榄油或蓖麻油，尤其其聚氧乙基化形式)也适用。这些油溶液或悬浮液还可以含有长链醇稀释剂或分散剂，诸如羧甲基纤维素或常用于配制医药学上可接受的剂型(包括乳液和悬浮液)的类似

分散剂。其它常用表面活性剂(诸如Tween、Span和其它乳化剂)或常用于制造医药学上可接受的固体、液体或其它剂型的生物可用性增进剂也可以用于配制目的。

[0481] 本发明的医药学上可接受的组合物可以可接受的任何口服剂型经口给予,包括(但不限于)胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液。在用于口服使用的片剂的情况下,常用载剂包括乳糖和玉米淀粉。通常还添加润滑剂,诸如硬脂酸镁。对于以胶囊形式经口给予,适用的稀释剂包括乳糖和干燥玉米淀粉。当需要水性悬浮液用于口服使用时,使活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。如果需要,也可以添加某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0482] 或者,本发明的医药学上可接受的组合物可以用于直肠给予的栓剂形式给予。这些栓剂可以通过将药剂与适合的非刺激性赋形剂混合来制备,所述赋形剂在室温下是固体但在直肠温度下是液体且因此将在直肠中融化以释放药物。所述材料包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0483] 本发明的医药学上可接受的组合物也可以局部给予,尤其当治疗目标包括通过局部施用容易达到的区域或器官(包括眼睛、皮肤或低位肠道的疾病)时。用于这些区域或器官中的每一个的适合的局部配制物易于制备。

[0484] 低位肠道的体表施用可以直肠栓剂配制物(参见上文)或以适合的灌肠剂配制物实现。也可以使用局部经皮贴片。

[0485] 对于局部施用来说,所提供的医药学上可接受的组合物可以配制成含有悬浮或溶解于一或多种载剂中的活性组分的适合的软膏形式。用于本发明化合物的局部给予的载剂包括(但不限于)矿物油、液体石蜡脂、白石蜡脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。或者,所提供的医药学上可接受的组合物可以含有悬浮或溶解于一或多种医药学上可接受的载剂中的活性组分的适合的洗剂或乳膏形式配制。适合的载剂包括(但不限于)矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、鲸蜡酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二醇、苯甲醇和水。

[0486] 对于眼科使用来说,所提供的医药学上可接受的组合物可以配制成具有或不具有防腐剂(诸如氯苄烷铵)、于等张pH值被调整的无菌生理食盐水中的微米尺寸化悬浮液,或优选是于等张pH值被调整的无菌生理食盐水中的溶液。或者,对于眼科使用来说,医药学上可接受的组合物可以软膏(诸如石蜡脂)形式配制。

[0487] 本发明的医药学上可接受的组合物也可以通过经鼻气雾剂或吸入剂来给予。这类组合物是根据医药配制领域中众所周知的技术制备,且可采用苯甲醇或其它适合的防腐剂、增强生物可用性的吸收促进剂、氟碳化物和/或其它常规溶解剂或分散剂制备为于生理盐水中的溶液。

[0488] 最优选,配制本发明的医药学上可接受的组合物以用于经口给予。所述配制物可以与食物一起或不一起给予。在一些实施例中,本发明的医药学上可接受的组合物在不存在食物的情况下给予。在其它实施例中,本发明的医药学上可接受的组合物在存在食物的情况下给予。

[0489] 可以与载剂材料组合以产生呈单一剂型的组合物的本发明化合物的量将视所治疗的宿主、具体给予模式而变化。优选地,应配制所提供的组合物以使得可向接受这些组合物的患者给予0.01-100mg/kg体重/日之间的剂量的化合物。

[0490] 还应理解,用于任何具体患者的具体剂量和治疗方案将视多种因素而定,所述因

素包括所采用的具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、膳食、给予时间、排泄率、药物组合和治疗医师的判断和所治疗的具体疾病的严重强度。本发明化合物在组合物中的量也视组合物中的具体化合物而定。

[0491] 化合物和医药学上可接受的组合物的用途

[0492] 本文所描述的化合物和组合物一般适用于降解和/或抑制一或多种酶的激酶活性。

[0493] 通过本文所描述的化合物和组合物降解和/或抑制且本文所描述的方法适用的激酶的实例包括介白素-1受体相关激酶(IRAK)家族的那些激酶,其成员包括IRAK-1、IRAK-2和IRAK-4,或其突变体。李(Li)等人,“IRAK-4:IRAK家族中具有IRAK-激酶特性的新成员(IRAK-4:A novel member of the IRAK family with the properties of an IRAK-kinase)”,美国科学院院报(PNAS)2002,99(8),5567-5572,弗兰纳里(Flannery)等人,“介白素-1受体相关激酶:先天免疫信号传导的重要调节剂(The interleukin-1 receptor-associated kinases:Critical regulators of innate immune signaling)”生物化学医药(Biochem Pharm)2010,80(12),1981-1991,以全文引用的方式并入本文中。

[0494] 可以活体外、活体内或于细胞系中分析在本发明中用作IRAK-1、IRAK-2和/或IRAK-4或其突变体的降解剂和/或抑制剂的化合物的活性。活体外分析包括测定活化IRAK-1、IRAK-2和/或IRAK-4或其突变体的磷酸化活性和/或后续功能结果或ATP酶活性的抑制的分析。替代活体外分析对抑制剂结合于IRAK-1、IRAK-2和/或IRAK-4的能力进行定量。可以通过在结合、分离抑制剂/IRAK-1、抑制剂/IRAK-2或抑制剂/IRAK-4复合物和测定放射性标记结合量之前放射性标记抑制剂来测量抑制剂结合。或者,抑制剂结合可以通过执行竞争实验来测定,其中将新型抑制剂与结合于已知放射性配位体的IRAK-1、IRAK-2和/或IRAK-4一起培育。适用于分析IRAK-4抑制剂的代表性活体外和活体内分析包括描述和公开于例如金(Kim)等人,“IRAK4激酶活性在Toll样受体介导的先天免疫性中的重要作用(A critical role for IRAK4 kinase activity in Toll-like receptor-mediated innate immunity)”,实验医学杂志(J.Exp.Med.)2007 204(5),1025-1036;列巴肯(Lebakken)等人,“用于表征激酶抑制剂的基于荧光寿命的结合分析(AFluorescence Lifetime Based Binding Assay to Characterize Kinase Inhibitors)”,生物分子筛选杂志(J.Biomol.Screen.)2007,12(6),828-841;玛斯格拉(Maschera)等人,“酶促不活化介白素-1受体相关激酶的过表达活化核因子-κB(Overexpression of an enzymatically inactive interleukin-1-receptor-associated kinase activates nuclear factor-κB)”,生物化学杂志(Biochem.J.)1999,339,227-231;宋(Song)等人,“介白素-e受体相关激酶(IRAK)-1和4的激酶活性在人类细胞中的发炎性细胞因子表达的控制中是冗余的(The kinase activities of interleukin-e receptor associated kinase(IRAK)-1and 4are redundant in the control of inflammatory cytokine expression in human cells)”,分子免疫学(Mol.Immunol.)2009,46,1458-1466中的那些分析,所述文献的全部内容各自以引用的方式并入本文中。用于分析在本发明中用作IRAK-1、IRAK-2和/或IRAK-4或其突变体的降解剂和/或抑制剂的化合物的详细条件阐述于下文实例中。

[0495] IRAK家族的最佳特性化成员是丝氨酸/苏氨酸激酶IRAK-4。IRAK-4涉及来自Toll样受体(TLR)和Toll/IL-1受体(TIR)的信号传导先天性免疫反应。

[0496] 先天免疫性经由识别TLR的病原体相关分子模式检测病原体，随后与适应性免疫反应连接。TLR识别微生物和内源性分子二者的保守结构。识别细菌和真菌组分的TLR位于细胞表面上，而识别病毒或微生物核酸的TLR定位于细胞内膜，诸如内体和吞噬体。细胞表面TLR可以通过小分子和抗体靶向，而细胞内TLR需要通过寡核苷酸靶向。

[0497] TLR通过上调多个靶细胞中的炎性基因的表达介导先天免疫反应。参见例如森(Sen)等人，“由双股RNA进行的转录信号传导:TLR3的作用(Transcriptional signaling by double-stranded RNA:role of TLR3)”，细胞因子和生长因子综述(Cytokine&Growth Factor Rev.)2005,16,1-14，其以全文引用的方式并入本文中。尽管TLR介导的炎性反应对于针对感染的先天免疫性和宿主防御至关重要，但不受控炎症对宿主有害，导致败血症和慢性炎性疾病，诸如慢性关节炎、动脉粥样硬化、多发性硬化症、癌症、自体免疫病症(诸如类风湿性关节炎)、狼疮、哮喘、牛皮癣和炎性肠病。

[0498] 在结合配位体后，大部分TLR经由TIR域补充接附子分子MyD88，从而调节MyD88依赖途径。MyD88随后补充与核因子-κB(NF-κB)、有丝分裂原活化蛋白(MAP)激酶和干扰素调节因子级联接合且导致诱导促炎性细胞因子的IRAK-4。NF-κB的活化引起炎性细胞因子和趋化激素，诸如TNF-α、IL-1α、IL-6和IL-8的诱导。IRAK-4的激酶活性已展示在TLR介导的免疫和炎性反应中起关键作用。IRAK4为由介白素-1受体(IL-1R)、介白素-18受体(IL-18R)、IL-33受体(IL-33R)和Toll样受体(TLR)安排的先天免疫反应的关键介体。已显示IRAK-1和/或IRAK-4活性的不活化导致响应于IL-1和TLR配位体的刺激的细胞因子和趋化因子的产生减少。参见例如皮卡德(Picard)等人，“患有IRAK-4和MyD88不足的患者的临床特征和结果(Clinical features and outcome of patients with IRAK-4and MyD88 deficiency)”，医学(巴尔迪摩)(Medicine(Baltimore))，2010,89(6)，043-25；李(Li)，“IRAK4在TLR/IL-1R信号传导中的作用:有可能的临床应用(IRAK4 in TLR/IL-1R signaling:Possible clinical applications)”，欧洲免疫学杂志(Eur.J.Immunology)2008,38:614-618；科恩(Cohen)等人，“靶向蛋白质激酶以用于研发消炎药物(Targeting protein kinases for the development of anti-inflammatory drugs)”，当前细胞生物学观点(Curr.Opin.Cell Bio.)2009,21:317-324；弗兰纳里(Flannery)等人，“介白素-1受体相关激酶:先天免疫信号传导的重要调节”，生物化学医药，2010,80(12)，1981-1991；戈提帕蒂(Gottipati)等人，“IRAK1:先天免疫性的重要信号传导介体(IRAK1:Acritical signaling mediator of innate immunity)”，细胞信号传导(Cellular Signaling)2008,20,269-276；金(Kim)等人，“IRAK4激酶活性在Toll样受体介导的先天免疫性中的重要作用”实验医学杂志，2007 204(5)，1025-1036；库茨萨克(Koziczak)-霍尔布鲁(Holbro)等人，“介白素-1(IL-1)和Toll样受体7介导的信号传导和基因表达需要IRAK-4激酶活性(IRAK-4Kinase Activity Is Required for Interleukin-1(IL-1)Receptor-and Toll-like Receptor 7-mediated Signaling and Gene Expression)”，生物化学杂志(J.Biol.Chem.)2007,282(18)，13552-13560；库伯(Kubo)-穆雷(Murai)等人，“IRAK-1的IRAK-4依赖性降级是TLR介导的NF-κB活化的负反馈信号(IRAK-4-dependent Degradation of IRAK-1is a Negative Feedback Signal for TLR-mediated NF-κB Activation)”，生物化学杂志(J.Biochem.)2008,143,295-302；玛斯格拉等人，“酶促不活化介白素-1受体相关激酶的过表达活化核因子-κB”，生物化学杂志，1999,339,227-231；林(Lin)等人，“TLR/

IL-1R信号传导中的MyD88-IRAK4-IRAK2复合物的螺旋组装(Helical assembly in the MyD88-IRAK4-IRAK2 complex in TLR/IL-1R signalling)”,自然(Nature)2010,465(17),885-891;铃木(Suzuki)等人,“作为先天免疫性中的中枢TIR信号传导介体的IRAK-4(IRAK-4as the central TIR signaling mediator in innate immunity)”,免疫学趋势(TRENDS in Immunol.)2002,23(10),503-506;铃木等人,“缺失IRAK-4的小鼠中的介白素-1和Toll样受体信号传导的重要缺陷(Severe impairment of interleukin-1and Toll-like receptor signalling in mice lacking IRAK-4)”,自然,2002,416,750-754;斯旺泰克(Swantek)等人,“IL-1受体相关激酶调节对内毒素的宿主反应(IL-1Receptor-Associated Kinase Modulates Host Responsiveness to Endotoxin)”,免疫学杂志(J.Immunol.)2000,164,4301-4306;轩尼诗(Hennessy,E.)等人,“靶向Toll样受体:新兴治疗剂?(Targeting Toll-like receptors:emerging therapeutics?)”,自然综述(Nature Reviews),第9卷,第293-307页(2010);迪那雷罗(Dinarello,C.)“介白素-18和发炎疾病的发病机制(Interleukin-18and the Pathogenesis of Inflammatory Diseases)”,肾脏学院(Seminars in Nephrology),第27卷,第1号,第98-114页(2007),所述文献的全部内容各自以引用的方式并入本文中。实际上,表达催化非活性突变体IRAK-4蛋白的阻断基因表达小鼠完全对败血性休克具抗性且展示被削弱的IL-1活性。此外,这些小鼠在关节炎模型中对关节炎和骨炎/破坏具抗性,表明IRAK-4可以治疗慢性炎症为目标。另外,尽管IRAK-4似乎对于儿童针对一些化脓性细菌的免疫性至关重要,但如通过缺乏IRAK-4活性的大于14岁的患者不展现侵袭性感染的一个研究所展示,已显示其在成人对大部分感染的保护性免疫中起多余作用。科恩等人,“靶向蛋白质激酶以用于研发消炎药物”,当前细胞生物学观点,2009,21:317-324;库(Ku)等人,“IRAK-4缺失型儿童中的细菌感染的选择性倾向:IRAK-4依赖性TLR在其它方面在保护性免疫性中冗余(Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children:IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity)”,实验医学杂志,2007,204(10),2407-2422;皮卡德等人,“遗传性人类IRAK-4缺失:更新(Inherited human IRAK-4deficiency:an update)”免疫学研究(Immunol.Res.)2007,38,347-352;宋等人,“介白素-e受体相关激酶(IRAK)-1和4的激酶活性在人类细胞中的发炎性细胞因子表达的控制中是冗余的”,分子免疫学,2009,46,1458-1466;罗科斯兹(Rokosz,L.)等人,“作为慢性发炎性和免疫学疾病的药物的激酶抑制剂:发展和挑战(Kinase inhibitors as drugs for chronic inflammatory and immunological diseases:progress and challenges)”,治疗目标的专家观点(Expert Opinions on Therapeutic Targets),12(7),第883-903页(2008);吉拉林(Gearing,A.)“靶向toll样受体以进行药物研发:商业方法概述(Targeting toll-like receptors for drug development:a summary of commercial approaches)”,免疫学和细胞生物学(Immunology and Cell Biology),85,第490-494页(2007);迪那雷罗(Dinarello,C.)“IL-1:发现、争议和未来方向(IL-1:Discoveries,controversies and future directions)”,欧洲免疫学杂志(European Journal of Immunology),40,第595-653页(2010),所述文献的全部内容各自以引用的方式并入本文中。因为TLR活化触发IRAK-4激酶活性,所以IRAK-4抑制提供用于治疗无数疾病的发炎的潜在病因的有吸引力的标靶。

[0499] 代表性IRAK-4抑制剂包括描述和公开于例如伯克利(Buckley)等人,生物有机化

学与医药化学通讯(Bioorg.Med.Chem.Lett.),2008,18,3211-3214;伯克利等人,生物有机化学与医药化学通讯,2008,18,3291-3295;伯克利等人,生物有机化学与医药化学通讯,2008,18,3656-3660;鲍尔斯(Powers)等人,“介白素-1受体相关激酶-4的发现和初始SAR(Discovery and initial SAR of inhibitors of interleukin-1receptor-associated kinase-4)”,生物有机化学与医药化学通讯,2006,16,2842-2845;旺格(Wng)等人,“用于炎症的IRAK-4抑制剂(IRAK-4Inhibitors for Inflammation)”,当前医药化学话题(Curr.Topics in Med.Chem.)2009,9,724-737中的那些抑制剂,所述文献的全部内容各自以引用的方式并入本文中。

[0500] 如本文所使用,术语“治疗(treatment/treat/treating)”是指逆转、减轻如本文所描述的疾病或病症或其一或多种症状,延迟其发作,或抑制其进展。在一些实施例中,可在已出现一或多种症状之后给予治疗。在其它实施例中,治疗可在不存在症状的情况下给予。举例来说,治疗可在症状发作之前向易感对象给予(例如,根据症状病史和/或根据遗传性或其它易感性因素)。也可以在症状已消退之后继续治疗,例如以预防或延迟其复发。

[0501] 所提供的化合物是IRAK-1、IRAK-2和/或IRAK-4中的一或多种的降解剂和/或抑制剂,且因此可以用于治疗与IRAK-1、IRAK-2和/或IRAK-4中的一或多种的活性相关的一或多种病症。因此,在某些实施例中,本发明提供一种治疗IRAK-1介导、IRAK-2介导和/或IRAK-4介导的病症的方法,其包含向有需要的患者给予本发明化合物或其医药学上可接受的组合物的步骤。

[0502] 如本文所使用,术语“IRAK-1介导的”、“IRAK-2介导的”和/或“IRAK-4介导的”病症、疾病和/或病况意指已知IRAK-1、IRAK-2和/或IRAK-4或其突变体中的一或多者在其中起作用的任何疾病或其它有害病况。因此,本发明的另一实施例涉及治疗已知IRAK-1、IRAK-2和/或IRAK-4或其突变体中的一或多种在其中起作用的一或多种疾病或减轻其严重程度。

[0503] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗一或多种病症、疾病和/或病况的方法,其中所述病症、疾病或病况是癌症、神经退化性病症、病毒性疾病、自体免疫疾病、发炎性病症、遗传性病症、激素相关疾病、代谢病症、与器官移植相关的病况、免疫缺陷病症、破坏性骨病、增生性病症、感染性疾病、与细胞死亡相关的病况、凝血酶诱发的血小板凝集、肝病、包含T细胞活化的病理性免疫病况、心血管病症或CNS病症。

[0504] 根据本发明的方法可治疗的疾病和病况包括(但不限于)癌症(参见例如尼格(Ngo,V.)等人,“人类淋巴瘤中的致癌性活性MYD88突变(Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma)”自然,第000卷,第1-7页(2010);拉斯特(Lust,J.)等人,“冒烟型惰性骨髓瘤患者中由靶向介白素1β诱导的介白素6产生和骨髓瘤增殖性组分诱导的慢性疾病状态(Induction of a Chronic Disease State in patients With Smoldering of Indolent Multiple Myeloma by Targeting Interleukin 1β-Induced Interleukin 6Production and the Myeloma Proliferative Component)”,梅奥诊所学报(Mayo Clinic Proceedings),84(2),第114-122页(2009))、糖尿病、心血管疾病、病毒性疾病、自身免疫疾病(诸如狼疮)(参见例如迪那雷罗(Dinarello,C.)“介白素-18和发炎疾病的发病机制”,肾脏学院,第27卷,第1号,第98-114页(2007);科恩等人,“靶向蛋白质激酶以用于研发消炎药物”,当前细胞生物学观点,2009,21:317-324)和类风湿性关节炎(参见

例如格耶(Geyer,M.)等人,“风湿疾病中抗介白素-1疗法的当前状况(Actual status of antiinterleukin-1therapies in rheumatic diseases)”,风湿病学当前观点(Current Opinion in Rheumatology),22,第246-251页(2010))、自体炎性综合征(参见例如霍夫曼(Hoffman,H.)等人,“瑞纳西普(Rilonacept)(介白素-1捕获剂)在隐热蛋白相关间歇性综合征中的功效和安全性(Efficacy and Safety of Rilonacept(Interleukin-1Trap)in Patients with Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes)”,关节炎和风湿病(Arthritis&Rheumatism),第58卷,第8号,第2443-2452页(2008))、动脉粥样硬化、牛皮癣、过敏性病症、炎性肠病(参见例如卡里奥(Cario,E.)“Toll样受体对发炎性肠病的治疗作用:多刃剑(Therapeutic Impact of Toll-like Receptors on Inflammatory Bowel Diseases:A Multiple-edged Sword)”,发炎性肠病(Inflamm.Bowel Dis.),14,第411-421页(2008))、发炎(参见例如迪那雷罗(Dinarello,C.)“介白素1和介白素18作为发炎和老化过程的介体(Interleukin 1and interleukin 18as mediators of inflammation and the aging process)”,美国临床营养学杂志(The American Journal of Clinical Nutrition),83,第447S-455S页(2006))、急慢性痛风和痛风性关节炎(参见例如特克尔陶布(Terkeltaub,R.)“通风升级:新治疗策略和选项(Update on gout:new therapeutic strategies and options)”,自然,第6卷,第30-38页(2010);维尔(Weaver,A.)“通风流行病学(Epidemiology of gout)”,克里夫兰临床医学杂志(Cleveland Clinic Journal of Medicine),第75卷,增刊5,第S9-S12页(2008);达尔贝斯(Dalbeth,N.)等人,“高尿酸血和通风:当前技术和未来前景(Hyperuricaemia and gout:state of the art and future perspectives)”,风湿病年鉴(Annals of Rheumatic Diseases),69,第1738-1743(2010);马蒂农(Martinon,F.)等人,“通风相关尿酸结晶活化NALP3炎症(Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome)”,自然,第440卷,第237-241页(2006);沈(So,A.)等人,“急性痛风中阿那白滞素抑制IL-1的先导研究(A pilot study of IL-1inhibition by anakinra in acute gout)”,关节炎研究和疗法(Arthritis Research&Therapy),第9卷,第2号,第1-6页(2007);特克尔陶布(Terkeltaub,R.)等人,“慢性痛风性关节炎治疗中的介白素-抑制剂利纳西普:安慰剂对照、单序列交叉、非随机化、单盲先导研究的结果(The interleukin 1inhibitor rilonacept in treatment of chronic gouty arthritis:results of a placebo-controlled,monosequence crossover,non-randomised,single-blind pilot study)”,风湿病年鉴,68,第1613-1617页(2009);托雷斯(Torres,R.)等人,“通风性关节炎的新型动物模型中通过介白素1抑制来抑制痛觉过敏、滑膜炎和多种炎症生物标记物(Hyperalgesia,synovitis and multiple biomarkers of inflammation are suppressed by interleukin 1inhibition in a novel animal model of gouty arthritis)”,风湿病年鉴,68,第1602-1608页(2009))、神经病症、代谢综合征(参见例如特洛赛德(Troseid,M.)“介白素-18在代谢综合征中的作用(The role of interleukin-18in the metabolic syndrome)”,心血管糖尿病学(Cardiovascular Diabetology),9:11,第1-8页(2010))、免疫缺乏病症(诸如AIDS和HIV)(参见例如扬内洛(Iannello,A.)等人,“介白素-18在AIDS的发展和发病机制中的作用(Role of Interleukin-18in the Development and Pathogenesis of AIDS)”,AIDS综述(AIDS Reviews),11,第115-125页(2009))、破坏性骨病(参见例如轩尼诗(Hennessy,E.)等

人,“靶向Toll样受体:新兴治疗剂?”,自然综述,第9卷,第293-307页(2010))、骨关节炎、增生性病症、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(参见例如特瑞隆(Treon)等人,“完全基因组测序揭露瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症中的广泛表达的突变(MYD88 L265P)和致癌活性(Whole genome sequencing reveals a widely expressed mutation(MYD88L265P)with oncogenic activity in Waldenström's Macroglobulinemia)”第53届ASH年会;徐(Xu)等人,“由完全基因组测序揭露的MYD88(L256P)中的体细胞变异体区分淋巴浆细胞淋巴瘤与边缘区淋巴瘤(Asomatic variant in MYD88(L256P)revealed by whole genome sequencing differentiates lymphoplasmacytic lymphoma from marginal zone lymphomas)”第53届ASH年会;杨(Yang)等人,“瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症中MYD88途径信号传导的破坏引起组成性IRAK1、NK-Kb和JAK/STAT信号传导的损失并且诱导表达MYD88 L265P突变的细胞的细胞凋亡(Disruption of MYD88 pathway signaling leads to loss of constitutive IRAK1,NK-kB and JAK/STAT signaling and induces apoptosis of cells expressing the MYD88 L265P mutation in Waldenström's Macroglobulinemia)”第53届ASH年会;入山(Iriyama)等人,“弥漫性大B细胞淋巴瘤患者中CD79B、CARD11、MYD88和EZH2基因的基因突变的临床显著性(Clinical significance of genetic mutations of CD79B,CARD11,MYD88,and EZH2 genes in diffuse large B-cell lymphoma patients)”第53届ASH年会;患者中的感染性疾病、与细胞死亡相关的病况、涉及T细胞活化的病理性免疫病况和CNS病症。在一个实施例中,用本发明化合物和医药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂治疗人类患者,其中所述化合物以可测量地降解和/或抑制仅IRAK-1、仅IRAK-2、仅IRAK-4和/或IRAK1和IRAK4激酶活性的量存在。

[0505] 本发明化合物适用于治疗选自以下的增生性疾病:良性或恶性肿瘤、实体肿瘤、脑癌、肾癌、肝癌、肾上腺癌、膀胱癌、乳腺癌、胃癌、胃肿瘤、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、阴道癌、子宫颈癌、睾丸癌、泌尿生殖道癌、食道癌、喉癌、皮肤癌、骨癌或甲状腺癌、肉瘤、神经胶母细胞瘤、神经母细胞瘤、多发性骨髓瘤、胃肠癌(尤其结肠癌或结肠直肠腺瘤)、颈部和头部的肿瘤、表皮过度增生、牛皮癣、前列腺增生、瘤形成、上皮特征的瘤形成、腺瘤、腺癌、角化棘皮瘤、表皮样癌、大细胞癌、非小细胞肺癌、淋巴瘤、霍奇金氏(Hodgkins)和非霍奇金氏、乳腺癌、滤泡癌、未分化性癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑素瘤、IL-1驱动病症、MyD88驱动病症、惰性多发性骨髓瘤或血液恶性肿瘤(包括白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、ABC DLBCL、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)/白血病、急性淋巴细胞性白血病、B细胞前淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(WM)、脾边缘区淋巴瘤、多发性骨髓瘤、浆细胞瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、AML、MDS)的闷燃。

[0506] 在一些实施例中,可以根据本发明的方法治疗的增生性疾病是MyD88驱动病症。在一些实施例中,可以根据本发明的方法治疗的MyD88驱动病症选自ABC DLBCL、原发性CNS淋巴瘤、原发性结外淋巴瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、霍奇金氏淋巴瘤、原发性皮肤T细胞淋巴瘤和慢性淋巴球性白血病。

[0507] 在一些实施例中,可以根据本发明的方法治疗的增生性疾病是IL-1驱动病症。在一些实施例中,IL-1驱动病症是惰性多发性骨髓瘤的闷燃。

[0508] 根据本发明的化合物适用于治疗炎性或阻塞性呼吸道疾病,导致例如组织损伤、

呼吸道炎症、支气管高反应性、重塑或疾病进展的减少。本发明可适用的炎性或阻塞性呼吸道疾病包括任何类型或成因的哮喘，包括内源性(非过敏性)哮喘和外源性(过敏性)哮喘、轻度哮喘、中度哮喘、重度哮喘、支气管哮喘、运动诱发的哮喘、职业性哮喘和细菌感染后诱发的哮喘。哮喘的治疗还应理解为涵盖治疗例如小于4岁或5岁的展现喘鸣症状且被诊断或可诊断为“喘鸣婴儿”的对象，这是主要医疗问题的确立患者类别且现常鉴别为初期或早期哮喘患者。

[0509] 根据本发明的化合物适用于治疗异种免疫疾病。所述异种免疫疾病的实例包括(但不限于)移植物抗宿主疾病、移植、输注、全身性过敏反应、过敏(例如对植物花粉、乳胶、药物、食品、虫毒、动物毛发、动物皮屑、尘螨或蟑螂萼过敏)、I型超敏反应、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎和异位性皮炎。

[0510] 气喘治疗的预防功效将由症状发作、例如急性气喘或支气管收缩发作的频率或严重程度下降、肺功能改善或呼吸道高反应性改善所证明。其可进一步通过对于其它症状疗法，诸如用于或意图在发生症状侵袭时限制或中止所述症状侵袭的疗法，例如消炎剂或支气管扩张剂的要求减少证明。对气喘的预防益处可能尤其在易于“早间发作”的对象中明显。“早间发作”是公认的哮喘综合征，是在相当大百分比的哮喘患者中常见的，且特征在于例如在上午约4点至6点之间哮喘发作，即哮喘在通常离任何预先给予的对症哮喘疗法相当远的时间点发作。

[0511] 本发明化合物可以用于本发明可适用的其它炎性或阻塞性呼吸道疾病和病况且所述疾病和病况包括急性肺损伤(ALI)、成人/急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、慢性阻塞性肺、气管或肺病(COPD、COAD或COLD)，包括慢性支气管炎或与此相关的呼吸困难、肺气肿以及由其它药物治疗，具体来说其它吸入药物治疗所致的呼吸道高反应性的恶化。本发明还适用于治疗任何类型或起源的支气管炎，包括(但不限于)急性、花生仁吸入性、卡他性(catarrhal)、格鲁布性(croupus)、慢性或结核性支气管炎。本发明可适用的其它炎性或阻塞性呼吸道疾病包括任何类型或成因尘肺症(一种炎性、通常职业性肺部疾病，经常伴有呼吸道阻塞，无论慢性或是急性，且由重复吸入灰尘引起)，包括(例如)铝质沉着病、炭末沉着病、石棉沉着病、石硝沉着病、睫毛脱落、铁末沉着病、硅肺病、烟草中毒和棉屑沉着病。

[0512] 关于其消炎活性，尤其关于对嗜酸性粒细胞活化的抑制，本发明化合物也可以用于治疗嗜酸性粒细胞相关病症，例如嗜酸性粒细胞增多症，尤其呼吸道的嗜酸性粒细胞相关病症(例如涉及肺部组织的病理性嗜酸性粒细胞渗入)，包括高嗜伊红细胞增多症，因为其影响呼吸道和/或肺；以及例如伴随或与吕氏综合征(Loffler’s syndrome)同时的呼吸道的嗜酸性粒细胞相关病症、嗜酸性粒细胞性肺炎、寄生虫(尤其后生动物)感染(包括热带嗜酸性粒细胞增多症)、支气管肺曲霉病、结节性多动脉炎(包括彻奇-斯全司综合征(Churg-Strauss syndrome))、嗜酸性粒细胞性肉芽肿、嗜酸性粒细胞性哮喘、嗜酸性粒细胞性COPD和由药物反应引起的影响呼吸道的嗜酸性粒细胞相关病症。

[0513] 本发明化合物还适用于治疗皮肤的炎性或过敏性病况，例如牛皮癣、全身性脓疱型牛皮癣(GPP)、寻常型牛皮癣、接触性皮炎、异位性皮炎、斑秃、多形性红斑、疱疹样皮炎、硬皮病、白斑病、超敏性血管炎、风疹、大疱性类天疱疮、红斑狼疮、全身性红斑狼疮、寻常天疱疮、落叶状天疱疮、类肿瘤天疱疮、后天大疱性表皮松懈、寻常痤疮、化脓性汗腺炎、斯威特综合征(Sweet Syndrome)、坏疽性脓皮病和皮肤的其它炎性或过敏病况。

[0514] 本发明化合物也可以用于治疗其它疾病或病况，诸如具有发炎成分的疾病或病况，例如治疗眼部疾病和病况，诸如眼部过敏、结膜炎、干燥性角膜结膜炎和春季结膜炎；影响鼻部的疾病，包括过敏性鼻炎；和自体免疫反应牵涉或具有自体免疫成分或病源学的发炎性疾病，包括自体免疫血液病症(例如溶血性贫血、再生不全性贫血、纯红血球贫血和特发性血小板减少症)；全身性红斑狼疮；类风湿性关节炎；多软骨炎；硬皮病；韦格纳肉牙肿病(Wegener granulamatosis)；皮肌炎；慢性活动性肝炎；重症肌无力；史蒂芬-约翰逊综合征(Steven-Johnson syndrome)；特发性口炎性腹泻；自体免疫发炎性肠病(例如溃疡性结肠炎和克罗恩氏病(Crohn's disease))；肠易激综合征；乳糜泻；牙周炎；玻璃膜病；肾病；肾小球疾病；酒精肝病；多发性硬化症；内分泌眼病变；格雷氏病(Grave's disease)；类肉瘤病；肺泡炎；慢性过敏性肺炎；多发性硬化症；原发性胆汁性肝硬化；葡萄膜炎(前部和后部)；休格连氏综合征(Sjogren's syndrome)；干燥性角膜结膜炎和春季角膜结膜炎；肺间质纤维化；牛皮癣性关节炎；全身型幼年特发性关节炎；隐热蛋白相关周期性综合征；肾炎；血管炎；憩室炎；间质性膀胱炎；丝球体肾炎(具有或不具有肾病综合征，例如包括特发性肾病综合征或微小变化肾病变)；慢性肉芽肿病；子宫内膜异位；钩端螺旋体病肾病；青光眼；视网膜疾病；衰老；头痛；疼痛；复杂区域疼痛综合征；心肥大；肌肉萎缩；分解代谢病症；肥胖；胎儿生长迟缓；高胆固醇血症；心脏病；慢性心衰竭；间皮瘤；无汗性外胚层发育不良；白塞氏病(Behcet's disease)；色素失禁症；佩吉特氏病(Paget's disease)；胰腺炎；遗传性周期性发热综合征；哮喘(过敏性和非过敏性、轻度、中度、重度、支气管和运动诱发)；急性肺损伤；急性呼吸窘迫综合征；嗜酸性粒细胞增多症；过敏反应；全身性过敏反应；鼻窦炎；眼部过敏；二氧化硅诱发的疾病；COPD(减轻损伤、气管发炎、支气管高反应性、重塑或疾病进展)；肺病；囊肿性纤维化；酸诱发性肺损伤；肺高血压；多发性神经病；白内障；与全身性硬化症结合的肌肉发炎；包涵体肌炎；重症肌无力；甲状腺炎；阿狄森氏病(Addison's disease)；扁平苔癣；1型糖尿病或2型糖尿病；阑尾炎；异位性皮炎；哮喘；过敏；睑炎；细支气管炎；支气管炎；滑囊炎；子宫颈炎；胆管炎；胆囊炎；慢性移植排斥反应；结肠炎；结膜炎；克罗恩氏病；膀胱炎；泪腺炎；皮炎；皮肌炎；脑炎；心内膜炎；子宫内膜炎；肠炎；小肠结肠炎；上髁炎；附睾炎；筋膜炎；纤维组织炎；胃炎；肠胃炎；亨诺-许兰紫癜(Henoch-Schonlein purpura)；肝炎；化脓性汗腺炎；免疫球蛋白A肾病；间质性肺病；喉炎；乳房炎；脑膜炎；脊髓炎心肌炎；肌炎；肾炎；卵巢炎；睾丸炎；骨炎；耳炎；胰腺炎；腮腺炎；心包炎；腹膜炎；咽炎；胸膜炎；静脉炎；局部肺炎；肺炎；多发性肌炎；直肠炎；前列腺炎；肾盂肾炎；鼻炎；输卵管炎；鼻窦炎；口腔炎；滑膜炎；肌腱炎；扁桃腺炎；溃疡性结肠炎；葡萄膜炎；阴道炎；血管炎；或外阴炎。

[0515] 在一些实施例中，可以根据本发明的方法治疗的炎性疾病是皮肤疾病。在一些实施例中，皮肤发炎疾病选自接触性皮炎、异位性皮炎、斑秃、多形性红斑、疱疹样皮炎、硬皮病、白斑病、超敏性血管炎、风疹、大疱性类天疱疮、寻常天疱疮、落叶型天疱疮、类肿瘤性天疱疮、后天大疱性表皮松懈和皮肤的其它炎性或过敏病况。

[0516] 在一些实施例中，可以根据本发明的方法治疗的炎性疾病选自急性和慢性痛风、痛风性关节炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、类风湿性关节炎、青少年类风湿性关节炎、全身型幼年特发性关节炎(SJIA)、冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)、成人斯蒂尔病(adult onset Still's disease)、巨噬细胞活化综合征(MAS)、原发性和继发性噬血细胞性淋巴组织细胞

增生症(HLH)、家族性地中海热、NLRP12自体炎性综合征和骨关节炎。

[0517] 在一些实施例中,可以根据本发明的方法治疗的炎性疾病是TH17介导的疾病。在一些实施例中,TH17介导的疾病是选自全身性红斑性狼疮症、多发性硬化症、寻常型牛皮癣、化脓性汗腺炎和炎性肠病(包括克罗恩氏病(Crohn's disease)或溃疡性结肠炎)。

[0518] 在一些实施例中,可以根据本发明的方法治疗的炎性疾病选自休格连氏综合征;过敏性病症;骨关节炎;诸如眼过敏、结膜炎、干眼症和春季结膜炎的眼病;和影响鼻部的疾病,诸如过敏性鼻炎或慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)。

[0519] 可以根据本发明的方法治疗的心血管病包括(但不限于)再狭窄、心肥大、动脉粥样硬化、心肌梗塞、缺血性中风、充血性心脏衰竭、心绞痛、血管成形术后再闭塞、血管成形术后再狭窄、主动脉冠状动脉旁路后再闭塞、主动脉冠状动脉旁路后再狭窄、中风、暂时性局部缺血、周边动脉闭塞症、肺栓塞和深度静脉血塞。

[0520] 在一些实施例中,可以根据本发明的方法治疗的神经退化性疾病包括(但不限于)阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、肌肉萎缩性侧索硬化、亨廷顿氏病(Huntington's disease)、大脑缺血和由创伤性损伤、谷氨酸神经毒性、低氧症、癫痫症、糖尿病治疗、代谢综合征、肥胖、器官移植和移植物抗宿主疾病造成的神经退化性疾病。

[0521] IRAK4功能的缺失导致阿尔茨海默病的活体内鼠模型中的Aβ含量减小且与老化小鼠中减少的小胶质细胞增生和胶质化相关。自成年小鼠脑部分离的微神经胶质细胞的分析揭露与微神经胶质细胞表型的变化相关的基因表达的改变模式,微神经胶质细胞表型的变化与控管微神经胶质细胞表型的IRF转录因子的表达相关。另外,IRAK4功能的缺失也促进淀粉状蛋白清除机制,包括胰岛素降解酶的较高表达。最后,阻断IRAK功能使嗅觉特性恢复(卡梅隆(Cameron)等人,"阿尔茨海默病的小鼠模型中介白素受体相关激酶4信号传导的损失抑制淀粉样变性病理学并且改变小胶质细胞表型(Loss of Interleukin Receptor-Associated Kinase 4Signaling Suppresses Amyloid Pathology and Alters Microglial Phenotype in a Mouse Model of Alzheimer's Disease)"神经科学杂志(Journal of Neuroscience)(2012)32(43),15112-15123)。

[0522] 在一些实施例中,本发明提供治疗、预防阿尔茨海默病或减轻其严重程度的方法,所述方法包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐或组合物。

[0523] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗发生通常与移植有关的疾病病况的方法。在一些实施例中,发生通常与移植有关的疾病或病况是选自器官移植、器官移植排斥反应和移植物抗宿主疾病。

[0524] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗代谢疾病的方法。在一些实施例中,代谢疾病是选自1型糖尿病、2型糖尿病、代谢综合征和肥胖症。

[0525] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗病毒性疾病的方法。在一些实施例中,病毒感染是HIV感染。

[0526] 此外,本发明提供根据本文中的定义的化合物或其医药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物用于制备治疗增生疾病、炎性疾病、阻塞性呼吸道疾病、心血管疾病、代谢疾病、神经疾病、神经退化性疾病、病毒性疾病或发生通常与移植有关的病症的药物的用途。

[0527] 多重降解

[0528] 在一些实施例中,本发明提供调节一或多种IRAK激酶的靶向泛素化和降解的化合物。在一些实施例中,所提供的化合物调节一或多种IRAK激酶和一或多种额外蛋白质的靶向泛素化和降解。在一些情况下,所提供的化合物调节IRAK4和一、二、三、四或五种额外蛋白质的靶向泛素化和降解。

[0529] 在某些实施例中,本发明提供作为三重降解剂的化合物。在某些实施例中,本发明提供使用基于IMiD的IRAK降解剂组合IRAK激酶降解与IKZF1和IKZF3降解的化合物。最常采用的E3连接酶配位体中的一些是沙立度胺和其衍生物,来那度胺和泊利度胺,通常称为ImiD(免疫调节酰亚胺药物)。这些药剂是小脑蛋白(CRBN)的小分子配位体(埃托(Ito)等人"沙立度胺致畸性的主要目标的鉴别(Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity)"科学,2010,327(5971):1345-1350),一种普遍表达的滞蛋白环连接酶4(CUL4)-RBX1-DDB1-CRBN(CUL4CRBN)E3连接酶的受质接附子。已展示沙立度胺与CRBN相互作用以形成新型表面,从而引起与新受质(诸如Ikaros(IKZF1)和Aiolos(IKZF3))和其泛素化和后续蛋白酶体降解(克隆科(Krönke)等人"来那度胺引起多发性骨髓瘤细胞中的IKZF1和IKZF3的选择性降解(Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells)"科学(Science)2014,343(6168):301-305;和陆(Lu)等人"骨髓瘤药物来那度胺促进Ikaros蛋白质的赛瑞布隆依赖性破坏(The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of Ikaros proteins)"科学,2014;343(6168):305-309)。此活性单独在一些液体恶性肿瘤中具有强抗肿瘤效应,且来那度胺(Revlimid®)是被批准用于治疗具有染色体5q缺失的MCL、多发性骨髓瘤和骨髓发育不良综合征的美国食品和药物管理局。来那度胺还经历许多淋巴瘤,包括MCL和弥漫性大B细胞淋巴瘤的活化B细胞亚型(ABC DLBCL)的晚期临床试验。

[0530] 在一些情况下,单独IRAK4的降解不足以活体外或作为侧异种移植物活体内杀死MYD88 L265P突变DLBCL细胞系OCI-LY10。在一些实施例中,与非IMiD CRBN粘合剂偶合的IRAK4结合部分介导的IRAK4的有效阻断基因表达,但对活体外MYD88突变体ABC-DLBCL细胞系OCI-LY10和SU-DHL-2的成活力几乎无作用。

[0531] 在一些实施例中,非基于IMiD的降解剂影响MYD88突变体ABC DLBCL细胞系肿瘤异种移植物中的IRAK降解但不引起消退。此与文献一致,表明当使用CRISPR/Cas9编辑以DNA水平去除编码IRAK4的基因时对OCI-LY10或其它MYD88突变系的生长无影响(费兰(Phelan)等人"控制淋巴瘤中的致癌性信号传导的多重蛋白质超复合物(Amultiprotein supercomplex controlling oncogenic signaling in lymphoma)"自然,2018,7718:387-391)。

[0532] 已显示活化MYD88突变增加ABC-DLBCL细胞中β-IFN(促凋亡细胞因子)的产生(杨(Yang)等人"研究ABC弥漫性大B细胞淋巴瘤的疗法的合成致命性(Exploiting synthetic lethality for the therapy of ABC diffuse large B cell lymphoma)"癌细胞(Cancer Cell)2012,21(6):723-737)。通过伴随MYD88驱动的NFkB信号传导经由IRF4和SPIB转导CARD11活化而使细胞对此作用具有抗性(杨(Yang),癌细胞,2012)。已知IMiD将MYD88突变体ABC-DLBCL中的IFN反应提高至足以提高细胞凋亡的水平(杨(Yang),癌细胞,2012;和哈格勒(Hagner)等人"CC-122,一种多效途径调节剂,模拟干扰素反应且在DLBCL中具有抗肿

瘤活性(CC-122,a pleiotropic pathway modifier,mimics an interferon response and has antitumor activity in DLBCL)”血液学(Blood)2015,126:779-789)。此作用已展示与NFkB信号传导的抑制协同作用以进一步驱动DLBCL细胞死亡(杨(Yang),癌细胞,2012)。

[0533] 在一些情况下,IMiD与小分子IRAK4激酶抑制剂的组合对MYD88突变体ABC DLBCL细胞系(诸如OCI-LY10)的存活力展示极小或无累加作用。在一些实施例中,IRAK4抑制剂与IMiD的组合的活性低于一体式基于IMiD的IRAK4降解剂。

[0534] 在某些实施例中,在一体式基于IMiD的IRAK4降解剂中IRAK激酶降解与IKZF1和IKZF3降解的组合展示活体外相对于MYD88突变体ABC DLBCL细胞系和活体内OCI-LY10异种移植物的强效单一药剂活性。在一些实施例中,与单独的泊利度胺相比,基于IMiD的CRBN-粘合剂和IRAK4结合部分的一体式组合产生IRAK4降解剂,其保留Ikaros(IKZF1)和其它已知IMiD新受质的降解,同时更强烈地诱导干扰素反应。在一些实施例中,基于IMiD的IRAK4降解剂在活体外杀死MYD88突变体ABD-DLBCL细胞系方面有效,表明活性相对于获自组合IRAK4抑制剂与IMiD作为单一药剂的活性增加。

[0535] 在某些实施例中,所提供的包含基于IMiD的E3连接酶的化合物活体内降解MYD88突变体ABC DLBCL细胞系异种移植物中的IRAK4、Ikaros和Aiolos,且强烈地诱导由IFIT1(干扰素诱导性转录物1)和IFIT3(干扰素诱导性转录物3)例示的干扰素驱动蛋白质的特征。在一些实施例中,所提供的包含基于IMiD的E3连接酶的化合物驱动肿瘤异种移植物作为单一药剂的消退。

[0536] 在一些实施例中,所提供的本发明化合物强调通过组合IRAK4降解与IMiD诱导干扰素反应以驱动MYD88突变体DLBCL和可能在其它血红素恶性肿瘤中的单一药剂抗肿瘤活性而获得的协同作用。在某些实施例中,所提供的包含基于IMiD的E3连接酶的化合物协同作用以降解IRAK4、Ikaros和Aiolos。在一些实施例中,相比于所提供的包含相同IRAK4粘合剂和非基于IMiD的E3连接酶和相同基于IMiD的E3连接酶作为单一药剂的化合物,所提供的包含IRAK4粘合剂和基于IMiD的E3连接酶的化合物降解IRAK4、Ikaros和Aiolos,活性提高。

[0537] 在一些实施例中,本发明提供治疗有需要的患者的固体和液体肿瘤的方法,其包含给予本发明化合物或其医药学上可接受的盐。

[0538] 在一些实施例中,本发明提供治疗有需要的患者的MYD88突变体瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症的方法,其包含给予本发明化合物或其医药学上可接受的盐。

[0539] 在一些实施例中,本发明提供治疗有需要的患者的AML或其子集的方法,其包含给予本发明化合物或其医药学上可接受的盐。

[0540] 在一些实施例中,本发明提供治疗有需要的患者的NSCLC的方法,其包含给予本发明化合物或其医药学上可接受的盐。

[0541] 组合疗法

[0542] 视待治疗的具体病况或疾病而定,通常给予以治疗所述病况的额外治疗剂可以与本发明的化合物和组合物组合给予。如本文所使用,通常给予以治疗具体疾病或病况的额外治疗剂被称为“适于所治疗的疾病或病况”。

[0543] 在某些实施例中,与另一治疗剂组合给予所提供的组合或其组合物。

[0544] 在一些实施例中,本发明提供治疗所公开疾病或病况的方法,其包含向有需要的

患者给予有效量的本文所公开的化合物或其医药学上可接受的盐和同时或依次共同给予有效量的一或多种额外治疗剂，诸如本文所描述的那些治疗剂。在一些实施例中，所述方法包括共同给予一种额外治疗剂。在一些实施例中，所述方法包括共同给予两种额外治疗剂。在一些实施例中，所公开的化合物与一或多种额外治疗剂的组合协同作用。

[0545] 也可以与本发明的组合组合的药剂的实例包括(但不限于)：用于阿尔茨海默病的治疗，诸如Aricept®和Excelon®；用于HIV的治疗，诸如利托那韦(ritonavir)；用于帕金森氏病的治疗，诸如L-DOPA/卡比多巴(carbidopa)、恩他卡朋(entacapone)、罗匹尼罗(ropinrole)、普拉克索(pramipexole)、溴麦角环肽(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、三己芬迪(trihexephendyl)和金刚胺；用于治疗多发性硬化症(MS)的药剂，诸如β干扰素(例如Avonex®和Rebif®)、Copaxone®和米托蒽醌(mitoxantrone)；用于哮喘的治疗，诸如沙丁胺醇和Singulair®；用于治疗精神分裂症的药剂，诸如金普萨(zyprexa)、理斯必妥(risperdal)、思乐康(seroquel)和氟哌啶醇(haloperidol)；消炎剂，诸如皮质类固醇、TNF阻断剂、IL-1RA、硫唑嘌呤、环磷酰胺和柳氮磺胺吡啶；免疫调节和免疫抑制剂，诸如环孢素、他克莫司(tacrolimus)、雷帕霉素(rapamycin)、霉酚酸吗啉乙酯、干扰素、皮质类固醇、环磷酰胺、硫唑嘌呤和柳氮磺胺吡啶；神经营养因子，诸如乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO抑制剂、干扰素、抗惊厥剂、离子通道阻断剂、利鲁唑(riluzole)和抗帕金森氏病剂；用于治疗心血管疾病的药剂，诸如β-阻断剂、ACE抑制剂、利尿剂、硝酸盐、钙离子通道阻断剂和士他汀(statins)；用于治疗肝病的药剂，诸如皮质类固醇、消胆胺、干扰素和抗病毒剂；用于治疗血液病症的药剂，诸如皮质类固醇、抗白血病剂和生长因子；延长或改善药物动力学的药剂，诸如细胞色素P450抑制剂(即代谢分解的抑制剂)和CYP3A4抑制剂(例如ketokenozole和利托那韦)，用于治疗免疫缺陷病症的药剂，诸如γ球蛋白。

[0546] 在某些实施例中，与单克隆抗体或siRNA治疗剂组合给予本发明的组合疗法或其医药学上可接受的组合物。

[0547] 那些额外药剂可以与所提供的组合疗法分开给予，作为多次给药方案的一部分。或者，那些药剂可以是在单一组合物中与本发明化合物混合在一起的单一剂型的一部分。如果作为多次给药方案的一部分给予，那么两种活性剂可以同时、依次或彼此间隔一定时间段(通常彼此间隔在5小时以内)提供。

[0548] 如本文所使用，术语“组合(combination/combined)”和相关术语是指同时或依次给予根据本发明的治疗剂。举例来说，本发明的组合可以与另一治疗剂以单独的单位剂型或共同呈单一单位剂型同时或依次给予。

[0549] 存在于本发明组合物中的额外治疗剂的量将不超过通常会以包含所述治疗剂作为唯一活性剂的组合物给予的量。本发明所公开的组合物中额外治疗剂的量优选将在通常存在于包含所述药剂作为唯一治疗活性剂的组合物中的量的约50％至100％的范围内。

[0550] 一或多种额外治疗剂可以与本发明的化合物或组合物分开给予，作为多次给药方案的一部分。或者，一或多种其它治疗剂可以是在单一组合物中与本发明化合物混合在一起的单一剂型的一部分。若作为多次给药方案给予，则一或多种其它治疗剂和本发明化合物或组合物可同时、依次或彼此间隔一定时间段(例如彼此间隔1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、18、20、21、22、23或24小时)给予。在一些实施例中，一或多种其

它治疗剂和本发明的化合物或组合物是在间隔超过24小时内以多次给药方案给予。

[0551] 在一个实施例中，本发明提供一种组合物，其包含所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和一或多种额外治疗剂。治疗剂可以与所提供的化合物或其医药学上可接受的盐一起给予，或可在所提供的化合物或其医药学上可接受的盐给予之前或之后给予。在下文中进一步详细描述适合的治疗剂。在某些实施例中，可在治疗剂之前最多5分钟、10分钟、15分钟、30分钟、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时、12小时、13小时、14小时、15小时、16小时、17小时或18小时给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐。在其它实施例中，可在治疗剂之后最多5分钟、10分钟、15分钟、30分钟、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时、12小时、13小时、14小时、15小时、16小时、17小时或18小时给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐。

[0552] 在另一实施例中，本发明提供治疗炎性疾病、病症或病况的方法，其通过向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和一或多种额外治疗剂。这类额外治疗剂可以是小分子或重组生物剂，且包括例如乙酰胺苯酚、非类固醇消炎药(NSAIDS)(诸如阿司匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、依托度酸(etodolac)(Lodine®)和塞内昔布(celecoxib))、秋水仙碱(colchicine)(Colcrys®)、皮质类固醇(诸如普赖松(prednisone)、普赖苏秾(prednisolone)、甲基普赖苏秾(methylprednisolone)、皮质醇(hydrocortisone)和其类似物)、丙磺舒(probenecid)、安乐普利诺(allopurinol)、非布司他(febuxostat)(Uloric®)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)(Azulfidine®)、抗疟剂(诸如羟氯喹(Plaquenil®)和氯喹(Aralen®))、胺甲喋呤(methotrexate)(Rheumatrex®)、金制剂(诸如金硫代葡糖(Solganal®)、金硫代苹果酸盐(Myochrysine®)和金诺芬(auranofin)(Ridaura®))、D-青霉胺(Depen®或Cuprimine®)、硫唑嘌呤(Imuran®)、环磷酰胺(Cytoxan®)、氯芥苯丁酸(Leukeran®)、环孢灵(cyclosporine)(Sandimmune®)、来氟米特(leflunomide)(Arava®)和“抗TNF”药剂(诸如依那西普(etanercept)(Enbrel®)、英利昔单抗(infliximab)(Remicade®)、戈利木单抗(golimumab)(Simponi®)、赛妥珠单抗(certolizumab pegol)(Cimzia®)和阿达木单抗(adalimumab)(Humira®))、“抗IL-1”药剂(诸如阿那白滞素(anakinra)(Kineret®)和利纳西普(rilonacept)(Arcalyst®))、康纳单抗(canakinumab)(Ilaris®)、抗Jak抑制剂(诸如托法替尼(tofacitinib))、抗体(诸如利妥昔单抗(rituximab)(Rituxan®))、“抗T细胞”药剂(诸如阿巴西普(abatacept)(Orencia®))、“抗IL-6”药剂(诸如托西利单抗(tocilizumab)(Actemra®)、双氯芬酸(diclofenac)、可的松(cortisone)、玻尿酸(hyaluronic acid)(Synvisc®或Hyalgan®))、单克隆抗体(诸如他尼珠单抗(tanezumab))、抗凝剂(诸如肝素(Calcinparine®或Liquaemin®)和华法林(warfarin)(Coumadin®))、止泻药(诸如苯乙哌啶(Lomotil®)和洛哌丁胺(Imodium®))、胆酸结合剂(诸如消胆胺(cholestyramine)、阿洛司琼(alosetron)(Lotronex®)、鲁比前列酮(lubiprostone)(Amitiza®))、轻泻剂(诸如镁乳(Milk of Magnesia)、聚乙二醇(MiraLax®)、Dulcolax®、Correctol®和Senokot®、抗胆碱激导性剂或镇痉剂(诸如双环

维林(dicyclomine)(Bentyl®)、Singulair®)、β-2促效剂(诸如沙丁胺醇(albuterol)(Ventolin®HFA、Proventil®HFA)、左旋沙丁胺醇(levalbuterol)(Xopenex®)、间羟异丙肾上腺素(Alupent®)、乙酸吡布特罗(pirbuterol acetate)(Maxair®)、硫酸特布他林(terbutaline sulfate)(Brethaire®)、沙美特罗羟萘甲酸盐(Serevent®)和福莫特罗(formoterol)(Foradil®))、抗胆碱激导性剂(诸如异丙托溴铵(Atrovent®)和噻托铵(Spiriva®)、吸入皮质类固醇(诸如倍氯米松二丙酸盐(Beclovent®、Qvar®和Vanceril®)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)(Azmacort®)、糠酸莫米松(mometasone)(Asthmanex®)、布地奈德(budesonide)(Pulmocort®)和氟尼缩松(flunisolide)(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®、Dulera®、色甘酸钠(cromolyn sodium)(Intal®))、甲基黄嘌呤(诸如茶碱(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)和胺茶碱)、IgE抗体(诸如奥马珠单抗(omalizumab)(Xolair®))、核苷逆转录酶抑制剂(诸如齐多夫定(zidovudine)(Retrovir®)、阿巴卡韦(abacavir)(Ziagen®)、阿巴卡韦/拉美芙锭(Epzicom®)、阿巴卡韦/拉美芙锭/齐多夫定(Trizivir®)、地达诺新(didanosine)(Videx®)、安卓西他宾(emtricitabine)(Emtriva®)、拉美芙锭(lamivudine)(Epivir®)、拉美芙锭/齐多夫定(Combivir®)、司他夫定(stavudine)(Zerit®)和扎西他滨(zalcitabine)(Hivid®))、非核苷逆转录酶抑制剂(诸如迪拉韦啶(delavirdine)(Rescriptor®)、依法韦仑(efavirenz)(Sustiva®)、奈韦拉平(nevairapine)(Viramune®)和依曲韦林(etravirine)(Intelence®))、核苷酸逆转录酶抑制剂(诸如田诺弗(tenofovir)(Viread®))、蛋白酶抑制剂(诸如安普那韦(amprenavir)(Agenerase®)、阿扎那韦(atazanavir)(Reyataz®)、达卢那韦(darunavir)(Prezista®)、夫沙那韦(fosamprenavir)(Lexiva®)、茚地那韦(indinavir)(Crixivan®)、咯匹那韦(lopinavir)和利托那韦(Kaletra®)、奈非那韦(nelfinavir)(Viracept®)、利托那韦(Norvir®)、沙喹那韦(saquinavir)(Fortovase®或Invirase®)和替拉那韦(Aptivus®))、进入抑制剂(诸如恩夫韦地(enfuvirtide)(Fuzeon®)和马拉维若(maraviroc)(Selzentry®))、整合酶抑制剂(诸如劳特雷韦(raltegravir)(Isentress®)、小红莓(doxorubicin)(Hydrodaunorubicin®)、长春新碱(vincristine)(Oncovin®)、硼替佐米(bortezomib)(Velcade®)和地塞米松(dexamethasone)(Decadron®)),以及来那度胺(Revlimid®)或其任何组合。

[0553] 在另一实施例中,本发明提供治疗痛风的方法,其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:非类固醇消炎药(NSAIDS),诸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依托度酸(Lodine®)和塞内昔布、秋水仙碱(Colcrys®)、皮质类固醇(诸如普赖松、普赖苏秾、甲基普赖苏秾、皮质醇和其类似物)、丙磺舒、安乐普利诺和非布司他(Uloric®)。

[0554] 在另一实施例中,本发明提供治疗类风湿性关节炎的方法,其包含向有需要的患

者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:非类固醇消炎药(NSAIDS)(诸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依托度酸(Lodine®)和塞内昔布)、皮质类固醇(诸如普赖松、普赖苏秾、甲基普赖苏秾、皮质醇等)、柳氮磺胺吡啶(Azulfidine®)、抗疟剂(诸如羟氯喹(Plaquenil®)和氯喹(Aralen®)、胺甲喋呤(Rheumatrex®)、金制剂(诸如金硫代葡糖(Solganal®)、金硫代苹果酸盐(Myochrysine®)和金诺芬(Ridaura®))、D-青霉胺(Depen®或Cuprimine®)、硫唑嘌呤(Imuran®)、环磷酰胺(Cytoxan®)、氯芥苯丁酸(Leukeran®)、环孢灵(Sandimmune®)、来氟米特(Arava®)和"抗TNF"药剂(诸如依那西普(Enbrel®)、英利昔单抗(Remicade®)、戈利木单抗(Simponi®)、赛妥珠单抗(Cimzia®)和阿达木单抗(Humira®))、"抗IL-1"药剂(诸如阿那白滞素(Kineret®)和利纳西普(Arcalyst®))、抗体(诸如利妥昔单抗(Rituxan®))、"抗T细胞"药剂(诸如阿巴西普(Orencia®))和"抗IL-6"药剂(诸如托西利单抗(Actemra®))。

[0555] 在一些实施例中,本发明提供治疗骨关节炎的方法,其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:乙酰胺苯酚;非类固醇消炎药(NSAIDS),诸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依托度酸(Lodine®)和塞内昔布;双氯芬酸;皮质酮;玻尿酸(Synvisc®或Hyalgan®)和单克隆抗体,诸如他尼珠单抗。

[0556] 在一些实施例中,本发明提供治疗狼疮的方法,其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:乙酰胺苯酚、非类固醇消炎药(NSAIDS)(诸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依托度酸(Lodine®)和塞内昔布)、皮质类固醇(诸如普赖松、普赖苏秾、甲基普赖苏秾、皮质醇和其类似物)、抗疟剂(诸如羟氯喹(Plaquenil®)和氯喹(Aralen®)、环磷酰胺(Cytoxan®)、胺甲喋呤(Rheumatrex®)、硫唑嘌呤(Imuran®)和抗凝剂(诸如肝素(Calcinparine®或Liquaemin®)和华法林(warfarin)(Coumadin®))。

[0557] 在一些实施例中,本发明提供治疗炎性肠病的方法,其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:美塞拉明(mesalamine)(Asacol®)柳氮磺胺吡啶(Azulfidine®)、止泻药(诸如苯乙哌啶(Lomotil®)和洛哌丁胺(Imodium®))、胆酸结合剂(诸如消胆胺(cholestyramine)、阿洛司琼(alosetron)(Lotronex®)、鲁比前列酮(lubiprostone)(Amitiza®))、轻泻剂(诸如镁乳(Milk of Magnesia)、聚乙二醇(MiraLax®)、Dulcolax®、Correctol®和Senokot®和抗胆碱激导性剂或镇痉剂(诸如双环维林(Bentyl®))、抗TNF疗法、类固醇和抗生素(诸如甲硝哒唑(Flagyl)或环丙沙星(ciprofloxacin))。

[0558] 在一些实施例中,本发明提供治疗哮喘的方法,其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:抗IL-33抗体(诸如REGN3500(SAR440340)或CNTO 7160、Singulair®、β-2促效剂(诸如沙丁胺醇(Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋沙丁氨醇(Xopenex®)、间羟异丙肾上腺素(Alupent®)、乙酸吡布特罗(Maxair®)、硫酸特布他林(Brethaire®)、沙美特罗羟萘甲酸盐(Serevent®)和福莫特

罗(Foradil®))、抗胆碱激导性剂(诸如异丙托溴铵(Atrovent®)和噻托铵(Spiriva®)、吸入皮质类固醇(诸如普赖松、普赖苏秾、倍氯米松二丙酸盐(Beclovent®、Qvar®和Vanceril®)、曲安奈德(Azmacort®)、糠酸莫米松(Asthmanex®)、布地奈德(Pulmocort®)和氟尼缩松(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®、和Dulera®、色甘酸钠(Intal®))、甲基黄嘌呤(诸如茶碱(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)和胺茶碱),和IgE抗体(诸如奥马珠单抗(Xolair®))。

[0559] 在一些实施例中,本发明提供治疗COPD的方法,其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:β-2促效剂(诸如沙丁胺醇(Ventolin®HFA、Proventil®HFA)、左旋沙丁胺醇(Xopenex®)、间羟异丙肾上腺素(Alupent®)、乙酸吡布特罗(Maxair®)、硫酸特布他林(Brethaire®)、沙美特罗羟萘甲酸盐(Serevent®)和福莫特罗(Foradil®))、抗胆碱激导性剂(诸如异丙托溴铵(Atrovent®)和噻托铵(Spiriva®)、甲基黄嘌呤(诸如茶碱(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)和胺茶碱)、吸入皮质类固醇(诸如普赖松、普赖苏秾、倍氯米松二丙酸盐(Beclovent®、Qvar®和Vanceril®)、曲安奈德(Azmacort®)、糠酸莫米松(Asthmanex®)、布地奈德(Pulmocort®)、氟尼缩松(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®和Dulera®)。在一些实施例中,本发明提供治疗嗜酸性粒细胞性COPD的方法,其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:抗IL-33抗体(诸如REGN3500(SAR440340)或CNTO 7160)。在一些实施例中,本发明提供治疗嗜酸性粒细胞性哮喘的方法,其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:抗IL-33抗体(诸如REGN3500(SAR440340)或CNTO 7160)。

[0560] 在一些实施例中,本发明提供治疗HIV的方法,其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:核苷逆转录酶抑制剂(诸如齐多夫定(Retrovir®)、阿巴卡韦(Ziagen®)、阿巴卡韦/拉美芙锭(Epzicom®)、阿巴卡韦/拉美芙锭/齐多夫定(Trizivir®)、地达诺新(Videx®)、安卓西他宾(Emtriva®)、拉美芙锭(Epivir®)、拉美芙锭/齐多夫定(Combivir®)、司他夫定(Zerit®)和扎西他滨(Hivid®))、非核苷逆转录酶抑制剂(诸如迪拉韦啶(Rescriptor®)、依法韦仑(Sustiva®)、奈韦拉平(Viramune®)和依曲韦林(Intelence®))、核苷酸逆转录酶抑制剂(诸如田诺弗(Viread®))、蛋白酶抑制剂(诸如安普那韦(Agenerase®)、阿扎那韦(Reyataz®)、达卢那韦(Prezista®)、夫沙那韦(Lexiva®)、茚地那韦(Crixivan®)、咯匹那韦和利托那韦(Kaletra®)、奈非那韦(Viracept®)、利托那韦(Norvir®)、沙喹那韦(Fortovase®或Invirase®)和替拉那韦(Aptivus®))、进入抑制剂(诸如恩夫韦地(Fuzeon®)和马拉维若(Selzentry®))、整合酶抑制剂(诸如劳特雷韦(Isentress®))和其组合。

[0561] 在另一实施例中,本发明提供治疗恶性血液肿瘤的方法,其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:利妥昔单抗(Rituxan®)、环磷酰胺(Cytoxan®)、小红莓(Hydrodaunorubicin®)、长春新碱

(Oncovin®)、普赖松、Hedgehog信号传导抑制剂、BTK抑制剂、JAK/pan-JAK抑制剂、TYK2抑制剂、PI3K抑制剂、SYK抑制剂和其组合。

[0562] 在另一实施例中，本发明提供治疗实体肿瘤的方法，其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂：利妥昔单抗(Rituxan®)、环磷酰胺(Cytoxan®)、小红莓(Hydrodaunorubicin®)、长春新碱(Oncovin®)、普赖松、Hedgehog信号传导抑制剂、BTK抑制剂、JAK/pan-JAK抑制剂、TYK2抑制剂、PI3K抑制剂、SYK抑制剂和其组合。

[0563] 在另一实施例中，本发明提供治疗恶性血液肿瘤的方法，其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和Hedgehog(Hh)信号传导途径抑制剂。在一些实施例中，恶性血液肿瘤为DLBCL(拉米雷斯(Ramirez)等人，“定义有助于大B细胞淋巴瘤中的刺猬信号传导的活化的引发因素(Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma)”白血病研究(Leuk.Res.)(2012)，7月17日在线公开，且以全文引用的方式并入本文中)。

[0564] 在另一实施例中，本发明提供治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法，其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂：利妥昔单抗(Rituxan®)、环磷酰胺(Cytoxan®)、小红莓(Hydrodaunorubicin®)、长春新碱(Oncovin®)、普赖松、Hedgehog信号传导抑制剂和其组合。

[0565] 在一些实施例中，本发明提供治疗DLBCL的方法，其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和CHOP(环磷酰胺、Hydrodaunorubicin®、Oncovin®和普赖松或普赖苏秾)或R-CHOP(利妥昔单抗、环磷酰胺、Hydrodaunorubicin®、Oncovin®和普赖松或普赖苏秾)化学疗法方案。

[0566] 在一些实施例中，本发明提供治疗DLBCL的方法，其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和利妥昔单抗/苯达莫司汀化学疗法方案。

[0567] 在一些实施例中，本发明提供治疗DLBCL的方法，其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和BTK抑制剂(例如依鲁替尼(ibrutinib))。

[0568] 在一些实施例中，本发明提供治疗DLBCL的方法，其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)。

[0569] 在一些实施例中，本发明提供治疗DLBCL的方法，其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和抗CD79B ADC(例如保纳珠单抗)。

[0570] 在一些实施例中，本发明提供治疗DLBCL的方法，其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和BCL2抑制剂(例如维奈托克(venetoclax))。

[0571] 在一些实施例中，本发明提供治疗DLBCL的方法，其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和来那度胺或泊利度胺。

[0572] 在一些实施例中，本发明提供治疗DLBCL的方法，其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和PI3K抑制剂(例如厄布利塞(umbralisib))。

[0573] 在一些实施例中，本发明提供治疗本文所描述的T细胞疾病或不足的方法，其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和PI3K抑制剂(例如厄布利塞)。

[0574] 在一些实施例中，本发明提供治疗DLBCL的方法，其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米)。

[0575] 在一些实施例中，本发明提供治疗本文所描述的T细胞疾病或不足的方法，其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米)。

[0576] 在另一实施例中，本发明提供治疗多发性骨髓瘤的方法，其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂：硼替佐米(Velcade®)和地塞米松(Decadron®)、Hedgehog信号传导抑制剂、BTK抑制剂、JAK/pan-JAK抑制剂、TYK2抑制剂、PI3K抑制剂、SYK抑制剂以及来那度胺(Revlimid®)。

[0577] 在另一实施例中，本发明提供治疗瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症的方法，其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂：苯丁酸氮芥(Leukeran®)、环磷酰胺(Cytoxan®、Neosar®)、氟达拉滨(Fludara®)、克拉屈滨(Leustatin®)、利妥昔单抗(Rituxan®)、Hedgehog信号传导抑制剂、BTK抑制剂、JAK/pan-JAK抑制剂、TYK2抑制剂、PI3K抑制剂和SYK抑制剂。

[0578] 在一些实施例中，一或多种其它治疗剂是Hedgehog途径的拮抗剂。可以用于本发明中的被批准Hedgehog途径抑制剂包括索尼得吉(sonidegib)(Odomzo®，Sun Pharmaceuticals)；和维莫德吉(vismodegib)(Erivedge®，基因泰克(Genentech))，两者均用于治疗基底细胞癌。

[0579] 在一些实施例中，一或多种其它治疗剂是聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂。在一些实施例中，PARP抑制剂是选自奥拉帕尼(olaparib)(Lynparza®，阿斯利康(AstraZeneca))；芦卡帕尼(rucaparib)(Rubraca®，克洛维斯肿瘤学(Clovis Oncology))；尼拉帕尼(niraparib)(Zejula®，特萨罗(Tesaro))；拉唑帕尼(talazoparib)(MDV3800/BMN673/LT00673，麦迪韦逊(Medivation)/辉瑞(Pfizer)/拜玛林(Biomarin))；维利帕尼(veliparib)(ABT-888，艾伯维(AbbVie))；和BGB-290(贝吉恩公司(BeiGene, Inc.))。

[0580] 在一些实施例中，一或多种其它治疗剂是组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂。在一些实施例中，HDAC抑制剂是选自伏立诺他(vorinostat)(Zolinza®，默克公司(Merck))；罗米地辛(romidepsin)(Istodax®，赛尔基因(Celgene))；帕比诺他(Farydak®，诺华(Novartis))；贝利司他(Beleodaq®，光谱制药公司(Spectrum Pharmaceuticals))；恩替司他(SNDX-275，Syndax制药公司)(NCT00866333)；和西达本胺(chidamide)(Epidaza®，HBI-8000，微芯生物(Chipscreen Biosciences)，中国)。

[0581] 在一些实施例中，一或多种其它治疗剂是CDK抑制剂，诸如CDK4/CDK6抑制剂。在一些实施例中，CDK 4/6抑制剂选自帕柏西利(palbociclib)(Ibrance®，辉瑞)；利波西利(ribociclib)(Kisqali®，诺华)；阿贝西利(abemaciclib)(Ly2835219，礼来公司(Eli Lilly))；和曲拉西利(trilaciclib)(G1T28，G1 Therapeutics)。

[0582] 在一些实施例中，一或多种其它治疗剂是叶酸抑制剂。适用于本发明的被批准叶酸抑制剂包括培美曲塞(pemetrexed)(Alimta®，礼来公司)。

[0583] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是CC趋化因子受体4(CCR4)抑制剂。可以用于本发明中的正在研究的CCR4抑制剂包括莫格利珠单抗(mogamulizumab)(Poteligeo®,协和酸酵麒麟株式会社(Kyowa Hakko Kirin),日本)。

[0584] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是异柠檬酸去氢酶(IDH)抑制剂。可以用于本发明中的正在研究的IDH抑制剂包括AG120(赛尔基因;NCT02677922);AG221(Celgene,NCT02677922;NCT02577406);BAY1436032(拜耳(Bayer),NCT02746081);IDH305(诺华,NCT02987010)。

[0585] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是精氨酸酶抑制剂。可以用于本发明中的正在研究的精氨酸酶抑制剂包括AEB1102(聚乙二醇化重组精氨酸酶,Aeglea Biotherapeutics),其正在针对急性骨髓白血病和骨髓发育不良综合征(NCT02732184)和实体肿瘤(NCT02561234)的1期临床试验中进行研究;和CB-1158(卡利特拉生物科学公司(Calithera Biosciences)。

[0586] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是谷氨酰胺酶抑制剂。可以用于本发明中的正在研究的谷氨酰胺酶抑制剂包括CB-839(卡利特拉生物科学公司)。

[0587] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是结合于肿瘤抗原,即,在肿瘤细胞的细胞表面上表达的蛋白质的抗体。可以用于本发明的结合于肿瘤抗原的被批准的抗体包括利妥昔单抗(Rituxan®,基因泰克/百健艾迪(BiogenIdec));奥伐木单抗(ofatumumab)(抗CD20,Arzerra®,葛兰素史克(GlaxoSmithKline));阿托珠单抗(抗CD20,Gazyva®,基因泰克)、布突默单抗(ibritumomab)(抗CD20和钇-90,Zevalin®,光谱制药公司);达雷木单抗(daratumumab)(抗CD38,Darzalex®,强生生物技术公司(Janssen Biotech))、地努妥昔单抗(抗糖脂GD2,Unituxin®,联合治疗公司(United Therapeutics));曲妥珠单抗(trastuzumab)(抗HER2,Herceptin®,基因泰克);曲妥珠单抗-美坦新偶联物(抗HER2,与emtansine稠合,Kadcyla®,基因泰克);和帕妥珠单抗(抗HER2,Perjeta®,基因泰克);维布妥昔单抗(brentuximab vedotin)(抗CD30药物共轭物,Adcetris®,西雅图遗传学公司(Seattle Genetics))。

[0588] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是拓朴异构酶抑制剂。可以用于本发明的被批准的拓朴异构酶抑制剂包括伊立替康(irinotecan)(Onivyde®,梅里马克制药公司(Merrimack Pharmaceuticals));拓朴替康(topotecan)(Hycamtin®,葛兰素史克)。可以用于本发明中的正在研究的拓朴异构酶抑制剂包括匹蒽醌(pixantrone)(Pixuvri®,CTI Biopharma)。

[0589] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是抗细胞凋亡蛋白,诸如BCL-2的抑制剂。可以用于本发明中的被批准抗细胞凋亡剂包括维奈托克(venetoclax)(Venclexta®,AbbVie/基因泰克)和博纳吐单抗(blinatumomab)(Blincyto®,安进(Amgen))。已经受临床测试且可以用于本发明中的靶向凋亡蛋白的其它治疗剂包括纳维托克(ABT-263,雅培(Abbott)),一种BCL-2抑制剂(NCT02079740)。

[0590] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是雄激素受体抑制剂。可以用于本发明的被批准雄激素受体抑制剂包括恩杂鲁胺(enzalutamide)(Xtandi®,安斯泰来(Astellas)/

麦迪韦逊);被批准的雄激素合成抑制剂包括阿比特龙(abiraterone)(Zytiga®,山陶克(Centocor)/Ortho);被批准的促性腺激素释放激素(GnRH)受体拮抗剂(地加瑞克(degaralix),Firmagon®,辉凌制药有限公司(Ferring Pharmaceuticals))。

[0591] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是选择性雌激素受体调节剂(SERM),其干扰雌激素的合成或活性。可以用于本发明的被批准的SERM包括雷诺昔芬(raloxifene)(Evista®,礼来公司)。

[0592] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是骨骼再吸收抑制剂。抑制骨骼再吸收的被批准治疗剂是德诺单抗(Denosumab)(Xgeva®,安进),一种结合于RANKL、防止与其受体RANK的结合、发现于蚀骨细胞、其前体和蚀骨细胞样巨细胞的表面上的抗体,其调节有骨性转移的实体肿瘤中的骨骼病理学。抑制骨骼再吸收的其它被批准的治疗剂包括双膦酸盐,诸如唑来膦酸(Zometa®,诺华)。

[0593] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是两种初代p53抑制蛋白MDMX和MDM2之间的相互作用的抑制剂。可以用于本发明中的正在研究的p53抑制蛋白的抑制剂包括ALRN-6924(Aileron),一种等位地与MDMX和MDM2结合且干扰MDMX和MDM2与p53的相互作用的订书肽。ALRN-6924当前正在针对AML、晚期骨髓发育不良综合征(MDS)和周边T细胞淋巴瘤(PTCL)(NCT02909972;NCT02264613)的治疗的临床试验中进行评估。

[0594] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是转型生长因子β(TGF-β或TGFβ)的抑制剂。可以用于本发明中的正在研究的TGF-β蛋白抑制剂包括NIS793(诺华),即一种在临床中针对包括乳腺癌、肺癌、肝细胞癌、结肠直肠癌、胰腺癌、前列腺癌和肾癌在内的各种癌症(NCT 02947165)的治疗进行测试的抗TGF-β抗体。在一些实施例中,TGF-β蛋白抑制剂是福莱索单抗(fresolimumab)(GC1008;Sanofi-Genzyme),其正针对黑素瘤(NCT00923169)、肾细胞癌(NCT00356460)和非小细胞肺癌(NCT02581787)进行研究。另外,在一些实施例中,额外治疗剂是TGF-β捕集剂,诸如描述于科诺丽(Connolly)等人(2012)国际生物科学杂志(Int'l J.Biological Sciences)8:964-978中。当前在针对治疗实体肿瘤进行的临床试验中的一种治疗性化合物是M7824(默克公司-先前为MSB0011459X),其是一种双特异性抗PD-L1/TGFβ捕集化合物(NCT02699515);和(NCT02517398)。M7824包含针对与人类TGF-β受体II细胞外域稠合的PD-L1的完全人类IgG1抗体,其用作TGFβ"捕集剂"。

[0595] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂选自格雷巴土木单抗维多汀(glembatumumab vedotin)-单甲基奥瑞他汀E(monomethyl auristatin E,MMAE)(Celldex),即一种连接到细胞毒性MMAE的抗糖蛋白NMB(gpNMB)抗体(CR011)。gpNMB是由与癌症细胞的转移能力相关的多个肿瘤类型过度表达的蛋白质。

[0596] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是抗增生化合物。所述抗增生化合物包括但不限于芳香酶抑制剂;抗雌激素;拓朴异构酶I抑制剂;拓朴异构酶II抑制剂;微管活性化合物;烷化化合物;组蛋白脱乙酰基酶抑制剂;诱发细胞分化过程的化合物;环加氧酶抑制剂;MMP抑制剂;mTOR抑制剂;抗赘生性抗代谢物;铂化合物;靶向/降低蛋白质或脂质激酶活性的化合物和其它抗血管生成化合物;靶向、降低或抑制蛋白质或脂质磷酸酶活性的化合物;高那瑞林性腺释素促效剂;抗雄激素;甲硫氨酸氨基肽酶抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;双膦酸盐;生物反应调节剂;抗增生抗体;肝素酶抑制剂;Ras致癌同功异型物的抑制剂;

端粒酶抑制剂;蛋白酶体抑制剂;用于治疗血液科恶性肿瘤的化合物;靶向、降低或抑制Flt-3活性的化合物;Hsp90抑制剂,诸如来自康弗马医药公司(Conforma Therapeutics)的17-AAG(17-烯丙基氨基格尔德霉素(allylaminogeldanamycin),NSC330507)、17-DMAG(17-二甲基氨基乙基氨基-17-去甲氧基-格尔德霉素,NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010;替莫唑胺(Temodal®);驱动蛋白纺锤体蛋白抑制剂,诸如来自葛兰素史克的SB715992或SB743921,或来自CombinatoRx的潘他米丁(pentamidine)/氯丙嗪;MEK抑制剂,诸如来自Array BioPharma的ARRY142886、来自阿斯利康的AZd$_6$244、来自辉瑞的PD181461和甲酰四氢叶酸。

[0597] 在一些实施例中,本发明提供治疗阿尔茨海默病的方法,其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:多奈哌齐(donepezil)(Aricept®)、雷斯替明(rivastigmine)(Excelon®)、加兰他敏(galantamine)(Razadyne®)、他可林(tacrine)(Cognex®)和美金刚(memantine)(Namenda®)。

[0598] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是紫杉烷(taxane)化合物,其引起微管的破坏,这是细胞分裂所必需的。在一些实施例中,紫杉烷化合物是选自太平洋紫杉醇(Taxol®,百时美施贵宝(Bristol-Myers Squibb))、多西他赛(Taxotere®,赛诺菲安万特;Docefrez®,太阳药业(Sun Pharmaceutical))、白蛋白结合型太平洋紫杉醇(Abraxane®;Abraxis/赛尔基因)、卡巴利他索(Jevtana®,赛诺菲安万特)和SID530(SK Chemicals,Co.)(NCT00931008)。

[0599] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是核苷抑制剂,或干扰正常DNA合成、蛋白质合成、细胞复制或以其它方式抑制快速增殖的细胞的治疗剂。

[0600] 在一些实施例中,核苷抑制剂选自曲贝替定(trabectedin)(胍烷基化剂;Yondelis®,强生肿瘤学(Janssen Oncology));甲氮芥(mechlorethamine)(烷基化剂;Valchlor®,Aktelion Pharmaceuticals);长春新碱(Oncovin®,礼来公司;Vincasar®,梯瓦制药(Teva Pharmaceuticals);Marqibo®,Talon Therapeutics);替莫唑胺(temozolomide)(烷基化剂5-(3-甲基三氮烯-1-基)-咪唑-4-甲酰胺(MTIC)的前药;Temodar®,默克公司);阿糖胞苷注射剂(ara-C,抗代谢胞嘧啶核苷类似物;辉瑞);洛莫司汀(lomustine)(烷基化剂,CeeNU®,百时美施贵宝;Gleostine®,NextSource Biotechnology);阿扎胞苷(azacitidine)(胞苷的嘧啶核苷类似物;Vidaza®,赛尔基因);高三尖杉酯碱(omacetaxine mepesuccinate)(三尖杉碱酯)(蛋白质合成抑制剂,Synribo®;梯瓦制药);天冬酰胺酶菊伊文氏杆菌(Erwinia chrysanthemi)(用于耗尽天冬酰胺的酶,Elspar®,灵北制药(Lundbeck);Erwinaze®,EUSA Pharma);甲磺酸艾瑞布林(eribulin mesylate)(微管抑制剂,基于微管蛋白的抗有丝分裂剂,Halaven®,Eisai);卡巴他赛(cabazitaxel)(微管抑制剂,基于微管蛋白的抗有丝分裂剂,Jevtana®,赛诺菲安万特);卡培他滨(capacetrine)(胸苷酸合成酶抑制剂,Xeloda®,Genentech);苯达莫司汀(bendamustine)(双功能甲氮芥衍生物,被认为形成股间DNA交联,Treanda®,塞法隆(Cephalon)/梯瓦);伊沙匹隆(ixabepilone)(埃坡霉素B(epothilone B)的半合成类似物,

微管抑制剂，基于微管蛋白的抗有丝分裂剂，Ixempra®，百时美施贵宝)；奈拉滨(nelarabine)(脱氧鸟苷类似物之前药，核苷代谢抑制剂，Arranon®，诺华)；氯法拉滨(clorafabine)(核糖核苷酸还原酶抑制剂之前药，脱氧胞苷的竞争性抑制剂，Clolar®，赛诺菲安万特)；以及曲氟尿苷(trifluridine)和替吡嘧啶(tipiracil)(基于胸苷的核苷类似物和胸苷磷酸化酶抑制剂，Lonsurf®，Taiho肿瘤学)。

[0601] 在一些实施例中，一或多种其它治疗剂是激酶抑制剂或VEGF-R拮抗剂。适用于本发明的被批准的VEGF抑制剂和激酶抑制剂包括：贝伐单抗(bevacizumab)(Avastin®，基因泰克/罗氏(Roche))，一种抗VEGF单克隆抗体；雷莫芦单抗(ramucirumab)(Cyramza®，礼来公司)，一种抗VEGFR-2抗体；和塞维-阿柏西普(ziv-aflibercept)，也称为VEGF捕获剂(Zaltrap®；再生元制药(Regeneron)/赛诺菲)。VEGFR抑制剂(诸如瑞戈非尼(regorafenib)(Stivarga®，拜耳)；凡德他尼(vandetanib)(Caprelsa®，阿斯利康)；阿西替尼(axitinib)(Inlyta®，辉瑞)；和乐伐替尼(lenvatinib)(Lenvima®，Eisai)；Raf抑制剂(诸如索拉非尼(sorafenib)(Nexavar®，拜耳公司和Onyx))；达拉非尼(dabrafenib)(Tafinlar®，诺华)；和维罗非尼(vemurafenib)(Zelboraf®，基因泰克/罗氏)；MEK抑制剂(诸如卡比替尼(cobimetanib)(Cotellic®，Exelexis/基因泰克/罗氏)；曲美替尼(trametinib)(Mekinist®，诺华)；Bcr-Abl酪氨酸激酶抑制剂(诸如伊马替尼(Gleevec®，诺华))；尼罗替尼(nilotinib)(Tasigna®，诺华)；达沙替尼(dasatinib)(Sprycel®，百时美施贵宝)；伯舒替尼(bosutinib)(Bosulif®，Pfizer)；和普纳替尼(ponatinib)(Inclusig®，阿瑞雅德制药(Ariad Pharmaceuticals))；Her2和EGFR抑制剂(诸如吉非替尼(gefitinib)(Iressa®，阿斯利康))；埃罗替尼(erlotinib)(Tarceeva®，基因泰克/罗氏/安斯泰来(Astellas))；拉帕替尼(lapatinib)(Tykerb®，诺华)；阿法替尼(afatinib)(Gilotrif®，勃林格殷格翰公司(Boehringer Ingelheim))；奥希替尼(osimertinib)(靶向活化EGFR，Tagrisso®，阿斯利康)；和布加替尼(brigatinib)(Alunbrig®，阿瑞雅德制药)；c-Met和VEGFR2抑制剂(诸如卡博替尼(cabozanitib)(Cometriq®，Exelexis))；和多重激酶抑制剂(诸如舒尼替尼(sunitinib)(Sutent®，辉瑞))；帕唑帕尼(pazopanib)(Votrient®，诺华)；ALK抑制剂(诸如克卓替尼(crizotinib)(Xalkori®，辉瑞))；塞利替尼(ceritinib)(Zykadia®，诺华)；和阿来替尼(alectinib)(Alecenza®，基因泰克/罗氏))；布鲁东氏酪氨酸激酶抑制剂(诸如依鲁替尼(ibrutinib)(Imbruvica®，Pharmacyclics/强生公司))；和Flt3受体抑制剂(诸如米哚妥林(midostaurin)(Rydapt®，诺华))。

[0602] 处于研发中且可以用于本发明中的其它激酶抑制剂和VEGF-R拮抗剂包括替沃扎尼(tivozanib)(爱唯欧制药(Aveo Pharmaecuticals))；凡塔蓝尼(vatalanib)(拜耳/诺华)；鲁西坦布(lucitanib)(克洛维斯肿瘤学)；多韦替尼(dovitinib)(TKI258，Novartis)；西奥罗尼(Chiauanib)(微芯生物)；CEP-11981(塞法隆)；立尼法尼(linifanib)(雅培公司)；来那替尼(neratinib)(HKI-272，Puma Biotechnology)；拉多替尼(radotinib)(Supect®，IY5511，Il-Yang Pharmaceuticals，S.Korea)；卢佐替尼(ruxolitinib)(Jakafi®，Incyte公司)；PTC299(PTC Therapeutics)；CP-547,632(Pfizer)；弗雷替尼

(foretinib)(Exelexis,葛兰素史克);喹杂替尼(quizartinib)(三共株式会社(Daiichi Sankyo))和莫替沙尼(motesanib)(安进/武田制药(Takeda))。

[0603] 在另一实施例中,本发明提供治疗器官移植排斥反应或移植物抗宿主疾病的方法,其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:类固醇、环孢素、FK506、雷帕霉素、Hedgehog信号传导抑制剂、BTK抑制剂、JAK/pan-JAK抑制剂、TYK2抑制剂、PI3K抑制剂和SYK抑制剂。

[0604] 在另一实施例中,本发明提供治疗疾病或减轻其严重程度的方法,其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和BTK抑制剂,其中疾病是选自炎性肠病、关节炎、全身性红斑狼疮(SLE)、脉管炎、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、骨关节炎、斯蒂尔病(Still's disease)、青少年关节炎、糖尿病、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、奥德氏甲状腺炎(Ord's thyroiditis)、格雷夫氏病(Graves'disease)、自体免疫甲状腺炎、休格连氏综合征、多发性硬化、全身性硬化症、莱姆神经病(Lyme neuroborreliosis)、格-巴二氏综合征、急性播散性脑脊髓炎、阿狄森氏病(Addison's disease)、斜视眼阵挛肌阵挛综合征、僵直性脊椎病、抗磷脂抗体综合征、再生不全性贫血、自体免疫肝炎、自身免疫胃炎、恶性贫血、乳糜泻、古巴士德氏综合征(Goodpasture's syndrome)、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特尔氏综合征(Reiter's syndrome)、高安氏动脉炎(Takayasu's arteritis)、颞动脉炎、温自体免疫溶血性贫血、韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)、牛皮癣、普秃、白塞氏病(Behcet's disease)、慢性疲劳、自主神经失调、膜性肾小球肾病、子宫内膜异位、间质性膀胱炎、寻常天疱疮、大疱性类天疱疮、神经肌强直、硬皮病、外阴疼痛、过度增生性疾病、移植器官或组织的排斥反应、后天免疫缺乏综合征(AIDS,也称为HIV)、1型糖尿病、移植物抗宿主疾病、移植、输注、全身性过敏反应、过敏(例如对植物花粉、胶乳、药物、食物、昆虫毒物、动物毛发、动物皮屑、尘螨或蟑螂萼的过敏)、I型超敏、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎和异位性皮肤炎、哮喘、阑尾炎、异位性皮肤炎、哮喘、过敏、睑炎、细支气管炎、支气管炎、滑囊炎、子宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、慢性移植排斥反应、结肠炎、结膜炎、克罗恩氏病、膀胱炎、泪腺炎、皮肤炎、皮肌炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上髁炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、过敏性紫癜(Henoch-Schonlein purpura)、肝炎、化脓性汗腺炎、免疫球蛋白A型肾病、间质性肺病、喉炎、乳房炎、脑膜炎、脊髓炎心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、肺炎(pneumonitis)、肺炎(pneumonia)、多发性肌炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口腔炎、关节膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、阴道炎、脉管炎或外阴炎、B细胞增生性病症(例如弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴球性淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病、急性淋巴球性白血病、B细胞前淋巴球性白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤/瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、多发性骨髓瘤(也称为浆细胞骨髓瘤)、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、浆细胞瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结边缘区B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)/白血病或类淋巴瘤肉芽肿、乳腺癌、前列腺癌)或肥大细胞癌变(例如肥大细胞瘤、肥大细胞白血病、肥大细胞肉瘤、系统性肥大细胞增生症)、骨癌、结肠直肠癌、胰腺癌、

骨关节疾病(包括但不限于类风湿性关节炎、血清反应阴性的脊椎关节病(包括僵直性脊椎炎、牛皮癣性关节炎和莱特尔氏病(Reiter's disease))、白塞氏病(Behcet's disease)、休格连氏综合征、全身性硬化症、骨质疏松症、骨癌、骨转移)、血栓栓塞病症(例如心肌梗塞、心绞痛、血管成形术后再闭塞、血管成形术后再狭窄、主动脉冠状动脉搭桥术后再闭塞、主动脉冠状动脉搭桥术后再狭窄、中风、短暂性缺血、外周动脉闭塞病症、肺栓塞、深静脉栓塞)、炎性骨盆病、尿道炎、皮肤晒伤、鼻窦炎、肺炎、脑炎、脑膜炎、心肌炎、肾炎、骨髓炎、肌炎、肝炎、胃炎、肠炎、皮肤炎、齿龈炎、阑尾炎、胰腺炎、胆囊炎、无γ球蛋白血症、牛皮癣、过敏、克罗恩氏病、肠易激综合征、溃疡性结肠炎、休格连氏病、组织移植排斥反应、移植器官超急性排斥反应、哮喘、过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、自身免疫性多腺性病(也称为自身免疫性多腺性综合征)、自身免疫性秃头症、恶性贫血、丝球体肾炎、皮肌炎、多发性硬化、硬皮病、脉管炎、自身免疫溶血性和血小板减少性病况、古巴士德氏综合征(Goodpasture's syndrome)、动脉粥样硬化、阿狄森氏病、帕金森病、阿尔茨海默病、糖尿病、败血性休克、全身性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、青少年关节炎、骨关节炎、慢性特发性血小板减少性紫癜、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、异位性皮肤炎、关节变性病、白斑病、自身免疫性低脑垂腺功能症、格-巴二氏综合征、白塞氏病、硬皮病、蕈样霉菌病、急性炎性反应(诸如急性呼吸窘迫综合征和局部缺血/再灌注损伤)和格雷夫氏病(Graves'disease)。

[0605] 在另一实施例中,本发明提供治疗疾病或减轻疾病严重程度的方法,其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和PI3K抑制剂,其中所述疾病是选自癌症、神经退化性病症、血管生成性病症、病毒性疾病、自体免疫疾病、炎性病症、激素相关疾病、与器官移植相关的病况、免疫缺陷病症、破坏性骨病、增生性病症、传染病、与细胞死亡相关的病况、凝血酶诱发的血小板凝集、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、肝病、涉及T细胞活化的病理免疫病况、心血管病症和CNS病症。

[0606] 在另一实施例中,本发明提供治疗疾病或减轻疾病严重程度的方法,其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和PI3K抑制剂,其中所述疾病是选自大脑、肾脏(例如肾细胞癌(RCC))、肝脏、肾上腺、膀胱、乳房、胃、胃肿瘤、卵巢、结肠、直肠、前列腺、胰腺、肺、阴道、子宫内膜、子宫颈、睾丸、泌尿生殖道、食道、喉、皮肤、骨或甲状腺的良性或恶性肿瘤、癌瘤或实体肿瘤、肉瘤、神经胶母细胞瘤、神经母细胞瘤、多发性骨髓瘤或胃肠癌,尤其结肠癌或结肠直肠腺瘤或头颈部肿瘤、表皮过度增生、牛皮癣、前列腺增生、瘤形成、上皮特征的瘤形成、腺瘤、腺癌、角化棘皮瘤、表皮样癌、大细胞癌、非小细胞肺癌、淋巴瘤(包括例如非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)和霍奇金氏淋巴瘤(也称为霍奇金氏或霍奇金氏病))、乳腺癌、滤泡癌、未分化性癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑素瘤或白血病;包括考登综合征(Cowden syndrome)、莱尔米特-杜多斯病(Lhermitte-Duclos disease)和潘纳扬-佐纳纳综合征(Bannayan-Zonana syndrome)的疾病;或其中PI3K/PKB途径异常活化的疾病;任何类型或成因的哮喘,包括内因性(非过敏性)哮喘和外因性(过敏性)哮喘、轻度哮喘、中度哮喘、重度哮喘、支气管哮喘、运动诱发的哮喘、职业性哮喘和细菌感染后诱发的哮喘;急性肺损伤(ALI)、成人/急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、慢性阻塞性肺部、气道或肺疾病(COPD、COAD或COLD),包括慢性支气管炎或与其相关的呼吸困难、肺气肿以及由其它药物治疗、尤其其它吸入药物治疗所致的气道过度反应的恶化;任何类型或成因的支气管炎,包括

但不限于急性、花生仁吸入性、卡他性(catarrhal)、格鲁布性(croupus)、慢性或结核性支气管炎;任何类型或成因的肺尘埃沉着病(发炎性、一般职业性肺疾病,通常伴随慢性或急性气道阻塞,且通过重复吸入粉尘引起),包括例如铝质沉着病、炭末沉着病、石棉沉着病、石硝沉着病、睫毛脱落、铁末沉着病、硅肺病、烟草中毒和棉屑沉着病;吕氏综合征(Loffler's syndrome)、嗜酸性粒细胞性肺炎、寄生虫(尤其后生动物)感染(包括热带嗜酸性粒细胞增多症)、支气管肺曲霉病、结节性多动脉炎(包括彻奇-斯全司综合征(Churg-Strauss syndrome))、嗜酸性粒细胞性肉芽肿和由药物反应引起的影响气道的嗜酸性粒细胞相关病症、牛皮癣、接触性皮炎、异位性皮炎、斑秃、多形性红斑、疱疹样皮炎、硬皮病、白斑病、过敏血管炎、风疹、大疱性类天疱疮、红斑狼疮、天疱疮、后天大疱性表皮松懈、结膜炎、干眼症和春季结膜炎;影响鼻部的疾病,包含过敏性鼻炎;和涉及自体免疫性反应或具有自体免疫性组分或病因的发炎性疾病,包括自体免疫性血液病(例如溶血性贫血、再生不全性贫血、纯红血球贫血和特发性血小板减少);皮肤红斑狼疮、全身性红斑性狼疮症、类风湿性关节炎、多软骨炎、硬皮病、韦格纳肉牙肿病(Wegener granulamatosis)、皮肌炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、史蒂芬-约翰逊综合征(Steven-Johnson syndrome)、特发性口炎性腹泻、自体免疫性发炎性肠病(例如溃疡性结肠炎和克罗恩氏病)、内分泌眼病变、格雷氏病(Grave's disease)、类肉瘤病、肺泡炎、慢性过敏性肺炎、多发性硬化症、原发性胆汁性肝硬化、葡萄膜炎(前和后)、干眼症和春季角膜结膜炎、肺间质纤维化、牛皮癣性关节炎和丝球体肾炎(有或无肾病综合征,例如包括特发性肾病综合征或微小变化肾病变、再狭窄、心肥大、动脉粥样硬化、心肌梗塞、缺血性中风和充血性心脏衰竭、阿尔茨海默病、帕金森氏病、肌肉萎缩性侧索硬化、亨廷顿氏病和大脑缺血;和由创伤性损伤、谷氨酸神经毒性和低氧所导致的神经退化性疾病。

[0607] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)抑制剂。在一些实施例中,PI3K抑制剂选自艾代拉里斯(idelalisib)(Zydelig®,吉利德(Gilead))、艾培昔布(alpelisib)(BYL719,诺华)、泰尼昔布(taselisib)(GDC-0032,基因泰克/罗氏)、匹替昔布(pictilisib)(GDC-0941,基因泰克/罗氏)、考班昔布(copanlisib)(BAY806946,拜耳)、杜维昔布(duvelisib)(先前称为IPI-145,无限制药(Infinity Pharmaceuticals))、PQR309(Piqur Therapeutics,瑞士);和TGR1202(先前称为RP5230,TG Therapeutics)。

[0608] 在一些实施例中,本发明提供治疗AML的方法,其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:FLT3抑制剂;靶向剂,诸如IDH抑制剂、抗CD33 ADC(例如Mylotarg)、BCL2抑制剂和Hedgehog抑制剂;和化学疗法,诸如AraC、柔红霉素(daunarubicin)、依托泊苷(etoposide)、甲胺蝶呤、氟达拉宾、米托蒽醌(mitozantrone)、氮胞苷和皮质类固醇。

[0609] 在一些实施例中,本发明提供治疗MDS的方法,其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和选自以下的一或多种额外治疗剂:氮胞苷、地西他滨(decitabine)和雷利米得(revlimid)。

[0610] 在一些实施例中,本发明提供治疗炎性皮肤病况(诸如化脓性汗腺炎)的方法,其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和选自抗TNF药物的一或多种额外治疗剂。

[0611] 在一些实施例中,本发明提供治疗炎性皮肤病况(诸如异位性皮肤炎)的方法,其

包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和选自靶向IL-4/IL-13的药剂的一或多种额外治疗剂，诸如度匹鲁单抗。

[0612] 在一些实施例中，本发明提供治疗炎性皮肤病况(诸如牛皮癣)的方法，其包含向有需要的患者给予所提供的化合物或其医药学上可接受的盐和选自抗IL-17和抗IL-23抗体的一或多种额外治疗剂。

[0613] 根据本发明的方法的化合物和组合物可使用对于治疗癌症、自体免疫性病症、增生性病症、炎性病症、神经退化性或神经病症、精神分裂症、骨相关病症、肝病或心脏病症或减轻其严重程度有效的任何量和任何给予途径来给予。所需精确量将随各对象而变化，视对象的物种、年龄和一般状况、感染的严重度、具体药剂、其给予模式和其类似因素而定。本发明化合物优选地以单位剂型配制以易于给予和剂量均一性。如本文所使用，表述“单位剂型”是指适于待治疗患者的药剂的物理离散单位。然而，应了解，本发明化合物和组合物的每日总用量将由主治医师在合理医学判断范围内决定。用于任何具体患者或生物的具体有效剂量水准将视多种因素而定，所述因素包括待治疗病症和病症严重强度；所用具体化合物的活性；所用具体组合物；患者的年龄、体重、一般健康、性别和膳食；给予时间、给予途径和所用具体化合物的排泄比率；治疗持续时间；与所用具体化合物组合或同时使用的药物；和如医学技术中众所周知的因素。

[0614] 本发明的医药学上可接受的组合物可以视所治疗的感染的严重程度而口服、经直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过散剂、软膏或滴剂)、经颊，作为口服或经鼻喷雾或其类似方式向人类和其它动物给予。在某些实施例中，本发明化合物可以每天对象体重约0.01mg/kg至约50mg/kg和优选约1mg/kg至约25mg/kg的剂量水准口服或肠胃外一日给予一或多次以获得所需治疗效果。

[0615] 用于经口给予的液体剂型包括(但不限于)医药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除活性化合物以外，液体剂型可以含有：所属领域中常用的惰性稀释剂，诸如水或其它溶剂；增溶剂和乳化剂，诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(具体来说，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯；和其混合物。除惰性稀释剂以外，口服组合物还可以包括佐剂，诸如湿润剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0616] 可以根据已知技术使用适合的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制可注射制剂，例如无菌可注射水性或油性悬浮液。无菌可注射制剂也可以是于无毒性肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液，例如呈于1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受的媒剂和溶剂是水、林格氏溶液(Ringer’s solution)、U.S.P.和等张氯化钠溶液。此外，无菌不挥发性油常规地用作溶剂或悬浮介质。出于此目的，可采用包括合成单甘油酯或二甘油酯的任何温和的不挥发性油。此外，诸如油酸的脂肪酸可以用于制备可注射剂。

[0617] 可注射配制物可以例如通过经由细菌截留过滤器过滤或通过并入灭菌剂来灭菌，呈可在使用前溶解或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中的无菌固体组合物形式。

[0618] 为了延长本发明化合物的效果，常常需要减缓来自皮下或肌肉内注射的化合物的吸收。这可以通过使用具有不佳水溶性的结晶或非晶形材料的液体悬浮液来实现。化合物的吸收率则视其溶解率而定，溶解率又可能视晶体大小和结晶形式而定。或者，通过将化合

物溶解或悬浮于油媒剂中来达成肠胃外给予的化合物的延迟吸收。通过在诸如聚乳酸交酯-聚乙交酯的生物可降解聚合物中形成化合物的微胶囊基质来制备可注射积存形式。视化合物与聚合物的比率和所使用的具体聚合物的性质而定，可控制化合物释放速率。其它生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。可注射储槽式配制物也可以通过将化合物包覆于与身体组织相容的脂质体或微乳剂中来制备。

[0619] 用于经直肠或经阴道给予的组合物优选是可以通过将本发明化合物与适合非刺激赋形剂或载剂(诸如可可脂、聚乙二醇)混合而制备的栓剂;或在环境温度下是固体但在体温下是液体且因此在直肠或阴道腔中熔融且释放活性化合物的栓剂蜡。

[0620] 用于经口给予的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和粒剂。在所述固体剂型中，将活性化合物与至少一种医药学上可接受的惰性赋形剂或载剂(诸如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或以下混合：(a)填充剂或增量剂，诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸；(b)粘合剂，诸如羧甲基纤维素、褐藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(c)保湿剂，诸如甘油；(d)崩解剂，诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、褐藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠；(e)阻溶液，诸如石蜡；(f)吸收加速剂，诸如季铵化合物；(g)润湿剂，诸如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h)吸收剂，诸如高岭土和膨润土；和(i)润滑剂，诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠和其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，剂型还可以包含缓冲剂。

[0621] 也可以使用相似类型的固体组合物作为软填充和硬填充的明胶胶囊中的填充剂，所述胶囊使用赋形剂，诸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇和其类似物。片剂、糖衣药丸、胶囊、丸剂和粒剂的固体剂型可制备有包衣和外壳，诸如肠溶包衣和医药配制技术中众所周知的其它包衣。其可以任选地含有乳浊剂，且也可以具有仅在或优先在肠道的某一部分中任选地以延迟方式释放活性成分的组成。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物质和蜡。也可以使用相似类型的固体组合物作为软填充和硬填充的明胶胶囊中的填充剂，所述胶囊使用赋形剂，诸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等。

[0622] 活性化合物亦可以与一或多种如上文所指出的赋形剂一起以微囊封形式存在。片剂、糖衣药丸、胶囊、丸剂和粒剂的固体剂型可制备有包衣和壳层，诸如肠溶衣、释放控制包衣和医药配制技术中众所周知的其它包衣。在所述固体剂型中，活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂(诸如蔗糖、乳糖或淀粉)混杂。如通常实践，所述剂型还可以包含除惰性稀释剂的外的额外物质，例如制片润滑剂和其它制片助剂，诸如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，剂型还可以包含缓冲剂。其可任选地含有乳浊剂，且亦可具有仅在或优先在肠道的某一部分中任选地以延迟方式释放活性成分的组成。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物质和蜡。

[0623] 用于局部或经皮给予本发明化合物的剂型包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、散剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴片。活性组分是在无菌条件下与医药学上可接受的载剂和可能需要的任何所需防腐剂或缓冲剂掺合。经眼配制物、滴耳剂和滴眼剂也涵盖于本发明的范围内。另外，本发明涵盖经皮贴片的用途，所述经皮贴片具有向身体受控递送化合物的附加优势。通过将化合物溶解或分配于适当介质中来制备这类剂型。也可以使用吸收增强剂来增强化合物穿越皮肤的流动。可以通过提供速率控制膜或使化合物分散于聚合物基质或

凝胶中来控制速率。

[0624] 根据一个实施例,本发明涉及抑制蛋白激酶活性或降解生物样品中的蛋白激酶的方法,其包含使所述生物样品与本发明化合物或包含所述化合物的组合物接触的步骤。

[0625] 根据另一实施例,本发明涉及抑制或降解生物样品中的IRAK-1、IRAK-2和/或IRAK-4或其突变体活性的方法,其包含使所述生物样品与本发明化合物或包含所述化合物的组合物接触的步骤。

[0626] 如本文所使用的术语“生物样品”包括(但不限于)细胞培养物或其提取物;获自哺乳动物的活组织检查材料或其提取物;和血液、唾液、尿液、粪便、精液、泪液或其它体液或其提取物。

[0627] 在生物样品中抑制和/或降解蛋白激酶或选自IRAK-1、IRAK-2和/或IRAK-4或其突变体的蛋白激酶活性适用于所属领域的技术人员已知的多种目的。这类目的的实例包括(但不限于)输血、器官移植、生物样本储存和生物分析。

[0628] 本发明的另一实施例涉及对患者降解蛋白激酶和/或抑制蛋白激酶活性的方法,其包含向所述患者给予本发明化合物或包含所述化合物的组合物的步骤。

[0629] 根据另一实施例,本发明涉及降解和/或抑制患者中的IRAK-1、IRAK-2和/或IRAK-4或其突变体中的一或多者活性的方法,其包含向所述患者给予本发明化合物或包含所述化合物的组合物的步骤。在其它实施例中,本发明提供治疗有需要的患者中由IRAK-1、IRAK-2和/或IRAK-4或其突变体中的一或多者介导的病症的方法,其包含向所述患者给予根据本发明的化合物或其医药学上可接受的组合物的步骤。所述病症详细描述于本文中。

[0630] 取决于待治疗的具体病况或疾病,通常给予以治疗所述病况的其它治疗剂也可以存在于本发明组合物中。如本文所使用,通常给予以治疗具体疾病或病况的额外治疗剂被称为“适于所治疗的疾病或病况”。

[0631] 本发明的化合物还可以有利地与其它抗增生化合物组合使用。所述抗增生化合物包括但不限于芳香酶抑制剂;抗雌激素;拓朴异构酶I抑制剂;拓朴异构酶II抑制剂;微管活性化合物;烷化化合物;组蛋白脱乙酰基酶抑制剂;诱发细胞分化过程的化合物;环加氧酶抑制剂;MMP抑制剂;mTOR抑制剂;抗赘生性抗代谢物;铂化合物;靶向/降低蛋白质或脂质激酶活性的化合物和其它抗血管生成化合物;靶向、降低或抑制蛋白质或脂质磷酸酶活性的化合物;高那瑞林性腺释素促效剂;抗雄激素;甲硫氨酸氨基肽酶抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;双膦酸盐;生物反应调节剂;抗增生抗体;肝素酶抑制剂;Ras致癌同功异型物的抑制剂;端粒酶抑制剂;蛋白酶体抑制剂;用于治疗血液科恶性肿瘤的化合物;靶向、降低或抑制Flt-3活性的化合物;Hsp90抑制剂,诸如来自康弗马医药公司的17-AAG(17-烯丙基氨基格尔德霉素(allylaminogeldanamycin),NSC330507)、17-DMAG(17-二甲基氨基乙基氨基-17-去甲氧基-格尔德霉素,NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010;替莫唑胺(Temodal®);驱动蛋白纺锤体蛋白抑制剂,诸如来自葛兰素史克的SB715992或SB743921,或来自CombinatoRx的潘他米丁(pentamidine)/氯丙嗪;MEK抑制剂,诸如来自Array BioPharma的ARRY142886、来自阿斯利康的AZD6244、来自辉瑞的PD181461和甲酰四氢叶酸。

[0632] 如本文所使用的术语“芳香酶抑制剂”涉及一种抑制雌激素产生,例如基质雄烯二酮和睾固酮分别转化为雌酮和雌二醇的化合物。所述术语包括(但不限于)类固醇,尤其阿他美坦(atamestane)、依西美坦(exemestane)和福美司坦(formestane);和尤其非类固醇,

尤其胺鲁米特(aminoglutethimide)、罗谷亚胺(roglethimide)、吡鲁米特(pyridoglutethimide)、曲洛司坦(trilostane)、睾内酯(testolactone)、酮康唑(ketokonazole)、伏罗唑(vorozole)、法屈唑(fadrozole)、阿那曲唑(anastrozole)和来曲唑(letrozole)。依西美坦以商标名Aromasin™销售。福美司坦是以商标名Lentaron™销售。法屈唑是以商标名Afema™销售。阿那曲唑是以商标名Arimidex™销售。来曲唑是以商标名Femara™或Femar™销售。胺鲁米特是以商标名Orimeten™销售。包含芳香酶抑制剂的化学治疗剂的本发明的组合尤其适用于治疗激素受体阳性肿瘤,诸如乳房肿瘤。

[0633] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是mTOR抑制剂,其抑制细胞增殖、血管生成和葡萄糖吸收。在一些实施例中,mTOR抑制剂是依维莫司(Afinitor®,诺华);坦罗莫司(Torisel®,辉瑞);和西罗莫司(Rapamune®,辉瑞)。

[0634] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是芳香酶抑制剂。在一些实施例中,芳香酶抑制剂选自依西美坦(Aromasin®,辉瑞);阿那曲唑(Arimidex®,阿斯利康)和来曲唑(Femara®,诺华)。

[0635] 如本文所使用的术语“抗雌激素”涉及在雌激素受体水平上拮抗雌激素效应的化合物。所述术语包括但不限于他莫昔芬、氟维司群、雷洛昔芬和盐酸雷洛昔芬。他莫昔芬是以商标名Nolvadex™销售。盐酸雷诺昔酚是以商标名Evista™销售。氟维司群可以商标名Faslodex™给予。包含作为抗雌激素的化学治疗剂的本发明的组合尤其适用于治疗雌激素受体阳性肿瘤,诸如乳房肿瘤。

[0636] 如本文所使用,术语“抗雄激素”是指任何能够抑制雄激素的生物效应的物质,且包括(但不限于)比卡鲁胺(bicalutamide)(Casodex™)。如本文所用的术语“性腺释素促效剂”包括(但不限于)阿倍瑞克(abarelix)、戈舍瑞林(goserelin)和乙酸戈舍瑞林。戈舍瑞林可以商标名Zoladex™给予。

[0637] 如本文所使用的术语“拓朴异构酶I抑制剂”包括(但不限于)拓朴替康(topotecan)、吉马替康(gimatecan)、伊立替康(irinotecan)、喜树碱(camptothecian)和其类似物、9-硝基喜树碱和大分子喜树碱共轭物PNU-166148。伊立替康可例如以其销售形式,例如以商标Camptosar™给予。拓朴替康是以商标名Hycamptin™销售。

[0638] 如本文所使用的术语“拓朴异构酶II抑制剂”包括(但不限于)蒽环霉素,诸如小红莓(包括脂质配制物,诸如Caelyx™)、道诺霉素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、艾达霉素(idarubicin)和奈莫柔比星(nemorubicin),蒽醌米托蒽醌(anthraquinones mitoxantrone)和洛索蒽醌(losoxantrone)和鬼臼毒素依托泊苷(etoposide)和替尼泊甙(teniposide)。依托泊苷是以商标名Etopophos™销售。替尼泊苷是以商标名VM 26-Bristol销售。小红莓是以商标名Acriblastin™或Adriamycin™销售。表柔比星是以商标名Farmorubicin™销售。艾达霉素是以商标名Zavedos™销售。米托蒽醌是以商标名Novantron销售。

[0639] 术语“微管活性剂”是指微管稳定化、微管去稳定化化合物和微管聚合抑制剂,包括(但不限于)紫杉烷,诸如太平洋紫杉醇和多西他赛;长春花生物碱,诸如长春碱或硫酸长春碱、长春新碱或硫酸长春新碱和长春瑞宾(vinorelbine);迪斯德莫来(discodermolide);秋水仙碱(cochicine)和埃博霉素(epothilone)和其衍生物。太平洋紫杉醇是以商标名Taxol™销售。多烯紫杉醇是以商标名Taxotere™销售。硫酸长春碱是以商

标名Vinblastin R.P™销售。硫酸长春新碱是以商标名Farmistin™销售。

[0640] 如本文所使用的术语“烷化剂”包括(但不限于)环磷酰胺、异环磷酰胺(ifosfamide)、美法仑(melphalan)或亚硝基脲(nitrosourea)(BCNU或Gliadel)。环磷酰胺是以商标名Cyclostin™销售。异环磷酰胺是以商标名Holoxan™销售。

[0641] 术语“组蛋白脱乙酰基酶抑制剂”或“HDAC抑制剂”是指抑制组蛋白脱乙酰基酶且具有抗增生活性的化合物。此化合物包括但不限于辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA)。

[0642] 术语“抗赘生性抗代谢物”包括(但不限于)5-氟尿嘧啶或5-FU、卡培他滨(capecitabine)、吉西他滨(gemcitabine)、DNA去甲基化合物(诸如5-氮杂胞苷(5-azacytidine)和地西他滨(decitabine))、甲胺蝶呤(methotrexate)和依达曲沙(edatrexate)和叶酸拮抗剂(诸如培美曲唑(pemetrexed))。卡培他滨是以商标名Xeloda™销售。吉西他滨是以商标名Gemzar™销售。

[0643] 如本文所使用的术语“铂化合物”包括(但不限于)卡铂(carboplatin)、顺铂(cis-platin)、顺铂(cisplatinum)和奥赛力铂(oxaliplatin)。卡铂可以例如以其销售形式,例如以商标Carboplat™销售的形式给予。奥沙利铂可以例如以其销售形式,例如以商标Eloxatin™销售的形式给予。

[0644] 如本文所使用的术语“Bcl-2抑制剂”包括但不限于对B细胞淋巴瘤2蛋白(Bcl-2)具有抑制活性的化合物,包括但不限于ABT-199、ABT-731、ABT-737、阿朴棉子酚(apogossypol)、艾森塔(Ascenta)的pan-Bcl-2抑制剂、姜黄素(curcumin)(和其类似物)、双Bcl-2/Bcl-xL抑制剂(Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals)、根纳三思(Genasense)(G3139)、HA14-1(和其类似物;参见WO 2008/118802,US 2010/0197686)、纳维克拉(navitoclax)(和其类似物,参见US 7,390,799号)、NH-1(Shenayng Pharmaceutical University)、奥巴克拉(obatoclax)(和其类似物,参见WO2004/106328,US 2005/0014802)、S-001(Gloria Pharmaceuticals)、TW系列化合物(Univ.of Michigan)和维奈托克(venetoclax)。在一些实施例中,Bcl-2抑制剂是小分子治疗剂。在一些实施例中,Bcl-2抑制剂是肽模拟物。

[0645] 如本文所使用,术语“靶向/降低蛋白质或脂质激酶活性;或蛋白质或磷酸酶活性的化合物;或其它抗血管生成化合物”包括(但不限于)蛋白质酪氨酸激酶、和/或丝氨酸和/或苏氨酸激酶抑制剂或脂质激酶抑制剂,诸如a)靶向血小板源性生长因子受体(PDGFR)、降低或抑制其活性的化合物,诸如靶向PDGFR、降低或抑制其活性的化合物,尤其是抑制PDGF受体的化合物,诸如N-苯基-2-嘧啶胺衍生物,诸如伊马替尼(imatinib)、SU101、SU6668和GFB-111;b)靶向纤维母细胞生长因子受体(FGFR)、降低或抑制其活性的化合物;c)靶向类胰岛素生长因子受体I(IGF-IR)、降低或抑制其活性的化合物,诸如靶向IGF-IR、降低或抑制其活性的化合物,尤其是抑制IGF-I受体的激酶活性的化合物,或靶向IGF-I受体或生长因子的细胞外域的抗体;d)靶向Trk受体酪氨酸激酶家族、降低或抑制其活性的化合物,或蝶素B4抑制剂;e)靶向AxI受体酪氨酸激酶家族、降低或抑制其活性的化合物;f)靶向、降低或抑制Ret受体酪氨酸激酶的活性的化合物;g)靶向Kit/SCFR受体酪氨酸激酶、降低或抑制其活性的化合物,诸如伊马替尼;h)靶向作为PDGFR家族的一部分的C-kit受体酪氨酸激酶、降低或抑制其活性的化合物,诸如靶向c-Kit受体酪氨酸激酶家族、降低或抑制其活性的化合物,尤其是抑制c-Kit受体的化合物,诸如伊马替尼;i)靶向、降低或抑制c-Abl家族成员、

其基因融合产物(例如,BCR-Abl激酶)和突变体的活性的化合物,诸如靶向、降低或抑制c-Abl家庭成员和其基因融合产物的活性的化合物,诸如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物,诸如来自ParkeDavis的伊马替尼或尼罗替尼(AMN107)、PD180970、AG957、NSC 680410、PD173955,或达沙替尼(BMS-354825);j)靶向、降低或抑制丝氨酸/苏氨酸激酶的蛋白激酶C(PKC)和Raf家族的成员、MEK、SRC、JAK/pan-JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt、Ras/MAPK、PI3K、SYK、TYK2、BTK和TEC家族的成员和/或周期素依赖性激酶家族(CDK)的成员的活性的化合物,包括星形孢菌素衍生物,诸如米哚妥林(midostaurin),其它化合物的实例包括UCN-01、沙芬戈(safingol)、BAY 43-9006、苔藓虫素(Bryostatin)1、哌立福新(Perifosine);伊莫福新(llmofosine);RO 318220和RO 320432;GO 6976;lsis 3521;LY333531/LY379196;异喹啉化合物;FTI;PD184352或QAN697(P13K抑制剂)或AT7519(CDK抑制剂);k)靶向、降低或抑制蛋白质-酪氨酸激酶抑制剂的活性的化合物,诸如靶向、降低或抑制蛋白质-酪氨酸激酶抑制剂的活性的化合物包括甲磺酸伊马替尼(Gleevec™)或泰福斯汀(tyrphostin),诸如tyrphostin A23/RG-50810;AG 99;泰福斯汀AG 213;泰福斯汀AG 1748;泰福斯汀AG 490;泰福斯汀B44;泰福斯汀B44(+)对映异构体;泰福斯汀AG 555;AG 494;泰福斯汀AG 556、AG957和阿达斯汀(adaphostin)(4-{[(2,5-二羟基苯基)甲基]氨基}-苯甲酸金刚烷基酯;NSC 680410,阿达斯汀);l)靶向、降低或抑制受体酪氨酸激酶的表皮生长因子家族($EGFR_1$、ErbB2、ErbB3、ErbB4,呈同二聚体或异二聚体)和其突变体的活性的化合物,诸如靶向、降低或抑制表皮生长因子受体家族的活性的化合物尤其为抑制EGF受体酪氨酸激酶家族成员,诸如EGF受体、ErbB2、ErbB3和ErbB4,或与EGF或EGF相关的配位体CP 358774、ZD 1839、ZM 105180结合的化合物、蛋白质或抗体;曲妥珠单抗(Herceptin™)、西妥昔单抗(Erbitux™)、艾瑞莎(Iressa)、得舒(Tarceva)、OSI-774、Cl-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3或E7.6.3和7H-吡咯并-[2,3-d]嘧啶衍生物;m)靶向、降低或抑制c-Met受体的活性的化合物,诸如靶向、降低或抑制c-Met的活性的化合物,尤其抑制c-Met受体的激酶活性的化合物,或靶向c-Met的胞外域或与HGF结合的抗体;n)靶向、降低或抑制一或多个JAK家庭成员(JAK1/JAK2/JAK3/TYK2和/或pan-JAK)的激酶活性的化合物,包括(但不限于)PRT-062070、SB-1578、巴瑞替尼(baricitinib)、帕瑞替尼(pacritinib)、莫罗替尼(momelotinib)、VX-509、AZD-1480、TG-101348、托法替尼(tofacitinib)和卢佐替尼(ruxolitinib);o)靶向、降低或抑制PI3激酶(PI3K)的激酶活性的化合物,包括(但不限于)ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕昔布(buparlisib)、皮克特昔布(pictrelisib)、PF-4691502、BYL-719、达妥昔布(dactolisib)、XL-147、XL-765和艾德昔布(idelalisib);和q)靶向、降低或抑制刺猬蛋白(Hh)或平滑受体(SMO)途径的信号传导效果的化合物,包括(但不限于)环巴胺、维莫德吉(vismodegib)、伊曲康唑(itraconazole)、伊莫德吉(erismodegib)和IPI-926(萨瑞德吉(saridegib))。

[0646] 靶向、降低或抑制蛋白质或脂质磷酸酶活性的化合物为例如磷酸酶1抑制剂、磷酸酶2A抑制剂或CDC25抑制剂,诸如冈田井酸(okadaic acid)或其衍生物。

[0647] 在一些实施例中,一或多种其它治疗剂是生长因子拮抗剂,诸如血小板源性生长因子(PDGF)或表皮生长因子(EGF)或其受体(EGFR)的拮抗剂。可以用于本发明中的被批准的PDGF拮抗剂包括奥拉单抗(olaratumab)(Lartruvo®;礼来公司)。可以用于本发明中的被批准的EGFR拮抗剂包括西妥昔单抗(cetuximab)(Erbitux®,礼来公司);莱西单抗

(necitumumab)(Portrazza®,礼来公司);帕尼单抗(panitumumab)(Vectibix®,安进);和奥希替尼(靶向活化的EGFR,Tagrisso®,阿斯利康)。

[0648] 如本文所使用的术语“PI3K抑制剂”包括(但不限于)对磷脂酰肌醇-3-激酶家族中的一或多种酶具有抑制活性的化合物,所述酶包括(但不限于)PI3Kα、PI3Kγ、PI3Kδ、PI3Kβ、PI3K-C2α、PI3K-C2β、PI3K-C2γ、Vps34、p110-α、p110-β、p110-γ、p110-δ、p85-α、p85-β、p55-γ、p150、p101和p87。适用于本发明的PI3K抑制剂的实例包括(但不限于)ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕昔布、皮克特昔布(pictrelisib)、PF-4691502、BYL-719、达妥昔布、XL-147、XL-765和艾德昔布。

[0649] 如本文所使用的术语“BTK抑制剂”包括(但不限于)对布鲁顿氏酪氨酸激酶(Bruton'sTyrosine Kinase;BTK)具有抑制活性的化合物,包括(但不限于)AVL-292和依鲁替尼。

[0650] 如本文所使用的术语“SYK抑制剂”包括(但不限于)具有针对脾酪氨酸激酶(SYK)的抑制活性的化合物,包括(但不限于)PRT-062070、R-343、R-333、Excellair、PRT-062607和福他替尼(fostamatinib)。

[0651] BTK抑制化合物和可以通过这类化合物与本发明化合物组合治疗的病况的其它实例可以见于WO 2008/039218、US 2008/0108636和WO 2011/090760、US 2010/0249092中,所述文献的全部内容各自以引用的方式并入本文中。

[0652] SYK抑制化合物和可以通过这类化合物与本发明化合物组合治疗的病况的其它实例可见于WO 2003/063794、US 2004/0029902、WO 2005/007623、US 2005/0075306和WO 2006/078846、US 2006/0211657中,所述文献的全部内容各自以引用的方式并入本文中。

[0653] PI3K抑制化合物和可以通过这类化合物与本发明的化合物组合治疗的病状的其它实例可见于WO 2004/019973、US 2004/0106569、WO 2004/089925、US 2004/0242631、US 8,138,347、WO 2002/088112、US 2004/0116421、WO 2007/084786、US 2010/0249126、WO 2007/129161、US 2008/0076768、WO 2006/122806、US 2008/0194579、WO 2005/113554、US 2008/0275067和WO 2007/044729、US 2010/0087440,所述文献的全部内容各自以引用的方式并入本文中。

[0654] JAK抑制化合物和可以通过这类化合物与本发明化合物组合治疗的病况的其它实例可见于WO 2009/114512、US 2009/0233903、WO 2008/109943、US 2010/0197671、WO 2007/053452、US 2007/0191405、WO 2001/0142246、US 2001/0053782和WO 2007/070514、US 2007/0135461,所述文献的全部内容各自以引用的方式并入本文中。

[0655] 其它抗血管生成化合物包括具有另一活性机制(例如与蛋白质或脂质激酶抑制无关)的化合物,例如沙立度胺(Thalomid™)和TNP-470。

[0656] 适用于与本发明化合物组合使用的蛋白酶体抑制剂的实例包括但不限于硼替佐米(bortezomib)、二硫龙(disulfiram)、表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate;EGCG)、盐孢菌素A、卡非佐米(carfilzomib)、ONX-0912、CEP-18770和MLN9708。

[0657] 靶向、降低或抑制蛋白质或脂质磷酸酶活性的化合物为例如磷酸酶1抑制剂、磷酸酶2A抑制剂或CDC25抑制剂,诸如冈田井酸或其衍生物。

[0658] 诱发细胞分化过程的化合物包括(但不限于)视黄酸、α-γ-或δ-生育酚或α-γ-或

δ-参双键生育酚。

[0659] 如本文所用的术语环加氧酶抑制剂包括(但不限于)Cox-2抑制剂、经5-烷基取代的2-芳氨基苯乙酸和衍生物,诸如塞内昔布(celecoxib)(Celebrex™)、罗非考昔(rofecoxib)(Vioxx™)、依托昔布(etoricoxib)、伐地考昔(valdecoxib)或5-烷基-2-芳氨基苯乙酸,诸如5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯氨基)苯基乙酸、鲁米昔布(lumiracoxib)。

[0660] 如本文所使用的术语"双膦酸盐"包括(但不限于)依替膦酸(etridonic acid)、氯膦酸(clodronic acid)、替鲁膦酸(tiludronic acid)、帕米膦酸(pamidronic acid)、阿仑膦酸(alendronic acid)、伊班膦酸(ibandronic acid)、利塞膦酸(risedronic acid)和唑来膦酸(zoledronic acid)。依替膦酸是以商标名Didronel™销售。氯膦酸是以商标名Bonefos™销售。替鲁膦酸是以商标名Skelid™销售。帕米膦酸是以商标名Aredia™销售。阿仑膦酸以商标名Fosamax™销售。伊班膦酸是以商标名Bondranat™销售。利塞膦酸是以商标名Actonel™销售。唑来膦酸是以商标名Zometa™销售。术语"mTOR抑制剂"涉及抑制哺乳动物雷帕霉素标靶(mTOR)且具有抗增生活性的化合物,诸如西罗莫司(Rapamune®)、依维莫司(Certican™)、CCI-779和ABT578。

[0661] 如本文所使用的术语"肝素酶抑制剂"是指靶向硫酸肝素、减少或抑制其降解的化合物。所述术语包括但不限于PI-88。如本文所使用的术语"生物反应调节剂"涉及淋巴介质或干扰素。

[0662] 如本文所使用的术语"Ras致癌同功异型物(诸如H-Ras、K-Ras或N-Ras)的抑制剂"是指靶向、减小或抑制Ras的致癌活性的化合物;例如"法呢基转移酶抑制剂",诸如L-744832、DK8G557或R115777(Zarnestra™)。如本文所使用的术语"端粒酶抑制剂"是指靶向、降低或抑制端粒酶活性的化合物。靶向端粒酶、降低或抑制其活性的化合物尤其为抑制端粒酶受体的化合物,诸如特罗他汀(telomestatin)。

[0663] 如本文所使用,术语"甲硫氨酸氨基肽酶抑制剂"是指靶向甲硫氨酸氨基肽酶、降低或抑制其活性的化合物。靶向、降低或抑制甲硫氨酸氨基肽酶活性的化合物包括但不限于苯胍麦(bengamide)或其衍生物。

[0664] 如本文所使用的术语"蛋白酶体抑制剂"是指靶向、降低或抑制蛋白酶体活性的化合物。靶向、降低或抑制蛋白酶体的活性的化合物包括但不限于硼替佐米(Bortezomib)(Velcade™),);卡非唑米(carfilzomib)(Kyprolis®,安进);和依萨佐米(ixazomib)(Ninlaro®,武田),和MLN 341。

[0665] 如本文所使用,术语"基质金属蛋白酶抑制剂"或("MMP"抑制剂)包括(但不限于)胶原蛋白肽模拟和非肽模拟抑制剂、四环素衍生物,例如氢草酰胺酸酯肽模拟抑制剂巴马司他(batimastat)和其口服生物可用类似物马立马司他(marimastat)(BB-2516)、普啉司他(prinomastat)(AG3340)、美他司他(metastat)(NSC 683551)BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B或AAJ996。

[0666] 如本文所使用的术语"用于治疗血液科恶性疾病的化合物"包括(但不限于)FMS样酪氨酸激酶抑制剂,其为靶向、降低或抑制FMS样酪氨酸激酶受体(Flt-3R)的活性的化合物;干扰素,1-β-D-阿糖呋喃胞嘧啶(ara-c)和白消安(bisulfan);和ALK抑制剂,其为靶向、降低或抑制多形性淋巴瘤激酶的化合物。

[0667] 靶向FMS样酪氨酸激酶受体(Flt-3R)、降低或抑制其活性的化合物尤其为抑制

Flt-3R受体激酶家族成员的化合物、蛋白质或抗体，诸如PKC412、米哚妥林、星形孢菌素衍生物、SU11248和MLN518。

[0668] 如本文所使用的术语“HSP90抑制剂”包括(但不限于)靶向HSP90、减少或抑制其固有ATP酶(ATPase)活性，经由泛素蛋白酶体途径降低、靶向、减少或抑制HSP90客户蛋白的化合物。靶向、降低或抑制HSP90的固有ATP酶活性的化合物尤其为抑制HSP90的ATP酶活性的化合物、蛋白质或抗体，诸如17-烯丙基氨基、17-去甲氧基格尔德霉素(17AAG)(一种格尔德霉素衍生物)；其它格尔德霉素相关化合物；根赤壳菌素(radicicol)；和HDAC抑制剂。

[0669] 如本文所使用的术语“抗增生性抗体”包括(但不限于)曲妥珠单抗(Herceptin™)、曲妥珠单抗-DM1、爱必妥(erbitux)、贝伐单抗(Avastin™)、利妥昔单抗(Rituxan®)、PRO64553(抗-CD40)和2C4抗体。抗体意指完整单克隆抗体、多克隆抗体、由至少2种完整抗体形成的多特异性抗体以及只要展现所需生物活性的抗体片段。

[0670] 为治疗急性骨髓白血病(AML)，本发明化合物可以与标准白血病疗法组合，尤其与用于治疗AML的疗法组合使用。具体来说，本发明化合物可以与例如法呢基转移酶抑制剂和/或其它适用于治疗AML的药物，诸如道诺霉素、阿德力霉素(Adriamycin)、Ara-C、VP-16、替尼泊甙、米托蒽醌、艾达霉素(Idarubicin)、卡铂(Carboplatinum)和PKC412组合给予。

[0671] 其它抗白血病化合物包括例如Ara-C，嘧啶类似物，其为脱氧胞苷的2'-α-羟基核糖(阿拉伯糖苷)衍生物。还包括次黄嘌呤、6-巯基嘌呤(6-MP)和磷酸氟达拉滨的嘌呤类似物。靶向、降低或抑制组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂(诸如丁酸钠和辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA))活性的化合物抑制称为组蛋白脱乙酰基酶的酶的活性。具体HDAC抑制剂包括MS275、SAHA、FK228(先前为FR901228)、曲古霉素A(Trichostatin A)和US 6,552,065中公开的化合物，包括(但不限于)N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其医药学上可接受的盐，和N-羟基-3-[4-[(2-羟乙基){2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其医药学上可接受的盐，尤其乳酸盐。如本文所使用的生长抑素(somatostatin)受体拮抗剂是指靶向、处理或抑制生长抑素受体的化合物，诸如奥曲肽(octreotide)和SOM230。肿瘤细胞损伤方法是指诸如电离辐射的方法。上文和下文中所提及的术语“电离辐射”意指以电磁射线(诸如X射线和γ射线)或粒子(诸如α粒子和β粒子)形式发生的电离辐射。电离辐射于(但不限于)辐射疗法中提供且在所属领域中已知。参见赫尔曼(Hellman)，辐射疗法准则，癌症，肿瘤学原则和实践(Principles of Radiation Therapy,Cancer,in Principles and Practice of Oncology)，德威塔(Devita)等人编，第4版，第1卷，第248-275页(1993)。

[0672] 还包括EDG粘合剂和核糖核苷酸还原酶抑制剂。如本文所使用的术语“EDG粘合剂”是指调节淋巴细胞再循环的一类免疫抑制剂，诸如FTY720。术语“核糖核苷酸还原酶抑制剂”是指嘧啶或嘌呤核苷类似物，包括(但不限于)氟达拉宾和/或胞嘧啶阿拉伯糖苷(ara-C)、6-硫鸟嘌呤、5-氟尿嘧啶、克拉屈滨(cladribine)、6-巯基嘌呤(尤其与ara-C组合抵抗ALL)和/或喷司他汀(pentostatin)。核糖核苷酸还原酶抑制剂尤其为羟基脲或2-羟基-1H-异吲哚-1,3-二酮衍生物。

[0673] 还尤其包括VEGF的那些化合物、蛋白质或单克隆抗体，诸如1-(4-氯苯氨基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪或其医药学上可接受的盐；1-(4-氯苯氨基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪丁二酸盐；Angiostatin™；Endostatin™；邻氨基苯甲酸酰胺；ZD4190；ZD6474；SU5416；

SU6668;贝伐单抗;或抗VEGF抗体或抗VEGF受体抗体,诸如rhuMAb和RHUFab;VEGF适体,诸如Macugon;FLT-4抑制剂、FLT-3抑制剂、VEGFR-2IgGI抗体、安吉酶(Angiozyme)(RPI 4610)和贝伐单抗(Avastin™)。

[0674] 如本文所使用,光动力疗法是指使用某些被称为光敏化合物的化学制品治疗或预防癌症的疗法。光动力疗法的实例包括使用诸如Visudyne™和卟吩姆钠(porfimer sodium)的化合物的疗法。

[0675] 如本文所使用的血管生成抑制性类固醇(angiostatic steroid)是指阻断或抑制血管生成的化合物,诸如阿奈可他(anecortave)、曲安西龙(triamcinolone)、氢化可体松(hydrocortisone)、11-α-表氢化皮质醇(11-α-epihydrocotisol)、脱氧皮醇(cortexolone)、17-羟基孕酮(17-hydroxyprogesterone)、皮质酮(corticosterone)、去氧皮质酮(desoxycorticosterone)、睾固酮(testosterone)、雌酮和地塞米松(dexamethasone)。

[0676] 含有皮质类固醇的植入物是指诸如氟轻松(fluocinolone)和地塞米松的化合物。

[0677] 其它化学治疗化合物包括但不限于植物碱、激素化合物和拮抗剂;生物反应调节剂,优选是淋巴介质或干扰素;反义寡核苷酸或寡核苷酸衍生物;shRNA或siRNA;或混杂化合物或具有其它或未知作用机制的化合物。

[0678] 本发明化合物还适用作辅助治疗化合物用于与诸如消炎药物、支气管扩张药物或抗组胺药物的其它药物组合,尤其用于治疗诸如上文所提及的那些阻塞性或发炎性气管疾病,例如作为所述药物的治疗活性增效剂或作为减少所述药物的所需剂量或潜在副作用的方法。本发明化合物可以与其它原料药以固定医药组合物形式混合或其可单独在其它原料药之前、同时或之后给予。因此,本发明包括如上文描述的本发明化合物与消炎药物、支气管扩张药物、抗组胺药物或止咳原料药的组合,本发明的所述化合物和所述原料药的医药组成相同或不同。

[0679] 适合的消炎药包括类固醇,尤其糖皮质类固醇,诸如布地奈德、二丙酸倍氯米松、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、环索奈德(ciclesonide)或糠酸莫米松(mometasone furoate);非类固醇糖皮质激素受体促效剂;LTB4拮抗剂,诸如LY293111、CGS025019C、CP-195543、SC-53228、BIIL 284、ONO 4057、SB 209247;LTD4拮抗剂,诸如孟鲁司特(montelukast)和扎鲁司特(zafirlukast);PDE4抑制剂,诸如西洛司特(cilomilast)(Ariflo®葛兰素史克)、罗氟司特(Roflumilast)(Byk Gulden)、V-11294A(Napp)、BAY19-8004(拜耳)、SCH-351591(先灵葆雅(Schering-Plough))、阿罗茶碱(Arofylline)(Almirall Prodesfarma)、PD189659/PD168787(Parke-Davis)、AWD-12-281(Asta Medica)、CDC-801(Celgene)、SeICID(TM)CC-10004(Celgene)、VM554/UM565(Vernalis)、T-440(Tanabe)、KW-4490(协和酸酵(Kyowa Hakko Kogyo));A2a促效剂;A2b拮抗剂;和β-2肾上腺素受体促效剂,诸如沙丁胺醇(羟甲叔丁肾上腺素)、间羟异丙肾上腺素、特布他林、沙美特罗、非诺特罗(fenoterol)、丙卡特罗(procaterol)和尤其福莫特罗和其医药学上可接受的盐。适合的支气管扩张药物包括抗胆碱能或抗毒蕈碱化合物,具体来说异丙托溴铵、氧托溴铵、噻托铵盐和CHF 4226(Chiesi)和格隆溴铵(glycopyrrolate)。

[0680] 适合的抗组胺原料药包括盐酸西替利嗪(cetirizine)、乙酰胺苯酚、反丁烯二酸氯马斯汀(clemastine)、普鲁米近(promethazine)、氯雷他定(loratidine)、地氯雷他定

(desloratidine)、苯海拉明(diphenhydramine)和盐酸非索非那定(fexofenadine)、阿伐斯丁(activastine)、阿司咪唑(astemizole)、氮拉斯汀(azelastine)、依巴司汀(ebastine)、依匹斯汀(epinastine)、咪唑司汀(mizolastine)和特非拉丁(tefenadine)。

[0681] 本发明化合物与消炎药物的其它适用组合是与趋化因子受体的拮抗剂,例如CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9和CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5,具体来说CCR-5拮抗剂,诸如先灵葆雅拮抗剂(Schering-Plough antagonist)SC-351125、SCH-55700和SCH-D,和武田拮抗剂(Takeda antagonist),诸如N-[[4-[[[6,7-二氢-2-(4-甲基苯基)-5H-苯并-环庚烯-8-基]羰基]氨基]苯基]-甲基]四氢-N,N-二甲基-2H-吡喃-4-氯化铵(TAK-770)的那些组合。

[0682] 以编码序号、类属或商标名识别的活性化合物的结构可自正版标准概要“默克索引(The Merck Index)”或自数据库,例如专利国际(Patents International)(例如IMS世界公开案(IMS World Publications))获得。

[0683] 本发明化合物还可以与已知治疗方法(例如给予激素或辐射)组合使用。在某些实施例中,所提供的化合物用作放射增敏剂,尤其用于治疗对放射疗法展现不良灵敏性的肿瘤。

[0684] 本发明化合物可以单独或与一或多种其它治疗化合物组合给予,可能的组合疗法采用的形式为本发明化合物和一或多种其它治疗化合物的固定组合或交错或彼此独立的给予,或固定组合与一或多种其它治疗化合物的组合给予。此外或另外,本发明化合物可以与化学疗法、放射疗法、免疫疗法、光疗法、手术介入或其组合进行组合,尤其用于肿瘤疗法。如上文所描述,在其它治疗策略的情形下,长期疗法同样可能,辅助疗法也是可能的。其它可能的治疗是在肿瘤消退后维持患者状态的疗法,或甚至是化学预防疗法(例如对处于风险下的患者)。

[0685] 那些其它药剂可以作为多次给药方案的一部分与含有本发明化合物的组合物个别给予。或者,那些药剂可以是在单一组合物中与本发明化合物混合在一起的单一剂型的一部分。如果作为多次给药方案的一部分给予,那么两种活性剂可同时、依次或彼此间隔一定时间段(通常彼此间隔在5小时以内)提供。

[0686] 如本文所使用,术语“组合(combination/combined)”和相关术语是指同时或依次给予根据本发明的治疗剂。举例来说,本发明化合物可以与另一治疗剂以单独的单位剂型或共同呈单一单位剂型同时或依次给予。因此,本发明提供一种包含本发明化合物、额外治疗剂和医药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂的单一单位剂型。

[0687] 可以与载剂材料组合产生单一剂型的本发明化合物和额外治疗剂(在包含如上文所描述的额外治疗剂的那些组合物中)的量将视所治疗的宿主和具体给予模式而变化。优选地,应配制本发明组合物以使得可给予剂量介于0.01-100mg/kg体重/天之间的本发明化合物。

[0688] 在包含额外治疗剂的那些组合物中,所述额外治疗剂和本发明化合物可协同作用。因此,所述组合物中的额外治疗剂的量将小于仅利用彼治疗剂的单一疗法中所需的量。在这类组合物中,可给予剂量介于0.01-1,000μg/kg体重/天之间的额外治疗剂。

[0689] 本发明的组合物中存在的一或多种其它治疗剂的量可不超过包含所述治疗剂作为唯一活性剂的组合物中通常将给予的量。优选地,本发明所公开的组合物中一或多种其

它治疗剂的量将在包含所述药剂作为唯一治疗活性剂的组合物中通常存在的量的约50％至100％范围内。在一些实施例中，一或多种其它治疗剂的给予剂量为通常给予所述药剂的量的约50％、约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％或约95％。如本文所使用，短语“通常给予”意指根据FDA标签插页给药的FDA批准的治疗剂的批准量。

[0690] 本发明化合物或其医药组合物亦可并入用于包覆可植入医学装置(诸如假肢、人工瓣膜、血管移植物、血管内支架和导管)的组合物中。血管支架例如已用于克服再狭窄(损伤后血管壁再变窄)。然而，使用支架或其它可植入装置的患者具有凝块形成或血小板活化的风险。可以通过用包含激酶抑制剂的医药学上可接受的组合物预包覆所述装置来预防或减轻这些有害效应。用本发明化合物包覆的可植入装置为本发明的另一实施例。

[0691] 例示性免疫肿瘤学药剂

[0692] 在一些实施例中，一或多种其它治疗剂是免疫肿瘤学药剂。如本文所使用，术语“免疫肿瘤学药剂”是指有效增强、刺激和/或上调对象的免疫反应的药剂。在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂与本发明化合物一起给予在治疗癌症方面具有协同作用。

[0693] 免疫肿瘤学药剂可以是例如小分子药物、抗体或生物分子或小分子。生物免疫-肿瘤学药剂的实例包括(但不限于)癌症疫苗、抗体和细胞因子。在一些实施例中，抗体是单克隆抗体。在一些实施例中，单克隆抗体是人类化或人类抗体。

[0694] 在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂是(i)刺激(包括共刺激)受体的促效剂或(ii)T细胞上抑制(包括共同抑制)信号的拮抗剂，两者均引起扩大抗原特异性T细胞反应。

[0695] 某些刺激和抑制分子为免疫球蛋白超家族(IgSF)成员。结合于协同刺激或共抑制受体的膜结合配位体的一个重要家族为B7家族，其包括B7-1、B7-2、B7-H1(PD-L1)、B7-DC(PD-L2)、B7-H2(ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5(VISTA)和B7-H6。结合于共刺激或共抑制受体的另一膜结合配位体家族为结合于同源TNF受体家族成员的分子的TNF家族，其包括CD40和CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137(4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LTβR、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素α/TNFβ、TNFR2、TNFα、LTβR、淋巴毒素α1β2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFR。

[0696] 在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂是抑制T细胞活化的细胞因子(例如IL-6、IL-10、TGF-β、VEGF和其它免疫抑制细胞因子)或刺激T细胞活化以便刺激免疫反应的细胞因子。

[0697] 在一些实施例中，本发明化合物与免疫肿瘤学药剂的组合可以刺激T细胞反应。在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂是：(i)抑制T细胞活化的蛋白质的拮抗剂(例如免疫检查点抑制剂)，诸如CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、半乳糖凝集素9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳糖凝集素-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1和TIM-4；或(ii)刺激T细胞活化的蛋白质的促效剂，诸如B7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3和CD28H。

[0698] 在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂是NK细胞上的抑制受体的拮抗剂或NK细胞上的活化受体的促效剂。在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂是KIR的拮抗剂，诸如利瑞路单抗(lirilumab)。

[0699] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是抑制或耗尽巨噬细胞或单核细胞的药剂,其包括(但不限于)CSF-1R拮抗剂,诸如CSF-1R拮抗剂抗体(包括RG7155(WO 2011/070024、US 2011/0165156、WO 2011/0107553、US 2012/0329997、WO 2011/131407、US 2013/0005949、WO 2013/087699、US 2014/0336363、WO 2013/119716、WO 2013/132044、US 2014/0079706)或FPA-008(WO 2011/140249、US 2011/0274683;WO 2013/169264;WO 2014/036357、US 2014/0079699))。

[0700] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是选自连接阳性协同刺激受体的促效剂;减弱经由抑制受体、拮抗剂和系统地增加抗肿瘤T细胞频率的一或多种试剂进行信号传导的阻断剂;克服肿瘤微环境内的独特免疫抑制途径(例如阻断抑制性受体接合(例如PD-L1/PD-1相互作用)、耗尽或抑制Tregs(例如使用抗CD25单克隆抗体(例如达利珠单抗)或通过离体抗CD25珠粒耗尽)、抑制诸如IDO的代谢酶或逆转/预防T细胞能量或耗竭)的药剂;和触发先天免疫活化和/或肿瘤位点处的发炎的药剂。

[0701] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是CTLA-4拮抗剂。在一些实施例中,CTLA-4拮抗剂是拮抗性CTLA-4抗体。在一些实施例中,拮抗CTLA-4抗体是YERVOY(伊匹单抗(ipilimumab))或曲美单抗(tremelimumab)。

[0702] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是PD-1拮抗剂。在一些实施例中,PD-1拮抗剂通过输注给予。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是特异性结合于程序性死亡-1(PD-1)受体且抑制PD-1活性的抗体或其抗原结合部分。在一些实施例中,PD-1拮抗剂是拮抗PD-1抗体。在一些实施例中,拮抗PD-1抗体是OPDIVO(纳武单抗(nivolumab))、KEYTRUDA(派姆单抗(pembrolizumab))或MEDI-0680(AMP-514;WO2012/145493)。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂可以是皮立珠单抗(pidilizumab)(CT-011)。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是由PD-L2的细胞外域(B7-DC)与IgG1的Fc部分稠合构成的重组蛋白,称为AMP-224。

[0703] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是PD-L1拮抗剂。在一些实施例中,PD-L1拮抗剂是拮抗性PD-L1抗体。在一些实施例中,PD-L1抗体是MPDL3280A(RG7446;WO 2010/077634、US 2010/0203056)、德瓦鲁单抗(durvalumab)(MEDI4736)、BMS-936559(WO 2007/005874、US 2009/0055944)和MSB0010718C(WO 2013/079174、US 2014/0341917)。

[0704] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是LAG-3拮抗剂。在一些实施例中,LAG-3拮抗剂是拮抗性LAG-3抗体。在一些实施例中,LAG3抗体是BMS-986016(WO 2010/019570、US 2010/0150892、WO 2014/008218、US 2014/0093511)或IMP-731或IMP-321(WO 2008/132601、US 2010/0233183、WO 2009/044273、US 2011/0008331)。

[0705] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是CD137(4-1BB)促效剂。在一些实施例中,CD137(4-1BB)促效剂是促效CD137抗体。在一些实施例中,CD137抗体是乌瑞鲁单抗(urelumab)或PF-05082566(WO12/32433)。

[0706] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是GITR促效剂。在一些实施例中,GITR促效剂是促效GITR抗体。在一些实施例中,GITR抗体是BMS-986153、BMS-986156、TRX518(WO 2006/105021、US 2007/0098719,WO 2009/009116、US 2009/0136494)或MK-4166(WO 2011/028683、US 2012/0189639)。

[0707] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是吲哚胺(2,3)-双加氧酶(IDO)拮抗剂。在一些实施例中,IDO拮抗剂选自艾卡哚司他(epacadostat)(INCB024360,英赛德(Incyte));因多

莫得(indoximod)(NLG-8189,NewLink基因公司);卡博替尼(capmanitib)(INC280,诺华);GDC-0919(基因泰克/罗氏);PF-06840003(辉瑞);BMS:F001287(百时美施贵宝);Phy906/KD108(惠德制药(Phytoceutica));分解犬尿氨酸的酶(Kynase,Kyn Therapeutics);和NLG-919(WO 2009/073620、US 2011/053941、WO 2009/132238、US 2011/136796、WO 2011/056652、US 2012/277217、WO 2012/142237、US 2014/066625)。

[0708] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是OX40促效剂。在一些实施例中,OX40促效剂是促效OX40抗体。在一些实施例中,OX40抗体是MEDI-6383或MEDI-6469。

[0709] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是OX40L拮抗剂。在一些实施例中,OX40L拮抗剂是拮抗OX40抗体。在一些实施例中,OX40L拮抗剂是RG-7888(WO 2006/029879、US 7,501,496)。

[0710] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是CD40促效剂。在一些实施例中,CD40促效剂是促效CD40抗体。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是CD40拮抗剂。在一些实施例中,CD40拮抗剂是拮抗CD40抗体。在一些实施例中,CD40抗体是鲁卡木单抗(lucatumumab)或达西珠单抗(dacetuzumab)。

[0711] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是CD27促效剂。在一些实施例中,CD27促效剂是促效CD27抗体。在一些实施例中,CD27抗体是瓦里木单抗(varlilumab)。

[0712] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是MGA271(至B7H3)(WO 2011/109400、US 2013/0149236)。

[0713] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是阿巴伏单抗(abagovomab)、阿达木单抗(adecatumumab)、阿夫妥珠单抗(afutuzumab)、阿仑单抗(alemtuzumab)、麻安莫单抗(anatumomab mafenatox)、阿泊珠单抗(apolizumab)、阿特珠单抗(atezolimab)、阿维鲁单抗(avelumab)、布林莫单抗(blinatumomab)、BMS-936559、卡托莫西单抗(catumaxomab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)、艾帕斯塔(epacadostat)、依帕珠单抗(epratuzumab)、因多莫得、奥英妥珠单抗(inotuzumab ozogamicin)、伊特鲁单抗(intelumumab)、伊匹单抗、伊萨土西单抗(isatuximab)、拉立珠单抗(lambrolizumab)、MED14736、MPDL3280A、纳武单抗、奥滨尤妥珠单抗(obinutuzumab)、奥卡拉珠单抗(ocaratuzumab)、奥伐木单抗、奥拉他单抗(olatatumab)、派姆单抗、皮立珠单抗、利妥昔单抗、替西单抗(ticilimumab)、萨马里珠单抗(samalizumab)或曲美单抗。

[0714] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是免疫刺激剂。举例来说,阻断PD-1和PD-L1抑制轴的抗体可以释放活化的肿瘤反应性T细胞且已在临床试验中展示诱导耐久的抗肿瘤反应,增加肿瘤组织结构的数目,包括常规尚未认为对免疫疗法敏感的一些肿瘤类型。参见例如冈崎(Okazaki,T.)等人,(2013)自然免疫学(Nat.Immunol.)14,1212-1218;邹(Zou)等人,(2016)科学转化医学(Sci.Transl.Med.)8。抗PD-1抗体纳武单抗(Opdivo®,百时美施贵宝,也称为ONO-4538、MDX1106和BMS-936558)已展示提高在抗血管生成疗法期间或之后经历疾病进展的RCC患者中的总存活率的潜能。

[0715] 在一些实施例中,免疫调节治疗剂特异性地诱导肿瘤细胞的细胞凋亡。可以用于本发明中的被批准的免疫调节治疗剂包括泊利度胺(Pomalyst®,赛尔基因);来那度胺(Revlimid®,赛尔基因);巨大戟醇甲基丁烯酸酯(ingenol mebutate)(Picato®,LEO Pharma)。

[0716] 在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂是癌症疫苗。在一些实施例中，癌症疫苗是选自西普鲁塞-T(sipuleucel-T)(Provenge®，Dendreon/瓦伦特制药公司(Valeant Pharmaceuticals))，已批准其用于治疗无症状或最少症状的转移性耐去势(激素难治性)前列腺癌；和拉赫塔里(talimogene laherparepvec)(Imlygic®，BioVex/安进，先前称为T-VEC)，一种被批准用于治疗黑素瘤中不可切除的皮肤、皮下和结节病变的经基因修饰的溶瘤病毒疗法。在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂是选自溶瘤病毒疗法，诸如派沙德瓦(pexastimogene devacirepvec)(PexaVec/JX-594，SillaJen/先前为Jennerex Biotherapeutics)，一种被工程改造成表达GM-CSF的缺乏胸苷激酶(TK-)的痘疮病毒，针对肝细胞癌(NCT02562755)和黑色素瘤(NCT00429312)；派拉瑞(pelareorep)(Reolysin®，溶瘤生物科技(Oncolytics Biotech))，一种呼吸道肠道孤儿病毒(里奥病毒(reovirus))变异体，其在大量癌症中的未RAS活化的细胞中不复制，所述癌症包括结肠直肠癌(NCT01622543)、前列腺癌(NCT01619813)、头颈部鳞状细胞癌(NCT01166542)、胰腺癌(NCT00998322)和非小细胞肺癌(NSCLC)(NCT 00861627)；安德土西(enadenotucirev)(NG-348，PsiOxus，先前称为ColoAd1)，一种被工程改造成表达对T细胞受体CD3蛋白质具有特异性的全长CD80和抗体片段的腺病毒，在卵巢癌(NCT02028117)、转移性或晚期上皮肿瘤、诸如结肠直肠癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌和唾液腺癌(NCT02636036)中；ONCOS-102(Targovax/先前为Oncos)，一种被工程改造成表达GM-CSF的腺病毒，在黑色素瘤(NCT03003676)和腹膜疾病、结肠直肠癌或卵巢癌(NCT02963831)中；GL-ONC1(GLV-1h68/GLV-1h153，Genelux GmbH)，被工程改造成表达β-半乳糖苷酶(β-gal)/β-葡萄糖醛酸苷酶或β-gal/人类碘化钠同向转运蛋白(hNIS)的痘疮病毒，分别在腹膜癌(NCT01443260)、输卵管癌、卵巢癌(NCT 02759588)中研究；或CG0070(Cold Genesys)，一种被工程改造成表达GM-CSF的腺病毒，在膀胱癌(NCT02365818)中。

[0717] 在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂是选自JX-929(SillaJen/先前为Jennerex Biotherapeutics)，一种被工程改造成表达胞嘧啶脱胺酶的缺乏TK和痘疮生长因子的痘疮病毒，其能够将前药5-氟胞嘧啶转化成细胞毒性药物5-氟尿嘧啶；TG01和TG02(Targovax/先前为Oncos)，靶向难以治疗的RAS突变的基于肽的免疫治疗剂；和TILT-123(TILT Biotherapeutics)，一种经工程改造的腺病毒，其称为：Ad5/3-E2F-δ24-hTNFα-IRES-hIL20；以及VSV-GP(ViraTherapeutics)，一种被工程改造成表达淋巴球性脉络丛脑膜炎病毒(LCMV)的醣蛋白(GP)的水泡性口炎病毒(VSV)，其可以进一步被工程改造成表达经设计以产生抗原特异性$CD8^+$T细胞反应的抗原。

[0718] 在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂是被工程改造成表达嵌合抗原受体或CAR的T细胞。被工程改造成表达这类嵌合抗原受体的T细胞称为CAR-T细胞。

[0719] 已建构如下CAR，其由可来源于天然配位体的结合域、来源于对细胞表面抗原具有特异性的单克隆抗体的单链可变片段(scFv)，与作为T细胞受体(TCR)的功能末端的胞内域，诸如能够在T淋巴球中产生活化信号的来自TCR的CD3-ζ信号传导域稠合组成。在抗原结合时，这类CAR连接到效应细胞中的内源性信号传导途径且产生类似于由TCR复合物引发的那些活化信号的活化信号。

[0720] 举例来说，在一些实施例中，CAR-T细胞是美国专利8,906,682中所描述的那些细

胞中的一种,其全部内容各自以引用的方式并入本文中,其公开被工程改造成包含细胞外域的CAR-T细胞,所述细胞外域具有稠合至T细胞抗原受体复合物ζ链(诸如CD3ζ)的胞内信号传导域的抗原结合域(诸如结合于CD19的域)。当在T细胞中表达时,CAR能够基于抗原结合特异性重新引导抗原识别。就CD19来说,抗原表达于恶性B细胞上。当前超过200个在各种适应症中采用CAR-T的临床试验正在进展中。[https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1].

[0721] 在一些实施例中,免疫刺激剂是视黄酸受体相关孤儿受体γ(RORγt)的活化剂。RORγt是一种在CD4+(Th17)和CD8+(Tc17)T细胞的类型17效应亚群的分化和维持以及表达IL-17的先天性免疫细胞亚群(诸如NK细胞)的分化中起关键作用的转录因子。在一些实施例中,RORγt的活化剂为LYC-55716(Lycera),当前其正在用于治疗实体肿瘤(NCT02929862)的临床试验中进行评估。

[0722] 在一些实施例中,免疫刺激剂是toll样受体(TLR)的促效剂或活化剂。适合的TLR活化剂包括TLR9的促效剂或活化剂,诸如SD-101(Dynavax)。SD-101是免疫刺激CpG,正对其进行研究以供用于B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤和其它淋巴瘤(NCT02254772)。可以用于本发明中的TLR8的促效剂或活化剂包括莫托莫特(motolimod)(VTX-2337,VentiRx Pharmaceuticals),正对其进行研究以供用于头颈部鳞状细胞癌(NCT02124850)和卵巢癌(NCT02431559)。

[0723] 可以用于本发明中的其它免疫肿瘤学药剂包括乌瑞鲁单抗(BMS-663513,百时美施贵宝),一种抗CD137单克隆抗体;瓦里木单抗(CDX-1127,Celldex Therapeutics),一种抗CD27单克隆抗体;BMS-986178(Bristol-Myers Squibb),一种抗OX40单克隆抗体;利瑞路单抗(IPH2102/BMS-986015,Innate Pharma,Bristol-Myers Squibb),一种抗KIR单克隆抗体;莫利珠单抗(monalizumab)(IPH2201,Innate Pharma,阿斯利康),一种抗NKG2A单克隆抗体;安利西单抗(andecaliximab)(GS-5745,吉利德科学(Gilead Sciences)),一种抗MMP9抗体;MK-4166(Merck&Co.),一种抗GITR单克隆抗体。

[0724] 在一些实施例中,免疫刺激剂是选自埃罗妥珠单抗(elotuzumab)、米伐木肽(mifamurtide)、toll样受体的促效剂或活化剂和RORγt的活化剂。

[0725] 在一些实施例中,免疫刺激治疗剂是重组人类介白素15(rhIL-15)。rhIL-15已在临床中作为黑素瘤和肾细胞癌(NCT01021059和NCT01369888)和白血病(NCT02689453)的疗法进行测试。在一些实施例中,免疫刺激剂为重组人类介白素12(rhIL-12)。在一些实施例中,基于IL-15的免疫治疗剂是杂二聚体IL-15(hetIL-15,诺华/Admune),一种由内源性IL-15的合成形式与可溶性IL-15结合蛋白IL-15受体α链复合构成的融合复合物(IL15:sIL-15RA),已在1期临床试验中针对黑色素瘤、肾细胞癌、非小细胞肺癌和头颈部鳞状细胞癌(NCT02452268)进行测试。在一些实施例中,重组人类介白素12(rhIL-12)为NM-IL-12(Neumedicines,Inc.)、NCT02544724或NCT02542124。

[0726] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是选自杰瑞亚当斯(Jerry L.Adams)等人,“小分子在肿瘤免疫中的大机遇(Big opportunities for small moleculesin immuno-oncology)”,癌症疗法(Cancer Therapy)2015,第14卷,第603-622页中所描述的免疫肿瘤学药剂,所述文献的内容以全文引用的方式并入本文中。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是选自杰瑞亚当斯等人的表1中所描述的实例。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是选自杰

瑞亚当斯等人的表2中所列出的靶向免疫肿瘤学标靶的小分子的那些小分子。在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂是选自杰瑞亚当斯等人的表2中所列出的小分子药剂的那些小分子药剂。

[0727] 在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂是选自皮特托古德(Peter L.Toogood)，“小分子肿瘤免疫治疗剂(Small molecule immuno-oncology therapeutic agents)”，生物有机和医学化学学报(Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters)2018，第28卷，第319-329页中所描述的小分子免疫肿瘤学药剂，所述文献的内容以全文引用的方式并入本文中。在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂是靶向如皮特托古德中所描述的途径的药剂。

[0728] 在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂是选自桑德拉罗斯(Sandra L.Ross)等人，“双特异性T细胞啮合(BiTE®)抗体建构体可以介导旁观肿瘤细胞杀伤(Bispecific T cell engager(BiTE®)antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing)”，公共科学图书馆期刊(PLoS ONE)12(8):e0183390中所描述的那些免疫肿瘤学药剂，所述文献的内容以全文引用的方式并入本文中。在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂是双特异性T细胞接合子(BiTE®)抗体建构体。在一些实施例中，双特异性T细胞接合子(BiTE®)抗体建构体是CD19/CD3双特异性抗体建构体。在一些实施例中，双特异性T细胞接合子(BiTE®)抗体建构体是EGFR/CD3双特异性抗体建构体。在一些实施例中，双特异性T细胞接合子(BiTE®)抗体建构体活化T细胞。在一些实施例中，双特异性T细胞接合子(BiTE®)抗体建构体活化T细胞，释放诱导旁邻细胞上细胞间粘附分子1(ICAM-1)和FAS的上调的细胞因子。在一些实施例中，双特异性T细胞接合子(BiTE®)抗体建构体活化T细胞，诱导旁邻细胞溶解。在一些实施例中，旁邻细胞在实体肿瘤中。在一些实施例中，溶解的旁邻细胞接近BiTE®活化的T细胞。在一些实施例中，旁邻细胞包含肿瘤相关抗原(TAA)阴性癌细胞。在一些实施例中，旁邻细胞包含EGFR阴性癌细胞。在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂是阻断PD-L1/PD1轴和/或CTLA4的抗体。在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂是离体扩增的肿瘤浸润T细胞。在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂是将T细胞与肿瘤相关的表面抗原(TAA)直接连接的双特异性抗体建构体或嵌合抗原受体(CAR)。

[0729] 例示性免疫检查点抑制剂

[0730] 在一些实施例中，免疫肿瘤学药剂是如本文所描述的免疫检查点抑制剂。

[0731] 如本文所使用的术语“检查点抑制剂”涉及适用于防止癌细胞避开患者的免疫系统的药剂。抗肿瘤免疫破坏的主要机制之一称为“T细胞耗竭”，其由长期暴露于引起抑制受体的上调的抗原引起。这些抑制性受体用作免疫检查点以便防止不受控制的免疫反应。

[0732] PD-1和诸如细胞毒性T淋巴细胞抗原4(CTLA-4)、B和T淋巴细胞衰减因子(BTLA;CD272)、T细胞免疫球蛋白和粘蛋白域-3(Tim-3)、淋巴细胞活化基因-3(Lag-3;CD223)和其它受体的共抑制受体常常称为检查点调节因子。其充当使细胞外信息指示细胞周期进程和其它胞内信号传导过程是否应所述进行的分子“守门因子”。

[0733] 在一些实施例中，免疫检查点抑制剂是抗PD-1的抗体。PD-1结合于程序性细胞死亡1受体(PD-1)以防止受体结合于抑制性配位体PDL-1，由此压制肿瘤抑制宿主抗肿瘤免疫反应的能力。

[0734] 在一个方面中，检查点抑制剂是生物治疗剂或小分子。在另一方面中，检查点抑制

剂是单克隆抗体、人类化抗体、完全人类抗体、融合蛋白或其组合。在另一方面中，检查点抑制剂抑制选自以下的检查点蛋白：CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配位体或其组合。在一个额外方面中，检查点抑制剂与选自以下的检查点蛋白的配位体相互作用：CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配位体或其组合。在一个方面中，检查点抑制剂是免疫刺激剂、T细胞生长因子、介白素、抗体、疫苗或其组合。在另一方面中，介白素是IL-7或IL-15。在一个具体方面中，介白素是被糖基化的IL-7。在一个方面中，疫苗是树突状细胞(DC)疫苗。

[0735] 检查点抑制剂包括以统计学上显著的方式阻断或抑制免疫系统的抑制途径的任何药剂。这类抑制剂可以包括小分子抑制剂或可以包括结合于且阻断或抑制免疫检查点受体的抗体或其抗原结合片段或结合于且阻断或抑制免疫检查点受体配位体的抗体。可靶向以进行阻断或抑制的说明性检查点分子包括(但不限于)CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、GAL9、LAG3、TIM3、VISTA、KIR、2B4(属于分子的CD2家族且表达于所有NK、γδ和记忆$CD8^+$(αβ)T细胞上)、CD160(也称为BY55)、CGEN-15049、CHK 1和CHK2激酶、A2aR和各种B-7家族配位体。B7家族配位体包括(但不限于)B7-1、B7-2、B7-DC、B7-H1、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H5、B7-H6和B7-H7。检查点抑制剂包括抗体或其抗原结合片段、其它结合蛋白、生物治疗剂或小分子，其结合于且阻断或抑制以下中的一或多个的活性：CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD 160和CGEN-15049。说明性免疫检查点抑制剂包括曲美单抗(CTLA-4阻断抗体)、抗OX40、PD-L1单克隆抗体(抗B7-H1；MEDI4736)、MK-3475(PD-1阻断剂)、纳武单抗(抗PD1抗体)、CT-011(抗PD1抗体)、BY55单克隆抗体、AMP224(抗PDL1抗体)、BMS-936559(抗PDL1抗体)、MPLDL3280A(抗PDL1抗体)、MSB0010718C(抗PDL1抗体)和伊匹单抗(抗CTLA-4检查点抑制剂)。检查点蛋白配位体包括(但不限于)PD-L1、PD-L2、B7-H3、B7-H4、CD28、CD86和TIM-3。

[0736] 在某些实施例中，免疫检查点抑制剂是选自PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂和CTLA-4拮抗剂。在一些实施例中，检查点抑制剂是选自由以下组成的群：纳武单抗(Opdivo®)、伊匹单抗(Yervoy®)和派姆单抗(Keytruda®)。在一些实施例中，检查点抑制剂选自纳武单抗(抗PD-1抗体，Opdivo®，百时美施贵宝)；派姆单抗(抗PD-1抗体，Keytruda®，默克公司)；伊匹单抗(抗CTLA-4抗体，Yervoy®，百时美施贵宝)；德瓦鲁单抗(抗PD-L1抗体，Imfinzi®，阿斯利康)；和阿特珠单抗(抗PD-L1抗体，Tecentriq®，基因泰克)。

[0737] 在一些实施例中，检查点抑制剂选自由以下组成的群：拉立珠单抗(lambrolizumab)(MK-3475)、纳武单抗(BMS-936558)、皮立珠单抗(CT-011)、AMP-224、MDX-1105、MEDI4736、MPDL3280A、BMS-936559、伊匹单抗、利瑞路单抗、IPH2101、派姆单抗(Keytruda®)和曲美单抗。

[0738] 在一些实施例中，免疫检查点抑制剂是REGN2810(再生元)，一种在患有基底细胞癌(NCT03132636)、NSCLC(NCT03088540)、皮肤鳞状细胞癌(NCT02760498)、淋巴瘤(NCT02651662)和黑素瘤(NCT03002376)的患者中测试的抗PD-1抗体；皮立珠单抗(CureTech)，也称为CT-011，一种在临床试验中用于弥漫性大B细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤

的结合于PD-1的抗体;阿维鲁单抗(Bavencio®,辉瑞/默克公司),也称为MSB0010718C),一种在临床试验中用于非小细胞肺癌、梅克尔氏细胞癌、间皮瘤、实体肿瘤、肾癌、卵巢癌、膀胱癌、头颈癌和胃癌的完全人类IgG1抗PD-L1抗体;或PDR001(诺华),一种在临床试验中用于非小细胞肺癌、黑素瘤、三阴性乳腺癌和晚期或转移性实体肿瘤的结合于PD-1的抑制性抗体。曲美单抗(CP-675,206;阿斯利康)是已在针对多种适应症的临床试验中进行研究的针对CTLA-4的完全人类单克隆抗体,所述适应症包括:间皮瘤、结肠直肠癌、肾癌、乳腺癌、肺癌和非小细胞肺癌、胰管腺癌、胰腺癌、生殖细胞癌、头颈部鳞状细胞癌、肝细胞癌、前列腺癌、子宫内膜癌、肝脏中的转移癌、肝癌、大B细胞淋巴瘤、卵巢癌、子宫颈癌、转移性间变性甲状腺癌、尿道上皮癌、输卵管癌、多发性骨髓瘤、膀胱癌、软组织肉瘤和黑素瘤。AGEN-1884(艾吉纳斯(Agenus))为在针对晚期实体肿瘤(NCT02694822)的1期临床试验中研究的抗CTLA4抗体。

[0739] 在一些实施例中,检查点抑制剂是含有蛋白质-3的T细胞免疫球蛋白粘蛋白的抑制剂(TIM-3)。可以用于本发明中的TIM-3抑制剂包括TSR-022、LY3321367和MBG453。TSR-022(特萨罗)为在实体肿瘤(NCT02817633)中进行研究的抗TIM-3抗体。LY3321367(礼来公司)是在实体肿瘤(NCT03099109)中进行研究的抗TIM-3抗体。MBG453(诺华)为在晚期恶性病(NCT02608268)中进行研究的抗TIM-3抗体。

[0740] 在一些实施例中,检查点抑制剂是具有Ig和ITIM域的T细胞免疫受体的抑制剂,或TIGIT,一种在某些T细胞和NK细胞上的免疫受体。可以用于本发明中的TIGIT抑制剂包括BMS-986207(百时美施贵宝),一种抗TIGIT单克隆抗体(NCT02913313);OMP-313M32(Oncomed);和抗TIGIT单克隆抗体(NCT03119428)。

[0741] 在一些实施例中,检查点抑制剂是淋巴细胞活化基因-3(LAG-3)的抑制剂。可以用于本发明中的LAG-3抑制剂包括BMS-986016和REGN3767和IMP321。BMS-986016(百时美施贵宝),一种抗LAG-3抗体在神经胶母细胞瘤和神经胶质肉瘤(NCT02658981)中进行研究。REGN3767(再生元)也是抗LAG-3抗体且在恶性病(NCT03005782)中进行研究。IMP321(Immutep S.A.)为LAG-3-Ig融合蛋白,在黑素瘤(NCT02676869)、腺癌(NCT02614833)和转移性乳腺癌(NCT00349934)中进行研究。

[0742] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括OX40促效剂。临床试验中进行研究的OX40促效剂包括:PF-04518600/PF-8600(辉瑞),一种转移性肾癌(NCT03092856)和晚期癌症和肿瘤(NCT02554812;NCT05082566)中的促效性抗OX40抗体;GSK3174998(Merck),一种1期癌症试验(NCT02528357)中的促效性抗OX40抗体;MEDI0562(Medimmune/阿斯利康),晚期实体肿瘤(NCT02318394和NCT02705482)中的抗OX40抗体;MEDI6469,一种患有结肠直肠癌(NCT02559024)、乳腺癌(NCT01862900)、头颈癌(NCT02274155)和转移性前列腺癌(NCT01303705)的患者中的促效性抗OX40抗体(Medimmune/阿斯利康);和BMS-986178(百时美施贵宝),一种晚期癌症(NCT02737475)中的促效性抗OX40抗体。

[0743] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括CD137(也称为4-1BB)促效剂。临床试验中研究的CD137促效剂包括:乌图木单抗(utomilumab)(PF-05082566,辉瑞),弥漫性大型B细胞淋巴瘤(NCT02951156)中和晚期癌症和肿瘤(NCT02554812和NCT05082566)中的促效抗CD137抗体;乌瑞鲁单抗(BMS-663513,百时美施贵宝),黑素瘤和皮肤癌(NCT02652455)和神经胶母细胞瘤和神经胶质肉瘤(NCT02658981)中的促效抗CD137抗体。

[0744] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括CD27促效剂。临床试验中研究的CD27促效剂包括:瓦里木单抗(CDX-1127,Celldex Therapeutics),一种头颈部鳞状细胞癌、卵巢癌、结肠直肠癌、肾细胞癌和神经胶母细胞瘤(NCT02335918)、淋巴瘤(NCT01460134)和神经胶质瘤和星形细胞瘤(NCT02924038)中的促效性抗CD27抗体。

[0745] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体(GITR)促效剂。临床试验中进行研究的GITR促效剂包括:TRX518(飞跃制药(Leap Therapeutics)),一种恶性黑素瘤和其它恶性实体肿瘤(NCT01239134和NCT02628574)中的促效性抗GITR抗体;GWN323(诺华),一种实体肿瘤和淋巴瘤(NCT 02740270)中的促效性抗GITR抗体;INCAGN01876(英赛德/艾吉纳斯),一种晚期癌症(NCT02697591和NCT03126110)中的促效性抗GITR抗体;MK-4166(默克),一种实体肿瘤(NCT02132754)中的促效性抗GITR抗体;和MEDI1873(Medimmune/阿斯利康),一种晚期实体肿瘤(NCT02583165)中的具有人类IgG1 Fc域的促效性六聚GITR-配位体分子。

[0746] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括诱导性T细胞共刺激剂(ICOS,也称为CD278)促效剂。临床试验中进行研究的ICOS促效剂包括:MEDI-570(Medimmune),一种淋巴瘤(NCT02520791)中的促效性抗ICOS抗体;GSK3359609(默克),一种1期(NCT02723955)中的促效性抗ICOS抗体;JTX-2011(Jounce Therapeutics),一种1期(NCT02904226)中的促效性抗ICOS抗体。

[0747] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括杀伤IgG样受体(KIR)抑制剂。临床试验中进行研究的KIR抑制剂包括:利瑞路单抗(IPH2102/BMS-986015,Innate Pharma/百时美施贵宝),一种白血病(NCT01687387、NCT02399917、NCT02481297、NCT02599649)、多发性骨髓瘤(NCT02252263)和淋巴瘤(NCT01592370)中的抗KIR抗体;骨髓瘤(NCT01222286和NCT01217203)中的IPH2101(1-7F9,Innate Pharma);和IPH4102(Innate Pharma),一种淋巴瘤(NCT02593045)中的与长胞质尾区的三个域结合的抗KIR抗体(KIR3DL2)。

[0748] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括CD47与信号调节蛋白α(SIRPa)之间的相互作用的CD47抑制剂。临床试验中进行研究的CD47/SIRPa抑制剂包括:ALX-148(Alexo Therapeutics),一种1期(NCT03013218)中与CD47结合且防止CD47/SIRPa介导的信号传导的(SIRPa)的拮抗性变体;TTI-621(SIRPa-Fc,Trillium Therapeutics),一种1期临床试验(NCT02890368和NCT02663518)中的通过连接SIRPa的CD47结合域的N端与人类IgG1的Fc域而产生、通过结合人类CD47而起作用且预防其递送其“不许吞噬(do not eat)”信号至巨噬细胞的可溶性重组融合蛋白;CC-90002(赛尔基因),一种白血病(NCT02641002)中的抗CD47抗体;和结肠直肠赘瘤和实体肿瘤(NCT02953782)、急性骨髓白血病(NCT02678338)和淋巴瘤(NCT02953509)中的Hu5F9-G4(Forty Seven,Inc.)。

[0749] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括CD73抑制剂。临床试验中研究的CD73抑制剂包括MEDI9447(Medimmune),一种实体肿瘤(NCT02503774)中的抗CD73抗体;和BMS-986179(百时美施贵宝),一种实体肿瘤(NCT02754141)中的抗CD73抗体。

[0750] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括干扰素基因蛋白刺激剂(STING,也称为跨膜蛋白173或TMEM173)的促效剂。临床试验中进行研究的STING的促效剂包括:MK-1454(默克),一种淋巴瘤(NCT03010176)中的促效性合成环状二核苷酸;和ADU-S100(MIW815,Aduro Biotech/诺华),一种1期(NCT02675439和NCT03172936)中的促效性合成环状二核苷酸。

[0751] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括CSF1R抑制剂。临床试验中研究的CSF1R抑制剂包括:吡昔替尼(pexidartinib)(PLX3397,Plexxikon),结肠直肠癌、胰腺癌、转移性和晚期癌症(NCT02777710)和黑素瘤、非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、胃肠基质瘤(GIST)和卵巢癌(NCT02452424)中的CSF1R小分子抑制剂;和IMC-CS4(LY3022855,礼来公司),胰腺癌(NCT03153410)、黑素瘤(NCT03101254)和实体肿瘤(NCT02718911)中的抗CSF-1R抗体;和BLZ945(4-[2((1R,2R)-2-羟基环己基氨基)-苯并噻唑-6-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基酰胺,诺华),晚期实体肿瘤(NCT02829723)中的CSF1R的口服有效抑制剂。

[0752] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括NKG2A受体抑制剂。临床试验中研究的NKG2A受体抑制剂包括莫纳珠单抗(monalizumab)(IPH2201,Innate Pharma)、头颈赘瘤(NCT02643550)和慢性淋巴球性白血病(NCT02557516)中的抗NKG2A抗体。

[0753] 在一些实施例中,免疫检查点抑制剂选自纳武单抗、派姆单抗、伊匹单抗、阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗、阿特珠单抗或皮立珠单抗。

[0754] 示例

[0755] 缩写

[0756] Ac:乙酰基

[0757] AcOH:乙酸

[0758] ACN:乙腈

[0759] Ad:金刚烷基

[0760] AIBN:2,2'-偶氮基双异丁腈

[0761] Anhyd:无水

[0762] Aq:水性

[0763] B_2Pin_2:双(频哪醇根基)二硼-4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼戊烷)

[0764] BINAP:2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘基

[0765] BH_3:硼烷

[0766] Bn:苯甲基

[0767] Boc:叔丁氧基羰基

[0768] Boc_2O:二碳酸二叔丁酯

[0769] BPO:过氧化苯甲酰

[0770] ^{n}BuOH:正丁醇

[0771] CDI:羰基二咪唑

[0772] COD:环辛二烯

[0773] d:天

[0774] DABCO:1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷

[0775] DAST:三氟化二乙基氨基硫

[0776] dba:二苯亚甲基丙酮

[0777] DBU:1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯

[0778] DCE:1,2-二氯乙烷

[0779] DCM:二氯甲烷

[0780] DEA:二乙胺

[0781] DHP:二氢吡喃

[0782] DIBAL-H:氢化二异丁基铝

[0783] DIPA:二异丙胺

[0784] DIPEA或DIEA:N,N-二异丙基乙胺

[0785] DMA:N,N-二甲基乙酰胺

[0786] DME:1,2-二甲氧基乙烷

[0787] DMAP:4-二甲基氨基吡啶

[0788] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[0789] DMP:戴斯-马丁高碘烷

[0790] DMSO-二甲亚砜

[0791] DPPA:二苯基磷酰基叠氮化物

[0792] dppf:1,1'-双(二苯基膦)二茂铁

[0793] EDC或EDCI:盐酸1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺

[0794] ee:对映异构过量

[0795] ESI:电喷雾电离

[0796] EA:乙酸乙酯

[0797] EtOAc:乙酸乙酯

[0798] EtOH:乙醇

[0799] FA:甲酸

[0800] h或hrs:小时

[0801] HATU:N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸盐

[0802] HCl:氢氯酸

[0803] HPLC:高效液相色谱

[0804] HOAc:乙酸

[0805] IBX:2-碘氧基苯甲酸

[0806] IPA:异丙醇

[0807] KHMDS:六甲基二硅烷氨基钾

[0808] K_2CO_3:碳酸钾

[0809] LAH:氢化锂铝

[0810] LDA:二异丙氨基锂

[0811] m-CPBA:间氯过苯甲酸

[0812] M:摩尔

[0813] MeCN:乙腈

[0814] MeOH:甲醇

[0815] Me_2S:二甲硫

[0816] MeONa:甲醇钠

[0817] MeI:碘甲烷

[0818] min:分钟

[0819] mL:毫升

[0820] mM:毫摩尔

[0821] mmol:毫摩尔

[0822] MPa:兆帕斯卡

[0823] MOMCl:甲基氯甲基醚

[0824] MsCl:甲磺酰氯

[0825] MTBE:甲基叔丁基醚

[0826] nBuLi:正丁基锂

[0827] $NaNO_2$:亚硝酸钠

[0828] NaOH:氢氧化钠

[0829] Na_2SO_4:硫酸钠

[0830] NBS:N-溴丁二酰亚胺

[0831] NCS:N-氯丁二酰亚胺

[0832] NFSI:N-氟苯磺酰亚胺

[0833] NMO:N-甲基吗啉N-氧化物

[0834] NMP:N-甲基吡咯烷

[0835] NMR:核磁共振

[0836] ℃:摄氏度

[0837] Pd/C:钯/碳

[0838] $Pd(OAc)_2$:乙酸钯

[0839] PBS:磷酸盐缓冲盐水

[0840] PE:石油醚

[0841] $POCl_3$:氧氯化磷

[0842] PPh_3:三苯膦

[0843] PyBOP:(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷鏻六氟磷酸盐

[0844] Rel:相对

[0845] R.T.或rt:室温

[0846] sat:饱和

[0847] SEMCl:氯甲基-2-三甲基硅烷基乙基醚

[0848] SFC:超临界流体色谱

[0849] $SOCl_2$:二氯化硫

[0850] tBuOK:叔丁醇钾

[0851] TBAB:溴化四丁基铵

[0852] TBAI:碘化四丁铵

[0853] TEA:三乙胺

[0854] Tf:三氟甲烷磺酸酯

[0855] TfAA、TFMSA或Tf_2O:三氟甲烷磺酸酐

[0856] TFA:三氟乙酸

[0857] TIPS:三异丙基硅烷基

[0858] THF:四氢呋喃

[0859] THP:四氢吡喃

[0860] TLC:薄层色谱

[0861] TMEDA:四甲基乙二胺

[0862] pTSA:对甲苯磺酸

[0863] wt:重量

[0864] Xantphos:4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基二苯并吡喃

[0865] 通用合成方法

[0866] 以下实例意图说明本发明,且不应解释为对其进行限制。温度以摄氏度为单位给出。如果未另外提及,那么所有蒸发都在减压下,优选在约15mm Hg与100mm Hg之间(=20-133mbar)进行。最终产物、中间物和起始物质的结构通过标准分析方法(例如微量分析)和光谱表征(例如MS、IR、NMR)来确定。所使用的缩写是所属领域中常规的那些缩写。

[0867] 用于合成本发明化合物的所有起始物质、建构嵌段、试剂、酸、碱、脱水剂、溶剂和催化剂都是市售的或可以通过所属领域的一般技术人员已知的有机合成方法(Houben-Weyl第4版,1952,Methods of Organic Synthesis,Thieme,第21卷)来产生。另外,本发明化合物可以通过以下实例中所示的所属领域的一般技术人员已知的有机合成方法制造。

[0868] 除非另外陈述,否则所有反应都在氮气或氩气下进行。

[0869] 质子NMR(^{1}H NMR)在氘化溶剂中进行。在本文中所公开的某些化合物中,一或多个^{1}H位移重叠,伴随残余蛋白溶剂信号;这些信号尚未报告在下文所提供的实验中。

[0870] 表2:分析仪器

[0871]

LCMS	岛津(Shimadzu)UFLC MS：LCMS-2020 安捷伦科技 1200 系列 MS：安捷伦科技 6110 安捷伦科技 1200 系列 MS：LC/MSD VL
NMR	BRUKER AVANCE III/400；频率(MHz) 400.13；核：1H 瞬变量目：8
Prep-HPLC	Gilson GX-281 系统：仪器 GX-A、GX-B、GX-C、GX-D、GX-E、GX-F、GX-G 和 GX-H
GCMS	岛津 GCMS-QP2010 Ultra
分析型 cSFC	安捷伦科技 1290 Infinity

[0872]

制备型 cSFC	沃特世(Waters) SFC 制备型 80

[0873] 对于酸性LCMS数据:在安捷伦1200系列LC/MSD或岛津LCMS2020上记录LCMS,其配备有电喷雾电离和四极MS检测器[ES+ve得到MH^+]且配备有Chromolith Flash RP-18e 25×2.0mm,用0.0375体积%TFA/水(溶剂A)和0.01875体积%TFA/乙腈(溶剂B)洗脱。在与安捷伦6120质量检测器附接的安捷伦1290Infinity RRLC上记录其它LCMS。所使用的柱是BEH C18 50×2.1mm,1.7微米。柱流速是0.55ml/min,且使用移动相(A)2mM乙酸铵于0.1%甲酸/水中和(B)0.1%甲酸/乙腈。

[0874] 对于碱性LCMS数据:在安捷伦1200系列LC/MSD或岛津LCMS 2020上记录LCMS,其配备有电喷雾电离和四极MS检测器[ES+ve得到MH^+]且配备有装填有5mm C18涂布的二氧化硅的Xbridge C18,2.1×50mm柱或装填有5mm C18涂布的二氧化硅的Kinetex EVO C18 2.1×

30mm柱，用0.05体积%$NH_3 \cdot H_2O$/水(溶剂A)和乙腈(溶剂B)洗脱。

[0875] HPLC分析方法：在X Bridge C18 150×4.6mm，5微米上进行HPLC。柱流速是1.0ml/min且使用移动相(A)0.1%氨水和(B)0.1%氨/乙腈。

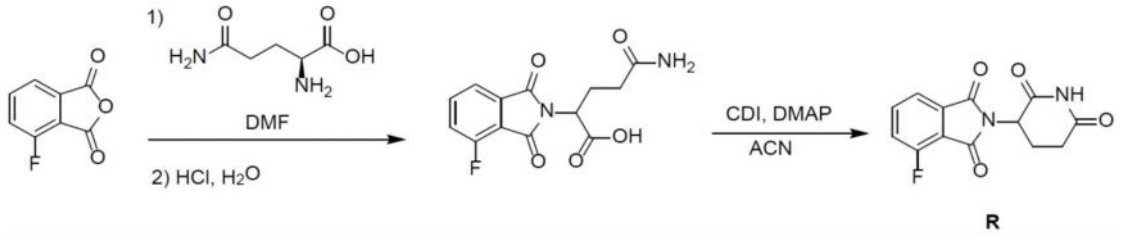
[0876] 制备型HPLC分析方法：在岛津LC-20AP和UV检测器上纯化化合物。使用的柱是X-BRIDGE C18(250×19)mm，5μ。柱流速是16.0ml/min。所使用的移动相是(A)0.1%甲酸/水和(B)乙腈。所使用的碱性方法是(A)5mM碳酸氢铵和0.1%NH_3水溶液和(B)乙腈或(A)0.1%氢氧化铵水溶液和(B)乙腈。在202nm和254nm处记录UV光谱。

[0877] NMR方法：在Bruker Ultra Shield Advance 400MHz/5mm Probe(BBFO)上记录1H NMR光谱。以百万分率报告化学位移。

[0878] 如以下实例中所描绘，在某些例示性实施例中，根据以下通用程序来制备化合物。应了解，尽管一般方法描绘本发明的某些化合物的合成，但以下一般方法和所属领域的一般技术人员已知的其它方法可应用于如本文所描述的所有化合物和这些化合物中的每一种的子类和种类。

[0879] 中间物

[0880] 2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-4-氟代异吲哚啉-1,3-二酮(中间物R)

[0881] 

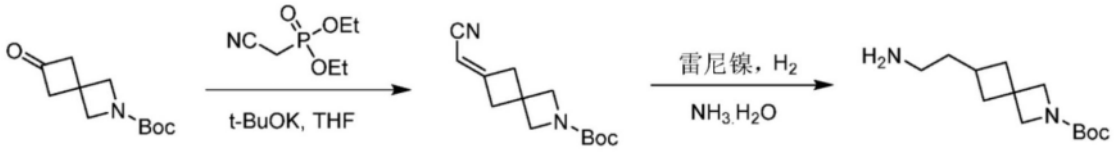
[0882] 步骤1-5-氨基-2-(4-氟-1,3-二侧氧基异吲哚啉-2-基)-5-侧氧基戊酸

[0883] 在室温下，向4-氟苯并呋喃-1,3-二酮(25g，150mmol，CAS#652-39-1)于DMF(100mL)中的搅拌溶液中添加L-谷氨酰胺(22g，150mmol)。将所得反应混合物加热到90℃且搅拌2h。随后在减压下蒸发反应混合物，转移到4N HCl水溶液中，且在室温下搅拌所得混合物36h。随后滤出固体沉淀，用冷水洗涤且在减压下干燥，得到呈白色固体状的5-氨基-2-(4-氟-1,3-二侧氧基异吲哚啉-2-基)-5-侧氧基戊酸(28g，63%)。LC-MS(ESI^+)m/z 295$(M+H)^+$。

[0884] 步骤2-2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-4-氟代异吲哚啉-1,3-二酮

[0885] 在室温下，向5-氨基-2-(4-氟-1,3-二侧氧基异吲哚啉-2-基)-5-侧氧基戊酸(28g，95mmol)于乙腈(200mL)中的搅拌溶液中添加CDI(19g，110mmol)和DMAP(0.14g，1.1mmol)。随后将所得反应混合物加热到90℃且搅拌5h。随后在减压下蒸发反应混合物。使用硅胶柱色谱(2%MeOH-DCM)纯化粗产物，得到呈黄色固体状的2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-4-氟代异吲哚啉-1,3-二酮(12g，46%)。^1H NMR(400MHz，DMSO)δppm 11.16(s,1H)，7.98-7.93(m,1H)，7.80-7.76(m,2H)，5.19-5.14(m,1H)，2.94-2.85(m,1H)，2.63-2.54(m,2H)，2.09-2.04(m,1H)。

[0886] 6-(2-氨基乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[0887] 

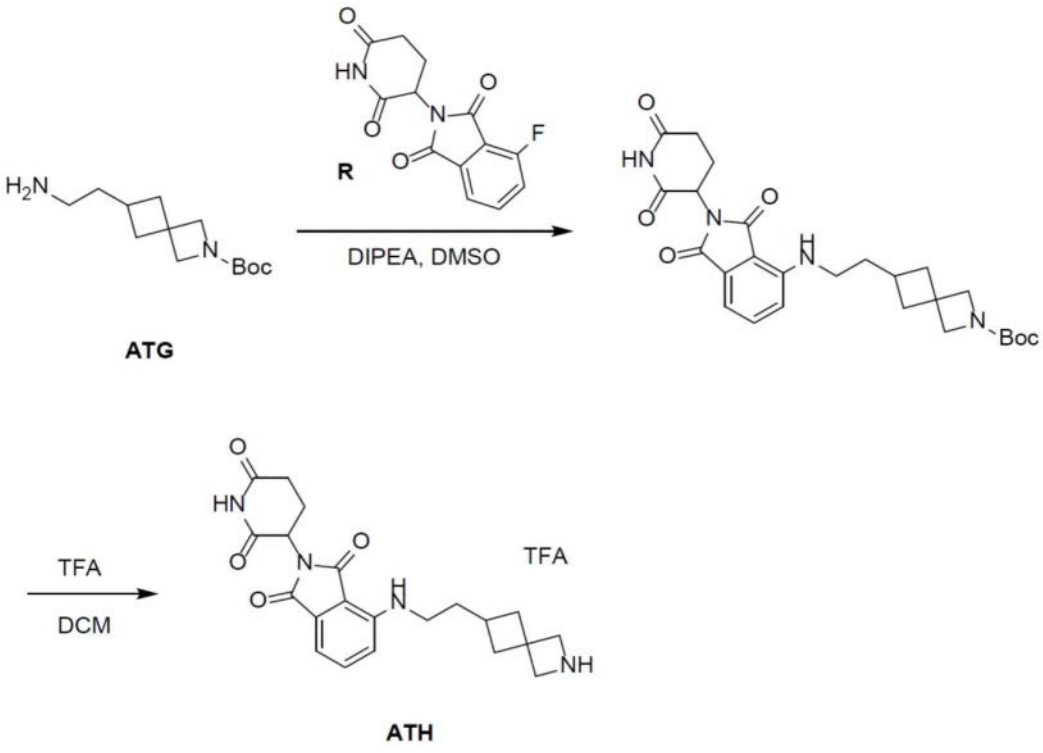
[0888] 步骤1-6-(氰基亚甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚基-2-甲酸叔丁酯

[0889] 在0℃下，向t-BuOK(3.98g，35.5mmol)于THF(35mL)中的溶液中逐滴添加2-二乙氧基磷酰基乙腈(6.29g，35.5mmol)于THF(70mL)中的溶液，且在25℃下搅拌反应物0.5h。之后，将混合物冷却到0℃且添加6-侧氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷2-甲酸叔丁酯(5.00g，23.7mmol，CAS#1147557-97-8)于THF(35mL)中的溶液，且将反应物在25℃下搅拌16h。完成后，用水(10mL)淬灭反应物且在真空中去除溶剂，得到残余物。通过硅胶柱色谱(5:1至1:1的PE:EA)纯化残余物，得到呈黄色油状的标题化合物(4.10g，66％产率)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ5.55(t，J＝2.4Hz，1H)，3.91(d，J＝2.0Hz，4H)，3.17-3.01(m，4H)，1.37(s，9H)。

[0890] 步骤2-6-(2-氨基乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[0891] 向6-(氰基亚甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(4.10g，17.5mmol)于MeOH(80mL)和$NH_3 \cdot H_2O$(8mL)中的溶液中添加雷尼镍(Raney-Ni)(1.50g，17.5mmol)。将混合物脱气且用H_2气体吹扫3次，且随后在25℃下在50psi的H_2下搅拌3h。完成后，经由硅藻土过滤反应物，用MeOH(3×5mL)洗涤滤饼且在真空中浓缩滤液，得到呈黄色油状的标题化合物(3.10g，66％产率)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ3.82(d，J＝7.6Hz，4H)，2.47-2.00(m，5H)，1.79-1.67(m，2H)，1.46-1.38(m，2H)，1.36(s，9H)。

[0892] 4-[2-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)乙氨基]-2-(2，6-二侧氧基-3-哌啶基)异吲哚啉-1，3-二酮(中间物ATH)

[0893] 

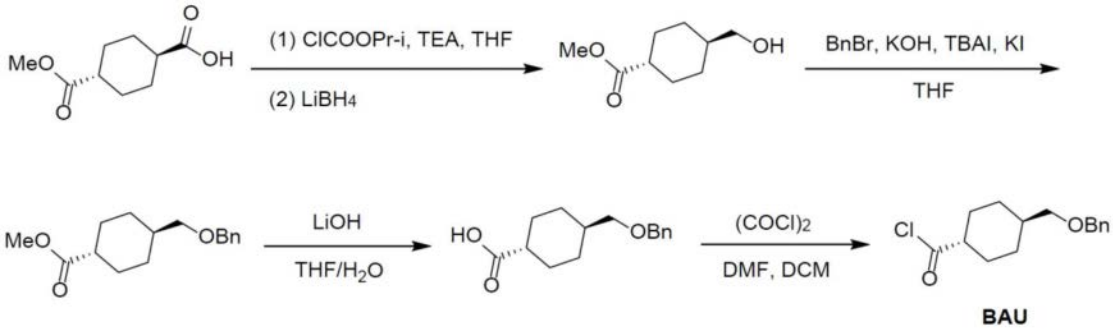
[0894] 步骤1-6-[2-[[2-(2，6-二侧氧基-3-哌啶基)-1，3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[0895] 向6-(2-氨基乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(3.00g,12.5mmol,中间物ATG)和2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(3.79g,13.7mmol,中间物R)于DMSO(30mL)中的溶液中添加DIPEA(4.84g,37.5mmol)。在130℃下搅拌混合物1小时。完成后,用EA(150mL)稀释,用水(3×50mL)和盐水(100mL)洗涤反应物,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到粗产物,其通过逆相(0.1%FA条件)将其纯化,得到呈黄色固体状的标题化合物(3.20g,46%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.10(s,1H),7.59(dd,J=7.2,8.4Hz,1H),7.11-6.97(m,2H),6.49(t,J=5.6Hz,1H),5.06(dd,J=5.6,12.8Hz,1H),3.84(s,2H),3.73(s,2H),3.22(q,J=6.4Hz,2H),2.91-2.83(m,1H),2.65-2.54(m,2H),2.32-2.22(m,2H),2.16(t,J=7.6Hz,1H),2.04(d,J=2.4Hz,1H),1.86-1.78(m,2H),1.65(q,J=7.2Hz,2H),1.36(s,9H);LC-MS(ESI$^+$)m/z 497.3(M+H)$^+$。

[0896] 步骤2-4-[2-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)乙氨基]-2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0897] 向6-[2-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(0.30g,604μmol))于DCM(3mL)中的溶液中添加TFA(2.31g,20.3mmol)。在25℃下搅拌混合物1小时。完成后,在真空中浓缩反应物,得到呈黄色固体状的标题化合物(0.18g,TFA,58%产率)。

[0898] (1R,4r)-4-((苯甲氧基)甲基)环己甲酰氯(中间物BAU)

[0899] 

[0900] 步骤1-(1R,4r)-4-(羟甲基)环己甲酸甲酯

[0901] 在0℃下,向4-甲氧基羰基环己甲酸(20.0g,107mmol,CAS#15177-67-0)于THF(200ml)中的溶液中添加Et_3N(21.7g,215mmol,29.9mL)和异丙基氯甲酸酯(19.7g,161mmol,22.4mL)。在25℃下搅拌混合物1小时。随后过滤混合物且在0℃下逐份添加$LiBH_4$(11.7g,537mmol)。在25℃下搅拌混合物4小时。完成后,用水(500mL)淬灭混合物且用EA(3×1000mL)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过柱色谱纯化残余物以获得呈无色油状的标题化合物(9.70g,52%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.67(s,3H),3.47(d,J=6.0Hz,2H),2.26(tt,J=3.6,12.4Hz,1H),2.06-1.99(m,2H),1.88(dd,J=3.2,13.6Hz,2H),1.56-1.39(m,3H),1.07-0.93(m,2H)。

[0902] 步骤2-(1R,4r)-4-((苯甲氧基)甲基)环己甲酸甲酯

[0903] 向4-(羟甲基)环己甲酸甲酯(9.70g,56.3mmol)于THF(100mL)中的溶液中添加KOH(4.74g,84.5mmol)、TBAI(4.16g,11.3mmol)、KI(1.87g,11.3mmol)和BnBr(14.5g,84.5mmol,10.0mL)。在25℃下搅拌混合物12小时。完成后,过滤反应混合物且在真空中浓缩。通过柱色谱纯化残余物以获得呈无色油状的标题化合物(11.0g,74%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.39-7.27(m,5H),4.50(s,2H),3.67(s,3H),3.29(d,J=6.4Hz,2H),2.25

(tt,J＝3.6,12.4Hz,1H),2.04-1.98(m,2H),1.91(br dd,J＝3.6,13.6Hz,2H),1.71-1.61(m,1H),1.45-1.42(m,2H),1.08-0.94(m,2H)。

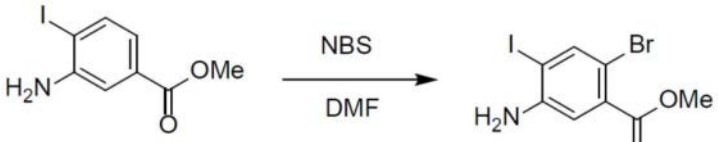
[0904] 步骤3-(1R,4r)-4-((苯甲氧基)甲基)环己甲酸

[0905] 向4-(苯甲氧基甲基)环己甲酸甲酯(11.0g,41.9mmol)于THF(100mL)、MeOH(20mL)和H_2O(20mL)中的溶液中添加LiOH(5.02g,210mmol)。在25℃下搅拌混合物12小时。完成后,在真空中浓缩反应混合物。用水(100mL)稀释残余物且用PE(200mL)洗涤。水相通过HCl(水溶液,1M)酸化至pH＝4。随后用DCM(3×200mL)萃取混合物。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈无色油状的标题化合物(10.1g,97%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.41-7.26(m,5H),4.50(s,2H),3.30(d,J＝6.4Hz,2H),2.28(tt,J＝3.6,12.4Hz,1H),2.05(dd,J＝2.8,13.6Hz,2H),1.92(dd,J＝2.8,13.6Hz,2H),1.65-1.62(m,1H),1.46(dq,J＝3.6,12.8Hz,2H),1.11-0.95(m,2H)。

[0906] 步骤4-(1R,4r)-4-((苯甲氧基)甲基)环己甲酰氯

[0907] 在0℃下,向4-(苯甲氧基甲基)环己甲酸(10.0g,40.3mmol)于DCM(100mL)中的溶液中逐份添加DMF(294mg,4.03mmol)和$(COCl)_2$(7.67g,60.4mmol,5.29mL)。在0℃下搅拌混合物2hr。完成后,在真空中浓缩反应混合物,得到呈黄色油状的标题化合物(10.7g,99%产率)。

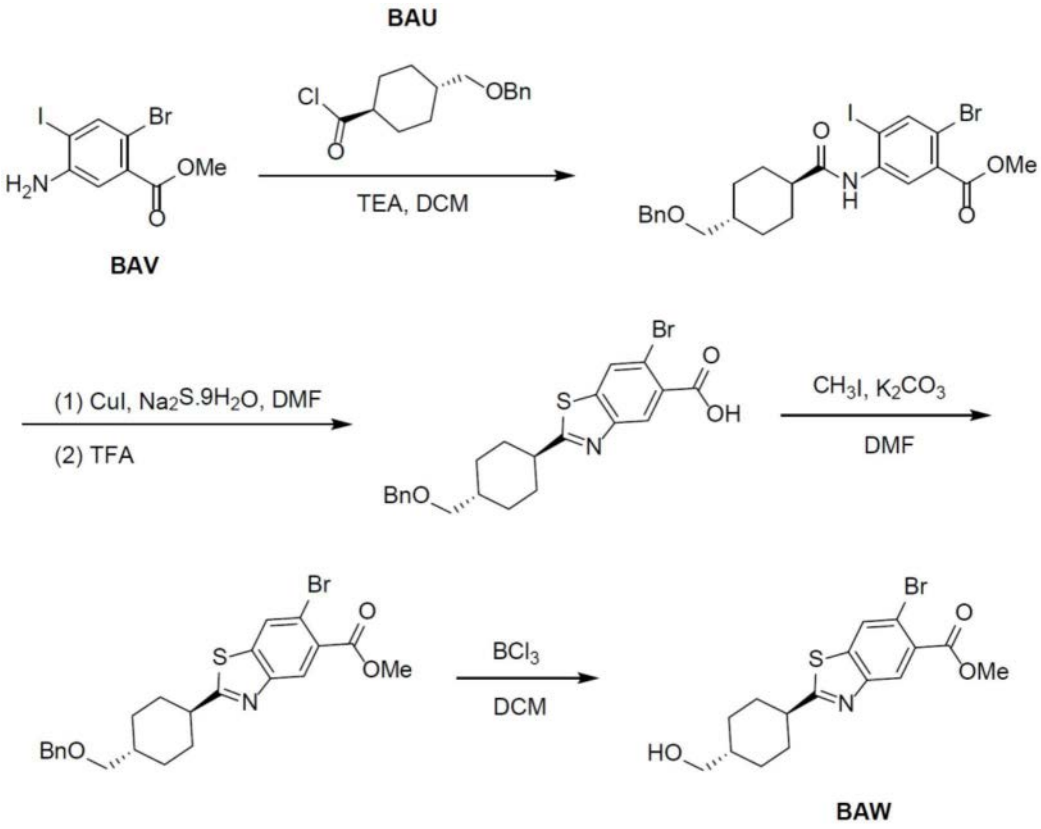
[0908] 5-氨基-2-溴-4-碘-苯甲酸甲酯(中间物BAV)

[0909] 

BAV

[0910] 向3-氨基-4-碘-苯甲酸甲酯(5.00g,18.1mmol,CAS#412947-54-7)于DMF(25mL)中的溶液中添加NBS(3.28g,18.4mmol)。在0℃下搅拌混合物2小时。完成后,将混合物倒入500mL水中且获得固体。过滤混合物,随后用水(3×50mL)洗涤滤饼且在真空中干燥,得到呈黄色固体状的标题化合物(6.00g,93%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.84(s,1H),7.13(s,1H),5.66(br s,2H),3.81(s,3H)。

[0911] 6-溴-2-[4-(羟甲基)环己基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(中间物BAW)

[0912] 

[0913] 步骤1-5-[[4-(苯甲氧基甲基)环己基甲酰基]氨基]-2-溴-4-碘-苯甲酸甲酯

[0914] 向5-氨基-2-溴-4-碘-苯甲酸甲酯(707mg,1.9mmol,中间物BAV)于DCM(10mL)中的溶液中添加Et_3N(603mg,5.96mmol)。随后将4-(苯甲氧基甲基)环己甲酰氯(530mg,1.99mmol,中间物BAU)于DCM(20mL)中的混合物添加至反应混合物中。在0℃下搅拌混合物2小时。完成后,在真空中浓缩混合物。用水(50mL)稀释残余物且用EA(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩大部分溶剂。随后沉淀出固体,随后过滤,在真空中干燥滤饼,得到呈白色固体状的标题化合物(660mg,56%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.76(d,J=1.6Hz,1H),8.09(d,J=1.6Hz,1H),7.52(s,1H),7.41-7.27(m,5H),4.52(d,J=1.6Hz,2H),3.92(d,J=1.6Hz,3H),3.34(dd,J=1.6,6.0Hz,2H),2.35-2.24(m,1H),2.12(d,J=13.2Hz,2H),2.00(d,J=13.2Hz,2H),1.77-1.58(m,3H),1.19-1.05(m,2H)。

[0915] 步骤2-2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-溴-1,3-苯并噻唑-5-甲酸

[0916] 向5-[[4-(苯甲氧基甲基)环己基甲酰基]氨基]-2-溴-4-碘-苯甲酸甲酯(5.60g,9.55mmol)于DMF(50mL)中的溶液中添加CuI(363mg,1.91mmol)和$Na_2S.9H_2O$(13.7g,57.3mmol)。在80℃下搅拌混合物6小时,且随后冷却到室温。随后将TFA(15.4g,135mmol)添加至混合物中且在25℃下搅拌混合物6小时。完成后,用水(100mL)稀释残余物且用EA(3×100mL)萃取。用盐水(100mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈黄色油状的标题化合物(4.00g,56%产率)。LC-MS(ESI+)m/z462.1$(M+3)^+$。

[0917] 步骤3-2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-溴-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

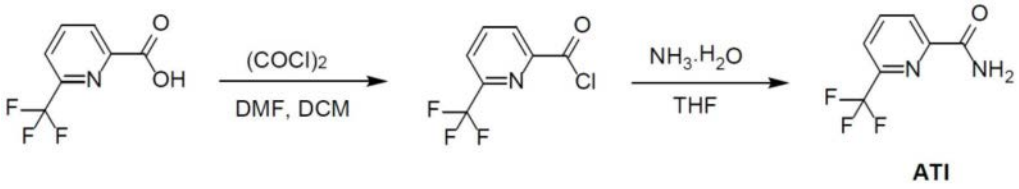
[0918] 向2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-溴-1,3-苯并噻唑-5-甲酸(4.00g,8.69mmol)于DMF(20mL)中的溶液中添加CH_3I(2.47g,17.3mmol)和K_2CO_3(2.40g,17.3mmol)。在15℃下

搅拌混合物2小时。完成后，过滤混合物且在真空中浓缩。通过急骤硅胶色谱(PE:EA 3:1)纯化残余物，得到呈白色固体状的标题化合物(3.00g，72％产率)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ 8.31(s,1H)，8.05(s,1H)，7.31-7.21(m,5H)，4.44(s,2H)，3.88(s,3H)，3.27(d,J＝6.0Hz，2H)，2.97(t,J＝12.0Hz,1H)，2.87(s,5H)，2.80(s,5H)，2.19(d,J＝12.4Hz,2H)，1.95(d,J＝13.6Hz,2H)，1.73-1.65(m,1H)，1.58(q,J＝12.8Hz,2H)，1.20-1.07(m,2H)。

[0919] 步骤4-6-溴-2-[4-(羟甲基)环己基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

[0920] 向2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-溴-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(2.00g，4.22mmol)于DCM(40mL)中的溶液中添加BCl_3(9.88g，84.3mmol)。在25℃下搅拌混合物2小时。完成后，向混合物中添加饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL)，随后用DCM(3×50mL)萃取。用盐水(100mL)洗涤合并的有机层，经Na_2SO_4干燥，过滤且在真空中浓缩，得到呈白色固体状的标题化合物(1.60g，90％产率)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ8.48(s,1H)，8.21-8.13(m,1H)，3.98(s,3H)，3.55(d,J＝6.0Hz,2H)，3.25-3.12(m,1H)，2.42-2.26(m,2H)，2.09-1.98(m,2H)，1.78-1.62(m,3H)，1.29-1.16(m,2H)。

[0921] 6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(中间物ATI)

[0922] 

ATI

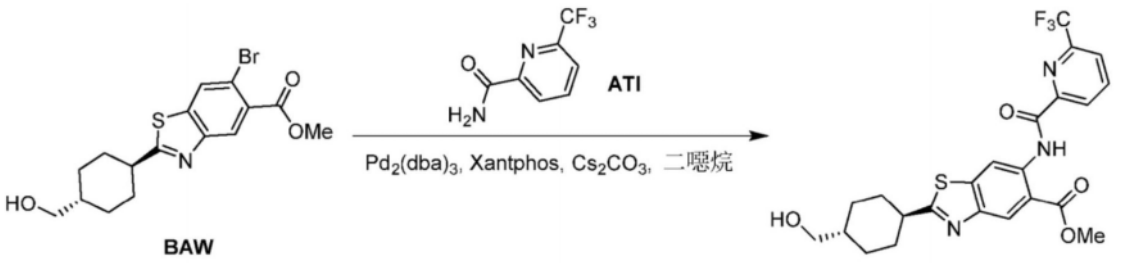
[0923] 步骤1-6-(三氟甲基)吡啶-2-氯化羰基

[0924] 在0℃下，向6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸(21.0g，109mmol，CAS#131747-42-7)和DMF(401mg，5.49mmol)于DCM(300mL)中的混合物中添加$(COCl)_2$(27.9g，219mmol)。在25℃下搅拌混合物1小时。完成后，在真空中浓缩反应混合物，得到呈淡黄色油状的标题化合物(22g，95％产率)。

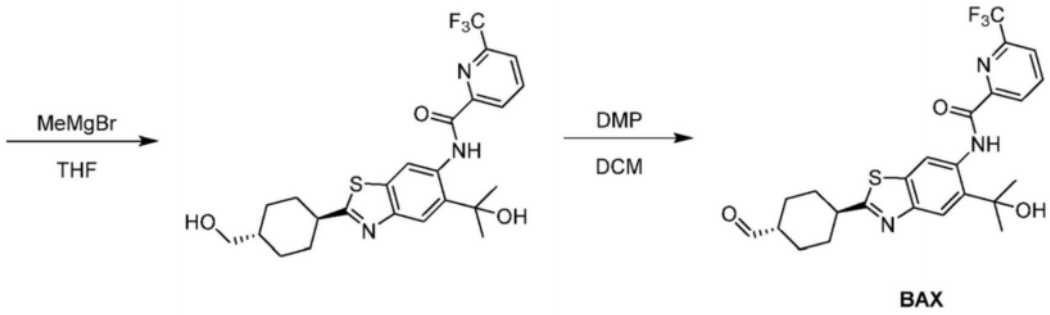
[0925] 步骤2-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

[0926] 在0℃下，向6-(三氟甲基)吡啶-2-氯化羰基(21.5g，102mmol)于THF(100mL)中的溶液中添加$NH_3 \cdot H_2O$(143g，1.03mol，158mL，25％溶液)。在25℃下搅拌混合物1小时。完成后，在真空中浓缩反应混合物以去除THF，且随后过滤，得到呈淡黄色固体状的标题产物的滤饼(19g，90％产率)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ8.35-8.24(m,2H)，8.08(dd,J＝1.6，6.8Hz,1H)，8.05-7.78(m,2H)；LC-MS(ESI^+)m/z 191.0$(M+H)^+$。

[0927] N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(中间物BAX)



[0928]



[0929] 步骤1-2-[4-(羟甲基)环己基]-6-[[6-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]氨基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

[0930] 在25℃下,向6-溴-2-[4-(羟甲基)环己基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(300mg,780μmol),中间物BAW)和6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(163mg,858μmol,中间物ATI)于二噁烷(30mL)中的溶液中添加4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基二苯并吡喃(90.3mg,156μmol)、Cs_2CO_3(763mg,2.34mmol)和$Pd_2(dba)_3$(71.4mg,78.1μmol)。将混合物在80℃下在N_2下搅拌12hr。完成后,用硅藻土过滤混合物且在真空中浓缩。通过柱色谱纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(120mg,31%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.82(s,1H),9.44(s,1H),8.54(s,1H),8.50-8.46(m,1H),8.45-8.38(m,1H),8.23(d,J=7.8Hz,1H),4.53-4.40(m,1H),3.98(s,3H),3.27(t,J=5.6Hz,2H),3.08(s,1H),2.19(d,J=13.0Hz,2H),1.93-1.83(m,2H),1.66-1.51(m,2H),1.48-1.38(m,1H),1.18-1.05(m,2H)。

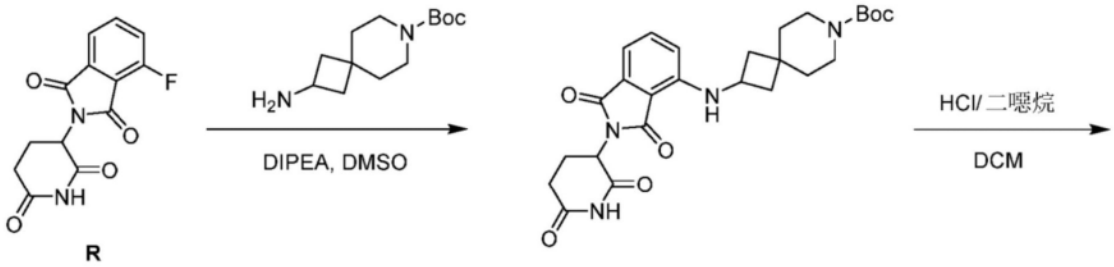
[0931] 步骤2-N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

[0932] 向2-[4-(羟甲基)环己基]-6-[[6-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]氨基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(120mg,243μmol)于THF(10mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,405μL)。在0℃下搅拌混合物2小时。通过在0℃下添加饱和NH_4Cl(10mL)来淬灭反应混合物,且随后用水(50mL)稀释且用EA(3×50mL)萃取。用盐水(100mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到残余物。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150×25×10μm;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:44%-74%,10min)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(80.0mg,60%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.56(s,1H),9.07(s,1H),8.51-8.45(m,1H),8.39(t,J=8.0Hz,1H),8.20(d,J=7.6Hz,1H),7.94-7.88(m,1H),6.08(s,1H),4.46(t,J=5.2Hz,1H),3.28(t,J=5.6Hz,2H),3.10-3.00(m,1H),2.19(d,J=11.2Hz,2H),1.94-1.84(m,2H),1.64(s,6H),1.61-1.53(m,2H),1.50-1.40(m,1H),1.19-1.06(m,2H)。

[0933] 步骤3-N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

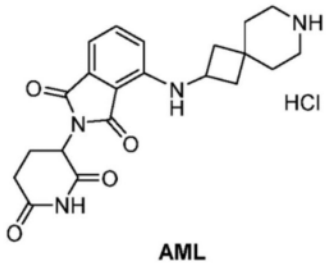
[0934] 向N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(50.0mg,101μmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加DMP(51.5mg,121μmol)。在25℃下搅拌混合物2小时。完成后,向混合物中添加10mL饱和$NaHCO_3$和10mL饱和$Na_2S_2O_3$,随后用DCM(3×50mL)萃取。用盐水(100mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈黄色固体状的标题化合物(60.0mg,90%产率)。LC-MS(ESI+)m/z 492.2(M+1)+。

[0935] 4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基氨基)-2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(中间物AML)



R

[0936]



AML

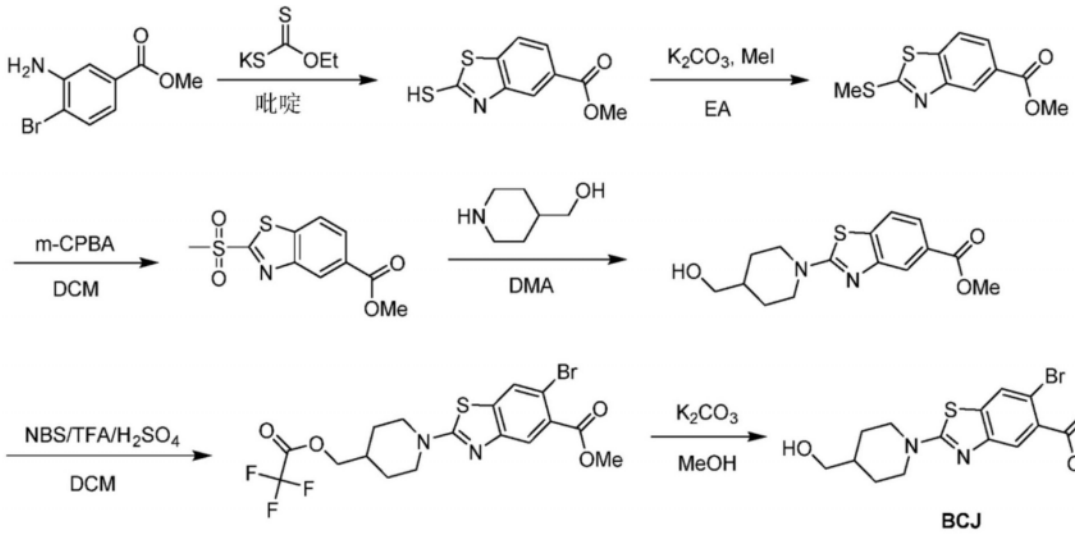
[0937] 步骤1-2-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯

[0938] 向2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(0.50g,1.81mmol,中间物R)和2-氨基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(478mg,1.99mmol,CAS#1239319-82-4)于DMSO(10mL)中的混合物中添加DIPEA(468mg,3.62mmol)。在130℃下搅拌混合物2小时。完成后,将反应混合物倒入水(30mL)中,且用EA(2×20mL)萃取。用盐水(2×30mL)洗涤合并的有机相,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈黄色固体状的标题化合物(0.80g,89%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.33(s,1H),7.48(d,J=7.8Hz,1H),7.11(d,J=7.2Hz,1H),6.74(d,J=8.4Hz,1H),6.31(d,J=5.6Hz,1H),4.95-4.89(m,1H),4.08-3.99(m,1H),3.42-3.35(m,2H),3.33-3.26(m,2H),2.93-2.84(m,1H),2.83-2.71(m,2H),2.48-2.35(m,2H),2.17-2.09(m,1H),1.78-1.71(m,2H),1.65-1.60(m,2H),1.58-1.52(m,2H),1.45(s,9H)。

[0939] 步骤2-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基氨基)-2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0940] 向2-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(0.80g,1.61mmol)于DCM(20mL)中的混合物中添加HCl/二噁烷(4M,1.21mL)。在20℃下搅拌反应混合物0.5小时。完成后,在真空中浓缩反应混合物,得到呈黄色固体状的标题化合物(690mg,98%产率)。LC-MS(ESI+)m/z 397.2(M+H)+。

[0941] 6-溴-2-[4-(羟甲基)-1-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(中间物BCJ)



[0942]

[0943] 步骤1-2-氢硫基-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

[0944] 在25℃下,向3-氨基-4-溴-苯甲酸甲酯(5.00g,21.7mmol,CAS#46064-79-3)于吡啶(60mL)中的溶液中添加乙氧基硫代羰基氢硫基钾(5.23g,32.6mmol)。在110℃下在N_2下搅拌反应混合物12小时。完成后,在真空中浓缩反应混合物以去除吡啶,随后用50mL H_2O再溶解混合物且添加1N HCl水溶液以调节pH=1-2。过滤以上混合物且在真空中浓缩滤液,得到呈白色固体状的标题化合物(4.00g,65%产率,80%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.98(s,1H),7.84(s,2H),7.80(s,1H),3.88(s,3H)。

[0945] 步骤2-2-甲磺酰基-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

[0946] 向2-硫烷基-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(3.80g,16.8mmol)和K_2CO_3(245mg,1.78mmol)于EA(50mL)中的溶液中添加CH_3I(33.7mmol,2.10mL)。在25℃下搅拌混合物2小时。完成后,过滤混合物且用EA(3×50mL)洗涤。在真空中浓缩有机相且通过急骤硅胶色谱(PE:EA=5:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(3.00g,74%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.54(d,J=0.8Hz,1H),7.98(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.81(d,J=8.0Hz,1H),3.97(s,3H),2.82(s,3H);LC-MS(ESI^+)m/z 240.2$(M+H)^+$。

[0947] 步骤3-2-甲磺酰基-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

[0948] 向2-甲磺酰基-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(2.00g,8.36mmol)于DCM(20mL)中的溶液中添加m-CPBA(1.87g,10.8mmol)。在25℃下搅拌混合物6小时。完成后,向混合物中添加饱和$NaHCO_3$(20mL)和饱和$Na_2S_2O_3$(20mL),随后用DCM 90mL(3×30mL)萃取混合物。用盐水(30mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩滤液,得到呈白色固体状的标题化合物(2.20g,97%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z 272.0$(M+H)^+$。

[0949] 步骤4-2-[4-(羟甲基)-1-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

[0950] 向2-甲磺酰基-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(1.10g,4.05mmol)和4-哌啶基甲醇(933mg,8.11mmol,CAS#6457-49-4)于DMA (10mL)中的溶液中。在130℃下在微波照射下搅拌混合物0.5小时。完成后,用100mL水稀释反应混合物且用150mL EA(3×50mL)萃取。用100mL盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈白色固体状的标题化合物(1.30g,粗物质)。LC-MS(ESI^+)m/z 307.1$(M+H)^+$。

[0951] 步骤5-6-溴-2-[4-[(2,2,2-三氟乙酰基)氧基甲基]-1-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-

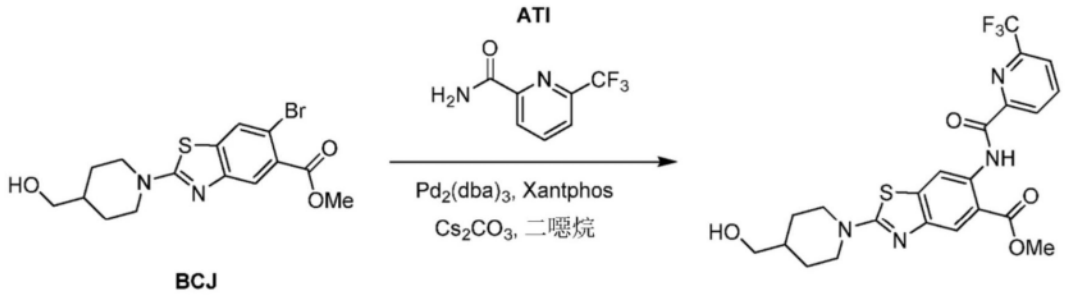
5-甲酸甲酯

[0952] 向2-[4-(羟甲基)-1-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(1.20g,3.92mmol)于TFA(10mL)和H_2SO_4(5mL)和DCM(10mL)中的溶液中添加NBS(906mg,5.09mmol)。在0℃下搅拌混合物2hr。完成后,用50mL水稀释反应混合物且用DCM 150mL(3×50mL)萃取。用100mL盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈黄色油状的标题化合物(2.00g,粗物质)。LC-MS(ESI^+)m/z 482.8$(M+3)^+$。

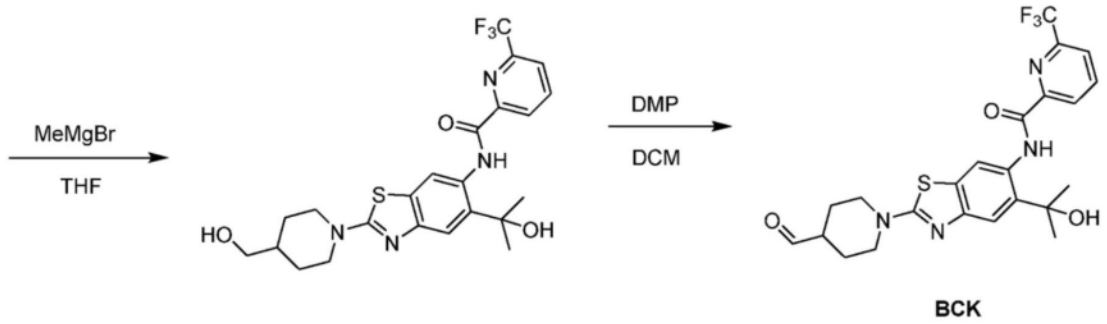
[0953] 步骤6-6-溴-2-[4-(羟甲基)-1-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

[0954] 向6-溴-2-[4-[2,2,2-三氟乙酰基)氧基甲基]-1-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(2.00g,4.16mmol)于MeOH(60mL)中的溶液中添加K_2CO_3(1.72g,12.4mmol)。在25℃下搅拌混合物2小时。完成后,过滤反应混合物且在真空中浓缩。通过逆相(0.1%FA条件)纯化残余物相,得到呈黄色固体状的标题化合物(400mg,24%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z 387.0$(M+3)^+$。

[0955] N-[2-(4-甲酰基-1-哌啶基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(中间物BCK)



[0956]



BCK

[0957] 步骤1-2-[4-(羟甲基)-1-哌啶基]-6-[[6-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]氨基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

[0958] 在25℃下,向6-溴-2-[4-(羟甲基)-1-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(350mg,908μmol,中间物BCJ)和6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(172mg,908μmol,中间物ATI)于二噁烷(20mL)中的溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(83.1mg,90.8μmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基二苯并吡喃(105mg,181μmol)和Cs_2CO_3(591mg,1.82mmol)。在80℃下在N_2下搅拌反应混合物12小时。完成后,过滤反应混合物,且随后用50mL水稀释残余物且用EA150mL(3×50mL)萃取。用100mL盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过急骤硅胶色谱(PE:EA=1:1)纯化残余物相,得到呈黄色固体状的标题化合物(250mg,55%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.69(s,1H),9.20(s,1H),8.50-8.45(m,1H),8.44-8.38(m,1H),8.23(dd,J=0.8,8.4Hz,1H),8.03(s,1H),4.56(t,J=5.6Hz,1H),4.11-4.04(m,2H),3.95(s,3H),3.29(s,2H),3.24-3.14(m,2H),1.86-1.76(m,2H),1.74-1.64(m,1H),1.30-1.21

(m,2H);LC-MS(ESI$^+$)m/z 495.1(M+H)$^+$。

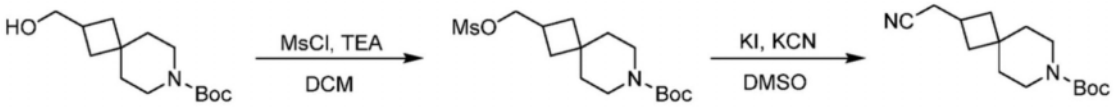
[0959] 步骤2-N-[5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-2-[4-(羟甲基)-1-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

[0960] 向2-[4-(羟甲基)-1-哌啶基]-6-[[6-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]氨基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(200mg,404μmol)于THF(10mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,674μL)。在0℃下搅拌混合物2小时。完成后,用10mL饱和NH_4Cl淬灭反应混合物。随后用50mL水稀释混合物且用EA90mL(3×30mL)萃取。用50mL盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈黄色固体状的标题化合物(250mg,80%纯度,100%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.38(s,1H),8.79(s,1H),8.49-8.43(m,1H),8.41-8.34(m,1H),8.17(dd,J=0.8,8.4Hz,1H),7.43(s,1H),5.96(s,1H),4.55(t,J=5.2Hz,1H),4.10-4.00(m,2H),3.31-3.27(m,2H),3.20-3.10(m,2H),1.79(d,J=12.8Hz,3H),1.73-1.65(m,1H),1.59(s,6H),1.29-1.21(m,2H);LC-MS(ESI$^+$)m/z 495.2(M+H)$^+$。

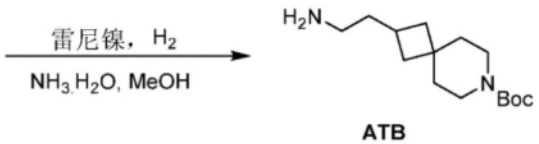
[0961] 步骤3-N-[2-(4-甲酰基-1-哌啶基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

[0962] 向N-[5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-2-[4-(羟甲基)-1-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(240mg,485μmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加DMP(71.1mg,582μmol)。在15℃下搅拌混合物2小时。完成后,向反应混合物中添加10mL饱和$NaHCO_3$水溶液和10mL饱和$Na_2S_2O_3$水溶液且随后用DCM 90mL(3×30mL)萃取混合物。用50mL盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈黄色固体状的标题化合物(150mg,63%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.38(s,1H),9.64(s,1H),8.88-8.73(m,1H),8.48-8.42(m,1H),8.41-8.35(m,1H),8.21-8.14(m,1H),7.47-7.41(m,1H),6.04-5.88(m,1H),4.08-4.00(m,1H),3.99-3.91(m,1H),3.31(s,4H),3.24-3.04(m,1H),2.08-1.94(m,1H),1.89-1.74(m,1H),1.59(s,6H),1.40-1.14(m,1H);LC-MS(ESI$^+$)m/z 493.1(M+H)$^+$。

[0963] 2-(2-氨基乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间物ATB)



[0964]



ATB

[0965] 步骤1-2-(甲磺酰氧基甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯

[0966] 在0℃下,向2-(羟甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(1.00g,3.92mmol,CAS#1356476-27-1)和TEA(594mg,5.87mmol)于DCM(15mL)中的溶液中添加MsCl(538mg,4.70mmol)。在0～20℃下搅拌反应混合物1hr。完成后,用水(30mL)稀释反应混合物且用DCM(3×40mL)萃取。用盐水(2×30mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈黄色油状的标题化合物(1.20g,91%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.20(d,J=6.4Hz,2H),3.41-3.32(m,2H),3.30-3.23(m,2H),3.02(s,3H),2.75-2.62(m,1H),2.03-

1.93(m,2H),1.66-1.61(m,2H),1.61-1.59(m,1H),1.58-1.56(m,1H),1.50-1.47(m,2H),1.45(s,9H)。

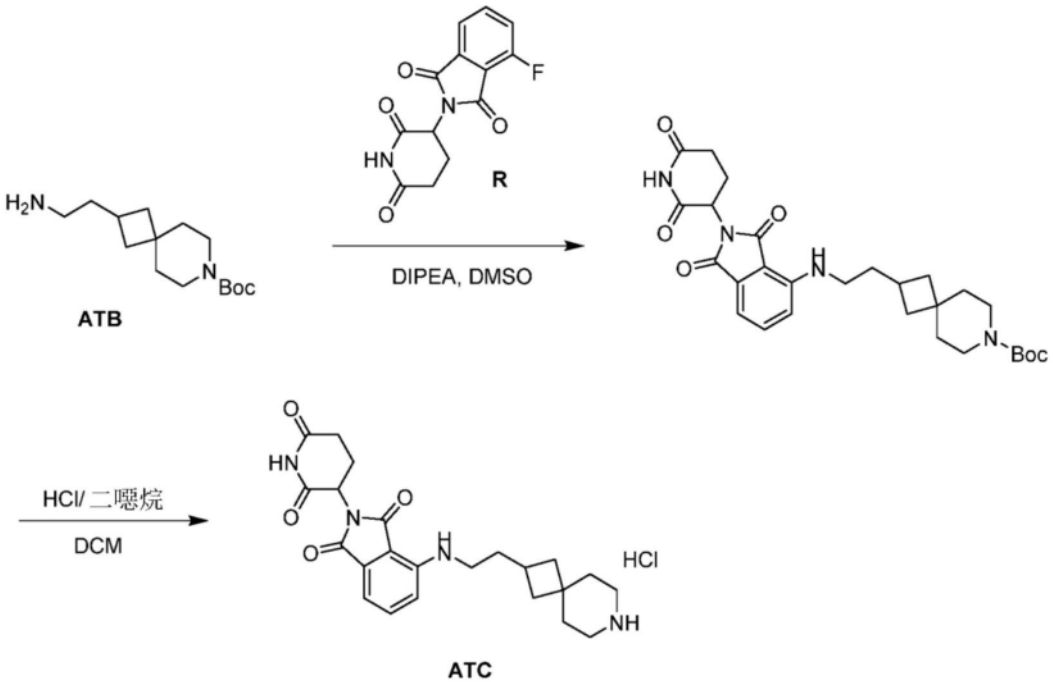
[0967] 步骤2-2-(氰基甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯

[0968] 在25℃下,向2-(甲磺酰氧基甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(1.20g,3.60mmol)和KI(896mg,5.40mmol)于DMSO(15mL)中的溶液中添加KCN(257mg,3.96mmol)。在100℃下搅拌反应混合物4hr。完成后,用水(100mL)稀释反应混合物且用EA (3×60mL)萃取。用盐水(2×30mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶色谱(PE:EA=10:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(510mg,53%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.43-3.33(m,2H),3.31-3.22(m,2H),2.70-2.52(m,1H),2.45(d,J=6.4Hz,2H),2.14-1.99(m,2H),1.68-1.58(m,4H),1.54-1.48(m,2H),1.46(s,9H)。

[0969] 步骤3-2-(2-氨乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯

[0970] 向2-(氰基甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(0.50g,1.89mmol)和$NH_3 \cdot H_2O$(910mg,7.27mmol,28%溶液)于MeOH(10mL)中的溶液中添加雷尼镍(32.4mg,378μmol)。在20℃下在氢气(50psi)下搅拌反应混合物3hr。完成后,过滤反应混合物且用甲醇(50mL)洗涤滤饼。在真空中浓缩合并的有机相,得到呈无色油状的标题化合物(400mg,78%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.25-3.23(m,2H),3.17-3.14(m,2H),2.42(t,J=7.2Hz,2H),2.30-2.17(m,1H),1.93-1.84(m,2H),1.49-1.41(m,4H),1.37(s,9H),1.36-1.28(m,4H)。

[0971] 4-[2-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)乙氨基]-2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(中间物ATC)

[0972] 

[0973] 步骤1-2-[2-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]乙基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯

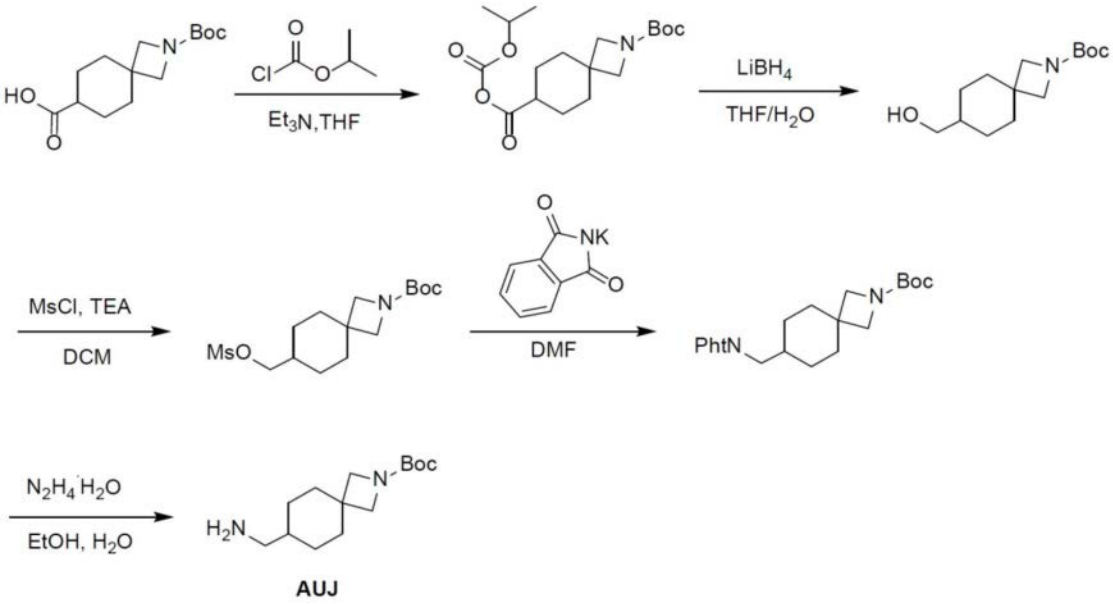
[0974] 向2-(2-氨乙基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(160mg,596μmol,中间物ATB)和2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(181mg,655μmol,中间物R)于DMSO(3mL)中的溶液中添加DIPEA(154mg,1.19mmol)。在130℃下搅拌反应混合物2hr。完

成后，用水(10mL)稀释反应混合物且用EA(3×30mL)萃取。用盐水(20ml)洗涤合并的有机层，经Na_2SO_4干燥，过滤且在真空中浓缩。通过逆相(0.1%FA)纯化残余物，得到呈黄色固体状的标题化合物(200mg，63%产率)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ11.08(s，1H)，7.58(dd，J＝7.2，8.4Hz，1H)，7.07(d，J＝8.4Hz，1H)，7.02(d，J＝6.8Hz，1H)，6.47(t，J＝5.6Hz，1H)，5.04(dd，J＝5.2，12.8Hz，1H)，3.28-3.24(m，2H)，3.24-3.20(m，2H)，3.19-3.14(m，2H)，2.93-2.80(m，1H)，2.63-2.54(m，2H)，2.31-2.22(m，1H)，2.07-1.99(m，1H)，1.98-1.90(m，2H)，1.74-1.64(m，2H)，1.51-1.38(m，6H)，1.37(s，9H)。

[0975] 步骤2-4-[2-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)乙氨基]-2-(2，6-二侧氧基-3-哌啶基)异吲哚啉-1，3-二酮

[0976] 向2-[2-[[2(2，6-二侧氧基-3-哌啶基)-1，3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]乙基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(50.0mg，95.3μmol)于DCM(1mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M，0.5mL)。在20℃下搅拌反应混合物1hr。完成后，在真空中浓缩反应混合物，得到呈黄色固体状的标题化合物(43.0mg，97%产率，HCl盐)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 425.3(M+H)$^+$。

[0977] 7-(氨甲基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(中间物AUJ)

[0978] 

[0979] 步骤1-2-7-异丙氧基羰基2-氮杂螺[3.5]壬烷-2，7-二甲酸叔丁酯

[0980] 向2-叔丁氧基羰基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸(840mg，3.12mmol，CAS#1363381-18-3)于THF(10.0mL)中的溶液中添加Et_3N(1.26g，12.5mmol)和氯甲酸异丙酯(573mg，4.68mmol)。在0℃下搅拌混合物2小时。完成后，过滤混合物且用THF(30mL)洗涤滤饼。在真空中浓缩滤液，得到呈黄色油状物的标题化合物(1.10g，99%产率)。

[0981] 步骤2-7-(羟甲基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯

[0982] 向异丙氧基羰基2-氮杂螺[3.5]壬烷-2，7-二甲酸叔丁酯(1.10g，3.09mmol)于THF(20mL)和H_2O(1mL)的混合溶剂中的溶液中添加$LiBH_4$(404mg，18.5mmol)。在0℃下搅拌混合物2小时。完成后，在0℃下用水(5.0mL)淬灭反应混合物，且随后用(3×20mL)萃取。用盐水(50mL)洗涤合并的有机层，经Na_2SO_4干燥，过滤且在真空中浓缩，得到呈无色油状的标题化合物(800mg，80%产率)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ3.57(s，2H)，3.54(s，2H)，3.42(d，J＝6.4Hz，2H)，1.89(d，J＝13.4Hz，2H)，1.76-1.67(m，3H)，1.45-1.39(m，12H)，1.01-0.89(m，

2H)。

[0983] 步骤3-7-(甲磺酰氧基甲基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯

[0984] 向7-(羟甲基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(800mg,3.13mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加Et_3N(951mg,9.40mmol)。随后将MsCl(43.0mg,3.76mmol)添加至混合物中。在0℃下搅拌混合物2小时。完成后,在真空中浓缩混合物,得到残余物。用水(50mL)稀释残余物且用EA(3×60mL)萃取。用盐水(100mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈黄色油状的标题化合物(1.00g,95%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.04(d,J=6.0Hz,2H),3.60(d,J=11.6Hz,4H),3.02(s,3H),1.95(d,J=13.6Hz,2H),1.82-1.72(m,3H),1.46(s,10H),1.11-1.02(m,2H)。

[0985] 步骤4-7-[(1,3-二侧氧基异吲哚啉-2-基)甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯

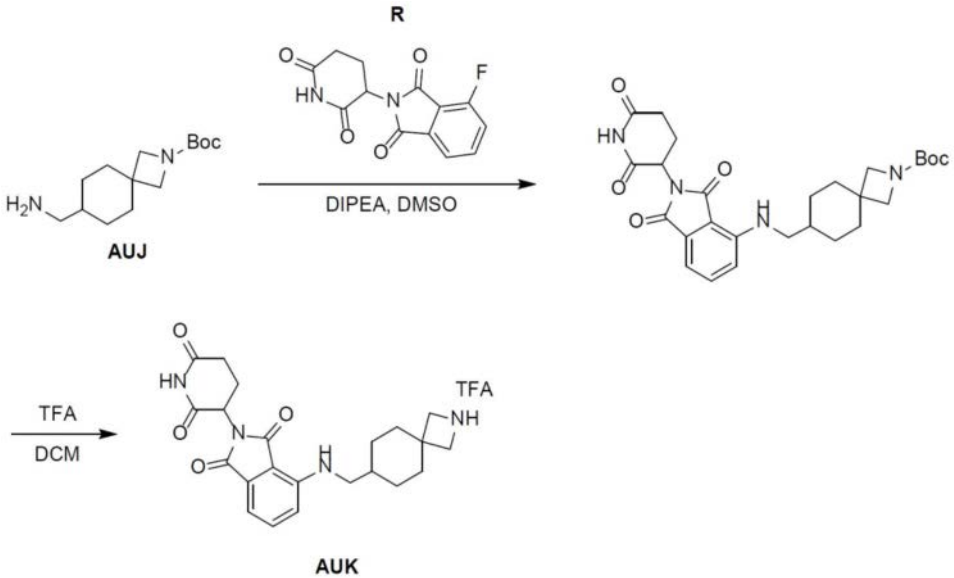
[0986] 向7-(甲磺酰氧基甲基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(1.00g,3.00mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加(1,3-二侧氧基异吲哚啉-2-基)钾(833mg,4.50mmol,CAS#1074-82-4)。在80℃下搅拌混合物2小时。完成后,用水(50mL)稀释混合物且用EA (3×50mL)萃取。用盐水(100mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到残余物。用PE/EA(3:1)湿磨残余物且收集滤饼且在真空中干燥,得到呈白色固体状的标题化合物(200mg,17%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.81-7.76(m,2H),7.70-7.62(m,2H),3.53(s,2H),3.48-3.44(m,3H),1.82(d,J=13.2Hz,2H),1.72-1.68(m,1H),1.62-1.55(m,3H),1.36(s,9H),1.33-1.26(m,2H),1.04-0.90(m,2H)。

[0987] 步骤5-7-(氨甲基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯

[0988] 向7-[(1,3-二侧氧基异吲哚啉-2-基)甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(200mg,520μmol)于EtOH(5.0mL)中的溶液中添加$NH_2NH_2.H_2O$(130mg,2.60mmol)。在80℃下搅拌混合物2小时。完成后,在真空中浓缩混合物,得到残余物。用DCM(3×50mL)洗涤残余物,随后过滤,且在真空中浓缩有机相,得到呈无色油状的标题化合物(100mg,75%产率)。

[0989] 4-(2-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基甲氨基)-2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(中间物AUK)

[0990]



[0991] 步骤1-7-[[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]

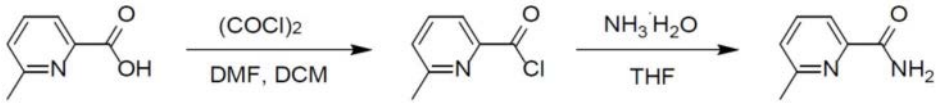
甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯

[0992] 向7-(氨甲基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(100mg,393μmol,中间物AUJ)和2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(108mg,393μmol,中间物R)于DMSO(2mL)中的溶液中添加DIPEA(50.8mg,393μmol)。在130℃下搅拌混合物2小时。完成后,用H_2O(0.2mL)淬灭混合物且在真空中浓缩,得到残余物。通过逆相(0.1%FA条件)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(90.0mg,44%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.19-10.96(m,1H),7.57-7.53(m,1H),7.10(d,J=8.8Hz,1H),6.99(d,J=6.8Hz,1H),6.55(t,J=6.2Hz,1H),5.05-5.00(m,1H),3.52-3.41(m,4H),3.13(t,J=6.4Hz,2H),2.93-2.80(m,1H),2.61-2.51(m,2H),2.06-1.96(m,1H),1.84-1.76(m,2H),1.68-1.59(m,2H),1.40-1.33(m,12H),1.04-0.92(m,2H);LC-MS(ESI+)m/z 511.1(M+1)$^+$。

[0993] 步骤2-4-(2-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基甲氨基)-2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0994] 向7-[[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(80.0mg,156μmol)于DCM(3mL)中的溶液中添加TFA(1.54g,13.5mmol)。在15℃下搅拌混合物2小时。完成后,在真空中浓缩混合物,得到呈黄色油状的标题化合物(64.0mg,99.51%产率)。LC-MS(ESI+)m/z 411.3(M+1)$^+$。

[0995] 6-甲基吡啶-2-甲酰胺(中间物AXR)

[0996] 

AXR

[0997] 步骤1-6-甲基吡啶-2-氯化羰基

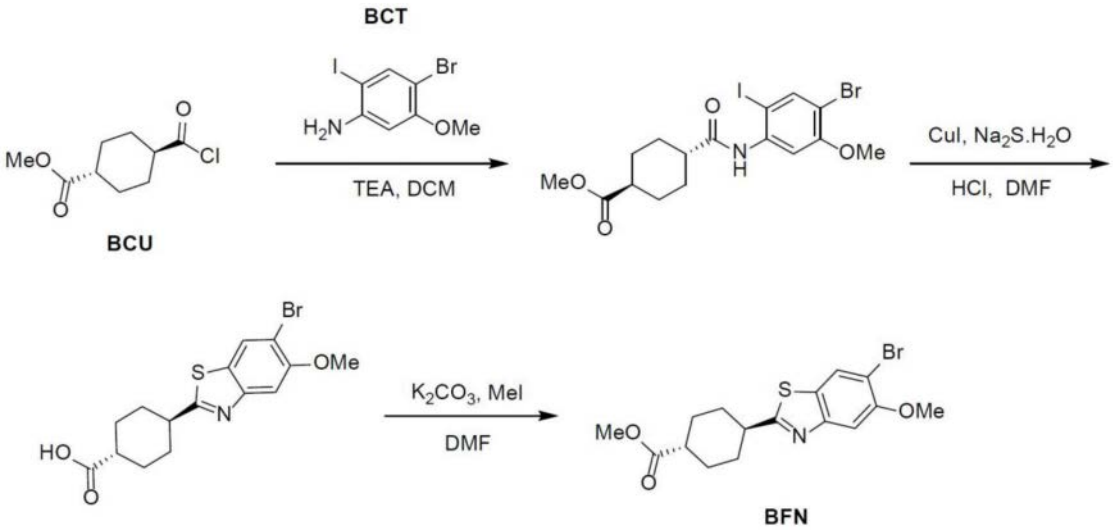
[0998] 在0℃下,向6-甲基吡啶-2-甲酸(1.00g,7.29mmol,CAS#934-60-1)和$(COCl)_2$(1.11g,8.75mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加DMF(53.3mg,729μmol)。在0℃下搅拌反应混合物2小时。完成后,在真空中浓缩反应物,得到呈白色固体状的标题化合物(1.10g,97%产率)。

[0999] 步骤2-6-甲基吡啶-2-甲酰胺

[1000] 在0℃下,将6-甲基吡啶-2-氯化羰基(1.10g,7.07mmol)于THF(5mL)中的溶液逐滴添加至$NH_3 \cdot H_2O$(9.73mL,70.7mmol,28%溶液)中。在25℃下搅拌反应物1小时。完成后,用H_2O(20mL)稀释反应混合物,且用EA(2×40mL)萃取。合并的有机相经Na_2SO_4干燥,且随后在真空中浓缩,得到呈黄色固体状的标题化合物(560mg,58%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.03-7.74(m,2H),7.65(t,J=7.6Hz,1H),7.21(d,J=7.6Hz,1H),6.23(s,1H),2.49(s,3H)。

[1001] 4-(6-溴-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己甲酸甲酯(中间物BFN)

[1002]



[1003] 步骤1-(1r,4r)-4-((4-溴-2-碘-5-甲氧苯基)氨甲酰基)环己甲酸甲酯

[1004] 向4-溴-2-碘-5-甲氧基苯胺(880mg,2.68mmol,中间物BCT)和Et3N(814mg,8.05mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加4-氯羰基环己甲酸甲酯(549mg,2.68mmol,中间物BCU)。在25℃下搅拌混合物12hr。完成后,用水(50mL)洗涤反应混合物。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩且用(PE:EA=3:1)湿磨残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(800mg,60%产率)。1H NMR(400MHz,CDCl3)δ8.15(s,1H),7.86(s,1H),7.52(s,1H),3.91(s,3H),3.70(s,3H),2.41-2.27(m,2H),2.15(d,J=12.6Hz,4H),1.69-1.49(m,4H)。

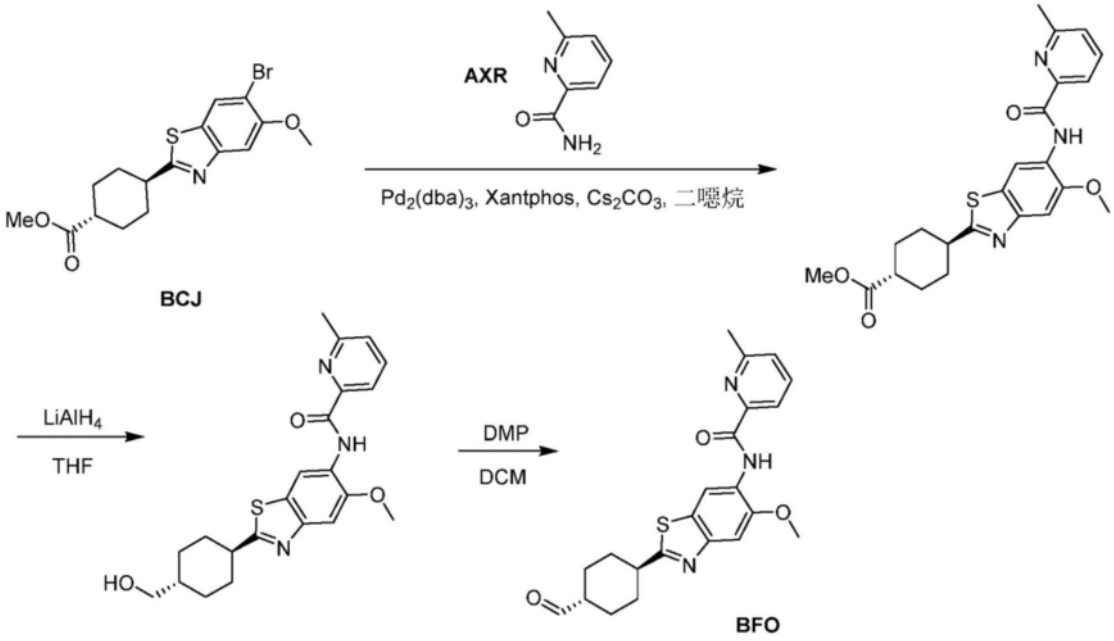
[1005] 步骤2-(1R,4r)-4-(6-溴-5-羟基苯并[d]噻唑-2-基)环己甲酸

[1006] 向4-[(4-溴-2-碘-5-甲氧基-苯基)氨甲酰基]环己甲酸甲酯(0.8g,1.61mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加$Na_2S.9H_2O$(774mg,3.22mmol)和CuI(61.4mg,322μmol)。将混合物在80℃下在N_2下搅拌12hr。随后将混合物冷却到室温且添加HCl(12M,1.34mL,36%溶液)。在25℃下搅拌混合物5hr。完成后,用EA(100mL)稀释反应混合物且用水(3×100mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈黄色固体状的标题化合物(570mg,99%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z 370.2$(M+H)^+$。

[1007] 步骤3-(1R,4r)-4-(6-溴-5-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)环己甲酸甲酯

[1008] 向4-(6-溴-5-羟基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己甲酸(567mg,1.59mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加K_2CO_3(440mg,3.19mmol)和MeI(678mg,4.78mmol)。在25℃下搅拌混合物3hr。完成后,用EA(100mL)稀释反应混合物且用水(3×100mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩且通过柱色谱(SiO2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至5/1)纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(320mg,47%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.00(s,1H),7.49(s,1H),3.97(s,3H),3.71(s,3H),3.10-3.01(m,1H),2.34-2.30(m,2H),2.21-2.16(m,2H),2.15-2.10(m,1H),1.75-1.61(m,4H)。

[1009] N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-甲基-吡啶-2-甲酰胺(中间物BFO)

[1010] 

[1011] 步骤1-4-[5-甲氧基-6-[(6-甲基吡啶-2-羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-2-基]环己甲酸甲酯

[1012] 向4-(6-溴-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己甲酸甲酯(300mg,780μmol),中间物BFN)和6-甲基吡啶-2-甲酰胺(106mg,780μmol,中间物AXR)于二噁烷(8.0mL)中的溶液中添加4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基二苯并吡喃(90.3mg,156μmol)、Cs_2CO_3(508mg,1.56mmol)和$Pd_2(dba)_3$(71.4mg,78.0μmol),且在100℃下搅拌反应混合物12小时。完成后,过滤反应混合物且在真空中浓缩滤液,得到残余物。通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至4/1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(300mg,87%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.71(s,1H),9.01(s,1H),7.91-8.04(m,2H),7.67(s,1H),7.61-7.52(m,1H),4.04(s,3H),3.62(s,3H),3.13-3.02(m,1H),2.62(s,3H),2.41-2.38(m,1H),2.23-2.14(m,2H),2.07-1.98(m,2H),1.71-1.47(m,4H);LC-MS(ESI$^+$)m/z 440.1(M+1)$^+$。

[1013] 步骤2-N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-甲基-吡啶-2-甲酰胺

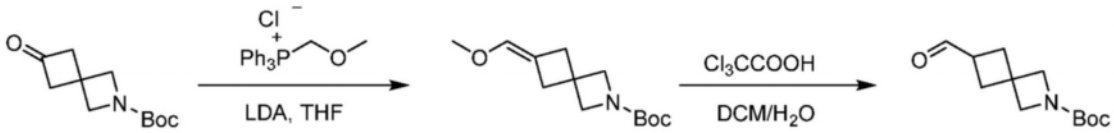
[1014] 在0℃下,向4-[5-甲氧基-6-[(6-甲基吡啶-2-羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-2-基]环己甲酸甲酯(120mg,273μmol)于THF(8.0mL)中的溶液中添加$LiAlH_4$(20.7mg,546μmol),且在0℃下搅拌反应混合物30min。完成后,用H_20(0.5mL)和饱和NaOH水溶液(1.5mL)淬灭反应混合物,且随后经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩滤液,得到呈白色固体状的标题化合物(105mg,93%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 412.2(M+1)$^+$。

[1015] 步骤3-N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-甲基-吡啶-2-甲酰胺

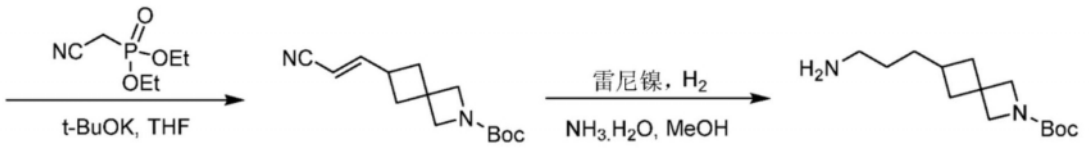
[1016] 向N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-6-甲氧基-吲唑-5-基]-6-甲基-吡啶-2-甲酰胺(100mg,253μmol)于DCM(4.0mL)中的溶液中添加DMP(161mg,380μmol),在25℃下搅拌反应混合物12小时。完成后,用$Na_2S_20_3$(10mL)淬灭反应混合物且用DCM(2×20mL)萃取。用$NaHCO_3$和盐水(2×15mL)洗涤合并的有机相,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈淡黄色固体状的标题化合物(95mg,95%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.72(s,1H),9.62(s,

1H),9.02(s,1H),8.03-7.94(m,2H),7.68(s,1H),7.59-7.54(m,1H),4.04(s,3H),3.12-3.00(m,1H),2.62(s,3H),2.43-2.34(m,1H),2.28-2.19(m,2H),2.12-2.01(m,2H),1.72-1.57(m,2H),1.46-1.36(m,2H);LC-MS(ESI$^+$)m/z 410.2(M+1)$^+$。

[1017] 6-(3-氨丙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(中间物BCL)



[1018]



BCL

[1019] 步骤1-6-(甲氧基亚甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1020] 在0℃下在N_2下,向甲氧基甲基(三苯基)鏻;氯化物(22.7g,66.2mmol,CAS#4009-98-7)于THF(100mL)中的溶液中逐滴添加LDA(2M,34.7mL)。在25℃下搅拌反应混合物2h。随后将6-侧氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(7.00g,33.1mmol,CAS#1181816-12-5)于THF(30mL)中的溶液逐滴添加至混合物。在60℃下搅拌反应混合物3h。完成后,在真空中浓缩反应混合物且用水(30mL)稀释且用EA(2×50mL)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到残余物。通过柱色谱纯化残余物,得到呈淡黄色油状的标题化合物(6.96g,87%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.82-5.77(m,1H),3.95-3.86(m,4H),3.54(s,3H),2.85(d,J=2.4Hz,2H),2.78(d,J=1.6Hz,2H),1.43(s,9H)。

[1021] 步骤2-6-甲酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1022] 向6-(甲氧基亚甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(4.40g,18.3mmol)于DCM(40mL)和H_2O(20mL)中的混合物中添加2,2,2-三氯乙酸(12.0g,73.5mmol,7.42mL)。在25℃下搅拌反应混合物2小时。完成后,用水(30mL)稀释反应混合物且用EA(2×40mL)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到残余物。通过柱色谱纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(3.00g,72%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.71(d,J=1.6Hz,1H),3.93(s,2H),3.82(s,2H),3.14-3.02(m,1H),2.47-2.30(m,4H),1.42(s,9H)。

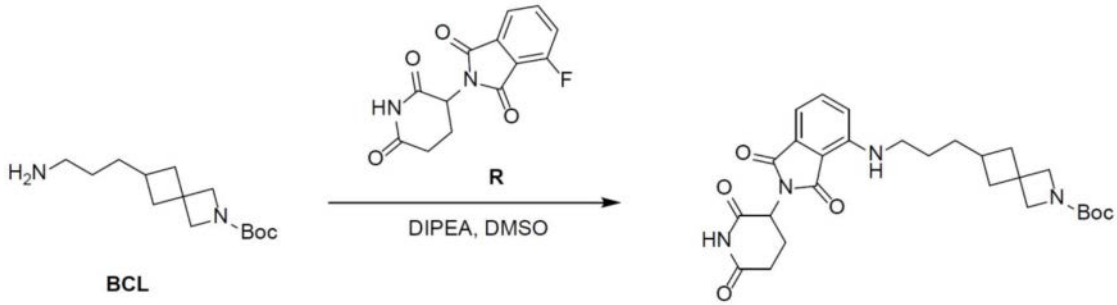
[1023] 步骤3-6-[(E)-2-氰基乙烯基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

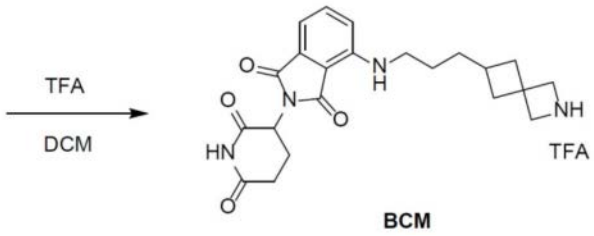
[1024] 在0℃下,向2-二乙氧基磷酰基乙腈(4.95g,27.9mmol,CAS#2537-48-6)于THF(5mL)中的溶液中逐滴添加t-BuOK(3.14g,27.9mmol)在25℃下搅拌混合物0.5h,随后将其冷却到0℃且随后添加6-甲酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(4.20g,18.64mmol)于THF(5mL)中的溶液,且在25℃下搅拌反应物16小时。完成后,在真空中浓缩反应混合物。通过柱色谱纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(2.00g,43%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.75-6.68(m,1H),6.47-6.40(m,2H),5.28-5.23(m,1H),5.22-5.19(m,2H),3.99(s,3H),3.96(s,2H),3.83(s,3H),3.82(s,2H),3.40-3.29(m,2H),3.01-2.93(m,1H),2.56-2.48(m,4H),2.45-2.38(m,2H),2.12-2.12(m,1H),2.17-2.10(m,3H),2.10-2.06(m,2H),1.43(s,14H),1.42(s,9H)。

[1025] 步骤4-6-(3-氨丙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1026] 向6-[(E)-2-氰基乙烯基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(2.00g,8.05mmol)于MeOH(20mL)和$NH_3 \cdot H_2O$(2mL)中的混合物中添加雷尼镍(1.38g,16.1mmol)。在25℃下在H_2(50Psi)气氛下搅拌反应混合物12小时。完成后,过滤反应混合物且在真空中浓缩,得到呈无色油状的标题化合物(1.90g,92%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.90(s,2H),3.78(s,2H),2.72-2.48(m,2H),2.31-2.19(m,2H),2.14-2.02(m,1H),1.78-1.67(m,2H),1.42(s,9H),1.39-1.28(m,4H)。

[1027] 4-[3-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)丙氨基]-2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(中间物BCM)

[1028] 



BCM

[1029] 步骤1-6-[3-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]丙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

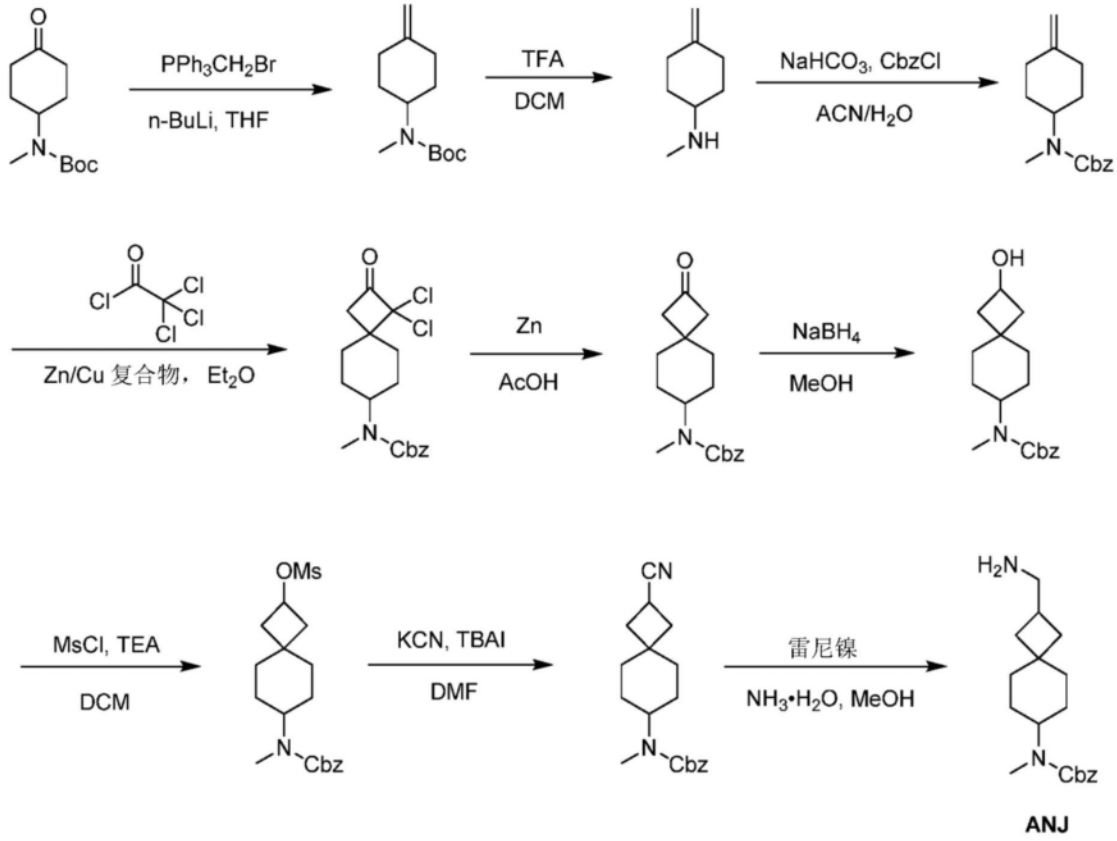
[1030] 向6-(3-氨丙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(1.90g,7.47mmol,中间物BCL)于DMSO(6mL)和2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(2.06g,7.47mmol,中间物R)中的混合物中添加DIPEA(2.90g,22.4mmol,3.90mL)。在130℃下搅拌反应混合物2.5小时。完成后,在真空中浓缩反应混合物。通过逆相(0.1%FA条件)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(2.30g,60%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.09(s,1H),7.60-7.53(m,1H),7.06(d,J=8.4Hz,1H),7.01(d,J=7.0Hz,1H),6.49(t,J=5.6Hz,1H),5.09-5.01(m,1H),3.82(s,2H),3.70(s,2H),3.28-3.21(m,2H),2.95-2.82(m,1H),2.63-2.51(m,2H),2.26-2.16(m,2H),2.11-2.00(m,2H),1.76-1.68(m,2H),1.52-1.42(m,2H),1.42-1.36(m,2H),1.35(s,9H).LC-MS(ESI$^+$)m/z 511.3(M+H)$^+$。

[1031] 步骤2-4-[3-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)丙氨基]-2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1032] 向6-[3-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]丙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(80.0mg,156μmol)于DCM(2mL)中的混合物中添加TFA(17.8mg,156μmol,11.6μL)。在25℃下搅拌反应混合物1小时。完成后,在真空中浓缩反应混合物,得到呈红色固体状的标题化合物(82.0mg,99%产率,TFA)。LC-MS(ESI$^+$)m/z411.2(M+H)$^+$。

[1033] N-[2-(氨甲基)螺[3.5]壬烷-7-基]-N-甲基-氨甲酸苯甲酯(中间物ANJ)

[1034]



ANJ

[1035] 步骤1-N-甲基-N-(4-亚甲基环己基)氨甲酸叔丁酯

[1036] 在-10℃下,将n-BuLi(2.5M,66.0mL)的溶液添加至甲基三苯基溴化鏻(58.9g,165mmol)于四氢呋喃(200mL)中的混合物中。在-10℃下搅拌30min之后,将黄色悬浮液冷却到-78℃且添加N-甲基-N-(4-侧氧基环己基)氨甲酸叔丁酯(25.0g,110mmol,CAS#400899-84-5)于四氢呋喃(100ml)中的溶液。在-78℃下搅拌10min之后,使反应混合物缓慢升温至25℃且搅拌3hr。完成后,用饱和氯化铵(20mL)淬灭反应混合物,随后用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。用盐水(100mL)洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩滤液。通过柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=40/1)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(23.7g,96%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.66(s,2H),4.33-3.94(m,1H),2.72(s,3H),2.47-2.32(m,2H),2.24-2.10(m,2H),1.84-1.75(m,2H),1.54-1.49(m,2H),1.48(m,9H)。

[1037] 步骤2-N-甲基-4-亚甲基-环己胺

[1038] 向N-甲基-N-(4-亚甲基环己基)氨甲酸叔丁酯(5.00g,22.2mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加三氟乙酸(7.70g,67.5mmol,5.00mL)。在20℃下搅拌反应混合物2hr。完成后,在真空中浓缩反应混合物,得到呈无色油状的标题化合物(5.31g,100%产率,TFA盐)。产物不稳定,其未经纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.77(s,2H),3.27-3.06(m,1H),2.76-2.73(m,3H),2.50-2.42(m,2H),2.22-2.05(m,4H),1.58-1.50(m,2H)。

[1039] 步骤3-N-甲基-N-(4-亚甲基环己基)氨甲酸苯甲酯

[1040] 向N-甲基-4-亚甲基-环己胺(5.31g,22.2mmol,TFA盐)和$NaHCO_3$(6.53g,77.7mmol,3.02mL)于ACN(50mL)和H_2O(50mL)的混合溶剂中的溶液中添加CbzCl(5.68g,33.3mmol,4.73mL)。在25℃下搅拌反应混合物12hr。完成后,在真空中浓缩反应混合物以去除ACN,且用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。用盐水(20ml)洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干

燥，过滤且在真空中浓缩。通过硅胶色谱(石油醚:乙酸乙酯＝50:1)纯化残余物，得到呈无色油状的标题化合物(4.00g，68％产率)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ7.42-7.28(m,5H)，5.15(s,2H)，4.66(t，J＝1.6Hz,2H)，4.33-4.01(m,1H)，2.79(s,3H)，2.37-2.34(m,2H)，2.18-2.15(m,2H)，1.87-1.73(m,2H)，1.57-1.48(m,2H).LC-MS(ESI$^+$)m/z 260.2(M+H)$^+$。

[1041] 步骤4-N-(3,3-二氯-2-侧氧基-螺[3.5]壬烷-7-基)-N-甲基-氨甲酸苯甲酯

[1042] 向N-(4-亚甲基环己基)氨甲酸苯甲酯(3.50g，13.5mmol)于乙醚(70mL)中的溶液中添加Zn/Cu复合物(7g)。随后逐滴添加2,2,2-三氯乙酰氯(7.36g，40.5mmol，4.52mL)于乙醚(140mL)中的混合物。在30℃下搅拌反应混合物16hr。完成后，将反应混合物倒入饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)中且经由硅藻土垫过滤且收集滤液。经无水Na_2SO_4干燥有机层，且在真空中浓缩，得到残余物。通过硅胶色谱(石油醚/乙酸乙酯＝5/1)纯化残余物，得到呈白色固体状的标题化合物(3.80g，76％产率)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ7.35-7.21(m,5H)，5.08(s,2H)，4.19-4.02(m,1H)，2.93(s,2H)，2.76(s,3H)，2.37-2.26(m,2H)，1.86-1.62(m,6H).LC-MS(ESI$^+$)m/z 370.0(M+H)$^+$。

[1043] 步骤5-N-甲基-N-(2-侧氧基螺[3.5]壬烷-7-基)氨甲酸苯甲酯

[1044] 在15℃下，向N-(3,3-二氯-2-侧氧基-螺[3.5]壬烷-7-基)-N-甲基-氨甲酸苯甲酯(3.30g，8.91mmol)于乙酸(10mL)中的溶液中添加Zn(2.33g，35.6mmol)。在80℃下搅拌反应混合物3hr。完成后，过滤反应混合物且用水(50mL)稀释滤液，随后用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用饱和$NaHCO_3$(30mL)和盐水(30mL)洗涤合并的有机层，经无水硫酸钠干燥，过滤且在真空中浓缩，得到呈胶状油的标题化合物(2.40g，89％产率)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ7.46-7.28(m,5H)，5.15(s,2H)，4.20-3.84(m,1H)，2.90-2.68(m,7H)，1.86-1.68(m,6H)，1.55-1.42(m,2H)；LC-MS(ESI$^+$)m/z 302.2(M+H)$^+$。

[1045] 步骤6-N-(2-羟基螺[3.5]壬烷-7-基)-N-甲基-氨甲酸苯甲酯

[1046] 在0℃下，向N-甲基-N-(2-侧氧基螺[3.5]壬烷-7-基)氨甲酸苯甲酯(1.00g，3.32mmol)于MeOH(10mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(151mg，3.98mmol)，且在25℃搅拌混合物1h。完成后，用水(5mL)淬灭反应混合物。在真空中浓缩混合物以去除甲醇，随后用乙酸乙酯(3×20mL)萃取溶液。用盐水(10mL)洗涤合并的有机层，经无水硫酸钠干燥，过滤且在真空中浓缩滤液，得到呈黄色油状的标题化合物(1.00g，99％产率)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ7.44-7.28(m,5H)，5.14(s,2H)，4.28(q，J＝7.2Hz,1H)，4.05-3.75(m,1H)，2.79(s,3H)，2.40-2.27(m,1H)，2.22-2.11(m,1H)，1.71-1.64(m,3H)，1.62-1.51(m,4H)，1.48-1.46(m,3H)；LC-MS(ESI$^+$)m/z 304.1(M+H)$^+$。

[1047] 步骤7-[7-[苯甲氧羰基(甲基)氨基]螺[3.5]壬烷-2-基]甲磺酸酯

[1048] 在0℃下，向N-(2-羟基螺[3.5]壬烷-7-基)-N-甲基-氨甲酸苯甲酯(1.00g，3.30mmol)于DCM(20mL)中的溶液中添加TEA(1.00g，9.89mmol，1.38mL)和MsCl(566mg，4.94mmol，383μL)。在20℃下搅拌反应混合物3hr。完成后，用水(10mL)淬灭反应混合物。分离有机层且用盐水(50mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤且在真空中浓缩，得到呈黄色油状物的标题化合物(1.26g，100％产率)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ7.42-7.28(m,5H)，5.13(s,2H)，5.01-4.97(m,1H)，4.05-3.74(m,1H)，2.98(s,3H)，2.78(s,3H)，2.45(m,1H)，2.34-2.21(m,1H)，2.11-2.06(m,1H)，2.02-1.97(m,1H)，1.74-1.67(m,2H)，1.59-1.36(m,6H).LC-MS(ESI$^+$)m/z 382.1(M+H)$^+$。

[1049] 步骤8-N-(2-氰基螺[3.5]壬烷-7-基)-N-甲基-氨甲酸苯甲酯

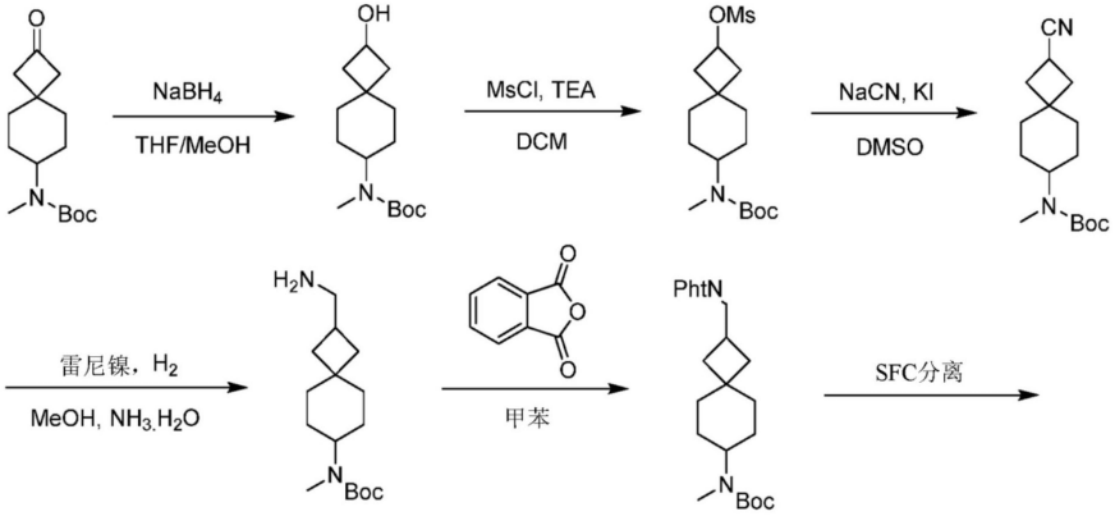
[1050] 向[7-[苯甲氧羰基(甲基)氨基]螺[3.5]壬烷-2-基]甲磺酸酯(1.26g,3.30mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加KCN(430mg,6.61mmol,283μL)和TBAI(122mg,330μmol)。将反应混合物加热到120℃16hr。完成后,用水(10mL)稀释反应混合物,且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水(30mL)洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩滤液。通过硅胶色谱(石油醚/乙酸乙酯=4/1)纯化残余物,得到呈黄色油状的标题化合物(570mg,55%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.45-7.28(m,5H),5.13(s,2H),4.07-3.73(m,1H),3.06-2.98(m,1H),2.78(s,3H),2.32-2.22(m,1H),2.20-2.06(m,3H),1.96-1.87(m,1H),1.82-1.78(m,1H),1.62-1.59(m,2H),1.54-1.36(m,4H).LC-MS(ESI^+)m/z 313.1$(M+H)^+$。

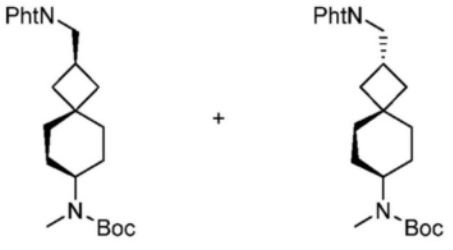
[1051] 步骤9-N-[2-(氨甲基)螺[3.5]壬烷-7-基]-N-甲基-氨甲酸苯甲酯

[1052] 在N_2下,向N-(2-氰基螺[3.5]壬烷-7-基)-N-甲基-氨甲酸苯甲酯(370mg,1.18mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加雷尼镍(101mg,1.18mmol)、$NH_3 \cdot H_2O$(3.37g,31.7mmol,3.70mL,33%溶液)。悬浮液在真空中脱气且用H_2吹扫若干次。在H_2(50psi)下,在25℃下搅拌混合物4小时。完成后,过滤反应混合物且在真空中浓缩,得到呈无色油状的标题化合物(300mg,84%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.47-7.29(m,5H),5.15(s,2H),4.89-4.50(m,2H),4.04-3.78(m,1H),2.79(s,3H),2.69(d,J=7.2Hz,2H),2.28-2.20(m,1H),2.02-1.73(m,6H),1.48-1.31(m,6H);LC-MS(ESI^+)m/z 317.1$(M+H)^+$。

[1053] 2-(((((2S,4s,7S)-7-((叔丁氧基羰基(甲基)氨基)螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)-12-氮烷基)羰基)苯甲酸(中间物BCO)和2-(((((2R,4r,7R)-7-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)-12-氮烷基)羰基)苯甲酸(中间物BCP)

[1054]





BCO BCP

[1055] 步骤1-N-(2-羟基螺[3.5]壬烷-7-基)-N-甲基-氨甲酸叔丁酯

[1056] 在0℃下,向N-甲基-N-(2-侧氧基螺[3.5]壬烷-7-基)氨甲酸叔丁酯(12.0g,44.8mmol,经由中间物ANJ的步骤1-5合成)于THF(100mL)和MeOH(30mL)的混合溶剂中的溶液中添加$NaBH_4$(1.87g,49.3mmol)。在0℃下搅拌反应混合物1小时。完成后,用饱和NH_4Cl水溶液(30mL)淬灭反应混合物,用水(100mL)稀释且用EA(3×200mL)萃取。用盐水(2×60mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈黄色油状的标题化合物(11.5g,95%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.38-4.20(m,1H),4.03-3.52(m,1H),2.70(s,3H),2.39-2.25(m,1H),2.20-2.08(m,1H),1.74-1.62(m,4H),1.61-1.49(m,4H),1.49-1.38(m,12H)。

[1057] 步骤2-[7-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]螺[3.5]壬烷-2-基]甲磺酸酯

[1058] 在0℃下,向N-(2-羟基螺[3.5]壬烷-7-基)-N-甲基-氨甲酸叔丁酯(15.5g,57.5mmol)和TEA(8.73g,86.3mmol)于DCM(150mL)中的溶液中添加MsCl(7.91g,69.0mmol)。在0-20℃下搅拌反应混合物1小时。完成后,用水(100mL)稀释反应混合物且用DCM(3×100mL)萃取。用盐水(2×60mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈黄色油状的标题化合物(19.0g,95%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.03-4.96(m,1H),4.00-3.59(m,1H),2.98(s,3H),2.70(s,3H),2.53-2.40(m,1H),2.33-2.21(m,1H),2.17-1.93(m,2H),1.75-1.66(m,2H),1.61-1.47(m,4H),1.46(s,9H),1.44-1.34(m,2H)。

[1059] 步骤3-N-(2-氰基螺[3.5]壬烷-7-基)-N-甲基-氨甲酸叔丁酯

[1060] 在25℃下,向[7-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]螺[3.5]壬烷-2-基]甲磺酸酯(19.0g,54.6mmol)和KI(13.6g,82.0mmol)于DMSO(200mL)中的溶液中添加NaCN(4.02g,82.0mmol)。在100℃下搅拌反应混合物48小时。完成后,将反应混合物倒入水(400mL)中,且用EA(3×180mL)萃取。用盐水(2×100mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶色谱(PE:EA=20:1)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(9.90g,65%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.05-3.51(m,1H),3.04-2.97(m,1H),2.69(s,3H),2.31-2.21(m,1H),2.17-2.07(m,3H),1.94-1.84(m,1H),1.82-1.72(m,1H),1.60-1.50(m,2H),1.50-1.46(m,1H),1.45(s,9H),1.44-1.34(m,3H)。

[1061] 步骤4-N-[2-(氨甲基)螺[3.5]壬烷-7-基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯

[1062] 向N-(2-氰基螺[3.5]壬烷-7-基)-N-甲基-氨甲酸叔丁酯(10.5g,37.7mmol)和$NH_3 \cdot H_2O$(36.4g,259mmol,40mL)于MeOH(100mL)中的溶液中添加雷尼镍(969mg,11.3mmol)。在H_2(50psi)下在25℃下搅拌反应混合物16小时。完成后,过滤反应混合物且在真空中浓缩滤液,得到呈黄色油状物的标题化合物(10.1g,94%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.88-3.56(m,1H),2.62(s,3H),2.55-2.51(m,2H),2.26-2.04(m,1H),1.95-1.74(m,2H),1.72-1.63(m,1H),1.62-1.40(m,4H),1.38(s,9H),1.37-1.22(m,5H)。

[1063] 步骤5-N-[2-[(1,3-二侧氧基异吲哚啉-2-基)甲基]螺[3.5]壬烷-7-基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯

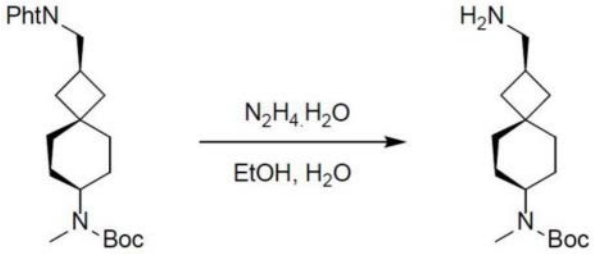
[1064] 将N-[2-(氨甲基)螺[3.5]壬烷-7-基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯(9.80g,34.7mmol)和异苯并呋喃-1,3-二酮(6.17g,41.6mmol,CAS#85-44-9)于甲苯(100ml)中的混合物在110℃下搅拌12小时。完成后,在真空中浓缩反应混合物。通过硅胶色谱(PE:EA=20:1)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(11.6g,80%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.84

(dd,J＝3.2,5.6Hz,2H),7.72(dd,J＝3.2,5.6Hz,2H),3.98-3.53(m,3H),2.73-2.57(m,4H),2.00-1.89(m,1H),1.85-1.75(m,2H),1.73-1.64(m,1H),1.64-1.59(m,1H),1.59-1.46(m,4H),1.45(s,9H),1.43-1.34(m,3H)。

[1065] 步骤6-2-(((((2S,4s,7S)-7-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)-12-氮烷基)羰基)苯甲酸(中间物BCO)和2-(((((2R,4r,7R)-7-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)-12-氮烷基)羰基)苯甲酸

[1066] 外消旋N-[2-[(1,3-二侧氧基异吲哚啉-2-基)甲基]螺[3.5]壬烷-7-基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯通过SFC((柱:DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm×30mm,5μm);移动相:[0.1%$NH_3 \cdot H_2O$ ETOH])分离,得到两种标题化合物。获得呈无色胶状的第一峰2-(((((2S,4s,7S)-7-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)-12-氮烷基)羰基)苯甲酸(4.80g,96%产率,99%ee)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.84(dd,J＝3.2,5.6Hz,2H),7.72(dd,J＝3.2,5.6Hz,2H),3.97-3.62(m,3H),2.75-2.57(m,4H),2.00-1.90(m,1H),1.86-1.74(m,2H),1.72-1.64(m,1H),1.63-1.54(m,2H),1.54-1.46(m,3H),1.45(s,9H),1.43-1.33(m,3H);LC-MS(ESI^+)m/z 357.2$(M+H-56)^+$。获得呈无色胶状的第二峰2-(((((2R,4r,7R)-7-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)-12-氮烷基)羰基)苯甲酸(4.90g,97%产率,96.4%ee)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.85(dd,J＝3.2,5.6Hz,2H),7.72(dd,J＝3.2,5.6Hz,2H),3.94-3.62(m,3H),2.76-2.55(m,4H),2.01-1.90(m,1H),1.86-1.74(m,2H),1.72-1.65(m,1H),1.64-1.59(m,1H),1.55-1.47(m,3H),1.45(s,9H),1.44-1.32(m,4H);LC-MS(ESI^+)m/z 357.2$(M+H-56)^+$。

[1067] N-[2-(氨甲基)螺[3.5]壬烷-7-基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯(中间物BCQ)

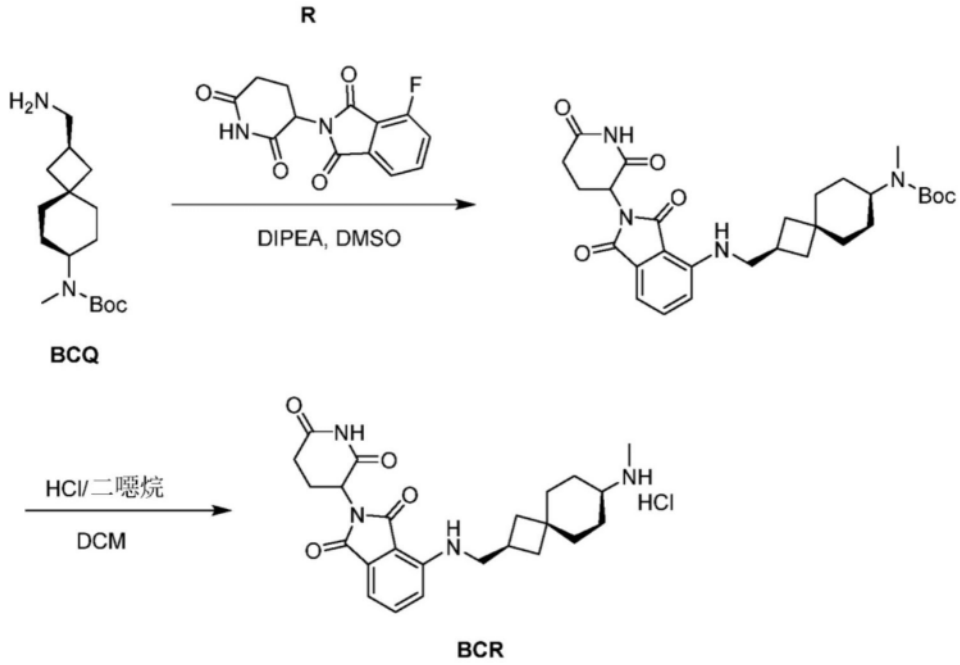
[1068] 

BCO BCQ

[1069] 向N-[2-[(1,3-二侧氧基异吲哚啉-2-基)甲基]螺[3.5]壬烷-7-基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯(450mg,1.09mmol,中间物BCO)于EtOH(4mL)中的溶液中添加$N_2H_4 \cdot H_2O$(222mg,4.36mmol)。在80℃下搅拌反应混合物2小时。完成后,在真空中浓缩反应混合物。用DCM(100mL)稀释残余物且在真空中过滤。在真空中浓缩滤液,得到呈无色油状的标题化合物(290mg,94%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.69(s,3H),2.67(s,1H),2.23(m,1H),1.95(m,1H),1.88-1.74(m,2H),1.64-1.46(m,4H),1.45(s,9H),1.44-1.23(m,8H)。

[1070] 2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-[[7-甲氨基)螺[3.5]壬烷-2-基]甲氨基]异吲哚啉-1,3-二酮(中间物BCR)

[1071]



[1072] 步骤1-N-[2-[[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]螺[3.5]壬烷-7-基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯

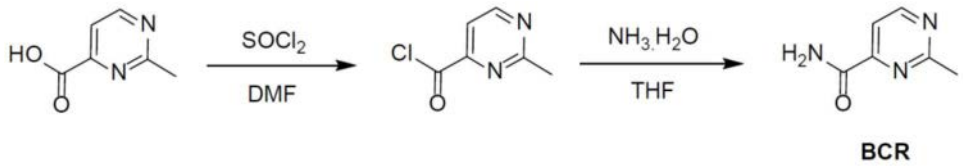
[1073] 向2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(283mg,1.03mmol,中间物R)和N-[2-(氨甲基)螺[3.5]壬烷-7-基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯(290mg,1.03mmol,中间物BCQ)于DMSO(3mL)中的溶液中添加DIPEA(663mg,5.13mmol)。在130℃下搅拌反应混合物3小时。完成后,过滤反应混合物且通过逆相(0.1%FA)纯化滤液,得到呈黄色固体状的标题化合物(300mg,52%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.03-7.97(m,1H),7.50(dd,J=7.2,8.4Hz,1H),7.10(d,J=7.2Hz,1H),6.88(d,J=8.4Hz,1H),6.19(t,J=5.2Hz,1H),4.96-4.89(m,1H),4.02-3.59(m,1H),3.35-3.20(m,2H),2.92-2.84(m,1H),2.84-2.79(m,1H),2.78-2.74(m,1H),2.70(s,3H),2.55(m,1H),2.18-2.04(m,2H),1.94-1.83(m,2H),1.66-1.62(m,1H),1.58(d,m,2H),1.56-1.52(m,2H),1.46(s,9H),1.45-1.35(m,3H)。

[1074] 步骤2-2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-[[7-(甲氨基)螺[3.5]壬烷-2-基]甲氨基]异吲哚啉-1,3-二酮

[1075] 向N-[2-[[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]螺[3.5]壬烷-7-基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯(290mg,538μmol)于DCM(2.5mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,2.5mL)。在25℃下搅拌反应混合物2小时。完成后,在真空中浓缩反应混合物,得到呈黄色固体状的标题化合物(200mg,78%产率,HCl)。LCMS(ESI$^+$)m/z 439.2(M+H)$^+$。

[1076] 2-甲基嘧啶-4-甲酰胺(中间物BCR)

[1077]



[1078] 步骤1-2-甲基嘧啶-4-氯化羰基

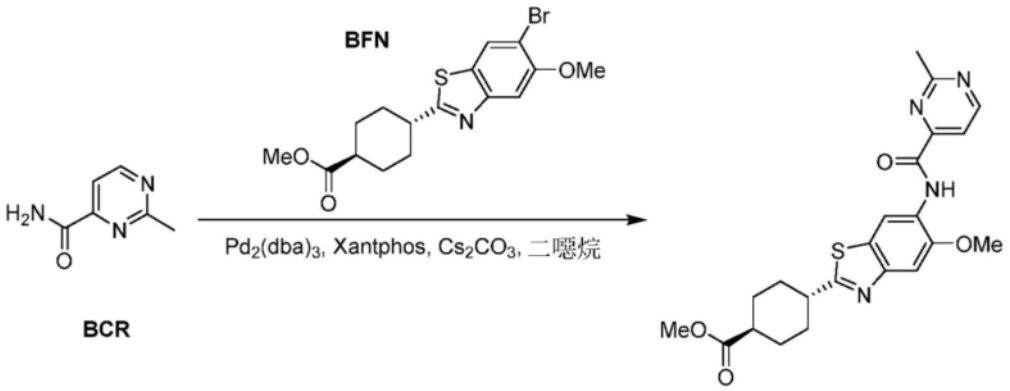
[1079] 将2-甲基嘧啶-4-甲酸(2.50g,18.1mmol,CAS#13627-49-1)和DMF(0.13g,

0.18mmol,0.2mL)于$SOCl_2$(30mL)中的混合物在80℃下搅拌2小时。完成后,在真空中浓缩反应混合物,得到呈黑棕色固体状的标题化合物(2.80g,99%产率)。

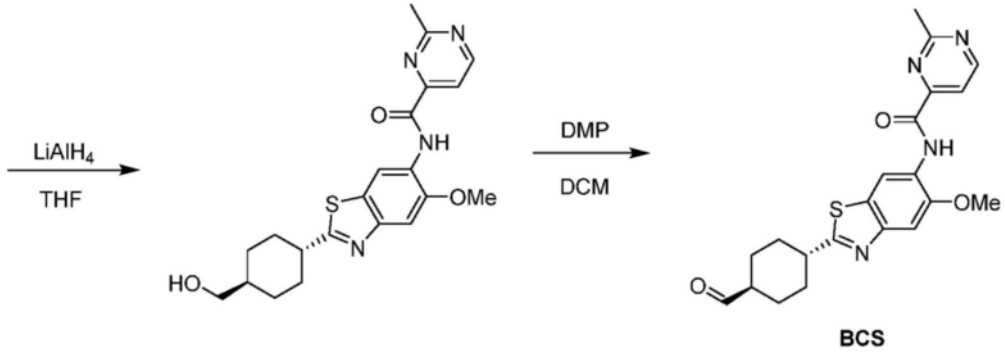
[1080] 步骤2-2-甲基嘧啶-4-甲酰胺

[1081] 在0℃下,将2-甲基嘧啶-4-氯化羰基(2.80g,17.8mmol)于THF(20mL)中的混合物逐滴添加至$NH_3 \cdot H_2O$(20mL)中。在0℃下搅拌混合物1小时。完成后,过滤混合物且在真空中浓缩滤液,得到残余物。用H_2O(20mL)稀释残余物,随后用DCM(3×20mL)萃取。合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到残余物。通过柱色谱纯化残余物,得到呈棕色固体状的标题化合物(1.5g,62%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.92(d,J=5.2Hz,1H),8.21(s,1H),7.90(s,1H),7.79(d,J=5.2Hz,1H),2.70(s,3H)。

[1082] N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-嘧啶-4-甲酰胺(中间物BCS)



[1083]



[1084] 步骤1-4-[5-甲氧基-6-[(2-甲基嘧啶-4-羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-2-基]环己甲酸甲酯

[1085] 向4-(6-溴-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己甲酸甲酯(300mg,780μmol,中间物BFN)和2-甲基嘧啶-4-甲酰胺(107mg,780μmol,中间物BCR)于二噁烷(8.0mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(71.5mg,78.0μmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基二苯并吡喃(90.3mg,156μmol)和Cs_2CO_3(508mg,1.56mmol)。在100℃下在N_2气氛下搅拌混合物16小时。完成后,过滤混合物且在真空中浓缩滤液,得到残余物。通过逆相(0.1%FA条件)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(250mg,72%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.59(s,1H),9.05(d,J=5.2Hz,1H),8.99(s,1H),7.98(d,J=5.2Hz,1H),7.71(s,1H),4.05(s,3H),3.62(s,3H),3.14-3.06(m,1H),2.79(s,3H),2.44-2.40(m,1H),2.23-2.16(m,2H),2.07-2.01(m,2H),1.64-1.52(m,4H).LC-MS(ESI^+)m/z 441.2$(M+H)^+$。

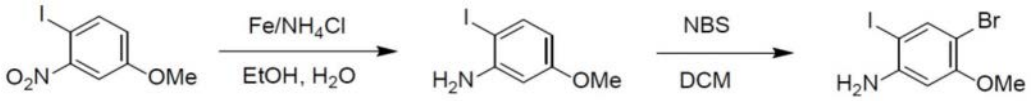
[1086] 步骤2-N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-嘧啶-4-甲酰胺

[1087] 在-20℃下,向4-[5-甲氧基-6-[(2-甲基嘧啶-4-羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-2-基]环己甲酸甲酯(200mg,454μmol)于THF(8.0mL)中的混合物中添加$LiAlH_4$(34.5mg,908μmol)。使混合物升温至0℃且在此温度下搅拌2小时。完成后,在0℃下用饱和NH_4Cl水溶液(10mL)淬灭反应混合物,用H_2O(30mL)稀释且用DCM(3×20mL)萃取。用盐水(20mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到残余物。通过逆相(0.1%FA条件)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(130mg,69%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.58(s,1H),9.05(d,J=5.2Hz,1H),8.97(s,1H),7.97(d,J=5.2Hz,1H),7.70(s,1H),4.49-4.39(m,1H),4.04(s,3H),3.29-3.25(m,2H),3.07-2.97(m,1H),2.79(s,3H),2.22-2.12(m,2H),1.92-1.82(m,2H),1.62-1.50(m,2H),1.49-1.38(m,1H),1.16-1.03(m,2H);LC-MS(ESI+)m/z 413.1$(M+H)^+$。

[1088] 步骤3-N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-嘧啶-4-甲酰胺

[1089] 在25℃下,向N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-嘧啶-4-甲酰胺(100mg,242μmol)于DCM(10.0mL)中的混合物中添加DMP(133mg,315μmol)。在25℃下搅拌混合物3小时。完成后,在25℃下用饱和Na_2SO_3水溶液(10mL)和NH_4Cl水溶液(10mL)淬灭反应混合物,且随后用DCM(3×20mL)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈黄色固体状的标题化合物(90.0mg,90%产率)。LC-MS(ESI+)m/z 411.2$(M+H)^+$。

[1090] 4-溴-2-碘-5-甲氧苯胺(中间物BCT)

[1091] 

BCT

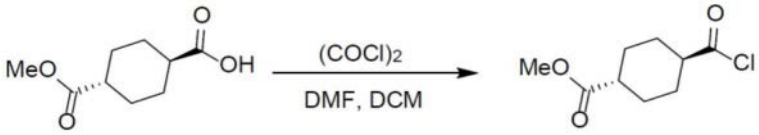
[1092] 步骤1-2-碘-5-甲氧苯胺

[1093] 向1-碘-4-甲氧基-2-硝基苯(12.5g,44.8mmol,CAS#58755-70-7)于EtOH(200ml)和H_2O(40mL)中的溶液中添加NH_4Cl(24.0g,448mmol)和Fe(15.0g,269mmol)。使混合物在80℃下回流3hr。完成后,过滤反应混合物且在真空中浓缩。通过柱色谱纯化残余物以获得呈黄色固体状的标题化合物(10.5g,94%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.49(d,J=8.6Hz,1H),6.34(d,J=2.8Hz,1H),6.14(dd,J=2.8,8.4Hz,1H),4.08(s,2H),3.75(s,3H)。

[1094] 步骤2-4-溴-2-碘-5-甲氧苯胺

[1095] 向2-碘-5-甲氧基-苯胺(5.00g,20.1mmol)于DCM(100mL)中的溶液中添加NBS(3.57g,20.1mmol)。在25℃下搅拌混合物1hr。完成后,在真空中浓缩反应混合物且通过柱色谱(SiO_2,PE:EA=10:1至5:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(6.30g,96%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.70(s,1H),6.33(s,1H),4.13(s,2H),3.83(s,3H)。

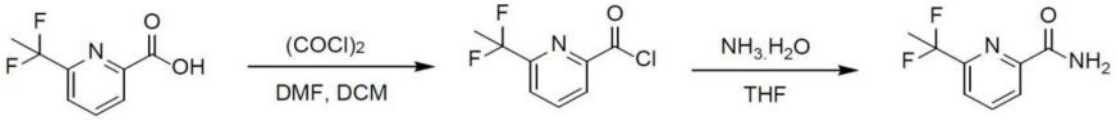
[1096] (1R,4r)-4-(氯甲酰基)环己甲酸甲酯(中间物BCU)

[1097] 

BCU

[1098] 向4-甲氧基羰基环己甲酸(500mg,2.69mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加DMF(19.6mg,268μmol,20.6μL)和$(COCl)_2$(511mg,4.03mmol)。在25℃下搅拌混合物1hr。完成后,在真空中浓缩反应混合物,得到呈黄色油状的标题化合物(549mg,99%产率)。

[1099] 6-(1,1-二氟乙基)吡啶酰胺(中间物BAD)

[1100] 

BAD

[1101] 步骤1-6-(1,1-二氟乙基)吡啶甲酸

[1102] 向6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-甲酸甲酯(27.0g,134mmol,CAS#1211529-86-0)于甲醇(40mL)和THF(80mL)中的溶液中添加$LiOH.H_2O$(11.2g,268mmol)于H_2O(20mL)中的溶液。在25℃下搅拌混合物2小时。完成后,在真空中浓缩反应混合物。用4N HCl水溶液酸化残余物直至pH=3。过滤沉淀固体,收集且干燥,得到呈灰白色固体状的标题化合物(22.0g,86%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.26-12.46(m,1H),8.22-8.10(m,2H),7.96-7.86(m,1H),2.03(t,J=19.2Hz,3H)。

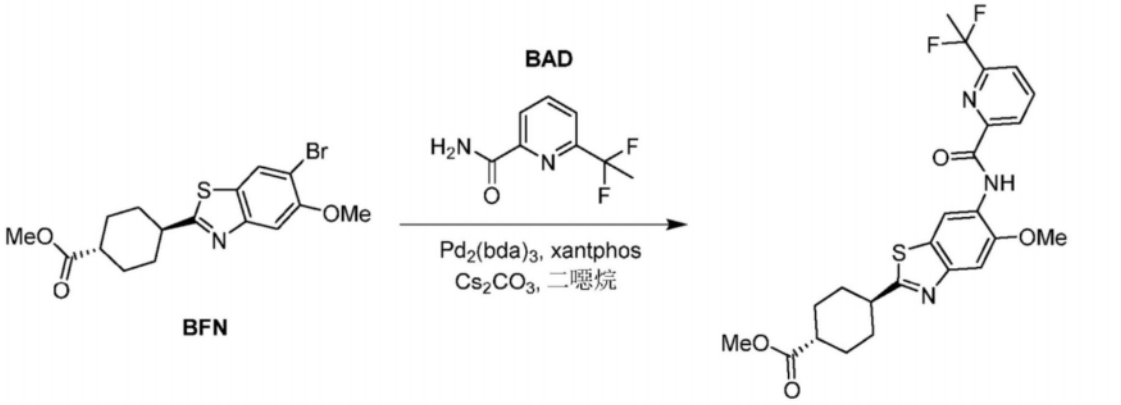
[1103] 步骤2-6-(1,1-二氟乙基)吡啶甲酰氯

[1104] 在0℃下,向6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-甲酸(22.0g,117mmol)于DCM(220mL)和DMF(859mg,11.76mmol)中的溶液中逐滴添加$(COCl)_2$(29.8g,235.11mmol)。在25℃下搅拌混合物0.5小时。完成后,在真空中浓缩反应混合物,得到呈黄色固体状的标题化合物(24.0g,100%产率)。

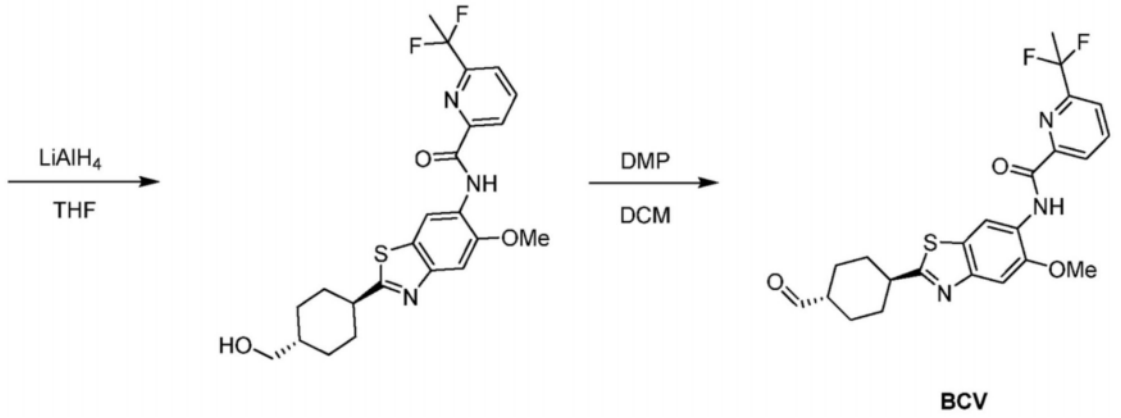
[1105] 步骤3-6-(1,1-二氟乙基)吡啶酰胺

[1106] 在0℃下,将6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-氯化羰基(24.0g,116mmol)于THF(100mL)中的溶液逐滴添加至$NH_3 \cdot H_2O$(146g,1.17mol,28%溶液)中。在25℃下搅拌混合物0.5小时。完成后,用H_2O(100mL)稀释残余物且用EA(3×200mL)萃取。用盐水(100mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈灰白色固体状的标题化合物(18.0g,81%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.26-8.10(m,3H),7.90(s,1H),7.78(s,1H),2.12(t,J=19.2Hz,3H)。

[1107] 6-(1,1-二氟乙基)-N-(2-((1r,4r)-4-甲酰基环己基)-5-甲氧基苯并[d]噻唑-6-基)吡啶酰胺(中间物BCV)



[1108]



[1109] 步骤1-(1R,4r)-4-(6-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶酰胺基)-5-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)环己甲酸甲酯

[1110] 向4-(6-溴-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己甲酸甲酯(380mg,988μmol,中间物BFN)和6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-甲酰胺(193mg,1.04mmol,中间物BAD)于二噁烷(4mL)中的溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(90.5mg,98.8μmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基二苯并吡喃(114mg,197μmol)和Cs_2CO_3(644mg,1.98mmol)。在100℃下在N_2下搅拌混合物6hr。完成后,在真空中浓缩混合物。通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至5/1)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(415mg,86%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.78(s,1H),9.13(s,1H),8.38(d,J=7.2Hz,1H),8.07(t,J=7.6Hz,1H),7.88(dd,J=0.8,7.6Hz,1H),7.53(s,1H),4.04(s,3H),3.71(s,3H),3.12-3.02(m,1H),2.47-2.39(m,1H),2.37-2.30(m,2H),2.23-2.12(m,2H),1.77-1.64(m,4H)。

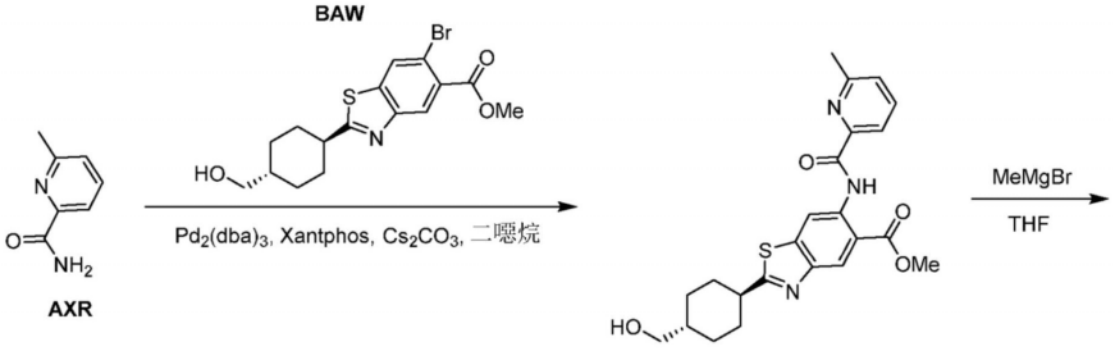
[1111] 步骤2-6-(1,1-二氟乙基)-N-(2-(1r,4r)-4-(羟甲基)环己基)-5-甲氧基苯并[d]噻唑-6-基)吡啶酰胺

[1112] 在-40℃下,向4-[6-[[6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-羰基]氨基]-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基]环己甲酸甲酯(100mg,204μmol)于THF(2mL)中的溶液中添加$LiAlH_4$(15.5mg,408μmol),且在-40℃下搅拌混合物1hr。完成后,在0℃下通过水(0.1mL)和NaOH(15%水溶液,0.1mL)淬灭反应混合物。随后混合物经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈黄色固体状的标题化合物(94mg,99%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.78(s,1H),9.13(s,1H),8.38(d,J=7.6Hz,1H),8.07(t,J=7.6Hz,1H),7.88(d,J=7.6Hz,1H),7.54(s,1H),4.05(s,3H),3.55(d,J=6.4Hz,2H),3.10-3.00(m,1H),2.36-2.27(m,2H),2.18(t,J=18.4Hz,3H),2.04-1.96(m,2H),1.76-1.64(m,3H),1.26-1.14(m,2H)。

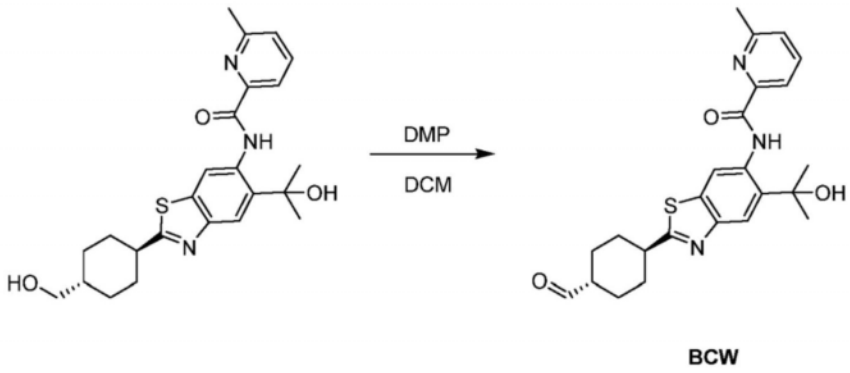
[1113] 步骤3-6-(1,1-二氟乙基)-N-(2-((1r,4r)-4-甲酰基环己基)-5-甲氧基苯并[d]噻唑-6-基)吡啶酰胺

[1114] 向6-(1,1-二氟乙基)-N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-基]吡啶-2-甲酰胺(94.0mg,203μmol)于DCM(1mL)中的溶液中添加DMP(95.0mg,224μmol)。在25℃下搅拌混合物1hr。完成后,通过添加$Na_2S_2O_3$(水溶液3mL)和$NaHCO_3$(水溶液3mL)淬灭反应混合物。随后用DCM(2×20mL)萃取混合物。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈黄色固体状的标题化合物(90mg,96%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z460.2(M+H)$^+$。

[1115] N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-甲基-吡啶-2-甲酰胺(中间物BCW)



[1116]



[1117] 步骤1-2-[4-(羟甲基)环己基]-6-[(6-甲基吡啶-2-羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

[1118] 在25℃下,向6-溴-2-[4-(羟甲基)环己基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(500mg,1.30mmol,中间物BAW)和6-甲基吡啶-2-甲酰胺(194mg,1.43mmol,中间物AXR)于二噁烷(3mL)中的溶液中添加4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基二苯并吡喃(150mg,260μmol)、Cs_2CO_3(1.70g,5.20mmol)和$Pd_2(dba)_3$(119mg,130μmol)。在80℃下在N_2下搅拌反应混合物12hr。完成后,过滤反应混合物且在真空中浓缩滤液。通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)纯化残余物,得到呈黄色油状的标题化合物(140mg,24%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.91(s,1H),9.47(s,1H),8.53(s,1H),8.05-7.93(m,2H),7.57(dd,J=0.8,7.2Hz,1H),4.45(t,J=5.6Hz,1H),4.00(s,3H),3.30-3.25(m,2H),3.12-3.03(m,1H),2.65(s,3H),2.23-2.13(m,2H),1.92-1.83(m,2H),1.63-1.52(m,2H),1.48-1.40(m,1H),1.15-1.01(m,2H);LC-MS(ESI+)m/z 440.2(M+H)$^+$。

[1119] 步骤2-N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-

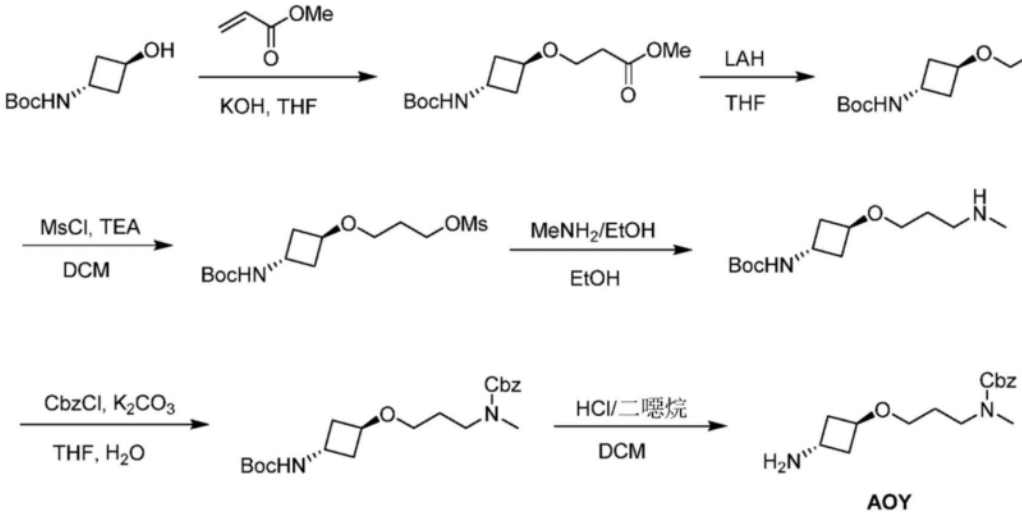
基]-6-甲基-吡啶-2-甲酰胺

[1120] 在0℃下,向2-[4-(羟甲基)环己基]-6-[(6-甲基吡啶-2-羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(100mg,227μmol)于THF(1.5mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,758μL)。在0-25℃下搅拌混合物2hr。完成后,通过在0℃下添加5mL饱和NH_4Cl水溶液淬灭反应混合物且用60mL H_2O稀释且用EA 30mL(3×10mL)萃取。通过盐水(20mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩滤液。通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至2/1)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(96.0mg,95%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.60(s,1H),9.07(s,1H),8.00-7.92(m,2H),7.88(s,1H),7.55-7.50(m,1H),6.04(s,1H),4.45(t,J=5.6Hz,1H),3.27(t,J=5.6Hz,2H),3.08-2.98(m,1H),2.61(s,3H),2.22-2.13(m,2H),1.92-1.82(m,2H),1.64(s,6H),1.61-1.51(m,2H),1.49-1.38(m,1H),1.15-1.04(m,2H)。

[1121] 步骤3-N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-甲基-吡啶-2-甲酰胺

[1122] 在25℃下,向N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-甲基-吡啶-2-甲酰胺(86.0mg,195μmol)于DCM(1.5mL)中的溶液中添加DMP(107mg,254μmol)。在25℃下搅拌反应混合物2hr。完成后,用3mL饱和$Na_2S_2O_3$水溶液和3mL $NaHCO_3$淬灭反应混合物,且随后用3mL H_2O稀释。用DCM(3×8mL)萃取混合物。用盐水10mL(2×5mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈棕色固体状的标题化合物(85.0mg,99%产率)。LC-MS(ESI+)m/z 420.2(M-17)$^+$。

[1123] N-[3-(3-氨基环丁氧基)丙基]-N-甲基-氨甲酸苯甲酯(中间物AOY)

[1124] 

[1125] 步骤1-3-[3-(叔丁氧基羰氨基)环丁氧基]丙酸甲酯

[1126] 向N-(3-羟基环丁基)氨甲酸叔丁酯(2.50g,13.3mmol,CAS#389890-42-0)和丙-2-烯酸甲酯(2.30g,26.7mmol,CAS#96-33-3)于THF(25mL)中的溶液中添加KOH(74.9mg,1.34mmol)。在20℃下搅拌反应混合物16hr。完成后,用水(80mL)稀释反应混合物且用EA(3×80mL)萃取。用盐水(2×50mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶色谱(PE:EA=8:1)纯化残余物,得到呈无色油状的标题化合物(1.80g,49%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.81-4.59(m,1H),4.26-4.03(m,2H),3.70(s,3H),3.59(t,J=6.4Hz,2H),2.57(t,J=6.4Hz,2H),2.42-2.30(m,2H),2.19-2.06(m,2H),1.44(s,9H)。

[1127] 步骤2-N-[3-(3-羟丙氧基)环丁基]氨甲酸叔丁酯

[1128] 向3-[3-(叔丁氧基羰氨基)环丁氧基]丙酸甲酯(1.80g,6.59mmol)于THF(20mL)中的溶液中添加LAH(274mg,7.24mmol)。在0℃下搅拌反应混合物1hr。完成后,通过水(0.25mL)淬灭反应混合物,添加15%NaOH(0.3mL)、水(0.8mL),用EA(50mL)稀释,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈黄色油状的标题化合物(1.50g,92%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.70(s,1H),4.54-4.41(m,1H),4.27-4.14(m,1H),4.12-4.04(m,1H),3.81-3.74(m,2H),3.50(t,J=6.0Hz,2H),2.37-2.30(m,2H),2.24-2.14(m,2H),1.86-1.80(m,2H),1.44(s,9H)。

[1129] 步骤3-3-[3-(叔丁氧基羰氨基)环丁氧基]甲磺酸丙酯

[1130] 在0℃下,向N-[3-(3-羟丙氧基)环丁基]氨甲酸叔丁酯(1.50g,6.11mmol)和TEA(928mg,9.17mmol)于DCM(20mL)中的溶液中添加MsCl(840mg,7.34mmol)。在0℃下搅拌反应混合物1hr。完成后,用水(20mL)稀释反应混合物且用DCM(3×40mL)萃取。用盐水(2×30mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈黄色油状的标题化合物(1.90g,粗物质)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.23-5.11(m,1H),4.79-4.66(m,1H),4.34(t,J=6.0Hz,2H),4.09-4.04(m,1H),3.42(t,J=6.0Hz,2H),3.02(s,3H),2.51-2.26(m,4H),2.00(q,J=6.0Hz,2H),1.44(s,9H)。

[1131] 步骤4-N-[3-[3-(甲氨基)丙氧基]环丁基]氨甲酸叔丁酯

[1132] 在70℃下将3-[3-(叔丁氧基羰氨基)环丁氧基]甲磺酸丙酯(1.90g,5.87mmol)和$MeNH_2$/EtOH(5.87mmol,10mL,30%溶液)的混合物在密封管(15psi)中搅拌12hr。完成后,在真空中浓缩反应混合物,得到呈黄色油状的标题化合物(1.80g,粗物质)且直接用于下一步骤。LC-MS(ESI^+)m/z 259.0$(M+H)^+$。

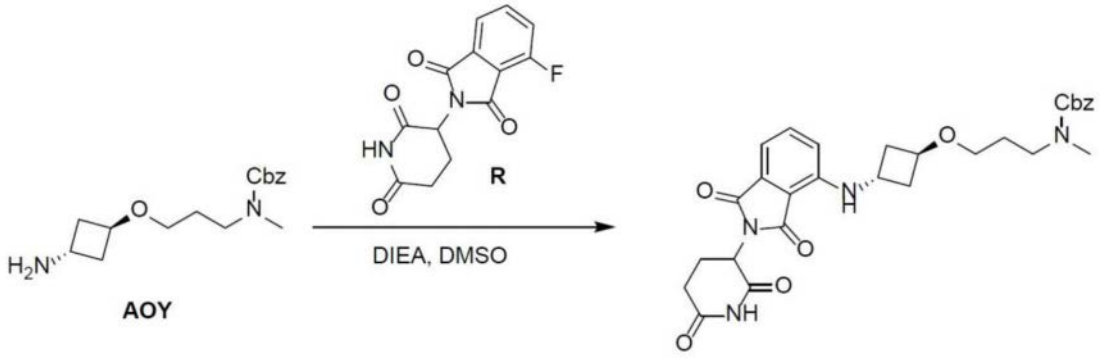
[1133] 步骤5-N-[3-[3-(叔丁氧基羰氨基)环丁氧基]丙基]-N-甲基-氨甲酸苯甲酯

[1134] 向N-[3-[3-(甲氨基)丙氧基]环丁基]氨甲酸叔丁酯(1.80g,6.97mmol)和K_2CO_3(1.93g,13.9mmol)于THF(15mL)和水(5mL)的混合溶剂中的溶液中添加CbzCl(1.78g,10.4mmol)。在20℃下搅拌反应混合物2hr。完成后,用水(30mL)稀释反应混合物且用EA(3×50mL)萃取。用盐水(2×30mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶色谱(PE:EA=5:1)纯化残余物,得到呈黄色油状的标题化合物(1.30g,41%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.39-7.29(m,5H),5.13(s,2H),4.79-4.58(m,1H),4.32-4.14(m,1H),4.07-3.92(m,1H),3.42-3.21(m,4H),2.94(s,3H),2.39-2.23(m,2H),2.14-2.05(m,2H),1.87-1.72(m,2H),1.45(s,9H)。

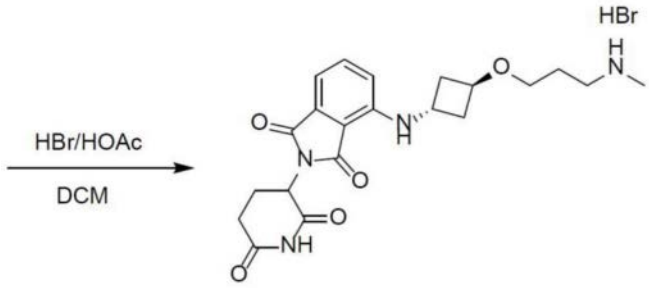
[1135] 步骤6-N-[3-(3-氨基环丁氧基)丙基]-N-甲基-氨甲酸苯甲酯

[1136] 向N-[3-[3-(叔丁氧基羰氨基)环丁氧基]丙基]-N-甲基-氨甲酸苯甲酯(1.60g,4.08mmol)于DCM(20mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,15mL)。在20℃下搅拌反应混合物1小时。完成后,在真空中浓缩反应混合物,得到呈黄色半固体状的标题化合物(1.30g,96%产率,HCl盐)。LC-MS(ESI^+)m/z 293.2$(M+H)^+$。

[1137] 2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-[[3-[3-(甲氨基)丙氧基]环丁基]氨基]异吲哚啉-1,3-二酮(中间物AOQ)



[1138]



AOQ

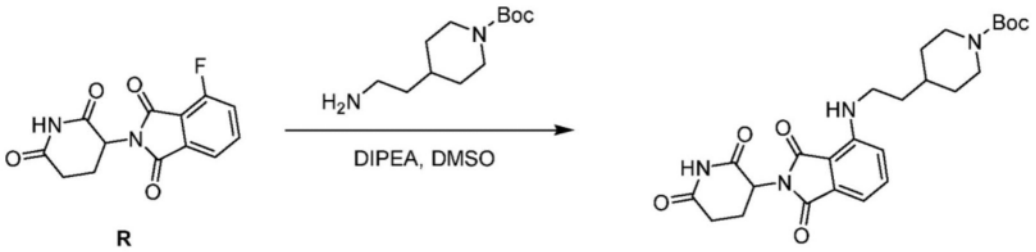
[1139] 步骤1-N-[3-[3-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]环丁氧基]丙基]-N-甲基-氨甲酸苯甲酯

[1140] 向N-[3-(3-氨基环丁氧基)丙基]-N-甲基-氨甲酸苯甲酯(1.30g,3.95mmol,HCl盐,中间物AOY)和2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(928mg,3.36mmol,中间物R)于DMSO(15mL)中的溶液中添加DIPEA(2.55g,19.7mmol)。在130℃下搅拌反应混合物3hr。完成后,用水(50mL)稀释反应混合物且用EA(3×70mL)萃取。用盐水(50ml)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过逆相(0.1%FA)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(810mg,37%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.02(s,1H),7.54-7.47(m,1H),7.42-7.28(m,5H),7.14(d,J=7.2Hz,1H),6.80-6.64(m,1H),6.36-6.22(m,1H),5.14(s,2H),4.99-4.87(m,1H),4.24-4.05(m,2H),3.47-3.28(m,4H),2.95(s,3H),2.93-2.84(m,1H),2.84-2.70(m,2H),2.57-2.35(m,2H),2.28-2.09(m,3H),1.90-1.74(m,2H)。

[1141] 步骤2-2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-[[3-[3-(甲氨基)丙氧基]环丁基]氨基]异吲哚啉-1,3-二酮

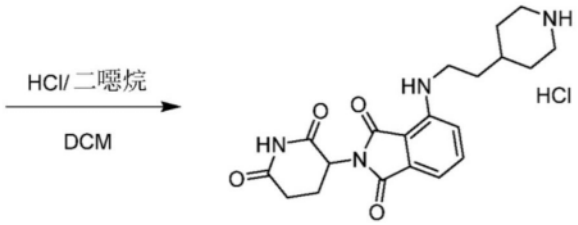
[1142] 向N-[3-[3-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]环丁氧基]丙基]-N-甲基-氨甲酸苯甲酯(0.80g,1.46mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加HBr/AcOH(1.46mmol,10mL,30%溶液)。在20℃下搅拌反应混合物1小时。完成后,通过氮气干燥反应混合物。用ACN/H_2O=1/1(100mL)稀释残余物且冻干,得到呈黄色固体状的标题化合物(722mg,99%产率,HBr盐)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.09(s,1H),8.32(s,2H),7.60(dd,J=7.2,8.4Hz,1H),7.09(d,J=7.0Hz,1H),6.91(d,J=8.4Hz,1H),6.68-6.25(m,1H),5.06(dd,J=5.6,12.8Hz,1H),4.22-4.11(m,2H),3.38(t,J=6.0Hz,2H),3.04-2.80(m,3H),2.63-2.55(m,4H),2.54-2.52(m,1H),2.44-2.33(m,2H),2.29-2.18(m,2H),2.12-1.97(m,1H),1.90-1.76(m,2H)。

[1143] 2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-[2-(4-哌啶基)乙氨基]异吲哚啉-1,3-二酮(中间物AVB)



R

[1144]



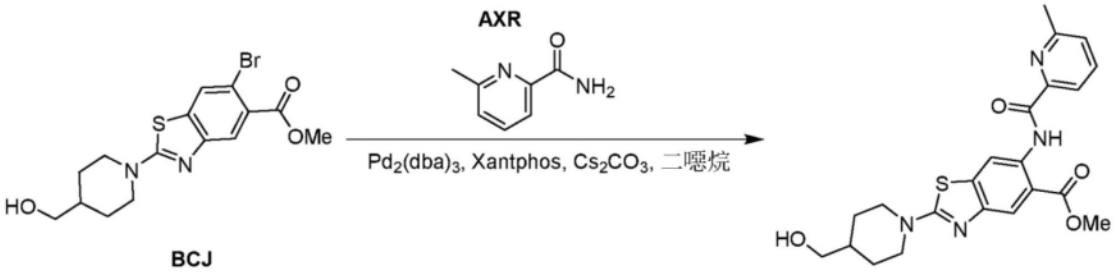
AVB

[1145] 步骤1-4-[2-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]乙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

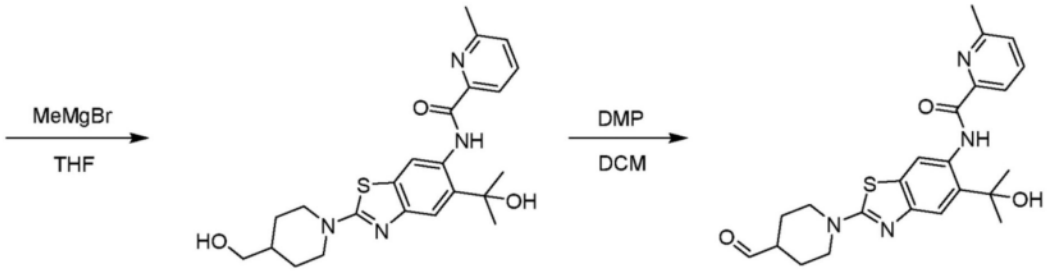
[1146] 向2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(0.34g,1.23mmol,中间物R)和4-(2-氨乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(281mg,1.23mmol,CAS#146093-46-1)于DMSO(5mL)中的混合物中添加DIPEA(318mg,2.46mmol)。在130℃下搅拌混合物2小时。完成后,将反应混合物倒入水(30mL)中且用EA(2×20mL)萃取。用盐水(2×30mL)洗涤合并的有机相,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到残余物。通过柱色谱(SiO_2,PE:EA=10:1至3:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(450mg,75%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.51(d,J=7.6Hz,1H),7.11(d,J=7.2Hz,1H),6.88(d,J=8.8Hz,1H),6.19(d,J=5.2Hz,1H),4.10(s,1H),3.35-3.28(m,2H),2.96-2.79(m,2H),2.78-2.65(m,4H),1.83-1.65(m,4H),1.65-1.52(m,4H),1.46(s,9H),1.18(d,J=7.2Hz,2H)。

[1147] 步骤2-2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-[2-(4-哌啶基)乙氨基]异吲哚啉-1,3-二酮向4-[2-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]乙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.12g,247μmol)于DCM(20mL)中的混合物中添加HCl/二噁烷(4M,185μL)。在20℃下搅拌反应混合物0.5小时。完成后,在真空中浓缩反应混合物,得到呈白色固体状的标题化合物(95.0mg,91%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z 385.1$(M+H)^+$。

[1148] N-[2-(4-甲酰基-1-哌啶基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-甲基-吡啶-2-甲酰胺(中间物BFQ)



[1149]



[1150] 步骤1-2-[4-(羟甲基)-1-哌啶基]-6-[(6-甲基吡啶-2-羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

[1151] 向6-溴-2-[4-(羟甲基)-1-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(450mg,1.17mmol,中间物BCJ)和6-甲基吡啶-2-甲酰胺(159mg,1.17mmol,中间物AXR)于二噁烷(10mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(761mg,2.34mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基二苯并吡喃(135mg,233μmol)和$Pd_2(dba)_3$(106mg,116μmol),随后在80℃下在N_2下搅拌反应混合物12小时。完成后,过滤反应混合物且在真空中浓缩滤液,得到残余物。通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1至4/1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(360mg,70%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.76(s,1H),9.20(s,1H),8.01-7.94(m,3H),7.55(dd,J=1.2,6.8Hz,1H),4.55(t,J=5.6Hz,1H),4.09-4.00(m,2H),3.96(s,3H),3.30-3.25(m,2H),3.21-3.12(m,2H),2.64(s,3H),1.84-1.75(m,2H),1.72-1.65(m,1H),1.28-1.20(m,2H)。

[1152] 步骤2-N-[5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-2-[4-(羟甲基)-1-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-甲基-吡啶-2-甲酰胺

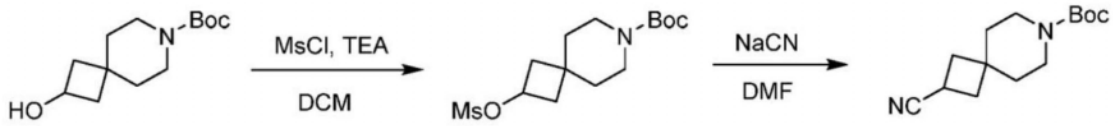
[1153] 在0℃下,向2-[4-(羟甲基)-1-哌啶基]-6-[(6-甲基吡啶-2-羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(330mg,749μmol)于THF(20mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,1.25mL),随后在0℃下搅拌反应混合物2小时。完成后,用H_2O(15mL)淬灭反应物,随后用DCM(2×30mL)萃取。合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩滤液,得到残余物。通过逆相(0.1%FA条件)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(80mg,24%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.40(s,1H),8.78(s,1H),7.99-7.88(m,2H),7.50(dd,J=1.2,7.2Hz,1H),7.41(s,1H),5.91(s,1H),4.53(t,J=5.2Hz,1H),4.08-3.96(m,2H),3.30-3.25(m,2H),3.17-3.09(m,2H),2.60(s,3H),1.82-1.74(m,2H),1.70-1.64(m,1H),1.59(s,6H),1.28-1.16(m,2H);LC-MS(ESI^+)m/z 441.2$(M+1)^+$。

[1154] 步骤3-N-[2-(4-甲酰基-1-哌啶基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-甲基-吡啶-2-甲酰胺

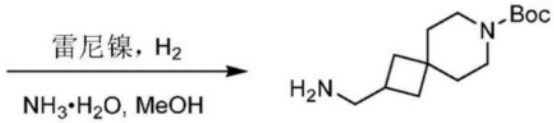
[1155] 向N-[5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-2-[4-(羟甲基)-1-哌啶基]-1,3-苯并噻唑-6-

基]-6-甲基-吡啶-2-甲酰胺(75mg,170μmol)于DCM(4.0mL)中的溶液中添加DMP(93.8mg,221μmol,68.5μL)和$NaHCO_3$(71.5mg,851μmol),随后在25℃下搅拌反应混合物3小时。完成后,用$Na_2S_2O_3$(10mL)淬灭反应混合物且用DCM(2×20mL)萃取。用饱和$NaHCO_3$(15mL)和盐水(2×15mL)洗涤合并的有机相,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈黄色固体状的标题化合物(60mg,80%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z 439.2$(M+1)^+$。

[1156] 2-(氨甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(中间物AJZ)



[1157]



AJZ

[1158] 步骤1-2-甲磺酰氧基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯

[1159] 在0℃下,向2-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(2.00g,8.29mmol,CAS# 240401-28-9)和TEA(2.10g,20.7mmol)于DCM(30mL)中的溶液中逐滴添加MsCl(1.14g,9.95mmol)。随后在20℃下搅拌反应混合物2hr。完成后,用水(50mL)淬灭混合物,随后用DCM(2×50mL)萃取。用柠檬酸(100ml)、盐水(2×100mL)洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩滤液,得到呈微黄色油状的标题化合物(2.60g,98%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.04(t,J=7.2Hz,1H),3.38-3.28(m,4H),2.99(s,3H),2.48-2.36(m,2H),2.14-2.04(m,2H),1.58-1.51(m,4H),1.45(s,9H)。

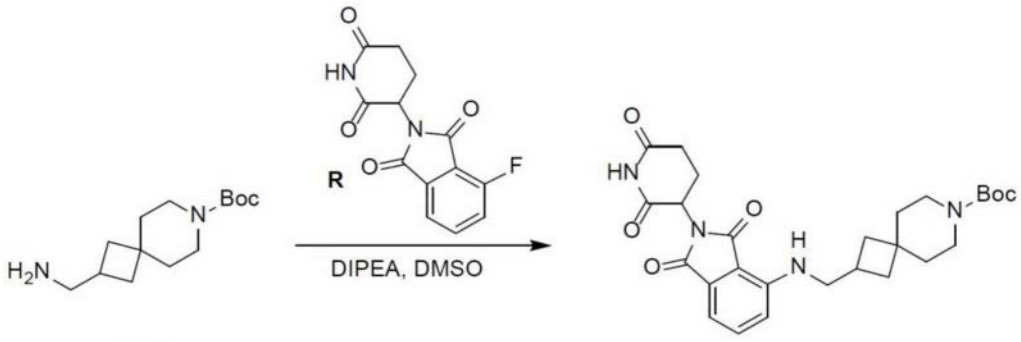
[1160] 步骤2-2-氰基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯

[1161] 向2-甲磺酰氧基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(2.60g,8.14mmol)于DMF(20mL)中的溶液中添加NaCN(598mg,12.2mmol)。在120℃下搅拌反应混合物3天。完成后,将反应混合物冷却到25℃,用水(100mL)稀释,随后用EA(2×100mL)萃取。用盐水(2×100mL)洗涤有机层且在真空中浓缩。通过硅胶色谱纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(1.32g,65%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.36-3.29(m,4H),3.13-3.02(m,1H),2.30-2.14(m,4H),1.66-1.62(m,2H),1.58-1.53(m,2H),1.45(s,9H)。

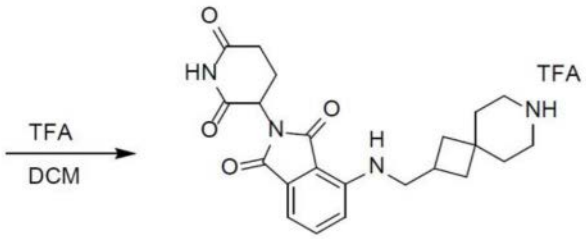
[1162] 步骤3-2-(氨甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯

[1163] 向2-氰基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(200mg,799μmol)和$NH_3 \cdot H_2O$(0.2mL)于MeOH(5mL)中的溶液中添加雷尼镍(30mg)。在H_2(15Psi)气氛下在20℃下搅拌反应混合物16hr。完成后,过滤混合物且在真空中浓缩滤液,得到呈白色固体状的标题化合物(200mg,98%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.37-3.32(m,2H),3.30-3.23(m,2H),2.70(d,J=7.2Hz,2H),2.33-2.24(m,1H),1.97-1.88(m,2H),1.59-1.55(m,2H),1.45(s,9H),1.44-1.37(m,4H)。

[1164] 4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基甲氨基)-2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(中间物AJF)



[1165] AJZ



AJF

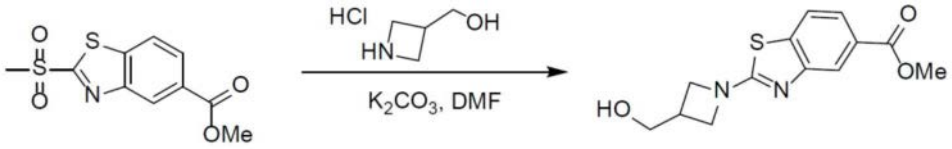
[1166] 步骤1-2-[[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯

[1167] 向2-(氨甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(200mg,786μmol,中间物AJZ)和2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(228mg,825μmol,中间物R)于DMSO(3mL)中的溶液中添加DIPEA(254mg,1.97mmol)。在125℃下搅拌反应混合物3hr。完成后,用水(50mL)稀释反应混合物,随后用EA(50mL)萃取。在真空中浓缩有机层。通过逆相(0.1%FA条件)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(260mg,65%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 511.3(M+H)$^+$。

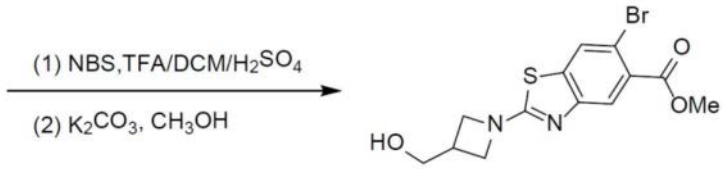
[1168] 步骤2-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基甲氨基)-2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1169] 向2-[[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(80.0mg,157μmol)于TFA(2mL)中的溶液中添加DCM(2mL)。在20℃下搅拌反应混合物2hr。完成后,在真空中浓缩反应混合物,得到呈黄色固体状的标题化合物(80mg,97%产率,TFA盐)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 411.2(M+H)$^+$。

[1170] 6-溴-2-[3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(中间物BFR)



[1171]



BFR

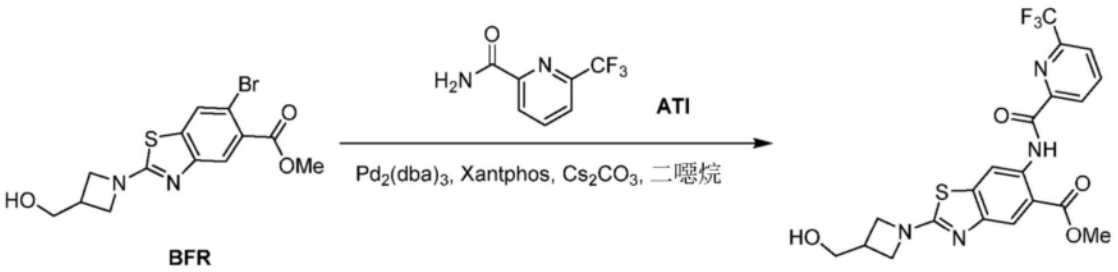
[1172] 步骤1-2-[3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

[1173] 在60℃下,将2-甲磺酰基-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(2.00g,7.37mmol,经由中间物BCJ的步骤1-3合成)、氮杂环丁烷-3-基甲醇(706mg,8.11mmol,CAS#928038-44-2)和K_2CO_3(2.04g,14.7mmol)于DMF(20mL)中的混合物搅拌2小时。完成后,用水(20mL)稀释反应混合物且用EA(3×20mL)萃取。用盐水(2×20mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈白色固体状的标题化合物(1.80g,87%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.17(d,J=1.6Hz,1H),7.70(dd,J=1.6,8.2Hz,1H),7.57(d,J=8.4Hz,1H),4.21(t,J=8.4Hz,2H),3.96(dd,J=5.2,8.4Hz,2H),3.85(s,3H),3.83(d,J=6.0Hz,2H),3.05-2.93(m,1H)。

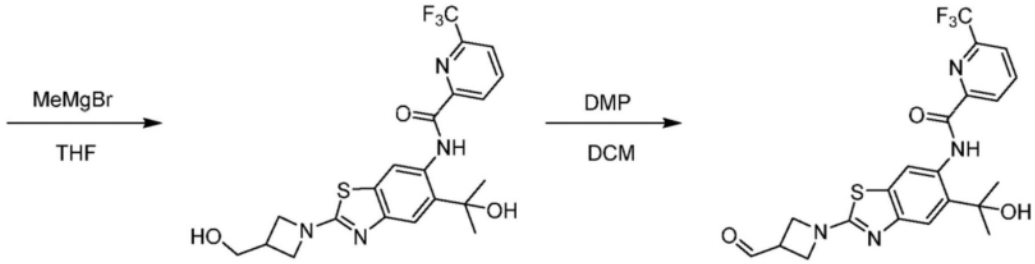
[1174] 步骤2-6-溴-2-[3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

[1175] 向2-[3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(1.50g,5.39mmol)于DCM(6.0mL)、TFA (6.0mL)和H_2SO_4(3.0mL)的混合溶液中的溶液中添加NBS(1.15g,6.47mmol)。在0℃下搅拌反应混合物12小时。完成后,将K_2CO_3(2.23g,16.17mmol)于MeOH(1.0mL)中的溶液添加至上述混合物中且在25℃下搅拌0.5小时。此后,用水(10mL)稀释反应混合物,随后用DCM(3×10mL)萃取。用盐水(3×10mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到残余物。通过硅胶色谱(PE/EA/DCM=1:1:0.1)纯化残余物,得到呈棕色固体状的标题化合物(1.1g,57%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.01(s,1H),7.86(s,1H),4.29(t,J=8.4Hz,2H),4.03(m,3H),3.94(s,3H),3.91(d,J=5.6Hz,2H),3.14-3.02(m,1H)。

[1176] N-[2-(3-甲酰基氮杂环丁烷-1-基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(中间物BFS)



[1177]



[1178] 步骤1-2-[3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基]-6-[[6-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]氨基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

[1179] 在80℃下,将6-溴-2-[3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(400mg,1.12mmol,中间物BFR)、6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(212mg,1.12mmol,中间物ATI)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基二苯并吡喃(129mg,223μmol)、$Pd_2(dba)_3$(102mg,111μmol)和Cs_2CO_3(729mg,2.24mmol)于二噁烷(8.0mL)中的混合物搅拌12小时。完成后,过滤反应混合物且在真空中浓缩,得到残余物。通过硅胶色谱(PE/EA=1:1)纯化残余物,得到呈棕色固体状的标题化合物(240mg,45%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ12.89(s,1H),9.20(s,1H),8.42(d,J=5.0Hz,1H),8.24(s,1H),8.04(t,J=7.6Hz,1H),7.80(d,J=7.6Hz,1H),4.22(t,J=8.4Hz,2H),4.00-3.93(m,5H),3.83(d,J=6.4Hz,2H),3.07-2.93(m,1H)。

[1180] 步骤2-N-[2-[3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

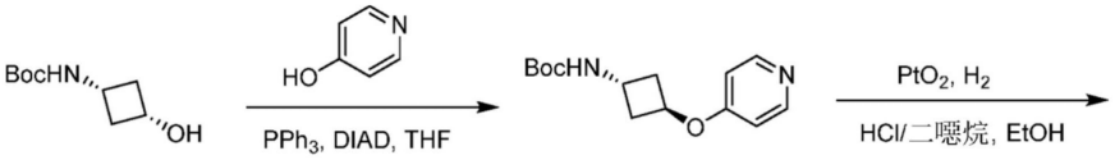
[1181] 在0℃下,向2-[3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基]-6-[[6-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]氨基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(190mg,407μmol)于THF(2.0mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,1.36mL)。在25℃下搅拌反应混合物2小时。完成后,用饱和NH_4Cl水溶液(1.0mL)淬灭反应混合物,用水(5.0mL)稀释,随后用EA(3×5.0mL)萃取。用盐水(2×5.0mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈棕色固体状的标题化合物(120mg,63%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ12.29(s,1H),8.94(s,1H),8.49(d,J=7.6Hz,1H),8.11(t,J=7.6Hz,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),7.61(s,1H),5.31(s,2H),4.28(t,J=8.0Hz,2H),4.01(dd,J=5.6,8.0Hz,2H),3.91(t,J=5.2Hz,2H),3.13-3.00(m,1H),1.76(s,6H)。

[1182] 步骤3-N-[2-(3-甲酰基氮杂环丁烷-1-基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

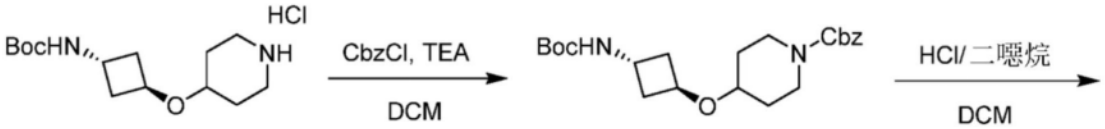
[1183] 向N-[2-[3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(50.0mg,107μmol)于DCM(0.5mL)中的溶液中添加

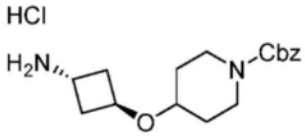
DMP(59.1mg,139μmol)。在25℃下搅拌反应混合物2小时。完成后,用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(1.0mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(1.0mL)淬灭反应混合物。用水(5.0mL)稀释反应混合物,随后用DCM(3×5.0mL)萃取。用盐水(2×5.0mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈棕色固体状的标题化合物(40.0mg,80%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ12.24(s,1H),9.88(d,J=1.6Hz,1H),8.89(s,1H),8.42(d,J=7.6Hz,1H),8.04(t,J=8.0Hz,1H),7.77(d,J=7.6Hz,1H),7.55(s,1H),4.37-4.24(m,4H),3.66-3.55(m,1H),1.69(s,6H)。

[1184] 4-(3-氨基环丁氧基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(中间物ARB)



[1185]





ARB

[1186] 步骤1-N-[3-(4-吡啶氧基)环丁基]氨甲酸叔丁酯

[1187] 向N-(3-羟基环丁基)氨甲酸叔丁酯(500mg,2.67mmol,CAS#154748-63-7)和吡啶-4-醇(253mg,2.67mmol,CAS#626-64-2)于THF(2.0mL)中的混合物中添加PPh_3(1.05g,4.01mmol)。随后在0℃下将DIAD(810mg,4.01mmol)添加至混合物中。在50℃下搅拌混合物12小时。完成后,在真空中浓缩反应物,得到残余物。通过逆相(0.1%FA条件)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(365mg,51%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.37(br s,2H),7.31(d,J=6.8Hz,1H),6.83(d,J=4.8Hz,2H),4.92-4.84(m,1H),4.09(d,J=6.8Hz,1H),2.46-2.28(m,4H),1.38(s,9H)。

[1188] 步骤2-N-[3-(4-哌啶基氧基)环丁基]氨甲酸叔丁酯

[1189] 在H_2(50psi)下,向N-[3-(4-吡啶氧基)环丁基]氨甲酸叔丁酯(450mg,1.70mmol)于THF(30mL)中的混合物中添加PtO_2(386mg,1.70mmol)和HCl/二噁烷(4M,851μL)。在25℃下搅拌混合物12小时。完成后,过滤混合物且在真空中浓缩,得到呈白色固体状的标题化合物(425mg,92%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.30-8.86(m,2H),7.22-7.05(m,1H),4.22-4.14(m,1H),4.00-3.89(m,1H),3.56-3.48(m,1H),3.10(s,1H),3.02-2.88(m,3H),2.16-2.07(m,3H),1.91(d,J=13.6Hz,1H),1.72-1.59(m,3H),1.37(d,J=1.1Hz,9H)。

[1190] 步骤3-4-[3-(叔丁氧基羰氨基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸苯甲酯

[1191] 向N-[3-(4-哌啶基氧基)环丁基]氨甲酸叔丁酯(345mg,1.28mmol)于DCM(5mL)中

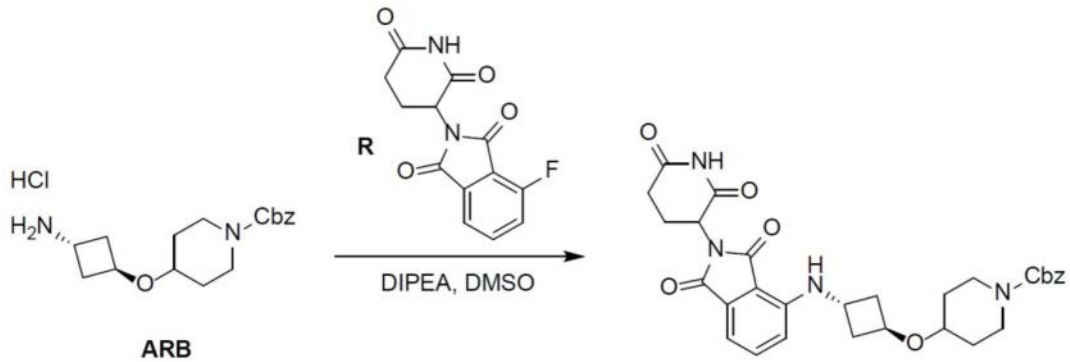
的混合物中添加TEA(387mg,3.83mmol)和CbzCl(326mg,1.91mmol)。在20℃下搅拌混合物1小时。完成后,浓缩反应混合物,得到残余物。通过柱色谱(SiO_2,PE:EA=2:1)纯化残余物,得到呈棕色油状的标题化合物(430mg,83%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.39-7.27(m,5H),5.13(s,2H),4.79-4.53(m,1H),4.27-4.07(m,2H),3.89-3.79(m,2H),3.53-3.35(m,1H),3.17(d,J=26.4Hz,2H),2.43-2.26(m,2H),2.23-2.09(m,2H),1.77(s,2H),1.57-1.47(m,2H),1.44(s,9H)。

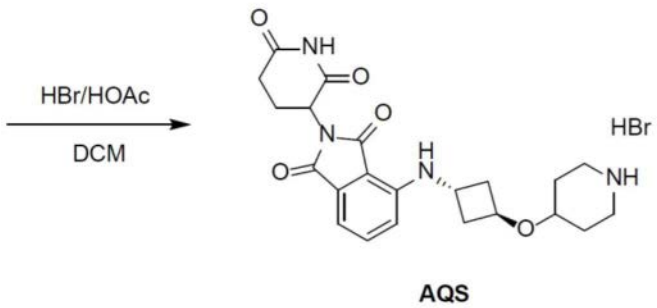
[1192] 步骤4-4-(3-氨基环丁氧基)哌啶-1-甲酸苯甲酯

[1193] 向4-[3-(叔丁氧基羰氨基)环丁氧基]哌啶-1-甲酸苯甲酯(420mg,1.04mmol)于DCM(20mL)中的混合物中添加HCl/二噁烷(4M,778μL)。在20℃下搅拌反应混合物0.5小时。完成后,在真空中浓缩反应混合物,得到呈黄色固体状的标题化合物(353mg,99%产率,HCl盐)。LC-MS(ESI^+)m/z 305.2$(M+H)^+$。

[1194] 2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-[[3-(4-哌啶基氧基)环丁基]氨基]异吲哚啉-1,3-二酮(中间物AQS)

[1195]





AQS

[1196] 步骤1-4-[3-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸苯甲酯

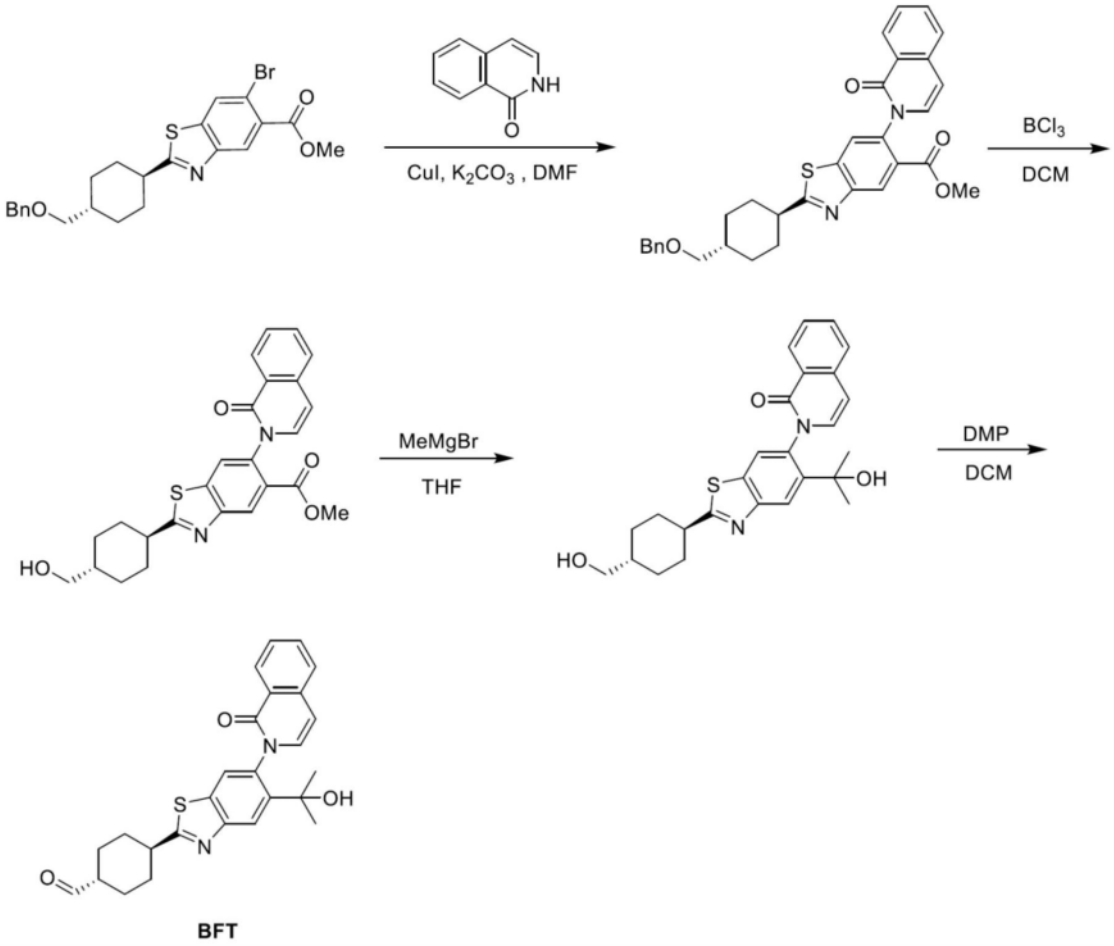
[1197] 向2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(259mg,938μmol,中间物R)和4-(3-氨基环丁氧基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(320mg,938μmol,HCl盐,中间物ARB)于DMSO(10mL)中的混合物中添加DIPEA(243mg,1.88mmol)。在130℃下搅拌混合物2小时。完成后,将混合物倒入水(30mL)中且用乙酸乙酯(2×20mL)萃取水相。用盐水(2×30mL)洗涤合并的有机相,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到残余物。通过逆相(0.1%FA条件)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(220mg,41%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.12(s,1H),7.67-7.53(m,1H),7.43-7.27(m,5H),7.09(d,J=7.2Hz,1H),6.91(d,J=8.4Hz,1H),6.51(d,J=5.6Hz,1H),5.13-5.01(m,3H),4.33(d,J=6.0Hz,1H),4.12(d,J=4.4Hz,1H),3.80-3.70(m,2H),3.54-3.44(m,1H),3.20-3.03(m,2H),2.97-2.84(m,

1H),2.70-2.54(m,2H),2.42-2.32(m,2H),2.31-2.21(m,2H),2.08-1.99(m,1H),1.86-1.73(m,2H),1.42-1.29(m,2H)。

[1198] 步骤2-2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-[[3-(4-哌啶基氧基)环丁基]氨基]异吲哚啉-1,3-二酮

[1199] 向4-[3-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]环丁氧基]哌啶-1-甲酸苯甲酯(40mg,71.3μmol)于DCM(5mL)中的混合物中添加HBr/HOAc(19.2mg,71.3μmol,12.9μL)。在20℃下搅拌混合物0.5小时。完成后,在真空中浓缩混合物,得到呈棕色油状的标题化合物(32.0mg,100%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z 427.3$(M+H)^+$。

[1200] 4-[5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-6-(1-侧氧基-2-异喹啉基)-1,3-苯并噻唑-2-基]环己烷甲醛(中间物BFT)

[1201] 

BFT

[1202] 步骤1-2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-(1-侧氧基-2-异喹啉基)-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

[1203] 在25℃下,向2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-溴-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(500mg,1.05mmol,经由中间物BAW的步骤1-3合成)和2H-异喹啉-1-酮(183mg,1.26mmol,CAS#491-30-5)于DMF(8.0mL)中的溶液中添加CuI(100mg,526μmol)和K_2CO_3(291mg,2.11mmol),随后在130℃下在N_2下搅拌反应混合物12小时。完成后,过滤混合物且在真空中浓缩滤液,得到残余物。通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1)纯化残余物,得到呈黄色油状的标题化合物(200mg,35%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.47(s,1H),8.30(s,1H),8.21(d,J=8.0Hz,1H),7.79-7.70(m,2H),7.58-7.52(m,1H),7.50-7.44(m,1H),

6.74(d,J＝7.6Hz,1H),4.48(s,2H),3.64-3.59(m,3H),3.31(s,2H),3.21-3.12(m,1H),2.26-2.17(m,2H),1.96-1.90(m,2H),1.69-1.59(m,2H),1.25-1.16(m,2H);LC-MS(ESI+)m/z 539.1(M+H)$^+$。

[1204] 步骤2-2-[4-(羟甲基)环己基]-6-(1-侧氧基-2-异喹啉基)-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

[1205] 在0℃下,向2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-(1-侧氧基-2-异喹啉基)-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(130mg,241μmol)于DCM(2.5mL)中的溶液中添加BCl_3(1.0M,2.41mL)。在0-25℃下搅拌混合物1小时。完成后,用H_2O(15mL)稀释反应混合物且用EA(3×5mL)萃取。合并的有机层通过盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩滤液,得到呈黄色油状的标题化合物(100mg,92%产率)。LC-MS(ESI+)m/z 449.2(M+H)$^+$。

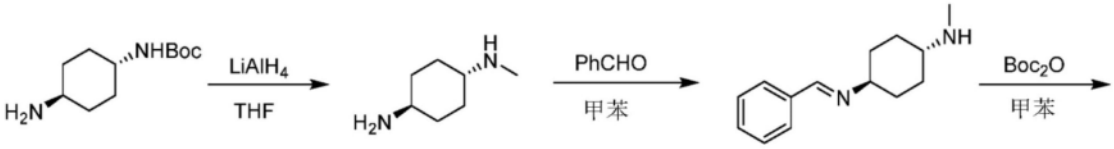
[1206] 步骤3-2-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]异喹啉-1-酮

[1207] 在0℃下,向2-[4-(羟甲基)环己基]-6-(1-侧氧基-2-异喹啉基)-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(100mg,222μmol)于THF(2.0mL)中的溶液中添加MeMgBr(3.0M,371μL)。在0-25℃下搅拌混合物2小时。完成后,在0℃下用饱和NH_4Cl水溶液(2.0mL)淬灭反应混合物且用H_2O(15mL)稀释。用EA(3×15mL)萃取混合物。用盐水(20mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩滤液,得到残余物。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150×25×10μm;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:32%-59%,9min)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(40.0mg,40%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.32(s,1H),8.23(d,J＝8.0Hz,1H),7.91(s,1H),7.80-7.69(m,2H),7.54(t,J＝7.2Hz,1H),7.36(d,J＝7.6Hz,1H),6.68(d,J＝7.6Hz,1H),5.13(s,1H),4.50-4.31(m,1H),3.29(s,2H),3.14-3.04(m,1H),2.19(d,J＝12.4Hz,2H),1.89(d,J＝11.2Hz,2H),1.67-1.49(m,3H),1.36(d,J＝9.2Hz,6H),1.19-1.07(m,2H);LC-MS(ESI+)m/z 431.0(M-17)$^+$。

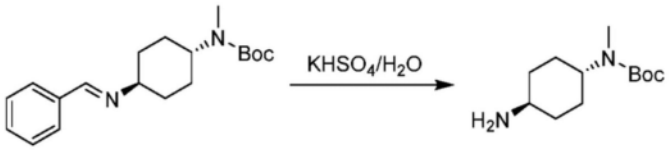
[1208] 步骤4-4-[5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-6-(1-侧氧基-2-异喹啉基)-1,3-苯并噻唑-2-基]环己烷甲醛

[1209] 在25℃下,向2-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]异喹啉-1-酮(40.0mg,89.1μmol)于DCM(1.0mL)中的溶液中添加DMP(49.1mg,115μmol)。在25℃下搅拌反应混合物2小时。完成后,用饱和$Na_2S_2O_3$(3.0mL)和$NaHCO_3$水溶液(3.0mL)淬灭反应混合物,且随后用H_2O(15mL)稀释。用DCM(3×5mL)萃取混合物。用盐水(2×5mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈白色固体状的标题化合物(39.0mg,97%产率)。LC-MS(ESI+)m/z 429.3(M-17)$^+$。

[1210] N-(4-氨基环己基)-N-甲基-氨甲酸叔丁酯(中间物AOZ)



[1211]



AOZ

[1212] 步骤1-N4-甲基环己烷-1,4-二胺

[1213] 在0℃下,向N-(4-氨基环己基)氨甲酸叔丁酯(15.0g,70.0mmol,CAS#177906-48-8)于THF(100mL)中的溶液中添加$LiAlH_4$(13.3g,350mmol)。在70℃下搅拌混合物3小时。完成后,将反应物冷却到20℃,随后将其用H_2O(80mL)淬灭,过滤且用EA(3×150mL)洗涤滤饼。合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈黄色固体状的标题化合物(6.90g,100%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ2.48-2.41(m,1H),2.27-2.21(m,3H),2.13-2.10(m,1H),1.85-1.65(m,4H),1.06-0.87(m,4H)。

[1214] 步骤2-4-(苯亚甲基胺)-N-甲基-环己胺

[1215] 在120℃下搅拌N4-甲基环己烷-1,4-二胺(3.20g,20.0mmol)和苯甲醛(2.20g,21.0mmol)于甲苯(50mL)中的溶液16小时。完成后,在真空中浓缩反应物,得到呈黄色油状的标题化合物(4.00g,100%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.37(s,1H),7.75-7.69(m,2H),7.45-7.41(m,3H),3.17(br s,1H),2.30(s,4H),1.98-1.91(m,2H),1.71-1.63(m,2H),1.60-1.47(m,2H),1.16-1.05(m,2H)。

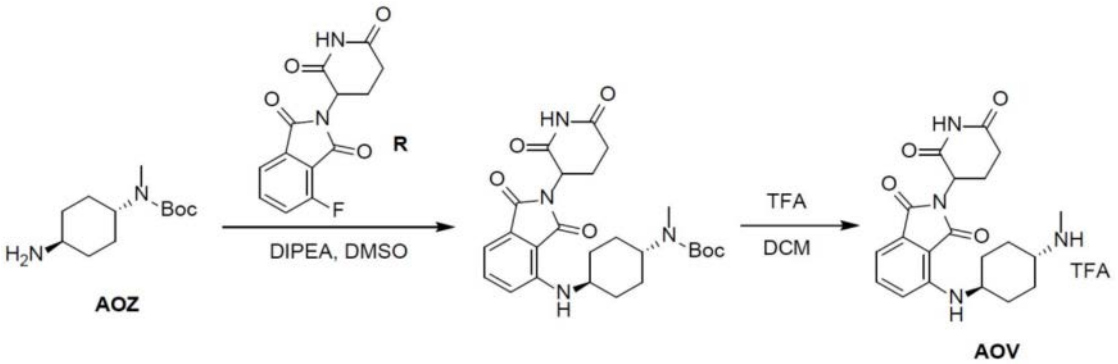
[1216] 步骤3-N-[4-[(E)-苯亚甲基氨基]环己基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯

[1217] 向4-[(E)-苯亚甲基氨基]-N-甲基-环己胺(4.00g,18.5mmol)于甲苯(60mL)中的溶液中添加$(Boc)_2O$(4.80g,22.2mmol,5.1mL)。在25℃下搅拌混合物3小时。完成后,在真空下去除有机溶剂,得到呈黄色油状的标题化合物(5.00g,90%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.42(s,1H),7.81-7.73(m,2H),7.52-7.46(m,3H),4.02-3.71(m,1H),3.24(d,J=4.2Hz,1H),2.74(s,3H),1.83-1.74(m,2H),1.73-1.62(m,6H),1.46(s,9H)。

[1218] 步骤4-N-(4-氨基环己基)-N-甲基-氨甲酸叔丁酯

[1219] 将$KHSO_4$(7.5g,55.3mmol)于H_2O(56mL)中的溶液添加至N-[4-[(E)-苯亚甲基氨基]环己基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯(5g,15.8mmol)中,且在25℃下搅拌反应物3h。完成后,用MTBE(3×50mL)萃取反应物且用NaOH(6N)将水相碱化至pH=11,随后用DCM(5×50mL)萃取。有机相经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空下浓缩,得到呈无色油状的标题化合物(3.00g,90%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z 229.7$(M+H)^+$。

[1220] 2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-[[4-(甲氨基)环己基]氨基]异吲哚啉-1,3-二酮(中间物AOV)

[1221] 

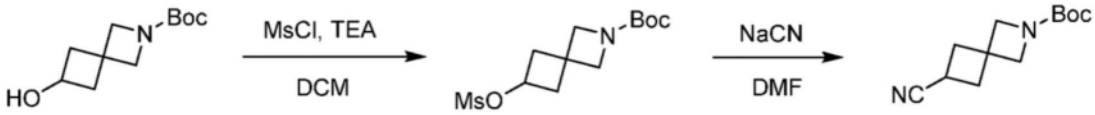
[1222] 步骤1-N-[4-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]环己基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯

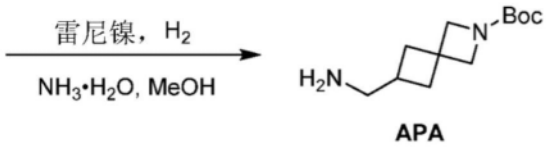
[1223] 向N-(4-氨基环己基)-N-甲基-氨甲酸叔丁酯(3.00g,13.1mmol,中间物AOZ)和2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(3.60g,13.1mmol,中间物R)于DMSO(30mL)中的溶液中添加DIPEA(3.40g,26.3mmol,4.6mL)。在130℃下搅拌混合物2小时。完成后,通过逆相HPLC(0.1%FA条件)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(3.40g,48%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 485.5(M+H)$^+$。

[1224] 步骤2-2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-[[4-(甲氨基)环己基]氨基]异吲哚啉-1,3-二酮

[1225] 向N-[4-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]环己基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯(0.60g,1.2mmol)于DCM(8mL)中的溶液中添加TFA(6.20g,54.0mmol,4mL)。在25℃下搅拌混合物0.5小时。完成后,在真空中浓缩反应混合物,得到呈黄色油状的标题化合物(1.00g,100%产率,TFA)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 384.9(M+H)$^+$。

[1226] 6-(氨甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(中间物APA)



[1227] 

[1228] 步骤1-6-((甲磺酰基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1229] 在0℃下,向6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(2.5g,11.7mmol,CAS#1147557-97-8)于DCM(20mL)中的溶液中添加MsCl(2.01g,17.6mmol)和TEA(3.56g,35.2mmol,4.89mL)。在25℃下搅拌所得混合物2小时。完成后,用水(20mL)淬灭反应混合物且用EA(100mL)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈黄色固体状的标题化合物(3.2g,94%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.89(q,J=7.2Hz,1H),3.92(d,J=1.8Hz,4H),2.98(s,3H),2.72-2.65(m,2H),2.51-2.42(m,2H),1.42(s,9H)。

[1230] 步骤2-6-氰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1231] 向6-甲磺酰氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(3.2g,11.0mmol)于DMF(30mL)中的溶液中添加NaCN(2.15g,43.9mmol)。在100℃下搅拌混合物18小时。完成后,将

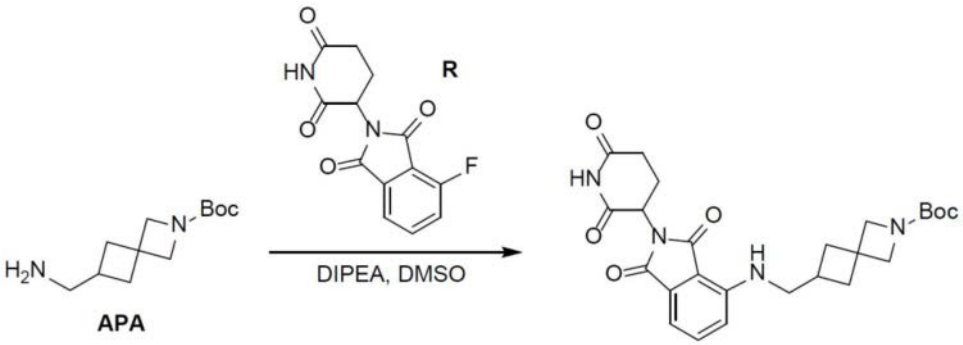
反应混合物倒入水(200mL)中且用EA(2×200mL)萃取。用盐水(200mL)洗涤有机层且经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过柱色谱(SiO_2,PE:EA=10:1至5:1)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(1.6g,66%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.94(d,J=4.4Hz,4H),3.00(q,J=8.3Hz,1H),2.67-2.52(m,4H),1.43(s,9H)。

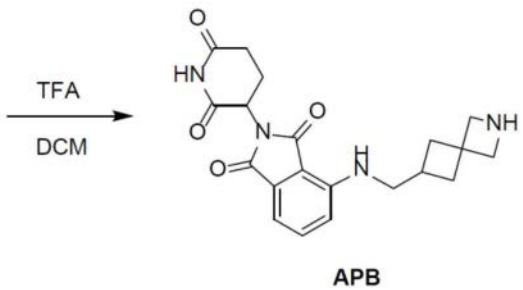
[1232] 步骤3-6-(氨甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1233] 向6-氰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(0.8g,3.60mmol)于MeOH(5.0mL)中的溶液中添加雷尼镍(200mg)和$NH_3 \cdot H_2O$(1.01g,7.20mmol)。在H_2(50psi)下在25℃下搅拌反应混合物4小时。完成后,过滤反应混合物且在真空中浓缩,得到呈无色油状的标题化合物(800mg,98%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.92(s,2H),3.81(s,2H),2.65(d,J=7.0Hz,2H),2.30-2.22(m,2H),2.22-2.11(m,1H),1.85-1.77(m,2H),1.43(s,9H)。

[1234] 4-((2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基甲基)氨基)-2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(中间物APB)

[1235]





APB

[1236] 步骤1-6-(((2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

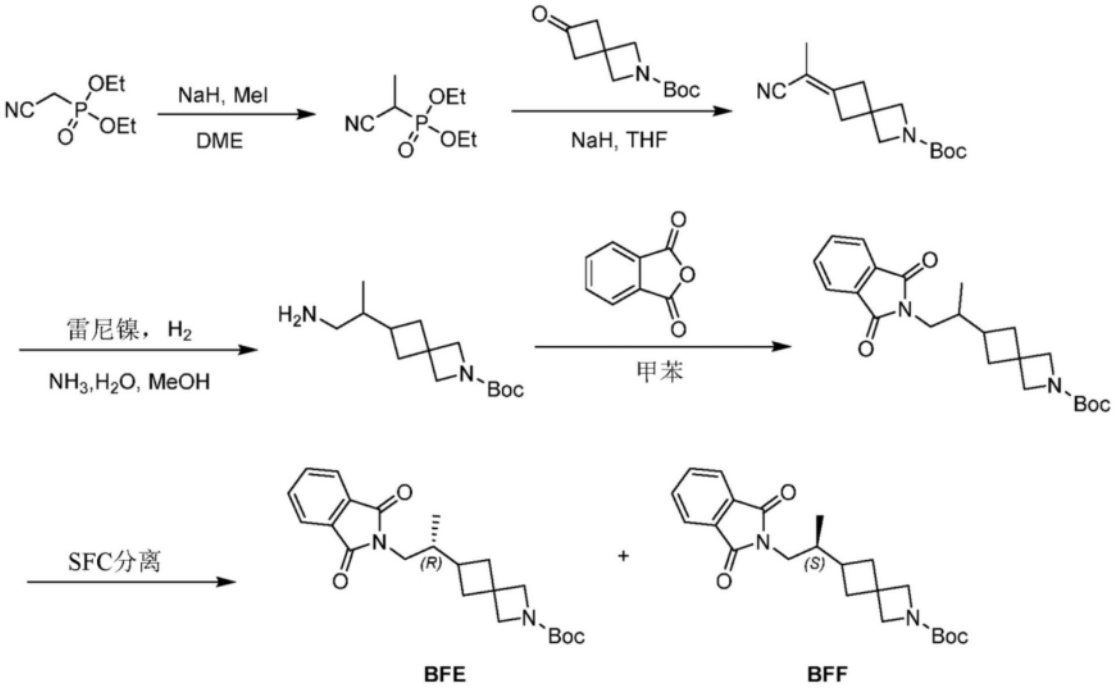
[1237] 向6-(氨甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(100mg,442μmol,中间物APA)和2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(147mg,530μmol,中间物R)于DMSO(2mL)中的溶液中添加DIPEA(171mg,1.33mmol,231μL)。在130℃下搅拌混合物1小时。完成后,过滤反应混合物且在真空中浓缩滤液,得到残余物。通过逆相(FA条件)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(140mg,66%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.90(brs,1H),7.43(dd,J=7.3,8.4Hz,1H),7.04(d,J=7.0Hz,1H),6.79(d,J=8.5Hz,1H),6.11(t,J=5.4Hz,1H),4.89-4.80(m,1H),3.88(s,2H),3.78(s,2H),3.22-3.13(m,2H),2.89-2.60(m,3H),2.47-2.36(m,1H),2.33-2.23(m,2H),2.13-2.01(m,1H),1.93-1.83(m,2H),1.36(s,9H),0.84-0.75(m,2H).LC-MS(ESI^+)m/z 483.3$(M+H)^+$。

[1238] 步骤2-4-((2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基甲基)氨基)-2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)

异吲哚啉-1,3-二酮

[1239] 向6-[[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(70mg,145μmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(1mL)。在25℃下搅拌混合物1小时。完成后,在真空中浓缩反应混合物,得到呈黄色固体状的标题化合物(55mg,99%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 383.2(M+H)$^+$。

[1240] 6-[(1R)-2-(1,3-二侧氧基异吲哚啉-2-基)-1-甲基-乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(中间物BFE)和6-[(1S)-2-(1,3-二侧氧基异吲哚啉-2-基)-1-甲基-乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(中间物BFF)

[1241] 

[1242] 步骤1-2-二乙氧基磷酰基丙腈

[1243] 在0℃下,向2-二乙氧基磷酰基乙腈(10.0g,56.45mmol,CAS#2537-48-6)于DMF(100mL)中的混合物中添加NaH(2.71g,67.7mmol,60%于矿物油中的分散液),且搅拌混合物1小时。随后将CH_3I(9.62g,67.7mmol)逐滴添加至混合物中。在20℃下搅拌混合物2小时。完成后,将混合物倒入水(300mL)中。用乙酸乙酯(2×200mL)萃取水相。用盐水(2×200mL)洗涤合并的有机相,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到残余物。通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=3:1至0:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(7.20g,66%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.29-4.19(m,4H),3.05-2.82(m,1H),1.57-1.51(m,3H),1.41-1.34(m,6H)。

[1244] 步骤2-6-(1-氰亚乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1245] 在0℃下,向2-二乙氧基磷酰基丙腈(7.20g,37.7mmol)于THF(80mL)中的混合物中添加NaH(1.81g,45.2mmol,60%于矿物油中的分散液)且搅拌混合物1小时。随后将6-侧氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(9.55g,45.2mmol,CAS#1147557-97-8)添加至混合物中且在20℃下搅拌混合物2小时。完成后,将残余物倒入水(150mL)中且用乙酸乙酯(2×80mL)萃取水相。用盐水(2×80mL)洗涤合并的有机相,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到残余物。通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=3:1至0:1)纯化残余物,得到呈白

色固体状的标题化合物(4.50g,48%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.94-3.87(m,4H),3.00(d,J=1.6Hz,2H),2.87(s,2H),1.72-1.66(m,3H),1.37(s,9H)。

[1246] 步骤3-6-(2-氨基-1-甲基-乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1247] 在H_2(50psi)下向6-(1-氰亚乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(3.20g,12.9mmol)于MeOH(50mL)和$NH_3\cdot H_2O$(5mL)中的混合物中添加雷尼镍(1.10g,12.89mmol),且在30℃下搅拌混合物12小时。完成后,过滤混合物且在真空中浓缩,得到呈白色固体状的标题化合物(2.70g,82%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.85(s,2H),3.69(s,2H),2.81-2.20(m,2H),2.14(d,J=8.0Hz,2H),1.87-1.69(m,3H),1.36(s,9H),1.30-1.18(m,2H),1.08(d,J=15.2Hz,1H),0.74(d,J=6.4Hz,3H)。

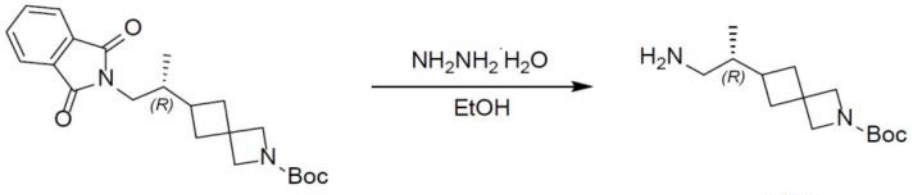
[1248] 步骤4-6-[2-(1,3-二侧氧基异吲哚啉-2-基)-1-甲基-乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1249] 在110℃下搅拌异苯并呋喃-1,3-二酮(1.89g,12.7mmol)和6-(2-氨基-1-甲基-乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(2.70g,10.6mmol)于甲苯(50mL)中的溶液12小时。完成后,在真空中浓缩混合物,得到残余物。通过柱色谱(SiO_2,PE:EA=10:1至3:1)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(3.60g,77%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.86(dd,J=2.8,5.2Hz,2H),7.74(dd,J=3.2,5.2Hz,2H),3.93(s,2H),3.75(s,2H),3.59-3.42(m,2H),2.30-2.14(m,2H),2.00-1.83(m,4H),1.43(s,9H),0.82(d,J=6.4Hz,3H)。

[1250] 步骤5-6-[(1R)-2-(1,3-二侧氧基异吲哚啉-2-基)-1-甲基-乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯和6-[(1S)-2-(1,3-二侧氧基异吲哚啉-2-基)-1-甲基-乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1251] 通过SFC分离6-[2-(1,3-二侧氧基异吲哚啉-2-基)-1-甲基-乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(3.50g,9.10mmol)。通过SFC(柱:daicel chiralcel od(250mm×30mm,10μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O.MEOH];B%:%-%,0min;0min min)和(柱:daicel chiralcel ad(250mm×30mm,10μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O ETOH];B%:25%-25%,5.4min;130minmin)纯化残余物,得到呈白色固体状的6-[(1R)-2-(1,3-二侧氧基异吲哚啉-2-基)-1-甲基-乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(1.20g,34%产率)和6-[(1S)-2-(1,3-二侧氧基异吲哚啉-2-基)-1-甲基-乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(1.20g,34%产率)。任意指定对映异构体的绝对立体化学。

[1252] 6-[(1R)-2-氨基-1-甲基-乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(中间物BFG)

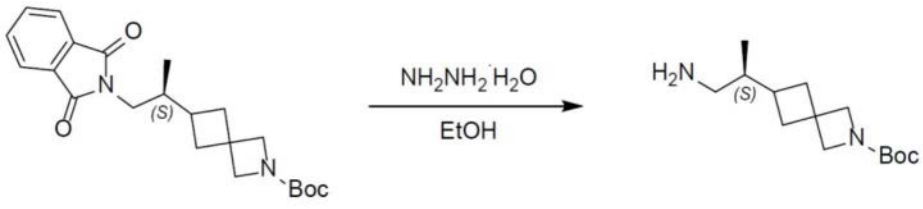
[1253] 

BFE BFG

[1254] 向6-[(1R)-2-(1,3-二侧氧基异吲哚啉-2-基)-1-甲基-乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(600mg,1.56mmol,中间物BFE)于EtOH(20mL)中的混合物中添加$N_2H_4\cdot H_2O$(208mg,3.12mmol,75%溶液)。在80℃下搅拌混合物2小时。完成后,将混合物冷却到20℃且过滤。在真空中浓缩母液。随后向DCM中添加残余物且在10分钟下搅拌混合物。过滤混合物在真空中浓缩母液,得到呈白色固体状的标题化合物(305mg,76%产率)。^{1}H NMR(400MHz,

$CDCl_3$) δ3.94(s,2H),3.78(s,2H),2.65(dd,J＝4.4,12.4Hz,1H),2.36(dd,J＝7.2,12.4Hz,1H),2.25-2.19(m,2H),1.94-1.78(m,3H),1.44(s,9H),1.39-1.30(m,3H),0.83(d,J＝6.8Hz,3H)。

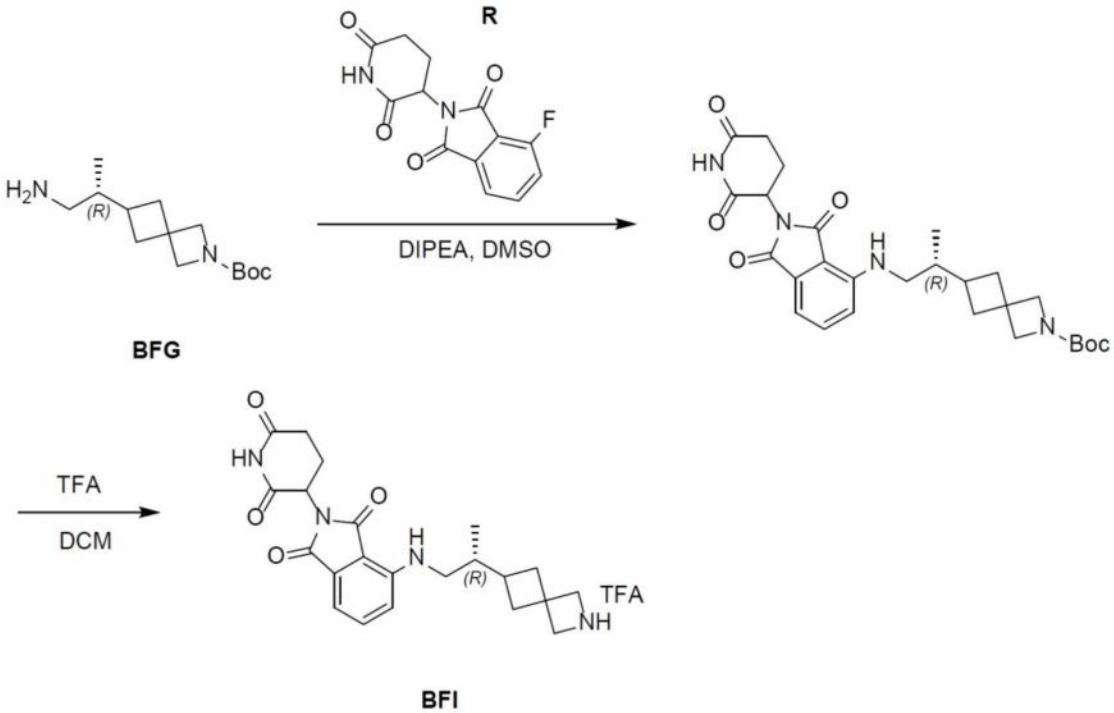
[1255] 6-[(1S)-2-氨基-1-甲基-乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(中间物BFH)

[1256] 

BFF BFH

[1257] 向6-[(1S)-2-(1,3-二侧氧基异吲哚啉-2-基)-1-甲基-乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(500mg,1.30mmol,中间物BFF)于EtOH(10mL)中的混合物中添加$N_2H_4 \cdot H_2O$(132mg,26μL,98％溶液)。在80℃下搅拌反应混合物12小时。完成后,在真空中浓缩反应混合物。用DCM(20mL)稀释残余物且过滤。在真空中浓缩滤液,得到呈淡黄色油状的标题化合物(300mg,90％产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ3.92(s,2H),3.76(s,2H),2.67-2.61(m,1H),2.40-2.31(m,1H),2.25-2.16(m,2H),1.93-1.75(m,3H),1.43(s,9H),1.40-1.26(m,3H),0.81(d,J＝6.6Hz,3H)。

[1258] 4-[[(2R)-2-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)丙基]氨基]-2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(中间物BFI)

[1259] 

BFG BFI

[1260] 步骤1-6-[(1R)-2-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]-1-甲基-乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

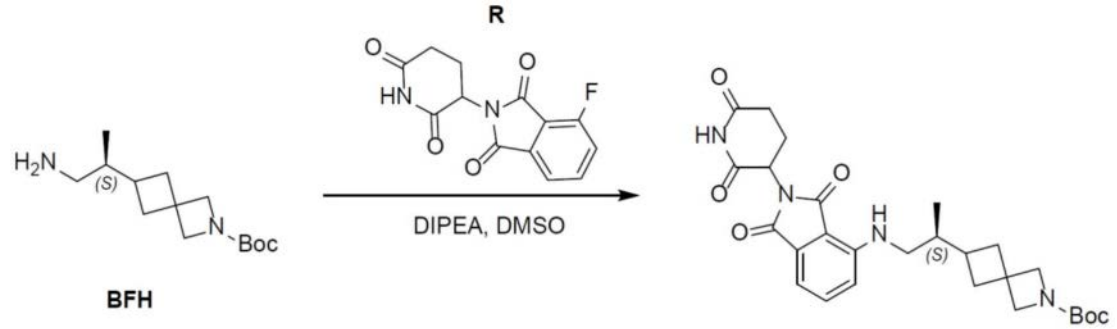
[1261] 向2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(326mg,1.18mmol,中间物R)和6-[(1R)-2-氨基-1-甲基-乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(300mg,1.18mmol,中间物BFG)于DMSO(10mL)中的混合物中添加DIPEA(304.85mg,2.36mmol,410.85

μL)。在130℃下搅拌混合物2小时。完成后，将残余物倒入水(30mL)中且用乙酸乙酯(2×20mL)萃取水相。用盐水(2×30mL)洗涤合并的有机相，经无水Na_2SO_4干燥，过滤且在真空中浓缩，得到残余物。通过逆相纯化残余物，得到呈黄色固体状的标题化合物(425mg，70％产率)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ8.07(s，1H)，7.50(dd，J＝7.2，8.4Hz，1H)，7.10(d，J＝6.8Hz，1H)，6.86(d，J＝8.4Hz，1H)，6.26(t，J＝5.2Hz，1H)，4.92(dd，J＝5.2，12.0Hz，1H)，3.98-3.92(m，2H)，3.79(s，2H)，3.23-3.12(m，1H)，3.00(dd，J＝6.4，13.2Hz，1H)，2.94-2.87(m，1H)，2.85-2.69(m，2H)，2.37-2.22(m，2H)，2.19-2.11(m，1H)，1.98-1.85(m，2H)，1.68(dd，J＝7.2，14.8Hz，2H)，1.43(s，9H)，0.92(d，J＝6.8Hz，3H)。

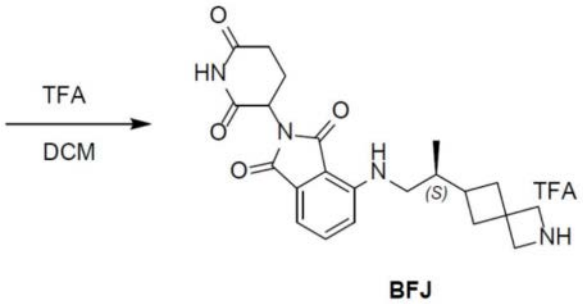
[1262] 步骤2-4-[[(2R)-2-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)丙基]氨基]-2-(2，6-二侧氧基-3-哌啶基)异吲哚啉-1，3-二酮

[1263] 向6-[(1R)-2-[[2-(2，6-二侧氧基-3-哌啶基)-1，3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]-1-甲基-乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(150mg，294μmol)于DCM(5mL)中的混合物中添加TFA(67.0mg，587μmol)，且在20℃下搅拌混合物0.5小时。完成后，在真空中浓缩混合物，得到呈棕色油状的标题化合物(134mg，99％产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 411.2(M+H)$^+$。

[1264] 4-[[(2S)-2-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)丙基]氨基]-2-(2，6-二侧氧基-3-哌啶基)异吲哚啉-1，3-二酮(中间物BFJ)



[1265]



[1266] 步骤1-6-[(1S)-2-[[2-(2，6-二侧氧基-3-哌啶基)-1，3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]-1-甲基-乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

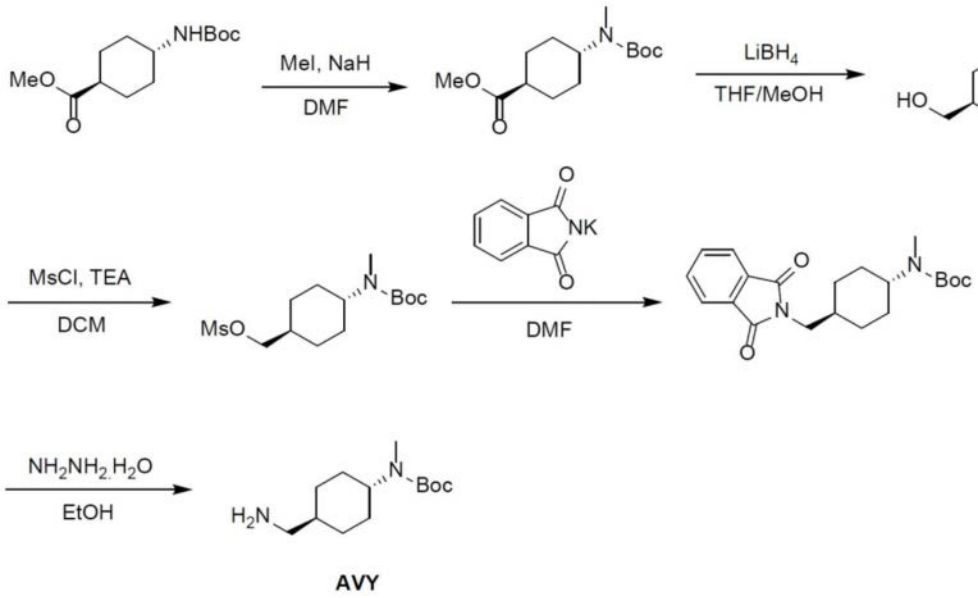
[1267] 向6-[(1S)-2-氨基-1-甲基-乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(300mg，1.18mmol，中间物BFH)和2-(2，6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-氟-异吲哚啉-1，3-二酮(325mg，1.18mmol，中间物R)于DMSO(3.0mL)中的混合物中添加DIPEA(457mg，3.54mmol，616μL)。在130℃下搅拌反应混合物2小时。完成后，在真空中浓缩反应混合物，得到残余物。通过逆相(0.1％FA条件)纯化残余物，得到呈黄色固体状的标题化合物(480mg，79％产率)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ11.09(s，1H)，7.65-7.38(m，1H)，7.13-6.94(m，2H)，6.47(t，J＝6.0Hz，

1H),5.09-5.02(m,1H),3.84(s,2H),3.68(s,2H),3.23-3.13(m,1H),3.09-2.98(m,1H),2.94-2.81(m,1H),2.63-2.52(m,2H),2.26-2.15(m,2H),2.06-1.98(m,1H),1.96-1.87(m,2H),1.86-1.76(m,1H),1.70-1.59(m,1H),1.35(s,9H),0.80(d,J=6.4Hz,3H)。

[1268] 步骤2-4-[[(2S)-2-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)丙基]氨基]-2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1269] 向6-[(1S)-2-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]-1-甲基-乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(120mg,235μmol)于DCM(2.0mL)中的混合物中添加TFA (1.85g,16.2mmol,1.20mL)。在25℃下搅拌反应混合物0.5小时。完成后,在真空中浓缩反应混合物,得到呈红色油状的标题化合物(120mg,97%产率,TFA盐)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 411.2(M+H)$^+$。

[1270] ((1r,4r)-4-(氨甲基)环己基)(甲基)氨甲酸叔丁酯(中间物AVY)

[1271] 

AVY

[1272] 步骤1-(1R,4r)-4-(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)环己甲酸甲酯

[1273] 在0℃下,向4-(叔丁氧基羰氨基)环己甲酸甲酯(2.00g,7.77mmol,CAS#146307-51-9)于DMF(20mL)中的溶液中添加NaH(373mg,9.33mmol,60%于矿物油中的分散液)0.5hr。随后向反应混合物中添加CH_3I(1.32g,9.33mmol,581μL)且在25℃下搅拌混合物2hr。完成后,用100mL H_2O稀释反应混合物且用EA(3×50mL)萃取。用NaCl(50mL×2)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到残余物。通过柱色谱纯化残余物,得到呈淡黄色油状的标题化合物(1.80g,85%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.61-3.54(m,3H),3.17(d,J=5.3Hz,1H),2.65(s,3H),2.31-2.15(m,1H),2.01-1.88(m,2H),1.62-1.31(m,13H)。

[1274] 步骤2-((1r,4r)-4-(羟甲基)环己基)(甲基)氨甲酸叔丁酯

[1275] 在N_2气氛下将4-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]环己甲酸甲酯(800mg,2.95mmol)于THF(12mL)和MeOH(3mL)中的溶液中冷却到0℃且向其缓慢添加$LiBH_4$(193mg,8.84mmol)。此后,使反应混合物升温至50℃且搅拌2小时。完成后,用100mL H_2O稀释反应混合物且用EA 150mL(50mL×3)萃取。用NaCl 100mL(50mL×2)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈黄色固体状的标题化合物(1.00g,70%纯度,97%产率)。^{1}H NMR

(400MHz,DMSO-d_6)δ4.39(t,J=5.2Hz,1H),4.11-3.98(m,1H),3.20(t,J=5.6Hz,2H),2.65(s,3H),1.77(d,J=11.2Hz,2H),1.65-1.40(m,4H),1.38(s,9H),1.17(t,J=7.2Hz,3H)。

[1276] 步骤3-((1R,4r)-4-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)环己基)甲磺酸甲酯

[1277] 向N-[4-(羟甲基)环己基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯(0.90g,3.70mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加MsCl(847mg,7.40mmol,572μL)和TEA(1.12g,11.10mmol,1.54mL)。在0℃下搅拌混合物2小时。完成后,通过在0℃下添加50mL H_2O淬灭反应混合物,且随后用DCM(50mL×3)萃取。用NaCl(50mL×2)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈黄色油状的标题化合物(1.00g,84%产率)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

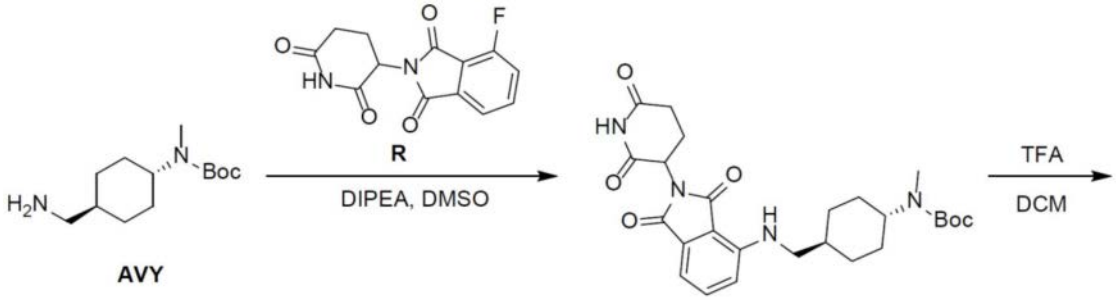
[1278] 步骤4-((1r,4r)-4-((1,3-二侧氧基异吲哚啉-2-基)甲基)环己基)(甲基)氨甲酸叔丁酯

[1279] 向[4-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]环己基]甲磺酸甲酯(1.00g,3.11mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加(1,3-二侧氧基异吲哚啉-2-基)钾(1.15g,6.22mmol)。在40℃下搅拌混合物16hr。完成后,用100mL H_2O稀释反应混合物且用EA(50mL×3)萃取。用NaCl(50mL×2)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到残余物。通过柱色谱纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(1.00g,84%纯度,72%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.90-7.81(m,4H),3.85-3.64(m,1H),3.43(d,J=7.2Hz,2H),2.62(s,3H),1.71(d,J=13.2Hz,2H),1.63(dd,J=3.6,7.6Hz,1H),1.58-1.42(m,3H),1.38(s,9H),1.26-1.15(m,1H),1.12-0.99(m,2H)。

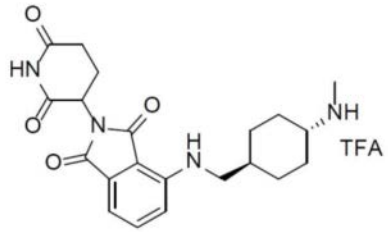
[1280] 步骤5-((1r,4r)-4-(氨甲基)环己基)(甲基)氨甲酸叔丁酯

[1281] 向N-[4-[(1,3-二侧氧基异吲哚啉-2-基)甲基]环己基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯(1.00g,2.26mmol)于EtOH(10mL)中的溶液中添加$NH_2NH_2 \cdot H_2O$(266mg,4.51mmol,258μL,85%溶液)。在60℃下搅拌混合物2hr。完成后,过滤混合物且在真空中浓缩滤液,得到呈黄色固体状的标题化合物(800mg,80%纯度,98%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.16(s,2H),3.44(q,J=7.2Hz,1H),2.66-2.62(m,3H),2.42(d,J=6.4Hz,2H),1.92-1.68(m,2H),1.54(s,2H),1.46-1.39(m,2H),1.38(s,9H),1.27-1.16(m,1H),0.98-0.84(m,2H)。

[1282] 2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-4-(((((1r,4r)-4-(甲氨基)环己基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(中间物AVZ)



[1283]



AVZ

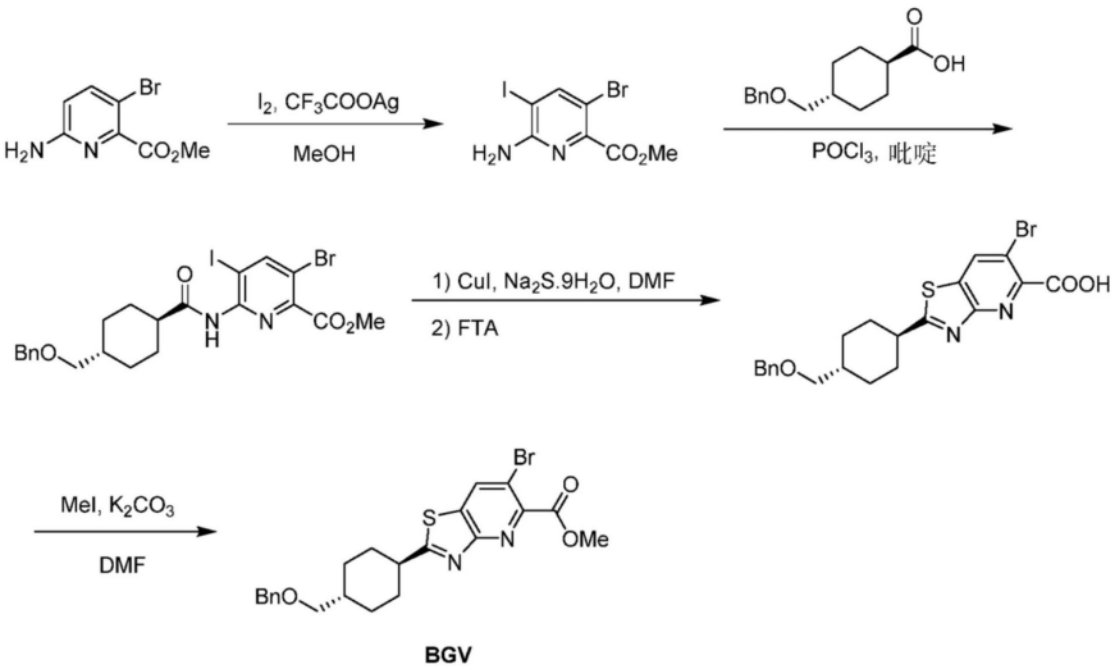
[1284] 步骤1-((1r,4r)-4-(((2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)环己基)(甲基)氨甲酸叔丁酯

[1285] 向N-[4-(氨甲基)环己基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯(750mg,3.09mmol,中间物AVY)于DMSO(10mL)中的溶液中添加2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(1.71g,6.19mmol,中间物R)和DIPEA(1.20g,9.28mmol,1.62mL)。在130℃下搅拌混合物0.5hr。完成后,过滤反应混合物且在真空中浓缩,得到残余物。通过制备型HPLC(FA条件)纯化残余物,得到呈黄色油状的标题化合物(300mg,18%产率,95%纯度)。LC-MS(ESI^+)m/z 499.4$(M+H)^+$。

[1286] 步骤2-2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-4-((((1r,4r)-4-(甲氨基)环己基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1287] 向N-[4-[[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]环己基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯(150mg,286μmol)于DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(0.5mL)。在25℃下搅拌混合物0.5hr。完成后,在真空中浓缩反应混合物,得到呈黄色油状的标题化合物(150mg,TFA,96%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z 399.4$(M+H)^+$。

[1288] 2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-溴-噻唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(中间物BGV)

[1289] 

BGV

[1290] 步骤1-6-氨基-3-溴-5-碘-吡啶-2-甲酸甲酯

[1291] 在25℃下在N_2下,向6-氨基-3-溴-吡啶-2-甲酸甲酯(12.8g,55.4mmol,CAS# 36052-26-3)于MeOH(200mL)中的混合物中添加(2,2,2-三氟乙酰基)氧基银(30.5g,138mmol)和I_2(35.1g,138mmol)。在40℃下搅拌混合物24小时。完成后,在25℃下用Na_2SO_3饱和水溶液(30mL)淬灭反应混合物,且随后用EA(3×60mL)萃取。用盐水(50mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到残余物。通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(2.0g,10%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.12(s,1H),5.20(s,2H),3.96(s,3H)。

[1292] 步骤2-6-[[4-(苯甲氧基甲基)环己基甲酰基]氨基]-3-溴-5-碘-吡啶-2-甲酸甲酯

[1293] 在0℃下,向6-氨基-3-溴-5-碘-吡啶-2-甲酸甲酯(2.0g,5.60mmol)和4-(苯甲氧基甲基)环己甲酸(1.39g,5.60mmol,经由中间物BAU的步骤1-3合成)于吡啶(20mL)中的溶液中逐滴添加$POCl_3$(1.29g,8.40mmol,781μL)。在0℃下搅拌反应混合物3小时。完成后,过滤反应混合物,且在真空中浓缩滤液,得到残余物。将残余物溶解于EA(40mL)中且用Na_2SO_3饱和水溶液(3×30mL)和盐水(30mL)连续洗涤。有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到残余物。通过逆相(0.1%FA条件)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(1.0g,30%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.31(s,1H),8.75(s,1H),7.41-7.22(m,5H),4.45(s,2H),3.93-3.86(m,3H),3.27(d,J=6.4Hz,2H),2.37-2.28(m,1H),1.96-1.87(m,2H),1.86-1.78(m,2H),1.64-1.52(m,1H),1.51-1.38(m,2H),1.07-1.92(m,2H);LC-MS(ESI$^+$)m/z 587.1$(M+1)^+$。

[1294] 步骤3-2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-溴-噻唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸

[1295] 向6-[[4-(苯甲氧基甲基)环己基甲酰基]氨基]-3-溴-5-碘-吡啶-2-甲酸甲酯(1.0g,1.70mmol)于DMF(15mL)中的溶液中添加CuI(64.8mg,340μmol)和$Na_2S.9H_2O$(1.64g,6.81mmol)。在N_2下在80℃下搅拌混合物12小时。随后将混合物冷却到25℃且添加TFA(1.94g,17.0mmol,1.26mL)。在25℃下搅拌混合物12小时。完成后,用H_2O(60mL)淬灭反应混

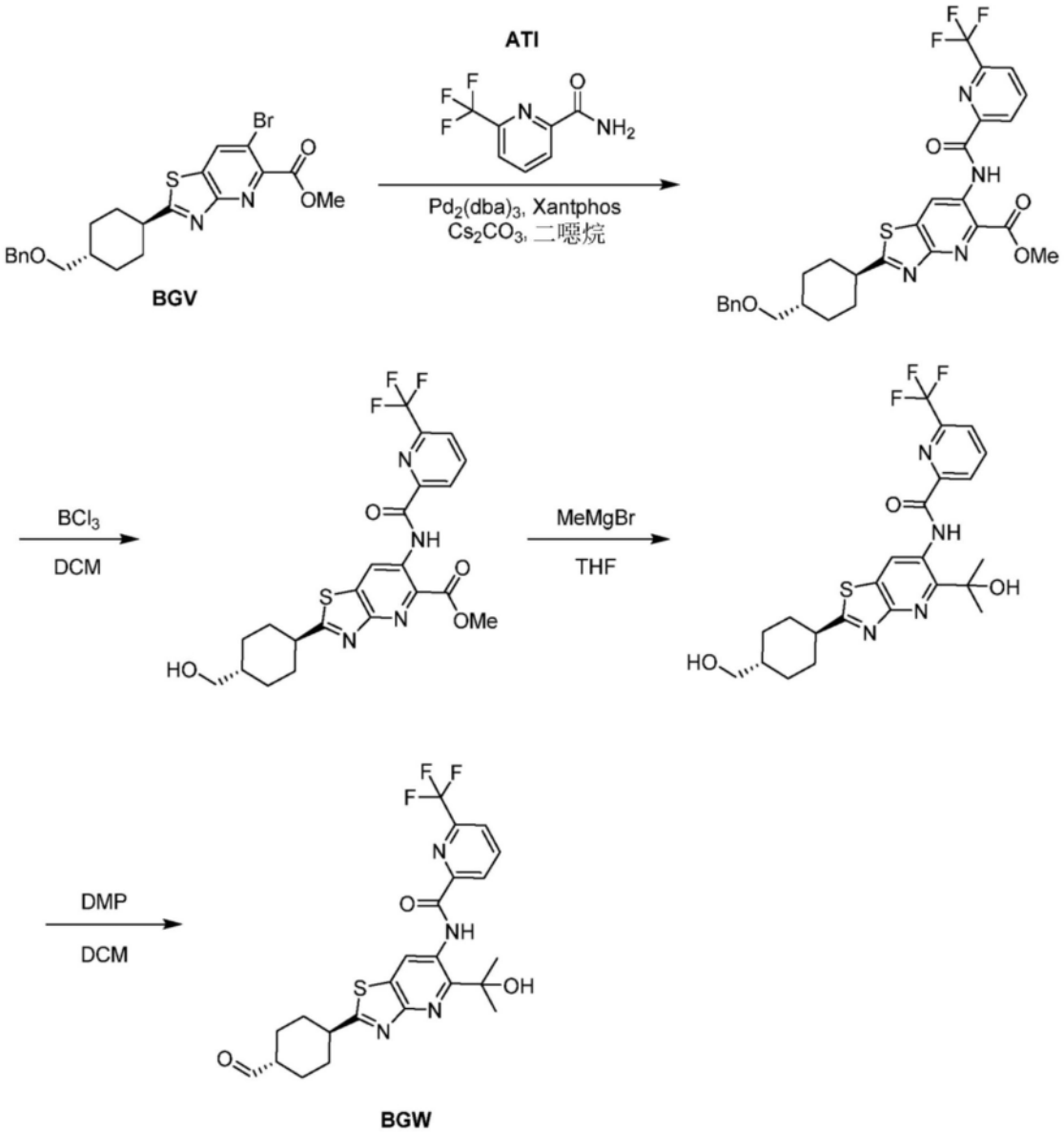
合物，随后用EA(2×100mL)萃取。在真空中浓缩合并的有机相，得到呈黄色固体状的标题化合物(780mg，52％产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 463.1(M+1)$^+$。

[1296] 步骤4-2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-溴-噻唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯

[1297] 在0℃下，向2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-溴-噻唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(780mg，1.69mmol)和K_2CO_3(467mg，3.38mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加MeI(479mg，3.38mmol)，随后在25℃下搅拌反应混合物3小时。完成后，过滤混合物，且在真空中浓缩滤液，得到残余物。通过逆相(0.1％FA条件)纯化残余物，得到呈黄色固体状的标题化合物(390mg，48％产率)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ9.07(s，1H)，7.41-7.23(m，5H)，4.47(s，2H)，3.94(s，3H)，3.31(d，J＝6.0Hz，2H)，3.22-3.11(m，1H)，2.24-2.14(m，2H)，1.95-1.86(m，2H)，1.75-1.53(m，3H)，1.12-1.26(m，2H)；LC-MS(ESI$^+$)m/z 475.1(M+1)$^+$。

[1298] N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(中间物BGW)

[1299]



[1300] 步骤1-2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-[[6-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]氨基]噻唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯

[1301] 向2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-溴-噻唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(390mg,820μmol,中间物BGV)和6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(155mg,820μmol,ATI)于二噁烷(10mL)中的溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(75.1mg,82.0μmol)、Cs_2CO_3(534mg,1.64mmol)和4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基二苯并吡喃(94.9mg,164μmol),随后在80℃下搅拌反应混合物12小时。完成后,过滤混合物,且在真空中浓缩滤液,得到残余物。通过逆相(0.1%FA条件)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(420mg,87%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z 585.2(M+1)$^+$。

[1302] 步骤2-2-[4-(羟甲基)环己基]-6-[[6-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]氨基]噻唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯

[1303] 向2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-[[6-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]氨基]噻唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(300mg,513μmol)于DCM(2.0mL)中的溶液中添加BCl_3(1M,5.13mL),随后在15℃下搅拌反应混合物2小时。完成后,用H_2O(10mL)淬灭反应混合物,随后用DCM(2×20mL)萃取。在真空中浓缩合并的有机相,得到残余物。通过逆相(0.1%FA条件)纯化残余物,得到呈淡黄色固体状的标题化合物(65mg,25%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.72(s,1H),9.83(s,1H),8.56-8.46(m,1H),8.46-8.39(m,1H),8.29-8.23(m,1H),4.59-4.33(m,1H),3.99(s,3H),3.28(d,J=6.0Hz,2H),3.18-3.08(m,1H),2.26-2.16(m,2H),1.95-1.82(m,2H),1.67-1.53(m,2H),1.51-1.42(m,1H),1.19-1.07(m,2H);LC-MS(ESI^+)m/z 495.2(M+1)$^+$。

[1304] 步骤3-N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

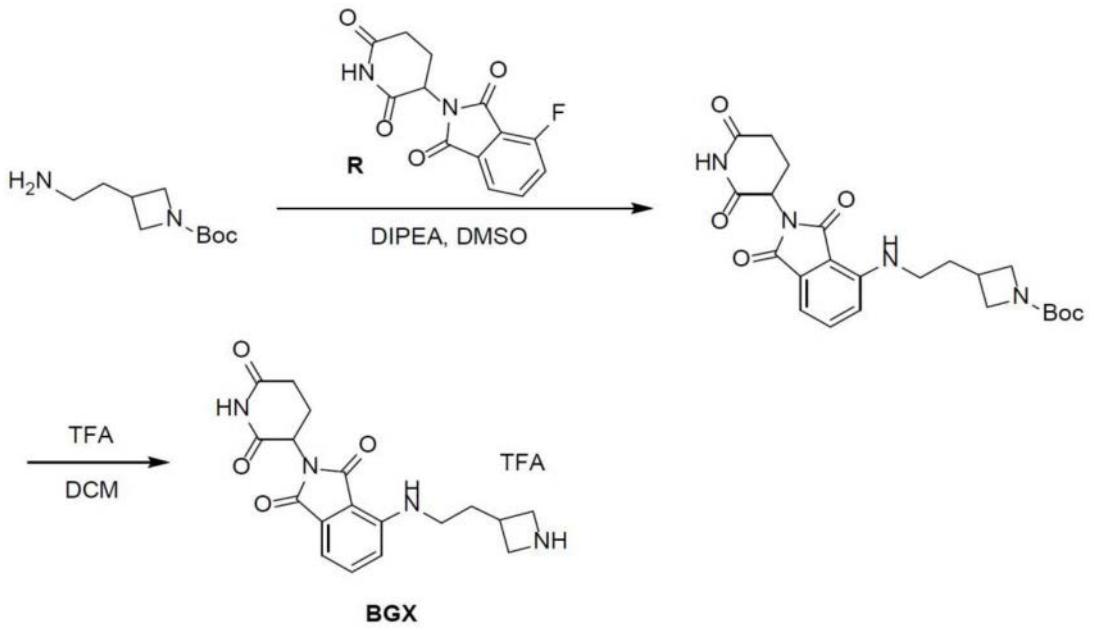
[1305] 在0℃下,向2-[4-(羟甲基)环己基]-6-[[6-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]氨基]噻唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(55mg,111μmol)于THF(1.0mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,370μL),随后在0℃下搅拌反应混合物2小时。完成后,用H_2O(20mL)淬灭反应混合物且随后用DCM(2×40mL)萃取。合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩滤液,得到呈白色固体状的标题化合物(40mg,72%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z 495.2(M+1)$^+$。

[1306] 步骤4-N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

[1307] 向N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(35mg,70.7μmol)于DCM(1.0mL)中的溶液中添加DMP(39.0mg,92.0μmol)和$NaHCO_3$(29.7mg,353μmol),随后在20℃下搅拌反应混合物3小时。完成后,用$Na_2S_2O_3$饱和水溶液(10mL)淬灭反应混合物且用DCM(2×20mL)萃取。用$NaHCO_3$饱和水溶液(10mL)和盐水(2×15mL)洗涤合并的有机相,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈黄色固体状的标题化合物(30mg,86%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z 493.2(M+1)$^+$。

[1308] 4-[2-(氮杂环丁烷-3-基)乙氨基]-2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(中间物BGX)

[1309]



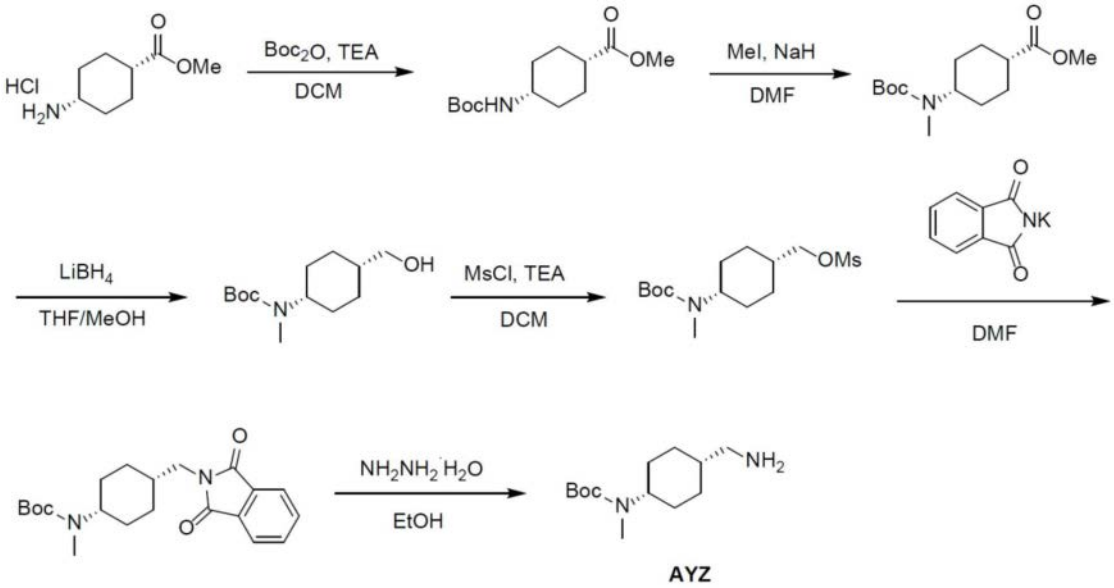
[1310] 步骤1-3-[2-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]乙基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1311] 向2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(300mg,1.09mmol,中间物R)和3-(2-氨乙基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(217mg,1.09mmol,CAS#898271-20-0)于DMSO(5mL)中的溶液中添加DIPEA(421mg,3.26mmol,567μL)。在130℃下搅拌反应混合物3hr。完成后,在真空中浓缩混合物,得到残余物。通过逆相(0.1%FA条件)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(300mg,60%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.09(s,1H),7.58(dd,J=7.2,8.4Hz,1H),7.11(d,J=8.8Hz,1H),7.02(d,J=6.8Hz,1H),6.59(t,J=6.0Hz,1H),5.05(dd,J=5.2,12.8Hz,1H),4.01-3.83(m,2H),3.57-3.46(m,2H),3.30-3.25(m,2H),2.95-2.80(m,1H),2.64-2.51(m,3H),2.07-1.97(m,1H),1.83(q,J=7.3Hz,2H),1.36(s,9H);LC-MS(ESI^{+})m/z 357.1(M+H-100)$^{+}$。

[1312] 步骤2-4-[2-(氮杂环丁烷-3-基)乙氨基]-2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1313] 向3-[2-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]乙基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(50.0mg,109μmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(770mg,6.75mmol,0.5mL)。在20℃下搅拌反应混合物30min。完成后,在真空中浓缩反应混合物,得到呈黄色固体状的标题化合物(500mg,97.0%产率,TFA盐)。LC-MS(ESI^{+})m/z 357.2(M+H)$^{+}$。

[1314] ((1s,4s)-4-(氨甲基)环己基)(甲基)氨甲酸叔丁酯(中间物AYZ)

[1315] 

AYZ

[1316] 步骤1-(1s,4s)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己甲酸甲酯

[1317] 在0℃下,向4-氨基环己甲酸甲酯(3.00g,15.4mmol,HCl盐,CAS#75143-07-6)于DCM(40mL)中的溶液中添加TEA(1.73g,17.0mmol)和$(Boc)_2O$(3.72g,17.0mmol)。在25℃下搅拌混合物16小时。完成后,在真空中浓缩混合物。通过硅胶柱色谱纯化粗物质,得到呈无色油状的标题化合物(2.30g,51%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.74(d,J=6.4Hz,1H),3.60(s,3H),2.48(m,1H),1.87-1.84(m,2H),1.54-1.51(m,5H),1.47-1.41(m,2H),1.37(s,9H)。

[1318] 步骤2-(1s,4s)-4-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)环己甲酸甲酯

[1319] 在0℃下,向4-(叔丁氧基羰氨基)环己甲酸甲酯(2.00g,7.77mmol)于DMF(20mL)中的溶液中添加NaH(466mg,11.6mmol,60%于矿物油中的分散液)。在0℃下搅拌混合物0.5小时。随后添加CH_3I(3.31g,23.3mmol)且在50℃下搅拌混合物13.5小时。完成后,用水(120mL)稀释混合物且用EA(3×30mL)萃取,收集有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈黄色油状的标题化合物(2.10g,99%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z 171.9$(M-Boc+H)^+$。

[1320] 步骤3-((1s,4s)-4-(羟甲基)环己基)(甲基)氨甲酸叔丁酯

[1321] 在0℃下,向4-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]环己甲酸甲酯(1.50g,4.75mmol)于THF(16mL)和MeOH(4mL)中的溶液中添加$LiBH_4$(310mg,14.2mmol)。在60℃下搅拌混合物14小时。完成后,用水(50mL)淬灭反应混合物且用EA(3×30mL)萃取。收集有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈黄色油状的标题化合物(1.25g,92%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z 144.0$(M+H-100)^+$。

[1322] 步骤4-((1s,4s)-4-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)环己基)甲磺酸甲酯

[1323] 在0℃下,向N-[4-(羟甲基)环己基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯(1.25g,3.70mmol)和TEA(1.12g,11.10mmol)于DCM(15mL)中的溶液中添加MsCl(847mg,7.40mmol)。在20℃下搅拌混合物1小时。完成后,用盐水(50mL)稀释混合物且用DCM(2×30mL)萃取。收集有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到呈黄色油状的标题化合物(1.70g,99%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z 221.9$(M+H-100)^+$。

[1324] 步骤5-((1s,4s)-4-((1,3-二侧氧基异吲哚啉-2-基)甲基)环己基)(甲基)氨甲酸

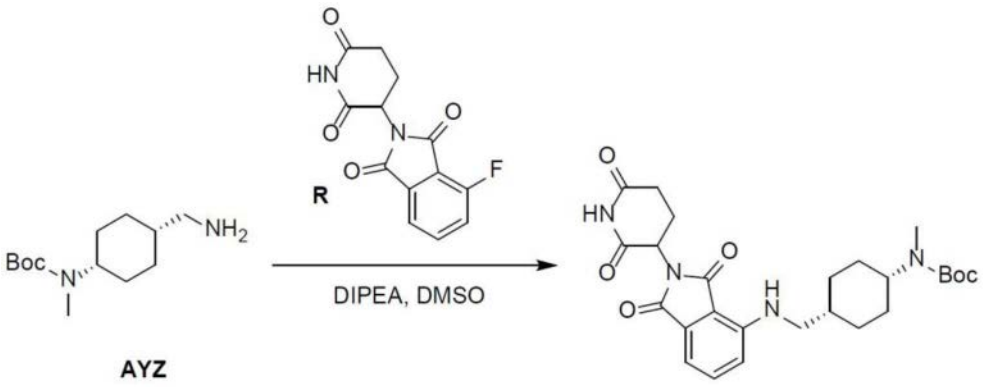
叔丁酯

[1325] 向[4-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]环己基]甲磺酸甲酯(1.70g,5.29mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加(1,3-二侧氧基异吲哚啉-2-基)钾(1.96g,10.5mmol,CAS#1074-82-4)。在100℃下搅拌混合物14小时。完成后,其用EA(3×50mL)萃取且收集有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过制备型HPLC(Neu:柱:Waters Xbridge C18 150×50mm×10μm;移动相:[水(10mM NH4HCO3)-ACN];B%:38%-68%,11.5min)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题产物(1.00g,50%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.88-7.83(m,4H),3.60-3.55(m,2H),2.73-2.61(m,3H),2.08(s,1H),1.81-1.75(m,2H),1.72-1.68(m,4H),1.40-1.15(m,12H);LC-MS(ESI^+)m/z 273.2$(M+H-100)^+$。

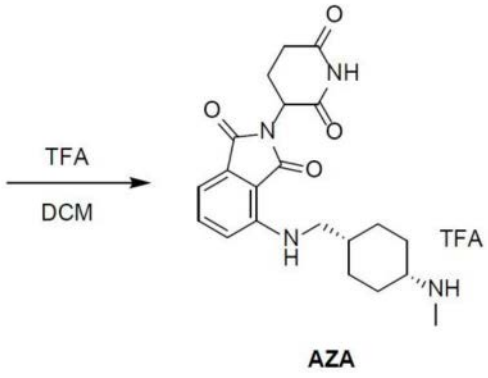
[1326] 步骤6-((1s,4s)-4-(氨甲基)环己基)(甲基)氨甲酸叔丁酯

[1327] 向N-[4-[(1,3-二侧氧基异吲哚啉-2-基)甲基]环己基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯(1.00g,2.68mmol)于EtOH(15mL)中的溶液中添加$NH_2NH_2.H_2O$(474mg,8.05mmol)。在60℃下搅拌混合物2小时。完成后,将其过滤且在真空中浓缩滤液。用PE(30mL)稀释残余物,过滤且在真空中浓缩滤液,得到呈黄色油状的标题化合物(600mg,92%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z 243.3$(M+H)^+$。

[1328] 2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-4-((((1s,4s)-4-(甲氨基)环己基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(中间物AZA)



[1329]



[1330] 步骤1-((1s,4s)-4-(((2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基异吲哚啉-4-基)氨基)甲基)环己基)(甲基)氨甲酸叔丁酯

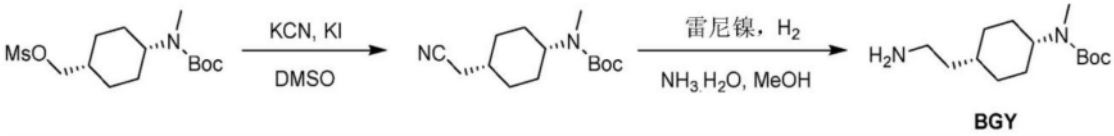
[1331] 向N-[4-(氨甲基)环己基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯(600mg,1.46mmol,中间物AYZ)和2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(605mg,2.19mmol,中间物R)于DMSO(10mL)中的溶液中添加DIPEA(377mg,2.92mmol)。在130℃下搅拌混合物0.5小时。完成

后，在真空中浓缩混合物。通过逆相急骤色谱(FA条件)纯化残余物，得到呈黄色固体状的标题产物(450mg，61％产率)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ11.08(s，1H)，7.60(m，1H)，7.15(m，1H)，7.02(d，J＝7.2Hz，1H)，6.62(m，1H)，5.05(m，1H)，3.70(s，1H)，3.45(m，3H)，2.85(m，1H)，2.70-2.50(m，6H)，2.00(m，2H)，1.70-1.50(m，6H)，1.39-1.34(m，10H)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 399.2(M+H-100)$^+$。

[1332] 步骤2-2-(2，6-二侧氧基哌啶-3-基)-4-((((1s，4s)-4-(甲氨基)环己基)甲基)氨基)异吲哚啉-1，3-二酮

[1333] 在20℃下，搅拌N-[4-[[[2-(2，6-二侧氧基-3-哌啶基)-1，3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]环己基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯(450mg，902μmol)于TFA(1mL)和DCM(4mL)中的溶液2小时。完成后，在真空中浓缩混合物，得到呈黄色油状的标题化合物(450mg，99％产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 399.2(M+H)$^+$。

[1334] N-[4-(2-氨乙基)环己基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯(中间物BGY)

[1335] 

BGY

[1336] 步骤1-N-[4-(氰基甲基)环己基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯

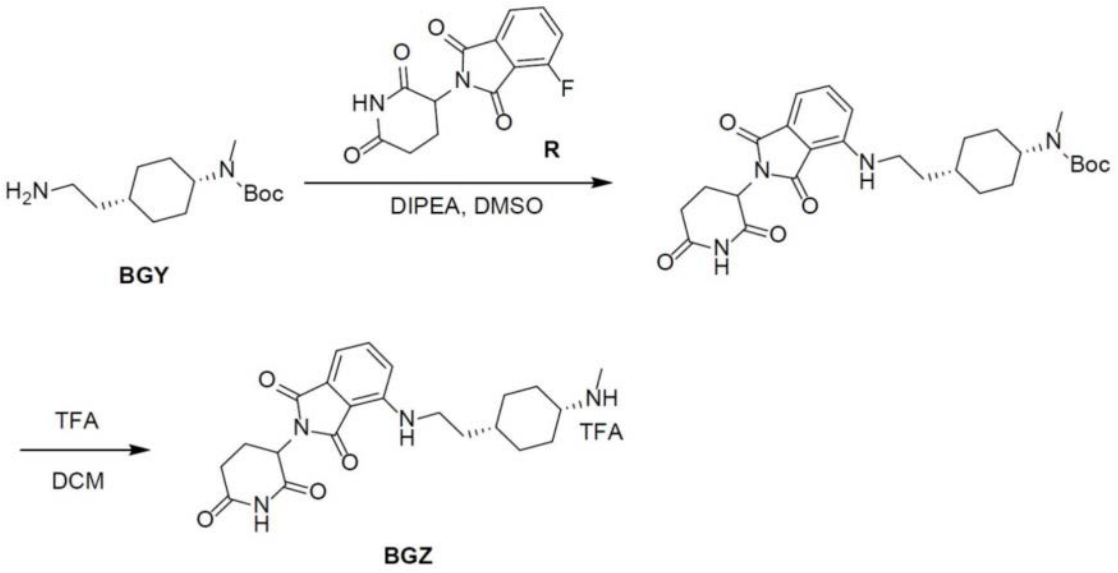
[1337] 向[4-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]环己基]甲磺酸甲酯(4.40g，13.6mmol，经由中间物AYZ的步骤1-4合成)于DMSO(45mL)中的混合物中添加KCN(1.07g，16.4mmol)和KI(3.41g，20.5mmol)。在100℃下搅拌反应混合物12小时。完成后，用水(120mL)稀释反应混合物且用EA(3×100mL)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥，过滤且在真空中浓缩。通过柱色谱纯化残余物，得到呈无色油状的标题化合物(1.50g，43％产率)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ3.84(s，1H)，2.74(s，3H)，2.43(d，J＝8.0Hz，2H)，2.24-2.13(m，1H)，1.87-1.77(m，2H)，1.77-1.67(m，2H)，1.62-1.48(m，4H)，1.46(s，9H)。

[1338] 步骤2-N-[4-(2-氨乙基)环己基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯

[1339] 向N-[4-(氰基甲基)环己基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯(1.30g，5.15mmol)于MeOH(15mL)和$NH_3\cdot H_2O$(2mL)中的混合物中添加雷尼镍(1.30g，15.1mmol)。在30℃下在H_2(50Psi)气氛下搅拌反应混合物12小时。完成后，过滤反应混合物且在真空中浓缩，得到呈无色油状的标题化合物(1.30g，98％产率)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ3.99-3.74(m，1H)，2.73(s，3H)，2.72-2.57(m，2H)，1.74(s，1H)，1.65-1.52(m，8H)，1.46(s，9H)，1.23-0.74(m，2H)。

[1340] 2-(2，6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-[2-[4(甲氨基)环己基]乙氨基]异吲哚啉-1，3-二酮(中间物BGZ)

[1341]



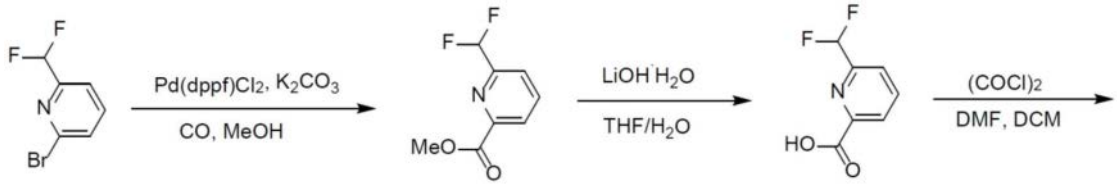
[1342] 步骤1-N-[4-[2-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]乙基]环己基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯

[1343] 向N-[4-(2-氨乙基)环己基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯(1.30g,5.07mmol,中间物BGY)和2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(1.40g,5.07mmol,中间物R)于DMSO(15mL)中的混合物中添加DIPEA(1.97g,15.2mmol)。在130℃下搅拌反应混合物3小时。完成后,在真空中浓缩反应混合物。通过逆相(0.1%FA条件)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(1.60g,61%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.09(s,1H),7.62-7.56(m,1H),7.10(d,J=8.8Hz,1H),7.02(d,J=7.2Hz,1H),6.53(t,J=5.6Hz,1H),5.09-5.02(m,1H),3.80-3.58(m,1H),3.32(s,6H),2.94-2.82(m,1H),2.63-2.52(m,2H),2.08-1.98(m,1H),1.71-1.56(m,6H),1.54-1.44(m,2H),1.38(s,9H),1.36-1.30(m,2H);LC-MS(ESI^{+})m/z 513.4(M+H)$^{+}$。

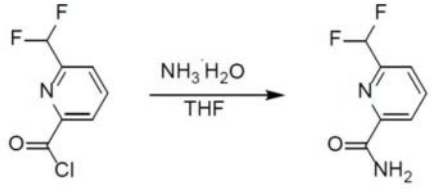
[1344] 步骤2-2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-[2-[4-(甲氨基)环己基]乙氨基]异吲哚啉-1,3-二酮

[1345] 向N-[4-[2-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]乙基]环己基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯(70.0mg,136μmol)于DCM(2mL)中的混合物中添加TFA(2mL)。在25℃下搅拌反应混合物1小时。完成后,在真空中浓缩反应混合物,得到呈黄色油状的标题化合物(62.0mg,99%产率)。LC-MS(ESI^{+})m/z 413.3(M+H)$^{+}$。

[1346] 6-(二氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(中间物AX0)



[1347]



AXO

[1348] 步骤1-6-(二氟甲基)吡啶-2-甲酸甲酯

[1349] 在25℃下,向2-溴-6-(二氟甲基)吡啶(2.00g,9.62mmol,CAS#872365-91-8)于MeOH(20mL)和DMSO(20mL)中的溶液中添加TEA (2.92g,28.8mmol)、$Pd(OAc)_2$(215mg,961μmol)和DPPP(396mg,961μmol)。在80℃下在CO(50Psi)下搅拌反应混合物16小时。完成后,在冷却到25℃之后,用H_2O(60mL)稀释混合物且用EA(3×20mL)萃取。通过盐水(20mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩滤液。通过柱色谱纯化残余物,得到呈无色油状的标题化合物(1.60g,88%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.22(d,J=8.0Hz,1H),8.01(t,J=8.0Hz,1H),7.83(d,J=8.0Hz,1H),6.74(t,J=54.8Hz,1H),4.01(s,3H);LC-MS(ESI$^+$)m/z 188.1$(M+H)^+$。

[1350] 步骤2-6-(二氟甲基)吡啶-2-甲酸

[1351] 在25℃下,向6-(二氟甲基)吡啶-2-甲酸甲酯(1.40g,7.48mmol)于THF(24mL)和H_2O(12mL)中的溶液中添加LiOH·H_2O(627mg,14.9mmol)。在25℃下搅拌反应混合物2小时。完成后,在真空中浓缩混合物。通过逆相(0.1%TFA条件)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(1.50g,98%产率,85%纯度)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 174.2$(M+H)^+$。

[1352] 步骤3-6-(二氟甲基)吡啶-2-氯化羰基

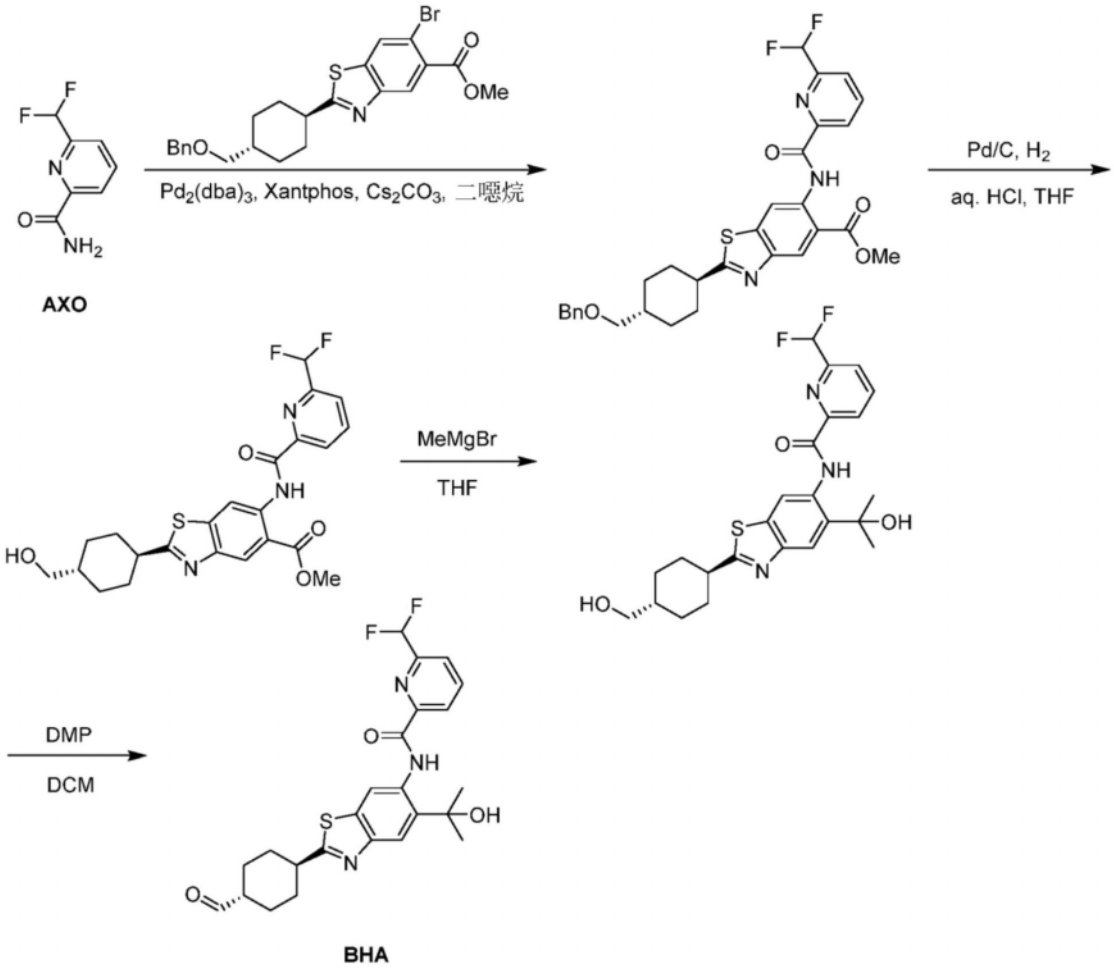
[1353] 在0℃下,向6-(二氟甲基)吡啶-2-甲酸(330mg,1.81mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加$(COCl)_2$(459mg,3.62mmol)和DMF(13.2mg,181μmol)。在0-25℃下搅拌混合物2小时。完成后,在真空中浓缩混合物,得到呈黄色油状的标题化合物(340mg,98%产率)。

[1354] 步骤4-6-(二氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

[1355] 在0℃下,将6-(二氟甲基)吡啶-2-氯化羰基(340mg,1.77mmol)于THF(5mL)中的溶液添加至NH_3·H_2O(4.15g,35.5mmol,30%溶液)中。在0-25℃下搅拌混合物1小时。完成后,用H_2O(15mL)稀释反应混合物且用EA(3×5mL)萃取。通过盐水(20mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩滤液,得到呈黄色固体状的标题化合物(180mg,58%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.23-8.15(m,2H),8.05(s,1H),7.92-7.87(m,1H),7.80(s,1H),6.99(t,J=54.8Hz,1H)。

[1356] 6-(二氟甲基)-N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]吡啶-2-甲酰胺(中间物BHA)

[1357]



[1358] 步骤1-2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-[[6-(二氟甲基)吡啶-2-羰基]氨基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

[1359] 在25℃下,向2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-溴-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(350mg,737.76μmol,经由中间物BAW的步骤1-3合成)和6-(二氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(152mg,885μmol,中间物AXO)于二噁烷(10mL)中的溶液中添加4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基二苯并吡喃(85.3mg,147μmol)、$Pd_2(dba)_3$(67.5mg,73.7μmol)和Cs_2CO_3(480mg,1.48mmol)。在80℃下在N_2下搅拌反应混合物12hr。完成后,过滤混合物且在真空中浓缩滤液。通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1至8/1)纯化残余物,得到呈黄色油状的标题化合物(400mg,86%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.79-12.75(m,1H),9.42(s,1H),8.56-8.47(m,1H),8.38-8.26(m,2H),8.01(d,J=7.6Hz,1H),7.39-7.27(m,5H),7.23-6.94(m,1H),4.49-4.42(m,2H),3.99(s,3H),3.31-3.29(m,2H),3.14-3.00(m,1H),2.21-2.13(m,1H),1.94-1.86(m,2H),1.73-1.51(m,3H),1.50-1.36(m,1H),1.25-1.06(m,2H);LC-MS(ESI$^+$)m/z 566.3$(M+H)^+$。

[1360] 步骤2-6-[[6-(二氟甲基)吡啶-2-羰基]氨基]-2-[4-(羟甲基)环己基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

[1361] 在25℃下,向2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-[[6-(二氟甲基)吡啶-2-羰基]氨基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(200mg,353μmol)于THF(3mL)中的溶液中添加Pd/C(200mg,10wt%)和HCl(1M,353μL)。在25℃下在H_2(15Psi)下搅拌混合物12hr。完成后,经由硅藻土

过滤反应混合物且在真空中浓缩滤液，得到呈黄色油状的标题化合物(160mg，95％产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 475.9(M+H)$^+$。

[1362] 步骤3-6-(二氟甲基)-N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]吡啶-2-甲酰胺

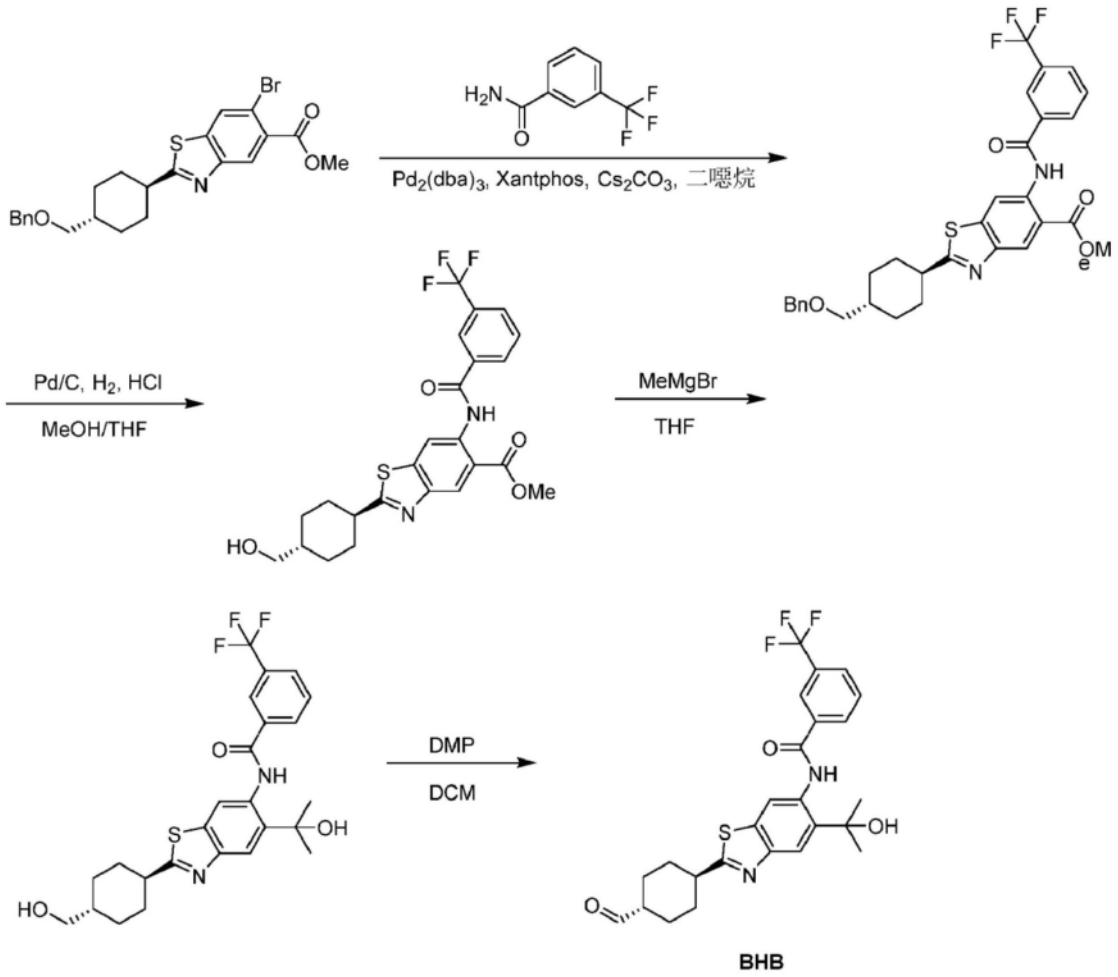
[1363] 在0℃下，向6-[[6-(二氟甲基)吡啶-2-羰基]氨基]-2-[4-(羟甲基)环己基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(160mg，336μmol)于THF(2mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M，560μL)。在0-25℃下搅拌混合物3hr。完成后，通过在0℃下添加NH_4Cl饱和水溶液2mL淬灭反应混合物且用H_2O(15mL)稀释且用EA(3×5mL)萃取。通过盐水(20mL)洗涤合并的有机层，经Na_2SO_4干燥，过滤且在真空中浓缩滤液。通过逆相(0.1％FA条件)纯化残余物，得到呈白色固体状的标题化合物(50.0mg，31％产率)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ12.79-12.60(m,1H)，9.14-8.99(m,1H)，8.37-8.27(m,2H)，8.00(d,J＝7.6Hz,1H)，7.92-7.88(m,1H)，7.20-6.88(m,1H)，6.20-6.05(m,1H)，3.29-3.24(m,2H)，3.07-2.99(m,1H)，2.21-2.07(m,2H)，1.92-1.83(m,2H)，1.65(s,6H)，1.62-1.51(m,2H)，1.48-1.38(m,1H)，1.20-1.02(m,2H)；LC-MS(ESI$^+$)m/z 476.2(M+H)$^+$。

[1364] 步骤4-6-(二氟甲基)-N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]吡啶-2-甲酰胺

[1365] 在25℃下，向6-(二氟甲基)-N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]吡啶-2-甲酰胺(40.0mg，84.1μmol)于DCM(1mL)中的溶液中添加DMP(46.3mg，109μmol)。在25℃下搅拌反应混合物2hr。完成后，通过添加$Na_2S_2O_3$饱和水溶液(1mL)和$NaHCO_3$饱和水溶液(1mL)淬灭反应混合物，且随后用H_2O 15mL稀释且用DCM(3×5mL)萃取。用盐水10mL(2×5mL)洗涤合并的有机层，经Na_2SO_4干燥，过滤且在真空中浓缩，得到呈黄色油状的标题化合物(39.0mg，97％产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 474.1(M+H)$^+$。

[1366] N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺(中间物BHB)

[1367]



[1368] 步骤1-2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-[[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

[1369] 向2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-溴-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(400mg,843μmol,经由中间物BAW的步骤1-3合成)和3-(三氟甲基)苯甲酰胺(159mg,843μmol,CAS#1801-10-1)于二噁烷(3mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(77.2mg,84.3μmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基二苯并吡喃(97.5mg,168μmol)和Cs_2CO_3(549mg,1.69mmol)。在80℃下搅拌反应混合物12小时。完成后,过滤反应混合物且在真空中浓缩滤液。通过柱色谱纯化残余物,得到呈淡黄色固体状的标题化合物(491mg,99%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.98(s,1H),9.62(s,1H),9.02(s,1H),8.23-8.18(m,2H),8.03(d,J=7.6Hz,1H),7.91(s,1H),7.89-7.84(m,1H),6.72(s,1H),3.13-3.04(m,1H),2.43-2.35(m,1H),2.27-2.18(m,2H),2.11-2.02(m,2H),1.71-1.60(m,8H),1.46-1.33(m,2H)。

[1370] 步骤2-2-[4-(羟甲基)环己基]-6-[[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

[1371] 向2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-[[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(500mg,858μmol)和HCl(1M,858μL)于THF(3mL)和MeOH(3mL)中的混合物中添加Pd/C(500mg,10wt%)。在H_2(15psi)下在25℃下搅拌反应混合物12小时。完成后,过滤反应混合物且在真空中浓缩,得到呈淡黄色固体状的标题化合物(390mg,92%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.60(s,1H),9.01(s,1H),8.50-8.45(m,1H),8.30-8.25(m,2H),

8.04(d,J＝8.0Hz,1H),7.93-7.84(m,1H),3.91(s,3H),3.27(d,J＝6.4Hz,2H),3.13-3.04(m,1H),2.19(d,J＝10.4Hz,2H),1.93-1.84(m,2H),1.63-1.52(m,2H),1.50-1.39(m,1H),1.17-1.04(m,2H);LC-MS(ESI$^+$)m/z 493.3(M+H)$^+$。

[1372] 步骤3-N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

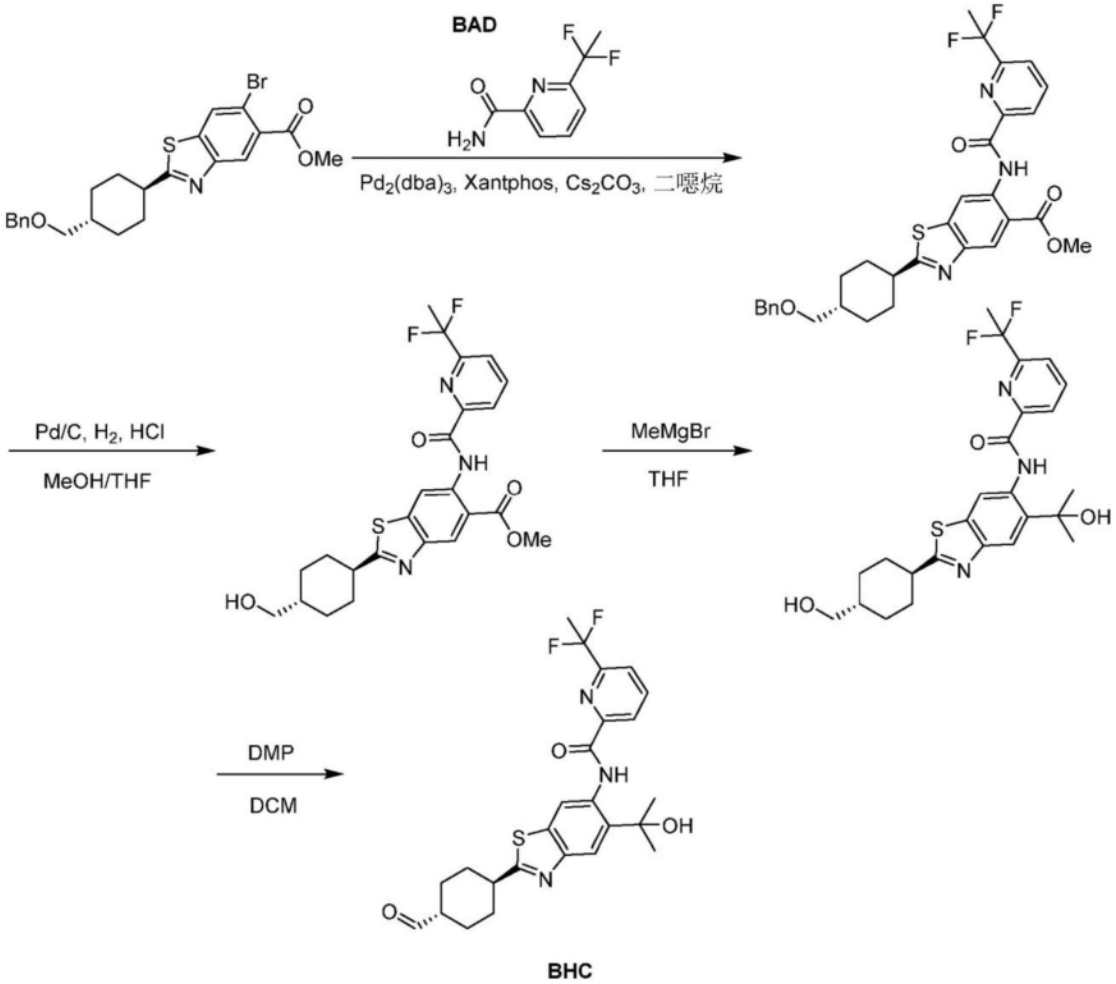
[1373] 在0℃下,向2-[4-(羟甲基)环己基]-6-[[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(340mg,690μmol)于THF(4mL)中的混合物中添加MeMgBr(3M,2.30mL)。在25℃下搅拌反应混合物24小时。完成后,用NH_4Cl饱和水溶液(5mL)淬灭反应混合物且用水(30mL)稀释且用EA(2×30mL)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过逆相(0.1%FA条件)纯化残余物,得到呈淡黄色固体状的标题化合物(200mg,58%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.98(s,1H),9.01(s,1H),8.23-8.18(m,2H),8.03(d,J＝8.0Hz,1H),7.91(s,1H),7.89-7.83(m,1H),6.73(s,1H),4.45(s,1H),3.27(d,J＝5.2Hz,2H),3.07-2.99(m,1H),2.21-2.14(m,2H),1.91-1.84(m,2H),1.66(s,6H),1.62-1.51(m,2H),1.49-1.39(m,1H),1.15-1.04(m,2H)。

[1374] 步骤4-N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1375] 向N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺(200mg,406μmol)和$NaHCO_3$(170mg,2.03mmol)于DCM(5mL)中的混合物中添加DMP(206mg,487μmol)。在25℃下搅拌反应混合物2小时。完成后,在25℃下通过$Na_2S_2O_3$饱和水溶液(8mL)和$NaHCO_3$饱和水溶液(8mL)淬灭反应混合物且搅拌30分钟。用DCM(2×20mL)萃取混合物。分离有机层且在真空中浓缩,得到呈淡黄色固体状的标题化合物(180mg,90%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.98(s,1H),9.62(s,1H),9.02(s,1H),8.23-8.18(m,2H),8.03(d,J＝7.6Hz,1H),7.91(s,1H),7.89-7.84(m,1H),6.72(s,1H),3.13-3.04(m,1H),2.43-2.35(m,1H),2.27-2.18(m,2H),2.11-2.02(m,2H),1.71-1.60(m,8H),1.46-1.33(m,2H);LC-MS(ESI$^+$)m/z 491.3(M+H)$^+$。

[1376] 6-(1,1-二氟乙基)-N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]吡啶-2-甲酰胺(中间物BHC)

[1377]



[1378] 步骤1-2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-[[6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-羰基]氨基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

[1379] 向2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-溴-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(300mg,632μmol,经由中间物BAW的步骤1-3合成)于二噁烷(7mL)中的溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(57.9mg,63.2μmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基二苯并吡喃(73.1mg,126μmol)、Cs_2CO_3(412mg,1.26mmol)和6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-甲酰胺(129mg,695μmol,中间物BAD)。在80℃下搅拌混合物16hr。完成后,过滤反应混合物,得到滤液且在真空中浓缩。用DCM(60mL)稀释残余物且用水(2×10mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过逆相(FA条件)纯化残余物,得到呈淡黄色固体状的标题化合物(355mg,96%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.01(s,1H),9.46(s,1H),8.51(s,1H),8.37-8.22(m,2H),8.02(d,J=7.2Hz,1H),7.85-7.15(m,7H),4.47(s,2H),3.96(s,3H),3.06(t,J=12.4Hz,1H),2.29(t,J=19.6Hz,3H),2.17(d,J=11.6Hz,2H),1.89(d,J=11.2Hz,2H),1.72-1.52(m,3H),1.22-1.09(m,2H)。

[1380] 步骤2-6-[[6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-羰基]氨基]-2-[4-(羟甲基)环己基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

[1381] 在N_2下,向2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-[[6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-羰基]氨基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(300mg,517μmol)于MeOH(5mL)和THF(5mL)的混合溶剂中的溶液中添加HCl(1M,103μL)和Pd/C(150mg,10wt%)。将悬浮液在真空中脱气且用H_2吹扫3次。在H_2(15psi)下在25℃下搅拌混合物16小时。完成后,过滤反应混合物且在真空中浓缩,

得到呈淡黄色固体状的标题化合物(250mg,90%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.02(s,1H),9.47(s,1H),8.53(s,1H),8.37-8.23(m,2H),8.03(dd,J=1.2,7.2Hz,1H),3.97(s,3H),3.27(d,J=6.4Hz,2H),3.12-3.01(m,1H),2.29(t,J=19.2Hz,3H),2.22-2.13(m,2H),1.88(dd,J=2.4,13.2Hz,2H),1.66-1.51(m,2H),1.47-1.45(m,1H),1.18-1.02(m,2H)。

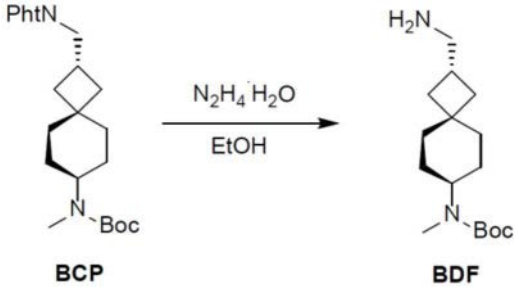
[1382] 步骤3-6-(1,1-二氟乙基)-N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]吡啶-2-甲酰胺

[1383] 在0℃下,向6-[[6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-羰基]氨基]-2-[4-(羟甲基)环己基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(50.0mg,102μmol)于THF(2mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,170μL)。在0℃下搅拌混合物2hr。完成后,用饱和NH_4Cl溶液(10mL)淬灭反应物且用EA(3×10ml)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过逆相(FA条件)纯化残余物,得到呈淡黄色固体状的标题化合物(45.0mg,89%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.61(s,1H),9.13(s,1H),8.36-8.26(m,2H),8.01(dd,J=1.2,7.6Hz,1H),7.91(s,1H),6.21(s,1H),4.46(t,J=5.2Hz,1H),3.30-3.26(m,2H),3.10-3.00(m,1H),2.28-2.15(m,5H),1.93-1.85(m,2H),1.65(s,6H),1.62-1.52(m,2H),1.49-1.39(m,1H),1.18-1.08(m,2H);LC-MS(ESI$^+$)m/z 490.2(M+H)$^+$。

[1384] 步骤4-6-(1,1-二氟乙基)-N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]吡啶-2-甲酰胺

[1385] 向6-(1,1-二氟乙基)-N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]吡啶-2-甲酰胺(30.0mg,61.2μmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加DMP(31.1mg,73.5μmol)。在10℃下搅拌混合物1hr。完成后,用DCM(10mL)稀释反应物且随后在0℃下用饱和$Na_2S_2O_3$(5mL)和饱和$NaHCO_3$(5mL)淬灭。在10℃下搅拌混合物30分钟。分离有机层且用饱和NaCl(10mL)洗涤且经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈淡黄色固体状的标题化合物(26.0mg,90%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 488.2(M+H)$^+$。

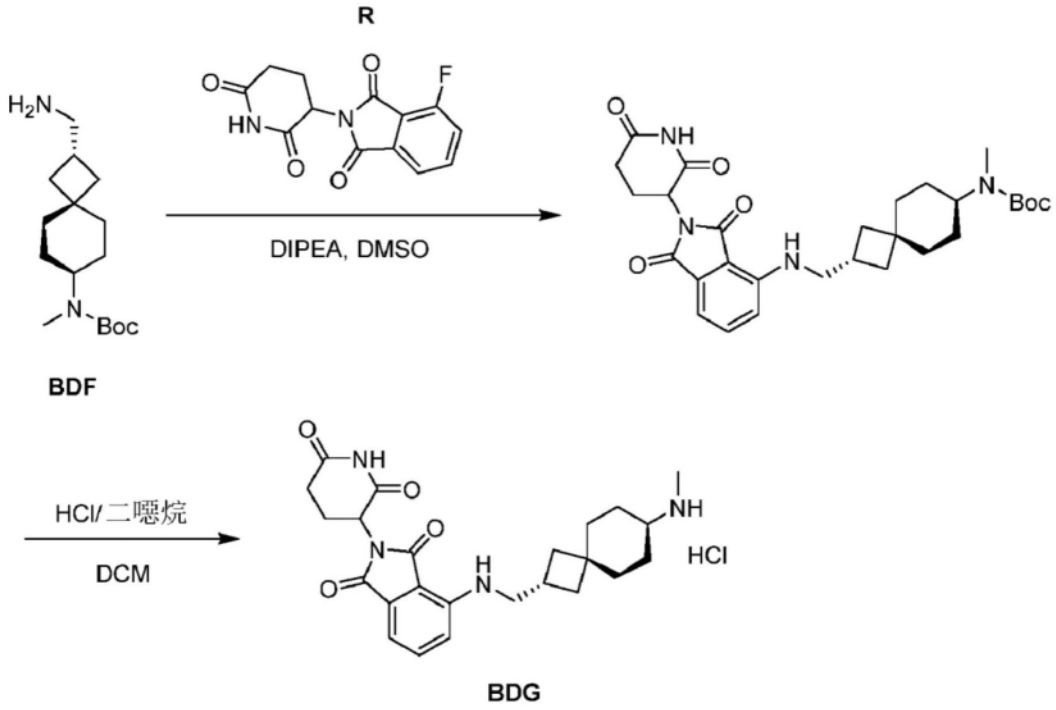
[1386] N-[2-(氨甲基)螺[3.5]壬烷-7-基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯(中间物BDF)

[1387] 

[1388] 向N-[2-[(1,3-二侧氧基异吲哚啉-2-基)甲基]螺[3.5]壬烷-7-基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯(383mg,929μmol,中间物BCP)于EtOH(6mL)中的溶液中添加$N_2H_4 \cdot H_2O$(232mg,4.65mmol)。在80℃下搅拌反应混合物2小时。完成后,在真空中浓缩反应混合物。用DCM(40mL)稀释残余物且过滤。在真空中浓缩滤液,得到呈黄色油状的标题化合物(230mg,87%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.83-3.47(m,1H),2.62(s,3H),2.52-2.50(m,2H),2.14(td,J=7.6,15.6Hz,1H),1.93-1.73(m,2H),1.72-1.62(m,1H),1.61-1.53(m,1H),1.52-1.45(m,1H),1.43-1.39(m,2H),1.38(s,9H),1.36-1.32(m,2H),1.32-1.22(m,3H)。

[1389] 2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-[[7-(甲氨基)螺[3.5]壬烷-2-基]甲氨基]异吲哚啉-1,3-二酮(中间物BDG)

[1390]



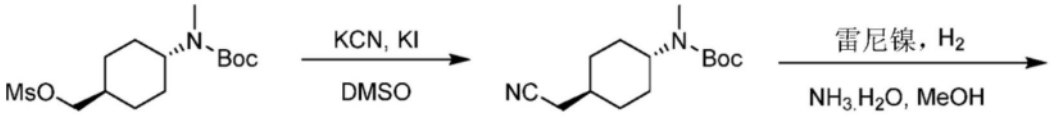
[1391] 步骤1-N-[2-[[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]螺[3.5]壬烷-7-基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯

[1392] 向N-[2-(氨甲基)螺[3.5]壬烷-7-基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯(230mg,814μmol,中间物BDF)和2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(224mg,814μmol,中间物R)于DMSO(3mL)中的溶液中添加DIPEA(210mg,1.63mmol)。在130℃下搅拌反应混合物3小时。完成后,用水(15mL)稀释反应混合物且用EA(3×20mL)萃取。用盐水(2×15mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过逆相(0.1%FA)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(280mg,63%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.09(s,1H),7.49(dd,J=7.2,8.4Hz,1H),7.10(d,J=7.2Hz,1H),6.88(d,J=8.8Hz,1H),6.19(t,J=5.2Hz,1H),4.92(dd,J=5.2,12.0Hz,1H),4.03-3.58(m,1H),3.37-3.13(m,2H),2.96-2.84(m,1H),2.84-2.72(m,2H),2.70(s,3H),2.61-2.49(m,1H),2.18-2.03(m,2H),1.95-1.82(m,2H),1.68-1.60(m,1H),1.57-1.52(m,2H),1.52-1.48(m,2H),1.46(s,9H),1.45-1.36(m,4H)。

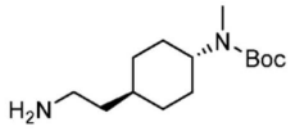
[1393] 步骤2-2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-[[7-(甲氨基)螺[3.5]壬烷-2-基]甲氨基]异吲哚啉-1,3-二酮

[1394] 向N-[2-[[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]甲基]螺[3.5]壬烷-7-基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯(280mg,519μmol)于DCM(4mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,4mL)。在20℃下搅拌反应混合物0.5小时。完成后,在真空中浓缩反应混合物,得到呈黄色固体状的标题化合物(240mg,97%产率,HCl盐)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 439.4$(M+H)^+$。

[1395] 2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-[甲基-[3-(4-哌啶基氧基)丙基]氨基]异吲哚啉-1,3-二酮(中间物BNC)



[1396]



BNC

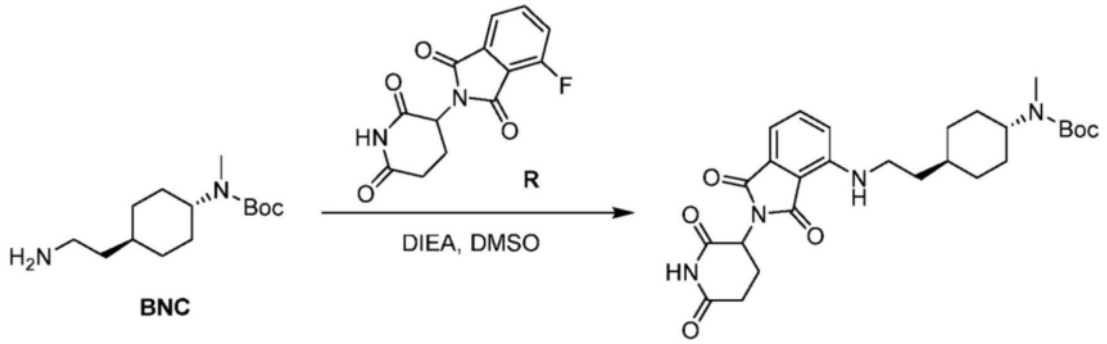
[1397] 步骤1-N-[4-(氰基甲基)环己基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯

[1398] 向[4-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]环己基]甲磺酸甲酯(2.00g,6.22mmol,经由中间物AVY的步骤1-3合成)于DMSO(20mL)中的溶液中添加KCN(486mg,7.47mmol)和KI(1.55g,9.33mmol),且在100℃下搅拌混合物16hr。完成后,用水(100mL)稀释反应物,随后用乙酸乙酯(4×30mL)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到残余物。通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(0.9g,57%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.21-3.46(m,1H),2.84-2.59(m,3H),2.26(d,J=6.8Hz,2H),2.03-1.86(m,2H),1.82-1.70(m,2H),1.63-1.57(m,1H),1.30-1.14(m,2H)。

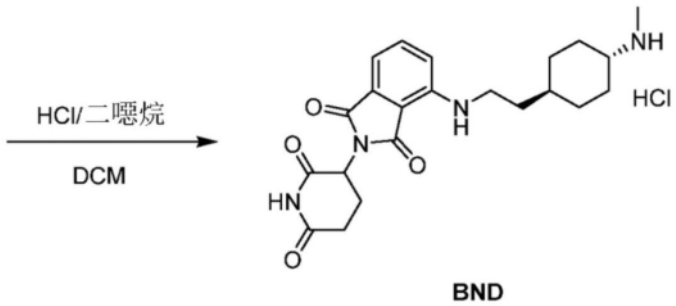
[1399] 步骤2-2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-[甲基-[3-(4-哌啶基氧基)丙基]氨基]异吲哚啉-1,3-二酮

[1400] 在N_2下,向N-[4-(氰基甲基)环己基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯(650mg,2.58mmol)和$NH_3 \cdot H_2O$(1.81g,12.8mmol,1.98mL,25%溶液)于MeOH(15mL)中的溶液中添加雷尼镍(66.2mg,772μmol)。使悬浮液在真空下脱气且用H_2吹扫三次。在25℃下在H_2(5.19mg,2.58mmol)(50psi)下搅拌混合物16小时。完成后,过滤混合物且在真空中浓缩,得到呈无色油状的标题化合物(0.66g,98%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.07-3.63(m,1H),2.84-2.62(m,5H),1.88-1.76(m,2H),1.72-1.64(m,2H),1.48-1.39(m,13H),1.39-1.34(m,2H),1.28-1.18(m,1H),1.14-0.97(m,2H)。

[1401] 2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-[2-[4(甲氨基)环己基]乙氨基]异吲哚啉-1,3-二酮(中间物BND)



[1402]



BND

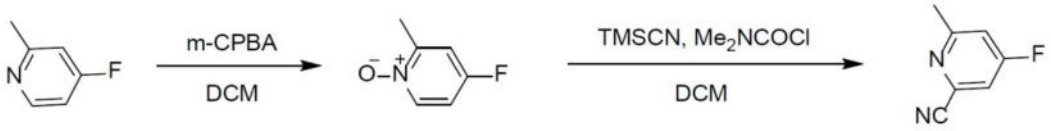
[1403] 步骤1-N-[4-[2-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]乙基]环己基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯

[1404] 向2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(170mg,615μmol,中间物R)于DMSO(2mL)中的溶液中添加N-[4-(2-氨乙基)环己基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯(173mg,677μmol,中间物BNC)和DIEA(238mg,1.85mmol),且在130℃下搅拌混合物6hr。完成后,用水(20mL)稀释反应混合物,且随后用EA(3×20mL)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到残余物。通过逆相(FA条件)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(0.20g,63%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.08(d,J=1.0Hz,1H),7.55-7.45(m,1H),7.10(d,J=7.2Hz,1H),6.88(d,J=8.8Hz,1H),6.18(t,J=5.2Hz,1H),4.96-4.86(m,1H),4.08-3.61(m,1H),3.35-3.19(m,2H),2.95-2.74(m,3H),2.74-2.68(m,3H),2.19-2.11(m,1H),1.86(d,J=12.0Hz,2H),1.71(d,J=10.0Hz,2H),1.61-1.55(m,2H),1.51-1.42(m,11H),1.38-1.30(m,1H),1.20-1.00(m,2H)。

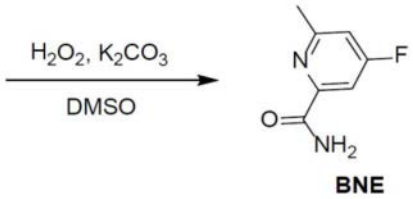
[1405] 步骤2-2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-[2-[4-(甲氨基)环己基]乙氨基]异吲哚啉-1,3-二酮

[1406] 向N-[4-[2-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]乙基]环己基]-N-甲基-氨甲酸叔丁酯(70mg,136μmol)于DCM(1mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,682μL)且在25℃下搅拌混合物1hr。完成后,在真空中浓缩反应物,得到呈黄色固体状的标题化合物(60.0mg,95%产率,HCl)。LC-MS(ESI^+)m/z 413.1$(M+H)^+$。

[1407] 4-氟-6-甲基-吡啶-2-甲酰胺(中间物BNE)



[1408]



BNE

[1409] 步骤1-4-氟-2-甲基-1-氧离子基-吡啶-1-鎓

[1410] 在25℃下,向4-氟-2-甲基-吡啶(5.00g,38.2mmol,CAS#766-16-5)于DCM(200mL)中的溶液中添加m-CPBA(12.3g,57.3mmol)。在25℃下搅拌混合物2小时。完成后,用Na_2SO_3饱和水溶液(20mL)淬灭反应物。用水(40mL)稀释混合物且用DCM(4×100mL)萃取。用盐水(20mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈淡棕色油状的标题化合物(4.80g,95%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.28(dd,J=5.6,7.2Hz,1H),7.51(dd,J=4.0,8.0Hz,1H),7.28(J=3.6,7.2Hz,1H),2.34(s,3H)。

[1411] 步骤2-4-氟-6-甲基-吡啶-2-甲腈

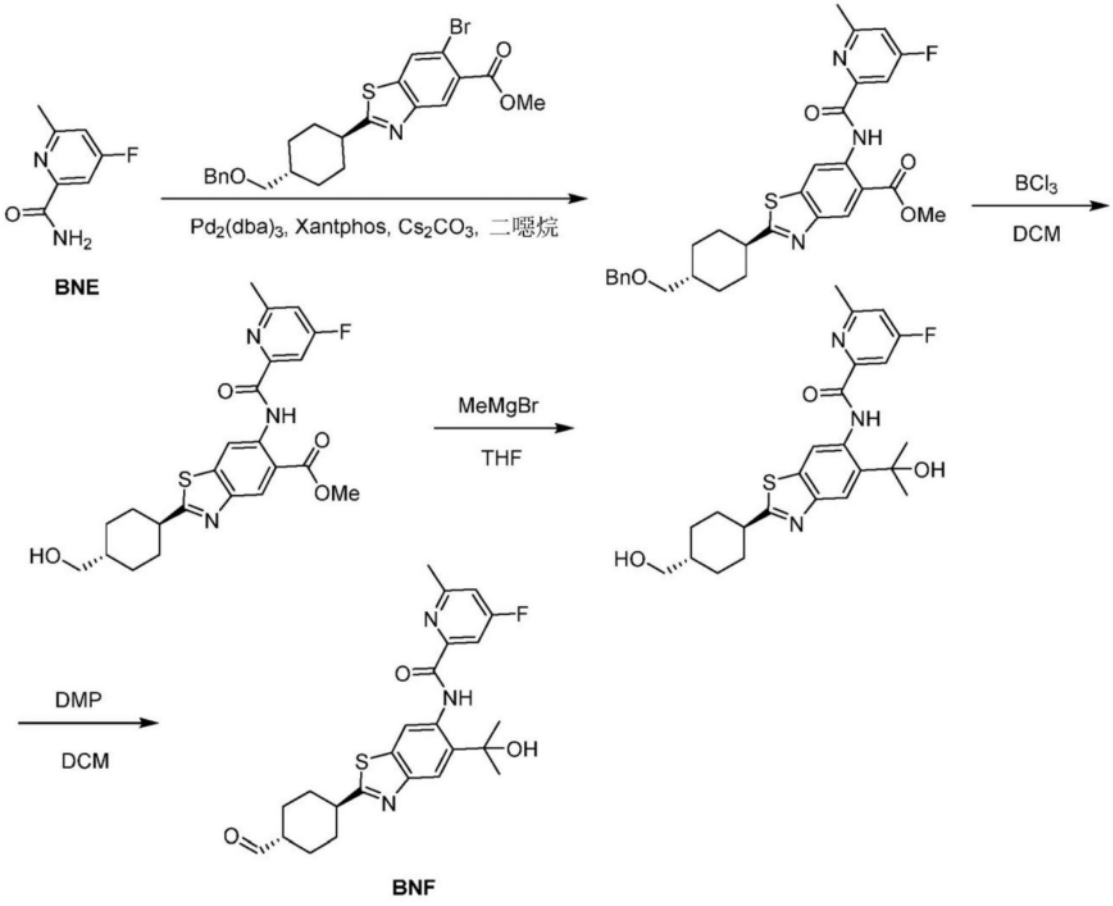
[1412] 向4-氟-2-甲基-1-氧离子基-吡啶-1-鎓(2.5g,19.6mmol)于DCM(100mL)中的溶液中添加TMSCN(3.90g,39.3mmol,CAS#7677-24-9)和$(CH_3)_2NCOCl$(2.75g,25.6mmol,CAS#79-44-7)且在25℃下搅拌混合物12小时。完成后,在真空中浓缩混合物。用水(30mL)稀释残余物,且用EA (3×80mL)萃取。用盐水(15mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱(PE:EA=15:1-5:1)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(1.67g,62%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.97(dd,J=2.4,8.6Hz,1H),7.61(dd,J=2.4,9.6Hz,1H),3.08(s,1H),2.98(s,1H),2.54(s,3H)。

[1413] 步骤3-4-氟-6-甲基-吡啶-2-甲酰胺

[1414] 在25℃下,向4-氟-6-甲基-吡啶-2-甲腈(0.8g,5.88mmol)于DMSO(12mL)中的溶液中添加K_2CO_3(812mg,5.88mmol),且随后向混合物缓慢添加H_2O_2(1.33g,11.7mmol,30%溶液)。随后在25℃下搅拌混合物16小时。完成后,用Na_2SO_3饱和水溶液(5.0mL)淬灭反应物。随后过滤混合物且用EA(30mL)洗涤滤饼。合并滤液和洗涤液且用水(20mL)稀释,且用EA(3×45mL)萃取。用盐水(15mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱(PE:EA=50:1-20:1)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(734mg,80%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.05(s,1H),7.76(s,1H),7.61(dd,J=2.4,9.6Hz,1H),7.39(dd,J=2.0,9.6Hz,1H),2.55(s,3H);LC-MS(ESI$^+$)m/z 155.2(M+H)$^+$。

[1415] 4-氟-N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-甲基-吡啶-2-甲酰胺(中间物BNF)

[1416]



[1417] 步骤1-2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-[(4-氟-6-甲基-吡啶-2-羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

[1418] 在80℃下在N_2下搅拌4-氟-6-甲基-吡啶-2-甲酰胺(117mg,758μmol,中间物BNE)、2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-溴-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(300mg,632μmol,经由中间物BAW的步骤1-3合成)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基二苯并吡喃(73.2mg,126μmol)、Cs_2CO_3(412mg,1.26mmol)和$Pd_2(dba)_3$(57.9mg,63.2μmol)于二噁烷(12mL)中的混合物。完成后,在冷却到25℃之后,过滤混合物且用DCM(80mL)洗涤滤饼。合并滤液和洗涤液且在真空中浓缩。用水(30mL)稀释残余物,且用DCM(3×90mL)萃取。用盐水(20mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱(PE:EA=50:1-10:1)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(305mg,81%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.86(s,1H),9.39(s,1H),8.48(s,1H),7.75(d,J=8.6Hz,1H),7.54-7.48(m,1H),7.40-7.24(m,5H),4.47(s,2H),3.98(s,3H),3.31-3.28(m,2H),3.10-3.01(m,1H),2.64(s,3H),2.55(s,1H),2.21-2.12(m,2H),1.93-1.85(m,2H),1.59-1.55(m,2H),1.20-1.10(m,2H)。

[1419] 步骤2-6-[(4-氟-6-甲基-吡啶-2-羰基)氨基]-2-[4-(羟甲基)环己基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

[1420] 在0℃下,向2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-[(4-氟-6-甲基-吡啶-2-羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(255mg,465μmol)于DCM(30mL)中的溶液中添加BCl_3(1M,4.66mL)。随后在25℃下搅拌混合物2小时。完成后,用$NaHCO_3$饱和水溶液(10mL)淬灭反应物。用水(10mL)稀释混合物,且用EA(3×35mL)萃取。用盐水(15mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱(PE:EA=20:1-5:1)纯化残余物,得到呈

白色固体状的标题化合物(190mg,90%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.87(s,1H),9.40(s,1H),8.49(s,1H),7.77(d,J=8.8Hz,1H),7.53(dd,J=2.0,9.6Hz,1H),4.46(t,J=5.2Hz,1H),3.99(s,3H),3.27(t,J=6.0Hz,2H),3.11-2.98(m,1H),2.65(s,3H),2.18(d,J=10.4Hz,2H),1.92-1.83(m,2H),1.58-1.54(m,2H),1.45-1.43(m,1H),1.12-1.09(m,2H);LC-MS(ESI$^+$)m/z 458.2(M+H)$^+$。

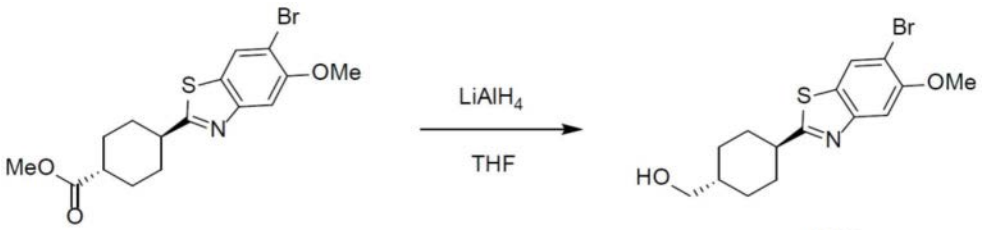
[1421] 步骤3-4-氟-N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-甲基-吡啶-2-甲酰胺

[1422] 向6-[(4-氟-6-甲基-吡啶-2-羰基)氨基]-2-[4-(羟甲基)环己基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(120mg,262μmol)于THF(15mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,874μL),且在25℃下搅拌混合物2小时。完成后,用NH_4Cl(1.0mL)淬灭反应物且在真空中浓缩混合物。通过硅胶柱色谱(PE:EA=10:1-3:1)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(115mg,95%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.65(s,1H),9.05(d,J=2.4Hz,1H),7.88(d,J=2.0Hz,1H),7.77(d,J=9.6Hz,1H),7.49(d,J=10.0Hz,1H),6.10(s,1H),3.28(s,2H),3.06-3.00(m,1H),2.63(s,3H),2.17(d,J=12.8Hz,2H),1.88(d,J=11.2Hz,2H),1.64(s,6H),1.59-1.50(m,2H),1.44(dd,J=2.0,8.6Hz,2H),1.10(d,J=11.2Hz,2H)。

[1423] 步骤4-4-氟-N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-甲基-吡啶-2-甲酰胺

[1424] 在0℃下,向4-氟-N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-甲基-吡啶-2-甲酰胺(80.0mg,174μmol)于THF(6mL)中的溶液中添加DMP(111mg,262μmol)。随后在25℃下搅拌混合物1.5小时。完成后,用Na_2SO_3饱和水溶液(5.0mL)淬灭反应物。用水(10mL)稀释混合物,且用EA(3×45mL)萃取。用盐水(15mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈白色固体状的标题化合物(80.0mg,99%产率)。LC-MS(ESI+)m/z 456.3(M+H)$^+$。

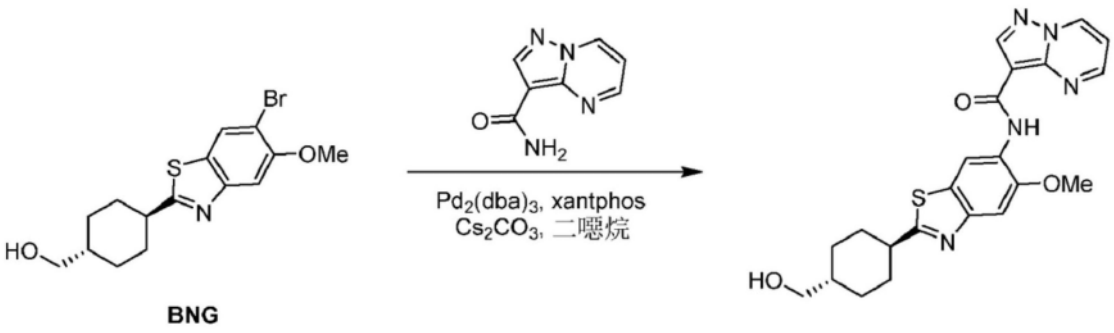
[1425] ((1R,4R)-4-(6-溴-5-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)环己基)甲醇(中间物BNG)

[1426] 

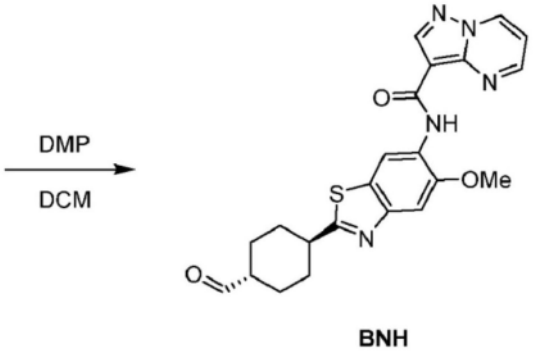
BFN BNG

[1427] 在40℃下,向4-(6-溴-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己甲酸甲酯(200mg,520μmol,中间物BFN)于THF(4mL)中的溶液中添加$LiAlH_4$(39.5mg,1.04mmol),且在-40℃下搅拌混合物1hr。完成后,用水(0.1mL)和NaOH(15%水溶液,0.1mL)淬灭混合物。随后混合物经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1至1/1)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(170mg,92%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.99(s,1H),7.50(s,1H),3.97(s,3H),3.55(d,J=6.4Hz,2H),3.03(tt,J=3.6,12.4Hz,1H),2.35-2.25(m,2H),2.04-1.96(m,2H),1.75-1.65(m,2H),1.65-1.60(m,1H),1.24-1.14(m,2H)。

[1428] N-(2-((1R,4R)-4-甲酰基环己基)-5-甲氧基苯并[d]噻唑-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(中间物BNH)



[1429]



[1430] 步骤1-N-(2-((1r,4r)-4-(羟甲基)环己基)-5-甲氧基苯并[d]噻唑-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

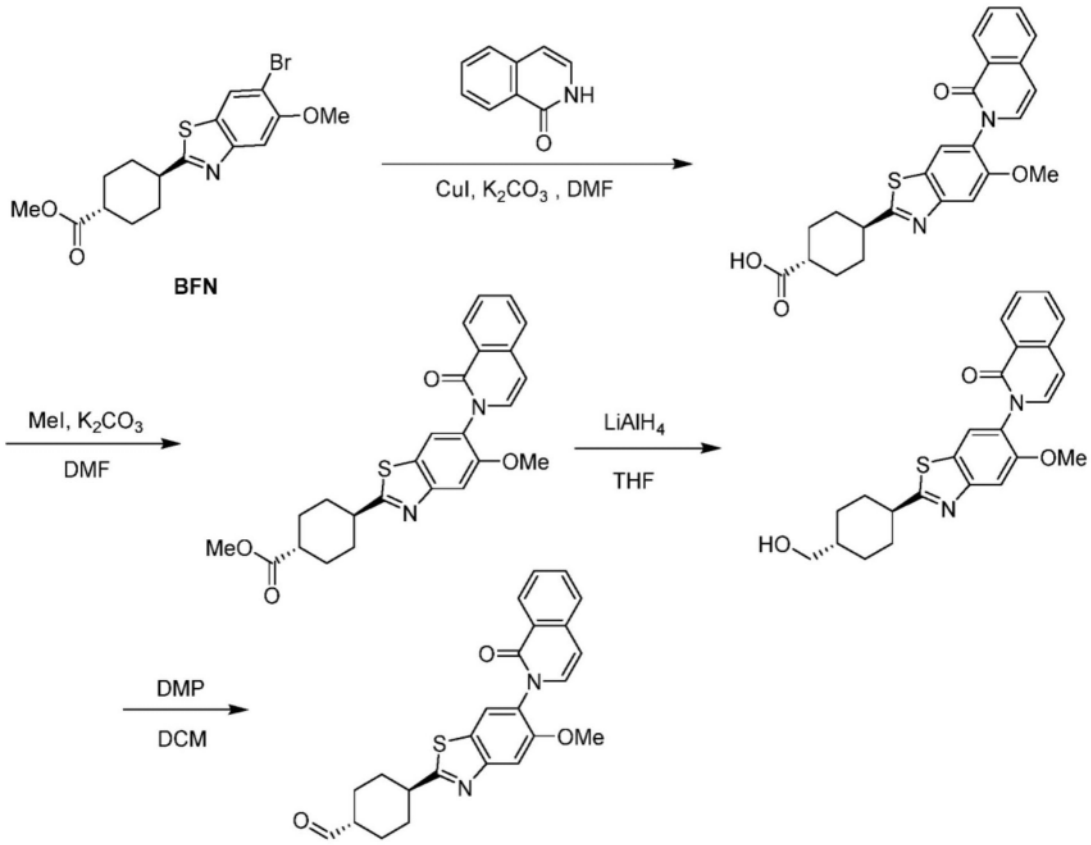
[1431] 向[4-(6-溴-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己基]甲醇(170mg,477μmol,中间物BNG)和吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(77.4mg,477μmol,CAS#774549-55-2)于二噁烷(3mL)中的溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(43.7mg,47.7μmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基二苯并吡喃(55.2mg,95.4μmol)和Cs_2CO_3(310mg,954μmol)。在100℃下在N_2下搅拌混合物12hr。完成后,在真空中浓缩混合物。通过柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=5/1至DCM:MeOH=20:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(100mg,43%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.50(s,1H),9.15(s,1H),8.77(d,J=4.0Hz,1H),8.65-8.61(m,1H),8.40(s,1H),7.54(s,1H),7.07(dd,J=4.8,6.8Hz,1H),3.58-3.52(m,2H),3.19(s,3H),3.09-3.01(m,1H),2.37-2.26(m,2H),2.04-1.96(m,2H),1.77-1.63(m,3H),1.38-1.31(m,1H),1.25-1.13(m,2H)。

[1432] 步骤2-N-(2-(1r,4r)-4-甲酰基环己基)-5-甲氧基苯并[d]噻唑-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1433] 向N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(80mg,183μmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加DMP(93.1mg,219μmol,67.9μL)。在25℃下搅拌混合物1hr。完成后,通过饱和$Na_2S_2O_3$(水溶液1mL)和$NaHCO_3$(水溶液1mL)淬灭混合物,用DCM(10mL)萃取混合物,随后有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=0/1至DCM:MeOH=20:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(20.0mg,24%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.51(s,1H),9.71(s,1H),9.16(s,1H),8.84(dd,J=1.7,7.0Hz,1H),8.79(s,1H),8.77(dd,J=1.6,4.4Hz,1H),7.53(s,1H),7.07(dd,J=4.4,7.0Hz,1H),4.07(s,3H),3.09-3.06(m,1H),2.43-2.32(m,3H),2.25-2.21(m,2H),1.82-1.70(m,2H),1.56-1.44(m,2H)。

[1434] (1R,4R)-4-(5-甲氧基-6-(1-侧氧基异喹啉-2(1H)-基)苯并[d]噻唑-2-基)环己烷甲醛(中间物BNI)

[1435]



[1436] 步骤1-(1R,4R)-4-(5-甲氧基-6-(1-侧氧基异喹啉-2(1H)-基)苯并[d]噻唑-2-基)环己甲酸

[1437] 向4-(6-溴-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)环己甲酸甲酯(500mg,1.30mmol,中间物BFN)和2H-异喹啉-1-酮(189mg,1.30mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加CuI(124mg,651μmol)和K_2CO_3(360mg,2.60mmol)。在130℃下在N_2下搅拌混合物36hr。完成后,用EA(100mL)稀释混合物且用水(3×100mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈黄色固体状的标题化合物(400mg,71%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z 435.0$(M+1)^+$。

[1438] 步骤2-(1R,4R)-4-(5-甲氧基-6-(1-侧氧基异喹啉-2(1H)-基)苯并[d]噻唑-2-基)环己甲酸甲酯

[1439] 向4-[5-甲氧基-6-(1-侧氧基-2-异喹啉基)-1,3-苯并噻唑-2-基]环己甲酸(100mg,230μmol)于DMF(2mL)中的溶液中添加K_2CO_3(63.6mg,460μmol)和MeI(163mg,1.15mmol)。在25℃下搅拌混合物12hr。完成后,用EA(20mL)稀释混合物且用水(3×20mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=10/1至5/1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(80.0mg,78%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.47(d,J=8.0Hz,1H),7.81-7.77(m,1H),7.71-7.66(m,1H),7.64(s,1H),7.57(d,J=7.6Hz,1H),7.54-7.49(m,1H),7.08-7.03(m,1H),6.56(d,J=7.2Hz,1H),3.86(s,3H),3.71(s,3H),3.27-3.19(m,1H),3.10(tt,J=3.2,11.6Hz,1H),2.46-2.38(m,1H),2.38-2.30(m,1H),2.23-2.13(m,2H),1.83-1.58(m,4H)。

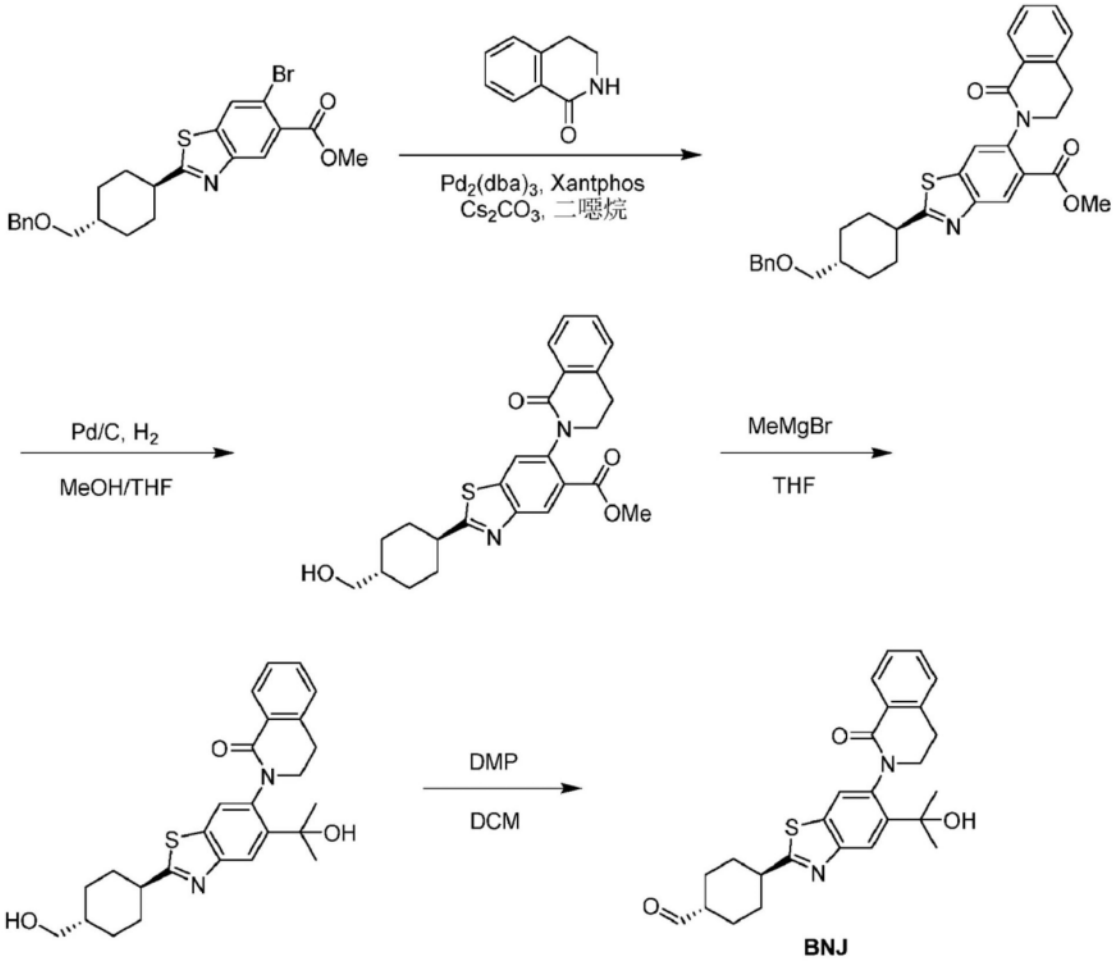
[1440] 步骤3-2-(2-((1R,4R)-4-(羟甲基)环己基)-5-甲氧基苯并[d]噻唑-6-基)异喹啉-1(2H)-酮

[1441] 在-40℃下，向4-[5-甲氧基-6-(1-侧氧基-2-异喹啉基)-1,3-苯并噻唑-2-基]环己甲酸甲酯(5.00mg，111μmol)于THF(2mL)中的溶液中添加$LiAlH_4$(8.46mg，223μmol)。随后在0℃下搅拌混合物1hr。完成后，用水(0.1mL)和NaOH(15％水溶液，0.1mL)淬灭反应混合物。随后混合物经Na_2SO_4干燥，过滤且在真空中浓缩。通过制备型TLC(乙酸乙酯)纯化残余物，得到呈白色固体状的标题化合物(40.0mg，85％产率)。^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ8.48(d，J＝8.0Hz，1H)，7.79(s，1H)，7.72-7.66(m，1H)，7.65(s，1H)，7.58(d，J＝7.6Hz，1H)，7.54-7.50(m，1H)，7.06(d，J＝7.2Hz，1H)，6.56(d，J＝7.2Hz，1H)，3.87(s，3H)，3.54(d，J＝6.4Hz，2H)，3.07(tt，J＝3.6，12.0Hz，1H)，2.35-2.27(m，2H)，2.00(dd，J＝2.4，13.6Hz，2H)，1.76-1.64(m，2H)，1.64-1.56(m，1H)，1.24-1.14(m，2H)。

[1442] 步骤4-(1R,4R)-4-(5-甲氧基-6-(1-侧氧基异喹啉-2(1H)-基)苯并[d]噻唑-2-基)环己烷甲醛

[1443] 向2-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-基]异喹啉-1-酮(75.0mg，178μmol)于DCM(1mL)中的溶液中添加DMP(90.8mg，214μmol)，且在25℃下搅拌混合物1hr。完成后，用饱和$Na_2S_2O_3$(水溶液1mL)和$NaHCO_3$(水溶液1mL)淬灭混合物，随后用DCM(10mL)萃取混合物。有机层经Na_2SO_4干燥，过滤且在真空中浓缩，得到呈白色固体状的标题化合物(70.0mg，94％产率)。LC-MS(ESI^+)m/z 419.0$(M+1)^+$。

[1444] (1R,4R)-4-(5-(2-羟基丙-2-基)-6-(1-侧氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)苯并[d]噻唑-2-基)环己烷甲醛(中间物BNJ)

[1445] 

[1446] 步骤1-2-((1R,4R)-4-((苯甲氧基)甲基)环己基)-6-(1-侧氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)苯并[d]噻唑-5-甲酸甲酯

[1447] 向2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-溴-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(500mg,1.05mmol,经由中间物BAW的步骤1-3合成)和3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮(162mg,1.11mmol,CAS#1196-38-9)于二噁烷(5mL)中的溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(96.5mg,105μmol)、Cs_2CO_3(686mg,2.11mmol)和4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基二苯并吡喃(121mg,210μmol)。在80℃下搅拌混合物12小时。完成后,过滤反应混合物且在减压下浓缩滤液,得到残余物。通过柱色谱(SiO_2,DCM/MeOH=100/1至20/1)纯化残余物,得到呈棕色固体状的标题化合物(360mg,58%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.52(s,1H),8.03(dd,J=1.2,8.0Hz,1H),7.73(s,1H),7.42-7.37(m,1H),7.27(s,2H),7.24-7.16(m,5H),4.45(s,2H),4.03-3.94(m,1H),3.92-3.80(m,1H),3.74(s,3H),3.28(d,J=6.4Hz,3H),3.10(d,J=2.4,6.8Hz,1H),3.06-2.93(m,1H),2.26-2.16(m,2H),2.00-1.90(m,2H),1.75-1.66(m,1H),1.65-1.53(m,2H),1.16-1.05(m,2H);LC-MS(ESI$^+$)m/z 541.2(M+H)$^+$。

[1448] 步骤2-2-((1R,4R)-4-(羟甲基)环己基)-6-(1-侧氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)苯并[d]噻唑-5-甲酸甲酯

[1449] 向2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-(1-侧氧基-3,4-二氢异喹啉-2-基)-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(330mg,610μmol)于MeOH(3mL)和THF(3mL)中的溶液中添加Pd/C(50.0mg,10wt%)。随后在氢气气氛(50psi)下在25℃下搅拌混合物12小时。完成后,过滤反应混合物且在真空中浓缩滤液,得到残余物。通过柱色谱(SiO_2,DCM/MeOH=100/1至20/1)纯化残余物,得到呈灰白色固体状的标题化合物(180mg,65%产率)。1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.62(s,1H),8.13(dd,J=1.2,8.0Hz,1H),7.83(s,1H),7.52-7.44(m,1H),7.41-7.35(m,1H),7.29-7.25(m,1H),4.14-4.03(m,1H),4.01-3.89(m,1H),3.83(s,3H),3.55(t,J=5.6Hz,2H),3.42-3.30(m,1H),3.24-3.16(m,1H),3.14-3.03(m,1H),2.37-2.28(m,2H),2.07-1.97(m,2H),1.77-1.59(m,2H),1.36(t,J=5.6Hz,1H),1.28-1.14(m,2H);LC-MS(ESI+)m/z 451.2(M+H)$^+$。

[1450] 步骤3-2-(2-((1R,4R)-4-(羟甲基)环己基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯并[d]噻唑-6-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮

[1451] 在0℃下,向2-[4-(羟甲基)环己基]-6-(1-侧氧基-3,4-二氢异喹啉-2-基)-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(50.0mg,110μmol)于THF(1mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,184μL,554μmol),且在0℃下搅拌混合物1小时。完成后,在0℃下通过添加饱和NH_4Cl(20mL)淬灭反应混合物,且随后用H_2O(30mL)稀释且用DCM(3×50mL)萃取。用盐水(50mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到残余物。通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=10:1)纯化残余物,得到呈灰白色固体状的标题化合物(30.0mg,48%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.21(s,1H),8.15(dd,J=1.0,8.0Hz,1H),7.66(s,1H),7.53-7.46(m,1H),7.42-7.36(m,1H),7.27(s,1H),4.08(dt,J=4.4,12.0Hz,1H),3.94-3.85(m,1H),3.54(d,J=6.0Hz,2H),3.51-3.40(m,1H),3.12-2.99(m,2H),2.28(dd,J=2.8,10.0Hz,2H),1.99(d,J=10.8Hz,2H),1.75(s,3H),1.72(s,3H),1.70(br d,J=3.2Hz,1H),1.67(d,J=3.2Hz,1H),1.65-1.62(m,1H),1.23-1.12(m,2H);LC-MS(ESI$^+$)m/z 451.3(M+H)$^+$。

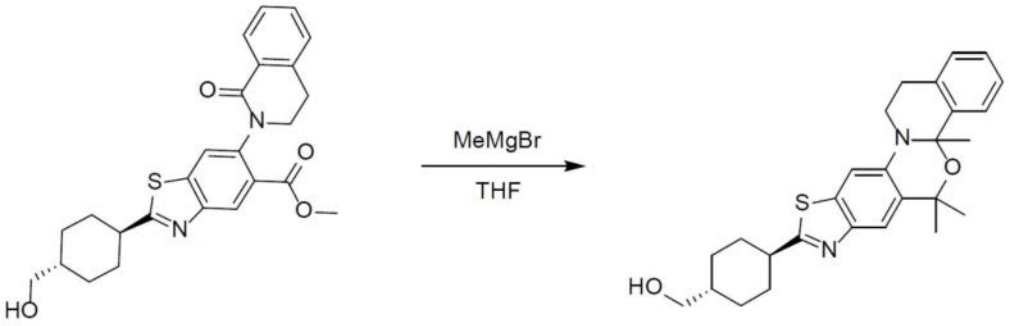
[1452] 步骤4-(1R,4R)-4-(5-(2-羟基丙-2-基)-6-(1-侧氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-

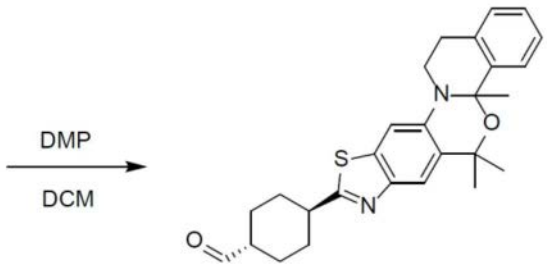
基)苯并[d]噻唑-2-基)环己烷甲醛

[1453] 向2-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-3,4-二氢异喹啉-1-酮(30.0mg,66.5μmol)于DCM(1mL)中的溶液中添加DMP(42.3mg,99.8μmol),且在25℃下搅拌混合物0.5小时。完成后,在0℃下通过添加饱和$NaHSO_3$(20ml)和饱和$NaHCO_3$(20mL)淬灭反应混合物,且随后用H_2O(50mL)稀释且用DCM(3×50mL)萃取。用盐水(50mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈灰白色固体状的标题化合物(29.0mg,99%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z 449.3$(M+H)^+$。

[1454] (1R,4R)-4-(4b,6,6-三甲基-4b,6,13,14-四氢噻唑并[4",5":4',5']苯并[1',2':4,5][1,3]噁嗪[2,3-a]异喹啉-9-基)环己烷甲醛(中间物BNK)

[1455]





BNK

[1456] 步骤1-((1R,4R)-4-(4b,6,6-三甲基-4b,6,13,14-四氢噻唑并[4",5":4',5']苯并[1',2':4,5][1,3]噁嗪[2,3-a]异喹啉-9-基)环己基)甲醇

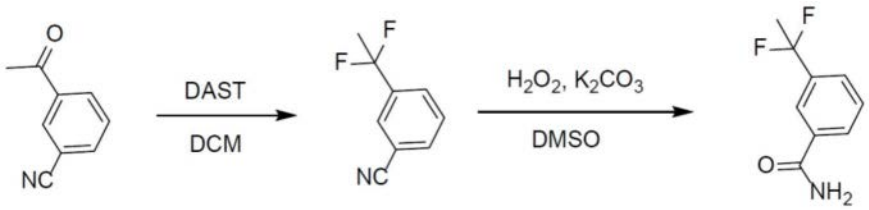
[1457] 在0℃下,向2-[4-(羟甲基)-6-(1-侧氧基-3,4-二氢异喹啉-2-基)-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(370mg,821μmol,经由中间物BNJ的步骤1-2合成)于THF(10mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,2.74mL)。在0℃下搅拌混合物1小时。完成后,在0℃下通过添加饱和NH_4Cl水溶液(50mL)淬灭反应混合物,且随后用H_2O(50mL)稀释且用DCM(3×50mL)萃取。用盐水(50ml)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过柱色谱(SiO_2,DCM/MeOH=100:1至20:1)纯化残余物,得到呈棕色固体状的标题化合物(140mg,37%产率)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.78(s,1H),7.60(dd,J=1.2,8.0Hz,1H),7.38(s,1H),7.31-7.19(m,2H),7.16-7.09(m,1H),3.84(d,J=12.0Hz,1H),3.54(d,J=6.0Hz,2H),3.36(s,1H),3.17-2.94(m,3H),2.31-2.28(m,2H),2.01-1.99(m,2H),1.80(s,3H),1.76-1.56(m,4H),1.44(s,3H),1.20-1.18(m,2H);LC-MS(ESI^+)m/z 449.2$(M+H)^+$。

[1458] 步骤2-(1R,4R)-4-(4b,6,6-三甲基-4b,6,13,14-四氢噻唑并[4",5":4',5']苯并[1',2':4,5][1,3]噁嗪[2,3-a]异喹啉-9-基)环己烷甲醛

[1459] 在0℃下,向[4-(25,25,26-三甲基-30-噁-31-噻-27,28-二氮杂五环二十五-3

(5),4(6),7(18),8(20),16,19(21),22(27)-庚烷-22-基)环己基]甲醇(140mg,312μmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加DMP(172mg,405μmol)。随后在25℃下搅拌混合物0.5小时。完成后,在0℃下通过添加$NaHSO_3$饱和水溶液(50mL)和$NaHCO_3$饱和水溶液(50mL)淬灭反应混合物。随后用H_2O(50mL)稀释混合物且用DCM(3×50mL)萃取。用盐水(50ml)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过制备型TLC(SiO_2,DCM:MeOH=20:1)纯化残余物,得到呈灰白色固体状的标题化合物(51.0mg,34%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.71(s,1H),7.78(s,1H),7.60(d,J=7.6Hz,1H),7.38(s,1H),7.31-7.26(m,1H),7.25-7.20(m,1H),7.12(d,J=7.2Hz,1H),3.91-3.80(m,1H),3.43-3.31(m,1H),3.19-2.93(m,3H),2.38-2.36(m,3H),2.22-2.20(m,2H),1.81(s,3H),1.78-1.69(m,2H),1.57(s,1H),1.51(s,3H),1.48(m,1H),1.44(s,3H).LC-MS(ESI^+)m/z 447.2$(M+H)^+$。

[1460] 3-(1,1-二氟乙基)苯甲酰胺(中间物BNL)

[1461] 

BNL

[1462] 步骤1-3-(1,1-二氟乙基)苯甲腈

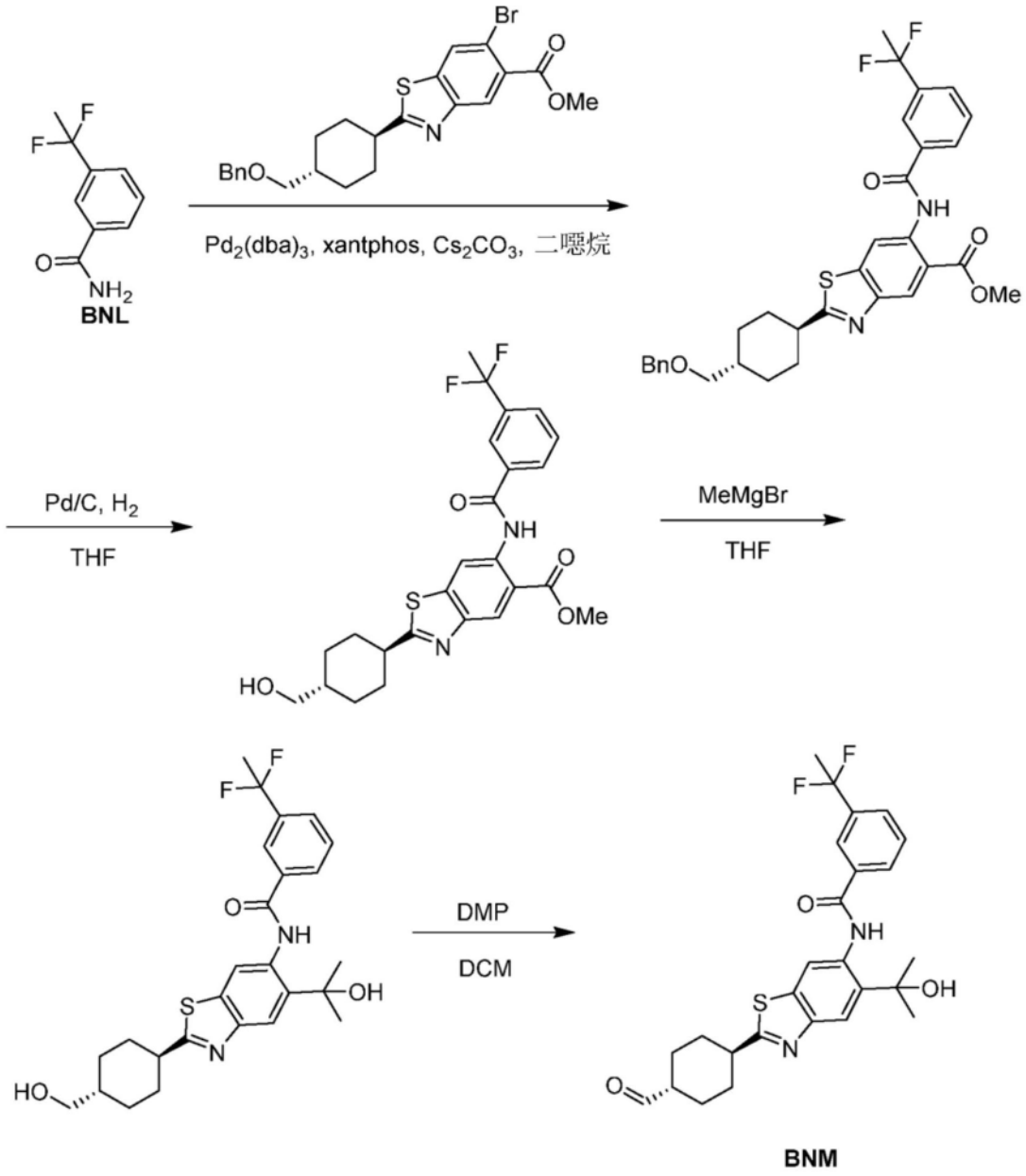
[1463] 向3-乙酰基苯甲腈(2.00g,13.78mmol,CAS#6136-68-1)于DCM(40mL)中的溶液中添加DAST(15.5g,96.4mmol),且在35℃下搅拌混合物16小时。完成后,将反应混合物缓慢倒入冰/10%K_2CO_3水溶液中。随后分配混合物且用乙酸乙酯(3×120mL)萃取水相。用盐水(40mL)洗涤合并的有机层,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱(PE EA=50:1-10:1)纯化残余物,得到呈淡黄色油状的标题化合物(1.48g,64%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.08(s,1H),7.99(d,J=7.6Hz,1H),7.92(dd,J=0.8,8.0Hz,1H),7.78-7.64(m,1H),2.00(t,J=19.2Hz,3H);LC-MS(ESI^+)m/z 167.2$(M+H)^+$。

[1464] 步骤2-3-(1,1-二氟乙基)苯甲酰胺

[1465] 在25℃下,向3-(1,1-二氟乙基)苯甲腈(1.38g,8.26mmol)K_2CO_3(1.14g,8.26mmol)于DMSO(18mL)中的混合物中缓慢添加H_2O_2(1.87g,16.5mmol,30%溶液)。随后在25℃下搅拌混合物16小时。完成后,用Na_2SO_3饱和水溶液(15mL)淬灭反应物。随后用水(20mL)稀释混合物,且用乙酸乙酯(3×60mL)萃取。用盐水(15mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈白色固体状的标题化合物(1.50mg,98%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.12(s,1H),8.05(s,1H),8.02-7.97(m,1H),7.72-7.70(m,1H),7.61-7.55(m,1H),7.50(s,1H),2.99(s,2H),2.54(s,4H),1.99(t,J=18.8Hz,3H)。

[1466] 3-(1,1-二氟乙基)-N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]苯甲酰胺(中间物BNM)

[1467]



[1468] 步骤1-2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-[[3-(1,1-二氟乙基)苯甲酰基]氨基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

[1469] 在25℃下,向3-(1,1-二氟乙基)苯甲酰胺(70.2mg,379μmol,中间物BNL)、2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-溴-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(150mg,316μmol,经由中间物BAW的步骤1-3合成)于二噁烷(3.5mL)中的溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(28.9mg,31.6μmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基二苯并吡喃(36.6mg,63.24μmol)、Cs_2CO_3(103mg,316μmol)。随后在80℃下在N_2下搅拌混合物16小时。完成后,在冷却到25℃之后,过滤混合物且用EA(30mL)洗涤滤饼。合并滤液和洗涤液且在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱(PE:EA=20:1-5:1)纯化粗产物,得到呈白色固体状的标题化合物(170mg,93%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.62(s,1H),9.09(s,1H),8.49(s,1H),8.15(s,1H),8.10(d,J=8.0Hz,1H),7.90-7.83(m,1H),7.79-7.68(m,1H),7.39-7.28(m,5H),4.48(s,2H),3.93(s,3H),3.30(s,2H),3.10(J=3.6,11.9Hz,1H),2.19(d,J=10.4Hz,2H),2.05(t,J=19.2Hz,3H),1.91(dd,J=2.4,13.2Hz,2H),1.70-1.68(m,1H),1.65-1.55(m,2H),1.21-1.15(m,2H)。

[1470] 步骤2-6-[[3-(1,1-二氟乙基)苯甲酰基]氨基]-2-[4-(羟甲基)环己基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

[1471] 在25℃下,向2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-[[3-(1,1-二氟乙基)苯甲酰基]氨基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(200mg,345μmol)于THF(4mL)中的溶液中添加HCl(2M,345μL)和Pd/C(200mg,10wt%)。在H_2(15psi)下在25℃下搅拌混合物16小时。完成后,过滤混合物且用EA(60mL)洗涤滤饼。合并滤液和洗涤液且在真空中浓缩。用水(20mL)稀释混合物,随后用EA(3×20mL)萃取。用盐水(15mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈淡黄色固体状的标题化合物(150mg,89%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z 489.2$(M+H)^+$。

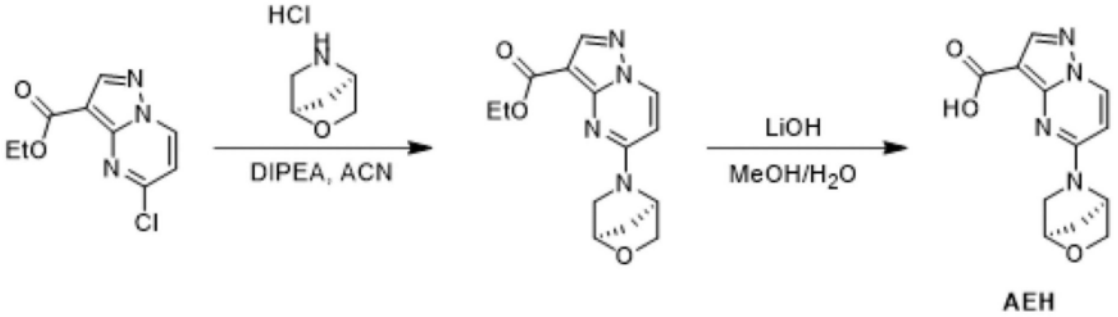
[1472] 步骤3-3-(1,1-二氟乙基)-N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]苯甲酰胺

[1473] 在0℃下,向6-[[3-(1,1-二氟乙基)苯甲酰基]氨基]-2-[4-(羟甲基)环己基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(200mg,409μmol)于THF(12mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,1.36mL)。随后在25℃下搅拌混合物2小时。完成后,用NH_4Cl饱和水溶液(5mL)淬灭反应物。用水(50mL)稀释混合物,且用EA(3×25mL)萃取。用盐水(10mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱(PE:EA=20:1-1:1)纯化粗产物,得到呈淡棕色固体状的标题化合物(150mg,75%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.11(s,1H),9.12(s,1H),8.19(s,1H),8.05(d,J=7.2Hz,1H),7.94(s,1H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.63-7.54(m,1H),7.38-7.35(m,2H),4.54(s,1H),3.55(d,J=6.0Hz,2H),2.44-2.37(m,1H),2.33-2.31(m,3H),2.05(s,1H),2.04(s,1H),1.99(s,2H),1.95(s,1H),1.82(s,6H),1.73-1.71(m,1H),1.69(d,J=3.6Hz,1H),1.20(dd,J=2.8,13.6Hz,2H);LC-MS(ESI^+)m/z 489.2$(M+H)^+$。

[1474] 步骤4-3-(1,1-二氟乙基)-N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]苯甲酰胺

[1475] 在25℃下,向3-(1,1-二氟乙基)-N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]苯甲酰胺(35.0mg,71.6μmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加DMP(45.5mg,107μmol)。在25℃下搅拌混合物2小时。完成后,用$Na_2S_2O_3$饱和水溶液(1mL)和$NaHCO_3$饱和水溶液(3mL)淬灭反应物。用水(10mL)稀释混合物,随后用DCM(3×10mL)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈黄色固体状的标题化合物(30.0mg,86%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z 487.2$(M+H)^+$。

[1476] 5-[(1R,4R)-2-噁-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(中间物AEH)

[1477] 

AEH

[1478] 步骤1-5-[(1R,4R)-2-噁-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-

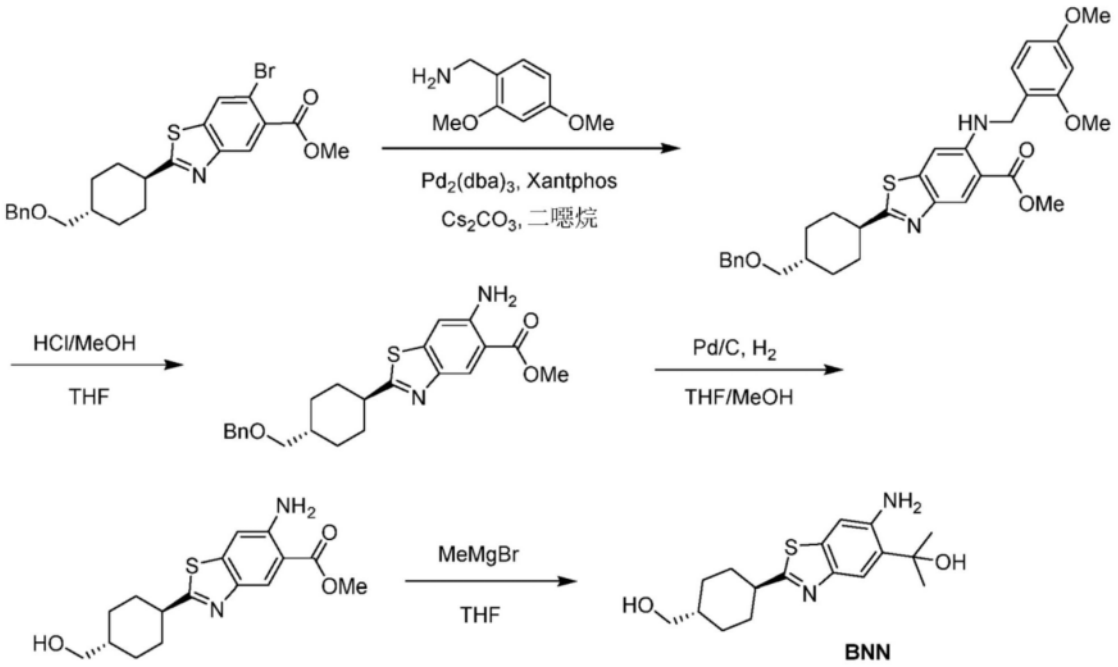
甲酸乙酯

[1479] 向5-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(200mg,886μmol,CAS#1224944-77-7)和(1R,4R)-2-噁-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷(144mg,1.06mmol,HCl盐,CAS#661470-56-0)于ACN(5.00mL)中的溶液中添加DIPEA(343mg,2.66mmol)。在60℃下搅拌混合物3小时。完成后,在真空中浓缩反应混合物,随后用水(5mL)稀释且用EA(2×10mL)萃取。用盐水(2×30mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,在真空中浓缩,得到呈白色固体状的标题化合物(180mg,70产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.38-8.18(m,2H),6.12(s,1H),5.46(s,1H),4.77(s,1H),4.34(q,J=7.2Hz,2H),4.06-3.87(m,2H),3.75-3.38(m,2H),2.09-1.90(m,2H),1.38(t,J=7.2Hz,3H)。

[1480] 步骤2-5-[(1R,4R)-2-噁-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

[1481] 向5-[(1R,4R)-2-噁-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(150mg,520μmol)于MeOH(10.0mL)和H_2O(2.00mL)中的溶液中添加$LiOH\cdot H_2O$(43.6mg,1.04mmol)。在60℃下搅拌混合物16小时。完成后,用水(1mL)淬灭反应混合物,且在真空中浓缩以去除MeOH。随后用HCl(1N)酸化混合物直至pH=5为止。用EA(3×5mL)萃取水相。用盐水(2×10mL)洗涤合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈白色固体状的标题化合物(135mg,99%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.31-9.30(m,1H),8.32(d,J=7.6Hz,1H),8.28(s,1H),6.44-6.12(m,1H),5.29-4.58(m,2H),4.00-3.85(m,2H),3.77-3.49(m,2H),2.20-1.97(m,2H)。

[1482] 2-[6-氨基-2-[4-(羟甲基)环己基]-1,3-苯并噻唑-5-基]丙-2-醇(中间物BNN)

[1483] 

[1484] 步骤1-2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-[(2,4-二甲氧基苯基)甲氨基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

[1485] 向2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-溴-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(3.00g,6.32mmol,经由中间物BAW的步骤1-3合成)于二噁烷(20mL)中的溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(579mg,632μmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基二苯并吡喃(731mg,1.26mmol)、Cs_2CO_3

(4.12g,12.6mmol)和(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(1.27g,7.59mmol)。在80℃下搅拌混合物3小时。完成后,在真空中浓缩混合物,得到残余物。通过柱色谱(SiO_2,PE:EA=5:1至0:1)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(3.2g,92%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.44(s,1H),7.97(t,J=5.6Hz,1H),7.30-7.20(m,4H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),6.92(s,1H),6.42(d,J=2.4Hz,1H),6.35(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),4.44(s,2H),4.31(d,J=5.6Hz,2H),3.81(s,3H),3.78(s,3H),3.71(s,3H),3.26(d,J=6.4Hz,2H),2.87(tt,J=3.6,12.0Hz,1H),2.19-2.10(m,2H),1.95-1.88(m,2H),1.72-1.61(m,1H),1.60-1.47(m,3H),1.15-1.02(m,2H)。

[1486] 步骤2-6-氨基-2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

[1487] 向2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-[(2,4-二甲氧基苯基)甲氨基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(3.60g,6.42mol)于THF(30mL)中的混合物中添加HCl/MeOH(4M,3.21mL)。在20℃下搅拌混合物0.5小时。完成后,在真空中浓缩混合物,得到呈棕色固体状的标题化合物(1.90g,72%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.50(s,1H),7.41-7.29(m,5H),7.07(s,1H),5.75(s,2H),4.54(s,2H),3.93(s,3H),3.36(d,J=6.4Hz,2H),2.98(tt,J=3.6,12.0Hz,1H),2.31-2.20(m,2H),2.08-1.98(m,2H),1.84-1.74(m,1H),1.73-1.55(m,3H),1.24-1.14(m,2H)。

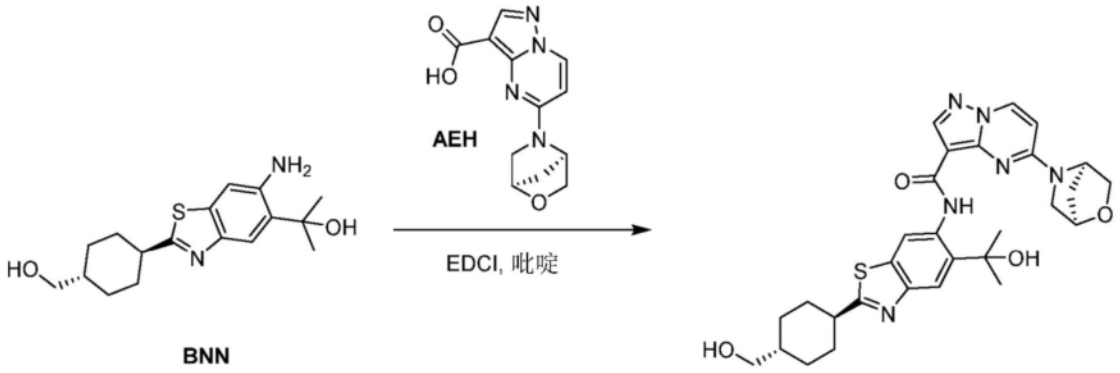
[1488] 步骤3-6-氨基-2-[4-(羟甲基)环己基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

[1489] 在N_2下,向6-氨基-2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(1.70g,4.17mmol)于THF(15mL)和MeOH(15mL)中的混合物中添加Pd/C(100mg,10wt%)、$Pd(OH)_2$/C(100mg,10wt%)和HCl(12M,345μL)。随后,用H_2吹扫混合物三次且在25℃下在H_2(15psi)下搅拌12小时。完成后,过滤混合物且在真空中浓缩,得到残余物。通过柱色谱(SiO_2,PE:EA=5:1至0:1)纯化残余物,得到呈棕色固体状的标题化合物(850mg,64%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.20(s,1H),7.27(s,1H),6.67(s,2H),4.44(t,J=5.2Hz,1H),3.84(s,3H),3.26(t,J=5.6Hz,2H),2.98-2.89(m,1H),2.17-2.08(m,2H),1.86(dd,J=2.4,13.2Hz,2H),1.56-1.46(m,2H),1.44-1.36(m,1H),1.12-1.02(m,2H)。

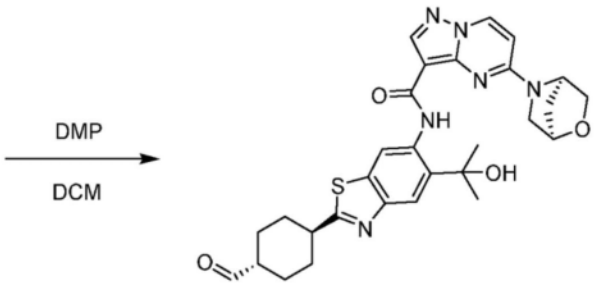
[1490] 步骤4-2-[6-氨基-2-[4-(羟甲基)环己基]-1,3-苯并噻唑-5-基]丙-2-醇

[1491] 在0℃下,向6-氨基-2-[4-(羟甲基)环己基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(600mg,1.87mmol)于THF(5.0mL)中的混合物中添加MeMgBr(3M,3.12mL)。在25℃下搅拌混合物3小时。完成后,用水(60mL)淬灭混合物且用乙酸乙酯(3×30mL)萃取水相。用盐水(2×50mL)洗涤合并的有机相,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到残余物。通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=3:1至0:1)纯化残余物,得到呈棕色固体状的标题化合物(490mg,73%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.55(s,1H),7.08(s,1H),5.66(s,2H),5.36(s,1H),4.44(t,J=5.2Hz,1H),3.26(t,J=5.6Hz,2H),2.94-2.86(m 1H),2.15-2.08(m,2H),1.87-1.83(m,2H),1.57(s,6H),1.54-1.47(m,2H),1.43-1.39(m,1H),1.12-1.01(m,2H)。

[1492] N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-5-[(1R,4R)-2-噁-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(中间物BNO)



[1493]



[1494] 步骤1-N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-5-[(1R,4R)-2-噁-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

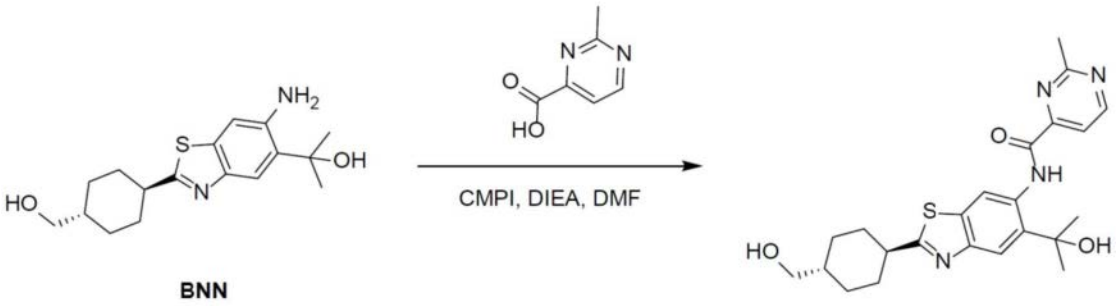
[1495] 向2-[6-氨基-2-[4-(羟甲基)环己基]-1,3-苯并噻唑-5-基]丙-2-醇(65.0mg,203μmol,中间物BNN)和5-[(1R,4R)-2-噁-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(58.1mg,223μmol,中间物AEH)于吡啶(5.0mL)中的混合物中添加EDCI(46.7mg,243μmol)。在25℃下搅拌反应混合物1.5小时。完成后,用水(1.0mL)淬灭混合物且在真空中浓缩,得到残余物。通过逆相(0.1%FA条件)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(55.0mg,48%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.73-10.51(m,1H),8.76(d,J=7.6Hz,1H),8.48-8.21(m,2H),7.87(s,1H),6.86-6.38(m,1H),5.76-4.99(m,2H),4.78-4.62(m,1H),4.45(s,1H),3.86-3.67(m,2H),3.62-3.55(m,1H),3.46-3.38(m,1H),3.28(s,2H),3.08-2.98(m,1H),2.22-2.13(m,2H),1.96-1.84(m,4H),1.66-1.60(m,1H),1.57(s,6H),1.50-1.37(m,2H),1.18-1.05(m,2H)。

[1496] 步骤2-N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-5-[(1R,4R)-2-噁-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

[1497] 在0℃下,向N-[2-[4-(羟甲基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-5-[(1R,4R)-2-噁-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺(35.0mg,62.2μmol)于DCM(3.0mL)中的混合物中添加$NaHCO_3$(26.1mg,311μmol)和DMP(29.0mg,68.4μmol)。随后在20℃下搅拌混合物0.5小时。完成后,将混合物倒入水(30mL)中且用乙酸乙酯(2×20mL)萃取水相。用盐水(2×20mL)洗涤合并的有机相,用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈棕色固体状的标题化合物(34.0mg,97%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 561.4(M+H)$^+$。

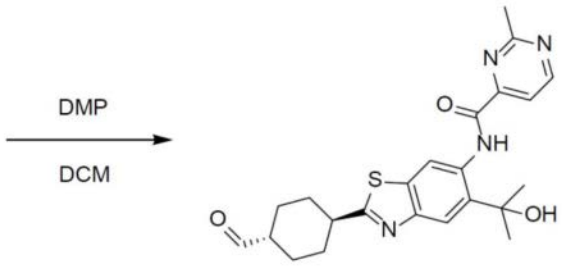
[1498] N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲

基-嘧啶-4-甲酰胺(中间物BNP)



BNN

[1499]



BNP

[1500] 步骤1-N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-嘧啶-4-甲酰胺

[1501] 向2-[6-氨基-2-[4-(羟甲基)环己基]-1,3-苯并噻唑-5-基]丙-2-醇(110mg,343μmol,中间物BNN)于DMF(5mL)中的混合物中添加DIEA(133mg,1.03mmol)和CMPI(105mg,412μmol,CAS#45528-84-5)。随后添加2-甲基嘧啶-4-甲酸(42.7mg,309μmol,CAS#13627-49-1)且在25℃下搅拌反应混合物0.5小时。完成后,在真空中浓缩混合物。通过逆相HPLC(0.1%FA条件)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(105mg,69%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.77(s,1H),9.08(s,1H),9.03(d,J=5.2Hz,1H),7.97(d,J=5.2Hz,1H),7.92-7.90(m,1H),6.22(s,1H),3.28(d,J=6.0Hz,2H),3.04-3.00(m,1H),2.78(s,3H),2.22-2.14(m,2H),1.91-1.87(m,2H),1.66(s,6H),1.61(s,4H),1.42(d,J=2.8Hz,1H),1.16-1.05(m,2H)。

[1502] 步骤2-N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-嘧啶-4-甲酰胺

[1503] 向N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-甲基-嘧啶-4-甲酰胺(25.0mg,56.7μmol)于DCM(10mL)中的混合物中添加$NaHCO_3$(23.8mg,284μmol)和DMP(28.9mg,68.1μmol)。在25℃下搅拌反应混合物0.5小时。完成后,用$Na_2S_2O_3$饱和水溶液(5mL)淬灭反应混合物,用水(80mL)稀释且用DCM(2×60mL)萃取。用盐水(2×50mL)洗涤合并的有机相,用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈棕色固体状的标题化合物(24.0mg,96%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 439.3(M+H)$^+$。

[1504] 2-(三氟甲基)嘧啶-4-甲酸(中间物BIR)

[1505] 

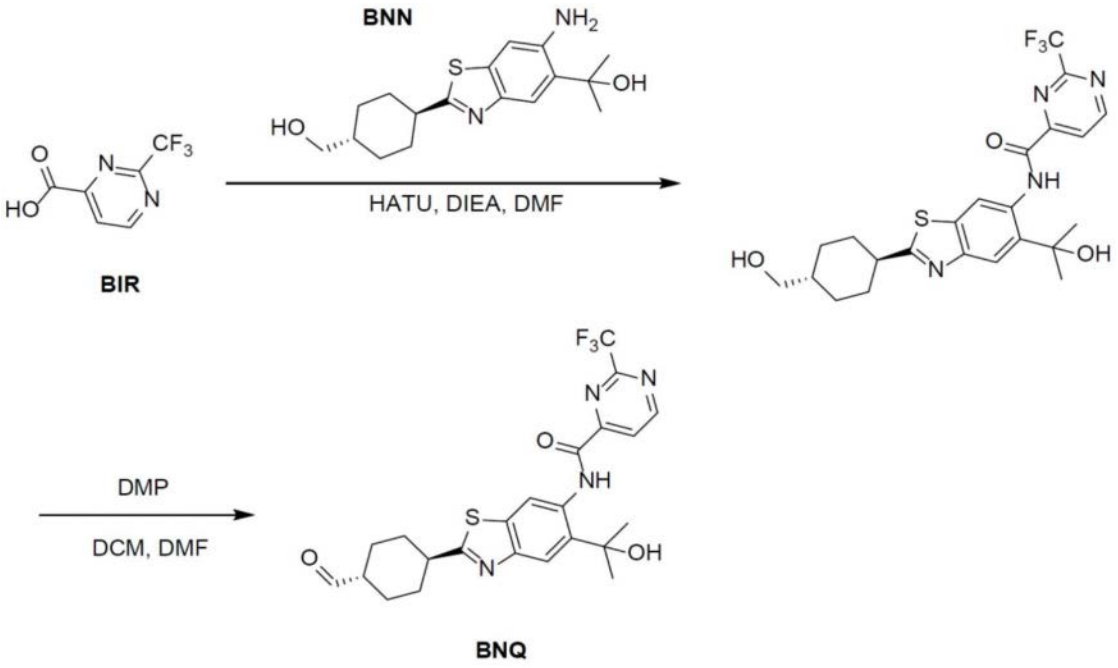
[1506] 步骤1-2-(三氟甲基)嘧啶-4-甲酸甲酯

[1507] 在N_2气氛下,向4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶(100mg,547μmol,CAS#1514-96-1)于MeOH(3mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(40.1mg,54.8μmol)和TEA(166mg,1.64mmol,228μL)。将悬浮液脱气且用CO吹扫3次。在80℃下在CO(50Psi)下搅拌混合物16hr。完成后,过滤反应混合物且在真空中浓缩滤液,得到残余物。通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=0/1至10/1,PE:EA=5:1,Rf=0.24)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(100mg,88%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ9.17(d,J=5.2Hz,1H),8.20(d,J=4.8Hz,1H),4.08(s,3H)。

[1508] 步骤2-2-(三氟甲基)嘧啶-4-甲酸

[1509] 向2-(三氟甲基)嘧啶-4-甲酸甲酯(70.0mg,339μmol)于MeOH(4.00mL)和H_2O(0.40mL)中的溶液中添加LiOH·H_2O(42.7mg,1.02mmol)。在20℃下搅拌混合物2hr。完成后,在真空中浓缩反应混合物以去除MeOH,随后通过添加1N HCl的酸直至pH=3-4,随后用EA(3×5mL)萃取。用盐水(2×10mL)洗涤合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈白色固体状的标题化合物(45.0mg,68%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.29(d,J=5.2Hz,1H),8.26(d,J=4.8Hz,1H)。

[1510] N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-甲酰胺(中间物BNQ)

[1511] 

[1512] 步骤1-N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-甲酰胺

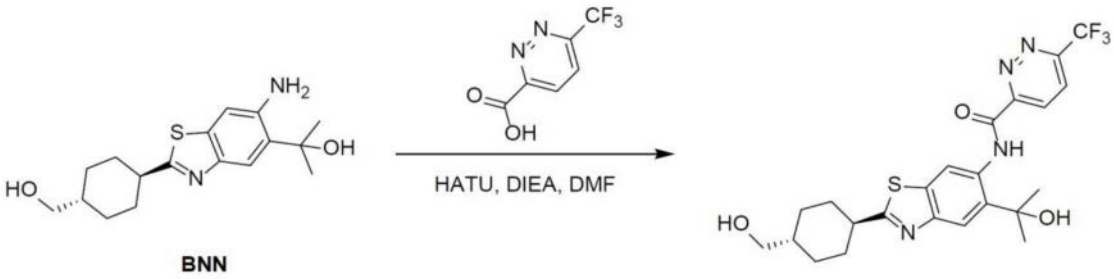
[1513] 向2-[6-氨基-2-[4-(羟甲基)环己基]-1,3-苯并噻唑-5-基]丙-2-醇(100mg,312μmol,中间物BNN)、2-(三氟甲基)嘧啶-4-甲酸(54mg,280μmol,中间物BIR)于DMF(1.5mL)中

的溶液中添加DIEA(80.6mg,624μmol)和HATU(178mg,468μmol),且在25℃下搅拌混合物1小时。完成后,在真空中浓缩混合物,得到粗产物。通过逆相急骤色谱(FA条件)纯化粗产物,得到呈淡黄色固体状的标题化合物(80mg,50%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.28(d,J=3.2Hz,1H),9.07(s,1H),8.35(d,J=3.6Hz,1H),7.83(s,1H),4.57-4.34(m,1H),3.27(d,J=6.4Hz,2H),3.06-2.96(m,1H),2.17(d,J=10.4Hz,2H),1.92-1.83(m,2H),1.60(s,6H),1.58(d,J=3.2Hz,1H),1.56-1.50(m,1H),1.48-1.39(m,1H),1.28-1.21(m,1H),1.16-1.03(m,2H);LC-MS(ESI$^+$)m/z 495.2(M+H)$^+$。

[1514] 步骤2-N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-甲酰胺

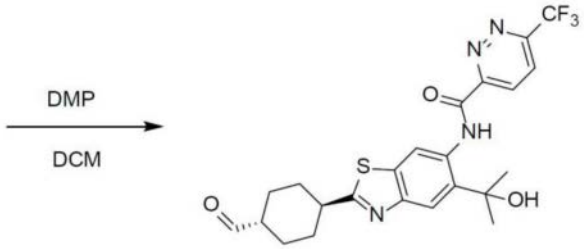
[1515] 在25℃下,向N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-甲酰胺(50mg,101μmol)于DCM(3mL)和DMF(0.5mL)中的溶液中添加DMP(64.3mg,151μmol)。在25℃下搅拌混合物2小时。完成后,用$Na_2S_2O_3$(0.5mL)和$NaHCO_3$(3mL)淬灭反应物。用水(15mL)稀释残余物,且用DCM(40mL×3)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈白色固体状的标题化合物(48mg,96%产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 493.2(M+H)$^+$。

[1516] N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)哒嗪-3-甲酰胺(中间物BNR)



BNN

[1517]



BNR

[1518] 步骤1-N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)哒嗪-3-甲酰胺

[1519] 向2-[6-氨基-2-[4-(羟甲基)环己基]-1,3-苯并噻唑-5-基]丙-2-醇(100mg,312μmol,中间物BNN)、6-(三氟甲基)哒嗪-3-甲酸(59.9mg,312μmol,CAS#1192155-05-7)和DIEA(80.6mg,624μmol)于DMF(1mL)中的溶液中添加HATU(177mg,468μmol)于DMF(1mL)中。在25℃下搅拌反应混合物2hr。随后过滤反应混合物且通过逆相(0.1%FA)纯化滤液,得到呈黄色固体状的标题化合物(110mg,71%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.03(s,1H),9.12(s,1H),8.67-8.61(m,1H),8.54(d,J=8.8Hz,1H),7.92(s,1H),6.43(s,1H),4.46(t,J=5.2Hz,1H),3.28(t,J=5.6Hz,2H),3.05(m,1H),2.22-2.15(m,2H),1.89(m,2H),1.67(s,

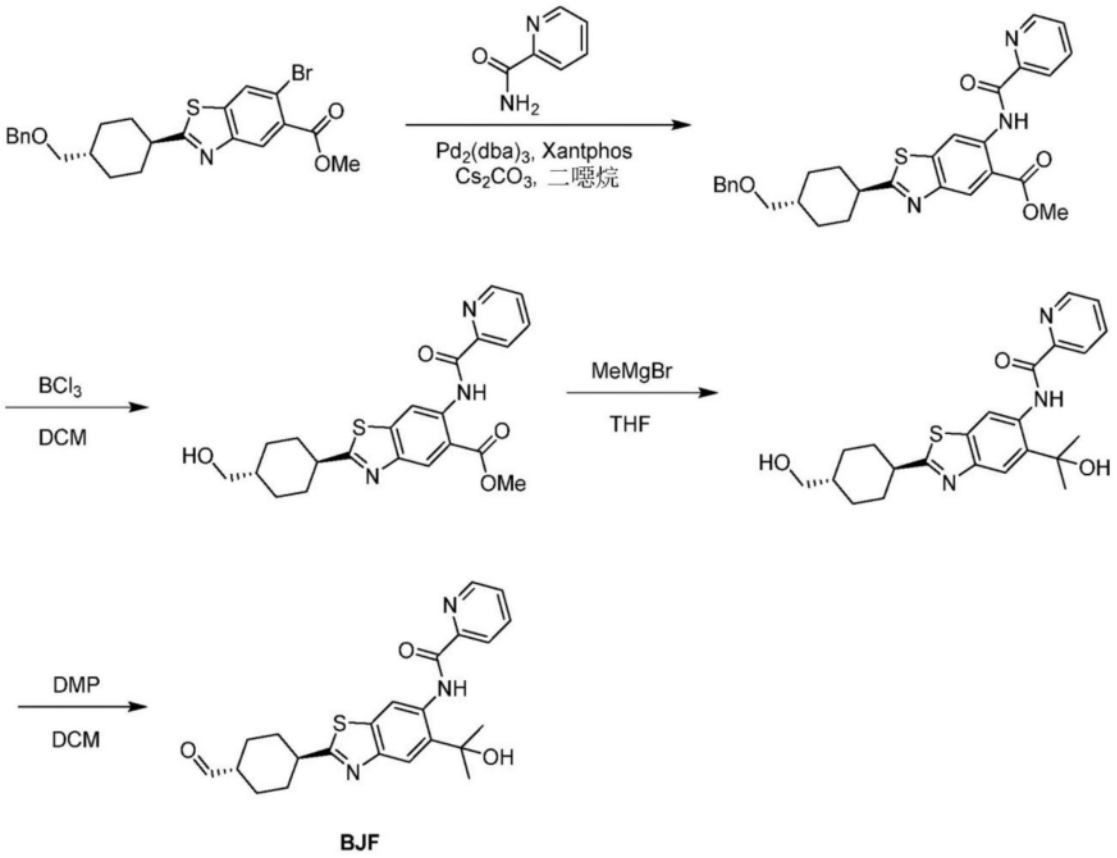
6H),1.63-1.54(m,2H),1.45(m,1H),1.11(m,2H)。

[1520] 步骤2-N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)哒嗪-3-甲酰胺

[1521] 向N-[2-[4-(羟甲基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)哒嗪-3-甲酰胺(90mg,181μmol)于DCM(1mL)中的溶液中添加DMP(108mg,254μmol),且在25℃下搅拌反应混合物1hr。随后用$Na_2S_2O_3$饱和水溶液(1mL)淬灭反应混合物,随后添加$NaHCO_3$饱和水溶液直至pH=7～8为止。用水(10mL)稀释反应混合物且用DCM(3×10mL)萃取。用盐水(2×10mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈黄色固体状的标题化合物(80.0mg,89%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.03(s,1H),9.63(s,1H),9.12(s,1H),8.68-8.60(m,1H),8.54(d,J=8.8Hz,1H),7.92(s,1H),6.43(s,1H),3.14-3.06(m,1H),2.42-2.38(m,1H),2.27-2.21(m,2H),2.11-2.05(m,2H),1.69-1.63(m,8H),1.45-1.37(m,2H)。

[1522] N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]吡啶-2-甲酰胺(中间物BJF)

[1523]



BJF

[1524] 步骤1-2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-(吡啶-2-羰氨基)-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

[1525] 在25℃下,向2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-溴-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(1.00g,2.11mmol,经由中间物BAW的步骤1-3合成)和吡啶-2-甲酰胺(283mg,2.32mmol,CAS#1452-77-3)于二噁烷(10mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(1.37g,4.22mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基二苯并吡喃(243mg,421μmol)和$Pd_2(dba)_3$(193mg,210μmol)。在80℃下在N_2下搅拌反应混合物48小时。完成后,过滤混合物且在真空中浓缩滤液。通过柱色谱(SiO_2,石

油醚/乙酸乙酯＝20:1至3:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(750mg,55％产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 516.1(M+H)$^+$。

[1526] 步骤2-2-[4-(羟甲基)环己基]-6-(吡啶-2-羰氨基)-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯

[1527] 在25℃下,向2-[4-(苯甲氧基甲基)环己基]-6-(吡啶-2-羰氨基)-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(400mg,775μmol)于DCM(15mL)中的溶液中添加BCl_3(1M,1.55mL)。在25℃下搅拌反应混合物4小时。完成后,向反应混合物中添加$NaHCO_3$饱和水溶液(3mL),随后用H_2O(50mL)稀释混合物且用EA(3×20mL)萃取。用盐水(2×15mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩滤液。通过柱色谱(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝10:1至1:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(230mg,69％产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ13.19(s,1H),9.59(s,1H),8.81(d,J＝4.0Hz,1H),8.73(s,1H),8.32(d,J＝8.0Hz,1H),7.98-7.88(m,1H),7.55-7.46(m,1H),7.27(s,1H),4.06(s,3H),3.55(d,J＝6.0Hz,2H),3.13-3.01(m,1H),2.39-2.28(m,2H),2.08-1.95(m,2H),1.77-1.67(m,2H),1.65-1.60(m,1H),1.27-1.14(m,2H)。

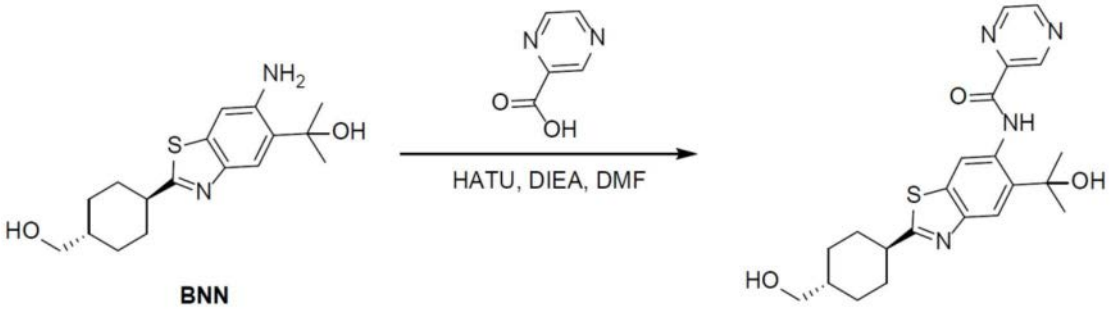
[1528] 步骤3-N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]吡啶-2-甲酰胺

[1529] 在0℃下,向2-[4-(羟甲基)环己基]-6-(吡啶-2-羰氨基)-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(230mg,540μmol)于THF(6mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,1.08mL)。在0-25℃下搅拌混合物2小时。完成后,在0℃下用NH_4Cl饱和水溶液(3mL)淬灭反应混合物,用H_2O(30mL)稀释且用EA(3×10mL)萃取。通过盐水(20mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩滤液。通过逆相(0.1％FA条件)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(125mg,54％产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.52(s,1H),9.05(s,1H),8.75-8.70(m,1H),8.21(d,J＝8.0Hz,1H),8.12-8.05(m,1H),7.87(s,1H),7.70-7.64(m,1H),6.15(s,1H),4.45(t,J＝5.2Hz,1H),3.30-3.25(m,2H),3.08-2.98(m,1H),2.21-2.14(m,2H),1.92-1.83(m,2H),1.63(s,6H),1.60-1.51(m,2H),1.48-1.40(m,1H),1.16-1.05(m,2H);LC-MS(ESI$^+$)m/z 426.2(M+H)$^+$。

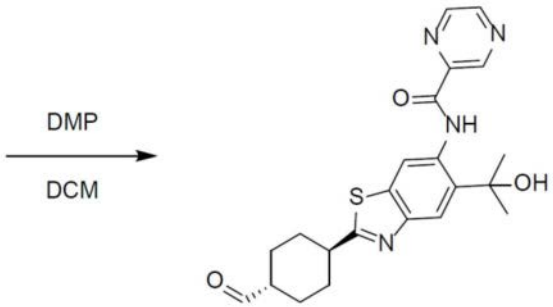
[1530] 步骤4-N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]吡啶-2-甲酰胺

[1531] 在25℃下,向N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]吡啶-2-甲酰胺(125mg,293μmol)于DCM(1.5mL)中的溶液中添加DMP(161mg,381μmol)。在25℃下搅拌反应混合物1小时。完成后,用$Na_2S_2O_3$饱和水溶液(1mL)和$NaHCO_3$饱和水溶液(1mL)淬灭反应混合物,且随后用H_2O(15mL)稀释且用DCM(3×5mL)萃取。用盐水(2×5mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈黄色固体状的标题化合物(120mg,96％产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 406.2(M-17)$^+$。

[1532] N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]吡嗪-2-甲酰胺(中间物BNS)



[1533]



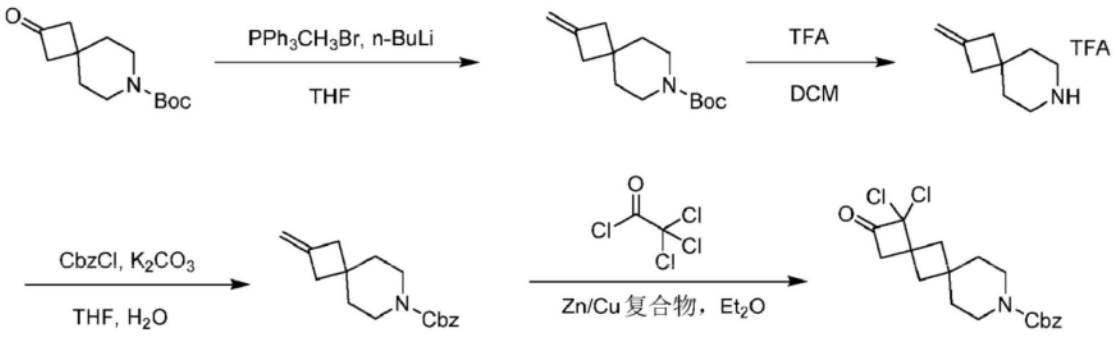
[1534] 步骤1-N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]吡嗪-2-甲酰胺

[1535] 向2-[6-氨基-2-[4-(羟甲基)环己基]-1,3-苯并噻唑-5-基]丙-2-醇(150mg,468μmol,中间物BNN)和吡嗪-2-甲酸(52.3mg,421μmol,CAS#98-97-5)于DMF(5mL)中的溶液中添加HATU(267mg,702μmol)和DIEA(121mg,936μmol),且在25℃下搅拌混合物1小时。完成后,在真空中浓缩混合物。通过逆相急骤色谱(FA条件)纯化粗产物,得到呈白色固体状的标题化合物(138mg,68%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.54(s,1H),9.37(d,J=1.6Hz,1H),9.05(s,1H),8.94(d,J=2.4Hz,1H),8.81(dd,J=1.6,2.4Hz,1H),7.89(s,1H),6.28(s,1H),4.45(t,J=5.2Hz,1H),3.27(t,J=5.6Hz,2H),3.04(tt,J=3.6,12.0Hz,1H),2.21-2.13(m,2H),1.88(dd,J=2.8,13.6Hz,2H),1.63(s,6H),1.59-1.51(m,2H),1.49-1.38(m,1H),1.17-1.03(m,2H);LC-MS(ESI$^+$)m/z 427.2(M+H)$^+$。

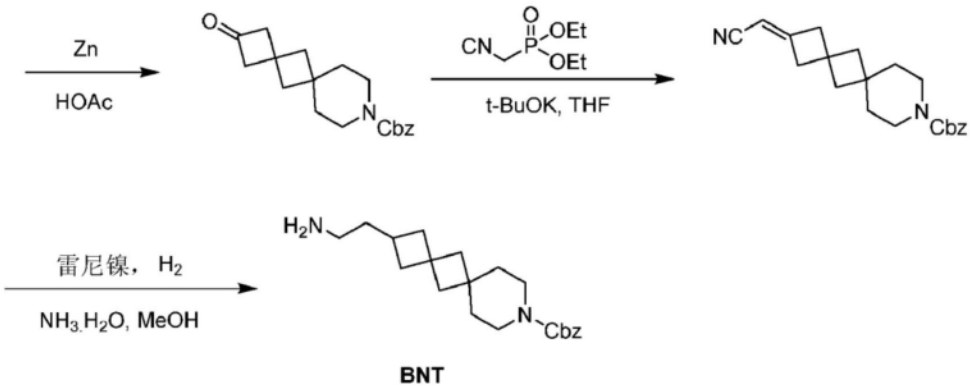
[1536] 步骤2-N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]吡嗪-2-甲酰胺

[1537] 向N-[2-[4-(羟甲基)环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]吡嗪-2-甲酰胺(128mg,300μmol)于THF(2mL)和DMF(0.5mL)中的溶液中添加DMP(191mg,450μmol),且在25℃下搅拌混合物1小时。完成后,用$Na_2S_2O_3$饱和水溶液(2mL)和$NaHCO_3$饱和水溶液(3mL)淬灭反应物。用水(20mL)稀释残余物,且用EA(3×20mL)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈淡棕色固体状的标题化合物(110mg,86%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.54(s,1H),9.37(d,J=1.2Hz,1H),9.08-9.03(m,1H),8.93(d,J=2.4Hz,1H),8.81(d,J=1.6Hz,1H),7.90-7.89(m,1H),3.69(d,J=4.8Hz,1H),3.10-3.08(m,1H),3.03-2.93(m,1H),2.28-2.12(m,3H),2.03-1.94(m,1H),1.91(s,1H),1.85-1.74(m,1H),1.63(s,6H),1.58-1.46(m,1H),1.32-1.20(m,1H);LC-MS(ESI$^+$)m/z 425.2(M+H)$^+$。

[1538] 2-(2-氨乙基)-9-氮杂二螺[3.1.56.14]十二烷-9-甲酸苯甲酯(中间物BNT)



[1539]



BNT

[1540] 步骤1-2-亚甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯

[1541] 在0℃下,向甲基(三苯基)溴化膦(19.4g,54.3mmol)于THF(100mL)中的溶液中逐滴添加t-BuOK(7.03g,62.6mmol)。在0℃下搅拌反应混合物0.5hr之后,在0℃下添加2-侧氧基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(10.0g,41.7mmol,CAS#203661-69-2)于THF(30mL)中的溶液。随后使反应混合物升温至20℃且搅拌1hr。完成后,将反应混合物倒入饱和NH_4Cl(200mL)中且用EA(3×90mL)萃取。用盐水(2×50mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶色谱(PE:EA=80:1)纯化残余物,得到呈无色油状的标题化合物(8.40g,84%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.83(d,J=2.0Hz,2H),3.39-3.25(m,4H),2.43(d,J=1.2Hz,4H),1.59-1.52(m,4H),1.46(s,9H)。

[1542] 步骤2-2-亚甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷

[1543] 向2-亚甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(8.80g,37.0mmol)于DCM(50mL)中的溶液中添加TFA(30.8g,270mmol,20mL)。在10℃下搅拌反应混合物0.5hr。完成后,在真空中浓缩反应混合物,得到呈黄色半固体状的标题化合物(9.00g,96%产率,HCl盐)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.82(br s,2H),4.97-4.89(m,2H),3.19(s,4H),2.54(t,J=2.4Hz,4H),1.97-1.86(m,4H)。

[1544] 步骤3-2-亚甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸苯甲酯

[1545] 向2-亚甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷(9.00g,35.8mmol,TFA盐)和K_2CO_3(9.90g,71.6mmol)于THF(60mL)和H_2O(20mL)的混合溶剂中的溶液中添加CbzCl(7.94g,46.5mmol)。在10℃下搅拌反应混合物2hr。完成后,用水(80mL)稀释反应混合物且用EA(3×80mL)萃取。用盐水(2×50mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶色谱(PE:EA=60:1)纯化残余物,得到呈黄色油状的标题化合物(8.40g,86%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.43-7.28(m,5H),5.13(s,2H),4.84(q,J=2.4Hz,2H),3.48-3.36(m,

4H),2.44(t,J＝2.4Hz,4H),1.63-1.55(m,4H)。

[1546] 步骤4-3,3-二氯-2-侧氧基-9-氮杂二螺[3.1.56.14]十二烷-9-甲酸苯甲酯

[1547] 向2-亚甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸苯甲酯(4.00g,14.7mmol)于Et_2O(60mL)中的溶液中添加Zn-Cu(8.00g,14.7mmol,CAS#53801-63-1)。随后在15℃下逐滴添加Et_2O(60mL)中的2,2,2-三氯乙酰氯(8.04g,44.2mmol,CAS#76-02-8),且在15-30℃下搅拌反应混合物2hr。完成后,将反应混合物倒入饱和$NaHCO_3$(100mL)中且过滤。用盐水(50mL)洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶色谱(PE:EA＝12:1)纯化残余物,得到呈黄色油状的标题化合物(4.00g,56％产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.39-7.32(m,5H),5.16-5.12(m,2H),3.49-3.42(m,4H),3.40(s,2H),2.53-2.45(m,2H),2.00-1.91(m,2H),1.62-1.55(m,4H)。

[1548] 步骤5-2-侧氧基-9-氮杂二螺[3.1.56.14]十二烷-9-甲酸苯甲酯

[1549] 在10℃下,向3,3-二氯-2-侧氧基-9-氮杂二螺[$3.1.5^6.1^4$]十二烷-9-甲酸苯甲酯(4.60g,12.03mmol)于AcOH(30mL)中的溶液中添加Zn(3.15g,48.1mmol)。随后在80℃下搅拌反应混合物3hr。完成后,用乙酸乙酯(100mL)稀释反应混合物且倒入饱和$NaHCO_3$(100mL)中。用EA(3×50mL)萃取水相。用饱和$NaHCO_3$(3×50mL)、盐水(2×50mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶色谱(PE:EA＝10:1)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(2.00g,53％产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.39-7.30(m,5H),5.13(s,2H),3.47-3.39(m,4H),3.12(s,4H),2.12(s,4H),1.60-1.55(m,4H)。

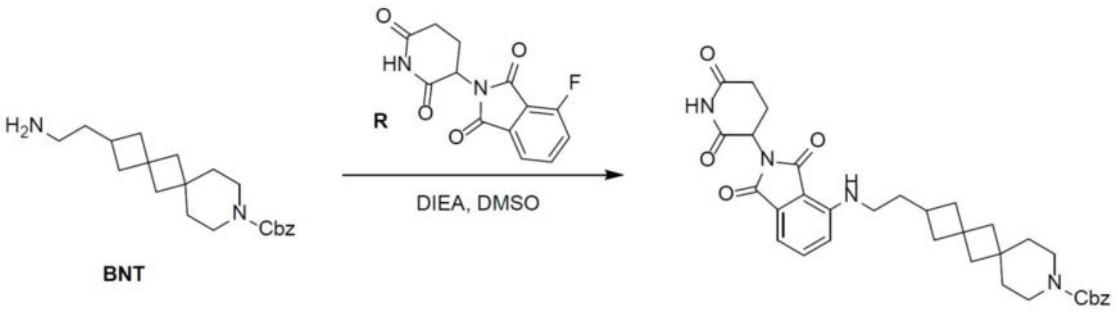
[1550] 步骤6-2-(氰基亚甲基)-9-氮杂二螺[3.1.56.14]十二烷-9-甲酸苯甲酯

[1551] 在0℃下,向2-二乙氧基磷酰基乙腈(1.47g,8.30mmol)(CAS#2537-48-6)于THF(20mL)中的溶液中添加t-BuOK(1.07g,9.57mmol)。在0℃下搅拌反应混合物三十分钟之后,添加于THF(10mL)中的2-侧氧基-9-氮杂二螺[$3.1.5^6.1^4$](2.00g,6.38mmol)。在0℃下搅拌反应混合物1hr。完成后,将反应混合物倒入饱和NH_4Cl(50mL)中且用乙酸乙酯(3×60mL)萃取。用盐水(2×50mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶色谱(PE:EA＝10:1)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(1.85g,86％产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.40-7.29(m,5H),5.15-5.11(m,3H),3.45-3.36(m,4H),2.98(d,J＝2.4Hz,2H),2.87(d,J＝2.0Hz,2H),2.04-1.92(m,4H),1.56-1.45(m,4H)。

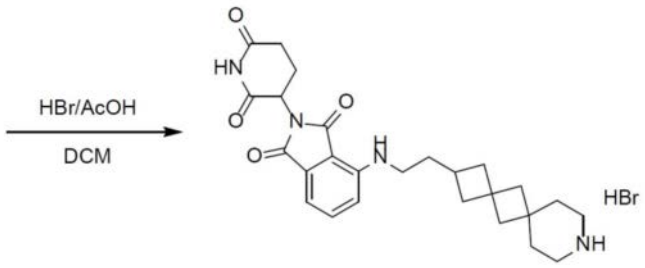
[1552] 步骤7-2-(2-氨乙基)-9-氮杂二螺[3.1.56.14]十二烷-9-甲酸苯甲酯

[1553] 向2-(氰基亚甲基)-9-氮杂二螺[$3.1.5^6.1^4$]十二烷-9-甲酸苯甲酯(2.00g,5.94mmol)和$NH_3 \cdot H_2O$(2.73g,21.8mmol,3mL,28％溶液)于MeOH(30mL)中的溶液中添加雷尼镍(254mg,2.97mmol)。在H_2(50psi)下在25℃下搅拌反应混合物6hr。完成后,过滤反应混合物且用MeOH(50mL)洗涤滤饼。在真空中浓缩滤液,得到呈蓝色油状的标题化合物(1.80g,88％产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.40-7.26(m,5H),5.04(s,2H),3.28-3.20(m,4H),2.54-2.51(m,2H),2.17-2.00(m,3H),1.85(s,2H),1.81-1.44(m,6H),1.43-1.33(m,4H)。

[1554] 4-[2-(9-氮杂二螺[3.1.56.14]十二烷-2-基)乙氨基]-2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(中间物BNU)



[1555]



BNU

[1556] 步骤1-2-[2-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]乙基]-9-氮杂二螺[3.1.56.14]十二烷-9-甲酸苯甲酯

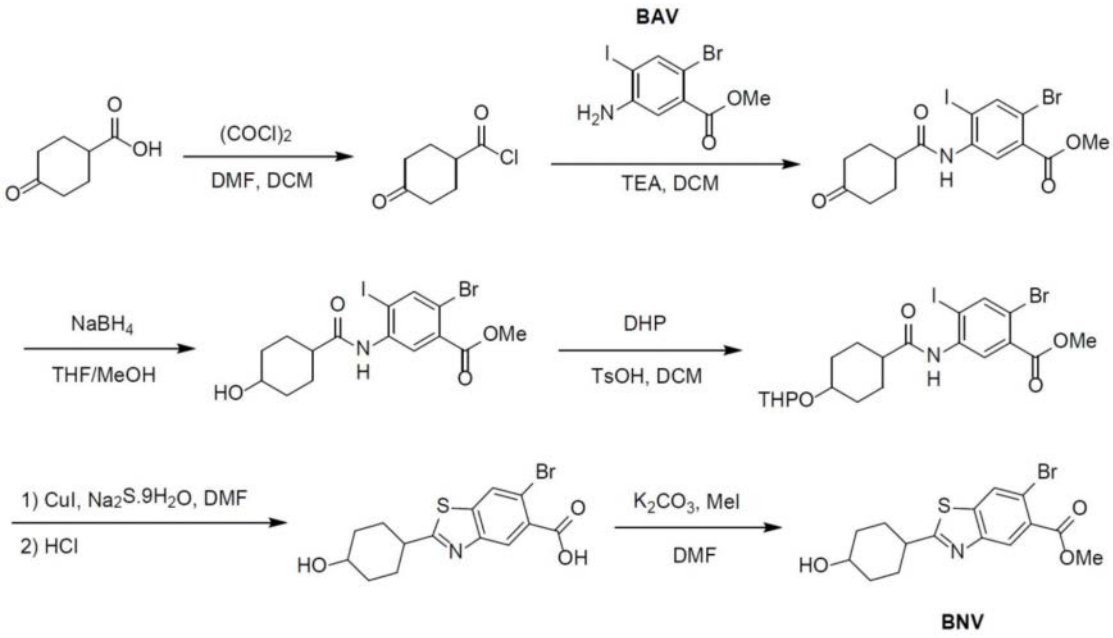
[1557] 向2-(2-氨乙基)-9-氮杂二螺[3.1.5^{6}.1^{4}]十二烷-9-甲酸苯甲酯(400mg,1.17mmol,中间物BNT)和2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-4-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(322mg,1.17mmol,中间物R)于DMSO(5mL)中的溶液中添加DIEA(301mg,2.34mmol)。在130℃下搅拌反应混合物2hr。完成后,用水(20mL)稀释反应混合物且用EA(3×20mL)萃取。用盐水(2×20mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过逆相(0.1%FA)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(370mg,52%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.09(s,1H),7.57(dd,J=7.2,8.4Hz,1H),7.40-7.26(m,5H),7.09-6.97(m,2H),6.50-6.40(m,1H),5.09-4.99(m,3H),3.28(s,4H),3.23-3.13(m,2H),2.96-2.81(s,1H),2.62-2.51(m,2H),2.23-1.98(m,4H),1.86(s,2H),1.74(s,2H),1.71-1.59(m,4H),1.46-1.34(m,4H)。

[1558] 步骤2-4-[2-(9-氮杂二螺[3.1.56.14]十二烷-2-基)乙氨基]-2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1559] 向2-[2-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]乙基]-9-氮杂二螺[3.1.5^{6}.1^{4}]十二烷-9-甲酸苯甲酯(350mg,584μmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加HBr/AcOH(5mL,33%溶液),且在20℃下搅拌反应混合物1hr。完成后,在真空中浓缩反应混合物,得到残余物。将残余物溶解于ACN/H_2O=3/1(30mL)中且冻干,得到呈黄色固体状的标题化合物(310mg,97%产率,HBr盐)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.09(s,1H),8.28(br s,2H),7.58(dd,J=7.2,8.4Hz,1H),7.03(dd,J=8.0,14.0Hz,2H),6.68-6.20(m,1H),5.04(dd,J=5.6,12.8Hz,1H),3.19(t,J=6.8Hz,2H),2.99-2.82(m,5H),2.64-2.51(m,2H),2.23-1.97(m,4H),1.92-1.89(m,3H),1.79(s,2H),1.73-1.66(m,2H),1.65-1.63(m,1H),1.62-1.57(m,4H)。

[1560] 6-溴-2-(4-羟基环己基)苯并[d]噻唑-5-甲酸甲酯(中间物BNV)

[1561]



[1562] 步骤1-4-侧氧基环己烷羰基氯

[1563] 向4-侧氧基环己烷甲酸(4g,28.1mmol,CAS#874-61-3)于DCM(20mL)中的溶液中添加$(COCl)_2$(5.36g,42.2mmol,3.69mL)和DMF(411mg,5.63mmol,433μL)。在25℃下搅拌混合物1hr。完成后,在真空中浓缩反应混合物,得到呈黄色油状的标题化合物(4.5g,99%产率),其直接用于下一步骤中。

[1564] 步骤2-甲基-2-溴-4-碘-5-(4-侧氧基环己烷甲酰胺)苯甲酸酯

[1565] 向5-氨基-2-溴-4-碘-苯甲酸甲酯(9.97g,28.0mmol,中间物BAV)和TEA(8.51g,84.0mmol,11.7mL)于DCM(50mL)中的溶液中添加4-侧氧基环己烷羰基氯(4.50g,28.0mmol),且在25℃下搅拌混合物12hr。完成后,用DCM(100mL)稀释反应混合物且用饱和盐水(100mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过柱色谱(PE:EA=10:1至5:1)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(4.00g,30%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.71(s,1H),8.11(s,1H),7.57(s,1H),3.94(s,3H),2.82-2.79(m,1H),2.65-2.57(m,2H),2.50-2.40(m,2H),2.39-2.30(m,2H),2.21-2.09(m,2H)。

[1566] 步骤3-2-溴-5-(4-羟基环己烷甲酰胺)-4-碘苯甲酸甲酯

[1567] 在0℃下,分数份向2-溴-4-碘-5-[(4-侧氧基环己烷羰基)氨基]苯甲酸甲酯(3.20g,6.67mmol)于THF(50mL)和MeOH(10mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(252mg,6.67mmol)。随后在0℃下搅拌混合物1hr。完成后,通过水(100mL)淬灭反应混合物且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈白色固体状的标题化合物(2.00g,62%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.74(d,J=12.0Hz,1H),8.09(s,1H),3.92(s,3H),3.78-3.65(m,1H),2.47-2.25(m,1H),2.16-2.09(m,2H),1.92-1.82(m,2H),1.74-1.62(m,2H),1.45-1.32(m,2H)。

[1568] 步骤4-2-溴-4-碘-5-(4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)环己基甲酰胺基)苯甲酸甲酯

[1569] 向2-溴-5-[(4-羟基环己烷羰基)氨基]-4-碘-苯甲酸甲酯(2.00g,4.15mmol)于DCM(50mL)中的溶液中添加TsOH(71.4mg,414μmol)和DHP(523mg,6.22mmol,569μL),且在25

℃下搅拌混合物1hr。完成后，用DCM(100mL)稀释反应混合物且用水(2×200mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥，过滤且在真空中浓缩。通过柱色谱(PE/EA＝10/1至5/1)纯化残余物，得到呈白色固体状的标题化合物(1.24g，53％产率)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ8.79-8.68(m,1H)，8.08(s,1H)，7.64-7.50(m,1H)，4.77-4.67(m,1H)，3.97-3.93(m,1H)，3.93-3.91(m,3H)，3.55-3.47(m,1H)，2.43-2.26(m,1H)，2.16-1.93(m,4H)，1.92-1.80(m,3H)，1.68-1.49(m,7H)，1.48-1.24(m,1H)。

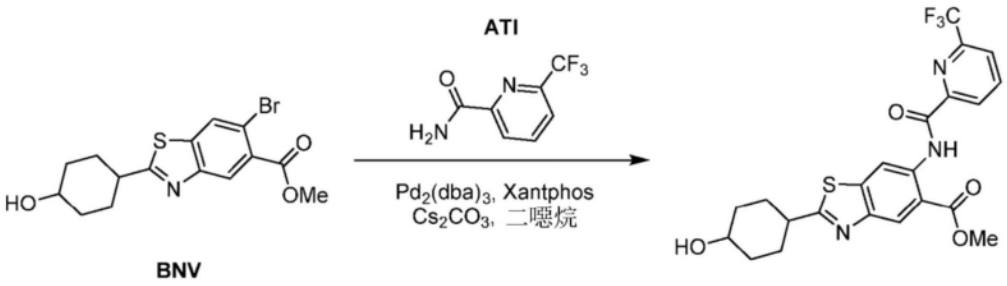
[1570] 步骤5-6-溴-2-(4-羟基环己基)苯并[d]噻唑-5-甲酸

[1571] 向2-溴-4-碘-5-[(4-四氢吡喃-2-基氧基环己烷羰基)氨基]苯甲酸甲酯(1.24g，2.19mmol)于DMF(12mL)中的溶液中添加CuI(83.4mg，438μmol)和$Na_2S.9H_2O$(1.58g，6.57mmol)。随后在80℃下在N_2下搅拌混合物12hr。随后将混合物冷却到25℃且添加HCl(12M，1.82mL)，且在25℃下搅拌混合物5hr。完成后，用乙酸乙酯(100mL)稀释反应混合物且用水(3×100mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥，过滤且在真空中浓缩，得到呈黄色固体状的标题化合物(780mg，99％产率)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 357.9(M+H)$^+$。

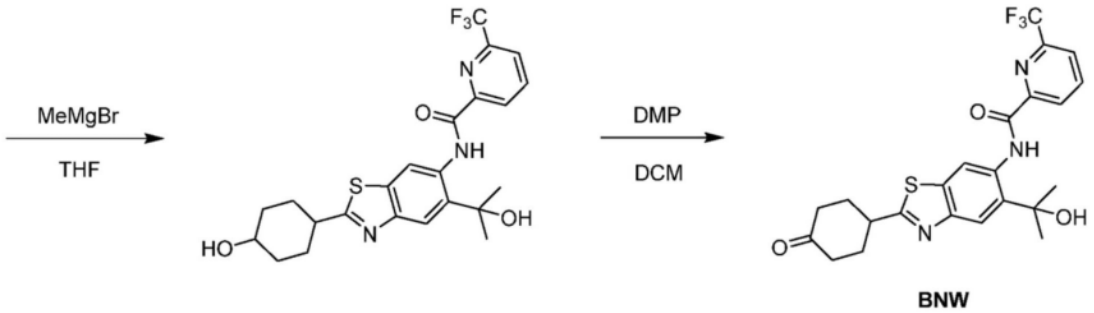
[1572] 步骤6-6-溴-2-(4-羟基环己基)苯并[d]噻唑-5-甲酸甲酯

[1573] 向6-溴-2-(4-羟基环己基)-1,3-苯并噻唑-5-甲酸(780mg，2.19mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加K_2CO_3(605mg，4.38mmol)和MeI(932mg，6.57mmol，409μL)，且在25℃下搅拌混合物12hr。完成后，用EA(100mL)稀释反应混合物且用水(3×100mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥，过滤且在真空中浓缩。残余物通过逆相急骤色谱(0.1％FA)纯化，得到呈黄色固体状的标题化合物(380mg，47％产率)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ8.41(d,J＝4.4Hz,1H)，8.15(d,J＝3.2Hz,1H)，4.14-4.08(m,1H)，3.98(s,3H)，3.80-3.63(m,1H)，3.22-3.02(m,1H)，2.33-2.25(m,1H)，2.21-2.12(m,2H)，2.05-1.96(m,1H)，1.94-1.86(m,1H)，1.82-1.69(m,1H)，1.55-1.43(m,1H)，0.91-0.83(m,1H)。

[1574] N-(5-(2-羟基丙-2-基)-2-(4-侧氧基环己基)苯并[d]噻唑-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺(中间物BNW)



[1575]



[1576] 步骤1-2-(4-羟基环己基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶酰胺基)苯并[d]噻唑-5-甲酸

[1577] 在100℃下在N_2下搅拌6-溴-2-(4-羟基环己基)-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(320mg,864μmol,中间物BNV)、6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(164mg,864μmol,中间物ATI)、$Pd_2(dba)_3$(79.1mg,86.4μmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基二苯并吡喃(100mg,173μmol)和Cs_2CO_3(563mg,1.73mmol)于二噁烷(1mL)中的混合物6hr。完成后,过滤混合物且在真空中浓缩,得到呈黄色固体状的标题化合物(400mg,99%产率)。LC-MS(ESI^+)m/z 480.0$(M+H)^+$。

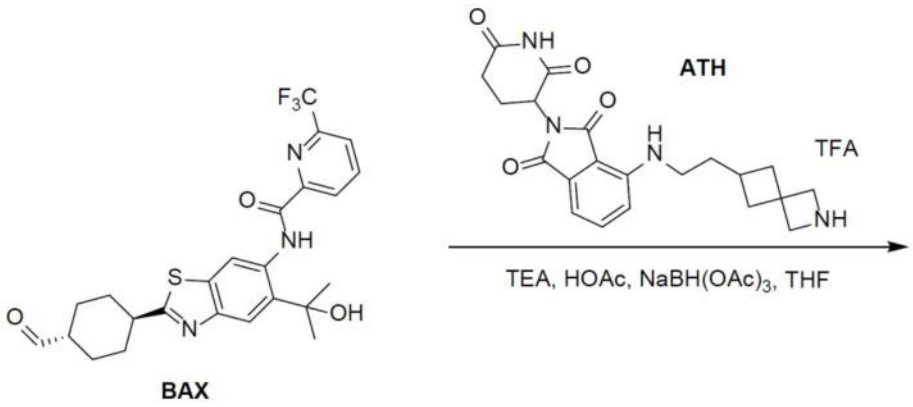
[1578] 步骤2-N-(2-(4-羟基环己基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯并[d]噻唑-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺

[1579] 在-10℃下,向2-(4-羟基环己基)-6-[[6-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]氨基]-1,3-苯并噻唑-5-甲酸甲酯(300mg,626μmol)于THF(10mL)中的溶液中添加MeMgBr(3M,2.09mL),且在-10℃下搅拌混合物3hr。完成后,通过冰水(50mL)淬灭反应混合物且用EA (2×100mL)萃取。随后混合物经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈黄色固体状的标题化合物(300mg,99%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ12.43(s,1H),9.20(d,J=1.6Hz,1H),8.51(d,J=8.0Hz,1H),8.14(t,J=7.6Hz,1H),7.98(d,J=3.6Hz,1H),7.87(d,J=7.6Hz,1H),3.20-3.02(m,1H),2.17-2.14(m,2H),1.94-1.87(m,2H),1.82(d,J=1.6Hz,6H),1.78-1.74(m,2H),1.51-1.49(m,2H),0.89-0.87(m,1H)。

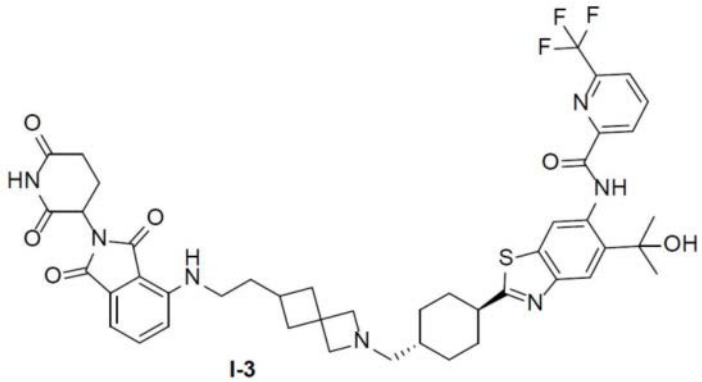
[1580] 步骤3-N-(5-(2-羟基丙-2-基)-2-(4-侧氧基环己基)苯并[d]噻唑-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺

[1581] 向N-[2-(4-羟基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(300mg,626μmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加DMP(398mg,938μmol,290μL),且在25℃下搅拌混合物1hr。完成后,通过添加$Na_2S_2O_3$(水溶液20mL)和$NaHCO_3$(水溶液20mL)淬灭反应混合物。随后用DCM(2×50mL)萃取混合物,且有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过柱色谱(PE/EA=5/1至2/1)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(240mg,80%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ12.46(s,1H),9.21(s,1H),8.50(d,J=7.6Hz,1H),8.13(t,J=7.6Hz,1H),7.98(s,1H),7.86(d,J=7.6Hz,1H),3.60-3.51(m,1H),2.61-2.49(m,6H),2.30-2.22(m,2H),1.82(s,6H),0.91-0.82(m,1H)。

[1582] 实例2(方法2)N-[2-[4-[[6-[2-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲基]环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺的合成(I-3)



[1583]



[1584] 向4-[2-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)乙氨基]-2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(75.8mg,148μmol,TFA盐,中间物ATH)于THF(2mL)中的溶液中添加TEA(15.0mg,148μmol),随后在25℃下搅拌混合物10min。随后,将HOAc(8.92mg,148μmol)和N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(73.0mg,148μmol,中间物BAX)添加至混合物中且在25℃下搅拌混合物20分钟,随后在0℃下将$NaBH(OAc)_3$(62.9mg,297μmol)添加至混合物中。在0-25℃下搅拌反应混合物2小时。完成后,用H_2O(1mL)淬灭反应混合物且在真空中浓缩。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150×25×10μm;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:31%-58%,9min)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(59.1mg,41%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.54(s,1H),11.09(s,1H),9.06(s,1H),8.49-8.44(m,1H),8.38(t,J=8.0Hz,1H),8.19(d,J=8.0Hz,1H),7.88(s,1H),7.58(t,J=8.0Hz,1H),7.10-6.99(m,2H),6.47(t,J=5.6Hz,1H),6.07(s,1H),5.05(dd,J=5.6,12.8Hz,1H),3.54-3.47(m,2H),3.25-3.18(m,4H),3.06-2.99(m,1H),2.93-2.83(m,1H),2.63-2.56(m,1H),2.54(s,3H),2.30-2.21(m,2H),2.30-2.21(m,3H),2.06-1.99(m,1H),1.88-1.77(m,4H),1.68-1.61(m,8H),1.58-1.49(m,2H),1.45-1.36(m,1H),1.15-1.02(m,2H);LC-MS(ESI+)m/z 872.2$(M+H)^+$。

[1585] 表4:使用各种中间物胺和醛的还原胺化经由方法2合成的化合物。

[1586]

I-#	中间物胺	中间物醛	LCMS (ES+) m/z $(M+H)^+$	^{1}HNMR (400MHz，DMSO-d_6) δ
I-4	AML	BCK	873.2	12.36 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.48 - 8.40 (m, 1H), 8.36 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.20 - 8.11 (m, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.97 - 5.92 (m, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 3.30 (s, 4H), 3.14 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.14 - 2.08 (m, 2H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.81 (d, *J* = 10.8 Hz, 3H), 1.70 - 1.61 (m, 4H), 1.60 - 1.54 (m, 8H), 1.23 - 1.10 (m, 2H)
I-5	ATC	BAX	900.3	12.55 (s, 1H), 11.23 - 10.99 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.51 - 8.45 (m, 1H), 8.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.14 - 6.99 (m, 2H), 6.48 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.14 - 6.03 (m, 1H), 5.06 (dd, *J* = 5.6, 13.2 Hz, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.23 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.10 - 2.99 (m, 1H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.31 - 2.13 (m, 6H), 2.11 - 2.00 (m, 3H), 1.96 - 1.86 (m, 4H), 1.69 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.61 - 1.53 (m, 4H), 1.47 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.43 - 1.36 (m, 2H), 1.11 - 0.97 (m, 2H)
I-11	AUK		854.5	11.09 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.36 - 8.26 (m, 2H), 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (d,

[1587]

				J = 7.2 Hz, 1H), 6.62 - 6.50 (m, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.23, 12.8 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.17 - 3.11 (m, 4H), 3.07 - 2.99 (m, 3H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 5H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.88 (t, *J* = 12.8 Hz, 4H), 1.70 - 1.48 (m, 5H), 1.44 - 1.28 (m, 3H), 1.19 - 0.88 (m, 4H)
I-12	ATC	BCK	818.5	11.09 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.14 - 6.96 (m, 2H), 6.47 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.23 - 3.18 (m, 2H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 2.32 - 2.09 (m, 7H), 2.09 - 2.00 (m, 3H), 1.94 - 1.83 (m, 4H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.61 - 1.49 (m, 5H), 1.48 - 1.42 (m, 2H), 1.42 - 1.34 (m, 2H), 1.10 - 0.94 (m, 2H)
I-13	BCM	BAX	886.4	12.54 (s, 1H), 11.20 - 10.97 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.21 - 8.16 (m, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.50 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.11 - 6.03 (m, 1H), 5.09 - 5.02 (m, 1H), 3.26 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.09 (s, 2H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 2.98 (s, 2H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 2.22 - 2.09 (m, 7H), 2.09 - 1.95 (m, 2H), 1.84 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.67 (s, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.57 - 1.45 (m, 4H), 1.42 - 1.35 (m, 2H), 1.33 - 1.21 (m, 1H), 1.12 - 0.96 (m, 2H)
I-14	BCR	BCN	886.0	11.10 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.51 - 8.46 (m, 1H), 8.46 - 8.39 (m, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.47 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.06 - 3.00 (m, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 4H), 2.19 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.06 - 2.01 (m, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 3H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.66 - 1.42 (m, 9H), 1.34 - 1.11 (m, 5H), 1.09 - 0.98 (m, 2H)
I-15	AML	BCK	790.4	10.73 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.05 - 7.92 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5. 05 (dd, *J* = 5.2 Hz , *J* = 12.4 Hz ,1H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.06 - 2.99 (m, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.69 - 2.52 (m, 5H), 2.35 - 2.30 (m, 3H), 2.26 - 2.07 (m, 6H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.74 - 1.48 (m, 9H), 1.12 - 0.96 (m, 2H)
I-16	ATH	BCS	791.0	11.09 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 9.05 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.47 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H),

[1588]

				5.08 - 5.02 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.24 - 3.18 (m, 4H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.39 - 2.29 (m, 3H), 2.26 - 2.08 (m, 6H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.88 - 1.72 (m, 4H), 1.68 - 1.60 (m, 2H), 1.59 - 1.47 (m, 2H), 1.42 - 1.27 (m, 1H), 1.12 - 0.99 (m, 2H)
I-17	ATC	BCS	819.3	11.09 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 9.07 - 9.02 (m, 1H), 8.99 - 8.95 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.09 - 5.01 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.21 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.31 - 2.11 (m, 7H), 2.09 - 2.00 (m, 3H), 1.95 - 1.83 (m, 4H), 1.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.54 (s, 5H), 1.46 (s, 2H), 1.38 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.10 - 0.93 (m, 2H)
I-18	ATC	BCK	901.3	12.37 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.90 - 8.70 (m, 1H), 8.48 - 8.42 (m, 1H), 8.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.6, 8.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.05 (dd, *J* = 7.2, 19.6 Hz, 2H), 6.49 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.97 - 5.90 (m, 1H), 5.06 (dd, *J* = 5.6, 13.2 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 3H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 3H),2.20 - 2.15 (m, 2H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 3H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.58 - 1.55 (m, 2H), 1.52 - 1.47 (m, 2H), 1.44 - 1.37 (m, 2H), 1.24 - 1.11 (m, 2H)
I-19	ATC	BCV	868.1	11.10 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.36 - 8.27 (m, 2H), 8.04 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.48 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.26 - 3.19 (m, 2H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.30 - 2.14 (m, 9H), 2.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 4H), 1.69 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.61 - 1.51 (m, 5H), 1.47 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 1.43 - 1.34 (m, 2H), 1.11 - 0.97 (m, 2H)
I-20	AUK	BCN	858.5	11.09 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.53 - 8.38 (m, 2H), 8.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.64 - 6.53 (m, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.6, 12.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.73 - 3.61 (m, 1H), 3.30 (s, 4H), 3.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.94 - 2.83 (m, 2H), 2.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.19 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.10 - 1.92 (m, 4H), 1.91 - 1.81 (m, 2H), 1.70 - 1.51 (m, 6H), 1.45 - 1.35 (m, 2H), 1.23 - 1.07 (m, 2H), 1.05 - 0.93 (m, 2H)
I-21	BDG	BCN	886.3	11.10 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.03 - 8.95 (m, 1H),

[1589]

				8.50 - 8.37 (m, 2H), 8.27 - 8.20 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.33 - 3.30 (m, 2H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.15- 2.12 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 3H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 1.68 - 1.58 (m, 2H), 1.57 - 1.49 (m, 4H), 1.48 - 1.38 (m, 2H), 1.32 - 1.22 (m, 3H), 1.21 - 1.11 (m, 1H), 1.09-0.94 (m, 2H)
	I-22	ATC	BCW	846.3	12.59 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 0.8, 7.2 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.47 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.14 - 5.95 (m, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 3.23 - 3.20 (m, 2H), 3.02 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 3H), 2.11 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 4H), 1.72 - 1.67 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.60 - 1.50 (m, 5H), 1.47 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.42 - 1.35 (m, 2H), 1.09 - 0.97 (m, 2H)
	I-23	AOV	BCW	806.2	12.60 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.07 - 5.02 (m, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.63 - 1.52 (m, 3H), 1.50 - 1.39 (m, 2H), 1.37 - 1.26 (m, 2H), 1.11 - 0.99 (m, 2H)
	I-24	AVB	BAX	860.2	12.54 (s, 1H), 11.19 - 10.93 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.49 - 8.44 (m, 1H), 8.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.49 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.23 - 5.91 (m, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 3.31 - 3.30 (m, 2H), 3.11 - 2.97 (m, 1H), 2.94 - 2.75 (m, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.20 - 2.12 (m, 2H), 2.12 - 2.08 (m, 2H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.72 - 1.65 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.60 - 1.48 (m, 5H), 1.37 - 1.28 (m, 1H), 1.25 - 1.13 (m, 2H), 1.11 - 0.96 (m, 2H)
	I-25	BDG	BAX	914.4	12.53 (s, 1H), 11.54 - 10.56 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.49 - 8.44 (m, 1H), 8.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.46 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 3.31 - 3.31 (m, 2H), 3.10 - 2.96 (m, 1H), 2.94 - 2.81 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H),

[1590]

				2.54 - 2.52 (m, 2H), 2.24 - 2.16 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.14 - 2.11 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 3H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 1.69 - 1.64 (m, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.59 - 1.50 (m, 4H), 1.50 - 1.40 (m, 3H), 1.33 - 1.24 (m, 2H), 1.24 - 1.12 (m, 2H), 1.07 - 0.95 (m, 2H)
I-26	APB	BAX	858.5	12.55 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.51 - 8.43 (m, 1H), 8.42 - 8.34 (m, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 1H), 7.58 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.56 (br s, 1H), 6.12 - 6.04 (m, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 3H), 3.31 - 3.30 (m, 2H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 2H), 2.16 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.07 - 1.90 (m, 4H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.62 - 1.49 (m, 4H), 1.20 - 1.05 (m, 2H)
I-27	BND	BAX	888.5	12.54 (s, 1H), 11.23 - 10.94 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.51 - 8.43 (m, 1H), 8.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.51 - 6.44 (m, 1H), 6.16 - 5.95 (m, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 3.10 - 2.99 (m, 1H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.35 - 2.23 (m, 2H), 2.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.15 - 2.11 (m, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.91 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.72 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.60 - 1.43 (m, 5H), 1.36 - 1.11 (m, 4H), 1.08 - 0.91 (m, 4H)
I-28	AOV	BAX	860.3	12.54 (s, 1H), 11.41 - 10.74 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.50 - 8.43 (m, 1H), 8.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 2H), 2.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.22 - 2.15 (m, 5H), 2.08 - 1.99 (m, 3H), 1.93 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.60 - 1.52 (m, 2H), 1.51 - 1.37 (m, 3H), 1.35 - 1.23 (m, 2H), 1.11 - 0.98 (m, 2H)
I-29	AJF	BAX	886.3	12.54 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.53 - 8.30 (m, 2H), 8.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.56 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.16 - 5.97 (m, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 3.15 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.92 - 2.87 (m, 2H), 2.84 - 2.79 (m, 2H), 2.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.91 - 1.83 (m, 4H), 1.63 (s, 9H), 1.57 - 1.48 (m, 3H), 1.41 - 1.27 (m, 4H), 1.13 - 0.97 (m,

[1591]

				4H)
I-30	AUK	BAX	886.3	12.54 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.51 - 8.43 (m, 1H), 8.42 - 8.35 (m, 1H), 8.19 (dd, *J* = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.46 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.12 - 6.02 (m, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.4, 12.8 Hz, 1H), 3.10 - 2.97 (m, 1H), 2.95 - 2.81 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 2.29 - 2.11 (m, 6H), 2.09 - 1.99 (m, 4H), 1.93 - 1.82 (m, 5H), 1.63 (s, 6H), 1.60 - 1.54 (m, 5H), 1.53 - 1.45 (m, 5H), 1.08 - 0.98 (m, 2H)
I-31	BFJ	BAX	886.4	12.54 (s, 1H), 11.22 - 10.89 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.49 - 8.44 (m, 1H), 8.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.47 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.08 - 6.04 (m, 1H), 5.10 - 5.02 (m, 1H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 3.08 - 2.91 (m, 4H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.63 - 2.51 (m, 2H), 2.23 - 2.07 (m, 6H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 3H), 1.78 - 1.71 (m, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.58 - 1.44 (m, 2H), 1.38 - 1.19 (m, 2H), 1.11 - 0.97 (m, 2H), 0.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)
I-32	BFI	BAX	886.4	12.54 (s, 1H), 11.39 - 10.60 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.50 - 8.43 (m, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.47 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.08 - 5.03 (m, 1H), 3.23 - 3.16 (m, 1H), 3.12 (s, 2H), 3.09 - 3.00 (m, 2H), 2.99 - 2.94 (m, 2H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 2.25 - 2.10 (m, 6H), 2.08 - 1.90 (m, 3H), 1.85 (d, *J* = 10.8 Hz, 3H), 1.80 - 1.72 (m, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.60 - 1.48 (m, 3H), 1.35 - 1.20 (m, 2H), 1.12 - 0.97 (m, 2H), 0.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)
I-33	ATH	BNF	836.5	12.65 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.77 (dd, *J* = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.48 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.12 - 6.07 (m, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 4H), 3.22 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.59 (s, 1H), 2.28 - 2.22 (m, 2H), 2.19 - 2.12 (m, 3H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 5H), 1.64 (s, 9H), 1.61 - 1.49 (m, 3H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.16 - 1.02 (m, 2H)
I-34[a]	AML	BNH	816.4	($CDCl_3$) 10.50 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 4.4, 6.8 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.96 - 4.89 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.06 -

[1592]

				4.00 (m, 1H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 2.85 - 2.72 (m, 2H), 2.52 - 2.50 (m, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 3H), 2.34 - 2.24 (m, 4H), 2.18 - 2.12 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 10H), 1.21 - 1.07 (m, 2H)
I-35	AJF	BCK	887.3	12.36 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.80 - 8.75 (m, 1H), 8.46 - 8.41 (m, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.20 - 8.16 (m, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.98 - 5.90 (m, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.13 (d, *J* = 11.6 Hz, 3H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.31 - 2.14 (m, 4H), 2.15 - 2.08 (m, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 5H), 1.58 (s, 6H), 1.51 - 1.46 (m, 6H), 1.22 - 1.08 (m, 2H)
I-36	ATH	BCK	873.3	12.36 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.81 - 8.73 (m, 1H), 8.47 - 8.41 (m, 1H), 8.40 - 8.32 (m, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.12 - 6.98 (m, 2H), 6.47 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.97 - 5.91 (m, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.93 - 3.64 (m, 4H), 3.26 - 3.19 (m, 2H), 3.13 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.95 - 2.75 (m, 3H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 2.17 (dd, *J* = 7.6, 15.2 Hz, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.88 - 1.85 (m, 2H), 1.75 (d, *J* = 10.8 Hz, 3H), 1.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.31 - 1.16 (m, 2H)
I-37	ATH	BFQ	819.4	12.40 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.10 - 6.98 (m, 2H), 6.47 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.93 - 5.87 (m, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.05 - 3.91 (m, 2H); 3.24 - 3.18 (m, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 4H), 3.01 (s, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 5H), 2.24 - 2.12 (m, 5H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.79 - 1.71 (m, 4H), 1.68 - 1.62 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.54 - 1.47 (m, 1H), 1.22 - 1.09 (m, 2H)
I-38	AJF	BFS	859.3	12.37 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.46 - 8.42 (m, 1H), 8.41 - 8.34 (m, 1H), 8.17 (dd, *J* = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.6, 8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.47 (*t*, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.99 - 5.93 (m, 1H), 5.10 - 5.01 (m, 1H), 4.18 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.75 (dd, *J* = 5.6, 8.0 Hz, 2H), 3.07 - 3.02 (m, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 7H), 2.31 - 2.20 (m, 3H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.57 - 1.54 (m, 2H), 1.53 - 1.47 (m, 4H)
I-39	AQS	BCN	874.2	11.10 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.02 - 8.92 (m, 1H), 8.50 - 8.45 (m, 1H), 8.44 - 8.38 (m, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.07

[1593]

				(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.94 - 2.77 (m, 4H), 2.67 (s, 2H), 2.34 - 2.31 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 4H), 2.06 - 1.98 (m, 3H), 1.93 - 1.72 (m, 7H), 1.63 - 1.53 (m, 3H), 1.48 - 1.37 (m, 2H), 1.11 - 0.97 (m, 2H)
I-40	ATH	BFT	827.2	11.10 (s, 1H), 8.33 - 8.30 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.4, 19.6 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.51 - 6.43 (m, 1H), 5.21 - 5.12 (m, 1H), 5.10 - 5.01 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.62 - 2.59 (m, 1H), 2.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.25 - 2.11 (m, 6H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.85 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.80 - 1.73 (m, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 3H), 1.58 - 1.50 (m, 2H), 1.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 6H), 1.16 - 1.05 (m, 2H)
I-41	AVZ	BAX	874.1	12.54 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.50 - 8.43 (m, 1H), 8.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.57 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 3.16 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.07 - 3.00 (m, 1H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.17 - 2.11 (m, 2H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 2H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.71 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.60 - 1.44 (m, 5H), 1.28 - 1.16 (m, 2H), 1.07 - 0.97 (m, 4H)
I-42[a]	ATH	BNI	799.2	($CDCl_3$) 8.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.40 - 7.95 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.16 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.95 - 4.88 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.23 - 3.16 (m, 2H), 3.04 (tt, *J* = 3.6, 12.0 Hz, 1H), 2.94 - 2.81 (m, 2H), 2.81 - 2.69 (m, 2H), 2.59 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.43 - 2.36 (m, 2H), 2.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.18 - 2.12 (m, 1H), 1.98 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.88 (dd, *J* = 8.4, 12.4 Hz, 2H), 1.77 - 1.71 (m, 2H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 1.62 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 1.16 (dq, *J* = 3.2, 12.6 Hz, 2H)
I-43	ATH	BGW	873.5	12.62 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.51 - 8.43 (m, 1H), 8.43 - 8.35 (m, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.0, 20.0 Hz, 2H), 6.52 - 6.45 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 2H), 3.16 - 2.95 (m, 4H), 2.94 - 2.81 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.23 - 2.10 (m, 7H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.89 -

[1594]

				1.80 (m, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.68 - 1.47 (m, 9H), 1.26 - 1.17 (m, 2H), 1.12 - 0.97 (m, 2H)
I-44	APB	BFS	831.3	12.36 (s, 1H), 11.18 - 11.02 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.46 - 8.41 (m, 1H), 8.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.55 - 6.49 (m, 1H), 5.98 - 5.91 (m, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.74 (dd, *J* = 6.0, 7.8 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 5H), 2.44 - 2.40 (m, 2H), 2.20 - 2.14 (m, 2H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.57 (s, 6H)
I-45	BGX	BAX	832.5	12.54 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.51 - 8.44 (m, 1H), 8.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.65 - 6.46 (m, 1H), 6.18 - 5.93 (m, 1H), 5.11 - 5.01 (m, 1H), 3.68 - 3.49 (m, 2H), 3.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.29 - 3.24 (m, 2H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.95 - 2.77 (m, 3H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.36 - 2.28 (m, 2H), 2.14 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 3H), 1.63 (s, 6H), 1.59 - 1.49 (m, 2H), 1.42 - 1.30 (m, 1H), 1.21 - 0.90 (m, 2H)
I-46	BGZ	BAX	888.6	12.54 (s, 1H), 11.33 - 10.88 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.49 - 8.44 (m, 1H), 8.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.52 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.18 - 5.97 (m, 1H), 5.08 - 5.01 (m, 1H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 3H), 2.26 - 2.13 (m, 9H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.62 - 1.51 (m, 9H), 1.50 - 1.39 (m, 5H), 1.08 - 0.98 (m, 2H)
I-47	ATH	BHA	854.3	12.70 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.39 - 8.27 (m, 2H), 8.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.20 - 6.87 (m, 3H), 6.47 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.30 - 5.89 (m, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 3.21 (s, 4H), 3.11 (s, 2H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.63 - 2.51 (m, 2H), 2.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.24 - 2.10 (m, 5H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.84 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.79 - 1.72 (m, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.63 (s, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 2H), 1.39 - 1.28 (m, 1H), 1.13 - 0.97 (m, 2H)
I-48	AZA	BAX	874.2	12.55 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.50 - 8.44 (m, 1H), 8.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 0.7, 7.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.59 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 3.09

[1595]

				- 3.00 (m, 1H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.63 - 2.51 (m, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.17 - 2.11 (m, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 8H), 1.61 - 1.49 (m, 5H), 1.49 - 1.39 (m, 4H), 1.09 - 0.98 (m, 2H)
I-49	ATH	BNK	827.4	11.11 - 11.03 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 7.08 - 6.98 (m, 2H), 6.46 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.22 - 3.17 (m, 3H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 3.05 - 2.99 (m, 3H), 2.96 - 2.82 (m, 3H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.24 - 1.93 (m, 9H), 1.83 - 1.81 (m, 2H), 1.77 - 1.69 (m, 5H), 1.64 - 1.62 (m, 2H), 1.56 - 1.44 (m, 2H), 1.42 - 1.35 (m, 3H), 1.34 - 1.24 (m, 4H), 1.09 - 0.95 (m, 2H)
I-50	ATH	BNM	867.5	11.91 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 7.6, 18.4 Hz, 2H), 6.47 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.07 - 5.03 (m, 1H), 3.21 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 3.14 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 3.03 - 2.95 (m, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.59 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 6H), 2.09 - 1.97 (m, 5H), 1.84 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.64 - 1.60 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 2H), 1.34 - 1.22 (m, 1H), 1.12 - 0.98 (m, 2H)
I-51	ATH	BNP	819.6	12.76 (s, 1H), 11.15 - 10.90 (m, 1H), 9.07 - 9.01 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.09 - 7.05 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.52 - 6.43 (m, 1H), 6.27 - 6.14 (m, 1H), 5.08 - 5.03 (m, 1H), 3.24 - 3.20 (m, 3H), 3.11 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.91 - 2.83 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.65 - 2.55 (m, 4H), 2.24 - 2.11 (m, 6H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.61 - 1.45 (m, 2H), 1.43 - 1.14 (m, 2H), 1.12 - 0.98 (m, 2H)
I-53	ATH	BHB	871.5	11.97 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 2H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 2H), 6.82 - 6.64 (m, 1H), 6.51 - 6.43 (m, 1H), 5.09 - 5.01 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.22 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.03 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.20 - 2.20 (m, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 4H), 1.66 (s, 6H), 1.66 - 1.60 (m, 2H), 1.60 - 1.49 (m, 2H), 1.49 - 1.39 (m, 1H), 1.17 - 1.02 (m, 2H)
I-54	ATH	BNQ	873.4	12.74 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.38 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.11 - 6.99 (m,

[1596]

				2H), 6.47 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.24 - 3.19 (m, 2H), 3.10 - 2.99 (m, 1H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.68 - 2.65 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 4H), 1.69 - 1.60 (m, 9H), 1.59 - 1.50 (m, 2H), 1.50 - 1.42 (m, 1H), 1.18 - 1.03 (m, 2H)
I-55	ATH	BNR	873.5	13.02 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.13 - 9.07 (m, 1H), 8.67 - 8.61 (m, 1H), 8.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.48 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.09 - 5.00 (m, 1H), 3.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.05 - 2.98 (m, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.52 (s, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 6H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.85 (M), 1.79 - 1.72 (m, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.64 - 1.47 (m, 4H), 1.13 - 0.98 (m, 2H)
I-56	ATH	BHC	868.5	12.61 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.35 - 8.26 (m, 2H), 8.00 (dd, *J* = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 2H), 6.48 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.06 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 5H), 3.15 (s, 2H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 3H), 2.32 - 2.28 (m, 2H), 2.27 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 6H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.90 - 1.73 (m, 4H), 1.67 - 1.62 (m, 7H), 1.60 - 1.49 (m, 2H), 1.41 - 1.27 (m, 1H), 1.12 - 1.00 (m, 2H)
I-57	ATH	BJF	804.4	12.52 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.75 - 8.68 (m, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.11 - 6.98 (m, 2H), 6.48 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 3.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.07 - 3.04 (m, 2H), 3.02 - 2.97 (m, 1H), 2.91 - 2.85 (m, 1H), 2.27 - 2.09 (m, 8H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.87 - 1.81 (m, 2H), 1.78 - 1.73 (m, 2H), 1.65 (s, 1H), 1.62 (s, 6H), 1.59 - 1.46 (m, 3H), 1.35 - 1.26 (m, 1H), 1.13 - 0.97 (m, 2H)
I-58	ATH	BNS	805.4	12.54 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.36 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 9.06 - 9.04 (m, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.80 (dd, *J* = 1.6, 2.4 Hz, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.47 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.38 - 6.17 (m, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 3.56 - 3.35 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.11 (s, 2H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.48 - 2.45 (m, 1H), 2.27 (s, 2H), 2.23 (s, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 4H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.84 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.79 - 1.73 (m, 2H), 1.68 - 1.64 (m, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.61 - 1.47 (m, 3H), 1.38 -

[1597]

				1.28 (m, 1H), 1.12 - 0.99 (m, 2H)
	I-59	BNU	BAX	940.4	12.54 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.51 - 8.42 (m, 1H), 8.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.23 - 8.16 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.0, 14.2 Hz, 2H), 6.52 - 6.40 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.10 - 5.00 (m, 1H), 3.22 - 3.14 (m, 4H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.97 - 2.80 (m, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.27 - 2.16 (m, 4H), 2.16 - 2.05 (m, 6H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.84 - 1.78 (m, 2H), 1.72 - 1.65 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 1.60 - 1.51 (m, 3H), 1.49 -1.40 (m, 4H), 1.11 - 0.95 (m, 2H)
	I-60	ATH	BNJ	829.5	11.08 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 - 8.16 (m, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 2H), 7.61 - 7.49 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.47 (m, 1H), 5.19 - 5.10 (m, 1H), 5.04 (dd, *J* = 5.4, 12.8 Hz, 1H), 4.07 - 3.95 (m, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 1H), 3.24 - 3.11 (m, 4H), 3.07 - 2.95 (m, 4H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.28 - 2.09 (m, 7H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 3H), 1.56 - 1.45 (m, 8H), 1.40 - 1.25 (m, 2H), 1.12 - 0.97 (m, 2H)
	I-61	ATH	BNO	941.6	11.10 (s, 1H), 10.74 - 10.55 (m, 1H), 8.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.29 - 8.20 (m, 2H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.87 - 6.36 (m, 2H), 5.80 - 4.99 (m, 3H), 4.77 - 4.63 (m, 1H), 3.84 - 3.69 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.13 - 2.97 (m, 4H), 2.94 - 2.84 (m, 2H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 2.29 - 2.24 (m, 2H), 2.23 - 2.17 (m, 2H), 2.17 - 2.12 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 2H), 1.85 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.80 - 1.73 (m, 2H), 1.68 - 1.62 (m, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.55 - 1.47 (m, 2H), 1.47 - 1.14 (m, 2H), 1.13 - 0.99 (m, 2H)

[1598] 对于方法2,当胺是HCl盐时,将TEA添加至游离碱中,随后添加HOAc以将pH调节至3-4或5-7。也可以使用KOAc替代TEA/HOAc组合。方法2在0.5-48hr的任何位置运行且反应温度自-15℃至室温运行。在包括逆HPLC、硅胶色谱和具有适当溶剂条件的制备型TLC的标准纯化技术下分离最终产物。[a]使用$CDCl_3$作为溶剂来测量^1H NMR。

[1599] 实例3.OCI-LY10中的IRAK4 MSD降解

[1600] 使用Meso Scale Discovery技术定量测量OCI-LY10中IRAK4的降解。在96孔培养盘(Corning 3799)中以100μL新鲜培养基中300,000个细胞/孔的密度接种OCI-LY10细胞。随后将化合物以1至10M的最终最高浓度在1:3稀释数列(总共8个剂量)中添加至分析培养盘中。随后将分析培养盘在5%CO_2下在37℃下培育4至24小时。随后将分析培养盘离心5分钟且用100μL/孔RIPA溶解缓冲液(Boston BioProducts BP-115D)与蛋白酶抑制剂处理细胞集结粒。为制备MSD分析培养盘(Meso Scale Discovery目录号L15XA-3),培养盘在PBS中以40μL/孔涂布有2μg/mL捕捉抗体(小鼠抗IRAK4抗体[2H9],ab119942)。随后在4℃下培育培养盘过夜,用150μL/孔TBST缓冲液(细胞信号传导技术,目录号9997S)洗涤3次,且用150μL/孔阻断填充缓冲液(Meso Scale Discovery目录号R93BA-4)。随后将细胞溶解物添加至MSD分析培养盘中,且在室温下培育培养盘1小时。随后用150μL/孔TBST缓冲液和25μL/孔初级检测抗体(来自Abcam.目录号ab32511的家兔抗IRAK4抗体[Y279],1μg/mL)洗涤培养盘3

次。分析培养盘随后在室温下培育1小时，用150μL/孔TBST缓冲液和25μL/孔二级检测抗体洗涤3次，添加SULFO-TAG抗家兔抗体(来自Meso Scale Discovery、目录号R32AB-1的抗家兔抗体，1μg/mL)。分析培养盘随后在室温下培育1小时，用150μL/孔TBST缓冲液洗涤3次，且添加150μL/孔MSD读取缓冲液(Meso Scale Discovery目录号R92TC-2)。随后通过MSD读取器(Meso Scale Discovery，Model Quick Plex SQ 120)分析培养盘。随后通过来自GraphPad的软件Prism 7.0分析数据，且使用3参数逻辑方程式拟合剂量依赖性IRAK4降解以计算DC_{50}。

[1601] 本发明化合物在OCI-LY10细胞中的IRAK4 MSD降解结果呈现于表5中。IRAK4DC_{50}的字母代码包括：A(<0.05μM)；B(0.05-0.1μM)；C(0.1-0.5μM)；D(0.5-1.0μM)；和E(>1.0μM)。

[1602] 表5.OCI-LY10中的IRAK4 MSD降解结果

[1603]

I-#	在 4 hr 下 OCI-LY10 中的 IRAK4 降解：DC_{50} (μM)	在 24 hr 下 OCI-LY10 中的 IRAK4 降解：DC_{50} (μM)
I-3	B	A
I-19	-	B
I-20	-	B
I-21	-	C
I-22	-	B
I-23	-	A
I-24	-	A
I-25	-	B
I-26	-	A
I-27	-	A
I-28	-	A
I-29	-	A
I-30	-	A
I-31	-	A
I-32	-	A
I-33	-	A
I-34	-	A
I-35	-	B
I-40	-	C
I-41	-	A

[1604]

I-42	-	B
I-45	-	A
I-46	-	B
I-47	-	A
I-48	-	E
I-49	-	E
I-50	-	D
I-51	-	E
I-53	-	C
I-54	-	C
I-55	-	E
I-56	-	A
I-59	-	C
I-60	-	A
I-61	-	E
I-62	-	B
I-63	-	A
I-65	-	A
I-66	-	A

[1605] 实例4.使用OCI-LY10和SUDHL-2的细胞存活力分析

[1606] 使用来自普洛麦格(Promega)(目录号G7570)的CellTiter-Glo®发光细胞存活力分析试剂盒在制造商建议程序之后定量测定对OCI-LY10或SUDHL-2的化合物介导存活力作

用。简单来说，将OCI-LY10或SUDHL-2细胞以每孔10,000个细胞的密度接种于384孔盘(Grenier Bio-One，目录号781080)中。随后将化合物添加至具有10μM的最终最高浓度和总共9个剂量的1:3稀释系列的分析培养盘中。将最终DMSO浓度归一化至0.2%。在5%CO_2下在37℃下培育分析培养盘4天。随后将分析培养盘在室温下平衡10分钟。为了测定细胞活力，将30μL CellTiter Glo试剂添加至各孔中且将分析培养盘在1000rpm下离心30秒，在室温下培育10min，且通过使用多模式盘读取器(EnVision 2105，PerkinElmer)检测发光进行分析。随后通过来自GraphPad的软件Prism 7.0分析数据，且使用三参数逻辑方程式拟合剂量反应曲线以计算IC_{50}。

[1607] 本发明化合物的OCI-LY10和SUDHL-2的CTG细胞存活力分析结果呈现于表6中。IRAK4 IC_{50}的字母代码包括：A(<0.05μM)；B(0.05-0.1μM)；C(0.1-0.5μM)；D(0.5-1.0μM)；和E(>1.0μM)。

[1608] 表6.CTG细胞存活力分析结果

[1609]

I-#	CTG 细胞存活力分析 -OCI-LY10：IC_{50} (μM)	CTG 细胞存活力分析 -SUDHL-2：IC_{50} (μM)
I-3	A	-
I-19	C	-
I-20	A	-
I-21	C	-
I-22	A	-
I-23	C	-
I-24	A	-

[1610]

I-25	A	-
I-26	B	-
I-27	A	-
I-28	C	-
I-29	A	-
I-30	B	-
I-31	A	-
I-32	B	-
I-33	A	-
I-34	B	-
I-35	D	-
I-40	A	-
I-41	A	-
I-42	A	-
I-45	C	-
I-46	A	-
I-47	A	-
I-48	B	-
I-49	B	-
I-50	A	-
I-51	A	-
I-53	A	-
I-54	A	-
I-55	A	-
I-57	A	-
I-58	A	-
I-59	C	-
I-60	A	-
I-63	A	-
I-64	A	-
I-65	A	-
I-66	A	-

[1611] 实例5：Ikaros和Aiolos降解的定量。

[1612] Ikaros(基因IKZF1的蛋白质产品)和Aiolos(基因IKZF3的蛋白质产品)的降解通

过以下定量免疫墨点测定。OCI-LY10细胞，2×10^6个细胞/孔用所列浓度的IRAK4降解剂或对照化合物在6孔培养盘中处理6h。收集细胞，用冷PBS洗涤，在具有蛋白酶/磷酸酶抑制剂混合液(罗氏05892791001/罗氏04906837001)的RIPA缓冲液(Boston BioProducts BP-115D)中溶解，且在13000RPM下离心20min以沉淀不可溶物质。上清液洗脱份在SDS-PAGE负载缓冲液(Beyotime Bio P0015)中稀释且在4-12%Bis-Tris SDS-PAGE凝胶(Novex，WG1402BOX)上解析20μL的各样品。在250mV下通过湿式电转移方法将解析的样品转移到硝化纤维素膜持续1.5h。膜用LICOR阻断缓冲液(LI-COR，927-50000)阻断1小时，用TBST(CST#9997S)洗涤三次，每次持续5分钟，且用在含有0.1%Tween-20(索莱宝(Solarbio)，P8220)的封闭缓冲液中制备的一初级抗体在4℃下培育过夜。Ikaros抗体是以1:1000稀释的家兔单克隆D6N9Y(CST#14859)。Aiolos抗体是以1:1000稀释的家兔单克隆D1C1E(CST#15103)。将信号归一化为以1:10,000稀释的小鼠抗β-肌动蛋白单克隆8H10D10(CST#3700)。在初级抗体中培育之后，用TBST洗涤膜三次，每次5分钟，用以1:5000稀释的被荧光标记的二级抗体抗家兔IgG(Licor，926-32211)；以1:5000稀释的抗小鼠IgG(LI-COR，926-68070)，在室温下培育1小时。在第二培育之后，用TBST洗涤膜三次，每次5分钟，且在LICOR Odyssey成像器上读取。数据报告为Ikaros或Aiolos相对于肌动蛋白的信号的数据，且相对于经过DMSO处理的对照归一化。

[1613] 用于本发明化合物的OCI-LY10细胞中的Ikaros和Aiolos降解分析结果呈现于表7中。用于Ikaros和Aiolos DC_{50}的字母代码包括：A(<0.05μM)；B(0.05-0.1μM)；C(0.1-0.5μM)；D(0.5-1.0μM)；和E(>1.0μM)。

[1614] 表7.Ikaros和Aiolos降解分析结果

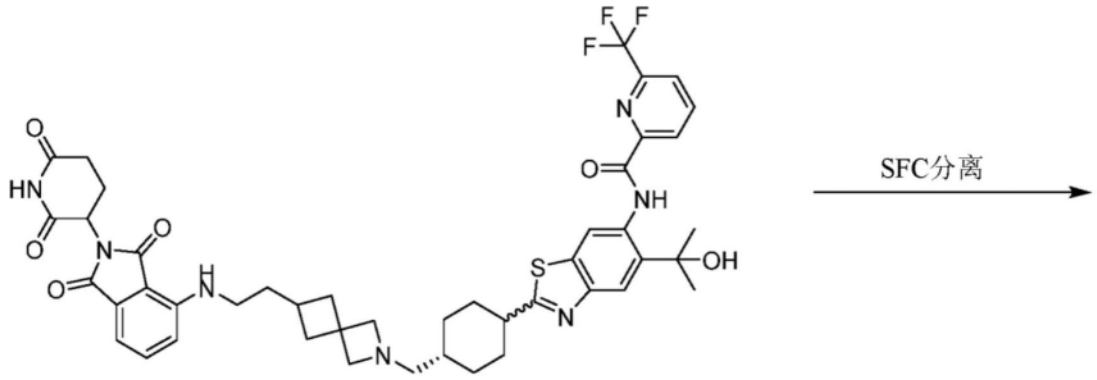
[1615]

I-#	OCI-LY10: DC_{50} 中的 Ikaros 降解 (μM)	OCI-LY10: DC_{50} 中的 Aiolos 降解 (μM)
I-3	A	A
I-4	A	A
I-5	A	A
I-7	A	A
I-8	A	A
I-9	B	A
I-10	A	A
I-11	C	B
I-12	A	A
I-13	A	A
I-14	B	A
I-15	C	B
I-16	A	-
I-17	A	A
I-18	A	A
I-19	B	A
I-20	C	C
I-21	B	A
I-22	A	A
I-23	C	A
I-24	A	A
I-25	A	A
I-26	A	A
I-27	A	A
I-28	B	A
I-29	A	A
I-30	A	A
I-31	A	A
I-32	A	A
I-33	A	A
I-34	A	A
I-35	A	A
I-36	A	A
I-38	A	A
I-39	A	A
I-40	A	A
I-41	A	A
I-42	A	A
I-43	A	A
I-44	A	A
I-45	C	C

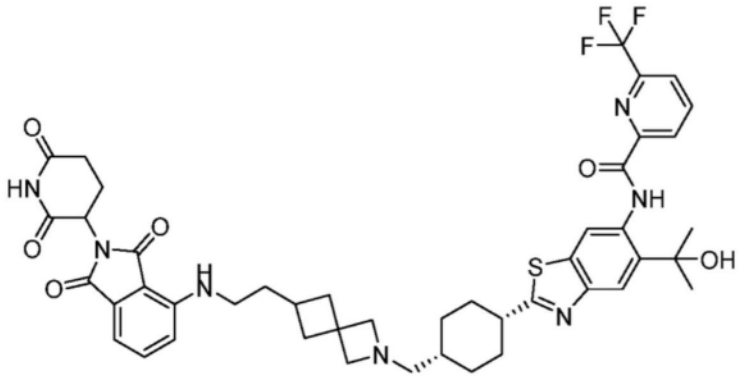
[1616]

I-46	A	A
I-47	A	A
I-48	A	A
I-49	A	A
I-50	A	A
I-53	A	A
I-54	A	A
I-55	A	A
I-56	A	A
I-59	C	C
I-62	A	A
I-63	A	A
I-65	A	A
I-66	A	A

[1617] 实例6.N-(2-((1S,4S)-4-((6-(2-((2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)环己基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯并[d]噻唑-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲酰胺的合成(I-62)



[1618]

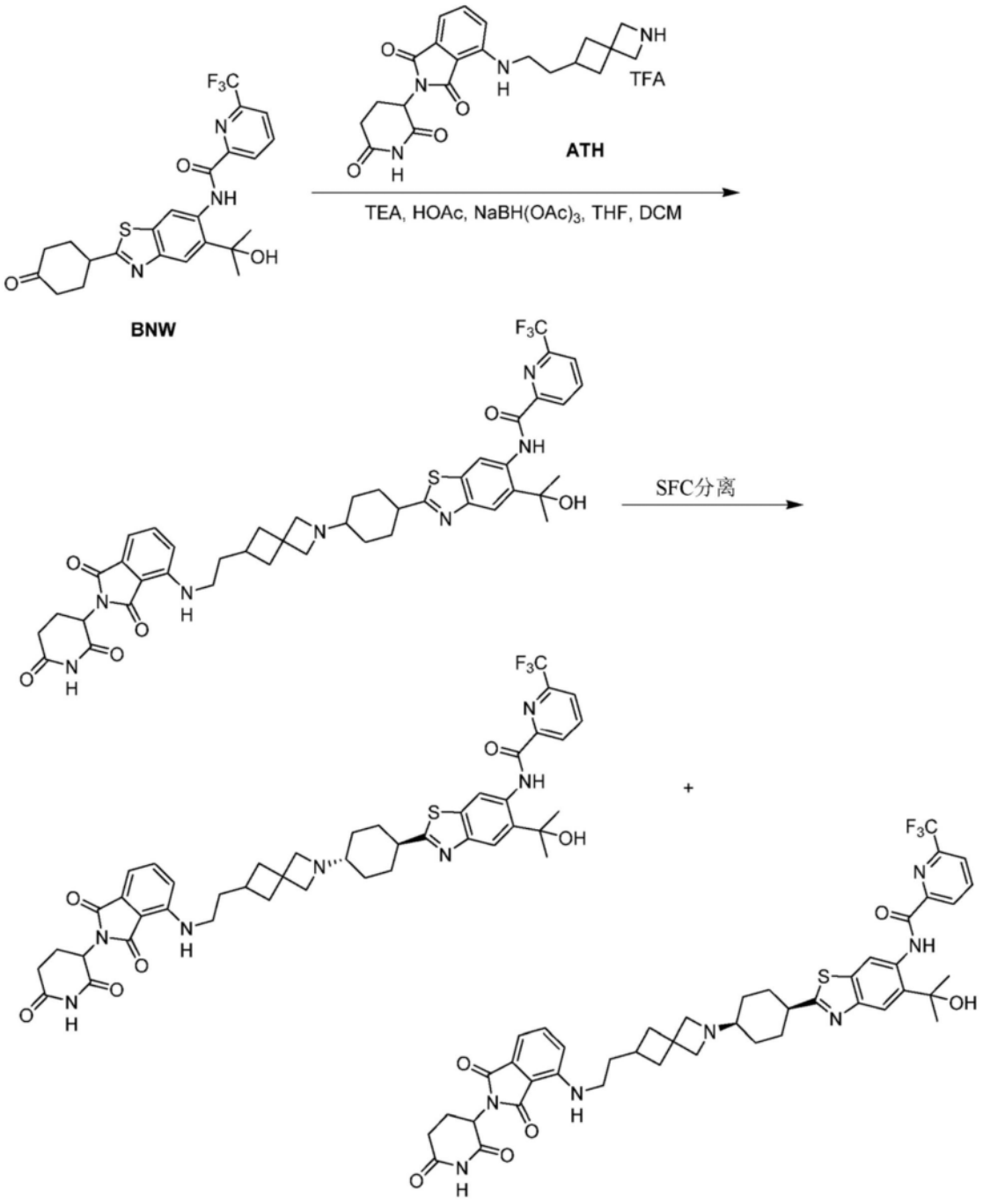


[1619] N-[2-[4-[[6-[2-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲基]环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(600mg,688μmol,实例I-3)的一合成,导致10-15%的顺-异构体形成。此批次通过SFC(柱:DAICEL CHIRALPAK IE(250mm×30mm,10μm);移动相[IPA+25%ACN(0.1%IPAM)]),得到两种异构体。得到呈黄色固体状的第一部分,((1S,4S)-4-((6-(2-((2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)环己基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯并[d]噻唑-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺(120mg,20%产率)。粗产物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm;移动相:[水(0.225%FA)-ACN])进一步纯化,得到呈黄色固体状的N-(2-((1S,4S)-4-((6-(2-((2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)环己基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯并[d]噻唑-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺(62.1mg,51%产率,FA盐,tR=2.74、4.64)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.55(s,1H),11.09(s,1H),9.06(s,1H),8.51-8.42(m,1H),8.38(t,J=8.0Hz,1H),8.19(dd,J=0.8,7.6Hz,1H),7.89(s,1H),7.57(dd,J=7.2,8.4Hz,1H),7.11-6.97(m,2H),6.46(t,J=5.6Hz,1H),6.26-5.90(m,1H),5.05(dd,J=5.4,12.8Hz,1H),3.33(s,2H),3.29-3.13(m,5H),2.94-2.82(m,1H),2.62-2.52(m,2H),2.42(d,J=6.0Hz,2H),2.27-2.10(m,3H),2.09-1.94(m,3H),1.93-1.71(m,4H),1.69-1.49(m,11H),1.43-1.32(m,2H);LC-MS(ESI+)m/z 872.5(M+H)$^+$。

[1620] 实例7.N-(2-((1R,4R)-4-(6-(2-((2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)环己基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯并[d]噻唑-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲酰胺(I-63)和N-(2-((1S,4S)-4-(6-(2-((2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)

环己基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯并[d]噻唑-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺(I-64)的合成

[1621]



[1622] 步骤1-N-(2-(4-(6-(2-((2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)环己基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯并[d]噻唑-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺

[1623] 在40℃下,向N-[5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-2-(4-侧氧基环己基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(240mg,503μmol,中间物BNW)和4-[2-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)乙氨基]-2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(308mg,603μmol,TFA,中间物ATH)于THF(3mL)和DCM(3mL)中的溶液中添加TEA(50.9mg,503μmol)。在0℃下搅拌混合物5min。随后添加HOAc(30.2mg,503μmol)且在40℃下搅拌混合物25min。随后,添加$NaBH(OAc)_3$(160mg,754μmol)且在40℃下搅拌混合物1hr。完成后,在真空中浓缩反应混合

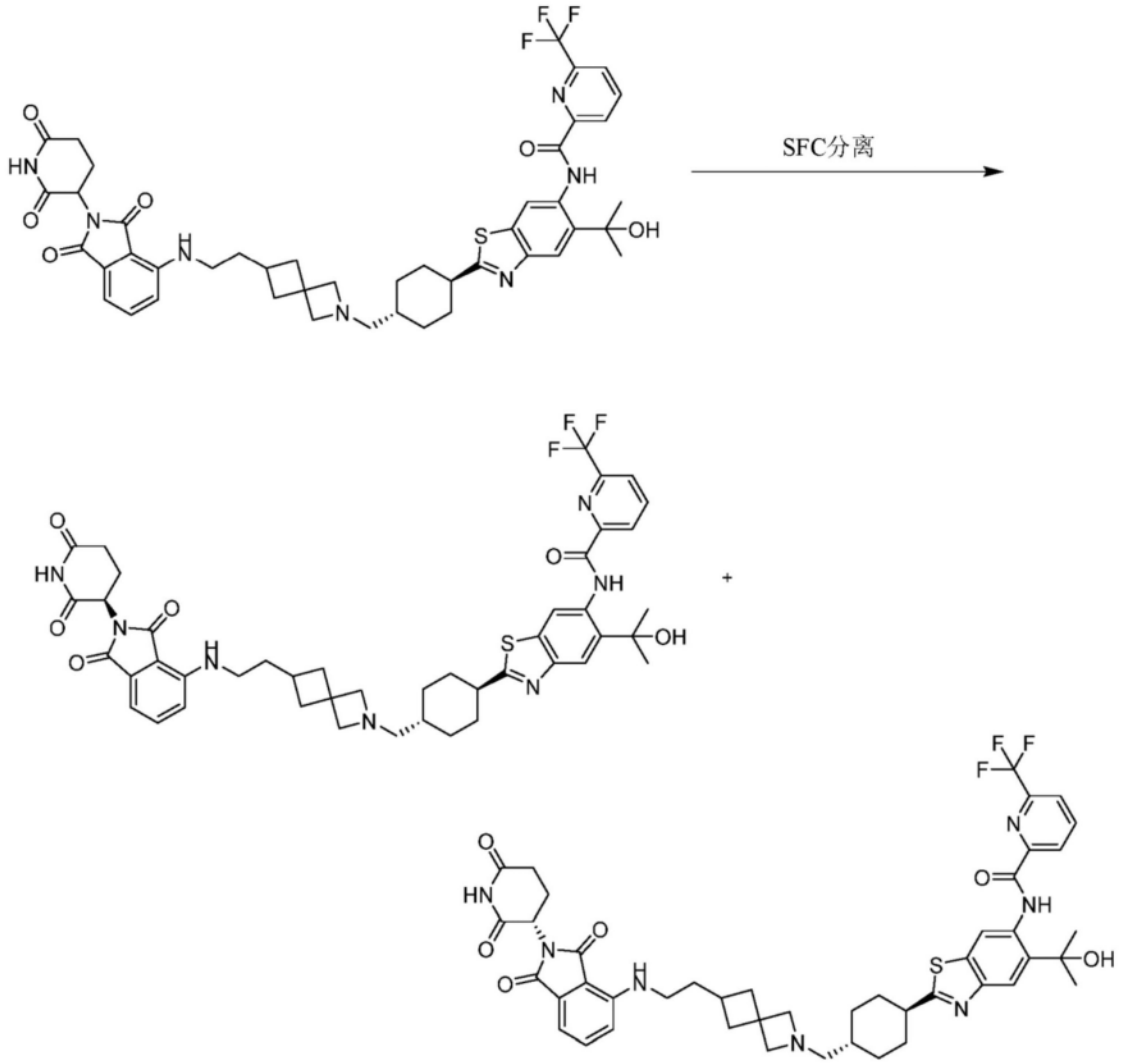
物且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150×25×10μm;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:30%-60%,8.5min)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(320mg,67%产率,FA盐)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 858.4(M+H)$^+$。

[1624] 步骤2-N-(2-((1r,4r)-4-(6-(2-((2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)环己基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯并[d]噻唑-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺和N-(2-((1S,4S)-4-(6-(2-((2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)环己基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯并[d]噻唑-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺

[1625] 外消旋N-[2-[4-[6-[2-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(320mg,373μmol)通过SFC(柱:DAICEL CHIRALPAK IC(250mm×50mm,10μm);移动相:[0.1%NH_3H_2O IPA];B%:60%-60%,7.5min;150minmin)分离,得到两种洗脱份。第一峰通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150×25×10μm;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:30%-60%,8.5min)再纯化,得到呈黄色固体状的N-(2-((1S,4S)-4-(6-(2-((2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)环己基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯并[d]噻唑-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺(93.0mg,28%,FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.56(s,1H),11.09(s,1H),9.07(s,1H),8.50-8.44(m,1H),8.39(t,J=7.6Hz,1H),8.20-8.18(m,1H),7.90(s,1H),7.58(dd,J=7.2,8.4Hz,1H),7.07(d,J=8.8Hz,1H),7.02(d,J=7.2Hz,1H),6.48(t,J=6.0Hz,1H),6.08(s,1H),5.05(dd,J=5.4,12.8Hz,1H),3.24-3.17(m,5H),3.11(d,J=1.2Hz,2H),2.93-2.83(m,1H),2.58(d,J=17.6Hz,1H),2.55-2.52(m,1H),2.32-2.32(m,1H),2.32-2.25(m,1H),2.24-2.19(m,2H),2.18-2.11(m,1H),2.08-1.95(m,3H),1.82-1.73(m,4H),1.70-1.64(m,2H),1.64(s,6H),1.52(d,J=4.0Hz,4H).LC-MS(ESI$^+$)m/z 858.1(M+H)$^+$。第二峰通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C18 150×30mm×5μm;移动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:48%-78%,11.5min),得到呈黄色固体状的N-(2-((1R,4R)-4-(6-(2-((2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)环己基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯并[d]噻唑-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺(53mg,17%,游离碱)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.55(s,1H),11.08(brs,1H),9.06(s,1H),8.49-8.44(m,1H),8.39(t,J=7.6Hz,1H),8.22-8.16(m,1H),7.89(s,1H),7.59(dd,J=7.2,8.4Hz,1H),7.07(d,J=8.8Hz,1H),7.03(d,J=7.2Hz,1H),6.48(t,J=5.6Hz,1H),6.14-6.01(m,1H),5.06(dd,J=5.2,12.8Hz,1H),3.22(q,J=6.4Hz,2H),3.11(s,2H),3.00(s,3H),2.94-2.84(m,1H),2.63-2.57(m,1H),2.56-2.52(m,1H),2.23-2.17(m,3H),2.16-2.10(m,2H),2.07-2.00(m,1H),1.96-1.89(m,1H),1.83-1.73(m,4H),1.70-1.65(m,2H),1.63(s,6H),1.59-1.50(m,2H),1.11-1.02(m,2H);LC-MS(ESI$^+$)m/z 858.1(M+H)$^+$。顺式和反式异构体任意指定。

[1626] 实例8.N-[2-[4-[[6-[2-[[2-[(3R)-2,6-二侧氧基-3-哌啶基]-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲基]环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(I-65)和N-[2-[4-[[6-[2-[[2-[(3S)-2,6-二侧氧基-3-哌啶基]-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]乙基]-2-氮杂螺

[3.3]庚烷-2-基]甲基]环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(I-66)的合成

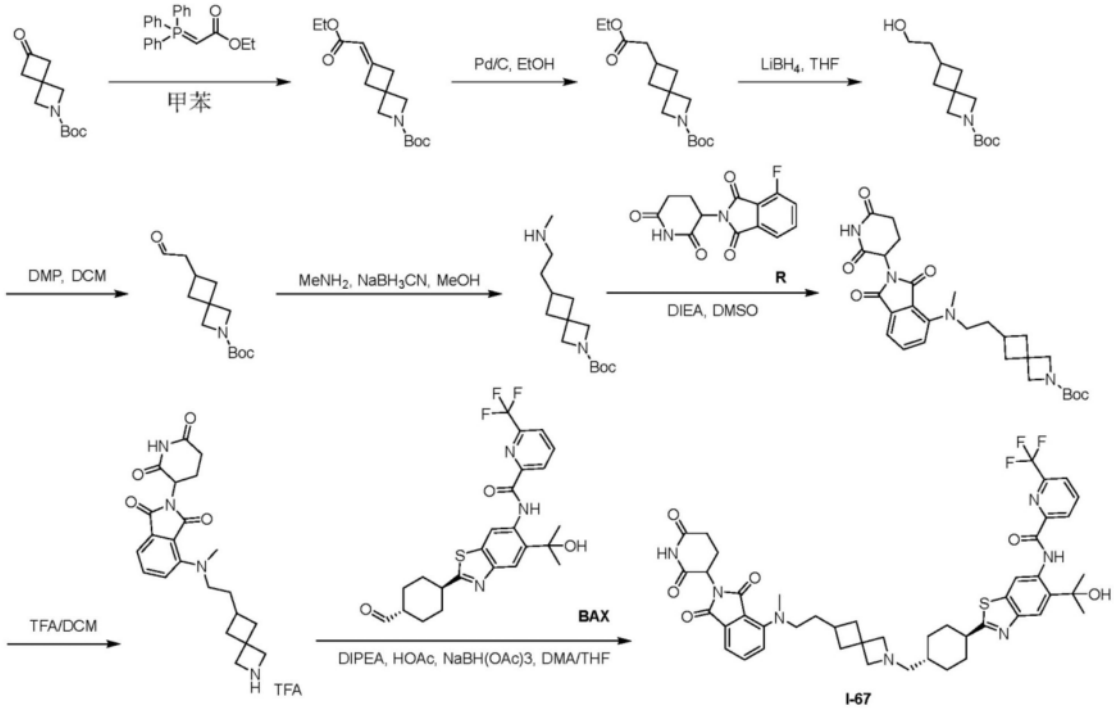
[1627] 

[1628] N-[2-[4-[[6-[2-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲基]环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(600mg,688μmol,实例I-3)通过SFC分离。反应物通过SFC(柱:DAICEL CHIRALPAK IA(250mm×30mm,10μm);移动相:[0.1%NH_3H_2OIPA];B%:50%-50%9.5min;200min)分离,得到不纯峰1和峰2。不纯峰1和峰2通过逆相(0.1%FA)纯化,得到呈黄色固体状的N-[2-[4-[[6-[2-[[2-[(3R)-2,6-二侧氧基-3-哌啶基]-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲基]环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(204mg,64%产率,99%纯度,FA盐):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.54(s,1H),11.09(s,1H),9.06(s,1H),8.49-8.44(m,1H),8.38(t,J=8.0Hz,1H),8.18(d,J=8.0Hz,1H),7.88(s,1H),7.62-7.54(m,1H),7.06(d,J=8.4Hz,1H),7.02(d,J=7.2Hz,1H),6.47(t,J=5.6Hz,1H),6.22-5.96(m,1H),5.08-5.02(m,1H),3.25(s,2H),3.21(d,J=6.0Hz,2H),3.15(s,2H),3.05-2.98(m,1H),2.94-2.82(m,1H),2.63-2.51(m,3H),2.34-2.29(m,2H),2.24-2.11(m,5H),2.07-1.98(m,1H),1.89-1.80(m,2H),1.80-1.72(m,2H),1.65(s,1H),1.63(s,6H),1.58-1.47(m,2H),

1.40-1.27(m,1H),1.13-0.98(m,2H);LC-MS(ESI$^+$)m/z 872.6(M+H)$^+$;和呈黄色固体状的N-[2-[4-[[6-[2-[[2-[(3S)-2,6-二侧氧基-3-哌啶基]-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-4-基]氨基]乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲基]环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(233mg,73%产率,99%纯度,FA盐)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.54(s,1H),11.20-10.94(m,1H),9.06(s,1H),8.50-8.44(m,1H),8.38(t,J=7.6Hz,1H),8.18(d,J=8.4Hz,1H),7.88(s,1H),7.63-7.55(m,1H),7.06(d,J=8.8Hz,1H),7.02(d,J=7.2Hz,1H),6.47(t,J=6.0Hz,1H),6.16-5.99(m,1H),5.09-5.01(m,1H),3.27(s,2H),3.21(d,J=6.8Hz,2H),3.17(s,2H),3.05-2.98(m,1H),2.94-2.83(m,1H),2.64-2.51(m,3H),2.32(d,J=6.4Hz,2H),2.25-2.10(m,5H),2.06-1.98(m,1H),1.84(d,J=11.6Hz,2H),1.80-1.73(m,2H),1.68-1.64(m,1H),1.63(s,6H),1.58-1.46(m,2H),1.43-1.28(m,1H),1.13-1.00(m,2H);LC-MS(ESI$^+$)m/z 872.6(M+H)$^+$。任意指定立体异构体的绝对构型。

[1629] 实例9.N-[5-(2-羟基丙-2-基)-2-[(1r,4r)-4-{[6-(2-{[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基](甲基)氨基}乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲基}环己基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(I-67)和N-[5-(2-羟基丙-2-基)-2-[(1r,4r)-4-{[6-(2-{[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基-2,3-二氢-1H异吲哚-5-基]氨基}乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲基}环己基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(I-68)

[1630]



[1631] 步骤1-6-(2-乙氧基-2-侧氧基乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1632] 在80℃下搅拌2-(三苯基膦烯)乙酸乙酯(3.63g,10.4mmol,CAS#1099-45-2)和6-侧氧基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(2.00g,9.47mmol,CAS#1147557-97-8)于甲苯(30mL)中的混合物4小时。在完成后,在真空中浓缩混合物。通过柱色谱(SiO_2,PE:EtOAc=1:0至3:1)纯化残余物,得到呈黄色油状的标题化合物(2.50g,90%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.64(t,J=2.4Hz,1H),4.13(q,2H),4.01-3.92(m,4H),3.28(s,2H),3.00(s,2H),

1.43(s,9H),1.50(t,J=6.8Hz,3H)。

[1633] 步骤2-6-(2-乙氧基-2-侧氧基乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1634] 在N_2下,向6-(2-乙氧基-2-侧氧基乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(2.50g,8.89mmol)于EtOH(30mL)中的溶液中添加Pd/C(250mg,于活性碳上10重量%)。将悬浮液在真空中脱气并且用H_2吹扫若干次。在H_2(25Psi)下,在25℃下搅拌混合物12小时。在完成后,过滤反应混合物且在真空中干燥滤饼,得到呈无色油状的标题化合物(2.50g,99%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.09(q,J=7.2Hz,2H),3.92(s,2H),3.79(s,2H),2.54-2.47(m,1H),2.38-2.30(m,4H),1.89-1.81(m,2H),1.41(s,9H),1.23(t,J=7.2Hz,3H)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 228.0$(M-56+H)^+$。

[1635] 步骤3-6-(2-羟基乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1636] 在N_2下,在0℃下向6-(2-乙氧基-2-侧氧基乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(1.90g,6.71mmol)于THF(20mL)中的溶液中缓慢添加$LiBH_4$(321mg,14.8mmol)。在25℃下搅拌混合物2小时。在完成后,将混合物倒入水(20mL)中。用乙酸乙酯(2×50mL)萃取水相。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈无色油状的标题化合物(800mg,64.0%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.93(s,2H),3.80(s,2H),3.58(t,J=6.8Hz,2H),2.33-2.23(m,3H),1.86-1.76(m,2H),1.67-1.61(m,2H),1.43(s,9H)。

[1637] 步骤4-6-(2-侧氧基乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1638] 在N_2下,在25℃下向6-(2-羟基乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(850mg,3.52mmol)于DCM(20mL)中的溶液中添加DMP(1.94g,4.58mmol)。在25℃下搅拌混合物2小时。在完成后,用$Na_2S_2O_3$水溶液(15mL)淬灭残余物。用乙酸乙酯(2×25mL)萃取水相。合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩。通过柱色谱(SiO_2,PE:EtOAc=1:0至1:1)纯化残余物,得到呈无色油状的标题化合物(800mg,95%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.69(s,1H),3.94(s,2H),3.81(s,2H),2.63-2.50(m,3H),2.43-2.34(m,2H),1.92-1.79(m,2H),1.42(s,9H)。

[1639] 步骤5-6-(2-(甲基氨基)乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1640] 在N_2下,在25℃下向6-(2-侧氧基乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(800mg,3.34mmol)和甲胺盐酸盐(2.26g,33.4mmol)于MeOH(20mL)中的混合物中一次性添加$NaBH_3CN$(1.05g,16.7mmol)。在25℃下搅拌混合物12小时。在完成后,向残余物中添加水(20mL)。用乙酸乙酯(3×40mL)萃取水相。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在真空中浓缩,得到呈白色固体状的标题化合物(730mg,85%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.99-3.92(m,2H),3.87(s,2H),2.97-2.78(m,2H),2.70(s,3H),2.42-2.35(m,2H),2.29-2.16(m,1H),1.95-1.79(m,4H),1.42(s,9H)。

[1641] 步骤6-6-(2-((2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基异吲哚啉-4-基)(甲基)氨基)乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1642] 在N_2下,在25℃下向6-(2-(甲基氨基)乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(331mg,1.30mmol)和2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮(300mg,1.09mmol,CAS#835616-60-9)于DMSO(10mL)中的混合物中一次性添加DIEA(281mg,2.17mmol)。在100℃下搅拌混合物1小时。在完成后,向混合物中添加水(5mL)且搅拌5分钟。用乙酸乙酯(2×15mL)萃取水相。合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤

且在真空中浓缩。通过制备型TLC(SiO_2,PE:EtOAc＝1:0至1:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(300mg,54％产率)。LC-MS(ESI^+)m/z 511.1$(M+H)^+$。

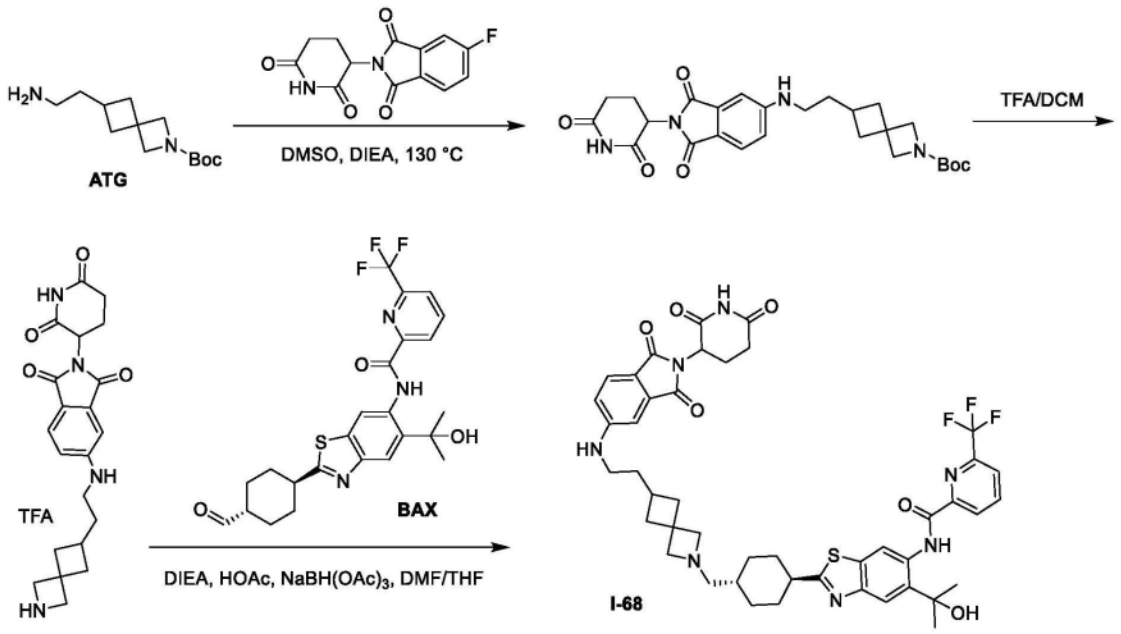
[1643] 步骤7-4-((2-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)(甲基)氨基)-2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1644] 在N_2下,在25℃下向6-(2-((2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基异吲哚啉-4-基)(甲基)氨基)乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(80.0mg,157μmol)于DCM(3mL)中的溶液中一次性添加TFA(715mg,6.27mmol)。在25℃下搅拌混合物1小时。在完成后,在真空中浓缩混合物,得到呈黄色固体状的标题化合物(55.0mg,100％产率,三氟乙酸盐)。LC-MS(ESI^+)m/z 411.1$(M+H)^+$。

[1645] 步骤8-N-(2-((1r,4r)-4-((6-(2-((2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基异吲哚啉-4-基)(甲基)氨基)乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲基)环己基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯并[d]噻唑-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺(I-67)

[1646] 在-20℃下向4-((2-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)(甲基)氨基)-2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(55.5mg,106μmol,TFA)于DMA(0.4mL)和THF(2mL)中的溶液中添加DIEA(21.0mg,163μmol)。接着,向上述混合物中添加N-(2-((1r,4r)-4-甲酰基环己基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯并[d]噻唑-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺(40.0mg,81.4μmol)和HOAc(9.8mg,163μmol),且在-20℃下搅拌所得混合物0.5小时。接着,向混合物中添加$NaBH(OAc)_3$(86.2mg,407μmol)且在-20℃下搅拌混合物1.5小时。在完成后,在真空中浓缩混合物。通过制备型HPLC(FA条件,柱:Phenomenex luna C18,150mm×25mm×10μm;移动相:[水(0.225％FA)-MeCN];B％:27％-57％,10分钟)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(15.0mg,20％产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.55(s,1H),11.09(s,1H),9.07(s,1H),8.47(d,J＝8.0Hz,1H),8.39(t,J＝8.0Hz,1H),8.24-8.16(m,1H),7.89(s,1H),7.67-7.61(m,1H),7.28-7.22(m,2H),6.08(s,1H),5.13-5.04(m,1H),3.71-3.47(m,3H),3.45-3.37(m,3H),3.09-3.03(m,1H),2.99(s,3H),2.95-2.84(m,1H),2.66-2.53(m,3H),2.24-2.12(m,4H),2.11-1.92(m,2H),1.88-1.73(m,4H),1.64(s,9H),1.60-1.52(m,2H),1.52-1.40(m,1H),1.20-1.02(m,2H).LC-MS(ESI^+)m/z 886.4$(M+H)^+$。

[1647] 实例10.合成N-[5-(2-羟基丙-2-基)-2-[(1r,4r)-4-{[6-(2-{[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基-2,3-二氢-1H异吲哚-5-基]氨基}乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]甲基}环己基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(I-68)

[1648] 

[1649] 步骤1-6-[2-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-5-基]氨基]乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1650] 向6-(2-氨基乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(140mg,582μmol)于DMSO(3mL)中的溶液中添加2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-5-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(193mg,699μmol,与中间物R类似地制备)和DIEA(225mg,1.75mmol)。将混合物脱气且用N_2吹扫3次且接着在N_2气氛下,在130℃下搅拌混合物3小时。在完成后,过滤混合物且在减压下浓缩滤液,得到残余物。通过逆相HPLC(0.1%FA条件)纯化残余物,得到呈绿色固体状的标题化合物(40.0mg,14%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.97(s,1H),7.63(d,J=8.4Hz,1H),6.97(s,1H),6.75(d,J=8.4Hz,1H),4.94(dd,J=5.6,12.4Hz,1H),3.95(s,2H),3.82(s,2H),3.16(t,J=7.2Hz,2H),2.93-2.87(m,1H),2.85-2.72(m,2H),2.37-2.31(m,2H),2.28-2.19(m,1H),2.16-2.10(m,1H),1.87-1.82(m,2H),1.77-1.70(m,2H),1.44(s,9H)。

[1651] 步骤2-5-[2-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基氨基]-2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1652] 在25℃下,向6-[2-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-5-基]氨基]乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(40.0mg,80.5μmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(770mg,6.75mmol)。在25℃下搅拌混合物1小时。在完成后,在减压下浓缩反应混合物,得到呈黄色油状的标题化合物(40.0mg,97%产率,三氟乙酸盐)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 397.2(M+H)$^+$。

[1653] 步骤3-N-[2-[4-[[6-[2-[[2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)-1,3-二侧氧基-异吲哚啉-5-基]氨基]乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基]甲基]环己基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(I-68)

[1654] 在-15℃下,向5-[2-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基氨基]-2-(2,6-二侧氧基-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(40.0mg,78.3μmol,三氟乙酸盐)于THF(5mL)和DMF(1mL)的混合溶剂中的混合物中添加DIEA(20.2mg,156μmol)直到pH=8。在-15℃下搅拌混合物10分钟,接着在-15℃下添加HOAc(14.1mg,235μmol)直到pH=6。在-15℃下搅拌混合物20分钟。接

着,添加N-[2-(4-甲酰基环己基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(38.5mg,78.3μmol)且在-15℃下搅拌混合物1小时。接着,一次性添加$NaBH(OAc)_3$(33.2mg,156μmol)。在-15℃下搅拌所得反应混合物1小时。在完成后,在0℃下用H_2O(0.5mL)淬灭混合物且在减压下浓缩,得到残余物。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini 150×25mm×10μm;移动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:22%-52%,10分钟)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(31.8mg,46%产率)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.88(s,1H),7.60(d,J=8.4Hz,2H),7.44(s,1H),7.43-7.37(m,1H),7.15(d,J=8.4Hz,2H),5.18(s,1H),4.31-4.16(m,2H),3.70-3.66(m,4H),2.85-2.76(m,2H),2.70-2.63(m,1H),1.85-1.81(m,2H),1.73-1.67(m,6H),1.63-1.56(m,2H),1.49(s,9H)。LC-MS(ESI$^+$)m/z 872.4$(M+H)^+$。

[1655] ******

[1656] 尽管已描述多个本发明实施例,但显而易见,可以改变基础实例以提供利用本发明的化合物和方法的其它实施例。因此,应了解,本发明的范围应由所附权利要求书界定而非由已借助于实例表示的具体实施例界定。